

Photodecarboxylierung von kleinen Peptiden als neuartiger Zugang zu cyclischen CPP

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Matthias Spilles

aus Köln

Köln, 2024

Erstgutachter: Prof. Dr. Axel G. Griesbeck Zweitgutachter: Prof. Dr. Axel Klein Tag der mündlichen Prüfung: 06.09.2024

Meiner Familie gewidmet

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Axel G. Griesbeck bedanken, der mich durch mein gesamtes Studium hinweg mit spannenden Themen der Photochemie "versorgte", so wie auch für mein sehr interessantes und aktuelles Promotionsthema. Vielen Dank für die Aufnahme in deinen Arbeitskreis und die Hilfe während dieser Zeit!

Auch bei Prof. Dr. Axel Klein möchte ich mich herzlich für die spontane Übernahme des Zweitgutachtens bedanken. Ein großer Dank gilt auch Prof. Dr. Ines Neundorf, die mir während der Promotionszeit mit ihrem Input als Mentorin, aber auch mit kooperativer Zusammenarbeit sehr weitergeholfen hat.

Darüber hinaus danke ich allen Personen, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben. Zunächst danke ich Prof. Dr. Eberhard Riedle, der den langen Weg aus München auf sich nahm, um mit uns das QYDS ans Laufen zu bringen, was interessante Ergebnisse hervorbrachte. Dr. Jörg Neudörfl danke ich recht herzlich für das Vermessen zahlreicher Kristallstrukturen, selbst aus einem manchmal leider nur "amorphen Schlonz". Der Massenspektrometrie-Abteilung, allen voran Herrn Michael Neihs, danke ich, ebenso wie der NMR-Abteilung von Dr. Daniel Friedrich für die Untersuchung meiner Proben. Anja Hochheiser danke ich für die Unterstützung bei der massenspektrometrischen Untersuchung des cyclischen Peptids. Auch bei meinen Praktikanten bedanke ich mich für die angenehme Laboratmosphäre und den stabilen Syntheseleistungen: Hannah Dochtermann, Tobias Behn, Gerald Richwien, Kevin Schuller, Lukas Rryci, Tarek Marei, Daniel Weßling, Fatma Simsek und Gabriel Nedelcu, sowie der Bachelorandin Daniela Voynova. Vielen lieben Dank auch an alle, die diese Arbeit Korrektur gelesen haben: Tim Lippold, Carolina Fendinger, Angelika Eske und Seyma Bozkus.

Viele Menschen haben meine Zeit an dieser Uni zu etwas Besonderem für mich gemacht, eine Zeit, auf die ich immer wieder sehr gerne zurückblicken werde! Zunächst einmal danke ich dem "harten Kern" des AK Griesbeck, mit dem ich die Ehre hatte, die meiste Zeit dieser Promotion verbringen zu dürfen: Seyma, Caro und Tim. Es waren "wilde" Jahre mit euch, wir haben unzählige tolle Sachen zusammen erlebt. Entspannte Quarkpausen mit künstlerischen Ausschweifungen in unserem immer mehr zweckentfremdeten "Coronabuch", Spieleabende mit schwärzestem C..... Humor und nicht zuletzt die legendäre Fahrt nach Amsterdam, die uns nochmal enger zusammengeschweißt hat. Auch wenn Tims Ohren danach nie wieder dieselben waren, die ausgiebige "Rolls Royce Aquirierung" des letzten Abends bleibt unvergessen. Explizit danke ich nochmal Caro für die zahlreichen Herzinfarkte und ihre coole Art, Seyma für immer neue, mir bislang noch unbekannte Sprichwörter, ihre Loyalität und ein immer offenes Ohr und Tim für seinen stabilen Humor, den "Jimi Blue-Ohrwurm" und dass ich ohne Nackenklatscher die Mische auf seinem Schoß entleeren durfte. Außerdem weiß ich jetzt dank euch, dass ich bei einer Männergrippe einfach mal kein Lullie sein soll. [Fendinger, Bozkus, Lippold, 2022] Auch wenn Jan leider viel zu spät zu uns gestoßen ist, kommt es mir rückblickend so vor als wäre er schon immer da gewesen. Mit seiner angenehmen, humorvollen und offenen Art sorgt er immer für gute Laune und ich habe mich sehr gefreut, dass er bei uns angefangen hat. Das gleiche gilt für Hannah und Moritz, die sich mit ihrer coolen Art von Anfang an super eingefunden haben.

Danken möchte ich auch allen Ehemaligen, die mich sehr herzlich in der OC aufgenommen haben, angefangen mit denen des AK Griesbeck: Christina Bold, Murat Atar, Angelika Eske, Florian Gaida, Sven Hohenberg, Margarethe Kleczka, Jens Lefarth, Sabrina Molitor, Melissa Renner, Moritz Vollmer und Banu Öngel. Mit euch allen habe ich viele großartige Sachen erleben dürfen, von Konferenzen über diverse Feiern, bis hin zu manch alkoholischen Eskapaden. Hierbei dürfen natürlich die alten Goldies nicht unerwähnt bleiben! Florian Wolf, Falco Fox, Florian Dato und Eric Brüllingen, ohne die keiner der vielen tollen Abende die Gleichen gewesen wären. Gerne erinnert man sich zurück an verschwundene Weihnachtsbäume, Sommerfeste und plötzlich auftretende Risse in Wänden. Auch meinen Sportkollegen Jens Lefarth und Jonas König möchte ich hiermit nochmal danken für schweißtreibende Bankdrückeinheiten. Jens möchte ich hier auch nochmal separat erwähnen, weil aus einem zunächst guten kollegialen Verhältnis, eine sehr angenehme Freundschaft geworden ist. Auch wenn man sich leider zu selten sieht, kann ich mit ihm bei einem kühlen Guinness ebenso viel trashtalken wie tiefsinnigere Gespräche führen.

Danken möchte ich an der Stelle auch Dietmar Rutsch, nicht nur weil er ein wunderbarer Mensch ist, sondern weil er uns (gegen eine kleine Bezahlung in Pils) auch immer viel Verständnis für kleinere Defekte an der Einrichtung entgegenbrachte ("ohne euch wäre es langweilig hier"). Dein Posten hätte wohl auch von keinem Besseren übernommen werden können als Andreas Wallraf, der mit aller nötigen Gelassenheit und seiner coolen Art den täglichen Lecks in diesem Gebäude entgegenblickt. Auch Sarah möchte ich danken, für die vielen sympathischen Kaffeepausen zu Zeiten kleinerer Motivationstiefs und ihrer ansteckenden, stets fröhlichen und lockeren Art.

Meinen sehr guten Freunden aus teils frühesten Schulzeiten bzw. Kindheit, Mark, Jordi und Jakob, aber natürlich auch Fabian, danke ich für die enge Freundschaft und eine tiefe Verbundenheit.

Ein Riesendank gilt natürlich meiner Familie, die mich in Allem unterstützt hat und mir auf allen erdenklichen Wegen den Rücken freigehalten hat, insbesondere als für viel mehr als dem Schreiben dieser Arbeit kaum Zeit blieb. Also vielen Dank: Mama, Papa, Valentina und auch Geli. Ihr danke ich darüber hinaus für ihre unkomplizierte und lockere Art und drücke ihr die Daumen für eine Rückkehr zum MEG.

Ein Dank der ganz anderen Art gilt meiner Tochter Valerie, für die ich leider zuletzt immer weniger Zeit hatte. Auch wenn ich in deiner Gegenwart keine freie Sekunde hatte und von sowas wie Ruhe und Entspannung eigentlich keine Rede sein konnte, waren es trotzdem genau diese Momente, die mich zur Ruhe gebracht haben. Du hast mir immer wieder gezeigt, dass es immer nochmal wichtigere Dinge im Leben gibt, die man zusammen genießen sollte. Ich bin sehr dankbar dafür dich zu haben.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
Äq	Äquivalente
Boc	tert-Butyloxycarbonyl-Gruppe
CBz	Benzyloxycarbonyl-Gruppe
CPP	Zellpenetrierende Peptide
cCPP	cvclische zellpenetrierende Peptide
d.r.	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)
DCC	Dicvclohexvlcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DECP	Diethylchlorophosphat
	Diisopropylethylamin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DME	Dimethylformamid
	Dimethylsulfoxid
	Elektronenaffinität
	Ethyldimothylaminapropylearbodiimid
	Elektronspravionisation
	Elliyi
FINOC	
GC	
ges.	
	H-Alomiransier
HOBI	1-Hydroxybenzotnazol
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	Hochleistungsflussigkeitschromatographie
IBCF	IsobutyIchloroformiat
IP	Ionisierungspotenzial
ISC	Intersystem Crossing
LC	Liquid Chromatography
Lit.	Literatur
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMM	4-Methylmorpholin
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)
PET	Photoinduced Electron Transfer
Ph	Phenyl
Pht	Phthaloyl
quant.	quantitativ
QYDS	Quantum Yield Determination Setup
RO5	Rule of Five
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
S ₁	Erster angeregter Singulettzustand
SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
T ₁	Erster angeregter Triplettzustand

<i>t</i> Bu	tertiärer Butylrest	
TFA	Trifluoressigsäure	
THF	Tetrahydrofuran	
Tos	Tosyl-Gruppe	
Φ _R	Reaktionsquantenausbeute	

Kurzzusammenfassung

Die Verbindungsklasse der cyclischen zellpenetrierenden Peptide (cCPP) erfuhr, insbesondere im pharmakologischen Bereich, in den letzten 25 Jahren eine zunehmende Aufmerksamkeit. Im Vergleich zu ihren offenkettigen Analoga, vereinen cCPP eine Vielzahl an Vorteilen, was sie u.a. als intrazelluläres Transportsystem für kleine Moleküle sehr attraktiv macht. In Anbetracht limitierter und herausfordernder Cyclisierungen längerer linearer Peptidsequenzen, bietet die Photochemie einen neuen Zugang zu solchen Strukturen.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden aus linearen Phthalimidopeptidsystemen durch photochemische Decarboxylierung cyclische Peptide dargestellt. Dafür wurde zunächst eine Reihe verschiedener Kupplungsstrategien zwischen Chromophor und Peptid untersucht und optimiert. Eine besonders effiziente Verbindung der beiden Bausteine erfolgte über einen NHS-Aktivester. Abbildung 1 veranschaulicht die Syntheseroute.



Abbildung 1: Vereinfachte Route zur Kupplung und Cyclisierung linearer Peptidsequenzen.

Insbesondere prolinreiche Phthalimidsysteme konnten auf diesem Wege cyclisiert werden. Des Weiteren konnte die photoinduzierte Cyclisierung erfolgreich auf ein Phthalimidotridecapeptid angewandt werden und bietet somit eine ebenso vielversprechende wie effiziente Möglichkeit zur späten Modifizierung linearer Peptidsequenzen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde der Einfluss verschiedener Reaktionsbedingungen, wie die Wahl des Lösungsmittels und der Base, auf die Ausbeute und Natur der Photoprodukte untersucht. Dabei konnten interessante Erkenntnisse gewonnen, Reaktionswege aufgeklärt und ein neues ungewöhnliches Photoprodukt isoliert werden.

Darüber hinaus wurden Reaktionsquantenausbeuten für die photochemische Cyclisierung verschiedener Phthalimidocarbonsäuren gemessen und hinsichtlich der molekularen Struktur des Belichtungssubstrats in Relation gesetzt. Dabei konnte ein klarer Trend für stark abfallende Quantenausbeuten mit steigender Ringgröße der Cyclisierungsprodukte **1a-d** aufgezeigt werden (Abb. 2).





Abstract

The compound class of cyclic cell-penetrating peptides (cCPP) has received increasing attention over the last 25 years, particularly in the pharmacological field. Compared to their open-chain analogs, cCPP combine a variety of advantages, which makes them very attractive as intracellular transport systems for small molecules. In view of limited and challenging cyclization of longer linear peptide sequences, photochemistry offers a new approach to such structures.

In this thesis, cyclic peptides were synthesized from linear phthalimidopeptide systems by photochemical decarboxylation. To this end, a number of different coupling strategies between chromophore and peptide were first investigated and optimized. A particularly efficient connection of the two building blocks was achieved via an NHS active ester. Figure 1 illustrates the synthesis route.



Figure 1: Simplified route for coupling and cyclization of linear peptide sequences.

In particular, proline-rich phthalimide systems could be cyclized in this way. Furthermore, photoinduced cyclization was successfully applied to a phthalimidotridecapeptide and thus offers a promising and efficient possibility for the late-stage modification of linear peptide sequences.

In the second part of this work, the influence of different reaction conditions, such as the choice of solvent and base, on the yield and nature of the photoproducts was investigated. Interesting insights were gained, reaction pathways clarified and a new, unusual photoproduct isolated.

In addition, reaction quantum yields for the photochemical cyclization of various phthalimidocarboxylic acids were measured and related to the molecular structure of the irradiated substrate. A clear trend of strongly decreasing quantum yields with increasing ring size of the cyclization products **1a-d** could be shown (Fig. 2).



Figure 2: Some examples of the measured reaction quantum yields of compounds 1a-d.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1		
2.	Kenntnisstand	3		
	1. Photochemie	3		
	2.1.1. Geschichtliche Einführung	3		
	2.1.2. Theoretische Grundlagen der Photochemie	9		
	2.1.3. Jablonski-Diagramm	11		
	2.1.4. Franck-Condon-Prinzip	13		
	2.1.5. Photoinduzierter Elektronentransfer (PET)	15		
	2.1.6. Libby- & Marcus-Theorie	16		
	2.1.7. Quantenausbeute	20		
2	2. Photochemie von Phthalimidsystemen	21		
	3. Peptide – Historie und ihr Nutzen als Medikament	23		
2	4. Limitierende Faktoren für Peptide im klinischen Gebrauch	26		
	5. Zellpenetrierende Peptide (CPP) – Definition, Geschichte & Entwicklung	27		
	6. Cyclische zellpenetrierende Peptide (cCPP)	30		
	2.6.1. Vorteile cyclisierter Proteinstrukturen	30		
	2.6.2. Anwendungsbereiche für cCPP	30		
2.6.3. Mechanismen der Zellaufnahme				
2.6.4. Strategien zur Cyclisierung				
	2.6.5. Photodecarboxylierung als Zugang zu cyclischen Peptiden	33		
	2.6.6. Peptidsynthese	35		
3.	Motivation und Aufgabenstellung	39		
3	1. Belichtungsstudien & Quantenausbeuten	39		
	2. Synthese cyclischer Peptide	40		
4.	Ergebnisse & Diskussion	41		
4	1. Photoinduzierte Decarboxylierung von Phthalimidoderivaten	41		
4.1.1. Synthese der Belichtungssubstrate				
	4.1.2. Belichtungsstudien	43		
	4.1.2.1. Alkalicarbonat-Screening	47		

	4	.1.2.2.	Erdalkalicarbonat-Screening	52
	4	.1.2.3.	Belichtungen ohne Base	56
	4.1	.3. Quante	enausbeuten	60
	4.2.	Cyclisch	e Peptide	71
	4.2	.1. Peptids	synthesen	71
	4.2	.2. Kupplu	ngsstrategien zwischen Chromophor und Peptid	73
	4	.2.2.1.	Kupplung über das Anhydrid (103)	73
	4	.2.2.2.	Kupplung über N-Phthaloylglycin (34)	74
	4	.2.2.3.	Kupplung über das Nefkens-Reagenz (174)	76
	4	.2.2.4.	Kupplung über Alkylbromid (175)	78
	4	.2.2.5.	Kupplung über Isothiocyanat (176)	80
	4	.2.2.6.	Kupplung über Isocyanat (177)	82
	4	.2.2.7.	Kupplung über einen N-Hydroxysuccinimid-Aktivester	83
	4.2	.3. Belicht	ungsexperimente verschiedener Phthalimidopeptide	87
	4	.2.3.1.	Cyclisierung der Festphasenpeptide	87
	4	.2.3.2.	Cyclisierung der Harnstoff und Thioharnstoffderivate	89
	4	.2.3.3.	Cyclisierungsversuche Pthaloylglycin (34)-basierter Peptide	91
	4	.2.3.4.	Cyclisierungen NHS-Ester-basierter Peptide	91
5.	Zus	sammenfa	ssung & Ausblick	99
:	5.1.	Cyclisier	ung von Peptiden	99
:	5.2.	Belichtur	ngsstudien	101
6.	Exp	perimental	teil	105
(6.1.	Allgemei	ne Experimentelle Bedingungen	105
(6.2.	Allgemei	ne Arbeitsvorschriften AAV	107
	6.2	.1. AAV 1	- Belichtungsreaktionen	107
	6.2	.2. AAV 2	 Kupplungsreaktion zwischen NHS-Ester und Aminosäure/Peptid 	107
(6.3.	Synthese	ən	107
7.	Lite	eraturverze	eichnis	203
0				217
0.	Anł	hang		

8	3.2.	UV-Vis-Spektren	338
8	3.3.	Kristallstrukturen	339
	8.3	.1. Kristallstruktur von Verbindung 275	339
	8.3	.2. Kristallstruktur von Verbindung 244	340
	8.3	.3. Kristallstruktur von Verbindung <i>trans-269</i>	341
	8.3	.4. Kristallstruktur von Verbindung <i>cis</i> -269	342
	8.3	.5. Kristallstruktur von Verbindung 117	343
	8.3	.6. Kristallstruktur von Verbindung 230	344
9.	Eid	esstattliche Erklärung	.345

1. Einleitung

Die modernen biowissenschaftlichen und medizinischen Forschungsfelder stehen vor der stetigen Herausforderung, effektive Methoden zur gezielten Wirkstoffabgabe in Zellen zu entwickeln. In diesem Kontext haben zellpenetrierende Peptide (CPP) in den letzten drei Jahrzehnten erheblich an Bedeutung gewonnen. Diese kurzen Peptidsequenzen besitzen die außergewöhnliche Fähigkeit, Zellmembranen auf verschiedene Arten zu durchdringen und kleine biologische Moleküle, wie Proteine, Nukleinsäuren und synthetische Therapeutika, in das Zellinnere zu schleusen.

Eine Weiterentwicklung dieser Stoffklasse, die cyclischen zellpenetrierenden Peptide (cCPP), bringt zahlreiche verbesserte Eigenschaften mit sich, wie eine erhöhte Stabilität gegenüber enzymatischem Abbau, aber auch eine verbesserte Zellgängigkeit. Eines der ersten cyclischen Peptide mit pharmakologischem Einsatz ist das zellgängige Cyclosporin A (**2**, Abb. 3).



Abbildung 3: Beispiele cyclischer Peptide, links das Immunsuppressivum Cyclosporin A (2), rechts das als "Kuschelhormon" bekannte Oxytocin (3).

Das erstmals im Jahre 1978 eingesetzte Immunsuppressivum konnte nach einer Nierentransplantation eine Abstoßungsreaktion hemmen und wird bis heute nach Organtransplantation angewandt.^[1] Aber auch körpereigene Hormone, wie das *Kuschelhormon* Oxytocin (**3**), kommen in Form eines cyclischen Peptids und zeigen eine Vielzahl positiver Wirkungen im menschlichen Körper.^[2]

An der Entwicklung neuer Synthesewege zur Darstellung von cCPP besteht hinsichtlich ihres breiten Anwendungsspektrums großes Interesse. Einen potenziellen Zugang bietet hierfür das Zusammenbringen der Photo- und Peptidchemie, die eine Cyclisierung über den Mechanismus der photochemischen Decarboxylierung erreicht.

2. Kenntnisstand

2.1. Photochemie

2.1.1. Geschichtliche Einführung

"Is fossile solar energy the only one that may be used in modern life and civilization? That is the question... When all of the coal will have been burnt, it may become necessary to resort to exploiting light energy for the progress of society".^[3-4] (Giacomo Luigi Ciamician, 1912)



Abbildung 4: Bedeutende Chemiker die ihren Beitrag zum Verständnis der Photochemie leisteten. Von links nach rechts: *Joseph Priestley* (England, 1733-1804), *Johann Wolfgang Döbereiner* (Deutschland, 1780-1849), *Giacomo Luigi Ciamician* (Italien, 1857-1922).^[5-7]

Schon vor über 100 Jahren erkannte *G. Ciamician*, ein Pionier auf dem Gebiet der Photochemie, das große Potential lichtinduzierter Prozesse und prognostizierte sie als gesellschaftlich wegweisend. Nun, im Zeitalter des Klimawandels angekommen, in dem Themen wie Emissionsreduzierung, Nachhaltigkeit und erneuerbare Energien im Fokus stehen, ist das Konzept der *Green Chemistry* präsenter denn je. Die Photochemie kann dabei eine wichtige Rolle einnehmen, da Licht als saubere und effiziente Energiequelle verstanden wird.^[8]

Als Geburtsstunde der Photochemie gilt die photochemische Generierung von Stickstoffdioxid durch den englischen Chemiker *Joseph Priestley* im Jahr 1790. Er setzte eine Salpetersäure-Lösung dem Sonnenlicht aus und erkannte zunächst eine rötliche Färbung in der Gasphase, die später in Lösung ging.^[9]

"Being now satisfied that it was the action of light upon the vapour of spirit of nitre that gave it colour, I amused myself with throwing a strong light, by means of a lens, into the upper part of a phial, the lower part of which contained colourless spirit of nitre".^[9] (J. Priestley, 1790)

Eine Vielzahl photochemischer Reaktionen wurde im Laufe des 18. und 19. Jahrhunderts

 $KO \xrightarrow{O} OK + Fe_2O_3 \xrightarrow{hv} OH + Fe_2O_3 \xrightarrow{hv} OH + FeO + F$

einer wässrigen Oxalsäure-Lösung und Fe(III)-Oxid unter Generierung von Ameisensäure und

Fe(II)-Oxid. Diese Reaktion legte den Grundstein für die bis heute angewandte Ferrioxalat-Aktinometrie.^[9]

Die vermutlich erste dokumentierte organische Photoreaktion war die Umlagerung von Santonin (**4**), über die durch den deutschen Apotheker und Chemiker *Hermann Trommsdorff* (1811-1884) im Jahr 1834 berichtet wurde. Bei dem zur damaligen Zeit als Antiwurmmittel eingesetzten Santolacton **4** beobachtete er unter Lichteinfluss zunächst eine gelbliche Färbung der ansonsten farblosen Kristalle, gefolgt von einem "Zerspringen" zu nun wieder farblosen Kristallen. Der erst 23-jährige Apotheker führte anhand dieser Beobachtung mithilfe eines Prismas eine wellenlängenabhängige Untersuchung durch und fand: "*Das Santonin wird sowohl durch den unzerlegten, als durch den blauen und violetten Strahl gefärbt…;… der gelbe, grüne, und rothe bringen nicht die mindeste Veränderung hervor". Trommsdorff war damit der erste Mensch, der eine Wellenlängenuntersuchung einer organischen Photoreaktion durchführte.^[9] Die genaue Struktur der gebildeten Kristalle konnte aber erst 1968 durch <i>Matsuura* aufgeklärt werden^[10], der detaillierte Mechanismus sogar erst 2007 (siehe Abbildung 5).^[11]



Abbildung 5: Lichtinduzierte Strukturveränderungen von Santonin (4). Die Produkte der Photoreaktion im Kristallgitter unterscheiden sich von denen in Lösung. Modifiziert aus ^[11].

Einige photochemische Prozesse wurden auch eher zufällig entdeckt, wie die [4+4]-Photodimerisierung von Anthracen (**10**)^[9, 12] 1867 durch *Carl Julius Fritzsche* (Abbildung 6). "Gegen das Licht zeigt der Körper $C_{14}H_{10}$ ein sehr merkwürdiges Verhalten. Setzt man eine in der Kälte gesättigte Lösung desselben dem directen Sonnenlichte aus, so beginnt in derselben…die Ausscheidung von mikroskopischen Krystallen…" Zwar konnte Fritzsche zu seiner Zeit die korrekte Struktur nicht aufklären, bewies aber die lichtinduzierte Bildung eines neuen kristallinen Stoffes (**11**), der bei Erhitzen oberhalb des Schmelzpunktes wieder das Ausgangsmaterial ergab. Die Struktur wurde Ende des 19. Jahrhunderts aufgeklärt und ist seit den 60er Jahren auch durch Kristallanalysen^[13] belegt.^[9]



Abbildung 6: Der deutsche Chemiker *Carl Julius Fritzsche* (1808-1871) und seine im Jahr 1867 entdeckte Photodimerisierung von Anthrazen (**10**).^[9, 14]

Einen Meilenstein stellte die Entdeckung der ersten [2+2]-Cycloaddition durch den deutschen Chemiker *Carl Theodor Liebermann* im Jahr 1877 dar. Das aus dem echten Schwarzkümmel (*Nigella sativa*) gewonnene Öl Thymochinon (**12**) ist bereits seit der Antike bekannt für seine heilende Wirkung. Die bis heute nachgewiesenen Effekte des Naturstoffs sind unter anderem seine entzündungshemmende, zytotoxische und hepatoprotektive Wirkung.^[15] Während seinen Arbeiten mit Thymochinon (**12**) beobachtete er, dass aus den gelblichen Kristallen unter Lichteinfluss eine weiße, porzellanartige Masse entstand, die er als "Polymer" bezeichnete. Unter reduktiven Bedingungen war diese Masse instabil und so prognostizierte *Liebermann* zunächst eine Dimerisierung über die beiden Carbonylgruppen zu einem cyclischen Peroxid (**13**, siehe Abbildung 7).^[9] Auf der anderen Seite konnte er das entstandene Polymer zu einem Polyoxim umsetzen, was wiederum freien Carbonylgruppen bedarf und das Peroxid **13** somit ausschließen würde. Die korrekte Struktur, ein Cyclobutandimer **14**, konnte erst Jahrzehnte später aufgeklärt werden.^[16]



Abbildung 7: *Carl Theodor Liebermann* (Deutschland, 1842-1914) entdeckte 1877 die [2+2]-Cycloaddition von Thymochinon (**12**).^[12, 17]

In über 35 Jahren äußerst erfolgreicher Kooperation zwischen dem Italiener *Giacomo Luigi Ciamician* und dem Deutschen *Paul Silber* wurde das Gebiet der Photochemie auf ein neues Niveau gehoben und in unzähligen Veröffentlichungen eine systematische Studie über das Verhalten organischer Verbindungen unter Lichteinfluss erarbeitet.^[18] Sie untersuchten

Photoreduktionen von Aldehyden, Ketonen, Chinonen und Nitroverbindungen in Alkoholen, Photoisomerisierung von Doppelbindungen, olefinische Dimerisierung und hydrolytische Fragmentierung von Ketonen. Ein Beispiel ihrer Arbeit ist die Photoredoxreaktion von Benzophenon (**15**) und Isopropanol (**16**) zu Benzpinakol (**17**) und Aceton (siehe Abbildung 8).



Abbildung 8: Giacomo Ciamician (links) und Paul Silber in ihrem Labor in Bologna.[18]

Eine sehr bekannte Reaktion, die bereits von *Ciamician* und *Silber* entdeckt, im Detail aber erst in den 1930er Jahren von *Ronald George Wreyford Norrish* untersucht und beschrieben wurde, ist die α-Spaltung von Carbonylverbindungen (*Norrish* Typ-I). Im einfachsten Fall ergibt sich bei Bestrahlung von Aceton in wässrigem Medium eine Fragmentierung zu Essigsäure und Methan. Bei der Bestrahlung von cyclischen Ketonen hingegen ergeben sich zwei Hauptprodukte (**21 & 22**, siehe Abbildung 9).





Abbildung 9: Die von *Ciamician* & *Silber* entdeckte Photoreaktion von Cyclohexanon (**19**), später im Detail in der Gasphase untersucht von *R. Norrish* (Bild^[19], England 1897-1978) und nach ihm benannte *Norrish*-Typ I und -Typ II Reaktion. Modifiziert aus ^[20]

Bereits 1909 vom italienischen Photochemiker *Emanuele Paternò* in Rom entdeckt und 1954 durch den Schweizer *George Hermann Büchi* mechanistisch aufgeklärt, ist die *Paternò-Büchi*-Reaktion.^[21] Dabei handelt es sich um eine intermolekulare [2+2]-Cycloaddition eines Olefins mit einer Carbonylverbindung, die unter photochemischen Bedingungen Oxetane ergeben (Abb. 10). Dem Aufschwung, den die Photochemie zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts u.A. durch die Veröffentlichung zahlreicher wegweisender Bücher erfuhr, folgte durch den

ersten Weltkrieg zunächst ein abruptes Ende. Erst danach wurde die Forschung auch auf dem Gebiet der organischen Photochemie fortgesetzt.



Abbildung 10: *Emanuele Paternò* (Bild links^[22], Italien, 1847-1953) und *George Hermann Büchi* (Bild rechts^[23], Schweiz, 1921-1998) und eine allgemeine Darstellung der nach Ihnen benannten *Paternò-Büchi* Reaktion.

Zu nennen ist hier die Arbeit des deutschen Chemiker *Günther Otto Schenck* (1913-2003), der nicht nur für die photoinduzierte diastereoselektive En-Reaktion von Alkenen mit Singulett-Sauerstoff (*Schenck*-Reaktion), sondern auch für die Theorie der Photosensibilisierung und Innovationen im Bereich der Solar-Photochemie (Abbildung 11) große Popularität erfuhr.^[20]





Abbildung 11: Schencks Belichtungsaufbau unter Sonnenlicht, mit dem er im großen Maßstab Ascaridol (**29**) aus α -Terpinen (**28**) in Isopropanol und Methylenblau als Photosensibilisator herstellte. Die Aufnahme entstammt seinem Garten in Heidelberg 1949.^[24]

Das von ihm im großen Maßstab zunächst im eigenen Garten synthetisierte Ascaridol (**29**) wurde zum damaligen Zeitpunkt dringend als Antiwurmmittel benötigt. Später war *Schenck* zudem an der technischen Entwicklung zur Wasserdesinfektion durch UV-Strahlung beteiligt.^[20, 24] Ein weiterer Wissenschaftler von internationaler Bedeutung war der deutsche *Alexander Schönberg* (1892-1985). Aufgrund der zunehmend politisch instabilen Lage in Deutschland, emigrierte der Chemiker mit jüdischen Wurzeln 1937 nach Ägypten. Dort arbeitete er, begünstigt durch 3500 Sonnenstunden/Jahr, an solarbetriebener Photochemie, unter anderem an der Epoxidierung von Carbonylverbindungen in Methanol^[25] und Additionen von Olefinen und *ortho*-Chinonen.^[20] Große Bekanntheit erlangte *Schönberg* durch sein Buch "Preperative Organic Photochemistry", was eines der letzten Werke vor dem Aufkommen der Theorie über elektronisch angeregte Zustände darstellt.^[26]

Aufgrund der Thematik dieser Arbeit soll auch kurz die Entwicklung der Photodecarboxylierung näher beleuchtet werden. Die erste dokumentierte photoinduzierte Decarboxylierung geht

zurück in das Jahr 1965, als *Robert Michael Moriarty* über die Belichtung von α -Azidocarbonsäuren berichtete (Abbildung 12).^[27]



Abbildung 12: Die erste dokumentierte Photodecarboxylierung durch Moriarty in 1965. Modifiziert aus [27]

Im Jahr 1972 erfolgte die erste dokumentierte Photodecarboxylierung verschiedener Phthalimid-Aminosäure-Systeme durch *Yuichi Kanaoka* mit einer detaillierten Übersicht in einer Publikation 1982.^[28] Die Belichtungen erfolgten im Lösungsmittel Aceton mithilfe einer Quecksilberdampflampe und ergaben in allen Fällen das einfache Decarboxylierungsprodukt (**38-41**). Im Fall von Pht-Leucin **37** wurde darüber hinaus ein Acetonaddukt **42** isoliert (siehe Abbildung 13).



Abbildung 13: Einige Beispiele aus den Belichtungsexperimenten von *Kanaoka* aus dem Jahr 1982. Neben den Decarboxylierungsprodukten 38-41 wurde zudem in geringer Ausbeute ein Acetonaddukt 42 isoliert.^[28]

In einer frühen Veröffentlichung von Axel Georg Griesbeck wurde die Theorie angeregter Zustände und intramolekularer Elektronentransferprozesse (ET) von Phthalimidoderivaten des Methionins näher untersucht. Während das Sulfoxid (**43a**) und Sulfon (**43b**) unter den gegebenen Bedingungen effizient decarboxyliert werden konnte, wurden unter gleichen Reaktionsbedingungen für das Pht-Met (**45**) eine Kombination dreier Produkte erhalten (Abbildung 14).



Abbildung 14: Belichtungsexperimente diverser Phthalimido-Methioninderivate (43a, b und 45) durch *Griesbeck* 1993.^[29]

Kontrollexperimente ließen den Schluss zu, dass der angeregte Triplettzustand von Pht-Met (**45**) das reaktive Intermediat der Reaktion ist, aus dem nach ET von Schwefel auf den Chromophor entweder die Bicyclen **47/48** oder Tricyclus **46** gebildet wird.^[29]

Das Konzept der Photocyclisierung von Phthalimidderivaten über den Mechanismus der Decarboxylierung wurde erweitert auf Peptide, die am *N*-Terminus den Phthaloylchromophor tragen. Auf diese Weise konnten Di-, Tri-, Tetra- und Pentapeptide erfolgreich cyclisiert werden.^[30]

2.1.2. Theoretische Grundlagen der Photochemie

Als photochemische Reaktionen werden jene bezeichnet, bei denen ein oder mehrere Reaktanden durch Licht, also Photonen, in einen angeregten Zustand überführt werden und von dort aus eine Reaktion eingehen können. Die Aktivierungsenergie dieser Reaktionen wird, im Gegensatz zu thermischen Reaktionen, nicht aus Wärme gewonnen, sondern aus der Absorption von Photonen.^[31] Die meisten organischen Moleküle liegen in ihrem Grundzustand als Singulett vor, d.h. sie besitzen eine abgeschlossene Elektronenschale und werden als S₀-Zustände bezeichnet. Dies ergibt sich aus der Formel für die Spinmultiplizität M = 2S + 1, bei der S für die Gesamtspinquantenzahl steht, für einen Singulettzustand ist S = 0, für Triplett beträgt S = 1 (Abbildung 15).^[32]



Abbildung 15: Elektronenverteilung in verschiedenen Energiezuständen. Links: Im Grundzustand befinden sich zwei Elektronen antiparallelen Spins in einem Orbital ("Highest Occupied Molecular Orbital", HOMO) und liegen somit als Singulett vor. Mitte: Ein Elektron wurde nach Anregung mit Photonen aus dem HOMO in ein LUMO ("Lowest Unoccupied Molecular Orbital") angeregt und dann als Single Occupied Molecular Orbital (SOMO) bezeichnet. Rechts: Ein Elektron wurde nach Anregung mit einem Photon unter Spinumkehr in ein SOMO angeregt, in der Folge entsteht ein angeregter Triplettzustand. Modifiziert aus ^[32]

Die Anregung organischer Moleküle geschieht in der Regel mit ultraviolettem (UV) oder sichtbarem (Vis) Licht. Wellenlängen mit kürzerer Wellenlänge sind zu energiereich. Die Bestrahlung mit Gamma-, aber auch Röntgenstrahlung führt meist zur Ionisierung, also einem Verlust von Elektronen. Auf der anderen Seite reicht die Energie längerwelliger Strahlung lediglich für eine motorische Bewegung eines Moleküls in Form von Schwingung oder Rotation und hat keinen Einfluss auf die elektronische Struktur.

	Gamma- strahlung	Röntgen- strahlung	UV- Strahlung	Sichtbares Spektrum	Infrarot	Mikro- wellen	Radio- wellen
Anwen- dung	Radioaktivität	Anregung innere Elektronen	Synchrotron	Anregung Valenzelektronen	Molekül- schwingung	Molekül- rotation	Rundfunk/ NMR
λ [nm]	>10 ⁻²	10 ⁻² - 10	10 - 380	380 - 780	780 - 10 ⁶	10 ⁶ - 10 ⁹	10 ⁹ - 10 ¹³
v [Hz]	3∙10 ¹⁹	3⋅10 ¹⁹ - 3⋅10 ¹⁶	3·10 ¹⁶ - 8·10 ¹⁴	8·10 ¹⁴ - 4·10 ¹⁴	8·10 ¹⁴ - 3·10 ¹¹	3⋅10 ¹¹ - 3⋅10 ⁸	3·10 ⁸ - 3·10⁴
E [^{kcal} mol	2.8·10 ⁶	2.8∙10 ⁶ - 2.8∙10 ³	2.8∙10 ³ - 76	76 - 37	37 - 2.8∙10 ⁻²	2.8·10 ⁻² - 2.8·10 ⁻⁵	2.8·10 ⁻⁵ - 2.8·10 ⁻⁹
E [eV]	1.2·10 ⁵	1.2·10 ⁵ - 120	120 - 3.3	3.3-1.6	1.6 - 1.2·10 ⁻³	1.2·10 ⁻³ - 1.2·10 ⁻⁶	1.2·10 ⁻⁶ - 1.2·10 ⁻¹⁰

 Tabelle 1: Das elektromagnetische Spektrum mit seinen verschiedenen Bereichen, Beispielen und Korrelationen zwischen Wellenlänge, Frequenz und Energie.^[33]

Das elektromagnetische Spektrum mit seinen Frequenz-, Wellenlänge- und Energiebeziehungen ist in Tabelle 1 zusammengefasst. In welchem Maß ein Molekül eine bestimmte Wellenlänge absorbiert, kann mit dem *Lambert-Beer*-Gesetz (1) beschrieben werden.

$$E_{\lambda} = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \varepsilon c d \tag{1}$$

Die Absorbanz einer spezifischen Wellenlänge (E_{λ}) wird bestimmt aus der Lichtintensität vor (I_0) und nach (I) dem Durchgang durch die Probe. Sie ist das Produkt aus dem molaren Extinktionskoeffizienten ε [L·mol⁻¹·cm⁻¹], der Probenkonzentration c [mol·L⁻¹] und der Absorptionslänge d [cm].^[32]

2.1.3. Jablonski-Diagramm

Die verschiedenen photophysikalischen Prozesse, die potenziell nach einer Anregung mit Licht durchlaufen werden, können in einem Jablonski-Diagramm (benannt nach dem polnischen Physiker Aleksander Jabłoński, 1898-1980, Abbildung 16) zusammengefasst werden. Im Allgemeinen werden unter photophysikalischen Prozessen strahlende und strahlungslose Übergänge zwischen elektronischen Zuständen verstanden. Die Molekülstruktur bleibt dabei gleich, Bindungslängen und -winkel können z.T. stark variieren. Im folgenden Diagramm werden elektronische Zustände mit fetter Linie gekennzeichnet und der Singulett Grundzustand mit S₀, der erste angeregte Singulettzustand mit S₁ und der erste angeregte Triplettzustand mit T₁ usw. bezeichnet. Die dünnen Linien stehen für verschiedene Vibrationszustände, die durch Molekülschwingungen angenommen werden können. Dabei jedes elektronischen stellt jeweils die unterste dünne Linie Zustandes das Nullpunktsenergieniveau des jeweiligen Zustandes dar. Übergänge zwischen den elektronischen Zuständen bzw. Vibrationszuständen können nun entweder durch Absorption und Emission, also die Aufnahme und Abgabe eines Photons (gerade Pfeile, z.B. Fluoreszenz und Phosphoreszenz), oder strahlungslose Prozesse (gewellte Pfeile, z.B. Schwingungsrelaxation) erfolgen.



Abbildung 16: Jablonski-Diagramm zur Beschreibung des molekularen Zustandes und photophysikalischer Prozesse. 1: Absorption 2: Innere Konversion 3: Intersystem Crossing (ISC, $S \rightarrow T$) 4: ISC ($T \rightarrow S$) 5: Schwingungsrelaxation 6: Fluoreszenz 7: Phosphoureszenz. Modifiziert aus ^[34]

Ausgehend von S_0 wird zunächst ein Photon absorbiert (①). Aufgrund der Lichtgeschwindigkeit ist die Aufenthaltsdauer des Photons am Molekül sehr gering, die Geschwindigkeit der Absorption dementsprechend hoch und liegt im Bereich von

10⁻¹⁵ s. In den meisten Fällen wird hierbei zunächst in einen höheren Schwingungszustand angeregt, der strahlungsfrei in den Schwingungsgrundzustand relaxiert (⑤, 10⁻¹³-10⁻¹² s). Von einem Schwingungsgrundzustand eines angeregten elektronischen Zustandes besteht nun die Möglichkeit eines strahlungslosen isoenergetischen Übergangs in einen höheren Schwingungszustand gleicher Multiplizität (②, Innere Konversion, 10⁻¹²-10⁻⁶ s), oder einem strahlungslosen isoenergetischen Übergang in einen Schwingungszustand anderer Multiplizität (Intersystem Crossing, ③ S → T 10⁻¹²-10⁻⁶ s, ④ T → S 10⁻⁹-10 s). Der Schwingungsgrundzustand kann ebenfalls über eine Emission verlassen werden. In Abbildung 16 ist dies in dem Fall die Fluoreszenz die aus dem Übergang von S₁ → S₀ emittiert wird (⑥). Dabei wird in der Regel zunächst strahlungsfrei aus einem angeregten Schwingungszustand n in einen energetisch niedrigeren Schwingungszustand relaxiert, weshalb es zwischen der benötigten Wellenlänge für die ursprüngliche Absorption (①) und der Wellenlänge der Fluoreszenz immer einen Energieunterschied gibt. Die Differenz der beiden Wellenlängen wird als *Stokes*-Verschiebung bezeichnet. Weil bei diesem Prozess der Spin erhalten wird, findet Fluoreszenz sehr schnell statt (10⁻⁹-10⁻⁷ s), die anzuregende Probe

zeigt somit keine Emission mehr, sobald die Anregung mit der externen Lichtquelle unterbunden wird. Im Gegensatz dazu steht die Phosphoreszenz, die mit einer Lebensdauer im Bereich von 10⁻⁶ s bis zu mehrere Sekunden auch weiter emittiert, nachdem die Anregung gestoppt wird.^[34-35] Da es hierbei zu einer Spinumkehr durch den Übergang von einem Triplett zu Singulett kommt, ist der Übergang unwahrscheinlich ("spinverboten") und deshalb langsamer.^[31-32, 34-35]



Abbildung 17: Eine Illustration, die die Lebensdauern photophysikalischer Vorgänge auf molekularer Ebene in Kontrast setzt zu denen aus der realen Welt. Entnommen aus *Photochemistry of Organic Compounds – From Concepts to Practice*.^[34]

2.1.4. Franck-Condon-Prinzip

Während das *Jablonski*-Diagramm den Fokus auf elektronische Zustände legt, kann anhand des *Franck-Condon*-Prinzips ein näherer Einblick in die verschiedenen Schwingungszustände gewonnen werden. Die Grundlage des Prinzips ist die Annahme, dass elektronische Übergänge ohne eine Ortsänderung bzw. Bewegung der Atomkerne einhergehen. Diese werden demnach aufgrund ihrer Größe und relativ gesehen viel höheren Masse gegenüber Elektronen als starres Konstrukt verstanden. Wird nun von dreidimensionalen Potentialflächen ausgegangen, liegen die Kerne vor und nach der Anregung sowie vor und nach der Emission vertikal übereinander. In welchen Schwingungszustand angeregt wird, ist abhängig davon, mit welchem Vibrationszustand des angeregten Zustandes v" $_0$ die größte Überlappung zeigt (Abbildung 18).^[32, 34] Neben der Anregung v" $_0 \rightarrow v_0$, die lediglich eine Änderung des elektronischen Zustandes ist, existieren auch mehrere vibronische Übergänge (Kombination aus **Vibr**ation und elekt**ronisch**), die eine gleichzeitige Änderung des elektronischen Zustandes beschreiben (v" $_0 \rightarrow v_{1-n}$).



Abbildung 18: Illustration des *Franck-Condon*-Prinzips anhand eines elektronischen Grundzustandes und einen angeregten Zustandes mit den jeweiligen Schwingungszuständen. Zunächst erfolgt eine Anregung (blauer Pfeil, v⁴0→v⁴2) und nach Relaxation die Emission (grüner Pfeil, v⁶0→v⁴2). Entnommen aus ^[36]

Wie in Abbildung 19 zu sehen, hat die Geometrie der Schwingungszustände auch einen Einfluss auf die Form des Absorptionsspektrums.



Abbildung 19: Geometrieabhängigkeiten zwischen elektronischen Zuständen und Absorptionsspektren. Links: Die Überlappung der beiden Schwingungsgrundzustände $v_0 \rightarrow v_0^{\prime}$ ist am höchsten, daher ist die Intensität der Absorption hier maximal. Rechts: Die vibronische Anregung $v_0 \rightarrow v_1^{\prime}$ wird bevorzugt, es ergibt sich eine symmetrische Verteilung auf die restlichen Anregungsmöglichkeiten im Absorptionsspektrum. Entnommen aus ^[34]

2.1.5. Photoinduzierter Elektronentransfer (PET)

Die mit einer photoinduzierten Anregung einhergehende Umverteilung von Elektronen eines Moleküls sorgt für eine Veränderung seiner physikalischen und chemischen Eigenschaften. Beim Prozess des PET (Photoinduced Electron Transfer) findet im angeregten Zustand ein Elektronentransfer, also eine Redoxreaktion, statt. Zunächst wird durch die Anregung aus einem Molekül nicht nur ein besseres Reduktions- sondern auch ein besseres Oxidationsmittel. Dies kann anhand von Abbildung 20 verdeutlicht werden.^[34-35]



Abbildung 20: Elektronenverteilung eines Moleküls vor und nach der Anregung mit Licht und die relativen Energien für das Ionisierungspotential (IP) und Elektronenaffinität (EA). Die gestrichelte Linie steht für die "Molekülgrenze", ab der sich das Elektron außerhalb des Moleküls befindet. Modifiziert aus ^[37]

Das Ionisierungspotential bzw. Ionisierungsenergie (IP) ist die Energie, die benötigt wird, um ein Elektron vollständig aus einem Molekül zu entfernen. Die Elektronenaffinität auf der anderen Seite ist ein Maß für die Energie, die ein Molekül für die Aufnahme eines Elektrons



benötigt bzw. die dabei frei wird. Die aus der Anregung resultierende Verkleinerung im Ionisierungspotential sorgt für ein besseres Reduktionspotential, während die Erhöhung der Elektronenaffinität mit einem erhöhten Oxidationspotential einhergeht.^[31] Ein Beispiel eines intramolekularen PET ist 4-(dimethylamino)benzonitril (**50**), das einen Donor (Amin) und Akzeptor (Nitril) in *para*-Stellung beinhaltet.^[38]

Für Donor-Akzeptor Paare kann sowohl oxidativer als auch reduktiver Elektronentransfer formuliert werden (Abbildung 21).



Abbildung 21: Photoinduzierter reduktiver und oxidativer Elektronentransfer eines angeregten Akzeptors (D*, links) bzw. eines angeregten Donors (D*, rechts). Modifiziert aus ^[32]

Ein Beispiel einer PET-Reaktion ist in Abbildung 22 dargestellt. Phthalimidderivate sind aufgrund ihrer photochemischen Eigenschaften seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung, so auch die Photocyclisierung von Phthalimidocarbonsäuren.^[39-46]



Abbildung 22: Photochemische Cyclisierung durch PET über ein Biradikalanion 51-I im Triplettzustand. [41, 47]

In diesem Fall findet der Elektronentransfer zwischen einem Carboxylat und dem Phthalimid als Akzeptor statt, ausgelöst durch eine Triplett-Sensibilisierung durch das Lösungsmittel Aceton (Energietransfer). Überraschend konnte dabei eine hohe Enantioselektivität beobachtet werden, obwohl das Photoprodukt **52** aus einem achiralen 1,7-Triplettbiradikal **51-II** hervorgeht. Als Erklärung gilt eine erhöhte Rotationsbarriere um die sp²-sp² CO-N (Prolin)-Bindung des Intermediats **51-II**, weshalb hier ein Beispiel für *Chiral Memory* vorliegt.^[41, 47-48]

2.1.6. Libby- & Marcus-Theorie

Der kanadische Chemiker *Rudolph Arthur Marcus* befasste sich seit den 50er Jahren intensiv mit Elektronenübertragungen und wurde "für seine wichtigen Beiträge zur Theorie von Elektronentransferreaktionen in chemischen Systemen" 1993 mit dem Chemienobelpreis ausgezeichnet.^[49] Die nach ihm benannte *Marcus*-Theorie resultiert in einer Geschwindigkeitsgleichung für Elektronenübertragungsreaktionen und korrigierte die zuvor

von *Willard Frank Libby* aufgestellte Theorie. Untersuchungen an metallischen Redox-Paaren zeigte eine Abhängigkeit der Elektronenaustauschrate vom Kationenradius. So fand der Austausch im Redoxpaar Fe²⁺/Fe³⁺ langsam statt, während die Geschwindigkeit bei größeren Ionen (z.B. [Fe(CN)₆]³⁻/[Fe(CN)₆]⁴⁻) zunahm. Dieser Effekt konnte dem Lösungsmittel, in welchem die Redoxreaktion ablief, zugeschrieben werden. Die Orientierung der einzelnen Lösungsmittelmoleküle um ein Ion ist abhängig von dessen Ladung. Ändert das Ion aber seine Ladung, benötigt das Lösungsmittel eine gewisse Zeit für eine Neuausrichtung, was in einem kurzzeitigen Zustand höherer Energie resultiert. Aufgrund der höheren Solvatisierung kleinerer Moleküle, ist die zu überwindende Barriere für Fe²⁺/Fe³⁺ höher als für größere Systeme.^[50-53]

Für eine genauere Betrachtung der beiden Ansätze von *Libby* und *Marcus* wird zunächst der Ablauf einer Elektronenübertragung auf molekularer Ebene definiert. Zwei Prozesse können dabei benannt werden, zum einen die Reorganisation der beiden am Prozess beteiligten Moleküle (Donor und Akzeptor) im Hinblick auf ihre Strukturänderung (innere Reorganisation), zum anderen die äußere Reorganisation der Lösungsmittelmoleküle in Hinblick auf die Solvatisierung von D⁺⁺ und A⁺⁻. Der Vorgang wird in Abbildung 23 schematisch dargestellt.



Abbildung 23: Innere Reorganisation von Donor (D) und Akzeptor (A) sowie äußere Reorganisation von Lösungsmittel nach Elektronentransfer. Modifiziert aus ^[53]

Die Frage, ob innere und äußere Reorganisation zeitgleich ablaufen, oder aber zunächst ausschließlich ein Elektronenfluss stattfindet, hat dabei weitreichende Folgen für die zu Grunde liegenden Geschwindigkeitsgleichungen und Berechnung der freien Energie (ΔG).^[53]

Nach *Libby* geschieht zunächst die Elektronenübertragung und erst im Anschluss die Reorganisation des Lösungsmittels. In Abbildung 24 wird dieser Ansatz anhand von Potentialflächen beschrieben. Ähnlich zum *Frank-Condon*-Prinzip, das strahlende, horizontale Zustandsänderungen beschreibt, können auf derselben Grundlage strahlungsfreie, vertikale Elektronenübertragungsprozesse evaluiert werden. *Libby* ging davon aus, dass die Reorganisationsenergie λ (Energie, die bei Neuausrichtung der Lösungsmittel-Dipole nach Elektronenübertragung frei wird) zunächst vollständig als Aktivierungsenergie ΔG^{\ddagger} investiert werden muss, bevor diese durch die Neuausrichtung des Lösungsmittels wieder frei wird $(\Delta G^{\ddagger} = \lambda)$.^[50] Betrachtet wird hier zunächst der Fall $\Delta G^{0} = 0$, also keine Änderung in der freien Energie zwischen dem System D+A und D⁺⁺+A⁺⁻.^[50]



Abbildung 24: Ablauf einer Elektronenübertragung nach *Libby*, erläutert an einem Potentialflächendiagramm. Gestartet wird bei ① (siehe Abb. 23) entlang der roten Linie, bis ein Zustand kompletter Elektronenübertragung erreicht ist, bei dem das Lösungsmittel aber noch nicht reorganisiert ist. Von diesem Maxima wird die Potentialfläche D⁺⁺+A⁺⁻ erreicht und die Reorganisationsenergie (λ) wird frei bis das Lösungsmittel ausgerichtet ist ②. Insgesamt entspricht also die zu überkommende Aktivierungsenergie ΔG^{\ddagger} der Reorganisationsenergie λ . Abgeleitet aus ^[54]

Marcus kam 1955 das erste Mal mit der Thematik des Elektronentransfer in Berührung, als er *Libby's* Abhandlung zu "*Theory of Electron Exchange Reactions in Aqueous Solution*" aus dem Jahr 1952^[50] studierte.

"However, I felt instinctively that even though the idea - that somehow the Franck-Condon principle was involved - seemed strikingly right, the calculation itself was incorrect."^[53]

(R. A. Marcus)

Nach intensiver Untersuchung der Problematik kam *Marcus* zu einer anderen Lösung. Die von ihm Mitte der 50er Jahre aufgestellte Theorie geht von einer gleichzeitigen Elektronenübertragung und Reorganisation des Lösungsmittels aus. In Abbildung 25 wird ersichtlich, welchen Einfluss diese Annahme auf den Reaktionsverlauf und die Aktivierungsenergie hat. Auch hier wird zunächst für einen besseren Vergleich zur vorangegangenen Abbildung 24 der Fall $\Delta G^0 = 0$ betrachtet.^[52-53]



Abbildung 25: Ablauf der Elektronenübertragung nach *Marcus*, innere und äußere Reorganisation finden parallel statt, sodass kein vertikaler Verlauf, sondern einer entlang der Potentialkurve D+A stattfindet. Die Aktivierungsenergie beträgt daher lediglich ¼ der laut *Libby* benötigten Energie. Abgeleitet aus ^[54]

Aber auch für endergone ($\Delta G^0 > 0$) und exergone ($\Delta G^0 < 0$) Redoxprozesse liefert die *Marcus*-Theorie solide Voraussagen und erklärt zudem das Paradoxon von wieder steigenden Aktivierungsenergien trotz negativeren ΔG^0 -Werten (Abbildung 26).



Abbildung 26: Endergoner und exergoner Elektronentransfer nach der *Marcus*-Theorie. Für die blaue Kurve gilt $\Delta G^0 = -\lambda$, die Aktvierungsenergie ist demnach gleich 0. Die grüne Kurve stellt einen Sonderfall dar. Hier muss zunächst wieder eine Aktivierungsenergie entgegen der Richtung der Reaktionskoordinate (RK) aufgebracht werden. Obwohl dieser Elektronentransfer stark exergon ist, läuft der Prozess langsamer ab als der der blauen Kurve. Elektronentransfers ab $\Delta G^0 < -\lambda$ liegen daher im "invertierten *Marcus*-Gebiet".^[53]

Für endergone und exergone Redoxprozesse ist die Aktivierungsenergie ΔG^{\ddagger} definiert über Gleichung (2).^[54]

$$\Delta G^{\ddagger} = \frac{(\lambda + \Delta G^0)^2}{4\lambda}$$
(2)

Wie erwartet folgt daraus, dass für endergone Elektronentransferprozesse die Aktivierungsenergie ΔG^{\dagger} mit steigenden Werten für ΔG^{0} ebenfalls steigt. Exergone Prozesse zeigen aber nur bis zum Punkt $\Delta G^{\ddagger} = 0$ (blaue Kurve, Abb. 26, da hier gilt $\Delta G^{0} = -\lambda$) das erwartete Verhalten. Zunächst würden nach den Gesetzen der klassischen Thermodynamik für immer kleinere ΔG^0 -Werte immer höhere Geschwindigkeitsraten bzw. eine konstante Annäherung an eine diffusionskonstrollierte Reaktion erwartet. Ab dem Bereich $\Delta G^0 < -\lambda$ (grüne Kurve, Abb. 26), steigt aber wiederum die Aktivierungsenergie, obwohl die Reaktion gleichzeitig stärker exergon wird. Für Elektronentransferprozesse existiert also ein Punkt maximaler Geschwindigkeit für die blaue Kurve ($\Delta G^0 = -\lambda$, Abb. 26), an der keine Aktivierungsenergie aufgebracht werden muss. Wird die Reaktion noch stärker exergon $(\Delta G^0 \ll 0)$, sinkt die Geschwindigkeit der Elektronenübertragung. Reaktionen, für die $\Delta G^0 = -\lambda$ gilt, liegen deshalb im sogenannten "*Marcus* invertiertem Gebiet".^[53] Die Vorhersage von diesem invertierten Gebiet, schien mit dem zu diesem Zeitpunkt vorherrschenden Verständnis der Thermodynamik und Kinetik nicht in Einklang gebracht werden zu können. Obwohl die Theorie bereits in den späten 50er Jahren entwickelt wurde und zwischendurch anhand von Messreihen widerlegt schien^[55], dauerte es noch mehrere Jahrzehnte bis im Jahr 1984 die Korrektheit der Theorie anhand Kinetikstudien gezeigt und die Existenz des invertierten Gebiets bewiesen werden konnte.[53, 56]

2.1.7. Quantenausbeute

Im Allgemeinen ist die Quantenausbeute Φ_x (λ) definiert als die Zahl photochemischer oder photophysikalischer Ereignisse n_x , dividiert durch die Anzahl an Photonen n_p einer bestimmten Wellenlänge die absorbiert wurden. Sowohl n_x als auch n_p werden in Mol bzw. Einstein (1 Einstein = 1 Mol Photonen) angegeben, womit die Quantenausbeute dimensionslos ist.

$$\Phi \mathbf{x} \left(\lambda \right) = \frac{n_x}{n_p} \tag{3}$$

Die Quantenausbeute liegt in der Regel im Bereich $0 \le \Phi_x \le 1$ und gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der das Molekül den Prozess nach Absorption eines Photons eingeht. Quantenausbeuten verschiedener Prozesse können so einheitlich definiert werden, unter anderem die Fluoreszenzquantenausbeute Φ_F oder die Reaktionsquantenausbeute Φ_R . Wird von einer Reaktion A \rightarrow B + C ausgegangen, so beschreibt $\Phi_B = n_B/n_p$ die Reaktionsquantenausbeute für die Bildung von Produkt B. Die Quantenausbeute ist dabei klar
von der chemischen Ausbeute zu trennen und kann mitunter sehr unterschiedliche Werte annehmen. In oben genannter Reaktion könnte zum Beispiel die Ausbeute für Hauptprodukt B nahe 100% liegen, obwohl gleichzeitig die Quantenausbeute gering ist, wenn andere, nicht zielführende, photophysikalische Prozesse überwiegen.

Eine etablierte und sehr genaue Methode zur Bestimmung von Quantenausbeuten einer Photoreaktion ist die spektrophotometrische Messung. Hierbei werden zwischen aufeinanderfolgenden Bestrahlungsintervallen jeweils Absorptionsspektren aufgezeichnet. Bei bekannten UV-Vis Spektren des Startmaterials und des Produkts kann so nach Gleichung (4) die Reaktionsquantenausbeute bestimmt werden.^[34, 57]

$$\Phi = \frac{N_{prod}}{N_{ph,abs}} = N_A hc \frac{c_{prod}V}{P_{abs}\Delta t\lambda_{LED}}$$
(4)

Dabei steht N_A für die Avogadrokonstante, h für die Planckkonstante, c für die Lichtgeschwindigkeit, c_{prod} für die Produktkonzentration, V für das Probenvolumen, P_{abs} für die absorbierte Strahlungsleistung, Δt für die Bestrahlungsdauer und λ_{LED} für die Wellenlänge der genutzten LED. Der Aufbau einer solchen Messapparatur, entworfen von *Eberhard Riedle*, ist in Abbildung 27 dargestellt.



Abbildung 27: Aufbau einer Apparatur zur Messung von Quantenausbeuten. Mithilfe einer LED (1) einer spezifischen Wellenlänge wird durch Linsensysteme (2, 3) ein monochromatischer Lichtstrahl auf eine Küvette (5) gerichtet, die mit einem manuell bedienbaren Shutter (4) und einem magnetischen Rührsystem (6) versehen ist. Die Strahlungsleistung wird von einem Detektor (7) registriert und anhand der Bestrahlungsdauer und Leistung die Zahl an absorbierten Photonen berechnet. Anhand zeitgleicher Analysemethoden (z.B. Absorptionsspektren) wird die Zahl der Startmaterialmoleküle und Produktmoleküle bestimmt. Mit den ermittelten Werten kann nun nach Formel (4) die Quantenausbeute berechnet werden.^[57-58]

2.2. Photochemie von Phthalimidsystemen

Im Allgemeinen sind Phthalimide eine leicht zugängliche Stoffklasse, die als vielseitiger Elektronenakzeptor in PET-Reaktionen fungieren kann.^[59] *N*-substituierte Phthalimide absorbieren typischerweise bei ca. 295 nm (n π^* -Übergang, $\epsilon \approx 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) und liegen deshalb in der Regel als farblose Substanz vor. Die Quantenausbeute für Intersystem Crossing liegt, je nach Substituenten, in der Regel zwischen $\Phi_{ISC} = 0.5$ und $\Phi_{ISC} = 0.01$,

trotzdem kann der Triplettzustand effektiv über Lösungsmittelsensibilisierung besetzt werden. Die Triplettenergie liegt bei ca. 295 kcal/mol (\triangleq 3 eV) und das Reduktionspotential im Grundzustand bei E⁰ = -1.85 V (vs. Ferrocen), womit Phthalimide einen effektiven Elektronenakzeptor darstellen.^[59] Zu typischen photoinduzierten Reaktionen zählen hier *Norrish*-Typ-II Reaktionen und Ringschlussreaktionen (Abbildung 28).



Abbildung 28: Typische photochemische Reaktionen von Phthalimiden anhand eines Valinderivates **53** und Asparaginsäurederivates **55**. Modifiziert aus ^[59]

Das photochemische Verhalten *N*-alkylierter Phthalimide wird bereits seit Jahrzehnten intensiv diskutiert. Als einer der Vorreiter auf dem Gebiet gilt der japanische Chemiker *Yasuhir Kanaoka*, der in den 70er Jahren zahlreiche Veröffentlichungen auf dem Gebiet publizierte, darunter über Photodecarboxylierung^[28, 60] und Photocyclisierungen^[40, 45, 61-62] (Abbildung 29).



Abbildung 29: Photocyclisierungen von N-Arylphthalimid 57 und N-Alkylphthalimid 59. [40, 62]

PET-Prozesse können in Phthalimiden intra- und intermolekular ablaufen. Als geeignete Elektronendonoren dienen Substituenten mit freien Elektronenpaaren wie Schwefel^[28, 63], Stickstoff^[64] oder Sauerstoff^[64-65]. Insbesondere Carboxylate führen zu effektivem PET, wie in zahlreichen Veröffentlichungen^[44, 59, 63, 66-70] gezeigt wurde. Der Mechanismus der photoinduzierten Decarboxylierung ist in Abbildung 30 dargestellt. Durch Zugabe einer Base,

häufig ein Alkalicarbonat, wird zunächst das Carboxylatsalz **62** generiert, welches nach Triplett-Sensibilisierung und Elektronentransfer in einem Biradikalanion **62-I** resultiert.



Abbildung 30: Mechanismus der photoinduzierten Decarboxylierung durch PET. Modifiziert aus [71]

Nach Decarboxylierung kann zum einen eine Cyclisierung durch Protonierung und Radikalkombination erfolgen. Zum anderen kann nach Elektronenrücktransfer ein Carbanion **65-III** generiert werden. Aufgrund der starken Basizität von primären Carbanionen ($pK_s \approx 50$ für primäre Kohlenwasserstoffe) findet hier eine sofortige Protonierung zum freien Alkan **64** statt. Die Produktverteilung (**64:65**) kann über die Reaktionsbedingungen gesteuert werden. Wird der Reaktion eine Protonenquelle, z.B. Wasser, hinzugefügt, ist die Wahrscheinlichkeit der Protonierung des Intermediats **62-II** höher und der Reaktionsweg hin zu einer C-C-Bindungsknüpfung beschleunigt.^[71]

2.3. Peptide – Historie und ihr Nutzen als Medikament

Peptide sind aus dem natürlichen Pool 21 proteinogener Aminosäuren aufgebaut, welche über Peptidbindungen verknüpft sind.^[72] Dabei werden Kettenlängen von bis zu 10 Aminosäuren als Oligopeptide, zwischen 10 und 50 Aminosäuren als Peptide und mit mehr als 50 Aminosäuren als Proteine, bezeichnet.^[72-73] Bereits 1881 gelang die Darstellung des ersten (*N*-Benzoylglycyl)glycin **66** durch den deutschen Chemiker *Theodor Curtius*.^[74] Die große Popularität der Peptidchemie begann aber erst 20 Jahre später mit der Synthese des ersten Dipeptids Glycylglycin **68** durch *Emil Fischer* und *Ernest Fourneau*.^[75] Ihre 1901 veröffentliche

Publikation über die Hydrolyse von Glycinanhydrid **68** (Abb. 31) gilt als Geburtsstunde der Peptidchemie und etablierte den Begriff "Peptid".^[72, 76]



Abbildung 31: Erste chemische Synthesen auf dem Gebiet der Peptidchemie, links Benzoylglycylglycin 66 (1881), rechts die Hydrolyse zu Glycylglycin 68 (1901).

Verbesserte Methoden der Peptidsynthese, u.A. die Schutzgruppenchemie, führten 1953 zur ersten im Labor durchgeführten Synthese eines Neuropeptids. Oxytocin (**3**, griech. "schnelle Geburt"), ein im Gehirn gebildetes Peptid bestehend aus neun Aminosäuren aus der Gruppe der Proteohormone, konnte durch den amerikanischen Biochemiker *Vincent du Vigneaud* erfolgreich dargestellt werden. Das Hormon nimmt eine wichtige Rolle im Geburtsprozess ein, indem es Wehen und Nachwehen auslöst und darüber hinaus die Milchejektion einleitet.^[77]



Oxytocin 3

Des Weiteren senkt Oxytocin (3) den Blutdruck und Kortisolspiegel^[77], wirkt analgetisch^[78-79]. sedierend^[80] beschleunigt und die Wundheilung^[81]. Studien konnten sogar einen Einfluss auf das Körpergewicht und Sozialverhalten bei Menschen zeigen und so wurde Oxytocin (3) besser bekannt als "Kuschelhormon".^[2] Auch aufgrund seiner

vielseitigen positiven Wirkungen im menschlichen Körper war die erste Darstellung des über eine Disulfidbrücke cyclisierten Oxytocins (**3**) ein Meilenstein in der Peptidchemie. *Vigneaud* wurde dafür 1955 der Chemie-nobelpreis "für seine Arbeiten der biochemisch bedeutsamen Schwefelverbindungen, besonders für die erste Synthese eines Polypeptidhormons" verliehen.^[82]

Eine Revolution auf dem Gebiet der Peptidchemie war die im Jahre 1963 von *Bruce Merrifield*^[83] entwickelte Festphasensynthese von Peptiden aus einzelnen Aminosäuren (*Merrifield*-Synthese).^[84] Diese neuartige Technik der schnellen und effizienten Peptidsynthese eröffnete nicht zuletzt den Gebieten der Biochemie, Molekularbiologie, Pharmakologie und Medizin neue Türen und führte zur Entwicklung zahlreicher neuer Medikamente und Innovationen in der Gentechnologie.^[72, 85] Zwanzig Jahre nach seiner Entdeckung der Festphasensynthese erhielt *Merrifield* 1984 den Nobelpreis in Chemie für "seine einfache und geniale Methode zur Herstellung von Peptiden und Proteinen".^[82]

24

Der Grundstein für die Implementierung von Peptiden und Proteinen in medizinischen Anwendungen wurde nach dem zweiten Weltkrieg von *Frederick Sanger* gelegt.^[72, 86] Zwar war es zum damaligen Zeitpunkt Konsens, dass einzelne Proteine aus einer konkreten Anzahl und Typs von Aminosäuren bestehen, die Anordnung dieser aber zufällig innerhalb des Proteins verteilt wäre.^[86] Diese Annahme konnte durch *Sanger* widerlegt werden. Bereits 1943 begann er mit der Aminosäure-Sequenzierung von Insulin, die zwölf Jahre später in der kompletten Strukturaufklärung des aus 51 Aminosäuren bestehenden Proteohormons endete.^[87] Dabei halfen ihm auch die Fortschritte der chromatographischen Trennverfahren für Aminosäuren, Peptide und Proteine dabei, die komplizierte Struktur des über drei Disulfidbrücken verknüpften Insulins zu entschlüsseln.^[86] Er erhielt 1958 den Chemienobelpreis für "seine Arbeiten über die Struktur der Proteine, besonders des Insulins".^[82, 88]

Obwohl die technischen und synthetischen Voraussetzungen für die Synthese von Polypeptiden und Proteinen gegeben waren, haftete dieser Verbindungsklasse von den 60er Jahren bis zur Jahrtausendwende der Ruf als Medikament der Zukunft an. Vor allem die geringe Bioverfügbarkeit stellte dabei ein Problem dar.^[89] Der Begriff Bioverfügbarkeit ist dabei eine pharmakologische Messgröße, die angibt, wie schnell und effizient ein Stoff aufgenommen wird und unverändert am gewünschten Wirkort zur Verfügung steht.^[90] Darüber hinaus gab es zahlreiche Rückschläge für Zulassungen von Peptid-basierten Medikamenten, die in späten klinischen Studien scheiterten.^[89] Aufgrund dieser Hürden wurden Dogmen wie "keine zweite Amidgruppe" oder "kein Molekulargewicht über 600" etabliert. 1997 stellte Christopher Lipinski die "Rule of 5" (RO5) bzw. "Pfizer's rule of five" auf.^[91] Der bei Pfizer Inc. beschäftigte Chemiker entwickelte einen Algorithmus, der anhand der molekularen Struktur eines oral verabreichten Medikaments eine Prognose über dessen Bioverfügbarkeit liefert. Anhand tausender Referenzsubstanzen prognostizierte er eine geringe Aktivität wenn das Molekül mehr als 5 H-Donoren (z.B. OH- oder NH-Gruppen), mehr als 10 H-Akzeptoren (z.B. Sauerstoff- und Stickstoffatome), ein Molekulargewicht größer als 500 g/mol oder einen Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten (Log P) von größer als 5, besitzt.^[90-92] Die meisten dieser Regeln sagen für Peptidmimetika, vor allem aber Proteine, eine geringe Bioverfügbarkeit voraus. Nichtsdestotrotz entwickelte sich seit den 60er Jahren der Markt für diese Sparte der Pharmazie stetig weiter.

Basierend auf den wissenschaftlichen Errungenschaften auf dem Gebiet der Peptidchemie wurde im Jahr 1982 synthetisches Insulin durch die *US Food & Drug Administration* (FDA) zugelassen und mit ihm das erste kommerziell erhältliche rekombinante Protein.^[93-94] In den folgenden drei Jahrzehnten wurden alleine durch die FDA 130 weitere Peptide und Proteine für die klinische Nutzung zugelassen. Die Medikation mit Proteinen und Peptiden gegen Krankheiten wie Diabetes und Krebs bietet gegenüber konventionellen Behandlungen mit

25

niedermolekularen Molekülen zahlreiche Vorteile. Proteine erfüllen in der Regel sehr spezifische und komplexe Aufgaben im menschlichen Körper, die nicht von einfachen, kleineren Wirkstoffen imitiert werden können. Auch aufgrund des hohen Grades an Spezifität sind ungewünschte und schädliche Nebenwirkungen unwahrscheinlicher als mit herkömmlicher Medikation. Zudem ist gerade bei körpereigenen Proteinen die Wahrscheinlichkeit für die Auslösung einer Immunantwort sehr gering. Für die Behandlung von Genmutationen bieten Proteine einen guten Ersatz gegenüber einer aufwändigen und in vielen Fällen nicht zur Verfügung stehenden Gentherapie. Auch in wirtschaftlicher Hinsicht ist das Gebiet der Peptid- und Proteinmedikation für die Pharmaindustrie von großem Interesse. So war der Zulassungsprozess für 33 Proteintherapeutika im Vergleich zu 294 niedermolekularen Medikamenten im Zeitraum von 1980 bis 2002 im Schnitt um ein Jahr schneller. Des Weiteren sind Proteine in Hinblick auf Form und Funktion sehr einzigartig, was weitreichende Patentierung ermöglicht und die Attraktivität für eine große Pharmaunternehmen erhöht.^[85, 94] In 2010 verzeichneten 60 kommerziell erhältliche Proteinpräparate einen Umsatz von rund 13 Mrd. US-Dollar, darunter Copaxone®, ein Medikament gegen Multiple Sklerose, das alleine einen Umsatz von einer Mrd. Dollar erzielte.^[72, 95-96] 2013 betrug der Marktwert für peptid- und proteinbasierter Medikamente bereits über 40 Mrd. US-Dollar, was 10% des Gesamtmarktes entsprach. Das Marktwachstum peptidbasierter Mimetika ist dabei prozentual höher im direkten Vergleich zu anderen Branchen. Dazu kommt eine doppelt so hohe Erfolgsrate für eine Zulassung gegenüber niedermolekularen Wirkstoffen.^[97-98] Ganz aktuell konnte das dänische Pharmaunternehmen Novo Nordisk kurzzeitig zum wertvollsten Unternehmen Europas aufsteigen.^[99] Den Erfolg verdankt es maßgeblich dem Medikament Wegovy®, einem peptidbasierten Medikament zur Behandlung von Typ-II Diabetes mit dem Wirkstoff Semaglutid. Vor allem aber durch seine Appetit regulierende Wirkung erlangte das Medikament große Beliebtheit als sehr wirksames Mittel gegen Adipositas. Studien zeigten bei einer Dosierung von 2.4 mg/Woche über einen Zeitraum von 68 Wochen eine Gewichtsreduktion von durchschnittlich 15%.^[100-101]

2.4. Limitierende Faktoren für Peptide im klinischen Gebrauch

Die Nutzung von Wirkstoffen und Therapien auf Peptidbasis geht mit einigen Nachteilen einher. Zwar wirkt die Plasmamembran als nützlicher Schutzschild in allen lebenden Organismen, stellt gleichzeitig aber auch eine wesentliche Herausforderung in Bezug auf die Entwicklung von Therapeutika dar. Mit Ausnahme von einigen wenigen dieser Wirkstoffe werden hauptsächlich extrazelluläre Wirkorte erreicht, da die hydrophobe Membran weitestgehend undurchlässig für polare Moleküle ist.^[102] Sie sind daher permanenten biologischen Abbauprozessen ausgesetzt, was ihre Halbwertzeit reduziert. Ein stark limitierender Faktor stellt darüber hinaus ihre generell geringe Bioverfügbarkeit dar. Der Erfolg von oraler Verabreichung ist durch die oftmals geringe metabolische Stabilität begrenzt.^[103] Nasale und pulmonale Gabe geht gleichzeitig mit deutlich höheren Dosen einher. Diese werden im Körper zwar toleriert, sind aus wirtschaftlicher Sicht für Pharmaunternehmen aber weniger lohnenswert. So ist die Medikation in den meisten Fällen beschränkt auf intravenöse oder subkutane Verabreichung, doch auch hier bleiben die genannten Nachteile bestehen.^[103-104] Eine drastische Wirkungssteigerung könnte im intrazellulären Raum erreicht werden, da hier gezielt in Protein-Protein Interaktionen eingegriffen werden kann. Die Anzahl dieser Interaktionen wird grob auf ca. 300000 geschätzt und stellt damit einen Großteil potentieller Ziele mit hoher biologischer Auswirkung dar, die auf der anderen Seite schlecht oder gar nicht von kleinen Molekülen reguliert werden können.^[104] Für die weitreichende Einbindung solcher makromolekularen Strukturen muss also zum einen die Halbwertszeit als auch die Präsenz im Zielgewebe erhöht werden.^[103-105]

Die Entdeckung der Zellpermeabilität bestimmter Proteine und somit potentieller Einsatz als eigenständiges Therapeutikum oder als Transporter für kleinere Moleküle, eröffnete eine immense Bandbreite neuer peptid- und proteinbasierter Behandlungsmöglichkeiten und popularisierte das Konzept von zellpenetrierenden Peptiden (eng. Cell-Penetrating Peptides = CPP).^[104]

2.5. Zellpenetrierende Peptide (CPP) – Definition, Geschichte & Entwicklung

Obwohl kleine Moleküle den Großteil der pharmaaktiven Verbindungen ausmachen, erreichen diese in vielen Fällen ihr Limit in Bezug auf Spezifität und dem Erreichen des Wirkortes. Darüber hinaus besteht oft der Bedarf an hohen Dosierungen, die wiederum zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Unter anderem aus diesen Gegebenheiten entsprang der Gedanke zur Entwicklung größerer, sehr spezifisch wirkender Makromoleküle. Diese wiederum folgen nicht Lipinksi's Regeln, gehen also mit einer mangelhaften Stabilität in vivo und geringer Zellaufnahme einher. Das Konzept des Transports makromolekularer Wirkstoffe entwickelte sich daher parallel als ein wesentlicher Bedarf. Dabei werden gewisse Voraussetzungen an die Transportermoleküle gestellt, wie geringe Toxizität, hohe Effizienz bei geringer Konzentration, einfache Handhabung und schnelle endosomale Freisetzung.^[106-109] Obwohl virale Transportstrategien zunächst erfolgsversprechend waren, konnten schnell zahlreiche Probleme wie Immunogenität, Karzinogenität, geringe Spezifität und hohe Kosten benannt werden.^[110] CPP stellen für diese Aufgabe eine sehr vielversprechende Alternative dar. Im Allgemeinen werden CPP in der Literatur als kurze Peptide bestehend aus 30 oder weniger Aminosäuren beschrieben, die meist amphiphatisch sind und eine positive Nettoladung besitzen.^[111] CPP sind permeabel für biologische Membranen, fördern gleichzeitig aber auch den Transport diverser Biomoleküle entweder durch direkte kovalente Bindung an den Wirkstoff^[112], oder durch Bildung stabiler, nicht-kovalenter Komplexe^[113]. Einen Überblick über die verschiedenen Arten von CPP gibt Abbildung 32.



Abbildung 32: Schematische Darstellung der verschiedenen Typen von CPP. Modifiziert aus [114].

Eines der ersten CPP^[115] geht auf die Entdeckung von *Jean-François Borel* und *Hartmann Stähelin* zurück, die Mitte der 70er Jahre Cyclosporin A (2) aus den Abbauprodukten des norwegischen Schlauchpilzes *Cylindrocarpon lucidum* isolierten und charakterisierten. Das



aus 11 Aminosäuren bestehende cyclische Peptid zeigte in ersten Versuchen an Mäusen eine stark unterdrückte Produktion an Antikörpern.^[116] Diese immunsuppressive Eigenschaft sorgte für eine Revolution in der Transplantationschirurgie, da mit der Gabe von Cyclosporin Abstoßungsreaktionen unterdrückt werden. So konnte *Sir Roy Yorke Calne*, ein Pionier auf dem Gebiet der Organtransplantationen, im Jahr 1978 zum ersten Mal erfolgreich eine Niere transplantieren und die

Abstoßung mit anschließender Medikation durch Cyclosporin A (**2**) hemmen.^[1, 117] Bis heute wird das cyclische Peptid und strukturverwandte Analoga als Immunsuppressiva eingesetzt. Dabei hängt die Wirkung von der Zellpermeabilität ab, da im Zellinneren das Cyclophilin-Protein gebunden wird.^[118-120] Darüber hinaus besitzt Cyclosporin A (**2**) zahlreiche weitere pharmazeutische Aktivitäten, darunter antivirale, antimykotische, antiparasitäre und entzündungshemmende Eigenschaften.^[120-122]

Ein weiteres bekanntes Beispiel ist das im Jahr 1988 von *Alan D. Frankel* und *Carl O. Pabo* untersuchte Tat-Protein aus dem HIV-1 Virus. Tat ist eines von zahlreichen regulierenden Proteinen aus dem HI-Virus und besteht aus 86 Aminosäuren. *Frankel & Pabo* konnten zellgängige Eigenschaften für Tat zeigen, wo es im Zellkern als essentieller Faktor für die virale Replikation wirkt.^[123] Darüber hinaus konnte Tat als Transporter für andere Makromoleküle wie Peptide, Proteine, Oligonucleotide, niedermolekulare Wirkstoffe^[124], Antikörper, Liposome und Nanopartikel^[125] eingesetzt werden, ohne dabei die Zellmembran zu schädigen.^[111, 124, 126-127] Die Entdeckung der Zellgängigkeit sorgte zunächst für Verwunderung, da Tat ein basisches,

hoch geladenes Peptid ist und trotzdem in der Lage ist, die unpolare Zellmembran zu überwinden.



Abbildung 33: Aufnahme kationischer Proteine in die Zelle (Adaptive Translokation oder Endozytose). (1) Formung zweizähniger Bindungen zwischen positiven Guanidingruppen und negativen Phosphaten, Sulfaten und Carboxylaten an der Membranoberfläche. (2,3) Die neutrale Spezies wandert, getrieben durch das Membranpotential, durch die Membran (Adaptive Translokation). (4) Umkehr von (1), der Oligoguanidintransporter dissoziiert ins Zellinnere. Modifiziert aus ^[128]

Anders als zunächst vermutet, war nicht die amphipathische Region, sondern der kationische Teil bestehend aus Arginin, Lysin und Glutamin für die Zellpermeabilität verantwortlich (siehe Abb. 33).^[128-129] Bei der Zellaufnahme durch adaptive Translokation bilden kationische Peptide und die anionische Membranoberfläche eine Art neutralen Reißverschluss, der dann anhand des Membranpotentials ins Zellinnere gelangt.^[128]

Eingeführt wurde der Begriff CPP erstmal im Jahr 1998 von der Gruppe um Ülo Langel, bei der Untersuchung von Peptid-Nukleinsäuren als Antisense-Wirkstoff.^[130] In ihren Studien wurde Transportan eingesetzt, um das Zielmolekül in die Zelle zu schleusen. Das aus 27 Aminosäuren bestehende zellpenetrierende Peptid ist eine Kombination aus dem Neuropeptid Galanin und Mastoparan, einem Peptid aus dem Gift der Wespe.^[131] Seit seiner erstmaligen Synthese Mitte der 90er Jahre findet es Anwendung als intrazelluläres Transportmittel.^[132]

Zwar fanden einige CPP durch ihre sehr spezifischen Eigenschaften ihren Platz in pharmakologischen Anwendungsbereichen, generell gehen aber mit der Nutzung einige, für

diese Stoffklasse charakteristische, Nachteile einher. Dazu zählen eine schlechte Stabilität *in vivo*, endosomaler Einschluss, Toxizität und suboptimale Zellgängigkeit.^[114] Eine besonders seit Beginn der Jahrtausendwende erforschte Stoffklasse ist die der cyclischen Peptide.^[132] In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die Konformationsänderung die mit einer Cyclisierung einhergeht, für die Nutzung als zellgängiges Peptid bzw. Transporter entscheidende Vorteile mit sich bringt. Diese werden im Folgenden näher erörtert.

2.6. Cyclische zellpenetrierende Peptide (cCPP)

Schätzungen zufolge sind 75% aller krankheitsrelevanten Proteine, eingeschlossen intrazelluläre Protein-Protein-Interaktionen, für die derzeit zur Verfügung stehenden Wirkstoffe und Methoden, nicht therapeutisch erreichbar. Die Stoffklasse der cCPP (engl. cyclic cellpenetrating peptide) stellt eine relativ neue Generation pharmazeutisch relevanter Peptide dar, die gerade in den letzten 25 Jahren einen massiven Anstieg an Aufmerksamkeit und Veröffentlichungen erfuhr.^[132] Aufgrund ihrer vielversprechenden Eigenschaften bieten cCPP einen potenziellen Zugang zu bislang nicht erreichbaren, gerade im intrazellulären Raum gelegenen, Zielrezeptoren. 2021 waren bereits ca. 40 cyclische proteinbasierte Therapeutika auf dem Markt.^[133]

2.6.1. Vorteile cyclisierter Proteinstrukturen

Im Vergleich zu ihren linearen Analoga, geht die Cyclisierung einiger Peptide mit verbesserten Eigenschaften als intrazellulärer Wirkstoff bzw. Transporter für diese einher. Zum einen wird durch die Cyclisierung die Konformationsfreiheit eingeschränkt, was zu einer stark verbesserten Stabilität in vivo sowie Bindungsaffinität gegenüber Zielmolekülen führt.^[132, 134] Zum anderen findet eine verbesserte Zellaufnahme statt. In einer Studie von Cardoso et al.^[135] wurde die Zellgängigkeit von offenkettigem und cyclisiertem Tat verglichen. Dabei fand die Zellaufnahme der cyclisierten Form im Schnitt nicht nur 15 Minuten schneller statt, sondern akkumulierte auch in größeren Mengen innerhalb der Zelle.^[114] Einen zusätzlichen Grund für die bessere Zellaufnahme stellt zudem das effiziente Entweichen aus dem Endosom dar, nachdem die Zellmembran passiert wurde.^[136] Ebenso existieren für cCPP Endosomunabhängige Aufnahmemechanismen.^[137] Einige cCPP zeigten darüber hinaus die Fähigkeit den Zellkern zu erreichen und Zielmoleküle einzuschleusen.^[114, 137] Alleine aus den 21 proteinogenen Aminosäuren könnten ca. 2.5x10¹⁰ Cyclooctapeptide generiert werden. Diese enorme strukturelle Vielfalt übersteigt bei weitem das menschliche Antikörper Repertoire und sollte es theoretisch ermöglichen, jedes beliebige Zielprotein mit potenten und spezifisch wirkenden Cyclopeptiden zu erreichen.^[132]

2.6.2. Anwendungsbereiche für cCPP

Mögliche Anwendungsbereiche für cCPP sind vielfältiger Natur. Über an cCPP kovalent oder nichtkovalent gebundene Moleküle können verschiedenartige Stoffklassen in Zellen

geschleust werden, darunter niedermolekulare Medikamente, Proteine, Phosphopeptide, bioaktive Moleküle, Nanopartikel und Oligonucleotide.^[114, 132] Ebenso konnten cCPP als Transporter für siRNA in Krebszelllinien genutzt werden.^[138] Cyclisierte Peptide können aber auch selbst als Wirkstoff eingesetzt werden, so unter anderem als Antibiotikum^[139] oder Gen-Silencer bestimmter Proteine in Krebslinien^[140].

2.6.3. Mechanismen der Zellaufnahme

Obwohl bereits seit über zwei Jahrzenten in zahlreichen Studien untersucht, ist der konkrete Mechanismus über den Peptide, und im speziellen cCPP, in die Zelle eindringen, noch nicht vollständig aufgeklärt. Der genaue Mechanismus hängt unter anderem vom CPP-Typ, gebundenem Pharmakophor, Konzentration, Zellart und vielen weiteren Faktoren ab, was die Identifizierung der genauen Zellaufnahme erschwert.^[141] Die vorliegenden Ergebnisse lassen aber auf mindestens vier verschiedene Mechanismen schließen. Diese sind die passive Diffusion, Endozytose, direkte Translokation und der aktive Transport.^[132]

Passive Diffusion

Besonders hydrophobe und kleinere Peptide wie Romidepsin (69) sind in der Lage, ohne



Energiezufuhr durch passive Diffusion ins Zellinnere zu gelangen. Dabei wandert das Molekül aus dem wässrigen, extrazellulären Raum durch die hydrophobe Zellmembran ins wässrige Zytosol. Die Triebkraft ist hierbei der Konzentrationsgradient. Moleküle die gegen die RO5 (Vgl. 2.1) verstoßen und somit eine erhöhte Zahl an

H-Donoren bzw. H-Akzeptoren besitzen, sind auch in der Regel nicht zellgängig über passive Diffusion. Trotzdem wird auch für größere Cyclopeptide wie Cyclosporin A (**2**, Vgl. 2.3) eine passive Diffusion beobachtet. Dies liegt an einer N^α-Methylierung von sieben der insgesamt 11 Amide, was zu einer Annäherung an die RO5 führt und ein oft zu beobachtendes Strukturdetail in membrangängigen makrocyclischen Naturstoffen darstellt.^[132]

Endozytose

Der Prozess der Endozytose ist für zahlreiche Substanzen, so auch für CPP & cCPP, ein zentraler Zugangsweg in den intrazellulären Raum^[142] und findet in nahezu allen Säugetierzellen statt.^[132] Der Vorgang umfasst zwei Schritte, den Einschluss in einem Membranvesikel, genannt Endosom, an der Membranoberfläche und anschließende Freisetzung aus dem Endosom ("endosomal escape") im Zellinneren.^[143] Insbesondere das Entweichen aus dem Endosom stellt für viele CPP eine Herausforderung dar, ist aber Voraussetzung für die Entfaltung der biologischen Aktivität. Die meisten linearen zellpenetrierenden Peptide kommen dabei nicht über eine zytosolische Abgabeeffizienz von 5% hinaus, die definiert ist als das Verhältnis der zytosolischen zur extrazellulären

Konzentration des Peptids.^[132] Dies liegt maßgeblich an einem ineffizienten "endosomal escape", der im Bereich von 0.1% bis wenige Prozent liegt.^[144] Cyclische CPP zeigen nicht nur eine erhöhte Bindungsaffinität gegenüber der Phospholipidmembran, sondern entweichen im Zellinneren auch schnell und effizient aus dem Endosom.^[132, 144-145]

Direkte Translokation

Neben passiver Diffusion und Endozytose existiert eine dritte Route ins Zellinnere. Die direkte Translokation ist hauptsächlich bei polykationischen und hydrophilen Peptiden (z.B. Tat) zu beobachten und findet direkt an der Plasmamembran statt. An deren Oberfläche bindet zunächst der kationische Teil des cCPP mit negativ geladenen Phospholipid-Kopfgruppen. Diese Bindungen führen zu einer Ladungsasymmetrie zwischen Zytosol und Membranoberfläche. Ab einem elektronischen Potential von 150 mV wird der Zustand der "Megapolarisation" erreicht. Als Folge dessen werden Wasserporen geöffnet, was cCPP den Zugang ins Zellinnere ermöglicht.^[146] Genau wie passive Diffusion ist die Translokation energieunabhängig und deutlich schneller als Endozytose.^[132] Der Transportweg über Translokation dominiert insbesondere bei hohen CPP Konzentrationen. Zwar existieren nur wenige Studien über cCPP im Speziellen, dennoch konnte auch hier eine Präferenz gegenüber linearen CPP gezeigt werden. In einer Studie von *Cardoso et al.* konnte cyclisiertes Tat, welches mit grün fluoreszierendem Protein (GFP) markiert wurde, eine verbesserte zelluläre Aufnahme über Translokation gegenüber linearem Tat aufgezeigt werden.^[135]

Aktiver Transport

Der aktive Transport beschreibt den Prozess, bei dem Carrierproteine ein Zielmolekül in die Zelle schleusen. Dies kann sowohl entgegen eines Konzentrationsgradienten als auch entgegen des elektrochemischen Potentials geschehen, weshalb beim aktiven Transport immer Energie z.B. in Form von ATP verbraucht wird. Bekannte Carrierproteine sind die Organo-Anion-Transporter (OATP, engl. **O**rganic **A**nion **T**ransporting **P**olypeptide), die in einer Studie aus 2004 als Transporter für das cyclische Peptid Phalloidin genutzt werden konnten.^[147] Abbildung 34 fasst einige Mechanismen des Transports zusammen.



Abbildung 34: Vereinfachte Darstellung einzelner Transportmöglichkeiten durch eine Zellmembran. Modifiziert aus ^[133]

2.6.4. Strategien zur Cyclisierung

Für die Cyclisierung linearer Peptidsequenzen existieren zunächst zwei offensichtliche Möglichkeiten, zum einen die Cyclisierung über den *C*- und *N*-Terminus zu einer Amidbindung, zum anderen die oxidative Kupplung zweier Cysteine zu einer Disulfidbrücke. Letztere Strategie ist vorteilhaft, weil sie nicht nur besser realisierbar, sondern unter reduktiven Bedingungen auch reversibel ist.^[114] Generell entsteht aus einer flexiblen, nicht selektiven linearen Molekülstruktur eine starre und somit selektivere cyclische Konformation.^[148] Darüber hinaus können einige cCPP auch aus natürlichen Quellen isoliert werden.^[114]

Einen anderen Zugang zu cyclischen Peptiden bietet eine photochemische Route. Diese wird im nächsten Abschnitt näher erläutert.

2.6.5. Photodecarboxylierung als Zugang zu cyclischen Peptiden

In den vorangegangenen Kapiteln wurde bereits auf die pharmakologische Bedeutung von Peptiden, insbesondere cCPP, eingegangen. Damit einher gehen hohe Ansprüche an Peptid-Modifizierungsmöglichkeiten, vor allem für eine effektive Cyclisierung linearer Proteinsequenzen in späten Syntheseschritten.^[149] Hierzu bietet die unter 2.2 erläuterte photochemische Cyclisierung durch Decarboxylierung einen potentiellen Zugang. So konnte das Konzept der photoinduzierten Decarboxylierung unter anderem in unserer Arbeitsgruppe bereits mehrfach erfolgreich auf Peptidsysteme erweitert werden.^[30, 34, 43-44, 59] Einige Beispiele sind in Abbildung 35 dargestellt.





In Hinblick auf die generelle Makrocyclisierung von Peptidmotiven jeglicher Art zeigten diverse Faktoren in zurückliegenden Publikationen einen Einfluss auf die Cyclisierungsrate.^[150-152] Die Kette sollte nicht sterisch abgeschirmt werden z.B. durch *N*-Alkylreste, α-α-disubstituierte oder verzweigtkettige Aminosäuren (Leu, Ile, Val). Hierbei stellt Prolin jedoch eine Ausnahme dar, da durch dessen Struktur eine Rückfaltung der Peptidkette eingeleitet wird. Dies gewährleistet eine räumliche Nähe der beiden zu cyclisierenden Enden. Auch können einige intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen eine Peptidcyclisierung entweder unterbinden oder, wie in Abbildung 36 dargestellt, erleichtern.^[30, 152] Insbesondere die PET-Ringschlussreaktion zeigt eine starke Abhängigkeit von Donor-Akzeptor-Geometrien. Während der Elektronentransfer, bedingt durch die Triplett-Lebensdauer des angeregten Phthalimidchromophors^[153], schnell stattfindet, bedarf die Radikalkombination einer räumlichen Nähe.



Abbildung 36: Geometrien der photoinduzierten Decarboxylierung. Links: keine räumliche Nähe zwischen Donor und Akzeptor, die Bildung des einfachen Alkans wird bevorzugt während Radikalkombination unterdrückt wird. Rechts: räumliche Nähe, in dem Fall induziert über eine Wasserstoffbrückenbindung und flexible endständige (CH₂)₄-CO₂H Einheit. Radikalkombination zum cyclischen Produkt wird bevorzugt. Modifiziert aus ^[30]

Darüber hinaus zeigte auch die Wahl der Base einen Einfluss auf das Ergebnis der Reaktion. So konnte bei der Zugabe von Kaliumcarbonat eine kaliuminduzierte Donor-Akzeptor-Wechselwirkung anhand eines Chelatkomplexes gezeigt werden. Diese Wechselwirkung führt, wie in Abbildung 37 ersichtlich, zu einer Veränderung des *E*/*Z*-Isomerenverhältnisses, im gezeigten Molekül von 1/3 ohne K₂CO₃ auf 0.9/1 nach Zugabe der Base.^[30]



Abbildung 37: *E*/*Z*-Isomerisierung entlang der Peptidbindung. Die Ringschlussreaktion erfolgt bevorzugt aus der *E*-Konfiguration, die in Lösung durch Kaliumionen bevorzugt gebildet wird.^[30]

2.6.6. Peptidsynthese

Generell wird eine Peptidbindung in einer Kondensationsreaktion zwischen einer Carbonsäure und einem Amin generiert. Während hochkomplexe Proteine im menschlichen Körper in den Ribosomen aus einzelnen Aminosäuren generiert werden^[154], bedarf eine chemische Synthese im Labormaßstab anderer Methoden. Aufgrund der geringen Elektrophilie der Carbonsäure muss zunächst eine Aktivierung stattfinden. Moleküle die zu einer solchen Aktivierung und schlussendlich einer Peptidbindung führen, werden als Kupplungsreagenzien bezeichnet. Diverse Stoffklassen finden hierbei Anwendung. Abbildung 38 listet einige dieser Reagenzien auf und zeigt das allgemeine Reaktionsschema.



Abbildung 38: Das allgemeine Reaktionsschema einer Peptidkupplung in einer Kondensationsreaktion, sowie verbreitete Kupplungsreagenzien eingeteilt nach Stoffklassen: a) Phosphoniumsalze b) Carbodiimide c) Uroniumsalze.^[155]

Aminosäuren liegen in ihrer natürlichen Form in einer L-Konfiguration vor und ein Erhalt dieser stereochemischen Information ist häufig erwünscht. Im Laufe der Peptidkupplung kann eine Racemisierung am *C*-Terminus über ein Oxazolonintermediat (**86-I**) stattfinden (Abbildung 39).



Abbildung 39: Mechanismus der Racemisierung bei der Peptidkupplung. Modifiziert aus [155]

Zum Zwecke der Unterdrückung der Racemisierung wurden zahlreiche Moleküle eingesetzt (Abb. 40), darunter das im Jahre 1970 beschriebene HOBt (**88**),^[156] welches bis heute als Zusatz zum Kopplungsreagenz der Reaktion beigefügt wird. Das Benzotriazolderivat sorgt für eine Beschleunigung der Reaktion und unterdrückt die Racemisierung.



Abbildung 40: Gängige Moleküle für die Unterdrückung von Racemisierung bei einer Peptidkupplung.^[155]

Der vollständige Mechanismus der Peptidkupplung am Beispiel des Carbodiimids DCC (81) und HOBt (88) wird in Abbildung 41 dargestellt.



Abbildung 41: Mechanismus der DCC **(81)** und HOBt **(88)** vermittelten Peptidkupplung zur Erhaltung der stereochemischen Information. Modifiziert aus ^[157]

Im ersten Schritt wird aus der freien Säure in Kombination mit DCC (**81**) ein Aktivester generiert, da bei einer folgenden Substitutionsreaktion eine sehr stabile Abgangsgruppe in Form eines Harnstoffderivats abgespalten wird. Die Zugabe von HOBt (**88**) führt zur Generierung eines zweiten Aktivesters, der unmittelbar nach dessen Bildung durch ein freies Amin substituiert wird.^[155, 157]

3. Motivation und Aufgabenstellung

3.1. Belichtungsstudien & Quantenausbeuten

Die über einen Photoelektronentransfer (PET) ablaufende Photodecarboxylierung phthaloylbasierter Carbonsäurederivate wurde bereits vielfach untersucht. Eine genauere Betrachtung des Zusammenspiels verschiedener Reaktionsparameter wie Lösungsmittel und eingesetzte Base, sollte, anhand der Natur sowie der Ausbeute gebildeter Photoprodukte, noch weitere Erkenntnisse über photochemische Abläufe und Reaktionsmechanismen liefern. Vor diesem Hintergrund sollte in dieser Arbeit eine Untersuchung dieser Einflüsse stattfinden. Dafür wurde ein Basenscreening der gängigen Alkali- und Erdalkalicarbonate eingesetzt sowie die Rolle von Aceton als Triplett-Sensibilisator auf die Reaktion untersucht.

Eine zusätzliche Bestimmung der konkreten Reaktionsquantenausbeute (Φ_R) der Photocyclisierung, könnte weitere Erkenntnisse über die zugrunde liegenden sollte photophysikalischen Prozesse liefern. Dafür eine Reihe von Phthalimidocarbonsäuren 100a-d, 101 und 102 untersucht werden und die berechnete Quantenausbeute hinsichtlich ihrer variierenden Spacerlänge bzw. -geometrie in Zusammenhang gebracht werden (Abb. 42).



Abbildung 42: Systeme für die Bestimmung der Reaktionsquantenausbeute Φ_R hinsichtlich der Cyclisierungsreaktion. Abbildung zum schematischen Aufbau der Messapparatur entnommen aus Lit.^[57]

3.2. Synthese cyclischer Peptide

Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, bietet die Stoffklasse der CPP als intrazellulärer Transporter eine interessante Anwendung für eine gezielte Medikation. Trotz ihrer Vielseitigkeit und des breiten Anwendungspotenzials stoßen lineare CPP aber auf Limitationen, wie z.B. enzymatische Degradation und unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund mangelnder Spezifität. Eine vielversprechende Weiterentwicklung in diesem Bereich sind die cyclischen zellpenetrierenden Peptide (cCPP). Durch ihre cyclische Struktur bieten sie u.a. erhöhte Stabilität gegenüber proteolytischem Abbau und eine verbesserte Penetrationsfähigkeit. Die Cyclisierung kann zudem die Selektivität und Effizienz der Peptide erhöhen, was sie zu potenten Werkzeugen für biomedizinische Anwendungen macht.

Die Kombination der beiden Forschungsfelder der CPP und der Photochemie bieten einen interessanten Ansatz und potenziell neuartigen Zugang zur Cyclisierung längerer, linearer Peptidsequenzen. Durch Einführung des bereits vielfach verwendeten Phthaloylchromophors kann durch photochemische Decarboxylierung eine Verknüpfung des *C*- und *N*-Terminus erreicht werden.

Vor diesem Hintergrund sollte in dieser Arbeit zunächst eine effiziente Syntheseroute zum Einbringen des Phthaloylchromophors in lineare Peptidsequenzen etabliert werden. Im Anschluss sollten diese Phthalimidopeptide dann unter photochemischen Bedingungen zur Cyclisierung gebracht werden (Abb. 43). Eine Anwendung auf längere Peptidsequenzen, sollte darüber hinaus den potenziellen Nutzen dieser Methode für pharmakologisch relevante Moleküle aufzeigen.



Abbildung 43: Schematische Skizze der Syntheseroute zur Darstellung cyclischer Peptide.

4. Ergebnisse & Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil wird anhand von Belichtungsstudien der Einfluss verschiedener Parameter auf die Natur der erhaltenen Photoprodukte, deren Ausbeuten und Bildungsmechanismen diskutiert. Des Weiteren werden Reaktionsquantenausbeuten diskutiert, um Strukturabhängigkeiten aufzuzeigen.

Der Fokus des zweiten Teils gilt der Peptidchemie, angefangen mit der Synthese von Peptiden, Kupplungsstrategien mit dem Phthaloylchromophor sowie deren photochemische Cyclisierungen.

4.1. Photoinduzierte Decarboxylierung von Phthalimidoderivaten

Aufgrund ihrer interessanten photochemischen Eigenschaften sind Phthalimide seit nunmehr fünf Jahrzehnten im Gebiet der Photochemie etabliert, mit ersten Veröffentlichungen aus den Jahren.^[60] 70er Insbesondere die frühen photochemische Cyclisierung von Phthalimidocarbonsäuren durch Decarboxylierung wurde in zahlreiche Arbeiten detailliert diskutiert.^[28-30, 39-40, 42, 45, 59, 62, 64, 68, 70-71, 158-162] Verschiedene Themen standen hierbei im Fokus, darunter Lösungsmitteleffekte^[28, 71], Quantenausbeuten^[45, 153, 163-164], Donor-Akzeptor-Geometrien^[30], Geometrieeinflüsse durch ein Gegenion^[30, 158], Lebensdauern angeregter Stereoselektivität^{[39, 41-42,} 44, 46, 71, 165-166] Zustände^[163]. Peptidcyclisierung^[59, 159], Linkereinflüsse^[63, 71] und Mechanismusstudien^[71].

Im Folgenden wird der Fokus insbesondere auf die Basen- und Lösungsmittelabhängigkeit der Photocyclisierung gelegt. Des Weiteren werden Reaktionsquantenausbeuten bestimmt, um potenzielle Einflüsse des Linkers zwischen Chromophor und Carbonsäure, sowie der Substratkonzentration, aufzuzeigen.

4.1.1. Synthese der Belichtungssubstrate

Die allgemeine Retrosynthese zur Darstellung der cyclischen Phthalimidosysteme ist in Abbildung 44 dargestellt.



Abbildung 44: Allgemeine Retrosynthese für die Cyclisierung verschiedener Phthalimidosysteme.

Diverse Faktoren beeinflussen das Ergebnis der photochemischen Cyclisierung dieser Phthalimidocarbonsäuresysteme, insbesondere in Hinblick auf die Art der Belichtungsprodukte und deren Ausbeuten. Dazu zählen zum einen extern bestimmbare Parameter wie Lösungsmittel und Base. Zum anderen wird eine erfolgreiche Cyclisierung ebenfalls bedingt durch Geometrie, Länge und Art des Linkers zwischen Chromophor und Carbonsäure. Für eine genauere Betrachtung des Zusammenspiels dieser Faktoren wurde zunächst eine kleine Substanzbibliothek synthetisiert (Abb. 45).



Abbildung 45: Darstellung verschiedener Phthalimidocarbonsäuren (100a-d, 102) aus Phthalsäureanhydrid 103 und den entsprechenden Aminen (104a-d, 105).

Für die Umsetzung des Phthalsäureanhydrids (103) mit Aminen sind verschiedene Methoden in der Literatur beschrieben, darunter Reaktionen in Toluol und Triethylamin^[167], Essigsäure^[168] und lösungsmittelfreie Kondensationsreaktionen in einer Schmelze des Anhydrids^[169]. Der aufwendige Apparaturaufbau und längere Aufarbeitung sowie die Nutzung gesundheitsschädlicher Chemikalien spricht gegen Toluolvariante. Auch die die lösungsmittelfreie Variante in geschmolzenem Anhydrid 103 erscheint in Hinblick auf die Aufarbeitung gegenüber der Variante in Essigsäure aufwendiger. Nach vollständigem Umsatz wird das noch heiße essigsaure Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben, wobei die Phthalimidocarbonsäure kristallisiert, während die anderen Substrate nach Filtration und Waschen mit Wasser entfernt werden können. Die Säuren 100a-d und 102 wurden über CaCl₂ getrocknet und in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten.

Für einen verlängerten Linker zwischen Chromophor und Säurefunktion wurde darüber hinaus in einer Isobutylchloroformiat (IBCF, **110**)-vermittelten Peptidkupplungsreaktion eine zweite Undecaneinheit eingebaut (Abbildung 46). Der Ethylester **106** wurde dafür zunächst aus der entsprechenden Säure mit Ethanol und Thionylchlorid in quantitativer Ausbeute erhalten.



Abbildung 46: Syntheseroute für die Darstellung von Phthalimidocarbonsäure 101. Reagenzien und Konditionen: i) IBCF (109), Et₃N, THF, DMF, DCM. ii) HCI_{conc.}, AcOH.

Zwar werden Chloroformiate bereits seit den 50er Jahren erfolgreich zur Aktivierung für Peptidkupplungen eingesetzt^[170], aufgrund des Reaktionsmechanismus über ein gemischtes Anhydrid kann es aber zur Bildung von Nebenprodukten kommen (Abbildung 47).



Abbildung 47: Peptidkupplung mit Diethylchlorophosphat (DECP, **108**) über ein Phosphoranhydrid und mit Isobutylchloroformiat (IBCF, **109**) über ein Carbanhydrid. Modifiziert aus ^[155]

Trotz potentieller Nebenreaktionen konnte die Säure **101** nach folgender saurer Entschützung in einer guten Ausbeute von 66% über zwei Schritte dargestellt werden. Aufgrund der Labilität des Imids gegenüber stark basischer Umgebung^[171] erfolgten die Entschützungen der Esterfunktionen in Phthalimidsystemen in dieser Arbeit generell unter sauren Bedingungen.

4.1.2. Belichtungsstudien

Mit der im vorangegangenen Teil synthetisierten Substanzbibliothek wurden Belichtungsexperimente durchgeführt. Diese erfolgten in einem Photoreaktor mit einer Wellenlänge von 300 ± 10 nm unter Verwendung einer Glasapparatur aus UV-durchlässigem Pyrex- oder Quarzglas.



Abbildung 48: UV-Vis Spektren der Verbindungen 100a-d, 101 und 102.

Alle Phthalimidsysteme **100a-d**, **101** und **102** zeigen Absorptionsmaxima im Bereich 300 nm mit Extinktionskoeffizienten von $\varepsilon = 1300 - 1600$ [L·mol⁻¹·cm⁻¹], die einem n π^* -Übergang zugeordnet werden können. Die Absorptionsspektren sind in Abbildung 48 dargestellt.

Belichtungsexperimente vorangegangener Arbeiten zeigten eine Lösungsmittelabhängigkeit in Bezug auf die Umsetzung des Belichtungssubstrates. Zwar kann Aceton ebenfalls durch Acetonitril ersetzt werden, woraus aber längere Reaktionszeiten resultieren.^[71] Anhand dieser Beobachtung wurde auf einen angeregten Triplettzustand als reaktive Spezies geschlossen, was in späteren Publikationen bestätigt wurde.^[59, 163] Auch andere Arbeiten aus diesem Arbeitskreis verweisen auf den Triplettzustand des Chromophors als reaktives Intermediat.^[29, 153, 172] So kann Aceton nicht nur als Lösungsmittel dienen, sondern findet auch Nutzen als sehr effektiver Triplett-Sensibilisator. Dafür spricht auch die Triplettenergie von Aceton, die mit 79 kcal/mol über der Triplettenergie von *N*-Alkylphthalimiden (72 kcal/mol) liegt und so einen exergonen Energietransfer begünstigt.^[35, 67] Der Zusatz von Wasser spielt aufgrund des Reaktionsmechanismus auf die Produktverteilung eine entscheidende Rolle (Vgl. 2.2), da durch eine schnelle Protonierung des Intermediats **110-I** der Elektronenrücktransfer zum freien Alkan **111** unterbunden, und gleichzeitig die Cyclisierung zu Alkohol **1a** durch Kombination der beiden Kohlenstoffradikale, begünstigt wird (Abb. 49).



Abbildung 49: Mögliche Belichtungsprodukte in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen. Rechts: Durch Zugabe von Wasser wird Intermediat 110-I am Alkohol 110-II protoniert und durch Kombination der Radikale zum Alkohol 1a cyclisiert. Links: In Abwesenheit einer zusätzlichen Protonenquelle kann ein Elektronenrücktransfer stattfinden. Einmal gebildet, wird dieses stark basische primäre Carbanion 110-III zu Alkan 111 protoniert.

Zur späteren Bestimmung von Reaktionsquantenausbeuten wurden zunächst die bereits literaturbekannten Cyclisierungsprodukte **100a-d**, **101** und **102** dargestellt. Die Belichtungen wurden in einem Lösungsmittelgemisch aus Aceton und Wasser (4:1) durchgeführt und die Substratkonzentration konstant auf $2x10^{-2}mol/L$ eingestellt. Als Base wurden K₂CO₃ bzw. KOH eingesetzt. Um potentielles Triplettquenching durch Sauerstoff zu unterbinden, wurde die Reaktionslösung vor dem Start der Belichtung 15 Minuten mit Argon entgast und auch während der Reaktion ein konstanter Argonfluss aufrecht erhalten. Tabelle 2 fasst die ersten Belichtungsexperimente zusammen.



Tabelle 2: Zusammenfassung diverser Belichtungsexperimente zur Darstellung verschiedener Ringgrößen mit den entsprechenden Reaktionsparametern. Alle Reaktionen wurden bei einer Konzentration von 20 mM durchgeführt.

Eintrag	Substrat	Base [Äq]	Ausbeute	Produkt	Ringgröße
1	100a	K ₂ CO ₃ [5]	1a , 37%	N HO	5
2	100b	K ₂ CO ₃ [0.5]	1b , 88%	HO HO	6
3	100c	K ₂ CO ₃ [0.5]	1c , 48%	O O	7
4		K ₂ CO ₃ [5]	1c , 17%	HO	
5	100d	K ₂ CO ₃ [5]	1d, 7%	HO N 8	12
6	102	K ₂ CO ₃ [0.5]	113 , 11%	O HO	7
7	101	KOH [1]	112 , 67%	N-120	
8		K ₂ CO ₃ [0.5] 112 , 15%	HO HO	24	

Die Ausbeuten variieren stark und reichen von 88% (Eintrag 2) bis 7% (Eintrag 5). Generell geht der Einsatz einer Base im Überschuss (5 Äq.) mit geringeren Ausbeuten einher als mit stöchiometrischen Mengen (0.5 Äq.) der zweiwertigen Base K₂CO₃, wie im direkten Vergleich für die Umsetzung von Verbindung **100c** gezeigt wurde. Eine Berechnung des pH-Wertes der Belichtungslösung vor Zugabe der Substrate **100a-d**, **101** und **102**, ergibt für 0.5 Äq. K₂CO₃ pH = 11.5 und für 5 Äq. pH = 12. Während aber im ersten Falle nach Zugabe des Substrates der pH–Wert signifikant abfällt, da vorhandenen Hydroxidionen zu Wasser neutralisiert werden, verbleibt die Belichtungslösung im zweiten Fall bei stark basischen pH-Wert. Während des Zeitraums der Belichtung kann daher eine basische Hydrolyse des Chromophors stattfinden (Abb. 50).^[171]



Abbildung 50: Basische Hydrolyse von Phthalimiden.

Auch der Einsatz der deutlich stärkeren, einwertigen Base KOH erzielte bei Einsatz in stöchiometrischen Mengen eine gute Ausbeute von 67% (Eintrag 7). Der Einfluss eines kationischen Gegenions auf die photochemische Cyclisierung wurde bereits 1997 untersucht. Verschiedene Alkalicarbonate zeigten hierbei einen vollständigen Umsatz der



Carbonsäure **100c**, während mit organischen Basen (NaOMe und Pyridin) auch nach 24 Stunden kein Umsatz zu beobachten war.^[71] Vier Jahre später wurde über eine Kristallstruktur des Kaliumsalzes von *N*-Phthaloylglycin (**34-K**) neben der erwarteten Koordination

Carboxylat auch eine Koordination zum zum Abbildung 51: Kaliumsalz von N-Phthaloylglycin (X).^[158] Peptidcarbonylsauerstoff des Chromophors gezeigt (Abb. 51).^[158] Auch konnte eine kationeninduzierte E/Z-Isomerisierung in peptidhaltigen Linkern gefunden werden (Vgl. Abb. 37). Das kationische Gegenion bewirkt eine räumliche Nähe des zu decarboxylierenden Kettenendes zum Chromophor, und begünstigt somit einen Ringschluss ausgehend von Intermediat 116-II. Denkbar wäre zum anderen aber auch, neben einem für diese Donor-Akzeptor-Systeme bereits prognostiziertem intramolekularem Elektronentransfer^[34, 47, 163], ein intermolekularer Elektronentransfer über das Gegenion durch kurzzeitige Reduktion (Abb. 52).



Abbildung 52: Potenzieller intermolekularer ET über ein Metall.

4.1.2.1. Alkalicarbonat-Screening

Für eine nähere Betrachtung der Kationenabhängigkeit der Cyclisierung durch photochemische Decarboxylierung wurde ein Basenscreening durchgeführt. Als konstantes Testsystem wurde die Carbonsäure **100a** gewählt. Diese wurde jeweils in einem Lösungsmittelgemisch von Aceton/Wasser (4:1) bei 300 nm belichtet, unter Variation der Base. Hierfür wurden die gängigen Alkali- und Erdalkalicarbonate (Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Rb₂CO₃, Cs₂CO₃, sowie MgCO₃, CaCO₃, SrCO₃, BaCO₃) mit jeweils 0.5 bzw. 0.1 Äq. in Bezug

zur Carbonsäure **100a** eingesetzt. Aufgrund der Zweiwertigkeit der Carbonatbase entsprechen 0.5 Äq. also einem stöchiometrischen Verhältnis der Carbonsäure zu OH⁻-Ionen und im Falle der ersten Hauptgruppe auch einem stöchiometrischen Verhältnis zu Kationen. Die allgemeine Reaktionsgleichung mit allen Produkten der Belichtungsreaktionen der Alkalimetalle ist in Abbildung 53 dargestellt, wobei mit Lacton **117** ein bislang unbekanntes Photoprodukt isoliert werden konnte.



Abbildung 53: Reaktionsschema der Belichtungsstudien mit verschiedenen Alkalimetallen aus denen die Photoprodukte 1a, 111 und 117 erhalten wurden.

Für jede Photoreaktion wurde eine säulenchromatographische Aufarbeitung durchgeführt. Die isolierten Ausbeuten der jeweiligen Photoprodukte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Isolierte Ausbeuten der in Abb. 53 gezeigten Belichtungsprodukte 1a, 111 und 117 in Abhängigkeit derjeweiligen Base und deren Konzentration relativ zum Substrat 100a.

Base [Äq.]	HO 1a	O O O 111	
Li ₂ CO ₃ [0.1]	75%	Spuren	Spuren
Li ₂ CO ₃ [0.5]	78%	/	/
Na ₂ CO ₃ [0.1]	43%	11%	13%
Na ₂ CO ₃ [0.5]	81%	/	/
K ₂ CO ₃ [0.1]	56%	Spuren	/
K ₂ CO ₃ [0.5]	67%	Spuren	/
Rb ₂ CO ₃ [0.1]	51%	Spuren	4%
Rb ₂ CO ₃ [0.5]	76%	/	/
Cs ₂ CO ₃ [0.1]	25%	11%	Spuren
Cs ₂ CO ₃ [0.5]	71%	/	/

Alle Alkalicarbonate lieferten gute bis sehr gute Ausbeuten in Bezug auf Cyclisierungsprodukt **1a** unter Einsatz stöchiometrischer Mengen Base. Ebenfalls konnte unter diesen Bedingungen die Bildung der Nebenprodukte **111** und **117** unterdrückt werden. Es besteht keine erkennbare Korrelation zwischen Ionenradius und Ausbeute bzw. Produktverteilung. Längere Belichtungszeiten im Fall von K₂CO₃ führten eher zu geringeren

Ausbeuten. Ein Kontrollexperiment im Dunkeln zeigte aber zumindest keinen Abbau der Carbonsäure 100a unter basischen Bedingungen auch nach 96 h. Interessante Ergebnisse lieferten allerdings die Belichtungsexperimente unter Einsatz von 0.1 Äg. der Base. In allen Fällen fiel nicht nur die Ausbeute des Cyclisierungsproduktes 1a ab, auch die Bildung der Nebenprodukte war, gegenüber den Experimenten mit höherer Basenäquivalenz, verstärkt. Das bereits bekannte Nebenprodukt, Alkan 111, wurde für die Reaktionen mit Natrium- und Cäsiumcarbonat (0.1 Äq.) in jeweils 11% Ausbeute isoliert. Die nahezu komplette Unterdrückung der Bildung des Alkans 111 bei stöchiometrischem Einsatz der Base spricht für die Beteiligung der Base, genauer des Kations, für die bevorzugte Bildung des cyclischen Hauptproduktes **1a** analog der in Abbildung 51 gezeigten koordinativen Wechselwirkungen. Überraschend konnte in dieser Belichtungsreihe in Lacton 117 ein neues Photoprodukt identifiziert werden. Der Mechanismus der Bildung dieses Moleküls, welches formal aus einer Wasserstoffeliminierung von Substrat 100a hervorgeht, ist bislang nicht geklärt. Das zunächst strukturunbekannte Photoprodukt zeigt einen Symmetrieerhalt des Chromophorsystems unter gleichzeitiger Bildung eines stark entschirmten Wasserstoffs bei 6.45 ppm, in Korrelation mit einem ¹³C-Signal bei 87.2 ppm (Abbildung 54).



Abbildung 54: 2D-HMQC-Spektrum von Verbindung 117.

Die korrekte Struktur konnte mithilfe einer Massenanalyse, abschließend aber erst anhand einer Kristallstruktur bestätigt werden (Abbildung 55).



Abbildung 55: Kristallstruktur von Lacton 117.

Das Lacton **117** wurde bereits 1978 in einem japanischen Journal beschrieben^[173], hierin aber durch gänzlich andere Synthesebedingungen hergestellt. Diese Reaktion folgt einer Mn(OAc)₃ vermittelten oxidativen Addition an Phthalimidoolefin **121**. Die Darstellung von γ -Lactonen durch oxidative Addition von Essigsäure wurde erstmals 1968 durch *Heiba* dokumentiert^[174], ein vermuteter Mechanismus über verschiedene sinnvolle Intermediate 2009 durch *Snider* beschrieben^[175]. Abbildung 56 zeigt den Mechanismus bezogen auf das Phthalimid **121**.



Abbildung 56: Mechanismus der oxidativen Addition von Essigsäure an Olefin **121**. Einem langsamen Protonentransfer von **118** folgt ein schneller Elektronentransfer zu Radikal **120** und Addition an Olefin **121** zum freien Radikal **122-I**. Der genaue Mechanismus für die Bildung von Lacton **117** ist nicht geklärt. Die drei potenziellen Zwischenstufen durchlaufen eine Oxidation des Radikals durch Mn^{III} (**122-II**), die Addition des Radikals an den Carbonylsauerstoff (**122-III**) und/oder einen Mn^{IV}-Sechsring (**122-IV**). Nach reduktiver Eliminierung der jeweiligen Manganspezies wird Lacton **117** erhalten.^[175]

Eine Literaturrecherche für die Bildung eines Lactons aus einer Carbonsäure unter photochemischen Bedingungen ergab u.a. einen Treffer aus dem Jahr 2018.^[176] Die Bedingungen und der von den Autoren prognostizierter Mechanismus sind in Abbildung 57 dargestellt. Die Reaktionsbedingungen weichen von denen in dieser Arbeit verwendeten deutlich ab. Dennoch können anhand der durchlaufenen Intermediate Informationen gewonnen werden, die auch für die Bildung des Lactons **117** potenziell relevant sind.



Abbildung 57: Mechanismus für die photochemische Generierung von Lactonen, ausgehend von der Carbonsäure **123**. Nach Oxidation des Substrates **123** wird das entstehende Radikal **123-I** entweder durch Sauerstoff (**124a**) oder lod (**124b**) abgefangen und in einer Ringschlussreaktion das Lacton **125** gebildet.^[176]

Ein Mechanismus über eine einfache *Norrish*-Typ-II ausgehend vom Carbonsäure-Sauerstoff erscheint unwahrscheinlich. Der hypothetische Mechanismus ist in Abbildung 58 dargestellt. Aufgrund der sehr unwahrscheinlichen Anregung der Carbonsäure **100a** für einen H-Atomtransfer (HAT) erscheint diese Route mechanistisch nicht sinnvoll.



Abbildung 58: Hypothetischer Norrish-Typ-II Mechanismus für die Bildung von Lacton 117.

Unter Berücksichtigung des Mechanismus der in Abb. 56 gezeigten manganvermittelten Lactonsynthese, erscheint eine Cyclisierung über ein γ-Radikal (**122-I**) bzw. γ-Kation (**122-II**) plausibel. Auch die photochemische Synthese verläuft über ein γ-Radikal (**123-I**, Abb. 57). Die Generierung eines analogen Radikals **100a-III** könnte über einen intermolekularen HAT stattfinden. Aus diesem kann eine schnelle Oxidation durch den Chromophor zum mesomeriestabilsierten Carbokation **100a-IV** folgen. Nach nucleophilem Angriff der Carbonsäure und weiterer intermolekularer Elektronenübertragung würde Lacton **100a** entstehen (Abb. 59).



Abbildung 59: Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung von Lacton **117** über ein mesomeriestabilisiertes Carbokation **100a-IV** in einer S_N1-artigen Substitutionsreaktion, ausgehend von einem intermolekularen HAT.

4.1.2.2. Erdalkalicarbonat-Screening

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Belichtungsreihe mit Erdalkalicarbonaten dargestellt. Zusätzlich zu den vorangegangenen Photoprodukten konnte hierbei Aldehyd **126** und Diol **127** identifiziert werden (Abb. 60).



Abbildung 60: Reaktionsschema der Belichtungsstudien mit verschiedenen Erdalkalimetallen.

 Tabelle 4: Isolierte Ausbeuten der in Abb. 60 gezeigten Belichtungsprodukte 1a, 111, 117, 126 und 127 in

 Abhängigkeit der jeweiligen Base und deren Konzentration relativ zum Substrat 100a.

Base [Äq.]	O HO 1a	О С С Н О С Н 3 С Н 3 С Н 3 С Н 3 С Н 3 С Н 3		0 0 126	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 HO 127
MgCO ₃ [0.1]	2%	7%	/	6%	7%
MgCO₃ [0.5]	18%	11%	4%	Spuren	/
CaCO ₃ [0.1]	34%	17%	9%	/	/
CaCO ₃ [0.5]	50%	8%	4%	/	/
SrCO ₃ [0.1]	48%	12%	7%	/	/
SrCO ₃ [0.5]	45%	12%	6%	/	/
BaCO ₃ [0.1]	51%	14%	6%	/	/
BaCO ₃ [0.5]	53%	11%	5%	/	/

Im direkten Vergleich der Alkali- und Erdalkalicarbonate zeigen letztere durchgängig geringere Ausbeuten für das Cyclisierungsprodukt **1a**, dafür aber konstant verstärkte Nebenproduktbildung (**111**, **117**, **126** & **127**). Der Trend für eine dominante Cyclisierung und geringere Nebenproduktbildung bei stöchiometrischem Einsatz der Base (0.5 Äq.), wie er bei den Alkalimetallen gefunden wurde, scheint hier lediglich für MgCO₃ und CaCO₃ fortgesetzt



zu werden. Die Basenkonzentration für SrCO₃ und BaCO₃ hat keinen Einfluss auf die Produktverteilung. Für die beiden Belichtungsexperimente mit MgCO₃ konnte vor der säulenchromatographischen Aufreinigung zudem zwar das

¹²⁸ Kondensationsprodukt **128** in höheren Mengen detektiert, nicht aber isoliert werden. Überraschend konnten für beide Reaktionen mit MgCO₃ in Aldehyd **126** und Diol **127** zwei neue Photoprodukte isoliert werden. Beide Produkte waren in einem direkten ¹H- und ¹³C-Spektrum nach der Extraktion nicht zu beobachten und wurden erst nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel isoliert. Während die Struktur des Aldehyds **126** schnell geklärt werden konnte, bedurfte es für die Strukturaufklärung des Diols **127** einer zusätzlichen GC-MS Analyse. Im ¹H-NMR-Spektrum konnte ein *cis/trans*-Isomerenverhältnis von ca. 1:1, in Bezug auf die beiden Hydroxysubstituenten, identifiziert werden. Eine konkrete *cis/trans*-Signalzuordnung konnte aber nicht erfolgen. Zwar ist Diol **127**

ein literaturbekanntes Photoprodukt einer *Norrish*-Typ-II Reaktion (Abb. 61)^[177], die Entstehung des Diols **127** unter den in Abb. 60 gezeigten Bedingungen kann darüber jedoch nicht erklärt werden.



Abbildung 61: Norrish-Typ-II δ -H-Abstraktion mit anschließender Cyclisierung zu Diol **127**. Die benachbarte Alkoholfunktion erhöht die Reaktivität der benachbarten CH₂-Einheit für Triplettcarbonyle um einen Faktor von 5.^[177]

Zunächst fällt auf, dass Diol **127** aus einem reduktiven Ringschluss aus Aldehyd **126** gebildet werden kann, Aldehyd **126** wiederum aus einer oxidativen Ringöffnung des Diols **127** (Abb. 62).



Abbildung 62: Redoxbeziehung des Aldehyds 126 zum Diol 127.

Wegen der zugrundeliegenden direkten Redoxverbindung der beiden Moleküle erscheint eine unabhängige Bildung eher unwahrscheinlich. Beide Verbindungen konnten zudem erst nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung detektiert werden, nicht aber unmittelbar nach



der Belichtung. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Zersetzung des Kondensationsproduktes **128** unter kieselsauren Bedingungen könnte dieses als Ausgangsmolekül für Diol **127** dienen. Oxidationen von Olefinen zum entsprechenden vicinalen Diol verlaufen

entweder über eine Epoxidzwischenstufe oder direkte Oxidation.



Abbildung 63: Diolbildung aus Olefinen durch verschiedene Oxidationsmittel.

Die erste Option benötigt ein starkes Oxidationsmittel, z.B. H_2O_2 oder eine Persäure und verläuft oft übergangsmetallkatalysiert. Bekannte Oxidationsmittel zur direkten Generierung von 1,2-Diolen aus Olefinen sind u.a. KMnO₄ und OsO₄ (Abb. 63).

Generell erscheint eine direkte Oxidation eines Olefins alleine durch Kieselgel als sehr unwahrscheinlich. Auf der anderen Seite erfährt das Phthalimidoolefin **128** durch seine Push-Pull-Substituenten eine erhöhte Reaktivität (Abbildung 64).



Abbildung 64: Potenzielle mesomere Formen von Phthalimidoolefin 128.

In Hinblick auf die erhaltenen Ausbeuten der Belichtungsreaktionen mit Erdalkalicarbonaten muss jedoch ein wichtiger Faktor bei der Betrachtung berücksichtigt werden. Während die zugegebenen Basenäquivalente der Alkalicarbonate effektiv in Lösung gehen, ist dies für die Erdalkalicarbonate nicht der Fall. Die Löslichkeit der vier eingesetzten Carbonate liegt zwischen 106 mg/l für MgCO₃ und im unteren zweistelligen Milligrammbereich pro Liter für die CaCO₃, SrCO₃ und BaCO₃.^[178] Damit wird in jedem Reaktionsansatz das Löslichkeitsprodukt deutlich überschritten, und lediglich eine Emulsion im Belichtungsreaktor zur Reaktion gebracht. Die effektiven Carbonatäquivalente, unabhängig ob der Zugabe von 0.1 oder 0.5 Äq., die zu Beginn der Belichtung für die photochemische Decarboxylierung zur Verfügung stehen, reichen von 0.01 Äq. für MgCO₃ über 0.001 Äq. für CaCO₃ und BaCO₃, bis geringen 7*10⁻⁴ Äq. für SrCO₃. Theoretisch sollte zwar eine stetige Neutralisation der Carbonsäure **100a** und Carbonationen stattfinden, die kontinuierlich das Gleichgewicht zugunsten der Lösung von weiterem Carbonat und Kationen verschiebt. Praktisch ist aber auch nach einer Belichtungsdauer von mehreren Stunden weiterhin eine Emulsion vorhanden, trotz gleichzeitig vollständigem Abbau von Substrat 100a. Auch verlängerte Reaktionszeiten (16 h) bei Einsatz von BaCO₃ führten weder zu einer klaren Reaktionslösung zum Ende der Belichtung, noch zu einer Veränderung in Produktverteilung oder Ausbeute verglichen mit einer Reaktionszeit von 5 h für SrCO₃. Aufgrund des Faktors der Löslichkeit, müssen die erhaltenen Ausbeuten der Erdalkalicarbonate etwas differenziert betrachtet werden. Während die isolierten Ausbeuten aller Photoprodukte in den Reaktionen mit MgCO₃ am geringsten sind, sind hier gleichzeitig die Konzentration der Base bzw. Kationen im Reaktionsgemisch noch am höchsten. Für die drei übrigen Carbonate (CaCO₃, SrCO₃ und BaCO₃) konnte eine relativ konstante Produktverteilung und, im Vergleich zu MgCO₃, auch deutlich höhere Gesamtausbeuten erhalten werden. Insbesondere wegen des relativ hohen Anteils der Nebenprodukte 111, 117, **126** und **127** an der Gesamtausbeute im Vergleich zu den Alkalimetallen, sowie der geringen

Konzentration der in Lösung befindlichen Kationen (M²⁺), kann eine generelle Beteiligung der zweiwertigen Kationen auf die photochemische Umsetzung der Carbonsäure **100a** infrage gestellt werden. Zwar konnte unter Einsatz stöchiometrischer Mengen M₂CO₃ spezifisch die Ausbeute des Cyclisierungsproduktes **1a** gesteigert werden (siehe Tabelle 3). Aufgrund der Beobachtungen aus der Belichtungsreihe mit Erdalkalicarbonaten erscheint aber auch eine kationenunabhängige, nicht-spezifische Umsetzung möglich.

4.1.2.3. Belichtungen ohne Base

Zur Verifizierung der Hypothese wurde Carbonsäure **100a** unter denselben Bedingungen, aber unter Ausschluss einer Base jeweils in einem Aceton/Wasser (4:1) und einem Acetonitril/Wasser (4:1) Gemisch belichtet. Bei gleicher Konzentration der vorangegangenen Belichtungsreihen $(2 * 10^{-2} \text{ mol}/l)$ wurden für einen vollständigen Umsatz des Substrates **100a** im Acetongemisch 21 h benötigt, während die Reaktion im Acetonitrilgemisch nach 28 h bei einem Substratumsatz von 51% abgebrochen wurde. Der Umsatz in Aceton ist damit um einen Faktor 2.7 schneller, was in Einklang mit einem Energietransfer von Aceton auf das Substrat **100a** bzw. einer Triplettsensibilisierung desselben steht. Die Ausbeuten der Photoprodukte wurden in beiden Fällen anhand der ¹H-NMR-Spektren vor der Aufarbeitung generiert und sind in Abbildung 65 zusammengefasst.



Abbildung 65: Belichtungsexperimente ohne Base, oben in einem Acetonitril/Wassergemisch, unten in einem Aceton/Wassergemisch. Alle Ausbeuten wurden aus einem ¹H-NMR Spektrum vor einer weiteren Aufarbeitung erhalten.

Die Belichtungsexperimente unter Basenausschluss lieferten interessante Einblicke in Bezug auf den Kationeneinfluss sowie bislang, unter basischen Bedingungen, unbeobachtete photochemische Reaktionswege. Eine kurze Betrachtung der pK_s-Werte von Wasser (15.74)^[179] und alkylischen Carbonsäuren (4-5)^[180] zeigt, dass auch ohne Zugabe einer Base die Carbonsäure **100a** vollständig deprotoniert vorliegen sollte. Das für den Reaktionsmechanismus benötigte Anion wird also in Lösung vorliegen, sodass Abweichungen in Umsatz und Produktverteilung im Vergleich mit den oben gezeigten Basenscreenings sehr direkte Aussagen über einen Kationeneinfluss bieten.
Im Falle des MeCN-Gemisches wird, bezogen auf den 51% igen Umsatz, in der Summe zwar 25% cyclisches Produkt gebildet, der Großteil davon kondensiert aber zu Folgeprodukt **128** sodass nur 10% Cyclisierungsprodukt erhalten wurden. Des Weiteren wurde in geringen Mengen Alkan **111** generiert. Etwas überraschend konnte auch Phthalimid (**134**) nach säulenchromatographischer Aufreinigung nachgewiesen werden. Dessen Bildung wird aber in Abbildung 66 aufgeklärt. Zwar findet auch ohne Gegenion eine Cyclisierung statt, die Reaktion erscheint aber ungerichtet, die Nebenproduktbildung überwiegt.

Im Acetongemisch konnte nach 21 h nicht nur ein vollständiger Substratabbau erzielt werden, auch der Anteil des cyclischen Produktes **1a** liegt mit 81% im oberen Bereich der Ergebnisse des Basenscreenings der Alkalimetalle. Lacton 117 und Kondensationsprodukt 128 wurden lediglich in Spuren gefunden. Anders aber als unter stöchiometrischem Einsatz von Alkalicarbonaten, konnte die Bildung des Alkans 111 nicht unterbunden werden. Der Einsatz von Kationen scheint also zum einen den Substratabbau um einen Faktor von vier zu beschleunigen und außerdem die Cyclisierung gegenüber einem Elektronenrücktransfer, der zum Alkan 111 führt, zu begünstigen. Des Weiteren konnte in Benzazepin 135 ein neues Photoprodukt isoliert werden. Wie in Abbildung 66 gezeigt, ist dieses ein Folgeprodukt des Alkans **111**. Unter Basenausschluss findet Acetongemisch demnach im eine Photocyclisierung zu Elektronenrücktransfer in einem Verhältnis von 4:1 statt. Aufgrund der photochemischen Beziehung von Benzazepin 135 zu Alkan 111, ist die Entstehung des 7-Ringes sehr wahrscheinlich den längeren Belichtungszeiten geschuldet.



Abbildung 66: Photoinduzierter Abbau von Alkan **111** über eine *Norrish*-Typ-II Reaktion. Nach Generierung des 1,4-Biradikals **111-I** entsteht entweder nach Eliminierung von Propen das reine Phthalimid **134**, nach einer *Yang*-Cyclisierung der gespannte Vierring **137** und nach Ringöffnung Benzazepin **135**, oder nach δ -H-Transfer das terminale Olefin **136**. Modifiziert aus ^[181]

Ohne Vergleichsspektren in der Literatur konnte Benzazepin **135** nur über 2D-Analytik und MS-Spektrometrie identifiziert werden. Charakteristisch hierfür war nicht nur die Asymmetrie

der aromatischen Wasserstoffe, auch ein stark entschirmtes neues Signal des Ketons im ¹³C-NMR bei 206 ppm stütze die postulierte der Struktur. Wie aus Abb. 66 ersichtlich, ist Benzazepin **135** ein Folgeprodukt einer *Norrish*-Typ-II Reaktion des Alkans **111**, wie schon von *Kanaoka* et al. 1973 dokumentiert wurde.^[181] Die Bildung analoger Photoprodukte, resultierend aus γ - bzw. δ -H-Transfer, konnten ebenfalls für *N*-Adamantylphthalimide gezeigt werden.^[182] Interessanterweise können aus modifizierten Alkanen zum cyclischen Alkohol **1a** analoge Cyclisierungsprodukte erhalten werden. So wurde der cyclische Alkohol **141** in geringen Mengen aus Pentanderivat **138** isoliert (Abb. 67).^[181] Dieser resultiert aus einem δ -H-Transfer des Substrats und anschließendem Ringschluss. Während in diesem Fall aber ein resonanzstabilisiertes tertiäres Radikal gebildet wird, ist kein δ -H-Transfer für Alkan **Xa** zu beobachten, was anderenfalls zum gleichen Produkt führen würde wie die direkte Cyclisierung durch photoinduzierte Decarboxylierung (Abb. 67).



Abbildung 67: Isolierte Photoprodukte der Belichtungsreaktion von Pentanderivat **138**, wobei der cyclische Alkohl **141** das Produkt eines δ -H-Transfers ist. Dieser ist nicht für Alkan **111** zu beobachten.^[181]

Die Bildung von sehr geringen Mengen Phthalimid (**134**) im Acetonitrilgemisch konnte über eine Kristallstruktur nachgewiesen werden. Es ist das Produkt eines Norrish-Typ-II γ -H-Transfers unter anschließender Eliminierung von Propen (Abb. 69).



Aus beiden Belichtungsreaktionen entstand zudem nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit MeOH der aus dem cyclischen Alkohol **1a** resultierende Methylether **142**. Methoxylierungen unter

¹⁴² kieselsauren Bedingungen wurden bereits für sehr ähnliche Systeme beobachtet.^[183]

Auch das Phthalimidosystem **143** wurde unter Ausschluss von Basen belichtet. Um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten, wurden sehr lange Belichtungszeiten von 192 h gewählt (Abb. 68).



Abbildung 68: Belichtungsexperimente mit Phthalimidocarbonsäure 143 unter Basenausschluss in einem Aceton/Wassergemisch (oben) und MeCN/Wassergemisch (unten).

Die Belichtung in Aceton verlief vollständig zugunsten des Cyclisierungsproduktes **144**, mit einer bevorzugten Bildung des *cis*-Isomers. Die Bildung von nicht identifizierbaren Nebenprodukten fand nur in Spuren statt. Auch im MeCN-Gemisch fand ein vollständiger Umsatz statt, zusätzlich zum Cyclisierungsprodukt **144** konnte hierbei aber zusätzlich noch Benzazepin **139** in einer relativ hohen Ausbeute von 30% erhalten werden. Wie aus Abbildung 69 ersichtlich, ist der Siebenring **139** sehr wahrscheinlich ein Folgeprodukt des Alkans **X**, welches aus einer einfachen Decarboxylierung von Carbonsäure **X** resultiert.



Abbildung 69: Reaktionsmechanismus für die Bildung von Benzazepin **139** aus Alkan **145**. Die Route folgt zunächst einem *Norrish*-II HAT und *Yang*-Cyclisierung. Ein zweiter γ -H-Transfer führt unter Eliminierung von Ethen zu Benzazepin **139**. Beschrieben wurde die Bildung von Benzazepin **139** aus Alkan **145** bereits im Jahre 1973 durch *Kanaoka*.^[181]

Zwar ist die Isolierung des Benzazepins **139** angesichts des in Abbildung 69 aufgezeigten Mechanismus logisch, überrascht aber in Hinblick auf die Aussagen, die bezüglich des Einflusses des Lösungsmittels auf die Reaktion getroffen werden können. Nach Decarboxylierung des Substrats **143** wird, wie bereits gezeigt, zunächst ein Diradikalanion generiert (**X-III**, Abb. 70).



Abbildung 70: Reaktionswege ausgehend vom Diradikalanion X-III zum cyclischen Alkohol 144 und zum Alkan 145, welches nach weiterer Belichtung zu Benzazepin 139 führt.

Sowohl das Cyclisierungsprodukt **144**, als auch Alkan **145** bzw. Benzazepin **139** resultieren aus Intermediat **X-III**. In MeCN kann also eine relativ starke Präferenz zur Bildung von Alkan **145** gefunden werden, während diese in Aceton nicht beobachtet wird. Verschiedene Faktoren könnten hierbei als Erklärung herangezogen werden. Eine Möglichkeit betrifft eine potenziell längere Lebensdauer des Intermediats **X-III** in MeCN. Je länger das Diradikalanion ohne Protonierung in Lösung existiert, umso größer die Wahrscheinlichkeit eines Elektronenrücktransfers, die zu Alkan **145** und weiterer Bildung von Benzazepin **139** führt. Theoretisch denkbar, wenn auch unrealistischer, wäre ein aktiver Einfluss des Lösungsmittels auf die Geschwindigkeit der Protonierung, oder auf die Geschwindigkeit des Elektronenrücktransfers von Intermediat **X-III**.

4.1.3. Quantenausbeuten

Im Folgenden werden die Methode zur Bestimmung und die Ergebnisse der Reaktionsquantenausbeuten diverser Phthalimidosysteme dargelegt. Um einen potenziellen Einfluss der Art und Länge des Linkers zwischen Chromophor und Carbonsäure auf die Reaktionsquantenausbeute aufzuzeigen, wurden die in Abbildung 71 dargestellten Systeme für die Messungen ausgewählt. Da der Reaktionsfortschritt hierbei über UV-Vis-Spektren bestimmt wird, wurde für die Belichtungen im QYDS ein spektroskopierbares MeCN/Wasser-Gemisch (4:1) verwendet unter Zugabe von 0.5 Äq. einer K₂CO₃-Stammlösung. Um generelle Fehlerquellen zu vermeiden bzw. zu minimieren, wurden diverse Vorkehrungen getroffen. Stammlösungen der Belichtungssubstrate **100a-d**, **101** und **102** wurden zunächst in einer höheren Konzentration von 10⁻³ mol/l angesetzt, um die Genauigkeit der Einwaage zu erhöhen, und bis zur Messung im Dunkeln gelagert.



Abbildung 71: Phthalimidocarbonsäuren, die für die Bestimmung der Reaktionsquantenausbeuten gewählt wurden.

Um die für eine spätere Berechnung der Quantenausbeute notwendigen UV-Vis-Spektren, vor allem in Hinblick auf eine saubere Basislinie zu optimieren, wurde die entsprechende Reaktionsküvette zunächst mit 2 ml des Lösungsmittelgemisches versetzt und bei einer Spaltbreite von 0.5 nm und in Intervallen von 0.2 nm als Referenz vermessen. Auch die Blickrichtung der Küvette hinsichtlich der Ein- und Ausstrahlseite wurde während den späteren Messungen nicht verändert. Um eine Belichtung in einem permanenten Gleichgewicht hinsichtlich der Substratverteilung innerhalb der Küvette zu gewährleisten, wurde die Küvette nur zu ca. Zweidrittel befüllt und zudem mit einem Mikrorührfisch umgewälzt.

Für die Bestimmung der Reaktionsquantenausbeuten wurde das von *E. Riedle* entwickelte, und bereits unter 2.1.7 beschriebene, QYDS (**Q**uantum **Y**ield **D**etermination **S**etup) verwendet. Abbildung 72 zeigt nochmals den genauen Aufbau und beschreibt anhand diesem den Ablauf einer Messung.



Abbildung 72: Aufbau des QYDS: 1) Stromversorgung 2) LED 3) Fokussierlinse 4) Shutter 5) Küvettenhalter mit Rührfunktion 6) Solarzelle 7) Powermeter 8) Bedienelement Shutter.

Zunächst wurde, angepasst an das Absorptionsspektrum der Belichtungssubstrate, eine entsprechende LED (2) mit einem Emissionsmaximum bei 308 nm eingebaut. Die

Stromversorgung (1) wurde per Computer gesteuert und eine konstante Spannung und Stromstärke eingestellt. Der Lichstrahl der LED wurde über eine Linse (3) auf die Küvettenvorrichtung (5) fokussiert. Über das Bedienelement (8) konnte der eingebaute Shutter (4) geöffnet (grün) und geschlossen (rot) werden, um die Küvette in gezielten Zeitintervallen zu bestrahlen. Die Belichtungsdauer wurde während der Messung automatisch erfasst. Die Lichtleistung [mW] wurde über eine Solarzelle (6) bestimmt und für höhere Leistungen über ein Powermeter (7). Vor dem Start der Messung wurde nun zunächst die Lösungsmittelküvette ohne Belichtungssubstrat im QYDS vermessen, um die Lichtleistung nach Durchgang durch das Lösungsmittel als Referenz zu erhalten. Dann wurde das Belichtungssubstrat zugegeben. Alle Belichtungen erfolgten bei einer Startkonzentration von ca. 10^{-4} mol/l. Nach Messung eines UV-Vis-Spektrums vor dem Start der Belichtung (t = 0s), wurde die Küvette unter ständigem Rühren in kontinuierlich steigenden Zeitintervallen belichtet und nach jedem Intervall ein UV-Vis-Spektrum aufgenommen. Die Umsetzung des Substrats konnte sowohl anhand der Spektren, aber auch mit längerer Belichtungsdauer konstant steigender Leistung auf der Solarzelle erkannt werden. Die zeitabhängigen UV-Vis-Spektren sind zusammen mit den jeweiligen Produktspektren in den Abbildungen 73-78 dargestellt. Die Daten der jeweiligen Produktkurve wurden dafür mit einem konstanten Faktor multipliziert, sodass sie durch den ersten isosbestischen Punkt verlaufen.



Abbildung 73: UV-Vis-Spektren der Belichtung der Carbonsäure **100a** bei 308 nm und einer Startkonzentration von 1.037•10⁻⁴ mol/l und Zugabe von 0.5 Äq K₂CO₃, mit einer Leistung von 3.426 mW.



Abbildung 74: UV-Vis-Spektren der Belichtung der Carbonsäure **100b** bei 308 nm und einer Startkonzentration von 9.910•10⁻⁵ mol/l und Zugabe von 0.5 Äq K₂CO₃, mit einer Leistung von 3.828 mW.



Abbildung 75: UV-Vis-Spektren der Belichtung der Carbonsäure **100c** bei 308 nm und einer Startkonzentration von 1.077•10⁻⁴ mol/l und Zugabe von 0.5 Äq K₂CO₃, mit einer Leistung von 11.160 mW.



Abbildung 76: UV-Vis-Spektren der Belichtung der Carbonsäure **100d** bei 308 nm und einer Startkonzentration von 1.100•10⁻⁴ mol/l und Zugabe von 0.5 Äq K₂CO₃, mit einer Leistung von 11.150 mW.



Abbildung 77: UV-Vis-Spektren der Belichtung der Carbonsäure **101** bei 308 nm und einer Startkonzentration von 1.041•10⁻⁴ mol/I und Zugabe von 0.5 Äq K₂CO₃, mit einer Leistung von 13.100 mW.



Abbildung 78: UV-Vis-Spektren der Belichtung der Carbonsäure **102** bei 308 nm und einer Startkonzentration von 1.021•10⁻⁴ mol/l und Zugabe von 0.5 Äq K₂CO₃, mit einer Leistung von 3.030 mW.

Die in den Beschriftungen angegebenen Leistungen sind bezogen auf die Referenzleistung hinter der Lösungsmittelküvette vor Zugabe des Belichtungssubstrats. Während für die Phthalimidocarbonsäuren 100a und 100b bereits bei geringeren Leistungen von 3-4 mW ein konstanter Umsatz erreicht wurde, musste für Carbonsäure 100c eine deutlich höhere Leistung von ca. 11 mW eingestellt werden. Dieselbe Leistung reichte für Carbonsäure 100d auch nach über einer Stunde Belichtungsdauer schon nicht mehr für einen vollständigen Umsatz. In Erwartung einer noch höheren benötigten Leistuna wurde die Phthalimidocarbonsäure 101 bei 13.1 mW belichtet. Die Notwendigkeit höherer Leistungen für einen Umsatz, je größer der Abstand von Chromophor und Carbonsäure bzw. je größer der gebildete Ring, ließ bereits auf eine Abhängigkeit der Linkerlänge auf die Quantenausbeute schließen. Die Effizienz für die photochemische Cyclisierung des Cyclohexanderivats 102 wurde anhand der Spektren und unter Berücksichtigung der Leistung von 3 mW, grob zwischen der von 100b und 100c eingeschätzt. Bei allen sechs Messungen konnten zudem jeweils drei isosbestische Punkte bei ca. 210, 245 und 280 nm erhalten werden. Das Auftreten isosbestischer Punkte weist generell auf eine konkrete stöchiometrische Beziehung der beteiligten Spezies, sowie eine einstufige Reaktion, hin. Folge- und Nebenreaktionen würden zu einem Verlust dieser Punkte führen.^[184] Auch aufgrund der starken Anpassung des Absorptionsspektrum zum Ende der Belichtung an das Produktspektrum (vgl. besonders

Abb. 73 und 74), kann hier von einem sehr sauberen Umsatz der Carbonsäuren zum jeweiligen Cyclisierungsprodukt ausgegangen werden.

Für die Berechnung der Quantenausbeute wurde das Programm *MathCad Prime 9.0* verwendet. Zunächst erfolgte eine automatisierte Basislinienkorrektur. Anhand der leicht korrigierten Spektren wurde die Konzentration des Substrats und des Cyclisierungsprodukts für jeden gemessenen Zeitpunkt anhand der Integrale eines passenden Wellenlängenbereichs der UV-Vis-Kurven bestimmt. Als Referenz dienten zuvor aufgenommene Spektren das Substrats und Produkts. Da, wie bereits anhand der isosbestischen Punkte gezeigt, unter diesen Belichtungsbedingungen die Nebenproduktbildung stark unterdrückt wurde, wird diese für die Berechnung vernachlässigt. Zu jedem gemessenen Zeitpunkt sollte daher die Summe der Substratkonzentration und Produktkonzentration jeweils der in den Abbildungen 73-78 genannten Startkonzentrationen entsprechen. Die zeitabhängigen Konzentrationen des Substrats und Produkts sind in den Abbildungen 79-84 dargestellt und beinhalten zur Kontrolle auch die zu jedem Zeitpunkt ermittelte jeweilige Gesamtkonzentration.



Abbildung 79: Zeitabhängige Konzentrationen für die Belichtung von Carbonsäure 100a mit 3.426 mW.



Abbildung 80: Zeitabhängige Konzentrationen für die Belichtung von Carbonsäure 100b mit 3.828 mW.



Abbildung 81: Zeitabhängige Konzentrationen für die Belichtung von Carbonsäure 100c mit 11.160 mW.



Abbildung 82: Zeitabhängige Konzentrationen für die Belichtung von Carbonsäure 100d mit 11.150 mW.



Abbildung 83: Zeitabhängige Konzentrationen für die Belichtung von Carbonsäure 101 mit 13.100 mW.



Abbildung 84: Zeitabhängige Konzentrationen für die Belichtung von Carbonsäure 102 mit 3.030 mW.

Anhand der Konzentrationsänderungen wurden nun die jeweiligen Reaktionsquantenausbeuten für die photochemische Cyclisierung der Substrate **100a-d**, **101** und **102** ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst und in Abbildung 85 und mit Ausnahme von Cyclohexanderivat **113**, graphisch in Abbildung 85 dargestellt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Reaktionsquantenausbeuten für die Umsetzung der Substrate **100a-d**, **101** und **102** zum jeweiligen Cyclisierungsprodukt **1a-d**, **112** und **113** bei der Wellenlänge 308 nm. Alle Reaktionen wurden in einem Lösungsmittelgemisch von MeCN/H₂O (4:1) und unter Zugabe von 0.5 Äq. K₂CO₃ durchgeführt.

	1a	1b	1c	1d	112	113
Leistung [mW]	3.426	3.828	11.160	11.150	13.100	3.030
Φ _R (308 nm)	32.6 %	26.5 %	4.5 %	1.6 %	2.7 %	12.7 %

Die Fit-Kurve aus Abbildung 85 zeigt im ersten Bereich für eine Ringgröße von 5-8 eine starke Abnahme der Reaktionsquantenausbeute (Φ_R) und ab einer Ringgröße von ca. 10 ein Plateau. Für eine Ringgröße von 12 (Umsetzung von **100d** zu **1d**) liegt Φ_R nur noch bei 1.6%. Für den 24-Ring **112** liegt Φ_R zwar mit 2.7% wieder oberhalb der erwarteten Kurve, jedoch spielt hierbei vermutlich die wenig rotationsflexible Amidbindung in der Carbonsäure **101** eine Rolle. Diese kann, als starre "Turn-Einheit", zu einer räumlichen Nähe der zu cyclisierenden Enden beitragen und somit zu einer effizienteren Cyclisierung führen, was auch Ausdruck im Φ_R -Wert findet.



Abbildung 85: Graphische Darstellung der Reaktionsquantenausbeuten für die Verbindungen 1a-d und 112, in Bezug zur resultierenden Ringgröße der jeweiligen Cyclisierungsprodukte.

Die berechnete Reaktionsquantenausbeute, hervorgehend aus dem trans-Cyclohexanderivat **102**, wirft jedoch Fragen auf. Während die anderen Φ_R -Werte mit steigender Entfernung des Donor-Akzeptor-Systems für die Verbindungen 1a-d konstant abnehmen, liegt der Φ_R -Wert für Verbindung **113** mit 12.7% unerwartet hoch. Unter der Annahme eines Elektronentransfers durch den Raum (through-space ET) fällt dieser Wert vor allem deshalb aus der Reihe, da in der vorliegenden Sesselkonformation, anders als in den rotationsflexiblen Alkylketten der Carbonsäuren 100a-d, keine räumliche Nähe des Donor-Akzeptor-Systems erreicht werden kann. Stattdessen erscheint es in Anbetracht der berechneten Quantenausbeute als wahrscheinlich, dass im Fall des Cyclohexanderivats 102 ein Elektronentransfer durch das rigide Ringsystem erfolgt (through-bond ET). Wie bereits 1993 gezeigt wurde, sind zwischen Donor-Akzeptor als Spacer eingebaute Cyclohexane geeignete Systeme für einen Elektronentransfer.^[185] Insbesondere für trans-Cyclohexanlinker wurden hohe Elektronentransferraten gefunden, die mit steigender Anzahl der Cyclohexaneinheiten exponentiell abnahm. Auch wenn die in der zitierten Veröffentlichung verwendeten Donor-Akzeptor-Systeme von den hier gezeigten variieren, kann trotzdem davon ausgegangen werden, dass das einzelne, trans-konfigurierte Cyclohexanderivat 102 einen effizienten intramolekularen Elektronentransfer über das Bindungssystem erlaubt.

4.2. Cyclische Peptide

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Anwendung von Photocyclisierungen in der Peptidchemie. Das übergeordnete Ziel ist die Entwicklung einer einfachen sowie effektiven Kupplungsstrategie zwischen einem Peptid und einem Chromophor und deren anschließende photochemische Cyclisierung. Dafür wurde zunächst eine Peptidbibliothek erstellt, welche im Folgenden diskutiert wird. Diverse Kupplungsstrategien werden erläutert, hinsichtlich ihrer Effizienz bewertet und abschließend die photochemische Cyclisierung der Phthalimidopeptide diskutiert.

4.2.1. Peptidsynthesen

Im Verlauf dieser Arbeit wurde eine Substanzbibliothek von Di- und Tripeptiden erstellt. Die Synthesen folgten in der Regel einer EDC (82) vermittelten Peptidkupplung unter Zugabe von HOBt (88) um eine Racemisierung zu unterdrücken. Darüber hinaus wurden zwei jeweils 12 Aminosäuren umfassenden Peptide an der Festphase synthetisiert und im direkten Anschluss mit *N*-Phthaloylglycin (34) gekuppelt (Abb. 86).



Abbildung 86: Darstellung der beiden je 13 Aminosäuren umfassenden Phthalimidopeptide **147** und **148**. Aus Gründen der besseren Übersicht wurden die Aminosäuren nach der offiziellen IUPAC-Nomenklatur bezeichnet.

Die beiden aus insgesamt 13 Aminosäuren bestehenden Peptidketten wurden in Kooperation mit dem Arbeitskreis Neundorf und Tobias Behn an der Festphase synthetisiert. Als orthogonales Schutzgruppenpaar wurde Fmoc/tBu gewählt, wobei die α-Aminogruppen mit basenlabilem Fmoc und Seitenketten mit säurelabilem Boc bzw. tBu geschützt wurden. Nach erfolgreicher Sequenzierung wurden die Seitenketten mit TFA entschützt und final vom Trägerharz getrennt. Die fertigen Phthalimidopeptide 147 und 148 wurden über eine Reversed Phase (RP)-HPLC aufgereinigt und mit einer Reinheit von 99% und den in Abb. 86 genannten Ausbeuten erhalten. Da, wie bereits unter 2.5 und 2.6 gezeigt, insbesondere kationische hohe Zellpermeabilitätsrate zeigen, wurden in Aminosäuren eine den beiden Phthalimidopeptiden 147 und 148 arginin- und lysinreiche Sequenzen eingebaut. Auf diesem Weg sollte die Möglichkeit einer photochemischen Cyclisierung, auch für Aminosäuren mit tendenziell reaktiver Seitenkette, aufgezeigt werden.

Eine Zusammenfassung der Substanzbibliothek mit Ausbeuten zeigt Tabelle 6, für genaue Reaktionsbedingungen wird auf den Experimentalteil (Kapitel 6) verwiesen.

Peptid	Ausbeute	Peptid	Ausbeute
Boc-Lys(Fmoc)-(Gly) ₂ -OEt (149)	89%*	H ₂ N-Ala-Phe-OMe (162)	quant.
H ₂ N-Lys-(CBz)-(Gly) ₂ -OEt (150)	98%	H ₂ N-Val-Phe-OMe (163)	quant.
H ₂ N-Arg(Tos)-(Gly) ₂ -OEt (151)	95%	H ₂ N-Val-Leu-OMe (164)	80%
H ₂ N-Lys(Boc)-Gly-OMe (152)	72%	H ₂ N-Phe-Pro-OMe (165)	93%
H ₂ N-Ala-Phe-OMe (153)	73%	H ₂ N-Arg(Tos)-Gly-OMe (166)	77%
H ₂ N-Val-Ala-OMe (154)	quant.	Fmoc-Lys(Boc)-Leu-OMe (167)	52%*
H ₂ N-Gly-Leu-OMe (155)	86%	Boc-Arg(Tos)-Leu-OMe (168)	89%*
H ₂ N-(Ala) ₂ -OMe (156)	93%	Boc-Leu-Pro-OMe (169)	94%*
H ₂ N-Val-Pro-OMe (157)	99%	Boc-Ala-Pro-OMe (170)	65%*
H ₂ N-(Pro) ₂ -OMe (158)	49%	Boc-Ile-Phe-OMe (171)	quant.*
H ₂ N-IIe-Ala-OMe (159)	93%	CBz-Ser-Ala-OMe (172)	85%*
H₂N-Leu-Phe-OMe (160)	99%	Boc-Val-Gly-OMe (173)	92%*
H₂N-Phe-Leu-OMe (161)	96%	*: Keine Entschützung	

Tabelle 6: Zusammenfassung der in dieser Arbeit synthetisierten Peptide. Wenn nicht anders angegeben, sind die

 Ausbeuten auf die Peptidkupplung und Entschützung bezogen.

Die oben gezeigten Di- (**152-173**) und Tripeptide (**149-151**) konnten alle in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die Aminosäuren Arginin und Lysin mussten jeweils seitenkettengeschützt eingesetzt werden um Nebenreaktionen zu unterbinden. Prolinreiche Strukturen zeigten, wie bereits in Publikationen^[186-187] beschrieben, die Tendenz zur Ausbildung diverser Rotamere aufgrund der rigiden Ringstruktur. Auch fiel deren Kupplungsausbeute gegenüber anderen Aminosäuren etwas geringer aus.

In Hinblick auf eine potenzielle Anwendung für biologische Systeme, wurde insbesondere zu Beginn dieser Arbeit der Fokus auf die Synthese von arginin- und lysinreichen Sequenzen gelegt. Gerade diese zeigten jedoch, wie im nächsten Abschnitt gezeigt wird, Schwierigkeiten bei der Kupplung mit dem Phthaloylchromophor.

4.2.2. Kupplungsstrategien zwischen Chromophor und Peptid

Ein wichtiges Element dieser Arbeit bestand in der Entwicklung einer geeigneten Strategie zur Integration des Phthaloylchromophors in die dargestellten Peptidsequenzen. Die ideale Verknüpfungseinheit sollte nicht nur eine schnelle und effektive Umsetzung ermöglichen, sondern zusätzlich auch die Notwendigkeit von Schutzgruppen umgehen. Dies würde nicht nur einen Syntheseschritt sparen, sondern auch eine Aufarbeitung erleichtern bzw. erübrigen. Die in dieser Arbeit getesteten Kupplungsmoleküle **34**, **103**, **174-177** und **178a-c** sind in Abbildung 87 abgebildet.



Abbildung 87: Die in dieser Arbeit erprobten Kupplungsreagenzien, zur Einführung des Chromophors.

Auf die konkreten Vor- und Nachteile der jeweiligen Strategien wird im Folgenden eingegangen.

4.2.2.1. Kupplung über das Anhydrid (103)

Phthalsäureanhydrid (103) wurde bereits erfolgreich für zahlreiche Synthesen von Aminocarbonsäuren eingesetzt. Einige Aminosäuren^[188] wie Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin und Methionin, aber auch einfache Dipeptide wie H₂N-(Leu)₂-CO₂H^[189], H₂N-(Gly)₂-CO₂H^[190] H₂N-(Val)₂-CO₂H^[191] und wurden erfolgreich zur entsprechenden Phthalimidocarbonsäure umgesetzt. Aufgrund der schnellen wie effektiven Synthese sowie einfachen Aufarbeitung der Anhydrid-Route (siehe 4.1.1.), wurde zunächst eine Kupplung der Peptide H₂N-Arg(Tos)-(Gly)₂-OEt (151) und H₂N-Lys(Boc)-Gly-OMe (152) getestet (Abb. 88). Die zuvor verwendeten essigsauren Bedingungen konnten keinen Umsatz zum Phthalimidoarginin 179 verzeichnen. Auch unter Zugabe von Diisopropylethylamin (DIPEA) für eine potenzielle Erhöhung der Nucleophilie des Amins, konnte weder in Toluol noch Dimethylformamid (DMF) ein Umsatz detektiert werden. Ebenfalls war eine One-Pot-Synthese des Fmoc-geschützen Lysinpeptids 180 mit Piperidin in Dichlormethan (DCM) nicht erfolgreich.



Abbildung 88: Kupplungsversuche der beiden Arginin- und Lysinpeptide 151 und 152 mit Phthalsäureanhydrid (103).

Aufgrund der zahlreichen Fehlversuche wurde die Route über das Anhydrid **103**, zumindest für größere Peptide, verworfen. Zwar ist, wie oben aufgelistet, generell eine Kondensation zwischen Aminosäuren und dem Anhydrid **103** möglich. Im Rahmen dieser Arbeit konnte dies aber nicht auf die in Abbildung 88 gezeigten Peptide übertragen werden.

4.2.2.2. Kupplung über N-Phthaloylglycin (34)

Eine weitere Möglichkeit der Einführung des Chromophors bestand in einer EDC (82)- bzw. IBCF (109)-vermittelten Peptidkupplung. Als Kupplungsreagenz wurde dafür *N*-Phthaloylglycin (34) ausgewählt, welches zunächst in einer Ausbeute von 47% aus Phthalsäureanhydrid (103) und Glycin synthetisiert wurde.



Abbildung 89: Peptidkupplungen der Carbonsäure 34 mit diversen Aminosäuren und Peptiden. Alle Aminosäuren und Peptide wurden als Hydrochlorid eingesetzt. Bedingungen: i) DIPEA, HOBt, EDC•HCI, DMF (DCM), ii) IBCF (109), NMM, DMF. Die Entschützung zur freien Säure erfolgte mit Salzsäure in Essigsäure.

Mit dem *C*-Terminus des Chromophors **34** wurden verschiedene Peptidkupplungen mit einzelnen Aminosäuren bzw. Di- und Tripeptiden durchgeführt. Die Synthesen sind in Abbildung 89 zusammengefasst. Die vier Phthalimidopeptide **181**, **183**, **185** und **187** konnten alle durch EDC (**82**)-, aber auch IBCF (**109**)-vermittelte Aktivierung der Carbonsäure **34** in hohen Ausbeuten und ohne aufwändige Aufreinigung erhalten werden. Nur die Argininpeptide **X** und **X** waren nicht über diesen Syntheseweg zugänglich. Lediglich in einer massenspektrometrischen Analyse konnte das Kupplungsprodukt aus Carbonsäure **X** und Peptid **X** detektiert werden (Abb. 90).



Abbildung 90: Kupplungsversuche der Argininpeptide 189 und 190 mit *N*-Phthaloylglycin (34). Bedingungen: i) DIPEA, HOBt, EDC•HCI, DMF (DCM).

Wie bereits im Falle des Anhydrids **103**, erscheint die Kupplung der für cCPP interessanten kationischen Peptide, trotz zusätzlicher Schützung der basischen Seitenkette, auch unter den klassischen Peptidkupplungsbedingungen, nicht realisierbar. Ein anderes, vielversprechendes und oft genutztes Kupplungsreagenz für Aminosäuren, das *Nefkens*-Reagenz (**174**), wird im nächsten Abschnitt besprochen.

4.2.2.3. Kupplung über das Nefkens-Reagenz (174)

Ein in den frühen 60er Jahren erstmals von *G. H. L. Nefkens* beschriebenes Reagenz zur Darstellung von Phthaloylaminosäuren, ist der Phthaloylcarbamatester **174**.^[192] Das später auch nach ihm benannte *Nefkens*-Reagenz (**174**) fand seither Anwendung in der Kupplung des Phthaloylchromophors mit diversen Aminen.^[69, 193-194] Der Mechanismus der Phthalimid-synthese ist in Abbildung 91 dargestellt.



Abbildung 91: Mechanismus der Phthalimidsynthese unter Einsatz des *Nefkens*-Reagenz (174) unter basischen Bedingungen. Modifiziert aus ^[192]

Für die Umsetzung des Nefkens-Reagenz (**174**) mit ausgewählten Verbindungen aus Tabelle 6, wurden zunächst die Peptide H₂N-Arg(Tos)-(Gly)₂-OEt (**151**), H₂N-Lys(CBz)-(Gly)₂-OEt (**150**) und H₂N-Lys(Boc)-Gly-OMe (**194**) zur jeweiligen freien Säure entschützt. Eine Vielzahl verschiedener Reaktionsbedingungen wurde eingesetzt, um eine Kupplung des Phthaloylchomophors an den *N*-Terminus der Peptide zu erreichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Kupplungsversuche des Nefkens-Reagenz (174) mit den drei Lysin- undArgininpeptiden 195-197 unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Nr.	Peptid	Reaktionsbedingungen	Ergebnis	
1	ClH₃N-Lys(CBz)-	Nefkens (1 Äq.), NEt ₃ , THF/MeOH	199	0
2	(Gly) ₂ -OH (195)	Nefkens (1.2 Äq.), Na ₂ CO ₃ , H ₂ O	198	
3	H ₂ N-Lys(Boc)-Gly- OH (196)	<i>Nefkens</i> (1 Äq.), Na ₂ CO ₃ , H ₂ O/MeCN	198	0 0
4	ClH₃N-Arg(Tos)- (Gly)₂-OH (197)	Nefkens (1 Äq.), NEt ₃ , THF/MeOH	199	198
5		Nefkens (1 Äq.), Na ₂ CO ₃ , H ₂ O/MeCN	198	H_CO ₂ Et
6		Nefkens (1.1 Äq.), DIPEA, MeCN, inert	198	OMe
7		Nefkens (1.1 Äq.), DIPEA, THF, inert	198	Ö 199
8		Nefkens (5 Äq.), DIPEA, 100 °C	198	100

Unter keiner der oben gezeigten Reaktionsbedingungen konnte ein Umsatz zum entsprechenden Phthaloylpeptid erreicht werden. Stattdessen fand in jedem Fall lediglich eine Hydrolyse zur Carbonsäure **198** bzw. Veresterung zum Methylester **199** statt. Da Methanol als konkurrierendes Nucleophil agierte (Eintrag 1+4), wurde es für die folgenden Experimente nicht mehr genutzt. Die für den Mechanismus notwendigen basischen Bedingungen sorgten zudem für eine Steigerung der Reaktivität des Peptids durch Überführung des Hydrochlorids

in das freie Amin. Trotzdem konnte weder unter wässrigen Bedingungen und unter Einsatz einer Carbonatbase, noch unter organischen Bedingungen mit Triethylamin bzw. DIPEA ein Umsatz verzeichnet werden. Selbst unter inerten Bedingungen konnte überraschend nur das Hydrolyseprodukt **198** detektiert werden. Auch deutlich harschere Reaktionsbedingungen, in Form einer lösungsmittelfreien Schmelze des *Nefkens*-Reagenzes (**174**) und DIPEA bei 100 °C zeigten keinen Umsatz.

Dem gegenüber zeigte eine Testreaktion mit Leucin (**200**) unter gleichen Bedingungen eine Ausbeute von 90% (Abb. 92).



Abbildung 92: Referenzreaktion für die Darstellung von Phthaloylleucin (**37**) mithilfe des *Nefkens*-Reagenz (**174**) unter wässrigen Bedingungen. 2002 wurde auch das Triglycin **201** auf dieser Route synthetisiert.^[159]

Während das *Nefkens*-Reagenz (**174**) erfolgreich für zahlreiche Amine, Aminosäuren und einige Peptide zur Darstellung von Phthalimiden geeignet ist, können zumindest die unter Tabelle 7 gelisteten Peptide nicht für eine Umsetzung genutzt werden. Obwohl diese attraktive Syntheseroute auch den direkten Einsatz einer freien Säure ermöglicht und somit Entschützungsschritte überflüssig macht, kann sie nicht als allgemeine Kupplungsstrategie für Peptide eingesetzt werden.

4.2.2.4. Kupplung über Alkylbromid (175)

Ein weiterer Ansatz bestand in einer Substitutionsreaktion des Peptids mit einem Alkylhalogenid 175, analog zu zahlreichen Publikationen zur Synthese von Phthalimidoaminen.^[195-196] Dafür wurde Alkohol 202 zunächst, der analog einer Literaturvorschrift^[197], in einer hohen Ausbeute von 84% in das entsprechende Alkylbromid 175 überführt. Der Ablauf ist in Abbildung 93 dargestellt.



Abbildung 93: Mechanismus der *Appel*-Reaktion für die Umsetzung des Phthalimidoalkohols 202 zum Bromid 175.

Die nach dem deutschen Chemiker Rolf Appel benannte Appel-Reaktion^[198] folgt zunächst Triphenylphosphin (203) einer Bromierung unter Generierung von eines Phosphoniumions 205. nucleophilem Nach Angriff des Alkoholats wird ein mesomeriestabilisiertes Phosphoniumylid **207** generiert. Triebkraft für die folgende Bromierung zum Alkylbromid 175 ist die Abspaltung des inerten Triphenylphosphanoxids 208. Die weitere Kupplung des Bromids 175 sollte unter basischen Bedingungen, analog zu einer Vorschrift von 2019^[195] erfolgen (siehe Abb. 94).



Abbildung 94: Beispiel einer literaturbekannten Kupplung eines Amins 210 mit einem Phthalimidobromid 209.[195]

Mit dem Kupplungsreagenz **175** wurden unter variierenden Reaktionsbedingungen Testreaktionen mit dem Peptid H₂N-Arg(Tos)-(Gly)₂-OH (**197**) sowie Leucin (**200**) und Acetylcystein gestartet. Die Bedingungen und Ergebnisse sind in Abbildung 95 zusammengefasst.



Abbildung 95: Kupplungsversuche verschiedener Aminosäuren mit Phthalimidobromid X unter diversen Reaktionsbedingungen.

Unter keiner der in Abbildung 95 gezeigten Bedingungen konnte eine Kupplung des Chromophors mit dem Argininpeptid **197** erreicht werden. Die Zugabe einer Kupfer-I bzw. Kupfer-II Spezies in Form von Kupferiodid und Kupferacetat für eine potenzielle Aktivierung der Reaktion analog zu einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2021^[199], zeigte ebenfalls keinen Erfolg. Generell erscheint diese Route für Aminosäure nicht geeignet, da bereits L-Leucin (**200**) weder mit anorganischer noch organischer Base zur Reaktion gebracht werden konnte. Eine Kupplung über das Thiol von Acetylcystein, analog einer Vorschrift aus dem Jahr 1985^[200], zeigte ebenfalls keinen Erfolg, sodass auch die Route über Bromid **175** verworfen wurde.

4.2.2.5. Kupplung über Isothiocyanat (176)

Die Gruppe der Isocyanate und Isothiocyanate stellen aufgrund ihrer hohen Reaktivität eine wichtige Gruppe von organischen Intermediaten dar, die mit einer Vielzahl an Nucleophilen reagieren können. Die Umsetzung von Isothiocyanaten mit Aminen bietet einen einfachen und effektiven Zugang zum endsprechenden Thioharnstoff, wie bereits in mehreren Publikationen wurde.^[201-202] Hintergrund gezeigt Vor diesem erschien die Kupplung des Phthaloylchromophors mit Peptiden unter Bildung eines Thioharnstoffs als eine geeignete Methode. Dafür wurde zunächst in einer One-Pot-Synthese das Organoazid in einer Ausbeute von 61% dargestellt (Abb. 96).



Abbildung 96: Synthese des Organoazids **213** durch Umsetzung des Alkyldibromids **212** mit Natriumazid und anschließender Zugabe von Kaliumphthalimid (**214**). Die Synthese folgt einer Vorschrift der Literatur.^[203]

Durch stöchiometrische Umsetzung des Alkylbromids **212** mit Natriumazid, erfolgt statistisch eine einseitige Substitutionsreaktion zu einem Organobromazid, welches im Folgenden nach Zugabe von Kaliumphthalimid (**214**), unter Aussalzen von KBr, zum Phthalimidoazid **213** reagiert. In einer *Staudinger*/aza-*Wittig*-Reaktion^[204] wurde dann das Isothiocyanat **176**, aus dem Phthalimidoazid **213** in einer Ausbeute von 62% erhalten (Abb. 97).



Abbildung 97: Mechanismus für die Synthese von Isothiocyanat 176 ausgehend vom Phthalimidoazid 213.

Zunächst wurde nach Zugabe von Triphenylphosphin, unter Eliminierung von Stickstoff, ein nucleophiles Phosphanimin **213-III** generiert. Dieses bildet, analog einer *Wittig*-Reaktion, einen gespannten Vierring **213-IV** der nach Eliminierung von Triphenylphosphinsulfid (**215**) in Isothiocyanat **176** resultierte. Das dargestellte Isothiocyanat **176** zeigte, im Gegensatz zu seinem Isocyanat-Analogon **177**, eine erstaunliche Stabilität und konnte auch unter nicht inerten Bedingungen gelagert werden.

Nach erfolgreicher Synthese des Isothiocyanats **176** wurden für erste Kupplungsversuche zunächst einzelne Aminosäuren ausgewählt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 98 dargestellt.



Abbildung 98: Umsetzung von Isothiocyanat 176 mit diversen Aminosäuren. Nur im Falle des Leucin-Methylesters konnte ein Umsatz zum Thioharnstoff 216 verzeichnet und in einer Ausbeute von 95% isoliert werden.

Die Reaktionsbedingungen wurden angelehnt an eine Versuchsvorschrift aus dem Jahr 2015.^[205] Hierbei wurden Hydrochloridsalze von Leucin- und Prolinmethylestern in einem Zweiphasensystem aus DCM und gesättigter NaHCO₃-Lösung umgesetzt. Zunächst wurde

die Aminosäure gelöst und unter den leicht basischen Bedingungen in das freie Amin überführt. Das gelöste Isothiocyanat **176** wurde daraufhin über eine Spritze direkt in die organische Phase überführt. Zwar konnte der Methylester **216** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden, bedurfte aber einem zusätzlichen Aufreinigungsschritt in Form einer Säulenchromatographie.

4.2.2.6. Kupplung über Isocyanat (177)

Eine zu 4.2.2.5 analoge Kupplungsmethode, erfolgte über das Isocyanat **177**. Dafür wurde zunächst in einem ersten Schritt in nahezu quantitativer Ausbeute das Säurechlorid **X** aus Carbonsäure **100c** erhalten. Die Umsetzung zum Säureazid **219** erfolgte unter Zugabe von Natriumazid, in einer Ausbeute von 77%. Abbildung 99 zeigt die Syntheseroute zum Isocyanat **220**.



Abbildung 99: Syntheseweg für die Herstellung des hochreaktiven Isocyanats 220.

Das unter Raumbedingungen stabile Säureazid **219** wurde anschließend, unter inerten Bedingungen, durch 90-minütiges Erhitzen unter Rückfluss in Toluol in das hochreaktive Isocyanat **220** überführt. Die sogenannte *Curtius*-Umlagerung ist in Abbildung 100 dargestellt.



Abbildung 100: Konzertierte thermische *Curtius*-Umlagerung des Säureazids 219 unter Abspaltung von Stickstoff zum Isocyanat 220.^[206]

Das reaktive Isocyanat **220** wurde dann *in situ*, durch Zugabe des Amins **221**, zum Harnstoffderivat **222** in einer Ausbeute von 56% umgesetzt. Eine anschließende quantitative Esterentschützung lieferte die Carbonsäure **223** (Abb. 101).



Abbildung 101: Kupplung des reaktiven Isocyanats 220 mit Amin 221 und folgende Esterhydrolyse zum fertigen Belichtungssubstrat 223.

Im Rahmen einer Bachelorarbeit aus dem Jahr 2021 konnten weitere Harnstoffderivate auf Peptidbasis dargestellt werden.^[207] Aufgrund der anspruchsvollen Reaktionsbedingungen und zeitaufwändigen Aufreinigung der Kupplungsprodukte, sowie der späteren Ergebnisse der Photocyclisierung, wurde diese Route zur Einbringung des Phthaloylchromophors in Peptidsysteme nicht weiter verfolgt.

4.2.2.7. Kupplung über einen N-Hydroxysuccinimid-Aktivester

Der *N*-Hydroxysuccinimidester (NHS-Ester) ist eine u.a. für die Konjugation von Peptiden häufig eingesetzte Stoffklasse.^[208] Der NHS-Ester kann, unter Ausbildung einer Amidbrücke, bei milden alkalischen Bedingungen mit Aminen zur Reaktion gebracht werden. Die ansonsten übliche Aktivierung über ein Carbodiimid kann hierbei vermieden werden.^[209] Die allgemeine Syntheseroute zur Darstellung von Phthaloylpeptiden auf Basis eines NHS-Esters ist in Abbildung 102 dargestellt.



Abbildung 102: Allgemeine Syntheseroute zur Darstellung von Phthalimidopeptiden 226. Zunächst wird in einer EDC (82)-vermittelten Kondensationsreaktion in Ethylenglycoldimethylether (DME) der NHS-Ester 178a-c erhalten. Dieser kann im Anschluss mit diversen Aminosäuren und Peptiden, unter basischen Bedingungen, über eine Amidbindung verknüpft werden.

Zunächst wurden drei Phthalimido-NHS-Ester **178a-c** synthetisiert (Abb. 103). Nach leicht saurem und basischem Waschen des Rohprodukts mit je 1M HCl und gesättigter NaHCO₃-Lösung konnte der jeweilige NHS-Ester in guten Ausbeuten und ohne weitere Aufreinigung erhalten werden.



Abbildung 103: Synthese der NHS-Ester 178a-c.

Mit den drei Kupplungsreagenzien **178a-c** wurden zunächst, zur Einstellung der optimalen Reaktionsbedingungen, erste Testreaktionen mit einfachen Aminosäuren durchgeführt. Insbesondere die beiden Succinimide **178a** und **178b** zeigten, aufgrund des prozentual hohen Anteils polarer Gruppen, eine sehr schlechte Löslichkeit in allen gängigen Lösungsmitteln. In DMF + NEt₃, H₂O/MeCN + NEt₃ und DME/H₂O + NaHCO₃ konnten die NHS-Ester, auch in geringen Konzentrationen und bei hohen Temperaturen, nicht gelöst werden. Eine Zugabe von β -Alanin bzw. Glycin zu diesen Suspensionen zeigte keine Reaktion. Lediglich in Dimethylsulfoxid (DMSO) konnten die NHS-Ester bei 50 °C in Lösung gebracht werden. Trotzdem konnte auch nach Zugabe von Triethylamin und Glycin bzw. β -Alanin kein Umsatz verzeichnet werden. Erst unter Verwendung eines Esters in Form von HCI-Leucinmethylester konnte eine erste erfolgreiche Kupplung, in nahezu quantitativer Ausbeute von 94%, verzeichnet werden. Die ersten Testreaktionen sind in Abbildung 104 dargestellt.





In einigen weiteren Versuchen konnten die Kupplungsbedingungen und die Aufarbeitung weiter optimiert werden. Die als optimal befundene Durchführung wird im Folgenden im Detail erläutert. Zunächst wurden die Aminosäuren bzw. Peptide in möglichst wenig DMSO und 7 Äq.

NEt₃ gelöst. Der NHS-Ester **178a-c** wurde daraufhin äquimolar zum vorgelegten Amin als Feststoff zugegeben, und das Reaktionsgemisch auf maximal 60 °C erhitzt, bis alle Reaktionspartner komplett gelöst vorlagen. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur fortgeführt und nach vollständigem Umsatz wurde die sehr konzentrierte Reaktionslösung auf Eis gegossen. In den meisten Fällen fiel hierbei der Phthalimidoester als farbloser Feststoff aus, wurde abfiltriert und mit genügend kaltem Wasser gewaschen, um Rückstände von DMSO zu entfernen. In der Regel wurde auf diesem Wege, ohne weitere Aufarbeitung, das Kupplungsprodukt in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten. In Anbetracht kurzer Reaktionszeiten, hoher Ausbeute und Reinheit und einfacher Aufarbeitung, wurde die NHS-Ester-Route als Standardmethode zur Einführung des Phthaloylchromophors etabliert. Abbildung 105 zeigt die Syntheseroute und Tabelle 8 gibt einen Überblick über die nach der NHS-Ester-Route dargestellten Phthalimidopeptide.



Abbildung 105: Allgemeine Syntheseroute für die Darstellung phthaloylbasierter Peptide über die NHS-Route und anschließende saure Esterhydrolyse zum fertigen Belichtungssubstrat.

 Tabelle 8: Zusammenfassung der Synthesen der NHS-Ester 178a-c mit Aminosäuren bzw. Dipeptiden.

NHS- Ester	TFA/ HCI- Salz	R1	R2	Ausbeute Kupplung	Ausbeute Entschüt- zung	Gesamt- ausbeute
178a	HCI	Leucin	/	228 (94%)	229 (83%)	78%
	HCI	Phenylalanin	/	230 (96%) ¹⁾	231 (quant.)	96%
	HCI	Prolin	/	232 (62%)	233 (quant.)	62%
	TFA	Alanin	Alanin	234 (55%)	235 (quant.)	55%
	TFA	Alanin	Phenylalanin	236	237 (78%) ²⁾	78%
	TFA	Valin	Phenylalanin	238	239 (86%) ²⁾	86%
	HCI	Valin	Leucin	240 (94%)	241 (quant.)	94%
	HCI	Isoleucin	Alanin	242 (78%)	243 (quant.)	78%
	HCI	Leucin	Phenylalanin	244 (67%) ¹⁾	245 (98%)	66%
178b	HCI	Alanin	/	246 (64%)	247 (quant.)	64%
	HCI	Prolin	/	248 (33%)	249 (92%)	30%
	TFA	Phenylalanin	Prolin	250 (79%)	251 (87%)	69%
	TFA	Prolin	Prolin	252 (16%)	/	/
178c	HCI	Prolin	/	253 (84%)	254 (38%)	32%
	TFA	Valin	/	255	256 (37%) ²⁾	37%
	TFA	Prolin	Prolin	257 (94%)	/	/

¹⁾ Kristallstruktur gemessen.

²⁾ Gesamtausbeute nach Kupplung und Methylester-Entschützung.

Insgesamt konnten 16 Phthalimidopeptide dargestellt werden, von denen zwei Strukturen **230** und **244** auch als Kristalle erhalten wurden. Lediglich prolinreiche Strukturen zeigten entweder in der Kupplung oder darauf folgender saurer Entschützung geringere Ausbeuten. Auch nach Einführung des Chromophors, zeigten die Prolinstrukturen eine starke Tendenz zur Ausbildung diverser Rotamerengemische. Auf dieser Syntheseroute konnten sowohl HCI- als auch TFA-Aminsalze erfolgreich umgesetzt werden. Die durchschnittliche Kupplungsausbeute der Hydrochloridsalze betrug 75%, die durchschnittliche Kupplungsausbeute der TFA-Salze lag bei 61%.

Mit denen unter 4.2.2 synthetisierten Phthalimidopeptiden wurden Belichtungsexperimente durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden diskutiert werden.

4.2.3. Belichtungsexperimente verschiedener Phthalimidopeptide

Für die photochemische Cyclisierung der Phthalimidopeptide wurden die gleichen Reaktionsbedingungen der Cyclisierung von Phthalimidocarbonsäurederivaten verwendet. Zwar konnten einige Peptidsysteme erfolgreich zur Cyclisierung gebracht werden, im Allgemeinen wurde aber, im direkten Vergleich mit der photochemischen Cyclisierung z.B. der Alkylcarbonsäuren **100a-d**, ein erheblicher Anteil ungewollter und nicht identifizierbarer Nebenreaktionen beobachtet. Obwohl in vielen Fällen auch nach aufwändiger Aufreinigung das Cyclisierungsprodukt nicht sauber isoliert werden konnte, wurde die Bildung dennoch über eine Kombination aus NMR-Analytik und Massenspektrometrie nachgewiesen.

4.2.3.1. Cyclisierung der Festphasenpeptide

Die beiden an der Festphase synthetisierten N-Phthaloylglycin-Peptide 147 und 148 wurden, aufgrund der sehr geringen Stoffmenge von wenigen Mikrogramm, in GC-Vials in einer Konzentration von ca. 10⁻² mol/l belichtet. Die GC-Vials wurden dabei von außen mit Eis gekühlt, um eine konstante Temperatur zu gewährleisten. Nach einer Belichtungszeit für Phthalimidopeptid 147 von 18 Stunden, wurde das Lösungsmittel aus dem GC-Vial unter leicht erhöhter Temperatur verdampft und das Rohprodukt einer LC-ESI (Liquid Chromatography -Elektronsprayionisation) Massenspektrometrie unterzogen. Dabei konnte zwar das Cyclisierungsprodukt detektiert werden, im Vergleich zu nicht identifizierbaren Nebenprodukten war die Signalintensität jedoch sehr gering und es konnte keine Aufreinigung erfolgen. Die Reaktionen sind in Abbildung 106 dargestellt.



Abbildung 106: Belichtung der an der Festphase synthetisierten Phthalimidopeptide X und X.

Im Gegensatz dazu konnten aus der Belichtung des Peptids **148** saubere und der Masse des Cyclisierungsproduktes (1715.04 g/mol) entsprechende Fraktionen nach der LC-ESI-MS isoliert werden (Abbildung 107).



Abbildung 107: LC-MS Spektrum nach der Belichtung des Phthalimidopeptids 148.

Aufgrund der Isomeriebeziehung (Konstitutionsisomere) des Cyclisierungsproduktes **259** zum freien Alkan nach Elektronenrücktransfer, reicht eine reine Betrachtung der LC-ESI-MS Ergebnisse jedoch nicht aus. Aufgrund der geringen Substanzmenge konnte kein ¹³C-NMR Spektrum aufgenommen werden, weshalb in diesem Falle eine zusätzliche Tandem-Massenspektrometrie (MS-MS) durchgeführt wurde. Dafür wurden nacheinander die verschiedenen Ladungszustände ([M+2H]²⁺, [M+3H]³⁺, [M+4H]⁴⁺ und [M+5H]⁵⁺, Abb. 107) isoliert und ionisch fragmentiert. Abbildung 108 zeigt eine sehr wahrscheinliche Fragmentierung der schwächsten Bindung des Cyclus **259** und die daraus resultierenden Ladungszustände.



Abbildung 108: Wahrscheinliche Fragmentierung des cyclischen Peptids 259.

Eine Unterscheidung des offenkettigen Decarboxylierungsproduktes und des cyclischen Peptids **259** kann anhand der unterschiedlichen Fragmentierung erfolgen. Die im Cyclus ausgebildete Alkoholfunktion fehlt im offenkettigen Analogon. Auch stellt sie die einzige in

beiden Molekülen vorhandene -OH Einheit dar. Eine Identifizierung passender Ladungszustände der Masse [**259**-OH] könnte daher als ein starkes Indiz für das Vorhandensein des cyclischen Peptids **259** dienen. Abbildung 109 zeigt einige der Fragmentierungen der verschiedenen Ladungszustände.



Abbildung 109: Einige Ergebnisse der Fragmentierung der verschiedenen Ladungszustände in der durchgeführten MS-MS-Analyse. Oben: Fragmentierung von m/z = 429, unten: Fragmentierung von m/z = 858.

Die Fragmentierung des Ladungszustandes m/z = 429 oben links zeigte ein häufig gefundenes Fragment der Masse m/z = 565.25, was als ein erstes Indiz für Cyclus **259** dienen kann, da es dem Ladungszustand +3 des Cyclus **259**-OH zugeordnet werden kann. Auch ein Blick in kleinere Massenregionen der Fragmentierung von m/z = 429, zeigte ein dem Ladungszustand von **259**-OH von +4 entsprechenden Signals (m/z = 424.42). Eine Fragmentierung von m/z = 858 zeigte zudem eine Fragmentierung der Masse m/z = 849.75, welche dem Ladungszustand +2 des cyclischen Peptids **259**-OH zugeordnet werden konnte.

Mit der Identifizierung von drei Ladungszuständen des Fragmentierungsproduktes **259**-OH konnte somit das cyclisierte Phthalimidopeptid **259** sehr wahrscheinlich nachgewiesen werden.

4.2.3.2. Cyclisierung der Harnstoff und Thioharnstoffderivate

In mehreren Versuchen konnte für die Harnstoff- und Thioharnstoffderivate **223** und **217** keine photochemische Cyclisierung detektiert werden (Abb. 110). Auch andere Phthalimidoharnstoffe konnten nicht auf photochemischem Weg cyclisiert werden.^[207] In Anbetracht der ähnlichen Kettenlänge des Harnstoffs **223**, verglichen mit der des

Phthalimidoderivates **100d**, sowie der beiden rotationsflexiblen -(CH₂)₅-Einheiten, erscheint die Harnstoffeinheit der ausschlaggebende Faktor für die Unterdrückung der Cyclisierung zu sein.



Abbildung 110: Photochemische Cyclisierungsversuche des Harnstoffs 223 und Thioharnstoffs 217.

Generell können Harnstoffe sowie Thioharnstoffe in drei Konformationen auftreten, *syn-syn*, *syn-anti* und *anti-anti* (Abb. 111).^[210-211] Eine *syn-syn*-Konformation würde zu einer räumlichen Nähe des Chromophors und *C*-Terminus führen, was eine Cyclisierung begünstigt.



Abbildung 111: Potenzielle Konformationen für (Thio)-Harnstoffe. Wasserstoffbrückenbindungen können eine *anti-anti-*Konformation begünstigen.^[210]

Eine *anti-anti*-Konformation hingegen separiert die beiden zu cyclisierenden Enden in gestrecktem Winkel voneinander. In dieser Konformation kann dann nur über wenige, räumliche Nähe schaffende, Rotationszustände der beiden –(CH₂)₅-Einheiten eine Cyclisierung erfolgen. Wie bereits in mehreren Publikationen gezeigt werden konnte, ist die in Lösung vorliegende Konformation stark substituentenabhängig.^[210-213] Auf Grundlage der fehlgeschlagenen Cyclisierungsversuche lag die Vermutung nahe, dass die vorliegenden (Thio)-Harnstoffe **223** und **217** in einer *anti-anti*-Konformation vorliegen. Diese Konformation konnte im Rahmen einer Bachelorarbeit, zumindest im Festkörper, über eine Kristallstruktur bestätigt werden (Abb. 112).



Abbildung 112: Die Kristallstruktur des Phthalimidoesters 262 bestätigt eine *anti-anti*-Konformation im Festkörper.^[207]

4.2.3.3. Cyclisierungsversuche Pthaloylglycin (34)-basierter Peptide

Mit den durch Kupplung mit *N*-Phthaloylglycin (**34**) (Vgl. 4.2.2.2) dargestellten Peptiden **184**, **186** und **188** wurden diverse photochemische Cyclisierungsversuche durchgeführt. Auch in diesen Fällen konnte keine Cyclisierung anhand NMR-Analysen oder massenspektrometrischen Untersuchungen nachgewiesen werden (Abb. 113).



Abbildung 113: Cyclisierungsversuche der Phthalimidocarbonsäuren 184, 186 und 188.

Ein vollständiger Abbau der Photolysesubstrate **184**, **186** und **188** konnte zwar im Anschluss festgestellt werden. Massenanalysen der Rohprodukte bzw. der nach einer Chromatographie erhaltenen, unbekannten Moleküle konnten aber keinen Aufschluss über die Natur der entstandenen Substanzen liefern.

4.2.3.4. Cyclisierungen NHS-Ester-basierter Peptide

Neben dem an der Festphase synthetisierten Polypeptid **148**, konnten in dieser Arbeit einige der unter 4.2.2.7 dargestellten Phthalimidopeptide cyclisiert werden. In manchen Fällen konnte das jeweilige Cyclisierungsprodukt aber nur durch Massenspektrometrie, NMR-Analyse oder

einer Kombination aus beidem nachgewiesen werden, nicht aber als Reinstoff isoliert werden. Vermutlich nicht cyclisiert werden konnte das Phthalimidopeptid **245** (Abb. 114).



Abbildung 114: Fehlgeschlagener Cyclisierungsversuch des Dipeptids 245.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden zwar für das Cyclisierungsprodukt **266** charakteristische Signale in ¹³C-NMR-Spektren gefunden. Eine aussagekräftigere massenspektrometrische Untersuchung widerlegte jedoch die Struktur. Demgegenüber zeigten die meisten der in Tabelle 8 aufgeführten Phthalimidopeptide durch Belichtung eine Tendenz zum gewünschten Cyclisierungsprodukt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Tabelle 8 entsprechend von oben nach unten geordnet diskutiert.

Die cyclischen Phthalimidoleucinderivate *cis*-**267** und *trans*-**267** konnten nach vierstündiger Belichtung in einer Gesamtausbeute von 40% als ein Diastereomerengemisch (*cis/trans* = 14:86) isoliert werden (Abb. 115).



Abbildung 115: Photochemische Cyclisierung des Leucinderivats 229, unter Bildung der beiden *cis/trans*-Diastereomere 267.

Die Angaben der Stereodeskriptoren *cis/trans* sind hierbei, sowie in anderen cyclisierten Produkten, bezogen auf die Ausrichtung der Hydroxygruppe zum angrenzenden α -Aminowasserstoff. Eine massenspektrometrische Untersuchung bestätigte eine erfolgreiche Cyclisierung, des Weiteren konnte eine Kristallstruktur des *cis*-Isomers aufgenommen werden (Abb. 116).


Abbildung 116: Kristallstruktur von Leucinderivat cis-267.

Das Phenylalaninderivat **231** konnte ebenfalls photochemisch cyclisiert werden. Die Ausbeute fiel hierbei jedoch mit 11% geringer aus. Zudem konnte der Cyclus **268** massenspektrometrisch zwar bestätigt, nicht aber sauber isoliert werden (Abb. 117).



Abbildung 117: Photochemische Cyclisierung des Phenylalanindervats 231 und eine nach der Aufarbeitung isolierte Kristallstruktur des Methylesters 230.

Obwohl eine Dünnschichtchromatographie (DC) nach 6 Stunden einen vollständigen Umsatz anzeigte, konnte das Startmaterial in Form des Methylesters **231** nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit Methanol, in einer Ausbeute von 37% als kristalliner Feststoff reisoliert werden (Kristallstruktur, Abb. 117). In Hinblick auf kürzere Reaktionszeit und höhere Ausbeute bei der Belichtung des Leucinderivates **229**, scheint die größere Phenyleinheit die Cyclisierungsrate zu reduzieren.

Gute Ergebnisse lieferte die Cyclisierung des Prolinderivats **233**. Wie bereits beim Leucinderivat **229** konnte auch hier ein *cis/trans*-Gemisch erhalten werden (Abb. 118).



Abbildung 118: Photochemische Cyclisierung des Prolinderivats 233, unter Bildung der beiden *cis/trans*-Diastereomere 269 und deren Kristallstruktur.

Die Isomere konnten hierbei separiert und über eine jeweilige Kristallstruktur den NMR-Spektren zugeordnet werden. Anders als für das Leucinderivat **229** wurde für diese Cyclisierung keine Präferenz zur Ausbildung des *trans*-Isomers gefunden, sondern ein nahezu 50:50-Isomerenverhältnis. Die unterschiedliche Präferenz bezüglich der *cis/trans*-Isomerisierung der Leucin- und Prolinderivate **229** und **233** können vermutlich anhand Abbildung 119 erklärt werden.



Abbildung 119: Übergangszustände der Cyclisierungsreaktionen der Phthalimidoderivate 229 und 233.

Im Moment der C-C-Bindungsknüpfung können im Fall des Leucinderivats **229** die Substituenten eine bevorzugte Ausrichtung analog zu **229-I** oder **229-II** einnehmen. Aufgrund der Ringstruktur des Prolins ist dies hierbei nicht der Fall, als Folge entsteht ein *cis/trans*-Isomerenverhältnis von 1:1.

Interessanterweise konnten bereits im Jahr 1986 die beiden Isomere *cis/trans*-**269** auf photochemischem Wege dargestellt werden, hierbei jedoch durch ζ -H-Transfer (Abb. 120).



Abbildung 120: Belichtung des Phthalimidopyrrolidins 270 mit einer Quecksilberlampe in MeCN liefert ebenfalls den *cis/trans*-Cyclus 269.^[161]

Des Weiteren konnten die Dipeptide 239, 243 und 237 erfolgreich cyclisiert werden (Abb. 121).



Abbildung 121: Cyclisierung der beiden Phenylalaninderivate 239 und 237, sowie des Alaninderivats 243.

Auch nach mehrfachen Versuchen der Aufreinigung des Produktgemisches konnte keine der in Abbildung 121 dargestellten Produkte **271-273** als Reinstoff isoliert werden. Die Cyclisierung wurde aber anhand massenspektrometrischer Untersuchungen und NMR-Zuordnungen bestätigt. Verglichen mit den fehlgeschlagenen Cyclisierungsversuchen der Peptide auf Basis von *N*-Phthaloylglycin (**34**), konnten Peptide die aus dem NHS-Ester **178a** hervorgingen fast alle erfolgreich zur Cyclisierung gebracht werden. Hierbei spielt eventuell die zusätzliche (CH₂)-Einheit eine Rolle, die zu einer erhöhten Rotationsflexibilität beiträgt, was die Chance eines Elektronentransfers und anschließendem Ringschluss durch eine räumliche Nähe erhöht. Auf Grundlage dieser Beobachtung wurden die Belichtungen mit dem Prolinderivat **251** fortgesetzt (Abb. 122).



Abbildung 122: Photochemische Cyclisierung des Prolinderivats 251.

Auch in diesem Fall konnte das Cyclisierungsprodukt **274** lediglich über eine Kombination aus Massenspektrometrie und NMR-Analytik nachgewiesen werden.

Die letzten Cyclisierungen waren die der über eine C-10-Einheit verknüpften Valin- und Prolinderivate **256** und **254** (Abb. 123).



Abbildung 123: Synthese der cyclischen Prolin- und Valinderivate 275 und 276 mit Kristallstruktur.

Während die Entstehung des Cyclisierungsproduktes **276** wiederum nur massenspektrometrisch und über NMR-Analytik gezeigt werden konnte, wurde das Prolinderivat **275** in einer Ausbeute von 26% isoliert und zusätzlich anhand einer Kristallstruktur charakterisiert. Anders als für den Prolincyclus **269**, konnte in diesem Fall kein differenziertes *cis/trans*-Gemisch identifiziert werden. Die Kristallstruktur weist jedoch eine *cis*-Konfiguration auf.

Die guten Ergebnisse prolinreicher Phthaloylsysteme ließen auf einen positiven Einfluss seiner rigiden Struktur auf die Cyclisierung schließen. Eine nähere Betrachtung der verschiedenen Konformationen der Prolineinheit liefert eine mögliche Erklärung dafür (Abb. 124). Während die meisten Aminosäuren *trans*-Peptidbindungen ausbilden, sind Proline aufgrund ihrer Ringstruktur, aber auch aufgrund dem Fehlen von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen in der Lage, sowohl *cis*- als auch *trans*-Isomere zu bilden.^[214]



Abbildung 124: Ausrichtung der Substituenten der Peptidbindung. Links: in Peptidbindungen der meisten Aminosäuren wird das trans-Isomer bevorzugt. Rechts: Proline können in beiden Konformeren auftreten.^[214-216]

Die Möglichkeit zur Ausbildung einer *cis*-Konformation würde eine räumliche Nähe zwischen Chromophor und Carboxylat begünstigen, was die Effizienz eines Elektronentransfers und folgende Cyclisierung erhöhen könnte (Abb. 125).



Abbildung 125: Cis/trans-Isomerie der Peptidbindung im Prolinderivat 233.

5. Zusammenfassung & Ausblick

5.1. Cyclisierung von Peptiden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zahlreiche Phthalimidopeptide synthetisiert und unter photochemischen Bedingungen zu einem Ringschluss gebracht. Dafür wurde zunächst eine Peptidbibliothek dargestellt, die unter Verwendung verschiedener Kupplungsmethoden mit dem Phthaloylchromophor verknüpft wurden. Die erfolgreich dargestellten Phthalimidopeptide wurden daraufhin durch Belichtung cyclisiert und die Struktur über NMR-Analytik, Massenspektrometrie und Kristallstrukturen aufgeklärt. Eine Darstellung der Syntheserouten und Zusammenfassung der Kupplungsmethoden und Belichtungsergebnisse sind in Tabelle 9 zu finden.



Kupplungsreagenz	Kupplungs- ergebnisse	Beispiele (Ausbeute Kupplung + Entschützung)	Belichtungs- ergebnisse
О N- СО2H 34 О	Schnelle Synthese, gute Ausbeuten, einfache Aufarbeitung	Pht-Gly-Leu (182 , 74%) Pht-Gly-Ala (184 , 84%) Pht-Gly-Ala-Phe (186 , 90%) Pht-Gly-Val-Ala (188 , 85%)	Keine Cyclisierung beobachtet
0 N-(-) 0 N=C=S 0 176	Viele Amine konnten nicht gekuppelt werden, moderate Ausbeuten	$ \begin{array}{c} 0 \\ N \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 217, 95\% \end{array} $	Keine Cyclisierung beobachtet
0 N-()_4 0 177	Aufwändige Synthese und Aufarbeitung, sehr hohe Ausbeuten	$ \begin{array}{c} & & \\ & & $	Keine Cyclisierung beobachtet
O O O N-(n O-N O 178a (n=1) O 178b (n=2) 178c (n=9)	Einfache Synthese, schnelle Aufarbeitung, hohe Ausbeuten	Pht-(CH ₂) ₂ -Pro (233 , 62%) Pht-(CH ₂) ₂ -Leu (229 , 78%) Pht-(CH ₂) ₂ -Val-Phe (239 , 86%) Pht-(CH ₂) ₂ -Ala-Phe (237 , 78%) Pht-(CH ₂) ₃ -Phe-Pro (251 , 69%) Pht-(CH ₂) ₁₀ -Pro (254 , 94%)	Erfolgreiche Cyclisierung von fast allen belichteten Substraten

Tabelle 9: Zusammenfassung einiger Kupplungs- und Belichtungsergebnisse.

Nicht in Tabelle 8 erwähnt werden die Kupplungsversuche über das Phthalsäureanhydrid (**103**), das Nefkens-Reagenz (**174**) und das Bromid (**175**, Abb. 126).



Abbildung 126: Die in dieser Arbeit untersuchten Kupplungsreagenzien 103, 174 und 175 zeigten keinen Umsatz mit Peptiden.

Im Fall des Anhydrids **103** und Bromids **175** konnte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen kein Umsatz mit Peptiden beobachtet werden, das *Nefkens*-Reagenz (**174**) konnte lediglich mit einzelnen Aminoestern gekuppelt werden.

Eine Umsetzung von Aminen mit *N*-Phthaloylglycin (**34**), dem Isothiocyanat **176** und dem Isocyanat **177** lieferten zwar die jeweiligen Phthalimidopeptide, diese zeigten aber keine Cyclisierung unter Belichtungsbedingungen. Im Falle der Harnstoffderivate **217** und **233** lag dies vermutlich an einer *anti-anti*-Konformation der beiden Ketten, welche einen Elektronentransfer und Ringschluss verhindern würden. Diese Konformation konnte in einer Kristallstruktur bestätigt werden. Auch die dargestellten Peptide **182**, **184**, **186** und **188** auf Basis von *N*-Phthaloylglycin (**34**) konnten nicht cyclisiert werden.

Demgegenüber konnten mit den NHS-Estern **178a-c** nicht nur sehr effiziente Substrate für die Umsetzung mit Aminen gefunden werden, auch die Belichtungsreaktionen zeigten in fast allen Fällen einen Ringschluss. Insbesondere die Prolinderivate zeigten, vermutlich aufgrund ihrer *cis*-Konformation (≙Turn-Einheit), eine hohe Affinität zur Ausbildung eines Ringsystems.

Anhand der Synthese einer längeren, linearen Peptidsequenz sollte darüber hinaus eine potenzielle Anwendung der photochemischen Cyclisierung auf pharmakologisch relevante cCPP aufgezeigt werden. Nach der erfolgreichen Festphasensynthese und Kupplung des Phthaloylchromophors, wurde das aus 13 Aminosäuren bestehende Phthalimidopeptid **148** belichtet (Abb. 127).



Abbildung 127: Photochemisch cyclisiertes Phthalimidopeptid 259.

Durch eine Aufreinigung über LC-MS und anschließender MS-MS-Analyse konnte die cyclisierte Form **259** identifiziert werden. Trotz einigen Herausforderungen in der Darstellung von Phthaloylpeptiden und deren Cyclisierung, eröffnet somit die photochemische Route einen effizienten Weg zur Modifikation auch längerer Peptidesequenzen, wie mit dem Phthalimidopeptid **148** gezeigt werden konnte.

5.2. Belichtungsstudien

Um einen tieferen Einblick in die photophysikalischen Prozesse der Photodecarboxylierung und des zugrunde liegenden Mechanismus des PET zu erlangen, wurden verschiedene Ansätze verfolgt. Zum einen wurde, durch variierende Zugaben der Basenäquivalente, bei konstantem Belichtungssubstrat der Baseneinfluss auf die Natur und Ausbeute der Photoprodukte untersucht. Des Weiteren wurden Photodecarboxylierungen unter Basenausschluss durchgeführt. Anhand zusätzlicher Messungen von Reaktionsquanten-ausbeuten von sechs Phthalimidocarbonsäuren, konnte eine Relation zwischen den berechneten Φ_R -Werten und der molekularen Struktur der Belichtungssubstrate hergestellt werden.

Die Synthese der Belichtungssubstrate erfolgte durch eine etablierte Syntheseroute mit Phthalsäureanhydrid (**103**) und dem jeweiligen Amin in Essigsäure und lieferte die Phthalimidocarbonsäuren in guten Ausbeuten (Abb. 128).



Abbildung 128: Synthese der späteren Belichtungssubstrate 100a-d, 101 und 102. Reaktionsbedingungen: i) AcOH, 140 °C. ii) Ethylester X, IBCF (109), Et₃N, DMF, DCM.

Für die Basenscreenings wurde die Carbonsäure **100a** gewählt, da sie in vorangegangenen Experimente bereits hohe Ausbeuten (>90%) hinsichtlich des Cyclisierungsproduktes zeigte. Kontrollexperimente unter Basenausschluss in Aceton/H₂O und MeCN/H₂O wurden zusätzlich durchgeführt, die Ergebnisse sind in Abbildung 129 zusammengefasst.



Abbildung 129: Gefunde Belichtungsprodukte resultierend aus Phthalimidocarbonsäure **100a**. Die Verbindungen im roten Kasten entstanden in Aceton/H₂O (4:1) unter basischen Bedingungen, die Verbindungen im blauen Kasten unter Basenausschluss in Aceton/H₂O (4:1) bzw. MeCN/H₂O (4:1), die drei Hauptprodukte des grünen Kastens konnten unter beiden Reaktionsbedingungen nachgewiesen werden.

Dabei wurden die Moleküle im roten Kasten unter basischen Belichtungsbedingungen isoliert, die im blauen Kasten unter Basenausschluss. Die drei Hauptprodukte **1a**, **111** und **117** im grünen Kasten konnten in allen Fällen nachgewiesen werden. Überraschend war hier vor allem die Bildung von Aldehyd **126** und Diol **127**. Auch das in geringen Ausbeuten isolierte und über eine Kristallstruktur strukturell charakterisierte Lacton **117**, stellte ein bislang nicht beobachtetes Photoprodukt dar. Um einen noch genaueren Einblick über den Kationeneinfluss auf die Natur der Photoprodukte zu erhalten, könnten Vergleichsexperimente mit Kronenether durchgeführt werden. Diese cyclischen Ether können, in Abhängigkeit ihrer Ringgröße, sehr effektiv Kationen mit passendem Ionenradius binden.^[217] Durch gleichzeitigen Einsatz dieser Ether und einer Carbonatbase könnten, unter Erhalt der basischen Bedingungen, die Kationen gezielt aus der Reaktion abgefangen werden.

Interessante Ergebnisse lieferten Reaktionsquantenausbeuten. Zunächst zeigten die während der Belichtungen aufgenommenen UV-Spektren eine Ausbildung isosbestischer Punkte, anhand derer auf eine sehr saubere Cyclisierung der jeweiligen Carbonsäure ohne Nebenproduktbildung geschlossen werden konnte. Die Effizienz der Cyclisierungsreaktion (Φ_R) zeigte darüber hinaus eine gute Korrelation zur gebildeten Ringgröße. Da mit steigender Ringgröße ebenfalls die räumliche Distanz der zu cyclisierenden Enden zunimmt und somit auch einen Elektronentransfer durch den Raum unwahrscheinlicher macht, bestätigen diese Ergebnisse die vorangegangenen Überlegungen. Die Φ_R -Werte sind in Abbildung 130 zusammengefasst.



Abbildung 130: Reaktionsquantenausbeuten der Cyclisierungsprodukte 1a-d, 112 und 113.

Eine relativ hohe Reaktionsquantenausbeute des *trans*-Cyclohexanderivats **102** lieferte darüber hinaus einen Hinweis auf einen bindungsbasierten Elektronentransfer (through-bond ET). Aufgrund der Substituentengeometrie und Rigidität des Ringsystems ist ein räumlicher Elektronentransfer (through-space ET) nahezu ausgeschlossen. Eine Bestimmung der Quantenausbeute des *cis*-Isomers **102** könnte hierzu Aufschluss bieten, da hierbei die Phthalimido- und Carbonsäuresubstituenten räumlich zueinander ausgerichtet sind (Abb. 131).



Abbildung 131: *Cis/trans*-Isomerie der Cyclohexanderivate 102. Eine räumliche Nähe des Donors (-CO₂H) und Akzeptors (Phthalimid) tritt nur im *cis*-Isomer auf.

Da bereits in anderen Donor-Akzeptor-Cyclohexanen ein Elektronentransfer entlang der Bindungen gezeigt werden konnte,^[185] sollte durch die zusätzliche räumliche Nähe im *cis*-Isomer die Reaktionsquantenausbeute höher ausfallen. Anhand der Differenz der Φ_R -Werte könnte somit auf den Anteil des Elektronentransfers über Bindungen gegenüber dem räumlichen Elektronentransfer geschlossen werden.

6. Experimentalteil

6.1. Allgemeine Experimentelle Bedingungen

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

¹H- und ¹³C-NMR Spektren, sowie für die Zuordnung der Signale notwendige 2D-Analytik wurden an den Spektrometern *Avance I 300* (¹H bei 300 MHz, ¹³C bei 75 MHz), *Avance III 499* (¹H bei 500 MHz, ¹³C bei 125 MHz), *Avance III 500* (¹H bei 300 MHz, ¹³C bei 75 MHz) und *Avance +II 600* (¹H bei 600 MHz, ¹³C bei 150 MHz) der Firma *Bruker* gemessen. Die Proben für diese Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln (CDCl₃, DMSO-d₆, MeCN-d₃, MeOD-d₃, D₂O) der Firmen *Deutero* gelöst, wobei entweder das TMS-Signal oder das Protonensignal des deuterierten Lösungsmittels als Referenz verwendet wurde. Die chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm und die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Die Aufspaltungen der Protonen-Signale (¹H) wurden durch s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), p (Quintett) und m (Multiplett) beschrieben. Die Molekülnummerierung entspricht nicht der IUPAC-Nummerierung.

IR-Spektroskopie

Zur Messung von IR-Spektren wurden die Substanzen an einem *Nicolet 380 FT-IR* Spektrometer der Firma *Thermo Scientific* auf einem Si-Kristall vermessen. Die Absorption ist in Wellenzahlen $\tilde{v}=1/\lambda$ in cm⁻¹ angegeben und die Intensitäten durch s (stark), m (medium), w (schwach) und br (broad) charakterisiert.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS)

Die HRMS-Messungen wurden an einem *Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL* Spektrometer mit FTMS Analyzer und (H)ESI Ion-Probe durchgeführt. Die Proben wurde mittels Electrospray Ionisierung (ESI) Methode bei 3.2 KV ionisiert und einem Auflösungsvermögen von 30.000 vermessen.

Hochauflösende Massenspektrometrie (GC-MS)

Die HR-GC-EI/MS-Messungen wurden an einem *Thermo Scientific Exactive GC* Spektrometer mit Orbitrap Analyser durchgeführt. Die Proben wurden in der Regel mit 70 eV ionisiert und die Fragmente mit einer Auflösung von 60.000 und einer Massengenauigkeit von < 3 ppm durch internen Standard erhalten.

UV/Vis Spektroskopie

Die UV/Vis Spektren wurden an einem Lambda 35 Spektrophotometer der Firma *Perkin-Elmer* aufgenommen. Es wurden Quarzküvetten mit einem 1.00 cm Durchmesser verwendeten. Zur Befüllung der Küvetten wurden Microliter Spritzen von *Hamilton* benutzt.

Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Alugram Xtra SIL G/UV254 Aluminium-Fertigfolien des Herstellers *Macherey-Nagel* benutzt. In einigen Fällen wurden die Platten mit Anisaldehyd-, Phosphormolybdänsäure-, Ninhydrin- oder Kaliumpermanganatlösung angefärbt um die Substrate zu detektieren.

Säulenchromatographie

Es wurde Kieselgel mit einer Körnergröße von 0.044 - 0.063 mm (230 - 240 mesh ASTM), der Firma *Macherey-Nagel* zur säulenchromatographischen Aufreinigung und Trennung verwendet.

Lösungsmittel und Reagenzien

Trockene Lösungsmittel wurden von der Firma *Acros Organics* bezogen und über Molsieb gelagert. Die Entnahme des Lösungsmittels wurde unter Schutzgas durchgeführt. HPLC-Lösungsmittel wurden von der Firma *Fischer Scientific*, deuterierte Lösungsmittel von der Firma *Deutero GmbH* bezogen.

Die verwendeten Substrate wurden ohne weitere Aufreinigung von den Firmen *TCI, Sigma Aldrich, Fischer Sceintific, Acros Organics, Alfa Aesar* und *abcr* bezogen.

Gase

Argon und Sauerstoff wurden durch Gasflaschen der Firma *Air Products* mittels Schläuchen ohne weitere Filterung in die Reaktionsgefäße eingeleitet.

Belichtungsexperimente

Die Belichtungen wurden in einem Reaktor der Firma *Rayonet* bei 300 nm durchgeführt. Die Reaktionsgefäße bestanden dabei entweder aus Quarzglas oder Pyrex[®].

Bestimmung der Quantenausbeute

Die Reaktionsquantenausbeuten wurden im QYDS (**Q**uantum **Y**ield **D**etermination **S**etup) durchgeführt. Das Gerät wurde von *Prof. Dr. Eberhard Riedle* an der LMU München entwickelt. Für alle Messungen wurde eine LED mit einem Emissionsmaximum bei 305 nm verwendet. Die Auswertung und Berechnungen erfolgten mit vorprogrammierten und optimierten Files unter Mathcad Prime 9.0.

6.2. Allgemeine Arbeitsvorschriften AAV

6.2.1. AAV 1 – Belichtungsreaktionen

Die Carbonsäure wurde zunächst in HPLC Aceton oder MeCN gelöst und mit in Wasser gelöstem K₂CO₃ (bzw. anderen Basen) versetzt. Die Reaktionslösung wurde in eine aus Pyrex® Glas bestehende Glasapparatur mit Kühlfinger überführt und 15 min. mit Argon entgast. Daraufhin wurde bei RT im Photolysereaktor belichtet, die Reaktionslösung eingeengt, extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

6.2.2. AAV 2 - Kupplungsreaktion zwischen NHS-Ester und Aminosäure/Peptid

Der Phthalimido-NHS-Ester wurde zusammen mit dem HCI- oder TFA-Salz einer Aminosäure bzw. eines Peptids in wenig DMSO suspendiert. Triethylamin wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung auf 50 °C erhitzt, bis eine homogene Lösung entstand. Die Reaktion wurde dann bei Raumtemperatur fortgesetzt und nach vollständigem Umsatz (TLC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mehrmals mit kalten Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde im Vakuum über CaCl₂ getrocknet und ergab, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufarbeitung das saubere Kupplungsprodukt.

6.3. Synthesen



Synthese von 11-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)undecansäure (100d)

3.00 g (20.25 mmol, 1.00 Åq.) Phthalsäureanhydrid (**103**) und 7.14 g (35.44 mmol, 1.75 Åq.) Amin **104d** wurden in 180 mL AcOH gelöst und 26 h bei 140 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde abgekühlt und auf Eiswasser gegossen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum über CaCl₂ getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 87% als farbloser Feststoff erhalten.

C19H25NO4:331.41 g/mol.Ausbeute:5.86 g (17.68 mmol, 87%).Habitus:farbloser Feststoff.'H-NMR:(500 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H-2), 7.71 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, H-1), 3.70 – 3.65 (m, 2H, H-6), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-15), 1.71

- 1.59 (m, 4H, H-7/14), 1.37 - 1.21 (m, 12H, H-8-13).

- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃) δ = 179.8 (C_q, C-16), 168.5 (C_q, C-5), 133.9 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-3), 123.2 (CH, C-2), 38.1 (CH₂, C-6), 34.0 (CH₂, C-15), 29.4; 29.3; 29.2; 29.1; 29.0; 28.6; 26.8; 24.7 (CH₂, C-7/8/9/10/11/12/13/14).
- **UV-Vis**: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 217 \text{ nm}$ ($\epsilon = 26456 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 234 nm ($\epsilon = 14157 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 241 nm ($\epsilon = 10584 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 295 nm ($\epsilon = 1796 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von 11-Ethoxy-11-Oxoundecan-1-Amonium Chlorid (106)

$$\begin{array}{c} H_2N & \underbrace{CO_2H} & \underbrace{SOCI_2} & \bigoplus \\ 9 & \underbrace{EtOH}, \\ 104d & \underbrace{0^{\circ}C \rightarrow RT} & \underbrace{CI \ominus} \\ 106 \end{array}$$

3 g (15.0 mmol, 1.0 Äq.) Amin **104d** wurden in 150 mL (>50 Äq.) EtOH und 50 mL DCM gelöst und bei 0 °C wurden 2.5 mL (22.3 mmol, 1.5 Äq.) SOCl₂ zu getropft. Die Reaktionslösung wurde für 20 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

- **C**₁₃**H**₂₇**NO**₂: 265.82 g/mol.
- Ausbeute: 3.99 g (15.0 mmol, quant.).
- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.30 (s, 3H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.88 1.68 (m, 2H), 1.69 1.53 (m, 3H), 1.38 1.26 (m, 15H). In Übereinstimmung mit Lit. ^[218]

Synthese von Ethyl 11-(11-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)Undecanamido) Undecanoat (107)



1.1 g (3.32 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **100d** wurden bei -40 °C in 8 mL THF gelöst und 0.7 mL (8.00 mmol, 2.30 Äq.) Et₃N in 3 mL DMF zu getropft. Nach vollständigem Lösen der Carbonsäure **100d** wurden 0.5 mL (3.82 mmol, 1.20 Äq.) Chloroformiat **109** zugegeben. Nach 1 h wurden 1.02 g (3.82 mmol, 1.15 Äq.) Hydrochlorid **106** sowie 10 mL DCM und 10 mL THF zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 5 h bei RT gerührt und anschließend eingeengt. Das Rohprodukt wurde in DCM aufgenommen und mit Wasser, 5% NaHCO₃-Lsg., Brine und verdünnter HCI (1 M) gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und

das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde aus *c*Hex/EtOAc umkristallisiert, filtriert, mit kalten *c*Hex gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 72% als farbloser Feststoff erhalten.

C₃₂**H**₅₀**N**₂**O**₅: 542.76 g/mol.

Ausbeute: 1.289 g (2.37 mmol, 72%).

Habitus: farbloser Feststoff.



¹**H-NMR**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H-2), 7.70 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-1), 5.39 (s, 1H, H-16), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-28), 3.72 – 3.64 (m, 2H, H-5), 3.23 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-17), 2.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-26), 2.17 – 2.10 (m, 2H, H-14), 1.72 – 1.57 (m, 6H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 24H). In Übereinstimmung mit Lit. ^[45]

Synthese von 11-(11-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)undecanamido)undecansäure (101)



1.10 g (2.03 mmol, 1 Äq.) Ethylester **107** wurden in 50 mL AcOH gelöst, mit 10 mL (>50 Äq.) HCl_{conc.} versetzt und für 90 min. bei 110 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Eiswasser gefällt, filtriert und der Feststoff mit kalten Wasser gewaschen. Nach Trocknen über CaCl₂ wurde das Produkt in einer Ausbeute von 94% als farbloser Feststoff erhalten.

- **C**₃₀**H**₄₆**N**₂**O**₅: 514.71 g/mol.
- Ausbeute: 0.979 g (1.902 mmol, 94%).

Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.90 7.82 (m, 2H, H-2), 7.78 7.68 (m, 2H, H-1), 5.51 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-16), 3.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-5), 3.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-17), 2.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-26), 2.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-14), 1.77 1.57 (m, 6H, H-6/13/25), 1.57 1.44 (m, 2H, H-18), 1.38 1.24 (m, 24H, H-7-12/19-24). In Übereinstimmung mit Lit. ^[45]
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 178.0 (C_q, C-27), 173.3 (C_q, C-15), 168.5 (C_q, C-4), 133.9 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-3), 123.2 (CH, C-2), 39.5 (CH₂, C-17), 38.1 (CH₂, C-5), 36.9 (CH₂, C-14), 33.9 (CH₂, C-26), 29.6 (CH₂, C-18), 29.4; 29.4; 29.3; 29.2; 29.2; 29.1; 29.1; 29.0; 28.9 (CH₂), 28.6 (CH₂, C-6), 26.8, 26.8, 25.8 (CH₂, C-13), 24.7 (CH₂, C-25).

HR-MS (ESI):	Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:	
	m/z [M+H] ⁺ = 515.3479490	m/z [M+H] ⁺ = 515.34830 (+0.67 ppm)	
	m/z [M+Na] ⁺ = 537.3298937	m/z [M+Na] ⁺ = 537.32975 (-0.26 ppm)	
UV-Vis:	MeCN/H ₂ O (4:1): $\lambda_{max} = 219 \text{ nm}$ 12136 L•mol ⁻¹ •cm ⁻¹), 242 nm (a 1525 L•mol ⁻¹ •cm ⁻¹).	$(\varepsilon = 26960 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 233 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ nm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}), 295 \text{ mm} (\varepsilon = 9138 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot cm$	

Synthese von 28a-hydroxy-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,18,19,20,21,22,23,24, 25,26,27,28,28a-docosahydro-[1,13]diazacyclotetracosino[2,1-*a*]isoindole-5,17-dion (112)



Nach **AAV 1** wurden 257 mg (0.499 mmol, 1 Äq.) Carbonsäure **101** und 28 mg (0.499 mmol, 1 Äq.) KOH in 38 mL Aceton und 12 mL Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 19 h wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:2) wurde das Produkt in einer Ausbeute von 67% als farblose Kristalle erhalten.

C₂₉H₄₆N₂O₃: 470.70 g/mol.

Ausbeute: 158 mg (3.36 µmol, 67%).

Habitus: farblose Kristalle.

¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 5.78 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 3.21 – 3.10 (m, 2H), 2.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 1.33 – 1.13 (m, 28H).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.5 (C_q), 167.9 (C_q), 147.0 (C_q), 132.1 (CH), 131.4 (C_q), 129.2 (CH), 123.0 (CH), 121.7 (CH), 91.5 (C_q), 53.8; 53.5; 39.1; 38.5; 36.8; 36.2; 34.1; 29.6; 29.4; 29.3; 29.2; 28.9; 28.6; 27.1; 26.7; 26.0; 24.9; 23.3 (CH₂).

HR-MS (ESI):	Theoretische Masse [amu]:		
	m/z [M+H]+	= 471.3581198	
	m/z [M+Na]⁺	+ = 493.3400645	

Ermittelte Masse [amu]:

m/z [M+H]⁺ = 471.35827 (+0.33 ppm) m/z [M+Na]⁺ = 493.33989 (-0.36 ppm) **UV-Vis**: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 221 \text{ nm}$ ($\epsilon = 10648 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 229 nm ($\epsilon = 7227 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 250 nm ($\epsilon = 4332 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von Methyl 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetat (278)



Zu 1.00 g (6.75 mmol, 1.0 Äq.) Anhydrid **103** in 60 mL AcOH wurden 1.27 g (10.13 mmol, 1.5 Äq.) Methylester **277** zugefügt und für 20 h bei 140 °C gekocht. Es wurden weitere 850 mg (6.75 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **277** zugegeben und weitere 20 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 47% als farblose Kristalle erhalten.

C₁₁**H**₉**NO**₄: 219.20 g/mol.

Ausbeute: 700 mg (3.19 mmol, 47%).

Habitus: farblose Kristalle.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). In Übereinstimmung mit Lit. ^[219]

Synthese von Ethyl (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)glycinat (280)



Zu 700 mg (4.73 mmol, 1.0 Äq.) Anhydrid **103** in 60 mL AcOH wurden 1.387 g (7.09 mmol, 1.5 Äq.) Ethylester **279** zugegeben und 21 h bei 130 °C refluxiert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt aus EtOH umkristallisiert. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 64% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₄**H**₁₄**N**₂**O**₅: 290.28 g/mol.

Ausbeute: 885 mg (3.05 mmol, 64%).

Habitus: farbloser Feststoff.



¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.96 – 7.85 (m, 2H, H-2), 7.84 – 7.70 (m, 2H, H-1), 6.33 (s, 1H, H-7), 4.44 (s, 2H, H-5), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-10), 4.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H-8), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-11).

Synthese von Methyl N^2 -(tert-butoxycarbonyl)- N^{ω} -tosylarginylglycinat (282)



In 30 mL DCM wurden 1.503 g (3.50 mmol, 1.00 Äq.) Boc-Arginin **281**, 549 mg (4.37 mmol, 1.25 Äq.) Methylester **277**, 562 mg (3.67 mmol, 1.05 Äq.) HOBt und 1.83 mL (10.50 mmol, 3.00 Äq.) DIPEA gelöst. Bei 0 °C wurden 1.342 g (7.03 mmol, 2.00 Äq.) EDC•HCI zugegeben, die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur gebracht und für 22 h gerührt. Die Reaktion wurde mit HCI (1 M) neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit EtOAc/*c*Hex (1:1) wurde das Produkt in einer Ausbeute von 94% als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₁H₃₃N₅O₇S: 499.58 g/mol.

Ausbeute: 1.647 g (3.30 mmol, 94%).

Habitus: farbloser Feststoff.



R_f-Wert: 0.23 (*c*Hex/EtOAc 1:1 +2% AcOH).

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 2H, C-19), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H, C-20), 6.49 (s, 2H,), 6.28 (s, 1H), 5.68 (s, 1H, H-4), 4.26 (s, 1H), 4.03 (dd, J = 17.8, 5.7 Hz, 1H, H-8), 3.93 (dd, J = 17.9, 5.5 Hz, 1H, H-8'), 3.69 (s, 3H, H-10), 3.21 (s, 1H, H-14), 2.38 (s, 3H, H-22), 1.91 1.76 (m, 1H, H-11), 1.66 1.55 (m, 3H, H-11'/12), 1.40 (s, 9H, H-1).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.6 (C_q, C-6), 170.7 (C_q, C-9), 157.2 (C_q, C-3), 156.2 (C_q, C-15), 142.3 (C_q, C-21), 140.5 (C_q, C-18), 129.4 (CH, C-20), 126.1 (CH, C-19), 80.3 (C_q, C-2), 53.6 (CH, C-5), 52.5 (CH₃, C-10), 41.2 (CH₂, C-8), 30.0 (CH₂, C-11), 28.4 (CH₃, C-1), 25.4 (CH₂, C-12), 21.6 (CH₃, C-22).

Synthese von 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)essigsäure (34)



1.58 g (7.21 mmol, 1 Äq.) Methylester **278** wurden in 50 mL AcOH und 10 mL HCI (13 M, >50 Äq.) gelöst und für 7 h bei 135 °C zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde eingeengt und das Rohprodukt aus AcOH umkristallisiert. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 90% als farbloser Feststoff erhalten.

- **C**₁₀**H**₇**NO**₄: 205.17 g/mol.
- Ausbeute: 1.33 g (6.46 mmol, 90%).
- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.94 7.83 (m, 2H), 7.83 7.72 (m, 2H), 4.50 (s, 2H). In Übereinstimmung mit Lit. ^[220]
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.7 (C_q), 167.5 (C_q), 134.50 (CH), 132.0 (C_q), 123.9 (CH), 38.6 (CH₂). In Übereinstimmung mit Lit. ^[221]

Synthese von 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-3-hydroxybutansäure (284)



1.25 g (8.39 mmol, 1.0 Äq.) Anhydrid **103** und 1.00 g (8.39 mmol, 1.0 Äq.) Amin **283** wurden für 3 h auf 140 °C erhitzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:1) und 3% AcOH aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 49% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₂**H**₁₁**NO**₅: 249.22 g/mol.

Ausbeute: 1.02 g (4.07 mmol, 49%).

Habitus: farbloser Feststoff.





- ¹**H-NMR**: (499 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.89 7.79 (m, 4H, H-1/2), 4.19 (ddd, *J* = 12.8, 8.4, 4.9 Hz, 1H, H-6), 3.62 (dd, *J* = 13.7, 8.0 Hz, 1H, H-5), 3.51 (dd, *J* = 13.7, 5.1 Hz, 1H, H-5'), 3.45 3.25 (s, 1H, H-7), 2.46 (dd, *J* = 15.4, 4.4 Hz, 1H, H-8), 2.27 (dd, *J* = 15.4, 8.4 Hz, 1H, H-8').
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, DMSO-d₆) δ = 172.4 (C_q, C-9), 168.1 (C_q, C-4), 134.3 (CH, C-1), 131.8 (C_q, C-3), 122.9 (CH, C-2), 64.7 (CH, C-6), 43.6 (CH₂, C-5), 40.2 (CH₂, C-8).

Synthese von Ethyl 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-3-hydroxybutanoat (286)



1.25 g (8.39 mmol, 1.0 Äq.) Anhydrid **103** und 1.00 g (8.39 mmol, 1.0 Äq.) Amin **285** wurden für 3 h auf 140 °C erhitzt und das Rohprodukt zunächst aus EtOH umkristallisiert. Im Anschluss wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:1) und 3% AcOH aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 3% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₂**H**₁₁**NO**₅: 277.28 g/mol.

Habitus:

Ausbeute: 68 mg (245 µmol, 3%).

farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.83 7.79 (m, 2H, H-2), 7.71 7.65 (m, 2H, H-1), 4.20 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H, H-7), 4.13 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-10), 3.95 3.79 (m, 2H, H-5), 3.69 (s, 1H, H-8), 2.23 2.14 (m, 1H, H-6), 2.06 1.96 (m, 1H, H-6'), 1.22 (tt, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 3H, H-11). In Übereinstimmung mit Lit. ^[222]
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 174.3 (C_q, C-9), 168.5 (C_q, C-4), 134.1 (CH, C-1), 132.1 (C_q, C-3), 123.4 (CH, C-2), 68.5 (CH, C-7), 61.9 (CH₂, C-10), 34.3 (CH₂, C-5), 32.8 (CH₂, C-6), 14.2 (CH₃, C-11).

Synthese von 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propansäure (224)



1.5 g (10.12 mmol, 1.0 Äq.) Anhydrid **103** und 0.9 g (10.12 mmol, 1.0 Äq.) β -Alanin (**287**) wurden in 50 ml AcOH gelöst und 46 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und über CaCl₂ getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 55% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₁**H**₉**NO**₄: 219.20 g/mol.

Ausbeute: 1.23 g (5.6 mmol, 55%).

Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 7.83 (m, 2H, H-1), 7.79 7.68 (m, 2H, H-2), 4.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-5), 2.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-6).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 176.3 (C_q, C-7), 168.0 (C_q, C-4), 134.1 (CH, C-1), 132.0 (C_q, C-3), 123.4 (CH, C-2), 33.4 (CH₂, C-5), 32.6 (CH₂, C-6). In Übereinstimmung mit Lit. ^[223]

Synthese von 6-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)hexansäure (100c)



1.00 g (6.75 mmol, 1.0 Äq.) Anhydrid **103** wurde mit 1.77 g (13.5 mmol, 2.0 Äq.) Amin **100c** in 50 ml AcOH für 45 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und über CaCl₂ getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 88% als farbloser Feststoff erhalten.

- **C**₁₄**H**₁₅**NO**₄: 261.28 g/mol.
- Ausbeute: 1.56 g (5.97 mmol, 88%).



Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 – 7.79 (m, 2H, H-2), 7.75 – 7.67 (m, 2H, H-1), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 2.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-9), 1.80 – 1.61 (m, 4H, H-6/8), 1.49 – 1.29 (m, 2H, H-7).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 178.9 (C_q, C-10), 168.5 (C_q, C-4), 133.9 (CH, C-1), 132.1 (C_q, C-3), 123.2 (CH, C-2), 37.7 (CH₂, C-5), 33.7 (CH₂, C-9), 28.2 (CH₂, C-6), 26.3 (CH₂, C-7), 24.2 (CH₂, C-8). In Übereinstimmung mit Lit. ^[224]

UV-Vis: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 218 \text{ nm}$ ($\epsilon = 25083 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 233 nm ($\epsilon = 12967 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 242 nm ($\epsilon = 9758 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 295 nm ($\epsilon = 1616 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von 2,6-bis(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)hexansäure (289)



1.163 g (7.85 mmol, 0.52 Äq.) Anhydrid **103** wurden mit 1.113 g (7.61 mmol, 1.00 Äq.) Amin **288** in 50 ml AcOH für 45 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und über CaCl₂ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:1) und 2% AcOH aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 53% als gelblicher Feststoff erhalten.

C₂₂**H**₁₈**N**₂**O**₆: 406.39 g/mol.

Ausbeute: 1.65 g (4.06 mmol, 53%).

Habitus: gelblicher Feststoff.



R_f-Wert: 0.2, *c*Hex/EtOAc (1:1) + 2% AcOH.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.89 – 7.65 (m, 8H, H-1/2/15/16), 4.94 – 4.82 (m, 1H, H-9), 3.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 2.42 – 2.21 (m, 2H, H-8), 1.88 – 1.56 (m, 2H, H-6), 1.46 – 1.29 (m, 2H, H-7).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 174.1 (C_q, C-10) 168.5; 167.7 (C_q, C-4/13), 134.4; 134.0 (CH, C-1/15), 132.2; 131.9 (C_q, C-3/13), 123.8; 123.3 (CH, C-2/14), 51.8 (CH, C-9), 37.6 (CH₂, C-5), 28.2; 28.0; 23.8 (CH₂, C-6/7/8). In Übereinstimmung mit Lit. ^[225]

Synthese von 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butansäure (100a)



1.30 g (8.7 mmol, 1.0 Äq.) Anhydrid **103** wurden mit 3.02 g (29.3 mmol, 3.4 Äq.) Amin **104a** in 50 ml AcOH für 96 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser

gegossen, der Niederschlag abfiltriert und über CaCl₂ getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 77% als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ :	233.22 g/mol.	
Ausbeute:	1.56 g (6.69 mmol, 77%). $1 \int_{-\frac{1}{2}}^{2} \int_{-\frac{1}{2}}^{3} \int_{-\frac{1}{2}}^{4} \int_{-\frac{1}{2}}^{6} \int_{-\frac{7}{7}}^{8} OH^{\frac{1}{9}}$	
Habitus:	farbloser kristalliner Feststoff.	
¹ H-NMR:	$(300 \text{ MHz}, \text{CDCI}_3) \delta = 7.90 - 7.80 \text{ (m, 2H, H-2)}, 7.78 - 7.66 \text{ (m, 2H, H-1)}, 3.77 \text{ (t, } J = 6.8 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{H-5}), 2.42 \text{ (t, } J = 7.4 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{H-7}), 2.02 \text{ (p, } J = 7.1 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{H-6}).$	
¹³ C-NMR:	$\begin{array}{l} (75 \mbox{ MHz, CDCI}_3) \ \delta = 177.7 \ (C_q, \ C-8), \ 168.5 \ (C_q, \ C-4), \ 134.2 \ (CH, \ C-1), \ 132.2 \\ (C_q, \ C-3), \ 123.5 \ (CH, \ C-2), \ 37.2 \ (CH_2, \ C-5), \ 31.3 \ (CH_2, \ C-7), \ 23.8 \ (CH_2, \ C-6). \ In \\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ $	

UV-Vis: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 218 \text{ nm}$ ($\epsilon = 27545 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 234 nm ($\epsilon = 13166 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 242 nm ($\epsilon = 9623 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 295 nm ($\epsilon = 1794 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von 4-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)methyl)cyclohexan-1-carbonsäure (102)



1 g (6.75 mmol, 1.00 Äq.) Anhydrid **103** wurde mit 1.45 g (9.14 mmol, 1.35 Äq.) Amin **105** in 50 ml AcOH für 48 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und über CaCl₂ getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 89% als farbloser Feststoff erhalten.

- **C**₁₆**H**₁₇**NO**₄: 287.32 g/mol.
- Ausbeute: 1.73 g (6.0 mmol, 89%).

- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.89 7.80 (m, 2H, H-2), 7.76 7.67 (m, 2H, H-1), 3.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-5), 2.27 (tt, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1H, H-9), 2.07 1.95 (m, 2H, H-8), 1.90 1.71 (m, 3H, H-8'/6), 1.40 (qd, *J* = 13.1, 3.1 Hz, 2H, H-7), 1.22 1.00 (m, 2H, H-7').

- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 181.1 (C_q, C-10), 168.8 (C_q, C-4), 134.1 (CH, C-1), 132.1 (C_q, C-3), 123.4 (CH, C-2), 43.8 (CH₂, C-5), 42.8 (CH, C-9), 36.5 (CH, C-6), 29.8; 28.2 (CH₂, C-7/8). In Übereinstimmung mit Lit. ^[168]
- **UV-Vis**: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 218 \text{ nm}$ ($\epsilon = 28186 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 234 nm ($\epsilon = 13410 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 242 nm ($\epsilon = 9652 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 295 nm ($\epsilon = 1860 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von 5-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)pentansäure (100b)



0.9 g (6.1 mmol, 1.2 Äq.) Anhydrid **103** wurden mit 0.6 g (5.1 mmol, 1.0 Äq.) Amin **104b** in 50 ml AcOH für 96 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und über CaCl₂ getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 65% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₆**H**₁₇**NO**₄: 247.25 g/mol.



- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.91 7.80 (m, 2H, H-2), 7.76 7.66 (m, 2H, H-1), 3.71 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-5), 2.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-8), 1.87 1.56 (m, 4H, H-6/7). In Übereinstimmung mit Lit. ^[227]
- **UV-Vis**: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 218 \text{ nm}$ ($\epsilon = 28576 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 233 nm ($\epsilon = 13690 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 242 nm ($\epsilon = 10148 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 295 nm ($\epsilon = 1809 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von 16a-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15,16,16a-decahydro-[1]aza cyclododecino[2,1-*a*]isoindol-5(7*H*)-on (1d)



Nach **AAV 1** wurden 751 mg (2.25 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **100d** und 1.57 g (11.35 mmol, 5.04 Äq.) K_2CO_3 in 55 mL Aceton und 20 mL Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach

20 h wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde aus Aceton umkristallisiert und das Produkt in einer Ausbeute von 7% als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

C₁₉H₂₅NO₂: 287.40 g/mol.

Ausbeute: 45 mg (0.16 mmol, 7%).

Habitus: farbloser kristalliner Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.53 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.49 7.45 (m, 2H, H-1/4), 7.35 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H-2), 3.93 (s, 1H, H-19), 3.44 3.22 (m, 2H, H-8), 2.28 (td, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H, H-17), 1.98 1.89 (m, 1H, H-17'), 1.57 1.03 (m, 14H, H-9/10/11/12/13/14/15), 0.96 0.80 (m, 1H, H-16), 0.54 0.35 (m, 1H, H-16').
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 169.0 (C_q, C-7), 146.8 (C_q, C-5), 132.2 (CH, C-3), 131.0 (C_q, C-6), 129.3 (CH, C-2), 123.2 (CH, C-4), 121.4 (CH, C-1), 92.2 (C_q, C-18), 37.3 (CH₂, C-8), 36.6 (CH₂, C-17), 26.5; 25.8; 25.2; 24.5; 23.0; 20.7; 20.6 (CH₂, C-9-15), 18.8 (CH₂, C-16). In Übereinstimmung mit Lit. ^[71]
- **UV-Vis**: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 230 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7026 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 250 nm ($\epsilon = 3846 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 284 nm ($\epsilon = 1022 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von 9b-hydroxy-1,2,3,9b-tetrahydro-5*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-5-on (1a)



Nach **AAV 1** wurden 350 mg (1.5 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **100a** und 1.04 g (7.5 mmol, 5 Äq.) K₂CO₃ in 55 ml Aceton und 20 ml Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 25 h wurde die Reaktionslösung eingeengt, je dreimal mit DCM und EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (3:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 37% als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

C₁₁**H**₁₁**NO**₂: 189.21 g/mol.



Ausbeute: 104 mg (0.55 mmol, 37%).

Habitus: farbloser kristalliner Feststoff.

R_f-**Wert**: 0.4 (*c*Hex/EtOAc 1:1).

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 7.52 (m, 3H, H-1/3/4), 7.46 7.39 (m, 1H, H-2), 3.63 (s, 1H, H-12), 3.61 – 3.51 (m, 1H, H-8), 3.35 – 3.27 (m, 1H, H-8'), 2.68 – 2.51 (m, 1H, H-9), 2.39 – 2.20 (m, 2H, H-9'/10), 1.59 – 1.46 (m, 1H, H-10').
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.2 (C_q, C-7), 147.5 (C_q, C-5), 132.6 (CH, C-3), 131.5 (C_q, C-6), 129.4 (CH, C-2), 123.3 (CH, C-1), 122.5 (CH, C-4), 96.4 (C_q, C-11), 41.2 (CH₂, C-8), 34.7 (CH₂, C-10), 27.7 (CH₂, C-9). In Übereinstimmung mit Lit. ^[71]
- **UV-Vis**: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 222 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8251 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 230 nm ($\epsilon = 7008 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 250 nm ($\epsilon = 4158 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von 11a-hydroxy-7,8,9,10,11,11a-hexahydro-5*H*-azepino[2,1-*a*]isoindol-5-on (1c)



Nach **AAV 1** wurden 403 mg (1.54 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **100c** und 107 mg (0.77 mmol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 55 ml Aceton und 20 ml Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 22 h wurde die Reaktionslösung eingeengt, je dreimal mit DCM und EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (3:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 48% als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

- **C**₁₃**H**₁₅**NO**₂: 217.27 g/mol.
- **Ausbeute**: 160 mg (736 µmol, 48%).
- Habitus: farbloser kristalliner Feststoff.

R_f-**Wert**: 0.12 (*c*Hex/EtOAc 3:1).

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.58 – 7.32 (m, 4H, H-1/2/3/4), 4.68 (s, 1H, H-14), 3.29 – 3.16 (m, 1H, H-12), 2.93 (ddd, *J* = 14.1, 11.6, 2.4 Hz, 1H, H-12'), 2.50 (dd, *J* = 14.7, 8.2 Hz, 1H, H-8), 2.04 (ddd, *J* = 14.6, 11.2, 1.2 Hz, 1H, H-8'), 1.77 – 1.28 (m, 5H, H-9/10/11), 0.70 – 0.52 (m, 1H, H-11').

- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.9 (C_q, C-13), 148.0 (C_q, C-5), 132.4 (CH, C-3), 131.0 (C_q, C-6), 129.1 (CH, C-2), 122.8 (CH, C-1), 122.0 (CH, C-4), 91.2 (C_q, C-7), 38.7 (CH₂, C-12), 29.8; 27.1; 22.2 (CH₂, C-9/10/11). In Übereinstimmung mit Lit. ^[71]
- **UV-Vis**: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 221 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11637 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 229 nm ($\epsilon = 7031 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 255 nm ($\epsilon = 4288 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von 11a-hydroxy-7,8,9,10,11,11a-hexahydro-5*H*-8,11-ethano-azepino[2,1*a*]isoindol-5-on (113)



Nach **AAV 1** wurden 862 mg (3 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **102** und 208 mg (1.5 mmol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 110 ml Aceton und 40 ml Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 22 h wurde die Reaktionslösung eingeengt, je dreimal mit DCM und EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (3:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 22% als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

- **C**₁₅**H**₁₇**NO**₂: 243.31 g/mol.
- Ausbeute: 81 mg (333 µmol, 11%).
- Habitus: farbloser kristalliner Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.55 7.45 (m, 3H, H-1/2/4), 7.36 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H-3), 4.10 (ddd, J = 13.7, 7.2, 1.3 Hz, 1H, H-14), 3.76 (s, 1H, H-9), 2.95 (d, J = 13.7 Hz, 1H, H-14'), 2.62 2.49 (m, 1H, H-11), 2.49 2.36 (m, 1H, H-10), 2.07 2.00 (m, 1H, H-13), 1.86 1.71 (m, 2H, H-12), 1.67 1.57 (m, 1H, H-11'), 1.52 1.43 (m, 1H, H-15), 1.39 1.26 (m, 2H, H-16/15'), 0.89 0.80 (m, 1H, H-16').
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.3 (C_q, C-7), 148.2 (C_q, C-5), 132.4 (CH, C-4), 131.5 (C_q, C-6), 129.1 (CH, C-3), 123.1; 121.3 (CH, C-1/2), 93.1 (C_q, C-8), 44.6 (CH₂, C-14), 37.7 (CH, C-10), 28.8 (CH, C-13), 27.2 (CH₂, C-12), 21.2 (CH₂, C-15), 20.2 (CH₂, C-16), 19.1 (CH₂, C-11). In Übereinstimmung mit Lit. ^[71]



UV-Vis: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 222 \text{ nm}$ ($\epsilon = 10844 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 230 nm ($\epsilon = 7435 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 255 nm ($\epsilon = 4306 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von 10b-hydroxy-1,3,4,10b-tetrahydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2H)-on (1b)



Nach **AAV 1** wurden 371 mg (1.5 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **100b** und 104 mg (0.75 mmol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 55 ml Aceton und 20 ml Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 22 h wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (3:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 88% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₂H₁₃NO₂: 203.24 g/mol.

- Ausbeute: 269 mg (1.32 µmol, 88%).
- Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 7.52 (m, 2H, H-1/2), 7.46 7.38 (m, 1H, H-4), 7.39 7.31 (m, 1H, H-3), 4.17 (s, 1H, H-13), 3.90 (ddt, *J* = 13.0, 4.9, 1.7 Hz, 1H, H-8), 3.01 (td, *J* = 13.0, 3.3 Hz, 1H, H-8'), 2.47 2.34 (m, 1H, H-11), 2.16 1.96 (m, 1H, H-11'), 1.82 1.69 (m, 2H, H-10), 1.37 1.20 (m, 2H, H-9).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 165.3 (C_q, C-7), 148.7 (C_q, C-5), 132.1 (CH, C-4), 130.6 (C_q, C-6), 129.3 (CH, C-3), 123.3 (CH, C-1), 121.5 (CH, C-2), 86.4 (C_q, C-12), 36.4 (CH₂, C-8), 35.6 (CH₂, C-11), 25.2 (CH₂, C-10), 19.8 (CH₂, C-9). In Übereinstimmung mit Lit. ^[71]
- **UV-Vis**: MeCN/H₂O (4:1): $\lambda_{max} = 222 \text{ nm}$ ($\epsilon = 9902 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 229 nm ($\epsilon = 7524 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 252 nm ($\epsilon = 4570 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Synthese von Ethyl *N*⁶-((benzyloxy)carbonyl)-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)lysylglycylglycinat (292)



807 mg (2.12 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **290**, 459 mg (2.33 mmol, 1.1 Äq.) Hydrochlorid **291** und 390 mg (2.54 mmol, 1.2 Äq.) HOBt wurden unter Argonatmosphäre in 50 ml trockenem DCM gelöst und mit 0.54 ml (4.88 mmol, 2.3 Äq.) NMM versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurden 488 mg (2.54 mmol, 1.2 Äq.) EDC•HCl zugegeben und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer gesättigter NaHCO₃-Lsg. Versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:1) und 2% AcOH wurde das Produkt in einer Ausbeute von 95% als zähes, farbloses Öl erhalten.

C₂₅**H**₃₈**N**₄**O**₈: 522.60 g/mol.

- Ausbeute: 1.054 g (2.02 mmol, 95%).
- Habitus: farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.46, *c*Hex/EtOAc (2:1) + 3% MeOH.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 7.28 (m, 5H, H-1/2/3), 7.16 7.09 (m, 2H, H-14/17), 5.53 5.45 (m, 1H, H-22), 5.17 5.10 (m, 1H, H-7), 5.08 (s, 2H, H-5), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-20), 4.08 4.01 (m, 1H, H-12), 4.01 3.91 (m, 4H, H-15/18), 3.24 3.11 (m, 2H, H-8), 1.87 1.74 (m, 1H, H-11), 1.71 1.61 (m, 1H, H-11'), 1.57 1.46 (m, 2H, H-9), 1.43 1.35 (m, 11H, H-10/25), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-21).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.3 (C_q, C-13), 169.8 (C_q, C-19), 169.6 (C_q, C-16), 156.4 (C_q, C-6), 136.71 (C_q, C-4), 128.6 (CH, C-1), 128.2 (CH, C-2), 80.5 (C_q, C-24), 66.8 (CH₂, C-5), 61.6 (CH₂, C-20), 55.1 (CH, C-12), 43.0 (CH₂, C-15), 41.4 (CH₂, C-18), 40.4 (CH₂, C-8), 31.6 (CH₂, C-11), 29.5 (CH₂, C-9), 28.4 (CH₃, C-25), 22.5 (CH₂, C-10), 14.2 (CH₃, C-21).

Synthese von Ethyl N²-(*tert*-butoxycarbonyl)-N⁰-tosylarginylglycylglycinat (293)



1.947 g (4.54 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **281**, 983 mg (5.0 mmol, 1.1 Äq.) Hydrochlorid **291** und 835 mg (5.45 mmol, 1.2 Äq.) HOBt wurden in 50 ml DCM gelöst und mit 1.16 ml (10.45 mmol, 2.3 Äq.) NMM versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurden 1.045 g (5.45 mmol, 1.2 Äq.) EDC•HCl zugegeben und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

Reaktionslösung wurde mit einer gesättigter NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:1) und 8% MeOH wurde das Produkt in einer Ausbeute von 95% als zähes, farbloses Öl erhalten.

C₂₃H₃₆N₆O₈S: 570.66 g/mol.

Ausbeute: 2.405 g (4.32 mmol, 95%).

Habitus: farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.45, *c*Hex/EtOAc (1:1) + 8% MeOH.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.79 – 7.70 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 5.96 – 5.86 (m, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 3H), 4.02 – 3.89 (m, 4H), 3.44 – 3.10 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.92 – 1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.3 (C_q), 170.0 (C_q), 157.2 (C_q), 156.5 (C_q), 142.3 (C_q), 140.7 (C_q), 129.4 (CH), 126.1 (CH), 80.3 (C_q), 61.6 (CH₂), 60.5 (CH₂), 54.6 (CH), 43.1 (CH₂), 41.4 (CH₂), 28.5 (CH), 25.7 (CH₂), 21.6 (CH), 14.2 (CH₃).

Synthese von Methyl N^2 -(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)- N^6 -(*tert*-butoxycarbonyl)lysylglycinat (295)



1.02 Äq.) Carbonsäure **294**, 2.296 g (4.9 mmol, 601 mg (4.79 mmol, 1.00 Åq.) Hydrochlorid 277 und 901 mg (5.88 mmol, 1.20 Äq.) HOBt wurden in 60 ml DCM gelöst und mit 1.16 ml (10.45 mmol, 2.30 Äq.) NMM versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurden 1.045 g (5.45 mmol, 1.20 Äg.) EDC•HCl zugegeben und für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer gesättigter NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit cHex/EtOAc (1:1) und 3% MeOH wurde das Produkt in einer Ausbeute von 79% als zähes, farbloses Öl erhalten.

C₂₉H₃₇N₃O₇: 539.63 g/mol.

Ausbeute: 2.047 g (3.79 mmol, 79%).

Habitus: farbloses Öl.

R_f-Wert: 0.17, *c*Hex/EtOAc (1:1) + 3% MeOH.

¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-23), 7.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-20), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-22), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-21), 6.74 (s, 1H, H-11), 5.61 (s, 1H, H-15), 4.69 (s, 1H, H-4), 4.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H-17), 4.29 - 4.17 (m, 2H, H-9/18), 4.09 - 3.90 (m, 2H, H-12), 3.72 (s, 3H, H-14), 3.17 - 3.02 (m, 2H, H-5), 1.96 - 1.63 (m, 2H, H-8), 1.55 - 1.35 (m, 13H, H-6/7/1).

17

¹⁶ ŅH ¹⁵¹¹

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.2 (C_q, C-10), 170.2 (C_q, C-13), 156.4 (C_q, C-16), 143.9 (C_q, C-19), 141.4 (C_q, C-24), 127.9 (CH, C-22), 127.2 (CH, C-21), 125.2 (CH, C-20), 120.1 (CH, C-23), 79.4 (C_q, C-2), 67.2 (CH₂, C-17), 54.8 (CH, C-9), 52.5 (CH₃, C-14), 47.3 (CH, C-18), 41.3 (CH₂, C-12), 40.0 (CH₂, C-5), 32.1 (CH₂, C-8), 29.7 (CH₂, C-6), 28.5 (CH₃, C-1), 22.5 (CH₂, C-7).

Synthese von 1-((2-((carboxymethyl)amino)-2-oxoethyl)amino)-1-oxo-5-(3-tosylguanidino)pentan-2-aminium chlorid (296)



911 mg (1.6 mmol, 1 Äq.) Ethylester **293** wurden in 10 ml MeOH gelöst und mit 5 ml konzentrierter Salzsäure (>50 Äq.) versetzt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktionslösung bei vermindertem Druck eingeengt und das Produkt in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₇**H**₂₇**CIN**₆**O**₇**S**: 478.95 g/mol.

Ausbeute: 766 mg (1.6 mmol, quant.).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.87 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.21 (m, 4H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.94 - 3.67 (m, 5H), 3.17 - 2.99 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.84 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H).

Synthese von Nº-(tert-butoxycarbonyl)lysylglycin (297)



935 mg (1.73 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **295** wurden in 20 ml DCM gelöst und mit 0.35 ml (3.50 mmol, 2.0 Äq.) Piperidin versetzt. Das Rohprodukt wurde über Silika filtriert, mit DCM gewaschen und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 91% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₃H₂₅N₃O₅: 303.36 g/mol.

- Ausbeute: 477 mg (1.57 mmol, 91%).
- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.76 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 3H), 2.89 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 2H), 1.42 - 1.18 (m, 13H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 168.0 (C_q), 166.1 (C_q), 155.6 (C_q), 77.4 (CH₂), 54.1 (CH), 44.3 (CH₂), 39.7 (CH₂), 32.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.3 (CH₃), 21.4 (CH₂).

Synthese von 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-4-methylpentansäure (37)



120 mg (0.91 mmol, 1 Äq.) L-Leucin (**200**) wurden in 5 ml Wasser gelöst und mit 97 mg (702 μ mol, 0.8 Äq.) Na₂CO₃ versetzt. Nach vollständigem Lösen der Feststoffe wurden 200 mg (0.91 mmol, 1 Äq.) Ethylester **174** zugegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 3 ml HCl (1M) zugegeben und die Reaktionslösung mit dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 90% als farbloses Öl erhalten.

C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ :	261.28 g/mol.
---	---------------

Ausbeute: 215 mg (820 µmol, 90%) [Lit.: quant.]^[228]

Habitus: farbloses Öl.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.80 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 4.98 (dd, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 14.1, 11.6, 4.1 Hz, 1H), 1.97 (ddd, *J* = 14.3, 10.2, 4.4 Hz, 1H), 1.60 1.42 (m, 1H), 0.99 0.89 (m, 6H). In Übereinstimmung mit Lit. ^[228]
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.8 (C_q), 167.9 (C_q), 134.2 (CH), 131.7 (C_q), 123.5 (CH), 50.5 (CH), 37.0 (CH₂), 25.1 (CH), 23.1 (CH₃), 20.9 (CH₃).

Synthese von 2-(2-bromoethyl)isoindoline-1,3-dion (175)



Unter inerten Bedingungen wurden 5.00 g (26.15 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol **202** zusammen mit 7.89 g (30.07 mmol, 1.15 Äq.) Triphenylphosphin in 60 ml trockenem THF gelöst. Bei 0 °C wurden 10.41 g (31.38 mmol, 1.2 Äq.) Tetrabrommethan zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei vermindertem Druck eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (5:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 84% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₀**H**₈**BrNO**₂: 254.08 g/mol.

Ausbeute: 5.61 g (22.08 mmol, 84%).

- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.91 7.82 (m, 2H), 7.79 7.69 (m, 2H), 4.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.9 (C_q), 134.3 (CH), 132.0 (C_q), 123.6 (CH), 39.4 (CH₂), 28.3 (CH₂). In Übereinstimmung mit Lit. ^[229]

Synthese von 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)essigsäure (34)



1.00 g (6.75 mmol, 1.0 Äq.) Anyhdrid **103** und 1.00 g (13.3 mmol, 2.0 Äq.) Glycin (**298**) wurden in 50 ml AcOH für 48 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt, dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde aus wenig AcOH umkristallisiert und über CaCl₂ getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 89% als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

C₁₀**H**₇**NO**₄: 205.17 g/mol.

Ausbeute: 1.23 g (6.00 mmol, 89%) [Lit. 80%]^[230]

Habitus: farbloser kristalliner Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.21 (s, 1H), 7.96 7.84 (m, 4H), 4.32 (s, 2H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 168.9 (C_q), 167.3 (C_q), 134.9 (CH), 131.4 (C_q), 123.4 (CH), 38.9 (CH₂). In Übereinstimmung mit Lit. ^[231]

Synthese von Methyl (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)leucinat (181)



1.00 g (4.87 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **34**, 974 mg (5.36 mmol, 1.1 Äq.) Hydrochlorid **299** und 821 mg (5.36 mmol, 1.1 Äq.) HOBt wurden in 20 ml DMF gelöst und mit 1.78 ml (10.2 mmol, 2.1 Äq.) DIPEA versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurden 1.028 g (5.36 mmol, 1.1 Äq.) EDC•HCl zugegeben und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer gesättigter NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je HCl (2M), Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 74% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₇H₂₀N₂O₅: 332.36 g/mol.

Ausbeute: 1.20 g (3.61 mmol, 74%).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.71 – 4.59 (m, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.73 – 1.46 (m, 3H), 0.96 – 0.88 (m, 6H).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.3 (C_q), 167.7 (C_q), 165.8 (C_q), 134.2 (CH), 132.0 (C_q), 123.6 (CH), 52.4 (CH), 51.0 (CH), 41.8 (CH₂), 40.6 (CH₂), 24.8 (CH), 22.7 (CH₃), 22.0 (CH₃). In Übereinstimmung mit Lit. ^[230]


1.00 g (4.87 mmol, 1.0 Åq.) Carbonsäure **34** wurden in 10 ml DMF gelöst und bei 0 °C mit 592 mg (5.85 mmol, 1.2 Äq.) NMM und 0.76 ml (5.85 mmol, 1.2 Äq.) Isobutylchloroformiat versetzt. Nach 30 min wurden 974 mg (5.36 mmol, 1.1 Äq.) Hydrochlorid **299** zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin mit 5 ml einer gesättigten NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je HCI (2M), Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 42% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₇H₂₀N₂O₅: 332.36 g/mol.

Ausbeute: 683 mg (2.06 mmol, 42%).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.71 – 4.59 (m, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.73 – 1.46 (m, 3H), 0.96 – 0.88 (m, 6H).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.3 (C_q), 167.7 (C_q), 165.8 (C_q), 134.2 (CH), 132.0 (C_q), 123.6 (CH), 52.4 (CH), 51.0 (CH), 41.8 (CH₂), 40.6 (CH₂), 24.8 (CH), 22.7 (CH₃), 22.0 (CH₃).

Synthese von 15-imino-15-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3,6,9-trioxo-2-oxa-5,8,14-triazapentadecan-10-aminium chlorid (300)



330 mg (689 µmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **296** wurden in 5 ml MeOH gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 0.6 ml (8.3 mmol, 12.0 Äq.) Thionylchlorid versetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion und vermindertem Druck eingeengt und das Produkt in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₈**H**₂₉**CIN**₆**O**₆**S**: 492.98 g/mol.

Ausbeute: 345 mg (690 µmol, quant.).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.94 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.62 - 8.27 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.18 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 3.99 - 3.74 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.07 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H).

Synthese von Methyl (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)alaninat (183)



1.50 g (7.31 mmol, 1 Äq.) Carbonsäure **34**, 1.12 g (8.04 mmol, 1.1 Äq.) Hydrochlorid **301** und 1.23 g (8.04 mmol, 1.1 Äq.) HOBt wurden in 25 ml DMF gelöst und mit 2.2 ml (12.4 mmol, 1.7 Äq.) DIPEA versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurden 1.53 g (8.04 mmol, 1.1 Äq.) EDC•HCl zugegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 10 ml einer gesättigten NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je HCl (2M), Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 84% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₄**H**₁₄**N**₂**O**₅: 290.28 g/mol.

Ausbeute: 1.79 g (6.17 mmol, 84%).

Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.76 7.67 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.46 4.28 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.3 (C_q), 167.9 (C_q), 165.7 (C_q), 134.3 (CH), 132.1 (C_q), 123.7 (CH), 52.7 (CH₃), 48.5 (CH), 40.7 (CH₂), 18.5 (CH₃). In Übereinstimmung mit Lit. ^[232]

1-((1-carboxy-2-phenylethyl)amino)-1-oxopropan-2-aminium chlorid (303)



500 mg (1.43 mmol, 1 Äq.) Methylester **302** wurden in 5 ml MeOH gelöst und bei 0 °C mit 3.5 ml (3 M, >50 Äq.) HCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und für 30 Minuten auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₂**H**₁₇**CIN**₂**O**₃: 272.73 g/mol.

Ausbeute: 395 mg (1.43 mmol, quant.).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.89 (s, 1H), 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 0.25H), 8.79 (d, J = 7.9 Hz, 0.75H), 8.30 – 8.16 (m, 3H), 7.34 – 7.17 (m, 5H), 4.56 – 4.38 (m, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 1H), 3.17 – 2.86 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 172.4 (C_q), 169.7 (C_q), 137.4 (C_q), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 53.9 (CH), 47.9 (CH), 36.3 (CH₂), 17.2 (CH₃).

Synthese von 1-((1-carboxyethyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-aminium chlorid (305)



500 mg (1.65 mmol, 1 Äq.) Methylester **304** wurden in 5 ml MeOH gelöst und bei 0 °C mit 3.5 ml (3 M, >50 Äq.) HCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und für 30 Minuten auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₈**H**₁₇**CIN**₂**O**₃: 224.69 g/mol.

Ausbeute: 370 mg (1.65 mmol, quant.).

Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.45 8.19 (m, 3H), 4.25 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 1H), 1.37 - 1.21 (m, 3H), 0.96 (dd, *J* = 6.9, 3.2 Hz, 6H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, DMSO-d₆) δ = 173.5 (C_q), 167.6 (C_q), 57.1 (CH), 47.7 (CH), 29.8 (CH), 18.2 (CH₃), 17.9 (CH₃), 17.0 (CH₃).

Synthese von Methyl (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)alanylphenylalaninat (185)



315 mg (1.54 mmol, 1.1 Äq.) Carbonsäure **34**, 399 mg (1.40 mmol, 1.0 Äq.) Hydrochlorid **153** und 257 mg (1.68 mmol, 1.2 Äq.) HOBt wurden in 10 ml DMF gelöst und mit 0.5 ml (2.65 mmol, 1.9 Äq.) DIPEA versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurden 322 mg (1.68 mmol, 1.2 Äq.) EDC•HCl zugegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 10 ml einer gesättigten NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je HCl (2M), Wasser und Brine gewaschen. Der sowohl in der wässrigen als auch organischen Phase unlösliche Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 90% als farbloser Feststoff erhalten.

- C₂₃H₂₃N₃O₆: 437.45 g/mol.
- Ausbeute: 554 mg (1.27 mmol, 90%).
- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.40 (dd, *J* = 19.1, 7.6 Hz, 2H), 7.96 7.81 (m, 4H), 7.34 – 7.16 (m, 5H), 4.50 – 4.28 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.08 – 2.86 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).
- **ESI-MS** $m/z = [M+Na]^+ 460.1.$

Synthese von Methyl (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)valylalaninat (187)



361 mg (1.76 mmol, 1.10 Åq.) Carbonsäure **34**, 380 mg (1.60 mmol, 1.00 Åq.) Hydrochlorid **154** und 294 mg (1.92 mmol, 1.20 Åq.) HOBt wurden in 10 ml DMF gelöst und mit 0.55 ml (3.16 mmol, 1.98 Åq.) DIPEA versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurden 368 mg (1.92 mmol, 1.22 Äq.) EDC•HCl zugegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 10 ml einer gesättigten NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je HCl (2M), Wasser und Brine gewaschen. Der sowohl in der wässrigen als auch organischen Phase unlösliche Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 86% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₉**H**₂₃**N**₃**O**₆: 389.41 g/mol.

Ausbeute: 537 mg (1.38 mmol, 86%).

Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.49 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 4H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 1.96 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (dd, J = 17.3, 6.8 Hz, 6H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 172.9 (C_q), 170.6 (C_q), 167.5 (C_q), 165.8 (C_q), 134.6 (CH), 131.7 (C_q), 123.2 (CH), 57.3 (CH), 51.7 (CH₃), 47.6 (CH), 39.9 (CH₂), 31.0 (CH), 19.0 (CH₃), 18.0 (CH₃), 16.7 (CH₃).

ESI-MS $m/z = [M+Na]^+ 412.0.$

Synthese von 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propansäure (35)



5.35 g (36.14 mmol, 1 Äq.) Anyhdrid **103** und 3.22 g (36.14 mmol, 1 Äq.) L-Alanin (**306**) wurden in 150 ml AcOH für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen und der Feststoff abfiltriert. Nach Umkristallisation aus Wasser wurde das Produkt in einer Ausbeute von 51% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₁**H**₉**NO**₄: 219.20 g/mol.

Ausbeute: 4.04 g (18.45 mmol, 51%).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 13.10 (s, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 4H), 4.87 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). In Übereinstimmung mit Lit. ^[233]

Synthese von (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)alanine (184)



440 mg (1.52 mmol, 1 Äq.) Methylester **183** wurden in 10 ml AcOH gelöst und mit 5 ml (6 M, >50 Äq.) HCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

- $C_{13}H_{12}N_2O_5$: 276.25 g/mol.
- Ausbeute: 418 mg (1.52 mmol, quant.).
- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, MeOD- d_3) δ = 7.93 7.78 (m, 4H), 4.51 4.30 (m, 3H), 1.42 (d, J = 7.3 Hz, 2H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD- d_3) δ = 175.7 (C_q), 169.2 (C_q), 168.9 (C_q), 135.5 (CH), 133.5 (C_q), 124.3 (CH), 49.5 (CH), 40.8 (CH₂), 17.8 (CH₃).

Synthese von (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)leucine (182)



500 mg (1.50 mmol, 1 Äq.) Methylester **181** wurden in 10 ml AcOH gelöst und mit 5 ml (6 M, >50 Äq.) HCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₆**H**₁₈**N**₂**O**₅: 318.33 g/mol.

Ausbeute: 459 mg (1.50 mmol, quant.).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, MeOD- d_3) δ = 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.74 (m, 4H), 4.57 – 4.29 (m, 3H), 1.89 – 1.58 (m, 3H), 0.95 (dd, J = 11.5, 6.3 Hz, 6H).

Synthese von (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)alanylphenylalanin (186)



313 mg (716 µmol, 1 Äq.) Methylester **185** wurden in 10 ml AcOH gelöst und mit 5 ml (6 M, >50 Äq.) HCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₂**H**₂₁**N**₃**O**₆: 423.43 g/mol.

Ausbeute: 305 mg (716 µmol, quant.).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.70 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.80 (m, 4H), 7.34 - 7.13 (m, 5H), 4.46 - 4.28 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.19 - 2.82 (m, 2H), 1.38 - 1.13 (m, 3H).

Synthese von (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)valylalanin (188)



264 mg (678 µmol, 1 Äq.) Methylester **187** wurden in 10 ml AcOH gelöst und mit 5 ml (6 M, >50 Äq.) HCl versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt in einer Ausbeute von 99% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₈**H**₂₁**N**₃**O**₆: 375.38 g/mol.

Ausbeute: 253 mg (674 µmol, 99%).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.41 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.1, 3.4 Hz, 2H), 7.96 – 7.83 (m, 4H), 4.36 – 4.12 (m, 4H), 1.97 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (dd, J = 11.0, 6.8 Hz, 6H).

Synthese von 6-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)hexanoyl chlorid (218)



2.085 g (7.98 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **100c** wurden in 50 ml DCM gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 1.74 ml (24.0 mmol, 3.0 Äq.) Thionylchlorid versetzt. Die Reaktion wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 93% erhalten.

C₁₄**H**₁₄**CINO**₃: 279.72 g/mol.

Ausbeute: 2.084 g (7.45 mmol, 93%).

Habitus: farbloses Öl.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.94 7.81 (m, 2H), 7.79 7.68 (m, 2H), 3.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.82 1.65 (m, 4H), 1.49 1.36 (m, 2H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 168.5 (C_q), 134.1 (CH), 132.2 (C_q), 123.4 (CH), 47.0 (CH₂), 37.6 (CH₂), 28.3 (CH₂), 25.8 (CH₂), 24.7 (CH₂). In Übereinstimmung mit Lit. ^[224]

Synthese von tert-butyl 6-aminohexanoat (221)



2 g (15.25 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **100c** wurden in 5 ml (68.6 mmol, 4.5 Äq.) Thionylchlorid gelöst und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei vermindertem Druck eingeengt und das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung in 20 ml (>50 Äq.) *tert*-Butanol gelöst und mit 2.6 g (30.95 mmol, 2.0 Äq.) NaHCO₃ versetzt. Nach drei Stunden wurde die Reaktionslösung mit 20 ml EtOAc verdünnt und je zweimal mit 20 ml NaOH (1M), 20 ml Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 82% als gelbe Flüssigkeit erhalten.

C₁₀**H**₂₁**NO**₂: 187.28 g/mol.

Ausbeute: 2.356 g (12.58 mmol, 82%).

Habitus: gelbe Flüssigkeit.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.57 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.47 – 1.43 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38 – 1.28 (m, 2H).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.3 (C_q), 80.1 (C_q), 42.2 (CH₂), 35.6 (CH₂), 33.6 (CH₂), 28.2 (C_q), 26.5 (CH₂), 25.0 (CH₂). In Übereinstimmung mit Lit. ^[234]

Synthese von 2-(4-azidobutyl)isoindoline-1,3-dion (213)



Einer Suspension aus 1.29 g (20.0 mmol, 1.0 Äq.) Natriumazid in 15 ml DMF wurden 2.36 ml (20.0 mmol, 1.0 Äq.) 1,4-Dibromobutan (**212**) zugefügt und für 3.5 Stunden bei 60 °C gerührt. Daraufhin wurden 11.02 g (60.0 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumphthalimid (**214**), gelöst in 15 ml DMF, zugetropft und für weitere 18 Stunden bei 60 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit DCM und wenig kaltem Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde dreimal mit je 50 ml DCM extrahiert und die organische Phase fünfmal mit 50 ml Wasser und zweimal mit 20 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 61% erhalten.

C₁₂**H**₁₂**N**₄**O**₂: 244.25 g/mol.

Ausbeute: 2.97 g (12.16 mmol, 61%).

Habitus: farbloses Öl.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.83 - 1.53 (m, 4H).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 168.4 (C_q), 134.0 (CH), 132.1 (C_q), 123.3 (CH), 50.9 (CH₂), 37.3 (CH₂), 26.3 (CH₂), 25.9 (CH₂). In Übereinstimmung mit Lit. ^[235]

Synthese von 2-(4-isothiocyanatobutyl)isoindoline-1,3-dion (176)



Unter inerten Bedingungen wurden 2.97 g (12.16 mmol, 1.0 Äq.) Azid **213** und 3.83 g (14.59 mmol, 1.2 Äq.) Triphenylphosphin in 60 ml trockenem Toluol gelöst und auf 50 °C erhitzt. Nach zwei Stunden wurden 7.25 ml (120 mmol, 9.9 Äq.) Kohlenstoffdisulfid zugegeben und für weitere 20 Stunden auf 55 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde bei vermindertem Druck eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAC (3:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 62% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₃H₁₂N₂O₂S: 260.31 g/mol.

Ausbeute: 1.95 g (7.49 mmol, 62%).

Habitus: farbloser Feststoff.

R_f-Wert: 0.08 (*c*Hex/EtOAc, 3:1).

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 7.80 (m, 2H, H-2), 7.75 7.65 (m, 2H, H-1), 3.72 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-5), 3.58 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-8), 1.86 1.77 (m, 2H, H-6), 1.76 1.69 (m, 2H, H-7).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 168.4 (C_q, C-4), 134.2 (CH, C-1), 132.0 (C_q, C-3), 130.4 (C_q, C-9), 123.4 (CH, C-2), 44.6 (CH₂, C-8), 36.9 (CH₂, C-5), 27.2 (CH₂, C-7), 25.8 (CH₂, C-6).

HR-MS (ESI): <u>Theoretische Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = 261.2692249 m/z [M+Na]⁺ = 283.0511696

Ermittelte Masse [amu]:

m/z [M+H]⁺ = 261.26960 (+1.45 ppm) m/z [M+Na]⁺ = 283.05159 (+1.50 ppm)

Synthese von Methyl ((4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butyl)carbamothioyl)leucinat (216)



91 mg (501 µmol, 1.3 Äq.) HCI•Leucinmethylester wurden in einem 1:1 Vol.%-Gemisch aus DCM und gesättigter NaHCO₃-Lösung gelöst. 100 mg (384 µmol, 1.0 Äq.) Phthalimid **176** wurden hinzugegeben und für 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 10 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff in einer Ausbeute von 95% erhalten.

C₂₀H₂₇N₃O₄S: 405.51 g/mol.

Ausbeute: 148 mg (365 µmol, 95%).

Habitus: gelblicher Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 7.68 (m, 2H, H-2), 7.64 7.59 (m, 2H, H-1), 6.93 – 6.53 (m, 2H, H-9/11), 4.98 (s, 1H, H-12), 3.64 (s, 3H, H-18), 3.62 – 3.56 (m, 4H, H-5/8), 1.68 – 1.59 (m, 3H, H-6/14), 1.58 – 1.50 (m, 4H, H-7/13), 0.83 (dd, J = 6.4, 4.7 Hz, 6H, H-15/16).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 183.8 (C_q, C-10), 175.5 (C_q, C-17), 168.6 (C_q, C-4), 134.0 (CH, C-2), 132.1 (C_q, C-3), 123.4 (CH, C-1), 56.1 (CH, C-12), 53.6 (CH₂, C-8), 52.6 (CH₃, C-18), 41.3 (CH₂, C-13), 37.4 (CH₂, C-5), 26.2 (CH₂, C-6/7), 25.0 (CH, C-14), 22.9; 22.2 (CH₃, C-15/16).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 406.1795035	m/z [M+H] ⁺ = 406.17906 (-1.10 ppm)
m/z [M+Na] ⁺ = 428.1614482	m/z [M+Na] ⁺ = 428.16105 (-0.93 ppm)

Synthese von 2-((1-methoxy-4-methyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-2-oxoethan-1-aminium chlorid (155)



3.033 g (10 mmol, 1 Äq.) Methylester **307** wurden in 20 ml MeOH gelöst und mit 1.6 ml (20 mmol, 2 Äq.) HCl_{konz} versetzt. Nach drei Stunden wurden weitere 1.6 ml (20 mmol, 2 Äq.) HCl_{konz} hinzugefügt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde bei vermindertem Druck eingeengt und das Produkt als 1:1-Mischung aus Methylester **155** und Carbonsäure **308** in einer Ausbeute von 88% als farbloser Feststoff erhalten.

C₉**H**₁₉**CIN**₂**O**₃: 238.71 g/mol.

Ausbeute: 1.981 g (8.84 mmol, 88%).

Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.74 (s, 0.3H), 8.97 (d, J = 7.5 Hz, 0.6H), 8.78 (d, J = 7.9 Hz, 0.4H), 8.28 (s, 3H), 4.39 4.21 (m, 1H), 3.63 (s, 1.7H), 3.61 3.48 (m, 2H), 1.74 1.39 (m, 3H), 0.94 0.78 (m, 6H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 173.5 (C_q), 172.5 (C_q), 166.1 (C_q), 165.9 (C_q), 52.0 (CH), 50.5 (CH₃), 40.0 (CH₂), 39.9 (CH₂), 24.2 (CH), 24.1 (CH), 22.8 (CH), 22.7 (CH₃), 21.3 (CH₃).

Synthese von 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoat (178a)



4.465 g (20.4 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **224** und 2.344 g (20.4 mmol, 1.0 Äq.) Hydroxysuccinimid (**225**) wurden in 100 ml DME gelöst und bei 0 °C wurden 3.91 g (20.4 mmol, 1.0 Äq.) EDC•HCl zugefügt. Nach 23 Stunden wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Das Filtrat wurde mit 100 ml EtOAc verdünnt und je dreimal mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 50 ml Wasser gewaschen, die organsiche Phase über Na₂SO4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 49% erhalten.

C₁₅**H**₁₂**N**₂**O**₆: 316.27 g/mol.

Ausbeute: 3.148 g (9.95 mmol, 49%).



Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.90 – 7.82 (m, 4H, H-1/2), 3.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-5), 3.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-6), 2.77 (s, 4H, H-9).

¹³**C-NMR**: (126 MHz, DMSO- d_6) δ = 170.5 (C_q, C-8), 168.0 (C_q, C-7), 167.3 (C_q, C-4), 134.9 (CH, C-1), 132.1 (C_q, C-3), 123.6 (CH, C-2), 33.4 (CH₂, C-5), 29.5 (CH₂, C-6), 25.9 (CH₂, C-9).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 317.0768126	m/z [M+H]+ = /
m/z [M+Na] ⁺ = 339.0587573	m/z [M+Na] ⁺ = 339.05940 (+1.90 ppm)

Synthese von 2-butylisoindoline-1,3-dion (310)



1.03 g (6.95 mmol, 1.0 Äq.) Anhydrid **103** wurden in 3 ml Wasser gelöst und mit 2.0 ml (20.2 mmol, 2.9 Äq.) Amin **309** versetzt und auf 70 °C erhitzt. Nach 90 Minuten wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das Rohprodukt in 10 ml DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde je einmal mit 10 ml Wasser und 10 ml Brine gewaschen, über Na₂SO₄

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 40% als farbloser Feststoff erhalten.

C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ :	203.24 g/mol.	
Ausbeute:	568 mg (2.79 mmol, 40%). $1 + \frac{2}{10} + \frac{3}{10} + $	
Habitus:	farbloser Feststoff.	
¹ H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 7.87 – 7.80 (m, 2H, H-2), 7.77 – 7.67 (m, 2H, H-1), 3.69 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, H-5), 1.77 – 1.58 (m, 2H, H-6), 1.47 – 1.27 (m, 2H, H-7), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H, H-8).	
¹³ C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = 168.5 (C _q , C-4), 133.9 (CH, C-2), 132.2 (C _q , C-3), 123.2 (CH, C-1), 37.8 (CH ₂ , C-5), 30.7 (CH ₂ , C-6), 20.1 (CH ₂ , C-7), 13.7 (CH ₃ , C-8). In Übereinstimmung mit Lit. ^[236]	

Synthese 9b-hydroxy-1-methyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-5von on (144)



Nach AAV 1 wurden 371 mg (1.50 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure 143 und 21 mg (0.15 mmol, 0.1 Äq.) K₂CO₃ in 55 mL MeCN und 20 mL Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 21 h wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit cHex/EtOAc (1:1, +2% MeOH) wurde das Produkt als cis/trans-Gemisch in einer Ausbeute von 60% als farbloser Feststoff erhalten.

- C₁₂H₁₃NO₂: 203.24 g/mol.
- Ausbeute: 182 mg (895 µmol, 60%).
- Habitus: farbloser kristalliner Feststoff.

¹H-NMR: $(400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3, \text{ cis-144}) \delta = 7.54 - 7.43 \text{ (m, 3H, H-2/4/5)}, 7.39 - 7.34 \text{ (m, 1H, 1H)}$ H-3), 3.47 – 3.38 (m, 1H, H-8), 3.25 – 3.15 (m, 1H, H-8'), 2.28 (td, *J* = 10.6, 9.9, 6.4 Hz, 2H, H-9), 1.75 – 1.63 (m, 1H, H-10), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-11).

 H_3

cis-144

H₃Č

trans-144

- ¹³**C-NMR**: (100 MHz, CDCl₃, *cis*-**144**) δ = 170.3 (C_q, C-7), 147.2 (C_q, C-1), 132.5 (CH), 131.8 (C_q, C-6), 129.5 (CH, C-3), 123.7 (CH), 122.2 (CH), 95.8 (C_q, C-12), 41.3 (CH, C-10), 40.7 (CH₂, C-8), 35.4 (CH₂, C-9), 12.4 (CH₃, C-11).
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃, *trans*-**144**) δ = 7.53 7.47 (m, 3H, H-2/4/5), 7.41 7.38 (m, 1H, H-3), 3.62 3.52 (m, 2H, H-8), 2.81 (dtd, *J* = 12.6, 9.8, 6.7 Hz, 1H, H-9), 2.55 (ddt, *J* = 8.0, 7.2, 6.4 Hz, 1H, H-10), 1.93 1.87 (m, 1H, H-9'), 0.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃, *trans*-**144**) δ = 170.2 (C_q, C-7), 145.5 (C_q, C-1), 134.15 (CH, C-3), 130.60 (CH, C-2), 123.77 (CH, C-4), 123.45 (CH, C-5), 123.0 (CH, C-2), 99.8 (C_q, C-12), 39.8 (CH₂, C-8), 39.0 (CH, C-10), 34.3 (CH₂, C-9), 16.3 (CH₃, C-11).

Synthese von 11b-hydroxy-1-isobutyl-1,4,5,11b-tetrahydro-3*H*-[1,4]diazepino [2,1*a*]isoindole-3,7(2*H*)-dion (267)



Nach **AAV 1** wurden 326 mg (981 µmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **229** und 68 mg (490 µmol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 40 mL Aceton und 10 mL Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 4.5 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:1, +2% MeOH) wurde das Produkt als *cis/trans*-Gemisch in einer Ausbeute von 40% als farbloser Feststoff erhalten.

- $\label{eq:c16} \pmb{\mathsf{C}_{16}H_{20}N_2O_3}{:} \quad 288.35 \text{ g/mol}.$
- **Ausbeute**: 113 mg (392 µmol, 40%).
- Habitus: farbloser Feststoff.



¹**H-NMR**: (*trans*-**267**: 500 MHz, MeOD-*d*₃) δ = 7.81 – 7.78 (m, 1H, H-4), 7.73 – 7.64 (m, 2H, H-2/1), 7.63 – 7.58 (m, 1H, H-3), 4.31 (ddd, *J* = 14.4, 7.6, 5.2 Hz, 1H, H-8), 3.93 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H, H-12), 3.50 (dt, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H, H-8'), 2.95 – 2.83 (m, 1H, H-9), 2.74 (dt, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 1H, H-9'), 1.73 – 1.63 (m, 1H, H-14), 1.58 (ddd, *J* = 13.7, 11.4, 4.0 Hz, 1H, H-13), 1.44 – 1.33 (m, 1H, H-13'), 0.94 (dd, *J* = 6.7, 5.4 Hz, 6H, H-15/16).

- ¹³**C-NMR**: (*trans*-**267**: 126 MHz, MeOD-*d*₃) δ = 174.7 (C_q, C-10), 166.7 (C_q, C-7), 144.2 (C_q, C-6), 131.5 (CH, C-2), 131.1 (C_q, C-5), 128.9 (CH, C-3), 122.1 (CH, C-1), 122.1 (CH, C-4), 90.0 (C_q, C-17), 55.6 (CH, C-12), 36.7 (CH₂, C-13), 33.8 (CH₂, C-9), 29.7 (CH₂, C-8), 24.2 (CH, C-14), 21.7 (CH₃, C-15), 19.32 (CH₃, C-16).
- ¹**H-NMR**: (*cis*-**267**: 500 MHz, MeOD-*d*₃) δ = 7.84 7.81 (m, 1H, H-4), 7.74 7.71 (m, 2H, H-1/2), 7.62 7.61 (m, 1H, H-3), 4.46 (ddd, *J* = 14.2, 5.4, 2.5 Hz, 1H, H-8), 3.62 (dd, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1H, H-12), 3.36 3.30 (m, 1H, H-8'), 2.93 2.89 (m, 1H, H-9), 2.53 2.48 (m, 1H, H-9'), 2.08 (ddd, *J* = 13.5, 11.9, 3.3 Hz, 1H, H-13), 1.82 1.73 (m, 1H, H-14), 1.63 1.61 (m, 1H, H-13'), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-15), 0.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-16).
- ¹³**C-NMR**: (*cis*-**267**: 126 MHz, MeOD) δ = 176.3 (C_q, C-10), 164.9 (C_q, C-7), 144.8 (C_q, C-6), 133.2 (CH, C-4), 130.8 (C_q, C-5), 130.7/124.51 (CH, C-2/3), 90.0 (C_q, C-17), 58.1 (CH, C-12), 38.53 (CH₂, C-13), 35.4 (CH₂, C-9), 32.3 (CH₂, C-8), 23.1 (CH, C-14), 21.9 (CH₃, C-15), 18.33 (CH₃, C-16).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 289.1546690	m/z [M+H] ⁺ = 289.15502 (+1.21 ppm)
m/z [M+Na]+ = 311.1366137	m/z [M+Na] ⁺ = 311.13701 (+1.27 ppm)

Synthese von 1-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)-1-oxopropan-2-aminium 2,2,2-trifluoroacetat (156)



538 mg (1.96 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **311** wurden in 10 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 3 ml (38.9 mmol, 19.9 Äq.) TFA versetzt. Die Lösung wurde für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionslösung bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

C₉H₁₅F₃N₂O₅: 288.22 g/mol.

Ausbeute: 565 mg (1.96 mmol, quant.).

- Habitus: farbloses Öl.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, MeOD-*d*₃) δ = 4.47 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-6), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-4), 3.73 (s, 3H, H-9), 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-3), 1.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-7).

 $\begin{array}{c} \underbrace{H}_{1} F_{3} C \xrightarrow{2} O \xrightarrow{0} O \xrightarrow{7} H_{3} N \xrightarrow{\Phi} H \xrightarrow{6} N \xrightarrow{6} H \xrightarrow{0} O \xrightarrow{9} \end{array}$

¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD- d_3) δ = 174.2 (C_q, C-5), 171.1 (C_q, C-8), 162.5; 162.0; 161.5; 161.0 (C_q, C-2), 123.2; 119.4; 115.5; 111.7 (C_q, C-1), 52.9 (CH₃, C-9), 50.1 (CH, C-4), 49.5 (CH, C-6), 17.5 (CH₃, C-3), 17.2 (CH₃, C-7).

Synthese von 1-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-1-oxopropan-2aminium 2,2,2-trifluoroacetat (162)



701 mg (2.00 mmol, 1 Äq.) Methylester **312** wurden in 10 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 3 ml (38.9 mmol, 19.5 Äq.) TFA versetzt. Die Lösung wurde für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionslösung bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde in guantitativer Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

 $C_{15}H_{19}F_3N_2O_5$: 364.32 g/mol.

Ausbeute: 729 mg (2.00 mmol, quant.).

Habitus: farbloses Öl.



¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD- d_3) δ = 173.0 (C_q, C-5), 171.3 (C_q, C-7), 162.3; 161.8; 161.3; 160.8 (C_q, C-2), 137.8 (C_q, C-10), 130.1 (CH, C-11), 129.9 (CH, C-12), 128.0 (CH, C-13), 123.0; 119.2; 115.4; 111.5 (C_q, C-1), 55.5 (CH₃, C-8), 52.8 (CH, C-4), 50.0 (CH, C-6), 37.9 (CH₂, C-9), 17.6 (CH₃, C-3).

Synthese von 1-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2aminium 2,2,2-trifluoroacetat (163)



757 mg (2.00 mmol, 1 Äq.) Methylester **313** wurden in 10 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 3 ml (38.9 mmol, 19.5 Äq.) TFA versetzt. Die Lösung wurde für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt

und die Reaktionslösung bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloses Öl erhalten.

C₁₇H₂₃F₃N₂O₅: 392.38 g/mol.

- Ausbeute: 785 mg (2.00 mmol, quant.).
- Habitus: farbloses Öl.



- ¹**H-NMR**: (300 MHz, MeOD- d_3) δ = 7.34 7.18 (m, 5H, H-11/12/13), 4.80 4.69 (m, 1H, H-6)), 3.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H-4), 3.67 (s, 3H, H-8), 3.26 3.04 (m, 2H, H-9), 2.35 2.15 (m, 1H, H-3), 1.06 (dd, J = 9.6, 6.9 Hz, 6H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD-*d*₃) δ = 173.1 (C_q, C-5), 169.9 (C_q, C-7), 162.2; 161.7; 161.2; 160.7 (C_q, C-2), 137.9 (C_q, C-10), 130.2 (CH, C-11), 129.7 (CH, C-12), 128.1 (CH, C-13), 123.1; 119.2; 115.4; 111.6 (C_q, C-1), 59.4 (CH, C-6), 55.7 (CH, C-4), 52.8 (CH₃, C-8), 38.1 (CH₂, C-9), 31.6 (CH, C-3), 18.8; 17.7 (CH₃, C-14/15).

Synthese von Methyl (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)phenylalaninat (230)



Nach **AAV 2** wurden 684 mg (2.16 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178a** und 466 mg (2.16 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **314** in 6 ml DMSO suspendiert und mit 2.1 ml (15 mmol, 7.0 Äq.) versetzt. Nach 19 h wurde die Reaktion aufgearbeitet und das Produkt in einer Ausbeute von 96% als farbloser Feststoff erhalten.

- **C**₂₁**H**₂₀**N**₂**O**₅: 380.40 g/mol.
- Ausbeute: 785 mg (2.01 mmol, 96%).





¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 171.9 (C_q, C-10), 169.3 (C_q, C-7), 168.1 (C_q, C-4), 135.8 (C_q, C-3), 134.0 (CH, C-2), 132.0 (C_q, C-13), 129.2 (CH, C-14), 128.6 (CH, C-1),

127.1 (CH, C-16), 123.4 (CH, C-15), 53.1 (CH, C-9), 52.4 (CH₃, C-11), 37.8 (CH₂, C-12), 34.6 (CH₂, C-5), 34.1 (CH₂, C-6).

Synthese von methyl (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)alanylalaninat (234)



Nach **AAV 2** wurden 632 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178a** und 565 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **315** in 6 ml DMSO suspendiert und mit 2.0 ml (14 mmol, 7.0 Äq.) versetzt. Nach 18 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Zusätzlich wurde das Filtrat mit dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Insgesamt wurde das Produkt in einer Ausbeute von 55% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₈**H**₂₁**N**₃**O**₆: 375.38 g/mol.

Ausbeute: 416 mg (1.11 mmol, 55%).



- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.82 (dd, *J* = 5.2, 3.1 Hz, 2H, H-2), 7.70 (dd, *J* = 5.3, 3.1 Hz, 2H, H-1), 6.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-12), 6.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-8), 4.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-9/13), 3.99 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-5), 3.72 (s, 3H, H-16), 2.64 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-6), 1.37 (dd, *J* = 26.1, 6.9 Hz, 6H, H-10/14).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, CDCl₃) δ = 173.1 (C_q, C-15), 171.7 (C_q, C-11), 169.7 (C_q, C-7), 168.1 (C_q, C-4), 134.1 (CH, C-1), 132.0 (C_q, C-3), 123.3 (CH, C-2), 52.5 (CH₃, C-16), 48.7 (CH, C-9), 48.2 (CH, C-13), 34.8 (CH₂, C-6), 34.3 (CH₂, C-5), 18.4 (CH₃, C-10), 18.1 (CH₃, C-14).

HR-MS (ESI): <u>Theoretische Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = 376.1503119 m/z [M+Na]⁺ = 398.1322565 Ermittelte Masse [amu]:

m/z [M+H]⁺ = 376.15092 (+1.61 ppm) m/z [M+Na]⁺ = 398.13241 (+0.38 ppm)

Synthese von (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)phenylalanin (231)



690 mg (1.82 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **230** wurden in 10 ml AcOH gelöst und mit 3 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₀H₁₈N₂O₅: 366.37 g/mol.

- Ausbeute: 668 mg (1.82 mmol, quant.).
- Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (300 MHz, MeOD- d_3) δ = 7.85 7.73 (m, 4H, H-1/2), 7.21 7.06 (m, 5H, H-14/15/16), 4.69 4.59 (m, 1H, H-9), 3.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-5), 3.19 2.87 (m, 2H, H-12), 2.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-6).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD- d_3) δ = 174.5 (C_q, C-10), 172.7 (C_q, C-7), 169.5 (C_q, C-4), 138.4 (C_q, C-3), 135.3 (CH, C-2), 133.4 (C_q, C-13), 130.2 (CH, C-14), 129.4 (CH, C-1), 127.8 (CH, C-16), 124.2 (CH, C-15), 55.0 (CH, C-9), 38.4 (CH₂, C-12), 35.4 (CH₂, C-5), 35.2 (CH₂, C-6).

Synthese von 1-benzyl-11b-hydroxy-1,4,5,11b-tetrahydro-3*H*-[1,4]diazepino [2,1*a*]isoindole-3,7(2*H*)-dion (268)



Nach **AAV 1** wurden 669 mg (1.83 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure X und 126 mg (913 μ mol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 60 mL Aceton und 15 mL Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 5.5 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (2:1, +3% MeOH) wurde das Produkt in einer Ausbeute von 11% als farbloser Feststoff erhalten.

 $C_{19}H_{18}N_2O_3$: 322.36 g/mol.

Ausbeute: 63 mg (195 µmol, 11%).

Habitus: farbloser Feststoff.



¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD- d_3) δ = 7.79 – 7.76 (m, 1H, H-4), 7.74 – 7.68 (m, 2H, H-1/2), 7.62 – 7.58 (m, 1H, H-3), 7.25 – 7.22 (m, 2H, H-16), 7.19 – 7.16 (m, 3H, H-15/17), 4.34 – 4.27 (m, 1H, H-8), 4.11 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H, H-12), 3.52 – 3.48 (m, 1H, H-8'), 3.18 – 3.08 (m, 1H, H-13), 3.02 – 2.92 (m, 1H, H-13'), 2.79 – 2.75 (m, 2H, H-9).

¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD- d_3) δ = 174.5 (C_q, C-10), 166.7 (C_q, C-7), 143.9 (C_q, C-6), 136.1 (C_q, C-14), 133.1 (CH, C-4), 131.6 (CH, C-1), 131.1 (C_q, C-5), 129.0 (CH, C-3), 127.8 (CH, C-15), 127.4 (CH, C-16), 125.4 (CH, C-17), 122.2 (CH, C-2), 89.9 (C_q, C-18), 59.6 (CH, C-12), 36.2 (CH₂, C-13), 34.0 (CH₂, C-9), 29.6 (CH₂, C-8).

HR-MS (ESI): <u>Theoretische Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = 323.1390190 m/z [M+Na]⁺ = 345.1209636 Ermittelte Masse [amu]: m/z [M+H]⁺ = 323.13946 (+1.38 ppm) m/z [M+Na]⁺ = 345.12133 (+1.06 ppm)

Synthese von (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)alanylalanin (235)



169 mg (451 μmol, 1.0 Åq.) Methylester **234** wurden in 10 ml DCM/CHCl₃ (1:1) gelöst und mit 5 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₇H₁₉N₃O₆: 361.35 g/mol.





Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-*d*₄, Rotamerengemisch) δ = 7.87 7.82 (m, 2H, H-2), 7.82 7.77 (m, 2H, H-1), 4.43 (q, J = 7.4 Hz, 0.15H, H-9), 4.38 4.28 (m, 1.5H, H-9/13), 4.06 4.00 (m, 0.35H, H-13), 3.99 3.88 (m, 2H, H-5), 2.70 (q, J = 7.4 Hz, 0.3H, H-6), 2.63 2.57 (m, 1.7H, H-6), 1.56 1.51 (m, 1.2H, H-10/14), 1.44 1.37 (m, 2.2H, H-10/14), 1.34 1.28 (m, 2.6H, H-10/14).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, MeOD-*d*₄, Rotamerengemisch) δ = 173.3 (C_q, C-11), 172.1; 170.3 (C_q, C-7), 169.8 (C_q, C-15), 167.0 (C_q, C-4), 132.8 (CH, C-1), 131.0; 130.9 (C_q, C-3), 121.6; 121.6 (CH, C-2), 47.6; 47.2; 46.8 (CH, C-9/13), 33.1; 33.0 (CH₂, C-5), 32.9; 31.0 (CH₂, C-6), 15.5; 15.1; 15.0; 13.8 (CH₃, C-10/14).

Synthese von (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)valylleucin (241)



440 mg (988 μmol, 1 Äq.) Methylester **240** wurden in 10 ml DCM gelöst und mit 5 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 42 h bei Raumtemperatur gerührt und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

- **C**₂₂**H**₂₉**N**₃**O**₆: 431.49 g/mol.
- Ausbeute: 426 mg (988 µmol, quant.).
- Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD- d_4) δ = 7.86 7.81 (m, 2H, H-2), 7.81 7.77 (m, 2H, H-1), 4.41 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H, H-15), 4.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-9), 4.00 – 3.89 (m, 2H, H-5), 2.72 – 2.58 (m, 2H, H-6), 2.06 – 1.97 (m, 1H, H-10), 1.78 – 1.69 (m, 1H, H-17), 1.66 – 1.58 (m, 2H, H-16), 0.97 – 0.85 (m, 12H, H-11/12/18/19).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, MeOD- d_4) δ = 173.5 (C_q, C-20), 171.5 (C_q, C-13), 170.7 (C_q, C-7), 167.2 (C_q, C-4), 133.1 (CH, C-1), 131.2 (C_q, C-3), 121.9 (CH, C-2), 57.9 (CH, C-9), 49.8 (CH, C-15), 39.4 (CH₂, C-16), 33.4 (CH₂, C-5), 33.2 (CH₂, C-6), 29.6 (CH, C-10), 23.7 (CH, C-17), 21.2; 19.7 (CH₃, C-18/19), 17.4; 16.5 (CH₃, C-11/12).

Synthese von 1-benzyl-14b-hydroxy-4-isopropyl-1,4,5,7,8,14b-hexahydro-[1,4,7]triazecino[2,1-*a*]isoindole-3,6,10(2*H*)-trion (271)



Nach **AAV 1** wurden 260 mg (559 μ mol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **239** und 39 mg (280 μ mol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 6 mL Aceton-d₆ und 1.5 mL D₂O gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 11 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (2:1, +3% MeOH) wurde das Produkt in Spuren über eine High Resolution ESI-MS nachgewiesen.

C₂₄H₂₇N₃O₄: 421.50 g/mol.

Ausbeute: Spuren.

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 422.2074328	m/z [M+H] ⁺ = 422.20786 (+1.01 ppm)
m/z [M+Na]⁺ = 444.1893775	m/z [M+Na] ⁺ = 444.18970 (+0.72 ppm)

Synthese von 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoate (178b)



2.88 g (12.3 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **100a** und 1.42 g (12.3 mmol, 1.0 Äq.) Hydroxysuccinimid (**225**) wurden in 100 ml DME gelöst und bei 0 °C wurden 2.59 g (13.5 mmol, 1.1 Äq.) EDC•HCl zugefügt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch eingeengt und der resultierende Feststoff dreimal mit 100 ml Wasser, 50 ml HCl (1M) und nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde über CaCl₂ getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 79% erhalten.

C₁₆**H**₁₄**N**₂**O**₆: 330.30 g/mol.

Habitus:

Ausbeute: 3.20 g (9.69 mmol, 79%).

farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.89 7.80 (m, 4H, H-1/2), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H-5), 2.85 – 2.75 (m, 6H, H-7/10), 1.95 (p, J = 7.2 Hz, 2H, H-6).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 170.1 (C_q, C-8), 168.6 (C_q, C-9), 168.0 (C_q, C-4), 134.2 (CH, C-1), 131.8 (C_q, C-3), 122.9 (CH, C-2), 36.4 (CH₂, C-5), 27.8 (CH₂, C-7), 25.4 (CH₂, C-10), 23.2 (CH₂, C-6). In Übereinstimmung mit Lit. ^[237]

Methyl (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl)alaninat (246)



Nach **AAV 2** wurden 816 mg (2.47 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester X und 345 mg (2.47 mmol, 1.0 Äq.) Methylester X in 10 ml DMSO suspendiert und mit 2.3 ml (17 mmol, 6.9 Äq.) versetzt.

Nach 23 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 64% als farbloser Feststoff erhalten.

 $C_{16}H_{18}N_2O_5$: 318.33 g/mol.

Ausbeute: 506 mg (1.59 mmol, 64%).

Habitus: farbloser Feststoff.



¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.89 – 7.81 (m, 2H, H-2), 7.77 – 7.70 (m, 2H, H-1), 6.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-9), 4.59 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-10), 3.86 – 3.76 (m, 2H, H-5), 3.75 (s, 3H, H-13), 2.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-7), 2.04 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-6), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-11).

¹³**C-NMR**: (126 MHz, CDCl₃) δ = 173.6 (C_q, C-12), 171.6 (C_q, C-8), 168.7 (C_q, C-4), 134.1 (CH, C-1), 132.0 (C_q, C-3), 123.3 (CH, C-2), 52.4 (CH₃, C-13), 48.1 (CH, C-10), 37.1 (CH₂, C-5), 33.5 (CH₂, C-7), 25.0 (CH₂, C-6), 18.3 (CH₃, C-11).

HR-MS (ESI): <u>Theoretische Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = 319.1288482 m/z [M+Na]⁺ = 341.1107928

<u>Ermittelte Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = / m/z [M+Na]⁺ = 341.11113 (+0.98 ppm)

Synthese von Methyl (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl)prolinat (248)



Nach **AAV 2** wurden 720 mg (2.18 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178b** und 361 mg (2.18 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **316** in 10 ml DMSO suspendiert und mit 2.3 ml (17 mmol, 7.8 Äq.) versetzt. Nach 23 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 33% als farbloses Öl erhalten.

C₁₈**H**₂₀**N**₂**O**₅: 344.37 g/mol.

Ausbeute: 246 mg (714 µmol, 33%).

Habitus: Farbloses Öl.



¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 7.80 – 7.74 (m, 2H, H-2), 7.69 – 7.62 (m, 2H, H-1), 4.38 – 4.30 (m, 1H, H-12), 3.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-5), 3.65 (s, 0.6H, H-14), 3.63 (s, 2.4H, H-14), 3.58 – 3.50 (m, 1H, H-9), 3.46 – 3.38 (m, 1H, H-9), 2.38 – 2.24 (m, 2H, H-7), 2.14 – 1.85 (m, 6H, H-6/10/11).

¹³**C-NMR**: (126 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 172.8; 172.6 (C_q, C-13), 170.7; 170.6 (C_q, C-8), 168.4; 168.4 (C_q, C-4), 133.9 (CH, C-1), 132.0 (C_q, C-3), 123.2; 123.1 (CH, C-2), 59.3; 58.6 (CH, C-12), 52.5; 52.1 (CH₃, C-14), 46.9; 46.4 (CH₂, C-9), 37.5 (CH₂, C-5), 31.6; 31.4 (CH₂, C-7), 29.2 (CH₂, C-11), 24.7; 23.8 (CH₂, C-10), 23.6; 22.6 (CH₂, C-6).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 345.1444982	m/z [M+H] ⁺ = 345.14500 (+1.45 ppm)
m/z [M+Na] ⁺ = 367.1264429	m/z [M+Na] ⁺ = 367.12637 (-0.19 ppm)

Synthese von (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl)alanine (247)



490 mg (1.54 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **246** wurden in 10 ml DCM gelöst und mit 3 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

- **C**₁₅**H**₁₆**N**₂**O**₅: 304.30 g/mol.
- Ausbeute: 476 mg (1.54 mmol, quant.).



Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, Aceton- d_6) δ = 7.84 7.79 (m, 4H, H-1/2), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 1H, H-10), 3.72 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H-5), 2.49 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 2H, H-7), 2.05 2.01 (m, 2H, H-6), 1.42 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H-11).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, Aceton- d_6) δ = 173.8 (C_q, C-8), 172.7 (C_q, C-12), 168.1 (C_q, C-4), 134.1 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-3), 122.9 (CH, C-2), 48.4 (CH, C-10), 37.1 (CH₂, C-5), 32.3 (CH₂, C-7), 24.9 (CH₂, C-6), 16.8 (CH₃, C-11).

Synthese von (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl)prolin (249)



240 mg (697 μmol, 1.0 Åq.) Methylester **248** wurden in 10 ml DCM gelöst und mit 3 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und unter Vakuum eingeengt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 92% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₇**H**₁₈**N**₂**O**₅: 330.34 g/mol.

Ausbeute: 211 mg (639 µmol, 92%).



Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 10.44 (s, 1H, H-14), 7.80 7.74 (m, 2H, H-2), 7.70 7.64 (m, 2H, H-1), 4.46 4.33 (m, 1H, H-12), 3.76 3.65 (m, 2H), 3.59 3.36 (m, 2H, H-9), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 1.7H, H-7), 2.28 2.15 (m, 1.3H, H-7/11), 2.11 1.81 (m, 5H, H-11/6/10).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 174.9; 173.4 (C_q, C-13), 173.0; 171.4 (C_q, C-8), 168.5 (C_q, C-4), 134.1; 133.9 (CH, C-1), 132.0; 132.0 (C_q, C-3), 123.2; 123.2 (CH, C-2), 59.5; 59.4 (CH, C-12), 47.6; 46.6 (CH₂, C-9), 37.6; 37.4 (CH₂, C-5), 31.7; 31.5 (CH₂, C-7), 28.1 (CH₂, C-11), 24.7; 23.9 (CH₂, C-10), 23.5; 22.6 (CH₂, C-6).

Synthese von Methyl *№*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*№*-tosylarginylleucinat (168)



Unter inerten Bedingungen wurden 2.00 g (4.67 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **281**, 1.06 g (5.83 mmol, 1.25 Äq.) Hydrochlorid **299** und 750 mg (5.55 mmol, 1.19 Äq.) HOBt in 40 ml trockenem DCM suspendiert und mit 2.38 ml (14.0 mmol, 3.00 Äq.) DIPEA versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurden 1.79 g (9.33 mmol, 2.00 Äq.) EDC•HCl zugegeben und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 ml einer HCl-Lsg. (1M) versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. Gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:2 + 5% MeOH) wurde das Produkt als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 89% erhalten.

C₂₅H₄₁N₅O₇S: 555.69 g/mol.

Ausbeute: 2.31 g (4.16 mmol, 89%).

Habitus: farbloser Feststoff.



R_f-Wert: 0.23 (*c*Hex/EtOAc, 1:2 + 5% MeOH).

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-19), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-20), 6.47 (s, 2H, NH), 5.54 (s, 1H, NH), 4.48 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-8), 4.28 (s, 1H, H-5), 3.66 (s, 3H, H-10), 3.35 3.14 (m, 2H, H-13), 2.37 (s, 3H, H-22), 1.86 1.77 (m, 1H, H-24), 1.70 1.52 (m, 6H, H-11/12/23), 1.40 (s, 9H, H-1), 0.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, H-25).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.7 (C_q, C-9), 172.6 (C_q, C-6), 157.1 (C_q, C-3), 156.0 (C_q, C-15), 142.2 (C_q, C-21), 140.9 (C_q, C-18), 129.5 (CH, C-20), 126.2 (CH, C-19), 80.1 (C_q, C-2), 54.4 (CH₃, C-10), 52.6 (CH, C-8), 51.2 (CH, C-5), 40.6 (CH₂, C-13), 29.3 (CH₂, C-11), 28.3 (CH₃, C-1), 25.4 (CH₂, C-23), 24.9 (CH₂, C-12), 23.0 (CH, C-24), 21.8 (CH₃, C-25), 21.6 (CH₃, C-22).

Synthese von 2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-1-ium chlorid



6.00 g (52.12 mmol, 1.0 Äq.) L-Prolin **317** wurden in 60 ml MeOH gelöst und bei 0 °C mit 11.4 ml (156 mmol, 3.0 Äq.) SOCl₂ versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 19 h bei Raumtemperatur gerührt und bei vermindertem Druck eingeengt und mehrfach mit DCM nachgespült. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als gelblicher Feststoff erhalten.

C₆H₁₂CIN₂O₇: 165.62 g/mol.

Ausbeute: 8.60 g (52 mmol, quant.).

Habitus: gelblicher Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.51 (s, 1H, NH), 9.20 (s, 1H, NH), 4.45 (s, 1H, H-4), 3.78 (s, 3H, H-6), 3.67 – 3.38 (m, 2H, H-1), 2.45 – 2.24 (m, 1H, H-2), 2.23 – 2.00 (m, 3H, H-2'/3).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 169.2 (C_q, C-5), 59.2 (CH, C-4), 53.4 (CH₃, C-6), 45.9 (CH₂, C-1), 28.6 (CH₂, C-3), 23.6 (CH₂, C-2). In Übereinstimmung mit Lit. ^[238]

Synthese von Ethyl N^6 -(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)lysylglycylglycinat (149)



Unter inerten Bedingungen wurden 756 mg (1.61 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **318**, 349 mg (1.78 mmol, 1.11 Äq.) Hydrochlorid **279** und 229 mg (4.48 mmol, 1.05 Äq.) HOBt in 35 ml trockenem DCM suspendiert und mit 0.80 ml (4.70 mmol, 2.92 Äq.) DIPEA versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurden 619 mg (3.23 mmol, 2.01 Äq.) EDC•HCl zugegeben und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 ml einer HCl-Lsg. (1M) versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 89% als farbloser Feststoff erhalten.

C₃₂**H**₄₂**N**₄**O**₈: 610.71 g/mol.

- Ausbeute: 877 mg (1.44 mmol, 89%).
- Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-18), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-15), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-17), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-16), 7.14 7.04 (m, 2H, NH), 5.41 (d, J = 6.4 Hz, 1H, NH), 5.14 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 4.39 (p, J = 10.5 Hz, 2H, H-12), 4.25 4.11 (m, 3H, H-13/27), 4.09 3.92 (m, 5H, H-5/22/25), 3.23 3.02 (m, 2H, H-9), 1.89 1.75 (m, 1H, H-8), 1.76 1.62 (m, 1H, H-7), 1.57 1.47 (m, 2H, H-7'/8'), 1.39 (s, 11H, H-1/6), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-28).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.9 (C_q, C-26), 169.7 (C_q, C-20), 169.3 (C_q, C-23), 156.8 (C_q, C-3/11), 144.0 (C_q, C-14), 141.3 (C_q, C-19), 127.7 (CH, C-16), 127.1 (CH, C-17), 125.0 (CH, C-15), 120.0 (CH, C-18), 80.4 (C_q, C-2), 66.6 (CH₂, C-12), 61.5 (CH₂, C-27), 55.0 (CH, C-5), 47.3 (CH, C-13), 42.9 (CH₂, C-22), 41.3 (CH₂, C-25), 40.2 (CH₂, C-9), 31.5 (CH₂, C-6), 29.5 (CH₂, C-8), 28.3 (CH₃, C-1), 22.4 (CH₂, C-7), 14.1 (CH₃, C-28).

Synthese von Methyl butoxycarbonyl)lysylleucinat (167)



Unter inerten Bedingungen wurden 2.55 g (5.44 mmol, 1.10 Åq.) Carbonsäure **294**, 900 mg (4.95 mmol, 1.00 Åq.) Hydrochlorid **299** und 790 mg (5.16 mmol, 1.05 Åq.) HOBt in 35 ml trockenem DCM suspendiert und mit 0.80 ml (12.81 mmol, 3 Åq.) DIPEA versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurden 619 mg (8.54 mmol, 2.0 Åq.) EDC•HCl zugegeben und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 ml einer HCl-Lsg. (1M) versetzt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. Gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 52% als farbloser Feststoff erhalten.

- C₃₃H₄₅N₃O₇: 595.74 g/mol.
- Ausbeute: 1.54 g (2.59 mmol, 52%).
- **Rf-Wert**: 0.22 (*c*Hex/EtOAc 1:1).



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-27), 7.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-24), 7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-26), 7.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-25), 6.52 (s, 1H, NH), 5.57 (s, 1H, NH), 4.73 (s, 1H, NH), 4.63 4.56 (m, 1H, H-12), 4.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-21), 4.27 4.16 (m, 2H, H-9/22), 3.72 (s, 3H, H-18), 3.24 3.00 (m, 2H, H-5), 1.95 1.46 (m, 9H, H-6/7/8/13/14), 1.43 (s, 9H, H-1), 0.94 0.87 (m, 6H, H-15/16).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.2 (C_q, C-17), 171.6, 156.2 (C_q, C-20), 143.8 (C_q, C-23), 141.3 (C_q, C-28), 127.7 (CH, C-25), 127.1 (CH, C-26), 125.1 (CH, C-24), 120.0 (CH, C-27), 67.2 (CH₂, C-21), 54.5 (CH, C-9), 52.4 (CH₃, C-18), 50.8 (CH, C-12), 47.1 (CH, C-22), 41.2 (CH₂, C-13), 39.8 (CH₂, C-5), 32.2 (CH₂, C-6), 29.5 (CH₂, C-8), 28.4 (CH₃, C-1), 24.8 (CH, C-14), 22.8 (CH₃, C-15), 22.2 (CH₂, C-7), 21.8 (CH₃, C-16). In Übereinstimmung mit Lit. ^[239]

Synthese von (*tert*-butoxycarbonyl)prolin (319)



5.0 g (43 mmol, 1.0 Äq.) L-Prolin (X) wurden in 30 ml H₂O gelöst und anschließend 2.67 g (66 mmol, 1.5 Äq.) NaOH zugegeben. Im Anschluss wurden 12.3 ml (56 mmol, 1.3 Äq.) Boc₂O gelöst in 30 ml THF zugegeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1N HCI auf pH=2 angesäuert und dreimal mit je 30 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 98% erhalten.

C₁₀**H**₁₇**NO**₄: 215.25 g/mol.

Ausbeute: 9.03 g (42 mmol, 98%).

Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 9.97 (s, 1H), 4.39 4.15 (m, 1H, H-4), 3.61 3.29 (m, 2H, H-1), 2.35 1.79 (m, 4H, H-2/3), 1.44 (d, *J* = 16.4 Hz, 9H, H-8).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 178.8; 175.9 (C_q, C-5), 156.1; 154.3 (C_q, C-6), 81.2; 80.4 (C_q, C-7), 59.1 (CH, C-4), 47.0; 46.4 (CH₂, C-1), 30.9; 29.0 (CH₂, C-3), 28.5; 28.4 (CH₃, C-8), 24.4; 23.7 (CH₂, C-2). In Übereinstimmung mit Lit. ^[240]

Synthese von Methyl (*tert*-butoxycarbonyl)phenylalanylprolinat (321)



2.02 g (12.1 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **316**, 1.9 ml (17 mmol, 1.4 Äq.) NMM, 1.88 g (12.3 mmol, 1.0 Äq.) HOBt und 3.2 g (12.1 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **320** wurden in 100 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 2.49 g (13.0 mmol, 1.1 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das

Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 93% als farbloses Öl erhalten.

 $C_{20}H_{28}N_2O_5$: 376.45 g/mol.

Ausbeute: 4.24 g (11.3 mmol, 93%).

Habitus: farbloses Öl.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-d₃, Rotamerengemisch) δ = 7.32 7.19 (m, 5H, H-1/2/3), 4.57 4.52 (m, 1H, H-6), 4.47 4.43 (m, 1H, H-11), 3.77 3.68 (m, 4H, H-8/13), 3.41 3.35 (m, 1H, H-8'), 3.04 (dd, *J* = 13.8, 6.0 Hz, 1H, H-5), 2.82 (dd, *J* = 13.7, 8.2 Hz, 1H, H-5'), 2.27 2.18 (m, 1H, H-10), 2.00 1.88 (m, 3H, H-10'/9), 1.39 (s, 1.7H, H-17), 1.36 (s, 7.3H, H-17').
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD-d₃, Rotamerengemisch) δ = 171.9; 171.5 (C_q, C-7), 171.0; 170.7 (C_q, C-12), 155.6; 154.9 (C_q, C-15), 136.3; 136.0 (C_q, C-4), 128.6; 128.5 (CH, C-2), 127.6; 127.4 (CH, C-3), 126.0; 125.8 (CH, C-1), 78.6; 78.5 (C_q, C-16), 58.6 (CH, C-11), 53.2 (CH, C-6), 51.2; 50.7 (CH₃, C-13), 46.2; 45.4 (CH₂, C-8), 38.9; 36.8 (CH₂, C-5), 28.0 (CH₂, C-10), 26.7; 26.6 (CH₃, C-13), 23.8 (CH₂, C-9).

Synthese von Methyl (tert-butoxycarbonyl)valylprolinat (323)



1.50 g (9.10 mmol, 1.00 Äq.) Methylester **316**, 1.7 ml (15 mmol, 1.65 Äq.) NMM, 1.44 g (9.4 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 1.98 g (9.10 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **322** wurden in 150 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 2.11 g (11.0 mmol, 1.21 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml HCl (1M), 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 99% als farbloses Öl erhalten.

C₁₆**H**₂₈**N**₂**O**₅: 328.41 g/mol.

Ausbeute: 2.96 g (9.01 mmol, 99%).

Habitus: farbloses Öl.

 $\begin{array}{c} & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & &$

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) $\delta = 5.17$ (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-4), 4.48 (dd, J = 8.5, 4.9 Hz, 1H, H-13), 4.24 (dd, J = 9.2, 6.3 Hz, 1H, H-5), 3.78 3.71 (m, 1H, H-10), 3.67 (s, 3H, H-15), 3.65 3.58 (m, 1H, H-10'), 2.26 2.13 (m, 1H, H-12), 2.04 1.90 (m, 4H, H-12'/11/6), 1.38 (s, 9H, H-1), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-7), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-8).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 172.5; 172.1 (C_q, C-14), 171.5; 171.2 (C_q, C-9), 155.9; 155.4 (C_q, C-3) 79.5; 79.2 (C_q, C-2), 59.4; 58.8 (CH, C-13), 57.1; 56.9 (CH, C-5), 52.9; 52.2 (CH₃, C-15), 47.2; 46.3 (CH₂, C-10), 31.4 (CH, C-6), 29.1 (CH₂, C-12), 28.4 (CH₃, C-1), 25.1 (CH₂, C-11), 19.3 (CH₃, C-7), 17.4 (CH₃, C-8). In Übereinstimmung mit Lit. ^[241]

Synthese von Methyl (tert-butoxycarbonyl)leucylprolinat (169)



1.50 g (9.1 mmol, 1.00 Äq.) Methylester **316**, 1.7 ml (15 mmol, 1.65 Äq.) NMM, 1.44 g (9.4 mmol, 1.05 Äq.) HOBt und 2.27 g (9.10 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **324** wurden in 150 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 2.11 g (11.0 mmol, 1.21 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml HCl (1M), 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 94% als farbloses Öl erhalten.

C₁₇**H**₃₀**N**₂**O**₅: 342.44 g/mol.



Ausbeute: 2.92 g (8.64 mmol, 94%).

- Habitus: farbloses Öl.
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, Rotmerengemisch, CDCl₃) δ = 5.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-4), 4.53 4.49 (m, 1H, H-13), 4.49 4.43 (m, 1H, H-5), 3.79 3.73 (m, 1H, H-10), 3.70 (s, 3H, H-15), 3.63 3.56 (m, 1H, H-10'), 2.25 2.16 (m, 1H, H-12), 2.10 1.92 (m, 3H, H-12'/11), 1.76 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H, H-7), 1.51 1.46 (m, 2H, H-6), 1.40 (s, 9H, H-1), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-8), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H-8).
- $\label{eq:alpha} {}^{13}\text{C-NMR}: \qquad (125 \text{ MHz, Rotmerengemisch, CDCl}_3) \ \delta = 172.5; \ 172.1 \ (C_q, \ C-14), \ 171.8 \ (C_q, \ C-9), \ 155.7; \ 155.1 \ (C_q, \ C-3), \ 79.5; \ 79.2 \ (C_q, \ C-2), \ 59.1; \ 58.7 \ (CH, \ C-13), \ 52.9; \ (CH, \ C-13), \ (CH, \ C-1$

52.2 (CH₃, C-15), 50.3 (CH, C-5), 46.7; 46.4 (CH₂, C-10), 41.9 (CH₂, C-6), 28.9 (CH₂, C-12), 28.3 (CH₃, C-1), 24.9 (CH₂, C-11), 24.5 (CH, C-7), 23.4; 21.9; 21.8 (CH₃, C-8). In Übereinstimmung mit Lit. ^[242]

Synthese von 1-(2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-aminium 2,2,2-trifluoroacetat (165)



Bei 0 °C wurden 839 mg (2.23 mmol, 1.00 Äq.) Methylester **321** in 8 ml DCM gelöst und tropfenweise mit 2.9 ml (38 mmol, 17.04 Äq.) TFA versetzt. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt zweimal mit 10 ml DCM gewaschen. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten.

 $C_{17}H_{30}N_2O_5$: 390.36 g/mol.

Ausbeute: 871 mg (2.23 mmol, quant.).



Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 12.80 (s, 1H), 8.04 (s, 3H, H-14), 7.38 – 7.25 (m, 5H, H-1/2/3), 4.43 (dd, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 2H, H-6/11), 3.70 (s, 3H, H-13), 3.50 – 3.43 (m, 1H, H-8), 3.31 – 3.17 (m, 2H, H-5), 2.82 – 2.75 (m, 1H, H-8'), 2.19 – 2.10 (m, 1H, H-9), 1.93 – 1.76 (m, 3H, H-9'/10).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 171.6; 171.4 (C_q, C-12), 167.6; 167.6 (C_q, C-7), 161.6; 161.3; 161.0; 160.6 (C_q, C-15), 133.7; 133.2 (C_q, C-4), 129.9; 129.4; 129.0; 129.0; 128.1; 128.0 (CH, C-1/2/3), 119.1; 116.8; 114.5; 112.2 (C_q, C-16), 59.6; 59.0 (CH, C-11), 53.5; 53.2 (CH, C-6), 52.4 (CH₃, C-13), 47.0; 46.5 (CH₂, C-8), 38.0; 36.9 (CH₂, C-5), 29.9; 28.7 (CH₂, C-9), 24.7 (CH₂, C-10).

Synthese von *tert*-butyl 2-(2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-1-carbonyl) pyrrolidin-1-carboxylat (325)



1.51 g (9.10 mmol, 1.3 Äq.) Methylester **316**, 1.3 ml (11.9 mmol, 1.7 Äq.) NMM, 1.10 g (7.21 mmol, 1.0 Äq.) HOBt und 1.51 g (7.00 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **319** wurden in 60 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 1.5 ml (8.37 mmol, 1.2 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml HCl (1M), 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit DCM (+2% MeOH) aufgereinigt und in einer Ausbeute von 49% als farbloses Öl erhalten.

C₁₆**H**₂₆**N**₂**O**₅: 326.39 g/mol.

Ausbeute: 1.13 g (3.46 mmol, 49%).

Habitus: farbloses Öl.

 $5 \underbrace{\bigvee_{k=1}^{6} N_{k}}_{12} \underbrace{\bigvee_{k=1}^{13} N_{k}}_{12} \underbrace{\bigvee_{k=1}^{13} 14}_{12} \underbrace{\bigvee_{k=1}^{13} 14}_{1$

- **R**_f-Wert: 0.19 (DCM + 2% MeOH).
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 4.61 4.55 (m, 1H, H-12), 4.51 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 0.6H, H-7), 4.39 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 0.4H, H-7'), 3.81 3.75 (m, 0.7H, H-9), 3.72 (s, 1.3H, H-14), 3.70 (s, 1.7H, H-14'), 3.66 3.53 (m, 2.4H, H-9'/4), 3.51 3.36 (m, 1H, H-4'), 2.25 2.19 (m, 1H, H-11), 2.17 2.10 (m, 1H, H-11'), 2.07 1.80 (m, 6H, H-5/6/10), 1.45 (s, 5.5H, H-1), 1.39 (s, 3.5H, H-1').
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 175.5, 172.9; 172.6 (C_q, C-13), 171.7; 171.3 (C_q, C-8), 154.7; 153.8 (C_q, C-3), 79.6; 79.6 (C_q, C-2), 58.7 (CH, C-12), 57.8; 57.7 (CH, C-7), 52.2; 52.1 (CH₃, C-14), 46.9; 46.7 (CH₂, C-4), 46.5; 46.5 (CH₂, C-9), 30.0; 29.1; 28.8; 28.7 (CH₂, C-11/6), 28.5; 28.3 (CH₃, C-1), 25.0; 24.1; 23.6; 20.8 (CH₂, C-5/10). In Übereinstimmung mit Lit. ^[243]

Synthese von Methyl (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl)phenylalanylprolinat (250)



Nach **AAV 2** wurden 736 mg (2.23 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178b** und 870 mg (2.23 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **165** in 6 ml DMSO suspendiert und mit 2.4 ml (17.2 mmol, 7.7 Äq.) Triethylamin versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 Stunden bei 40 °C gerührt und auf Eiswasser gegeben. Der Feststoff wurde abfiltriert, in DCM aufgenommen und noch zweimal

mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 79% als gelbliches Öl erhalten.

C₂₇H₂₉N₃O₆: 491.54 g/mol.

Ausbeute: 870 mg (1.77 mmol, 79%).

Habitus: gelbliches Öl.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 7.70 7.64 (m, 2H, H-2), 7.58 7.53 (m, 2H, H-1), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.18 7.03 (m, 5H, H-13/14/15), 4.87 (q, J = 7.1 Hz, 0.8H, H-10), 4.71 4.64 (m, 0.2H, H-10'), 4.34 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 0.8H, H-20), 3.64 3.57 (m, 1.3H, H-5/17), 3.56 (s, 3H, H-22), 3.55 3.38 (m, 1.9H, H-20'/5'), 3.23 3.11 (m, 1H, H-17'), 3.03 2.78 (m, 2H, H-11), 2.25 2.01 (m, 3H, H-7/19), 1.83 1.76 (m, 5H, H-6/18/19').
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 171.9 (C_q, C-21), 171.5 (C_q, C-8), 170.3 (C_q, C-16), 168.0 (C_q, C-4), 136.3; 136.2 (C_q, C-12), 133.6 (CH, C-1), 131.8 (C_q, C-3), 129.3; 129.1 (CH, C-13), 128.2; 128.0 (CH, C-14), 126.7; 126.4 (CH, C-15), 122.9 (CH, C-2), 58.7; 58.6 (CH, C-20), 52.5 (CH, C-10), 52.0 (CH₃, C-22), 51.8 (CH, C-10'), 51.7 (CH₃, C-22'), 46.7; 45.8 (CH₂, C-17), 38.1 (CH₂, C-11), 37.0 (CH₂, C-5), 33.1; 32.9 (CH₂, C-7), 28.8 (CH₂, C-19), 24.6; 24.5 (CH₂, C-18), 24.4 (CH₂, C-6).

Synthese von (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl)phenylalanylprolin (251)



870 mg (1.77 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **250** wurden in 30 ml DCM gelöst und mit 15 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 72 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 50 ml Wasser verdünnt und viermal mit je 30 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na2SO4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 87% als gelbliches Öl erhalten.

C₂₆H₂₇N₃O₆: 477.52 g/mol.

Ausbeute: 736 mg (1.54 mmol, 87%).

Habitus: gelbliches Öl.



¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 8.53 (s, 1H, H-22), 7.85 – 7.77 (m, 2H, H-2), 7.73 – 7.65 (m, 2H, H-1), 7.31 – 7.16 (m, 5H, H-13/14/15), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-9), 4.96 (q, J = 7.7 Hz, 0.6H, H-10), 4.91 – 4.85 (m, 0.4H, H-10'), 4.53 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 0.5H, H-20), 3.79 – 3.53 (m, 3.2H, H-20'/5/17), 3.36 – 3.23 (m, 0.5H, H-5'), 3.15 – 3.03 (m, 1.6H, H-17'/11), 3.02 – 2.92 (m, 0.7H, H-11'), 2.46 – 2.21 (m, 2H, H-7), 2.20 – 1.64 (m, 6H, H-6/18/19).

¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 174.2 (C_q, C-8), 173.5 (C_q, C-21), 172.1 (C_q, C-16), 168.7 (C_q, C-4), 135.9 (C_q, C-12), 134.1 (CH, C-1), 132.1 (C_q, C-3), 129.7; 129.5; 128.7; 128.6; 127.2; 127.1 (CH, C-13/14/15), 123.4 (CH, C-2), 59.7; 59.2 (CH, C-20), 52.9; 52.4 (CH, C-10), 47.5; 46.4 (CH₂, C-17), 40.3; 38.7 (CH₂, C-11), 37.5; 37.3 (CH₂, C-5), 33.6; 33.4 (CH₂, C-7), 28.3 (CH₂, C-19), 24.9; 24.8 (CH₂, C-6/18).

Synthese von 2-(2-(methoxycarbonyl)pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidin-1-ium 2,2,2-trifluoroacetat (158)



Bei 0 °C wurden 1.13 mg (3.46 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **325** in 10 ml DCM gelöst und tropfenweise mit 5.3 ml (70 mmol, 20.2 Äq.) TFA versetzt. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt zweimal mit 10 ml DCM gewaschen. Das Produkt wurde als braunes Öl in quantitativer Ausbeute erhalten.

C₁₃H₁₉F₃N₂O₅: 340.30 g/mol.

Ausbeute: 1.18 g (1.54 mmol, quant.).

Habitus: braunes Öl.



¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 171.8 (C_q, C-11), 167.4 (C_q, C-6), 161.5; 161.2; 160.9; 160.5 (C_q, C-14), 118.9; 116.6; 114.3; 112.1 (C_q, C-13), 59.5; 59.3 (CH, C-4), 59.0; 58.9 (CH, C-10), 53.5; 52.8 (CH₃, C-12), 47.4 (CH₂, C-1), 47.1 (CH₂, C-7), 29.0 (CH₂, C-9), 28.9 (CH₂, C-3), 24.9; 24.8 (CH₂, C-2/8).

Synthese von Methyl (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl)prolylprolinat (252)



Nach **AAV 2** wurden 1.14 g (3.40 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178b** und 1.20 g (3.40 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **158** in 6 ml DMSO suspendiert und mit 3.6 ml (25.8 mmol, 7.6 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach 18 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Zusätzlich wurde das Filtrat mit dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 16% als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₃H₂₇N₃O₆: 441.48 g/mol.

Ausbeute: 245 mg (555 µmol, 16%).



Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 7.78 7.73 (m, 2H, H-2), 7.67 7.62 (m, 2H, H-1), 4.49 (dd, *J* = 8.3, 3.4 Hz, 1H, H-12), 4.44 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H, H-17), 3.74 3.69 (m, 1H, H-9), 3.67 (td, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 2H, H-5), 3.62 (s, 3H, H-19), 3.59 3.50 (m, 2H, H-9'/14), 3.44 3.37 (m, 1H, H-14'), 2.32 2.28 (m, 2H, H-7), 2.07 1.81 (m, 10H, H-6/10/11/15/16).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 172.8 (C_q, C-18), 170.8 (C_q, C-13), 170.4 (C_q, C-8), 168.4 (C_q, C-4), 133.9 (CH, C-1), 132.1; 132.0 (C_q, C-3), 123.1; 123.0 (CH, C-2), 58.6 (CH, C-17), 57.5 (CH, C-12), 52.2; 52.1 (CH₃, C-19), 47.2 (CH₂, C-9), 46.6; 46.5 (CH₂, C-14), 37.6; 37.5 (CH₂, C-5), 31.6 (CH₂, C-7), 28.8; 28.4; 27.7; 24.9; 24.6; 23.5; 23.3 (CH₂, C-6/10/11/15/16).

HR-MS (ESI):	Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
	m/z [M+H] ⁺ = 442.1972620	m/z [M+H] ⁺ = 442.19780 (+1.22 ppm)
	m/z [M+Na] ⁺ = 464.1792067	m/z [M+Na] ⁺ = 464.17915 (-0.11 ppm)
Synthese von 6-benzyl-17b-hydroxy-2,3,6,7,10,11,17b,17c-octahydro-5*H*-pyrrolo[2',1':3,4][1,4,7]triazacycloundecino[2,1-*a*]isoindole-5,8,13(1*H*,9*H*)-trion (274)



Nach **AAV 1** wurden 736 mg (1.5 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **251** und 106 mg (750 μ mol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 55 mL Aceton und 15 mL H₂O gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 5 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (2:1, +3% MeOH) wurde das Produkt über eine High Resolution ESI-MS nachgewiesen.

C₂₅**H**₂₇**N**₃**O**₄: 433.51 g/mol.

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 434.2074328	m/z [M+H] ⁺ = 434.20755 (+0.28 ppm)
m/z [M+Na]⁺ = 456.1893775	m/z [M+Na] ⁺ = 456.18959 (+0.46 ppm)

Synthese von Methyl (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)valylphenyl alaninat (238)



Nach **AAV 2** wurden 633 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178a** und 808 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **163** in 7 ml DMSO suspendiert und mit 1.9 ml (13.6 mmol, 6.8 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach 18 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt konnte nach mehrfachem Waschen mit Wasser nicht vollständig getrocknet werden und wurde ohne Bestimmung der Ausbeute direkt zur freien Säure entschützt.

9 13 N 15

C₂₆H₂₉N₃O₆: 479.53 g/mol.

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 – 7.81 (m, 2H, H-2), 7.72 – 7.68 (m, 2H, H-1), 7.32 – 7.21 (m, 3H, H-18/20), 7.14 – 7.10 (m, 2H, H-19), 6.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-14), 6.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-8), 4.86 – 4.79 (m, 1H, H-15), 4.22 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H, H-9), 4.05 – 3.95 (m, 2H, H-5), 3.70 (s, 3H, H-22), 3.12 (dd, *J* = 14.0, 5.9 Hz, 1H, H-16), 3.07 (dd, *J* = 13.9, 6.4 Hz, 1H, H-16'), 2.71 – 2.59 (m, 2H, H-6), 2.04 – 1.96 (m, 1H, H-10), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-11), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-12).

- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃) δ = 171.6 (C_q, C-21), 170.8 (C_q, C-13), 169.9 (C_q, C-7), 168.1 (C_q, C-4), 135.6 (C_q, C-3), 134.0 (CH, C-1), 132.0 (C_q, C-17), 129.3 (CH, C-2), 128.7 (CH, C-19), 127.2 (CH, C-20), 123.3 (CH, C-18), 58.4 (CH₃, C-22), 53.2 (CH, C-15), 52.3 (CH, C-9), 37.8 (CH₂, C-16), 34.7 (CH₂, C-6), 34.4 (CH₂, C-5), 31.0 (CH, C-10), 19.0 (CH₃, C-11), 18.1 (CH₃, C-12).
- HR-MS (ESI): <u>Theoretische Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = 480.2129121 m/z [M+Na]⁺ = 502.1948568

<u>Ermittelte Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = / m/z [M+Na]⁺ = 502.19494 (+0.16 ppm)





Nach **AAV 2** wurden 651 mg (2.06 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178a** und 752 mg (2.06 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **153** in 10 ml DMSO suspendiert und mit 2.0 ml (14.3 mmol, 7.0 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach 18 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt konnte nach mehrfachem Waschen mit Wasser nicht vollständig getrocknet werden und wurde ohne Bestimmung der Ausbeute direkt zur freien Säure entschützt.

C₂₄H₂₅N₃O₆: 451.48 g/mol.

Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 7.82 (m, 2H, H-2), 7.74 7.69 (m, 2H, H-1), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-17), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-18), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-16), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-12), 6.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-8), 4.84 4.78 (m, 1H, H-13), 4.44 (p, J = 7.0 Hz, 1H, H-9), 3.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-20), 3.14 (dd, J = 14.0, 5.7 Hz, 1H, H-14), 3.06 (dd, J = 13.9, 6.6 Hz, 1H, H-14'), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-6), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-10).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃) δ = 171.8 (C_q, C-11), 171.7 (C_q, C-19), 169.7 (C_q, C-7), 168.2 (C_q, C-4), 135.7 (C_q, C-15), 134.1 (CH, C-1), 132.0 (C_q, C-3), 129.3 (CH, C-16), 128.6 (CH, C-17), 127.2 (CH, C-18), 123.4 (CH, C-2), 53.3 (CH, C-13), 52.4

(CH₃, C-20), 48.7 (CH, C-9), 37.7 (CH₂, C-14), 34.7 (CH₂, C-6), 34.2 (CH₂, C-5), 18.0 (CH₃, C-10).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]: m/z [M+H]⁺ = 452.1816120 m/z [M+Na]⁺ = 474.1635566 m/z [M+Na]⁺ = 474.16348 (-0.16 ppm)

Synthese von 1-((1-carboxyethyl)amino)-3-methyl-1-oxopentan-2-aminium chlorid (327)



660 mg (2.08 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **326** wurden in 6 ml Et₂O gelöst und mit 6 ml HCl (6M) versetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktion eingeengt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 93% als farbloser Feststoff erhalten.

C₉**H**₁₉**CIN**₂**O**₃: 238.71 g/mol.

Ausbeute: 460 mg (1.93 mmol, 93%).

Habitus: farbloser Feststoff.



Synthese von 1-((1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxopentan-2aminium chlorid (159)



460 mg (1.93 mmol, 1.0 Äq.) Hydrochlorid **327** wurden in 6 ml (>50 Äq.) MeOH gelöst und bei 0 °C mit 0.38 ml (5.24 mmol, 2.7 Äq.) SOCl₂ versetzt und die Reaktion danach auf Raumtemperatur gebracht. Nach 26 Stunden wurden weitere 0.3 ml (4.14 mmol, 2.1 Äq.) SOCl₂ zugefügt und für weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde eingeengt und das Produkt in einer Ausbeute von 68% als gelbes Öl erhalten.

C₁₀H₂₁CIN₂O₃: 252.74 g/mol.

Ausbeute: 332 mg (1.31 mmol, 68%).



 $\begin{array}{c} 5 \\ \oplus \\ 1 \\ H_3 \\ N \\ H_3 \\ H$

Habitus: gelbes Öl.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD- d_3) δ = 4.49 (q, J = 7.3 Hz, 1H, H-9), 3.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H, H-12), 2.07 1.97 (m, 1H, H-3), 1.71 1.62 (m, 1H, H-4), 1.46 (d, J = 7.4 Hz, 3H, H-10), 1.36 1.26 (m, 1H, H-4'), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H-6), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-5).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, MeOD-*d*₃) δ = 172.7 (C_q, C-11), 168.1 (C_q, C-7), 57.5 (CH, C-2), 51.5 (CH₃, C-12), 48.3 (CH, C-9), 36.7 (CH, C-3), 24.0 (CH₂, C-4), 16.0 (CH₃, C-10), 13.7 (CH₃, C-6), 10.5 (CH₃, C-5).

Synthese von (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)valylphenylalanin (239)



959 mg (2.0 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **238** wurden in 10 ml AcOH gelöst und mit 4.5 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 90 h bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Das Rohprodukt wurde nochmals mit HCl (1M) gewaschen, mit EtOAc extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 86% als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₅H₂₇N₃O₆: 465.51 g/mol.

Habitus:

Ausbeute: 797 mg (1.71 mmol, 86%).

farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, MeOD- d_3) $\delta = 7.89 7.76$ (m, 4H, H-1/2), 7.31 7.17 (m, 5H, H-18/19/20), 4.67 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H, H-15), 4.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-9), 4.04 3.90 (m, 2H, H-5), 3.19 (dd, J = 13.9, 5.4 Hz, 1H, H-16), 3.00 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H, H-16'), 2.70 2.59 (m, 2H, H-6), 2.04 1.92 (m, 1H, H-10), 0.86 (dd, J = 11.5, 6.8 Hz, 6H, H-11/12).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD-*d*₃) δ = 172.9 (C_q, C-21), 171.9 (C_q, C-13), 171.4 (C_q, C-7), 168.1 (C_q, C-4), 136.9 (C_q, C-17), 133.9 (CH, C-2), 132.1 (C_q, C-3), 129.0 (CH, C-18), 128.0 (CH, C-19), 126.4 (CH, C-20), 122.7 (CH, C-1), 58.7 (CH, C-9), 53.5 (CH, C-15), 37.0 (CH₂, C-16), 34.2 (CH₂, C-6), 34.0 (CH₂, C-5), 30.3 (CH, C-10), 18.2; 17.3 (CH₃, C-11/12).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 466.1972620	m/z [M+H] ⁺ = /

Synthese von (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)alanylphenylalanin (237)



930 mg (2.06 mmol, 1 Äq.) Methylester **236** wurden in 20 ml AcOH gelöst und mit 8 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 90 h bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Das Rohprodukt wurde nochmals mit HCl (1M) gewaschen, mit EtOAc extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 78% als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₃H₂₃N₃O₆: 437.45 g/mol.

Ausbeute: 699 mg (1.60 mmol, 78%).



- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, MeOD- d_3) $\delta = 7.89 7.77$ (m, 4H, H-1/2), 7.32 7.17 (m, 5H, H-15/17/18), 4.64 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 1H, H-13), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 1H, H-9), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-5), 3.20 (dd, J = 14.0, 5.3 Hz, 1H, H-14), 3.03 (dd, J = 13.9, 8.1 Hz, 1H, H-14'), 2.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-6), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-10).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD- d_3) δ = 172.4 (C_q, C-19), 172.1 (C_q, C-11), 170.6 (C_q, C-7), 167.3 (C_q, C-4), 136.0 (C_q, C-15), 133.1 (CH, C-1), 131.2 (C_q, C-3), 128.2 (CH, C-17), 127.2 (CH, C-16), 125.6 (CH, C-18), 121.9 (CH, C-2), 52.7 (CH, C-13), 47.9 (CH, C-9), 36.1 (CH₂, C-14), 33.3 (CH₂, C-5), 33.3 (CH₂, C-6), 15.6 (CH₃, C-10).
- HR-MS (ESI): <u>Theoretische Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = 438.1659619 m/z [M+Na]⁺ = 460.1479066

<u>Ermittelte Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = / m/z [M+Na]⁺ = 460.14825 (+0.76 ppm)

Synthese von Methyl (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)isoleucylalaninat (242)



Nach AAV 2 wurden 415 mg (1.31 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester 178a und 332 mg (1.31 mmol,

1.0 Äq.) Methylester **159** in 9 ml DMSO suspendiert und mit 1.3 ml (9.33 mmol, 7.1 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach 17 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 78% als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₁**H**₂₇**N**₃**O**₆: 417.46 g/mol.

Habitus:

Ausbeute: 428 mg (1.03 mmol, 78%).

farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 7.82 (m, 2H, H-2), 7.75 7.68 (m, 2H, H-1), 6.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-15), 6.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8), 4.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-16), 4.27 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H, H-9), 4.01 (hept, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-5), 3.74 (s, 3H, H-19), 2.75 2.63 (m, 2H, H-6), 1.83 1.75 (m, 1H, H-10), 1.51 1.43 (m, 1H, H-12), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-17), 1.16 1.06 (m, 1H, H-12⁴), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-11), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-13).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, CDCl₃) δ = 173.0 (C_q, C-18), 170.5 (C_q, C-14), 169.7 (C_q, C-7), 168.1 (C_q, C-4), 134.0 (CH, C-1), 132.1 (C_q, C-3), 123.3 (CH, C-2), 57.6 (CH, C-9), 52.5 (CH₃, C-19), 48.1 (CH, C-16), 37.4 (CH, C-10), 34.8 (CH₂, C-6), 34.4 (CH₂, C-5), 25.0 (CH₂, C-12), 18.1 (CH₃, C-17), 15.1 (CH₃, C-11), 11.2 (CH₃, C-13).

1-benzyl-14b-hydroxy-4-isopropyl-1,4,5,7,8,14b-hexahydro-[1,4,7]triazecino [2,1-*a*]iso-indole-3,6,10(2*H*)-trion (271)



Nach **AAV 1** wurden 797 mg (1.71 mmol, 1 Äq.) Carbonsäure **239** und 117 mg (850 μ mol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 60 mL Aceton und 20 mL H₂O gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 4.5 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit DCM + MeOH (3%) wurde das Produkt über eine High Resolution ESI-MS nachgewiesen.

C₂₄**H**₂₇**N**₃**O**₄: 421.50 g/mol.

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 422.2074328	m/z [M+H]+ =/
m/z [M+Na] ⁺ = 444.1893775	m/z [M+Na] ⁺ = 444.18969 (+0.70 ppm)

Synthese von (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)isoleucylalanin (243)



428 mg (1.03 mmol, 1.0 Åq.) Methylester **243** wurden in 15 ml AcOH gelöst und mit 4 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₀H₂₅N₃O₆: 403.44 g/mol.

Ausbeute: 421 mg (1.03 mmol, quant.).

Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD- d_3) δ = 7.86 7.82 (m, 2H, H-2), 7.81 7.77 (m, 2H, H-1), 4.33 (q, J = 7.3 Hz, 1H, H-16), 4.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-9), 4.02 – 3.88 (m, 2H, H-5), 2.71 – 2.57 (m, 2H, H-6), 1.81 – 1.70 (m, 1H, H-10), 1.49 – 1.42 (m, 1H, H-12), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H, H-17), 1.13 – 1.02 (m, 1H, H-12'), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-11), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-13).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD- d_3) δ = 174.3 (C_q, C-18), 171.9 (C_q, C-14), 171.5 (C_q, C-7), 168.1 (C_q, C-4), 133.9 (CH, C-1), 132.1 (C_q, C-3), 122.7 (CH, C-2), 57.6 (CH, C-9), 47.9 (CH, C-16), 36.6 (CH, C-10), 34.3 (CH₂, C-5), 34.1 (CH₂, C-6), 24.5 (CH₂, C-12), 16.2 (CH₃, C-17), 14.3 (CH₃, C-11), 9.9 (CH₃, C-13).

Synthese von 1-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-aminium chlorid (160)



1.175 g (2.99 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **328** wurden in 10 ml Et₂O gelöst und mit 6 ml HCl (3M) versetzt. Die Reaktion wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₆H₂₅CIN₂O₃: 328.84 g/mol.

Ausbeute: 990 mg (3.01 mmol, quant.).

Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-d₃, Rotamerengemisch) δ = 7.31 7.20 (m, 5H, H-11/12/13), 4.70 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 1H, H-8), 3.88 – 3.82 (m, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, H-15), 3.28 – 3.00 (m, 2H, H-9), 1.76 – 1.62 (m, 3H, H-3/4), 0.98 (dd, *J* = 7.5, 5.9 Hz, 6H, H-5).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD-d₃, Rotamerengemisch) δ = 171.6 (C_q, C-14), 169.5 (C_q, C-6), 137.0; 136.7 (C_q, C-10), 128.8; 128.2; 126.6; 126.5 (CH, C-11/12/13), 54.2; 54.1 (CH, C-8), 51.4 (CH, C-2), 51.3 (CH₃, C-15), 40.3 (CH₂, C-3), 36.6 (CH₂, C-9), 23.8 (CH, C-4), 21.8; 20.5 (CH₃, C-5).

Synthese von 1-benzyl-4-(*sec*-butyl)-14b-hydroxy-1,4,5,7,8,14b-hexahydro-[1,4,7]triazecino[2,1-*a*]isoindole-3,6,10(2*H*)-trion (272)



Nach **AAV 1** wurden 421 mg (1.04 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **243** und 70 mg (502 μ mol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 48 mL Aceton und 12 mL H₂O gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 5 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit EtOAc/*c*Hex (2:1) wurde das Produkt über eine High Resolution ESI-MS nachgewiesen.

C₁₉**H**₂₅**N**₃**O**₄: 359.43 g/mol.

R_f-Wert: 0.23 (DCM + 5% MeOH).



¹³**C-NMR** (125 MHz, MeOD-d₄) δ = 183.7 (C_q, C-17), 168.4 (C_q, C-10), 166.5 (C_q, C-7), 147.0 (C_q, C-1), 134.5 (CH, C-3), 132.5 (C_q, C-6), 131.40 (CH, C-4), 124.5 (CH, C-2), 123.0 (CH, C-5), 91.0 (C_q, C-21), 60.5 (CH, C-19), 53.6 (CH, C-12), 38.5 (CH, C-13), 35.1 (CH₂, C-9), 34.7 (CH₂, C-8), 27.5 (CH₂, C-15), 16.0 (CH₃, C-20), 15.1 (CH₃, C-14), 12.4 (CH₃, C-16).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 360.1917828	m/z [M+H] ⁺ = 360.19218 (+1.10 ppm)
m/z [M+Na] ⁺ = 382.1737275	m/z [M+Na] ⁺ = 382.17405 (+0.84 ppm)

Synthese von 1-benzyl-14b-hydroxy-4-methyl-1,4,5,7,8,14b-hexahydro-[1,4,7] triazecino[2,1-*a*]isoindole-3,6,10(2*H*)-trion (273)



Nach **AAV 1** wurden 699 mg (1.60 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **237** und 142 mg (1.03 mmol, 0.6 Äq.) K₂CO₃ in 48 mL Aceton und 12 mL H₂O gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 5 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit DCM (+1-7% MeOH) wurde das Produkt als *cis/trans*-Gemisch erhalten und über eine High Resolution ESI-MS nachgewiesen.

 $C_{22}H_{23}N_3O_4$: 393.44 g/mol.

R_f-Wert: 0.23 (DCM + 5% MeOH).



- ¹³**C-NMR** (125 MHz, MeOD-d4) δ = 185.1 (Cq, C-14), 168.4 (Cq, C-10), 165.8 (Cq, C-7), 146.6 (Cq, C-1), 137.1 (Cq, C-18), 134.7 (CH, C-3), 132.4 (Cq, C-6), 131.62 (CH, C-4), 130.3 (CH, C-19), 129.5 (CH, C-20), 127.9 (CH, C-21), 124.8 (CH, C-2), 123.2 (CH, C-5), 90.6 (Cq, C-22), 59.9 (CH, C-16), 59.2 (CH, C-12), 35.2 (CH₂, C-17), 34.7 (CH₂, C-9), 32.6 (CH₂, C-8), 16.3 (CH₃, C-13).
- ¹³**C-NMR** (125 MHz, MeOD-d₄) δ = 185.0 (C_q, C-14), 168.4 (C_q, C-10), 166.0 (C_q, C-7), 146.7 (C_q, C-1), 137.6 (C_q, C-18), 134.6 (CH, C-3), 132.5 (C_q, C-6), 131.6 (CH, C-4), 130.2 (Ch, C-19), 129.4 (CH, C-20), 127.8 (CH, C-21), 124.7 (CH, C-2), 123.2 (CH, C-5), 90.7 (C_q, C-22), 60.2 (CH, C-16), 59.3 (CH, C-12), 35.3 (CH₂, C-17), 35.0 (CH₂, C-9), 32.5 (CH₂, C-8), 16.4 (CH₃, C-13).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:		Ermittelte Masse [amu]:
	m/z [M+H] ⁺ = 394.17	m/z [M+H]+ = /
	m/z [M+Na] ⁺ = 416.16	m/z [M+Na] ⁺ = 416.15841

Synthese von 1-((1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-2-aminium chlorid (160)



972 mg (2.96 mmol, 1 Äq.) Hydrochlorid **329** bestehend aus 10% freier Säure wurden in 10 ml (>50 Äq.) MeOH gelöst und bei 0 °C mit 0.1 ml (1.2 mmol, 0.4 Äq.) SOCl₂ versetzt und die Reaktion danach auf Raumtemperatur gebracht. Nach 18 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt und das Produkt in einer Ausbeute von 97% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₆H₂₅CIN₂O₃: 328.84 g/mol.

Ausbeute: 954 mg (2.90 mmol, 97%).

Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR** (500 MHz, MeOD- d_3) δ = 7.32 7.20 (m, 5H, H-12/13/14), 4.70 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H, H-9), 3.86 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, H-16), 3.23 3.03 (m, 2H, H-10), 1.74 1.62 (m, 3H, H-3/4), 1.02 0.95 (m, 6H, H-5/6).
- ¹³**C-NMR** (125 MHz, MeOD- d_3) δ = 173.0 (C_q, C-15), 170.8 (C_q, C-7), 138.0 (C_q, C-11), 130.2 (CH, C-13), 129.6 (CH, C-12), 128.0 (CH, C-14), 55.6 (CH, C-9), 52.7 (CH, C-2), 41.7 (CH₂, C-3), 38.0 (CH₂, C-10), 25.2 (CH, C-4), 23.2; 22.0 (CH₃, C-5/6).
- **FT-IR** [cm⁻¹] = 3331 (w), 2946 (m, br), 1739 (s,), 1659 (s,), 1584 (w), 1540 (m,), 1517 (m,), 1490 (w), 1472 (w), 1444 (w), 1373 (w),1355 (m,), 1255 (w), 1220 (m), 1202 (w), 1075 (w), 748 (w), 700 (s).

Synthese von Methyl (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl) leucylphenyl alaninat (244)



Nach **AAV 2** wurden 481 mg (1.5 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester X und 500 mg (1.5 mmol, 1.0 Äq.) Methylester X in 10 ml DMSO suspendiert und mit 1.46 ml (10.5 mmol, 7 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach 17 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 67% als farbloser Feststoff erhalten. **C**₂₇**H**₃₁**N**₃**O**₆: 493.56 g/mol.

Ausbeute: 495 mg (1.0 mmol, 67%).

Habitus: farbloser Feststoff.



R_f-Wert: 0.24 (cHex/EtOAc = 2/1 + 1% AcOH).

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-d₃) $\delta = 7.84$ (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 2H, H-2), 7.81 7.78 (m, 2H, H-1), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-20), 7.22 7.16 (m, 3H, H-19/21), 4.62 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 1H, H-16), 4.34 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H, H-9), 3.98 (dt, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H, H-5), 3.89 (dt, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H, H-5'), 3.64 (s, 3H, H-23), 3.13 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H, H-17), 3.01 (dd, J = 13.9, 8.2 Hz, 1H, H-17'), 2.65 2.52 (m, 2H, H-6), 1.51 1.39 (m, 3H, H-10/11), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H, H-12), 0.79 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H-13).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, MeOD-d₃) δ = 172.4 (C_q, C-14), 171.1 (C_q, C-22), 170.7 (C_q, C-7), 167.4 (C_q, C-4), 136.0 (C_q, C-18), 133.2 (CH, C-1), 131.3 (C_q, C-3), 128.2 (CH, C-19), 127.4 (CH, C-20), 125.8 (CH, C-21), 122.1 (CH, C-2), 53.0 (CH, C-16), 50.7 (CH, C-9), 50.5 (CH₃, C-23), 39.6 (CH₂, C-10), 36.2 (CH₂, C-17), 33.5 (CH₂, C-6), 33.3 (CH₂, C-5), 23.6 (CH, C-11), 21.2; 19.8 (CH₃, C-12/13).

Synthese von (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)leucylphenylalanin (245)



495 mg (1.0 mmol, 1 Äq.) Methylester **244** wurden in 15 ml AcOH gelöst und mit 4 ml HCl_{conc}. versetzt. Die Reaktion wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 98% als farbloser Feststoff erhalten.

- **C**₂₆**H**₂₉**N**₃**O**₆: 479.53 g/mol.
- Ausbeute: 471 mg (0.98 mmol, 98%).
- Habitus: farbloser Feststoff.



¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD- d_3) $\delta = 7.86 - 7.81$ (m, 2H, H-2), 7.81 - 7.76 (m, 2H, H-1), 7.27 - 7.23 (m, 2H, H-20), 7.23 - 7.16 (m, 3H, H-19/21), 4.62 (dd, J = 8.3, 5.3Hz, 1H, H-16), 4.35 (dd, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H, H-9), 3.98 (dt, J = 14.3, 7.2 Hz, 1H, H-5), 3.88 (dt, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H, H-5'), 3.21 - 3.15 (m, 1H, H-17), 3.00 (dd, *J* = 13.9, 8.3 Hz, 1H, H-17'), 2.66 – 2.50 (m, 2H, H-6), 1.50 – 1.38 (m, 2H, H-10), 0.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H-12), 0.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H-13).

- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD- d_3) δ = 174.3 (C_q, C-14), 174.3 (C_q, C-22), 172.8 (C_q, C-7), 169.4 (C_q, C-4), 138.3 (C_q, C-18), 135.3 (CH, C-1), 133.4 (C_q, C-3), 130.4 (CH, C-19), 129.4 (CH, C-20), 127.8 (CH, C-21), 124.2 (CH, C-2), 54.8 (CH, C-16), 52.9 (CH, C-9), 41.6 (CH₂, C-10), 38.3 (CH₂, C-17), 35.6 (CH₂, C-6), 35.4 (CH₂, C-5), 25.7 (CH, C-11), 23.3 (CH₃, C-12), 21.9 (CH₃, C-13).
- FT-IR [cm⁻¹] = 3289 (br), 2956 (w), 1772 (w), 1708 (s), 1661 (w), 1636 (s), 1558 (w), 1540 (w), 1507 (w), 1497 (w), 1456 (w), 1395 (w), 1324 (w), 1213 (w), 1188 (w), 1113 (w), 1088 (w), 1004 (w), 972 (w), 912 (w), 870 (w), 755 (w), 716 (s), 702 (m).

Synthese von Methyl (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)prolinat (232)



Nach **AAV 2** wurden 1.60 g (5.1 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178a** und 838 mg (5.1 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **316** in 15 ml DMSO suspendiert und mit 4.9 ml (35.7 mmol, 7.0 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach 16 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 62% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₇**H**₁₈**N**₂**O**₅: 330.34 g/mol.

Ausbeute: 1.045 g (3.2 mmol, 62%).

Habitus: farbloser Feststoff.



- R_{f} -Wert: 0.12 (*c*Hex/EtOAc = 2/1 + 1% AcOH).
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-d₃, Rotamerengemisch) δ = 7.86 7.81 (m, 2H, H-2), 7.76 7.68 (m, 2H, H-1), 4.49 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 0.8H, H-11), 4.40 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 0.2H, H-11'), 4.03 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-5), 3.76 (s, 0.6H, H-13), 3.71 (s, 2.4H, H-13'), 3.67 3.46 (m, 2H, H-8), 2.76 (td, J = 7.4, 2.9 Hz, 1.7H, H-6), 2.68 2.50 (m, 0.4H, H-6'), 2.32 2.23 (m, 0.2H, H-10), 2.22 2.13 (m, 1H, H-10'), 2.12 2.03 (m, 0.8H, H-9), 2.03 1.95 (m, 1.8H, H-9'), 1.94 1.86 (m, 1.1H, H-10').

- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, MeOD-d₃, Rotamerengemisch) δ = 172.7; 172.4 (C_q, C-12), 168.9; 168.8 (C_q, C-7), 168.2; 168.1 (C_q, C-4), 134.0; 133.9 (CH, C-1), 132.1 (C_q, C-3), 123.3 (CH, C-2), 59.4; 58.6 (CH, C-11), 52.7; 52.3 (CH₃, C-13), 46.9; 46.4 (CH₂, C-8), 34.0; 33.8 (CH₂, C-5), 32.8; 32.5 (CH₂, C-6), 31.4; 29.2 (CH₂, C-10), 24.7; 22.5 (CH₂, C-9).
- FT-IR [cm-1] = 2962 (br), 1772 (w), 173 (m), 1712 (s), 1558 (w), 1540 (w), 1521 (w), 1507 (w), 1464 (w), 1439 (w), 1429 (w), 1399 (s), 1371 (m), 1340 (w), 1271 (w), 1246 (w), 1194 (m), 1179 (m), 1169 (m), 1112 (w), 1072 (w), 1019 (w), 1002 (m), 977 (w), 950 (w), 872 (w), 833 (w), 802 (w), 719 (s, γ), 700 (w).

Synthese von (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)prolin (233)



1.013 g (3.1 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **232** wurden in 20 ml AcOH gelöst und mit 8 ml HCl_{conc.} versetzt. Die Reaktion wurde für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₆**H**₁₆**N**₂**O**₅: 316.31 g/mol.

Ausbeute: 971 mg (3.1 mmol, quant.).



Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-*d*₃, Rotamerengemisch) δ = 7.86 7.81 (m, 2H, H-2), 7.80 7.76 (m, 2H, H-1), 4.56 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 0.25H, H-11), 4.39 (dd, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 0.75H, H-11'), 4.01 3.89 (m, 2H, H-5), 3.69 3.51 (m, 2H, H-8), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1.5H, H-6), 2.77 2.58 (m, 0.5H, H-6), 2.34 2.18 (m, 1.25H), 2.05 1.97 (m, 2.25H), 1.96 1.81 (m, 0.5H).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD-*d*₃, Rotamerengemisch) δ = 175.5 (C_q, C-12), 171.9; 171.4 (C_q, C-7), 169.5 (C_q, C-4), 135.3 (CH, C-1), 133.4 (C_q, C-3), 124.1 (CH, C-2), 60.2; 60.1 (CH, C-11), 48.4; 47.5 (CH₂, C-8), 34.9; 34.7 (CH₂, C-5), 33.7; 33.5 (CH₂, C-6), 32.1; 30.4 (CH₂, C-10), 25.6; 23.5 (CH₂, C-9).
- FT-IR [cm⁻¹] = 3274 (br), 2963 (br), 1772 (w), 1742 (w), 1714 (s), 1628 (s), 1558 (w), 1540 (w), 1521 (w), 1507 (w), 1464 (w), 1441 (w), 1429 (w), 1399 (s), 1368 (w), 1340 (w), 1270 (w), 1245 (w), 1186 (w), 1153 (m), 1112 (w), 1090 (w), 1003 (m), 978 (w), 921 (w), 873 (m), 821 (w), 803 (w), 780 (w), 719 (s).

Synthese von 13b-hydroxy-2,3,6,7,13b,13c-hexahydro-5*H*-pyrrolo[2',1':3,4] [1,4]diazepino[2,1-*a*]isoindole-5,9(1*H*)-dion (269)



Nach **AAV 1** wurden 777 mg (2.5 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **233** und 173 mg (1.25 mmol, 0.5 Äq.) K₂CO₃ in 48 mL Aceton und 12 mL H₂O gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 10.5 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt, viermal mit je 50 ml DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit DCM (+5% MeOH) wurde das Produkt als ein *cis/trans*-Gemisch in einer Ausbeute von insgesamt 17% als farblose Kristalle erhalten.

C₁₅**H**₁₆**N**₂**O**₃: 272.30 g/mol.

- Ausbeute: 60 mg (0.22 mmol, 9%).
- Habitus: farblose Kristalle.



R_f-Wert: 0.29 (DCM + 5% MeOH).

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD- d_3 , trans-**269**) $\delta = 7.79$ (d, J = 7.6 Hz, 2H, H-2/5), 7.66 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.62 7.56 (m, 1H, H-4), 4.38 (ddd, J = 14.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H, H-8), 4.00 (t, J = 8.5 Hz, 1H, H-11), 3.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-14), 3.36 (dt, J = 10.8, 5.3 Hz, 1H, H-11'), 3.33 3.26 (m, 1H, H-8'), 2.80 2.70 (m, 2H, H-9/13), 2.61 (dd, J = 14.3, 5.2 Hz, 1H, H-9'), 2.26 2.18 (m, 1H, H-13'), 2.11 2.03 (m, 1H, H-12), 1.72 1.61 (m, 1H, H-12').
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD-*d*₃, *trans*-**269**) δ = 174.6 (C_q, C-10), 167.0 (C_q, C-7), 147.1 (C_q, C-1), 133.4 (CH, C-3), 132.9 (C_q, C-6), 131.2 (CH, C-4), 125.7 (CH, C-2), 124.3 (CH, C-5), 90.3 (C_q, C-15), 67.0 (CH, C-14), 49.3 (CH₂, C-11), 38.8 (CH₂, C-9), 33.8 (CH₂, C-8), 31.7 (CH₂, C-13), 24.1 (CH₂, C-12). Zum Vergleich siehe Lit. ^[161]

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 273.1233689	m/z [M+H] ⁺ = 273.12379 (+1.53 ppm)
m/z [M+Na] ⁺ = 295.1053136	m/z [M+Na] ⁺ = 295.10569 (+1.27 ppm)

FT-IR [cm⁻¹] = 2924 (br), 1669 (m), 1652 (m), 1558 (w), 1540 (w), 1507 (w), 1456 (m), 1412 (m), 1320 (w), 1284 (w), 1066 (w), 1020 (w), 841 (w), 772 (m), 702 (m).

C₁₅H₁₆N₂O₃: 272.30 g/mol.

Ausbeute: 53 mg (0.19 mmol, 8%).

Habitus: farblose Kristalle.

R_f-Wert: 0.25 (DCM + 5% MeOH).



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-*d*₃, *cis*-**269**) δ = 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-2), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.68 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.59 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H, H-4), 4.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-14), 4.17 (ddd, *J* = 15.0, 10.3, 5.0 Hz, 1H, H-8), 3.57 (ddd, *J* = 14.8, 10.1, 5.6 Hz, 1H, H-8'), 3.18 3.10 (m, 1H, H-11), 3.04 (ddd, *J* = 15.3, 10.1, 5.0 Hz, 1H, H-9), 2.87 (ddd, *J* = 16.0, 10.2, 5.6 Hz, 1H, H-9'), 2.81 2.76 (m, 1H, H-11'), 2.63 (dd, *J* = 14.0, 7.7 Hz, 1H, H-13), 2.38 2.27 (m, 1H, H-13), 1.72 1.64 (m, 1H, H-12), 1.15 1.02 (m, 1H, H-12').
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD-*d*₃, *cis*-**269**) δ = 172.9 (C_q, C-10), 169.3 (C_q, C-7), 145.7 (C_q, C-1), 133.7 (CH, C-3), 133.3 (C_q, C-6), 131.4 (CH, C-4), 125.5 (CH, C-2), 124.1 (CH, C-5), 92.1 (C_q, C-15), 64.4 (CH, C-14), 47.2 (CH₂, C-11), 35.6 (CH₂, C-9), 31.5 (CH₂, C-8), 28.0 (CH₂, C-13), 22.9 (CH₂, C-12). Zum Vergleich siehe Lit. ^[161]

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 273.1233689	m/z [M+H] ⁺ = 273.12375 (+1.37 ppm)
m/z [M+Na] ⁺ = 295.1053136	m/z [M+Na] ⁺ = 295.10548 (+0.57 ppm)

FT-IR [cm⁻¹] = 3326 (w), 2988 (w), 1733 (w), 1672 (s), 1637 (m), 1615 (w), 1558 (w), 1540 (w), 1507 (w), 1471 (w), 1451 (w), 1417 (m), 1358 (w), 1242 (w), 1119 (w), 1096 (w), 1079 (w), 1045 (w), 970 (w), 877 (w), 844 (w), 778 (m), 705 (m).

Belichtung von 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butansäure mit diversen Alkali- und Erdalkalimetallcarbonaten



Nach **AAV 1** wurden 350 mg (1.5 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **100a** mit 0.5 Äq. bzw. 0.1 Äq. der jeweiligen Base versetzt und in 48 mL Aceton und 12 mL H₂O gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit je 30 ml DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit EtOAc/*c*Hex (1:2) wurden die Produkte in den in der Tabelle aufgeführten Ausbeuten erhalten.

Base [Äq.]	Alkohol 1a	Alkan 111	Lacton 117	Aldehyd 126
Li ₂ CO ₃ [0.1]	75%	Spuren	Spuren	/
Li ₂ CO ₃ [0.5]	78%	/	/	/
Na ₂ CO ₃ [0.1]	43%	11%	13%	/
Na ₂ CO ₃ [0.5]	81%	/	/	/
K ₂ CO ₃ [0.1]	56%	Spuren	/	/
K₂CO₃ [0.5]	67%	Spuren	/	/
Rb ₂ CO ₃ [0.1]	51%	Spuren	4%	/
Rb ₂ CO ₃ [0.5]	76%	/	/	/
Cs ₂ CO ₃ [0.1]	25%	11%	Spuren	/
Cs ₂ CO ₃ [0.5]	71%	/	/	/
MgCO ₃ [0.1]	2%	7%	/	6%
MgCO₃ [0.5]	18%	11%	4%	Spuren
CaCO ₃ [0.1]	34%	17%	9%	/
CaCO ₃ [0.5]	50%	8%	4%	/
SrCO₃ [0.1]	48%	12%	7%	/
SrCO₃ [0.5]	45%	12%	6%	/
BaCO₃ [0.1]	51%	14%	6%	/
BaCO ₃ [0.5]	53%	11%	5%	/

C₁₁**H**₁₁**NO**₂: 189.08 g/mol.

Habitus: farblose Kristalle.



3 4 5 0 8 0 N 7

- **R**_f-Wert: 0.48 (*c*Hex/EtOAc 1:1 + 2.5% AcOH).
- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 7.35 (m, 4H, H-2/3/4/5), 4.02 (s, 1H, H-12), 3.57 3.44 (m, 1H, H-8), 3.25 (tt, *J* = 11.7, 2.7 Hz, 1H, H-8'), 2.70 2.48 (m, 1H, H-9), 2.35 2.19 (m, 2H, H-9'/10), 1.57 1.41 (m, 1H, H-10').
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.3 (C_q, C-7), 147.4 (C_q, C-1), 132.8 (CH, C-2), 131.7 (C_q, C-6), 129.6; 123.5; 122.7 (CH, C-3/4/5), 96.5 (C_q, C-11), 41.3 (CH₂, C-8), 34.7 (CH₂, C-10), 27.8 (CH₂, C-9). In Übereinstimmung mit Lit. ^[71]

GC-MS (HR-EI, 70 eV): $\tau_{R} = 20.99 \text{ min}, \frac{m}{z} [\%] = 171.06741$ (73), 170.05984 (100), 143.07275 (18), 142.06500 (30), 115.05414 (49).

C₁₂**H**₉**NO**₄: 231.21 g/mol.

Habitus: farblose Kristalle.

R_f-Wert: 0.71 (*c*Hex/EtOAc 1:1 + 2.5% AcOH).

¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD- d_3) δ = 7.93 – 7.88 (m, 2H, H-2), 7.82 – 7.77 (m, 2H, H-1), 6.45 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H, H-5), 3.27 – 3.17 (m, 1H, H-7), 2.81 – 2.71 (m, 1H, H-6), 2.70 – 2.61 (m, 2H, H-6'/7'). Zum Vergleich siehe Lit. ^[173]

¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD- d_3) δ = 175.9 (C_q, C-8), 166.7 (C_q, C-4), 134.8 (CH, C-1), 131.5 (C_q, C-3), 124.0 (CH, C-2), 78.2 (CH, C-5), 27.6 (CH₂, C-7), 25.5 (CH₂, C-6).

GC-MS	(HR-EI, 70 eV): τ_R = 24.20 min,	$\frac{m}{z}$ [%] = 225.04272 (6), 207.03217 (15),	
	187.06259 (89, M-CO ₂), 169.05205	(100), 148.03920 (19), 130.02876 (28).	
HR-MS (ESI):	Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:	
	m/z [M+H] ⁺ = 232.0604343	m/z [M+H] ⁺ = 232.06058 (+0.64 ppm)	
	m/z [M+Na] ⁺ = 254.0423790	m/z [M+Na] ⁺ = 254.04260 (+0.87 ppm)	
C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ :	189.08 g/mol.	2 0 $1/4$	
Habitus:	farbloser Feststoff.	$N - \frac{5}{6} - CH_3$	
R _f -Wert:	0.9 (<i>c</i> Hex/EtOAc 1:1 + 2.5% AcOH)		
1 H-NMR :	(300 MHz, CDCl ₃) δ = 7.87 – 7.79 (r	m, 2H, H-2), 7.73 – 7.67 (m, 2H, H-1), 3.65	
	(t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 2H, H-5), 1.70 (h, <i>J</i> = 7).	7.4 Hz, 2H, H-6), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H, H-	
¹³ C-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃) δ = 168.6 (C _q , C-4	4), 134.0 (CH, C-1), 132.3 (C _q , C-3), 123.3	
	(CH, C-2), 39.8 (CH ₂ , C-5), 2 Übereinstimmung mit Lit. ^[244]	2.1 (CH ₂ , C-6), 11.5 (CH ₃ , C-7). In	
GC-MS	(HR-EI, 70 eV): $\tau_{\rm R}$ = 18.09 min, $\frac{m}{z}$	[%] = 189.07826 (24, M ⁺⁺), 174.05482 (19,	
	² M-CH ₃), 160.03917 (100, M-C₂H₅), 133.02838 (16).		
C₁1H₃NO₃:	203.20 g/mol.		
Habitus:	farbloser Feststoff.		
R _f -Wert:	0.22 (<i>c</i> Hex/EtOAc 4:1).		
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 9.82 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H, H-8), 7.87 – 7.83 (m, 2H, H-2), 7.75 – 7.71 (m, 2H, H-1), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H, H-5), 2.88 (td, <i>J</i> = 6.9, 1.2 Hz, 2H, H-6).		
¹³ C-NMR:	$(125 \text{ MHz}, \text{CDCI}_3) \delta = 199.5 (CH, C-C), (C_q, C-3), 123.4 (CH, C-2), 42.4$ stimmung mit Lit. ^[245]	-7), 168.0 (C _q , C-4), 134.1 (CH, C-1), 132.0 (CH ₂ , C-6), 31.7 (CH ₂ , C-5). In Überein-	

GC-MS (HR-EI, 70 eV): $\tau_{R} = 20.50 \text{ min}, \frac{m}{z} [\%] = 203.0577 (1, M^{++}), 175.0628 (40), 160.0393 (100, M-CH₂COH), 133.0285 (16), 105.0336 (16), 76.0308 (13).$

Synthese von Methyl (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)leucinat (228)



Nach **AAV 2** wurden 200 mg (0.63 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178a** und 114 mg (0.63 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **299** in 5 ml DMSO suspendiert und mit 0.6 ml (4.30 mmol, 6.8 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach 16 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 94% als 2:1 Gemisch aus Methylester zu freier Säure als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₈**H**₂₂**N**₂**O**₅: 346.38 g/mol.

Ausbeute: 206 mg (0.59 mmol, 94%).

Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD-d₃) δ = 172.4 (C_q, C-14), 169.6 (C_q, C-7), 167.4 (C_q, C-4), 133.3 (CH, C-1), 131.5 (C_q, C-3), 122.1 (CH, C-2), 50.6 (CH₃, C-15), 50.1 (CH, C-9), 39.5; 39.3 (CH, C-11), 33.6; 33.3 (CH₂, C-5/6), 23.9 (CH₂, C-10), 21.2; 19.7 (CH₃, C-12/13).

Synthese von (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)leucin (229)



525 mg (1.52 mmol, 1 Äq.) Methylester **228** wurden in 10 ml Aceton gelöst und mit 10 ml $HCl_{conc.}$ versetzt. Die Reaktion wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch dreimal mit je 30 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 83% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₇**H**₂₀**N**₂**O**₅: 332.36 g/mol.

Ausbeute: 417 mg (1.26 mmol, 83%).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (600 MHz, MeOD-d₃) δ = 7.80 – 7.73 (m, 4H, H-1/2), 4.42 – 4.36 (m, 1H, H-9), 4.00 – 3.87 (m, 2H, H-5), 2.73 – 2.60 (m, 2H, H-6), 1.57 – 1.49 (m, 3H, H-10/11), 0.82 (dd, *J* = 11.9, 6.3 Hz, 6H, H-12/13).

¹³**C-NMR**: (150 MHz, MeOD-d₃) δ = 174.5 (C_q, C-14), 171.6 (C_q, C-7), 168.0 (C_q, C-4), 134.0 (CH, C-1), 131.9 (C_q, C-3), 122.8 (CH, C-2), 50.6 (CH, C-9), 40.2 (CH, C-11), 34.3; 34.0 (CH₂, C-5/6), 24.6 (CH₂, C-10), 22.1; 20.5 (CH₃, C-12/13).

HR-MS (ESI):	: <u>Theoretische Masse [amu]:</u>	
	m/z [M+H] ⁺ = 333.1444982	
	m/z [M+Na] ⁺ = 355.1264429	

Ermittelte Masse [amu]:

 $m/z [M+H]^+ = 333.14431 (-0.56 ppm)$ $m/z [M+Na]^+ = 355.12622 (-0.62 ppm)$

Synthese von methyl (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propanoyl)valylleucinat (240)



Nach **AAV 2** wurden 458 mg (1.45 mmol, 1.0 Äq.) NHS-Ester **178a** und 520 mg (1.45 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **164** in 5 ml DMSO suspendiert und mit 0.6 ml (4.30 mmol, 7 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach 16 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 76% als 2:1 Gemisch aus Methylester zu freier Säure als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₃**H**₃₁**N**₃**O**₆: 445.52 g/mol.

Ausbeute: 493 mg (1.11 mmol, 76%).

Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-d₃) δ = 7.86 7.82 (m, 2H, H-2), 7.81 7.77 (m, 2H, H-1), 4.43 (dd, *J* = 9.7, 5.4 Hz, 1H, H-15), 4.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-9), 4.01 - 3.88 (m, 2H, H-5), 3.68 (s, 3H, H-21), 2.71 - 2.58 (m, 2H, H-6), 2.04 - 1.96 (m, 1H, H-10), 1.76 - 1.66 (m, 1H, H-17), 1.65 - 1.56 (m, 2H, H-16), 0.97 - 0.87 (m, 12H, H-11/12/18/19).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, MeOD-d₃) δ = 173.0 (C_q, C-20), 172.4 (C_q, C-13), 171.6 (C_q, C-7), 168.1 (C_q, C-4), 133.9 (CH, C-1), 132.1 (C_q, C-3), 122.7 (CH, C-2), 58.7 (CH, C-9), 51.1 (CH₃, C-21), 50.8 (CH, C-15), 39.9 (CH₂, C-16), 34.2; 34.0 (CH₂,

C-5/6), 30.4 (CH, C-10), 24.5 (CH, C-17), 21.9; 20.5; 18.2; 17.4 (CH₃, C-11/12/18/19).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]: m/z [M+H]+ = 446.2285622 m/z [M+H]+ = / m/z [M+Na]+ = 468.2105068 m/z [M+Na]+ = 468.21053 (+0.06 ppm)

Synthese von Methyl (tert-butoxycarbonyl)alanylalaninat (318)



490 mg (3.54 mmol, 1.34 Äq.) Methylester **318**, 0.5 ml (4.51 mmol, 1.71 Äq.) NMM, 420 mg (2.72 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 500 mg (2.64 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **317** wurden in 10 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 610 mg (3.17 mmol, 1.20 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 20 ml Wasser versetzt und viermal mit je 25 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml HCl (1M), 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 93% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₂**H**₂₂**N**₂**O**₅: 274.32 g/mol.

Ausbeute: 676 mg (2.46 mmol, 93%).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 6.90 – 6.66 (m, 1H, H-8), 5.19 – 5.02 (m, 1H, H-4), 4.55 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-5), 4.24 – 4.06 (m, 1H, H-9), 3.72 (s, 3H, H-12), 1.42 (s, 9H, H-1), 1.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-6), 1.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-10).

 $1 \xrightarrow{1}_{2} O \xrightarrow{3}_{3} N \xrightarrow{5}_{7} N \xrightarrow{9}_{11} O \xrightarrow{12}_{12}$

Synthese von Methyl (tert-butoxycarbonyl)alanylphenylalaninat (319)



3.10 g (14.39 mmol, 1.34 Äq.) Methylester **314**, 2.04 ml (18.38 mmol, 2.32 Äq.) NMM, 1.7 g (11.07 mmol, 1.40 Äq.) HOBt und 1.5 g (7.93 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **317** wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 2.48 g (12.9 mmol, 1.63 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit

100 ml HCl (1M), 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₈H₂₆N₂O₅: 350.42 g/mol.

Ausbeute: 2.77 g (7.90 mmol, 73%).

Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.32 7.20 (m, 3H, H-13/14), 7.14 7.08 (m, 2H, H-12), 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4), 4.93 (s, 1H, H-8), 4.85 (dt, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 – 3.04 (m, 2H, H-10), 1.44 (s, 9H, H-1), 1.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.2 (C_q, C-7), 171.7 (C_q, C-15), 150.2 (C_q, C-3), 135.8 (C_q, C-11), 129.3; 128.6; 127.1 (CH, C-12/13/14), 53.2 (CH, C-9), 52.3 (CH₃, C-16), 50.1 (CH, C-5), 37.9 (CH₂, C-10), 28.3 (CH₃, C-1), 18.3 (CH₃, C-6).

Synthese von Methyl (tert-butoxycarbonyl)valylalaninat (321)



1.5 g (10.75 mmol, 1.34 Äq.) Methylester **301**, 1.52 ml (13.7 mmol, 1.71 Äq.) NMM, 1.26 g (8.22 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 1.74 g (8.01 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **320** wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 1.85 g (9.62 mmol, 1.20 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml HCl (1M), 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₄H₂₆N₂O₅: 302.37 g/mol.

Ausbeute: 2.44 g (8.06 mmol, quant.).



Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 6.53 – 6.46 (m, 1H, H-10), 5.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-4), 4.57 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-11), 3.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, H-14), 2.18 – 2.06 (m, 1H, H-6), 1.43 (s, 9H, H-1), 1.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-12), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-7), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-8).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 173.2 (C_q, C-13), 171.1 (C_q, C-9), 79.9 (C_q, C-2), 59.8 (CH, C-5), 52.4 (CH₃, C-14), 48.0 (CH, C-11), 31.0 (CH, C-6), 28.3 (CH₃, C-1), 19.2 (CH₃, C-7), 18.3 (CH₃, C-12), 17.7 (CH₃, C-8).

Synthese von Methyl (tert-butoxycarbonyl)valylphenylalaninat (322)



1.5 g (6.96 mmol, 1.34 Äq.) Methylester **314**, 0.99 ml (8.88 mmol, 1.71 Äq.) NMM, 819 mg (5.38 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 1.13 g (5.19 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **320** wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 1.2 g (6.23 mmol, 1.20 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml HCl (1M), 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₀H₃₀N₂O₅: 378.47 g/mol.

Ausbeute: 2.00 g (5.28 mmol, quant.).



- Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.32 7.22 (m, 3H, H-15/16), 7.13 7.10 (m, 2H, H-14), 6.32 (s, 1H, H-10), 5.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-4), 4.87 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-11), 3.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-18), 3.17 – 3.07 (m, 2H, H-12), 2.15 – 2.06 (m, 1H, H-6), 1.45 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-7), 0.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, H-8).
- $\label{eq:scalar} {}^{13}\text{C-NMR}: \qquad (75 \text{ MHz, CDCl}_3) \ \delta = 171.7 \ (C_q, \ C-17), \ 171.2 \ (C_q, \ C-9), \ 135.7 \ (C_q, \ C-13), \ 129.2 \ (CH, \ C-14), \ 128.6 \ (CH, \ C-15), \ 127.2 \ (CH, \ C-16), \ 80.3 \ (C_q, \ C-2), \ 59.9 \ (CH, \ C-5), \ 53.1 \ (CH, \ C-11), \ 52.3 \ (CH_3, \ C-18), \ 38.0 \ (CH_2, \ C-12), \ 30.8 \ (CH, \ C-6), \ 28.3 \ (CH_3, \ C-1), \ 19.2; \ 17.6 \ (CH_3, \ C-7/8).$

Synthese von Methyl (tert-butoxycarbonyl)isoleucylalaninat (324)



1.0 g (7.16 mmol, 1.34 Äq.) Methylester **301**, 1.02 ml (9.14 mmol, 1.71 Äq.) NMM, 840 mg (5.49 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 1.28 g (5.35 mmol, 1.00 Äq.) Carbonsäure **323** wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 1.23 g (6.42 mmol, 1.20 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml HCl (1M), 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₅H₂₈N₂O₅: 316.40 g/mol.

Ausbeute: 1.65 g (5.19 mmol, quant.).



Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-11), 6.60 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-4), 4.26 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-12), 3.84 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 3.60 (s, 3H, H-15), 1.74 - 1.40 (m, 1H, H-6/7), 1.37 (s, 9H, H-1), 1.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-13), 1.17 - 0.99 (m, 1H, H-7'), 0.86 - 0.77 (m, 6H, H-8/9).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 172.9 (C_q, C-14), 171.3 (C_q, C-10), 155.3 (C_q, C-3), 77.9 (C_q, C-2), 58.2 (CH, C-5), 51.7 (CH₃, C-15), 47.5 (CH, C-12), 36.7 (CH, C-6), 28.2 (CH₃, C-1), 24.2 (CH₂, C-7), 16.9; 15.2; 11.0 (CH₃, C-8/9/13).

Synthese von Methyl (tert-butoxycarbonyl)isoleucylphenylalaninat (171)



1.0 g (4.64 mmol, 1.34 Äq.) Methylester **314**, 0.66 ml (5.92 mmol, 1.71 Äq.) NMM, 550 mg (3.56 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 860 mg (3.46 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **323** wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 800 mg (4.15 mmol, 1.2 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml HCl (1M), 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₁H₃₂N₂O₅: 392.50 g/mol.

Ausbeute: 1.34 g (3.42 mmol, quant.).



Habitus: farbloser Feststoff.

- ¹H-NMR: $(300 \text{ MHz}, \text{ DMSO-}d_6) \delta = 8.12 \text{ (d, } J = 7.7 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H-}11), 7.34 - 7.17 \text{ (m, 5H,}$ H-15/16/17), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-4), 4.55 – 4.44 (m, 1H, H-5), 4.07 – 3.91 (m, 1H, H-12), 3.58 (s, 3H, H-19), 3.09 – 2.88 (m, 2H, H-13), 1.61 – 1.45 (m, 1H, H-6), 1.37 (s, 9H, H-1), 1.34 – 1.25 (m, 2H, H-7), 0.84 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 6H, H-8/9).
- ¹³C-NMR: $(75 \text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6) \delta = 172.5; 171.8 (C_q, C-10/18), 155.1 (C_q, C-3), 137.0 (C_q, C-3))$ C-14), 129.1; 128.2 (CH, C-15/16), 126.5 (CH, C-17), 78.0 (C_a, C-2), 53.2; 52.6 (CH, C-5/12), 51.8 (CH₃, C-19), 40.8 (CH₂, C-13), 36.6 (CH₂, C-7), 28.1 (CH₃, C-1), 24.1 (CH, C-6), 22.8; 21.6 (CH₃, C-8/9).

Synthese von Methyl ((benzyloxy)carbonyl)serylalaninat (172)



1.0 g (7.16 mmol, 1.34 Äq.) Methylester 301, 1.36 ml (9.13 mmol, 1.71 Äq.) NMM, 920 mg (5.5 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 1.27 g (5.34 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure 325 wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 1.23 mg (6.41 mmol, 1.2 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml HCl (1M), 100 ml gesättigter NaHCO3-Lsg. und Brine gewaschen, über Na2SO4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 85% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₅**H**₂₀**N**₂**O**₆: 324.33 g/mol.

¹H-NMR:

Ausbeute: 1.99 g (6.14 mmol, 85%).

Habitus: farbloser Feststoff.



 $1 \xrightarrow{4}_{5} O \xrightarrow{6}_{0} N \xrightarrow{8}_{9} \xrightarrow{11}_{0} N \xrightarrow{13}_{15} O \xrightarrow{16}_{16}$

¹³C-NMR: $(75 \text{ MHz}, \text{CDCI}_3) \delta = 173.4$; 170.6 (C_q, C-11/15), 156.5 (C_q, C-6), 136.0 (C_q, C-4), 128.6; 128.3; 128.1 (CH, C-1/2/3), 67.3 (CH₂, C-5), 63.0 (CH₂, C-9), 55.5 (CH, C-8), 52.7 (CH₃, C-16), 48.3 (CH, C-13), 17.7 (CH₃, C-14).

(m, 4H, H-9⁴/16), 1.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-14).

Synthese von Dimethyl (tert-butoxycarbonyl)alanylaspartat (327)



1.39 g (7.05 mmol, 1.34 Äq.) Methylester **326**, 1.0 ml (9.0 mmol, 1.71 Äq.) NMM, 830 mg (5.42 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 1.0 g (5.26 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **317** wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 1.21 g (6.31 mmol, 1.2 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml HCl (1M), 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 97% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₄**H**₂₄**N**₂**O**₇: 332.35 g/mol.

Ausbeute: 1.69 g (5.09 mmol, 97%).



Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-4), 5.45 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-8), 4.72 (dt, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H, H-9), 4.18 – 3.97 (m, 1H, H-5), 3.61 (s, 3H, H-14), 3.54 (s, 3H, H-12), 2.86 (dd, *J* = 17.1, 5.0 Hz, 1H, H-10), 2.73 (dd, *J* = 17.0, 4.9 Hz, 1H, H-10'), 1.30 (s, 9H, H-1), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6).

Synthese von Methyl (tert-butoxycarbonyl)alanylprolinat (170)



2.35 g (14.16 mmol, 1.34 Äq.) Methylester **316**, 2.0 ml (18.1 mmol, 1.71 Äq.) NMM, 1.67 g (10.89 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 2.0 g (10.57 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **317** wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 2.44 g (12.68 mmol, 1.2 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml HCl (1M), 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 65% als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₄**H**₂₄**N**₂**O**₅: 300.36 g/mol.

Ausbeute: 2.06 g (6.84 mmol, 65%).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) $\delta = 5.34$ (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.36 (m, 2H), 3.74 – 3.46 (m, 5H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (dd, J = 6.9, 1.4 Hz, 3H).

¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch) δ = 172.4; 171.7 (C_q, C-7/12), 155.2 (C_q, C-3), 79.4 (C_q, C-2), 59.1; 58.6 (CH, C-5), 52.8; 52.1 (CH₃, C-13), 47.7 (CH, C-11), 46.7; 46.3 (CH₂, C-8), 28.9 (CH₂, C-9), 28.3 (CH₃, C-1), 24.9 (CH₂, C-10), 18.2 (CH₃, C-6). In Übereinstimmung mit Lit. ^[246]

Synthese von Dimethyl (tert-butoxycarbonyl)isoleucylaspartat (328)



1.0 g (5.06 mmol, 1.34 Äq.) Methylester **326**, 0.72 ml (6.46 mmol, 1.71 Äq.) NMM, 600 mg (3.89 mmol, 1.03 Äq.) HOBt und 910 mg (3.78 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **323** wurden in 50 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 870 mg (4.54 mmol, 1.2 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml HCl (1M), 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₁₇**H**₃₀**N**₂**O**₇: 374.43 g/mol.

Ausbeute: 1.43 g (3.81 mmol, quant.).





- ¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-11), 5.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-4), 4.90 4.77 (m, 1H, H-12), 4.04 3.95 (m, 1H, H-5), 3.72 (s, 3H, H-15), 3.66 (s, 3H, H-17), 3.06 2.77 (m, 2H, H-13), 1.91 1.76 (m, 1H, H-6), 1.55 1.45 (m, 1H, H-8), 1.41 (s, 9H, H-1), 1.23 1.07 (m, 1H, H-8'), 0.95 0.85 (m, 6H, H-7/9).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 171.4 (C_q, C-14/16), 170.9 (C_q, C-10), 155.6 (C_q, C-3), 79.7 (C_q, C-2), 59.0 (CH, C-5), 52.7; 52.0 (CH₃, C-15/17), 48.4 (CH, C-12), 37.6 (CH₂,

C-13), 35.9 (CH, C-6), 28.2 (CH₃, C-1), 24.6 (CH₂, C-8), 15.4 (CH₃, C-7), 11.5 (CH₂, C-8).

Synthese von 6-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)hexanoyl chlorid (218)



4.098 g (15.68 mmol, 1 Äq.) Carbonsäure **100c** wurden in 100 ml Toluol gelöst und bei 0 °C langsam mit 2.80 ml (38.55 mmol, 2.46 Äq.) SOCl₂ versetzt. Die Reaktion wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und 1 ml (13.77 mmol, 0.88 Äq.) SOCl₂ hinzugefügt und weitere 20 Stunden gerührt. 2.0 ml (27.54 mmol, 1.76 Äq.) SOCl₂ wurden hinzugefügt und für weitere 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde bei vermindertem Druck eingeengt und das Produkt in einer Ausbeute von 97% als farbloses Öl erhalten.

C₁₄**H**₁₄**CINO**₃: 279.72 g/mol.

Ausbeute: 4.25 g (15.2 mmol, 97%).

Habitus: farbloses Öl.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.87 – 7.77 (m, 2H, H-2), 7.74 – 7.66 (m, 2H, H-1), 3.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-5), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-9), 1.72 (tt, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 4H, H-6/8), 1.48 – 1.34 (m, 2H, H-7). In Übereinstimmung mit Lit. ^[224]

Synthese von 6-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)hexanoyl azid (219)



3.75 g (13.41 mmol, 1 Äq.) Säurechlorid **218** wurden in 60 ml Aceton gelöst und mit 870 mg (13.38 mmol, 1 Äq.) Natriumazid gelöst in 15 ml Wasser versetzt. Die Reaktion wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bei vermindertem Druck eingeengt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 77% als farbloses Öl erhalten.

C₁₄**H**₁₄**N**₄**O**₃: 286.29 g/mol.

Ausbeute: 2.95 g (10.42 mmol, 77%).

Habitus: farbloses Öl.



 $N \xrightarrow{6} 8 0$

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 – 7.82 (m, 2H, H-2), 7.75 – 7.70 (m, 2H, H-1), 3.72 – 3.67 (m, 2H, H-5), 3.33 – 3.21 (m, 1H, H-9), 2.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-9'), 1.75 – 1.56 (m, 4H, H-6/8), 1.48 – 1.34 (m, 2H, H-7).

Synthese von tert-butyl 6-(3-(5-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)pentyl)ureido) hexanoat (222)



2.99 g (10.43 mmol, 1 Åq.) Säureazid **219** wurden für 90 Minuten in 60 ml Toluol zum Rückfluss erhitzt. Nachdem keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden konnte, wurden 2.3 g (12.28 mmol, 1.18 Åq.) Amin **221** zugegeben und für 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt sowie weitere 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei vermindertem Druck eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 56% als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₄**H**₃₅**N**₃**O**₅: 445.56 g/mol.



Ausbeute: 2.62 g (5.89 mmol, 56%).

Habitus: farbloser Feststoff.

¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H-2), 7.69 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H, H-1), 4.57 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-10/12), 3.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 3.17 - 3.09 (m, 4H, H-9/13), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-17), 1.67 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-6), 1.60 - 1.44 (m, 6H, H-8/14/16), 1.41 (s, 9H, H-20), 1.39 - 1.28 (m, 4H, H-7/15).

Synthese von 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl chlorid (329)



3.02 g (12.94 mmol, 1.0 Äq.) Carbonsäure **100a** wurden in 90 ml Toluol gelöst und bei 0 °C langsam mit 4.70 ml (64.7 mmol, 5.0 Äq.) SOCl₂ versetzt. Die Reaktion wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt die Reaktionslösung bei vermindertem Druck eingeengt und das Produkt in einer Ausbeute von 98% als gelbliches Öl erhalten.

C₁₂H₁₀CINO₃: 251.67 g/mol.

Ausbeute: 3.20 g (12.72 mmol, 98%).

Habitus: gelbliches Öl.

¹**H-NMR**: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H-2), 7.74 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-1), 3.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-5), 2.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-7), 2.08 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-6). In Übereinstimmung mit Lit. ^[224]

Synthese von 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoyl azid (330)



3.20 g (12.72 mmol, 1 Äq.) Säurechlorid **329** wurden in 50 ml Aceton gelöst und mit 1.24 g (19.07 mmol, 1.5 Äq.) Natriumazid versetzt. Die Suspension wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und mit Aceton und DCM gewaschen. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde in einer Ausbeute von 96% als gelbliches Öl erhalten.

C₁₂**H**₁₀**N**₄**O**₃: 258.24 g/mol.



Ausbeute: 3.16 g (12.25 mmol, 96%).

Habitus: gelbliches Öl.

- ¹**H-NMR**: (300 MHz, MeOD-d₃) δ = 7.86 7.74 (m, 4H, H-1/2), 3.70 (td, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 2H, H-5), 3.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-7), 1.84 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-6).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD-d₃) δ 169.8 (C_q, C-4), 135.3 (CH, C-1), 133.4 (C_q, C-3), 124.1 (CH, C-2), 39.4 (CH₂, C-5), 38.4, 36.4 (CH₂, C-7), 30.2, 29.8 (CH₂, C-6).

Synthese von 6-(3-(5-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)pentyl)ureido)hexansäure (223)



2.02 g (4.52 mmol, 1 Äq.) Phthalimid **222** wurden in 30 ml AcOH gelöst und mit 20 ml HCl (6M) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin bei vermindertem Druck eingeengt. Das Produkt wurde in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₀H₂₇N₃O₅: 389.45 g/mol.

Ausbeute: 1.82 g (4.67 mmol, quant.).

Habitus: farbloser Feststoff.



¹**H-NMR**: (300 MHz, MeOD-d₃) δ = 7.87 – 7.78 (m, 4H, H-1/2), 6.74 (s, 2H, H-10/12), 3.57 – 3.51 (m, 2H, H-5), 2.93 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H, H-9/13), 2.30 – 2.13 (m, 2H, H-17), 1.63 – 1.43 (m, 4H, H-6/7), 1.42 – 1.15 (m, 8H, H-8/14/15/16).

Synthese von Methyl N^2 -(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)acetyl)- N^{∞} -tosylarginyl glycylglycinat (190)



326 mg (661 µmol, 1.0 Äq.) Methylester **151**, 0.2 ml (1.12 mmol, 1.7 Äq.) DIPEA, 111 mg (727 µmol, 1.1 Äq.) HOBt und 149 mg (727 µmol, 1.1 Äq.) Carbonsäure **34** wurden in 15 ml DMF gelöst und bei 0 °C wurden 139 mg (727 µmol, 1.1 Äq.) EDC•HCl zugegeben. Die Reaktion wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 70 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml HCl (1 M), 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt konnte nicht isoliert werden und nur über eine ESI-Massenanalyse nachgewiesen werden.

C₂₈H₃₃N₇O₉S: 643.67 g/mol.

ESI-MS: m/z [M+H]⁺ = 644.0 ; m/z [M+Na]⁺ = 666.1





5.00 g (15.09 mmol, 1 Äq.) Carbonsäure **100d** und 1.74 g (15.09 mmol, 1 Äq.) Hydroxysuccinimid (**225**) wurden in 200 ml DME gelöst und bei 0 °C wurden 4.34 g (22.6 mmol, 1.5 Äq.) EDC•HCl zugefügt. Nach 16 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit 100 ml EtOAc versetzt und mit 50 ml HCl (1M), gesättigter NaHCO₃-Lsg. und nochmals dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 68% erhalten.

C₂₃H₂₈N₂O₆: 428.49 g/mol.

Ausbeute: 4.39 g (10.2 mmol, 68%).

Habitus: farbloser Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.84 7.80 (m, 2H, H-2), 7.71 7.67 (m, 2H, H-1), 3.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-5), 2.82 (s, 4H, H-17), 2.60 2.55 (m, 2H, H-14), 1.74 1.58 (m, 4H, H-6/13), 1.41 1.22 (m, 12H, H-7/8/9/10/11/12).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃) δ = 169.3 (C_q, C-16), 168.8 (C_q, C-15), 168.6 (C_q, C-4), 133.9 (CH, C-1), 132.3 (C_q, C-3), 123.3 (CH, C-2), 38.2 (CH₂, C-5), 31.0 (CH₂, C-14), 29.4; 29.3; 29.2; 29.1; 28.8; 28.7; 26.9 (CH₂, C-6/7/8/9/10/11/12/13), 25.7 (CH₂, C-17), 24.7.

Synthese von Methyl (11-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)undecanoyl)prolylprolinat (257)



Nach **AAV 2** wurden 1.28 g (2.98 mmol, 1.3 Äq.) NHS-Ester **178c** und 780 mg (2.30 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **158** in 5 ml DMSO gelöst und mit 2.23 ml (16.1 mmol, 7 Äq.) versetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 96% als farbloses Öl erhalten.

C₃₀H₄₁N₃O₆: 539.67 g/mol.

- Ausbeute: 1.19 g (2.21 mmol, 94%).
- Habitus: farbloses Öl.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, Rotamerengemisch, CDCl₃) δ = 7.85 7.81 (m, 2H, H-2), 7.72 7.67 (m, 2H, H-1), 4.55 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 0.4H, H-24), 4.47 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 0.6H, H-24'), 3.71 (s, 1.8H, H-26), 3.69 (s, 1.2H, H-26), 3.68 3.59 (m, 5H), 3.51 3.45 (m, 2H), 2.34 2.28 (m, 2H), 2.29 2.18 (m, 2H), 2.14 1.89 (m, 5H), 1.69 1.57 (m, 4H), 1.34 1.23 (m, 18H).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, Rotamerengemisch, CDCl₃) δ = 177.5 (C_q, C-15), 173.0; 172.9 (C_q, C-25), 172.2; 172.1 (C_q, C-20), 168.5 (C_q, C-4), 133.8 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-25), 172.2; 172.1 (C_q, C-20), 168.5 (C_q, C-4), 133.8 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-25), 172.2; 172.1 (C_q, C-20), 168.5 (C_q, C-4), 133.8 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-25), 172.2; 172.1 (C_q, C-20), 168.5 (C_q, C-4), 133.8 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-25), 172.2; 172.1 (C_q, C-20), 168.5 (C_q, C-4), 133.8 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-25), 172.2; 172.1 (C_q, C-20), 168.5 (C_q, C-4), 133.8 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-25), 172.2; 172.1 (C_q, C-20), 168.5 (C_q, C-4), 133.8 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-4), 133.8 (CH, C-1), 133.

C-3), 123.2 (CH, C-2), 58.7; 58.6 (CH, C-24), 57.5 (CH), 52.2 (CH₃, C-26), 47.3; 47.0 46.7 (CH₂), 38.1 (C-5), 34.5; 33.9; 29.4; 29.4; 29.3; 29.3; 29.2; 29.2; 29.1; 29.1; 28.9; 28.6; 28.6; 28.5; 26.9; 26.8; 25.0; 24.8; 24.8; 24.7; 24.6; 24.6 (CH₂).

HR-MS (ESI):	: Theoretische Masse [amu]:	
	m/z [M+H] ⁺ = 540.3068125	
	m/z [M+Na]+ = 562.2887571	

Ermittelte Masse [amu]:

 $m/z [M+H]^+ = 540.30672 (-0.17 ppm)$ $m/z [M+Na]^+ = 562.28830 (-0.81 ppm)$

Synthese von Methyl (11-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)undecanoyl)prolinat (253)



Nach **AAV 2** wurden 2.52 g (5.88 mmol, 1.3 Äq.) NHS-Ester **178c** und 750 mg (4.53 mmol, 1.0 Äq.) Methylester **316** in 10 ml DMSO gelöst und mit 4.4 ml (31.7 mmol, 7 Äq.) versetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 84% als farbloses Öl erhalten.

- C₂₅H₃₄N₂O₅: 442.56 g/mol.
- Ausbeute: 1.69 g (3.82 mmol, 84%).
- Habitus: farbloses Öl.
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, Rotamerengemisch, CDCl₃) δ = 7.86 7.82 (m, 2H, H-2), 7.73 7.69 (m, 2H, H-1), 4.49 (dd, *J* = 8.7, 4.0 Hz, 0.8H, H-19), 4.41 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 0.2H, H-19'), 3.76 (s, 0.5H, H-21), 3.72 (s, 2.5H, H-21'), 3.69 3.46 (m, 5H), 2.35 2.26 (m, 2H), 2.17 1.89 (m, 4H), 1.69 1.59 (m, 5H), 1.35 1.25 (m, 18H).
- ¹³**C-NMR**: (126 MHz, Rotamerengemisch, CDCl₃) δ = 177.7 (C_q, C-15), 173.0; 172.9 (C_q, C-20), 168.5 (C_q, C-4), 133.8 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-3), 123.2 (CH, C-2), 59.4; 58.6 (CH, C-19), 52.5; 52.2 (CH₃, C-21), 47.0; 46.3 (CH₂, C-16), 38.1 (CH₂, C-5), 34.5; 34.0 (CH₂, C-14), 31.5; 29.4; 29.3; 29.2; 29.1; 28.6; 26.9; 26.8; 24.9; 24.8; 24.6 (CH₂, C-6/7/8/9/10/11/12/13/17/18).

HR-MS (ESI): Theoretische Masse [amu]:	Ermittelte Masse [amu]:
m/z [M+H] ⁺ = 443.2540486	m/z [M+H] ⁺ = 443.25401 (-0.09 ppm)
m/z [M+Na] ⁺ = 465.2359933	m/z [M+Na] ⁺ = 465.23578 (-0.46 ppm)

Synthese von (11-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)undecanoyl)prolin



1.69 g (3.82 mmol, 1 Äq.) Phthalimid **253** wurden in 5 ml AcOH gelöst und mit 2.5 ml HCl_{konz}. versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 Stunden bei 50 °C gerührt und daraufhin bei vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:2) sowie 1% AcOH und 5% MeOH aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 38% als farbloses Öl erhalten.

C₂₄**H**₃₂**N**₂**O**₅: 428.53 g/mol.

Ausbeute: 618 mg (1.44 mmol, 38%).

- Habitus: farbloses Öl.
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 7.78 (m, 2H, H-2), 7.72 7.66 (m, 2H, H-1), 4.58 – 4.53 (m, 0.85H, H-19), 4.47 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 0.05H, H-19'), 4.39 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 0.1H, H-19''), 3.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-5), 3.62 – 3.42 (m, 2H, H-16), 2.37 – 2.29 (m, 3H, H-14/18), 2.06 – 1.96 (m, 3H, H-17/18'), 1.68 – 1.58 (m, 4H, H-6/13), 1.34 – 1.21 (m, 12H, H-7/8/9/10/11/12).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃) δ = 175.1 (C_q, C-15), 173.4 (C_q, C-20), 168.6 (C_q, C-4), 134.0 (CH, C-1), 132.2 (C_q, C-3), 123.3 (CH, C-2), 59.8; 59.5 (CH, C-19), 47.9; 46.5 (CH₂, C-16), 38.2 (CH₂, C-5), 34.5 (CH₂, C-14), 29.5; 29.4; 29.3; 29.2; 28.7; 27.8; 26.9; 24.9; 24.6 (CH₂, C-6/7/8/9/10/11/12/13/17/18).

Synthese von 21b-hydroxy-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,21b,21c-tetradecahydro-5*H*-pyrrolo[2',1':3,4][1,4]diazacyclopentadecino[2,1-*a*]isoindole-5,17(1*H*)-dion (275)



Nach **AAV 1** wurden 572 mg (1.33 mmol, 1 Äq.) Carbonsäure **254** und 138 mg (1.0 mmol, 0.75 Äq.) K_2CO_3 in 50 ml Aceton und 15 ml Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 4.5 h wurde die Reaktionslösung eingeengt, dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit

*c*Hex/EtOAc (1:1) + 5% MeOH aufgereinigt. Das Produkt wurde in 26% Ausbeute als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

C₂₃**H**₃₂**N**₂**O**₃: 384.52 g/mol.

- Ausbeute: 132 mg (343 µmol, 26%).
- Habitus: farbloser kristalliner Feststoff.
- **R**_f-Wert: 0.36 (*c*Hex/EtOAc 1:1).



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.01 (s, 1H, H-24), 7.75 (dt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H, H-3), 7.57 – 7.52 (m, 2H, H-2/5), 7.45 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 3.5 Hz, 1H, H-4), 4.91 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H, H-22), 3.65 – 3.51 (m, 3H, H-19/8), 3.22 (ddd, *J* = 13.0, 11.5, 6.1 Hz, 1H, H-8'), 2.61 (ddd, *J* = 15.5, 10.7, 2.6 Hz, 1H, H-17), 2.40 (ddd, *J* = 15.7, 6.4, 3.4 Hz, 1H, H-17'), 1.90 – 1.70 (m, 4H, H-9/20), 1.64 – 1.29 (m, 15H, H-10/11/12/13/14/15/16/21), 1.12 – 1.02 (m, 1H, H-21').
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃) δ = 177.6 (C_q, C-18), 168.3 (C_q, C-7), 147.7 (C_q, C-6), 132.5 (CH, C-5), 132.0 (C_q, C-1), 129.5 (CH, C-4), 123.2 (CH, C-3), 121.4 (CH, C-2), 93.2 (C_q, C-23), 65.1 (CH, C-22), 49.2 (CH₂, C-19), 40.5 (CH₂, C-8), 33.6 (CH₂, C-17), 27.4 (CH₂, C-21), 27.3; 26.1; 26.1; 25.8; 25.7; 25.4; 24.6; 24.5; 24.2 (CH₂, C-9/10/11/12/13/14/15/16/20).

HR-MS (ESI): <u>Theoretische Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = 385.2485694 m/z [M+Na]⁺ = 407.2305141

Ermittelte Masse [amu]:

m/z [M+H]⁺ = 385.24867 (+0.27 ppm) m/z [M+Na]⁺ = 407.23049 (-0.06 ppm)

Synthese von (11-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)undecanoyl)valin (256)



553 mg (1.24 mmol, 1 Äq.) Phthalimid **255** wurden in 8 ml AcOH gelöst und mit 4 ml HCl_{konz}. versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 Stunden bei 50 °C gerührt und daraufhin bei vermindertem Druck eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (1:2) sowie 1% AcOH und 1% MeOH aufgereinigt. Das Produkt wurde in einer Ausbeute von 37% als farbloser Feststoff erhalten.

C₂₄H₃₄N₂O₅: 430.55 g/mol.

Ausbeute: 200 mg (465 µmol, 37%).

Habitus: farbloser Feststoff.

R_f-Wert: 0.34 (*c*Hex/EtOAc 1:1 + 1% MeOH + 1% AcOH).

¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 9.63 (s, 1H, H-22), 7.81 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 2H, H-2), 7.68 (dd, J = 5.4, 3.0 Hz, 2H, H-1), 6.32 – 6.25 (m, 1H, H-16), 4.58 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H, H-17), 3.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-5), 2.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-14), 2.22 – 2.17 (m, 1H, H-18), 1.67 – 1.56 (m, 4H, H-6/13), 1.33 – 1.19 (m, 12H, H-7/8/9/10/11/12), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-19), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-20).

10

 $\label{eq:scalar} {}^{13}\text{C-NMR:} \qquad (126 \text{ MHz, CDCl}_3) \ \delta = 175.9 \ (C_q, C-21), \ 174.2 \ (C_q, C-15), \ 168.6 \ (C_q, C-4), \ 133.9, \\ (CH, C-1) \ 132.1 \ (C_q, C-3), \ 123.2 \ (CH, C-2), \ 57.0 \ (CH, C-17), \ 38.1 \ (CH_2, C-5), \\ 36.6 \ (CH_2, \ C-14), \ 31.0 \ (CH, \ C-18), \ 29.3; \ 29.3 \ ; \ 29.2; \ 29.1; \ 29.1 \ (CH_2, C-5), \\ C-8/9/10/11/12), \ 28.5 \ (CH_2, C-6), \ 26.8 \ (CH_2, C-7), \ 25.7 \ (CH_2, C-13), \ 19.0 \ (CH_3, C-19), \ 17.7 \ (CH_3, C-20). \\ \end{cases}$

Synthese von 19b-hydroxy-1-isopropyl-1,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,19b-dodecahydro-3*H*-[1,4]diazacyclopentadecino[2,1-*a*]isoindole-3,15(2*H*)-dion (276)



Nach **AAV 1** wurden 182 mg (420 μ mol, 1 Äq.) Carbonsäure **256** und 58 mg (420 μ mol, 1.0 Äq.) K₂CO₃ in 8 ml Aceton und 2 ml Wasser gelöst und bei 300 nm belichtet. Nach 19 h wurde die Reaktionslösung komplett eingeengt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *c*Hex/EtOAc (2:1) + 1% AcOH aufgereinigt. Das Produkt wurde über eine Massenanalyse nachgewiesen.

C₂₃H₃₄N₂O₃: 386.54 g/mol.

```
HR-MS (ESI):Theoretische Masse [amu]:Ermittelte Masse [amu]:m/z [M+H]^+ = 387.2642194m/z [M+H]^+ = 387.26456 (+0.88 ppm)m/z [M+Na]^+ = 409.2461641m/z [M+Na]^+ = 409.24645 (+0.69 ppm)
```

Charakterisierung weiterer Photoprodukte

9b-methoxy-1,2,3,9b-tetrahydro-5*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-5-on (142)

- **C**₁₂**H**₁₃**NO**₂: 203.09 g/mol.
- Habitus: gelblicher Feststoff.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 7.73 (m, 1H, H-5), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-3), 7.51 – 7.45 (m, 2H, H-2/4), 3.78 – 3.73 (m, 1H, H-8), 3.39 – 3.32 (m, 1H, H-8'), 2.94 (s, 3H, H-12), 2.58 – 2.48 (m, 1H, H-9), 2.33 – 2.25 (m, 2H, H-9'/10), 1.63 – 1.54 (m, 1H, H-10').
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, CDCl₃) δ = 170.8 (C_q, C-7), 143.2 (C_q, C-1), 133.1 (C_q, C-6), 132.6 (CH, C-3), 130.0 (CH, C-2), 123.7 (CH, C-5), 122.8 (CH, C-4), 100.5 (C_q, C-11), 50.4 (CH₃, C-12), 41.7 (CH₂, C-8), 35.1 (CH₂, C-10), 27.8 (CH₂, C-9).

HR-MS (ESI): <u>Theoretische Masse [amu]:</u> m/z [M+H]⁺ = 204.1019052 m/z [M+Na]⁺ = 226.0838499

Ermittelte Masse [amu]:

m/z [M+H]⁺ = 204.10205 (+0.73 ppm) m/z [M+Na]⁺ = 226.08396 (+0.49 ppm)

> 4 3 1 1210 9

4-methyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*c*]azepine-1,5(2*H*)-dion (135)

C₁₁**H**₁₁**NO**₂: 189.21 g/mol.

Habitus: gelblicher Feststoff.

- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-d₃) δ = 7.82 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.70 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.66 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-3), 7.57 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-2), 3.53 (dd, *J* = 15.0, 3.5 Hz, 1H, H-9), 3.30 3.25 (m, 1H, H-9⁴) 2.94 (pd, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 1H, H-10), 1.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-11).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD-d₃) δ = 205.7 (C_q, C-12), 170.6 (C_q, C-7), 136.3 (C_q, C-1), 133.4 (CH, C-4), 133.1 (CH, C-3), 130.4 (CH, C-5), 129.2 (CH, C-2), 122.5 (C_q, C-6), 51.5 (CH, C-10), 44.4 (CH₂, C-9), 14.9 (CH₃, C-11).
- **GC-MS** (HR-EI, 70 eV): $\tau_{\rm R} = 21.78 \text{ min}, \frac{m}{z} [\%] = 188.0705 (15, M-H), 148.0392 (100), 130.0288 (64), 104.0256 (22, Ph-CO), 76.0308 (15, C₆H₄).$

1,9b-dihydroxy-1,2,3,9b-tetrahydro-5*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-5-on (127)

C₁₂**H**₁₁**NO**₃: 205.21 g/mol.

Habitus: farbloser Feststoff.
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-d₃, dia-1-**X**) δ = 7.62 7.39 (m, 4H, H-2-5), 4.40 4.35 (m, 1H, H-10), 3.75 3.66 (m, 1H, H-8), 3.32 3.25 (m, 1H, H-8'), 2.81 2.68 (m, 1H, H-9), 2.28 2.21 (m, 1H, H-9').
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD-d₃, dia-1-**X**) δ = 171.1 (C_q, C-7), 145.9 (C_q, C-1), 133.0 (CH, C-3), 131.7 (C_q, C-6), 130.3 (CH, C-4), 123.8 (CH, C-2), 122.9 (CH, C-5), 99.8 (C_q, C-11), 73.3 (CH, C-10), 40.3 (CH₂, C-8), 35.2 (CH₂, C-9).
- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-d₃, dia-2-**X**) δ = 7.62 7.39 (m, 8H), 4.40 4.35 (m, 1H), 3.86 3.79 (m, 1H), 3.75 3.66 (m, 2H), 3.55 3.49 (m, 2H), 3.40 3.33 (m, 1H), 3.32 3.25 (m, 1H), 2.81 2.68 (m, 1H), 2.60 2.51 (m, 1H), 2.40 2.32 (m, 1H), 2.28 2.21 (m, 1H).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD-d₃, dia-2-**X**) δ = 170.5 (C_q, C-7), 143.5 (C_q, C-1), 132.9 (CH, C-3), 131.7 (C_q, C-6), 130.1 (CH, C-4), 123.7 (CH, C-2), 122.8 (CH, C-5), 92.5 (C_q, C-11), 74.1 (CH, C-10), 39.4 (CH₂, C-8), 35.4 (CH₂, C-9).
- **GC-MS** (HR-EI, 70 eV dia-1-**X**): $\tau_R = 22.13 \text{ min}, \frac{m}{z} [\%] = 205.0734 (24, M), 187.0628 (34, C₁₁H₉O₂N), 161.0472 (100, M-C₂H₃OH), 130.0652 (70), 117.0574 (97), 104.0257 (52, Ph-CO), 89.0387 (21), 76.0308 (39, C₆H₄).$

(HR-EI, 70 eV dia-2-**X**): $\tau_R = 22.25 \text{ min}, \frac{m}{z} [\%] = 205.0735 (11, M), 187.0628 (44, C₁₁H₉O₂N), 159.2679 (100), 130.0653 (97), 117.0574 (58), 104.0258 (55, Ph-CO), 89.0387 (25), 76.0309 (46, C₆H₄).$

2,3-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindol-5-on (128)

C₁₁**H**₉**NO**: 171.20 g/mol.

Habitus: gelbliches Öl.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, MeOD-d₃) δ = 7.75 7.74 (m, 1H, H-2), 7.60 7.57 (m, 1H, H-3), 7.54 - 7.50 (m, 2H, H-4/5), 6.01 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-10), 3.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-8), 3.23 (td, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 2H, H-9).
- ¹³**C-NMR**: (75 MHz, MeOD-d₃) δ = 169.8 (C_q, C-7), 140.5 (C_q, C-11), 132.5 (CH, C-3), 130.7; 130.5 (CH, C-4/5), 129.6 (C_q, C-1), 123.1 (CH, C-2), 110.0 (CH, C-10), 40.9 (CH₂, C-8), 35.9 (CH₂, C-9).
- **GC-MS** (HR-EI, 70 eV): $\tau_{R} = 21.01 \text{ min}, \frac{m}{z} [\%] = 171.0676 (73, M), 170.0599 (100), 169.0522 (65), 159.1678 (16), 142.1651 (27), 115.0542 (60), 89.0386 (13).$

3,4-dihydro-1*H*-benzo[*c*]azepine-1,5(2*H*)-dion (139)

|--|

Habitus: gelbliches Öl.



- ¹**H-NMR**: (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 7.83 (m, 1H, H-8)7.70 7.59 (m, 4H, H-2-5), 3.52 3.49 (m, 2H, H-9), 2.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H-10).
- ¹³**C-NMR**: (125 MHz, CDCl₃) δ = 202.3 (C_q, C-11), 171.5 (C_q, C-7), 136.1 (C_q, C-6), 132.9 (CH, C-3), 132.8 (C_q, C-1), 132.1 (CH, C-5), 130.3; 128.6 (CH, C-2/4), 46.0 (CH₂, C-10), 37.2 (CH₂, C-9).
- **GC-MS** (HR-EI, 70 eV): $\tau_{\rm R} = 21.60 \text{ min}, \frac{m}{z} [\%] = 175.0626 (56, M), 174.0550 (100), 147.0315 (67), 118.0414 (37), 104.0257 (89), 76.0308 (51).$

7. Literaturverzeichnis

- [1] S. T. R. Y. Calne, P. McMaster, G. N. Craddock, D. J. G. White, D. B. Evans, D. C. Dunn, B. D. Pentlow, "*Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors*", *The Lancet* **1978**, *2*, 1323-1327.
- [2] L. Baettig, A. Baeumelt, J. Ernst, H. Boeker, S. Grimm, A. Richter, "*The awareness of the scared-context dependent influence of oxytocin on brain function*", *Brain Imaging Behav.* **2020**, *14*, 2073-2083.
- [3] G. Ciamician, "The Photochemistry of the Future", Science **1912**, *36*, 385-394.
- [4] A. Albini, M. Fagnoni, "1908: Giacomo Ciamician and the concept of green chemistry", ChemSusChem **2008**, 1, 63-66.
- [5] https://de.wikipedia.org/wiki/Johann_Wolfgang_D%C3%B6bereiner, (aufgerufen am: **08.12.2023**).
- [6] https://archives.dickinson.edu/people/joseph-priestley-1733-1804, (aufgerufen am: **07.12.2023**).
- [7] https://www.meisterdrucke.de/kunstdrucke/Unbekannt/765567/Giacomo-Luigi-Ciamician.html, (aufgerufen am: **07.12.2023**).
- [8] M. Oelgemöller, C. Jung, J. Mattay, "Green photochemistry: Production of fine chemicals with sunlight", Pure Appl. Chem. **2007**, 79, 1939-1947.
- [9] H. D. Roth, "The Beginnings of Organic-Photochemistry", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1989**, 28, 1193-1207.
- [10] T. Matsuura, Y. Sata, K. Ogura, M. Mori, "*Protoinduced reactions. XXIII. A novel photorearranement of santonin in the solid state*", *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4627-4630.
- [11] A. Natarajan, C. K. Tsai, S. I. Khan, P. McCarren, K. N. Houk, M. A. Garcia-Garibay, "The Photoarrangement of α-Santonin is a Single-Crystal-to-Single-Crystal Reaction: A Long Kept Secret in Solid-State Organic Chemistry Revealed", J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 9846-9847.
- [12] X. V. Gary W. Breton, "*Photodimerization of Anthracene*", *J. Chem. Educ.* **1998**, 75, 81-82.
- [13] M. Ehrenberg, "*The Crystal Structure of Dipara-Anthracene*", *Acta Crystallogr.* **1966**, *20*, 177-182.
- [14] https://prabook.com/web/carl.fritzsche/2486591, (aufgerufen am: **05.12.2023**).
- [15] A. Jain, L. Dhruw, P. Sinha, A. Pradhan, R. Sharma, B. Gupta, in *Nutraceuticals (Second Edition)* (Eds.: R. C. Gupta, R. Lall, A. Srivastava), Academic Press, 2021.
- [16] L. I. Smith, R. W. H. Tess, "*Dithymoquinone*", *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1323-1325.
- [17] https://cp.tu-berlin.de/person/631, (aufgerufen am: **05.12.2023**).
- [18] N. D. Heindel, M. A. Pfau, "A profitable partnership Giacomo Ciamician and Paul Silber", J. Chem. Educ. **1965**, *4*2, 383.
- [19] https://en.wikipedia.org/wiki/Ronald_George_Wreyford_Norrish, (aufgerufen am: **13.12.2023**).
- [20] B. König, *Chemical Photocatalysis*, De Gruyter, Berlin, Boston, **2013**.
- [21] G. Büchi, C. G. Inman, E. S. Lipinsky, "Light-catalyzed Organic Reactions. I. The Reaction of Carbonyl Compounds with 2-Methyl-2-butene in the Presence of Ultraviolet Light", J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 4327-4331.
- [22] https://www.scienzainrete.it/italia150/emanuele-paterno, (aufgerufen am: **05.01.2024**).
- [23] https://nap.nationalacademies.org/read/10169/chapter/4, (aufgerufen am: **05.01.2024**).

- [24] K. Schaffner, "Günther Otto Schenck (1913-2003): A pioneer of radiation chemistry Obituary", Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 2932-2933.
- [25] A. Schönberg, E. Singer, P. Eckert, "1,2,3-Tricarbonylverbindungen, XIV. Über die photochemische Epoxidierung einer Carbonylgruppe mit Methanol", Chem. Ber. **1980**, 113, 3094-3097.
- [26] D. C. Neckers, "*Preparative Organic Photochemistry (Schonberg, Alexander)*", *J. Chem. Educ.* **1969**, *46*, A901.
- [27] R. M. Moriarty, M. Rahman, "*The Photodecarboxylation of α-Azido Acids*", *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2519-2520.
- [28] Y. Sato, H. Nakai, T. Mizoguchi, M. Kawanishi, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, "Photochemistry of the phthalimide system .20. Photodecarboxylation of N-Phthaloyl-alpha-amino acids", Chem. Pharm. Bull. **1982**, 30, 1263-1270.
- [29] A. G. Griesbeck, H. Mauder, I. Muller, E. M. Peters, K. Peters, H. G. Vonschnering, "*Photochemistry of N-Phthaloyl derivatives of methionine*", *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 453-456.
- [30] A. G. Griesbeck, T. Heinrich, M. Oelgemöller, A. Molis, A. Heidtmann, "Synthesis of cyclic peptides by photochemical decarboxylation of N-phthaloyl peptides in aqueous solution", Helv. Chim. Acta **2002**, *85*, 4561-4578.
- [31] D. Wöhrle, M. W. Tausch, W.-D. Stohrer, *Photochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [32] B. Valeur, M. N. Berberan-Santos, *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, 2nd Edition ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [33] D. A. Skoog, F. J. Holler, S. R. Crouch, *Principles of Instrumental Analysis*, Cengage Learning, **2017**.
- [34] J. W. Petr Klan, *Photochemistry of Organic Compounds From Concepts to Practice*, 1st Edition ed., Wiley, **2009**.
- [35] M. Montalti, A. Credi, L. Prodi, M. T. Gandolfi, *Handbook of Photochemistry 3rd Edition*, 3rd Edition ed., CRC Press, **2006**.
- [36] https://de.wikipedia.org/wiki/Franck-Condon-Prinzip, (aufgerufen am: **23.01.2024**).
- [37] G. J. Kavarnos, *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, VCH Publishers, New York, **1993**.
- [38] Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz, W. Rettig, "*Structural changes accompanying intramolecular electron transfer: Focus on twisted intramolecular charge-transfer states and structures*", *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899-4031.
- [39] A. G. Griesbeck, W. Kramer, A. Bartoschek, H. Schmickler, "*Photocyclization of 2-Azabicyclo*[3.3.0]octane-3-carboxylate Derivatives: Induced and Noninduced Diastereoselectivity", Org. Lett. **2001**, *3*, 537-539.
- [40] Y. Kanaoka, K. Koyama, J. L. Flippen, I. L. Karle, B. Witkop, "Photochemistry of Phthalimide Systems. VI. Photocyclization of N-alicyclic phthalimides. Synthesis of multicyclic benzazepine systems", J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 4719-4721.
- [41] A. G. Griesbeck, W. Kramer, J. Lex, "*Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Pyrrolo*[1,4]benzodiazepines through Decarboxylative Photocyclization", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 577-579.
- [42] M. Sohora, I. Sovic, Z. Spahic, D. Kontrec, M. Jurin, "*Photochemistry of phthalimidoadamantane dipeptides: effect of amino acid side chain on photocyclization*", *Photochem. Photobiol. Sci.* **2023**, *22*, 2071-2080.
- [43] U. C. Yoon, Y. X. Jin, S. W. Oh, C. H. Park, J. H. Park, C. F. Campana, X. Cai, E. N. Duesler, P. S. Mariano, "*A Synthetic Strategy for the Preparation of Cyclic*

Peptide Mimetics Based on SET-Promoted Photocyclization Processes", J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 10664-10671.

- [44] M. Sohora, M. Vazdar, I. Sovic, K. Mlinaric-Majerski, N. Basaric. "Photocyclization of Tetra-Pentapeptides and Containing Adamantylphthalimide and Phenylalanines: Reaction Efficiency and Diastereoselectivity", J. Org. Chem. 2018, 83, 14905-14922.
- [45] Y. Sato, H. Nakai, M. Wada, T. Mizoguchi, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, "Application of remore photocyclization with a pair system of phthalimide and methylthio groups - a photochemical synthesis of cyclic peptide models", Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 3174-3180.
- [46] T. S. Ramljak, M. Sohora, I. Antol, D. Kontrec, N. Basaric, K. Mlinaric-Majerski, "Memory of chirality in the phthalimide photocyclization of adamantane dipeptides", Tetrahedron Lett. **2014**, 55, 4078-4081.
- [47] M. O. Axel G. Griesbeck, Francesco Ghetti, *CRC Handbook of Photochemistry and Photobiology*, 3rd Edition ed., CRC Press, **2012**.
- [48] H. W. Zhao, D. C. Hsu, P. R. Carlier, "*Memory of chirality: An emerging strategy for asymmetric synthesis*", *Synthesis-Stuttgart* **2005**, *1*, 1-16.
- [49] https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1992/marcus/facts/, (aufgerufen am: **07.02.2024**).
- [50] W. F. Libby, "Theory of Electron Exchange Reactions in Aqueous Solution", J. Phys. Chem. **1952**, 56, 863-868.
- [51] R. A. Marcus, "On the Theory of Oxidation-Reduction Reactions Involving Electron Transfer.", J. Chem. Phys. **1956**, 24, 966-978.
- [52] R. A. Marcus, "Electron transfer reactions in chemistry Theory and experiment", J. Electroanal. Chem. **1997**, 438, 251-259.
- [53] R. A. Marcus, "Elektron-Transfer Reactions in Chemistry Theory and Experiment (Nobel Lecture)", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1993**, 32, 1111-1121.
- [54] E. J. Piechota, G. J. Meyer, "Introduction to Electron Transfer: Theoretical Foundations and Pedagogical Examples", J. Chem. Educ. **2019**, 96, 2450-2466.
- [55] D. Rehm, A. Weller, "*Kinetics of fluorescence quenching by electron and Hatom transfer*", *Isr. J. Chem.* **1970**, *8*, 259-&.
- [56] J. R. Miller, L. T. Calcaterra, G. L. Closs, "*Intramolecular long-distance electron transfer in radical anions. The effects of free energy and solvent on the reaction rates*", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3047-3049.
- [57] U. Megerle, R. Lechner, B. König, E. Riedle, "Laboratory apparatus for the accurate, facile and rapid determination of visible light photoreaction quantum yields", Photochem. Photobiol. Sci. **2010**, 9, 1400-1406.
- [58] http://www.qyds.info/, (aufgerufen am: **14.02.2024**).
- [59] A. G. Griesbeck, N. Hoffmann, K. D. Warzecha, "*Photoinduced-electron-transfer chemistry: From studies on PET processes to applications in natural product synthesis*", *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 128-140.
- [60] Y. Sato, H. Nakai, Mizoguch.T, Kawanish.M, Y. Kanaoka, "*Photochemistry of Phthalimide systems 1. Photodecarboxylation of N-Phthaloyl-alpha-aminoacids*", *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1164-1166.
- [61] Y. Kanaoka, E. Sato, "Photochemistry of phthalimide system. XVI. Photocyclization of N-Methylenebisphthalimides", Chem. Pharm. Bull. **1978**, 26, 989-992.
- [62] Y. Kanaoka, K. Koyama, "*Photochemistry of the phthalimide system: reduction, addition, and cyclization*", *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4517-4520.

- [63] A. G. Griesbeck, W. Kramer, M. Oelgemöller, "Synthetic applications of photoinduced electron transfer decarboxylation reactions", Synlett **1999**, 1169-1178.
- [64] U. C. Yoon, P. S. Mariano, "*The synthetic potential of phthalimide SET photochemistry*", *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 523-533.
- [65] U. C. Yoon, S. J. Cho, Y. J. Lee, M. J. Mancheno, P. S. Mariano, "Investigations of novel azomethine ylide-forming photoreactions of N-SilyImethylimides", J. Org. Chem. **1995**, 60, 2353-2360.
- [66] M. Sohora, N. Vidovic, K. Mlinaric-Majerski, N. Basaric, "Synthesis and photochemical reactivity of phthalimidoadamantane-tyrosine conjugates", Res. Chem. Intermed. **2017**, *43*, 5305-5320.
- [67] L. Mandic, K. Mlinaric-Majerski, A. G. Griesbeck, N. Basaric, "Photodecarboxylation of Adamantane Amino Acids Activated by Phthalimide", Eur. J. Org. Chem. **2016**, 2016, 4404-4414.
- [68] W. Kramer, A. G. Griesbeck, F. Nerowski, M. Oelgemöller, "Synthetic potential of the PET-decarboxylation of omega-phthalimido carboxylic acids", J. Inf. Rec. 1998, 24, 81-85.
- [69] A. G. Griesbeck, J. Neudorfl, A. de Kiff, "*Photoinduced electron-transfer chemistry of the bielectrophoric N-phthaloyl derivatives of the amino acids tyrosine, histidine and tryptophan*", *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 518-524.
- [70] A. G. Griesbeck, A. Henz, K. Peters, E. M. Peters, H. G. Vonschnering, "*Photo-electron transfer induced macrocyclization of N-Phthaloyl-omega-aminocarboxylic acids*", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 474-476.
- [71] A. G. Griesbeck, A. Henz, W. Kramer, J. Lex, F. Nerowski, M. Oelgemöller, E. M. Peters, K. Peters, "Synthesis of Medium- and Large-Ring Compounds Initiated by Photochemical Decarboxylation of w-Phthalimidoalkanoates", Helv. Chim. Acta 1997, 80, 912-933.
- [72] S. Sachdeva, "*Peptides as 'Drugs': The Journey so Far*", *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2017**, 23, 49-60.
- [73] H. J. Hans-Dieter Jakubke, *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim, **1982**.
- [74] S. Chandrudu, P. Simerska, I. Toth, "*Chemical Methods for Peptide and Protein Production*", *Molecules* **2013**, *18*, 4373-4388.
- [75] E. F. Emil Fischer, "Ueber einige Derivate des Glykocolls", Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft **1901**, *34*, 2868-2877.
- [76] F. W. Lichtenthaler, "*Emil Fischer, his personality, his achievements, and his scientific progeny*", *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 4095-4122.
- [77] C. Plothe, "Die perinatale Gabe von Oxytocin und deren mögliche Konsequenzen auf die Psyche des Menschen", Int. J. of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine **2009**, 21, 233-251.
- [78] Y. S. Kang, J. H. Park, "Brain uptake and the analgesic effect of oxytocin its usefulness as an analgesic agent", Arch. Pharmacal Res. **2000**, 23, 391-395.
- [79] B. R. Goodin, T. J. Ness, M. T. Robbins, "Oxytocin A Multifunctional Analgesic for Chronic Deep Tissue Pain", Curr. Pharm. Des. **2015**, 21, 906-913.
- [80] L. Hess, M. Votava, J. Malek, A. Kurzova, J. Sliva, "Sedative Effects of Intranasal Oxytocin in Rabbits and Rhesus Monkeys", Physiol. Res. 2016, 65, S473-S480.
- [81] J. P. Gouin, C. S. Carter, H. Pournajafi-Nazarloo, R. Glaser, W. B. Malarkey, T. J. Loving, J. Stowell, J. K. Kiecolt-Glaser, "Marital behavior, oxytocin, vasopressin, and wound healing", Psychoneuroendocrinology 2010, 35, 1082-1090.

- [82] https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1902/fischer/facts/, (aufgerufen am: **13.02.2024**).
- [83] R. B. Merrifield, "Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide", J. Am. Chem. Soc. **1963**, 85, 2149–2154.
- [84] A. R. Mitchell, "Bruce Merrifield and solid-phase peptide synthesis: A historical assessment", Biopolymers **2008**, *90*, 175-184.
- [85] A. Muheem, F. Shakeel, M. A. Jahangir, M. Anwar, N. Mallick, G. K. Jain, M. H. Warsi, F. J. Ahmad, "A review on the strategies for oral delivery of proteins and peptides and their clinical perspectives", Saudi Pharmaceutical Journal 2016, 24, 413-428.
- [86] A. O. W. Stretton, "*The first sequence: Fred Sanger and insulin*", *Genetics* **2002**, 162, 527-532.
- [87] F. Sanger, L. F. Smith, "The Structure of Insulin", Endeavour 1957, 16, 48-53.
- [88] F. Sanger, "The chemistry of Insulin Nobel Lecture", Chem. Ind. (London) **1959**, 104-109.
- [89] A. Loffet, "Peptides as Drugs: Is There a Market?", J. Pept. Sci. 2002, 8, 1-7.
- [90] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates", J. Med. Chem. **2002**, *45*, 2615-2623.
- [91] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, "*Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings*", *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3-25.
- [92] C. A. Lipinski, "*Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability*", *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2000**, *44*, 235-249.
- [93] A. J. L. Clark, G. Knight, P. G. Wiles, H. Keen, J. D. Ward, J. M. Cauldwell, R. O. Adeniyijones, J. M. Leiper, R. H. Jones, A. C. Maccuish, P. J. Watkins, A. Glynne, J. B. Scotton, "*Biosynthetic human Insulin in the treatment of diabetes a doubleblind crossover trial in established diabetic-patients*", *Lancet* **1982**, *2*, 354-357.
- [94] B. Leader, Q. J. Baca, D. E. Golan, "Protein therapeutics: A summary and pharmacological classification", Nat. Rev. Drug Discov. **2008**, 7, 21-39.
- [95] A. M. Thayer, "Improving Peptides", Chemical & Engeneering News archieve **2011**, *89*, 13-20.
- [96] X. X. Zhang, H. S. Eden, X. Y. Chen, "Peptides in cancer nanomedicine: Drug carriers, targeting ligands and protease substrates", J. Controlled Release **2012**, 159, 2-13.
- [97] D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, "*The Future of Peptide-based Drugs*", *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 136-147.
- [98] G. D. M. Benjamin J Bruno, and Carol S Lim, "*Basics and recent advances in peptide and protein drug delivery*", *Ther. Deliv.* **2013**, *4*, 1443–1467.
- [99] https://www.manager-magazin.de/finanzen/boerse/novo-nordisk-wertvollstesunternehmen-europas-fuer-ein-paar-minuten-a-2dc2dbe7-f369-4111-b3cb-6b9981271796, (aufgerufen am: **12.03.2024**).
- [100] J. P. H. Wilding, R. L. Batterham, S. Calanna, M. Davies, L. F. Van Gaal, I. Lingvay, B. M. McGowan, J. Rosenstock, M. T. D. Tran, T. A. Wadden, S. Wharton, K. Yokote, N. Zeuthen, R. F. Kushner, S. S. Grp, "Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity", N. Engl. J. Med. 2021, 384, 989-1002.
- M. Husain, A. L. Birkenfeld, M. Donsmark, K. Dungan, F. G. Eliaschewitz, D. R. Franco, O. K. Jeppesen, I. Lingvay, O. Mosenzon, S. D. Pedersen, C. J. Tack, M. Thomsen, T. Vilsboll, M. L. Warren, S. C. Bain, P. Investigators, "Oral

Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes", N. Engl. J. Med. **2019**, 381, 841-851.

- [102] C. Foerg, H. P. Merkle, "On the biomedical promise of cell penetrating peptides: Limits versus prospects", J. Pharm. Sci. **2008**, 97, 144-162.
- [103] P. W. Latham, "Therapeutic peptides revisited", Nat. Biotechnol. **1999**, *17*, 755-757.
- [104] N. Fotouhi, *Peptide Therapeutics*, 1st edn. W.H. Freeman & Co., New York, **2015**.
- [105] F. Heitz, M. C. Morris, G. Divita, "Twenty years of cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics", Br. J. Pharmacol. **2009**, 157, 195-206.
- [106] K. A. Whitehead, R. Langer, D. G. Anderson, "*Knocking down barriers: advances in siRNA delivery*", *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 129-138.
- [107] J. B. Opalinska, A. M. Gewirtz, "*Nucleic-acid therapeutics: Basic principles and recent applications*", *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 503-514.
- [108] H. J. Kong, D. J. Mooney, "*Microenvironmental regulation of biomacromolecular therapies*", *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 455-463.
- [109] D. J. Glover, H. J. Lipps, D. A. Jans, "Towards safe, non-viral therapeutic gene expression in humans", Nat. Rev. Genet. **2005**, *6*, 299-U229.
- [110] W. W. Wang, W. Z. Li, N. Ma, G. Steinhoff, "Non-Viral Gene Delivery Methods", Curr. Pharm. Biotechnol. **2013**, *14*, 46-60.
- [111] R. Brasseur, G. Divita, "Happy birthday cell penetrating peptides: Already 20 years", Biochim. Biophys. Acta, Biomembr. **2010**, 1798, 2177-2181.
- [112] V. P. Torchilin, "Tat peptide-mediated intracellular delivery of pharmaceutical nanocarriers", Adv. Drug Deliv. Rev. 2008, 60, 548-558.
- [113] S. Deshayes, M. Morris, F. Heitz, G. Divita, "Delivery of proteins and nucleic acids using a non-covalent peptide-based strategy", Adv. Drug Deliv. Rev. 2008, 60, 537-547.
- [114] S. E. Park, M. I. Sajid, K. Parang, R. K. Tiwari, "Cyclic Cell-Penetrating Peptides as Efficient Intracellular Drug Delivery Tools", Mol. Pharmaceutics 2019, 16, 3727-3743.
- [115] W. Gao, X. C. Yang, Z. Q. Lin, B. He, D. Mei, D. Wang, H. R. Zhang, H. Zhang, W. B. Dai, X. Q. Wang, Q. Zhang, "The use of electronic-neutral penetrating peptides cyclosporin A to deliver pro-apoptotic peptide: A possibly better choice than positively charged TAT", J. Controlled Release 2017, 261, 174-186.
- [116] J. F. Borel, C. Feurer, H. U. Gubler, H. Stahelin, "*Biological effects of Cyclosporin A New antilymphotic agent*", *Agents Actions* **1976**, *6*, 468-475.
- [117] S. R. Y. Calne, "The Role of Research in Transplantation", Ann. Acad. Med. Singap. **2009**, 38, 354-358.
- [118] S. J. K. Majed M Hamawy, "An overview of the actions of cyclosporine and *FK506*", *Transplantation Reviews* **2003**, *17*, 165-171.
- [119] S. L. R. Mark A. Stamnes, Charles S. Zuker, "Cyclophilins: a new family of proteins involved in intracellular folding", Trends. Cell. Biol. **1992**, 2, 272-276.
- [120] K. M. Corbett, L. Ford, D. B. Warren, C. W. Pouton, D. K. Chalmers, "Cyclosporin Structure and Permeability: From A to Z and Beyond", J. Med. Chem. 2021, 64, 13131-13151.
- [121] J. Kallen, Mikol, V., Quesniaux, V.F.J., Walkinshaw, M.D., Schneider-Scherzer, E., Schörgendorfer, K., Weber, G. and Fliri, H.G., Cyclosporins: Recent Developments in Biosynthesis, Pharmacology and Biology, and Clinical Applications, Vol. 7, 1997.

- [122] X. H. Wang, M. Y. Lin, D. Xu, D. W. Lai, L. G. Zhou, "Structural Diversity and Biological Activities of Fungal Cyclic Peptides, Excluding Cyclodipeptides", Molecules 2017, 22, 47.
- [123] A. D. Frankel, C. O. Pabo, "*Cellular uptake of the TAT protein from human immunodeficiency virus*", *Cell* **1988**, *55*, 1189-1193.
- [124] L. Zou, Q. L. Peng, P. Wang, B. T. Zhou, "Progress in Research and Application of HIV-1 TAT-Derived Cell-Penetrating Peptide", J. Membr. Biol. 2017, 250, 115-122.
- [125] M. Rizzuti, M. Nizzardo, C. Zanetta, A. Ramirez, S. Corti, "*Therapeutic applications of the cell-penetrating HIV-1 Tat peptide*", *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 76-85.
- [126] J. J. Song, Y. Zhang, W. Zhang, J. B. Chen, X. L. Yang, P. P. Ma, B. Z. Zhang, B. J. Liu, J. M. Ni, R. Wang, "Cell penetrating peptide TAT can kill cancer cells via membrane disruption after attachment of camptothecin", Peptides 2015, 63, 143-149.
- [127] H. Kim, S. Moodley, M. Y. Liu, "TAT cell-penetrating peptide modulates inflammatory response and apoptosis in human lung epithelial cells", Drug Deliv. Transl. Res. **2015**, *5*, 275-278.
- [128] E. G. Stanzl, B. M. Trantow, J. R. Vargas, P. A. Wender, "Fifteen Years of Cell-Penetrating Guanidinium-Rich Molecular Transporters: Basic Science, Research Tools, and Clinical Applications", Acc. Chem. Res. 2013, 46, 2944-2954.
- [129] E. Vives, P. Brodin, B. Lebleu, "A truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus", J. Biol. Chem. **1997**, 272, 16010-16017.
- [130] M. Pooga, U. Soomets, M. Hällbrink, A. Valkna, K. Saar, K. Rezaei, U. Kahl, J. X. Hao, X. J. Xu, Z. Wiesenfeld-Hallin, T. Hökfelt, T. Bartfai, Ü. Langel, "Cell penetrating PNA constructs regulate galanin receptor levels and modify pain transmission in vivo", Nat. Biotechnol. 1998, 16, 857-861.
- [131] M. Pooga, M. Hällbrink, M. Zorko, Ü. Langel, "*Cell penetration by transportan*", *Faseb J.* **1998**, *12*, 67-77.
- [132] P. G. Dougherty, A. Sahni, D. Pei, "Understanding Cell Penetration of Cyclic Peptides", Chem. Rev. 2019, 119, 10241-10287.
- [133] M. I. Sajid, M. Moazzam, R. Stueber, S. E. Park, Y. Cho, N. U. Malik, R. K. Tiwari, "Applications of amphipathic and cationic cyclic cell-penetrating peptides: Significant therapeutic delivery tool", Peptides **2021**, 141.
- [134] R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, "Stereoisomeric peptide libraries and peptidomimetics for designing selective inhibitors of the $\alpha_{V}\beta_{3}$ integrin for a new cancer therapy", Angew. Chem. Int. Ed. **1997**, 36, 1375-1389.
- [135] G. Lättig-Tünnemann, M. Prinz, D. Hoffmann, J. Behlke, C. Palm-Apergi, I. Morano, H. D. Herce, M. C. Cardoso, "*Backbone rigidity and static presentation of guanidinium groups increases cellular uptake of arginine-rich cell-penetrating peptides*", *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 6.
- [136] S. Pescina, C. Ostacolo, I. M. Gomez-Monterrey, M. Sala, A. Bertamino, F. Sonvico, C. Padula, P. Santi, A. Bianchera, S. Nicoli, "*Cell penetrating peptides in ocular drug delivery: State of the art*", *J. Controlled Release* **2018**, 284, 84-102.
- [137] D. Mandal, A. N. Shirazi, K. Parang, "Cell-Penetrating Homochiral Cyclic Peptides as Nuclear-Targeting Molecular Transporters", Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 9633-9637.

- [138] J. J. Welch, R. J. Swanekamp, C. King, D. A. Dean, B. L. Nilsson, "Functional Delivery of siRNA by Disulfide-Constrained Cyclic Amphipathic Peptides", ACS Med. Chem. Lett. 2016, 7, 584-589.
- [139] A. Zorzi, K. Deyle, C. Heinis, "*Cyclic peptide therapeutics: past, present and future*", *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2017**, *38*, 24-29.
- S. Mozaffari, E. Bousoik, F. Amirrad, R. Lamboy, M. Coyle, R. Hall, A. Alasmari,
 P. Mahdipoor, K. Parang, H. M. Aliabadi, "Amphiphilic Peptides for Efficient siRNA Delivery", Polymers 2019, 11, 20.
- [141] J. R. Maiolo, M. Ferrer, E. A. Ottinger, "*Effects of cargo molecules on the cellular uptake of arginine-rich cell-penetrating epeptides*", *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2005**, *1712*, 161-172.
- [142] E. Trofimenko, Y. Homma, M. Fukuda, C. Widmann, "The endocytic pathway taken by cationic substances requires Rab₁₄ but not Rab₅ and Rab₇", Cell Rep. 2021, 37.
- [143] M. Marsh, H. T. McMahon, "Cell biology The structural era of endocytosis", Science **1999**, 285, 215-220.
- [144] A. M. Erazo-Oliveras, N.; Baker, R.; Wang, T.Y.; Pellois, J.-P, "*Improving the Endosomal Escape of Cell-Penetrating Peptides and Their Cargos: Strategies and Challenges*", *Pharmaceuticals* **2012**, *5*, 1177-1209.
- [145] D. Kalafatovic, E. Giralt, "*Cell-Penetrating Peptides: Design Strategies beyond Primary Structure and Amphipathicity*", *Molecules* **2017**, 22.
- [146] C. I. Drexler, J. D. Cyran, L. J. Webb, "Lipid-Specific Direct Translocation of the Cell-Penetrating Peptide NAF-144-67 across Bilayer Membranes", J. Phys. Chem. B 2023, 9.
- [147] F. Meier-Abt, H. Faulstich, B. Hagenbuch, "Identification of phalloidin uptake systems of rat and human liver", Biochim. Biophys. Acta, Biomembr. **2004**, 1664, 64-69.
- [148] D. Heckmann, H. Kesster, in *Integrins, Vol. 426* (Ed.: D. A. Cheresh), Elsevier Academic Press Inc, San Diego, **2007**.
- [149] L. R. Malins, "Decarboxylative couplings as versatile tools for late-stage peptide modifications", Peptide Science **2018**, 110.
- [150] K. D. Kopple, "Synthesis of cyclic peptides", J. Pharm. Sci. **1972**, 61, 1345-1356.
- [151] M. J. O. Anteunis, N. K. Sharma, "Bop-CI mediated cyclization of a linear precursor of virginiamycin S. Contra indication for using HOBt as racemization suppressor", Bull. Soc. Chim. Belg. 1988, 97, 281-292.
- [152] J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, "*Chemical Synthesis of Natural Product Peptides: Coupling Methods for the Incorporation of Noncoded Amino Acids into Peptides*", *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2243-2266.
- [153] H. Görner, M. Oelgemöller, A. G. Griesbeck, "Photodecarboxylation Study of Carboxy-Substituted N-Alkylphthalimides in Aqueous Solution: Time Resolved UV-Vis Spectroscopy and Conductometry", J. Phys. Chem. A 2002, 106, 1458-1464.
- [154] T. M. Schmeing, V. Ramakrishnan, "What recent ribosome structures have revealed about the mechanism of translation", Nature **2009**, 461, 1234-1242.
- [155] S. Y. Han, Y. A. Kim, "Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis", Tetrahedron **2004**, 60, 2447-2467.
- [156] W. König, R. Geiger, "A new method for synthesis of peptides: activation of the carboxyl group with dicyclohexylcarbodiimide using 1-hydroxybenzotriazoles as additives", Chem. Ber. **1970**, 103, 788-798.

- [157] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic chemistry*, Second edition ed., Oxford University Press Oxford, Oxford, **2012**.
- [158] M. Oelgemöller, A. G. Griesbeck, J. Lex, A. Haeuseler, M. Schmittel, M. Niki, D. Hesek, Y. Inoue, "Structural, CV and IR Spectroscopic Evidences for Preorientation in PET-Active Phthalimido Carboxylic Acids", Org. Lett. 2001, 3, 1593-1596.
- [159] A. G. Griesbeck, T. Heinrich, M. Oelgemöller, J. Lex, A. Molis, "A Photochemical Route for Efficient Cyclopeptide Formation with a Minimum of Protection and Activation Chemistry", J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 10972-10973.
- [160] A. Bartoschek, A. G. Griesbeck, M. Oelgemöller, "*Photoinduced electron transfer reactions of phthalimides*", *J. Inf. Rec.* **2000**, 25, 119-126.
- [161] H. Takechi, M. Machida, Y. Kanaoka, "Photochemistry of the Phthalimide System, 39. Photoinduced Reactions, 84. Photochemistry of ω-Phthalimidoalkanoic Acid Derivatives Syntheses of Multicyclic Fused Hydropyrazines and 1,4-Diazepines", Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1986, 859-868.
- [162] U. C. Yoon, S. W. Oh, J. H. Lee, J. H. Park, K. T. Kang, P. S. Mariano, "Applications of phthalimide photochemistry to macrocyclic polyether, polythioether, and polyamide synthesis", J. Org. Chem. 2001, 66, 939-943.
- [163] A. G. Griesbeck, H. Görner, T. Heinrich, W. Kramer, M. Oelgemöller, "*Time-Resolved Spectroscopy of Sulfur- and Carboxy-Substituted N-Alkylphthalimides*", *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1530-1538.
- [164] M. Horvat, K. Mlinaric-Majerski, A. G. Griesbeck, N. Basaric, "Photoinduced decarboxylation of 3-(N-phthalimido)adamantane-1-carboxylic acid and radical addition to electron deficient alkenes", Photochem. Photobiol. Sci. 2011, 10, 610-617.
- [165] M. Sohora, T. S. Ramljak, K. Mlinaric-Majerski, N. Basaric, "Photodecarboxylation of N-Adamantyl- and N-Phenylphthalimide Dipeptide Derivatives", Croat. Chem. Acta **2014**, 87, 431-446.
- [166] L. Mandic, M. Sohora, B. Mihaljevic, L. Biczok, N. Basaric, "*The effect of the rate of photoinduced electron transfer on the photodecarboxylation efficiency in phthalimide photochemistry*", *J. Photochem. Photobio. A* **2021**, *408*, 7.
- [167] C. O. Usifoh, D. M. Lambert, J. Wouters, G. K. E. Scriba, "Synthesis and anticonvulsant activity of N,N-phthaloyl derivatives of central nervous system inhibitory amino acids", Arch. Pharm. **2001**, 334, 323-331.
- [168] M. He, G. Chen, X. Huang, R. Xu, Z. Zeng, J. Yang, "N-Phthaloyltranexamic acid ammonium salt derivatives as photocaged superbase for redox free radical photopolymerization", Polym. Chem. 2014, 5, 2951-2960.
- [169] A. D. Jagtap, N. B. Kondekar, P.-Y. Hung, C.-E. Hsieh, C.-R. Yang, G. S. Chen, J.-W. Chern, "4-Substituted 2-amino-3,4-dihydroquinazolines with a 3-hairpin turn side chain as novel inhibitors of BACE-1", Bioorg. Chem. 2020, 95, 103135.
- [170] J. R. Vaughan, Jr., "Acylalkylcarbonates as acylating agents for the synthesis of peptides", J. Am. Chem. Soc. **1951**, 73, 3547-3547.
- [171] T. W. Greene, in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**.
- [172] A. G. Griesbeck, A. Henz, J. Hirt, V. Ptatschek, T. Engel, D. Loffler, F. W. Schneider, "*Photochemistry of N-Phthaloyl derivatives of electron-donor-substituted aminoacids*", *Tetrahedron* **1994**, *50*, 701-714.
- [173] K. Yanagi, T. Nishiyama, "Some Reactions of N-Vinyl Imides on Vinyl and Carbonyl Moieties", Nippon Kagaku Kaishi **1978**, 1978, 404-411.

- [174] E. I. Heiba, R. M. Dessau, W. J. Koehl, Jr., "Oxidation by metal salts. IV. A new method for the preparation of .gamma.-lactones by the reaction of manganic acetate with olefins", J. Am. Chem. Soc. **1968**, 90, 5905-5906.
- [175] B. B. Snider, "*Mechanisms of Mn(OAc)*₃-based oxidative free-radical additions and cyclizations", Tetrahedron **2009**, 65, 10735-10744.
- [176] H. Im, D. Kang, S. Choi, S. Shin, S. Hong, "Visible-Light-Induced C–O Bond Formation for the Construction of Five- and Six-Membered Cyclic Ethers and Lactones", Org. Lett. **2018**, 20, 7437-7441.
- [177] Y. Sato, H. Nakai, M. Wada, H. Ogiwara, T. Mizoguchi, Y. Migita, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, "Photocyclization of N-Alkoxyalkylphthalimides with Favored δ-Hydrogen Abstraction: Syntheses of Oxazolo [4,3-α] isoindoles and Oxazolo [4,3-α]-isoindole-1-spiro-1'-cycloalkane Ring Systems", Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 1639-1645.
- [178] https://gestis.dguv.de/, (aufgerufen am: 17.04.2024).
- [179] M. B. Sponsler, E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Student Solutions Manual for Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, **2006**.
- [180] Y. Zeng, X. Chen, D. Zhao, H. Li, Y. Zhang, X. Xiao, "*Estimation of pKa values for carboxylic acids, alcohols, phenols and amines using changes in the relative Gibbs free energy*", *Fluid Phase Equilib.* **2012**, 313, 148-155.
- [181] Y. Kanaoka, Y. Migita, K. Koyama, Y. Sato, H. Nakai, T. Mizoguchi, "Photochemistry of the phthalimide system. IV. Photocyclization of Nalkylphthalimides to benzazepinone lactams: Unusual two-fold norrish type II reactions", Tetrahedron Lett. **1973**, 14, 1193-1196.
- [182] N. Basarić, M. Horvat, O. Franković, K. Mlinarić-Majerski, J. Neudörfl, A. G. Griesbeck, "Photoinduced hydrogen atom abstraction in N-(adamantyl)phthalimides: structure-reactivity study in the solid state", Tetrahedron **2009**, 65, 1438-1443.
- [183] M. Horvat, H. Görner, K.-D. Warzecha, J. Neudörfl, A. G. Griesbeck, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, "Photoinitiated Domino Reactions: N-(Adamantyl)phthalimides and N-(Adamantylalkyl)phthalimides", J. Org. Chem. 2009, 74, 8219-8231.
- [184] H. L. Schlafer, O. Kling, "Bedeutung isosbestischer Punkte für die spektrophotometrische Untersuchung chemischer Zeitreaktionen und Gleichgewichte", Angew. Chem. Int. Ed. **1956**, 68, 667-670.
- [185] M. Braga, S. Larsson, "*Electronic factor for electron transfer through cyclohexane-type spacers*", *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 8929-8936.
- [186] S. J. Deng, J. Taunton, "Kinetic control of proline amide rotamers: Total synthesis of trans, trans- and cis, cis-ceratospongamide", J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 916-917.
- [187] H. Zhong, H. Carlson, "Conformational Studies of Polyprolines", J. Chem. Theory Comput. **2006**, 2, 342-353.
- [188] P. Asadi, E. Khodamoradi, G. Khodarahmi, A. Jahanian-Najafabadi, H. Marvi, S. Dehghan Khalili, "Novel N-α-amino acid spacer-conjugated phthalimidetriazine derivatives: synthesis, antimicrobial and molecular docking studies", Amino Acids 2023, 55, 337-348.
- [189] L. Vicens, M. Bietti, M. Costas, "General Access to Modified α-Amino Acids by Bioinspired Stereoselective γ-C-H Bond Lactonization", Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 4740-4746.
- [190] N. Barooah, R. J. Sarma, J. B. Baruah, "Metal Directed Assemblies of a Dipeptide: Formation of β-Pleated Sheets", Eur. J. Inorg. Chem. 2006, 2006, 2942-2946.

- [191] A. Call, M. Cianfanelli, P. Besalú-Sala, G. Olivo, A. Palone, L. Vicens, X. Ribas, J. M. Luis, M. Bietti, M. Costas, "Carboxylic Acid Directed γ-Lactonization of Unactivated Primary C–H Bonds Catalyzed by Mn Complexes: Application to Stereoselective Natural Product Diversification", J. Am. Chem. Soc. 2022, 144, 19542-19558.
- [192] G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser, R. J. F. Nivard, "A simple preparation of phthaloyl amino acids via a mild phthaloylation", Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **1960**, 79, 688-698.
- [193] T. Tanino, S. Ichikawa, A. Matsuda, "Synthesis of L-epi-Capreomycidine Derivatives via C–H Amination", Org. Lett. **2011**, *13*, 4028-4031.
- [194] C. A. Goodman, C. G. Hamaker, S. R. Hitchcock, "Synthesis and evaluation of some variants of the Nefkens' reagent", Tetrahedron Lett. **2013**, *54*, 6012-6014.
- [195] H. Liu, J. Ma, Y. Li, K. Yue, L. Li, Z. Xi, X. Zhang, J. Liu, K. Feng, Q. Ma, S. Liu, S. Guo, P. G. Wang, C. Wang, S. Xie, "Polyamine-Based Pt(IV) Prodrugs as Substrates for Polyamine Transporters Preferentially Accumulate in Cancer Metastases as DNA and Polyamine Metabolism Dual-Targeted Antimetastatic Agents", J. Med. Chem. 2019, 62, 11324-11334.
- [196] S.-s. Moriya, T. Miura, K. Takao, Y. Sugita, K. Samejima, K. Hiramatsu, M. Kawakita, "*Development of Irreversible Inactivators of Spermine Oxidase and N*₁-*Acetylpolyamine Oxidase*", *Biol. Pharm. Bull.* **2014**, 37, 475-480.
- [197] S. G. Jarboe, M. S. Terrazas, P. Beak, "*The Endocyclic Restriction Test: The Geometries of Nucleophilic Substitutions at Sulfur(VI) and Sulfur(II)*", *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9627-9632.
- [198] R. Appel, "Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1975, 14, 801-811.
- [199] N. W. Dow, A. Cabré, D. W. C. MacMillan, "A General N-alkylation Platform via Copper Metallaphotoredox and Silyl Radical Activation of Alkyl Halides", Chem 2021, 7, 1827-1842.
- [200] Y. Sato, H. Nakai, M. Wada, T. Mizoguchi, Y. Hatanaka, Y. Migita, Y. Kanaoka, "Photochemistry of the Phthalimide System, 37. Thiazacycloalkanols by Photocyclization of S-Substituted N-(Thioalkyl)phthalimides", Liebigs Ann. Chem. 1985, 1985, 1099-1118.
- [201] F. Wu, H. Jiang, B. Zheng, M. Kogiso, Y. Yao, C. Zhou, X.-N. Li, Y. Song, "Inhibition of Cancer-Associated Mutant Isocitrate Dehydrogenases by 2-Thiohydantoin Compounds", J. Med. Chem. **2015**, 58, 6899-6908.
- [202] G. S. Yellol, C.-T. Chou, W.-J. Chang, B. Maiti, C.-M. Sun, "Microwave-Enhanced Efficient Regioselective Synthesis of 1,3,4-Trisubstituted 2-Mercaptoimidazoles on a Soluble Support", Adv. Synth. Catal. 2012, 354, 187-196.
- [203] C. M. A. Leenders, G. Jansen, M. M. M. Frissen, R. P. M. Lafleur, I. K. Voets, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, "*Monosaccharides as Versatile Units for Water-Soluble Supramolecular Polymers*", *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4608-4615.
- [204] L. Santhosh, S. Durgamma, Shekharappa, V. V. Sureshbabu, "*Staudinger/aza-Wittig reaction to access Nβ-protected amino alkyl isothiocyanates*", *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4874-4880.
- [205] L. Wang, D. Yang, D. Li, R. Wang, "Catalytic Enantioselective Ring-Opening and Ring-Closing Reactions of 3-Isothiocyanato Oxindoles and N-(2-Picolinoyl)aziridines", Org. Lett. **2015**, 17, 3004-3007.

- [206] A. K. Ghosh, A. Sarkar, M. Brindisi, "*The Curtius rearrangement: mechanistic insight and recent applications in natural product syntheses*", *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2006-2027.
- [207] D. Voynova, *Phthalimid-Isocyanatderivate als Aminogruppenreagenz für photochemische Peptidcyclisierungen*, Bachelor thesis, University to Cologne **2021**.
- [208] G. T. Wang, E. Matayoshi, H. Jan Huffaker, G. A. Krafft, "*Design and synthesis of new fluorogenic HIV protease substrates based on resonance energy transfer*", *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6493-6496.
- [209] J. Fan, I. Toth, R. J. Stephenson, in *Comprehensive Analytical Chemistry, Vol.* 103 (Eds.: S. K. Verma, A. K. Das), Elsevier, **2023**.
- [210] A. Supady, S. Hecht, C. Baldauf, "About Underappreciated Yet Active Conformations of Thiourea Organocatalysts", Org. Lett. **2017**, 19, 4199-4202.
- [211] G. Luchini, D. M. H. Ascough, J. V. Alegre-Requena, V. Gouverneur, R. S. Paton, "Data-mining the diaryl(thio)urea conformational landscape: Understanding the contrasting behavior of ureas and thioureas with quantum chemistry", Tetrahedron 2019, 75, 697-702.
- [212] A. K. Ghosh, M. Brindisi, "Urea Derivatives in Modern Drug Discovery and Medicinal Chemistry", J. Med. Chem. **2020**, 63, 2751-2788.
- [213] R. Benny, S. De, "Interplay between anti–anti and syn–anti conformations of thiourea modulating ON–OFF catalysis", Dalton Transactions 2023, 52, 16767-16772.
- [214] G. Fischer, "Chemical aspects of peptide bond isomerisation", Chem. Soc. Rev. **2000**, 29, 119-127.
- [215] I. Marochkin, O. Dorofeeva, "Amide bond dissociation enthalpies: Effect of substitution on NC bond strength", Comput. Theor. Chem. **2012**, 991, 182–191.
- [216] M.-C. Huang, W.-H. Chen, C.-W. Huang, K.-Y. Huang, J.-C. Horng, M. Hayashi, I. C. Chen, "Investigation of the cis–trans structures and isomerization of oligoprolines by using Raman spectroscopy and density functional theory calculations: solute–solvent interactions and effects of terminal positively charged amino acid residues", RSC Adv. 2020, 10, 34493-34500.
- [217] G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber, "Crown Ethers: Sensors for lons and Molecular Scaffolds for Materials and Biological Models", Chem. Rev. **2004**, 104, 2723-2750.
- [218] M. Maraswami, J. Goh, T. P. Loh, "*Macrolactam Synthesis via Ring-Closing Alkene-Alkene Cross-Coupling Reactions*", Org. Lett. **2020**, 22, 9724-9728.
- [219] X. Y. Yan, K. Fang, H. L. Liu, C. J. Xi, "Copper-catalyzed oxidation of arenefused cyclic amines to cyclic imides", Chem. Commun. **2013**, 49, 10650-10652.
- [220] J. Kehler, E. Breuer, "3-Chloro-3-(dimethoxyphosphoryl)isobenzofuran-1(3H)one - A New Reagent for the Rapid, Convenient Phthaloylation of Amines and Amino Acids in High Yields", Synthesis **1998**, 1998, 1419-1420.
- [221] P. Baumeister, D. Erdmann, S. Biselli, N. Kagermeier, S. Elz, G. Bernhardt, A. Buschauer, "[(3) H]UR-DE₂₅₇: Development of a tritium-labeled squaramide-sype selective histamine H₂ receptor antagonist", ChemMedChem 2015, 10, 83-93.
- [222] P. K. Matzinger, B. Wirz, H. G. W. Leuenberger, "Asymmetric microbial reduction of ethyl and isoprophyl α,1,3-trioxo-2-isoindolinebutyrate", Appl. Microbiol. Biotechnol. **1990**, *32*, 533-537.
- [223] G. A. Hebbink, L. Grave, L. A. Woldering, D. N. Reinhoudt, F. C. J. M. van Veggel, "Unexpected Sensitization Efficiency of the Near-Infrared Nd³⁺, Er³⁺,

and Yb³⁺ Emission by Fluorescein Compared to Eosin and Erythrosin", J. Phys. Chem. A **2003**, 107, 2483-2491.

- [224] E. Guénin, M. Monteil, N. Bouchemal, T. Prangé, M. Lecouvey, "Syntheses of phosphonic esters of alendronate, pamidronate and neridronate", Eur. J. Org. Chem. 2007, 2007, 3380-3391.
- [225] H. Hirose, N. Mayahara, M. Anzai, M. Ohashi, "Studies on the Improvement of Zinc Phosphate Cement (II) Synthesis of Lysine Derivative and Determination of Its Structure", J. Nihon Univ. Sch. Dent. 1982, 24, 79-94.
- [226] P. Ahuja, A. Husain, N. Siddiqui, "*Essential aminoacid incorporated GABA– phthalimide derivatives: synthesis and anticonvulsant evaluation*", *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 4085-4098.
- [227] F. M. Dato, M. Sheikh, R. Z. Uhl, A. W. Schüller, M. Steinkrüger, P. Koch, J.-M. Neudörfl, M. Gütschow, B. Goldfuss, M. Pietsch, "ω-Phthalimidoalkyl Aryl Ureas as Potent and Selective Inhibitors of Cholesterol Esterase", ChemMedChem 2018, 13, 1833-1847.
- [228] L. Yan, C. A. Banuelos, N. R. Mawji, B. O. Patrick, M. D. Sadar, R. J. Andersen, "Structure–Activity Relationships for the Marine Natural Product Sintokamides: Androgen Receptor N-Terminus Antagonists of Interest for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer", J. Nat. Prod. 2021, 84, 797-813.
- [229] L. Song, S. Luo, J.-P. Cheng, "*Catalytic Intermolecular Haloamidation of Simple Alkenes with N-Halophthalimide as Both Nitrogen and Halogen Source*", *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5702-5705.
- [230] R. F. de Oliveira, H. D. S. Souza, F. S. Alves, A. P. de Sousa, P. S. V. de Lima, M. F. N. Huang, L. V. Cordeiro, H. D. Neto, E. O. Lima, E. O. Trindade, J. M. Barbosa, P. F. de Athayde, "Synthesis, in silico Study and Antimicrobial Evaluation of New Diesters Derived from Phthaloy/glycine", J. Braz. Chem. Soc. 2020, 31, 953-962.
- [231] J. Adamek, R. Mazurkiewicz, A. Węgrzyk, K. Erfurt, "1-Imidoalkylphosphonium salts with modulated C_α-P⁺ bond strength: synthesis and application as new active α-imidoalkylating agents", Beilstein J. Org. Chem. **2017**, 13, 1446-1455.
- [232] A. Pourvali, J. R. Cochrane, C. A. Hutton, "A new method for peptide synthesis in the N→C direction: amide assembly through silver-promoted reaction of thioamides", Chem. Commun. **2014**, 50, 15963-15966.
- [233] S. V. Pande, P. S. Utale, S. B. Gholse, P. V. Tekade, S. G. Patil, "Synthesis and Antibacterial Evaluation of Carboxamide Derivatives of Amino Acids", Pharm. Chem. J. **2014**, *48*, 29-33.
- [234] C. De Cola, A. Manicardi, R. Corradini, I. Izzo, F. De Riccardis, "*Carboxyalkyl peptoid PNAs: synthesis and hybridization properties*", *Tetrahedron* **2012**, *68*, 499-506.
- [235] Y. Liao, Q. Lu, G. Chen, Y. Yu, C. Li, X. Huang, "Rhodium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition of Internal Ynamides: Regioselective Assembly of 5-Amino-Triazoles under Mild Conditions", ACS Catal. 2017, 7, 7529-7534.
- [236] P. B. Thale, P. N. Borase, G. S. Shankarling, "Transamidation catalysed by a magnetically separable Fe₃O₄ nano catalyst under solvent-free conditions", RSC Adv. 2016, 6, 52724-52728.
- [237] S. Wang, S.-J. Ma, J.-C. Lou, W.-W. Sun, B. Wu, "Copper-Catalyzed [3+2] Cycloaddition Reaction of N-Hydroxysuccinimide Ester with Isocyanoacetates for the Synthesis of 4,5-Disubstituted Oxazoles", J. Org. Chem. 2023, 88, 4481-4493.

- [238] C. Reuter, P. Huy, J.-M. Neudörfl, R. Kühne, H.-G. Schmalz, "Exercises in Pyrrolidine Chemistry: Gram Scale Synthesis of a Pro–Pro Dipeptide Mimetic with a Polyproline Type II Helix Conformation", Chem. Eur. J. 2011, 17, 12037-12044.
- [239] S. Manchineella, V. Prathyusha, U. D. Priyakumar, T. Govindaraju, "Solvent-Induced Helical Assembly and Reversible Chiroptical Switching of Chiral Cyclic-Dipeptide-Functionalized Naphthalenediimides", Chem. Eur. J. 2013, 19, 16615-16624.
- [240] P. Huy, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, "A Practical Synthesis of Trans-3-Substituted Proline Derivatives through 1,4-Addition", Org. Lett. **2011**, *13*, 216-219.
- [241] W. Wu, Z. Zhang, L. S. Liebeskind, "In Situ Carboxyl Activation Using a Silatropic Switch: A New Approach to Amide and Peptide Constructions", J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 14256-14259.
- [242] K.-K. So, I.-S. Jo, M.-S. Chae, J.-M. Kim, H.-J. Chung, M.-S. Yang, B.-T. Kim, J.-K. Kim, J.-K. Choi, D.-H. Kim, "Improved production of phleichrome from the phytopathogenic fungus Cladosporium phlei using synthetic inducers and photodynamic ROS production by phleichrome", J. Biosci. Bioeng. 2015, 119, 289-296.
- [243] A. Zhang, Y. Guo, "*High Stability of the Polyproline II Helix in Polypeptide Bottlebrushes*", *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8939-8946.
- [244] P. Wójcik, A. M. Trzeciak, "The aminocarbonylation of 1,2-diiodoarenes with primary and secondary amines catalyzed by palladium complexes with imidazole ligands", Appl. Catal. A-Gen. **2018**, 560, 73-83.
- [245] Y. Zhou, A. K. Gupta, M. Mukherjee, L. Zheng, W. D. Wulff, "*Multicomponent Catalytic Asymmetric Synthesis of trans-Aziridines*", *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13121-13140.
- [246] S. Selvakumar, D. Sivasankaran, V. K. Singh, "Enantioselective Henry reaction catalyzed by C₂-symmetric chiral diamine-copper(II) complex", Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 3156-3162.

8. Anhang

8.1. NMR-Spektren



Abbildung 132: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 100d in CDCl₃.



Abbildung 133: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 100d in CDCI₃.



Abbildung 135: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 107 in CDCI₃.



Abbildung 137: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 101 in CDCI₃.



Abbildung 138: ¹H-NMR Spektrum (499 MHz) von Verbindung 112 in CDCI₃.



Abbildung 139: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 112 in CDCl₃.



Abbildung 140: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 278 in CDCl₃.









Abbildung 143: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 282 in CDCl₃.





Abbildung 145: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 34 in CDCl₃.



Abbildung 147: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 284 in DMSO-d₆.



Abbildung 149: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 286 in CDCl₃.





Abbildung 151: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 224 in CDCI₃.



Abbildung 153: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 100c in CDCI₃.



Abbildung 154: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 289 in CDCI₃.



Abbildung 155: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 289 in CDCl₃.



Abbildung 157: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 100a in CDCI₃.



Abbildung 159: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 102 in CDCl₃.



Abbildung 160: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 100b in CDCI₃.



Abbildung 161: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 1d in CDCl₃.



Abbildung 163: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 1a in CDCl₃.



Abbildung 165: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 1c in CDCI₃.



Abbildung 167: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 113 in CDCI₃.



Abbildung 168: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 113 in CDCl₃.



Abbildung 169: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 1b in CDCl₃.



Abbildung 170: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 1b in CDCl₃.



Abbildung 171: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 292 in CDCl₃.


Abbildung 172: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 292 in CDCl₃.



Abbildung 173: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 293 in CDCI₃.



Abbildung 174: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 293 in CDCI₃.



Abbildung 175: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 295 in CDCl₃.



Abbildung 176: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 295 in CDCl₃.



Abbildung 177: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 296 in DMSO-d₆.



Abbildung 179: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 297 in DMSO-d₆.

, ,




Abbildung 181: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 37 in DMSO-d₆.



Abbildung 183: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 175 in CDCl₃.



Abbildung 184: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 34 in DMSO-d₆.



Abbildung 185: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 34 in DMSO-d₆.



Abbildung 186: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 181 in CDCI₃.



Abbildung 187: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 181 in CDCl₃.



Abbildung 188: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 300 in DMSO-d₆.



Abbildung 189: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 183 in CDCl₃.



Abbildung 190: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 183 in CDCl₃.



Abbildung 191: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 303 in DMSO-d₆.



Abbildung 193: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 305 in DMSO-d₆.



Abbildung 195: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 185 in DMSO-d₆.



Abbildung 197: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 187 in DMSO-d₆.



Abbildung 198: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 187 in DMSO-d₆.



Abbildung 199: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 35 in DMSO-d₆.



Abbildung 201: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 184 in MeOD-d₃.



Abbildung 202: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 182 in MeOD-d₃.



Abbildung 203: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 186 in DMSO-d₆.



Abbildung 204: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 188 in DMSO-d₆.



Abbildung 205: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 218 in CDCI₃.





5.0

5.5

7.0

6.5

6.0

4.0

3.5

4.5

2.00H

2.5

3.0

2.14<u>T</u>

2.0

2.42√ 2.22√ 9.92¥ 2.17√

1.5

1



Abbildung 209: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 213 in CDCl₃.

6.0

5.5

5.0

4.00-

7.5

7.0

6.5

8.0

9.0

8.5

4.5

1.98-J 2.55-I

4.0

3.5

3.0

2.5

4.78-

1.5

1.0

0.5

2.0



Abbildung 210: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 213 in CDCI₃.



Abbildung 211: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 176 in CDCl₃.



Abbildung 213: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 216 in CDCl₃.



Abbildung 214: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 216 in CDCl₃.



Abbildung 215: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 155 in DMSO-d₆.



Abbildung 216: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 155 in DMSO-d₆.



Abbildung 217: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 178a in DMSO-d₆.



Abbildung 218: ¹³C-NMR Spektrum (126 MHz) von Verbindung 178a in DMSO-d₆.



Abbildung 219: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 310 in CDCI₃.



Abbildung 220: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 310 in CDCI₃.



Abbildung 221: ¹H-NMR Spektrum (400 MHz) von Verbindung *cis*-144 in CDCl₃.



Abbildung 222: ¹³C-NMR Spektrum (100 MHz) von Verbindung *cis*-144 in CDCl₃.



Abbildung 223: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung trans-144 in CDCl₃.



Abbildung 224: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung trans-144 in MeOD-d₃.



.50 2.89

6.6

.68

69

Abbildung 225: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 267 in MeOD-d₃.



Abbildung 226: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 267 in MeOD-d₃.



Abbildung 227: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 156 in MeOD-d₃.



Abbildung 229: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 162 in MeOD-d₃.







Abbildung 232: ¹³C-NMR Spektrum (126 MHz) von Verbindung 163 in MeOD-d₃.



Abbildung 233: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 230 in CDCl₃.





Abbildung 235: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 234 in CDCI₃.







Abbildung 238: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 231 in MeOD-d₃.



Abbildung 239: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 235 in MeOD-d₃.



Abbildung 240: ¹³C-NMR Spektrum (126 MHz) von Verbindung 235 in MeOD-d₃.



Abbildung 241: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 241 in MeOD-d₃.



Abbildung 243: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 178b in DMSO-d₆.


Abbildung 245: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 246 in CDCI₃.



Abbildung 246: ¹³C-NMR Spektrum (126 MHz) von Verbindung 246 in CDCI₃.



Abbildung 247: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 248 in CDCl₃.



Abbildung 248: ¹³C-NMR Spektrum (126 MHz) von Verbindung 248 in CDCI₃.



Abbildung 249: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 247 in Aceton-d₆.



Abbildung 250: ¹³C-NMR Spektrum (126 MHz) von Verbindung 247 in Aceton-d₆.



Abbildung 251: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 249 in CDCI₃.



Abbildung 252: ¹³C-NMR Spektrum (126 MHz) von Verbindung 249 in CDCI₃.



Abbildung 253: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 168 in CDCI₃.



Abbildung 254: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 168 in CDCI₃.



Abbildung 255: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 316 in CDCl₃.



Abbildung 256: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 316 in CDCI₃.



Abbildung 257: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 149 in CDCI₃.



Abbildung 258: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 149 in CDCI₃.



Abbildung 259: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 319 in CDCl₃.



Abbildung 260: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 319 in CDCI₃.



Abbildung 261: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 167 in CDCl₃.



Abbildung 262: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 167 in CDCl₃.



Abbildung 263: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 321 in MeOD-d₃.



Abbildung 264: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 321 in MeOD-d₃.



Abbildung 265: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 323 in CDCI₃.



Abbildung 266: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 323 in CDCI₃.



Abbildung 267: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 169 in CDCl₃.





Abbildung 269: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 165 in CDCI₃.



Abbildung 270: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 165 in CDCI₃.



Abbildung 271: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 325 in CDCl₃.



Abbildung 272: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 325 in CDCI₃.



Abbildung 273: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 250 in CDCI₃.



Abbildung 274: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 250 in CDCI₃.



Abbildung 275: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 251 in CDCl₃.



Abbildung 276: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 251 in CDCl₃.



Abbildung 277: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 158 in CDCI₃.





Abbildung 279: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 252 in CDCl₃.



Abbildung 280: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 252 in CDCI₃.



Abbildung 281: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 238 in CDCI₃.



Abbildung 283: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 236 in CDCl₃.



Abbildung 284: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 236 in CDCl₃.



Abbildung 285: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 327 in MeOD-d₃.



Abbildung 287: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 159 in MeOD-d₃.



Abbildung 289: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 239 in MeOD-d₃.



Abbildung 290: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 237 in MeOD-d₃.



Abbildung 291: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 237 in MeOD-d₃.



Abbildung 293: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 242 in CDCl₃.



Abbildung 295: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 243 in MeOD-d₃.



Abbildung 296: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 160 in MeOD-d₃.



Abbildung 297: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 160 in MeOD-d₃.



Abbildung 298: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 272 in MeOD-d₃.



Abbildung 299: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 273 in MeOD-d₃.



Abbildung 301: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 160 in MeOD-d₃.



Abbildung 303: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 244 in MeOD-d₃.



Abbildung 304: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 245 in MeOD-d₃.



Abbildung 305: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 245 in MeOD-d₃.



Abbildung 307: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 232 in MeOD-d₃.



Abbildung 308: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 233 in MeOD-d₃.



Abbildung 309: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 233 in MeOD-d₃.



Abbildung 310: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung trans-269 in MeOD-d₃.



Abbildung 311: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung trans-269 in MeOD-d₃.



Abbildung 312: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung cis-269 in MeOD-d₃.



Abbildung 313: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung cis-269 in MeOD-d₃.



Abbildung 314: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 111 in CDCI₃.



Abbildung 315: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 111 in CDCl₃.


Abbildung 316: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 117 in CDCl₃.



Abbildung 317: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 117 in CDCl₃.



Abbildung 318: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 126 in CDCl₃.



Abbildung 319: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 126 in CDCl₃.



Abbildung 321: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 228 in MeOD-d₃.



Abbildung 322: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz) von Verbindung 229 in MeOD-d₃.



Abbildung 323: ¹³C-NMR Spektrum (150 MHz) von Verbindung 229 in MeOD-d_{3.}



Abbildung 324: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 240 in MeOD-d₃.



Abbildung 325: ¹³C-NMR Spektrum (150 MHz) von Verbindung 240 in MeOD-d_{3.}



Abbildung 327: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 319 in CDCI₃.



Abbildung 329: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 321 in CDCI₃.



Abbildung 330: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 321 in CDCl₃.



Abbildung 331: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 322 in CDCl₃.



Abbildung 332: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 322 in CDCl_{3.}



Abbildung 333: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 324 in DMSO-d₆.







5.16H 0.70H 2.20-1.12-1.01 - 13.86-3.00-0.89 0.98 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 4.5 4.0 3.5 3.0 1.5 5.0 2.5 2.0 1.0 Abbildung 337: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 172 in CDCl₃.

0.5







Abbildung 341: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 170 in CDCl₃.



Abbildung 342: ¹H-NMR Spektrum (300 MHz) von Verbindung 328 in CDCl₃.



Abbildung 343: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 328 in CDCI₃.











Abbildung 349: ¹³C-NMR Spektrum (75 MHz) von Verbindung 330 in MeOD-d₃.



Abbildung 351: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 142 in CDCI₃.



Abbildung 352: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 142 in CDCl₃.



Abbildung 353: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 127 in CDCI₃.



Abbildung 354: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 127 in CDCI₃.



Abbildung 355: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 135 in MeOD-d₃.



Abbildung 356: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 135 in MeOD-d₃.



Abbildung 357: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 128 in MeOD-d₃.



Abbildung 358: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 128 in MeOD-d₃.



Abbildung 359: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 139 in CDCl₃.



Abbildung 360: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 139 in CDCl₃.



Abbildung 361: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 178c in CDCl₃.



Abbildung 362: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 178c in CDCI₃.



Abbildung 363: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 257 in CDCI₃.



Abbildung 364: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 257 in CDCl₃.



Abbildung 365: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 253 in CDCI₃.



Abbildung 366: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 253 in CDCl₃.



Abbildung 367: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 254 in CDCl₃.



Abbildung 368: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 254 in CDCl₃.



Abbildung 369: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 275 in CDCI₃.



Abbildung 370: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 275 in CDCl₃.



Abbildung 371: ¹H-NMR Spektrum (500 MHz) von Verbindung 256 in CDCl₃.



Abbildung 372: ¹³C-NMR Spektrum (125 MHz) von Verbindung 256 in CDCl₃.

8.2. UV-Vis-Spektren



Abbildung 373: UV-Vis Spektren der Carbonsäuren 100a-d, 101 und 102, aufgenommen in MeCN/H₂O (4:1).



Abbildung 374: UV-Vis Spektren der Verbindungen 1a-d, 112 und 113, aufgenommen in MeCN/H₂O (4:1).

8.3. Kristallstrukturen

8.3.1. Kristallstruktur von Verbindung 275

8.3.1. Kristalistruktur von Verbindung 2/5			
Empirical formula	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₃		
Formula weight	384.50	A Carl	
Temperature	100(2) K		
Wavelength	1.54178 Å		
Crystal system	Triclinic		
Space group	P-1	3	
Unit cell dimensions	a = 11.4019(4) Å	a= 70.406(2)°.	
	b = 12.5255(5) Å	b= 88.530(2)°.	
	c = 16.1141(6) Å	g = 76.200(2)°.	
Volume	2101.76(14) Å ³		
Z	4		
Density (calculated)	1.215 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.637 mm ⁻¹		
F(000)	832		
Crystal size	0.200 x 0.200 x 0.020 mm ³		
Theta range for data collection	2.916 to 72.288°.		
Index ranges	-14<=h<=14, -15<=k<=15, -19<=l<=19		
Reflections collected	87877		
Independent reflections	8284 [R(int) = 0.0730]		
Completeness to theta = 67.679°	99.9 %		
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	0.7536 and 0.6370		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	8284 / 0 / 546		
Goodness-of-fit on F ²	1.042		
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0388, wR2 = 0.0902		
R indices (all data)	R1 = 0.0460, wR2 = 0.0937		
Largest diff. peak and hole	0.534 and -0.539 e.Å ⁻³		

8.3.2. Kristallstruktur von Verbindung 244

Empirical formula Formula weight Temperature Wavelength Crystal system Space group Unit cell dimensions

Volume

Ζ Density (calculated) Absorption coefficient F(000) Crystal size Theta range for data collection Index ranges **Reflections collected** Independent reflections Completeness to theta = 67.679° Absorption correction Max. and min. transmission Refinement method Data / restraints / parameters Goodness-of-fit on F² Final R indices [I>2sigma(I)] R indices (all data) Absolute structure parameter Largest diff. peak and hole

C27H31N3O6 493.55 100(2) K 1.54178 Å Monoclinic P2₁ a = 4.94430(10) Å a= 90°. b = 22.6831(6) Å b= 90.734(2)°. c = 11.3332(3) Å $q = 90^{\circ}$. 1270.94(5) Å³ 2 1.290 Mg/m³ 0.754 mm⁻¹ 524 0.100 x 0.040 x 0.010 mm³ 3.897 to 72.244°. -6<=h<=6, -27<=k<=28, -13<=l<=14 38933 4982 [R(int) = 0.0732] 99.9 % Semi-empirical from equivalents 0.7536 and 0.5883 Full-matrix least-squares on F² 4982 / 1 / 336 1.040 R1 = 0.0397, wR2 = 0.0997 R1 = 0.0433, wR2 = 0.1024 0.27(11) 0.435 and -0.254 e.Å⁻³

8.3.3. Kristallstruktur von Verbindung trans-269

Empirical formula Formula weight Temperature Wavelength Crystal system Space group Unit cell dimensions

Volume

Ζ Density (calculated) Absorption coefficient F(000) Crystal size Theta range for data collection Index ranges **Reflections collected** Independent reflections Completeness to theta = 67.679° Absorption correction Max. and min. transmission Refinement method Data / restraints / parameters Goodness-of-fit on F² Final R indices [I>2sigma(I)] R indices (all data) Absolute structure parameter Largest diff. peak and hole



8.3.4. Kristallstruktur von Verbindung cis-269

Empirical formula Formula weight Temperature Wavelength Crystal system Space group Unit cell dimensions

Volume

Ζ Density (calculated) Absorption coefficient F(000) Crystal size Theta range for data collection Index ranges **Reflections collected** Independent reflections Completeness to theta = 67.679° Absorption correction Max. and min. transmission Refinement method Data / restraints / parameters Goodness-of-fit on F² Final R indices [I>2sigma(I)] R indices (all data) Largest diff. peak and hole

 $C_{15}H_{16}N_2O_3$ 272.30 100(2) K 1.54178 Å Monoclinic P2₁/c a = 7.5733(3) Å a= 90°. b = 14.9252(5) Å b= 103.5190(10)°. c = 11.3759(4) Å $q = 90^{\circ}$. 1250.22(8) Å³ 4 1.447 Mg/m³ 0.837 mm⁻¹ 576 0.300 x 0.200 x 0.100 mm³ 4.977 to 72.164°. -9<=h<=9, -18<=k<=18, -14<=l<=14 56161 2460 [R(int) = 0.0460] 100.0 % Semi-empirical from equivalents 0.7536 and 0.5352 Full-matrix least-squares on F² 2460 / 0 / 184 1.040 R1 = 0.0356, wR2 = 0.0901 R1 = 0.0364, wR2 = 0.0907

0.263 and -0.283 e.Å⁻³

8.3.5. Kristallstruktur von Verbindung 117

	9	•	
Empirical formula	C ₁₂ H ₉ NO ₄		
Formula weight	231.20		
Temperature	100(2) K		
Wavelength	1.54178 Å		
Crystal system	Monoclinic		
Space group	P2 ₁ /c	4	
Unit cell dimensions	a = 5.48850(10) Å	a= 90°.	
	b = 8.3820(2) Å	b= 93.0100(10)°.	
	c = 22.5339(5) Å	g = 90°.	
Volume	1035.23(4) Å ³		
Z	4		
Density (calculated)	1.483 Mg/m ³		
Absorption coefficient	0.956 mm ⁻¹		
F(000)	480		
Crystal size	0.150 x 0.100 x 0.020 mm ³		
Theta range for data collection	3.929 to 72.085°.		
Index ranges	-6<=h<=6, -10<=k<=10, -27<=l<=27		
Reflections collected	24835		
Independent reflections	2037 [R(int) = 0.0416]		
Completeness to theta = 67.679°	100.0 %		
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	0.7536 and 0.5950		
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restraints / parameters	2037 / 0 / 154		
Goodness-of-fit on F ²	1.050		
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0300, wR2 = 0.0755		
R indices (all data)	R1 = 0.0314, wR2 = 0.0764		
Largest diff. peak and hole	0.275 and -0.188 e.Å ⁻³		

8.3.6. Kristallstruktur von Verbindung 230

Empirical formula Formula weight Temperature Wavelength Crystal system Space group Unit cell dimensions

Volume

Ζ Density (calculated) Absorption coefficient F(000) Crystal size Theta range for data collection Index ranges **Reflections collected** Independent reflections Completeness to theta = 67.679° Absorption correction Max. and min. transmission Refinement method Data / restraints / parameters Goodness-of-fit on F² Final R indices [I>2sigma(I)] R indices (all data) Absolute structure parameter Largest diff. peak and hole

 $C_{21}H_{20}N_2O_5$ 380.39 100(2) K 1.54178 Å Orthorhombic P212121 a = 5.1023(2) Å a= 90°. b = 15.6030(8) Å b= 90°. c = 23.1048(13) Å $q = 90^{\circ}$. 1839.40(16) Å³ 4 1.374 Mg/m³ 0.819 mm⁻¹ 800 0.150 x 0.030 x 0.030 mm³ 3.418 to 72.157°. -5<=h<=6, -19<=k<=19, -28<=l<=28 37730 3511 [R(int) = 0.0586] 97.5 % Semi-empirical from equivalents 0.7536 and 0.6593 Full-matrix least-squares on F² 3511 / 0 / 258 1.043 R1 = 0.0301, wR2 = 0.0733 R1 = 0.0318, wR2 = 0.0742 0.10(8) 0.185 and -0.165 e.Å⁻³
9. Eidesstattliche Erklärung

gemäß der Promotionsordnung vom 12. März 2020

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen und eingebundenen Artikeln und Manuskripten - noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine Veröffentlichung der Dissertation vor Abschluss der Promotion nicht ohne Genehmigung des Promotionsausschusses vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Ordnung sind mir bekannt. Darüber hinaus erkläre ich hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation zugrundeliegenden Arbeiten und der schriftlich verfassten Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen. Ich versichere, dass die eingereichte elektronische Fassung der eingereichten Druckfassung vollständig entspricht.

Datum, Name und Unterschrift