

Alternierende asymmetrische Selbstinduktion in funktionalisierten Pyrrolidin-Oligomeren**

Konstantin V. Kudryavtsev,* Polina M. Ivantcova, Andrei V. Churakov, Steffen Wiedmann, Burkhard Luy, Claudia Muhle-Goll, Nikolay S. Zefirov und Stefan Bräse*

Künstlich strukturierte wohldefinierte Polymere sind interessante funktionale Mimetika natürlicher Biomakromoleküle mit zusätzlichen Eigenschaften, die nicht in der Natur auftreten.^[1] Die spezifische konformativ Organisierte von natürlichen und synthetischen Polymeren führt zu einzigartigen Faltungen und ermöglicht dadurch die molekulare Erkennung, die zu den wichtigsten Triebkräften in natürlichen Prozessen zählt. Einige nichtnatürliche oligomere Spezies nehmen spezifische und wohldefinierte Konformationen an, die durch Strukturen der monomeren Einheiten und daraus folgenden intramolekularen Wechselwirkungen hervorgerufen werden. Sie werden als „Foldamere“ bezeichnet.^[2] Zu den beststudierten Foldameren gehören die β-Peptide, die stabil gefaltete helikale Faltblatt- und Schleifen-Konformationen einnehmen.^[3] β-Peptide sind stabil gegenüber natürlichen Enzymen, und ihr gezieltes Design führte zu der Entdeckung, dass β-Peptide als Liganden für komplexe pharmazeutische Ziele wie Protein-Protein-Wechselwirkungen geeignet sind.^[4] Die Verwendung von Pyrrolidin-3-carbonsäure (Pca) zum Aufbau von β-Polypeptid-Ketten führt zu Molekülen mit einem starren Rückgrat und stabilisiert zusätzlich die Sekundärstruktur der Oligomere in Lösung.^[5]

Die typische Synthese eines β-Peptid-Rückgrats basiert auf den vielfältigen Methoden der Peptidchemie, darunter Standardsequenzen wie Schützungs-Entschützungs-Schritte von Aminogruppen und diverse Aktivierungsschritte von Carbonsäurefunktionen zum Aufbau der Amidbindung. Hier präsentieren wir eine fundamental neue Methode zur Synthese von wohldefinierten, hoch funktionalisierten kurzen β-Peptiden, die ohne Schutzgruppenmanipulationen und Akti-

vierungsschritte auskommt und damit eine effiziente stereo-selektive Herstellung oligomerer Pyrrolidin-basierter Moleküle ermöglicht. Die entwickelte Methode mit dem Namen „cycloadditive Oligomerisierung“ wurde für die Synthese einer Reihe racemischer und enantiomerenreiner Oligomere mit Pca-Rückgrat genutzt. Die Umsetzung lieferte eine Reihe von β-Peptid-Oligomeren mit sehr diversen strukturellen Eigenschaften, die durch verschiedene physikochemische Methoden, darunter Kristallstrukturanalyse, charakterisiert wurden.

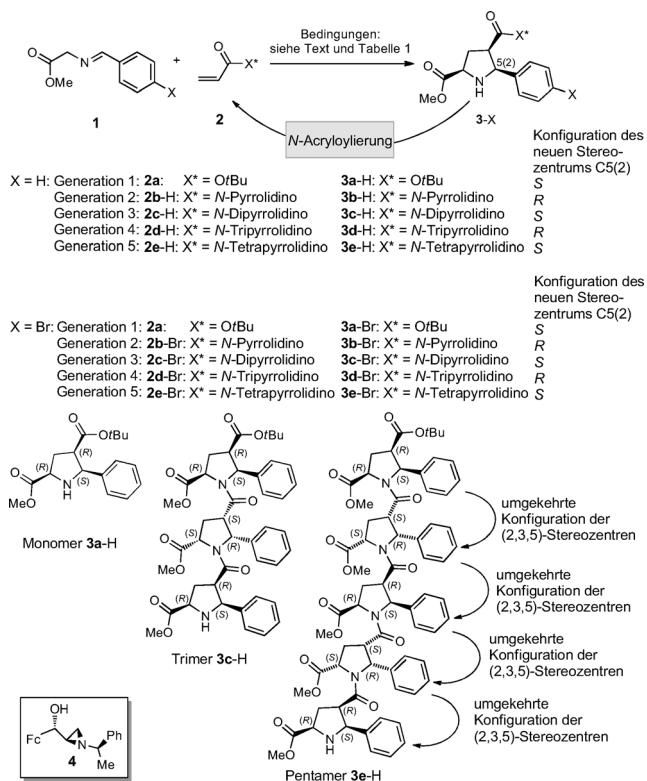
Diese Oligomerisierung nutzt Azomethin-Ylide in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition^[6] als Methode zum Kettenwachstum (Schema 1). Die 5-Arylpyrrolidin-2,4-dicarboxylat-Einheiten dienen zum einen als verknüpfende Elemente, zum anderen als Auxiliare, die die Stereo- und Enantioselektivitäten der Cycloaddition bestimmen. Die Ausgangsstoffe der Oligomersynthese, die 5-Arylpyrrolidin-2,4-dicarbonsäureester **3a** (X = H, Br), wurden durch 1,3-dipolare Cycloaddition in racemischer^[7] und enantiomerenreiner^[8] Form aus den Iminoestern **1** und *tert*-Butylacrylat erhalten. Zur Erzeugung des Azomethin-Ylids wurden Lewis-Säuren verwendet. (Schema 1, Tabelle 1). Die asymmetrische Synthese des Monomers (–)**3a-H** wurde effektiv im Gramm-Maßstab mit dem enantiomerenreinen Liganden **4**^[8] durchgeführt. Nach Umkristallisieren konnte die Zielverbindung mit > 99% ee erhalten werden. Die nachfolgende N-Acryloylierung der Monomere **3a** mit Acryloylchlorid lieferte die neuen Dipolarophile **2b** mit sterisch gehinderten Amidresten an einem Ethylenfragment. Wir vermuteten, dass diese einzigartigen Dipolarophile in der iterativen Cycloaddition mit

[*] Prof. Dr. K. V. Kudryavtsev, Dipl.-Chem. P. M. Ivantcova, Prof. Dr. N. S. Zefirov
Fakultät für Chemie, Lomonossow-Universität Moskau
Leninskie Gory 1/3, 119991 Moskau (Russische Föderation)
E-Mail: kudr@org.chem.msu.ru
Prof. Dr. K. V. Kudryavtsev, Prof. Dr. N. S. Zefirov
Institut für Physiologisch Aktive Verbindungen
Russische Akademie der Wissenschaften
142432 Chernogolovka, Region Moskau (Russische Föderation)
Dr. A. V. Churakov
Institut für Allgemeine und Anorganische Chemie
Russische Akademie der Wissenschaften
Leninskii prosp. 31, 119991 Moskau (Russische Föderation)
S. Wiedmann, Prof. Dr. B. Luy, Dr. C. Muhle-Goll, Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie (IOC)
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
E-Mail: stefan.braese@kit.edu

Prof. Dr. B. Luy
Institut für Biologische Grenzflächen II
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Postfach 3640, 76021 Karlsruhe (Deutschland)
Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Toxikologie und Genetik (ITG)
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Deutschland)

[**] Wir danken der Russischen Stiftung für Grundlagenforschung (Projekt-Nr. 11-03-00630-a, 11-03-91375-ST_a und 12-03-92005-NNS_a), dem RAS-Programm OXHM-3 „Makromolekulare Verbindungen“, dem Staatsvertrag 11.519.11.2032 (Russisches Ministerium für Bildung und Wissenschaft) und dem Ministerium für Wissenschaft und Kunst in Baden-Württemberg (ZO IV) für großzügige Finanzierung und Unterstützung. Die Autoren danken Prof. Dr. Ozdemir Dogan für die Bereitstellung von Ligand **4**. NMR-Messungen erfolgten am DFG-Gerätezentrum Pro²NMR.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201302862> zu finden.



Schema 1. Synthese von Pca-Oligomeren durch cycloadditive selbstinduktive Oligomerisierung. Fc = Ferrocenyl.

Tabelle 1: Synthese der Monomere **3 a-X** und der Oligomere **3 b-e**.

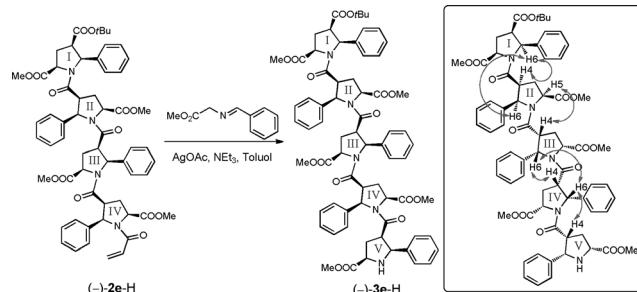
| Nr. | 1 | 2 | Bed. ^[a] | 3-X | Ausb. [%] | Konf. ^[b] |
|-----|------|-----------|---------------------|-----------|-----------|----------------------|
| 1 | 1-H | 2a | A | rac-3a-H | 65 | S(R) |
| 2 | 1-H | 2a | B | (-)-3a-H | 81 | S |
| 3 | 1-Br | 2a | A | rac-3a-Br | 67 | S(R) |
| 4 | 1-H | rac-2b-H | C | rac-3b-H | 70 | R(S) |
| 5 | 1-H | (-)-2b-H | C | (-)-3b-H | 90 | R |
| 6 | 1-Br | rac-2b-Br | C | rac-3b-Br | 82 | R(S) |
| 7 | 1-H | rac-2c-H | C | rac-3c-H | 94 | S(R) |
| 8 | 1-H | (-)-2c-H | C | (+)-3c-H | 87 | S |
| 9 | 1-Br | rac-2c-Br | C | rac-3c-Br | 82 | S(R) |
| 10 | 1-H | rac-2d-H | C | rac-3d-H | 83 | R(S) |
| 11 | 1-H | (+)-2d-H | C | (-)-3d-H | 85 | R |
| 12 | 1-Br | rac-2d-Br | C | rac-3d-Br | 81 | R(S) |
| 13 | 1-H | (-)-2e-H | C | (-)-3e-H | 93 | S |
| 14 | 1-Br | rac-2e-Br | C | rac-3e-Br | 85 | S(R) |

[a] Reaktionsbedingungen: A: LiBr (1.5 Äquiv.), Et₃N (1.2 Äquiv.), THF, 0 °C; B: Katalysator **4** (0.1 Äquiv.), Zn(OTf)₂ (0.1 Äquiv.), Et₃N (0.1 Äquiv.), THF, -20 °C; C: AgOAc (1.5 Äquiv.), Et₃N (1.5 Äquiv.), Toluol, RT. [b] Konfiguration des neu eingeführten Stereozentrums C5(2) (siehe Schema 1).

den Iminoestern **1** zu guten Diastereo- und Enantioselektivitäten führen würden (Schema 1).

Tatsächlich konnten die Dimere **3b** durch Cycloaddition der Acrylamide **2b** mit den Schiff-Basen **1** (X = H, Br) in Gegenwart von Silberacetat als Lewis-Säure zur Bildung des Azomethin-Ylids effektiv synthetisiert werden (Tabelle 1, Nr. 4–6). Ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von Reakti-

onsmischungen der Cycloadditionen mit denen des entsprechenden reinen Dimers **3b** zeigte eine Diastereoselektivität von > 95 %. Verbindung (-)-**3b**-H hat eine Reinheit von 97 % ee. Das racemische Analogon **3b**-H wurde durch Kristallstrukturanalyse charakterisiert. Die Wiederholung des Acryloylierungs-Cycloadditions-Prozesses ermöglichte den Zugang zu den Oligomeren **3c–e** mit bis zu fünf Pyrrolidin-Einheiten in guten Ausbeuten (siehe Tabelle 1, Nr. 7–14, und die Hintergrundinformationen). Während bei dem in CH₂Cl₂ gelösten enantiomerenreinen Pentamer (-)-**3e**-H keine Rotation in polarisiertem Licht festgestellt werden konnte (Schema 2), wurde in Methanol-Lösung jedoch eine Rotation gegen den Uhrzeigersinn beobachtet.



Schema 2. Synthese des Pentamers (-)-**3e**-H und die Hauptkonformation in Lösung (siehe Kasten) gemäß NMR-spektroskopischer Analyse. (Für Details siehe Tabelle 1, Nr. 13, Text und die Hintergrundinformationen; NOE-Wechselwirkungen sind mit Pfeilen dargestellt.).

Die unerwartet hohe Stereoselektivität der durch die cycloadditive Oligomerisierung neu aufgebauten Stereozentren der Pyrrolidinringe wurde durch diverse Strukturuntersuchungen gestützt. Wir konnten mehrere Oligomere **3** mit Einkristalldiffraktometrie untersuchen.^[9] Die Ergebnisse bestätigen zweifelsfrei, dass das neu gebildete 5-Methoxycarbonyl-2-phenylpyrrolidin-Fragment die exakt inverse Konfiguration der drei neuen stereogenen Zentren neben der benachbarten Ausgangsmonomer-Einheit aufweist, wie für das Pentamer (-)-**3e**-H in Schema 2 gezeigt. Die Pyrrolidinringe sind für Diskussionszwecke mit römischen Zahlen entsprechend der Reihenfolge ihrer Einführung in die Oligomerkette nummeriert (Schema 2). Alle Bindungslängen und -winkel der studierten Moleküle haben die für organische Moleküle typischen Werte. Das Molekülrückgrat der racemischen Dimere **3b**-H besteht aus zwei Pyrrolidinringen, verknüpft durch Amidgruppen (siehe die Hintergrundinformationen).

Das zentrale Amidfragment O1-C18-N1-C1-C4-C20 von **3b**-H ist planar innerhalb von 0.108(1) Å. Beide Pyrrolidinringe in Dimer **3b**-H bilden eine Briefumschlag-Konformation. Die Atome an der Spitze, C2 und C20 in **3b**-H, weichen von der Ebene der jeweiligen anderen vier Basisatome der Pyrrolidinringe um 0.628(2) bzw. 0.555(3) Å ab. Das Molekülrückgrat des racemischen Trimmers **3c**-Br besteht aus drei Pyrrolidinringen, verknüpft über zwei Amideinheiten (Abbildung 1). Die verbrückenden Amidfragmente C18-O5-N1-C1-C4-C20 und C31-O8-N2-C19-C22-C34 sind planar innerhalb 0.084(2) bzw. 0.081(3) Å. Alle drei Pyrrolidinringe bilden eine Briefumschlag-Konformation. Die Abweichun-

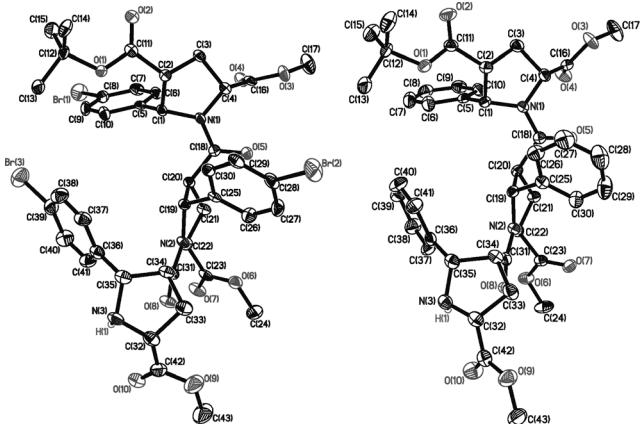


Abbildung 1. Molekülstrukturen der Trimere **3c-Br** (links) und **(+)-3c-H** (rechts).

gen der Atome an der Spitze von der Basis sind $0.576(6)$ Å für C3, $0.557(7)$ Å für C21 und $0.536(7)$ Å für C34. Im Kristall bilden die benachbarten Moleküle von **3c-Br** Ketten entlang der *c*-Achse, hervorgerufen durch schwache Wasserstoffbrücken zwischen den Amino- und Methoxygruppen $\text{N}3\text{-H}1\cdots\text{O}3(1-x, 1-y, 0.5+z)$ mit $\text{N}\cdots\text{O}$ -Abständen von 3.576 Å. Es gibt breite, lösungsmittelzugängliche Kanäle, entlang der *a*-Achse mit einem ungefähren Durchmesser von 5.2 Å (siehe die Hintergrundinformationen).

Die Molekülstruktur des chiralen Trimers **(+)-3c-H** wurde zudem per Kristallstrukturanalyse untersucht. Es zeigte sich, dass diese dem Bromphenyltrimer **3c-Br** sehr ähnlich ist (Abbildung 1). Der einzige nennenswerte Unterschied wurde bei der Rotation der Methoxycarbonylgruppen entlang der C4-C16- und C32-C42-Einfachbindungen beobachtet. Die Packung von **(+)-3c-H** ist jedoch komplett verschieden. In **(+)-3c-H** bildet das Amin-Wasserstoffatom H1 keine Wasserstoffbrücke, und der Kristall wird ausschließlich durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen gebildet. Im Unterschied zu **3c-Br** weist die Struktur von **(+)-3c-H** keine lösungsmittelzugänglichen Hohlräume auf.

Eine NMR-Untersuchung der neuen wohldefinierten Oligomere **3** der Phenylserie ($\text{X}=\text{H}$, Schema 1) klärt strukturelle Präferenzen in Lösung auf. Die Zuordnung der meisten ^1H - und ^{13}C -Signale ist in Tabelle S1 der Hintergrundinformationen zu finden. Basierend auf den Protonen-Spin-Kopplungen der Pyrrolidin-Ringe wurden die Diederwinkel berechnet.^[10] Zusammen mit den entsprechenden Röntgenstrukturanalyse-Daten des racemischen Dimers **3b-H** und des Trimers **(+)-3c-H** kann nahezu vollkommene Konsistenz zwischen den Hauptkonformatoren in Lösung und im Festkörper festgestellt werden (Tabelle S2). Für weitere Untersuchungen zu den Konformatoren des racemischen Trimers **3c-H** in CD_2Cl_2 wurden 2D- ^1H -NMR-Experimente durchgeführt (Abbildung 2).

Im Trimer **rac-3c-H** konnten wir mindestens drei stabile Konformationen mit Intensitäten von $89.7/7.2/2.7$ beobachten. Die Nebenkonformere waren im dynamischen Austausch mit dem Hauptkonformer, was sich durch Austauschpeaks zeigte. Diese haben eine umgekehrte Intensität wie herkömmliche NOEs. Zwischen 0 und 40°C änderten sich die

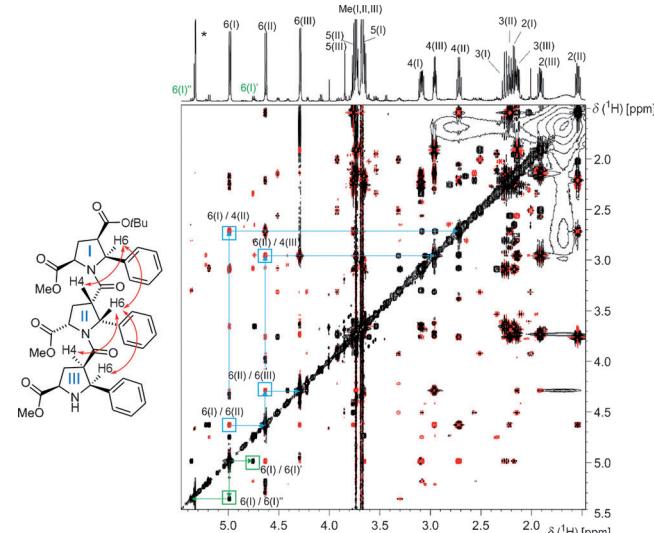
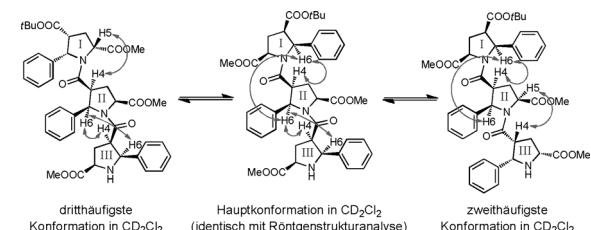


Abbildung 2. Relevante NOE-Kontakte im Trimer **rac-3c-H**. Ausschnitt aus einem $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum (400 ms Mischzeit) mit dem Bereich der Pyrrolidinprotonen. Die Zuordnung ergibt sich aus dem oben gezeigten 1D-Spektrum (* entspricht dem Restprotonensignal von CHDCl_2). Charakteristische NOEs zwischen den Ringen sind hervorgehoben (kleine blaue Kästchen). Peaks, die durch chemischen Austausch zwischen Haupt- und Nebenkonformeren entstehen, zeigen ein umgekehrtes Vorzeichen. Exemplarisch sind die Austauschpeaks zwischen $\text{H}6(\text{I})$ (Hauptkonformer) und $\text{H}6(\text{I})'$ (1. Nebenkonformer) oder $\text{H}6(\text{I})$ (Hauptkonformer) und $\text{H}6(\text{I})''$ (2. Nebenkonformer) gezeigt (kleine grüne Kästchen).

relativen Intensitäten der beobachteten **rac-3c-H**-Konforme nicht. Die räumliche Orientierung der Pyrrolidin-Einheiten in den Nebenkonformatoren wurde durch eine detaillierte Analyse der entsprechenden NOEs bestimmt (Abbildung 2, Schema 3). Die *cis-trans*-Isomerisierung der Amid-



Schema 3. Konformere des Trimers **rac-3c-H** in CD_2Cl_2 entsprechend NMR-spektroskopischer Analyse.

bindung^[5d,11] ist ein offensichtlicher Grund für den entdeckten Konformationswechsel. Das reguläre Hauptkonformer in Lösung der Oligomere **rac-3b-H**, **rac-3c-H** und **(+)-3d-H** wurde durch NOEs zwischen den Pyrrolidinring-Protonen $\text{H}6(i)/\text{H}6(i+1)$ und $\text{H}4(i)/\text{H}4(i+1)$ charakterisiert. Es entspricht einer *cis*- β -Peptidbindung mit alternierender Anordnung der Phenylsubstituenten, wie bereits im Festkörper für die Trimere **rac-3c-Br** und **(+)-3c-H** beobachtet. Mit steigender Anzahl an Pyrrolidin Einheiten im Oligomer nimmt auch die Zahl der *cis-trans*-Isomerisierungen der Amidbindungen zu und führt so zu Schwierigkeiten beim Einstellen eines

Konformationsgleichgewichts. So weist das Hauptkonformer des Pentamers $(-)\text{-3e-H}$ in CD_2Cl_2 zwischen zweitem und drittem Ring eine *trans*- β -Peptidbindung auf (Schema 2). Mit der beschriebenen Methode untersuchten wir die Konformere der Phenylserie der Oligomere **3** (Schema 3 und Tabelle S3). Eine zehnfache Verdünnung des Pentamers $(-)\text{-3e-H}$ in CD_2Cl_2 zeigte keine Unterschiede im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (siehe die Hintergrundinformationen). Daraus folgt, dass intermolekulare Wechselwirkungen nur einen geringfügigen Einfluss auf die Verteilung der Konformere haben.

Weiterhin führten wir rasterkraftmikroskopische Studien an den Tetrameren *rac*-**3d-H**, $(-)\text{-3d-H}$ und *rac*-**3d-Br** durch, um supramolekulare Organisation im Festkörper zu untersuchen. Eine solche wurde jedoch nicht beobachtet (siehe die Hintergrundinformationen). Zum jetzigen Zeitpunkt kann man die Art der Faltung der in dieser Arbeit synthetisierten neuartigen Pca-Oligomere **3** noch nicht genauer bestimmen. Zweifelsfrei stellt die Wahl geeigneter Arylsubstituenten und Carboxylfunktionen (z. B. COOH anstelle von COOMe) ein wirksames Instrument zum gezielten Design von Pca-Oligomeren **3** mit intra- und intermolekularen Wechselwirkungen dar.

Die enantiomerenreinen Polypyrrolidine **3** wurden mit CD-Spektroskopie untersucht. Die CD-Spektren wurden im Fern-UV-Bereich zwischen 300 nm und 190 nm aufgenommen. In diesem Bereich kann die charakteristische Absorption von Amid- und Estergruppen beobachtet werden und in geringerer Intensität auch die Absorption von aromatischen Gruppen. Das CD-Spektrum des Dimers $(-)\text{-3b-H}$ zeigt ein Maximum bei 190 nm und zwei Minima bei 201 und 217 nm (Abbildung 3). In Analogie zu anderen Peptiden und Pep-

sorption hauptsächlich positiv, im Tetramer $(-)\text{-3d-H}$ ist sie negativ und im Pentamer $(-)\text{-3e-H}$ kann sie nicht mehr unterschieden werden (Abbildung 3). Im Unterschied zu Peptiden und Peptiden mit uniformer Chiralität führt die alternierende *R/S*-Konfiguration der benachbarten Pyrrolidin-Einheiten in den enantiomerenreinen Oligomeren **3** zu Banden mit gegensätzlicher Intensität. Diese kompensieren sich teilweise gegenseitig und bedingen so ein Abflachen der Kurven.

Zusammenfassend wurde eine einzigartige Klasse von racemischen und chiralen Oligomeren, basierend auf dem Pca-Gerüst, durch eine effiziente cycloadditive Oligomerisierung synthetisiert. Eine Besonderheit der entwickelten Synthesemethode ist die hohe Stereoselektivität bei der Generierung neuer Stereozentren, die allein durch Selbstdioduktion entstehen. Unter Verwendung des starren Poly(5-arylpolyridin-2-carbonsäure)-Systems wollen wir zukünftig wohlorganisierte oligomere nanoskalige Objekte mit diversen funktionellen Gruppen in definierter räumlicher Ausrichtung herstellen. Diese sollen Anwendung in Biologie, Katalyse und Materialwissenschaften finden. Außerdem werden theoretische Studien zur Bildung der alternierenden Stereozentren beim Kettenwachstum erfolgen.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die Synthese von Oligomeren am Beispiel des Trimers $(+)-\text{3c-H}$: Et_3N (0.423 g, 583 μL , 4.18 mmol) wurde bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von $(-)\text{-3b-H}$ (1.400 g, 2.61 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) versetzt. Acryloylchlorid (353 mg, 310 μL , 3.92 mmol) wurde bei 0°C unter Argonatmosphäre tropfenweise zur Reaktionsmischung gegeben. Nach 15 min wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 h gerührt. Nach dem Waschen mit Wasser (25 mL), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (25 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (25 mL) wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter verminimiertem Druck entfernt. $(-)\text{-2c-H}$ wurde per Säulenchromatographie (Silicagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1) aufgereinigt und als gelbliche Kristalle in 78 % Ausbeute isoliert (spektroskopische Daten siehe die Hintergrundinformationen). $(-)\text{-2c-H}$ (1.100 g, 1.86 mmol) wurde unter Argonatmosphäre in absolutem Toluol (20 mL) gelöst. Der Reaktionskolben wurde dabei mit Aluminiumfolie vor Licht geschützt. Eine Lösung von **1-H** (0.395 g, 2.23 mmol) in absolutem Toluol (20 mL) und AgOAc (500 mg, 2.79 mmol) wurden nacheinander zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde tropfenweise mit Et_3N (0.283 g, 390 μL , 2.79 mmol) versetzt und anschließend bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Die flüchtigen Komponenten wurden unter Vakuum entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und filtriert. Die organische Phase wurde mit Wasser (25 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (25 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand per Säulenchromatographie (Silicagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1) aufgereinigt. Das Trimer $(+)-\text{3c-H}$ wurde in Form von gelblichen Kristallen isoliert. 1.241 g, 87 %; Smp. 144–146 $^\circ\text{C}$; 95 % ee (Chiralpack-IB-Säule, Heptan/PrOH 75:25, 0.7 mL min^{-1} , t_{R}^+ (Haupt) = 18.99 min); $[\alpha]_D^{26} +22.07^\circ$ (c 0.97, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 293 K, Signale des Hauptkonformers): δ = 1.17 (s, 9 H), 1.58–1.69 (m, 1 H), 1.94–1.97 (m, 1 H), 2.16–2.24 (m, 1 H), 2.25–2.35 (m, 3 H), 2.71–2.74 (m, 1 H), 2.97–3.00 (m, 1 H), 3.07–3.11 (m, 1 H), 3.66–3.81 (m, 13 H), 4.33 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.32–7.46 (m, 13 H, H_{Ar}), 7.60 ppm (d, J = 6.4 Hz, 2 H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 293 K, Signale des Hauptkonformers): δ = 27.69, 28.44, 29.56, 34.62, 47.40, 47.83, 50.63,

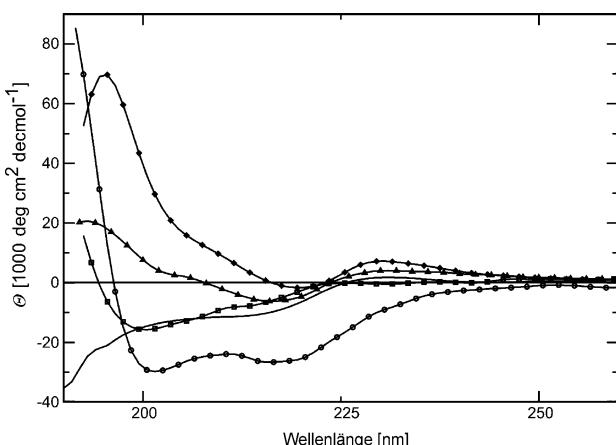


Abbildung 3. CD-Spektren des Monomers $(-)\text{-3a-H}$ (ohne Symbol) und der Oligomere $(-)\text{-3b-H}$ (Kreise), $(+)-\text{3c-H}$ (Rauten), $(-)\text{-3d-H}$ (Quadrat) und $(-)\text{-3e-H}$ (Dreiecke).

tiden wurde die Bande bei 217 nm dem $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang^[11b] der Amid- und Esterchromophore zugeordnet. Die beiden anderen Banden wurden dem Exciton-aufgespaltenen $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang zugeordnet. Bei den höheren Oligomeren ändert sich die Lage dieser Banden, und auch die relativen Intensitäten variieren merklich. Im Trimer $(+)-\text{3c-H}$ ist die Ab-

52.11, 52.15, 52.24, 59.09, 59.17, 60.12, 62.65, 62.76, 66.55, 82.07, 127.03, 127.06, 128.04, 128.24, 128.55, 128.65, 128.96, 137.53, 138.61, 138.93, 167.45, 167.45, 167.99, 177.65, 171.72, 172.77 ppm. HRMS (FAB): $[M + H]^+$ berechnet für $C_{43}H_{50}N_3O_{10}$: 768.3496, gefunden: 768.3497.

Eingegangen am 6. April 2013,
veränderte Fassung am 24. Juli 2013
Online veröffentlicht am 10. Oktober 2013

Stichwörter: 1,3-Dipolare Cycloadditionen ·
Asymmetrische Synthese · Azomethin-Ylide · Foldamere ·
 β -Peptide

- [1] a) D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893; b) C. M. Goodman, S. Choi, S. Shandler, W. F. DeGrado, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 252; c) T. A. Martinek, F. Fülpöp, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 687.
- [2] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173.
- [3] Zu relevanten β -Peptiden: a) R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219; b) D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum, *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 1111; c) D. Seebach, J. Gardiner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1366.
- [4] Ausgewählte Beispiele für die Inhibition von Protein-Protein-Wechselwirkungen mit β -Peptiden: a) O. M. Stephens, S. Kim, B. D. Welch, M. E. Hodsdon, M. S. Kay, A. Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13126; b) E. P. English, R. S. Chumanov, S. H. Gellman, T. Compton, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 2661; c) J. D. Sadowsky, W. D. Fairlie, E. B. Hadley, H.-S. Lee, N. Umezawa, Z. Nikolovska-Coleska, S. Wang, D. C. S. Huang, Y. Tomita, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 139; d) A. D. Bautista, J. S. Appelbaum, C. J. Craig, J. Michel, A. Schepartz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2904. Ausgewählte Übersichten zur Inhibition von Protein-Protein-Wechselwirkungen mit gezielt entwickelten Molekülen: e) J. A. Kritzer, O. M. Stephens, D. A. Guerracino, S. K. Reznik, A. Schepartz, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 11; f) V. Azzarito, K. Long, N. S. Murphy, A. J. Wilson, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 161.
- [5] Pyrrolidin-3-carbonsäure-basierte Foldamere: a) B. R. Huck, J. M. Langenhan, S. H. Gellman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1717; b) B. R. Huck, S. H. Gellman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3353; c) G. R. Krow, N. Liu, M. Sender, G. Lin, R. Centafont, P. E. Sonnet, C. DeBrosse, C. W. Ross III, P. J. Carroll, M. D. Shoulders, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5438; d) M. Hosoya, Y. Otani, M. Kawahata, K. Yamaguchi, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14780.
- [6] a) R. Grigg, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 89; b) O. Tsuge, S. Kanemasu, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 45 (Hrsg.: A. R. Katritzky), Academic Press, San Diego, **1989**, S. 231–349.
- [7] a) K. V. Kudryavtsev, M. Y. Tsentalovich, A. S. Yegorov, E. L. Kolychev, *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1461; b) K. V. Kudryavtsev, *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 372.
- [8] O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.
- [9] CCDC-911207 (**rac-3b-H**), -911208 (**rac-3c-Br**) und -911209 (**(+)-3c-H**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich
- [10] T. Pitner, W. B. Edwards III, R. L. Bassfield, J. F. Whidby, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 246.
- [11] a) L. M. Sandvoss, H. A. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15855; b) M. Kuemin, Y. A. Nagel, S. Schweizer, F. W. Monnard, C. Ochsenfeld, H. Wennemers, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6324.