



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ

# **Neue Syntheserouten für komplexe organische Moleküle mittels Nickelkatalyse und Entwicklung potentieller kovalenter Cysteinproteaseinhibitoren**

**Dissertation zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
im Promotionsfach Chemie**

am Fachbereich Chemie, Pharmazie, Geographie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

von

**Jan Brauer**

geboren in Trier

Mainz, 2025



Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von März 2021 bis Februar 2025 in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. [REDACTED] am Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

Datum der mündlichen Prüfung:

21.05.2025

Dekanin:

Prof. Dr. Eva Rentschler

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. [REDACTED]

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. [REDACTED]



Meiner Mutter gewidmet.



*“There is not a star in heaven that we can't reach.”*

Zac Efron



## **Eigenständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Jan Brauer, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel:

*„Neue Syntheserouten für komplexe organische Moleküle mittels Nickelkatalyse und Entwicklung potentieller kovalenter Cysteinproteaseinhibitoren“*

selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel (dazu zählen auch KI-basierte Anwendungen oder Werkzeuge) benutzt habe. Sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate sind kenntlich gemacht und nachgewiesen (dies gilt auch für Texte, die durch generative KI wie ChatGPT erzeugt wurden). Ich versichere, dass ich keine Hilfsmittel verwendet habe, deren Nutzung die Prüferin oder der Prüfer explizit ausgeschlossen hat.

Im Anhang „11. Nutzung von KI-Tools“ habe ich die verwendeten KI-Tools dokumentiert.

Mit Abgabe der vorliegenden Leistung übernehme ich die Verantwortung für das eingereichte Gesamtprodukt. Ich verantworte damit auch jegliche KI-generierten Inhalte, die ich in meine Arbeit übernommen habe. Die Richtigkeit übernommener (KI-generierter) Aussagen und Inhalte habe ich nach bestem Wissen und Gewissen geprüft.

Mir ist bekannt, dass ein Verstoß gegen die genannten Punkte prüfungsrechtliche Konsequenzen hat und insbesondere dazu führen kann, dass die Promotionsleistung mit „nicht bestanden“ bewertet wird. Die Einschreibung kann für bis zu zwei Jahre widerrufen werden, wenn Studierende zweimal oder häufiger bei Prüfungsleistungen täuschen (§ 69 Abs. 4 und 5 HochSchG).

Mainz, den

---

Datum und Unterschrift



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Danksagung .....	V
Bemerkungen .....	VII
Zusammenfassung .....	IX
Abstract .....	X
Abkürzungsverzeichnis .....	XI
1. Einleitung .....	1
1.1 Grundlagen der Photochemie .....	1
1.2 Nickelkatalyse in der organischen Chemie .....	8
1.3 Enzyminhibition als Strategie zur Behandlung menschlicher Erkrankungen .....	17
2. Allgemeine Zielsetzung .....	22
3. Synthese von Ketonen mittels Photoredoxchemie und Nickelkatalyse .....	23
3.1 Literaturübersicht, Motivation und eigene Vorarbeiten .....	23
3.2 Untersuchungen des Substratspektrums einer photoreduktiven Ketonsynthese .....	29
3.3 Mechanistische Hypothesen und Untersuchungen .....	34
3.4 Versuche zur Entwicklung einer enantioselektiven Synthese von Ketonen .....	38
3.5 Versuche zur Entwicklung einer Dreikomponentenreaktion .....	43
3.6 Fazit und Zusammenfassung .....	48
4. Nickelkatalyse in der Naturstoffsynthese: Untersuchungen zur Totalsynthese von Ergotalkaloiden .....	49
4.1 Literaturübersicht und Motivation .....	49
4.2 Versuche zur Synthese von Lysergsäure mittels Witkop-Zyklisierung analoger Reaktionen und redoxneutraler Kupplungen .....	55
4.3 Strategien und Optimierung der Synthese von geeigneten Diarylmethanen .....	58

---

4.4	Revision der Arbeit von Hendrickson <i>et al.</i> und formale Totalsynthese von LSD.....	67
4.5	Fazit und Zusammenfassung .....	73
5.	Kooperationsprojekt: Carbonylierungen von Cyclopropanolen mittels Nickelkatalyse.....	74
5.1	Literaturübersicht und Motivation .....	74
5.2	Reaktionsoptimierung und Mechanistische Untersuchungen .....	77
5.3	Fazit und Zusammenfassung .....	86
6.	Elektronenarme Aromaten als kovalente Inhibitoren für Rhodessain.....	87
6.1	Literaturübersicht und Motivation .....	87
6.2	Optimierung neuer elektronenarmer Aromaten als Warhead .....	93
6.3	Untersuchungen zum Einfluss der Peptidstruktur.....	98
6.4	Fazit und Ausblick .....	104
7.	Synthese und Untersuchung von 5-substituierten 1 <i>H</i> -Tetrazolen als potentielle kovalente Inhibitoren.....	105
7.1	Literaturübersicht und Motivation .....	105
7.2	Synthese einfacher 1 <i>H</i> -Benzyltetrazole als <i>proof of concept</i> .....	112
7.3	Synthese potentieller Rhodessain-Inhibitoren.....	115
7.4	Synthese potentieller DNA-Methyltransferase-Inhibitoren.....	124
7.5	Fazit und Ausblick .....	133
8.	Experimenteller Teil.....	134
8.1	Material und Methoden.....	134
8.2	Versuchsvorschriften zu Kapitel 3 .....	142
8.3	Versuchsvorschriften zu Kapitel 4 .....	206
8.4	Versuchsvorschriften zu Kapitel 5 .....	246
8.5	Versuchsvorschriften zu Kapitel 6 .....	255
8.6	Versuchsvorschriften zu Kapitel 7 .....	309
9.	Literaturverzeichnis.....	361
10.	Spektrenanhang .....	376

---

10.1	NMR-Spektren zu Kapitel 3 .....	376
10.2	NMR-Spektren zu Kapitel 4 .....	450
10.3	NMR-Spektren zu Kapitel 5 .....	491
10.4	NMR-Spektren zu Kapitel 6 .....	500
10.5	NMR-Spektren zu Kapitel 7 .....	576
11.	Nutzung von KI-Tools .....	632



## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. [REDACTED] für die Möglichkeit, meine Promotion unter seiner Leitung durchzuführen, bedanken. Besonders für das große Vertrauen, das mir in der Wahl und Gestaltung meiner Forschungsprojekte entgegengebracht wurde, bin ich sehr dankbar. Ohne die Unterstützung, sei es in Form von fachlichen Diskussionen, der ausgezeichneten Laborausstattung oder der Möglichkeit, Konferenzen zu besuchen, um meine Ergebnisse vorzustellen, wäre diese Arbeit in keiner Weise möglich gewesen. Die Zeit der gemeinsamen fachlichen Zusammenarbeit hat mich besonders geprägt und auch zu meiner persönlichen Weiterentwicklung beigetragen.

Herrn Prof. Dr. [REDACTED] danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens und die ausgezeichnete Zusammenarbeit im Rahmen der Praktikumsbetreuung.

Frau Prof. Dr. [REDACTED] möchte ich für die ausgezeichnete und erfolgreiche Kooperation in zwei Forschungsprojekten danken. Ihre Expertise in Bezug auf kovalente Inhibitoren hat mir geholfen, einen mir bis zu Beginn meiner Arbeit unbekanntem Bereich besser zu verstehen und Begeisterung für diesen zu finden.

An dieser Stelle möchte ich auch Frau [REDACTED] danken. Durch ihre Hilfe, nicht nur bei administrativen oder organisatorischen, sondern auch allen anderen Herausforderungen, konnte diese Arbeit innerhalb und außerhalb des Labors so gut gelingen.

Frau [REDACTED] gebührt ebenfalls großer Dank. Ohne ihre Hilfe bei vielen Synthesen hätten einige Projekte nicht so schnell und erfolgreich abgeschlossen werden können.

Herrn [REDACTED], Frau [REDACTED] und Herrn [REDACTED] der Arbeitsgruppe von Frau [REDACTED] möchte ich für die tolle Zusammenarbeit danken.

Herrn Prof. Dr. [REDACTED] und Herrn [REDACTED] von der Emory University in Atlanta (Georgia) danke ich für die gute Kooperation im Bereich der nickelkatalysierten Carbonylierungen.

Ein besonderer Dank gilt allen momentanen und vergangenen Mitgliedern des AK Opatz:

Frau [REDACTED] danke ich für die fachlichen und persönlichen Diskussionen im Labor und die vielen Stunden außerhalb des Labors, die wir zusammen verbracht haben. Frau [REDACTED] danke ich für all den Spaß und die stets aufbauenden Worte in allen möglichen Situationen, die sie mir seit unserem Kennenlernen in ihrer gewohnt liebevoll-lustigen Art mit auf den Weg gegeben hat. Ohne euch beide wären die letzten Jahre bestimmt nicht so lustig gewesen.

Bei Herrn [REDACTED] bedanke ich mich für die lustige Zeit zusammen im Labor, die gute Kooperation im „Team Lysergsäure“ und den stets guten Rat in allen chemischen Fragestellungen.

[REDACTED] [REDACTED] und Herrn Dr. [REDACTED] danke ich nicht nur für die tolle Zeit im Labor, sondern auch für all den Spaß, den wir gemeinsam hatten. Euch sechs gebührt großer Dank und ich hoffe, dass, wenn wir alle unseren Doktor haben, wir nochmal zusammen nach Mallorca fliegen!

Dank möchte ich auch Herrn Dr. [REDACTED], Frau Dr. [REDACTED] (geb. [REDACTED]) und Frau Dr. [REDACTED] [REDACTED] aussprechen, die mir meine Anfangszeit im AK Opatz leicht gemacht haben. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Dr. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] und [REDACTED] danke ich für die schöne gemeinsame Zeit im AK.

Meinen Bachelorstudenten Frau [REDACTED], Frau [REDACTED] und Herrn [REDACTED] sowie meinen Modulanten Frau [REDACTED] und besonders Herrn [REDACTED] danke ich für die gute und lustige Zusammenarbeit. Ich wünsche euch nur das Beste auf eurem weiteren Lebensweg und bedanke mich für all das, was ich auch von euch lernen konnte.

Dem Team der analytischen Abteilungen des Departments gilt ebenfalls mein Dank. Insbesondere Herrn Dr. [REDACTED], Frau [REDACTED] und Frau [REDACTED] sowie Herrn Dr. [REDACTED] und Herrn [REDACTED] möchte ich danken. [REDACTED] [REDACTED] und [REDACTED] vom Chemikalienlager möchte ich für die reibungslose Zusammenarbeit und die auch über ihre normalen Aufgabenbereiche weit hinausgehende geleistete Hilfe danken.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich an dieser Stelle aus tiefstem Herzen danken. Danke für all die Stunden, die ihr euch meine Sorgen und Zweifel angehört, mich aufgebaut und mir Mut geschenkt habt. [REDACTED] danke ich besonders für ihre Unterstützung mein gesamtes Studium lang und dafür, dass sie mich mit ihrer unglaublichen Energie und Kraft auch durch viele schwierige Lebenslagen gebracht hat. Meinen Freunden [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] danke ich aus tiefstem Herzen für all die gemeinsamen Stunden. Meinem Freund [REDACTED] danke ich für all die gemeinsamen Stunden, die stets liebenden und aufbauenden Worte und die Unterstützung die letzten 4 Jahre.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich mein ganzes Leben in allen Situationen unterstützt haben und immer ein sicherer Rückzugsort für mich waren, egal was auch passierte. Meiner Mama, die mir immer mit aufbauenden Worten zur Seite gestanden hat und ein Licht in meinem Leben war und ist, kann ich nicht genug danken.

## Bemerkungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Studierende betreut und Kooperationen mit anderen Forschungsgruppen durchgeführt:

An den Arbeiten in Kapitel 3 waren folgende Personen beteiligt: Frau [REDACTED] untersuchte im Rahmen ihrer Masterarbeit Teile des Substratspektrums der photochemischen Ketonsynthese und erste Ansätze zu einer Multikomponentenreaktion. Frau [REDACTED] führte im Rahmen ihrer Bachelorarbeit Experimente zur chiralen Synthese von  $\alpha$ -Aminoketonen durch, die später von Herrn [REDACTED] im Rahmen seines Forschungsmoduls ergänzt wurden. Herr [REDACTED] arbeitete an Methoden zur Synthese von Ketonen mittels *radical-polar crossover*. Dies geschah im Rahmen seiner Bachelorarbeit.

In Kapitel 4 leistete Frau [REDACTED] einen großen Beitrag zur versuchten Totalsynthese von Lysergsäure einerseits im Rahmen ihrer Bachelorarbeit sowie andererseits auch als wissenschaftliche Hilfskraft. Herr [REDACTED] unterstützte diese Arbeiten ebenfalls im Rahmen seiner Promotion.

Untersuchungen zur nickelkatalysierten Carbonylierung von Cyclopropanolen wurden in enger Zusammenarbeit mit [REDACTED] und [REDACTED] an der Emory University in Atlanta, Georgia durchgeführt.

Frau [REDACTED] unterstützte die Synthese potentieller Rhodesainhibitoren in Kapitel 6 durch das Herstellen mehrerer Verbindungen. Herr [REDACTED], Mitglied der Arbeitsgruppe um Frau [REDACTED], führte alle pharmazeutischen und biologischen Messungen durch.

In Kapitel 7 unterstützte erneut Frau [REDACTED] in Teilen die Synthese. Frau [REDACTED] und Herr [REDACTED] führten in diesem Projektteil alle pharmazeutischen und biologischen Experimente durch, wobei auch ein Teil der Synthese von Frau [REDACTED] durchgeführt wurde. Beide waren zu diesem Zeitpunkt Mitglieder der Arbeitsgruppe um Frau [REDACTED].

Alle Beiträge anderer Personen sind in dieser Arbeit an der entsprechenden Stelle noch einmal gekennzeichnet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Poster präsentiert und Forschungsergebnisse publiziert:

Poster: Nickel/Photoredoxcatalysis: Access to Diarlymethanes and their use in the Total Synthesis of Ergot Alkaloids, *29th Lecture Conference on Photochemistry (LCP 2024)*, Mainz, September 16<sup>th</sup> – 18<sup>th</sup>, 2024.

Substitution-Induced Mechanistic Switching in S<sub>N</sub>Ar-Warheads for Cysteine Proteases, C. Zimmer, J. Brauer, D. Ferenc, J. Meyr, P. Müller, H. Räder, B. Engels, T. Opatz, T. Schirmeister, *Molecules*, 2024, 29, 2660 (**geteilte Erstautorenschaft**).

Classical and Dual Photoredox Catalysis: Application of Nickel in the Synthesis of the Skeleton Framework of the Ergot Alkaloids, J. Brauer, R. Wiechert, A. Hahn, T. Opatz, *Org. Lett.*, 2024, 26, 4314–4317.

Poster: Classical and Dual Photoredox Catalysis: Application of Nickel in the Synthesis of the Skeleton of the Ergot Alkaloids, *Florida Heterocyclic Conference (FloHet2024)*, Gainesville/FL, March 10<sup>th</sup> – 13<sup>th</sup>, 2024.

Poster: Classical and Dual Photoredox Catalysis: Application of Nickel in the Synthesis of the Skeleton of the Ergot Alkaloids, *Leopoldina Symposium: Exploratory Photochemistry: Light Creates Structure*, Halle an der Saale, October 7<sup>th</sup> – 8<sup>th</sup>, 2021.

Nickel-Mediated Photoreductive Cross Coupling of Carboxylic Acid Derivatives for Ketone Synthesis, J. Brauer, E. Quraishi, L. M. Kammer, T. Opatz, *Chem. Eur. J.*, 2021, 27, 18168-18174.

In der Zeit im Arbeitskreis wurde an den folgenden Publikationen mitgearbeitet:

Six-Step Gram Scale Synthesis of the HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir Sodium, J.-P. Dietz, T. Lucas, J. Groß, S. Seitel, J. Brauer, D. Ferenc, B. F. Gupton, T. Opatz, *Org. Process Res. Dev.*, 2021, 25, 1898-1910.

Comparison of Different Density Functional Theory Methods for the Calculation of Vibrational Circular Dichroism Spectra, J. Groß, J. Kühnborn, S. Pusch, C. Weber, L. Andernach, G. Renzer, P. Eckhardt, J. Brauer, T. Opatz, *Chirality*, 2023, 1-13.

## Zusammenfassung


Die vorliegende Arbeit befasst sich mit zwei Themenkomplexen: Im ersten Teil liegt der Fokus auf der Anwendung von Nickelkatalyse in der Entwicklung neuer Reaktionen in der organischen Chemie sowie der Naturstoffsynthese und im zweiten Teil auf der Entwicklung neuer Inhibitoren für Cysteinproteasen.

Das Thema der Nickelkatalyse wird im ersten Teil dieser Arbeit behandelt. Zunächst wird auf die Entwicklung neuer Synthesestrategien für Ketone eingegangen, wobei insbesondere die Kombination der Photoredoxchemie mit Nickelkatalyse genutzt wird. Zuerst wird das Substratspektrum einer zuvor entwickelten Methode gezeigt und anschließend eine mechanistische Hypothese durch spektroskopische Untersuchungen entwickelt. Danach wurden weiterführende Arbeiten mit dem Schwerpunkt der Entwicklung einer enantioselektiven Methode sowie einer Mehrkomponentenreaktion durchgeführt.

Im folgenden Kapitel werden die Versuche zur Totalsynthese des Mutterkornalkaloids Lysergsäure beschrieben, wobei insbesondere der Aufbau des C-Rings über Nickelkatalyse diskutiert wird. Die dabei entwickelte Strategie konnte erfolgreich zur Synthese eines aus der Literatur bekannten Vorläufers eingesetzt werden, jedoch konnte in weiterführenden Untersuchungen gezeigt werden, dass dieser nicht weiter zu Lysergsäure umgesetzt werden kann. Damit konnte bewiesen werden, dass die Literatur fehlerhaft ist. Dennoch konnte die neu entwickelte Strategie für eine formale Totalsynthese von LSD eingesetzt werden.

Des Weiteren wurde in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Mingji Dai eine Methode zur Nickel-katalysierten Carbonylierung von Cyclopropanolen optimiert. Dabei konnte eine Verbesserung der Reaktionsausbeute durch die Kombination mit Photoredoxchemie erreicht werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird die Entwicklung neuer Inhibitoren für Cysteinproteasen beschrieben, wobei hier der Schwerpunkt auf der Synthese der Verbindungen liegt.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau  wurden Dipeptide mit  $S_NAr$ -Warheads entwickelt und zur Hemmung von Rhodesain eingesetzt. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde eine neue Klasse von Warheads entwickelt: Tetrazole. Es wurden verschiedene Synthesestrategien entwickelt, um den *N*-Terminus der Peptide in diese Strukturen einzubauen. Die so erhaltenen Verbindungen zeigten je nach Peptid eine gewisse Hemmung von Rhodesain. Zuletzt wurde das Potential von Tetrazolen als Warheads auch auf DNMT2-Inhibitoren übertragen. Auch hier zeigte sich eine Aktivität der Endverbindungen gegenüber diesem Enzym.


## Abstract

The present thesis is divided into two general topics: The application of nickel catalysis in the development of new reactions in organic chemistry and natural product synthesis and the development of new inhibitors targeting cysteine proteases.

The topic of the first part of this thesis is nickel catalysis. In the first part the development of new strategies for ketone synthesis is described with a focus on the combination of nickel catalysis with photoredox catalysis. The substrate scope of a previously developed method for ketone synthesis is shown with a following spectroscopical investigation of the reaction mechanism, which results in a mechanistic hypothesis. Following projects focused on an enantioselective variant as well as a multicomponent reaction are shown thereafter.

In the next chapter an attempted total synthesis of the ergot alkaloid lysergic acid is shown, with a discussion of the synthesis of the C-ring utilizing nickel catalysis. The strategy herein developed could be successfully employed in the synthesis of a literature known intermediate, which was shown in further studies to not be a suitable predecessor of lysergic acid. Further studies revealed the known literature to be wrong. Nonetheless, the previously developed methodology was utilized in the formal total synthesis of LSD. In addition to these projects, a nickel catalyzed carbonylation of cyclopropanols was optimized in a cooperation with the group of Mingji Dai. An increase in the yield of the reaction could be realized via the combination with photoredox catalysis.

The second part of this thesis describes the development of new inhibitors for cysteine proteases, with a focus on the synthesis of these compounds.

In a collaboration together with the group of  dipeptides attached to S<sub>N</sub>Ar-warheads were developed as inhibitors for rhodesain. Based on these results, a new class of warheads was developed: Tetrazoles. To effectively incorporate the terminal nitrogen of the peptides in these structures, different synthetic approaches were developed. The resulting compounds showed, depending on the peptide, inhibition of rhodesain. Finally, tetrazoles were used as warheads for DNMT2 inhibitors. Again, the final compounds showed inhibition of this enzyme.

## Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
3CzCIIPN	2,4,6-Tri(9 <i>H</i> -carbazol-9-yl)-5-chlorisophthalonitril
4CzIPN	2,4,5,6-Tetra(9 <i>H</i> -carbazol-9-yl)isophthalonitril
4DPAIPN	1,3-Dicyano-2,4,5,6-tetrakis(diphenylamino)-benzol
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AMC	Amidomethylcoumarin
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>
app.	apparent
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
B	Base
ber.	berechnet
BET	<i>back electron transfer</i> (Elektronenrücktransfer)
Biim	Biimidazolin-Liganden
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bpy	2,2'-Bipyridin
br	breit
Bu	Butyl
BQ	Benzochinon
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
Cbz	Benzyloxycarbonyl, Carboxybenzyl
CHA	Cyclohexylalanin
cHex	Cyclohexan
CIP	Kontaktionenpaar
COD	1,5-Cyclooctadien
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
CT	<i>charge-transfer</i>
D	Elektronendonator
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid

---

DCM	Dichlormethan
dF(CF <sub>3</sub> )ppy	2-(2,4-Difluorphenyl)-5-(trifluormethyl)pyridin
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAc	Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNMT2	DNA-Methyltransferase 2
dr	<i>diastereomeric ratio</i>
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
E	Energie
e	Elementarladung
EDA	<i>electron donor-acceptor</i>
EDC	1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	<i>enantiomeric excess</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
F	Fluoreszenz
F	Faraday Konstante
fac	facial
FD	Felddesorption
FG	Fluchtgruppe
FID	Flammenionisationsdetektor
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
G	Gibbs-Energie
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
glyme	Ethylenglycoldimethylether
HAT	H-Atom-Transfer
HATU	1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol[4,5- <i>b</i> ]pyridinium-3-oxid-hexafluorophosphat
HE	Hantzsch Ester
Hex	Hexan bzw. Hexyl
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
HOPO	1-Hydroxy-2-pyridon
hPhe	Homophenylalanin
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
hν	Lichteinwirkung
<i>i</i>	iso

---

I	Intensität
IC	<i>internal conversion</i>
IPAC	Isopropylacetat
iPr	isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
ISC	<i>intersystem crossing</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
k <sub>q</sub>	Löschungsrate
KR	Komponentenreaktion
K <sub>sv</sub>	Stern-Volmer-Konstante
LED	Leuchtdiode
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
M	Molarität
m	Multipllett
m	<i>meta</i>
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis
MALDI-TOF	<i>Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization - time of flight</i>
max	maximal
mCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MEK	Butanon
mol%	Molprozent
MP2	Møller-Plesset-Störungstheorie 2. Ordnung
MS	Massenspektrometrie
<i>n</i>	normal
NHP	<i>N</i> -Hydroxyphthalimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect/enhanced spectroscopy</i>
Nu	Nukleophil
<i>o</i>	<i>ortho</i>
ox	oxidiert
P	Phosphoreszenz
<i>p</i>	<i>para</i>
PC	Photo(redox)katalysator
PCET	proton-coupled electron transfer
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Pent	Pentan bzw. Pentyl
PET	<i>photoinduced electron transfer</i>

---

PFP	Pentafluorphenyl
Ph	Phenyl
Phen	Phenanthren
Piv	Pivaloyl
ppm	<i>parts per million</i>
ppy	2-Phenylpyridin
Pr	Propyl
präp.	präparativ
pTsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Q	Quencher
Q	Ladungsmenge
q	Quartett
quant.	quantitativ
quin.	Quintett
R	Rest (Substituent)
RAE	<i>redox-active ester</i>
red	reduziert
Ref.	Referenz
$R_f$	<i>ratio of fronts</i>
RPC	<i>radical-polar crossover</i>
RT	Raumtemperatur
RV	Radikalvorläufer
s	Singulett
SCE	<i>saturated calomel electrode</i>
SCS	<i>spin component scaled</i>
SET	<i>single electron transfer</i>
Smb.	Schmelzbereich
Sn	Singulettzustand
SOMO	<i>singly occupied molecular orbital</i>
SR	Schwingungsrelaxation
SSIP	<i>solvent-separated ion pair</i>
Sub	Substrat
t	Triplett
<i>t, tert</i>	tertiär
T	Triplett-Zustand
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
Tf	Triflyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
tmhd	2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptanedion
TMS	Trimethylsilyl

---

$t_R$	Retentionszeit
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolettstrahlung
Vis	sichtbarer Spektralbereich
$\delta$	chemische Verschiebung
$\lambda$	Wellenlänge

Griechische Buchstaben ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) sind in das deutsche Alphabet integriert. SI-Einheiten, physikalische Konstanten und gängige Abkürzungen sind nicht aufgeführt.



# 1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit kann thematisch in zwei größere Teilgebiete eingeteilt werden: die Anwendung von Photoredoxchemie alleine und besonders in Kombination mit Nickelkatalyse zur Entwicklung neuartiger Synthesewege für organische Verbindungen und die Synthese kovalenter Inhibitoren für Cystein-basierte Enzyme.

Zu Beginn soll ein genereller Überblick über die Konzepte und grundlegenden Prinzipien der Photoredoxchemie, der Nickelkatalyse und der Enzyminhibition gegeben werden. Weiterführende, genauere Diskussionen der Literatur, Beispiele und ergänzende Informationen werden zu Beginn in den entsprechenden Kapiteln aufgezeigt und diskutiert.

## 1.1 Grundlagen der Photochemie

Die uns bekannte Materie besteht grundlegend aus Atomen, welche wiederum aus Elektronen, Protonen und Neutronen aufgebaut sind. Für chemische Reaktionen sind elektronische Prozesse von großer Bedeutung – Bindungsknüpfungen und Bindungsbrüche werden meist nur in Abhängigkeit der elektronischen Energien betrachtet.

Elektronen können mit elektromagnetischer Strahlung bestimmter Wellenlänge wechselwirken - ein Phänomen, dessen Entdeckung unter anderem mit einem Nobelpreis gewürdigt wurde.<sup>[1]</sup> Diese Wechselwirkung kann quantenchemisch beschrieben werden, wobei von einer genaueren und exakten Betrachtung im Rahmen dieser Arbeit abgesehen wird.<sup>[2]</sup> Grundlegend für die Aufnahme von Lichtenergie durch Materie oder Moleküle, auch Absorption genannt, ist es, dass die Energie der eingehenden Strahlung zur energetischen Differenz zwischen zwei elektronischen Zuständen des absorbierenden Systems passt.<sup>[3]</sup>

In einem JABLONSKI-Diagramm (wie in Abbildung 1.1-1 dargestellt) werden photophysikalische Prozesse innerhalb eines Moleküls graphisch beschrieben.<sup>[4,5]</sup> Der elektronische Grundzustand organischer Moleküle ist meist der  $S_{0,0}$ -Zustand. Dabei gibt der Großbuchstabe an, welche Multiplizität der Zustand besitzt, in diesem Fall S, da es sich um einen Singulett-Zustand ohne ungepaarte Elektronen handelt. Die erste Zahl im Index gibt den Grad der elektronischen Anregung (im Grundzustand also 0), die zweite Zahl den vibronischen Zustand an. Letzterer bezieht sich dabei auf die Kopplung der Elektronenbewegung mit der Kernschwingung. Auch wenn die Bewegung der Elektronen viel schneller als die der Kerne ist und diese damit bei elektronischen Übergängen wie „eingefroren“ sind, so spielt die Kerngeometrie doch eine entscheidende Rolle. Nach Franck und Condon hängt die Wahrscheinlichkeit eines elektronischen Übergangs zwischen Zustand j und Zustand k vom Überlappungsintegral  $\langle \theta_j | \theta_k \rangle$  der Kernwellenfunktionen  $\theta$  ab. <sup>[6-8]</sup>

Vereinfacht gesprochen kommt es darauf an, wie ähnlich sich die Kerngeometrien der beiden Zuständen j und k sind. Da sich die Bindungsverhältnisse zwischen elektronischem Grundzustand und angeregtem Zustand unterscheiden, sind sich meist die Geometrie in einem angeregten Schwingungszustand des einen und die

Gleichgewichtsgeometrie des anderen elektronischen Zustands ähnlicher. Nach einem elektronischen Übergang ist das Molekül daher aus seiner Gleichgewichtsgeometrie ausgelenkt und kehrt schnell durch Wärmeabgabe in diese zurück, man spricht von vibronischer Relaxation. Auf Grund der hohen Geschwindigkeit dieser ( $k_{vr}=10^{12} \text{ s}^{-1}$ )<sup>[9]</sup> finden nahezu alle weiteren Prozesse aus der Gleichgewichtsgeometrie statt. Diese rein empirische Beobachtung wird auch als KASHA-Regel<sup>[10]</sup> bezeichnet. Um zurück aus dem  $S_{1,0}$  in einen  $S_{0,n}$ -Zustand zu gelangen (auch hier gilt das FRANCK-CONDON-Prinzip<sup>[6,7]</sup>), kann das Molekül ein Photon mit der Wellenlänge passend zur energetischen Differenz abgeben.

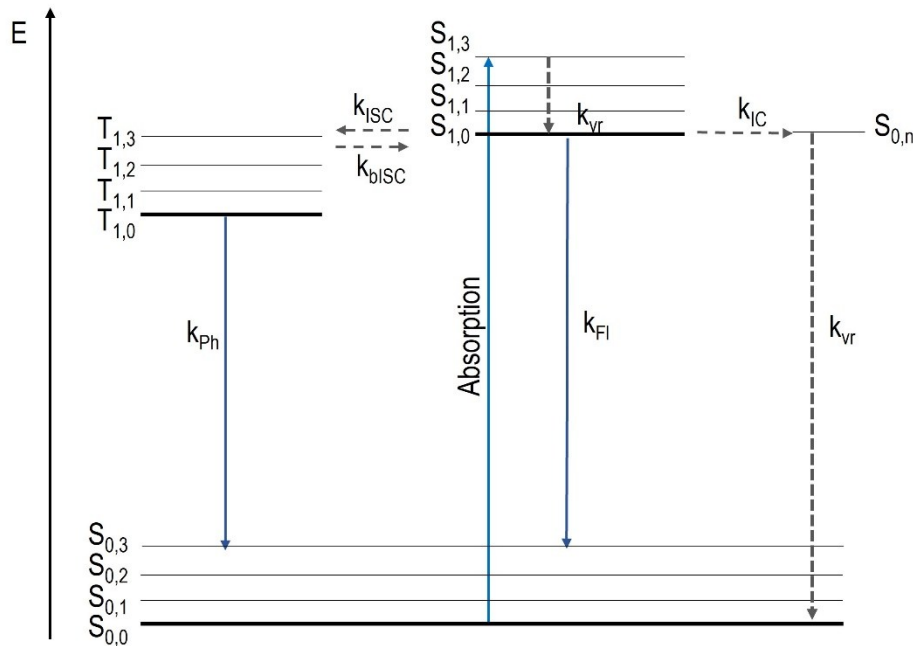


Abbildung 1.1-1: JABLONSKI-Diagramm zur vereinfachten Darstellung der photophysikalischen Prozesse eines Moleküls bei Lichteinstrahlung.

Dieser Prozess wird Fluoreszenz genannt ( $k_{FI}= 10^6\text{-}10^{12} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>[8]</sup> Dabei ist das emittierte Licht energieärmer als das absorbierte, die Verschiebung von Emission und Absorptionsmaxima nennt man auch STOKES-Shift.

Ein anderer Weg ist die innere Umwandlung (*internal conversion*, IC) in einen hohen vibronischen Zustand des tieferliegenden elektronischen Grundzustandes ( $k_{IC}= 10^{12} \text{ s}^{-1}$ )<sup>[9]</sup> und eine anschließende vibronischen Relaxation. Bei diesem Prozess wird die Energie in Form von Wärme frei.

Ein weiterer wichtiger Prozess ist der isoenergetische Übergang zwischen zwei Zuständen verschiedener Multiplizität (in Abbildung 1.1-1 zwischen  $S_{1,0}$  und  $T_{1,3}$ ), die sogenannte Interkombination (*intersystem crossing*, ISC). Generell haben Zustände einer höheren Multiplizität eine geringere Energie als die vergleichbaren mit einer niedrigeren Multiplizität.<sup>[8]</sup> Ein ISC ( $k_{ISC}= 10^4\text{-}10^{12} \text{ s}^{-1}$ )<sup>[9]</sup> ist bei einer vereinfachten Betrachtung quantenchemisch verboten, da sich bei diesem Übergang der Spin ändert (Wigner-Regel).<sup>[11]</sup> In vielen organischen Molekülen werden daher kaum ISC-Übergänge beobachtet. Werden jedoch Verbindungen mit schweren Elementen betrachtet, so kommt es vermehrt zu spinverbotenen Übergängen. Relativistische Effekte nehmen dank der hohen Kernmasse einiger Atome in diesen Systemen zu. Grund dafür ist, dass durch die hohe Kernmasse die kernnahen Elektronen auf äußerst hohe Geschwindigkeiten beschleunigt werden. Dies führt dazu, dass

Elektronenspin und Bahndrehimpuls dann nicht mehr getrennt voneinander betrachtet werden können. Man spricht von Spin-Bahn-Kopplung, so dass der isolierte Spin und Bahndrehimpuls keine guten Quantenzahlen und damit keine Erhaltungsgrößen mehr sind. Daher kann sich nun der Spin ändern, wenn sich ebenfalls der Bahndrehimpuls ändert. Genau genommen gilt dies immer, für leichtere Atome ist der Effekt der Kopplung jedoch so gering, dass er vernachlässigbar ist.<sup>[8]</sup>

Aus dem Zustand mit neuer Multiplizität, in diesem Beispiel ein Triplett (siehe Abbildung 1.1-1), kann nun ein *back*-ISC in den vorherigen Zustand, die Relaxation in den Grundzustand unter Abgabe eines Photon, die sogenannte Phosphoreszenz ( $k_{\text{Ph}} = 10^1\text{--}10^6 \text{ s}^{-1}$ )<sup>[8]</sup> oder ein ISC in den  $S_{0,n}$  und eine anschließende vibronische Relaxation ablaufen.

Dies beschreibt die wichtigsten photophysikalischen Prozesse, die in einem Molekül ablaufen können. Für diese Arbeit spielen jedoch die Prozesse, die zwischen zwei Molekülen, von denen sich eines im angeregten Zustand befindet, eine weitaus wichtigere Rolle.

Generell unterscheidet man zwischen zwei möglichen Interaktionen für ein solches bimolekulares System: Elektronen- und Energietransferprozesse. Letztere werden in dieser Arbeit nicht behandelt und werden daher nicht weiter erläutert – es ist hier auf andere Literatur verwiesen.<sup>[12]</sup> Elektronentransferprozesse - oder in dieser Arbeit genauer Einelektronentransferprozesse (*single electron transfer*, SET) - können durch die Anregung eines Moleküls stark begünstigt werden, was durch eine Betrachtung der Grenzorbitale erklärt werden kann. Die Anregung eines Elektrons aus dem HOMO (*highest occupied molecular orbital*) in das LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) führt dazu, dass dieses aus einem energetisch tiefliegenden Orbital in ein energetisch höheres übergeht. Dadurch entsteht gleichzeitig ein Elektronenüberschuss in einem energetisch ungünstigeren Orbital und ein Elektronenmangel in einem energetisch günstigen Orbital. Das angeregte Molekül ist also verglichen mit dem Grundzustand gleichzeitig ein stärkeres Oxidations- und Reduktionsmittel. Nach der REHM-WEL-LER-Theorie entspricht die energetische Differenz in beiden Fällen etwa der Energie des 0-0-Übergangs.<sup>[13]</sup>

Befindet sich beispielsweise ein angeregter Elektronendonator in der Nähe eines geeigneten Akzeptors, so läuft der SET-Prozess in Lösung über mehrere verschiedene Zwischenstufen ab (vgl. Abbildung 1.1-2).<sup>[14]</sup> Es kommt erst zur Bildung eines Begegnungskomplexes, welcher nach weiterer Annäherung der Moleküle in einen sogenannten Kollisionskomplex übergeht. Bei einer starken Wechselwirkung beider Partner, zum Beispiel, wenn  $\pi$ - $\pi$ -Stacking möglich ist, bildet sich ein sogenanntes Exciplex, in dem es zum Elektronentransfer kommen kann. Diese relativ langlebigen Intermediate können mittels Fluoreszenzspektroskopie nachgewiesen werden.

Liegt keine starke Wechselwirkung vor, so kommt es bereits im Kollisionskomplex zum Elektronenübertrag. Das daraus resultierende Kontaktpaar kann einen Rücktransfer des Elektrons durchführen (*back electron transfer*, BET), was dazu führt, dass Donor und Akzeptor wieder zurückerhalten werden.

Findet dieser Rücktransfer nicht statt, so kommt es je nach Polarität des Lösungsmittels zur Dissoziation der Reaktionspartner. Dabei bildet sich ein durch Lösungsmittel separiertes Ionenpaar, welches schlussendlich nach weiterer räumlicher Trennung in freie Ionen übergeht.

Bei diesen Prozessen ist zu beachten, dass natürlich auch der Akzeptor im angeregten Zustand vorliegen kann und dadurch den Elektronentransfer ermöglicht.

Generell spricht man davon, dass der angeregte Zustand eines Moleküls in einem SET-Prozess oxidativ oder reaktiv gelöscht werden kann, je nachdem ob es oxidiert oder reduziert wird. Diese Prozesse können auch spektroskopisch verfolgt werden, da die Theorie von Stern und Volmer die Konzentration eines geeigneten Fluoreszenzlösers (durch Elektronen oder Energietransfer) in Zusammenhang mit der Abnahme der Fluoreszenz des angeregten Moleküls stellt.<sup>[15]</sup>

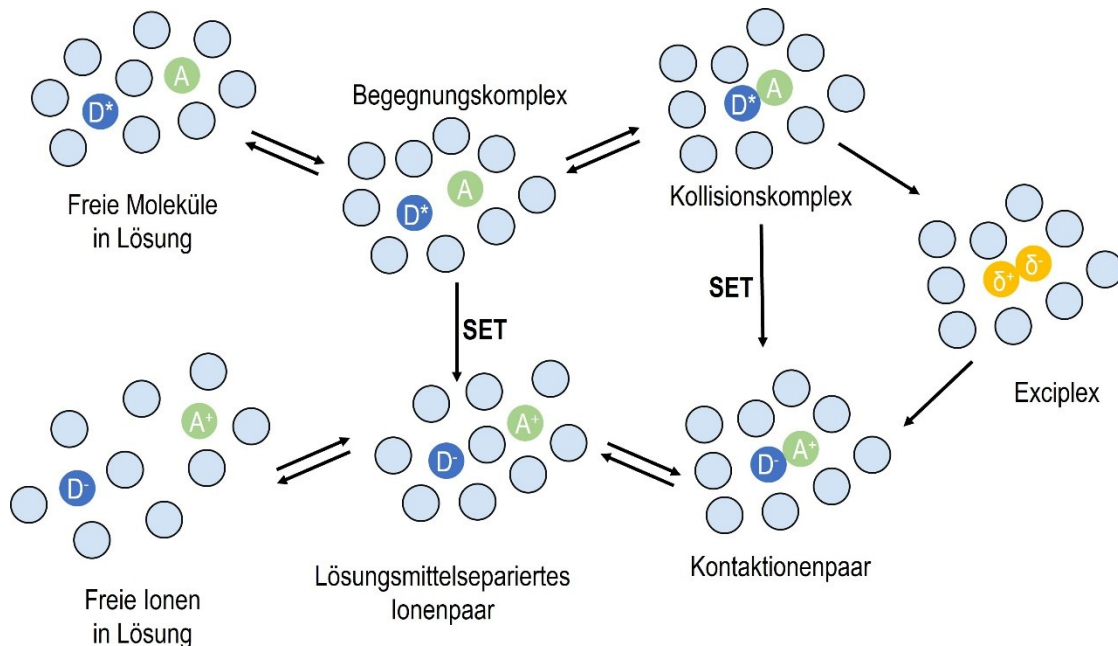
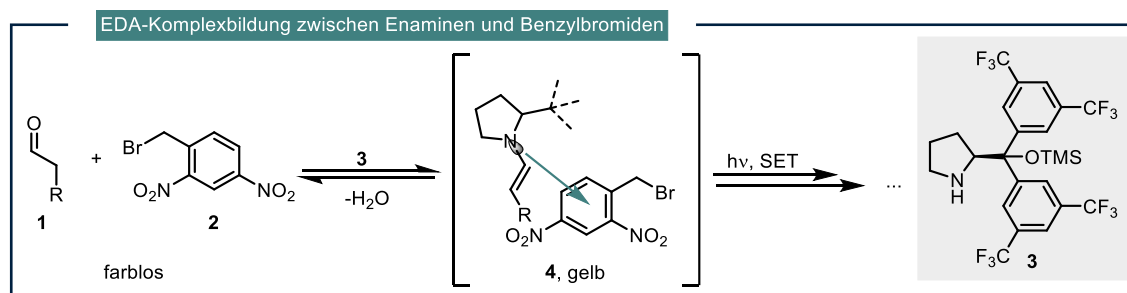


Abbildung 1.1-2: Bimolekulare Vorgänge in Lösung zwischen einem angeregten Donor (Blau) und Akzeptor (Grün). In hellblau sind Lösungsmittelmoleküle dargestellt. Diese Abbildung ist stark angelehnt an die Abbildung von Kavarnos *et al.*<sup>[14]</sup>

Da es sich hierbei insgesamt um eine durch Lichtenergie induzierte Redoxreaktion handelt, spricht man im Allgemeinen von Photoredoxreaktionen. Die hier beschriebenen Prozesse bilden die Grundlage für dieses Teilgebiet der Chemie.

Die allgemeine Reaktionsführung solcher Reaktionen besitzt einige Herausforderungen: Meist möchte man nur eine Substanz in der Mischung photochemisch anregen. Ein großer Teil der organischen Moleküle ist farblos, absorbiert also kein Licht im sichtbaren Spektrum und nur sehr unspezifisch im hochenergetischen UV-Bereich. Die Anregung mit möglichst niederenergetischer Strahlung ist jedoch zu bevorzugen, da es sonst zur Photolyse der anderen Komponenten oder Nebenreaktionen kommen kann.

Generell ist es möglich, die Reaktanden strukturell so zu verändern, dass diese andere Absorptionseigenschaften aufzeigen. Dies limitiert jedoch die Anwendbarkeit der Reaktion und verwendbaren Substanzen stark. Eine elegantere Option ist es beispielsweise, das Phänomen der Bildung von Elektronen-Donor-Akzeptor-Komplexen (EDA-Komplexe) auszunutzen.



Schema 1.1-1: Bildung eines EDA-Komplexes zwischen einem Enamin und einem elektronenarmen Benzylbromid nach Melchiorre *et al.*<sup>[16]</sup>

Sehr elektronenreiche Donoren und elektronenarme Akzeptoren bilden in Lösung Komplexe, die sich dadurch auszeichnen, dass sich die Absorptionsbande des Donors bathochrom verschiebt. Dies ermöglicht in vielen Fällen die gezielte Anregung des Komplexes.<sup>[17]</sup> Ein Beispiel dafür ist die Reaktion von Enaminen mit elektronenarmen Benzylbromiden, wie sie von Melchiorre *et al.* untersucht wurde.<sup>[16]</sup> Dabei färbt sich eine Mischung aus Aldehyd **1**, Benzylbromid **2** und Amin **3** gelb. Fehlt eine der Verbindungen, so kann keine Färbung beobachtet werden. Dies liegt daran, dass aus Amin und Aldehyd erst ein schwach gelbes Enamin entsteht, welches anschließend mit dem Benzylbromid einen intensiv gelben EDA-Komplex (**4**) bildet. Die Anregung mit Licht dieser gelben Lösung führt zu einem Elektronenübertrag von Enamin auf das Benzylbromid. Ohne Licht wird keine Reaktion beobachtet.

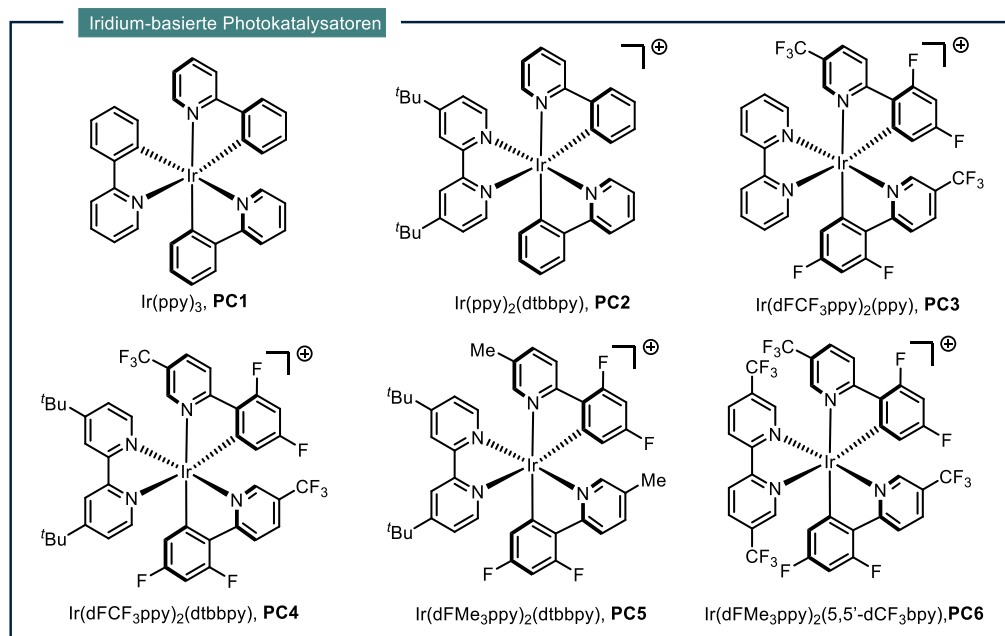
Ein Nachteil einer EDA-basierten Strategie ist es, dass nach dem SET die beiden Reaktanden weiterhin räumlich sehr nah zusammen sind, was einen BET begünstigt. Daher wird diese Strategie oft bei Molekülen verwendet, die nach einem Elektronenübertrag schnell fragmentieren und damit die Rückreaktion effektiv verhindern.<sup>[17]</sup> Ein Beispiel für eine solche Reaktion wird später in diesem Kapitel besprochen. Ein weiterer Nachteil ist es, dass die beiden Reaktionspartner in der Lage sein müssen, einen EDA-Komplex zu bilden, was erneut gewisse Anforderungen an ihre molekulare Struktur stellt.

Häufiger als Photoredoxreaktionen, bei denen stöchiometrische Mengen des Moleküls vorliegen, das angeregt werden soll, sind solche, in denen ein Katalysator als Absorber verwendet wird. Dieser wird erst durch sichtbares Licht angeregt und aktiviert anschließend, beispielsweise durch einen SET, ein Substrat und mediiert die weiteren Redoxprozesse in seinen verschiedenen Oxidationsstufen.

Die Verwendung eines Katalysators als absorbierende Spezies bietet die Möglichkeit, Licht einer höheren Wellenlänge zu verwenden, ohne dabei die Substrate selbst zu modifizieren. Katalysatoren sollen im angeregten Zustand hohe Lebenszeiten besitzen und resistent gegenüber Zersetzung sein. Die lange Lebenszeit ist notwendig, da auf Grund der normalerweise niedrigen Konzentration eines Katalysators im Vergleich zu der der Reaktanden die Begegnung mit einem Substrat unwahrscheinlicher ist, sollte sie zu kurz sein.

Besondere Relevanz besitzen daher Iridium- und Ruthenium-basierte<sup>[18]</sup> Photokatalysatoren, die auf Grund des Triplett-Charakters ihres angeregten Zustands über längere Lebenszeiten verfügen. Da in dieser Arbeit Iridium-Photokatalysatoren verwendet wurden, sind einige dieser Verbindungen in der folgenden Tabelle 1.1-1 gezeigt.

Tabelle 1.1-1: Verschiedene in dieser Arbeit verwendete Iridium-basierte Photokatalysatoren mit ihren entsprechenden Redoxpotentialen. Dabei beziehen sich die angegebenen Werte auf die PF<sub>6</sub>-Salze. Die Potentiale sind gegen SCE angegeben und der Literatur entnommen.<sup>[19–21]</sup>



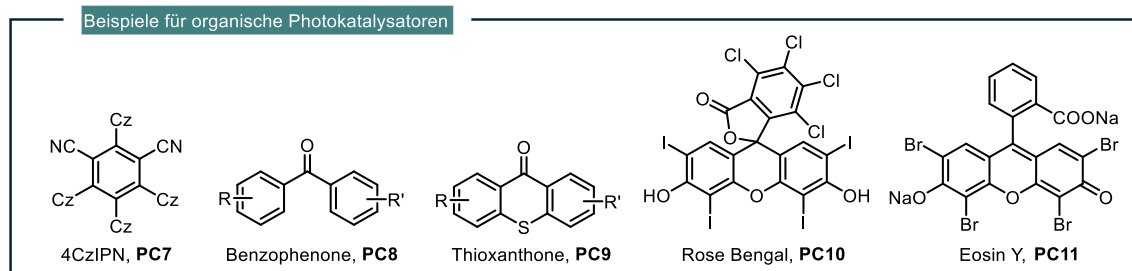
Eintrag	PC	$\text{Ir}^*(\text{III})/\text{Ir}(\text{IV})$	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Starkes Reduktionsmittel</div> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Starkes Oxidationsmittel</div> </div>	Eintrag	PC	$\text{Ir}^*(\text{III})/\text{Ir}(\text{II})$
1	<b>PC1</b>	-1.73 V		7	<b>PC1</b>	0.31 V
2	<b>PC3</b>	-1.00 V		8	<b>PC2</b>	0.66 V
3	<b>PC2</b>	-0.96 V		9	<b>PC5</b>	0.97 V
4	<b>PC5</b>	-0.92 V		10	<b>PC3</b>	1.21 V
5	<b>PC4</b>	-0.89 V		11	<b>PC4</b>	1.21 V
6	<b>PC6</b>	-0.43 V	12	<b>PC6</b>	1.68 V	

Die Strategie zum Design dieser Katalysatoren und wie die Potentiale im angeregten Zustand beeinflusst werden, soll nicht weiter diskutiert werden. Es ist jedoch anzumerken, dass der angeregte Zustand von Iridiumkatalysatoren meist oxidativ gelöscht wird. Um die Oxidationskraft zu erhöhen, werden daher oft insgesamt positiv geladene Komplexe mit elektronenarmen Liganden verwendet.

Andere Metalle wie beispielsweise Kupfer<sup>[22]</sup> werden ebenfalls als mögliche Photokatalysatoren eingesetzt. Sie verfügen über andere elektrochemische und photochemische Eigenschaften als Iridium, weswegen diese nicht 1:1 in einer Reaktion ersetzt werden können. Allgemein ist die Wahl eines geeigneten Photokatalysators nicht einzig von seinem Potential und seiner Absorptionswellenlänge abhängig. Andere Faktoren, wie beispielsweise die Lebenszeit im angeregten Zustand, die ISC-Rate oder das Potential mit Sauerstoff zu reagieren, müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

Nicht nur Übergangsmetallkomplexe können als Photokatalysatoren verwendet werden. Auch verschiedenste organische Moleküle finden in Photoredoxreaktionen Anwendung. Arbeiten der Gruppe um Zeitler<sup>[23]</sup> stellten

Chemikern eine Vielzahl von organischen Materialien zur Verfügung, die als Ersatz für teure Iridiumkatalysatoren dienen können. Dabei synthetisierten sie diverse Benzotriderivate (wie beispielsweise 4CzIPN, **PC7**), um deren photochemische und elektrochemische Eigenschaften zu modifizieren.



Schema 1.1-2: Organische Moleküle, die häufig in der Literatur als Photokatalysatoren verwendet werden. Cz = Carbazol-9-yl.

Auch andere organische Moleküle wie Benzophenone (**PC8**),<sup>[24]</sup> Thioxanthone (**PC9**)<sup>[25]</sup> oder organische Farbstoffe<sup>[26]</sup> wie Rose Bengal (**PC10**) oder Eosin Y (**PC11**) finden Anwendung in der Photoredoxkatalyse. Sie sind besonders interessant, da sie günstigere und oft auch nachhaltigere Alternativen zu den Metall-basierten Photokatalysatoren darstellen.

Allgemein existieren deutlich mehr Photokatalysatoren als die hier gezeigten. Viele Modifikationen der hier gezeigten Stoffklassen oder andere Übergangsmetallkomplexe finden Anwendungen in Reaktionen. Die Verbindungsklassen und Komplexe aus Schema 1.1-2 und Tabelle 1.1-1 bilden jedoch eine ausreichende Basis, um dieses Feld zu repräsentieren.

## 1.2 Nickelkatalyse in der organischen Chemie

In der organischen Chemie sind die Eigenschaften von Nickelverbindungen als Katalysatoren schon seit langer Zeit bekannt. In der Natur kommt Nickel nahezu ausschließlich in der stabilen Oxidationsstufe +II vor, wird aber für die Katalyse meist in der Oxidationsstufe 0 benötigt, da es nur so bestimmte Substrate aktivieren kann. Nickel(0)-Reagenzien sind jedoch schwieriger zu handhaben, da sie meist äußerst sauerstoffempfindlich sind, was die Anwendbarkeit längere Zeit limitierte.<sup>[27,28]</sup>

Durch die aufkommenden palladiumkatalysierten Reaktionen beginnend mit der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts, die sich durch ihre breite Anwendbarkeit, simple Reaktionsführung und hohe Ausbeuten auszeichneten, begann auch das Interesse an Kreuzkupplungen durch andere Metalle zu steigen. Besonders Nickel, welches ähnliche katalytische Eigenschaften wie Palladium besitzt, profitierte von diesem gesteigerten Interesse. Betrachtet man die Anzahl der Publikationen der letzten 60 Jahre, die sich mit der Nickelkatalyse beschäftigen, so kann man nahezu eine exponentielle Zunahme beobachten (vgl. Abbildung 1.2-1, links). Nickel hat gegenüber Palladium einen großen wirtschaftlichen Vorteil, da Nickel auf das Gewicht bezogen etwa 2000-mal günstiger ist (vgl. Abbildung 1.2-1, rechts). Dies liegt unter anderem daran, dass es in der Erdkruste etwa 600-mal häufiger als Palladium vorkommt.<sup>[29]</sup>

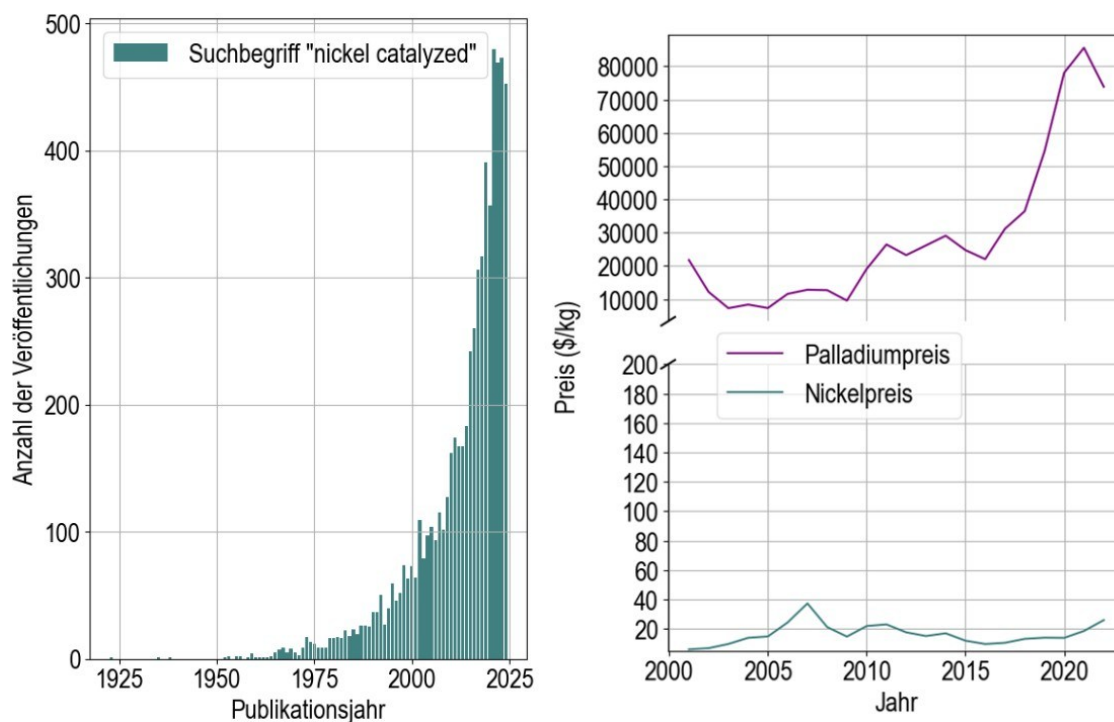


Abbildung 1.2-1: Links: Publikationen mit „nickel catalyzed“ im Titel, abgerufen über SciFinder am 02.12.2024 13:30. Rechts: Preisentwicklung von Nickel und Palladium (reine Metalle, Palladium (macrotrends.net), Nickel (World Bank; Platts, Thomas Reuters) beide abgerufen am 02.12.2024 13:04.) von 2001 bis 2022.

Der Preis für fertige Katalysatoren ist von weiteren Faktoren abhängig, weswegen die Preisunterschiede der reinen Metalle nicht direkt auf diese übertragen werden können. Trotzdem machen der Kostenaspekt und die

ähnliche Reaktivität im Vergleich zu Palladium Nickel zu einem für die Industrie und Forschung interessanten Übergangsmetall.

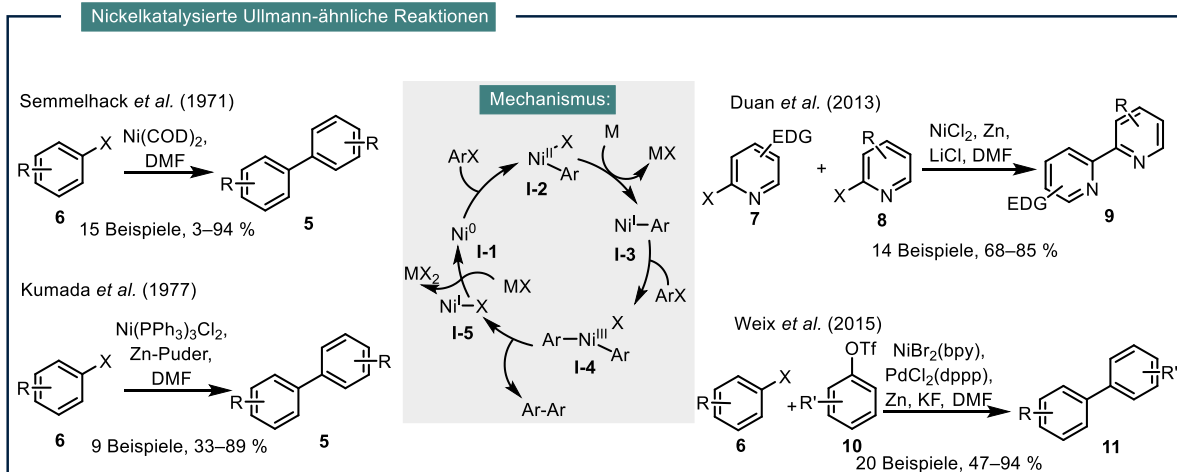
Klassischerweise wurde Nickelkatalyse zur Kreuzkupplung von Alkenen und Alkinen in beispielsweise Oligomerisierung, Allylierungen, oxidativen Zyklisierungen und reduktiven Kupplungen benutzt.<sup>[30]</sup> Dadurch, dass Nickel zu den elektropositiveren Metallen gehört, läuft die oxidative Addition auch an Substraten ab, die in palladiumkatalysierten Reaktionen inert sind. Beispielsweise können aromatische Methoxygruppen<sup>[31]</sup> und Arylfluoride<sup>[32]</sup> aktiviert werden. Dementsprechend ist jedoch die reduktive Eliminierung des Produkts in der klassischen Nickelkatalyse ein limitierender Schritt. Besonders die reduktive Eliminierung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen von Ni(II) ist äußerst langsam, weswegen in solchen Fällen oft eine Oxidation zu Ni(III) nötig ist.<sup>[33]</sup>  $\beta$ -Hydrideliminierung, ein häufiger Reaktionspfad in der Palladiumkatalyse, wird in den entsprechenden Reaktionen mit Nickel weitaus weniger beobachtet.<sup>[34]</sup> Auch die migratorische Insertion von verschiedenen Verbindungen über eine Komplexbildung an Nickel ist beschrieben und ein aktives Feld moderner Forschung.<sup>[35]</sup> Es existieren mittlerweile eine Vielzahl an verschiedensten nickelkatalysierten Reaktionen, wie die NEGISHI-Kupplung<sup>[36,37]</sup>, KUMADA-Kupplung<sup>[38]</sup> oder Varianten der HECK<sup>[39]</sup> und SUZUKI-MIYAJIMA<sup>[40]</sup>-Reaktionen.

Für die weiteren Kapitel dieser Arbeit ist die reduktive Kupplung von Arylhalogeniden besonders interessant, also die nickelkatalysierte Variante der ULLMANN-Kupplung. Die Entwicklung dieser Reaktionen in den letzten Jahrzehnten steht dabei exemplarisch für den allgemeinen Trend auf diesem Forschungsfeld.

Für reduktive Kupplungen werden generell stöchiometrische Mengen eines Nickel(0)-Reagens oder Opferreduktionsmittels benötigt, wobei es sich hierbei meist um andere Metalle handelt. Erste Arbeiten von Liebeskind<sup>[41]</sup> und Semmelhack<sup>[42]</sup> zeigten bereits früh das Potential von Nickel(0)-Komplexen als Kupplungsreagenzien zur Synthese von symmetrischen Biarylen (**5**) ausgehend von Arylhalogeniden (**6**). Semmelhack setzte zur Kupplung Ni(COD)<sub>2</sub> ein (siehe Schema 1.2-1), eine bis heute häufig verwendete Nickel(0)-Quelle, während Liebeskind vor der Reaktion Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> in stöchiometrischen Mengen im Reaktionsgefäß generierte. Bei beiden Prozessen handelte es sich nicht um katalytische Zyklen, sondern um Reaktionen, in denen stöchiometrische Mengen von Ni(0) benötigt werden, weswegen Sauerstoff sorgfältig ausgeschlossen werden muss.

Über die Jahre wurden viele verschiedene Methoden entwickelt, um die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Nickel(0) zu verhindern, wobei es sich etablierte, stöchiometrische Mengen des Reduktionsmittels einzusetzen, um die benötigte Nickel-Spezies nur *in situ* herzustellen.<sup>[30,43]</sup> Arbeiten von Kumada<sup>[44]</sup>, Kishi<sup>[45]</sup> und Iyoda<sup>[46]</sup> zeigten dabei sehr eindrucksvoll, unter welchen vergleichsweise milden Bedingungen solche Reaktionen mit katalytischen Mengen an Nickel(II)-salzen ablaufen können (siehe Schema 1.2-1).

Die bisher genannten Bedingungen sind jedoch nur dazu geeignet Homokupplungen durchzuführen. Die Kreuzkupplung verschiedener Arylhalogenide ist deutlich anspruchsvoller. Die Arbeitsgruppe um Duan konnte zeigen, dass elektronenreiche (**7**) und elektronenarme Halopyridine (**8**) gemeinsam unter ligandenfreier Nickelkatalyse unsymmetrische 2,2'-Bipyridine (**9**) bilden können.<sup>[47]</sup> Generell ist es bis heute nicht möglich, rein nickelkatalytisch zwei verschiedene Arylhalogenide in hohen Ausbeuten selektiv kreuz zu koppeln, ohne elektronische oder sterische Effekte zu verwenden.



Schema 1.2-1: Entwicklung der nickelkatalysierten ULLMANN-Reaktion über die letzten 50 Jahre, von Methoden mit dem direkten Einsatz stöchiometrischer Mengen Nickel bis zur Synthese asymmetrischer Biaryle durch den Einsatz einer Kombination von Nickel und Palladium.

Eine äußerst eindrucksvolle Methode zur Kreuzkupplung von Arylhaliden und Aryltriflaten (**10**) wurde von Weix *et al.* entwickelt – eine Kombination von Nickel- und Palladium-Katalyse ermöglichte es, die unterschiedlichen Affinitäten der Metalle gegenüber den C–X Bindungen auszunutzen und so selektiv unsymmetrische Biaryle (**11**) herzustellen.<sup>[48]</sup>

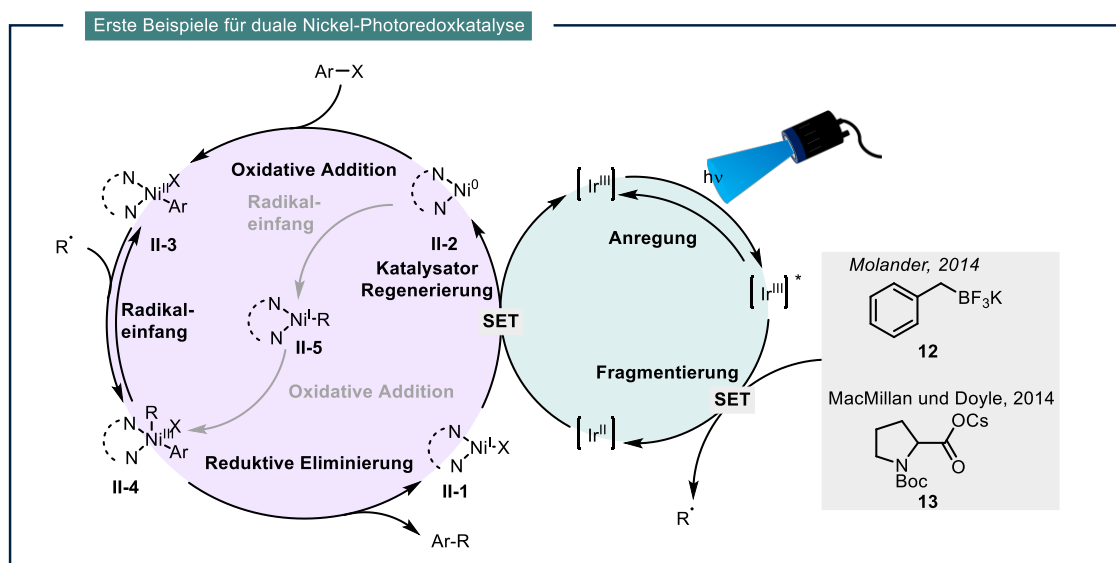
Mechanistisch verlaufen diese Reaktionen meist ähnlich, davon ausgenommen ist die duale Metallkatalyse von Weix. In Schema 1.2-1 ist solch ein Zyklus skizziert. Zu Beginn muss das entsprechende Nickelsalz in die aktive Ni(0)-Spezies (**I-1**) überführt werden. Diese reagiert mit dem entsprechenden Arylhalogenid in einer oxidativen Addition und bildet eine Nickel(II)Spezies (**I-2**). Diese wird erneut durch einen SET aktiviert und bildet Nickel(I) (**I-3**), welches wieder mit einem Äquivalent Arylhalogenid reagiert, was dazu führt, dass sich eine äußerst reaktive Nickel(III)-Spezies bildet (**I-4**). Von Nickel(III) sind reduktive Eliminierungen anders als von Nickel(II) energetisch günstig. Das daraus resultierende Nickel(I) (**I-5**) wird anschließend durch einen SET zu Ni(0) reduziert und der katalytische Zyklus wird geschlossen. Unter der Annahme, dass das Metall in der Lage ist, zwei Elektronen abzugeben, wird für einen Zyklus ein Äquivalent benötigt. Es ist nicht genau geklärt, ob Reaktionen über exakt diesen Mechanismus ablaufen, jedoch können die meisten beobachteten Reaktivitäten mit diesem erklärt werden. Andere Mechanismen, beispielsweise über mehrere radikalische Intermediate, sind jedoch auch denkbar. Wann welcher Mechanismus vorliegt, ist vermutlich stark von den verwendeten Reaktionsbedingungen abhängig.<sup>[49]</sup>

Die hier vorgestellten Weiterentwicklungen einer konzeptionell einfachen nickelkatalysierten Reaktion zu immer selektiveren und einfach handbaren Reaktionen kann oft in der Literatur beobachtet werden. So werden heute kaum mehr stöchiometrische Mengen an Nickel eingesetzt und die Reaktivität der Komplexe wird, ähnlich wie in der Palladiumkatalyse, über geschicktes Ligandendesign beeinflusst.<sup>[50]</sup>

Der Trend, dass um die 2010er-Jahre, immer mehr Publikationen zum Thema der Nickelkatalyse erschienen sind, lässt sich auch auf das Aufkommen der Photoredoxkatalyse zurückführen, genauer aus der Verbindung dieser beiden Konzepte: der dualen Nickel-Photoredoxkatalyse. Dabei werden synergistisch die Vorteile beider Strategien genutzt: Die Photoredoxkatalyse ermöglicht auch normalerweise inaktive Substrate mittels Redoxmediatoren zu aktivieren, um beispielsweise Radikale zu generieren, während die Nickelkatalyse mit ihren vielfältigen intermediären Oxidationsstufen ideal zu den verschiedenen SET-Ereignissen passt.

Die beiden bahnbrechenden Arbeiten von David MacMillan und Abigail Doyle<sup>[51]</sup> sowie Gary Molander<sup>[52]</sup> in 2014 legten den Grundstein für diese neue Art der Katalyse, die seitdem fester Bestandteil des synthetischen Werkzeugkastens organischer Chemiker geworden ist. In beiden Fällen dient ein Iridiumkatalysator ( $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  oder  $\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy}) \text{PF}_6$ ) als Photokatalysator, es werden Bipyridin-basierte Liganden verwendet und einer der Kupplungspartner ist ein Arylhalogenid (**6**). Als Radikalquelle dienten in der Arbeit von MacMillan Boc-geschützte Aminosäuren (**12**), während die Molander-Gruppe auf benzyliche Trifluoroborate (**13**) setzte.

Beide Substrate werden zuerst durch den angeregten Photokatalysator oxidiert und fragmentieren anschließend. Dabei wird entweder  $\text{CO}_2$  (im Falle der Carboxylate) oder ein Boronsäurederivat (im Falle der Trifluoroborate) und ein entsprechendes stabilisiertes Radikal frei. Der Iridiumkatalysator wird dabei reduziert und kann das überschüssige Elektron an Nickel in der Oxidationsstufe I oder II (**II-1**) abgeben, um so  $\text{Ni}(0)$  (**II-2**) zu generieren. Diese Spezies kann, wie zuvor bereits beschrieben, in die C–X-Bindung im Arylhalogenid insertieren und dabei Nickel(II) (**II-3**) ausbilden.



Schema 1.2-2: Grundlegendes Prinzip der dualen Nickel-Photoredoxkatalyse, gezeigt an den Arbeiten von MacMillan/Doyle und Molander. In grau ist eine alternative mechanistische Hypothese dargestellt, die von den Autoren nicht diskutiert wurde.

Das zuvor generierte Radikal kann dann mit **II-3** reagieren und bildet dabei das hochreaktive Nickel(III) (**II-4**). Es ist jedoch zu erwähnen, dass dieser Schritt reversibel ist, da von Nickel(III) auch eine Radikaldissoziation möglich ist.<sup>[53]</sup> **II-4** eliminiert schließlich reduktiv das Produkt und bildet wieder eine Nickel(I)-Spezies (**II-1**), womit der Zyklus formal geschlossen ist. Generell ist es möglich, dass die Schritte des Radikaleinfangs und der

oxidativen Addition vertauscht sind, so dass sich zuerst das Intermediat **II-5** bildet. Dieses geht jedoch anschließend auch in **II-4** über.

Für nahezu alle bisher publizierten Reaktionen ist einer dieser mechanistischen Pfade postuliert und im Laufe der letzten Jahre konnte in vielen Studien die Plausibilität beider gezeigt und einige der Intermediate spektroskopisch charakterisiert werden.<sup>[54–57]</sup> DFT-Berechnungen legen nahe, dass die Reaktion eines Radikals mit Nickel(0) eine deutlich geringere Aktivierungsbarriere als die oxidative Addition besitzt, weshalb möglicherweise meist erst **II-5** gebildet wird.<sup>[53]</sup>

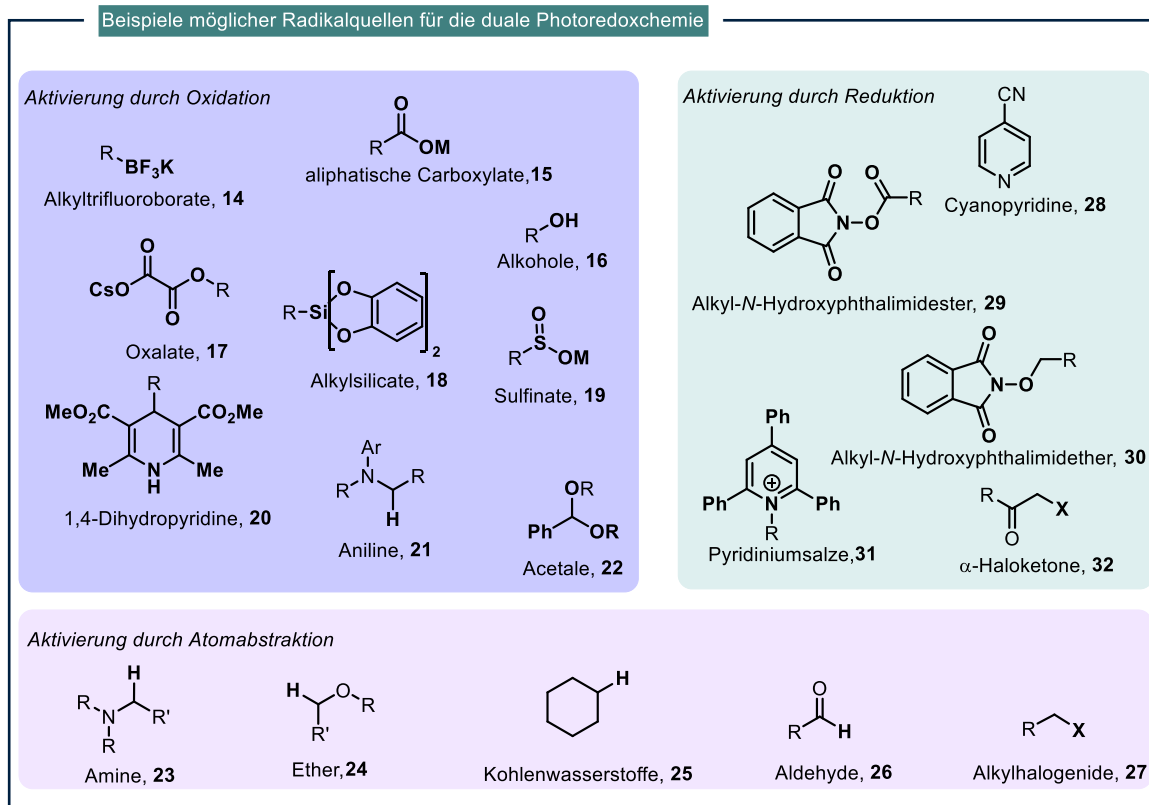
Durch das hohe Interesse der organisch-chemischen Gemeinschaft an diesen Kupplungsstrategien konnten viele zu Beginn aufgetretene Probleme, wie beispielsweise die Reaktivitätsprobleme von tertiären Radikalen mit Nickelkatalysatoren, gelöst werden.<sup>[58]</sup> In den letzten zehn Jahren wurden zusätzlich immer weitere Radikalquellen erschlossen, so dass nahezu jede funktionelle Gruppe zur Generierung von Radikalen genutzt werden kann.

Im Folgenden soll nun ein Überblick über häufig verwendete Radikalquellen, elektrophile Kupplungspartner und Liganden gegeben werden, wobei diese Auflistung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

Bei Radikalvorläufern können generell drei verschiedene Klassen an Substraten, abhängig von der Form ihrer Aktivierung, unterschieden werden. So ist die Aktivierung durch Oxidation, Reduktion oder Atomtransfer denkbar. Neben den zuvor gezeigten Alkyltrifluorboraten (**14**) und Carbonsäuren (**15**), können auch Oxalate (**16**),<sup>[59]</sup> Alkohole (**17**),<sup>[60]</sup> Silicate (**18**),<sup>[61,62]</sup> Sulfinate (**19**),<sup>[63]</sup> 1,4-Dihydropyridine (**20**),<sup>[64]</sup> Aniline (**21**)<sup>[65]</sup> und Acetale (**22**)<sup>[66]</sup> oxidativ aktiviert werden. Nicht immer können diese Verbindungen sofort genutzt werden, sondern müssen manchmal *in situ* durch andere Reagenzien aktiviert werden.<sup>[60]</sup>

Eine weitere Möglichkeit ist die Aktivierung des Substrats durch eine Atomtransferreaktion, wie H-Atomtransfer (HAT) oder Halogenatomtransfer (XAT). Prädestinierte Struktur motive für solche Reaktionen sind  $\alpha$ -Amino- (**23**) oder  $\alpha$ -Oxo-CH-Bindungen (**24**)<sup>[67]</sup>, aber auch nicht aktivierte C–H-Bindungen (**25**) können mit bestimmten Reagenzien genutzt werden.<sup>[68]</sup> Aldehyde (**26**)<sup>[69]</sup> lassen sich meist unter milden Bedingungen durch einen HAT aktivieren und setzen dabei Acylradikale frei. Auch Alkylchloride (**27**)<sup>[70,71]</sup> können meist einfach aktiviert werden, um die entsprechenden Radikale nach dem XAT mit Nickel zu kuppeln. Das Reagenz, welches für den Atomtransfer genutzt wird, wird entweder durch den Photokatalysator in einem oxidativen Prozess oder selbst durch Licht aktiviert, wie beispielsweise Benzophenone oder Polyoxometallate wie Decawolframat.<sup>[72]</sup>

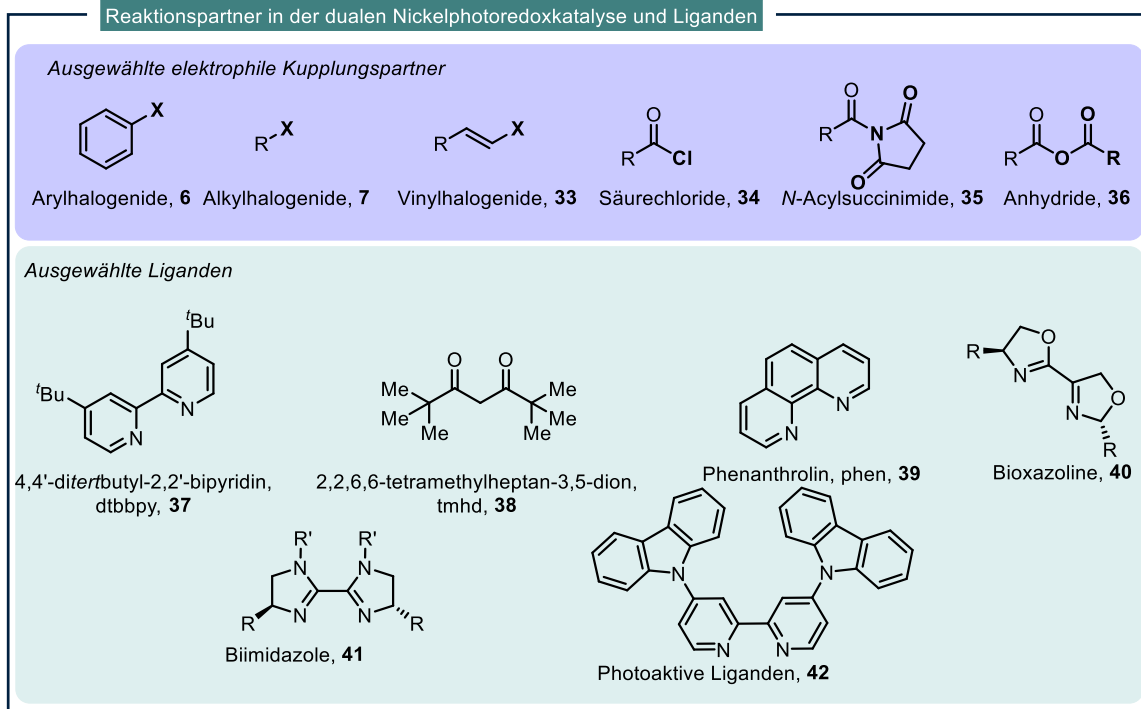
Zur reduktiven Generierung von Radikalen sind weniger Optionen bekannt. Dies lässt sich damit erklären, dass die reduktive Aktivierung eines Substrats bedeutet, dass der in Schema 1.2-2 gezeigte Katalysezyklus nicht mehr ohne einen zusätzlichen Elektronendonator durchlaufen werden kann. Trotzdem stehen besonders Cyanopyridine (**28**), *N*-Hydroxyphthalimidester (**29**)<sup>[73]</sup> und Ether (**30**)<sup>[74]</sup>, spezielle Pyridiniumsalze (**31**) auch Kätzky-Salze genannt<sup>[75]</sup>, und  $\alpha$ -Haloketone (**32**)<sup>[76]</sup> im Fokus der Forschung.



Schema 1.2-3: Potentielle Radikalquellen für die Photoredoxchemie. Es handelt sich hierbei um keine vollständige Auflistung. Fett markiert sind die Atome oder Gruppen, die das Molekül verlassen, wobei die restliche Struktur in ein Radikal übergeht.

Wie zuvor erwähnt kann Nickel die oxidative Addition in eine Vielzahl von Bindungen vollziehen, wobei es dabei klassischerweise in der Menge der möglichen Reaktionspartner sogar Palladium überlegen ist. Die Wahl der elektrophilen Kupplungspartner ist in der dualen Nickel-Photoredoxkatalyse diesbezüglich jedoch noch etwas eingeschränkter, wobei auch hier stetig neue Kupplungspartner erschlossen werden. Besonders häufig werden Arylhalogenide (**6**) verwendet,<sup>[77]</sup> wobei hier die elektronenarmen Verbindungen generell bessere Ausbeute bringen. Dies liegt daran, dass die C–X-Bindung durch elektronenziehende Reste am Aromaten geschwächt wird. Mögliche weitere Kupplungspartner sind zudem Vinylhalide (**33**) und sogar Alkylhalide (**7**), die normalerweise schwierig zu aktivieren sind.<sup>[69]</sup> Auch kann Nickel-Photoredoxchemie genutzt werden, um Ketone zu synthetisieren, da Nickel in der Lage ist Säurechloride (**34**)<sup>[61]</sup>, aktivierte Amide wie Succinimide (**35**)<sup>[68]</sup> und Anhydride (**36**)<sup>[78,79]</sup> oxidativ zu addieren. Auf diese Synthesestrategien wird in Kapitel 3.1 noch genauer eingegangen. Eine wichtige Rolle in der Nickelkatalyse spielt zudem die Wahl der richtigen Liganden. Meistens werden in der dualen Nickel-Photoredoxkatalyse bidentate, stickstoffhaltige Liganden verwendet, um die gewünschte Kreuzkupplung zu ermöglichen. Die Wahl des Liganden kann dabei entscheidenden Einfluss auf die Ausbeute und Dauer der Reaktion haben. Der vermutlich am häufigsten verwendete Ligand ist dabei 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (dtbbpy, **37**), welches damit auch einen geeigneten Startpunkt für die Optimierungen der anderen Reaktionsparameter darstellt.<sup>[80]</sup> Auch anders modifizierte Bipyridin-Liganden werden häufig verwendet. Ihre Rolle in den Reaktionsmechanismen ist gut untersucht.<sup>[81]</sup> Anionische Liganden, wie die deprotonierte Form von 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandion (tmhd, **38**), sind in manchen Fällen geeignet

tertiäre Radikale zu koppeln, da sie den Kupplungsmechanismus von der inneren (*inner sphere mechanism*) zu der äußeren Katalysatorsphäre verschieben (*outer sphere mechanism*).<sup>[54]</sup>



Schema 1.2-4: Ausgewählte elektrophile Kupplungspartner in der dualen Nickel-Photoredoxchemie sowie häufig auftretende Liganden.

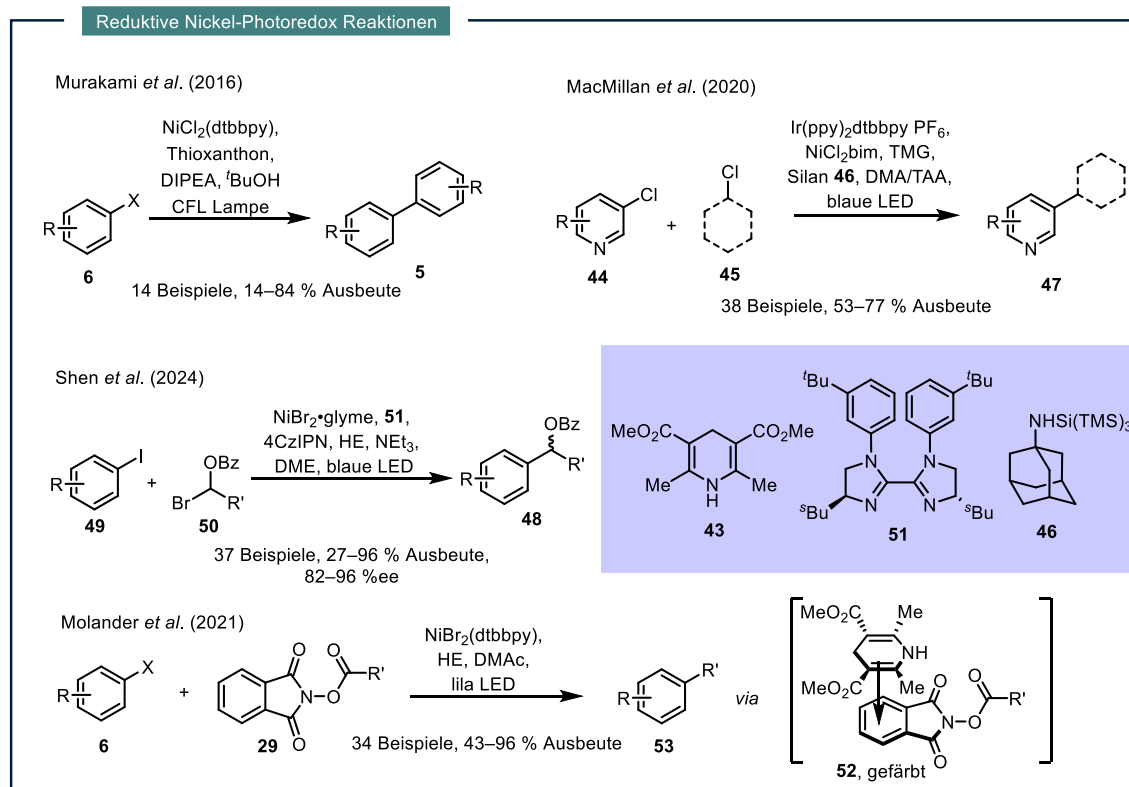
Auch Phenanthrolin (**39**) und einige seiner Derivate finden Anwendung, wobei nicht genau geklärt ist, wann diese bessere Ergebnisse erzielen als die Bipyridinsysteme.<sup>[82]</sup> Weiterhin ist es möglich, Stereoinformationen in Nickelkreuzkupplungen zu übertragen, wobei hierbei in der klassischen sowie in der dualen Katalyse ähnliche Liganden verwendet werden. Bisoxazolin-Liganden (**40**) und alle von ihnen abgeleiteten Strukturen sind dabei beliebt.<sup>[83]</sup> Die strukturell verwandten Biimidazolin-Liganden (**41**) sind ebenfalls häufige in der neueren Literatur zu finden.<sup>[84,85]</sup> Möglich ist es auch, den Nickelkatalysator selbst durch die Wahl richtiger Liganden (**42**) in einen Photokatalysator zu überführen.<sup>[86–88]</sup> Natürlich können auch eine Vielzahl anderer Liganden verwendet werden und die Wahl kann entscheidenden Einfluss auf die Ausbeute haben.<sup>[89,90]</sup>

Viele weitere Einflüsse auf die Reaktion, wie Lösungsmittel,<sup>[91]</sup> Additive<sup>[92]</sup>, das verwendete Nickelsalz, Photokatalysator und verwendete Lichtquelle,<sup>[93]</sup> müssen zudem berücksichtigt werden.

Für diese Arbeit von besonderem Interesse ist das Teilgebiet der dualen Photoredoxkatalyse, das sich mit der reduktiven Reaktionsführung beschäftigt. Wie zuvor erwähnt benötigen solche Reaktionen eine zusätzliche Elektronenquelle, um den Nickelzyklus aufrecht zu erhalten. Dabei sind die möglichen Elektronenquellen meist Amine, da diese leicht zu oxidieren sind. Besonders Diludin, auch Hantzsch-Ester (HE, **43**) genannt, wird oft verwendet, da dieser nach zweifacher Oxidation in ein Pyridin übergeht und dieser Effekt als thermodynamische Triebkraft genutzt werden kann.<sup>[94]</sup> Schema 1.2-5 zeigte einige solcher Reaktionen.

Murakami *et al.* zeigten eindrucksvoll, dass die klassischen reduktiven Homokupplungen auch photochemisch durchgeführt und dabei sowohl Arylbromide und -iodide sowie auch Arylchloride (**6**) verwendet werden können.<sup>[95]</sup> Als Elektronenquelle diente dabei DIPEA. MacMillan entwickelte eine Methode zur reduktiven Kupplung von Arylchloriden (**44**) mit Alkylchloriden (**45**), bei der er ein Silan **46** als Elektronenquelle nutzte. Das dabei aus **46** entstehende Silylradikal wurde genutzt, um in einem XAT das Alkylchlorid in das entsprechende Radikal zu überführen.<sup>[96]</sup> Die anschließende Kupplung liefert dann funktionalisierte Heterozyklen (**47**).

Eine enantioselektive Methode zur Synthese von Benzylalkoholen (**48**) wurde von Shen *et al.* entwickelt, wobei sie hier HE als Elektronenquelle verwendeten. Sie erzielten dabei ausgehend von Aryliodiden (**49**) und  $\alpha$ -Bromobenzoaten (**50**) hohe Ausbeuten und erreichten exzellente Enantiomerenüberschüsse, indem sie den Biimidazolin-Liganden **51** verwendeten.<sup>[92]</sup> Eine Reaktion, die zeigt, dass der zusätzliche Photokatalysator nicht unbedingt notwendig ist, um Amine als Elektronendonoren zu verwenden, wurde von der Molander-Gruppe entwickelt.<sup>[73]</sup> Dabei nutzten sie aus, dass *N*-Hydroxyphthalimidester (**29**) EDA-Komplexe (**52**) mit **43** bilden können, welche nach Anregung mit violettem Licht die Radikalgenerierung vollziehen. Der NHP-Ester fragmentiert in CO<sub>2</sub> und das Phthalimid-Anion. Mit dieser Methode konnten eindrucksvolle Ausbeuten bei der Knüpfung von C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Bindungen erzielt werden, die zu vielfältigen Strukturmotiven (**53**) führten. Zudem konnten oxidativ schwierig aktivierbare primäre Carbonsäuren genutzt werden.



Schema 1.2-5: Einige ausgewählte Literaturbeispiele für rein reduktive nickelkatalysierte Reaktionen, die zusammen mit durch Licht aktivierten Substraten ablaufen.

All diese Beispiele zeigen eindrucksvoll, dass Nickelkatalyse ein immer relevanteres Teilgebiet der organischen Chemie ist, an dem heute mehr als je zuvor geforscht wird. Mittels neuer Reaktionsstrategien können Substrate

aktiviert und neue Strukturen hergestellt werden, die vorher nicht oder nur schwer zugänglich waren. Die Kombination von Photochemie und Nickelkatalyse ist zudem durch ihre milden Reaktionsbedingungen geeignet, um auch an komplexen Wirkstoffen *late stage* Funktionalisierungen durchzuführen. Solche neuartigen derivatisierten Moleküle werden benötigt, um beispielsweise neue Medikamente oder Wirkstoffe für die Behandlung verschiedenster Krankheiten zu erhalten.

### 1.3 Enzyminhibition als Strategie zur Behandlung menschlicher Erkrankungen

Eine der grundlegendsten Strategien zur Bekämpfung oder Linderung der Symptome von Krankheiten ist die Inhibition der Enzyme der entsprechenden Krankheitserreger. So ist beispielsweise die Selbstmedikation mit Cyclooxygenase-Hemmern (COX-Hemmern) bei Kopfschmerzen, also der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), nahezu überall auf der Welt verbreitet und nicht mehr aus dem heutigen Leben wegzudenken. Aber auch bei der Behandlung schwerwiegender Krankheiten wie COVID-19 oder AIDS ist die Gabe von Enzyminhibitoren eine der Strategien der Wahl.

Die Art wie Enzyme inhibiert werden können, mit welcher Strategie Inhibitoren entwickelt werden und einige Beispiele sollen dabei im Folgenden beschrieben werden. Da der Fokus dieser Arbeit auf der Synthese solcher Inhibitoren liegt, sollen die biochemischen Grundlagen nur grob beschrieben werden und mehr auf die verschiedenen Anwendungsgebiete und Synthese solcher Verbindungen eingegangen werden.

Man unterteilt die Enzymhemmung generell in reversible und irreversible Enzymhemmung (siehe Abbildung 1.3-1). Beide Strategien besitzen verschiedene Vor- und Nachteile, für eine genaue Diskussion ist hier jedoch auf Kapitel 6 und entsprechende Literatur verwiesen.<sup>[97,98]</sup> Für die Inaktivierung - oft auch irreversible Hemmung genannt - gilt, dass der Enzym-Inhibitor-Komplex nicht mehr zerfallen kann und das Enzym somit dauerhaft inaktiviert bleibt. Die einzige Option für den Organismus, die katalytische Aktivität bei Inaktivierung wiederherzustellen, besteht darin, das entsprechende Enzym abzubauen und neu zu synthetisieren.

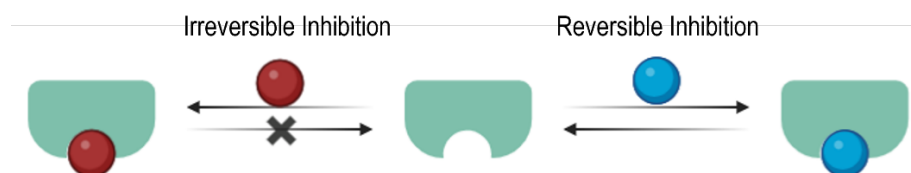


Abbildung 1.3-1: Schematische Darstellung von irreversibler und reversibler Inhibition. In rot ist ein irreversibler Inhibitor, in blau ein reversibler dargestellt, mittig in grün das Enzym, rechts und links die entsprechenden Enzym-Inhibitor-Komplexe. Erstellt mit BioRender.com.

Reversible Inhibition kann in verschiedene Kategorien unterteilt werden, für diese Arbeit von Bedeutung ist die kompetitive Hemmung. Dabei konkurriert das Inhibitormolekül mit dem eigentlichen Substratmolekül im aktiven Zentrum. Der Inhibitor kann nicht durch das Enzym umgesetzt werden und blockiert somit zeitweise das aktive Zentrum. Der Komplex aus Enzym und Inaktivator ist jedoch labil und kann deshalb spontan wieder zerfallen, wodurch die katalytische Aktivität des Enzyms wiederhergestellt wird.

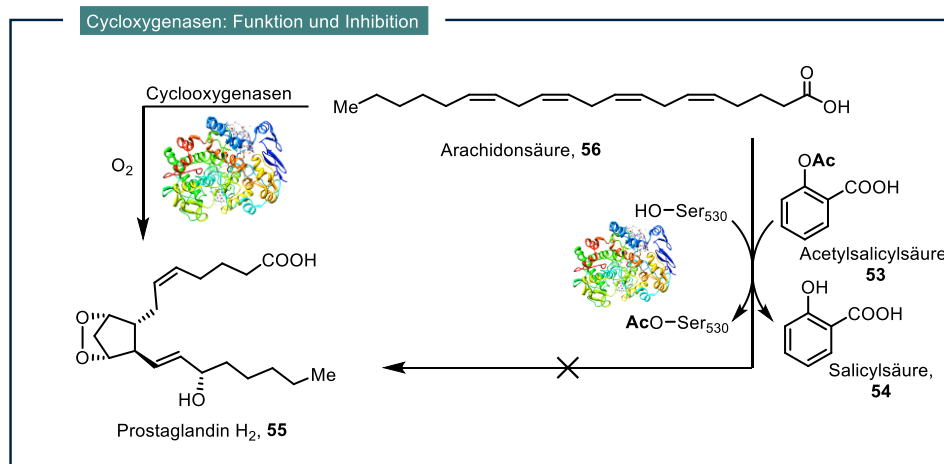
Je nachdem wie stark ein Enzym gehemmt wird und wie wichtig dieses für die Stoffwechselforgänge des Organismus ist, können durch die gezielte Inhibition Krankheiten geheilt bzw. ihre Symptome unterdrückt werden, da die Krankheitserreger abgetötet werden, nicht weiter wachsen oder durch das Immunsystem überwunden werden können.<sup>[99]</sup>

Da die meisten Enzyme auf Grund ihrer räumlichen Struktur nur spezielle Substrate binden können, kommen generell wenige Moleküle für ein bestimmtes Enzym in Frage. Oft werden auf Basis der räumlichen Struktur

des Enzyms computergestützte Simulationen durchgeführt, um potentielle Inhibitoren zu finden.<sup>[100]</sup> Dabei wird oft schon auf vorhandene Verbindungen aus Datenbanken als Startpunkt zurückgegriffen und diese anschließend virtuell so lange verändert, bis das entstandene hypothetische Molekül starke Interaktionen mit dem Enzym aufzeigt.

Eine andere Alternative ist es, Naturstoffe zu verwenden, von denen bekannt ist, dass sie ein bestimmtes Enzym inhibieren können, und diese anschließend zu modifizieren, um sie entweder besser verträglich, potenter oder auch für andere Enzyme geeignet zu machen.<sup>[101]</sup>

Das zuvor erwähnte Molekül Acetylsalicylsäure (**53**) ist ein einfaches Beispiel für den letzteren Fall. Salicylsäure (**54**) wird bereits seit mehreren Jahrtausenden als Medikament zur Bekämpfung von entzündlichen Krankheiten oder als Schmerzmittel eingesetzt. Dabei wurde dieser Wirkstoff früher meist aus der Rinde der Weide isoliert.<sup>[102]</sup> Salicylsäure führt jedoch als Nebenwirkung zu Reizungen und Problemen mit dem Magen-Darm-Trakt, weshalb die Anwendung stark eingeschränkt war.<sup>[103]</sup>

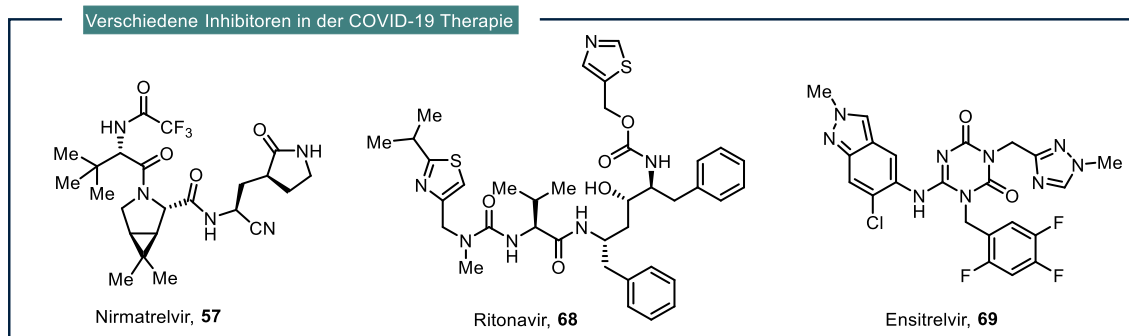


Schema 1.3-1: Funktion von Cyclooxygenasen (wie z.B. COX-1 und COX-2) in der Biosynthese von Prostaglandin H<sub>2</sub>. Zudem ist die Funktion von ASS als Inhibitor dieser Enzyme schematisch dargestellt. Struktur von COX-1 entnommen aus PDB (1IGX).<sup>[104]</sup>

Als deutlich besser verträgliches Derivat wurde Acetylsalicylsäure entwickelt. Der Wirkungsmechanismus dieser Verbindung liegt in der Hemmung der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2. Dabei handelt es sich um zwei Enzyme, die die Bildung des entzündungsverstärkenden Prostaglandins H<sub>2</sub> (**55**) in den Thrombozyten katalysieren (siehe Schema 1.3-1). Cyclooxygenasen sind Enzyme, die Substrate durch den direkten Übertrag eines Sauerstoffatoms oxidieren. Diese werden nicht direkt im aktiven Zentrum gehemmt, sondern ein Serin (Ser<sub>530</sub>) in räumlicher Nähe durch ASS acetyliert, was dazu führt, dass die Arachidonsäure (**56**, der Vorläufer für Prostaglandin H<sub>2</sub>) nicht mehr ins aktive Zentrum gelangen kann. Die Hemmung ist dabei irreversibel und das Enzym ist dauerhaft inaktiviert.<sup>[105,106]</sup> Da Thrombozyten keinen Zellkern besitzen und daher selbst über keine eigene Enzymproduktion verfügen, führt die irreversible Hemmung des Enzyms dazu, dass kein Prostaglandin H<sub>2</sub> mehr gebildet werden kann. Für die Aufklärung der Funktionsweise von Aspirin gab es 1982 einen Nobelpreis.<sup>[106]</sup> Wie genau die freie Salicylsäure (**54**) die Cyclooxygenasen inhibiert ist jedoch bis heute nicht geklärt.

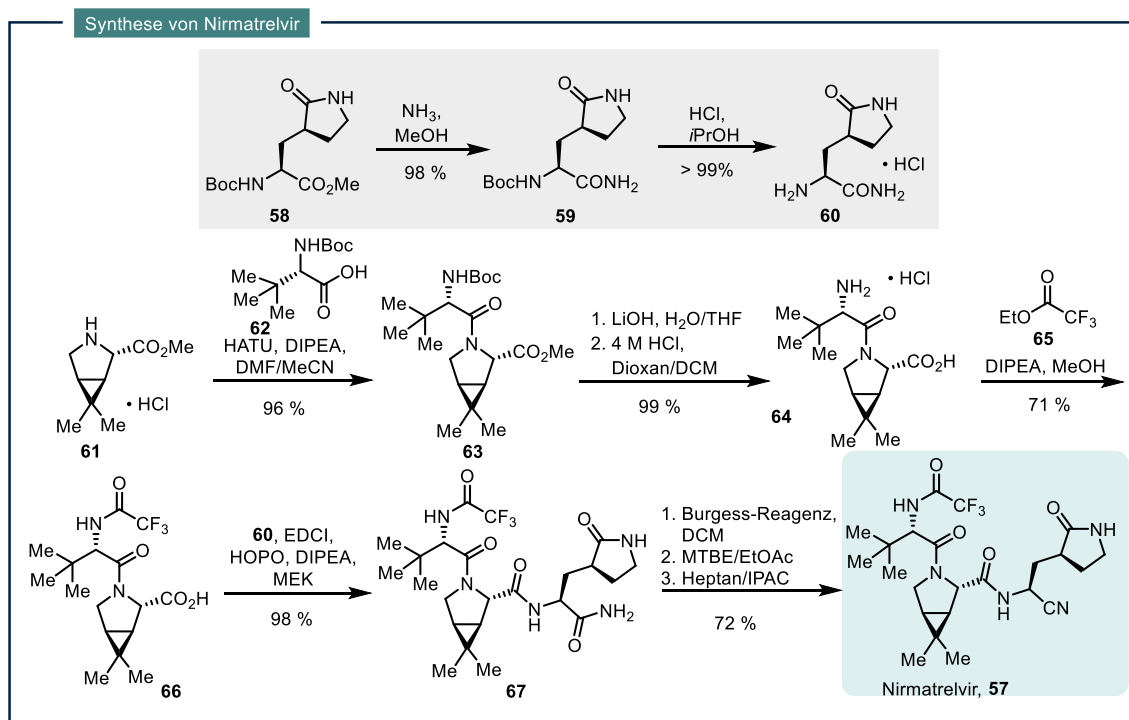
Es wird vermutet, dass sich Salicylate ähnlich wie Arachidonsäure ins aktive Zentrum dieser Enzyme einlagern können.<sup>[107]</sup>

Ein in letzter Zeit äußerst wichtig gewordener Enzyminhibitor ist Nirmatrelvir (**57**), der Hauptwirkstoff des COVID-19-Medikaments Paxlovid. Das Enzym, das dabei im Coronavirus gehemmt wird, ist die 3CL-Protease, die eine entscheidende Rolle in der Vermehrung des Virus spielt.<sup>[108]</sup> Die Aufgabe von Proteasen ist es, wie ihr Name bereits andeutet, Proteine zu spalten. Es liegt daher nahe, dass die Struktur von potentiellen Inhibitoren für diese Enzymklasse auch gewisse Ähnlichkeiten zu einem Protein hat (siehe Schema 1.3-2).



Schema 1.3-2: Verschiedene in der Behandlung von COVID-19 verwendete Inhibitoren.

Moleküle, deren Strukturen an ein Peptid angelehnt oder darauf zurückzuführen sind, nennt man peptidomimetisch. Nirmatrelvir ist aus nicht-kanonischen Aminosäuren aufgebaut, die eine verbesserte Interaktion mit dem Enzym zeigen als die kanonischen, sowie einem Nitril, welches mit dem Cystein im aktiven Zentrum des Moleküls reagiert.<sup>[109]</sup> Die Synthese (siehe Schema 1.3-3) dieses komplexen Moleküls wurde von der Firma, die Paxlovid auch vermarktet, entwickelt: Pfizer.<sup>[110]</sup>



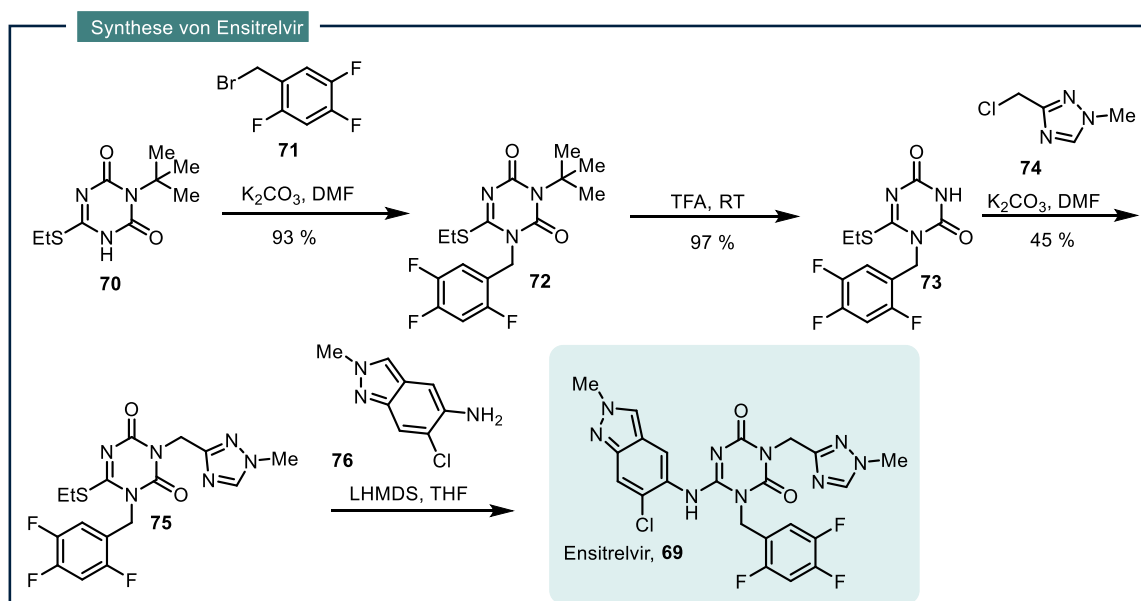
Schema 1.3-3: Von Pfizer publizierte Synthese des 3CL-Protease Inhibitors Nirmatrelvir (**57**).<sup>[110]</sup>

Zu Beginn wird die vollständig geschützte Aminosäure **58** zuerst in einer Aminolyse in das primäre Amid **59** überführt, anschließend die Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen entfernt und das Produkt **60** als HCl-Salz erhalten. Dieser Baustein wird später benötigt.

Ausgehend von dem Prolin-Derivat **61** wird in einer Amidkupplung mit Boc-*tert*-Leucin (**62**) das entsprechende Amid **63** hergestellt. Anschließend wird der Methyl ester hydrolysiert und die Boc-Schutzgruppe entfernt. Die so erhaltene Verbindung **64** kann mit Ethyltrifluoroacetat (**65**) umgesetzt werden, um das Diamid **66** zu erhalten. Diese Verbindung wird schließlich mit **60** in Methylethylketon (MEK) als Lösungsmittel umgesetzt, um damit Verbindung **67** zu erhalten. Final wird mit dem Burgess-Reagenz dehydratisiert und nach mehreren Waschvorgängen das finale Produkt Nirmatrelvir (**57**) erhalten. Wie an den äußerst hohen Ausbeuten zu erkennen ist, ist diese Synthese hochoptimiert. Es sollte erwähnt werden, dass die Ausgangsverbindungen **58** und **61** nicht einfach zu erhalten sind.

In Paxlovid ist weiterhin auch ein HIV-Proteaseinhibitor namens Ritonavir (**68**) enthalten. Der Grund für die Verwendung in Kombination mit Nirmatrelvir ist, dass Ritonavir körpereigene Enzyme inhibiert, die andernfalls den Abbau von Proteaseinhibitoren katalysieren. Es bewirkt also, dass der Wirkstoffspiegel von Nirmatrelvir im Blut für längere Zeit hoch ist. Man spricht von einer sogenannten Boosterung.<sup>[111]</sup>

Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass als Inhibitoren für Proteasen nicht nur peptidomimetische Verbindungen in Frage kommen, sondern auch strukturell vollkommen andere. Ein Beispiel dafür ist die Verbindung Ensitrelvir (**69**), die wie Nirmatrelvir ein Inhibitor der 3CL-Protease ist. Der Effekt der Inhibition ist hier jedoch nicht auf eine Reaktion zwischen Enzym und Substrat zurückzuführen, sondern auf eine Stabilisation der Struktur im aktiven Zentrum über mehrere Wasserstoffbrückenbindungen.<sup>[112]</sup> Synthetisch kann die Verbindung ausgehend von dem Triazin **70** in vier Stufen hergestellt werden (siehe Schema 1.3-4). Dafür wird **70** erst mit dem Benzylbromid **71** alkyliert, um so die Verbindung **72** zu erhalten.



Schema 1.3-4: Synthese von Ensitrelvir ausgehend von einem literaturbekanntem Triazin (**70**).<sup>[112]</sup>

Anschließend wird die *tert*-Butylgruppe im sauren Milieu entfernt und dadurch das freie Amid **73** erhalten. Dieses kann unter ähnlichen Bedingungen wie zuvor mit dem Methyltriazol **74** alkyliert werden, wobei sich **75** bildet.

Schließlich kann das Thioimidat durch das deprotonierte Amin **76** angegriffen werden, was final das gewünschte Produkt Ensitrelvir (**69**) liefert. Die Verbindung wird momentan als Präexpositionsprophylaxe gegen COVID-19 untersucht und zeigt bei Mäusen gute Ergebnisse.<sup>[113]</sup>

Diese Beispiele zeigen, wie vielfältig und variabel Enzyminhibitoren eingesetzt werden, um verschiedenste Krankheiten oder Symptome zu lindern. Dabei reicht die molekulare Komplexität von potentiellen Inhibitoren von gering bis hoch. Die chemische Synthese ist dabei von essentieller Wichtigkeit. Daher ist die Forschung auch an bereits bekannten Enzymen und - für diese Arbeit besonders relevant - die Synthese von neuartigen Strukturen als potentielle Inhibitoren von großer Relevanz.

## 2. Allgemeine Zielsetzung

Ziel des ersten Teils der vorliegenden Arbeit war es, die Möglichkeit der Verwendung von Nickel als Substituent für Palladium in der Katalyse und Naturstoffsynthese zu optimieren.

Dabei sollte die zuvor in der Masterarbeit entwickelte Synthese von Ketonen ausgehend von Carbonsäurederivaten weiter untersucht werden. Ziel war es, ein Substratspektrum zu synthetisieren, die Limitationen der Reaktion zu analysieren und schließlich Untersuchungen zum Mechanismus der Reaktion durchzuführen. Anschließend sollten Experimente zum Einfluss chiraler Liganden auf die Enantioselektivität der Reaktion erfolgen. Zudem sollte die Untersuchung alternativer Strategien zur Synthese von Ketonen, möglicherweise auch über metallfreie Routen, erfolgen.

Basierend auf bereits in der Literatur beschriebenen Ansätzen, sollte ein allgemeiner Syntheseweg zur Darstellung von Ergotalkaloiden ohne die Notwendigkeit von Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen entwickelt werden. Grundlegend waren hierfür frühere Arbeiten der Forschungsgruppe Opatz.

In Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe von [REDACTED] an der Emory University in Atlanta, Georgia, sollten weiterhin Studien zur Ringöffnung von Cyclopropanolen und anschließender Carbonylierung durchgeführt werden. Hierbei sollte die Verbesserung einer bereits bestehenden Reaktion durch den Einsatz von Photoredoxkatalyse erfolgen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit war die Entwicklung neuer kovalenter Inhibitoren für Rhodesain in Kooperation mit der Gruppe von Frau [REDACTED] vorgesehen. Basierend auf den Vorarbeiten von Herrn Dr. [REDACTED] sollten Dipeptide mit einem freien C-Terminus synthetisiert werden, um zu untersuchen, ob diese Verbindungen potente Inhibitoren für Rhodesain darstellen können. Außerdem sollten neue elektronenarme Aromaten als Warheads verwendet werden, um kovalente Bindungen zwischen dem Aromaten und Cystein zu ermöglichen.

Zuletzt sollte eine neue Klasse von Warheads etabliert werden: Tetrazole. Die Synthese und Optimierung der generellen Abgangsgruppe an Modellsubstraten stand ebenso im Fokus wie die Entwicklung neuartiger Inhibitoren. Zu diesem Zweck sollten Dipeptide sowie S-Adenosyl-L-homocystein-Analoga mit Tetrazolen funktionalisiert werden, um sowohl Rhodesain als auch DNMT2 zu inhibieren.

In den nachfolgenden Kapiteln wird jeweils eine detailliertere Zielsetzung und Motivation für die einzelnen Projekte dargelegt.

### 3. Synthese von Ketonen mittels Photoredoxchemie und Nickelkatalyse

Die folgenden Personen haben in betreuten Projekten einen Beitrag zu diesem Kapitel geleistet. Ergebnisse die ihren Arbeiten entnommen sind, sind im Text noch einmal gekennzeichnet.

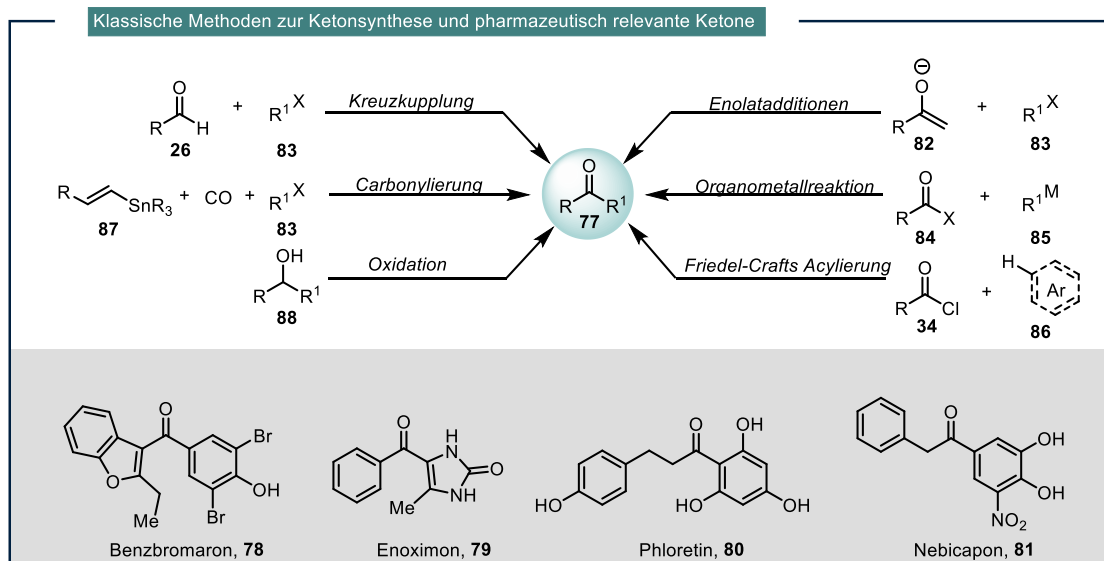
- Frau [REDACTED] hat im Rahmen ihrer Masterarbeit einige Verbindungen für das Substratspektrum in Kapitel 3.2. synthetisiert und Vorarbeiten auf der Entwicklung einer Mehrkomponentenreaktion durchgeführt.
- Herr [REDACTED] hat im Rahmen seiner Bachelorarbeit Untersuchungen zu einer nickelfreien Mehrkomponentenreaktion durchgeführt.
- Frau [REDACTED] hat im Rahmen ihrer Bachelorarbeit erste Untersuchungen zur Entwicklung einer enantioselektiven Ketonsynthese durchgeführt.
- Herr [REDACTED] hat im Rahmen seines Forschungsmoduls ebenfalls an diesem Thema gearbeitet und verschiedene Biimidazol-Liganden synthetisiert und deren Einsatz als chirale Liganden untersucht.

Ihre Beiträge werden im Folgenden noch einmal klar kenntlich gemacht.

#### 3.1 Literaturübersicht, Motivation und eigene Vorarbeiten

Ketone (**77**) sind eines der häufigsten Struktur motive in organischen Molekülen und daher in vielen Pharmazeutika und Naturstoffen zu finden: Benzbromaron (**78**) wird beispielsweise in der Behandlung der Gicht verwendet, da es die Harnsäurekonzentration im Blut senkt.<sup>[114]</sup> Enoximon (**79**), ein Medikament das in der Kardiologie verwendet wird, dient zur Therapie einer akuten Herzinsuffizienz.<sup>[115]</sup> Phloretin (**80**), das Aglykon des Phlorizins, ein natürlich vorkommendes Keton, kann unter anderem bei Mäusen Gewichtszunahme verhindern.<sup>[116]</sup> Nebicapron (**81**) ist ein gegen Parkinson entwickeltes Medikament, welches jedoch auf Grund seiner Lebertoxizität nie vermarktet wurde.<sup>[117]</sup> Betrachtet man die Moleküle in Schema 3.1-1 so ist es synthetisch naheliegend, die C–C-Bindungen am Keton zu knüpfen, um das Kohlenstoffgerüst der Verbindungen aufzubauen. Da der *ipso*-Kohlenstoff eines Carbonyls positiv polarisiert ist, können an diesem eine Vielzahl von chemischen Reaktionen stattfinden, was den Aufbau neuer C–C-Bindungen erleichtert. Klassisch stehen hier viele Methoden zur Verfügung, im Folgenden soll daher nur ein kleiner Teil genannt werden: Startet man bereits von einem Keton, so kann dieses funktionalisiert werden, indem man mit Basen in  $\alpha$ -Stellung deprotoniert und das entstehende Enolat **82** mit Elektrophilen (**83**) reagieren lässt.<sup>[118]</sup> Die Reaktion aktivierter Carbonsäurederivate

(84) mit hochreaktiven Organometallverbindungen (85) liefert unter speziellen Bedingungen Ketone, am bekanntesten ist hier wohl die WEINREB-Keton-Synthese<sup>[119]</sup>.

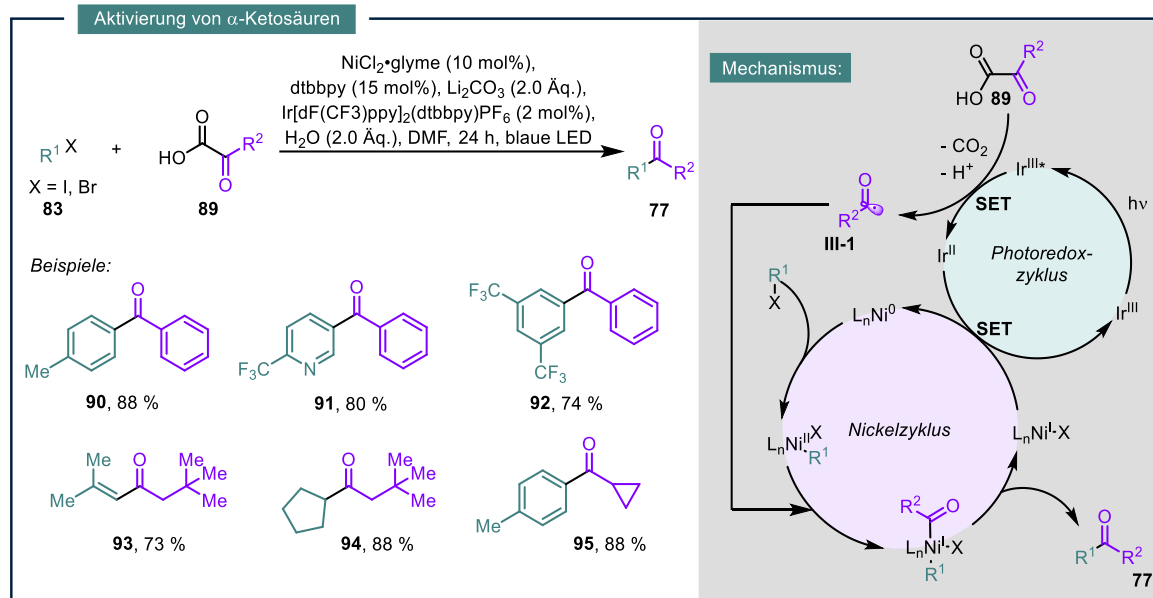


Schema 3.1-1: Mögliche Methoden der klassischen Chemie zum Aufbau von Ketonen.<sup>[120]</sup> Zusätzlich sind pharmazeutisch relevante Ketone gezeigt.

Aromatische Ketone können ausgehend von Carbonsäurechloriden (**34**) mittels einer FRIEDEL-CRAFTS Acylierung an Aromaten (**86**) gewonnen werden.<sup>[118]</sup> Zusätzlich können auch palladiumkatalysierte Reaktionen mit Elektrophilen (**83**) wie die SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung mit Aldehyden (**26**)<sup>[121,122]</sup> oder carbonylierende STILLE-Kupplung<sup>[123]</sup> mit Zinnorganen (**87**) angewandt werden. Eine andere klassische und äußerst relevante Methode, die zwar keine C–C-Bindung knüpft, aber auf Grund ihrer einfachen Durchführung und Effizienz gerne verwendet wird, ist die Oxidation eines sekundären Alkohols (**88**) zum Keton.<sup>[124]</sup>

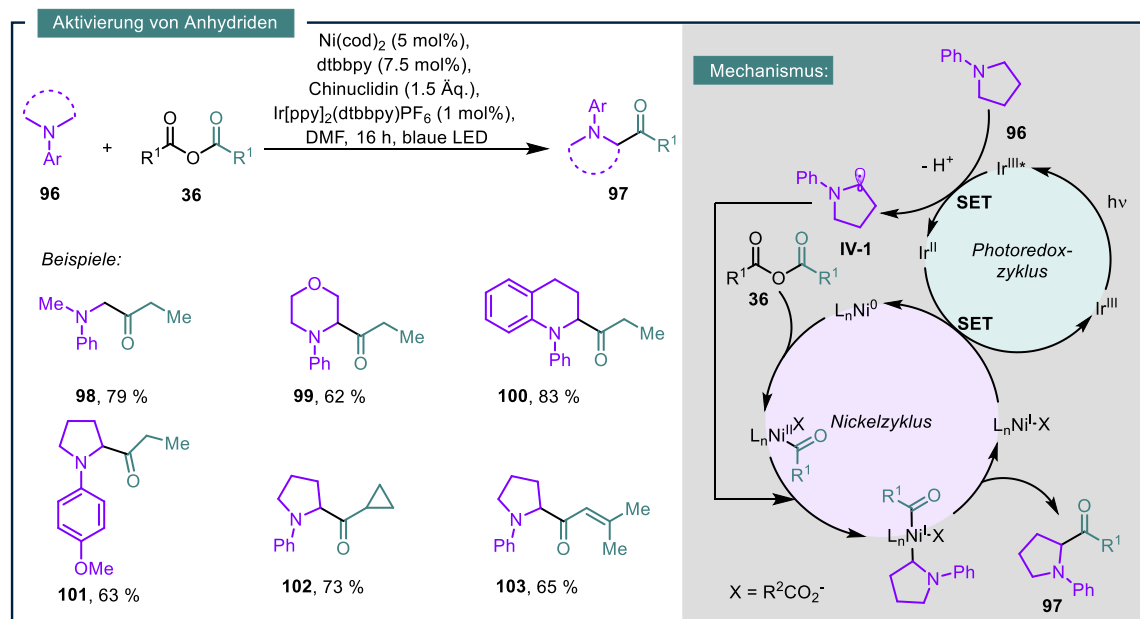
Die klassischen Methoden nutzen meist hochreaktive Verbindungen (Säurechloride und Organometallverbindungen) oder teure Metalle (meist Palladium im Falle der Kreuzkupplungen) welche aus Sicherheits- und Kostenaspekten vermieden oder ersetzt werden sollten, jedoch ohne Effizienz in der Synthese zu verlieren.

Duale Nickel-Photoredoxkatalyse kann genau dies tun und so wurde basierend auf dieser Strategie in den letzten 10 Jahren eine Vielzahl an neuen Methoden entwickelt. Dabei unterscheiden sich grundlegend zwei Arten: Die Reaktionen in denen Acylradikale (**III-1**) generiert und anschließend an beispielsweise Arylhalogenide gekuppelt werden und diejenigen in denen Acylvorläufer verwendet werden, welche durch Nickel(0) oxidativ addiert werden.<sup>[125]</sup> Zu ersteren Reaktionen gehört die in 2015 von MacMillan *et al.* publizierte Methode ausgehend von Aryl- und Alkylhalogeniden (**83**) und  $\alpha$ -Ketosäuren (**89**) (vgl. Schema 3.1-2).<sup>[126]</sup> Die entsprechenden Carboxylate können dabei durch oxidative Decarboxylierung Acylradikale generieren, welche durch eine Nickel(II)-Spezies eingefangen werden. Das Substratspektrum dieser Reaktion ist breit gefächert. So lassen sich vielfältige Benzophenonderivate (**90**, **91** und **92**), aliphatische (**93** und **94**) und auch gemischte Ketone (**95**) in hohen Ausbeuten gewinnen.

Schema 3.1-2: Synthese von Ketonen mittels Decarboxylierung nach MacMillan *et al.*.<sup>[126]</sup>

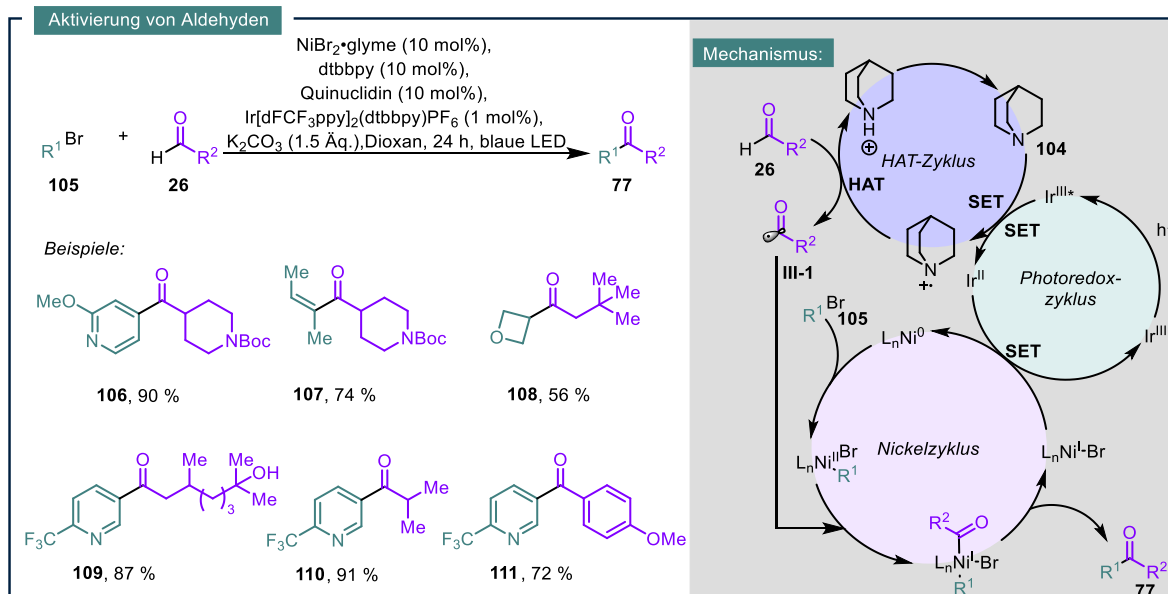
Die Gruppe um Abigail Doyle präsentierte ein Jahr später eine Reaktion, die es ermöglichte ausgehend von Anhydriden (**36**) und *N,N*-Dialkylanilinen (**96**)  $\alpha$ -Aminoketone (**97**) zu synthetisieren (Schema 3.1-3).<sup>[65]</sup> Dafür werden die Aniline erst durch den angeregten Iridiumphotokatalysator oxidiert und das entstandene  $\alpha$ -Aminoradikal (**IV-1**) mittels Nickelkatalyse mit dem Anhydrid gekuppelt. Nickel(0) kann dabei das Anhydrid oxidativ addieren und es so in ein Carboxylat und eine Acyleinheit spalten. Das entstehende Carboxylat fällt als Nebenprodukt in der Reaktion an, was je nach Anhydrid kostenintensiv und ein Nachteil sein kann.

In der Reaktion kann eine Vielzahl von Aminen eingesetzt werden (**98**), so werden Morpholine (**99**) und Tetrahydrochinuline (**100**) toleriert. Substitutionen am aromatischen System des Anilins liefern ebenfalls hohe Ausbeuten (**101**). Aliphatische Anhydride werden durchweg in hohen Ausbeuten zum entsprechenden Keton umgesetzt (**98** und **102**) und auch ein Acrylsäureanhydridderivat (**103**) wurde verwendet.

Schema 3.1-3: Synthese von  $\alpha$ -Aminoketonen nach Doyle *et al.*.<sup>[65]</sup>

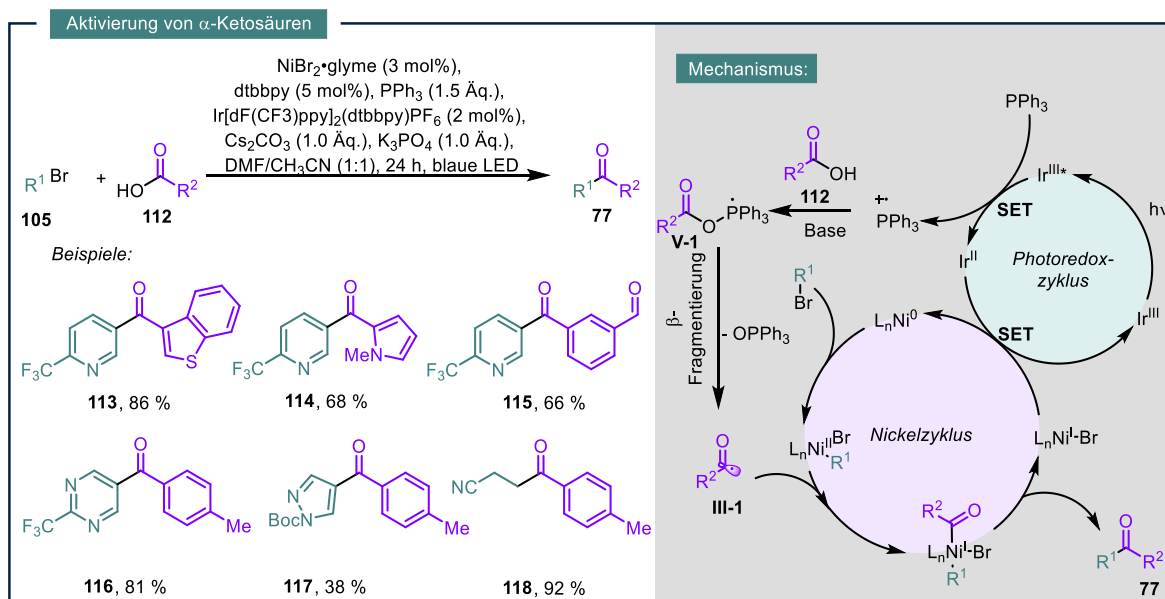
Interessanterweise zeigten Säurechloride unter diesen Reaktionsbedingungen kaum Produktbildung. BARTON-Ester und gemischte Anhydride mit 2,6-Dimethylbenzoesäure konnten zudem eingesetzt werden. Das zuge-setzte Chinuclidin (**104**) dient in dieser Reaktion nur als Base und nicht als HAT-Mediator; die Reaktion läuft auch mit anorganischen Basen in vergleichbaren Ausbeuten ab.

Dass Photokatalysatoren Amine oxidieren können, nutzten MacMillan *et al.* ebenfalls aus. Sie entwickelten eine Strategie zur Synthese von Ketonen (**77**) ausgehend von Arylbromiden (**105**) und Aldehyden (**26**) (Schema 3.1.4).<sup>[69]</sup> Dabei generieren sie ausgehend von Chinuclidin (**104**) ein potentes HAT-Reagenz, welches den *ipso*-Wasserstoff eines Aldehyds abstrahieren kann und dadurch ein Acylradikal (**III-1**) liefert. Die Reaktion läuft dabei über drei Katalysezyklen gleichzeitig ab. Ähnlich wie zuvor ist das Substratspektrum der Reaktion breit gefächert und es sind Aryl- sowie Alkylbromide als Kupplungspartner möglich. Aliphatische Aldehyde liefern hohe Ausbeuten (**106–109** und **110**) und viele verschiedene Gruppen werden toleriert. Auch Benzophenonderivate sind durch diese Reaktion zugänglich (**111**) und können in hohen Ausbeuten erhalten werden.



Schema 3.1-4:Dreifach Katalyse zur Synthese von Ketonen nach MacMillan *et al.*<sup>[69]</sup>

Eine andere effiziente Methode um Acylradikale zu generieren ist die Verwendung von Triphenylphosphin in Kombination mit aromatischen Carbonsäuren (**112**) nach Xie *et al.*<sup>[127]</sup> Dabei wird Triphenylphosphin oxidiert, das Radikalkation reagiert mit der Carbonsäure und das entstandene Intermediat (**V-1**) reagiert mittels einer  $\beta$ -Fragmentierung zu Triphenylphosphinoxid und dem entsprechenden Acylradikal (**III-1**). Die Effizienz der Intermediatbildung (**V-1**) und Fragmentierung zeigt sich dadurch, dass unter vergleichbaren Bedingungen, ohne PPh<sub>3</sub>, der Ester aus beiden Startmaterialien gebildet wird,<sup>[128]</sup> was hier aber nur in Spuren beobachtet wird. Die Methode eignet sich zwar nur für aromatische Carbonsäuren, zeigt aber sehr hohe Ausbeuten und eine Toleranz für verschiedenste funktionelle Gruppen. So werden verschiedenste Heterozyklen (**113–117**) und auch reaktive funktionelle Gruppen wie Aldehyde (**115**) toleriert. Dies liegt an der sehr selektiven Methode zur Generierung der reaktiven Spezies. Auch können Alkylbromide als Kupplungspartner verwendet werden (**118**).

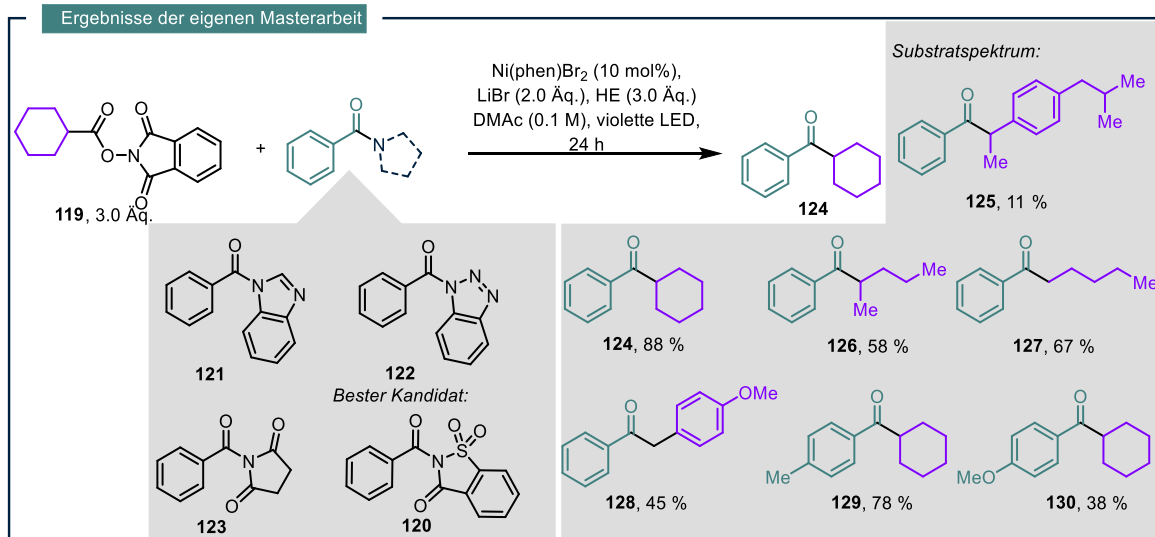


Schema 3.1-5: Methode zur Synthese von Ketonen ausgehend von aromatischen Carbons\u00e4uren nach Xi *et al.*<sup>[127]</sup>

Alle hier vorgestellten Methoden zeigen hohe bis sehr hohe Ausbeuten und operieren unter milden Bedingungen. Dennoch haben auch sie Nachteile: Die Verwendung von Iridiumphotokatalysatoren erm\u00f6glicht zwar effiziente Katalysezyklen, es handelt sich hierbei jedoch um ein seltenes und teures Metall. Die hohen oxidativen Potentiale der Katalysatoren limitieren die Methoden auf oxidationsstabile Substrate. Reduktive Methoden zur Synthese von Ketonen waren und sind seit Beginn dieser Arbeit selten, da es einerseits weniger geeignete Radikalvorl\u00e4ufer gibt, die reductive aktiviert werden (vergleiche Kapitel 1.2) und andererseits weniger geeignete Photokatalysatoren. Die parallel zur vorrausgehenden Masterarbeit entwickelte Methode von Molander *et al.*<sup>[73]</sup> zur reductiven Aktivierung von Carbons\u00e4uren war daher ein guter Ausgangspunkt, um eine Methode zur Synthese von Ketonen zu entwickeln und dabei g\u00e4nzlich auf teure \u00dcbergangsmetalle zu verzichten. Da die Entwicklung eines geeigneten katalytischen Systems w\u00e4hrend der vorherigen Masterarbeit geschah, sind im Folgenden kurz die Ergebnisse dieser Arbeit zusammengefasst.

Mehrere aktivierte *N*-Benzoylamide wurden dargestellt und mit Hantzsch-Ester (**43**) und einem NHP-Ester **119** umgesetzt, wobei *N*-Benzoylsaccharin (**120**) die besten Ergebnisse lieferte. Das entsprechenden Benzimidazol (**121**), Benzotriazol (**122**) und Succinimid (**123**) lieferten das gew\u00fcnschte Produkt **124** nur in Spuren.

Dies konnte durch quantenchemische Berechnungen erkl\u00e4rt werden. Zus\u00e4tzlich wurden verschiedene Liganden, Additive und L\u00f6sungsmittel systematisch optimiert, um die gezeigten Reaktionsbedingungen zu erhalten.

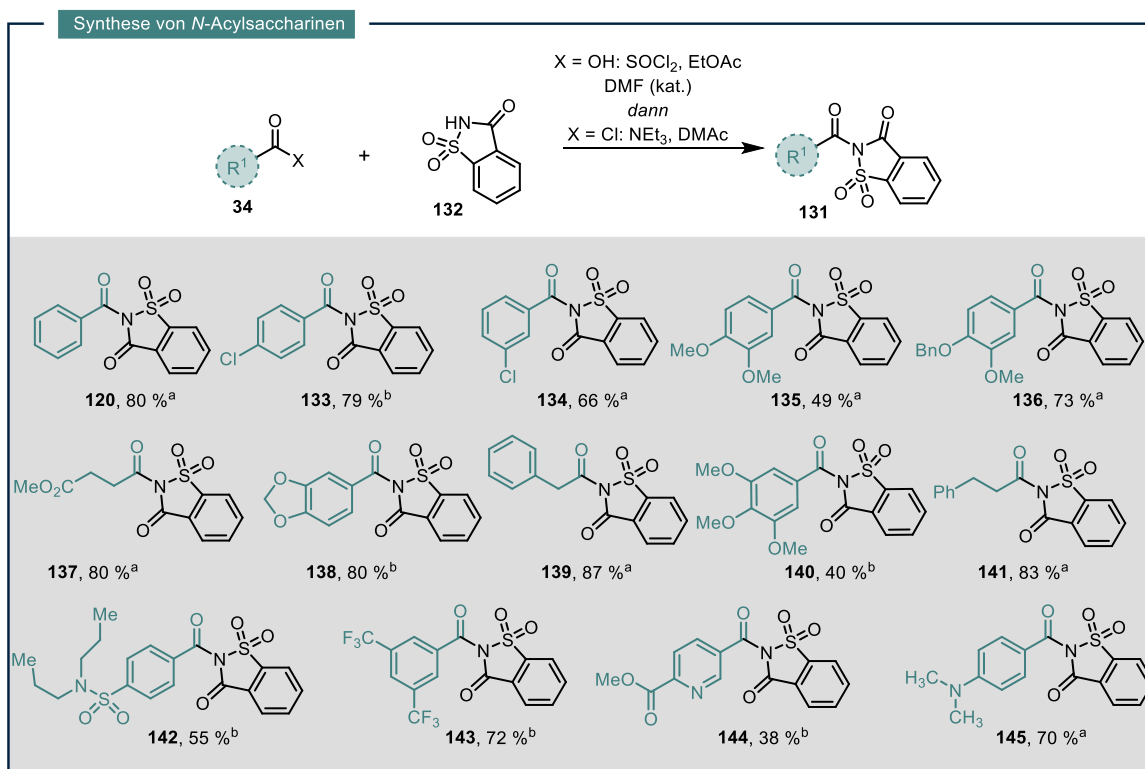


Spektrum 3.1-1: Eigene Vorarbeiten aus der vorragenden Masterarbeit und erste Teile des Substratspektrums.

Des Weiteren wurden bereits erste Substrate für das Substratspektrum synthetisiert. Im Rahmen dieser Doktorarbeit bestand nun eine Teilaufgabe darin, das Substratspektrum weiter auszubauen und mechanistische Untersuchungen anzustellen, um so zu einem tieferen Verständnis für diese Reaktion zu gelangen. Außerdem sollten mögliche Wege zu einer enantioselektiven Variante und Multikomponentenreaktion untersucht werden.

## 3.2 Untersuchungen des Substratspektrums einer photoreduktiven Ketonsynthese

Ausgehend von den zuvor gezeigten Ergebnissen wurde nun die Anwendbarkeit der Reaktion auf verschiedene Substrate mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen untersucht. Die dazu synthetisierten *N*-Acylsaccharine (**131**) und NHP-Ester wurden nach bereits zuvor entwickelten Vorschriften dargestellt.



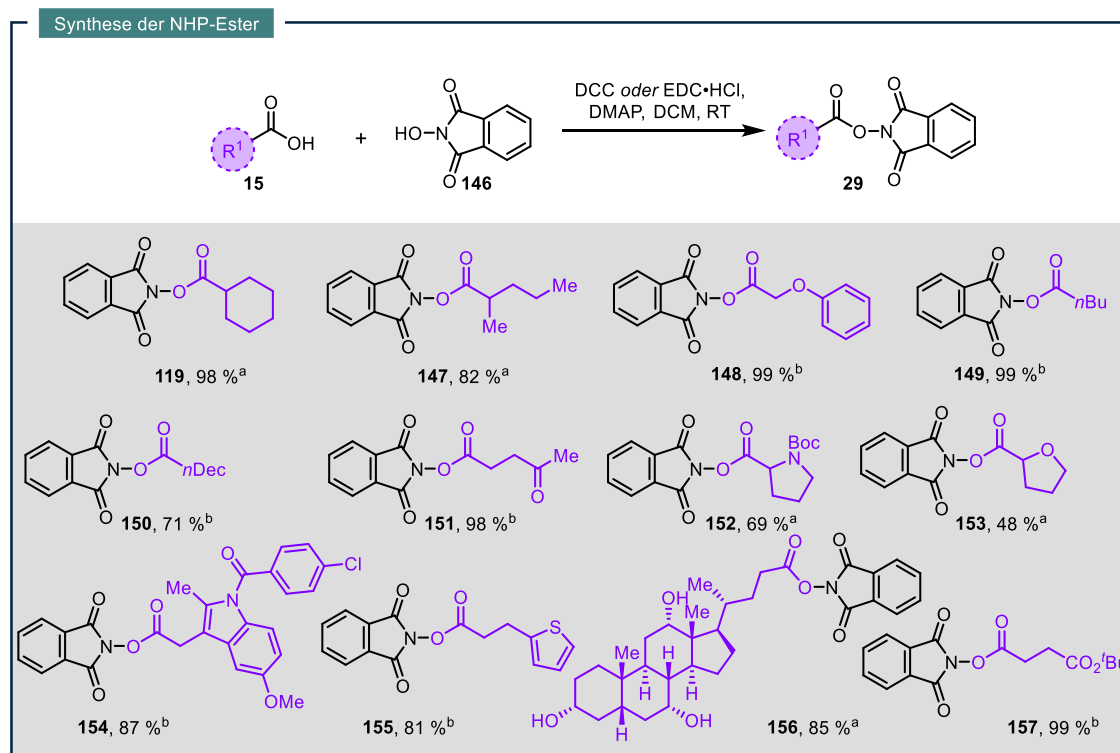
Schema 3.2-1: Synthese aller in dieser Arbeit verwendeter *N*-Acylsaccharine. <sup>a</sup> Hergestellt ausgehend vom entsprechenden Säurechlorid. <sup>b</sup> Hergestellt ausgehend von der entsprechenden Carbonsäure.

Alle in Schema 3.2-1 gezeigten *N*-Acylsaccharine (**131**) konnten in moderaten bis sehr hohen Ausbeuten hergestellt werden. Die Zielverbindungen konnten alle mittels Rekristallisation aus oder Rühren in siedendem Toluol in ausreichender Reinheit für die folgende Kupplung erhalten werden.

Zur Synthese der *N*-Acylsaccharine war die direkte Reaktion eines Säurechlorids (**34**) mit Saccharin (**132**) in DMAc am effizientesten. Andere Kupplungsstrategien wie beispielsweise DCC oder EDC•HCl waren zur Synthese der *N*-Acylsaccharine nicht geeignet, da dann meist keine Reaktion beobachtet wurde. Wurde wie nach einer Vorschrift von Zhuo *et al.*<sup>[129]</sup> Chloroform als Lösungsmittel mit DCC verwendet, so musste der Stabilisator Ethanol vorher entfernt werden, da ansonsten nur der Ethylester der Säure gebildet wurde. Auch in reinem Chloroform konnte Produktbildung nur in Spuren beobachtet werden. Die Aktivierung der Carbonsäure als Säurechlorid stellte daher die effektivste Methode zur Synthese der Zielverbindungen dar.

Die NHP-Ester (**29**) für dieses Projekt wurden alle ausgehend von verschiedenen Carbonsäuren (**15**) und *N*-Hydroxyphthalimid (**146**) hergestellt. Dabei wurden zwei verschiedene Kupplungsreagenzien verwendet:

DCC und EDC (vergleiche Schema 3.2-2). EDC·HCl besitzt den Vorteil, dass sich restliches Kupplungsreagenz und der entstehende Harnstoff leicht durch saure, wässrige Extraktion entfernen lässt. Für säurelabile Substrate kann DCC eingesetzt werden, wobei das Produkt dann meist mittels Säulenchromatographie aufgereinigt werden musste. Oft konnten die Zielverbindungen aber durch Rekristallisation aus Ethanol aufgereinigt werden. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Verbindungen nicht zu lange in siedendem Ethanol gerührt werden sollten, da andernfalls eine Umesterung beobachtet werden konnte.



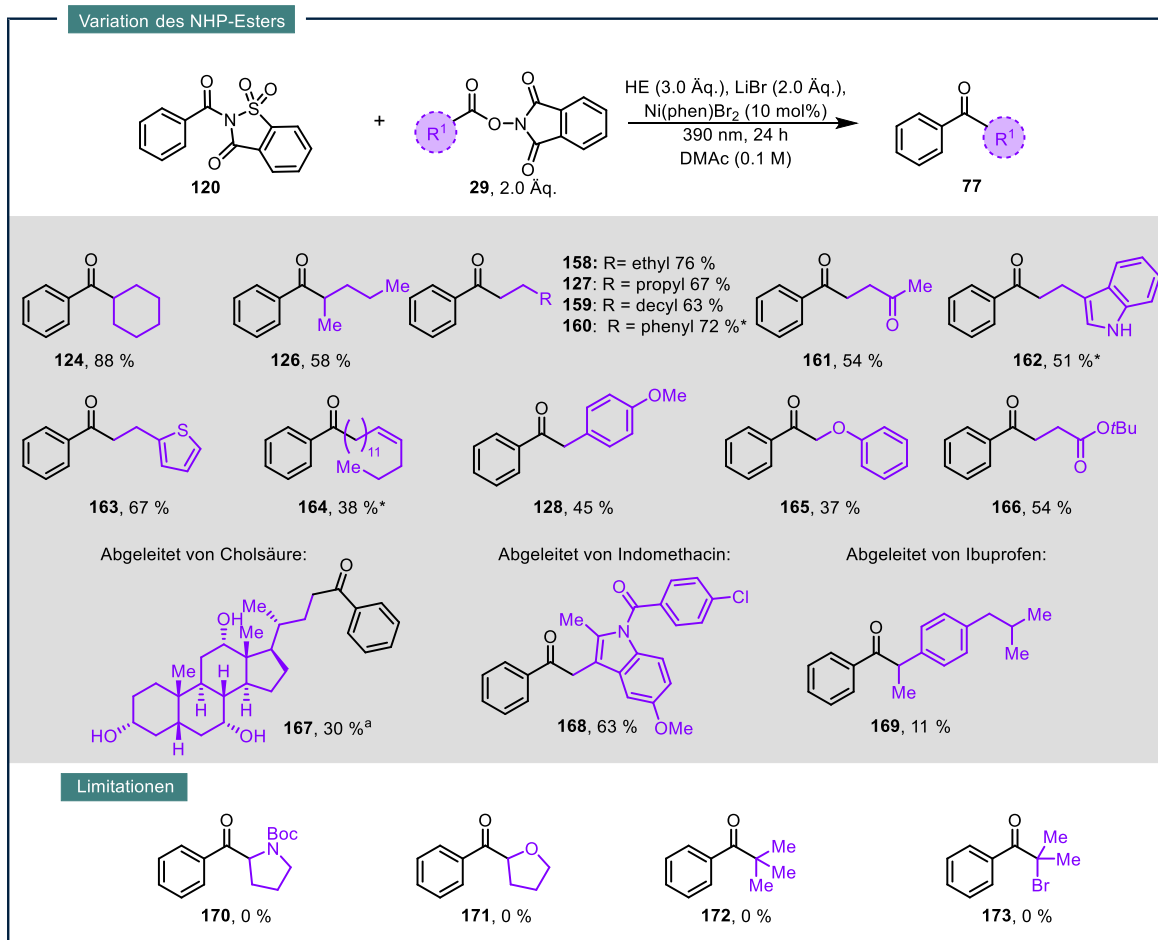
Schema 3.2-2: Synthese der in dieser Arbeit verwendeter NHP-Ester. <sup>a</sup> Hergestellt mit DCC als Kupplungsreagenz.

<sup>b</sup> Hergestellt mit EDC als Kupplungsreagenz.

Die fertigen Startmaterialien wurden anschließend unter den zuvor entwickelten Reaktionsbedingungen umgesetzt. Zu Beginn wurde untersucht wie sich verschiedene NHP-Ester in der Reaktion verhalten. Dafür wurden sie alle mit **120** umgesetzt um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Wie in Schema 3.2-3 gezeigt, werden in der Reaktion primäre (**158–160**, **127**), sekundäre (**124**, **126**) und benzyliche Radikale (**128**) toleriert. Besonders hervorzuheben sind hierbei die primären Reste, da die oxidative Generierung der entsprechenden Radikale ausgehend von Carbonsäuren hohe Potentiale benötigt, die die Anwendbarkeit solcher Vorschriften einschränken kann. Funktionelle Gruppen wie Ketone (**161**), ungeschützte Indole (**162**), Thiophene (**163**), Doppelbindungen (**164**), Ether (**165**), Ester (**166**) und Alkohole (**167**), werden in der Reaktion toleriert. Auch kann die hier entwickelte Strategie für die *late-stage* Modifikation von pharmazeutisch relevanten Molekülen wie Indometacin (**168**) und Ibuprofen (**169**) oder Naturstoffen wie Cholsäure (**167**) genutzt werden. Bei **164** wurde während der Synthese keine GIESE-Reaktion beobachtet. Hier muss jedoch erwähnt werden, dass die Doppelbindung durch die großen Alkylketten sterisch abgeschirmt ist. Im Kontrast zu den klassischen auf Carbanionen-basierten Methoden, können Ester (**166**), Ketone (**161**) und Verbindungen mit aciden Protonen eingesetzt werden ohne mit der Reaktion zu interferieren.

Generell fällt auf, dass die Ausbeute für stabilisierte Radikale, wie die für die Synthese der Verbindungen **128**, **165** und **169** erforderlichen, geringer ausfällt.

Trotz der zuvor genannten Stärken und Vorteile der neu entwickelten Methode im Vergleich zu bereits literaturbekannten Reaktionen, besitzt auch diese Limitationen. So zeigten sekundäre  $\alpha$ -Aminoradikale (**170**) und  $\alpha$ -Oxyradikale (**171**) keine Reaktion mit *N*-Benzoylsaccharin. Hierbei sollte erwähnt werden, dass nach Veröffentlichung der Forschungsergebnisse zumindest Verbindung **170** von Frau [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt werden konnte, jedoch mit Hilfe eines leicht veränderten katalytischen Systems.



Schema 3.2-3: Untersuchungen des Substratspektrums zur entwickelten nickelkatalysierten Synthese von Ketonen unter der Variation des NHP-Esters. Ausbeuten angegeben für die isolierten Verbindungen. <sup>a</sup>Ausbeute bestimmt mittels  $q$ HNMR.

\* Synthetisiert von Frau [REDACTED]

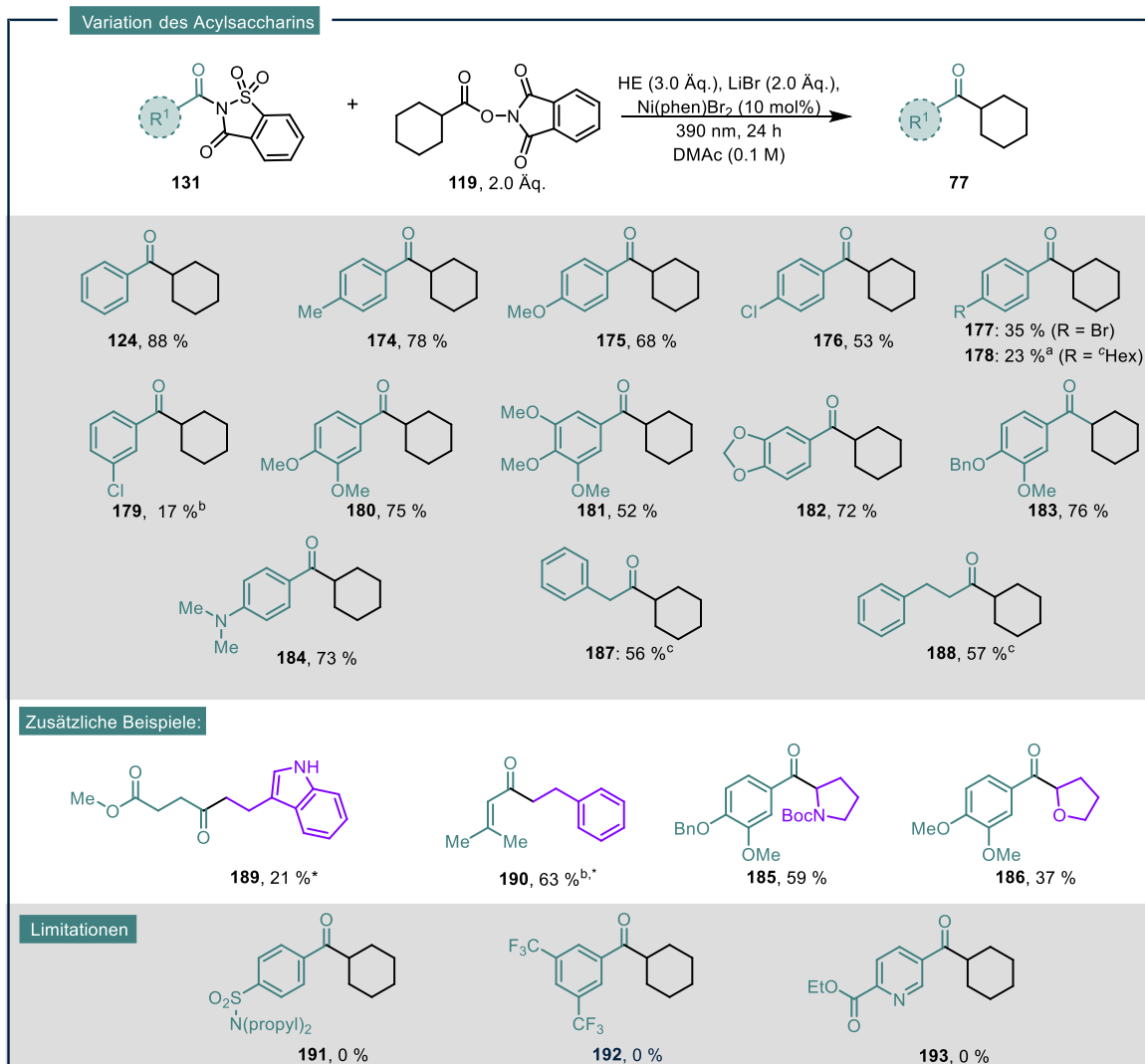
Zusätzlich können keine tertiären oder sterisch anspruchsvolle Radikale (**172** und **173**) gekuppelt werden, was ein häufiges Problem in nickelkatalysierten Kreuzkupplungen ist. Molander *et al.* zeigten, dass für die Kupplung von tertiären Radikalen an Arylbromide der Einsatz von anionischen Liganden wie beispielsweise Acetylaceton vorteilhaft ist.<sup>[54]</sup> Untersuchungen von Frau [REDACTED] im Rahmen ihrer Masterarbeit zeigten jedoch, dass diese Liganden nicht geeignet sind, um die hier entwickelte Kreuzkupplung zu katalysieren.

Im Falle der Verbindungen **168** und **169** konnten die Dimere der Radikale isoliert werden. Dies spricht dafür, dass durch die hohe Stabilität der Radikale eine Dimerisierung statt der Kreuzkupplung bevorzugt wird.

Für die *N*-Acylsaccharine konnte festgestellt werden, dass aromatische (**174–184** und **185**, **186**) und besonders hervorzuheben auch aliphatische Reste (**187–189**) in der Reaktion toleriert werden. Für aromatische Verbindungen werden im Allgemeinen bessere Ausbeuten erhalten und eine Vielzahl von Substituenten am System toleriert. Für **175** konnte die Ausbeute im Vergleich zur Masterarbeit deutlich verbessert werden, da dort vermutlich Produkt bei der Aufarbeitung verloren wurde.

Auffällig ist, dass, anders als für Arylbromide, besonders hohe Ausbeuten für elektronenreiche aromatische Systeme (**180–184**) erhalten werden. Die entwickelte Methode ist dadurch eine sehr gute Ergänzung zu den in Kapitel 3.1 vorgestellten Ketonsynthesen, da dort elektronenreiche Arylbromide entweder keine oder nur geringe Ausbeuten lieferten.

Wird ein *N*-Acylsaccharin abgeleitet von *para*-Brombenzoesäure (**177** und **178**) verwendet, so findet zuerst eine Kreuzkupplung zum entsprechenden Keton statt und anschließend eine Kupplung am Bromid.<sup>[130]</sup>



Schema 3.2-4: Untersuchungen des Substratspektrums zur entwickelten nickelkatalysierten Synthese von Ketonen unter Variation des *N*-Acylsaccharins, zusätzliche Beispiele und Limitationen der Reaktion. Ausbeuten angegeben für die isolierten Verbindungen. <sup>a</sup> Verbindung wurde isoliert während der Synthese von **177**. <sup>b</sup> Ausbeute bestimmt mittels <sup>q</sup>H-NMR. <sup>c</sup> Ausbeuten bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR, da die Verbindungen mit Dicyclohexylketon verunreinigt waren. \* Synthetisiert von Frau E

Es konnten mittels LCMS und GCMS keine Spuren des *N*-Acylsaccharins mit bereits gekuppelter C–Br-Bindung festgestellt werden. Das zeigt, dass diese Kreuzkupplung Difunktionalisierungen ohne Zugabe weiterer Reagenzien oder Aufarbeitungen ermöglicht, was aufwendige Aufreinigungsschritte und Chemikalien spart.

Des Weiteren sind besonders zwei Verbindungen hervorzuheben: **184** und **190**. **184** ist abgeleitet von *N,N*-Dimethylanilin, welches unter oxidativen Bedingungen ein  $\alpha$ -Aminoradikalkation ausbildet. Dieser Prozess würde zu Nebenreaktionen führen, wie bereits durch Doyle beschrieben.<sup>[79]</sup> Die hohe Ausbeute für dieses Substrat zeigt, dass die entwickelte Methode eine ausgezeichnete Ergänzung zu den bis dato dominierenden oxidativen Methoden darstellt.

**190** besitzt eine konjugierte Doppelbindung, die unter klassischen Bedingungen mit Organometallverbindungen ebenfalls reagieren könnte. Da photochemisch keine Carbanionen generiert werden, liefert das Substrat mit der hier gezeigten Methode hohe Ausbeuten. **190** zeigt, wie die Beispiele **189** und **186**, dass mittels dieser neuen Methoden eine Vielzahl von strukturell sehr diversen Verbindungen synthetisiert werden kann. Verbindung **185** ist abgeleitet von L-Prolin, konnte jedoch nur als Racemat isoliert werden. Da die Synthese von chiralen  $\alpha$ -Aminoketonen jedoch besonders für die Entwicklung neuer Pharmazeutika eine wichtige Rolle spielt,<sup>[131]</sup> wurde in einem nachfolgenden Projekt (Kapitel 3.4) die Möglichkeit zur enantioselektiven Darstellung dieser Verbindungen untersucht.

Elektronenarme *N*-Benzoylsaccharine (**191-193**) zeigten unter den getesteten Reaktionsbedingungen keine Produktbildung, es konnte eine teilweise Zersetzung der Verbindungen mittels LCMS beobachtet werden. Möglich ist hier die Reduktion durch Hantzsch-Ester. Da die in Kapitel 3.1. vorgestellten Methoden besonders zur Synthese von Ketonen mit elektronenarmen Resten geeignet sind, können diese zur Synthese solcher Verbindungen eingesetzt werden.

### 3.3 Mechanistische Hypothesen und Untersuchungen

Um genauere Aussagen über die Rolle der Startmaterialien, des Photosensibilisators und des Reaktionsmechanismus zu erhalten, wurden verschiedene spektroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Da aus der Literatur<sup>[132]</sup> bereits bekannt ist, dass NHP-Ester und Hantzsch-Ester EDA-Komplexe formen, wurde dieser Umstand auch unter diesen Reaktionsbedingungen untersucht. Dazu wird die bathochrome Verschiebung der Absorptionsbande des Donors ausgenutzt, die entsteht, wenn sich ein EDA-Komplex bildet. Es ist dabei zu beachten, dass zur Bildung eines solchen Komplexes eine relativ hohe Konzentration beider Partner nötig ist, weshalb mit einer speziellen Küvette mit geringer Schichtdicke gemessen wurde. Bei einer Mischung der Partner, wie sie in der Reaktionslösung vorliegt, zeigt sich eine leichte bathochrome Verschiebung der Absorptionsbande des Hantzsch-Esters, was eine Bildung von EDA-Komplexen nahelegt.

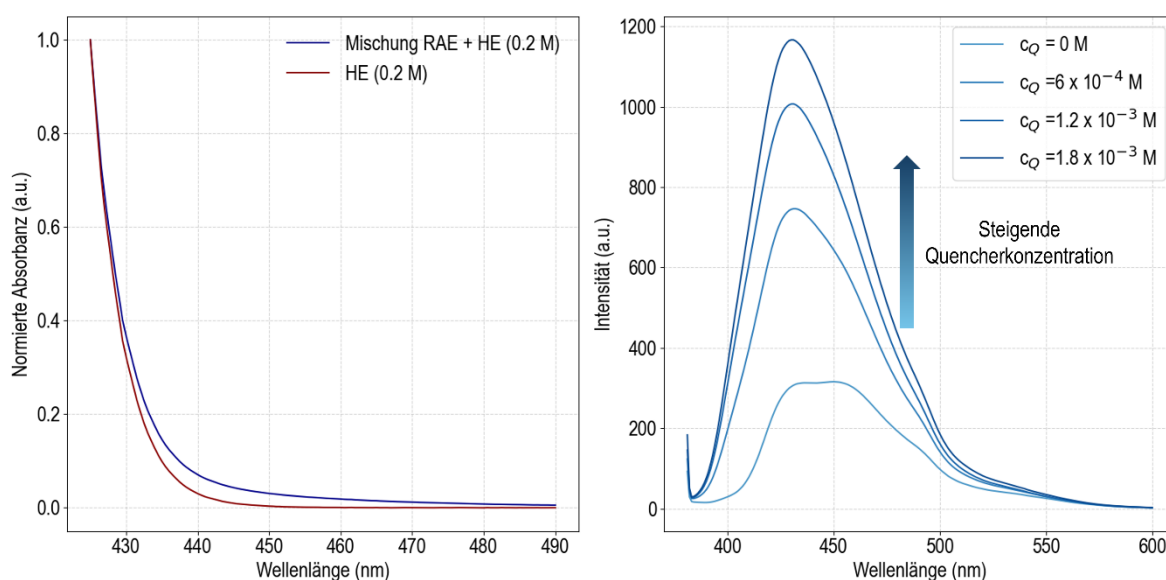


Abbildung 3.3-1: Links: UV-Vis Messungen von Hantzsch-Ester einmal ohne (rot) und einmal mit äquimolaren Mengen (blau) eines redoxaktiven Esters **119** (RAE). Rechts: Fluoreszenzspektren der Emission von Hantzsch-Ester bei einer Anregung mit 390 nm mit verschiedenen Mengen desselben RAE.

Weiterhin wurden Fluoreszenzlöschungsexperimente durchgeführt. Hiermit sollte gezeigt werden, welche Reaktanden in ihrem Grundzustand in der Lage sind, den angeregten Zustand des Hantzsch-Esters zu löschen. Mit dieser Methode kann jedoch nicht einfach zwischen Energietransfer und Elektronentransfer unterschieden werden; im Falle des HEs wird auf Grund des hohen Reduktionspotentials im angeregten Zustand ( $E_{\text{red}}(\text{HE}^*/\text{HE}^{*+}) = -2.28\text{ V vs. SCE}$ )<sup>[132]</sup> von einem Redoxprozess ausgegangen. Im Vergleich zu Hantzsch-Ester alleine zeigen Mischungen von Hantzsch-Ester mit dem NHP-Ester **119** eine gesteigerte Fluoreszenz. Dieser Effekt wird bei Exciplexen<sup>[133,134]</sup> beobachtet. Exciplexe sind metastabile Komplexe aus einem angeregten Donor und einem sich im Grundzustand befindenden Akzeptormolekül. Durch die Verschiebung der Elektronendichte im Donor bei Anregung kann es zu einer stärkeren Polarisierung des Moleküls kommen, was die Bildung eines Komplexes begünstigen kann. Da die Konzentrationen während der Fluoreszenzmessungen weitaus geringer sind als zur EDA-Komplex Bildung notwendig, kann es sich hierbei nicht um einen aus dieser

resultierenden Effekt handeln. Dies deutet auch darauf hin, dass Exciplex-Bildung während der Reaktion stattfindet und wahrscheinlich der Radikalgenerierungsmechanismus ist, der bei geringeren Konzentrationen der beiden Edukte, also fortgeschrittener Reaktion, vorliegt.

Für *N*-Benzoylsaccharin (**120**) konnte keine fluoreszenzlöschende Eigenschaft gegenüber Hantzsch-Ester beobachtet werden, auch wenn ein Elektronentransfer aus dem angeregten Zustand thermodynamisch möglich wäre.<sup>[82]</sup> Für das verwendete Nickelsalz (Ni(phen)Br<sub>2</sub>) konnte die Löschung der Fluoreszenz von Hantzsch-Ester beobachtet werden (siehe Abbildung 3.3-2). Eine Auftragung der Ergebnisse nach der Stern-Volmer Gleichung zeigte einen parabolischen Verlauf, was darauf hindeutet, dass nicht nur dynamische Fluoreszenzlöschung vorliegt, sondern auch statische. Anders als bei dynamischer Fluoreszenzlöschung, die auf Stößen zwischen Fluorophor und Quencher beruht, bildet sich bei der statischen ein nicht strahlender Komplex. Dies könnte in diesem Fall über einen  $\pi$ -Komplex zwischen dem Phenanthrolin-Liganden und Hantzsch-Ester erklärt werden.

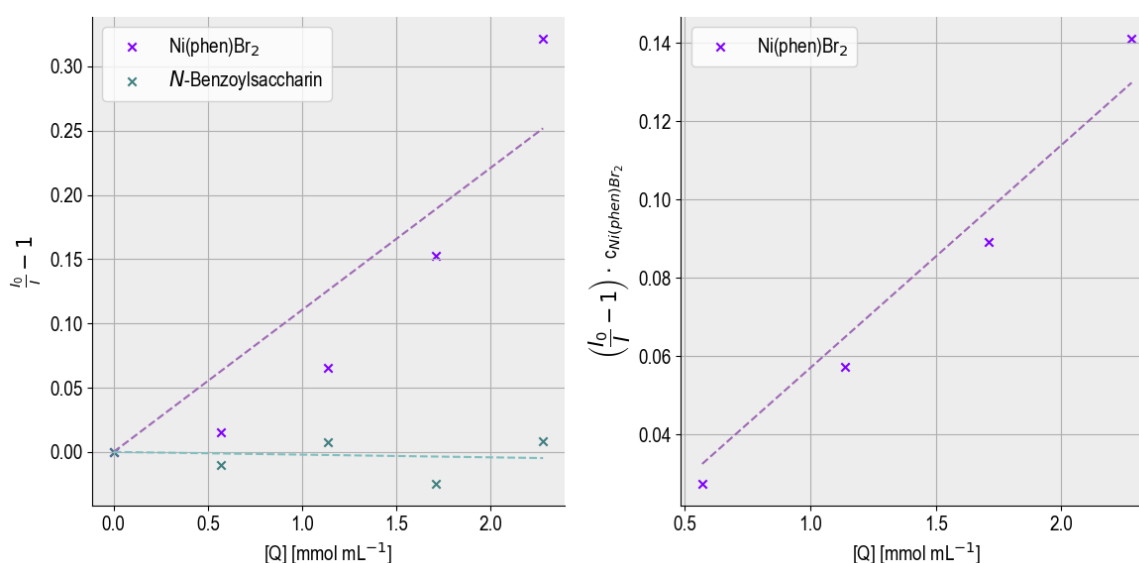
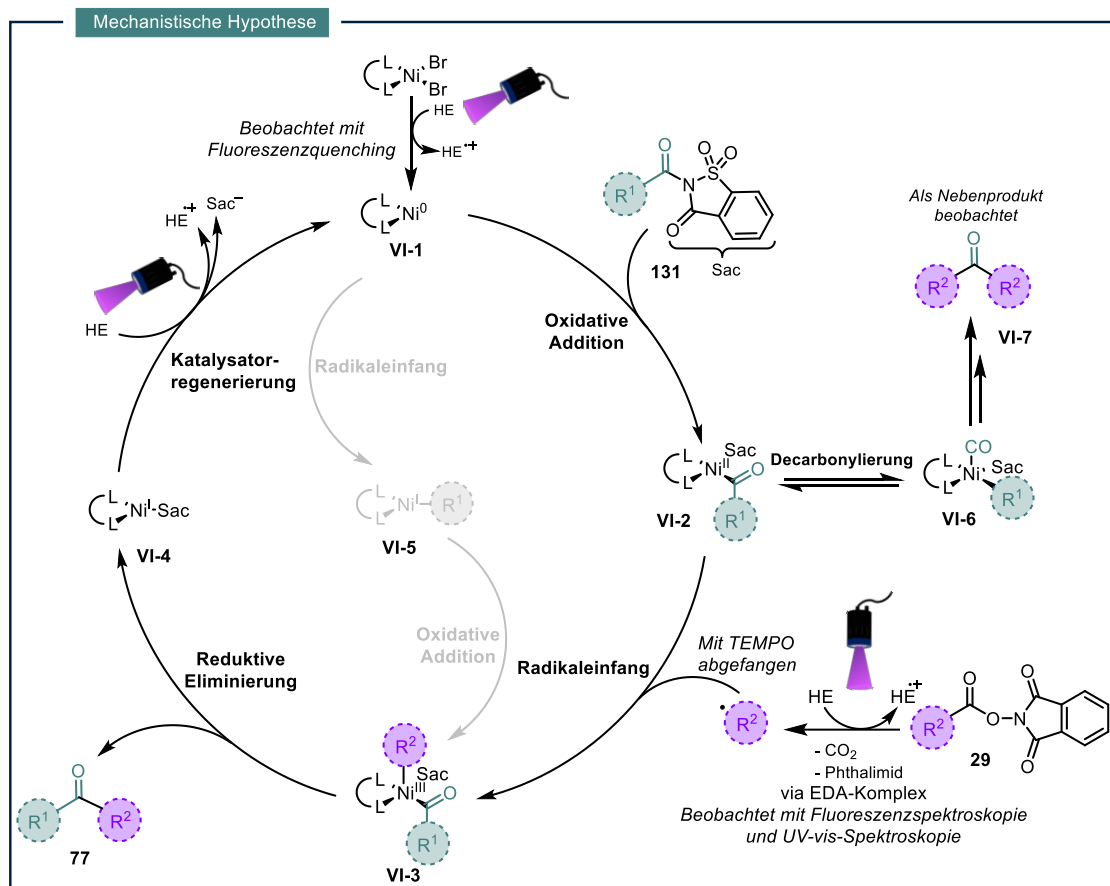


Abbildung 3.3-2: Stern-Volmer Graphen, links: Stern-Volmer Auftragung für dynamisches Quenching, rechts: Stern-Volmer Auftragung für gleichzeitige dynamische und statische Fluoreszenzauslöschung.

Mit diesen Ergebnissen sowie vergleichbaren Reaktionen aus der Literatur lässt sich ein möglicher Mechanismus beschreiben (siehe Schema 3.3-1): Der eingesetzte Nickelkatalysator wird durch Hantzsch-Ester im angeregten Zustand (was durch das Quenching-Experiment gezeigt werden konnte) zu einer Nickel(0)-Spezies (**VI-1**) reduziert. Durch die oxidative Addition in die aktivierte Amidbindung des *N*-Acylsaccharins (**131**)<sup>[135,136]</sup> wird ein Ni(II)-Komplex (**VI-2**) erhalten. Simultan werden mittels Bildung von EDA-Komplex und Exciplex C(sp<sup>3</sup>)-Radikale ausgehend vom NHP-Ester (**29**) generiert, welche durch Zugabe von TEMPO auch als Addukte nachgewiesen werden konnten. Diese Radikale addieren an die Nickel(II)-Spezies (**VI-2**) und bilden so ein reaktives Ni(III)-Intermediat (**VI-3**). Dieses setzt das Produkt in einer reduktiven Eliminierung frei, wobei sich wieder ein Nickel(I)-Komplex (**VI-4**) bildet. Dieser kann abermals durch Hantzsch-Ester im angeregten Zustand reduziert werden, wodurch die Nickel(0)-Spezies **VI-1** zurückerhalten wird und der katalytische Zyklus geschlossen wird. Dieser postulierte Mechanismus durchläuft alle Nickel Oxidationsstufen von 0 bis +3. Es ist jedoch auch möglich, dass **VI-1** erst den Schritt des Radikaleinfangs vollzieht und so Nickel(I) (**VI-5**) entsteht, welches nach oxidativer Addition von **131** wieder die Spezies **VI-3** liefert. Somit wird in diesem Zyklus kein Nickel(II)-Komplex

gebildet. Gegen diese Reihenfolge spricht jedoch die Arbeit von Hong *et al.*,<sup>[68]</sup> da ihre Berechnungen zeigen, dass Komplex **VI-5** ohne Probleme mit *N*-Acylsuccinimiden reagieren sollte. Da diese jedoch unter den verwendeten Reaktionsbedingungen kaum Reaktivität zeigten, ist es wahrscheinlicher, dass zuerst ein Nickel(II)-Intermediat wie **VI-2** durchlaufen wird.



Schema 3.3-1: Mechanistische Hypothese für einen ( $\text{Ni}^0/\text{Ni}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{III}}/\text{Ni}^{\text{I}}$ )-Mechanismus zur Synthese von Ketonen, ausgehend von zwei Carbonsäurederivaten basierend auf den zuvor gezeigten spektroskopischen Beobachtungen, in hellgrau dargestellter zweiter möglicher ( $\text{Ni}^0/\text{Ni}^{\text{I}}/\text{Ni}^{\text{III}}/\text{Ni}^{\text{I}}$ )-Mechanismus.

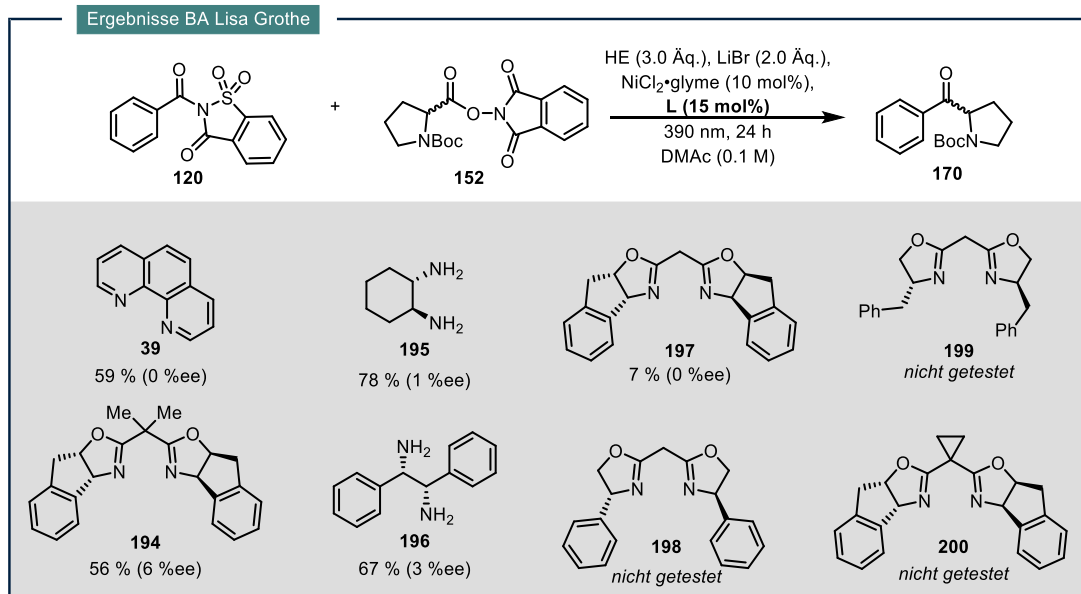
Komplex **VI-2** kann auch eine mögliche Erklärung für die beobachtete Bildung von Dicyclohexylketon als Nebenprodukt (**VI-7**) sein. Chatani *et al.* konnten zeigen, dass einige Nickel(0)-Komplexe die Eigenschaft besitzen in die Carbonyl-Aryl-Bindung zu insertieren und so beispielsweise Ketone zu decarbonylieren.<sup>[137]</sup> Dabei ist die Aktivierungsbarriere für die oxidative Addition in die C–C-Bindung zur Bildung des Ni(II)-Intermediats (strukturell sehr ähnlich zu **VI-2**) das größte Hindernis und starke  $\sigma$ -Donoren werden als Liganden benötigt. Da die Bildung von **VI-2** durch einen anderen Prozess geschieht, ist diese Aktivierungsbarriere für den hier gezeigten Schritt irrelevant. Die Decarbonylierung findet anschließend ausgehend von Nickel(II) (**VI-6**) statt.<sup>[138]</sup> Durch weitere Folgeschritte wie Radikaldissoziation, Radikaleinfang und migratorischer Insertion könnte in der hier entwickelten Reaktion das Nebenprodukt gebildet werden. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass der genaue Mechanismus zur Bildung von **VI-7** in dieser Arbeit nicht weiter untersucht wurde.

Die Anwesenheit des *N*-Acylsaccharins ist notwendig, um die Bildung des Nebenprodukts zu beobachten, wie durch Kontrollexperimente festgestellt werden konnte. Es ist bekannt, dass *N*-Formylsaccharin in Kombination mit KF und Palladium als CO-Quelle benutzt werden kann.<sup>[139,140]</sup> Zudem konnte bei genauer Betrachtung der <sup>1</sup>H-NMR Spektren von Hong *et al.*<sup>[68]</sup> ebenfalls Dicyclohexylketon als Verunreinigung erkannt werden. Als einzige CO-Quelle kommt in dieser Reaktion das *N*-Acylsuccinimid in Betracht, was für einen wie zuvor beschriebenen Prozess als Nebenreaktion spricht. Die Autoren haben die Verunreinigung durch Dicyclohexylketon und einen solchen Mechanismus jedoch nicht kommentiert oder diskutiert.

### 3.4 Versuche zur Entwicklung einer enantioselektiven Synthese von Ketonen

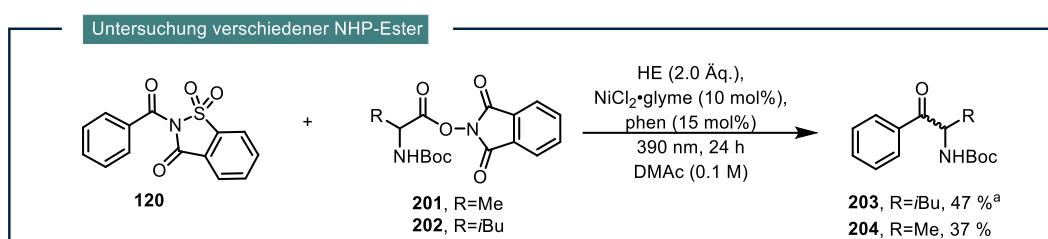
Wie zuvor beschrieben wurden alle Produkte, bei denen die neue Bindung an einem Stereozentrum geknüpft wurde, als racemische Mischungen erhalten. Dies liegt daran, dass Stereoinformationen an Radikalen äußerst labil sind und extrem schnell ineinander übergehen.<sup>[141]</sup> Dieser Umstand limitiert die zuvor gezeigte Reaktion auf nicht-chirale Verbindungen oder racemische Synthesen, da der Verlust einer Stereoinformation meist nicht gewünscht ist.  $\alpha$ -Stereozentren an Carbonylen besitzen auf Grund der Keto-Enol-Tautomerie generell eine gewisse Instabilität, trotzdem sind in der Literatur einige Methoden zur enantioselektiven Synthese solcher Verbindungen bekannt.<sup>[83,85,142,143]</sup> Die zuvor entwickelte Methode besitzt vielversprechende Voraussetzungen, um in eine enantioselektive Methode überführt zu werden. So werden keine starken Basen verwendet, die eine Racemisierung des finalen Produkts begünstigen würden und eine neue Stereoinformation kann durch geeignete Liganden am Nickelkatalysator induziert werden.

Eine attraktive Verbindungsklasse als Zielstrukturen sind  $\alpha$ -Aminoketone.<sup>[131]</sup> Erfolgt die Synthese ausgehend von Aminosäuren, welche billige Ausgangsverbindungen darstellen, kann durch die Blockierung des Amins mit verschiedenen Schutzgruppen der sterische Anspruch eines der Substituenten am Stereozentrum leicht modifiziert werden. Zu diesem Zwecke untersuchte Frau XXXXXXXXXX in ihrer Bachelorarbeit den Einfluss verschiedener chiraler Ligandenklassen auf die in Schema 3.4-1 gezeigte Modellreaktion. Dafür setzte sie Saccharin **120** mit dem von Prolin abgeleiteten NHP-Ester **152** um und verwendete verschiedene Liganden (**39**, **194–200**), von denen sie zuvor einige selbst herstellte. Um gute Ausbeuten für die stabilisierten Radikale zu erhalten, die zuvor kaum Produktbildung zeigten, war es notwendig, den Nickel-Ligand-Komplex erst in der Reaktionsmischung zu bilden. Wieso dieser Ansatz bessere Ergebnisse erzielte, ist nicht klar.



Schema 3.4-1: Synthetische Arbeiten von Frau XXXXXXXXXX im Rahmen ihrer Bachelorarbeit. Alle Ausbeuten sind isolierte, %ee bestimmt mittels chiraler HPLC.

Wie in Schema 3.4-1 zu erkennen, ist die Ausbeute der Kupplung extrem abhängig von den verwendeten Liganden und bereits kleine Änderungen im Rückgrat des Liganden (vergleiche **194** und **197**) führen zu drastischen Änderungen in der Ausbeute. Der Enantiomerenüberschuss bei allen getesteten Liganden ist jedoch gering. Auch wenn diese Ergebnisse formal zeigen, dass eine Stereoinduktion möglich ist, so sind die Ergebnisse noch wenig aussagekräftig. Im Rahmen der Bachelorarbeit konnten keine Liganden der Biimidazolin-Klasse synthetisiert werden, die vielversprechende Ergebnisse in der Literatur lieferten.<sup>[85,144]</sup> Neuere Arbeiten von Baran *et al.* legen nahe, dass Prolinderivate keine geeigneten Substrate sind, um stereoselektive Radikalreaktionen durchzuführen.<sup>[142]</sup> Daher wurde nach einem anderen geeigneten System zur Reaktionsoptimierung gesucht. Als Testsubstrate wurden die NHP-Ester von *N*-Boc-Alanin (**201**) und *N*-Boc-Leucin (**202**) synthetisiert. Diese Verbindungen wurden anschließend mit *N*-Benzoylsaccharin (**120**) umgesetzt, wobei zuerst Phenanthrolin als Ligand verwendet wurde.

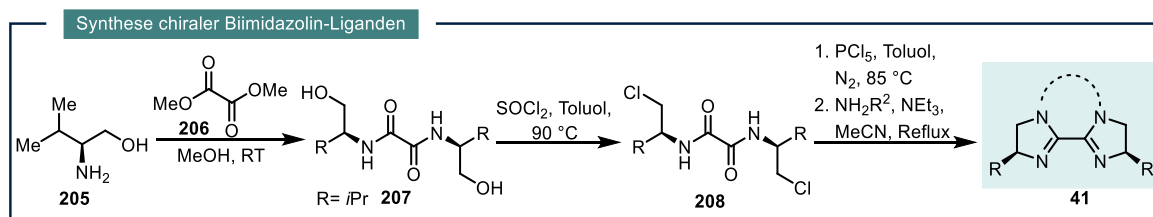


Schema 3.4-2: Synthese verschiedener  $\alpha$ -Aminoketone. <sup>a</sup> Ausbeute bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR.

Beide NHP-Ester lieferten nur moderate Ausbeuten (vgl. Schema 3.4-2) und im Falle von **203** konnte das Produkt nur verunreinigt mit dem Dimerisierungsprodukt der Radikale erhalten werden. Jedoch ist diese Verunreinigung nicht störend zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses und **203** konnte wesentlich leichter von störenden Verbindungen getrennt werden als **204**. Um eine einfache Optimierung der Reaktion zu ermöglichen, wurde versucht die Reaktion an dem System **202/203** zu optimieren.

Da die Optimierung einer stereoselektiven Reaktion zusätzlich zur Ausbeute einen weiteren Parameter, nämlich den Enantiomerenüberschuss beinhaltet, ist diese komplizierter. Wie bereits zuvor beobachtet, haben vermeintlich leichte Änderungen im Backbone des Liganden oder der Koordinationssphäre des Metalls einen starken Einfluss auf die beiden Parameter, daher sollte die Optimierung der Struktur des Liganden in zwei Teilen geschehen: 1. Die Optimierung des Rückgrats 2. Die Optimierung des sterischen Anspruchs in der Koordinationssphäre.

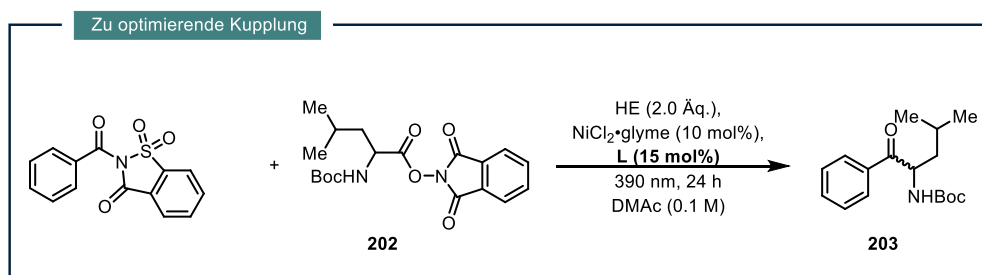
Als Startpunkt wurden unter leicht veränderten, literaturbekannten Reaktionsbedingungen Biimidazolin-basierte Liganden hergestellt (siehe Schema 3.4-3), die alle von L-Valinol (**205**) abgeleitet sein sollten.<sup>[145]</sup> Dazu wurde L-Valinol erst mit Oxalsäuredimethylester (**206**) umgesetzt und das erhaltene Diamid **207** mit Thionylchlorid deoxychloriert, wodurch **208** erhalten wurde. Diese Verbindung wurde anschließend durch Phosphorpentachlorid in ein Imidoylchlorid überführt, welches mit verschiedenen primären Aminen und Anilinen zu den gewünschten Biimidazolin reagiert.

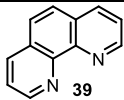
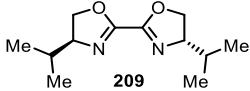
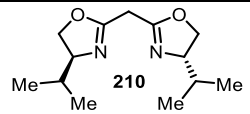
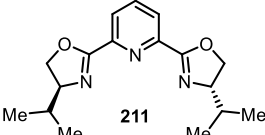


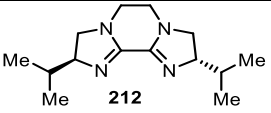
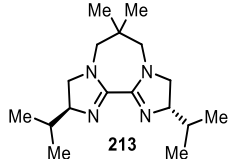
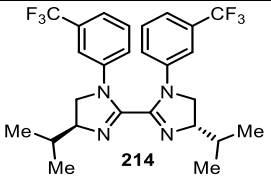
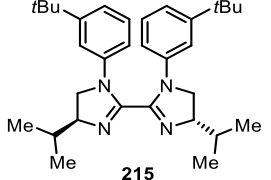
Schema 3.4-3: Synthese von chiralen Biimidazolin-Liganden ausgehend von L-Valinol nach einer Vorschrift von Wilkes *et al.*<sup>[145]</sup> R=iPr

Die so erhaltenen Verbindungen wurden als Liganden in der reduktiven Kupplung von *N*-Benzoylsaccharin und *N*-Boc-Leucin-*N*-Hydroxyphthalimidester verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4-1 zusammengefasst. Es zeigt sich, dass Bioxazol-basierte Liganden (**209–211**) und ein Biimidazolinligand (**212**) kaum einen Effekt auf die chirale Information im Produkt (**203**) haben. Eine Stereoinduktion kann jedoch durch die anderen Biimidazolin-Liganden (**213–215**) beobachtet werden. Besonders **213** fällt durch seine hohe Ausbeute und **215** durch den höchsten ee% auf. Diese Ergebnisse zeigen eindeutig, dass eine chirale Synthese von  $\alpha$ -Aminoketonen ausgehend von *N*-Acylsaccharinen möglich ist.

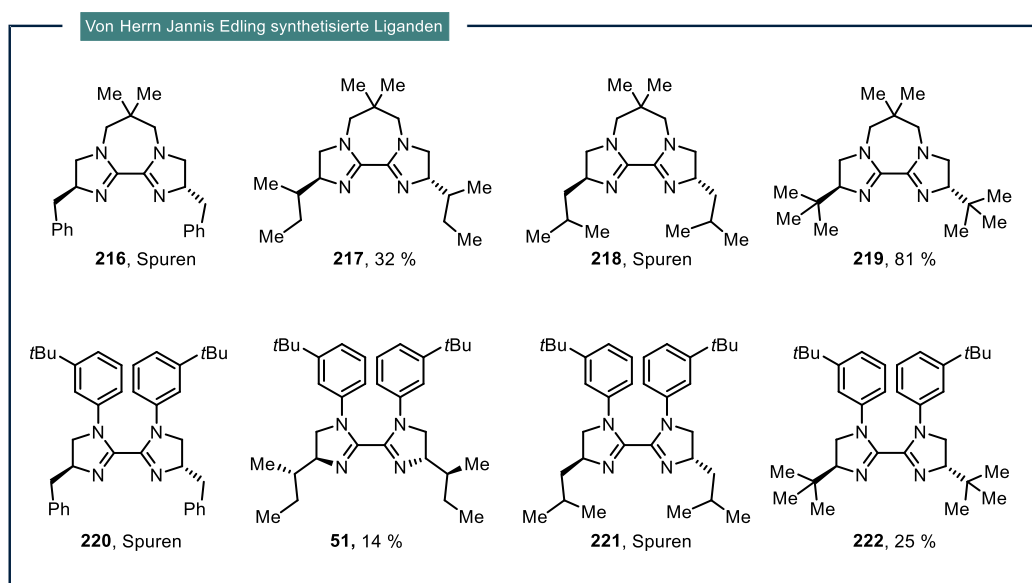
Tabelle 3.4-1: Auswirkungen der verschiedenen Liganden auf die Ausbeute und den Enantiomerenüberschuss der gezeigten nickelkatalysierten Kupplung. ee% bestimmt mittels chiraler HPLC. <sup>a</sup> Ausbeuten bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR.




Eintrag	Ligand	Ausbeute <sup>a</sup> [%]	ee%
1	 <b>39</b>	47	0
2	 <b>209</b>	27	3
3	 <b>210</b>	41	3
4	 <b>211</b>	40	3

5	 212	28	-2
6	 213	60	27
7	 214	21	20
8	 215	27	38

Aufbauend auf diesen Ergebnissen, untersuchte Herr XXXXXXXXXX im Rahmen seines Forschungsmoduls die Auswirkung verschiedener Substituenten an der 4-Position des Imidazolins. Nach der bereits zuvor beschriebenen Vorschrift stellte er ausgehend von mehreren L-Aminoalkoholen die verschiedenen Liganden her. Dabei zeigte sich, dass viele der Liganden schwierig zu isolieren waren. Die Bildung aller Verbindungen konnten mittels LCMS gezeigt werden, jedoch schlug die Isolierung mehrfach fehl. Die von Phenylalaninol abgeleiteten Liganden (**216** und **220**) sowie die von Leucinol abgeleiteten Liganden (**218** und **221**) konnten nicht erhalten werden. *Iso*-Leucinol und *tert*-Leucinol lieferten jedoch die gewünschten Liganden (**217**, **51** und **219**, **222**) in moderaten bis hohen Ausbeuten.



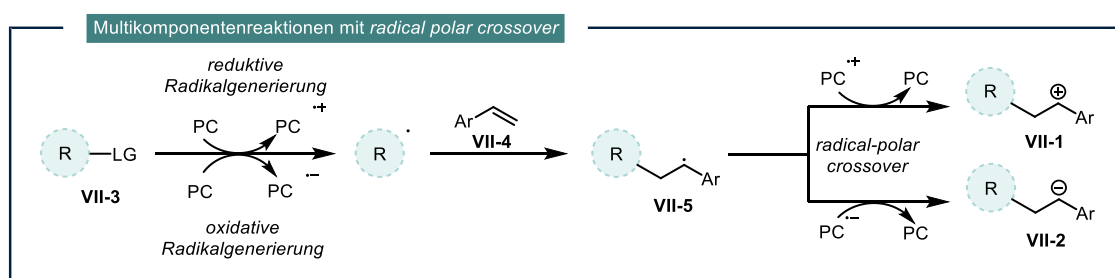
Schema 3.4-4: Im Forschungsmodul synthetisierte Liganden, angegeben ist die isolierte Ausbeute.

Bei Einsatz der Liganden **217** und **51** konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Liganden **219** und **222** lieferten das gewünschte Produkt jedoch nur in Ausbeuten um 20 %. **219** lieferte einzig ein Racemat, während **222** einen Enantiomerenüberschuss von 43 % lieferte. Hierbei konnten die Peaks auf der chiralen HPLC nicht basisliniengetrennt dargestellt werden, weswegen diese Werte womöglich von der Realität abweichen. Die von Herrn  und die vorher erhaltenen Ergebnisse legen nahe, dass nach einer weiteren intensiveren Optimierung, eine stereoselektive Synthese von Ketonen möglich ist. Dazu müssten jedoch noch weitere Liganden synthetisiert und untersucht werden.

Zuerst sollte die Synthese der Liganden bzw. ihre Aufarbeitung optimiert werden, da dort womöglich ein Großteil der Produkte verloren geht. Mit neuen Liganden könnten womöglich deutlich bessere ee% und Ausbeuten erhalten werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde dieses Projekt jedoch zu Gunsten anderer, vielversprechender Themen, nicht weiterverfolgt.

### 3.5 Versuche zur Entwicklung einer Dreikomponentenreaktion

Photochemische Multikomponentenreaktionen basieren meist auf dem Prinzip des sogenannten *radical-polar crossover* (gezeigt in Schema 3.5-1). Dabei wird ein Radikal durch einen Photokatalysator entweder zum Carbokation (**VII-1**) oxidiert oder zum Carbanion (**VII-2**) reduziert. Das so erhaltene reaktive Intermediat wird anschließend mit einem anderen passenden Reaktionspartner abgefangen. Das dafür benötigte Radikal wird aus einer Radikalquelle (**VII-3**) generiert und meist an ein Styrolderivat (**VII-4**) addiert. Das entstehende benzyliche Radikal (**VII-5**) ist dabei stabiler als primäre oder sekundäre Alkylradikale. Zusätzlich kann das in dieser Position durch Oxidation entstehende Kation (**VII-1**) besser stabilisiert werden.<sup>[146]</sup>



Schema 3.5-1: Funktionsweise eines *radical-polar crossover* Prozesses in einer photochemischen Multikomponentenreaktion.

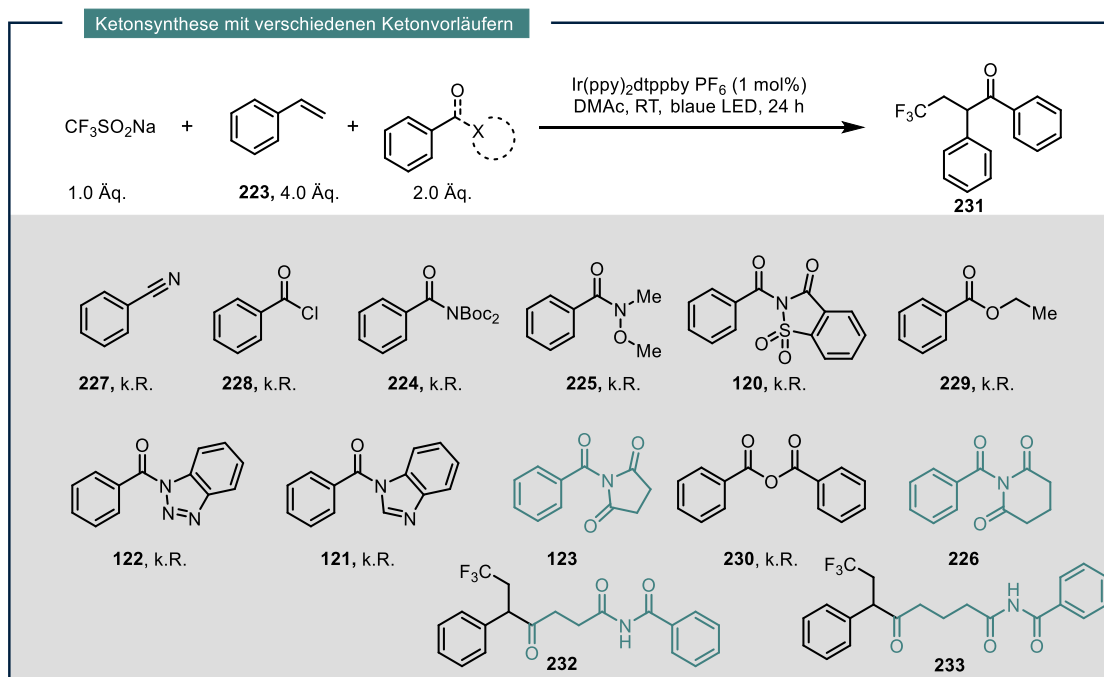
Im Kontext dieser Arbeit wurde erst nach einer nickelkatalysierten Methode für eine photochemische Multikomponentenreaktion zur Synthese von Ketonen gesucht. Basierend auf der Reaktion aus Kapitel 3.2, war es erst Ziel eine zusätzliche Komponente in Form eines Olefins zu verwenden. Aus den Vorarbeiten (Kapitel 3.2) war bekannt, dass benzyliche Radikale in der zuvor entwickelten Reaktion nur niedrige Ausbeuten lieferten, was vermutlich an einer trägen Reaktion mit dem Nickel(II)-Intermediat (**VI-2**) liegt. Außerdem stellt die Kupplung des Radikals direkt mit dem Saccharin, ohne Addition an das Olefin, eine kompetente Nebenreaktion dar, die unterdrückt werden müsste. Um zu testen, ob eine nickelkatalysierte Multikomponentenreaktion möglich wäre, wurde zu den optimierten Reaktionsbedingungen aus Kapitel 3.2 10 Äq. Styrol gegeben. Mittels GCMS konnte nur das Kupplungsprodukt ohne Styrol beobachtet werden.

Frau XXXXXXXXXX versuchte im Rahmen ihrer Masterarbeit weitere Strategien und Olefine, um eine solche nickelkatalysierte Reaktion zu entwickeln, jedoch blieben diese Versuche erfolglos. Daher wurde untersucht, ob mittels *radical-polar crossover* eine solche Reaktion gelingen könnte. Dabei wurde sich auf die Generierung von Carbanionen konzentriert, da diese auch in der klassischen, organischen Chemie zur Synthese von Ketonen genutzt werden und eine Synthese mittels Carbokationen eine noch anspruchsvollere Reaktion darstellt. In der zu dem Zeitpunkt existierenden Literatur wurden ähnliche Reaktionen meist zur Synthese von Alkoholen eingesetzt.<sup>[147]</sup>

Als Radikalquelle wurde dabei das Langlois Reagenz Natriumtrifluormethylsulfonat gewählt, da dieses einfach oxidativ in reaktive CF<sub>3</sub>-Radikale überführt werden kann. Eine CF<sub>3</sub>-Funktionalität im Zielmolekül ermöglicht eine einfache Optimierung der Reaktion, da die Ausbeute anhand des <sup>19</sup>F-NMR bestimmt werden kann. Als Olefin wurde Styrol (**223**) gewählt. Inspiriert von der klassischen WEINREB-Keton-Synthese wurden verschiedene

aktivierte Amide synthetisiert (**120**, **121**, **122**, **123**, **224**, **225**, **226**) und anschließend unter den in Schema 3.5-2. gezeigten Reaktionsbedingungen umgesetzt. Zudem wurden andere potentielle Ketonvorläufer (**227–230**) untersucht. Dabei zeigte sich, dass keines der getesteten Substrate zum gewünschten Produkt **231** reagierte. Der entsprechende Alkohol oder ein sonstiges Produkt das für die Addition des Carbanions an die gewünschte Funktionalität der verwendeten Verbindungen sprechen würde, konnten nicht beobachtet werden. Für Verbindungen **123** und **226** wurde jedoch eine interessante Nebenreaktion beobachtet: Anstatt, dass das Carbanion an dem Carbonyl des Benzoylrestes angreift, greift es am Lactam an. Diese Reaktivität von Succinimiden und Glutarimiden wird nur selten beobachtet.<sup>[148,149]</sup> Die Produkte **232** und **233** dieser Reaktion weisen eine Vielzahl von funktionellen Gruppen auf, die eventuell für weitere Reaktionen interessant sein könnten. Da in der Literatur keine vergleichbare Reaktion existierte, rückte diese Nebenreaktion in den Fokus der Arbeit.

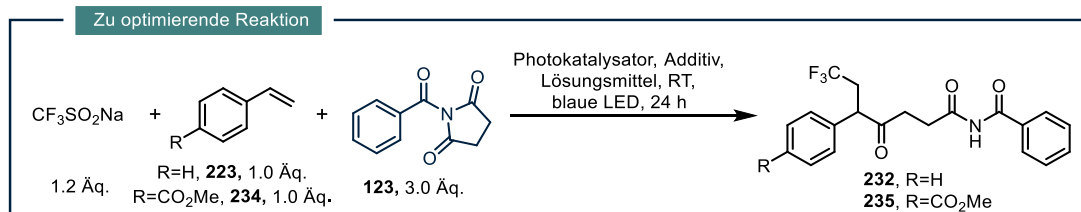
Die isolierte Ausbeute für Verbindung **232** im ersten Versuch betrug 10 %. Die wichtigsten Ergebnisse der folgenden Reaktionsoptimierung sind in Tabelle 3.5-1 zusammengefasst. Es zeigt sich, dass die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels einen großen Einfluss auf die Reaktion hat, wobei sich die Verwendung von DMSO als förderlich erwies (vgl. Tabelle 3.5-1, Einträge 8).



Schema 3.5-2: Versuche zur Synthese von **231** mittels *radical-polar crossover*. k.R. = keine Reaktion zum Produkt und keine klare Identifikation von Nebenprodukten möglich.

Wie zu erwarten, verhindern zu acide oder nicht ausreichend wasserfreie Lösungsmittel die Reaktion (vgl. Tabelle 3.5-1, Einträge 6–7). Zusätzlich muss während der Vorbereitung der Reaktion wasserfrei gearbeitet werden und alle hygroskopischen Reagenzien in der Glovebox gelagert werden. Um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, wurden die Reaktionen in der Glovebox vorbereitet.

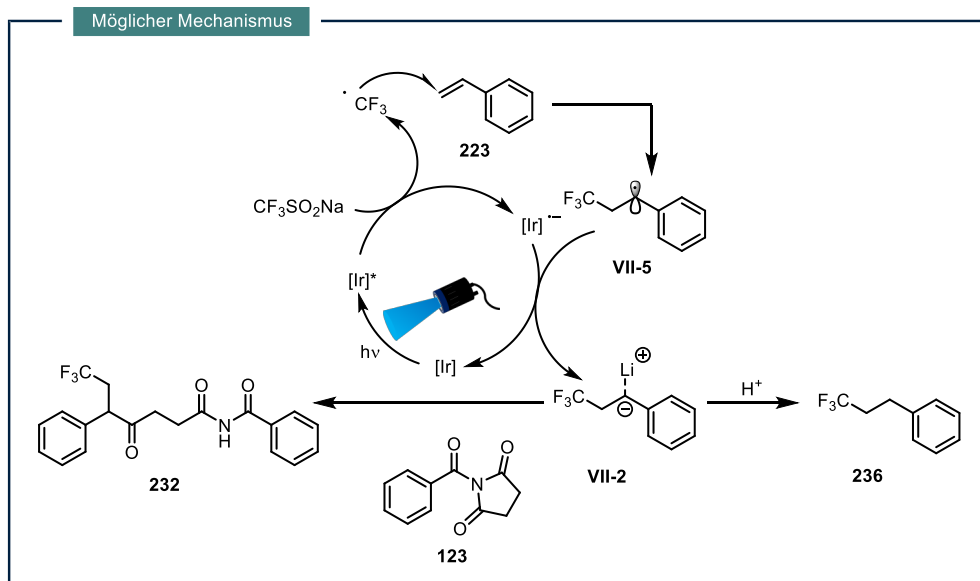
Eine weitere wichtige Rolle spielt die Wahl eines geeigneten Photokatalysators. Iridium-basierte Katalysatoren zeigen deutlich bessere Ausbeuten als die von Benzonitrilen abgeleiteten Farbstoffe (vgl. Tabelle 3.5-1 Einträge 2–5), welche nach einer literaturbekannten Vorschrift hergestellt wurden.<sup>[23]</sup>

Tabelle 3.5-1: Optimierung der Synthese von **232**. <sup>a</sup> Ausbeuten bestimmt mittels qF-NMR. <sup>b</sup> Isolierte Ausbeute.

Eintrag	Lösungsmittel [0.1 M]	Photokatalysator	R	Additive (2.0 Äq.)	Ausbeute [%] <sup>a</sup>
1	DMAc	Ir(ppy) <sub>2</sub> dtbbpy PF <sub>6</sub> (1 mol%)	H	/	10 <sup>b</sup>
2	DMAc	4CzIPN (10 mol%)	H	/	6
3	DMAc	4DPAIPN (10 mol%)	H	/	Spuren
4	DMAc	3CzCIIPN (10 mol%)	H	/	Spuren
5	DMAc	3DPA2FBN (10 mol%)	H	/	8
6	MeCN	Ir(ppy) <sub>2</sub> dtbbpy PF <sub>6</sub> (1 mol%)	H	/	Spuren
7	THF	Ir(ppy) <sub>2</sub> dtbbpy PF <sub>6</sub> (1 mol%)	H	/	Spuren
8	DMSO	Ir(ppy) <sub>2</sub> dtbbpy PF <sub>6</sub> (1 mol%)	H	/	13
9	DMSO	Ir(dF(CF <sub>3</sub> )ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy) PF <sub>6</sub> (1 mol%)	H	/	23
10	DMSO	Ir(dF(CF <sub>3</sub> )ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy) PF <sub>6</sub> (1 mol%)	H	MgBr <sub>2</sub> •Et <sub>2</sub> O	25
11	DMSO	Ir(dF(CF <sub>3</sub> )ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy) PF <sub>6</sub> (1 mol%)	H	LiCl	46
12	DMSO	Ir(dF(CF <sub>3</sub> )ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy) PF <sub>6</sub> (1 mol%)	CO <sub>2</sub> Me	LiCl	Spuren

Eine mögliche Erklärung dafür, dass die Organophotokatalysatoren schlechtere Ergebnisse liefern als die Iridium-basierten ist, dass die Reduktion des Radikals zum Carbanion den angeregten Zustand des Photokatalysators benötigt. Die Lebenszeit der Iridiumkatalysatoren im angeregten Zustand ist höher als die der Organophotokatalysatoren, wodurch die Chance steigt, dass der Katalysator im angeregten Zustand das Radikal trifft.<sup>[150,151]</sup> Die Zugabe von bestimmten Metallsalzen führt zu einer Verbesserung der Ausbeute (vgl. Tabelle 3.5-1, Einträge 10–11), wobei hierbei darauf geachtet werden muss, diese vorher gründlich zu trocknen. Die bessere Ausbeute kann durch die Stabilisierung des Carbanions durch das passende Gegenion erklärt werden. Obwohl die Ausbeute mit diesen Änderungen der Reaktionsbedingungen deutlich verbessert werden konnte, ist sie mit 46 % für **232** weiterhin nur moderat und damit präparativ weniger interessant. Außerdem ist die Ausbeute schwer reproduzierbar, da bereits geringe Spuren Wasser in einem der Edukte die Reaktion behindern. Der Versuch ein anderes Styrolderivat (**234**) einzusetzen, dass ein mögliches Carbanion besser stabilisieren

sollte, führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Das gewünschte Produkt **235** konnte nur in Spuren beobachtet werden (vgl. Tabelle 3.5-1, Einträge 12).



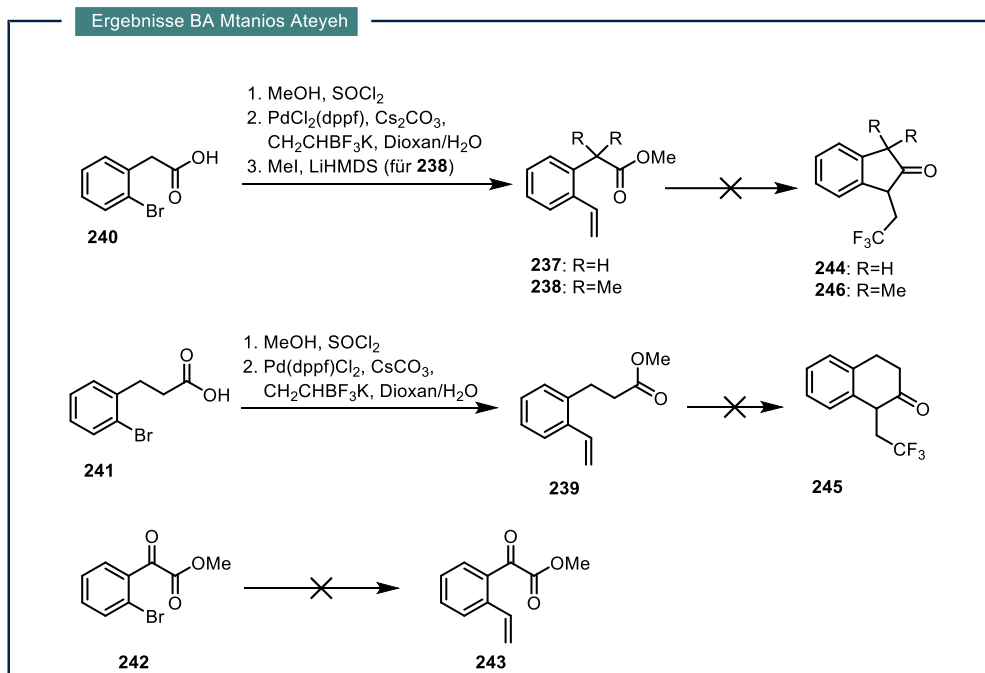
Schema 3.5-3: Möglicher Mechanismus für die Synthese von **232** mittels *radical-polar crossover*.

Ein mögliches Problem bei dieser Reaktion ist es, dass das Intermediat **VII-2** stark basisch ist. Der exakte  $pK_b$ -Wert für diese Verbindung ist nicht bekannt und kann aus Literaturdaten nur ungefähr auf 32–40 geschätzt werden.<sup>[152]</sup> Auch wenn diese Schätzung wenig genau ist, so ist der  $pK_a$ -Wert von DMSO mit 35 in einer ähnlichen Größenordnung. Daher könnte das Intermediat **VII-2** durch das Lösungsmittel selbst abgefangen werden und sich das Nebenprodukt **236** bilden. Die Bildung einer Verbindung mit der **236** entsprechenden Masse konnte mittels GCMS beobachtet werden.

Auf Grund dieses intrinsischen Problems wurden die Arbeiten an einer intermolekularen Reaktion beendet. Herr XXXXXXXXXX versuchte im Rahmen seiner Bachelorarbeit eine intramolekulare Reaktion zu entwickeln (siehe Schema 3.5-4). Dabei sollten Elektrophil und Carbanion in einem Molekül vereint werden, um dadurch die Bildung des Produkts im Verhältnis zur Reaktion mit dem Lösungsmittel stark zu Gunsten des Produkts zu beeinflussen. Bereits die Reproduktion der Synthese von **232** und **233** bereiteten Herrn XXXXXX Probleme, was noch einmal die hohe Empfindlichkeit dieser Reaktion gegenüber Feuchtigkeit unterstreicht.

Die Synthese der Startmaterialien für die intramolekularen Reaktionen **237**, **238** und **239** gelang in hohen Ausbeuten mittels einer Veresterung der freien Säuren (**240** und **241**) und einer anschließenden SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung. Im Falle von **238** wurde die CH-acide Position zweifach methyliert. **242**, welches vor Beginn der Bachelorarbeit ausgehend von 2-Bromacetophenon mittels einer RILEY-Oxidation und anschließender Veresterung hergestellt wurde, konnte nicht direkt zum gewünschten Produkt **243** umgesetzt werden.

Die folgenden intramolekularen Reaktionen zeigten für **244** und **245** keine Produktbildung. Dies liegt vermutlich daran, dass die  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-Gruppe in den Startmaterialien zu acide ist und die entstehenden Carbanionen protoniert. Für **246** konnte zwar die Produktmasse mittels LCMS detektiert werden, jedoch schlug die Isolierung der Zielverbindung mehrfach fehl.



Schema 3.5-4: Teile der Ergebnisse von Herrn [REDACTED] während seiner Bachelorarbeit.

Da dieser Ansatz ebenfalls nicht erfolgversprechend wirkte, wurde er nicht weiterverfolgt. All diese Ergebnisse zeigen, dass eine generelle Ketonsynthese mittels *radical-polar crossover* über die vorgestellte Methode wenig aussichtsreich ist. Die Ringöffnung von Lactamen mittels dieser Strategie scheint jedoch ein guter möglicher Ansatzpunkt für weitere Projekte zu sein.

### 3.6 Fazit und Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Substratspektrum einer zuvor entwickelten nickelkatalysierten Reaktion zur Synthese von Ketonen ausgehend von Carbonsäurederivaten erstellt. Dabei wurde eine Vielzahl auf klassischem Wege nur umständlich zugängliche Ketone aus einfach herzustellenden und stabilen Vorläufern synthetisiert. Zusätzlich wurde der Mechanismus der Reaktion mittels spektroskopischer Studien untersucht und darauf aufbauend eine mechanistische Hypothese erarbeitet. Wie zu Beginn angestrebt, ist diese Ketonsynthese eine geeignete Ergänzung zur bestehenden Literatur, da oxidationsempfindliche Substrate umgesetzt werden konnten, elektronenreiche Ketone zugänglich sind und kein Iridiumphotokatalysator für die Reaktion benötigt wird.

Weiterhin konnte basierend auf diesen Ergebnissen eine Methode entwickelt werden, die mit einer gewissen Stereoselektivität chirale  $\alpha$ -Aminoketone zugänglich macht. Dafür wurden mehrere Liganden der Biimidazolin-Klasse synthetisiert, die in einigen Fällen eine Steigerung der Ausbeute und moderate Enantiomerenüberschüsse lieferten. An diese Arbeiten könnten sich weitere Studien, beispielsweise im Rahmen einer Masterarbeit anschließen.

Zusätzlich wurden erste Schritte in Richtung einer Dreikomponentenreaktion gemacht und dabei eine ungewöhnliche Reaktivität von *N*-Benzoylsuccinimid (**123**) und *N*-Benzoylglutarimid (**226**) beobachtet. Die Ringöffnung des Lactams wurde für das Succinimiderivat optimiert und das Produkt konnte in moderaten Ausbeuten erhalten werden. Der Versuch dieses System im Rahmen einer Bachelorarbeit auf eine intramolekulare Reaktion zu übertragen, schlug jedoch fehl. Eine weitere Optimierung der Dreikomponentenreaktion könnte auch mit den moderaten Ausbeuten von weiterem Interesse sein, wenn das Substratspektrum erweitert werden kann. Es könnte zudem ein ähnlicher Ansatz in Kombination mit Carbonylierungschemie verwendet werden.

## 4. Nickelkatalyse in der Naturstoffsynthese: Untersuchungen zur Totalsynthese von Ergotalkaloiden

Zu diesem Projekt haben die folgenden Personen einen Beitrag geleistet:

- Frau [REDACTED] untersuchte im Rahmen ihrer Bachelorarbeit die Synthese von **284** und nickelkatalysierte Kreuzkupplungen, die zum tetrazyklischen Grundkörper der Ergotalkaloide führen sollten. Anschließend unterstützte sie die Forschung weiter als wissenschaftliche Hilfskraft, besonders durch die mehrfache Synthese von **301**.
- Herr [REDACTED] führte basierend auf den ersten Ergebnissen dieser Arbeit zusätzliche Experimente durch und optimierte die Reaktionsbedingungen zur Synthese von Verbindung **277**. Weiterhin synthetisierte er Lysergen (**344**) und wiederholte die Synthese von Verbindung **343**, um diese mittels präparativer HPLC für die Publikation zu reinigen.

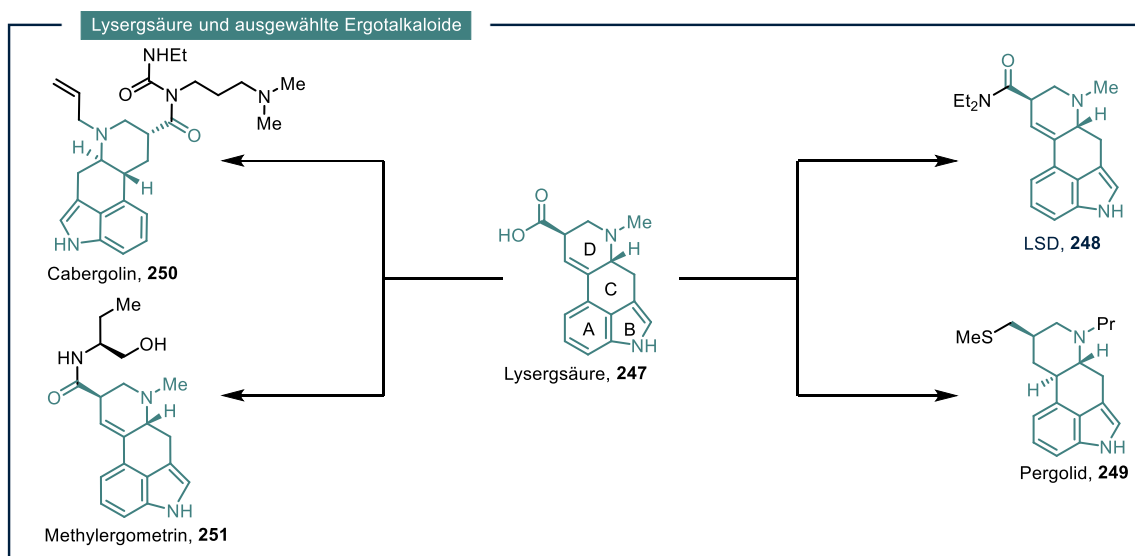
Ihre Beiträge werden im Folgenden noch einmal klar kenntlich gemacht.

### 4.1 Literaturübersicht und Motivation

Naturstoffe sind organische Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht die von Organismen gebildet werden. Man unterteilt sie in primäre (die für die unmittelbaren lebenserhaltenden Funktionen erforderlich sind) und sekundäre (die als Nebenprodukte im primären Stoffwechsel entstehen) Naturstoffe. Die sekundären Naturstoffe werden in Terpene, deren Struktur sich auf Isopren zurückführen lässt, Polyketide, welche im Stoffwechsel aus aktivierten Acyl-Gruppen gebildet werden, und Alkaloiden, einer Gruppe meist stickstoffhaltiger, aromatischer Verbindungen, unterschieden.<sup>[153]</sup>

Die Alkaloide umfassen viele verschiedene Stoffgruppen, zu denen auch die vom Mutterkornpilz *Claviceps purpurea* gebildeten Ergotalkaloide gehören. Diese werden schon seit über 200 Jahren als Arzneistoffe eingesetzt, früher besonders bei werdenden Müttern, und von ihnen stammen auch einige moderne synthetische Drogen ab.<sup>[154]</sup> Die Grundstruktur dieser Verbindungen lässt sich auf ein tetrazyklisches Grundgerüst zurückführen (siehe Schema 4.1-1), welches beispielsweise in Lysergsäure (**247**) gefunden wird. Es besteht aus einem Indolgrundkörper (A- und B-Ring) und einer Tetrahydropyridin- oder Piperidineinheit (D-Ring), welche zusätzlich zur direkten Verknüpfung von A- und D-Ring auch über eine Methyleneinheit zwischen D- und B-Ring verknüpft sind. Durch dieses Verknüpfungsmotiv entsteht ein zusätzlicher sechsgliedriger Ring, der C-Ring. Lysergsäure (**247**), auch manchmal als das „Schlüsselergotalkaloid“ bezeichnet,<sup>[155]</sup> ist synthetischer Vorläufer vieler anderer Verbindungen dieser Stoffklasse, besonders jedoch der Lysergsäureamide. Zu diesen gehört beispielsweise Lysergsäurediethylamid (LSD, **248**), welches als höchst potentes Halluzinogen bekannt ist und

daher oft missbräuchlich verwendet wird.<sup>[156]</sup> Auch wenn LSD nur eine geringe Relevanz als Arzneimittel zugewiesen wird, so haben andere synthetische Mutterkornalkaloide eine größere Bedeutung: Pergolid (**249**) findet beispielsweise Anwendung in der Therapie der Parkinson-Krankheit.<sup>[157]</sup> Cabergolin (**250**) wird ebenfalls zur Behandlung von Parkinson eingesetzt, sowie bei Galaktorrhoe und zum Abstillen.<sup>[158,159]</sup> Methylergometrin (**251**) spielt eine bedeutende Rolle bei der Geburtshilfe.<sup>[160]</sup>

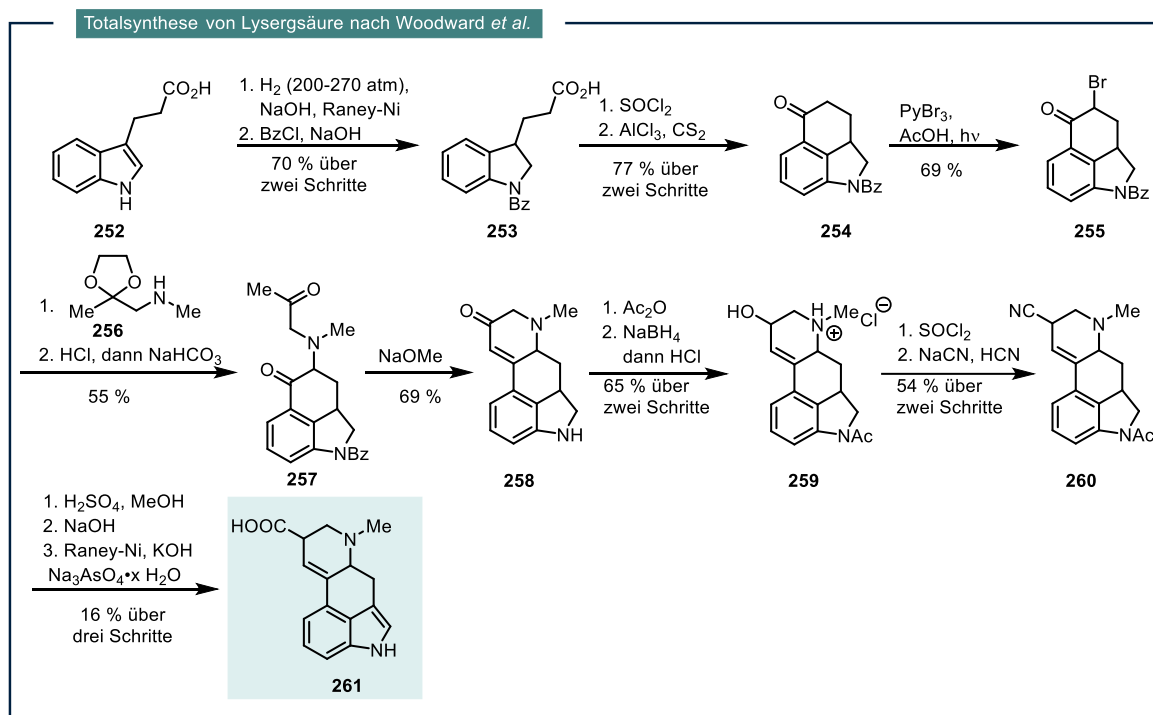


Schema 4.1-1: Tetrazyklische Struktur von Lysergsäure und von ihr ableitbare Ergotalkaloide.

Wie in Schema 4.1-1 verdeutlicht, ist das generelle Kohlenstoffgerüst von Lysergsäure (**247**) in all den zuvor genannten Wirkstoffen zu finden, was noch einmal dessen Stellung als Schlüsselverbindung in der Gruppe der Ergotalkaloide darstellt.

Auf Grund dieser großen Bedeutung und des chemisch interessanten tetrazyklischen Motivs existieren bereits einige Totalsynthesen dieser Verbindung. Die erste stammt von der Gruppe um Woodward aus dem Jahr 1956, welche in Schema 4.1-2 abgebildet ist.<sup>[161]</sup>

Ausgehend von Indol-3-propionsäure (**252**) wurde erst das Indol zum Indolin reduziert und anschließend das Amin mit Benzoylchlorid umgesetzt, um **253** zu erhalten. Bis zum letzten Schritt arbeitete Woodward nur mit der Indolineinheit, da es ansonsten in trizyklischen Strukturen ähnlich zu **254** zu einer Isomerisierung der Indol-untereinheit kommen kann und sich die energetisch günstigere Naphthalenstruktur bildet.<sup>[161]</sup> Überführung der Säure in ein Säurechlorid und anschließende FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung liefert das KORNFELD-Keton (**254**). Bromierung zu **255** und anschließende Substitution mit **256** liefern ein Acetal welches mit wässriger HCl deblockiert werden kann, um das entsprechende Diketon **257** zu erhalten.



Schema 4.1-2: Totalsynthese von Lysergsäure nach Woodward. Schema in leicht abgewandelter Form nach Trauner *et al.* [162]

Dieses kann anschließend in einer Aldol-Reaktion zu **258** umgesetzt werden, wobei auch die Benzoylgruppe entfernt wird. Anschließend wird das freie Amin mit einer Acetylschutzgruppe versehen und der Micheal-Akzeptor zum entsprechenden Allylalkohol **259** reduziert. Dieser Alkohol kann anschließend mit Thionylchlorid in das entsprechende Chlorid überführt werden und ergibt nach Cyanolyse das Nitril **260**.

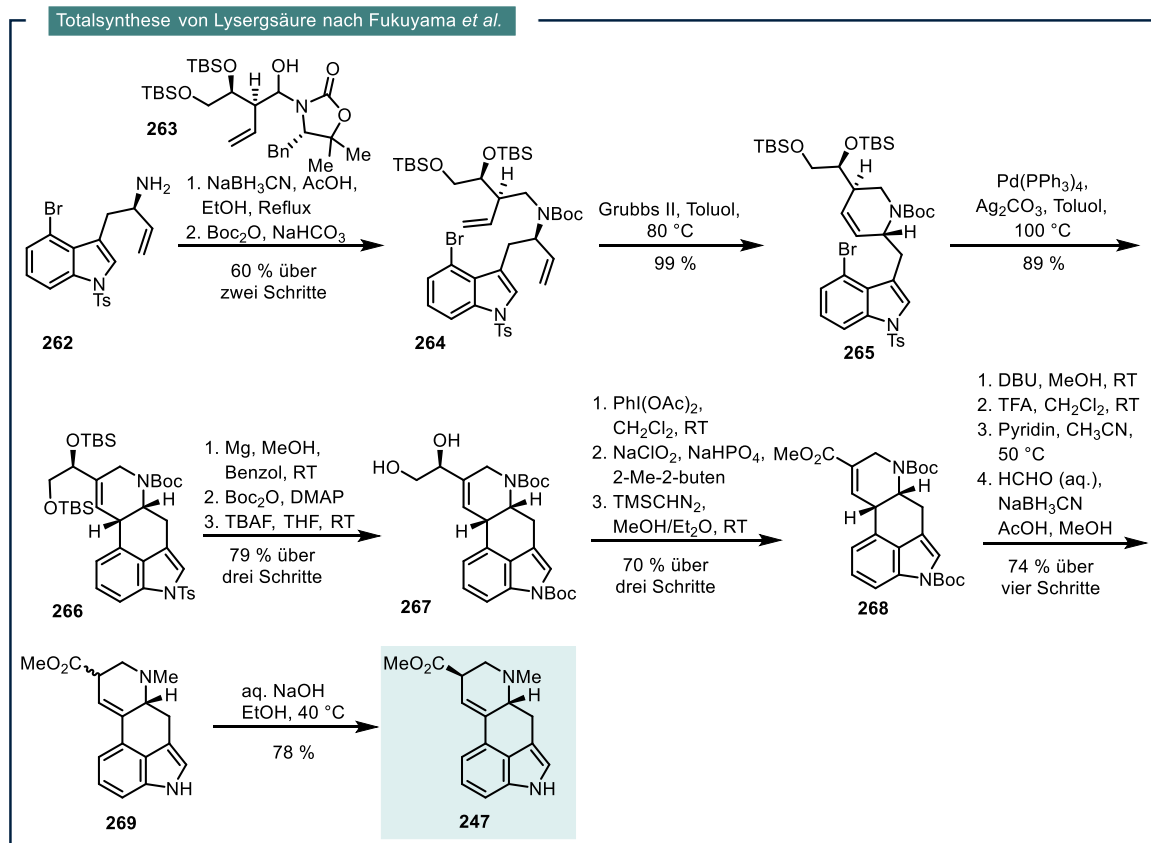
Nachdem das Nitril unter sauren Bedingungen in einen Ester überführt wurde und dieser zusammen mit der Deblockierung desamins basisch hydrolysiert wurde, konnte die Indol-Doppelbindung durch hitzedeaktiviertes RANEY-Nickel unter Zusatz von Natriumarsenat wieder eingeführt werden.

Insgesamt konnte die Gruppe um Woodward ( $\pm$ )-Lysergsäure (**261**) in 15 Stufen, ausgehend von Indol-3-propionsäure (**252**), herstellen und legte damit einen entscheidenden Grundstein für weiterführende Arbeiten. Weitere Ansätze über Dihydroindole wurden von Coulton<sup>[163]</sup> und Shue<sup>[164]</sup> verfolgt, sollen hier aber nicht weiter erläutert werden.

Dass die Indoleinheit in der Synthese intakt bleiben kann, zeigte beispielsweise die Gruppe um Fukuyama 2013 in einer enantioselektiven Synthese von (+)-Lysergsäure (**247**, vgl. Schema 4.1-3).<sup>[165]</sup> Dazu setzten sie das Indol **262** in einer reduktiven Aminierung mit Hemiaminal **263** um und nach anschließender Boc-Schützung wurde Verbindung **264** erhalten. Mittels einer Metathese-Reaktion konnten sie dann den Ring des Tetrahydropyridin **265** aufbauen. Anschließend wurde in einer HECK-Kupplung das tetrazyklische Grundgerüst (**266**) aufgebaut.

In den folgenden Reaktionen wurde erst die Tosylschutzgruppe entfernt, das freie Indol wieder mit Boc geschützt und anschließend die TBS-Gruppen entfernt, um das Diol **267** freizusetzen. Dieses wird in einer

MALAPRADE-ähnlichen Reaktion gespalten, der erhaltene Aldehyd in einer PINNICK-Oxidation zur Säure umgesetzt und diese mit TMS-Diazomethan verestert (**268**). Anschließend wurde die Doppelbindung mit DBU isomerisiert, die Boc-Schutzgruppen schrittweise entfernt und das sekundäre Amin mittels reduktiver Aminierung methyliert. Die Verseifung des Methylresters in **269** lieferte (+)-Lysergsäure (**247**).



Schema 4.1-3: Totalsynthese von (+)-Lysergsäure nach Fukuyama.<sup>[165]</sup>

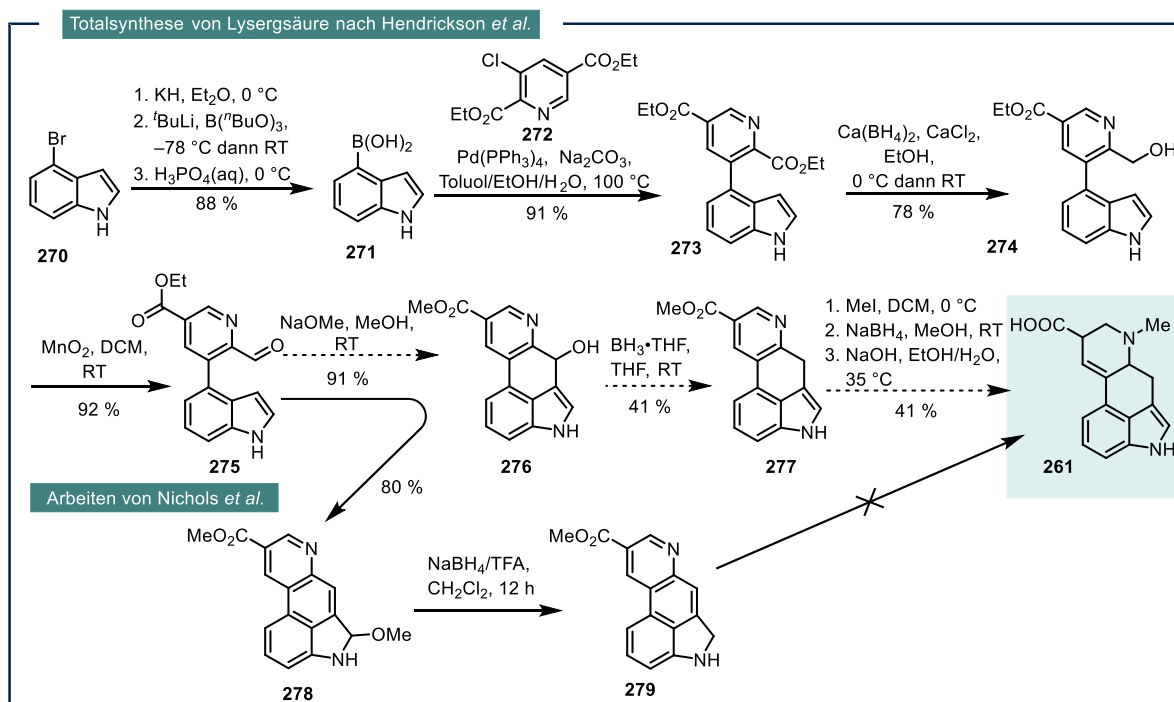
Bei dieser Methode ist zu erwähnen, dass die beiden Ausgangsverbindungen **262** und **263** erst aufwendig hergestellt werden müssen. Zudem sind viele verschiedene Schutzgruppenoperationen nötig, die im Hinblick auf eine effizientere und nachhaltigere Chemie zu vermeiden sind, da dort viel Abfall anfällt. Trotzdem zeigt dieses Beispiel eindrucksvoll, wie Übergangsmetallkatalyse zur Synthese solcher komplexen Naturstoffe genutzt werden kann.

Ein Beispiel für eine effiziente, jedoch auch umstrittene Synthese von Lysergsäure wurde von Hendrickson *et al.*<sup>[166]</sup> vorgestellt (siehe Schema 4.1-4). Ausgehend von 4-Bromindol (**270**) konnten die entsprechende Boronsäure **271** hergestellt werden. Diese wurde in einer SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung mit dem Pyridin **272** umgesetzt, um dadurch Verbindung **273** zu erhalten. Der Ester in 2-Position des Pyridins wurde anschließend mit Kalziumborhydrid zum entsprechenden Alkohol **274** reduziert. Dieser wurde mit Mangandioxid zum Aldehyd **275** oxidiert.

Anschließend sollte unter basischen Bedingungen der Ring in **276** geschlossen werden. Ob dieser Schritt jedoch tatsächlich das Produkt in dieser Form liefert ist fraglich.<sup>[167]</sup> Der Alkohol wurde anschließend mit Hilfe von

Boran reduktiv entfernt. Die erhaltene Verbindung **277** wurde nun methyliert, das entstandene Pyridinium anschließend reduziert und der Ester verseift umso Lysergsäure **261** zu erhalten.

Diese Syntheseschritte sind jedoch umstritten. Als Nichols *et al.* versuchten, die Reaktion zu **276** zu wiederholen, konnte die Gruppe lediglich **278** isolieren. Auch unter verschiedensten Reaktionsbedingungen erhielten sie nur Verbindung **278** und nie **276**. Diese Isomerisierung zu einem Benzochinolin ist prinzipiell die gleiche Isomerisierung wie sie bereits von Woodward beschrieben wurde.<sup>[161]</sup> Nichols *et al.* konnten die erhaltene Verbindung zwar dehydroxylieren, jedoch kann das aromatische System im erhaltenen Produkt **279** nicht zu dem für Lysergsäure benötigten isomerisiert werden. Bei Reaktionen an anderen Ergotalkaloiden konnte diese Isomerisierung ebenfalls beobachtet werden.<sup>[156]</sup>



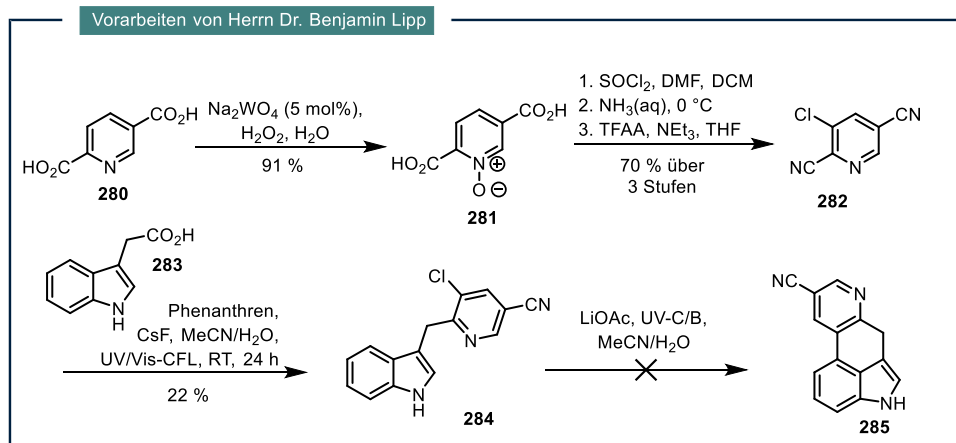
Schema 4.1-4: Totalsynthese von Lysergsäure nach Hendrickson.<sup>[166]</sup> Ergänzt durch die Forschungsergebnisse von Nichols *et al.*<sup>[167]</sup>

Intermediat **275** war trotz der fraglichen Integrität der berichteten Strategie von Hendrickson noch Ziel formaler Totalsynthesen<sup>[168]</sup> von Lysergsäure. Weiterhin stellt sich die Frage ob in der Reaktion von **276** zu **277** nicht auch eine ähnliche Isomerisierung auftreten kann.

**277** präsentiert trotzdem eine interessante Möglichkeit zur Synthese von Lysergsäure.<sup>[169]</sup> Möglicherweise könnte diese Verbindung nach Hendricksons Methode in Lysergsäure überführt werden. Indiz dafür liefern Arbeiten von Vollhardt bei denen ähnliche tetrazyklische Systeme unter vergleichbaren Bedingungen zu anderen Ergotalkaloiden umgesetzt werden konnten. Bis zum Zeitpunkt des Beginns dieses Projekts konnte kein synthetischer Zugang zu **277**, außer dem von Hendrickson präsentierten, gefunden werden.

Im Rahmen der Dissertation von Herrn Dr. XXXXXXXXXX (vgl. Schema 4.1-5) wurde untersucht, ob ein Ringschluss zwischen A- und D-Ring statt des Ringschlusses an der Methylenbrücke die Isomerisierung unterdrücken könnte. Als Vorbild für eine solche Reaktion wurde die WITKOP-Zyklisierung gewählt. Dazu stellte Herr Dr.

ausgehend von Pyridin **280** über das entsprechende *N*-Oxid **281** ein Dicyanopyridin (**282**) her. In einer von ihm entwickelten Kupplung mit Carbonsäuren<sup>[170]</sup> setzte er dieses mit **283** um und erhielt in eher niedrigen Ausbeuten das Diarylmethan (**284**), welches er jedoch unter für WITKOP-Zyklisierungen typischen Bedingungen nicht zum gewünschten Tetrazyklus (**285**) umsetzen konnte.



Schema 4.1-5: Arbeiten von Herrn Dr. im Rahmen seiner Promotion.

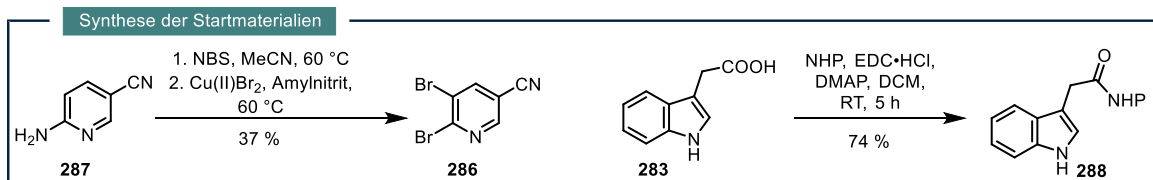
Diese ersten Untersuchungen sollen als Ausgangspunkt dieser Arbeit dienen. Ein großes Problem des Ansatzes von Lipp war es, dass die Synthese des Diarylmethans (**284**) nur in niedrigen Ausbeuten möglich ist. Trotzdem könnte ein ähnlicher Ansatz vielversprechend sein: Es sind weder Schutzgruppen noch teure Palladium- oder Ruthenium-Katalysatoren zur Synthese von **284** notwendig. Im Hinblick auf die Ergebnisse aus Kapitel 3 und die Vielzahl von nickelkatalysierten Kreuzkupplungen war es Ziel dieser Arbeit eine schutzgruppenfreie und nur auf 3d-Metallen, am besten Nickel, basierende Synthese für **277** zu entwickeln. Damit soll gezeigt werden, dass die Dominanz von palladiumkatalysierten Reaktionen in der Totalsynthese kein Muss ist und auch nachhaltigere und günstigere Metalle ähnliche Reaktivitäten zeigen können.

Dazu sollte ein neuer Zugang zu Diarylmethanen wie **284** etabliert werden. Anschließend sollte **277** synthetisiert und untersucht werden, ob **277** unter den von Hendrickson angegebenen Bedingungen zu Lysergsäure umgesetzt werden kann. Falls dies nicht der Fall wäre, sollten andere Bedingungen für diese Reaktionen gefunden werden.

## 4.2 Versuche zur Synthese von Lysergsäure mittels Witkop-Zyklisierung analoger Reaktionen und redoxneutraler Kupplungen

Basierend auf den Arbeiten von Herrn [REDACTED] wurden Möglichkeiten gesucht, das Diarylmethan **284** einfacher herzustellen. Mascal *et al.* konnten zeigen, dass für vinyloge Systeme die WITKOP-Zyklisierung nur mit Vinylbromiden möglich ist.<sup>[171]</sup> Da die angestrebte Ringschlussreaktion möglicherweise WITKOP-analog abläuft, wurde die Verwendung eines Bromids statt eines Chlorids in **284** angestrebt.

Da für eine nickelkatalysierte Kupplung meist Arylbromide die höchsten Ausbeuten geben, wurde das Dibrompyridin **286** ausgehend von 6-Aminonicotinonitril (**287**) in zwei synthetischen Schritten hergestellt (siehe Schema 4.2-1). Dazu wurde zuerst mit NBS an der 5-Position bromiert und anschließend mittels einer SANDMEYER-Reaktion über eine Diazoniumspezies das zweite Bromid eingeführt.<sup>[172]</sup> Die Zielverbindung konnte in einer Ausbeute von 37 % erhalten werden.

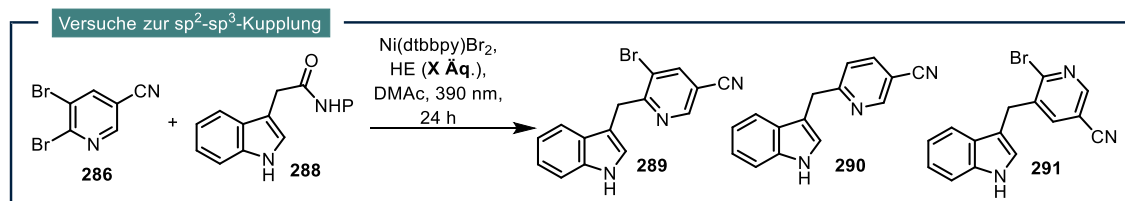


Schema 4.2-1: Synthese der Startmaterialien ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten. NHP = *N*-Hydroxyphthalimid.

NHP-Ester **288** wurde ausgehend von Indol-3-essigsäure (**283**) hergestellt, da eine Kupplung nach der Methode von Molander *et al.* angestrebt wurde.<sup>[73]</sup> Indol-3-essigsäure ist ein sehr günstiges Ausgangsmaterial, da es als Phytohormon mit breiter Anwendung als Bestandteil von Düngemitteln in großen Mengen hergestellt wird.<sup>[173]</sup> Die Kupplung von **286** und **288** unter Literaturbedingungen scheiterte jedoch auf Grund von zwei Problemen (siehe Tabelle 4.2-1): Wird ein Überschuss an Hantzsch-Ester und **288** verwendet, so wird die gewünschte Verbindung **289** nur in Spuren erhalten und hauptsächlich **290** beobachtet. Dies lässt sich auf die stark reduzierende Wirkung des Hantzsch-Esters zurückführen, welches das elektronenarme Pyridin leicht dehalogenieren kann.<sup>[174]</sup> Wurde nur ein Äquivalent Hantzsch-Ester verwendet, so konnte **289** zwar beobachtet werden, jedoch zeigte sich, dass eine Mischung aus dem gewünschten Produkt und **291**, das aus einer Reaktion an der 3-Position des Pyridins entsteht, erhalten wird. Insgesamt konnte diese Mischung auch nur in einer Ausbeute von 13 % erhalten werden.

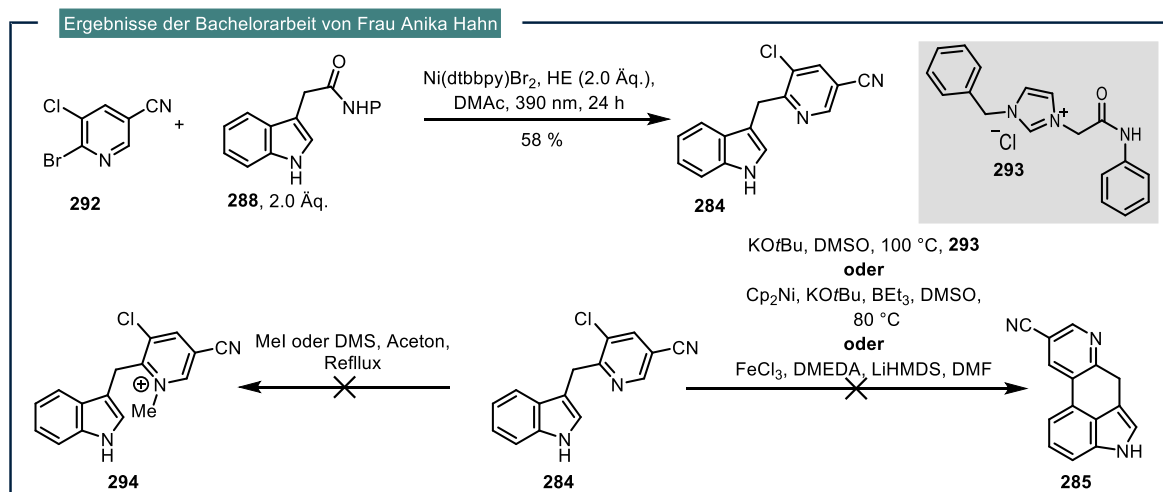
Um das Verhältnis zwischen den drei Komponenten zu Gunsten des Produkts der gewünschten Kupplung zu verschieben, waren zwei Ansätze denkbar: Der Austausch des Bromids in 3-Position gegen Chlorid, welches schlechter durch Nickel aktiviert werden kann und resistenter gegenüber der Dehalogenierung ist oder die Verwendung eines weniger elektronenziehenden Substituenten anstelle des Nitrils, wodurch das gesamte aromatische System weniger reaktiv wird.

Tabelle 4.2-1: Relatives Verhältnis der Verbindungen **289**, **290** und **291** erhalten aus einer nickelkatalysierten Kreuzkupplung. <sup>a</sup>Verhältnis der Verbindungen bestimmt mittels LCMS und NMR.



Eintrag	Hantzsch-Ester (Äq.) und <b>288</b> (Äq.)	<b>289</b> <sup>a</sup>	<b>290</b>	<b>291</b> <sup>a</sup>
1	2.0	Spuren	1	Spuren
2	1.0	0.7	0.1	0.2

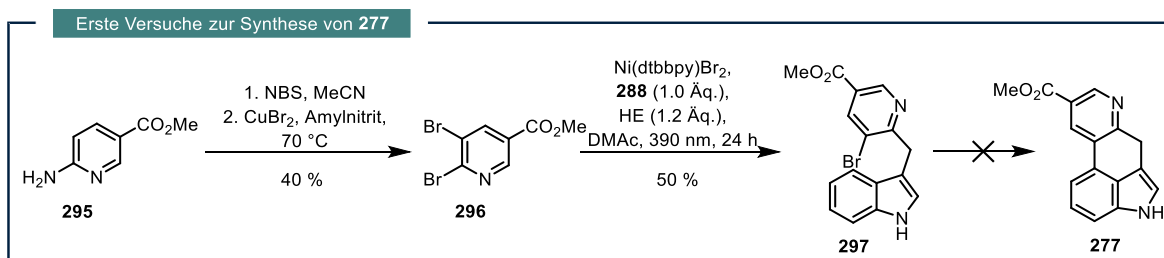
Der erste Ansatz, auch wenn er eine nachfolgende Zyklisierung erschweren könnte, wurde von Frau im Rahmen ihrer Bachelorarbeit untersucht (siehe Schema 4.2-2). Dabei konnte sie zeigen, dass die Substitution des Bromids durch ein Chlorid (**292**) die Ausbeuten und Selektivität der Kupplung deutlich verbesserte. Hauptsächlich konnte durch die Erhöhung der Äquivalente des NHP-Esters **288** und HE auf 2.0 Äq die Ausbeute gesteigert werden. Es konnte keine Kupplung an der 3-Position oder Dehalogenierung von **284** festgestellt werden.



Schema 4.2-2: Teil der Ergebnisse von Frau und ihrer Versuche zum Ringschluss des Tetrazyklus.

Frau untersuchte zusätzlich weitere Kupplungsstrategien (analog zu der in Schema 4.3-4)<sup>[175]</sup> um **284** zu synthetisieren, die jedoch nicht erfolgreich waren. Zusätzlich konnte sie zeigen, dass ein Ringschluss mittels Metall- oder NHC-Katalyse für Substrat **284** wenig vielversprechend ist, da die von ihr untersuchten Methoden<sup>[176–178]</sup> zu keiner Produktbildung führten. NHC-Ligand **293** wurde in einer zweistufigen Synthese bereits vor der Bachelorarbeit hergestellt. Auch eine Methylierung (**294**) von **284** war unter literaturähnlichen Bedingungen<sup>[166]</sup> nicht möglich. Diese Ergebnisse zeigten, dass ein Chlorid in 3-Position am Pyridin nicht geeignet ist, um in einer redoxneutralen Reaktion den Ringschluss zum Tetrazyklus **285** zu vollziehen.

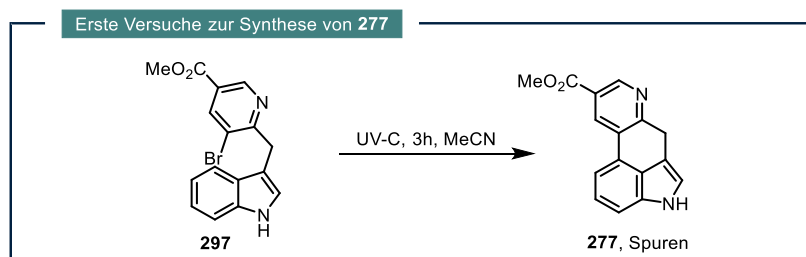
Daher wurde anschließend an die Arbeit von Frau untersucht, ob die Verwendung eines Esters (**295**) statt eines Nitrils als Pyridinkomponente erfolversprechender ist.



Schema 4.2-3: Erste Versuche zur Synthese von **277** mittels WITKOP-Zyklisierung oder eines redoxneutralen metall- oder NHC-katalysierten Ansatzes.

Pyridin **296** wurde analog zu **286** ausgehend von 6-Aminonicotinsäuremethylester (**295**) in moderaten Ausbeuten hergestellt (siehe Schema 4.2-3). Das so erhaltene Dibrompyridin **296** konnte anschließend mit **288** zu Verbindung **297** umgesetzt werden. Dabei konnte nur ein Äquivalent des NHP-Esters verwendet werden, da ansonsten eine doppelte Alkylierung von **296** beobachtet wurde. **297** konnte jedoch ähnlich wie **284** unter keinen der zuvor getesteten Bedingungen zu Produkt **277** umgesetzt werden.

Erste Versuche mit den Bedingungen von Herrn XXXXXXXXXX im Rayonet-Photoreaktor mit UV-C-Strahlung (siehe Schema 4.2-4) lieferten nur komplexe Mischungen, in denen jedoch Spuren der gewünschten Verbindung **277** nachgewiesen werden konnten.



Schema 4.2-4: Zyklisierungsversuche von **297** mittels UV-C Strahlung.

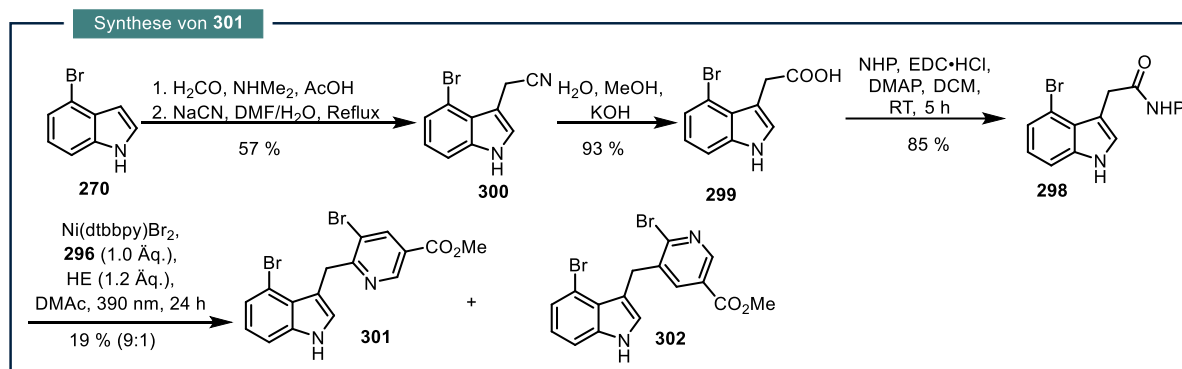
Dieser Ansatz wurde später von Herrn XXXXXXXXXX weiterverfolgt. Er konnte jedoch nach mehreren Testreaktionen zeigen, dass diese Methode ungeeignet ist, um den Tetrazyklus **277** zu synthetisieren. Zusammenfassend scheint es aber, als ob photochemische Zyklisierungen unter UV-Licht und C–H-Aktivierungen mit 3d-Übergangsmetallen nicht geeignet sind, um **277** ausgehend von **297** herzustellen

### 4.3 Strategien und Optimierung der Synthese von geeigneten Diarylmethanen

Auf Basis der vorherigen Ergebnisse ist es naheliegend, dass in 4-Position unsubstituierte Indole keine geeigneten Ausgangspunkte für die Synthese des Tetrazyklus **277** sind. Auch wenn 4-Haloindol-3-essigsäuren weniger einfach zugängliche Verbindungen als **283** repräsentieren, so ermöglicht das zusätzliche Halogenatom eine spätere intramolekulare reduktive Kupplung zu **277**.

Daher wurde ausgehend von 4-Bromindol (**270**) Verbindung **298** hergestellt (siehe Schema 4.3-1). Die Synthese der 4-Brom-indol-3-essigsäure (**299**) erfolgte dabei nach einer Literaturvorschrift von Yamada *et al.*<sup>[179]</sup> Zuerst wurde eine MANNICH-Reaktion an der 3-Position des Indols durchgeführt. Die Mischung aus Formaldehyd und Dimethylamin in Essigsäure muss dabei zuerst bei 0 °C hergestellt werden. Anschließend wurde das Bromindol langsam hinzugegeben, da bei einer zu schnellen Zugabe nur niedrigere Ausbeuten erhalten wurden. Es ist auch möglich, das BÖHME- oder ESCHENMOSER-Salz in AcOH einzusetzen, was zu vergleichbar guten Ausbeuten führt. Das entstehende Graminderivat wurde nicht aufgereinigt, sondern nach Extraktion sofort in der nukleophilen Substitution eingesetzt, um zum Nitril **300** zu gelangen. Das so erhaltene Nitril wurde anschließend in wässrigem Methanol mit KOH verseift und die freie Indolessigsäure (**299**) in sehr hohen Ausbeuten erhalten.

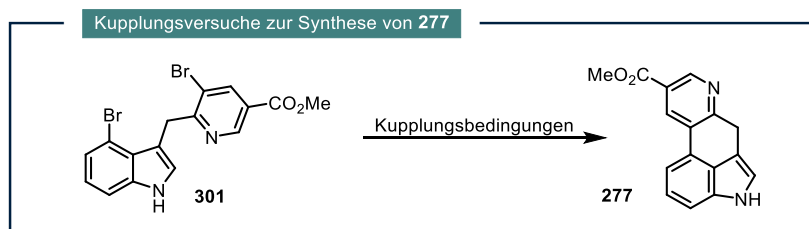
**299** kann auch käuflich erworben werden, wobei aus Kostengründen im Rahmen dieser Arbeit davon abgesehen wurde. Die Synthese des NHP-Esters **298** erfolgte unter den zuvor gezeigten Bedingungen (vgl. Kapitel 3.2), wobei das Produkt während der Reaktion ausfiel und mittels Vakuumfiltration gesammelt werden konnte.



Schema 4.3-1: Synthese des Diaryls **301** ausgehend von 4-Bromindol.

Überraschenderweise konnte in der Kupplung von **298** mit **296** nicht nur das gewünschte Diarylmethan **301**, sondern auch mit **302** das Kopplungsprodukt in 3-Position erhalten werden. Dies wurde bei Verwendung der nicht halogenierten Indolessigsäure (**288**) nicht beobachtet.

Die Mischungen aus beiden Verbindungen konnte zwar mittels präparativer HPLC aufgetrennt werden, auf dies wurde jedoch bei allen folgenden Ansätzen verzichtet, da **302** in den folgenden Reaktionen nicht stört und später leichter abgetrennt werden konnte. Bevor diese Methode weiter optimiert werden sollte, wurde erst untersucht, ob Verbindung **301** eine Möglichkeit des Ringschlusses hin zum tetrazyklischen System bietet (siehe Tabelle 4.3-1).

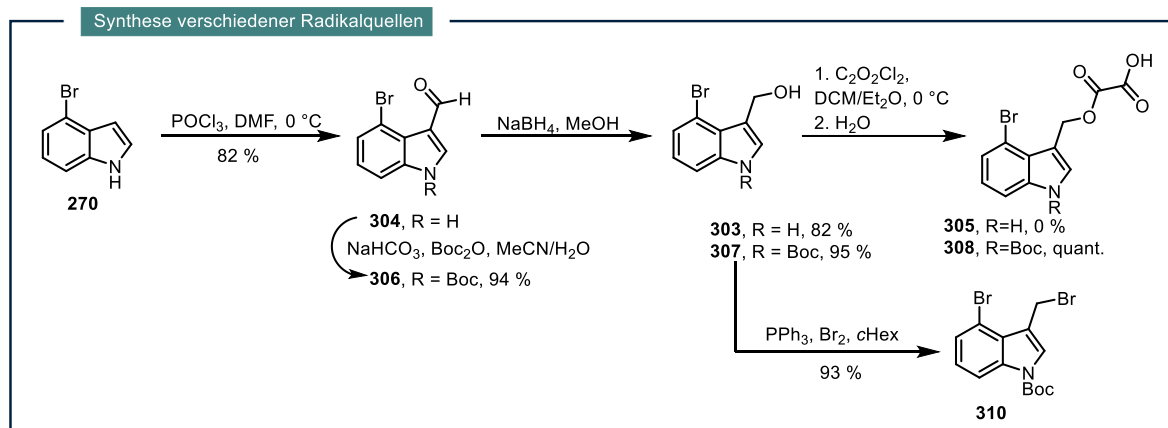
Tabelle 4.3-1: Versuche zur Synthese von **277** mittels ULLMANN ähnlichen Reaktionen.

Eintrag	Katalytisches System	Ausbeute [%]
1	Ni(PPh <sub>3</sub> )Br <sub>2</sub> (0.1 Äq.), Zn (1.5 Äq.), Et <sub>4</sub> Ni (1.0 Äq.), THF, 50 °C <sup>[46]</sup>	0
2	CuTC (3.0 Äq.), NMP, 70 °C <sup>[180]</sup>	0
3	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (2 mol%), Cu-Bronze (3.0 Äq.), CuI (1.5 Äq.) <sup>[181]</sup>	Spuren
4	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1.0 Äq.), Zn (1.0 Äq.), PPh <sub>3</sub> (2.0 Äq.), DMF, 40 °C <sup>[41]</sup>	37 %

Zu Beginn wurde eine nickelkatalysierte ULLMANN-Reaktion<sup>[46]</sup> (Eintrag 1) sowie eine Reaktion mit dem LIEBESKIND-Komplex<sup>[180]</sup> (Eintrag 2) getestet. In beiden Fällen konnte kein Umsatz beobachtet werden, auch wenn die Reaktionen für mehrere Tage gerührt wurden. Eine palladiumkatalysierte ULLMANN-Reaktion<sup>[181]</sup> zeigte nach einem Tag Spuren des Produkts, welche mittels LCMS detektiert werden konnten. Jedoch konnte hier die langsame Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden. Da es Ziel dieses Projekts war, eine palladiumfreie Synthese eines Naturstoffs zu entwickeln, wurde davon abgesehen, diese Reaktion weiter zu optimieren. Erfreulicherweise konnten die Reaktionsbedingungen nach Liebeskind<sup>[41]</sup> mit stöchiometrischen Mengen an Nickel(0) das Produkt **277** in einer Ausbeute von 37 % generieren.

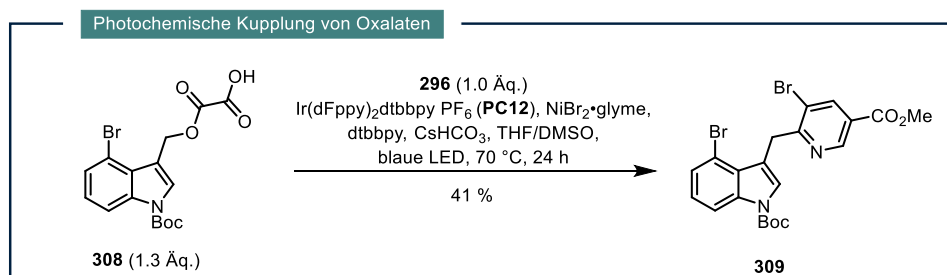
Die Verbindung wurde als gelbliches Öl erhalten, welches sich an der Luft nach einigen Tagen unter Zersetzung braun färbt. Damit war der konzeptuelle Beweis erbracht, dass **301** ein geeigneter Vorläufer zur Synthese der tetrazyklischen Struktur der Ergotalkaloide ist. Da die vorherige C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Kupplung nur in niedrigen Ausbeuten des Produkts resultierte und es damit schwierig war genug von Verbindung **301** zur Verfügung zu haben, um weitere Untersuchungen durchzuführen, wurde nach einer geeigneteren Methode zur Synthese dieses Diaryls gesucht.

MacMillan *et al.* zeigten eindrucksvoll, dass Alkohole als Oxalate aktiviert werden können, um diese als Radikalquellen nutzbar zu machen.<sup>[59]</sup> Dazu wurde **303** nach einer Vorschrift von Opatz *et al.*<sup>[182]</sup> hergestellt (siehe Schema 4.3-2). **270** wurde erst in einer VILSMEIER-HAACK-Reaktion umgesetzt und der erhaltene Aldehyd **304** mit Natriumborhydrid zum gewünschten Alkohol **303** reduziert. In beiden Schritten wurden hohe Ausbeuten erhalten. Dieser Alkohol wurde anschließend mit Oxalylchlorid umgesetzt,<sup>[59]</sup> wobei nur eine komplexe Mischung verschiedener Verbindungen ohne Spuren von **305** und nach weiterem Rühren eine hochviskose Lösung erhalten wurde. Auch bei Temperaturen um 0 °C scheint das freie N-H des Indols zu reaktiv zu sein, was vermutlich zu einer Polymerisation führt.



Schema 4.3-2: Synthese verschiedener Radikalquellen zur Kupplung nach Strategien von MacMillan *et al.*<sup>[59]</sup>

Daher wurde Verbindung **304** mit Boc-Anhydrid umgesetzt, um so das geschützte Indol **306** zu erhalten. Die folgende Reduktion zum Alkohol lieferte bessere Ausbeuten als für die ungeschützte Verbindung, so dass **307** ausgehend von 4-Bromindol über 3 Stufen in 73 % erhalten wurde. Die Reaktion zum Oxalat **308** lieferte das Produkt in quantitativer Ausbeute als leuchtend violetter, schaumartiger Feststoff. Der für die geplante C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) Kupplung benötigte Iridiumkatalysator (**PC12**) wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift hergestellt.<sup>[183]</sup> **308** wurde anschließend mit **296** umgesetzt<sup>[59]</sup> wobei das Produkt **309** mittels LCMS detektiert werden konnte (siehe Schema 4.3-3). Ein weiterer Ansatz in präparativem Maßstab ermöglichte die Isolierung des Produkts, welches jedoch nach säulenchromatischer Aufreinigung nicht vollständig rein war. Die Verunreinigung konnten jedoch aus der Mischung nicht genau identifiziert werden und eine weitere Aufreinigung über Säulenchromatographie auf Umkehrphasenkieselgel schlug fehl.



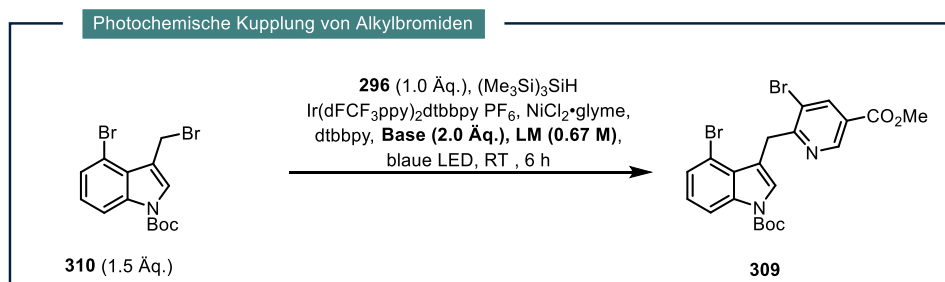
Schema 4.3-3: Photochemische Aktivierung eines Oxalates zur Synthese von Diarylmethanen.

Analyse der Mischung mittels <sup>1</sup>H-NMR zeigte eine Ausbeute von 41 %. Die Reaktion wurde anschließend mehrere Male wiederholt, wobei sich zeigte, dass die Ausbeute stark von der Reinheit des Oxalats abhängig war. Dieses zersetzt sich bereits bei -25 °C langsam und kann nicht lange bei RT gelagert werden. Daher wurde nach einem stabileren Radikalvorläufer gesucht, um die Handhabung und Durchführung der Reaktion zu vereinfachen.

Eine alternative Radikalquelle zu Oxalaten stellen neben freien Alkoholen<sup>[60]</sup> (die im Rahmen dieses Projekts nicht weiter untersucht wurden) Alkylbromide dar. Diese können mit Silylradikalen aktiviert werden und so selbst als Radikalquelle dienen.<sup>[70]</sup> Das dafür benötigte Alkylbromid **310** kann ausgehend von **307** über eine APPEL-Reaktion hergestellt werden (siehe Schema 4.3-2).<sup>[182]</sup> Da je nach Alkylbromid verschiedene Bedingungen

besser geeignet sind, wurden einige für das Substrat **310** getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.3-2 zusammengefasst. Da die erhaltene Reaktionsmischung komplex war und mittels NMR keine klaren Aussagen über die Verhältnisse der beiden Verbindungen **310** und **309** getroffen werden konnte, wurde der Umsatz der Reaktion mittels LCMS bestimmt.

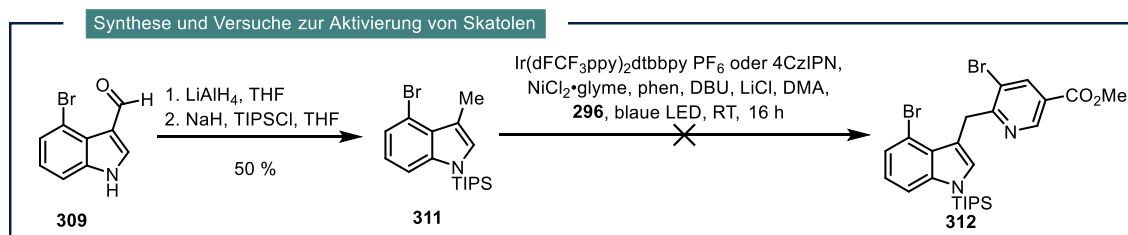
Tabelle 4.3-2: Ergebnisse der Reaktionsoptimierung für die Reaktion von **310** zu **309**. <sup>a</sup> Bestimmt über das Verhältnis der Peak-Flächen der gezeigten Verbindungen bei 254 nm (**309/310**). In Klammern isolierte Ausbeute.



Eintrag	Lösungsmittel	Base	Verhältnis
1	Dioxan	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.22
2	Dioxan	LiOH	0.48
3	Dimethoxyethan	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.71 (23 %)
4	Dimethoxyethan	LiOH	0

Der bestimmte Umsatz lässt keine Aussagen darüber zu, wie viel Produkt tatsächlich entstanden ist. Es scheint jedoch, dass die Kombination aus DME und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Eintrag 3) günstig für die Reaktion ist, wohingegen mit DME und LiOH (Eintrag 4) keine Reaktion stattfand. Bei allen Reaktionen konnten weiterhin beide Edukte (**296** und **310**) beobachtet werden. Die Reaktion in Eintrag 3 wurde in größerem Maßstab wiederholt und aufgereinigt. Dabei zeigte sich, dass **310** und **309** eine nichttrennbare Mischung bildeten. Eine Analyse dieser Mischung mittels <sup>1</sup>H-NMR zeigte, dass die Ausbeute von Verbindung **309** bei 23 % lag. Daher wurde auch dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

Alternativ zu den bereits vorgestellten Methoden kann an der gewünschten Position des Indolbausteins ein Radikal, mittels eines Oxidations/Deprotonierungsmechanismus, generiert werden.<sup>[175]</sup> Dazu werden Skatolderivate wie Verbindung **311** benötigt. Dieses konnte in zwei Schritten ausgehend von **304** hergestellt werden, indem der Aldehyd mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert und das entstandene Skatol anschließend TIPS geschützt wurde (siehe Schema 4.3-4).

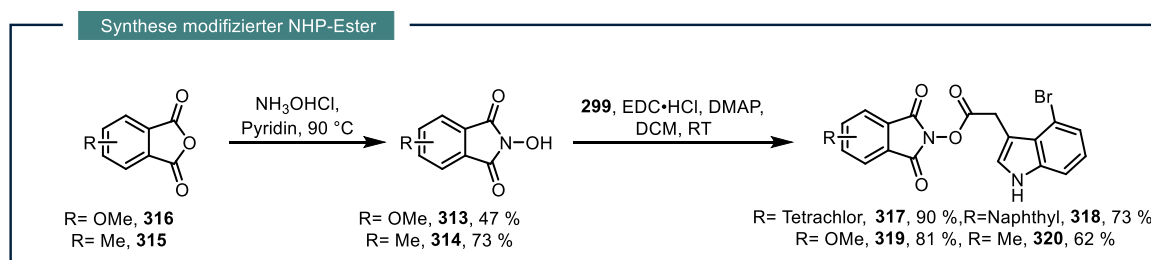


Schema 4.3-4: Synthese und Versuche zur Aktivierung von **311** mittels Oxidations/Deprotonierungsmechanismus.

Auch wenn das Skatol **311** in moderaten Ausbeuten erhalten werden konnte, so lieferte die darauffolgende Kupplung weder mit einem Iridiumkatalysator noch mit 4CzIPN das gewünschte Produkt **312**.

Die vorangegangenen Ergebnisse zeigen, dass Oxalate und NHP-Ester die beiden besten Radikalvorläufer für die Synthese der Diarylmethane darstellen. Da jedoch für die Synthese der Oxalate das Einführen einer Schutzgruppe benötigt wird, was eigentlich vermieden werden sollte und der Vorläufer **308** nur für kurze Zeit stabil ist, wurde sich im weiteren Verlauf auf die NHP-Ester fokussiert.

Arbeiten von Weix *et al.* zeigen, dass für manche NHP-Ester und Arylbromide in klassischen Nickelkryzokuppelungen ein Ungleichgewicht in der Reaktivität der beiden Verbindungen beobachtet wird, was zu niedrigeren Ausbeuten führen kann.<sup>[184]</sup> Um dieses Problem zu lösen, kann eine Modifikation des *N*-Hydroxyphthalimidmotivs dieses Ungleichgewicht korrigieren. So sind *N*-Hydroxytetrachlorphthalimid- und *N*-Hydroxynaphthalimidester leichter zu reduzieren und setzen daher schneller Radikale frei, während Methyl- und Methoxygruppen das Reduktionspotential erhöhen und damit zu langsamerer Radikalfreisetzung führen. Da dieses Konzept möglicherweise hilfreich in der Kupplung zu Diarylmethan **301** sein kann, wurden die entsprechenden NHP-Ester hergestellt. Die dazu benötigten Phthalimide **313** und **314** wurden ausgehend von den kommerziell erhältlichen Anhydriden **315** und **316** hergestellt (vergleiche Schema 4.3-5).



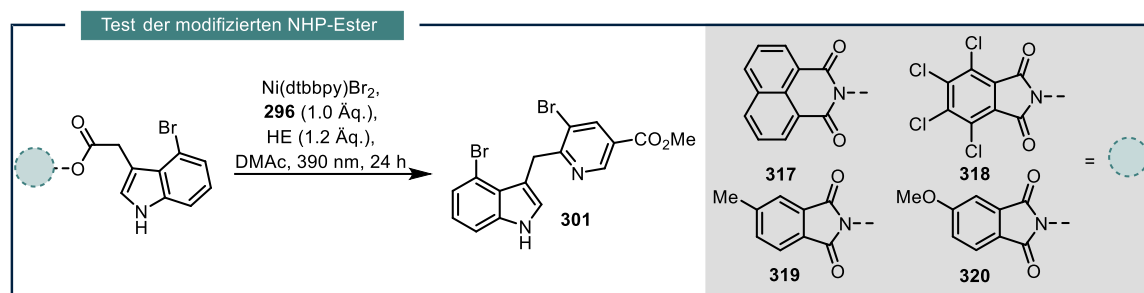
Schema 4.3-5: Synthese modifizierter *N*-Hydroxyphthalimide und die Synthese der entsprechenden Ester.

Alle NHP-Ester (**317**, **318**, **319** und **320**) konnten in hohen Ausbeuten erhalten werden. Während der Synthese fiel auf, dass einige der erhaltenen Verbindungen in organischen Lösungsmitteln nur schwer löslich sind. Besonders Verbindung **318** ließ sich kaum in Lösung bringen.

Anschließend wurden diese Substrate in der Kupplung mit **296** eingesetzt (siehe Tabelle 4.3-3). Dabei zeigte sich, dass keine der modifizierten Verbindungen der Ausgangsverbindung **298** (19 %) überlegen ist. Besonders auffällig ist, dass der am schwersten zu reduzierende NHP-Ester (**320**) kaum Produktbildung zeigt (vgl. Eintrag 4), jedoch vollständig in der Reaktion abreagiert. Verbindung **317** löste sich kaum in DMAc und auch nach 24 h Bestrahlung wurde ein unlöslicher Feststoff beobachtet. Dies könnte das Ausbleiben der Reaktion erklären (vgl.

Eintrag 1). Die anderen beiden NHP-Ester zeigen im Vergleich zumindest moderate Produktbildung (vgl. Einträge 2–3), jedoch keine Verbesserung zu den originalen Bedingungen. Daher wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

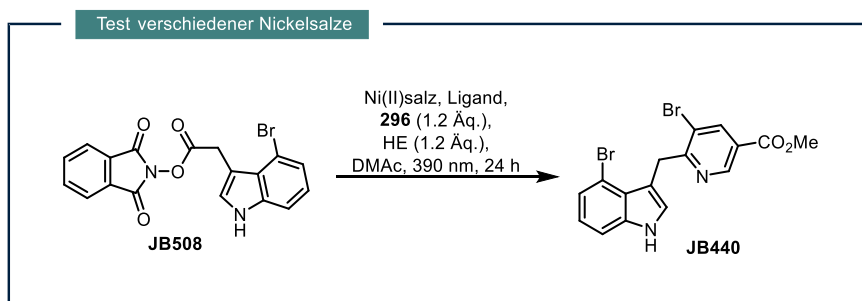
Tabelle 4.3-3: Test der modifizierten NHP-Ester in der photoreduktiven Kupplung. Alle Ausbeuten wurden mittels LCMS und einem internen Standard bei 254 nm bestimmt.



Eintrag	NHP-Ester	Ausbeute [%]
1	<b>317</b>	0
2	<b>318</b>	11
3	<b>319</b>	16
4	<b>320</b>	Spuren

Wie aus vorherigen Arbeiten (vgl. Kapitel 3.4) bekannt war, kann das Ändern der Nickelquelle positive Effekte auf die Ausbeute vergleichbarer C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Kupplung haben. Daher wurde der Einfluss verschiedener Nickelquellen und Liganden untersucht, die Ergebnisse sind in Tabelle 4.3-4 zu finden. Diese Experimente wurden von Frau [REDACTED] im Rahmen ihrer Anstellung als wissenschaftliche Hilfskraft durchgeführt.

Tabelle 4.3-4: Optimierung der Ausbeute durch Verwendung verschiedener Nickel(II)salze. Alle Ausbeuten sind isoliert und es wurden 0.5 mmol des NHP-Esters **298** verwendet. <sup>a</sup> Ausbeuten basierend auf der Mischung der Regioisomere.



Eintrag	Nickel(II)salz + Ligand	Ausbeute [%] <sup>a</sup>
1	$\text{Ni(dtbbpy)Br}_2$ (10 mol%)	19
2	$\text{Ni(phen)Br}_2$ (10 mol%)	19
3	$\text{Ni(dtbbpy)Cl}_2$ (10 mol%)	4

4	NiBr <sub>2</sub> •glyme (10 mol%) + phen (12 mol%)	37
5	NiBr <sub>2</sub> •glyme (10 mol%) + dtbbpy (12 mol%)	25
6	NiBr <sub>2</sub> •glyme (10 mol%) + diMe bpy (12 mol%)	36

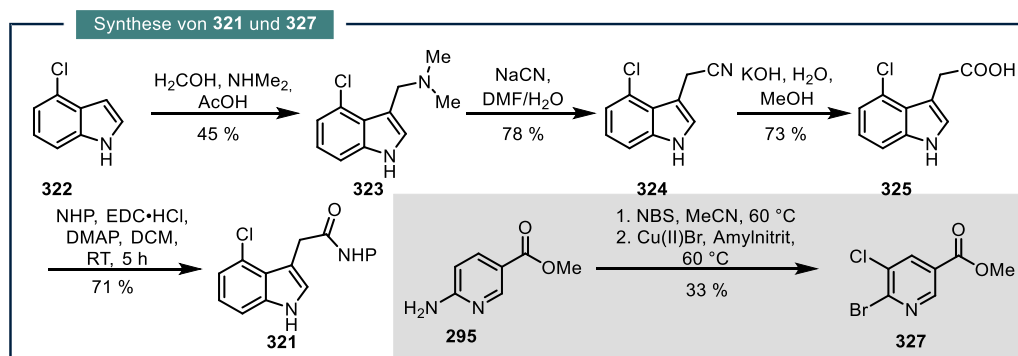
Einträge 1–3 zeigen, dass die Verwendung von Chlorid als Gegenion statt Bromid darin resultiert, dass nahezu keine Produktbildung mehr stattfindet. Wird ein anderer Komplex, wie Ni(phen)Br<sub>2</sub> statt Ni(dtbbpy)Br<sub>2</sub> (Eintrag 2) verwendet, so verändert sich die Ausbeute der Reaktion nicht signifikant. Einen großen Unterschied scheint es jedoch zu machen, wenn NiBr<sub>2</sub>•glyme als Nickelquelle und ein leichter Überschuss des entsprechenden Ligandens verwendet wird (Einträge 4–6). Die Ausbeute ist in diesen Fällen deutlich besser. Besonders Phenanthrolin (Eintrag 4) und 4,4'-Dimethyl-2,2'-bipyridin (Eintrag 6) liefern hierbei die besten Ausbeuten, nahezu die Doppelte der ursprünglichen Bedingungen.

Diese Beobachtungen stehen im Kontrast zu den von Molander *et al.* optimierten Bedingungen.<sup>[73]</sup> Die Ausbeuten für Verbindung **301** sind damit nahezu identisch zu denen aus der Kupplung des Oxalates **308**. Da keine Schutzgruppen verwendet werden müssen und der Vorläufer **298** bei Raumtemperatur für längere Zeit stabil ist (es konnte keine Zersetzung über zwei Jahre festgestellt werden), wurde diese Kupplungsmethode bevorzugt.

Es ist jedoch zu erwähnen, dass die Reaktion nicht in einem größeren Maßstab als 0.5 mmol durchgeführt werden konnte, ohne dass die Ausbeute signifikant sank. Daher unterstützte Frau XXXXXXXXXX im Rahmen ihrer Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft diese Arbeit durch die mehrfache Synthese von **301** und ermöglichte so weiterführende Untersuchungen.


Bei allen bisher gezeigten Reaktionen wurde stets eine Mischung der beiden Regioisomere beobachtet und es konnte kein deutlicher Überschuss der Radikalkomponente eingesetzt werden, da es ansonsten zu einer zweifachen Alkylierung kommt. Ein solcher Überschuss erweist sich meist jedoch als förderlich.<sup>[73]</sup>

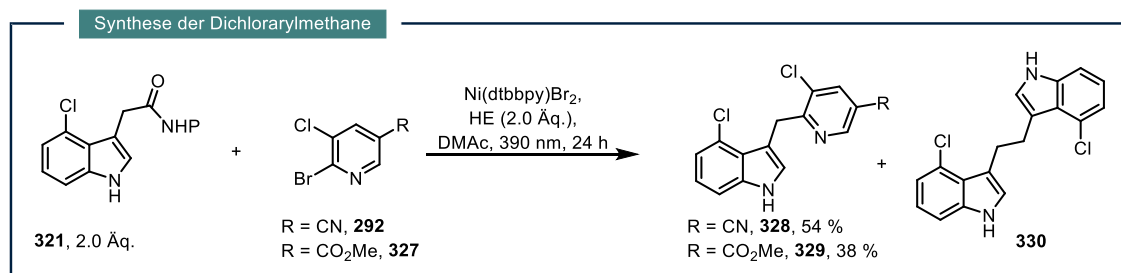
Da sich in der Arbeit von Frau XXXX die Verwendung eines Chlorsubstituenten als effektiv im Unterdrücken der Nebenreaktionen herausgestellt hatte, wurde dieser Ansatz auf die hier entwickelte Strategie übertragen. Auch wenn Arylchloride in ULLMANN-ähnlichen Reaktionen möglicherweise schlechtere Ergebnisse als Arylbromide liefern,<sup>[185]</sup> so könnten diese trotzdem eine interessante Alternative darstellen, wenn sie in der C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Kupplung keine Nebenreaktionen und dadurch bessere Ausbeuten aufweisen.



Schema 4.3-6: Synthese der 4-Chlor substituierten Indolkomponente und Synthese des Pyridinbausteins **327**.


Die dazu benötigte Verbindung **321** konnte ausgehend von 4-Chlorindol (**322**) nach einer Vorschrift von Godfrey *et al.* hergestellt werden (siehe Schema 4.3-6).<sup>[186]</sup> Dazu wurde 4-Chlorindol in einer MANNICH-Reaktion umgesetzt und das erhaltene Gramin **323** anschließend mit Natriumcyanid in das Nitril **324** überführt. Nach Verseifung zur Säure **325** wurde diese schließlich verestert und das finale Produkt **321** erhalten. Das benötigte Pyridin **327** konnte mit der gleichen Methode wie zuvor ausgehend von **295** hergestellt werden.

Mit diesen Verbindungen in der Hand und **292** wurden Photoreaktionen nach der Vorschrift von Frau H  durchgeführt (siehe Schema 4.3-7).

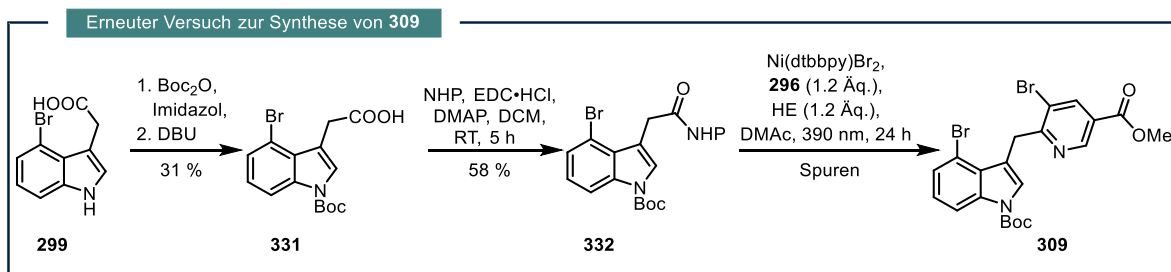


Schema 4.3-7: C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Kupplung zur Synthese chlorierter Diarylmethane.


Die Zielverbindungen **328** und **329** konnten in moderaten Ausbeuten hergestellt werden, wobei die nitrilsubstituierte Verbindung **328** bessere Ausbeuten als der Ester **329** lieferte. Während der Reaktion konnte, wie erwartet, keine Disubstitution des Pyridins oder eine Dehalogenierung festgestellt werden. Jedoch konnte eine Dimerisierung der aus **321** generierten Radikale beobachtet und das entstandene Nebenprodukt **330** isoliert werden.

Zusätzlich zu den hier gezeigten Untersuchungen versuchte Herr  die C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Kupplung mittels verschiedener Schutzgruppen an **298** zu optimieren. Dazu wurde ausgehend von **299** ein mit Boc geschütztes Derivat hergestellt, welches anschließend ebenfalls mit **296** umgesetzt wurde. Das freie Indol **299** wurde dazu zuerst mittels *in situ* hergestelltem Boc-Imidazol geschützt.<sup>[187]</sup> Die Reaktion lieferte das Produkt **331** nur in moderaten Ausbeuten, jedoch konnte die so erhaltene Verbindung mit *N*-Hydroxyphthalimid verestert, und das Produkt **332** in höheren Ausbeuten erhalten werden.

Das gewünschte Produkt **309** konnte in der anschließenden Kupplung nur in Spuren beobachtet werden.



Schema 4.3-8: Synthese eines *N*-Boc geschützten Diarylmethanes.

Herr  konnte auf ähnlichem Weg zu **332** analoge Verbindungen herstellen, welche mit Triisopropylsilyl, Benzyl, Tosyl und Pivaloyl am Indolstickstoff geschützt waren. Auch für diese Verbindungen konnte keine bessere Ausbeute in der C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Kupplung beobachtet werden. Die Ausbeuten blieben unter 10 %

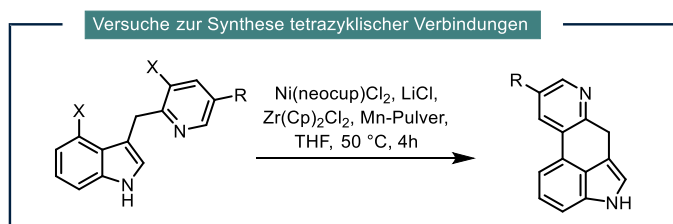
für alle Zielstrukturen. Zusätzlich untersuchte er die Verwendung von freien Carbonsäuren statt NHP-Estern als Radikalquellen, was jedoch ebenfalls zu keiner Verbesserung der Ausbeute führte.

Mit all diesen Ergebnissen wurde die Optimierung der Synthese der Diarylmethane beendet und der Fokus auf die folgenden Schritte gelegt, um die angestrebte Totalsynthese zu beenden.

## 4.4 Revision der Arbeit von Hendrickson *et al.* und formale Totalsynthese von LSD

Auch wenn die Reaktion von **301** zu **277** unter den Bedingungen nach Liebeskind *et al.*<sup>[41]</sup> in moderaten Ausbeuten ablief, so ist sie stark anfällig gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit. Das zur Kupplung nötige  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$ , welches sich im Laufe der Reaktion bildet, ist oxidationsempfindlich. Mehrfach wurde bei der Durchführung ein Ausbleiben der Reaktion beobachtet. Herr [REDACTED] konnte zeigen, dass die Bedingungen von Kishi *et al.*<sup>[45]</sup> (vergleiche Tabelle 4.4-1, Eintrag 1) leicht bessere Ausbeuten und eine deutlich geringere Luftempfindlichkeit zeigten und damit besser reproduzierbar waren. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte wie zuvor schon bei den Bedingungen nach Liebeskind,<sup>[41]</sup> keine Isomerisierung des Produkts zum Benzochinolin beobachtet werden. Zusätzlich musste die Reaktion nicht mittels präparativer HPLC gereinigt werden, da weniger Nebenprodukte entstanden. Unter diesen Bedingungen wurde nun ebenfalls versucht, die Verbindungen **328** und **329** umzusetzen (siehe Tabelle 4.4-1).

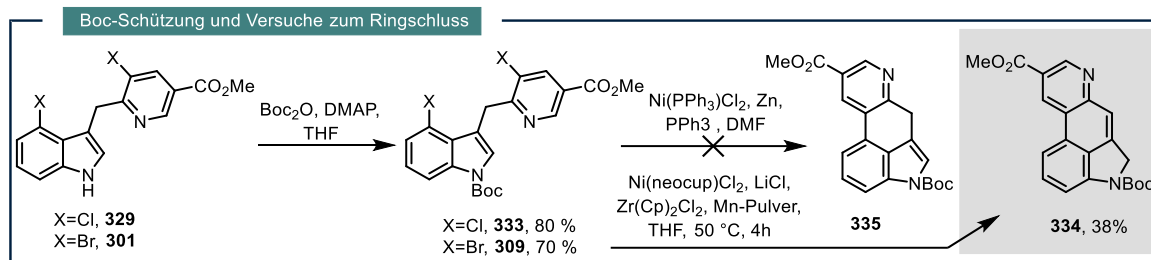
Tabelle 4.4-1: Untersuchungen zum reduktiven Ringschluss in der Synthese der Ergotalkaloide.



Eintrag	Halogen (X)	Substituent (R)	Ausbeute [%]
1	Br	CO <sub>2</sub> Me	41
2	Cl	CO <sub>2</sub> Me	Spuren
3	Cl	CN	0

**328** (Eintrag 3) liefert unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nur Spuren des gewünschten Produkts, während sich **329** (Eintrag 2) nur zersetzt.

Da während der Reaktion von **301** unter den Bedingungen von Liebeskind<sup>[41]</sup> und Kishi<sup>[45]</sup> Spuren des dehalogenierten Produkts beobachtet werden konnten, wurde vermutet, dass das Indol möglicherweise selbst als Protonenquelle dienen könnte. Eine andere Protonenquelle, außer Spuren von Wasser in den verwendeten Reagenzien, liegt nicht vor. Daher wurden **301** und **329** nach einer Vorschrift von Herrn [REDACTED] Boc geschützt. Die Boc-Schätzung lieferte in beiden Fällen das gewünschte Produkt **333** und **309** in hohen Ausbeuten. Anschließend wurden erneut Versuche zum Ringschluss durchgeführt (siehe Schema 4.4-1).

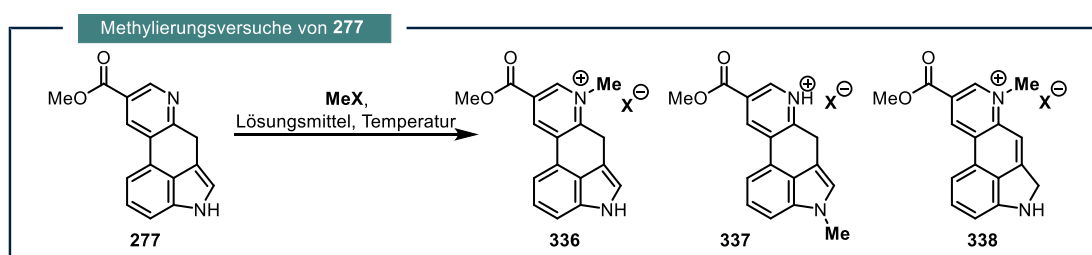


Schema 4.4-1: Versuche zur Synthese des tetrazyklischen Systems unter Verwendung von Schutzgruppen.

Unter den Kupplungsbedingungen von Liebeskind konnte keine Reaktion für beide Verbindungen festgestellt werden, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass dies an restlichem Sauerstoff in der Reaktionslösung liegen könnte. Nach längerer Reaktionszeit wurde lediglich eine Deblockierung der Boc-Gruppe beobachtet. Unter den Reaktionsbedingungen nach Kishi konnte nur für **309** der Ringschluss mittels LCMS beobachtet werden. Nach Isolierung des Produkts durch Herrn [REDACTED] konnte festgestellt werden, dass die Doppelbindung in der isolierten Verbindung zum entsprechenden Benzochinolin (**334**) isomerisiert war. Die erhoffte Verbindung **335** hatte sich nicht gebildet. Da Verbindung **334** nicht in besseren Ausbeuten erhalten wurde als **277**, scheint der Grund für die geringe Ausbeute nicht das acide Proton am Indol zu sein.

Da sich die Ausbeute von **277** nicht weiter optimieren ließ, sollten nun die letzten Schritte von Hendricksons Totalsynthese untersucht werden. Da erste Versuche, Hendricksons Vorschrift zu reproduzieren mehrfach fehl-schlugen, wurden verschiedene andere Bedingungen zur Methylierung von Verbindung **277** untersucht, die zu **336** führen sollten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.4-2 aufgelistet.

Tabelle 4.4-2: Versuche zur Methylierung von **277** unter verschiedensten Reaktionsbedingungen. <sup>a</sup> Die Produktmasse wurde mittels LCMS beobachtet, Verbindungen **337** und **338** besitzen jedoch dieselbe Molmasse.





Eintrag	Methylierungsreagenz (MeX)	Lösungsmittel	Temperatur	Ergebnis
1	MeI	DCM	0 °C	Keine Reaktion
2	MeI	DCM	40 °C	Keine Reaktion
3	DMS	Aceton	RT	Keine Reaktion
4	DMS	Aceton	56 °C	Zersetzung
5	MeOTf	DCM	0 °C	Molekülmasse beobachtet <sup>a</sup>

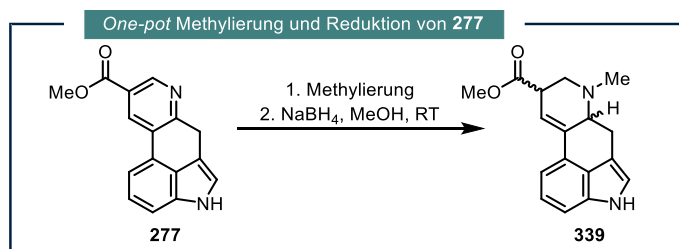
6	MeOTf	DCM	RT	Molekülmasse beobachtet <sup>a</sup>
7	Me <sub>3</sub> OBF <sub>4</sub>	THF	0 °C	Zersetzung
8	Me <sub>3</sub> OBF <sub>4</sub>	THF	-40 °C	Molekülmasse beobachtet <sup>a</sup>

Unter den von Hendrickson *et al.* berichteten Bedingungen (Eintrag 1) konnte wie bereits erwähnt keine Reaktion von **277** beobachtet werden. Auch wenn die Temperatur bis zum Sieden des Lösungsmittels erhöht (Eintrag 2) oder die Reaktionszeit verlängert wurde, konnte keine Reaktion beobachtet werden. Wurde für 24 h in der Siedehitze gerührt, so konnte nur eine beginnende Zersetzung von **277** beobachtet werden. Weitere Experimente zeigten, dass auch Dimethylsulfat (Einträge 3–4) keinen Umsatz zum Produkt liefert und höhere Temperaturen erneut nur zur Zersetzung des Startmaterials führen.

Mit Methyltriflat (Einträge 5–6) und einem Trimethyloxonium-Salz (Einträge 7–8) konnten zwar mittels LCMS methylierte Verbindungen beobachtet werden, jedoch waren mehrere Signale mit dieser Molekülmasse anwesend (beispielsweise **337** und **338**) und auch mittels DC konnten mehrere Verbindungen nachgewiesen werden. Ferner färbte sich die Reaktion bei Zugabe der beiden Methylierungsreagenzien rotbraun und es bildete sich zügig ein Niederschlag. Ein <sup>1</sup>H-NMR der Reaktionsmischung in Eintrag 5 (durchgeführt in CDCl<sub>3</sub>) zeigte nur eine komplexe Mischung, aus der keine weiteren Schlüsse gezogen werden konnten. Isolierung eines oder mehrerer der möglichen Produkte aus Tabelle 4.4-2 schlug fehl.

Es ist möglich, dass die methylierte Spezies **336** instabil ist und daher nicht isoliert werden kann oder dass sie sich bei Raumtemperatur schnell zersetzt. Dies würde jedoch der Vorschrift von Hendrickson widersprechen.<sup>[166]</sup> Dennoch wurden mehrere Versuche zur *one-pot* Methylierung und Reduktion durchgeführt (siehe Tabelle 4.4-3).

Tabelle 4.4-3: Versuche zur *one-pot* Synthese von **339** mittels verschiedener Methylierungsbedingungen <sup>a</sup> NaBH<sub>4</sub> und MeOH zusammen zur THF-Mischung gegeben. <sup>b</sup> THF mittels Argonstrom entfernt und anschließend in MeOH gelöst. <sup>c</sup> NaBH<sub>4</sub> zur THF-Lösung gegeben ohne MeOH, dann langsam auf RT erwärmt \*Zur Kontrolle auch von Herrn   durchgeführt.



Eintrag	Methylierungsbedingungen	Ergebnis
1	MeI, DCM, 0 °C, 2 h <sup>[166]*</sup>	Nur <b>277</b> und Spuren Zersetzung
2	MeOTf, THF, 0 °C, 1 h <sup>[169]a*</sup>	Komplexe Mischung

3	MeOTf, THF, 0°C, 1 h <sup>[169]*</sup>	Komplexe Mischung
4	Me <sub>3</sub> OBF <sub>4</sub> , THF, -40 °C, 4 h <sup>a</sup>	Komplexe Mischung
5	Me <sub>3</sub> OBF <sub>4</sub> , THF, -40 °C, 4 h <sup>c</sup>	Komplexe Mischung

Unter den Reaktionsbedingungen, die nach Hendrickson zu **339** führen sollten (Eintrag 1), bleibt eine Reaktion von **277** aus, was vermutlich an der bereits fehlenden Methylierung liegt. Die Bedingungen nach Vollhardt (Einträge 2–3), die für ähnliche Systeme geeignet sind,<sup>[169]</sup> führen nur zu einer komplexen Reaktionsmischung, in der jedoch keine <sup>1</sup>H-NMR-Resonanzen des gewünschten Produkts (**339**) festzustellen sind. Gleiches galt auch für alle Versuche mit Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> (Einträge 4–5). Es konnte zwar eine Reaktion von **277** beobachtet werden, in der finalen Mischung waren jedoch keine Produktsignale vorhanden.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse erscheint es wenig wahrscheinlich, dass die von Hendrickson beschriebene Synthese von Lysergsäure aus **277** erfolgreich durchgeführt werden kann. Es sollte nun überprüft werden, ob Hendricksons Gruppe tatsächlich **277** isoliert hat, indem die NMR-Daten miteinander verglichen wurden.

Wie bereits in Abschnitt 4.1 erörtert, gelangte die Gruppe von Nichols unter den Bedingungen von Hendrickson lediglich zu der Verbindung **279**. Daher werden im Folgenden die spektroskopischen Daten dieser Verbindungen ebenfalls mit den von Hendrickson angegebenen Werten für **277** verglichen.

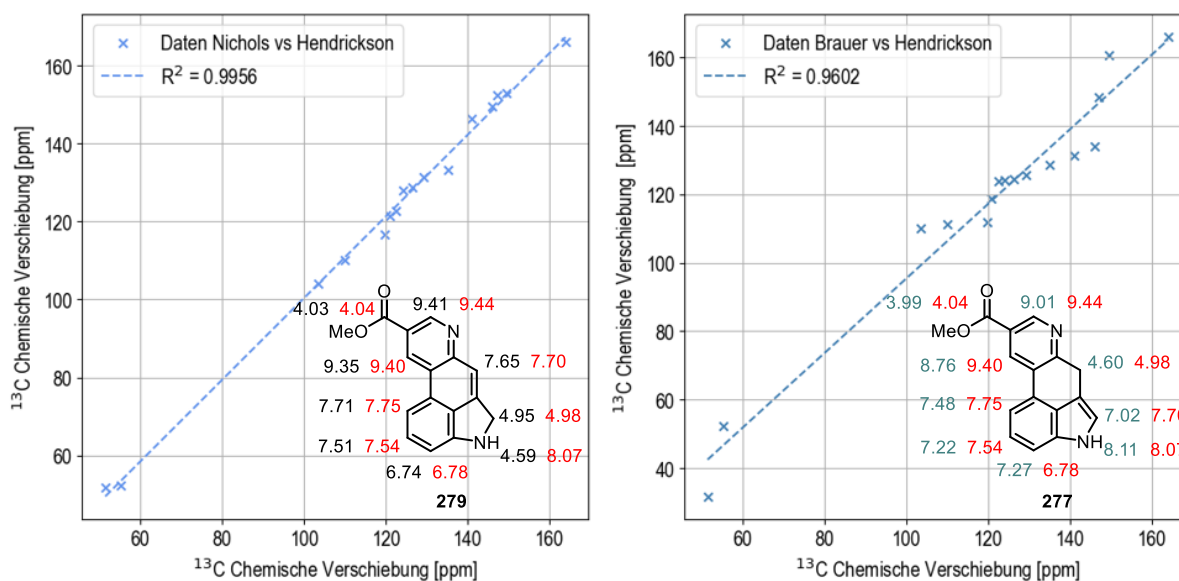


Abbildung 4.4-1: Vergleich der spektroskopischen Daten, aus den Arbeiten von Hendrickson *et al.*, Nichols *et al.* und dieser Arbeit. In Rot sind die <sup>1</sup>H-Daten aus Hendricksons Arbeit und in Schwarz bzw. Grün die Daten aus Nichols und dieser Arbeit dargestellt.

Das größte Problem beim Vergleichen der Daten war es, dass die Arbeit von Hendrickson *et al.*, anders als die von Nichols, weder Zuordnung der Signale noch Spektren enthält.<sup>[166,167]</sup> Für das Protonenspektrum zeigt sich, dass sich alle von Hendrickson angegebenen Daten, mit Ausnahme des N-H Signals, deutlich besser **279** als **277** zuordnen lassen. Besonders auffällig ist, im Vergleich zu den Daten für **277** dieser Arbeit, die Abweichung der Protonen der Methyleneinheit. Für ähnliche Systeme wird normalerweise eine Resonanz im Bereich um

4.5 ppm beobachtet, nicht wie von Hendrickson angegeben bei nahezu 5.0 ppm.<sup>[156]</sup>

Für den Vergleich der <sup>13</sup>C-Kohlenstoffsignale wurden alle angegebenen Verschiebungen in aufsteigender Reihenfolge geordnet und die Daten dieser Arbeit und der von Nichols gegen Hendricksons aufgetragen.

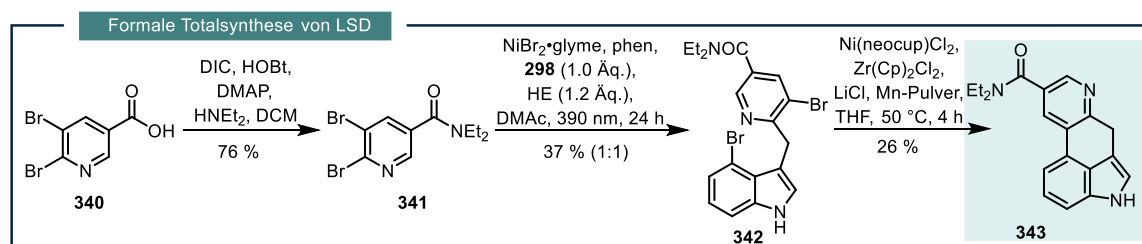
Es wurde anschließend eine lineare Regressionsanalyse und ein Vergleich des Bestimmtheitsmaßes R<sup>2</sup> durchgeführt. Dabei gilt, je ähnlicher die chemischen Verschiebungen und damit auch die Verbindungen sind, desto größer sollte das Bestimmtheitsmaß sein. Bei völliger Übereinstimmung gilt R<sup>2</sup>=1.

Es zeigt sich, dass die Daten von Hendrickson *et al.* ein deutlich höheres Bestimmtheitsmaß in der Auftragung mit **279** (R<sup>2</sup>= 0.9956) zeigen, als in der mit Verbindung **277** (R<sup>2</sup>= 0.9602). Zum Vergleich ergibt dieselbe Methode angewandt auf die Daten von **279** und **277**, nur R<sup>2</sup>=0.9538. Eine gewisse Übereinstimmung der Datensätze ist also auch bei den verschiedenen Molekülen **279** und **277** gegeben, da sich die Strukturen bis auf die Lage der Doppelbindung nicht unterscheiden. Trotzdem zeigt diese Analyse, dass sich die in dieser Arbeit isolierte Verbindung **277** und die von Hendrickson isolierte Verbindung ebenso unähnlich sind wie **277** und **279**. Mit **279** ist die Übereinstimmung von Hendricksons Daten jedoch deutlich besser.

Auf Grund dieser Umstände liegt es nahe, dass es sich bei der von Hendrickson isolierten Verbindung um **279** handelt. Zudem ist es auf Basis der spektroskopischen Daten höchst unwahrscheinlich, dass Hendrickson tatsächlich Verbindung **277** erhalten hat.

Basierend auf dieser Analyse und den Problemen der weiteren Umsetzung von **277**, ist es nahezu ausgeschlossen, dass die von Hendrickson *et al.* publizierte „Totalsynthese von Lysergsäure“ tatsächlich Lysergsäure liefert. Sie führt weder zu **277** (siehe die Arbeit von Nichols *et al.*) noch von Verbindung **277** weiter zu Lysergsäure.

Die Arbeiten von Vollhardt *et al.*<sup>[169]</sup> zeigen jedoch, dass Verbindungen ähnlich zu **277** valide Vorläufer für die Ergotalkaloide sind, da sie immerhin bereits den vollständigen Kohlenstoffgrundkörper besitzen. Dies bedeutet, dass sich die zuvor entwickelte Synthesesequenz ebenso zur Synthese einiger Ergotalkaloide eignen sollte. Am Beispiel einer formalen Totalsynthese von LSD konnte dies demonstriert werden (siehe Schema 4.4-2).

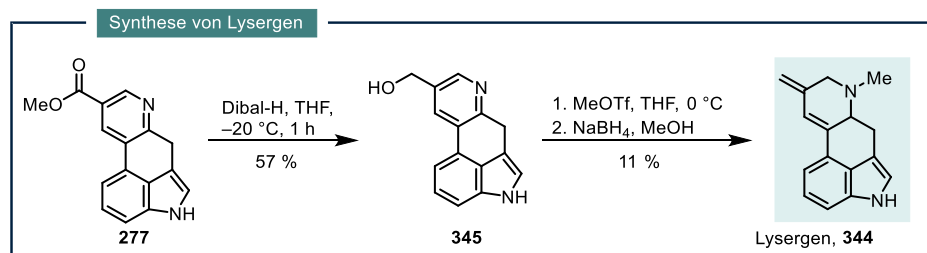


Schema 4.4-2: Formale Totalsynthese von LSD in drei linearen Stufen.

Das kommerziell erwerbliche Pyridin **340** wurde mit Diethylamin umgesetzt, wodurch das Amid **341** erhalten wurde. Dieses wurde anschließend nickelkatalytisch mit **298** gekuppelt, wobei sich das Produkt **342** als 1:1 Mischung aus zwei Regioisomeren bildete. Die deutlich geringere Selektivität der C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-Kupplung zwischen 2- und 3-Position des Pyridins, kann durch den schwächeren -M-Effekt des Amids im Vergleich zum Ester (vgl. Schema 4.3-1) erklärt werden.<sup>[188]</sup> Die beiden Regioisomere wurden nicht getrennt. Der anschließende Ringschluss lieferte das Produkt **343** in 26 % Ausbeute, welches jedoch stark verunreinigt war. Die

Ausbeute wurde mittels NMR-Spektroskopie bestimmt. Von dieser Verbindung aus, kann LSD in zwei Stufen über Methylierung und anschließender Reduktion hergestellt werden,<sup>[169]</sup> was jedoch auf Grund der deutschen Rechtslage nicht durchgeführt wurde. Diese Synthesesequenz wurde ausgehend von **341** von Herrn [REDACTED] wiederholt und das finale Produkt mittels präparativer HPLC aufgereinigt, um die reine Verbindung zu erhalten.

Herr [REDACTED] demonstrierte außerdem, dass **277** zur Synthese von Lysergen (**344**), einem weiteren Ergotalkaloid, genutzt werden kann. Dafür reduzierte er den Ester mit Dibal-H, um den freien Alkohol **345** zu erhalten, welchen er nach einer Vorschrift von Vollhardt *et al.* zum finalen Lysergen (**344**) umsetzen konnte.<sup>[169]</sup>



Schema 4.4-3: Synthese von Lysergen (**344**) ausgehend von **277**. Durchgeführt von Herrn [REDACTED]

Besonders hervorzuheben für die gesamte Methodik ist, dass ausgehend von kommerziell erhältlichen Verbindungen (4-Brom-3-indolessigsäure (**299**) und 5,6-Dibromnicotinsäure (**340**)) in nicht mehr als drei linearen Syntheseschritten das Grundgerüst der Ergotalkaloide erhalten und so beispielsweise LSD in fünf Schritten hergestellt werden kann. Außerdem kann durch diesen Syntheseweg die Bildung der Benzochinoline, wie beispielsweise durch Nichols<sup>[167]</sup> und Olson<sup>[156]</sup> beobachtet, vollständig vermieden werden, da weder der Tetrazyklus über die Methyleneinheit geschlossen wird noch Manipulationen an dieser nach erfolgtem Ringschluss durchgeführt werden.

## 4.5 Fazit und Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projekts konnte eine Methode zur Synthese von **277** entwickelt werden, wobei Diarylmethane als Schlüsselintermediate verwendet wurden.

Ferner konnte gezeigt werden, dass die von Hendrickson *et al.* publizierte Methode zur Synthese von Lysergsäure nicht reproduzierbar ist und das postulierte Intermediat **277** aller Wahrscheinlichkeit nach nie hergestellt wurde.

Es wurden mehrere Methoden zur Synthese von Diarylmethanen mittels Nickelkatalyse untersucht und schlussendlich konnte durch die Verwendung von NHP-Estern als Radikalvorläufer eine effiziente Methode zur Kuppelung an Dihalopyridine gefunden werden. Durch die Verwendung zweier Bromsubstituenten, einer an der Indol- und einer an der Pyridinuntereinheit des Diarylmethans, gelang schließlich die Synthese von **277**.

Der neu etablierte Syntheseweg zeichnet sich durch seine Kürze aus: **277** kann in drei linearen Stufen (insgesamt 4) ausgehend von kommerziell erhältlichen Verbindungen hergestellt werden. Zudem müssen keine Schutzgruppenoperationen durchgeführt werden. Als wichtigstes Charakteristikum ist hervorzuheben, dass die Reaktion gänzlich ohne seltene Metalle, wie Palladium und Iridium auskommt, da alle Kreuzkupplungen nickelkatalysiert und mit einem organischen Photoreduktionsmittel ablaufen.

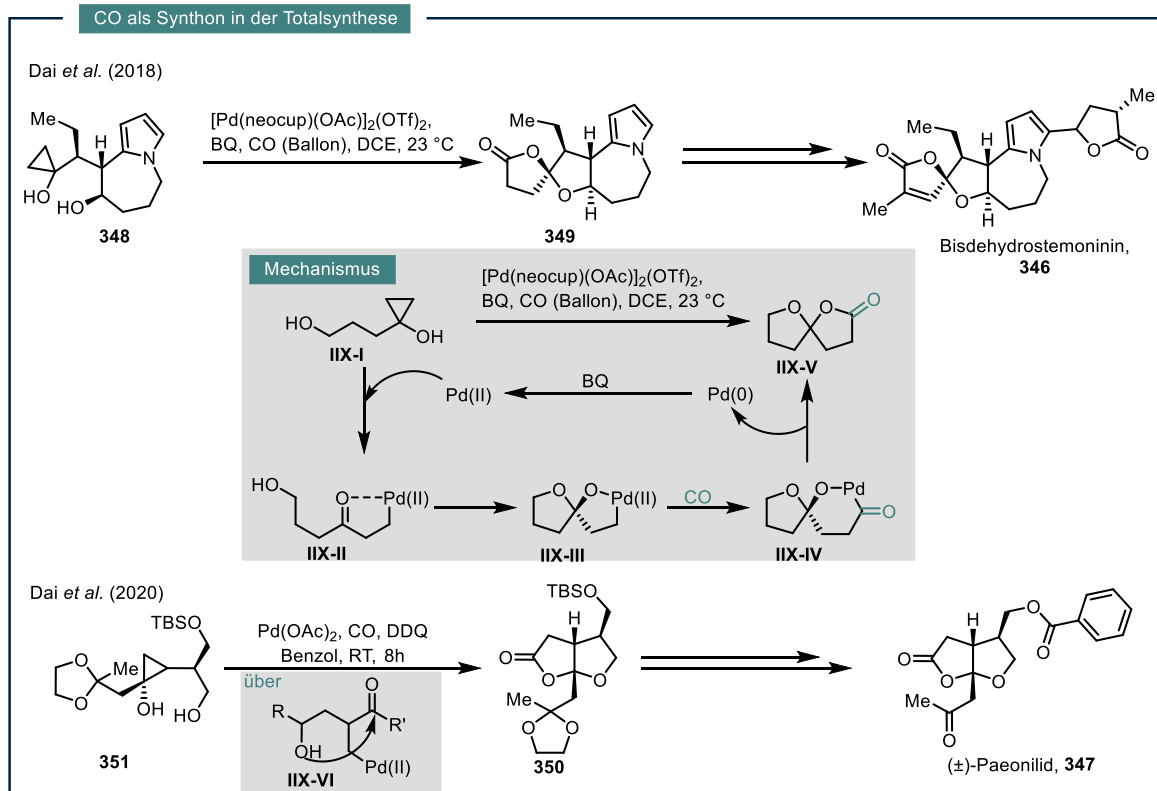
**277** konnte schlussendlich nicht zur Synthese von Lysergsäure genutzt werden, da sich die Verbindung vermutlich während der Methylierung zersetzt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ausgehend von dieser Verbindung Lysergen (**344**) hergestellt werden kann. Außerdem wurde die zuvor entwickelte Synthesesequenz zur formalen Totalsynthese von LSD in 3 Schritten angewandt.

Abschließend bleibt festzustellen, dass die erfolgreiche Durchführung dieses Projekts zeigt, dass Nickel in der Totalsynthese ein geeigneter Ersatz für Palladium ist und zudem Bindungsknüpfungen in komplexeren Systemen ermöglicht. Durch die damit neuen synthetischen Möglichkeiten können außerdem ehemals synthetisch nicht zugängliche Verbindungen hergestellt werden.

## 5. Kooperationsprojekt: Carbonylierungen von Cyclopropanolen mittels Nickelkatalyse

### 5.1 Literaturübersicht und Motivation

Kohlenstoffmonoxid ist ein günstiger und einer der einfachsten C<sub>1</sub>-Bausteine für die organische Synthese. Dank der Übergangsmetallkatalyse kann dieser selbst in komplexe organische Moleküle eingefügt werden.<sup>[189]</sup> Palladiumkatalysierte Reaktionen zählen dabei zu den am häufigsten verwendeten Methoden. Reaktionen, wie beispielsweise HECK-Carbonylierungen, finden oft Anwendung um Ester und Amide in der medizinischen Chemie aufzubauen.<sup>[190]</sup> Auch in der Totalsynthese von Naturstoffen wird CO gerne als Synthon verwendet. Die Gruppe um Mingji Dai zeigte beispielsweise wie sich dadurch Steмона-Alkaloide, wie Bisdehydrostemonin (**346**)<sup>[191]</sup> und das Monoterpen Paeonilid (**347**),<sup>[192]</sup> synthetisieren lassen.



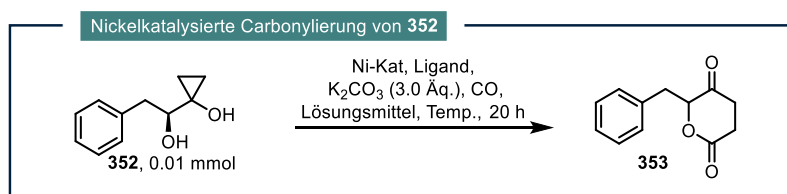
Schema 5.1-1: Verwendung von CO als Synthon in ausgewählten Publikationen der Dai-Gruppe und mechanistische Details der Reaktionen.

Dabei verwendeten Dai et al. die in Schema 5.1-1 gezeigten Ringöffnungen in Kombination mit einer Carbonylierungen, um Oxaspirolaktone herzustellen.<sup>[193]</sup> Im Fall von **346** geht das Cyclopropanol (IIX-I) unter Ringöffnung erst in das Palladiumhomoenolat IIX-II über. Dieses kann in einem nächsten Schritt mit dem freien Alkohol

zu einem Hemiacetal (**IIX-III**) reagieren, welches in der Carbonylierungsreaktion das Intermediat **IIX-IV** bildet. Nach der reduktiven Eliminierung von Pd(0) wird dann das finale Produkt **IIX-V** erhalten. Pd(0) wird durch das zugegebene Oxidationsmittel Benzochinon (BQ) zurück zu Pd(II) oxidiert. Diese Spirolaktone können wertvolle Vorläufer zur Synthese von Naturstoffen, wie beispielsweise Bisdehydrostemoninin (**346**), sein.

Im Jahr 2020 entwickelte die Gruppe um Dai *et al.* eine ähnliche Methode, die es ermöglicht THF-anellierte Laktone (**350**) herzustellen, wofür jedoch Cyclopropanole (**351**) mit einem anderen Substitutionsmuster als zuvor verwendet werden müssen. Die Reaktion verläuft mechanistisch ähnlich zu der vorausgehenden Reaktion. Das intermediär gebildete Palladiumhomoenolat (**IIX-VI**) verdeutlicht, wie die Bildung des anellierten Laktone abläuft. Die hier vorgestellten Reaktionen liefern komplexe organische Moleküle unter einfachen Reaktionsbedingungen in meist hohen Ausbeuten — jedoch benötigen sie Palladium als Katalysator. Um die Katalyse nachhaltiger zu gestalten, sollten andere Metalle mit dieser Chemie kombiniert werden. In einem bisher unveröffentlichten Forschungsprojekt der Dai-Gruppe wurde eine Methode zur Carbonylierung von **352** mit Hilfe von Nickelkatalyse entwickelt. Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse ist in Tabelle 5.1-1 gezeigt.

Tabelle 5.1-1: Forschungsergebnisse der Dai-Gruppe zur Synthese von **353** mittels nickelkatalysierter Carbonylierung. <sup>a</sup> Ausbeuten bestimmt mit internem Standard, ( ) isolierte Ausbeuten.



Eintrag	Katalysator [mol%]	Ligand [mol%]	LM [mol/L]	T [°C]	Ausbeute [%] <sup>a</sup>
1	NiCl <sub>2</sub> •glyme (10)	Neocuproin (12)	THF (0.01)	RT	(8)
2	NiCl <sub>2</sub> •glyme (10)	Neocuproin (12)	THF (0.01)	60	22
3	NiCl <sub>2</sub> •glyme (10)	Neocuproin (12)	DCE (0.01)	60	0
4	NiCl <sub>2</sub> •glyme (10)	Neocuproin (12)	Toluol (0.01)	60	36
5	NiCl <sub>2</sub> •glyme (10)	Phenanthrolin (12)	Toluol (0.01)	60	0
6	NiCl <sub>2</sub> •glyme (10)	Bathocuproin (12)	Toluol (0.01)	60	0
7	NiBr <sub>2</sub> •glyme (10)	Neocuproin (12)	Toluol (0.01)	60	40 (42)
8	NiBr <sub>2</sub> (10)	Neocuproin (12)	Toluol (0.01)	60	3
9	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	Neocuproin (12)	Toluol (0.01)	60	2

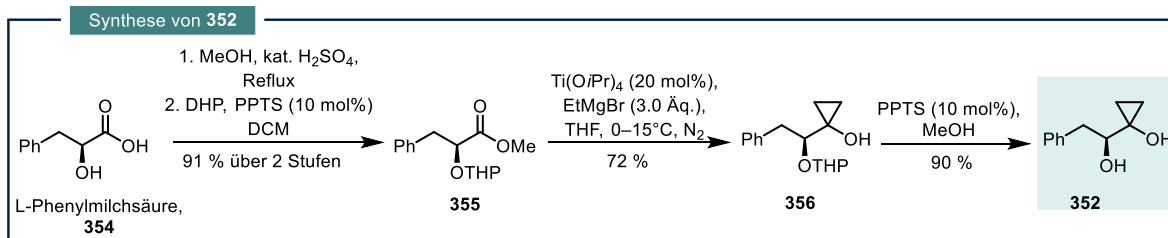
Wie zu erkennen ist, wurden bereits intensive Optimierungsversuche zu der Reaktion durchgeführt, jedoch konnten die Ausbeuten, die mit Palladium (59 %) erzielt wurden, nicht erreicht werden. Außerdem ist die Funktionsweise der Reaktion nicht klar: Es fehlt ein stöchiometrisches Oxidationsmittel, welches Nickel(0) zurück zu Nickel(II) regenerieren kann. Zudem konnte nach den 20 h Reaktionszeit nicht umgesetztes Edukt **352** zurückgewonnen werden. Die Zugabe von Oxidationsmitteln wie BQ oder Oxone verhinderten die Produktbildung. Auch Sauerstoff konnte die Reaktion nicht positiv beeinflussen.

Ziel dieser Kooperation war es daher, mit Photoredoxchemie ein geeignetes katalytisches System zu entwickeln, das eine Alternative zur Palladiumkupplung darstellt. Des Weiteren sollten mechanistische Untersuchungen angestellt werden, um ein tieferes Verständnis für die ablaufenden Prozesse zu entwickeln.

## 5.2 Reaktionsoptimierung und Mechanistische Untersuchungen

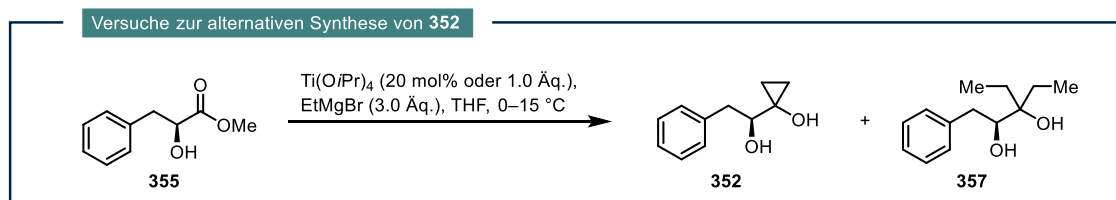
Zu Beginn dieses Projekts musste zunächst das Startmaterial für die Carbonylierungsreaktion (**352**) hergestellt werden. Dies gelang ausgehend von L-Phenylmilchsäure (**354**) in vier synthetischen Stufen. Dazu wurde **354** erst mit Methanol verestert und anschließend der freie Alkohol mit THP geschützt, um **355** zu erhalten. Die THP-Schutzung läuft dabei nahezu quantitativ ab. Anschließend wurde mittels einer KULINKOVICH-Reaktion Verbindung **356** erhalten. Dabei muss darauf geachtet werden, dass EtMgBr langsam über eine Spritzenpumpe zugegeben wird und die Reaktionslösung nicht wärmer als etwa 20 °C wird. Höhere Ausbeuten wurden bei konstanter Eiskühlung während der Zugabe erhalten. Bei zu schneller Zugabe und nicht-ausreichender Kühlung wurde nur die Bildung des entsprechenden Dialkylalkohol **357** beobachtet.

Anschließend wurde die OH-Gruppe in **356** deblockiert und die gewünschte Verbindung **352** in 60 % über vier Stufen erhalten. Die Deblockierung kann außer mit PPTS auch mit LiCl und H<sub>2</sub>O in DMSO bei 90 °C durchgeführt werden,<sup>[194]</sup> was jedoch deutlich längere Reaktionszeiten und geringere Ausbeuten zur Folge hat.



Schema 5.2-1: Synthesesequenz des Cyclopropanols **352** ausgehend von L-Phenylmilchsäure.

Zusätzlich wurde untersucht, ob die Blockierung des Alkohols mit THP notwendig ist. In der Literatur ist beschrieben, dass andere Schutzgruppen in dieser Reaktion nur den tertiären Alkohol (vgl. **357**) liefern. Mit der THP-Schutzgruppe kann **356** einen stabilen Komplex mit Titan bilden, welcher die Cyclopropanierung gegenüber der einfachen GRIGNARD-Addition begünstigt.<sup>[195]</sup> Es gibt jedoch auch Beispiele, in denen ähnliche  $\alpha$ -Hydroxyester ohne Blockierung der OH-Gruppe in hohen Ausbeuten in einer KULINKOVICH-Reaktion umgesetzt werden konnten,<sup>[196]</sup> weshalb dieser Ansatz ebenfalls verfolgt wurde.



Schema 5.2-2: Versuche zur Synthese von **352** ohne Schutzgruppen.

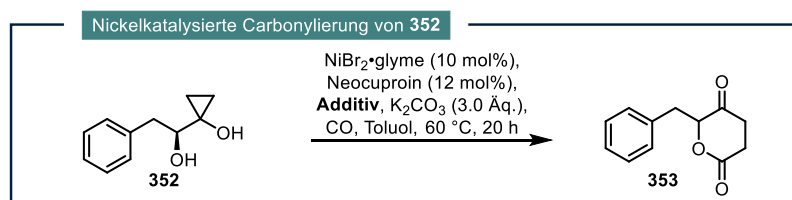
In der vorhandenen Literatur<sup>[196]</sup> ist keine genaue Angabe zur Reaktionsführung vorhanden, weshalb die Reaktion einmal mit 20 mol% und einmal mit einem Äquivalent Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> durchgeführt wurde. In beiden Fällen konnte eine komplexe Mischung aus **352** und **357** beobachtet werden, welche hauptsächlich aus **357** bestand. Da die Schutzgruppenoperationen in der Synthese von **352** in sehr hohen Ausbeuten das Produkt liefern und präparativ wenig aufwendig sind, wurden keine weiteren Versuche unternommen, den freien Alkohol umzusetzen.

Generell sollte es jedoch möglich sein **352** ohne Schutzgruppen zu synthetisieren. Möglicherweise sind dafür tiefere Temperaturen, andere Titankatalysatoren oder eine noch langsamere Zugabe nötig.

Mit der Zielverbindung **352** wurden zuerst die von Dai *et al.* optimierten Reaktionsbedingungen reproduziert. Zusätzlich zum Produkt **353** konnte, wie zu erwarten, nicht umgesetztes Startmaterial **352** isoliert werden (vgl. Tabelle 5.2-1, Eintrag 1). Das Produkt **353** ist nicht für lange Zeit stabil und beginnt sich bereits nach einer Woche bei  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu zersetzen. Zusätzlich zeigten Kontrollexperimente der Dai-Gruppe, dass sich das Produkt bereits während der Reaktion teilweise zersetzt, was ein weiterer Grund für die geringeren Ausbeuten im Vergleich zum palladiumkatalysierten Protokoll sein kann.

Das vermutlich größere Problem in der Reaktionsführung ist die unvollständige Regenerierung von Nickel(II) ohne passenden Elektronenakzeptor. Daher wurden verschiedene schwache Oxidationsmittel hinzugegeben (Einträge 2 und 3), welche am Ende des Nickelzyklus Ni(II) aus Ni(0) regenerieren könnten. Es zeigte sich, dass Diphenyldisulfid die Ausbeuten zwar senkte, aber die Reaktion weiterhin ablaufen konnte. Schwefel brachte die Reaktion zum Erliegen. Wurden Photokatalysatoren ohne stöchiometrisches Oxidationsmittel verwendet, so beeinflussten diese die Ausbeute negativ (Einträge 4 und 5). Alle Photoreaktionen wurden mit zwei blauen Kessil (*Deep ocean blue*) bestrahlt und in einem klaren, durchsichtigen Ölbad gerührt. Das Verwenden von nur einer Kessil-Lampe beeinflusste die Ausbeute nicht.

Tabelle 5.2-1: Synthese von **353** und erste Versuche zur Reaktionsoptimierung. <sup>a</sup> Ausbeuten bestimmt mittels internen Standards (1,3,5-Methoxybenzol), isolierte Ausbeuten in (). <sup>b</sup> Reaktionen bestrahlt mit zwei Kessil Lampen (*Deep ocean blue*).



Eintrag	Additiv	Äquivalent	Ausbeute [%] <sup>a</sup>
1	/	/	(39)
2	Schwefel	2.0	0
3	Phenyldisulfid	2.0	24
4 <sup>b</sup>	$\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2\text{dtbbpy PF}_6$	2 mol%	33
5 <sup>b</sup>	$\text{Ru}(\text{dtbbpy})_3 \text{PF}_6$	2 mol%	22
6 <sup>b</sup>	$\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2\text{dtbbpy PF}_6 + \text{Phenyldisulfid}$	2 mol% + 2.0 Äq.	49(49)

Die Kombination aus Photokatalysator und Oxidationsmittel, welche getrennt die Ausbeute negativ beeinflussen, führte überraschenderweise zu einer Steigerung der Ausbeute und vollständigem Umsatz von **352**. Nach beendeter Reaktion war zudem der Geruch von Thiophenol wahrzunehmen.

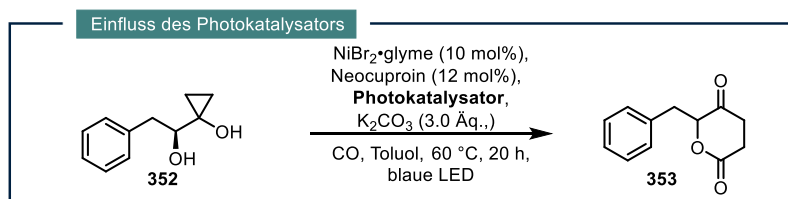
Da diese Ergebnisse vielversprechend wirkten, wurde untersucht, ob die Ausbeute mit anderen Photokatalysatoren weiter gesteigert werden könnte. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 5.2-2 zusammengefasst. Es lässt sich Folgendes ableiten:

1. Iridium-basierte Photokatalysatoren (Einträge 1–7) zeigen einen größeren Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion als die Benzotrinitril-basierten (Einträge 8–12).

2. Für die Iridiumkatalysatoren scheint die Ausbeute mit dem Reduktionspotential im angeregten Zustand zu korrelieren; zu starke Reduktionspotentiale führen zum kompletten Erliegen der Reaktion.

Die Grenze scheint etwa -1.0 V vs. SCE zu sein. Katalysatoren, die schwächer reduzierend wirken, verbessern durchweg die Ausbeuten von **353**. Für die organischen Photokatalysatoren scheint dieser Zusammenhang nicht zu bestehen.

Tabelle 5.2-2: Einfluss des Photokatalysators auf die Ausbeute der Reaktion. <sup>a</sup> Von organischen Photokatalysatoren wurden 10 mol% verwendet. <sup>b</sup> Ausbeuten bestimmt mittels internem Standard (1,3,5-Methoxybenzol). Potentiale aus der entsprechenden Literatur entnommen. <sup>[19–21,23]</sup>



Eintrag	Photokatalysator (2 mol%) <sup>a</sup>	E(PC*/PC <sup>+</sup> ) vs SCE [V]	Ausbeute [%] <sup>b</sup>
1	Ir(ppy) <sub>3</sub>	-1.73	0
2	Ir(ppy) <sub>2</sub> dtbbpy PF <sub>6</sub>	-0.96	41
3	Ir(dFCF <sub>3</sub> ppy) <sub>2</sub> dtbbpy PF <sub>6</sub>	-0.89	49 (49)
4	Ir(dFCF <sub>3</sub> ppy) <sub>2</sub> bpy PF <sub>6</sub>	-1.00	0
5	Ir(dFMep <sub>2</sub> ppy) <sub>2</sub> bpy PF <sub>6</sub>	-0.90	45
6	Ir(dFCF <sub>3</sub> ppy) <sub>2</sub> phen PF <sub>6</sub>	/	0
7	Ir(dFCF <sub>3</sub> ppy) <sub>2</sub> (5,5'-dCF <sub>3</sub> bpy) PF <sub>6</sub>	-0.43	51
8	4CzIPN	-1.18	24
9	4DPAIPN	-1.28	39
10	3CzCIIPN	-0.93	22
11	3DPA2FPN	-1.60	9

Die beiden Photokatalysatoren (Einträge 3 und 7), die das beste Ergebnis liefern, sind stark oxidierende und schwach reduzierende Iridiumkatalysatoren. Cyclopropanole können unter stark oxidativen Bedingungen

Oxycyclopropylradikale bilden ( $E^{\text{Ox}} = 1.66 \text{ V vs Ag/Ag}^+$ ),<sup>[197]</sup> was zumindest mit  $\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2\text{-(5,5'-dCF}_3\text{bpy)}$   $\text{PF}_6$  nahezu erreicht werden kann. Diese Radikale vollführen jedoch auch eine Ringöffnung, was formal den Mechanismus der Reaktion nicht stören sollte.<sup>[198]</sup> CV-Messungen von **352** in Anwesenheit einer Base zeigten, dass bei Potentialen von 2 V keine Oxidation stattfindet (siehe Abbildung 5.2-1). Hierbei ist zu erwähnen, dass die Messung in MeCN stattfand und Cäsiumcarbonat verwendet werden musste, da die Löslichkeit von anorganischen Carbonatbasen in Toluol zu gering ist. Auf Basis dieses CV scheint eine mögliche Aktivierung des Substrats durch einen oxidativen SET unwahrscheinlich.

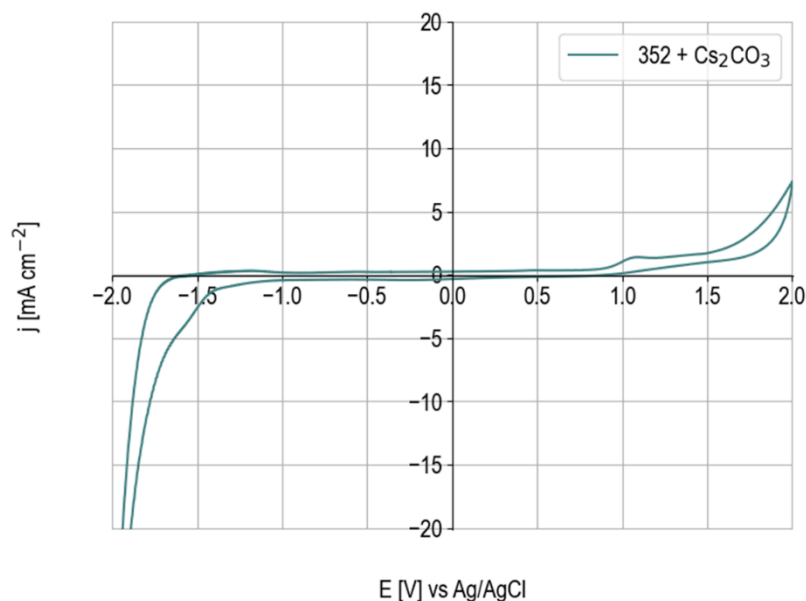
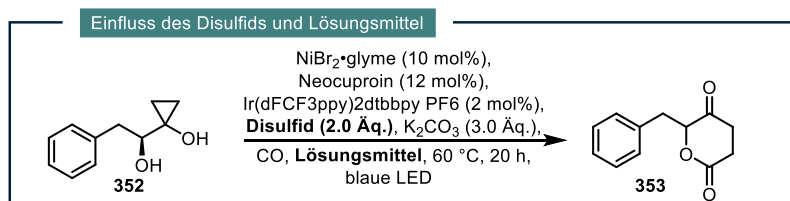


Abbildung 5.2-1: Cyclovoltammogramm von Verbindung **352** in MeCN. Als Leitsalz wurde bei dieser Messung  $\text{NBu}_4\text{BF}_4$  verwendet; Arbeitselektrode: Platin-Tip-Elektrode ( $\varnothing = 1 \text{ mm}$ ), Gegenelektrode: Platin-Draht, Referenzelektrode: Ag/AgCl in 3 M wässriger KCl-Lösung, Messgeschwindigkeit:  $100 \text{ mV s}^{-1}$ .

Anschließend wurde untersucht, welchen Einfluss die Wahl des Lösungsmittels und Disulfids als Elektronenakzeptor auf die Ausbeute der Reaktion hat. Für alle nachfolgenden Experimente wurde  $\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2\text{dtbbpy PF}_6$  verwendet, da sich die Ausbeute zu der, die mit  $\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2\text{-(5,5'-dCF}_3\text{bpy)}$   $\text{PF}_6$  erhalten wird, kaum unterscheidet und dieser Komplex deutlich günstiger ist.

Wie in Tabelle 5.2-3 zu erkennen ist, scheinen Toluol und Phenyldisulfid bereits die besten Bedingungen für die Reaktion zu sein. Eine mögliche Erklärung dafür, dass polare Lösungsmittel schlechter funktionieren als unpolare, könnte die höhere Löslichkeit von Kaliumcarbonat in ersteren sein. Höhere Konzentrationen an Base bei höheren Temperaturen könnte die Zersetzung von **353** begünstigen. Andere Disulfide interagieren möglicherweise mit anderen Reaktanden oder dem Nickelkatalysator.

Tabelle 5.2-3 Optimierungsversuche zum Lösungsmittel und des Disulfids. <sup>a</sup> Ausbeuten bestimmt mittels internen Standards (1,3,5-Methoxybenzol).

Eintrag	Disulfid	Lösungsmittel	Ausbeute [%] <sup>a</sup>
1	Phenyldisulfid	Acetonitril	12
2	Phenyldisulfid	THF	14
3	Bis(4-Chlorphenyl)disulfid	Toluol	18
4	Dibenzylsulfid	Toluol	3
5	2,2'-Dithiodipyridin	Toluol	3
6	L-Cystin	Toluol	9

Beim Reproduzieren der besten Ergebnisse aus Tabelle 5.2-2 (Einträgen 3 und 7) zeigte sich, dass die Ausbeuten für **353** abhängig von der Qualität des NiBr<sub>2</sub>·glyme sind. Der Katalysator ist hygroskopisch, was dazu führt, dass beim Einwiegen an der Luft Wasser in die Reaktion eingeführt wird. In kleineren Mengen scheint dies jedoch die Reaktion nicht zu behindern. Bei längerer Lagerung an Luft bindet der Katalysator jedoch zu viel Wasser und muss neu hergestellt werden.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde die Reaktion (Tabelle 5.2-1: Eintrag 6) in der Glovebox vorbereitet, statt wie zuvor an offener Luft mit anschließendem Entgasen mittels Schlenk-Linie. Es zeigte sich, dass die Reaktion durch diese Änderung nach 20 h keinerlei Umsatz mehr zeigte und auch die thermische Reaktion unter diesen Bedingungen vollständig zum Erliegen kommt. Auch mit frisch hergestelltem NiBr<sub>2</sub>·glyme konnte kein Umsatz mehr beobachtet werden. Die Zugabe stöchiometrischer (2.0 Äq.) oder katalytischer Menge Wasser (0.2 Äq.) zu diesen Reaktionen hatte keine Auswirkungen.

Daher wurde eine Reaktion zusätzlich zu einem CO-Ballon mit einem Ballon gefüllt mit Raumluft versehen, was dazu führte, dass nach 8 h wieder Produktbildung beobachtet werden konnte. Nach 20 h konnte nur noch eine geringe Menge des Produkts (weniger als nach 8 h) mittels LCMS und kein Startmaterial mehr beobachtet werden. Daraus ließ sich schließen, dass die Reaktion kleinere Mengen an Sauerstoff benötigt, um abzulaufen, in zu hohen Konzentrationen dieser aber die Zersetzung des Produkts begünstigt. Es scheint daher ratsam, die Startmaterialien an der Luft einzuwiegen und den Nickelkatalysator in der Glovebox zu lagern, um die Mengen an eingetragendem Wasser gering zu halten.

Um die Interaktion der einzelnen Komponenten mit dem Photokatalysator besser zu verstehen, wurde ein Fluoreszenzlöschungsexperiment durchgeführt. Auf Grund der geringen Löslichkeit von NiBr<sub>2</sub>·glyme in Toluol,

wurde der fertige Komplex  $\text{Ni}(\text{neocup})\text{Br}_2$  verwendet, welcher zumindest eine gewisse Löslichkeit in Toluol besitzt und nicht hygroskopisch ist. Wie in Abbildung 5.2-2 zu erkennen ist, scheint das Disulfid den angeregten Zustand des Photokatalysators nicht zu löschen. Für  $\text{Ni}(\text{neocup})\text{Br}_2$  kann eine Löschung beobachtet werden, jedoch ohne einen erkennbaren linearen oder parabolischen Verlauf.

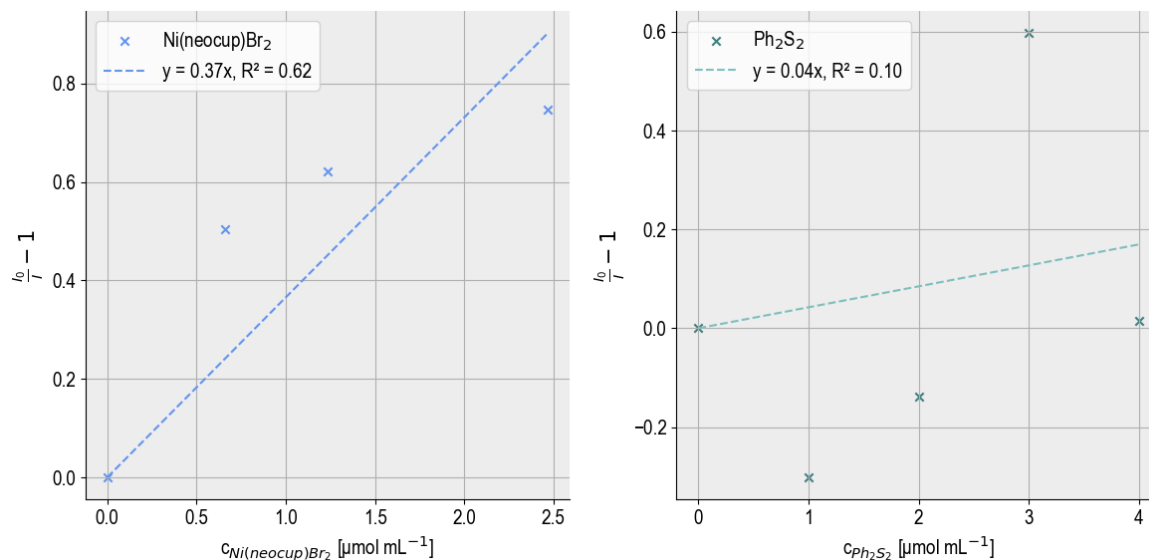
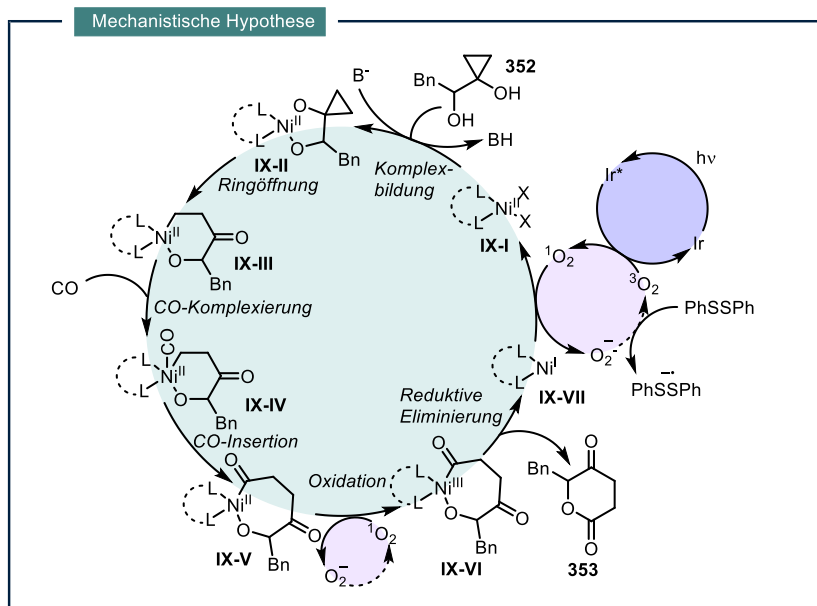


Abbildung 5.2-2: Fluoreszenzlöschungsstudien mit  $\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2\text{dtbbpy PF}_6$  und zwei verschiedenen Löschern.

Ursächlich für diese Abweichung von Stern-Vollmer Verhalten der Fluoreszenzlöschung können Aggregationseffekte sein, welche für geladene Spezies in Toluol zu erwarten sind.<sup>[199]</sup> Für **352** konnten keine aussagekräftigen Daten erhalten werden. Nach den aus CV-Messungen erhaltenen Daten scheint jedoch eine Löschung mittels SET unwahrscheinlich.

Auffällig während der Messungen war die starke Sensitivität des Iridiumkatalysators gegenüber restlichem Sauerstoff in der Lösung. Mehrere Messungen mussten wiederholt werden, um halbwegs reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Zusammen mit den Ergebnissen zuvor, weist dies darauf hin, dass Sauerstoff für die Reaktion benötigt wird. Folgende Hypothese liegt daher nah (siehe Schema 5.2-3):



Schema 5.2-3: Mechanistische Hypothese zur Synthese von **353** mittels nickelkatalysierter Photoredoxchemie.

Mechanistisch ist die Reaktion ähnlich zu einer bereits von Chen *et al.*<sup>[200]</sup> publizierten. Nickel(II) (**IX-I**) bildet, begünstigt durch die Base (**B**), zu Beginn einen Komplex (**IX-II**) mit **352** in dem das Cyclopropanol eine Homoenolatbildung durchführt. Das so gebildete Intermediat (**IX-III**) kann Kohlenstoffmonoxid komplexieren und der entstandene Nickel(II)-Komplex (**IX-IV**) anschließend über eine migratorische CO-Insertion in Intermediat (**IX-V**) übergehen. Von diesem Nickel(II)-Intermediat ist die reduktive Eliminierung des Produkts ein endothermer Prozess<sup>[33,201]</sup> weshalb es vermutlich erst zu einer Oxidation dieses Komplexes zu einer Nickel(III)-Spezies (**IX-VI**) kommt – da die Reaktion auch rein thermisch abläuft, wird dafür nicht unbedingt Singulett-Sauerstoff benötigt. Ob die Oxidation zu Nickel(III) nötig ist, ist bisher nicht klar, da zumindest für zyklische Systeme Nickel(II) zu ähnlichen Reaktionen in der Lage ist.<sup>[202]</sup>

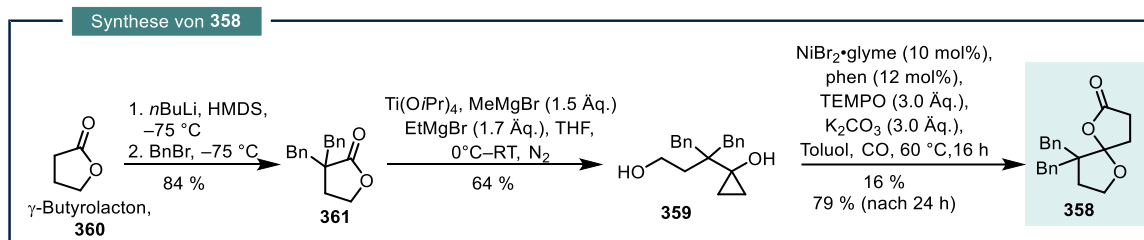
Das finale Nickel(I)-Intermediat (**IX-VII**) wird vermutlich ebenfalls durch Sauerstoff oxidiert. Das bei diesen Oxidationen entstehende Superoxid anion wird durch Reaktion mit Phenylsulfid abgefangen. Es ist hierbei jedoch fraglich, ob dabei tatsächlich Sauerstoff zurückgewonnen wird oder nicht. In der Reaktionsmischung konnte zwar nur Thiophenol und keine höheren Oxidationsprodukte beobachtet werden, dies bedeutet jedoch nicht, dass diese generell nicht entstehen könnten.

Generell sind weitere mechanistische Untersuchungen und Kontrollexperimente nötig, um diese mechanistische Hypothese zu belegen.

Parallel zu diesen Untersuchungen wurde in der Gruppe um XXXXXXXXXX von XXXXXXXXXX eine ähnliche Reaktion untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die durch Herrn XXXXXXXXXX entwickelte Synthesesequenz durchgeführt (siehe Schema 5.2-4), um zu testen, ob die Ergebnisse reproduzierbar sind.

Das benötigte Cyclopropanol **359** wurde ausgehend von  $\gamma$ -Butyrolacton (**360**) in zwei Stufen hergestellt. Dazu wurde  $\gamma$ -Butyrolacton (**360**) in  $\alpha$ -Stellung zweifach benzyliert und anschließend das erhaltene Produkt **361** in

einer KULINKOVICH-Reaktion in das entsprechende Cyclopropanol **359** überführt. Dieses wurde unter den von zuvor optimierten Reaktionsbedingungen zu **358** umgesetzt (vgl. Tabelle 5.4-2).



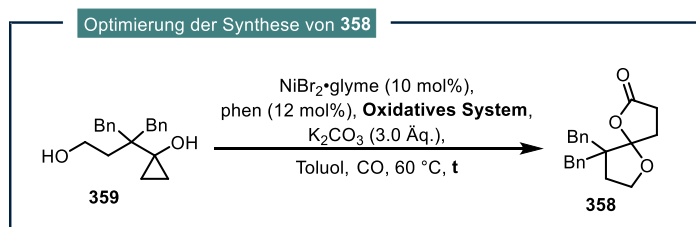
Schema 5.2-4: Synthese von **358** ausgehend von  $\gamma$ -Butyrolacton in einer dreistufigen Synthese nach Dai *et al.*

Nach der angegebenen Reaktionszeit von 16 h konnte das Produkt **358** nur in 16 % isoliert werden, da sich ein Großteil des Startmaterials **359** noch nicht umgesetzt hatte (vergleiche Eintrag 1). Nach 24 h konnte das Produkt in 79 % isoliert werden und es wurde kein Startmaterial mehr festgestellt (vergleiche Eintrag 2).

Die längere Reaktionszeit könnte durch die leichte Verunreinigung des Cyclopropanol **359** mit Lösungsmittel zustande kommen. Möglich wäre auch, dass eine gewisse Menge an Wasser für die Reaktion benötigt wird, was von Herrn XXXXXXXXXX vermutet wurde. NiBr<sub>2</sub>·glyme führte in seiner Beobachtung ebenfalls zu nicht reproduzierbaren Schwankungen in der Ausbeute. Ein Wechsel zu Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O als Nickelquelle löste dieses Problem jedoch. Mit diesem Katalysatorsystem konnte das gewünschte Produkt **358** in einer Ausbeute von 81 % isoliert werden (siehe Eintrag 3). Der Einsatz von Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O in der Synthese von **353** führte jedoch nicht zu verbesserten Ausbeuten.

Zusätzlich wurde untersucht, ob **359** zu **358** unter den zuvor entwickelten photochemischen Bedingungen umgesetzt werden könnte (vergleiche Tabelle 5.2-4). Dies war jedoch nicht erfolgreich. Auch durch Einsatz von Phenanthrolin, welcher für das System bessere Ergebnisse liefern sollte, konnte keine Reaktion beobachtet werden (vergleiche Tabelleneinträge 4-6).

Tabelle 5.2-4: Optimierungsversuche des oxidativen Systems für Verbindung **358**. Alle Ausbeuten sind isoliert. <sup>a</sup> Neocuproin wurde als Ligand verwendet. <sup>b</sup> Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O wurde als Nickelquelle verwendet




Eintrag	Oxidatives System	t [h]	Ausbeute [%]
1	TEMPO (3.0 Äq.)	16	16
2	TEMPO (3.0 Äq.)	24	79
3	TEMPO (3.0 Äq.) <sup>b</sup>	16	81
4	Ir[(dFCF <sub>3</sub> )ppy] <sub>2</sub> dtbbpy PF <sub>6</sub> (2 mol%) + Ph <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (2.0 Äq.)	16	0

5	$\text{Ir}[(\text{dFCF}_3)\text{ppy}]_2\text{dtbbpy PF}_6$ (2mol%) + $\text{Ph}_2\text{S}_2$ (2.0 Äq.) <sup>a</sup>	16	0
6	$\text{Ir}[(\text{dFCF}_3)\text{ppy}]_2\text{dtbbpy PF}_6$ (2 mol%) + TEMPO (3.0 Äq.)	16	0

Schlussendlich kann der Unterschied in der Reaktivität von **352** und **359** nicht genau erklärt werden. Möglich ist jedoch, dass das Intermediat **IX-V** auf Grund der erhöhten Temperatur zur  $\beta$ -Hydrideliminierung neigt (Schema 5.2-3). Für ähnliche Systeme ist dies berichtet worden, jedoch waren hierfür Temperaturen von 100 °C nötig.<sup>[33]</sup> Trotzdem könnte diese Nebenreaktion ein mögliches Problem in der Reaktion darstellen und die Ausbeute senken.

### 5.3 Fazit und Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Kooperationsprojekts konnte eine verbesserte Methode zur nickelkatalysierten Carbonylierung von **352** entwickelt werden. Es wurde mittels Photoredoxkatalyse die Ausbeute um etwa 10 % erhöht und damit näher an die Ausbeute der palladiumkatalysierten Reaktion gebracht. Zusätzlich wurden mechanistische Studien durchgeführt.

Trotz dieser Fortschritte ist der genaue Mechanismus der Reaktion noch unklar und es ist bisher nicht vollständig erkenntlich, ob und wenn in welchen Mengen Sauerstoff nötig ist, um die Reaktion zu ermöglichen. Zudem sollten zumindest die Untersuchungen zur Auswirkung des Lösungsmittels wiederholt werden, da nicht garantiert werden kann, dass die niedrigeren Ausbeuten durch fehlenden Sauerstoff zustande gekommen sind. In Zukunft wird dieses Thema von Herrn  im Rahmen seiner Promotion behandelt werden.

## 6. Elektronenarme Aromaten als kovalente Inhibitoren für Rhodesain

Zu diesem Projekt haben die folgenden Personen einen Beitrag geleistet:

- Frau [REDACTED] unterstütze diese Arbeit durch die Synthese der Verbindungen **376–386** und **393, 394**. Die von ihr hergestellten Verbindungen und die dazu gehörenden Vorschriften sind im Experimentaltteil dieser Arbeit aufgelistet. Die Auswertung der analytischen Daten und die Entwicklung der Synthesesequenz wurden nicht von ihr durchgeführt.
- Herr [REDACTED] führte alle biologischen und pharmazeutischen Experimente und Assays durch und bereitete die Daten auf. Zusätzlich nahm er Einfluss auf Design und Entwicklung der Strukturen der Warheads sowie der Aminosäuresequenzen.

Ihre Beiträge werden im Folgenden noch einmal klar kenntlich gemacht.

### 6.1 Literaturübersicht und Motivation

Rhodesain ist eine aus 215 Aminosäuren aufgebaute Cysteinprotease von *Trypanosoma brucei rhodesiense*, dem parasitären Erreger der ostafrikanischen Schlafkrankheit, einer sogenannten vernachlässigten Tropenerkrankung.<sup>[203]</sup> Dass dieser Krankheit nicht die nötige Aufmerksamkeit geschenkt wird, liegt daran, dass der Großteil der betroffenen Menschen im globalen Süden leben und daher einerseits weniger Zugang zu medizinischen Einrichtungen hat und andererseits Forschung zur Behandlung dieser Krankheiten für die meisten Konzerne nicht profitabel ist.<sup>[204]</sup> Daher wird Forschung an neuen Wirkstoffen zur Therapie meist durch öffentliche Einrichtungen vorangetrieben, besonders deshalb, da die WHO die Ausrottung dieser Krankheit als Ziel erklärt hat.

Die ostafrikanische Schlafkrankheit wird durch die Tsetsefliege übertragen, welche als Vektor für den tatsächlichen Krankheitserreger *Trypanosoma brucei* dient. Dabei handelt es sich um einen einzelligen Parasiten, der auf Grund seines speziellen Genoms seine Zelloberfläche verändern kann, um so dem Immunsystem seines Wirts effizient auszuweichen.<sup>[205]</sup> Zudem kann er durch Ausnutzen des hydrodynamischen Effekts die Immunglobuline des Wirts „abstreifen“ und sich so weiter vor der Immunantwort verstecken.<sup>[206]</sup> Auf Grund dieses Mechanismus kann das Immunsystem des Menschen den Erreger nicht vollständig beseitigen, weshalb eine unbehandelte Infektion mit dieser Erkrankung nahezu immer tödlich verläuft und eine effektive Therapie dringend nötig ist.<sup>[207]</sup>

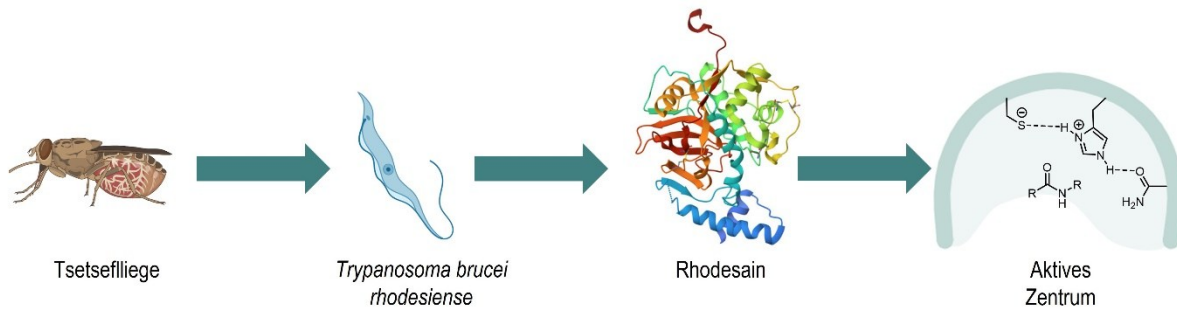


Abbildung 6.1-1: Darstellung der Zusammenhänge im Rahmen der ostafrikanischen Schlafkrankheit. Grafik teilweise mit BioRender.com erstellt. Die Struktur für Rhodesain wurde aus der PDB (7AVM) entnommen.<sup>[208]</sup>

Rhodesain spielt eine Rolle im gesamten Lebenszyklus des Parasiten und in seiner Pathogenese, weshalb es als potentielles Ziel zur Behandlung der Erkrankung äußerst attraktiv ist. Behandlungsansätze mit dieser Strategie hatten bereits in klinischen Studien Erfolg.<sup>[209]</sup> Um die Funktionsweise solcher Therapien zu verstehen, ist ein gewisses Verständnis über Aufbau und Funktionsweise von Rhodesain notwendig.

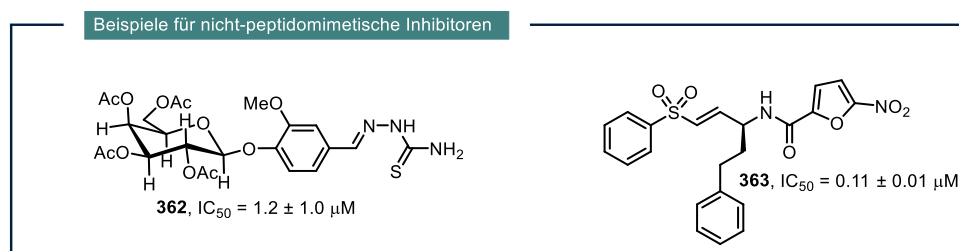
Im aktiven Zentrum des Enzyms befindet sich eine Triade aus je einem Cystein (Cys25), Histidin (His159) und Asparagin (Asn175), deren Aufgabe es ist, Proteine zu degradieren, wobei hierbei speziell die Peptidbindungen gespalten werden sollen (siehe Abbildung 6.1-1).<sup>[210]</sup> Dabei haben alle drei Aminosäuren eine wichtige Wirkung für die katalytische Aktivität des Enzyms: Asparagin hilft über Wasserstoffbrückenbindungen das Histidin im aktiven Zentrum korrekt auszurichten. Histidin deprotoniert das Thiol des Cysteins und kann damit die Nucleophilie erhöhen. Das deutlich reaktivere Thiolat greift dann die entsprechende Amidbindung an und kann diese spalten.

Dieses Bestreben des Enzyms eine neue kovalente Bindung mit einem Substrat auszubilden, wird von kovalenten Inhibitoren ausgenutzt. Dabei handelt es sich um Wirkstoffe, die genau eine solche kovalente Bindung zum Enzym ausbauen und damit das aktive Zentrum blockieren, da sie von dem Enzym nicht weiter umgesetzt werden können. Die spezifische reaktive Gruppe im Inhibitor, welche die Bindung ausbauen soll, nennt man dabei Warhead.<sup>[211]</sup> Innerhalb der kovalenten Inhibitoren unterscheidet man abhängig von der Art der kovalenten Bindung zwischen irreversibel und reversibel. Irreversible kovalente Inhibitoren blockieren durch ihre hohe Reaktivität das Enzym dauerhaft und zeichnen sich daher durch eine langanhaltende Wirkung<sup>[212]</sup> und hohe Wirksamkeit bei meist geringer Dosis aus.<sup>[213]</sup> Diese hohe Reaktivität kann jedoch auch zur Folge haben, dass nicht spezifische Reaktionen mit anderen Enzymen stattfinden und somit ungewollte Toxizität oder Immunogenität auftritt.<sup>[214]</sup>

Reversible kovalente Inhibitoren können diese Probleme umgehen: Hierbei ist die Bindung, die sich zwischen Warhead und Enzym ausbildet, schwächer. Auch die Bindung zu *off-target* Enzymen ist damit meist nicht mehr irreversibel, was die zuvor erwähnten Nebenwirkungen reduziert.<sup>[215]</sup>

Zur Klassifizierung der Aktivität irreversibler und reversibler Inhibitoren sind verschiedene, auch im Rahmen dieses Projekts bestimmte Werte, entscheidend: Der  $IC_{50}$  ist die Konzentration des Inhibitors, bei der nur noch die Hälfte der Enzymaktivität vorhanden ist.  $K_i$  gibt die Konzentration des Inhibitors an, bei der die Bindung an das Enzym zur Hälfte der maximal möglichen Hemmung führt (was nicht einer vollständigen Inhibition

entsprechen muss), es handelt sich hierbei um eine Gleichgewichtskonstante, da die Reaktion reversibel ist. Dieser kann demnach nur zur Klassifizierung reversibler Inhibitionsprozesse genutzt werden.<sup>[216]</sup> Für irreversible Inhibitoren werden meist die Assoziationskonstante  $K_i$ , die Inaktivierungskonstante  $k_{\text{inact}}$  und der Inhibierungskonstante zweiter Ordnung  $k_{2\text{nd}}$  genutzt. Die Assoziationskonstante gibt dabei die initiale Affinität des Inhibitors für das Substrat an, also bereits, bevor eine kovalente Bindung gebildet wird. Die Inaktivierungskonstante  $k_{\text{inact}}$  beschreibt die Geschwindigkeit des kovalenten Bindungsschritts.  $k_{2\text{nd}}$  wird dann verwendet, wenn der Inaktivierungsprozess aus mehreren kinetischen Schritten besteht. Für irreversible Inhibitoren beschreibt  $k_{2\text{nd}}$  oft die maximale Inaktivierungsrate.<sup>[217]</sup>



Schema 6.1-1: Verschiedene nicht-peptidomimetische Inhibitoren: Links nach Ferreira<sup>[218]</sup> und rechts nach Ogungbe.<sup>[219]</sup>

Generell sind für Rhodessain zwei verschiedene Klassen an kovalenten Inhibitoren relevant und sollen im Folgenden diskutiert werden: Peptide und peptidomimetische Inhibitoren sowie nicht-peptidomimetische Inhibitoren. Nicht-peptidomimetische Verbindungen sind beispielsweise die von Ferreira entwickelten Zucker-basierten Thiosemicarbazone.<sup>[220]</sup> Von den durch seine Gruppe synthetisierten und untersuchten Strukturen zeigt besonders Verbindung **362** die stärkste Hemmung mit einem  $IC_{50} = 1.2 \pm 1.0 \mu\text{M}$ . Die Gruppe um Ogungbe *et al.* zeigte, dass Vinylsulfone ebenfalls potente Inhibitoren für Rhodessain sein können. Besonders in Kombination mit einer Nitrofurane-Struktur konnte ein  $IC_{50}$ -Wert von  $0.11 \pm 0.01 \mu\text{M}$  erzielt werden.<sup>[221]</sup> Zu diesem Beispiel sollte jedoch angemerkt werden, dass bei Verbindung **363** zumindest eine gewisse Ähnlichkeit zu Homophenylalanin vorliegt. Generell spielt diese Klasse an Inhibitoren jedoch nur eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu den peptidomimetischen Inhibitoren für Rhodessain.

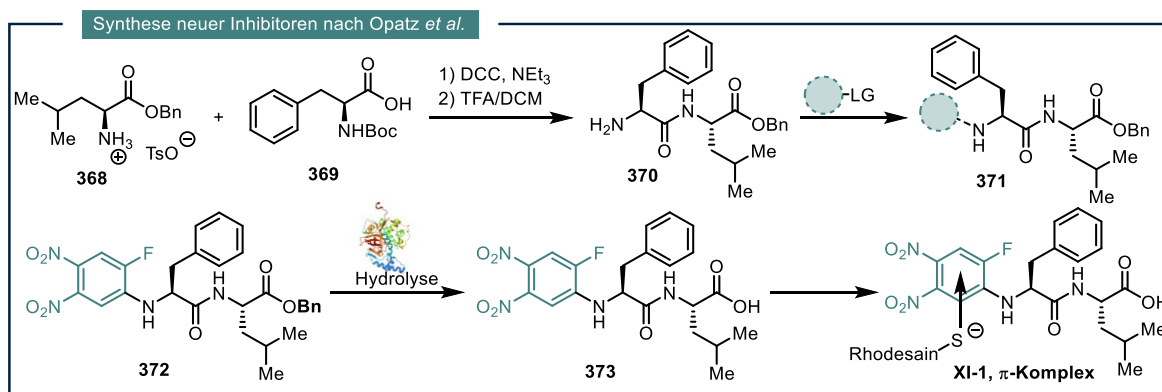
Wie es für Peptid-basierte Inhibitoren zu erwarten ist, kann die Aminosäuresequenz eine bedeutende Rolle spielen, ob und wie aktiv die Verbindungen sind. Die Interaktion der einzelnen Reste der Aminosäuren mit den S1'-, S1-, S2- und S3-Taschen von Rhodessain sind dabei zu beachten: Für die Aktivität einiger Inhibitoren scheint die Wechselwirkung der Aminosäure in der S2-Tasche entscheidender als die Wechselwirkung in der S1-Tasche zu sein.<sup>[222]</sup> Die inhibierende Wirkung anderer Verbindungen wird durch L-Homophenylalanin und L-Leucin in der S1-Tasche erhöht, in der S2-Tasche zeigt L-Phenylalanin deutlich bessere Ergebnisse als L-Leucin oder L-Homophenylalanin.<sup>[223]</sup> Diese Aussagen geben zwar nur einen Trend für bestimmte Inhibitoren an, können aber helfen, sinnvolle Startpunkte für die Optimierung der Struktur neuer Verbindungen zu entwickeln.



schwächer exergonisch und der ganze Prozess reversibel.

Die reaktiveren Vinylketone zeigen als Warheads eine noch stärkere Inhibition von Rhodesein, inhibieren jedoch das Enzym auch bereits in geringen Konzentrationen irreversibel.<sup>[227]</sup> Hierbei beobachtete die Gruppe um Schirmeister *et al.*, dass die Cbz-Schutzgruppe eine stabilisierende Interaktion mit der S3-Tasche eingeht. Die zuvor gezeigten Inhibitoren basieren alle auf MICHEAL-Akzeptoren als Warheads. Andere funktionelle Gruppen oder Strukturen werden dagegen weniger genutzt. In einer Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen Opatz und Schirmeister wurden elektrophile Aromaten und Heteroaromaten als mögliche Warheads untersucht.<sup>[228]</sup> Ziel war es, eine elektrophile aromatische Substitution zwischen dem Thiolat im aktiven Zentrum und dem Aromaten zu induzieren. Mechanistisch verläuft eine solche Reaktion über drei Schritte:<sup>[229]</sup> Zu Beginn bildet sich ein  $\pi$ -Komplex (**XI-1**) zwischen dem elektronenreichen Thiolat und elektronenarmen Aromaten aus. Anschließend kommt es zur Bildung der kovalenten Bindung, wodurch ein tetraedrisches anionisches Intermediat, der sogenannte MEISENHEIMER-Komplex, entsteht. Von diesem aus kommt es schließlich zur Eliminierung der Fluchtgruppe und damit zur Rearomatisierung des Systems.

In der zuvor erwähnten Arbeit dienten Dipeptide mit der Sequenz H<sub>2</sub>N-L-Phe-L-Leu-OBn, deren N-Terminus mit verschiedenen möglichen Warheads versehen wurden, als potentielle Inhibitoren. Dazu wurde L-Leucinbenzylester-tosylat (**368**) mit *N*-Boc-L-Phenylalanin (**369**) gekuppelt und das erhaltene Dipeptid mit TFA in DCM deblockiert, wodurch das freie Amin **370** erhalten wurde. Dieses und weitere Derivate wurden mit einem elektronenarmen aromatischen System mit geeigneter Fluchtgruppe umgesetzt und so Verbindungen des Typs **371** erhalten.



Schema 6.1-4: Arbeiten der Schirmeister und Opatz Gruppe zu elektronenarmen Aromaten als potentielle Warheads.<sup>[228]</sup>

Für Verbindung **372** wurde beobachtet, dass Rhodesein den Benzylester hydrolytisch spalten kann und die daraus resultierende freie Säure **373** ein noch besserer Inhibitor für dieses Enzym ist. Mit einem  $K_i = 4.0$  nM, handelt es sich bei der freien Säure um einen äußerst potenten Inhibitor. Die Ausbildung eines MEISENHEIMER-Komplexes oder die vollständige Substitution einer der Abgangsgruppen durch Rhodesein konnte durch MALDI-TOF-Messungen nicht gezeigt werden. Experimente mit Phenylethanthiol zeigten, dass die Substitution des Fluorids und der Nitrogruppen generell jedoch möglich sein sollte.

Mittels quantenchemischer Berechnungen auf DFT-Niveau und SCS-MP2 wurde gezeigt, dass das zusätzliche Histidin in der katalytischen Triade das Thiolat über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert, was die

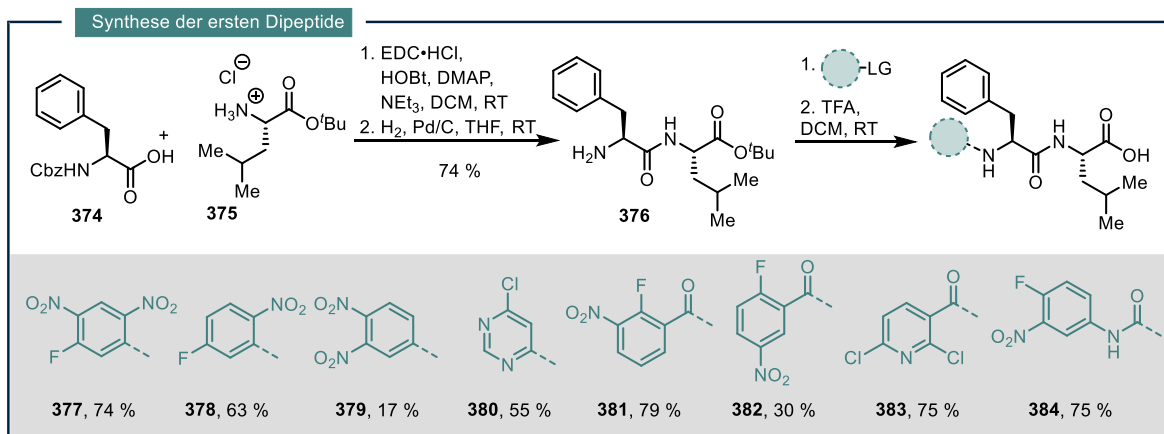
Aktivierungsbarriere zur Bildung des MEISENHEIMER-Komplexes erhöht. Dies hat zur Folge, dass keine Reaktion ausgehend vom  $\pi$ -Komplex (**XI-1**) stattfindet.<sup>[228]</sup> Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Prinzip der nukleophilen aromatischen Substitution zum Design neuer Inhibitoren angewendet werden kann, wobei bis zu Beginn dieses Projekts keine kovalenten Inhibitoren literaturbekannt waren.

Im Rahmen dieser Arbeit bestand die Frage darin, ob die Benzylester aus den vorherigen Arbeiten<sup>[228]</sup> als freie Carbonsäuren potentere Inhibitoren sind und ob durch die Verwendung zusätzlicher Warheadmotive tatsächlich kovalente Inhibitoren hergestellt werden können. Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag dabei auf der Synthese der entsprechenden Verbindungen.

## 6.2 Optimierung neuer elektronenarmer Aromaten als Warhead

Die für diese Arbeit benötigten Verbindungen mussten zu Beginn synthetisiert werden, wobei hierbei nicht die Synthesesequenz aus Schema 6.1-4 verwendet werden konnte. Die hydrogenolytische oder basenkatalysierte Abspaltung des Benzylesters könnte mit den verwendeten elektronenarmen Aromaten zu unerwünschten Nebenreaktionen führen. Daher wurde die Synthesesequenz, die in Schema 6.2-1 gezeigt ist, verwendet. Das Amin konnte dabei mittels Reaktion mit H<sub>2</sub> auf Palladium und der C-Terminus im finalen Schritt durch saure Katalyse freigesetzt werden.

Zur Synthese des Peptidteils wurde zuerst Cbz-geschütztes L-Phenylalanin (**374**) mit O<sup>t</sup>Bu-geschütztem L-Leucin (**375**) in einer Standardkupplungsvorschrift umgesetzt.<sup>[230]</sup> Das erhaltene Dipeptid wurde mit Pd/C und Wasserstoff deblockiert, wobei das Produkt **376** in 74 % über zwei Stufen erhalten wurde.



Schema 6.2-1: Syntheschema für die ersten untersuchten Dipeptide. Die Synthese dieser Verbindungen wurde mit Ausnahme von **377** von Frau [REDACTED] durchgeführt.

**376** wurde anschließend mit verschiedenen elektronenarmen Aromaten umgesetzt und der Ester unter sauren Bedingungen gespalten.

Verbindungen **377**, **378**, **379** wurden ausgehend von den entsprechenden fluorierten Aromaten hergestellt. **380** konnte ausgehend vom entsprechenden Aryldichlorid ebenfalls in einer aromatischen Substitution hergestellt werden. Die Carbonsäuren, die als Vorläufer für die Amide verwendet wurden, wurden zuerst mit Thionylchlorid in die entsprechenden Säurechloride überführt und anschließend mit **376** umgesetzt. Auf diesem Weg wurden die Verbindungen **381**, **382** und **383** erhalten. **384** wurde aus dem entsprechenden kommerziell erwerblichen Isocyanat hergestellt.

Die so erhaltenen Verbindungen wurden von Herrn [REDACTED] aus der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Schirmeister auf ihre Aktivität gegenüber Rhodessain untersucht. Dazu wurde von ihm ein AMC-basierter Fluoreszenzassay durchgeführt, dessen Funktionsweise im Folgenden kurz erklärt werden soll: Als fluorogenes Substrat wurde dabei Z-Phe-Arg-AMC verwendet, welches nach enzymatischer Spaltung durch Rhodessain, das fluoreszierende 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) freisetzt. In einer Messung der Fluoreszenz zu verschiedenen Zeitpunkten, wird nun durch die enzymatische Spaltung des Substrats eine kontinuierliche Zunahme der

Fluoreszenz beobachtet. Durch Zugabe eines geeigneten Rhodessain-Inhibitors sollte im Falle einer Inhibition die Fluoreszenz langsamer oder auch gar nicht mehr ansteigen, da die katalytische Aktivität abnimmt.



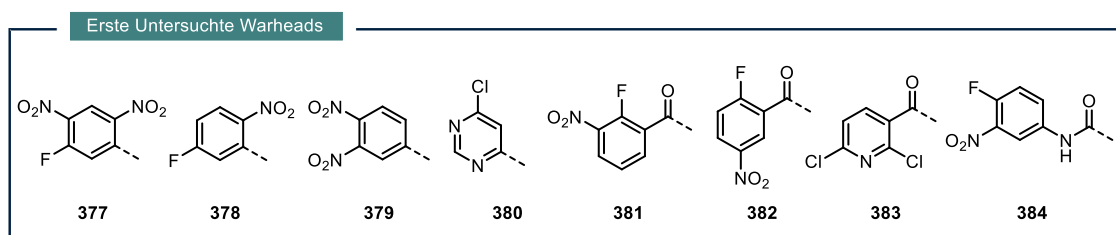
Mehrere Messungen mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors können anschließend genutzt werden, um die entsprechenden Inhibitionskonstanten zu bestimmen. Zur Bestimmung wurde hierbei die Cheng-Prusoff-Gleichung unter Annahme einer kompetitiven Hemmung verwendet.<sup>[231]</sup> Die von Herrn   erhaltenen Daten sind in Tabelle 6.2-1 aufgelistet.

Tabelle 6.2-1: Inhibitionsdaten der neuen potentiellen Inhibitoren aus dem AMC-Fluoreszenzssay für Rhodessain bestimmt aus mindestens zwei Messungen jeder Verbindung.



Eintrag	Verbindung	$K_i$ [nM]	Eintrag	Verbindung	$K_i$ [nM]
1	<b>377</b>	$1.9 \pm 0.1$	5	<b>381</b>	$(14 \pm 2) \times 10^3$
2	<b>378</b>	$(44 \pm 5) \times 10^3$	6	<b>382</b>	$(13 \pm 9) \times 10^3$
3	<b>379</b>	$2.8 \pm 0.2$	7	<b>383</b>	$(30 \pm 3) \times 10^3$
4	<b>380</b>	$(102 \pm 9) \times 10^3$	8	<b>384</b>	$(50 \pm 4) \times 10^3$

Es zeigt sich, dass besonders doppelt nitrierte Aromaten als Warheads (**377** und **379**) ausgezeichnete Bindungsaffinitäten gegenüber Rhodessain besitzen. Die starke Inhibition von Verbindung **377** könnte damit erklärt werden, dass der Warhead eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zum SANGER-Reagenz aufweist.<sup>[232]</sup> Es konnte kein Vergleich zum entsprechenden Benzylester gezogen werden, da dieser in der vorausgegangenen Arbeit nicht in Verbindung mit Rhodessain untersucht wurde.

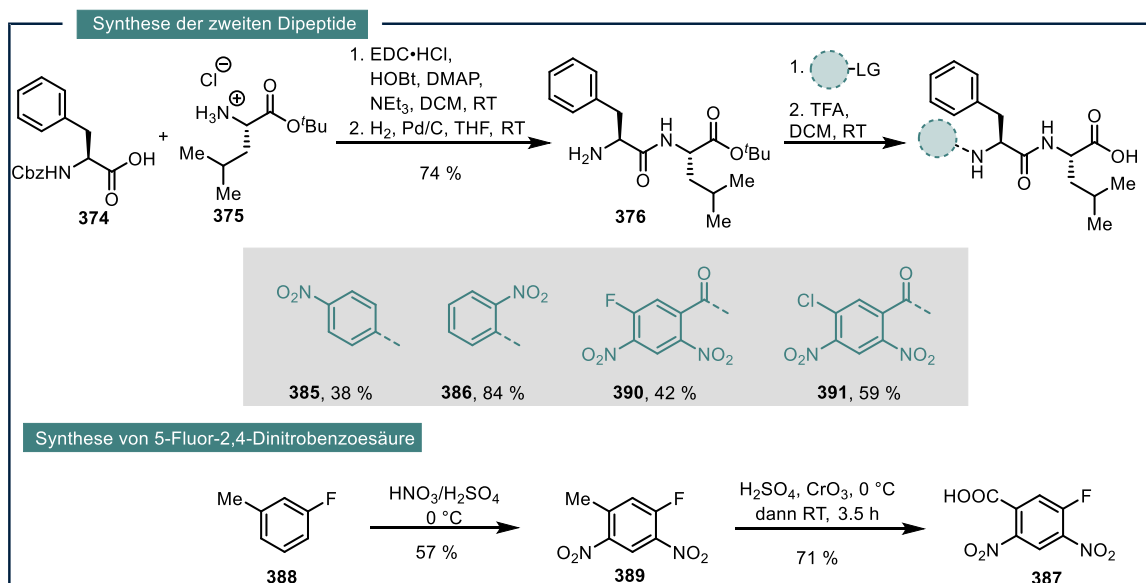
Die einfach nitrierten Benzolderivate **378**, **381** und **382** und Heterozyklen wie **380** und **383** liefern deutlich schlechtere  $K_i$ -Werte. Interessanterweise zeigt der entsprechende Benzylester von **381** eine deutlich stärkere Inhibition von Rhodessain, was bedeutet, dass die entsprechenden freien Säuren nicht unbedingt bessere Inhibitoren sind.<sup>[228]</sup> Generell konnte diese Hypothese mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden.

Um die genauen Effekte der verschiedenen Substituenten am Warhead besser verstehen zu können, wurden weitere Derivate synthetisiert. **379** zeigt, dass keine formal sehr guten Abgangsgruppen am Aromaten nötig sind, um Inhibition zu beobachten. Folglich war es interessant, ob bereits eine Nitro-Gruppe am Aromaten ausreicht, um eine zufriedenstellende Inhibition zu erreichen und welchen Einfluss das Substitutionsmuster hat. Die entsprechenden Verbindungen **385** und **386** wurden analog wie zuvor synthetisiert.

Zudem bestand die Frage, ob das Einfügen einer Carbonylfunktion zwischen Amin und Aromaten die Bindungsaffinität von **377** noch weiter erhöhen kann. Da der  $K_i$  möglicherweise einen gewissen Zusammenhang mit der

Elektronendichte des Aromaten hat und der Aminosubstituent diese erhöht, könnte diese Substitution zu stärkerer Inhibition führen.

Der dazu benötigte Warhead **387** war jedoch nicht kommerziell erhältlich. Er konnte aber mittels einer literaturbekannten Vorschrift ausgehend von 3-Fluortoluol (**388**) hergestellt werden.<sup>[233]</sup> Dazu wurde **388** in kalter Nitriersäure umgesetzt. Hier muss auf eine genaue Temperaturkontrolle und gute Durchmischung geachtet werden, da ansonsten Übernitrierung beobachtet wurde. Das erhaltene Produkt **389** wurde anschließend mittels einer JONES-Oxidation zu der gewünschten Carbonsäure **387** umgesetzt.



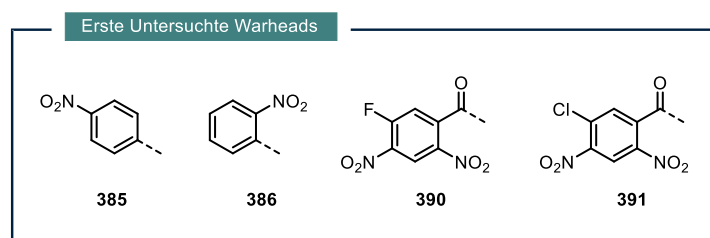
Schema 6.2-2: Syntheschema für die zweiten untersuchten Dipeptide und **387**. Verbindungen **385** und **386** wurden von Frau XXXXXXXXXX hergestellt.

Auch hier muss auf eine effiziente Durchmischung geachtet werden, da die Reaktion ansonsten spontan stark exotherm reagieren kann. Ausgehend von dieser Verbindung und dem kommerziell erhältlichen Chlorderivat, konnten die gewünschten potenziellen Inhibitoren (**390** und **391**) erhalten werden. **391** sollte als Vergleich dienen, ob andere Halogenatome eine starke Änderung des  $K_i$  zur Folge haben.

Generell ist zu erwähnen, dass **390** leicht mit geeigneten Nucleophilen reagiert. Während der Reinigung der Verbindung (**392**, siehe Experimentaltteil) wurde versucht, diese über eine Umkehrphasensäule zu reinigen, die vorher mit einer ammoniakhaltigen Lösung gesäubert worden war. Dabei eluierten nur Spuren der gewünschten Verbindung und hauptsächlich das Substitutionsprodukt von Fluor durch Ammoniak. Außerdem konnte beobachtet werden, dass die Reaktion des intermediär generierten Säurechlorids von **387** mit **376** nicht nur am Carbonyl, sondern auch teilweise am Aromaten stattfand. Dies demonstriert eindrucksvoll die hohe Reaktivität des aromatischen Fluors in **390**.

Auf Basis dieser Beobachtungen führte Herr XXXXXXXXXX Stabilitätsexperimente gegen die von ihm verwendete Pufferlösung durch, wobei er die partielle Bildung des Phenols (Reaktion mit Wasser) und des Thioethers (Reaktion mit Dithiothreitol) ausgehend von **390** feststellen konnte. Dies hat jedoch vermutlich nur einen geringen Einfluss auf die von ihm gemessenen Parameter für Verbindung **390** (vgl. Tabelle 6.2-2), weshalb dies nicht weiter diskutiert werden soll. Für **391** konnte Vergleichbares nicht beobachtet werden.

Tabelle 6.2-2: Inhibitionsdaten für Rhodesain bestimmt aus mindestens zwei Messungen jeder Verbindung. \* Hier ist der  $K_i$  angegeben, da es sich um eine irreversible Inhibition handelt mit  $k_{\text{inact}} = 0.022 \pm 0.002 \text{ s}^{-1}$ , and  $k_{2\text{nd}} = (4.1 \pm 0.6) \times 10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .



Eintrag	Verbindung	$K_i$ [nM]	Eintrag	Verbindung	$K_i$ [nM]
1	<b>385</b>	$(17 \pm 2) \times 10^3$	3	<b>390*</b>	$(53 \pm 7) \times 10^3$
2	<b>386</b>	$(39 \pm 4) \times 10^3$	4	<b>391</b>	$(25 \pm 4) \times 10^3$

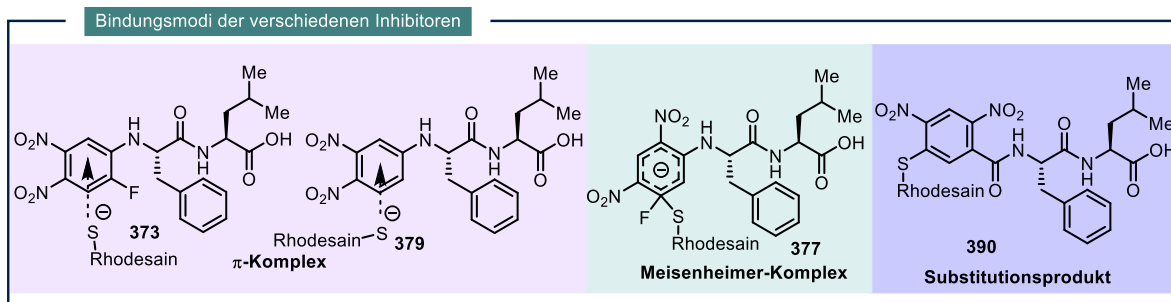
Es zeigt sich, dass alle neuen Inhibitoren eine deutlich schwächere Inhibition von Rhodesain aufweisen als die Verbindungen in Tabelle 6.2-1. Aus diesen Daten lassen sich bestimmte Erkenntnisse ableiten:

Eine Nitrogruppe in *para* (**385**) erhöht verglichen mit einer in *ortho*-Position (**386**) die Bindungsaffinität. Im Vergleich zu Verbindung **379** sind die  $K_i$  jedoch deutlich höher, so dass sich daraus schließen lässt, dass mindestens zwei  $\text{NO}_2$ -Substituenten am Warhead benötigt werden, um eine gute Inhibition von Rhodesain zu erreichen.

**390** zeigt überraschenderweise einen deutlich größeren  $K_i$  als erwartet, welcher noch höher ist als der von **391**. Die insgesamt schwächere Inhibition beider Verbindungen ist vermutlich auf die veränderte Lage des Warheads im aktiven Zentrum zurückzuführen. Durch das zusätzliche Carbonyl und damit einerseits andere mögliche Wasserstoffbrückenbindungen und die andererseits veränderte Molekülgröße verändert sich die Position so, dass das Thiolat des Cysteins nicht mehr effizient mit dem Warhead reagieren kann. Jedoch konnte für **390** zum ersten Mal eine irreversible Inhibition beobachtet werden, was auf eine vollständige Substitution am Warhead hindeutet.

Diese Ergebnisse und die unterschiedlichen chemischen Strukturen der Warheads deuteten darauf hin, dass die drei Inhibitoren **377**, **379** und **390** in anderen Modi an das Thiolat im aktiven Zentrum binden. Um genauer zu untersuchen, welche Art von Bindung zwischen Enzym und Inhibitor vorliegt, wurden von Herrn [REDACTED] in Zusammenarbeit mit Herrn [REDACTED] MALDI-TOF-MS Messungen durchgeführt. Dabei wurden die Substanzen **377**, **379** und **390** in Kombination mit Rhodesain auf potentielle Adduktbildung untersucht: Für **379** wurde dabei kein Addukt beobachtet, was dafürspricht, dass sich nur ein  $\pi$ -Komplex zwischen Substrat und Enzym ausbildet. Da der Aromat durch zwei Nitrogruppen elektronenarm ist, kann sich ein entsprechender Komplex mit dem elektronenreichen Thiolat gut bilden. Eine Substitution der Nitrogruppen durch Thiolate ist zwar möglich,<sup>[234]</sup> für vergleichbare Systeme wurde dies in Rhodesain jedoch nicht beobachtet.<sup>[228]</sup> Durch das Histidin im aktiven Zentrum (welches als Base dient), wird das Thiolat stabilisiert und ist deshalb nicht in der

Lage, den *ipso*-Kohlenstoff einer der Nitrogruppen anzugreifen und so einen MEISENHEIMER-Komplex auszubilden.



Schema 6.2-3: Beobachtete Addukte mittels MALDI-TOF-MS für die verschiedenen Inhibitoren.

Für **377** konnte ein Addukt mit Rhodessain detektiert werden, welches der gemeinsamen Masse der beiden Verbindungen entspricht, wie es in einem MEISENHEIMER-Komplex der Fall ist. Interessanterweise konnte dies nicht bei der strukturell sehr ähnlichen Verbindung **373** beobachtet werden. Die Erklärung dafür liegt im anderen Substitutionsmuster: Bei **373** ist der Kohlenstoff, an dem die Substitution am einfachsten stattfinden kann, *ortho*-ständig zu einem Amin, *meta*-ständig und *para*-ständig zu einer Nitrogruppe. Damit ist der elektronenziehende Effekt auf diesen *ipso*-Kohlenstoff deutlich geringer als auf den entsprechenden in **377**. Dadurch ist hier die Ausbildung eines MEISENHEIMER-Komplexes begünstigt.

Für **390** wurde eine Masse gefunden, die einem Addukt mit Rhodessain ohne Fluor entspricht. Dies spricht dafür, dass sich hier zunächst der MEISENHEIMER-Komplex ausbildet und es dann zu einer Rearomatisierung unter Eliminierung von Fluorid kommt. Dies erklärt die zuvor beobachtete irreversible Inhibition, da dieser Prozess keine Gleichgewichtsreaktion mehr ist. Der Warhead in **390** ist durch das zusätzliche Carbonyl und damit fehlende aromatische Amin deutlich elektronenärmer und somit reaktiver.

Diese Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, wie durch kleine strukturelle Änderungen nicht nur die Bindungsaffinität modifiziert, sondern zusätzlich auch die Art der Bindung im aktiven Zentrum über das gesamte Spektrum der nukleophilen aromatischen Substitution bewegt werden kann. Dieser Effekt kann in Zukunft ausgenutzt werden um die Reaktivität solcher Inhibitoren besser auf das Zielenzym einzustellen. Dabei sollte jedoch nie der Effekt der Position des Warheads im aktiven Zentrum vernachlässigt werden, da dies auch formal reaktivere Warheads zu schlechteren Inhibitoren machen kann.

### 6.3 Untersuchungen zum Einfluss der Peptidstruktur

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde nun untersucht, ob abgeleitet von **377** noch potentere Inhibitoren entwickelt werden können, in dem die Lage im aktiven Zentrum durch Modifikation der Peptidsequenz geändert wird.

K11777 (**364**), als äußerst potenter Inhibitor für Rhodesain, könnte dabei als Vorbild für die neue Aminosäuresequenz dienen. Diese kann vereinfacht als H<sub>2</sub>N-Phe-hPhe-OH beschrieben werden. Überträgt man sie auf die zuvor entwickelte Struktur von **377**, wodurch man Verbindung **393** erhält, und legt die Warheads der einzelnen Verbindungen ins aktive Zentrum eines hypothetischen Enzyms, so fällt Folgendes auf:

Da der Warhead in **364** sich am formalen C-Terminus befindet und in **377** am N-Terminus, ist bei gleicher Ausrichtung und Lage die Aminosäuresequenz für das Enzym invers und die Stereoinformationen sind spiegelbildlich (siehe Abbildung 6.3-1) zueinander. Verbindungen, bei denen die Aminosäuresequenz sowie die Stereozentren im Vergleich zu einem bestehenden Peptid umgekehrt sind, nennt man *retro-inverso* Verbindungen.<sup>[235]</sup> Solche Verbindungen besitzen auf Grund ihres Aufbaus aus unnatürlichen D-Aminosäuren eine gewisse innere Resistenz gegenüber enzymatischem Abbau, behalten jedoch in einigen Fällen die pharmakologischen Eigenschaften der abgeleiteten Verbindungen.<sup>[236]</sup>

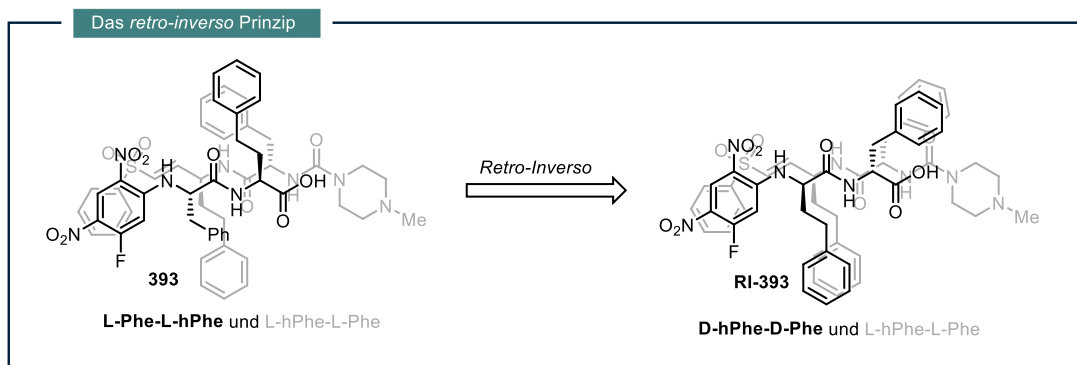


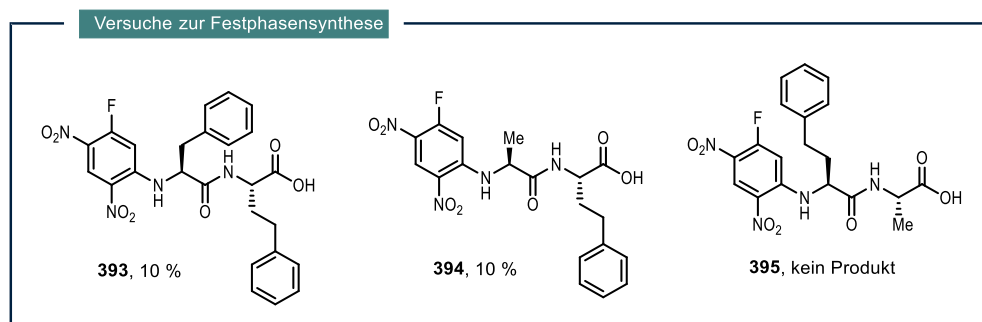
Abbildung 6.3-1: Veranschaulichung zur Bedeutung des *retro-inverso* Prinzips für diese Arbeit übertragen auf **364** und **393**. In hellgrau ist die Struktur von K11777 als Vorlage abgebildet.

Besonders anschaulich kann dies für **393** gezeigt werden (siehe Abbildung 6.3-1). Die Übereinstimmung der räumlichen Struktur mit K11777 in der gezeigten Veranschaulichung ist für das entsprechende *retro-inverso* Peptid (**RI-393**) offensichtlich deutlich höher. Da sich auch trotz dieser Permutation und Spiegelung die Lage des Inhibitors im Enzym ändert, kann nicht generell davon ausgegangen werden, dass das *retro-inverso* Peptid die aktivere Verbindung ist. Daher sollten im Folgenden das „normale“ und das *retro-inverso* Peptid hergestellt werden, um zu untersuchen, ob und welchen Einfluss dieser Ansatz auf die Reaktivität der Verbindung hat.

Zusätzlich war die Inhibition der Dipeptide in Abhängigkeit ihrer Wechselwirkungen mit den verschiedenen Untertaschen in Rhodesain von Interesse. Hierfür sollten fünf verschiedene Dipeptide aus Homophenylalanin (hPhe) und Alanin synthetisiert werden. hPhe zeigt generell starke Wechselwirkungen mit der S1-Untertasche von Rhodesain, während Alanin auf Grund des kurzen aliphatischen Restes nur schwache Wechselwirkungen

mit den verschiedenen Untertaschen zeigt. Der Fokus wurde daher auf den Zusammenhang zwischen der Position und Stereoinformation von hPhe in der Aminosäuresequenz und der Aktivität des Inhibitors gelegt.

Da anders als zuvor, nicht der Warhead, sondern die Dipeptidstruktur modifiziert werden sollte, wurde ein Versuch zur Festphasensynthese der Verbindungen **393**, **394** und **395** unternommen. Die Festphasensynthese wurde von Frau [REDACTED] durchgeführt. Dazu wurde ein 2-Chlorotriptylchloridharz in Kombination mit einer Fmoc-Strategie verwendet.<sup>[237]</sup> Die Ergebnisse sind in Schema 6.3-1 abgebildet.

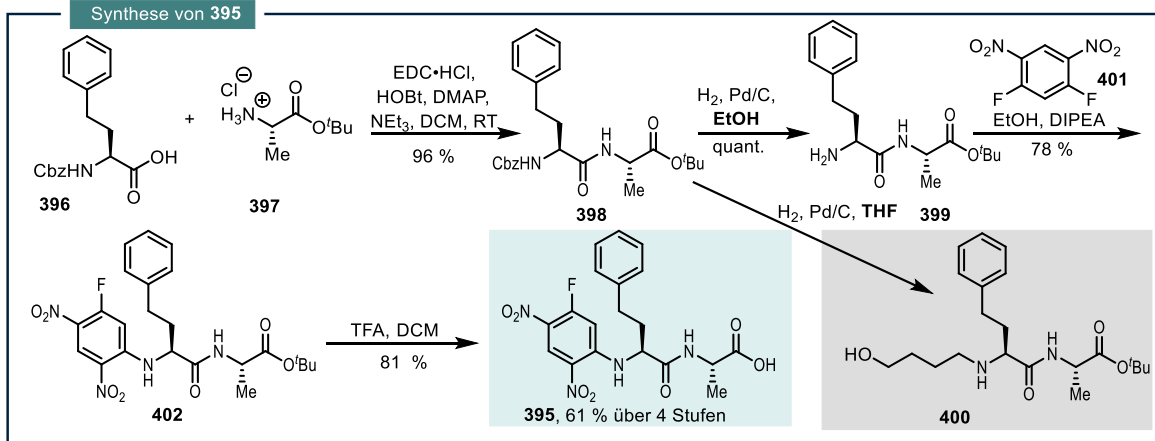


Schema 6.3-1: Versuche zur Synthese von verschiedenen Dipeptiden an der festen Phase, durchgeführt von Frau [REDACTED]

Die Synthese der potentiellen Inhibitoren an der festen Phase stellte sich dabei als deutlich ineffizienter als die mehrstufige nasschemische Synthese heraus. Die Ausbeuten der erhaltenen Verbindungen **393** und **394** sind mit etwa 10 % sehr gering.

Der vermutlich problematischste Schritt während der Synthese an der festen Phase ist die Reaktion des an das Harz gebundenen Peptids mit dem Warhead. Hierbei konnten für Verbindung **395** statt der Produktbildung nur verschiedene Zersetzungsprodukte beobachtet werden. Testreaktionen zeigten, dass die Synthese der Dipeptidstruktur ohne Warhead an der festen Phase ohne Probleme gelang und auch die Beladung des Harzes stellte keinen limitierenden Schritt dar. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Synthese der anderen Verbindungen, wenn überhaupt, nur in geringeren Ausbeuten ablaufen würde. Deshalb wurden keine zusätzlichen Syntheseveruche an der festen Phase unternommen. Die Option, das synthetisierte Dipeptid ohne Warhead abzuspalten und diesen später anzubringen, wurde nicht verfolgt da dies zu keiner wirklichen Reduktion des Arbeitsaufwandes führen würde.

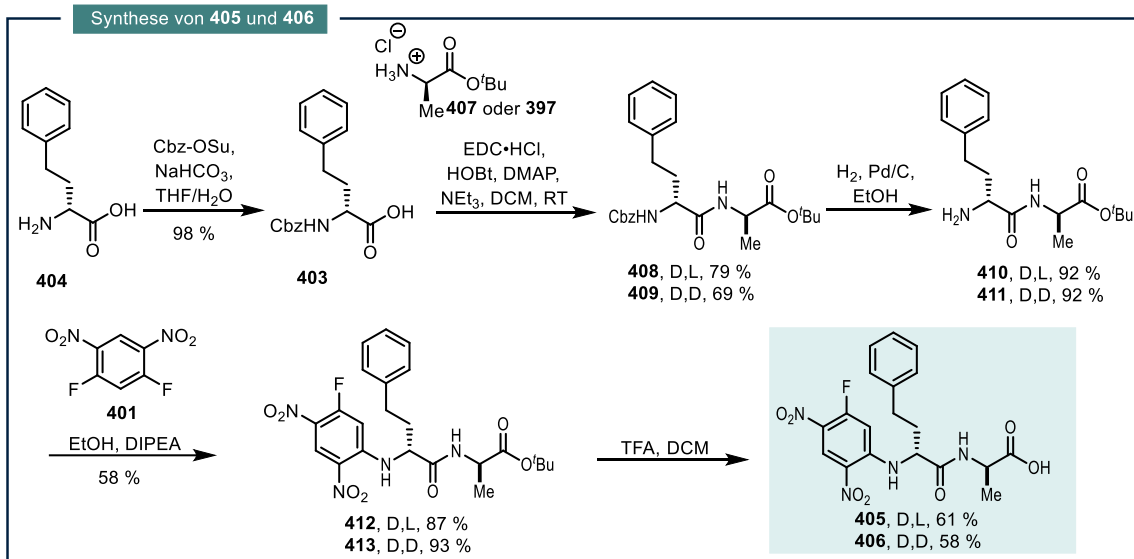
Im Folgenden wurden die benötigten Dipeptide wie bereits zuvor nasschemisch hergestellt. Die Synthese von **395** startete mit den beiden käuflich erwerblichen geschützten Aminosäuren **396** und **397**, welche mittels der zuvor etablierten Methode zum entsprechenden Dipeptid umgesetzt wurden (siehe Schema 6.3-2).



Schema 6.3-2: Synthese von **395** ausgehend von Cbz-geschütztem L-hPhe (**396**).

Das erhaltene Produkt **398** sollte anschließend mit Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in das freie Amin überführt werden. Dabei wurde jedoch beobachtet, dass das gewünschte Produkt **399** mit dem Lösungsmittel reagierte und Verbindung **400** gebildet wurde. Mittels LCMS und <sup>1</sup>H-NMR konnte **400** charakterisiert werden, welches aus der Ringöffnung von THF durch **399** hervorgeht. Um diese unerwünschte Nebenreaktion zu unterdrücken, wurde die Reaktion stattdessen in Ethanol durchgeführt, was einerseits die Reaktionszeit deutlich verkürzte und die Nebenproduktbildung unterdrückte. Diese veränderten Reaktionsbedingungen wurden für alle weiteren Hydrierungsreaktionen verwendet. Anschließend wurde **399** mit dem Difluoraryl **401** umgesetzt und das erhaltene Produkt **402** mit TFA in DCM deblockiert. Der potentielle Inhibitor **395** konnte so über vier Stufen in 61 % Ausbeute erhalten werden.

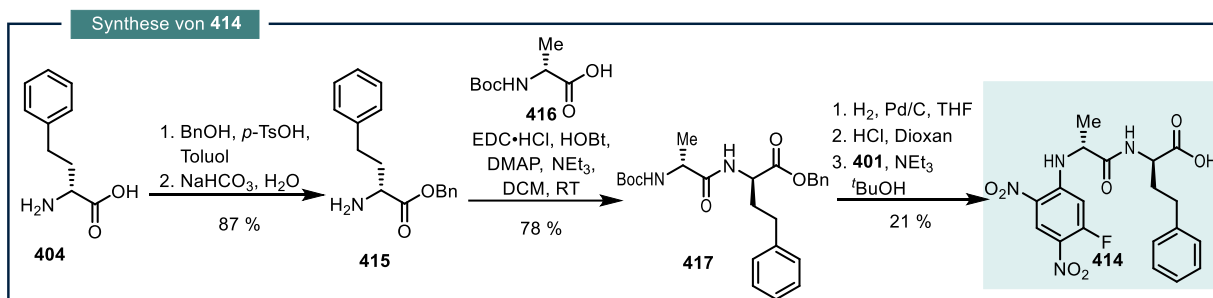
Das entsprechende Enantiomer und einige der Diastereomere der hPhe-Ala/Ala-hPhe Sequenz wurden ebenfalls über diese Synthesesequenz erhalten (siehe Schema 6.3-3).



Schema 6.3-3: Synthese der Diastereomere **405** und **406** ausgehend von D-Homophenylalanin.

Das dafür benötigte Cbz-geschützte D-Homophenylalanin (**403**) wurde ausgehend von der ungeschützten Aminosäure **404** hergestellt. Cbz-Cl als Schutzreagenz führte nicht zum Erfolg, jedoch konnte mit Verwendung von Cbz-OSu das Produkt **403** in 98 % Ausbeute nach Extraktion erhalten werden.<sup>[238]</sup> Eine anschließende Amidbildung mit L- (**397**) oder D-Alanin-*tert*-Butylester-Hydrochlorid (**407**) lieferte jeweils die vollständig geschützten Dipeptide **408** und **409**. Diese Verbindungen konnten nach der zuvor beschriebenen Vorschrift deblockiert (**410** und **411**) und anschließend mit **401** umgesetzt werden, um so die geschützten Inhibitoren **412** und **413** zu erhalten. Diese wurden schließlich mit TFA in DCM deblockiert, so dass die Dipeptide **412** und **413** nach präparativer HPLC erhalten wurden.

Zur Synthese der Verbindung **414** musste eine andere Synthesesequenz gewählt werden (siehe Schema 6.3-4). Der entsprechende *tert*-Butylester von D-Homophenylalanin war während der Durchführung dieses Projekts kommerziell nur zu hohen Preisen und mit langen Lieferzeiten erhältlich. Daher wurde in Anlehnung an die Arbeit von Dr. Philipp Klein<sup>[228]</sup> eine andere Syntheseroute gewählt.

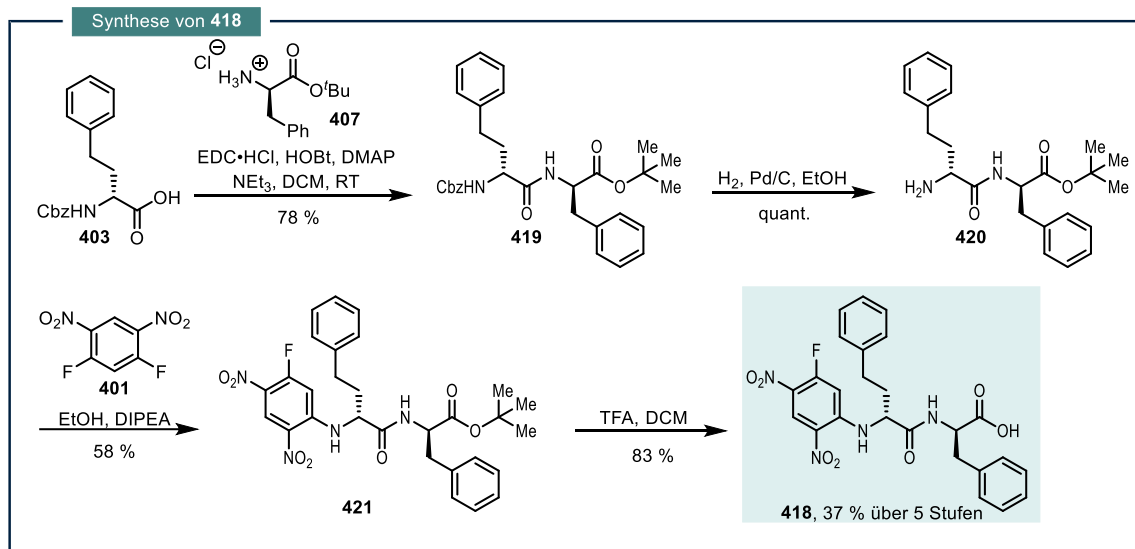


Schema 6.3-4: Synthese von **414**, angelehnt an die Arbeit von Opatz *et al.*<sup>[228]</sup>

Dazu wurde **404** mit Benzylalkohol verestert und das erhaltene Salz mit NaHCO<sub>3</sub> in das freie Amin **415** überführt. Dieses wurde mit Boc-geschütztem D-Alanin (**416**) umgesetzt, um das Dipeptid **417** zu erhalten. Um die vollständig ungeschützte Verbindung zu erhalten, musste zuerst die Cbz-Schutzgruppe entfernt werden und anschließend die Boc-Schutzgruppe. Wurde die Reihenfolge der Deblockierungsschritte vertauscht, so war die Ausbeute der Cbz-Deblockierung stark vermindert.

Für die Hydrogenolyse musste THF verwendet werden, da das so erhaltene Produkt als hochviskoses Öl nicht vollständig vom restlichen Lösungsmittel befreit werden konnte. Dieses führte in der folgenden Boc-Deblockierung zur Bildung des Ethylesters, wenn zuvor Ethanol verwendet wurde. Das vollständig deblockierte Dipeptid wurde ohne weitere Aufreinigung mit **401** zu **414** umgesetzt. Dabei war die Verwendung von *tert*-Butanol entscheidend, da ansonsten eine Reaktion von Ethanol mit dem Warhead festgestellt wurde. Das gewünschte Produkt konnte über drei Stufen in einer Ausbeute von 21 % erhalten werden.

Zuletzt wurde das *retro-inverso* Peptid zu **393** hergestellt (siehe Schema 6.3-5). Dazu wurde **403** mit **407** in einer Amidkupplung mit **416** umgesetzt und das daraus erhaltene Dipeptid **419** mit Palladium und Wasserstoff hydrogenolytisch deblockiert. Das erhaltene freie Amin **420** wurde mit **401** umgesetzt und die daraus resultierende Verbindung **421** schließlich mit TFA in DCM deblockiert, um **418** zu erhalten.



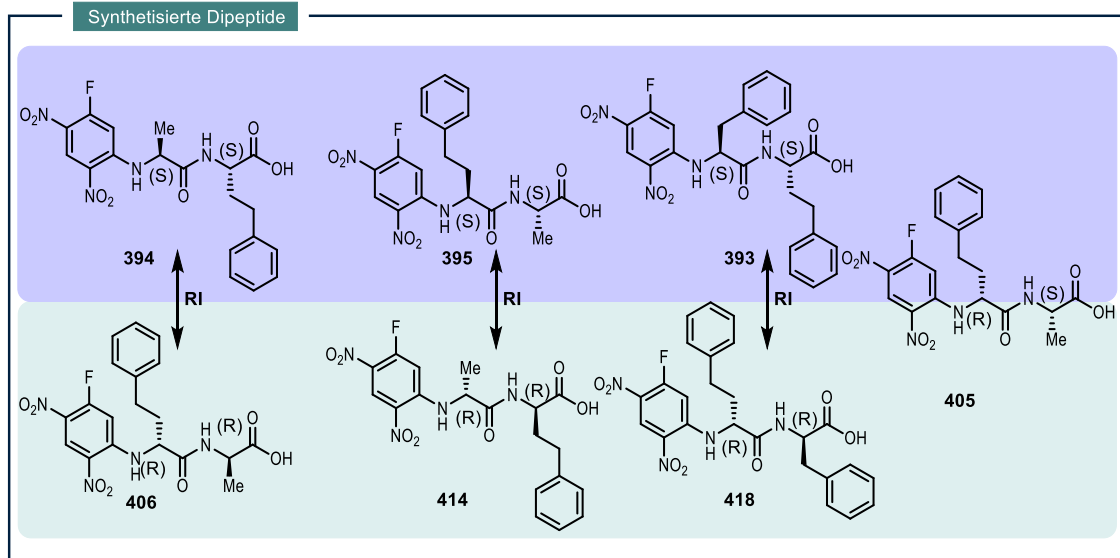
Schema 6.3-5: Synthese von Verbindung **418** (entspricht **RI-393**) ausgehend von **403**.

Die so hergestellten Dipeptide wurde erneut von Herrn [REDACTED] untersucht. Dabei wurden von ihm die Inhibitionsdaten aus Tabelle 6.3-1 erhalten. Keine der neuen Verbindungen ist ein besserer oder vergleichbarer Inhibitor wie **377**. Alle neu synthetisierten Inhibitoren zeigen nur eine schwache inhibitorische Wirkung. Für die Verbindungen, die ein Alanin enthalten, kann dies damit erklärt werden, dass durch die fehlenden oder schwächeren Interaktionen in der entsprechenden Enzymtasche die Affinität der Verbindungen herabgesetzt wird (Einträge 1,2,4-6). Interessanterweise sind die Verbindungen, bei denen die nicht natürlichen D-Aminosäuren verwendet wurden, durchweg schwächere Inhibitoren als die Aminosäuren, bei denen die L-Aminosäuren verwendet werden. Werden natürliche und unnatürliche Aminosäuren kombiniert ergibt sich der geringste Inhibitionswert.

Peptide aus D-Aminosäuren liegen auf Grund ihrer veränderten räumlichen Struktur anders im entsprechenden Enzym als das entsprechende Peptid aus L-Aminosäuren, wodurch sich eine gewisse Resistenz gegen enzymatischen Abbau ergibt. Da es sich bei Rhodococcus um eine Protease handelt, könnte dies die verminderte Aktivität dieser Verbindungen erklären.

Docking-Simulationen, durchgeführt von Herrn [REDACTED] zeigten weiterhin, dass durch ein Homophenylalanin in der Sequenz die Lage des Warheads im aktiven Zentrum verschoben wird, was das Ausbilden einer kovalenten Bindung oder eines  $\pi$ -Komplexes erheblich erschwert. Es konnte keine Verbesserung zu den zuvor erhaltenen potenten Inhibitoren auf diesem Weg erhalten werden. Gleiches gilt auch für die Dipeptide, die die Aminosäuresequenz von K11777 (**364**) besitzen. Hier ist durch eine veränderte Anzahl und Lage an Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren ein weiterer Parameter vorhanden, der zu einer anderen Lage des Warheads im aktiven Zentrum führen kann.

Tabelle 6.3-1: Biologische Daten für die in Kapitel 6.3 synthetisierten Verbindungen. In Lila hinterlegt sind die aus L-Aminosäuren aufgebauten Dipeptide, in Grün die aus D-Aminosäuren bestehenden. RI= *Retro-inverso* Peptide.



Eintrag	Verbindung	$K_i$ [nM]	Eintrag	Verbindung	$K_i$ [nM]
1	<b>394</b>	$(13 \pm 1) \times 10^3$	5	<b>393</b>	$(6 \pm 0) \times 10^3$
2	<b>406</b>	$(27 \pm 2) \times 10^3$	6	<b>418</b>	$(12 \pm 1) \times 10^3$
3	<b>395</b>	$(13 \pm 2) \times 10^3$	7	<b>405</b>	$(31 \pm 1) \times 10^3$
4	<b>414</b>	$(22 \pm 4) \times 10^3$			

Abschließen kann gesagt werden, dass die zu Beginn gewählte Sequenz Phe-Leu am besten für die in dieser Arbeit hergestellten  $S_NAr$ -Warheads geeignet ist und der Einbau von hPhe in die Sequenz durchweg zu schlechteren Ergebnissen führt.

## 6.4 Fazit und Ausblick

Im Rahmen dieses Projekts konnten elektronenarme Aromaten als Warheads etabliert werden. Durch die Kombination mit einer Dipeptiduntereinheit konnten Inhibitoren synthetisiert werden, die das Prinzip der nukleophilen aromatischen Substitution ausnutzen und Rhodesain in Konzentrationen im niedrigen nM-Bereich effizient hemmen.

Durch Optimierung des Substitutionsmusters am Aromaten und der Anbindung des Dipeptides an den Warhead konnte der Mechanismus der Inhibition schrittweise geändert werden. Dabei wurden drei Verbindungen synthetisiert, die je einen  $\pi$ -Komplex (**379**), einen MEISENHEIMER-Komplex (**377**) und das Substitutionsprodukt (**390**) mit Rhodesain bilden.

Ebenfalls wurden im gesamten Projekt freie Carbonsäuren am C-terminalen Ende der Peptide verwendet. Dieses Konzept zeigte jedoch bereits von Beginn an keine generelle Verbesserung gegenüber den bereits bekannten Benzylestern.

Nachdem der beste Warhead aus einer ersten Optimierung erhalten wurde, wurden unter Anwendung des *retro-inverso* Prinzips verschiedene Aminosäuresequenzen synthetisiert, um potentiell potentere Inhibitoren zu erhalten und ein besseres Verständnis für den Einfluss der Aminosäurereste zu erhalten. Keine der dabei hergestellten Verbindungen zeigte jedoch eine stärkere Inhibition als die Ausgangsverbindung **377**. Dieser Effekt konnte in Teilen durch Docking-Studien erklärt werden. Die Ergebnisse aus diesem Projekt konnten bereits veröffentlicht werden.

Generell eröffnet diese Arbeit zahlreiche Möglichkeiten für weitere Projekte – das Prinzip der  $S_NAr$  bietet großes Potential. Besonders die einfache Möglichkeit zur Modifikation des Warheads steht dabei im Mittelpunkt. Möglicherweise können durch andere Peptidsequenzen auch andere Warheads, wie die in diesem Projekt wenig aktiven heterozyklischen Strukturen, genutzt werden. Besonders das Potential mit Docking und quantenchemischen Berechnungen geeignete Zielstrukturen zu finden, sollte in weiteren Projekten ausgeschöpft werden.

## 7. Synthese und Untersuchung von 5-substituierten 1H-Tetrazolen als potentielle kovalente Inhibitoren

Zu diesem Projekt haben die folgenden Personen einen Beitrag geleistet:

- Frau [REDACTED] unterstütze dieses Projekt durch die Synthese der Verbindungen **498–501** und größerer Mengen von **486**.
- Herr [REDACTED] führte Experimente zur Reaktivität der Tetrazole durch und untersuchte zusammen mit Herrn [REDACTED] und Herrn [REDACTED] die Aktivität der Dipeptide gegenüber Rhodesain.
- Frau [REDACTED] führte alle Studien zur Reaktivität der Tetrazole gegenüber DNMT2 durch und synthetisierte die fertigen Inhibitoren.
- Frau [REDACTED] synthetisierte im Rahmen eines Forschungspraktikums die Verbindungen **477, 482** und **513**.

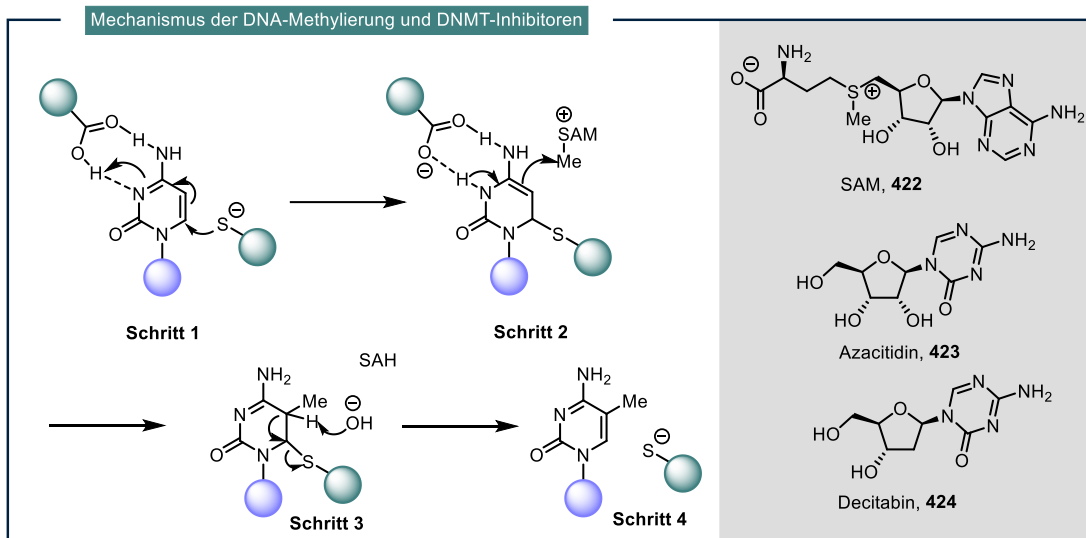
Ihre Beiträge werden im Folgenden noch einmal klar kenntlich gemacht.

### 7.1 Literaturübersicht und Motivation

Wie das vorherige Kapitel bereits zeigte, spielt Cystein im aktiven Zentrum von Enzymen eine bedeutende Rolle und beeinflusst viele biologische Mechanismen in verschiedensten Organismen. Dabei kommt diese Aminosäure nicht nur im aktiven Zentrum von Proteasen, sondern auch in dem vieler anderer Enzyme vor. Eine weitere wichtige Klasse an Enzymen, deren Aktivität auf Cystein beruht, sind die DNA-Methyltransferasen (DNMTs).<sup>[239]</sup>

Wie der Name dieser Verbindungsklasse bereits andeutet, ist die Aufgabe dieser Enzyme die Methylierung der DNA, genauer der 5-Position des Cytosins. Dazu wird als zusätzlicher Cofaktor S-Adenosyl-L-methionin (SAM, **422**) benötigt, welcher als Methylgruppendonor fungiert. Die Funktionsweise dieser Enzymklasse ist in Schema 7.1-1 beschrieben. Die Cytosinuntereinheit der DNA wird zuerst im aktiven Zentrum des Enzyms eingelagert und durch einen nukleophilen Angriff des Thiols aktiviert (Schritt 1 in Schema 7.1-1). Das dabei entstehende Enamin kann anschließend durch SAM methyliert werden (Schritt 2). Eine anschließende Rearomatisierung des Systems (Schritt 3) setzt das Thiol wieder frei und liefert das methylierte Cytosin (Schritt 4).<sup>[240]</sup> Dieser generelle Mechanismus wird von allen DNMTs geteilt. Interessanterweise kommt DNMT2 jedoch nicht im Zellkern, sondern im Zytoplasma vor. Die Hauptaufgabe dieses Enzyms liegt daher in der Methylierung der tRNA.<sup>[241]</sup> Dadurch wird die Stabilität der tRNA reguliert und somit auch die Rate der Proteinbiosynthese. Die Funktionsweise und der strukturelle Aufbau von DNMT2 sind jedoch sehr ähnlich zu dem der DNMTs,

weswegen der zuvor diskutierte Mechanismus der Methylierung von DNA/RNA auch hier greift.<sup>[241]</sup> DNMT2 wird in neuerer Literatur auch manchmal TRDMT1 genannt, in dieser Arbeit wird weiterhin von DNMT2 gesprochen.<sup>[242]</sup>



Schema 7.1-1: Schematische Darstellung der durch DNMT katalysierten Methylierung einer Cytosinuntereinheit. Daneben dargestellt die Strukturen von SAM, Azacitidin und Decitabin.

DNA-Methylierung hat viele verschiedene wichtige Rollen in physiologischen Prozessen. So kann eine Methylierung bestimmter Abschnitte der DNA die Transkription verhindern, was dabei helfen kann, die genomische Stabilität zu erhöhen.<sup>[243]</sup> Veränderte Aktivitäten der DNMTs und damit zusammenhängende abnormale Methylierungsmuster können mit bestimmten Krankheiten in Verbindung gebracht werden. In Tumorzellen wird häufig eine Übermethylierung der Promotorregion des Tumorsuppressorgens beobachtet, was zu ungehindertem Wachstum der Zellen führt.<sup>[244,245]</sup> Obwohl es eine tRNA- und keine DNA-Methyltransferase ist, steht erhöhte DNMT2 Aktivität ebenfalls in Verbindung mit verschiedenen Krankheiten. So konnte eine Überexpression von DNMT2 in gastrointestinalen Stromatumoren festgestellt werden.<sup>[246]</sup> Die Inhibition der DNMTs könnte in solchen Fällen eine potentielle Behandlungsstrategie darstellen.

Momentan gibt es jedoch keine zugelassenen spezifischen DNMT2-Inhibitoren, die in der Behandlung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden.

Die bisher zugelassenen Medikamente Azacitidin (**423**) und Decitabin (**424**) hemmen unspezifisch alle DNMTs mit dem Ziel, die Expression des Tumorsuppressorgens wieder zu aktivieren.<sup>[247]</sup> Die beiden Verbindungen werden in die RNA bzw. DNA eingebaut, wo sie anschließend irreversibel mit dem Cystein im aktiven Zentrum des Enzyms reagieren und die kovalente Bindung nicht durch eine Eliminierung gespalten werden kann, da der entsprechende Wasserstoff fehlt.

Eine andere Art der Inhibition wird bei dem natürlich vorkommenden SAM-Analogon Sinefungin (**425**) beobachtet. Aufgrund seiner ähnlichen Struktur bindet es in dem Bereich des aktiven Zentrums der DNMTs, in dem normalerweise SAM bindet, kann aber keine Methylgruppe übertragen, weshalb keine Reaktion stattfinden kann.<sup>[247]</sup> Diese Hemmung ist jedoch rein kompetitiver Natur und kann daher durch höhere Konzentrationen von SAM aufgehoben werden.

Die Gruppe um Schirmeister *et al.* entwickelte aufbauend auf diesem Prinzip Inhibitoren, deren Struktur auf *N*-Adenosyl-2,4-diaminobuttersäure basiert (siehe Abbildung 7.1-1).<sup>[248]</sup> Hierbei zeigten besonders Alkynsubstituenten (vgl. **426**) eine hohe inhibitorische Aktivität. Da die hohe Konzentration an SAM innerhalb der Zelle eine starke Konkurrenz zu den potentiellen Inhibitoren darstellt, sind solche Ansätze, die allein auf kompetitiver Hemmung ohne eine zeitweise Bindung im aktiven Zentrum basieren, schwierig in die praktische Anwendung zu überführen. Daher entwickelte dieselbe Gruppe basierend auf den zuvor optimierten Strukturen neue Inhibitoren, die durch einen elektrophilen Warhead eine kovalente Bindung zum Cystein im aktiven Zentrum ausbilden können, wobei hier besonders das Sulfonamid **427** sehr gute Ergebnisse lieferte.<sup>[249]</sup>

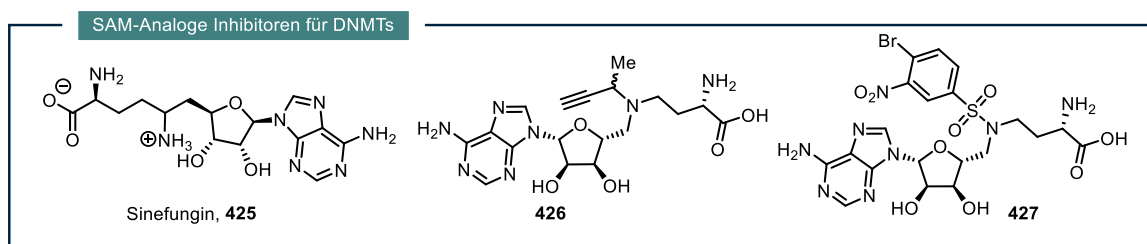


Abbildung 7.1-1: SAM-Analoga Inhibitoren, von links nach rechts: Sinefungin, kompetitiver Inhibitor nach Schirmeister *et al.*<sup>[248]</sup> und kovalenter Inhibitor nach Schirmeister *et al.*<sup>[249]</sup>

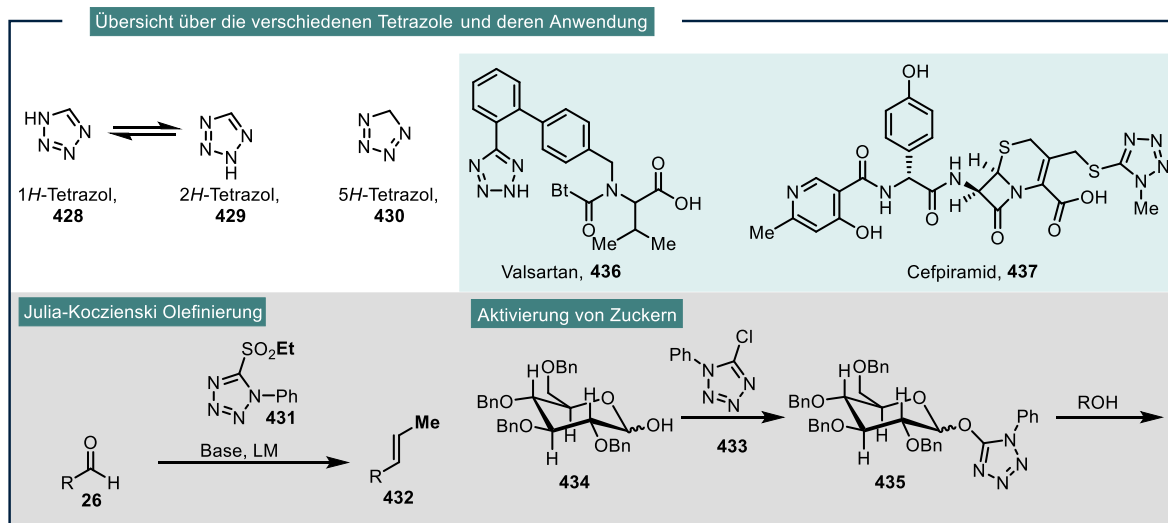
Diese vielversprechenden Ergebnisse werfen die Frage auf, ob auch andere Warheads, wie beispielsweise Heterozyklen, genutzt werden können, um DNMT2 oder andere DNA-Methyltransferasen zu inhibieren.

Tetrazole sind eine Klasse aus fünfgliedrigen, meist aromatischen Heterozyklen die vier Stickstoffatome und ein Kohlenstoffatom enthalten (siehe Schema 7.1-2). Es gibt nur eine mögliche monozyklische Anordnung für diese 5 Atome, weshalb einzig die Lage der zwei Wasserstoffatome zu unterschiedlichen Isomeren führt: Es existieren *1H*-Tetrazole (**428**), *2H*-Tetrazole (**429**) und *5H*-Tetrazole (**430**) (vgl. Schema 7.1-3). Dabei sind nur die erst genannten Tetrazole aromatische Verbindungen, die im Tautomerengleichgewicht liegen. Bei *5H*-Tetrazol hingegen handelt es sich um keinen Aromaten. Die Aromatizität der ersten beiden Verbindungen führt auch dazu, dass sie besser handhabbar sind, als ihre stark endotherme Standardbildungsenthalpien vermuten lässt.<sup>[250]</sup>

Besonders *1H*-Tetrazole finden Anwendung in der synthetischen Chemie, namentlich der JULIA-KOCZIENSKI Olefinierung, in der ein Tetrazol wie **431** als Alkylierungsreagenz verwendet wird, um selektiv *E*-Alkene (**432**) herzustellen.<sup>[118,251]</sup> Auch kann 5-Chlor-1-phenyltetrazol (**433**) dazu genutzt werden, um bestimmte Zucker (**434**) als Glykosyldonoren (**435**) zu aktivieren.<sup>[252]</sup>

In der medizinischen Chemie ist die Bedeutung der Tetrazole jedoch noch größer, da dieses Strukturmotiv ein Bioisoster für das der Carbonsäure ist. Bioisostere sind funktionelle Gruppen, deren chemische Struktur zwar verschieden ist, die biologischen Eigenschaften jedoch sehr ähnlich sind. *1H*- und *2H*-Tetrazole zeichnen sich dabei durch ihren zu Carbonsäuren ähnlichen  $pK_A$ -Wert aus, der für ihre biologische Bedeutung relevant ist (beispielsweise in Valsartan **436**, einem Bluthochdruckmedikament).<sup>[253]</sup> Auch können sie verwendet werden, um Medikamente resistenter gegenüber enzymatischem Abbau zu machen. So erschwert die Tetrazoluntereinheit in dem Antibiotikum Cefpiramid (**437**) den Abbau durch  $\beta$ -Lactamasen.<sup>[254–256]</sup> Auf Grund dieser

interessanten Eigenschaften werden stetig neue Verbindungen als Medikamente entwickelt, deren Struktur ein Tetrazol enthält.



Schema 7.1-2: Oben: Verschiedene Isomere von Tetrazol und relevante Medikamente. Unten: Anwendungen von Tetrazolen in der organischen Synthese.

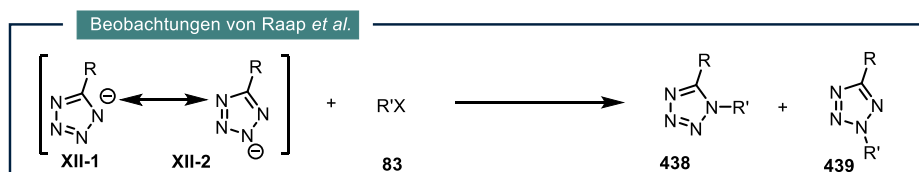
Synthetisch können disubstituierte 1,5-1*H*-Tetrazole (**438**), wie sie für diese Arbeit eine Rolle spielen, über viele verschiedene Reaktionen hergestellt werden. Der vermeintlich einfachste und offensichtlichste Ansatz ist es dabei, eine nukleophile Substitution mit einem deprotonierten Tetrazol durchzuführen. Diese Methode wurde 1968 von Raap *et al.* untersucht (siehe Tabelle 7.1-1).<sup>[257]</sup> Dabei konnten sie beobachten, dass abhängig von dem Substituenten in 5-Position am Tetrazol, dem verwendeten Elektrophil und der Abgangsgruppe verschiedene Verhältnisse aus 1*H*- und 2*H*-Isomer erhalten wurden und dass diese Mischungen nur in wenigen Fällen effizient getrennt werden konnten. Grund dafür sind die beiden mesomeren Grenzstrukturen **XII-1** und **XII-2**, aus denen bei Reaktion mit **83** die beiden verschiedenen Produkte **438** und **439** resultieren.

Das unsubstituierte 1*H*-Tetrazol als Nukleophil gibt vornehmlich das entsprechende 1*H*-Produkt (Eintrag 1), während elektronenziehende Substituenten in 5-Position am Tetrazol einen großen Überschuss des 2*H*-Produkts geben. (Einträge 2–4)

Eine schlechte Abgangsgruppe (X) am Elektrophil kann die Bildung des 1*H*-Tetrazolprodukts (vgl. Einträge 3 und 4) begünstigen, während elektronenreichere und sterisch gehinderte Reste R' das Verhältnis zu Gunsten des Produkts **439** verschieben.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Substitutionsreaktionen ungeeignet sind, um zielgerichtet 1*H*-Tetrazole (**438**) zu synthetisieren, da sie meist zu Produkten wie **439** und kaum trennbaren Produktgemischen führen.

Tabelle 7.1-1: Ergebnisse der Untersuchungen von Raap *et al.* zu den Eigenschaften von Tetrazolen als Nukleophile. Die Tabelle ist leicht abgewandelt aus der entsprechenden Publikation entnommen.<sup>[257]</sup>

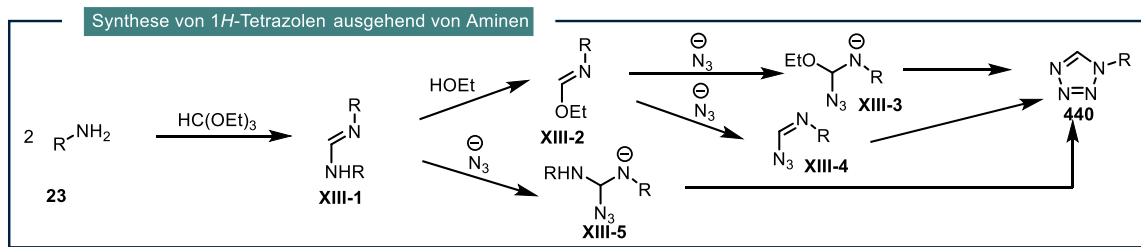


Eintrag	R	R'	X	Ausbeute [%] (438)	Ausbeute [%] (439)
1	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	55	22
2	Cl	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	9	66
3	Cl	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	18	63
4	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	<10	62
5	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Br	30	58
6	CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Br	20	62

Um selektiv das gewünschte Tetrazol herzustellen, bietet es sich daher an, den Ring bereits mit dem gewünschten Substitutionsmuster oder zumindest einem Substituenten am gewünschten Stickstoff aufzubauen. Solche Reaktionen benötigen auf Grund der hohen Standardbildungsenthalpie dieser Verbindungen meist harsche Bedingungen oder reaktive Edukte.<sup>[250]</sup> Ähnlich wie für andere fünfgliedrige Heterozyklen kann dabei eine 1,3-dipolare Cycloaddition verwendet werden. Zur Synthese des unsubstituierten Tetrazols wird Blausäure mit Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt.<sup>[258]</sup> Zur Synthese von 1- oder 5-Substituierten Tetrazolen werden Isonitrile oder Nitrile und Stickstoffwasserstoffsäure verwendet.<sup>[259]</sup> Die Gruppe um Sharpless *et al.* konnte mittels B3LYP/DFT-Berechnungen zeigen, dass Reaktionen zwischen Nitrilen und Aziden in protischen Lösungsmitteln oder durch Zugabe von Protonenquellen nicht über eine solche 1,3-dipolare Cycloaddition, sondern viel mehr eine schrittweise Reaktion ablaufen.<sup>[260]</sup>

Isonitrile, die zu den für diese Arbeit angestrebten 1H-Tetrazolen führen, sind kommerziell schlechter erhältlich und nur mit höherem synthetischem Aufwand zugänglich als Nitrile. Dies macht sie generell weniger attraktiv. Geeigneter wären zum Beispiel einfache Amine. Diese können nach einer von Gaponik *et al.* entwickelten Vorschrift mit Natriumazid und einem Orthoester in heißer Essigsäure zu den entsprechenden Tetrazolen umgesetzt werden.<sup>[261]</sup>

Mechanistisch läuft diese Reaktion wie folgt ab (siehe Schema 7.1-3): Zwei Äquivalente eines Amins (**23**) reagieren mit dem Orthoester zum Amidin (**XIII-1**). Dieses kann mit Ethanol reagieren, um das Imidat **XIII-2** zu bilden, welches auch bereits als Zwischenschritt in der Bildung des Amidins (**XIII-1**) entstehen kann. **XIII-2** wird von dem Azid-Ion angegriffen und bildet entweder durch Angriff an die Doppelbindung das tetraedrische Intermediat **XIII-3** oder durch Substitution des Ethanolats das planare **XIII-4**. Diese beiden Verbindungen reagieren dann zum entsprechenden Tetrazol **440**.

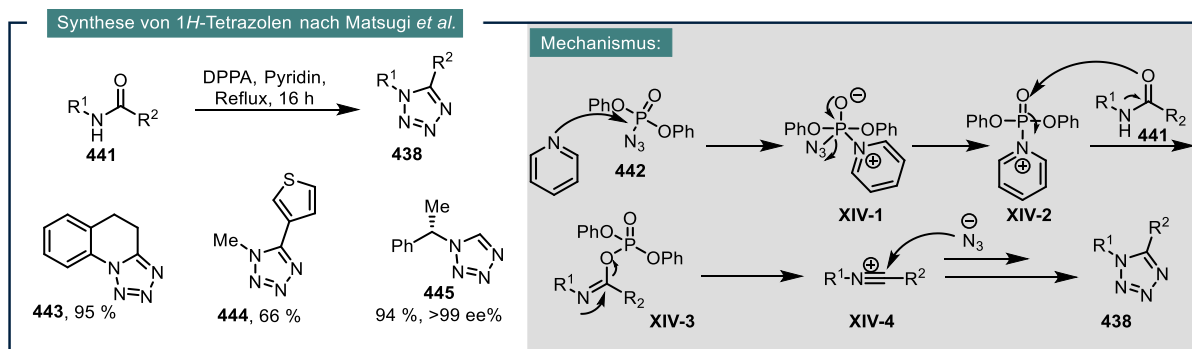


Schema 7.1-3: Mechanismus zur Synthese von 1H-substituierten Tetrazolen ausgehend von Aminen nach Gaponik *et al.*<sup>[261]</sup>

Eine andere Möglichkeit stellt auch die Reaktion von **XIII-1** direkt mit Azid dar, um Intermediat **XIII-5** zu bilden, welches dann anschließend zum gewünschten Produkt reagieren kann. Welcher Weg in der Bildung des Tetrazols genau abläuft hängt vor allem vom Substituenten des Amins ab.

Die für diese Reaktion benötigten Bedingungen (kochende, konzentrierte Essigsäure) sind jedoch harsch, weshalb in der neueren Literatur andere Säuren<sup>[262]</sup> und Lösungsmittel<sup>[263]</sup>, sowie Nanopartikel<sup>[264]</sup> verwendet werden, um die Reaktionsbedingungen milder und breiter anwendbar zu machen.

Eine andere Möglichkeit zur Synthese von Tetrazolen (**438**), die im Rahmen dieser Arbeit größere Bedeutung hat, wurde von Matsugi *et al.* entwickelt.<sup>[265,266]</sup> Dabei werden Amide (**441**) mit DPPA (**442**) oder *p*-NO<sub>2</sub>DPPA in heißem Pyridin umgesetzt. DPPA dient gleichzeitig als Aktivierungsmittel für den Amidsauerstoff und als Azidquelle. Dabei können in der Reaktion auch komplexere trizyklische Systeme (**443**), Heterozyklen (**444**) oder sogar chirale Verbindungen (**445**) unter Erhalt des Stereozentrums eingesetzt werden.



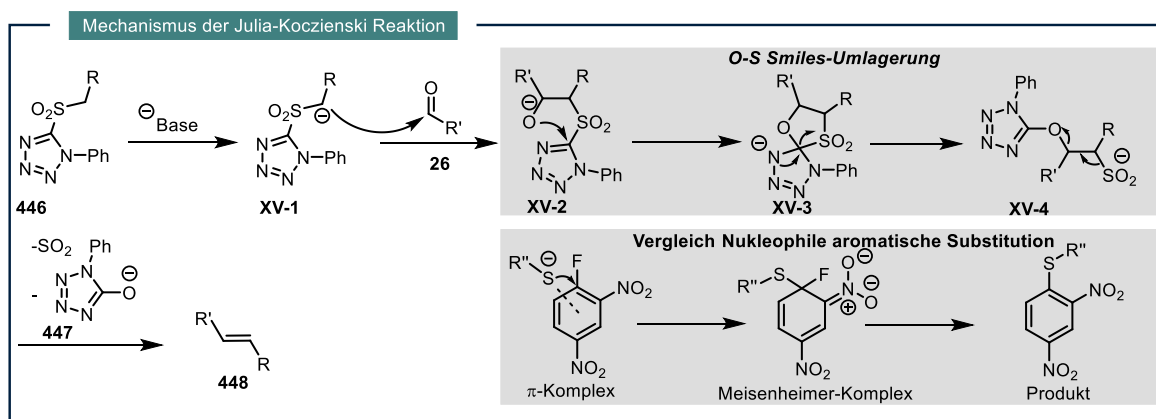
Schema 7.1-4: Beispiele der von Matsugi *et al.* synthetisierten Tetrazole und der zugehörige Mechanismus.

Mechanistisch wird DPPA erst durch Pyridin oder DMAP aktiviert (**XIV-1**) und anschließend von dem Amid angegriffen. Ob dabei erst ein Intermediat wie **XIV-2** entsteht oder ein anderes Intermediat durchlaufen wird, ist nicht geklärt. Die daraus gebildete Verbindung (**XIV-3**) eliminiert anschließend Sauerstoff. Das dabei entstehende Isonitriliumkation (**XIV-4**) wird von einem Azid-Anion angegriffen und bildet dann das 1,5-disubstituierte Tetrazol **438**. Diese Methode ähnelt einer älteren Variante der MITSUNOBU-Reaktion, bei der ebenfalls Amide mit DEAD, PPh<sub>3</sub> und Trimethylsilylazid in THF umgesetzt werden.<sup>[267]</sup>

Wie bereits zuvor beschrieben, werden spezielle 1,5-disubstituierten Tetrazole in der JULIA-KOCZIENSKI Olefinierung eingesetzt. Eine genaue Betrachtung des Mechanismus dieser Reaktion (siehe Schema 7.1-5) zeigt, dass zuerst der Alkylsubstituent des Tetrazol **446** deprotoniert wird und das entstehende Carbanion **XV-2**

anschließend an dem Aldehyd **26** angreift. Dieser Schritt läuft diastereoselektiv ab und ist für die hohe E-Selektivität verantwortlich. Das daraus entstehende Alkoholat **XV-2** kann anschließend in einer SMILES-Umlagerung über **XV-3** zum Sulfinat **XV-4** reagieren. Dieses eliminiert spontan  $\text{SO}_2$  und Tetrazol **447** um das finale Produkt **448** zu erhalten.

Vergleicht man den Mechanismus einer SMILES-Umlagerung mit dem der nukleophilen aromatischen Substitution so fällt auf, dass es sich bei der Umlagerung nur um eine intramolekulare Variante der zweiten Reaktion handelt. Ermöglicht wird dies durch die gute Stabilisation der negativen Ladung durch das Tetrazol im intramolekularen Meisenheimer-Komplex (**XV-3**).



Schema 7.1-5: Mechanismus der JULIA-KOCZIENSKI Olefinierung, Darstellung eines Teils des Mechanismus und Vergleich mit der nukleophilen Substitution.

Dies zeigt eindrucksvoll, dass Tetrazole, ähnlich wie die elektronenarmen, nitrierten Aromaten aus dem vorherigen Kapitel 6, potentiell in der Lage sind, als elektrophile Warheads zu agieren. Generell wurden Tetrazole in der Literatur bisher nicht als Warheads eingesetzt, sondern nur aufgrund ihrer Reaktivität als potentielle Thiol-Marker.<sup>[268]</sup>

Im Rahmen dieses Projekts sollten drei verschiedene Aspekte beleuchtet werden: Generell sollte untersucht werden, wie in 5-Position funktionalisierte 1H-Tetrazole an verschiedenen Zielstrukturen am effizientesten synthetisiert werden können. An einfachen Modells substraten sollte dann die Reaktivitäten mit Thiolen untersucht werden. Anschließend sollten potentielle Inhibitoren für zwei verschiedene Enzyme entwickelt werden: Rhodesein und DNMT2.

Für Rhodesein waren die Zielstrukturen Dipeptide, deren N-Terminus Teil des Tetrazolgerüsts ist. Da solche Verbindungen nicht literaturbekannt sind, sollte ebenfalls eine Synthesestrategie entwickelt werden.

Für DNMT2 sollten angelehnt an die Arbeiten von Schirmeister *et al.*<sup>[248,249]</sup> Tetrazole mit Linkereinheiten entwickelt werden, die mittels Sulfonamids oder Alkylierung an ein sekundäres Amin angebunden werden können. Die Länge der Linkereinheit sollte dabei zwischen zwei bis vier Kohlenstoffatomen liegen.

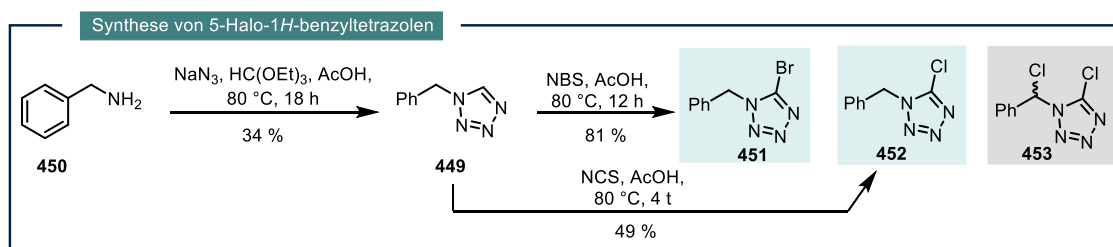
All diese Verbindungen sollten dann in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Schirmeister auf ihre Aktivität als Inhibitoren untersucht werden.

## 7.2 Synthese einfacher 1H-Benzyltetrazole als *proof of concept*

Da 5-substituierte Tetrazole bisher nicht als Warheads für kovalente Inhibitoren eingesetzt wurden, sollte zu Beginn dieses Projekts eine *proof of concept*-Studie durchgeführt werden. Benzyltetrazol **449** wurde als Basis für alle Modellsubstrate gewählt, da nur generelle Reaktivitäten untersucht werden sollten und keine Anbindung an Aminosäuren oder Linker notwendig war. Es sollten verschiedene 5-Halo-, 5-Sulfo- und 5-Oxotetrazole synthetisiert und getestet werden.

**449** konnte ausgehend von Benzylamin (**450**) in 34 % Ausbeute gewonnen werden (siehe Schema 7.2-1).<sup>[261]</sup>

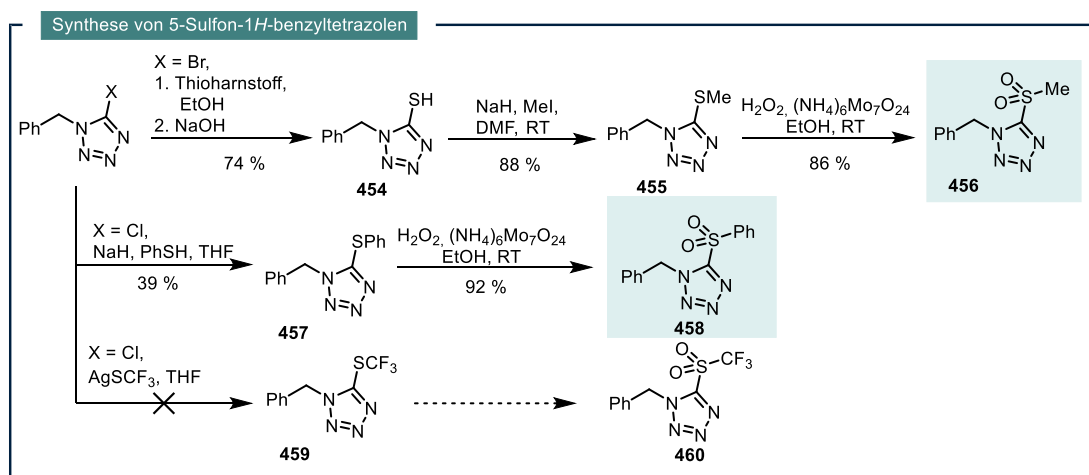
Die Reaktion lässt sich dabei leicht auch im Multigramm Maßstab durchführen – hierbei sollte jedoch auf die potentielle Explosionsgefahr der beteiligten Verbindungen geachtet werden. Im Rahmen dieser Arbeit kam es zu keinen Vorfällen. **449** wurde anschließend in einer literaturbekannten Vorschrift mit NBS umgesetzt, um die bromierte Verbindung **451** in einer Ausbeute von 81 % zu erhalten.<sup>[269]</sup>



Schema 7.2-1: Synthese von 5-Halo-1H-benzyltetrazolen ausgehend von Benzylamin (**450**).

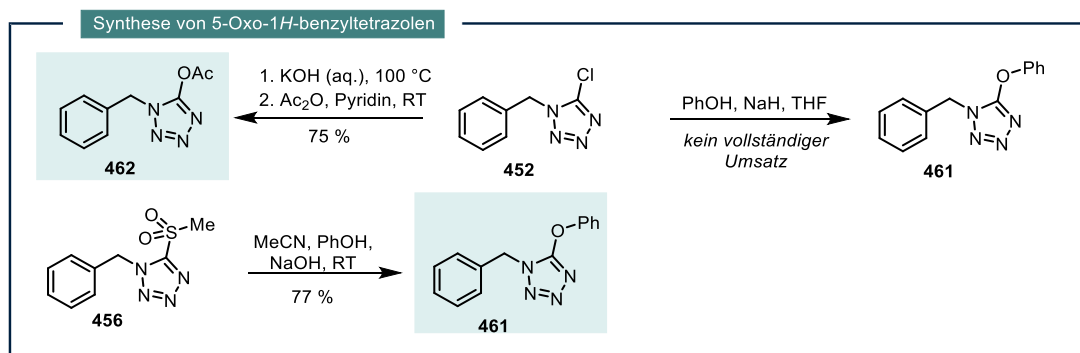
Für die direkte Chlorierung von Tetrazolen in 5-Positionen war zu diesem Zeitpunkt keine synthetische Methode in der Literatur bekannt, weshalb ähnliche Bedingungen wie für die Bromierung gewählt wurden. Die Chlorierung mit NCS verlief verglichen mit NBS deutlich schlechter und erst nach 4 Tagen und einem größeren Überschuss an NCS konnte das gewünschte Produkt **452** in 49 % Ausbeute erhalten werden. Zudem wurde auch die Bildung von **453** mittels LCMS und  $^1\text{H-NMR}$  beobachtet. Die Verbindung konnte jedoch nicht isoliert werden. Die Synthese des entsprechenden Fluortetrazols wurde ausgehend von **452** nach einer Vorschrift von Teutsch *et al.* versucht, indem dieses mit  $\text{KF}$  und 18-Krone-6 in trockenem MeCN für mehrere Tage in der Siedehitze gerührt wurde.<sup>[270]</sup> Dabei konnte jedoch Zersetzung von **452** beobachtet werden. Es wurden keine weiteren Versuche zur Synthese von Fluortetrazolen durchgeführt.

Ausgehend von Verbindung **451** sollten anschließend verschiedene Sulfone hergestellt werden (siehe Schema 7.2-2). Dazu wurde **451** zuerst mit Thiohamstoff umgesetzt, um das Thiol **454** zu erhalten.<sup>[271]</sup> Dieses konnte anschließend mit Methyljodid methyliert werden und der erhaltene Thioether (**455**) wurde selektiv mit Ammoniummolybdat Tetrahydrat und Wasserstoffperoxid zum Sulfon **456** oxidiert.<sup>[272]</sup> Ausgehend von **451** konnte die Zielverbindung in 52 % über drei Stufen erhalten werden. Die direkte Reaktion von **451** mit Natriummethylsulfonat in MeCN oder THF lieferte nicht das gewünschte Produkt **455**.



Schema 7.2-2: Synthese von 5-Sulfontetrazolen ausgehend von 5-Halotetrazolen.

Ausgehend von **452** war eine direkte nukleophile Substitution mit Thiophenol möglich. Der daraus resultierende Thioether (**457**) wurde, wie zuvor beschrieben, mit Ammoniummolybdat und Wasserstoffperoxid zum Sulfon **458** oxidiert. Versuche zur Synthese eines Trifluormethylsulfons (**460**) ausgehend von **452** und Silbertrifluormethanthiolat blieben erfolglos und wurden nicht weiterverfolgt, da in der Substitutionsreaktion keine Spuren von **459** beobachtet wurden.



Schema 7.2-3: Synthese von 5-Oxotetrazolen ausgehend von zuvor synthetisierten Verbindungen.

5-Oxotetrazole sollten ausgehend von **452** synthetisiert werden (siehe Schema 7.2-3). Eine direkte Substitution des Chlorids mit Phenol unter basischen Bedingungen bei Raumtemperatur lieferte jedoch nur eine Mischung aus dem Produkt **461** und Startmaterial. Auch bei erhöhten Temperaturen konnte nicht mehr Produkt gebildet werden. Es wurde anschließend **456** als Elektrophil verwendet, da ähnliche Reaktionen mit dieser Verbindung in der Literatur bekannt sind.<sup>[273]</sup> Unter den in Schema 7.2-3 gezeigten Bedingungen lässt sich **461** in 77 % Ausbeute isolieren.

**452** konnte zur Synthese von **462** genutzt werden, in dem es erst in wässriger KOH hydrolysiert und anschließend mit Pyridin und Essigsäureanhydrid acyliert wurde.

Die so erhaltenen Verbindungen **451**, **452**, **456**, **458**, **461** und **462** wurden an Herrn ██████████ der Arbeitsgruppe von Frau Schirmeister übergeben, welcher Experimente zur Reaktivität der Verbindungen durchführte. Dazu setzte er die Verbindungen mit 2-Phenylethanthiol um, einmal mit und einmal ohne Triethylamin und analysierte die Reaktionsmischungen mittels LCMS. Die daraus resultierenden Ergebnisse sind nur

qualitativ, geben aber Aufschluss auf geeignete Struktur motive für die weiteren Untersuchungen. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 7.2-1 dargestellt.

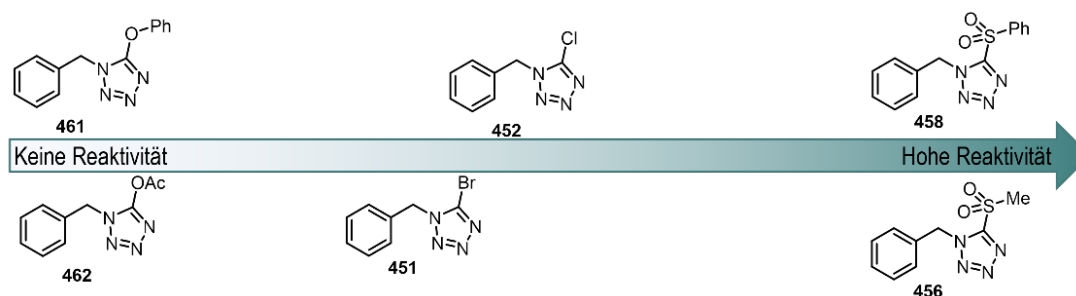


Abbildung 7.2-1: Qualitative Darstellung der Reaktivität der synthetisierten Testsubstrate gegenüber einem einfachen Thiol (Ergebnisse von Herr XXXXXXXXXX).

Verbindung **461** zeigt keine Reaktion mit einem Thiol. In der Reaktion von Verbindung **462**, bei der auch nach möglichen Acylierungsprodukten des Thiols gesucht wurde, konnte nur Zersetzung der Startverbindung beobachtet werden, jedoch ohne klare Charakterisierung der Zersetzungsprodukte. Für **451** konnten Spuren des Substitutionsprodukts beobachtet werden, für die chlorierte Verbindung **452** konnte das Substitutionsprodukt und das Ausgangsmaterial nebeneinander beobachtet werden. Eine solche eher schwache Reaktion, könnte zur Verwendung als reversibel bindender Warhead von Vorteil sein.

Die beiden Sulfone (**458** und **456**) zeigen wie zu erwarten eine hohe Reaktivität und reagieren vollständig zum entsprechenden Substitutionsprodukt, was bedeutet, dass sie als mögliche irreversibel bindende Warheads fungieren können.

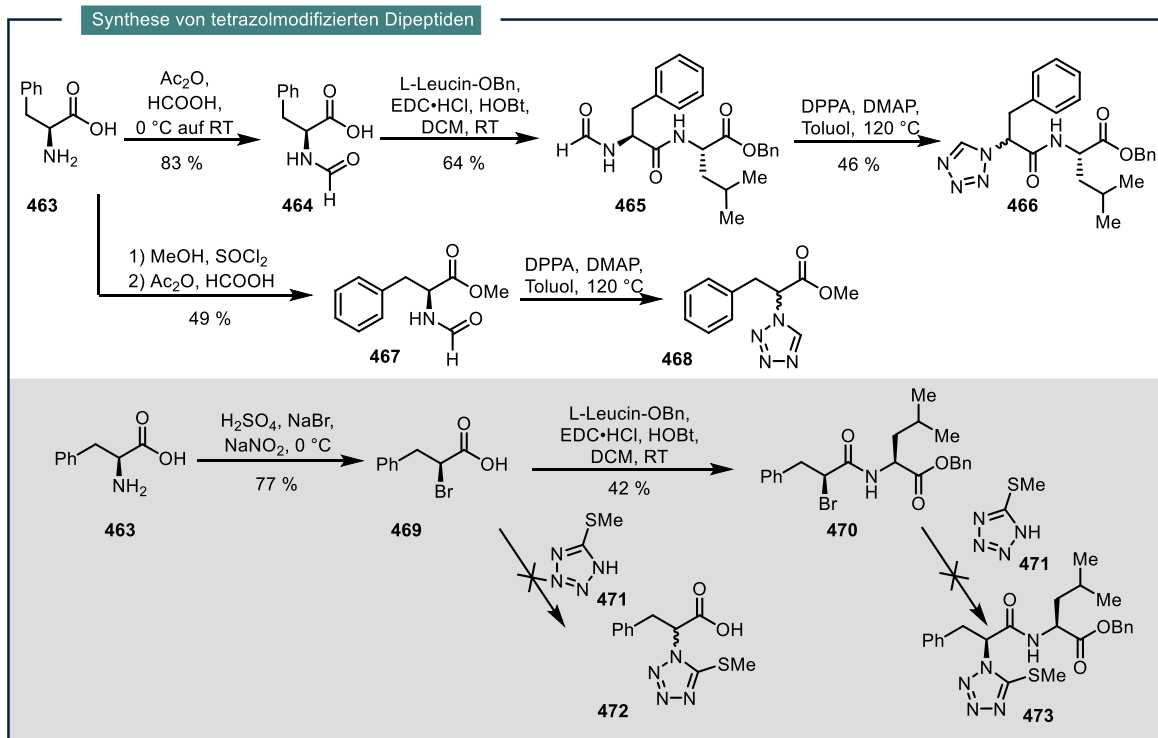
Auf Basis dieser Ergebnisse wurden 5-Chlor und 5-Sulfontetrazole als mögliche Warheads für die Synthese neuer Inhibitoren für Rhodesain und DNMT2 ausgewählt.

### 7.3 Synthese potentieller Rhodessain-Inhibitoren

Mit den Ergebnissen aus dem vorherigen Kapitel sollte nun untersucht werden, ob Verbindungen, ähnlich zu denen aus Kapitel 6, möglicherweise als Rhodessain-Inhibitoren dienen können. Dies erfordert die Anbindung eines Tetrazols an eine Aminosäure. Der Stickstoff der Aminosäure sollte dabei in das entsprechende Tetrazol eingebunden werden.

Als Testsubstrat wurde ein Dipeptid mit der Sequenz der Verbindungen aus Kapitel 6.2. (Phe-Leu) synthetisiert (siehe Schema 7.3-1). Die zuvor angewandte Methode mit Natriumazid und Triethylorthoformiat führte mit L-Phenylalanin (**463**) nur zur Zersetzung des Startmaterials, weshalb ein anderer synthetischer Ansatz gewählt wurde.

**463** wurde mit dem *in situ* generierten gemischten Anhydrid der Essig- und Ameisensäure umgesetzt. Das so erhaltene *N*-Formyl geschützte Produkt **464** konnte anschließend in einer Amidkupplung mit dem Benzylester von L-Leucin umgesetzt werden. Das daraus resultierende Dipeptid **465** wurde nach einer Vorschrift von Matsugi *et al.*<sup>[266]</sup> in das gewünschte Tetrazol **466** überführt.



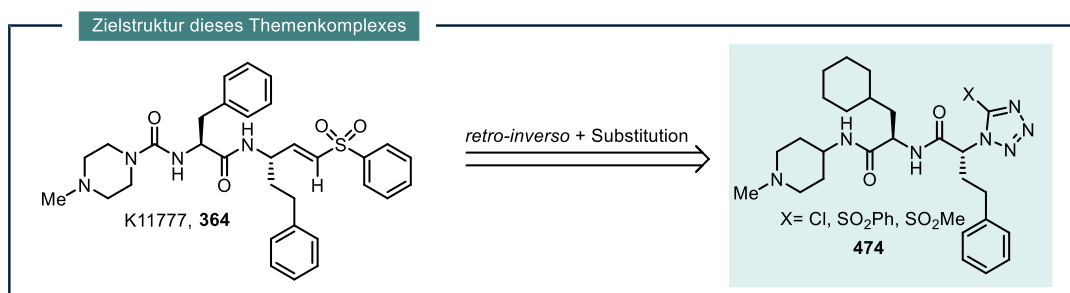
Schema 7.3-1: Versuche zur Synthese eines mit Tetrazol funktionalisierten Dipeptids, ausgehend von Phenylalanin.

Es konnte eine Mischung von zwei Diastereomere in einem Verhältnis von 1:1 erhalten werden. Diese Mischung zeigte jedoch optische Aktivität, was darauf hindeutet, dass mindestens ein Stereozentrum in der Reaktion epimerisiert und eines zumindest teilweise nicht. Das Stereozentrum in  $\alpha$ -Position zum Tetrazol ist vermutlich das, welches vollständig racemisiert, da dieses aufgrund des zusätzlichen  $-I$ -Effekts über ein deutlich acideres Proton verfügt.

Um diese Hypothese zu testen, wurde L-Phenylalanin erst mit Methanol verestert, dann *N*-Formyl-geschützt und die enantiomerenreine Verbindung (**467**) unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie zuvor zum Tetrazol (**468**) umgesetzt. Das daraus resultierende Reaktionsprodukt **468** wurde als racemische Mischung (Analyse durch chiraler HPLC, 46:54) erhalten. Das spricht dafür, dass dies auch in **466** der Fall ist.

Eine andere Möglichkeit zur Darstellung der gewünschten Tetrazole ist eine nukleophile Substitution eines Alkylbromids. Chirale Alkylbromide können aus den entsprechenden Aminosäuren unter Erhalt der Stereochemie mittels Diazotierung hergestellt werden. Das durch diese Methode aus **463** resultierende Alkylbromid (**469**) wurde in einer Amidkupplung mit L-Leucinbenzylester umgesetzt, was Verbindung **470** lieferte. Als Reaktionspartner für **470** und das Alkylbromid **469** wurde das kommerziell erhältliche Tetrazol **471** gewählt. Keines dieser beiden Alkylbromide zeigte bei Raumtemperatur oder 50 °C eine Reaktion zu den gewünschten Produkten **472** oder **473**. Da, wie zuvor erwähnt, Tetrazole in Substitutionsreaktionen nicht selektiv reagieren, wurde darauf verzichtet, weitere Reaktionen mit diesen Verbindungen durchzuführen.

Als Zielstruktur wurde zu diesem Zeitpunkt im Rahmen des Projekts eine von K11777 abgeleitete Struktur gewählt (**474**), da diese in *docking*-Studien der Schirmeister-Gruppe die vielversprechendsten Ergebnisse zeigte. Hierbei wurde das *retro-inverso* Prinzip verwendet und zusätzlich Phenylalanin durch Cyclohexylalanin substituiert, welches noch stärkere Wechselwirkungen mit der S2-Tasche von Rhodesain eingehen kann.



Schema 7.3-2: Erste Zielstrukturen dieses Themenkomplexes und deren strukturelle Beziehung zu K11777.

Zur Synthese dieses Zielstruktur wäre der gleiche Ansatz wie zuvor denkbar. Es war jedoch nicht klar, ob die Aminosäuresequenz in dieser Form weiterhin geeignet für Rhodesain ist oder ob diese modifiziert werden muss. Daher erschien es sinnvoll zuerst einen Ansatz zu untersuchen, bei dem die benötigten Aminosäuren getrennt voneinander hergestellt werden.

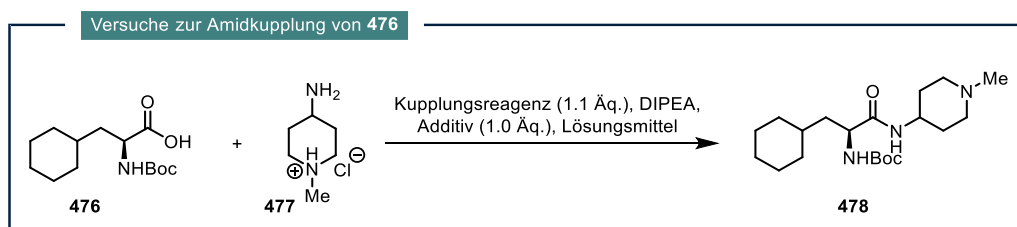
Parallel wurde mit Unterstützung von Frau [REDACTED] das Dipeptid **466** weiter funktionalisiert, da diese Aminosäuresequenz in Kapitel 6 gute Ergebnisse für Rhodesain brachte. Beide Syntheserouten wurden zeitgleich verfolgt, jedoch soll zuerst die Synthese von **474** diskutiert werden.

Für die Synthese der Dipeptidstruktur in Schema 7.3-2 werden zwei verschiedene Aminosäureeinheiten benötigt. Begonnen wurde mit der Synthese des Cyclohexylalanins. Dafür wurde die Aminogruppe in D-Cyclohexylalanin (D-CHA, **475**) als *tert*-Butylcarbammat geschützt.<sup>[274]</sup> Das Produkt **476** wurde dabei als hochviskoses, klebriges Öl erhalten, welches schwierig zu handhaben war, weshalb diese Verbindung ebenfalls käuflich erworben

wurde. Dabei wurde ein farbloser aber ebenfalls klebriger Feststoff erhalten, der sich in seiner Reinheit nicht von der selbst synthetisierten Verbindung unterschied (kontrolliert mittels  $^1\text{H-NMR}$ ).

Des Weiteren wurde **477** von Frau [REDACTED] im Rahmen eines vierwöchigen Forschungspraktikums ausgehend von *N*-Methylpiperidin in einer palladiumkatalysierten LEUCKART-WALLACH-Reaktion hergestellt und als Hydrochlorid isoliert. Das entsprechende freie Amin wurde zu einem späteren Zeitpunkt käuflich erworben. Die Amidkupplung von **476** und **477** und insbesondere die Aufreinigung von **478** gestaltete sich als problematisch (siehe Tabelle 7.3-1). Weder mit DIC (Eintrag 1), EDC•HCl (Eintrag 2), HBTU (Einträge 3-4) oder HATU (Einträge 5-6) konnte mit dem Hydrochlorid **477** ein vollständiger Umsatz von **476** erreicht werden.

Tabelle 7.3-1: Untersuchte Kupplungsbedingungen zur Darstellung von **478**. Umsatz bestimmt mittels LCMS. \*Die freie Base von **477** wurde verwendet. Alles Ausbeuten sind isoliert.



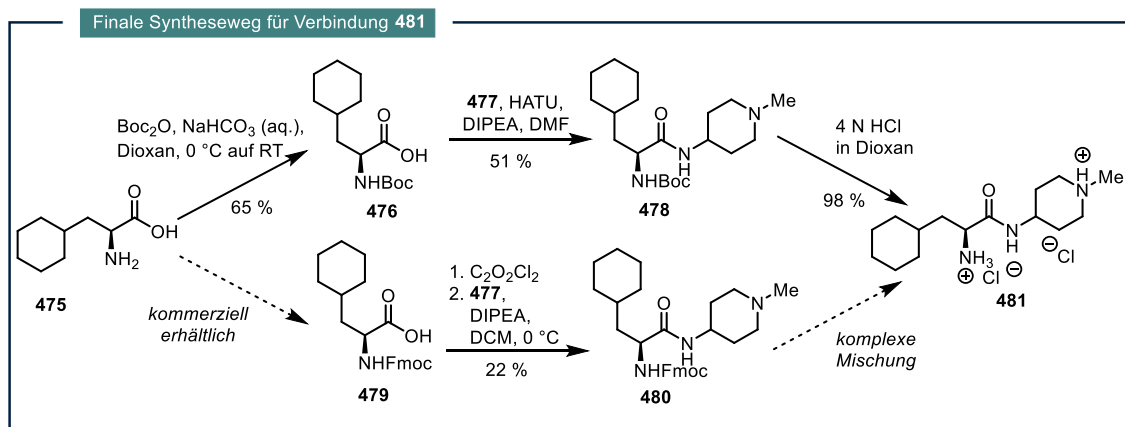
Eintrag	Kupplungsreagenz	Additiv	Äq. DIPEA	Lösungsmittel	Ergebnis
1	DIC	DMAP (1.0 Äq.)	1.0	DCM	Kein vollständiger Umsatz
2	EDC•HCl	DMAP (1.0 Äq.)	2.0	DCM	Kein vollständiger Umsatz
3	HBTU	/	2.0	DCM	Kein vollständiger Umsatz
4	HBTU	/	2.0	DMF	Kein vollständiger Umsatz
5	HATU	/	2.0	DCM	Kein vollständiger Umsatz
6	HATU	/	2.0	DMF	Kein vollständiger Umsatz, 35 %
7*	HATU	/	2.0	DMF	51 %

Das beste Ergebnisse wurde schließlich mit dem freien Amin von **477** und HATU in Kombination mit DIPEA in DMF (Eintrag 7) erhalten. Die Trennung des Reaktionsgemischs mittel Säulenchromatographie konnte auf Grund der hohen Polarität der Zielverbindung **478** nicht auf Normalphase durchgeführt werden, sondern nur auf Umkehrphase. Auf Grund der fehlenden UV-Aktivität der Verbindung war die Aufreinigung mittels eines *Isolera*<sup>TM</sup> Four Systems (siehe Kapitel 8) erschwert. Nach mehreren Versuchen konnte jedoch eine geeignete

Methode entwickelt werden, wobei es sich als äußerst hilfreich erwies, dem als Laufmittel verwendeten Wasser 1 %v/v Ameisensäure zuzusetzen.

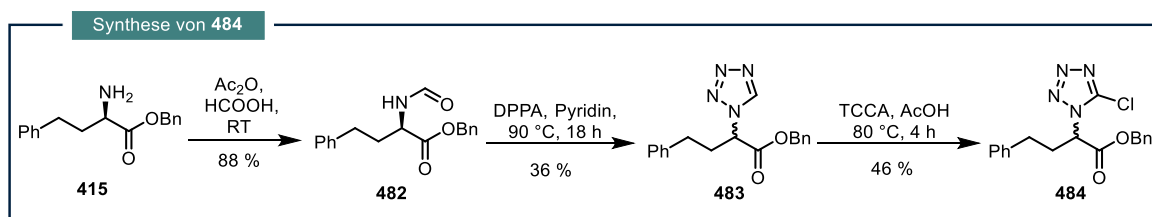
Um die Aufreinigung zu erleichtern und möglicherweise die Ausbeute zu steigern, wurde untersucht, ob die Verwendung einer Fmoc-Schutzgruppe einen Vorteil bringt. Unter den zuvor verwendeten Reaktionsbedingungen mit HATU (Tabelle 7.3-1, Eintrag 7) konnten nur Spuren des Produkts beobachtet werden. Als Kupplungsstrategie für **479** wurde die Überführung ins Säurechlorid gewählt, welche das Produkt **480** jedoch nur in 22 % Ausbeute lieferte, wobei die Aufreinigung über das *Isolera™ Four System* im Vergleich einfacher war.

Verbindungen **480** und **478** wurden anschließend mit 4 N HCl in Dioxan deblockiert, wobei die Deblockierung von **478** das gewünschte Produkt **481** ohne weitere Aufreinigung als farblosen, kristallinen Feststoff lieferte. Die Deblockierung von Verbindung **480** mit Piperidin hingegen lieferte eine ölige Reaktionsmischung, die nicht aufgetrennt werden konnte. Daher wurde die Strategie unter Verwendung der Fmoc-Schutzgruppe verworfen. Zusammenfassend konnte Verbindung **481** ausgehend von **475** in drei linearen Stufen mit insgesamt 32 % erhalten werden.

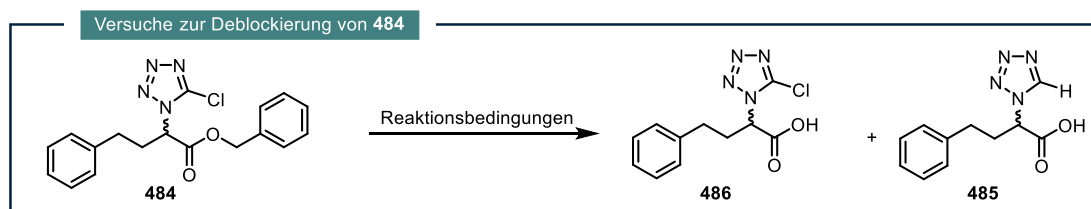


Schema 7.3-3: Versuche zur Synthese für Verbindung **481** unter Verwendung von verschiedenen Schutzgruppenstrategien.

Die zweite benötigte Aminosäure ist von Homophenylalanin abgeleitet. Dazu wurde D-Homophenylalaninbenzylester (**415**) zuerst mit dem gemischten Anhydrid aus Essigsäure und Ameisensäure umgesetzt, um **482** zu erhalten, welches anschließend nach der bereits bekannten Methode zu **483** umgesetzt wurde. Auch in dieser Reaktion konnte eine Epimerisierung des Stereozentrums beobachtet werden. **483** wurde anschließend mit TCCA in Essigsäure chloriert, um das 5-Chlortetrazol **484** zu erhalten. Die Wahl dieser Reaktionsbedingungen wird in Kapitel 7.4 noch einmal genauer erläutert, jedoch konnte mit NCS auch nach mehreren Tagen Reaktion bei 110 °C in Eisessig kein vollständiger Umsatz festgestellt werden.

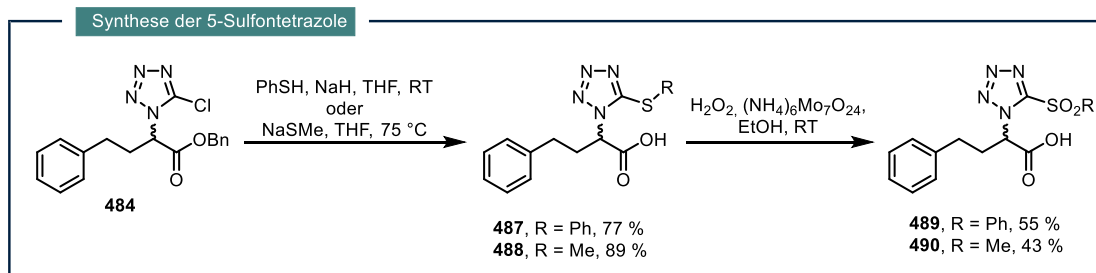
Schema 7.3-4: Vierstufige Synthese von **484** ausgehend von **415**.

Die Deblockierung von Verbindung **484** mit Palladium auf Aktivkohle führte gleichzeitig auch zur Dechlorierung der Tetrazoluntereinheit, wodurch **485** entstand (vergleiche Tabelle 7.3-2, Eintrag 1). Solche Dehalogenierung von aromatischen Verbindungen können in einigen Fällen durch die Verwendung von Platin anstelle von Palladium verhindert werden.<sup>[275]</sup> Für **484** konnte unter diesen Bedingungen jedoch nach 48 h weder Dehalogenierung noch Deblockierung festgestellt werden (siehe Eintrag 2). Die Verwendung von  $\text{NiCl}_2$  in Verbindung mit  $\text{NaBH}_4$  führte ebenfalls nicht zur Debenzylierung (Eintrag 3).<sup>[276]</sup> Schließlich konnte durch den Einsatz von Bortrichlorid in DCM der Benzylester selektiv und in quantitativer Ausbeute gespalten werden (**486**, siehe Eintrag 4).<sup>[277]</sup> Hierbei ist zu erwähnen, dass diese Reaktion schlecht skalierbar ist und nur in einer Ansatzgröße von etwa 0.1 mmol hohe Ausbeuten erzielt. Bei einer Ansatzgröße von 0.5 mmol sank die Ausbeute drastisch auf etwa 20 %.

Tabelle 7.3-2: Strategien zur Deblockierung von **484**. Alle Ausbeuten sind für isolierte Verbindungen angegeben. Eintrag 3 wurde von Dorota Ferenc durchgeführt.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%] ( <b>486</b> )	Ausbeute [%] ( <b>485</b> )
1	$\text{Pd/C}$ , $\text{H}_2$ , EtOH	/	33
2	$\text{Pt/C}$ , $\text{H}_2$ , EtOH	/	/
3	$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , $\text{NaBH}_4$ , MeOH	/	/
4	$\text{BCl}_3$ , DCM	>99	/

Die Synthese der 5-Sulfontetrazole sollte ausgehend von Verbindung **484** geschehen. Hierzu wurde **484** mit dem entsprechenden Thiolat in THF bei Raumtemperatur umgesetzt. Dabei wurden zwei Äquivalente des Thiolats eingesetzt, was zu einer gleichzeitigen Deblockierung des Benzylesters führte und damit direkt die freien Säuren **487** und **488** lieferte. Mittels LCMS konnte festgestellt werden, dass dabei zuerst der Angriff am Tetrazol stattfindet und anschließend die Reaktion am Benzylester. Die bereits zuvor beschriebene Oxidation mit Ammoniummolybdat lieferte dann die beiden gewünschten Sulfone (**489** und **490**).

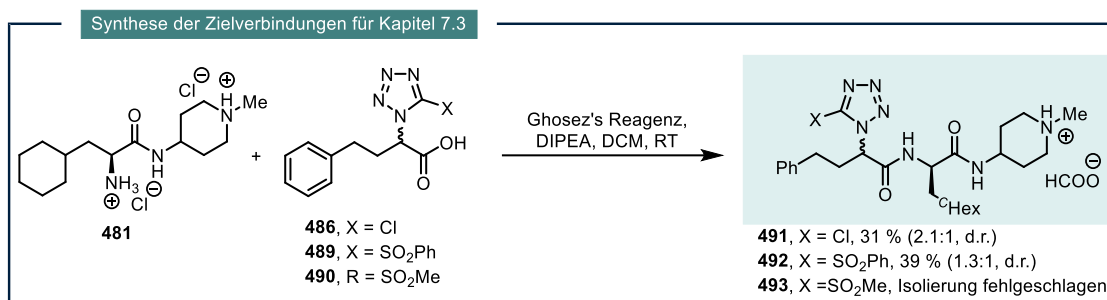


Schema 7.3-5: Modifikation der 5-Position des Tetrazols in Verbindung **484**.

Mit den finalen Verbindungen **486**, **489** und **490** wurden nun Versuche zur Amidkupplung durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen wurden an der Reaktion von **486** und **481** optimiert. Hierbei zeigte sich, dass Carbodiimid-basierte Kupplungsreagenzien zwei entscheidende Nachteile haben: Erstens führte selbst ein großer Überschuss dieser nicht zu einem vollen Umsatz der Carbonsäure und zweitens resultiert ihr Einsatz in einer komplexen Reaktionsmischung.

Auf Grund der hohen Polarität des finalen Produkts **491**, der Bildung zweier Diastereomere und der geringen UV-Aktivität dieser Verbindungen, ist eine Aufreinigung generell kompliziert. Mittels präparativer HPLC ließ sich das Reaktionsgemisch unter Verwendung von HATU nicht auftrennen.

Um die zuvor beschriebenen Probleme zu umgehen, wurde die Carbonsäure erst mit GHOSEZ's Reagenz in das entsprechende Säurechlorid überführt und anschließend mit **481** und DIPEA versetzt. Diese Reaktionsführung lieferte eine deutlich einfachere Reaktionsmischung. Die Aufreinigung mittels präparativer HPLC erwies sich jedoch weiterhin als kompliziert, da Laufverhalten und Zeitpunkt der Elution der Zielverbindungen nicht mit analytischer HPLC abgeschätzt werden konnten. Dies könnte an der hohen Polarität und pH-Sensitivität der Piperidin-Untereinheit in **491** liegen, die abhängig vom Anteil der Ameisensäure im Laufmittel das Laufverhalten stark beeinflusst.



Schema 7.3-6: Finaler Schritt in der Synthese der Zielverbindungen aus Schema 7.3-2.

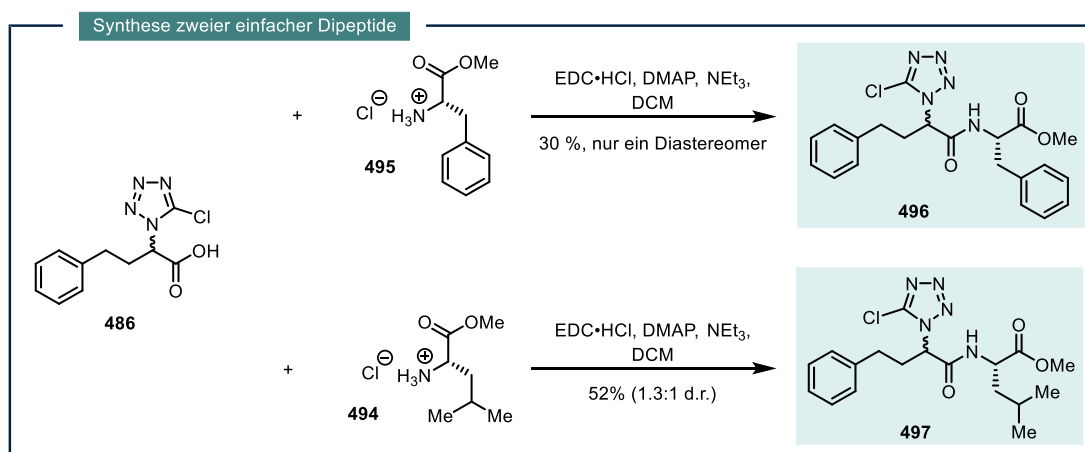
Nach mehreren Versuchen konnten die gewünschten Verbindungen **491** und **492** mit jeweils gleichzeitiger Trennung der Diastereomere isoliert werden. Die erfolgreiche Synthese von Verbindung **493** konnte mittels LCMS beobachtet werden, jedoch schlug die Aufreinigung dieser Verbindung mehrfach fehl, weshalb dieser Ansatz schlussendlich verworfen wurde.

Die vier Diastereomere wurden anschließend an Herrn [REDACTED] und Herrn [REDACTED] der Gruppe von Frau Schirmeister übergeben. Herr [REDACTED] führte Experimente ähnlich zu denen aus Kapitel 6.2 mit

Rhodesain durch, jedoch konnte er kaum eine inhibitorische Wirkung der Verbindungen bei 20  $\mu\text{M}$  und höheren Konzentrationen feststellen. Daher wurde darauf verzichtet, die Konfiguration der Diastereomere von **491** und **492** aufzuklären.

Um zu untersuchen, ob andere Aminosäuresequenzen die Aktivität gegenüber Rhodesain erhöhen könnten, wurde von Herrn [REDACTED] vorgeschlagen, Verbindung **486** mit anderen L-Aminosäuremethylestern umzusetzen.

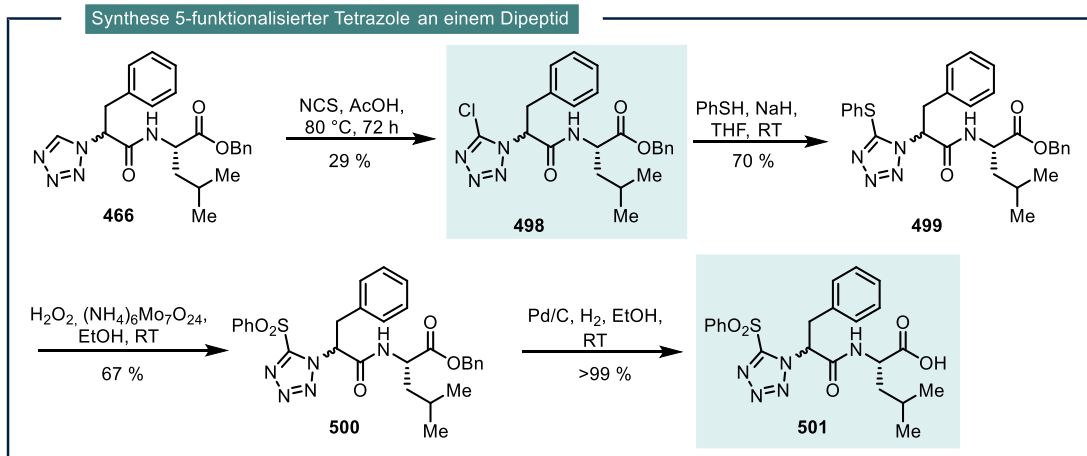
Als Kupplungspartner wurden L-Leucinmethylester (**494**) und L-Phenylalaninmethylester (**495**) gewählt. In der Amidkupplung, die durch EDC ermöglicht wurde, konnte beobachtet werden, dass sich für **496** nur ein einzelnes Diastereomer bildet. Des Weiteren konnte die Masse des Acylharnstoffderivats beobachtet werden, welches als Nebenprodukt in der Reaktion entstehen kann. Dies spricht dafür, dass nur ein Enantiomer des Racemats auf Grund sterischer Effekte reagieren kann und das andere zum inaktiven Harnstoff umlagert. Dieses sterische Argument könnte die zuvor trägen Reaktivitäten von **486** in der Kupplung mit HATU zu **491** erklären. Für Leucin konnte kein solcher oder nur ein schwacher vergleichbarer Effekt beobachtet werden.



Schema 7.3-7: Synthese der potentiellen Inhibitoren mit veränderter Aminosäuresequenz.

Für die Verbindungen **496** und **497** war die Isolierung der Diastereomere verglichen mit den Verbindungen **491** und **492** einfacher, da sie auf Grund ihrer geringeren Polarität säulenchromatographisch über die Normalphase gereinigt werden konnten. Die so erhaltenen Verbindungen wurden Herrn [REDACTED] übergeben. Zwar konnte jetzt eine schwache Inhibierung für die beiden Diastereomere von Verbindung **497** beobachtet werden, jedoch war diese weiterhin nicht zufriedenstellend.

Wie bereits zuvor erwähnt, wurden zeitgleich gemeinsam mit Frau [REDACTED] weitere Modifikation des Dipeptids **466** untersucht. Ziel war es hierbei zu untersuchen, ob diese Route bis zu einem vollständig deblockierten 5-Sulfontetrazol Dipeptid durchgeführt werden könnte. Aufgrund der schlechten Ergebnisse der Verbindungen **491** und **492** wurden die Diastereomere in keiner Stufe getrennt, um so den Arbeitsaufwand geringer zu halten. Generell können auch erst Mischung beider Isomere getestet werden und bei vorhandener Aktivität dieser Mischung getrennt werden.



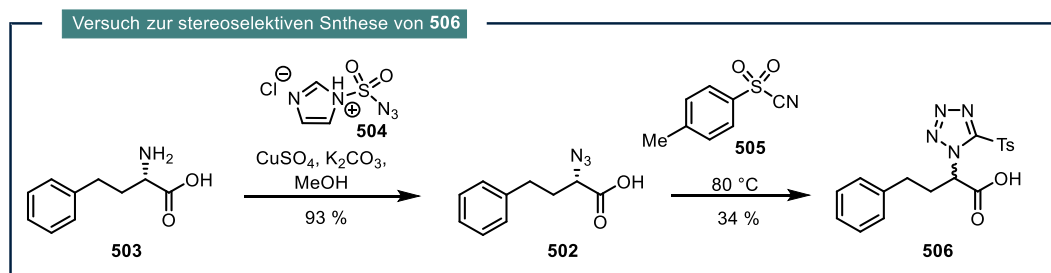
Schema 7.3-8: Weitere Funktionalisierungen des Dipeptids **466**.

Dipeptid **466** wurde mit NCS bei 80 °C in Eisessig für 72 h gerührt, um das entsprechende 5-Chlortetrazol **498** zu erhalten. **498** wurde mit Thiophenol und NaH umgesetzt, um so den Thioether **499** zu erhalten. Da hierbei nur ein Äquivalent Thiophenol eingesetzt wurde, wurde der Benzylester unter diesen Bedingungen nicht gespalten. Oxidation von **499** ergab dann das Sulfon **500**. Die Benzylschutzgruppe konnte anschließend hydrolytisch gespalten werden, wodurch die freie Carbonsäure **501** erhalten wurde.

Da die Aminosäuresequenz in diesen Verbindungen der Sequenz der potentesten Inhibitoren für Rhodensain aus Kapitel 6 und den Vorarbeiten von Philipp Klein entspricht, wurden Verbindung **498** und **501** an Herrn [REDACTED] gegeben.<sup>[228]</sup> Die Verbindungen wurden jeweils als Diastereomerenmischungen untersucht. **501** zeigte keine Aktivität, jedoch war **498** mit einem  $IC_{50}$  von  $1.5 \pm 0.1 \mu\text{M}$  ein guter Inhibitor für Rhodensain. Zu diesem Zeitpunkt wurden die praktischen Laborarbeiten im Rahmen dieser Promotion eingestellt. Weitere Arbeiten wurden und werden auch weiterhin in Zusammenarbeit mit Frau [REDACTED] durchgeführt.

Gegen Ende dieses Teilprojekts wurde untersucht, ob eine Methode von Sharpless<sup>[278]</sup> zur Synthese von 5-Tosyltetrazolen auf Aminosäuren übertragen und so die Epimerisierung des Stereozentrums verhindert werden kann.

Dazu wird Azid **502** benötigt, welches mittels eines REGITZ-Diazotransfers<sup>[279]</sup> aus D-Homophenylalanin (**503**) hergestellt wurde. Das benötigte Reagenz **504** konnte in einer synthetischen Stufe aus Imidazol synthetisiert werden.<sup>[280]</sup> Das Azid **502** konnte enantiomerenrein (bestimmt über den Drehwert) erhalten werden.

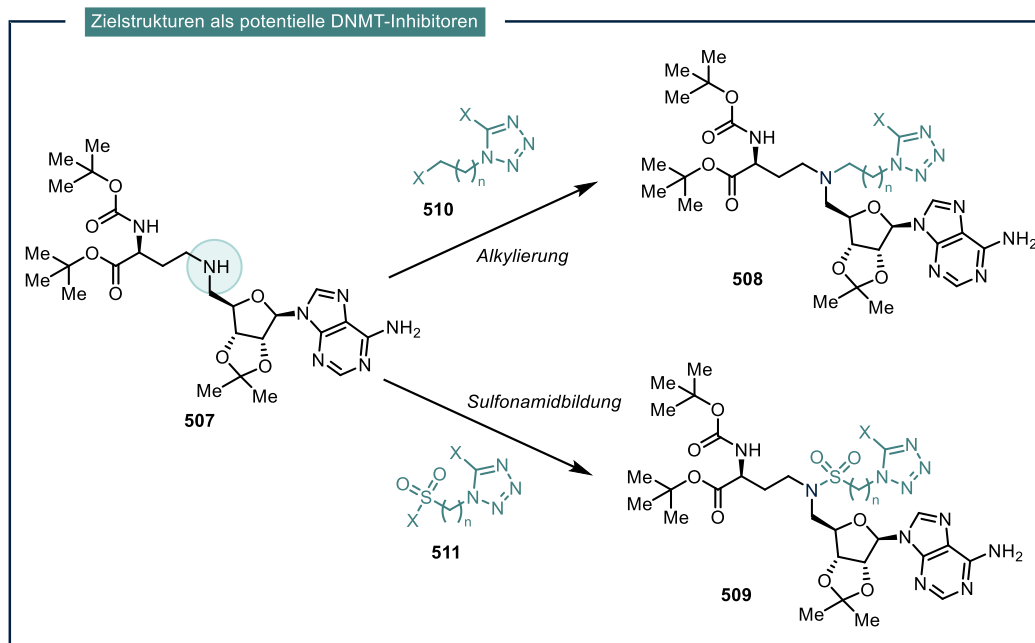


Schema 7.3-9: Synthese von Verbindung **506** ausgehend von **503** in zwei Stufen.

Unter den anschließenden Bedingungen für die Cycloaddition mit Tosylcyanid (**505**) fand Racemisierung des Stereozentrums in **506** statt. Möglicherweise könnte eine andere Reaktionsführung diese Racemisierung unterdrücken, was im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht überprüft wurde. Trotzdem stellt diese Methode eine Option dar, um in weiterführenden Projekten einfach und schnell funktionalisierte Aminosäuren für die Inhibitorsequenz zu synthetisieren.

## 7.4 Synthese potentieller DNA-Methyltransferase-Inhibitoren

Zur Synthese potentieller DNA-Methyltransferase-Inhibitoren wird, wie bereits zuvor erwähnt, ein 5-substituiertes Tetrazol benötigt, welches zusätzlich eine Verbindungseinheit zur Anbindung an eine Erkennungseinheit (**507**) besitzt (siehe Schema 7.4-1). **507** wurde dabei von Frau [REDACTED] synthetisiert. An dieser Struktur steht zur Anbindung ein sekundäres Amin zur Verfügung. Geeignete Strategien zur Verknüpfung sind Sulfonamidbildung (**508**) oder Alkylierung (**509**). Zur Alkylierung können Alkylhalide oder Aldehyde dienen (**510**), für die Sulfonamidbildung aktivierte Sulfonsäurederivate (**511**).

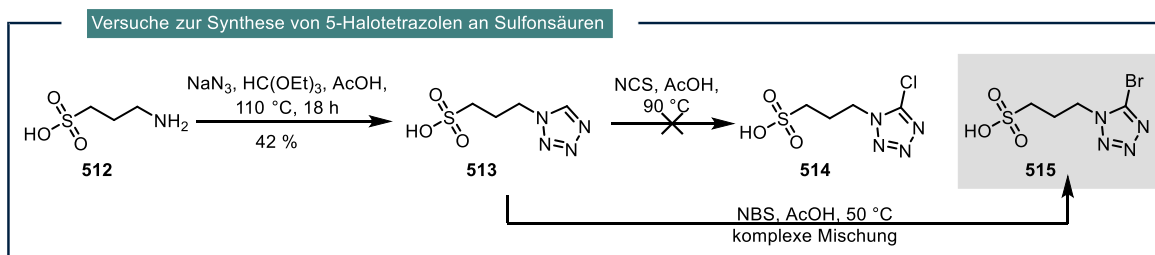


Schema 7.4-1: Potentielle DNMT2-Inhibitoren und ihre Synthese, in hellgrün sind die in dieser Arbeit zu synthetisierenden Strukturen hervorgehoben. Das zu funktionalisierende Amin in **507** ist grün umkreist.

Bezogen auf die Tetrazol- und Verbindungseinheit sind drei Parameter für die Strukturoptimierung zu beachten: Die Art der Anbindung an das Amin, die Länge  $n$  der Linkereinheit und die Fluchtgruppe  $X$  am Tetrazol. Dabei sollte erst die beste Anbindungsstrategie, dann die beste Fluchtgruppe und schließlich die ideale Länge der aliphatischen Kette bestimmt werden. Die Länge der aliphatischen Kette sollte dabei maximal vier Methyleneinheiten nicht überschreiten.

Begonnen wurde damit einen passenden Vorläufer zur Bildung des Sulfonamids zu synthetisieren (siehe Schema 7.4-2). Dazu wurde ausgehend von 3-Aminopropansulfonsäure (**512**) das entsprechende Tetrazol mit Natriumazid und Triethylorthoformiat hergestellt. Diese Synthese wurde von Frau [REDACTED] durchgeführt.

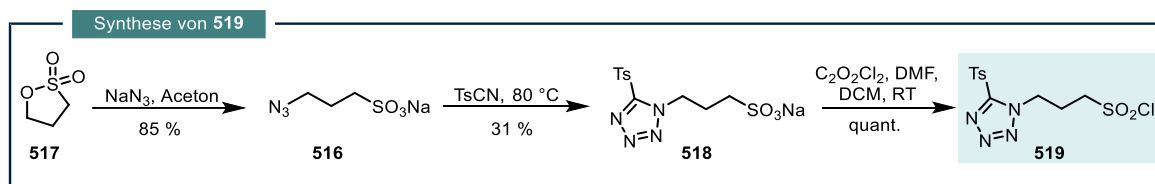
Das so erhaltene Tetrazol **513** sollte anschließend chloriert werden, jedoch konnte auch nach mehreren Tagen Reaktionszeit keine Produktbildung (**514**) von Frau [REDACTED] beobachtet werden. Auch Versuche zur Bromierung mit NBS lieferten nur komplexe Mischungen aus Edukt, Produkt (**515**) und anderen Verunreinigungen, die nicht aufgetrennt werden konnten.



Schema 7.4-2: Versuche zur Synthese von 5-Halotetrazolen, durchgeführt von Frau [REDACTED] im Rahmen ihres Forschungspraktikums.

Es erschien auf Basis dieser Ergebnisse einfacher, mittels der Methode von Sharpless *et al.* direkt funktionalisierte Tetrazole herzustellen, um die geeignetste Funktionalität an der Alkylkette zur Anbindung zu finden.

Das für diese Reaktion benötigte Azid (**516**) wurde aus Sulton **517** hergestellt, indem dieses mit Natriumazid geöffnet wurde (siehe Schema 7.4-3).

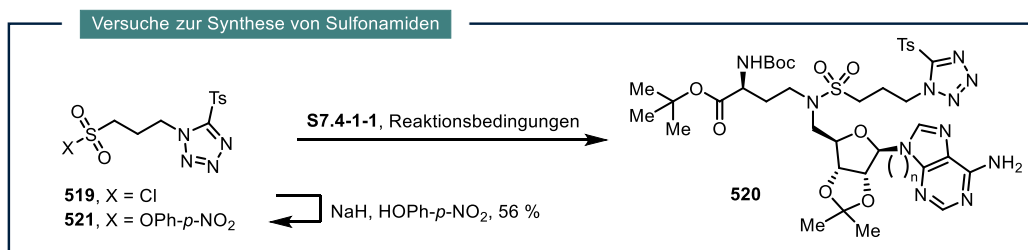


Schema 7.4-3: Synthese eines Tetrazols zur Anbindung als Sulfonamid.

Das so erhaltene Sulfonat wurde mit Tosylcyanid umgesetzt und das gewünschte Tetrazol **518** konnte in 31% Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion mit Oxalylchlorid/DMF lieferte Sulfonylchlorid **519**, welches durch einfache Filtration des entstandenen NaCl-Salzes aufgereinigt wurde. Diese Verbindung konnte von Frau [REDACTED] jedoch nicht unter Standardbedingungen an **507** angebunden werden (**520**).<sup>[249]</sup>

Um zu untersuchen, ob andere Methoden geeigneter sind, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen und Strategien im Rahmen dieser Arbeit untersucht (siehe Tabelle 7.4-1). Zu Beginn wurden verschiedene Basen (Einträge 1–3) und Aktivierungsreagenzien (Einträge 2 und 4) untersucht, wobei unter keiner dieser Reaktionsbedingungen Produktbildung beobachtet werden konnte.<sup>[281,282]</sup>

Einzig bei Verwendung von Chinuclidin (Eintrag 5) bildeten sich Spuren des Produkts. Chinuclidin ist ein um einen Faktor von  $10^3$  besseres Nucleophil als DMAP und zu gleich auch ein  $10^6$ -fach so gutes Nucleofug,<sup>[283]</sup> was erklären könnte, wieso diese Verbindung in der Lage ist, das gewünschte Produkt zu liefern. Da in DCM jedoch nur Spuren des Produkts entstanden, wurden verschiedene Lösemittel bei erhöhter Temperatur untersucht (Einträge 6–9). Keiner dieser Ansätze führte jedoch zu größeren Mengen der gewünschten Verbindung. Auch wenn die Bedingungen aus Eintrag 6 nach LCMS-Analyse der Reaktionsmischung vielversprechend erschienen, konnte hier kein Produkt isoliert werden. Da in all diesen Ansätzen weiterhin das Startmaterial **507** vorhanden war und das Produkt nicht isoliert werden konnte, wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

Tabelle 7.4-1: Versuche zur Synthese von Verbindung **520** mittels aktivierter Sulfonsäurederivate.

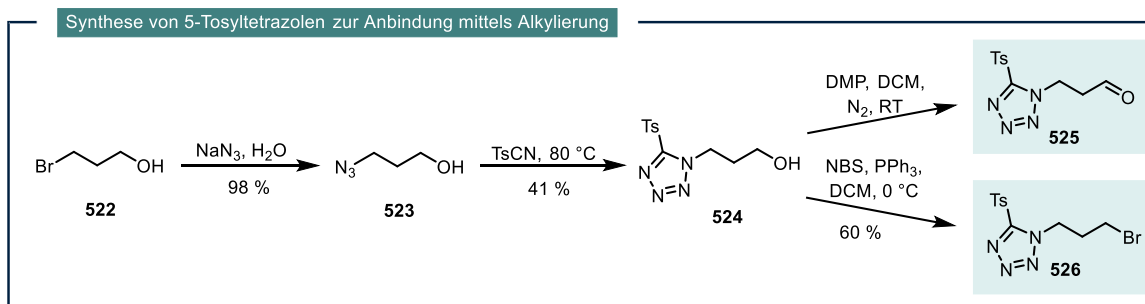
Eintrag	Sulfonsäurederivat	Kupplungsbedingungen	Temperatur	Ergebnis
1	<b>519</b>	Pyridin	RT	Keine Reaktion
2	<b>519</b>	DCM, DMAP (2.0 Äq.)	RT	Keine Reaktion
3	<b>519</b>	DCM, DBU (2.0 Äq.)	RT	Keine Reaktion
4	<b>519</b>	DCM, HOBt (2.0 Äq.)	RT	Keine Reaktion
5	<b>519</b>	DCM Chinuclidin (2.0 Äq.)	RT	Spuren (Isolierung fehlgeschlagen)
6	<b>519</b>	Toluol, Chinuclidin (3.0 Äq.)	50 °C	Spuren (Isolierung fehlgeschlagen)
7	<b>519</b>	THF, Chinuclidin (3.0 Äq.)	50 °C	Spuren (Isolierung fehlgeschlagen)
8	<b>519</b>	DMF, Chinuclidin (3.0 Äq.)	50 °C	Spuren (Isolierung fehlgeschlagen)
9	<b>519</b>	MeCN, Chinuclidin (3.0 Äq.)	50 °C	Spuren (Isolierung fehlgeschlagen)
10	<b>521</b>	NaH, MeCN	RT	Keine Reaktion
11	<b>518</b>	PPh <sub>3</sub> O, Tf <sub>2</sub> O, NEt <sub>3</sub>	0 °C	Keine Reaktion
12	<b>519</b>	In, MeCN	RT	Keine Reaktion

Es ist bekannt, dass Sulfonsäurester mit elektronenarmen Phenolen Austauschreaktionen, ähnlich wie aus der SuFEx-Chemie bekannt, eingehen können.<sup>[284]</sup> Daher wurde eine solche Verbindung (**521**) hergestellt und in der Amidbildung eingesetzt (Eintrag 10), jedoch konnte auch nach längerer Reaktionszeit keine Reaktion beobachtet werden. Die Aktivierung des Sulfonats **518** direkt mit Triphenylphosphinoxid und Triflatanhydrid nach einer Methode von Judd *et al.*<sup>[285]</sup> führte auch nicht zum gewünschten Produkt (Eintrag 11). Zuletzt wurde eine Indium-Metall katalysierte Kupplung des Sulfonylchlorids mit dem Amin angewandt, die erneut nicht zum Produkt führte.<sup>[286]</sup> Da all diese Strategien erfolglos blieben, wurde die Verwendung eines Sulfonamids als Verknüpfungseinheit verworfen.

Die Anbindung mittels Alkylierung benötigt entweder einen Aldehyd oder ein Alkylhalid. Beide können aus einem entsprechenden Alkohol synthetisiert werden. Da sich die Methode von Sharpless<sup>[278]</sup> bereits als sehr

effizient zur Synthese der 5-Tosyltetrazole erwiesen hatte, wurden diese Verbindungen wie in Schema 7.4-4 skizziert, synthetisiert.

Dazu wurde 3-Bromopropanol (**522**) mit Natriumazid in Wasser umgesetzt und das entstandene Azid **523** als etherische Lösung erhalten. In der Reaktion mit Tosylcyanid konnte das Tetrazol **524** erhalten werden. Zur Anbindung wurde der Alkohol mit DMP zum Aldehyd **525** oxidiert und ohne weitere Aufreinigung an Frau [REDACTED] übergeben. Eine Oxidation unter SWERN-Bedingungen schlug für diese Verbindung fehl.

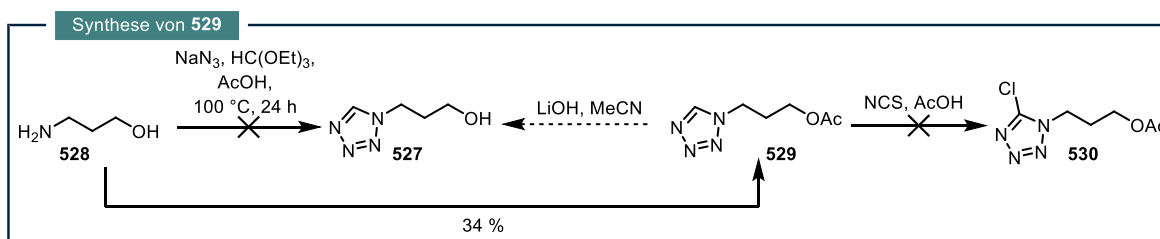


Schema 7.4-4: Synthese von Alkylaldehyden und -bromiden ausgehend von 3-Bromopropanol.

Das entsprechende Alkylhalogenid **526** wurde ausgehend von **524** in einer APPEL-Reaktion in 60 % Ausbeute hergestellt. Beide dieser Verbindungen konnten von Frau [REDACTED] zur Anbindung an das Amin genutzt werden, weshalb nun von Interesse war, ob dies auch für ein 5-Chlortetrazol möglich wäre.

Für den Aufbau des Tetrazols wurde in diesem Fall von der Verwendung einer Cycloaddition abgesehen, da diese formal Chlorcyan benötigen würde. Literaturbekannte Routen zu 5-Chlortetrazolen verlaufen meist über das Carboimidoyldichlorid, welches aufwendig hergestellt werden muss.<sup>[287]</sup> Eine direkte Chlorierung eines Tetrazols in 5-Position wäre wünschenswert.

Zur Synthese des nicht-chlorierten Tetrazols **527** wurde, wie zuvor, die Vorschrift von Gaponik *et al.* verwendet.<sup>[261]</sup> Ausgehend von **528** wurde, anders als in der Originalliteratur beschrieben, Verbindung **529** und nicht **527** erhalten. Dies wurde bereits von Garcia *et al.* beobachtet, welche vorschlugen das Acetat **529** mit Lithiumhydroxid zu spalten.<sup>[288]</sup> Darauf wurde vorerst jedoch verzichtet.



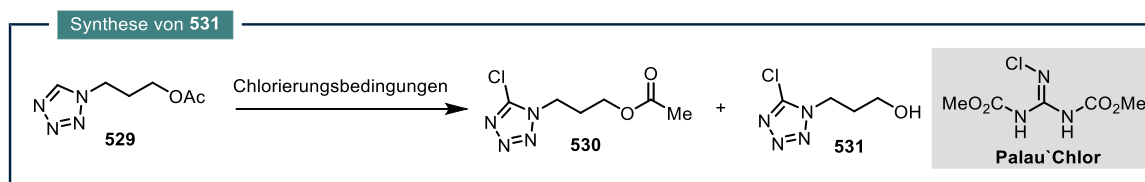
Schema 7.4-5: Versuche zur Synthese von Verbindung **530**.

Die Chlorierung von **529** mit NCS in AcOH lieferte wie zu erwarten nur Spuren des Produkts **530**. Daher wurden im Folgenden mehrere Strategien zur Chlorierung in 5-Position untersucht (siehe Tabelle 7.4-2). Die Gruppe um Jiao konnte zeigen, dass die Verwendung katalytischer Mengen von DMSO in Chloroform die Aktivität von NCS stark erhöhen kann.<sup>[289]</sup> Angewandt auf Substrat **529** konnte jedoch keine Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 1). Ein ähnlicher Effekt wurde bereits 40 Jahre zuvor für eine Kombination aus NBS/DMF beobachtet,<sup>[290]</sup> was sich jedoch ebenfalls nicht auf die gewünschte Reaktion in dieser Arbeit übertragen lies (Eintrag

2). Der Versuch eine photochemische Chlorierung durchzuführen (Eintrag 3) <sup>[291]</sup> schlug ebenfalls fehl und führte zur Zersetzung von **529**. Auch die Verwendung von Palau'Chlor® <sup>[292]</sup>, einem starken und selektiven Chlorierungsmittel, führte nicht zum gewünschten Produkt (Eintrag 4).


Die Verwendung von Trichlorisocyanursäure (TCCA) in Essigsäure führte schließlich zur Bildung des gewünschten (**530**) und des deblockierten Produkts (**531**) (Eintrag 5). Eine kürzere Reaktionszeit und niedrigere Reaktionstemperatur erhöhen die Ausbeute der Reaktion und schienen das Verhältnis von deblockierter und geschützter Verbindung zu beeinflussen.

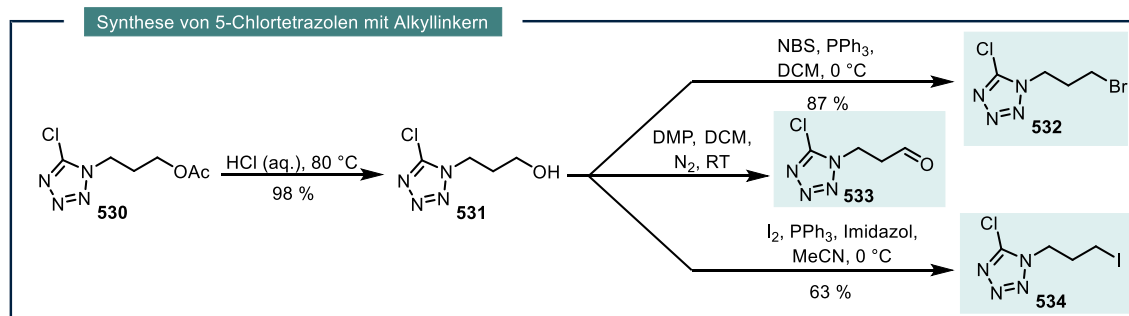
Tabelle 7.4-2: Experimente zur Chlorierung von **529** unter Verwendung verschiedener Strategien. Alle Ausbeuten sind isoliert und ohne Klammern auf **530** bezogen, die Ausbeute in Klammern gibt dabei die gesamte Ausbeute für **530** und **531** an.



Eintrag	Chlorierungsreaktion	Additive	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	NCS	DMSO	CHCl <sub>3</sub>	25	0
2	NCS	/	DMF	100	0
3	NCS	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> , blaue LED	MeCN/H <sub>2</sub> O	RT	0
4	Palau' Chlor	/	CHCl <sub>3</sub>	RT	0
5	TCCA	/	AcOH	90 °C, (7 h)	32 (50)
6	TCCA	/	AcOH	80 °C, (4 h)	13 (68)

Der zweite Effekt ist jedoch nicht hauptsächlich auf Reaktionszeit und -temperatur zurückzuführen, sondern eher auf den Wassergehalt der Essigsäure als Reaktionsmedium und den Überschuss an Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, der zur Neutralisierung der Reaktion verwendet wird.

Verbindung **530** kann durch Hydrolyse in HCl mit nahezu quantitativer Ausbeute in den freien Alkohol **531** überführt werden. Mit Verbindung **531** konnten das entsprechende Alkylbromid **532** und der entsprechende Aldehyd **533** nach den zuvor bereits verwendeten Vorschriften hergestellt werden. Der Aldehyd wurde erneut ohne weitere Aufarbeitung von Frau  eingesetzt.



Schema 7.4-6: Finale Schritte in der Synthese der von Propanolamin abgeleiteten 5-Chlortetrazole.

Zusätzlich wurde ein Alkyljodid (**534**) hergestellt, welches sich potentiell einfacher an das entsprechende Amin anbinden lassen sollte. Zur Überführung eines Alkohols in ein Iodid in einer APPEL-Reaktion wird zusätzlich zu Triphenylphosphin auch Imidazol benötigt, da dieses ein reaktiveres Addukt mit dem intermediär entstehenden Triphenylphosphoniumdiodid bildet, welches dann erst mit dem Alkohol reagieren kann.<sup>[293,294]</sup> **534** wurde ebenfalls an Frau [REDACTED] übergeben.

Es zeigte sich, dass die Anbindung in diesem Fall über die entsprechenden Alkylhalide geringe Ausbeuten lieferte und die reduktive Aminierung deutlich bessere Ergebnisse erzielte. Das Iodid **534** ließ sich nicht an das Amin anbinden. Die von **533** und **525** abgeleiteten Verbindungen wurden anschließend weiter von Frau [REDACTED] umgesetzt und untersucht.

Nach vollständiger Deblockierung der aus der Anbindung an **507** resultierenden Verbindungen konnten von Frau [REDACTED] zwei potentielle Inhibitoren **535** und **536** erhalten werden. Sie führte mit diesen einem DNMT2-Fluoreszenzpolarisationsassay durch und gab zusätzlich <sup>3</sup>H-Assays in Auftrag.

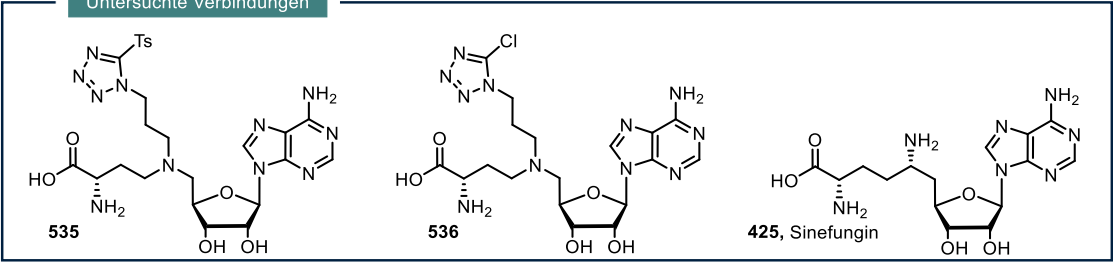
Der Fluoreszenzpolarisationsassay nutzt aus, dass fluoreszenzmarkierte DNA oder SAM in freier Lösung kein polarisiertes Licht emittieren, nach Anbindung an DNMT2 jedoch schon. Ein potentieller Inhibitor kann nun dafür sorgen, dass die Polarisation schwächer wird, je mehr er DNMT2 in seiner Anbindung an das fluoreszierende Molekül hindert.<sup>[295]</sup>

Der <sup>3</sup>H-Assay nutzt ein anderes Prinzip aus: Dabei wird <sup>3</sup>H-SAM verwendet, welches mit Hilfe von DNMT2 die DNA radioaktiv markieren kann. Die Abnahme der Radioaktivität bei Anwesenheit eines Inhibitors kann dann bestimmt werden und gibt an, zu wie viel Prozent das Enzym gehemmt wird.<sup>[296]</sup> Ein bekannter DNMT2-Inhibitor der als Validierung oder Referenz benutzt werden kann ist Sinefungin.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 7.4-3 zusammengefasst. Es zeigt sich, dass beide Verbindungen eine inhibitorische Wirkung gegenüber DNMT2 (Einträge 1 und 2) und besonders Verbindung **536** eine bessere Inhibition als der natürliche Inhibitor Sinefungin (**425**, Eintrag 3) im <sup>3</sup>H-Assay zeigen. Im Fluoreszenzpolarisationsassay scheint **535** stärker zu inhibieren, jedoch ist der Fehler für den Wert von **536** sehr groß, was einen direkten Vergleich erschwert. Diese Ergebnisse scheinen zunächst vielversprechend zu sein. Bis zur Fertigstellung dieser Arbeit konnte nicht geklärt werden, ob die Bindung des Inhibitors kovalent an DNMT2 erfolgt.

Tabelle 7.4-3: Inhibitorische Daten für die gezeigten Verbindungen.  $K_D^{app}$  bestimmt mittels Fluoreszenzpolarisationsassays und Inhibition in % mittels  $^3\text{H}$ -Assay.

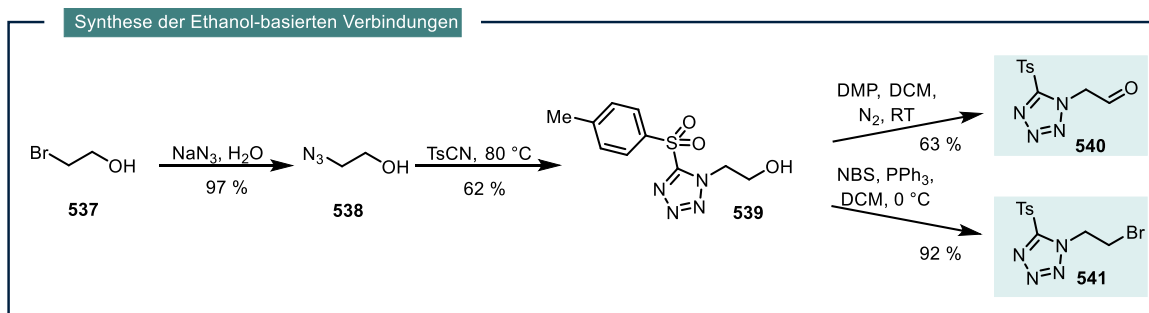
Untersuchte Verbindungen



Eintrag	Verbindung	$K_D^{app}$ [ $\mu\text{M}$ ]	Inhibition [%]
1	<b>535</b>	$11.8 \pm 2$	$53.1 \pm 3$
2	<b>536</b>	$14.3 \pm 8.2$	$65.3 \pm 4$
3	<b>425</b>	/	61.5

Da die untersuchten Verbindungen jedoch eine inhibierende Wirkung auf DNMT2 haben, wurden nun Verbindungen synthetisiert, bei denen die Länge der Alkylkette um eine Methyleinheit verkürzt wurde. Dabei war die Arbeitshypothese, dass diese Verbindungen auf Grund ihrer höheren strukturellen Ähnlichkeit zu SAM möglicherweise bessere Inhibitoren seien.

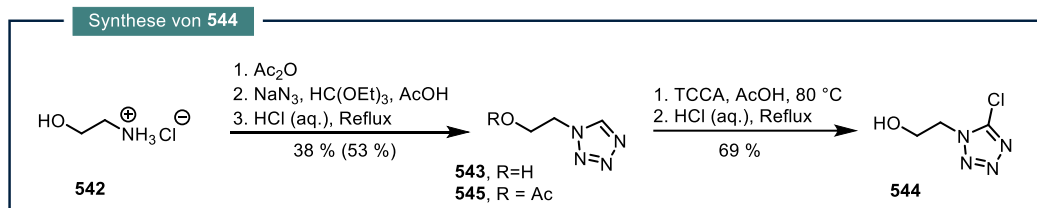
Die Synthese der entsprechenden Tosylverbindungen erfolgte analog zu den Propanol-basierten Strukturen (vergleiche Schema 7.4-4 und Schema 7.4-7). 2-Bromethanol (**537**) wurde erst mit Natriumazid und das erhaltene Azid **538** dann mit Tosylcyanid zum Tetrazol **539** umgesetzt. Das entsprechende Tetrazol konnte dabei in 60 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden. Diese Verbindung konnte wie zuvor zum Aldehyd **540** oxidiert werden, welcher mittels Säulenchromatographie aufgereinigt wurde. Das entsprechende Alkylbromid (**541**) konnte ausgehend vom Alkohol in 92 % Ausbeute erhalten werden.



Schema 7.4-7: Synthese von **541** und **540** ausgehend von 2-Bromethanol.

Die Anbindung an das Amin gelang dabei jedoch nur mit Aldehyd **540**, da das Alkylbromid **541** unter den basischen Bedingungen der Alkylierung Bromwasserstoff eliminierte. Für die Ethanol-basierten Verbindungen scheint daher nur die Anbindung über den Aldehyd möglich zu sein. Die Synthese der 5-Chlortetrazole erfolgte ähnlich zu der Synthese zuvor. Ausgehend von **542** wurde **543** nach einer leicht abgewandelten

Literaturvorschrift von Stierstorfer *et al.*<sup>[297]</sup> hergestellt. Dabei konnten die hohen Ausbeuten der Literatur jedoch nicht erzielt werden.



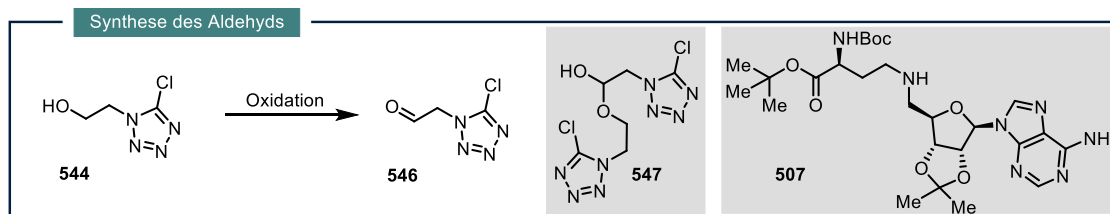
Schema 7.4-8: Synthese des Chlortetrazols **544** ausgehend von Ethanolamin Hydrochlorid. In ( ) ist die gesamte Ausbeute bezogen auf **543** und **545** angegeben.

Zudem konnte die Acetylschutzgruppe nicht vollständig durch saure Hydrolyse in dieser *one-pot* Vorschrift entfernt werden, weshalb auch etwa 15 % der Verbindung **545** erhalten wurden. Anschließend wurde mit TCCA in Essigsäure chloriert und der zu Teilen erhaltene Ester in HCl hydrolysiert.

Die Oxidation von **544** (siehe Tabelle 7.4-4) unter den zuvor verwendeten Bedingungen lieferte nur Spuren des Produkts **546** (Eintrag 1). Das Edukt **544** konnte zwar nach 2 h nicht mehr nachgewiesen werden, jedoch wurde die Bildung von **547** beobachtet (überprüft via HRMS), welches final aber nicht isoliert werden konnte.

Eine ANELLI-Oxidation<sup>[298]</sup> und eine kupferkatalysierte Variante dieser Reaktion<sup>[299]</sup> führten nicht zur Bildung des gewünschten Produkts und es konnte kein Umsatz von **544** beobachtet werden (Einträge 2 und 3). Im Falle von Eintrag 2 stört vermutlich die Bildung eines Komplexes aus **544** und Kupferkatalysator die Reaktion.<sup>[300]</sup> Da die Bildung des Aldehyds generell oder zumindest in größeren Mengen ein Problem darstellte, wurde versucht **544** in einer *Borrowing Hydrogen* Reaktion umzusetzen (Eintrag 4). Dabei wird der intermediär erhaltene Aldehyd direkt mit dem Amin umgesetzt. Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen<sup>[301]</sup> wurde jedoch nur Zersetzung der Startmaterialien beobachtet.

Tabelle 7.4-4: Untersuchte Methoden zur Synthese der Verbindung **546** und *Borrowing Hydrogen* Ansatz. Cp\* = Penta-methylcyclopentadienyl.



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	DMP, DCM, RT	Spuren, Bildung <b>547</b>
2	$Cu(MeCN)_4 BF_4$ , bpy, TEMPO, <i>N</i> -Methylimidazol, MeCN, RT	Keine Reaktion
3	TEMPO, KBr, NaOCl, NaHCO <sub>3</sub> , DCM/H <sub>2</sub> O, 0 °C	Keine Reaktion
4	$Ir_2(Cp^*)_2Cl_2$ , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , <b>507</b> , Toluol, 110 °C	Zersetzung

Da diese Ansätze nicht erfolgreich waren, wurde die Versuche zur Synthese von **546** nicht weiterverfolgt – auch weil keine Ergebnisse zur Reaktivität des auf **540** basierten Inhibitors vorlagen.

Im Rahmen dieses Teilprojekts wurden die entsprechenden 5-Mesylyltetrazole nicht weiter untersucht, da sich erst auf die synthetisch einfach zugänglichen Verbindungen konzentriert wurde.

## 7.5 Fazit und Ausblick

Im Rahmen dieses Projekts konnten in 5-Position substituierte Tetrazole als potentielle Warheads für DNMT2 und Rhodesain etabliert werden. Im Rahmen einer *proof of concept*-Studie konnten verschiedene von Benzylamin abgeleitete Tetrazole hergestellt und untersucht werden. Die vielversprechendsten Substituenten waren dabei Chlor (**452**), Phenylsulfonyl (**458**) und Mesyl (**456**).

Im zweiten Teil wurden zwei verschiedene Synthesewege zur Darstellung von tetrazolfunktionalisierten Dipeptiden entwickelt. Die Synthese aller Zielverbindungen gelang, jedoch konnten nur zwei der Verbindungen (**491** und **492**) isoliert werden. Diese waren jedoch nicht aktiv gegenüber Rhodesain. Es konnte gezeigt werden, dass andere Aminosäuresequenzen mit Chlortetrazolen (**496** und **497**) eine gewisse Aktivität als Inhibitoren zeigen, wobei hier zusätzliche Untersuchungen zu optimierten Aminosäuresequenzen notwendig sind. Schlussendlich konnte mit Verbindung **498** ein mäßig potenter Inhibitor hergestellt und damit gezeigt werden, dass sich zumindest 5-Chlortetrazole als Warheads eignen. Als beste Aminosäuresequenz kristallisierte sich die bereits in Kapitel 6 verwendete heraus.

Im dritten Teil konnten mehrere verschiedene mit Linkern funktionalisierte Tetrazole synthetisiert werden, von denen die Aldehyde am besten an die gewünschte Erkennungseinheit angebunden werden konnten. Eine Anbindung als Sulfonamid schlug fehl. Die synthetisierten Verbindungen **535** und **536** zeigten ebenfalls Aktivitäten als Inhibitoren für DNMT2 und sind in ihrer Aktivität vergleichbar mit dem natürlichen Inhibitor Sinefungin.

Abschließend kann festgestellt werden, dass Tetrazole ein großes Potential haben, um als neue Warheads für verschiedenste Enzyme zu dienen. Dafür müssen jedoch basierend auf diesen Arbeiten weitere Experimente durchgeführt werden. Für potentielle DNMT2-Inhibitoren sollten beispielsweise andere Verknüpfungseinheiten und möglicherweise auch 5-mesylysubstituierte Tetrazole untersucht werden. Potentielle Rhodesain-Inhibitoren basierend auf **498** sind bereits Ziel aktueller Arbeiten der Forschungsgruppe.

## 8. Experimenteller Teil

### 8.1 Material und Methoden

#### *Lösungsmittel und Chemikalien*

Alle verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders erwähnt, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorherige Reinigung genutzt. Trockene Lösungsmittel Acetonitril (MeCN), Tetrahydrofuran (THF), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Diethylether und Toluol wurden über ein Lösungsmitteltrocknungssystem (MB SPS 5) der Firma MBraun bezogen.

Wasserfreies Dimethylsulfoxid (DMSO, 99.7+ %, extra trocken, über Molekularsieb, AcroSeal®), *N,N*-Dimethylformamid (DMF, 99.8 %, extra trocken, über Molekularsieb, AcroSeal®), *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc, 99.8 %, extra trocken, über Molekularsieb, AcroSeal®), Methanol (MeOH, 99.8 %, extra trocken, über Molekularsieb, AcroSeal®) und Ethanol (EtOH, 99.5 %, extra trocken, über Molekularsieb, AcroSeal®) wurden von der Firma Thermo Scientific Chemicals erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Cyclohexan und Ethylacetat für die Säulenchromatographie wurden in technischer Qualität bezogen und vor Verwendung mittels Destillation aufgereinigt. Lösungsmittel für sauerstoffempfindliche Reaktionen wurden zuvor mit einem leichten Argonstrom in einem Ultraschallbad für 10 min entgast.

Deuteriertes Chloroform für die NMR-Spektroskopie wurde über neutralem Aluminiumoxid gelagert, um Säurespuren zu entfernen. Leichtflüchtige Lösungsmittel wurden an einem Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C entfernt. Die Entfernung von Acetonitril/Wasser-Mischungen wurde durch Gefrier-trocknung an einer Gefrier-trocknungsanlage Alpha 2-4 LDplus der Firma Martin Christ erreicht.

#### *Allgemeine Reaktionsführung*

Luft- und wasserempfindliche Reaktionen wurden unter Argon oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt, wobei gängige Schlenktechnik verwendet wurde.

Flüssige Reagenzien oder Lösungsmittel wurden über Septen hinzugefügt. Reaktionen, die niedrigere Temperaturen erforderten, wurden durch Kältemischungen (Eis + Wasser (1:1) für 0 °C; Eis + NaCl (3:1) für -21 °C; Aceton + CO<sub>2</sub> (fest) für -78 °C) temperiert. Wenn ein Temperaturgradient im Bereich von -78 °C bis zur Umgebungstemperatur oder eine Reaktionsführung bei Temperaturen tiefer als Raumtemperatur, die nicht durch die angegebenen Kältemischungen lange haltbar waren, erforderlich war, wurde ein Eintauchkühler FT902 der Firma Julabo verwendet.

Die angegebenen Temperaturen in den Versuchsvorschriften entsprechen generell der des jeweiligen Kälte- oder Heizbades. Reaktionskontrollen erfolgten durch Dünnschichtchromatographie, HPLC-MS oder  $^1\text{H-NMR}$  Spektroskopie.

Alle in dieser Arbeit verwendeten Schlenktechniken wurden nach den Vorschriften von Borys<sup>[302]</sup> durchgeführt und sind im Folgenden kurz erklärt:

#### *Freeze-Pump-Thaw*

Die Freeze-Pump-Thaw Methode (wörtlich: Einfrieren-Abpumpen-Auftauen) wird verwendet, um aus Lösungen alle in ihnen gelösten Gase und sonstigen leicht flüchtigen Bestandteile zu entfernen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde sie nur für Ersteres verwendet, meist um Sauerstoff aus den Reaktionslösungen zu entfernen.

Ein Schlenkkolben gefüllt mit der zu entgasenden Lösung wird unter Inertgas gesetzt und anschließend in einem Aceton/Trockeneis-Bad oder flüssigem Stickstoff eingefroren. Nachdem der gesamte Kolbeninhalt gefroren ist, wird der Kolben mittels der Schlenklinie für etwa 5 min evakuiert, während sich der Kolben weiterhin im Kältebad befindet. Anschließend wird der Hahn am Schlenkkolben geschlossen und der Kolben aus dem Kältebad genommen, um durch die Umgebungswärme langsam aufzutauen. Sobald der Kolben vollständig aufgetaut ist, wird der Prozess noch zweimal wiederholt.

#### *Dynamische Vakuumdestillation*

Ähnlich einer normalen Vakuumdestillation wird hier mittels des Schlenkvakuums das entsprechende Lösungsmittel entfernt, jedoch ohne dabei den Destillationskolben zu erhitzen. Zusätzlich wird während des gesamten Prozesses unter Schutzgas oder Vakuum gearbeitet, was diese Methode geeignet für empfindliche Substrate macht.

Ein Schlenkkolben gefüllt mit der entsprechenden Lösung wird im Argon-Gegenstrom mit einer Destillationsbrücke versehen, an der bereits ein weiterer Schlenkkolben mit positivem Argondruck angeschlossen ist. Anschließend wird der Argonstrom an beiden Schlenkkolben gestoppt und der Vorlagekolben in flüssigen Stickstoff oder ein anderes geeignetes Kühlmedium getaucht. Durch den Hahn des Vorlagekolben wird anschließend langsam Vakuum auf die gesamte Apparatur gezogen, sodass sich ein langsames Sieden im Kolben mit dem Lösungsmittel einstellt. Sollte die Destillation unter diesen Bedingungen nicht funktionieren, kann der Kolben mit dem Lösungsmittel vorsichtig erwärmt werden, wobei dies nur bei Substraten zu empfehlen ist, die nicht hitzelabil sind. Nach beendeter Destillation wird die gesamte Apparatur mit Argon geflutet und der Kolben mit dem Destillationsrückstand im Gegenstrom verschlossen.

### Photochemische Reaktionen

Photochemische Reaktionen wurden im präparativen Maßstab in 10 mL-Glasröhrchen der Firma Duran oder Biotage® Microwave Reaction Vials durchgeführt.

Als Lichtquellen dienten LED-Spotlichter der Firma Kessil: Kessil PR160 (P = 40 W – einstellbar auf 25 %, 50 %, 75 % und 100 %,  $\lambda_{\max}$  = 390 nm, 427 nm or 440 nm) oder Kessil LED Aquarium Light A150W Deep Ocean blue. (P = 34 W), die in einem Abstand von 15–20 cm aufgestellt wurden. Alle Reaktionen wurden dabei mit einem handelsüblichen Haushaltsventilator gekühlt, was eine generelle Temperatur von etwa 21 °C bedeutete. Wurden Reaktionen bei höheren Temperaturen durchgeführt, so wurden die Reaktionsgemische mit einem klaren Silikonölbad temperiert. Die Lampe wurde dann in einem 45° Winkel auf die Ölbadoberfläche gerichtet um eine gute Bestrahlung der Reaktion zu ermöglichen.

Photochemische Reaktionen unter UV-Bestrahlung wurden in einem Rayonet®-Photoreaktor (RPR 100, Southern New England Ultraviolet Company) mit 8/16 zylindrisch angeordneten Lampen (UVA: Philips TL 8W BLB 1FM/10X25CC, 8.0 W,  $\lambda_{\max}$  = 360 nm; UVB: Ushio G8T5E, 8.0 W,  $\lambda_{\max}$  = 306 nm; UVC: Philips TUV 8W G8 T5 FAM/10X25BOX, 8.0 W,  $\lambda_{\max}$  = 250 nm) unter Verwendung von Quarzglas-Geräten durchgeführt. Temperatur zwischen 25 °C und 35 °C konnten durch einen internen Ventilator gewährleistet werden.

### Chromatographie

Zur Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (DC) wurden 0.25 mm Kieselgel-beschichtete Aluminiumplatten des Typs 60 F254 (Schichtdicke: 200  $\mu$ m) der Firma Merck verwendet. UV-Licht ( $\lambda$  = 254 nm oder 365 nm) oder folgende Anfärbereagenzien wurden zum Visualisieren genutzt:

- Kaliumpermanganat-Lösung: Kaliumpermanganat (3.0 g), Kaliumcarbonat (20 ), 5 %ige Natronlauge (5 mL), Wasser (300 mL)
- Dinitrophenylhydrazin-Lösung: 2,4-Dinitrophenylhydrazin (1.0 g), konz. Schwefelsäure (5 mL), Wasser (8 mL), Ethanol (25 mL)
- Vanillin-Lösung: Vanillin (1.0 g), konz. Schwefelsäure (4 mL), konz. Essigsäure (12 mL), Methanol (100 mL)
- Bromkresolgrün-Lösung: Bromkresolgrün (0.05 g), 2 N Natronlauge (0.15 mL), *iso*-Propanol (250 mL).

Nach dem Eintauchen der DC-Platte in die Lösung erfolgte die Entwicklung durch das Erhitzen mit einem Heißluftfön bei etwa 400 °C. Die Charakterisierung der Substanzen erfolgte durch die  $R_f$ -Werte, wobei das Verhältnis der zurückgelegten Strecke der Substanz (Mitte des entwickelten Spots) zu der des Laufmittels berechnet wurde. Die Reinigung der Reaktionsprodukte über Normalphase erfolgte mittels Flashchromatographie, wobei Kieselgel (Partikelgröße: 35–70  $\mu$ m, Acros Organics) als stationäre Phase zum Einsatz kam. Die Elution erfolgte bei 0.4–0.5 bar  $N_2$ -Überdruck oder automatisiert mit Hilfe eines *Isolera*™ *Four*-Chromatographiesystems von *Biotage*® mit integriertem Diodenarray-Detektor. Die Verhältnisse der verwendeten Laufmittelgemische für

Dünnschichtchromatographie sind in Volumenprozent (v/v) angegeben. Sie entsprechen, so lange nicht anders angegeben, dem Verhältnis für die Säulenchromatographie.

Zur Elution auf der Umkehrphase wurde ebenfalls die *Isolera™ Four* mit den kommerziell erhältlichen Biotage® Sfar C18 D Duo 100 Å 30 µm 12 g Säulen verwendet. Zur Aufreinigung wurde ein Gradient (MeCN/H<sub>2</sub>O) beginnend mit 10 % MeCN bis 90 % MeCN in etwa 20 Säulenvolumina eingestellt, der während des Prozesses dynamisch modifiziert wurde.

#### *Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)*

Analytische HPLC: Für die präparative Trennungen von komplexen Reaktionsgemischen wurden zur Vorbereitung analytische HPLC-Messungen an einem 1260 Infinity II HPLC-System der Firma Agilent Technologies durchgeführt. Das System bestand aus binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Probengeber, temperierbarem Säulenofen und Diodenarray-Detektor. Das System war mit einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer (Modell: G6125B, Agilent InfinityLab LC/MSD Series) der Firma Agilent Technologies verbunden, wodurch eine parallele Massenspektrometrie der Proben möglich war. Als Eluenten wurden Mischungen aus Wasser (LCMS grade) + 0.1 % Ameisensäure (LCMS grade) und Acetonitril (LCMS grade) verwendet. Zur Probenvorbereitung wurde die Probe in Acetonitril aufgenommen und über einen Spritzenfilter filtriert. Als stationäre Phase wurden folgende Säulen genutzt: Für Reaktionskontrollen eine Supelco Ascentis® Express C18-Säule (Partikelgröße: 2.7 µm, Länge: 30 mm, Durchmesser: 2.1 mm), für die Methodenentwicklung eine Macherey-Nagel (MN) Nucleodur C18-HTEC-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 150 mm, Durchmesser: 4.6 mm), eine VWR Avantor ACE5 C18-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 250 mm, Durchmesser: 4.6 mm), eine VWR Avantor ACE5 C18-PFP-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 150 mm, Durchmesser: 4.6 mm), eine MN Nucleodur PFP-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 150 mm, Durchmesser: 4.6 mm) oder eine MN Nucleodur C18 Pyramid Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 150 mm, Durchmesser: 4.6 mm). Alle Messungen wurden bei einer Säulentemperatur von 40 °C und einer Flussrate von 0.7–1.0 mL/min durchgeführt.

Präparative HPLC: Präparative HPLC-Trennungen wurden an einem Agilent Technologies 1290 Infinity II System bestehend aus binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, manuellem Injektor (Serie 1260 Infinity II), Diodenarray-Detektor (Serie 1260 Infinity II) und Open-Bed Fraktionskollektor durchgeführt. Als Eluenten wurden Wasser (Reinstwassersystem OmniaPure UV der Firma Stakpure) + 0.1 % Ameisensäure (LCMS grade) und Acetonitril (HPLC grade) verwendet. Zur Probenvorbereitung wurde die zu trennende Probe im genutzten Eluenten gelöst, über einen Spritzenfilter filtriert und direkt in die Probenschleife (5 mL) injiziert. Bei schwerlöslichen Proben wurde zur vollständigen Löslichkeit der Substanz DMSO (0.5–2 mL) oder Acetonitril hinzugefügt. Die Aufreinigung wurde auf folgenden stationären Phasen durchgeführt: einer MN Nucleodur C18-HTEC-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 150 mm, Durchmesser: 32 mm), einer VWR Avantor ACE5 C18-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 250 mm, Durchmesser: 30 mm), einer VWR Avantor ACE5 C18-PFP-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 150 mm, Durchmesser: 30 mm), einer MN Nucleodur PFP-Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge: 150 mm, Durchmesser: 32 mm) oder einer MN Nucleodur C18 Pyramid Säule (Partikelgröße: 5 µm, Länge:

150 mm, Durchmesser: 32 mm). Alle Trennungen wurden bei einer Umgebungstemperatur von 18 °C und einer Flussrate von 42.5 mL/min durchgeführt.

Chirale HPLC: Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses chiraler Substanzen erfolgte an einem 1260 Infinity II System der Firma Agilent Technologies mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Probengeber, temperierbarem Säulenofen und Diodenarray-Detektor. Als Eluenten wurden Mischungen aus *n*-Hexan (HPLC grade) und Ethanol (HPLC grade) verwendet. Zur Probenvorbereitung wurde die zu untersuchende Probe in Methanol aufgenommen und über einen Spritzenfilter filtriert. Als stationäre Phase wurden folgende Säulen der Firma Daicel genutzt: Chiralpak® IA-3, IB-3, IC-3, ID-3, IE-3 und IF-3 (Partikelgröße: 3 µm, Länge: 250 mm, Durchmesser: 4.6 mm). Alle Messungen wurden bei einer Säulentemperatur von 40 °C und einer Flussrate von 1.0 mL/min durchgeführt. Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$ee\% = \frac{|a_1 - a_2|}{a_1 + a_2} \times 100\% \quad (1)$$

Wobei hier  $a_1$  und  $a_2$  die Flächen der Signale der Verbindungen im Absorptionsspektrum bei einer Wellenlänge von 254 nm sind.

Die Auswertung der aufgenommenen Chromatogramme erfolgte mit der Software MestreNova v14.2.0 der Firma Mestrelab Research.

### *NMR-Spektroskopie*

Alle 1D-( $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR) und 2D-( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC) Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln der Firma Deutero und an einem der folgenden Spektrometer der Firma BRUKER vermessen:

- 300 MHz Bruker Avance III HD 300 (5 mm BBFO-Probenkopf mit z-Gradient und ATM, sowie BACS 60 Probenwechsler) in Vollautomation,
- 400 MHz Bruker Avance II 400 (5 mm BBFO-Probenkopf mit z-Gradient und ATM, sowie SampleX-Press 60 Probenwechsler) in Vollautomation,
- 400 MHz Bruker Avance III HD 400 (5 mm  $\text{N}_2$ -gekühlter BBO-Cryoprobenkopf (BB/H+F) mit z Gradient und ATM, sowie SampleXPress 60 Probenwechsler) im Servicebetrieb durch die Mitarbeitenden der NMR-Abteilung,
- 600 MHz Bruker Avance III 600 (5 mm TCI-Kryoprobenkopf mit z-Gradient und ATM, sowie SampleX-Press Lite 16 Probenwechsler) im Servicebetrieb durch die Mitarbeitenden der NMR Abteilung oder durch Herrn



$^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen wurden immer  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt durchgeführt, weswegen dies im Folgenden nicht erneut spezifiziert wird. Die 1D-Spektren zeigen die Intensität in Abhängigkeit der chemischen Verschiebung  $\delta$

in ppm, wobei die Resonanzsignale der deuterierten Lösungsmittel als Referenz dienen ( $\text{CDCl}_3$   $\delta(^1\text{H})/\text{ppm} = 7.26$ ,  $\delta(^{13}\text{C})/\text{ppm} = 77.16$ ; Aceton- $\text{d}_6$   $\delta(^1\text{H})/\text{ppm} = 2.05$ ,  $\delta(^{13}\text{C})/\text{ppm} = 29.84$ ; DMSO- $\text{d}_6$   $\delta(^1\text{H})/\text{ppm} = 2.50$ ,  $\delta(^{13}\text{C})/\text{ppm} = 39.52$ ;  $\text{CD}_3\text{CN}$   $\delta(^1\text{H})/\text{ppm} = 1.94$ ,  $\delta(^{13}\text{C})/\text{ppm} = 1.32$ ;  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta(^1\text{H})/\text{ppm} = 3.31$ ,  $\delta(^{13}\text{C})/\text{ppm} = 49.00$ ). Die chemische Verschiebung  $\delta$  wurde in der Mitte des Kopplungsmusters abgelesen und die zugehörigen Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind entsprechend ihrer beobachteten Erscheinung und nicht basierend auf der erwarteten Multiplizität angegeben. Sie wurden wie folgt abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sept (Septett), m (Multipllett) sowie Kombinationen aus diesen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software MestreNova v14.2.0 der Firma Mestrelab Research. Bei der NMR-Auswertung von Aminosäuren und ihren Derivaten erfolgte die Nummerierung und Benennung der einzelnen Atome zur Vereinfachung und besseren Übersicht nach der Stammverbindung, was von der offiziellen IUPAC-Nomenklatur abweichen kann.

### *Infrarotspektroskopie*

Infrarotspektren wurden an einem Spektrometer der Firma Bruker Typ Tensor 27 mit Diamant-ATR-Einheit gemessen. Die Spektren wurden mit der Software Opus 7.2 ausgewertet, die ebenfalls von der Firma Bruker erworben wurde. Es wurden die charakteristischsten Banden der Verbindungen angegeben.

### *UV-Vis Spektroskopie*

Absorptionsspektren wurden mit einem Evolution 201 UV-Visible Spektrophotometer der Firma Thermo Fisher Scientific aufgenommen. Für die Messungen wurden Quarzküvetten mit einer Schichtdicke von 10 mm genutzt.

### *Fluoreszenzspektroskopie*

Fluoreszenzspektren wurden an einem FP-8300-Spectrofluorometer der Firma Jasco aufgenommen. Hierbei wurde eine Quarzküvette mit einer Schichtdicke von 1 cm verwendet. Alle Fluoreszenzspektren wurden in entgasten Lösungsmitteln und unter Argon gemessen. Die Konzentration der Proben betrug dabei 1  $\mu\text{mol/l}$ . Für Experimente, bei denen Fluoreszenzquenching untersucht werden sollte, wurden jeweils vom Quencher und dem zu untersuchenden Molekül Stammlösungen in entgasten Lösungsmitteln unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre angesetzt. Von diesen wurde je eine definierte Menge in die Küvette überführt und anschließend mit der entsprechenden Menge reinem Lösungsmittel aufgefüllt, sodass immer gleiche Volumina und gleiche Emitterkonzentrationen gewährleistet werden konnten.

Die Lösung in der Küvette wurde dann mit einem Ballon für 2 min erneut entgast und die Probe sofort vermessen. Nach jeder Messung wurde die Küvette gründlich gespült und getrocknet. Die Daten wurden nach der Stern-Volmer-Methode ausgewertet.<sup>[15]</sup> Dazu wurden die Daten nach der folgenden Formel aufgetragen:

$$\frac{F_0}{F} - 1 = K_{SV} \times [Q] \quad (2)$$

Dabei ist  $F_0$  die Intensität des zu untersuchenden Emitters,  $F$  die Intensität bei gleicher Konzentration in einer Mischung mit dem Fluoreszenzlöcher  $Q$ .  $[Q]$  ist die Konzentration und  $K_{SV}$  ist die Stern-Volmer Konstante für das betrachtete System. Werden diese Werte aufgetragen und ein nicht-lineares Verhalten wird beobachtet, so kann gleichzeitig auch statische Fluoreszenzlöschung vorliegen. Eine Auftragung nach Gleichung (3) liefert in diesem Fall dann einen linearen Zusammenhang

$$\left(\frac{F_0}{F} - 1\right) \times \frac{1}{[Q]} = [K_d + K_s] + K_d \times K_s \times [Q] \quad (3)$$

### *Massenspektrometrie*

**LCMS:** Massenspektrometrische Untersuchungen gekoppelt mit analytischen HPLC-Messungen, wurden an einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer (Modell: G6125B, Agilent InfinityLab LC/MSD Series) und einem 1260 Infinity II HPLC-System der Firma Agilent Technologies durchgeführt. Die verwendeten mobilen und stationäre Phasen sowie andere Spezifikationen können im Abschnitt Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) gefunden werden.

**HRMS:** Hochaufgelöste Massenspektren wurden durch die Mitarbeitenden der Analytikabteilung des Department Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität aufgenommen. Die Messungen erfolgten an einem Agilent G6545A Q-Tvon-Massenspektrometer in Kombination mit einem Agilent 1260 Infinity II HPLC System der Firma Agilent Technologies. Die Kalibrierung des Systems erfolgte am Tag der Messung durch einen externen Standard. Die in dieser Arbeit aufgeführten Massen beziehen sich auf die entsprechenden Kationen  $[M+H]^+$ ,  $[M+Na]^+$ ,  $[M+K]^+$  und  $[M+NH_4]^+$  mit einer maximalen Ungenauigkeit von <5 ppm.

**GCMS:** Gaschromatographische Untersuchungen wurden mithilfe eines Agilent 8890 GC Gaschromatographen, angeschlossen an einen 5977 GC/MS Detektor durchgeführt und mit der Software Mestrenova ausgewertet. Als stationäre Phase wurde eine Agilent Technologies HP 5MS UI GC Säule (30 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu$ m) und Helium als Trägergas mit einer Flussrate von 1.2 mL/min verwendet. Die Injektortemperatur lag bei 250 °C, die Transferline-Temperatur bei 250 °C, die MS-Quellentemperatur bei 230 °C und die MSQuadrupoltemperatur bei 150 °C. Die Säulenofentemperatur betrug 40 °C für 2 min gefolgt von einem Temperaturgradienten von 50 °C /min über 5.6 min auf 320 °C, die 7.4 min gehalten wurde.

### *Polarimetrie*

Zur Bestimmung der optischen Aktivität von chiralen Substanzen wurde ein PerkinElmer 241 MC Polarimeter verwendet. Nach der Aufnahme des Blindwertes durch das verwendete Lösungsmittel, erfolgte die Messung mit einer Quarzküvette (Länge = 10 cm, Volumen = 1 mL) bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589$  nm (Na-D-Linie). Das verwendete Lösungsmittel und die Konzentration der Probe in g/100 mL wurden an entsprechender Stelle angegeben.

### *Schmelzpunktbestimmung*

Der Schmelzbereich isolierter Verbindungen wurde an einem Schmelzpunktsystem MP30 der Firma Mettler Toledo bestimmt.

## 8.2 Versuchsvorschriften zu Kapitel 3

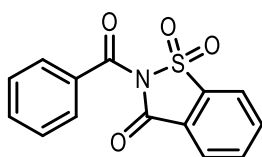
### Allgemeine Vorschrift AV3.1 zur Darstellung von *N*-Acylsaccharinen ausgehend von Carbonsäurechloriden

Zu einer eisgekühlten Lösung aus Saccharin (550 mg, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (0.35 mL, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) in DMAc (3 mL) wurde unter kräftigem Rühren das korrespondierende Säurechlorid (3.0 mmol, 1.0 Äq.) langsam hinzuge tropft. Die Reaktion wurde für 10 Minuten bei 0 °C und für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Das Produkt wurde durch die Zugabe von 20 mL Wasser gefällt, vakuumfiltriert und mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und eiskaltem Methanol gewaschen. Das Rohprodukt wurde durch Rekrystallisation aus Toluol aufgereinigt.

### Allgemeine Vorschrift AV3.2 zur Darstellung von *N*-Acylsaccharinen ausgehend von Carbonsäuren

Zu einer Suspension aus der Carbonsäure (3.0 mmol, 1.0 Äq.) in EtOAc (10 mL) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde Thionylchlorid (0.25 mL, 3.3 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Nach einer Minute wurde ein Tropfen DMF hinzugegeben und die Suspension so lange in der Siedehitze gerührt, bis mittels DC kein Edukt nachgewiesen werden konnte. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt sofort zu einer Lösung aus Saccharin (550 mg, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (0.35 mL, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) in DMAc (3 mL) portionsweise hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 10 Minuten bei 0 °C gerührt und für eine weitere Stunde bei RT. Das Produkt wurde durch die Zugabe von 20 mL Wasser gefällt, vakuumfiltriert und mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und eiskaltem Methanol gewaschen. Das Rohprodukt wurde durch Rekrystallisation aus Toluol aufgereinigt.

### 120 Synthese von *N*-Benzoylsaccharin



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.2 ausgehend von Benzoylchlorid (0.35 mL, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (700 mg, 2.4 mmol, 80%) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.3 (7:3, cHex/EtOAc).

Smb. = 151.1–152.3 °C

Lit.:<sup>[303]</sup> 151–152 °C.

MS (ESI): m/z (%) = 597.1 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>.

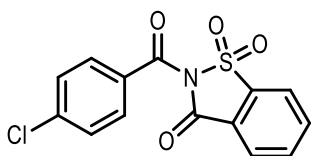
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 8.17–8.11 (m, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.03–8.00 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.98–7.90 (m, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.83–7.73 (m, 2H, H-2, 6<sup>Ar</sup>), 7.73–7.61 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.61–7.45 (m, 2H, H-3, 5<sup>Ar</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 166.5 (CO), 157.5 (C-3<sup>Sac</sup>), 138.4 (C-3a<sup>Sac</sup>), 136.6 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.0 (C-5<sup>Sac</sup>), 134.0 (C-4<sup>Ar</sup>), 132.4 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.6 (2C, C-2, 6<sup>Ar</sup>), 128.5 (2C, C-3, 5<sup>Ar</sup>), 126.4 (C-4<sup>Sac</sup>), 125.5 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.3 (C-7<sup>Sac</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3100, 1780, 1712, 1603, 1569, 1387, 1187, 656, 556, 501.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[303]</sup>

### 133 Synthese von *N*-(4-Chlorbenzoyl)saccharin



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.2 ausgehend von 4-Chlorbenzoesäure (470 mg, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (710 mg, 2.2 mmol, 79 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (7:3, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 201.2–202.5 °C      Lit.:<sup>[303]</sup> 202–203 °C.

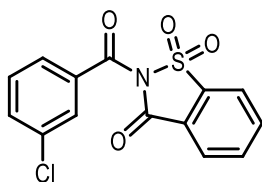
**MS (ESI):** m/z (%) = 366.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.14 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.04–7.99 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.93 (dt, *J* = 7.6, 4.3 Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.77–7.66 (m, 2H, H-2, 6<sup>Ar</sup>), 7.55–7.46 (m, 2H, H-3, 5<sup>Ar</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 165.6 (CO), 157.6 (C-3<sup>Sac</sup>), 140.7 (C-1), 138.5(C-3a<sup>Sac</sup>), 136.7 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.1 (C-5<sup>Sac</sup>), 132.0 (C-3<sup>Ar</sup>), 131.1 (2C, C-2, 6<sup>Ar</sup>), 129.0 (2C, C-3, 5<sup>Ar</sup>), 126.5 (C-4<sup>Sac</sup>), 125.5 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.5 (C-7<sup>Sac</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3096, 1760, 1702, 1597, 1401, 1260, 1229, 786, 690, 507.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[304]</sup>

**134** Synthese von *N*-(3-Chlorbenzoyl)-saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.1 ausgehend von 3-Chlorbenzoylchlorid (0.38 mL, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (642 mg, 1.99 mmol, 66 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (7:3, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 153.9–154.2 °C.

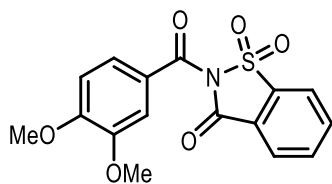
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 366.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 343.9765 ([M+Na]<sup>+</sup> (ber. für C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>4</sub>SNa<sup>+</sup>: 343.9760).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.14 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.05–8.00 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.98–7.90 (m, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.71 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2<sup>Ar</sup>), 7.65–7.57 (m, 2H, H-4,6<sup>Ar</sup>), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5<sup>Ar</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 165.3 (CO), 157.4 (C-3<sup>Sac</sup>), 138.5 (C-3a<sup>Sac</sup>), 136.6 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.2 (C-1<sup>Ar</sup>), 134.8 (C-5<sup>Sac</sup>), 134.1 (C-3<sup>Ar</sup>), 133.8 (C<sup>Ar</sup>), 129.9 (C-5<sup>Ar</sup>), 129.4 (C-2<sup>Ar</sup>), 127.6 (C<sup>Ar</sup>), 126.7 (C-4<sup>Sac</sup>), 125.4 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.5 (C-7<sup>Sac</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3099, 1758, 1706, 1593, 1420, 1281, 1229, 1188, 716, 581.

**135** Synthese von *N*-(3,4-Dimethoxybenzoyl)saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.1 ausgehend von 3,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid (600 mg, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (500 mg, 1.43 mmol, 49 %) erhalten.

$R_f$  = 0.52 (DCM).

**Smb.** = 202.1–203.4 °C.

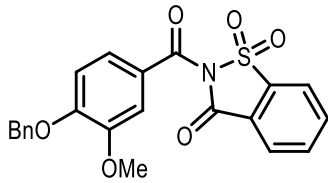
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 717.1 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.15 (dt,  $J$  = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.02–7.97 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.91 (ddd,  $J$  = 7.6, 5.5, 3.1 Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.51 (dd,  $J$  = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-6<sup>Ar</sup>), 7.43 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, H-2<sup>Ar</sup>), 6.93 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H-5<sup>Ar</sup>), 3.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 165.2 (CO), 158.4 (C-3<sup>Sac</sup>), 154.8 (C<sup>Ar</sup>), 149.2 (C<sup>Ar</sup>), 138.6 (C-3a<sup>Sac</sup>), 136.3 (C-6<sup>Sac</sup>), 134.9 (C-5<sup>Sac</sup>), 126.4 (C-4<sup>Sac</sup>), 125.7 (C-6<sup>Ar</sup>), 124.6 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.4 (C-7<sup>Sac</sup>), 112.6 (H-2<sup>Ar</sup>), 110.3 (H-5<sup>Ar</sup>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3089, 2940, 1754, 1698, 1351, 1229, 1061, 1018, 575, 468.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[305]</sup>

**136** Synthese von *N*-(2-(4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzoyl))saccharin


Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.1 ausgehend von 3-Methoxy-4-benzyloxybenzoylchlorid (828 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (931 mg, 2.20 mmol, 73 %) erhalten.

$R_f = 0.47$  (DCM).

**Smb.** = 173.2–174.5 °C.

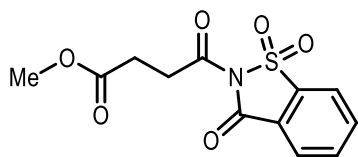
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 446.1 (100)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS (ESI):** 446.0669  $[M+Na]^+$  (ber. für  $C_{22}H_{17}NO_6SNa^+$ :446.0669).

**$^1H$ -NMR, COSY** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 8.16–8.09 (m, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.01–7.94 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.90 (ddd,  $J = 7.6, 5.0, 3.5$  Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.48–7.41 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.41–7.30 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 6.97–6.91 (m, 1H, H-2<sup>Ar</sup>), 5.24 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.93 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 165.1 (CO), 158.2 (C-3<sup>Sac</sup>), 153.9 (C-2<sup>Ar</sup>), 149.4 (C<sup>Ar</sup>), 138.5 (C-3a<sup>Sac</sup>), 136.3 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.9 (C<sup>Ar</sup>), 134.9 (C-5<sup>Sac</sup>), 128.8 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 127.3 (C<sup>Ar</sup>), 126.3 (C<sup>Ar</sup>), 126.0 (C<sup>Ar</sup>), 125.4 (C-7a<sup>Sac</sup>), 124.7 (C<sup>Ar</sup>), 121.3 (C-7<sup>Sac</sup>), 112.9 (C<sup>Ar</sup>), 112.0 (C<sup>Ar</sup>), 71.0 ( $CH_2$ ), 56.2 ( $CH_3$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3031, 2935, 1754, 1696, 1593, 1511, 1455, 1228, 698, 574.

**137** Synthese von *N*-(4-Methyloxobutanoate)saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.1 ausgehend von Bernsteinsäure-monomethylesterchlorid (0.37 mL, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (713 mg, 2.40 mmol, 80 %) erhalten.

$R_f$  = 0.47 (DCM).

**Smb.** = 156.2–157.4 °C.

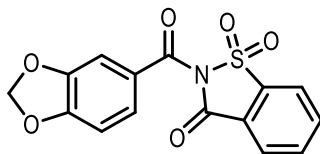
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 320.0 (100)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS (ESI):** 320.0187  $[M+Na]^+$  (ber. für  $C_{12}H_{11}NO_6SNa^+$ : 320.0199).

**$^1H$ -NMR**, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 8.17 (dt,  $J$  = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.02–7.95 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.92 (ddd,  $J$  = 7.6, 6.2, 2.4 Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 3.72 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.38 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $CH_2$ -2), 2.79 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H,  $CH_2$ -3).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 172.3 ( $CO^{Ester}$ ), 170.2 (CO), 157.8 (C-3<sup>Sac</sup>), 138.4 (C-3a<sup>Sac</sup>), 136.7 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.1 (C-3<sup>Ar</sup>), 126.5 (C-4<sup>Sac</sup>), 125.2 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.4 (C-7<sup>Sac</sup>), 52.2 ( $CH_3$ ), 33.4 ( $CH_2$ -2), 27.8 ( $CH_2$ -3).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3096, 2959, 1752, 1726, 1359, 1218, 1200, 1018, 578, 507.

**138** Synthese von *N*-(Benzo[d][1,3]dioxole-5-carbonyl)saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.2 ausgehend von Piperonylsäure (498 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (803 mg, 2.40 mmol, 80 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (2:8, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 166.8–169.4 °C.

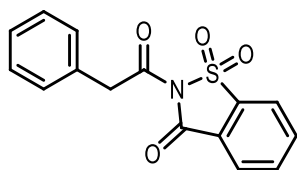
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 685.0 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.14 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.02–7.97 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.92 (ddd, *J* = 7.6, 5.2, 3.4 Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H-6<sup>Ar</sup>), 7.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-1<sup>Ar</sup>), 6.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 164.9 (CO), 157.9 (C-3<sup>Sac</sup>), 153.2 (C-2<sup>Ar</sup>), 148.0 (C-3<sup>Ar</sup>), 138.5 (C-3a<sup>Sac</sup>), 136.3 (C-6<sup>Sac</sup>), 134.9 (C-5<sup>Sac</sup>), 127.2 (C-6<sup>Ar</sup>), 126.4 (C-4<sup>Sac</sup>), 126.1 (C-1<sup>Ar</sup>), 125.8 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.3 (C-7<sup>Sac</sup>), 109.9 (C-4<sup>Ar</sup>), 108.2 (C-1<sup>Ar</sup>), 102.4 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2986, 2901, 2367, 2207, 2194, 2135, 2002, 1406, 1382, 1080.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[306]</sup>

**139** Synthese von *N*-(Phenylacetyl)saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.1 ausgehend von Phenylacetylchlorid (0.40 mL, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (780 mg, 2.60 mmol, 87 %) erhalten.

$R_f$  = 0.41 (3:7, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 182.1–183.4 °C.

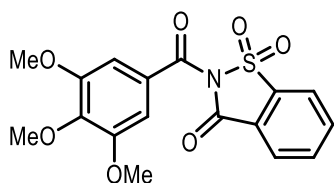
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 625.0 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (APCI):** 324.0308 [M+Na]<sup>+</sup> (ber. für C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>SNa<sup>+</sup>: 324.0306).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.15 (dt,  $J$  = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.02–7.94 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.90 (ddd,  $J$  = 7.6, 6.0, 2.6 Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.35 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.33–7.28 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 169.2 (CO), 157.6 (C-3<sup>Sac</sup>), 138.4 (C-3a<sup>Sac</sup>), 136.6 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.1 (C-5<sup>Sac</sup>), 131.7 (C-3<sup>Ar</sup>), 129.8 (C<sup>Ar</sup>), 128.9 (C<sup>Ar</sup>), 127.8 (C<sup>Ar</sup>), 126.5 (C-4<sup>Sac</sup>), 125.1 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.4 (C-7<sup>Sac</sup>), 44.2 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2987, 2901, 1748, 1456, 1406, 1130, 1076, 751, 676, 528.

**140** Synthese von *N*-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.2 ausgehend von Eudesminsäure (636 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff (507 mg, 1.34 mmol, 40 %) erhalten.

$R_f = 0.23$  (3:7, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 137.3–138.4 °C      Lit.:<sup>[307]</sup> 138–139 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 777.1 (100)  $[2M+Na]^+$ .

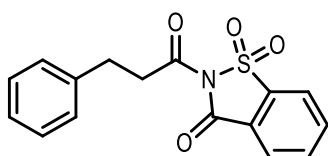
**HRMS (ESI):** 400.0462  $[M+Na]^+$  (ber. für  $C_{17}H_{15}NO_7SNa^+$ : 400.0461).

**$^1H$ -NMR**, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 8.09 (dt,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.04–7.92 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.89 (ddd,  $J = 7.6, 6.6, 1.9$  Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.15 (s, 1H, H<sup>Ar</sup>), 6.45 (s, 1H, H<sup>Ar</sup>), 3.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 163.9 (CO), 157.2 (C-3<sup>Sac</sup>), 154.5 (C<sup>Ar</sup>), 153.8 (C<sup>Ar</sup>), 143.5 (C<sup>Ar</sup>), 138.6 (C<sup>Ar</sup>), 136.3 (C-6<sup>Sac</sup>), 134.8 (C-5<sup>Sac</sup>), 126.0 (C-4<sup>Sac</sup>), 125.9 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.4 (C-7<sup>Sac</sup>), 113.3 (C<sup>Ar</sup>), 113.2 (C<sup>Ar</sup>), 96.4 (C<sup>Ar</sup>), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2944, 2838, 1720, 1610, 1515, 1468, 1279, 1210, 1019, 882.

#### 141 Synthese von *N*-(3-Phenylpropanoyl)saccharin



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.1 ausgehend von Dihydrozimtsäurechlorid (0.4 mL, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (790 mg, 2.50 mmol, 83 %) erhalten.

$R_f = 0.41$  (3:7, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 147.2–149.6 °C.

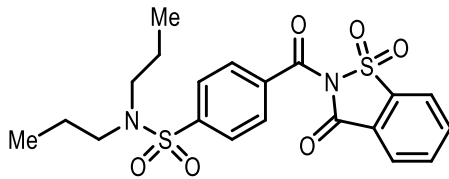
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 338.0 (100)  $[M+H]^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.14 (dt, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.03–7.95 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.91 (ddd, *J* = 7.6, 5.6, 2.9 Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.36–7.27 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.26–7.20 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 3.36 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 3.09 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 170.7 (CO), 157.7 (C-3<sup>Sac</sup>), 139.9 (C-1<sup>Ar</sup>), 138.3 (C-3a<sup>Sac</sup>), 136.6 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.1 (C-5<sup>Sac</sup>), 128.8 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 126.6 (C<sup>Ar</sup>), 126.4 (C-4<sup>Sac</sup>), 125.1 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.4 (C-7<sup>Sac</sup>), 40.0 (CH<sub>2</sub>-2), 29.7 (CH<sub>2</sub>-3).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2928, 1746, 1722, 1392, 1338, 1153, 1115, 748, 675, 538.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[306]</sup>

**142** Synthese von *N*-(4-Dipropylsulfamoylbenzoyl)saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.2 ausgehend von Probenecid (855 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (730 mg, 1.62 mmol, 55 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.1 (3:7, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 172.3–174.5 °C.

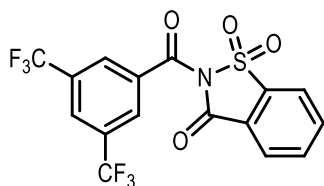
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 451.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 451.1001 [M+H]<sup>+</sup> (ber. für C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 451.0998).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.13 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.08–7.99 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.99–7.93 (m, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.93–7.89 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.87 – 7.78 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 3.16–3.08 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 165.5 (CO), 157.1 (C-3<sup>Sac</sup>), 144.6 (C-4<sup>Ar</sup>), 138.3 (C-3a<sup>Sac</sup>), 136.8 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.6 (C-5<sup>Sac</sup>), 135.2 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.8 (C<sup>Ar</sup>), 126.9 (C-4<sup>Sac</sup>), 126.6 (C<sup>Ar</sup>), 125.1 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.4 (C-7<sup>Sac</sup>), 50.0 (2C, CH<sub>2</sub>), 22.0 (2C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.2 (2C, CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3095, 2968, 2876, 1762, 1705, 1397, 1189, 1154, 1089, 817.

**143** Synthese von *N*-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzoyl)saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.2 ausgehend von 3,5-Bis(trifluormethyl)benzoesäure (774 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (920 mg, 2.17 mmol, 72 %) erhalten.

$R_f = 0.24$  (3:7, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 163.7–165.5 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 777.1 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>.

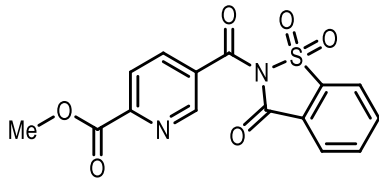
**HRMS (ESI):** 868.9879 [2M+Na]<sup>+</sup> (ber. für C<sub>32</sub>H<sub>14</sub>F<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 868.9892).

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.17 (dt,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.13 (d,  $J = 3.5$  Hz, 3H, H-6, 7<sup>Sac</sup> und H-4<sup>Ar</sup>), 8.08–8.03 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.97 (ddd,  $J = 7.6, 5.7, 2.9$  Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = –64.10.

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 164.2 (CO), 157.2 (C-3<sup>Sac</sup>), 138.4 (C-3a<sup>Sac</sup>), 137.1 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.4 (C-4<sup>A</sup>), 134.5 (C-5<sup>Sac</sup>), 133.2–131.4 (m, 2C, CF<sub>3</sub>), 129.5 (C-1<sup>Ar</sup>), 127.0 (C-4<sup>Sac</sup>), 126.8 (C-3,5<sup>Ar</sup>), 124.9 (C-7a<sup>Sac</sup>), 124.1 (C-3,5<sup>Ar</sup>), 121.6 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 121.4 (C-7<sup>Sac</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1759, 1727, 1468, 1382, 1278, 1180, 909, 748, 578, 558.

**144** Synthese von *N*-(6-(Methoxycarbonyl)nicotinoyl)saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.2 ausgehend von 6-(Methoxycarbonyl)nicotinsäure (540 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (360 mg, 1.04 mmol, 38 %) erhalten.

$R_f = 0.13$  (DCM).

**Smb.** = 158.8–160.1 °C.

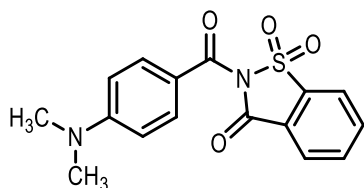
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 347.0 (100)  $[M+H]^+$ .

**HRMS (ESI):** 369.0149  $[M+H]^+$  (ber. für  $C_{15}H_{10}N_2O_6SNa^+$ : 369.0157).

**$^1H$ -NMR**, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 8.98 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, H-2<sup>Pyr</sup>), 8.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-5<sup>Pyr</sup>), 8.18–8.10 (m, 2H, H-4<sup>Pyr</sup> und H-4<sup>Sac</sup>), 8.04 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.95 (ddd,  $J = 7.9, 5.0, 3.0$  Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 4.05 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 164.7 (CO<sup>Ester</sup>), 164.3 (CO), 157.1 (C-3<sup>Sac</sup>), 150.9 (C-6<sup>Pyr</sup>), 149.6 (C-2<sup>Pyr</sup>), 138.4 (C-3a<sup>Sac</sup>), 137.8 (C-4<sup>Pyr</sup>), 137.1 (C-6<sup>Sac</sup>), 135.4 (C-5<sup>Sac</sup>), 131.4 (C-3<sup>Pyr</sup>), 126.8 (C-4<sup>Sac</sup>), 124.9 (C-7a<sup>Sac</sup>), 124.5 (C-5<sup>Pyr</sup>), 121.5 (C-7<sup>Sac</sup>), 53.4 ( $CH_3$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 1761, 1706, 1592, 1437, 1361, 1266, 1231, 1190, 748, 580.

**145** Synthese von *N*-(4-(Dimethylamino)benzoyl)saccharin

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.1 ausgehend von *p*-*N,N*-Dimethylaminobenzoesäure (495 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (697 mg, 2.12 mmol, 70 %) erhalten.

$R_f = 0.13$  (DCM).

**Smb.** = 202.3 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = instabil, nur die korrespondierende Säure kann beobachtet werden.

**HRMS (ESI):** 353.0561 [M+H]<sup>+</sup> (ber. für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 353.0566).

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.13 (dt,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H, H-4<sup>Sac</sup>), 8.01–7.92 (m, 2H, H-6, 7<sup>Sac</sup>), 7.89 (td,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H, H-5<sup>Sac</sup>), 7.83–7.77 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 6.69 – 6.63 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 3.10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 164.1 (CO), 158.7 (C-3<sup>Sac</sup>), 154.7 (C-4<sup>Ar</sup>), 138.8 (C-3a<sup>Sac</sup>), 135.9 (C-6<sup>Sac</sup>), 134.7 (C-3<sup>Ar</sup>), 133.6 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 126.6 (C-4<sup>Sac</sup>), 126.2 (C-7a<sup>Sac</sup>), 121.3 (C-7<sup>Sac</sup>), 118.3 (C-1<sup>Ar</sup>), 110.8 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 40.2 (CH<sub>3</sub>).

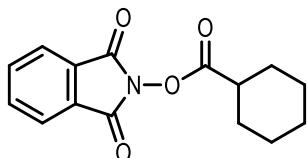
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2972, 2910, 1747, 1589, 1335, 1119, 1060, 787, 699, 610.

Allgemeine Vorschrift AV3.3 zur Darstellung von NHP-Estern mit DCC als Kupplungsreagenz

In einem 25 mL-Kolben wurden *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (1.40 g, 6.7 mmol, 1.2 Äq.), DMAP (60 mg, 0.56 mmol, 0.1 Äq.) und die entsprechende Säure (5.6 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt. 15 mL THF wurden hinzugegeben und die Lösung für 2 min gerührt. Anschließend wurde *N*-Hydroxyphthalimid (1.0 g, 6.1 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und die Lösung für 24 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde über Silica filtriert, das Silica zweimal mit Ethylacetat (etwa 20 mL) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Das Produkt wurde durch Rekristallisation aus Ethanol aufgereinigt.

Allgemeine Vorschrift AV3.4 zur Darstellung von NHP-Estern mit EDC•HCl als Kupplungsreagenz

In einem 25 mL-Kolben wurden, EDC•HCl (460 mg, 2.2 mmol, 1.1 Äq.), DMAP (24 mg, 0.2 mmol, 0.1 Äq.), *N*-Hydroxyphthalimid (391 mg, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) und die entsprechende Säure (2.0 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt. 15 mL DCM wurden hinzugegeben und die Lösung so lange gerührt, bis keine Säure mehr mittels DC nachgewiesen werden konnte (normalerweise 2 h). Die organische Phase wurde zweimal mit 1 N HCl (10 mL) und zweimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch Rekristallisation aus Ethanol aufgereinigt.

**119** Synthese von 2-[(Cyclohexylcarbonyl)oxy]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.3 ausgehend von Cyclohexancarbonsäure (716 mg, 5.60 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (1.50 g, 5.49 mmol, 98%) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.4 (5:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 69.1–70.4 °C

Lit.:<sup>[308]</sup> 69.1–70.3 °C.

**MS (ESI):** m/z (%) = 296.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

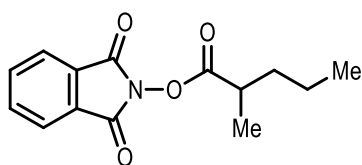
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.92–7.86 (m, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.82–7.76 (m, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 2.75 (tt, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H, CHcHex), 2.19–2.04 (m, 2H, HcHex), 1.90–1.79 (m, 2H, HcHex), 1.73–1.61 (m, 2H, HcHex), 1.47–1.26 (m, 4H, HcHex).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 172.0 (CO), 162.3 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 134.8 (2C, C-4, 5<sup>Phth</sup>), 129.1 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 124.0 (2C, C-3, 4<sup>Phth</sup>), 40.6 (CHcHex), 28.9 (CH<sub>2</sub>cHex), 25.6 (CH<sub>2</sub>cHex), 25.2 (CH<sub>2</sub>cHex).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2935, 2858, 1787, 1740, 1373, 1186, 1143, 1001, 698.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[308]</sup>

#### 147 Synthese von 2-[(2-Methylbutylcarbonyl)oxy]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.3 ausgehend von 2-Methylpentansäure (350 mL, 2.8 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (630 mg, 2.30 mmol, 82%) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (5:1, cHex/EtOAc).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 284.1(100) [M+Na]<sup>+</sup>.

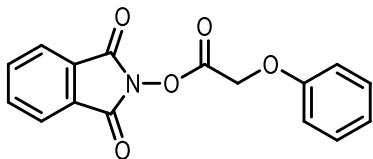
**Smb.** = 29.6–31.3 °C      Lit.:<sup>[308]</sup> 29.8–31.2 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.87–7.81 (m, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.77–7.70 (m, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 2.89–2.71 (m, 1H, CH-2), 1.88–1.71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-3), 1.65–1.39 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-3 und CH<sub>2</sub>-4), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-1), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-5).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 172.8 (CO), 162.0 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 134.7 (2C, C-4, 5<sup>Phth</sup>), 128.9 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 123.9 (2C, C-3, 6<sup>Phth</sup>), 36.9 (CH-2), 35.8 (CH<sub>2</sub>-3), 20.1 (CH<sub>2</sub>-4), 16.9 (CH<sub>3</sub>-1), 13.9 (CH<sub>3</sub>-5).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2977, 1809, 1783, 1466, 1461, 1034, 967, 791, 665, 519.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[309]</sup>

**148** Synthese von 2-[(Phenoxymethylcarbonyl)oxy]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.4 ausgehend von 2-Phenoxyessigsäure (304 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (587 mg, 1.97 mmol, 99 %) erhalten.

$R_f = 0.37$  (5:1, *c*Hex/EtOAc).

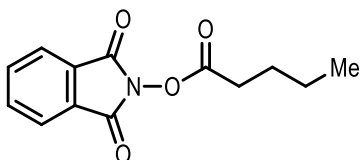
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 298.0 (100)  $[M + Na]^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 7.96–7.86 (m, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.86–7.74 (m, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 7.41–7.29 (m, 2H, H-2, 6<sup>OAr</sup>), 7.10–6.96 (m, 3H, H-3, 4, 5<sup>OAr</sup>), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 165.6 (CO), 161.5 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 157.3 (C-1<sup>OAr</sup>), 135.0 (2C, C-4, 5<sup>Phth</sup>), 129.8 (2C, C-2, 6<sup>OAr</sup>), 128.8 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 124.2 (2C, C-3, 6<sup>Phth</sup>), 122.5 (C-4<sup>OAr</sup>), 114.9 (2C, C-3, 5<sup>OAr</sup>), 63.4 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3065, 1825, 1790, 1738, 1494, 1016, 967, 785, 609, 518.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[310]</sup>

**149** Synthese von 2-[(Pentanoyl)oxy]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.4 ausgehend von Pentansäure (0.2 mL, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Die Verbindung wurde als farbloses Öl (529 mg, 1.97 mmol, 99 %) erhalten.

$R_f = 0.43$  (6:1, *c*Hex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 270.1 (100)  $[M+H]^+$ .

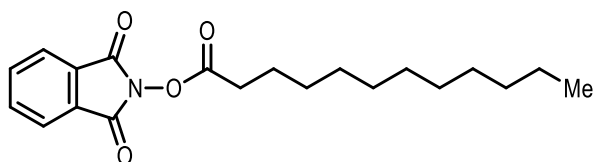
**$^1H$ -NMR,** COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 7.92–7.84 (m, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.83–7.75 (m, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 2.67 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.84–1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 1.55–1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 0.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-5).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 169.8 (CO), 162.2 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 134.9 (2C, C-4, 5<sup>Phth</sup>), 129.1 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 124.1 (2C, C-3, 6<sup>Phth</sup>), 30.9 (CH<sub>2</sub>-2), 26.8 (CH<sub>2</sub>-3), 22.1 (CH<sub>2</sub>-4), 13.7 (CH<sub>3</sub>-5).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2962, 1815, 1788, 1743, 1467, 1367, 970, 878, 697, 517.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[311]</sup>

#### 150 Synthese von 2-[(Lauroyl)oxy]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.4 ausgehend von Laurinsäure (400 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Die Verbindung wurde als farbloses Öl (487 mg, 1.41 mmol, 71 %) erhalten.

$R_f$  = 0.83 (1:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 54.6–56.7 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 368.2 (100)  $[M+Na]^+$ .

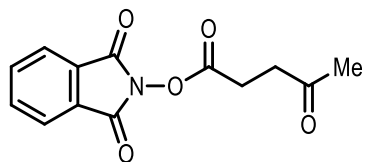
**HRMS:** 346.2013  $[M+H]^+$  (ber. for  $C_{20}H_{28}NO_4^+$ : 346.2013).

**$^1H$ -NMR,** COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 7.88 (dd,  $J$  = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.78 (dd,  $J$  = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 2.65 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.78 (p,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 1.49–1.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.38–1.24 (m, 14H, H<sup>Aliph</sup>), 0.92–0.83 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-12).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC; HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 169.8 (CO), 162.1 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 134.9 (2C, C-4, 5<sup>Phth</sup>), 129.1 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 124.1 (2C, C-3, 6<sup>Phth</sup>), 32.0 (C<sup>Aliph</sup>), 31.1 (CH-2), 29.7 (C<sup>Aliph</sup>), 29.7 (C<sup>Aliph</sup>), 29.5 (C<sup>Aliph</sup>), 29.5 (C<sup>Aliph</sup>), 29.2 (C<sup>Aliph</sup>), 29.0 (CH<sub>2</sub>-4), 24.8 (CH<sub>2</sub>-3), 22.8 (C<sup>Aliph</sup>), 14.2 (CH<sub>3</sub>-12).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3667 2987, 2968, 2956, 2920, 1789, 1742, 1066, 1058, 696.

**151** Synthese von 2-[(3-Oxobutylcarbonyl)oxy]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.4 ausgehend von Lävulinsäure (232 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (513 mg, 1.96 mmol, 98 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (5:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 90.8–91.6 °C.

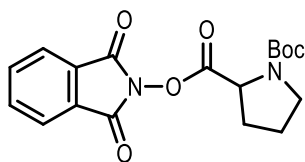
**MS (ESI):** m/z (%) = 262.1 (100) [M+ Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.94–7.84 (m, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.80 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 3.02–2.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.95–2.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 2.24 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-4).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 205.1 (CO-3), 169.3 (CO), 161.9 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 134.9 (2C, CH-4, 5<sup>Phth</sup>), 129.0 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 124.1 (2C, CH-3, 6<sup>Phth</sup>), 37.7 (CH<sub>3</sub>-1), 29.8 (CH<sub>2</sub>-4), 25.2 (CH<sub>2</sub>-2).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1743, 1701, 1600, 1358, 1331, 1251, 1021, 1016, 875, 751.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[312]</sup>

**152** Synthese von 2-[(1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidinylcarbonyl)oxy]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.3 ausgehend von *N*-Boc-Prolin (1.3 g, 6.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (1.4 g, 3.8 mmol, 69 %) erhalten.

$R_f = 0.1$  (9:1, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.:** 70.1–70.9 °C.

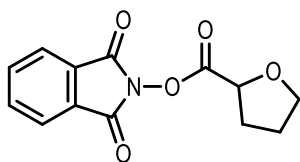
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 743.3 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 7.91–7.86 (m, 2H, H-3, 6<sup>Ar</sup>), 7.80 (m, 2H, m, 2H, H-4, 5<sup>Ar</sup>), 4.62 (dd,  $J = 8.6, 3.9$  Hz, 1H, CH-2), 3.69–3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 2.55–2.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.20–1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 1.52 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 169.8 (CO), 161.8 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 153.6 (CO<sup>Boc</sup>), 134.9 (2C, C-4, 5<sup>Phth</sup>), 129.0 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 124.1 (2C, C-3, 4<sup>Phth</sup>), 81.2 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 57.3 (CH-2), 46.4 (CH<sub>2</sub>-3), 31.5 (CH<sub>2</sub>-5), 28.2 (3C, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 23.6 (CH<sub>2</sub>-4).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2978, 1741, 1468, 1370, 1186, 1131, 1061, 906, 726, 518.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[313]</sup>

**153** Synthese von 2-[(Tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl)oxy]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.3 ausgehend von Tetrahydrofuran-2-carbonsäure (0.58 mL, 6.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (700 mg, 2.7 mmol, 48 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.37 (9:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 56.6–57.8 °C.

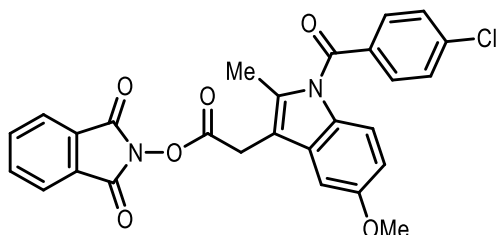
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 284.1(100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.96–7.86 (m, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.86–7.77 (m, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 4.89 (dd, *J* = 8.3, 5.2 Hz, 1H, CH-2), 4.18–3.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 2.56–2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.22–1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 169.9 (CO), 161.8 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 135.0 (2C, C-2, 5<sup>Phth</sup>), 129.0 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 124.2 (2C, C-3, 6<sup>Phth</sup>), 75.1 (CH-2), 70.0 (CH<sub>2</sub>-5), 31.0 (CH<sub>2</sub>-3), 25.2 (CH<sub>2</sub>-4).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2966, 2882, 1788, 1467, 1370, 1186, 1029, 877, 696, 518.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[313]</sup>

**154** Synthese von 2-[[[(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-methyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]oxy]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.4 ausgehend von Indomethacin (714 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (879 mg, 1.75 mmol, 87 %) erhalten.

$R_f$  = 0.42 (9:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 170.1–171.8°C      Lit.:<sup>[314]</sup> 170–172°C.

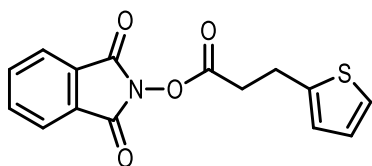
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 503.1(100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 8.03–7.96 (m, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.94 (dt,  $J$  = 4.9, 3.8 Hz, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 7.73–7.61 (m, 4H, H<sup>Ar-Cl</sup>), 7.18 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-7<sup>Ind</sup>), 6.96 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, H-4<sup>Ind</sup>), 6.75 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H-6<sup>Ind</sup>), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 168.0 (OCO), 167.9 (NCO), 161.8 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 155.7 (C-5<sup>Ind</sup>), 137.8 (CO<sup>Ar-Cl</sup>), 136.2 (C-2<sup>Ind</sup>), 135.5 (2C, C-2, 5<sup>Phth</sup>), 133.9 (CCl<sup>Ar-Cl</sup>), 131.3 (2C, C<sup>Ar-Cl</sup>), 130.2 (C-3a<sup>Ind</sup>), 130.0 (C-7a<sup>Ind</sup>), 129.1 (2C, C<sup>Ar-Cl</sup>), 128.2 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 124.0 (2C, C-3, 6<sup>Phth</sup>), 114.7 (C-4<sup>Ind</sup>), 111.9 (C-6<sup>Ind</sup>), 110.7 (C-3<sup>Ind</sup>), 101.3 (C-7<sup>Ind</sup>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2972, 2959, 1742, 1684, 1479, 1186, 1061, 1015, 696, 518.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[315]</sup>

**155** Synthese von 1,3-Dioxoisindolin-2-yl-3-(thiophen-2-yl)propanoat

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.4 ausgehend von 3-(Thiophen-2-yl)propansäure (312 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (490 mg, 1.59 mmol, 81 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (9:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 102.9–104.7 °C.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 302.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

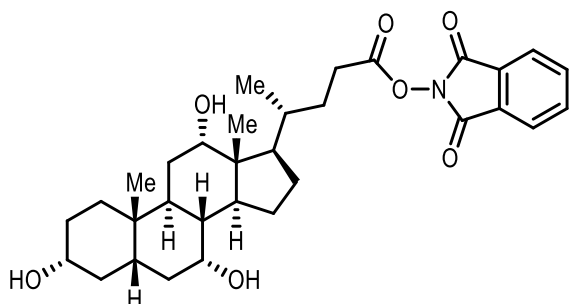
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.88 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.83–7.74 (m, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 7.17 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H-5<sup>Th</sup>), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H, H-4<sup>Th</sup>), 6.91 (dt, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H, H-3<sup>Th</sup>), 3.31 (ddd, *J* = 8.0, 6.7, 0.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 3.09 – 3.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 168.6 (CO), 161.9 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 141.5 (C-2<sup>Th</sup>), 134.9 (2C, C-2, 5<sup>Phth</sup>), 129.0 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 127.2 (C-3<sup>Th</sup>), 125.3 (C-4<sup>Th</sup>), 124.1 (3C, C-3, 6<sup>Phth</sup> und C-5<sup>Th</sup>), 33.1 (CH<sub>2</sub>-2), 24.9 (CH<sub>2</sub>-3).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2921, 1815, 1788, 1740, 1370, 1186, 1080, 877, 695, 518.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[316]</sup>

**156** Synthese von 1,3-dioxisoindolin-2-yl(*R*)-4-((3*R*,5*S*,7*R*,8*R*,9*S*,10*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)pentanoat



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.3 ausgehend von Cholsäure (1.2 g, 3.0 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (1.40 g, 2.56 mmol, 85%) erhalten.

$R_f = 0.39$  (7:93, MeOH/DCM).

**Smb.** = 102.5–104.1 °C      Lit.:<sup>[317]</sup> 99–105 °C.

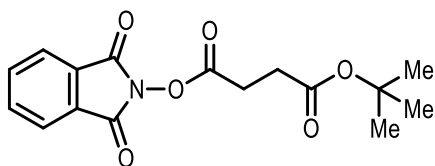
**MS (ESI):**  $[m/z] = 518.3$  (100%)  $[M-H_2O-OH]^+$ , 576.3 (6%)  $[M+Na]^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR;** COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.88 (dd,  $J = 5.5, 3.1$  Hz, 2H), 7.78 (dd,  $J = 5.5, 3.1$  Hz, 2H), 3.98 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.84 (q,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 3.45 (tt,  $J = 11.0, 4.3$  Hz, 1H), 2.83–2.67 (m, 5H), 2.61 (dt,  $J = 15.7, 7.8$  Hz, 1H), 2.31–2.14 (m, 2H), 2.04–1.27 (m, 20H), 1.18–0.90 (m, 4H), 0.88 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 170.3, 162.2, 134.9, 129.1, 124.1, 73.2, 72.1, 68.6, 47.0, 46.6, 41.8, 41.6, 39.6, 35.4, 35.2, 34.9, 34.8, 30.8, 28.2, 27.6, 26.5, 23.4, 22.6, 17.4, 12.6.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3367, 2934, 2869, 1815, 1787, 1742, 1372, 1075, 697, 646.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[317]</sup>

**157** Synthese von *tert*-Butyl-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-succinat

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.4 ausgehend von Bernsteinsäure-*tert*-butylmonoester (348 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (620 mg, 1.98 mmol, 99%) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.67 (8:2, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 104.2–105.9 °C.

**MS (ESI):** [m/z] = 342.1 (100%) [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.91–7.83 (m, 2H, H-3, 6<sup>Phth</sup>), 7.81–7.74 (m, 2H, H-4, 5<sup>Phth</sup>), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.71–2.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>).

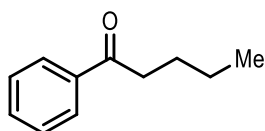
**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 170.2 (C-1), 168.9 (C-4), 161.9 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 134.9 (2C, C-2, 5<sup>Phth</sup>), 129.0 (2C, C<sub>q</sub><sup>Phth</sup>), 124.1 (2C, C-3, 6<sup>Phth</sup>), 81.6 (C<sub>q</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>-3), 28.1 (3C, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 26.6 (CH<sub>2</sub>-2).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3125, 2981, 1788, 1818, 1789, 1735, 1082, 877, 698, 521.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[318]</sup>

Allgemeine Vorschrift AV3.5 zur photochemischen Darstellung von Ketonen

In ein 8 mL-Röhrchen, ausgestattet mit einem Magnetrührfisch und Septum, wurden Ni(phen)Br<sub>2</sub> (20 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), Hantzsch-Ester (3.0 Äq., 1.2 mmol, 302 mg), NHP-Ester (0.8 mmol, 2.0 Äq.), LiBr (86 mg, 0.8 mmol, 2.0 Äq.) und *N*-Acylsaccharin (0.4 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Anschließend wurde das Röhrchen dreimal für je 5 Minuten evakuiert und je eine Minute mit Argon geflutet. Dann wurde trockenes, entgastes DMAc (4 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h mit zwei Kessil PR160L-purple LED-Lampen (52 W,  $\lambda_{\text{max}} = 390 \text{ nm}$ ) bestrahlt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 20 mL Wasser verdünnt und dreimal mit je 10 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

**158** Synthese von Valerophenon

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **120** (115 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **149** (198 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (49 mg, 0.30 mmol, 76 %) erhalten.

$R_f = 0.43$  (9:1, cHex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 163.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

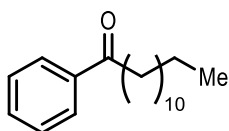
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.99–7.91 (m, 2H, H-2, 6<sup>Ar</sup>), 7.57–7.49 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.44 (tt,  $J = 8.1, 1.0 \text{ Hz}$ , 2H, H-3, 4<sup>Ar</sup>), 2.95 (td,  $J = 7.5, 1.1 \text{ Hz}$ , 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.71 (p,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, CH<sub>2</sub>-3), 1.47–1.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 0.94 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H, CH<sub>3</sub>-5).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 200.6 (CO), 137.2 (C-4<sup>Ar</sup>), 132.9 (2C, C-3, 5<sup>Ar</sup>), 128.6 (2C, C-2, 6<sup>Ar</sup>), 128.1 (C-1<sup>Ar</sup>), 38.4 (C-2), 26.5 (C-3), 22.6 (CH<sub>2</sub>-4), 14.0 (CH<sub>3</sub>-5).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2958, 2932, 2872, 1683, 1597, 1448, 1321, 1265, 751, 689.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[319]</sup>

**159** Synthese von Dodecanophenon



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **120** (115 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **150** (276 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (65 mg, 0.25 mmol, 63 %) erhalten.

$R_f = 0.62$  (9:1, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 41.6–43.0 °C

Lit.:<sup>[320]</sup> 41–42 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 261.2 (100)  $[M+H]^+$ .

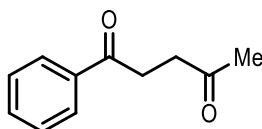
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.00–7.92 (m, 2H, H-2, 6<sup>Ar</sup>), 7.59–7.51 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.50–7.41 (m, 2H, H-3, 4<sup>Ar</sup>), 2.99–2.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.73 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 1.42–1.20 (m, 16H, H<sup>aliphat.</sup>), 0.92–0.83 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-10).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 200.8 (CO), 137.2 (C-4<sup>Ar</sup>), 133.0 (2C, C-3, 5<sup>Ar</sup>), 128.7 (2C, C-2, 6<sup>Ar</sup>), 128.2 (C-1<sup>Ar</sup>), 38.8 (CH<sub>2</sub>-2), 32.0 (C<sup>aliphat.</sup>), 29.8 (C<sup>aliphat.</sup>), 29.7 (C<sup>aliphat.</sup>), 29.6 (C<sup>aliphat.</sup>), 29.5 (C<sup>aliphat.</sup>), 29.5 (C<sup>aliphat.</sup>), 24.5 (CH<sub>3</sub>-3), 22.8 (C<sup>aliphat.</sup>), 14.3 (CH<sub>3</sub>-10).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3050, 2951, 2933, 1703, 1603, 1597, 1448, 1321, 702, 690.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[320]</sup>

#### 161 Synthese von 1-Phenylpentane-1,4-dion



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **120** (115 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **151** (225 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (38 mg, 0.22 mmol, 54 %) erhalten.

$R_f = 0.52$  (9:1, cHex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 177.1 (100)  $[M+H]^+$ .

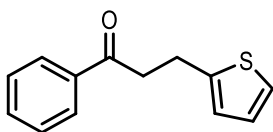
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 8.03–7.95 (m, 2H, H-2, 6<sup>Ar</sup>), 7.62–7.53 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.52–7.43 (m, 2H, H-3, 4<sup>Ar</sup>), 3.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-2}$ ), 2.90 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-3}$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-5}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 207.4 (CO-4), 198.6 (CO-1), 136.7 (C-4<sup>Ar</sup>), 133.3 (2C, C-3, 5<sup>Ar</sup>), 128.7 (2C, C-2, 6<sup>Ar</sup>), 128.2 (C-1<sup>Ar</sup>), 37.1 ( $\text{CH}_2\text{-3}$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2\text{-2}$ ), 30.2 ( $\text{CH}_3\text{-5}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2975, 2931, 1716, 1685, 1597, 1448, 1321, 703, 690.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[321]</sup>

### 163 Synthese von 1-Phenyl-3-(thiophen-2-yl)propan-1-on



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **120** (115 mg, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) und **155** (241 mg, 0.8 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (58 mg, 0.27 mmol, 67%) erhalten.

$R_f = 0.61$  (8:2, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 54.3–56.1 °C

Lit.:<sup>[322]</sup> 54–56 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 217.1 (100)  $[M+H]^+$ .

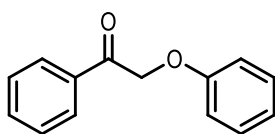
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 8.02–7.93 (m, 2H; H-2, 6<sup>Ar</sup>), 7.61–7.53 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.52–7.42 (m, 2H, H-3, 5<sup>Ar</sup>), 7.13 (dd,  $J = 5.1, 1.2$  Hz, 1H, H-5<sup>Th</sup>), 6.93 (dd,  $J = 5.1, 3.4$  Hz, 1H, H-4<sup>Th</sup>), 6.87 (dq,  $J = 3.3, 1.0$  Hz, 1H, H-3<sup>Th</sup>), 3.41–3.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-2}$ ), 3.30 (ddt,  $J = 7.7, 5.5, 1.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-3}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 198.7 (CO), 144.0 (C-1<sup>Th</sup>), 136.9 (C-1<sup>Ar</sup>), 133.3 (C-4<sup>Ar</sup>), 128.8 (2C, C-3, 5<sup>A</sup>), 128.2 (2C, C-3, 5<sup>Ar</sup>), 127.0 (H-4<sup>Th</sup>), 124.8 (C-3<sup>Th</sup>), 123.5 (C-5<sup>Th</sup>), 40.7 (CH<sub>2</sub>-2), 24.3 (CH<sub>2</sub>-3).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 2925, 1683, 1535, 1353, 1204, 1040, 1001, 827, 689.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[322]</sup>

### 165 Synthese von 2-Phenoxy-1-phenyl-ethanon



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **120** (115 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **148** (238 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (23 mg, 0.11 mmol, 27%, enthält Verunreinigungen des HE-Pyridins).

**R<sub>f</sub>** = 0.12 (95:5, cHex/EtOAc).

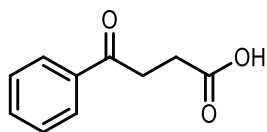
**MS (ESI):** m/z (%) = 213.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.06–7.99 (m, 2H, H-2, 6<sup>Ar</sup>), 7.67–7.58 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.55–7.47 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 7.34–7.26 (m, 2H, H<sup>OAr</sup>), 7.03–6.90 (m, 3H, H<sup>OAr</sup>), 5.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 194.7 (CO), 158.2 (C-1<sup>OAr</sup>), 134.8 (C-1<sup>Ar</sup>), 134.0 (C-4<sup>Ar</sup>), 129.7 (2C, C<sup>OAr</sup>), 129.0 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 128.3 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 121.8 (C<sup>OAr</sup>), 115.0 (2C, C<sup>OAr</sup>), 71.0 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3065, 1825, 1790, 1738, 1598, 1494, 1356, 1307, 1113, 1066.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[321]</sup>

**166** Synthese von 4-oxo-4-phenyl-buttersäure

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **120** (115 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **157** (255 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten, wobei der *t*-Butylester hydrolysierte (38 mg, 0.21 mmol, 54%).

$R_f = 0.34$  (9:1, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 111.4–113.0 °C      Lit.:<sup>[323]</sup> 112–114 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 179.1 (100)  $[M+H]^+$ .

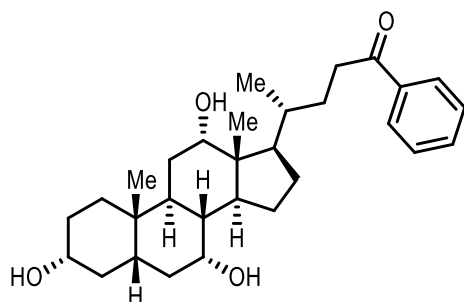
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, roher *t*Bu-Ester)  $\delta$ /ppm = 8.03–7.93 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.62–7.51 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.51–7.40 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 3.25 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.68 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.44 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 9.61 (s, 1H, COOH), 8.04–7.94 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.64–7.52 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.52–7.41 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 3.32 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.82 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 198.0 (CO), 179.0 (COOH), 136.5 (C-1<sup>Ar</sup>), 133.5 (C-4<sup>Ar</sup>), 128.8 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 128.2 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 33.3 (CH<sub>2</sub>-3), 28.2 (CH<sub>2</sub>-2).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3028, 2921, 2862, 2769, 2662, 2576, 1681, 1593, 1447.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. <sup>[323]</sup>

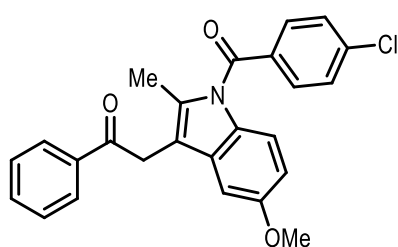
**167** Synthese von 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -Trihydroxy-24-phenyl-5 $\beta$ -cholanon-(24)

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **120** (115 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **156** (222 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl in einer komplexen Mischung mit mehreren unbekanntem Verbindungen erhalten. Die Ausbeute wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt (56 mg, 0.12 mmol, 30%).

**MS (ESI):**  $[m/z] = 433.3$  (100%)  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{OH}]^+$ , 491.3 (5%)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 469.3301  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_4^+$ : 469.3312).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , **nur charakteristische Signale**)  $\delta/\text{ppm} = 8.01\text{--}7.90$  (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.2, 6.6$  Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.83 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 0.66 (s, 2H).

**168** Synthese von 2-(1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethan-1-on

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **120** (115 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **154** (407 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (102 mg, 0.24 mmol, 61%) erhalten.

$R_f = 0.51$  (4:6,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$ ).

**Smb.** = 169.8°C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 418.1 (100)  $[M+H]^+$ .

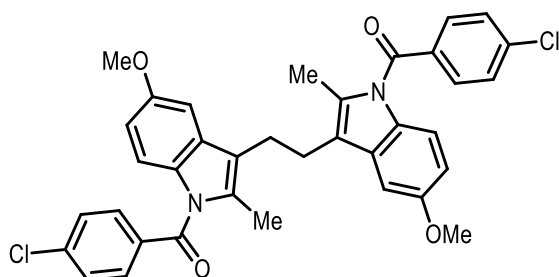
**HRMS (ESI):** 418.1194  $[M+H]^+$  ber. für  $C_{25}H_{21}ClNO_3^+$ : 418.1204).

**$^1H$ -NMR,** COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 8.11–8.04 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.69–7.64 (m, 2H, H-2,6<sup>ArCl</sup>), 7.64–7.58 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.54–7.48 (m, 2H, H-3,5<sup>ArCl</sup>), 7.48–7.44 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 6.88 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, H-7<sup>Indol</sup>), 6.85 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-4<sup>Indol</sup>), 6.66 (dd,  $J$  = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H-6<sup>Indol</sup>), 4.32 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 196.7 (CO), 168.4 ( $CO^{Amid}$ ), 156.2 (C-5<sup>Indol</sup>), 139.3 (C-3<sup>Indol</sup>), 136.8 (2C, C-2<sup>Indol</sup> und C-1<sup>ArCl</sup>), 136.0 (C-1<sup>Ar</sup>), 134.1 (C-4<sup>ArCl</sup>), 133.5 (C-4<sup>Ar</sup>), 131.3 (2C, C-2,6<sup>ArCl</sup>), 131.1 (C-7a<sup>Indol</sup>), 129.2 (2C, C-3,5<sup>ArCl</sup>), 128.9 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 128.5 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 115.1 (H-7<sup>Indol</sup>), 113.1 (C-3a<sup>Indol</sup>), 111.7 (C-4<sup>Indol</sup>), 101.5 (C-6<sup>Indol</sup>), 55.8 ( $OCH_3$ ), 34.9 ( $CH_2$ ), 13.8 ( $CH_3$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2929, 2552, 1683, 1595, 1517, 1178, 1148, 1089, 1014, 903.

Ethan-1,2-diylbis(5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3,1-diyl)bis((4-chlorphenyl)methanon (**168-Dimer**) wurde während der Aufreinigung von **168** als gelbes Öl (110 mg, 0.18 mmol, 22 %) isoliert.



$R_f$  = 0.51 (4:6,  $cHex/EtOAc$ ).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 625.2 (100)  $[M+H]^+$ .

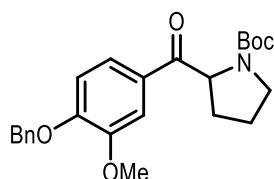
**HRMS (ESI):** 625.1623  $[M+H]^+$  (ber. für  $C_{36}H_{31}Cl_2N_2O_4^+$ : 625.1655).

**$^1H$ -NMR,** COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 7.43–7.35 (m, 8H, H<sup>ArCl</sup>), 6.92 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, H-7<sup>Indol</sup>), 6.68 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 2H, H-4<sup>Indol</sup>), 6.64 (dd,  $J$  = 8.9, 2.6 Hz, 2H, H-6<sup>Indol</sup>), 3.62 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 3.00 (s, 4H,  $CH_2$ ), 2.02 (s, 6H,  $CH_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 168.4 (CO), 156.0 (C-5<sup>Indol</sup>), 139.2 (C-4<sup>ArCl</sup>), 134.5 (C-2<sup>Indol</sup>), 134.2 (C-3<sup>Indol</sup>), 131.5 (C-1<sup>ArCl</sup>), 131.1 (C<sup>ArCl</sup>), 130.9 (C-7a), 129.2 (C<sup>ArCl</sup>), 118.9 (C-3a<sup>Indol</sup>), 115.1 (C-7<sup>Indol</sup>), 111.5 (C-6<sup>Indol</sup>), 100.8 (C-4<sup>Indol</sup>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2929, 2834, 1678, 1592, 1476, 1400, 1358, 1325, 1142, 754.

**185** Synthese von (*tert*-Butyloxycarbonyl-1-(4-(benzyloxy)-3-methoxybenzoyl)pyrrolidin-2-yl)methanon



Diese Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **136** (151 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **152** (280 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als rotes Öl (98 mg, 0.24 mmol, 59 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.76 (9:1, *c*Hex/EtOAc).

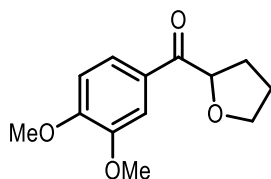
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 312.1 (100) [M+H-Boc]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 434.1928 [M+Na]<sup>+</sup> (ber. für C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 434.1938).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta/\text{ppm}$  = 7.62 (ddd,  $J$  = 9.7, 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-6<sup>Ar</sup>), 7.52 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H-2<sup>Ar</sup>), 7.48–7.33 (m, 5H, H<sup>Bn</sup>), 7.07 (dd,  $J$  = 8.5, 2.4 Hz, 1H, H-5<sup>Ar</sup>), 5.27-5.19 (m, 1H, CH-2), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53–3.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3 und CH<sub>2</sub>), 2.38–2.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-3), 1.92–1.76 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 4H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 1.21 (s, 5H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 2 Rotamere)  $\delta/\text{ppm}$  = 198.7 (CO), 197.9 (CO), 155.0 (C<sup>Ar</sup>), 154.6 (C<sup>Ar</sup>), 153.6 (C<sup>Ar</sup>), 150.5 (C<sup>Ar</sup>), 150.6 (C<sup>Ar</sup>), 137.6 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>), 129.5 (C<sup>Ar</sup>), 129.2 (C<sup>Ar</sup>), 129.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.0 (C<sup>Ar</sup>), 123.7 (C<sup>Ar</sup>), 123.6 (C<sup>Ar</sup>), 113.2 (C<sup>Ar</sup>), 113.1 (C<sup>Ar</sup>), 111.8 (C<sup>Ar</sup>), 111.7 (C<sup>Ar</sup>), 79.8 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 79.7 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 71.4 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH-2), 61.7 (CH-2), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 47.8 (CH<sub>2</sub>), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 28.4 (CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2974, 2875, 1694, 1593, 1454, 1262, 1229, 1019, 741, 572.

**186** Synthese von (3,4-Dimethoxyphenyl)(tetrahydrofuran-2-yl)methanon

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **135** (139 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **152** (182 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (35 mg, 0.15 mmol, 37 %) erhalten.

$R_f = 0.37$  (9:1, cHex/EtOAc).

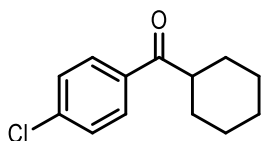
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 237.1 (100)  $[M+H]^+$ .

**HRMS (ESI):** 259.0954  $[M+Na]^+$  (ber. für  $C_{13}H_{16}O_4Na^+$ : 259.0946).

**$^1H$ -NMR**, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 7.64$  (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H, H-6<sup>Ar</sup>), 7.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-2<sup>Ar</sup>), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, H-5<sup>Ar</sup>), 5.23 (dd,  $J = 8.3, 5.8$  Hz, 1H, CH-2), 4.08–3.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 3.95 (s, 3H, C-4OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, C-3OCH<sub>3</sub>), 2.33–2.21 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-3), 2.20–2.11 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-3), 1.98 (p,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-4).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 197.4$  (CO), 153.6 (C-4<sup>Ar</sup>), 149.2 (C-3<sup>Ar</sup>), 128.4 (C-1<sup>Ar</sup>), 123.6 (C-6<sup>Ar</sup>), 111.0 (C-2<sup>Ar</sup>), 110.2 (C-5<sup>Ar</sup>), 79.9 (CH-2), 69.5 (CH<sub>2</sub>-5), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>-2), 25.8 (CH<sub>2</sub>-3).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2961, 1719, 1682, 1463, 1421, 1268, 1232, 1175, 1134, 767.

**176** Synthese von (4-Chlorphenyl)-cyclohexylmethanon

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **133** (128 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (56 mg, 0.25 mmol, 63 %) erhalten.

$R_f = 0.71$  (9:1, *c*Hex/EtOAc).

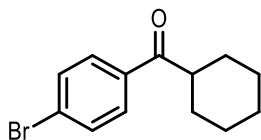
**GC-MS:**  $m/z$  (%) = 222.09 [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.91 – 7.85 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.47–7.39 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 3.20 (tt,  $J = 11.3, 3.2$  Hz, 1H, CH), 1.86 (dt,  $J = 9.4, 6.3, 3.2$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.74 (dddt,  $J = 12.9, 4.9, 3.3, 1.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.55–1.18 (m, 5H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 202.8 (CO), 139.1 (C-4<sup>Ar</sup>), 134.6 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.7 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 128.9 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 45.7 (CH), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2930, 2854, 1681, 1589, 1449, 1400, 1371, 1331, 1171, 1092.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[324]</sup>

**177** Synthese von (4-Bromphenyl)-cyclohexylmethanon

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von 4-Brombenzoyl-*N*-saccharin (146 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farblos-er Feststoff (32 mg, 0.14 mmol, 35 %) erhalten.

$R_f = 0.72$  (9:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 76.4–78.1 °C

Lit.:<sup>[325]</sup> 77–78 °C.

**GC-MS:**  $m/z$  (%) = 226.06  $[M]^+$ .

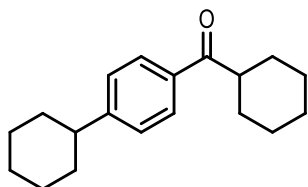
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.84–7.76 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.63–7.56 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 3.19 (tt,  $J$  = 11.3, 3.2 Hz, 1H, CH), 1.86 (tq,  $J$  = 10.7, 9.3, 3.2, 2.6 Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (dddt,  $J$  = 11.1, 4.9, 3.2, 1.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.56–1.20 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 202.9 (CO), 135.2 (C-1<sup>Ar</sup>), 132.0 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 130.0 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 128.0 (C-4<sup>Ar</sup>), 45.8 (CH), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2930, 2853, 1681, 1584, 1449, 1248, 1205, 1069, 1010, 973.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[324]</sup>

**(4-Cyclohexylphenyl)-cyclohexylmethanon (178)** Das Produkt wurde während der Aufreinigung von **177** als farbloses Öl (24 mg, 0.09 mmol, 23 %) isoliert.



$R_f = 0.72$  (9:1, cHex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 271.1 (100)  $[M+H]^+$ .

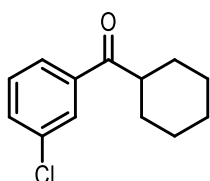
**HRMS (ESI):** 271.2057  $[M+H]^+$  (ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}^+$ : 271.2061).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz, Aceton- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.95 – 7.88 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.40 – 7.33 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 3.37 (ddd,  $J$  = 11.0, 7.7, 3.4 Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{Ketone}}$ ), 2.68 – 2.57 (m, 1H, CH), 1.90 – 1.64 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.53 – 1.37 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.33 – 1.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz, Aceton- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 203.2 (CO), 154.1 (C-1<sup>Ar</sup>), 135.4 (C-4<sup>Ar</sup>), 129.4 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 128.1 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 45.9 (CH<sup>Ketone</sup>), 45.5 (CH), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2926, 2852, 1677, 1605, 1567, 1448, 1415, 1372, 1313, 975.

### 179 Synthese von (3-Chlorphenyl)-cyclohexylmethanon



Diese Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **134** (146 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (15 mg, 0.07 mmol, 17 %) erhalten und die Ausbeute mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt.

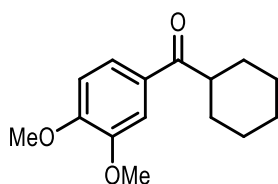
$R_f$  = 0.71 (9:1, cHex/EtOAc).

**GC-MS:**  $m/z$  (%) = 222.09 [M]<sup>+</sup>.

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$  = 7.89 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2<sup>Ar</sup>), 7.80 (dt,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H-6<sup>Ar</sup>), 7.57–7.48 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.45–7.36 (m, 1H, H-5<sup>Ar</sup>), 3.19 (tt,  $J$  = 11.3, 3.2 Hz, 1H, CH), 1.86 (dddd,  $J$  = 13.7, 10.0, 4.6, 2.3 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.74 (dq,  $J$  = 12.7, 3.1, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.55–1.18 (m, 5H, CH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$  = 202.6 (CO), 138.1 (C-1<sup>Ar</sup>), 135.1 (C-3<sup>Ar</sup>), 132.8 (C-4<sup>Ar</sup>), 130.0 (C-5<sup>Ar</sup>), 128.5 (C-6<sup>Ar</sup>), 126.5 (C-5<sup>Ar</sup>), 45.9 (CH), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[325]</sup>

**180** Synthese von Cyclohexyl(3,4-dimethoxyphenyl)methanon

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **134** (139 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (74 mg, 0.30 mmol, 75 %) erhalten.

$R_f = 0.47$  (4:1, *n*Hex/EtOAc).

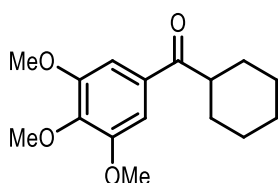
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 249.1 (100)  $[M+H]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.58 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H, H-6<sup>Ar</sup>), 7.53 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-5<sup>Ar</sup>), 6.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-2<sup>Ar</sup>), 3.94 (s, 3H, C-4OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, C-3OCH<sub>3</sub>), 3.24 (tt,  $J = 11.5, 3.2$  Hz, 1H, CH), 1.92–1.80 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.79–1.69 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.63–1.22 (m, 6H, CH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 202.7 (CO), 153.2 (C-4<sup>Ar</sup>), 149.3 (C-3<sup>Ar</sup>), 129.6 (C-1<sup>Ar</sup>), 122.7 (C-6<sup>Ar</sup>), 110.6 (C-5<sup>Ar</sup>), 110.0 (C-2<sup>Ar</sup>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 45.3 (CH), 29.8, 26.1, 26.1.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2930, 2851, 1678, 1591, 1451, 1417, 1262, 1024, 1129, 995.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[325]</sup>

**181** Synthese von Cyclohexyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon

Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 5 ausgehend von **140** (151 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (58 mg, 0.21 mmol, 56 %) erhalten.

$R_f = 0.40$  (4:1, *n*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 82.1–84.2 °C      Lit.:<sup>[326]</sup> 82–84 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 279.1 (100)  $[M+H]^+$ .

**HRMS (ESI):** 279.1595  $[M+H]^+$  (ber. für  $C_{16}H_{23}O_4^+$ : 279.1596).

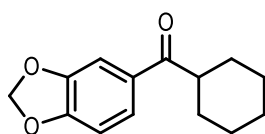
**$^1H$ -NMR,** COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 7.30 (s, 1H,  $H^{Ar}$ ), 6.49 (s, 1H,  $H^{Ar}$ ), 3.94 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.30 (tt,  $J = 11.0, 3.2$  Hz, 1H, CH), 1.99–1.86 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.84–1.76 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.75–1.65 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.47–1.18 (m, 5H,  $CH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 204.5 (CO), 154.4 ( $C^{Ar}$ ), 153.3 ( $C^A$ ), 143.3 ( $C^{Ar}$ ), 119.5 ( $C-1^{Ar}$ ), 113.2 ( $CH^{Ar}$ ), 96.7 ( $CH^{Ar}$ ), 56.5 ( $CH_3$ ), 56.4 ( $CH_3$ ), 56.2 ( $CH_3$ ), 50.1 (CH), 29.3 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2932, 2853, 1669, 1595, 1450, 1417, 1262, 1024, 1129, 995.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[326]</sup>

### 182 Synthese von Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(cyclohexyl)methanon



Diese Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **138** (180 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (65 mg, 0.25 mmol, 63 %) erhalten.

$R_f = 0.70$  (4:1, *n*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 67.9–68.4 °C      Lit.:<sup>[327]</sup> 68–69 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 233.0 (100)  $[M+H]^+$ .

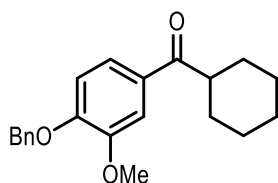
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.55 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H, H-2<sup>Ar</sup>), 7.42 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-6<sup>Ar</sup>), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-3<sup>Ar</sup>), 6.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Dioxo</sup>), 3.16 (tt, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H, CH), 1.90–1.79 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.78–1.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.52–1.21 (m, 5H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 202.1 (CO), 151.6 (C-4<sup>Ar</sup>), 148.3 (C-5<sup>Ar</sup>), 131.2 (C-1<sup>Ar</sup>), 124.4 (C-2<sup>Ar</sup>), 108.3 (C-6<sup>Ar</sup>), 108.0 (C-3<sup>Ar</sup>), 101.9 (CH<sub>2</sub><sup>Dioxo</sup>), 45.6 (CH), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2930, 2854, 1670, 1604, 1504, 1488, 1440, 1371, 1290, 1145.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[328]</sup>

### 183 Synthese von Cyclohexyl(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)methanon



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **136** (169 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (103 mg, 0.32 mmol, 76 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (4:1, *n*Hex/EtOAc).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 325.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

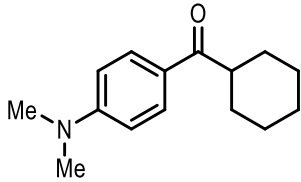
**HRMS (ESI):** 325.1805 [M+H]<sup>+</sup> (ber. für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 325.1804).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.49–7.31 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.25–3.17 (m, 1H), 1.93–1.78 (m, 4H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.55–1.18 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 202.5, 152.2, 149.6, 136.4, 129.7, 128.7, 128.1, 127.2, 122.4, 112.1, 111.0, 70.8, 56.1, 45.2, 29.7, 26.0, 25.9.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2930, 2853, 1719, 1670, 1511, 1417, 1335, 1263, 1196, 736.

**184** Synthese von (4-Dimethylamino)phenyl(cyclohexyl)methanon



Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **145** (132 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (68 mg, 0.29 mmol, 73 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (4:1, *n*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 81.7–82.9 °C.

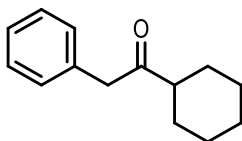
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 232.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.93–7.84 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 6.71–6.63 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 3.20 (tt, *J* = 11.5, 3.1 Hz, 1H, CH), 3.05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.84 (dq, *J* = 12.1, 4.0, 1.7 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.72 (dddt, *J* = 14.0, 4.9, 3.4, 1.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.58–1.18 (m, 5H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 202.2 (CO), 153.3 (C-4<sup>Ar</sup>), 130.6 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 124.4 (C-1<sup>Ar</sup>), 111.0 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 45.1 (CH), 40.2 (2C, CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>).

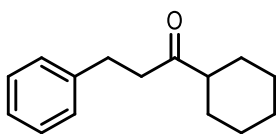
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2924, 2853, 1650, 1603, 1511, 1417, 1376, 1168, 823, 812.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[326]</sup>

**187** Synthese von 1-Cyclohexyl-2-phenylethanon

Diese Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **139** (120 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (45 mg, 0.22 mmol, 56%) erhalten und die Ausbeute mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.36–7.24 (m, 4H), 7.17 (dd,  $J$  = 13.8, 7.4 Hz, 2H), 2.45 (td,  $J$  = 11.4, 5.8 Hz, 1H), 1.79 (dd,  $J$  = 21.0, 12.3 Hz, 4H), 1.64 (dd,  $J$  = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 1.33–1.12 (m, 5H).

**188** Synthese von 1-Cyclohexyl-3-phenyl-1-propanon

Diese Verbindung wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.5 ausgehend von **141** (126 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und **119** (218 mg, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (49 mg, 0.23 mmol, 57%) erhalten und die Ausbeute mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt.

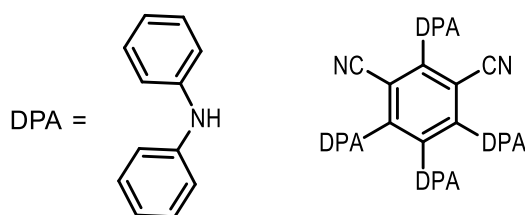
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.33–7.25 (m, 2H), 7.20 (td,  $J$  = 5.3, 2.9 Hz, 3H), 2.90 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.80–2.74 (m, 2H), 2.32 (tt,  $J$  = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 1.89–1.71 (m, 12H (Verunreinigung)), 1.48–1.12 (m, 16H (Verunreinigung)).

Allgemeine Vorschrift AV3.6 von Phthalonitril-basierten Photokatalysatoren

Nach einer Vorschrift von Zeitler *et al.*<sup>[329]</sup>

In einem 50 mL-Schlenkcolben wurden das entsprechende Carbazol oder Diphenylamin (1.25 Äq. für jedes zu substituierende Halogenatom) vorgelegt und unter Stickstoff in trockenem THF (0.05 M) gelöst. Anschließend wurde NaH (60 %ig in Öl, 1.88 Äq. für jedes zu substituierende Halogenatom) hinzugegeben und die Suspension für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das entsprechende Phthalonitril (1.0 Äq.) hinzugegeben und für weitere 18 h gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von etwa 2 mL Wasser beendet und anschließend das THF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

**548** Synthese von 4-DPAIPN

**548** wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.6 ausgehend von Tetrafluorisophthalonitril (250 mg, 1.25 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als leuchtend orangefarbener Feststoff (324 mg, 0.40 mmol, 32 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (1:1, *n*Hex/DCM).

**Smb.** >250 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 797.3 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

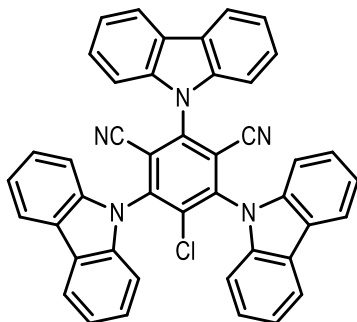
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm 7.34 – 7.16 (m, 9H), 7.13 – 6.95 (m, 11H), 6.94 – 6.74 (m, 15H), 6.64 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 153.2, 145.3, 144.2, 143.4, 142.5, 129.2, 128.3, 127.1, 123.6, 123.3, 122.5, 122.2, 120.9, 119.6, 116.7, 113.4, 112.7.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1590, 1531, 1490, 1417, 1385, 1269, 1075, 1052, 793, 691.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[330]</sup>

#### 549 Synthese von 3CzCIIPN



**549** wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.6 ausgehend von 2,4,5,6-Tetrachlorisophthalonitril (266 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als leuchtend gelber Feststoff (372 mg, 0.56 mmol, 56 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (cHex).

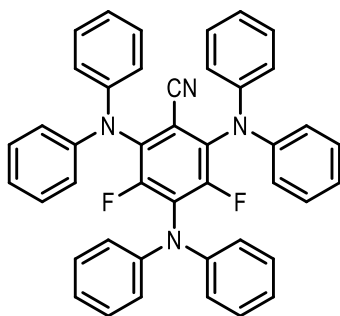
**Smb.** >300 °C.

**MS (ESI):** m/z (%) = 658.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H), 7.57 (dddd, *J* = 8.3, 7.2, 4.4, 1.2 Hz, 6H), 7.48 – 7.32 (m, 8H), 7.30 – 7.21 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 145.2, 144.2, 139.8, 139.4, 137.0, 127.0, 124.9, 124.7, 122.6, 122.3, 121.5, 121.4, 117.7, 109.6, 109.4.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3060, 2926, 1600, 1551, 1453, 1332, 1310, 1224, 745, 721.

**550** Synthese von 3DPA2FBN

**550** wurde nach der allgemeinen Vorschrift AV3.6 ausgehend von Pentafluorbenzonitril (0.13 mL, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung, wurde der Feststoff in wenig DCM gelöst und mit *n*-Hexan über Nacht bei  $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$  gefällt und abgesaugt. Das Produkt wurde als leuchtend gelber Feststoff (254 mg, 0.40 mmol, 40 %) erhalten.

$R_f = 0.73$  (8:2, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.** =  $275.3\text{--}278.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 641.3 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

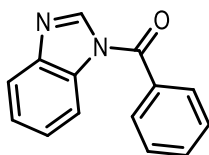
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 7.34\text{--}7.18$  (m, 16H), 7.10 – 6.85 (m, 24H).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = -121.37$ .

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 153.7, 145.8, 145.6, 135.4, 129.5, 124.0, 123.5, 121.8, 121.8, 113.4, 111.1$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3036, 2229, 1587, 1494, 1470, 1455, 1291, 748, 731, 693.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[329]</sup>

121 Synthese von *N*-(Benzoyl)benzimidazol

Nach einer Vorschrift von Claramunt *et al.* [331]

Zu einer Lösung 1*H*-Benzimidazolen (3.1 g, 26 mmol, 2.0 Äq.) in absolutem THF wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre Benzoylchlorid (1.5 mL, 13 mmol, 1.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Es wurde für 3 h bei RT gerührt, vom Feststoff abfiltriert und die organische Phase unter vermindertem Druck eingedunstet. Der ausgefallene Feststoff wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Die Verbindung wurde als farblose Kristallnadeln (2.0 g, 0.95 mmol, 73 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.1 (9:1, cHex/EtOAc).

Smb. = 90.1–91.2 °C Lit.: [332] 110–112 °C.

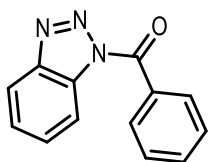
MS (ESI): *m/z* (%) = 223.1(100) [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 8.30–8.16 (m, 2H, H-2 und H-7), 7.92–7.78 (m, 3H, H-4 und H-2', 6'), 7.77–7.66 (m, 1H, H4'), 7.61 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 2H, H-3'5'), 7.54–7.39 (m, 2H, H-5, 6).

<sup>13</sup>C-NMR HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 167.2 (CO), 144.1 (C-2), 143.1 (C-7a), 133.3 (C-4'), 132.9 (C-3a), 132.8 (C-1'), 129.6 (2C, C-2', 6'), 129.1 (2C, C-3', 5'), 125.8 (C-5), 125.3 (C-6), 120.6 (C-4), 115.5 (C-7).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3101, 1695, 1579, 1447, 1287, 1075, 1030, 740, 698, 428.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [333]

122 Synthese von 1-Benzoyl-1-*H*-benzotriazol

Nach einer Vorschrift von Katritzky *et al.*<sup>[334]</sup>

Zu einer Lösung aus 1-*H*-Benzotriazol (2.0 g, 11 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem EtOAc (25 mL) wurde Triethylamin (1.8 mL, 13 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C heruntergekühlt und anschließend Benzoylchlorid (1.4 mL, 12 mmol, 1.1 Äq.) hinzuge tropft. Es wurde für 10 min bei 0 °C gerührt und anschließend für 1 h bei RT. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL 2 N HCl beendet, die beiden Phasen im Scheidetrichter getrennt und die organische Phase mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutral gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt wurde nach Rekristallisation als farblose Kristallnadeln (2.4 g, 10 mmol, 97 %) erhalten.

$R_f = 0.8$  (1:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 111.0–112.0 °C      Lit.:<sup>[333]</sup> 110–112 °C.

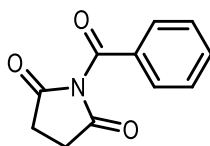
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 224.1(100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 8.40 (dt,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H, H-7), 8.27–8.21 (m, 2H, H-2', 6'), 8.18 (dt,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H, H-4), 7.79–7.66 (m, 2H, H-4', 5), 7.64–7.53 (m, 3H, H-3', 5', 6).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 166.8 (CO), 145.8 (C-1'), 133.7 (C-4'), 132.3 (C-7a), 131.8 (2C, C-2', 6'), 131.5 (C-3a), 130.4 (C-5), 128.5 (2C, C-3', 5'), 126.4 (C-6), 120.2 (C-4), 114.8 (C-7).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3067, 1815, 1703, 1580, 1305, 1228, 772, 681, 654, 616.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[333]</sup>

**123** Synthese von *N*-Benzoylsuccinimid

Nach einer Vorschrift von Szostak *et al.*<sup>[335]</sup>

In einem 50 mL-Kolben wurden Succinimid (396 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (48 mg, 0.4 mmol, 0.1 Äq.) vorgelegt und in 20 mL DCM gelöst. Anschließend wurde Triethylamin (1.1 mL, 8.0 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Dann wurde langsam Benzoylchlorid (0.5 mL, 4.4 mmol, 1.0 Äq.) hinzutropft. Es wurde für 10 min bei 0 °C und für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 mL 1 M HCl beendet und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Rekrystallisation aus Toluol als beiger Feststoff (670 mg, 3.30 mmol, 83 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.1 (2:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 112.2–113.0 °C      Lit.:<sup>[336]</sup> 111–113 °C.

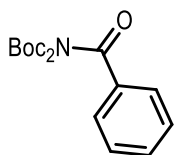
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 226.3 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.93–7.82 (m, 2H, H-2, 6), 8.27–8.21 (m, 2H), 8.18 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.59–7.44 (m, 2H, H-3, 5), 2.96 (s, 4H, 2 CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 174.6 (2C, CO), 167.7 (CO), 135.1 (C-4), 131.4 (C-1), 130.6 (2C, C-2 & C-6), 129.0 (2C, C-3 & C-5), 29.1 (2C, CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3072, 2941, 1725, 1685, 1703, 1598, 1059, 1037, 712, 629.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[335]</sup>

**224** Synthese von Di-boc-Benzamid

Nach einer Vorschrift von Zeng *et al.*<sup>[337]</sup>

In einem 50 mL-Kolben wurden Benzamid (605 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.), Boc<sub>2</sub>O (3.3 mg, 15 mmol, 3.0 Äq.) und DMAP (123 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt. 25 mL Acetonitril wurden hinzugegeben und die Lösung für 14 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (1.3 g, 4.1 mmol, 84 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (9:1, *c*Hex/EtOAc).

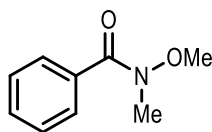
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 324.2(100) [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.88–7.77 (m, 2H, *o*-H<sup>Ar</sup>), 7.64–7.52 (m, 1H, *p*-H<sup>Ar</sup>), 7.52–7.39 (m, 2H, *m*-H<sup>Ar</sup>), 1.35 (s, 18H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 169.4 (CO), 149.9 (2C, Boc-CO), 133.5 (1C, *p*-C<sup>Ar</sup>), 129.2 (2C, *o*-C<sup>Ar</sup>), 128.8 (2C, *m*-C<sup>Ar</sup>), 84.4 (2C, C<sub>q</sub>), 27.7 (6C, CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2980, 2936, 1748, 1711, 1451, 1251, 1152, 1102, 849, 674.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[337]</sup>

**225** Synthese von *N*-Methoxy-*N*-methylbenzamid

Nach einer Vorschrift von Armido *et al.*<sup>[338]</sup>

Zu einer eisgekühlten Suspension von *N*-Methoxymethylamin-hydrochlorid (980 mg, 10 mmol, 1.0 Äq.) in 25 mL DCM wurde langsam Triethylamin (2.8 mL, 20 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben, wobei darauf geachtet wurde, dass die Temperatur nicht 4 °C überschreitet. Anschließend wurde langsam Benzoylchlorid (1.2 mL, 10 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet, die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit 20 mL 1 M HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend unter vermindertem Vakuum entfernt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie als farbloses Öl (1.52 g, 9.20 mmol, 92 %) erhalten.

$R_f = 0.23$  (9:1, cHex/EtOAc).

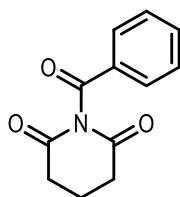
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 166.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.62–7.52 (m, 2H, H-2 und H-6), 7.40–7.23 (m, 3H, H-3,5 und H-4), 3.43 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 169.7 (C=O), 134.0 (1C, C-1), 130.3 (1C, C-4), 127.9 (2C, C-2 und C-6 oder C-3 und C-5), 127.8 (2C, C-2 und C-6 oder C-3 und C-5), 60.8 (1C, O-CH<sub>3</sub>), 33.5 (1C, CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3060, 2970, 1637, 1376, 1212, 1028, 787, 703, 630, 445.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[338]</sup>

**226** Synthese von *N*-Benzoylglutarimid

Nach einer Vorschrift von Szostak *et al.*<sup>[339]</sup>

In einem 50 mL-Kolben wurden Glutarimid (452 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (48 mg, 0.4 mmol, 0.1 Äq.) vorgelegt und in 20 mL DCM gelöst. Anschließend wurde Triethylamin (1.1 mL, 8.0 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nun wurde langsam Benzoylchlorid (0.5 mL, 4.4 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Es wurde 10 min bei 0 °C und dann 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 mL 1 M HCl beendet und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach zweimaliger Rekrystallisation aus Toluol als orangeroter Feststoff (632 mg, 2.92 mmol, 73 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.56 (7:2:1, cHex/NEt<sub>3</sub>/EtOAc).

**Smb.** = 110.4–111.9 °C

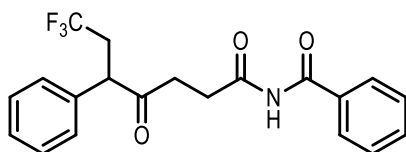
Lit.:<sup>[303]</sup> 111–113 °C.

**MS (ESI):** 218.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.91–7.82 (m, 2H, *o*-H<sup>Ar</sup>), 7.70–7.58 (m, 1H, *p*-H<sup>Ar</sup>), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 2H, *m*-H<sup>Ar</sup>), 2.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, H-3 & H-5), 2.13 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 172.1 (2C, C-2 & C-6), 170.9 (C=O), 135.1 (1C, C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 131.9 (1C, *p*-C<sup>Ar</sup>), 130.3 (2C, *o*-C<sup>Ar</sup>), 129.3 (2C, *m*-C<sup>Ar</sup>), 32.5 (2C, C-3 & C-4), 17.6 (1C, C-4).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2967, 1748, 1713, 1683, 1342, 1256, 1239, 1177, 693, 442.

**232** Synthese von *N*-(7,7,7-Trifluor-4-oxo-5-phenylheptanoyl)benzamid

In ein sekuriertes 10 mL-Schlenkrohr wurden trockenes LiCl (42 mg, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) und Langlois Reagenz (94 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und diese Feststoffe für 2 h bei 50 °C im Vakuum getrocknet. Im Argon-Gegenstrom wurden Ir(dfCF<sub>3</sub>ppy)<sub>2</sub>dtbbpy PF<sub>6</sub> (5.60 mg, 0.005 mmol, 1 mol%) und *N*-Benzoylsuccinimid (305 mg, 1.50 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wurden 4 mL trockenes entgastetes DMSO hinzugefügt sowie Styrol (57 µL, 0.5 mmol, 1.0 Äq.). Das verschlossene Röhrchen wurde für 24 h bestrahlt und anschließend die Reaktionslösung durch Zugabe von 20 mL Wasser verdünnt. Es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen vereint, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als gelber Feststoff (85 mg, 0.23 mmol, 47 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.49 (7:2:1, cHex/EtOAc/NEt<sub>3</sub>).

Smb. = 149.4 – 152.3 °C.

MS (ESI): *m/z* (%) = 378.1(100) [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI): 400.1131 [M+Na]<sup>+</sup> (ber. für C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>: 400.1131).

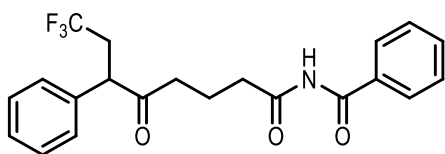
<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.54 (s, 1H, NH), 7.84–7.79 (m, 2H, *o*-H<sup>Ar</sup>), 7.66–7.58 (m, 1H, *p*-H<sup>Ar</sup>), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, *m*-H<sup>Ar</sup>), 7.37 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 2H, *o*-H<sup>Ar</sup>), 7.34–7.29 (m, 1H, *p*-H<sup>Ar</sup>), 7.25–7.21 (m, 2H, *m*-H<sup>Ar</sup>), 4.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-5), 3.37–3.06 (m, 3H, H-6 und H-2), 2.77 (dddd, *J* = 96.0, 18.2, 7.5, 4.8 Hz, 2H, H-3), 2.43 (dq, *J* = 15.1, 10.6, 6.8 Hz, 1H, H-6).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = –64.51 (t, *J* = 10.7 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 205.7 (C-4), 174.3 (CO), 165.4 (C-1), 136.8 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 133.3 (*p*-C<sup>Ar</sup>), 132.6 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 129.3 (*o*-C<sup>Ar</sup>), 129.1 (*m*-C<sup>Ar</sup>), 128.2 (*m*-C<sup>Ar</sup>), 128.1 (*p*-C<sup>Ar</sup>), 127.5 (*o*-C<sup>Ar</sup>), 126.40 (q, *J* = 276.9 Hz, CF<sub>3</sub>), 52.25 (q, *J* = 2.4 Hz, C-5), 35.86 (q, *J* = 28.5 Hz, C-6), 35.2 (C-3), 31.9 (C-2).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3260, 1708, 1675, 1389, 1286, 1246, 1169, 1137, 1073, 701.

**233** Synthese von *N*-(7,7,7-Trifluor-4-oxo-5-phenyloctanoyl)benzamid



In ein sekuriertes 10 mL-Schlenkröhrchen wurden trockenes LiCl (42 mg, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) und Langlois Reagenz (94 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und für 2 h bei 50 °C im Vakuum getrocknet. Im Argon-Gegenstrom wurden Ir(dfCF<sub>3</sub>ppy)<sub>2</sub>dtbbpy PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 0.005 mmol, 1 mol%) und *N*-Benzoylglutaramid (325 mg, 1.50 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Anschließend wurden 4 mL trockenes entgastes DMSO hinzugefügt sowie Styrol (57 µL, 0.5 mmol, 1.0 Äq.). Das verschlossene Röhrchen wurde für 24 h bestrahlt und anschließend die Reaktionslösung durch Zugabe von 20 mL Wasser verdünnt. Es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen vereint, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als gelber Feststoff (39 mg, 0.1 mmol, 20 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (7:2:1, cHex/EtOAc/NEt<sub>3</sub>).

**Smb.** = 91.2–100.3 °C.

**MS (ESI):** m/z (%) = 392.0 [M+H]<sup>+</sup>, 414.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

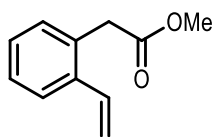
**HRMS (ESI):** 392.1466 ([M-H], ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>H]<sup>+</sup>): 392.1468).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.50 (s, 1H, NH), 7.80 (dq, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H, H-2,6<sup>Benzamid</sup>), 7.64 – 7.58 (m, 1H, H-4<sup>Benzamid</sup>), 7.54 – 7.46 (m, 2H, H-3,5<sup>Benzamid</sup>), 7.39 – 7.26 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.21 – 7.17 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 3.97 (t, J = 6.6 Hz, 1H, CH-5), 3.26 – 3.06 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-6), 2.95 – 2.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.40 (dq, J = 15.1, 10.7, 6.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-6), 1.97 (dp, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-2), 1.88 (dp, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-2).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = –64.65 (t, J = 10.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 206.59 (CO-4), 175.2 (CO-1), 165.4 (CO<sup>Benzamid</sup>), 136.9 (C-1<sup>Ar</sup>), 133.4 (C-4<sup>Benzamid</sup>), 132.8 (C-1<sup>Benzamid</sup>), 130.9, 129.5, 129.2 (2C, C-3,5<sup>Benzamid</sup>), 128.2, 128.2, 127.7 (2C, C-2,6<sup>Benzamid</sup>), 52.3 (q, J = 2.4 Hz, CH-5), 40.4 (CH<sub>2</sub>-2), 36.4 (CH<sub>2</sub>-4), 36.0 (d, J = 28.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>-3).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3734, 3383, 3261, 2359, 2239, 2062, 2014, 1951, 1672, 1635.

**237** Synthese von 2-(2-Vinylphenyl)essigsäuremethylester

Nach einer Vorschrift von Zancanella *et al.*<sup>[340]</sup>

In ein 10 mL Reaktionsvial wurden unter Stickstoff Kaliumvinyltrifluorborat (87 mg, 0.66 mmol, 1.5 Äq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (31 mg, 0.04 mmol, 10 mol%) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (356 mg, 1.09 mmol, 2.5 Äq.) vorgelegt. Anschließend wurde 2-(2-Bromphenyl)essigsäuremethylester (100 mg, 0.437 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 2 mL 1,4-Dioxan hinzugegeben und anschließend 0.3 mL Wasser hinzugegeben. Das Vial wurde unter Stickstoff verschlossen und für 16 h bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in 40 mL Wasser gegeben und dreimal mit je 20 mL DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt als leicht gelbliches Öl (59 mg, 0.34 mmol, 77 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.53 (9:1, cHex/EtOAc).

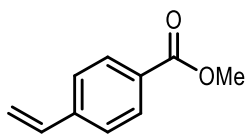
**GC-MS:** m/z (%) = 176.0 [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.53 (dd, *J* = 6.3, 2.4 Hz, 1H, H-3<sup>Ar</sup>), 7.35 – 7.18 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 6.97 (dd, *J* = 17.3, 11.0 Hz, 1H, CH<sup>DB</sup>), 5.67 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sup>DB</sup>), 5.35 (dd, *J* = 11.0, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sup>DB</sup>), 3.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>aliph.</sup>), 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 171.9 (CO), 137.5 (C-2<sup>Ar</sup>), 134.3 (CH<sup>DB</sup>), 131.7 (C-1<sup>Ar</sup>), 130.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.0 (C<sup>Ar</sup>), 127.87 (C<sup>Ar</sup>), 126.2 (C-3<sup>Ar</sup>), 116.7 (CH<sub>2</sub><sup>DB</sup>), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 1737, 1487, 1452, 1339, 1255, 1159, 1011, 999, 918.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[341]</sup>

**234** Synthese von 4-Vinylbenzoesäuremethylester

Ausgehend von 4-Brombenzoesäuremethylester (645 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde die Titelverbindung nach der Reaktionsvorschrift von **237** hergestellt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl (342 mg, 2.10 mmol, 70 %) erhalten, welches nach längerem stehen auskristallisierte.

$R_f = 0.38$  (95:5, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 32.1–33.7 °C      Lit.:<sup>[342]</sup> 33–34 °C.

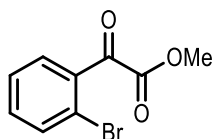
**GC-MS:**  $m/z$  (%) = 162.1 [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.06 – 7.93 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>-3,5), 7.50 – 7.37 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>-2,6), 6.74 (dd,  $J = 17.6, 10.9$  Hz, 1H, CH<sup>DB</sup>), 5.85 (dd,  $J = 17.6, 0.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sup>DB</sup>), 5.37 (dd,  $J = 10.9, 0.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sup>DB</sup>), 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 166.9 (CO), 142.0 (C-4<sup>Ar</sup>), 136.1 (CH<sup>DB</sup>), 130.0 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 129.3 (C-1), 126.2 (C-3,5<sup>Ar</sup>), 116.6 (CH<sub>2</sub><sup>DB</sup>), 52.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3092, 2998, 2951, 1715, 1608, 1435, 1403, 1179, 1105, 782.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[343]</sup>

**242** Synthese von 2-(2-Bromphenyl)-2-oxalsäuremethylester

Nach einer Vorschrift von Jin *et al.*<sup>[344]</sup>

2'-Bromactophenon (1.4 mL, 10 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL Pyridin gelöst und anschließend mit Selendioxid (2.2 g, 20 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde für 23 h bei 110 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde vom Feststoff abfiltriert und der Rückstand mit 30 mL DCM gewaschen. Die organischen Waschlösungen wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurde der Rückstand für 3 h Stunden im Hochvakuum getrocknet.

Die getrocknete freie Säure wurde in 13 mL DMF gelöst und erst K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.1 g, 30 mmol, 3.0 Äq.), dann Mel (1.9 mL, 30 mmol, 3.0 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 16 h gerührt und durch Zugabe von 30 mL 1 N HCl beendet. Es wurde dreimal mit je 20 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert und die organische Phase mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt als gelbliches Öl (1.6 g, 6.7 mmol, 67 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.51 (2:8, cHex/EtOAc).

**MS (ESI):** m/z (%) = 243.0(100) [M+H]<sup>+</sup>.

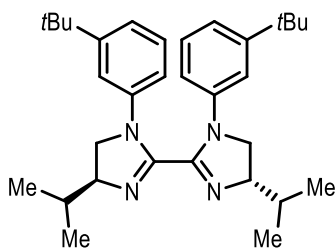
**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.74 – 7.57 (m, 2H, H-3,6), 7.54 – 7.37 (m, 2H, H-4,5), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 187.1 (CO), 162.9 (CO<sub>2</sub>Me), 135.6 (C-1), 134.3 (C-4), 133.9 (C-5), 131.9 (C-6), 127.9 (C.3), 121.8 (C-2), 53.5 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955, 1736, 1699, 1586, 1434, 1254, 1205, 1180, 758, 726.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[344]</sup>

**215** Synthese von (4*S*,4'*S*)-1,1'-Bis(3-(*tert*-butyl)phenyl)-4,4'-diisopropyl-4,4',5,5'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-2,2'-biimidazol



Nach einer Vorschrift von Mei *et al.*<sup>[345]</sup>

L-Valinol (3.5 mL, 32 mmol, 2.0 Äq.) wurde zu einer Lösung aus Dimethyloxalat (1.89 g, 16.0 mmol, 1.0 Äq.) in 7.5 mL MeOH zugetropft. Es fiel ein Feststoff aus und die entstandene Suspension wurde weiter bei RT über Nacht gerührt. Es wurde abfiltriert und der Rückstand mit Diethylether (etwa 10 mL) gewaschen. Es wurde ein farbloser Feststoff **207** (2.6 g, 10 mmol) erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurde.

**207** (2.2 g, 8.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL Toluol suspendiert und anschließend mit Thionylchlorid (1.5 mL, 20 mmol, 2.4 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 8 h bei 90 °C gerührt, wobei erst eine klare Lösung entstand und anschließend Feststoff auskristallisierte. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und ein farbloser, kristalliner Feststoff (**208**, 2.5 g, 8.5 mmol) erhalten.

In einem sekurierten Schlenkkolben wurde **208** (1.0 g, 3.4 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und anschließend in eine Glovebox überführt. Dort wurde  $\text{PCl}_5$  (1.7 g, 8.1 mmol, 2.4 Äq.) hinzugegeben und der Kolben aus der Glovebox ausgeschleust. Anschließend wurde trockenes Toluol hinzugegeben und die Lösung für 6 h bei 85 °C unter Stickstoff gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend mittels dynamischer Vakuumdestillation aus dem Kolben entfernt. Anschließend wurde unter Argon eine Mischung aus 4-*tert*-Butylanilin (3.0 g, 20 mmol, 6.0 Äq.) und Triethylamin (2.9 mL, 20 mmol, 6.0 Äq.) in 30 mL trockenem Acetonitril hinzugegeben und die Lösung für 16 h unter Stickstoff in der Siedehitze gerührt. Es wurden 30 mL Wasser hinzugegeben und die entstandene organische Phase abgetrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie (erst 5:1:0.1, *n*-Hexan/EtOAc,  $\text{NEt}_3$ , dann 1:1 *n*-Hex/EtOAc) gereinigt und anschließend aus *n*-Pentan rekristallisiert. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (520 mg, 1.06 mmol, 32 %) erhalten.

$R_f = 0.68$  (5:95, MeOH/DCM).

**Smb.** = 126.0–127.3 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 467.3 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -146.1^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )      Lit.:<sup>[346]</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -154.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

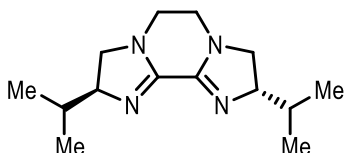
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 7.02 - 6.90$  (m, 4H, , H-4,5<sup>Ar</sup>), 6.69 (t,  $J = 1.9$  Hz, 2H, H-2<sup>Ar</sup>), 6.46 (ddd,  $J = 7.5, 2.2, 1.5$  Hz, 2H, H-6<sup>Ar</sup>), 3.95 (td,  $J = 10.3, 7.5$  Hz, 2H, H-4), 3.72 (dd,  $J = 10.2, 9.1$  Hz, 2H, H-5), 3.52 (dd,  $J = 10.3, 9.2$  Hz, 2H, H-5), 1.93 (h,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}^{\text{Pr}}$ ), 1.21 (s, 18H,  $\text{CH}_3^{\text{Bu}}$ ), 1.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3^{\text{Pr}}$ ), 0.96 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3^{\text{Pr}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 153.6$  (2C, C-2), 151.8 (2C, C-3<sup>Ar</sup>), 139.8 (2C, C-1<sup>Ar</sup>), 128.0 (2C, C-5<sup>Ar</sup>), 120.5 (2C, C-4<sup>Ar</sup>), 117.0 (2C, C-2<sup>Ar</sup>), 116.8 (2C, C-3<sup>Ar</sup>), 71.3 (2C, CH-4), 54.5 (2C,  $\text{CH}_2$ -5), 34.7 (2C,  $\text{C}_q^{\text{Bu}}$ ), 33.2 (2C,  $\text{CH}^{\text{Pr}}$ ), 31.5 (6C,  $\text{CH}_3^{\text{Bu}}$ ), 19.9 (2C,  $\text{CH}_3^{\text{Pr}}$ ), 19.0 (2C,  $\text{CH}_3^{\text{Pr}}$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2958, 2870, 1637, 1580, 1492, 1474, 1446, 1384, 1173, 784.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[346]</sup>

## 212 Synthese von (S,S)-2,9-Diisopropyl-2,3,5,6,8,9-hexahydroimidazo[1,2-a;2',1'-c]pyrazin



Die Verbindung wurde nach derselben Vorschrift wie **215** hergestellt. Dazu wurde **208** (200 mg, 0.68 mmol, 1.0 Äq.) und Ethylendiamin (0.14 mL, 2.0 mmol, 3.0 Äq.) verwendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloser Feststoff (91 mg, 0.37 mmol, 54 %) erhalten.

$R_f = 0.25$  (6:4,  $n\text{Hex}/\text{EtOAc} + 5\% \text{NEt}_3$ ).

**Smb.** = 120.3–122.2 °C.      Lit.<sup>[347]</sup>: 120–122 °C.

**MS (ESI)**:  $m/z$  (%) = 249.3 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +106.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )      Lit.:<sup>[347]</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +111.6^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

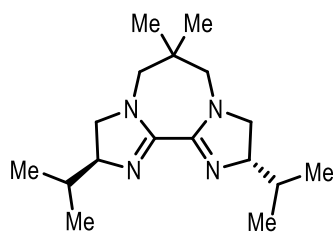
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73 (ddd, *J* = 12.7, 9.1, 7.6 Hz, 2H, H-4<sup>Imidazolin</sup>), 3.49 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-5<sup>Imidazolin</sup>), 3.33 – 3.08 (m, 4H, CH<sub>2</sub><sup>Ethylen</sup>), 2.80 (dd, *J* = 12.7, 8.7 Hz, 2H, H-5<sup>Imidazolin</sup>), 1.91 – 1.69 (2H, CH<sup>Pr</sup>), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub><sup>Pr</sup>), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub><sup>Pr</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 154.5 (2C, C-2<sup>Imidazolin</sup>), 72.6 (2C, C-4<sup>Imidazolin</sup>), 55.5 (2C, C-5<sup>Imidazolin</sup>), 45.6 (2C, CH<sub>2</sub><sup>Ethylen</sup>), 33.2 (2C, CH<sup>Pr</sup>), 20.3 (2C, CH<sub>3</sub><sup>Pr</sup>), 19.0 (2C, CH<sub>3</sub><sup>Pr</sup>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955, 2928, 1673, 1630, 1488, 1466, 1384, 1261, 1226, 1070.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[348]</sup>

### 213 Synthese von (S,S)-2,9-diisopropyl-2,3,5,6,8,9-hexahydrodiimidazo[1,2-a;2',1'-c]pyrazin



Die Verbindung wurde nach derselben Vorschrift wie **215** hergestellt. Dazu wurde **208** (400 mg, 1.36 mmol, 1.0 Äq.) und 2,2-Dimethylpropan-1,3-diamin (417 mg, 4.08 mmol, 3.0 Äq.) verwendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloser Feststoff (253 mg, 0.87 mmol, 64 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.73 (95:5, EtOAc/NEt<sub>3</sub>, Alox (neutral)).

**Smb.** = 86.9–88.0 °C. Lit.<sup>[347]</sup>: 87–88 °C.

**MS (ESI)**: *m/z* (%) = 290.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -72.6° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>) Lit.<sup>[347]</sup> **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -104.6° (*c* = 0.86, CHCl<sub>3</sub>).

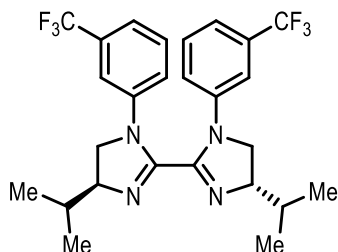
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 3.81 (td, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 2H, H-4<sup>Imidazolin</sup>), 3.50 (dd, *J* = 10.4, 8.7 Hz, 2H, H-5<sup>Imidazolin</sup>), 3.12 (dd, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 2H, H-5<sup>Imidazolin</sup>), 2.90 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Propanamin</sup>), 2.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Propanamin</sup>), 1.90 – 1.73 (m, 2H, CH<sup>Pr</sup>), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub><sup>Pr</sup>), 0.92 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub><sup>Pr</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 157.9 (2C, C-2<sup>Imidazolin</sup>), 71.9 (2C, C-4<sup>Imidazolin</sup>), 56.6 (2C,  $\text{CH}_2^{\text{Propanamin}}$ ), 56.1 (2C, C-5<sup>Imidazolin</sup>), 37.5 ( $\text{C}_q^{\text{Propanamin}}$ ), 33.1 ( $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ), 24.8 (2C,  $\text{CH}_3$ ), 19.7 (2C,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ), 18.5 (2C,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2955, 2869, 1665, 1607, 1489, 1468, 1430, 1385, 1228, 1047.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[348]</sup>

**214** Synthese von (4S,4'S)-4,4'-Diisopropyl-1,1'-bis(3-(trifluormethyl)phenyl)-4,4',5,5'-tetrahydro-1H,1'H-2,2'-biimidazol



Die Verbindung wurde nach derselben Vorschrift wie **215** hergestellt. Dazu wurde **208** (200 mg, 0.68 mmol, 1.0 Äq.) und frisch destilliertes 3-(Trifluormethyl)anilin (0.51 mL, 4.1 mmol, 6.0 Äq.) verwendet. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung aus *n*-Pentan rekristallisiert und als farblose Kristalle (73 mg, 0.14 mmol, 21 %) erhalten.

$R_f$  = 0.24 (8:2, *n*Hex/EtOAc + 5%  $\text{NEt}_3$ ).

**Smb.** = 155.0–155.1 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 511.3 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = -206.1° ( $c$  = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

Lit.:<sup>[346]</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  = -410.6° ( $c$  = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.17 – 7.07 (m, 4H, H-4,<sup>Ar</sup>), 6.83 – 6.78 (m, 2H, H-5<sup>Ar</sup>), 6.71 (td,  $J$  = 4.9, 2.5 Hz, 2H, H-2<sup>Ar</sup>), 4.04 (ddd,  $J$  = 11.9, 9.6, 7.4 Hz, 2H, H-4), 3.67 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, H-5), 3.57 (dd,  $J$  = 11.9, 9.0 Hz, 2H, H-5), 2.07 – 1.90 (m, 2H,  $\text{CH}^{\text{iPr}}$ ), 1.16 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ), 1.02 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H,  $\text{CH}_3^{\text{iPr}}$ ).

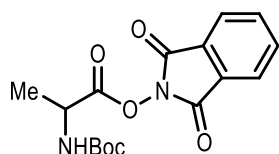
$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = -62.53.

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 152.2 (2C, C-2), 139.9 (2C, C-1<sup>Ar</sup>), 131.03 (q, *J* = 32.4 Hz, 2C, CF<sub>3</sub>), 128.9 (2C, H-4,6<sup>Ar</sup>), 123.65 (d, *J* = 272.5 Hz, 2C, C-3<sup>Ar</sup>), 121.5 (2C, C-2<sup>Ar</sup>), 119.57 (q, *J* = 3.9 Hz, 2C, C-4,6<sup>Ar</sup>), 115.16 (q, *J* = 3.9 Hz, C-5<sup>Ar</sup>), 71.5 (2C, C-4), 53.7 (2C, C-5), 32.8 (2C, CH<sup>Pr</sup>), 19.7 (2C, CH<sub>3</sub><sup>Pr</sup>), 18.8 (2C, CH<sub>3</sub><sup>Pr</sup>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2961, 2874, 1589, 1497, 1406, 1323, 1283, 1261, 1167, 1071.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[346]</sup>

### 201 Synthese von 1,3-Dioxoisindolin-2-yl(*tert*-butoxycarbonyl)alaninat



Nach einer Vorschrift von Cernak *et al.*<sup>[349]</sup>

Zu einer Lösung von *N*-Boc-L-Alanin (757 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-Hydroxyphthalimid (653 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL DCM wurde DMAP (49 mg, 0.4 mmol, 10 mol%) hinzugegeben. Anschließend wurde langsam DIC (0.6 mL, 4.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und 2 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser, klebriger Schaum (530 mg, 1.60 mmol, 40 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (1:1, *n*Hex/ EtOAc).

**Smb.** = 121.3–122.6 °C.      Lit.:<sup>[350]</sup> 129 °C.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 235.0 (100) [M-Boc+H]<sup>+</sup>, 357.1 (53.8) [M+Na]<sup>+</sup>.

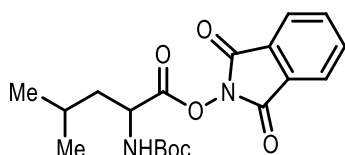
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.93 – 7.85 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.83 – 7.75 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.05 (s, 1H, NH), 4.80 – 4.64 (m, 1H, α-CH), 1.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 170.1 (CO<sup>Ala</sup>), 161.6 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 135.0 (2C, C<sup>Phth</sup>), 129.0 (2C, C<sup>Phth</sup>), 124.2 (2C, C<sup>Phth</sup>), 80.7 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 47.9 (α-CH), 28.4 (3C, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 19.0 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3382, 2980, 2935, 1819, 1789, 1711, 1468, 1293, 1162, 695.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[351]</sup>

## 202 Synthese von 1,3-Dioxoisindolin-2-yl(*tert*-butoxycarbonyl)leucinat



Nach einer Vorschrift von Cernak *et al.*<sup>[349]</sup>

Zu einer Lösung von *N*-Boc-L-Leucin (925 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-Hydroxyphthalimid (653 mg, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL DCM wurde DMAP (49 mg, 0.4 mmol, 10 mol%) hinzugegeben und anschließend langsam DIC (0.6 mL, 4.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 2 h gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser, klebriger Schaum (1.23 g, 3.20 mmol, 82 %) erhalten.

$R_f$  = 0.60 (1:1, *n*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 82.4–86.0 °C. Lit.:<sup>[352]</sup> 83–85 °C.

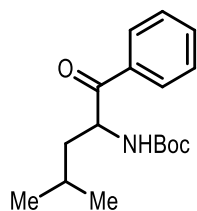
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 277.1 (100) [M-Boc+H]<sup>+</sup>, 399.1 (34.1) [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.96 – 7.84 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.78 (dd,  $J$  = 5.5, 3.1 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 4.95 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H, NH), 4.84 – 4.60 (m, 1H,  $\alpha$ -CH), 1.85 (dd,  $J$  = 13.6, 7.4 Hz, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> und  $\gamma$ -CH), 1.79 – 1.64 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.49 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 9H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 1.04 – 0.98 (m, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 170.1 (CO<sup>Phth</sup>), 161.7 (CO<sup>Leu</sup>), 155.0 (CO<sup>Boc</sup>), 134.9 (2C, C-1,2<sup>Phth</sup>), 129.0 (2C, C-1,2<sup>Phth</sup>), 124.1 (2C, C<sup>Phth</sup>), 80.6 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 50.7 ( $\alpha$ -CH), 42.0 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 28.4 (3C, CH<sub>3</sub>), 24.9 ( $\gamma$ -CH), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3354, 2692, 1818, 1789, 1742, 1709, 1367, 1162, 1079, 695.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[352]</sup>

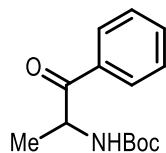
**203** Synthese von *tert*-Butyl-(4-methyl-1-oxo-1-phenylpentan-2-yl)carbamat

In ein 8 mL-Röhrchen, mit einem Magnetrührfisch und Septum ausgestattet, wurden NiCl<sub>2</sub>•glyme (5.1 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), Phenanthrolin (7 mg, 0.04 mmol, 15 mol%), Hantzsch-Ester (300 mg, 1.2 mmol, 2.0 Äq.), NHP-Ester **202** (188 mg, 0.50 mmol, 2.0 Äq.) und *N*-Benzoylsaccharin (72 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde das Röhrchen dreimal für je 5 Minuten evakuiert und je eine Minute mit Argon geflutet. Anschließend wurde trockenes, entgastes DMAc (2.5 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h mit zwei Kessil PR160L-purple LED-Lampen (52 W,  $\lambda_{\max}$  = 390 nm) bestrahlt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 20 mL Wasser verdünnt, dreimal mit je 10 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt als farbloses Öl (34 mg; davon 25 mg, 0.09 mmol, 34 % Produkt) erhalten.

$R_f$  = 0.66 (8:2, *n*Hex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 192.1 (100) [M-Boc+H]<sup>+</sup>, 314.2 (42.1) [M+Na]<sup>+</sup>

Die Titelverbindung konnte nicht als Reinsubstanz isoliert werden, sie war stets mit di-*tert*-Butyl(2,7-dimethyloctan-4,5-diyl)dicarbamat <sup>[353]</sup> verunreinigt.

**204** Synthese von *rac*-*tert*-Butyl-(1-oxo-1-phenylpropan-2-yl)carbamat

In ein 8 mL-Röhrchen, mit einem Magnetrührfisch und Septum ausgestattet, wurden NiCl<sub>2</sub>•glyme (5.00 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), Phenanthrolin (7.0 mg, 0.04 mmol, 15 mol%), Hantzsch-Ester (300 mg, 1.2 mmol, 2.0 Äq.), NHP-Ester **201** (167 mg, 0.5 mmol, 2.0 Äq.) und *N*-Benzoylsaccharin (72 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde das Röhrchen dreimal für je 5 Minuten evakuiert und je eine Minute mit Argon geflutet. Anschließend wurde trockenes, entgastes DMAc (2.5 mL) hinzugegeben und das die

Reaktionsmischung für 24 h mit zwei Kessil PR160L-purple LED-Lampen (52 W,  $\lambda_{\text{max}} = 390$  nm) bestrahlt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 20 mL Wasser verdünnt, dreimal mit je 10 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt als farbloses Öl (23 mg, 0.09 mmol, 37 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (95:5, *n*Hex/NEt<sub>3</sub>).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 150.1 (100) [M-Boc+H]<sup>+</sup>, 272.1 (42.1) [M+Na]<sup>+</sup>.

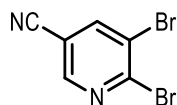
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.97 (dt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H, *o*-H<sup>Ar</sup>), 7.65 – 7.54 (m, 1H, *p*-H<sup>Ar</sup>), 7.54 – 7.43 (m, 2H, *m*-H<sup>Ar</sup>), 5.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 5.29 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 199.6 (CO), 155.3 (CO<sup>Boc</sup>), 134.3 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 133.9 (C<sup>Ar</sup>), 129.0 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.8 (2C, C<sup>Ar</sup>), 79.8 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 51.2 (CH), 28.5 (3C, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 20.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3346, 2979, 1712, 1684, 1491, 1449, 1294, 1225, 1164, 971.

### 8.3 Versuchsvorschriften zu Kapitel 4

#### 286 Synthese von 2,3-Dibrom-5-cyanopyridin



Nach einer Vorschrift von Bourbeau *et al.*<sup>[45]</sup>

2-Amino-5-cyanopyridin (1.00 g, 8.40 mmol, 1.0 Äq.), Acetonitril (20 mL) und NBS (1.65 g, 9.30 mmol, 1.1 Äq.) wurden in einem Rundkolben für zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Im Anschluss wurden Kupfer(II)bromid (3.75 g, 16.8 mmol, 2.0 Äq.) und Amylnitrit (2.30 mL 16.8 mmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung hinzugefügt und für fünf Stunden bei 60°C gerührt.

Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zu der braun-grünen Reaktionslösung wurde Ammoniumchloridlösung (50 mL) hinzugefügt, und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (822 mg, 3.10 mmol, 37 %) erhalten.

$R_f = 0.4$  (9:1, cHex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 262.8 (100)  $[M+H]^+$ .

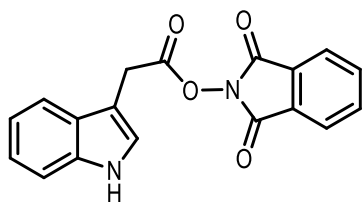
**Smb.** = 172.2-173.0 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ /ppm = 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-6), 8.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC, (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ /ppm = 151.8 (C-6), 148.1 (C-2), 145.5 (C-4), 123.9 (C-3), 115.6 (C-5), 110.0 (CN).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3424, 2375, 2261, 1653, 1540, 1365, 1001, 930, 833, 761.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein. <sup>[45]</sup>

**288** Darstellung von 1,3-Dioxoisindolin-2-yl-2-(1H-indol-3-yl)acetat

Nach einer Vorschrift von Opatz *et al.*<sup>[41]</sup>

In einem 100 mL-Rundkolben wurde N-Hydroxyphthalimid (1.96 g, 12.0 mmol, 1.2 Äq.), Indol-3-essigsäure (1.75 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.), DMAP (0.12 g, 1.0 mmol, 0.1 Äq.), und DCM (90 mL) vorgelegt und unter kräftigem Rühren portionsweise EDC•HCl (2.30 g, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene 1,3-Dioxoisindolin-2-yl-2-(1H-indol-3-yl)acetat wurde zunächst mit 1M HCl (50 mL), danach mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) gewaschen, die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Produkt in Ethanol umkristallisiert und an der Luft getrocknet. Das Produkt wurde als gelber kristalliner Feststoff (2.40 g, 7.40 mmol, 74 %) erhalten.

$R_f = 0.8$  (9:1, DCM/MeOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 321.3 (100)  $[M+H]^+$ .

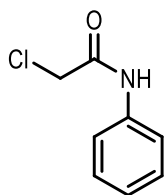
**Smb.** = 158.7-159.0 °C. Lit.:<sup>[41]</sup> 157.0-159.0 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$ /ppm = 9.38 (s, 1H, H-1<sup>Ind</sup>), 7.93 – 7.78 (m, 4H, H<sup>Phth</sup>), 7.66 – 7.56 (m, 1H, H-4<sup>Ind</sup>), 7.44 (dt,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H, H-7<sup>Ind</sup>), 7.36 – 7.28 (m, 1H, H-2<sup>Ind</sup>), 7.19 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.3$  Hz, 1H, H-6<sup>Ind</sup>), 7.11 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.2$  Hz, 1H, H-5<sup>Ind</sup>), 4.17 (d,  $J = 0.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$ /ppm = 169.7 (CO<sup>Ind</sup>), 163.1 (2C, CO<sup>Phth</sup>), 137.3 (C-7a<sup>Ind</sup>), 136.2 (2C, CH<sup>Phth</sup>), 129.6 (2C, C<sub>q</sub>-Phth), 127.9 (C-3a<sup>Ind</sup>), 125.4 (C-2<sup>Ind</sup>), 124.8 (2C, CH<sup>Phth</sup>), 122.9, 120.4 (C-6<sup>Ind</sup>), 119.4 (C-4<sup>Ind</sup>), 118.4 (C-5<sup>Ind</sup>), 112.6 (C-7<sup>Ind</sup>), 106.4 (C-3<sup>Ind</sup>), 28.5 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3058, 1812, 1786, 1740, 1458, 1358, 1186, 1080, 972, 743.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[41]</sup>

**293-1** Synthese von *N*-Chloracetyl-anilin

Nach einer Vorschrift von Kaixun *et al.*<sup>[354]</sup>

In einem 50 mL-Kolben wurden unter Stickstoff 20 mL trockenes Aceton vorgelegt, DMAP (55 mg, 0.5 mmol, 0.1 Äq.), Triethylamin (0.7 mL, 5.5 mmol, 1.1 Äq.) und frisch destilliertes Anilin (0.46 mL, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und unter kräftigem Rühren langsam frisch destilliertes Chloracetylchlorid (0.4 mL, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung langsam aufgewärmt und bei RT über Nacht gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf eiskalte 40 mL 4 N HCl geschüttet und der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit 4 N HCl mehrfach gewaschen. Das Produkt wurde als farbloser, kristalliner Feststoff (712 mg, 4.21 mmol, 84 %) erhalten.

$R_f = 0.05$  (cHex:EtOAc, 3:7).

**Smb.** = 113.4–115.1 °C.      Lit.:<sup>[355]</sup> 113–114 °C.

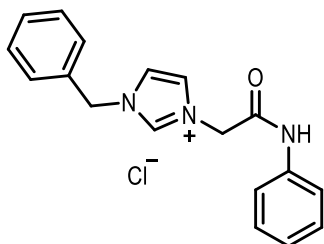
**MS (ESI):** 170.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.24 (s, 1H, N-H), 7.62–7.48 (m, 2H, *m*-H<sup>Ar</sup>), 7.42–7.31 (m, 2H, *o*-H<sup>Ar</sup>), 7.23–7.12 (m, 1H, *p*-H<sup>Ar</sup>), 4.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 163.9 (CO), 136.8 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 129.3 (2C, *o*-C<sup>Ar</sup>), 125.4 (*p*-C<sup>Ar</sup>), 120.2 (2C, *m*-C<sup>Ar</sup>), 43.0 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3270, 3101, 3036, 1672, 1603, 1558, 1445, 1252, 751, 501.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[355]</sup>

**293** Synthese von 3-Benzyl-1- (*N*-phenylcarbamoylmethyl)imidazolium chlorid

Nach einer Vorschrift von Lee *et al.*<sup>[356]</sup>

In einem 50 mL-Schlenkkolben wurden 1-Benzyl-1*H*-imidazol (467 mg, 2.96 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-Chloracetylanilin (500 mg, 2.96 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (10 mL) vorgelegt und für 40 h in der Siedehitze gerührt. Die Lösung wurde abgekühlt, das ausgefallene Salz abgesaugt und mehrfach mit eiskaltem THF und Diethylether gewaschen. Das Produkt wurde als leicht gelblicher Feststoff (690 mg, 2.11 mmol, 71 %) erhalten.

$R_f = 0.15$  (DCM:MeOH, 9:1).

**Smb.** = 184.1–186.3 °C.      Lit.:<sup>[357]</sup> 186 °C.

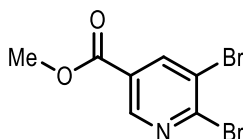
**MS (ESI):** 293.1 (100) [M-Cl]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ /ppm = 9.04–8.68 (m, 2H, H-2<sup>imidazol</sup>), 7.57–7.36 (m, 9H, H<sup>Ar</sup>), 7.24 (ddt,  $J = 7.2, 6.2, 1.9$  Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.41 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.18 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ /ppm = 165.2 (CO), 136.2 (C<sup>Ar</sup>), 133.2 (C<sup>Ar</sup>), 129.3 (C<sup>Ar</sup>), 129.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 125.9 (C<sup>Ar</sup>), 123.8 (C<sup>Ar</sup>), 122.3 (C<sup>Ar</sup>), 121.4 (C<sup>Ar</sup>), 53.0 (Ph-CH<sub>2</sub>), 51.2 (CO-CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3025, 2997, 2985, 2961, 1684, 1602, 1310, 1160, 749, 699.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[357]</sup>

**296** Synthese von 5,6-Dibrom-nicotinsäuremethylester

Die Verbindung wurde ausgehend von 6-Amino-nicotinsäuremethylester (1.00 g, 6.01 mmol, 1.0 Äq.) nach der Vorschrift für **286** hergestellt. Das Produkt wurde als farblose, kristalline Nadeln (703 mg, 2.38 mmol, 40 %) erhalten

$R_f = 0.76$  (8:1:1, cHex/EtOAc/NEt<sub>3</sub>).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 295.8 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Smb.** = 91.1–93.4 °C.

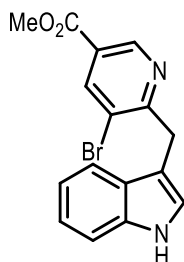
Lit.:<sup>[358]</sup> 90–91 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.87 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-2), 8.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-4), 3.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 163.9 (CO), 148.8 (C-2), 148.3 (C-6), 142.2 (C-4), 126.3 (C-3), 123.8 (C-5), 52.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3064, 2957, 1727, 1572, 1357, 1236, 966, 851, 767, 651.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[45]</sup>

**297** Synthese von 6-((1'-H-indol-3'-yl)methyl)-5-bromnicotinsäuremethylester

Nach einer Vorschrift von Molander *et al.*<sup>[30]</sup>

In ein Schlenkröhrchen wurden 5,6-Dibrom-nicotinsäuremethylester (108 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), HE (253 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.), NHP-Ester **288** (320 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Nickel(dtbbpy)Br<sub>2</sub> (24 mg, 10 mol%, 0.1 Äq.) eingewogen und mit einem Septum verschlossen. Das Gefäß wurde anschließend dreimal für jeweils fünf Minuten evakuiert und für jeweils eine Minute mit Argon geflutet. Unter Argon-Gegenstrom wurden 5 mL DMAc hinzugefügt, und für 24 Stunden mit einer Kessil-LED-Lampe (390 nm) bestrahlt. Die zunächst gelbliche Lösung färbte sich während der Reaktion rot, wurde anschließend mit 5 mL Wasser beendet und mit MTBE extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgte über Säulenchromatographie (*n*-Hexan/*iso*-Propanol/Triethylamin, 8:1:1). Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff (86 mg, 0.25 mmol, 50 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.42 (8:1:1, *n*Hex/*Pr*OH/TEA).

**HRMS (ESI):** 345.0230 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. Für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 345.0233).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 345.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

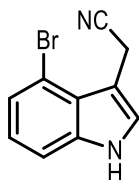
**Smb.** = 102.3–104.5 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 9.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sup>Pyr-2</sup>), 8.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sup>Pyr-4</sup>), 8.07 (s, 1H, NH), 7.73 (dq, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, H<sup>Ind-4</sup>), 7.18 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H, H<sup>Ind-7</sup>), 7.10 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H<sup>Ind-5</sup>), 7.07 (dd, *J* = 2.3, 1.1 Hz, 1H, H<sup>Ind-2</sup>), 4.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, H<sup>Ind-6</sup>), 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 164.7 (CO), 163.5 (C<sup>Pyr-6</sup>), 148.8 (C<sup>Pyr-2</sup>), 141.3 (C<sup>Pyr-4</sup>), 136.1 (C<sup>Ind-7a</sup>), 127.3 (C<sup>Ind-3a</sup>), 125.2 (C<sup>Pyr-3</sup>), 122.9 (C<sup>Ind-2</sup>), 122.1 (C<sup>Ind-5</sup>), 121.0 (C<sup>Pyr-5</sup>), 119.5 (C<sup>Ind-7</sup>), 119.5 (C<sup>Ind-3</sup>), 111.9 (C<sup>Ind-2</sup>), 111.1 (C<sup>Ind-6</sup>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3407, 1726, 1587, 1587, 1287, 1121, 1047, 970, 764, 742.

### 300 Synthese von 4-Brom-3-indolacetonitril



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Yamada *et al.*<sup>[359]</sup>

1.2 mL einer 40 %igen wässrigen Formaldehyd-Lösung wurde unter Eiskühlung mit 1.5 mL einer 37 %igen wässrigen Lösung Dimethylamin versetzt. Anschließend wurden 12 mL Eisessig hinzugegeben und für 5 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde 4-Bromindol (1.96 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in 5.0 mL Eisessig gelöst hinzugegeben, die Kühlung entfernt und für 23 h gerührt, bis mittels DC kein 4-Bromindol festzustellen war. Der pH-Wert der Lösung wurde mit 2 N NaOH auf etwa 9 eingestellt, dreimal mit je 20 mL EtOAc extrahiert, Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt.

Der so erhaltene schaumartige, kristalline Feststoff wurde in 100 mL einer 1:1 Mischung DMF/H<sub>2</sub>O gelöst und mit einem Plätzchen NaOH versetzt. Anschließend wurde Natriumcyanid (4.00 g, 81.6 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 3 Stunden in der Siedehitze gerührt. Die Lösung wurde abgekühlt, dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet unter vermindertem Druck eingengt. Das Produkt wurde mittels Flash-Umkehrphasensäulenchromatographie gereinigt. Die Titelverbindung wurde als leicht gelblicher Feststoff (1.32 g, 5.67 mmol, 57 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.76 (9:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 155.9–157.2 °C.      Lit.:<sup>[359]</sup> 156.0–157.0 °C.

**MS (ESI):** m/z (%) = 234.9 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 236.9 (90) [M+H]<sup>+</sup>.

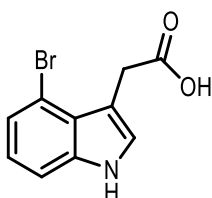
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$ /ppm = 9.60 (s, 1H, NH), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H, H-7), 7.37 (dd, *J* = 2.4, 1.3 Hz, 1H, H-2), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H-5), 7.09 – 7.01 (m, 1H, H-6), 4.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$ /ppm = 137.0 (C-7a), 125.1 (C-2), 123.4 (C-3a), 122.9 (C-5), 122.5 (C-6), 118.4 (CN), 111.8 (C-4), 110.7 (C-7), 104.4 (C-3), 14.4 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3331, 1616, 1564, 1337, 1182, 913, 774, 749, 733, 455.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[359]</sup>

### 299 Synthese von 4-Brom-3-indolessigsäure



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Yamada *et al.*<sup>[359]</sup>

In einem 50 mL-Kolben wurden 4-Brom-3-indolacetonitril (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumhydroxid (942 mg, 16.8 mmol, 8.0 Äq.) vorgelegt und mit 3 mL MeOH versetzt. Es wurde für 5 Minuten gerührt, anschließend 20 mL H<sub>2</sub>O hinzugegeben und die entstandene Suspension in der Siedehitze gerührt. Dabei ging das Nitril unter Hydrolyse und Bildung der entsprechenden Säure sowie des Amids langsam in Lösung.

Die Reaktionslösung wurde über Nacht in der Siedehitze gerührt und am nächsten Tag auf RT abgekühlt. Erst wurden etwa 20 g Eis hinzugegeben und mit 6 N HCl die Lösung auf einen pH von etwa 2 angesäuert. Dabei fiel ein rosafarbener Feststoff aus, welcher abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Das Produkt wurde als rosafarbener Feststoff (498 mg, 1.96 mmol, 93 %) erhalten.

**Smb.** = 184.7–186.3 °C.      Lit.:<sup>[359]</sup> 185.0–187.0 °C.

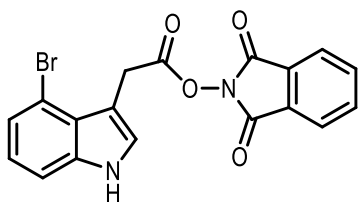
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 253.9 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 255.9 (90) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ /ppm = 7.32 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.18 (s, 1H, H-2), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6), 3.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ /ppm = 175.0 (CO<sub>2</sub>H), 137.3 (C-7a), 125.2 (C-2), 124.7 (C-3a), 122.0 (C-5), 121.2 (C-6), 112.5 (C-4), 109.9 (C-7), 107.7 (C-3), 30.7 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3407, 3093, 2536, 1703, 1554, 1422, 1333, 766, 735, 677.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[359]</sup>

**298** Synthese von 4-Brom-3-indolessigsäure-NHP-Ester

In einem 50 mL-Kolben wurden 4-Brom-3-indolessigsäure (370 mg, 1.41 mmol, 1.0 Äq.), *N*-Hydroxyphthalimid (277 mg, 1.70 mmol, 1.2 Äq.), EDC·HCl (298 mg, 1.55 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (12 mg, 0.14 mmol, 0.1 Äq.) vorgelegt. Es wurden 10 mL DCM hinzugegeben und die entstandene Lösung 2 h bei RT gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC festgestellt worden war, wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, dreimal mit je 10 mL eiskaltem DCM gewaschen und kurz an der Luft getrocknet. Der so erhaltene farblose Feststoff (481 mg, 1.20 mmol, 85 %) wurde ohne weitere Aufreinigung für die folgende Reaktion verwendet.

$R_f = 0.59$  (2:1, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 208.6–209.9 °C.

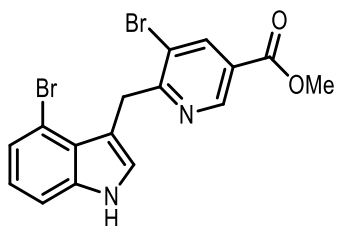
**HRMS (ESI):** 398.9993 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. Für C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sup>+</sup>: 398.9975).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 399.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 401.0 (95) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 11.51 – 11.38 (m, 1H, NH), 7.95 (hept, *J* = 3.9 Hz, 4H, H<sup>Phth</sup>), 7.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-2<sup>Ind</sup>), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-7<sup>Ind</sup>), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5<sup>Ind</sup>), 7.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6<sup>Ind</sup>), 4.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 169.1 (CO), 161.7 (2C, CO), 137.5 (C-7<sup>a</sup><sup>Ind</sup>), 135.4 (C-3,6<sup>Phth</sup>), 128.1 (2C, C<sub>q</sub>), 127.7 (C-2<sup>Ind</sup>), 124.7 (C-3<sup>a</sup><sup>Ind</sup>), 123.9 (C-4,5<sup>Phth</sup>), 122.7 (C-5<sup>Ind</sup>), 122.5 (C-6<sup>Ind</sup>), 112.6 (C-4<sup>Ind</sup>), 111.4 (C-7<sup>Ind</sup>), 105.2 (C-3<sup>Ind</sup>), 28.5 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3385, 1810, 1786, 1753, 1183, 1067, 1044, 972, 893, 701.

**301** Synthese von Methyl-5-brom-6-((4-brom-1*H*-indol-3-yl)methyl)nicotinat

In einem Schlenkröhrchen wurden 5,6-Dibrom-nicotinsäuremethylester (177 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), HE (126 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), NHP-Ester **298** (200 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), NiBr<sub>2</sub>•glyme (15 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) und Phenanthrolin (11 mg, 0.06 mmol, 12 mol%) eingewogen und mit einem Septum verschlossen. Das Gefäß wurde anschließend dreimal für jeweils fünf Minuten evakuiert und für jeweils eine Minute mit Argon geflutet. Unter Argon-Gegenstrom wurden 5 mL DMAc hinzugefügt, und für 24 Stunden mit einer Kessil-LED-Lampe (390 nm) bestrahlt. Die zunächst gelbliche Lösung färbte sich während der Reaktion rot, wurde anschließend mit 5 mL Wasser beendet und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgte über Umkehrphasensäulenchromatographie. Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff (78 mg, 0.19 mmol, 37 %) erhalten. Dabei wurde die Zielverbindung verunreinigt mit dem anderen Regioisomer (**302**) in einem Verhältnis von 9:1 erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.51 (8:2, Toluol/Aceton).

Smb. = 207.0 °C (Zersetzung).

HRMS (ESI): 424.9323 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. Für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 424.9319).

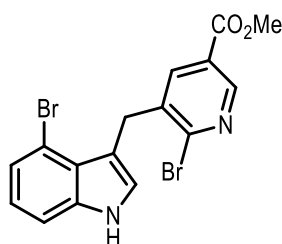
MS (ESI): m/z (%) = 424.9 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 11.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, NH), 8.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2<sup>Pyr</sup>), 8.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4<sup>Pyr</sup>), 7.39 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H-5<sup>Ind</sup>), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H-7<sup>Ind</sup>), 7.03 – 6.90 (m, 2H, H-2<sup>Ind</sup> und H-6<sup>Ind</sup>), 4.64 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 164.1 (CO), 163.5 (C-6<sup>Pyr</sup>), 148.0 (C-2<sup>Pyr</sup>), 140.2 (C-4<sup>Pyr</sup>), 137.7 (C-7a<sup>Ind</sup>), 126.0 (C-5<sup>Ind</sup>), 125.0 (C-3<sup>Pyr</sup>), 124.9 (C-3a<sup>Ind</sup>), 122.5 (C-7<sup>Ind</sup>), 122.1 (C-2<sup>Ind</sup>), 120.6 (C-5<sup>Pyr</sup>), 112.9 (C-4<sup>Ind</sup>), 111.3 (C-6<sup>Ind</sup>), 110.6 (C-3<sup>Ind</sup>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>).

IR (ATR)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3202, 3056, 1720, 1589, 1429, 1381, 1339, 1247, 761, 590.

Spektroskopische Daten für **302**:



$R_f = 0.51$  (8:2, Toluol/Aceton).

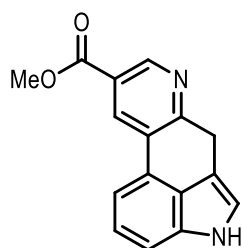
**HRMS (ESI):** 424.9323 ( $[M+H]^+$ , ber. Für  $C_{16}H_{13}Br_2N_2O_2^+$ : 424.9319).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 424.9 (100)  $[M+H]^+$ .

**$^1H$ -NMR**, COSY (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm = 11.47$  (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, NH), 8.73 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-2<sup>Pyr</sup>), 7.64 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-4<sup>Pyr</sup>), 7.45 (dd,  $J = 8.2, 0.8$  Hz, 1H, H-5<sup>Ind</sup>), 7.32 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-2<sup>Ind</sup>), 7.15 (dd,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H, H-7<sup>Ind</sup>), 7.02 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6<sup>Ind</sup>), 4.38 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm = 164.6$  (CO), 148.0 (C-6<sup>Pyr</sup>), 147.9 (C-2<sup>Pyr</sup>), 139.3 (C-7a<sup>Ind</sup>), 138.1 (C-4<sup>Pyr</sup>), 138.0 (C-3<sup>Pyr</sup>), 127.1 (C-2<sup>Ind</sup>), 125.3 (C-3<sup>Pyr</sup>), 124.4 (C-3a<sup>Ind</sup>), 122.8 (C-7<sup>Ind</sup>), 122.6 (C-6<sup>Ind</sup>), 112.5 (C-4<sup>Ind</sup>), 111.6 (C-5<sup>Ind</sup>), 109.7 (C-3<sup>Ind</sup>), 52.5 ( $CH_3$ ), 31.1 ( $CH_2$ ).

## 277 Synthese von 4,6-Dihydro-indolo[4,3-fg]quinoline-9-carbonsäure-methyl-ester



Nach einer generellen Vorschrift von Liebeskind *et al.*<sup>[360]</sup>

In ein sekuriertes Schlenkröhrchen wurden Zink (3.2 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.), Triphenylphosphan (26 mg, 0.10 mmol, 2.0 Äq.) und  $Ni(PPh_3)_2Cl_2$  (32 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) eingewogen und unter Hochvakuum vorsichtig getrocknet. Es wurde 0.5 mL trockenes, entgastes DMF hinzugegeben. Anschließend wurde die

resultierende Suspension kurz unter Vakuum gesetzt, um restlichen Sauerstoff zu entfernen und dann unter Argon auf 50 °C erhitzt, bis sich eine charakteristisch braunrote Suspension gebildet hatte (meist etwa 30 min). Anschließend wurde **301** (21 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) in 0.5 mL trockenem, entgastem DMF gelöst unter Argonatmosphäre hinzugegeben. Es wurde für weitere 24 h gerührt, anschließend mit Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt und dreimal mit 10 mL CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende Feststoff mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Lyophilisat (5 mg, 0.02 mmol, 37 %) erhalten.

Nach einer Vorschrift von Kishi *et al.*<sup>[45]</sup>

In ein 10 mL-Reaktionsröhrchen wurde LiCl (8.0 mg, 0.2 mmol, 2.0 Äq.), Manganpulver (11 mg, 0.2 mmol, 2.0 Äq.), Ni(neocup)Cl<sub>2</sub> (8.0 mg, 0.025 mmol, 25 mol%), Zr(Cp)Cl<sub>2</sub> (7.00 mg, 0.025 mmol, 25 mol%) und **301** (42 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) eingewogen und anschließend dreimal für 5 min unter Hochvakuum gesetzt und anschließend mit Argon geflutet. Unter Argon-Gegenstrom wurde trocknes, stabilisatorfreies THF (2 mL) hinzugegeben und die resultierende Lösung für 4 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie (1:1, cHex/EtOAc) als gelbes Öl (11 mg, 0.04 mmol, 41 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.31 (98:2, DCM/MeOH).

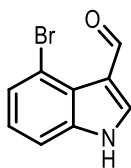
**HRMS (ESI):** 265.0961 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 265.0972).

**MS (ESI):** m/z (%) = 265.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, HSQC, NOESY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 9.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2<sup>Pyr</sup>), 8.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-4<sup>Pyr</sup>), 8.11 (s, 1H, NH<sup>Ind</sup>), 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-5<sup>Ind</sup>), 7.27 (m, 1H, H-7<sup>Ind</sup>), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6<sup>Ind</sup>), 7.02 (s, 1H, H-2<sup>Ind</sup>), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 166.0 (CO), 160.7 (C-6<sup>Pyr</sup>), 148.5 (C-2<sup>Pyr</sup>), 134.0 (C-4<sup>Ind</sup>), 131.4 (C-4<sup>Pyr</sup>), 128.8 (C-5<sup>Pyr</sup>), 125.8 (C-7a<sup>Ind</sup>), 124.5 (C-3a<sup>Ind</sup>), 124.3 (C-3<sup>Pyr</sup>), 123.8 (C-6<sup>Ind</sup>), 118.7 (C-2<sup>Ind</sup>), 112.0 (C-5<sup>Ind</sup>), 111.4 (C-7<sup>Ind</sup>), 110.1 (C-3<sup>Ind</sup>), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3164, 2950, 1721, 1622, 1603, 1438, 1256, 1125, 762, 741.

**304** Synthese von 4-Brom-1*H*-indole-3-carbaldehyd

Nach einer Vorschrift von Opatz *et al.*<sup>[182]</sup>

In einem 50 mL-Kolben wurden 3.5 mL trockenes DMF unter Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde POCl<sub>3</sub> (1.0 mL, 11 mmol, 1.1 Äq.) langsam unter kräftigem Rühren zugetropft und die Temperatur konstant unter 5 °C gehalten. Anschließend wurde für 10 min bei 0 °C gerührt und 4-Bromindol (1.96 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in 2.0 mL DMF gelöst über 40 min zugetropft. Anschließend wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 10 min bei 50 °C.

Es wurde erst eiskaltes H<sub>2</sub>O (10 mL), dann 20 w% NaOH (10 mL) hinzugegeben und die Lösung für 20 min in der Siedehitze gerührt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und abgesaugt. Der ausgefallene Feststoff wurde mehrfach mit eiskaltem H<sub>2</sub>O gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Die Titelverbindung wurde als leicht gelblicher Feststoff (1.84 g, 8.21 mmol, 82 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (2:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 178.0–181.9 °C.      Lit.:<sup>[361]</sup> 178.4–182.2 °C.

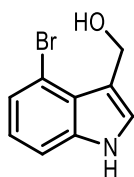
**MS (ESI):** m/z (%) = 224.0 (91) [M+H]<sup>+</sup>, 225.9 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ/ppm = 10.75 (s, 1H, CHO), 8.17 (s, 1H, H-2), 7.51 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H, H-7), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H, H-5), 7.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ/ppm = 186.5 (CHO), 138.4 (C-7a), 132.8 (C-2), 126.2 (C-7), 125.2 (C-3a), 123.6 (C-6), 118.3 (C-3), 112.6 (C-4), 111.7 (C-5).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3324, 2873, 2443, 1638, 1507, 1389, 1337, 1294, 1043, 735.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[361]</sup>

**303** Synthese von 4-Brom-3-(hydroxymethyl)-1H-indol

Nach einer Vorschrift von Zhang *et al.*<sup>[362]</sup>

4-Brom-1H-indole-3-carbaldehyde (448 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 8 mL MeOH gelöst und anschließend portionsweise mit NaBH<sub>4</sub> (76 mg, 2.6 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Anschließend wurde für weitere 5 min gerührt und die Lösung mit 40 mL Wasser versetzt. Das Produkt wurde im Eisbad gefällt, abgesaugt und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten (370 mg, 1.63 mmol, 82 %), der sich durch Licht langsam rosa färbt.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (2:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 116.6–117.2 °C.

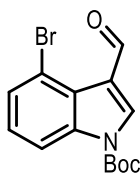
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 207.9 (98) [M-OH]<sup>+</sup>, 210.0 (100) [M-OH]<sup>+</sup>, 247.9 (6.5) [M+Na]<sup>+</sup>, 249.9 [M+Na] (6.9).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ/ppm = 9.56 (s, 1H, NH), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H-5), 7.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-2), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.01 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 4.92 (dd, *J* = 5.7, 0.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.96 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ/ppm = 138.1 (C-7a), 125.8 (C-2), 125.0 (C-3a), 123.2 (C-7), 122.6 (C-6), 116.6 (C-3), 113.1 (C-4), 111.1 (C-5), 56.2 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3561, 3422, 3292, 1614, 1545, 1423, 1335, 1188, 1079, 748.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[362]</sup>

**306** Synthese von *tert*-Butyl-4-brom-3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylat

Nach einer Vorschrift von Opatz *et al.*<sup>[182]</sup>

4-Brom-1*H*-indole-3-carbaldehyde (324 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 4 mL einer 1:1 Mischung MeCN und H<sub>2</sub>O gelöst und anschließend mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (236 mg, 2.20 mmol, 2.2 Äq.) und DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 16 mol%) versetzt. Es wurde Boc<sub>2</sub>O (240 mg, 1.10 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben und für 24 h gerührt. Dann wurden 20 mL H<sub>2</sub>O hinzugegeben und dreimal mit EtOAc extrahiert. Anschließend wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff (401 mg, 0.94 mmol, 94 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.58 (2:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 118.1–119.2 °C      Lit.:<sup>[361]</sup> 118.0–118.6 °C.

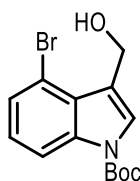
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 269.90 (100), 348.0 (9.0) [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 10.93 (s, 1H, CHO), 8.36 (s, 1H, H-2), 8.25 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H-5), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.22 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 1.68 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 187.0 (CO), 148.4 (CO<sup>Boc</sup>), 137.3 (C-7a), 132.1 (C-2), 128.6 (C-5), 126.9 (C-3a), 126.1 (C-6), 121.1 (C-3), 114.9 (C-7), 113.5 (C-4), 86.3 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 28.1 (3, CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3153, 2981, 1750, 1674, 1531, 1365, 1338, 1147, 778, 737.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[361]</sup>

**307** Synthese von *tert*-Butyl-4-brom-3-methylalkohol-1*H*-indole-1-carboxylat

Nach einer Vorschrift von Zhang *et al.*<sup>[362]</sup>

*tert*-Butyl-4-brom-3-formyl-1*H*-indole-1-carboxylate (324 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 8 mL MeOH gelöst und anschließend portionsweise mit NaBH<sub>4</sub> (76 mg, 2.0 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Anschließend wurde 5 min gerührt und die Lösung mit 40 mL Wasser versetzt. Das Produkt wurde im Eisbad gefällt, abgesaugt und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten (310 mg, 0.95 mmol, 95 %).

R<sub>f</sub> = 0.21 (2:1, cHex/EtOAc).

Smb. = 107.2–108.5 °C      Lit.:<sup>[361]</sup> 107.5–108.7 °C.

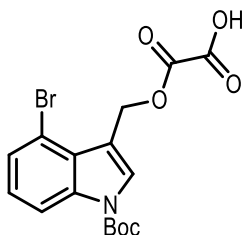
MS (ESI): *m/z* (%) = 349.9 (19.7) [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-2), 7.39 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H-5), 7.15 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 4.96 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 1H, OH), 1.66 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 149.2 (CO<sup>Boc</sup>), 137.4 (C-7a), 128.0 (C-3a), 126.9 (C-5), 126.0 (C-2), 125.6 (C-6), 120.7 (C-3a), 114.7 (C-7), 113.6 (C-4), 84.5 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 57.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (3C, CH<sub>3</sub>).

IR (ATR)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3381, 2978, 1733, 1471, 1422, 1279, 1255, 1155, 1097, 773.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[361]</sup>

**308** Synthese von 2-((4-Brom-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl)methoxy)-oxalsäure

Nach einer Vorschrift von MacMillan *et al.*<sup>[363]</sup>

*tert*-Butyl-4-brom-3-(hydroxymethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (326 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung DCM:Et<sub>2</sub>O (5.0 mL:1.6 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Oxalylchlorid (0.17 mL, 2.0 mmol, 2.0 Äq.) langsam hinzugegeben und die Lösung auf RT erwärmt. Es wurde für 5 h bei RT gerührt, die Lösung auf 0 °C gekühlt und 10 mL H<sub>2</sub>O hinzugegeben. Es wurde bei RT für 20 min gerührt, die Mischung in einen Scheidetrichter überführt und dreimal mit je 10 mL Et<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Das Produkt wurde als erst farbloses Öl, welches sich langsam rosa färbte, (397 mg, 1.00 mmol, quant.) erhalten und ohne weitere Aufbereitung verwendet.

R<sub>f</sub> = 0.13 (97:2:1, DCM/MeOH/AcOH).

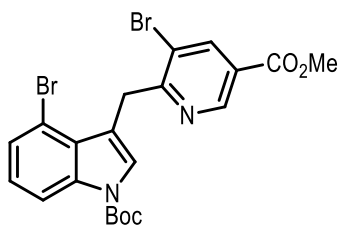
**MS (ESI):** m/z (%) = 819.1 (30.7) [2M+Na]<sup>+</sup>

**HRMS (ESI):** 396.0090 ([M-H]<sup>-</sup>; ber. Für C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrNO<sub>6</sub><sup>-</sup>: 396.0088).

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 8.25 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H-7), 8.02 – 7.94 (m, 1H, H-2), 7.48 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H-5), 7.29 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 5.62 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.69 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (101 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 158.6 (CO), 158.3 (CO), 148.5 (CO<sup>Boc</sup>), 136.9 (C-7a), 129.0 (C-2), 127.4 (C-6), 127.1 (C-5), 125.7 (C-4a), 114.5 (C-7), 114.0 (C-4), 113.2 (C-3), 84.7 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 59.7 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (3C, CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3545, 3336, 1737, 1560, 1474, 1456, 1348, 1273, 1256, 1042.

**309** Synthese von tert-Butyl-4-brom-3-((3-brom-5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indol-1-carboxylat

Nach einer Vorschrift von MacMillan *et al.*<sup>[59]</sup>

**308** (207 mg, 0.52 mmol, 1.3 Äq.), **296** (118 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) und Ir(dFppy)<sub>2</sub>dtbbpy (4.0 mg, 0.004 mmol, 1 mol%) wurden in einen sekurierten Kolben eingewogen. Anschließend wurde dieser in die Glovebox überführt und CsHCO<sub>3</sub> (116 mg, 0.60 mmol, 1.4 Äq.) hinzugegeben. Der Kolben wurde aus der Glovebox genommen und unter Argon-Gegenstrom wurden 2 mL trockenes DMSO und 6 mL Dioxan hinzugegeben. Dann wurde eine Lösung aus NiBr<sub>2</sub>•glyme (6.2 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) und dtbbpy (5.4 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) in 4 mL Dioxan hinzugegeben. Der Kolben wurde in ein vorgeheiztes Ölbad (70 °C) gegangen und dort für 24 h gerührt, während er mit einer blauen LED (*deep ocean blue*, Kessil) bestrahlt wurde. Die Lösung wurde anschließend mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit 10 mL EtOAc extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Produkt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt als farbloses Öl (86 mg, 0.16 mmol, 41 %) erhalten. Die Verbindung konnte jedoch mit dieser Methode nicht vollständig rein erhalten werden.

Boc-Schützung von **301**:

In einem 10 mL-Kolben wurde **301** (42 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) und Boc<sub>2</sub>O (23 mg, 0.1 mmol, 1.05 Äq.) in 1 mL trockenem THF gelöst und anschließend mit DMAP (1 mg, 5 µmol, 5 mol%) versetzt. Es wurde für 20 h gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und als farbloser Feststoff (37 mg, 0.7 mmol, 70 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.61 (9:1, cHex/EtOAc).

Smb. = 134.4–137.3 °C.

MS (ESI): m/z (%) = 525.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

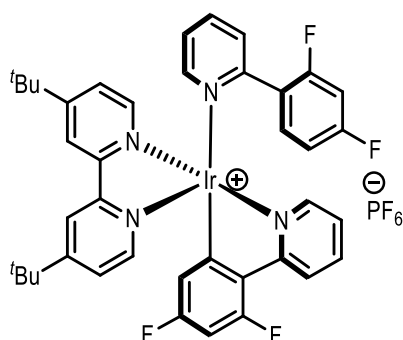
HRMS (ESI): 524.9840 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. Für C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 524.9844).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 8.83 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2<sup>Pyr</sup>), 8.46 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-6<sup>Pyr</sup>), 8.13 (dd,  $J$  = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H-7<sup>Ind</sup>), 7.61 (s, 1H, H-2<sup>Ind</sup>), 7.36 (dd,  $J$  = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H-5<sup>Ind</sup>), 7.22 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-6<sup>Ind</sup>), 4.60 – 4.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.62 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$  = 164.1 (CO<sup>Ester</sup>), 162.6 (C-6<sup>Pyr</sup>), 148.5 (C-2<sup>Pyr</sup>), 148.0 (CO<sup>Boc</sup>), 140.2 (C-4<sup>Pyr</sup>), 136.4 (C-7a<sup>Ind</sup>), 128.1 (C-3a<sup>Ind</sup>), 126.9 (C-5<sup>Ind</sup>), 126.8 (C-2<sup>Ind</sup>), 125.6 (C-3<sup>Pyr</sup>), 125.2 (C-6<sup>Ind</sup>), 120.6 (C-5<sup>Pyr</sup>), 116.4 (C-3<sup>Ind</sup>), 114.4 (C-7<sup>Ind</sup>), 113.5 (C-4<sup>Ind</sup>), 84.4 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (3C, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2976, 2952, 1731, 1557, 1422, 1535, 1255, 1096, 1053, 865.

**PC12** Synthese von [2,2'-bis(4-*tert*-butylpyridine)]bis[2-(2,4-difluorphenyl)pyridine]iridium(III)hexafluorophosphate ([Ir(dFppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub>)



Nach einer Vorschrift von Weaver *et al.*<sup>[364]</sup>

In einem 10 mL-Reaktionsgefäß mit Rührfisch wurde Di- $\mu$ -chlorotetrakis[3,5-difluor-2-(2-pyridinyl- $\kappa$ N)phenyl- $\kappa$ C]diiridium (50 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.), 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl (48 mg, 0.18 mmol, 4.4 Äq.) und 2 mL Ethylenglykol vorgelegt. Das Vial wurde unter Stickstoff verschlossen und für 12 h bei 150 °C gerührt. Anschließend wurde die entstandene Lösung abgekühlt, mit 30 mL Wasser versetzt und je dreimal mit 10 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die wässrige Phase wurde auf 70 °C erhitzt und mit 2.5 mL einer 1.5 M Lösung aus Ammoniumhexafluorophosphat in Wasser versetzt. Die entstandene Suspension wurde auf 4 °C gekühlt, abgesaugt und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen.

Der Feststoff wurde in einer minimalen Menge Aceton gelöst (etwa 2 mL) und mit 100 mL Et<sub>2</sub>O versetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei -28 °C stehen gelassen und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das Produkt wurde als leuchtend gelber Feststoff (69 mg, 0.07 mmol, 85 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.73 (96:4, DCM/MeOH).

Smb. = > 250 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 841.3 (100) [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.92 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2H), 8.39 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 2H), 8.12 – 8.02 (m, 4H), 7.87 (ddd,  $J$  = 5.8, 1.6, 0.8 Hz, 2H), 7.74 (dd,  $J$  = 5.9, 2.0 Hz, 2H), 7.22 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.8, 1.4 Hz, 2H), 6.76 (ddd,  $J$  = 12.8, 9.4, 2.4 Hz, 2H), 5.78 (dd,  $J$  = 8.6, 2.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 18H, CH<sub>3</sub>).

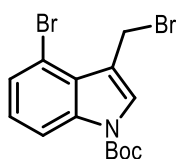
**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = -72.60 (d,  $J$  = 707.5 Hz), -107.90 (dt,  $J$  = 10.6, 9.0 Hz), -110.18 (ddd,  $J$  = 12.5, 10.6, 2.2 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, Aceton)  $\delta$ /ppm = 165.80 (d,  $J$  = 12.4 Hz), 165.5, 164.86 (d,  $J$  = 7.1 Hz), 163.45 (dd,  $J$  = 36.8, 12.8 Hz), 161.05 (d,  $J$  = 12.9 Hz), 156.10 (d,  $J$  = 6.6 Hz), 151.4, 150.5, 140.6, 128.8 (d,  $J$  = 4.2 Hz), 126.7, 125.0, 124.6 (d,  $J$  = 20.0 Hz), 123.3, 114.5 (dd,  $J$  = 17.6, 3.0 Hz), 99.5 (t,  $J$  = 27.1 Hz), 36.5, 30.4.

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2970, 1604, 1575, 1478, 1406, 1296, 1248, 989, 838, 545.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[364]</sup>

### 310 Synthese von *tert*-Butyl-4-brom-3-methylbromid-1*H*-indole-1-carboxylate



Nach einer Vorschrift von Opatz *et al.*<sup>[361]</sup>

Triphenylphosphin (441 mg, 1.68 mmol, 1.1 Äq.) wurde in 10 mL Cyclohexan gelöst und langsam Brom (0.1 mL, 1.8 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 15 min bei RT gerührt und anschließend **307** (500 mg, 1.53 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde dann über Nacht gerührt, über Celite filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingengt. Das Produkt wurde als leicht rötlicher Feststoff (556 mg, 1.43 mmol, 93 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (2:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 116.1 – 117.0 °C (Zersetzung) Lit.:<sup>[361]</sup> 106–107 °C.

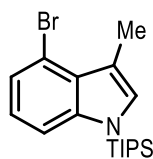
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 348.0 (47) [M-Br+OH+Na]<sup>+</sup>, 350.0 (52) [M-Br+OH+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.74 (s, 1H, H-2), 7.44 (dd,  $J$  = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H-5), 7.18 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-6), 4.94 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 148.8 (CO), 137.2 (C-7a), 127.9 (C-2), 127.8 (C-5), 126.7 (C-4), 126.0 (C-6), 117.9 (C-3a), 114.8 (C-7), 114.0 (C-3), 84.9 (C<sub>q</sub>), 28.2 (3C, CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2979, 1735, 1453, 1366, 1271, 1258, 1205, 1154, 1114, 1083, 764, 746.

### 311 Synthese von 4-Brom-3-methyl-1-(triisopropylsilyl)-1H-indol



Nach einer Vorschrift von Lee *et al.*<sup>[175]</sup>

In einem 25 mL-Schlenkrohr wurde unter Argon LiAlH<sub>4</sub> (113 mg, 3.00 mmol, 1.5 Äq.) vorgelegt und in 8 mL trockenem THF suspendiert. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und anschließend 4-Brom-3-carbaldehyd-1H-indol (448 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) in 4 mL THF gelöst langsam zugetropft.

Nach vollendeter Zugabe wurde die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Da nach 6 h kein vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte, wurde erneut LiAlH<sub>4</sub> (113 mg, 3.00 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und über Nacht gerührt.

Nachdem mittels LCMS vollständiger Umsatz und Produktbildung festgestellt werden konnte, wurde die Reaktion durch Zugabe von 4 mL Wasser beendet und 3 g NaOH hinzugegeben. Es wurde für 2 h gerührt, der Feststoff abfiltriert und die organische Phase abgetrennt. Diese wurde zweimal mit je 15 mL 1 N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde 4-Brom-3-methyl-1H-indol (310 mg, 1.48 mmol, 74 %) als braunes Öl erhalten. Die Verbindung wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Natriumhydrid (60 %ig, 79 mg, 1.9 mmol, 1.3 Äq.) wurde in 10 mL trockenem THF suspendiert. Anschließend wurde die Suspension auf 0 °C gekühlt und 4-Brom-3-methyl-1H-indol (310 mg, 1.48 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL trockenem THF hinzugegetropft. Dann wurde auf RT erwärmt und für 30 min gerührt und wieder auf 0 °C gekühlt.

Triisopropylsilylchlorid (0.4 mL, 1.9 mmol, 1.3 Äq.) wurde zu der kalten Lösung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nachdem mittels DC keine Ausgangsverbindung mehr festgestellt werden konnte, wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und die organische Phase abgetrennt.

Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 15 mL Diethylether gewaschen, die organischen Extrakte vereinigt und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung nach Säulenchromatographie (100 % Cyclohexan) als farbloser Feststoff (367 mg, 1.00 mmol, 50 %) erhalten.

$R_f = 0.60$  (cHex).

**Smb.** = 74.4–75.9 °C.

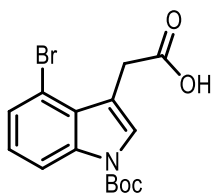
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 366.0 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  und 368.1 (99)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 366.1240 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. Für  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BrNSi}^+$ : 366.1247).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.39 (dd,  $J = 8.3, 0.8$  Hz, 1H, H-7), 7.24 (dd,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H, H-5), 7.01 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, H-2), 6.93 (dd,  $J = 8.3, 7.6$  Hz, 1H, H-6), 2.56 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.67 (hept,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}^{\text{TIPS}}$ ), 1.14 (d,  $J = 7.5$  Hz, 18H,  $\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 142.7 (C-7a), 130.6 (C-2), 129.7 (C-3a), 123.8 (C-5), 122.1 (C-6), 114.7 (C-4), 113.3 (C-7), 18.3 (6C,  $\text{CH}_3^{\text{TIPS}}$ ), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.0 (3C,  $\text{CH}^{\text{TIPS}}$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2947, 2045, 1602, 1466, 1417, 1189, 922, 817, 734, 512.

**331** Synthese von 2-(4-Brom-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl)essigsäure

Nach einer Vorschrift von Snaddon *et al.* <sup>[187]</sup>

Boc<sub>2</sub>O (229 mg, 1.05 mmol, 1.05 Äq.), Imidazol (72 mg, 1.05 mmol, 1.05 Äq.) und 8 mL THF wurden unter Stickstoff in einen Kolben gegeben. Es wurde für 30 min bei RT gerührt, anschließend 4-Brom-indolessigsäure (254 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) und DBU (0.74 mL, 5.0 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei 80 °C gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase je zweimal mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Umkehrphasenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Lyophilisat (110 mg, 0.31 mmol, 31 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.83 (98:2, DCM/MeOH).

**Smb.** = 92.3–95.1 °C.

**MS (ESI):** m/z (%) = 378.0 (19) [M+Na]<sup>+</sup>.

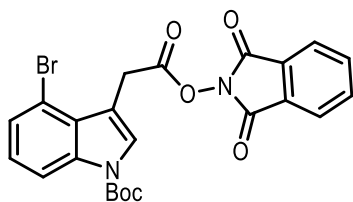
**HRMS (ESI):** 352.0190 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. Für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrNO<sub>4</sub>: 352.0190).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ/ppm = 8.20 – 8.15 (m, 1H, H-7), 7.62 (s, 1H, H-2), 7.40 – 7.34 (m, 1H, H-5), 7.15 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 3.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 9H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ/ppm = 176.0 (COOH), 150.4 (CO<sup>Boc</sup>), 138.3 (C-7a), 129.7 (C-3a), 128.1 (C-5), 128.1 (C-1), 126.3 (C-6), 115.8 (C-4), 115.5 (C-7), 115.1 (C-3), 85.4 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3222, 2975, 2930, 2859, 1702, 1625, 1579, 1252, 1094, 665.

### 332 Synthese von *N*-Boc-4-brom-3-indolessigsäure-*N*-hydroxyphthalimidester



Nach der Vorschrift, die bereits für Verbindung **298** verwendet wurde, wurde diese Verbindung ausgehend von **331** (90 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (73 mg, 0.15 mmol, 58 %) erhalten.

$R_f = 0.5$  (1:1, *c*Hex/EtOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 399.0 (100)  $[M+H]$  (freies  $NH$ )<sup>+</sup>, 401.0 (94)  $[M+H]$  (freies  $NH$ )<sup>+</sup>, 521.1 (29)  $[M+Na]$ <sup>+</sup>, 523.1 (31)  $[M+Na]$ <sup>+</sup>.

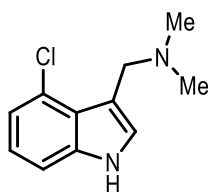
**HRMS (ESI):** 521.0308 ( $[M+H]$ <sup>+</sup>, ber. Für  $C_{23}H_{19}BrN_2O_6Na^+$ : 521.0318).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 8.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-7), 7.89 (dd,  $J = 5.5, 3.1$  Hz, 2H, H-3,6), 7.81 – 7.77 (m, 2H, H-4,5), 7.76 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, H-2), 7.40 (dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H, H-5), 7.15 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-6), 4.39 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 1.67 (s, 9H,  $CH_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 167.9 (CO), 162.0 (2C, CO), 149.0 (C-7a), 137.0 (C-3a), 134.9 (2C, C-4' und C-5'), 129.1 (C-1' und C-2'), 127.3 (C-5), 127.2 (C-2), 125.8 (C-6), 124.1 (2C, C-3' und C-6'), 114.7 (C-7), 114.1 (C-4), 111.3 (C-3), 84.6 ( $C_q^{Boc}$ ), 29.7 ( $CH_2$ ), 28.3 ( $CH_3$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2933, 1819, 1790, 1742, 1422, 1371, 1257, 1155, 1068, 696.

### 323 Synthese von 4-Chlorgramin



Nach einer Vorschrift von Godfrey *et al.*<sup>[365]</sup>

Eine wässrige Lösung aus Dimethylamin (2.9 mL, 40 %ig) wurde auf 0 °C gekühlt und mit 2.6 mL Eisessig sowie einer wässrigen Formaldehyd-Lösung (1.6 mL, 37 %ig) versetzt. Die Lösung wurde gerührt, bis sie wieder 0 °C erreicht hatte. Sie wurde zu 4-Chlorindol (3.0 g, 20 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und für 2 h gerührt, bis kein Edukt mittels LCMS nachgewiesen werden konnte.

Es wurde eine Lösung aus 3.7 g KOH in 30 mL hinzugegeben, wobei ein bräunlicher Feststoff ausfiel. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und abgesaugt. Rekristallisation aus Aceton lieferte das Produkt (1.9 g, 9.1 mmol, 45 %) als farblose Kristalle.

$R_f = 0.51$  (96:4, DCM/MeOH).

**Smb.** = 147.2–148.8 °C      Lit.:<sup>[365]</sup> 147.6–148.4 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 209.1 (100)  $[M+H]^+$ .

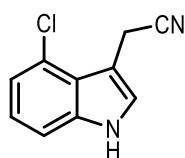
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ /ppm = 7.30 (dd,  $J = 7.1, 1.9$  Hz, 1H, H-7), 7.25 (s, 1H, H-2), 7.07 – 6.97 (m, 2H, H-5 und H-6), 3.91 (d,  $J = 0.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ /ppm = 139.6 (C-7a), 127.8 (C-2), 126.8 (C-3a), 125.3 (C-4), 123.0 (C-6), 121.3 (C-5), 112.2 (C-3), 111.5 (C-7), 54.9 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (2C, CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2971, 2943, 2858, 2819, 1453, 1343, 1194, 1079, 1048, 810.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[186]</sup>

### 324 Synthese von 4-Chlor-3-indolacetonitril



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Yamada *et al.*<sup>[359]</sup>

4-Chlorgramin (1.3 g, 6.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL einer 1:1 Mischung DMF/H<sub>2</sub>O gelöst. Anschließend wurde Natriumcyanid (4.00 g, 81.6 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 3 Stunden in der Siedehitze gerührt. Die Lösung wurde abgekühlt, dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloser Feststoff (900 mg, 4.70 mmol, 78 %) erhalten.

$R_f = 0.83$  (4:96, MeOH/DCM).

**Smb.** = 134.3–136.5 °C      Lit.:<sup>[366]</sup> 135–136 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 191.0 (100)  $[M+H]^+$ .

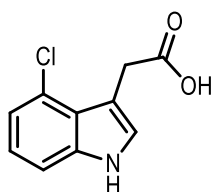
**$^1H$ -NMR,** COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 8.38 (s, 1H, NH), 7.35 – 7.23 (m, 2H, H-7 und H-2), 7.14 – 7.02 (m, 2H, H-5 und H-6), 4.16 (d,  $J = 1.1$  Hz, 2H,  $CH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 137.8 (C-7a), 125.9 (C-3a), 124.3 (C-6), 123.6 (C-5), 123.2 (C-4), 121.0 (C-2), 118.8 (CN), 110.5 (C-7), 105.4 (C-3), 16.2 ( $CH_2$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3407, 2251, 1618, 1549, 1341, 1185, 1105, 937, 814, 751.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[366]</sup>

### 325 Synthese von 4-Chlor-3-indol-essigsäure



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Yamada *et al.*<sup>[359]</sup>

4-Chlor-3-indolacetonitril (730 mg, 3.82 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL MeOH suspendiert und mit 30 mL  $H_2O$  versetzt. Anschließend wurde KOH (1.71 g, 30.6 mmol, 8.0 Äq.) zur Suspension hinzugegeben und für 18 h in der Siedehitze gerührt. Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in 300 mL 30 % HCl gegeben. Die rosafarbene Lösung wurde über Nacht bei 7 °C stehen gelassen und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das Produkt wurde als rosafarbene, kristalline Platten (584 mg, 2.79 mmol, 73 %) erhalten.

$R_f = 0.1$  (1:99, MeOH/DCM).

**Smb.** = 178.4–179.6 °C Lit.:<sup>[365]</sup> 179–180 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 210.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

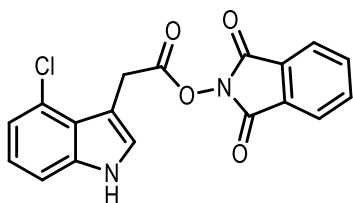
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 12.14 (s, 1H, OH), 11.24 (s, 1H, NH), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H-7), 7.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-2), 7.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-5), 3.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 173.6 (CO), 137.8 (C-7a), 126.5 (C-2), 124.7 (C-3a), 123.9 (C-4), 121.8 (C-6), 119.2 (C-5), 110.8 (C-7), 107.9 (C-3), 31.7 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3365, 1733, 1681, 1522, 1487, 1400, 1259, 1180, 1077, 832.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[186]</sup>

### 321 Synthese von 4-Chlor-3-indol-essigsäure-*N*-hydroxyphthalimidester



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Opatz *et al.*<sup>[367]</sup>

4-Chlor-3-indol-essigsäure (500 mg, 2.48 mmol, 1.0 Äq.), *N*-Hydroxyphthalimid (473 mg, 2.90 mmol, 1.2 Äq.), DMAP (30 mg, 0.24 mmol, 0.1 Äq.) und EDC·HCl (323 mg, 2.64 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 5 mL DCM gelöst. Anschließend wurde für 3 h gerührt, wobei ein Feststoff ausfiel. Dieser wurde abgesaugt und zweimal mit 5 mL DCM gewaschen. Es wurden so bereits 498 mg des Produkts erhalten. Anschließend wurde das Filtrat dreimal mit 1 N HCl gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem bis zur Trockne eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand in heißem Ethanol ausgekocht, auf –28 °C gekühlt und abgesaugt. Beide Filterkuchen wurden vereinigt und so schließlich das Produkt als gelblicher Feststoff (608 mg, 1.71 mmol, 71 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (4:96, MeOH/DCM).

**Smb.** = 180.1 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 355.0 (100)  $[M+H]^+$ .

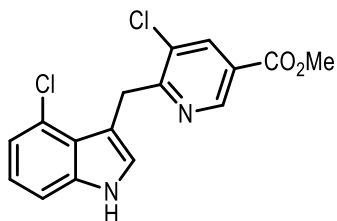
**HRMS (ESI):** 377.0308 ( $[M+Na]^+$ , ber.  $C_{18}H_{11}ClN_2O_4Na^+$ : 377.0300).

**$^1H$ -NMR,** COSY (300 MHz, DMSO)  $\delta/ppm$  = 11.58 – 11.31 (m, 1H, NH), 8.02 – 7.89 (m, 4H,  $H^{P_{th}}$ ), 7.51 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-2), 7.36 (dd,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.08 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.01 (dd,  $J$  = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-5), 4.41 (s, 2H,  $CH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta/ppm$  = 169.2 (CO), 161.8 (2C,  $CO^{P_{th}}$ ), 137.8 (C-7a), 135.5 (2C, C-3,6 $^{P_{th}}$ ), 128.2 (2C, C-1,2 $^{P_{th}}$ ), 127.4 (C-2), 124.6 (C-3a), 124.0 (2C, C-4,5 $^{P_{th}}$ ), 123.5 (C-3a), 122.3 (C-6), 119.4 (C-5), 111.0 (C-7), 104.7 (C-3), 28.7 ( $CH_2$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3389, 1785, 1727, 1431, 1337, 1184, 1062, 971, 878, 693.

### 329 Synthese von 4-Chlor-3-indol-(methyl-5-chlor-nicotinsäureester)



In einem 10 mL-Schlenkröhrchen wurden 5-Chlor-6-brom-nicotinsäuremethylester (125 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), HE (253 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.), NHP-Ester **321** (354 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Nickel(dtbbpy)Br<sub>2</sub> (24 mg, 10 mol%, 0.1 Äq.) eingewogen und mit einem Septum verschlossen. Das Gefäß wurde anschließend dreimal für jeweils fünf Minuten evakuiert und für jeweils eine Minute mit Argon geflutet. Unter Argon-Gegenstrom wurden 5 mL DMAc hinzugefügt und für 24 Stunden mit einer Kessil-LED-Lampe (390 nm) bestrahlt. Die zunächst gelbliche Lösung färbte sich während der Reaktion rot. Nach der angegebenen Zeit wurden 20 mL einer 5 %igen LiCl-Lösung hinzugegeben und dreimal mit je 15 mL MTBE extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgte über Säulenchromatographie (*n*-Hexan/*iso*-Propanol/Triethylamin, 8:1:1). Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff (62 mg, 0.19 mmol, 38 %) erhalten.

$R_f$  = 0.14 (DCM).

**Smb.** = 187.1 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 335.0 (100)  $[M+H]^+$ , 337.0 (66)  $[M+H]^+$ .

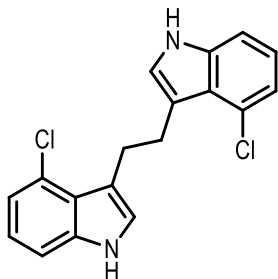
**HRMS (ESI):** 335.0337 ( $[M+H]^+$ , ber.  $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$ : 335.0349).

**$^1H$ -NMR**, COSY (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm$  = 11.25 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, NH), 8.87 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-6<sup>Pyr</sup>), 8.30 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-4<sup>Pyr</sup>), 7.34 (dd,  $J$  = 8.0, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.07 – 6.99 (m, 2H, H-2 und H-6), 6.94 (dd,  $J$  = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H-5), 4.62 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 3.88 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm$  = 164.3 (CO), 162.5 (C-2), 147.6 (C-6<sup>Pyr</sup>), 138.0 (C-7a), 137.0 (C-4<sup>Pyr</sup>), 130.2 (C-3<sup>Pyr</sup>), 125.8 (C-2), 125.0 (C-5<sup>Pyr</sup>), 124.6 (C-3a), 123.7 (C-4), 121.8 (C-6), 119.2 (C-5), 110.9 (C-7), 109.9 (C-3), 52.6 ( $CH_3$ ), 32.5 ( $CH_2$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3211, 3070, 1720, 1431, 1302, 1131, 975, 934, 760, 738.

Spektroskopische Daten für **330**:



$R_f$  = 0.81 (DCM).

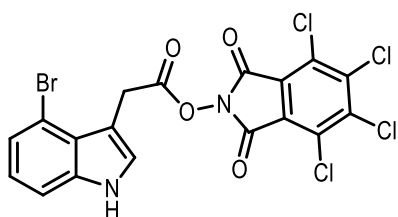
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 329.1 (100)  $[M+H]^+$ , 331.0 (61)  $[M+H]^+$

**HRMS (ESI):** 327.0448 ( $[M+H]^+$ , ber.  $C_{18}H_{13}Cl_2N_2$ : 327.0461).

**$^1H$ -NMR**, COSY (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm$  = 11.17 (s, 2H, NH), 7.33 (dd,  $J$  = 7.6, 1.4 Hz, 2H, H-7<sup>Ind</sup>), 7.25 (s, 2H, H-2<sup>Ind</sup>), 7.03 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, H-6<sup>Ind</sup>), 6.98 (dd,  $J$  = 7.6, 1.4 Hz, 2H, H-5<sup>Ind</sup>), 3.29 (s, 4H,  $CH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm$  = 138.0 (2C, C-7a), 124.8 (2C, C-4<sup>Ind</sup>), 124.2 (2C, C-2<sup>Ind</sup>), 123.6 (2C, C-3<sup>Ind</sup>), 121.6 (2C, C-6<sup>Ind</sup>), 119.1 (2C, C-5<sup>Ind</sup>), 114.9 (2C, C-3<sup>Ind</sup>), 110.7 (2C, C-7<sup>Ind</sup>), 28.4 (2C,  $CH_2$ ).

**317** Synthese von 4,5,6,7-Tetrachlor-1,3-dioxisoindolin-2-yl 2-(4-brom-1H-indol-3-yl)acetat



In einem 50 mL-Kolben wurden 4-Brom-3-indolessigsäure (254 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), Tetrachlor-*N*-hydroxyphthalimid (300 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), DIC (1.72 mL, 1.10 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (11 mg, 0.10 mmol, 0.1 Äq.) vorgelegt. Es wurden 10 mL DCM hinzugegeben und die entstandene Lösung 2 h bei RT gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC festgestellt worden war, wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, dreimal mit je 10 mL eiskaltem DCM gewaschen und kurz an der Luft getrocknet. Der so erhaltene gelbe Feststoff (483 mg, 0.90 mmol, 90 %) wurde ohne weitere Aufreinigung für die folgende Reaktion verwendet.

$R_f = 0.53$  (2:98, MeOH/DCM).

**Smb.** = 234.2 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 536.8 (93) [M-H]<sup>-</sup>.

**HRMS (ESI):** 534.8250 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 534.8246).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 11.46 (s, 1H, NH), 7.54 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-2), 7.41 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7), 7.19 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-5), 7.01 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 168.8 (CO), 157.6 (2C, CO), 139.3 (C-7a), 137.6 (2C, C-4,5<sup>Cl</sup>-Phth), 128.9 (2C, C-1,2<sup>Cl</sup>-Phth), 127.9 (C-2), 125.2 (2C, C-3,6<sup>Cl</sup>-Phth), 124.7 (C-3a), 122.8 (C-5), 122.6 (C-6), 112.6 (C-4), 111.5 (C-7), 105.1 (C-3), 28.6 (CH<sub>2</sub>).

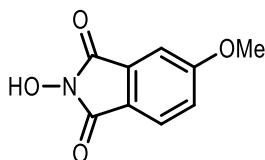
**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3433, 1792, 1769, 1375, 1354, 1158, 1059, 888, 729, 717.

### Synthese von 4-substituierten Phthalimiden

Nach einer Vorschrift von Opeida *et al.*<sup>[368]</sup>

Das entsprechende 4-substituierte Phthalsäureanhydrid (3.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 4 mL trockenem Pyridin gelöst und Hydroxylamin Hydrochlorid (232 mg, 3.30 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 18 h unter Stickstoff gerührt und die entstandene gelbe Lösung langsam auf RT abgekühlt. Dann wurde sie in 20 mL Wasser gegeben, das Reaktionsgefäß mit 5 mL Wasser nachgespült und anschließend der pH-Wert der roten Lösung mit 1 N HCl auf etwa 5 gebracht. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wurde anschließend unter Vakuum getrocknet.

#### 313 Synthese von 4-Methoxy-*N*-hydroxyphthalimid



4-Methoxy-*N*-hydroxyphthalimid (**313**) wurde ausgehend von 4-Methoxyphthalsäureanhydrid (500 mg, 2.80 mmol, 1.0 Äq.) als farbloser Feststoff (254 mg, 1.30 mmol, 47 %) erhalten.

**Smb.** = 221.1–222.9 °C.      Lit.:<sup>[368]</sup> 222 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (2:98, MeOH/DCM).

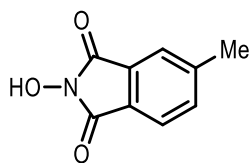
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 194.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 10.71 (s, 1H, OH), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-6), 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-3), 7.29 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 164.4 (CO(C-2)), 164.0 (CO(C-1)), 163.8 (C-4), 131.3 (C-2), 125.0 (C-6), 120.3 (C-1), 119.3 (C-5), 108.7 (C-3), 56.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3135, 2931, 1728, 1712, 1464, 1382, 1222, 1186, 1149, 716.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[369]</sup>

**314** Synthese von 4-Methyl-*N*-hydroxyphthalimid

4-Methyl-*N*-hydroxyphthalimid (**314**) wurde ausgehend von 4-Methylphthalsäureanhydrid (500 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) als farbloser Feststoff (390 mg, 2.20 mmol, 73 %) erhalten.

**Smb.** = 201.7–203.0 °C. Lit.:<sup>[368]</sup> 202 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (2:98, MeOH/DCM).

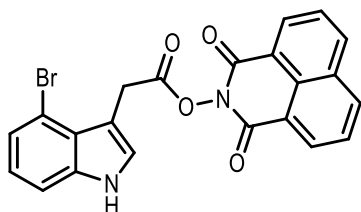
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 178.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 10.74 (s, 1H, OH), 7.96 – 7.20 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 164.3 (2C, CO), 145.5 (C-4), 134.7 (C-5), 129.0 (C-1), 126.0 (C-2), 123.5 (C-3), 123.0 (C-6), 21.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3141, 1788, 1722, 1709, 1488, 1433, 1294, 1239, 1124, 981.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[370]</sup>

**318** Synthese von 1,3-Dioxo-1*H*-benzo[*d,e*]isoquinolin-2(3*H*)-yl 2-(4-brom-1*H*-indol-3-yl)acetat

In einem 50 mL-Kolben wurden 4-Brom-3-indolessigsäure (254 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), *N*-Hydroxynaphthilimid (230 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), EDC•HCl (229 mg, 1.20 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (11 mg, 0.10 mmol, 0.1 Äq.) vorgelegt. Es wurden 10 mL DCM hinzugegeben und die entstandene Lösung 2 h bei RT gerührt.

Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC festgestellt worden war, wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, dreimal mit je 10 mL eiskaltem DCM gewaschen und kurz an der Luft getrocknet. Der so erhaltene farblose Feststoff (330 mg, 0.73 mmol, 73 %) wurde ohne weitere Aufreinigung für die folgende Reaktion verwendet.

**R<sub>f</sub>** = 0.93 (98:2, DCM/MeOH).

**Smb.** = 228.1 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):** m/z (%) = 450.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

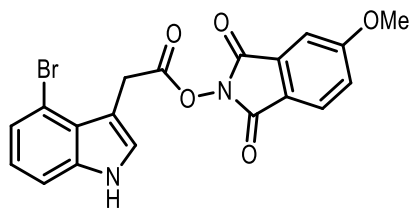
**HRMS (ESI):** 449.0125 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 449.0131).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 11.46 (s, 1H, NH), 8.62 – 8.50 (m, 4H, H-1<sup>Na</sup>, H-8<sup>Na</sup> und H-3<sup>Na</sup>, H-6<sup>Na</sup>), 7.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-2<sup>Na</sup> und H-7<sup>Na</sup>), 7.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-2<sup>In</sup>), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-7<sup>In</sup>), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5<sup>In</sup>), 7.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6<sup>In</sup>), 4.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 168.8 (CO<sup>In</sup>), 159.1 (2C, CO<sup>Na</sup>), 137.5 (C-7a<sup>In</sup>), 135.7 (2C, C-3,6<sup>Na</sup>), 131.7 (2C, C-1,8<sup>Na</sup>), 131.6 (C-3a<sup>In</sup>), 127.6 (C-2<sup>In</sup>), 127.6 (2C, C-2,7<sup>Na</sup>), 126.8 (C-8a<sup>Na</sup>), 124.8 (C-4a<sup>Na</sup>), 122.8 (C-5<sup>In</sup>), 122.5 (C-6<sup>In</sup>), 121.6 (2C, C-4,5<sup>Na</sup>), 112.8 (C-4<sup>In</sup>), 111.5 (C-7<sup>In</sup>), 105.5 (C-3<sup>In</sup>), 28.8 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3376, 1802, 1727, 1686, 1232, 1070, 1017, 889, 777, 448.

### 319 Synthese von 5-Methoxy-1,3-dioxisoindolin-2-yl 2-(4-brom-1*H*-indol-3-yl)acetat



In einem 50 mL-Kolben wurden 4-Brom-3-indolessigsäure (254 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), 4-Methoxy-*N*-hydroxyphthalimid (194 mg, 1.10 mmol, 1.0 Äq.), EDC·HCl (229 mg, 1.20 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (11 mg, 0.1 mmol, 0.1 Äq.) vorgelegt. Es wurden 10 mL DCM hinzugegeben und die entstandene Lösung 2 h bei RT gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC festgestellt worden war, wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, dreimal mit je 10 mL eiskaltem DCM gewaschen und kurz an der Luft getrocknet. Der so erhaltene farblose Feststoff (347 mg, 0.81 mmol, 81 %) wurde ohne weitere Aufreinigung für die folgende Reaktion verwendet.

$R_f = 0.81$  (DCM).

**Smb.** = 214.8–218.6 °C (Zersetzung, färbt sich schwarz ab 208.1 °C).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 429.0 (100)  $[M+H]^+$ .

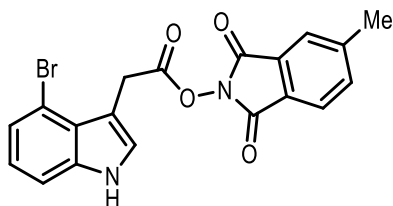
**HRMS (ESI):** 466.9638 ( $[M+K]^+$ , ber.  $C_{19}H_{13}BrKN_2O_5^+$ : 466.9639).

**$^1H$ -NMR,** COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ /ppm = 11.44 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, NH), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-6<sup>Phth</sup>), 7.53 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-2), 7.50 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-3<sup>Phth</sup>), 7.41 (ddd,  $J = 8.4, 4.3, 1.6$  Hz, 2H, H-7 und H-5<sup>Phth</sup>), 7.19 (dd,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H, H-5), 7.01 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-6), 4.43 – 4.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 169.3 (CO), 165.0 (C-4<sup>Phth</sup>), 161.7 (CO<sup>Phth</sup>), 161.6 (CO<sup>Phth</sup>), 137.6 (C-7a), 130.8 (C-2<sup>Phth</sup>), 127.8 (C-2), 126.1 (C-6<sup>Phth</sup>), 124.8 (C-1<sup>Phth</sup>), 122.8 (C-5), 122.6 (C-6), 120.7 (C-7), 119.8 (C-3a), 112.7 (C-4), 111.5 (C-5<sup>Phth</sup>), 109.4 (C-3<sup>Phth</sup>), 105.3 (C-3), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3381, 1806, 1782, 1731, 1488, 1330, 1237, 1124, 1069, 897.

### 320 Synthese von 5-Methyl-1,3-dioxoisindolin-2-yl 2-(4-brom-1*H*-indol-3-yl)acetat



In einem 50 mL-Kolben wurden 4-Brom-3-indolessigsäure (254 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.), 4-Methyl-*N*-hydroxyphthalimid (189 mg, 1.10 mmol, 1.0 Äq.), EDC·HCl (229 mg, 1.20 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (11 mg, 0.10 mmol, 0.1 Äq.) vorgelegt. Es wurden 10 mL DCM hinzugegeben und die entstandene Lösung 2 h bei RT gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC festgestellt worden war, wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt, dreimal mit je 10 mL eiskaltem DCM gewaschen und kurz an der Luft getrocknet. Der so erhaltene farblose Feststoff (254 mg, 0.62 mmol, 62 %) wurde ohne weitere Aufreinigung für die folgende Reaktion verwendet.

$R_f = 0.83$  (DCM).

**Smb.** = 196.4–200.5 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 413.0 (100)  $[M+H]^+$ .

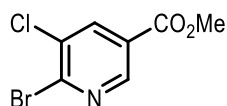
**HRMS (ESI):** 434.9947 ( $[M+Na]^+$ , ber.  $C_{19}H_{13}BrNaN_2O_4^+$ : 434.9951).

**$^1H$ -NMR**, COSY (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta/ppm$  = 11.52 – 11.35 (m, 1H, NH), 7.85 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H,  $H^{Phth-4}$ ), 7.81 (s, 1H,  $H^{Phth-6}$ ), 7.73 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H,  $H^{Phth-3}$ ), 7.54 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H-2), 7.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-7), 7.19 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.01 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-6), 4.40 (s, 2H,  $CH_2$ ), 2.50 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO)  $\delta/ppm$  = 169.2 (CO), 162.0 ( $CO^{Phth}$ ), 161.9 ( $CO^{Phth}$ ), 146.7 ( $C-4^{Phth}$ ), 137.6 ( $C-7a$ ), 135.7 ( $C-6^{Phth}$ ), 128.5 ( $C-2^{Phth}$ ), 127.8 (C-2), 125.5 ( $C-1^{Phth}$ ), 124.8 (C-3a), 124.4 ( $C-3^{Phth}$ ), 123.9 ( $C-5^{Phth}$ ), 122.8 (C-5), 122.6 (C-6), 112.7 (C-4), 111.5 (C-7), 105.2 (C-3), 28.6 ( $CH_2$ ), 21.5. ( $CH_3$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3395, 1807, 1783, 1737, 1364, 1334, 1223, 1065, 1044, 711.

### 327 Synthese von 6-Brom-5-chlornicotinsäuremethylester



6-Aminonicotinsäuremethylester (1.66 g, 10.1 mmol, 1.0 Äq.), Acetonitril (20 mL) und NCS (1.50 g, 10.2 mmol, 1.05 Äq.) wurden in einem Rundkolben für zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Im Anschluss wurden Kupfer(II)bromid (3.75 g, 16.8 mmol, 2.0 Äq.) und Amylnitrit (2.70 mL 20.2 mmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung hinzugefügt und für fünf Stunden bei 60°C gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und zu der braun-grünen Reaktionslösung wurde Ammoniumchloridlösung (50 mL) hinzugefügt und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde über Flashchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (832 mg, 3.30 mmol, 33 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.7 (4:1, cHex/EtOAc + 5%  $NEt_3$ ).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 251.9 (100)  $[M+H]^+$ , 249.9 (77)  $[M+H]^+$ .

**Mp.** = 75.3-75.7 °C.

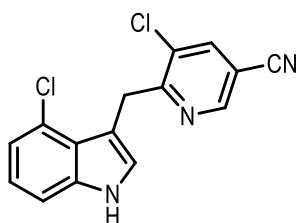
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2), 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-4), 3.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 164.2 (CO), 148.4 (C-2), 146.5 (C-6), 138.8 (C-4), 133.8 (C-5), 126.5 (C-3), 53.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3069, 2954, 1723, 1578, 1420, 1366, 1307, 1130, 1035, 789.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[371]</sup>

### 328 Synthese von 5-Chlor-6-((4-chlor-1*H*-indol-3-yl)methyl)nicotinonitril



In einem Schlenkröhrchen wurden 3-Chlor-2-brom-5-cyanopyridin (109 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), HE (253 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.), NHP-Ester **321** (354 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) und Nickel(dtbbpy)Br<sub>2</sub> (24 mg, 10 mol%, 0.1 Äq.) eingewogen und mit einem Septum verschlossen. Das Gefäß wurde anschließend dreimal für jeweils fünf Minuten evakuiert und für jeweils eine Minute mit Argon geflutet. Unter Argon-Gegenstrom wurden 5 mL DMAc hinzugefügt, und für 24 Stunden mit einer Kessil-LED-Lampe (390 nm) bestrahlt. Die zunächst gelbliche Lösung färbte sich während der Reaktion rot, wurde nach der angegebenen Zeit mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 15 mL MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgte über Säulenchromatographie (*n*-Hexan/*iso*-Propanol/Triethylamin, 8:1:1). Das Produkt wurde als leicht bräunlicher Feststoff (82 mg, 0.27 mmol, 54 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.68 (1:1, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 71.9–75.6 °C.

**MS (ESI)**: *m/z* (%) = 302.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 304.2 (64) [M+H]<sup>+</sup>.

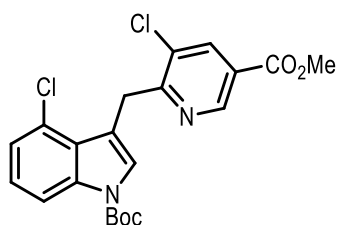
**HRMS (ESI)**: 302.0245 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>: 302.0247).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 11.40 – 11.14 (m, 1H, NH), 8.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2<sup>Pyr</sup>), 8.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4<sup>Pyr</sup>), 7.38 – 7.28 (m, 1H, H-5), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-2), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6), 6.94 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H-7), 4.61 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 162.6 (C-6<sup>Pyr</sup>), 150.2 (C-2<sup>Pyr</sup>), 139.9 (C-4<sup>Pyr</sup>), 137.9 (C-7a), 130.1 (C-5<sup>Pyr</sup>), 125.9 (C-2), 124.5 (C-3a), 123.6 (C-4), 121.8 (C-6), 119.1 (C-7), 115.9 (CN), 110.8 (C-5), 109.4 (C-3), 107.9 (C-3<sup>Pyr</sup>), 32.5 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3309, 2003, 1451, 1384, 1369, 1057, 928, 900, 453, 422.

### 333 Synthese von *tert*-Butyl-4-chlor-3-((3-chlor-5-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indol-1-carboxylat



In einem 10 mL-Kolben wurde **329** (52 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) und Boc<sub>2</sub>O (68 mg, 0.31 mmol, 2.0 Äq.) in 1 mL trockenem THF gelöst und anschließend mit DMAP (15 mg, 5 µmol, 5 mol%) versetzt. Es wurde für 20 h gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und als farbloser Feststoff (54 mg, 0.12 mmol, 80 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.48 (4:1, *n*Hex/THF + 2 % NEt<sub>3</sub>).

**Smb.** = 115.5–119.0 °C.

**MS (ESI)**: *m/z* (%) = 435.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 437.1 (64) [M+H]<sup>+</sup>.

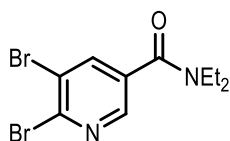
**HRMS (ESI)**: 435.0872 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>: 435.0873).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 8.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2<sup>Pyr</sup>), 8.32 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4<sup>Pyr</sup>), 8.07 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H, H-7), 7.58 (s, 1H, H-2), 7.29 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 7.17 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, H-5), 4.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.62 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 164.2 (CO), 161.4 (C-6<sup>Pyr</sup>), 148.6 (CO), 147.5 (C-2<sup>Pyr</sup>), 136.9 (C-6<sup>Pyr</sup>), 136.5 (C-7a), 130.1 (C-5<sup>Pyr</sup>), 126.8 (C-4), 126.6 (C-2), 125.3 (C-6), 125.2 (C-3<sup>Pyr</sup>), 125.1 (C-3a), 123.4 (C-5), 115.6 (C-3), 113.9 (C-7), 84.4 (C<sub>q</sub><sup>tBu</sup>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2919, 2857, 2370, 2158, 2133, 1743, 1722, 1428, 1155, 1096.

### 341 Synthese von 5,6-Dibrom-N,N-diethylpyridine-3-carboxamide



In einem 50 mL-Rundkolben wurden 5,6-Dibromnicotinsäure (**340**) (750 mg, 2.67 mmol, 1.0 Äq.), DMAP (390 mg, 3.20 mmol, 1.2 Äq.) und HOBt (430 mg, 3.20 mmol, 1.2 Äq.) in 30 mL DCM gelöst. Anschließend wurde Diethylamin (0.32 mL, 3.2 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und dann DIC (0.5 mL, 3.2 mmol, 1.2 Äq.) langsam hinzugegeben. Es wurde für 20 h gerührt, vom entstandenen Feststoff abgesaugt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels Umkehrphasensäulenchromatographie aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (680 mg, 2.02 mmol, 76 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (2:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 43.6–45.8 °C.

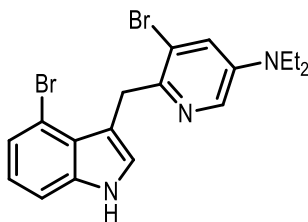
**MS (ESI)**: *m/z* (%) = 337.9 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)**: 336.9364 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>: 336.9369).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-4), 3.69 – 3.14 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.41 – 1.04 (m, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 166.0 (CO), 145.3 (C-2), 144.3 (C-6), 140.0 (C-4), 133.1 (C-5), 123.9 (C-3), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>), 12.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2974, 2908, 2875, 1632, 1570, 1476, 1441, 1314, 1288, 1031.

**342** Synthese von 5-Brom-6-((4-brom-1*H*-indol-3-yl)methyl)-*N,N*-diethylnicotinamid

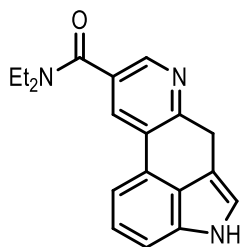
In einem Schlenkröhrchen wurden **341** (201 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äq.), HE (126 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.), NHP-Ester **298** (200 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.), NiBr<sub>2</sub>•glyme (15 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) und Phenanthrolin (11 mg, 0.06 mmol, 12 mol%) eingewogen und mit einem Septum verschlossen. Das Gefäß wurde anschließend dreimal für jeweils fünf Minuten evakuiert und für jeweils eine Minute mit Argon geflutet. Unter Argon-Gegenstrom wurden 5 mL DMAc hinzugefügt, und für 24 Stunden mit einer Kessil-LED-Lampe (390 nm) bestrahlt. Die zunächst gelbliche Lösung färbte sich während der Reaktion rot, wurde anschließend mit 5 mL Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Produkts erfolgte über Umkehrphasensäulenchromatographie. Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff (85 mg, 0.18 mmol, 37 %) erhalten. Es handelte sich bei der isolierten Verbindung um eine 1:1 Mischung beider möglicher Regioisomere, die nicht weiter getrennt wurden.

$R_f = 0.15$  (1:2, *n*Hex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 466.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (ESI):** 465.9939 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sup>+</sup>: 465.9968).

Das Produkt konnte nur als Mischung mit dem falschen Regioisomer isoliert werden und wurde daher in dieser Mischung weitereingesetzt.

**343** Synthese von *N,N*-diethyl-4,6-dihydroindolo[4,3-*fg*]quinolin-9-carboxamid

In ein 10 mL-Reaktionsröhrchen wurde LiCl (13 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq.), Manganpulver (16 mg, 0.3 mmol, 2.0 Äq.), Ni(neocup)Cl<sub>2</sub> (13 mg, 0.04 mmol, 25 mol%), Zr(Cp)Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0.038 mmol, 25 mol%) und **342** (69 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.; 1:1 Mischung) eingewogen, anschließend dreimal für 5 min unter Hochvakuum gesetzt und sodann mit Argon geflutet. Unter Argon-Gegenstrom wurde trocknes, stabilisator-freies THF (2 mL) hinzugegen und die resultierende Lösung für 4 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie als gelbes Öl (6 mg, 0.02 mmol, 26 %) erhalten. Eine analytisch reine Probe von Herrn XXXXXXXXXX mittels präparativer HPLC erhalten.

$R_f = 0.37$  (EtOAc, Alox).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 306.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H NMR,** COSY (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$ /ppm = 9.23 (s, 1H, NH), 8.38 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-2<sup>Pyr</sup>), 8.22 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-4<sup>Pyr</sup>), 7.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-5), 7.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7), 7.15 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-6), 7.06 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2<sup>Ind</sup>), 4.48 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.53 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.31 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>'), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>').

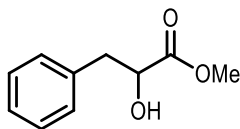
**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$ /ppm = 169.3 (CO), 157.8 (C-6<sup>Pyr</sup>), 145.8 (C-2<sup>Pyr</sup>), 135.0 (C-7a), 132.5 (C-3<sup>Pyr</sup>), 129.0 (C-5<sup>Pyr</sup>), 129.0 (C-4<sup>Pyr</sup>), 125.4 (C-3a), 124.1 (C-4<sup>Ind</sup>), 120.3 (C-6<sup>Ind</sup>), 118.3 (C-2<sup>Ind</sup>), 112.5 (C-7<sup>Ind</sup>), 112.2 (C-5<sup>Ind</sup>), 110.3 (C-3<sup>Ind</sup>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (NCH<sub>2</sub>), 31.8 (NCH<sub>2</sub>'), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>').

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3324, 2969, 2932, 1712, 1618, 1497, 1458, 1393, 1164, 782.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[372]</sup>

## 8.4 Versuchsvorschriften zu Kapitel 5

### 551 Synthese von 2-Hydroxy-3-phenylpropansäuremethylester



Nach einer Vorschrift von Zakarian *et al.* [373]

(S)-Phenylmilchsäure (4.53 g, 27.2 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 30 mL MeOH gelöst, konzentrierte Schwefelsäure (etwa 0.14 mL) hinzugegeben und die Lösung für 3 h in der Siedehitze gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit 30 mL EtOAc versetzt und zweimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (4.5 g, 25 mmol, 92 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.71 (1:1, cHex/EtOAc).

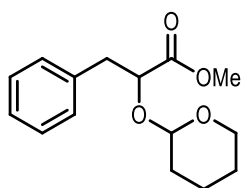
**MS (ESI):** m/z (%) = 181.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.46 – 7.07 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.46 (td, J = 6.5, 4.4 Hz, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.13 (dd, J = 13.9, 4.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.97 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.75 (d, J = 6.2 Hz, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 174.7 (CO), 136.4 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 127.0 (C-4<sup>Ar</sup>), 71.4 (CH), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3478, 3063, 1736, 1605, 1497, 1454, 1273, 1217, 741, 700.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [373]

**355** Synthese von 3-Phenyl-2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propansäuremethylester

Nach einer Vorschrift von Breau *et al.*<sup>[374]</sup>

**551** (1.0 g, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL DCM gelöst und Dihydropyran (0.7 mL, 7.5 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde die Lösung mit PPTS (120 mg, 0.10 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und für 3 h gerührt bis mittels TLC kein Edukt mehr festgestellt werden konnte. Anschließend wurde die Lösung mit etwa 50 mL Et<sub>2</sub>O versetzt und die entstandene Suspension mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (1.31 g, 4.96 mmol, 99 %) erhalten.

Die Zielverbindung wurde als Mischung aus zwei Diastereomeren erhalten, welche nicht getrennt wurden, da die dafür verantwortliche THP-Schutzgruppe nach der folgenden KULINKOVICH-Reaktion entfernt werden sollte.

$R_f = 0.63$  (7:3, cHex/EtOAc).

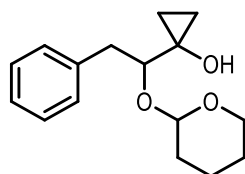
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 287.1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.49 – 7.07 (m, 11H), 4.73 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.48 (dd,  $J = 9.2, 4.4$  Hz, 1H), 4.36 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 7.6, 6.1$  Hz, 1H), 3.89 (ddd,  $J = 11.7, 7.1, 4.8$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.47 – 3.34 (m, 1H), 3.23 – 3.05 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 3H), 2.88 (td,  $J = 11.0, 3.0$  Hz, 1H), 1.90 – 1.42 (m, 14H), 1.28 (dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HMBC, HSQC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 172.9, 172.9, 137.5, 137.0, 129.9, 129.6, 128.4, 128.3, 126.8, 126.8, 100.0, 96.1, 78.7, 74.5, 62.5, 60.8, 52.0, 52.0, 39.4, 39.4, 30.8, 30.2, 25.6, 25.4, 25.3, 19.2, 18.2.

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3031, 2949, 1750, 1604, 1496, 1280, 1200, 1177, 1081, 699.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[374]</sup>

**356** Synthese von 1-(2-Phenyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)cyclopropan-1-ol

**355** (790 mg, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Stickstoff in 6 mL trockenem THF gelöst und anschließend  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (0.2 mL, 0.6 mmol, 0.2 Äq.) hinzugegeben. Über einen Zeitraum von 1 h wurden 7.5 mL einer 1 M-Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF bei etwa 0 °C hinzugegeben, wobei die Temperatur konstant unter 20 °C gehalten wurde. Es wurde für eine weitere Stunde gerührt und anschließend 20 mL gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hinzugegeben. Es wurde dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt. Dabei konnten beide Diastereomere getrennt erhalten werden. Die Zielverbindung wurde als farbloser Feststoff (565 mg, 2.15 mmol, 72 %, d.r. =1:1) erhalten.

Die Reaktion wurde ein weiteres Mal durchgeführt, wobei hierbei 2.9 g (11 mmol, 1.0 Äq.) von **355** verwendet wurden. Die Reaktionslösung wurde dabei bei der Zugabe des Grignard-Reagenz mit Eis gekühlt und anschließend für 2 h bei 0 °C gerührt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (1.8 g, 6.7 mmol, 61 %) erhalten.

Erstes Diastereomer:

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 285.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 285.1445  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3^+$ : 285.1461).

$R_f$  = 0.31 (3:1,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$ ).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.31 – 7.15 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 4.25 (dd,  $J$  = 5.8, 2.9 Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{THP}}$ ), 3.98 (dddd,  $J$  = 10.8, 5.3, 4.1, 1.3 Hz, 1H,  $\text{H-6}^{\text{THP}}$ ), 3.74 (s, 1H, OH), 3.53 – 3.37 (m, 2H,  $\text{H-6}^{\text{THP}}$  und  $\text{CH-1}$ ), 2.97 – 2.78 (m, 2Hm  $\text{CH}_2\text{-2}$ ), 1.87 – 1.68 (m, 1H,  $\text{H}^{\text{THP}}$ ), 1.62 – 1.30 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{THP}}$ ), 0.88 – 0.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ), 0.71 – 0.56 (m, 1H,  $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ), 0.42 (ddd,  $J$  = 10.8, 5.3, 3.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC; HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 139.1 ( $\text{C-1}^{\text{Ar}}$ ), 129.7 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.2 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 126.2 ( $\text{C-4}^{\text{Ar}}$ ), 100.3 ( $\text{C-1}^{\text{THP}}$ ), 85.6 ( $\text{C-1}$ ), 64.1 ( $\text{C-6}^{\text{THP}}$ ), 56.9 ( $\text{C}_q^{\text{cPr}}$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2\text{-2}$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2^{\text{THP}}$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2^{\text{THP}}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_2^{\text{THP}}$ ), 13.8 ( $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ), 10.6 ( $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3431, 3414, 3088, 3029, 2946, 1505, 1465, 1202, 1075, 987.

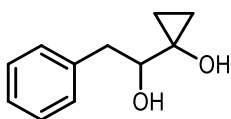
Zweites Diastereomer:

$R_f = 0.27$  (3:1, cHex/EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 7.31 - 7.14$  (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.14 (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}^{\text{THP}}$ ), 3.43 (dd,  $J = 7.8, 6.2$  Hz, 1H, CH-1), 3.29 – 3.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-6}^{\text{THP}}$ ), 3.09 (dd,  $J = 7.1, 2.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-2}$ ), 2.82 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, OH), 1.82 – 1.59 (m, 3H,  $\text{CH}_2^{\text{THP}}$ ), 1.58 – 1.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{THP}}$ ), 1.38 – 1.23 (m, 1H,  $\text{CH}_2^{\text{THP}}$ ), 0.89 – 0.78 (m, 1H,  $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ), 0.78 – 0.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ), 0.30 – 0.17 (m, 1H,  $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 139.4$  (C-1 $^{\text{Ar}}$ ), 129.9 (2C, C $^{\text{Ar}}$ ), 128.2 (2C, C $^{\text{Ar}}$ ), 126.2 (C-4 $^{\text{Ar}}$ ), 93.8 ( $\text{CH}^{\text{THP}}$ ), 80.4 (CH-1), 61.1 ( $\text{CH}_2\text{-6}^{\text{THP}}$ ), 55.3 (C $^{\text{cPr}}$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2\text{-2}$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2^{\text{THP}}$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2^{\text{THP}}$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2^{\text{THP}}$ ), 14.2 ( $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ), 9.4 ( $\text{CH}_2^{\text{cPr}}$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3435, 3087, 2925, 1496, 1455, 1110, 1020, 982, 938, 700.

**352** Synthese von 1-(1-hydroxy-2-phenylethyl)cyclopropan-1-ol

Zu einer Lösung aus **356** (130 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in 2.5 mL DMSO wurde LiCl (105 mg, 2.50 mmol, 5.0 Äq.) und Wasser (0.09 mL, 5.0 mmol, 10.0 Äq.) gegeben. Anschließend wurde für 4 h unter Stickstoffatmosphäre bei 90 °C gerührt, bis vollständiger Umsatz mittels DC festgestellt wurde. Dann wurde die Lösung mit 30 mL Wasser verdünnt, dreimal mit 15 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (42 mg, 0.24 mmol, 47 %) erhalten.

Zu einer Lösung aus **356** (52 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL MeOH wurde PPTS (5 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) gegeben und die Lösung für 8 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (32 mg, 0.18 mmol, 90 %) erhalten.

$R_f = 0.23$  (1:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 97.4–98.4 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 161.1 (100)  $[M-OH]^+$ , 201.1 (97)  $[M+Na]^+$ .

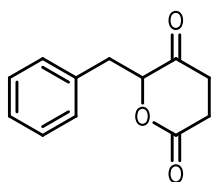
**HRMS (ESI):** 201.0891 ( $[M+Na]^+$ , ber.  $C_{11}H_{14}NaO_2^+$ : 201.0886).

**$^1H$ -NMR,** COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 7.39 – 7.18 (m, 5H,  $H^{Ar}$ ), 3.35 (ddd,  $J$  = 8.9, 4.3, 2.7 Hz, 1H, CH-1), 3.10 – 2.87 (m, 2H,  $CH_2$ -2), 2.61 (s, 1H,  $OH^{cPr}$ ), 1.95 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H, OH-1), 0.89 – 0.74 (m, 2H,  $H^{cPr}$ ), 0.65 – 0.41 (m, 2H,  $H^{cPr}$ ).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 138.4 ( $C-1^{Ar}$ ), 129.5 (2C,  $C^{Ar}$ ), 128.8 (2C,  $C^{Ar}$ ), 126.7 ( $C^{Ar}$ ), 77.9 ( $CH_2$ -1), 58.2 ( $C_q^{cPr}$ ), 39.9 ( $CH_2$ -2), 13.1 ( $CH_2^{cPr}$ ), 11.3 ( $CH_2^{cPr}$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3381, 3280, 3088, 3011, 1496, 1453, 1225, 1070, 1028, 697.

### 353 Synthese von 6-Benzylidihydro-2H-pyran-2,5(6H)-dion



In einen 50 mL-Kolben mit Rührfisch wurden **352** (18 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.), Diphenyldisulfid (44 mg., 0.2 mmol, 2.0 Äq.),  $Ir(dFCF_3ppy)_2dtbbpy$   $PF_6$  (2.30 mg, 0.002 mmol, 2 mol%), Neocuproin (2.50 mg, 0.012 mmol, 12 mol%),  $NiBr_2 \cdot glyme$  (3.1 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) und Kaliumcarbonat (41 mg, 0.3 mmol, 3.0 Äq.) eingewogen und der Kolben verschlossen. Der Kolben wurde anschließend mit 20 mL trockenem Toluol befüllt und an die Schlenk-Linie gegangen. Dort wurde je dreimal für 30 s der Kolben evakuiert und anschließend mit CO geflutet. Der Kolben wurde mit einem CO-Ballon ausgestattet und für 20 h bei 60 °C gerührt und mit einer blauen Kessil-Lampe (*deep ocean blue*) bestrahlt.

Anschließend wurde die Lösung über Celite und Silica filtriert, dreimal mit 20 mL EtOAc gespült und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt als farbloses Öl (10 mg, 0.05 mmol, 49 %) erhalten.

$R_f$  = 0.56 (1:1,  $nHex/EtOAc$ ).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 205.2 (100)  $[M+H]^+$ .

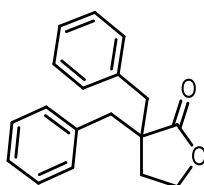
**HRMS (ESI):** 203.0715 ( $[M-H]^-$ , ber.  $C_{12}H_{11}O_3^-$ : 203.0714).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.35 – 7.19 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.92 (ddd, *J* = 5.3, 4.5, 0.7 Hz, 1H, H-6), 3.37 – 3.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.78 – 2.61 (m, 2H, H-3 und H-4), 2.51 – 2.19 (m, 2H, H-3 und H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 205.0 (CO-2), 169.6 (CO-5), 135.2 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 130.1 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.9 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.6 (*p*-C<sup>Ar</sup>), 84.0 (C-6), 37.4 (CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3032, 2929, 1758, 1733, 1512, 1455, 1305, 1259, 1162, 702.

### 361 Synthese von 3,3-dibenzylidihydrofuran-2(3H)-on



In einem sekurierten 500 mL-Dreihalskolben unter Stickstoffatmosphäre wurde trockenes THF (100 mL) und HMDS (24.0 mL, 115 mmol, 2.2 Äq.) gemischt und anschließend auf -75 °C gekühlt. Anschließend wurde über 80 min *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 46 mL, 2.2 Äq.) so zugegeben, dass die Temperatur nicht über -70 °C stieg. Anschließend wurde bei -75 °C für 40 Minuten gerührt. Nun wurde  $\gamma$ -Butyrolacton (3.97 mL, 52.1 mmol, 1.0 Äq.) langsam über 15 min zugetropft, so dass die Temperatur nicht über -70 °C stieg. Anschließend wurde Benzylbromid (13.6 mL, 115 mmol, 2.2 Äq.) über 90 min langsam zugetropft, so dass die Temperatur nicht über 70 °C stieg. Es wurde für eine weitere Stunde bei -75 °C und für 18 h bei RT gerührt. Es wurden 80 mL H<sub>2</sub>O hinzugegeben und das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter überführt. Es wurde einmal mit 150 mL und zweimal mit 50 mL EtOAc extrahiert. Dann wurden die vereinigten organischen Extrakte mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 50 mL DCM aufgenommen, etwa 30 mL abgedampft und die Lösung bei -28 °C für 20 h gelagert. Es wurde vom Feststoff abfiltriert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Die resultierende Mutterlauge wurde erneut eingeeengt (auf etwa 15 mL) um weiteres Produkt zu erhalten. Das Produkt wurde als kristalliner, farbloser Feststoff (11.7 g, 43.9 mmol, 84 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.61 (4:1, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 135.3–136.4 °C.      Lit.:<sup>[375]</sup> 135.6–136.3 °C.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 267.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

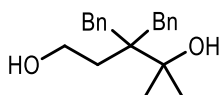
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.37 – 7.16 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 3.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 3.20 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.79 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-4).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 181.3 (CO), 136.6 (2C, C-1<sup>Ar</sup>), 130.3 (4C, C<sup>Ar</sup>), 128.7 (4C, C<sup>Ar</sup>), 127.3 (2C, C-4<sup>Ar</sup>), 65.4 (CH<sub>2</sub>-4), 49.9 (C-3), 44.0 (2C, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 29.2 (CH<sub>2</sub>-5).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3025, 2920, 1752, 1494, 1455, 1222, 1167, 761, 714, 702.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[376]</sup>

### 359 Synthese von 1-(2-benzyl-4-hydroxy-1-phenylbutan-2-yl)cyclopropan-1-ol



Ein sekurierter Kolben wurde unter Argon mit trockenem THF (150 mL) und TiO<sub>2</sub>/Pr<sub>4</sub> (11.2 mL, 37.6 mmol, 1.0 Äq.) gefüllt. Abschließend wurde MeMgBr (19 mL, 3 M Lösung in THF, 1.5 Äq.) langsam zugetropft, so dass die Temperatur unter 30 °C blieb. Anschließend wurde bei RT für 10 min gerührt und die Lösung auf –3 °C gekühlt. **361** (10.0 g, 37.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde portionsweise im Argon-Gegenstrom hinzugegeben, so dass die Temperatur nicht über 5 °C stieg. Dann wurde EtMgBr (22 mL, 3.0 M Lösung in THF, 1.7 Äq.) langsam über 4 h zugetropft, so dass die Temperatur nicht über 0 °C stieg. Es wurde für 2 h bei 0 °C gerührt, bis mittels DC kein Startmaterial mehr festzustellen war. Anschließend wurde 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (140 mL) langsam zugetropft, so dass die Temperatur nicht über 20 °C stieg.

Die Mischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc (100 mL, 100 mL und 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als viskoses, farbloses Öl (7.14 g, 24.0 mmol, 64 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (3:1, *n*Hex/EtOAc).

**MS (ESI)**: *m/z* (%) = 279.1 (100) [M-OH]<sup>+</sup>.

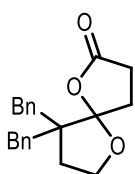
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.55 – 7.13 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 4.00 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-4), 2.74 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.61 – 2.40 (m, 1H, OH), 2.32 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, OH), 1.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 0.86 – 0.61 (m, 4H, CH<sub>2</sub><sup>cPr</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 138.6 (2C, C-1<sup>Ar</sup>), 131.0 (4C, C<sup>Ar</sup>), 128.5 (4C, C<sup>Ar</sup>), 126.7 (2C, C-4<sup>Ar</sup>), 59.1 (C-4), 43.9 (C<sub>q</sub><sup>cPr</sup>), 42.4 (2C, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 35.1 (C<sub>q</sub>-2), 10.5 (2C, CH<sub>2</sub><sup>cPr</sup>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3551, 3349, 3085, 1601, 1494, 1453, 1254, 1453, 745, 702.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[193]</sup>

### 358 Synthese von 9,9-dibenzyl-1,6-dioxaspiro[4.4]nonan-2-on



In einen 50 mL-Kolben mit Rührfisch wurden **359** (59 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.), TEMPO (94 mg., 0.6 mmol, 3.0 Äq.) und Phenanthrolin (4.302 mg, 0.024 mmol, 12 mol%) eingewogen. Anschließend wurde der Kolben in die Glovebox überführt. Dort wurden NiBr<sub>2</sub>·glyme (6.201 mg, 0.020 mmol, 10 mol%) und Kaliumcarbonat (83 mg, 0.6 mmol, 3.0 Äq.) eingewogen und der Kolben verschlossen. Der Kolben wurde anschließend mit 20 mL trockenem Toluol befüllt und an die Schlenk-Linie gehangen. Dort wurde je dreimal für 30 s der Kolben evakuiert und anschließend mit CO geflutet. Der Kolben wurde mit einem CO-Ballon ausgestattet und für 24 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung über Celite und Silica filtriert, dreimal mit 20 mL EtOAc gespült und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt als farbloses Öl (50 mg, 0.16 mmol, 79 %) erhalten.

$R_f$  = 0.48 (3:1, *n*Hex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 323.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .


$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.38 – 7.23 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 3.97 (ddd,  $J$  = 10.3, 8.3, 2.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-7), 3.62 (dt,  $J$  = 9.5, 8.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-7), 3.13 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.99 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.83 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.66 (ddd,  $J$  = 17.9, 10.7, 9.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-3), 2.57 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.19 (ddd,  $J$  = 17.9, 9.9, 1.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-3), 2.12 – 2.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4 und CH<sub>2</sub>-8), 1.97 (ddd,  $J$  = 12.7, 7.7, 2.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-4), 1.68 (dt,  $J$  = 13.3, 10.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-8).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 176.5 (CO), 137.6 (C-1<sup>Ar</sup>), 137.5 (C-1<sup>Ar</sup>), 130.8 (2C, C<sup>Ar</sup>), 130.7 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.5 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.5 (2C, C<sup>Ar</sup>), 126.9 (C-4<sup>Ar</sup>), 126.9 (C-4<sup>Ar</sup>), 119.1 (C-5), 66.1 ( $\text{CH}_2$ -7), 51.9 (C-9), 39.5 ( $\text{CH}_2^{\text{Bn}}$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2^{\text{Bn}}$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ -8), 28.6 ( $\text{CH}_2$ -3), 27.4 ( $\text{CH}_2$ -4).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2948, 2899, 1775, 1506, 1472, 1268, 1185, 1149, 901, 704.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[193]</sup>

## 8.5 Versuchsvorschriften zu Kapitel 6

Von den hier gezeigten Verbindungen wurden die Verbindungen **376–386**, **393**, **394** und **552–562** von Frau  hergestellt. Die Aufnahme einiger und die Auswertung aller analytischen Daten sowie die Aufreinigung mittels HPLC wurde im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt.

### Allgemeine Vorschrift AV6.1 zur Amidkupplung

Angelehnt an eine Vorschrift von Opatz *et al.*<sup>[228]</sup>

In einem Rundkolben wurden die entsprechende Cbz-geschützte Aminosäure (1.01 Äq.), HOBt•H<sub>2</sub>O (1.01 Äq.), EDC•HCl (1.01 Äq.), DMAP (1.01 Äq.) und das Hydrochlorid der als *tert*-butyl Ester geschützten Aminosäure (1.00 Äq.) in trockenem DCM (etwa 0.1 M) vorgelegt. Anschließend wurde Triethylamin (2.00 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser beendet und die Phasen getrennt. Anschließend wurden die organische Phase mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingeeengt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe verwendet.

### Allgemeine Vorschrift AV6.2 zur Deblockierung Cbz-geschützter Amine

Angelehnt an eine Vorschrift von Opatz *et al.*<sup>[228]</sup>

Das entsprechende Cbz-geschützte Amin wurde in THF oder EtOH gelöst und mit 10 wt% Pd/C (5 wt%) versetzt. Anschließend wurde der Kolben je dreimal kurz evakuiert (bis Sieden des Lösungsmittels einsetzte) und mit H<sub>2</sub> geflutet. Anschließend wurde die Reaktion unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Hydrierblase) gerührt, bis kein Edukt mehr festzustellen war. Es wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Aufreinigung in der nächsten Stufe verwendet.

### Allgemeine Vorschrift AV6.3 zur S<sub>N</sub>Ar

Angelehnt an eine Vorschrift von Opatz *et al.*<sup>[228]</sup>

Zu einer 0.1 M Lösung des entsprechendenamins in EtOH wurde das entsprechende Nitrobenzolfuorid (1.0 Äq.) gegeben. Anschließend wurde DIPEA (2.0 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion so lange bei RT gerührt, bis kein Edukt mehr (Kontrolle mittels DC) festgestellt werden konnte. Die Reaktion wurde mit dem doppelten Volumen H<sub>2</sub>O verdünnt und dreimal mit EtOAc entsprechend dem gleichen Volumen des zu Beginn verwendeten EtOH extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter

vermindertem Druck bis zur Trockne eingengt. Das Produkt wurde anschließend mittel Flash-Säulenchromatographie gereinigt.

#### Allgemeine Vorschrift AV6.4 zur Deblockierung *tert*-butyl geschützter Säuren

Zu einer eisgekühlten Lösung des entsprechenden Esters in DCM (etwa 1 M) wurden langsam und unter Eiskühlung TFA (50 Äq.) hinzuge tropft und anschließend für 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und dreimal mit etwas Toluol aufgefüllt und erneut entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie oder präparativer HPLC gereinigt.

#### Allgemeine Vorschrift AV6.5 zur Festphasensynthese mittels 2-Chlorotriylchlorid-Harz

##### 1. Beladung und Capping

3.7 g 2-Chlorotriylchlorid-Harz wurden in 20 mL DCM für 30 min geschüttelt und anschließend abfiltriert. Die Fmoc-geschützte Aminosäure (0.8 mmol) wurde in 100 mL einer 4 % Collidin/DCM Mischung gelöst und zum Harz gegeben. Es wurde für 12 h geschüttelt und die Lösung abfiltriert. Anschließend wurde dreimal mit 25 mL DCM gewaschen.

20 mL einer Capping-Lösung (DCM/MeOH/DIPEA, 17:2:1) wurden zugesetzt und für 1 h bei RT geschüttelt. Anschließend wurde viermal mit je 20 mL DCM und DMF gewaschen.

##### 2. Bestimmung der Beladung

1.5 mg des Harzes wurden entnommen und in 1 mL 20 % Piperidin/DMF-Lösung für 30 min geschüttelt. Anschließend wurde mit 5 mL MeOH verdünnt und die Lösung in eine Quarzglasküvette überführt. Es wurde ein Absorptionsspektrum gemessen und mittels folgender Formel die Beladung  $B$  des Harzes bestimmt:

$$B = \frac{A_{289nm} \times V}{\epsilon_{289nm} \times d \times m}$$

Hierzu wurde das Volumen  $V$  der Lösung, der molare Absorptionskoeffizient  $\epsilon_{289nm}$  und die Absorption  $A_{289nm}$  bei 289 nm, sowie Schichtdicke  $d$  und die eingewogene Masse  $m$  benötigt.

##### 3. Kupplung auf der festen Phase

Das restliche Harz wurde dreimal mit 20 mL DMF gewaschen und anschließend mit 20 mL einer 20 % Piperidin/DMF-Lösung für 1 h geschüttelt und abfiltriert. Währenddessen wurden in einem separaten Kolben die zu

kuppelnde Aminosäure (5.0 Äq.), HATU (4.5 Äq.) und HOAt (4.5 Äq.) in 20 mL einer 20 % Piperidin/DMF-Lösung gelöst. Diese Mischung wurde anschließend zu dem Harz gegeben und es wurde für 12 h geschüttelt.

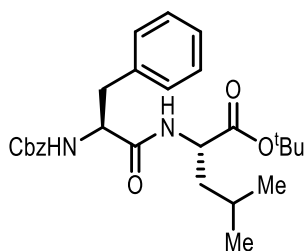
#### 4. Capping und Fmoc-Deblockierung

Anschließend wurde je dreimal mit dem gleichen Volumen DMF gewaschen und dreimal mit 25 mL DCM. 20 mL einer Capping-Lösung (DCM/MeOH/DIPEA, 17:2:1) wurden zugesetzt und für 1 h bei RT geschüttelt. Dann wurde viermal mit je 20 mL DCM und DMF gewaschen. Es wurden 20 mL 20 % Piperidin/DMF Lösung hinzugegeben und für eine Stunde geschüttelt. Anschließend wurde fünfmal mit 20 mL DMF und dreimal mit DCM gewaschen.

#### 5. Aromatische Substitution und Harz-Abspaltung

1,3-Difluor-4,6-dinitrobenzol (363 mg, 1.78 mmol, 2.2 Äq.) wurde in 20 mL EtOH gelöst und zum Harz gegeben. Anschließend wurde DIPEA (0.28 mL, 1.62 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und über Nacht bei RT geschüttelt. Die überschüssige Lösung wurde abfiltriert und dreimal mit je 20 mL DCM gewaschen. Anschließend wurde das Harz für 1 h getrocknet und mit 20 mL einer Lösung aus 18 mL TFA und je 1 mL H<sub>2</sub>O und TIPSH für 1.5 h geschüttelt. Die Lösung wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vermindert. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC gereinigt.

#### 552 Synthese von *N*-((Benzyloxy)carbonyl)-*L*-phenylalanyl-*L*-leucin-*tert*-butylester



Die Verbindung wurde ausgehend von *Z*-*L*-Phenylalanin (6.40 g, 21.3 mmol, 1.01 Äq.) und *L*-Leucin-*tert*-Butylester-hydrochlorid (4.70 g, 21.0 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.1** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (7.31 g, 15.5 mmol, 74 %) erhalten.

$R_f = 0.22$  (5:1, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 88.2–90.4 °C.

Lit.:<sup>[377]</sup> 89–91 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 413.4 (74) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 491.3 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

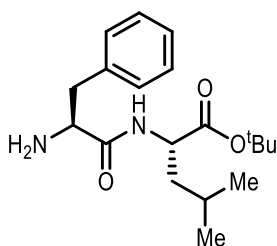
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.43 – 7.16 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 6.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 5.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 4.51 – 4.37 (m, 2H, α-CH<sup>Phe,Leu</sup>), 3.10 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.62 – 1.50 (m, 2H, γ-CH<sup>Leu</sup>), 1.46 (s, 9H CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 0.91 (dd, *J* = 6.2, 3.9 Hz, 6H, δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HMBC, HSQC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 171.6 (CO<sup>Leu</sup>), 170.3 (CO<sup>Phe</sup>), 155.9 (COO), 136.3 (C<sup>Ar</sup>), 136.3 (C<sup>Ar</sup>), 129.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.1 (C<sup>Ar</sup>), 127.1 (C<sup>Ar</sup>), 82.0 (C<sup>tBu</sup>), 67.1 (CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 56.1 (α-CH<sup>Phe</sup>), 51.5 (α-CH<sup>Leu</sup>), 41.9 (β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.5 (β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 28.1 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 24.9 (γ-CH<sup>Leu</sup>), 22.8 (δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 22.2 (δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3307, 3065, 2958, 1734, 1696, 1656, 1543, 1257, 1148, 1027.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[377]</sup>

### 376 Synthese von L-Phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester



Die Verbindung wurde ausgehend von **552** (3.0 g, 6.4 mmol) nach **AV6.2** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (2.2 g, 6.4 mmol, quant.) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (90:8:2, DCM/MeOH/NEt<sub>3</sub>).

**Smb.** = 29.0–31.2 °C.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 279.1(100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>.

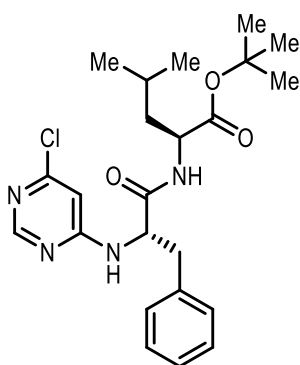
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 7.37 – 7.17 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.49 (td, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 1H, α-CH<sup>Leu</sup>), 3.66 (dd, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H, α-CH<sup>Phe</sup>), 3.24 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.73 (dd, *J* = 13.7, 9.2 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.79 – 1.49 (m, 3H, γ-CH<sup>Leu</sup>, β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 0.99 – 0.86 (m, 6H, δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 173.9 ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 172.4 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 137.8 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 81.8 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 56.5 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 51.1 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 41.9 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 40.9 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 25.1 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 23.0 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 22.2 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3323, 2957, 2871, 1732, 1660, 1508, 1367, 1247, 1146, 845, 749.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[378]</sup>

### 553 Synthese von *N*-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)-*L*-phenylalanyl-*L*-leucin-*tert*-butylester



Die Verbindung wurde ausgehend von **376** (250 mg, 0.75 mmol) und 4,6-Dichlorpyrimidin (74 mg, 0.5 mmol) nach **AV6.3** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (134 mg, 0.30 mmol, 60 %) erhalten.

$R_f$  = 0.40 (3:1,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$ ).

**Smb.** = 62.8–64.2 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 447.2(100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 447.2156 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_3^+$ : 447.2157).

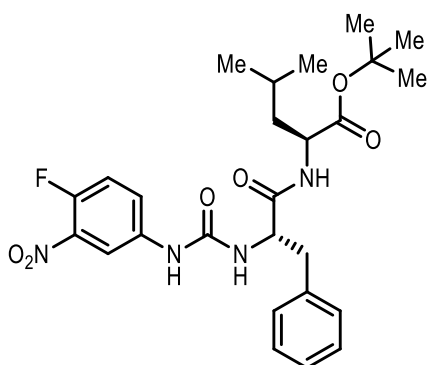
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -14.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 8.39 – 8.34 (m, 1H, H-2 $^{\text{pyr}}$ ), 7.34 – 7.19 (m, 5H, H $^{\text{Ar}}$ ), 6.37 (d,  $J = 0.9$  Hz, 2H, H-5 $^{\text{pyr}}$  und NH $^{\text{Leu}}$ ), 6.10 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, NH $^{\text{Phe}}$ ), 4.75 (s, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 4.46 (td,  $J = 8.4, 5.0$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 3.17 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 1.64 – 1.49 (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 1.45 (s, 10H,  $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$  und  $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 0.90 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H,  $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 171.5 ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 170.6 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 162.1 ( $\text{C-6}^{\text{pyr}}$ ), 158.1 ( $\text{C-2}^{\text{pyr}}$ ), 136.0 ( $\text{C-4}^{\text{pyr}}$ ), 129.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 104.4 ( $\text{C-5}^{\text{pyr}}$ ), 82.2 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 56.3 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 51.6 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 41.9 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 38.3 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 24.8 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 22.7 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 22.1 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3281, 2959, 1732, 1580, 1496, 1323, 1146, 1091, 981, 698.

#### 554 Synthese von ((4-Fluor-3-nitrophenyl)carbamoyl)-L-phenylalanyl- L-leucin-*tert*-butylester



Die Verbindung wurde ausgehend von **376** (250 mg, 0.75 mmol) und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat (136 mg, 0.75 mmol) nach **AV6.3** hergestellt. Als Lösungsmittel wurde jedoch DCM verwendet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (297 mg, 0.57 mmol, 77 %) erhalten.

$R_f$  = 0.30 (5:2,  $\text{cHex/EtOAc}$ ).

**Smb.** = 77.1–82.6 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 461.2(100) [ $\text{M}+\text{H}$  (freie Säure)] $^+$ , 539.3 (4.86) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**HRMS (ESI):** 539.2280 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{NaO}_6$  $^+$ : 539.2276).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -7.7^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

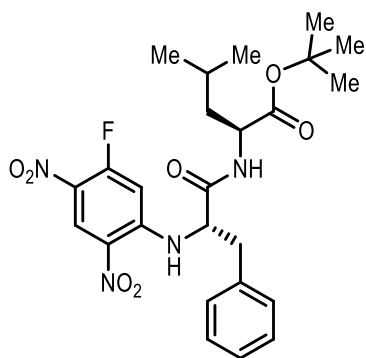
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 8.03 (s, 1H, NH), 7.94 (dd,  $J = 6.5, 2.7$  Hz, 1H, H-2 $^{\text{Ar-F}}$ ), 7.42 (dq,  $J = 9.1, 3.1$  Hz, 1H, H-5 $^{\text{Ar-F}}$ ), 7.30 – 7.15 (m, 5H, H $^{\text{Ar}}$ ), 6.99 (dd,  $J = 10.3, 9.0$  Hz, 1H, H-6 $^{\text{Ar-F}}$ ), 6.97 – 6.76 (m, 2H, NH $^{\text{Phe}}$  und NH $^{\text{Leu}}$ ), 4.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 4.33 (td,  $J = 7.9, 5.4$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 3.08 (dd,  $J = 13.9, 6.2$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 2.90 (dd,  $J = 13.9, 7.7$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 1.62 (dt,  $J = 13.0, 6.0$  Hz, 2H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$  und  $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 1.54 (td,  $J = 9.1, 6.9$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 0.85 (dd,  $J = 12.9, 5.7$  Hz, 6H,  $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

$^{19}\text{F-NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = -125.9$ .

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 173.6$  ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 171.2 ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 155.1 (CO), 150.5 (d,  $J = 258.9$  Hz, C-4 $^{\text{Ar-F}}$ ), 136.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, C-3 $^{\text{Ar-F}}$ ), 136.1 (C-1 $^{\text{Ar}}$ ), 135.6 (C-1 $^{\text{Ar-F}}$ ), 129.3 (C-3,5 $^{\text{Ar-F}}$ ), 128.7 (C-2,6 $^{\text{Ar}}$ ), 127.2 (C-4 $^{\text{Ar}}$ ), 125.6 (d,  $J = 7.6$  Hz, C-5 $^{\text{Ar-F}}$ ), 118.1 (d,  $J = 21.7$  Hz, C-6 $^{\text{Ar-F}}$ ), 115.6 (C-2 $^{\text{Ar-F}}$ ), 82.5 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 55.2 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 52.5 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 41.0 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 39.0 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 24.8 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 22.6 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 22.0 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3307, 2959, 1733, 1639, 1050, 952, 609, 560, 544, 499.

### 555 Synthese von (5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester



Die Verbindung wurde ausgehend von **376** (250 mg, 0.75 mmol) und 1,3-Difluor-4,6-dinitrobenzol (153 mg, 0.75 mmol) nach **AV6.3** hergestellt. Als Lösungsmittel wurde jedoch DCM verwendet. Das Produkt wurde als intensiv gelber Feststoff (310 mg, 0.60 mmol, 80 %) erhalten.

$R_f = 0.33$  (5:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 162.2–172.2 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 463.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (freie Säure) $^+$ , 541.2 (14.2)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 541.2077 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{NaO}_7^+$ : 541.2069).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +4.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

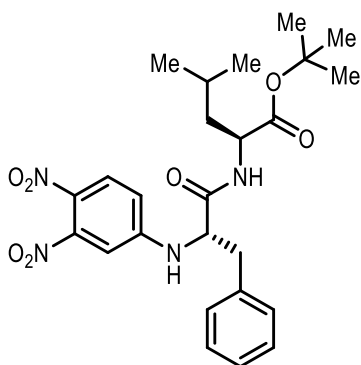
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 9.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3<sup>Ar-F</sup>), 8.85 – 8.77 (m, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 7.40 – 7.24 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.46 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-6<sup>Ar-F</sup>), 6.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 4.50 (td, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H, α-CH<sup>Leu</sup>), 4.24 (dt, *J* = 7.6, 5.4 Hz, 1H, α-CH<sup>Phe</sup>), 3.35 (dd, *J* = 14.1, 5.1 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 3.23 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.59 – 1.51 (m, 2H, β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und γ-CH<sup>Leu</sup>), 1.47 – 1.42 (m, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 1.41 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 0.93 (dd, *J* = 6.1, 4.4 Hz, 6H, δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = –103.9 (dd, *J* = 12.9, 8.0 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 171.5 (CO<sup>Leu</sup>), 168.9 (CO<sup>Phe</sup>), 161.2 (C-5<sup>Ar-F</sup>), 158.5 (C-4<sup>Ar-F</sup>), 148.3 (d, *J* = 13.4 Hz, C-2<sup>Ar-F</sup>), 134.7 (C<sup>Ar</sup>), 129.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.1 (C-1<sup>Ar-F</sup>), 128.0 (C<sup>Ar</sup>), 127.6 (C-3<sup>Ar-F</sup>), 102.70 (d, *J* = 27.1 Hz, C-6<sup>Ar-F</sup>), 82.5 (C<sup>tBu</sup>), 60.1 (α-CH<sup>Phe</sup>), 51.5 (α-CH<sup>Leu</sup>), 41.5 (β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.8 (β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 27.9 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 24.9 (γ-CH<sup>Leu</sup>), 22.7 (δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.9 (δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3344, 3278, 2945, 1704, 1630, 1456, 1232, 1150, 967, 921.

#### 556 Synthese von (3,4-Dinitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester



Die Verbindung wurde ausgehend von **376** (662 mg, 1.98 mmol) und 3,4-Dinitrofluorbenzol (368 mg, 1.98 mmol) nach **AV6.3** hergestellt. Das Produkt wurde als intensiv gelber Feststoff (241 mg, 0.48 mmol, 24 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (8:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 77.4–78.6 °C.

**MS (ESI):** m/z (%) = 445.2 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 523.2 (23.1) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 523.2159 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>7</sub><sup>+</sup>: 523.2163).

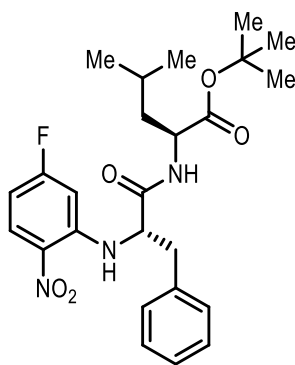
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -7.2^{\circ}$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 7.87$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H-5), 7.31 – 7.22 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.20 – 7.15 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.64 – 6.57 (m, 3H, H-2, H-6 und  $\text{NH}^{\text{LeuZ}}$ ), 5.86 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Phe}}$ ), 4.49 (td,  $J = 8.7, 5.0$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 4.24 (td,  $J = 7.3, 5.6$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 3.22 (td,  $J = 15.4, 5.1$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 3.09 (dd,  $J = 14.1, 7.6$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 1.63 – 1.53 (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$  und  $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 1.48 (dd,  $J = 9.1, 7.8$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 0.97 – 0.84 (m, 6H,  $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 171.6$  ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 170.3 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 151.7 (C-3), 146.7 (C-4), 135.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 130.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.7 (C-5), 113.5 (C-2), 107.6 (C-6), 82.5 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 58.7 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 51.7 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 41.6 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 39.0 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 25.0 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 22.7 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 21.9 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3275, 2959, 1731, 1657, 1606, 1368, 1321, 1144, 944, 843.

#### 557 Synthese von (5-Fluor-2-nitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester



Die Verbindung wurde ausgehend von **376** (250 mg, 0.75 mmol) und 2,4-Difluor-1-nitrobenzol (0.08 mL, 0.75 mmol) nach **AV6.3** hergestellt. Das Produkt wurde als intensiv gelber Feststoff (224 mg, 0.47 mmol, 63 %) erhalten.

$R_f = 0.16$  (20:1,  $c\text{Hex}/\text{EtOAc}$ ).

**Smb.** = 148.4–149.5 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 418.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}$  (freie Säure)] $^+$ , 496.2 (15.4)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 496.2223 ( $[M+H]^+$ , ber. für  $C_{25}H_{32}FN_3NaO_5^+$ : 496.2218).

$[\alpha]_D^{22} = +15.9^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

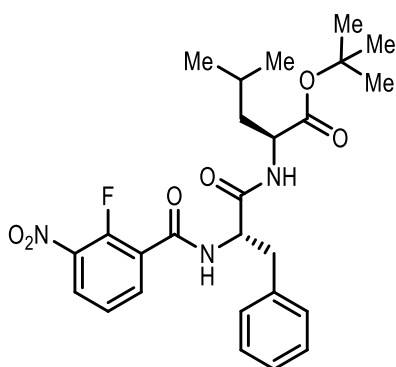
**$^1H$ -NMR**, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 8.39 - 8.32$  (m, 1H,  $NH^{Phe}$ ), 8.21 (dd,  $J = 9.4, 5.9$  Hz, 1H,  $H-3^{Ar-F}$ ), 7.37 – 7.27 (m, 5H,  $H^{Ar}$ ), 6.51 – 6.41 (m, 2H,  $NH^{Leu}$  und  $H-6^{Ar-F}$ ), 6.38 (dd,  $J = 10.9, 2.5$  Hz, 1H,  $H-4^{Ar-F}$ ), 4.51 (td,  $J = 8.7, 5.1$  Hz, 1H,  $\alpha-CH^{Leu}$ ), 4.13 (dt,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H,  $\alpha-CH^{Phe}$ ), 3.34 (dd,  $J = 14.0, 4.6$  Hz, 1H,  $\beta-CH_2^{Phe}$ ), 3.20 (dd,  $J = 14.0, 7.8$  Hz, 1H,  $\beta-CH_2^{Phe}$ ), 1.59 – 1.48 (m, 2H,  $\beta-CH_2^{Leu}$  und  $\gamma-CH^{Leu}$ ), 1.47 – 1.36 (m, 1H,  $\beta-CH_2^{Leu}$ ), 1.35 (s, 9H,  $CH_3^{tBu}$ ), 0.92 (dd,  $J = 6.1, 4.6$  Hz, 6H,  $\delta-CH_3^{Leu}$ ).

**$^{19}F$ -NMR** (377 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = -98.31$  (dt,  $J = 12.1, 6.7$  Hz).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 171.2$  ( $CO^{Leu}$ ), 170.3 ( $CO^{Phe}$ ), 167.4 (d,  $J = 257.9$  Hz,  $C-5^{Ar-F}$ ), 146.1 (d,  $J = 13.2$  Hz,  $C-1^{Ar-F}$ ), 135.4 ( $C-2^{Ar-F}$ ), 129.9 ( $C^{Ar}$ ), 129.8 ( $C-3^{Ar-F}$ ), 129.3 ( $C^{Ar}$ ), 129.0 ( $C^{Ar}$ ), 127.6 ( $C^{Ar}$ ), 105.8 (d,  $J = 24.4$  Hz,  $C-4^{Ar-F}$ ), 101.1 (d,  $J = 27.5$  Hz,  $C-6^{Ar-F}$ ), 82.0 ( $C^{tBu}$ ), 60.4 ( $\alpha-CH^{Phe}$ ), 51.4 ( $\alpha-CH^{Leu}$ ), 41.6 ( $\beta-CH_2^{Leu}$ ), 38.8 ( $\beta-CH_2^{Phe}$ ), 27.8 ( $CH_3^{tBu}$ ), 24.8 ( $\gamma-CH^{Leu}$ ), 22.7 ( $\delta-CH_3^{Leu}$ ), 22.0 ( $\delta-CH_3^{Leu}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3270, 3110, 1733, 1457, 1394, 1230, 1145, 1079, 753, 626.

### 558 Synthese von (2-Fluor-3-nitrobenzoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-tert-butylester



In einem 10 mL-Rundkolben wurde 2-Fluor-3-nitrobenzoesäure (138 mg, 0.74 mmol, 1.05 Äq.) in 4 mL absolutem Toluol gelöst und Thionylchlorid (2.5 mL, 3.4 mmol, 4.6 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 12 h in der Siedehitze gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt.

**376** (238 mg, 0.71 mmol, 1.0 Äq.) wurde in etwa 2 mL DCM gelöst und mit Triethylamin (0.13 mL, 0.92 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Anschließend wurde das Säurechlorid in etwa 2 mL DCM gelöst und langsam zugetropft. Es wurde für 48 h gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Flash-Chromatographie als leicht gelblicher Feststoff (309 mg, 0.59 mmol, 83 %) erhalten.

$R_f = 0.3$  (5:2, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 78.6–79.2 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 446.2 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 524.2 (15.4) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 524.2166 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub><sup>+</sup>: 524.2167).

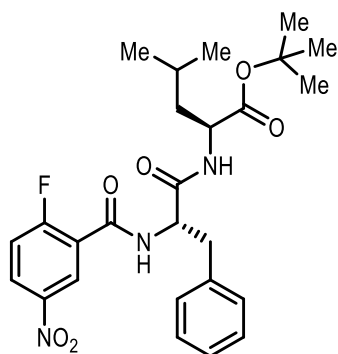
$[\alpha]_D^{22} = -15.0^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.24 (ddd,  $J = 8.0, 6.3, 1.9$  Hz, 1H, H-4<sup>Ar-F</sup>), 8.14 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.9$  Hz, 1H, H-3<sup>Ar-F</sup>), 7.39 (td,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H, H-5<sup>Ar-F</sup>), 7.33 – 7.24 (m, 6H, H<sup>Ar</sup> und NH<sup>Phe</sup>), 6.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 4.93 – 4.83 (m, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.43 (td,  $J = 8.2, 5.4$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.27 – 3.13 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.57 (dtd,  $J = 10.0, 7.5, 5.5$  Hz, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 1.46 (s, 10H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 0.94 – 0.86 (m, 6H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = -120.98 (q,  $J = 7.4$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 171.5 (CO<sup>Leu</sup>), 169.5 (CO<sup>Phe</sup>), 161.1 (CO), 153.3 (d,  $J = 266.1$  Hz, C-2<sup>Ar-F</sup>), 152.0 (C<sup>Ar</sup>), 137.0 (d,  $J = 2.9$  Hz, C-3<sup>Ar-F</sup>), 135.9 (C-4<sup>Ar-F</sup>), 129.4 (C<sup>Ar</sup>), 129.1 (C-6), 128.8 (C<sup>Ar</sup>), 127.3 (C<sup>Ar</sup>), 124.7 (d,  $J = 4.9$  Hz, C-5<sup>Ar-F</sup>), 124.0 (d,  $J = 11.7$  Hz, C-1<sup>Ar-F</sup>), 82.1 (C<sup>tBu</sup>), 55.3 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 51.6 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 41.8 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.4 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 28.0 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 24.9 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 22.6 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 22.2 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3292, 2960, 1733, 1650, 1537, 1352, 1250, 1150, 742, 547.

**559** Synthese von (2-Fluor-5-nitrobenzoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester

In einem 10 mL-Rundkolben wurde 2-Fluor-5-nitrobenzoesäure (138 mg, 0.74 mmol, 1.05 Äq.) in 4 mL absolutem Toluol gelöst und Thionylchlorid (2.5 mL, 3.4 mmol, 4.6 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 12 h in der Siedehitze gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt.

**376** (238 mg, 0.71 mmol, 1.0 Äq.) wurde in etwa 2 mL DCM gelöst und mit Triethylamin (0.13 mL, 0.92 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Anschließend wurde das Säurechlorid in etwa 2 mL DCM gelöst und langsam zugetropft. Es wurde für 48 h gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Flash-Chromatographie als leicht gelblicher Feststoff (137 mg, 0.27 mmol, 36 %) erhalten.

$R_f = 0.6$  (5:2, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 68.9–72.3 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 446.2 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 524.2 (19.0) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 446.1717 ([M+H-*t*Bu]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 446.1721).

$[\alpha]_D^{22} = -9.5^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

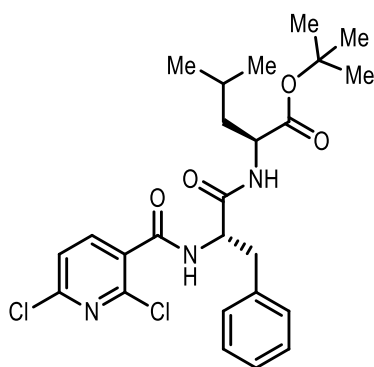
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.90 (dd,  $J = 6.4, 2.9$  Hz, 1H, H-6<sup>Ar-F</sup>), 8.35 (ddd,  $J = 9.0, 4.2, 2.9$  Hz, 1H, H-4<sup>Ar-F</sup>), 7.39 (dd,  $J = 10.4, 7.3$  Hz, 1H, H-3<sup>Ar-F</sup>), 7.33–7.21 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>, NH<sup>Phe</sup> und H<sup>Ar</sup>), 6.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 4.95–4.85 (m, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.43 (td,  $J = 8.1, 5.4$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.28–3.14 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.62–1.50 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ CH<sup>Leu</sup>), 1.47 (s, 10H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 0.89 (dd,  $J = 6.2, 3.3$  Hz, 6H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = -103.28 (tt,  $J = 10.7, 5.1$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 171.4 ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 169.6 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 164.7 (CO), 161.36 (d,  $J$  = 156.4 Hz, C-2 $^{\text{Ar-F}}$ ), 144.6 (C-5 $^{\text{Ar-F}}$ ), 135.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.6 (d,  $J$  = 11.1 Hz, C-4 $^{\text{Ar-F}}$ ), 128.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.1 (d,  $J$  = 4.3 Hz, C-6 $^{\text{Ar-F}}$ ), 127.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 122.2 (d,  $J$  = 14.2 Hz, C-1 $^{\text{Ar-F}}$ ), 117.7 (d,  $J$  = 27.3 Hz, C-3 $^{\text{Ar-F}}$ ), 82.2 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 55.2 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 51.7 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 41.8 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 38.4 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 24.9 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 22.6 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 22.2 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2969, 2901, 1718, 1653, 1530, 1384, 1242, 1231, 1050, 1026.

### 560 Synthese von (2,6-Dichlornicotinoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester



2,6-Dichloropyridin-3-carbonylchlorid (165 mg, 0.78 mmol, 1.0 Äq.) und **376** (262 mg, 0.78 mmol, 1.0 Äq.) wurden in einem 10 mL-Rundkolben in 3 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus Triethylamin (0.25 mL, 1.79 mmol, 2.3 Äq.) in 2 mL abs. DCM zugetropft. Die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt und einmal mit 10 mL  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie als farbloser Feststoff (329 mg, 0.65 mmol, 83 %) erhalten.

$R_f$  = 0.53 (5:3, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 145.7–150.7 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 452.1 (100) [ $\text{M}+\text{H}$  (freie Säure)] $^+$ , 530.2 (19.0) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**HRMS (ESI):** 530.1582 ([ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_4$  $^+$ : 530.1584).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  = +2.7° ( $c$  = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

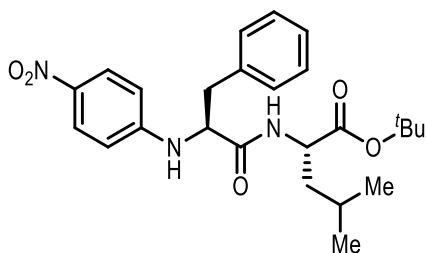
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.87 (dd, *J* = 6.4, 2.9 Hz, 1H, a4), 8.34 (ddd, *J* = 9.0, 4.2, 2.9 Hz, 1H, H-5), 7.43 (dd, *J* = 10.1, 7.4 Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 7.34 – 7.16 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 4.94 (qd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H, α-CH<sup>Phe</sup>), 4.44 (td, *J* = 8.1, 5.2 Hz, 1H, α-CH<sup>Leu</sup>), 3.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.63 – 1.55 (m, 2H, β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 1.47 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 0.90 (ddd, *J* = 9.1, 6.2, 3.9 Hz, 7H, δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup> und γ-CH<sup>Leu</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 171.5 (CO<sup>Leu</sup>), 169.7 (CO<sup>Ph</sup>), 164.7 (CO), 160.7 (C-6<sup>Pyr</sup>), 144.6 (C-2<sup>Pyr</sup>), 135.9 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 129.4 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C-5z<sup>Pyr</sup>), 128.0 (C-4<sup>Pyr</sup>), 127.2 (p-C<sup>Ar</sup>), 122.2 (C-3<sup>Pyr</sup>), 117.8, 82.1 (C<sup>tBu</sup>), 55.2 (α-CH<sup>Phe</sup>), 51.7 (α-CH<sup>Leu</sup>), 41.7 (β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.4 (β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 28.2 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 28.0 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 27.9 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 24.9 (γ-CH<sup>Leu</sup>), 22.6 (δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 22.1 (δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3280, 2958, 1736, 1638, 1575, 1542, 1454, 1142, 879, 730.

Im <sup>13</sup>C-NMR sind Spuren einer anderen Verbindung zu erkennen, die jedoch nicht genau bestimmt werden konnte. Es wurde mit dem leicht verunreinigten Produkt weitergearbeitet.

#### 561 Synthese von (4-Nitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester



1-Fluor-4-nitrobenzol (75 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und **376** (213 mg, 0.64 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 0.8 mL DMSO gelöst und mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (221 mg, 1.60 mmol, 3.0 Äq.) für 12 h bei 100 °C gerührt. Es wurden 10 mL Wasser hinzugegeben und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das Produkt wurde nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie als gelblicher Feststoff (95 mg, 0.3 mmol, 59 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (5:3, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 58.3–59.9 °C.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 400.2 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 478.2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 478.2315 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 478.2312).

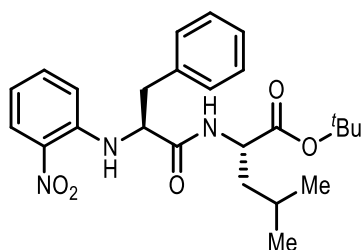
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2.1^{\circ}$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 8.06 - 8.02$  (m, 2H, H-3,5), 7.33 – 7.17 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.61 – 6.49 (m, 3H, H-2,6 und  $\text{NH}^{\text{Leu}}$ ), 4.55 – 4.37 (m, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 4.18 (dd,  $J = 7.5, 5.4$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 3.27 (dd,  $J = 14.1, 5.4$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 3.13 (dd,  $J = 14.1, 7.4$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 1.62 – 1.41 (m, 3H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$  und  $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 1.38 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (dd,  $J = 6.1, 3.6$  Hz, 6H,  $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 171.3$  ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 170.7 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 151.7 (C-1), 139.4 (C-4), 135.7 ( $\text{C}_q^{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 126.2 (C-3,5), 112.6 (C-2,6), 82.2 ( $\text{C}_q^{\text{Boc}}$ ), 59.1 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 51.5 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 41.7 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 38.6 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 27.9 (3C,  $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 22.7 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 22.0 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3357, 2959, 1730, 1652, 1598, 1308, 1146, 1110, 909, 698.

#### 562 Synthese von (2-Nitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester



2-Fluornitrobenzol (77 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und **376** (220 mg, 0.64 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 0.8 mL DMSO gelöst und mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (221 mg, 1.60 mmol, 3.0 Äq.) für 12 h bei 100 °C gerührt. Es wurden 10 mL Wasser hinzugegeben und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das Produkt wurde nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie als farbloses Öl (235 mg, 0.52 mmol, 98 %) erhalten.

$R_f = 0.18$  (7:1,  $\text{cHex/EtOAc}$ ).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 400.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (freie Säure) $^+$ , 478.2 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 478.2305 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6^+$ : 478.2312).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -0.65^{\circ}$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

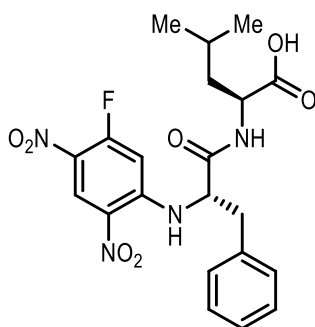
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 8.19 - 8.13$  (m, 2H,  $\text{NH}^{\text{Phe}}$  und H-3), 7.43 (ddd,  $J = 8.6, 7.0, 1.6$  Hz, 1H, H-5), 7.37 – 7.27 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.80 – 6.70 (m, 2H, H-4 und H-6), 6.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Leu}}$ ), 4.49 (td,

$J = 8.7, 5.2$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 4.19 (dt,  $J = 8.1, 4.1$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 3.35 (dd,  $J = 14.0, 4.4$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 3.19 (dd,  $J = 14.0, 8.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.55 – 1.35 (m, 3H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 1.31 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (dd,  $J = 6.2, 3.5$  Hz, 6H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 171.0 (CO<sup>Leu</sup>), 170.9 (CO<sup>Phe</sup>), 143.9 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 136.4 (C-5), 135.7 (C-1), 133.3 (C-2), 129.3 (C<sup>Ar</sup>), 129.0 (C<sup>Ar</sup>), 127.5 (C<sup>Ar</sup>), 126.7 (C-3), 117.5 (C-4), 115.1 (C-6), 81.8 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 60.4 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 51.4 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 41.6 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 39.0 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 27.8 (3C, CH<sub>3</sub>), 24.8 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 22.7 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 22.0 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3165, 2253, 1442, 1375, 1038, 918, 874, 541, 520, 453.

### 377 Synthese von *N*-(5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **555** (193 mg, 0.37 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als intensiv gelber Feststoff (158 mg, 0.34 mmol, 92 %) erhalten.

$R_f = 0.49$  (25:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 200.1–201.3 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 463.1(100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 463.1618 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup>:463.1623).

$[\alpha]_D^{22} = -14.1^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>/MeCN, 1:1).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 12.75 (s, 1H, COOH), 8.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-3<sup>Ar-F</sup>), 8.77 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.62 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 7.34 – 7.08 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.69 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, H-6<sup>Ar-F</sup>), 4.74 (td,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.30 (ddd,  $J = 9.9, 8.0, 4.9$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.28 (dd,  $J = 13.9,$

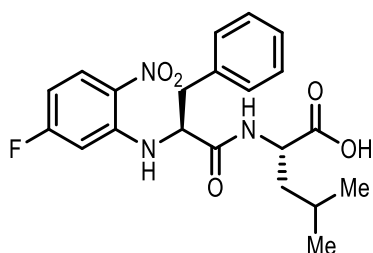
4.8 Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 3.13 (dd,  $J = 13.9, 7.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.68 – 1.50 (m, 3H,  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup> und  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 0.90 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 0.83 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

<sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = -108.19 (dd,  $J = 14.4, 8.2$  Hz).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 173.5 (CO<sup>Leu</sup>), 169.1 (CO<sup>Phe</sup>), 160.0 (C-5<sup>Ar-F</sup>), 157.4 (C-4<sup>Ar-F</sup>), 148.0 (d,  $J = 14.0$  Hz, C-2<sup>Ar-F</sup>), 136.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 127.2 (C<sup>Ar</sup>), 127.0 (d,  $J = 30.9$  Hz, C-3<sup>Ar-F</sup>), 125.2 (d,  $J = 9.6$  Hz, C-1<sup>Ar-F</sup>), 102.3 (d,  $J = 27.5$  Hz, C-6<sup>Ar-F</sup>), 57.4 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 50.3 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 39.6 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 37.7 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 24.2 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 22.8 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.0 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3352, 2959, 1725, 1629, 1578, 1504, 1261, 1227, 1072, 751.

### 378 Synthese von (5-Fluor-2-nitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **557** (179 mg, 0.38 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (164 mg, 0.41 mmol, quant.) erhalten.

$R_f = 0.14$  (25:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 162.3–164.0 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 418.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 418.1765 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 418.1773).

$[\alpha]_D^{22} = +62.9^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 12.73 (s, 1H, OH), 8.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 8.29 (dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.14 (dd,  $J = 9.4, 6.2$  Hz, 1H, H-3<sup>Ar-F</sup>), 7.33 – 7.16 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.61 – 6.47 (m, 2H, H-4<sup>Ar-F</sup> und H-6<sup>Ar-F</sup>), 4.55 (td,  $J = 7.8, 4.7$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.28 (ddd,  $J = 10.0, 8.1, 4.7$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.21

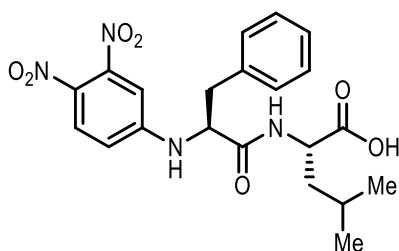
(dd,  $J = 13.9, 4.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 3.05 (dd,  $J = 13.9, 8.2$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.68 – 1.47 (m, 3H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 1.03 – 0.60 (m, 6H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = -101.66 (dt,  $J = 13.0, 7.0$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 173.7 (CO<sup>Leu</sup>), 170.2 (CO<sup>Phe</sup>), 167.7 (d,  $J = 253.3$  Hz, C-5<sup>Ar-F</sup>), 146.1 (d,  $J = 13.6$  Hz, C-1<sup>Ar-F</sup>), 136.5 (C<sup>Ar</sup>), 129.9 (d,  $J = 12.5$  Hz, C-3<sup>Ar-F</sup>), 129.4 (C<sup>Ar</sup>), 128.8 (C-2<sup>Ar-F</sup>), 128.4 (C<sup>Ar</sup>), 126.8 (C<sup>Ar</sup>), 104.5 (d,  $J = 24.9$  Hz, C-4<sup>Ar-F</sup>), 100. (d,  $J = 27.9$  Hz, C-6<sup>Ar-F</sup>), 57.3 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 50.3 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 38.5 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.1 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 24.3 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 22.9 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.0 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3352, 2959, 2931, 1725, 1629, 1579, 1415, 1261, 1227, 751.

### 379 Synthese von (3,4-Dinitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **556** (107 mg, 0.21 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (86 mg, 0.15 mmol, 71 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.17 (25:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 98.8–100.1 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 445.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 445.1717 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup>: 445.1717).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -7.6° ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

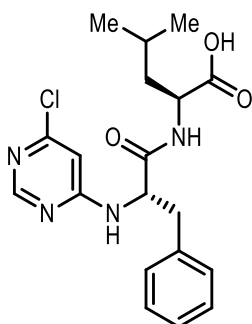
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 12.57 (s, 1H, OH), 8.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 7.97 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-5), 7.34 – 7.14 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.98 (s, 1H, H-2), 6.82 (s, 1H, H-6), 4.43 (td,  $J = 8.9, 4.8$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.32 – 4.20 (m, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.09 (dd,  $J = 13.9, 4.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>),

2.91 (dd,  $J = 14.0, 9.2$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.59 – 1.45 (m, 3H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 0.86 (d,  $J = 5.7$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Phe</sup>), 0.75 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

<sup>13</sup>C-NMR HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 174.1 (CO<sup>Leu</sup>), 170.9 (CO<sup>Phe</sup>), 154.3 (C<sup>Ar</sup>), 147.3 (C<sup>Ar</sup>), 137.7 (C<sup>Ar</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup> und C-5), 127.4 (C<sup>Ar</sup>), 127.0 (C<sup>Ar</sup>), 57.8 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 50.7 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 40.5 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.2 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 24.8 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 23.3 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.1 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3277, 2925, 1718, 1659, 1604, 1543, 1369, 1319, 1255, 744.

### 380 Synthese von *N*-(6-Chlorpyrimidin-4-yl)-*L*-phenylalanyl- *L*-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **553** (193 mg, 0.43 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (156 mg, 0.40 mmol, 92 %) erhalten.

$R_f = 0.15$  (25:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 98.2–99.3 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 391.1(100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 389.1367 ([M-H]<sup>-</sup>; ber. für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 389.1386).

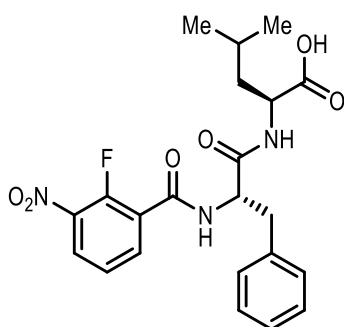
$[\alpha]_D^{22} = -17.6^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$ /ppm = 8.21 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, H-2<sup>pyr</sup>), 7.26 (d,  $J = 5.3$  Hz, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.25 – 7.18 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 6.51 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 6.44 (s, 1H, H-5<sup>pyr</sup>), 4.84 (s, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.39 (ddd,  $J = 9.6, 8.0, 5.2$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.22 (dd,  $J = 14.1, 5.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.96 (dd,  $J = 14.1, 8.8$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.69 – 1.54 (m, 3H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 0.91 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 0.86 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 174.0 ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 163.8 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 159.0 ( $\text{C-2}^{\text{pyr}}$ ), 138.0 ( $\text{C-4}^{\text{pyr}}$ ), 130.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 105.3 ( $\text{C-5}^{\text{pyr}}$ ), 56.5 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 51.5 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 40.8 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 38.5 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 25.4 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 23.1 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 21.5 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3279, 2956, 1727, 1664, 1589, 1498, 1440, 1204, 753, 698.

### 381 Synthese von (2-Fluor-3-nitrobenzoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **558** (300 mg, 0.60 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (252 mg, 0.57 mmol, 95 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (50:3, DCM/MeOH).

**Smb.** = 180.8–182.1 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 446.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 446.1719  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6^+$ : 446.1721).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -71.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeCN}$ , 1:1).

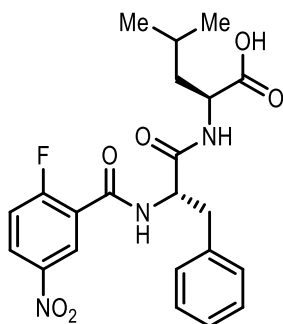
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 12.63 (s, 1H, OH), 8.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Phe}}$ ), 8.42 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Leu}}$ ), 8.20 (ddd,  $J = 8.5, 7.0, 1.8$  Hz, 1H, H-4<sup>Ar-F</sup>), 7.69 (ddd,  $J = 7.7, 5.8, 1.8$  Hz, 1H, H-6<sup>Ar-F</sup>), 7.51 – 7.42 (m, 1H, H-5<sup>Ar-F</sup>), 7.38 – 7.24 (m, 4H, *o*-H<sup>Ar</sup> und *m*-H<sup>Ar</sup>), 7.24 – 7.15 (m, 1H, *p*-H<sup>Ar</sup>), 4.78 (ddd,  $J = 10.3, 8.5, 4.0$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 4.28 (ddd,  $J = 9.4, 7.9, 5.6$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 3.13 (dd,  $J = 13.9, 4.0$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 2.86 (dd,  $J = 13.9, 10.4$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 1.77 – 1.62 (m, 1H,  $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 1.57 (dt,  $J = 8.5, 5.5$  Hz, 2H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 0.90 (dd,  $J = 20.6, 6.5$  Hz, 6H,  $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

$^{19}\text{F-NMR}$  (377 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = -122.47$  (t,  $J = 6.5$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 173.9$  ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 170.7 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 161.9 (CO), 151.59 (d,  $J = 266.3$  Hz, C-2 $^{\text{Ar-F}}$ ), 137.6 ( $\text{C}_q^{\text{Ar}}$ ), 137.4 (d,  $J = 8.2$  Hz, C-3 $^{\text{Ar-F}}$ ), 135.2 (d,  $J = 4.0$  Hz, C-6 $^{\text{Ar-F}}$ ), 129.2 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.0 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.6 (C-4 $^{\text{Ar-F}}$ ), 126.7 (C-1 $^{\text{Ar-F}}$ ), 126.3 ( $\rho\text{-C}^{\text{Ar}}$ ), 124.8 (d,  $J = 4.7$  Hz, C-5 $^{\text{Ar-F}}$ ), 54.4 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 50.3 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 39.6 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 37.3 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 24.2 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 22.8 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 21.3 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3284, 2961, 1718, 1644, 1614, 1537, 1455, 1352, 744, 697.

### 382 Synthese von (2-Fluor-5-nitrobenzoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **559** (116 mg, 0.23 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (85 mg, 0.2 mmol, 83 %) erhalten.

$R_f = 0.19$  (50:3, DCM/MeOH).

**Smb.** = 147.6–148.9 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 446.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 444.1557 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ , ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_6^-$ : 444,1576).

$[\alpha]_D^{22} = -8.1^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 12.64$  (s, 1H, OH), 8.78 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Leu}}$ ), 8.43 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Phe}}$ ), 8.38 (ddd,  $J = 9.1, 4.2, 3.0$  Hz, 1H, H-6 $^{\text{Ar-F}}$ ), 8.21 (dd,  $J = 5.9, 3.0$  Hz, 1H, H-4 $^{\text{Ar-F}}$ ), 7.56 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-3 $^{\text{Ar-F}}$ ), 7.37 – 7.30 (m, 2H, o-H $^{\text{Ar}}$ ), 7.31 – 7.24 (m, 2H, m-H $^{\text{Ar}}$ ), 7.24 – 7.17 (m, 1H, p-H $^{\text{Ar}}$ ), 4.77 (ddd,  $J = 10.3, 8.4, 4.0$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 4.28 (ddd,  $J = 9.5, 7.9, 5.4$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 3.16 (dd,  $J =$

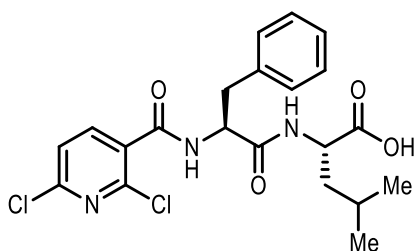
13.8, 4.0 Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.88 (dd,  $J$  = 13.8, 10.3 Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.79 – 1.63 (m, 1H,  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 1.63 – 1.49 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 0.90 (dd,  $J$  = 21.0, 6.5 Hz, 6H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

<sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = -104.03 (dt,  $J$  = 9.9, 5.2 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 173.9 (CO<sup>Leu</sup>), 170.6 (CO<sup>Phe</sup>), 161.5 (CO), 161.5 (d,  $J$  = 262.0 Hz, C-2<sup>Ar-F</sup>), 143.5 (C-5), 137.6 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 129.2 (2C, *o*-C<sup>Ar</sup>), 128.0 (3C, *m*-C<sup>Ar</sup> und C-6), 126.3 (*p*-H<sup>Ar</sup>), 125.6 (d,  $J$  = 5.5 Hz, C-4<sup>Ar-F</sup>), 124.7 (d,  $J$  = 17.0 Hz, C-1<sup>Ar-F</sup>), 118.0 (d,  $J$  = 25.1 Hz, C-3<sup>Ar-F</sup>), 54.4 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 50.3 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 39.8 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>) 37.2 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 24.2 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 22.8 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.3 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300, 3080, 2957, 1716, 1629, 1529, 1349, 1195, 742, 448.

### 383 Synthese von (2,6-Dichlornicotinoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **560** (282 mg, 0.55 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (225 mg, 0.50 mmol, 90 %) erhalten.

$R_f$  = 0.15 (50:3, DCM/MeOH).

**Smb.** = 172.7–174.6 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 452.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 452.1144 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 452.1139).

$[\alpha]_D^{22}$  = -2.7° ( $c$  = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

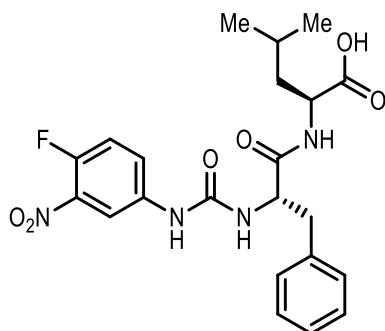
<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 12.65 (s, 1H, OH), 8.92 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.41 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 7.66 – 7.55 (m, 2H, H<sup>Pyr</sup>), 7.34 – 7.25 (m, 4H, *o*-H<sup>Ar</sup> und *m*-H<sup>Ar</sup>), 7.23 – 7.18 (m, 1H, *p*-H<sup>Ar</sup>), 4.77 (ddd,  $J$  = 10.6, 8.6, 4.1 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.27 (ddd,  $J$  = 10.0, 7.9, 5.1 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.18 – 3.09 (m,

$^1\text{H-NMR}$ ,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ , 2.81 (dd,  $J = 14.0, 10.6$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 1.69 (tdd,  $J = 13.2, 9.3, 5.9$  Hz, 1H,  $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 1.63 – 1.51 (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 1.00 – 0.70 (m, 6H,  $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 174.4$  ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 171.1 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 164.3 (CO), 149.6 ( $\text{C-6}^{\text{Pyr}}$ ), 146.3 ( $\text{C-2}^{\text{Pyr}}$ ), 141.4 ( $\text{C-4}^{\text{Pyr}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_q^{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $\text{C-5}^{\text{Pyr}}$ ), 129.7 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.5 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 126.8 ( $p\text{-C}^{\text{Ar}}$ ), 123.9 ( $\text{C-3}^{\text{Pyr}}$ ), 54.5 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 50.8 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 40.4 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 37.9 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 24.8 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 23.4 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 21.8 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3260, 2958, 2931, 1719, 1640, 1577, 1424, 1341, 1143, 753.

### 384 Synthese von ((4-Fluor-3-nitrophenyl)carbamoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **554** (216 mg, 0.42 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (190 mg, 0.41 mmol, 98 %) erhalten.

$R_f = 0.18$  (25:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 178.1–178.5 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 461.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 459.1686 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ , ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_6^-$ : 459.1685).

$[\alpha]_D^{22} = -11.2^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 12.69$  (s, 1H, OH), 9.22 (s, 1H,  $\text{H-2}^{\text{Ar-F}}$ ), 8.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Leu}}$ ), 8.38 – 8.21 (m, 1H), 7.51 (ddd,  $J = 9.1, 3.8, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H-5}^{\text{Ar-F}}$ ), 7.43 (dd,  $J = 11.0, 9.1$  Hz, 1H,  $\text{H-6}^{\text{Ar-F}}$ ), 7.30 – 7.11 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 6.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Phe}}$ ), 4.56 (td,  $J = 8.1, 4.6$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 4.27 (ddd,  $J = 9.8, 8.0, 5.2$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 3.07 (dd,  $J = 13.9, 4.6$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 2.83 (dd,  $J = 13.9, 8.0$  Hz, 1H,  $\beta\text{-$

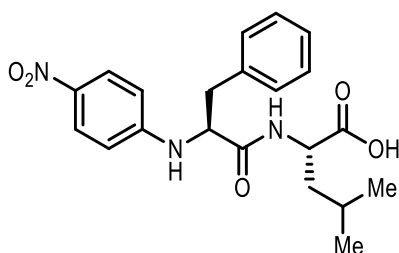
$\text{CH}_2^{\text{Phe}}$ , 1.65 (tdd,  $J = 13.1, 9.2, 5.9$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 1.61 – 1.49 (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$  und  $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 0.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (377 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = -129.79$  (ddd,  $J = 10.9, 6.8, 4.0$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 174.0$  ( $\text{CO}^{\text{Leu}}$ ), 171.2 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 154.2 (CO), 149.9 (C-4 $^{\text{Ar-F}}$ ), 148.2 (C-3 $^{\text{Ar-F}}$ ), 137.2 (C $^{\text{Ar}}$ ), 137.2 – 136.2 (m, C-1 $^{\text{Ar-F}}$ ), 129.4 (C $^{\text{Ar}}$ ), 128.0 (C $^{\text{Ar}}$ ), 126.2 (C $^{\text{Ar}}$ ), 124.6 (d,  $J = 7.6$  Hz, C-5 $^{\text{Ar-F}}$ ), 118.5 (d,  $J = 21.9$  Hz, C-6 $^{\text{Ar-F}}$ ), 113.3 (d,  $J = 3.0$  Hz, C-1 $^{\text{Ar-F}}$ ), 79.1 (Chloroform), 53.4 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 50.1 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 40.0 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Leu}}$ ), 38.2 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 24.2 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{Leu}}$ ), 22.8 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ), 21.2 ( $\delta\text{-CH}_3^{\text{Leu}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3326, 3024, 1717, 1645, 1537, 1498, 1349, 1215, 752, 667.

### 385 Synthese von (4-Nitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **561** (166 mg, 0.36 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (123 mg, 0.23 mmol, 65 %) erhalten.

$R_f = 0.16$  (50:3, DCM/MeOH).

**Smb.** = 95.6 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 400.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 400.1864 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5^+$ : 400.1867).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +32.0^\circ$  ( $c = 1.00, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

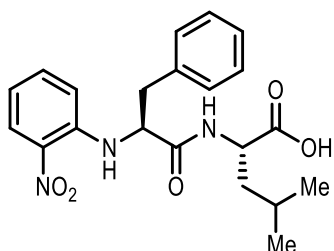
**$^1\text{H}$ -NMR**, COSY (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 12.66$  (s, 1H, OH), 8.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Leu}}$ ), 7.94 – 7.89 (m, 2H, H-3,5), 7.54 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Phe}}$ ), 7.38 – 7.31 (m, 2H, *o*-H), 7.29 – 7.23 (m, 2H, *m*-H), 7.21 – 7.13 (m, 1H, *p*-H), 6.63 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, H-2,6), 4.36 (td,  $J = 9.1, 4.5$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 4.24 (ddd,  $J = 10.1, 8.1,$

4.9 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.07 (dd,  $J = 14.0, 4.3$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.90 (dd,  $J = 14.0, 9.6$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.67 – 1.48 (m, 3H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 0.77 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 174.3 (CO<sup>Leu</sup>), 171.8 (CO<sup>Ala</sup>), 154.4 (C-2,6), 138.2 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 136.6 (2C, C-1,4), 129.6 (*o*-C), 128.6 (*m*-C), 126.9 (*p*-C), 126.4 (2C, C-3,5), 79.7 (Verunreinigung durch Chloroform), 57.8 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 50.7 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 40.5 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.4 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 24.8 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 23.4 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.6 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3335, 2958, 1719, 1648, 1597, 1472, 1305, 1109, 751, 696.

### 386 Synthese von (2-Nitrophenyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **562** (106 mg, 0.23 mmol) nach **AV6.4** hergestellt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (80 mg, 0.2 mmol, 86 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.16 (50:3, DCM/MeOH).

**Smb.** = 72.1 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 400.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 400.1858 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 400.1867).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = +76.2° ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

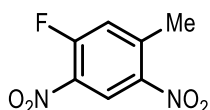
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 12.72 (s, 1H, OH), 8.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 8.17 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.04 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H, H-3), 7.47 (ddd,  $J = 8.6, 6.9, 1.6$  Hz, 1H, H-5), 7.30 – 7.23 (m, 4H, *o,m*-H), 7.23 – 7.17 (m, 1H, *m*-H), 6.79 (dd,  $J = 8.9, 1.2$  Hz, 1H, H-6), 6.70 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.2$  Hz, 1H, H-4), 4.56 (td,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.27 (ddd,  $J = 10.1, 8.1, 4.8$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.21 (dd,  $J = 13.9,$

4.8 Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 3.05 (dd,  $J = 13.9, 8.0$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.68 – 1.47 (m, 3H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 0.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 0.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 174.3 (CO<sup>Leu</sup>), 171.0 (CO<sup>Ala</sup>), 144.4 (C-1), 137.1 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 137.0 (C-5), 132.0 (C-2), 129.8 (2C, *m*-C<sup>Ar</sup>), 128.8 (2C, *o*-C<sup>Ar</sup>), 127.2 (*p*-C<sup>Ar</sup>), 126.7 (C-3), 116.6 (C-4), 115.1 (C-6), 57.5 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 50.7 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 40.3 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.6 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 24.8 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 23.4 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.5 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3363, 2957, 2871, 1723, 1640, 1615, 1574, 1498, 1265, 1149.

### 389 Synthese von 5-Fluor-2,4-dinitrotoluol



Nach einer modifizierten Vorschrift von Matsumoto *et al.*<sup>[379]</sup>

In einem 50 mL-Kolben wurde konz. HNO<sub>3</sub> (7.5 mL, 0.17 mol, 6.2 Äq.) vorgelegt und langsam über 5 min unter Eiskühlung konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10.8 mL, 0.20 mol, 7.5 Äq.) zugetropft. Die so erhaltene Nitriersäure wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise so mit 3-Fluortoluol (3.0 mL, 27 mmol, 1.0 Äq.) versetzt, so dass die Temperatur nicht über 10 °C stieg. Nach vollendeter Zugabe wurde die Suspension für 30 min bei RT gerührt, anschließend in 200 mL Eiswasser gegeben und für 20 min gerührt. Der ausgeschiedene Feststoff wurde abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Anschließend wurde aus EtOH rekristallisiert und ein farbloser Feststoff (3.1 g, 16 mmol, 57 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.85 (DCM).

**Smb.** = 78.2–78.8 °C.

Lit.:<sup>[379]</sup> 79–80 °C.

**GC-MS:**  $m/z$  (%) = 199.9 [M]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.76 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-3), 7.97 – 7.68 (m, 1H, H-6), 2.63 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

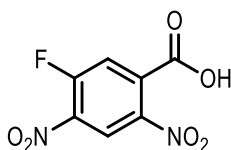
**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = -111.79 (dd,  $J = 12.0, 7.1$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 157.7 (C-4), 154.1 (C-2), 144.2 (C-1), 143.1 (d,  $J$  = 11.1 Hz, C-5), 123.4 (C-3), 122.4 (d,  $J$  = 23.0 Hz, C-6), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3135, 3051, 1620, 1599, 1530, 1445, 1338, 1311, 1273, 883.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[379]</sup>

### 387 Synthese von 5-Fluor-2,4-dinitrobenzoesäure



Nach einer modifizierten Vorschrift von Matsumoto *et al.*<sup>[379]</sup>

Zu einer kräftig gerührten Lösung von **389** (502 mg, 2.50 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurde unter Eiskühlung langsam  $\text{CrO}_3$  (600 mg, 6.00 mmol, 2.4 Äq.) in etwa 1 mL  $\text{H}_2\text{O}$  hinzuge tropft, so dass die Temperatur konstant unter  $0^\circ\text{C}$  blieb. Anschließend wurde kräftig für 3.5 h bei RT gerührt.

Die Lösung wurde auf 200 mL Eiswasser gegeben, zweimal mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde mit 30 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit 2 N HCl auf pH 2 angesäuert. Anschließend wurde die wässrige Phase erneut zweimal mit 30 mL EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und anschließend der Rückstand aus einer *n*-Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1) rekrystallisiert. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (410 mg, 1.78 mmol, 71 %) erhalten.

$R_f$  = 0.57 (92:8, DCM/MeOH).

**Smb.** =  $164.3\text{--}165.6^\circ\text{C}$ . Lit.:<sup>[379]</sup>  $164\text{--}166^\circ\text{C}$ .

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 458.9 (100) [2M-H].

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 14.44 (s, 1H, OH), 8.84 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, H-3), 8.14 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H, H-6).

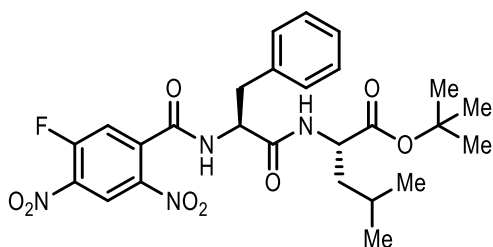
**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  =  $-108.44$  (dd,  $J$  = 10.6, 6.5 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 163.9 (CO), 156.6 (d,  $J$  = 271.4 Hz, C-5), 142.5 (d,  $J$  = 3.9 Hz, C-2), 137.4 (d,  $J$  = 8.7 Hz, C-4), 134.9 (d,  $J$  = 9.5 Hz, C-1), 123.2 (C-3), 120.1 (d,  $J$  = 25.0 Hz, C-6).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3072, 1723, 1630, 1535, 1487, 1342, 1278, 1246, 1230, 834.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[379]</sup>

### 392 Synthese von (5-Fluor-2,4-dinitrobenzoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester



**387** (78 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL Toluol gelöst und mit Thionylchlorid (0.1 mL, 1.4 mmol, 4.6 Äq.) versetzt. Es wurde für 3 h bei 60 °C gerührt und anschließend das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Säurechlorid wurde in 2 mL DCM gelöst und zügig zu einer Lösung aus **376** (100mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (0.08  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol, 2.0 Äq.) in 3 mL abs. DCM bei 0 °C gegeben. Die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie als gelblicher Feststoff (109 mg, 0.2 mmol, 66 %) erhalten.

$R_f$  = 0.74 (98:2, DCM/MeOH).

**Smb.** = 171.5–173.9 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 491.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}$  (freie Säure)]<sup>+</sup>, 569.3 (30)  $[\text{M}+\text{Na}]$ <sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 545.2059  $[\text{M}-\text{H}]$ , ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_8$ : 545.2053).

$[\alpha]_D^{22}$  = +11.5° ( $c$  = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 8.73 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, H-3<sup>ArF</sup>), 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 7.29 – 7.10 (m, 6H, H<sup>Ar</sup> und H-6<sup>ArF</sup>), 6.65 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 4.96 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.23 (td,

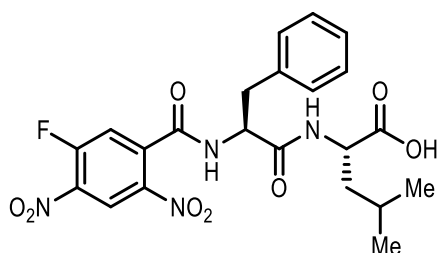
$J = 7.9, 5.4$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.14 (h,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.65 – 1.51 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 1.45 (s, 10H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup> und  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 0.87 (dd,  $J = 11.7, 5.9$  Hz, 6H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = -106.02 (dd,  $J = 9.4, 6.4$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 171.3 (CO<sup>Leu</sup>), 170.1 (CO<sup>Phe</sup>), 163.1 (CO<sup>ArF</sup>), 157.5 (d,  $J = 277.4$  Hz, C-5<sup>ArF</sup>), 141.7 (C-2<sup>ArF</sup>), 139.0 (C-4<sup>ArF</sup>), 137.0 (C-1<sup>ArF</sup>), 136.0 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.5 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.8 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.4 (C-4<sup>Ar</sup>), 123.6 (C-3<sup>ArF</sup>), 119.8 (d,  $J = 23.9$  Hz, C-6<sup>ArF</sup>), 82.3 (C<sub>q</sub><sup>tBu</sup>), 54.9 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 52.0 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 41.3 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.4 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 28.0 (3C, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 24.9 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 22.7 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 22.1 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3271, 3065, 2961, 1643, 1605, 1542, 1542, 1343, 1149, 834.

### 390 Synthese von (5-Fluor-2,4-dinitrobenzoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin



Die Verbindung wurde ausgehend von **392** (103 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.4** hergestellt. Die Verbindung wurde nach präparativer HPLC (HTec-C18, isokratisch 50:50 MeCN/H<sub>2</sub>O, eluiert ab 8.50 min) als farbloser Feststoff (58 mg, 0.12 mmol, 63 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.42 (9:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 196.5–201.0 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 491.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 491.1568 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup>: 491,1573).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = -18.8° ( $c = 1.00$ , MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 12.62 (s, 1H, OH), 9.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.76 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, H-3<sup>ArF</sup>), 8.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 7.42 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, H-6<sup>ArF</sup>), 7.35 – 7.26 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>),

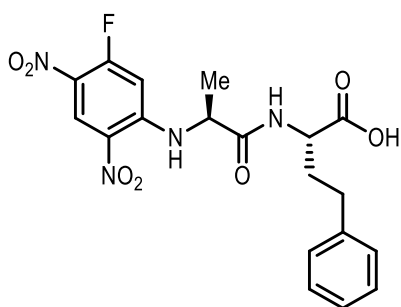
7.22 (ddt,  $J = 6.7, 5.1, 2.9$  Hz, 1H,  $p$ -H<sup>Ar</sup>), 4.86 – 4.72 (m, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.28 (ddd,  $J = 9.5, 7.8, 5.4$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.13 (dd,  $J = 14.0, 4.6$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.87 (dd,  $J = 14.0, 9.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.75 – 1.63 (m, 1H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 1.63 – 1.49 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sup>Leu</sup>), 0.90 (dd,  $J = 18.8, 6.5$  Hz, 6H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = -109.20 (dd,  $J = 10.4, 6.6$  Hz).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 173.9 (CO<sup>Leu</sup>), 170.3 (CO<sup>Phe</sup>), 162.3 (CO<sup>ArF</sup>), 156.2 (d,  $J = 271.3$  Hz, C-5<sup>ArF</sup>), 142.1 (d,  $J = 3.6$  Hz, C-2<sup>ArF</sup>), 138.5 (d,  $J = 9.1$  Hz, C-1<sup>ArF</sup>), 137.4 (C-1<sup>Ar</sup>), 136.7 (d,  $J = 8.7$  Hz, C-4<sup>ArF</sup>), 129.3 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.1 (2C, C<sup>Ar</sup>), 126.4 (C-4<sup>Ar</sup>), 123.3 (C-3<sup>ArF</sup>), 119.5 (d,  $J = 24.6$  Hz, C-6<sup>ArF</sup>), 54.0 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 50.4 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 39.8 ( $\beta$ -CH<sup>Leu</sup>), 37.5 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 24.3 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 22.9 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.4 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3268, 3039, 2962, 1720, 1649, 1543, 1345, 1255, 745, 700.

### 393 Synthese von (S)-2-((S)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)propanamido)-4-phenylbutansäure



Die Verbindung wurde ausgehend von Fmoc-hPhe-OH (250 mg, 0.60 mmol) nach **AV6.5** hergestellt. Das Produkt wurde nach präparativer HPLC (ACE-C18-PFP, isokratisch 45:55 MeCN/H<sub>2</sub>O, eluiert ab 12.80 min) als gelber Feststoff (24 mg, 0.06 mmol, 10 %) erhalten.

$R_f = 0.32$  (10:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 182.6 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 435.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 433.1151 ([M-H]<sup>-</sup>), ber. für C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 433.1165).

$[\alpha]_D^{22} = +3.3^\circ$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

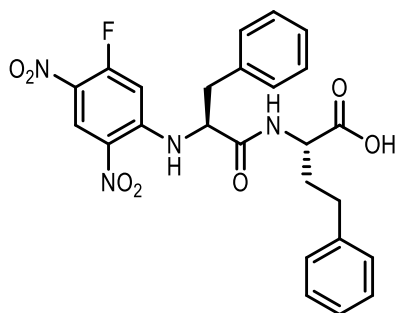
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 12.79 (s, 1H, OH), 9.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, NH<sup>Ala</sup>), 8.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3<sup>Ar-F</sup>), 8.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 7.27 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.20 – 7.10 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 6.96 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H-6<sup>Ar-F</sup>), 4.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, α-CH<sup>Ala</sup>), 4.21 (ddd, *J* = 9.7, 7.8, 4.3 Hz, 1H, α-CH<sup>hPhe</sup>), 2.65 (ddd, *J* = 14.5, 9.6, 5.3 Hz, 1H, γ-CH<sup>hPhe</sup>), 2.59 (ddd, *J* = 13.7, 9.2, 7.0 Hz, 1H, γ-CH<sup>hPhe</sup>), 2.12 – 1.99 (m, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.99 – 1.87 (m, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = –107.27 – –107.88 (m).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 173.0 (CO<sup>hPhe</sup>), 170.7 (CO<sup>Ala</sup>), 159.9 (C-5<sup>Ar-F</sup>), 158.1 (C-4<sup>Ar-F</sup>), 147.6 (d, *J* = 14.2 Hz, C-2<sup>Ar-F</sup>), 140.8 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 127.4 (C-3<sup>Ar-F</sup>), 125.9 (C<sup>Ar</sup>), 125.1 (d, *J* = 9.5 Hz, C-1<sup>Ar-F</sup>), 102.1 (d, *J* = 27.1 Hz, C-6<sup>Ar-F</sup>), 51.7 (α-CH<sup>Ala</sup>), 51.5 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 32.4 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.4 (γ-CH<sup>hPhe</sup>), 18.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3164, 2943, 1719, 1443, 1375, 1472, 1037, 918, 750, 669.

**394** Synthese von (S)-2-((S)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)-3-phenylpropanamido)-4-phenylbutansäure



Die Verbindung wurde ausgehend von Fmoc-hPhe-OH (250 mg, 0.60 mmol) nach **AV6.5** hergestellt. Das Produkt wurde nach präparativer HPLC (ACE-C18-PFP, isokratisch 52:48 MeCN/H<sub>2</sub>O, eluiert ab 7.23 min) als gelber Feststoff (27 mg, 0.05 mmol, 9 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.39 (10:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 80.1 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 511.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 509.1465 ([M-H]<sup>-</sup>, ber. für C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 509.1478).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +15.2^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

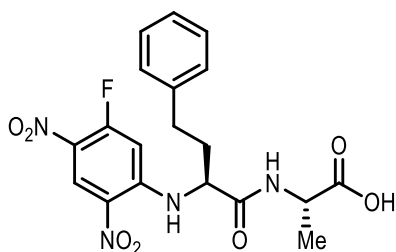
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 12.84$  (s, 1H, OH), 8.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3<sup>Ar-F</sup>), 8.81 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.73 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 7.35 – 7.24 (m, 6H, H<sup>Ar</sup>), 7.23 – 7.15 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 6.78 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H, H-6<sup>Ar-F</sup>), 4.80 (td,  $J = 7.7, 4.9$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 4.22 (ddd,  $J = 9.7, 7.9, 4.4$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 3.32 (dd,  $J = 14.0, 4.9$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 3.17 (dd,  $J = 13.9, 7.8$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 2.69 – 2.55 (m, 2H,  $\gamma\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 2.06 (dddd,  $J = 13.8, 9.6, 7.1, 4.4$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 1.94 (dtd,  $J = 13.6, 9.5, 5.4$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = -107.50$  (m).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 173.0$  ( $\text{CO}^{\text{hPhe}}$ ), 169.2 ( $\text{CO}^{\text{Phe}}$ ), 159.6 ( $\text{C-5}^{\text{Ar-F}}$ ), 157.9 ( $\text{C-4}^{\text{Ar-F}}$ ), 148.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 148.0 (d,  $J = 14.1$  Hz,  $\text{C-2}^{\text{Ar-F}}$ ), 136.0 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C-3}^{\text{Ar-F}}$ ), 127.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 126.9 ( $\text{C-2}^{\text{Ar-F}}$ ), 125.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 125.2 (d,  $J = 9.8$  Hz,  $\text{C-1}^{\text{Ar-F}}$ ), 102.3 (d,  $J = 27.4$  Hz,  $\text{C-6}^{\text{Ar-F}}$ ), 57.4 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 51.5 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 37.7 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ), 32.5 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 31.3 ( $\gamma\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3334, 2929, 1725, 1630, 1583, 1519, 1330, 1119, 1051, 699.

### 395 Synthese von ((S)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-L-alanin



Die Verbindung wurde ausgehend von **402** (57 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.4** hergestellt. Die Verbindung wurde als gelber Feststoff (41 mg, 0.09 mmol, 81 %) erhalten.

$R_f = 0.22$  (DCM).

**Smb.** = 137.2–139.4 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 435.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 433.1158  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_7$ : 433.1165).

$[\alpha]_D^{22} = -44.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

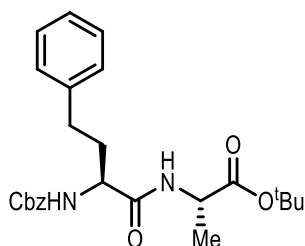
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (600 MHz, Aceton- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 8.98$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3<sup>Ar-F</sup>), 7.20 (d,  $J = 5.1$  Hz, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.12 (tt,  $J = 4.7, 3.5$  Hz, 1H,  $p\text{-H}^{\text{Ar}}$ ), 6.93 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H, H-6<sup>Ar-F</sup>), 4.68 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 4.48 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 2.79 (qdd,  $J = 13.7, 10.0, 6.1$  Hz, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 2.36 (ddt,  $J = 14.0, 10.0, 6.0$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 2.29 (ddt,  $J = 14.0, 10.0, 5.9$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 1.41 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz, Aceton- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = -108.07$  (ddd,  $J = 14.3, 8.0, 2.0$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (151 MHz, Aceton- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm} = 173.7$  ( $\text{CO}^{\text{Ala}}$ ), 168.2 ( $\text{CO}^{\text{hPhe}}$ ), 158.7 (d,  $J = 267.5$  Hz, C-4<sup>Ar-F</sup>), 147.1 (d,  $J = 13.8$  Hz, C-2<sup>Ar-F</sup>), 140.1 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 127.4 (C<sup>Ar</sup>), 127.3 (C<sup>Ar</sup>), 126.9 (C-1<sup>Ar-F</sup>), 126.4 (C-3<sup>Ar-F</sup>), 124.9 ( $p\text{-C}^{\text{Ar}}$ ), 124.6 (d,  $J = 9.7$  Hz, C-5<sup>Ar-F</sup>), 101.2 (d,  $J = 27.4$  Hz, C-6<sup>Ar-F</sup>), 55.3 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 47.9 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 33.1 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 29.7 ( $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 16.3 ( $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3368, 3334, 3115, 1632, 1577, 1288, 1193, 1193, 1164, 1052.

### 398 Synthese von ((S)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-L-alanin-*tert*-butylester



Das Produkt wurde ausgehend von Z-L-Homophenylalanin (500 mg, 1.59 mmol, 1.01 Äq.) und L-Alanin-*tert*-Butylester-hydrochlorid (287 mg, 1.58 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.1** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (670 mg, 1.52 mmol, 96 %) erhalten.

$R_f = 0.23$  (7:3, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 105.2–107.1 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 385.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}$  (freie Säure)]<sup>+</sup>, 463.2 (19.0)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 463.2210 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ : 463.2203).

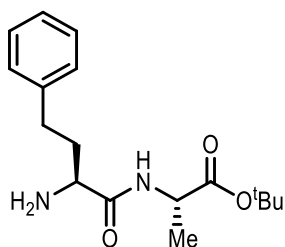
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +3.9^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 7.35$  (q,  $J = 4.0, 3.2$  Hz, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar, Cbz}}$ ), 7.27 – 7.12 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar, hPhe}}$ ), 6.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Ala}}$ ), 5.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{hPhe}}$ ), 5.12 (s, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Cbz}}$ ), 4.41 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 4.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 2.68 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 2.32 – 1.81 (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 1.35 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 171.8$  ( $\text{CO}^{\text{Ala}}$ ), 170.8 ( $\text{CO}^{\text{hPhe}}$ ), 156.1 ( $\text{CO}^{\text{Cbz}}$ ), 140.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 136.2 ( $\text{C-}^1\text{Cbz}$ ), 128.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 126.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 82.2 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 67.1 ( $\text{CH}_2^{\text{Cbz}}$ ), 48.8 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 45.2 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 34.5 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 31.6 ( $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 18.5 ( $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3327, 2979, 1721, 1658, 1604, 1535, 1368, 1241, 1149, 698.

### 399 Synthese von ((S)-2-Amino-4-phenylbutanoyl)-L-alanin-tert-butylester



Das Produkt wurde ausgehend von **398** (260 mg, 0.59 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH nach **AV6.2** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (190 mg, 0.59 mmol, quant.) gewonnen.

$R_f = 0.72$  (90:8:2, DCM/MeOH/ $\text{NEt}_3$ ).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 307.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI):** 307.1984 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 307.1992).

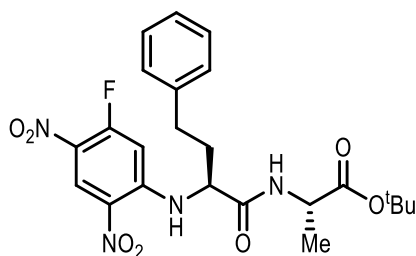
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +3.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 7.74$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Ala}}$ ), 7.39 – 7.03 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 4.42 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 3.53 (s, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 3.42 – 2.84 (m, 2H,  $\text{NH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 2.83 – 2.69 (m, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 2.26 – 2.09 (m, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 1.94 – 1.84 (m, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 1.36 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 173.5 (CO<sup>hPhe</sup>), 172.2 (CO<sup>Ala</sup>), 141.0 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.4 (C<sup>Ar</sup>), 126.1 (C<sup>Ar</sup>), 81.9 (C<sup>tBu</sup>), 54.5 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 48.4 (α-CH<sup>Ala</sup>), 36.2 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.9 (γ-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 28.0 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 27.9 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 18.5 (β-CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3292, 2026, 2979, 1734, 1652, 1498, 1454, 1393, 1151, 700.

**402** Synthese von ((S)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)-4-phenylbutanoyl)alanin-*tert*-butylester



Die Verbindung wurde ausgehend von **399** (100 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) und 1,5-Difluor-2,4-dinitrobenzol (150 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.3** hergestellt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (187 mg, 0.38 mmol, 78%) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.25 (5:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 141.3–143.7 °C.

**MS (ESI):** m/z (%) = 435.1 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 513.2 (19.0) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 490.1798 ([M]<sup>-</sup>, ber. für C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 490.1822).

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -20.4° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

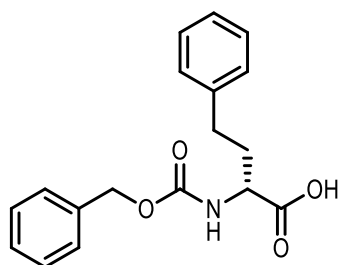
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 9.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-3<sup>Ar-F</sup>), 8.97 – 8.79 (m, 1H, NH<sup>Ala</sup>), 7.38 – 7.07 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 6.41 (d, J = 13.1 Hz, 1H, H-6<sup>Ar-F</sup>), 4.47 (p, J = 7.2 Hz, 1H, α-CH<sup>Ala</sup>), 3.99 (q, J = 6.4 Hz, 1H, α-CH<sup>hPhe</sup>), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H, γ-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.41 (ddd, J = 14.8, 7.4, 1.6 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.22 (dq, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H, β-CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = -103.89 (ddd, J = 13.2, 8.0, 1.9 Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 171.6 ( $\text{CO}^{\text{Ala}}$ ), 169.0 ( $\text{CO}^{\text{hPhe}}$ ), 161.7 ( $\text{C-5}^{\text{Ar-F}}$ ), 158.1 ( $\text{C-4}^{\text{Ar-F}}$ ), 148.1 (d,  $J$  = 12.9 Hz,  $\text{C-2}^{\text{Ar-F}}$ ), 139.4 ( $\text{C}_q^{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C-3}^{\text{Ar-F}}$ ), 127.3 (d,  $J$  = 111.8 Hz,  $\text{C-1}^{\text{Ar-F}}$ ), 126.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 102.1 (d,  $J$  = 27.0 Hz,  $\text{C-6}^{\text{Ar-F}}$ ), 82.7 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 57.4 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 48.9 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 34.3 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 31.6 ( $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 18.4 ( $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3334, 2977, 1734, 1633, 1583, 1522, 1421, 1367, 1291, 1150.

#### 403 Synthese von Z-R-Homophenylalanin



Nach einer Vorschrift von Vater *et al.*<sup>[380]</sup>

In einem 250 mL-Kolben wurden 60 mL THF und 20 mL  $\text{H}_2\text{O}$  vorgelegt und unter kräftigem Rühren wurde R-Homophenylalanin (3.22 g, 18.0 mmol, 1.0 Äq.) und Z-Osu (4.49 g, 18.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Die Suspension wurde anschließend mit 10 mL Triethylamin (72.0 mmol, 4.0 Äq.) versetzt, woraufhin die Mischung langsam aufklarte. Die Reaktion wurde für 18 h gerührt und anschließend mit 200 mL EtOAc versetzt. Die Mischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und die organische Phase dreimal mit 100 mL 1 N HCl und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (5.51 g, 17.5 mmol, 98 %) erhalten und ohne weitere Aufreinigung für die folgenden Schritte verwendet.

**$R_f$**  = 0.12 (98:2, DCM/MeOH).

**Smb.** = 103.1–103.9 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 336.1 (35)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$**  = +14.8° ( $c$  = 1.00, MeOH).

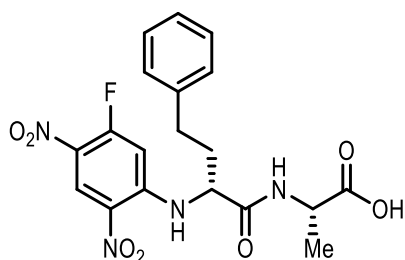
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 10.12 (s, 1H, OH), 7.46 – 6.68 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 5.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.16 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 4.55 – 4.24 (m, 1H, α-CH<sup>hPhe</sup>), 2.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, -γ-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.24 (tdd, *J* = 14.7, 9.1, 5.1 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.03 (dq, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 177.2 (CO<sup>hPhe</sup>), 156.2 (CO), 140.5 (C<sub>q</sub><sup>Cbz</sup>), 136.1 (C<sub>q</sub><sup>hPhe</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.4 (C<sup>Ar</sup>), 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 126.3 (C<sup>Ar</sup>), 67.3 (CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 53.6 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 34.0 (γ-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.6 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3029, 1716, 1528, 1439, 1429, 1336, 1233, 1212, 1051, 775.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[380]</sup>

#### 405 Synthese von ((*R*)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-L-alanin



Die Verbindung wurde ausgehend von **412** (90 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.4** hergestellt. Die Verbindung wurde nach präparativer HPLC (HTec-C18, isokratisch 50:50 MeCN/H<sub>2</sub>O, eluiert ab 12.18 min) als gelber Feststoff (48 mg, 0.11 mmol, 61 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (DCM).

**Smb.** = 183.0–184.7 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 435.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 435.1301 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup>: 435.1311).

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +16.3° (*c* = 1.00, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 12.73 (s, 1H, OH), 8.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3<sup>ArF</sup>), 8.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH<sup>Ala</sup>), 7.24 (dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 2H, H<sup>A</sup>), 7.19 – 7.12 (m, 3H, H<sup>A</sup>),

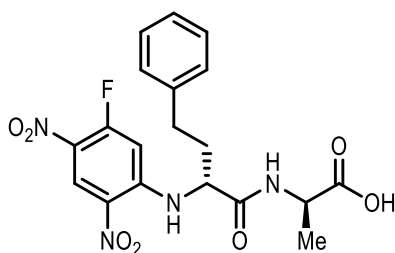
6.95 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H, H-6<sup>ArF</sup>), 4.47 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 4.28 (p,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 2.69 – 2.56 (m, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.26 – 2.12 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.32 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = -107.83 (dd,  $J = 14.2, 8.1$  Hz).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 173.8 (CO<sup>Ala</sup>), 169.4 (CO<sup>hPhe</sup>), 159.1 (d,  $J = 267.2$  Hz, C-5<sup>ArF</sup>), 147.9 (d,  $J = 13.8$  Hz, C-4<sup>ArF</sup>), 140.7 (C-1<sup>hPhe</sup>), 128.4 (C<sup>Ar</sup> und C-1<sup>ArF</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 127.5 (d,  $J = 28.6$  Hz, C-2<sup>ArF</sup>), 126.0 ( $\rho$ -C<sup>hPhe</sup>), 125.2 (d,  $J = 9.5$  Hz, C-3<sup>ArF</sup>), 102.2 (d,  $J = 27.1$  Hz, C-6<sup>ArF</sup>), 56.1 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 47.9 ( $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 33.4 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 30.5 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 17.1 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3350, 2075, 1630, 1582, 1520, 1364, 1330, 1289, 740, 700.

#### 406 Synthese von ((*R*)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-D-alanin



Die Verbindung wurde ausgehend von **413** (82 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.4** hergestellt. Die Verbindung wurde nach präparativer HPLC (HTec-C18, isokratisch 50:50 MeCN/H<sub>2</sub>O, eluiert ab 11.58 min) als gelber Feststoff (46 mg, 0.11 mmol, 58 %) erhalten.

$R_f = 0.22$  (DCM).

**Smb.** = 137.2–139.4 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 435.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 435.1302 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup>: 435.1311).

$[\alpha]_D^{22} = +42.2^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 12.75 (s, 1H, OH), 9.04 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-3<sup>ArF</sup>), 8.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, NH<sup>Ala</sup>), 7.29 – 7.11 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.97 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H, H-6<sup>ArF</sup>),

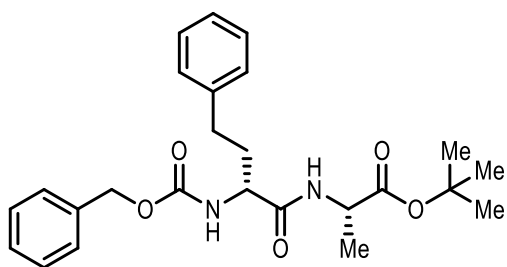
4.51 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 4.32 (p,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 2.73 – 2.56 (m, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.18 (td,  $J = 8.1, 5.5$  Hz, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.33 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = –108.02 (dd,  $J = 14.0, 8.1$  Hz).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 173.8 (CO<sup>Ala</sup>), 169.3 (CO<sup>hPhe</sup>), 159.1 (d,  $J = 267.0$  Hz, C-5<sup>ArF</sup>), 147.8 (C-4<sup>ArF</sup>), 141.1 (C-1<sup>hPhe</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup> und C-1<sup>ArF</sup>), 127.5 (d,  $J = 15.6$  Hz, C-2<sup>ArF</sup>), 125.9 (*p*-C<sup>hPhe</sup>), 125.2 (C-3<sup>ArF</sup>), 102.30 (d,  $J = 26.5$  Hz, C-6<sup>ArF</sup>), 55.7 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 47.9 ( $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 33.5 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 30.1 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 16.9 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3337, 1726, 1630, 1581, 1520, 1364, 1330, 1053, 741, 701.

#### 408 Synthese von ((*R*)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-L-alanin-*tert*-butylester



Das Produkt wurde ausgehend von Z-D-Homophenylalanin (**403**, 634 mg, 2.02 mmol, 1.01 Äq.) und L-Alanin-*tert*-Butylester Hydrochlorid (368 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.1** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (700 mg, 1.58 mmol, 79 %) erhalten.

$R_f = 0.23$  (7:3, *c*Hex/EtOAc).

**Smb.** = 67.1–69.3 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 385.2 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 463.2 (19.0) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 463.2210 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 463.2203).

$[\alpha]_D^{22} = +0.7^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

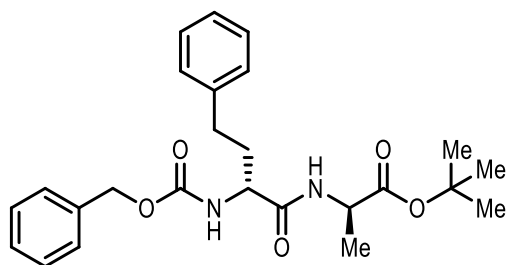
<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.38 – 7.29 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.29 – 7.24 (m, 2H, H<sup>Ar, Cbz</sup>), 7.21 – 7.13 (m, 3H, H<sup>Ar, Cbz</sup>), 6.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, NH<sup>Ala</sup>), 5.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 5.18 – 5.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Cbz</sup>),

4.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 4.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 2.73 – 2.58 (m, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.24 – 2.09 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.95 (ddd,  $J = 21.3, 12.6, 4.8$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.40 – 1.34 (m, 3H,  $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 172.0 (CO<sup>Ala</sup>), 170.8 (CO<sup>hPhe</sup>), 156.2 (CO<sup>Cbz</sup>), 140.9 (C-1<sup>hPhe</sup>), 136.3 (C-1<sup>Cbz</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 126.3 (C<sup>Ar</sup>), 82.3 (C<sup>tBu</sup>), 67.2 (CH<sub>2</sub><sup>Cbz</sup>), 54.6 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 48.8 ( $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 34.6 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.8 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 28.1 (CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 18.6 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3297, 3063, 2934, 1726, 1655, 1524, 1454, 1369 1150, 698.

#### 409 Synthese von ((R)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-D-alanin-tert-butylester



Das Produkt wurde ausgehend von Z-D-Homophenylalanin (**403**, 634 mg, 2.02 mmol, 1.01 Äq.) und D-Alanin-tert-Butylester-hydrochlorid (368 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.1** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (610 mg, 1.38 mmol, 69 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.23 (7:3, cHex/EtOAc).

Smb. = 116.5–116.6 °C.

MS (ESI): m/z (%) = 385.2 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 463.2 (19.0) [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI): 463.2210 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 463.2203).

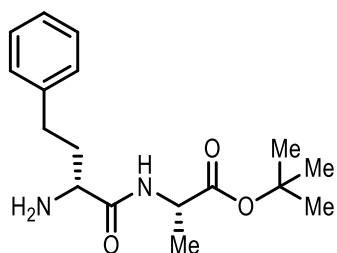
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +3.9° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.38 – 7.30 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.29 – 7.24 (m, 3H, H<sup>Ar, Cbz</sup>), 7.24 – 7.09 (m, 2H, H<sup>Ar, Cbz</sup>), 6.38 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 5.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Cbz</sup>), 4.41 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 4.19 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 2.69 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.17 (dtd,  $J = 13.7, 7.9, 5.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.01 – 1.88 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 171.9 ( $\text{CO}^{\text{Ala}}$ ), 170.9 ( $\text{CO}^{\text{hPhe}}$ ), 156.2 ( $\text{CO}^{\text{Cbz}}$ ), 140.9 ( $\text{C-1}^{\text{hPhe}}$ ), 136.4 ( $\text{C-1}^{\text{Cbz}}$ ), 128.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 82.3 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 67.2 ( $\text{CH}_2^{\text{Cbz}}$ ), 54.6 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 48.9 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 34.6 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 31.7 ( $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 18.6 ( $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3295, 3062, 2935, 1734, 1657, 1538, 1454, 1368 1150, 699.

#### 410 Synthese von ((*R*)-2-Amino-4-phenylbutanoyl)-L-alanin-*tert*-butylester



Das Produkt wurde ausgehend von **408** (220 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH nach **AV6.2** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (140 mg, 0.46 mmol, 92 %) gewonnen.

$R_f$  = 0.66 (DCM + 2%  $\text{NEt}_3$ ).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 307.2 (100) [ $\text{M}+\text{H}$  (freie Säure)] $^+$ .

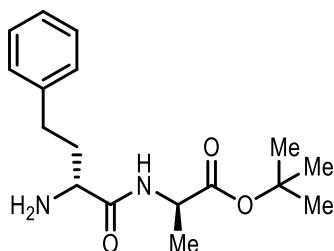
**HRMS (ESI):** 307.2015 ([ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ : 307.2016).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  = +49.1 $^\circ$  ( $c$  = 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.63 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Ala}}$ ), 7.33 – 7.23 (m, 2H,  $m\text{-H}^{\text{Ar}}$ ), 7.19 (dt,  $J$  = 7.8, 1.9 Hz, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 4.45 (p,  $J$  = 7.2 Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 3.35 (dd,  $J$  = 8.2, 4.5 Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 2.85 – 2.63 (m, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 2.19 (dddd,  $J$  = 14.0, 9.6, 6.9, 4.5 Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 1.82 (dddd,  $J$  = 14.0, 9.2, 8.2, 6.1 Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 174.4 ( $\text{CO}^{\text{hPhe}}$ ), 172.4 ( $\text{CO}^{\text{Ala}}$ ), 141.4 ( $\text{C-1}^{\text{hPhe}}$ ), 128.6 ( $p\text{-C}^{\text{Ar}}$ ), 126.1 (4C,  $o,m\text{-C}^{\text{Ar}}$ ), 81.9 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 54.8 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 48.4 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 36.7 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 32.2 ( $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 28.1 (3C,  $\text{CH}_3$ ), 18.7 ( $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3295, 3062, 2935, 1734, 1719, 1538, 1368, 1245, 1150, 699.

411 Synthese von ((*R*)-2-Amino-4-phenylbutanoyl)-D-alanin-*tert*-butylester

Das Produkt wurde ausgehend von **409** (220 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH nach **AV6.2** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (140 mg, 0.46 mmol, 92 %) gewonnen.

$R_f = 0.62$  (DCM + 2%  $\text{NEt}_3$ ).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 307.2 (100)  $[\text{M}+\text{H}$  (freie Säure)] $^+$ .

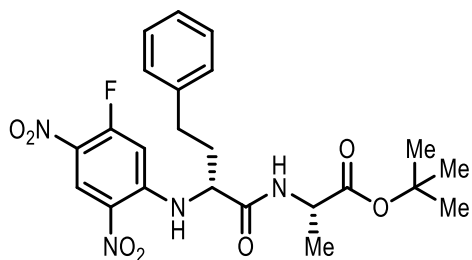
**HRMS (ESI):** 307.2015  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ : 307.2016).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +49.2^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 7.69$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{NH}^{\text{Ala}}$ ), 7.32 – 7.23 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.23 – 7.13 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 4.53 – 4.36 (m, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 3.38 (dd,  $J = 8.2, 4.5$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 2.72 (ddd,  $J = 9.4, 6.6, 3.3$  Hz, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 2.17 (dddd,  $J = 13.8, 9.4, 7.0, 4.5$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 1.81 (dddd,  $J = 13.8, 9.1, 8.1, 6.5$  Hz, 1H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 1.46 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm} = 174.9$  ( $\text{CO}^{\text{hPhe}}$ ), 172.8 ( $\text{CO}^{\text{Ala}}$ ), 141.7 ( $\text{C-1}^{\text{hPhe}}$ ), 128.9 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.9 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 126.5 ( $p\text{-C}$ ), 82.3 ( $\text{C}^{\text{tBu}}$ ), 55.2 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 48.7 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Ala}}$ ), 37.2 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 32.5 ( $\gamma\text{-CH}_2^{\text{hPhe}}$ ), 28.4 (3C,  $\text{CH}_3^{\text{tBu}}$ ), 19.2 ( $\beta\text{-CH}_3^{\text{Ala}}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3306, 3062, 2933, 1733, 1651, 1510, 1454, 1227, 1155, 700.

**412** Synthese von ((*R*)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-L-alanin-*tert*-butylester


Die Verbindung wurde ausgehend von **410** (140 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) und 1,5-Difluor-2,4-dinitrobenzol (93 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.3** hergestellt. Das Produkt wurde als gelbes Öl (198 mg, 0.40 mmol, 87%) erhalten.

$R_f = 0.26$  (5:1, *c*Hex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 435.1 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 513.2 (30) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 489.1790 ([M-H]<sup>-</sup>, ber. für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 489.1791).

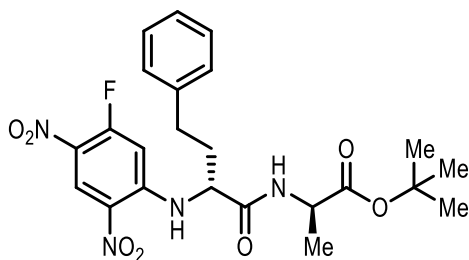
$[\alpha]_D^{22} = +26.7^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 9.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-3<sup>ArF</sup>), 8.81 (dd,  $J = 24.0, 7.1$  Hz, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 7.35 – 7.12 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, NH<sup>Ala</sup>), 6.42 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H, H-6<sup>ArF</sup>), 4.47 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 4.00 (dt,  $J = 7.0, 5.8$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 2.80 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.49 – 2.34 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.22 (dq,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = –103.00 – –104.50 (m).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 172.0 (CO<sup>Ala</sup>), 169.1 (CO<sup>hPhe</sup>), 160.0 (d,  $J = 272.0$  Hz, C-5<sup>ArF</sup>), 148.2 (d,  $J = 13.0$  Hz, C-4<sup>ArF</sup>), 139.5 (C-1<sup>hPhe</sup>), 129.0 (2C, *o*-C<sup>hPhe</sup>), 128.4 (2C, *m*-C<sup>hPhe</sup>), 128.1 (C-2<sup>ArF</sup>), 127.9 (C-3<sup>ArF</sup>), 126.9 (*p*-C<sup>hPhe</sup>), 125.2 (C-1<sup>ArF</sup>), 102.0 (d,  $J = 27.1$  Hz, C-6<sup>ArF</sup>), 83.1 (C<sup>tBu</sup>), 57.6 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 49.2 ( $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 34.5 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.8 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 18.6 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3337, 3066, 2981, 2935, 1631, 1582, 1421, 1330, 1291, 741.

**413** Synthese von ((*R*)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-*D*-alanin-*tert*-butylester

Die Verbindung wurde ausgehend von **411** (125 mg, 0.41 mmol, 1.0 Äq.) und 1,5-Difluor-2,4-dinitrobenzol (83 mg, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.3** hergestellt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (186 mg, 0.38 mmol, 93%) erhalten.

$R_f = 0.47$  (1:1, *c*Hex/DCM).

**Smb.** = 136.3–138.5 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 435.1 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 513.2 (30) [M+Na]<sup>+</sup>.

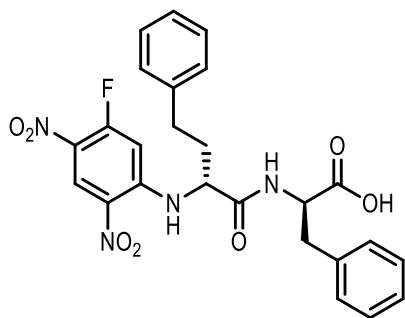
**HRMS (ESI):** 489.1783 ([M-H]<sup>-</sup>; ber. für C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 489.1791).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 9.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-3<sup>ArF</sup>), 8.92 – 8.76 (m, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 7.34 – 7.15 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.50 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, NH<sup>Ala</sup>), 6.40 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H, -6<sup>ArF</sup>), 4.47 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 3.98 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 2.82 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.49 – 2.31 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.31 – 2.12 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = -103.87 (ddd,  $J = 13.0, 8.0, 1.9$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 171.7 (CO<sup>Ala</sup>), 169.1 (CO<sup>hPhe</sup>), 160.0 (d,  $J = 271.9$  Hz, C-5<sup>ArF</sup>), 148.2 (d,  $J = 13.2$  Hz, C-4<sup>ArF</sup>), 139.5 (C-1<sup>hPhe</sup>), 129.0 (2C, *o*-C<sup>hPhe</sup>), 128.5 (2C, *m*-C<sup>hPhe</sup>), 128.2 (C-2<sup>ArF</sup>), 127.9 (C-3<sup>ArF</sup>), 126.9 (*p*-C<sup>hPhe</sup>), 102.2 (d,  $J = 26.9$  Hz, C-6<sup>ArF</sup>), 82.8 (C<sup>tBu</sup>), 57.6 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 49.0 ( $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 34.4 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.7 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 18.5 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3327, 298, 2935, 1632, 1582, 1421, 1331, 1290, 733.

**418** Synthese von ((*R*)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-*D*-phenylalanin

Die Verbindung wurde ausgehend von **421** (100 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.4** hergestellt. Die Verbindung wurde nach präparativer HPLC (HTec-C18, isokratisch 60:40 MeCN/H<sub>2</sub>O, eluiert ab 9.46 min) als gelber Feststoff (77 mg, 0.15 mmol, 83 %) erhalten.

$R_f$  = 0.15 (98:2, DCM/MeOH).

**Smb.** = 87.2–90.9 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 511.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 509.1489 ([M-H]<sup>-</sup>; ber. für C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 509.1478).

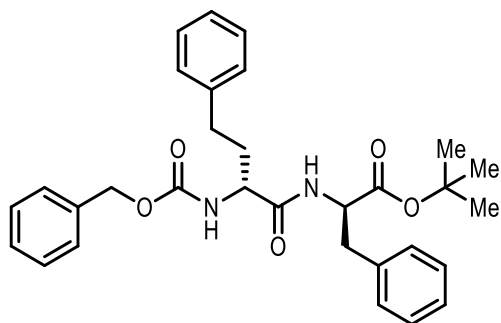
$[\alpha]_D^{22}$  = +13.6° ( $c$  = 1.00, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 12.99 (s, 1H, OH), 8.86 (dd,  $J$  = 8.1, 6.0 Hz, 2H, H-6 und NH<sup>hPhe</sup>), 8.72 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 7.28 – 7.10 (m, 10H), 6.89 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H, H-3), 4.57 (ddd,  $J$  = 10.2, 8.1, 4.5 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.43 (dt,  $J$  = 7.7, 5.9 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 3.15 (dd,  $J$  = 14.1, 4.5 Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.93 (dd,  $J$  = 14.1, 10.1 Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.57 (dddd,  $J$  = 33.4, 13.8, 9.0, 6.9 Hz, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.12 (dtd,  $J$  = 9.8, 6.3, 3.2 Hz, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = –103.17 – –109.17 (m).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 172.7 (CO<sup>Phe</sup>), 169.5 (CO<sup>hPhe</sup>), 159.0 (d,  $J$  = 267.1 Hz, C-5<sup>ArF</sup>), 147.8 (d,  $J$  = 13.8 Hz, C-4<sup>ArF</sup>), 140.9 (C-1<sup>hPhe</sup>), 137.5 (C-1<sup>Phe</sup>), 129.0 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.1 (C<sup>Ar</sup>), 127.4 (d,  $J$  = 23.9 Hz, C-3<sup>ArF</sup>), 126.4 (C-1<sup>ArF</sup>), 126.0 (C<sup>Ar</sup>), 125.3 (d,  $J$  = 9.5 Hz, C-2<sup>ArF</sup>), 102.3 (d,  $J$  = 27.3 Hz, C-6<sup>ArF</sup>), 55.8 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 53.5 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 36.3 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 33.4 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 30.2 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3349, 1730, 1630, 1583, 1519, 1421, 1364, 1289, 1052, 699.

**419** Synthese von ((*R*)-2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-*D*-phenylalanin-*tert*-butylester

Das Produkt wurde ausgehend von *Z*-*D*-Homophenylalanin (634 mg, 2.02 mmol, 1.01 Äq.) und *D*-Phenylalanin-*tert*-Butylester Hydrochlorid (515 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.1** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses sehr viskoses Öl (812 mg, 1.57 mmol, 78 %) erhalten.

$R_f = 0.6$  (1:1, *c*Hex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 461.2 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 539.2 (27.0) [M+Na]<sup>+</sup>.

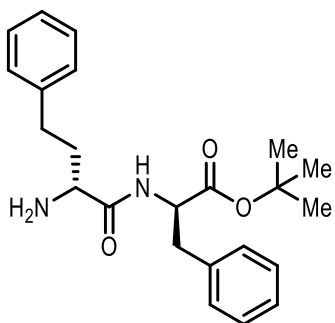
**HRMS (ESI):** 539.2512 ([M+Na]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 539.2516).

$[\alpha]_D^{22} = -24.9^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.41 (d,  $J = 4.1$  Hz, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.37 – 7.28 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.22 – 7.13 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 5.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 5.25 – 5.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Cbz</sup>), 4.79 (dt,  $J = 7.8, 6.1$  Hz, 1H  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.26 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 3.13 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.70 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.30 – 2.12 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.96 (dq,  $J = 15.1, 7.8$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.46 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 171.0 (CO<sup>hPhe</sup>), 170.3 (CO<sup>Phe</sup>), 156.1 (CO<sup>Cbz</sup>), 140.9 (C-1<sup>hPhe</sup>), 136.3 (C-1<sup>Cbz</sup>), 136.1 (C-1<sup>Phe</sup>), 129.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 127.1 (C<sup>Ar</sup>), 126.3 (C<sup>Ar</sup>), 82.6 (C<sup>tBu</sup>), 67.2 (CH<sub>2</sub><sup>Cbz</sup>), 54.6 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 53.7 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 38.1 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 34.4 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.7 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 28.1 (3C, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3306, 3063, 2932, 1728, 1656, 1538, 1455, 1227, 1154, 698.

**420** Synthese von ((*R*)-2-Amino-4-phenylbutanoyl)-*D*-phenylalanin-*tert*-butylester

Das Produkt wurde ausgehend von **419** (250 mg, 0.48 mmol) nach **AV6.2** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloses, sehr viskoses Öl (189 mg, 0.48 mmol, quant.) erhalten.

$R_f = 0.5$  (98:2, DCM/MeOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 383.2 (100)  $[M+H]^+$ .

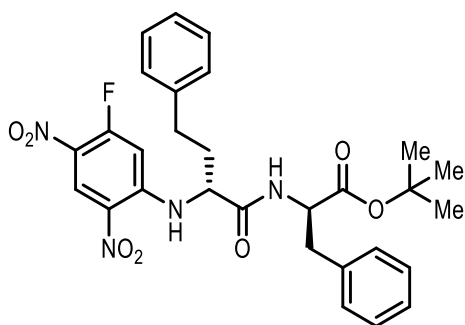
**HRMS (ESI):** 383.2323 ( $[M+H]^+$ , ber. für  $C_{23}H_{31}N_2O_3^+$ : 383.2329).

$[\alpha]_D^{22} = +8.4^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR**, COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 7.67$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $NH^{Phe}$ ), 7.31 – 7.11 (m, 10H,  $H^{Ar}$ ), 4.77 (dt,  $J = 8.2, 6.4$  Hz, 1H,  $\alpha-CH^{Phe}$ ), 3.35 (dd,  $J = 8.1, 4.6$  Hz, 1H,  $\alpha-CH^{hPhe}$ ), 3.09 (qd,  $J = 13.8, 6.4$  Hz, 2H,  $\beta-CH_2^{Phe}$ ), 2.69 – 2.56 (m, 2H,  $\gamma-CH_2^{hPhe}$ ), 2.14 – 1.98 (m, 1H,  $\beta-CH_2^{hPhe}$ ), 1.82 – 1.63 (m, 1H,  $\beta-CH_2^{hPhe}$ ), 1.42 (s, 9H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 174.5$  ( $CO^{hPhe}$ ), 170.9 ( $CO^{Phe}$ ), 141.3 ( $C-1^{hPhe}$ ), 136.5 ( $C-1^{Phe}$ ), 129.5 ( $C^{Ar}$ ), 128.6 ( $C^{Ar}$ ), 128.5 ( $C^{Ar}$ ), 128.5 ( $C^{Ar}$ ), 128.4 ( $C^{Ar}$ ), 127.0 ( $C^{Aer}$ ), 126.1 ( $C^{Ar}$ ), 82.2 ( $C^{tBu}$ ), 54.8 ( $\alpha-CH^{hPhe}$ ), 53.1 ( $\alpha-CH^{Phe}$ ), 38.4 ( $\beta-CH_2^{Phe}$ ), 36.7 ( $\beta-CH_2^{hPhe}$ ), 32.0 ( $\gamma-CH_2^{hPhe}$ ), 28.0 ( $3C, CH_3^{tBu}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3323, 3062, 2930, 1731, 1655, 1497, 1368, 1251, 1153, 700.

**421** Synthese von ((*R*)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)-4-phenylbutanoyl)-*D*-phenylalanin-*tert*-butylester

Die Verbindung wurde ausgehend von **420** (190 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äq.) und 1,5-Difluor-2,4-dinitrobenzol (99 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.3** hergestellt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (158 mg, 0.28 mmol, 58%) erhalten.

$R_f = 0.42$  (8:2, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 124.9–127.8 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 511.2 (100)  $[M+H^+$  (freie Säure)], 589.3 (17)  $[M+Na^+]^+$ .

**HRMS (APCI):** 565.2115 ( $[M-H]^-$ , ber. für  $C_{29}H_{30}FN_4O_7$ : 565.2104).

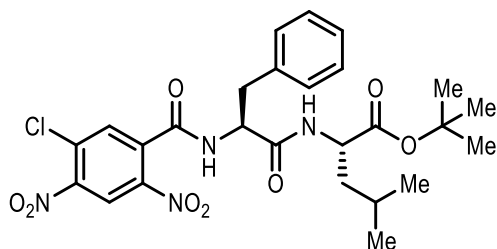
$[\alpha]_D^{22} = -5.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR**, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 9.10$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6), 8.72 (dd,  $J = 6.6, 1.7$  Hz, 1H,  $NH^{hPhe}$ ), 7.33 – 7.18 (m, 6H,  $H^{Ar}$ ), 7.12 – 7.06 (m, 4H,  $H^{Ar}$ ), 6.33 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H, H-3), 6.26 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $NH^{Phe}$ ), 4.76 (dt,  $J = 7.9, 6.2$  Hz, 1H,  $\alpha-CH^{Phe}$ ), 3.97 – 3.80 (m, 1H,  $\alpha-CH^{hPhe}$ ), 3.11 (qd,  $J = 14.1, 6.2$  Hz, 2H,  $\gamma-CH_2^{hPhe}$ ), 2.74 (td,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 2H,  $\beta-CH_2^{hPhe}$ ), 2.38 – 2.25 (m, 1H,  $\beta-CH_2^{hPhe}$ ), 2.12 (dq,  $J = 14.6, 7.4$  Hz, 1H,  $\beta-CH_2^{hPhe}$ ), 1.43 (s, 9H,  $CH_3$ ).

**$^{19}F$ -NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = -103.59$  (ddd,  $J = 13.1, 8.0, 1.8$  Hz).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 170.0$  ( $CO^{hPhe}$ ), 169.1 ( $CO^{Phe}$ ), 159.8 (d,  $J = 272.3$  Hz, C-5 $^{ArF}$ ), 148.0 (d,  $J = 13.2$  Hz, C-4 $^{ArF}$ ), 139.3 (C-1 $^{hPhe}$ ), 135.5 (C-1 $^{Phe}$ ), 129.2, 128.8, 128.6, 128.3, 128.0, 127.7 (C-3 $^{ArF}$ ), 127.3 (C-1 $^{ArF}$ ), 126.7 (C-2 $^{ArF}$ ), 102.1 (d,  $J = 27.1$  Hz, C-6 $^{ArF}$ ), 83.0 ( $C^{tBu}$ ), 57.4 ( $\alpha-CH^{hPhe}$ ), 53.4 ( $\alpha-CH^{Phe}$ ), 37.6 ( $\beta-CH_2^{Phe}$ ), 34.1 ( $\beta-CH_2^{hPhe}$ ), 31.6 ( $\gamma-CH_2^{hPhe}$ ), 27.9 (3C,  $CH_3^{tBu}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3331, 2929, 1723, 1630, 1583, 1534, 1326, 1119, 1047, 699.

**563** Synthese von (5-Chlor-2,4-dinitrobenzoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin-*tert*-butylester

2,4-Dinitro-5-chlor-benzoesäure (78 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL Toluol gelöst und mit Thionylchlorid (0.1 mL, 1.4 mmol, 4.6 Äq.) versetzt. Es wurde für 3 h bei 60 °C gerührt und anschließend das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Säurechlorid wurde in 2 mL DCM gelöst zu einer Lösung aus **376** (100mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (83 µL, 0.6 mmol, 2.0 Äq.) in 3 mL abs. DCM bei 0 °C gegeben. Die Lösung wurde für 1 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie als gelblicher Feststoff (103 mg, 0.18 mmol, 61 %) erhalten.

$R_f = 0.42$  (DCM).

**Smb.** = 179.5–181.7 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 507.1 (100) [M+H (freie Säure)]<sup>+</sup>, 589.1 (27.0) [M+Na]<sup>+</sup>.

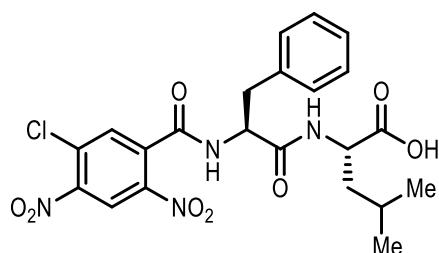
**HRMS (APCI):** 561.1769 ([M-H]<sup>-</sup>, ber. C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>: 561,1757).

$[\alpha]_D^{22} = +6.9^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.58 (s, 1H, H-3<sup>ArCl</sup>), 7.43 (s, 1H, H-6<sup>ArCl</sup>), 7.36 – 7.20 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 6.26 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 4.89 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 4.34 (td,  $J = 8.0, 5.2$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 3.29 – 3.14 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.69 – 1.51 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup> und  $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 1.46 (s, 10H, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup> und  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 0.90 (t,  $J = 5.7$  Hz, 6H,  $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 171.4 (CO<sup>Leu</sup>), 169.6 (CO<sup>Phe</sup>), 162.9 (C-4<sup>ArCl</sup>), 147.6 (C-2<sup>ArCl</sup>), 144.4 (C-1<sup>ArCl</sup>), 136.1 (C-1), 133.3 (C-5<sup>ArCl</sup>), 132.7 (C-6<sup>ArCl</sup>), 129.6 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.9 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.5 (C-4), 122.4 (C-3<sup>ArCl</sup>), 82.4 (C<sub>q</sub><sup>tBu</sup>), 55.0 ( $\alpha$ -CH<sup>Phe</sup>), 51.9 ( $\alpha$ -CH<sup>Leu</sup>), 41.6 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 38.3 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 28.1 (3C, CH<sub>3</sub><sup>tBu</sup>), 24.9 ( $\gamma$ -CH<sup>Leu</sup>), 22.8 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 22.2 ( $\delta$ -CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3271, 2960, 1736, 1642, 1584, 1542, 1343, 1149, 965, 832.

**391** Synthese von (5-Chlor-2,4-dinitrobenzoyl)-L-phenylalanyl-L-leucin

Die Verbindung wurde ausgehend von **JB563** (80 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.4** hergestellt. Die Verbindung wurde nach präparativer HPLC (HTec-C18, isokratisch 55:45 MeCN/H<sub>2</sub>O, eluiert ab 7.32 min) als farbloser Feststoff (69 mg, 0.14 mmol, 96 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (9:1, DCM/MeOH).

**Smb.** = 198.4–201.4 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):** m/z (%) = 507.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

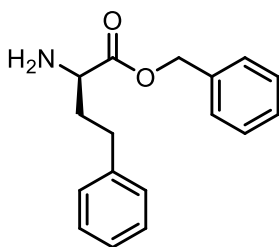
**HRMS (ESI):** 507.1279 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup>: 507.1277).

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -9.9° (c = 1.00, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 12.65 (s, 1H, OH), 9.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH<sup>Phe</sup>), 8.79 (s, 1H, H-3<sup>ArF</sup>), 8.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, NH<sup>Leu</sup>), 7.55 (s, 1H, H-6<sup>ArF</sup>), 7.39 – 7.27 (m, 4H, *o,m*-H<sup>Ar</sup>), 7.23 (ddt, *J* = 8.5, 5.9, 2.1 Hz, 1H, *p*-H<sup>Ar</sup>), 4.80 (ddd, *J* = 9.9, 8.6, 4.6 Hz, 1H, α-CH<sup>Phe</sup>), 4.28 (ddd, *J* = 10.0, 7.9, 5.1 Hz, 1H, α-CH<sup>Leu</sup>), 3.14 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.86 (dd, *J* = 14.0, 9.8 Hz, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 1.69 (tdd, *J* = 13.2, 9.3, 6.0 Hz, 1H, γ-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 1.64 – 1.49 (m, 2H, β-CH<sup>Leu</sup>), 0.90 (dd, *J* = 28.9, 6.5 Hz, 6H, δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 173.9 (CO<sup>Leu</sup>), 170.4 (CO<sup>Phe</sup>), 162.3 (CO<sup>ArF</sup>), 147.2 (C-5<sup>ArF</sup>), 145.0 (C-4<sup>ArF</sup>), 137.5 (C-2<sup>ArF</sup>), 135.7 (C<sub>ipso</sub><sup>Ar</sup>), 132.3 (C-6<sup>ArF</sup>), 130.2 (C-1<sup>ArF</sup>), 129.3 (*o*-C<sup>Ar</sup>), 128.1 (*m*-C<sup>Ar</sup>), 126.5 (*p*-C<sup>Ar</sup>), 122.3 (C-3<sup>ArF</sup>), 54.0 (α-CH<sup>Phe</sup>), 50.4 (α-CH<sup>Leu</sup>), 40.1 (β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 37.5 (β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 24.3 (γ-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 22.9 (δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.4 (δ-CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3257, 2960, 1719, 1647, 1584, 1545, 1344, 1244, 913, 833.

**415** Synthese von D-Homophenylalaninbenzylester

Nach einer Vorschrift von Ishida *et al.*<sup>[381]</sup>

In einem 100 mL-Kolben wurden R-hPhe (1.79 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.), Benzylalkohol (13.5 mL, 130 mmol, 13 Äq.), *p*-TsOH • H<sub>2</sub>O (2.47 g, 13.0 mmol, 1.3 Äq.) in Toluol (50 mL) suspendiert. Der Kolben wurde an eine Dean-Stark Apparatur angeschlossen. Es wurde für 5 h in der Siedehitze gerührt, wobei sich etwa 0.4 mL Wasser abschieden. Toluol wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in etwa 200 mL Diisopropylether gegeben. Die Lösung wurde bei 10 °C über Nacht stehen gelassen, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und dreimal mit Diisopropylether und anschließend dreimal mit Diethylether gewaschen. Das *para*-Toluolsulfonsäure-Salz **415-TsOH** wurde als farbloser Feststoff (4.40 g, 9.96 mmol, 99 %) erhalten. Dieser Feststoff wurde anschließend in 40 mL Wasser suspendiert. Es wurde so lange NaHCO<sub>3</sub> hinzugegeben, bis die Suspension einen pH-Wert von etwa 8 erreicht hatte. Anschließend wurden 20 mL EtOAc hinzugegeben und für 10 min gerührt. Die Mischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde anschließend noch zweimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung gewaschen und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt als leicht gelbliches Öl (2.4 g, 8.7 mmol, 87 %) erhalten.

$R_f = 0.35$  (7:3, DCM/MeOH + 2% NEt<sub>3</sub>).

**Smb.** = 146.1–149.6 °C (*p*-TsOH-Salz).

Lit.:<sup>[381]</sup> 139.0–140.0°C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 270.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

Daten für **415-TsOH**:

$[\alpha]_D^{22} = -11.8^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH).

Für das Enantiomer:  $[\alpha]_D^{24} = +12.7^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH).<sup>[382]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.43 (s, 3H, NH), 7.59 – 7.34 (m, 7H), 7.29 (dd,  $J = 8.0, 6.5$  Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.25 – 7.17 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.17 – 7.07 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 5.25 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 4.13 (s, 1H,  $\alpha$ -CH),

2.70 (ddd,  $J = 13.7, 9.7, 6.6$  Hz, 1H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>), 2.60 – 2.51 (m, 1H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (dtd,  $J = 9.8, 6.6, 2.7$  Hz, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm = 169.3 (CO), 145.8 (C-1<sup>pTsOH</sup>), 140.1 (C-1<sup>hPhe</sup>), 137.6 (C-4<sup>pTsOH</sup>), 135.1 (C-1<sup>Phe</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 128.1 (C<sup>Ar</sup>), 126.3 (C<sup>Ar</sup>), 125.5 (C<sup>Ar</sup>), 67.3 (CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 51.7 ( $\alpha$ -CH), 32.0 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 30.2 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3027, 2935, 1747, 1601, 1528, 1455, 1190, 1123, 1034, 1010.

#### Daten für **415**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -7.8^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

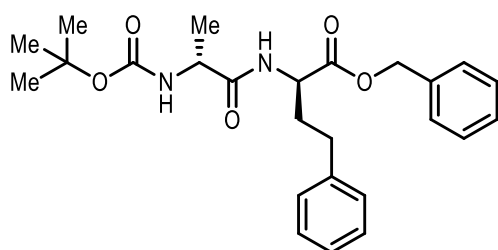
<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.42 – 7.34 (m, 5H, H<sup>Bn</sup>), 7.32 – 7.25 (m, 2H, H<sup>Ar,hPhe</sup>), 7.24 – 7.14 (m, 3H, H<sup>Ar,hPhe</sup>), 5.16 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 3.52 (dd,  $J = 7.7, 5.3$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH), 2.71 (dd,  $J = 9.1, 6.9$  Hz, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub>), 2.10 (dddd,  $J = 15.4, 8.8, 7.4, 5.2$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.98 – 1.80 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 175.9 (CO), 141.3 (C-1<sup>hPhe</sup>), 135.8 (C-1<sup>Bn</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.4 (C<sup>Ar</sup>), 126.1 (C-4<sup>hPhe</sup>), 66.7 (CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 54.1 ( $\alpha$ -CH), 36.5 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 31.9 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3029, 2949, 2680, 1732, 1630, 1497, 1455, 1213, 744, 698.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[381]</sup>

#### 417 Synthese von (*R*)-2-((*R*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)propanamido)-4-phenylbutansäurebenzylester



Das Produkt wurde ausgehend von Bn-D-Homophenylalanin (465 mg, 1.73 mmol, 1.01 Äq.) und Boc-D-Alanin (330 mg, 1.74 mmol, 1.0 Äq.) nach **AV6.1** hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (812 mg, 1.57 mmol, 78 %) erhalten.

$R_f = 0.33$  (8:2, cHex/EtOAc + 2% NEt<sub>3</sub>).

**Smb.** = 82.5–83.7 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 463.2 (45) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 441.2375 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 441.2384).

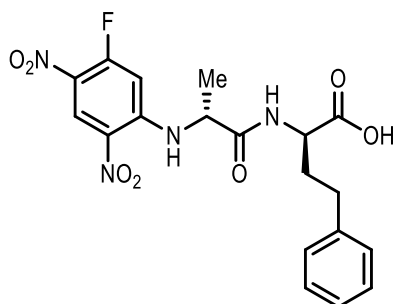
$[\alpha]_D^{22} = +9.7^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 7.38 – 7.33 (m, 5H<sup>Bn</sup>), 7.25 (tt,  $J = 6.5, 1.2$  Hz, 2H, H-2,6<sup>hPhe</sup>), 7.21 – 7.14 (m, 1H, H-4<sup>hPhe</sup>), 7.12 – 7.06 (m, 2H, H-3,5<sup>hPhe</sup>), 6.78 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 5.24 – 5.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 5.02 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, NH<sup>Ala</sup>), 4.67 (td,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 4.16 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 2.70 – 2.48 (m, 2H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.19 (tdd,  $J = 12.2, 5.5, 3.7$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.02 (tdd,  $J = 9.3, 7.2, 4.2$  Hz, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.44 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 1.32 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 172.5 (CO<sup>Ala</sup>), 171.9 (CO<sup>hPhe</sup>), 155.6 (CO<sup>Boc</sup>), 140.8 (C-1<sup>hPhe</sup>), 135.3 (C-1<sup>Bn</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.6 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 126.2 (C-4<sup>hPhe</sup>), 80.2 (C<sub>q</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 52.2 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 50.1 ( $\alpha$ -CH<sup>Ala</sup>), 33.9 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.5 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 28.4 (3C, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 18.1 ( $\beta$ -CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3293, 3029, 2978, 1738, 1661, 1513, 1380, 1248, 1163, 697.

#### 414 Synthese von (R)-2-((R)-2-((5-Fluor-2,4-dinitrophenyl)amino)propanamido)-4-phenylbutansäure



In einem 50 mL-Rundkolben wurde **417** (450 mg, 1.02 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und in etwa 10 mL THF gelöst. Es wurden 10 wt% Pd/C (5 wt%) hinzugegeben. Anschließend wurde der Kolben je dreimal kurz evakuiert (bis Sieden des Lösungsmittels einsetzte) und mit H<sub>2</sub> geflutet. Anschließend wurde die Reaktion unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Hydrierblase) gerührt, bis kein Edukt mehr festzustellen war. Es wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das farblose Öl wurde in 5 mL 3 N HCl in Dioxan gelöst, für 15 min gerührt und

anschließend mit 50 mL trockenem Cyclohexan versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet. Das Hydrochlorid wurde als farbloser Feststoff (292 mg, 1.01 mmol, 99 %) erhalten und sofort weiter eingesetzt.

Zu einer Lösung des Hydrochlorids (100 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) in *tert*-Butanol wurde 1,5-Difluor-2,4-dinitrobenzol (71 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) und anschließend Triethylamin (0.15 mL, 1.05 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben, wodurch sich die Lösung gelb färbte. Es wurde bei RT über Nacht gerührt, mit 20 mL 1 N HCl beendet und dreimal mit 10 mL EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (ACEC18-PFP, isokratisch 45:55 MeCN/H<sub>2</sub>O, eluiert ab 15. min) aufgereinigt und als gelbes Lyophilisat (32 mg, 0.07 mmol, 21 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (96:4, DCM/MeOH).

**Smb.** = 189.5 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):** m/z (%) = 435.1 (45) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 433.1171 ([M-H]<sup>-</sup>, ber. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: 433.1165).

**[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>** = -56.5° (c = 1.00, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 12.79 (s, 1H, COOH), 8.94 (dd, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 1H, NH<sup>Ala</sup>), 8.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-3<sup>ArF</sup>), 8.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH<sup>hPhe</sup>), 7.33 – 7.23 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.23 – 7.13 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 6.93 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H-6<sup>ArF</sup>), 4.49 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H, α-CH<sup>Ala</sup>), 4.18 (ddd, *J* = 10.0, 7.9, 4.3 Hz, 1H, α-CH<sup>hPhe</sup>), 2.71 – 2.52 (m, 2H, γ-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.13 – 2.01 (m, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.99 – 1.85 (m, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, β-CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

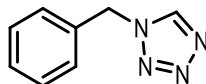
**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = -106.78 (ddd, *J* = 14.3, 8.2, 1.8 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ/ppm = 173.2 (CO<sup>hPhe</sup>), 170.9 (CO<sup>Ala</sup>), 159.0 (d, *J* = 267.3 Hz, C-5<sup>ArF</sup>), 147.7 (d, *J* = 14.1 Hz, C-4<sup>ArF</sup>), 140.7 (C-1<sup>Ar</sup>), 128.4 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.3 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.5 (C-3<sup>ArF</sup>), 127.4 (C-1<sup>ArF</sup>), 126.0 (*p*-C<sup>Ar</sup>), 125.3 (d, *J* = 9.5 Hz, C-2<sup>ArF</sup>), 102.3 (d, *J* = 27.1 Hz, C-6<sup>ArF</sup>), 52.1 (α-CH<sup>Ala</sup>), 51.5 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 32.5 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.4 (γ-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 18.6 (β-CH<sub>3</sub><sup>Ala</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3364, 2929, 1721, 1630, 1582, 1521, 1331, 1290, 1125, 700.

## 8.6 Versuchsvorschriften zu Kapitel 7

### 449 Synthese von 1-Benzyl-1H-tetrazol



Nach einer Vorschrift von Langille *et al.*<sup>[383]</sup>

In einem 50 mL-Rundkolben wurden 15 mL Eisessig auf 0 °C gekühlt und anschließend langsam Benzylamin (3.1 mL, 28 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben, so dass die Temperatur nicht über 6 °C stieg. Anschließend wurden Triethylorthoformiat (7.0 mL, 42 mmol, 1.5 Äq.) und Natriumazid (2.7 g, 36 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und die Lösung auf 80 °C erhitzt. Nach 18 h wurde die Lösung auf RT abgekühlt und eine Criegee-Apparatur sowie ein Tropftrichter angeschlossen.

Im Tropftrichter wurden 40 mL Wasser vorgelegt. Es wurde eine Vakuumdestillation begonnen und sukzessiv Wasser hinzugegeben, sodass das Volumen des Kolbeninhalts konstant blieb und die Innentemperatur nicht 50 °C überstieg. Nachdem alles Wasser hinzugegeben worden war, wurde die Destillation beendet und die Mischung auf 100 mL Eiswasser gegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt als farbloser Feststoff (1.56 g, 9.75 mmol, 34%) erhalten.

$R_f = 0.74$  (DCM).

**Smb.** = 56.8–57.2 °C      Lit.:<sup>[383]</sup> 48–50 °C.

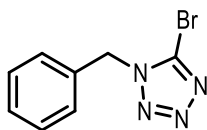
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 161.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.53 (s, 1H, H-5<sup>Tet</sup>), 7.46 – 7.36 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>-3,4,5), 7.33 – 7.27 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>-2,6), 5.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 142.5 (C-5<sup>Tet</sup>), 132.9 (C-1), 129.6 (2C, C-3,5), 129.5 (C-4), 128.4 (2C, C-2,6), 52.3 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3134, 1487, 1482, 1439, 1425, 1166, 1102, 968, 725, 711.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[383]</sup>

**451** Synthese von 5-Brom-1-benzyl-1*H*-tetrazol

Nach einer Vorschrift von Langille *et al.*<sup>[383]</sup>

1. Variante

1-Benzyl-1*H*-tetrazol (500 mg, 3.12 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1.5 mL Eisessig gelöst und NBS (667 mg, 3.74 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 80 °C erhitzt und für 6 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser (15 mL) und Ethylacetat (15 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde erneut mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (607 mg, 2.54 mmol, 81 %) erhalten.

2. Variante

1-Benzyl-1*H*-tetrazol (2.00 g, 12.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL Eisessig gelöst und NBS (2.67 g, 15.0 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 12 h bei 80°C gerührt und anschließend die Essigsäure fast vollständig unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wurde anschließend unter kräftigem Rühren in einem Eis-Wasserbad mit 80 mL Wasser versetzt, so dass ein farbloser Feststoff ausfiel. Dieser wurde abgesaugt und zweimal mit etwa 30 mL Wasser gewaschen. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (2.3 g, 9.6 mmol, 77 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.62 (2:1, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 48.4–49.5 °C                      Lit.:<sup>[383]</sup> 49–51 °C.

**MS (ESI):** m/z (%) = 239.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 241.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

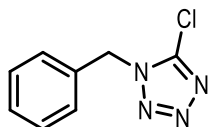
**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.43 – 7.22 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 133.2 (C-5<sup>Tet</sup>), 132.4 (C<sup>Ar</sup>-1), 129.3 (C<sup>Ar</sup>), 129.2 (C<sup>Ar</sup>), 128.1 (C<sup>Ar</sup>), 52.0 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1497, 1455, 1425, 1408, 1389, 1360, 1236, 1176, 1110, 719.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[383]</sup>

#### 452 Synthese von 5-Chlor-1-benzyl-1H-tetrazol



Nach einer Vorschrift von Langille *et al.*<sup>[383]</sup>

1-Benzyl-1H-tetrazol (500 mg, 3.12 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 4 mL Eisessig gelöst und NCS (500 mg, 3.74 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 80 °C erhitzt und für 4 Tage gerührt. Nach zwei Tagen wurde erneut NCS (84 mg, 0.60 mmol, 0.2 Äq.) hinzugeben, da kein vollständiger Umsatz festgestellt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Wasser (15 mL) und Ethylacetat (15 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde erneut mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (300 mg, 1.54 mmol, 49 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.25 (7:3, cHex/EtOAc).

Smb. = 37.6–39.0 °C                      Lit.:<sup>[384]</sup> 38 °C.

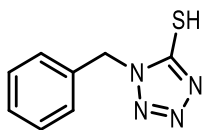
MS (ESI): m/z (%) = 195.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.43 – 7.36 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.33 – 7.30 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 145.9 (C-5<sup>Tet</sup>), 132.3 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.5 (C<sup>Ar</sup>), 129.4 (C<sup>Ar</sup>), 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 51.6 (CH<sub>2</sub>).

IR (ATR)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1497, 1456, 1435, 1417, 1235, 1190, 981, 714, 692, 681.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[384]</sup>

**454** Synthese von 5-Mercapto-1-benzyl-1*H*-tetrazol

Nach einer Vorschrift von Chen *et al.*<sup>[385]</sup>

Zu einer Lösung aus 5-Brom-1-Benzyl-1*H*-tetrazol (1.50 g, 6.27 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL Ethanol wurde Thiourea (573 mg, 7.53 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h bei 60 °C gerührt. Dann wurde NaOH (1.13 g, 28.2 mmol, 4.5 Äq.) hinzugegeben und für weitere 3 h gerührt. Anschließend wurde die Suspension auf RT abgekühlt, mit 80 mL Wasser versetzt und zweimal mit 10 mL DCM gewaschen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde unter Eiskühlung auf etwa 2 gebracht und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das Produkt wurde als farblose Kristalle (900 mg, 4.67 mmol, 74 %) erhalten.

$R_f = 0.31$  (98:2, DCM/MeOH).

**Smb.** = 145.1–147.4 °C      Lit.:<sup>[386]</sup> 142 °C.

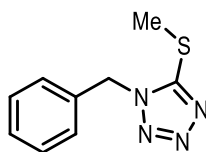
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 193.1 (100)  $[M+H]^+$ .

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 7.36 (d,  $J = 3.5$  Hz, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 164.8 (C-5<sup>Tet</sup>), 135.1 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.2 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 49.6 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3060, 2921, 1495, 1452, 1371, 1344, 1183, 1054, 785, 692.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[387]</sup>

**455** Synthese von 5-Methylsulfanyl-1-benzyl-1*H*-tetrazol

Nach einer Vorschrift von Berthelette *et al.*<sup>[272]</sup>

5-Mercapto-1-Benzyl-1*H*-tetrazol (500 mg, 2.60 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL trockenem DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde NaH (60 %ige Dispersion in Mineralöl, 110 mg, 2.6 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde Iodmethan (0.17 mL, 2.60 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 20 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und dreimal mit je 10 mL EtOAc extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (470 mg, 2.28 mmol, 88 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.32 (8:2, cHex/EtOAc).

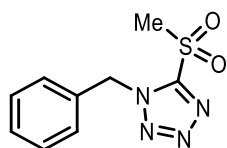
**MS (ESI):** m/z (%) = 207.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/PPM = 7.32 (dt, *J* = 5.0, 2.3 Hz, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.24 (dd, *J* = 6.9, 2.9 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 154.7 (C-5<sup>Tet</sup>), 132.8 (C<sup>Ar</sup>), 129.1 (C<sup>Ar</sup>), 129.0 (C<sup>Ar</sup>), 128.1 (C<sup>Ar</sup>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3066, 3033, 1497, 1454, 1430, 1356, 1284, 1191, 719, 694.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[388]</sup>

**456** Synthese von 1-Benzyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-tetrazol

Nach einer Vorschrift von Berthelette *et al.*<sup>[272]</sup>

5-Methylsulfonyl-1-Benzyl-1*H*-tetrazol (380 mg, 1.80 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL Ethanol gelöst und mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde Ammoniummolybdat Tetrahydrat (445 mg, 0.360 mmol, 0.2 Äq.) hinzugefügt und solange gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Anschließend wurde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig, 4.6 mmol, 2.5 Äq.) hinzugegeben und das Eisbad entfernt. Die Reaktion wurde für 16 h gerührt und mit 5 mL einer 10 % Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Anschließend wurde die Mischung dreimal mit 10 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (370 mg, 1.55 mmol, 86 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.83 (DCM).

**Smb.** = 107.8–108.9 °C.

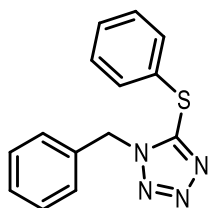
**MS (ESI):** m/z (%) = 239.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 239.0593 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 239.0597).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.49 – 7.33 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 153.5 (C-5<sup>Tet</sup>), 132.5 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>), 129.4 (C<sup>Ar</sup>), 129.0 (C<sup>Ar</sup>), 53.4 (CH<sub>2</sub>), 43.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3031, 2928, 1498, 1327, 1298, 1207, 1059, 986, 729, 556.

457 Synthese von 1-Benzyl-5-(phenylsulfanyl)-1*H*-tetrazol

Zu einer eiskalten Lösung von Thiophenol (0.26 mL, 2.6 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL trockenem THF unter Stickstoff wurde NaH (60%ig in Paraffinöl, 68 mg, 2.8 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Es wurde für 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend 1-Benzyl-5-chlor-tetrazol (500 mg, 2.57 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL trockenem THF gelöst hinzugegeben. Es wurde auf RT erwärmt und nach 3 h die Reaktion durch Zugabe von 10 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Anschließend wurde dreimal mit Ethylacetat (etwa 15 mL) extrahiert und die organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (260 mg, 0.98 mmol, 39 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.41 (8:2, cHex/EtOAc).

Smb. = 58.7–60.2 °C                      Lit.:<sup>[383]</sup> 59–60 °C.

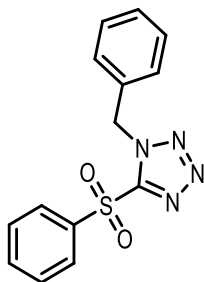
MS (ESI): m/z (%) = 269.5 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ/ppm = 7.45 – 7.29 (m, 8H, H<sup>Ar</sup>), 7.28 – 7.18 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ/ppm = 154.0 (C-5<sup>Tet</sup>), 135.0 (C<sup>Ar</sup>), 133.8 (C<sup>Ar</sup>), 130.9 (C<sup>Ar</sup>), 130.7 (C<sup>Ar</sup>), 130.1 (C<sup>Ar</sup>), 129.8 (C<sup>Ar</sup>), 129.1 (C<sup>Ar</sup>), 52.4 (CH<sub>2</sub>).

IR (ATR)  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2360, 2037, 1978, 1478, 1442, 1389, 1024, 748, 721, 688.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[383]</sup>

**458** Synthese von 1-Benzyl-5-(phenylsulfonyl)-1*H*-tetrazol

Ausgehend von Verbindung **457** (200 mg, 0.75 mmol) wurde diese Verbindung nach der Vorschrift für Verbindung **701** hergestellt. Die Verbindung wurde nach Flash-Säulenchromatographie als farbloser Feststoff (210 mg, 0.69 mmol, 92 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.5 (7:3, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 88.3–89.9 °C.

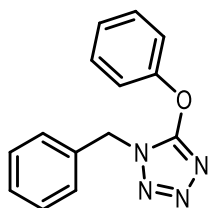
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 301.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 301.0753 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 301.0754).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.92 – 7.81 (m, 2H, *o*-H<sup>SAr</sup>), 7.75 – 7.63 (m, 1H, *p*-H<sup>SAr</sup>), 7.58 – 7.44 (m, 2H, *m*-H<sup>SAr</sup>), 7.42 – 7.28 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 154.4 (C-5<sup>Tet</sup>), 137.3 (*ipso*-C<sup>SAr</sup>), 135.8 (*p*-C<sup>SAr</sup>), 132.8 (C<sup>Ar-1</sup>), 129.7 (C<sup>Ar</sup>), 129.3 (C<sup>Ar</sup>), 129.2 (C<sup>Ar</sup>), 129.1 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 53.3 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1449, 1354, 1193, 1159, 1085, 758, 718, 683, 610, 585.

**461** Synthese von 1-Benzyl-5-(phenoxy)-1*H*-tetrazol

Nach einer Vorschrift von Kodobskii *et al.*<sup>[273]</sup>

Phenol (120 mg, 1.3 mmol, 1.3 Äq.) und frisch gemörseretes NaOH (52 mg, 1.3 mmol, 1.3 Äq.) wurden in 5 mL MeCN gelöst. Anschließend wurde 1-Benzyl-5-(methylsulfonyl)-1*H*-tetrazol (240 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 1 h gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene Feststoff durch langsame Zugabe von etwas Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und anschließend mit 40 mL Eiswasser versetzt. Es wurde für 1 h bei 0°C gerührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (194 mg, 0.77 mmol, 77 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (DCM).

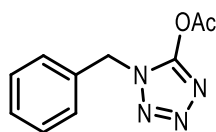
**Smb.** = 80.0–80.8 °C.

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 253.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.46 – 7.36 (m, 7H, H<sup>Ar</sup>), 7.33 – 7.24 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 5.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 160.3 (C-5<sup>Tet</sup>), 153.5 (C-1<sup>ArO</sup>), 133.4 (C-1<sup>Ar</sup>), 130.1 (C<sup>Ar</sup>), 129.3 (C<sup>Ar</sup>), 129.1 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 126.5 (C<sup>Ar</sup>), 119.3 (C<sup>Ar</sup>), 50.0 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1539, 1488, 1455, 1329, 1244, 1189, 1097, 1024, 858, 731.

**462** Synthese von 1-Benzyl-1*H*-tetrazol-5-yl-acetat

5-Brom-1-benzyl-1*H*-tetrazol (306 mg, 1.28 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 10 mL einer wässrigen 20 %igen NaOH-Lösung für 14 h in der Siedehitze gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert der Lösung unter Eiskühlung auf etwa 2 eingestellt. Die Suspension wurde für 2 h bei 0 °C gerührt und vom ausgefallenen Feststoff abgesaugt. Der farblose Feststoff wurde mit wenig kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wurde anschließend in 3 mL einer 2:1 Mischung Essigsäureanhydrid/Pyridin gelöst und für 3 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 20 mL EtOAc verdünnt und je zweimal mit 1 N HCl und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde als leicht gelbliches Öl (210 mg, 0.96 mmol, 75 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.23 (3:7, cHex/EtOAc).

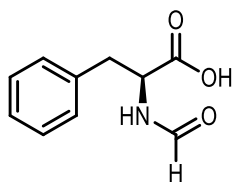
**MS (ESI):** m/z (%) = 241.0 (43) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 219.0878 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 219.0877).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.38 (qt, *J* = 5.6, 1.9 Hz, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 165.1 (CO), 147.8 (C-5<sup>Tet</sup>), 133.6 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.2 (C<sup>Ar</sup>), 129.1 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 1792, 1747, 1456, 1422, 1369, 1288, 1173, 1108, 736, 700.

**464** Synthese von *N*-Formyl-L-phenylalanin

Nach einer Vorschrift von Romeo *et al.*<sup>[389]</sup>

In einem 50 mL-Rundkolben wurden L-Phenylalanin (1.65 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und 12 mL 80 % Ameisensäure vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Essigsäureanhydrid (6.4 mL, 67 mmol, 6.7 Äq.) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Lösung für 4 h bei RT gerührt. Es wurden 30 mL Wasser hinzugegeben, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Prozess ein weiteres Mal wiederholt. Der verbleibende Feststoff wurde aus Wasser rekristallisiert und das Produkt als farbloser Feststoff (1.6 g, 8.3 mmol, 83 %) erhalten.

$R_f = 0.8$  (1:1, EtOAc/MeOH (+1% AcOH)).

**Smb.** = 168.3–170.0 °C      Lit<sup>[389]</sup>: 168–169 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 194.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

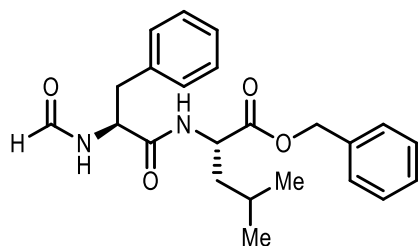
$[\alpha]_D^{22} = +53.4^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 12.85 (s, 1H, OH), 8.42 – 8.34 (m, 1H, NH), 7.97 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H, CHO), 7.34 – 7.16 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.57 – 4.47 (m, 1H, CH,  $\alpha$ -CH), 3.20 – 3.04 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 2.92 – 2.73 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 172.6 (COOH), 161.0 (CO), 137.3 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 126.5 (C<sup>Ar</sup>), 52.0 ( $\alpha$ -CH), 36.7 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3356, 2461, 2410, 1715, 1522, 1381, 1254, 1220, 878, 598.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[389]</sup>

**465** Synthese von *N*-Formyl-L-phenylalanyl-L-leucinbenzylester

Die Verbindung wurde ausgehend von **464** (334 mg, 1.73 mmol, 1.0 Äq.) und L-Leucinbenzylester Hydrochlorid (445 mg, 1.73 mmol, 1.0 Äq.) nach AV6.1 hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (440 mg, 1.18 mmol, 64 %) erhalten.

$R_f = 0.3$  (98:2, DCM/MeOH).

**Smb.** = 119.1–119.8 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 397.2 (100)  $[M+H]^+$ .

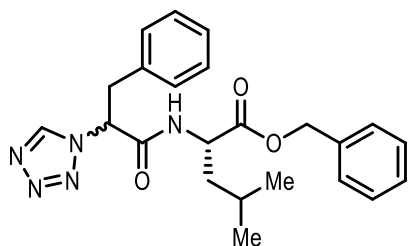
**HRMS (ESI):** 397.2124 ( $[M+H]^+$ , ber.  $C_{23}H_{29}N_2O_4^+$ : 397.2122).

$[\alpha]_D^{22} = -9.63^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR**, COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 8.13$  (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H, COH), 7.35 (qd,  $J = 4.3, 2.8$  Hz, 5H,  $H^{Ar,Bn}$ ), 7.30 – 7.15 (m, 5H,  $H^{Ar,Phe}$ ), 6.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $NH^{Phe}$ ), 6.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $NH^{Leu}$ ), 5.21 – 5.06 (m, 2H,  $CH_2^{Bn}$ ), 4.86 – 4.71 (m, 1H,  $\alpha-CH^{Phe}$ ), 4.56 (td,  $J = 8.4, 5.1$  Hz, 1H,  $\alpha-CH^{Leu}$ ), 3.16 – 2.94 (m, 2H,  $\beta-CH_2^{Phe}$ ), 1.70 – 1.40 (m, 3H,  $\beta-CH_2^{Leu}$  und  $\gamma-CH^{Leu}$ ), 0.86 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\delta-CH_3^{Leu}$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 172.2$  ( $CO^{Phe}$ ), 170.3 ( $CO^{Leu}$ ), 160.9 ( $CO^{Formyl}$ ), 136.2, 135.4 ( $C_q^{Phe}$ ), 129.5 ( $C_q^{Bn}$ ), 128.8 ( $C^{Ar}$ ), 128.8 ( $C^{Ar}$ ), 128.6 ( $C^{Ar}$ ), 128.4 ( $C^{Ar}$ ), 127.3 ( $C^{Ar}$ ), 67.2 ( $CH_2^{Bn}$ ), 53.1 ( $\alpha-CH^{Phe}$ ), 51.2 ( $\alpha-CH^{Leu}$ ), 41.4 ( $\gamma-CH^{Leu}$ ), 38.4 ( $\beta-CH_2^{Phe}$ ), 24.8 ( $\beta-CH_2^{Leu}$ ), 22.8 ( $\delta-CH_3^{Leu}$ ), 22.0 ( $\delta-CH_3^{Leu}$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3292, 3065, 2958, 1743, 1650, 1545, 1498, 1384, 739, 698.

**466** Synthese von (3-Phenyl-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)propanoyl)leucinbenzylester

Nach einer Vorschrift von Matsugi *et al.*<sup>[266]</sup>

**465** (80 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (50 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq.) wurden in 0.3 mL Toluol gelöst. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß verschlossen, mit N<sub>2</sub> gespült, DPPA (87 µL, 0.4 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion für 18 h bei 120 °C gerührt. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 30 mL EtOAc versetzt. Die organische Phase wurde mit je 15 mL 1 M HCl, H<sub>2</sub>O und gesättigter NaHCO<sub>3</sub> gewaschen und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (39 mg, 0.09 mmol, 46%) erhalten. Es wurde eine Mischung zweier Diastereomere erhalten, die nicht weiter aufgetrennt wurden, weshalb alle analytischen Daten für diese Mischung angegeben sind.

R<sub>f</sub> = 0.13 (2:1, cHex/EtOAc).

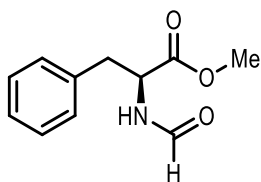
**MS (ESI):** m/z (%) = 422.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 422.2185 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 422.2187).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.82 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.44 – 7.15 (m, 8H), 7.14 – 6.78 (m, 3H), 5.63 – 5.51 (m, 2H), 5.21 – 4.99 (m, 4H), 4.68 – 4.49 (m, 2H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 3.37 (ddd, *J* = 14.1, 10.3, 8.1 Hz, 2H), 1.72 – 1.47 (m, 4H), 1.39 (ddd, *J* = 13.8, 9.2, 5.6 Hz, 1H), 1.23 (ddt, *J* = 12.7, 8.6, 6.4 Hz, 1H), 0.90 – 0.83 (m, 6H), 0.80 (dd, *J* = 6.5, 1.0 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 172.0, 171.9, 166.3, 166.2, 142.8, 142.5, 135.2, 135.1, 134.1, 129.2, 129.1, 129.1, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 128.4, 128.4, 127.9, 67.5, 67.5, 64.0, 51.6, 51.4, 41.1, 40.9, 39.9, 39.7, 24.9, 24.6, 22.8, 21.9, 21.8.

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3030, 2932, 1714, 1496, 1455, 1138, 915, 745, 698, 653.

**467** Synthese von *N*-Formyl-*L*-phenylalaninmethylester

Nach einer Vorschrift von Romeo *et al.*<sup>[389]</sup>

In einem Rundkolben wurden 14 mL Ameisensäure und 3.5 mL Essigsäureanhydrid gemischt und für etwa 20 min bei 0 °C gerührt. Dann wurde erst *L*-Phenylalaninmethylester (1.0 g, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und anschließend DIPEA (0.96 mL, 5.50 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von 100 mL gesättigter NaCl-Lösung beendet, der pH mit 1 N HCl auf etwa 2 eingestellt und zweimal mit je 20 mL DCM extrahiert. Die organische Phase wurde dreimal mit 10 mL gesättigter NaCl Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt als farbloses Öl (532 mg, 2.56 mmol, 55 %) erhalten.

$R_f = 0.53$  (1:3, *c*Hex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 208.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

$[\alpha]_D^{23} = +93.8^\circ$  ( $c = 1.00$  mg/mL, CHCl<sub>3</sub>)

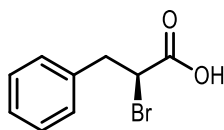
Lit.:<sup>[390]</sup>  $[\alpha]_D^{24} = +85.1^\circ$  ( $c = 1.00$  mg/mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.13 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H, CHO), 7.36 – 7.19 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.17 – 7.06 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 6.33 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH), 4.95 (dtd,  $J = 8.1, 5.9, 0.9$  Hz, 1H,  $\alpha$ -CH), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.13 (qd,  $J = 13.9, 5.8$  Hz, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 171.7 (COOMe), 160.8 (CHO), 135.6 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 129.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 127.3 (C<sup>Ar</sup>), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 51.9 ( $\alpha$ -CH), 37.8 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300, 3030, 1740, 1660, 1497, 1454, 1383, 1208, 1177, 1088.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[390]</sup>

**469** Synthese von (S)-2-Brom-3-phenylpropansäure

Nach einer Vorschrift von Karoyan *et al.*<sup>[391]</sup>

L-Phenylalanin (1.65 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 13 mL 2.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und zu dieser Lösung NaBr (3.60 g, 35.0 mmol, 3.5 Äq.) gegeben. Die entstandene Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung aus Natriumnitrit (862 mg, 12.5 mmol, 1.25 Äq.) in 5 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Es wurde für eine weitere halbe Stunde bei 0 °C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wurde mit 30 mL EtOAc versetzt, so dass sich der Feststoff vollständig löste. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige zweimal mit EtOAc extrahiert (etwa 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (1.78 g, 7.70 mmol, 77 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.48 (96:4, DCM/MeOH).

**MS (ESI):** m/z (%) = / (instabil auf LCMS und GCMS).

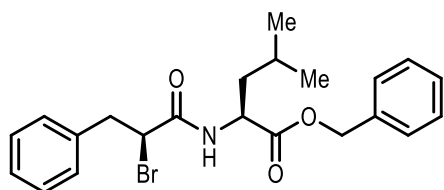
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +7.3° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR,** COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 11.13 (s, 1H, OH), 7.56 – 6.97 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 4.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H, CH), 3.49 (dd, J = 14.2, 8.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.28 (dd, J = 14.1, 7.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR,** HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 175.8 (COOH), 136.4 (C<sub>q</sub><sup>Ar</sup>), 129.3 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.9 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.6 (p-C<sup>Ar</sup>), 44.9 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3029, 2919, 1714, 1496, 1455, 1173, 1079, 1045, 746, 699.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

**470** Synthese von ((S)-2-Brom-3-phenylpropanoyl)-L-leucinbenzylester

Die Verbindung wurde ausgehend von **469** (229 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und L-Leucinbenzylester Hydrochlorid (258 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) nach AV6.1 hergestellt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (180 mg, 0.42 mmol, 42 %) erhalten.

$R_f = 0.41$  (/:3, cHex/EtOAc).

**Smb.** = 57.8–59.7 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 432.1 (100)  $[M+H]^+$ , 434.1 (94.5)  $[M+H]^+$ .

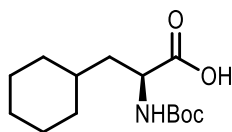
**HRMS (ESI):** 432.1168 ( $[M+H]^+$ , ber.  $C_{22}H_{27}BrNO_3^+$ : 432.1169).

$[\alpha]_D^{22} = -23.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR**, COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 7.44 - 7.18$  (m, 10H,  $H^{Ar}$ ), 6.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, NH), 5.16 (s, 2H,  $CH_2^{Bn}$ ), 4.67 (td,  $J = 8.5, 4.9$  Hz, 1H,  $\alpha$ - $CH^{Leu}$ ), 4.59 – 4.46 (m, 1H,  $\alpha$ - $CH^{Phe}$ ), 3.53 (dd,  $J = 14.4, 5.6$  Hz, 1H,  $\beta$ - $CH_2^{Phe}$ ), 3.29 (dd,  $J = 14.4, 7.9$  Hz, 1H,  $\beta$ - $CH_2^{Phe}$ ), 1.79 – 1.49 (m, 3H,  $\beta$ - $CH_2^{Leu}$  und  $\gamma$ - $CH^{Leu}$ ), 0.98 – 0.82 (m, 6H,  $\delta$ - $CH_3^{Leu}$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC. HMBC (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 172.3$  ( $CO^{Leu}$ ), 167.9 ( $CO^{Ph}$ ), 136.9 ( $C_q^{Phe}$ ), 135.2 ( $C_q^{Bn}$ ), 129.6 ( $C^{Ar}$ ), 129.5 ( $C^{Ar}$ ), 129.4 ( $C^{Ar}$ ), 128.7 ( $C^{Ar}$ ), 128.5 ( $C^{Ar}$ ), 128.5 ( $C^{Ar}$ ), 128.3 ( $C^{Ar}$ ), 128.3 ( $C^{Ar}$ ), 127.2 ( $C^{Ar}$ ), 67.2 ( $CH_2^{Bn}$ ), 51.4 ( $\alpha$ - $CH^{Leu}$ ), 50.9, ( $\alpha$ - $CH^{Phe}$ ) 41.4 ( $\gamma$ - $CH^{Leu}$ ), 41.3 ( $\beta$ - $CH_2^{Phe}$ ), 24.8 ( $\beta$ - $CH_2^{Leu}$ ), 22.9 ( $\delta$ - $CH_3^{Leu}$ ), 22.0 ( $\delta$ - $CH_3^{Leu}$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3291, 3032, 2958, 2934, 1741, 1655, 1543, 1455, 744, 696.

**476** (R)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-cyclohexylalanin

Nach einer Vorschrift von Shang *et al.*<sup>[274]</sup>

In einem 250 mL-Rundkolben wurden Dioxan (45 mL) und 0.5 M NaOH (50 mL) gemischt und die resultierende Mischung auf 0°C mit einem Eisbad gekühlt. Anschließend wurde D-Cyclohexylalanin (4.00 g, 23.4 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und so lange gerührt, bis sich eine klare Lösung gebildet hatte.

Anschließend wurde Boc<sub>2</sub>O (5.60 g, 25.7 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Die entstandene Suspension wurde für 16 h gerührt, wodurch sich eine klare Lösung bildete. Dioxan wurde anschließend aus der Lösung unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierende wässrige Lösung wurde mit 1 M HCl auf pH2 eingestellt. Anschließend wurde dreimal mit je 50 mL DCM extrahiert, Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Öl wurde im Hochvakuum für 3 Tage getrocknet. Das Produkt wurde als farbloses, hochviskoses Öl (4.1 g, 15 mmol, 65 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.45 (95:5, DCM/MeOH).

**MS (ESI):** m/z (%) = 172.1 (100) [M+H-Boc]<sup>+</sup>, 294.1 (57) [M+Na]<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +9.0° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

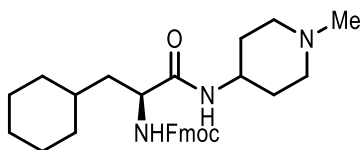
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.98 (s, 1H, COOH), 4.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH), 4.41 – 4.08 (m, 1H, α-CH), 1.81 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 5H), 1.45 (s, 11H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 1.17 (q, J = 12.8 Hz, 3H), 1.05 – 0.80 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 178.4 (COOH), 155.9 (CO<sup>Boc</sup>), 80.4 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 51.5 (α-CH), 40.1, 34.2, 33.7, 32.5, 28.4 (3C, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 26.5, 26.3, 26.1.

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2978, 2924, 2853, 1709, 1449, 1276, 1160, 872, 730.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[274]</sup>

**480** Synthese von (9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-(*R*)-(3-cyclohexyl-1-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat



*R*-Fmoc-CHA-OH (146 mg, 0.37 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (0.04 mL, 0.44 mmol, 1.2 Äq.) in 2 mL DCM gelöst. Anschließend wurde ein Tropfen DMF hinzugeben und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 1 mL trockenem DCM gelöst.

1-Methylpiperidin-4-amin (42 mg, 0.37 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit DIPEA (0.12 mL, 0.74 mmol, 2.0 Äq.) in 2 mL DCM gelöst und anschließend auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde die Lösung des Säurechlorids langsam über 10 min hinzuge tropft und die entstandene Lösung bei RT für 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Umkehrphase) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (40 mg, 0.08 mmol, 22 %) erhalten.

$R_f = 0.8$  (DCM).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 490.3 (100)  $[M+H]^+$ .

**HRMS (ESI):** 490.3062 ( $[M+H]^+$ , ber.  $C_{30}H_{40}N_3O_3^+$ : 490.3064).

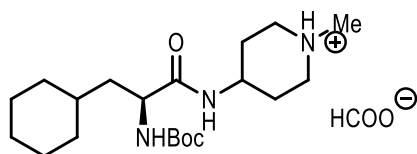
$[\alpha]_D^{23} = +13.2^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR, COSY** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 7.75$  (dt,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 2H, H-4,5<sup>Fmoc</sup>), 7.56 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-1,8<sup>Fmoc</sup>), 7.39 (ddd,  $J = 8.2, 7.3, 1.2$  Hz, 2H, H-2,7<sup>Fmoc</sup>), 7.33 – 7.26 (m, 2H, H-3,6<sup>Fmoc</sup>), 6.08 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, NH<sup>Amin</sup>), 5.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, NH<sup>CHA</sup>), 4.47 – 4.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Fmoc</sup>), 4.25 – 4.08 (m, 2H,  $\alpha$ -CH and H-9<sup>Fmoc</sup>), 3.91 – 3.58 (m, 1H, H-4<sup>Amin</sup>), 2.72 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2,6<sup>Amin</sup>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (td,  $J = 11.6, 2.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2,6<sup>Amin</sup>), 1.86 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2H, H<sup>Aliph.</sup>), 1.68 (d,  $J = 12.3$  Hz, 6H, H<sup>Aliph.</sup>), 1.57 – 1.38 (m, 3H, H<sup>Aliph.</sup>), 1.38 – 1.07 (m, 4H, H<sup>Aliph.</sup>), 0.93 (d,  $J = 17.7$  Hz, 2H, H<sup>Aliph.</sup>).

**$^{13}C$ -NMR, HSQC, HMBC** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 171.7$  (CO<sup>CHA</sup>), 156.4 (CO<sup>Fmoc</sup>), 143.8, 141.4, 127.8 (2C, C-3,6<sup>Fmoc</sup>), 127.2 (2C, C-2,7<sup>Fmoc</sup>), 125.1 (2C, C-4,5<sup>Fmoc</sup>), 120.1 (2C, C-1,8<sup>Fmoc</sup>), 67.1 (C-9<sup>Fmoc</sup>), 54.4, 53.1 ( $\alpha$ -CH), 47.2, 46.2, 40.2, 34.2, 33.7, 32.8, 32.0, 32.0, 26.5, 26.3, 26.2.

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3300, 3275, 2922, 2784, 1695, 1650, 1536, 1260, 1244, 735.

**478** Synthese von *tert*-butyl-(*R*)-(3-cyclohexyl-1-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamat Formiat



Zu einer Lösung aus **476** (201 mg, 0.74 mmol, 1.0 Äq.) und HATU (310 mg, 0.81 mmol, 1.1 Äq.) in 2 mL trockenem DMF wurde bei 0 °C langsam eine Mischung aus 1-Methylpiperidin-4-amin (84 mg, 0.74 mmol, 1.0 Äq.) mit DIPEA (0.26 mL, 1.48 mmol, 2.0 Äq.) in 2 mL DMF hinzugegeben. Es wurde für 15 min gerührt, das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung für weitere 15 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Umkehrphase) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Lyophilisat (140 mg, 0.38 mmol, 51 %) erhalten.

$R_f = 0.25$  (1:1, EtOAc/MeOH).

**Smb.** = 178.7 °C (Zersetzung).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 368.2 (100) [M-COO]<sup>+</sup>.

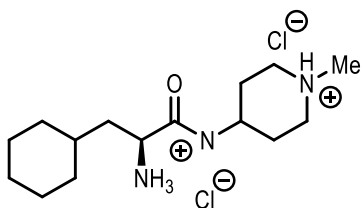
**HRMS (ESI):** 368.2901 ([M-COO]<sup>+</sup>, ber. C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 368.2908).

$[\alpha]_D^{23} = +41.6^\circ$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.52 (s, 1H, HCOO), 6.92 (s, 1H, CONH<sup>Pip</sup>), 5.17 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, NH<sup>CHA</sup>), 4.13 – 4.01 (m, 1H,  $\alpha$ -CH), 3.85 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H-4), 3.20 – 3.08 (m, 2H, H-2,6), 2.53 (s, 5H, CH<sub>3</sub> und H-2,6), 1.97 (d,  $J = 10.8$  Hz, 2H), 1.82 – 1.55 (m, 8H), 1.41 (s, 9H, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 1.35 – 1.05 (m, 2H), 0.99 – 0.79 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 172.8 (HCOO), 168.8 (CONH), 155.9 (CO<sup>Boc</sup>), 80.1 (C<sub>q</sub><sup>Boc</sup>), 53.9, 53.6 ( $\alpha$ -C), 52.6, 44.8, 44.5, 40.1, 34.2, 33.8, 32.7, 30.2, 28.4 (3C, CH<sub>3</sub><sup>Boc</sup>), 26.5, 26.4, 26.2.

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3294, 2922, 2850, 1682, 1653, 1391, 1171, 834, 734, 557.

**481** Synthese von 4-(2-Ammonio-3-cyclohexylpropanamido)-1-methylpiperidin-1-ium Dichlorid

**478** (570 mg, 1.55 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 5 mL 4 N HCl in Dioxan gelöst und für 1 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende Feststoff in trockenem EtOAc suspendiert, für 5 min gerührt und abgesaugt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (519 mg, 1.52 mmol, 98 %) erhalten.

$R_f = 0.13$  (9:1, DCM/ $\text{NEt}_3$ ).

**Smb.** > 250 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 268.2 (40)  $[\text{M}-\text{HCl}-\text{Cl}]^+$ , 134.7 (100)  $[\text{M}-2\text{Cl}]^+$ .

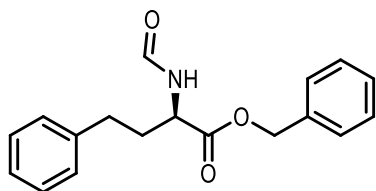
**HRMS (ESI):** 268.2378 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}^+$ : 268.2383).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.4^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta/\text{ppm} = 4.19 - 3.90$  (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.30 - 3.06 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.18 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 8H), 1.36 - 1.08 (m, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta/\text{ppm} = 169.9$  (CO), 53.4, 51.4, 50.1, 44.3, 43.0, 38.4, 33.1, 32.6, 32.2, 28.6, 28.6, 25.6, 25.5, 25.4.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2921, 2851, 2710, 1676, 1559, 1469, 1238, 1046, 959, 634.

**482** Synthese von *N*-Formyl-D-homophenylalaninbenzylester

D-Homophenylalaninbenzylester (1.76 g, 6.50 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 14 mL Ameisensäure gelöst. Unter Rühren wurden 4.3 mL Acetanhydrid zugetropft. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann etwa 25 mL Wasser hinzugefügt. Die entstandene Essigsäure wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl (1.71 g, 5.75 mmol, 88 %) erhalten.

$R_f = 0.54$  (7:3, cHex/EtOAc + 5 % Triethylamin).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 298.1 (100)  $[M+H]^+$ .

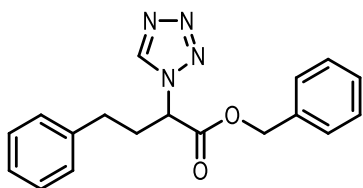
**HRMS (ESI):** 298.1434 ( $[M+H]^+$ , ber. für  $C_{18}H_{20}NO_3^+$ : 298.1438).

$[\alpha]_D^{23} = -0.8^\circ$  ( $c = 1.00$  mg/mL,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR**, COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 8.25 - 8.18$  (m, 1H, Formyl-H), 7.37 (d,  $J = 1.1$  Hz, 6H,  $H^{Ar}$ ), 7.31 – 7.13 (m, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.13 – 7.07 (m, 2H,  $H^{Ar}$ ), 6.40 (s, 1H, NH), 5.25 – 5.08 (m, 2H,  $CH_2^{Bn}$ ), 4.81 (dddd,  $J = 8.0, 7.1, 5.1, 0.9$  Hz, 1H,  $\alpha$ -H), 2.78 – 2.48 (m, 2H,  $\gamma$ - $CH_2^{hPhe}$ ), 2.23 (dddd,  $J = 13.8, 10.1, 6.4, 5.1$  Hz, 1H,  $\beta$ - $CH^{hPhe}$ ), 2.12 – 1.93 (m, 1H,  $\beta$ - $CH^{hPhe}$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 171.8$  ( $CO^{hPhe}$ ), 160.8 ( $CO^{Formyl}$ ), 140.5 ( $C-1^{Ar}$ ), 135.2 ( $C-1^{Ar}$ ), 128.7 (dd,  $J = 15.1, 4.8$  Hz, 8C,  $C^{Ar}$ ), 126.3 (2C,  $C^{Ar}$ ), 67.5 ( $C^{Bn}$ ), 50.8 ( $\alpha$ - $CH^{hPhe}$ ), 34.1 ( $\beta$ - $CH^{hPhe}$ ), 31.5 ( $\gamma$ - $CH^{hPhe}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3292, 3029, 2928, 2863, 1738, 1660, 1496, 1382, 1189, 741.

**483** Synthese von *N*-(1*H*-Tetrazoyl-)homophenylalaninbenzylester

Nach einer Vorschrift von Matsugi *et al.*<sup>[265]</sup>

*N*-Formyl-D-homophenylalaninbenzylester (0.50 g, 1.68 mmol, 1.0 Äq.), DPPA (0.93 g, 3.36 mmol, 2.0 Äq.) und 5 mL wasserfreies Pyridin wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre vereinigt und bei 90 °C über Nacht gerührt. Anschließend wurden 40 mL Ethylacetat zugefügt. Die organische Phase wurde mit 1 M Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Ethylacetat wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung durch Flash-Chromatographie wurde das Produkt als gelbes Öl (203 mg, 0.6 mmol, 36 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.18 (4:1, cHex/EtOAc).

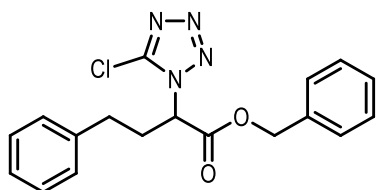
**MS (ESI):** m/z (%) = 323.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 323.1499 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 323.1503).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = δ 8.78 (s, 1H, CH-5<sup>Tet</sup>), 7.42 – 7.33 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.32 – 7.27 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.07 – 7.00 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.43 – 5.33 (m, 1H, α-CH<sup>hPhe</sup>), 5.28 – 5.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bn</sup>), 2.70 – 2.42 (m, 4H, β- und γ-CH<sup>hPhe</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 167.7 (CO), 142.6 (C-5<sup>Tet</sup>), 138.5 (C-1<sup>Ar</sup>), 134.3 (C<sup>Ar</sup>), 129.2 (C<sup>Ar</sup>), 129.0 (4C, C<sup>Ar</sup>), 128.7 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.6 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.1 (C<sup>Ar</sup>), 68.7 (C<sup>Bn</sup>), 60.6 (α-C<sup>hPhe</sup>), 34.1 (β-C<sup>hPhe</sup>), 31.5 (γ-C<sup>hPhe</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3029, 2962, 1747, 1602, 1497, 1471, 1253, 1176, 1099, 750.

**484** Synthese von (5-Chlor-1*H*-tetrazol-1-yl)-4-phenylbutansäurebenzylester

**483** (150 mg, 0.47 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit TCCA (108 mg, 0.47 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL Eisessig gegeben und für 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (Umkehrphase) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (77 mg, 0.21 mmol, 46 %) erhalten.

$R_f = 0.9$  (1:1, Cyclohexan/EtOAc).

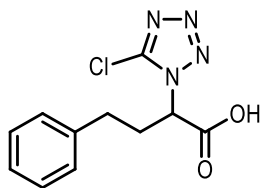
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 357.1 (100)  $[M+H]^+$ .

**HRMS (ESI):** 357.1107 ( $[M+H]^+$ , ber. für  $C_{18}H_{18}ClN_4O_2^+$ : 357.1113).

**$^1H$ -NMR**, COSY (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 7.42 - 7.19$  (m, 8H,  $H^{Ar}$ ),  $7.13 - 7.01$  (m, 2H,  $H^{Ar}$ ),  $5.25 - 5.12$  (m, 2H,  $CH_2^{OBn}$ ),  $5.11 - 5.03$  (m, 1H,  $\alpha-CH^{hPhe}$ ),  $2.94 - 2.69$  (m, 3H,  $\beta$  und  $\gamma-CH^{hPhe}$ ),  $2.62 - 2.45$  (m, 1H,  $\beta-CH^{hPhe}$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm = 166.5$  (CO), 146.9 ( $C-5^{Tet}$ ), 138.5 ( $C-1^{hPhe}$ ), 134.3 ( $C-1^{OBn}$ ), 129.0 ( $C^{Ar}$ ), 128.9 ( $C^{Ar}$ ), 128.8 ( $C^{Ar}$ ), 128.5 ( $C^{Ar}$ ), 128.4 ( $C^{Ar}$ ), 126.9 ( $C^{Ar}$ ), 68.6 ( $CH_2^{OBn}$ ), 59.6 ( $\alpha-CH^{hPhe}$ ), 31.5 ( $\beta-CH^{hPhe}$ ), 31.3 ( $\gamma-CH^{hPhe}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3029, 2935, 1749, 1603, 1454, 1437, 1254, 1001, 971, 749.

**486** Synthese von 2-(5-Chlor-1*H*-tetrazol-1-yl)-4-phenylbutansäure

Nach einer Vorschrift von Blandi *et al.*

Zu einer  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  kalten Lösung von **484** (26 mg, 0.8 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL trockenem DCM wurden 80.0  $\mu\text{L}$  (0.86 mmol, 1.04 Äq.) einer 1 N  $\text{BCl}_3$  Lösung in *n*-Hexan gegeben. Es wurde für 15 min bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  dann für 1 h bei RT gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung aufgenommen. Diese wurde zweimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und anschließend mit 1 N HCl auf pH=1 angesäuert. Anschließend wurde diese Phase dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (22 mg, 0.8 mmol, quant.) erhalten.

**Smb.** = 103.6–103.8  $^{\circ}\text{C}$ .

**R<sub>f</sub>** = 0.13 (5:0.3, DCM/MeOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 267.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

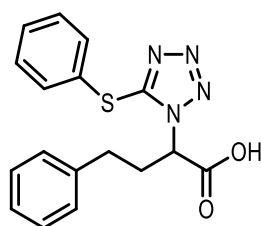
**HRMS (ESI):** 265.0497 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_4\text{O}_2^-$ : 265.0498).

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 7.36 – 7.28 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 7.26 – 7.21 (m, 1H,  $\text{H-4}^{\text{Ar}}$ ), 7.14 – 7.01 (m, 2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 5.03 (dd,  $J$  = 10.5, 4.1 Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 2.97 – 2.72 (m, 3H,  $\beta\text{-CH}^{\text{hPhe}}$  und  $\gamma\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 2.59 – 2.43 (m, 1H,  $\gamma\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 170.7 (CO), 147.1 ( $\text{C-5}^{\text{Tet}}$ ), 138.2 ( $\text{C-1}^{\text{hPhe}}$ ), 129.1 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 128.5 (2C,  $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.2 ( $\text{C-4}^{\text{Ar}}$ ), 59.1 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{hPhe}}$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2935, 1731, 1496, 1421, 1256, 1210, 1107, 817, 758, 699.

#### 487 Synthese von 4-Phenyl-2-(5-(phenylsulfanyl)-1H-tetrazol-1-yl)butansäure



Zu einer Lösung aus Thiophenol (40  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol, 1.8 Äq.) in 2 mL trockenem THF wurde NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 18.0 mg, 0.44 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die resultierende Mischung für 20 Minuten

gerührt. Anschließend wurde **484** (77.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in 1 mL THF hinzugegeben und für 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 20 mL 1 N HCl versetzt und anschließend dreimal mit 15 mL EtOAc und dreimal mit 15 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Sodann wurden die vereinigten organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde anschließend nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloses Öl (56 mg, 0.17 mmol, 77 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.33 (96:4, DCM/MeOH).

MS (ESI): m/z (%) = 341.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

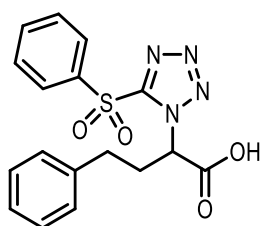
HRMS (ESI): 341.1055 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 341.1067).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ/ppm = 7.56 – 7.34 (m, 5H, H<sup>SAr</sup>), 7.33 – 7.12 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.11 – 7.01 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.30 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H, α-H<sup>hPhe</sup>), 2.74 (ddd, J = 14.9, 7.3, 4.7 Hz, 2H, β-CH<sup>hPhe</sup>), 2.64 – 2.47 (m, 2H, γ-CH<sup>hPhe</sup>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ/ppm = 170.3 (COOH), 155.0 (C-5<sup>Tet</sup>), 140.8 (C-1<sup>Ar-hPhe</sup>), 133.8 (2C, C-2,6<sup>ArS</sup>), 131.0 (2C, C-3,5<sup>ArS</sup>), 130.7 (C-4), 129.7 (2C, C-3,5<sup>Ar-hPhe</sup>), 129.4 (2C, C-2,6<sup>Ar-hPhe</sup>), 129.3 (C-1<sup>ArS</sup>), 127.6 (C-4<sup>ArS</sup>), 61.4 (α-C<sup>hPhe</sup>), 32.9 (β-CH<sup>hPhe</sup>), 32.8 (γ-CH<sup>hPhe</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3058, 2936, 1737, 1454, 1442, 1270, 1236, 1175, 748, 701.

#### 489 Synthese von 4-Phenyl-2-(5-(phenylsulfonyl)-1H-tetrazol-1-yl)butansäure



Eine Lösung aus **487** (56.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) und Ammoniumheptamolybdat (41 mg, 0.03 mmol, 20 mol%) in 2 mL EtOH wurde mit 0.4 mL einer 35 % wässrigen Wasserstoffperoxid Lösung versetzt und dann für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch langsame Zugabe von 10 mL gesättigter Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung beendet, wodurch die gelblich, trübe Lösung erst hellblau und dann klar und farblos wurde. Es wurde anschließend mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von etwa 1 angesäuert und dreimal mit je 15 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde anschließend nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloses Öl (34 mg, 0.1 mmol, 55 %) erhalten.

$R_f = 0.91$  (9:1, EtOAc/AcOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 373.0 (100)  $[M+H]^+$ .

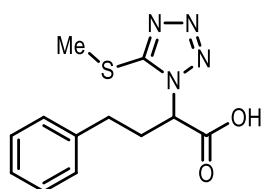
**HRMS (ESI):** 373.0966  $[M+H]^+$ , ber. für  $C_{17}H_{17}N_4O_4S^+$ : 373.0965).

**$^1H$ -NMR,** COSY (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm$  = 8.13 – 8.03 (m, 2H,  $H^{Sar-2,6}$ ), 7.87 – 7.75 (m, 1H,  $H^{Sar-4}$ ), 7.74 – 7.60 (m, 2H,  $H^{Sar-3,5}$ ), 7.32 – 7.06 (m, 5H,  $H^{Ar}$ ), 5.79 – 5.65 (m, 1H,  $\alpha$ - $H^{hPhe}$ ), 2.88 – 2.72 (m, 2H,  $\beta$ - $CH^{hPhe}$ ), 2.71 – 2.58 (m, 2H,  $\gamma$ - $CH^{hPhe}$ ).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm$  = 171.7 (COOH), 156.7 ( $C-5^{Tet}$ ), 141.3 ( $C^{Sar-1}$ ), 139.3 ( $C^{Ar-1}$ ), 137.0 ( $C^{Sar-4}$ ), 130.9 (2C,  $C^{Sar-3,5}$ ), 130.1 (2C,  $C^{Sar-2,6}$ ), 129.7 (2C,  $C^{Ar}$ ), 129.5 (2C,  $C^{Ar}$ ), 127.4 ( $C^{Ar-4}$ ), 65.2 ( $\alpha$ - $CH^{hPhe}$ ), 33.6 ( $\beta$ - $CH^{hPhe}$ ), 33.5 ( $\gamma$ - $CH^{hPhe}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3491, 3030, 1718, 1632, 1449, 1535, 1161, 758, 735, 613.

#### 488 Synthese von 2-(5-(Methylsulfanyl)-1H-tetrazol-1-yl)-4-phenylbutansäure



**484** (87 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit Natriummethylthiolat (38 mg, 0.54 mmol, 2.2 Äq.) in einem 10 mL-Druckröhrchen vorgelegt. Dieses wurde verschlossen und 1.5 mL THF wurden hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 72 h bei 50 °C gerührt und anschließend durch Zugabe von 4 mL 1 N HCl beendet. Es wurde mit 10 mL  $H_2O$  verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit je 15 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Umkehrphasensäulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt als farbloses Öl (60 mg, 0.22 mmol, 89 %) erhalten.

$R_f = 0.58$  (9:1, EtOAc/AcOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 279.1(100)  $[M+H]^+$ .

**HRMS (ESI):** 277.0764 ( $[M+H]^+$ , ber. für  $C_{12}H_{13}N_4O_2S$ : 277.0765).

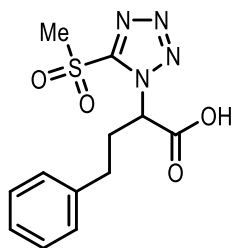
**$^1H$ -NMR,** COSY (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm$  = 7.31 – 7.05 (m, 5H,  $H^{Ar}$ ), 4.91 – 4.80 (m, 1H,  $\alpha$ - $H^{hPhe}$ ), 2.81 – 2.66 (m, 5H,  $\beta$ - $CH_2^{hPhe}$  und  $CH_3$ ), 2.64 – 2.51 (m, 2H,  $\gamma$ - $CH_2^{hPhe}$ ).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm$  = 172.6 (COOH), 157.3 (C-5<sup>Tet</sup>), 141.4 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.6 (2C, C<sup>Ar</sup>), 129.5 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.3 (C-1<sup>Ar</sup>), 63.3 ( $\alpha$ - $CH^{hPhe}$ ), 33.4 ( $\beta$ - $CH^{hPhe}$ ), 33.3 ( $\gamma$ - $CH^{hPhe}$ ), 15.6 ( $CH_3$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3026, 2950, 1719, 1602, 1433, 1383, 1210, 1103, 752, 700.

Im NMR sind Spuren von DMSO enthalten (resultierend aus dem Lösen der Rohsubstanz für die Säulenchromatographie). Diese wurden nicht entfernt, da sie in der nächsten Reaktion nicht stören. Die Ausbeute ist dementsprechend angepasst.

#### 490 Synthese von 2-(5-(Methylsulfonyl)-1H-tetrazol-1-yl)-4-phenylbutansäure



Eine Lösung aus **488** (80 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq.) und Ammoniumheptamolybdat (72 mg, 0.06 mmol, 20 mol%) in 2 mL EtOH wurde mit 0.4 mL einer 35 % wässrigen Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch langsame Zugabe von 10 mL gesättigter  $Na_2SO_3$ -Lösung beendet, wodurch die gelblich, trübe Lösung hellblau und klar wurde.

Es wurde mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von etwa 1 angesäuert und fünfmal mit je 15 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (39 mg, 0.12 mmol, 43 %) erhalten.

$R_f$  = 0.61 (9:1, EtOAc/AcOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 311.1(100)  $[M+H]^+$ .

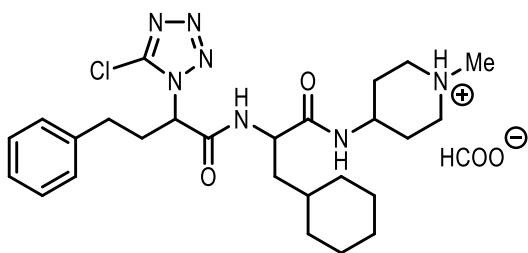
**HRMS (ESI):** 309.0658 ( $[M+H]^+$ , ber. für  $C_{12}H_{13}N_4O_4S$ : 309.0663).

**$^1H$ -NMR,** COSY (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm$  = 7.29 – 7.21 (m, 2H,  $m$ -H<sup>Ar</sup>), 7.16 (td,  $J$  = 6.2, 1.2 Hz, 3H,  $o,p$ -H<sup>Ar</sup>), 5.58 – 5.50 (m, 1H,  $\alpha$ -CH), 3.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.87 – 2.64 (m, 4H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> und  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC; HMBC (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm$  = 172.8 (COOH), 156.0 (C-5<sup>Tet</sup>), 141.7 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.6 (2C, C<sup>Ar</sup>), 129.5 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.2 (C-4<sup>Ar</sup>), 66.2 ( $\alpha$ -CH), 44.2 (CH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3448, 3030, 2926, 1628, 1389, 1339, 1296, 1178, 963, 700.

**491** Synthese von 4-(2-(2-(5-Chlor-1H-tetrazol-1-yl)-4-phenylbutanamido)-3-cyclohexylpropanamido)-1-methylpiperidin-1-ium Formiat



**486** (43 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL trockenem DCM gelöst und mit einem Eisbad auf etwa 2 °C gekühlt. Anschließend wurde unter  $N_2$ -Atmosphäre Ghosez's Reagenz (22.5  $\mu$ L, 0.17 mmol, 1.05 Äq.) hinzugegeben und für 2 h gerührt. Dann wurde eine Lösung aus **481** (58 mg, 0.17 mmol, 1.05 Äq.) in 1 mL trockenem DCM und DIPEA (0.12 mL, 0.64 mmol, 4.0 Äq.) hinzugegeben und für 1 h gerührt. Anschließend wurde durch die Zugabe von etwa 20 mL gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung die Reaktion beendet und die wässrige Phase viermal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mittels präparativer HPLC (MN Pyramid, iso 30) konnten die beiden Diastereomere des Produkts erhalten werden. Im Nachfolgenden sind die analytischen Daten dieser beiden Verbindungen getrennt voneinander aufgelistet.

Fraktion 1:

Die Verbindung wurde als farbloses Lyophilisat (17 mg, 0.03 mmol, 21 %) erhalten.

$R_f$  = 0.35 (DCM).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 516.3(100)  $[M+H]^+$ .

**HRMS (ESI):** 516.2846 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 516.2848).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1.3° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.48 (s, 1H, H<sup>Formiat</sup>), 7.29 (td, J = 7.2, 1.3 Hz, 2H, H<sup>Ar-3,5</sup>), 7.25 – 7.15 (m, 1H, H<sup>Ar-4</sup>), 7.10 – 7.05 (m, 2H, H<sup>Ar-2,6</sup>), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH<sup>CHA</sup>), 6.55 (s, 1H, NHCO<sup>Pip</sup>), 4.97 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 4.41 (td, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>CHA</sup>), 3.77 (dd, J = 11.7, 7.1 Hz, 1H, H<sup>Pip-4</sup>), 2.96 (s, 2H, H-2,6<sup>Pip</sup>), 2.79 – 2.70 (m, 1H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.70 – 2.58 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup> und  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.58 – 2.51 (m, 1H,  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (d, J = 14.1 Hz, 2H, H-2,6<sup>Pip</sup>), 1.88 (ddt, J = 15.2, 9.1, 3.6 Hz, 2H, H-3,5<sup>Pip</sup>), 1.70 – 1.56 (m, 7H, H-3,5<sup>Pip</sup> und H<sup>CHA</sup>), 1.56 – 1.45 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>CHA</sup>), 1.22 – 1.04 (m, 4H, H<sup>CHA</sup>), 0.95 – 0.77 (m, 2H, H<sup>CHA</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC; HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 171.1 (CO<sup>CHA</sup>), 168.6 (CO<sup>Formiat</sup>), 165.7 (CO<sup>hPhe</sup>), 146.8 (C-5<sup>Tet</sup>), 138.8 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.0 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.5 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.0 (C<sup>Ar-4</sup>), 61.4 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 53.9 (2C, C-2,6<sup>Pip</sup>), 51.9 ( $\alpha$ -CH<sup>CHA</sup>), 45.7 (CH-4<sup>Pip</sup>), 45.3 (CH<sub>3</sub>), 40.1 (C<sup>CHA</sup>), 34.3 ( $\gamma$ -CH<sup>CHA</sup>), 33.6 (C<sup>CHA</sup>), 32.7 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 32.7 (C<sup>CHA</sup>), 31.7 ( $\gamma$ -CH<sup>hPhe</sup>), 31.0 (C<sup>CHA</sup>), 30.9 (C-3,5<sup>Pip</sup>), 26.3 (C<sup>CHA</sup>), 26.3 (C<sup>CHA</sup>), 26.1 (C<sup>CHA</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3306, 3279, 2925, 2851, 1650, 1556, 1439, 1378, 1278, 701.

#### Fraktion 2:

Die Verbindung wurde als farbloses Lyophilisat (9 mg, 0.02 mmol, 9 %) erhalten, jedoch verunreinigt durch das andere Diastereomer (etwa 12 % (NMR)). Die angegebene Ausbeute ist dementsprechend angepasst.

R<sub>f</sub> = 0.38 (DCM).

**MS (ESI):** m/z (%) = 516.3(100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 516.2847 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 516.2848).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +24.5° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

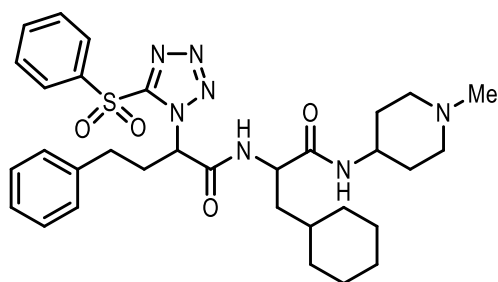
**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.46 (s, 1H, H<sup>Formiat</sup>), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H<sup>Ar-3,5</sup>), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H<sup>Ar-4</sup>), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H<sup>Ar-2,6</sup>), 6.98 (s, 1H, NH<sup>CHA</sup>), 6.37 (s, 1H, NHCO<sup>Pip</sup>), 4.97 (dt, J = 9.7, 4.6 Hz, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 4.42 – 4.34 (m, 1H,  $\alpha$ -CH<sup>CHA</sup>), 3.77 (t, J = 11.8 Hz, 1H, H<sup>Pip-4</sup>), 2.91 (s, 2H, H-2,6<sup>Pip</sup>), 2.80 – 2.49 (m, 7H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>CHA</sup> und  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>, H<sup>CHA</sup>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 2H, H-2,6<sup>Pip</sup>), 1.88 (d, J = 12.0

Hz, 2H, H<sup>CHA</sup>), 1.70 – 1.52 (m, 7H, β-CH<sub>2</sub><sup>CHA</sup>), 1.52 – 1.42 (m, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>CHA</sup>), 1.13 (dtd, *J* = 29.6, 12.0, 6.0 Hz, 4H, H<sup>CHA</sup>), 0.92 – 0.79 (m, 2H, H<sup>CHA</sup>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 170.9 (CO<sup>CHA</sup>), 168.6 (CO<sup>Formiat</sup>), 165.9 (CO<sup>hPhe</sup>), 146.9 (C-5<sup>Tet</sup>), 138.7 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.0 (2C, C<sup>Ar</sup>), 128.5 (2C, C<sup>Ar</sup>), 127.0 (C<sup>Ar-4</sup>), 61.5 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 54.0 (2C, C-2,6<sup>Pip</sup>), 51.8 (α-CH<sup>CHA</sup>), 45.8 (CH-4<sup>Pip</sup>), 45.5 (CH<sub>3</sub>), 39.8 (C<sup>CHA</sup>), 34.4 (γ-CH<sup>CHA</sup>), 33.6 (C<sup>CHA</sup>), 32.8 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 32.8 (C<sup>CHA</sup>), 31.8 (γ-CH<sup>hPhe</sup>), 31.1 (C<sup>CHA</sup>), 26.3 (C<sup>CHA</sup>), 26.3 (C<sup>CHA</sup>), 26.1 (C<sup>CHA</sup>).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3305, 3279, 2923, 2850, 1647, 1551, 1446, 1379, 1277. 701.

**492** Synthese von N-(3-Cyclohexyl-1-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-4-phenyl-2-(5-(phenylsulfonyl)-1H-tetrazol-1-yl)butanamid



**489** (35 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 2 mL trockenem DCM gelöst und mit einem Eisbad auf etwa 2 °C gekühlt. Anschließend wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre Ghosez's Reagenz (13 µL, 0.1 mmol, 1.05 Äq.) hinzugegeben und für 2 h gerührt. Dann wurde eine Lösung aus **481** (34 mg, 0.1 mmol, 1.05 Äq.) in 1 mL trockenem DCM und DIPEA (0.07 mL, 0.38 mmol, 4.0 Äq.) hinzugegeben und für 1 h gerührt. Anschließend wurde durch die Zugabe von etwa 20 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung die Reaktion beendet und die wässrige Phase viermal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung mittels präparativer HPLC (MN Pyramid, iso 37) konnten die beiden Diastereomere des Produkts erhalten werden. Im Nachfolgenden sind die analytischen Daten dieser beiden Verbindungen getrennt voneinander aufgelistet.

#### Fraktion 1:

Die Verbindung wurde als farbloses Lyophilisat (10 mg, 0.02 mmol, 17 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.07 (9:1, EtOAc/MeOH).

MS (ESI): *m/z* (%) = 622.3 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 622.3165 ( $[M+H]^+$ , ber. für  $C_{32}H_{44}N_7O_4S^+$ : 633.3170).

$[\alpha]_D^{20} = +1.6^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH).

**$^1H$ -NMR**, COSY (600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm = 8.08$  (dq,  $J = 7.2, 2.0$  Hz, 2H,  $H^{SAr-2,6}$ ), 7.89 – 7.85 (m, 1H,  $H^{SAr-4}$ ), 7.77 – 7.69 (m, 2H,  $H^{SAr-3,5}$ ), 7.26 (dd,  $J = 8.2, 6.9$  Hz, 2H,  $H^{Ar-3,5}$ ), 7.22 – 7.17 (m, 1H,  $H^{Ar-4}$ ), 7.17 – 7.11 (m, 2H,  $H^{Ar-2,6}$ ), 5.90 (ddd,  $J = 8.4, 4.4, 2.3$  Hz, 1H,  $\alpha-CH^{hPhe}$ ), 4.49 – 4.35 (m, 1H,  $\alpha-CH^{CHA}$ ), 3.87 (tt,  $J = 11.8, 4.1$  Hz, 1H,  $H^{Pip-4}$ ), 3.51 (dddd,  $J = 21.8, 12.7, 4.4, 2.4$  Hz, 2H,  $H-2,6^{Pip}$ ), 3.09 (qd,  $J = 13.3, 3.0$  Hz, 2H,  $H-2,6^{Pip}$ ), 2.85 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 2.83 – 2.74 (m, 2H,  $\beta-CH_2^{hPhe}$  und  $\gamma-CH_2^{hPhe}$ ), 2.70 – 2.59 (m, 2H,  $\beta-CH_2^{hPhe}$  und  $\gamma-CH_2^{hPhe}$ ), 2.17 – 2.10 (m, 2H,  $H-3,5^{Pip}$ ), 1.86 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H,  $H^{CHA}$ ), 1.79 – 1.60 (m, 6H,  $H-3,5^{Pip}$  und  $\beta-CH_2^{CHA}$  und  $H^{CHA}$ ), 1.54 (qd,  $J = 9.6, 3.7$  Hz, 1H,  $H^{CHA}$ ), 1.37 – 1.12 (m, 5H,  $H^{CHA}$ ), 1.09 – 0.86 (m, 2H,  $H^{CHA}$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm = 174.3$  ( $CO^{CHA}$ ), 169.3 ( $CO^{hPhe}$ ), 156.5 ( $C-5^{Tet}$ ), 141.4 ( $C-1^{Ar}$ ), 139.1 ( $C-1^{SAr}$ ), 137.3 ( $C-4^{SAr}$ ), 131.0 (2C,  $C-3,5^{SAr}$ ), 130.1 (2C,  $C-2,6^{SAr}$ ), 129.7 ( $C-3,5^{Ar}$ ), 129.5 ( $C-2,6^{Ar}$ ), 127.5 ( $C-4^{Ar}$ ), 64.8 ( $\alpha-CH^{hPhe}$ ), 54.7 (2C,  $C-2,6^{Pip}$ ), 52.9 ( $\alpha-CH^{CHA}$ ), 45.4 ( $CH-4^{Pip}$ ), 43.7 ( $CH_3$ ), 40.6 ( $\beta-CH_2^{CHA}$ ), 35.1 ( $C^{CHA}$ ), 35.0 ( $C^{CHA}$ ), 34.4 ( $C^{CHA}$ ), 33.3 ( $C^{CHA}$ ), 33.3 ( $C^{CHA}$ ), 30.8 ( $C^{CHA}$ ), 30.4 ( $C-3,5^{Pip}$ ), 30.3 ( $C-3,5^{Pip}$ ), 27.5 ( $C^{CHA}$ ), 27.4 ( $C^{CHA}$ ), 27.1 ( $C^{CHA}$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2926, 2853, 1704, 1679, 1538, 1450, 1353, 1162, 843, 612.

Die Verbindung zeigt im NMR-Rotamere, weswegen nicht alle Kohlenstoffe klar zugeordnet werden konnten.

#### Fraktion 2:

Die Verbindung wurde als farbloses Lyophilisat (13 mg, 0.02 mmol, 22 %) erhalten.

$R_f = 0.13$  (9:1, EtOAc/MeOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 622.3 (100)  $[M+H]^+$ .

**HRMS (ESI):** 622.3168 ( $[M+H]^+$ , ber. für  $C_{32}H_{44}N_7O_4S^+$ : 633.3170).

$[\alpha]_D^{20} = +8.1^\circ$  ( $c = 1.00$ , MeOH).

**$^1H$ -NMR**, COSY (600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm = 8.15$  – 8.06 (m, 2H,  $H^{SAr-2,6}$ ), 7.93 – 7.83 (m, 1H,  $H^{SAr-4}$ ), 7.77 – 7.65 (m, 2H,  $H^{SAr-3,5}$ ), 7.29 – 7.23 (m, 2H,  $H^{Ar-3,5}$ ), 7.23 – 7.15 (m, 1H,  $H^{Ar-4}$ ), 7.15 – 7.09 (m, 2H,  $H^{Ar-2,6}$ ), 5.91 – 5.83 (m, 1H,  $\alpha-CH^{hPhe}$ ), 4.41 (dd,  $J = 9.9, 5.5$  Hz, 1H,  $\alpha-CH^{CHA}$ ), 3.91 (tt,  $J = 11.8, 4.1$  Hz, 1H,  $H^{Pip-4}$ ),

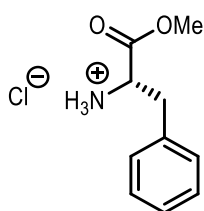
3.50 (dt,  $J = 12.7, 2.8$  Hz, 2H, H-2,6<sup>Pip</sup>), 3.16 – 3.06 (m, 2H, H-2,6<sup>Pip</sup>), 2.91 – 2.71 (m, 5H, CH<sub>3</sub> und  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup> und  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.71 – 2.59 (m, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup> und  $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.13 (dddd,  $J = 16.0, 6.5, 3.8, 1.8$  Hz, 1H), 2.06 – 1.80 (m, 1H, H<sup>CHA</sup>), 1.79 – 1.60 (m, 9H, H-3,5<sup>Pip</sup> und  $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>CHA</sup> und H<sup>CHA</sup>), 1.43 – 1.32 (m, 1H, H<sup>CHA</sup>), 1.31 – 1.09 (m, 3H, H<sup>CHA</sup>), 1.08 – 0.84 (m, 2H, H<sup>CHA</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ /ppm = 173.7 (CO<sup>CHA</sup>), 169.3 (CO<sup>hPhe</sup>), 156.4 (C-5<sup>Tet</sup>), 141.0 (C-1<sup>Ar</sup>), 138.9 (C-1<sup>SAr</sup>), 137.4 (C-4<sup>SAr</sup>), 131.2 (2C, C-3,5<sup>SAr</sup>), 130.2 (2C, C-2,6<sup>SAr</sup>), 129.8 (C-3,5<sup>Ar</sup>), 129.4 (C-2,6<sup>Ar</sup>), 127.6 (C-4<sup>Ar</sup>), 65.0 ( $\alpha$ -CH<sup>hPhe</sup>), 54.7 (2C, C-2,6<sup>Pip</sup>), 52.8 ( $\alpha$ -CH<sup>CHA</sup>), 45.6 (CH-4<sup>Pip</sup>), 43.7 (CH<sub>3</sub>), 40.2 (( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>CHA</sup>), 40.0 (C<sup>CHA</sup>), 35.6 (C<sup>CHA</sup>), 34.9 (C<sup>CHA</sup>), 34.4 (C<sup>CHA</sup>), 33.3 (C<sup>CHA</sup>), 33.2 (C<sup>CHA</sup>), 33.1 (C<sup>CHA</sup>), 33.1 (C<sup>CHA</sup>), 30.4 (C-3,5<sup>Pip</sup>), 30.3 (C-3,5<sup>Pip</sup>), 27.5 (C<sup>CHA</sup>), 27.4 (C<sup>CHA</sup>), 27.2 (C<sup>CHA</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2924, 2854, 1684, 1648, 1450, 1162, 843, 731, 617, 546.

Die Verbindung zeigt im NMR-Rotamere, weswegen nicht alle Kohlenstoffe klar zugeordnet werden konnten.

#### 495 Synthese von L-Phenylalaninmethylester hydrochlorid



Nach einer Vorschrift von Krystof *et al.* [392]

Zu einer Suspension aus L-Phenylalanin (1.60 g, 10 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL MeOH wurde bei 0 °C langsam Thionylchlorid (0.87 mL, 12 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft und nach beendeter Zugabe die Reaktion für 3 h in der Siedehitze gerührt. Anschließend wurde die Lösung abgekühlt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der farblose Rückstand aus einer 1:3 Mischung Methanol/Diethylether rekristallisiert. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (1.93 g, 8.9 mmol, 89 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (3:7:1, *n*-Hexan/EtOAc/NEt<sub>3</sub>).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 180.1 (100) [M-Cl]<sup>+</sup>.

**Smb.** = 157.5–157.7 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +19.8^\circ$  ( $c = 1.00$ , EtOH).

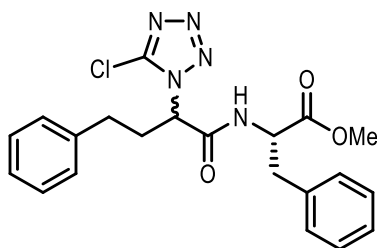
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm} = 8.78$  (s, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 7.51 – 7.12 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 4.23 (dd,  $J = 7.5, 5.7$  Hz, 1H,  $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.29 – 3.03 (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm} = 169.8$  (CO), 135.2 ( $\text{C-1}^{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{C-4}^{\text{Ar}}$ ), 53.7 ( $\alpha\text{-CH}^{\text{Phe}}$ ), 53.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 36.3 ( $\beta\text{-CH}_2^{\text{Phe}}$ ).

**IR (ATR)**:  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2839, 2627, 1744, 1583, 1496, 1447, 1238, 1119, 760, 701.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur berichteten überein.<sup>[392]</sup>

#### 496 Synthese von (2-(5-Chlor-1*H*-tetrazol-1-yl)-4-phenylbutanoyl)phenylalaninmethylester



Zu einer Lösung von **486** (29 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL DCM wurde erst **495** (26 mg, 1.2 mmol, 1.1 Äq.), DMAP (1.00 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) und Triethylamin (30  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol, 2.0 Äq.) und nach kurzem Rühren EDC $\cdot$ HCl (23 mg, 0.12 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Es wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt und anschließend einmal mit 10 mL 1 N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser, amorpher Feststoff (14 mg, 0.03 mmol, 33 %) erhalten.

$R_f = 0.40$  (2:1, *n*-Hexan/EtOAc).

**MS (ESI)**:  $m/z$  (%) = 428.1 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (ESI)**: 428.1472 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ : 428.1484).

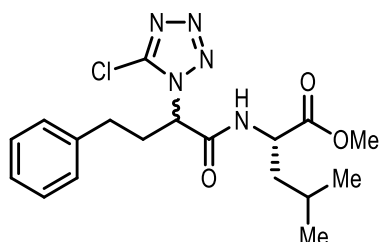
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.6^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.37 – 7.16 (m, 6H, H<sup>Ar</sup>), 7.13 – 6.81 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 6.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 4.89 – 4.78 (m, 2H, α-CH<sup>hPhe,Phe</sup>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.22 – 2.86 (m, 2H, β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 2.74 – 2.41 (m, 4H, γ-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup> und β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 171.0 (CO<sup>Phe</sup>), 165.2 (CO<sup>hPhe</sup>), 146.6 (C-5<sup>Tet</sup>), 138.4 (C<sup>Ar</sup>), 135.0 (C<sup>Ar</sup>), 129.0 (C<sup>Ar</sup>), 128.9 (C<sup>Ar</sup>), 128.9 (C<sup>Ar</sup>), 128.3 (C<sup>Ar</sup>), 127.5 (C<sup>Ar</sup>), 126.9 (C<sup>Ar</sup>), 61.3 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 53.4 (α-CH<sup>Phe</sup>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 37.4 (β-CH<sub>2</sub><sup>Phe</sup>), 32.7 (CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.4 (CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3332, 2927, 1745, 1672, 1558, 1440, 1278, 1214, 745, 701.

#### 497 Synthese von (2-(5-Chlor-1*H*-tetrazol-1-yl)-4-phenylbutanoyl)leucinmethylester



Zu einer Lösung von **486** (20 mg, 0.08 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL DCM wurde erst **495** (15 mg, 0.09 mmol, 1.1 Äq.), DMAP (1 mg, 0.01 mmol, 12 mol%) und Triethylamin (20 µL, 0.15 mmol, 2.0 Äq.) und nach kurzem Rühren EDC·HCl (16 mg, 0.09 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Es wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt und anschließend einmal mit 10 mL 1 N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. Es wurden zwei Fraktionen eines farblosen Öls (9 mg, 0.02 mmol, 29 % und 6 mg, 0.015 mmol, 19 %) erhalten. Zudem konnte eine Mischfraktion (16 mg, 0.041 mmol, 51 %) isoliert werden.

#### Diastereomer 1:

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (2:1, *n*-Hexan/EtOAc).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 394.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 394.1643 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 394.1640).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +8.7° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.34 – 7.27 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 7.26 – 7.20 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.13 – 7.05 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 6.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 4.96 (dd, *J* = 9.6, 4.7 Hz, 1H, α-CH<sup>hPhe</sup>), 4.58 (td, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1H, α-CH<sup>Leu</sup>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.88 – 2.62 (m, 3H, CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 2.62 – 2.48 (m, 1H, CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.71 – 1.61 (m, 1H, γ-CH<sup>Leu</sup>), 1.57 – 1.47 (m, 2H, β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 0.92 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 172.5 (CO<sup>Leu</sup>), 165.7 (CO<sup>hPhe</sup>), 147.0 (C-5<sup>Tet</sup>), 138.6 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.1 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 128.5 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 127.1 (C-4<sup>Ar</sup>), 61.7 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 51.4 (α-CH<sup>Leu</sup>), 41.2 (β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 33.1 (γ-CH<sup>hPhe</sup>), 31.7 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 25.1 (γ-CH<sup>Leu</sup>), 22.9 (CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.9 (CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3357, 2957, 2929, 1747, 1692, 1676, 1546, 1275, 1210, 1152.

Diastereomer 2:

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (2:1, *n*-Hexan/EtOAc).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 394.2 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

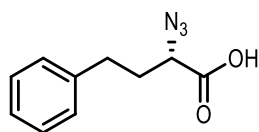
**HRMS (ESI):** 394.1641 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 394.1640).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -15.3° (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 7.37 – 7.29 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 7.28 – 7.23 (m, 1H, H-4<sup>Ar</sup>), 7.14 – 7.04 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 6.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.06 – 4.95 (m, 1H, α-CH<sup>hPhe</sup>), 4.57 (td, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 1H, α-CH<sup>Leu</sup>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.86 – 2.55 (m, 4H, CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 1.72 – 1.61 (m, 1H, β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 1.57 – 1.42 (m, 2H, γ- und β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 1.00 – 0.86 (m, 6H, CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 172.6 (CO<sup>Leu</sup>), 165.8 (CO<sup>hPhe</sup>), 147.0 (C-5<sup>Tet</sup>), 138.5 (C-1<sup>Ar</sup>), 129.1 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 128.5 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 127.1 (C-4<sup>Ar</sup>), 61.8 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 52.8 (OCH<sub>3</sub>), 51.4 (α-CH<sup>Leu</sup>), 41.1 (β-CH<sub>2</sub><sup>Leu</sup>), 33.3 (γ-CH<sup>hPhe</sup>), 31.7 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 25.1 (γ-CH<sup>Leu</sup>), 22.8 (CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>), 21.9 (CH<sub>3</sub><sup>Leu</sup>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3302, 2958, 2932, 2868, 1747, 1691, 1672, 1439, 1207, 689.

**502** Synthese von (S)-2-Azido-4-phenylbutansäure

Nach einer Vorschrift von Stick *et al.*<sup>[393]</sup>

In einen 50 mL-Kolben wurden hPhe (360 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.), Kaliumcarbonat (610 mg, 4.4 mmol, 2.2 Äq.) und CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (3.00 mg, 0.02 mmol, 1 mol%) in 15 mL MeOH suspendiert. Anschließend wurde 1*H*-Imidazole-1-sulfonylazid Hydrochlorid (503 mg, 2.4 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und für 18 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 30 mL H<sub>2</sub>O gelöst.

Anschließend wurde der pH-Wert mit konz. HCl auf etwa 2 eingestellt und die wässrige Phase dreimal mit je 15 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (380 mg, 1.85 mmol, 93 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.49 (6:3:1, cHex/ EtOAc/AcOH).

**MS (ESI):** m/z (%) = 206.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -60.2° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

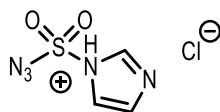
Lit.:<sup>[394]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>34</sup> = -61.1° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 9.08 (s, 1H, COOH), 7.32 (tt, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.23 (tt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 3H, H<sup>Ar</sup>), 3.89 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H, α-CH<sup>hPhe</sup>), 2.88 – 2.69 (m, 2H, γ-CH<sup>hPhe</sup>), 2.28 – 2.00 (m, 2H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 176.6 (COOH), 139.9 (C<sub>q</sub><sup>hPhe</sup>), 128.8 (C<sup>Ar</sup>), 128.7 (C<sup>Ar</sup>), 126.6 (C<sup>Ar</sup>), 61.0 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 32.9 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup>), 31.8 (γ-CH<sup>hPhe</sup>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3028, 2929, 2104, 1713, 1497, 1455, 1419, 1227, 1030, 698.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[394]</sup>

**504** Synthese von 1*H*-Imidazol-1-sulfonylazid Hydrochlorid

Nach einer Vorschrift von Stick *et al.*<sup>[393]</sup>

In einem 250 mL-Rundkolben wurde Natriumazid (6.5 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril suspendiert und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde über eine halbe Stunde Sulfurylchlorid (8.05 mL, 100 mmol, 1.0 Äq.) hinzuge tropft, so dass die Temperatur nicht über 4 °C stieg.

Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Am nächsten Morgen wurde die Lösung erneut auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur langsam Imidazol (13.0 g, 190 mmol, 1.9 Äq.) hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 100 mL EtOAc verdünnt und anschließend je zweimal mit 50 mL H<sub>2</sub>O und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Anschließend wurde eine 4 M HCl in EtOH-Lösung (hergestellt durch langsame Zugabe von Acetylchlorid (10.7 mL, 150 mmol, 1.5 Äq.) in eisgekühlten Ethanol (37.5 mL)) hinzugegeben. Es fiel ein farbloser Feststoff nach kurzem Stehen im Eisbad aus, welcher abgesaugt und mit EtOAc gewaschen wurde. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (13.4 g, 63.9 mmol, 64 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.79 (20:1, DCM/NEt<sub>3</sub>).

**Smb.** = 93.6–96.0 °C (Zersetzung).

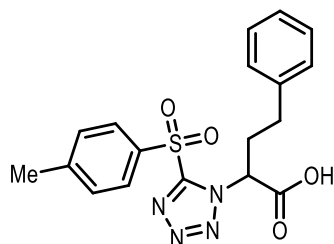
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 174.0 (100) [M-Cl]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ /ppm = 9.42 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-2), 8.03 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, H-5), 7.62 (dd, *J* = 2.2, 1.4 Hz, 2H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ /ppm = 137.7 (C-2), 123.3 (C-4), 120.1 (C-5).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3102, 2492, 2425, 2168, 1581, 1508, 14256, 1190, 1137, 539.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[393]</sup>

**506** Synthese von 4-Phenyl-2-(5-tosyl-1*H*-tetrazol-1-yl)butansäure

Nach einer Vorschrift von Sharpless *et al.*<sup>[395]</sup>

In einem 10 mL-Reaktionsröhrchen wurden (*S*)-2-Azido-4-phenylbutansäure (369 mg, 1.79 mmol, 1.0 Äq.) und Tosylcyanid (326 mg, 1.79 mmol, 1.0 Äq.) zusammengegeben. Das Röhrchen wurde verschlossen und in einen auf 80 °C vorgeheizten Heizblock gestellt. Dort wurde die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur für 22 h gerührt und anschließend der Rückstand in 20 mL H<sub>2</sub>O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 15 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloses Öl (235 mg, 0.61 mmol, 34 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.46 (8:1:1, *n*Hex/AcOH/EtOAc).

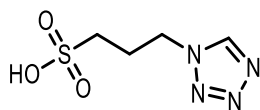
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 387.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 387.1120 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 387.1122).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.68 (s, 1H, COOH), 7.97 – 7.86 (m, 2H, H-2,6<sup>Tos</sup>), 7.42 – 7.35 (m, 2H, H-3,5<sup>Tos</sup>), 7.36 – 7.21 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 7.19 – 7.10 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 5.86 (dd, *J* = 10.1, 4.3 Hz, 1H, α-CH<sup>hPhe</sup>), 2.93 – 2.67 (m, 4H, β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup> und γ-CH<sup>hPhe</sup>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 170.8 (COOH), 155.6 (C-5<sup>Tet</sup>), 147.6 (C-1<sup>Tos</sup>), 138.9 (C<sub>q</sub><sup>hPhe</sup>), 134.2 (C-4<sup>Tos</sup>), 130.4 (2C, C-3,5<sup>Tos</sup>), 129.3 (C<sup>Ar</sup>), 128.8 (C<sup>Ar</sup>), 128.5 (C<sup>Ar</sup>), 126.8 (C<sup>Ar</sup>), 61.7 (α-CH<sup>hPhe</sup>), 32.1 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup> oder γ-CH<sup>hPhe</sup>), 32.0 (β-CH<sub>2</sub><sup>hPhe</sup> oder γ-CH<sup>hPhe</sup>), 21.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3028, 2929, 1748, 1594, 1348, 1189, 1157, 1084, 701, 662.

**513** Synthese von 3-(1*H*-tetrazol-1-yl)propan-1-sulfonsäure

Nach einer Vorschrift von Gaponik *et al.*<sup>[261]</sup>

3-Aminopropylsulfonsäure (5.0 g, 33 mmol, 1.0 Äq.), Natriumazid (2.57 g, 39.6 mmol, 1.2 Äq.) und 7.3 mL Orthoameisensäuretriethylester wurden in einem 50 mL-Rundkolben vorgelegt. Unter Rühren wurden 15 mL Eisessig zugetropft. Anschließend wurde auf 90 °C erhitzt. Die Temperatur wurde nach 4 h auf 110 °C erhöht und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt, wobei sich die Lösung gelb färbte. Nachdem die Lösung abgekühlt war, wurden 3 mL konzentrierte Salzsäure zugefügt, wodurch ein Feststoff ausfiel, welcher sich nach 30 min wieder löste. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und der feste Rückstand mit heißem *iso*-Propanol ausgekocht und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde als orangefarbener Feststoff (2.70 g, 14 mmol, 42 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (1:1 EtOAc/MeOH + 1 % HCl (1 M)).

**Smb.** = 158.0–161.0 °C.

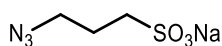
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 193.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 193.0388 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>: 193.0390).

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, DMSO) δ/ppm = 9.40 (s, 1H, H<sup>Tet</sup>), 4.58 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75 MHz, DMSO) δ/ppm = 144.0 (C-5<sup>Tet</sup>), 47.7 (CH<sub>2</sub>-1), 46.7 (CH<sub>2</sub>-3), 25.9 (CH<sub>2</sub>-2).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3145, 1920, 1699, 1536, 1460, 1228, 1161, 1015, 894.

**516** Synthese von Natrium 3-Azidopropansulfonat

Nach einer Vorschrift von Supuran *et al.*<sup>[396]</sup>

1,3-Propansulton (1.2 g, 10 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 20 mL Aceton gelöst und anschließend mit einer Lösung aus Natriumazid (650 mg, 10 mmol, 1.0 Äq.) in 4 mL Wasser versetzt. Es wurde für eine Stunde bei RT gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der erhaltene Feststoff in Diethylether aufgekocht und anschließend der resultierende Feststoff kalt abgesaugt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (1.7 g, 8.5 mmol, 85 %) erhalten.

$R_f = 0.29$  (9:1, MeOH/AcOH).

**Smb.** = 163.1–165.2 °C Lit.: 163–166 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 188.1 (28)  $[M+H]^+$ .

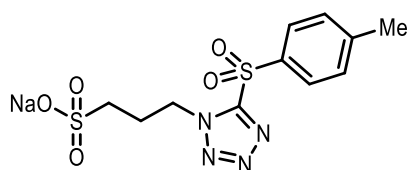
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 3.55 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2-1$ ), 3.10 – 3.00 (m, 2H,  $\text{CH}_2-3$ ), 2.14 – 2.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2-2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 49.8 ( $\text{CH}_2-1$ ), 48.3 ( $\text{CH}_2-3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2-2$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3440, 2175, 2095, 1287, 1261, 1178, 1052, 914, 727, 518.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[396]</sup>

### 518 Synthese von Natrium 3-(5-Tosyl-1H-tetrazol-1-yl)propan-1-sulfonat



Nach einer Vorschrift von Sharpless *et al.* <sup>[278]</sup>

Natrium 3-Azidopropan-1-sulfonat (390 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit Tosylcyanid (360 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) in ein Druckröhrchen gegeben, welches anschließend verschlossen wurde und für 16 h bei 80 °C unter Rühren erhitzt wurde. Der Rückstand wurde in wenig *iso*-Propanol gelöst und nach säulenchromatographischer Reinigung als farbloser Feststoff (210 mg, 0.62 mmol, 31 %) erhalten.

$R_f = 0.23$  (20:1, EtOAc/MeOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 715.1 (100)  $[2M(-Na^+ + H^+) + Na]^+$ .

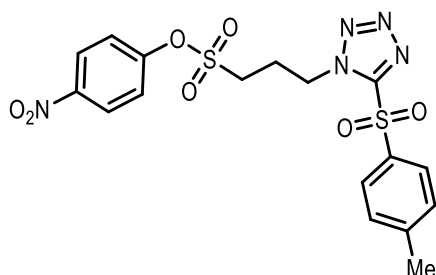
**HRMS (ESI):** 346.0362 ( $[M+H]^+$ , ber.  $C_{11}H_{13}N_4O_5S_2$ : 346.0357).

**$^1H$ -NMR,** COSY (600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm$  = 8.09 – 8.03 (m, 2H,  $H^{Ar-2,6}$ ), 7.63 – 7.44 (m, 2H;  $H^{Ar-3,5}$ ), 4.93 (s, 2H,  $CH_2-3$ ), 2.91 – 2.86 (m, 2H,  $CH_2-1$ ), 2.49 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.44 – 2.38 (m, 2H,  $CH_2-2$ ).

**$^{13}C$ -NMR,** HSQC, HMBC (151 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta/ppm$  = 156.3 ( $C^{Tet-5}$ ), 149.2 ( $C^{Ar-1}$ ), 135.9 ( $C^{Ar-4}$ ), 131.8 (2C,  $C^{Ar-3,5}$ ), 130.3 (2C,  $C^{Ar-2,6}$ ), 50.0 ( $CH_2-3$ ), 49.6 ( $CH_2-1$ ), 26.8 ( $CH_2-2$ ), 21.8 ( $CH_3$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3485, 2928, 1748, 1594, 1458, 1378, 1196, 1158, 815, 690.

#### 521 Synthese von 4-Nitrophenyl 3-(5-tosyl-1H-tetrazol-1-yl)propan-1-sulfonat



Nach einer Vorschrift von Zuilhof *et al.*<sup>[397]</sup>

**518** (62 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 1 mL DCM gelöst und mit Oxalylchlorid (24  $\mu$ L, 0.28 mmol, 1.6 Äq.) und einem Tropfen DMF versetzt. Dann wurde für 3 h bei RT gerührt.

Währenddessen wurde 4-Nitrophenol (45 mg, 0.33 mmol, 1.8 Äq.) in 2 mL THF gelöst und mit NaH (60%ig in Mineralöl, 14 mg, 0.35 mmol, 1.9 Äq.) versetzt. Die Lösung von **518** wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand in 1 mL THF aufgenommen. Anschließend wurde diese Lösung langsam zum 4-Nitrophenol gegeben. Es wurde für 30 Minuten gerührt und die Reaktionsmischung mit 25 mL DCM verdünnt. Anschließend wurde dreimal mit 20 mL  $H_2O$  gewaschen, wodurch sich die organische Phase langsam entfärbte. Diese wurde über  $Na_2SO_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (46 mg, 0.10 mmol, 56 %) erhalten.

$R_f$  = 0.71 (2:1, *n*Hex/EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 468.1 (100)  $[M+H]^+$ .

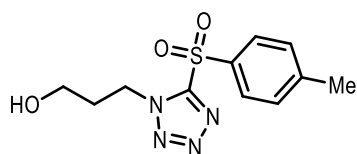
**HRMS (ESI):** 468.0633 ( $[M+H]^+$ , ber.  $C_{17}H_{18}N_5O_7S_2^+$ : 468.0642).

**$^1H$ -NMR**, COSY (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 8.35 – 8.26 (m, 2H, H-3,5<sup>ArNO2</sup>), 8.02 – 7.95 (m, 2H, H-2,6<sup>Ts</sup>), 7.50 – 7.42 (m, 4H, H-2,6<sup>ArNO2</sup> und H-3,5<sup>Ts</sup>), 5.00 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H,  $CH_2$ -3), 3.56 – 3.48 (m, 2H,  $CH_2$ -1), 2.82 – 2.71 (m, 2H,  $CH_2$ -2), 2.50 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR**, HSQC, HMBC (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  = 155.4 (C-5<sup>Tet</sup>), 152.9 (C-1<sup>ArNO2</sup>), 148.3 (C-4<sup>Ts</sup>), 146.6 (C-4<sup>ArNO2</sup>), 133.6 (C-1<sup>Ts</sup>), 130.7, 129.5 (2C, C-2,6<sup>Ts</sup>), 125.9 (2C, C-3,5<sup>ArNO2</sup>), 123.0, 48.3 ( $CH_2$ -3), 47.7 ( $CH_2$ -1), 24.3 ( $CH_2$ -2), 22.1 ( $CH_3$ ).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3118, 2928, 1592, 1376, 1201, 1156, 1100, 870, 597, 536.

#### 524 Synthese von 3-(5-Tosyl-1H-tetrazol-1-yl)propan-1-ol



Nach einer Vorschrift von Sharpless *et al.* [278]

3-Azidopropanol (510 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit Tosylcyanid (910 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) in ein Reaktionsröhrchen gegeben, welches anschließend verschlossen und für 16 h bei 80 °C gerührt wurde. Der Rückstand wurde in wenig *iso*-Propanol gelöst und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Produkt als farbloser Feststoff (583 mg, 2.07 mmol, 41 %) erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (8:2, *n*Hex/*i*PrOH).

**Smb.** = 71.4–72.9 °C.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 283.0 (100)  $[M+H]^+$ .

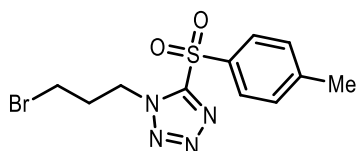
**HRMS (ESI):** 283.0850 ( $[M+H]^+$ , ber.  $C_{11}H_{15}N_4O_3S^+$ : 283.0859).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.05 – 7.95 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>-2,6), 7.51 – 7.40 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>-3,5), 4.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>-3), 3.73 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (tt, *J* = 6.8, 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.87 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 155.3 (C-5<sup>Tet</sup>), 147.8 (C<sup>Ar</sup>-1), 134.1 (C<sup>Ar</sup>-4), 130.6 (2C, C<sup>Ar</sup>-3,5), 129.5 (2C, C<sup>Ar</sup>-2,6), 58.7 (CH<sub>2</sub>-1), 47.1 (CH<sub>2</sub>-3), 32.6 (CH<sub>2</sub>-2), 22.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3421, 2929, 1748, 1594, 1348, 1198, 1158, 1086, 704, 672.

### 526 Synthese von 1-(3-Brompropyl)-5-tosyl-1*H*-tetrazol



Nach einer Vorschrift von Waldvogel *et al.*<sup>[398]</sup>

Zu einer Lösung von 3-(5-Tosyl-1*H*-tetrazol-1-yl)propan-1-ol (**524**, 200 mg, 0.71 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL trockenem DCM wurden bei 0 °C NBS (151 mg, 0.85 mmol, 1.2 Äq.) und PPh<sub>3</sub> (223 mg, 0.85 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde für 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend durch die Zugabe von 20 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige dreimal mit 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (146 mg, 0.42 mmol, 60 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (3:7, EtOAc/*n*Hex).

**MS (ESI)**: *m/z* (%) = 347.1(100) [M+H]<sup>+</sup>, 345.1(88) [M+H]<sup>+</sup>.

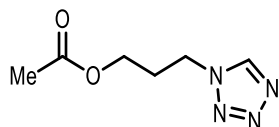
**HRMS (ESI)**: 346.9989 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 346.9995).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 8.02 – 7.92 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>-2,6), 7.49 – 7.38 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>-3,5), 4.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 3.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.63 – 2.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 155.1 (C<sup>Tet</sup>-5), 147.8 (C<sup>Ar</sup>-4), 133.9 (C<sup>Ar</sup>-1), 130.6 (2C, H<sup>Ar</sup>-3,5), 129.3 (2C, C<sup>Ar</sup>-2,6), 48.4 (CH<sub>2</sub>-1), 32.3 (CH<sub>2</sub>-2), 28.6 (CH<sub>2</sub>-3), 22.0 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3060, 2969, 2918, 2849, 1594, 1460, 1440, 1156, 1084, 594.

### 529 Synthese von 3-(1H-Tetrazol-1-yl)propylacetat



Nach einer Vorschrift von Garcia *et al.*<sup>[399]</sup>

In einem 50 mL-Kolben wurden 3-Amino-1-propanol (5.0 mL, 0.066 mol, 1.0 Äq.), Natriumazid (6.5 g, 0.099 mol, 1.5 Äq.) und Triethylorthoformiat (17.2 mL, 0.12 mol, 1.55 Äq.) gemischt und für 5 Minuten gerührt. Anschließend wurden 20 mL Eisessig hinzugegeben und die Reaktion bei 100 °C für 24 h gerührt. Die Lösung wurde abgekühlt, wobei eine große Menge an Feststoff ausfiel, welcher mittels Vakuumfiltration entfernt wurde. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und der daraus erhaltene Feststoff in etwa 20 mL Acetonitril suspendiert, für 10 min gerührt und anschließen abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl, welches nach längerem Stehen kristallisierte, (3.87 g, 22.6 mmol, 34 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.57 (20:1, EtOAc/MeOH).

**Smb.** = 45.8–48.3 °C.

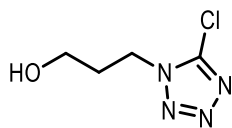
**MS (ESI):** m/z (%) = 171.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-5<sup>Tet</sup>), 4.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 4.25 – 4.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.36 – 2.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 2.13 – 1.95 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 170.9 (CO), 142.9 (C-5<sup>Tet</sup>), 60.7 (CH<sub>2</sub>-1), 45.6 (CH<sub>2</sub>-3), 29.1 (CH<sub>2</sub>-2), 20.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3135, 2971, 1732, 1486, 1368, 1239, 1169, 1047, 967, 664.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[399]</sup>

**531** Synthese von 3-(5-Chlor-1*H*-tetrazol-1-yl)propan-1-ol

In einem 10 mL-Druckröhrchen wurden **529** (500 mg, 2.93 mmol, 1.0 Äq.) und TCCA (680 mg, 2.93 mmol, 1.0 Äq.) zusammengegeben und mit 6 mL Essigsäure versetzt. Das Röhrchen wurde verschlossen und für 5 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung in 50 mL gesättigte Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gegeben und für 2 h gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (260 mg, 1.61 mmol, 55 %) erhalten. In einer weiteren Fraktion wurde das acetylierte Produkt **530** (80 mg, 0.39 mmol, 13 %) ebenfalls als farbloses Öl erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.43 (EtOAc).

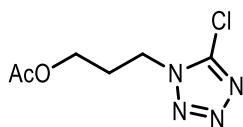
**HRMS (ESI)**: 163.0384 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>4</sub>O<sup>+</sup>: 163.0381).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 4.51 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 3.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.18 (tt, *J* = 6.8, 5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.89 (s, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 146.1 (C<sup>Tet-5</sup>), 58.6 (CH<sub>2</sub>-1), 44.9 (CH<sub>2</sub>-3), 31.3 (CH<sub>2</sub>-2).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3395, 2954, 2888, 1470, 1438, 1194, 1054, 1013, 924, 664.

Analytische Daten für **530**:



R<sub>f</sub> = 0.71 (EtOAc).

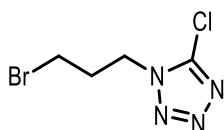
**HRMS (ESI)**: 205.0491 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 205.0487).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 4.45 (td, *J* = 6.9, 0.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 4.13 (td, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.37 – 2.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 2.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 170.7 (CO), 146.0 (C<sup>Tet</sup>-5), 60.8 (CH<sub>2</sub>-2), 45.2 (CH<sub>2</sub>-3), 28.1 (CH<sub>2</sub>-2), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2963, 2913, 1735, 1469, 1437, 1227, 1197, 1042, 977, 634.

### 532 Synthese von 1-(3-Brompropyl)-5-chlor-1H-tetrazol



Nach einer Vorschrift von Waldvogel *et al.*<sup>[398]</sup>

Zu einer Lösung von **531** (80 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL trockenem DCM wurden bei 0 °C NBS (105 mg, 0.59 mmol, 1.2 Äq.) und PPh<sub>3</sub> (154 mg, 0.59 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde für 1 h bei 0°C gerührt und anschließend durch Zugabe von 20 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige dreimal mit 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (96 mg, 0.43 mmol, 87 %) erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.29 (3:7, EtOAc/nHex).

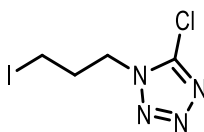
**MS (ESI)**: m/z (%) = 224.8 (66) [M+H]<sup>+</sup>, 226.8 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)**: 224.9537 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>BrClN<sub>4</sub><sup>+</sup>: 224.9537).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 4.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 3.43 (dd, J = 6.5, 5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.60 – 2.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 146.2 (C<sup>Tet</sup>-5), 46.0 (CH<sub>2</sub>-3), 31.5 (CH<sub>2</sub>-2), 28.5 (CH<sub>2</sub>-1).

**IR (ATR)**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2966, 1468, 1437, 1409, 1278, 1223, 1196, 1107, 966, 782.

**534** Synthese von 5-Chlor-1-(3-iodpropyl)-1H-tetrazol

Nach einer Vorschrift von Garegg *et al.*<sup>[400]</sup>

Zu einer Lösung von **531** (80 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL trockenem DCM wurden bei 0 °C Iod (180 mg, 0.69 mmol, 1.4 Äq.), Imidazol (47 mg, 0.69 mmol, 1.4 Äq.) und PPh<sub>3</sub> (180 mg, 0.69 mmol, 1.4 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde für 1 h bei 0 °C gerührt, anschließend wurde Diethylether (etwa 20 mL) hinzugegeben und die Suspension in einen Scheidetrichter überführt. Es wurde zweimal mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (2 M) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (84 mg, 0.31 mmol, 63 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.29 (7:3, *n*Hex/EtOAc).

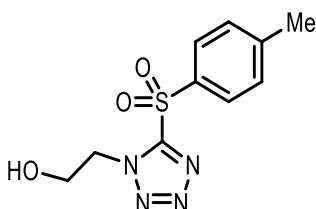
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 273.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 272.9395 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>ClIN<sub>4</sub><sup>+</sup>: 272.9398).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 4.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 3.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-3), 2.47 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 48.1 (CH<sub>2</sub>-1), 32.1 (CH<sub>2</sub>-2), -0.1 (CH<sub>2</sub>-3).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3024, 2958, 1466, 1435, 1420, 1206, 1183, 1103, 971, 770.

**539** Synthese von 2-(5-Tosyl-1H-tetrazol-1-yl)ethan-1-ol

Nach einer Vorschrift von Sharpless *et al.*<sup>[278]</sup>

Frisch destillierter 2-Bromethanol (1.1 mL, 0.016 mol, 1.0 Äq.) wurde zu einer Lösung aus  $\text{NaN}_3$  (3.1 g, 0.048 mol, 3.0 Äq.) in 20 mL Wasser gegeben und die Mischung für 12 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde die wässrige Lösung abgekühlt, dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert und anschließend das Lösungsmittel der organischen Phase vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene 2-Azidoethanol (1.2 g, 0.013 mol, 81 %) wurde sofort weiterverwendet.

2-Azidoethanol (87 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) und *p*-Tosylcyanid (180 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in einem 10 mL-Druckröhrchen gemischt und für 15 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das entstandene Öl mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff (170 mg, 0.62 mmol, 62 %) erhalten.

**Smb.** = 128.0–128.6 °C.

**R<sub>f</sub>** = 0.21 (8:2, *n*-Hexan/*i*PrOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 269.1(100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

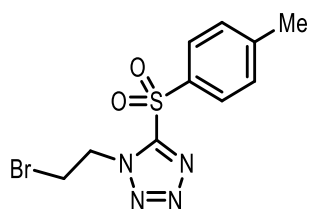
**HRMS (ESI):** 269.0702 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}^+$ : 269.0703).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 8.13 – 7.96 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.56 – 7.42 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 4.87 – 4.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -2), 4.07 – 3.88 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -1), 3.22 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H, OH), 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 156.4 (C-5<sup>Tet</sup>), 148.8 (C-4<sup>Ar</sup>), 135.8 (C-1<sup>Ar</sup>), 131.4 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 130.0 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 60.8 ( $\text{CH}_2$ -1), 53.4 ( $\text{CH}_2$ -2), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3439, 2933, 1595, 1454, 1346, 1299, 1199, 1083, 845, 597.

#### 541 Synthese von 1-(2-Bromethyl)-5-tosyl-1*H*-tetrazol



2-(5-tosyl-1*H*-tetrazol-1-yl)ethan-1-ol (80 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL DCM suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden NBS (63 mg, 0.36 mmol, 1.2 Äq.) und  $\text{PPh}_3$  (93 mg, 0.36 mmol, 1.2 Äq.)

hinzugegeben und die Reaktion unter Stickstoffatmosphäre für 2 h gerührt. Da zu diesem Zeitpunkt kein vollständiger Umsatz festgestellt wurde, wurde erneut NBS (63 mg, 0.36 mmol, 1.2 Äq.) und PPh<sub>3</sub> (93 mg, 0.36 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion für 18 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (15 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige fünfmal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt. Das Produkt wurde als leicht bräunliches Öl (91 mg, 0.27 mmol, 92 %) erhalten.

$R_f = 0.44$  (7:3, *n*-Hexan/*i*PrOH).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 331.0 (92) [M+H]<sup>+</sup>, 333.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

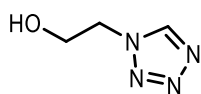
**HRMS (ESI):** 330.9860 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 330.9859).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 8.05 – 7.94 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.49 – 7.39 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 5.14 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 3.86 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm = 155.3 (C-5<sup>Tet</sup>), 147.9 (C-4<sup>Ar</sup>), 134.0 (C-1<sup>Ar</sup>), 130.6 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 129.4 (2C, C-2,6<sup>Ar</sup>), 50.5 (CH<sub>2</sub>-1), 27.4 (CH<sub>2</sub>-2), 22.0 (CH<sub>3</sub>)

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2922, 1594, 1451, 1404, 1343, 1298, 1178, 1084, 663, 593.

#### 543 Synthese von 2-(1*H*-Tetrazol-1-yl)ethan-1-ol



Nach einer abgewandelten Vorschrift von Stierstorfer *et al.*<sup>[401]</sup>

In einem 100 mL-Rundkolben wurde Ethanolamin Hydrochlorid (2.9 g, 30 mmol, 1.0 Äq.) mit Essigsäureanhydrid (3.1 mL, 33 mmol, 1.1 Äq.) auf 80 °C erhitzt und für 2 h gerührt. Anschließend wurde die klare Lösung auf 40 °C abgekühlt, wodurch sie fest wurde. Zu diesem Feststoff wurde Triethylorthoformiat (9.5 mL, 59 mmol, 2.0 Äq.) und Natriumazid (2.3 g, 36 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Die Suspension wurde kräftig gerührt und über 20 Minuten Eisessig (10.4 mL) hinzuge tropft.

Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 3 h in der Siedehitze gerührt, anschließend mit 6 mL konzentrierter HCl versetzt und für eine weitere Stunde gerührt. Nachdem die Reaktion abgekühlt war, wurde

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Feststoff mit 30 mL Aceton ausgekocht, heiß abfiltriert und das organische Lösungsmittel entfernt. Das verbleibende Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und die Titelverbindung als farbloses Öl (1.30 g, 11.4 mmol, 38 %) erhalten.

$R_f = 0.34$  (EtOAc).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 115.1(100)  $[M+H]^+$ .

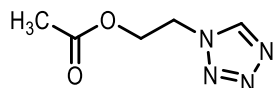
**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 8.74 (s, 1H, H-5<sup>Tet</sup>), 4.63 – 4.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 4.20 – 4.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 3.28 (s, 1H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 143.6 (C-5<sup>Tet</sup>), 60.4 (CH<sub>2</sub>-2), 50.9 (CH<sub>2</sub>-1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3374, 3134, 2932, 1649, 1488, 1174, 1106, 1071, 869, 679.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[401]</sup>

Zusätzlich konnte das acetylierte Produkt (**545**) (703 mg, 4.50 mmol, 15 %) als leicht gelbliches Öl erhalten werden.



$R_f = 0.59$  (EtOAc).

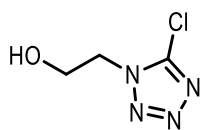
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 157.1(100)  $[M+H]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$** , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 8.86 – 8.69 (m, 1H, H-5<sup>Tet</sup>), 4.72 (dd,  $J = 5.7, 4.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 4.45 (ddt,  $J = 6.2, 3.0, 1.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1), 2.03 – 1.92 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$** , HSQC, HMBC (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  = 170.3 (CO), 143.2 (C-5<sup>Tet</sup>), 61.6 (CH<sub>2</sub>-2), 47.3 (CH<sub>2</sub>-1), 20.6 (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3129, 2959, 1739, 1507, 1440, 1389, 1229, 1173, 1106, 1050.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[401]</sup>

**544** Synthese von 2-(5-Chlor-1*H*-tetrazol-1-yl)ethan-1-ol

**543** (114 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und TCCA (232 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 2 mL Eisessig gelöst und für 4 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung abgekühlt, vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 4 mL halbkonzentrierte HCl gegeben und für weitere 3 h in der Siedehitze gerührt. Die entstandene Lösung wurde dreimal mit 20 mL einer Mischung aus Chloroform/*iso*-Propanol (3:1) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der resultierende ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (103 mg, 0.69 mmol, 69 %) erhalten.

$R_f = 0.59$  (EtOAc).

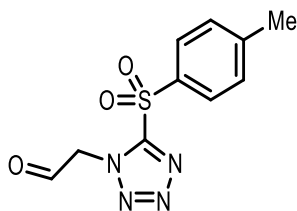
**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 149.0 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 149.0224 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>4</sub>O<sup>+</sup>: 149.0225).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ /ppm = 4.52 (dd,  $J = 5.8, 4.7$  Hz, 2H, CH<sub>2-2</sub>), 3.98 (dd,  $J = 5.7, 4.7$  Hz, 2H, CH<sub>2-1</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ /ppm = 148.2 (C-5<sup>Tet</sup>), 60.5 (CH<sub>2-2</sub>), 51.5 (CH<sub>2-1</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3378, 2925, 1719, 1438, 1423, 1411, 1198, 1125, 978, 866.

**540** Synthese von 2-(5-Tosyl-1*H*-tetrazol-1-yl)acetaldehyd

Nach einer Vorschrift von Martin *et al.*<sup>[402]</sup>

**539** (80 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 3 mL trockenem DCM gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und anschließend Dess-Martin-Periodinan (266 mg, 0.630 mmol, 2.1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h gerührt. Dann wurde das Eisbad entfernt und für weitere 3 h bei RT gerührt. Es wurden 10 mL einer Lösung aus Natriumthiosulfat und Natriumhydrogencarbonat (1:1) hinzugegeben und die Mischung in einen Scheidetrichter überführt. Dann wurde dreimal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und das Produkt als farbloses Öl (54 mg, 0.2 mmol, 67 %) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.47 (3:7, *n*-Hexan/EtOAc).

**MS (ESI):** *m/z* (%) = 285.1 (100) [M+H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI):** 267.0545 ([M+H]<sup>+</sup>, ber. für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>: 267.0546).

**<sup>1</sup>H-NMR**, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 9.75 (s, 1H, CHO), 7.96 – 7.90 (m, 2H, H-2,6<sup>Ar</sup>), 7.46 – 7.40 (m, 2H, H-3,5<sup>Ar</sup>), 5.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**, HSQC, HMBC (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm = 189.8 (CO), 155.6 (C-5<sup>Tet</sup>), 147.9 (C-4<sup>Ar</sup>), 133.9 (C-1<sup>Ar</sup>), 130.5 (2C, C-3,5<sup>Ar</sup>), 129.3 (2C, H-2,6<sup>Ar</sup>), 58.0 (CH<sub>2</sub>), 22.0, (CH<sub>3</sub>).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2866, 1742, 1594, 1453, 1403, 1158, 1085, 814, 703, 616.

## 9. Literaturverzeichnis

- [1] A. Einstein, *Ann. Phys.* **1905**, 322, 132–148.
- [2] B. M. Weight, X. Li, Y. Zhang, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2023**, 25, 31554–31577.
- [3] Vincenzo. Balzani, Paola. Ceroni, Alberto. Juris, **2014**.
- [4] A. Jablonski, *Nature* **1933**, 131, 839–840.
- [5] G. N. Lewis, M. Kasha, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 2100–2116.
- [6] E. Condon, *Phys. Rev.* **1926**, DOI 10.1103/PhysRev.28.1182.
- [7] J. Franck, *Trans. Faraday Soc.* **1926**, DOI 10.1039/TF9262100536.
- [8] P. Atkins, J. De Paula, *Chemistry (Easton)* **2009**.
- [9] D. Wöhle, M. W. Tausch, W. Stohrer, *Photochemie*, **1998**.
- [10] M. Kasha, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, DOI 10.1039/DF9500900014.
- [11] W. H. Melhuish, *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 231–245.
- [12] F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7190–7202.
- [13] D. Rehm, A. Weller, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1969**, 73, 834–839.
- [14] G. J. Kavarnos, N. J. Turro, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 401–449.
- [15] H. Schmidt-Böcking, K. Reich, A. Templeton, W. Trageser, V. Vill, in *Otto Sterns Veröffentlichungen – Band 2*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2016**, pp. 79–85.
- [16] A. Bahamonde, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8019–8030.
- [17] G. E. M. Crisenza, D. Mazzarella, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 5461–5476.
- [18] K. Teegardin, J. I. Day, J. Chan, J. Weaver, *Org. Process. Res. Dev.* **2016**, 20, 1156–1163.
- [19] Q. Zhu, E. C. Gentry, R. R. Knowles, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 9969–9973.
- [20] M. S. Lowry, J. I. Goldsmith, J. D. Slinker, R. A. Pascal, G. G. Malliaras, S. Bernhard, *Chem. Mater.* **2023**, 35, 1466–1466.
- [21] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.
- [22] A. Hossain, A. Bhattacharyya, O. Reiser, *Science (1979)* **2019**, 364, DOI 10.1126/science.aav9713.
- [23] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15353–15365.
- [24] A. Dewanji, P. E. Krach, M. Rueping, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 3566–3570.
- [25] N. F. Nikitas, P. L. Gkizis, C. G. Kokotos, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 5237–5253.
- [26] S. G. E. Amos, M. Garreau, L. Buzzetti, J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem* **2020**, 16, 1163–1187.
- [27] L. Nattmann, J. Cornella, *Organometallics* **2020**, 39, 3295–3300.
- [28] L. Nattmann, R. Saeb, N. Nöthling, J. Cornella, *Nat. Catal.* **2020**, 3, 6–13.
- [29] W. M. Haynes, D. R. Lide, T. J. Bruno, Eds., *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, **2016**.
- [30] S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, 509, 299–309.

- [31] X. Liu, C. Hsiao, I. Kalvet, M. Leiendecker, L. Guo, F. Schoenebeck, M. Rueping, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6093–6098.
- [32] F. Zhu, Z.-X. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4285–4292.
- [33] R. Han, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8135–8136.
- [34] Lin, L. Liu, Y. Fu, S.-W. Luo, Q. Chen, Q.-X. Guo, *Organometallics* **2004**, *23*, 2114–2123.
- [35] Y. Li, G. Yin, *Acc Chem Res* **2023**, *56*, 3246–3259.
- [36] N. D. Schley, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16588–16593.
- [37] S.-H. Kim, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1523–1526.
- [38] N. Yoshikai, H. Matsuda, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9590–9599.
- [39] S. Bhakta, T. Ghosh, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5257–5274.
- [40] N. A. Weires, E. L. Baker, N. K. Garg, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 75–79.
- [41] A. S. Kende, L. S. Liebeskind, D. M. Braitsch, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3375–3378.
- [42] M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5908–5910.
- [43] X. Wang, Y. Dai, H. Gong, *Top Curr. Chem.* **2016**, *374*, 43.
- [44] M. Zembayashi, K. Tamao, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4089–4091.
- [45] J. Peng, X. Liu, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2172–2175.
- [46] M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisato, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80–87.
- [47] L.-Y. Liao, X.-R. Kong, X.-F. Duan, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 777–782.
- [48] L. K. G. Ackerman, M. M. Lovell, D. J. Weix, *Nature* **2015**, *524*, 454–457.
- [49] J. B. Dicciani, T. Diao, *Trends Chem.* **2019**, *1*, 830–844.
- [50] A. L. Clevenger, R. M. Stolley, J. Aderibigbe, J. Louie, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 6124–6196.
- [51] Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science (1979)* **2014**, *345*, 437 LP – 440.
- [52] J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science (1979)* **2014**, *345*, 433 LP – 436.
- [53] O. Gutierrez, J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4896–4899.
- [54] M. Yuan, Z. Song, S. O. Badir, G. A. Molander, O. Gutierrez, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7225–7234.
- [55] B. J. Shields, B. Kudisch, G. D. Scholes, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3035–3039.
- [56] S. I. Ting, S. Garakyaraghi, C. M. Taliaferro, B. J. Shields, G. D. Scholes, F. N. Castellano, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5800–5810.
- [57] A. Q. Cusumano, B. C. Chaffin, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 15331–15344.
- [58] D. N. Primer, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9847–9850.
- [59] X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13862–13865.
- [60] Z. Dong, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2021**, *598*, 451–456.
- [61] E. Levernier, V. Corcé, L.-M. Rakotoarison, A. Smith, M. Zhang, S. Ognier, M. Tatoulian, C. Ollivier, L. Fensterbank, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1378–1382.
- [62] A. Cartier, E. Levernier, V. Corcé, T. Fukuyama, A.-L. Dhimane, C. Ollivier, I. Ryu, L. Fensterbank, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1789–1793.

- [63] J. M. Smith, J. A. Dixon, J. N. deGruyter, P. S. Baran, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2256–2264.
- [64] Á. Gutiérrez-Bonet, J. C. Tellis, J. K. Matsui, B. A. Vara, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8004–8008.
- [65] C. L. Joe, A. G. Doyle, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4040–4043.
- [66] S. Dongbang, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20067–20077.
- [67] B. J. Shields, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12719–12722.
- [68] G. S. Lee, J. Won, S. Choi, M.-H. Baik, S. H. Hong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 16933–16942.
- [69] X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353–11356.
- [70] P. Zhang, C. “Chip” Le, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8084–8087.
- [71] F. Juliá, T. Constantin, D. Leonori, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2292–2352.
- [72] L. Capaldo, D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2056–2071.
- [73] L. M. Kammer, S. O. Badir, R. M. Hu, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5450–5457.
- [74] J. Zhang, Y. Li, R. Xu, Y. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12619–12623.
- [75] J. Wu, P. S. Grant, X. Li, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5697–5701.
- [76] M. Nakajima, Q. Lefebvre, M. Rueping, *ChemComm* **2014**, *50*, 3619.
- [77] J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052.
- [78] L. Huan, X. Shu, W. Zu, D. Zhong, H. Huo, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3536.
- [79] C. L. Joe, A. G. Doyle, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4040–4043.
- [80] D. A. Cagan, D. Bím, N. P. Kazmierczak, R. G. Hadt, *ACS Catal.* **2024**, *14*, 9055–9076.
- [81] S. I. Ting, W. L. Williams, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5575–5582.
- [82] J. Brauer, E. Quraishi, L. M. Kammer, T. Opatz, *Chem. - Eur. J.* **2021**, *27*, 18168–18174.
- [83] S. Mondal, F. Dumur, D. Gigmès, M. P. Sibi, M. P. Bertrand, M. Nechab, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 5842–5976.
- [84] B. P. Woods, M. Orlandi, C.-Y. Huang, M. S. Sigman, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5688–5691.
- [85] X. Cheng, H. Lu, Z. Lu, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3549.
- [86] C. Cavedon, S. Gisbertz, S. Reischauer, S. Vogl, E. Sperlich, J. H. Burke, R. F. Wallick, S. Schrottke, W. Hsu, L. Anghileri, Y. Pfeifer, N. Richter, C. Teutloff, H. Müller-Werkmeister, D. Cambié, P. H. Seeberger, J. Vura-Weis, R. M. van der Veen, A. Thomas, B. Pieber, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, DOI 10.1002/anie.202211433.
- [87] O. S. Wenger, *Chem. - Eur. J.* **2021**, *27*, 2270–2278.
- [88] L. Anghileri, H. Baunis, A. R. Bena, C. Giannoudis, J. H. Burke, S. Reischauer, C. Merschjann, R. F. Wallik, G. Simionato, S. Kovalenko, L. Dell’Amico, R. M. van der Veen, B. Pieber, **2024**, DOI 10.26434/chemrxiv-2024-896n0.
- [89] D. C. Salgueiro, B. K. Chi, I. A. Guzei, P. García-Reynaga, D. J. Weix, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205673.

- [90] K. M. M. Huihui, J. A. Caputo, Z. Melchor, A. M. Olivares, A. M. Spiewak, K. A. Johnson, T. A. DiBenedetto, S. Kim, L. K. G. Ackerman, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5016–5019.
- [91] M. S. Oderinde, A. Varela-Alvarez, B. Aquila, D. W. Robbins, J. W. Johannes, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7642–7651.
- [92] S. Wen, J. Bu, K. Shen, *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 16134–16144.
- [93] C. Cavedon, E. T. Sletten, A. Madani, O. Niemeyer, P. H. Seeberger, B. Pieber, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 514–518.
- [94] H. Wang, T. XU, *Chem Catalysis* **2024**, *4*, 100952.
- [95] Y. Masuda, N. Ishida, M. Murakami, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 5822–5825.
- [96] H. A. Sakai, W. Liu, C. “Chip” Le, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11691–11697.
- [97] D. E. Heppner, B. C. Ogboo, D. A. Urul, E. W. May, E. M. Schaefer, A. S. Murkin, M. Gehringer, *J. Med. Chem.* **2024**, *67*, 14693–14696.
- [98] Faridoon, R. Ng, G. Zhang, J. J. Li, *Med. Chem. Res.* **2023**, *32*, 1039–1062.
- [99] G. A. Holdgate, T. D. Meek, R. L. Grimley, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, *17*, 115–132.
- [100] P. Śledź, A. Caffisch, *Curr Opin Struct Biol* **2018**, *48*, 93–102.
- [101] *Natural Products as Enzyme Inhibitors*, Springer Nature Singapore, Singapore, **2022**.
- [102] N. Tawfeek, M. F. Mahmoud, D. I. Hamdan, M. Sobeh, N. Farrag, M. Wink, A. M. El-Shazly, *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, DOI 10.3389/fphar.2021.593856.
- [103] C. S. Kwok, Y. Loke, *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 1491–1506.
- [104] **2001**, DOI 10.2210/pdb1igx/pdb.
- [105] R. Yu. Khisamutdinova, L. A. Baltina, T. A. Sapozhnikova, *Pharm. Chem. J.* **2024**, *58*, 27–34.
- [106] J. R. VANE, *Nat. New. Biol.* **1971**, *231*, 232–235.
- [107] J. A. Mitchell, M. Saunders, P. J. Barnes, R. Newton, M. G. Belvisi, *Mol. Pharmacol.* **1997**, *51*, 907–912.
- [108] Q. Hu, Y. Xiong, G. Zhu, Y. Zhang, Y. Zhang, P. Huang, G. Ge, *MedComm (Beijing)* **2022**, *3*, DOI 10.1002/mco2.151.
- [109] M. Galli, F. Migliano, V. Fasano, A. Silvani, D. Passarella, A. Citarella, *Processes* **2024**, *12*, 1242.
- [110] D. R. Owen, C. M. N. Allerton, A. S. Anderson, L. Aschenbrenner, M. Avery, S. Berritt, B. Boras, R. D. Cardin, A. Carlo, K. J. Coffman, A. Dantonio, L. Di, H. Eng, R. Ferre, K. S. Gajiwala, S. A. Gibson, S. E. Greasley, B. L. Hurst, E. P. Kadar, A. S. Kalgutkar, J. C. Lee, J. Lee, W. Liu, S. W. Mason, S. Noell, J. J. Novak, R. S. Obach, K. Ogilvie, N. C. Patel, M. Pettersson, D. K. Rai, M. R. Reese, M. F. Sammons, J. G. Sathish, R. S. P. Singh, C. M. Steppan, A. E. Stewart, J. B. Tuttle, L. Updyke, P. R. Verhoest, L. Wei, Q. Yang, Y. Zhu, *Science (1979)* **2021**, *374*, 1586–1593.
- [111] B. M. Shah, J. J. Schafer, J. Priano, K. E. Squires, *Pharmacotherapy* **2013**, *33*, 1107–1116.
- [112] Y. Unoh, S. Uehara, K. Nakahara, H. Nobori, Y. Yamatsu, S. Yamamoto, Y. Maruyama, Y. Taoda, K. Kasamatsu, T. Suto, K. Kouki, A. Nakahashi, S. Kawashima, T. Sanaki, S. Toba, K. Uemura, T. Mizutare, S. Ando, M. Sasaki, Y. Orba, H. Sawa, A. Sato, T. Sato, T. Kato, Y. Tachibana, *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 6499–6512.

- [113] H. Nobori, K. Baba, T. Kuroda, K. Baba, K. Matsumoto, S. Yoshida, R. Watari, Y. Tachibana, T. Kato, K. Fukao, *Antiviral Res.* **2024**, *224*, 105852.
- [114] V. F. Azevedo, I. A. Kos, A. B. Vargas-Santos, G. da Rocha Castelar Pinheiro, E. dos Santos Paiva, *Adv. Rheumatol.* **2019**, *59*, 37.
- [115] M. W. Vernon, R. C. Heel, R. N. Brogden, *Drugs* **1991**, *42*, 997–1017.
- [116] S. Alsanea, M. Gao, D. Liu, *AAPS J* **2017**, *19*, 797–805.
- [117] J. J. Ferreira, O. Rascol, W. Poewe, C. Sampaio, J. Rocha, T. Nunes, L. Almeida, P. Soares-da-Silva, *CNS Neurosci. i Ther.* **2010**, *16*, 337–347.
- [118] S. Clayden, Jonathan, Greeves, Nick, Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2012**.
- [119] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [120] N. Chalotra, S. Sultan, B. A. Shah, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 863–881.
- [121] H. Wu, Y. Li, M. Cui, J. Jian, Z. Zeng, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3876–3880.
- [122] G. Meng, M. Szostak, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5690–5707.
- [123] J.-X. Xu, C.-S. Kuai, B. Chen, X.-F. Wu, *Chem. Catalysis* **2022**, *2*, 477–498.
- [124] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [125] N. Chalotra, S. Sultan, B. A. Shah, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 863–881.
- [126] L. Chu, J. M. Lipshultz, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7929–7933.
- [127] R. Ruzi, K. Liu, C. Zhu, J. Xie, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3312.
- [128] E. R. Welin, C. Le, D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, D. W. C. MacMillan, *Science (1979)* **2017**, *355*, 380–385.
- [129] Z. He, Z. Wang, J. Ru, Y. Wang, T. Liu, Z. Zeng, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5794–5800.
- [130] L. M. Kammer, S. O. Badir, R.-M. Hu, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5450–5457.
- [131] L. A. T. Allen, R.-C. Raclea, P. Natho, P. J. Parsons, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 498–513.
- [132] L. M. Kammer, A. Rahman, T. Opatz, *Molecules* **2018**, *23*, 764.
- [133] Th. Förster, *Angew. Chem., Int. Ed. in English* **1969**, *8*, 333–343.
- [134] C. N. Henderson, B. K. Selinger, A. R. Watkins, *J. Photochem.* **1981**, *16*, 215–222.
- [135] C. Liu, R. Lalancette, R. Szostak, M. Szostak, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7976–7981.
- [136] G. Meng, M. Szostak, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4364–4367.
- [137] T. Morioka, A. Nishizawa, T. Furukawa, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1416–1419.
- [138] T.-T. Zhao, W.-H. Xu, Z.-J. Zheng, P.-F. Xu, H. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 586–589.
- [139] A. Han, Y. Tao, S. E. Reisman, *Nature* **2019**, *573*, 563–567.
- [140] T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5370–5373.
- [141] J. Zhang, Z. Zheng, C. Zhu, *Chin. Chem. Lett.* **2024**, *35*, 109160.
- [142] Y. Gao, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, DOI 10.1002/anie.202315203.
- [143] A. R. Katritzky, K. N. B. Le, L. Khelashvili, P. P. Mohapatra, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9861–9864.
- [144] T. Li, X. Cheng, J. Lu, H. Wang, Q. Fang, Z. Lu, *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 1033–1038.

- [145] N. A. Boland, M. Casey, S. J. Hynes, J. W. Matthews, H. Müller-Bunz, P. Wilkes, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1995–2002.
- [146] R. J. Wiles, G. A. Molander, *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 281–293.
- [147] K. Donabauer, B. König, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 242–252.
- [148] K. Zheng, Y. Chen, J. Wang, L. Zheng, M. Hutchinson, J. Persson, J. Ji, *J. Pharm. Sci.* **2019**, *108*, 133–141.
- [149] K. Govindan, W.-Y. Lin, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1600–1605.
- [150] M. A. Bryden, F. Millward, T. Matulaitis, D. Chen, M. Villa, A. Fermi, S. Cetin, P. Ceroni, E. Zysman-Colman, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6364–6373.
- [151] I. Soriano-Díaz, E. Ortí, A. Giussani, *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 13222–13232.
- [152] F. G. Bordwell, D. Algrim, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1817–1819.
- [153] K. Springob, T. M. Kutchan, in *Plant-Derived Natural Products*, Springer US, New York, NY, **2009**, pp. 3–50.
- [154] L. Dellafiora, C. Dall'Asta, P. Cozzini, *Toxicol. Rep.* **2015**, *2*, 535–545.
- [155] M. K. Jastrzębski, A. A. Kaczor, T. M. Wróbel, *Molecules* **2022**, *27*, 7322.
- [156] J. R. Tuck, L. E. Dunlap, D. E. Olson, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 13712–13719.
- [157] Y. Mizuno, T. Kondo, H. Narabayashi, *Neurology* **1995**, *45*, DOI 10.1212/WNL.45.3\_Suppl\_3.S13.
- [158] U. K. Rinne, F. Bracco, C. Chouza, E. Dupont, O. Gershanik, J. F. Marti Masso, J. L. Montastruc, C. D. Marsden, A. Dubini, N. Orlando, R. Grimaldi, *Neurology* **1997**, *48*, 363–8.
- [159] Y. Yang, I. Boucoiran, K. Tulloch, V. Poliquin, *Int. J. Womens Health* **2020**, *Volume 12*, 159–170.
- [160] S. Sparice, P. Giampaolino, A. Sansone, G. Saccone, V. Berghella, C. Di Carlo, *J. Matern.-Fetal Neonatal. Med.* **2020**, *33*, 1744–1748.
- [161] E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087–3114.
- [162] *Synfacts* **2021**, *17*, 1279.
- [163] R. Ramage, V. W. Armstrong, S. Coulton, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 157–164.
- [164] J. Rebek, D. F. Tai, Y. K. Shue, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1813–1819.
- [165] S. Umezaki, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4230–4233.
- [166] J. B. Hendrickson, J. Wang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3–5.
- [167] M. Bekkam, H. Mo, D. E. Nichols, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 296–298.
- [168] G. L. Points, K. T. Stout, C. M. Beaudry, *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 16655–16658.
- [169] C. Saá, D. D. Crotts, G. Hsu, K. P. C. Vollhardt, *Synlett* **1994**, *1994*, 487–489.
- [170] B. Lipp, A. M. Nauth, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6875–6882.
- [171] E. L. Ruchkina, A. J. Blake, M. Mascal, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8443–8445.
- [172] J. Tsoung, J. Pantelev, M. Tesch, M. Lautens, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 110–113.
- [173] J. Liu, S. Huang, S. T. A. Haider, A. Ehsan, S. Danish, N. Hussain, S. H. Salmen, S. A. Alharbi, R. Datta, *Sci. Rep.* **2024**, *14*, 22824.

- [174] M. D. Heredia, W. D. Guerra, S. M. Barolo, S. J. Fornasier, R. A. Rossi, M. E. Budén, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13481–13494.
- [175] W. Kim, J. Koo, H. G. Lee, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4119–4125.
- [176] D. Ghosh, J. Lee, C. Liu, Y. Chiang, H. M. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 406–410.
- [177] W. Liu, H. Cao, J. Xin, L. Jin, A. Lei, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 3588–3592.
- [178] O. Kobayashi, D. Uraguchi, T. Yamakawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2679–2682.
- [179] M. Somei, K. Kizu, M. Kunimoto, F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1985**, *33*, 3696–3708.
- [180] S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312–2313.
- [181] X. Ma, Y. Vo, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 160–165.
- [182] N. Netz, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1723–1730.
- [183] A. Singh, K. Teegardin, M. Kelly, K. S. Prasad, S. Krishnan, J. D. Weaver, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *776*, 51–59.
- [184] D. C. Salgueiro, B. K. Chi, I. A. Guzei, P. García-Reynaga, D. J. Weix, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, DOI 10.1002/anie.202205673.
- [185] M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisato, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80–87.
- [186] C. Hansch, J. C. Godfrey, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3518–3518.
- [187] L. S. Hutchings-Goetz, C. Yang, J. W. B. Fyfe, T. N. Snaddon, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 17556–17564.
- [188] W. P. Ozimiński, J. C. Dobrowolski, *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 769–778.
- [189] B. Gabriele, Ed. , *Carbon Monoxide in Organic Synthesis*, Wiley, **2021**.
- [190] H. S. Sims, M. Dai, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 4925–4941.
- [191] K. Ma, X. Yin, M. Dai, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15209–15212.
- [192] X. Cai, W. Liang, M. Liu, X. Li, M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13677–13682.
- [193] D. C. Davis, K. L. Walker, C. Hu, R. N. Zare, R. M. Waymouth, M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10693–10699.
- [194] G. Maiti, S. C. Roy, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6038–6039.
- [195] A. Esposito, M. Taddei, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9245–9248.
- [196] S. Y. Cho, J. K. Cha, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1337–1339.
- [197] Ł. Woźniak, G. Magagnano, P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1068–1072.
- [198] N. Varabyeva, M. Barysevich, Y. Aniskevich, A. Hurski, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5452–5456.
- [199] M. H. Gehlen, *J. Photochem. Photobiol. C* **2020**, *42*, 100338.
- [200] L. Hou, W. Huang, X. Wu, J. Qu, Y. Chen, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2699–2704.
- [201] J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, V. W. Shurtleff, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2015**, *524*, 330–334.
- [202] P. T. Matsunaga, G. L. Hillhouse, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2075–2077.
- [203] D. E. Chiba, G. F. dos Santos Fernandes, J. L. dos Santos, C. B. Scarim, *Med. Chem. Res.* **2024**, *33*, 354–369.
- [204] P. J. Hotez, *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2013**, *7*, e2570.
- [205] J. TAYLOR, G. RUDENKO, *Trends in Genetics* **2006**, *22*, 614–620.

- [206] M. Engstler, T. Pfohl, S. Herminghaus, M. Boshart, G. Wiegertjes, N. Heddergott, P. Overath, *Cell* **2007**, *131*, 505–515.
- [207] P. G. Kennedy, *Lancet Neurol.* **2013**, *12*, 186–194.
- [208] **2020**, DOI 10.2210/pdb7avm/pdb.
- [209] D. E. Chiba, G. F. dos Santos Fernandes, J. L. dos Santos, C. B. Scarim, *Med. Chem. Res.* **2024**, *33*, 354–369.
- [210] K. Arafet, F. V. González, V. Moliner, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10142–10150.
- [211] N. Shindo, A. Ojida, *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *47*, 116386.
- [212] E. Mons, I. D. C. Jansen, J. Loboda, B. R. van Doodewaerd, J. Hermans, M. Verdoes, C. A. A. van Boeckel, P. A. van Veelen, B. Turk, D. Turk, H. Ovaa, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3507–3514.
- [213] Faridoon, R. Ng, G. Zhang, J. J. Li, *Med. Chem. Res.* **2023**, *32*, 1039–1062.
- [214] C. González-Bello, *ChemMedChem* **2016**, *11*, 22–30.
- [215] L. Boike, N. J. Henning, D. K. Nomura, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2022**, *21*, 881–898.
- [216] D. E. Heppner, B. C. Ogboo, D. A. Urul, E. W. May, E. M. Schaefer, A. S. Murkin, M. Gehring, *J. Med. Chem.* **2024**, *67*, 14693–14696.
- [217] C. McWhirter, **2021**, pp. 1–31.
- [218] N. C. Fonseca, L. F. da Cruz, F. da Silva Villela, G. A. do Nascimento Pereira, J. L. de Siqueira-Neto, D. Kellar, B. M. Suzuki, D. Ray, T. B. de Souza, R. J. Alves, P. A. S. Júnior, A. J. Romanha, S. M. F. Murta, J. H. McKerrow, C. R. Caffrey, R. B. de Oliveira, R. S. Ferreira, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 2666–2677.
- [219] H. Zhang, J. Collins, R. Nyamwihura, O. Crown, O. Ajayi, I. V. Ogungbe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127217.
- [220] N. C. Fonseca, L. F. da Cruz, F. da Silva Villela, G. A. do Nascimento Pereira, J. L. de Siqueira-Neto, D. Kellar, B. M. Suzuki, D. Ray, T. B. de Souza, R. J. Alves, P. A. S. Júnior, A. J. Romanha, S. M. F. Murta, J. H. McKerrow, C. R. Caffrey, R. B. de Oliveira, R. S. Ferreira, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 2666–2677.
- [221] H. Zhang, J. Collins, R. Nyamwihura, O. Crown, O. Ajayi, I. V. Ogungbe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127217.
- [222] K. Arafet, F. V. González, V. Moliner, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10142–10150.
- [223] D. E. Chiba, G. F. dos Santos Fernandes, J. L. dos Santos, C. B. Scarim, *Med. Chem. Res.* **2024**, *33*, 354–369.
- [224] P. S. Doyle, Y. M. Zhou, I. Hsieh, D. C. Greenbaum, J. H. McKerrow, J. C. Engel, *PLoS Pathog.* **2011**, *7*, e1002139.
- [225] S. Royo, S. Rodríguez, T. Schirmeister, J. Kesselring, M. Kaiser, F. V. González, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1484–1487.
- [226] T. Schirmeister, J. Kesselring, S. Jung, T. H. Schneider, A. Weickert, J. Becker, W. Lee, D. Bamberger, P. R. Wich, U. Distler, S. Tenzer, P. Johé, U. A. Hellmich, B. Engels, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8332–8335.

- [227] S. Previti, R. Ettari, S. Cosconati, G. Amendola, K. Chouchene, A. Wagner, U. A. Hellmich, K. Ulrich, R. L. Krauth-Siegel, P. R. Wich, I. Schmid, T. Schirmeister, J. Gut, P. J. Rosenthal, S. Grasso, M. Zappalà, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6911–6923.
- [228] P. Klein, P. Johe, A. Wagner, S. Jung, J. Kühlbörn, F. Barthels, S. Tenzer, U. Distler, W. Waigel, B. Engels, U. A. Hellmich, T. Opatz, T. Schirmeister, *Molecules* **2020**, *25*, 1451.
- [229] S. Rohrbach, A. J. Smith, J. H. Pang, D. L. Poole, T. Tuttle, S. Chiba, J. A. Murphy, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16368–16388.
- [230] P. Klein, F. Barthels, P. Johe, A. Wagner, S. Tenzer, U. Distler, T. A. Le, P. Schmid, V. Engel, B. Engels, U. A. Hellmich, T. Opatz, T. Schirmeister, *Molecules* **2020**, *25*, 2064.
- [231] C. Yung-Chi, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099–3108.
- [232] F. Sanger, *Biochem. J.* **1945**, *39*, 507–515.
- [233] H. Egawa, M. Kataoka, K.-I. Shibamori, T. Miyamoto, J. Nakano, J.-I. Matsumoto, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 181–185.
- [234] F. Tjosaas, A. Fiksdahl, *Molecules* **2006**, *11*, 130–133.
- [235] O. Al Musaimi, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2024**, *30*, 56.
- [236] N. Doti, M. Mardirossian, A. Sandomenico, M. Ruvo, A. Caporale, *Int J Mol Sci* **2021**, *22*, 8677.
- [237] P. R. Hansen, A. Oddo, **2015**, pp. 33–50.
- [238] R. W. Draper, D. Hou, R. Iyer, G. M. Lee, J. T. Liang, J. L. Mas, E. J. Vater, *Org. Process. Res. Dev.* **1998**, *2*, 186–193.
- [239] **2001**, DOI 10.2210/pdb1g55/pdb.
- [240] F. Lyko, *Nat Rev Genet* **2018**, *19*, 81–92.
- [241] M. G. Goll, F. Kirpekar, K. A. Maggert, J. A. Yoder, C.-L. Hsieh, X. Zhang, K. G. Golic, S. E. Jacobsen, T. H. Bestor, *Science (1979)* **2006**, *311*, 395–398.
- [242] A. Lewinska, J. Adamczyk-Grochala, M. Wnuk, *Biochim. Biophys. Acta. Rev. Cancer* **2023**, *1878*, 188964.
- [243] D. Zhou, K. D. Robertson, in *Genome Stability*, Elsevier, **2016**, pp. 409–424.
- [244] J. Loeza-Loeza, A. J. Cerecedo-Castillo, H. A. Rodríguez-Ruiz, Y. Castro-Coronel, O. Del Moral-Hernández, F. Recillas-Targa, D. Hernández-Sotelo, *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 20839.
- [245] F. Zhong, Y. Lin, L. Zhao, C. Yang, Y. Ye, Z. Shen, *Br. J. Cancer* **2023**, *129*, 24–37.
- [246] M. HE, J. FAN, R. JIANG, W.-X. TANG, Z.-W. WANG, *Biomed. Rep.* **2013**, *1*, 223–227.
- [247] H. Li, H. Liu, D. Zhu, C. Dou, B. Gang, M. Zhang, Z. Wan, *Pharmacol. Res.* **2024**, *205*, 107222.
- [248] M. Schwickert, T. R. Fischer, R. A. Zimmermann, S. N. Hoba, J. L. Meidner, M. Weber, M. Weber, M. Stark, J. Koch, N. Jung, C. Kersten, M. Windbergs, F. Lyko, M. Helm, T. Schirmeister, *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 9750–9788.
- [249] M. Schwickert, R. A. Zimmermann, T. Habeck, S. N. Hoba, Z. Nidoieva, T. R. Fischer, M. M. Stark, C. Kersten, F. Lermyte, M. Helm, T. Schirmeister, *ACS Med. Chem. Lett.* **2023**, *14*, 777–787.
- [250] W. S. McEwan, M. W. Rigg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4725–4727.
- [251] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocieński, A. Morley, *Synlett* **1998**, *1998*, 26–28.

- [252] M. Palme, A. Vasella, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 1169–1177.
- [253] G. Flesch, P. Müller, P. Lloyd, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1997**, *52*, 115–120.
- [254] J. H. Toney, P. M. D. Fitzgerald, N. Grover-Sharma, S. H. Olson, W. J. May, J. G. Sundelof, D. E. Vanderwall, K. A. Cleary, S. K. Grant, J. K. Wu, J. W. Kozarich, D. L. Pompliano, G. G. Hammond, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 185–196.
- [255] O. A. Pemberton, X. Zhang, D. A. Nichols, K. DeFrees, P. Jaishankar, R. Bonnet, J. Adams, L. N. Shaw, A. R. Renslo, Y. Chen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, DOI 10.1128/AAC.02563-17.
- [256] H. C. Neu, N.-X. Chin, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **1985**, *3*, 479–488.
- [257] R. Raap, J. Howard, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 813–819.
- [258] G. I. Koldobskii, V. A. Ostrovskii, V. S. Popavskii, *Chem. Heterocycl. Compd. (N Y)* **1981**, *17*, 965–988.
- [259] W. G. Finnegan, R. A. Henry, R. Lofquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3908–3911.
- [260] F. Himo, Z. P. Demko, L. Noodleman, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12210–12216.
- [261] P. N. Gaponik, V. P. Karavai, Yu. V. Grigor'ev, *Chem. Heterocycl. Compd. (N Y)* **1985**, *21*, 1255–1258.
- [262] D. Habibi, H. Nabavi, M. Nasrollahzadeh, *J. Chem.* **2013**, *2013*, DOI 10.1155/2013/645313.
- [263] S. Sajjadifar, M. A. Zolfigol, G. Chehardoli, *Eurasian ChemComm* **2020**, *2*, 812–818.
- [264] M.-S. Mashhoori, R. Sandaroos, *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 15364.
- [265] K. Ishihara, K. Ishihara, Y. Tanaka, T. Shioiri, M. Matsugi, *Tetrahedron* **2022**, *108*, DOI 10.1016/j.tet.2022.132642.
- [266] K. Ishihara, T. Shioiri, M. Matsugi, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6244–6247.
- [267] J. V. Duncia, M. E. Pierce, J. B. Santella, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395–2400.
- [268] N. Toda, S. Asano, C. F. Barbas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12592–12596.
- [269] S. H. ; B. Wiedemann Matthew M.; Brown, Liane M.; Hansen, Karl B.; Langille, Neil F., *Synlett* **2012**, *23*, 2231–2236.
- [270] M. Klich, G. Teutsch, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2677–2684.
- [271] L. V. Myznikov, S. V. Vorona, T. V. Artamonova, Yu. E. Zevatskii, *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 731–738.
- [272] M.-E. Lebrun, P. Le Marquand, C. Berthelette, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2009–2013.
- [273] M. A. Gol'tsberg, G. I. Koldobskii, *Chem. Heterocycl. Compd. (N Y)* **1997**, *32*, 1300–1304.
- [274] S.-Z. Sun, Y.-M. Cai, D.-L. Zhang, J.-B. Wang, H.-Q. Yao, X.-Y. Rui, R. Martin, M. Shang, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1130–1137.
- [275] M. Freifelder, W. B. Martin, G. R. Stone, E. L. Coffin, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 383–386.
- [276] J. Khurana, R. Arora, *Synthesis (Stuttg)* **2009**, *2009*, 1127–1130.
- [277] J. Lawrence, M. Jourdan, Y. Vallée, V. Blandin, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4575.
- [278] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110.
- [279] M. Regitz, *Justus Liebigs Ann Chem* **1964**, *676*, 101–109.
- [280] E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797–3800.
- [281] N. B. Palakurthy, B. Mandal, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7132–7134.
- [282] M. Wei, D. Liang, X. Cao, W. Luo, G. Ma, Z. Liu, L. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 7397–7404.

- [283] M. Baidya, S. Kobayashi, F. Brotzel, U. Schmidhammer, E. Riedle, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6288–6292.
- [284] A. F. J. van den Boom, H. Zuilhof, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 788–793.
- [285] S. Caddick, J. D. Wilden, D. B. Judd, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1024–1025.
- [286] J.-G. Kim, D. Jang, *Synlett* **2007**, *2007*, 2501–2504.
- [287] B. Laleu, K. Rubiano, T. Yeo, I. Hallyburton, M. Anderson, B. Crespo-Fernandez, F. Gamo, Y. Antonova-Koch, P. Orjuela-Sanchez, S. Wittlin, G. P. Jana, B. C. Maity, E. Chenu, J. Duffy, P. Sjö, D. Watterson, E. Winzeler, E. Guantai, D. A. Fidock, T. G. Hansson, *ChemMedChem* **2022**, *17*, DOI 10.1002/cmdc.202200393.
- [288] Y. Boland, P. Hertsens, J. Marchand-Brynaert, Y. Garcia, *Synthesis (Stuttg.)* **2006**, *2006*, 1504–1512.
- [289] S. Song, X. Li, J. Wei, W. Wang, Y. Zhang, L. Ai, Y. Zhu, X. Shi, X. Zhang, N. Jiao, *Nat. Catal.* **2019**, *3*, 107–115.
- [290] R. H. Mitchell, Y.-H. Lai, R. V. Williams, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4733–4735.
- [291] T. Hering, B. König, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7821–7825.
- [292] R. A. Rodriguez, C.-M. Pan, Y. Yabe, Y. Kawamata, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6908–6911.
- [293] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978.
- [294] P. J. Garegg, T. Regberg, J. Stawiński, R. Strömberg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 271–274.
- [295] O. D. Hendrickson, N. A. Taranova, A. V. Zherdev, B. B. Dzantiev, S. A. Eremin, *Sensors* **2020**, *20*, 7132.
- [296] S. Kaiser, T. P. Jurkowski, S. Kellner, D. Schneider, A. Jeltsch, M. Helm, *RNA Biol.* **2017**, *14*, 1241–1251.
- [297] M. S. Gruhne, T. Lenz, M. Rösch, M. Lommel, M. H. H. Wurzenberger, T. M. Klapötke, J. Stierstorfer, *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 10811–10825.
- [298] P. Lucio Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562.
- [299] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.
- [300] P. N. Gaponik, V. P. Karavai, *Chem. Heterocycl. Compd. (N Y)* **1985**, *21*, 1172–1174.
- [301] K. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2687–2690.
- [302] A. M. Borys, *Organometallics* **2023**, *42*, 182–196.
- [303] Z. Luo, L. Xiong, T. Liu, Y. Zhang, S. Lu, Y. Chen, W. Guo, Y. Zhu, Z. Zeng, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10559–10568.
- [304] M. Cui, H. Wu, J. Jian, H. Wang, C. Liu, S. Daniel, Z. Zeng, *ChemComm* **2016**, *52*, 12076–12079.
- [305] S. Karthik, T. Gandhi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5486–5489.
- [306] Z. He, Z. Wang, J. Ru, Y. Wang, T. Liu, Z. Zeng, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5794–5800.
- [307] H. Wu, T. Liu, M. Cui, Y. Li, J. Jian, H. Wang, Z. Zeng, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 536–540.
- [308] L. M. Kammer, A. Rahman, T. Opatz, *Molecules* **2018**, *23*, 764.
- [309] R. Mao, A. Frey, J. Balon, X. Hu, *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 120–126.

- [310] M. Koy, F. Sandfort, A. Tlahuext-Aca, L. Quach, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 4552–4555.
- [311] X. Xu, J. Sun, Y. Lin, J. Cheng, P. Li, X. Jiang, R. Bai, Y. Xie, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 7160–7166.
- [312] H. Li, C. P. Breen, H. Seo, T. F. Jamison, Y.-Q. Fang, M. M. Bio, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1338–1341.
- [313] Z. Xiao, L. Wang, J. Wei, C. Ran, S. H. Liang, J. Shang, G.-Y. Chen, C. Zheng, *ChemComm* **2020**, *56*, 4164–4167.
- [314] T. Qin, L. R. Malins, J. T. Edwards, R. R. Merchant, A. J. E. Novak, J. Z. Zhong, R. B. Mills, M. Yan, C. Yuan, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 260–265.
- [315] T. Yang, Y. Jiang, Y. Luo, J. J. H. Lim, Y. Lan, M. J. Koh, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 21410–21419.
- [316] L. Yu, M.-L. Tang, C.-M. Si, Z. Meng, Y. Liang, J. Han, X. Sun, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4579–4583.
- [317] K. M. M. Huihui, J. A. Caputo, Z. Melchor, A. M. Olivares, A. M. Spiewak, K. A. Johnson, T. A. DiBenedetto, S. Kim, L. K. G. Ackerman, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5016–5019.
- [318] W.-T. Jiang, S. Yang, M.-Y. Xu, X.-Y. Xie, B. Xiao, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 488–493.
- [319] A. V. Iosub, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3454–3457.
- [320] F. Zhou, J. Zhu, Y. Zhang, S. Zhu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 4058–4062.
- [321] G. S. Lee, J. Won, S. Choi, M.-H. Baik, S. H. Hong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 16933–16942.
- [322] K. Nicholson, T. Langer, S. P. Thomas, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2498–2504.
- [323] Z. Xu, L. Fu, X. Fang, B. Huang, L. Zhou, J.-P. Wan, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5049–5053.
- [324] K. Colas, A. C. V. D. dos Santos, A. Mendoza, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7908–7913.
- [325] X. Zhang, Z. Wang, X. Fan, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10660–10667.
- [326] E. Brachet, A. Hamze, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4042–4045.
- [327] J. Amani, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3612–3615.
- [328] J. Amani, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856–1863.
- [329] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353–15365.
- [330] A. Sahari, J. Puumi, J. K. Mannisto, T. Repo, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 3822–3829.
- [331] R. M. Claramunt, P. Cornago, D. Sanz, M. D. Santa-María, C. Foces-Foces, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Mol. Struct.* **2002**, *605*, 199–212.
- [332] L.-Y. Chen, M.-F. Wu, *Synthesis (Stuttg.)* **2019**, *51*, 1595–1602.
- [333] R. J. Faggyas, N. L. Sloan, N. Buijs, A. Sutherland, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 5344–5353.
- [334] A. R. Katritzky, A. Pastor, M. V. Voronkov, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 777–781.
- [335] F. Bie, X. Liu, Y. Shi, H. Cao, Y. Han, M. Szostak, C. Liu, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15676–15685.
- [336] G. Meng, M. Szostak, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 796–799.
- [337] H. Wu, W. Guo, S. Daniel, Y. Li, C. Liu, Z. Zeng, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3444–3447.
- [338] K. Uehara, C. B. Wagner, T. Vogler, H. Luftmann, A. Studer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3073–3076.
- [339] Md. M. Rahman, C. Liu, E. Bisz, B. Dziuk, R. Lalancette, Q. Wang, H. Chen, R. Szostak, M. Szostak, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5475–5485.

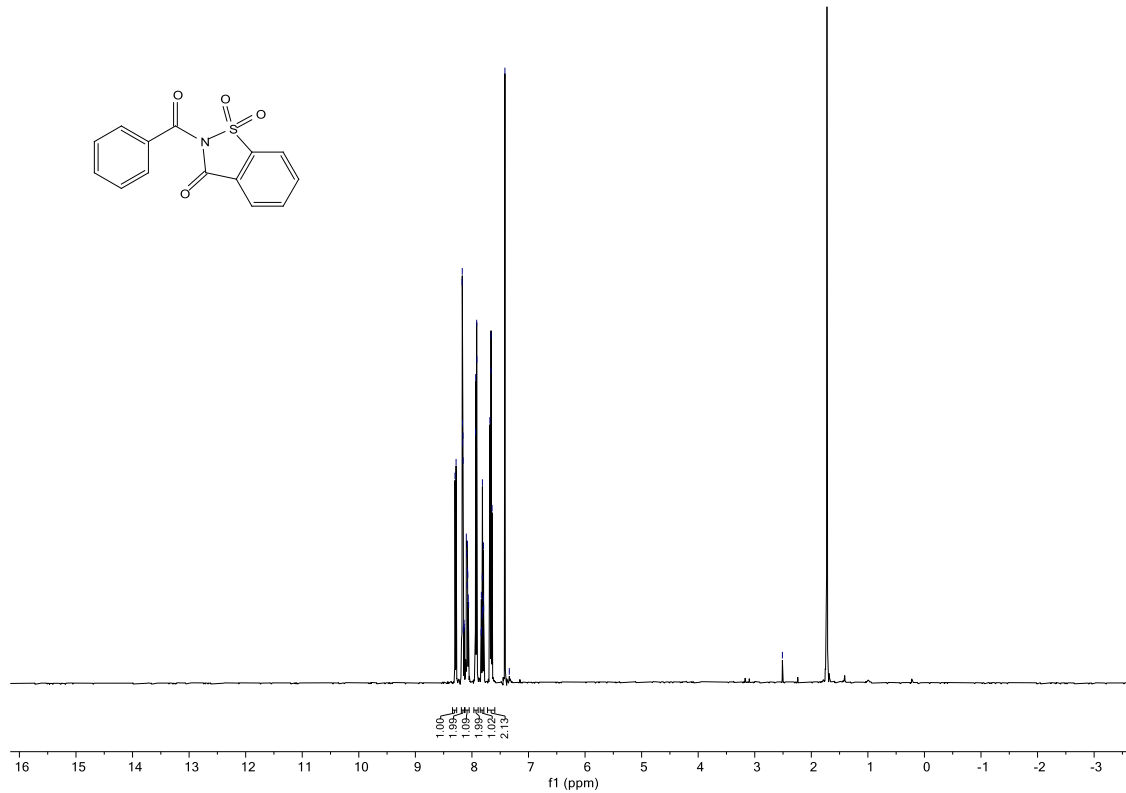
- [340] M. Setti, Lina; Nilar, Sahul; Li, Zhe; Ming, Yu; Zancanella, **2022**, WO2022170200A1.
- [341] N. Su, J. A. Theorell, D. J. Wink, T. G. Driver, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12942–12946.
- [342] M. Zhang, M. Chen, X. Ding, J. Kang, Y. Gao, X. He, Z. Wang, A. Lu, Q. Wang, *ChemComm* **2021**, *57*, 9140–9143.
- [343] T. Xu, F. Sha, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6629–6635.
- [344] Y. Liu, G. Luo, X. Yang, S. Jiang, W. Xue, Y. R. Chi, Z. Jin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 442–448.
- [345] Y.-Z. Wang, Z.-H. Wang, I. L. Eshel, B. Sun, D. Liu, Y.-C. Gu, A. Milo, T.-S. Mei, *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 2322.
- [346] S. H. Lau, M. A. Borden, T. J. Steiman, L. S. Wang, M. Parasram, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 15873–15881.
- [347] N. A. Boland, M. Casey, S. J. Hynes, J. W. Matthews, H. Müller-Bunz, P. Wilkes, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1995–2002.
- [348] M. J. Schultz, S. S. Hamilton, D. R. Jensen, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3343–3352.
- [349] Z. Zhang, T. Cernak, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 27293–27298.
- [350] M.-L. Shen, Y. Shen, P.-S. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2993–2997.
- [351] J. Brals, T. M. McGuire, A. J. B. Watson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, DOI 10.1002/anie.202310462.
- [352] P. L. Gkizis, I. Triandafillidi, N. A. Stini, C. S. Batsika, C. G. Kokotos, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, DOI 10.1002/ejoc.202300152.
- [353] K. J. Ngwira, J. Kühnborn, Q. A. Mgani, C. B. de Koning, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4778–4790.
- [354] L. Zhaowen, Z. Li, X. Chunfen, Y. Yong, Z. Fanbo, H. Kaixun, *Med. Chem. Res.* **2007**, *16*, 380–391.
- [355] D.-W. Gu, X.-X. Guo, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9117–9122.
- [356] C.-Y. Liao, K.-T. Chan, C.-Y. Tu, Y.-W. Chang, C.-H. Hu, H. M. Lee, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 405–417.
- [357] C.-Y. Liao, K.-T. Chan, C.-Y. Tu, Y.-W. Chang, C.-H. Hu, H. M. Lee, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 405–417.
- [358] F. L. Setliff, W. R. Huie, *J. Chem. Eng. Data* **1981**, *26*, 332–333.
- [359] M. Somei, K. Kizu, M. Kunimoto, F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1985**, *33*, 3696–3708.
- [360] A. S. Kende, L. S. Liebeskind, D. M. Braitsch, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3375–3378.
- [361] N. Netz, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1723–1730.
- [362] Z. Yang, Q. Tan, Y. Jiang, J. Yang, X. Su, Z. Qiao, W. Zhou, L. He, H. Qiu, M. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 13105–13111.
- [363] X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13862–13865.
- [364] A. Singh, K. Teegardin, M. Kelly, K. S. Prasad, S. Krishnan, J. D. Weaver, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *776*, 51–59.
- [365] C. Hansch, J. C. Godfrey, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3518–3518.
- [366] M. Katayama, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 808–815.

- [367] J. Brauer, E. Quraishi, L. M. Kammer, T. Opatz, *Chem. - Eur. J.* **2021**, *27*, 18168–18174.
- [368] O. Kushch, I. Hordieieva, K. Novikova, Y. Litvinov, M. Kompanets, A. Shendrik, I. Opeida, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7112–7124.
- [369] O. Kushch, I. Hordieieva, K. Novikova, Y. Litvinov, M. Kompanets, A. Shendrik, I. Opeida, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7112–7124.
- [370] K. Takamatsu, R. Suzuki, A. Matsunaga, H. Katagiri, H. Konno, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1319–1326.
- [371] F. L. Setliff, W. R. Huie, *J Chem Eng Data* **1981**, *26*, 332–333.
- [372] J. R. Tuck, L. E. Dunlap, D. E. Olson, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 13712–13719.
- [373] M. Podunavac, J. J. Lacharity, K. E. Jones, A. Zakarian, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4867–4870.
- [374] S. Tremblay, C. Soucy, N. Towers, P. J. Gunning, L. Breau, *J Nat Prod* **2004**, *67*, 838–845.
- [375] L. Vedani, M. Gnägi-Lux, F. Dénès, P. Renaud, *Synlett* **2023**, *34*, 2232–2238.
- [376] L. Miao, I. Haque, M. R. Manzoni, W. S. Tham, S. R. Chemler, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4739–4741.
- [377] P. Klein, F. Barthels, P. Johe, A. Wagner, S. Tenzer, U. Distler, T. A. Le, P. Schmid, V. Engel, B. Engels, U. A. Hellmich, T. Opatz, T. Schirmeister, *Molecules* **2020**, *25*, 2064.
- [378] W. Muramatsu, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6792–6797.
- [379] H. Egawa, M. Kataoka, K.-I. Shibamori, T. Miyamoto, J. Nakano, J.-I. Matsumoto, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 181–185.
- [380] R. W. Draper, D. Hou, R. Iyer, G. M. Lee, J. T. Liang, J. L. Mas, E. J. Vater, *Org. Process. Res. Dev.* **1998**, *2*, 186–193.
- [381] H. Kubota, K. Nunami, K. Hayashi, Y. Hashimoto, N. Ogiku, Y. Matsuoka, R. Ishida, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1992**, *40*, 1619–1622.
- [382] K. Hayashi, K. Nunami, J. Kato, N. Yoneda, M. Kubo, T. Ochiai, R. Ishida, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 289–297.
- [383] S. H. ; B. Wiedemann Matthew M.; Brown, Liane M.; Hansen, Karl B.; Langille, Neil F., *Synlett* **2012**, *23*, 2231–2236.
- [384] M. Klich, G. Teutsch, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3849–3852.
- [385] C. Benshun, Chen; Tao, Jiang; Shengcheng, Pan; Gang, *Recycling Method of 1-Phenyl-5-Hydroxytetrazole*, **2019**, CN110627736A.
- [386] S.-Y. Han, J.-W. Lee, H.-J. Kim, Y.-J. Kim, S.-W. Lee, Y.-S. Gyoung, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 55–59.
- [387] L. V. Myznikov, S. V. Vorona, T. V. Artamonova, Yu. E. Zevatskii, *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 731–738.
- [388] G. L'Abbe, S. Toppet, G. Verhelst, C. Martens, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3770–3772.
- [389] U. Chiacchio, G. Buemi, F. Casuscelli, A. Procopio, A. Rescifina, R. Romeo, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5503–5514.
- [390] W. Duczek, J. Deutsch, S. Vieth, H.-J. Niclas, *Synthesis (Stuttg.)* **1996**, *1996*, 37–38.
- [391] R. Moumne, S. Lavielle, P. Karoyan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3332–3334.

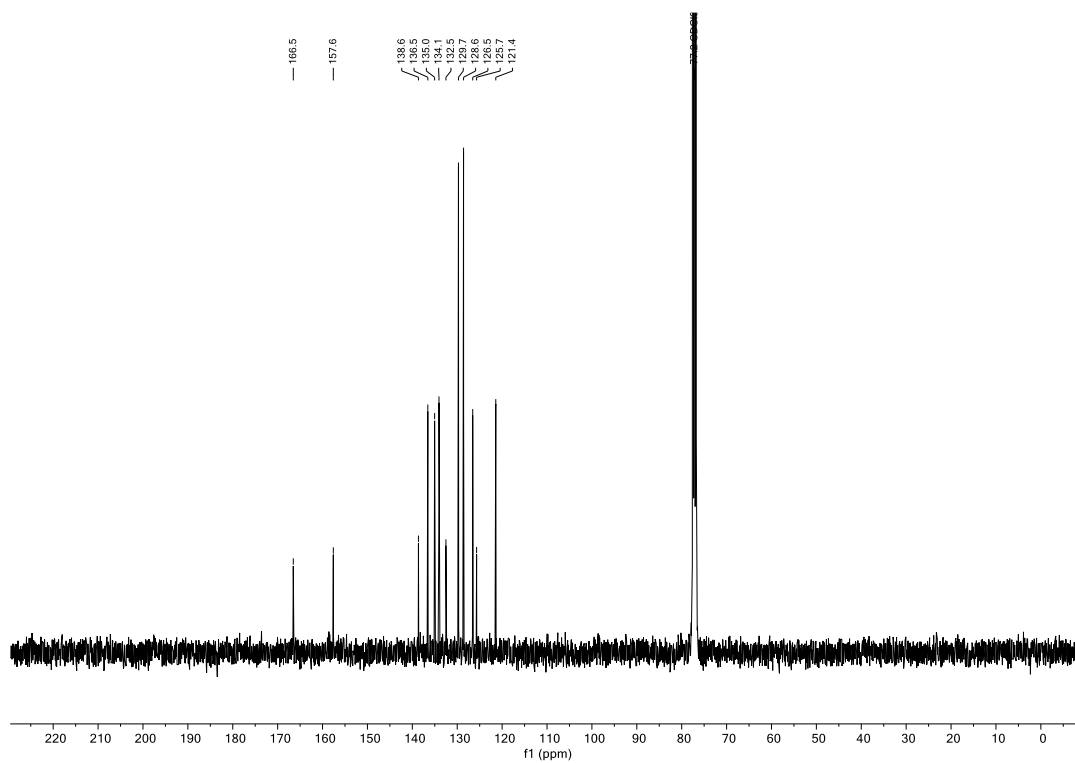
- [392] A. Imramovský, R. Jorda, K. Pauk, E. Řezníčková, J. Dušek, J. Hanusek, V. Kryštof, *Eur J. Med. Chem.* **2013**, *68*, 253–259.
- [393] E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797–3800.
- [394] N. R. Treweeke, P. B. Hitchcock, D. A. Pardoe, S. Caddick, *Chem. Commun.* **2005**, 1868–1870.
- [395] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110.
- [396] S. Giovannuzzi, A. Bonardi, P. Gratteri, A. Nocentini, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2023**, *38*, DOI 10.1080/14756366.2023.2202360.
- [397] A. F. J. van den Boom, H. Zuilhof, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 788–793.
- [398] P. Franzmann, S. B. Beil, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 1936–1940.
- [399] Y. Boland, P. Hertsens, J. Marchand-Brynaert, Y. Garcia, *Synthesis (Stuttg)* **2006**, *2006*, 1504–1512.
- [400] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978.
- [401] M. S. Gruhne, T. Lenz, M. Rösch, M. Lommel, M. H. H. Wurzenberger, T. M. Klapötke, J. Stierstorfer, *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 10811–10825.
- [402] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.

## 10. Spektrenanhang

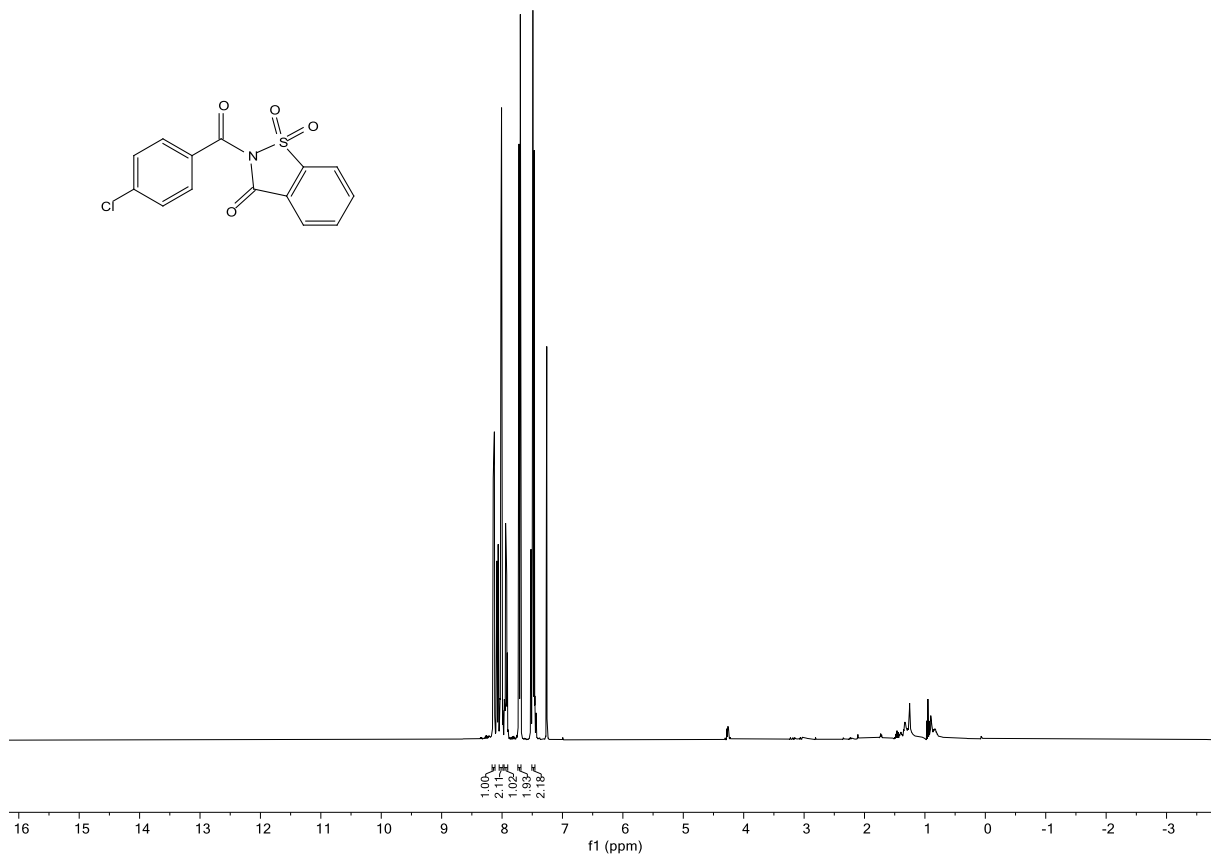
### 10.1 NMR-Spektren zu Kapitel 3



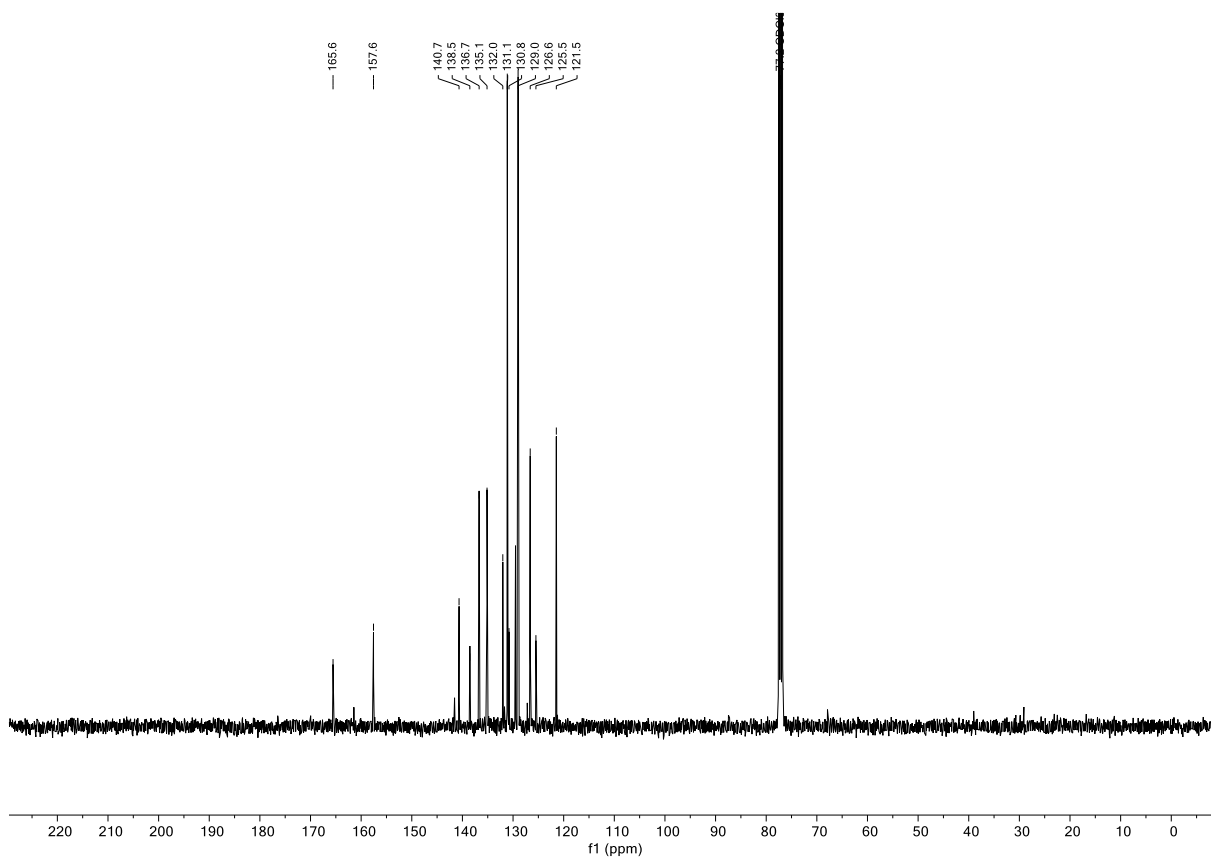
Spektrum 10.1-1: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **120**.



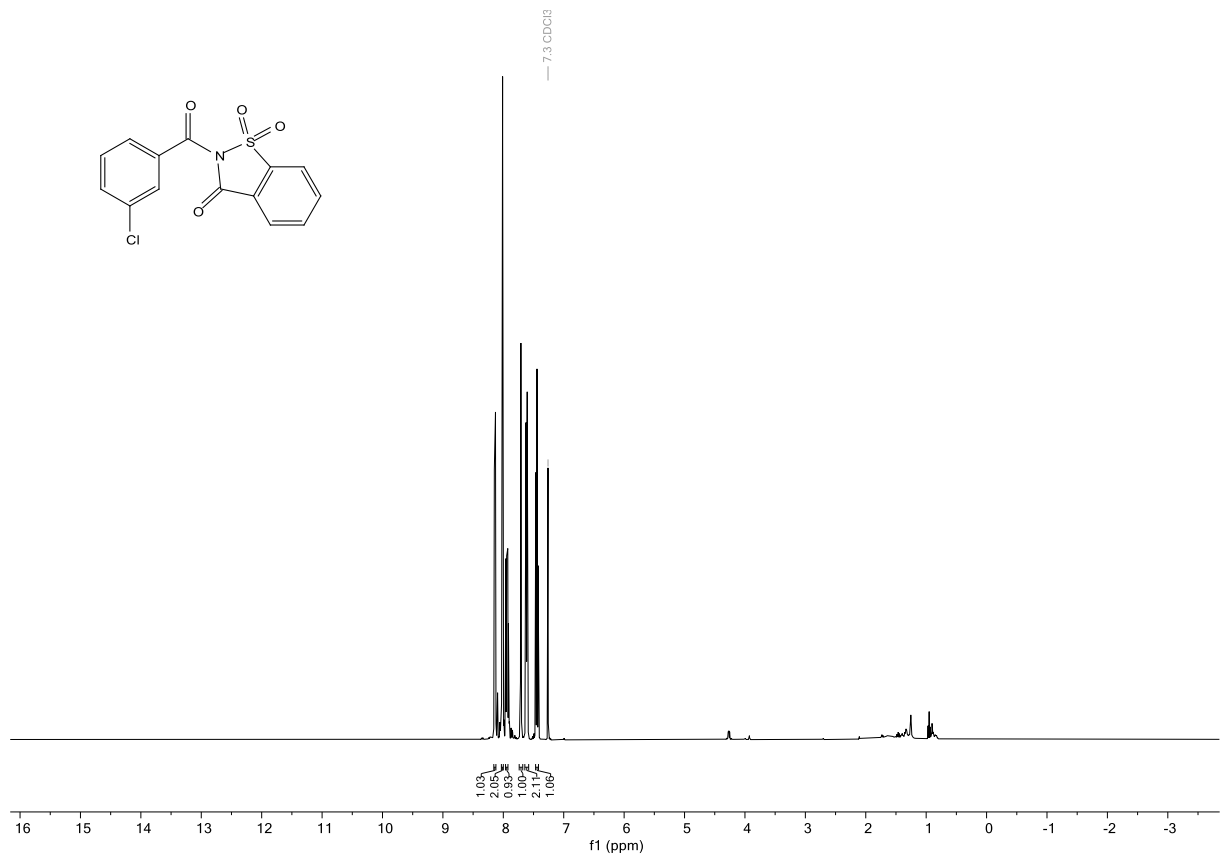
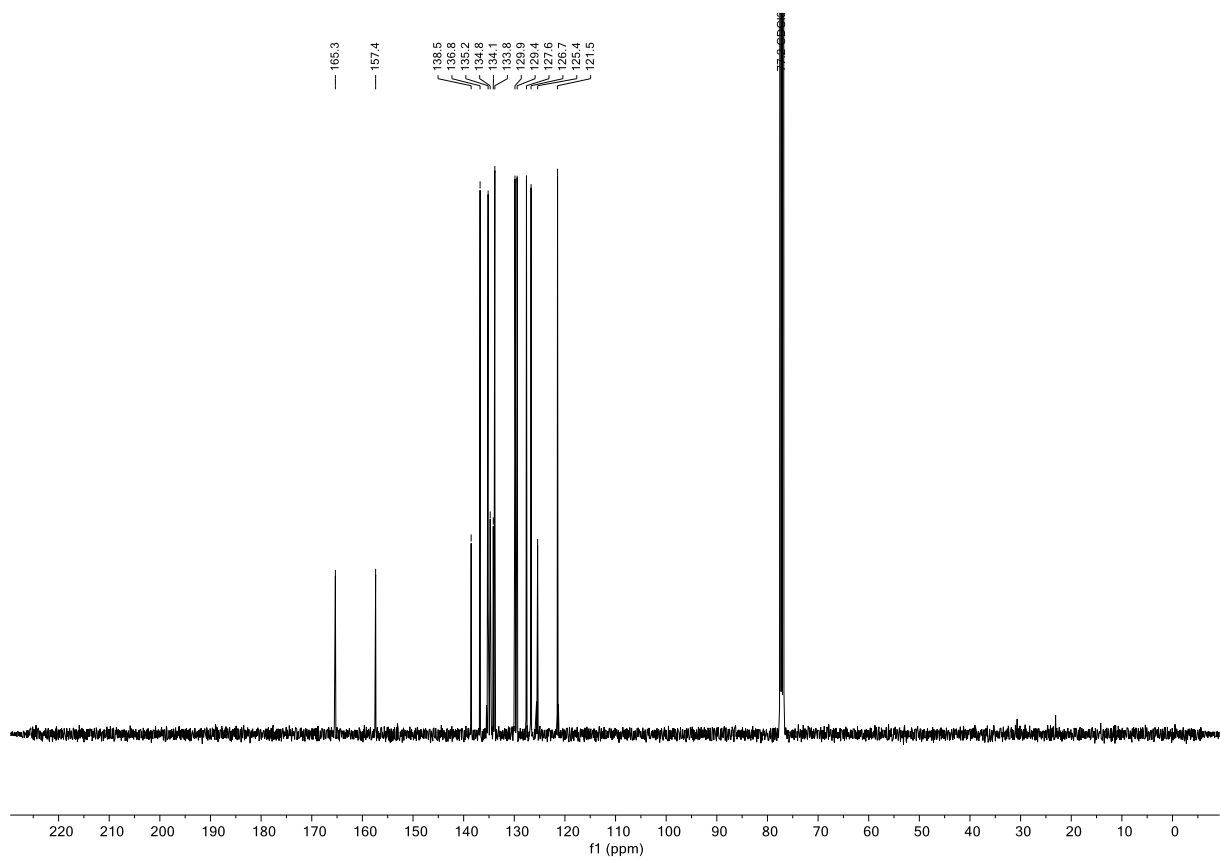
Spektrum 10.1-2: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **120**.

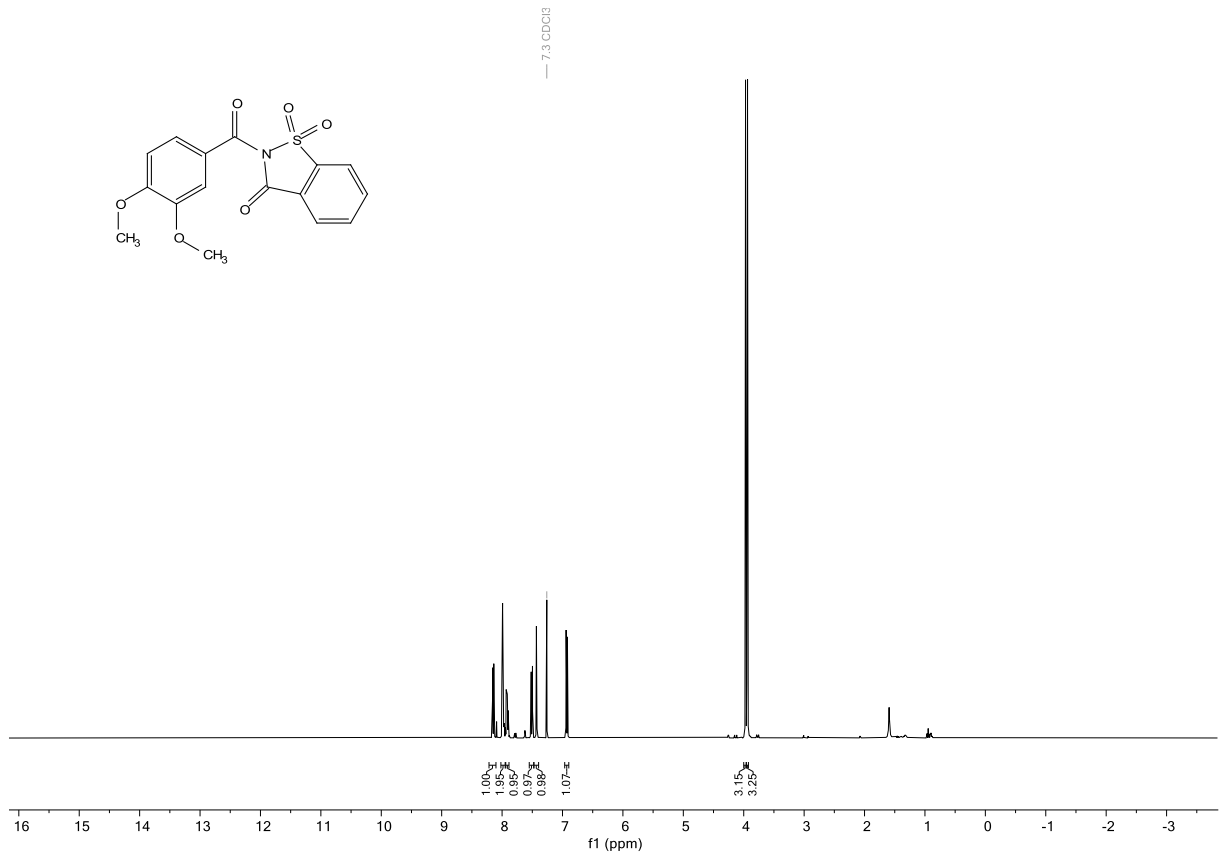


Spektrum 10.1-3: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 133.

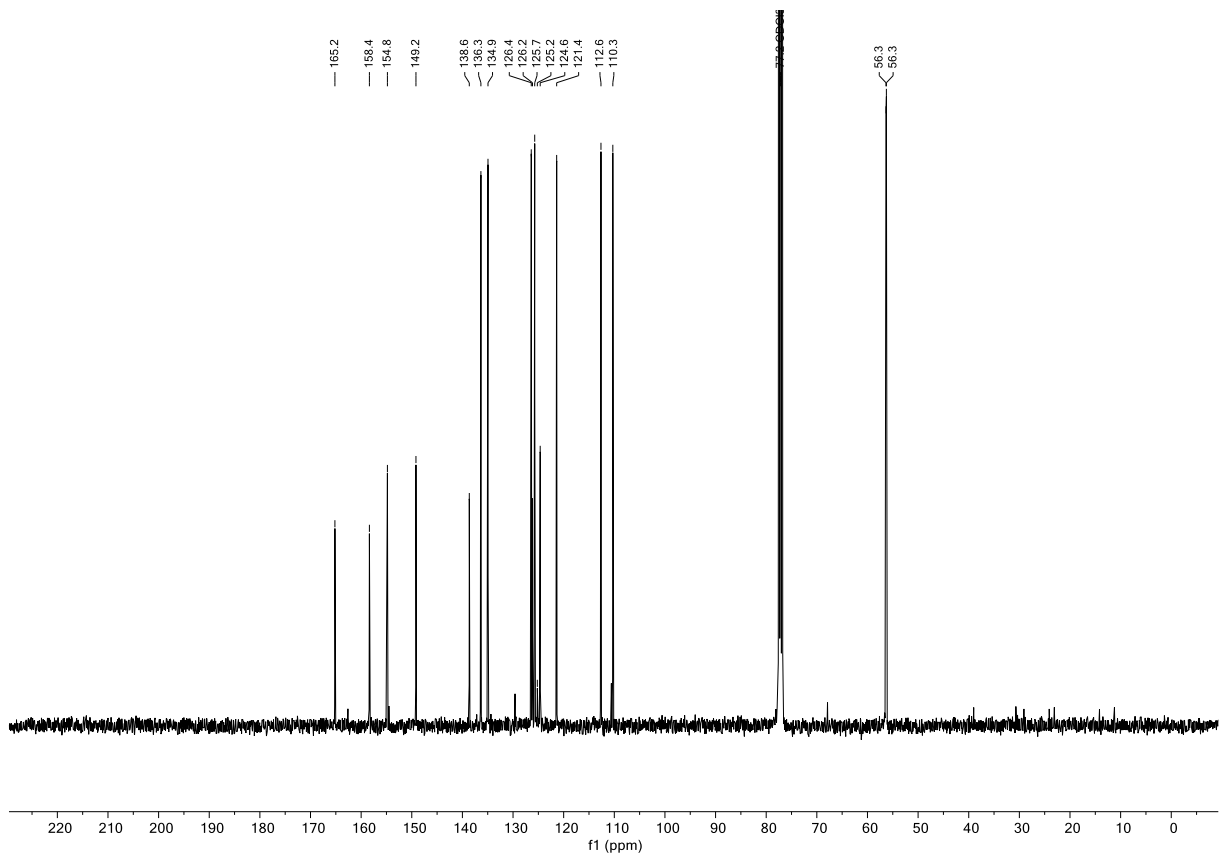


Spektrum 10.1-4: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 133.

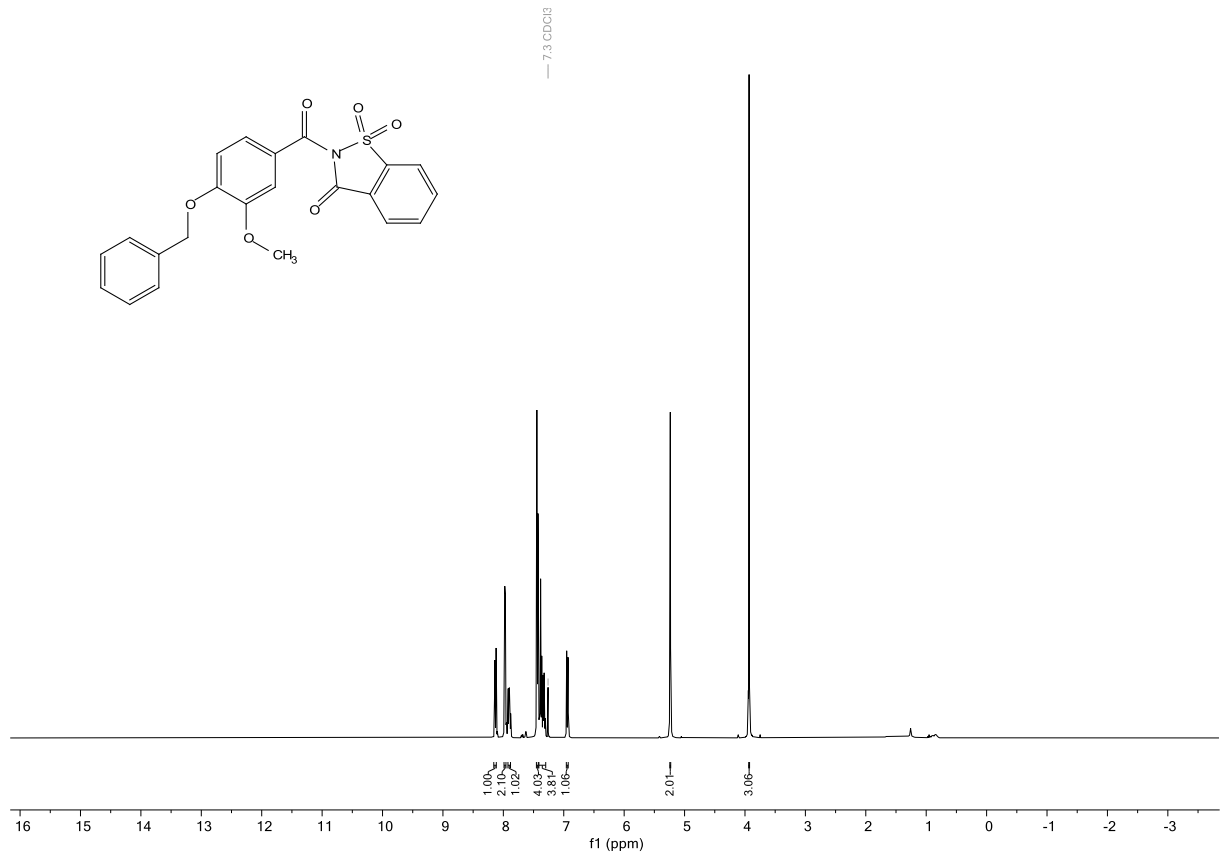
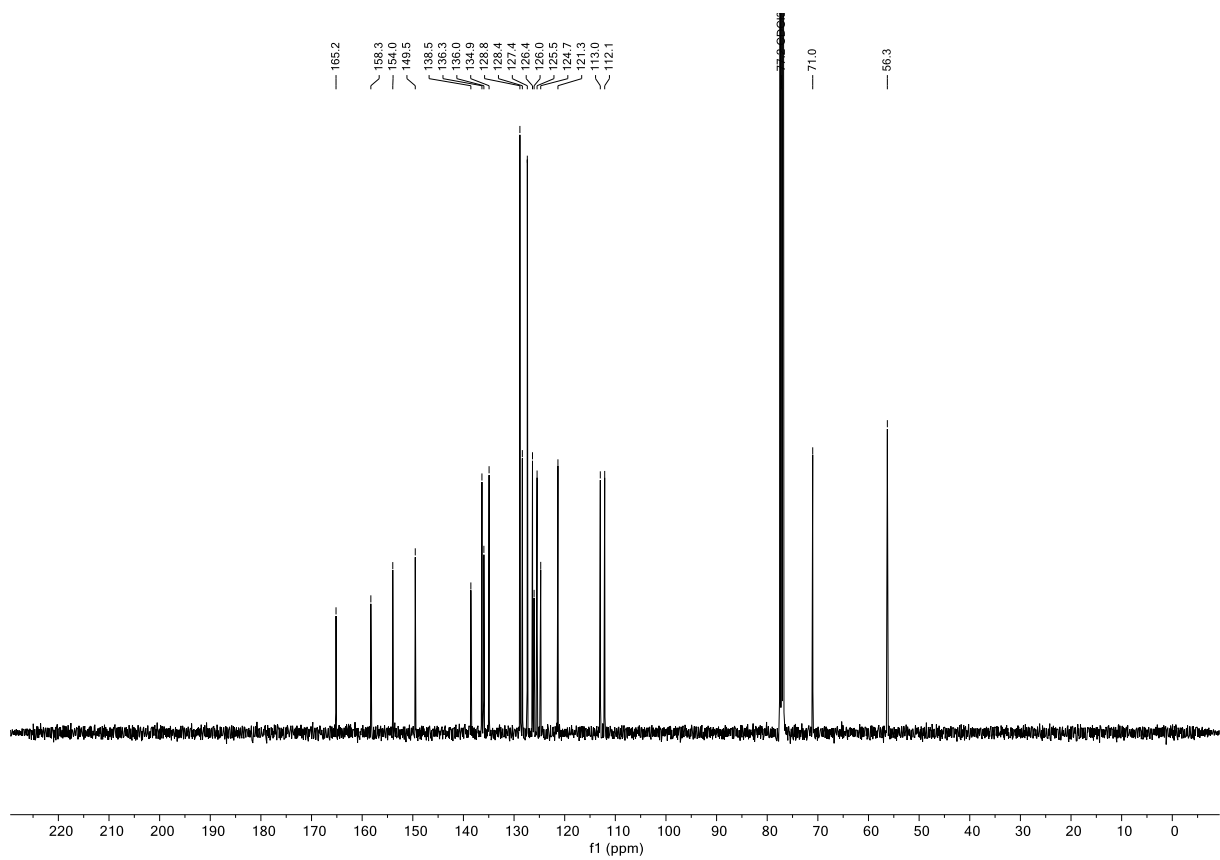
Spektrum 10.1-5: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **134**.Spektrum 10.1-6: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **134**.

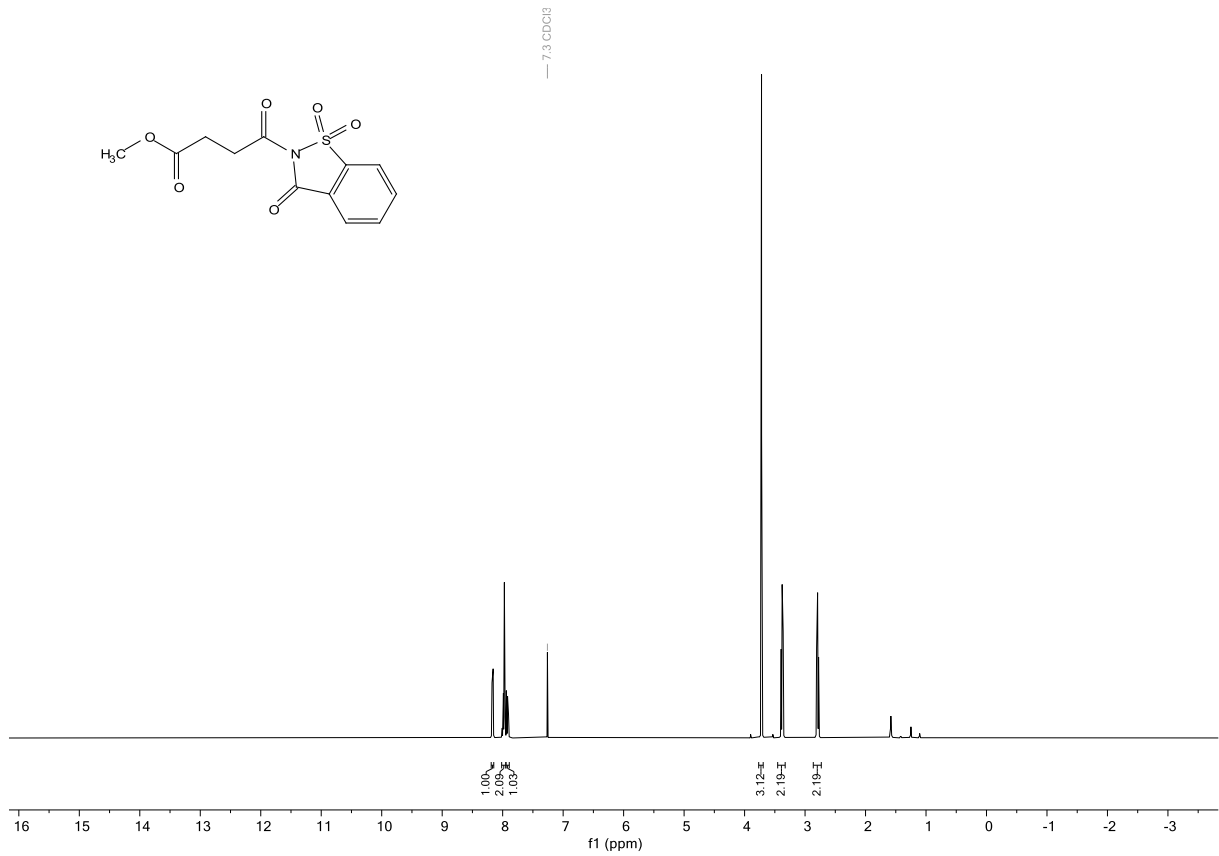


Spektrum 10.1-7: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 135.

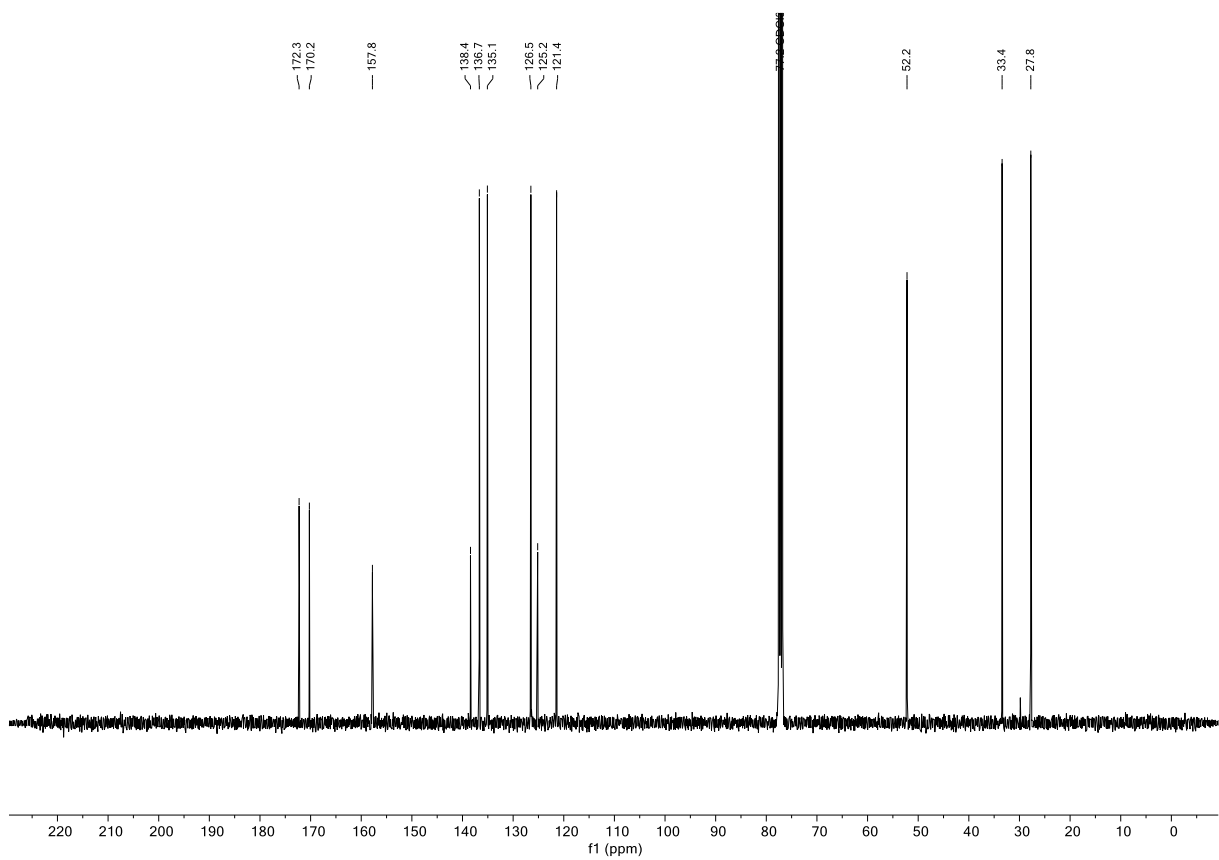


Spektrum 10.1-8: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 135.

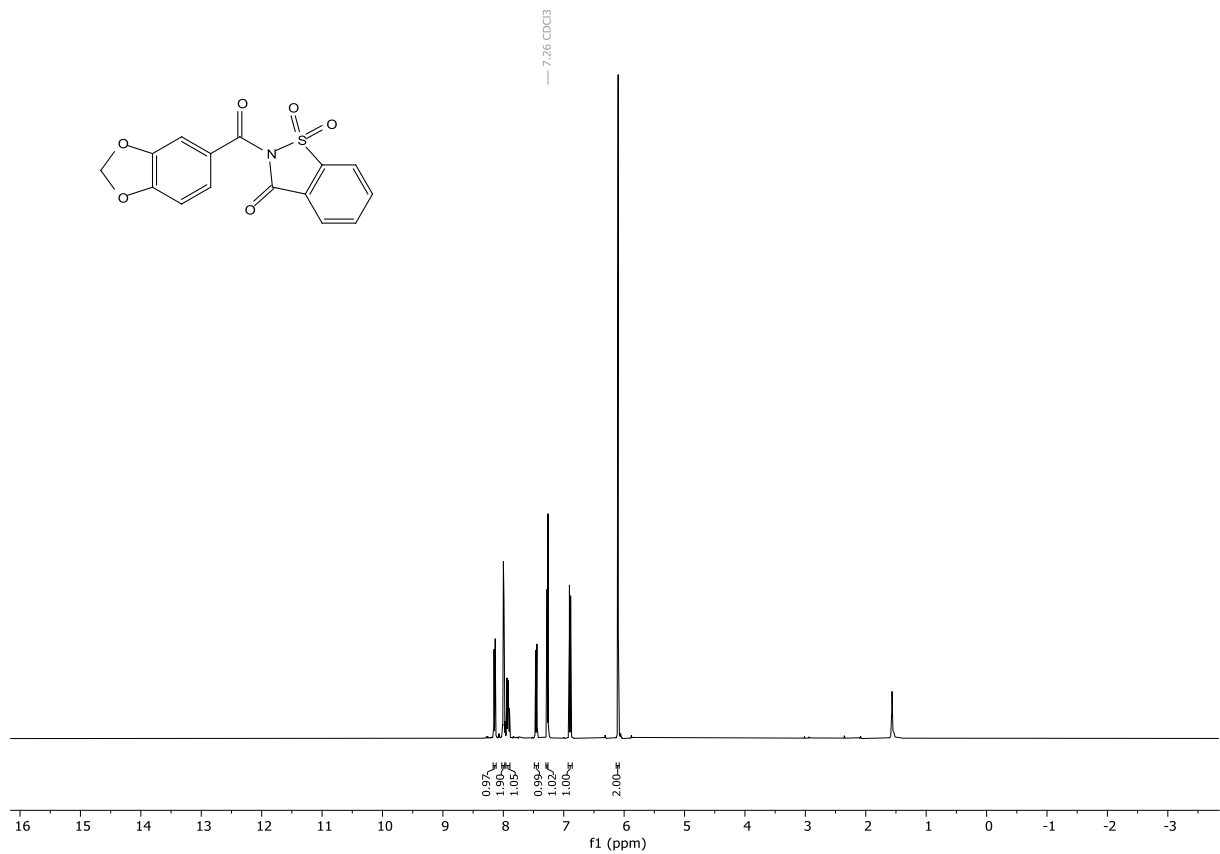
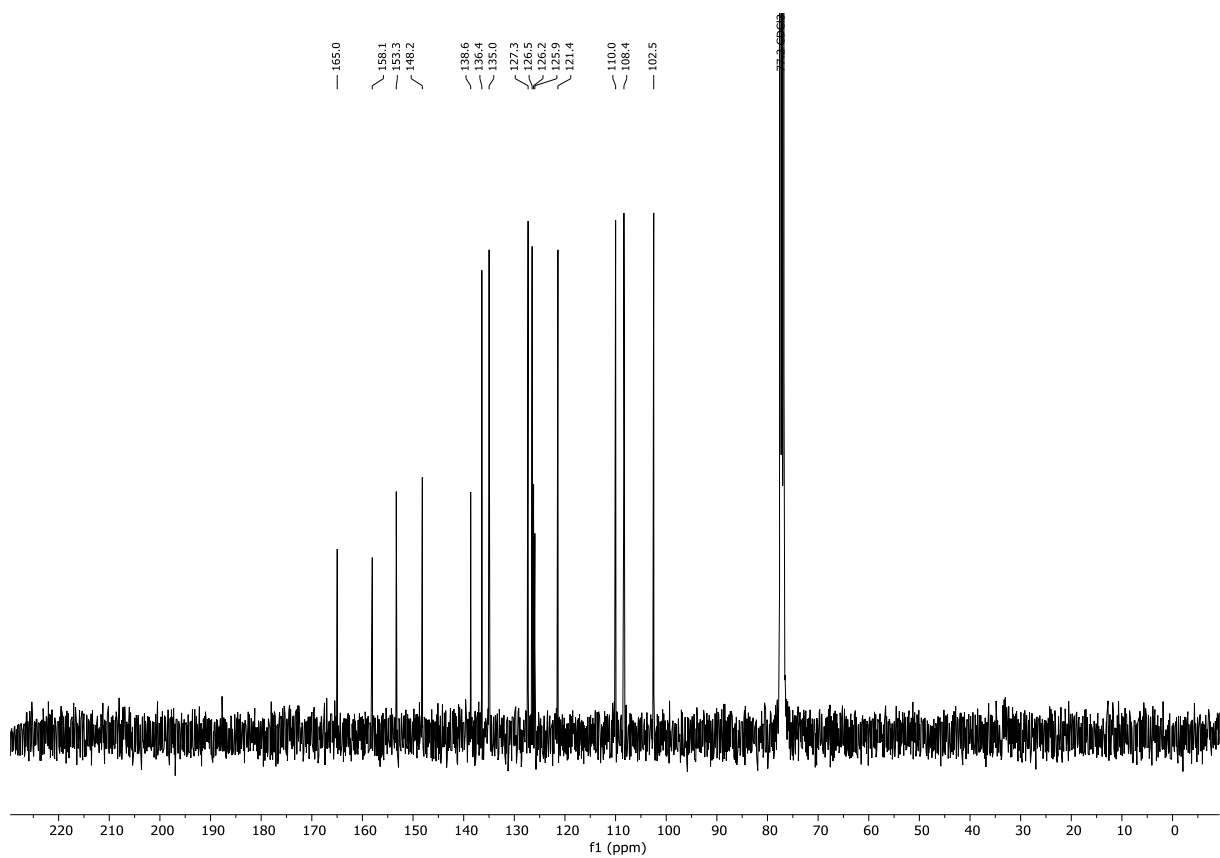
Spektrum 10.1-9: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 136.Spektrum 10.1-10: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 136.

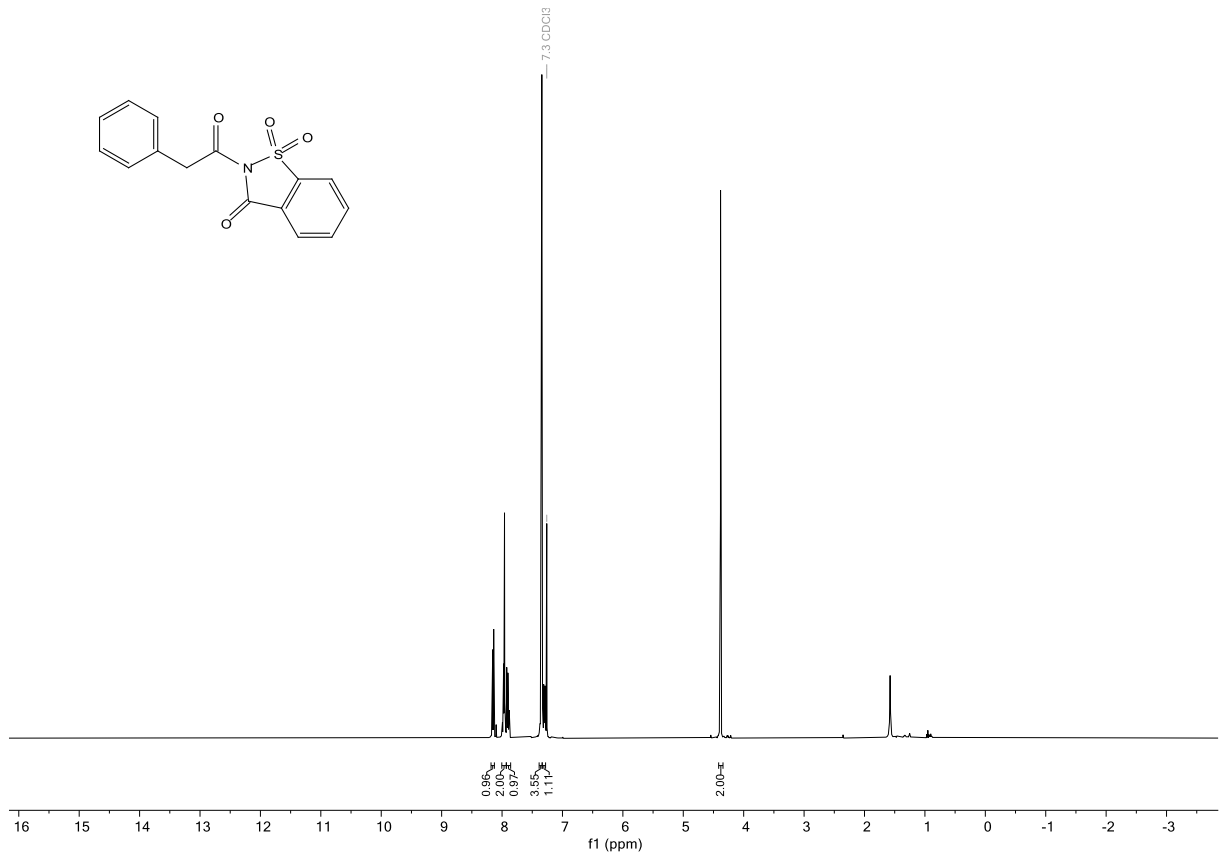


Spektrum 10.1-11: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **137**.

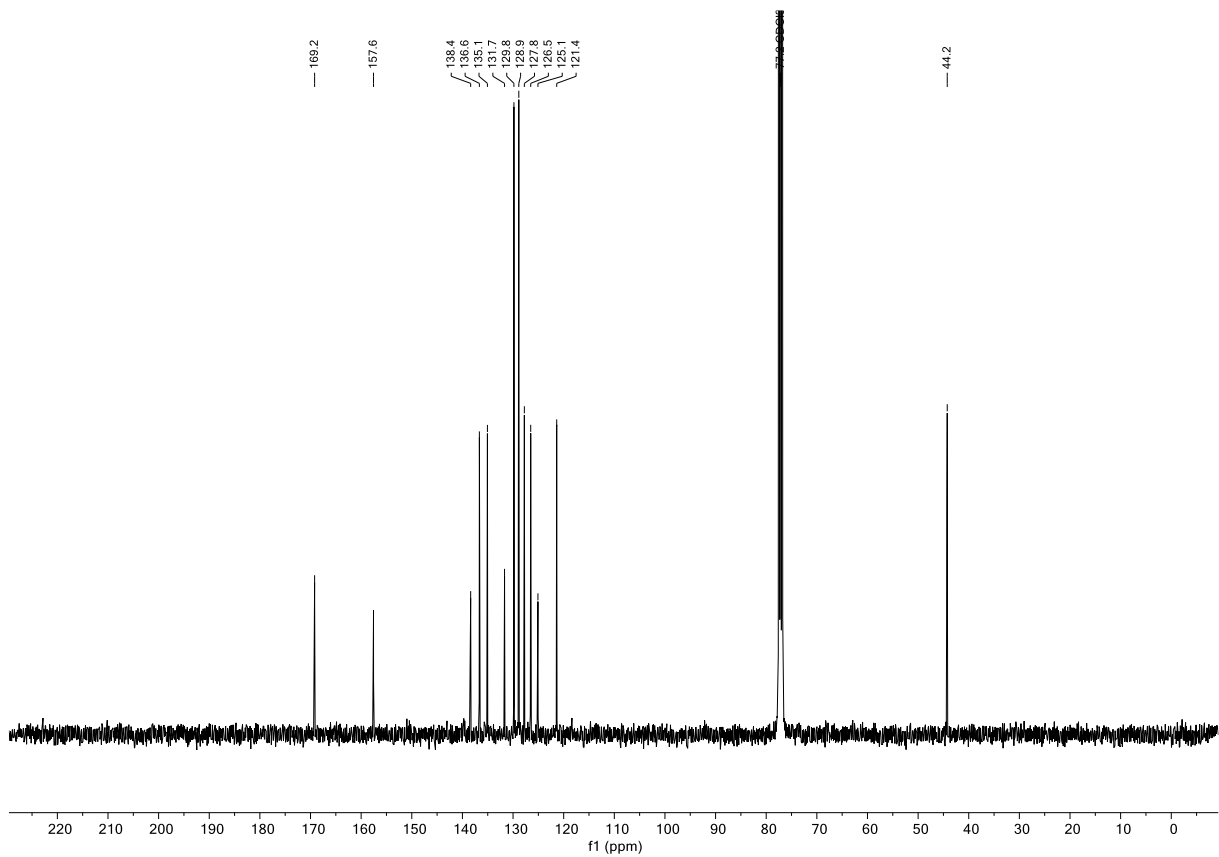


Spektrum 10.1-12: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **137**.

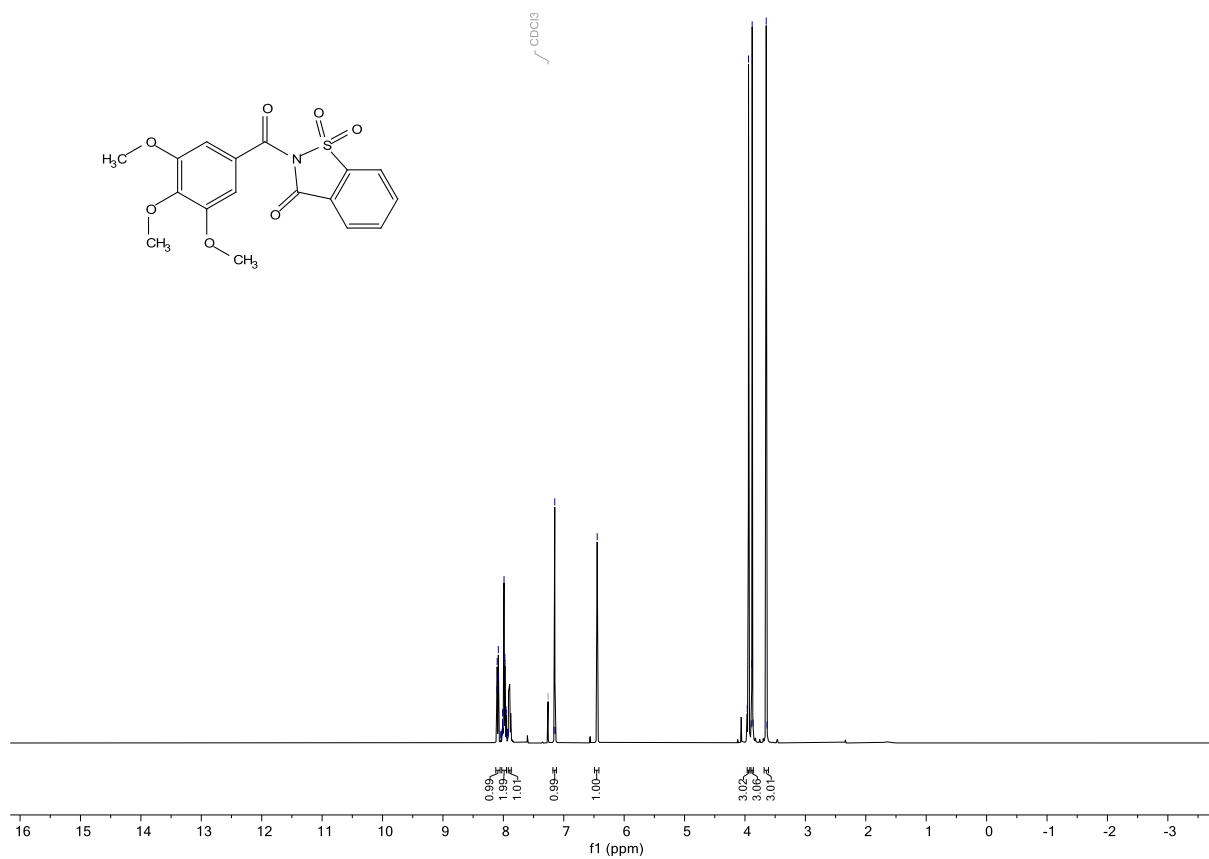
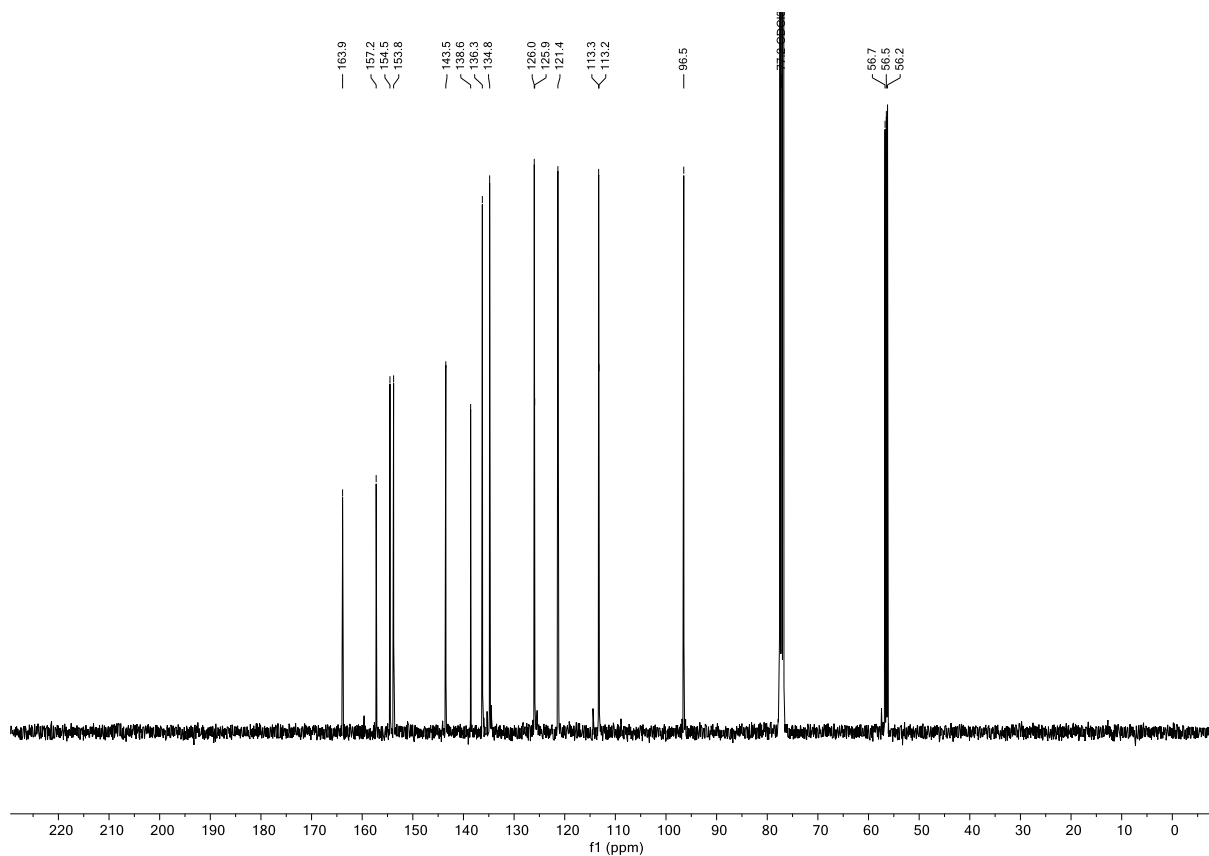
Spektrum 10.1-13:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 138.Spektrum 10.1-14:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 138.

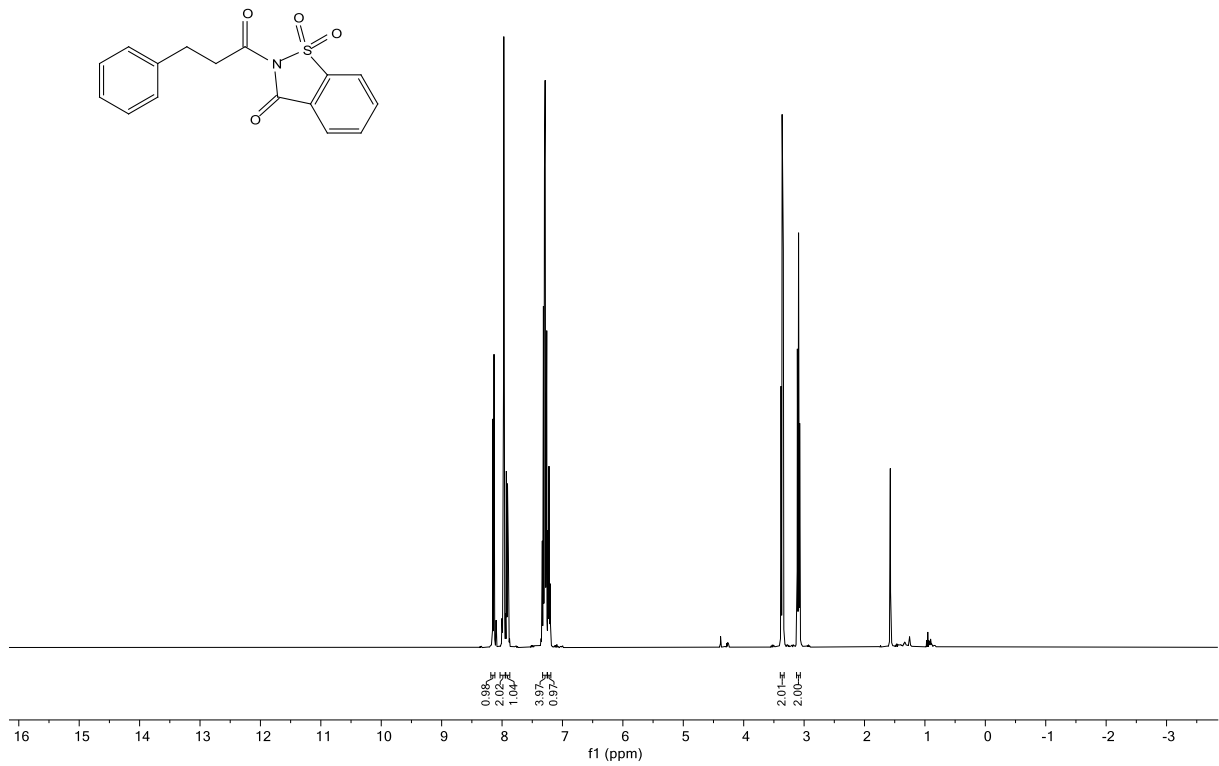


Spektrum 10.1-15: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 139.

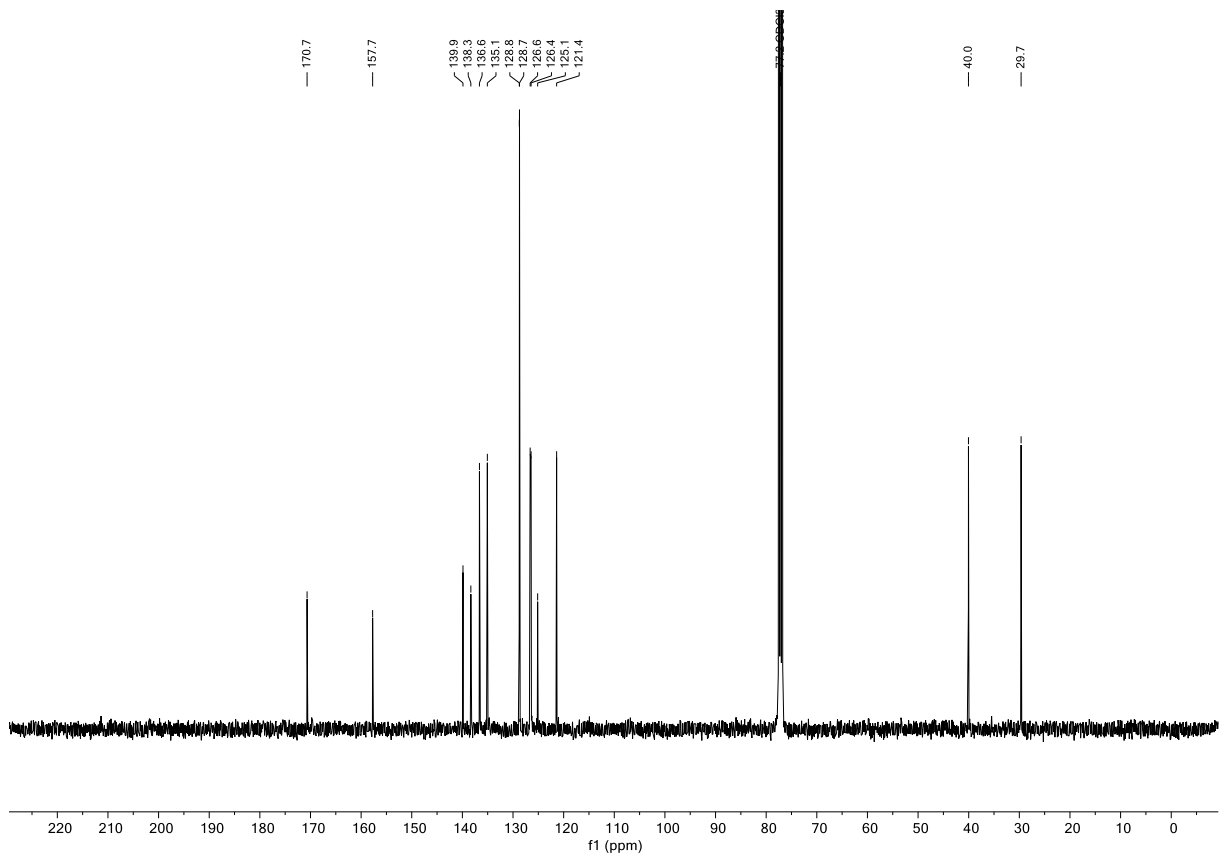


Spektrum 10.1-16: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 139.

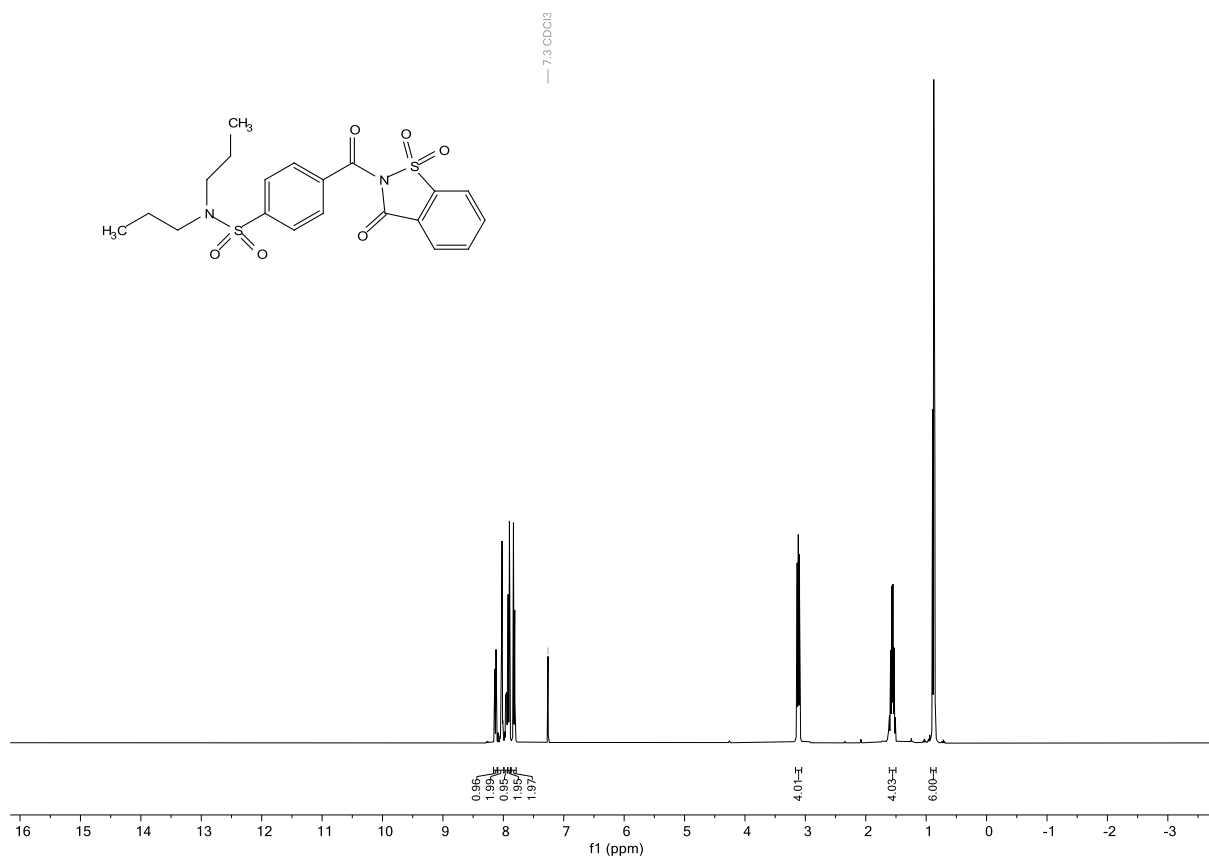
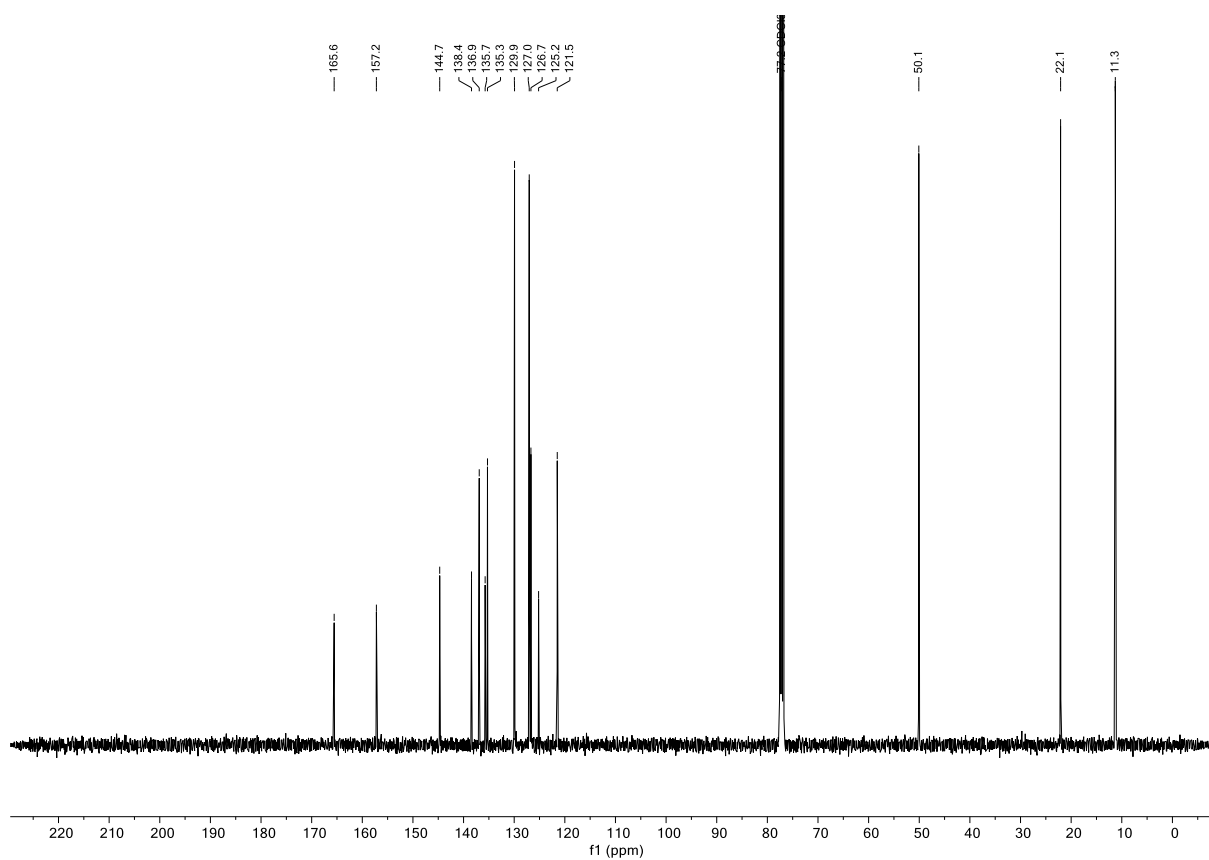
Spektrum 10.1-17: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 140.Spektrum 10.1-18: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 140.

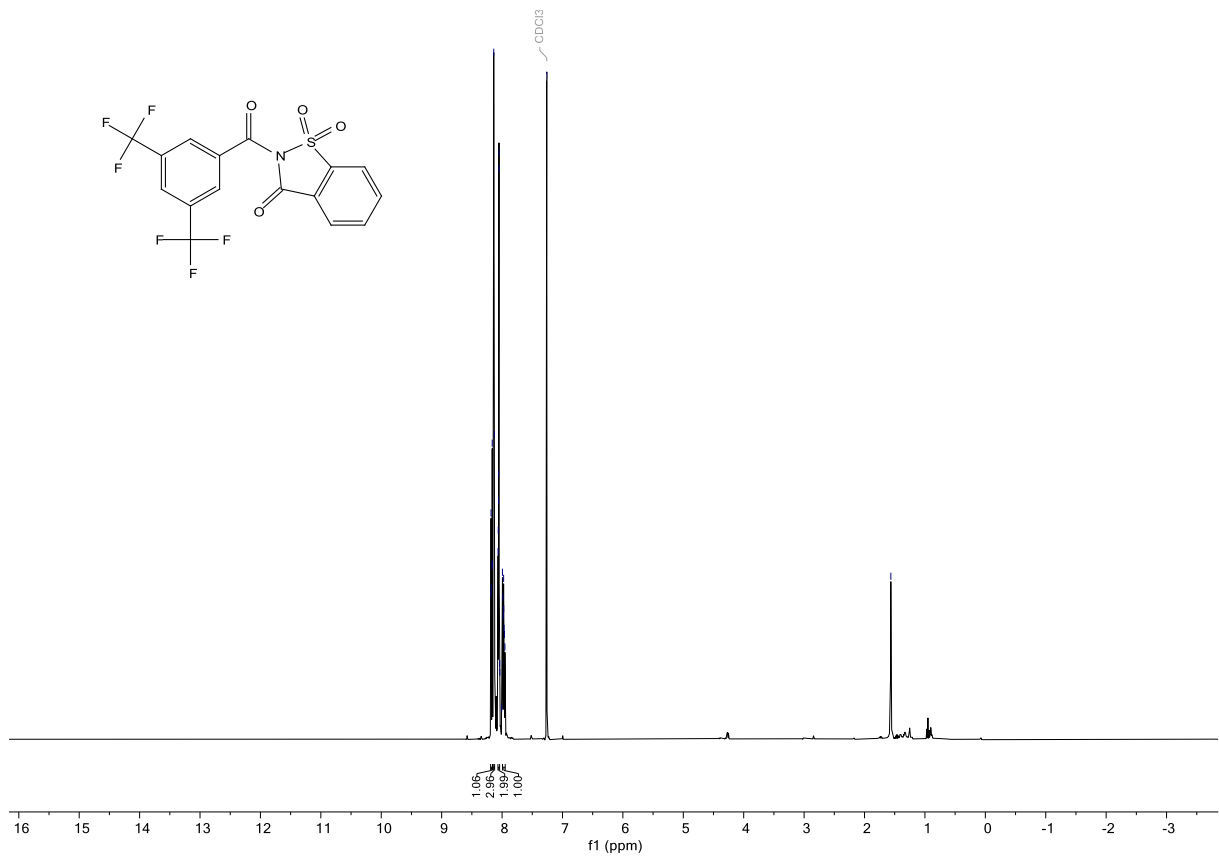


Spektrum 10.1-19:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 141.

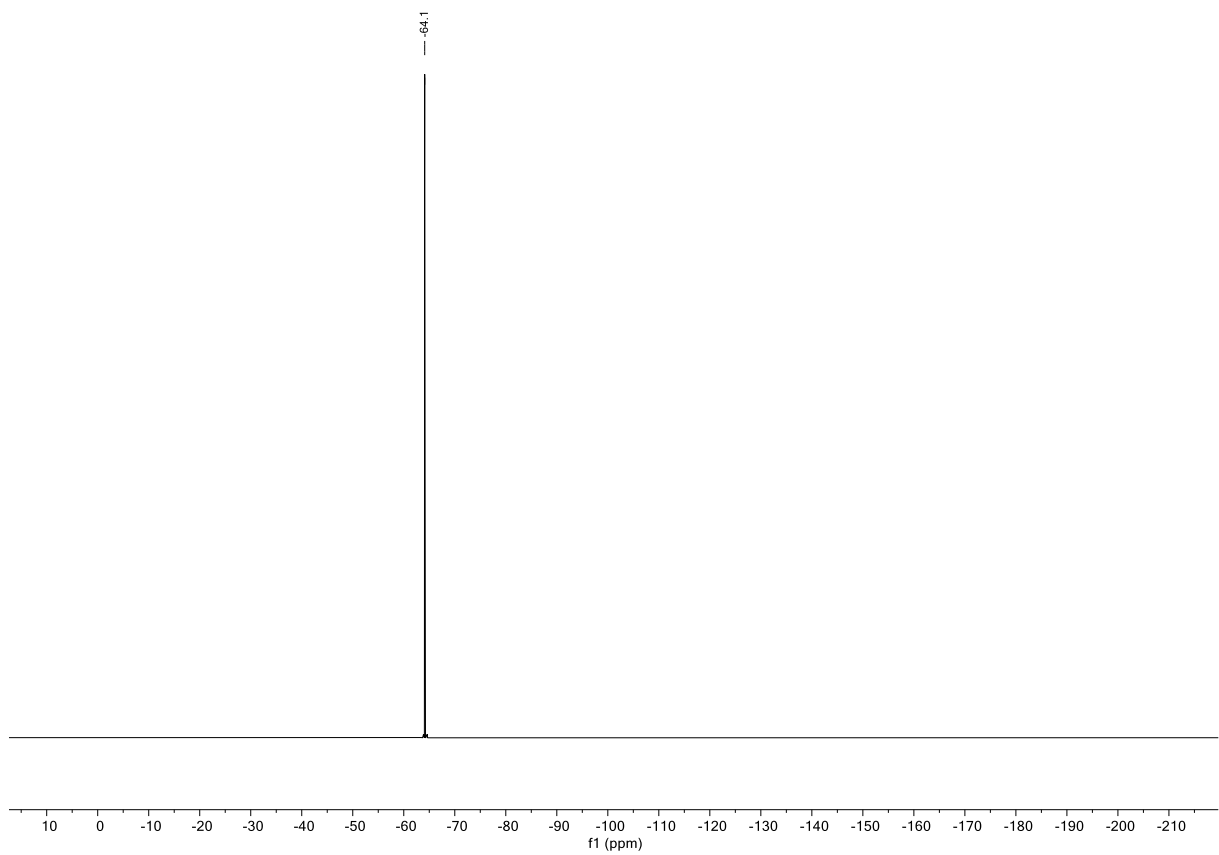


Spektrum 10.1-20:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 141.

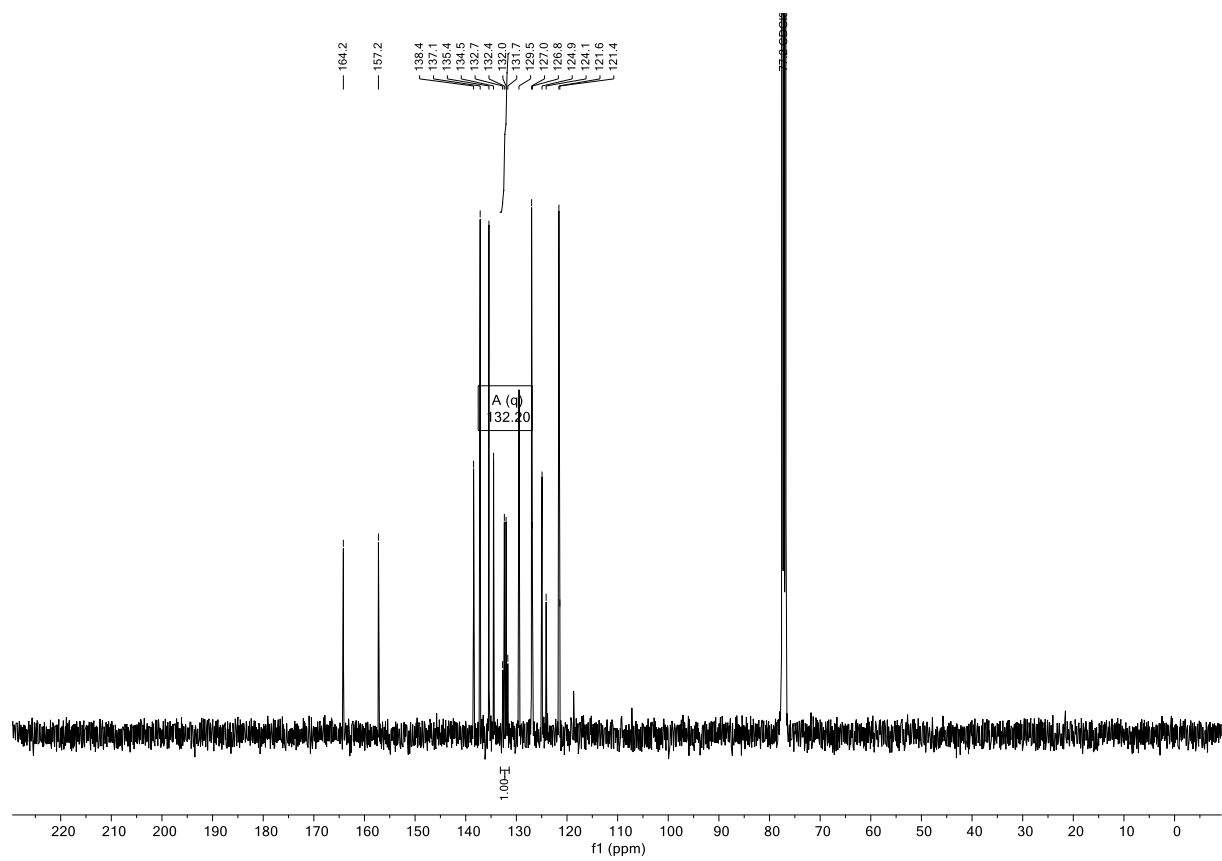
Spektrum 10.1-21: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **142**.Spektrum 10.1-22: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **142**.



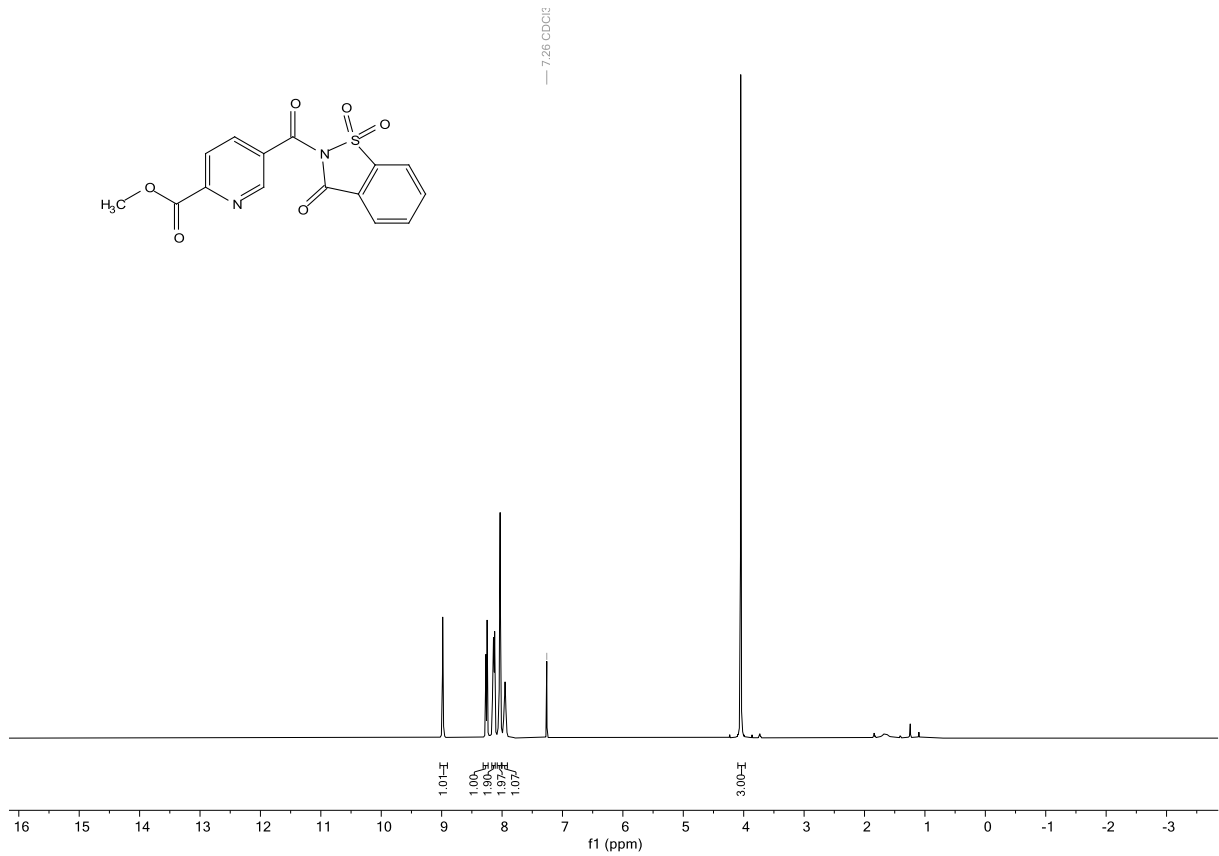
Spektrum 10.1-23: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 143.



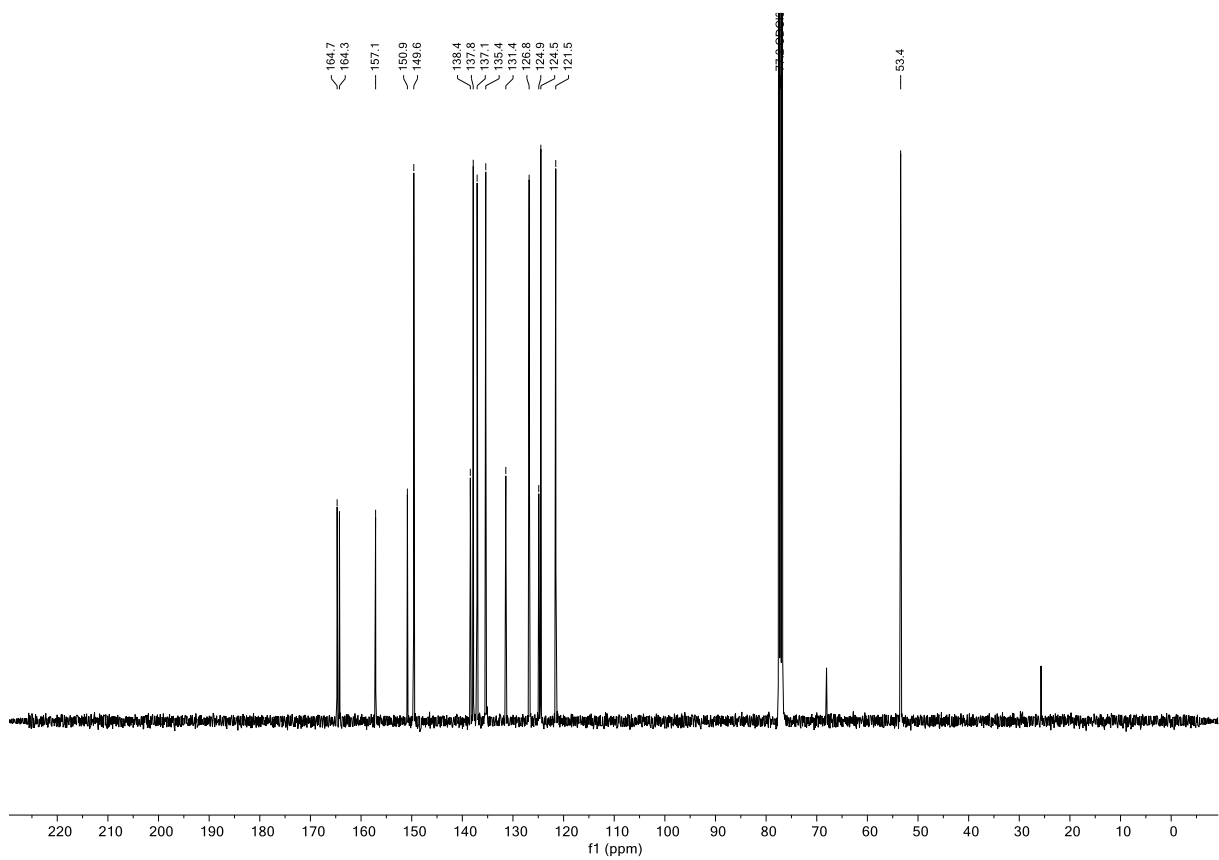
Spektrum 10.1-24: <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 143.



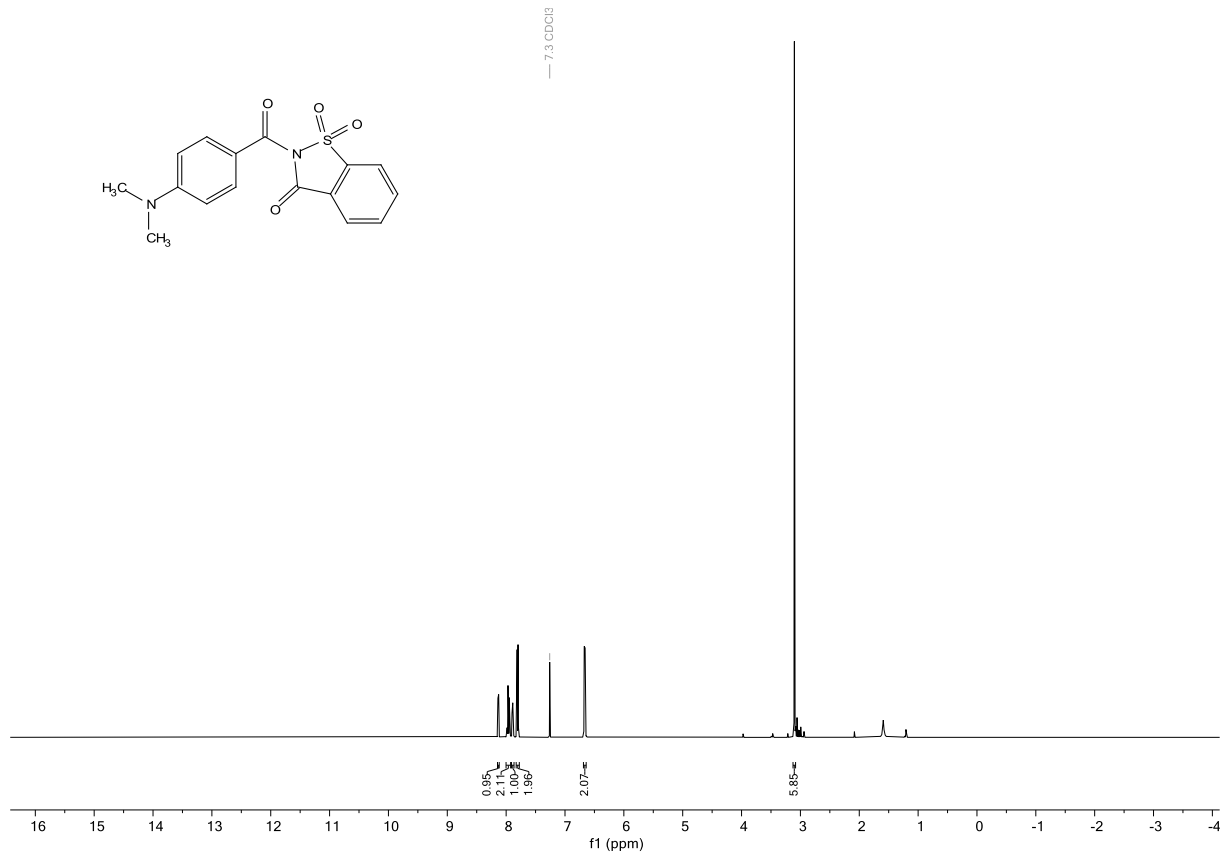
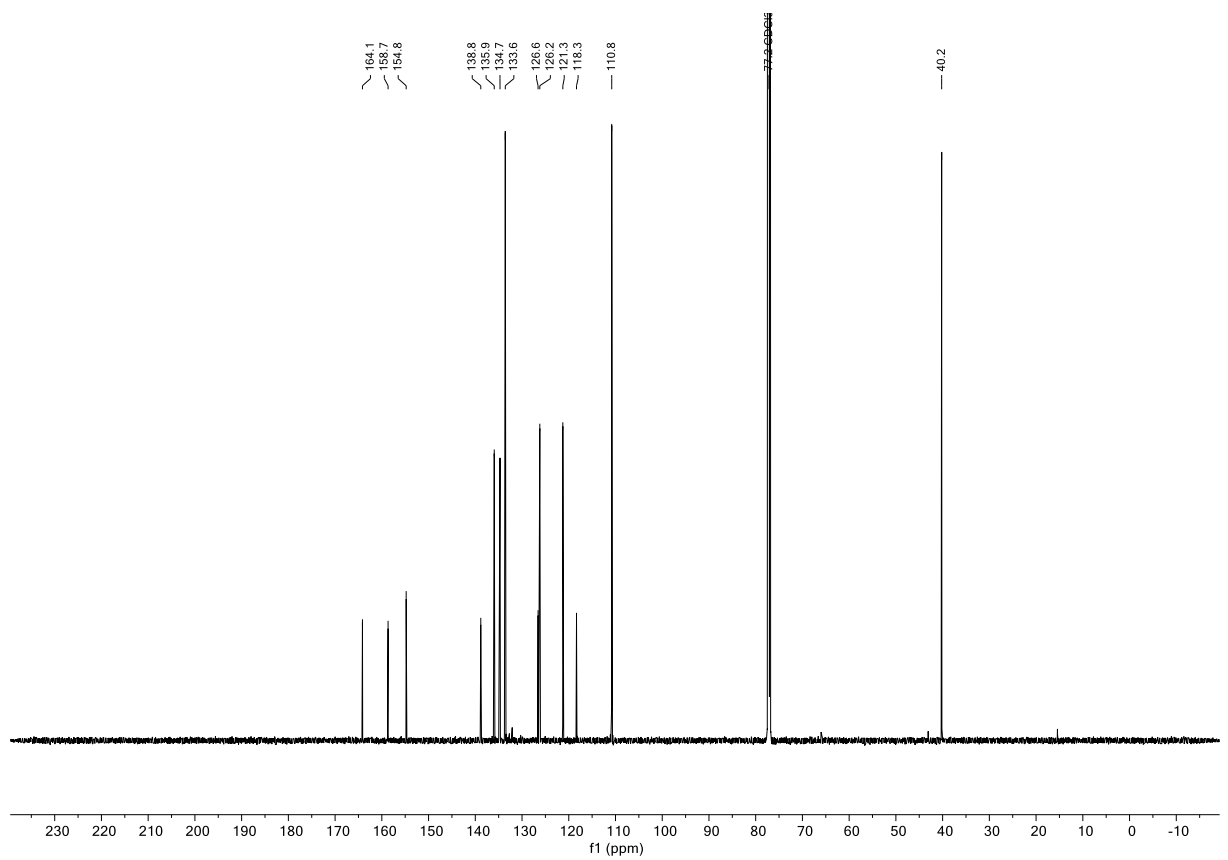
Spektrum 10.1-25:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **143**.

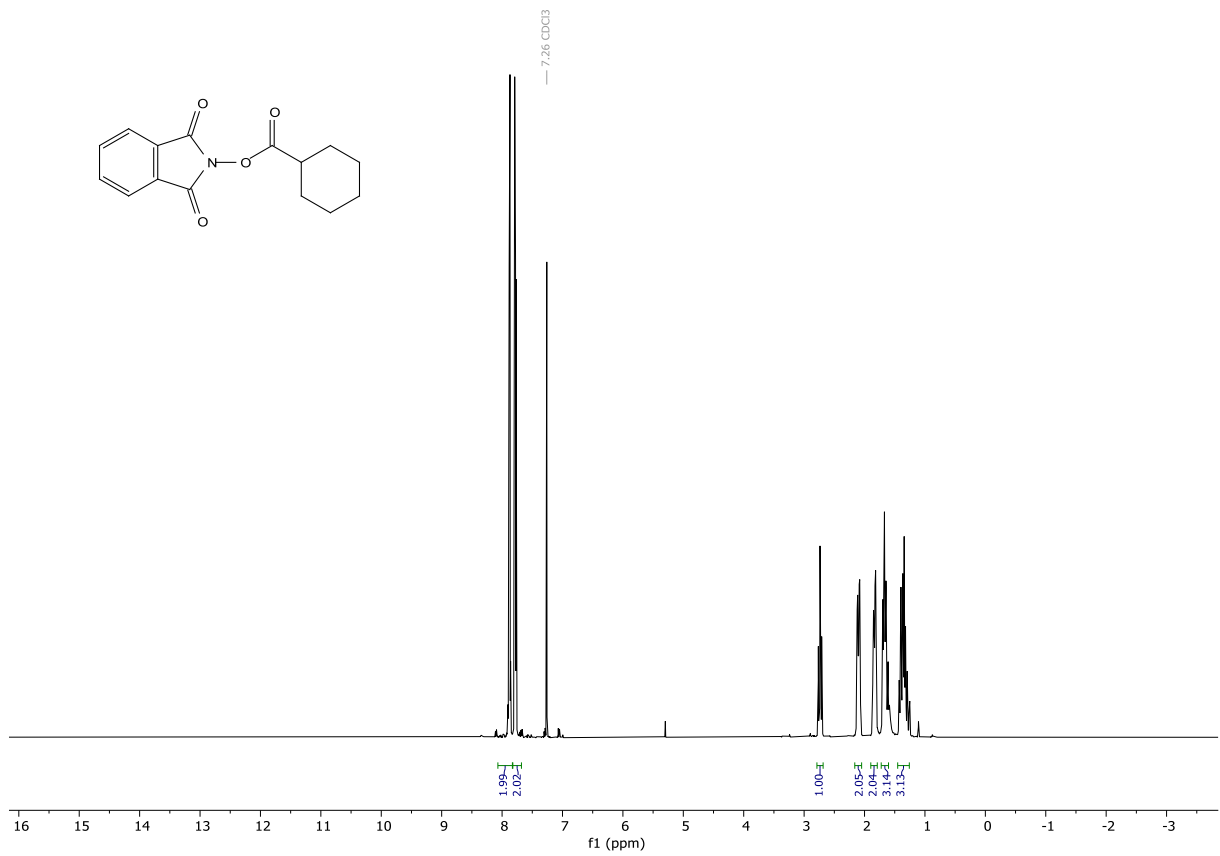
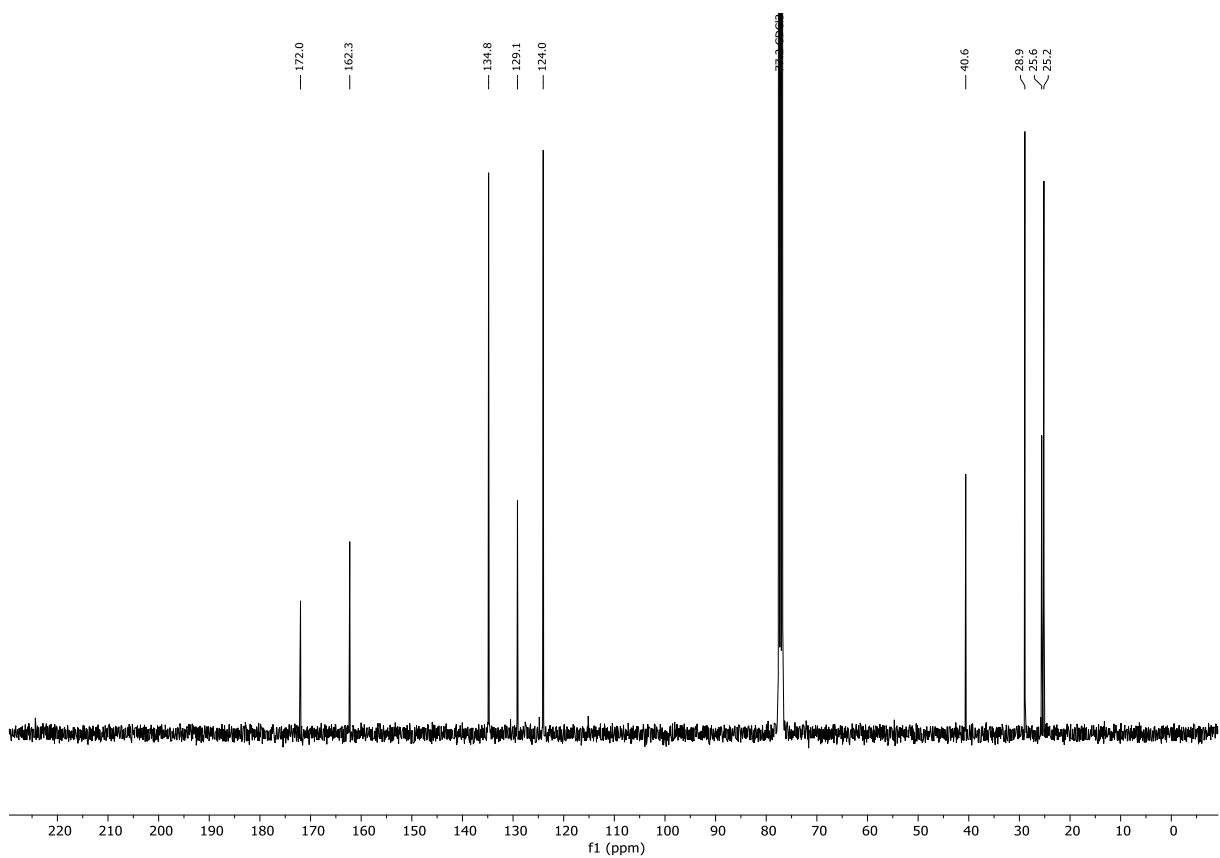


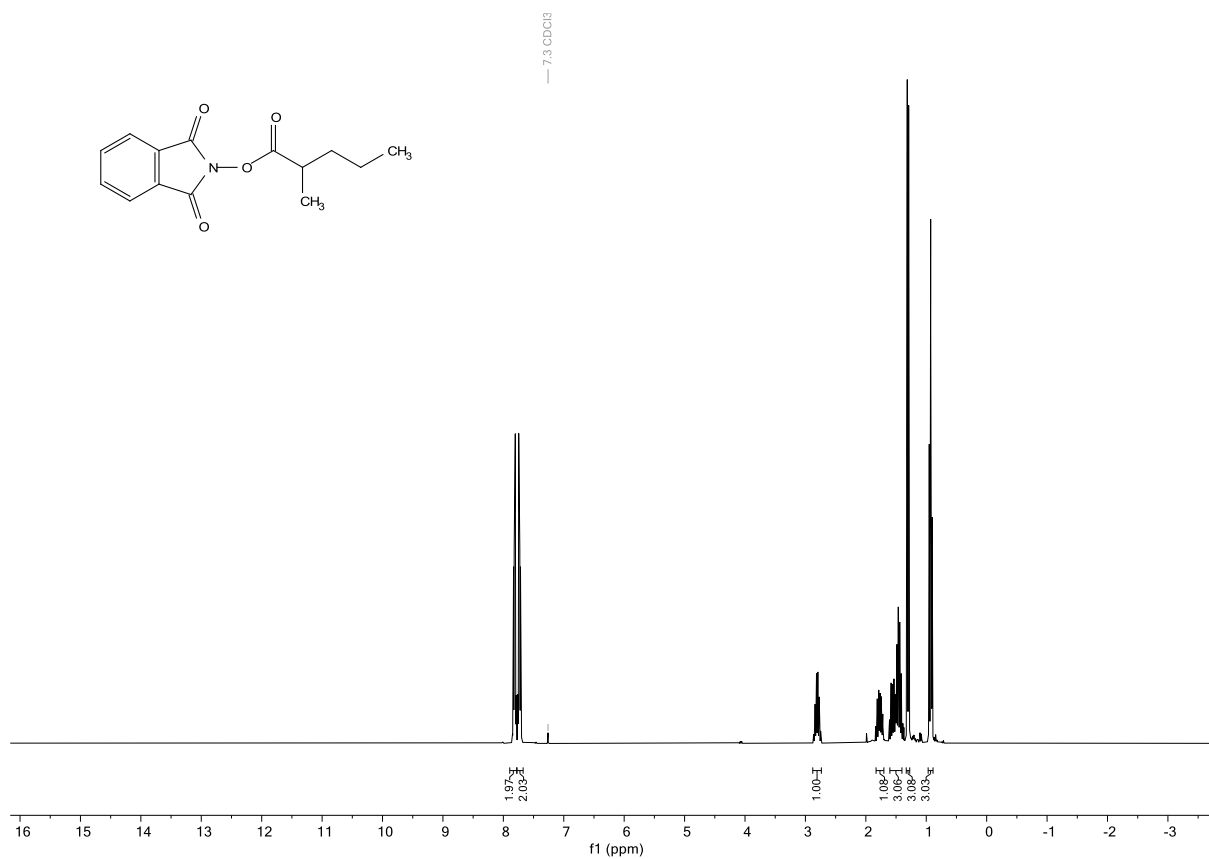
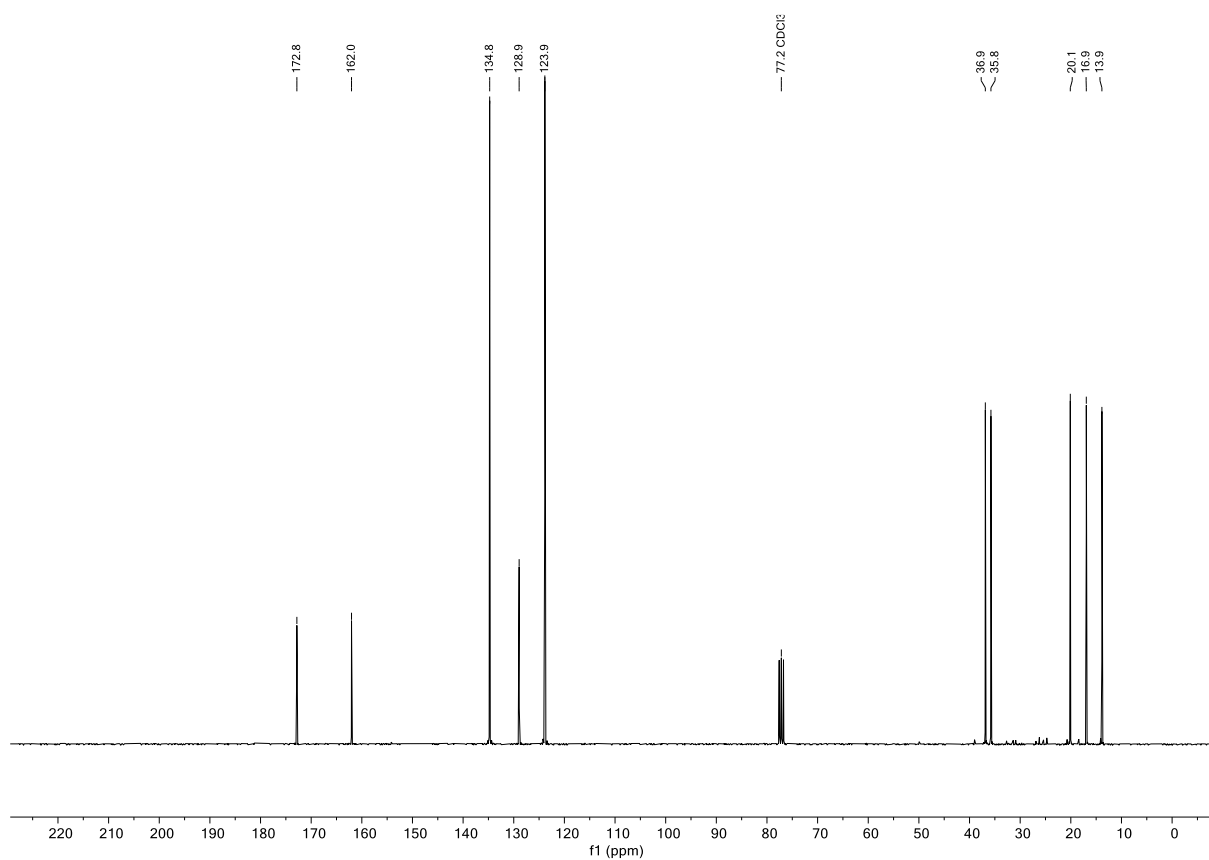
Spektrum 10.1-26: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **144**.

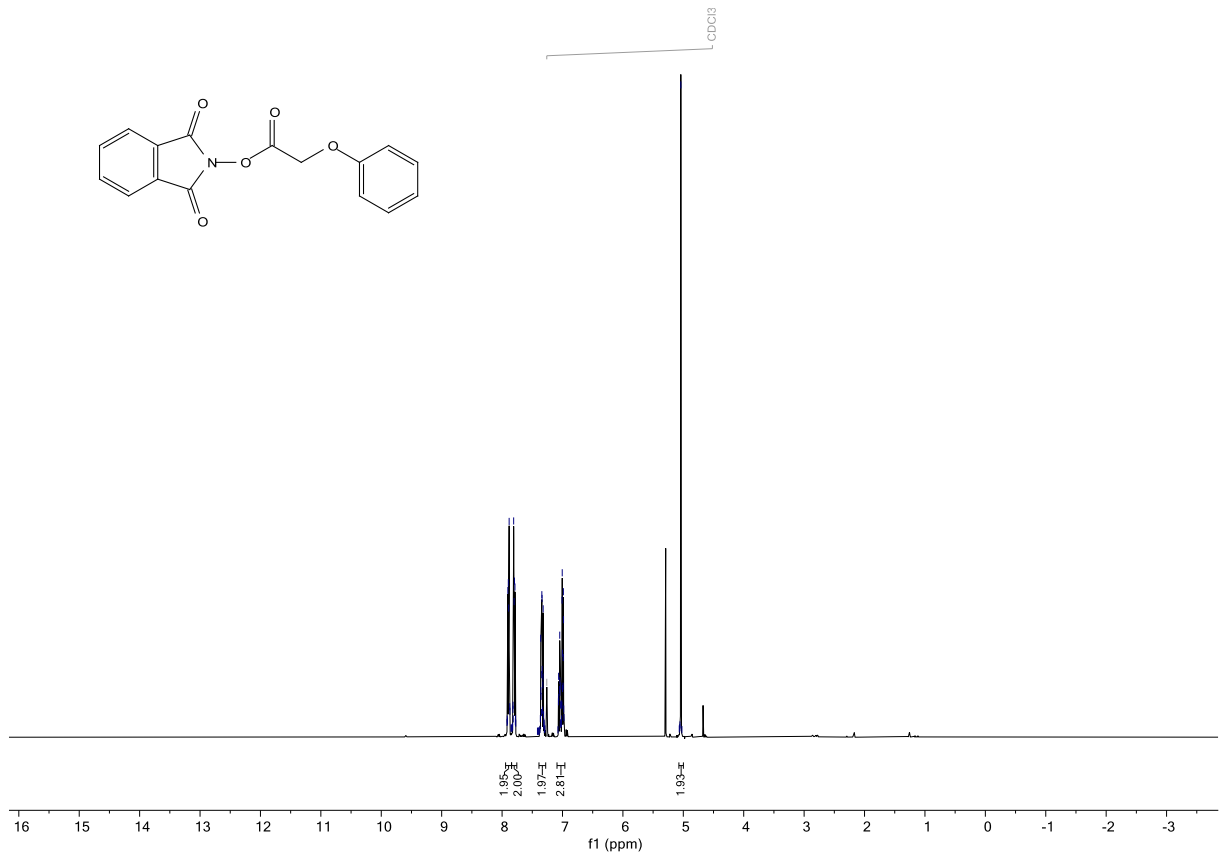


Spektrum 10.1-27: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **144**.

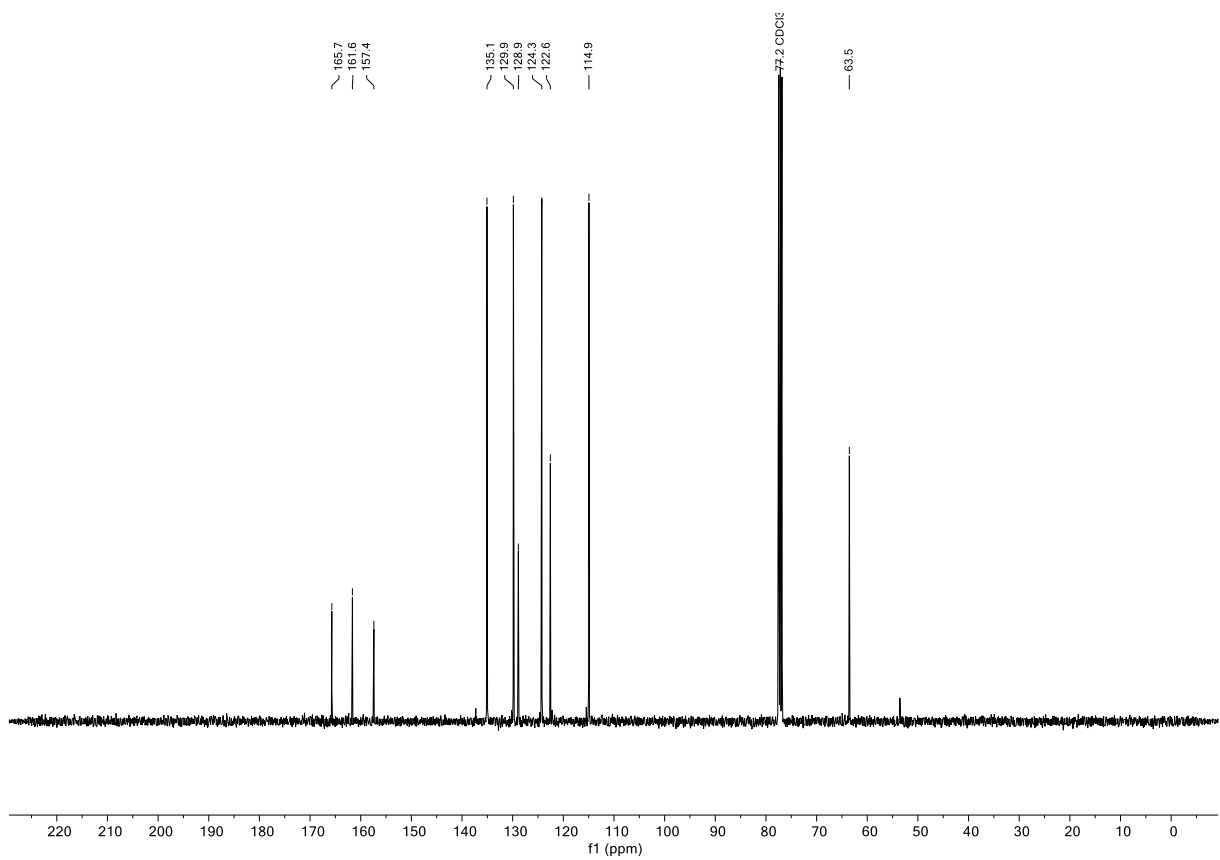
Spektrum 10.1-28: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 145.Spektrum 10.1-29: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 145.

Spektrum 10.1-30: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **119**.Spektrum 10.1-31: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **119**.

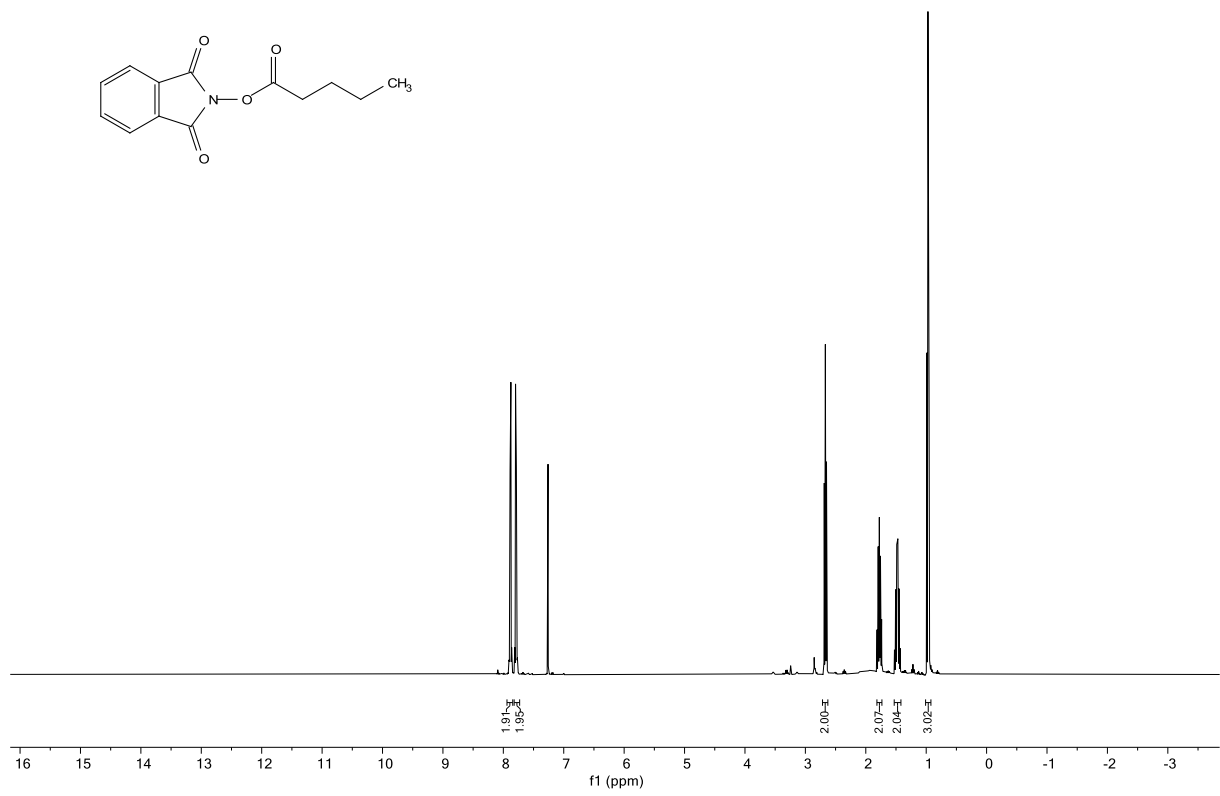
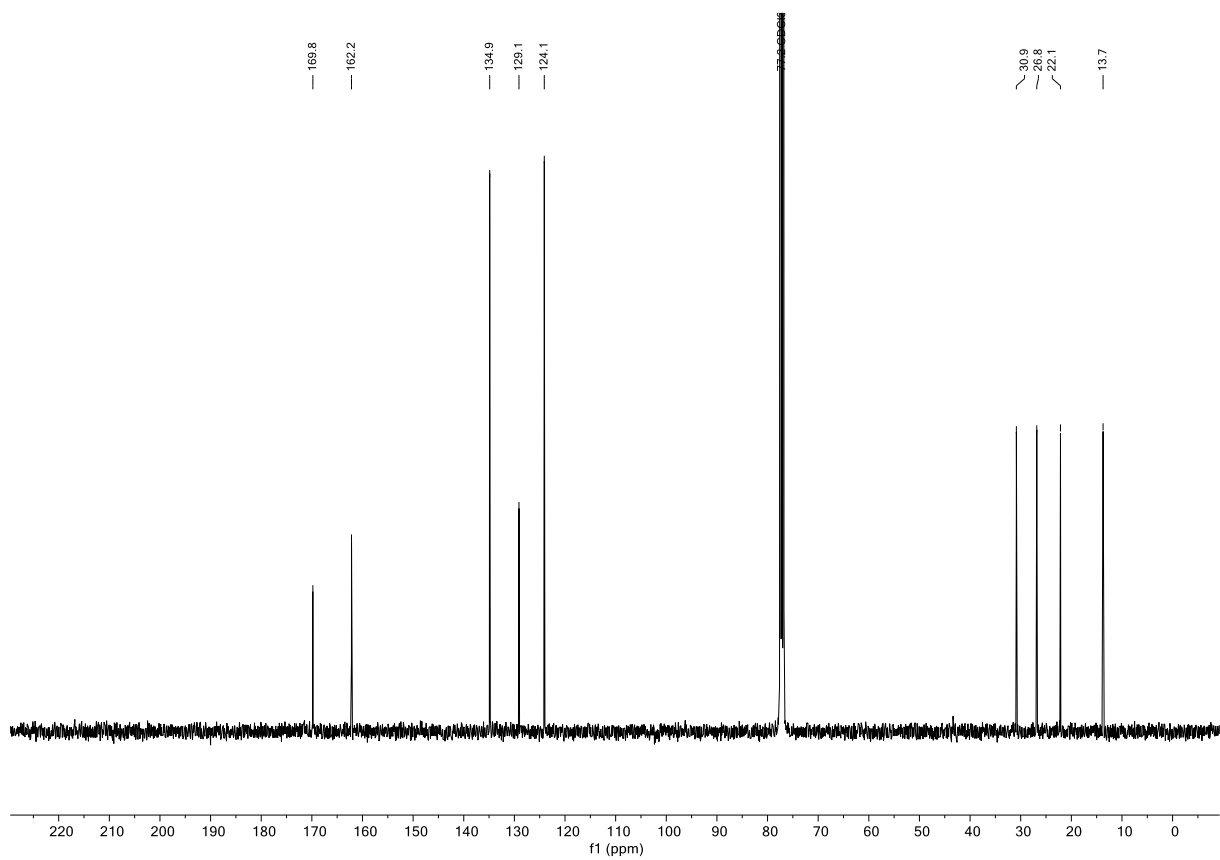
Spektrum 10.1-32: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 147.Spektrum 10.1-33: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 147.

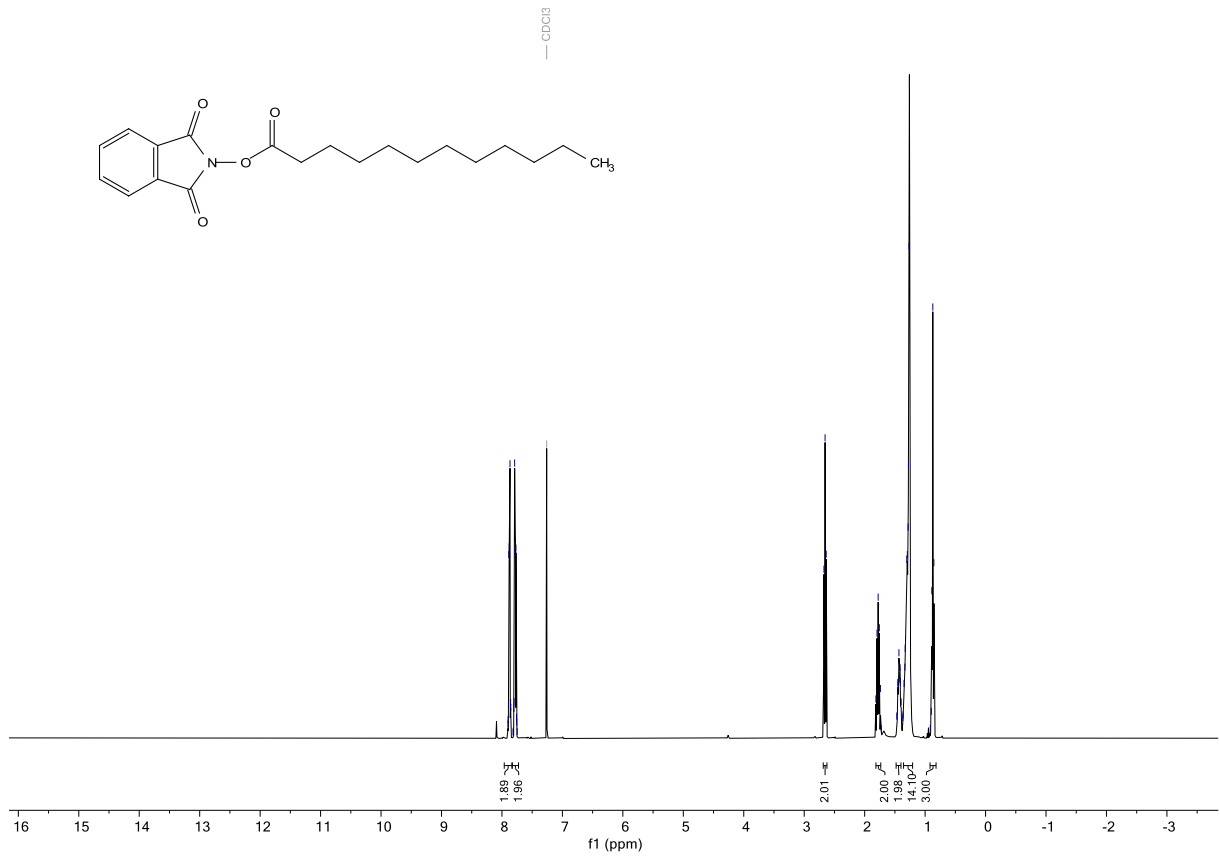


Spektrum 10.1-34: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **148**.

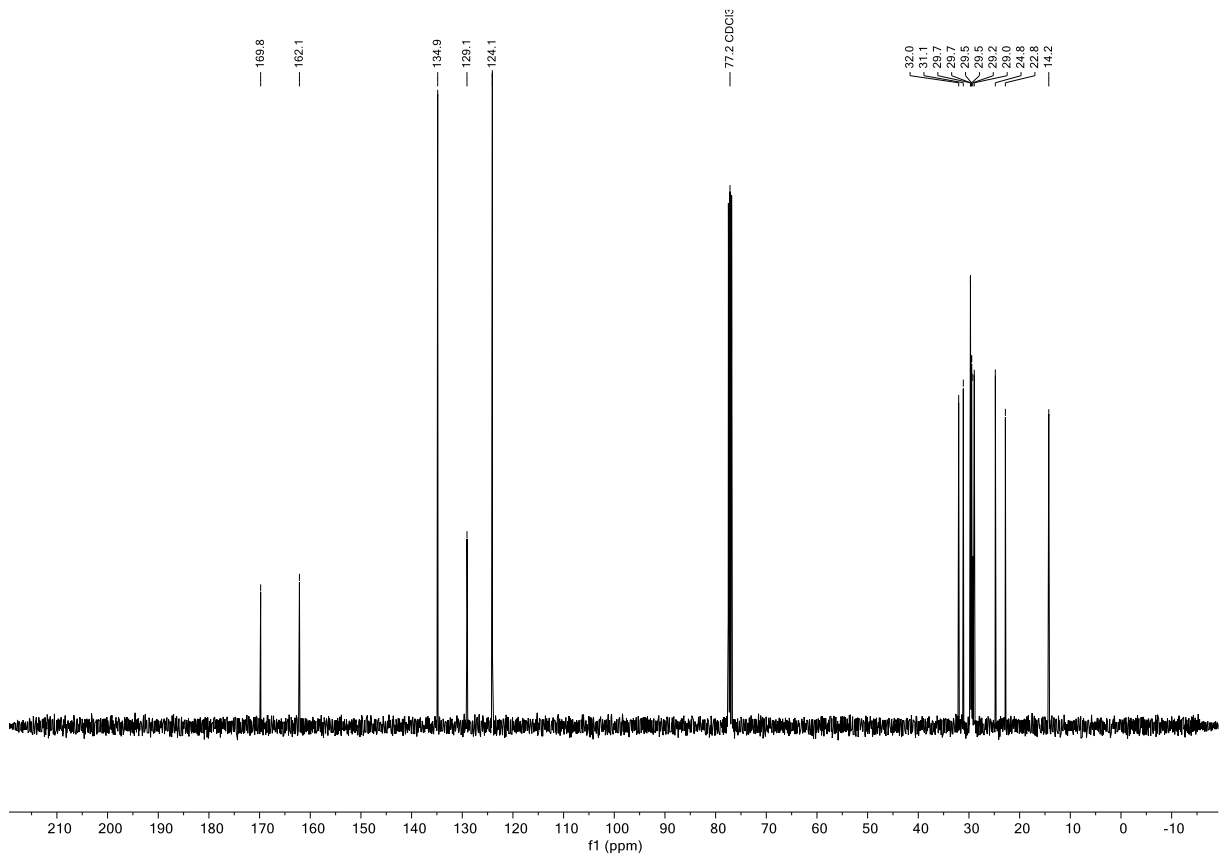


Spektrum 10.1-35: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **148**.

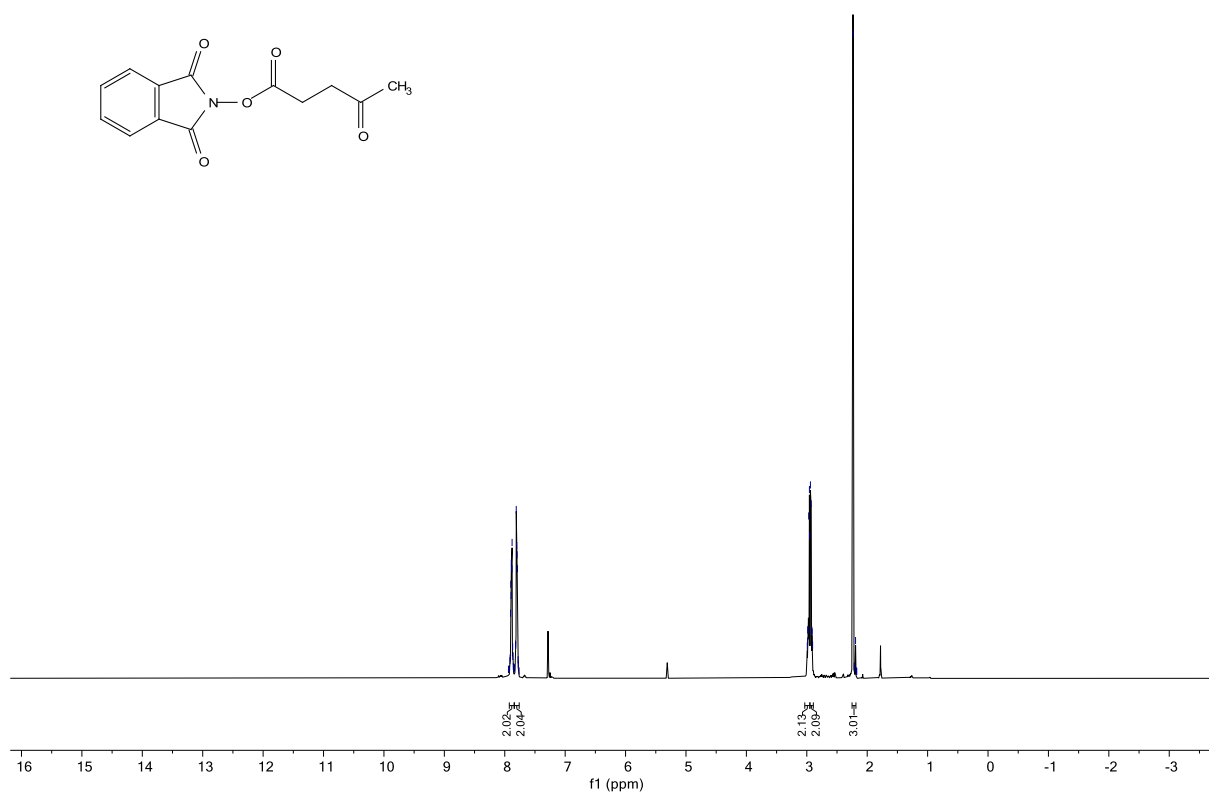
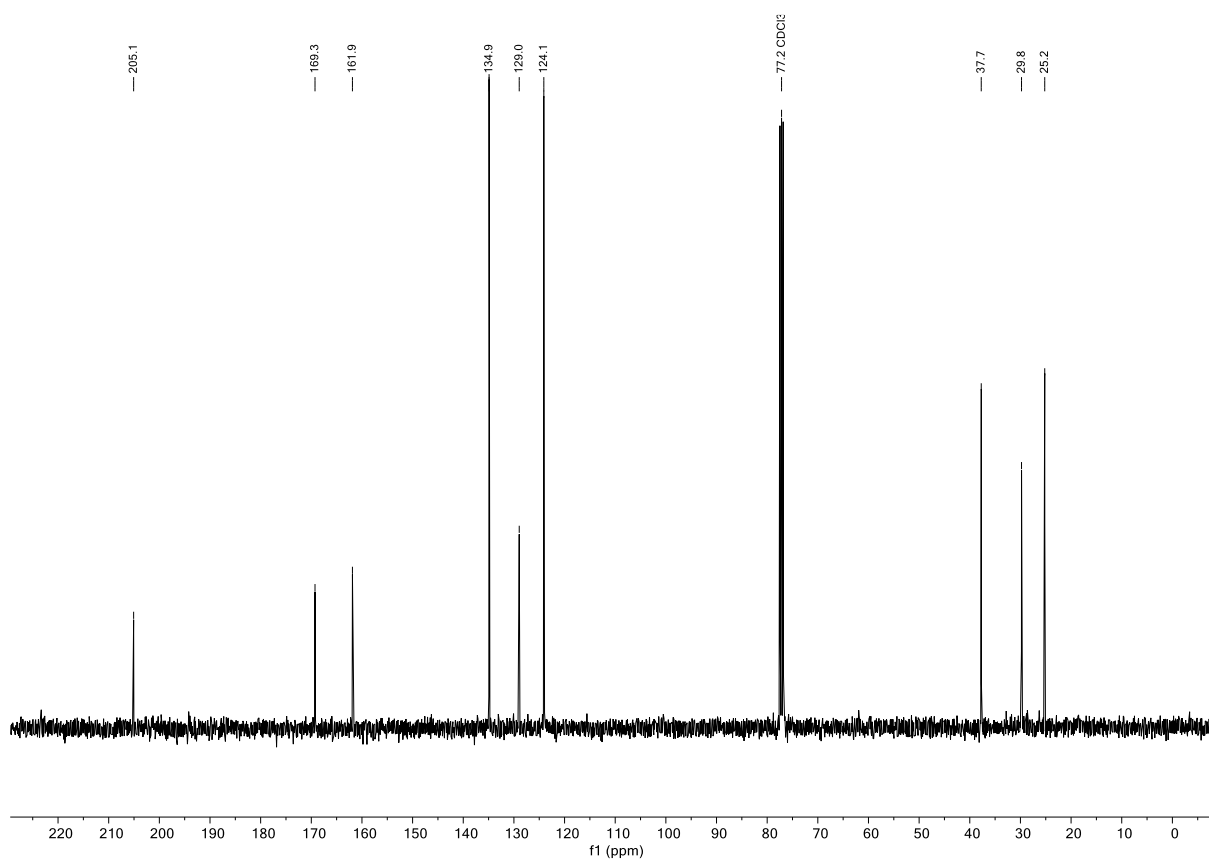
Spektrum 10.1-36: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **149**.Spektrum 10.1-37: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **149**.

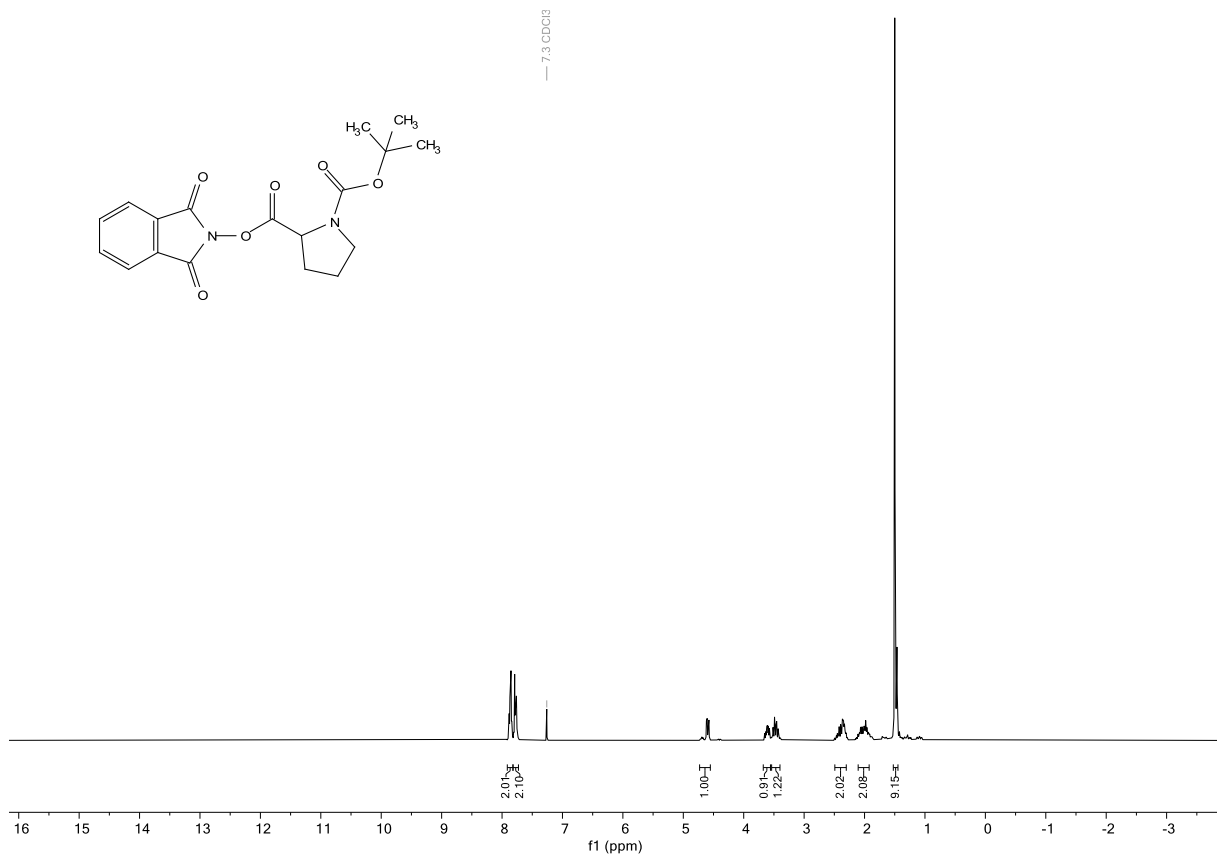
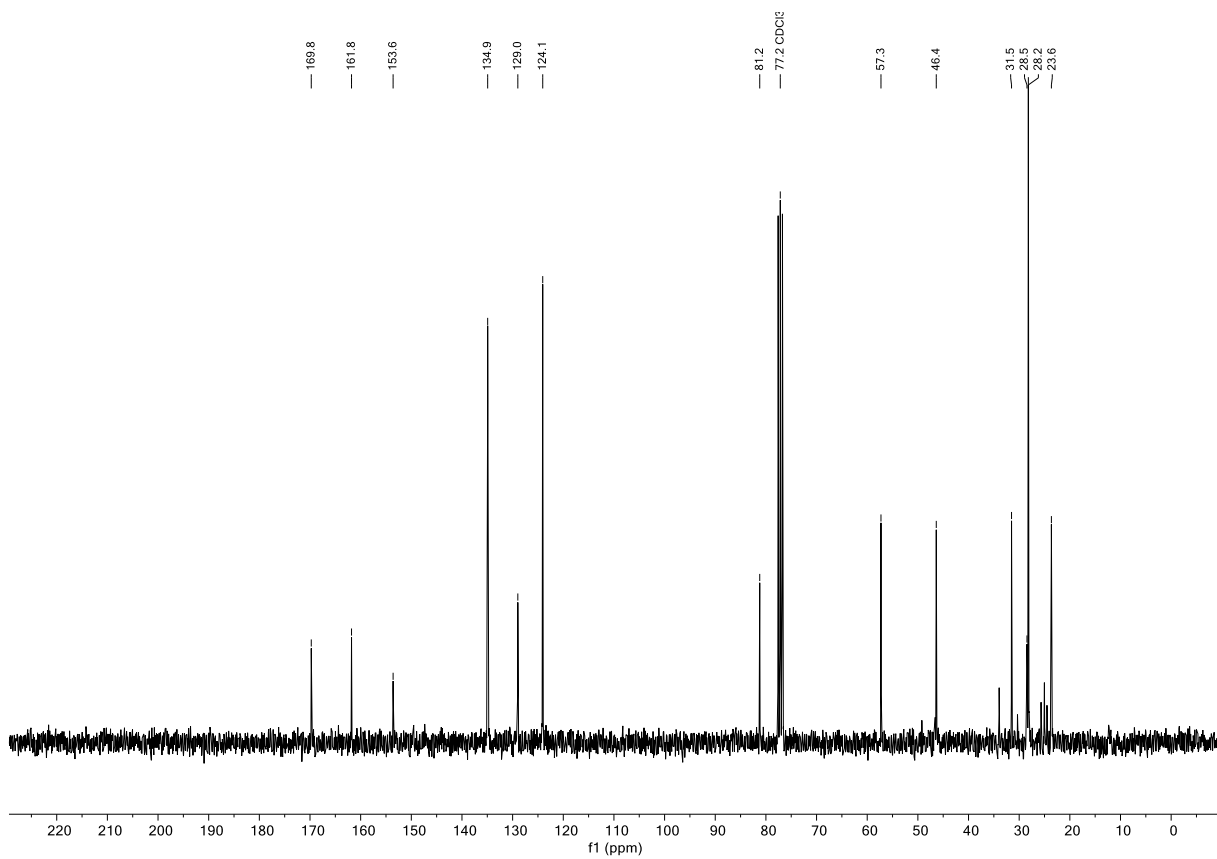


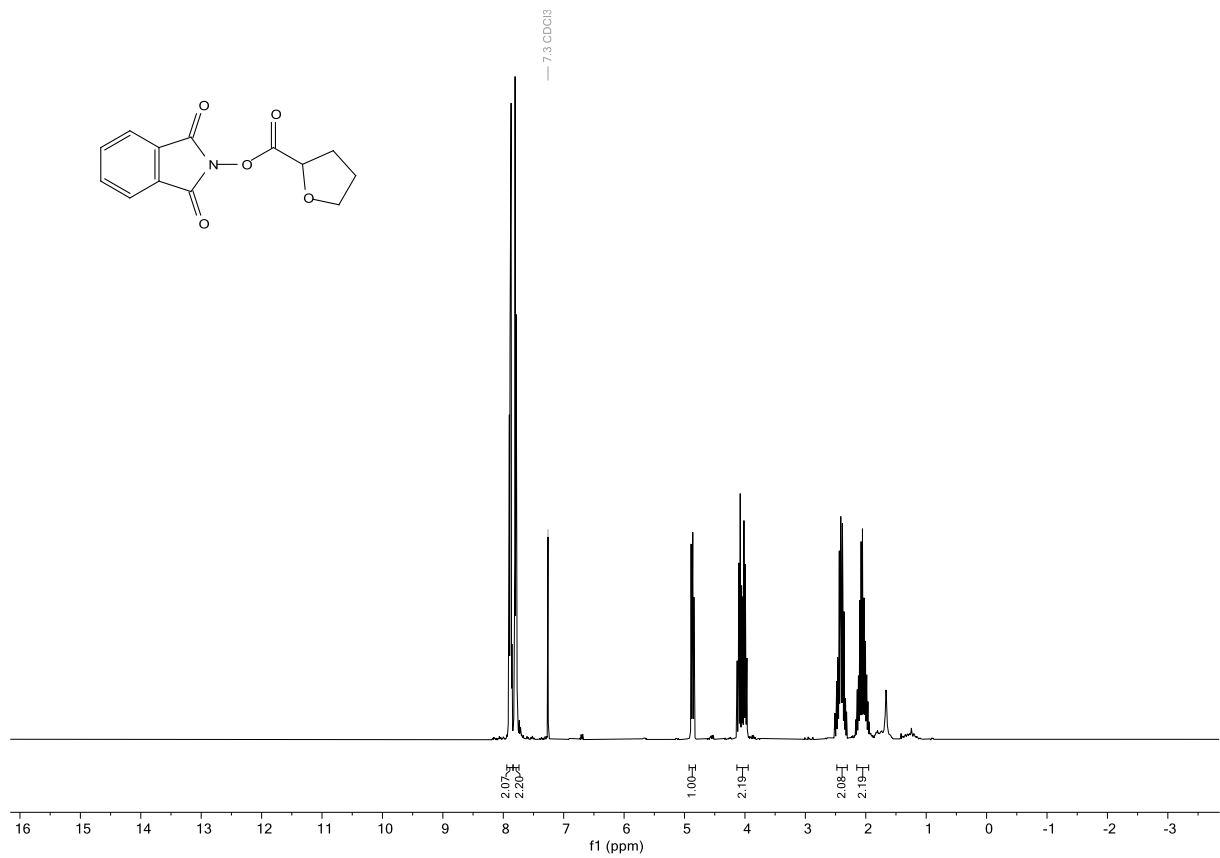
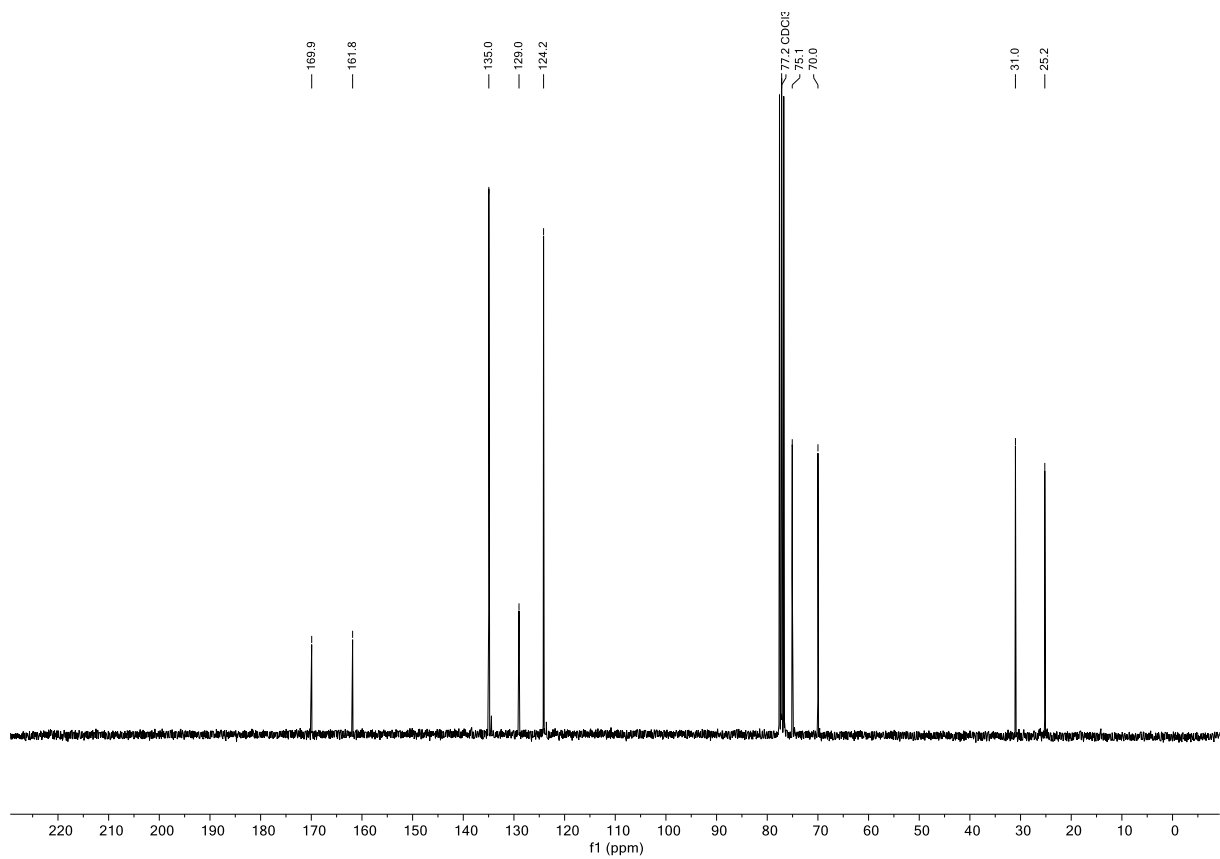
Spektrum 10.1-38: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **150**.

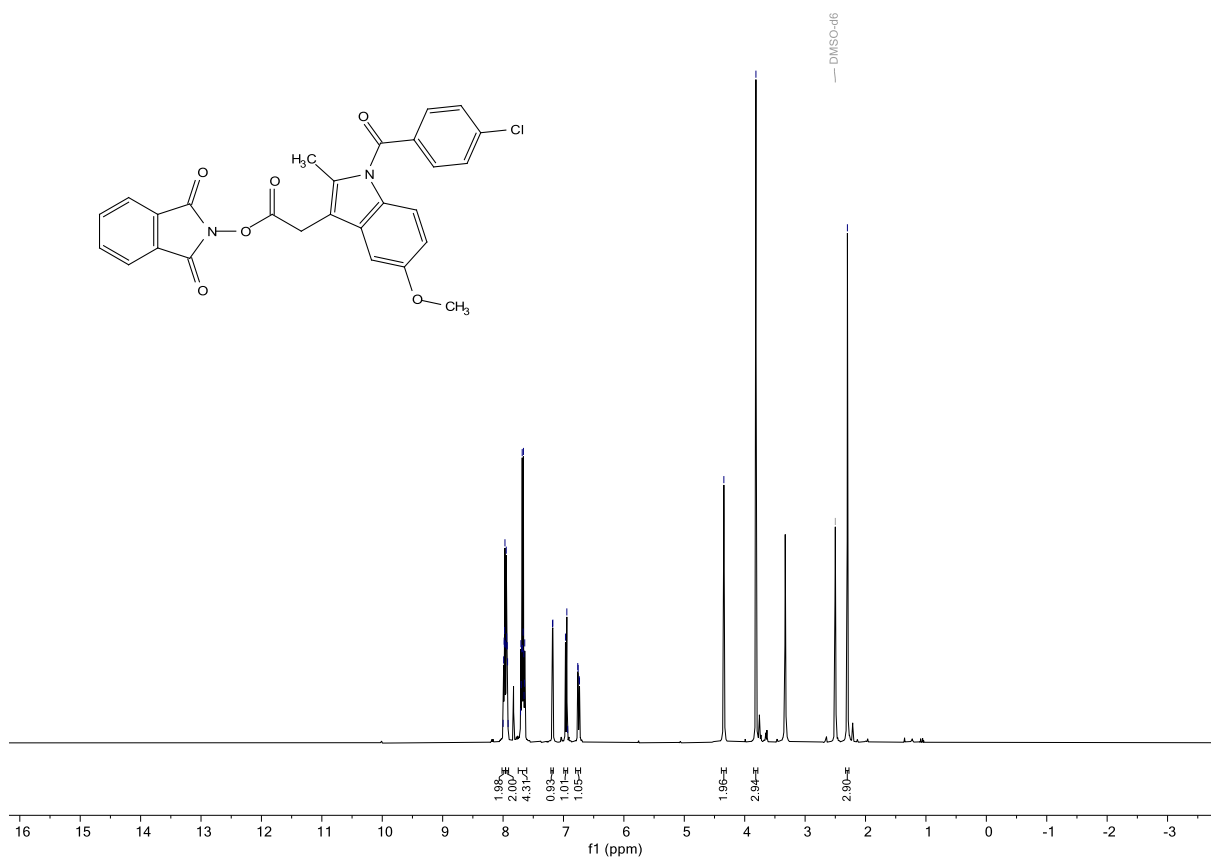


Spektrum 10.1-39: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **150**.

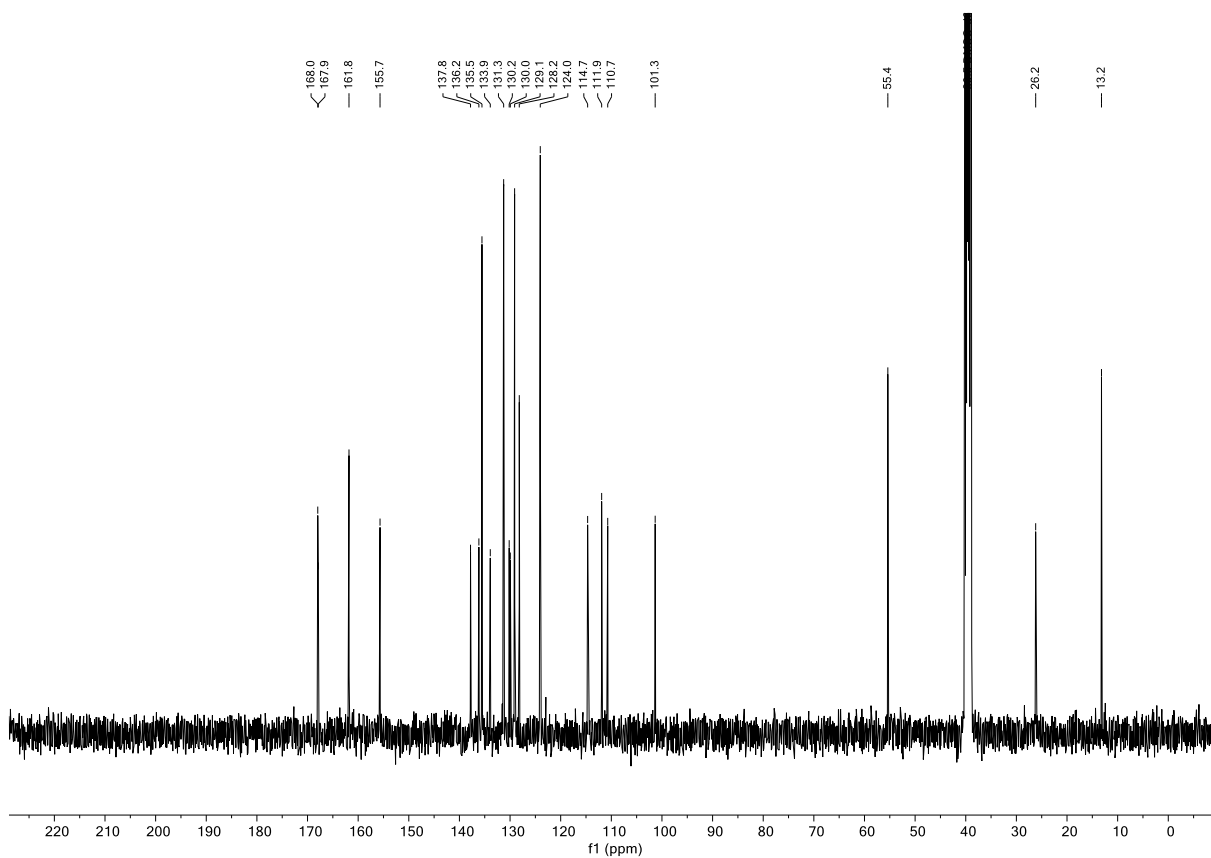
Spektrum 10.1-40:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 151.Spektrum 10.1-41:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 151.

Spektrum 10.1-42:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **152**.Spektrum 10.1-43:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **152**.

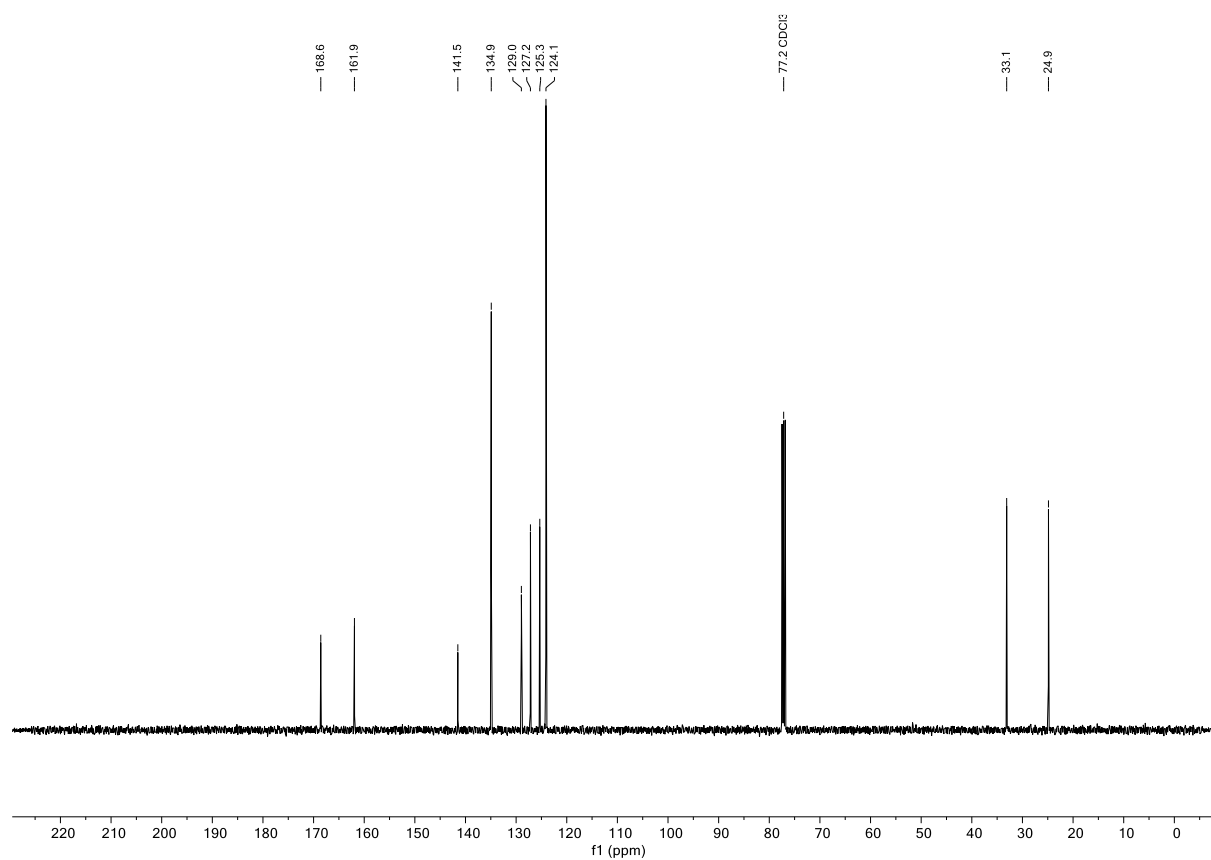
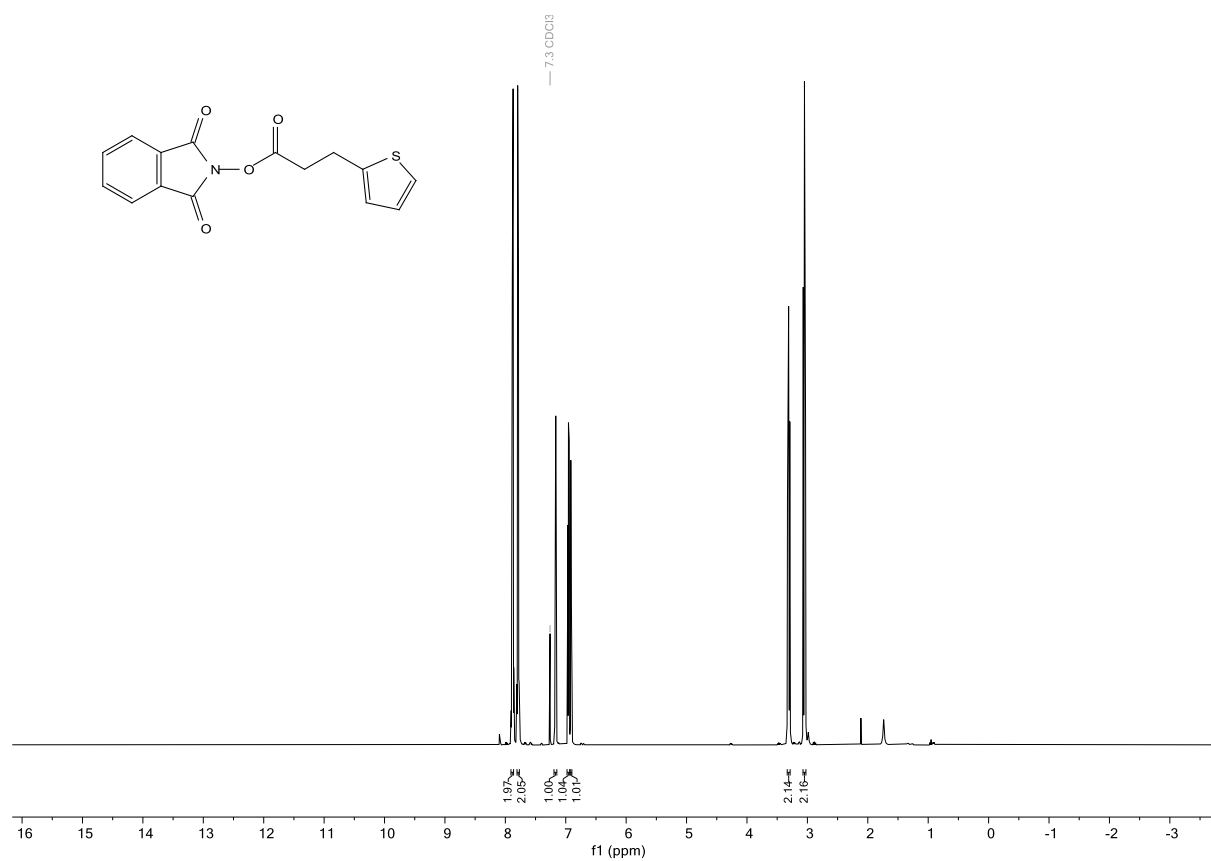
Spektrum 10.1-44:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 153.Spektrum 10.1-45:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 153.

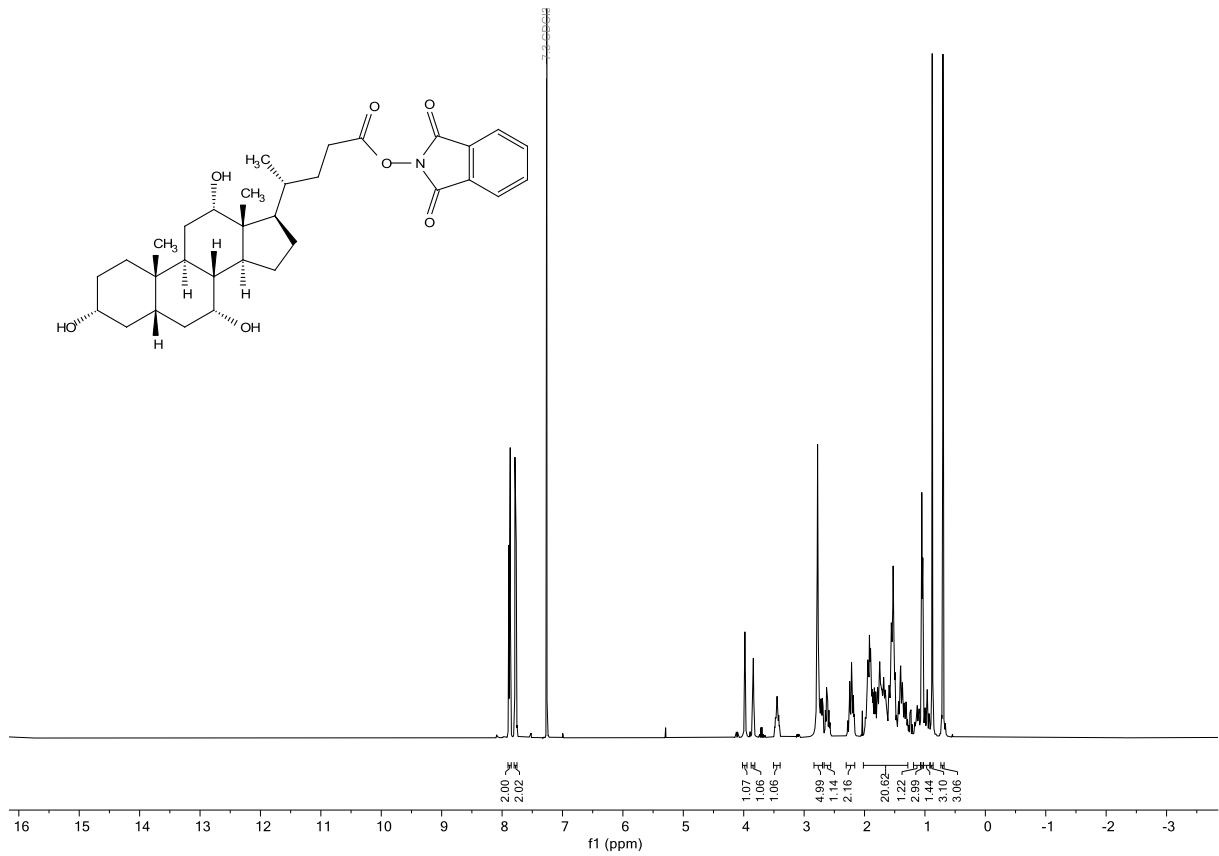


Spektrum 10.1-46: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **154**.

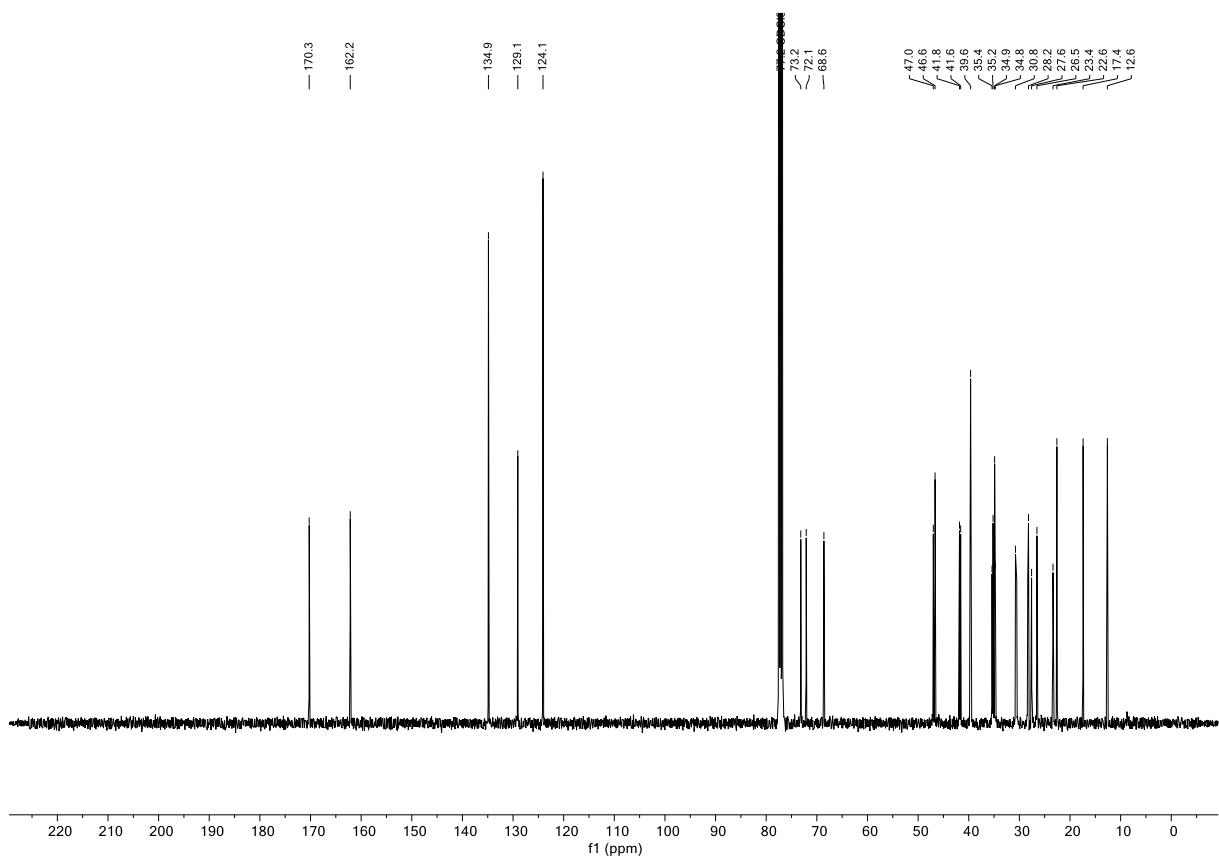


Spektrum 10.1-47: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **154**.

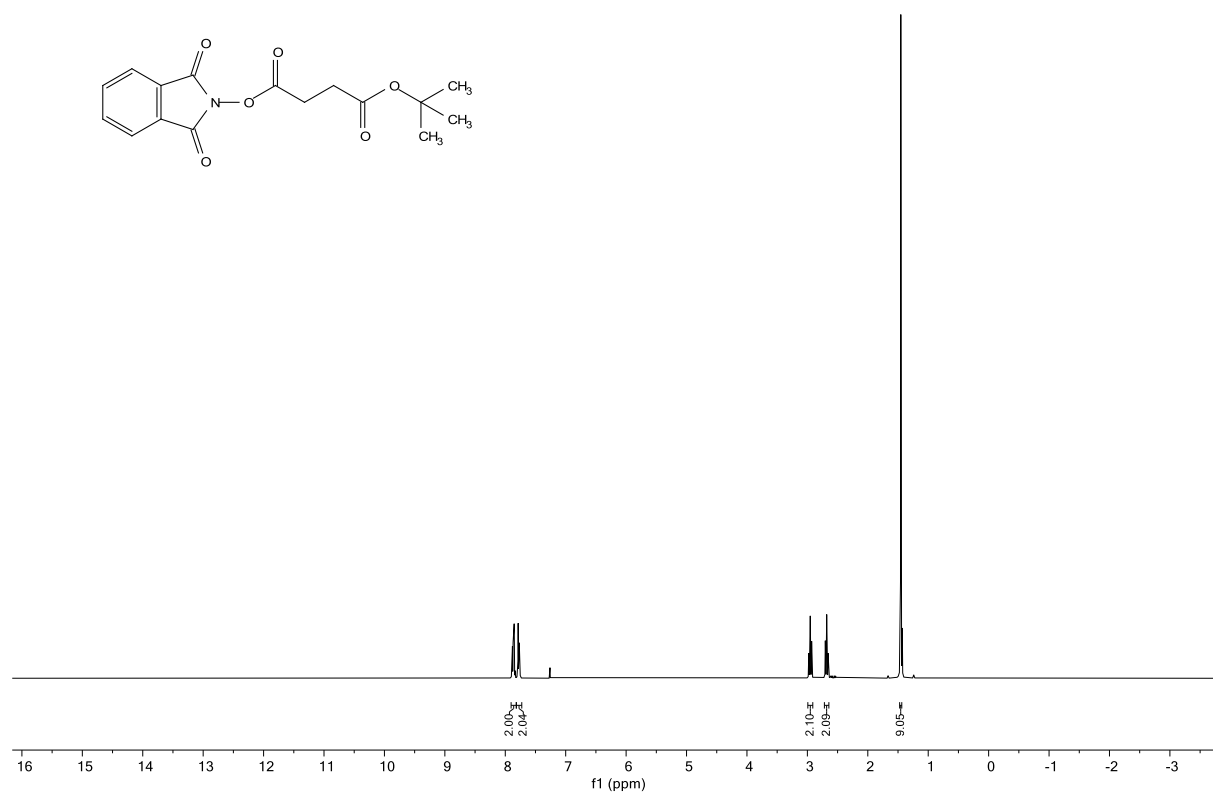
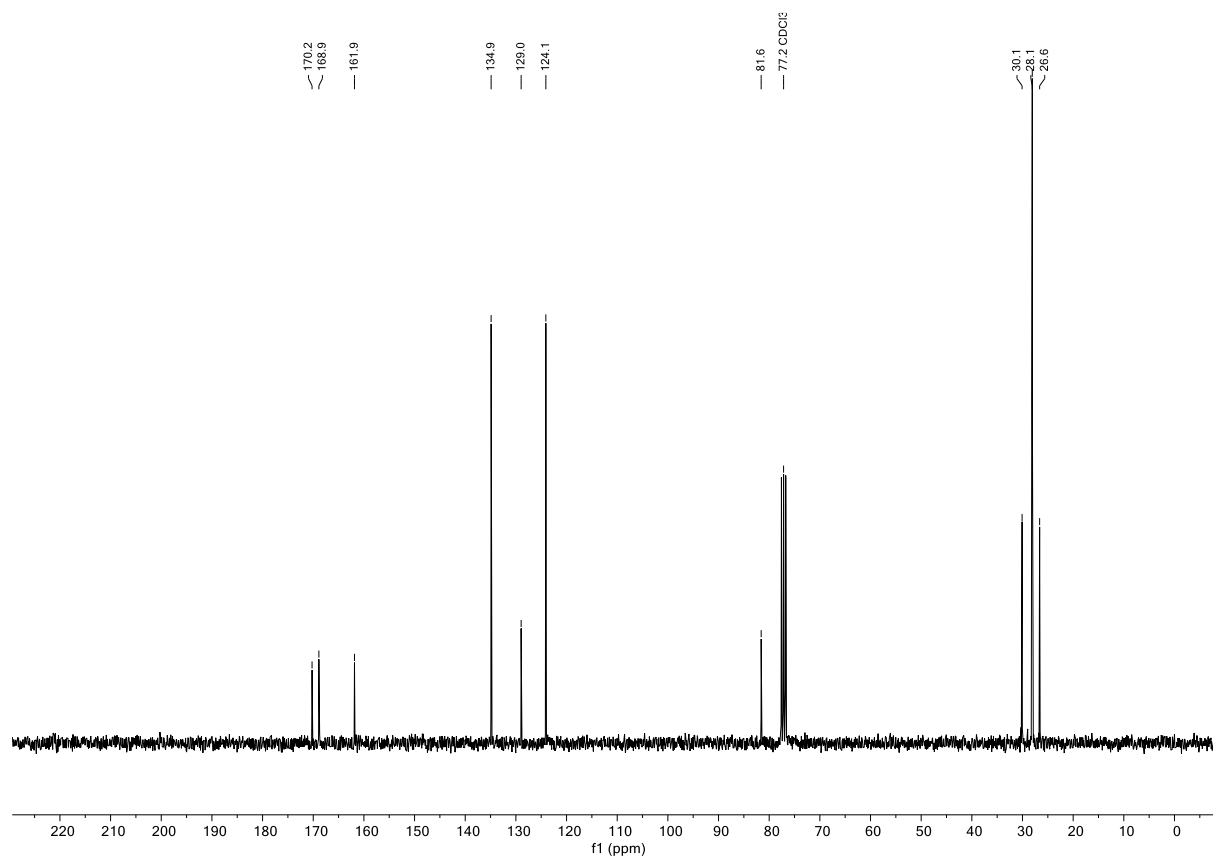


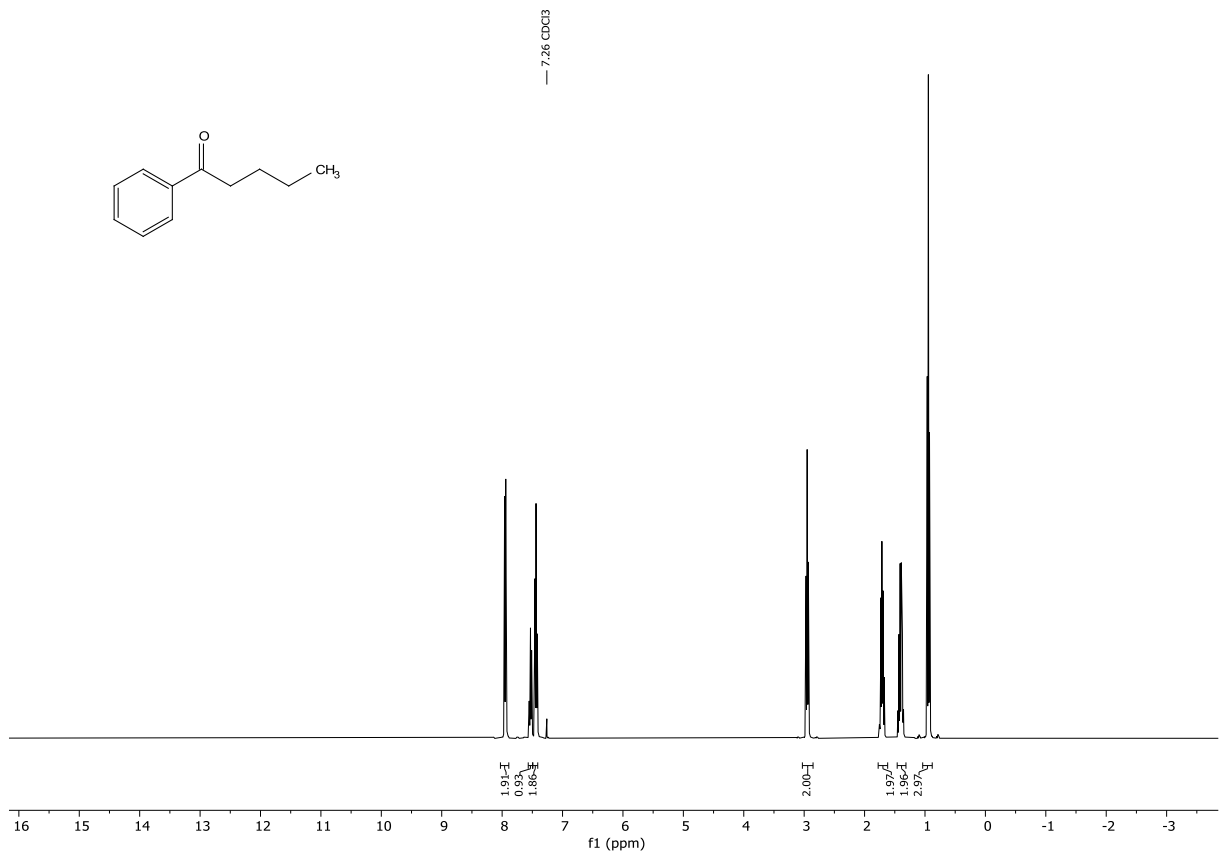
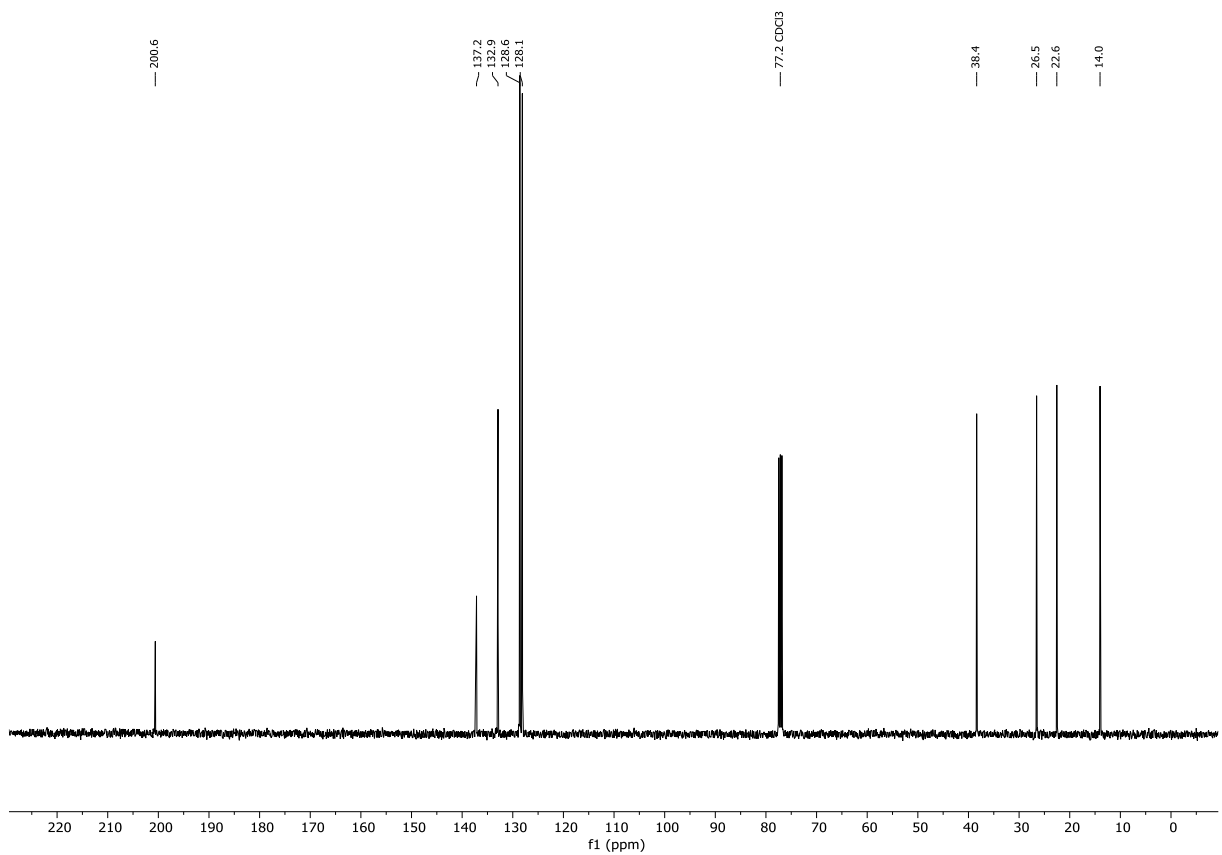


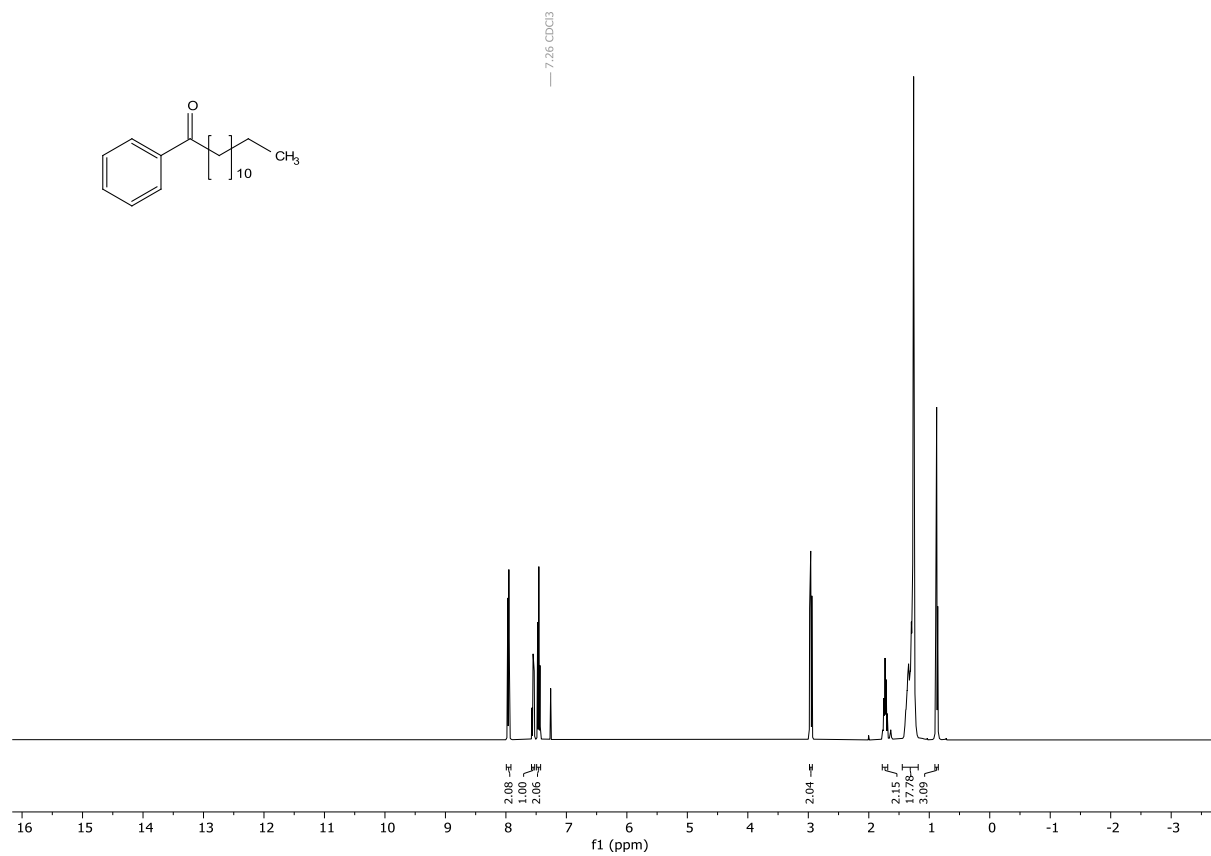
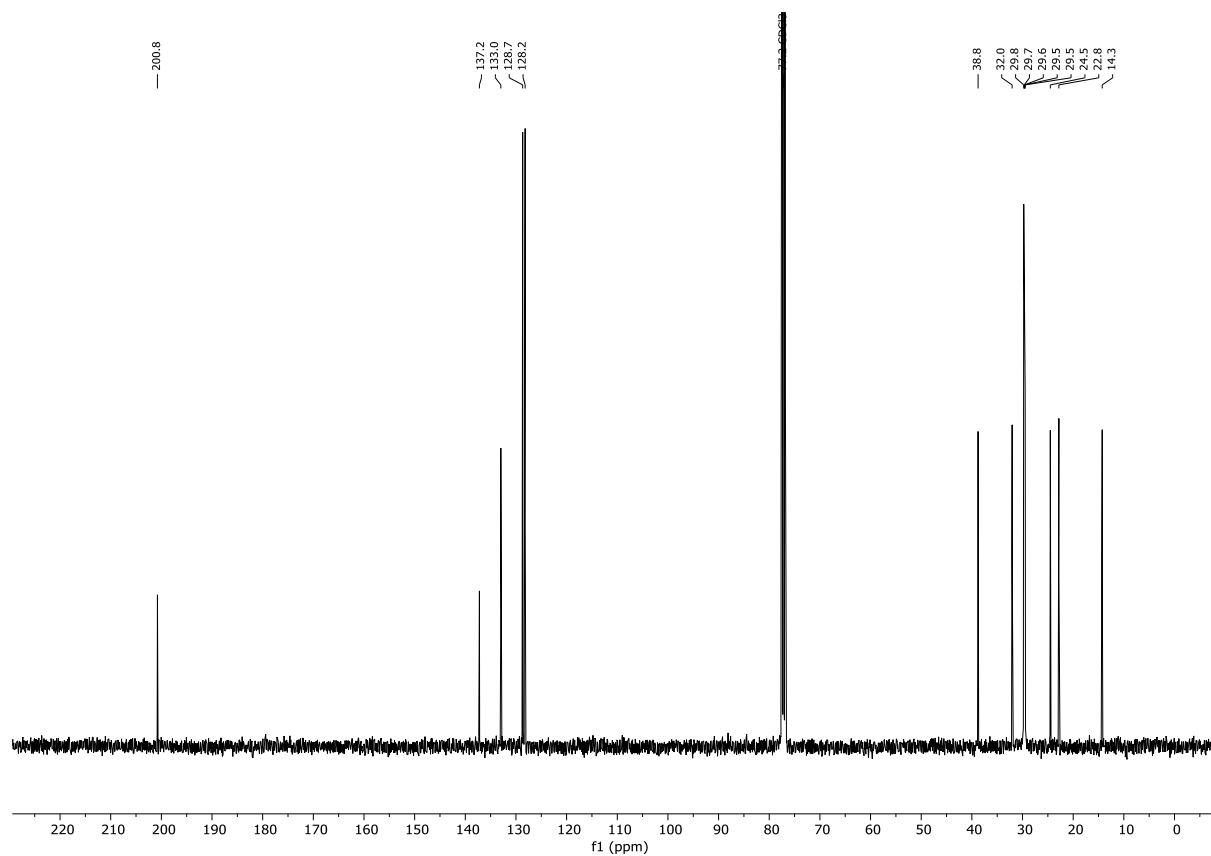
Spektrum 10.1-50:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **156**.

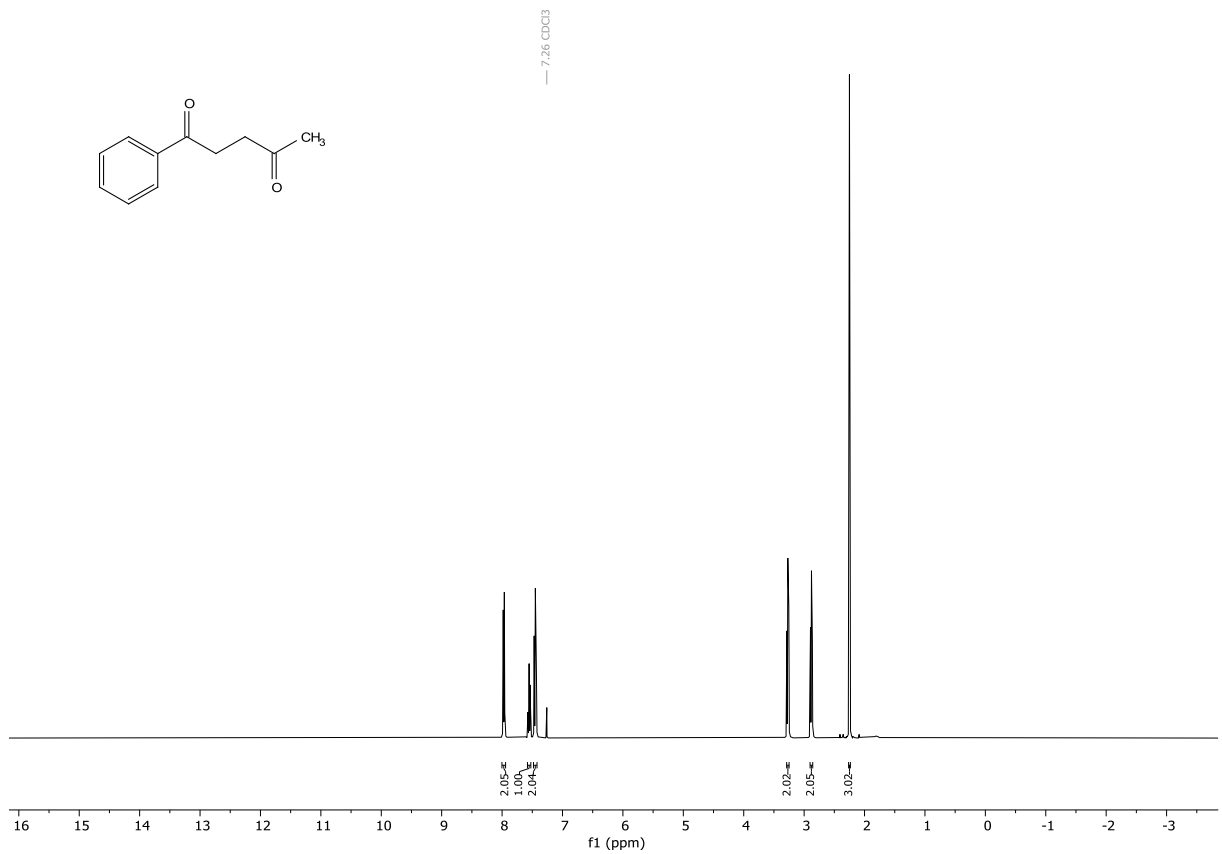
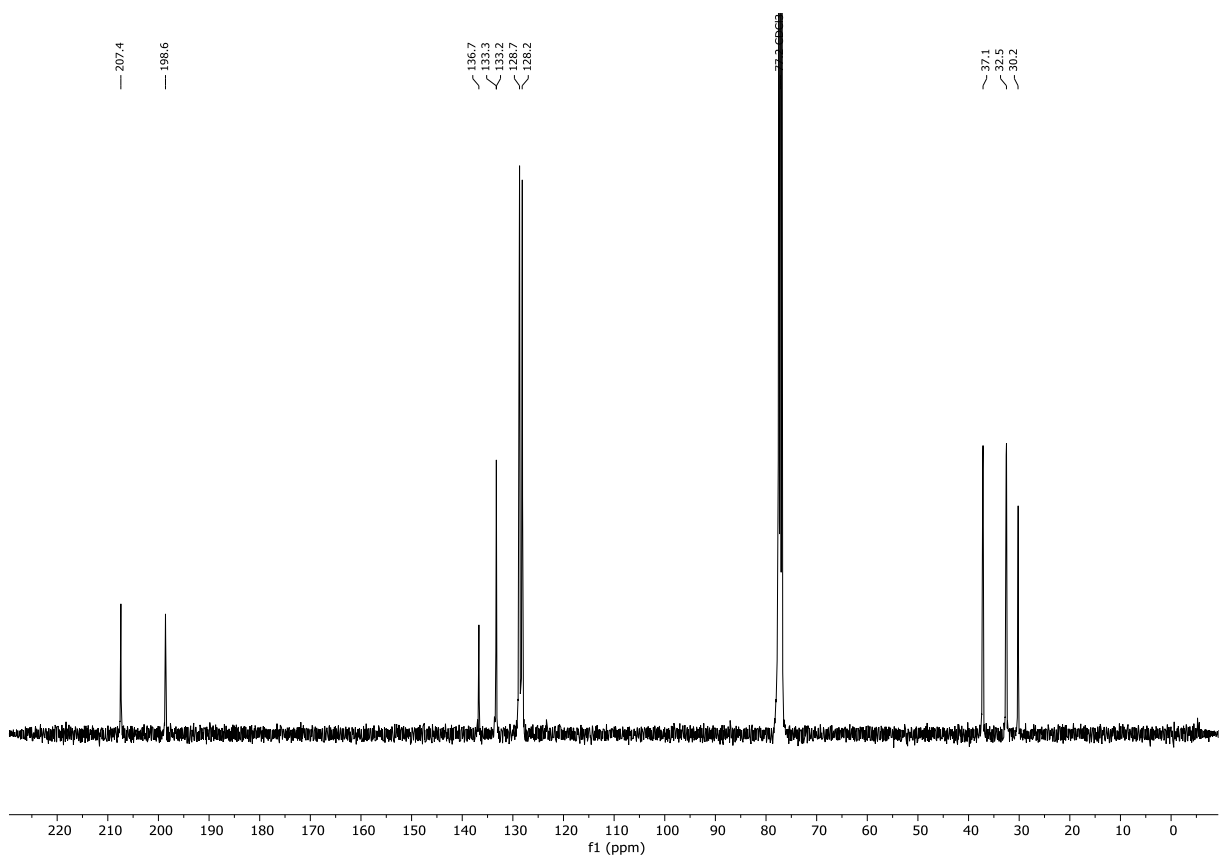


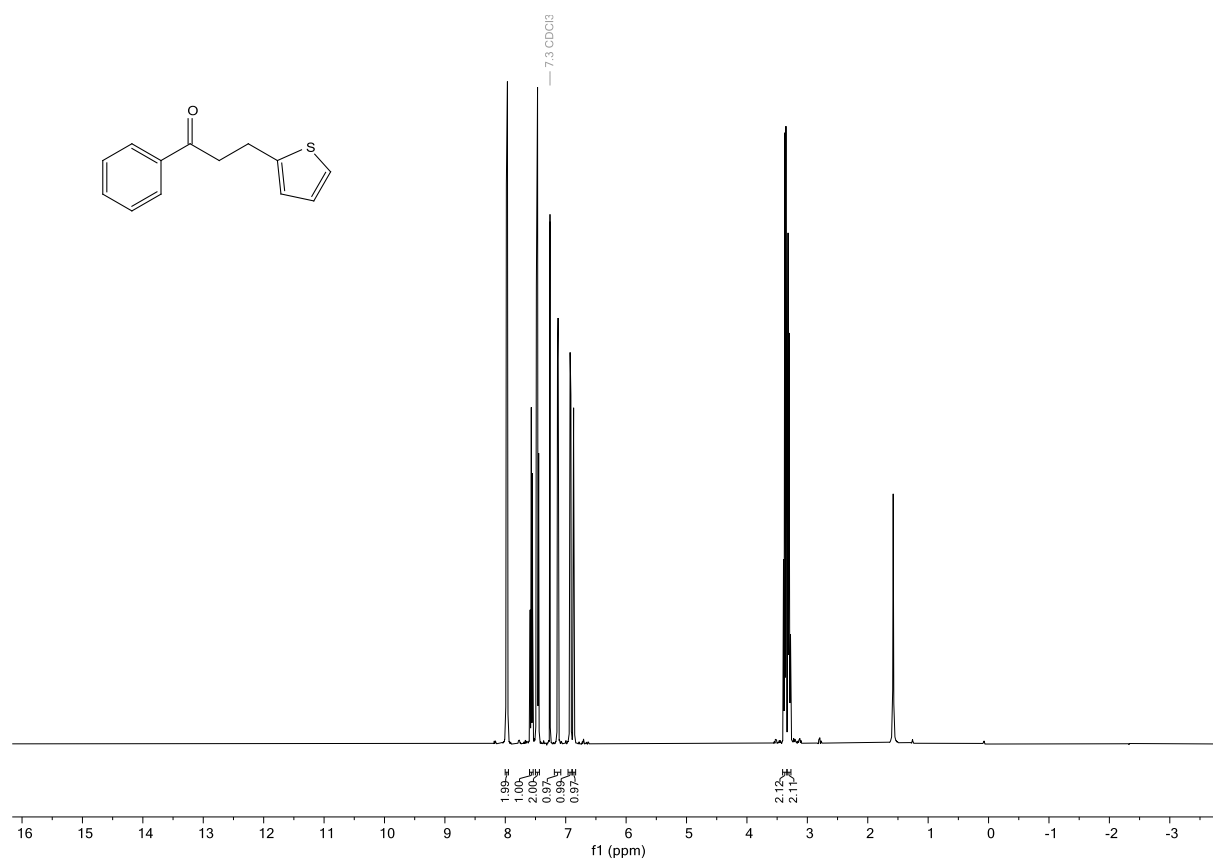
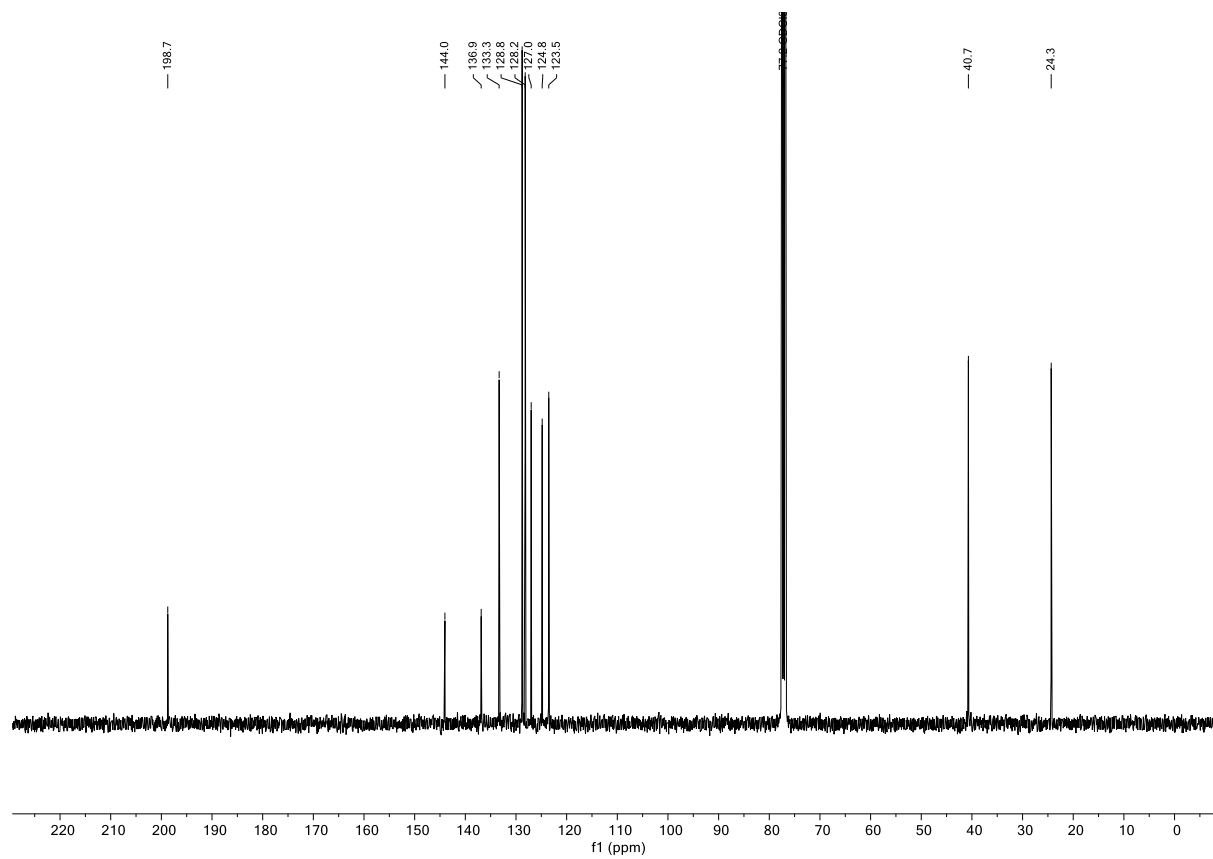
Spektrum 10.1-51:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **156**.

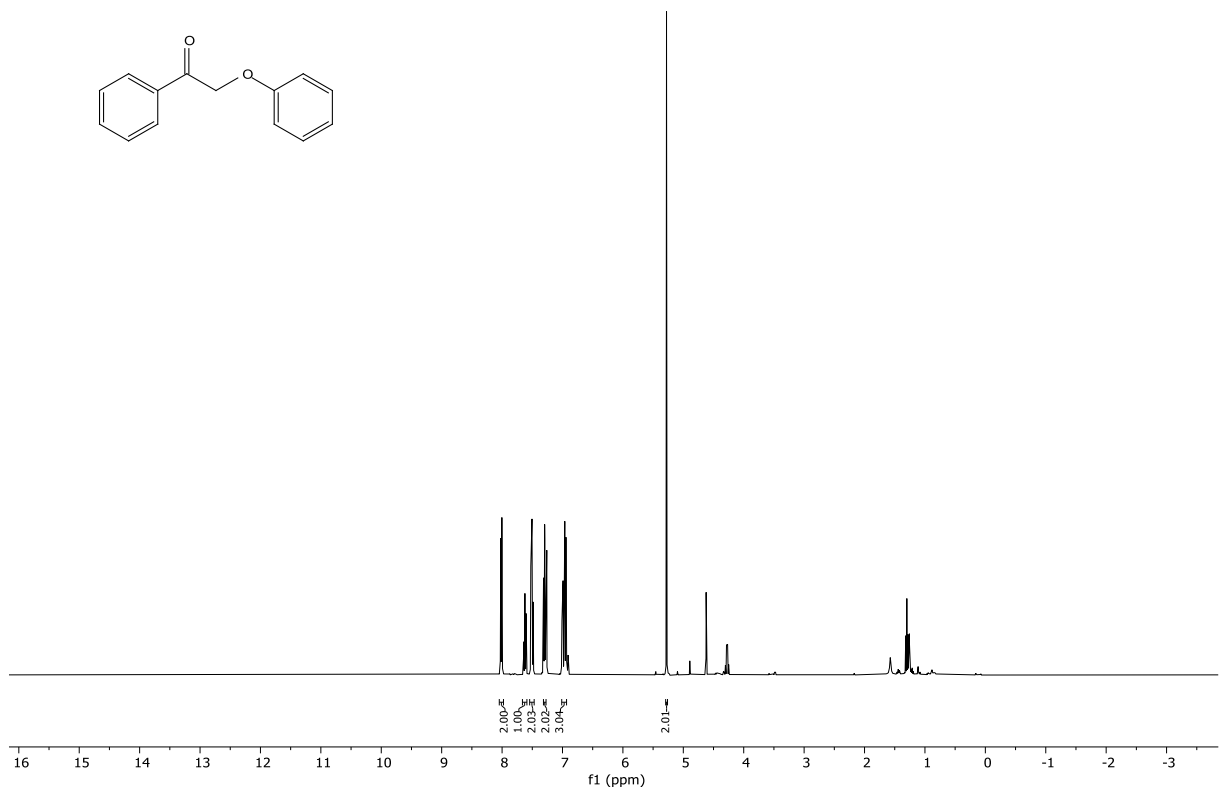
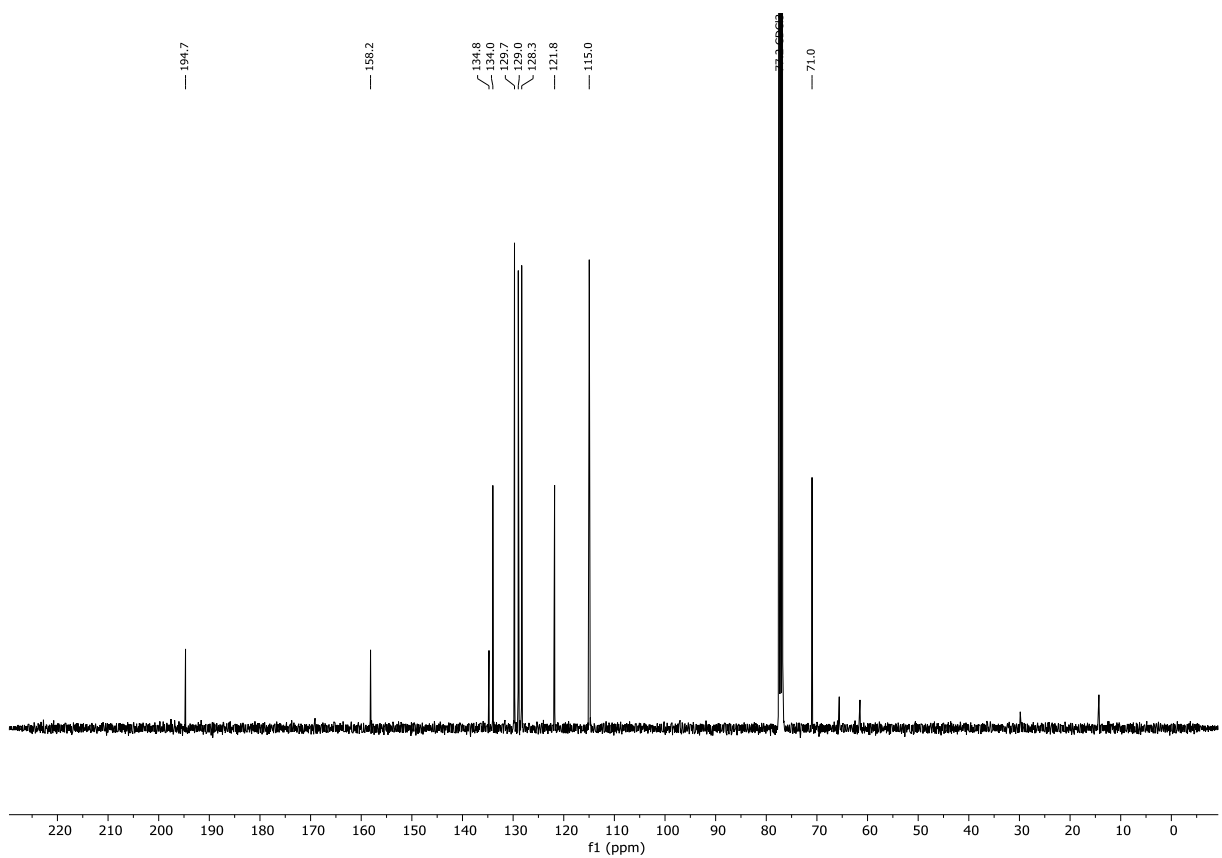
Spektrum 10.1-52: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 157.Spektrum 10.1-53: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 157.

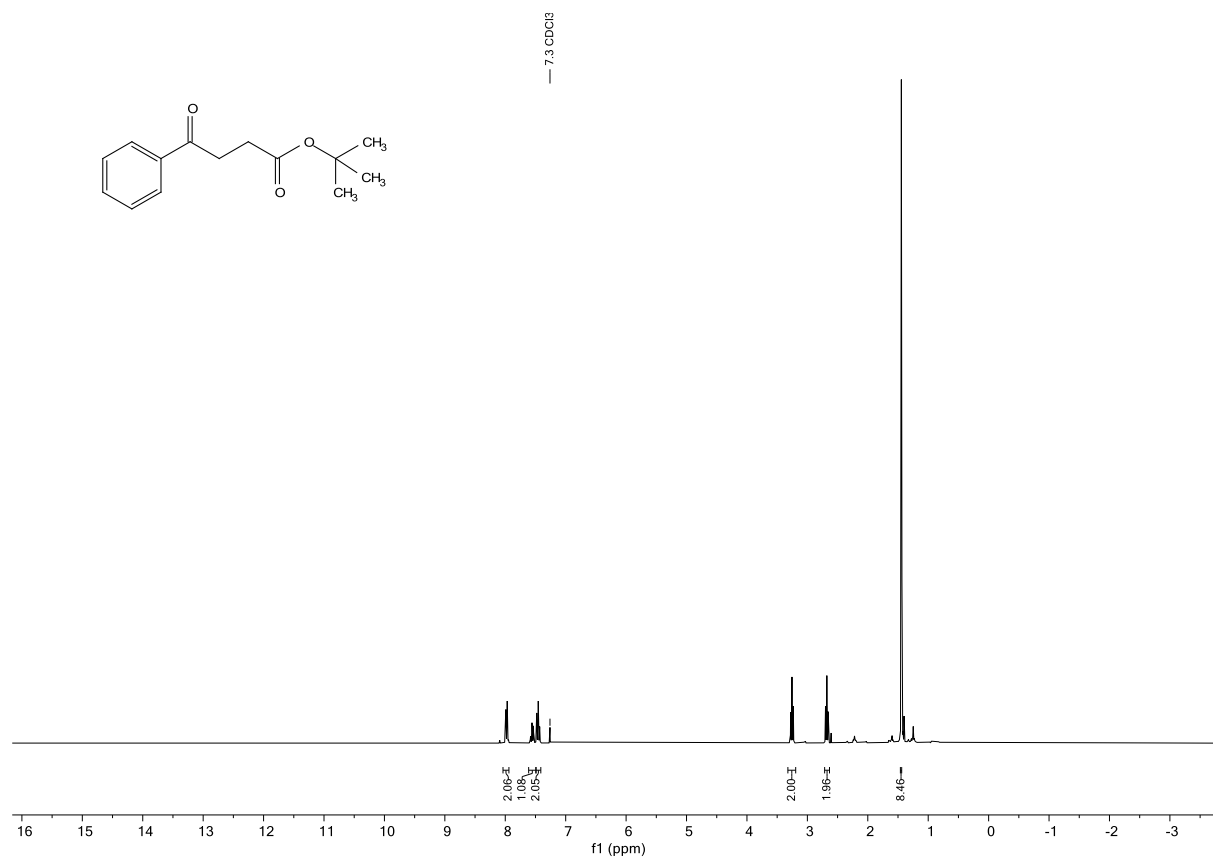
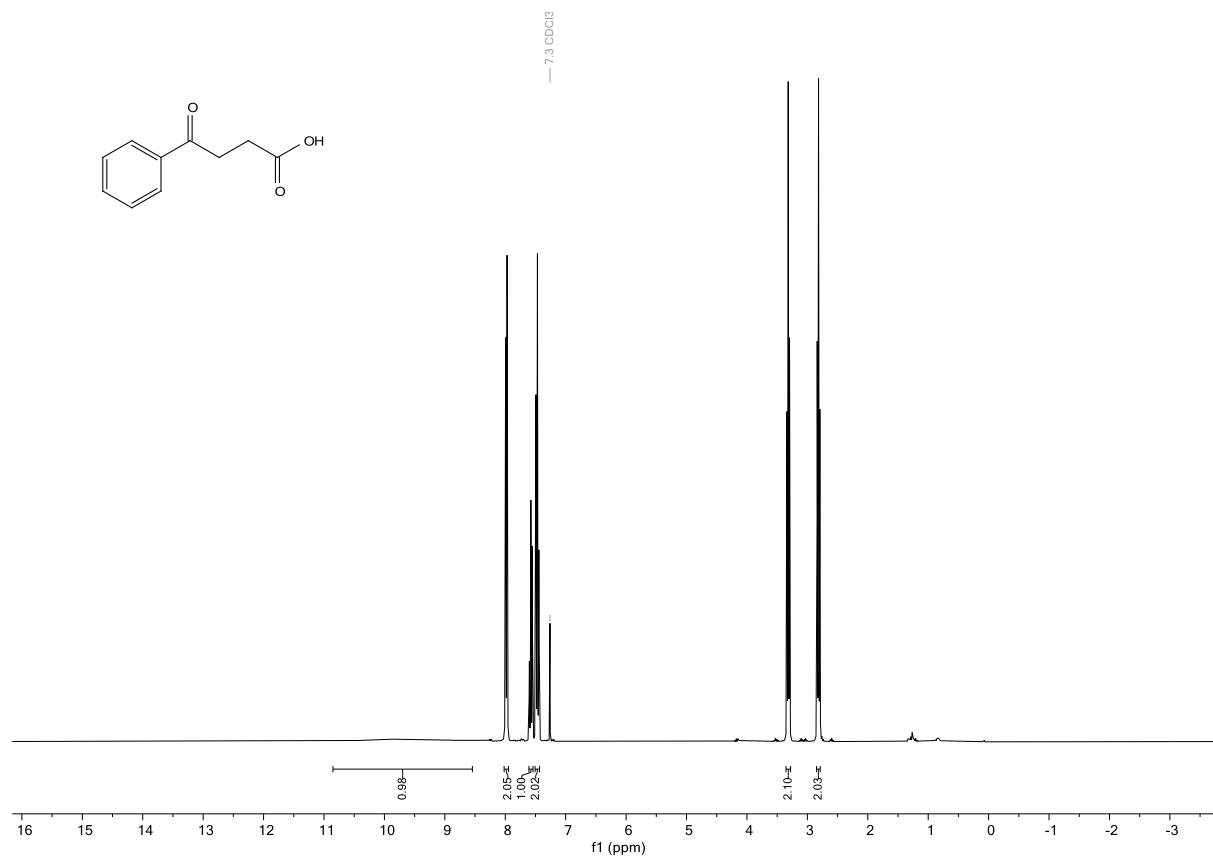
Spektrum 10.1-54:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **158**.Spektrum 10.1-55:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **158**.

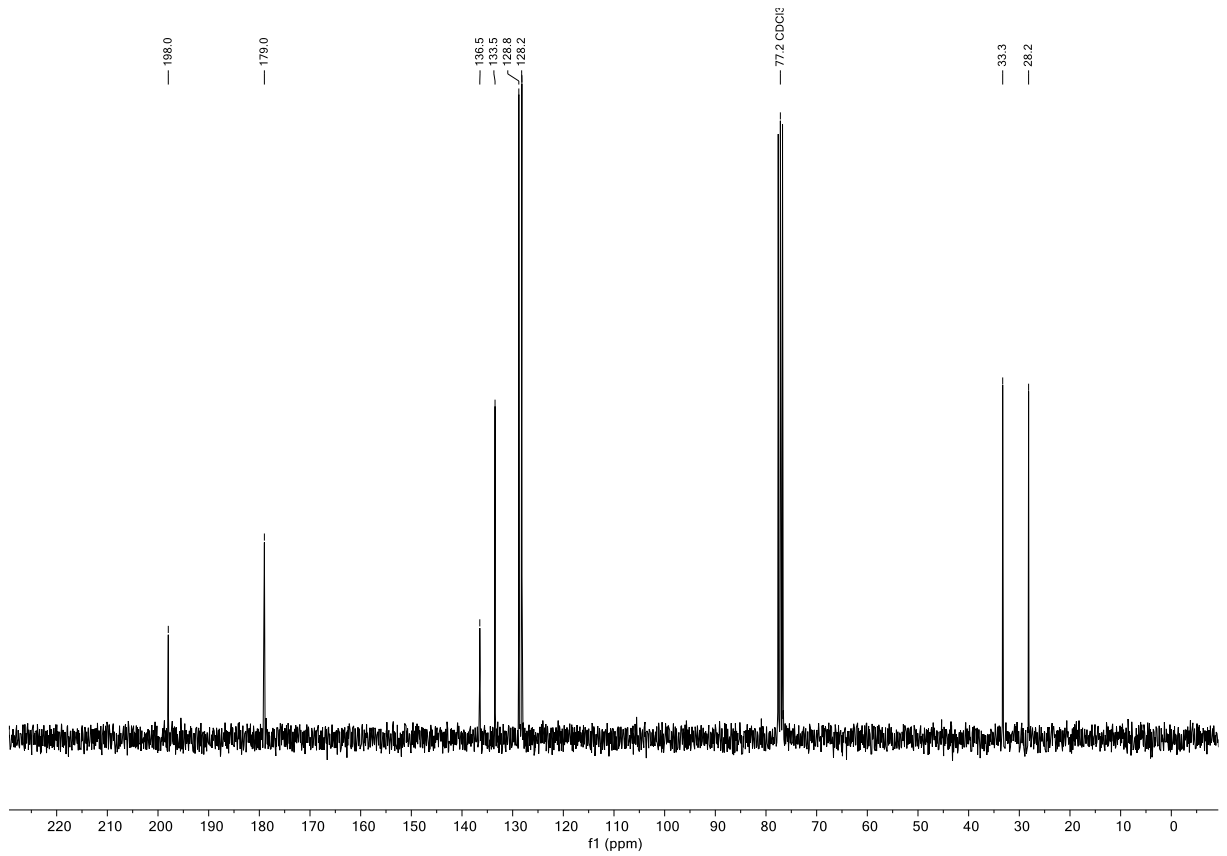
Spektrum 10.1-56: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **159**.Spektrum 10.1-57: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **159**.

Spektrum 10.1-58: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 161.Spektrum 10.1-59: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 161

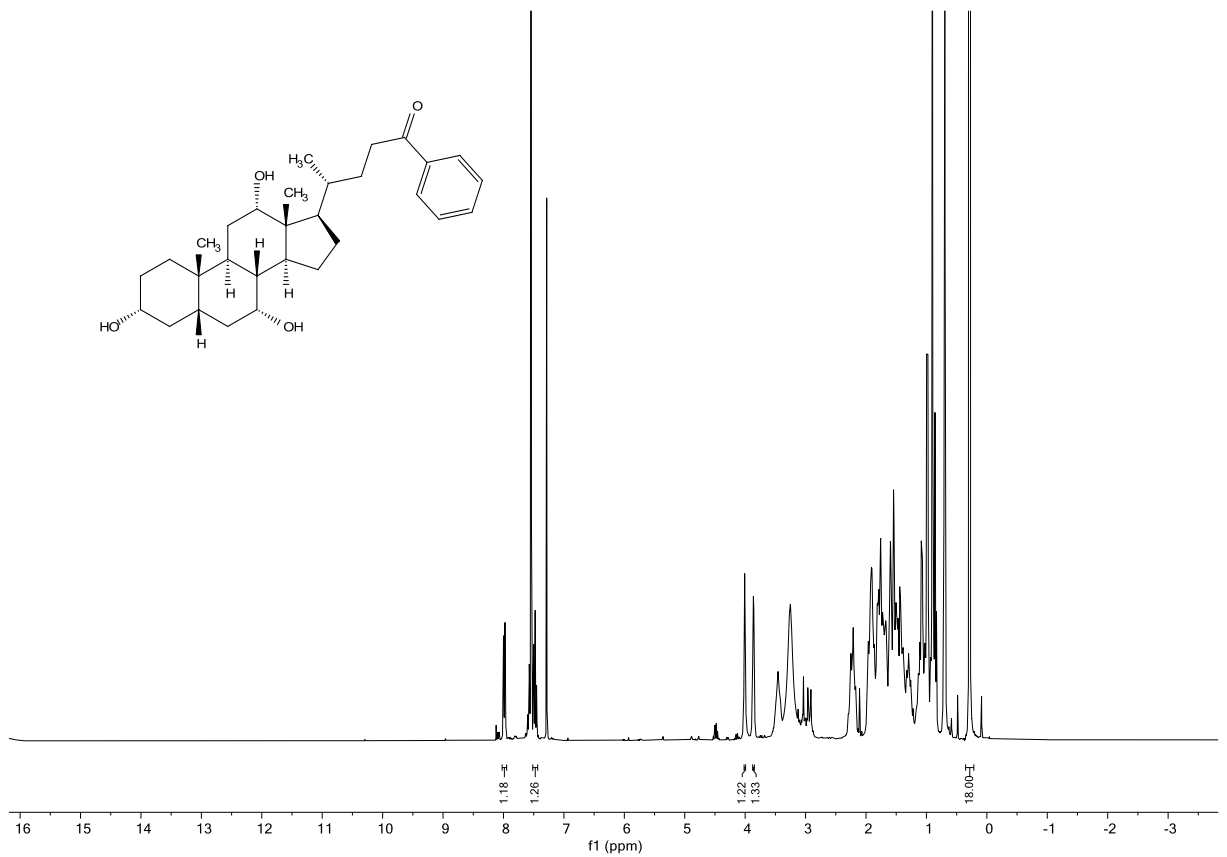
Spektrum 10.1-60: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **163**.Spektrum 10.1-61: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **163**.

Spektrum 10.1-62: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **165**.Spektrum 10.1-63: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **165**.

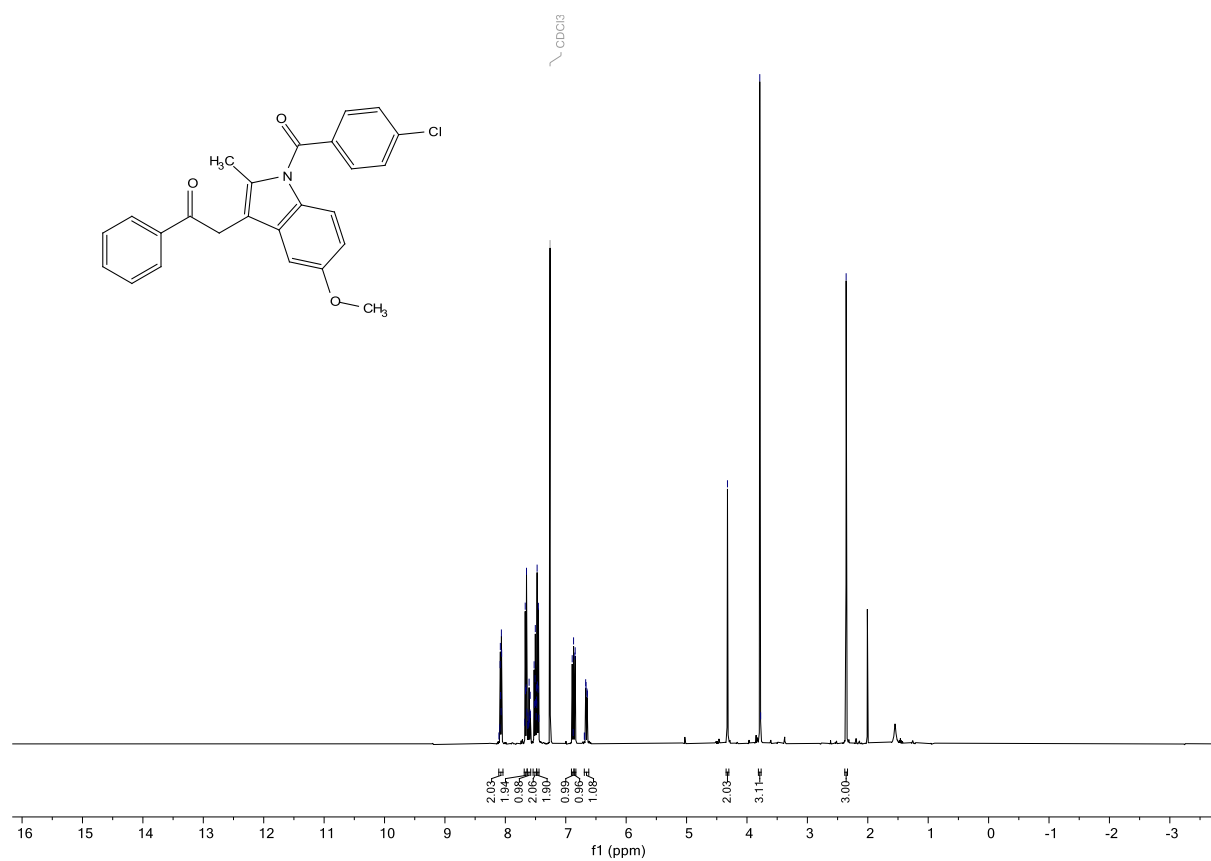
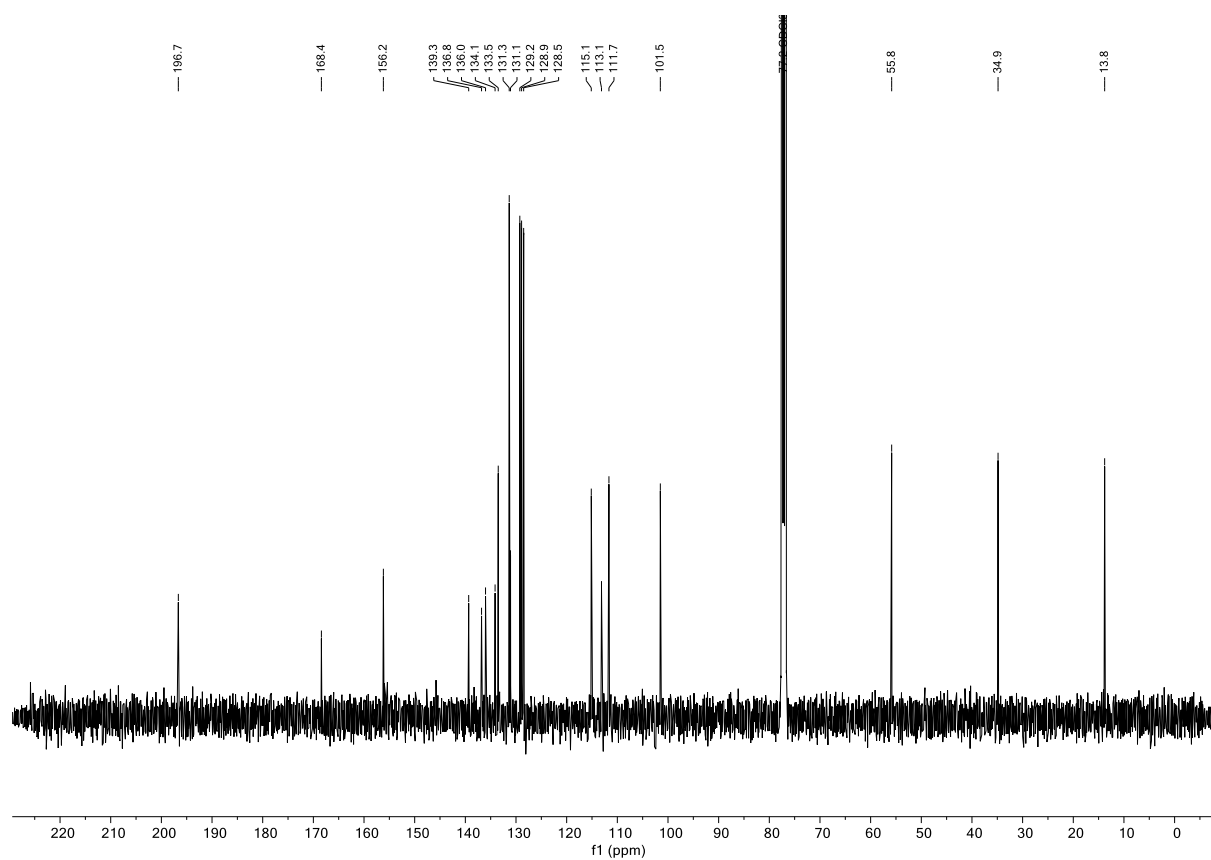
Spektrum 10.1-64: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **166-tBu**.Spektrum 10.1-65: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **166**.

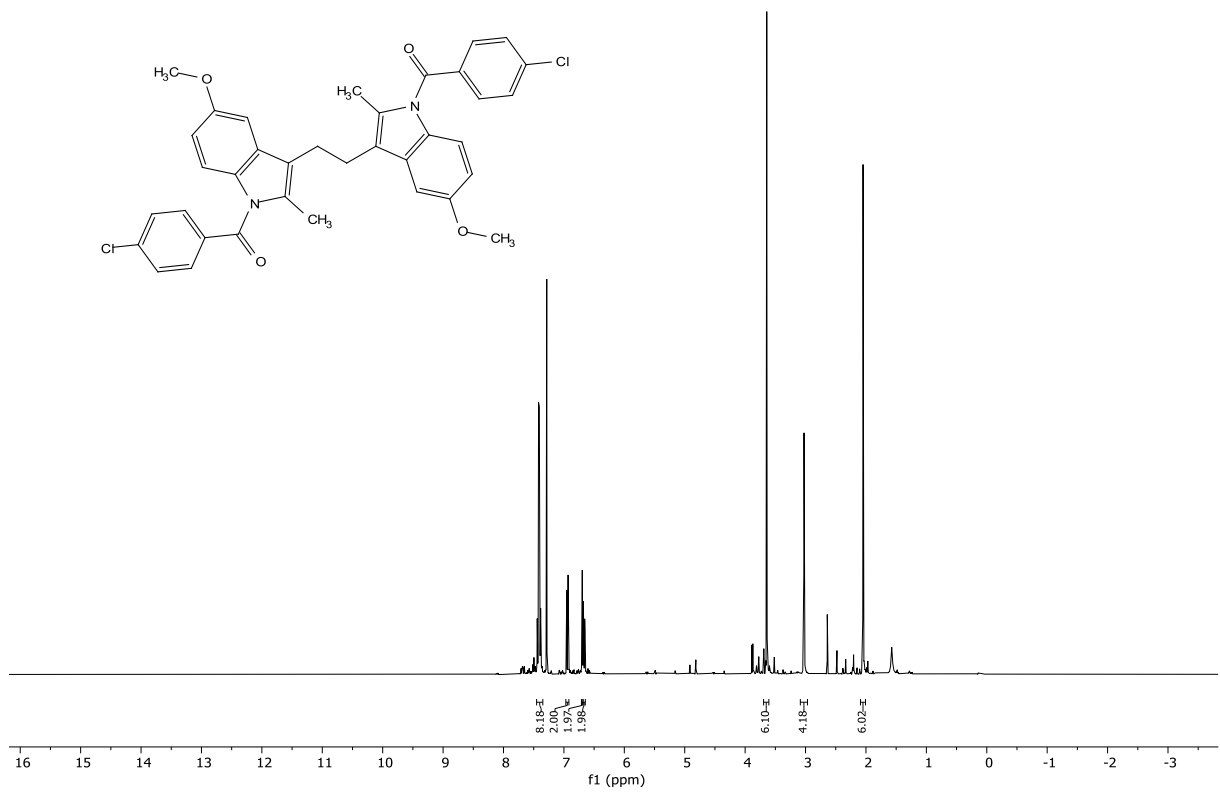


Spektrum 10.1-66: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **166**.

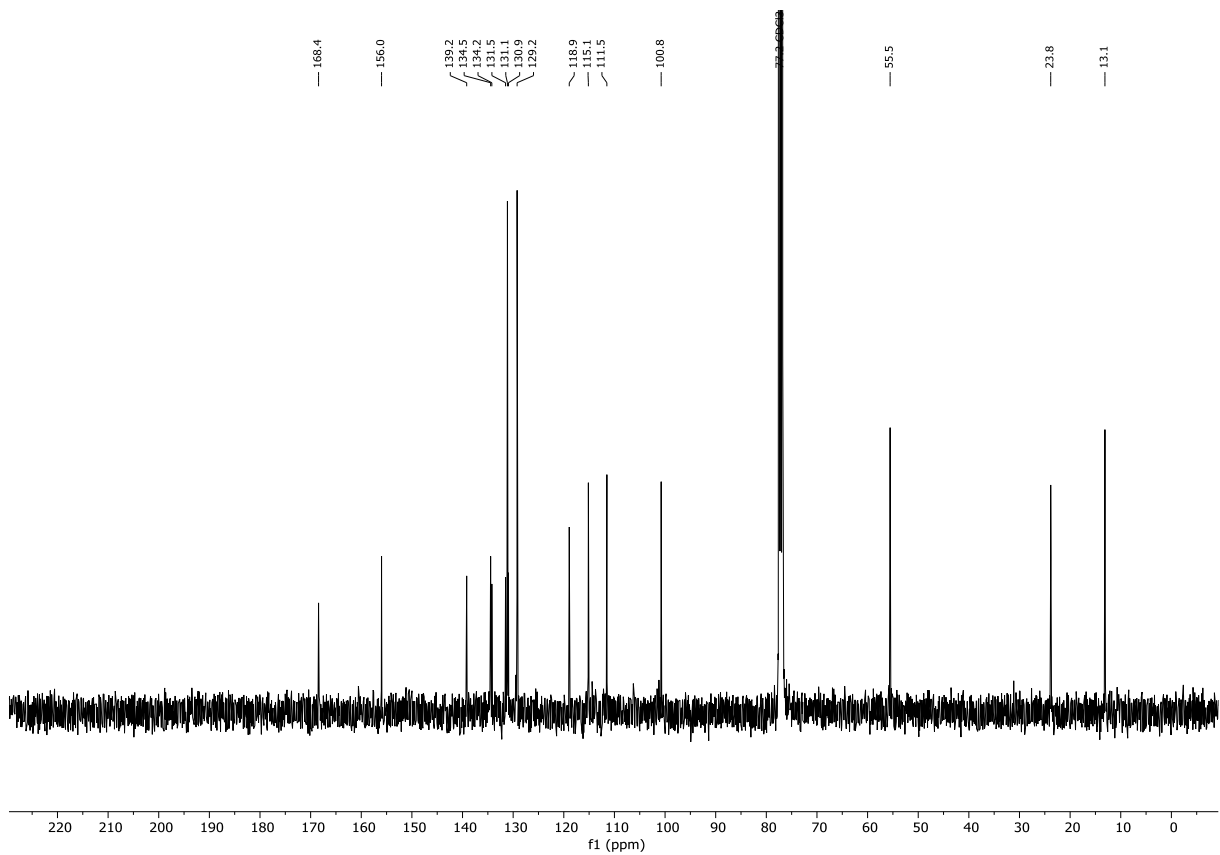


Spektrum 10.1-67: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **167** mit internem Standard 4,4'-bis(trimethylsilyl)biphenyl.

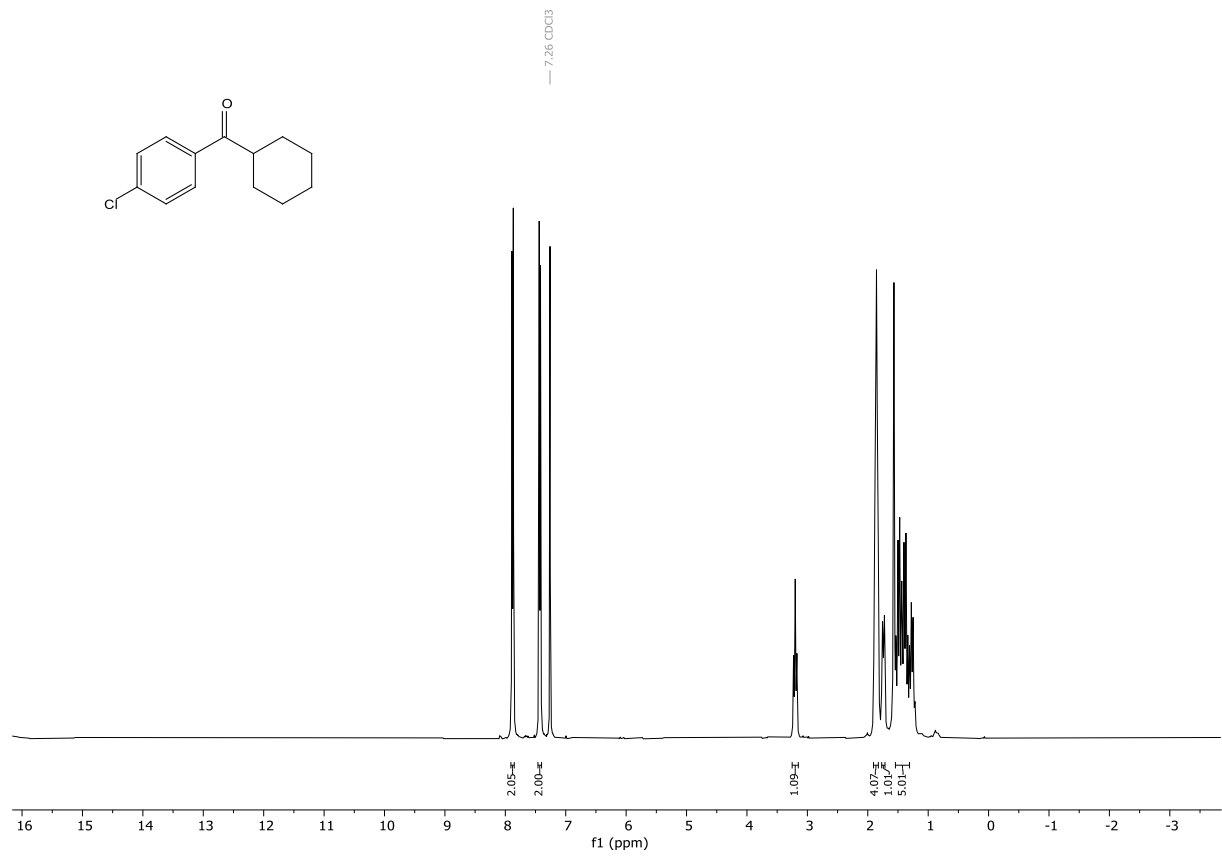
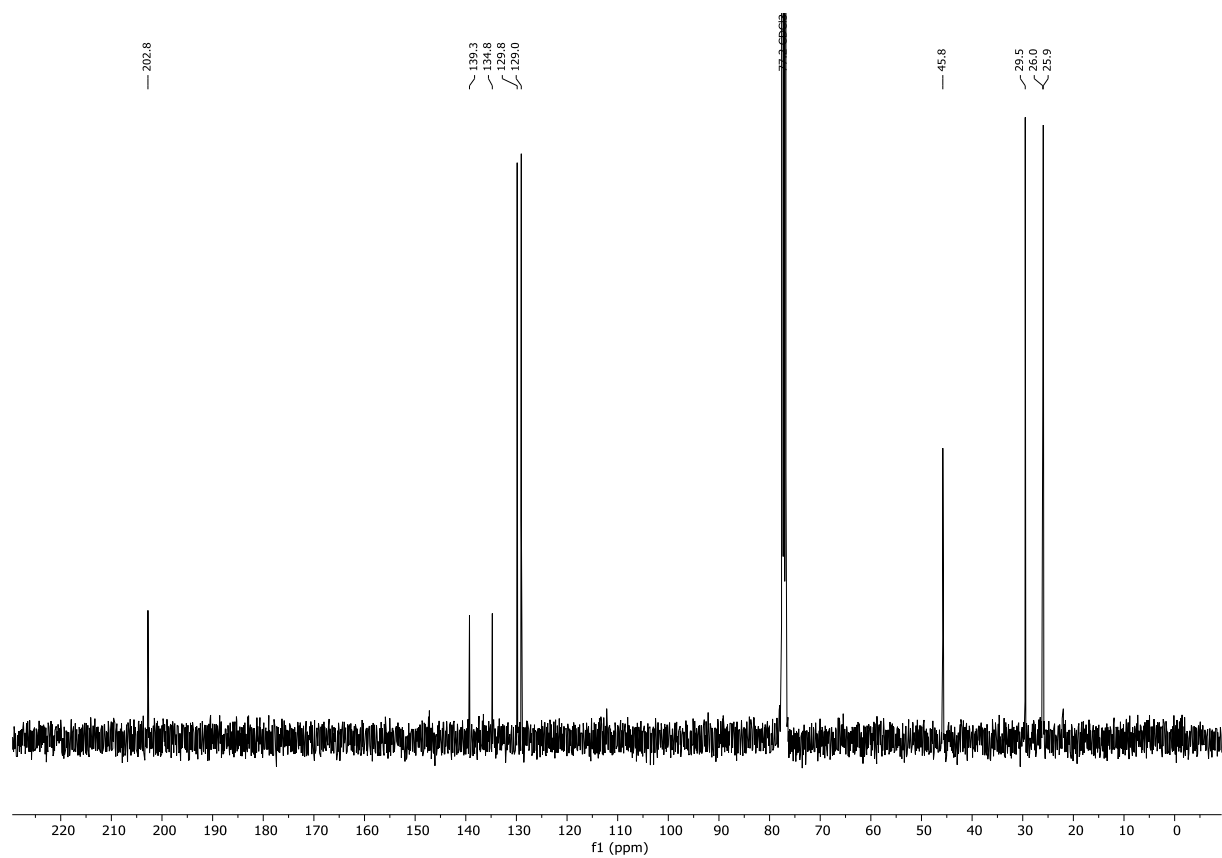
Spektrum 10.1-68: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **168**.Spektrum 10.1-69: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **168**.

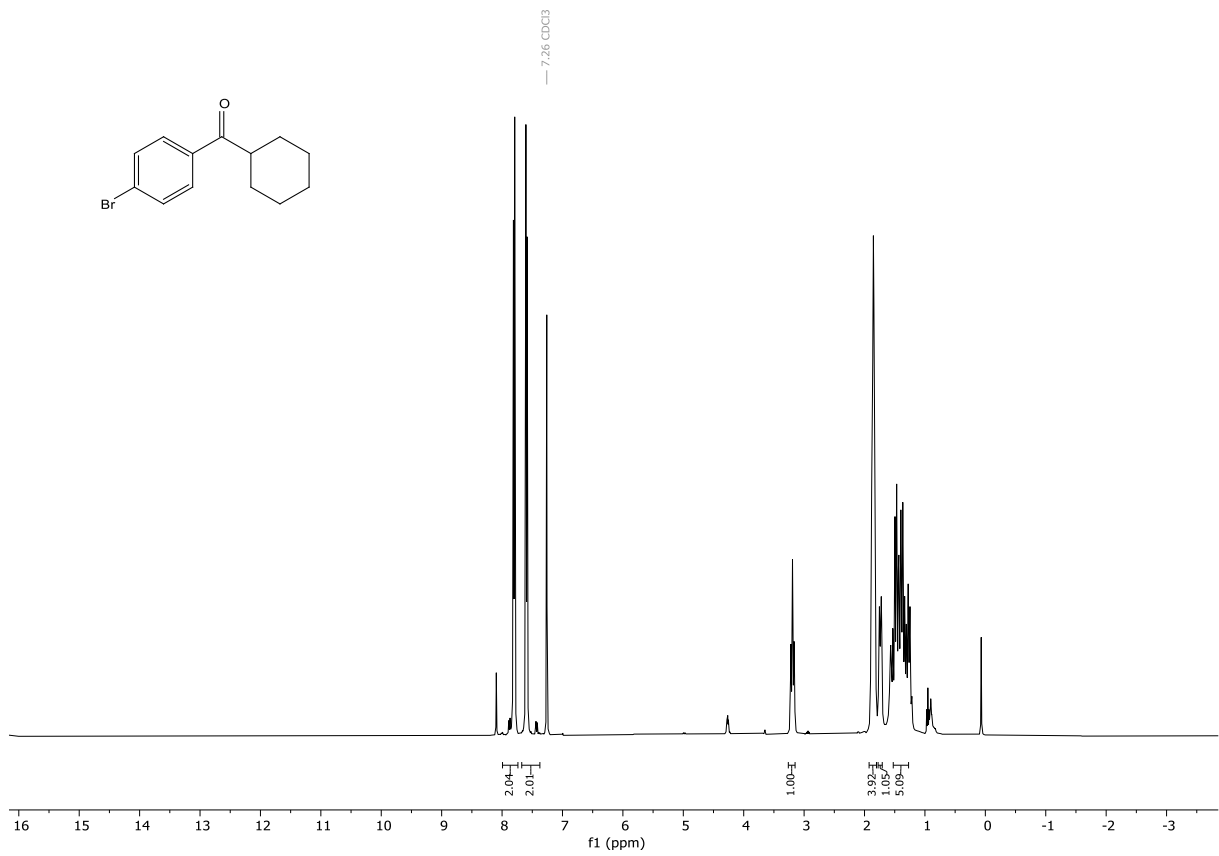


Spektrum 10.1-70:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **168-Dimer**.

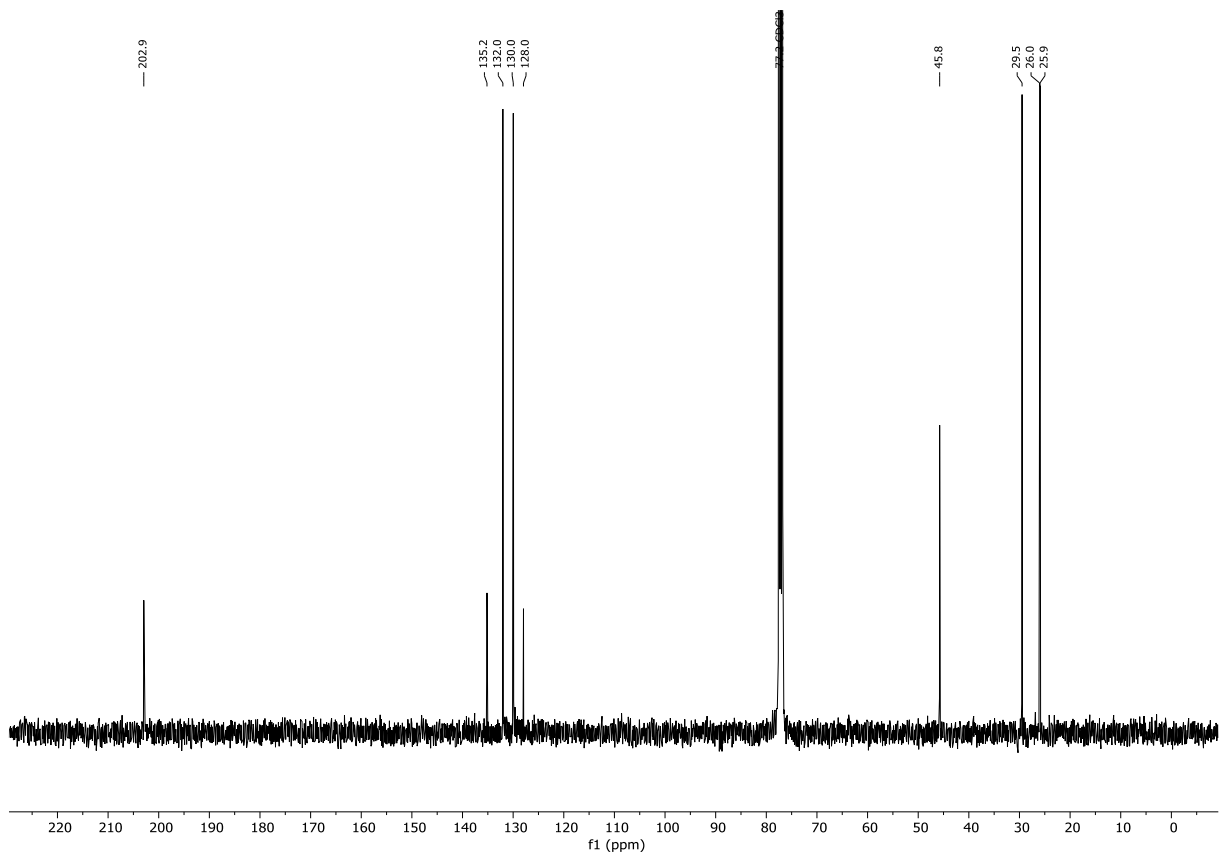


Spektrum 10.1-71:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **168-Dimer**.

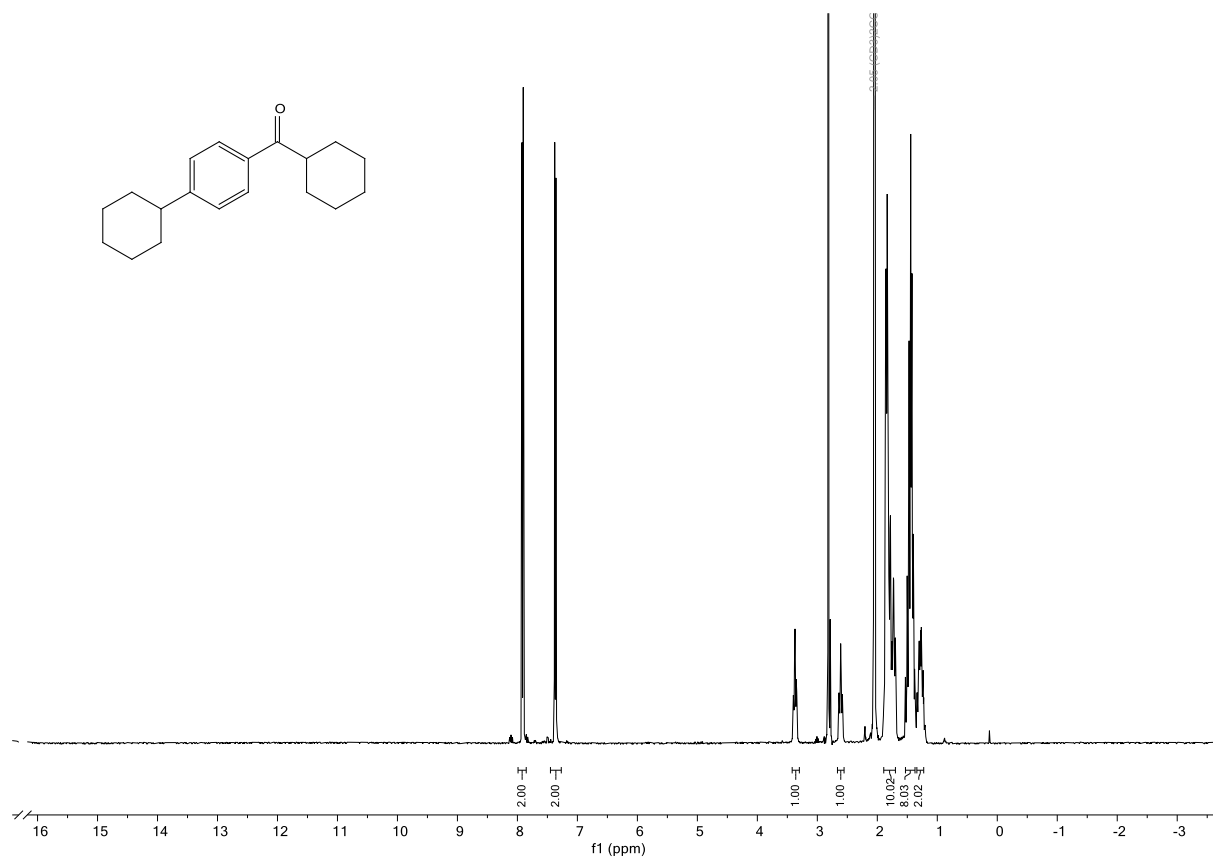
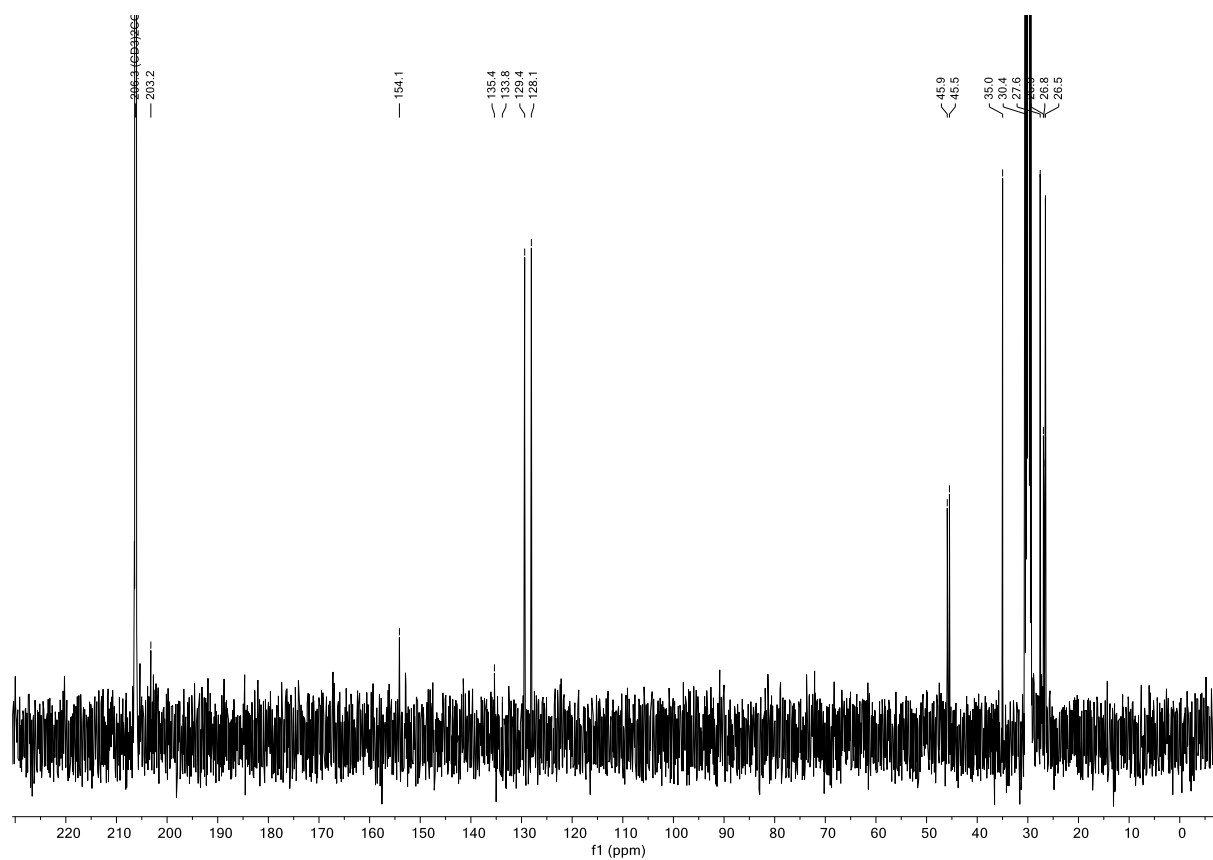
Spektrum 10.1-72: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **176**.Spektrum 10.1-73: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **176**.

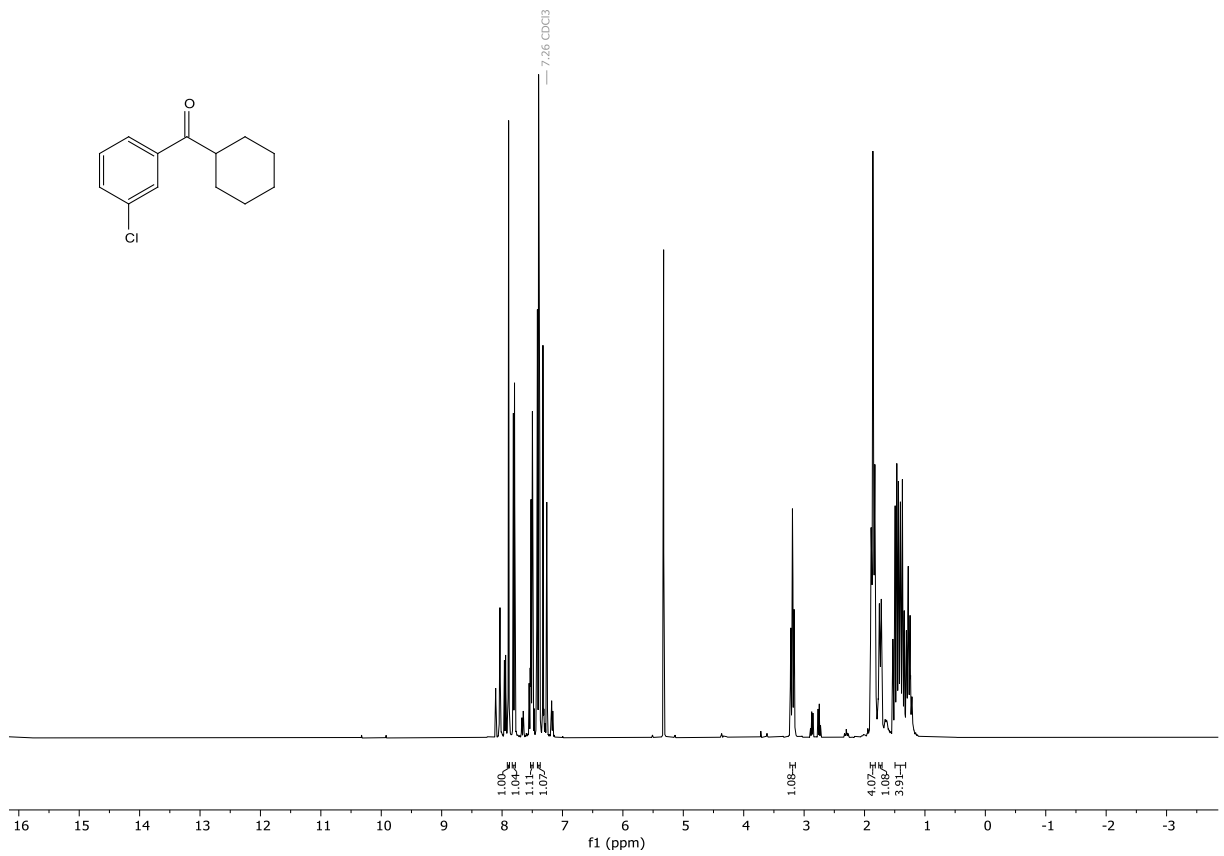


Spektrum 10.1-74: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 177.

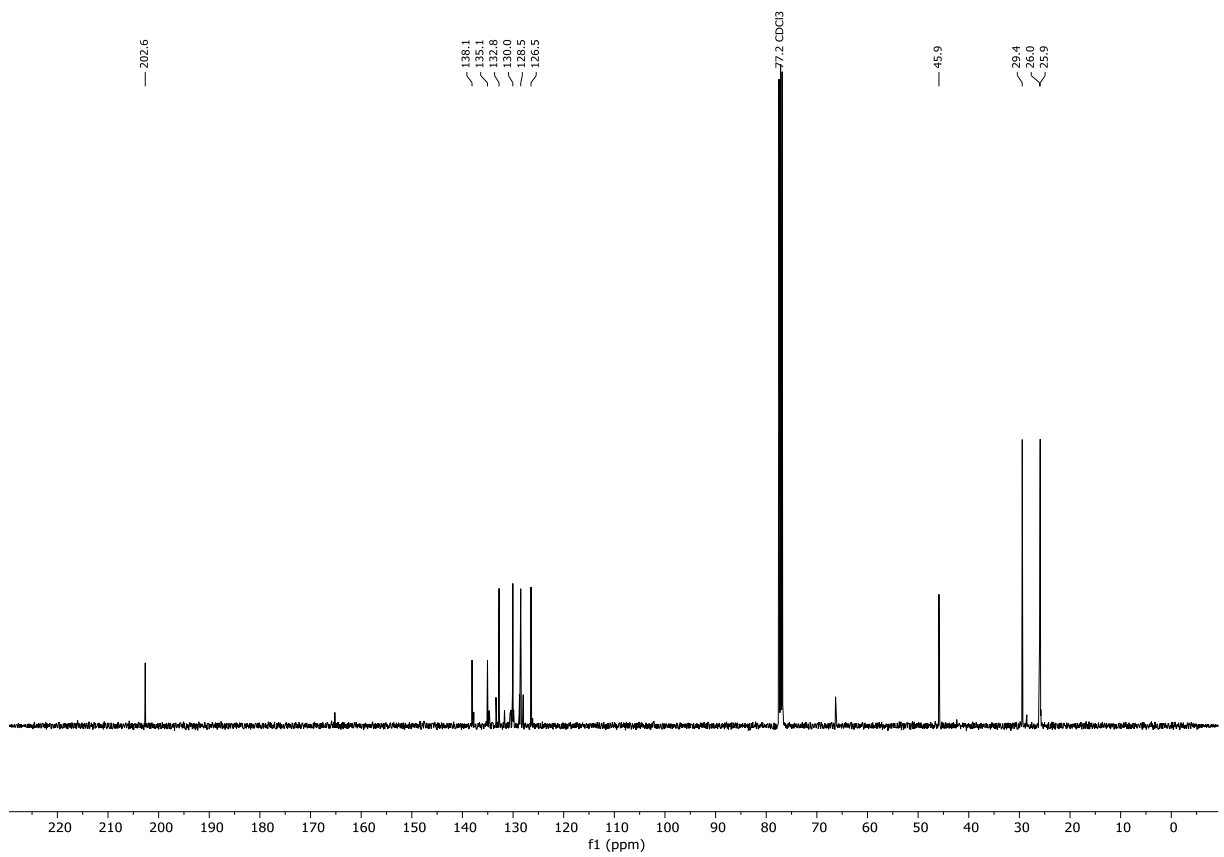


Spektrum 10.1-75: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 177.

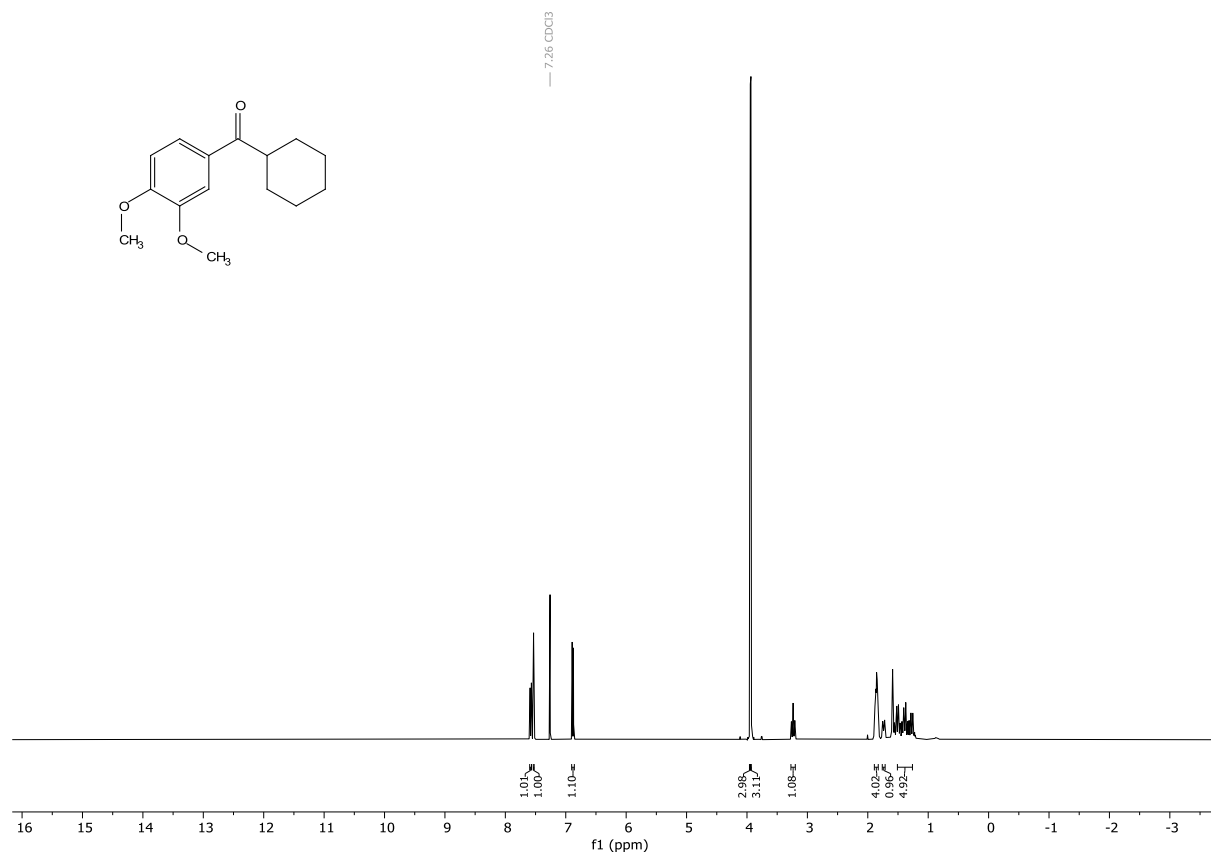
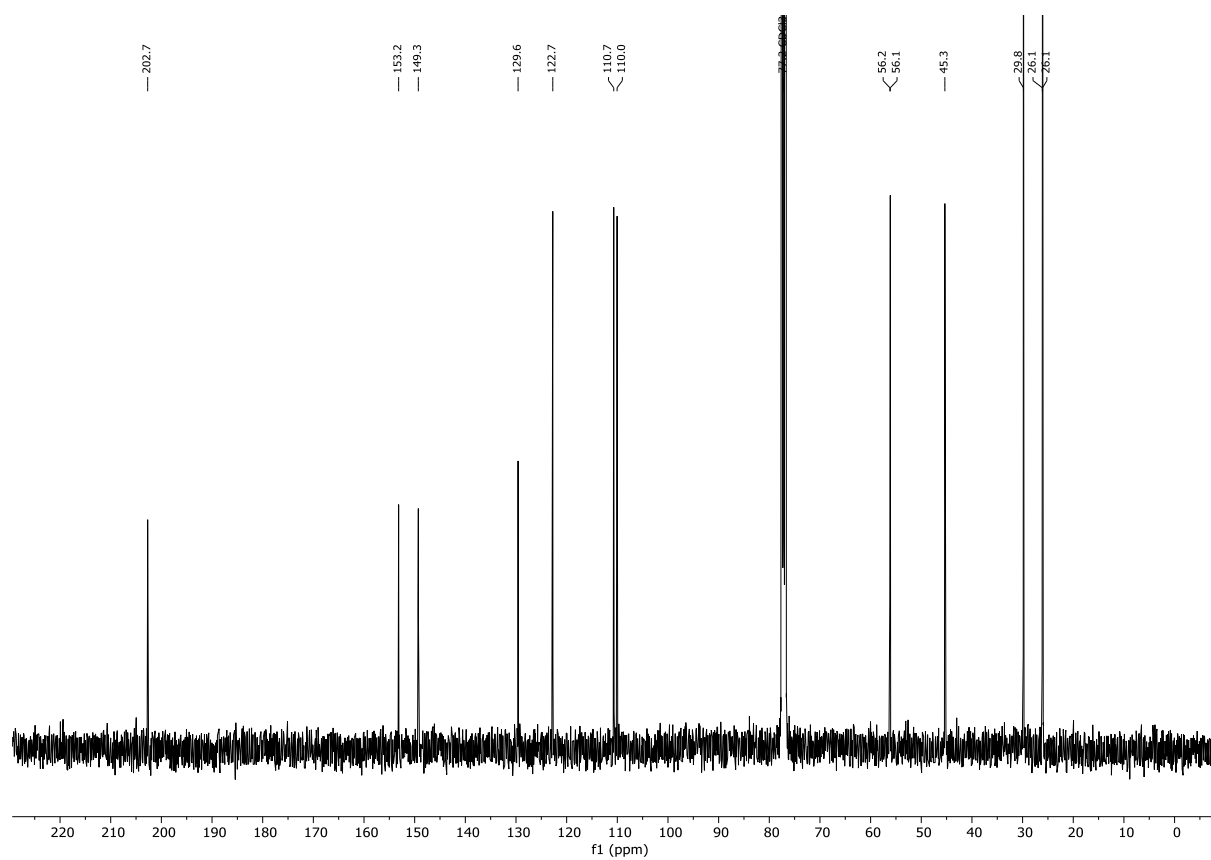
Spektrum 10.1-76: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>) von 178.Spektrum 10.1-77: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>) von 178.

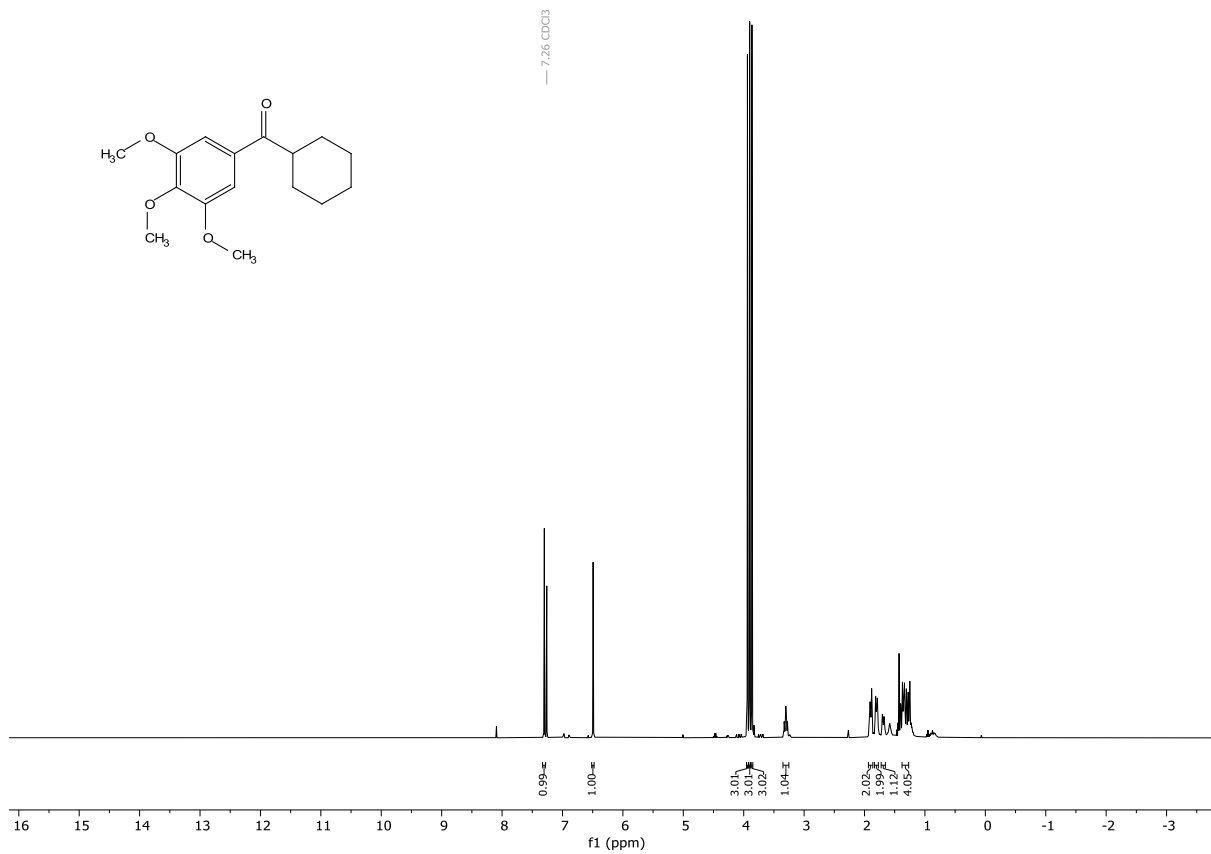


Spektrum 10.1-78: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **179**.

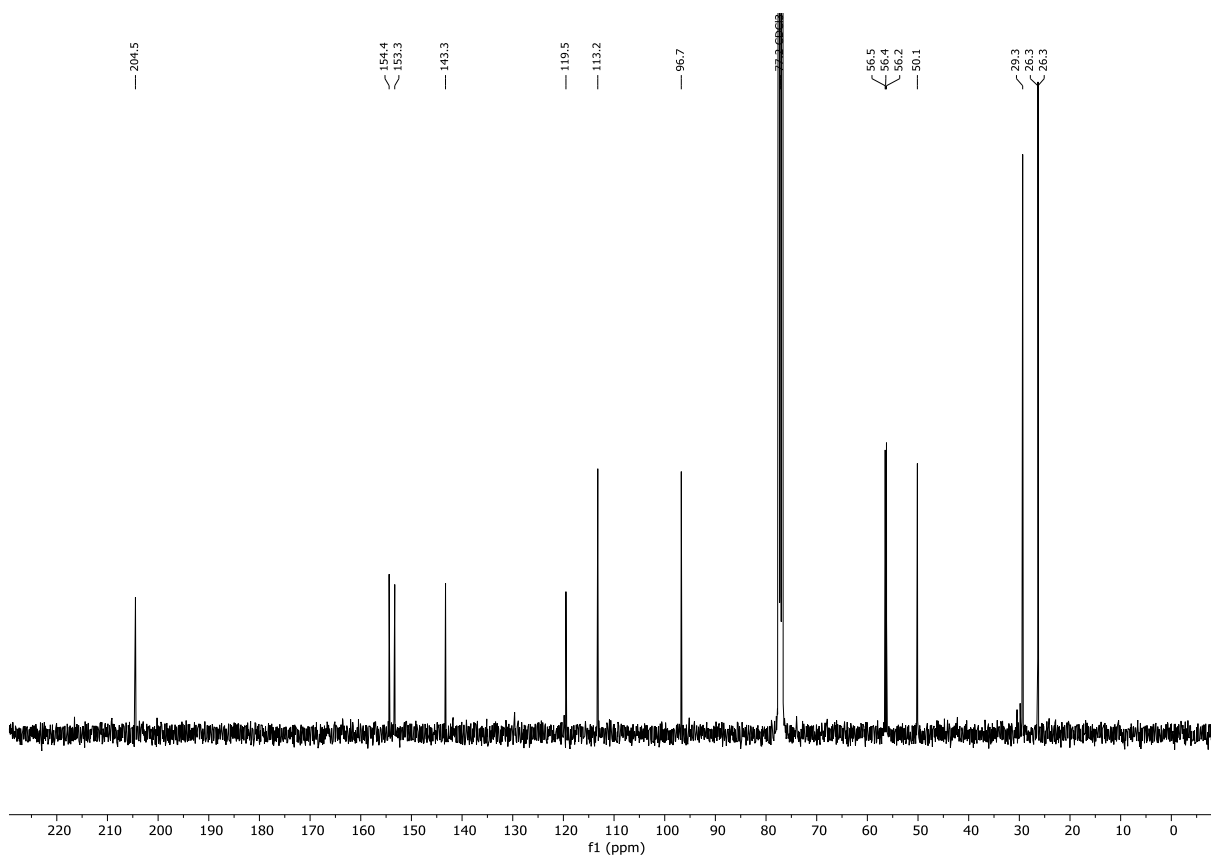


Spektrum 10.1-79: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **179**.

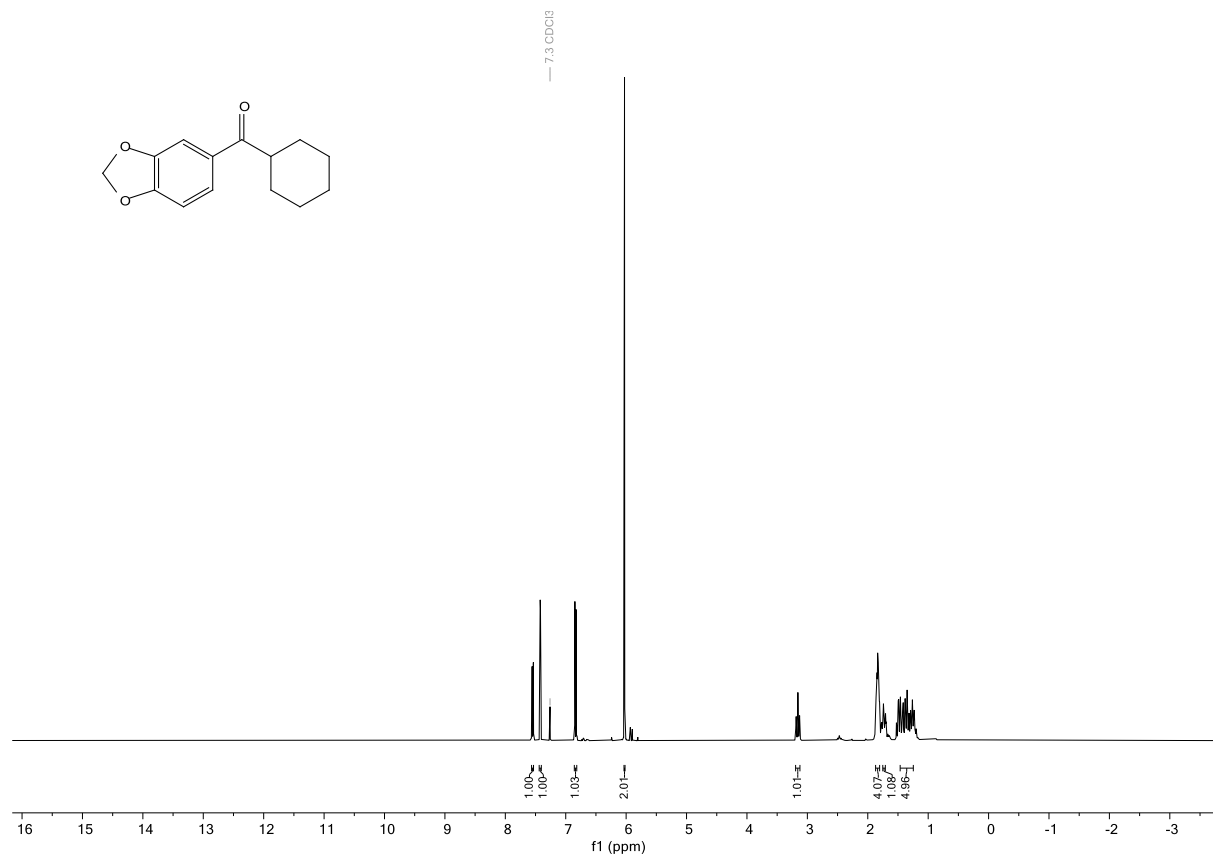
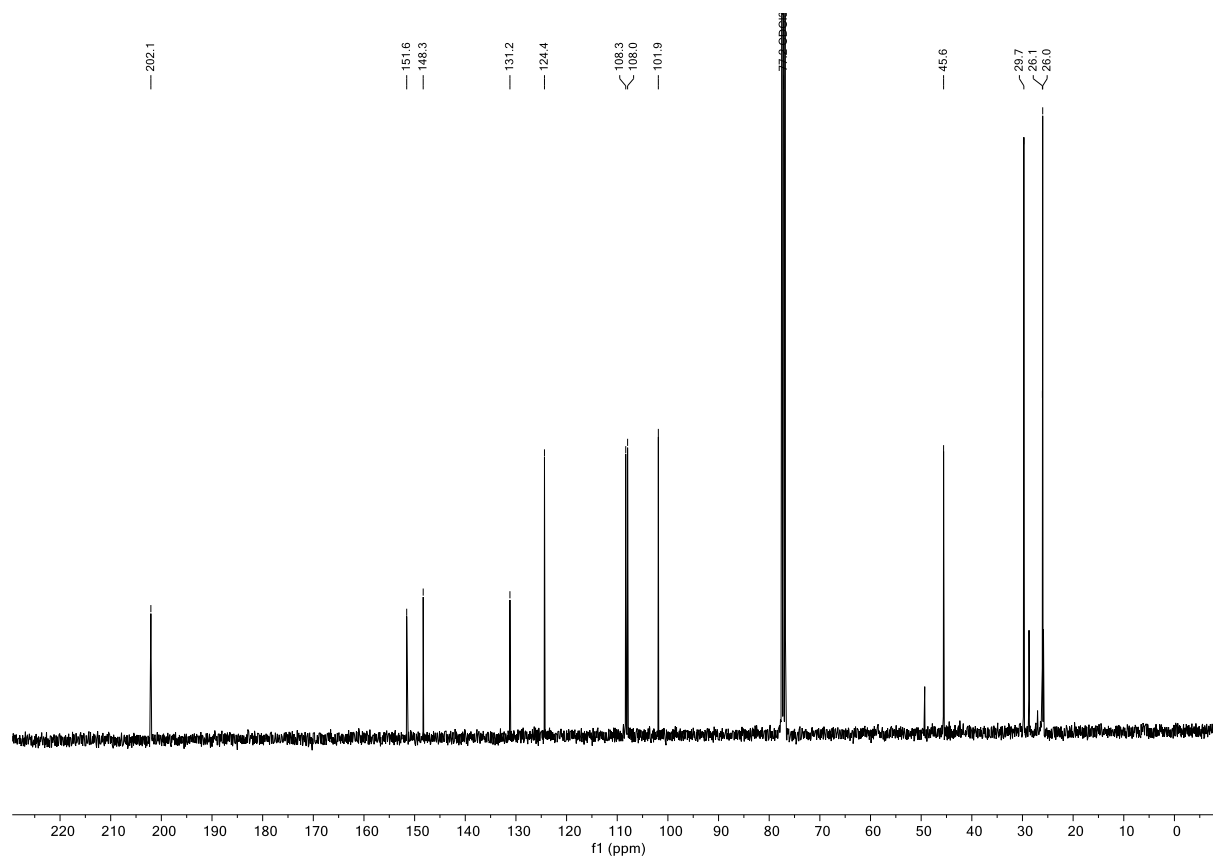
Spektrum 10.1-80: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 180.Spektrum 10.1-81: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 180.

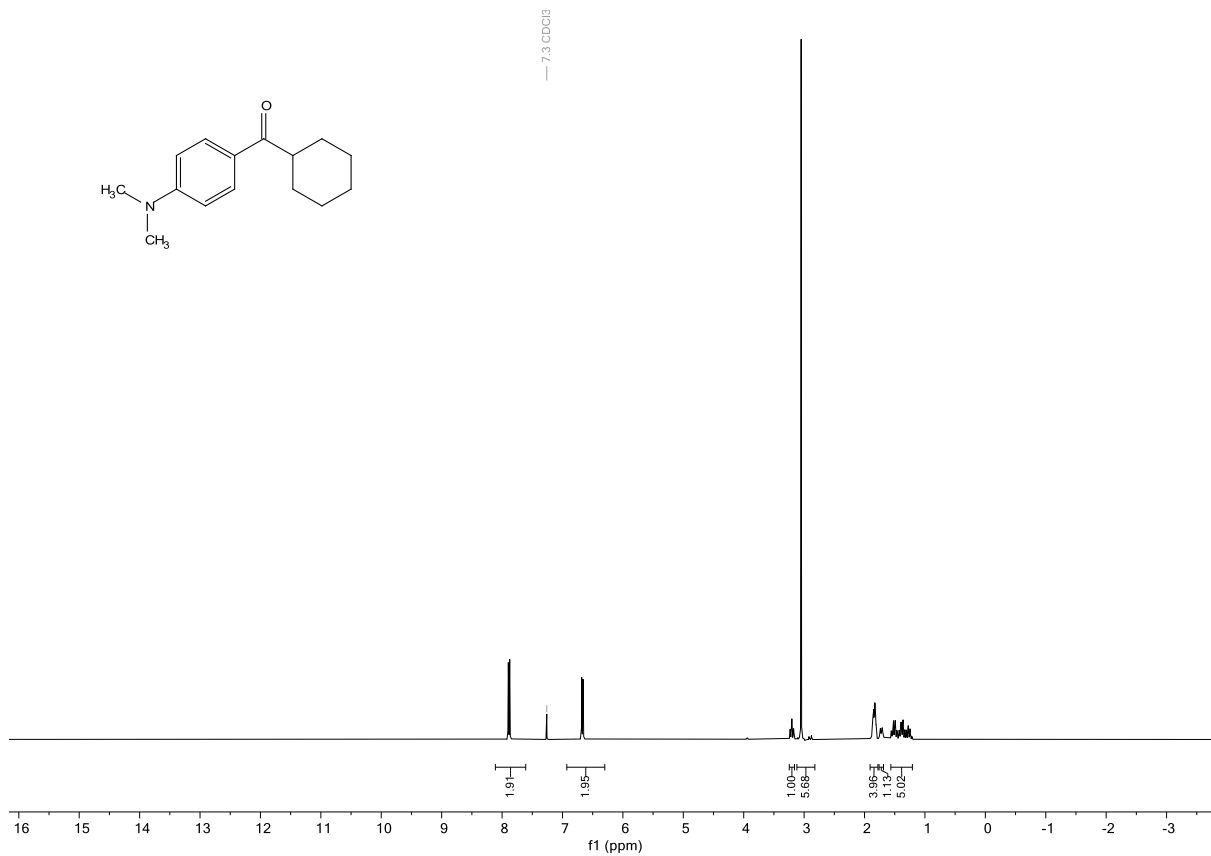


Spektrum 10.1-82: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **181**.

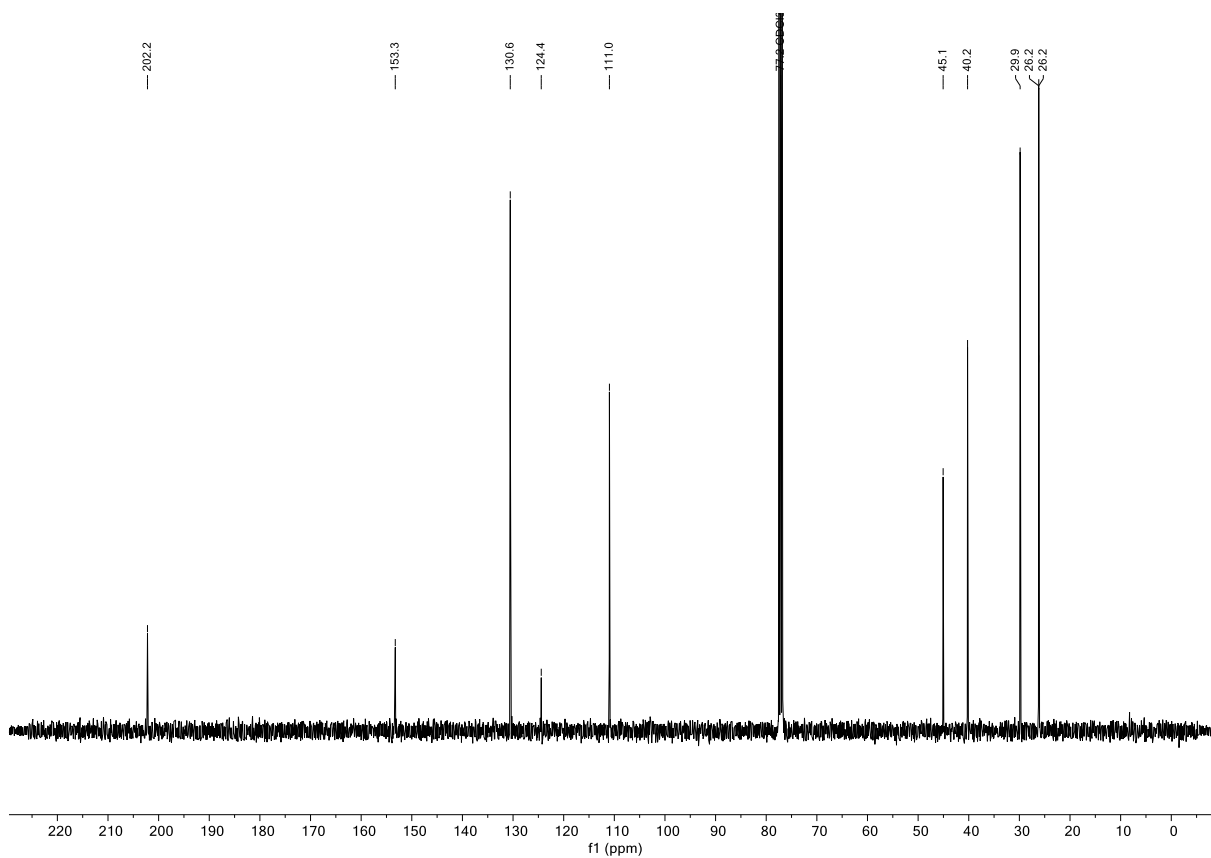


Spektrum 10.1-83: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **181**

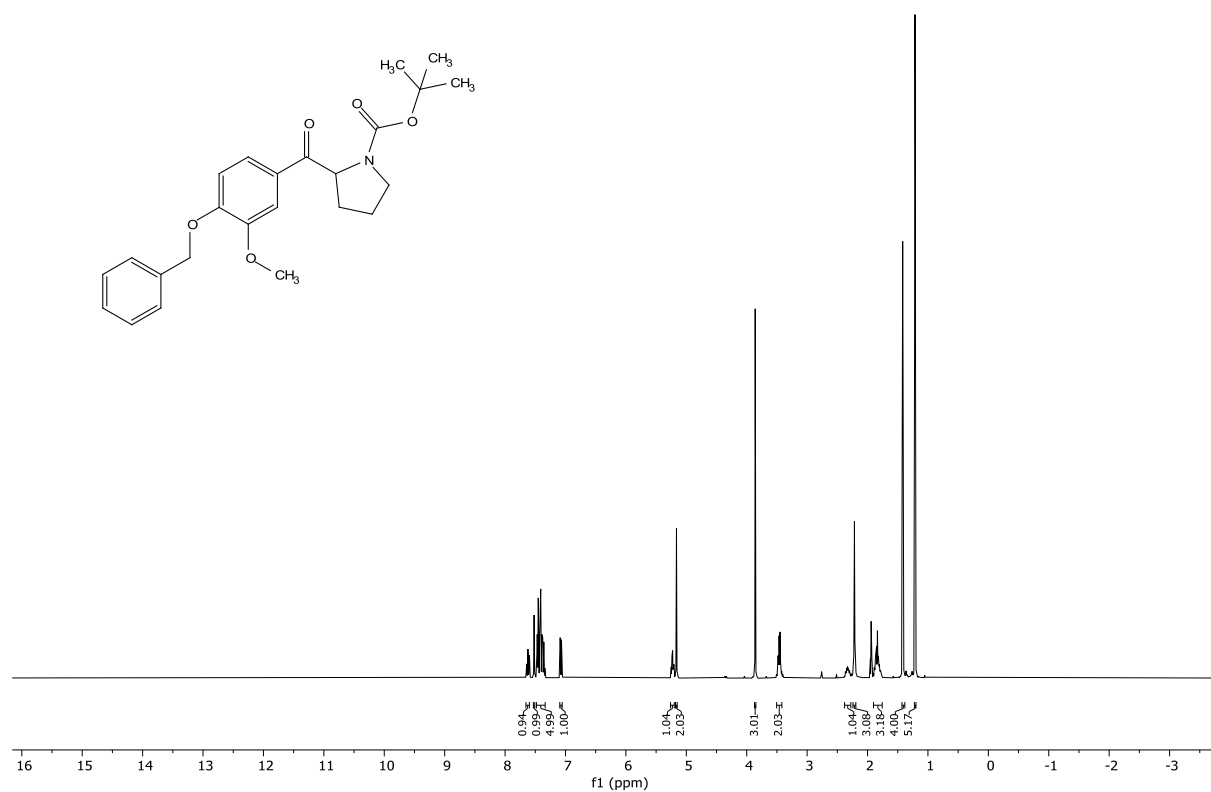
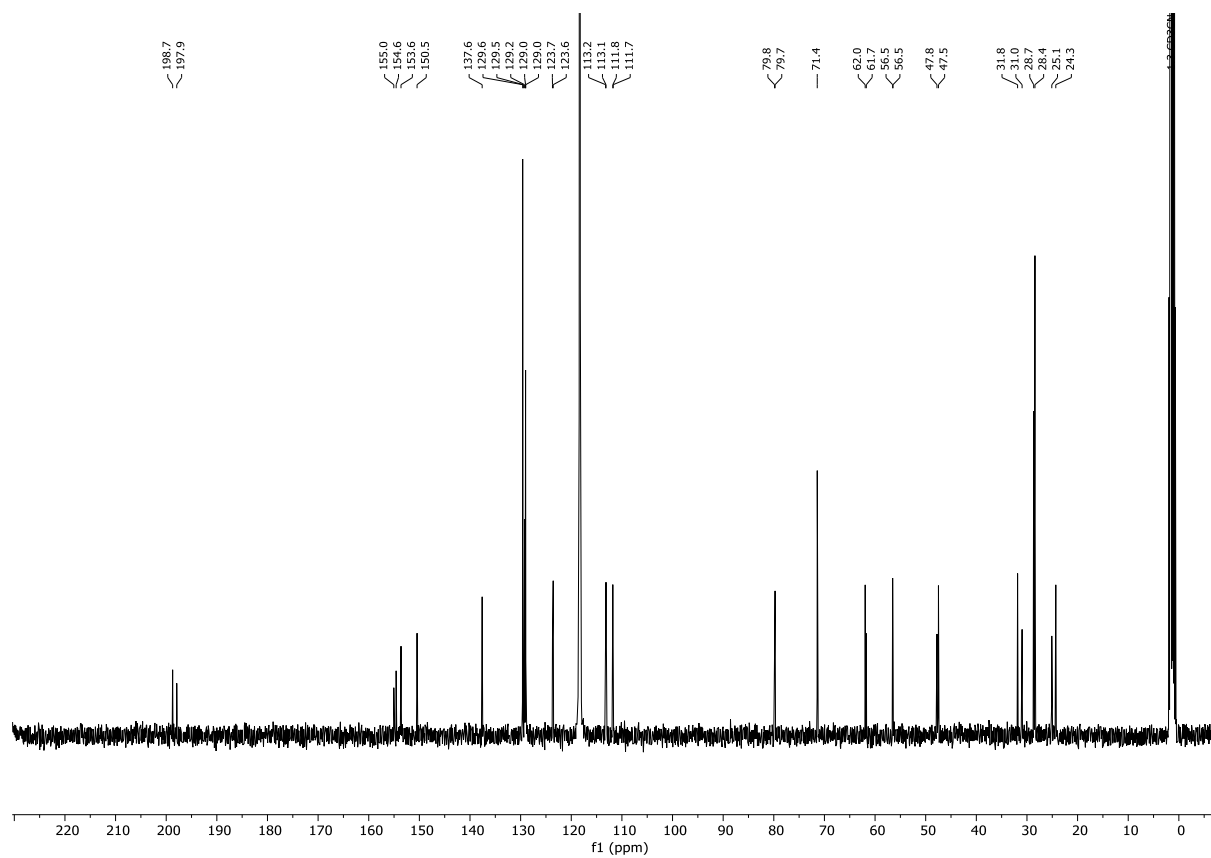
Spektrum 10.1-84: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **182**.Spektrum 10.1-85: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **182**.

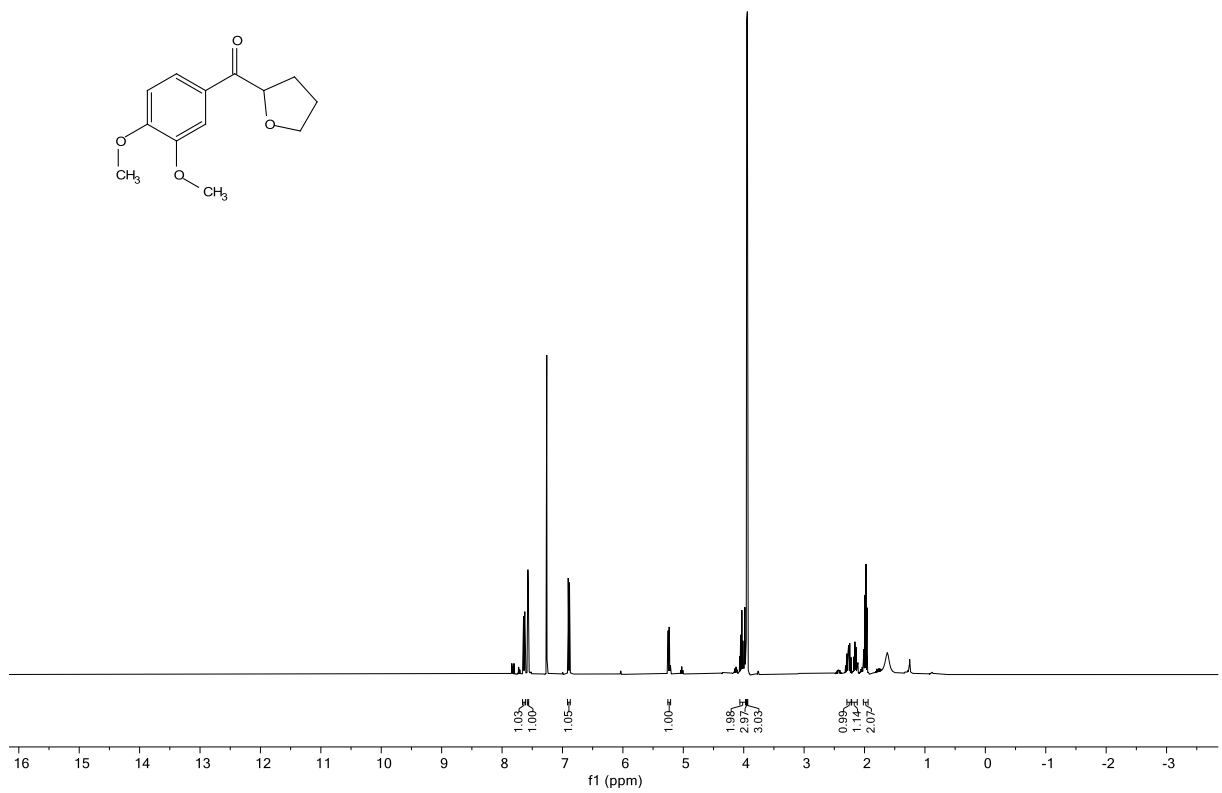
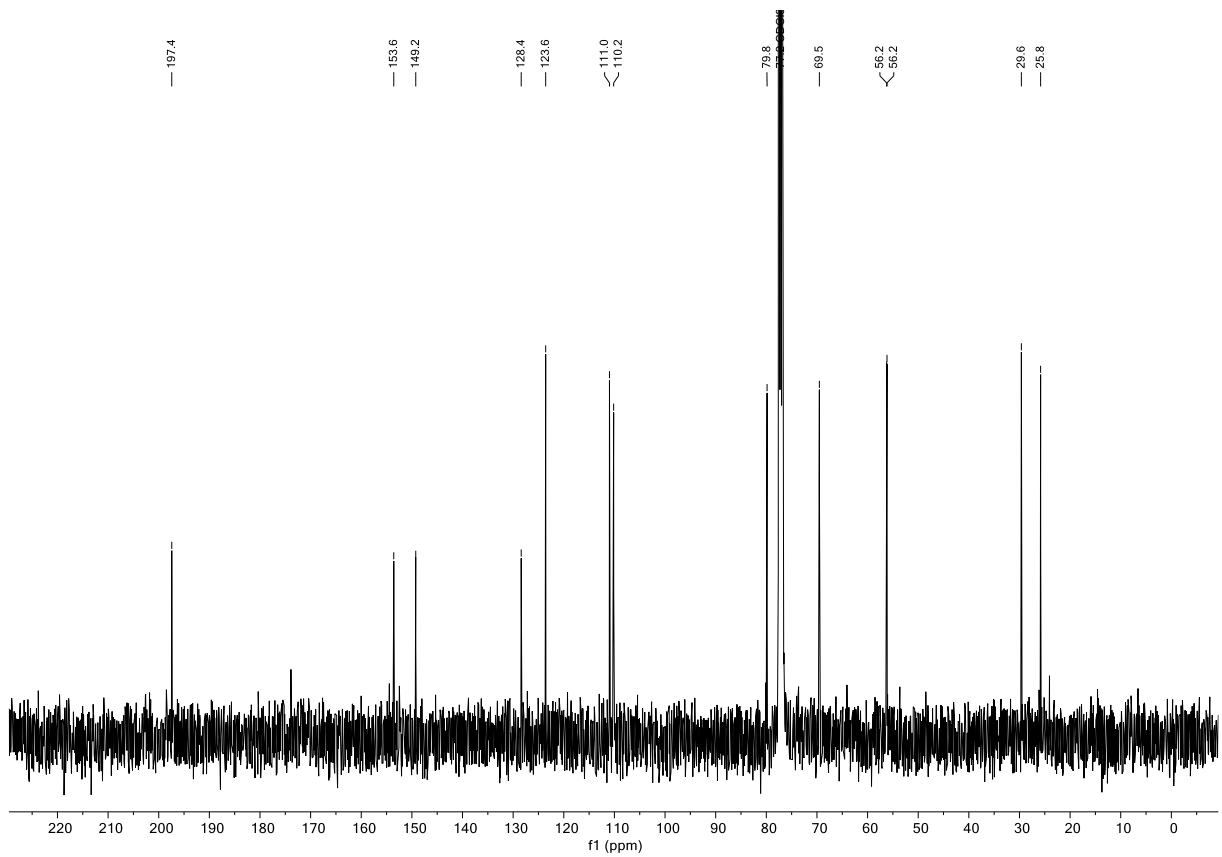


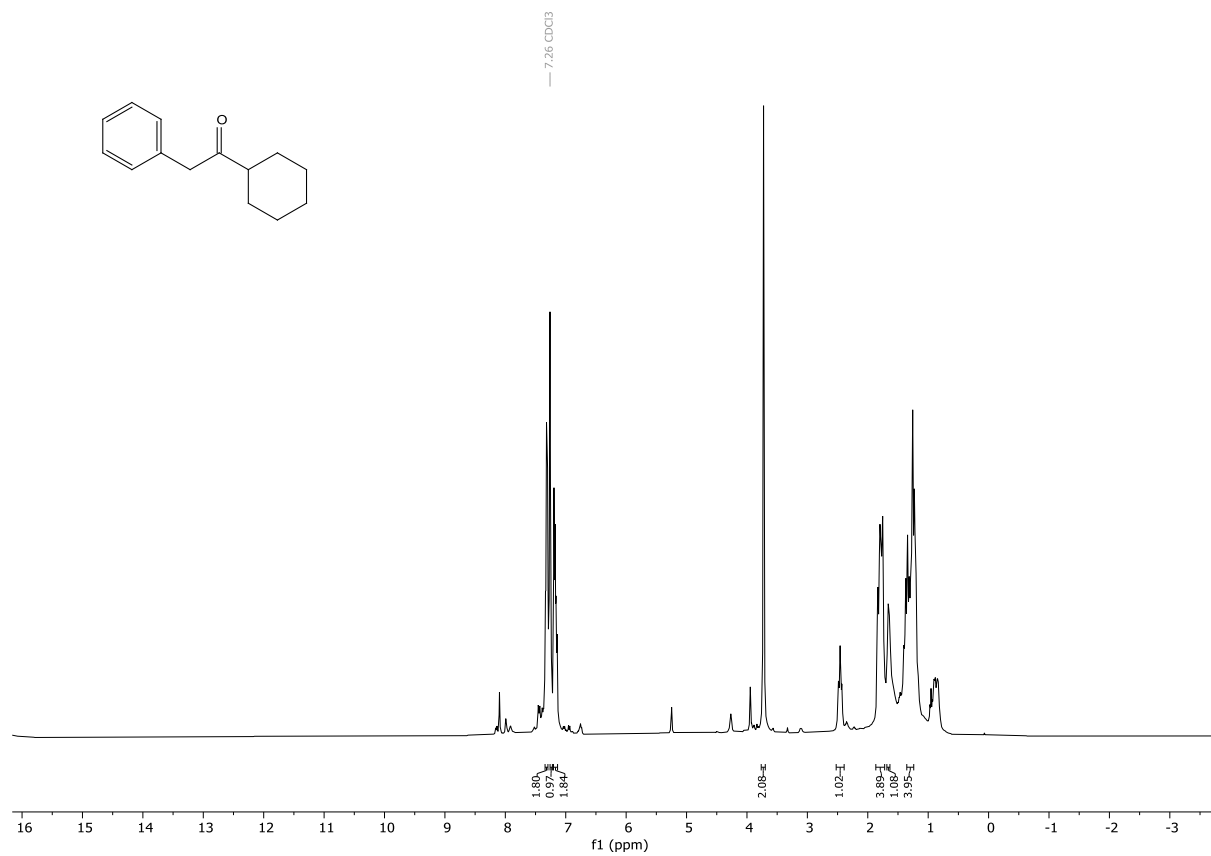
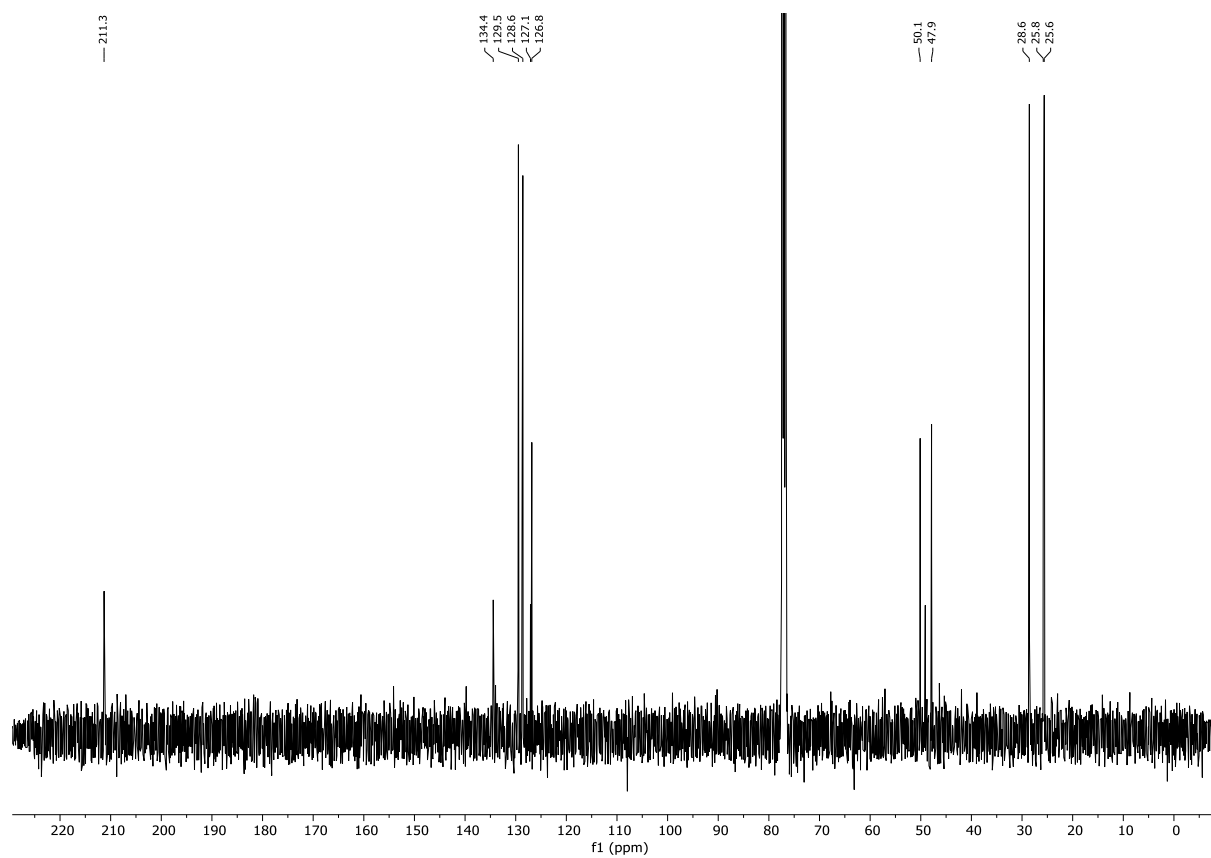
Spektrum 10.1-86: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **184**.

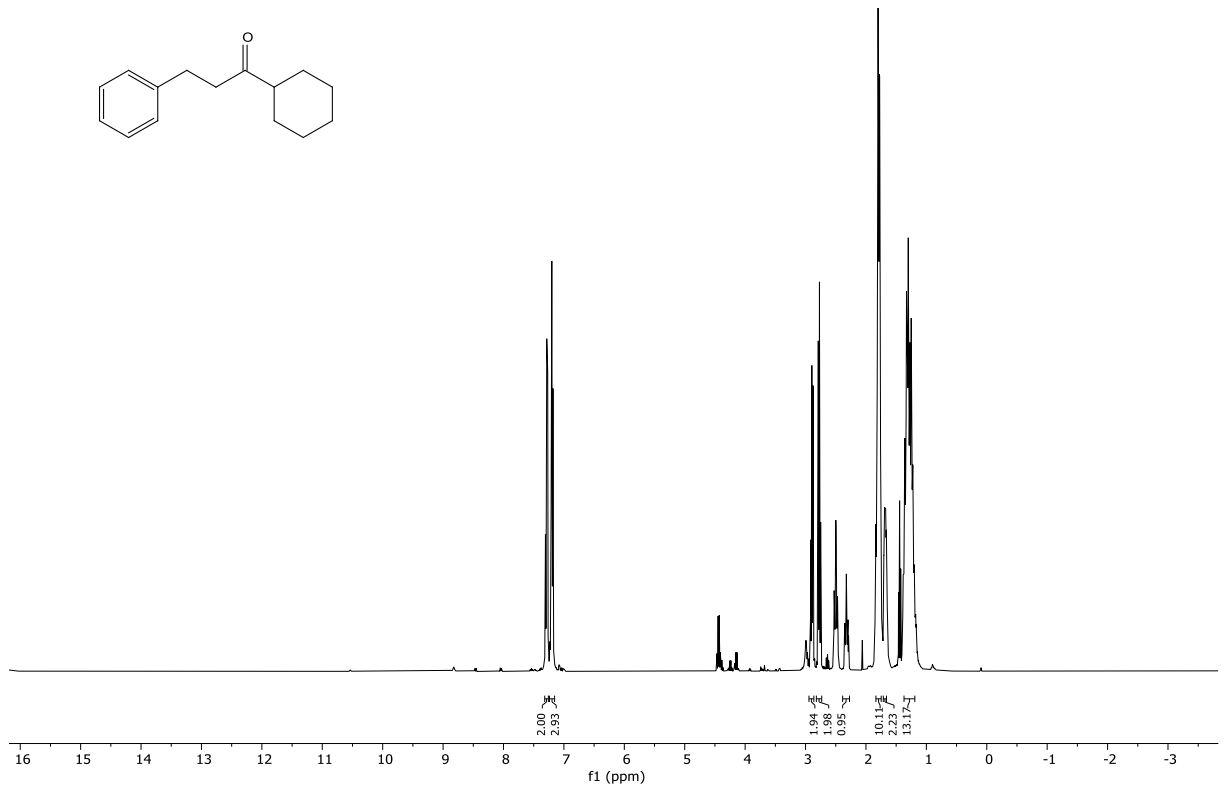


Spektrum 10.1-87: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **184**.

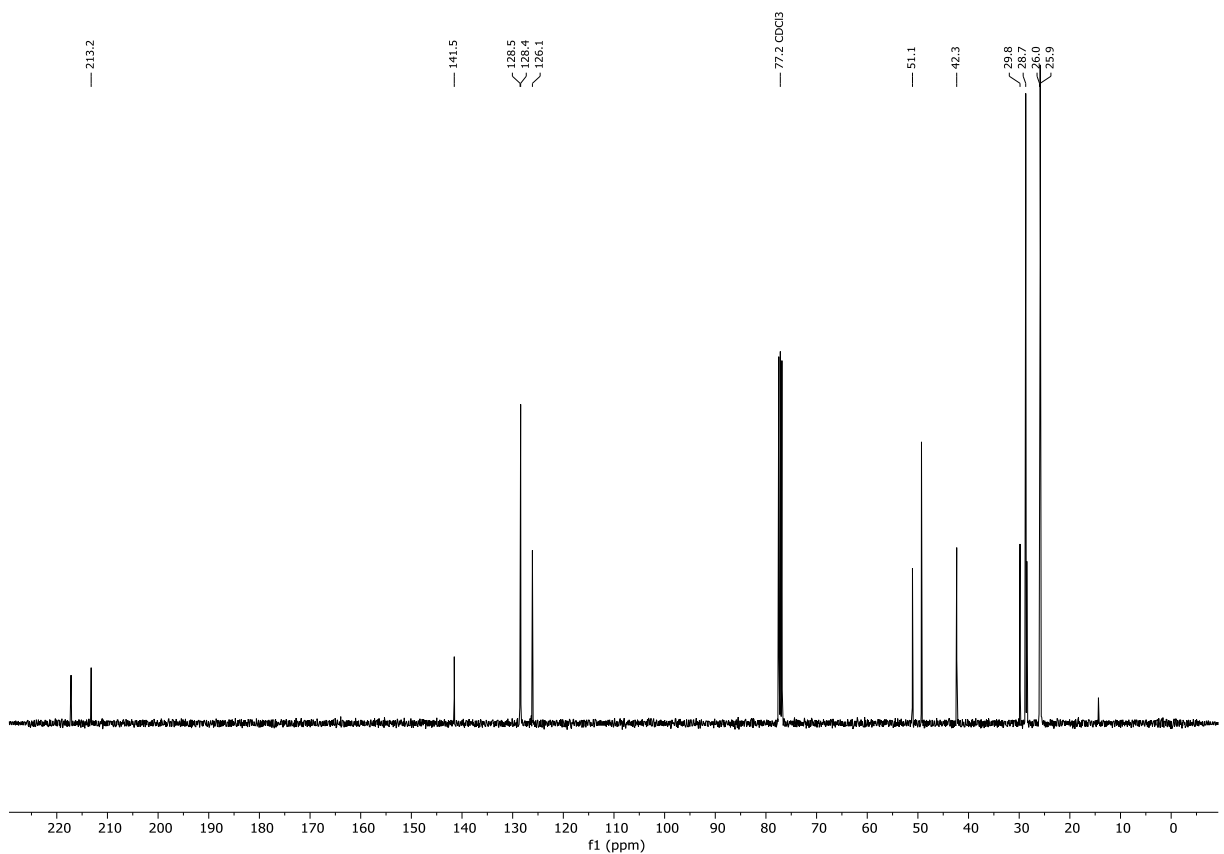
Spektrum 10.1-88:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) von **185**.Spektrum 10.1-89:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) von **185**.

Spektrum 10.1-90: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **186**.Spektrum 10.1-91: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **186**.

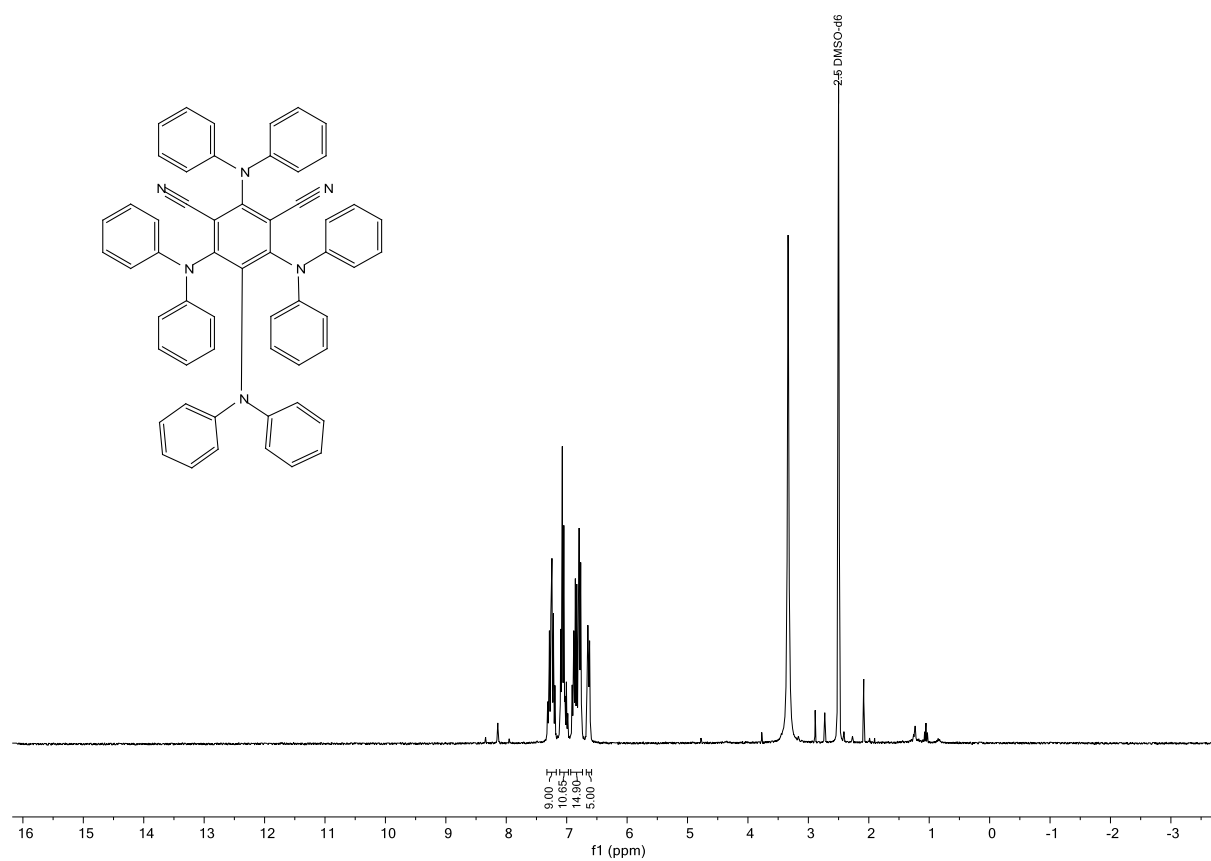
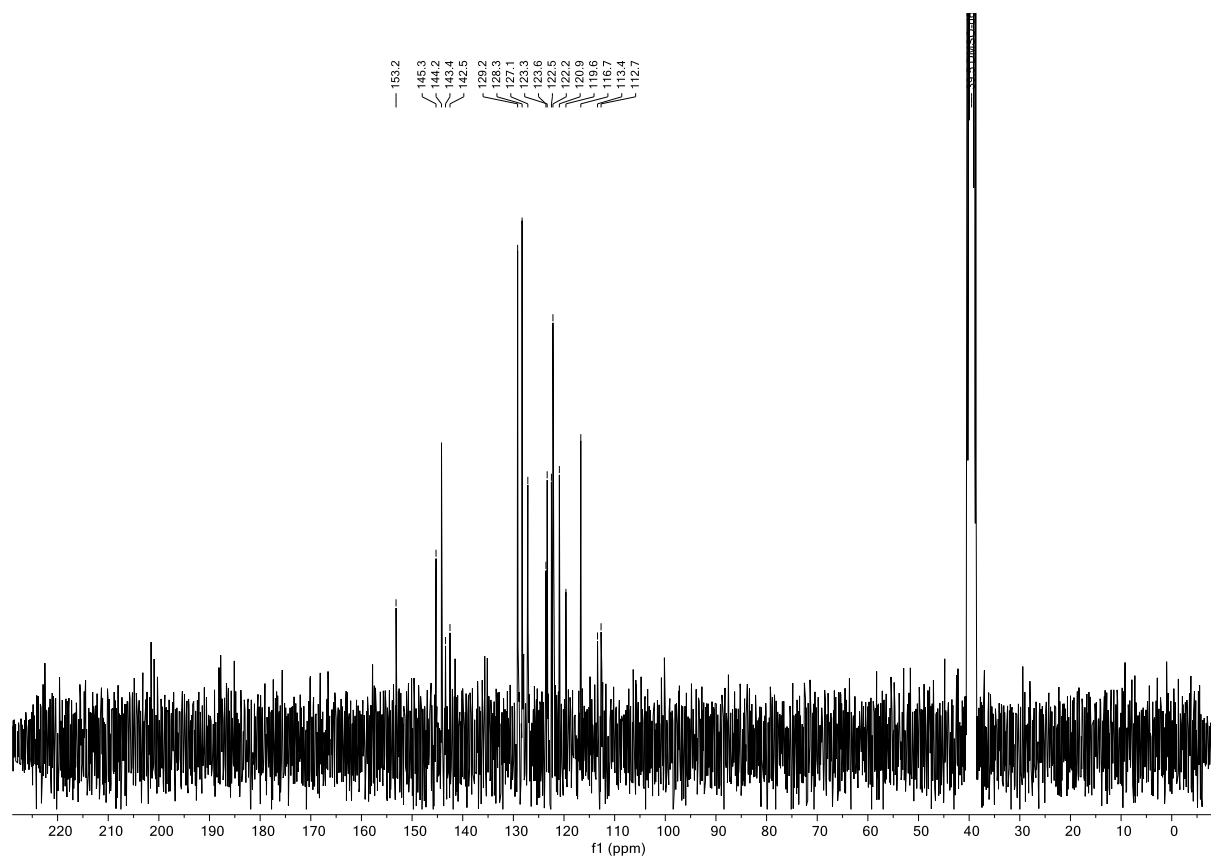
Spektrum 10.1-92: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **187**.Spektrum 10.1-93: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **187**.

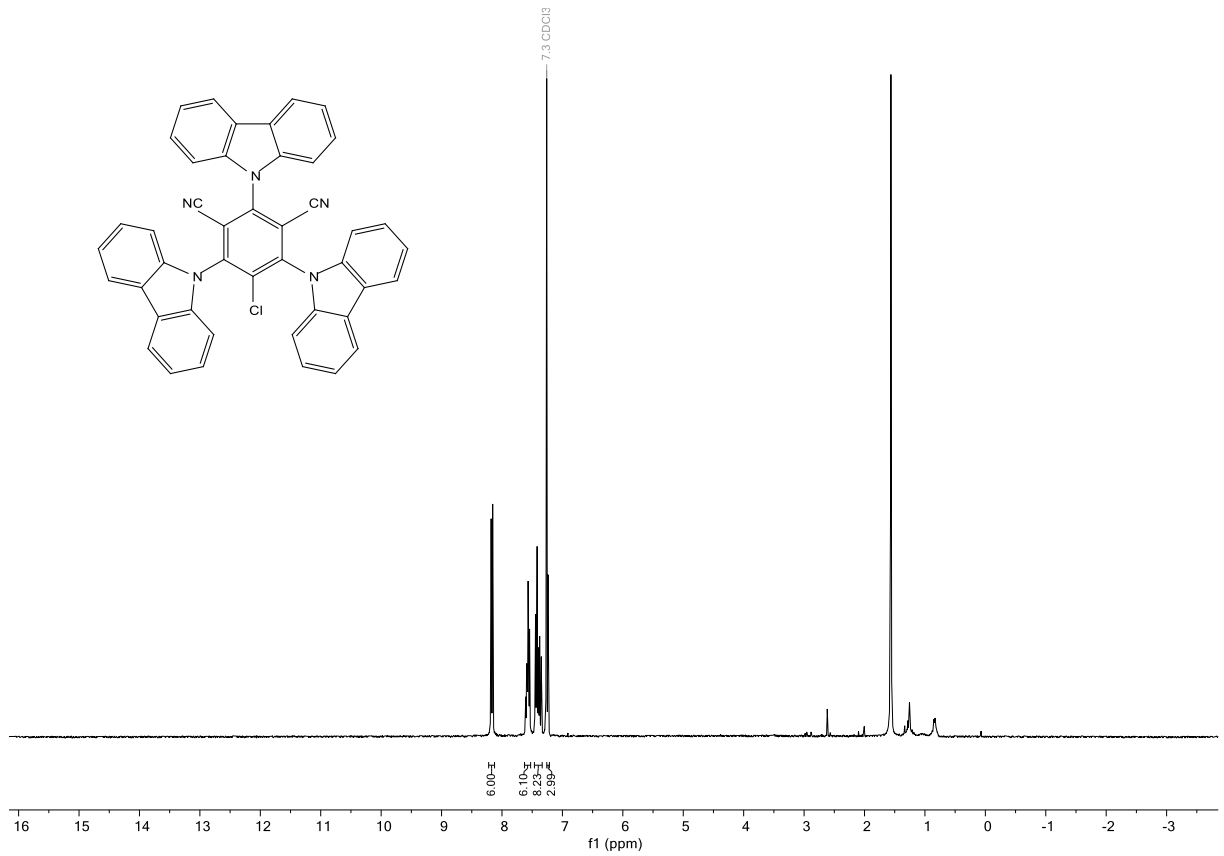


Spektrum 10.1-94: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **188**.

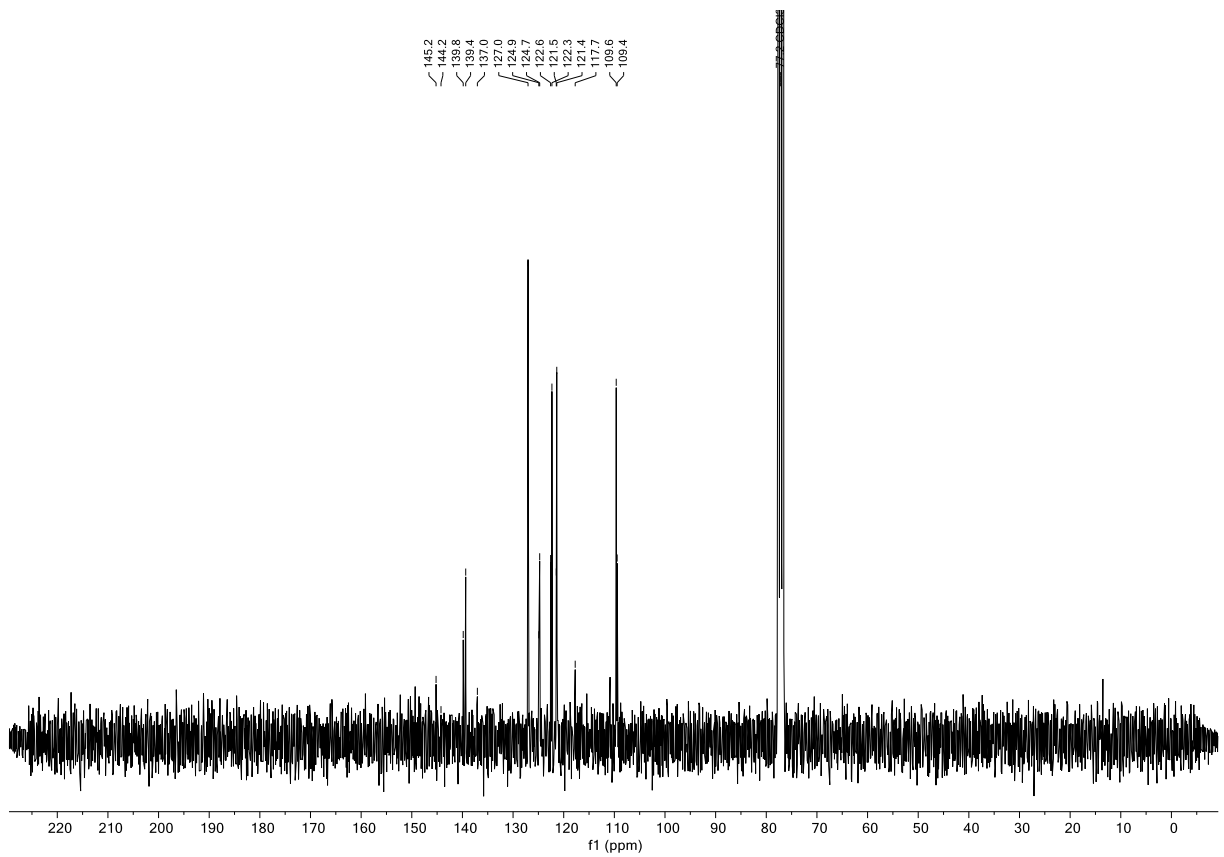


Spektrum 10.1-95: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **188**

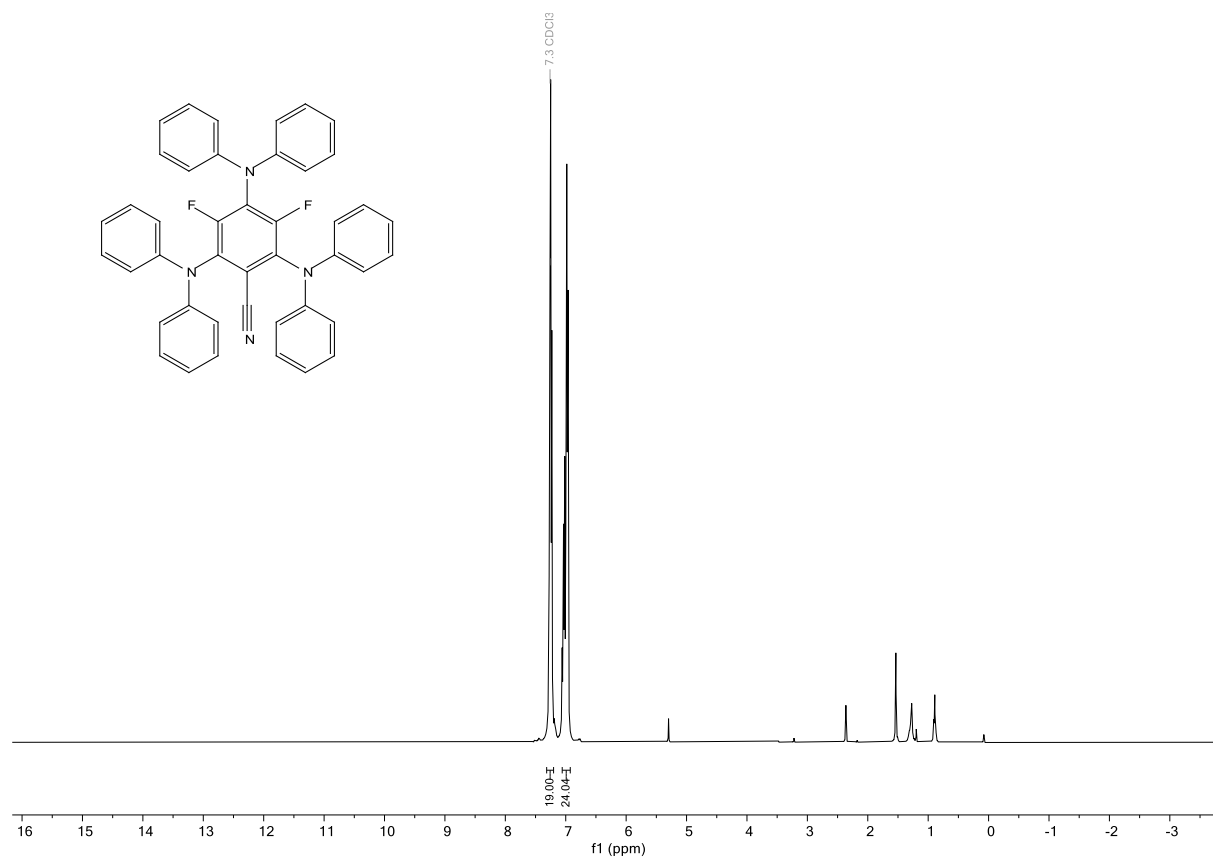
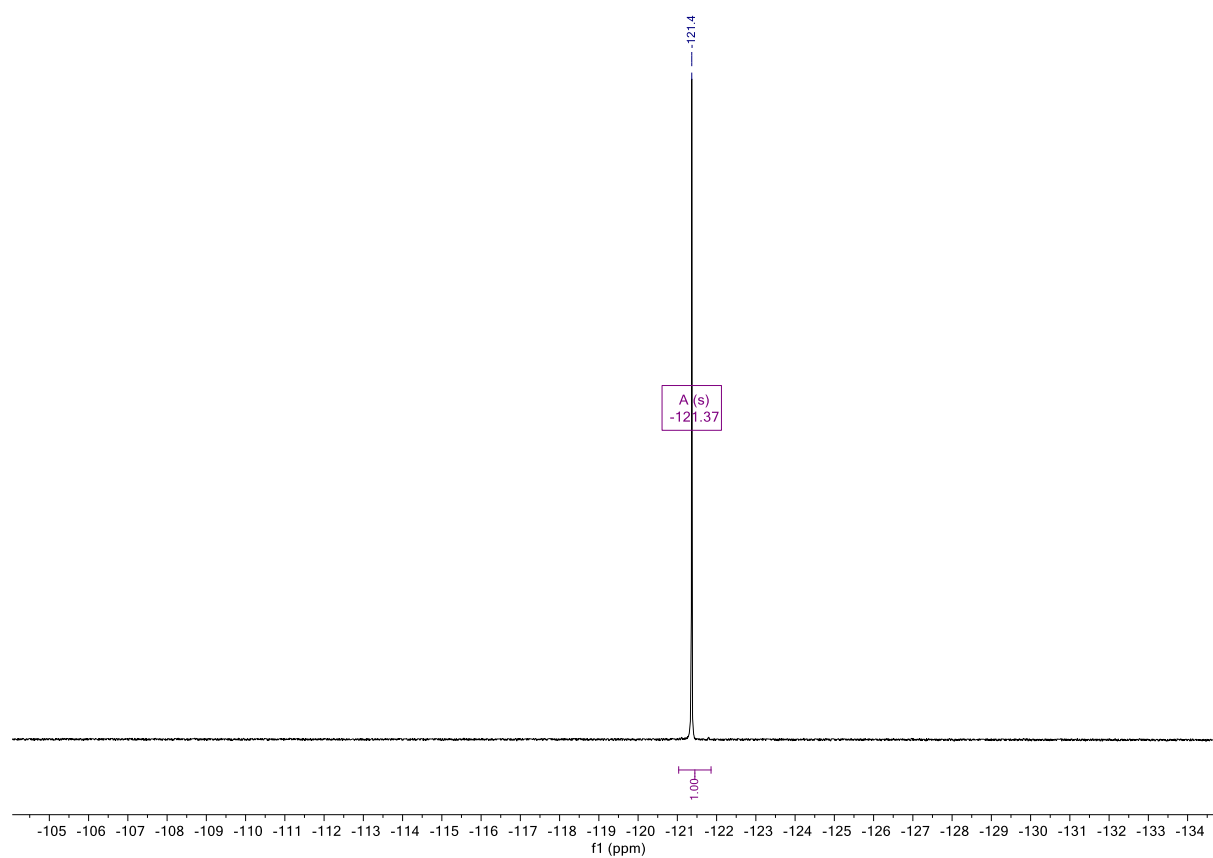
Spektrum 10.1-96:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **548**.Spektrum 10.1-97:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **548**.

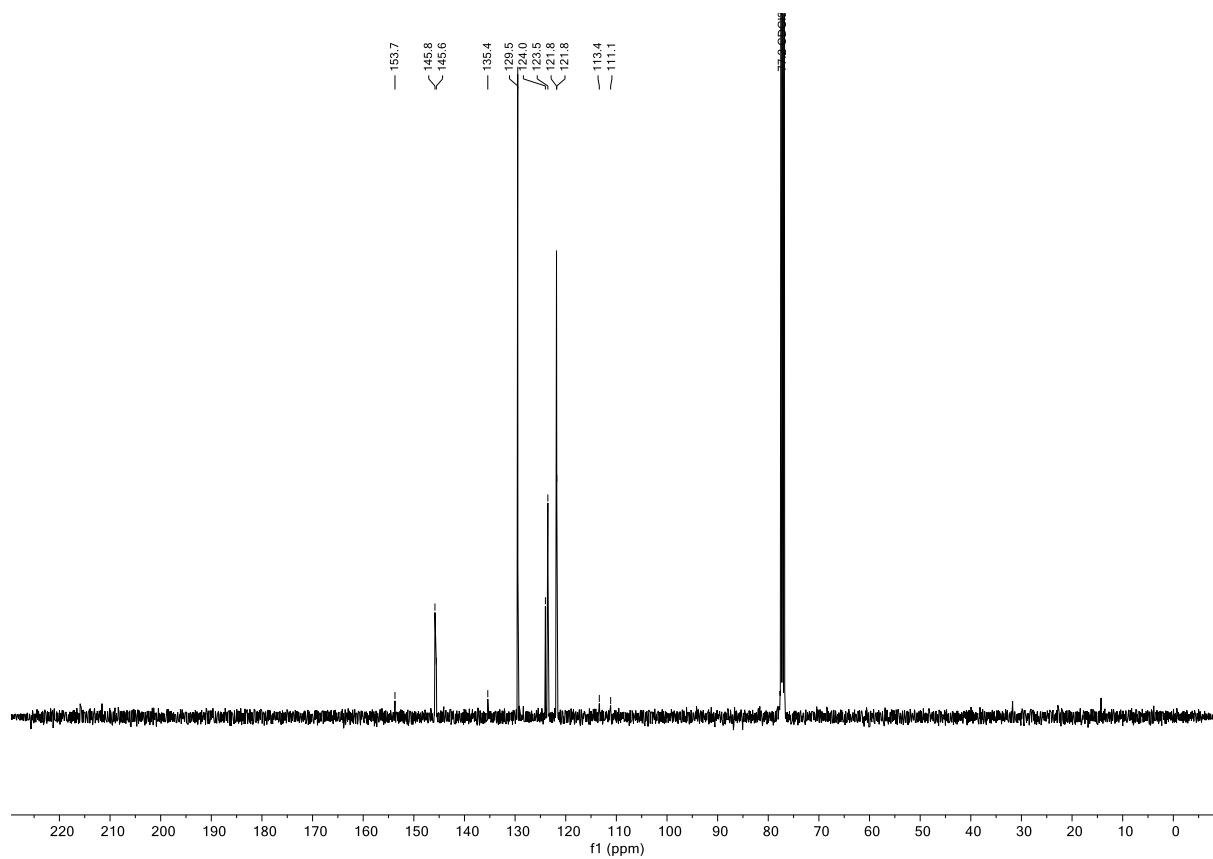


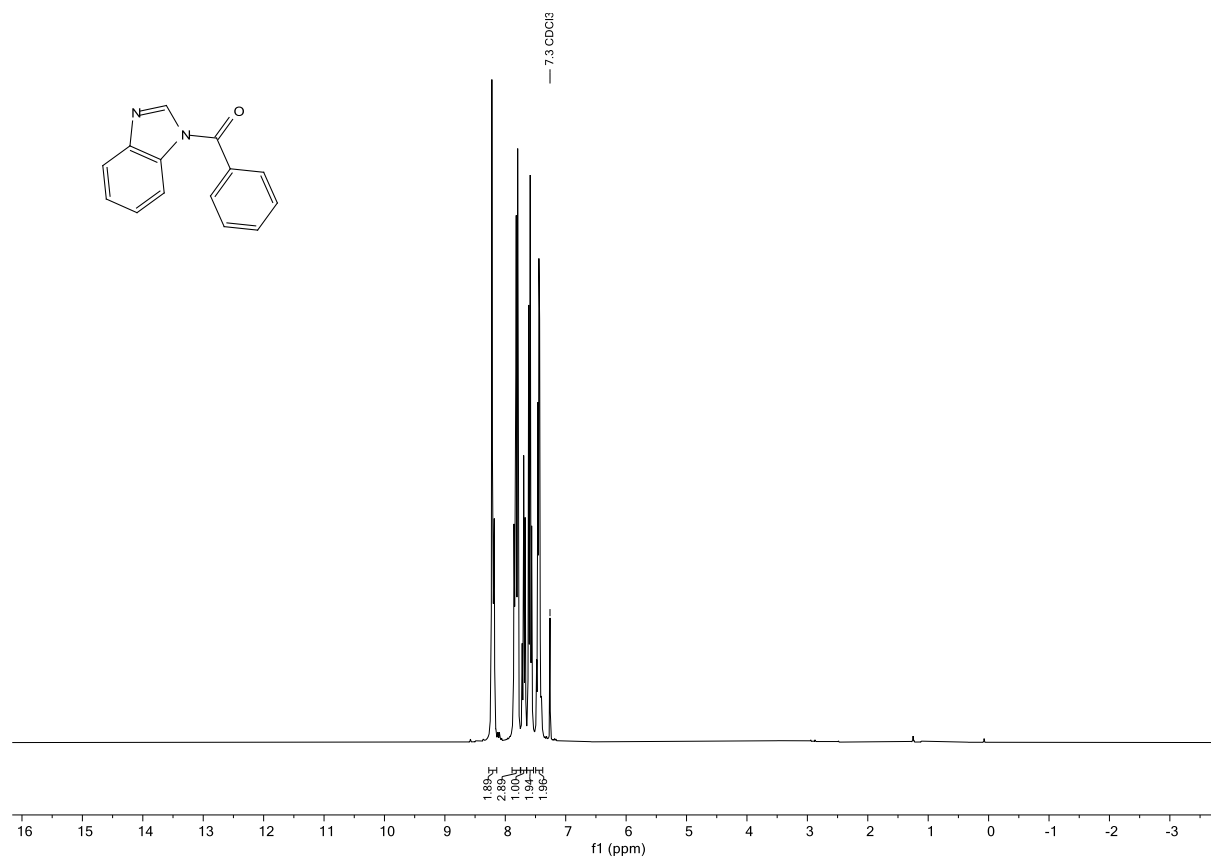
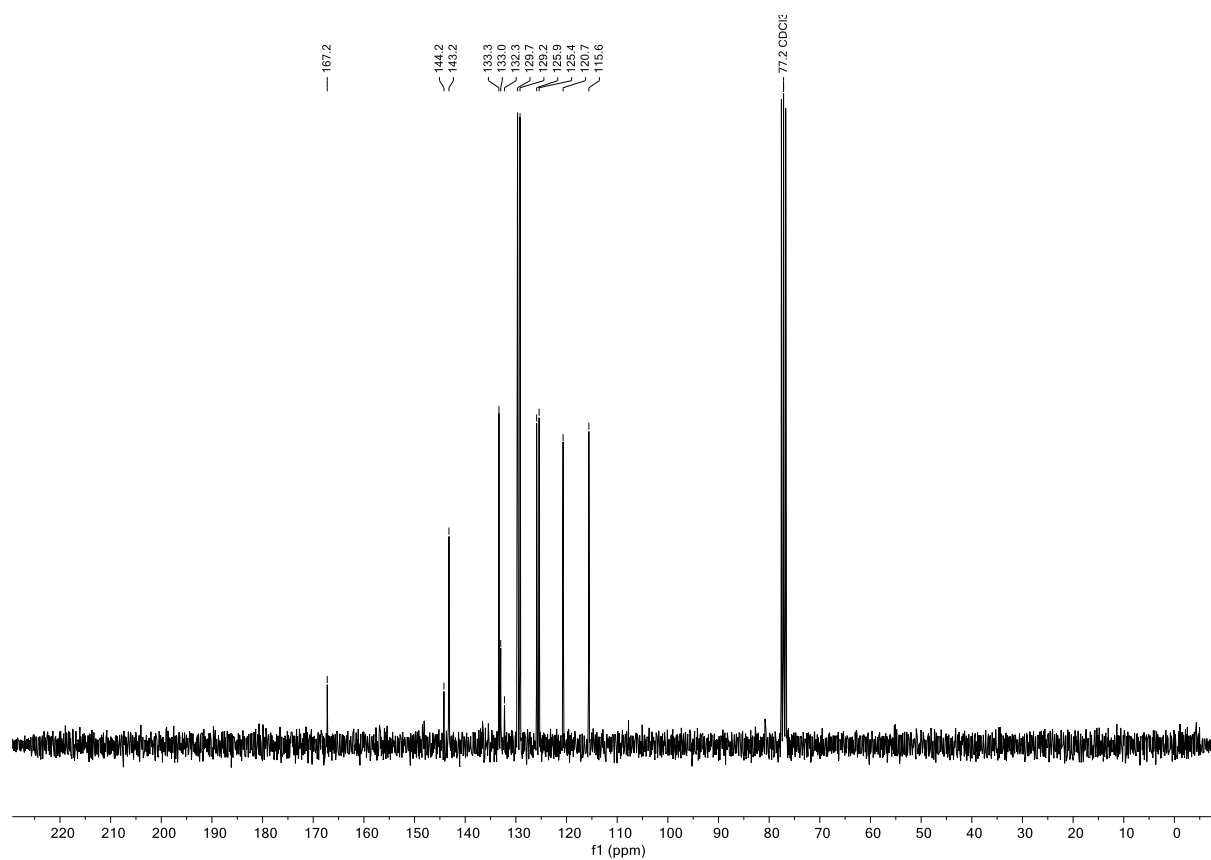
Spektrum 10.1-98: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 549.

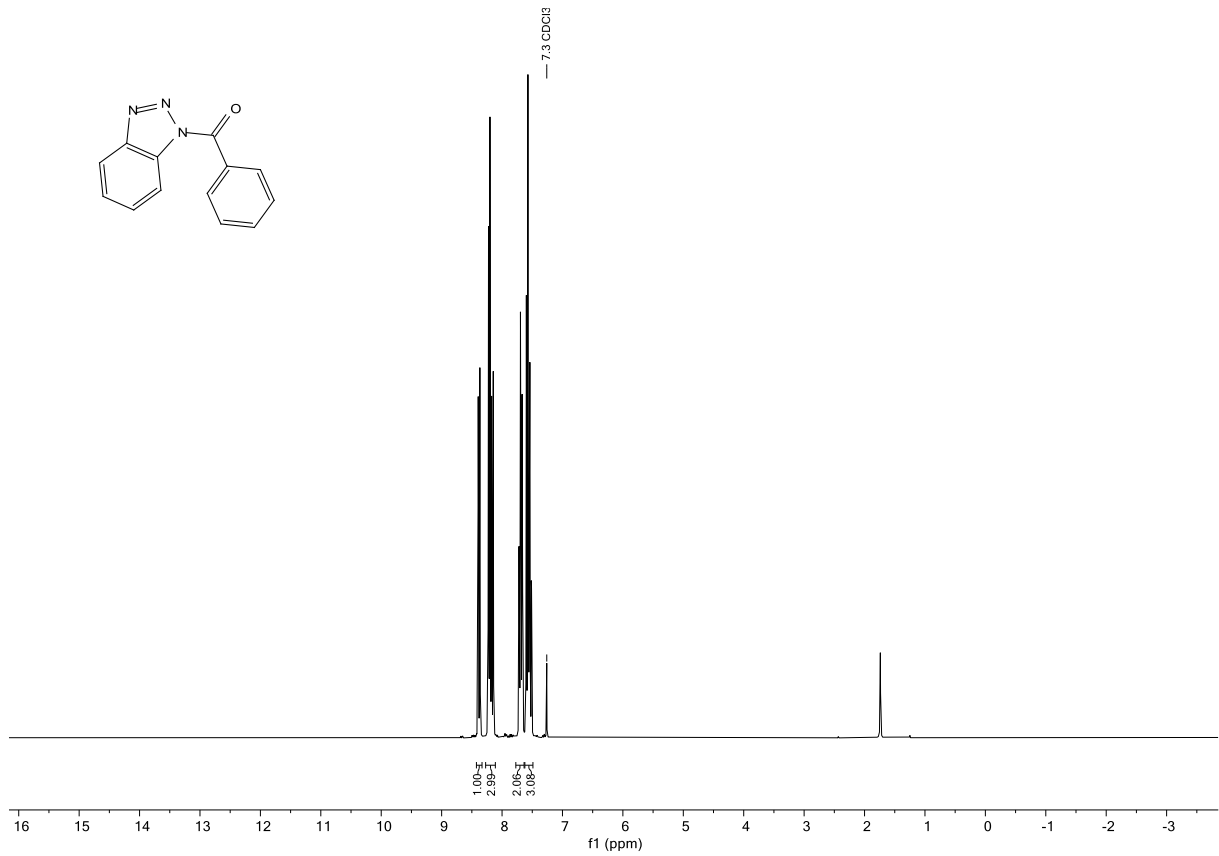
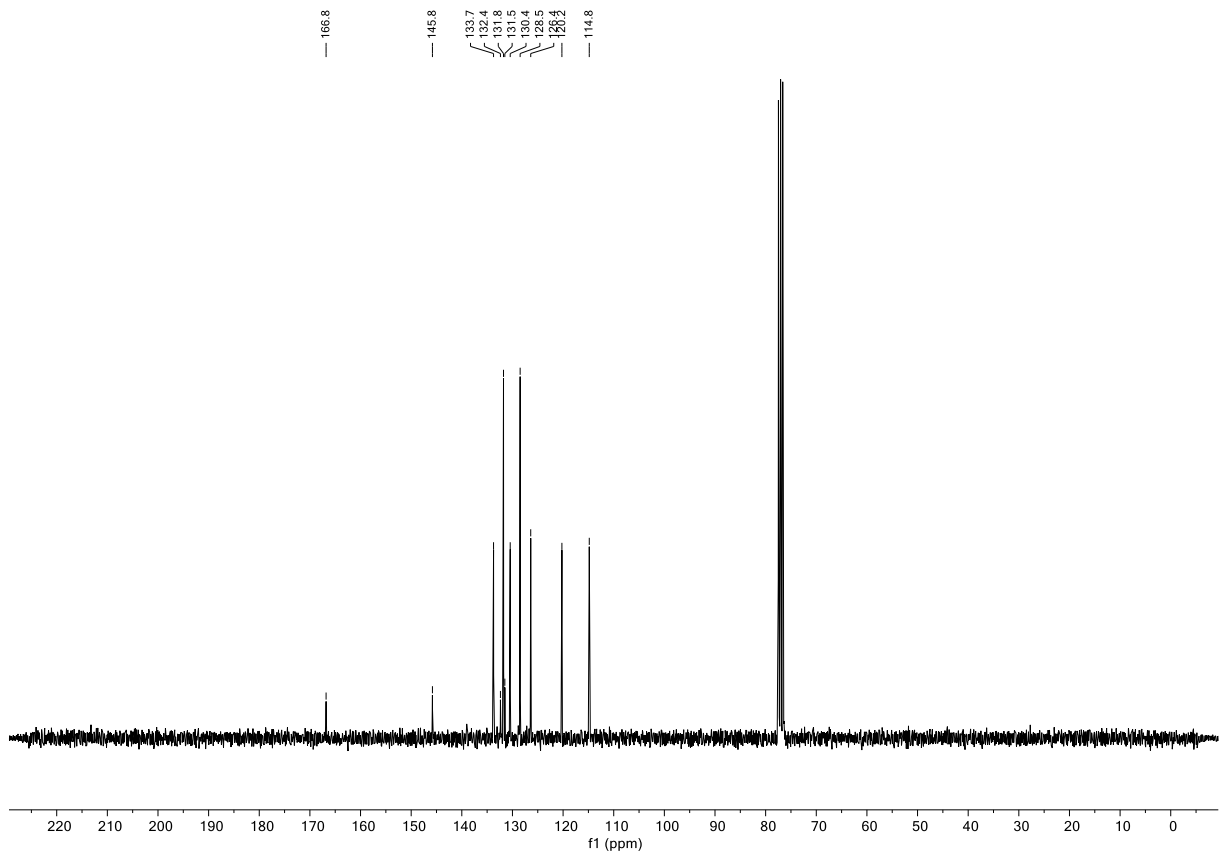


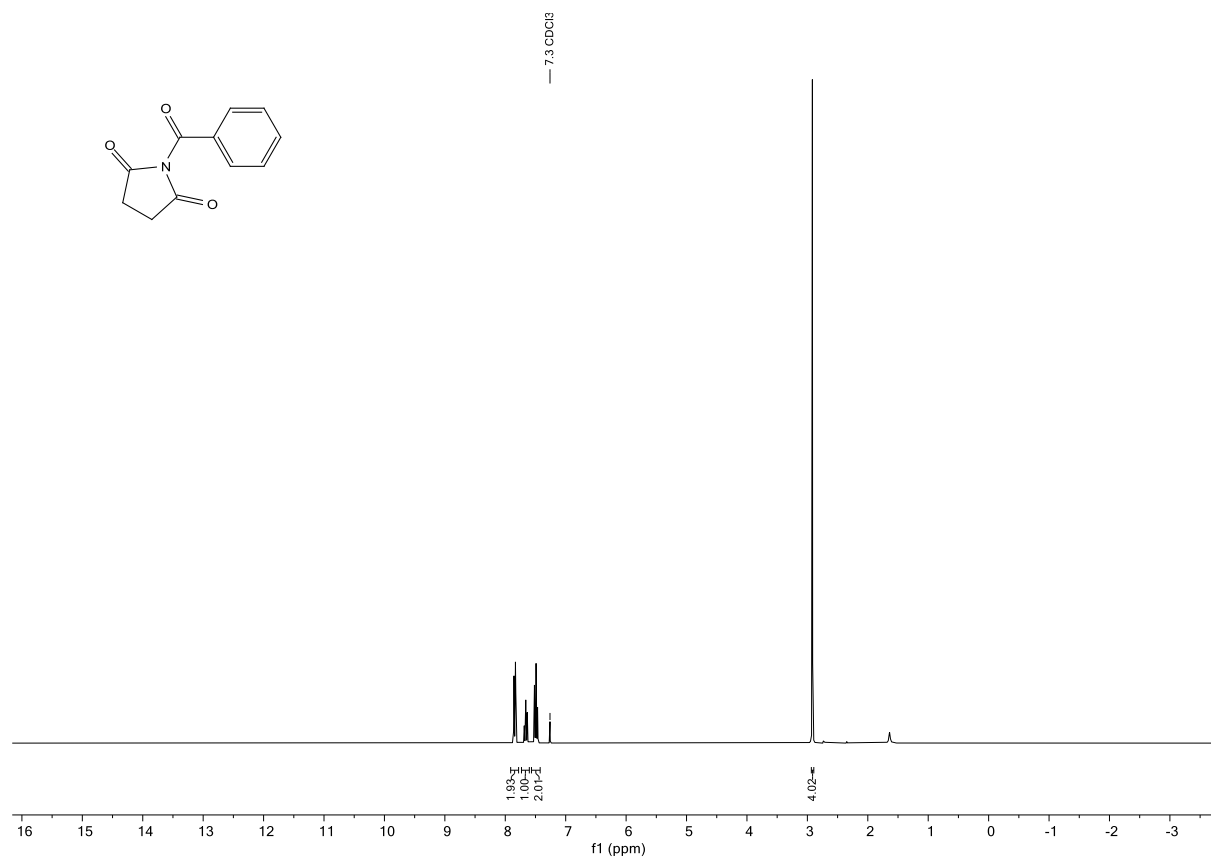
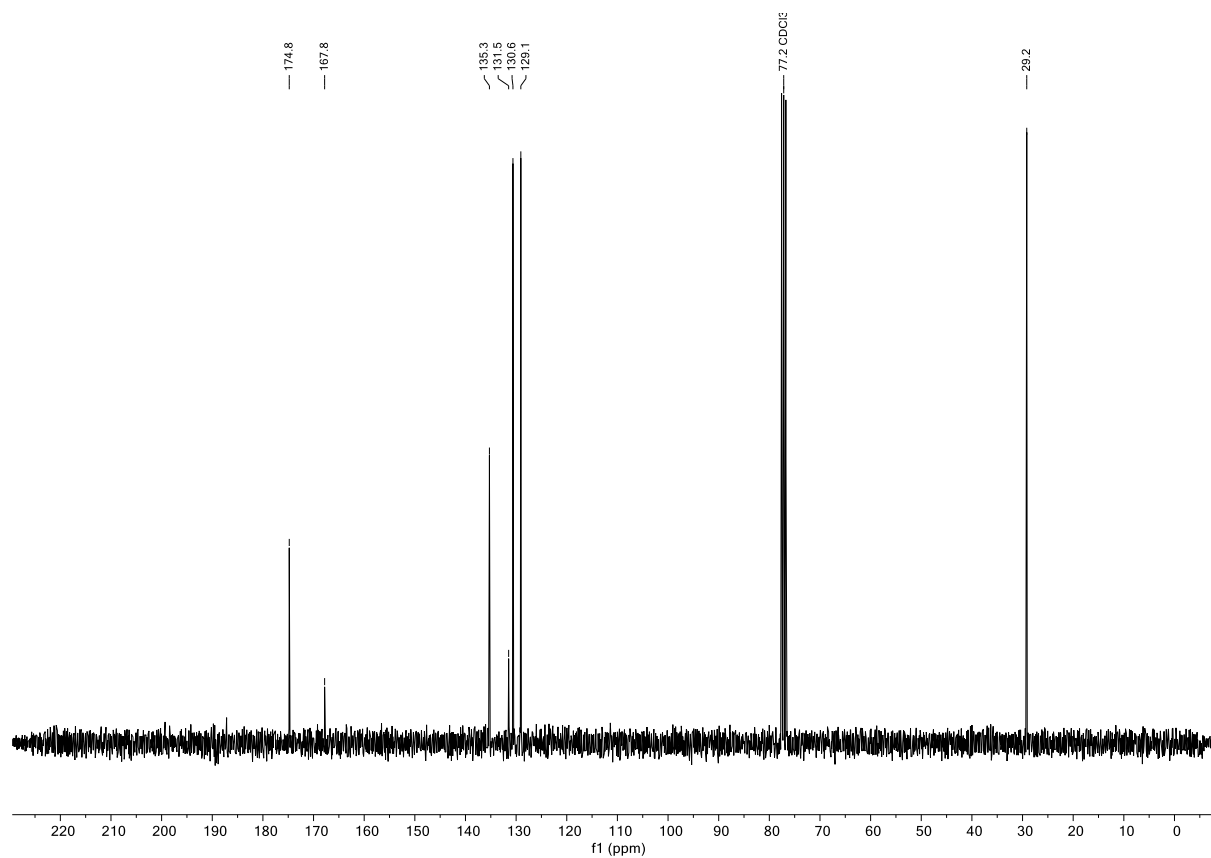
Spektrum 10.1-99: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 549.

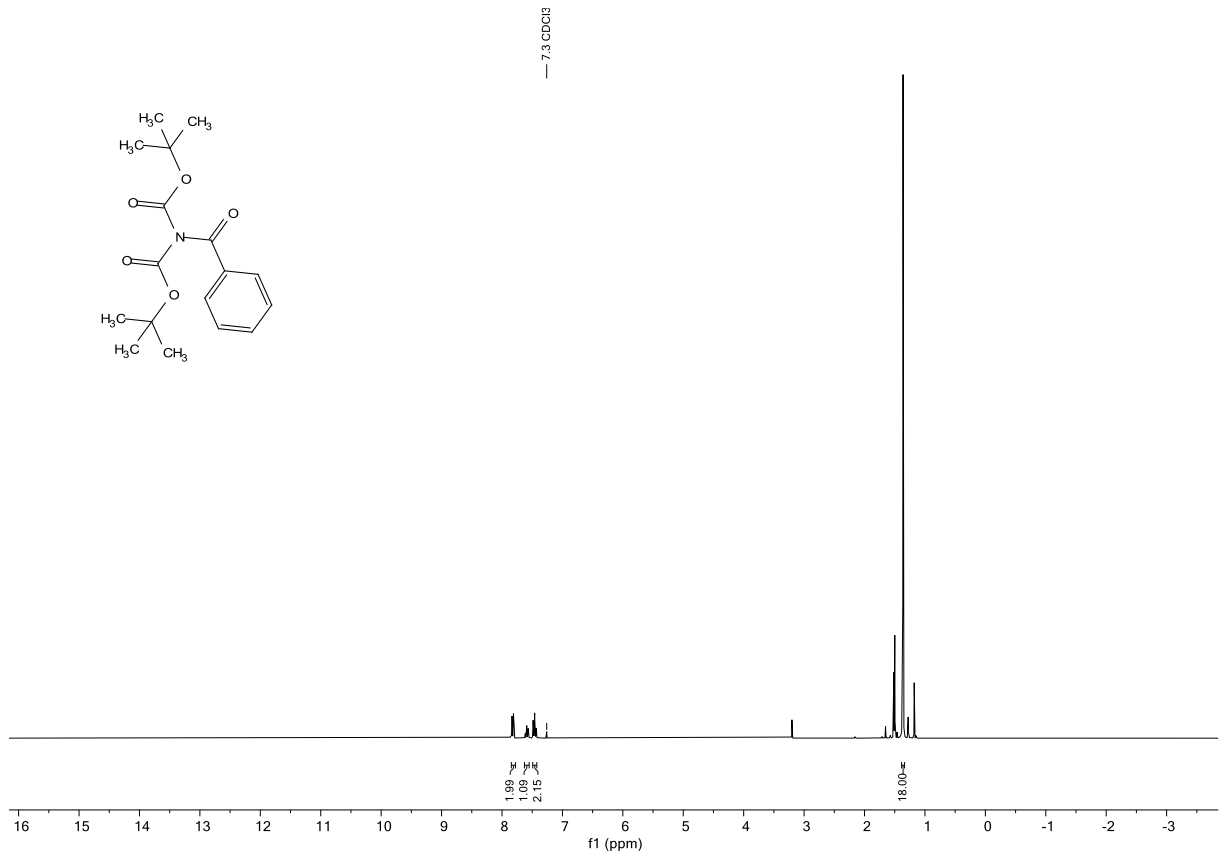
Spektrum 10.1-100: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 550.Spektrum 10.1-101: <sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 550.

Spektrum 10.1-102:  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **550**.

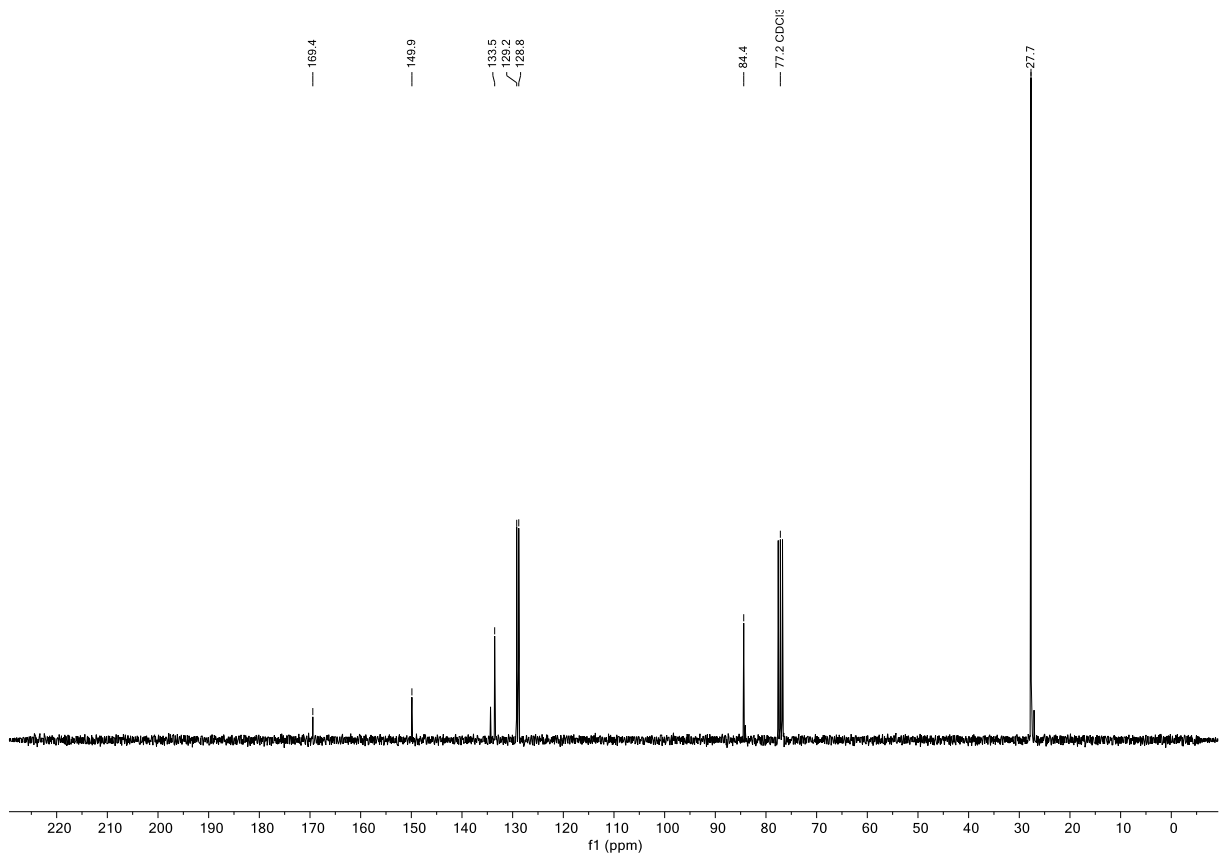
Spektrum 10.1-103: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **121**.Spektrum 10.1-104: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **121**.

Spektrum 10.1-105: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **122**.Spektrum 10.1-106: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **122**.

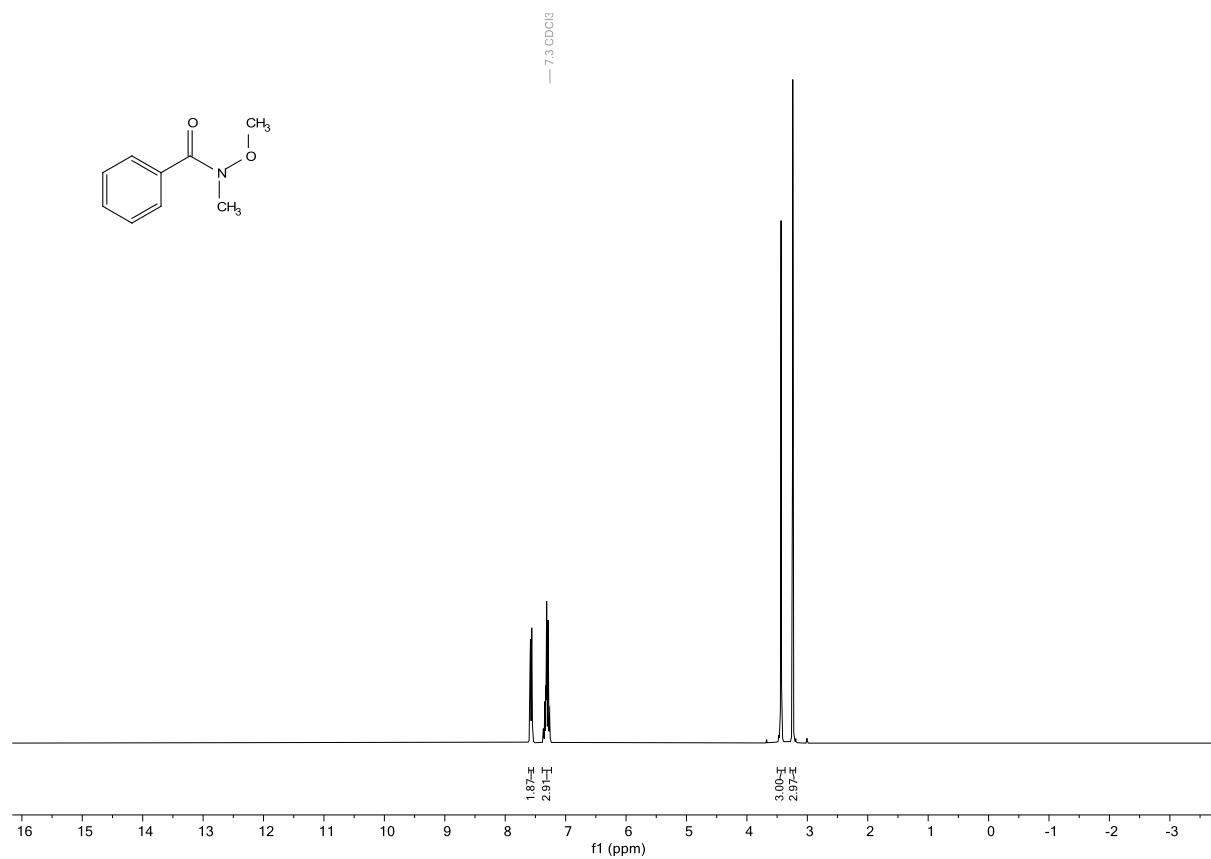
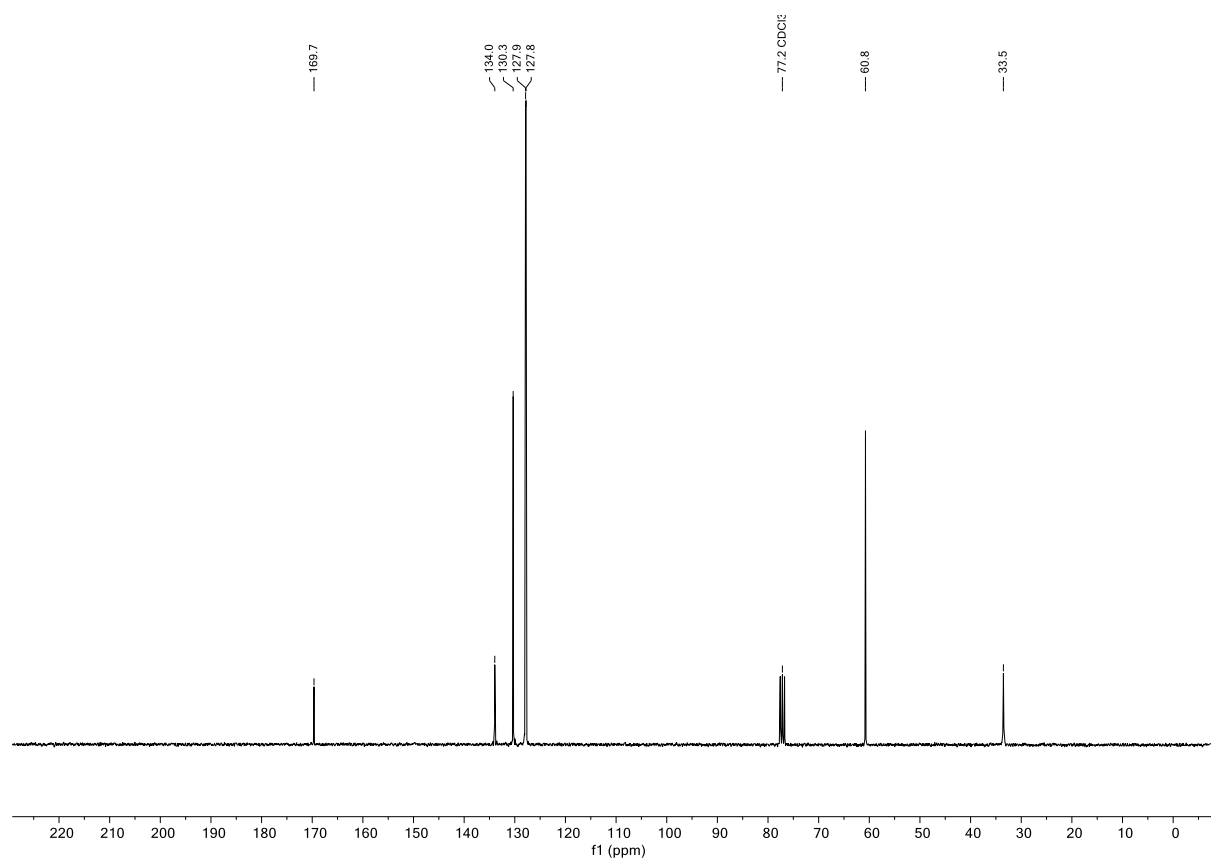
Spektrum 10.1-107:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **123**.Spektrum 10.1-108:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **123**.

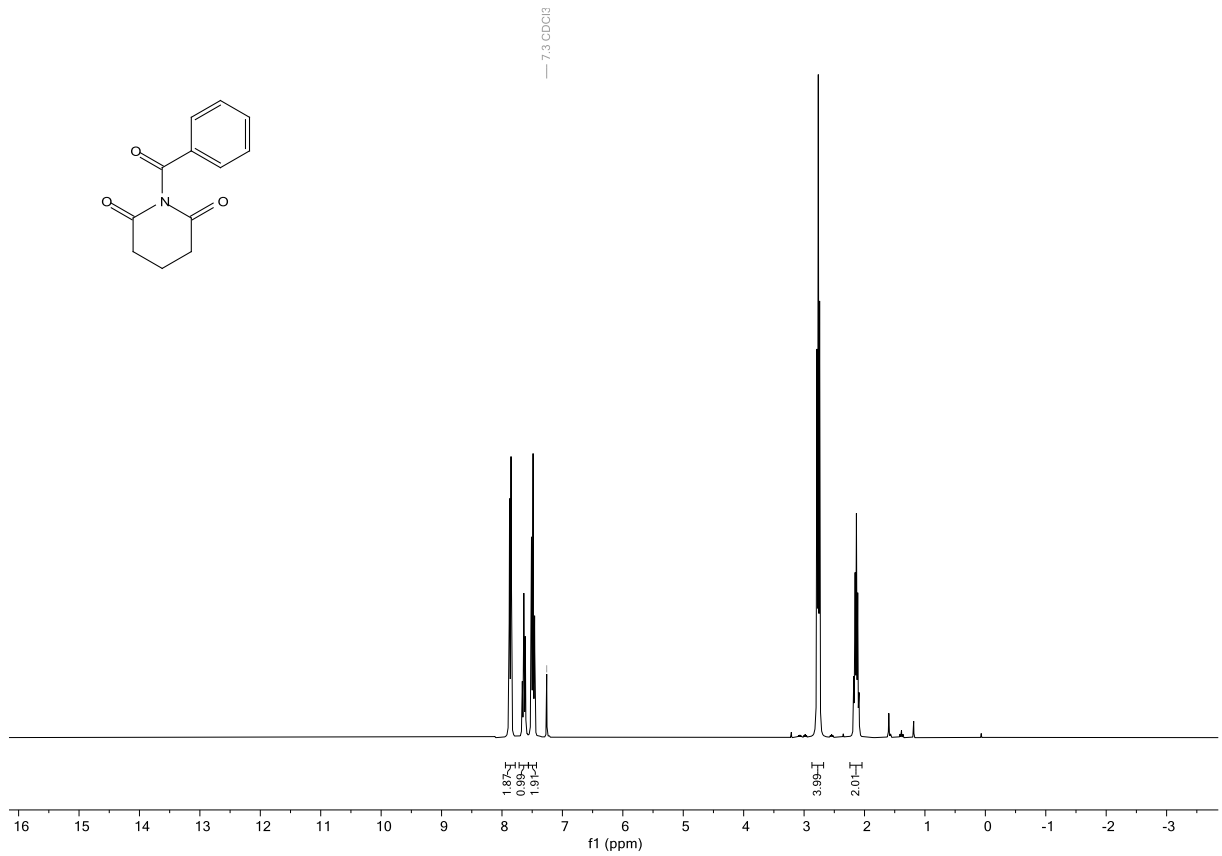
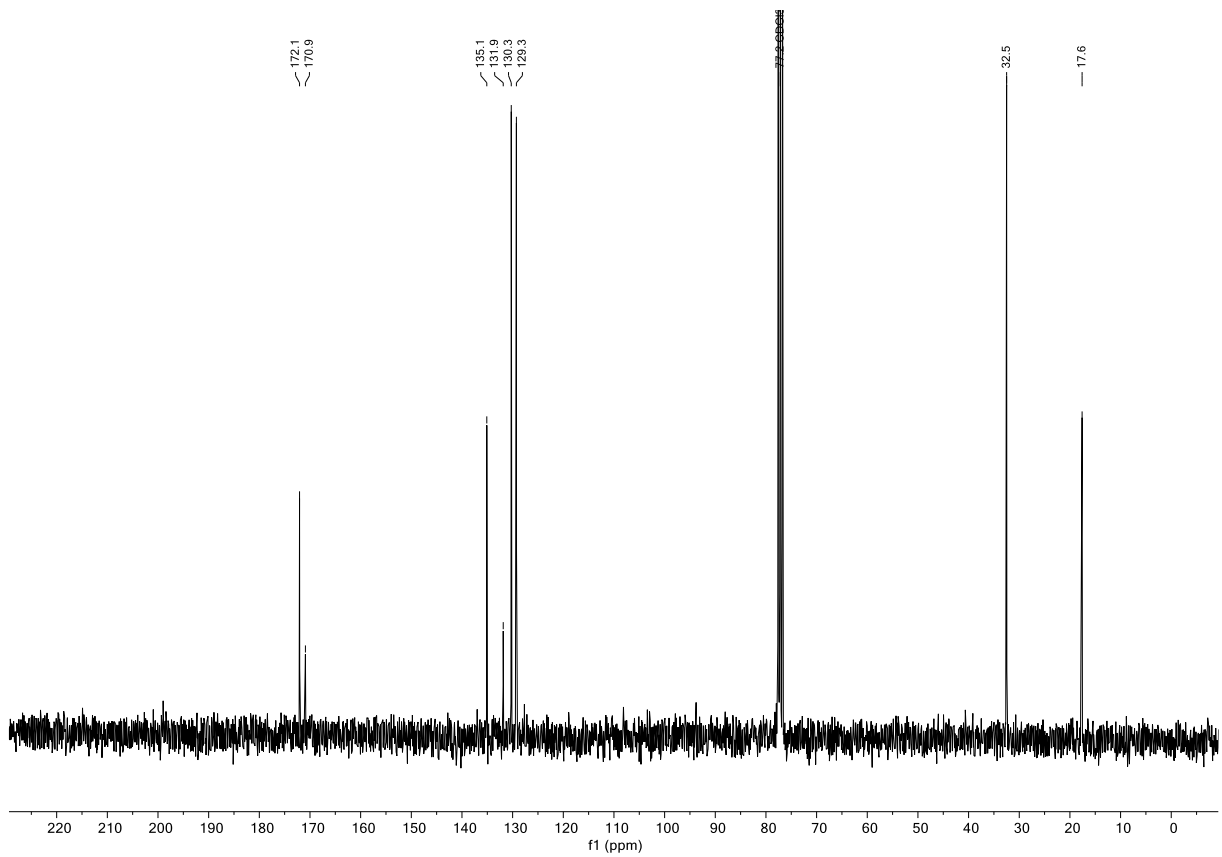


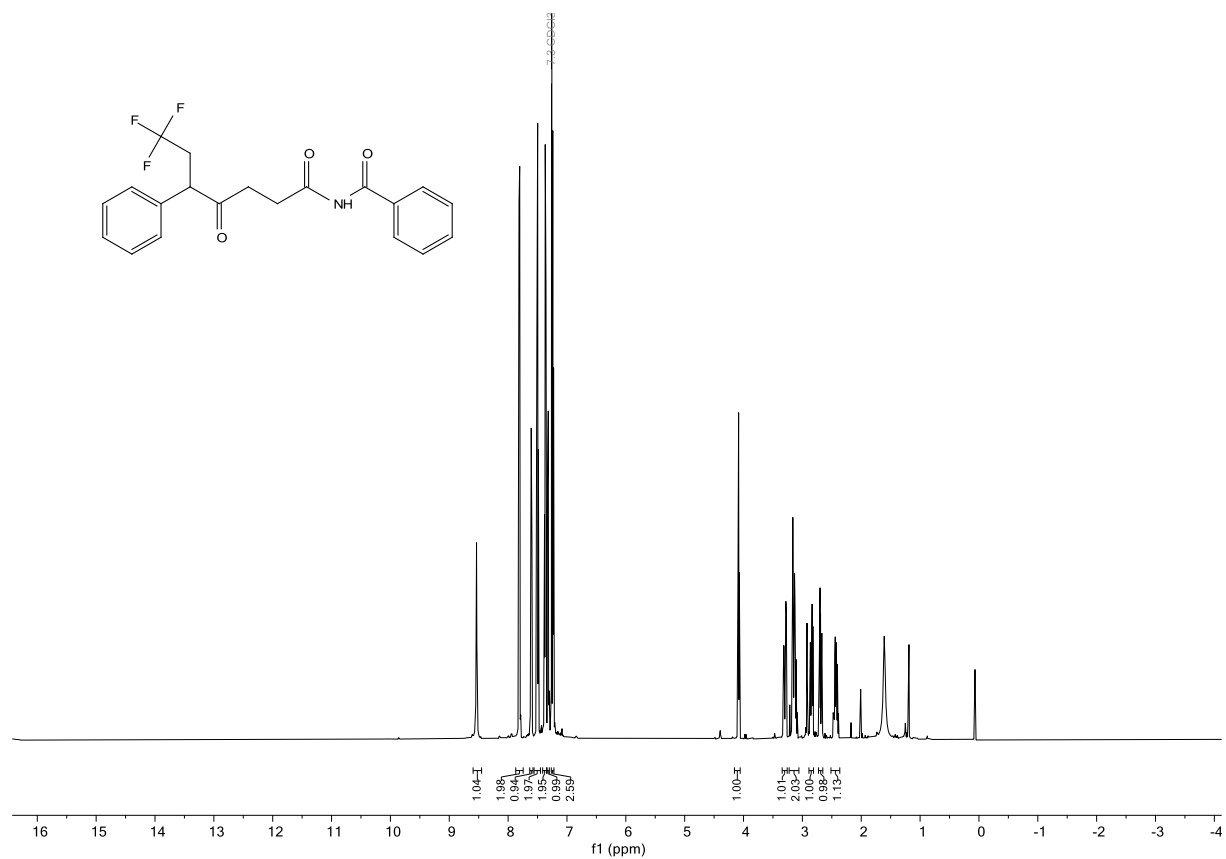
Spektrum 10.1-109: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **224**.



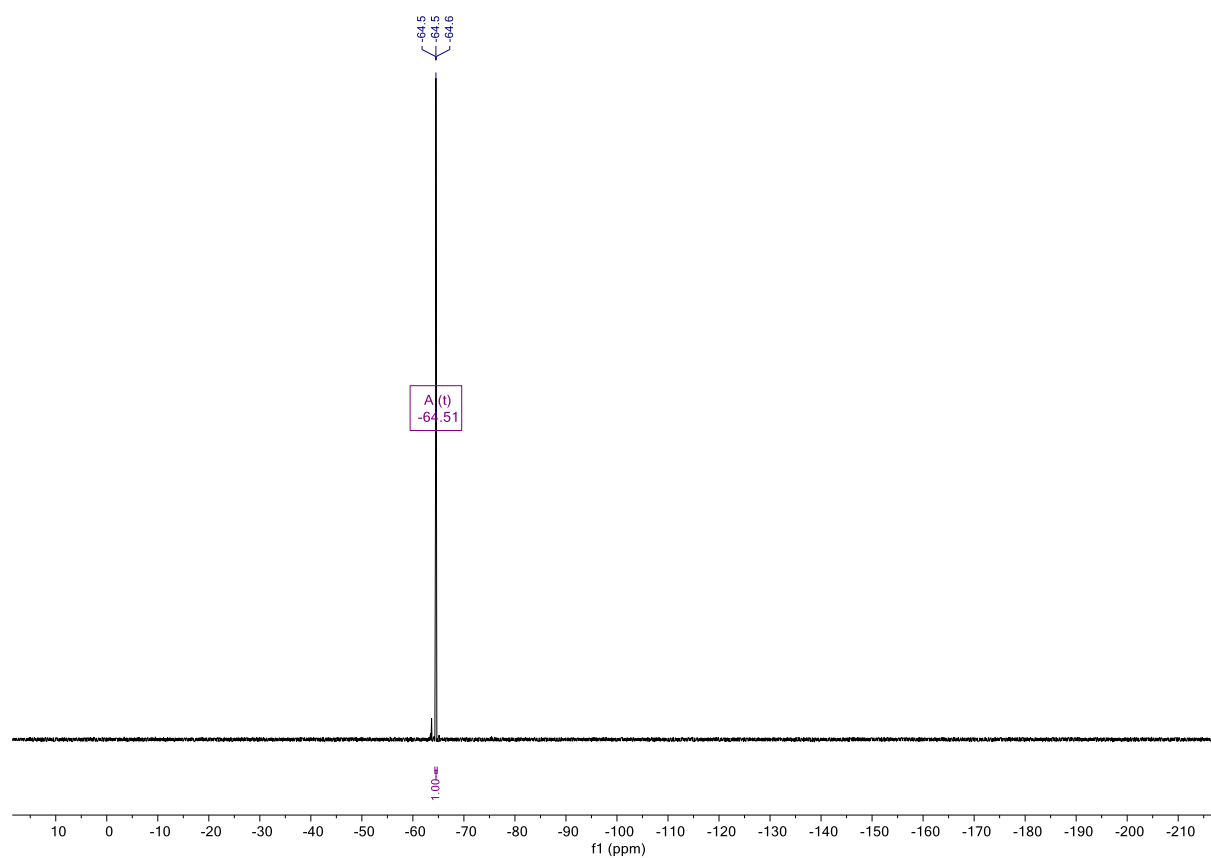
Spektrum 10.1-110: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **224**.

Spektrum 10.1-111:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 225.Spektrum 10.1-112:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 225.

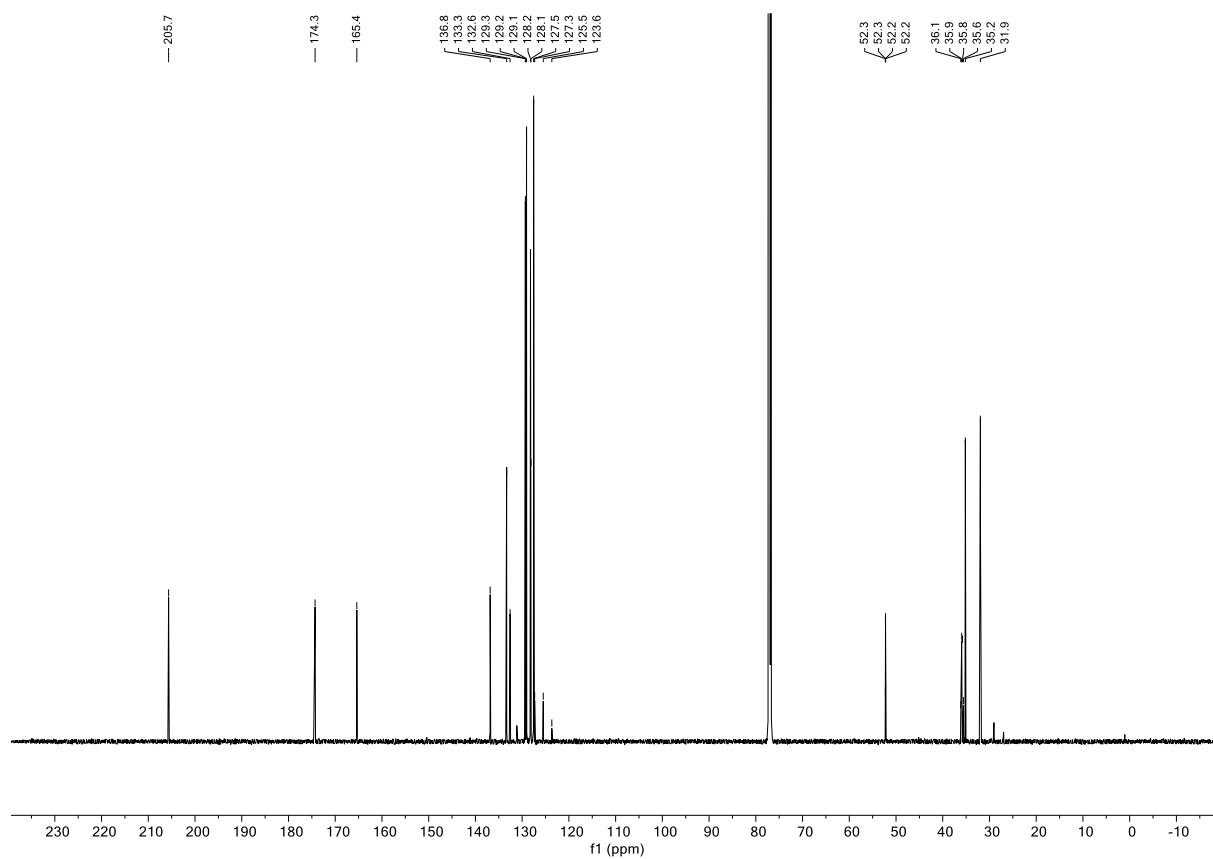
Spektrum 10.1-113: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **226**.Spektrum 10.1-114: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **226**.



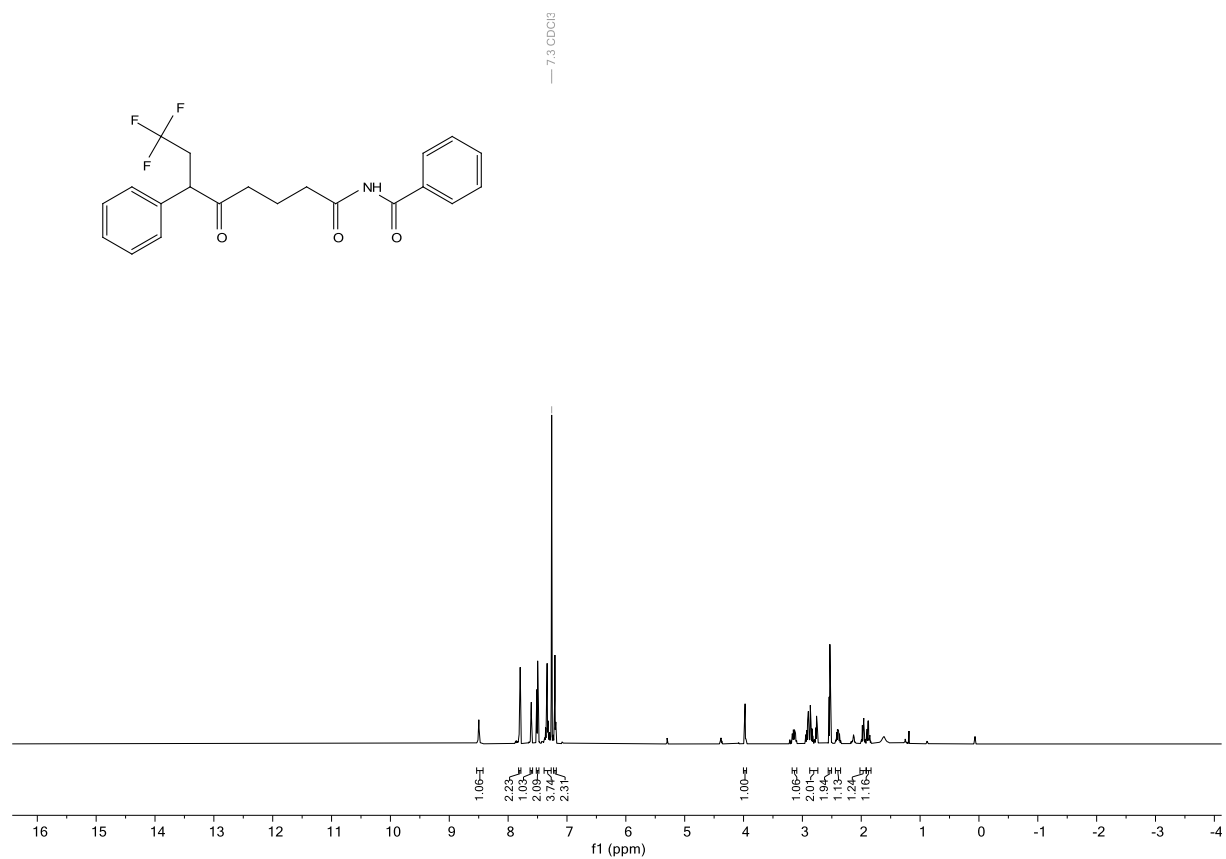
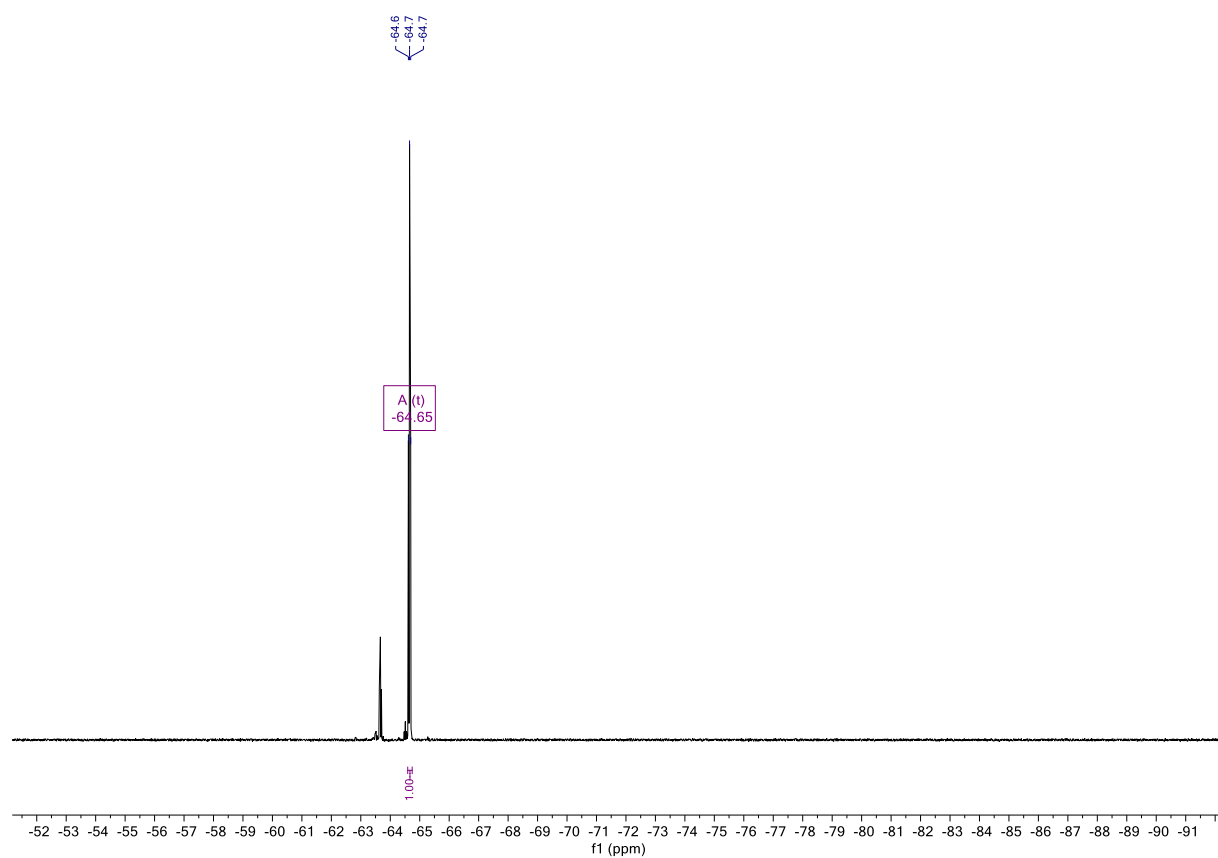
Spektrum 10.1-115:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **232**.

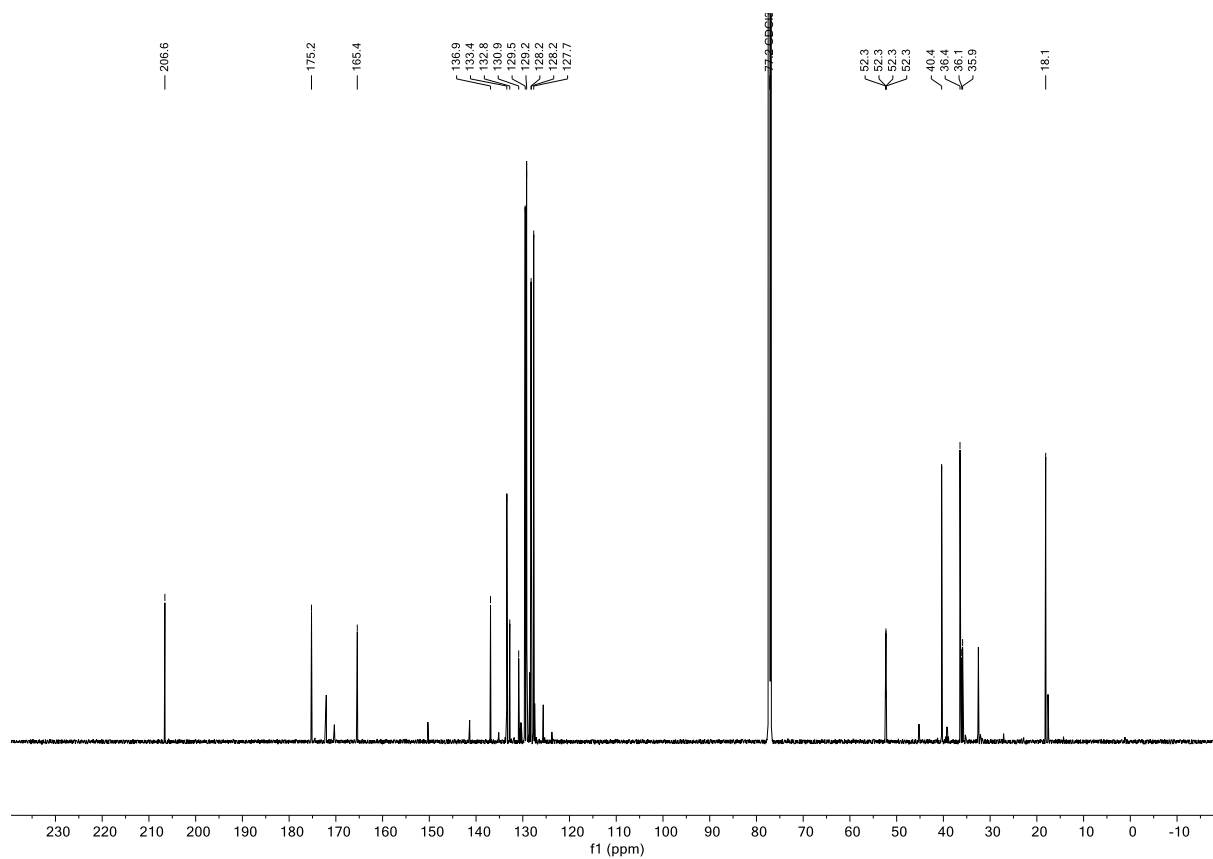


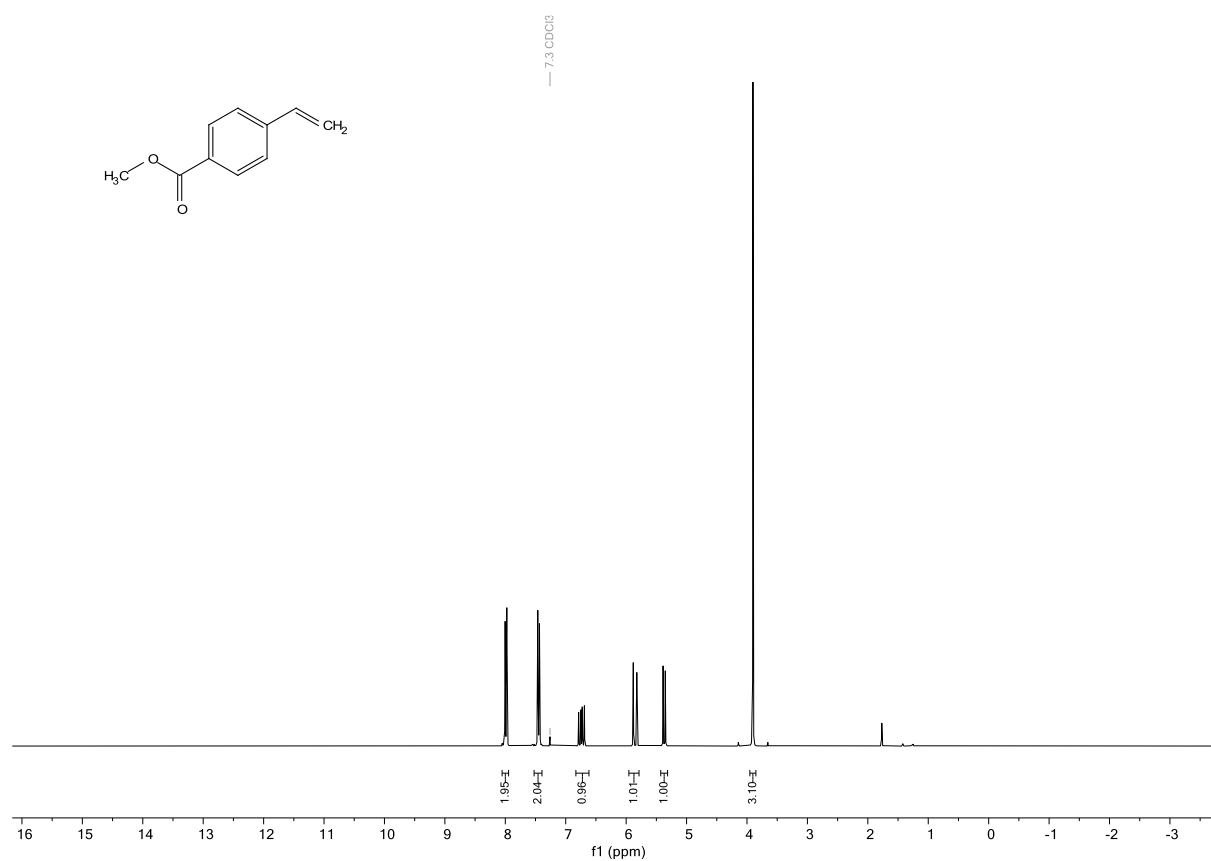
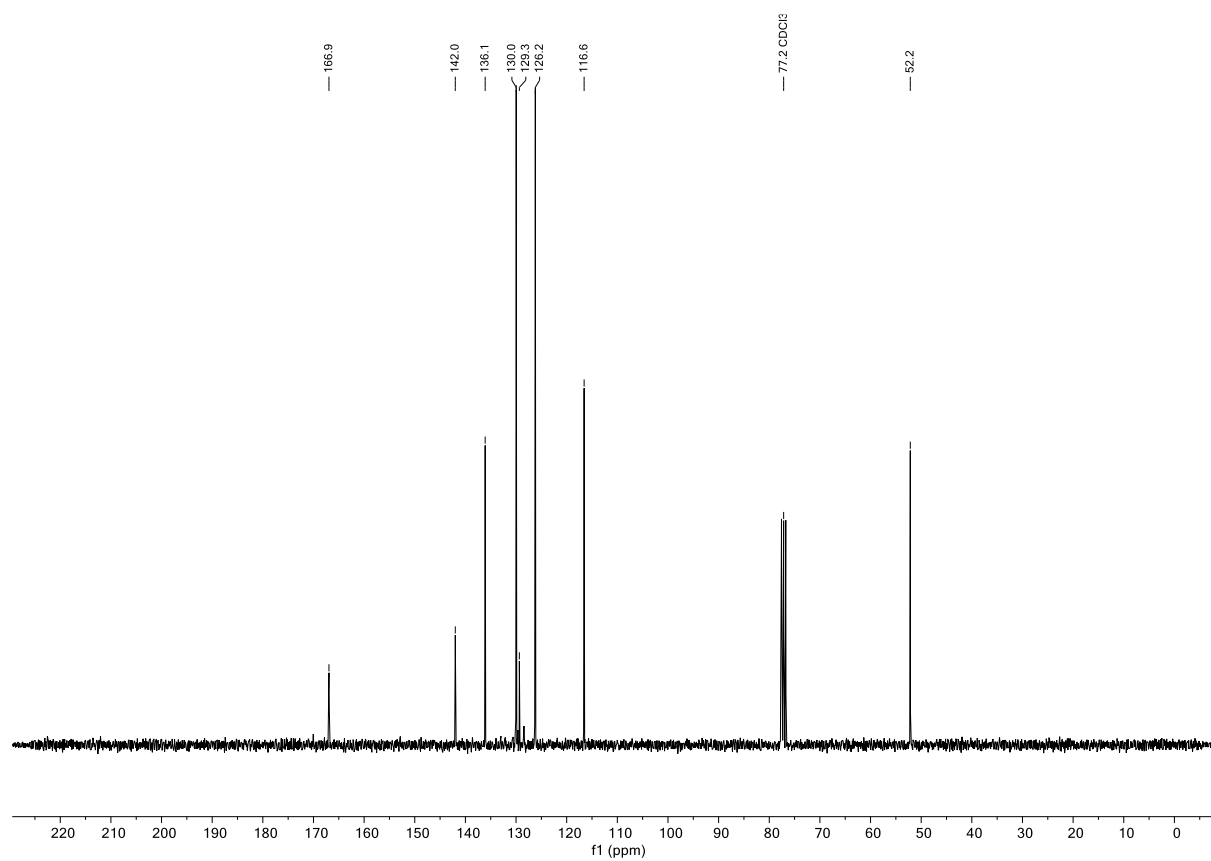
Spektrum 10.1-116:  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **232**.

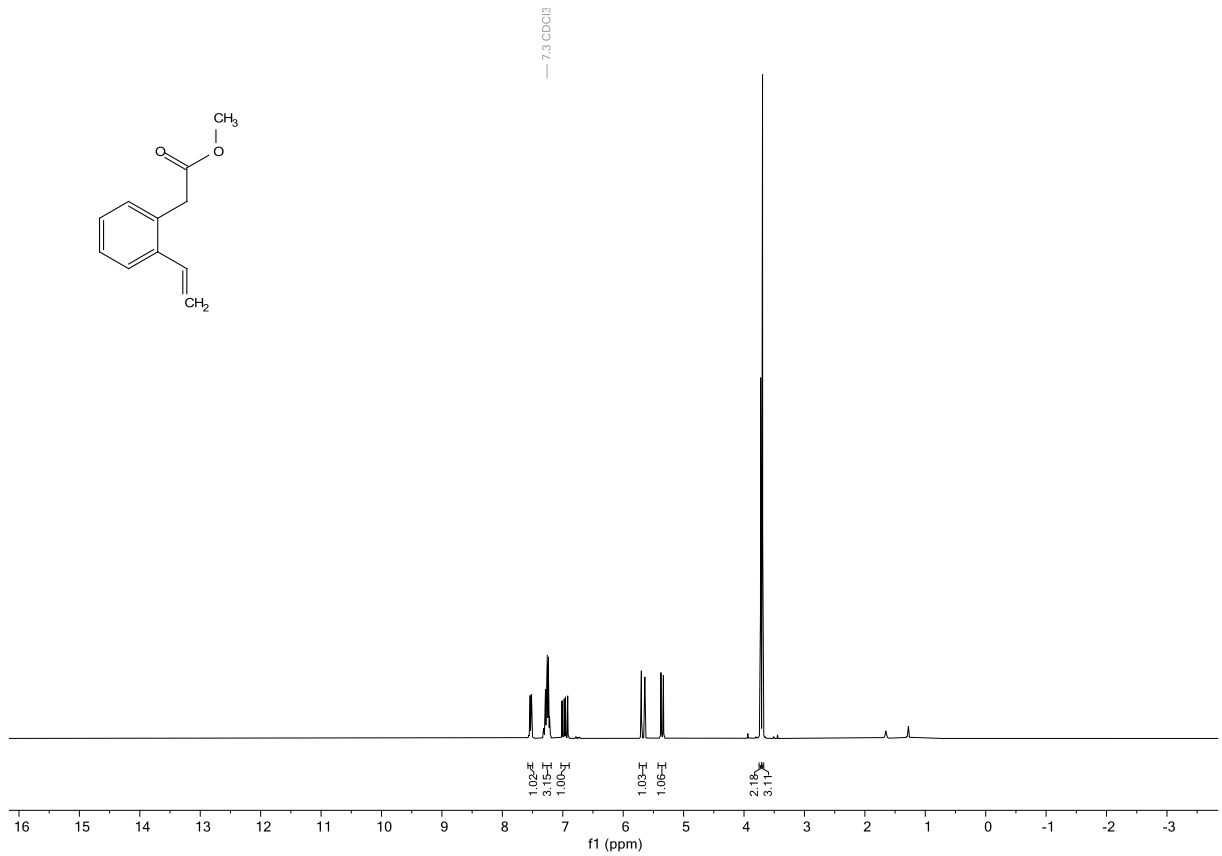
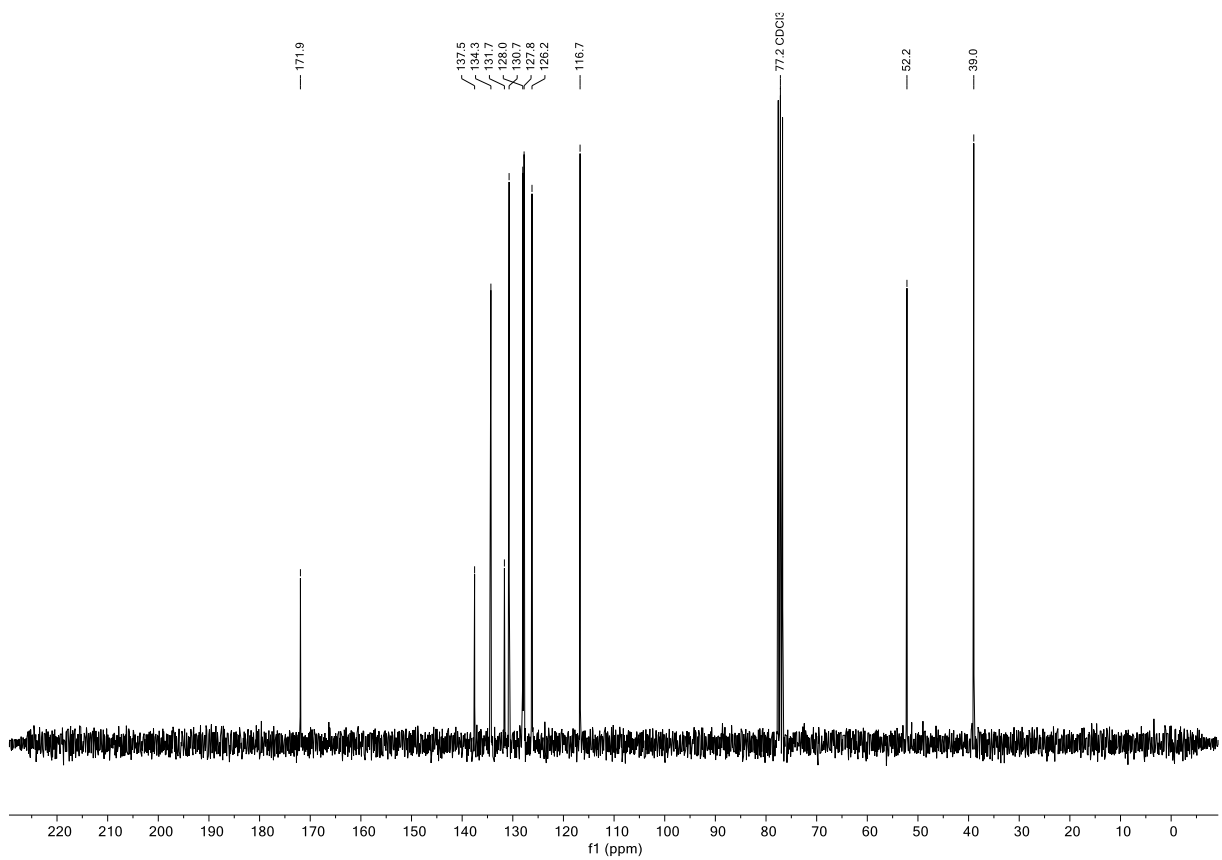


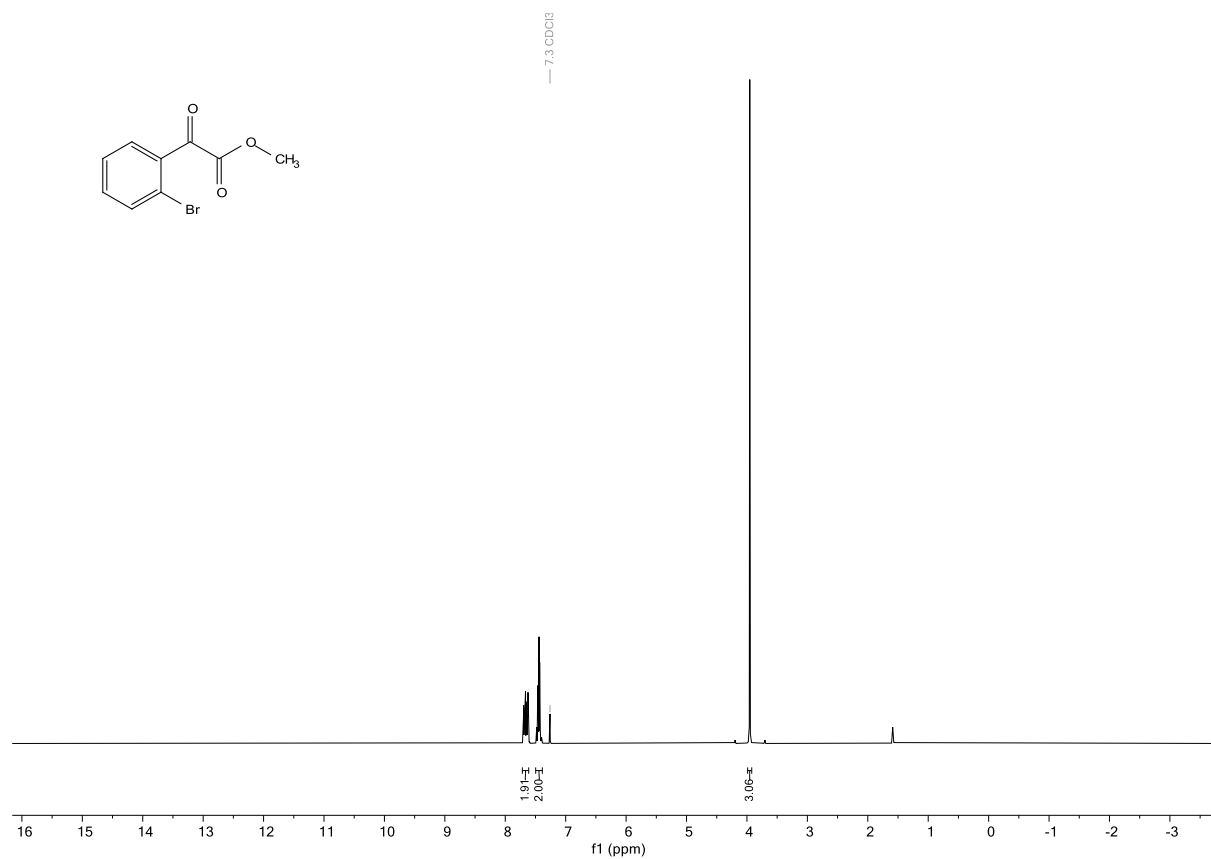
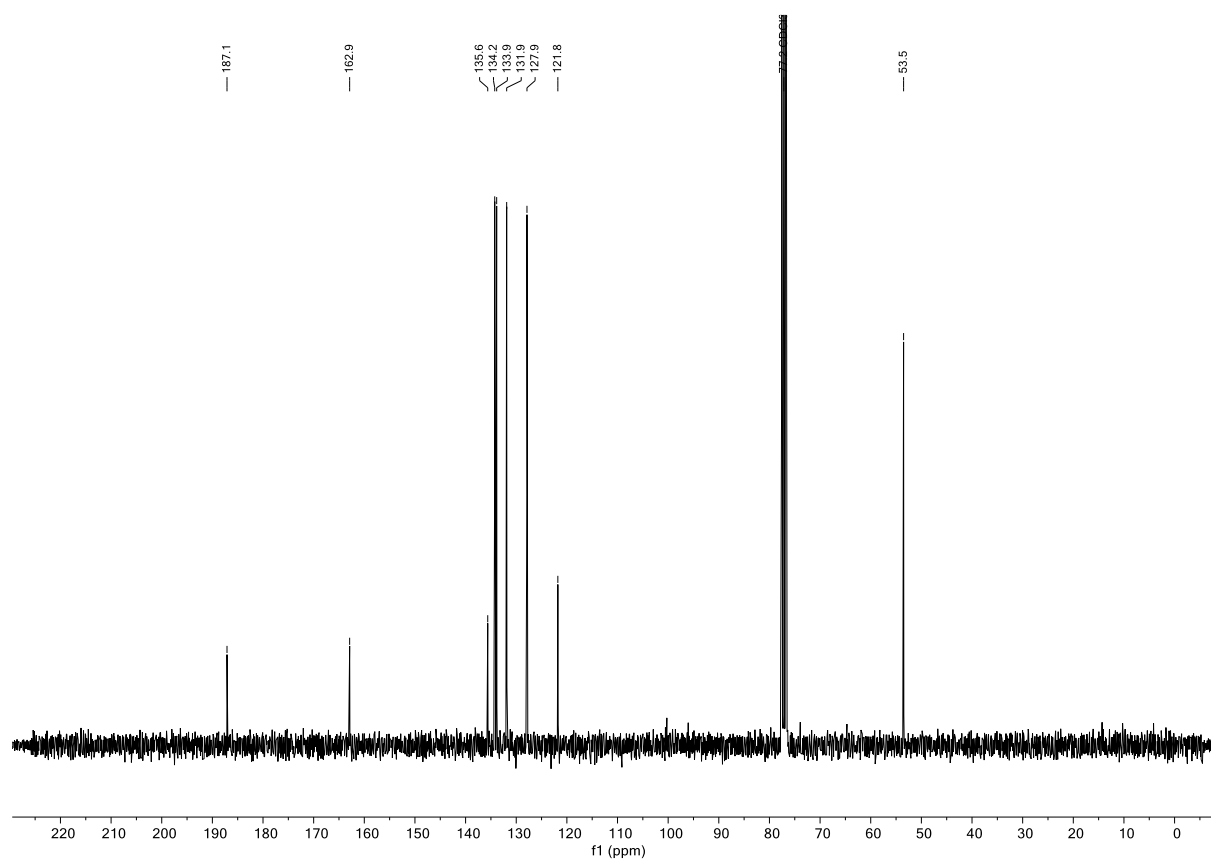
Spektrum 10.1-117:  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **232**.

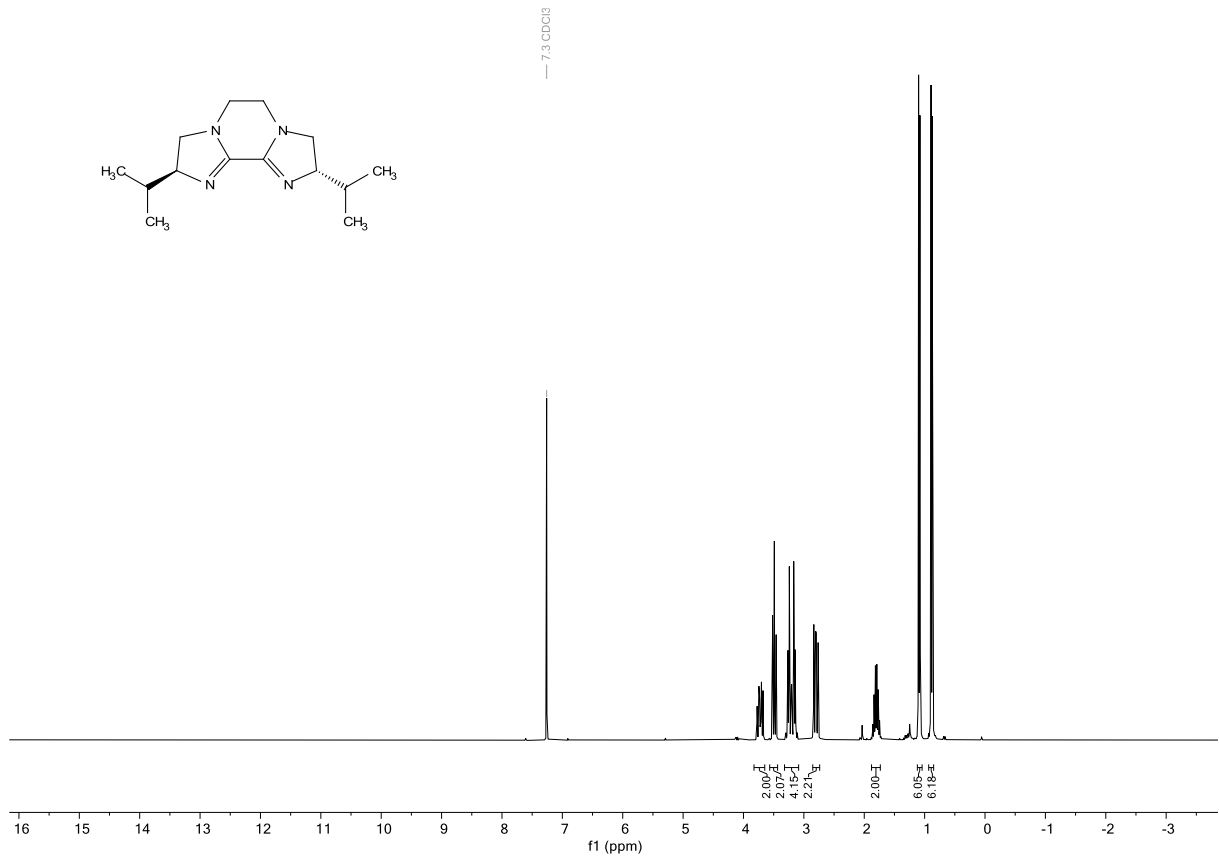
Spektrum 10.1-118: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 233.Spektrum 10.1-119: <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 233.

Spektrum 10.1-120: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **233**.

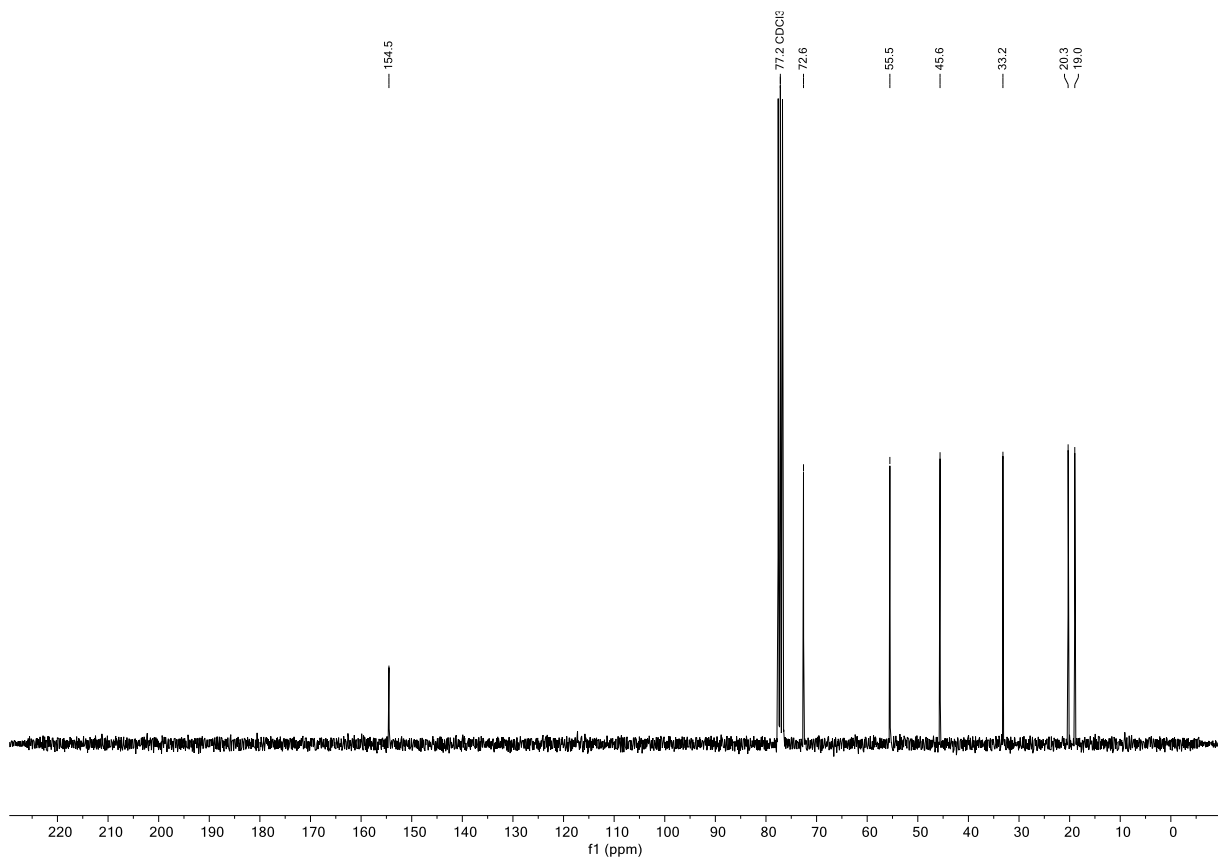
Spektrum 10.1-121:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 234.Spektrum 10.1-122:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 234.

Spektrum 10.1-123: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **237**.Spektrum 10.1-124: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **237**.

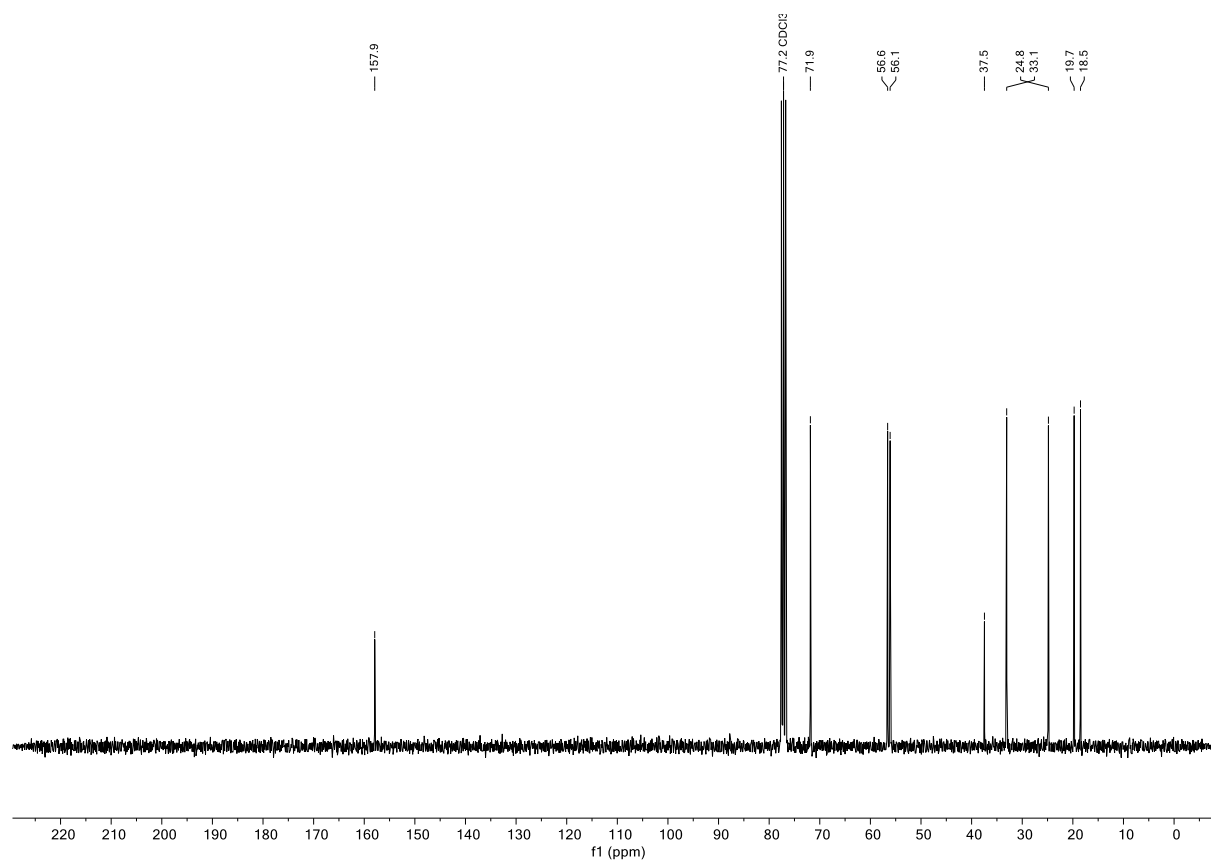
Spektrum 10.1-125: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **242**.Spektrum 10.1-126: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **242**.

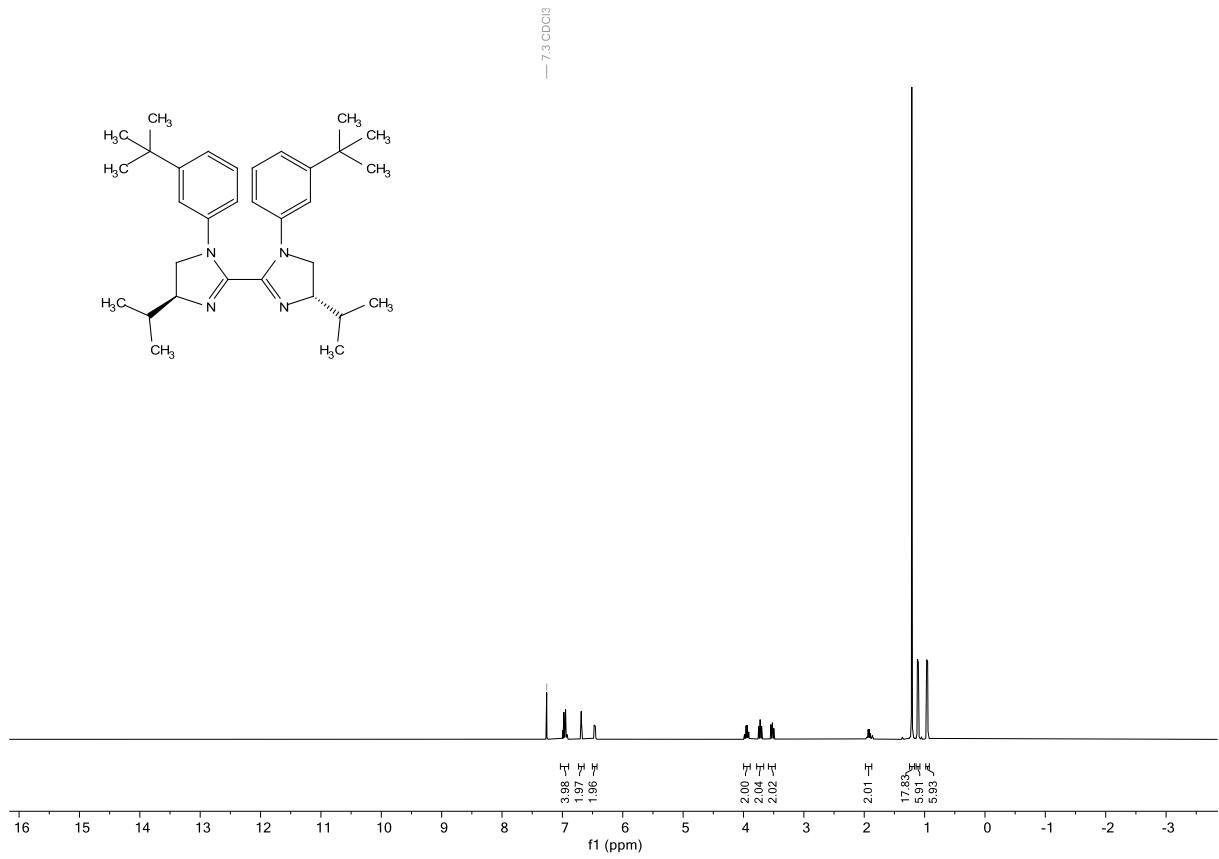


Spektrum 10.1-127: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 212.

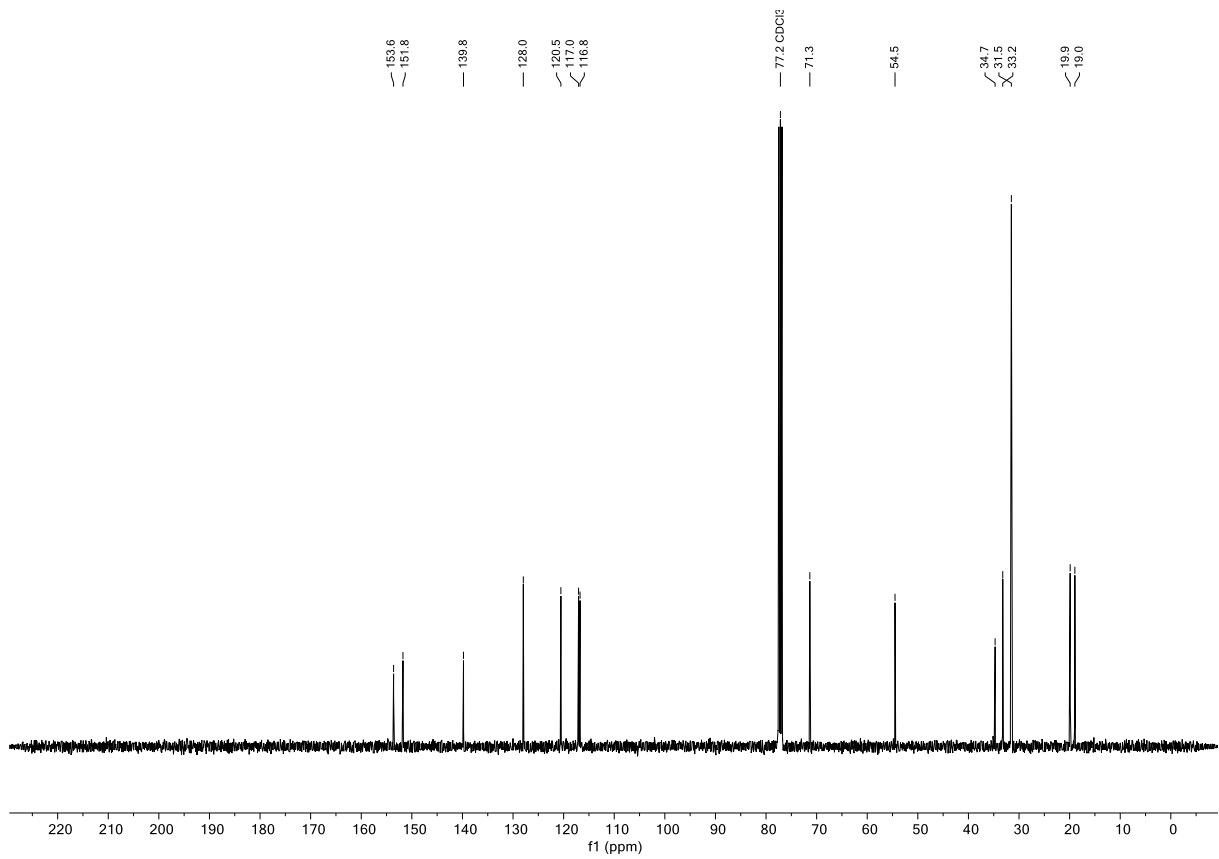


Spektrum 10.1-128: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 212.

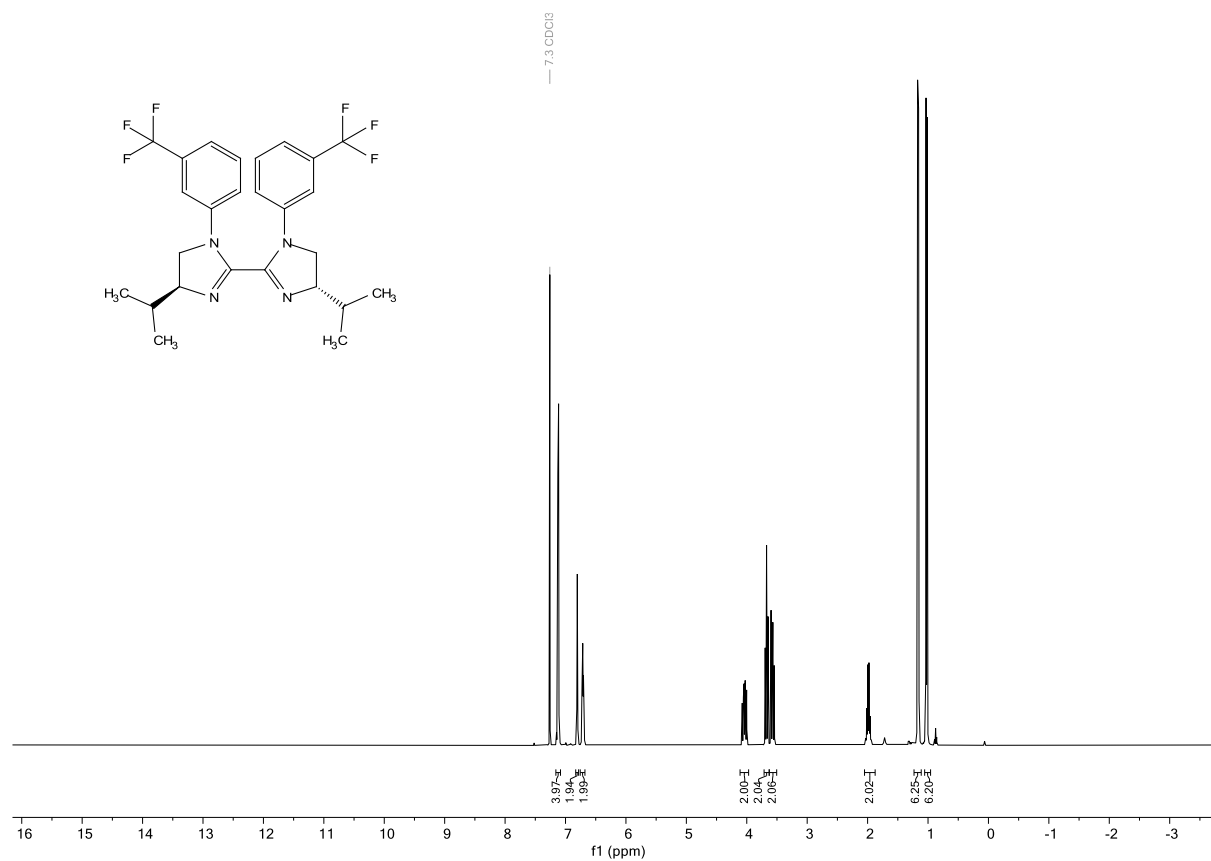
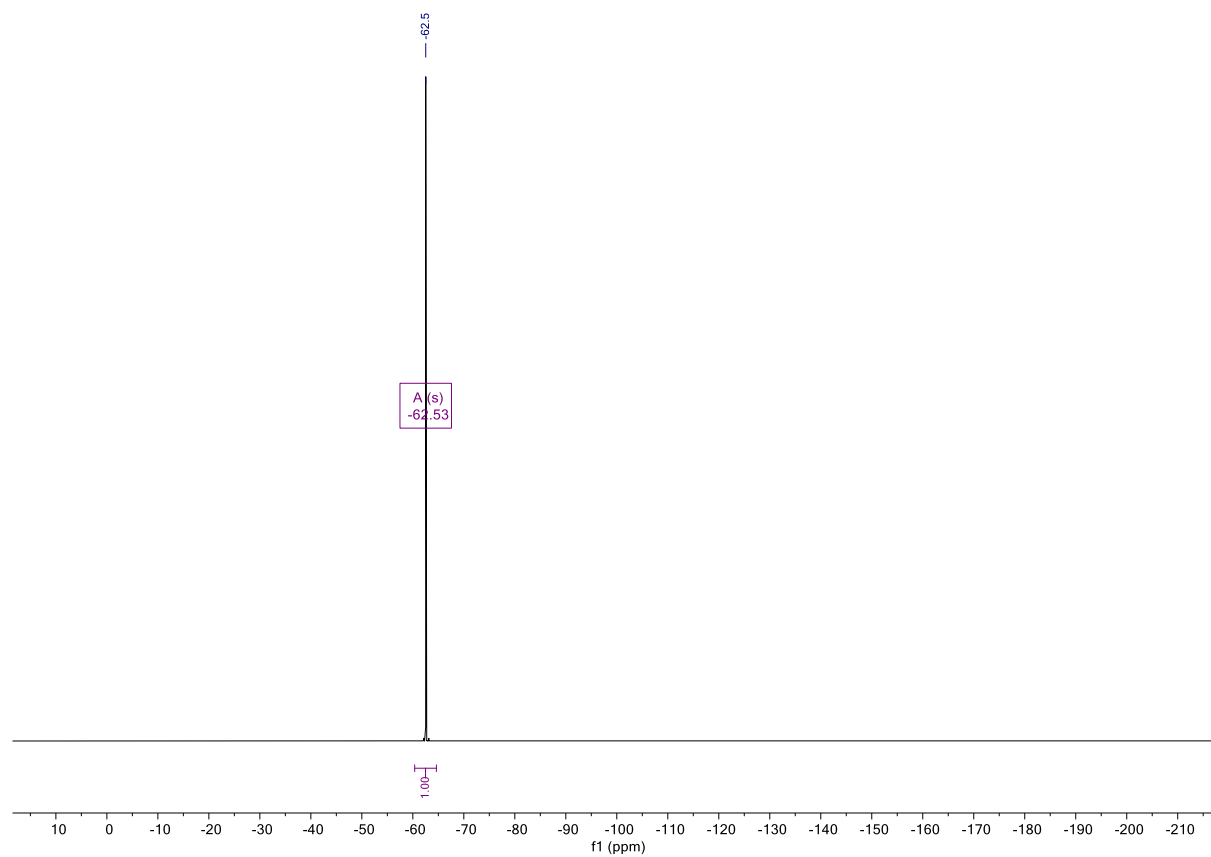
Spektrum 10.1-129: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 213.Spektrum 10.1-130: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 213.

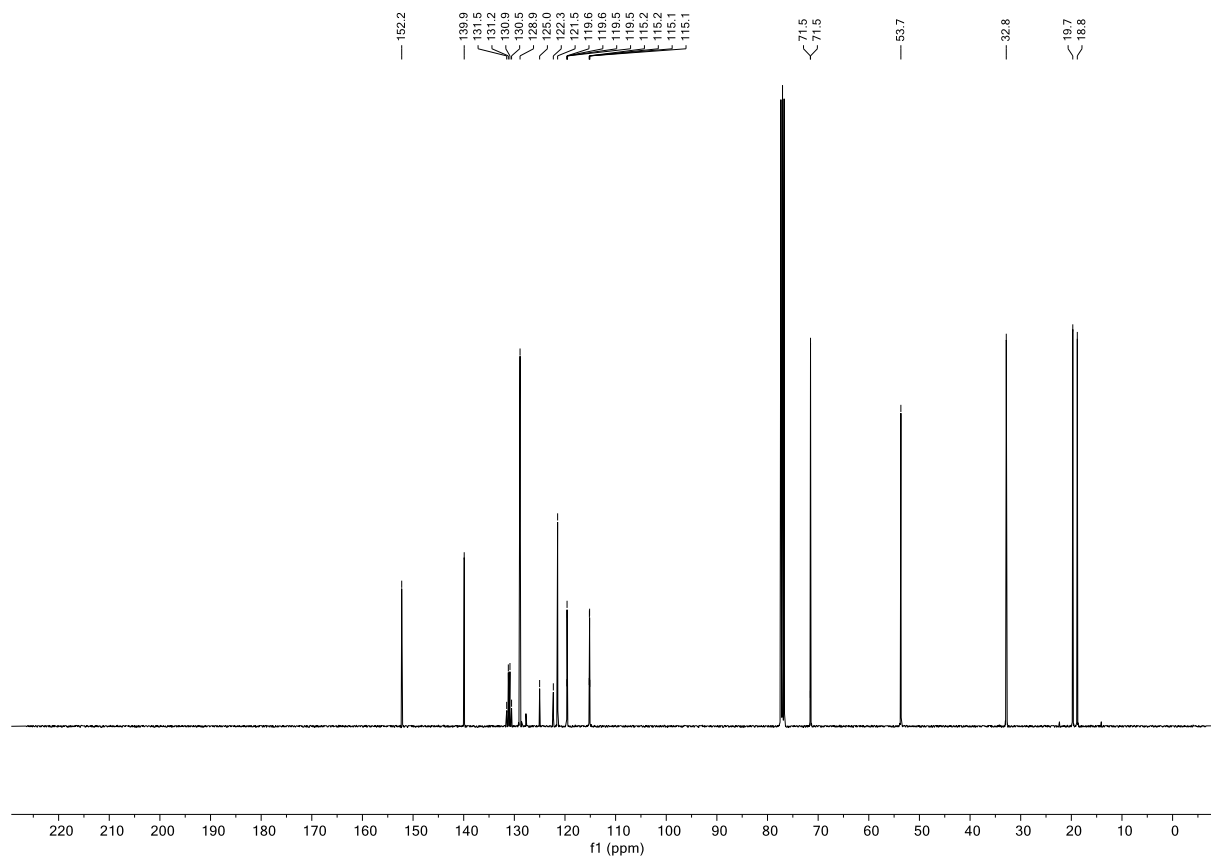


Spektrum 10.1-131: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **215**.

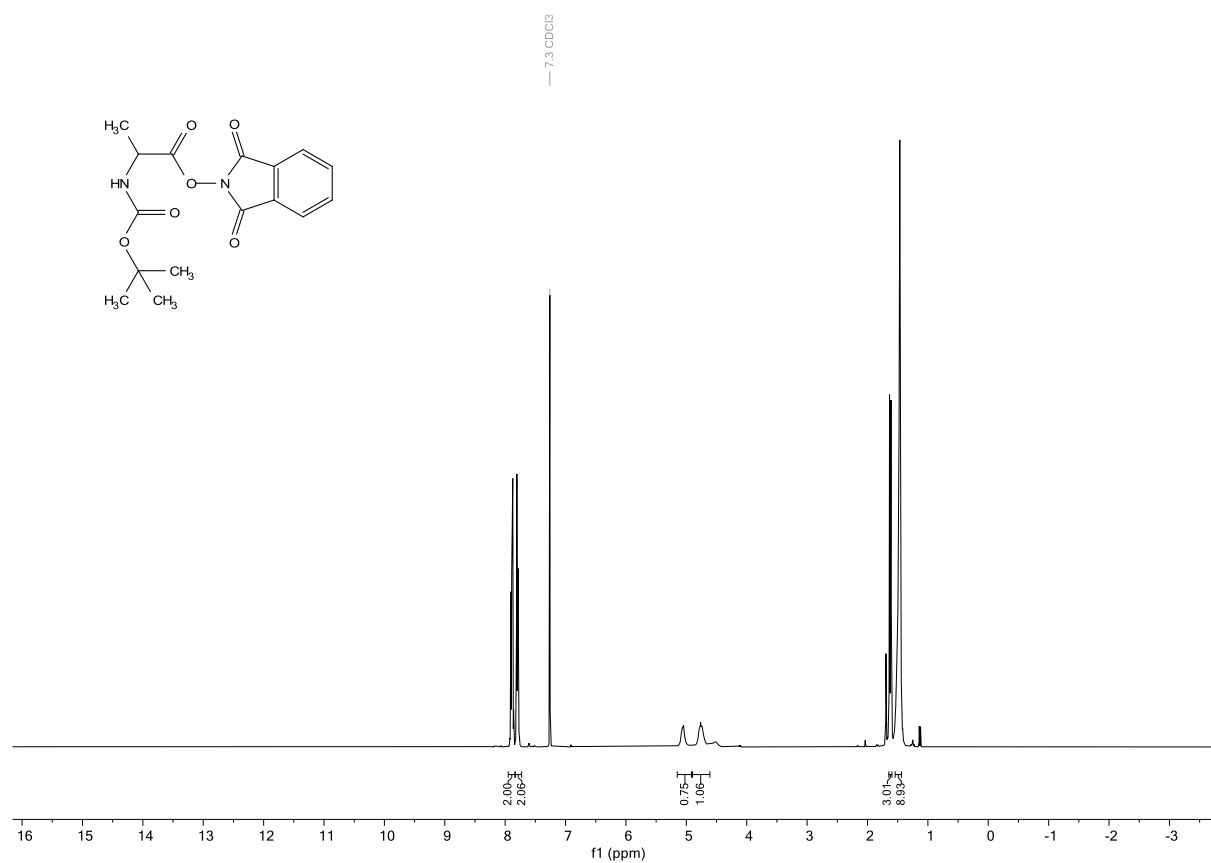
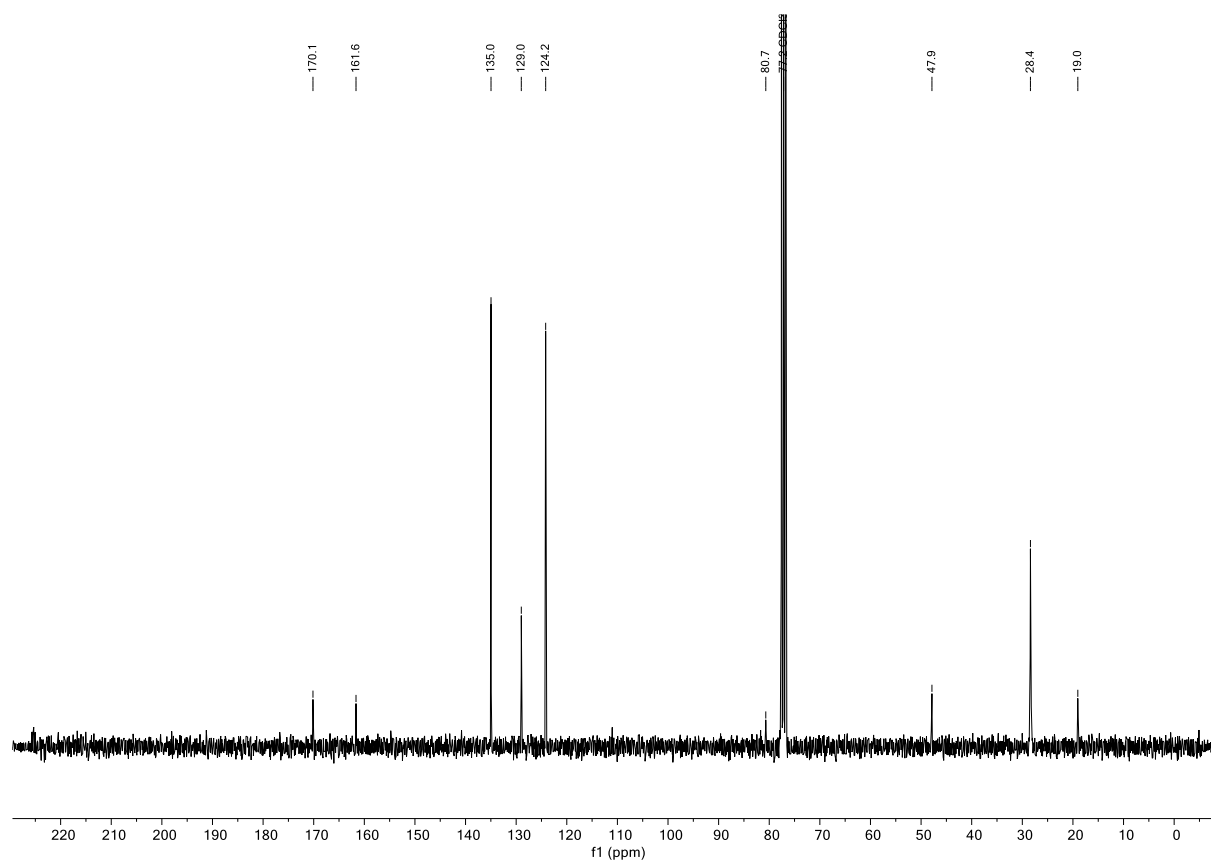


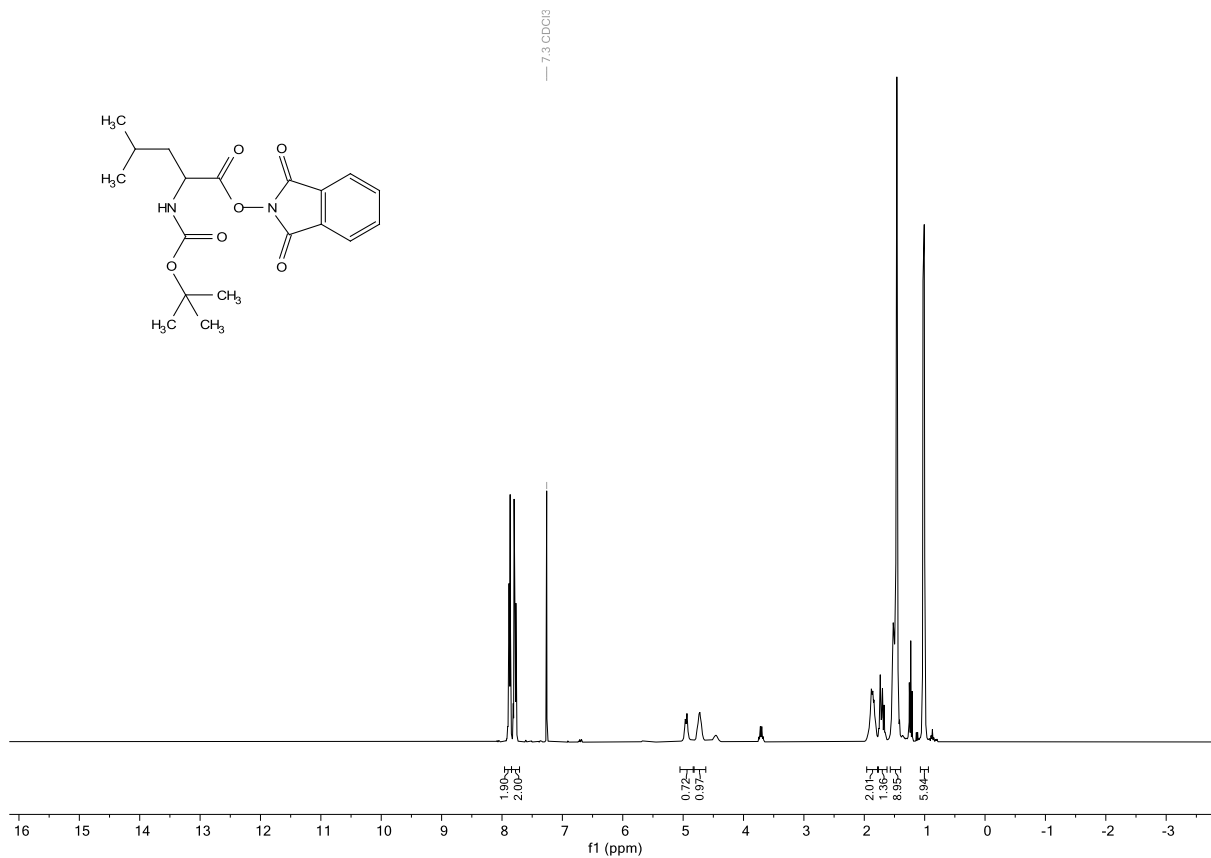
Spektrum 10.1-132: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **215**.

Spektrum 10.1-133: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 214.Spektrum 10.1-134: <sup>1</sup>H-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 214.

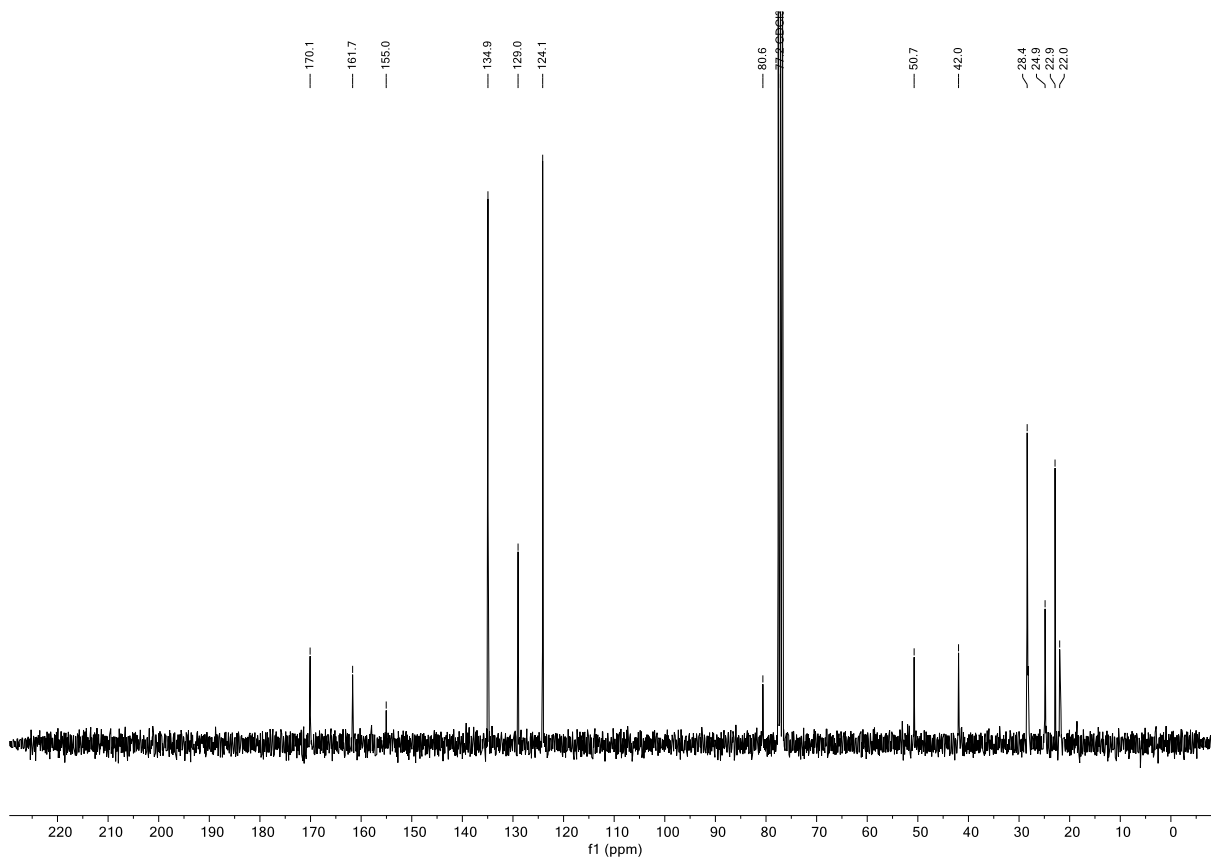


Spektrum 10.1-135:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **214**.

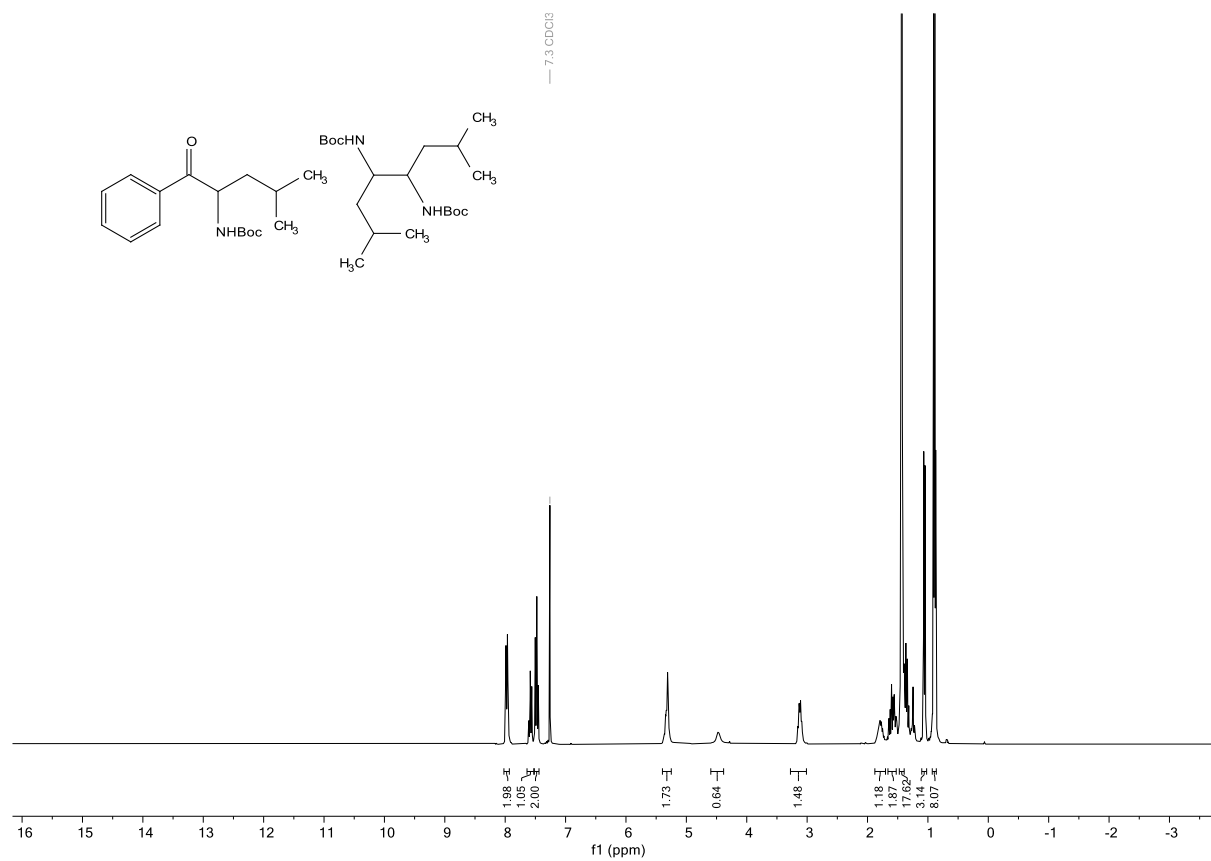
Spektrum 10.1-136:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **201**.Spektrum 10.1-137:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **201**.



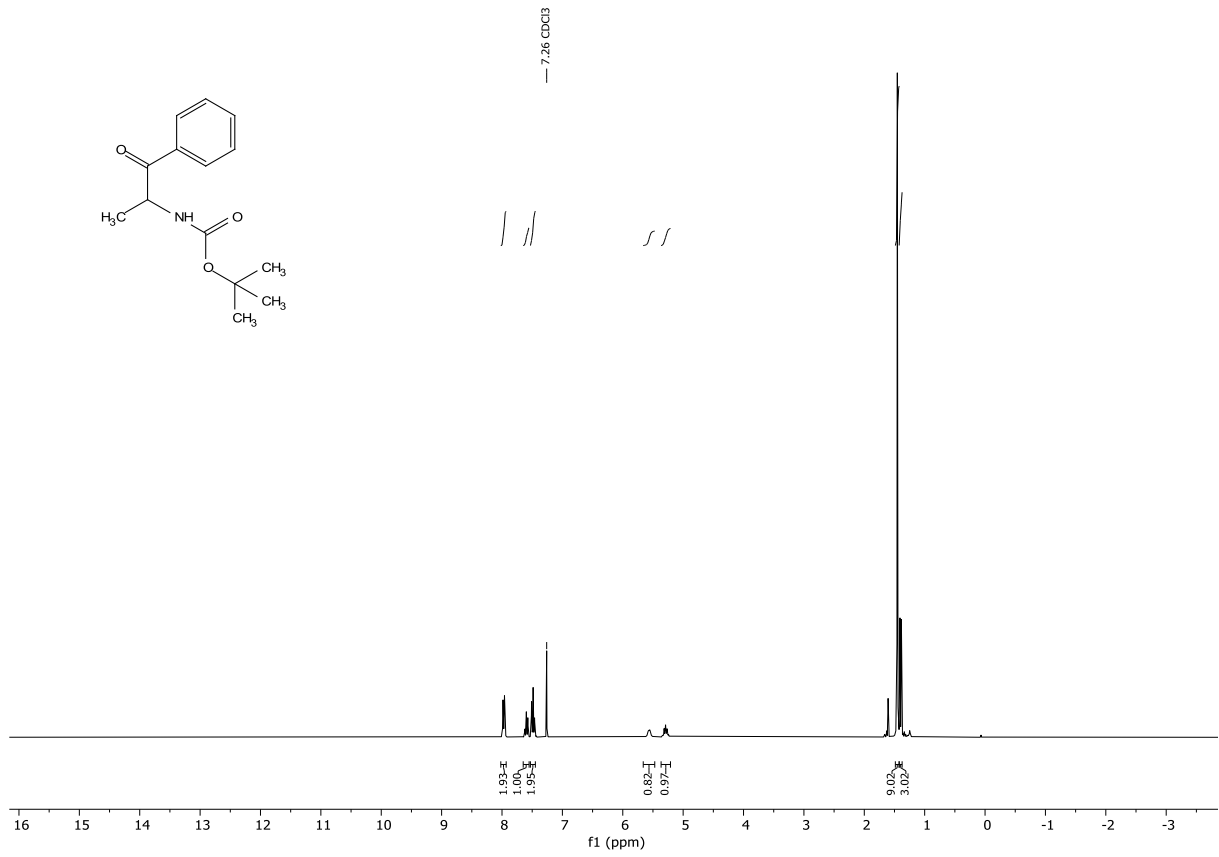
Spektrum 10.1-138: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 202.



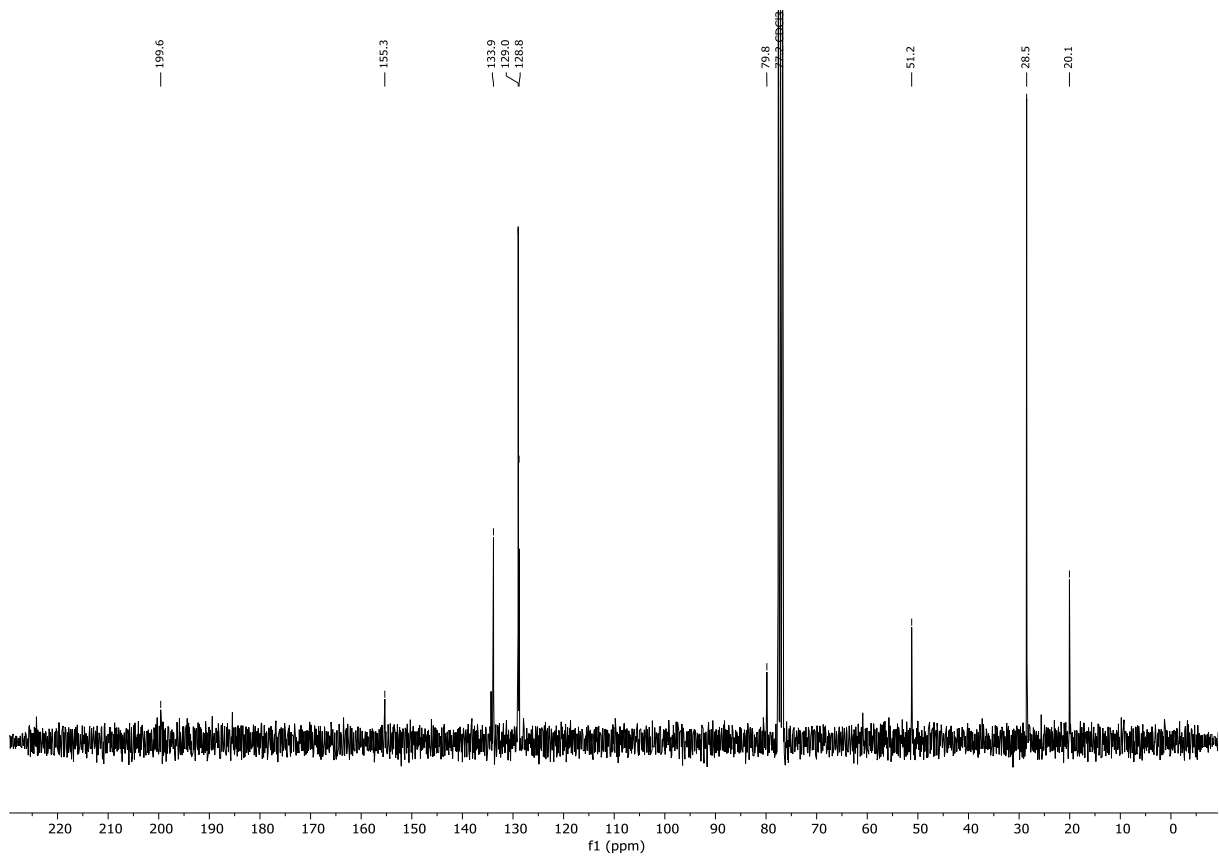
Spektrum 10.1-139: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 202.



Spektrum 10.1-140:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **203** mit der Verunreinigung durch das Dimer.

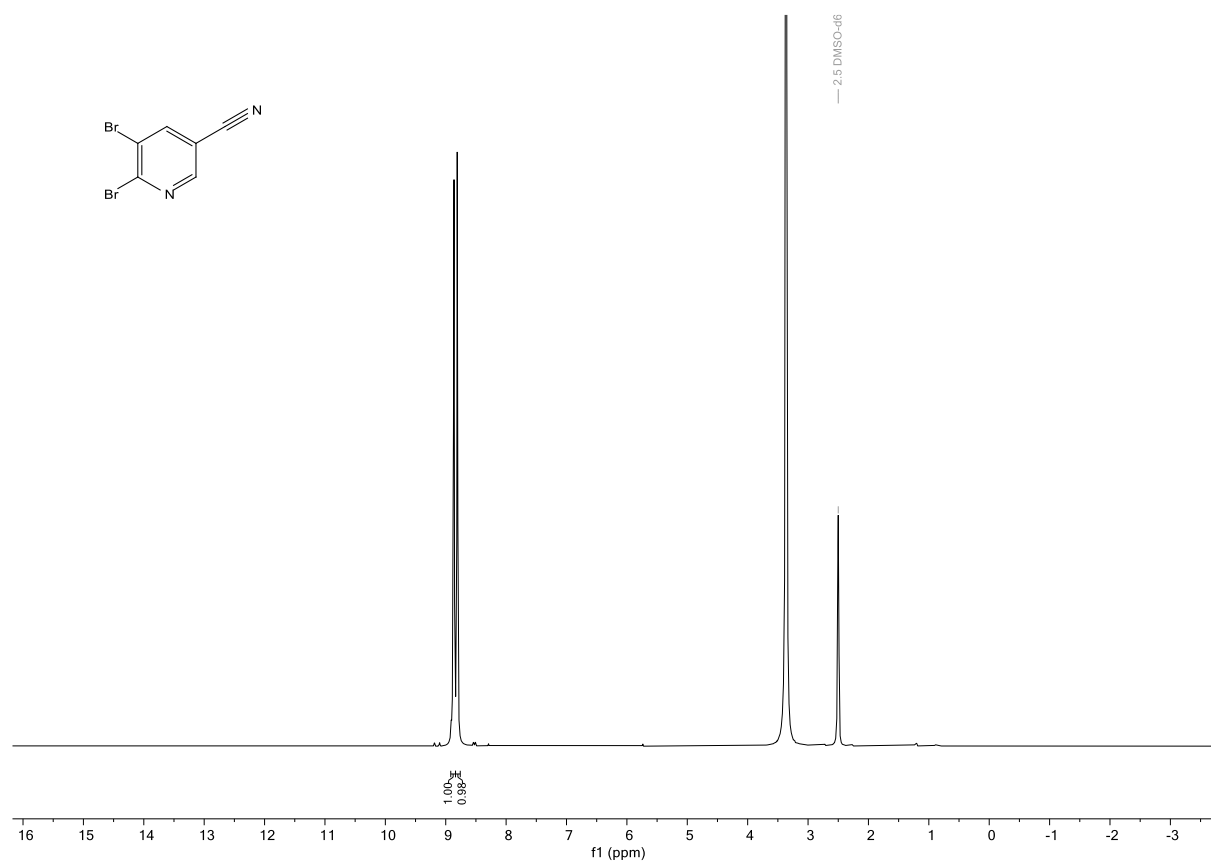
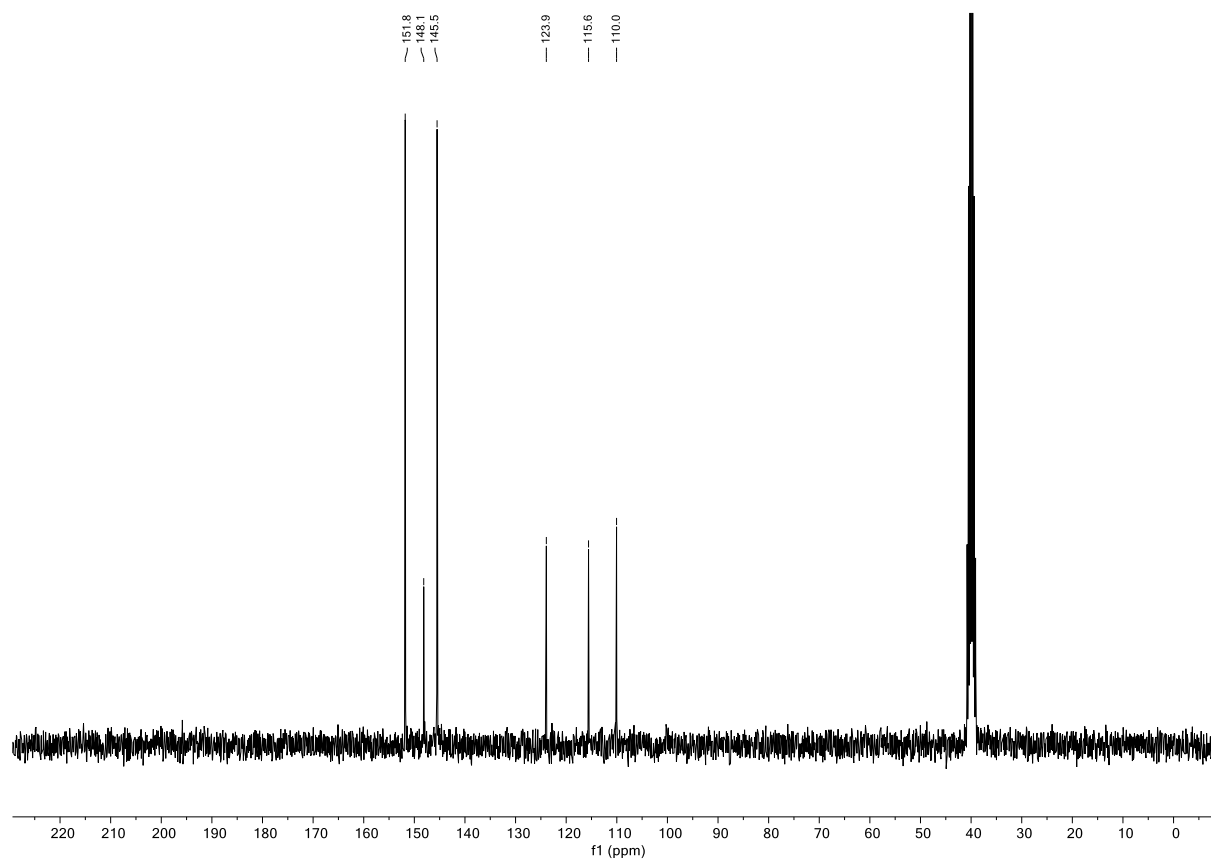


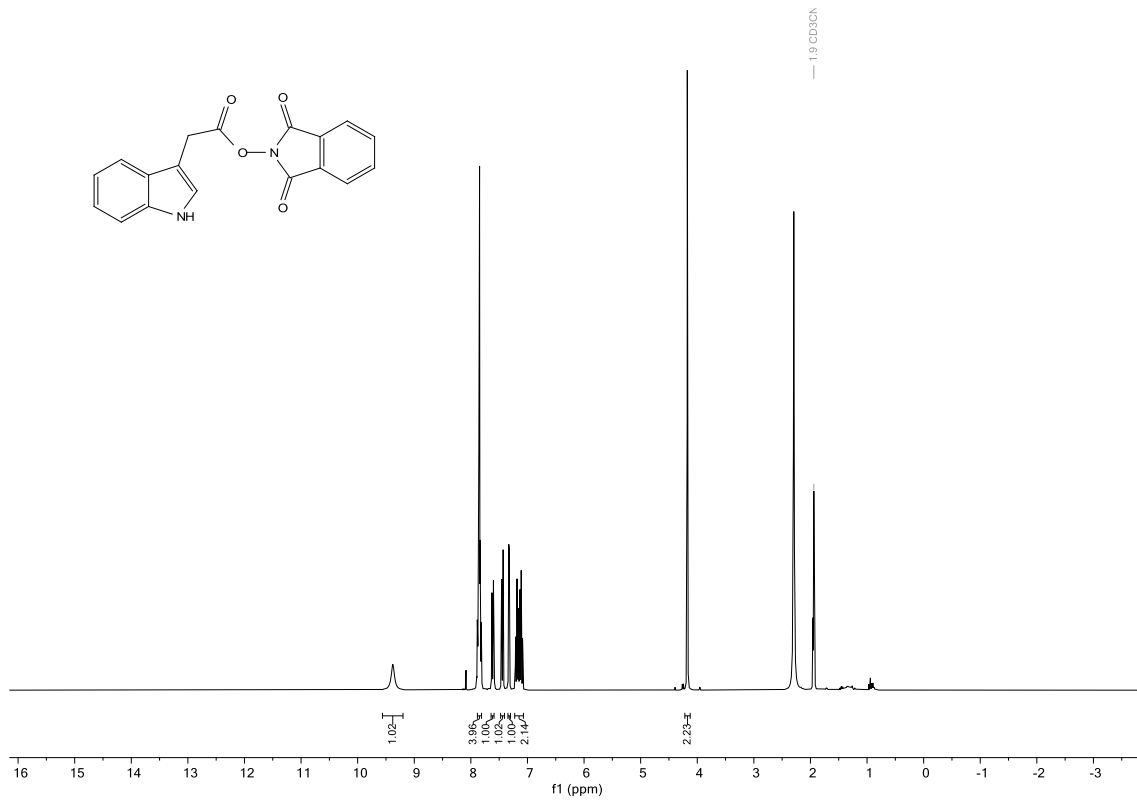
Spektrum 10.1-141: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **204**.



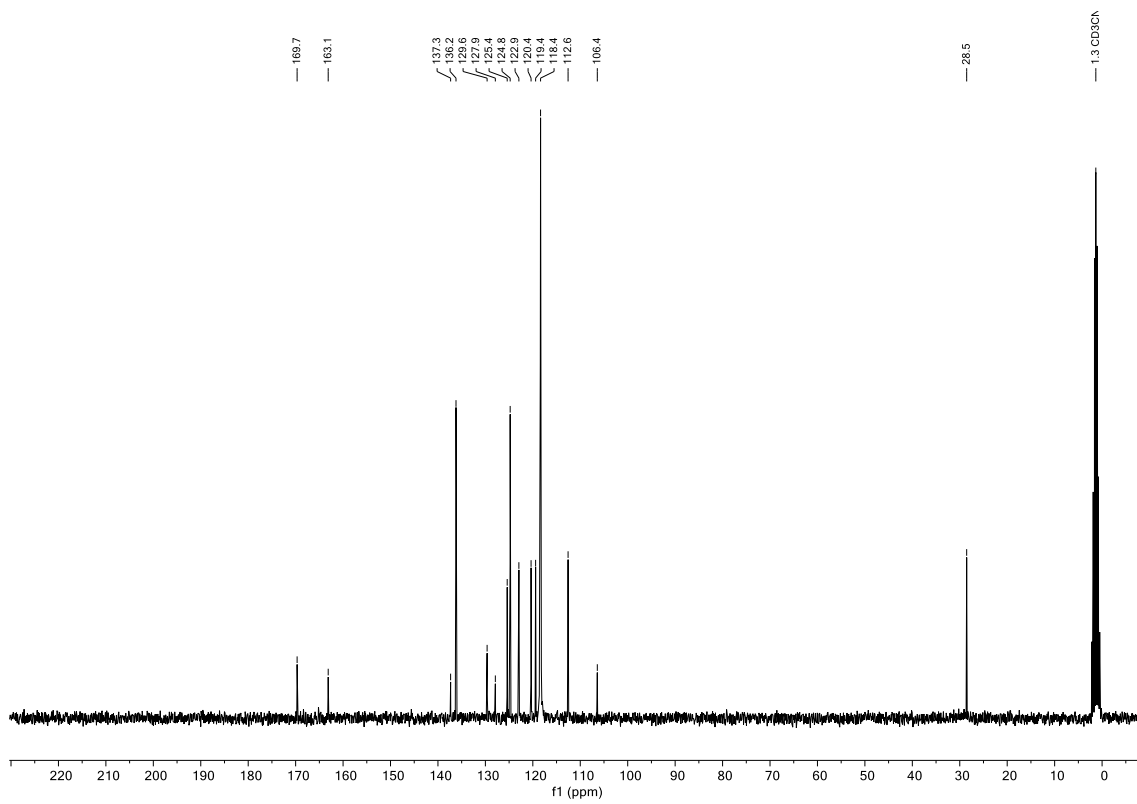
Spektrum 10.1-142: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **204**.

## 10.2 NMR-Spektren zu Kapitel 4

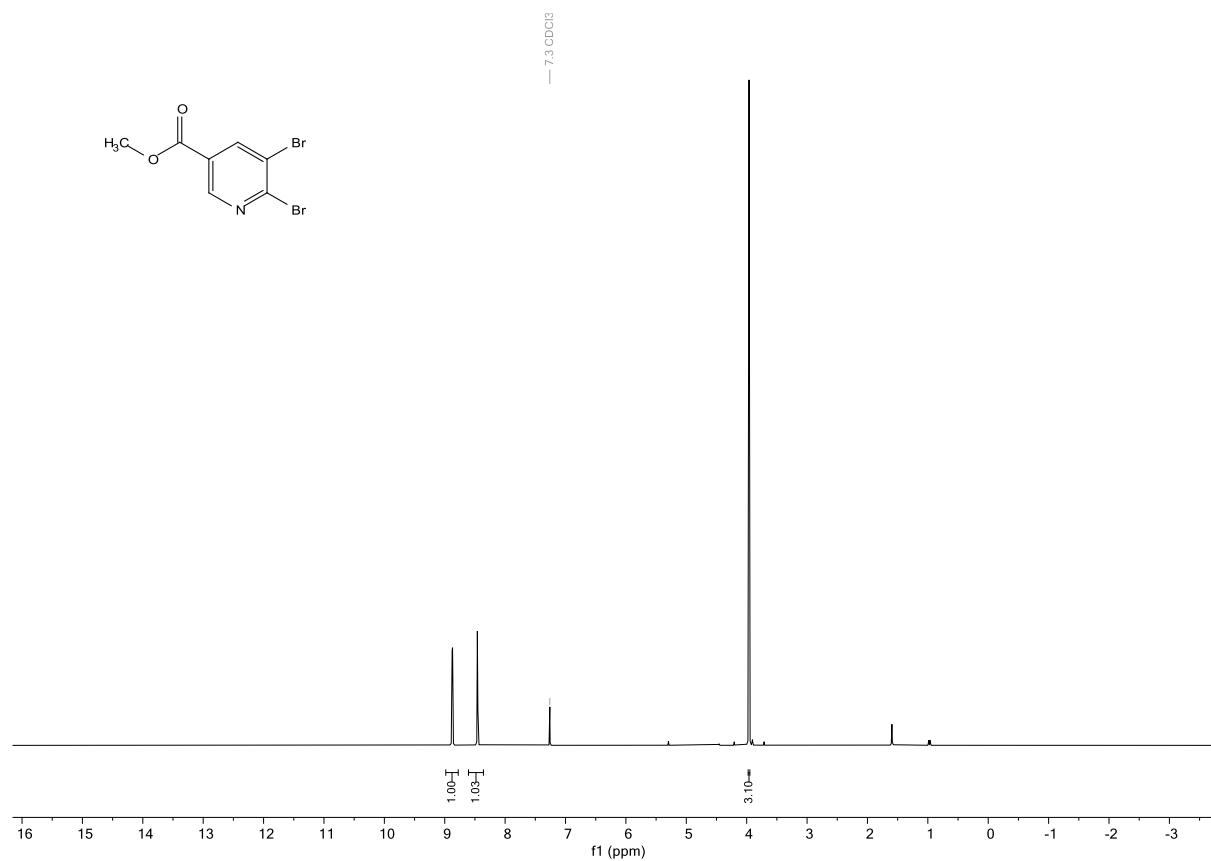
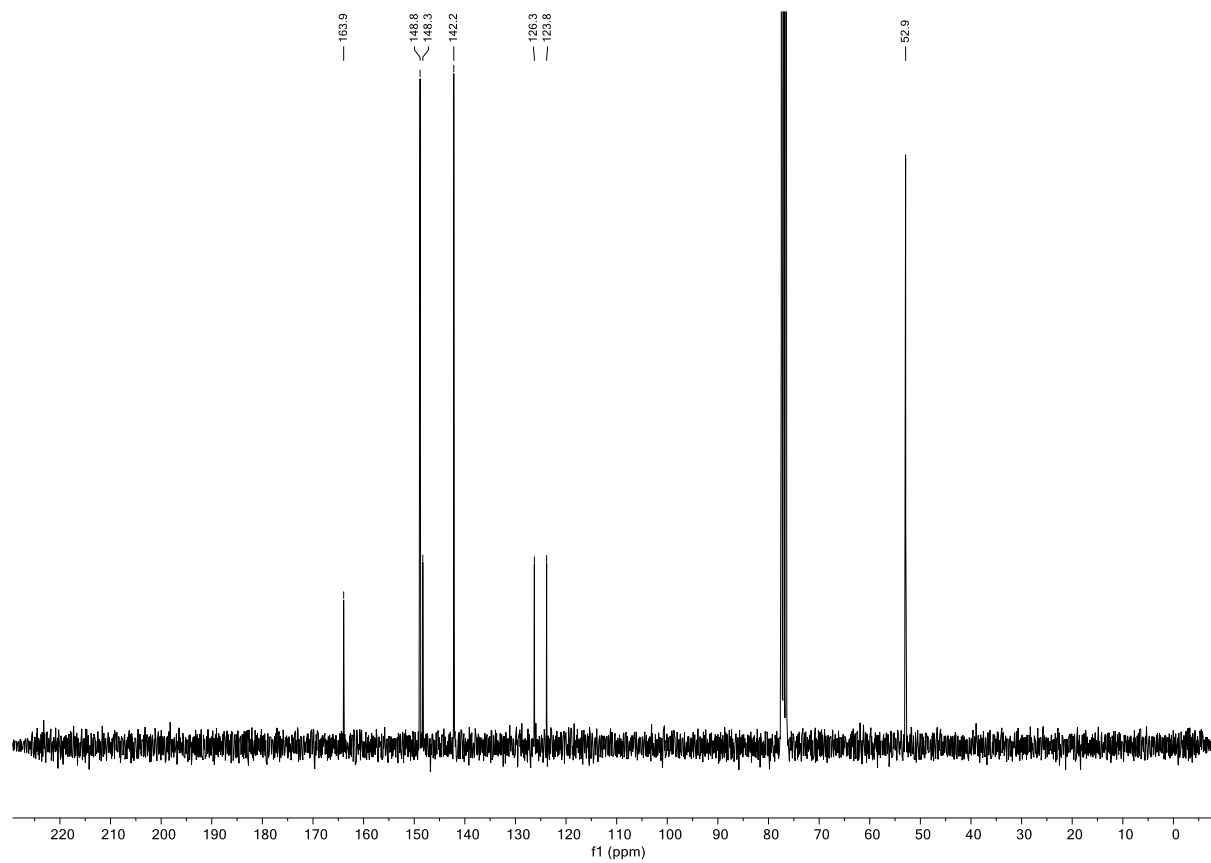
Spektrum 10.2-1: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **286**.Spektrum 10.2-2: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **286**.

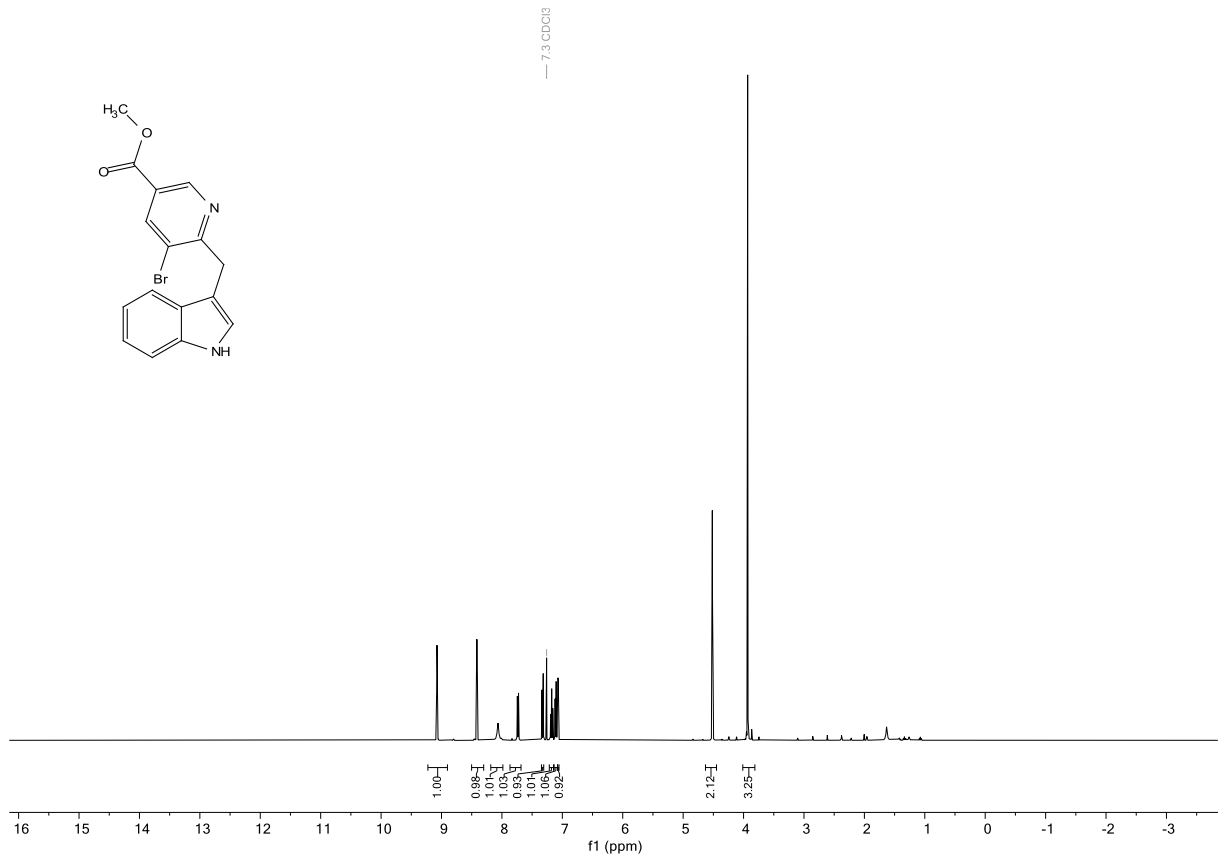
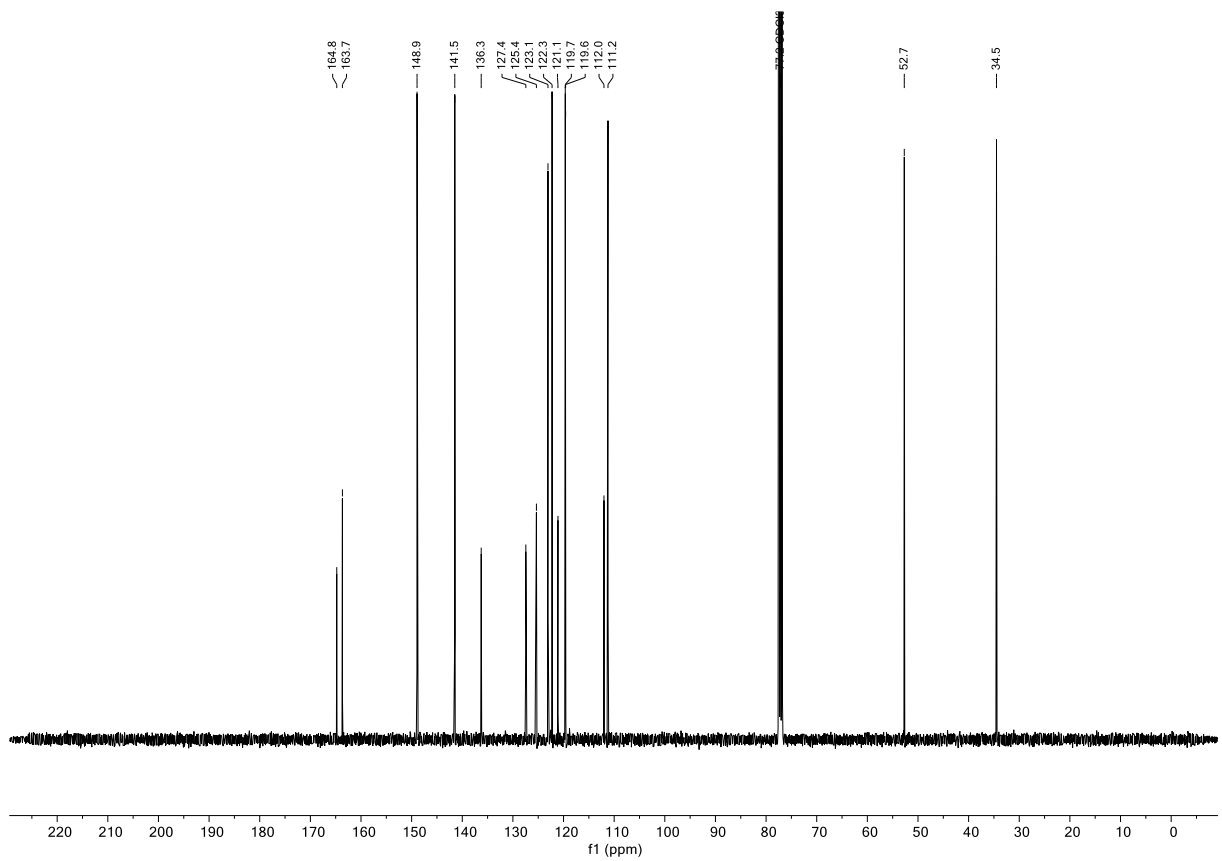


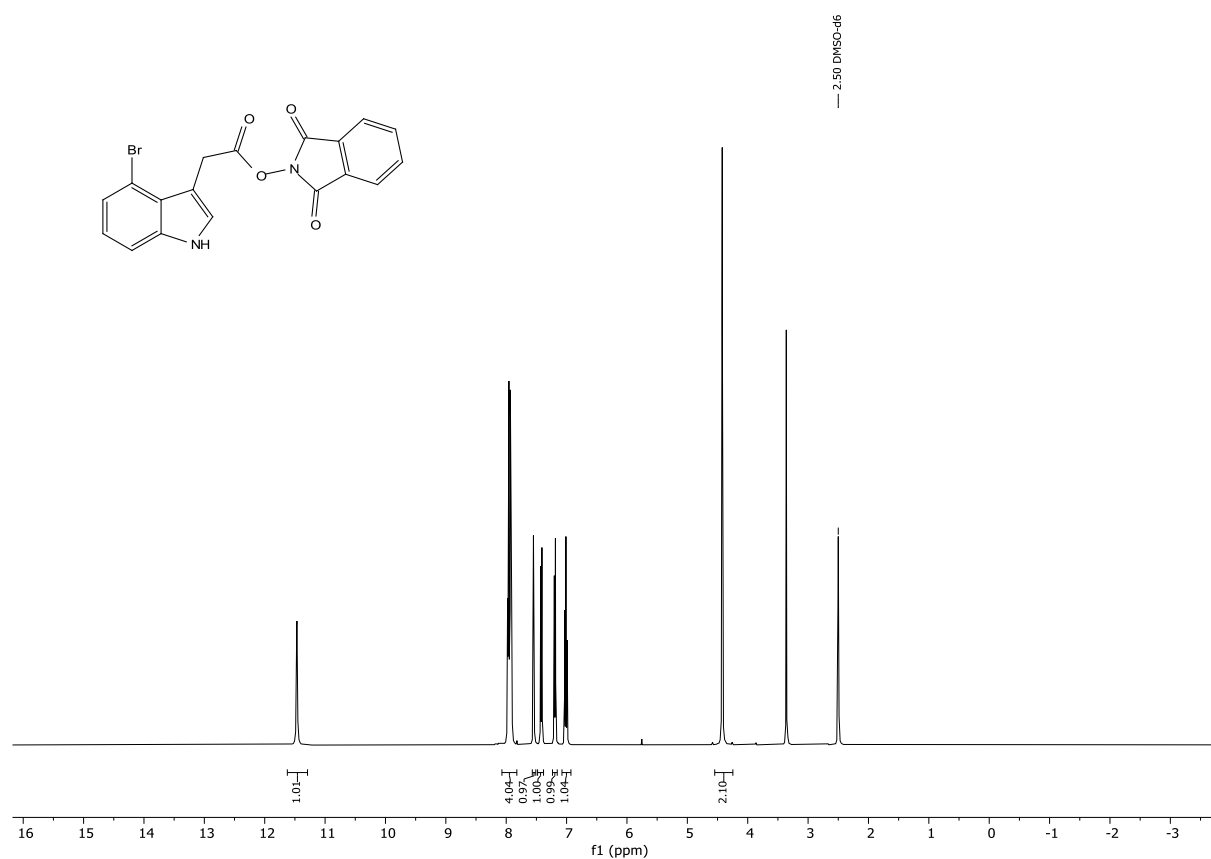
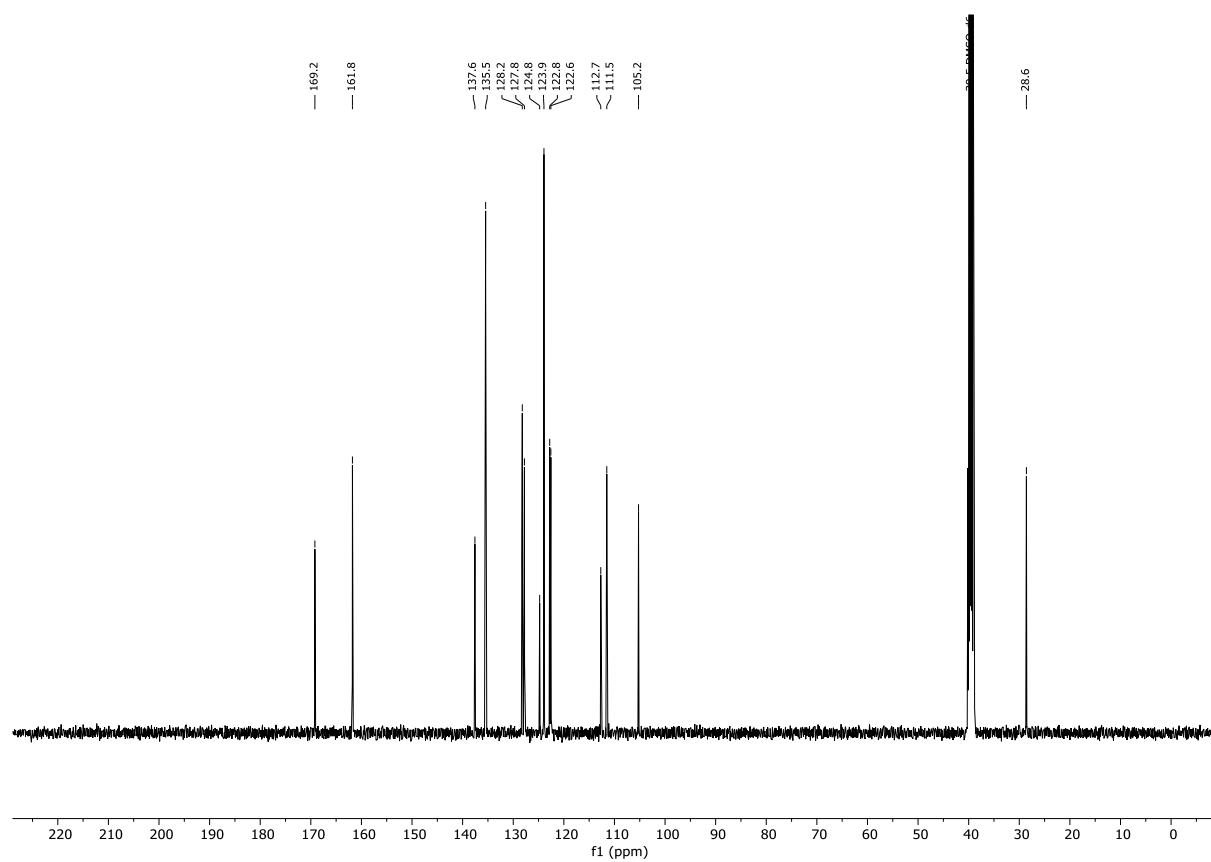
Spektrum 10.2-3: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **288**.

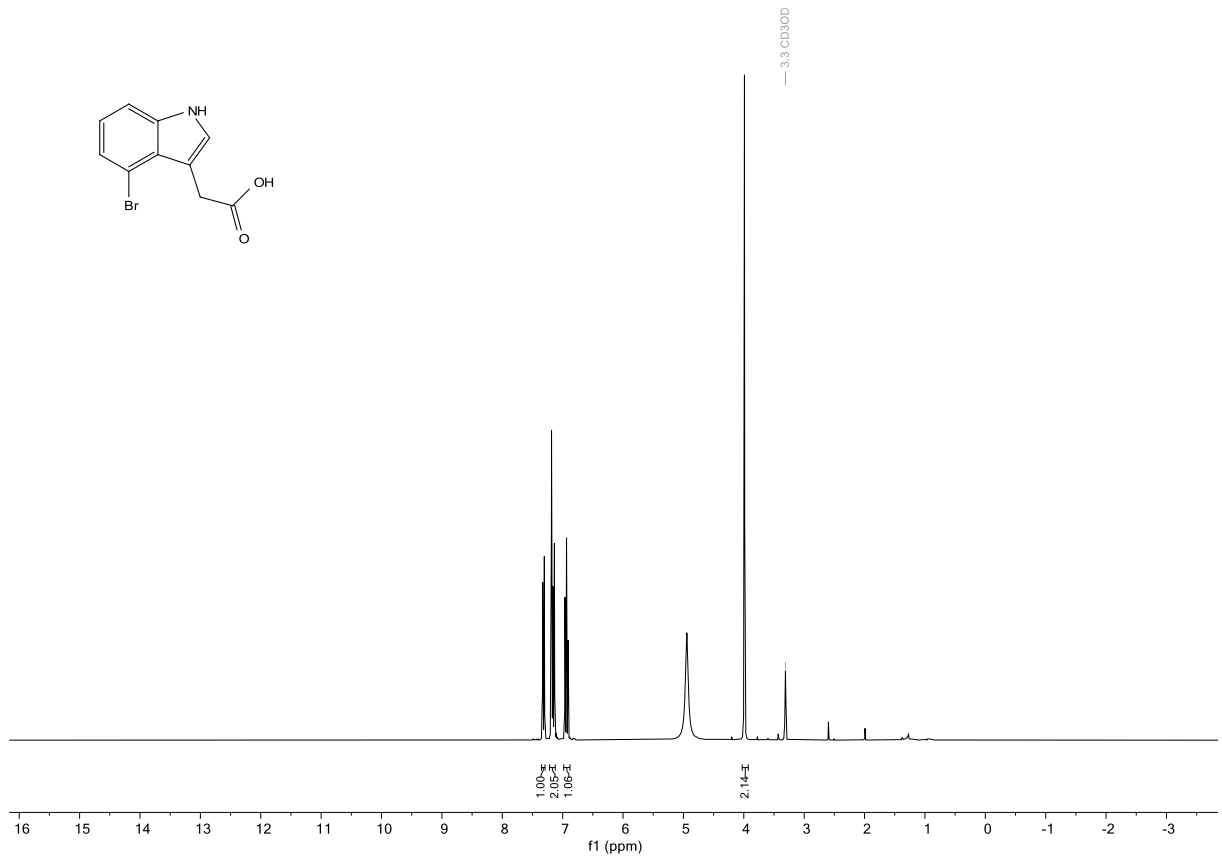
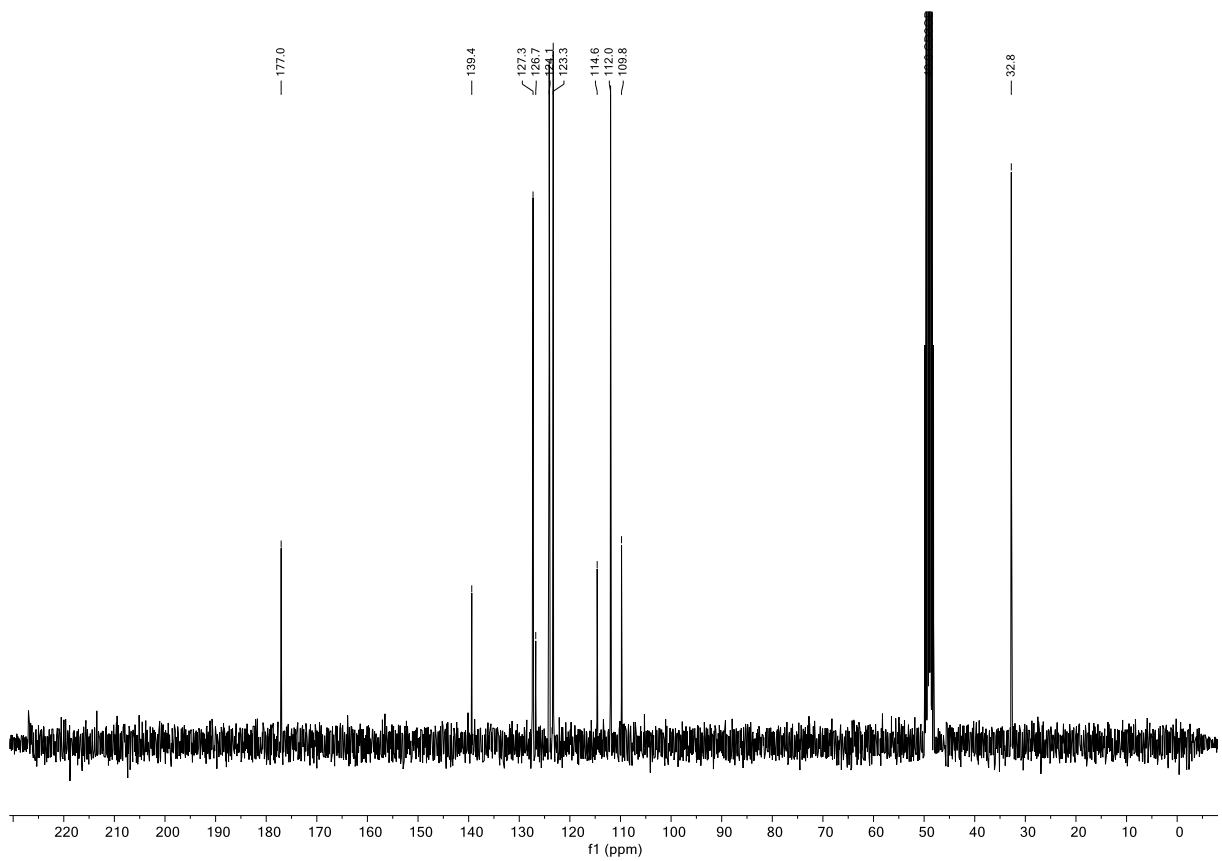


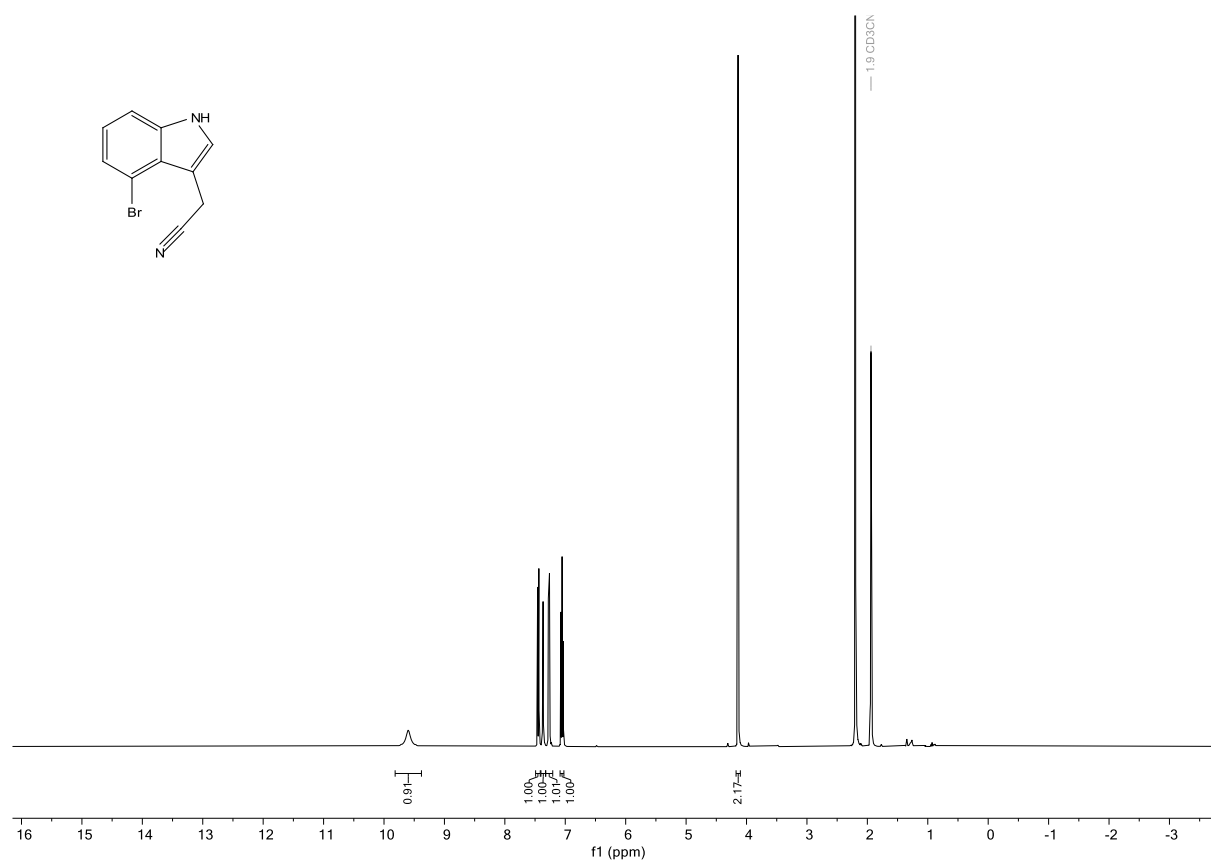
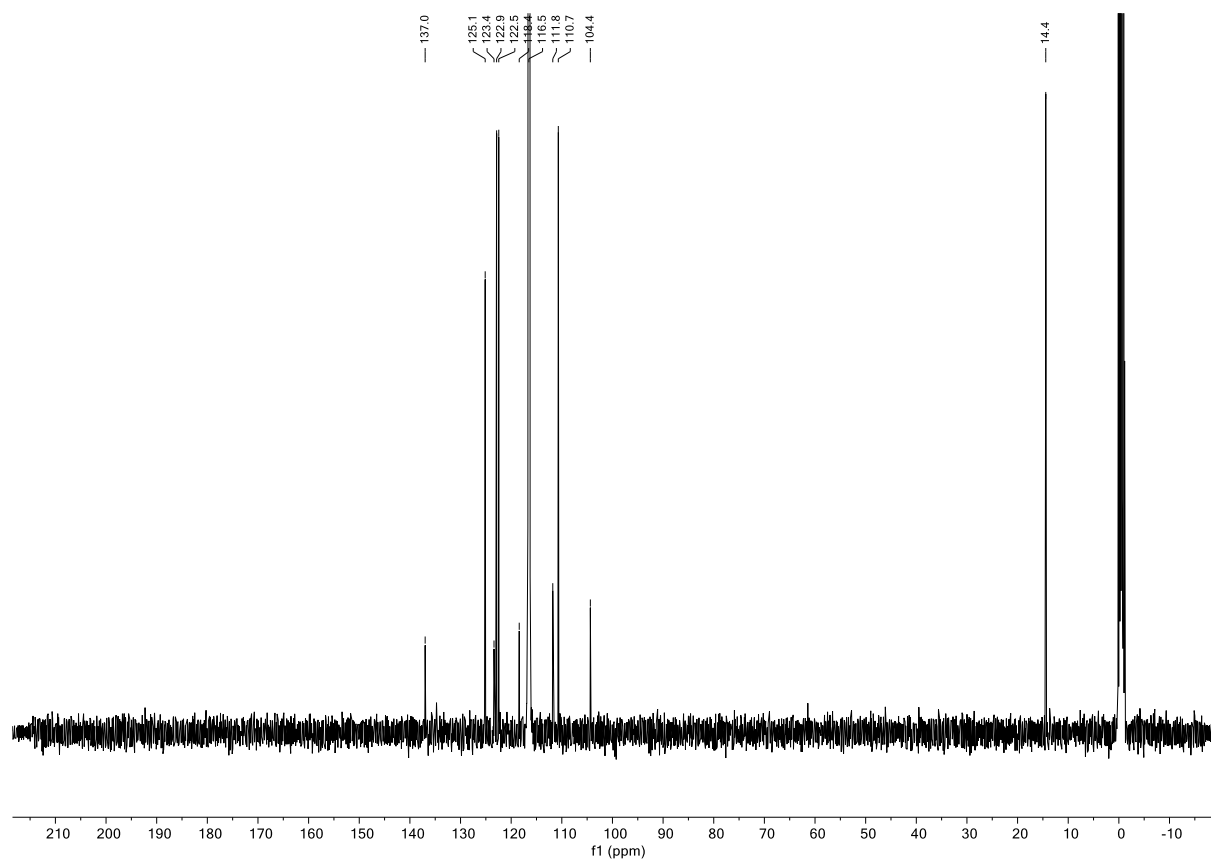
Spektrum 10.2-4: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **288**.

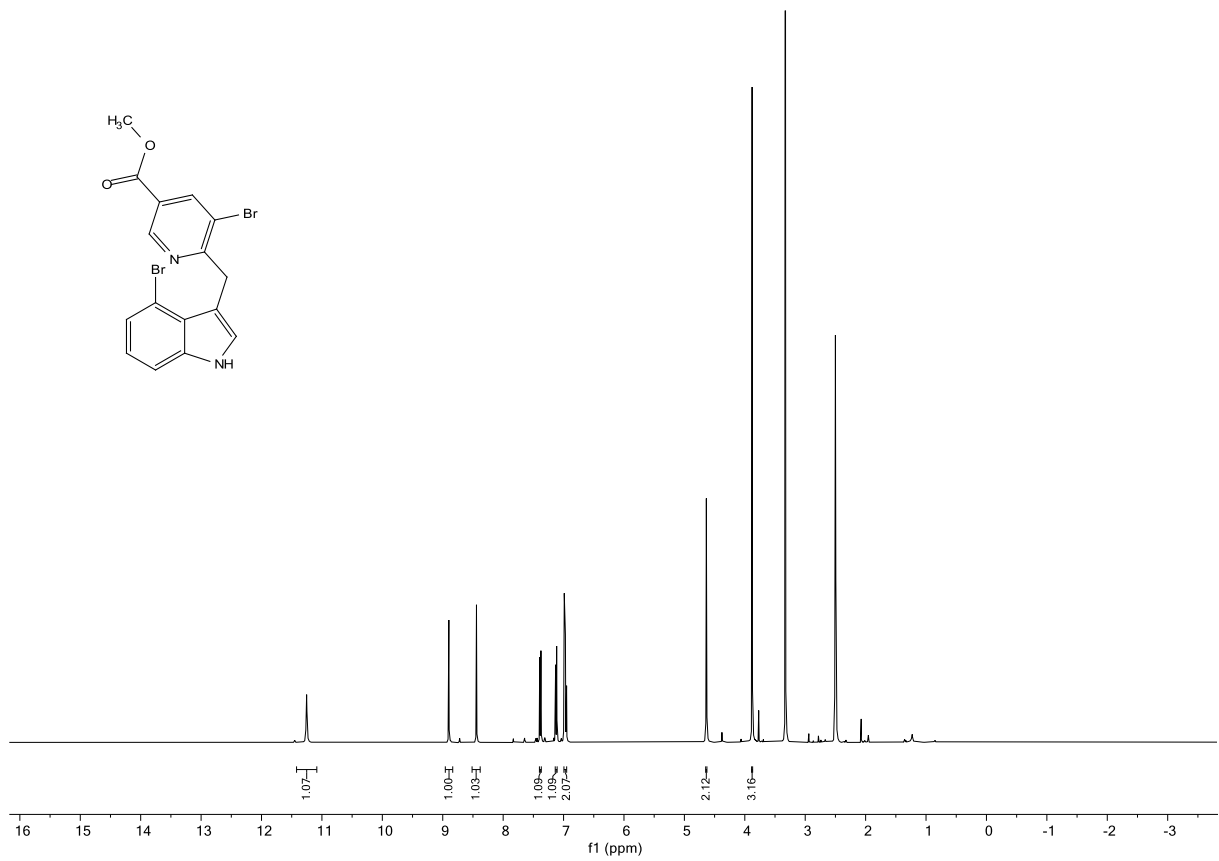
Spektrum 10.2-5: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **296**.Spektrum 10.2-6: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **296**.

Spektrum 10.2-7: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 297.Spektrum 10.2-8: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 297.

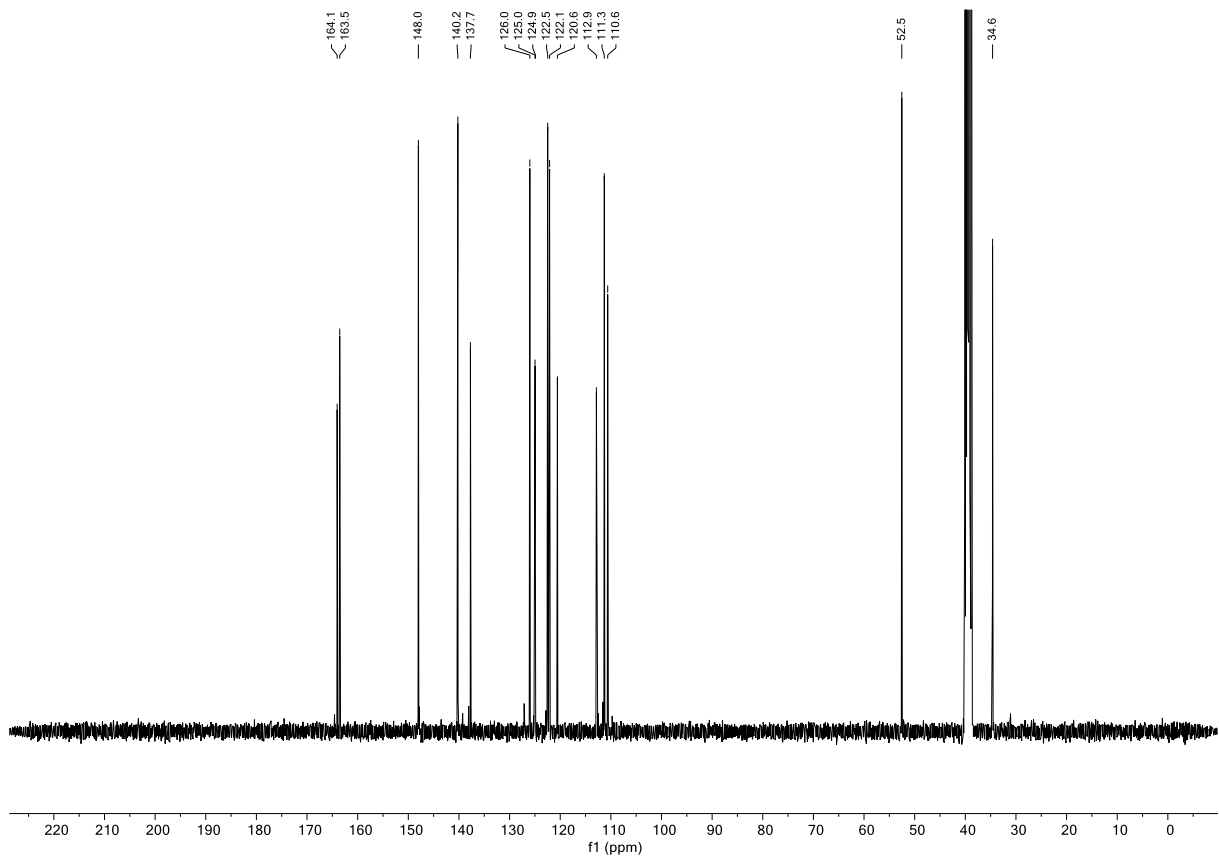
Spektrum 10.2-9: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 298.Spektrum 10.2-10: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 298.

Spektrum 10.2-11:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von 299.Spektrum 10.2-12:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von 299.

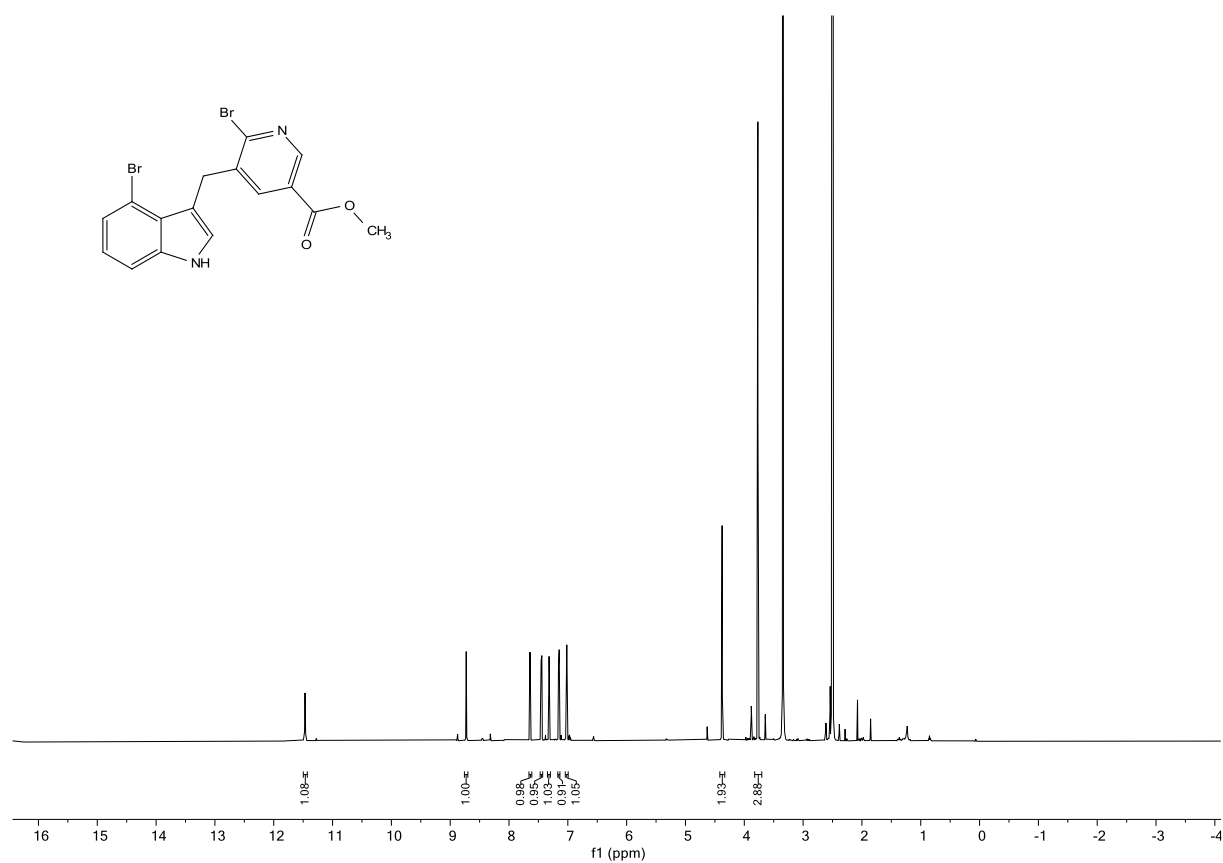
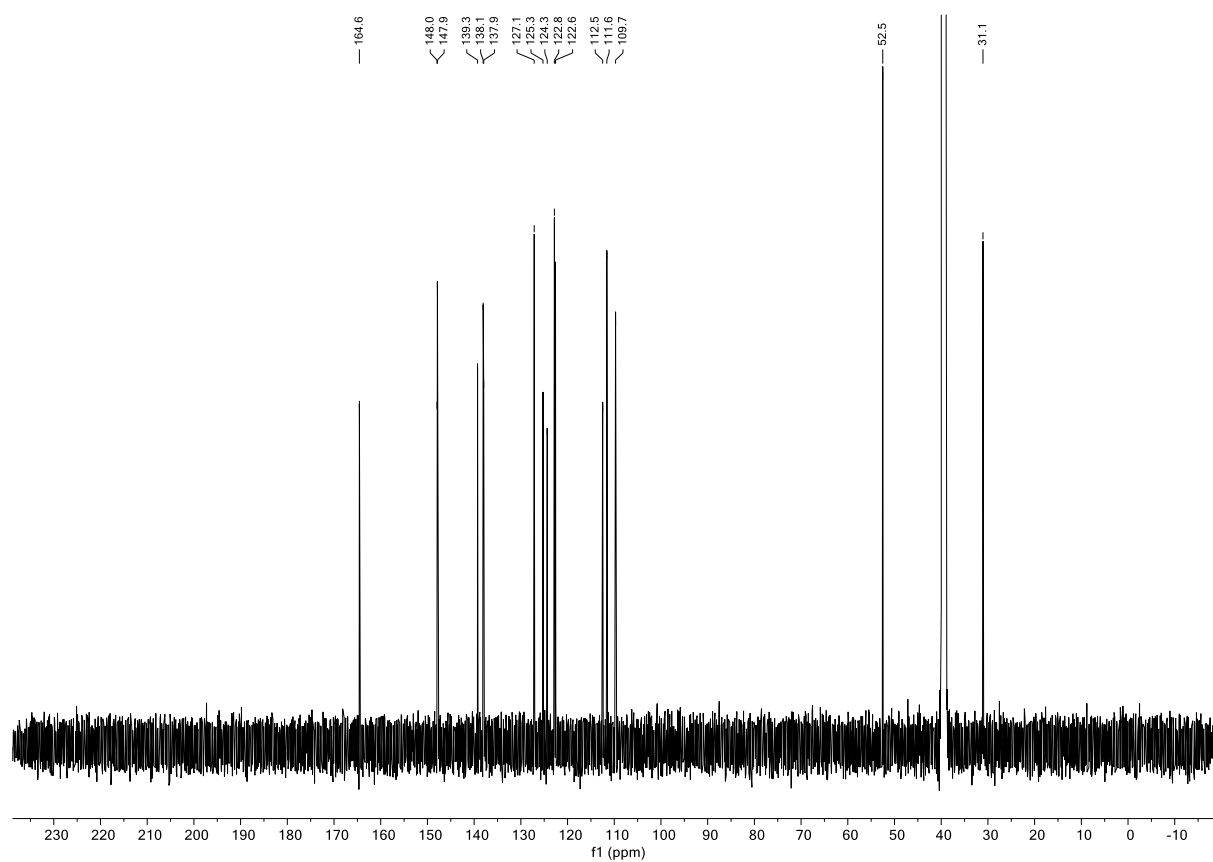
Spektrum 10.2-13: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **300**.Spektrum 10.2-14: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **300**.

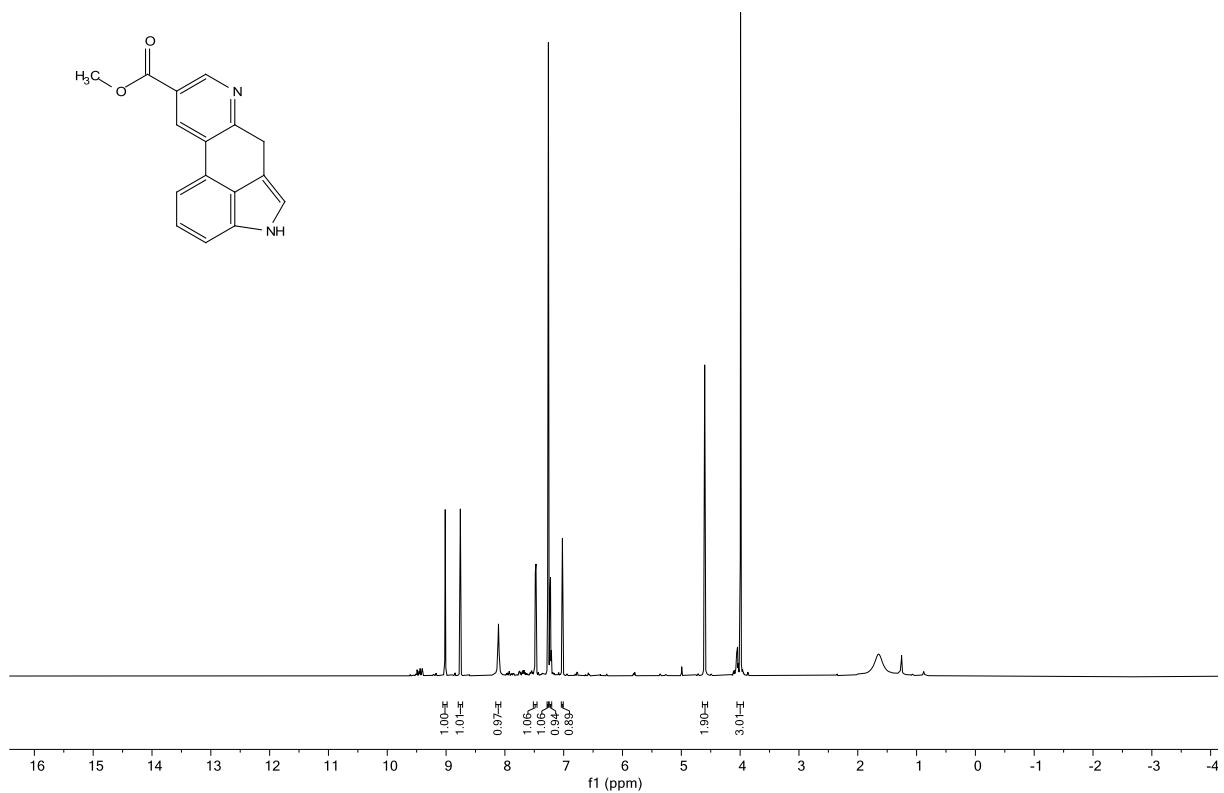


Spektrum 10.2-15: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **301**.

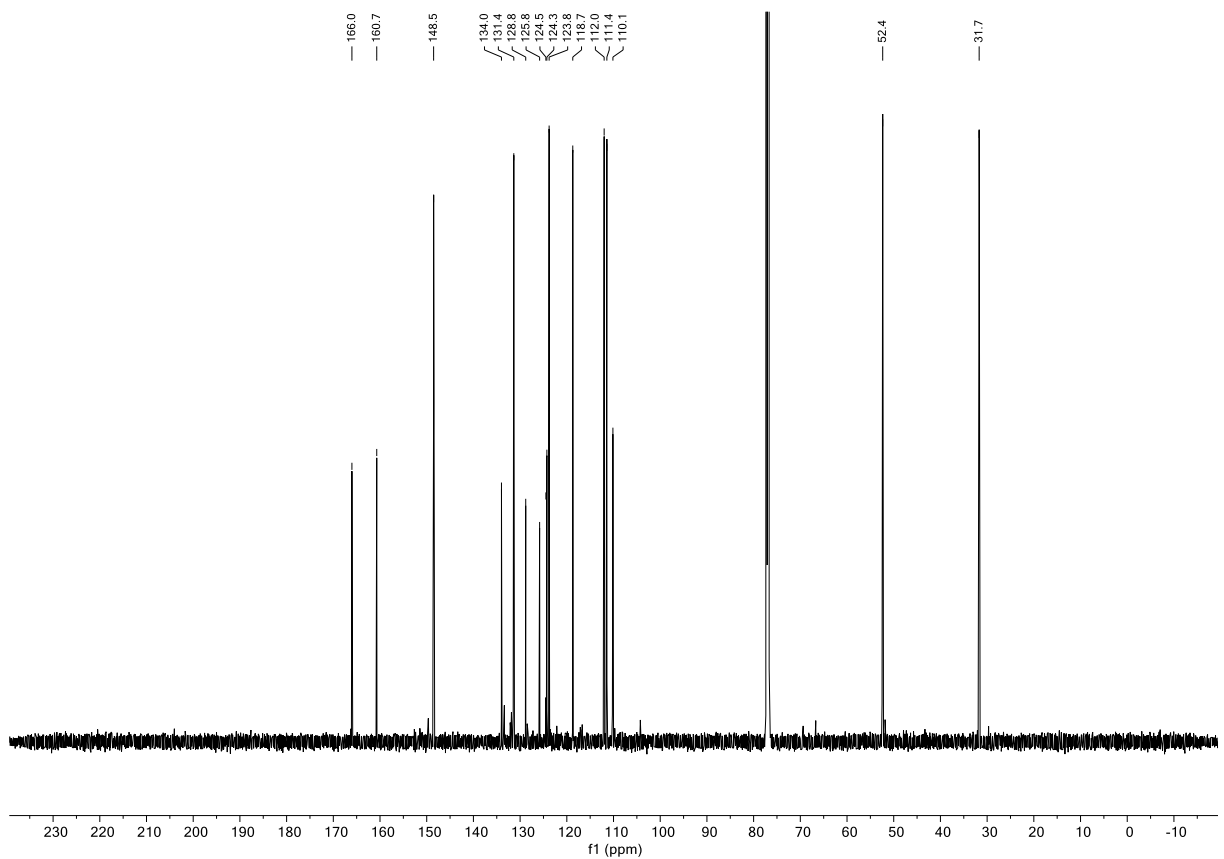


Spektrum 10.2-16: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **301**.

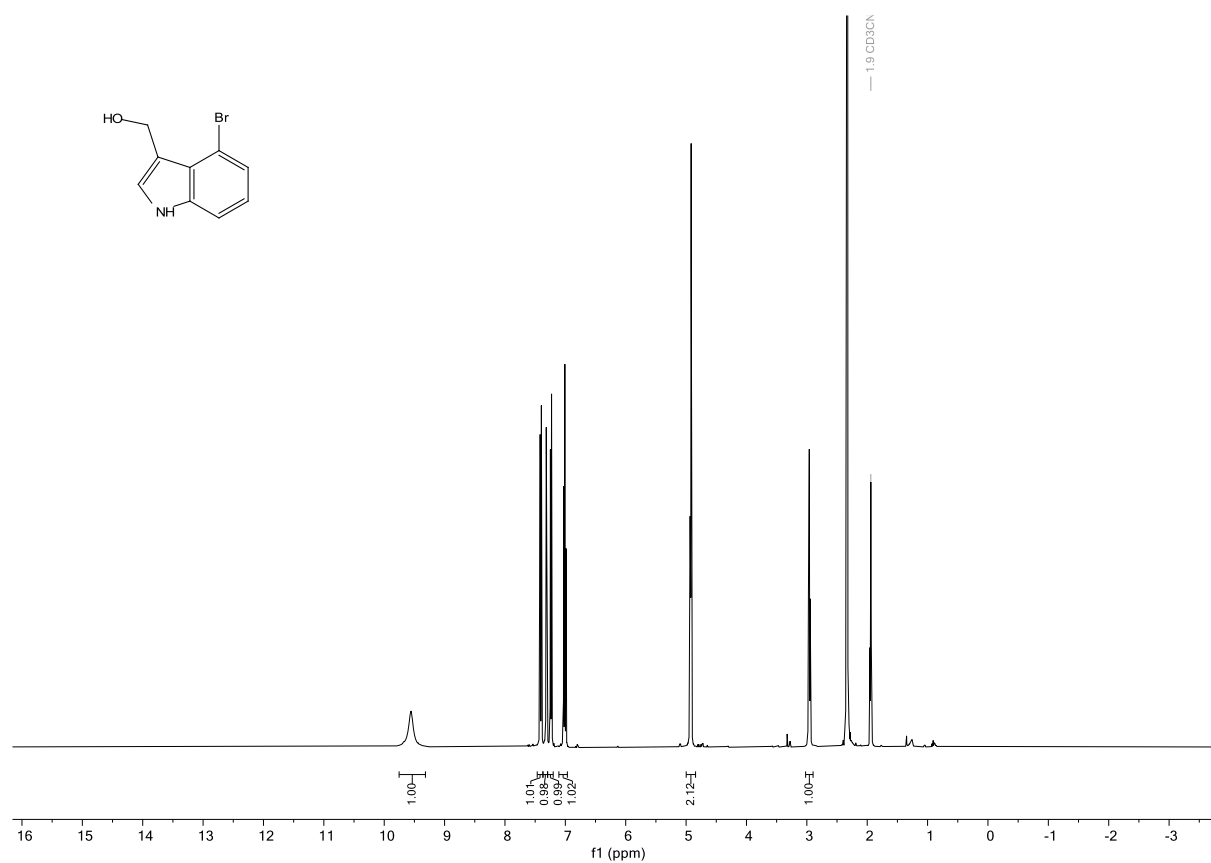
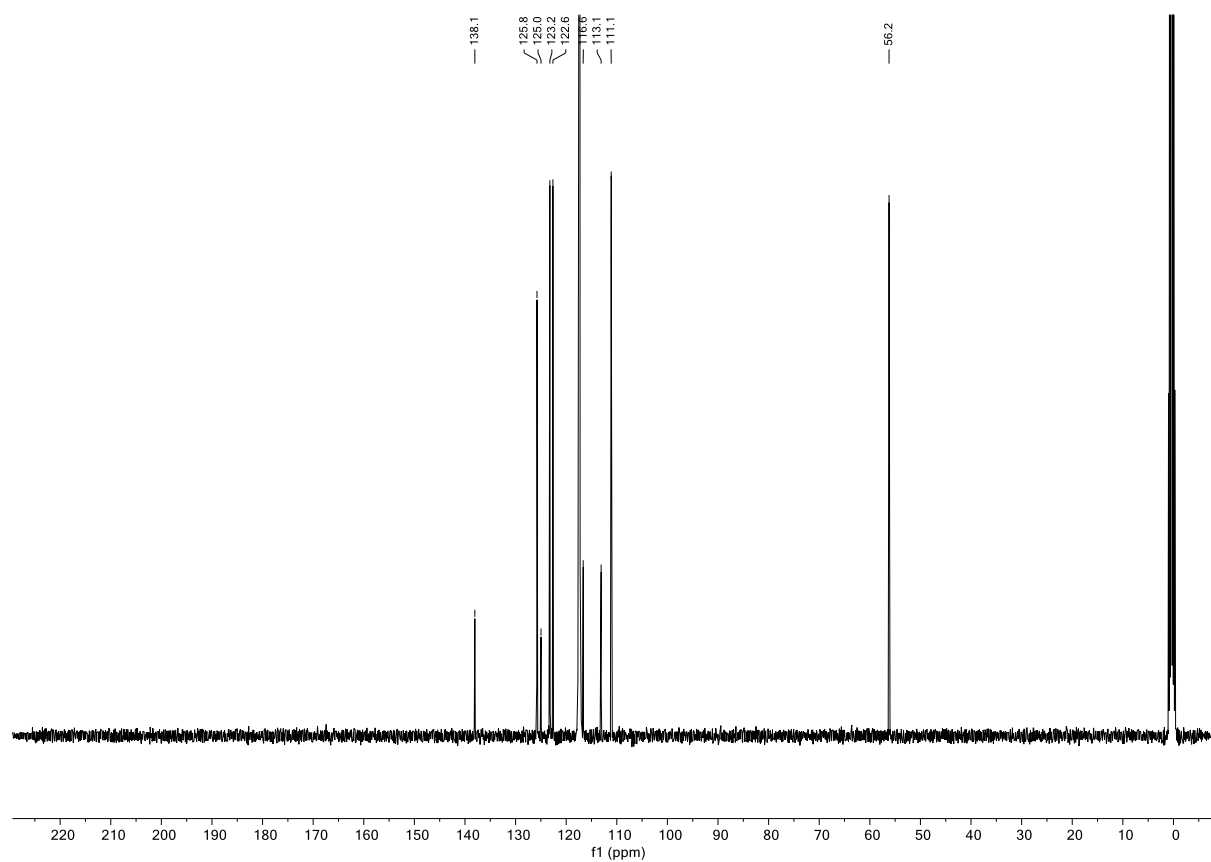
Spektrum 10.2-17: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **302**.Spektrum 10.2-18: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **302**.

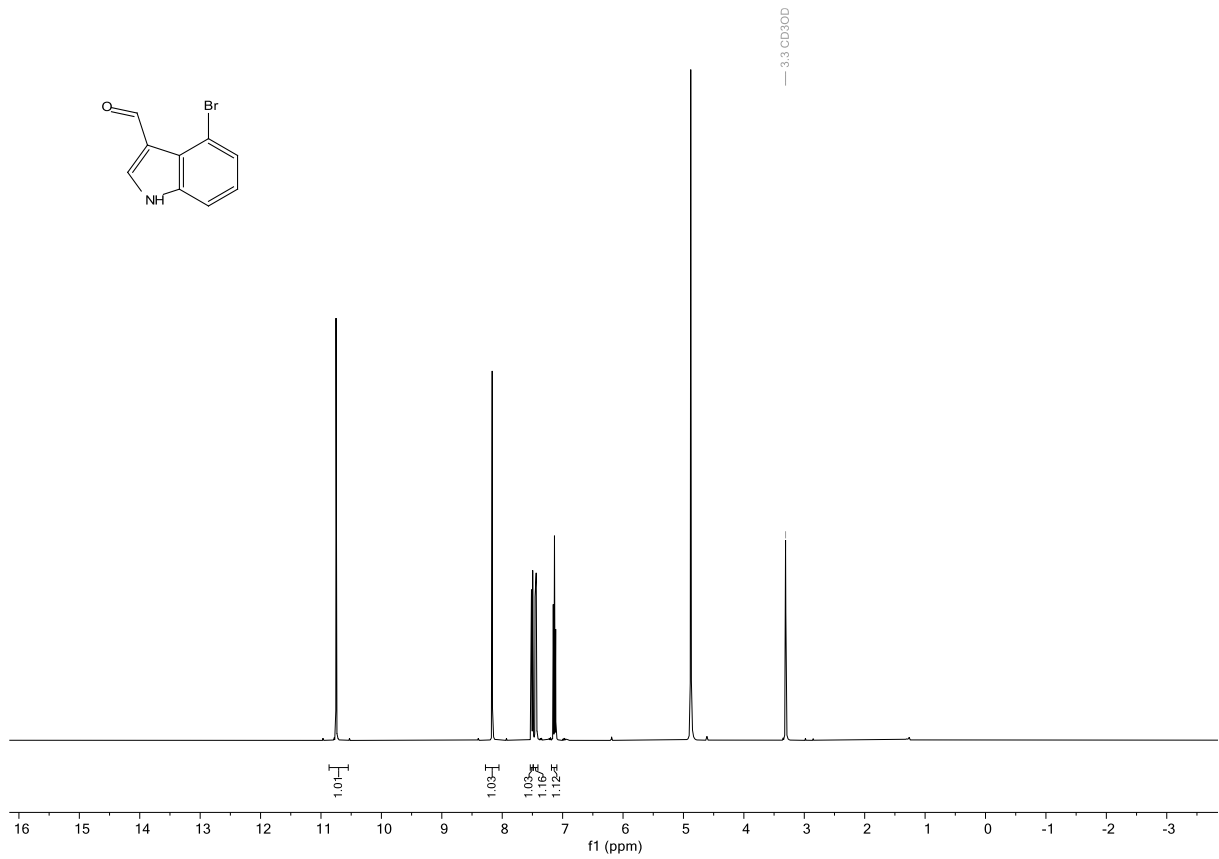


Spektrum 10.2-19: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 277.

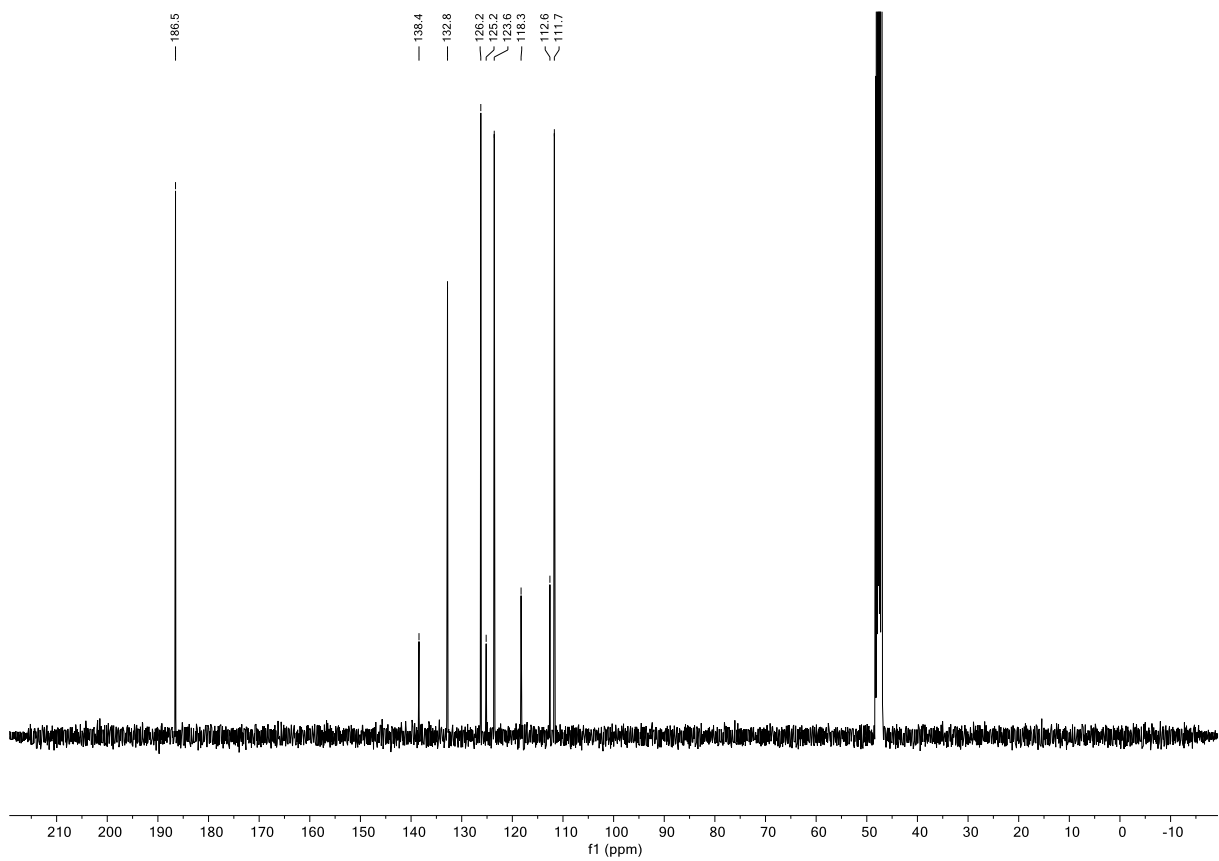


Spektrum 10.2-20: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 277.

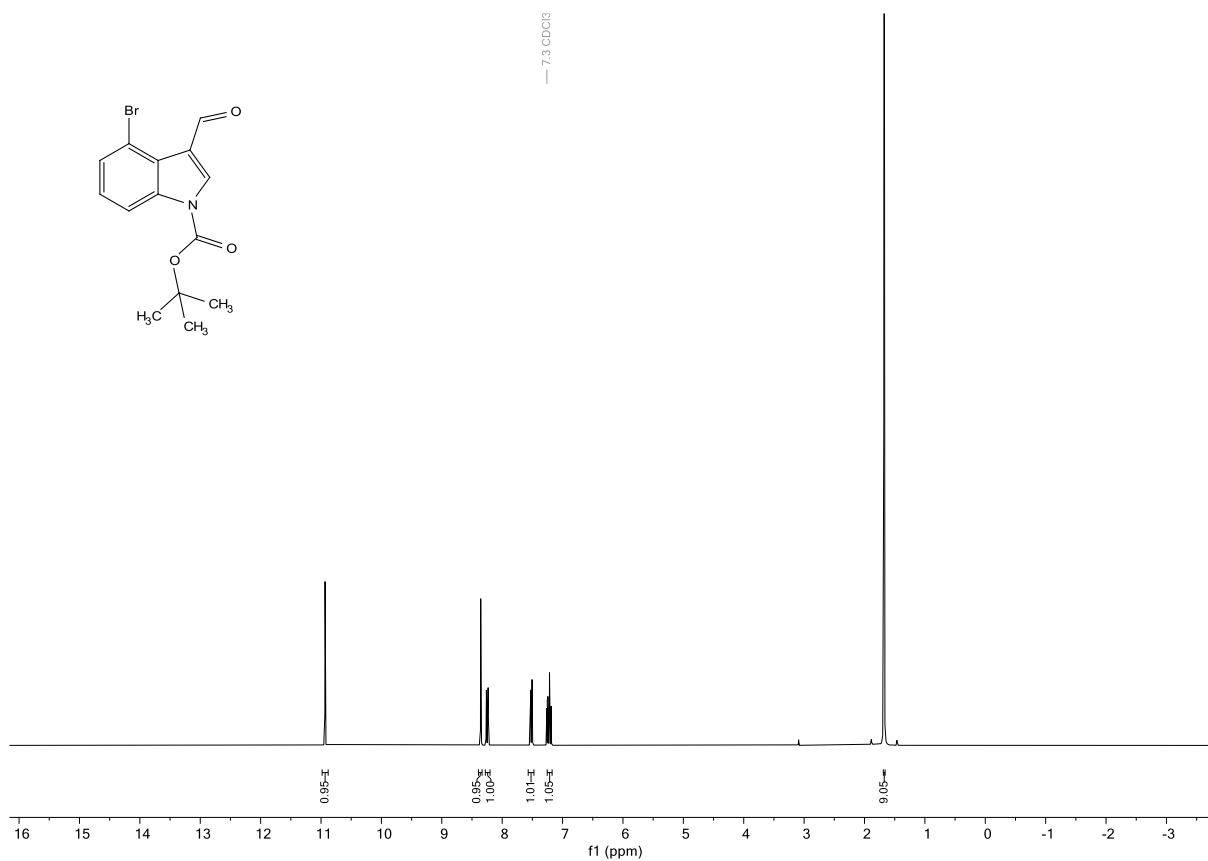
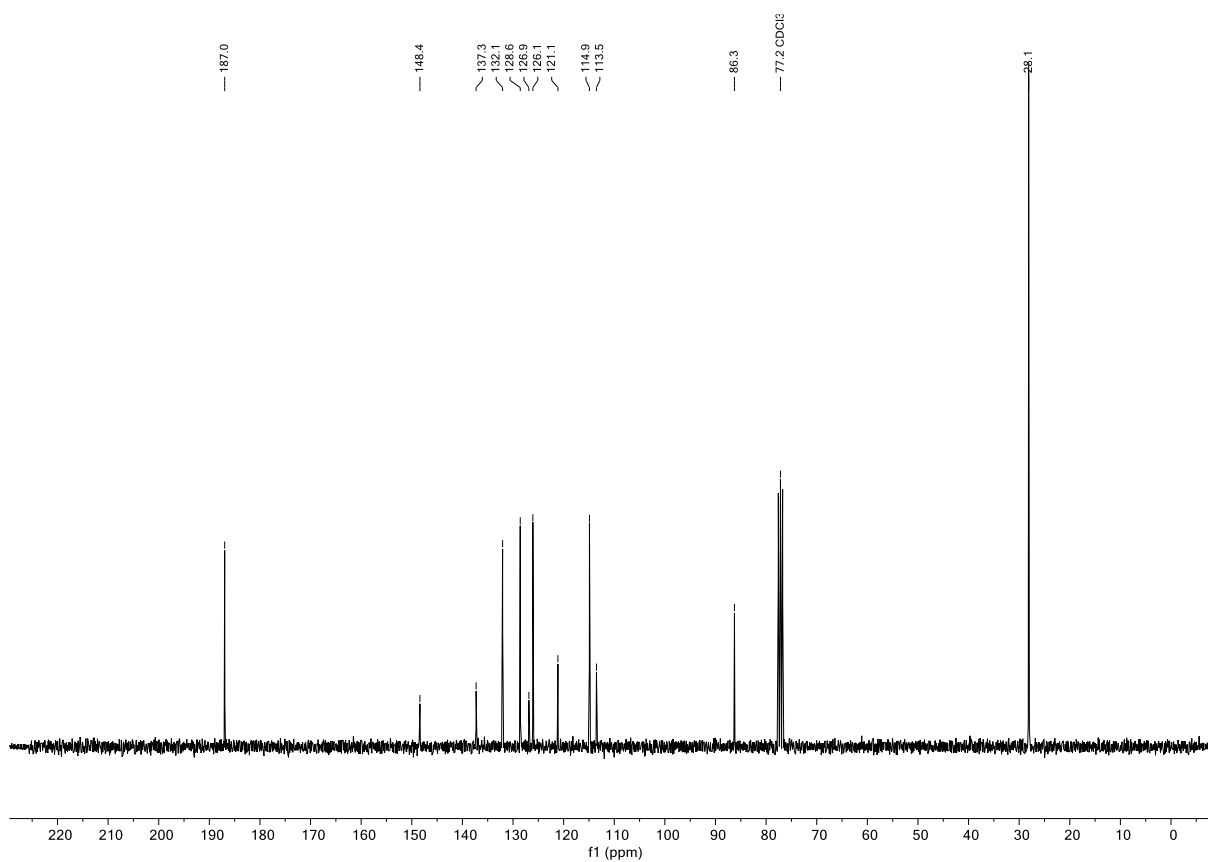
Spektrum 10.2-21: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **303**.Spektrum 10.2-22: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **303**.

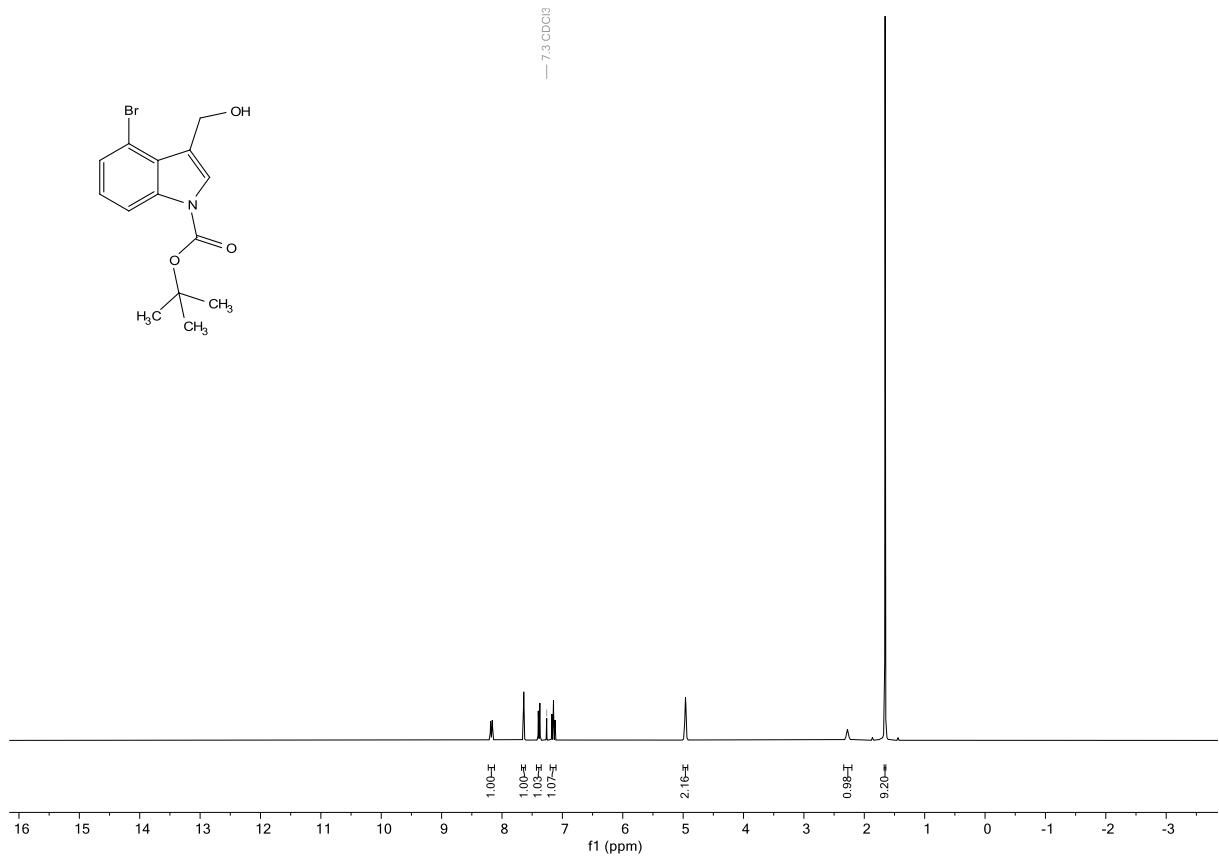


Spektrum 10.2-23: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von **304**.

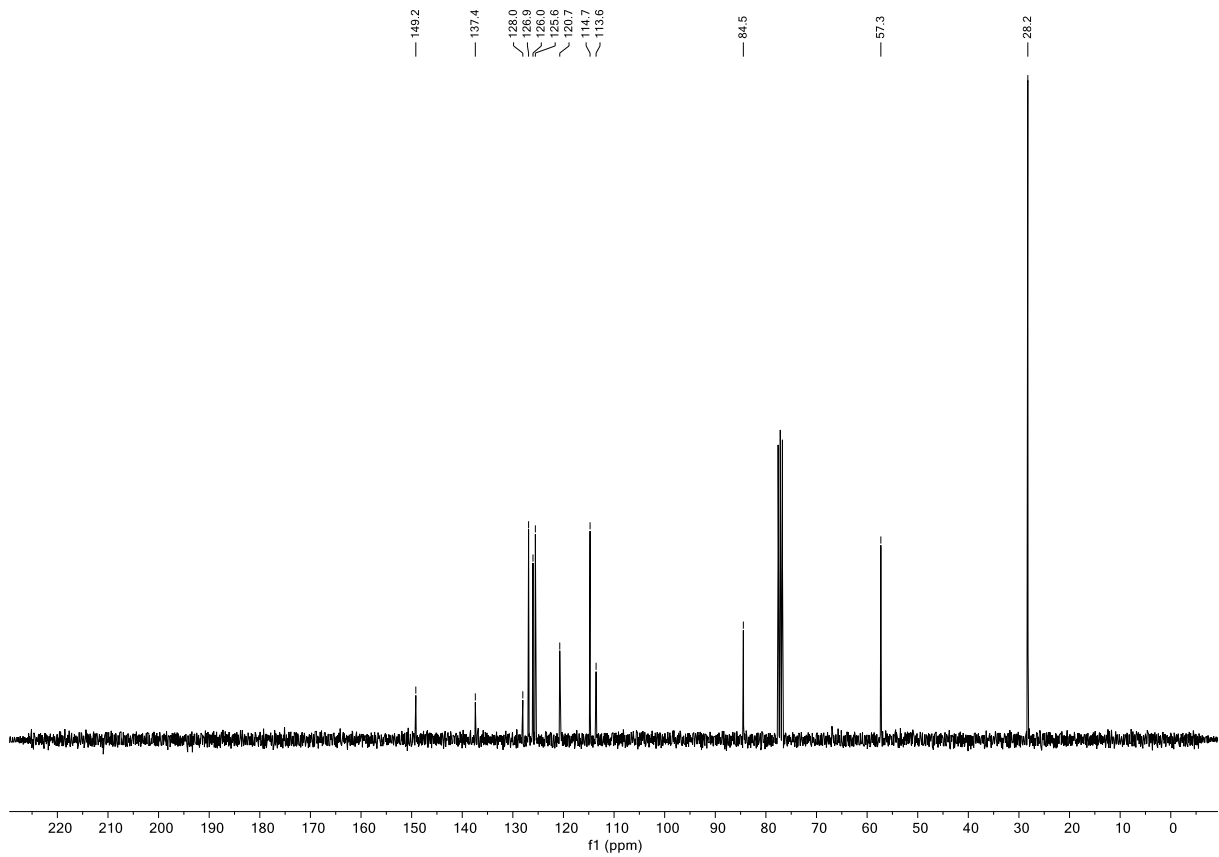


Spektrum 10.2-24: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von **304**.

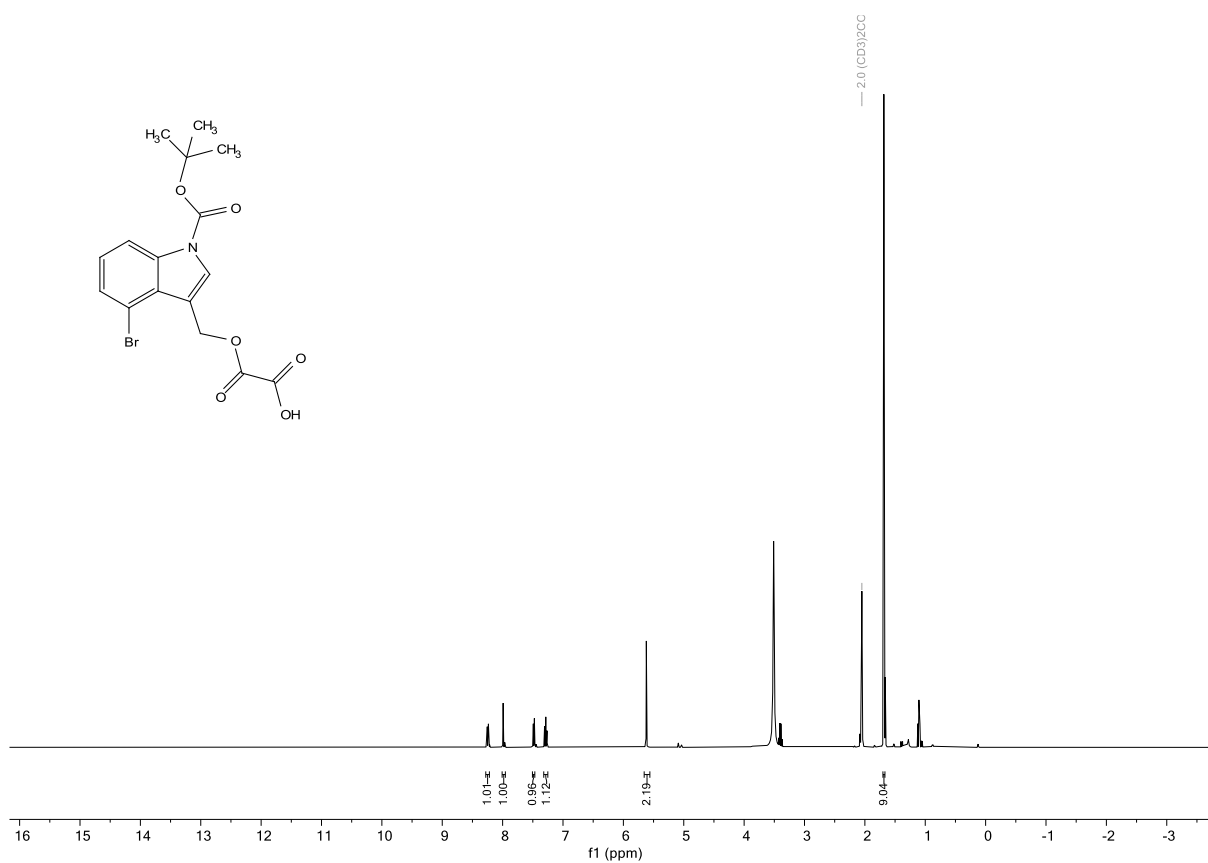
Spektrum 10.2-25:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **306**.Spektrum 10.2-26:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **306**.



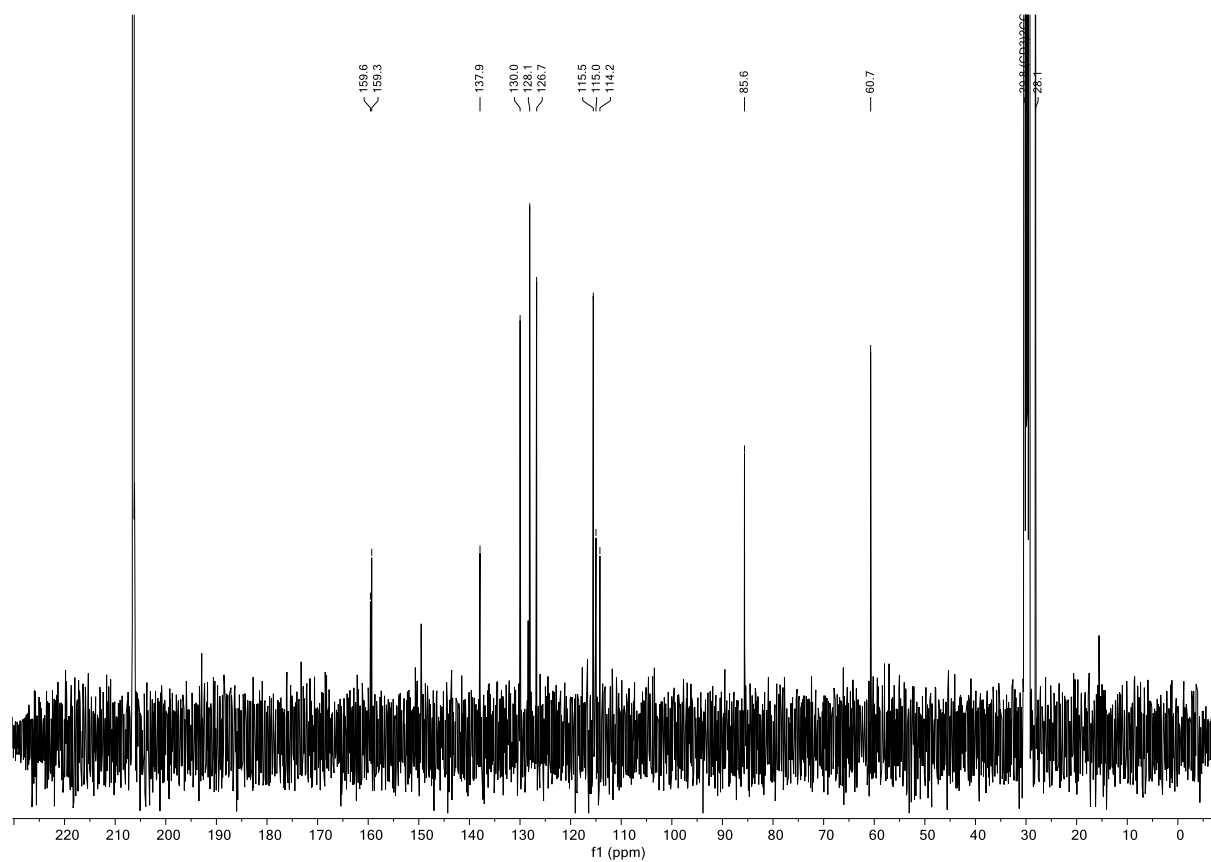
Spektrum 10.2-27: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 307.



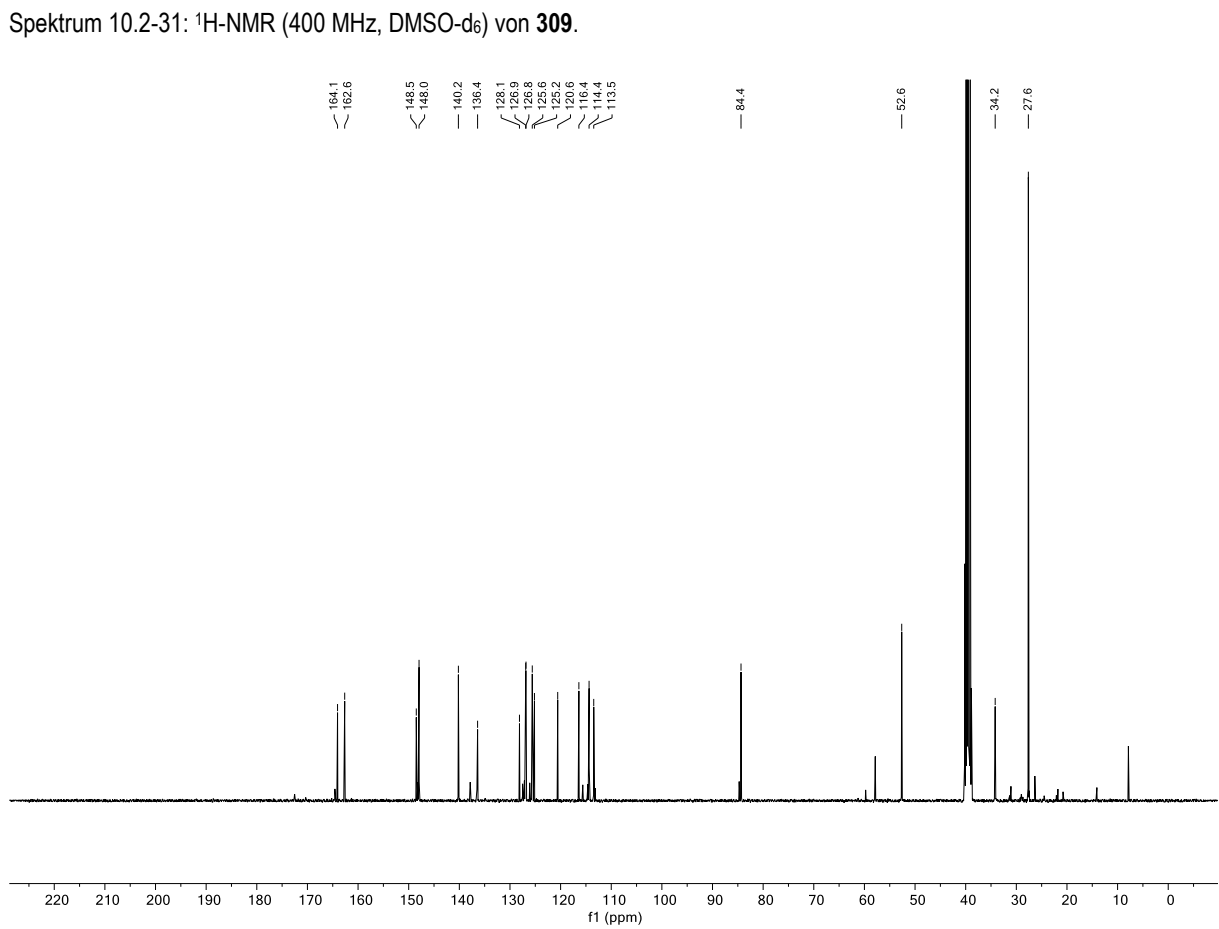
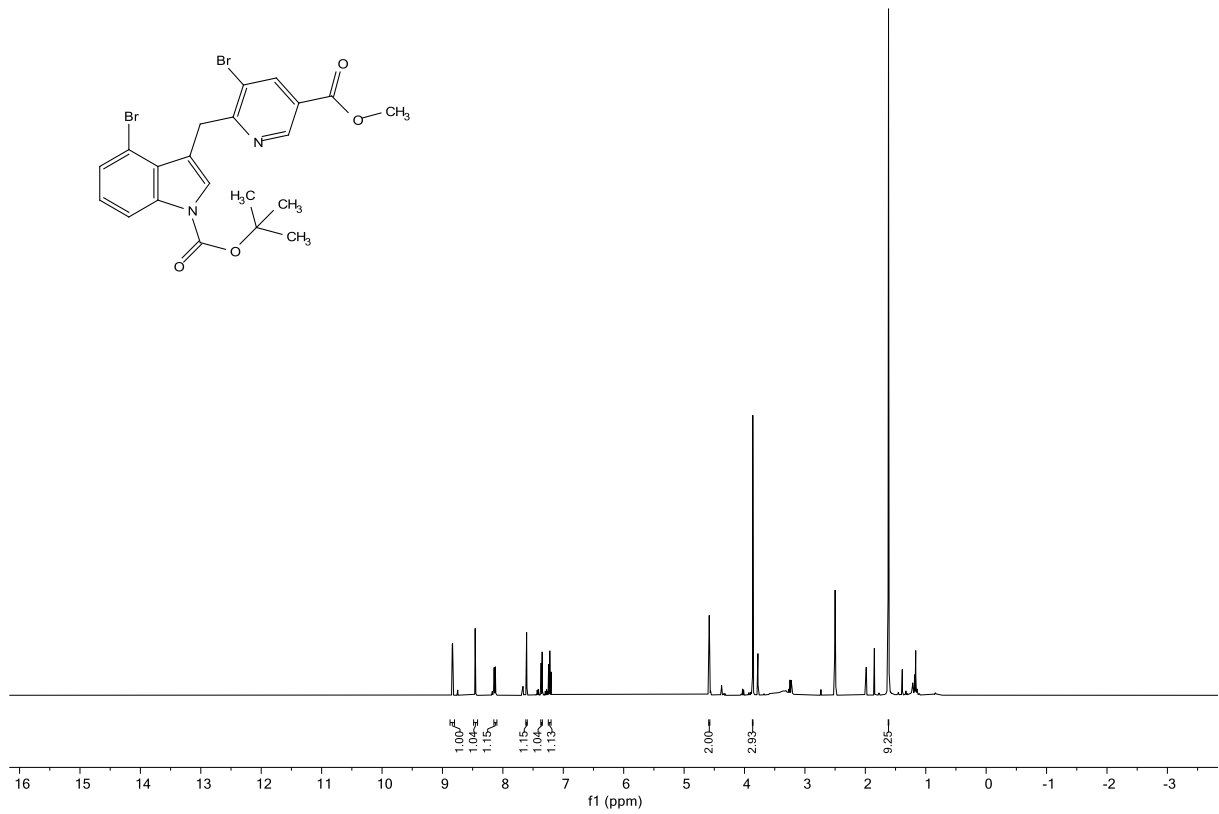
Spektrum 10.2-28: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 307.

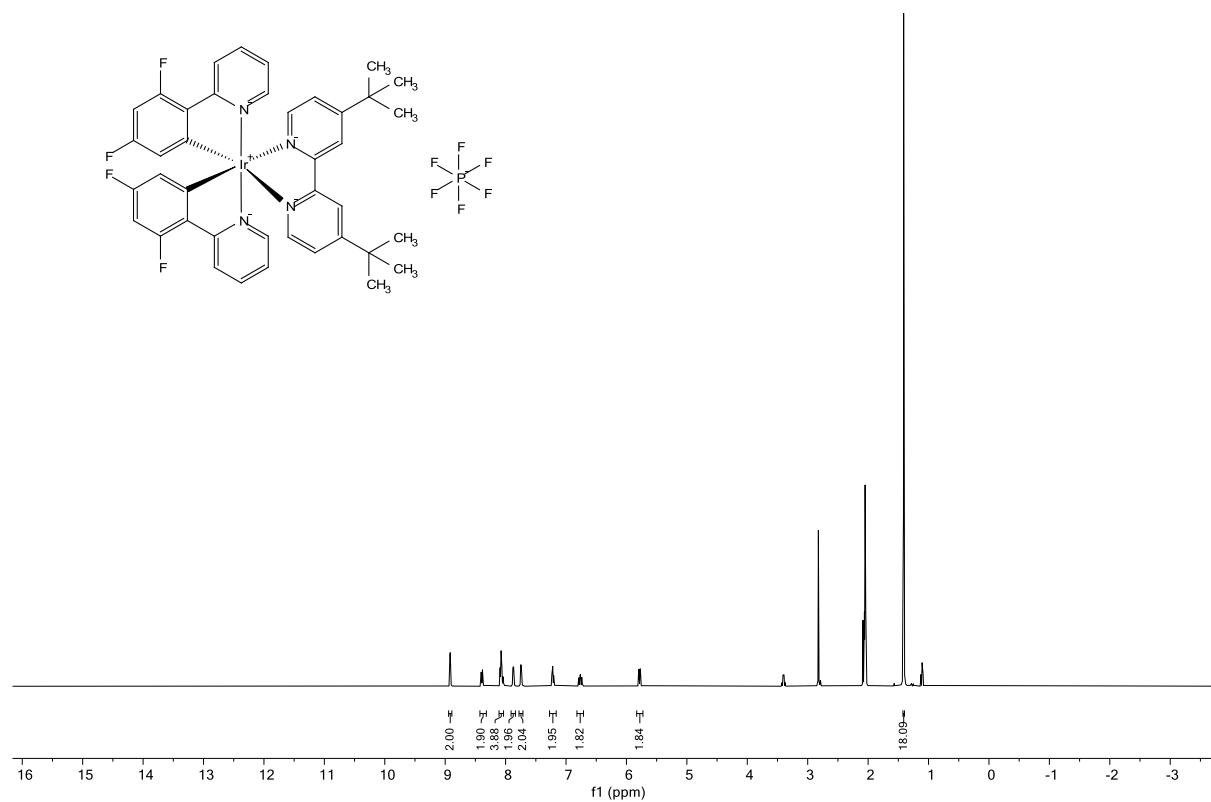
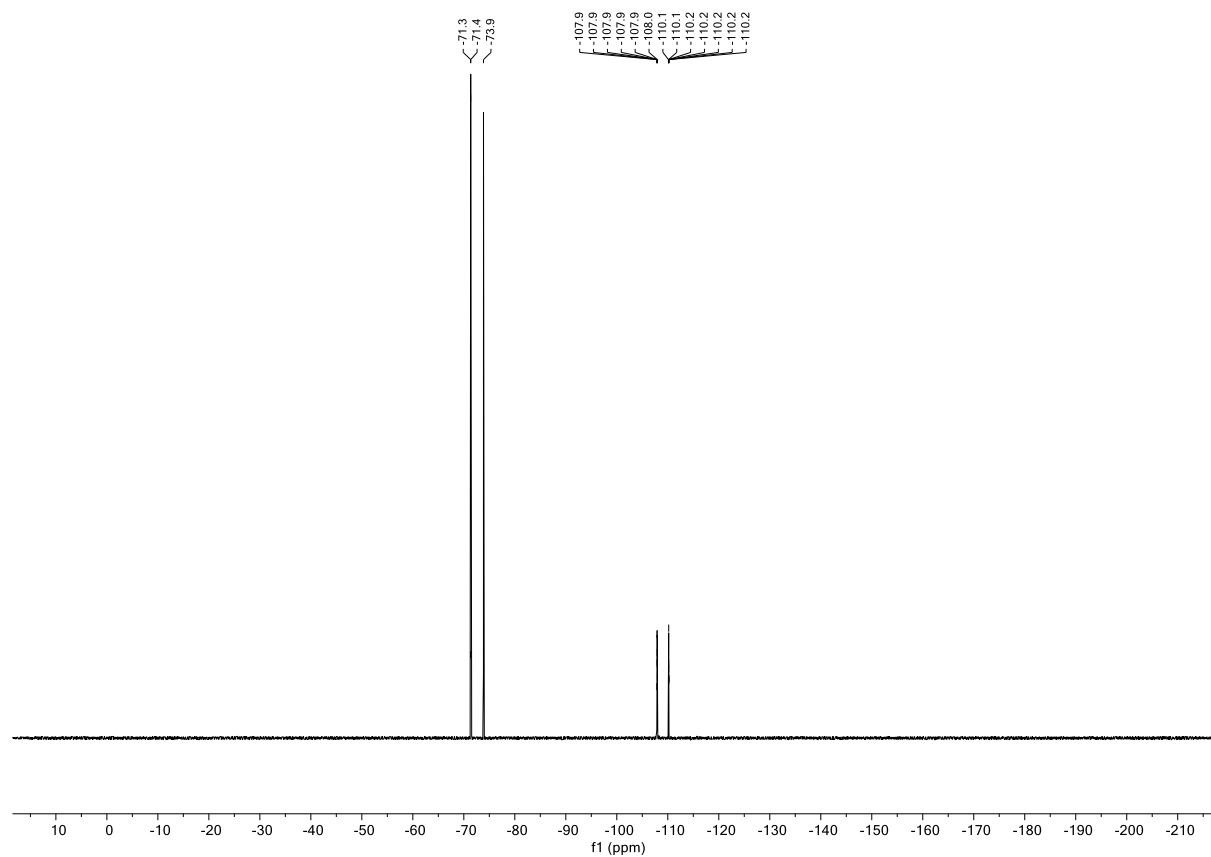


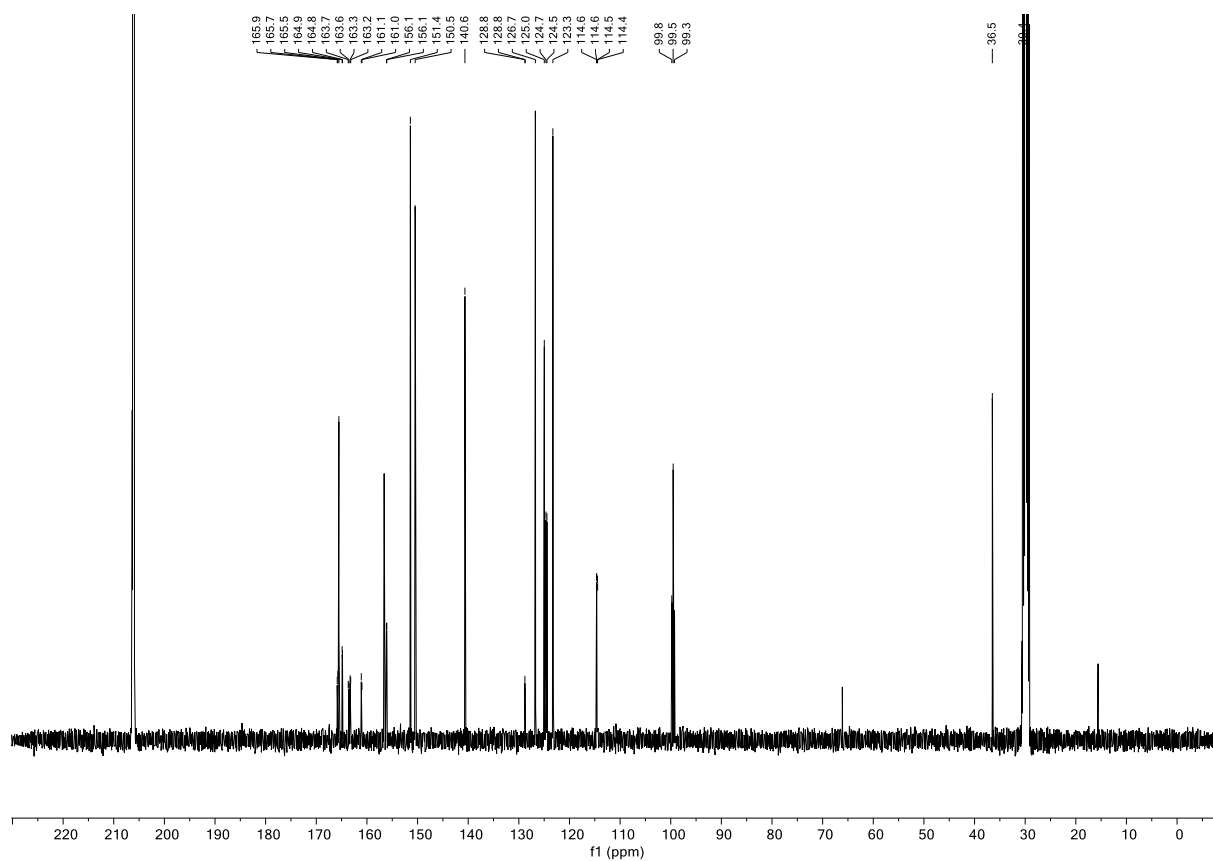
Spektrum 10.2-29:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) von **308**.



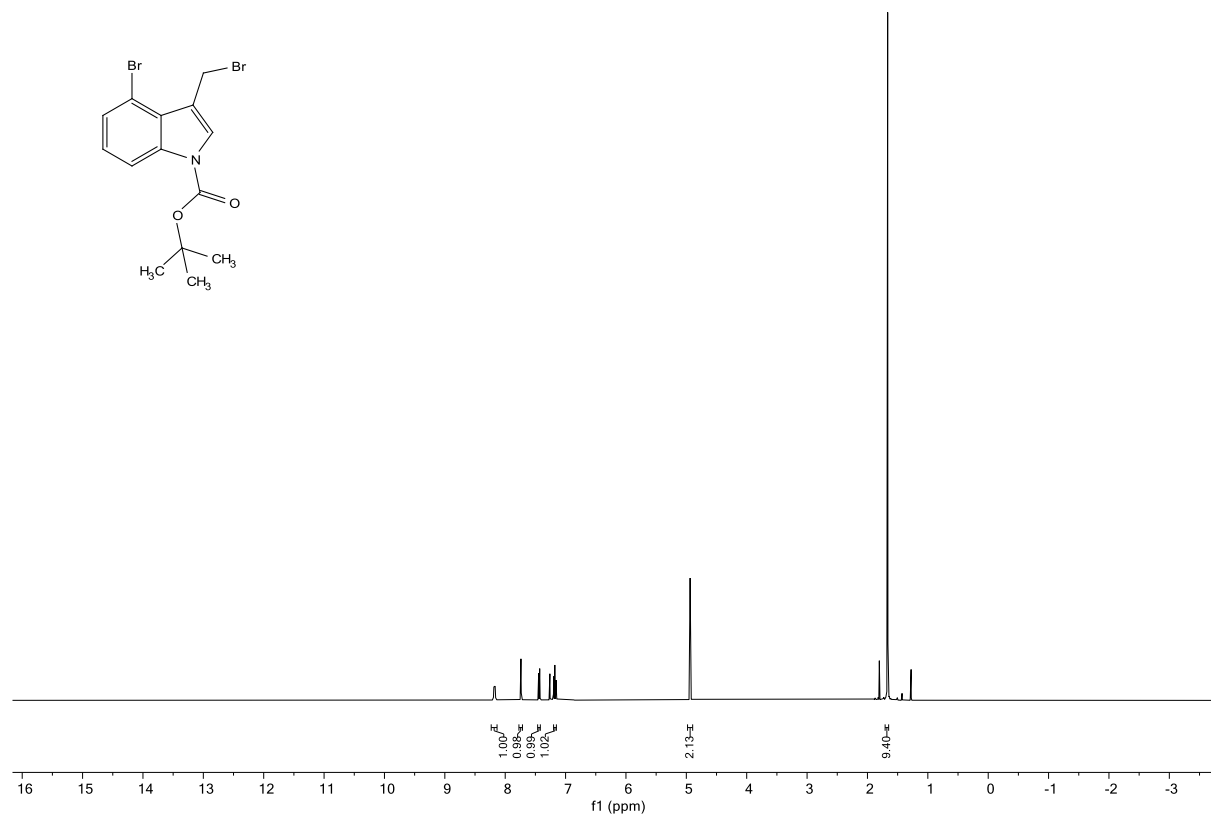
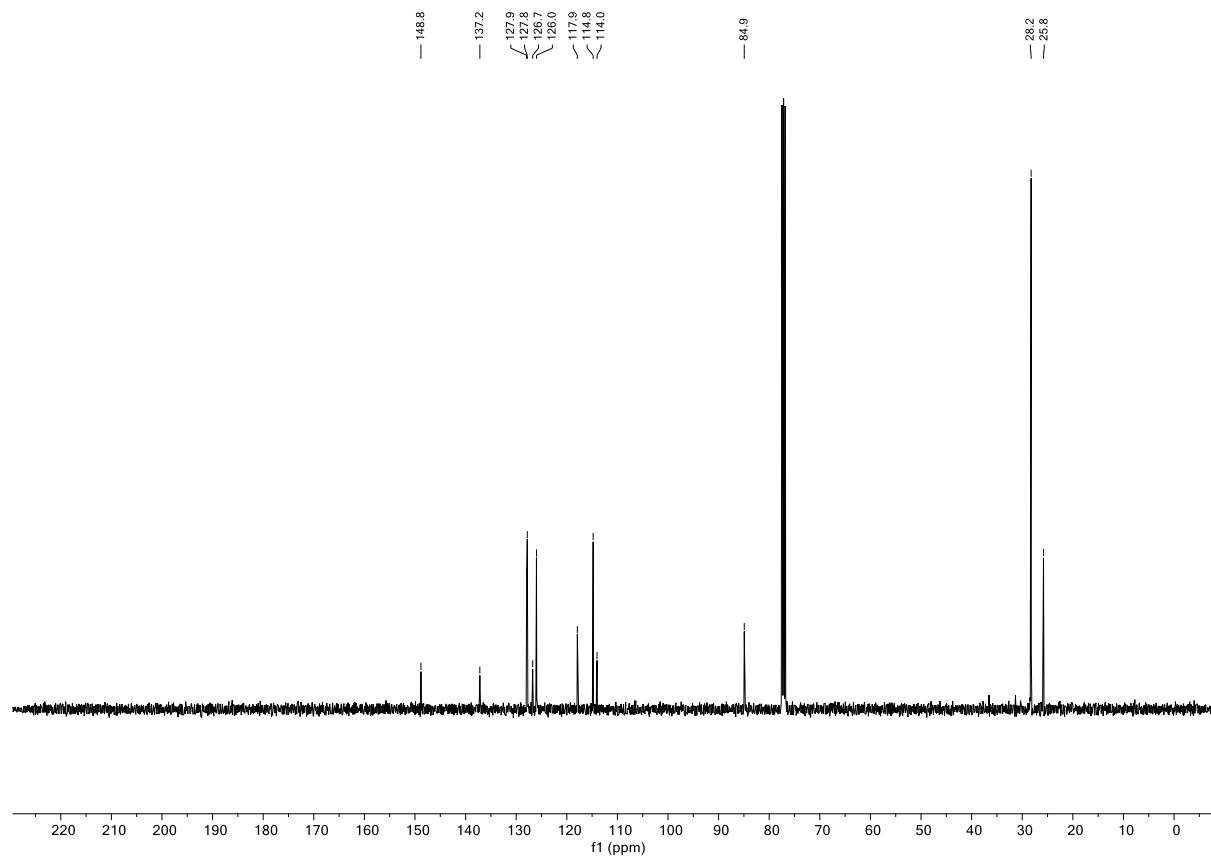
Spektrum 10.2-30:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) von **308**.

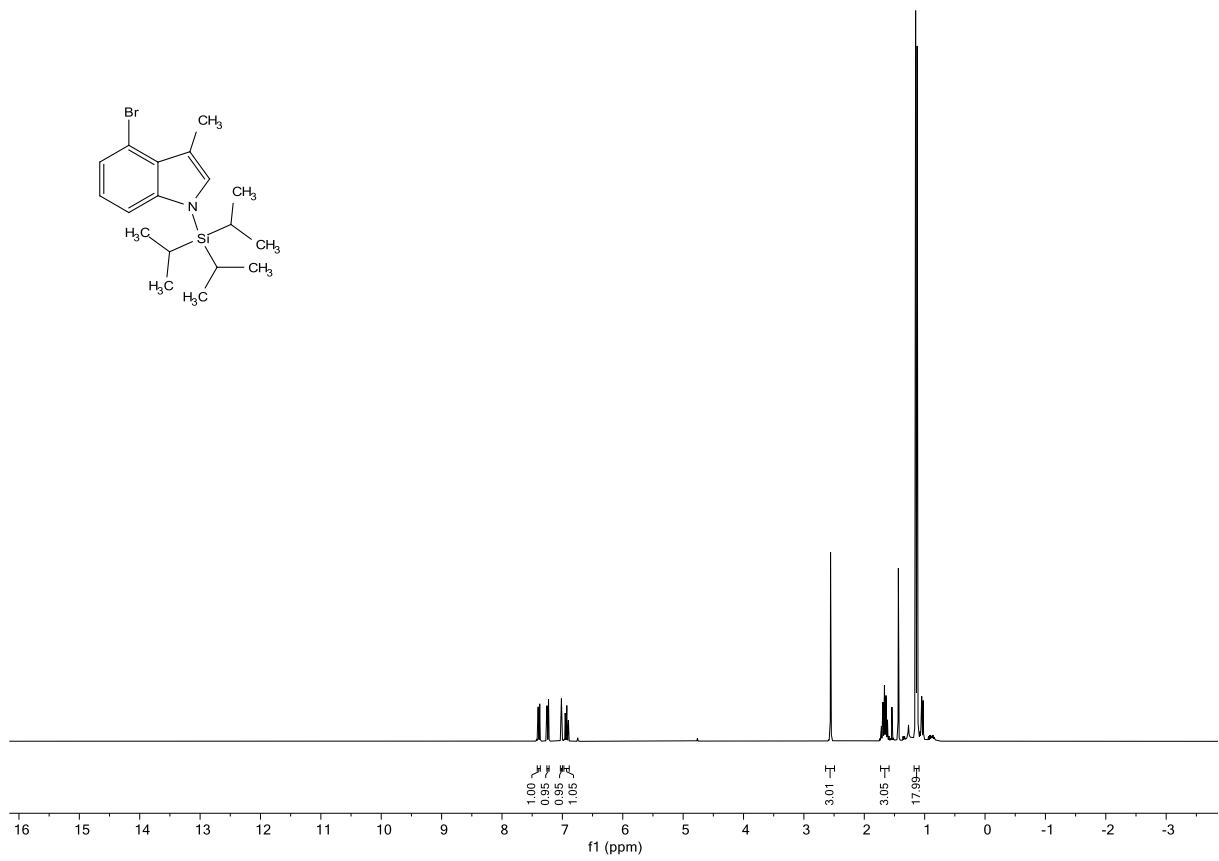


Spektrum 10.2-33:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) von PC12.Spektrum 10.2-34:  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) von PC12.

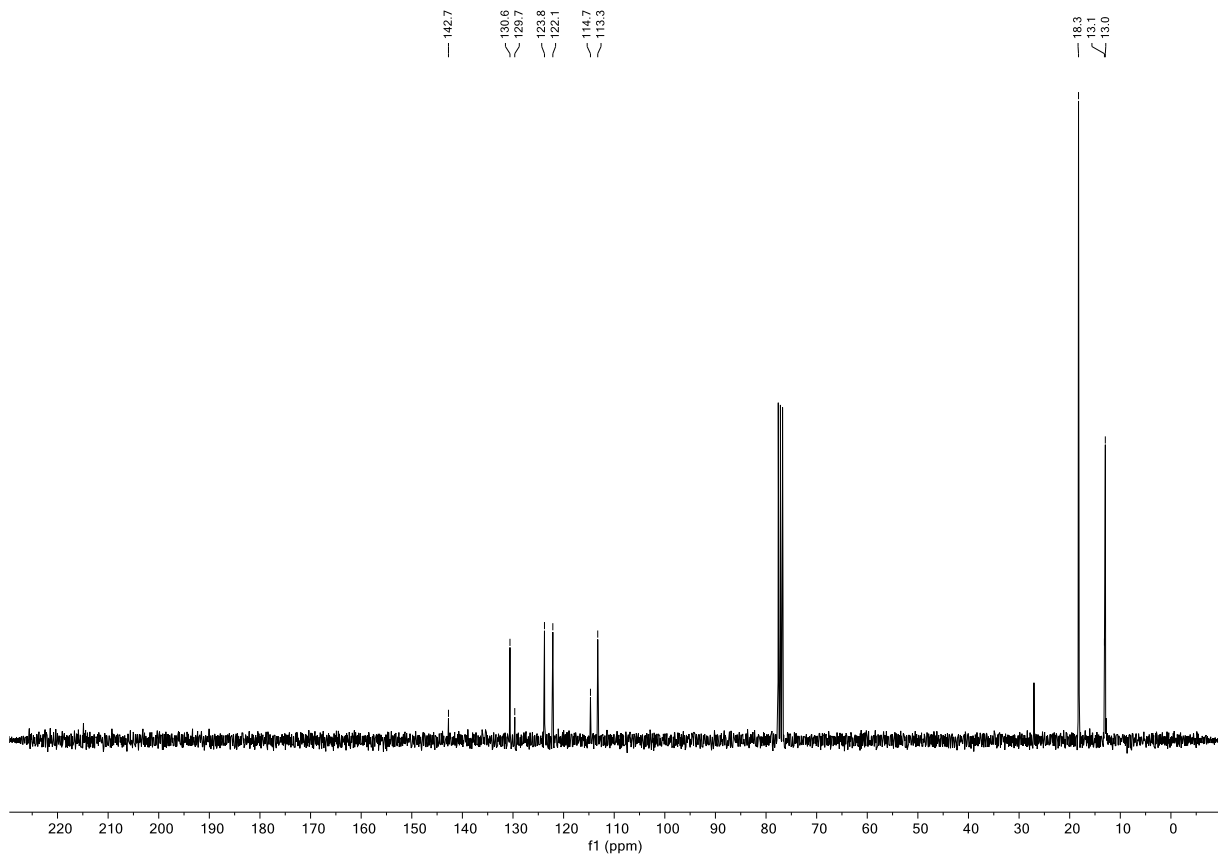


Spektrum 10.2-35:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) von **PC12**.

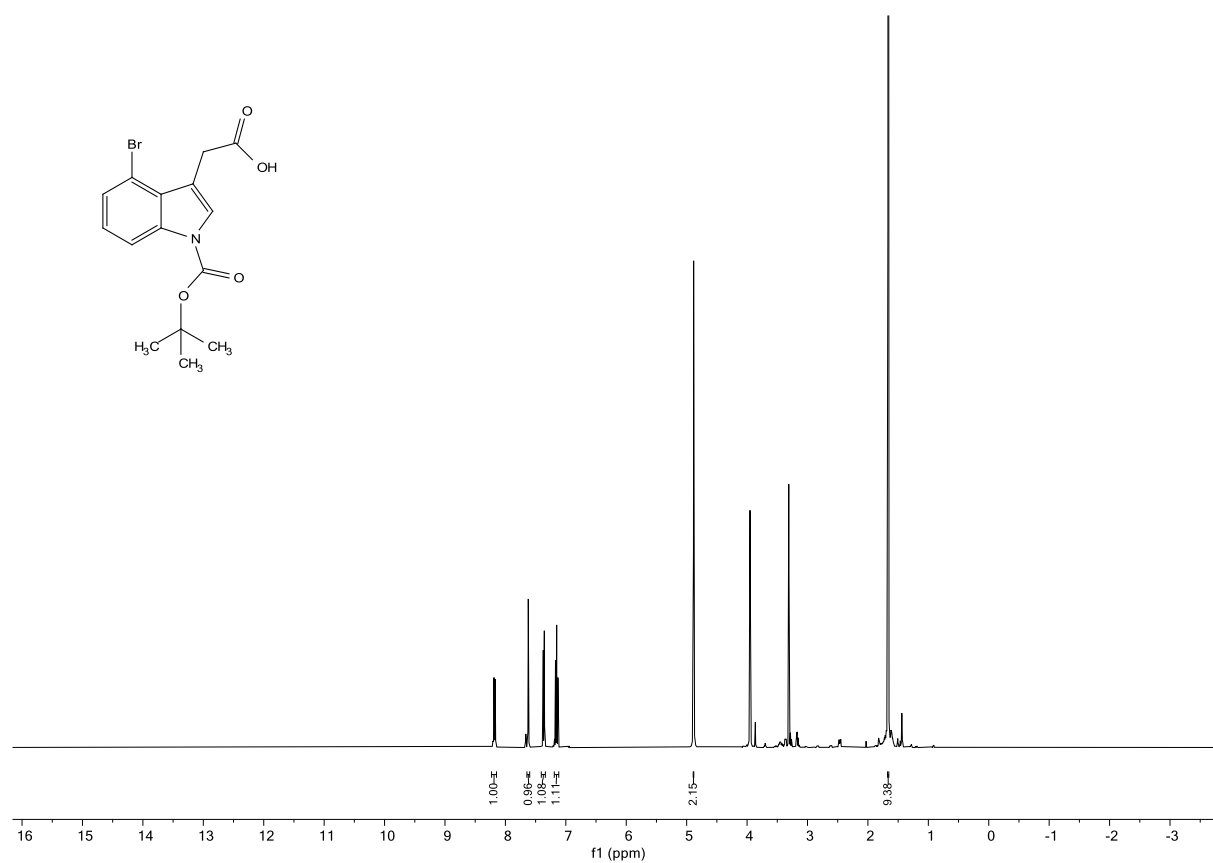
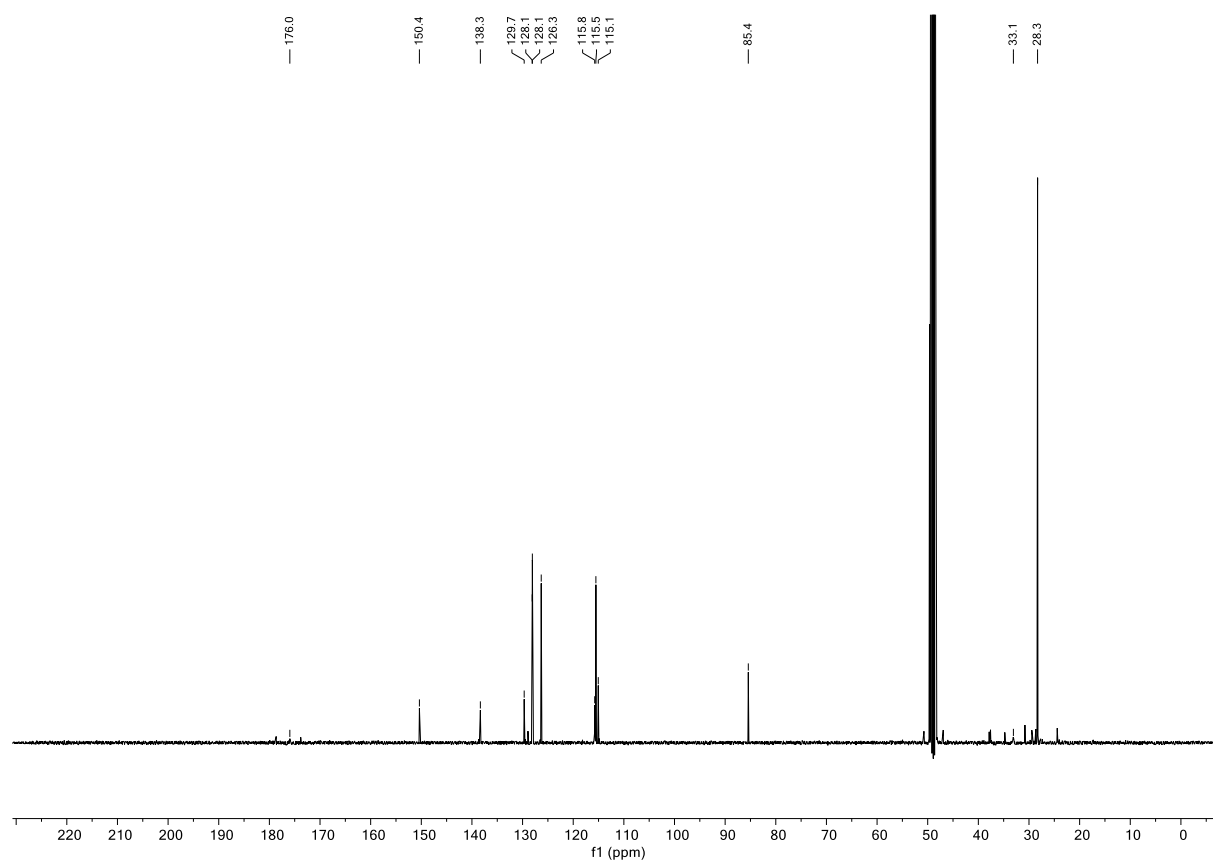
Spektrum 10.2-36:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **310**.Spektrum 10.2-37:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **310**.

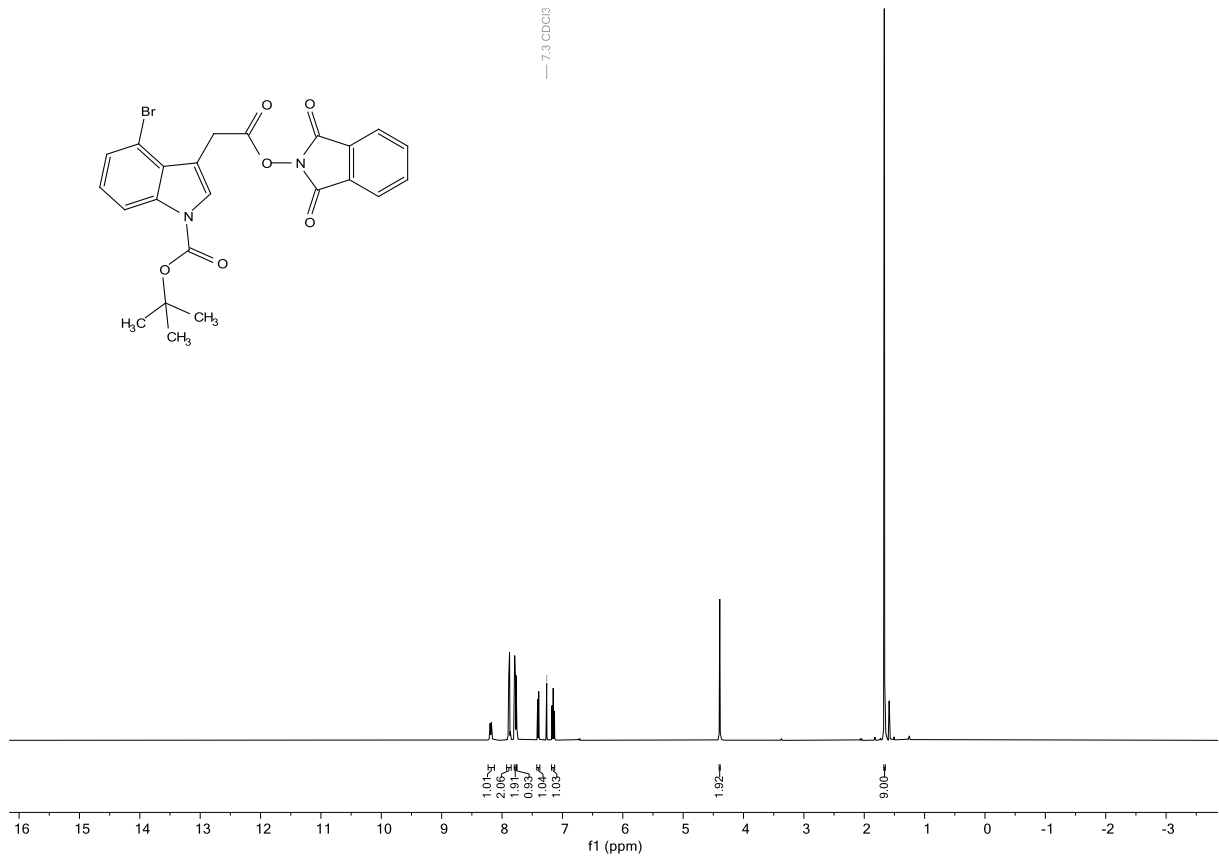


Spektrum 10.2-38: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **311**.

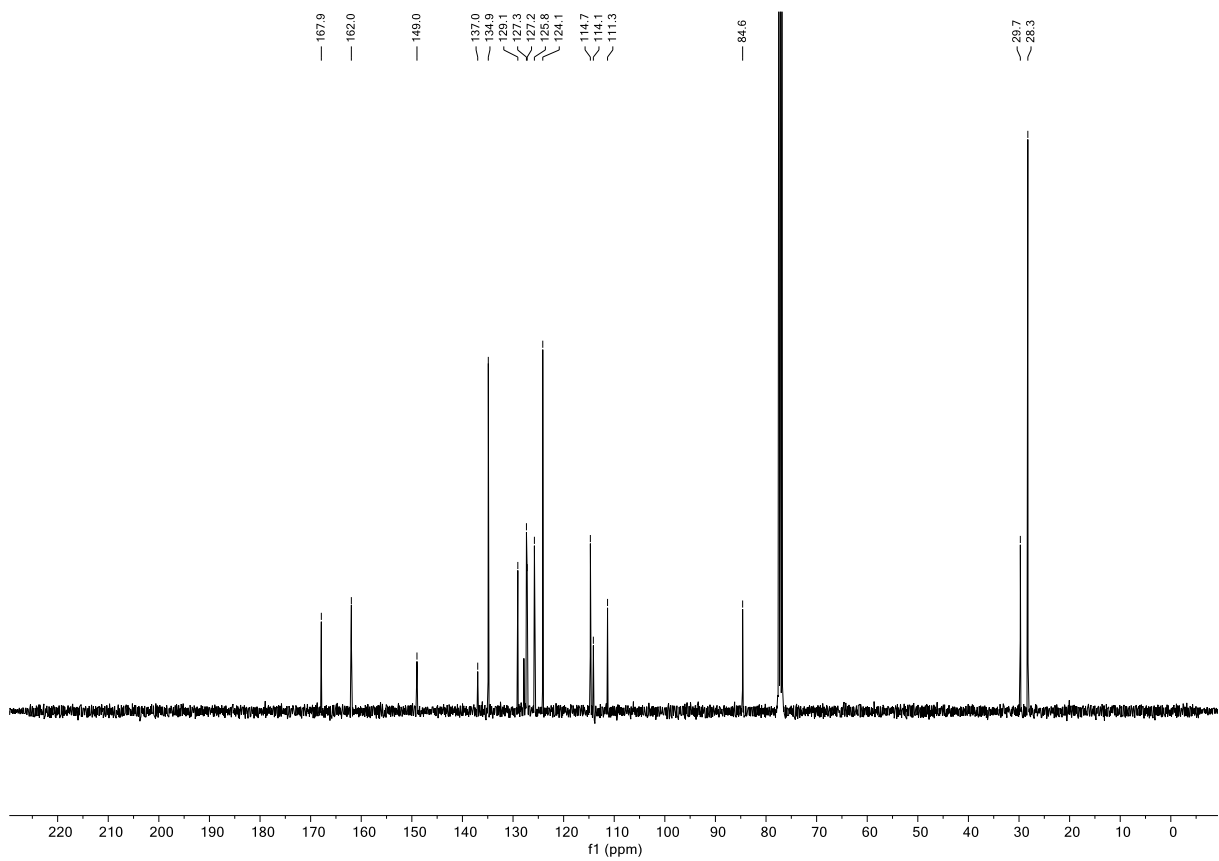


Spektrum 10.2-39: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **311**.

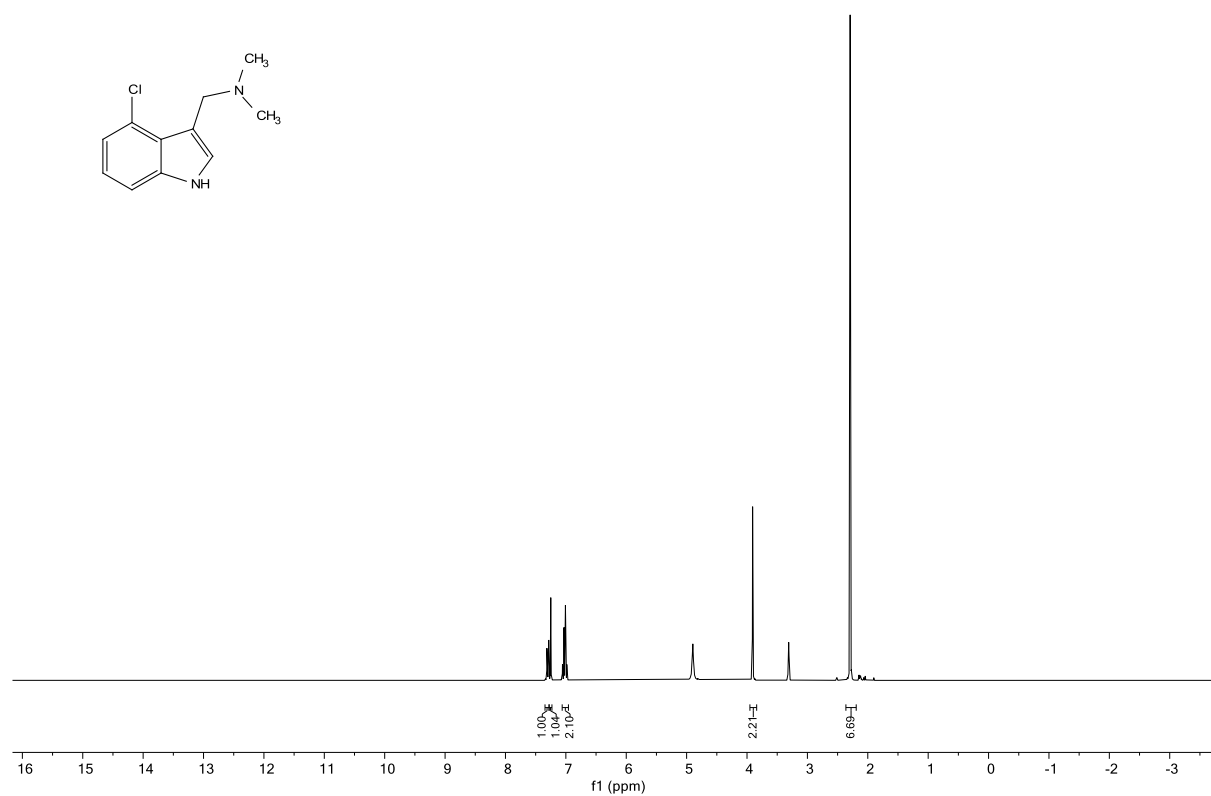
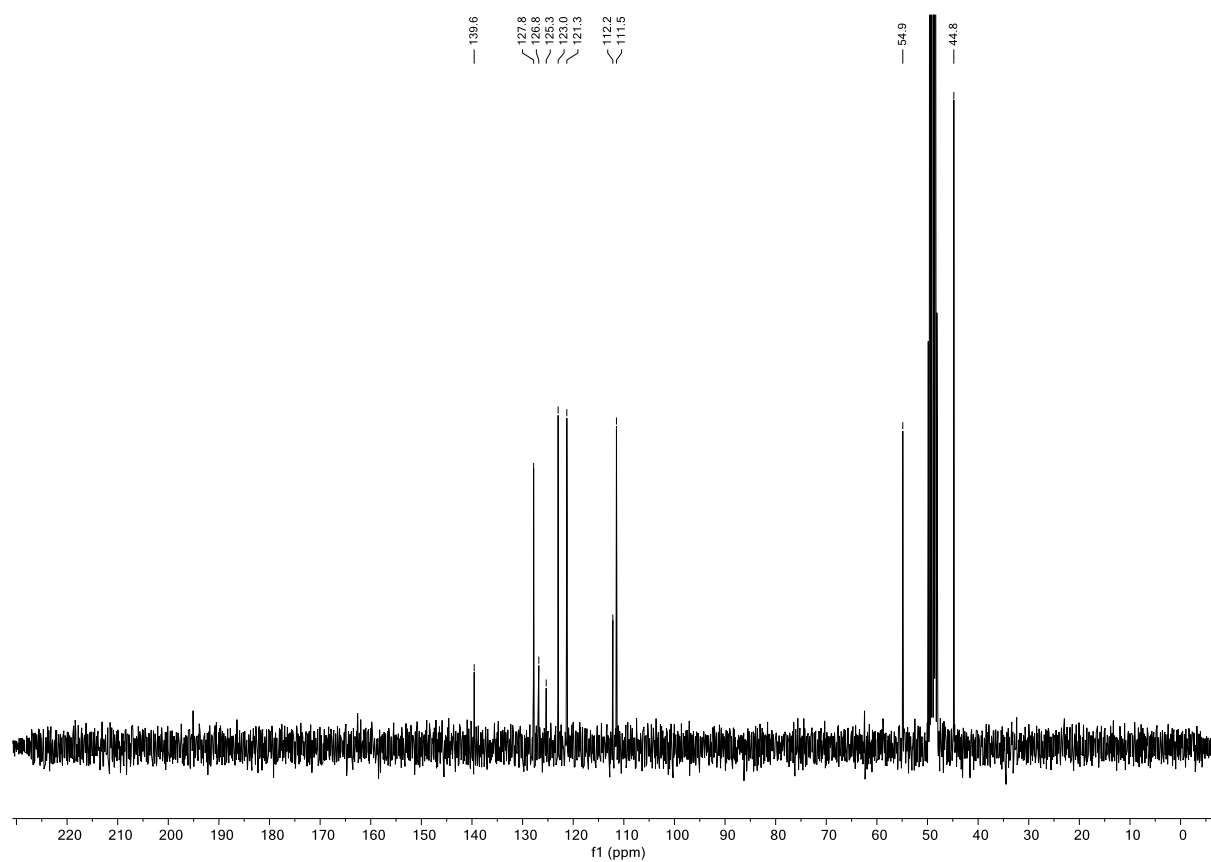
Spektrum 10.2-40:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **331**.Spektrum 10.2-41:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **331**.

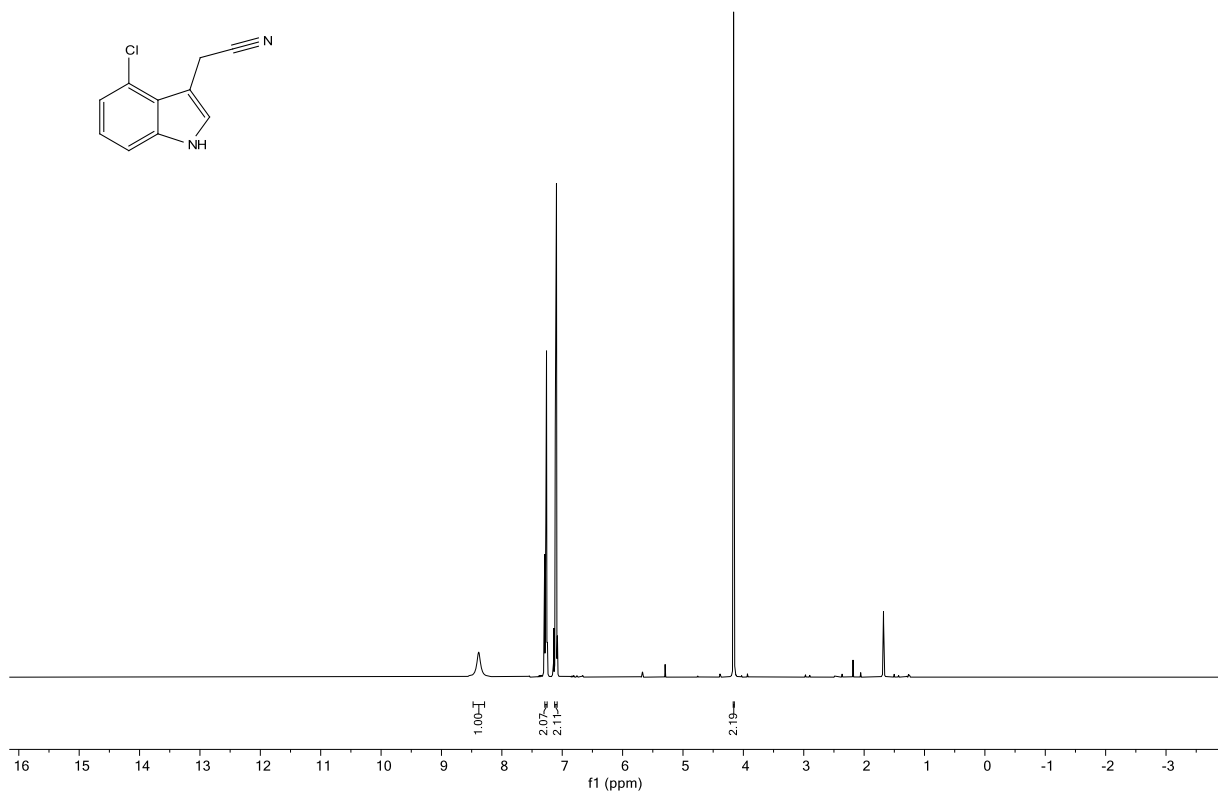
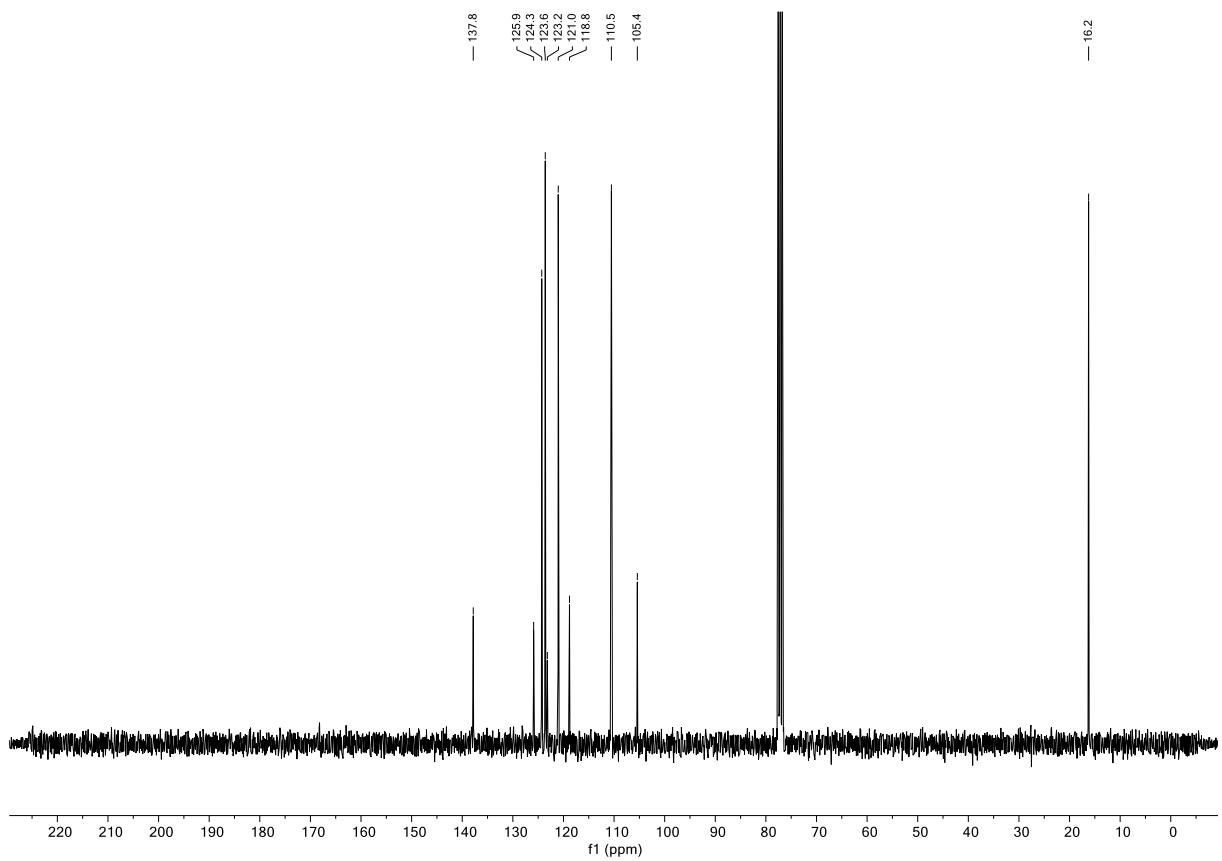


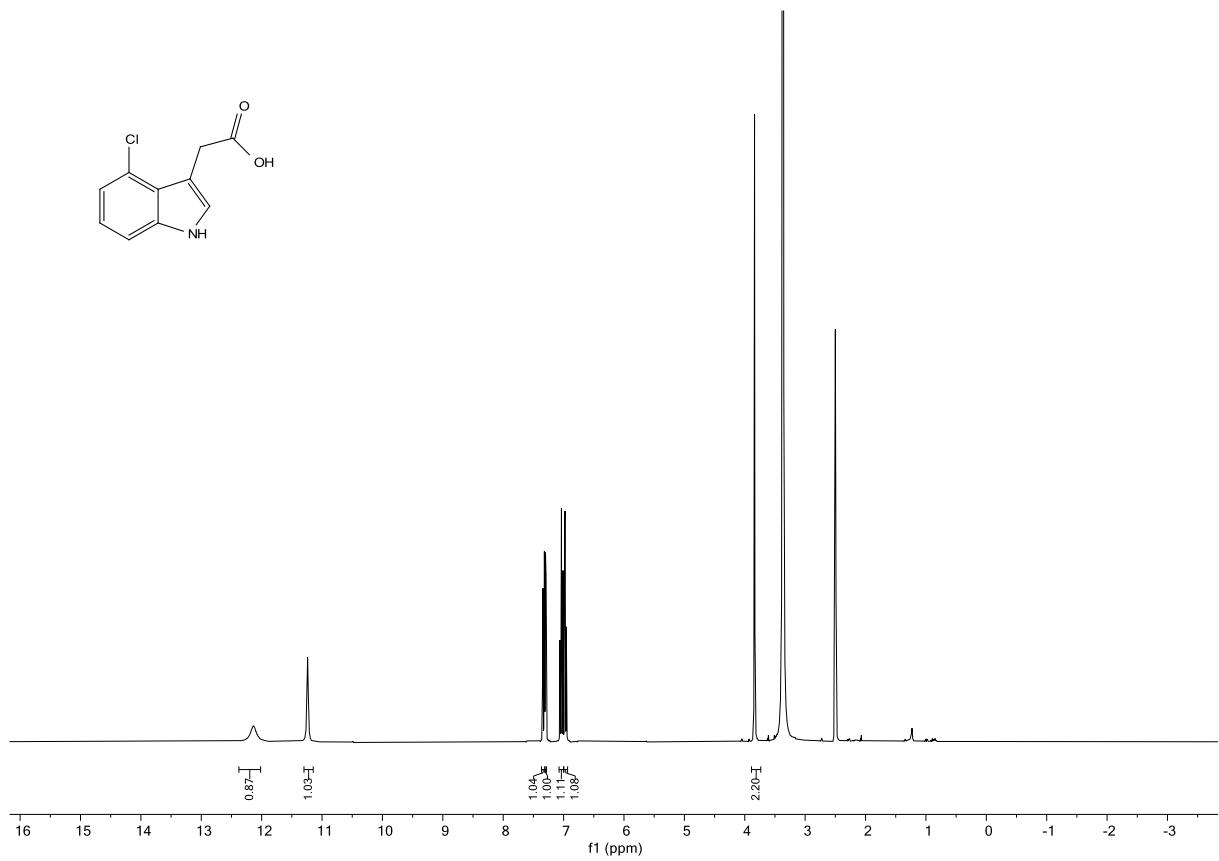
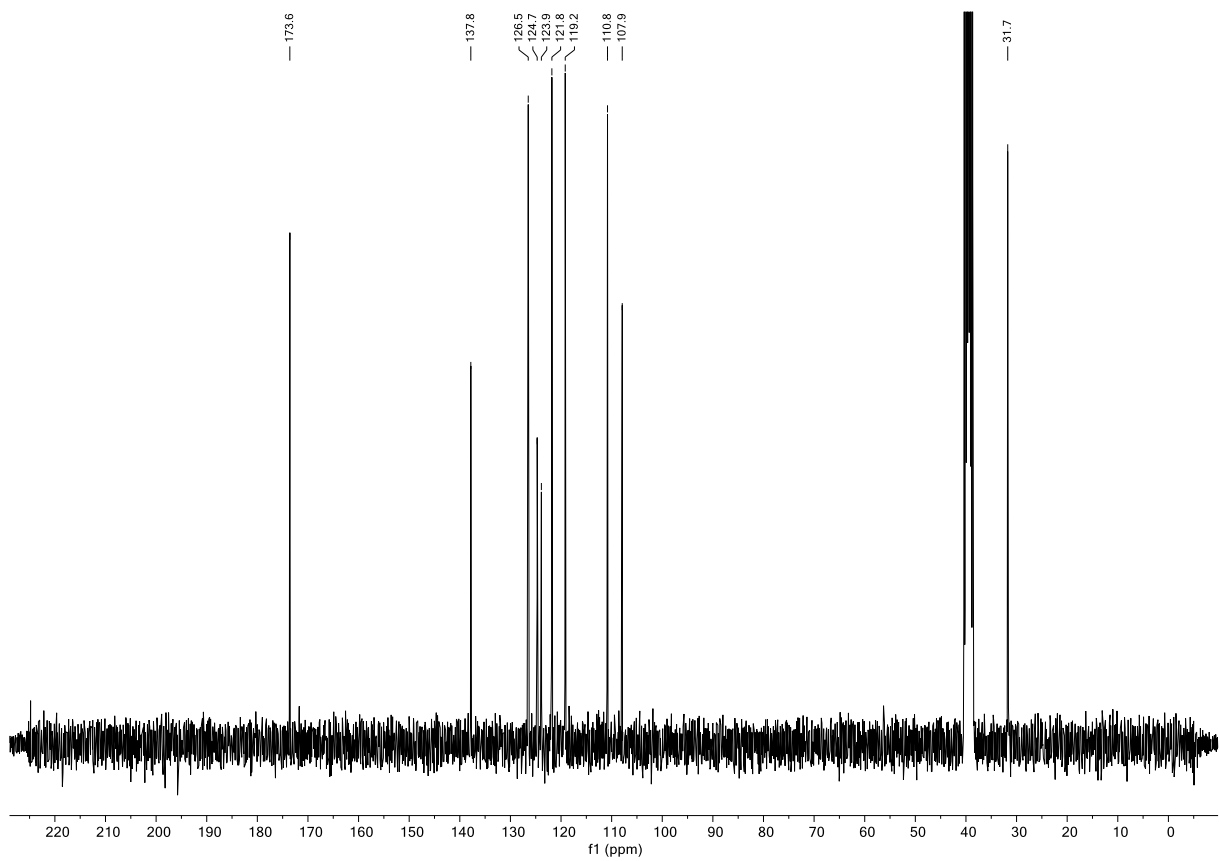
Spektrum 10.2-42: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **332**.

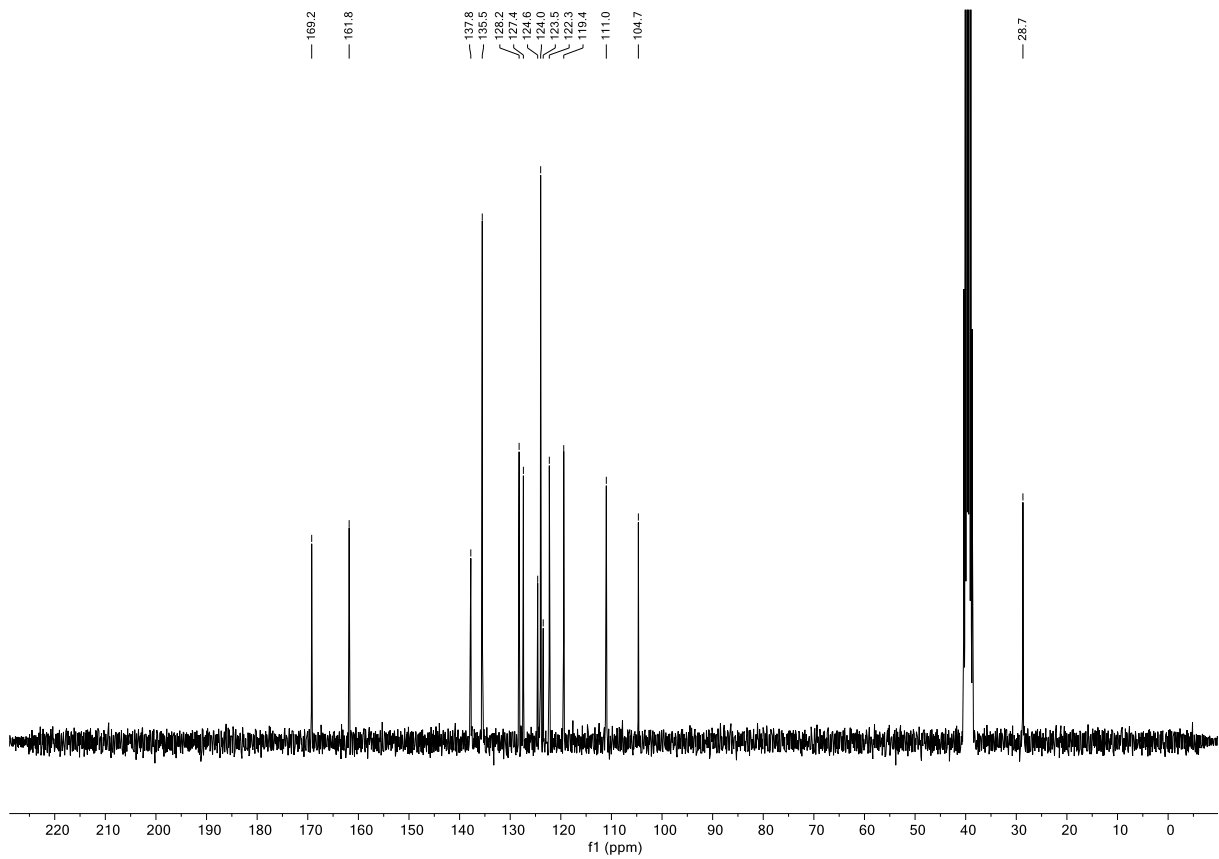
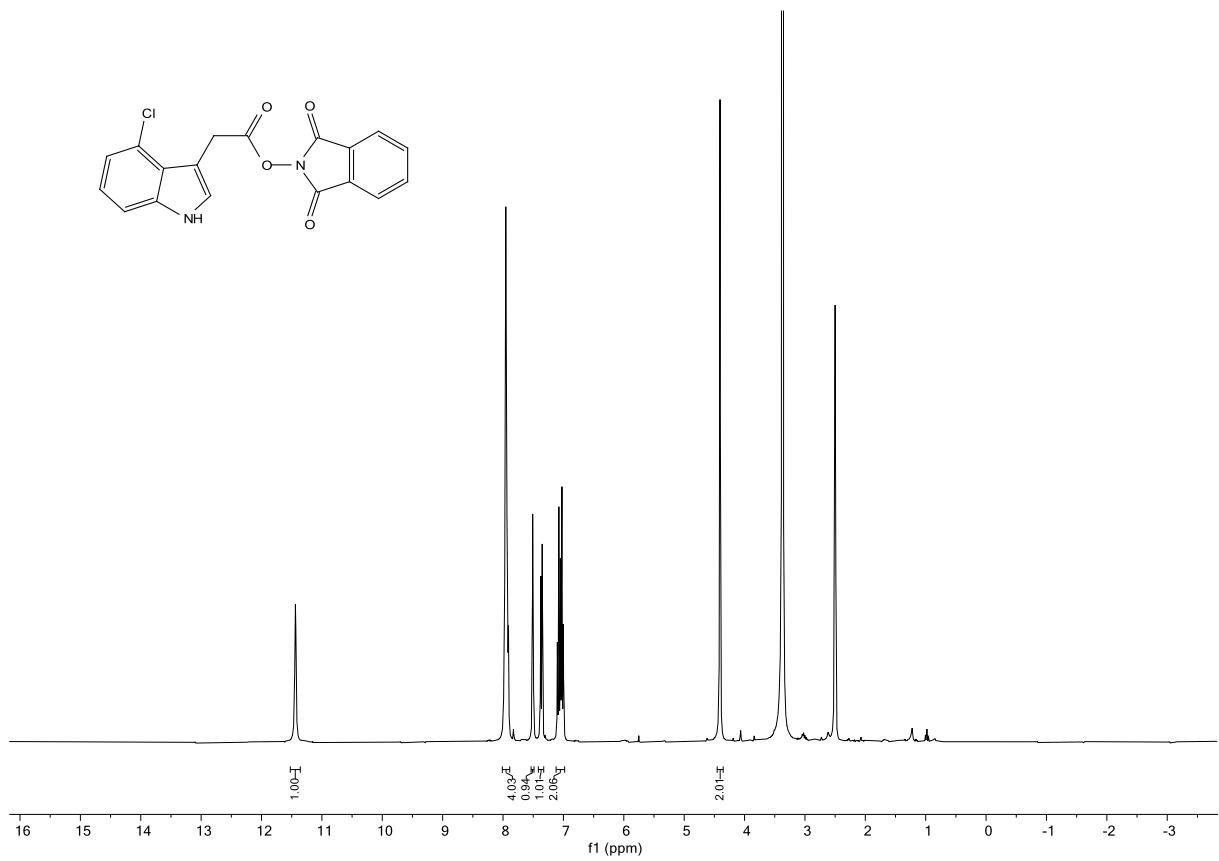


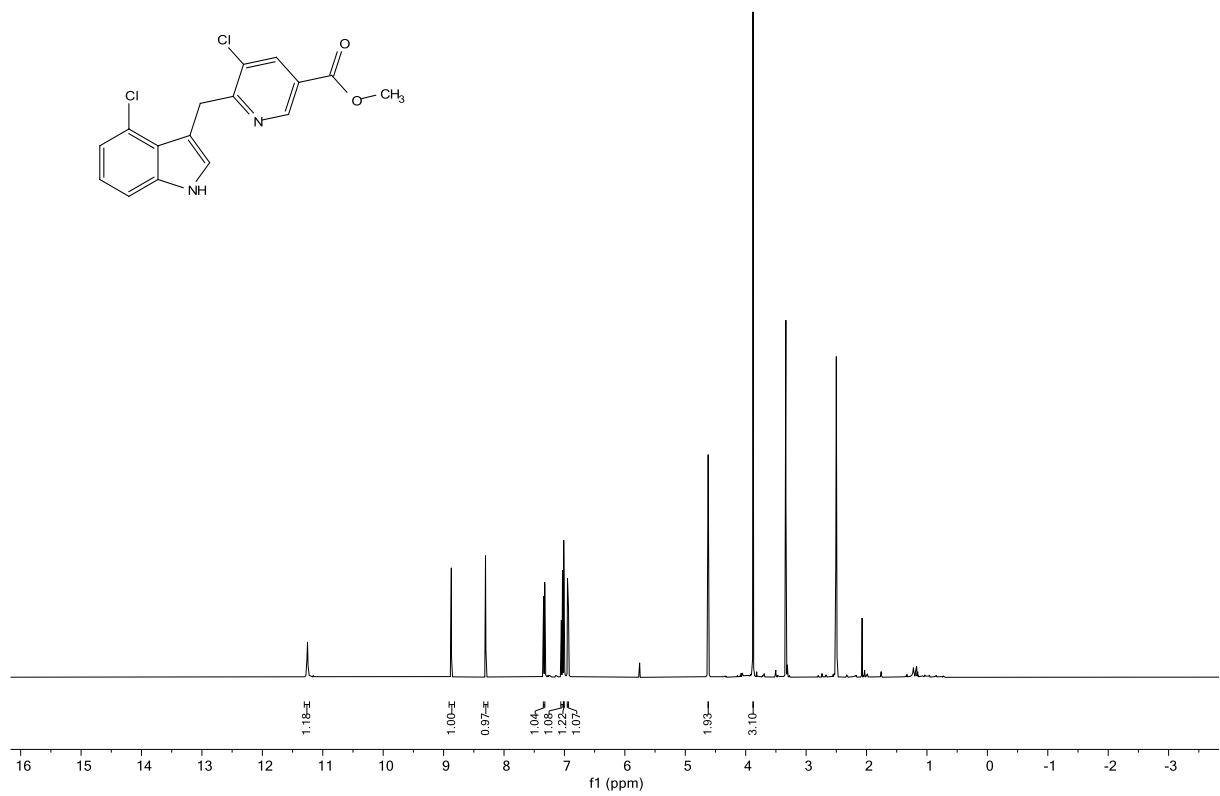
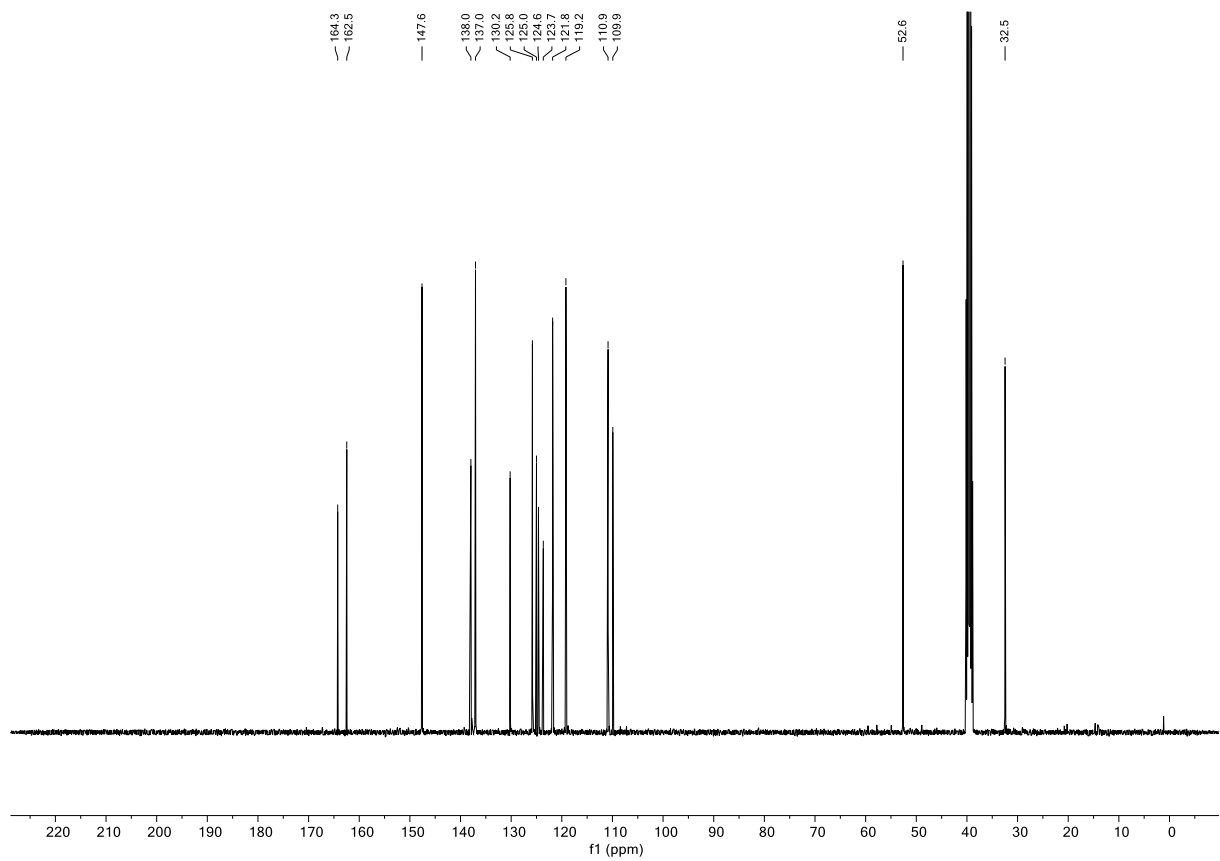
Spektrum 10.2-43: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **332**.

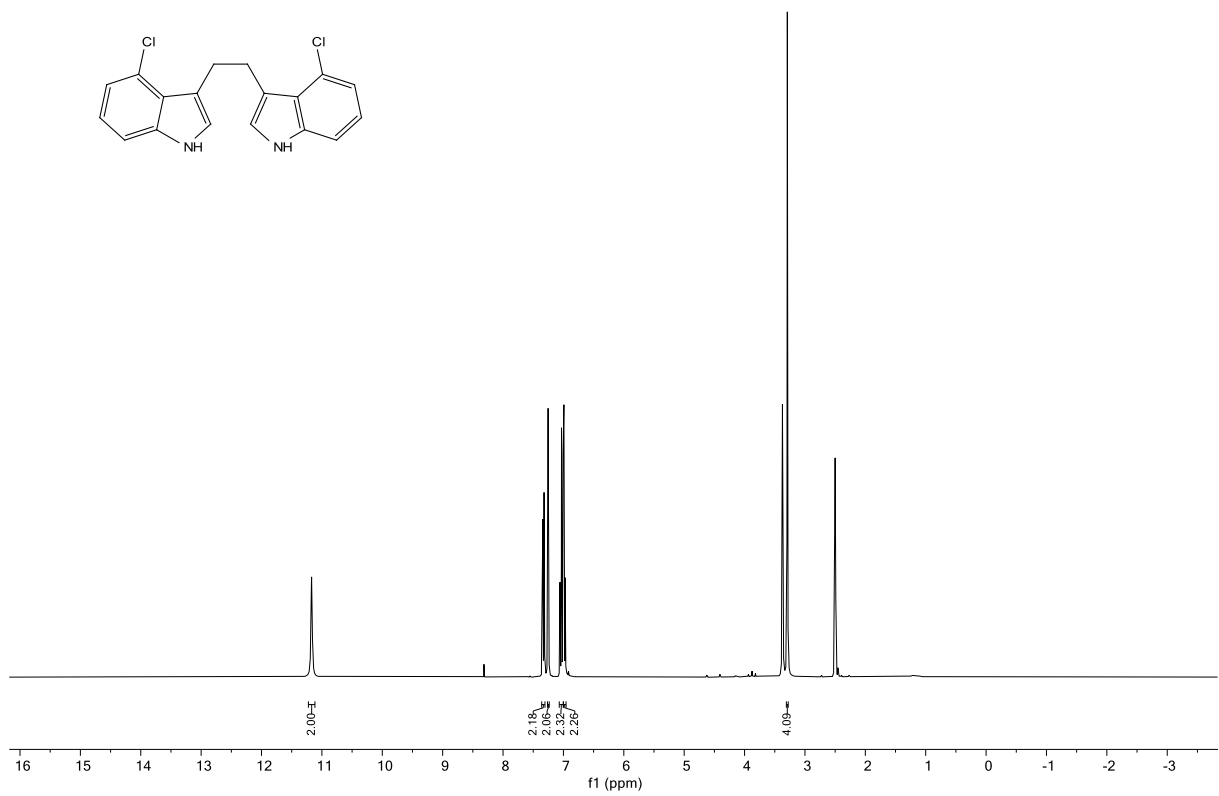
Spektrum 10.2-44: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von **323**.Spektrum 10.2-45: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von **323**.

Spektrum 10.2-46: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **324**.Spektrum 10.2-47: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **324**.

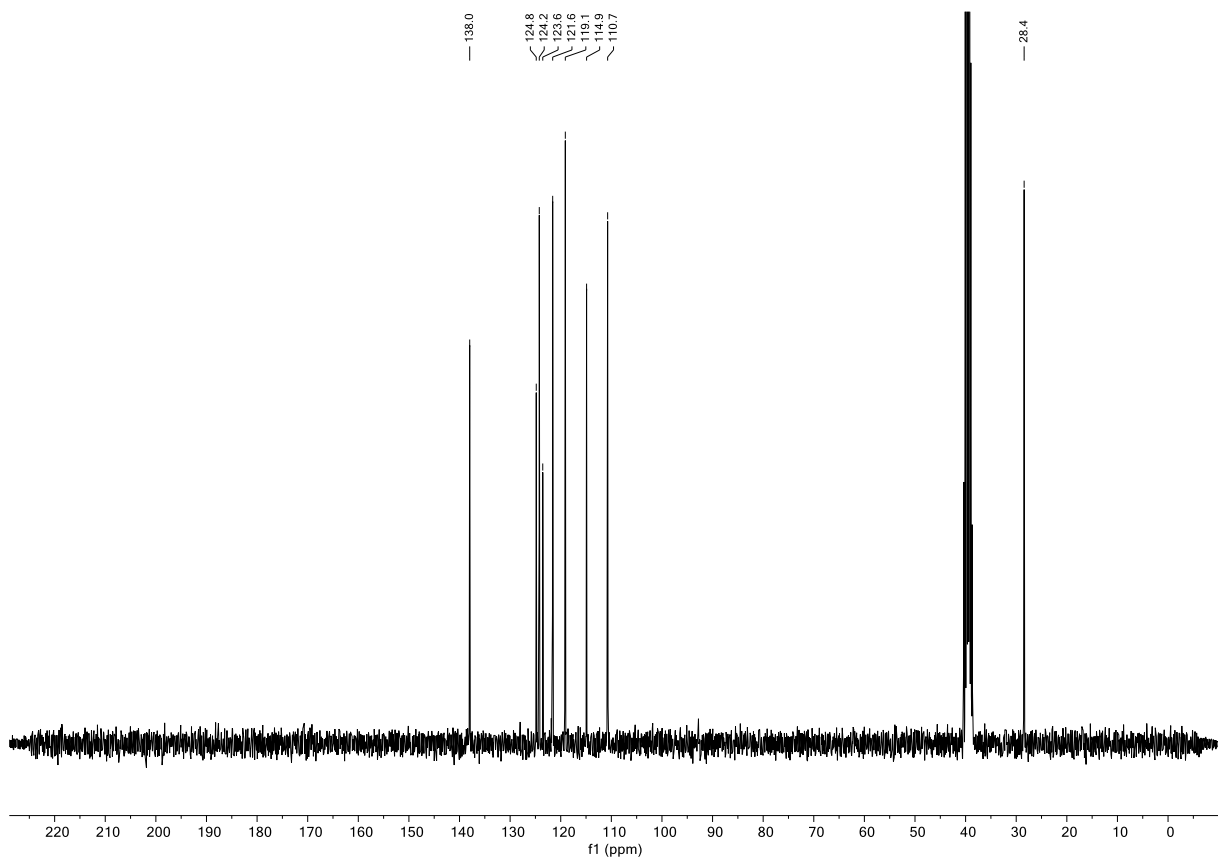
Spektrum 10.2-48: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 325.Spektrum 10.2-49: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 325.



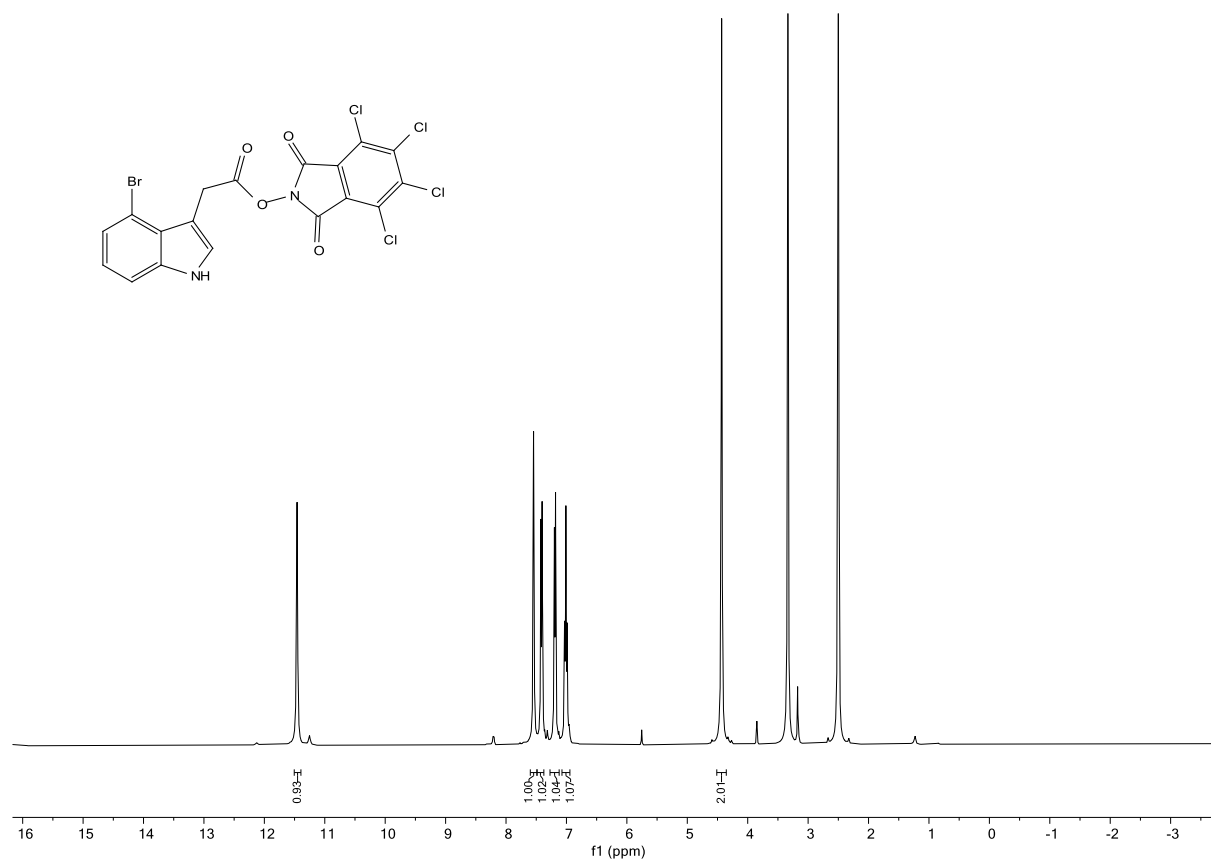
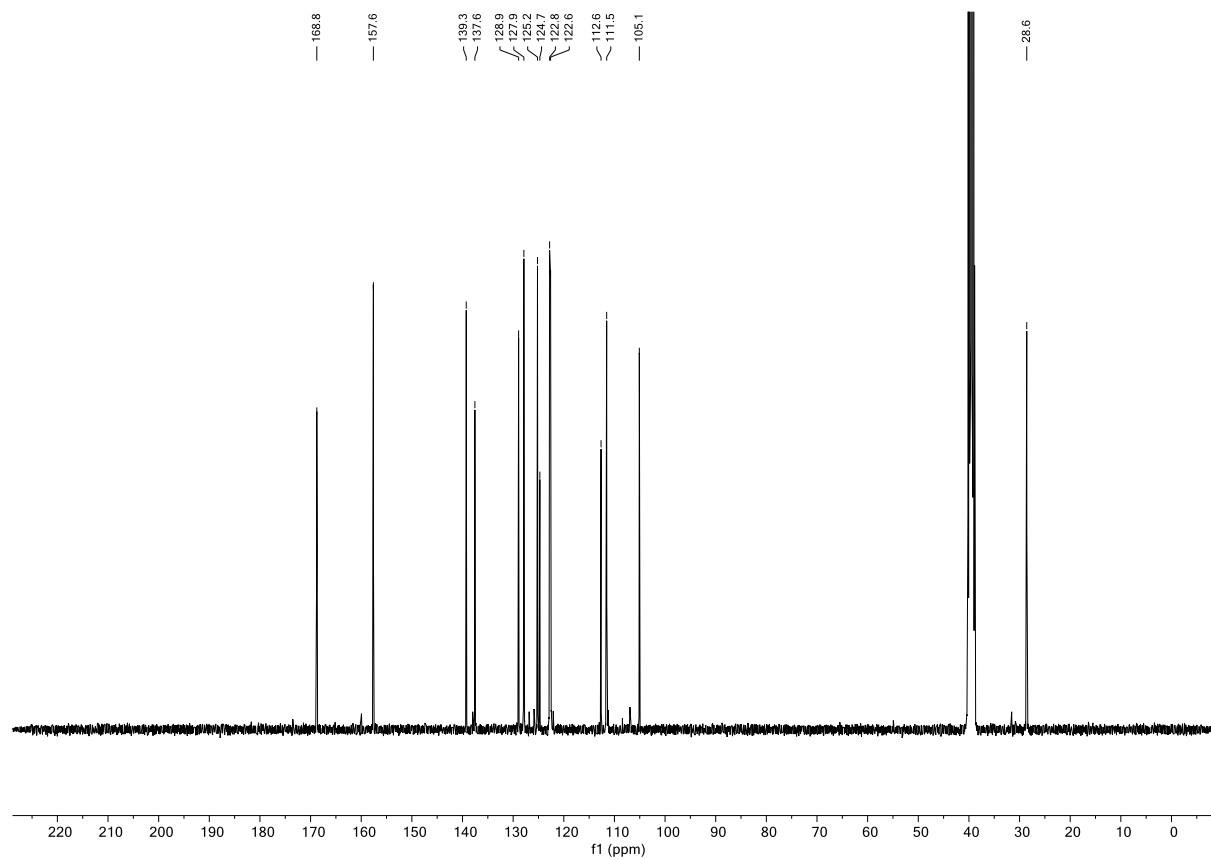
Spektrum 10.2-52:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von 329.Spektrum 10.2-53:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von 329.

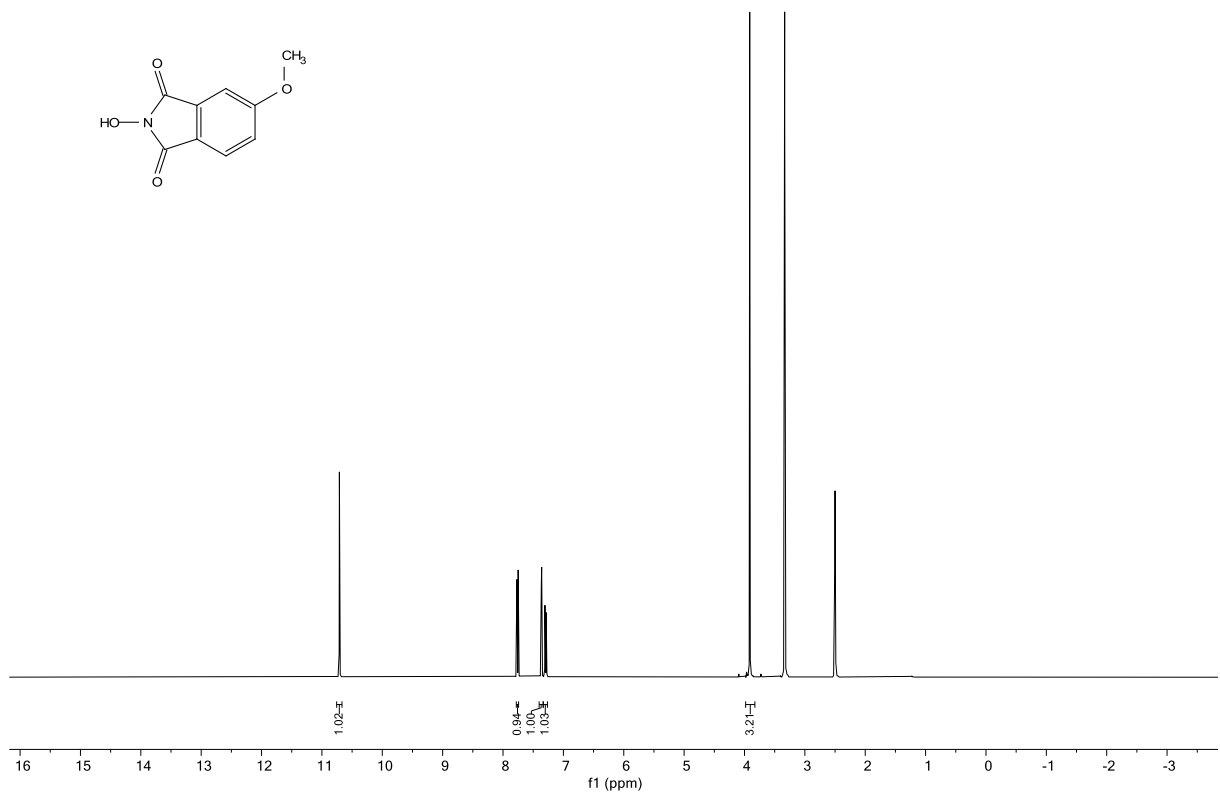
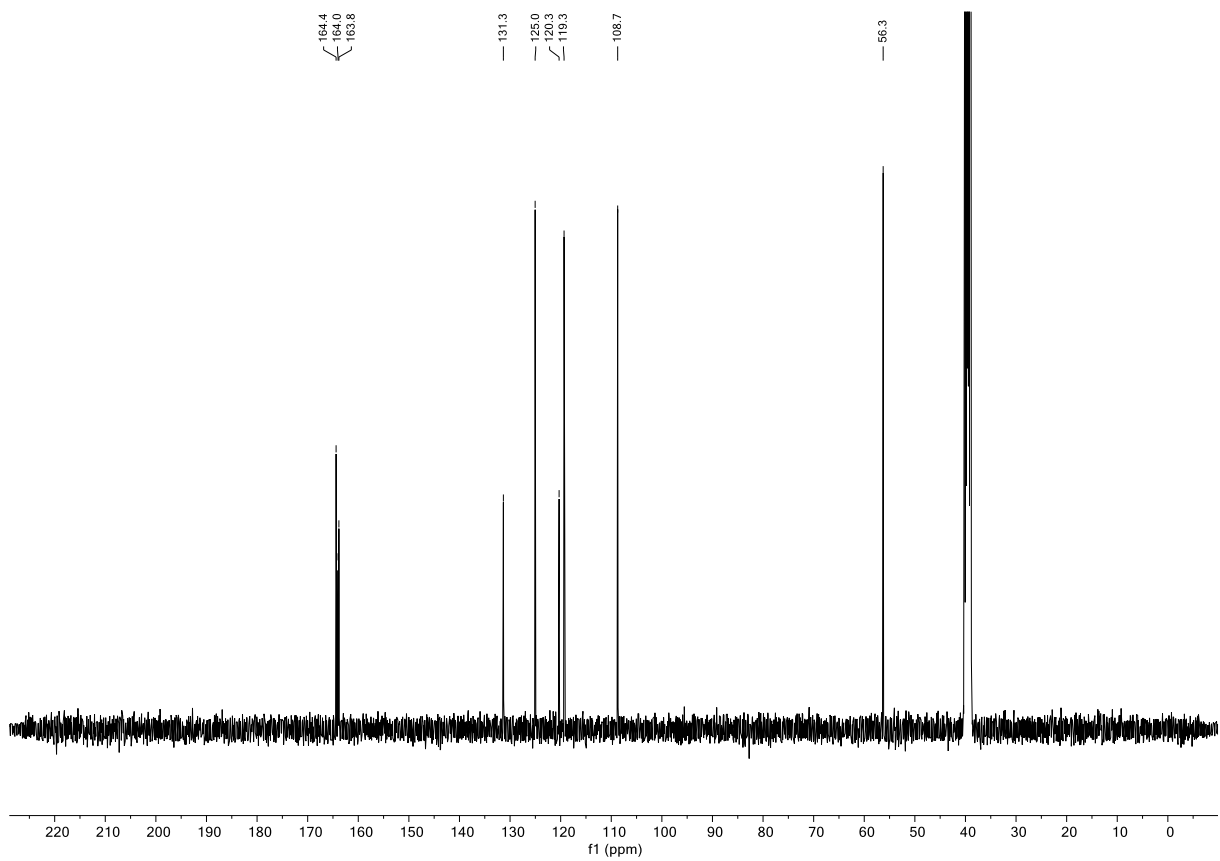


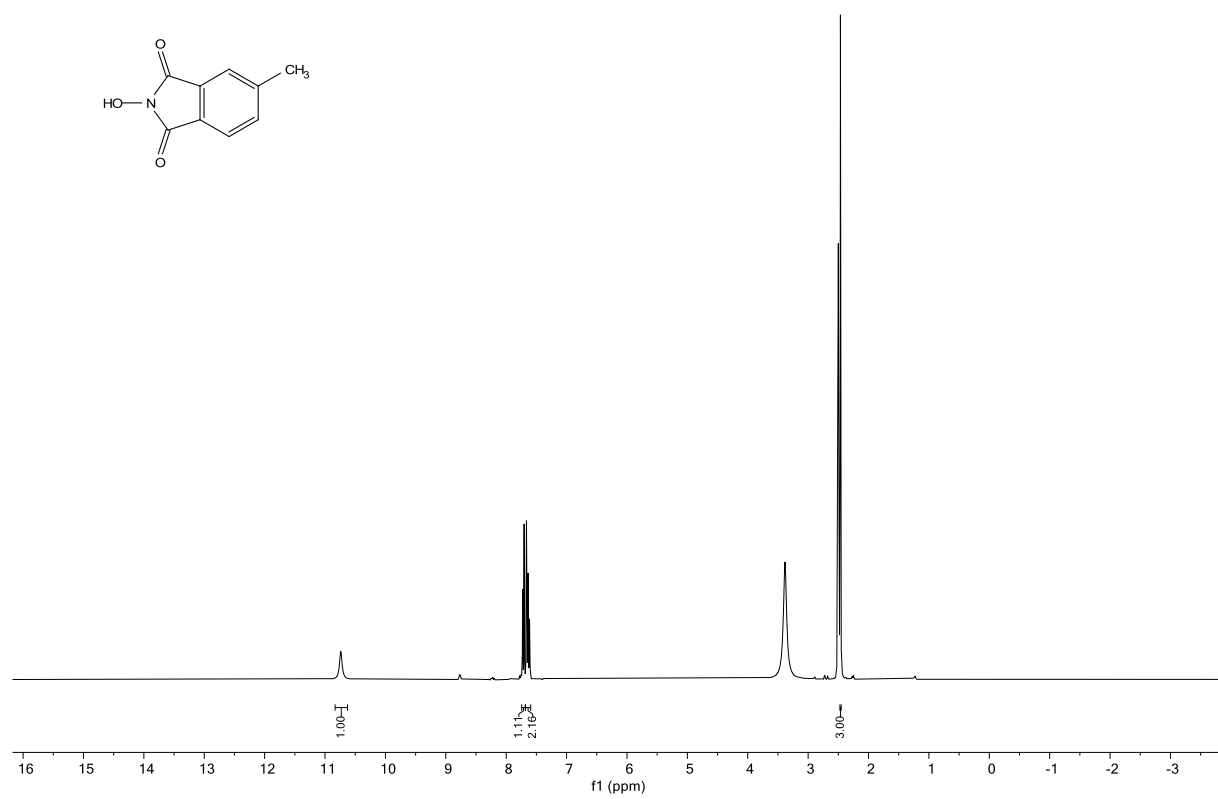
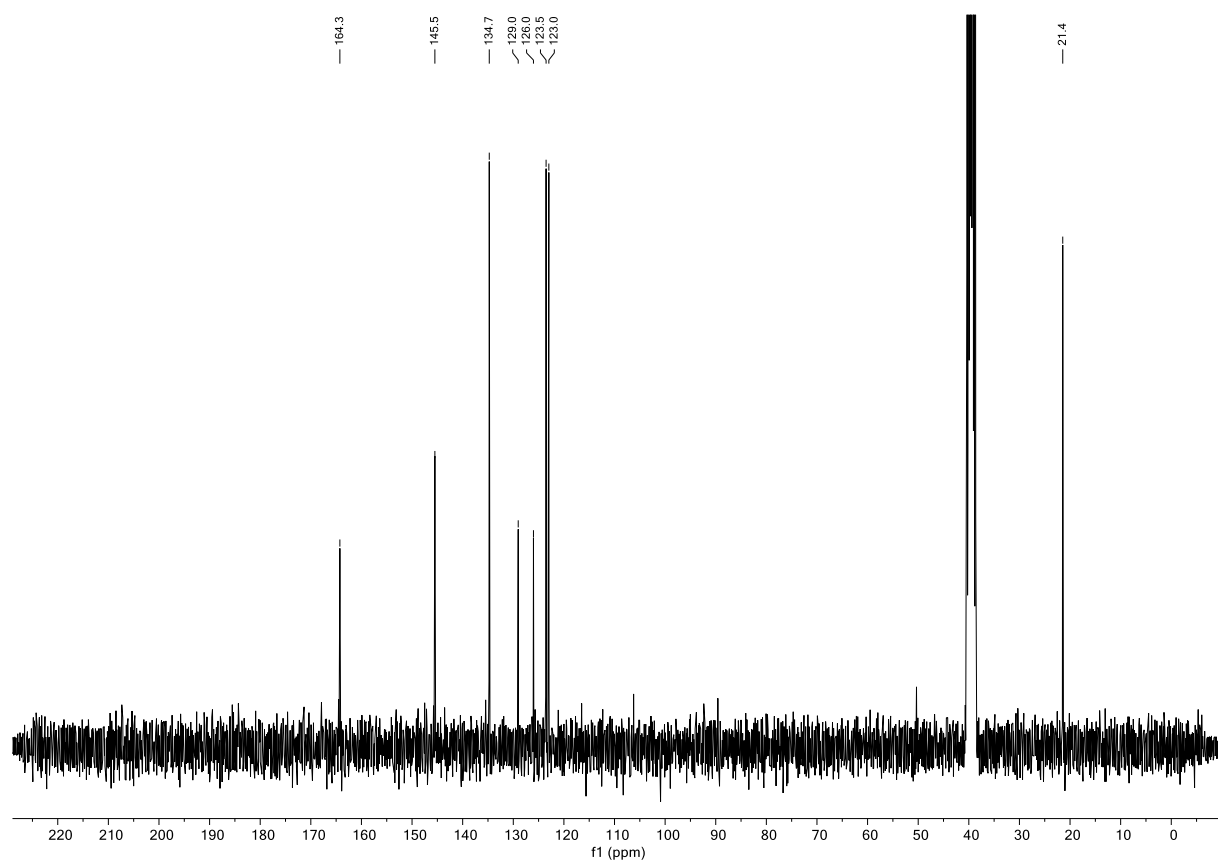
Spektrum 10.2-54: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **330**.

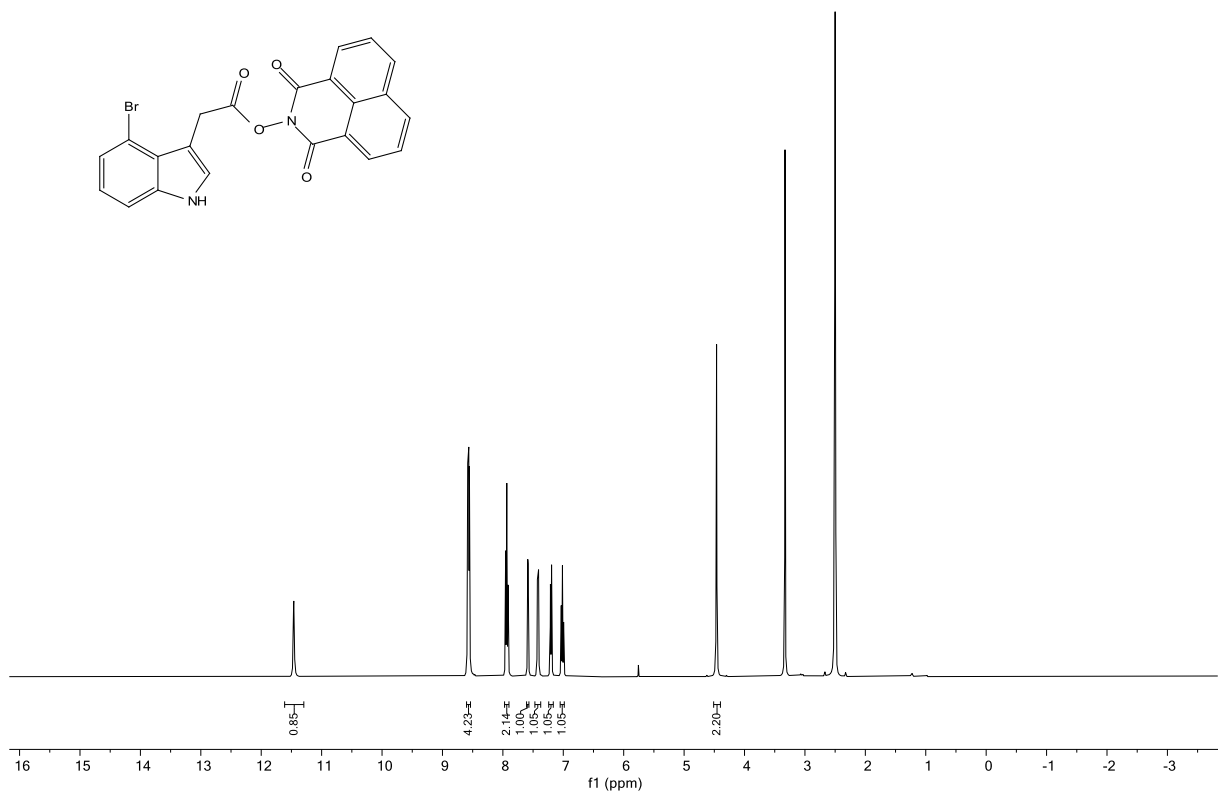


Spektrum 10.2-55: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **330**.

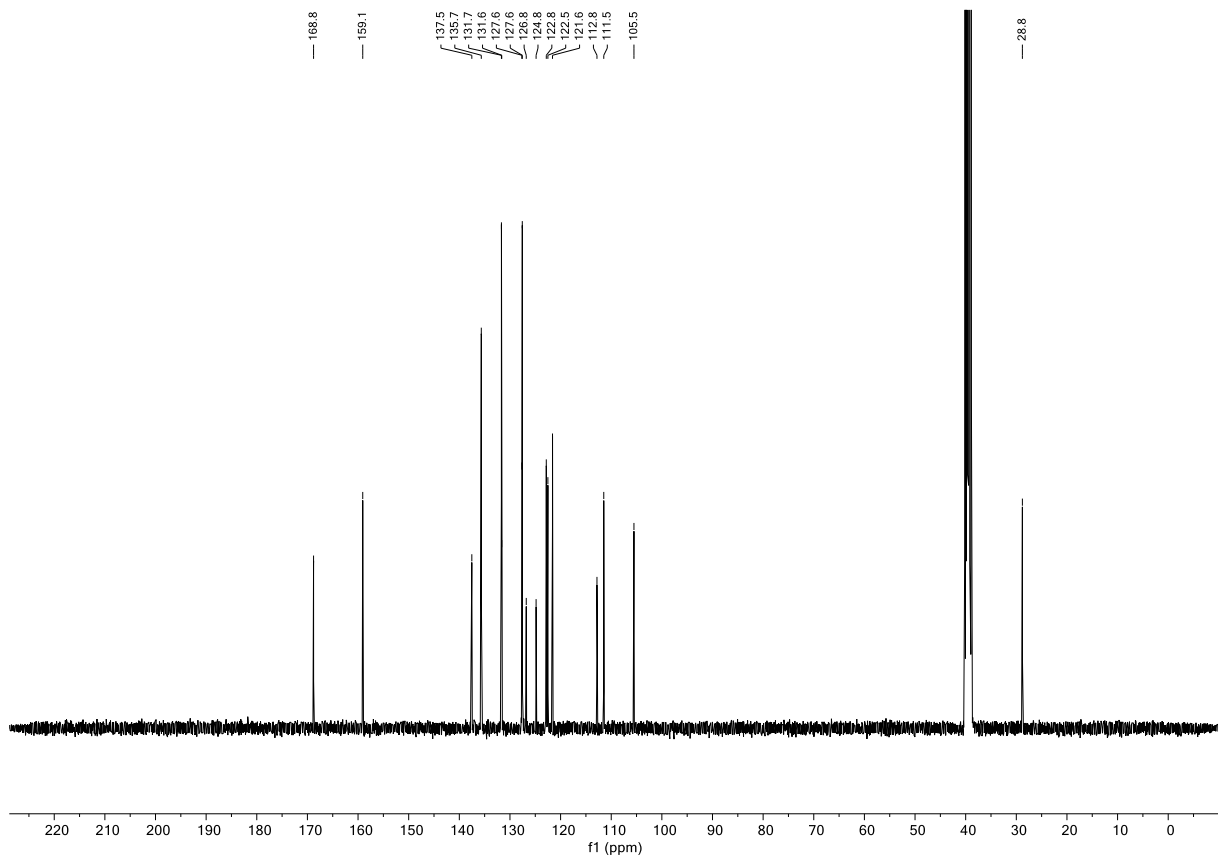
Spektrum 10.2-56:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von 317.Spektrum 10.2-57:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von 317.

Spektrum 10.2-58:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von 313.Spektrum 10.2-59:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von 313.

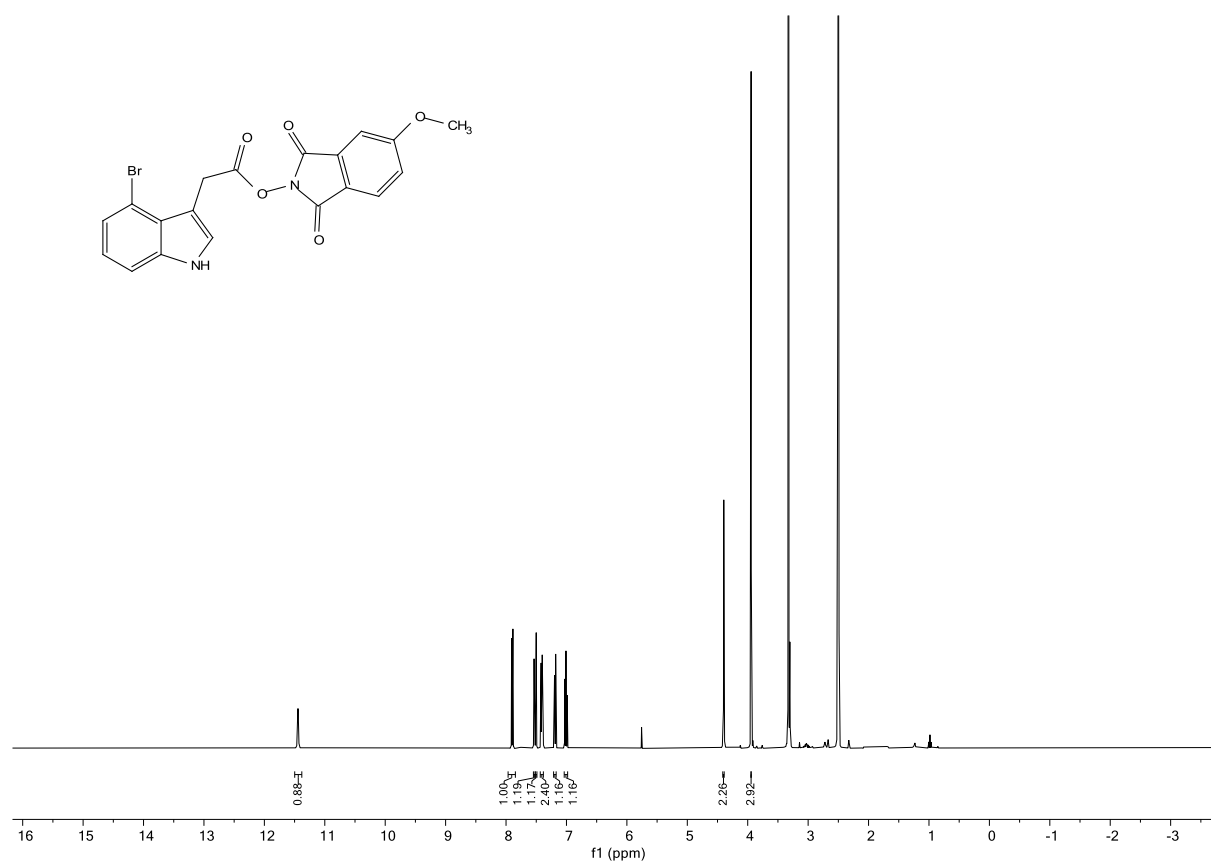
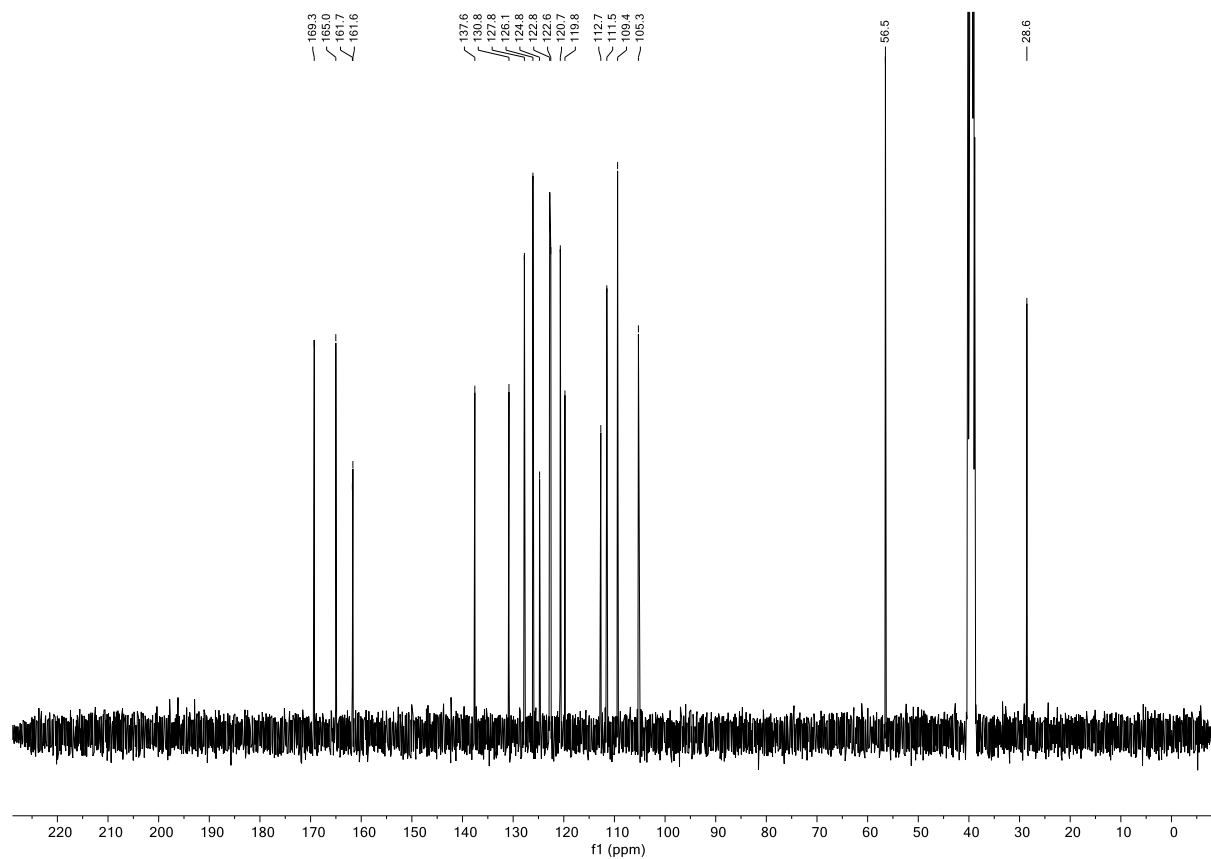
Spektrum 10.2-60: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **314**.Spektrum 10.2-61: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **314**.

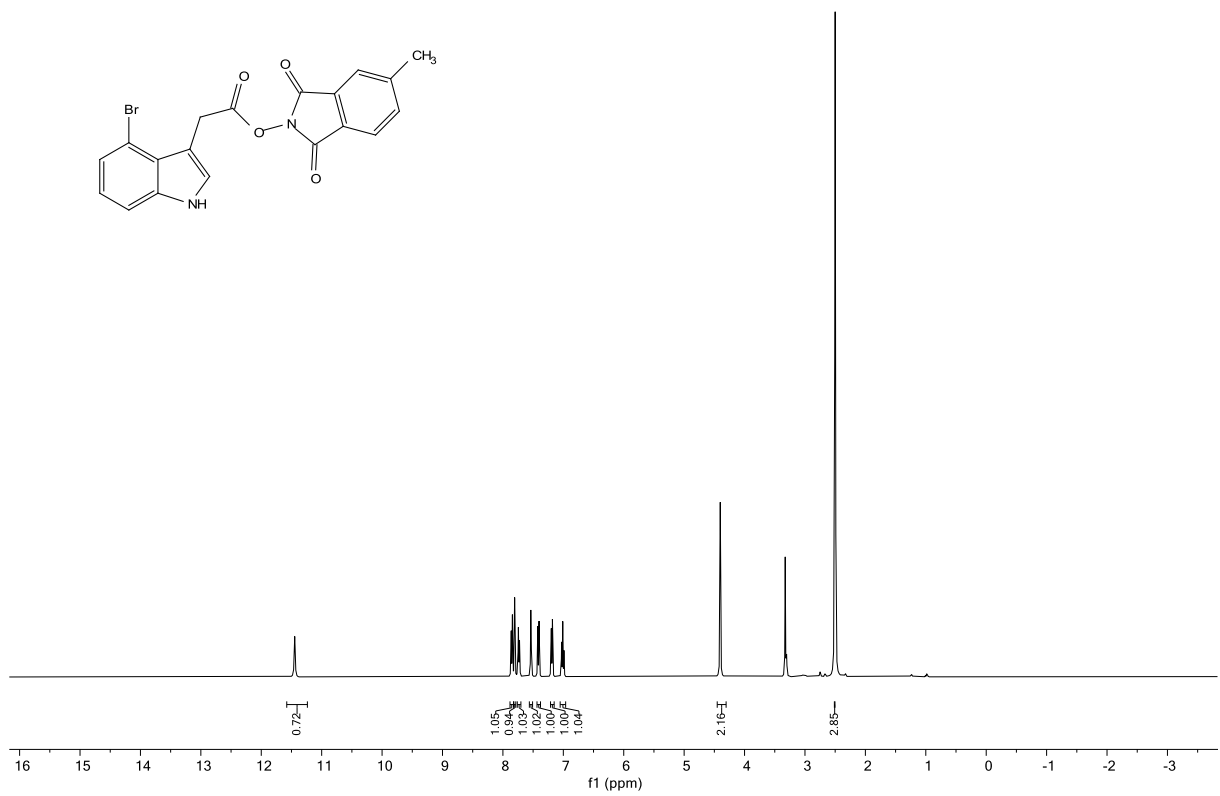


Spektrum 10.2-62:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **318**.

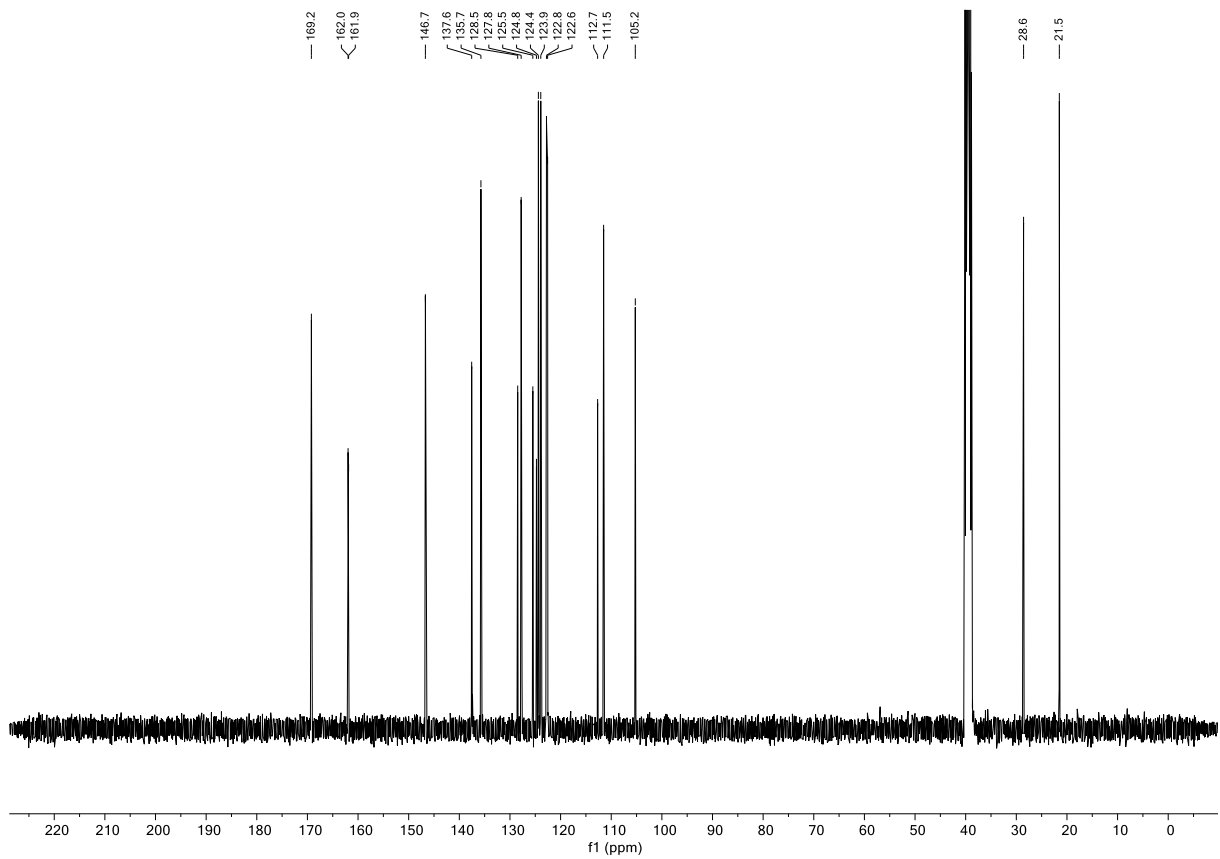


Spektrum 10.2-63:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **318**.

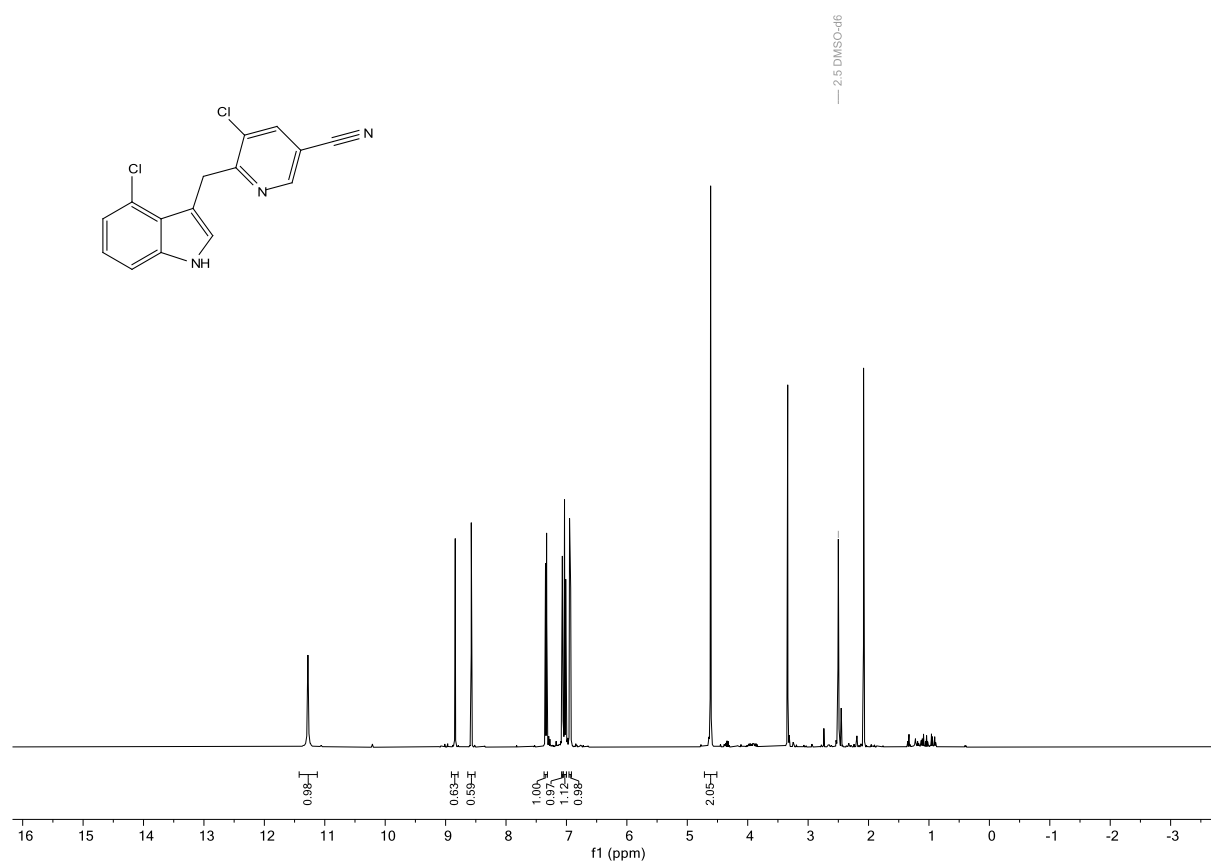
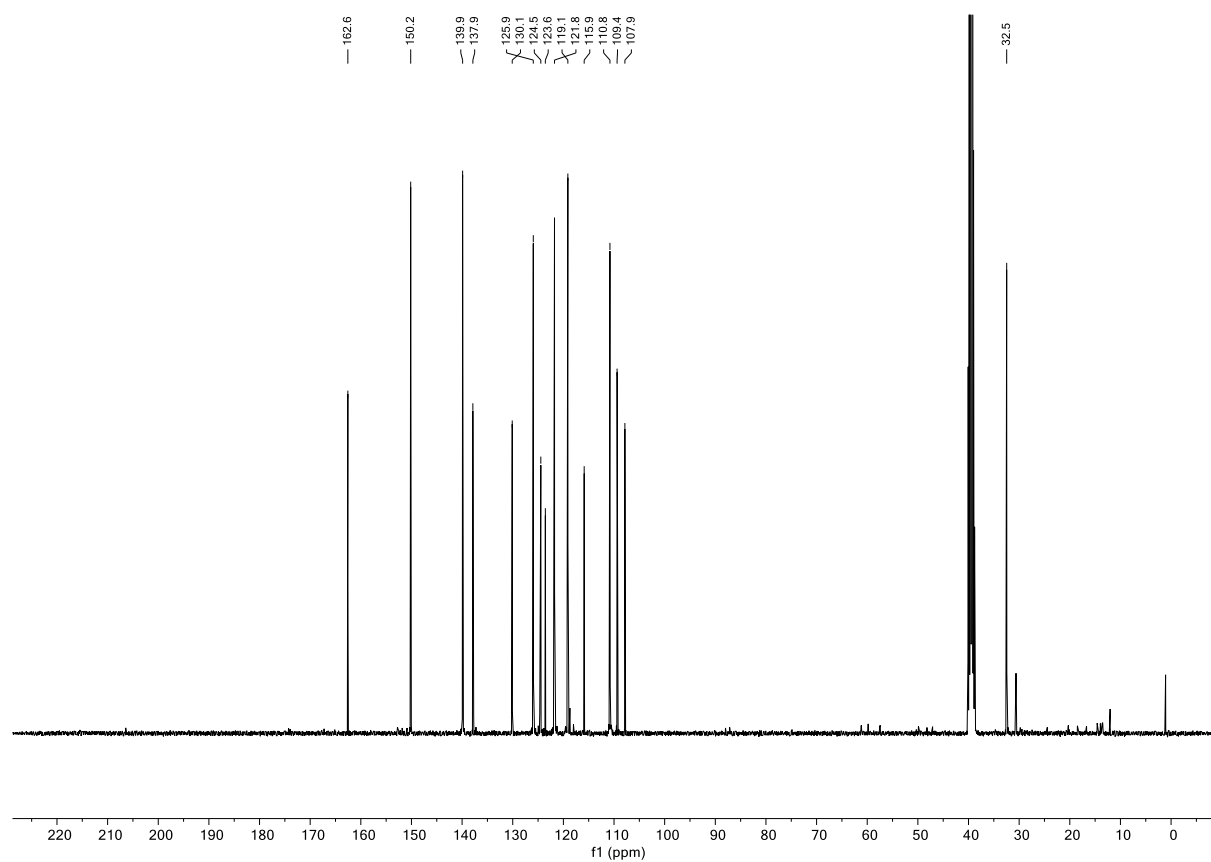
Spektrum 10.2-64: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 319.Spektrum 10.2-65: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 319.

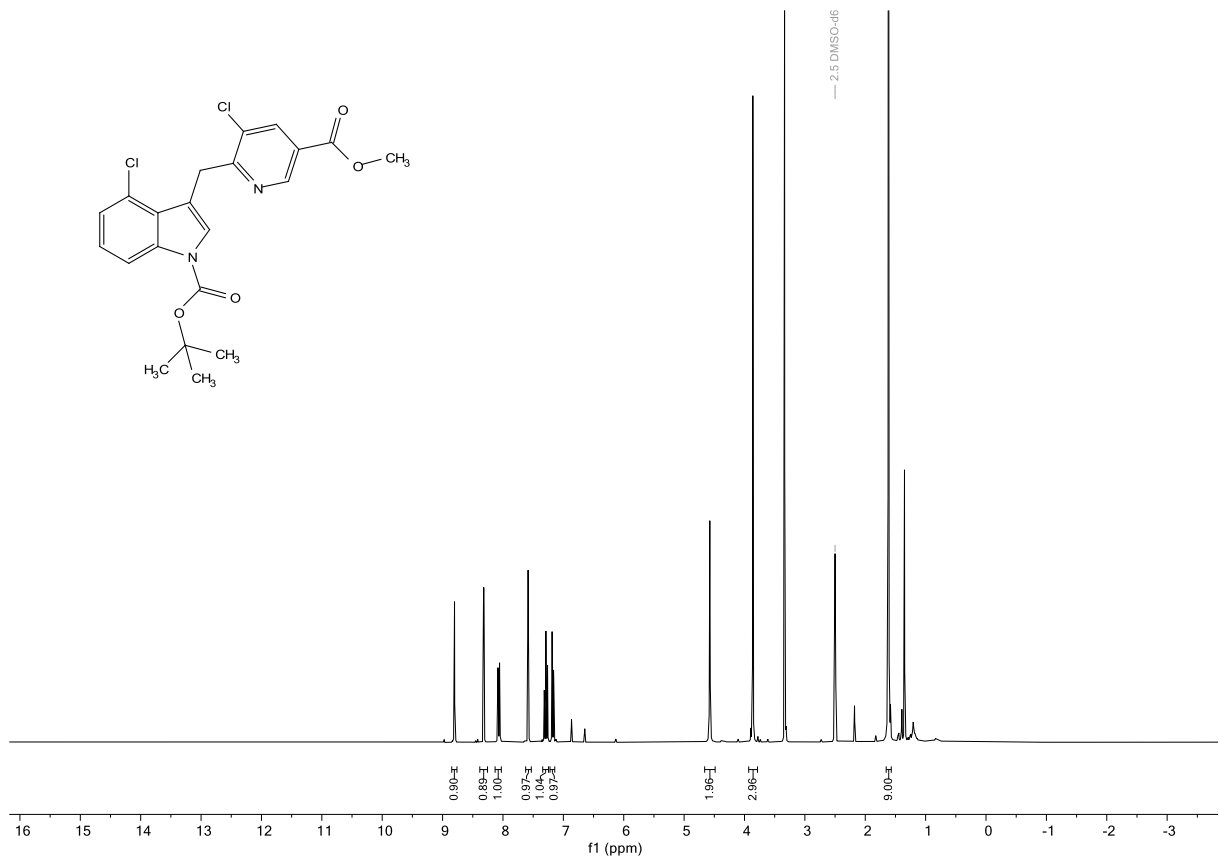


Spektrum 10.2-66: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **320**.

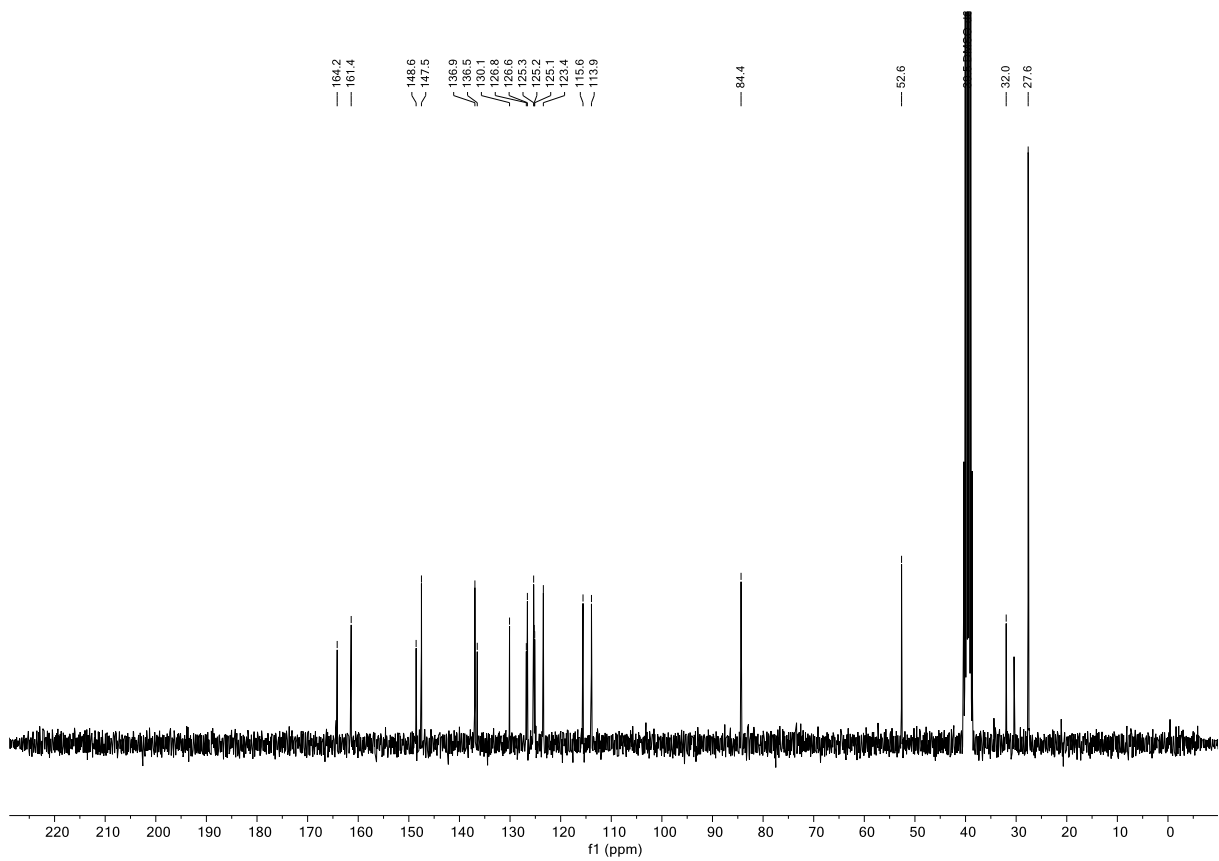


Spektrum 10.2-67: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **320**.

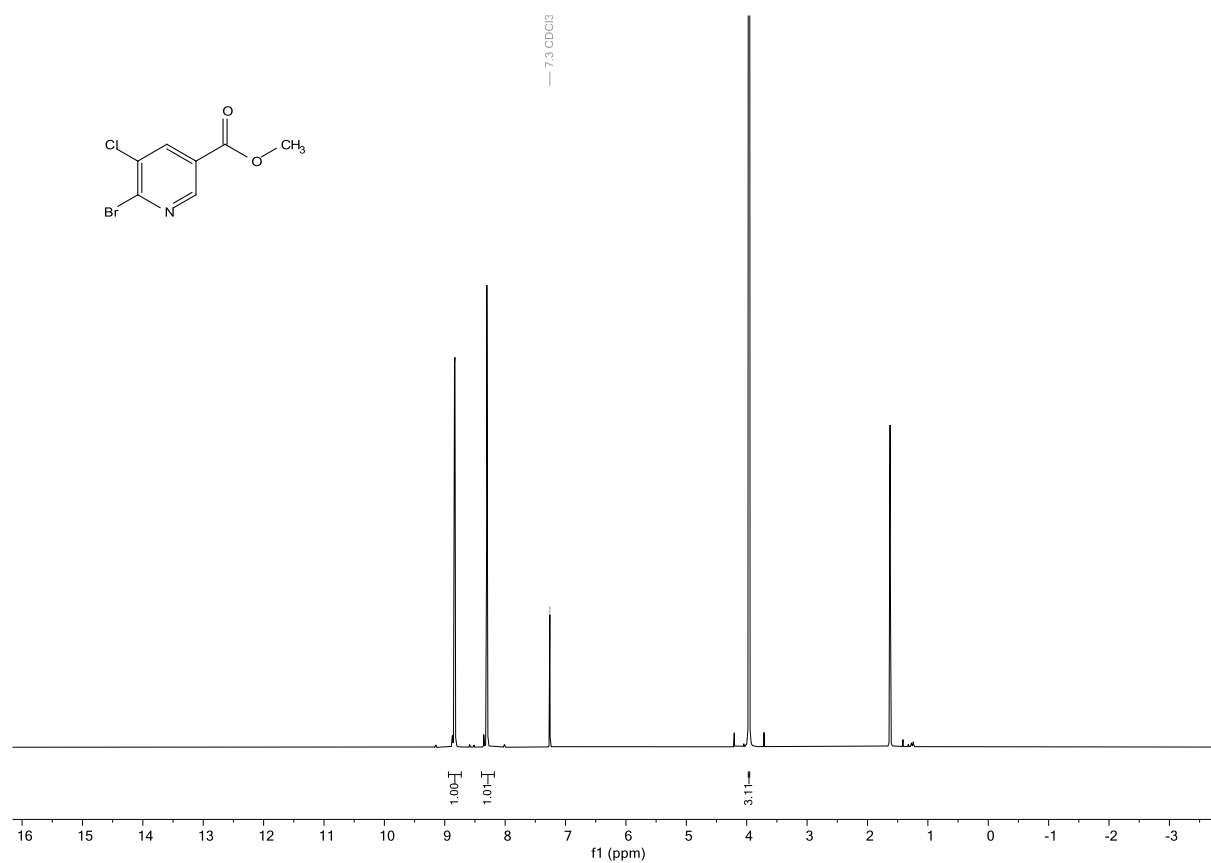
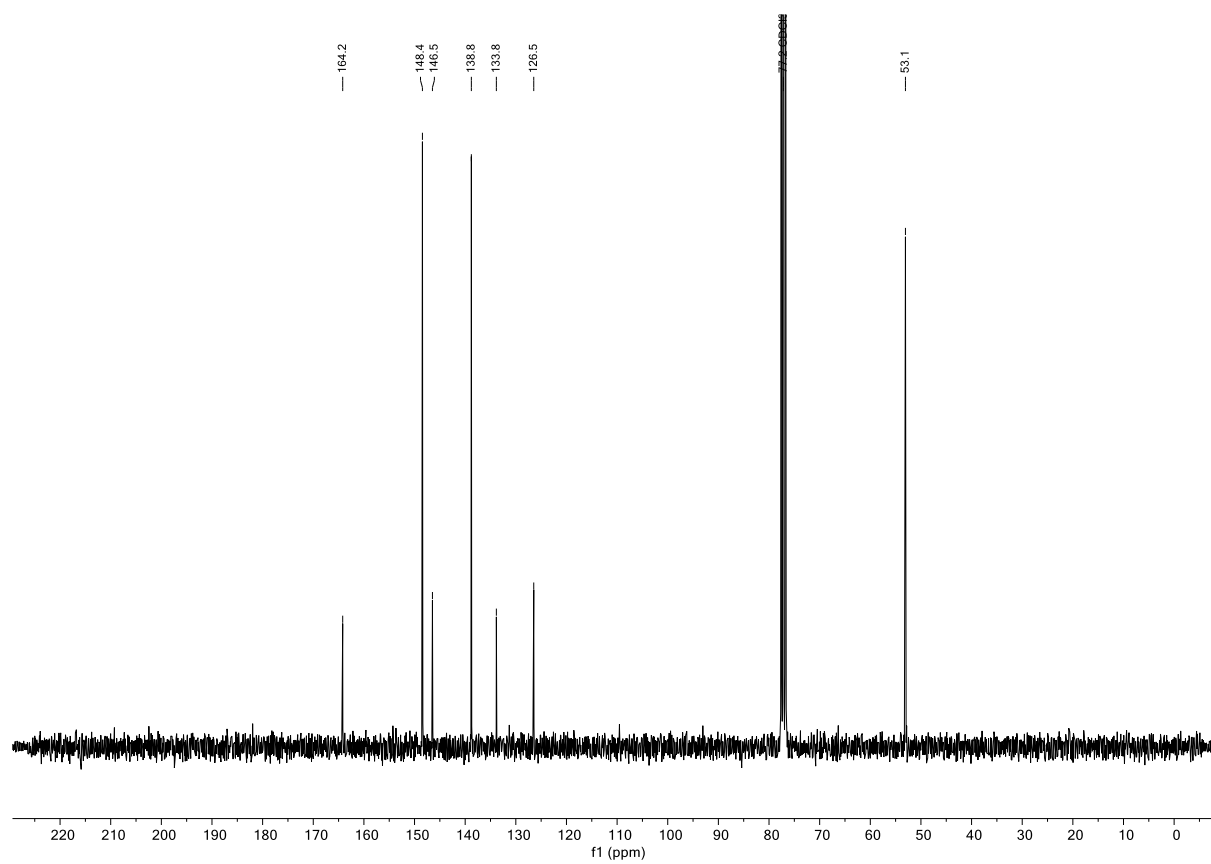
Spektrum 10.2-68: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 328.Spektrum 10.2-69: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 328.

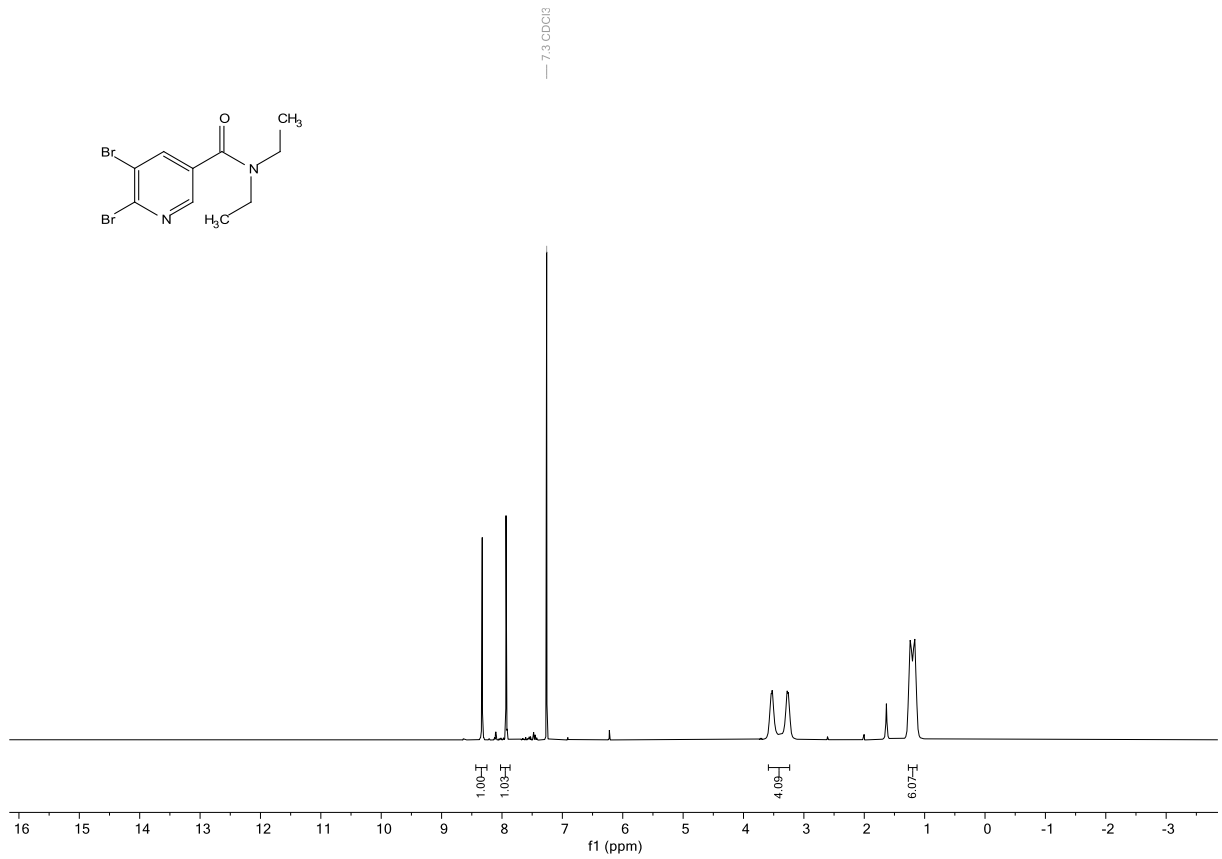
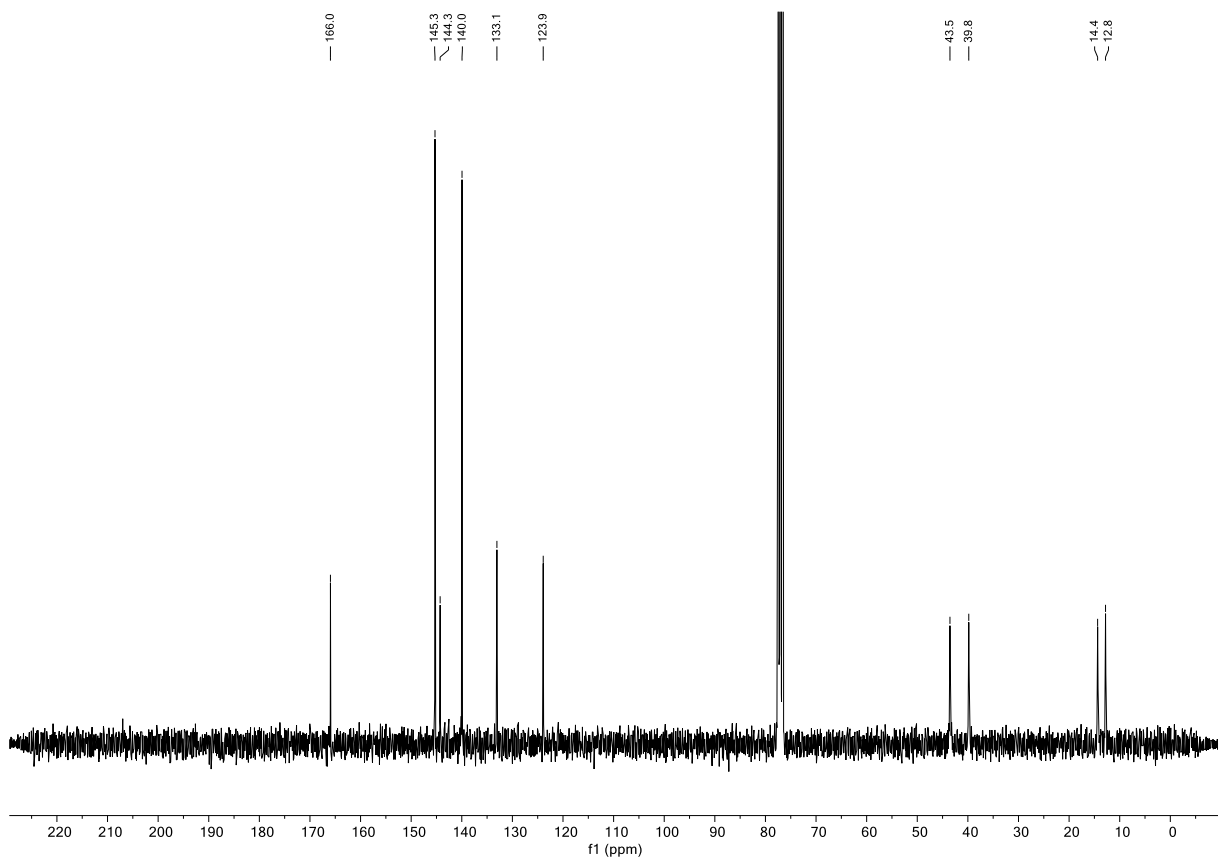


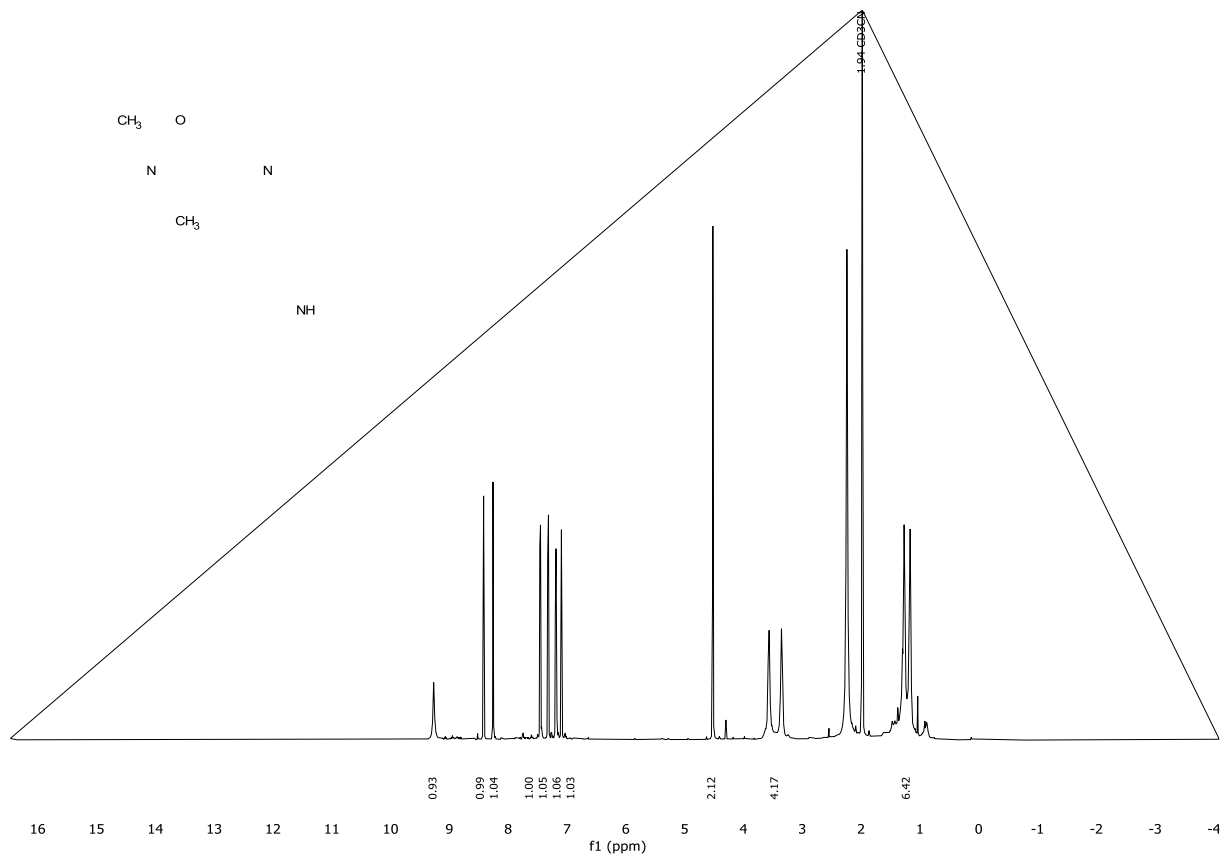
Spektrum 10.2-70: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 333.



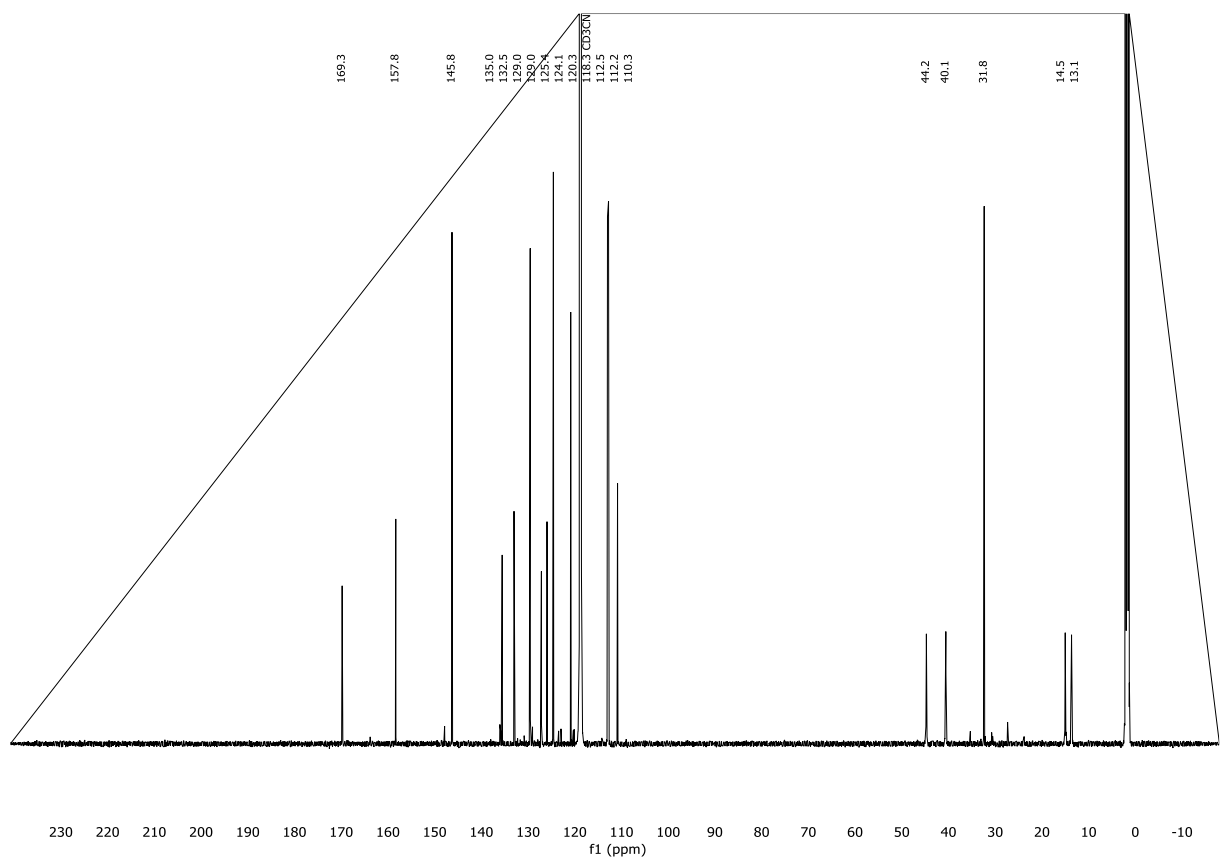
Spektrum 10.2-71: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 333.

Spektrum 10.2-72: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **327**.Spektrum 10.2-73: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **327**.

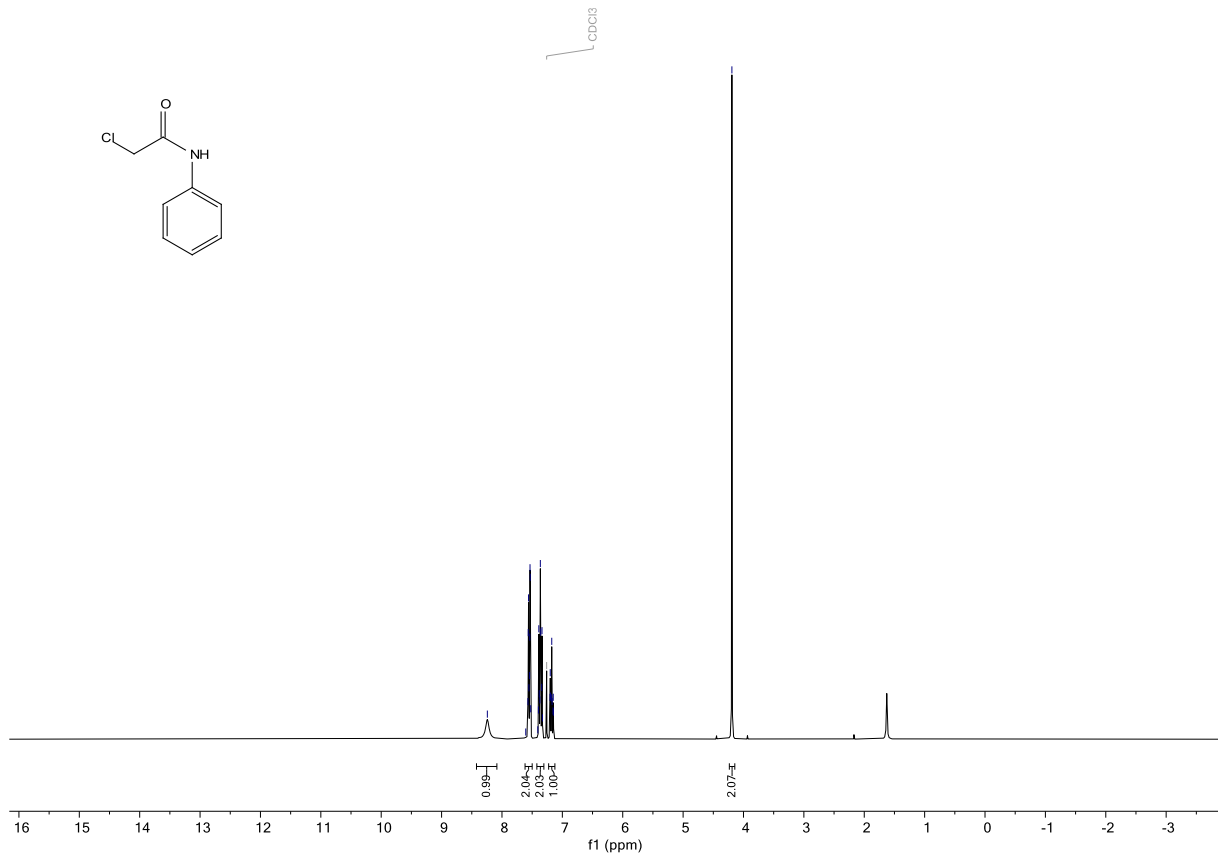
Spektrum 10.2-74:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **341**.Spektrum 10.2-75:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **341**.



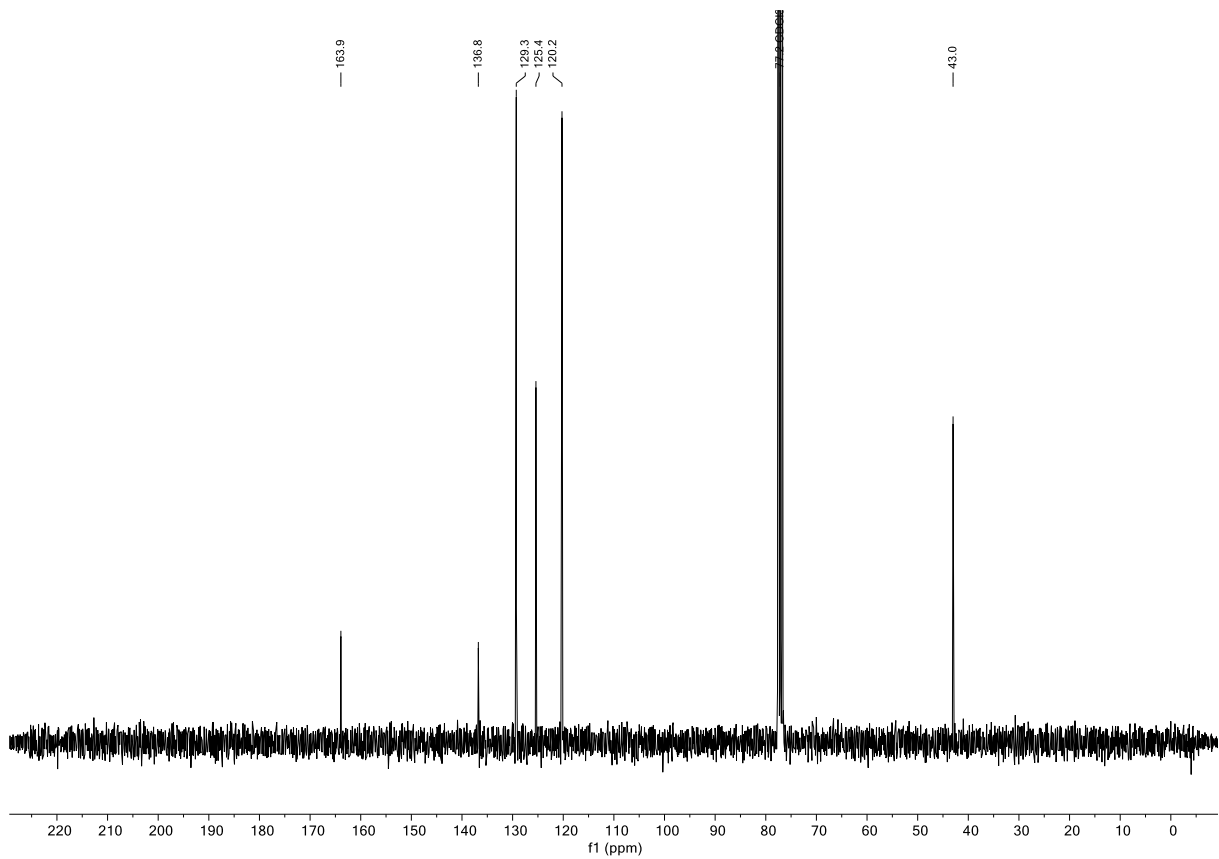
Spektrum 10.2-76: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **343**. Erhalten von Herrn [REDACTED] nach präp. HPLC.



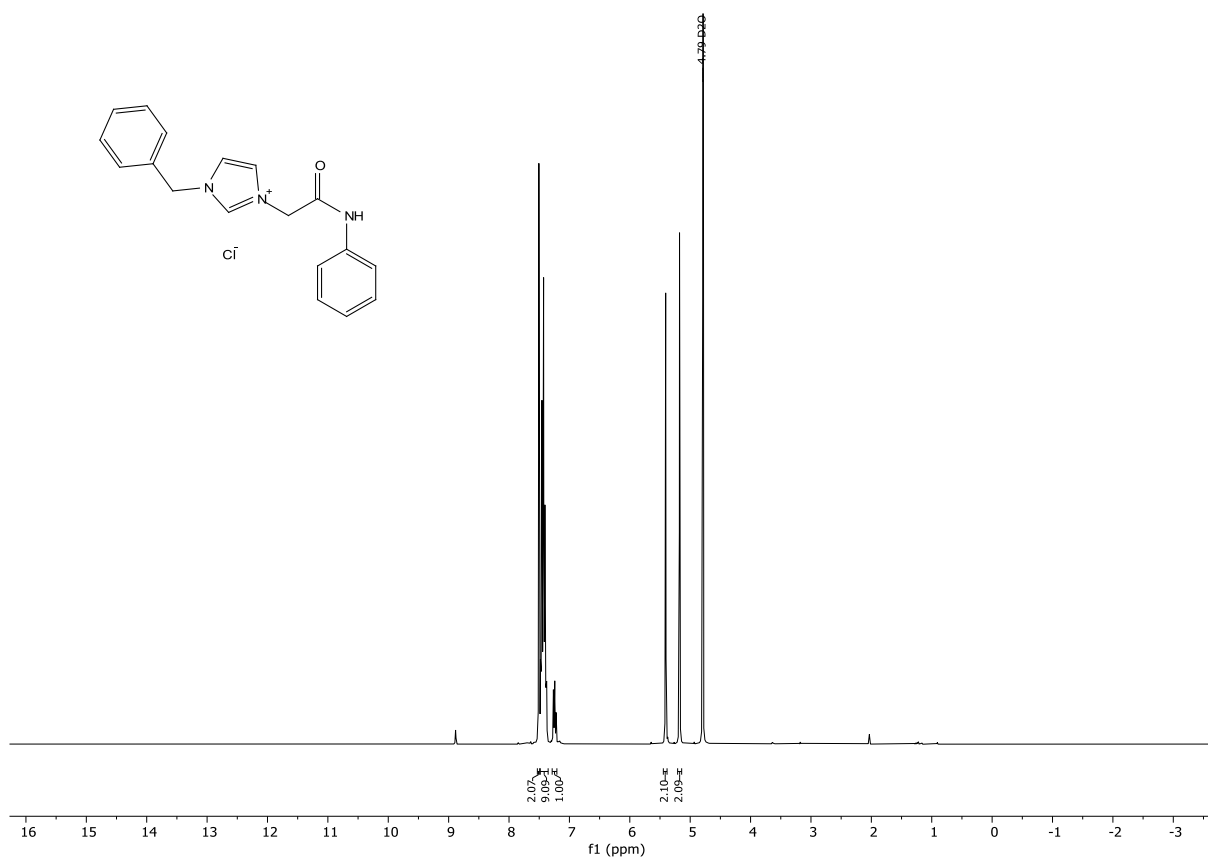
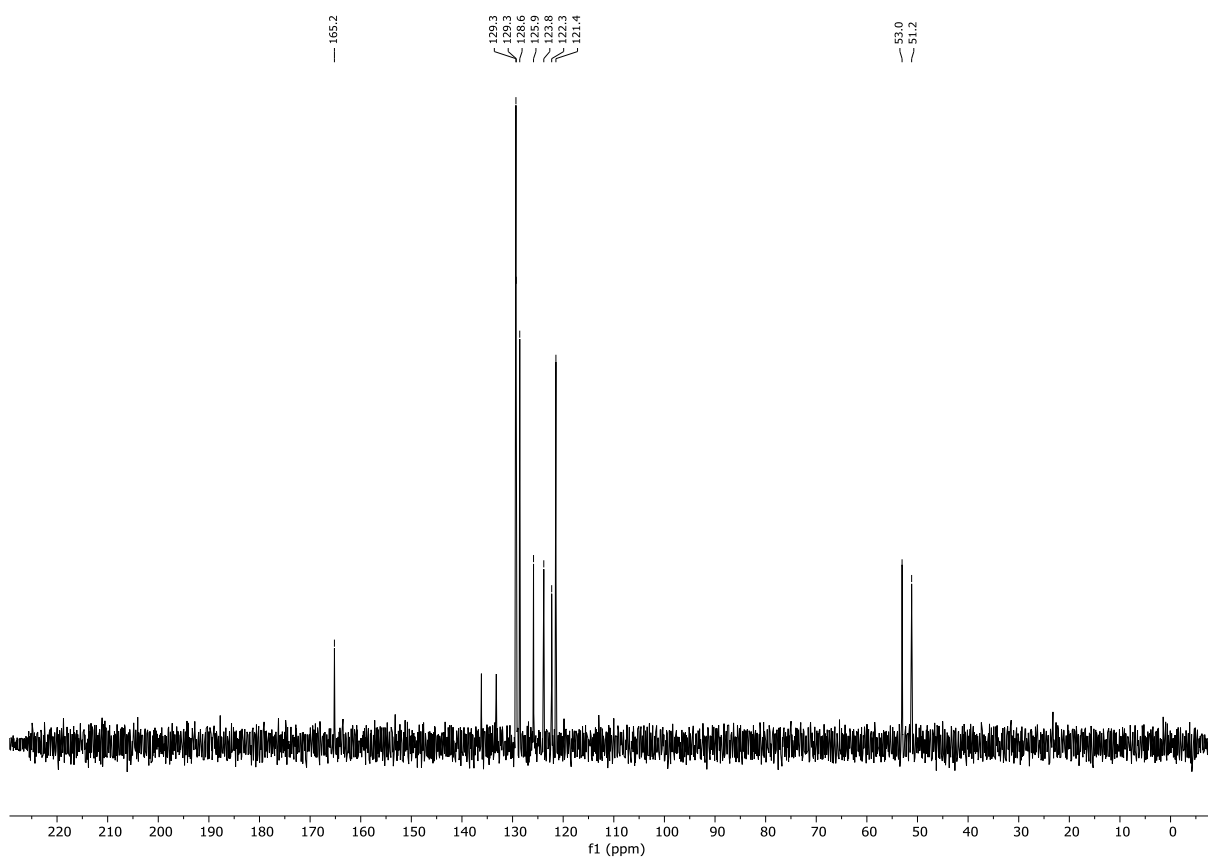
Spektrum 10.2-77: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **343**. Erhalten von Herrn [REDACTED] nach präp. HPLC.



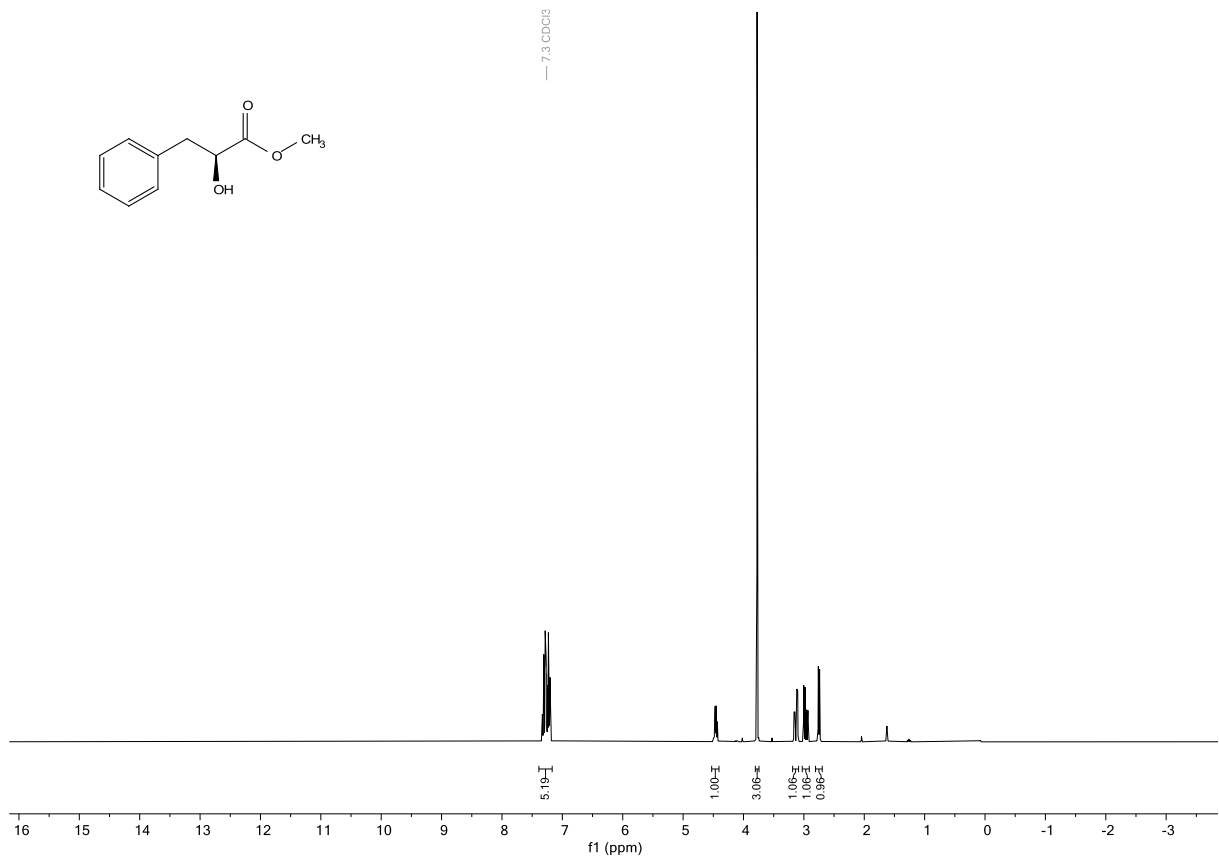
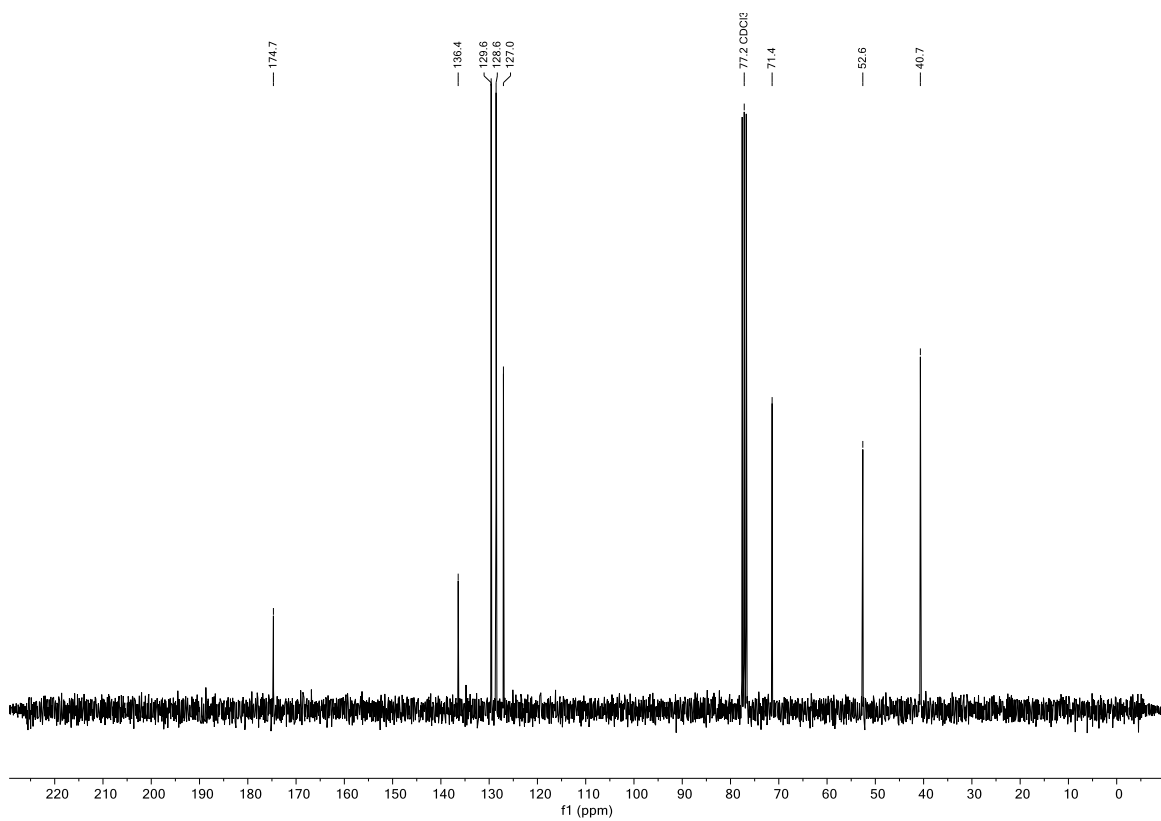
Spektrum 10.2-78: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **293-1**.

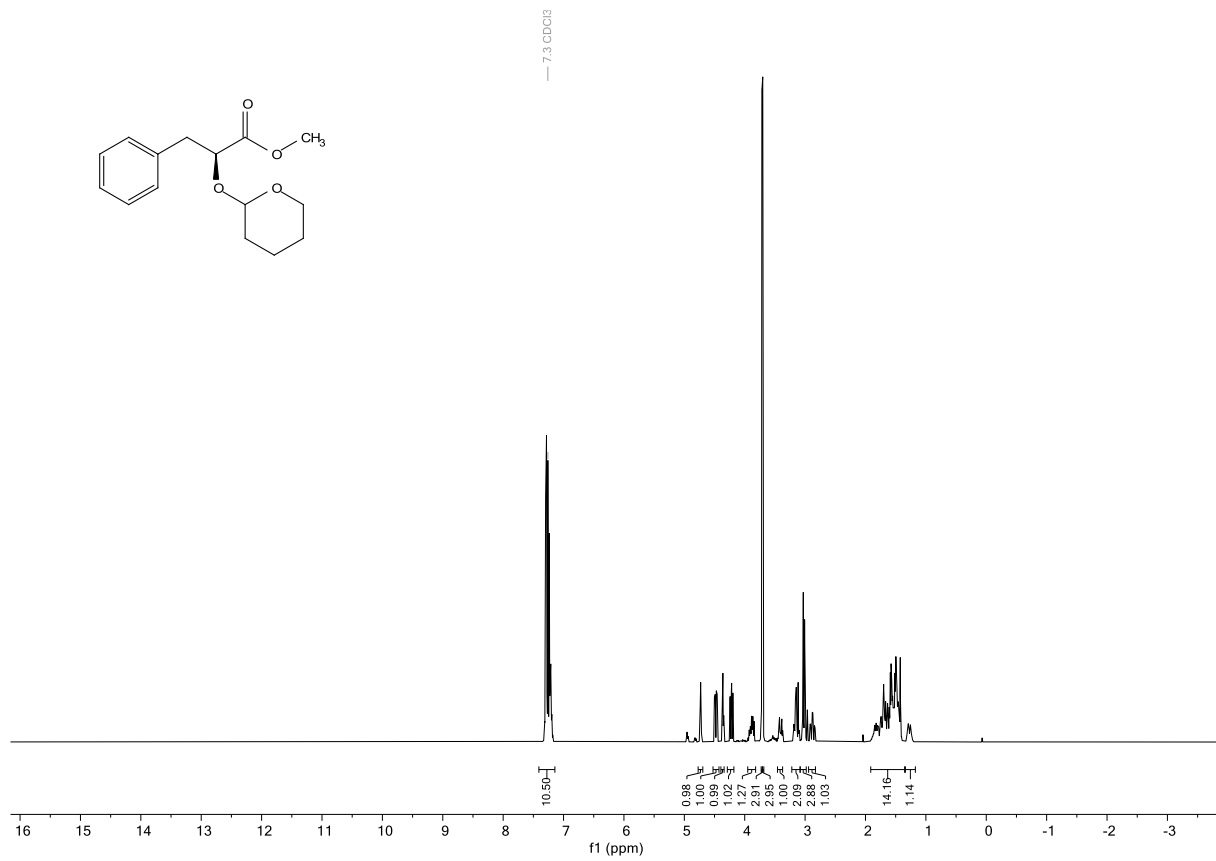
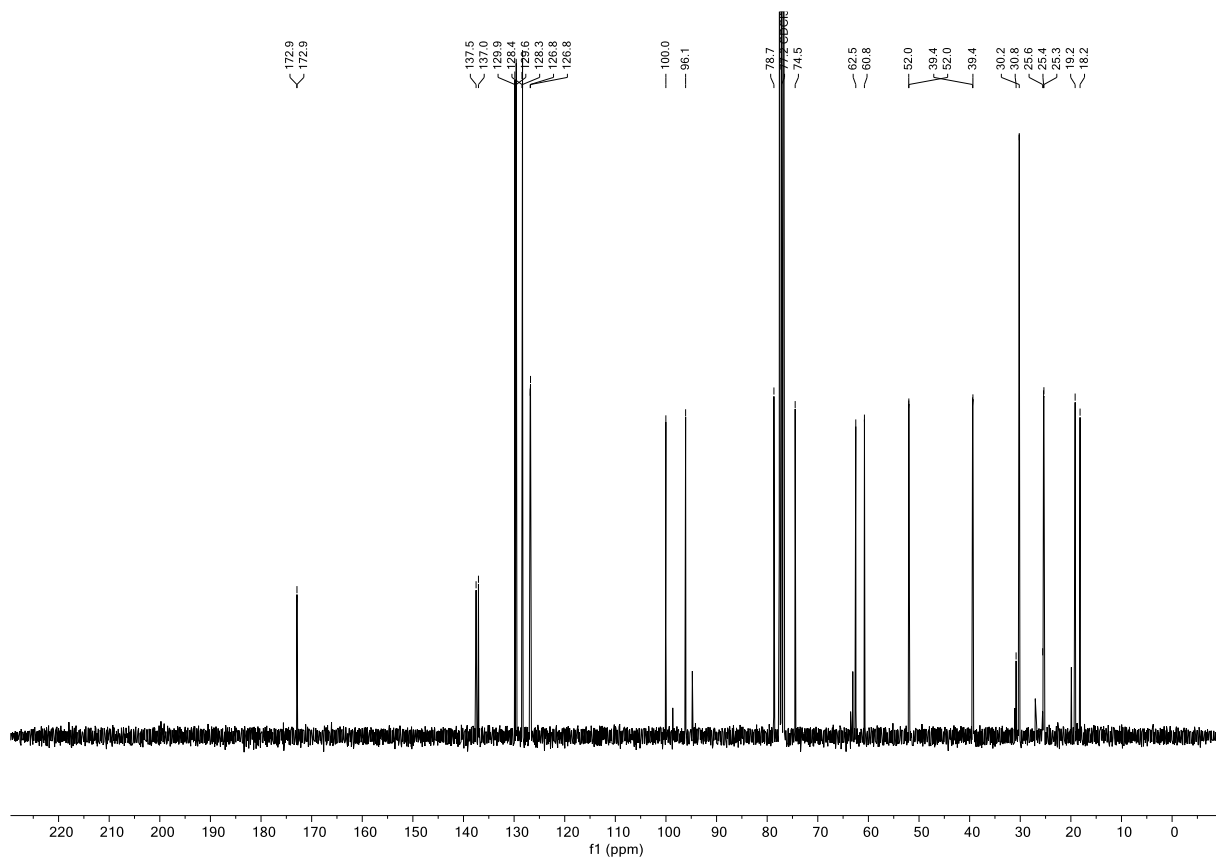


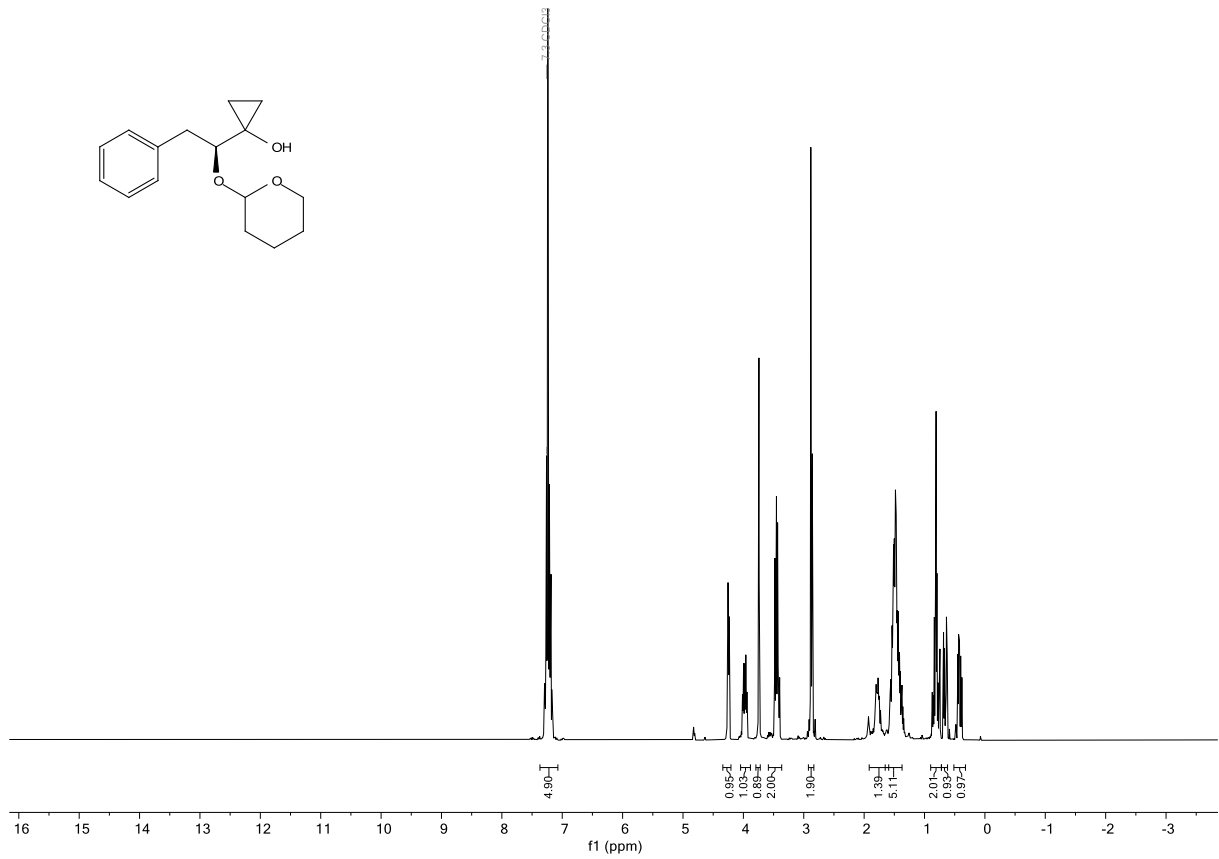
Spektrum 10.2-79: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **293-1**.

Spektrum 10.2-80: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) von **293**.Spektrum 10.2-81: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) von **293**.

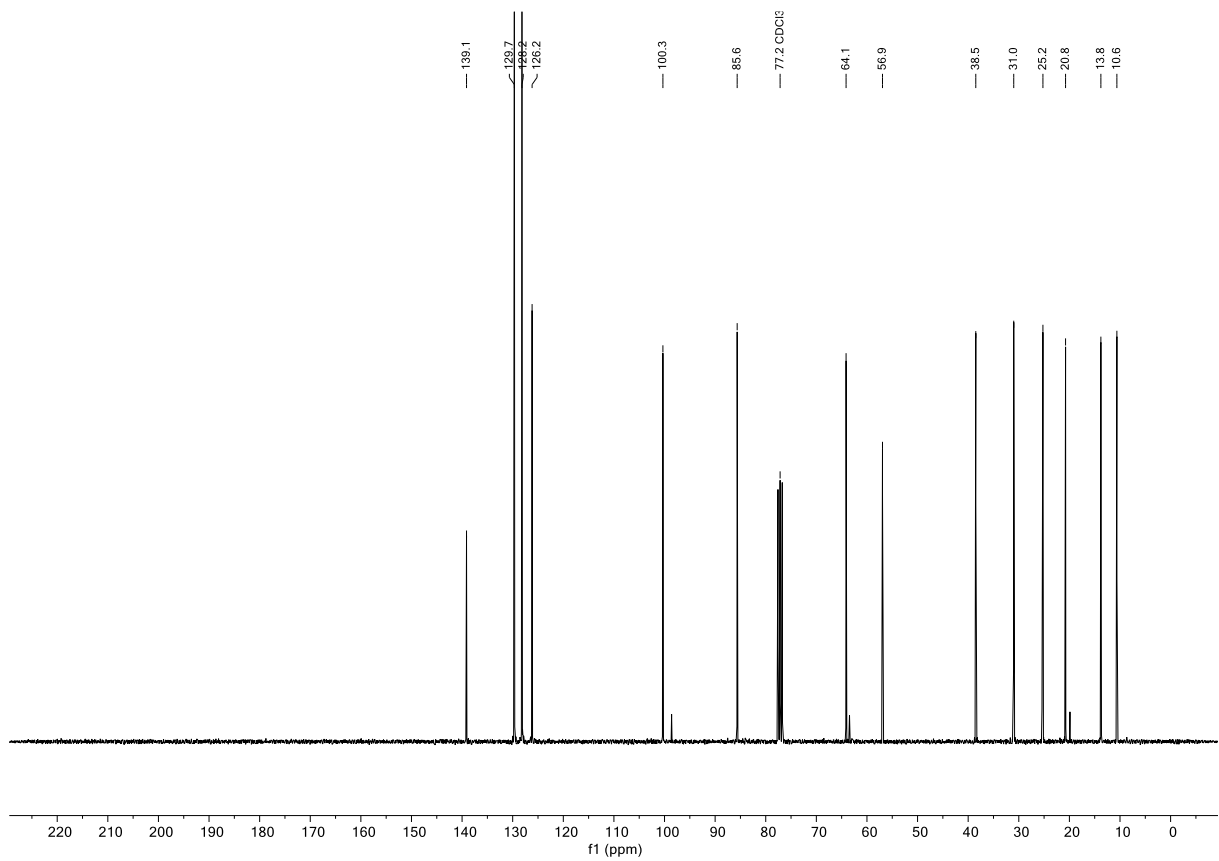
## 10.3 NMR-Spektren zu Kapitel 5

Spektrum 10.3-1: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **551**.Spektrum 10.3-2: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **551**.

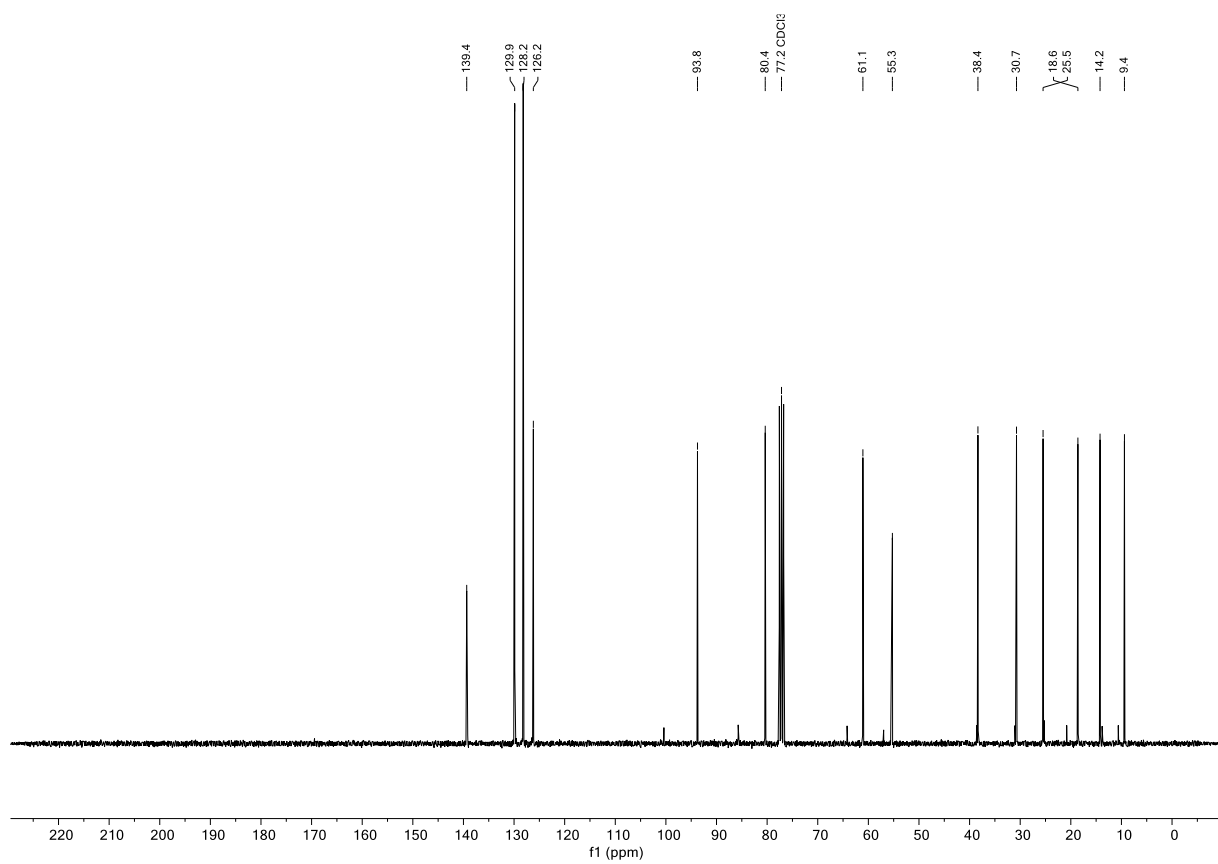
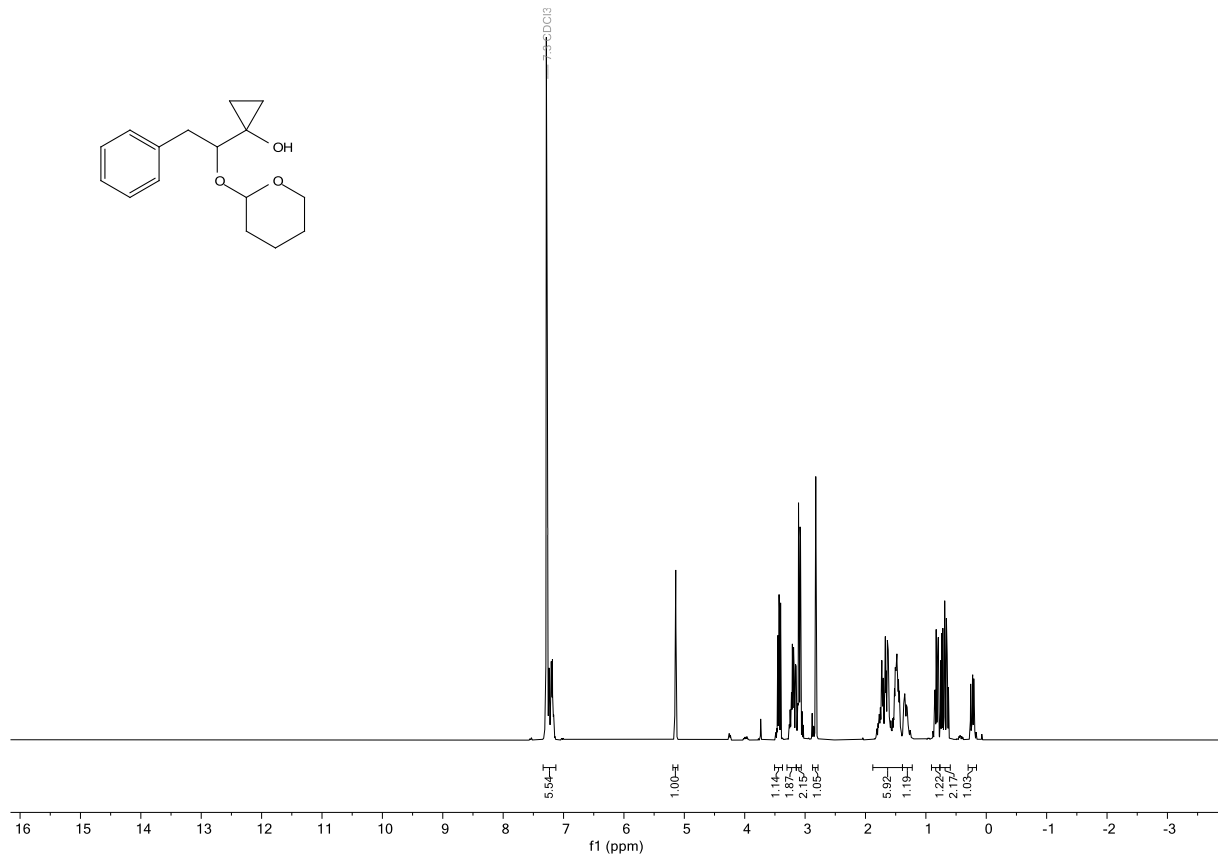
Spektrum 10.3-3:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 355.Spektrum 10.3-4:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 355.

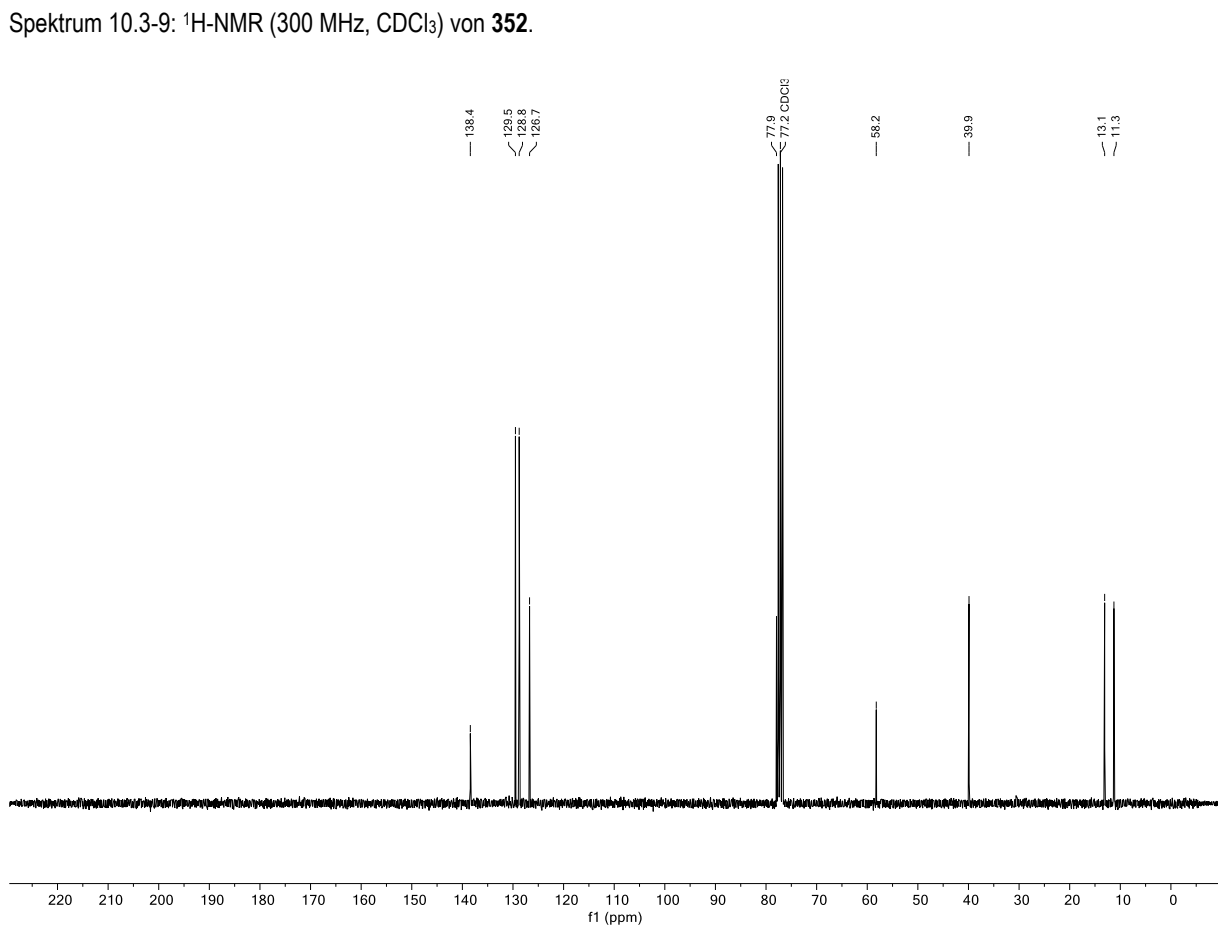
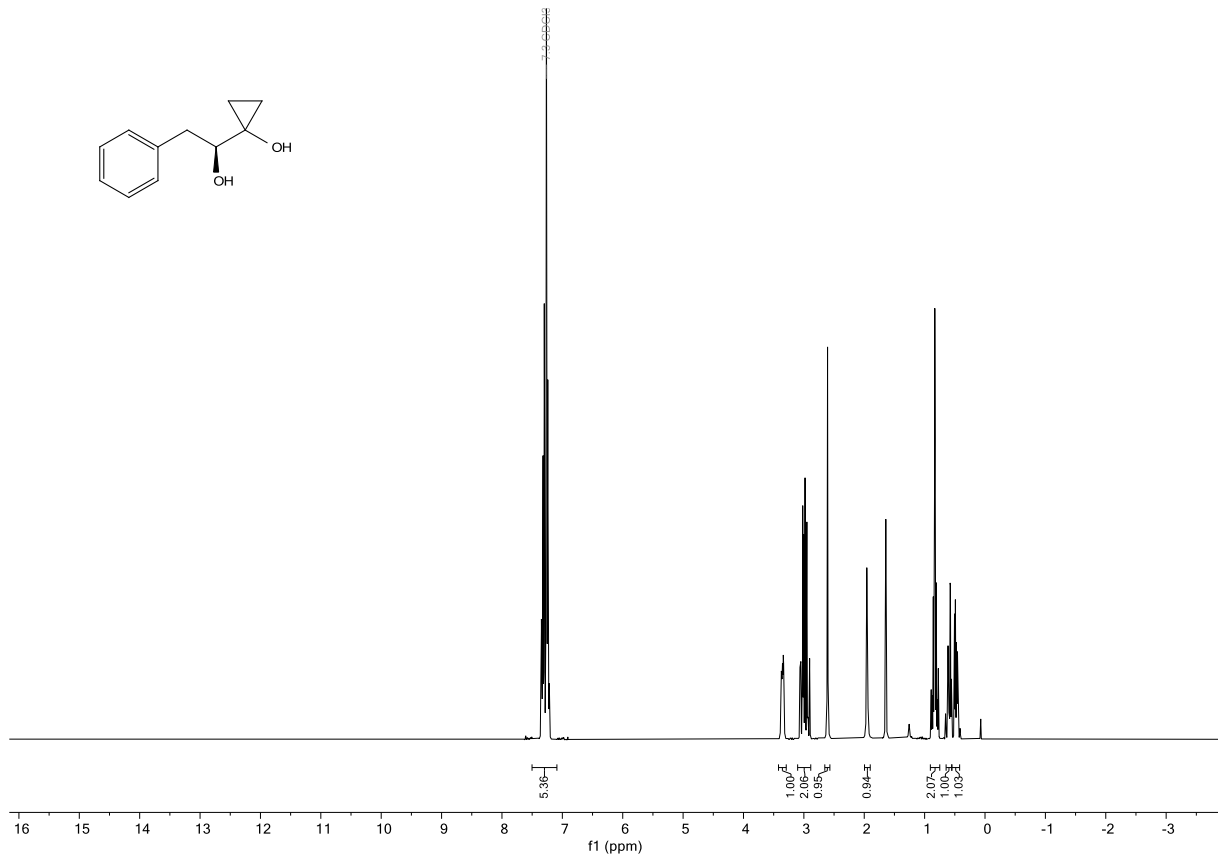


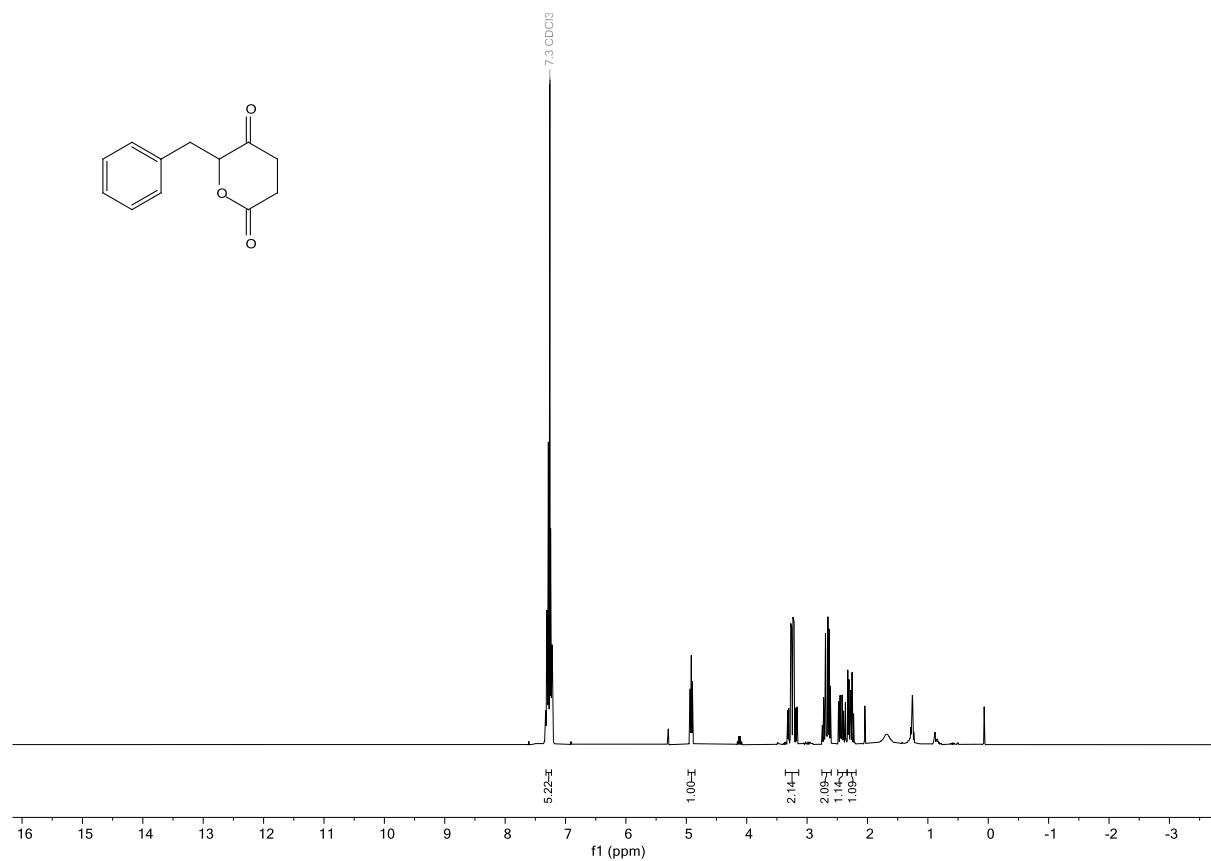
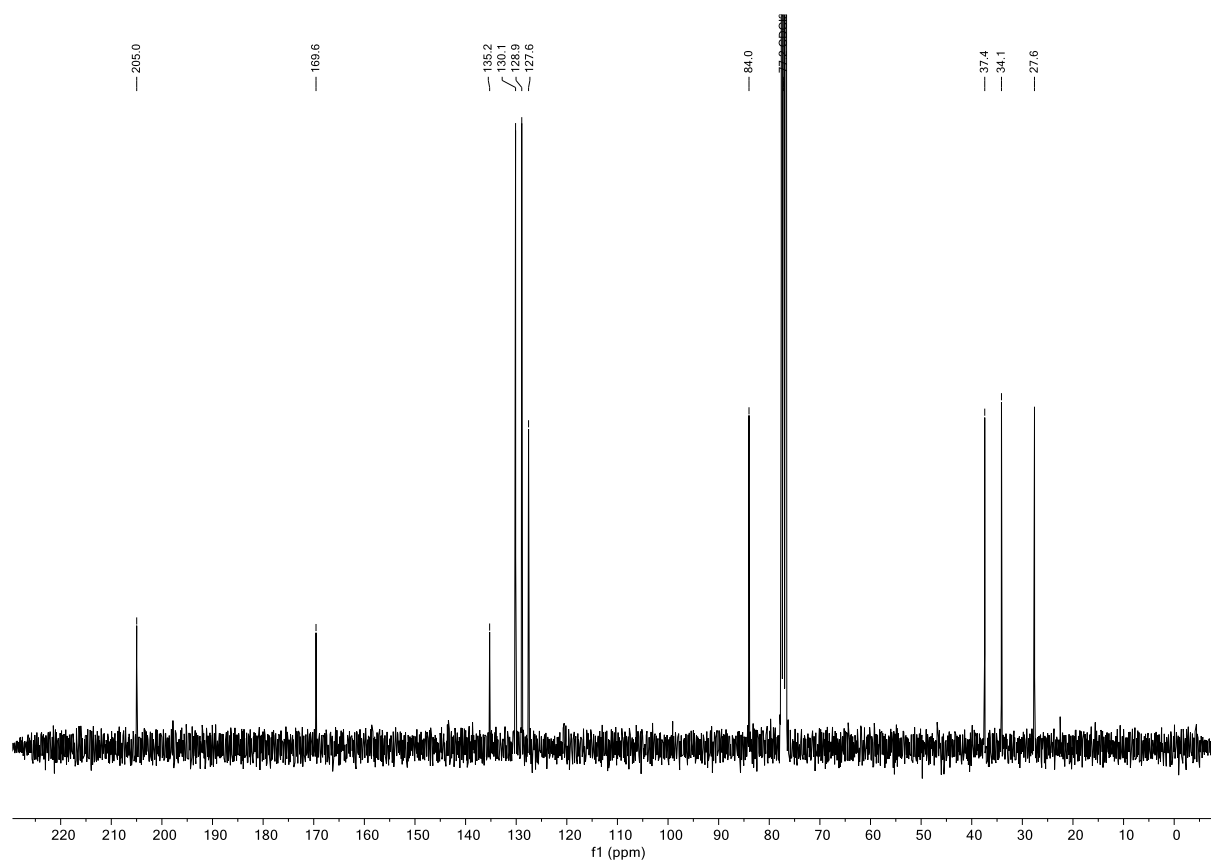
Spektrum 10.3-5: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **356-F1**.

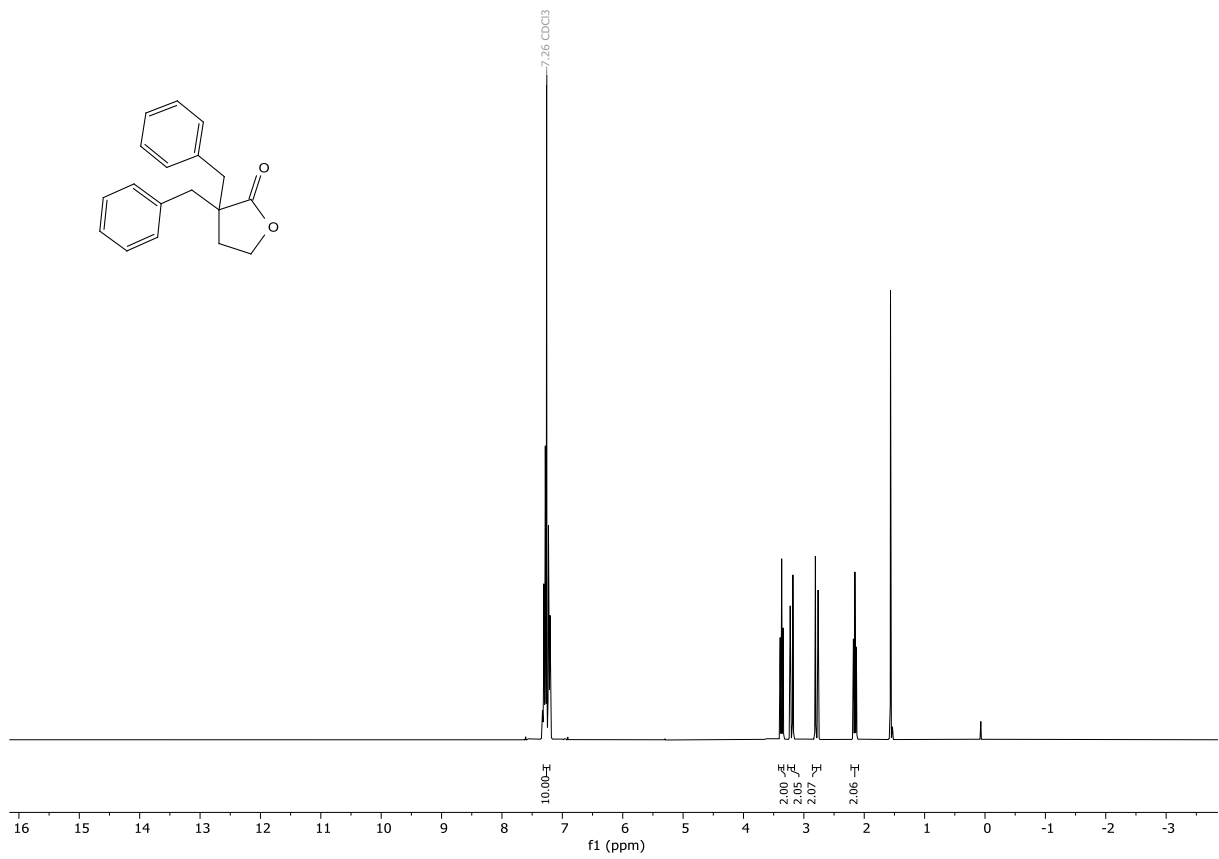


Spektrum 10.3-6: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **356-F1**.

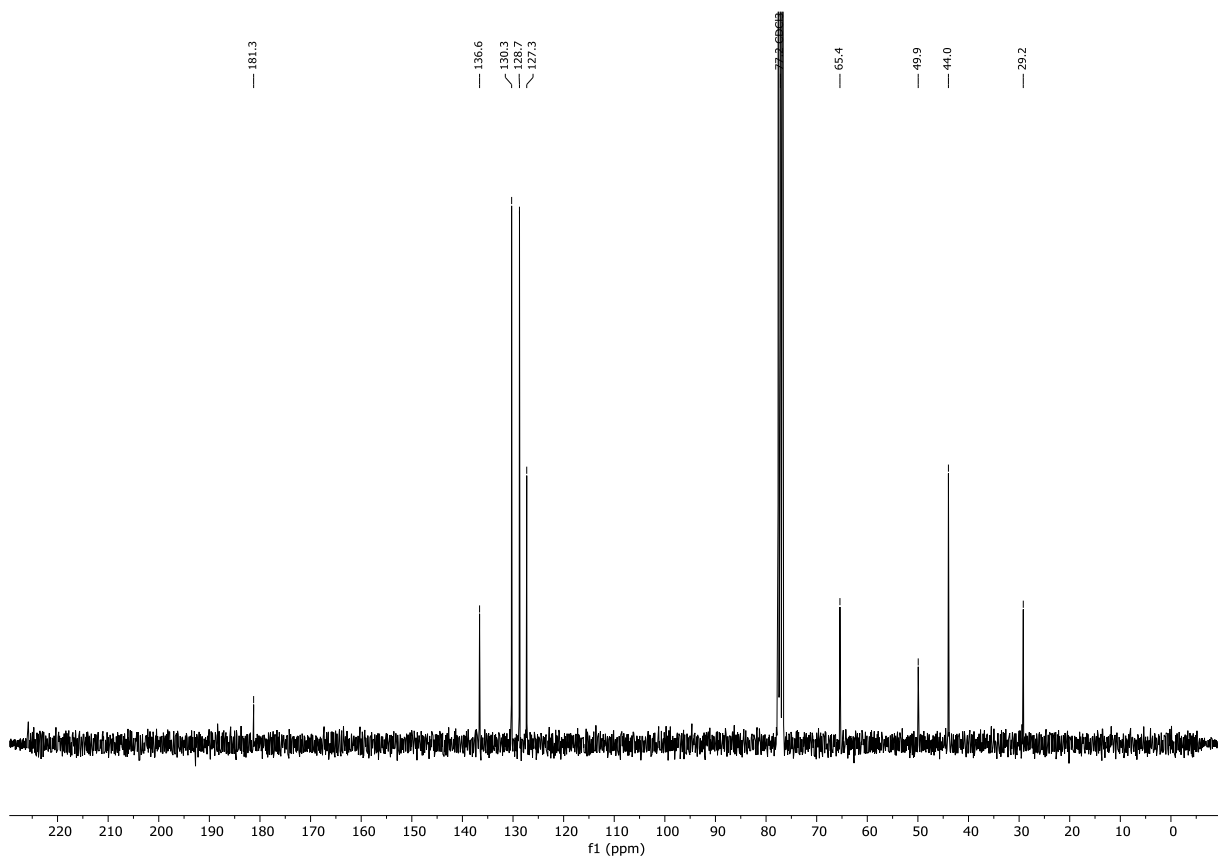




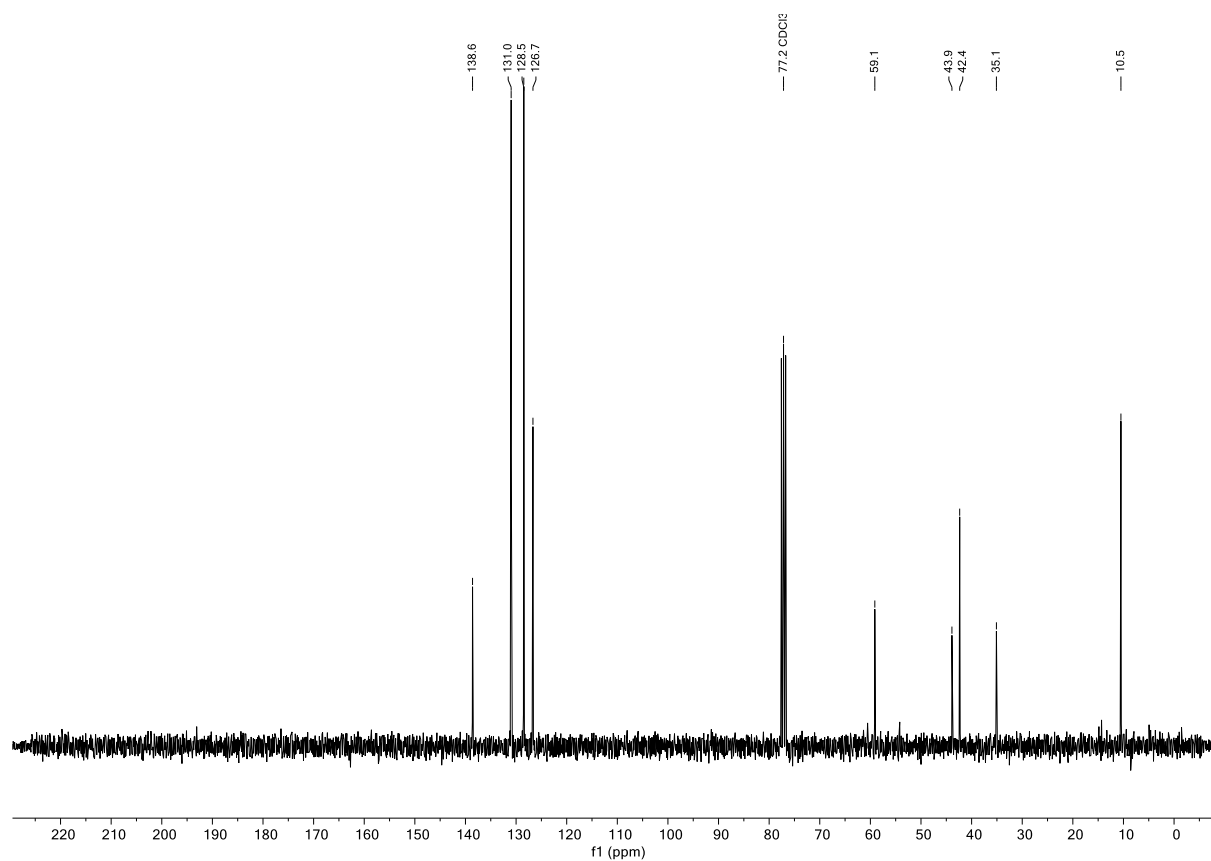
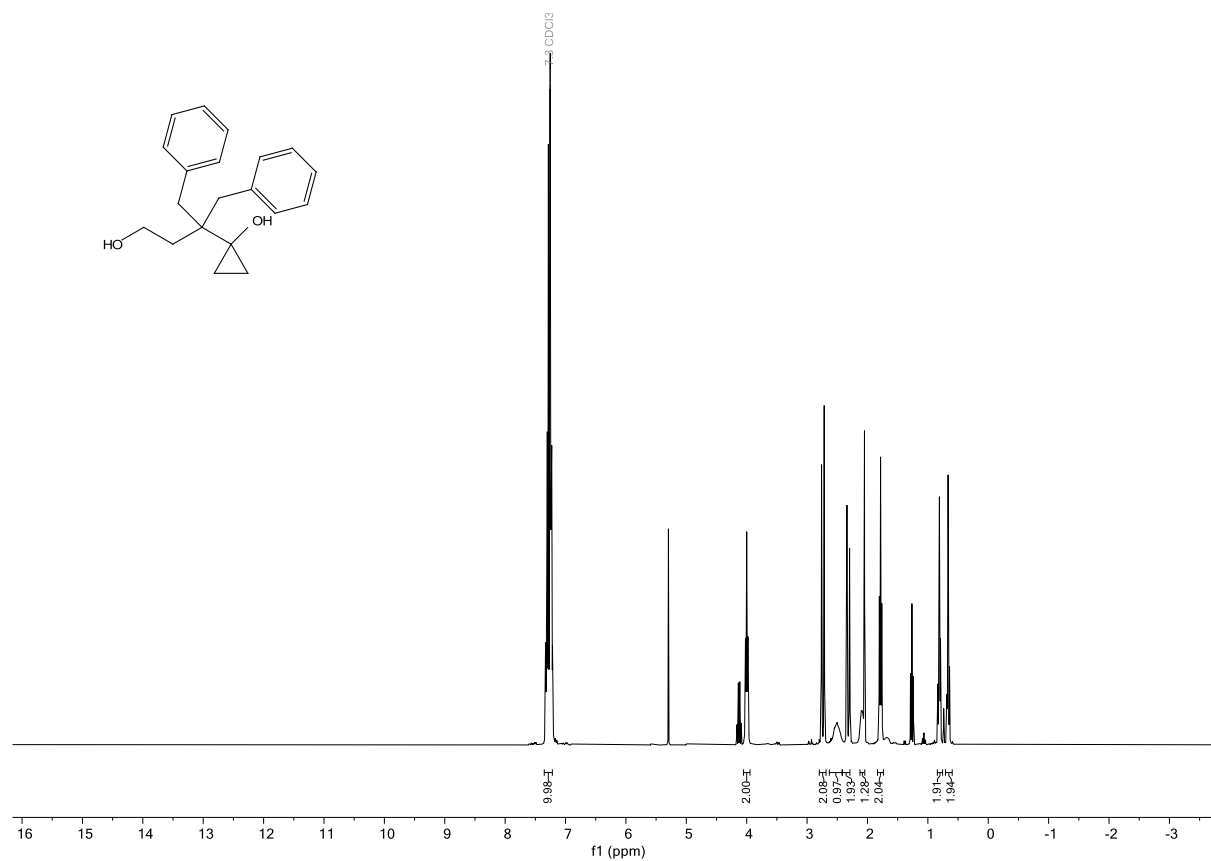
Spektrum 10.3-11: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **353**.Spektrum 10.3-12: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **353**.

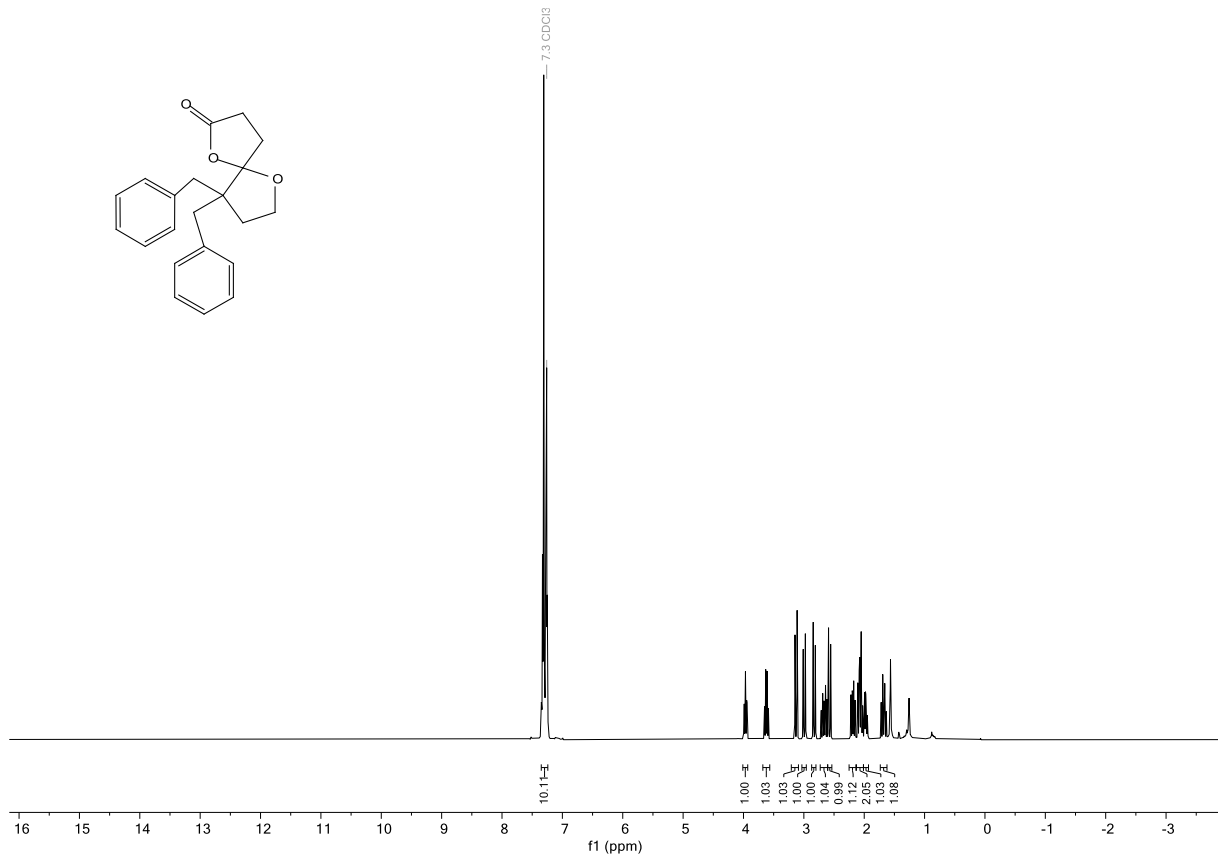


Spektrum 10.3-13: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **361**.

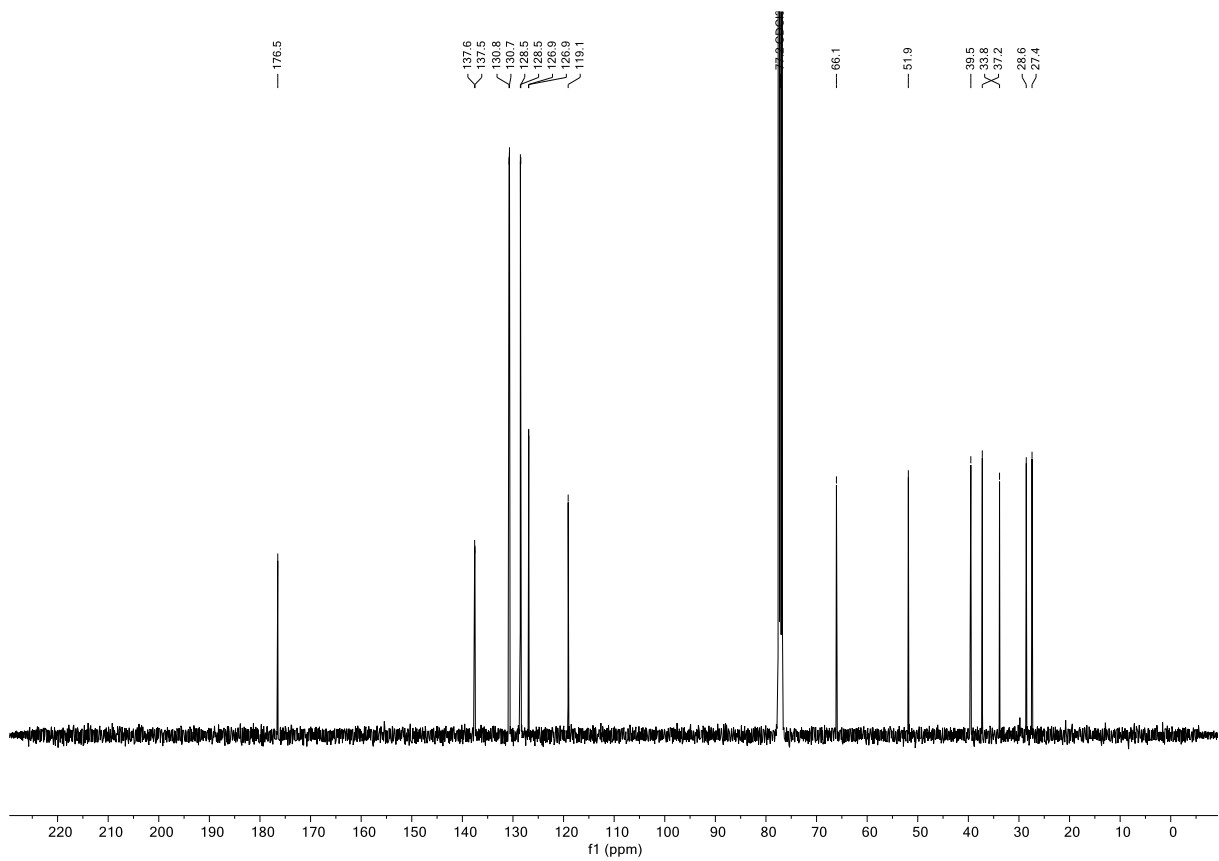


Spektrum 10.3-14: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **361**.



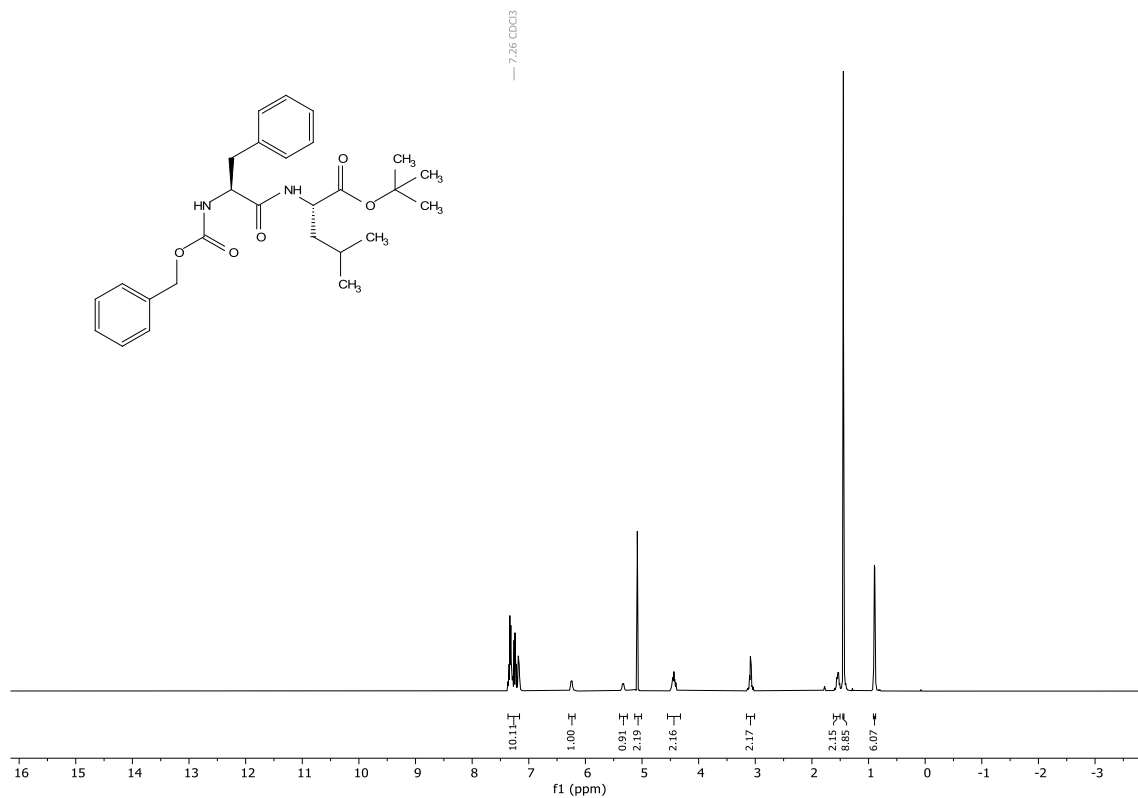
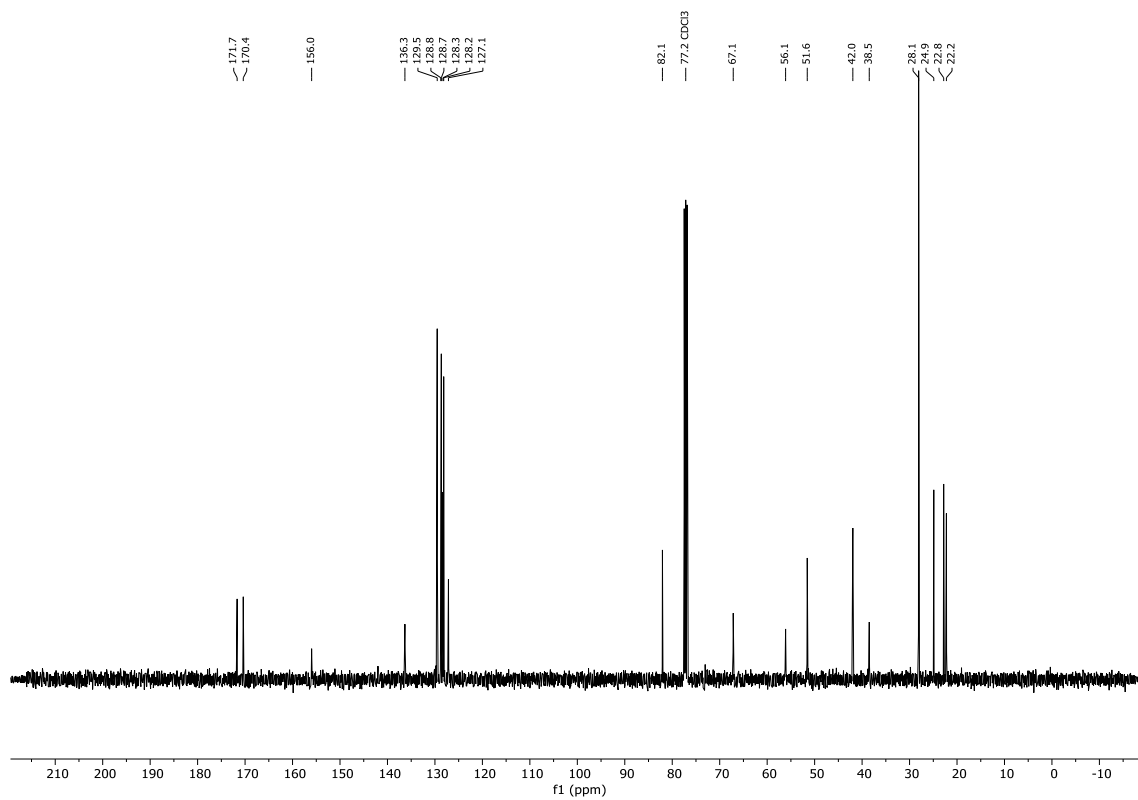


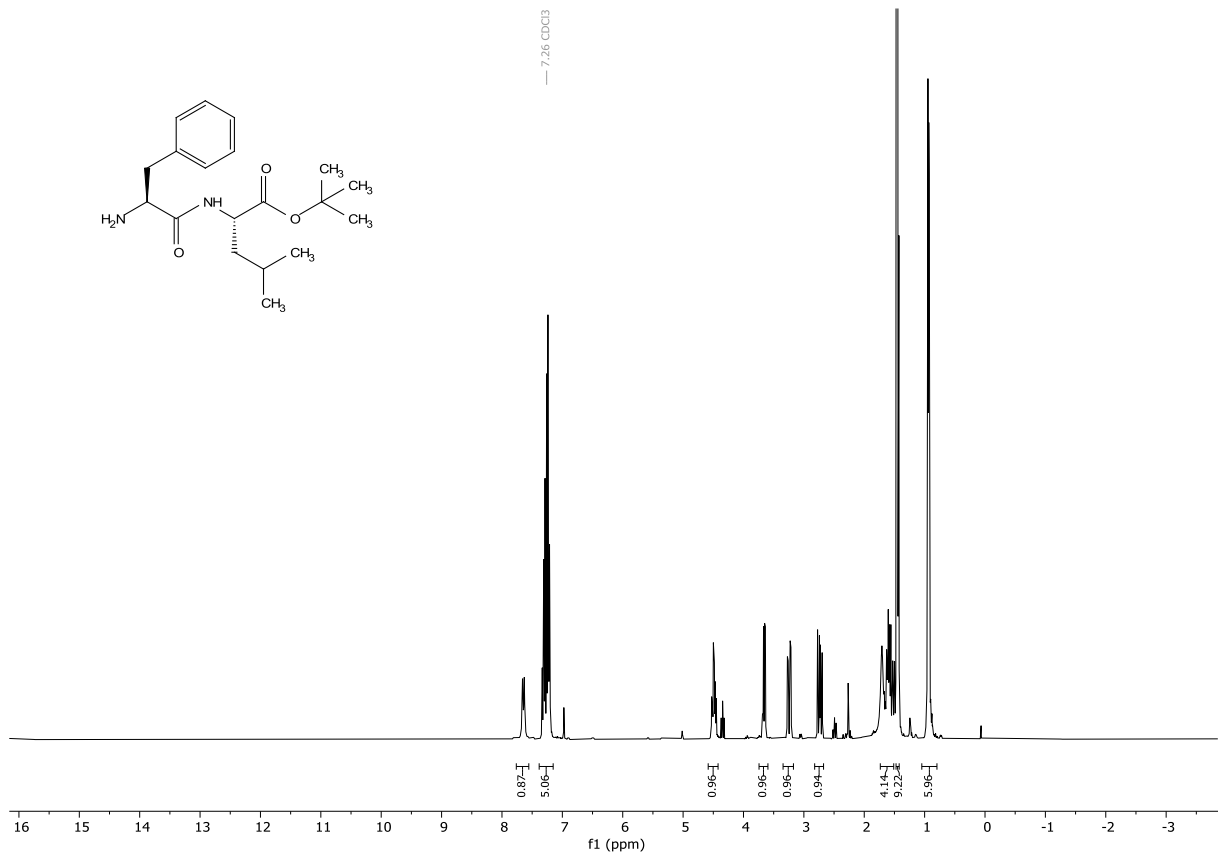
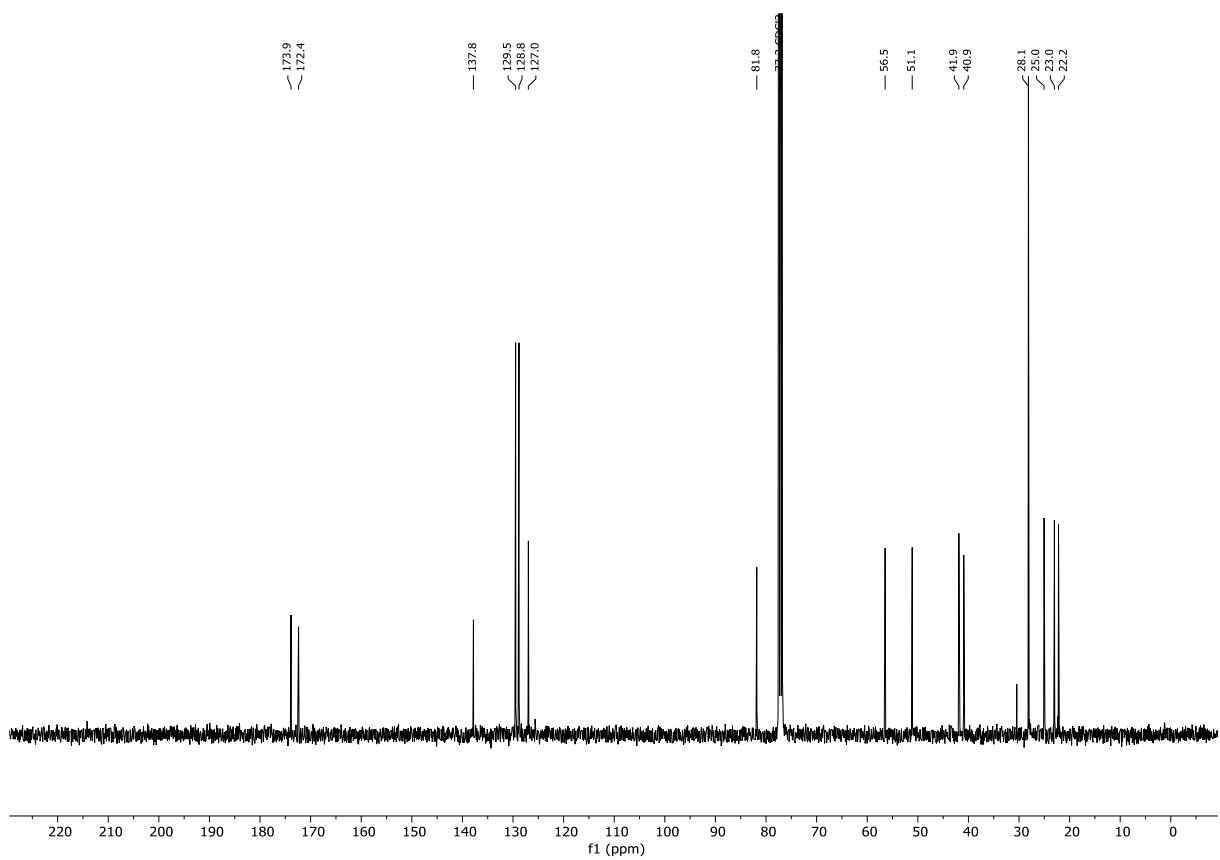
Spektrum 10.3-17: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 358.

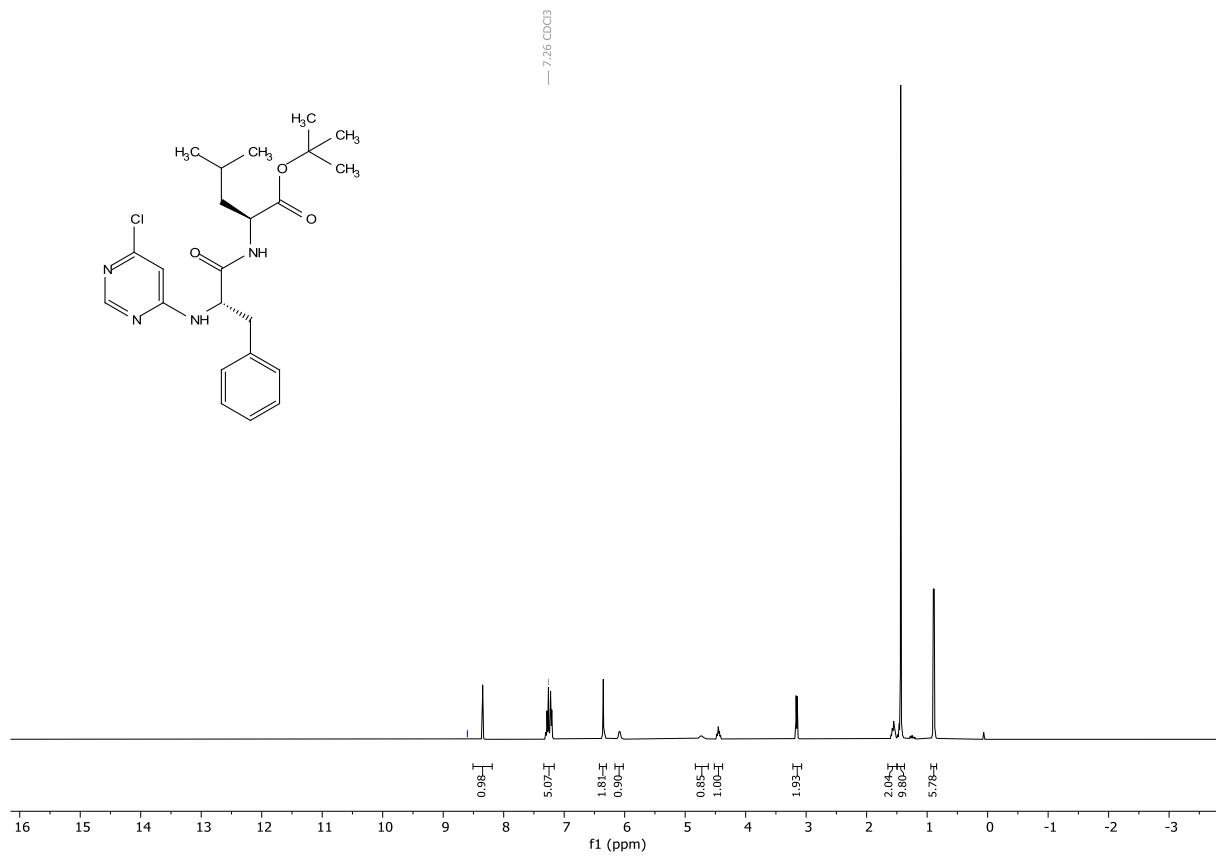
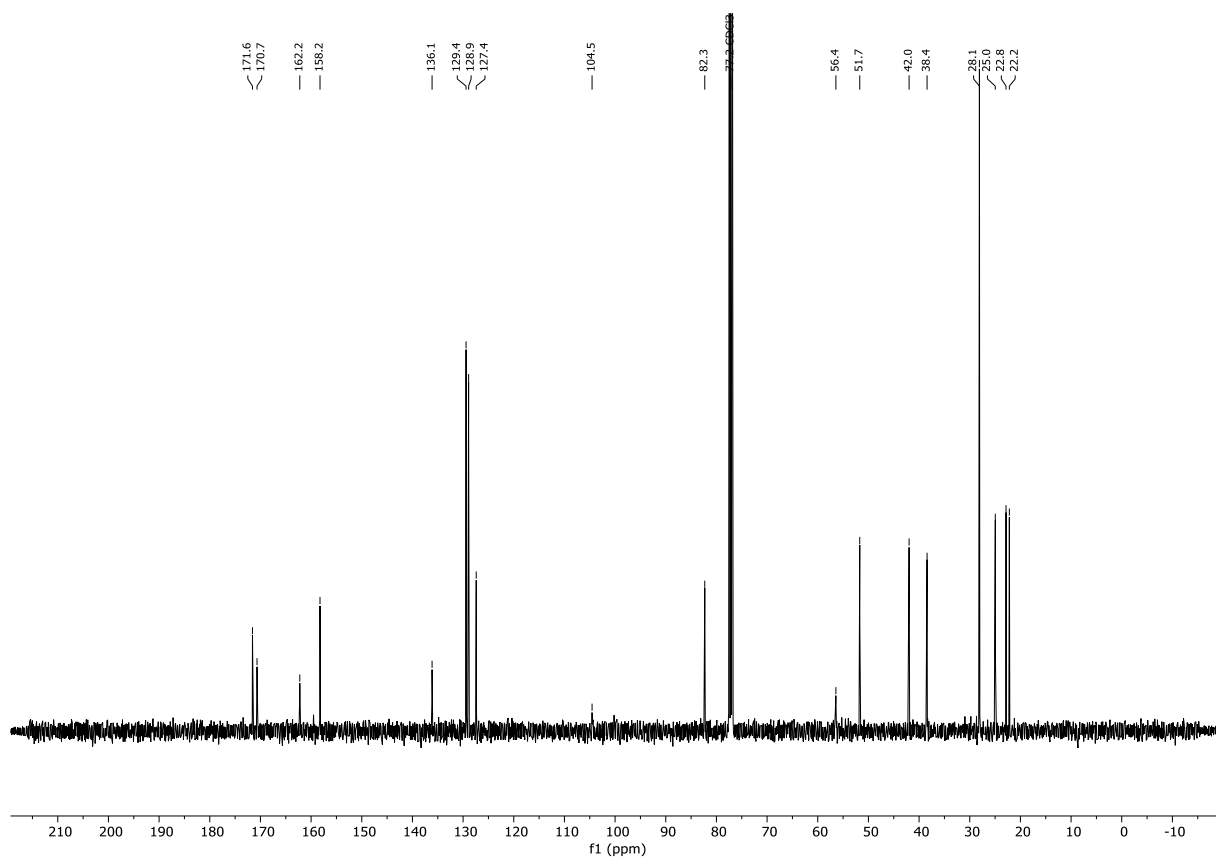


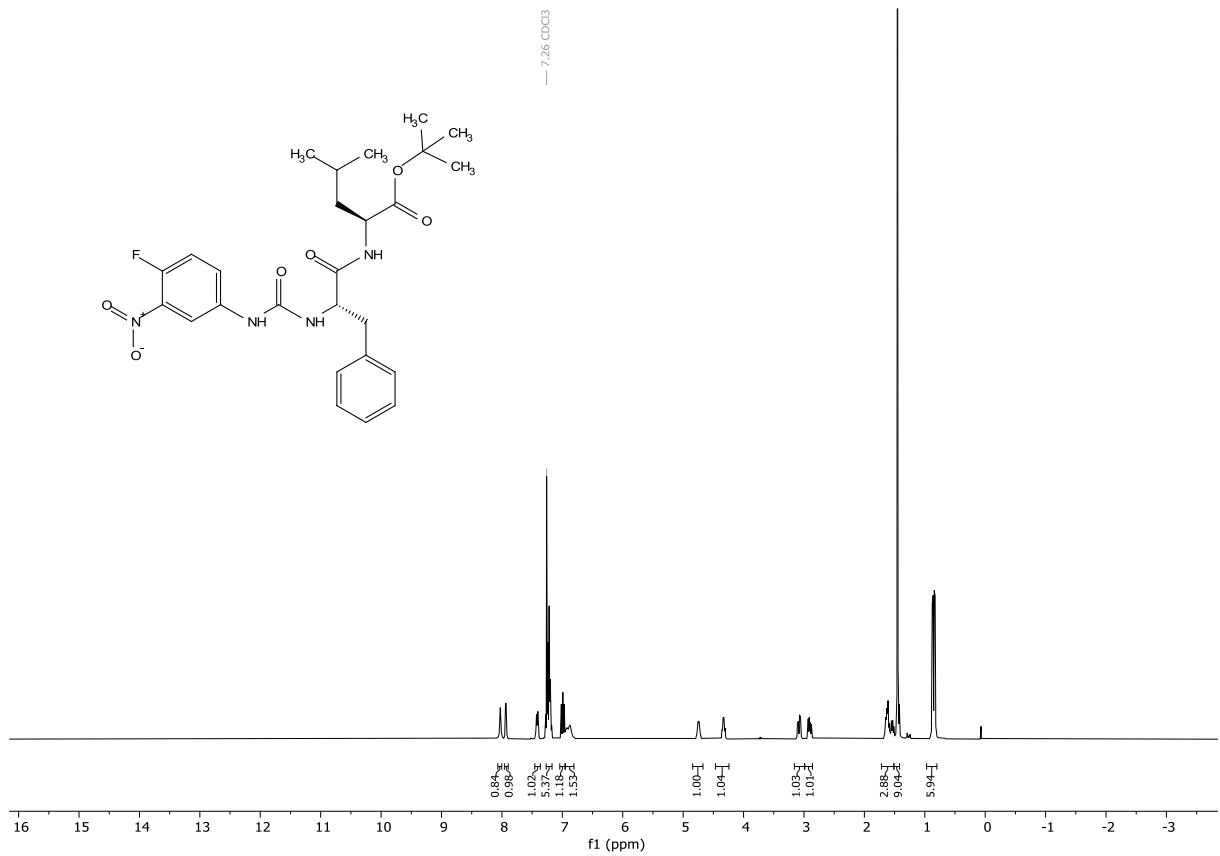
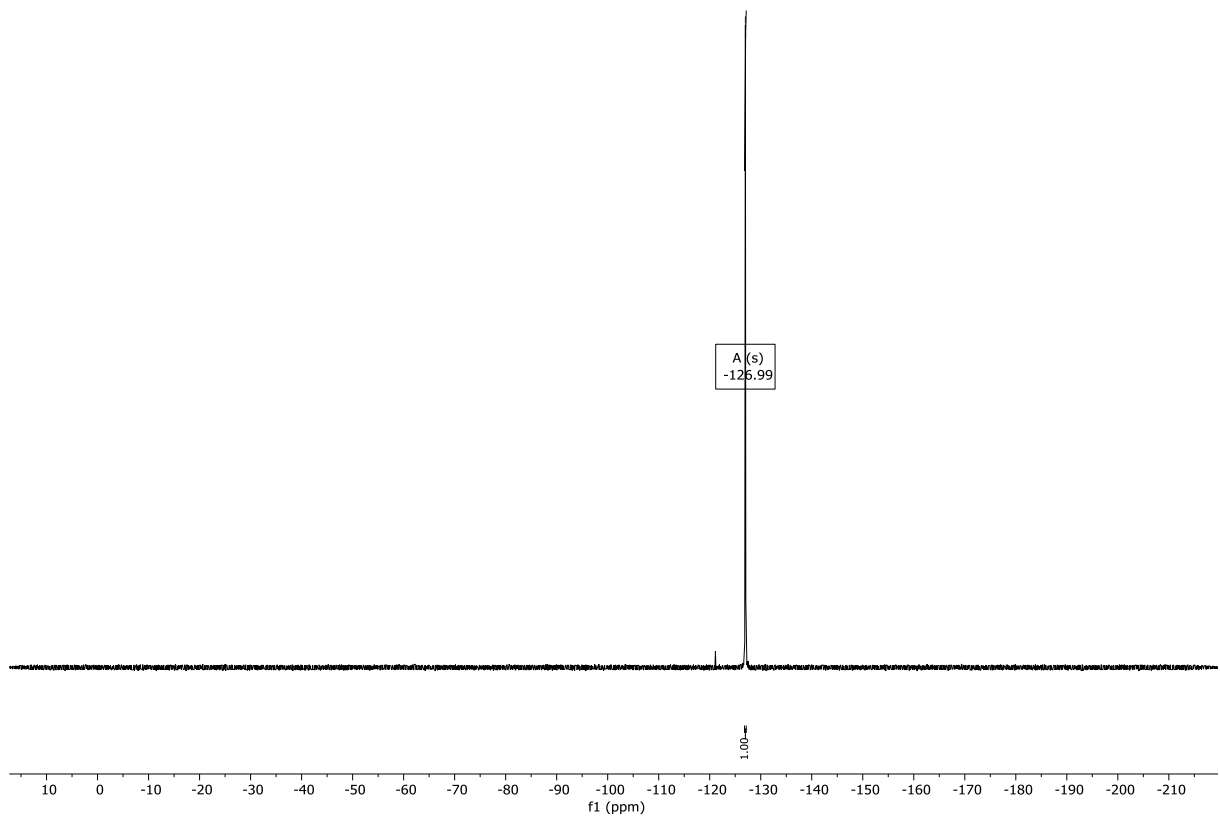
Spektrum 10.3-18: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 358.

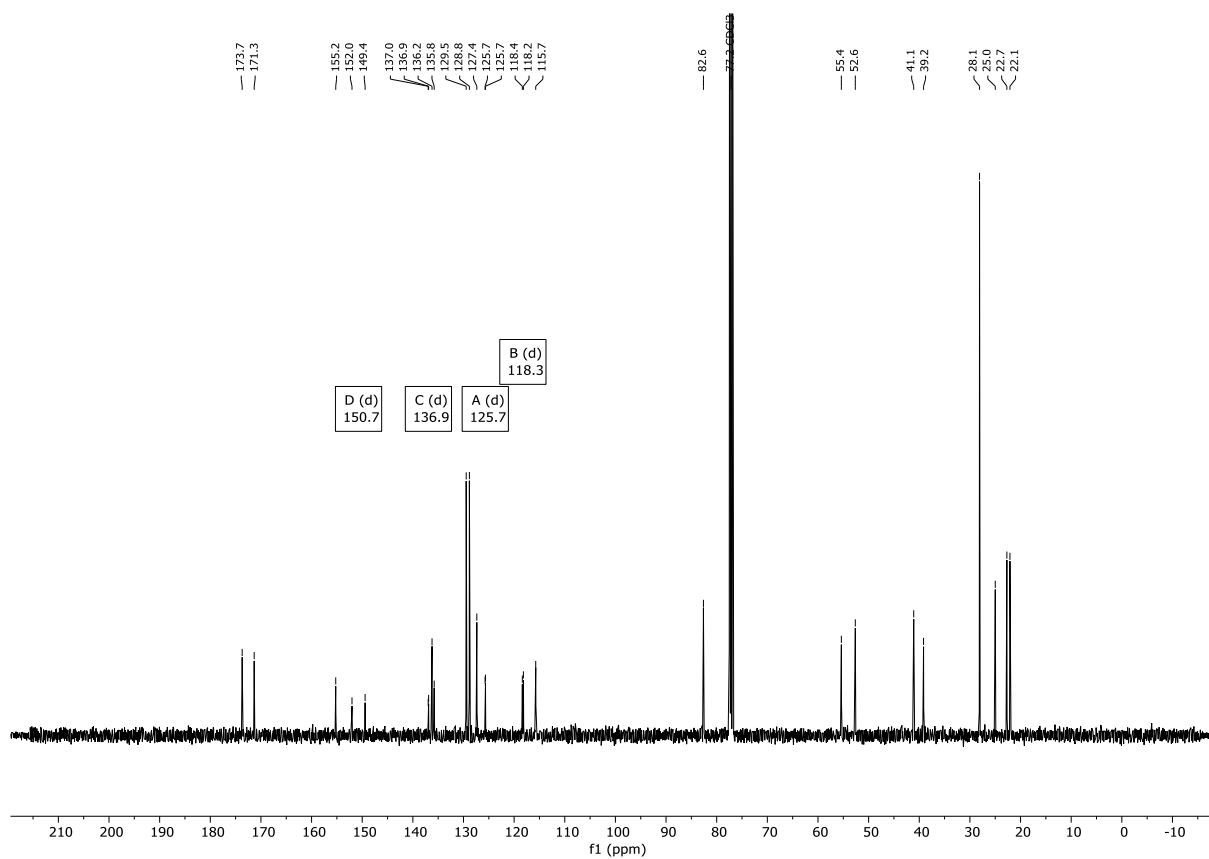
## 10.4 NMR-Spektren zu Kapitel 6

Spektrum 10.4-1: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 552.Spektrum 10.4-2: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 552.

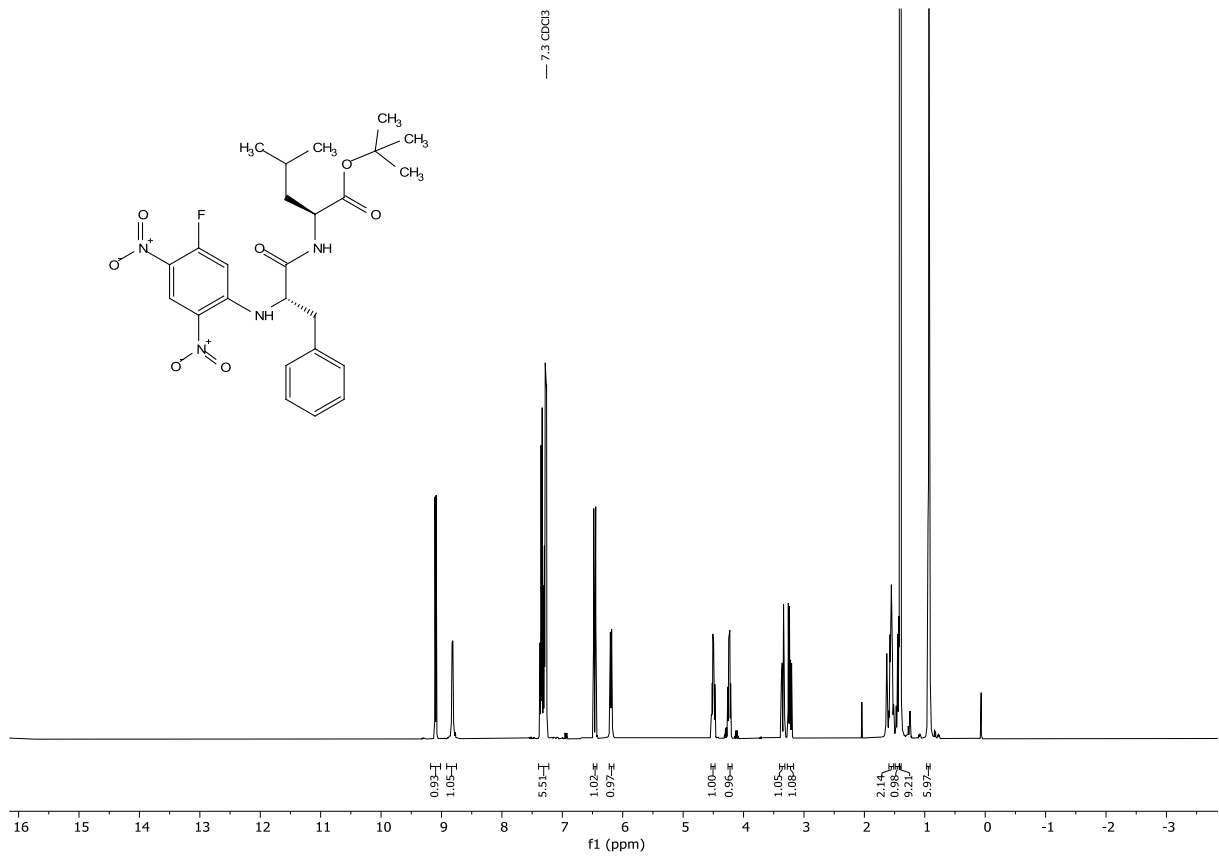
Spektrum 10.4-3: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 376.Spektrum 10.4-4: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 376.

Spektrum 10.4-5: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **553**.Spektrum 10.4-6: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **553**.

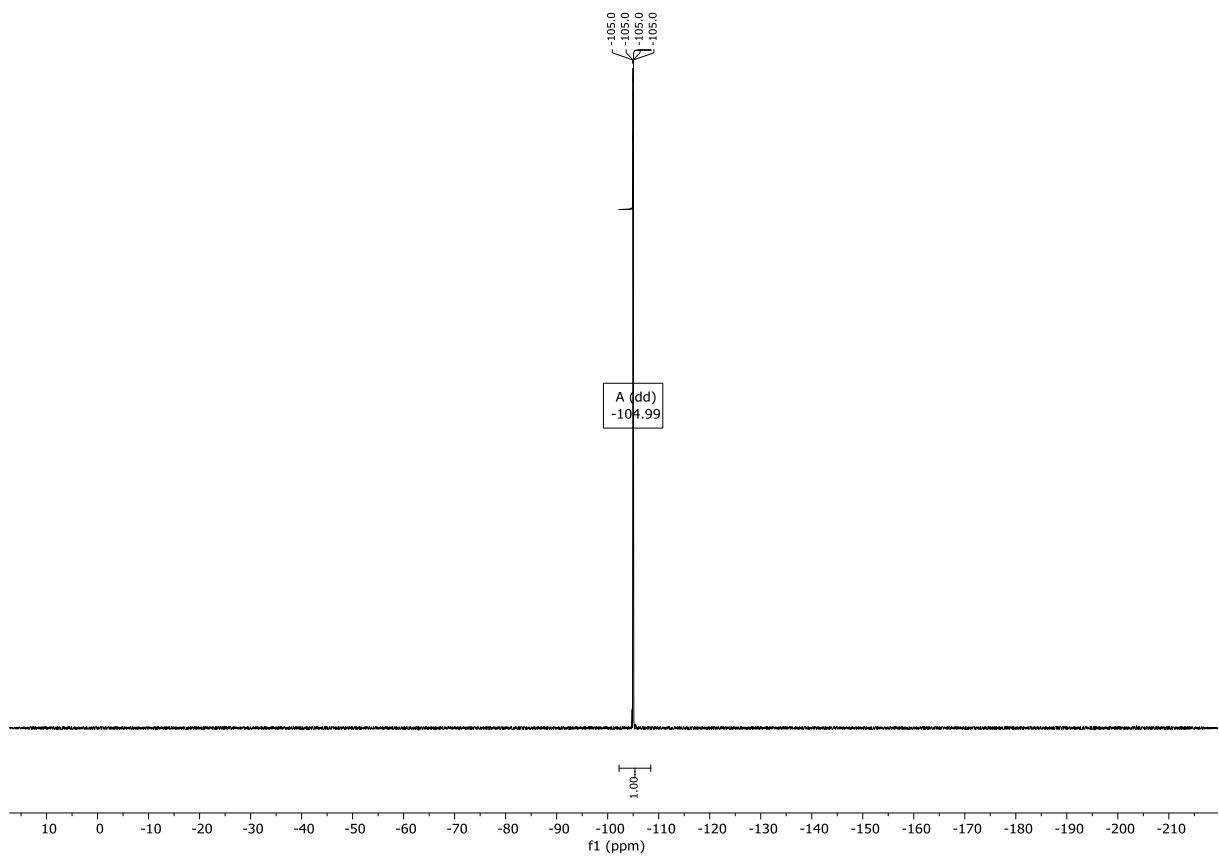
Spektrum 10.4-7: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 554.Spektrum 10.4-8: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 554.



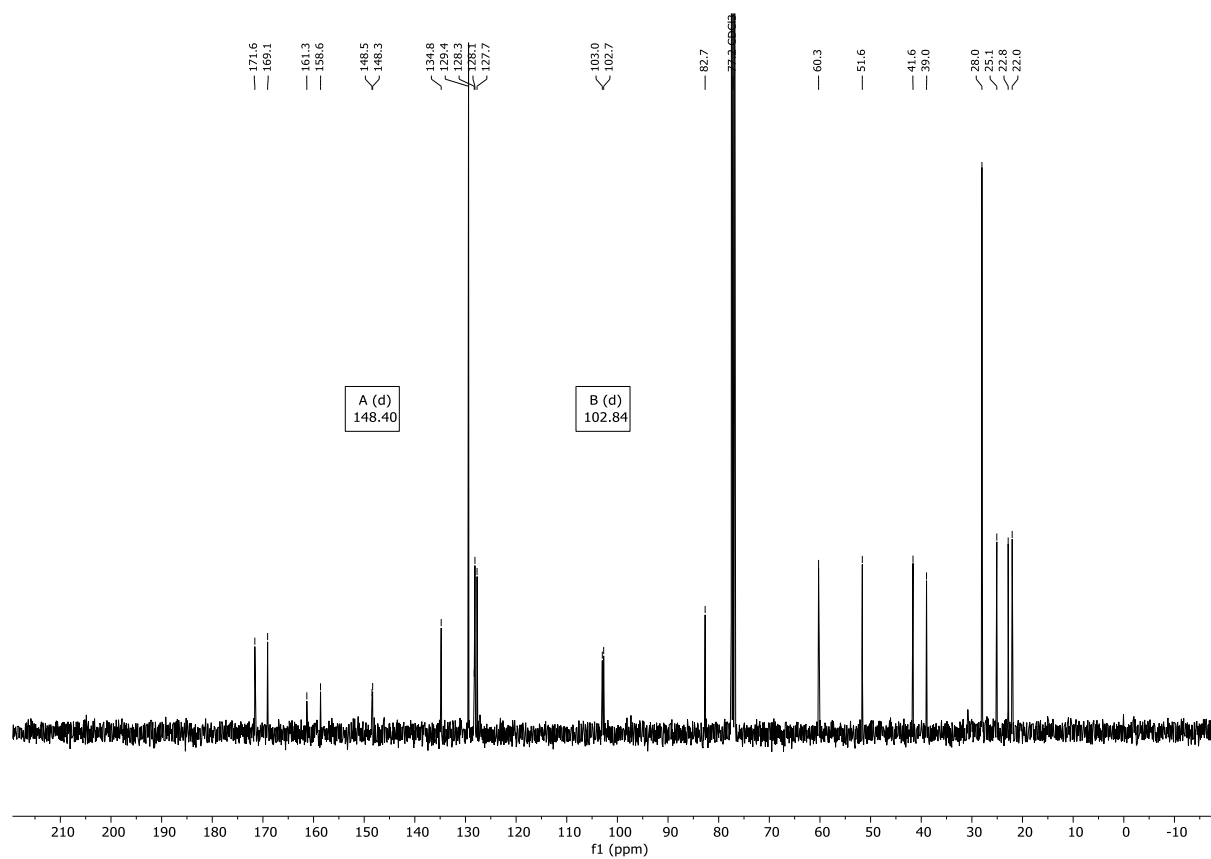
Spektrum 10.4-9:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 554.



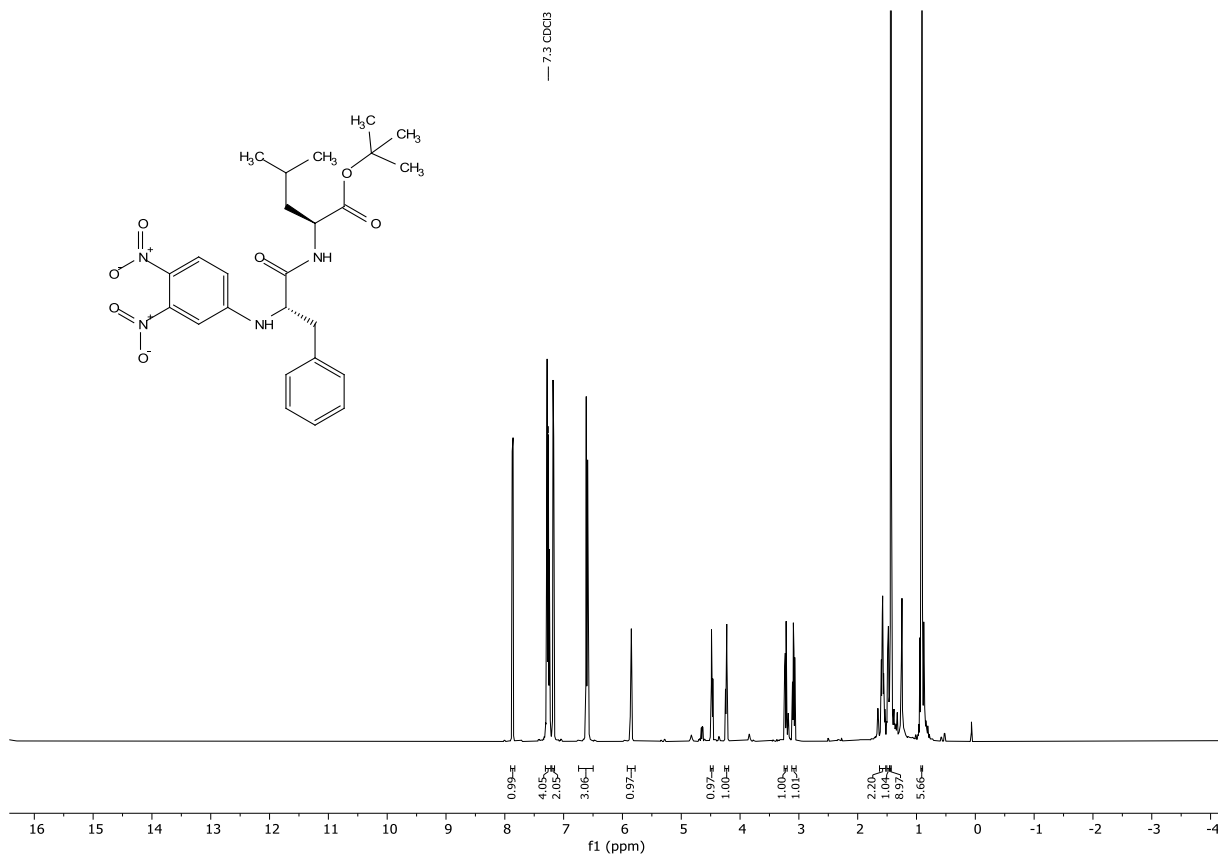
Spektrum 10.4-10: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 555.



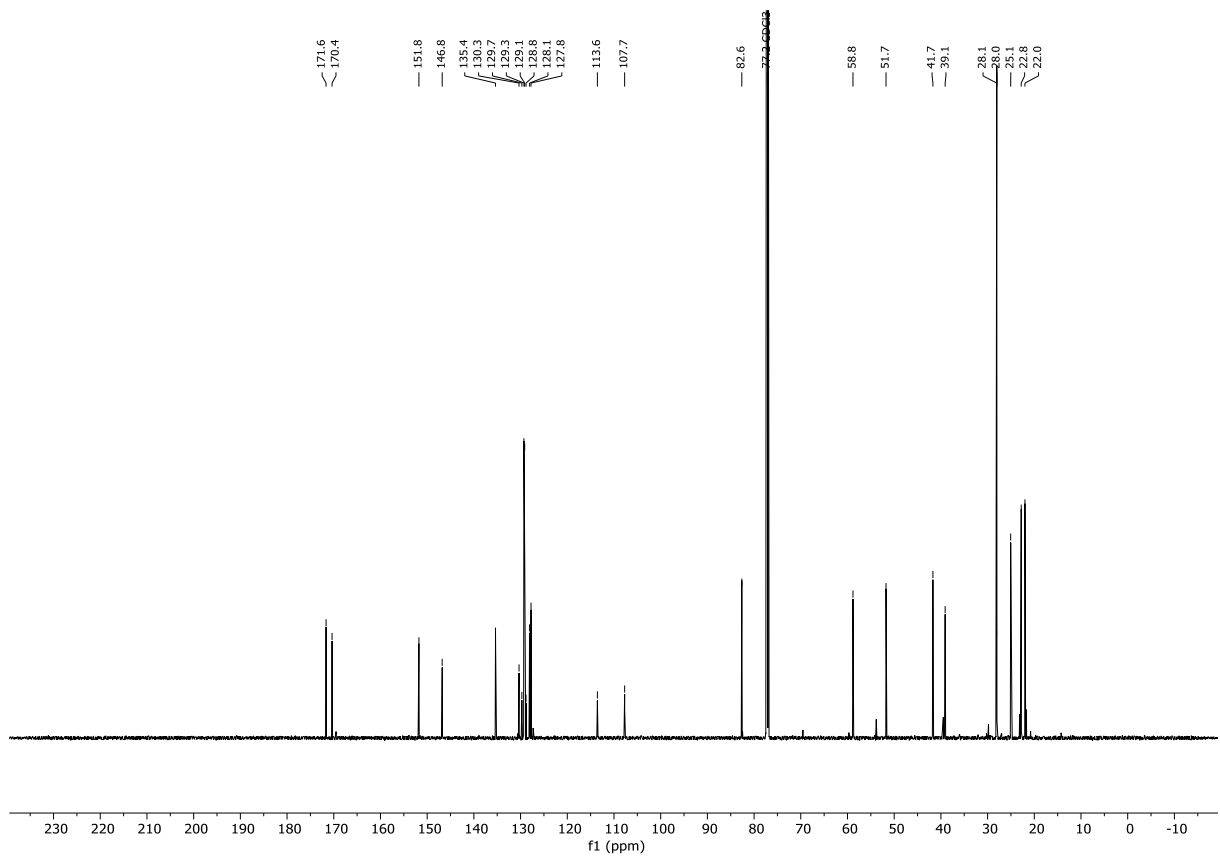
Spektrum 10.4-11: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 555.



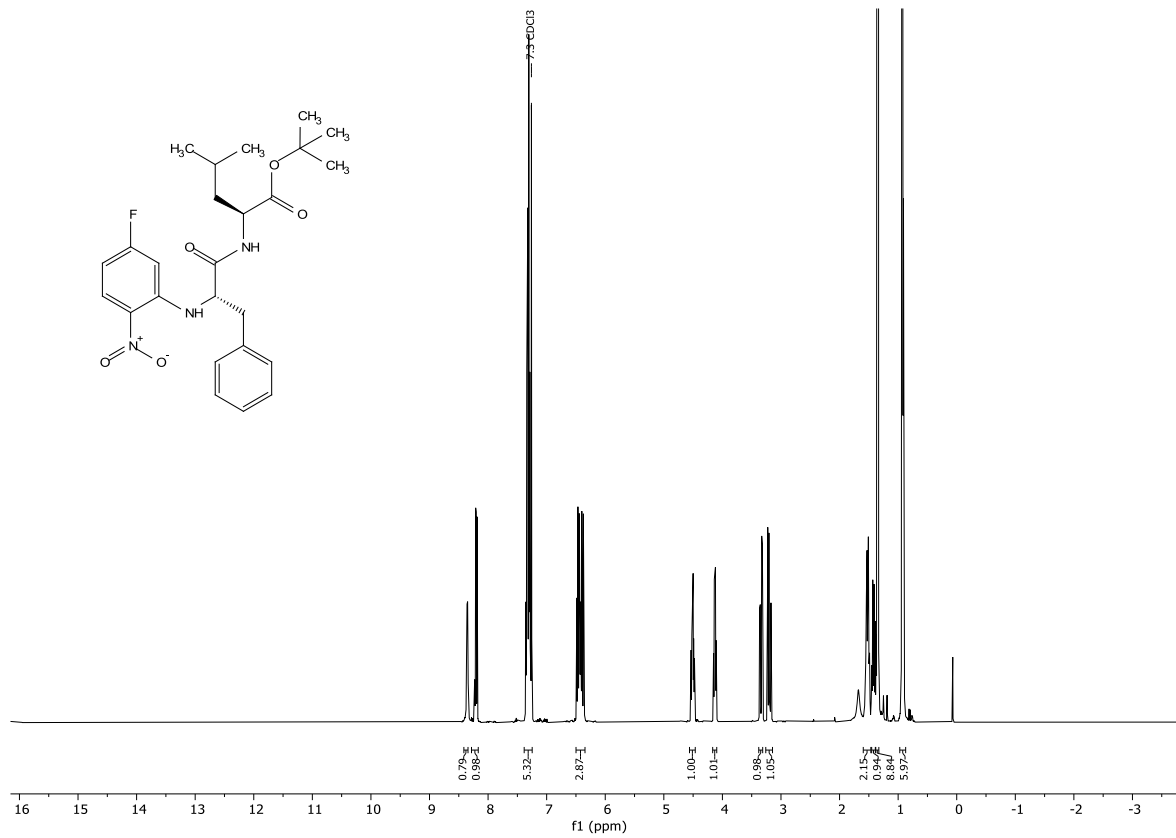
Spektrum 10.4-12:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **555**.



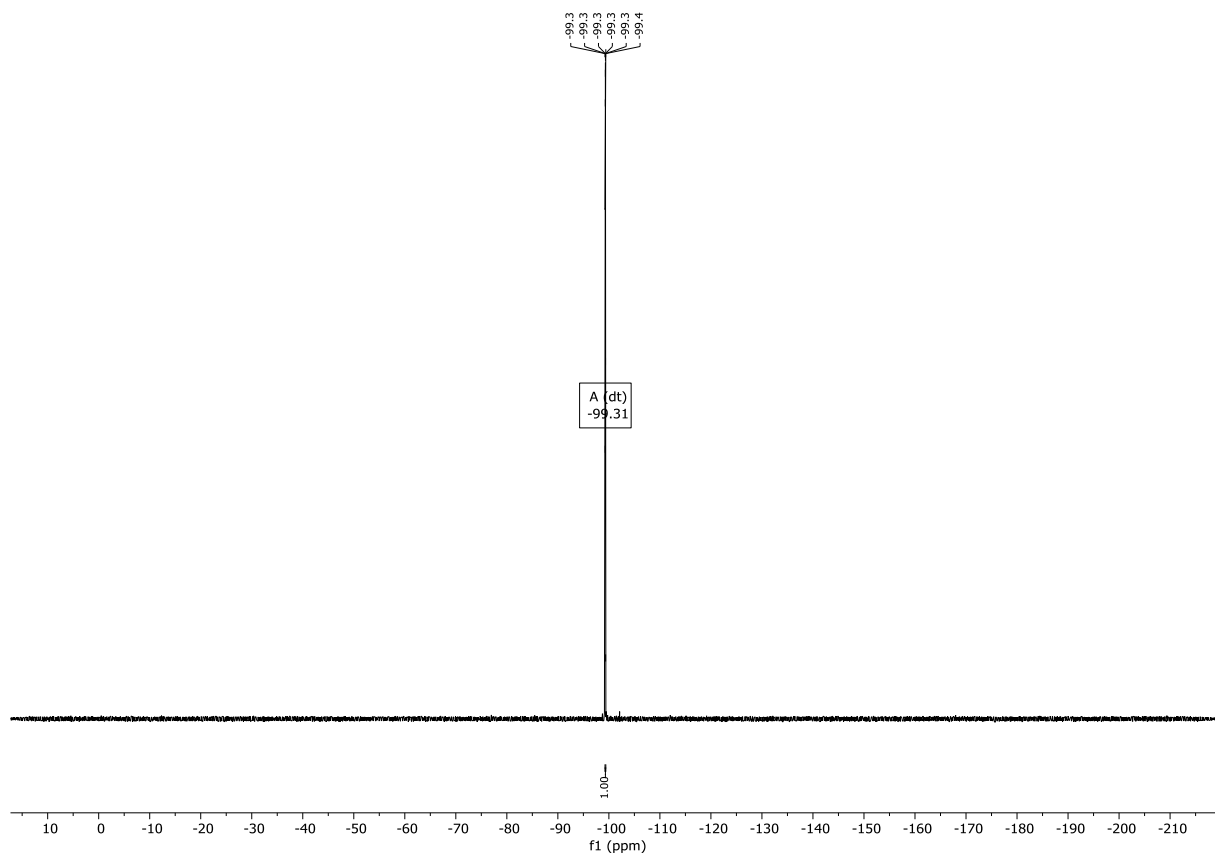
Spektrum 10.4-13: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **556**.



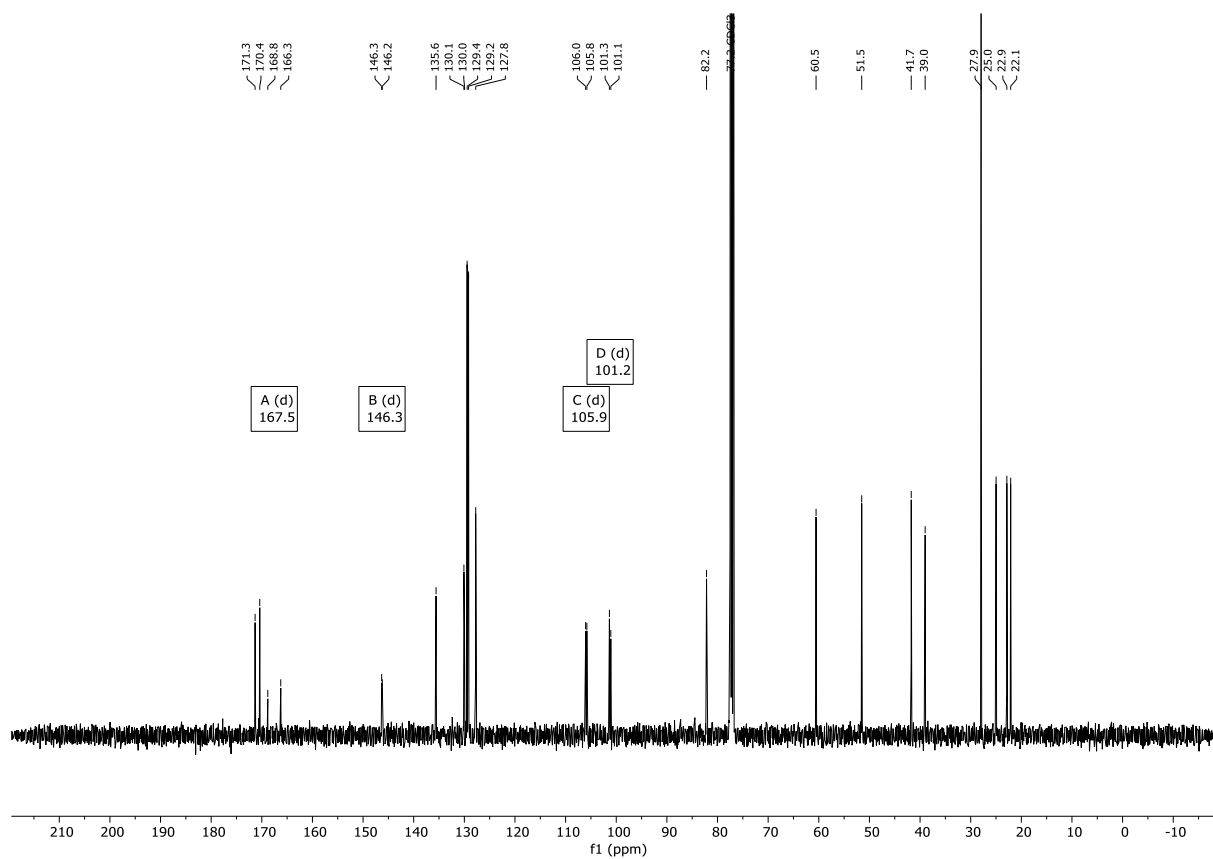
Spektrum 10.4-14: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **556**.

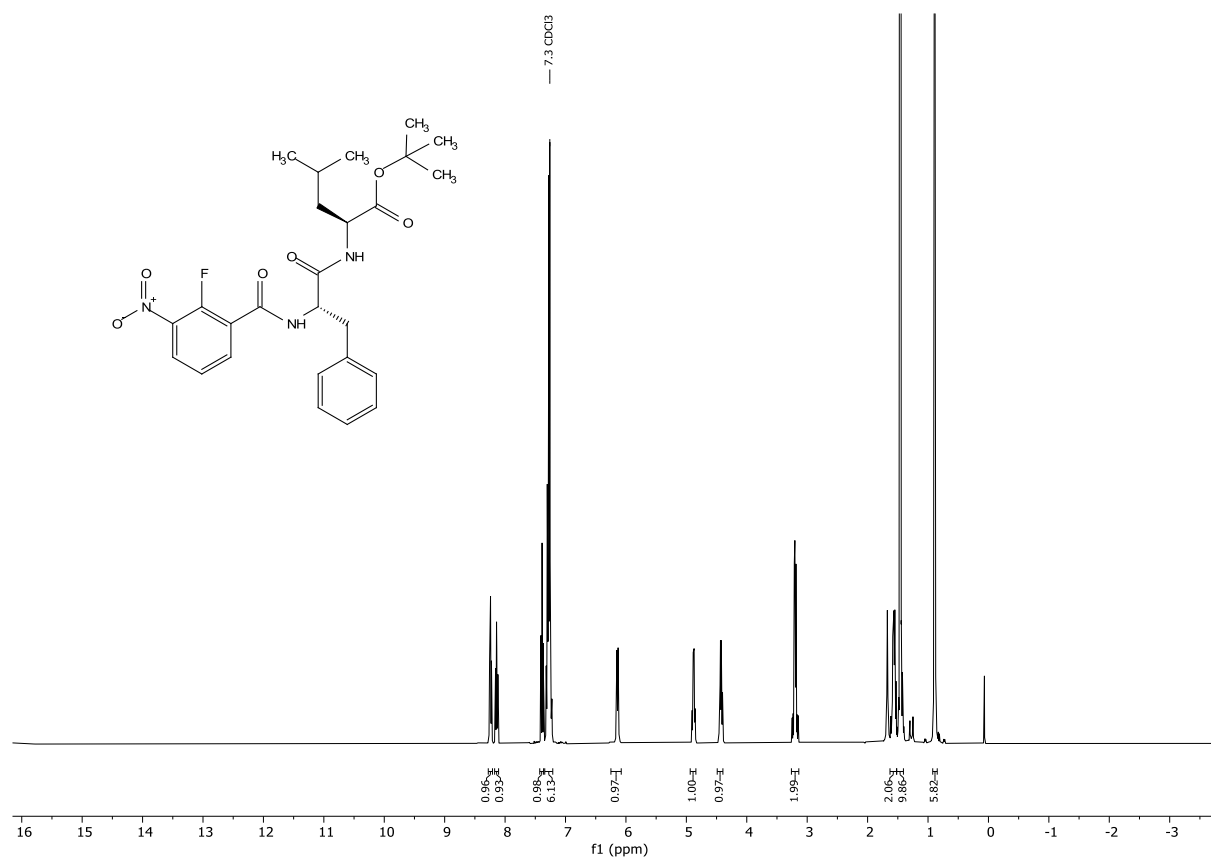
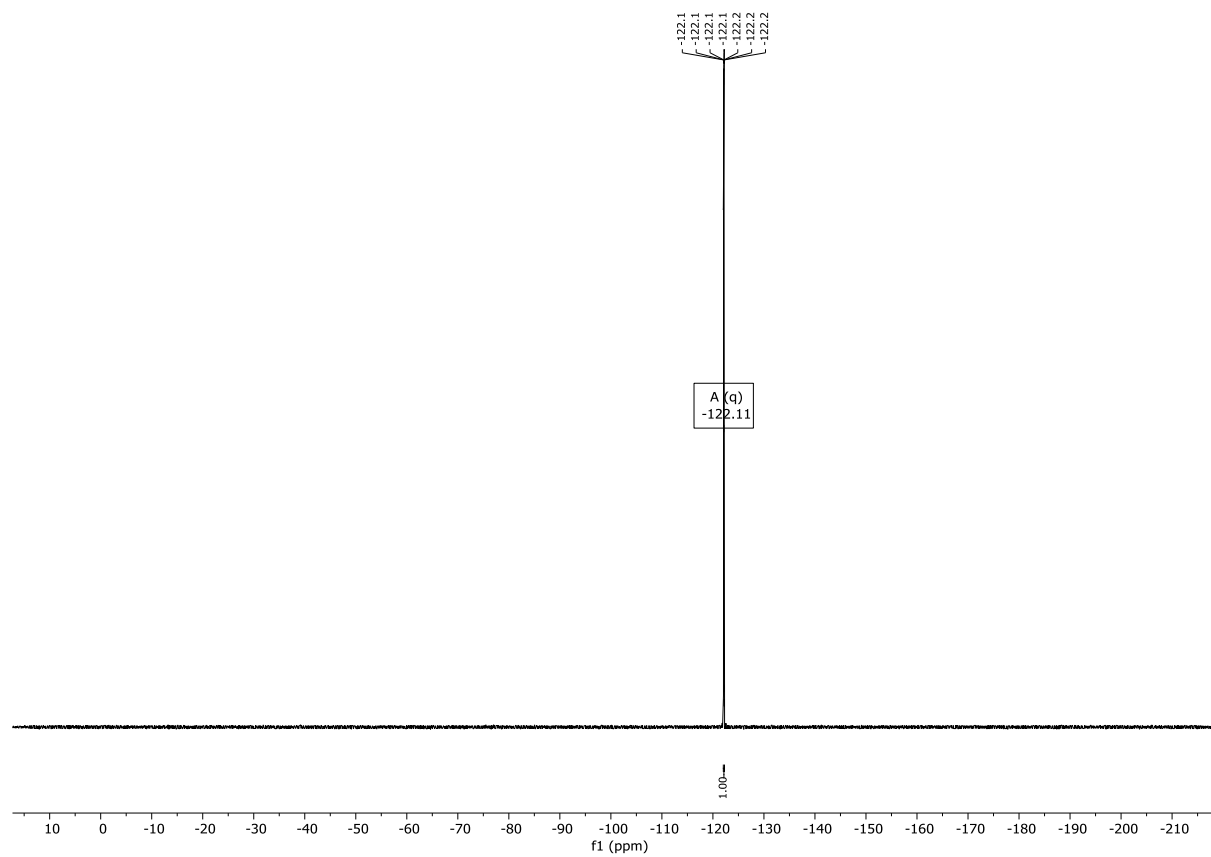


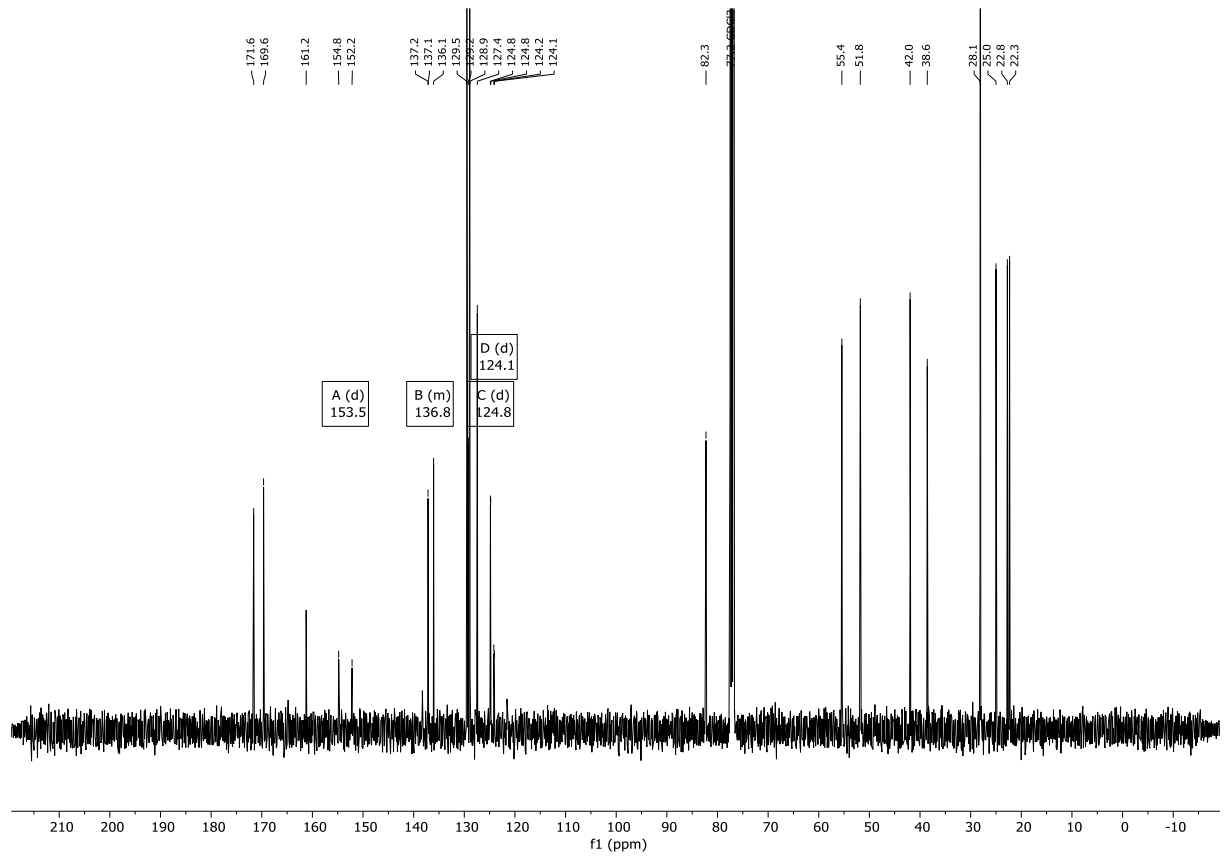
Spektrum 10.4-15:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **557**.



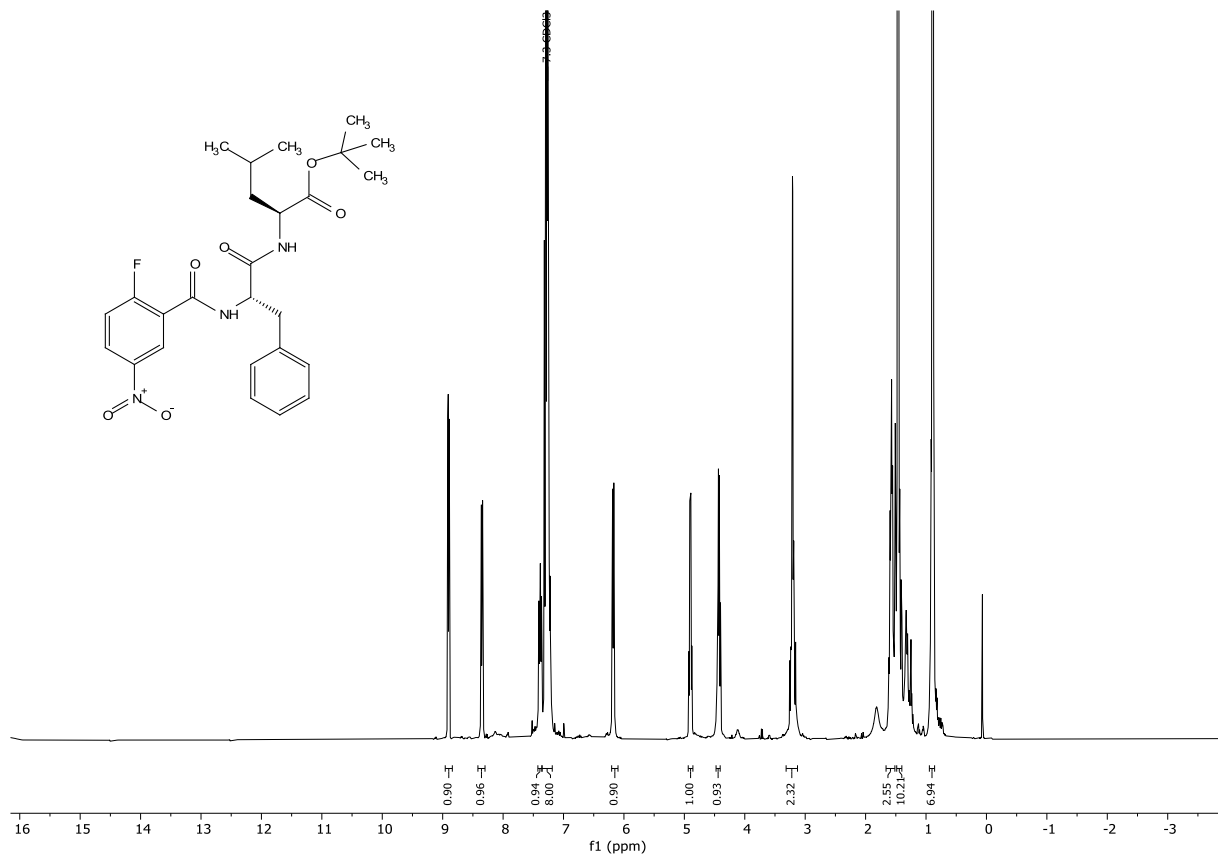
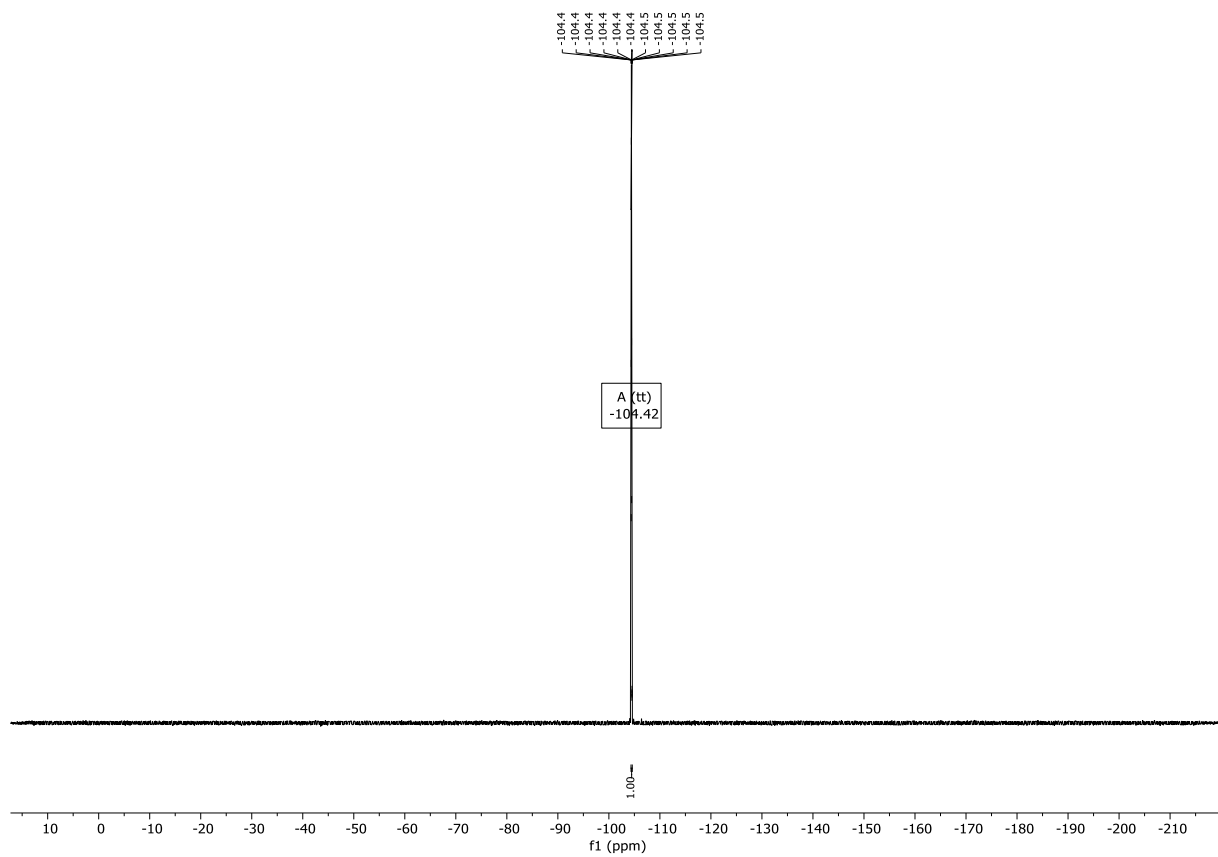
Spektrum 10.4-16:  $^{19}\text{F-NMR}$  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **557**.

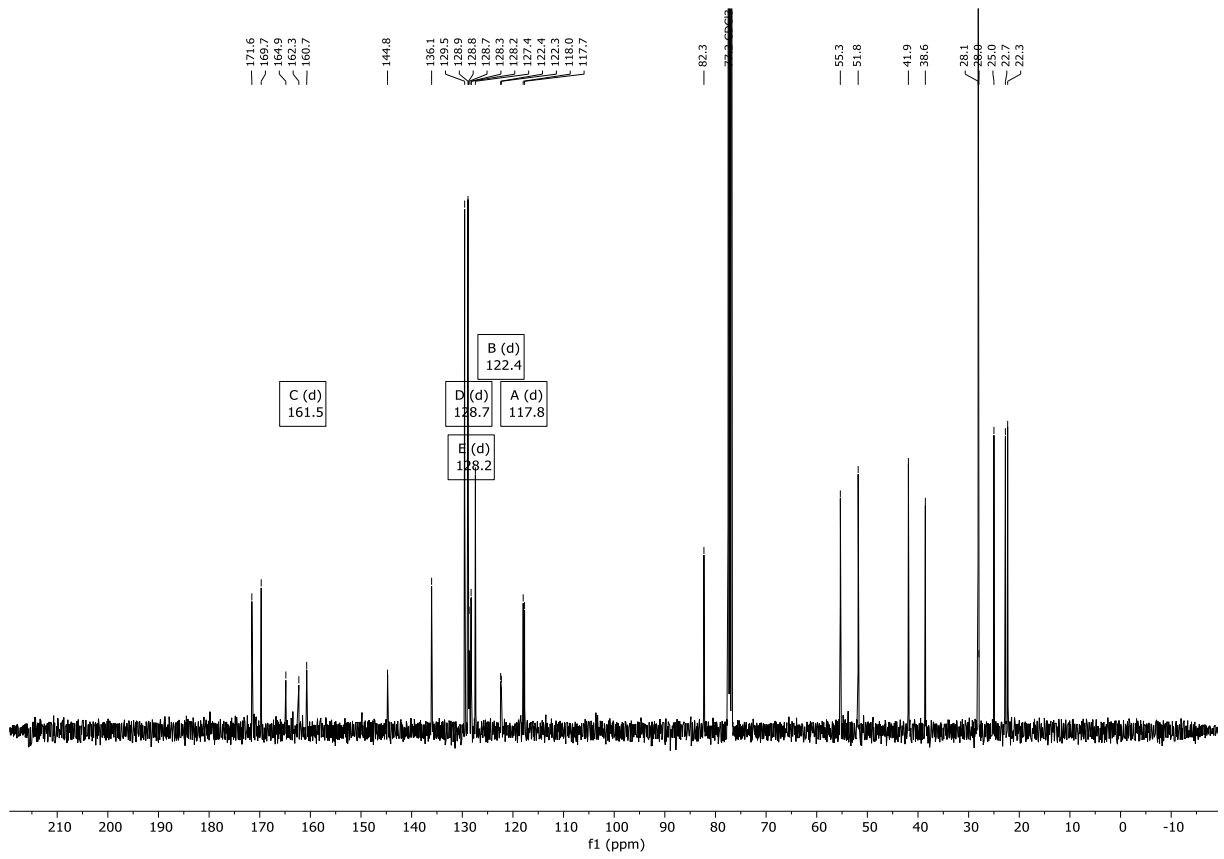
Spektrum 10.4-17:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 557.

Spektrum 10.4-18: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 558.Spektrum 10.4-19: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 558.

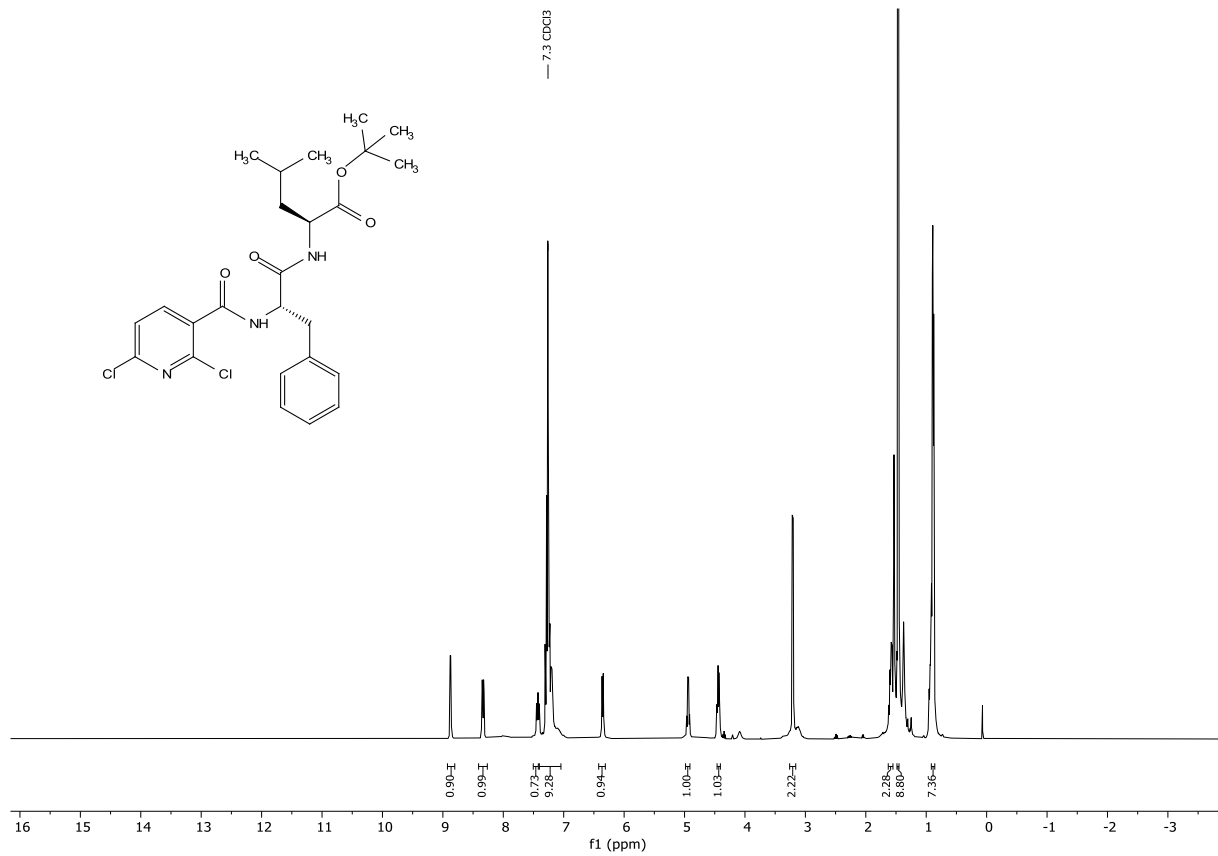
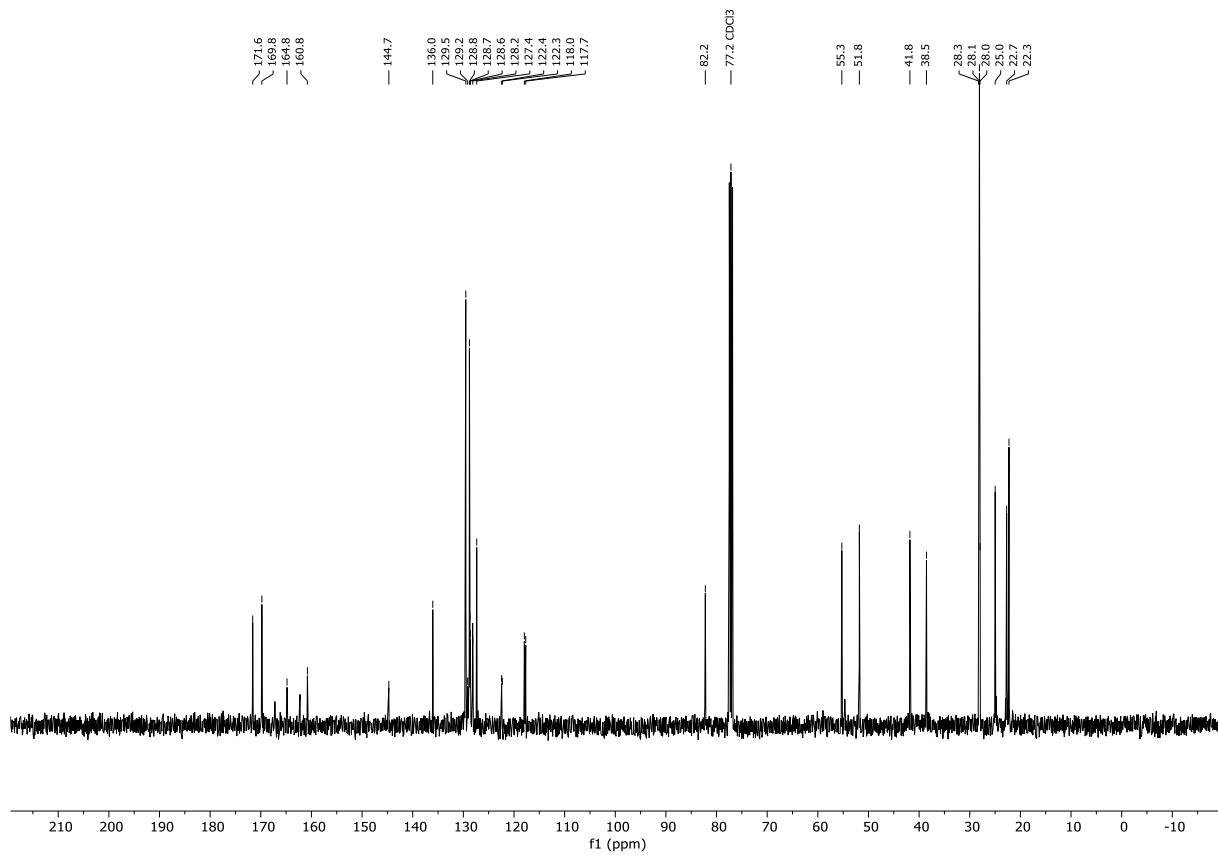


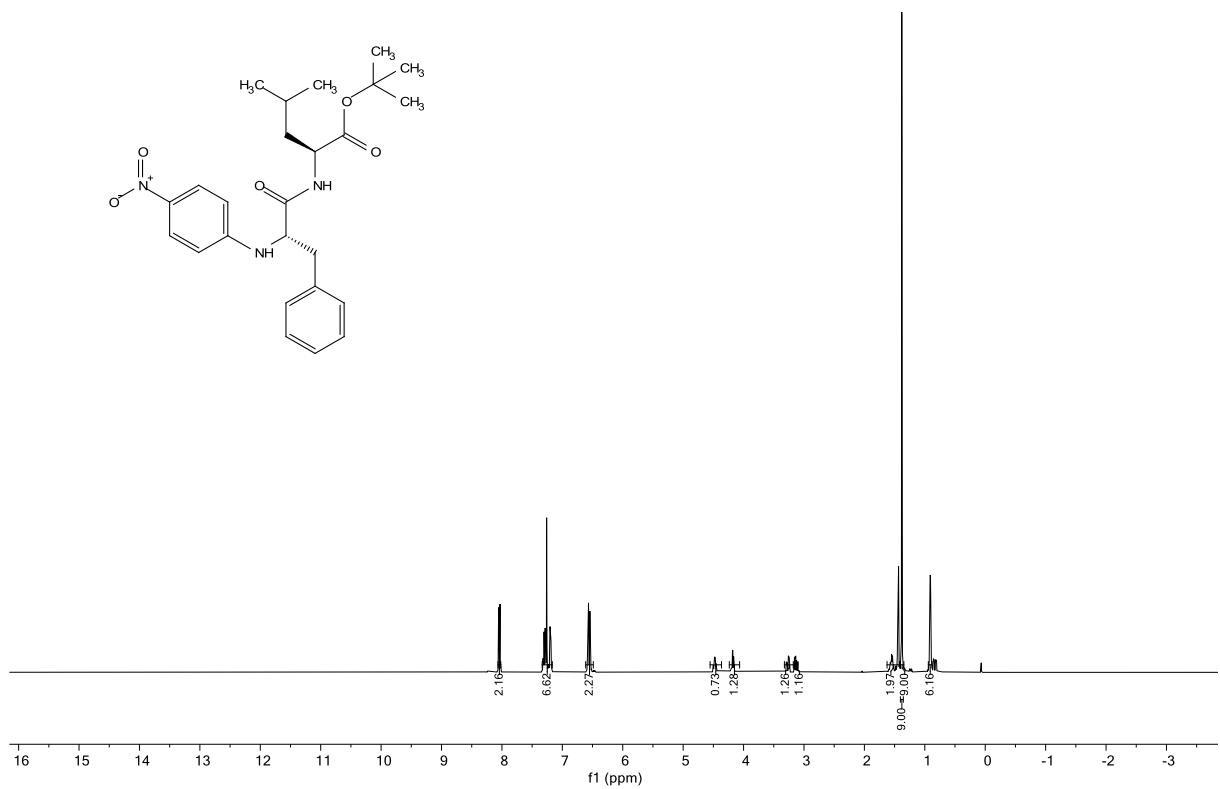
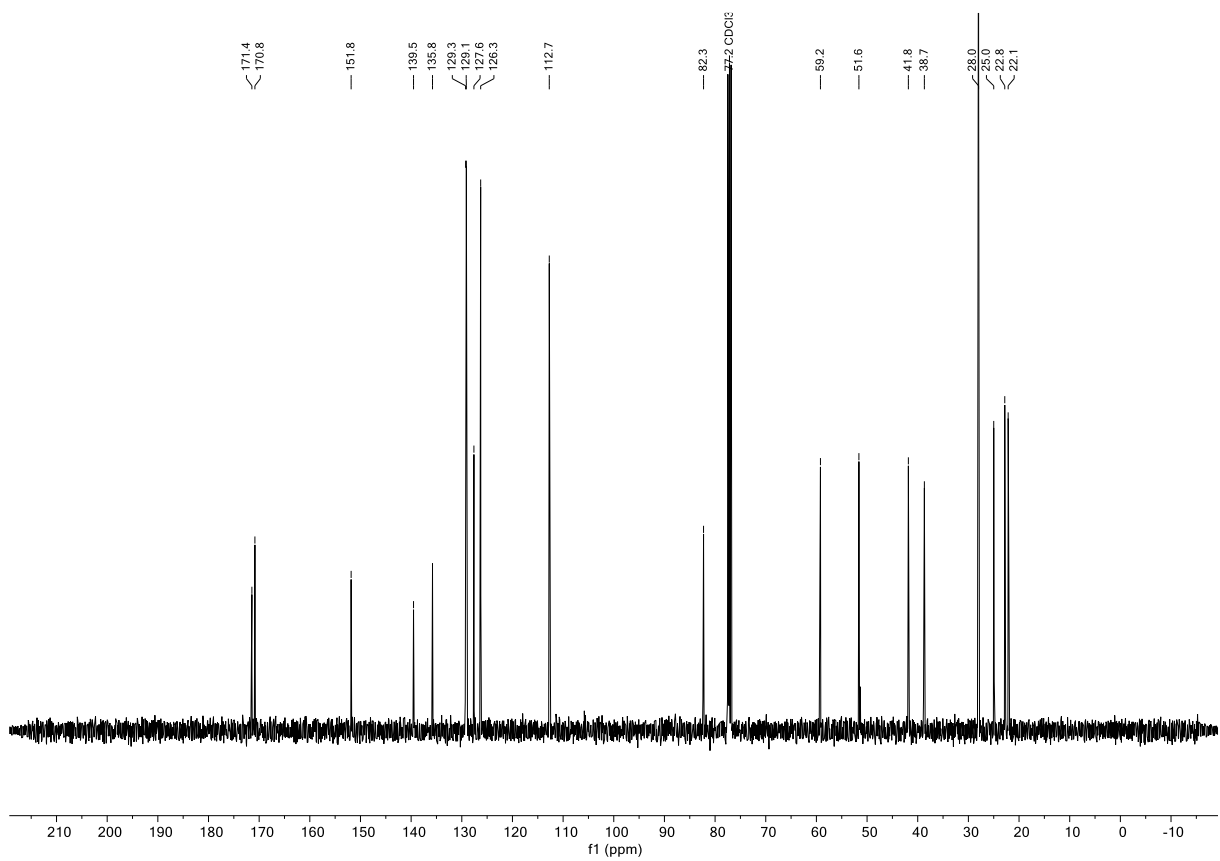
Spektrum 10.4-20:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 558.

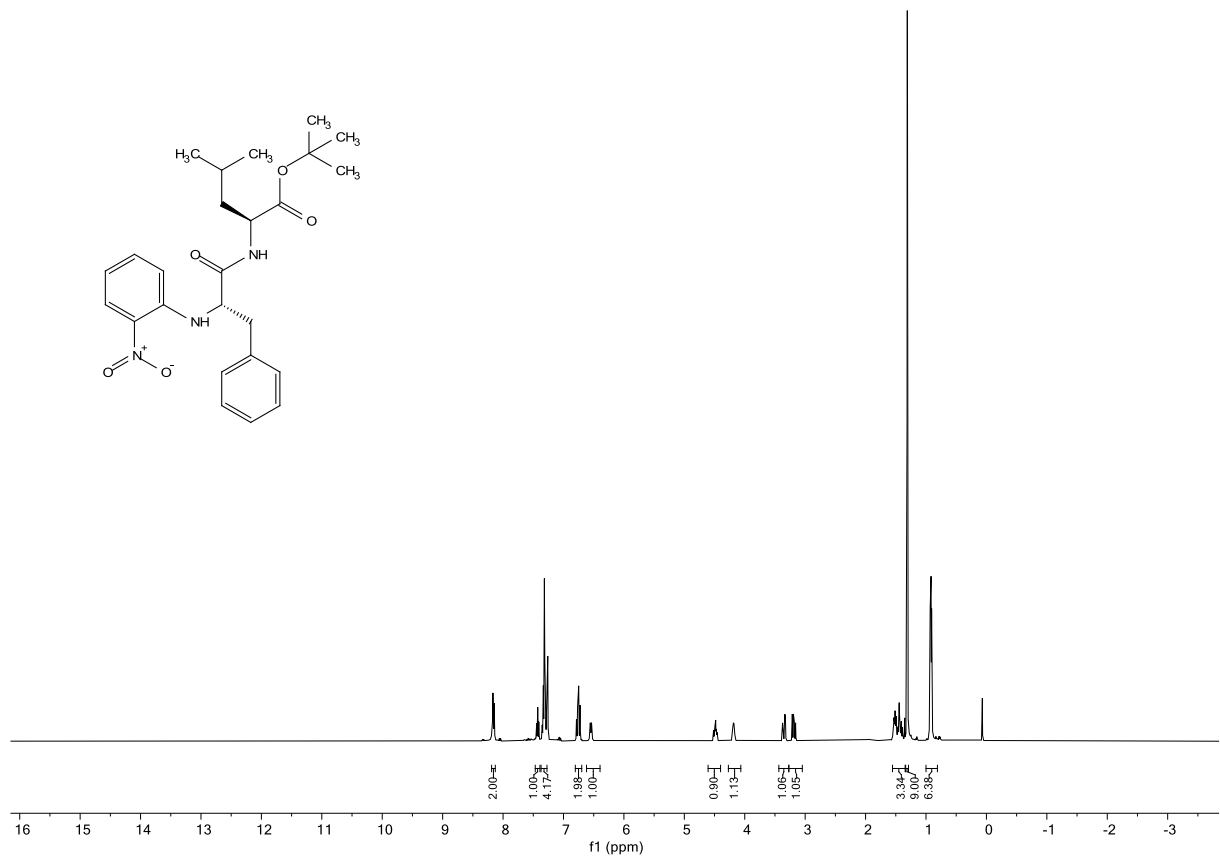
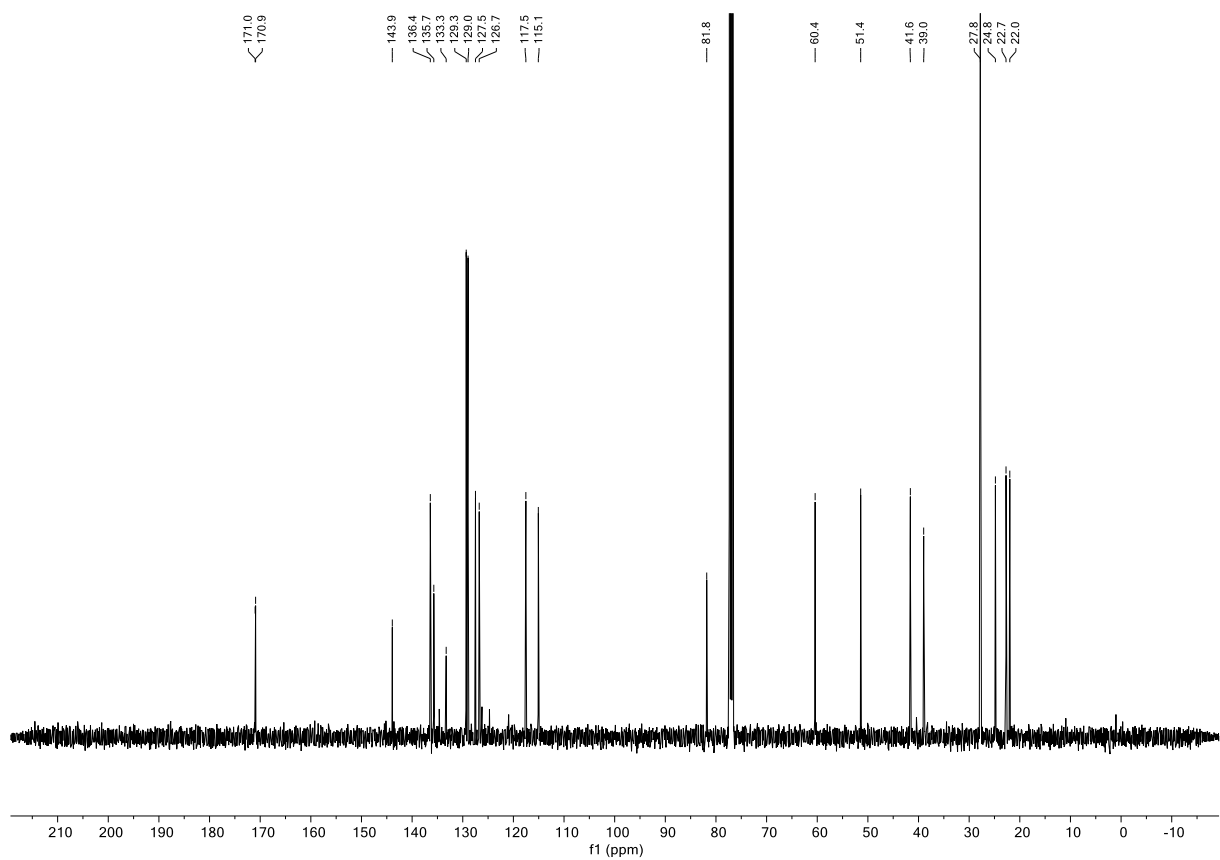
Spektrum 10.4-21: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 559.Spektrum 10.4-22: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 559.

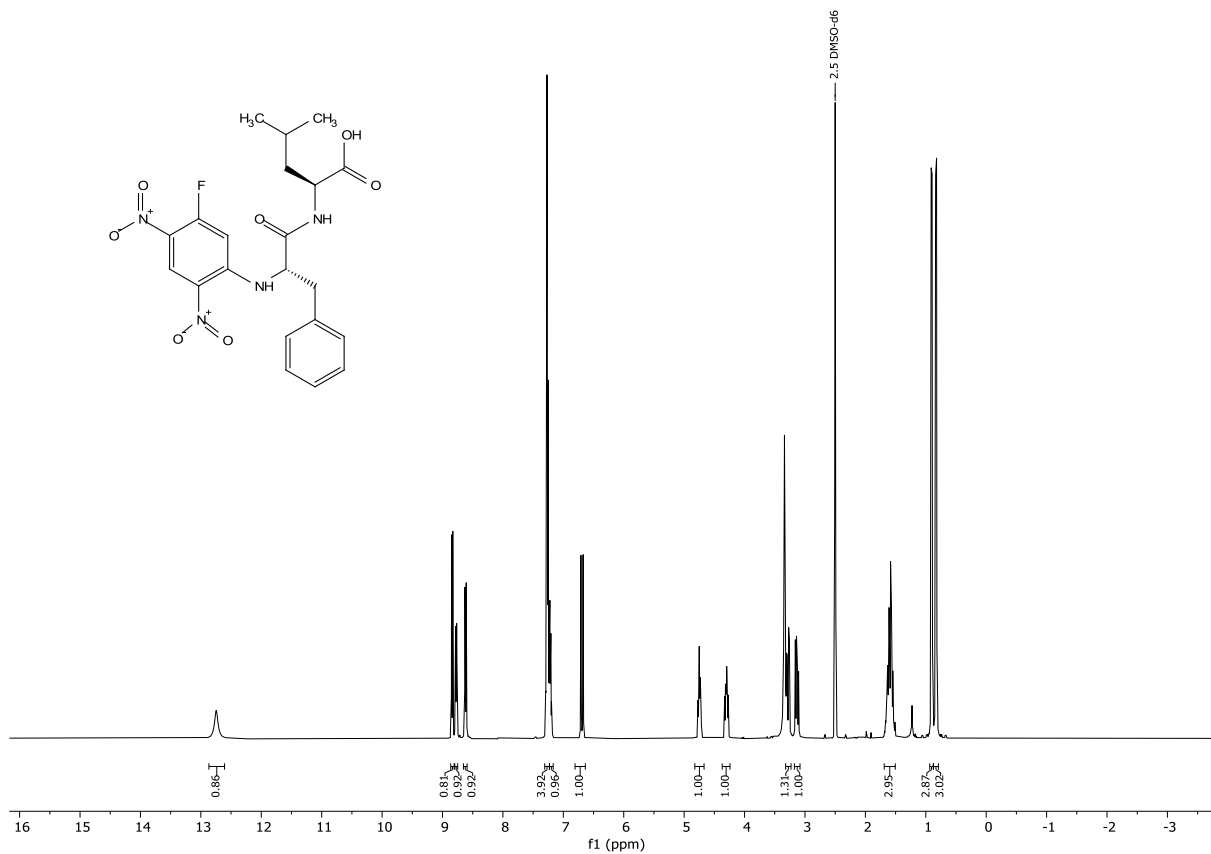


Spektrum 10.4-23:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 559.

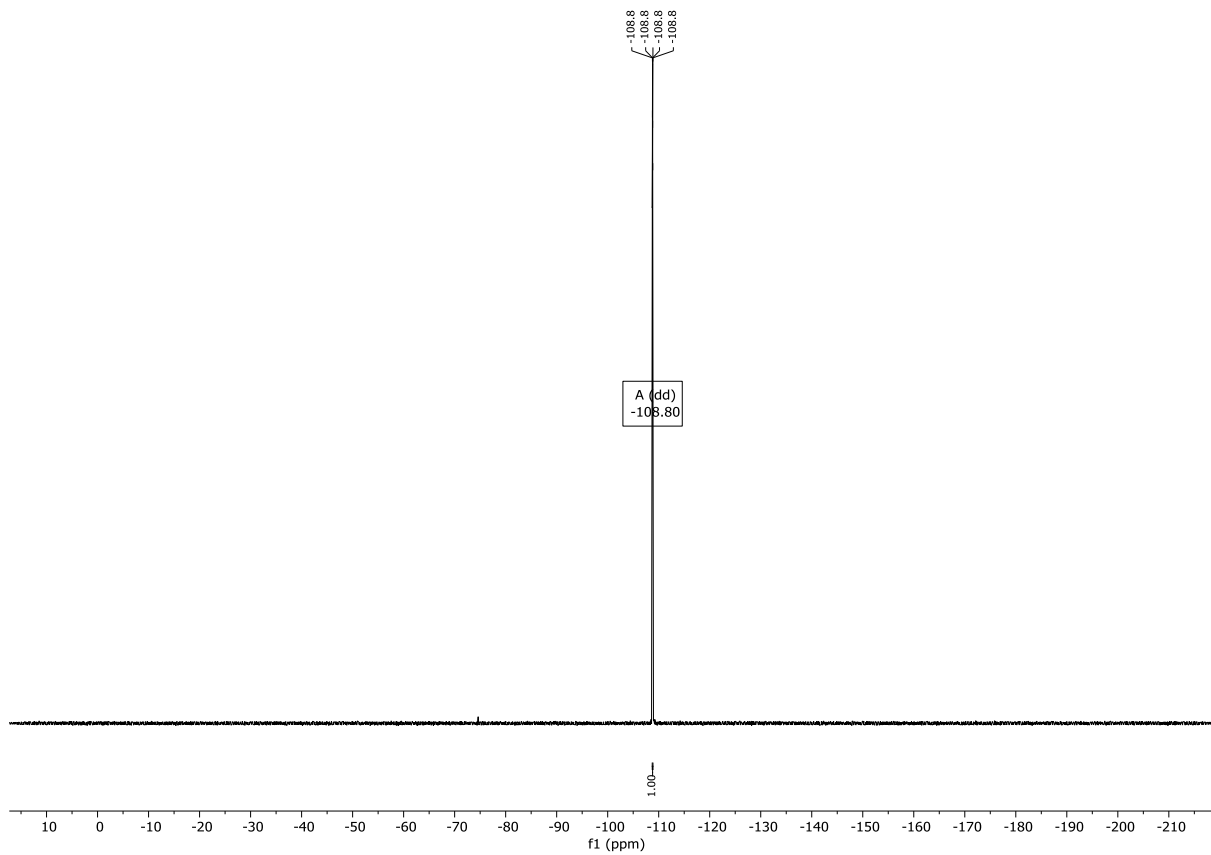
Spektrum 10.4-24:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **560**, leicht verunreinigt.Spektrum 10.4-25:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **560**, leicht verunreinigt.

Spektrum 10.4-26: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **561**.Spektrum 10.4-27: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **561**.

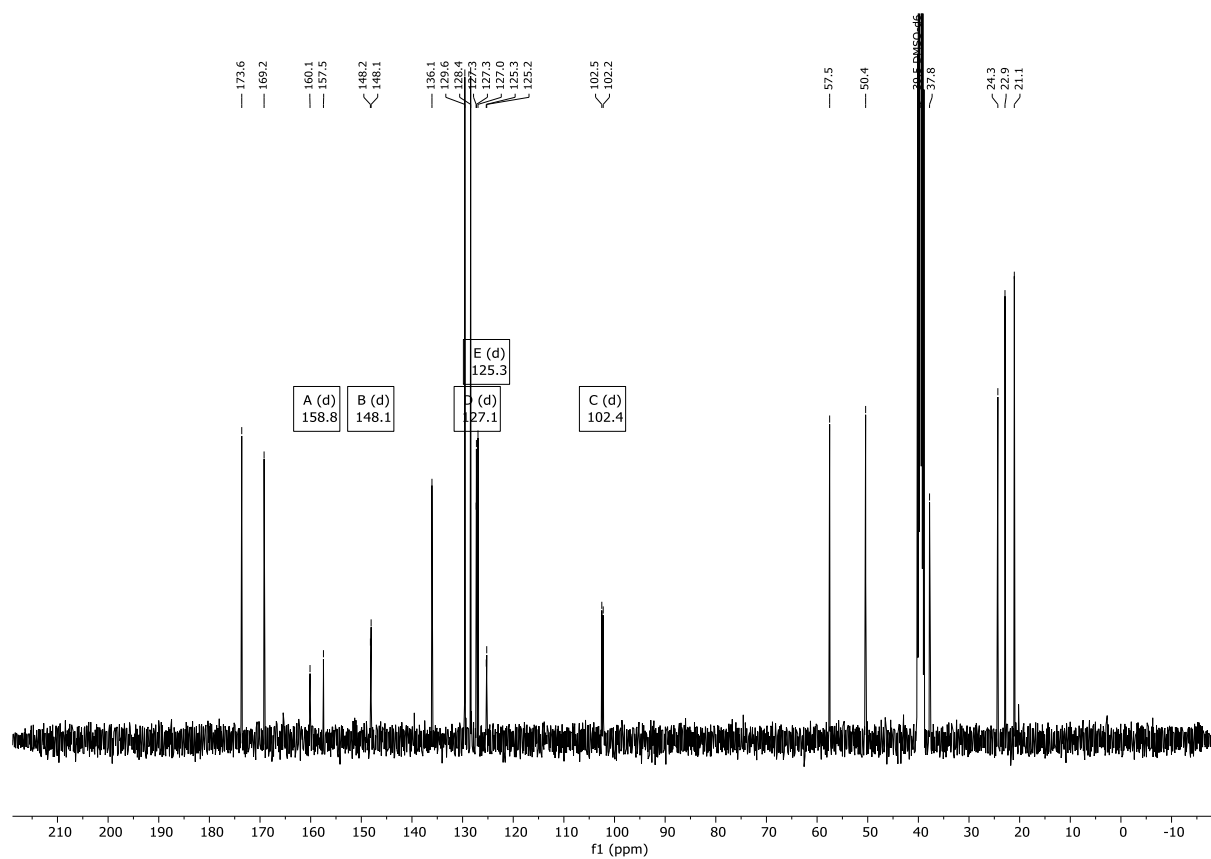
Spektrum 10.4-28: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **562**.Spektrum 10.4-29: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **562**.



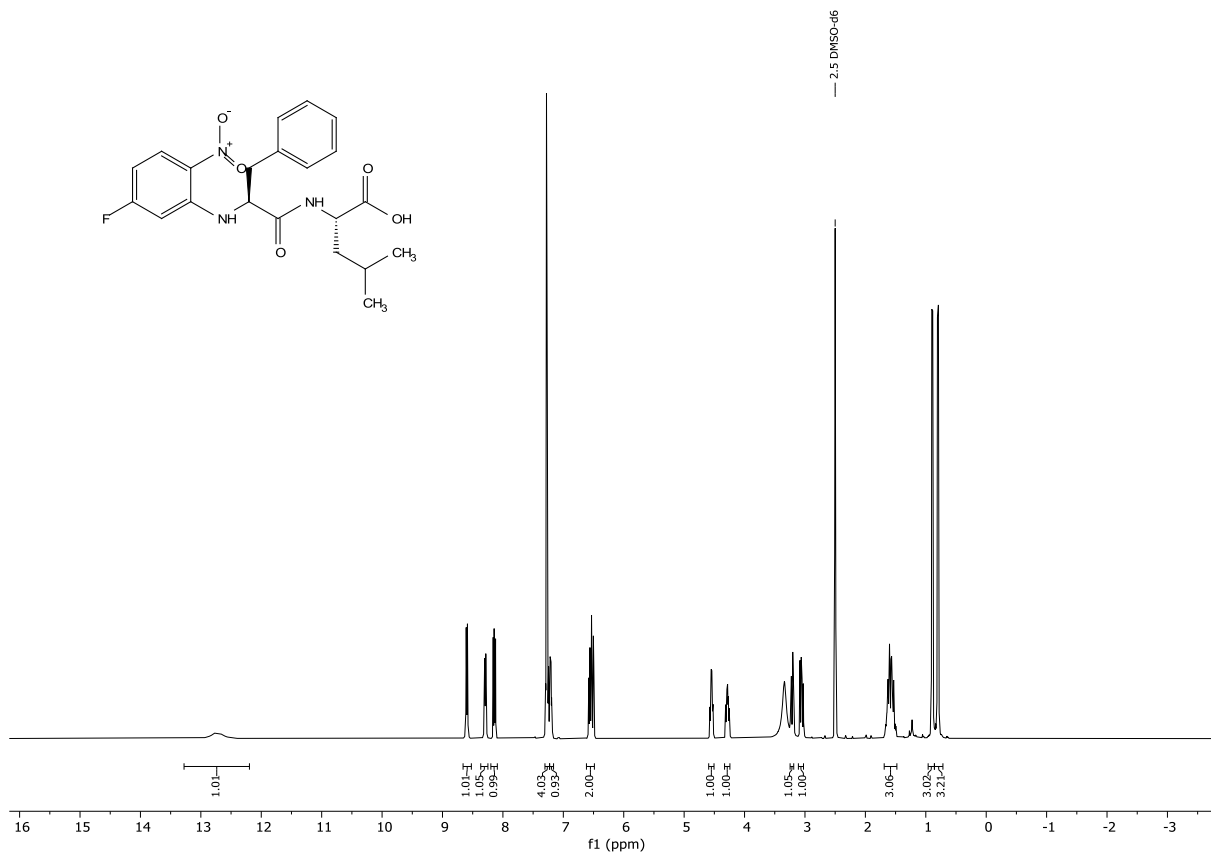
Spektrum 10.4-30: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 377.



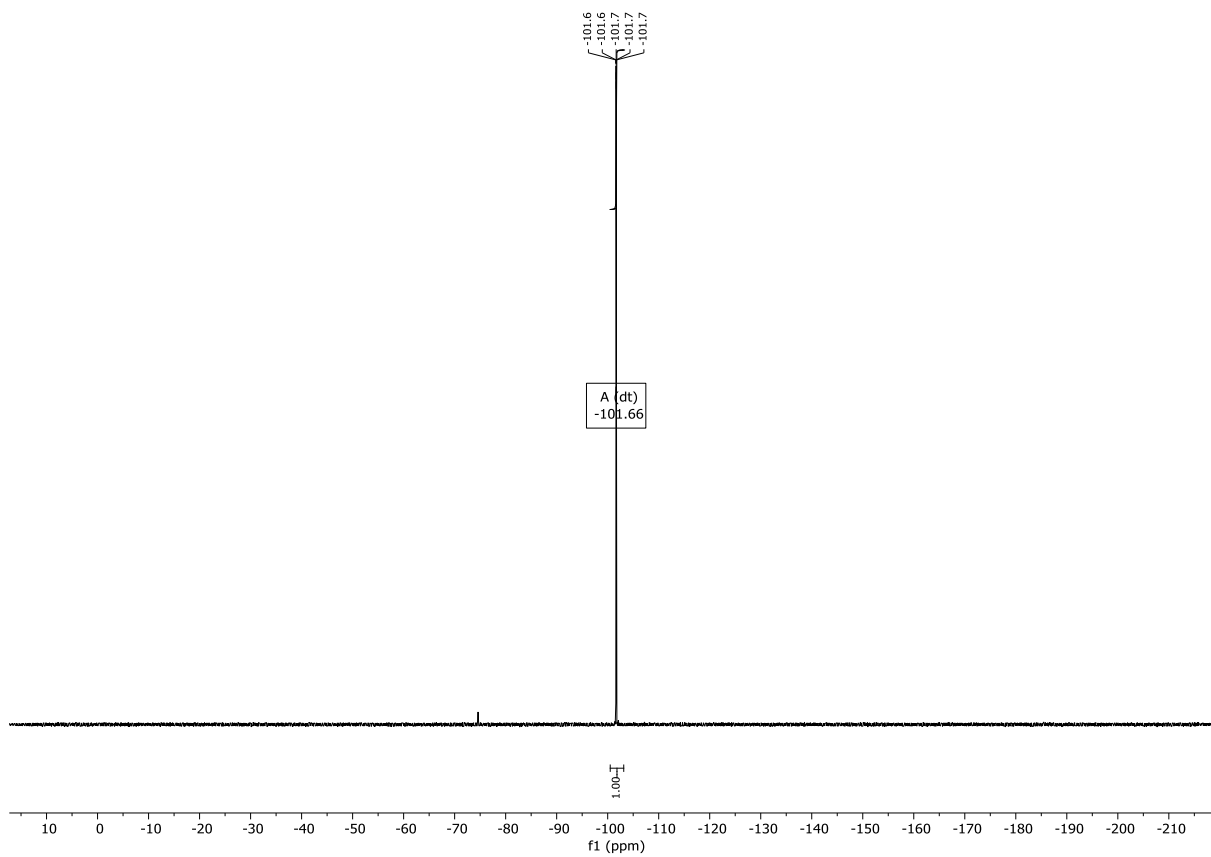
Spektrum 10.4-31: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 377.



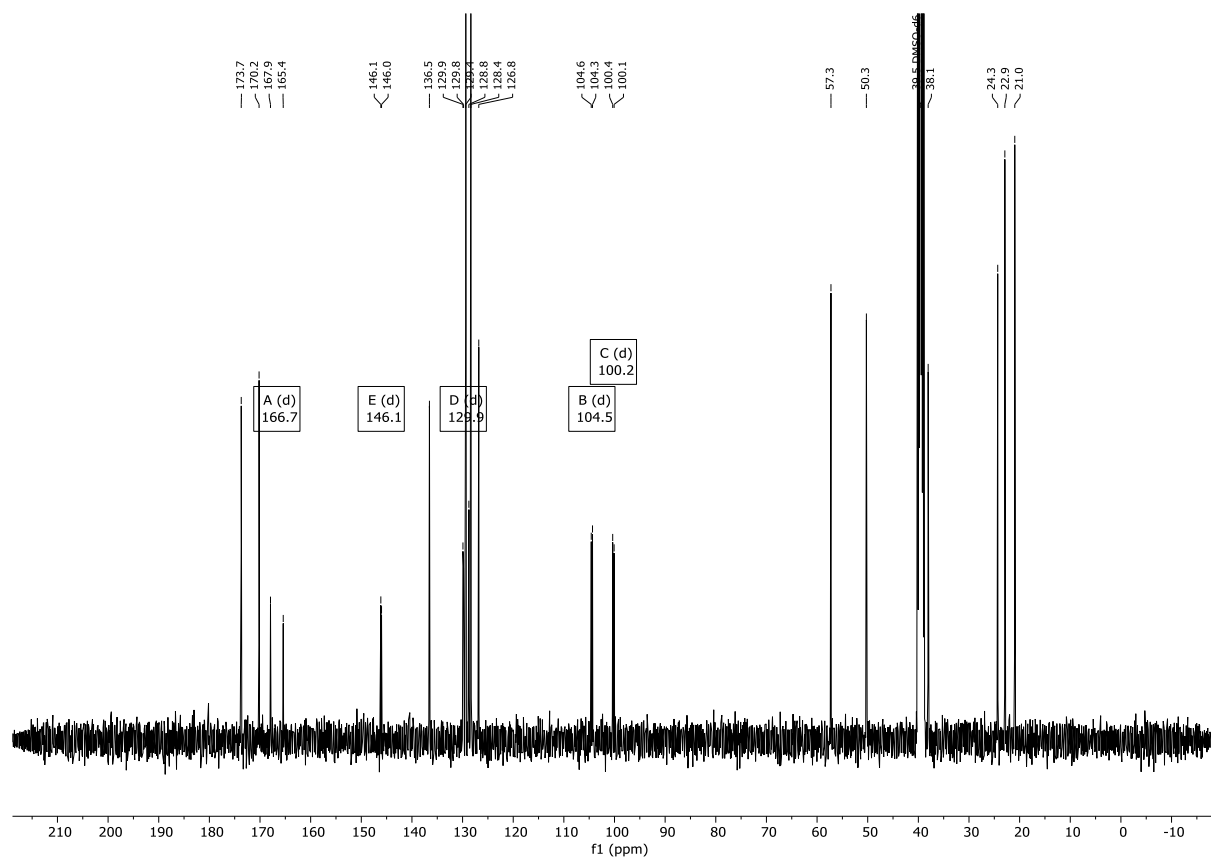
Spektrum 10.4-32:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) von **377**.



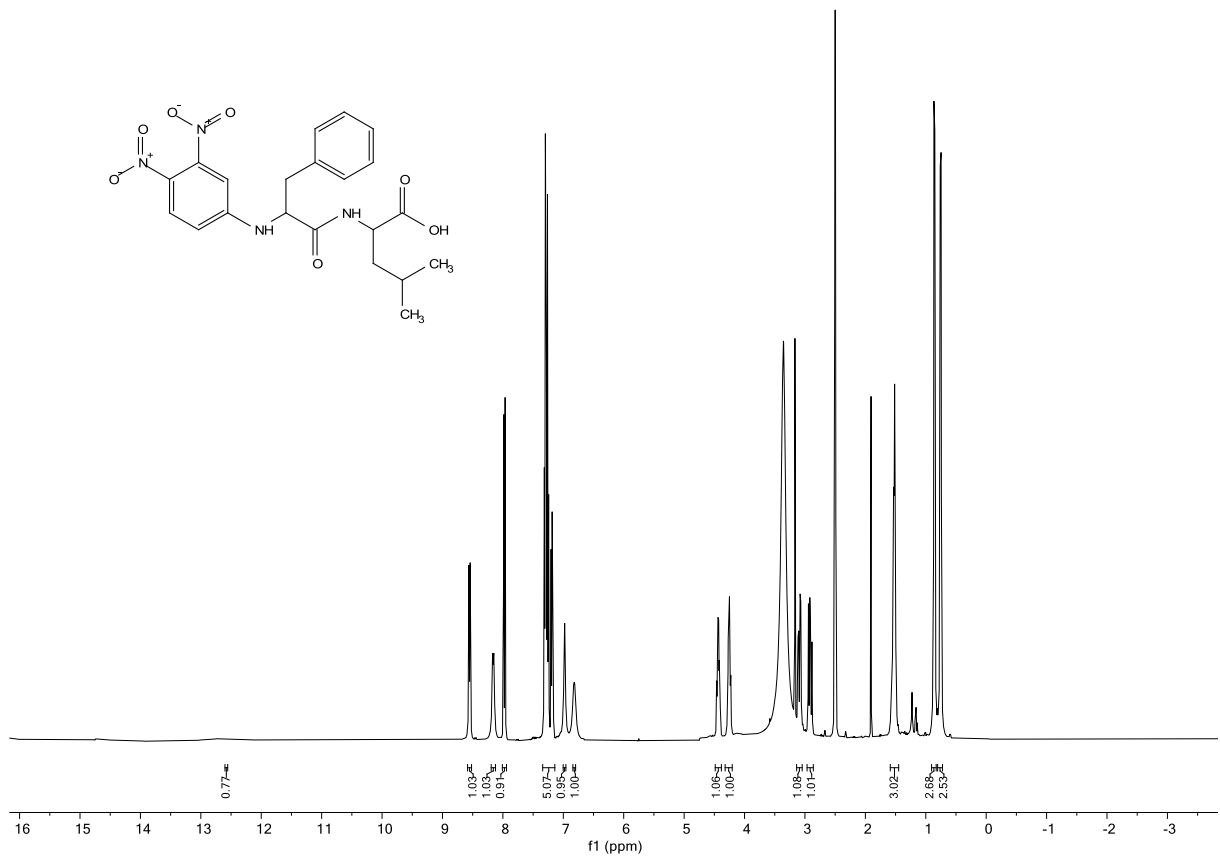
Spektrum 10.4-33: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **378**.



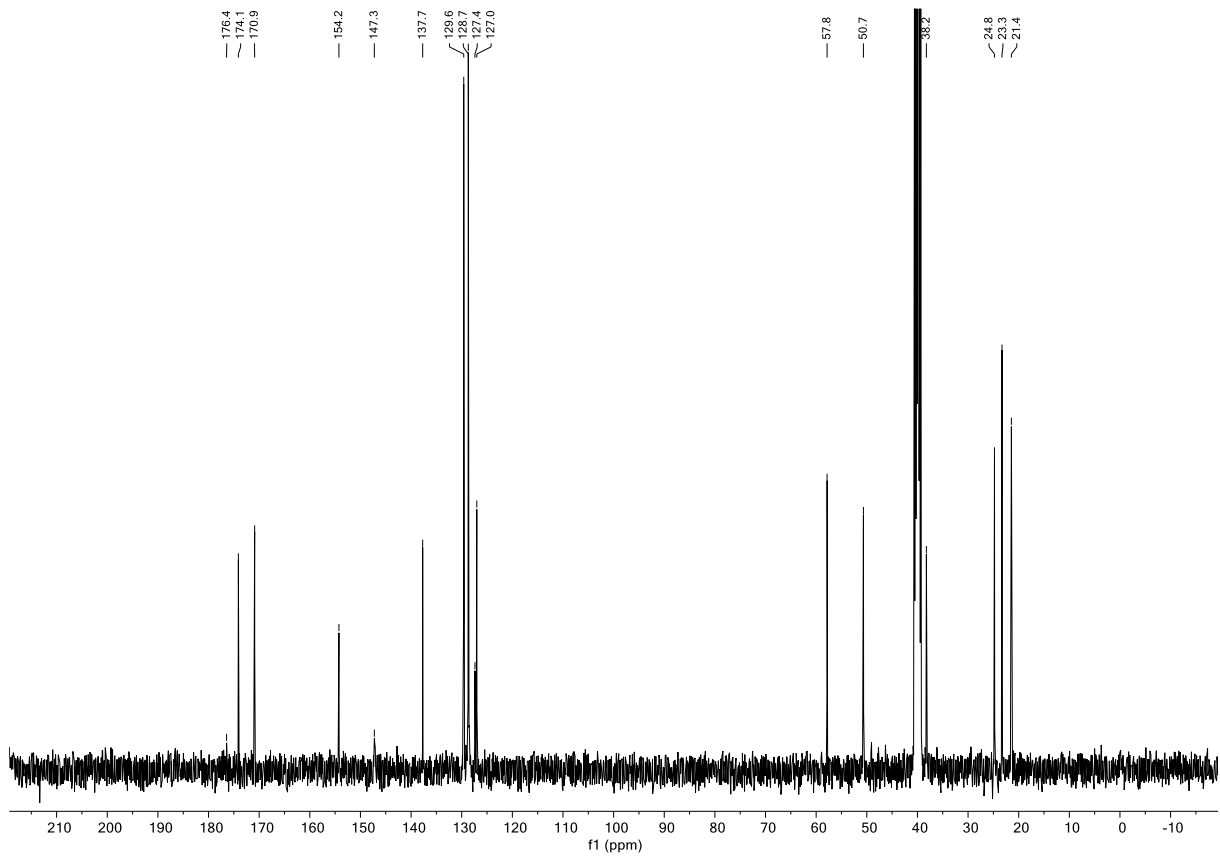
Spektrum 10.4-34: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **378**.



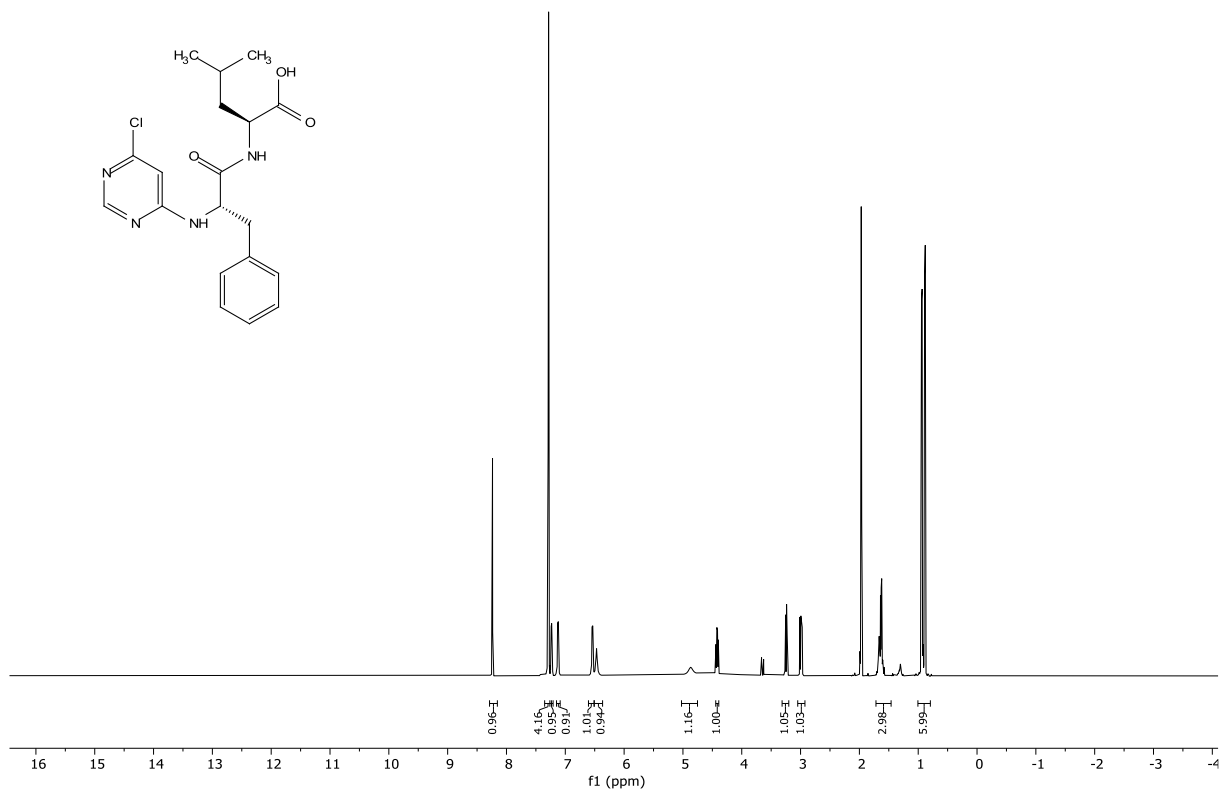
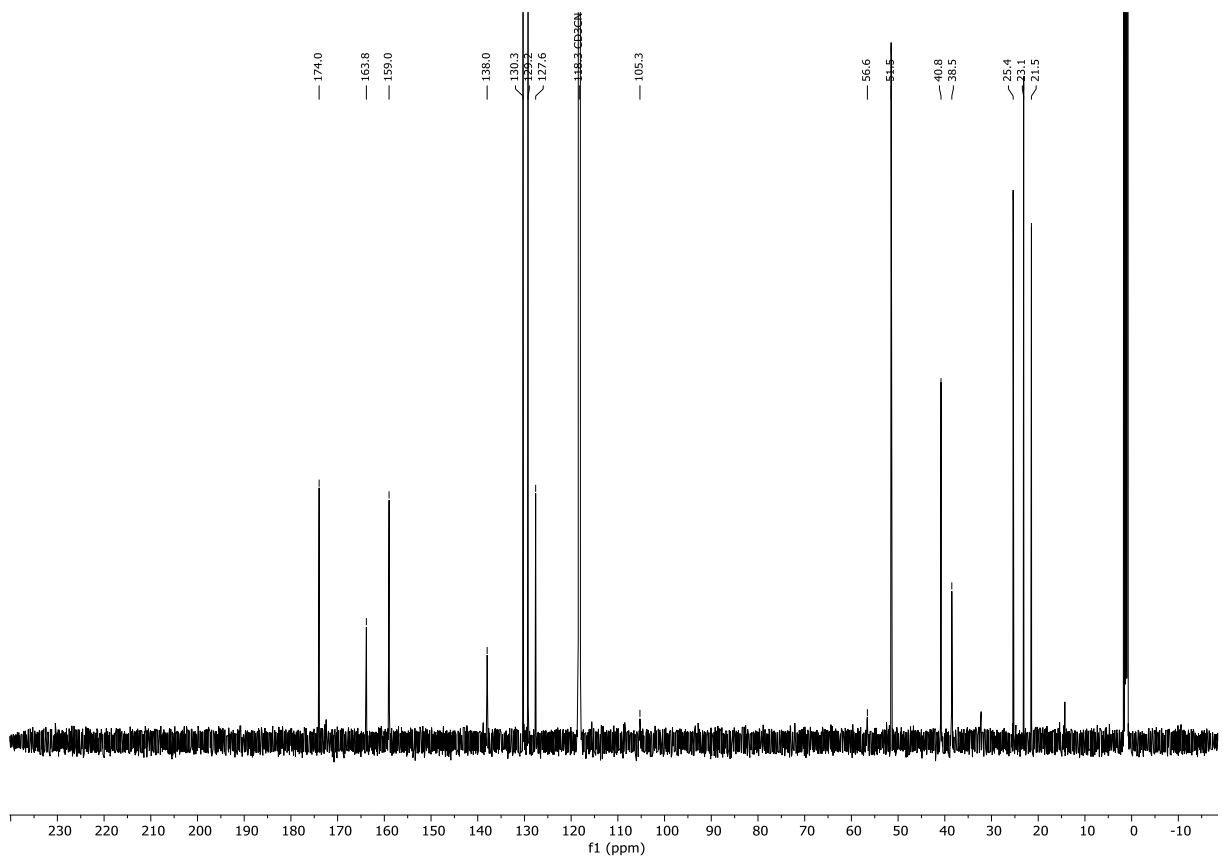
Spektrum 10.4-35:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) von **378**.

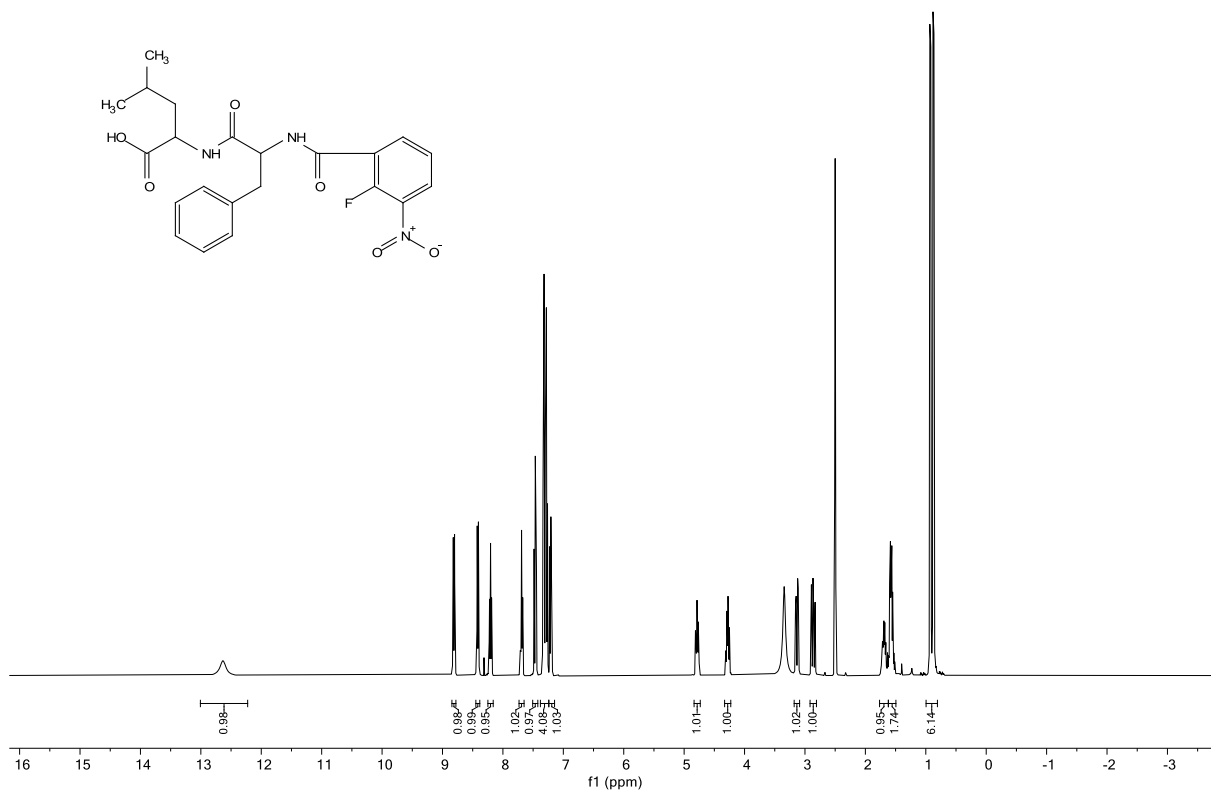


Spektrum 10.4-36: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **379**.

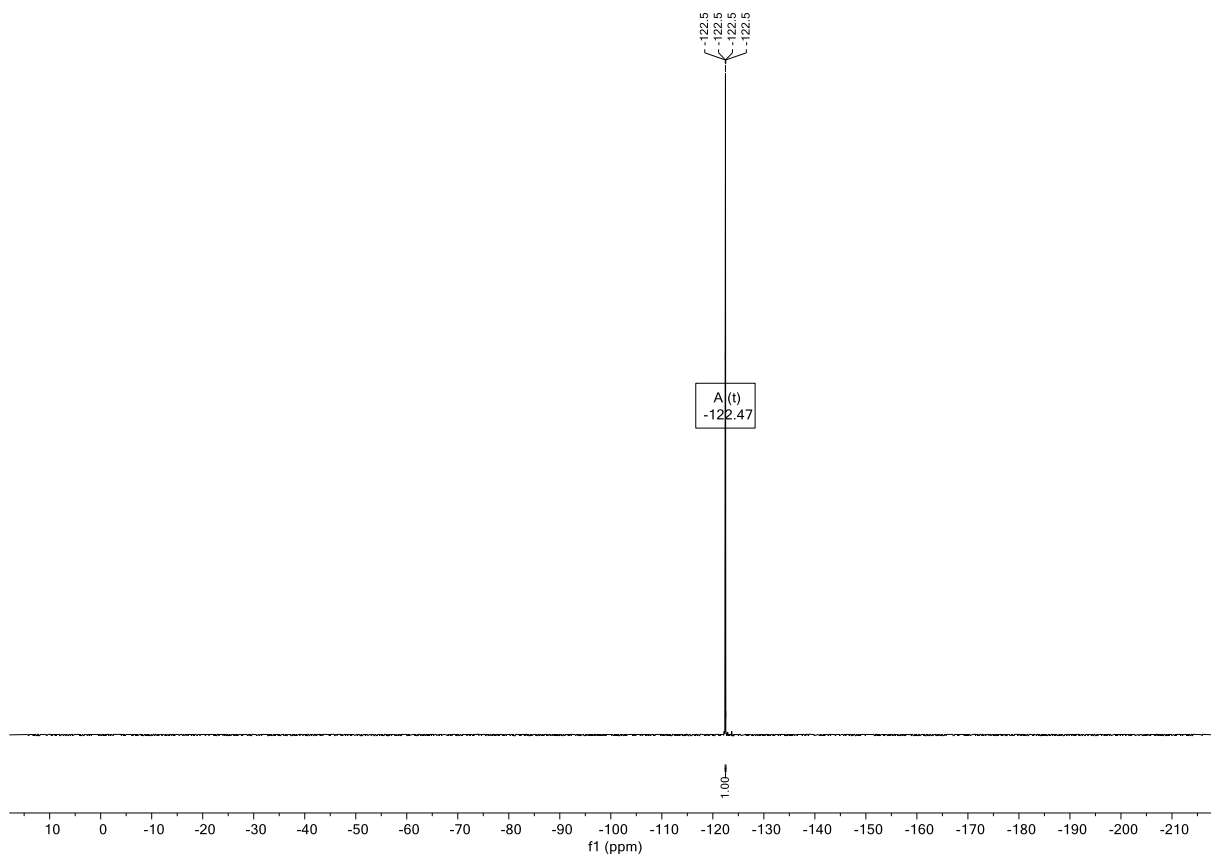


Spektrum 10.4-37: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **379**.

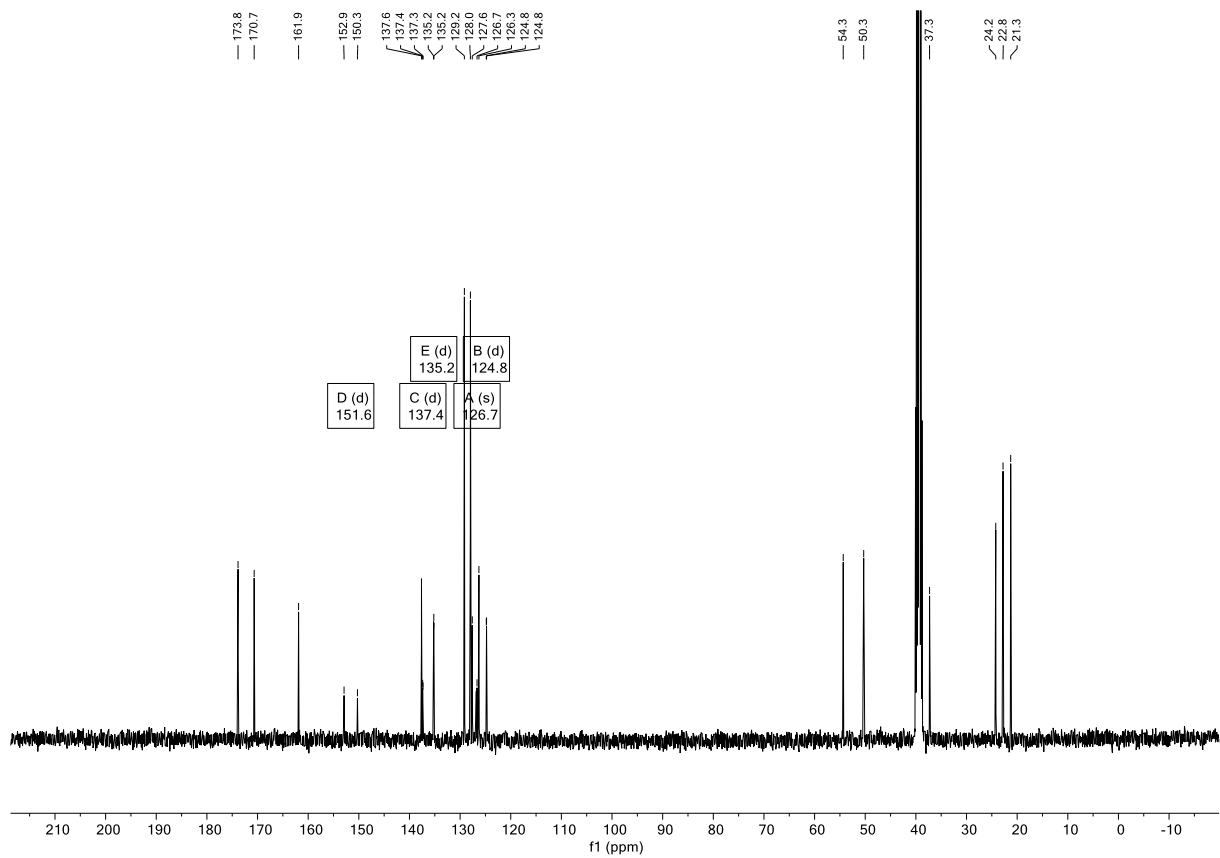
Spektrum 10.4-38: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **380**.Spektrum 10.4-39: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **380**.



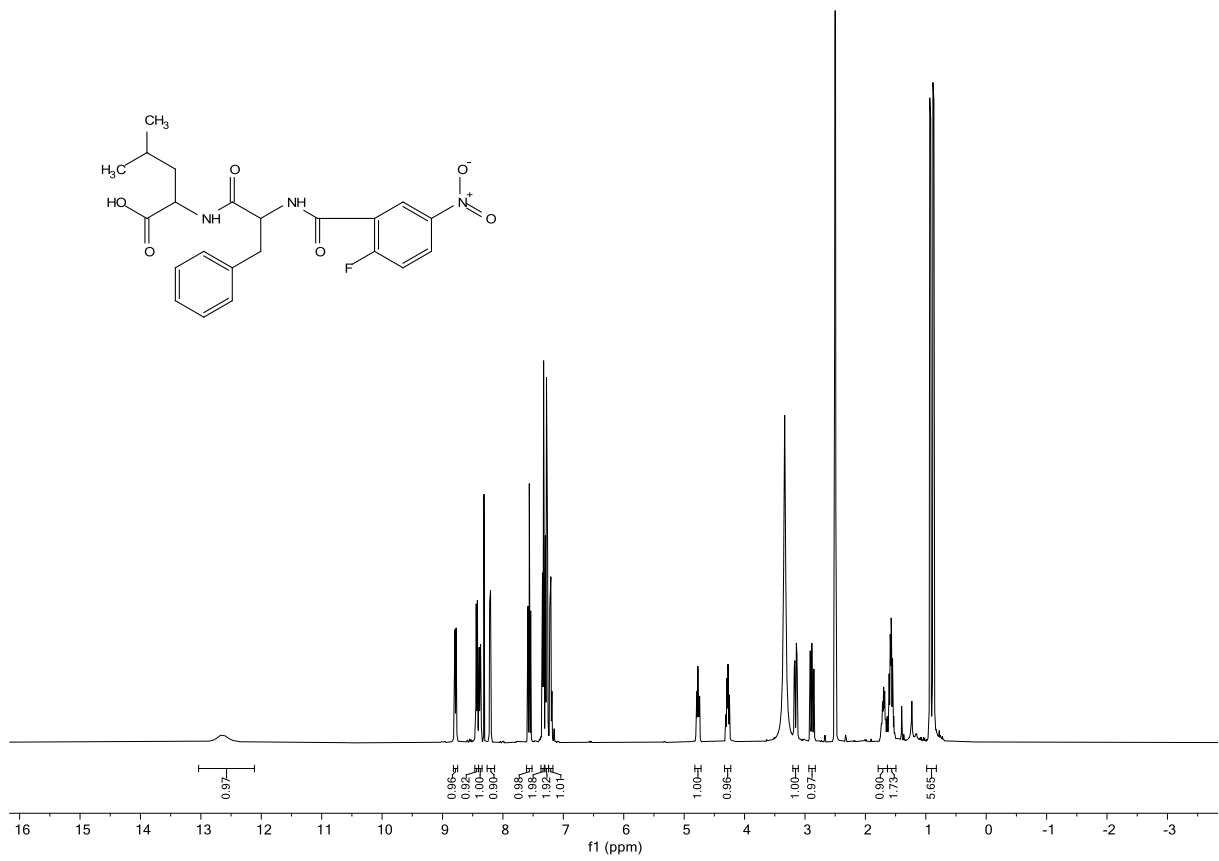
Spektrum 10.4-40: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **381**.



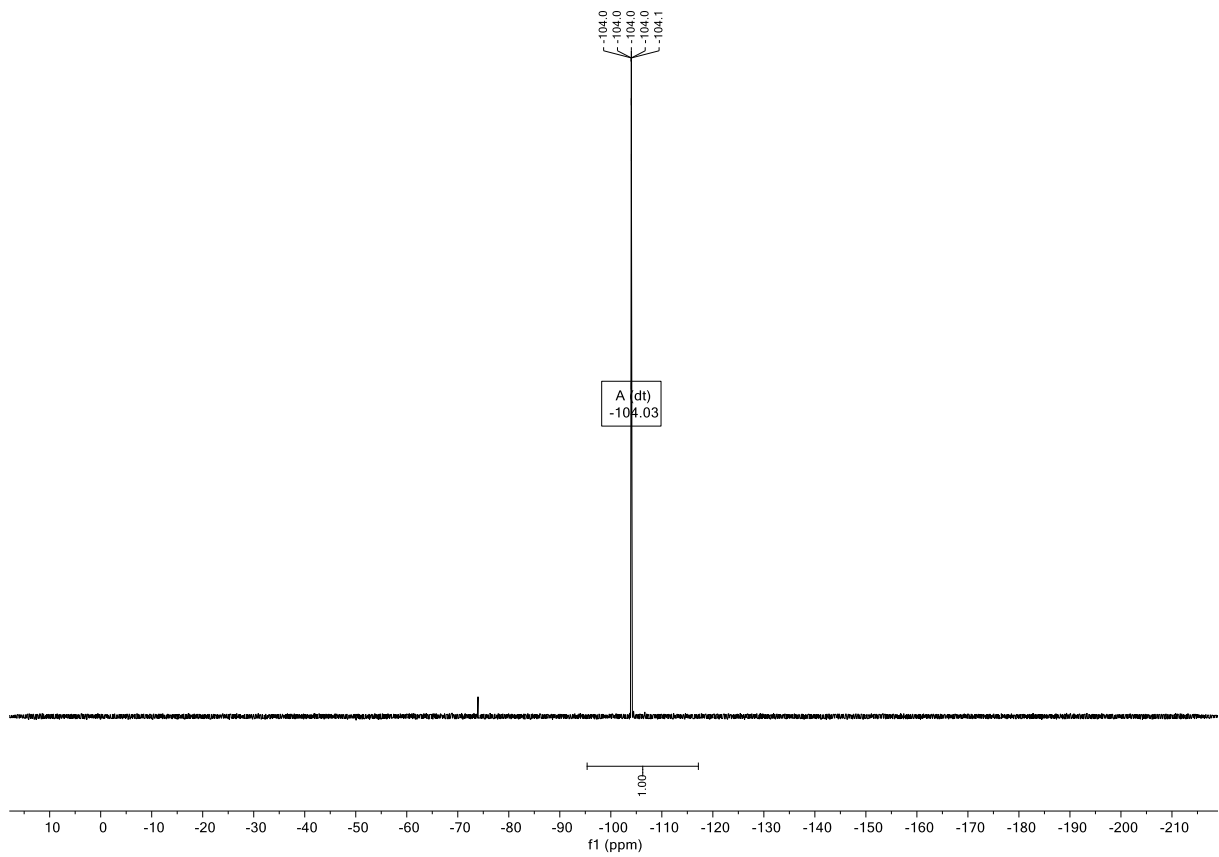
Spektrum 10.4-41: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **381**.



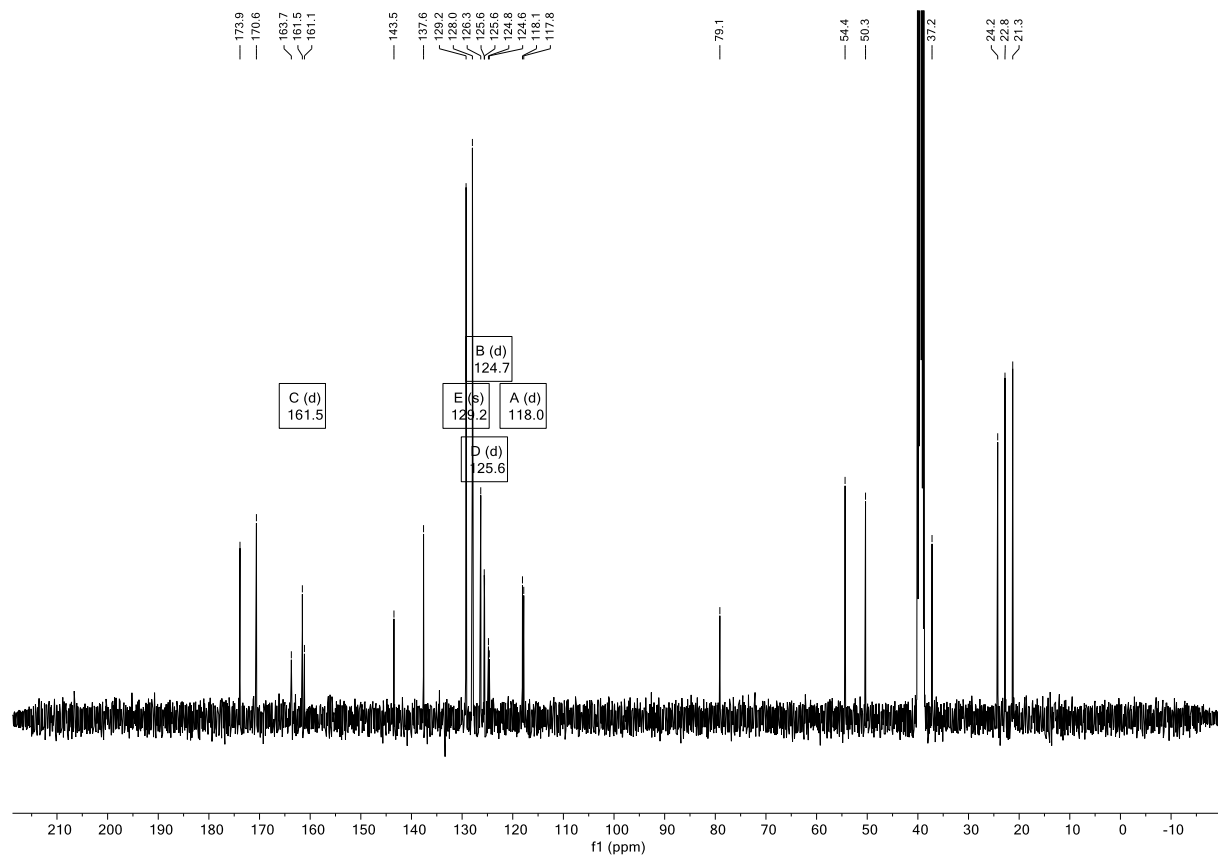
Spektrum 10.4-42:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **381**.



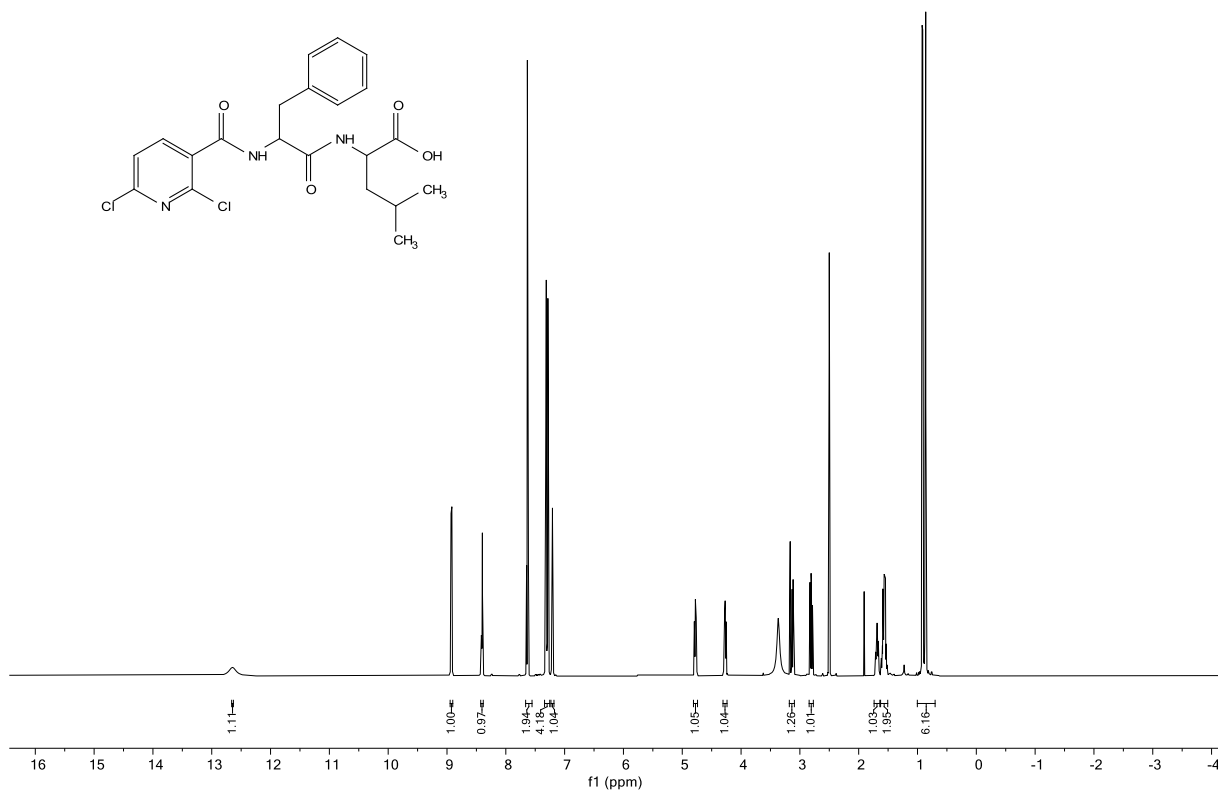
Spektrum 10.4-43: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 382.



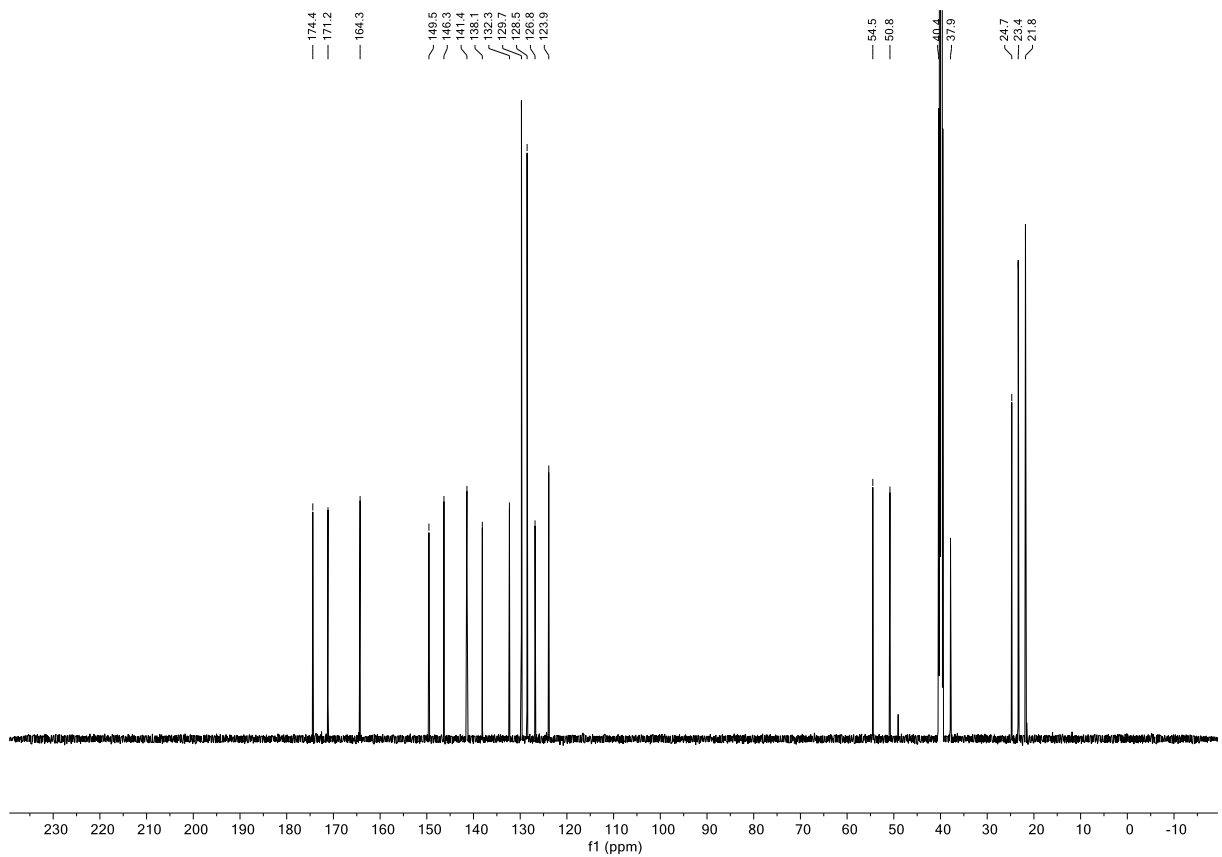
Spektrum 10.4-44: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 382.



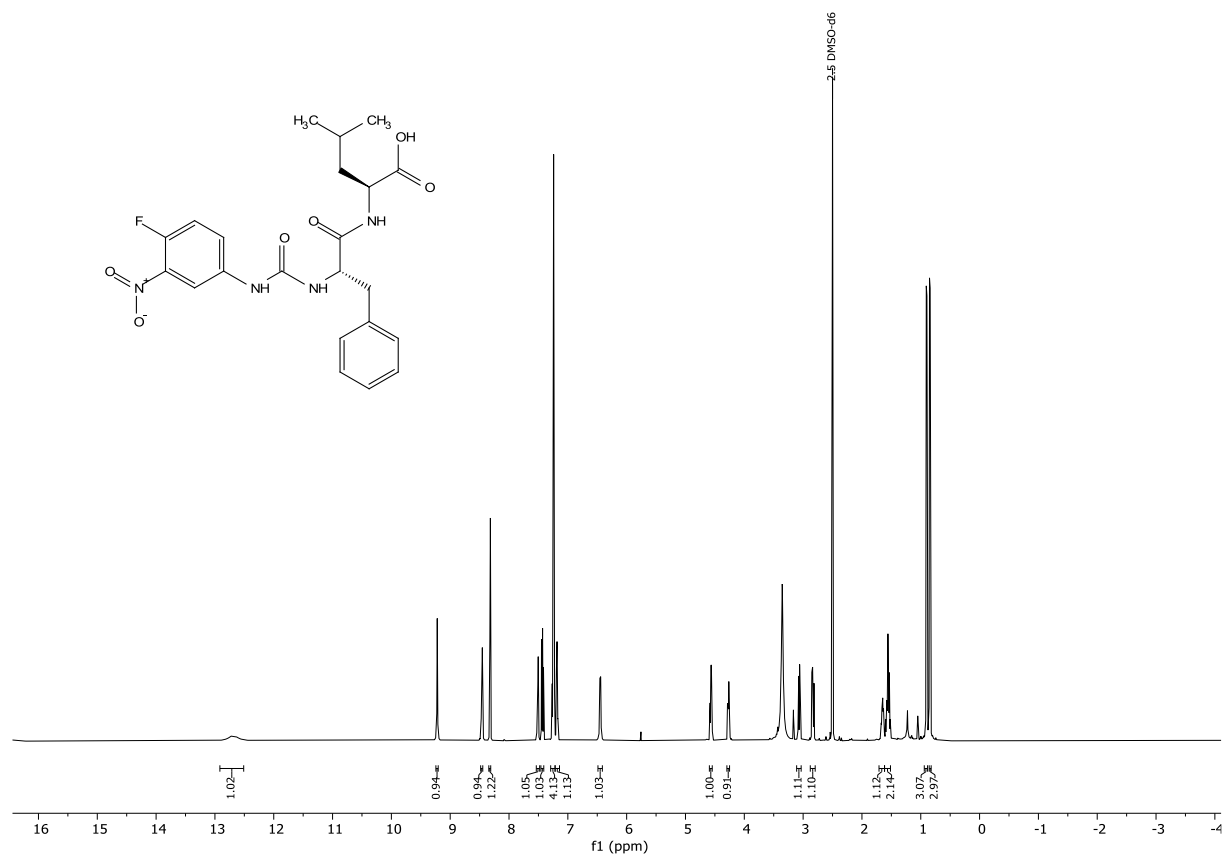
Spektrum 10.4-45:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **382**.



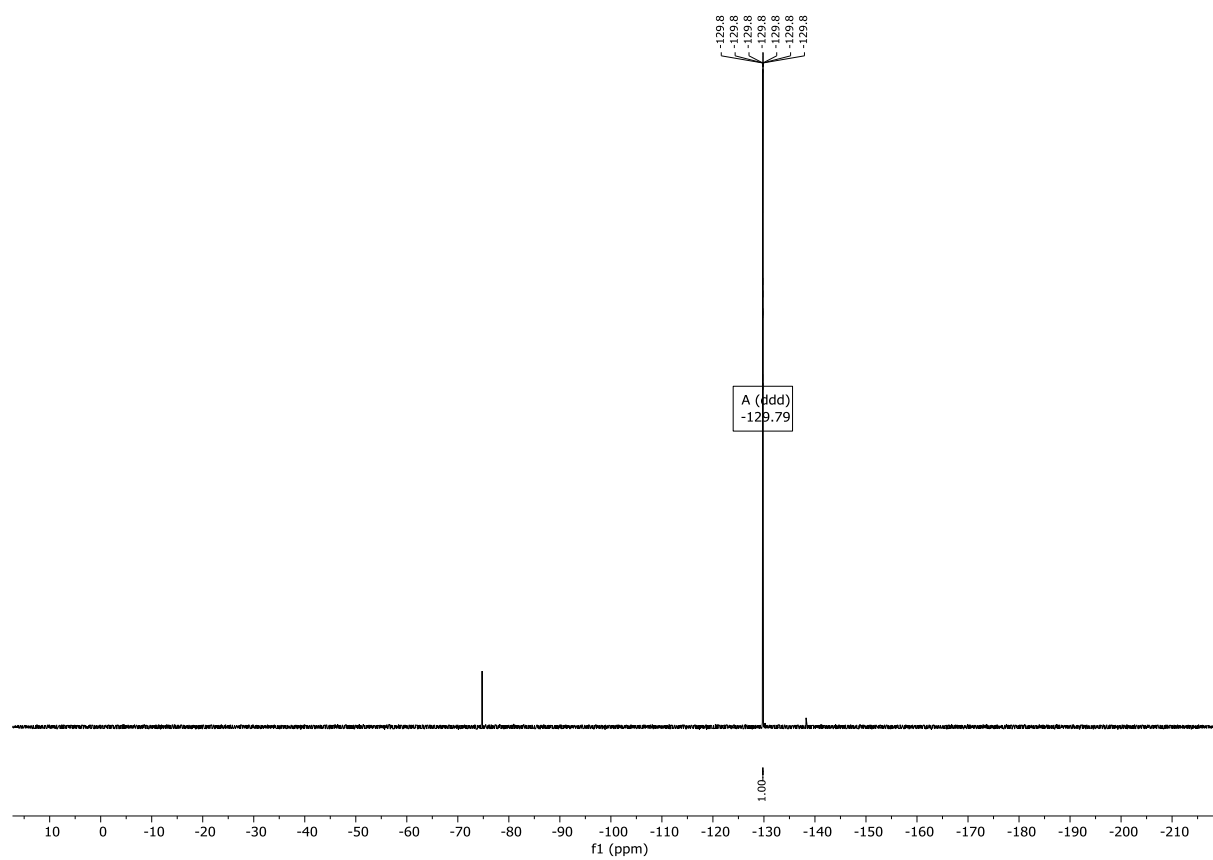
Spektrum 10.4-46: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **383**.



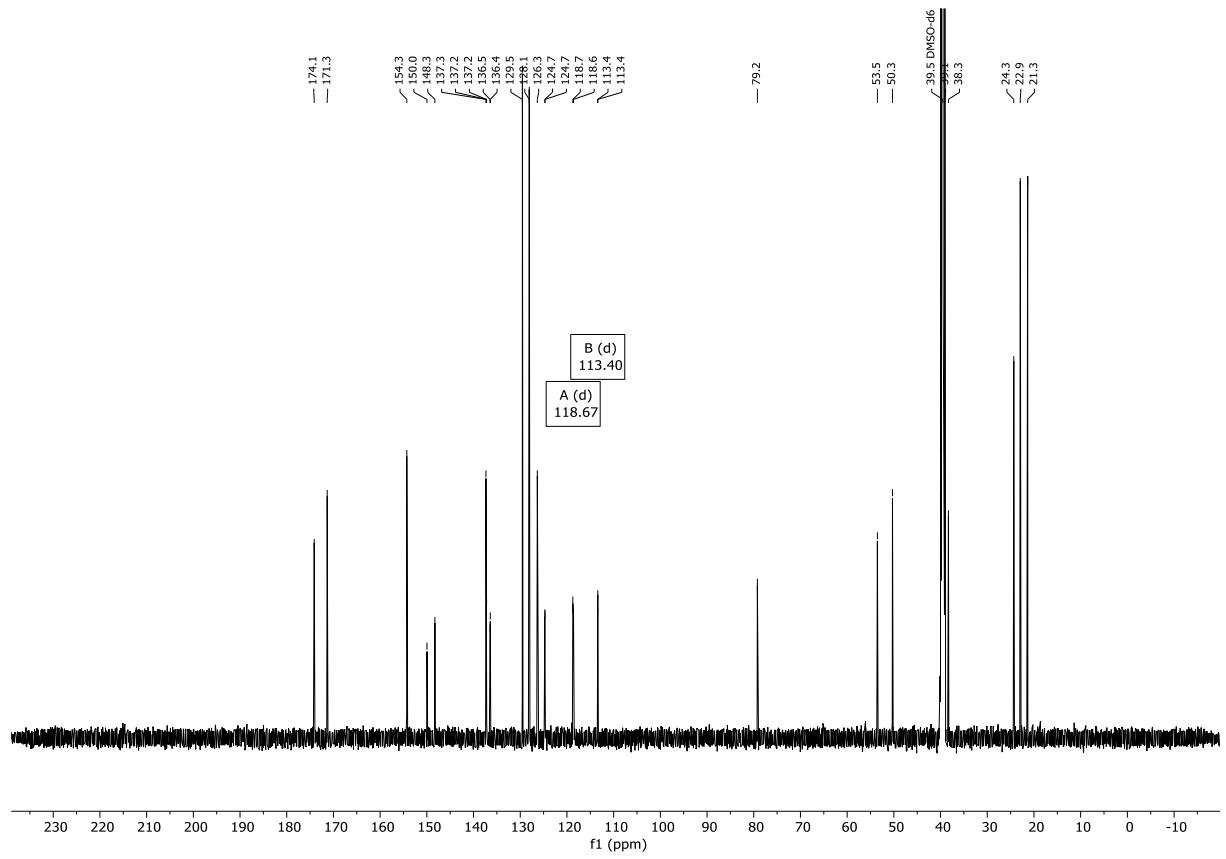
Spektrum 10.4-47: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **383**.



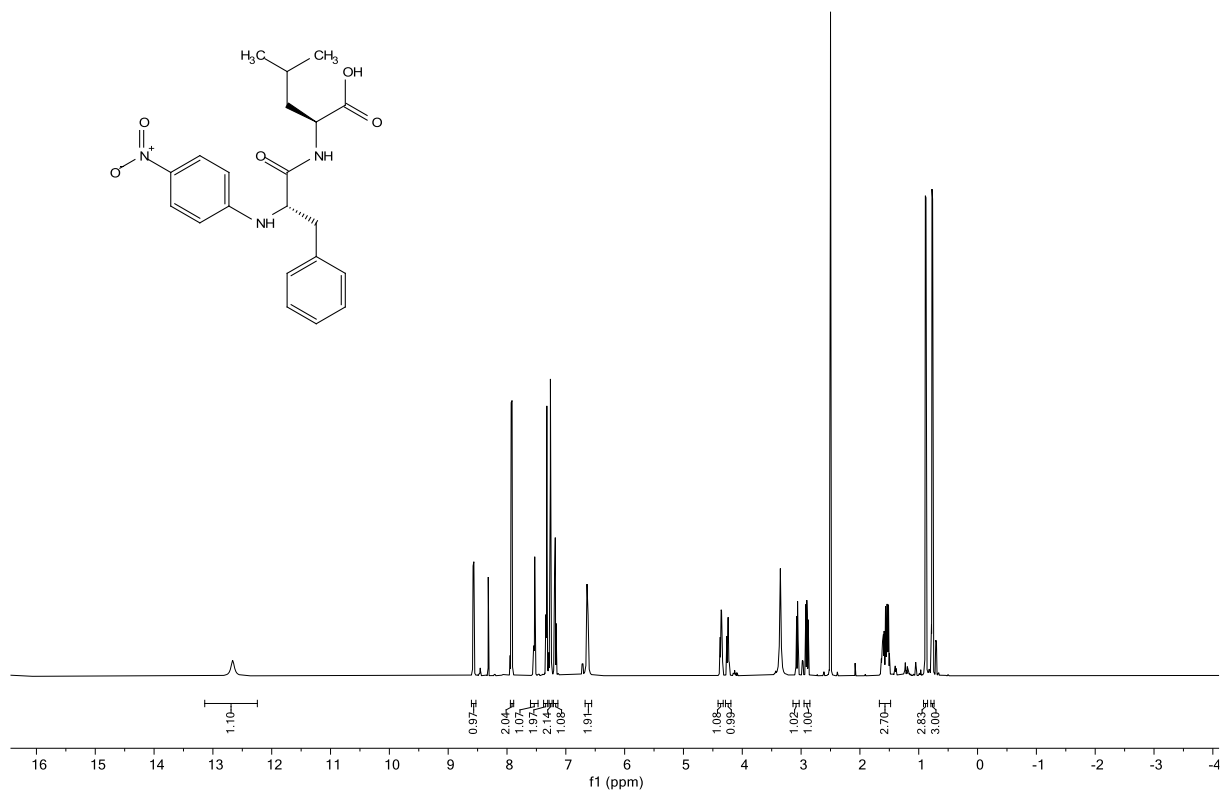
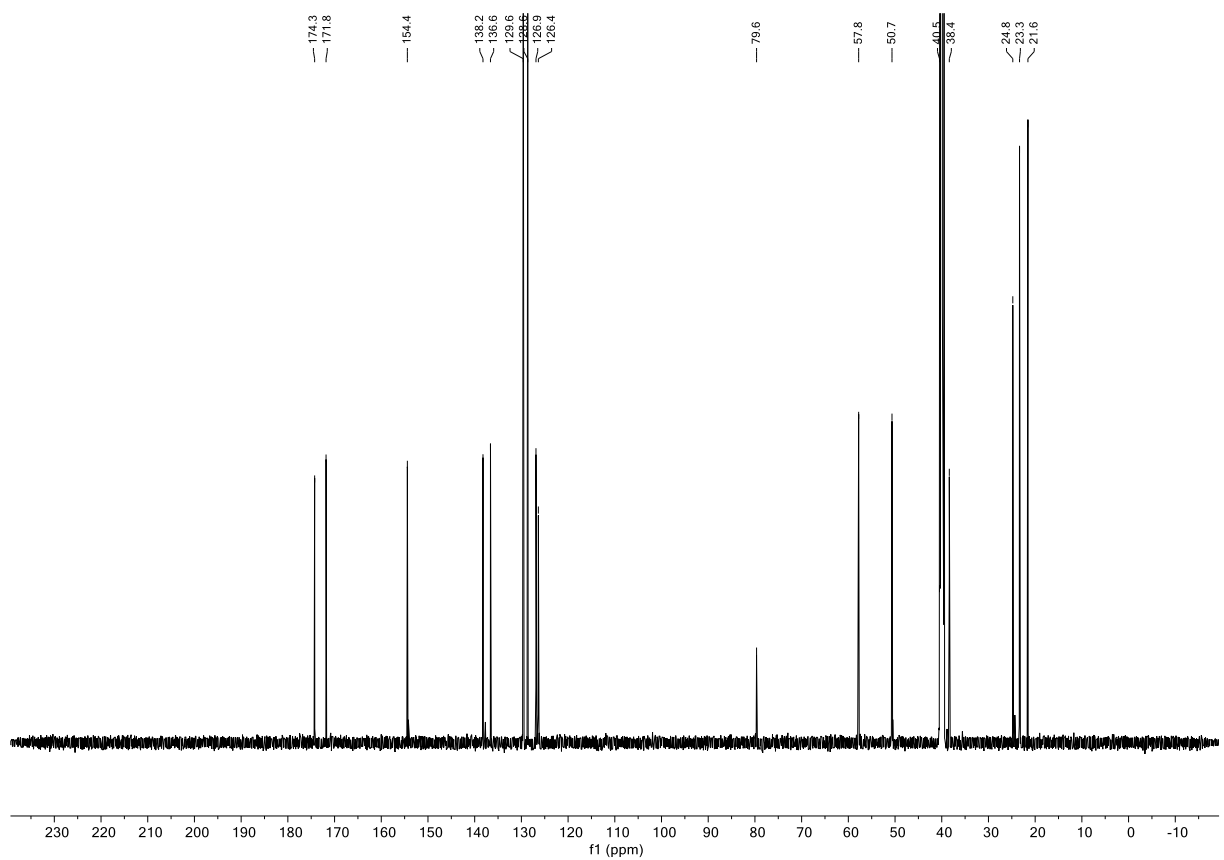
Spektrum 10.4-48: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **384**.

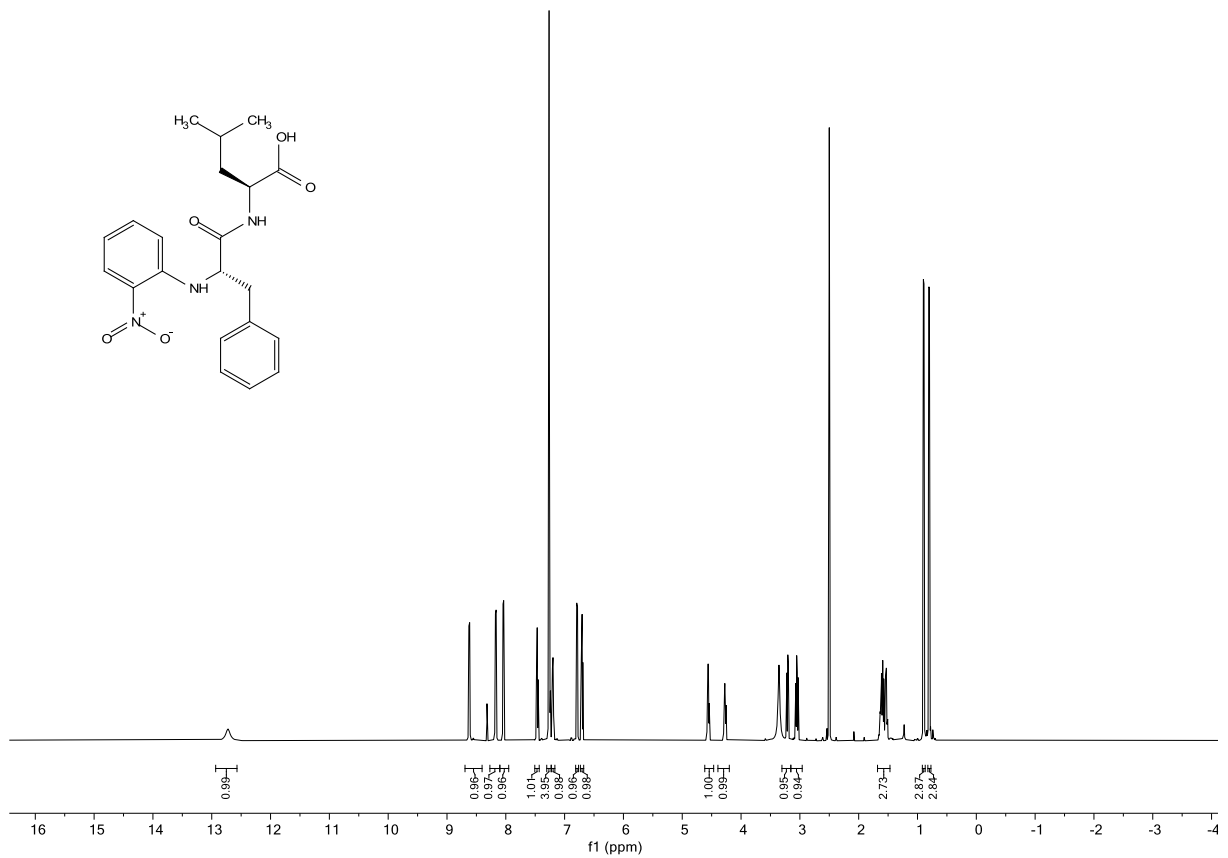


Spektrum 10.4-49: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **384**.

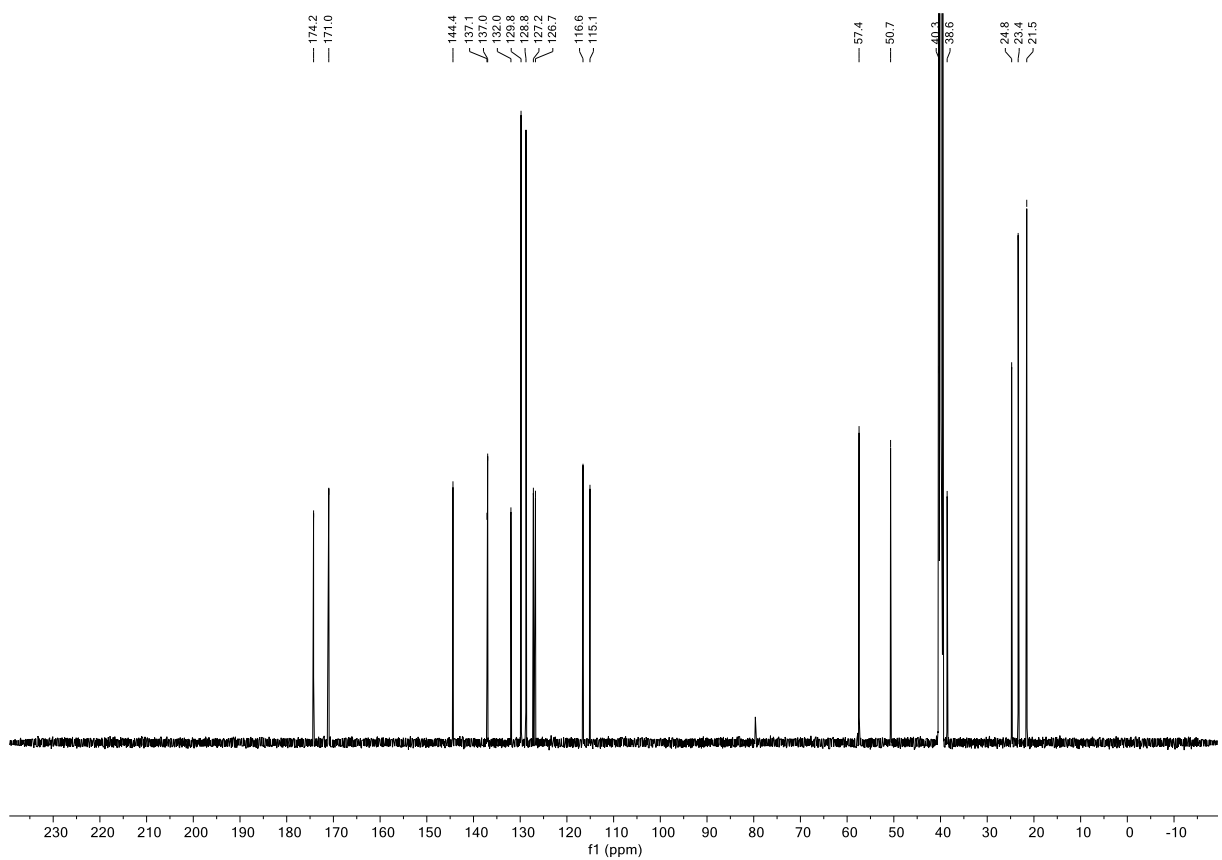


Spektrum 10.4-50:  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ) von **384**.

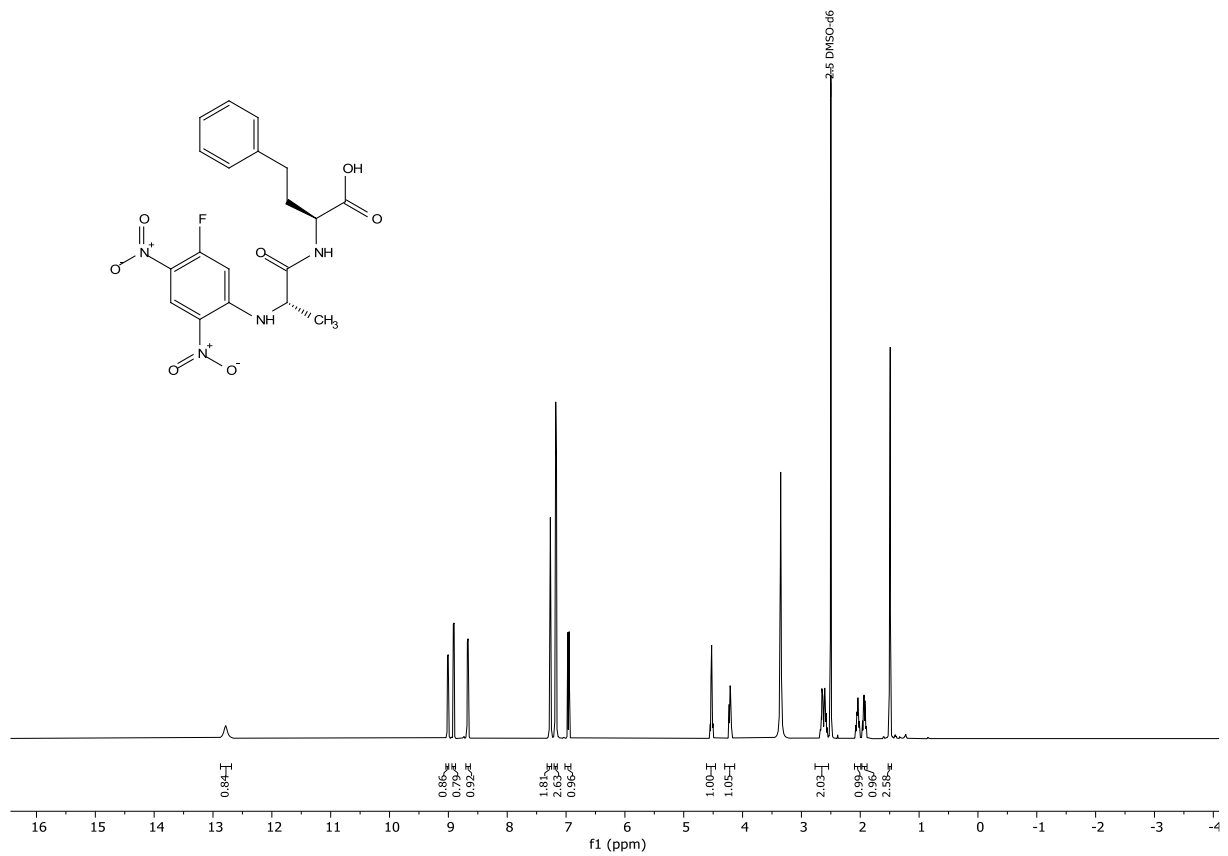
Spektrum 10.4-51: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 385.Spektrum 10.4-52: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 385.



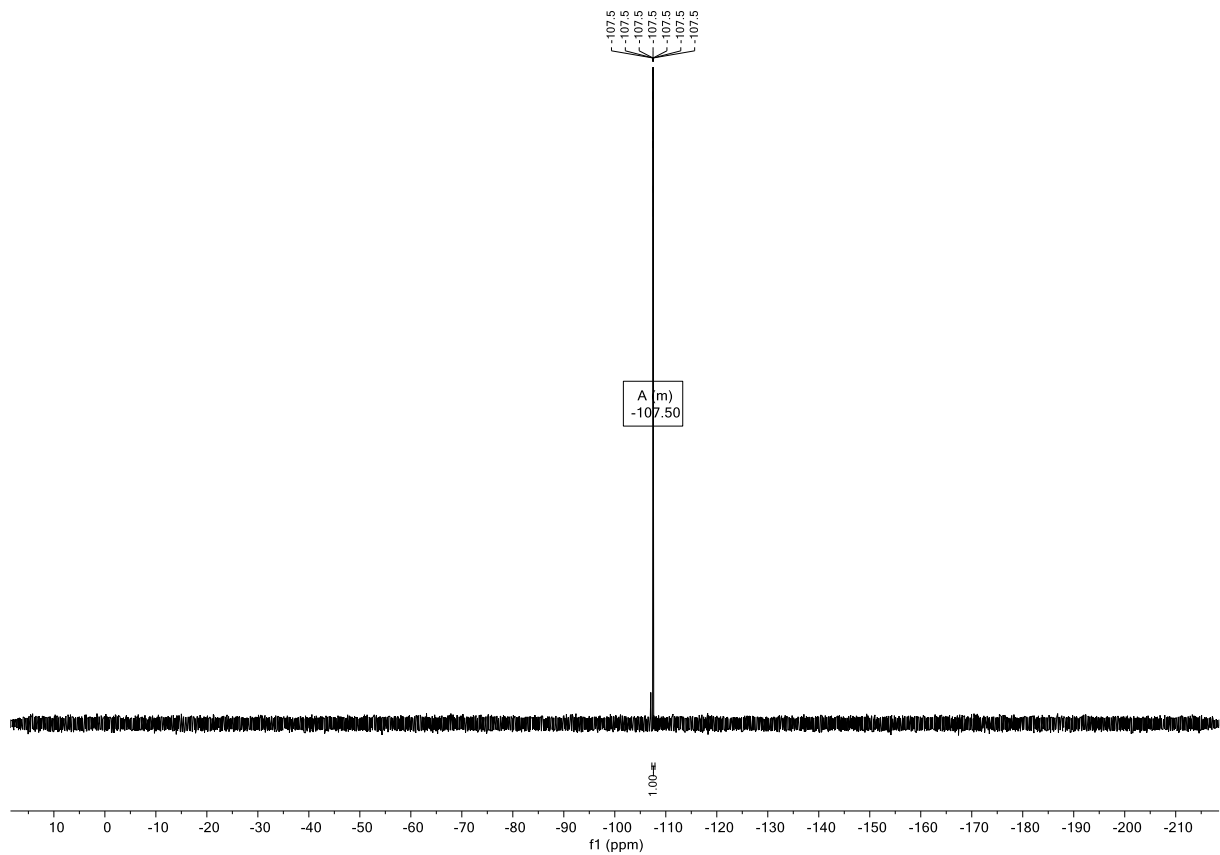
Spektrum 10.4-53: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **386**.



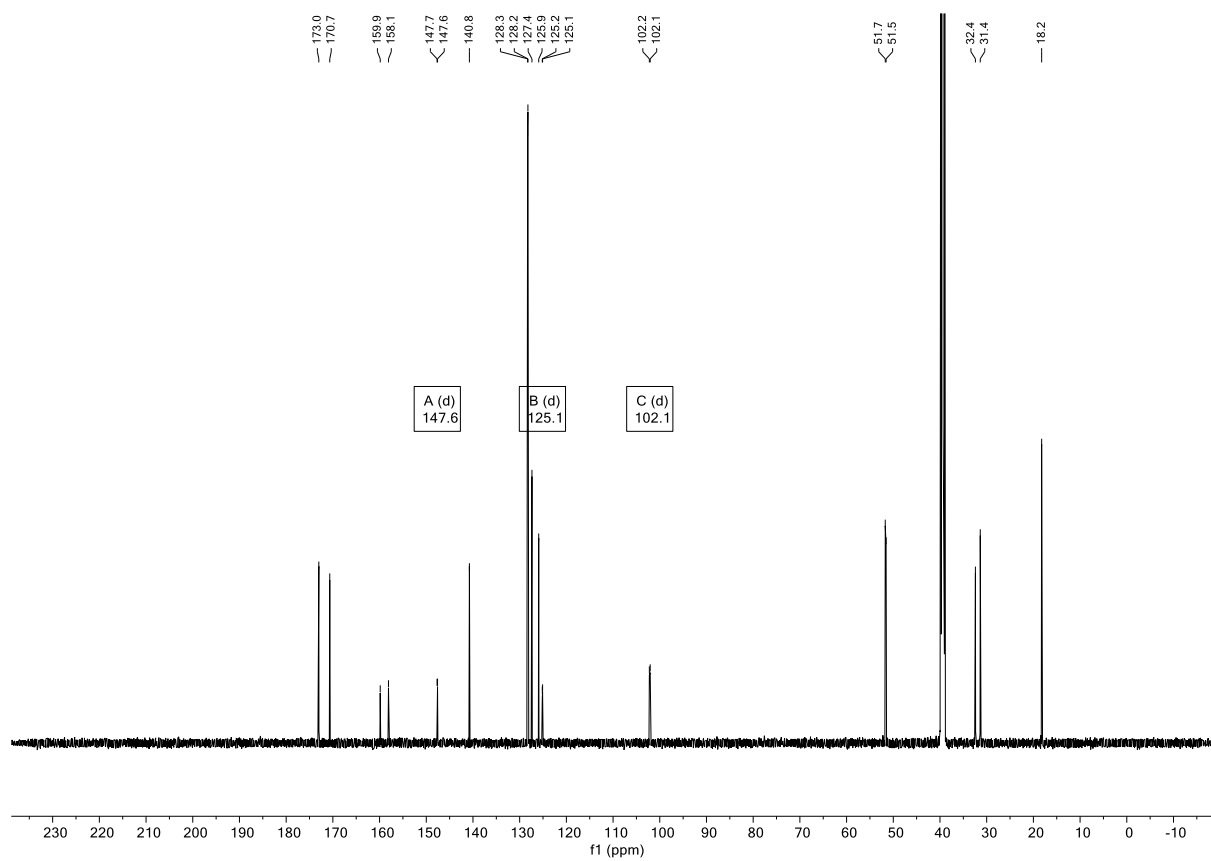
Spektrum 10.4-54: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **386**.

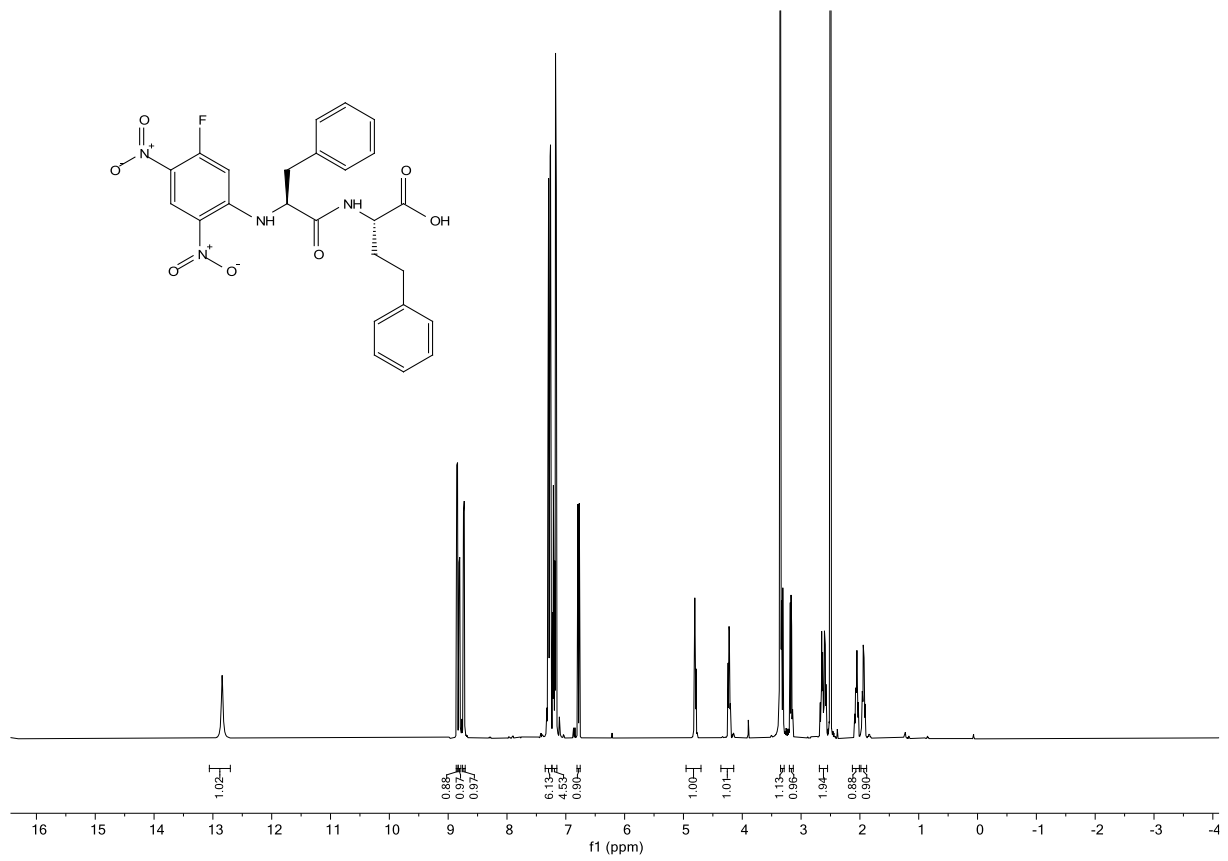
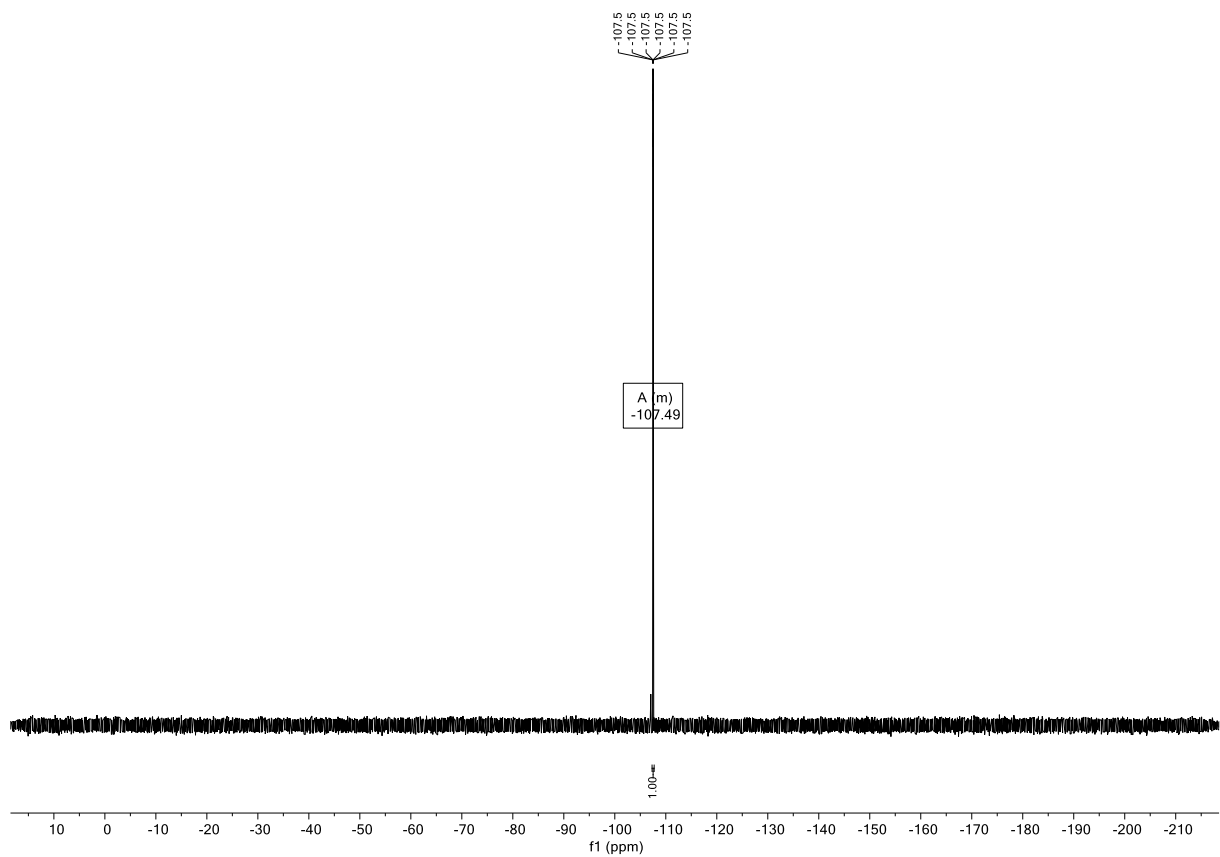


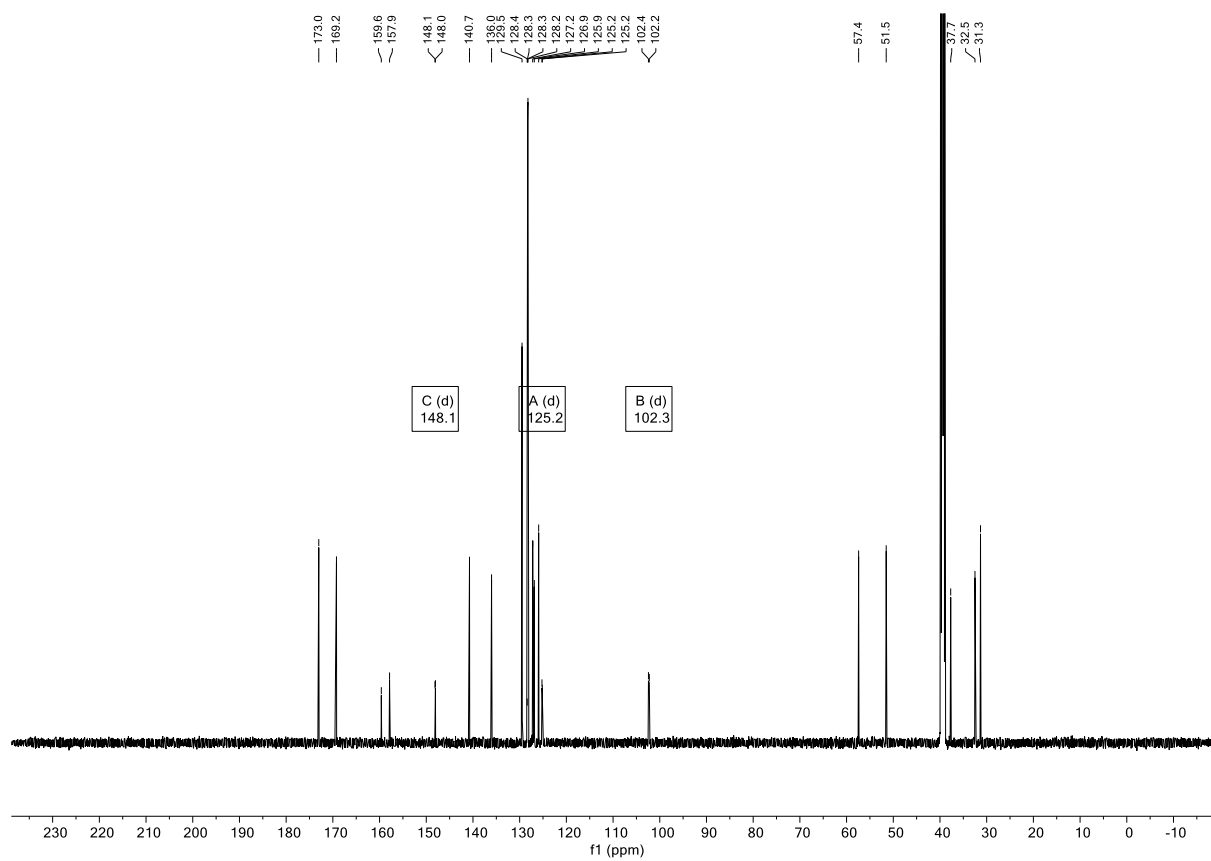
Spektrum 10.4-55: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **393**.

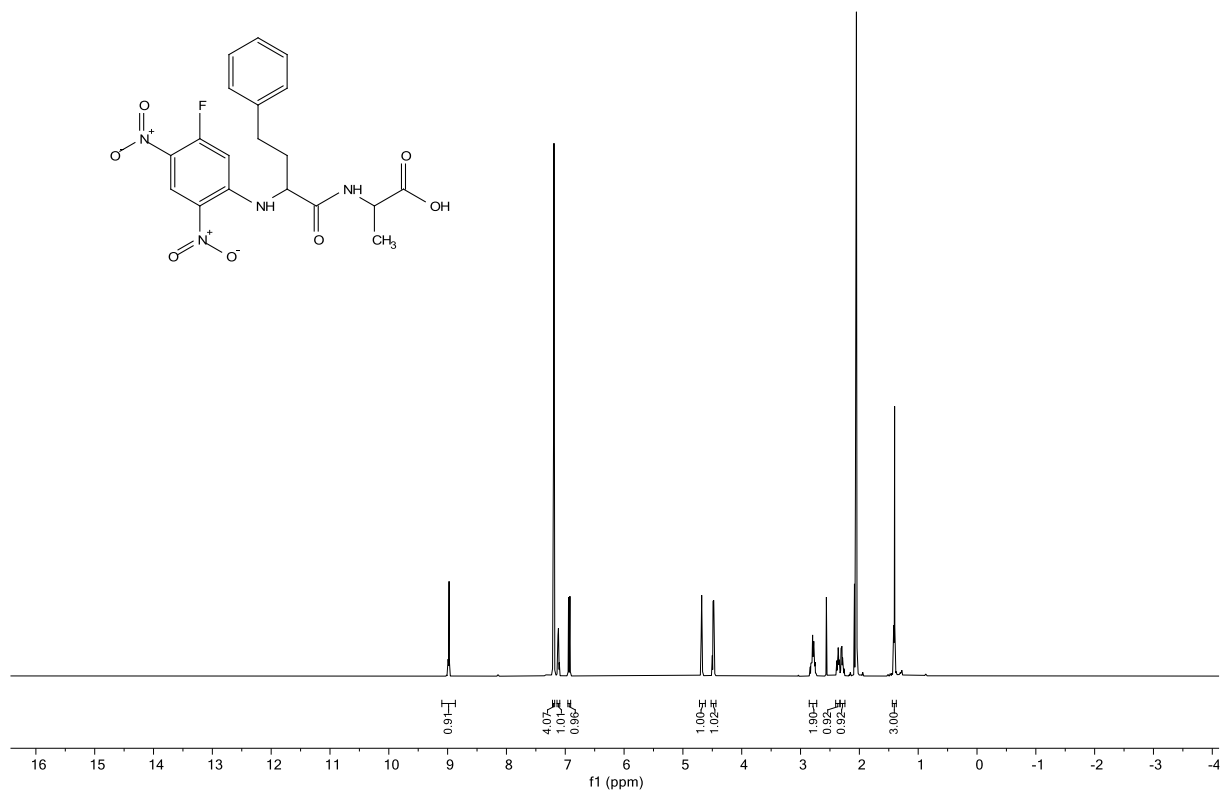
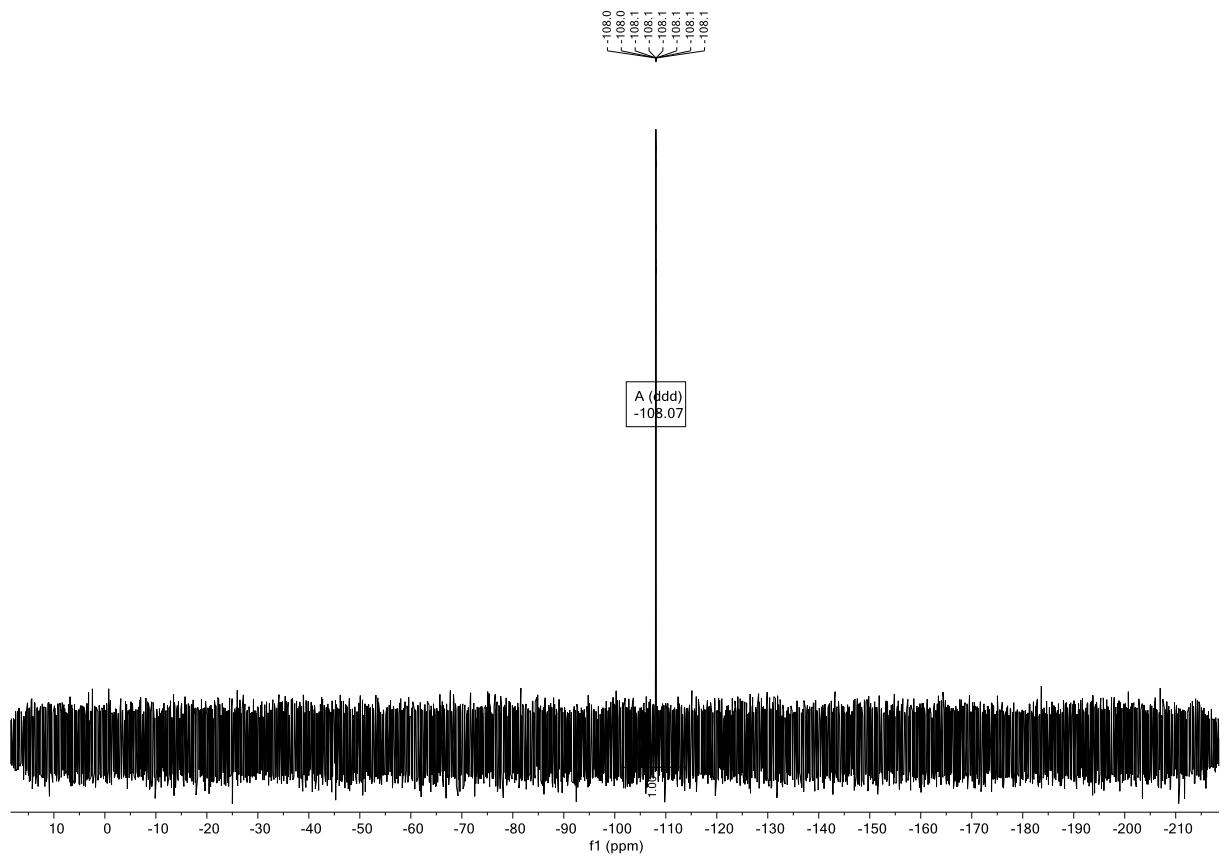


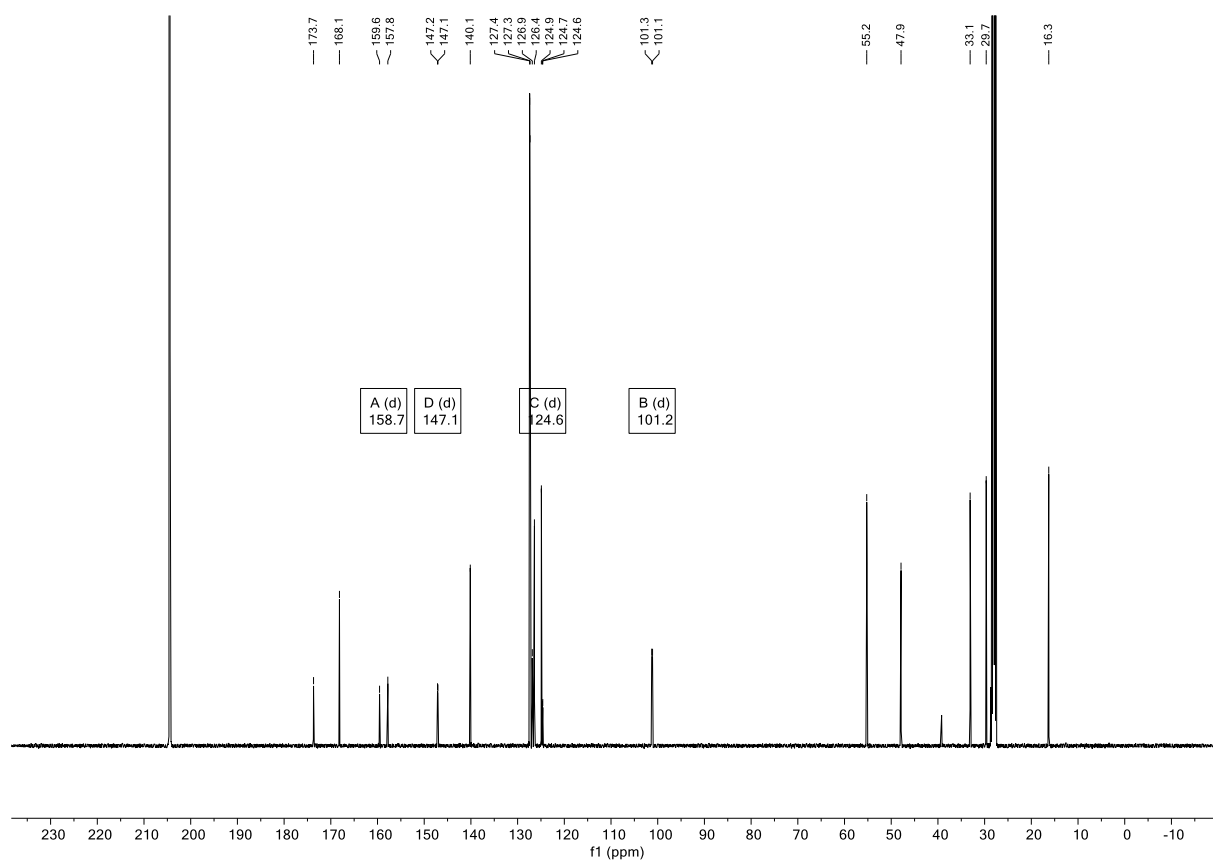
Spektrum 10.4-56: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **393**.

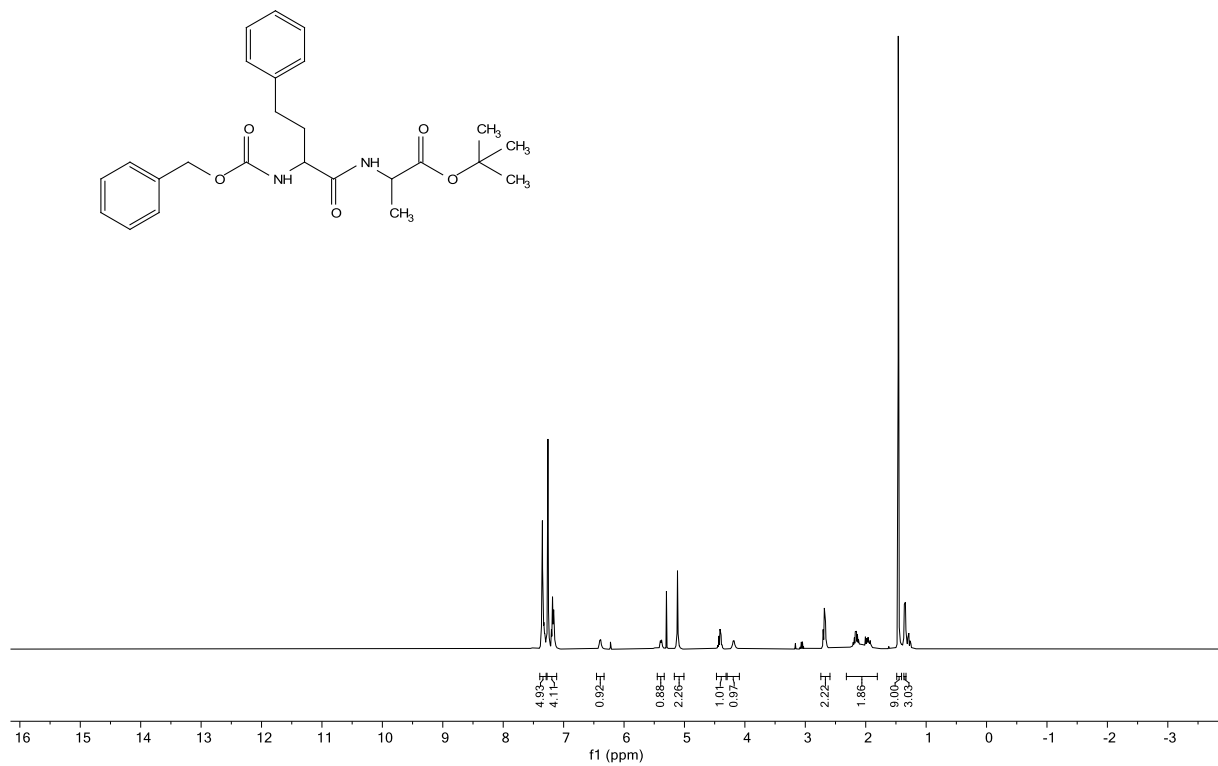
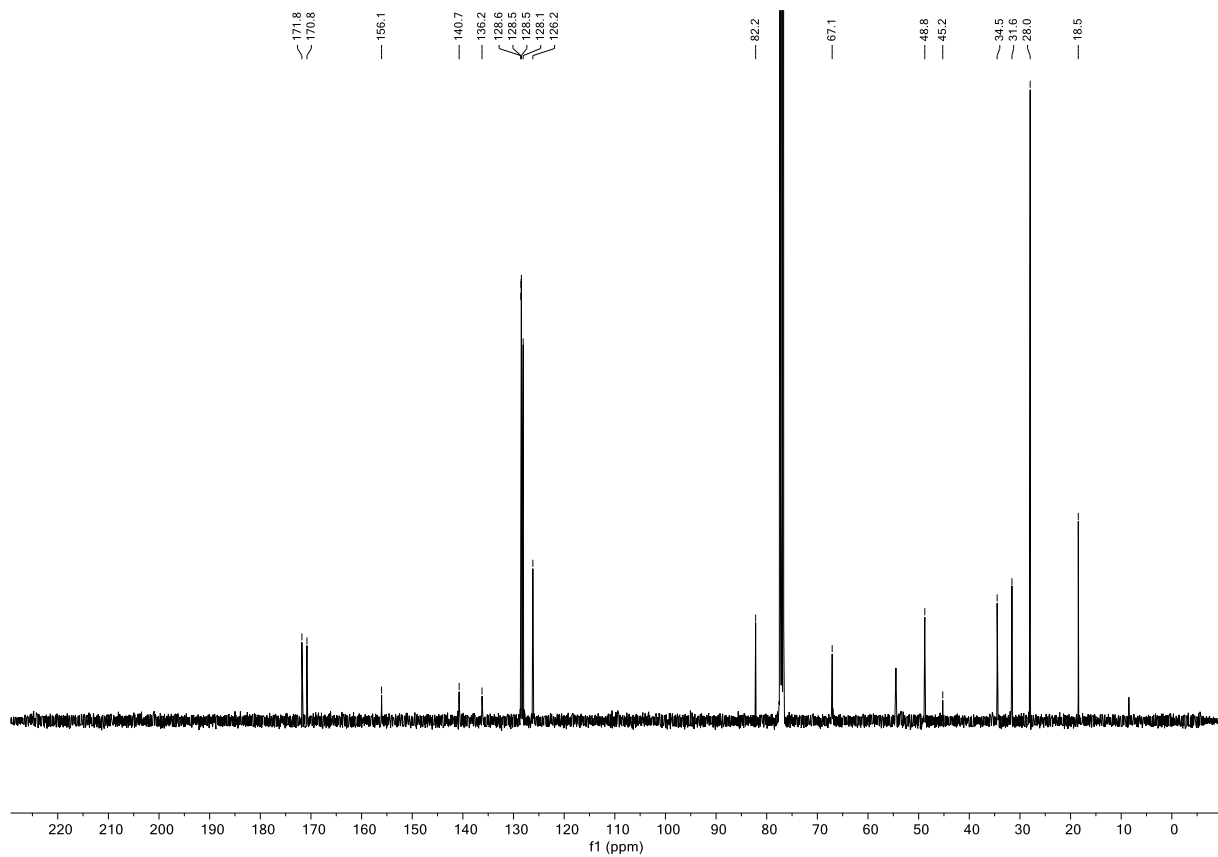
Spektrum 10.4-57:  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **393**.

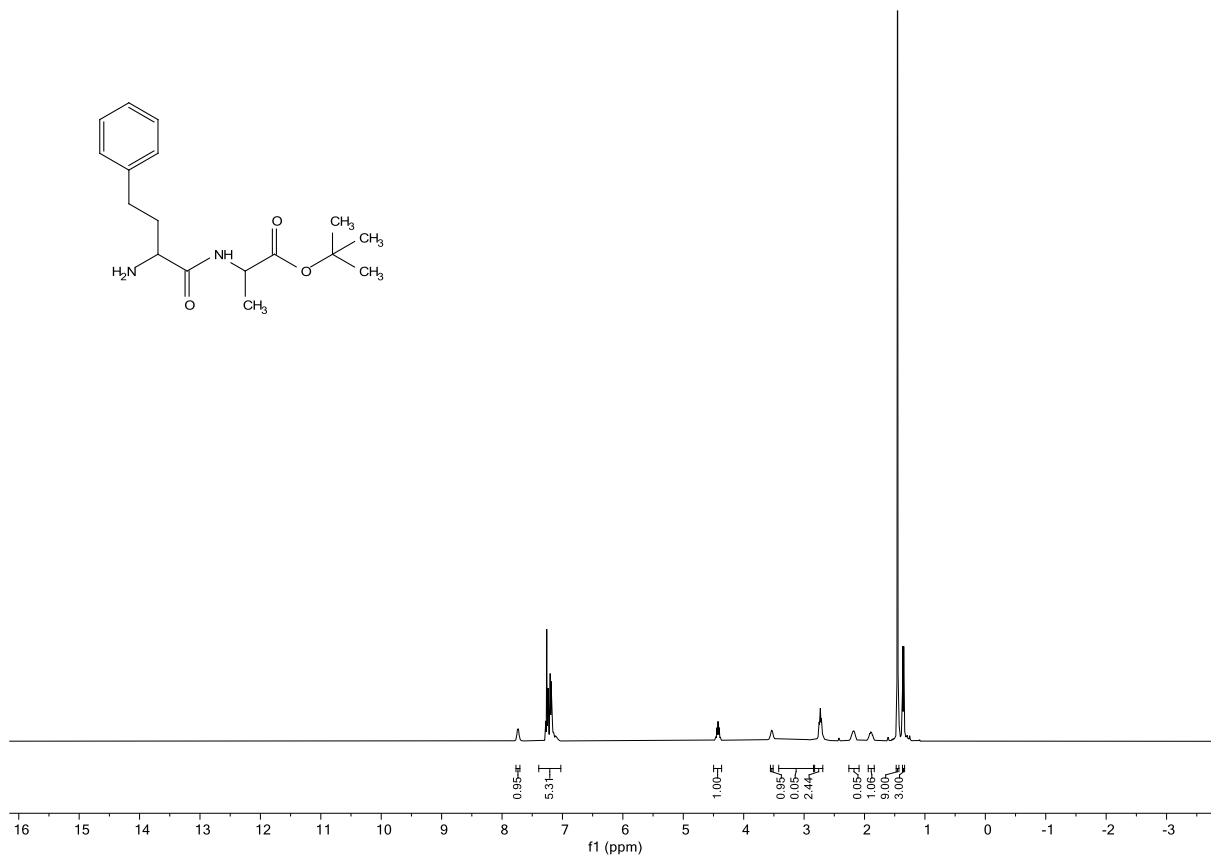
Spektrum 10.4-58: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **394**.Spektrum 10.4-59: <sup>19</sup>F-NMR (377 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **394**.

Spektrum 10.4-60:  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **394**.

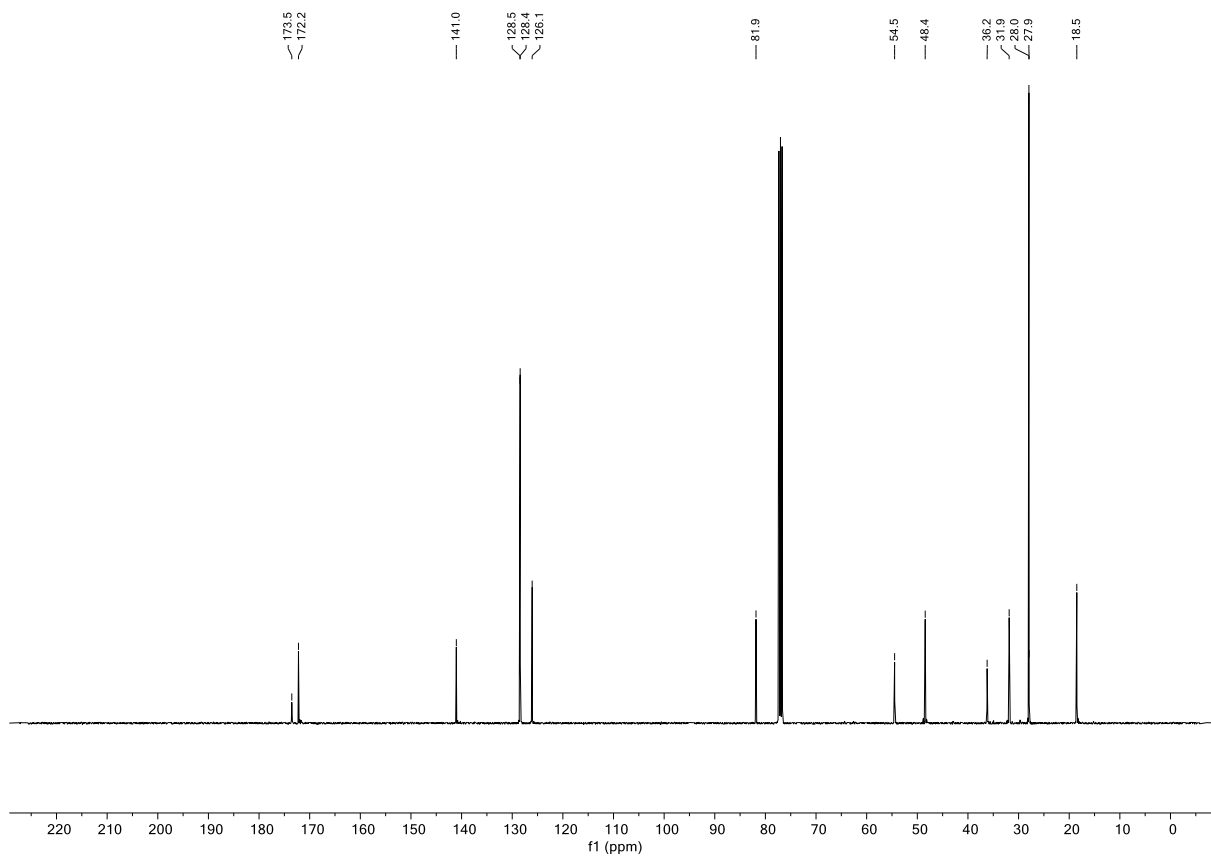
Spektrum 10.4-61:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz, Aceton- $d_6$ ) von **395**.Spektrum 10.4-62:  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz, Aceton- $d_6$ ) von **395**.

Spektrum 10.4-63:  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ) von **395**.

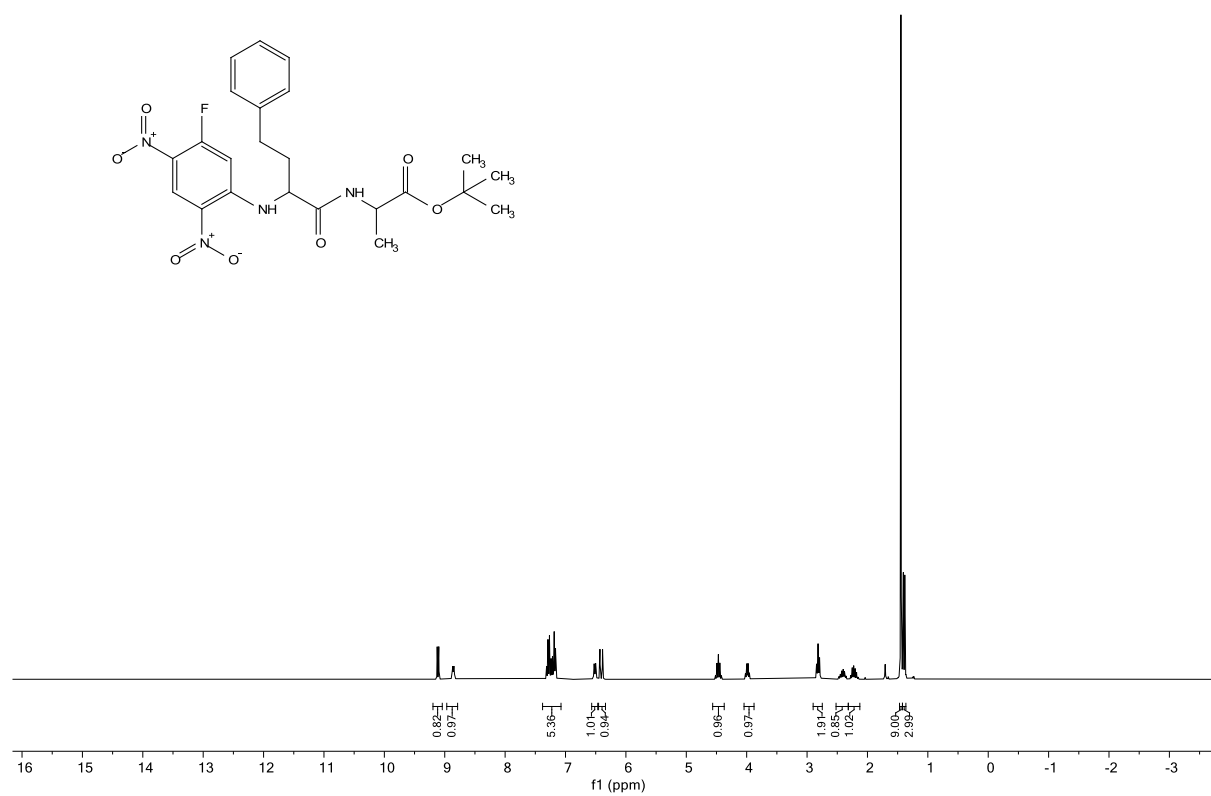
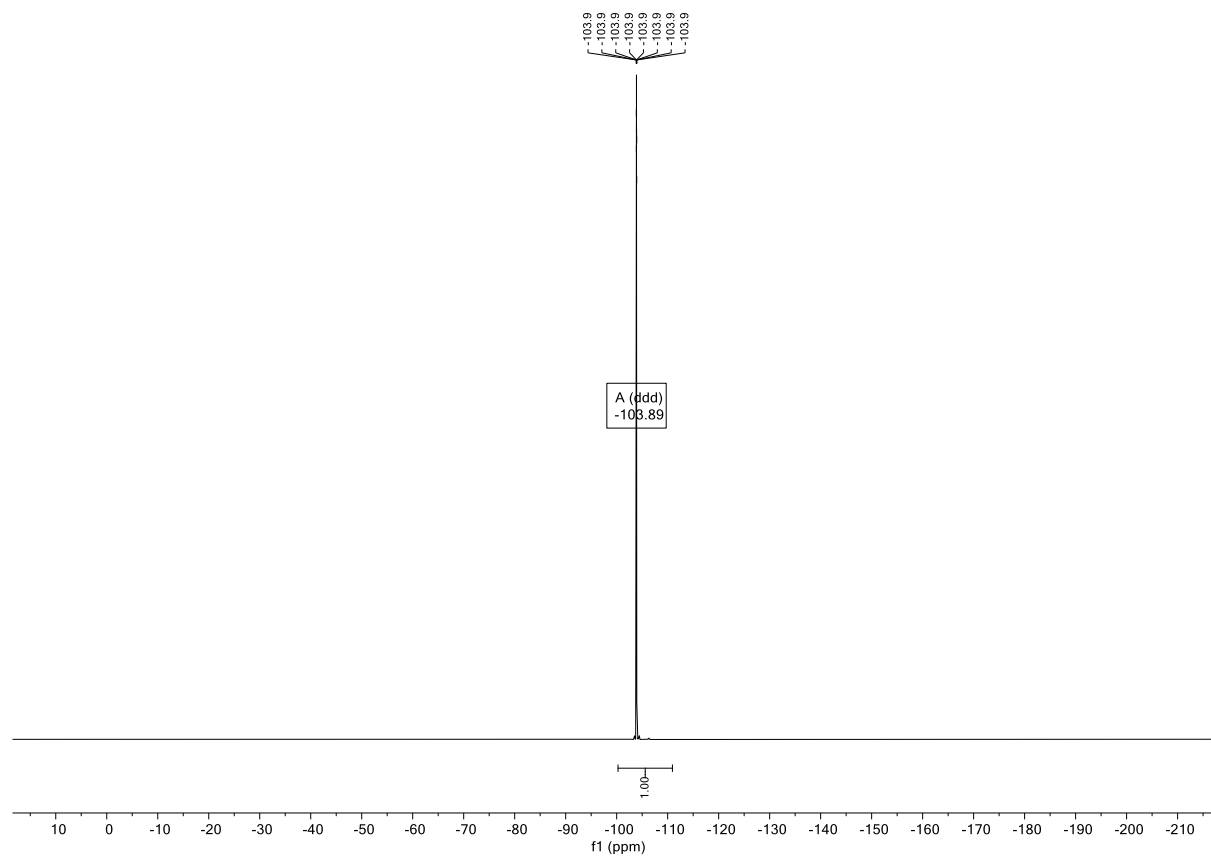
Spektrum 10.4-64: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **398**.Spektrum 10.4-65: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **398**.

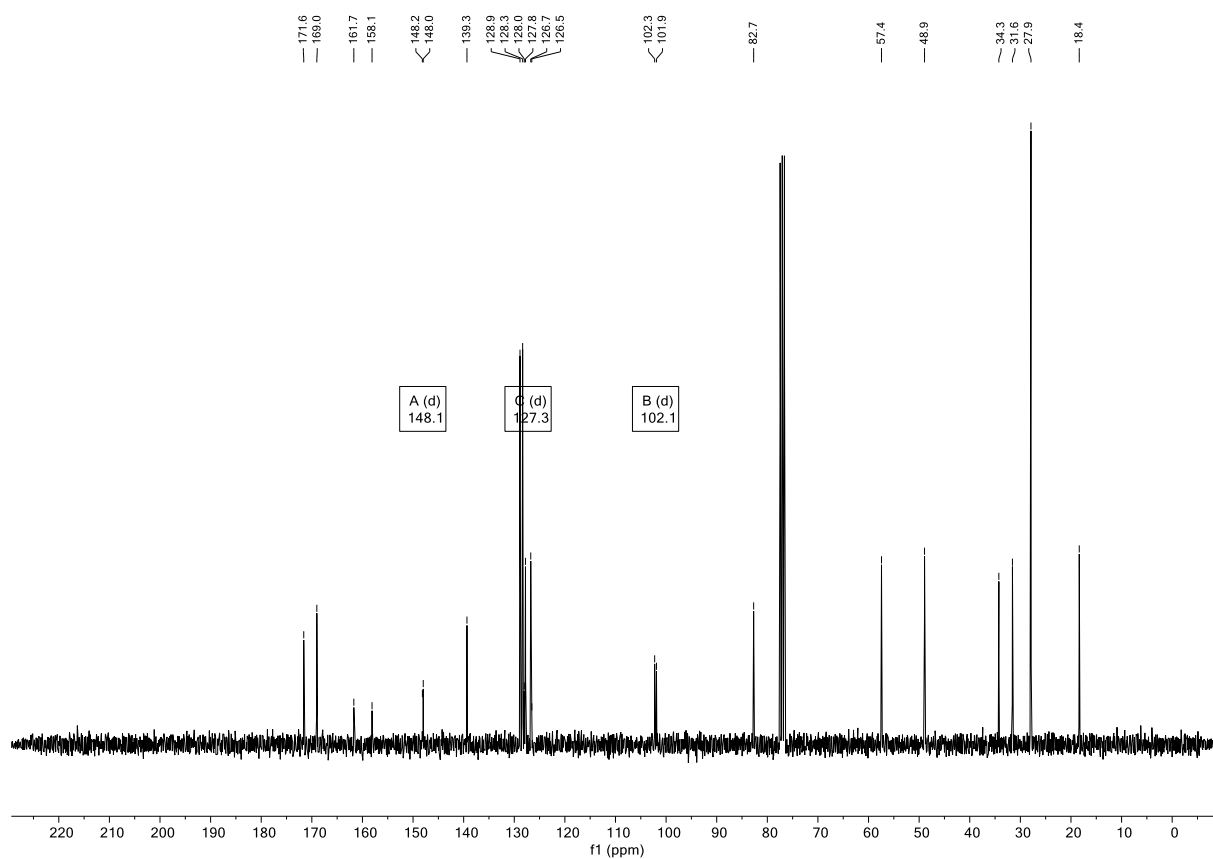


Spektrum 10.4-66: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **399**.

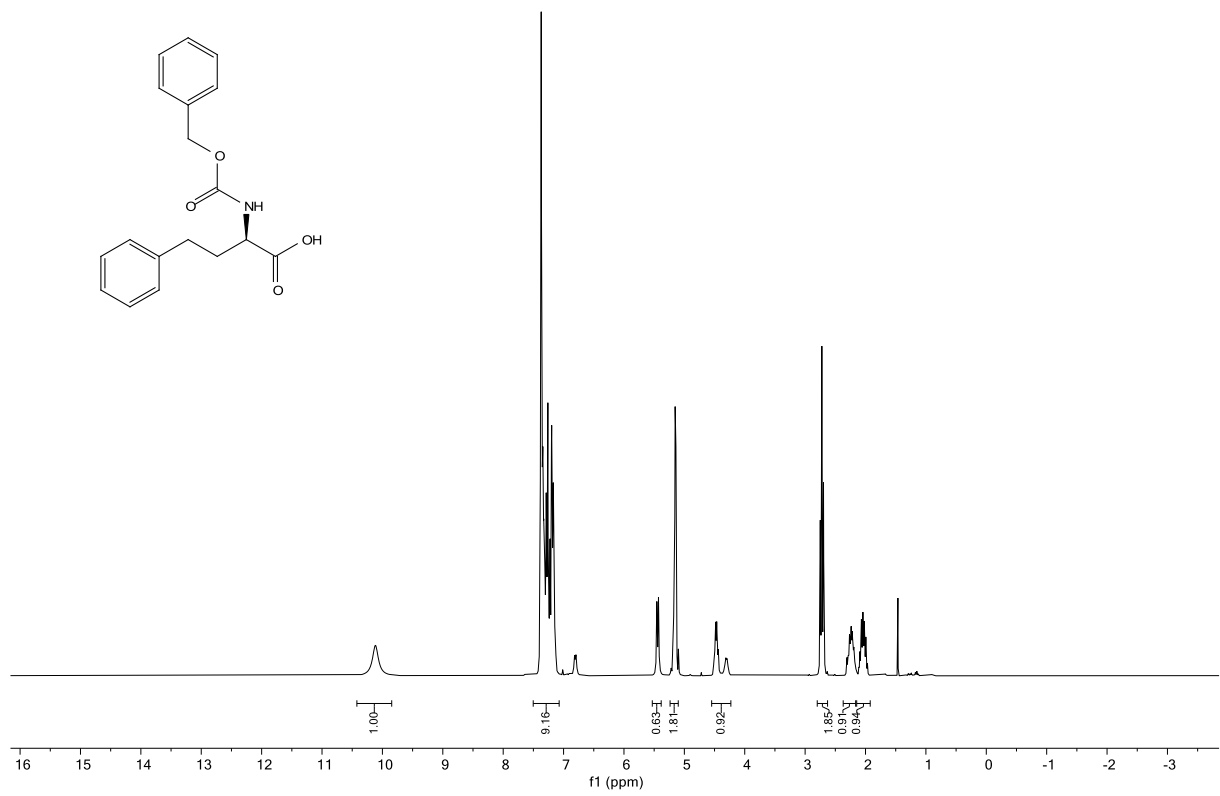
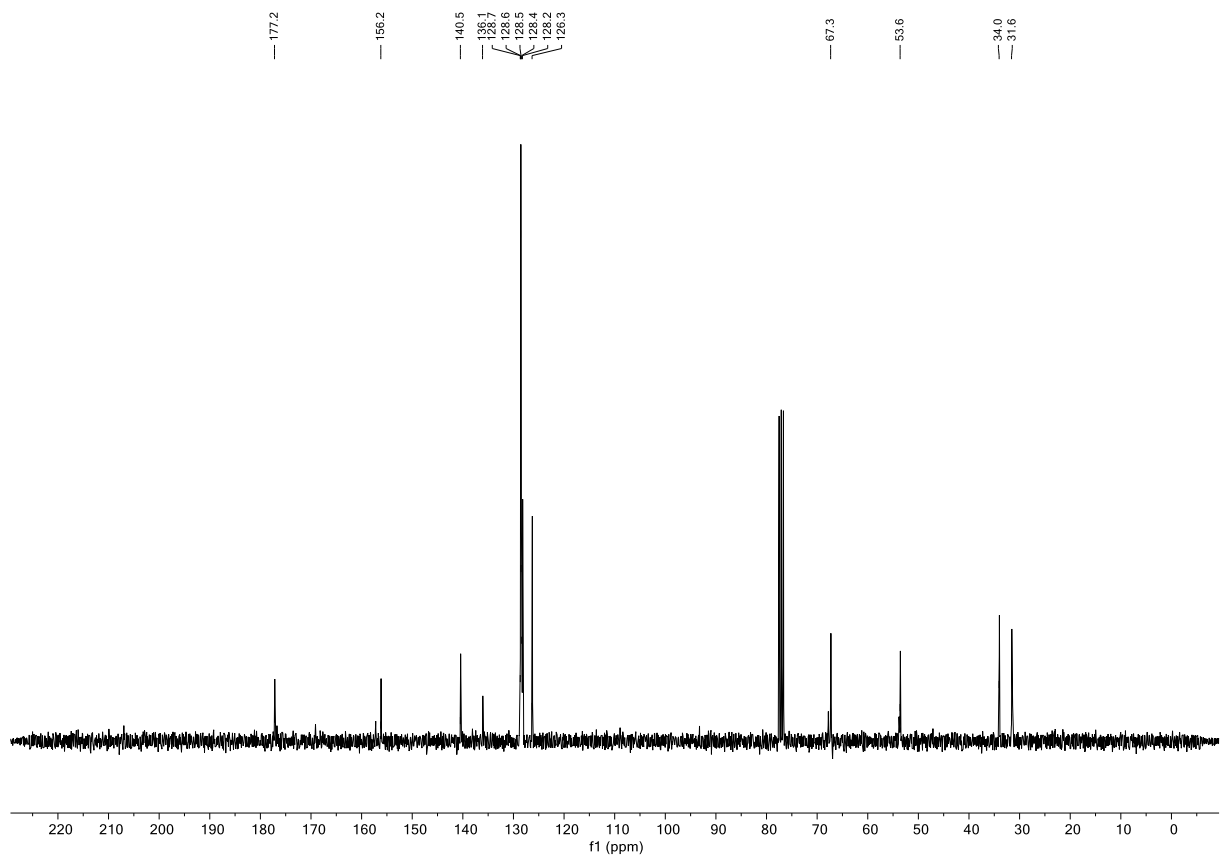


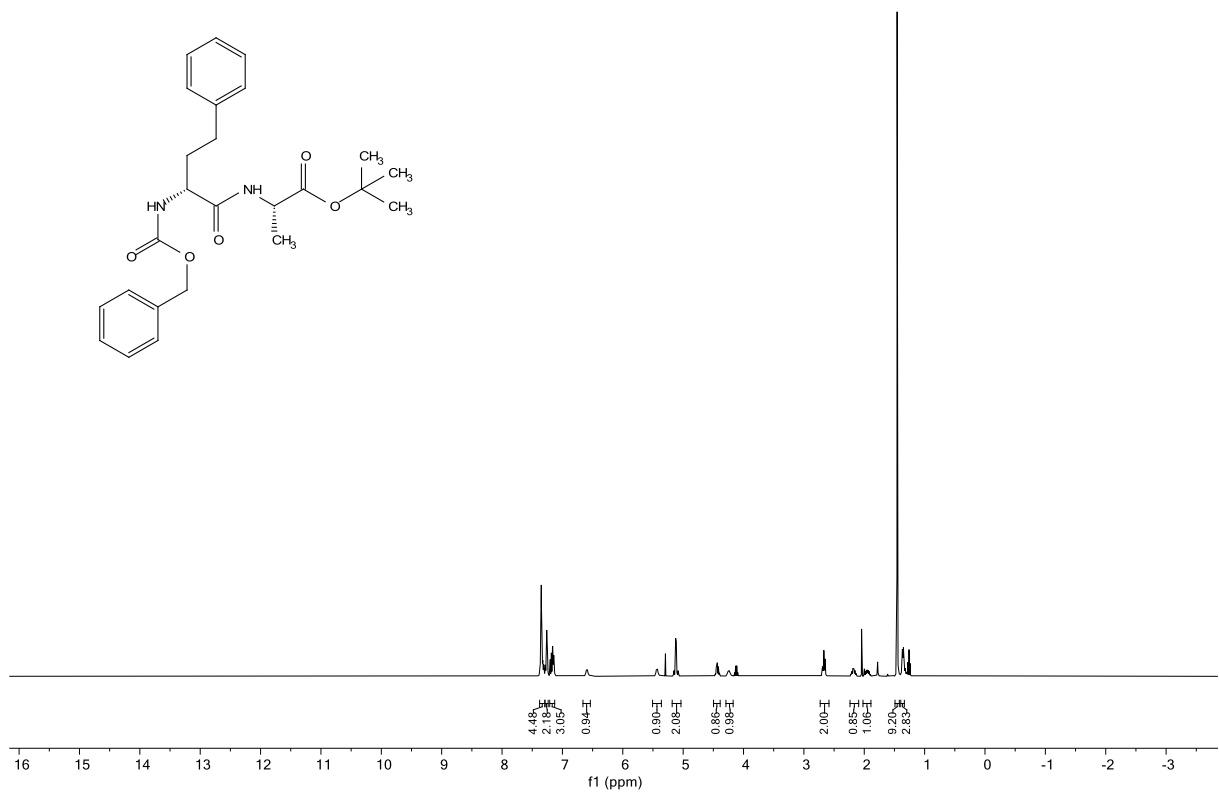
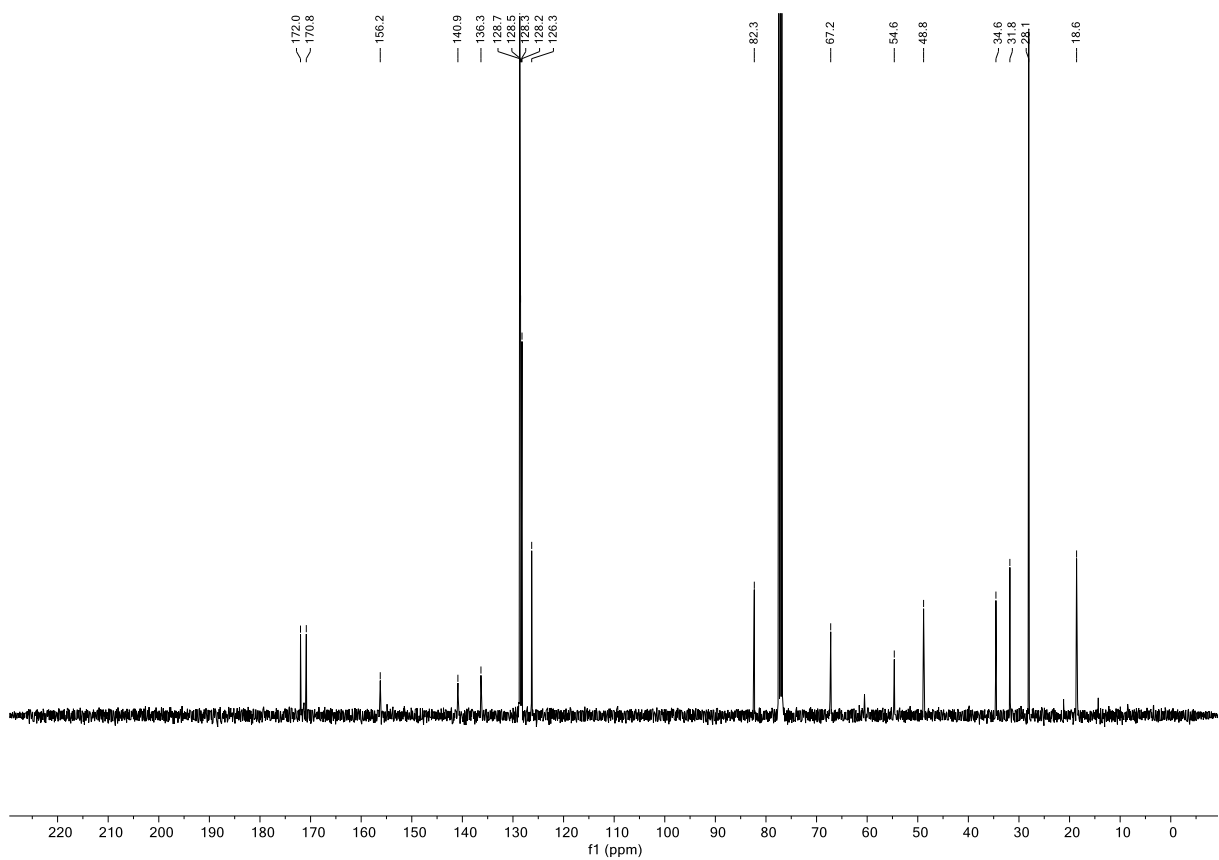
Spektrum 10.4-67: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **399**.

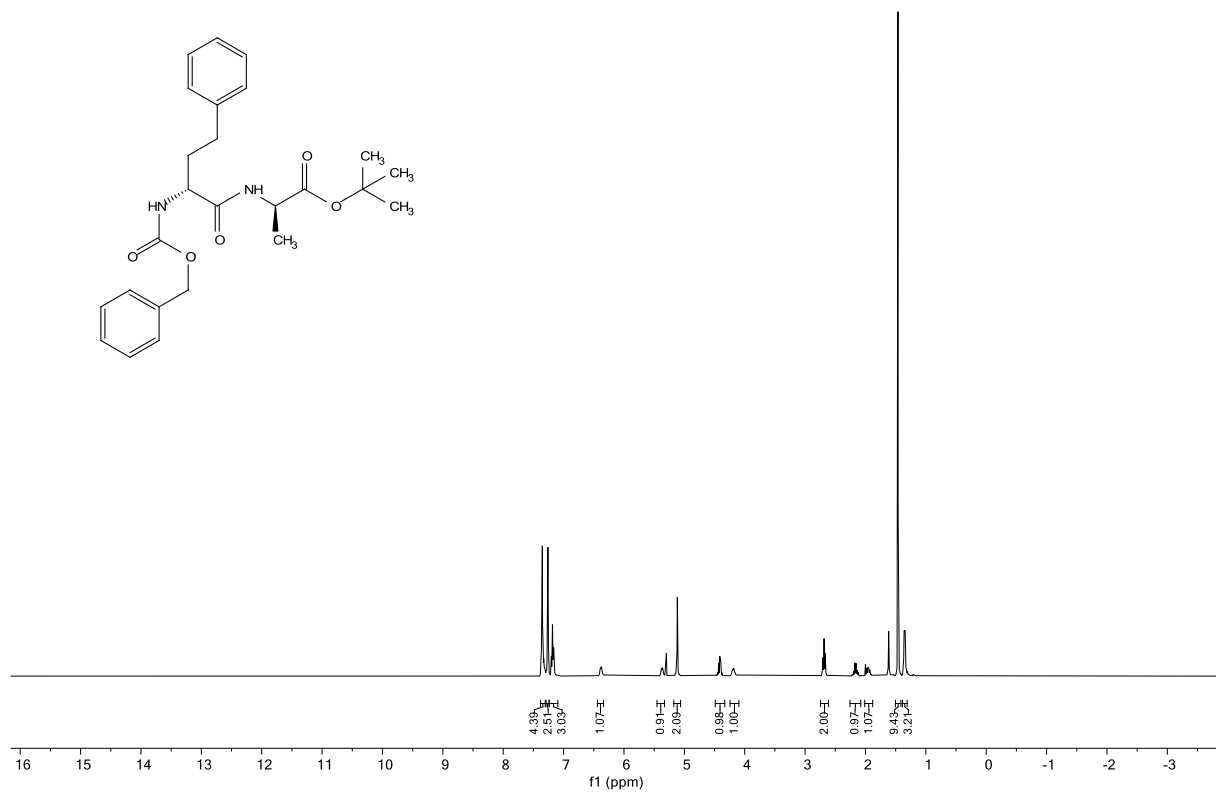
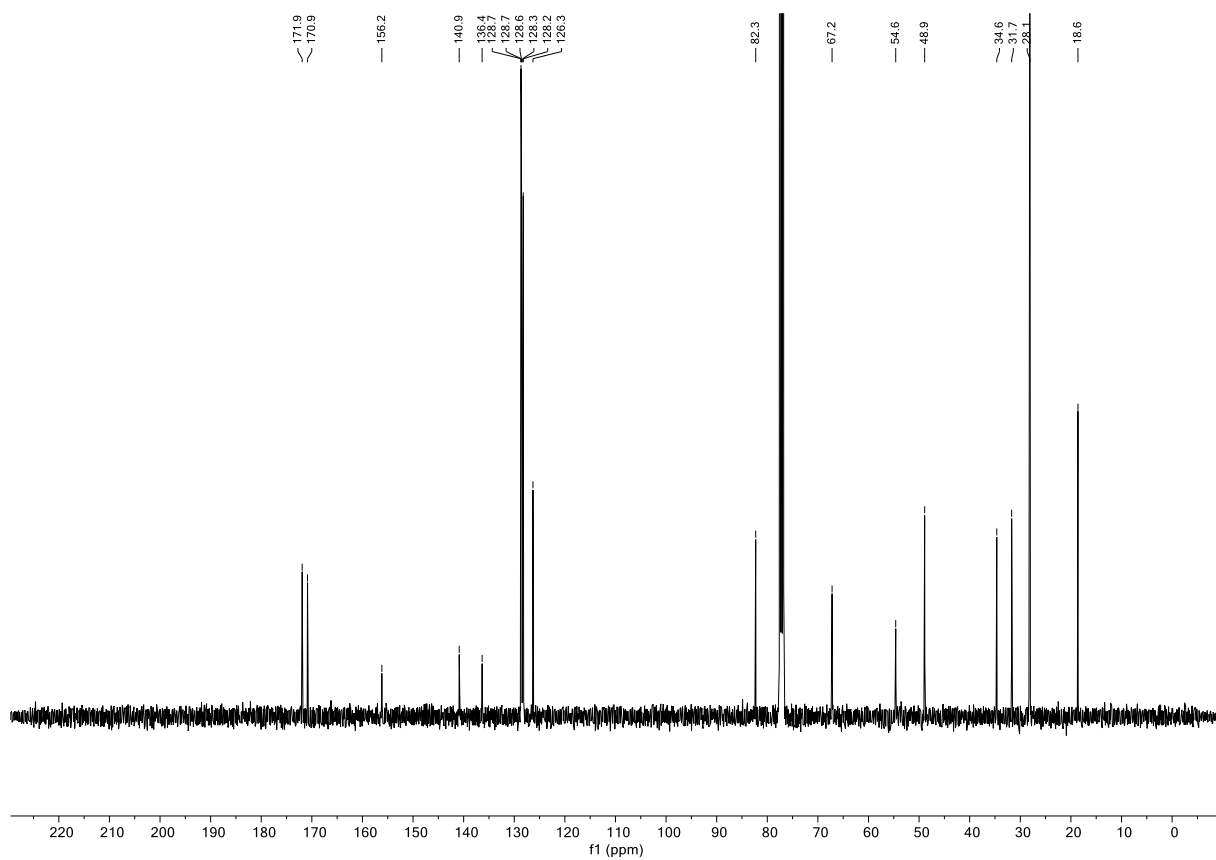
Spektrum 10.4-68:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **402**.Spektrum 10.4-69:  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **402**.

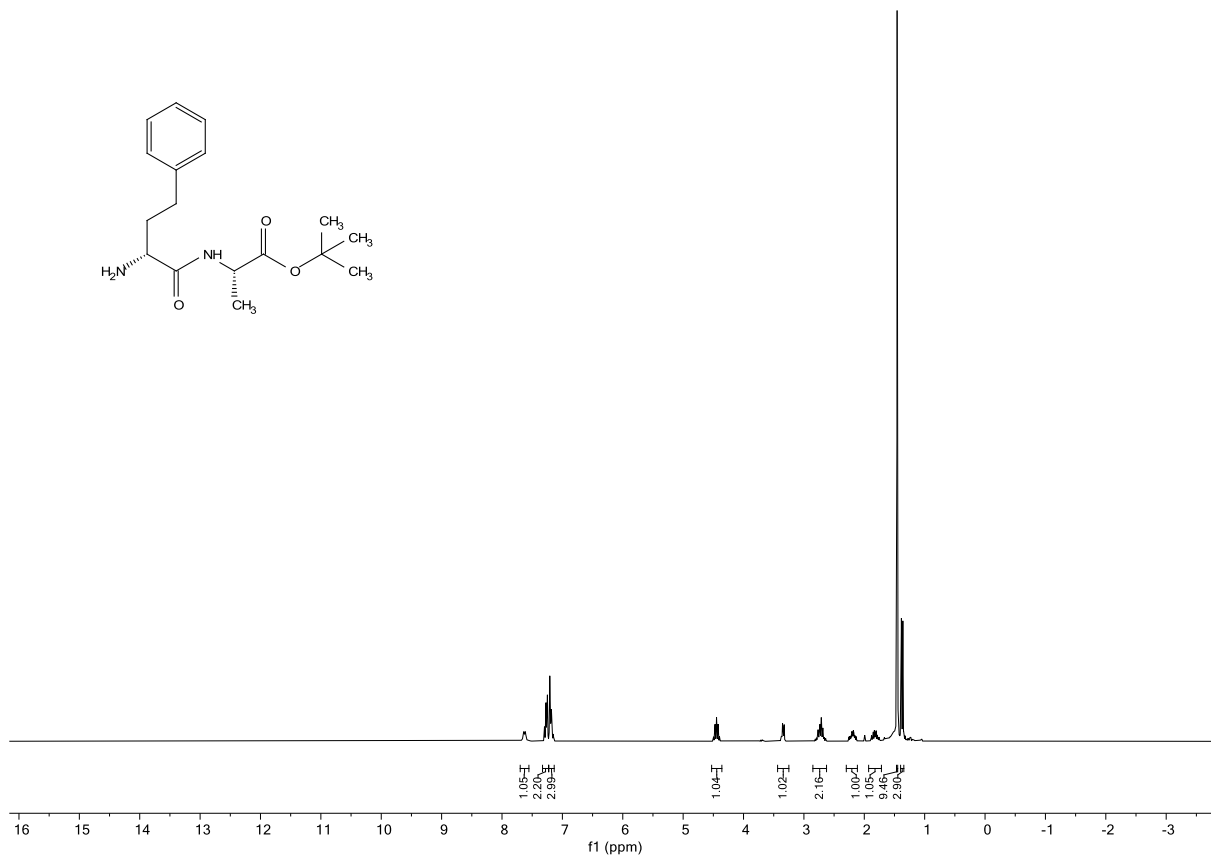


Spektrum 10.4-70:  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **402**.

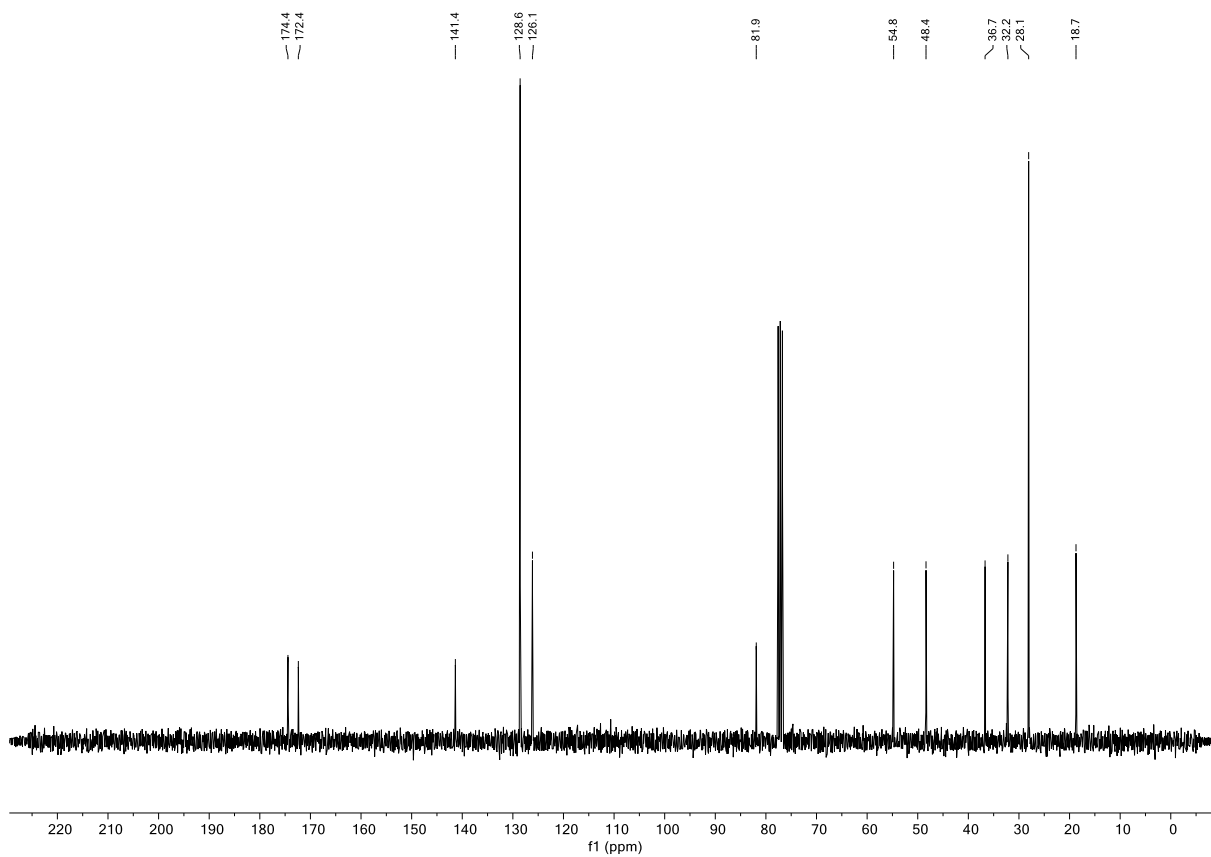
Spektrum 10.4-71: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 403.Spektrum 10.4-72: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 403.

Spektrum 10.4-73: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 408.Spektrum 10.4-74: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 408.

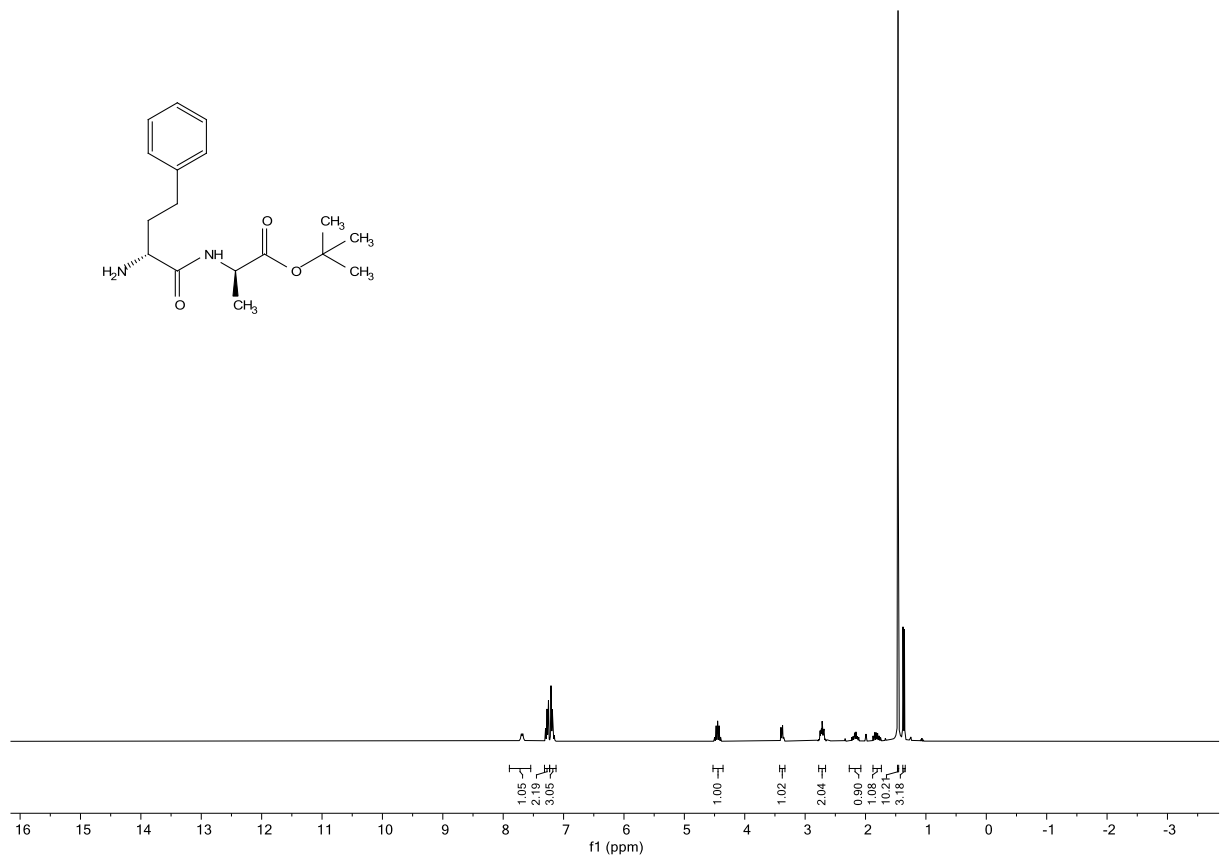
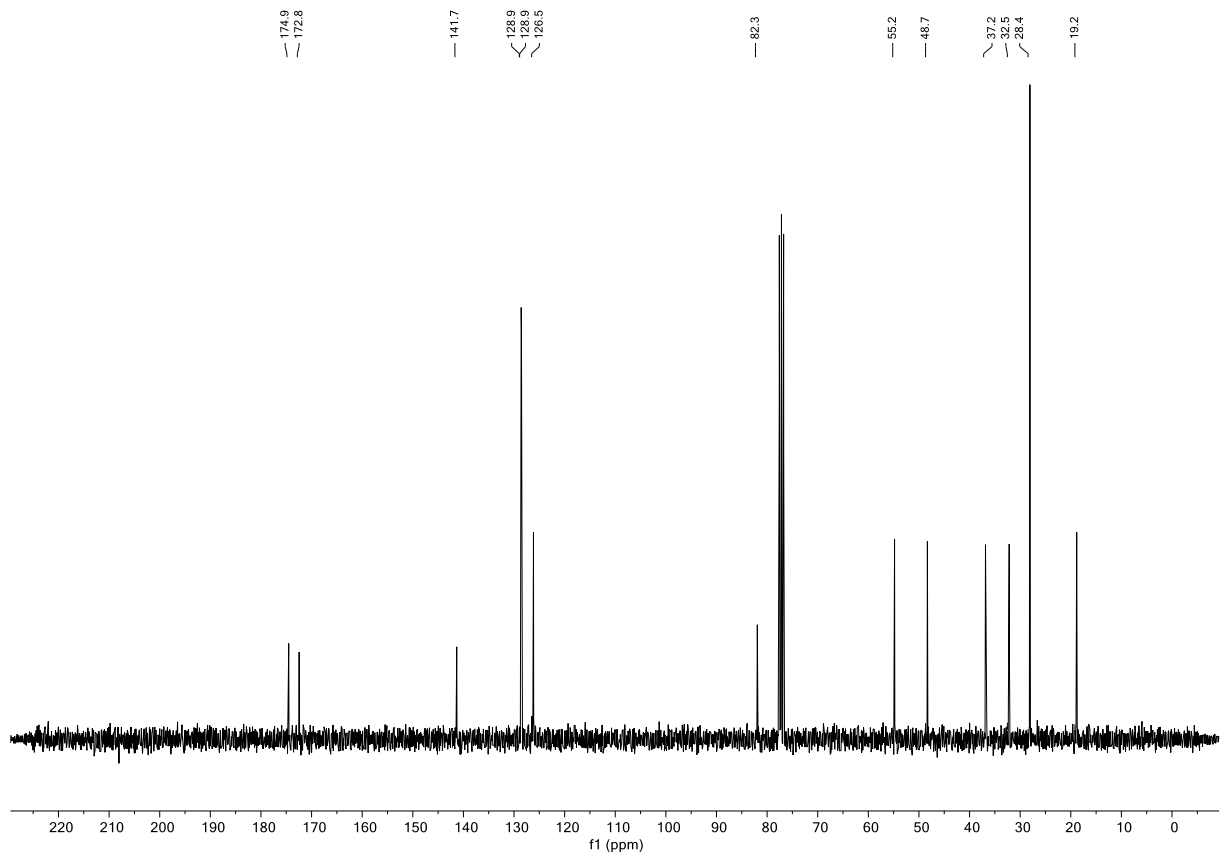
Spektrum 10.4-75: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **409**.Spektrum 10.4-76: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **409**.

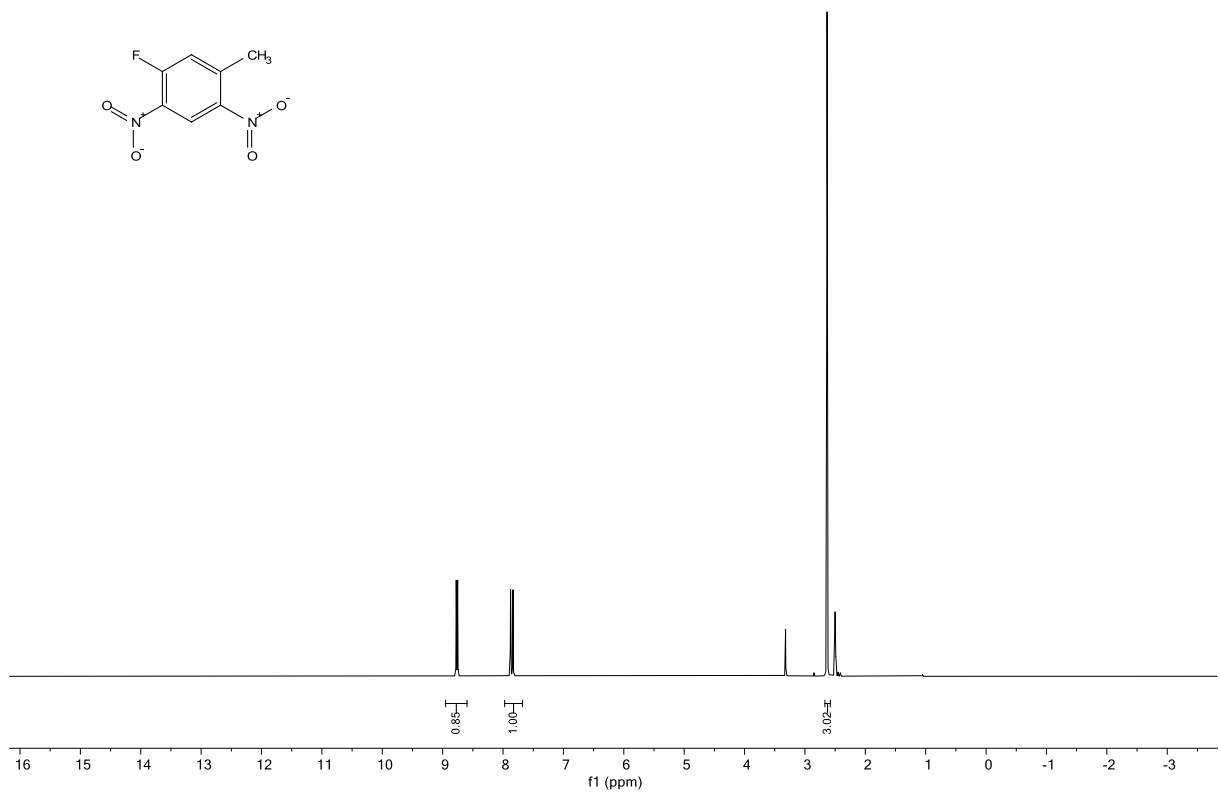


Spektrum 10.4-77: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **410**.

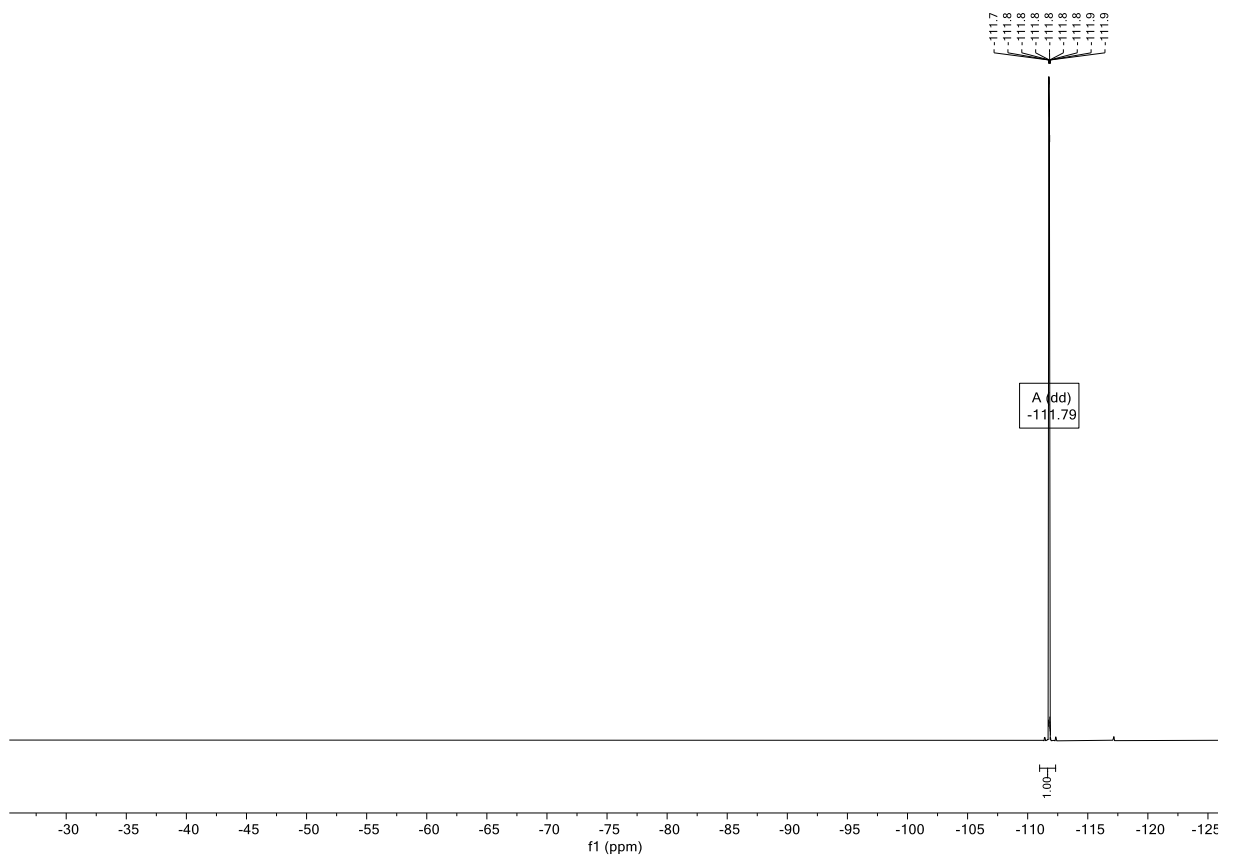


Spektrum 10.4-78: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **410**.

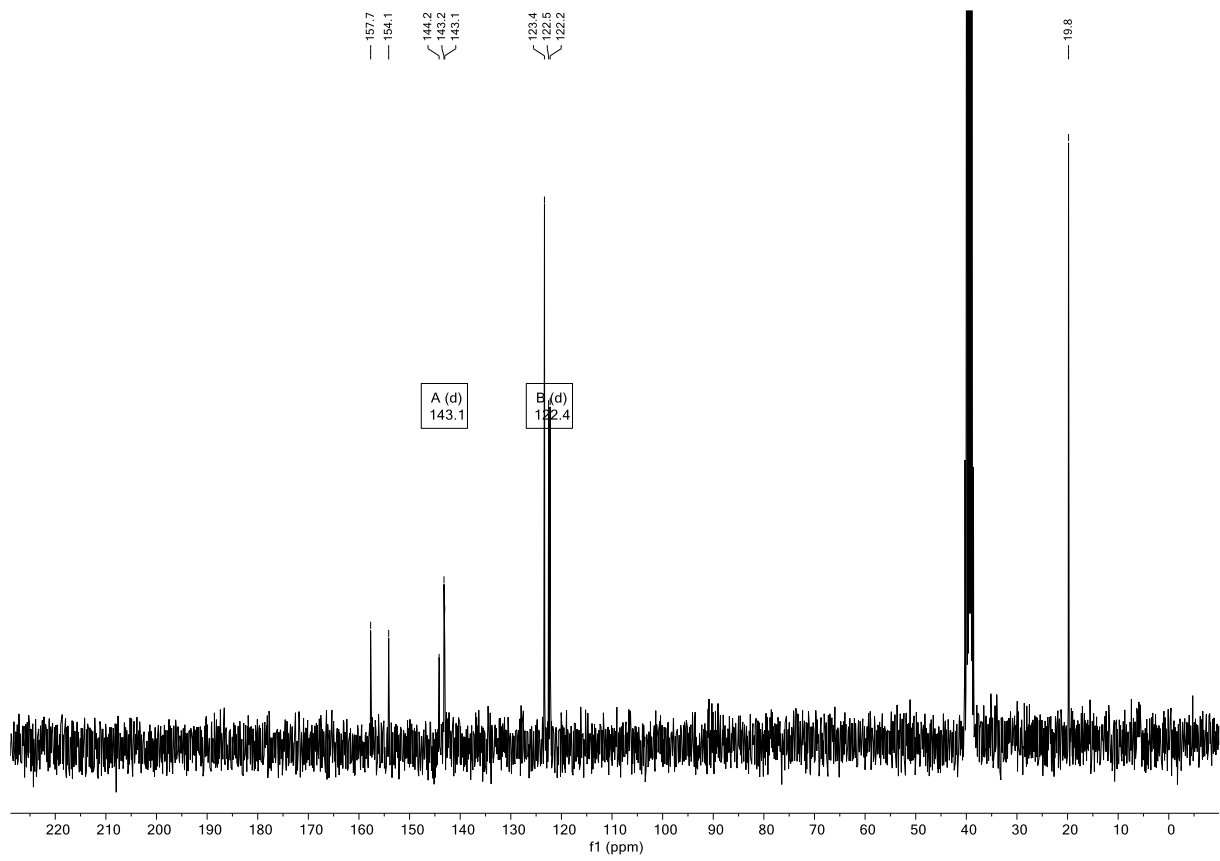
Spektrum 10.4-79: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 411.Spektrum 10.4-80: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 411.



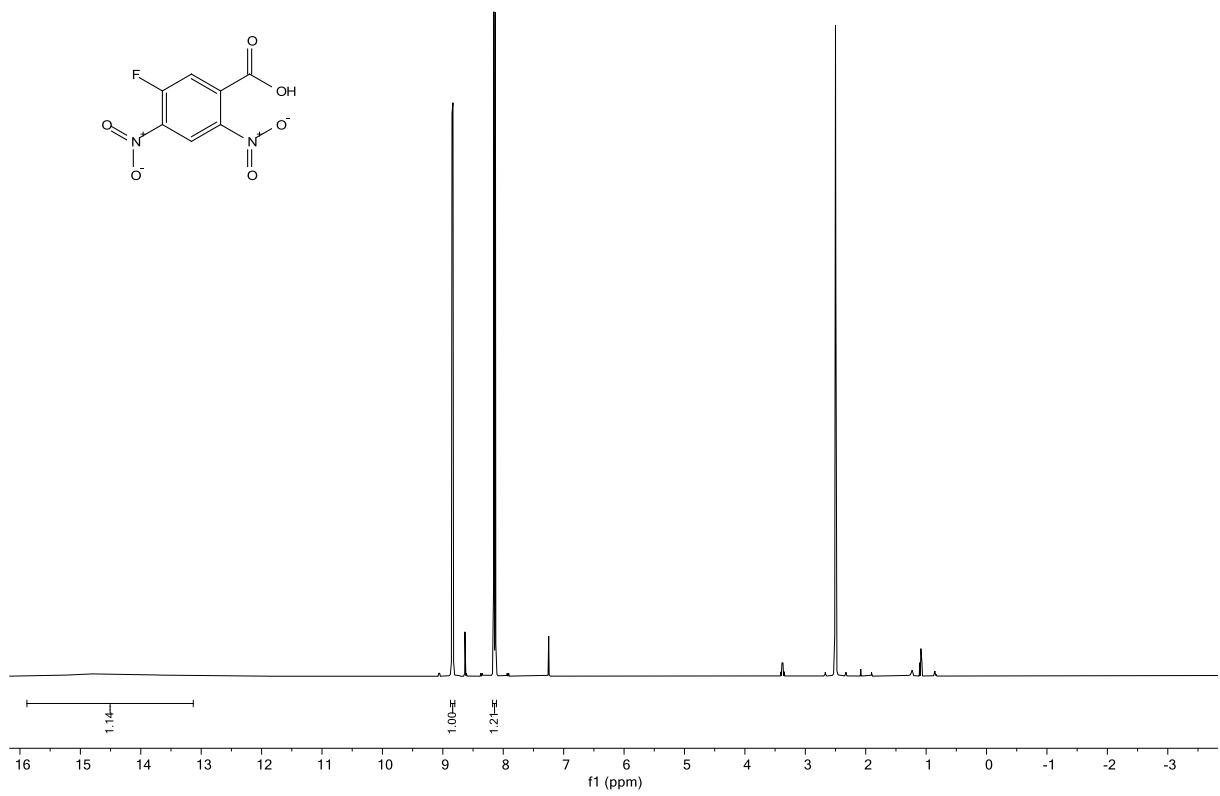
Spektrum 10.4-81:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **389**.



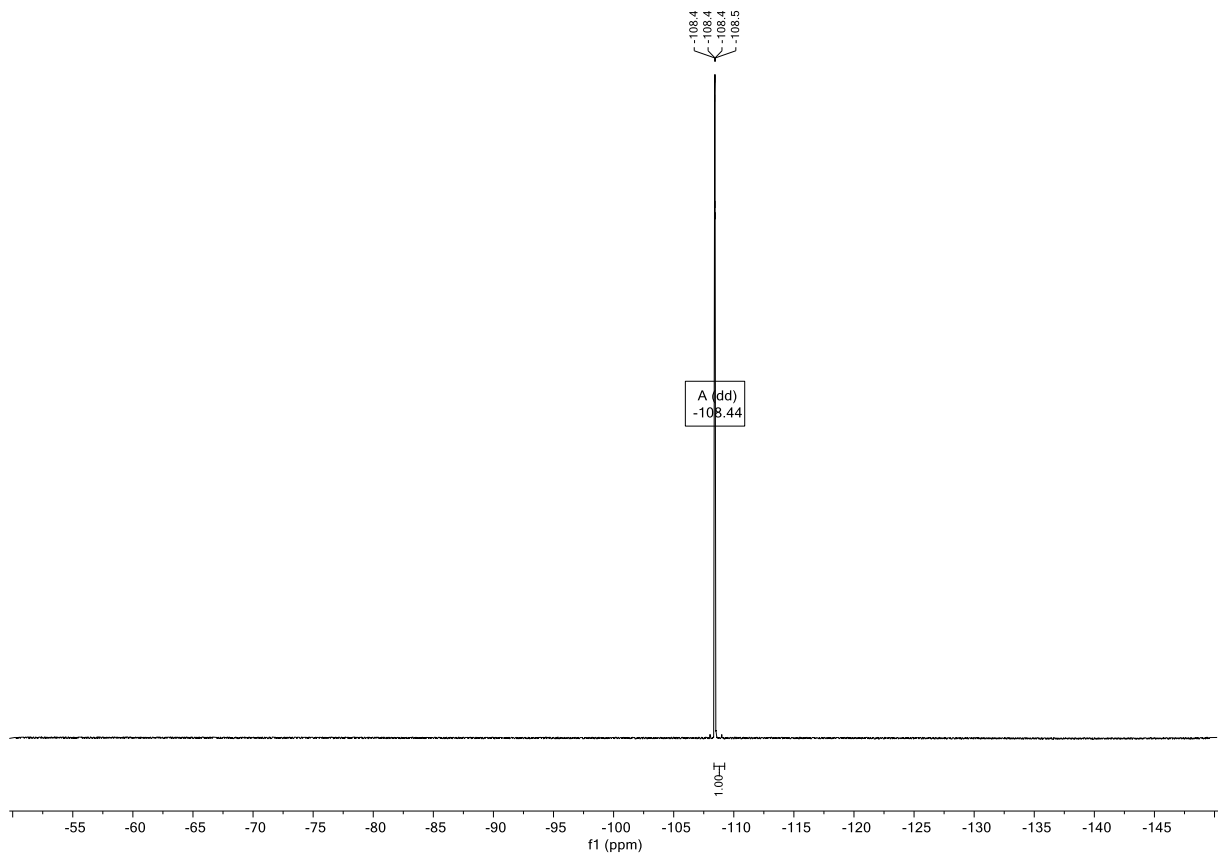
Spektrum 10.4-82:  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **389**.



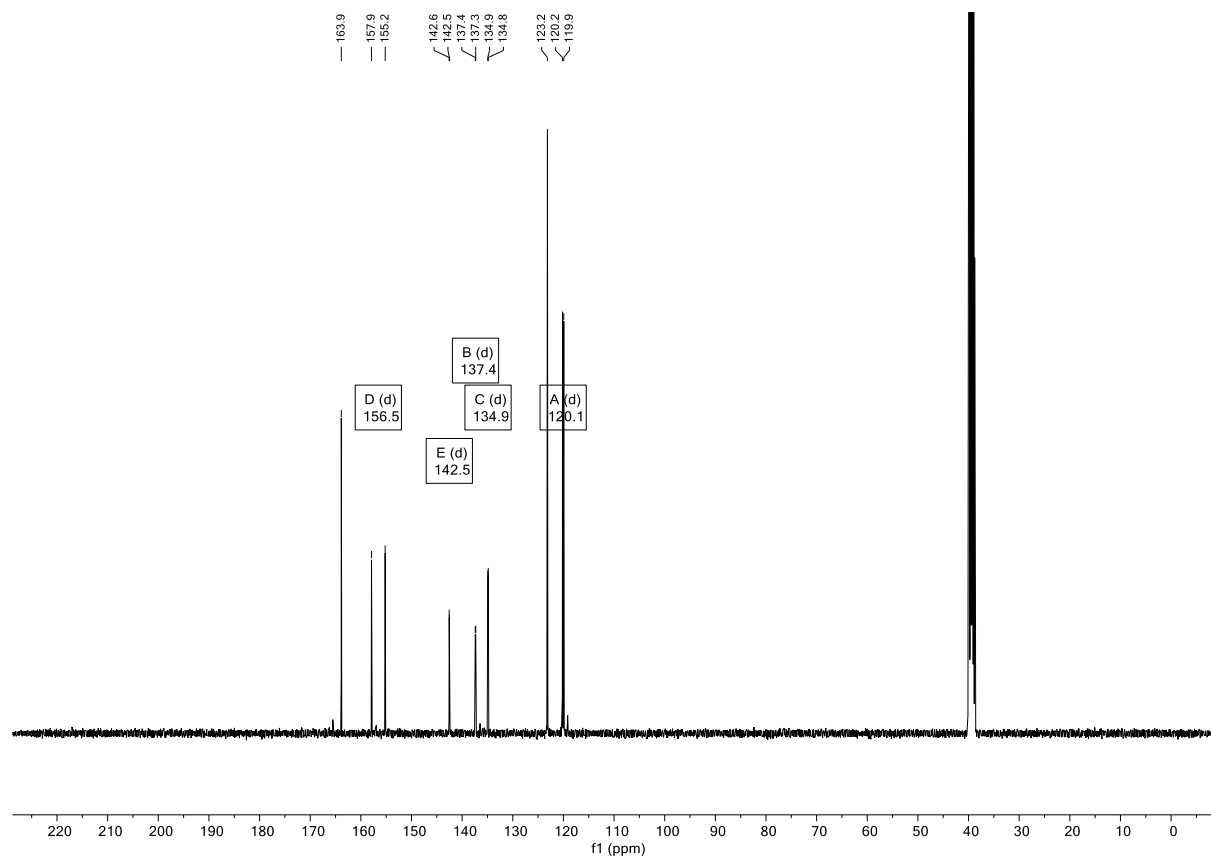
Spektrum 10.4-83:  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **389**.



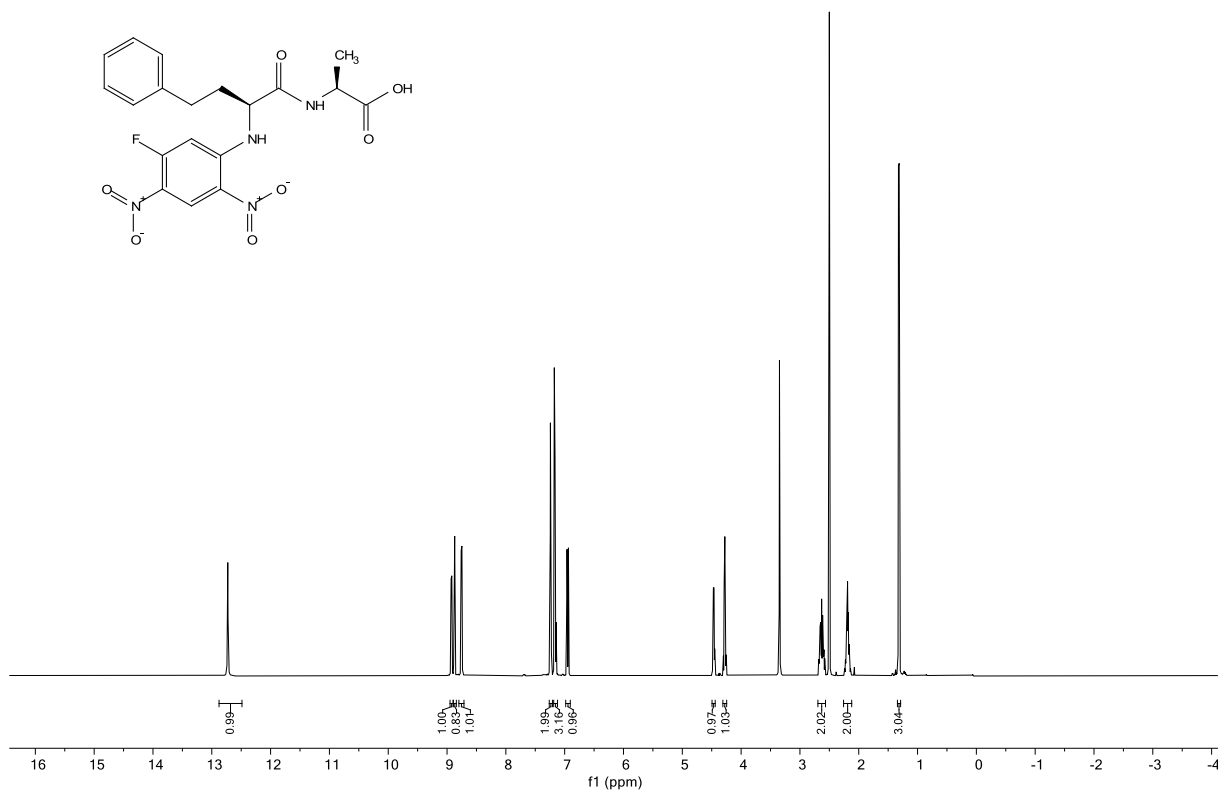
Spektrum 10.4-84:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **387**.



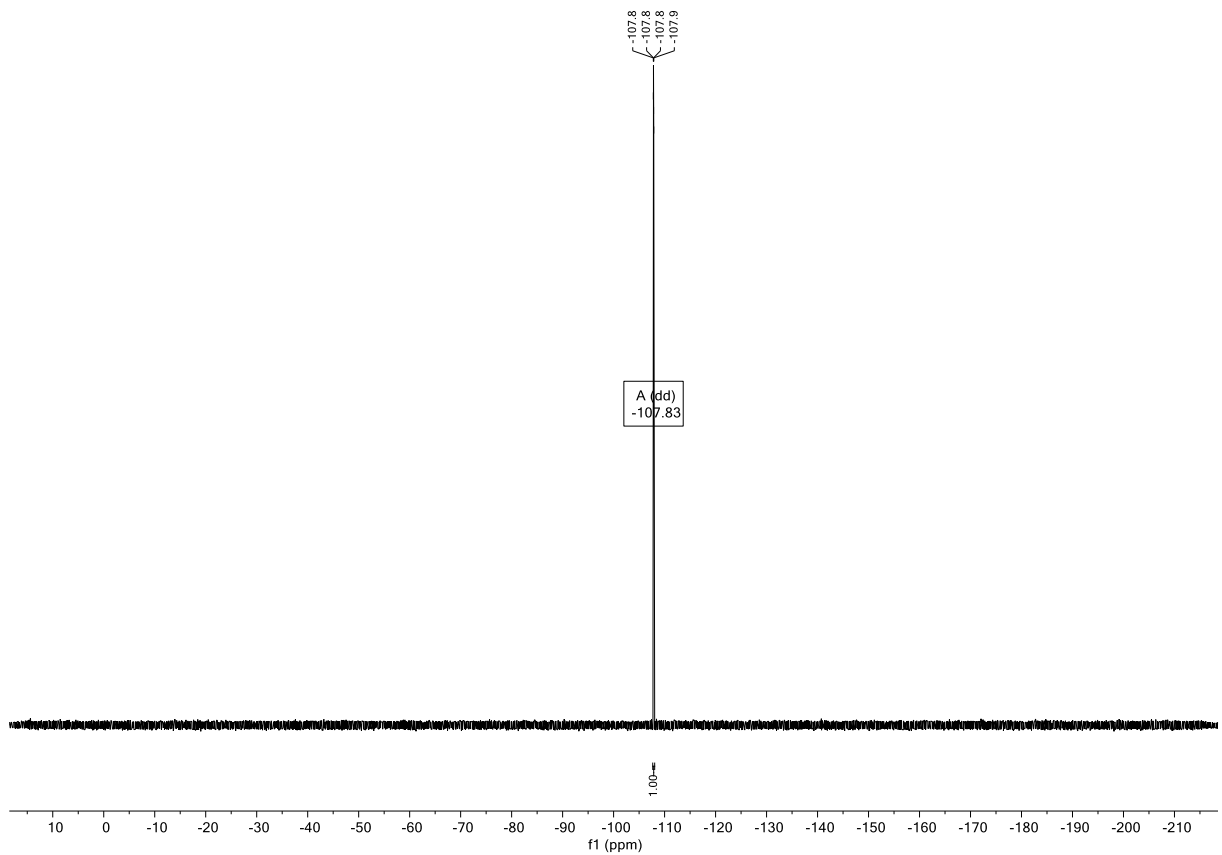
Spektrum 10.4-85:  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **387**.



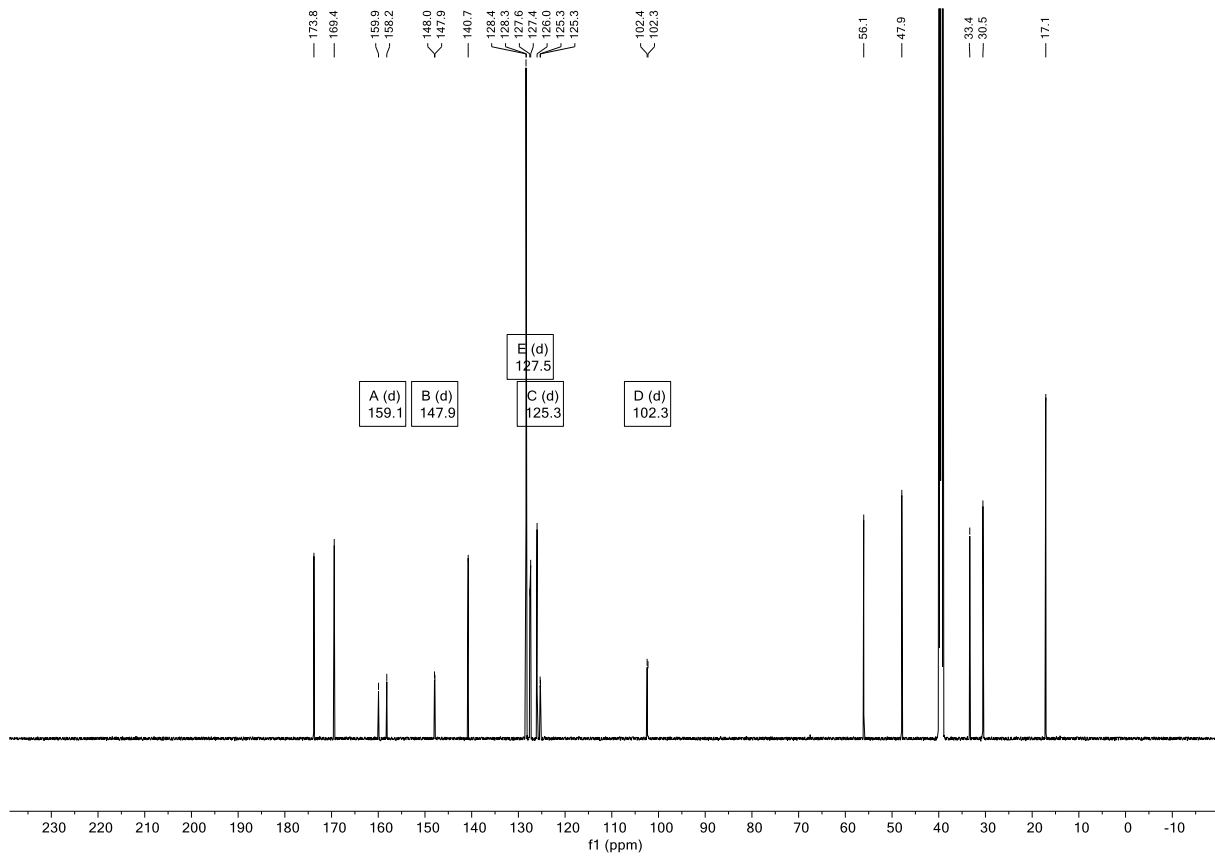
Spektrum 10.4-86:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **387**.



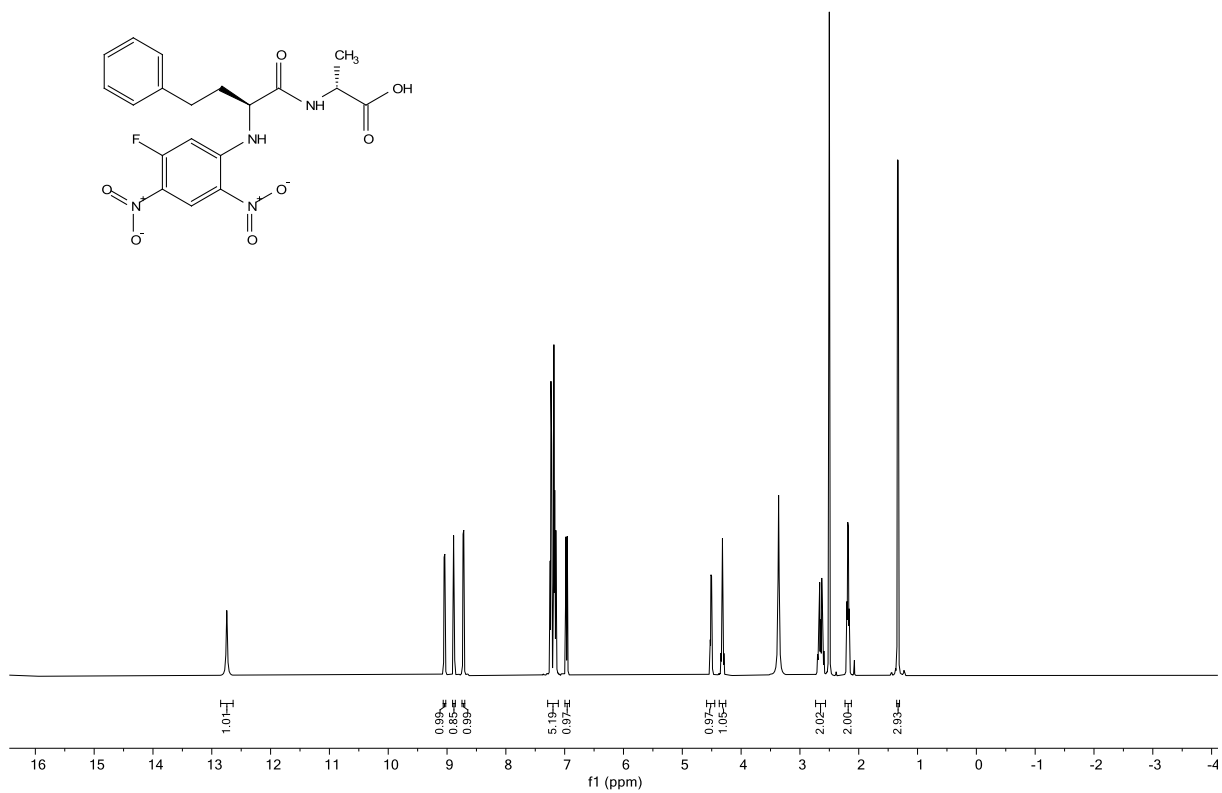
Spektrum 10.4-87: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 405.



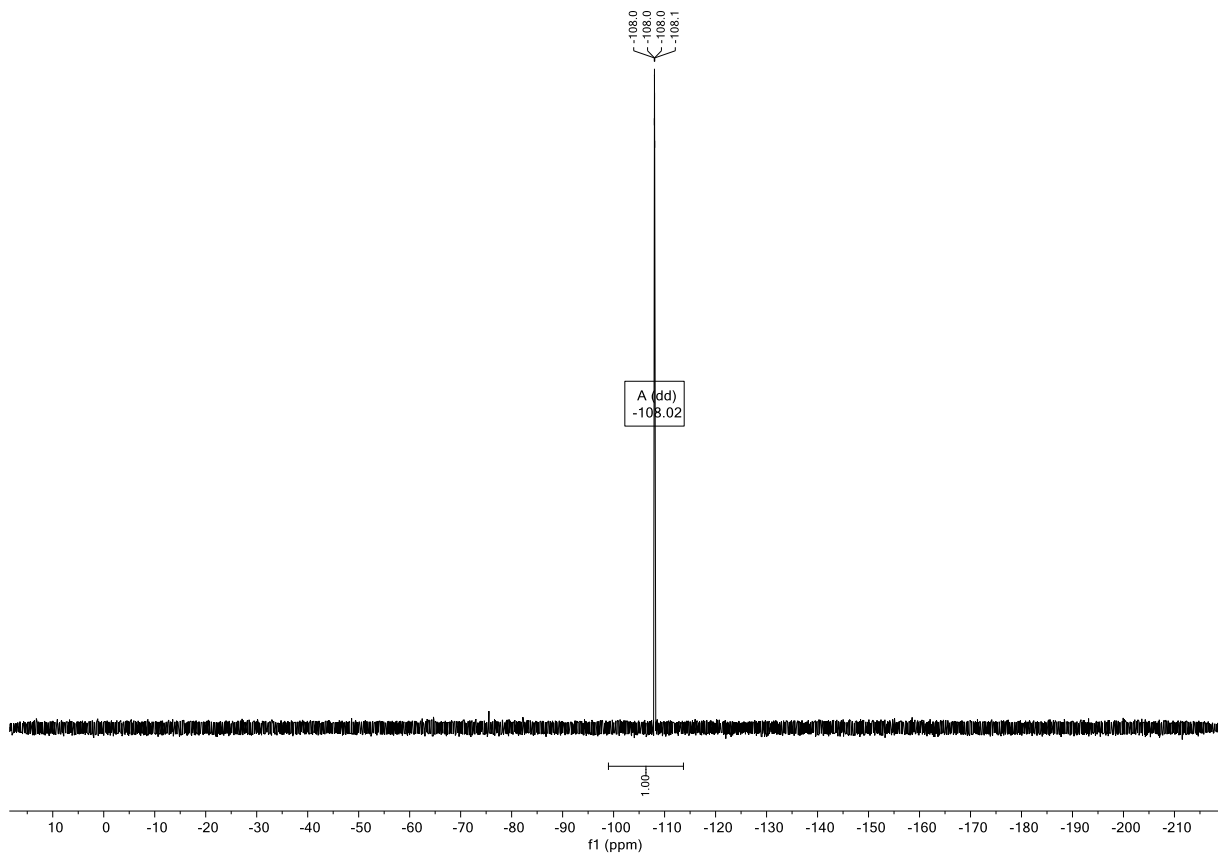
Spektrum 10.4-88: <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>) von 405.



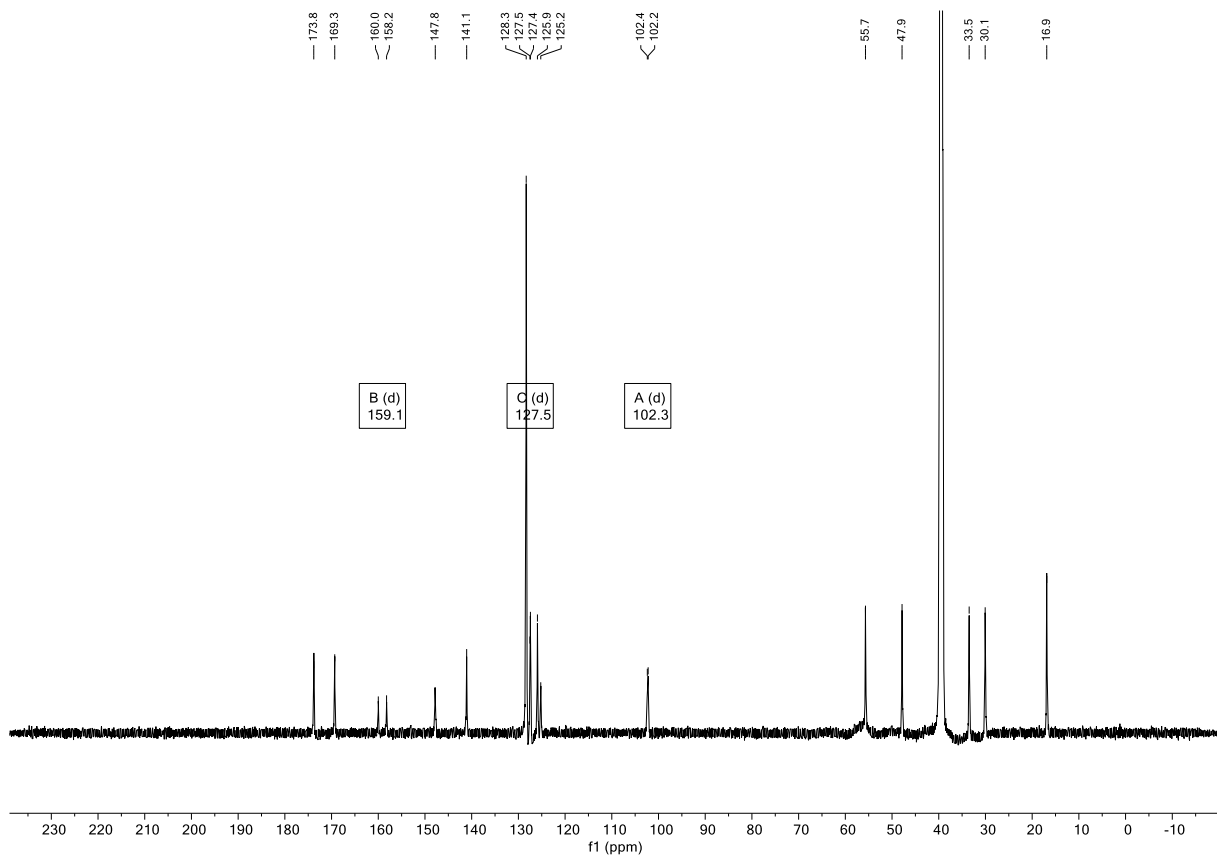
Spektrum 10.4-89:  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **405**.



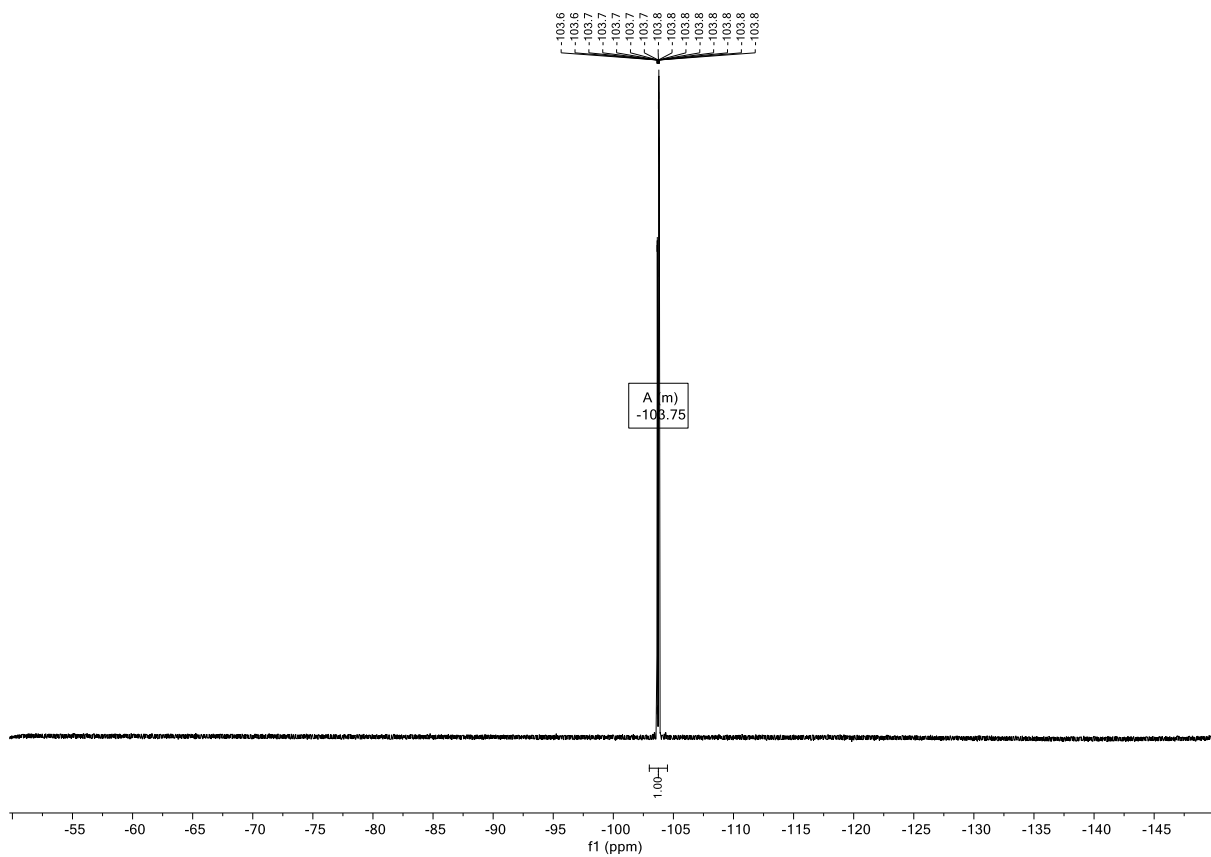
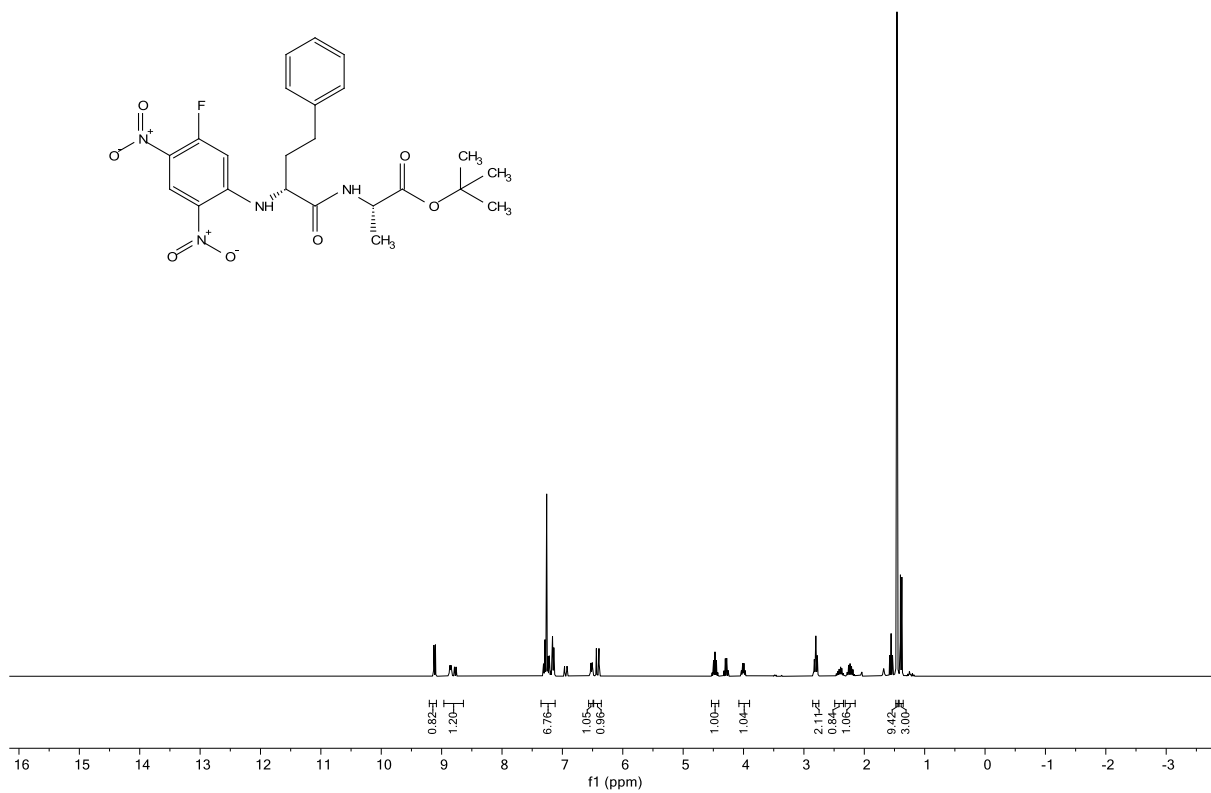
Spektrum 10.4-90: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 406.

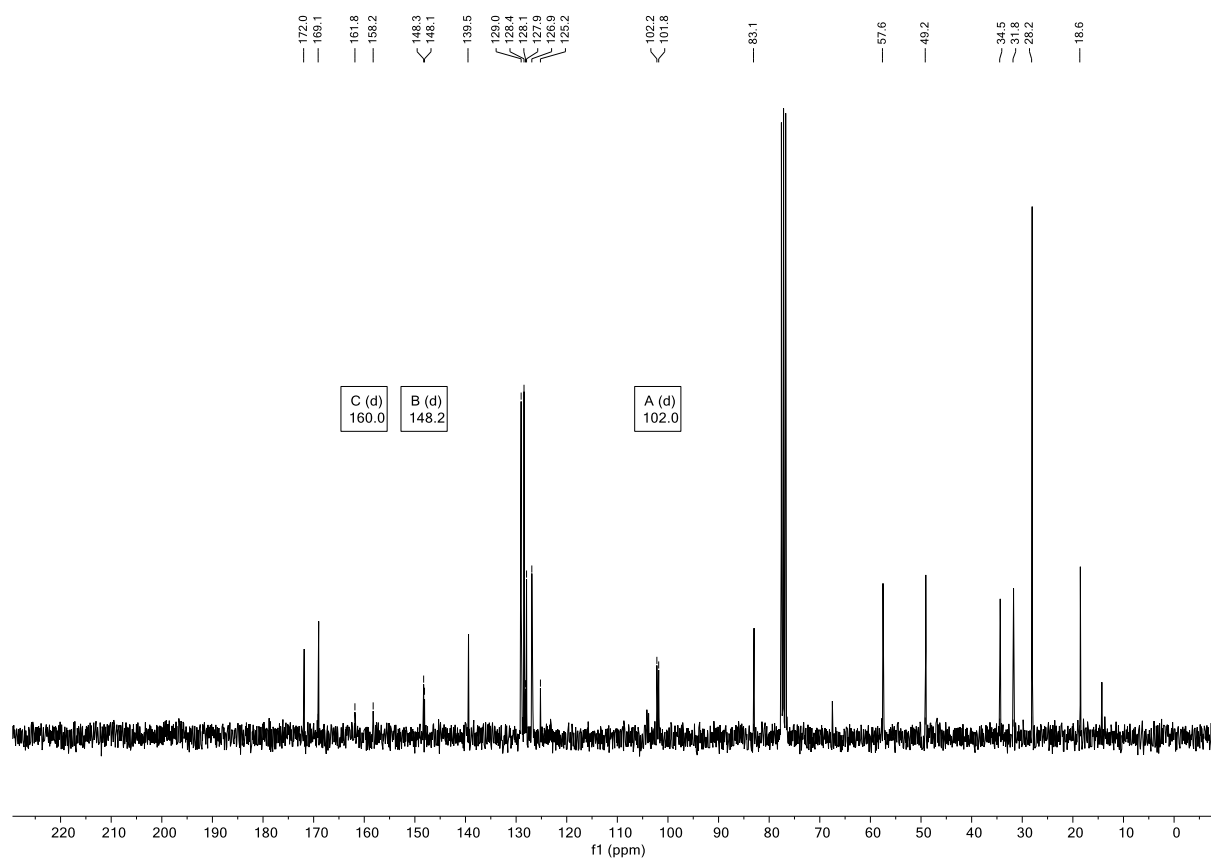


Spektrum 10.4-91: <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>) von 406.

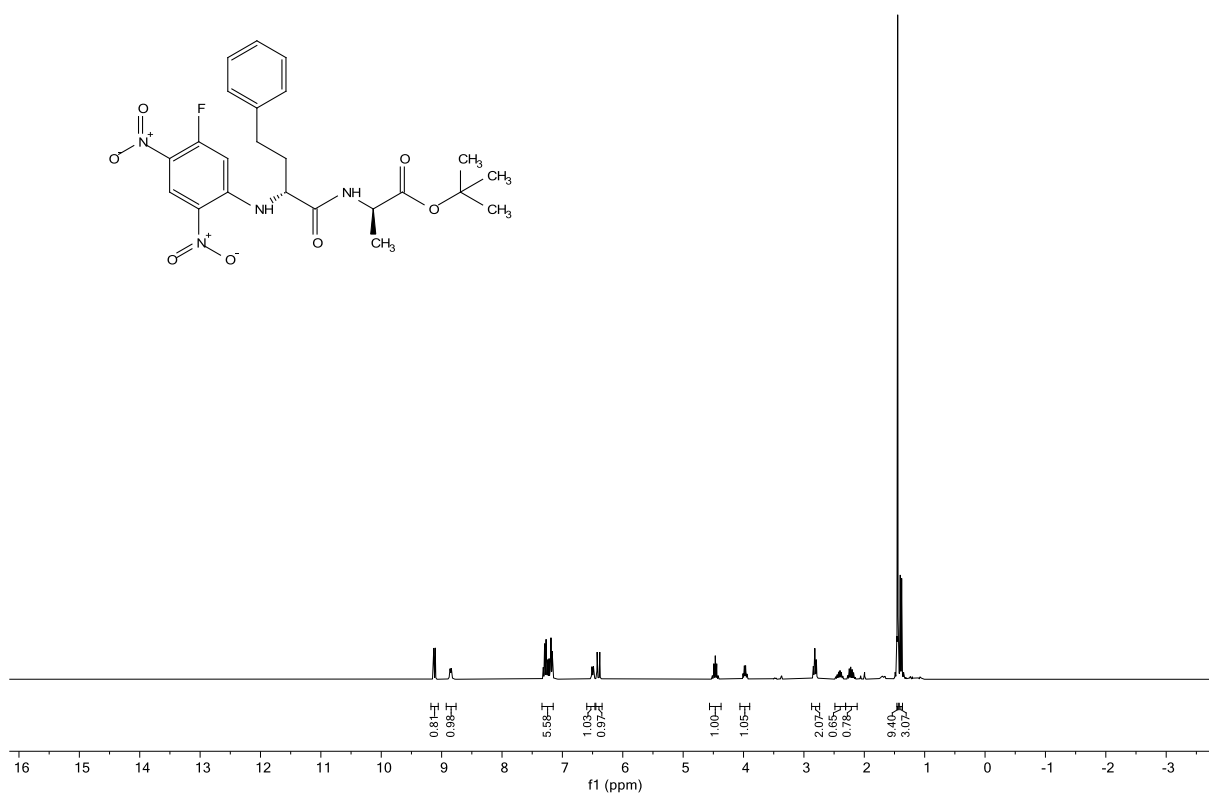
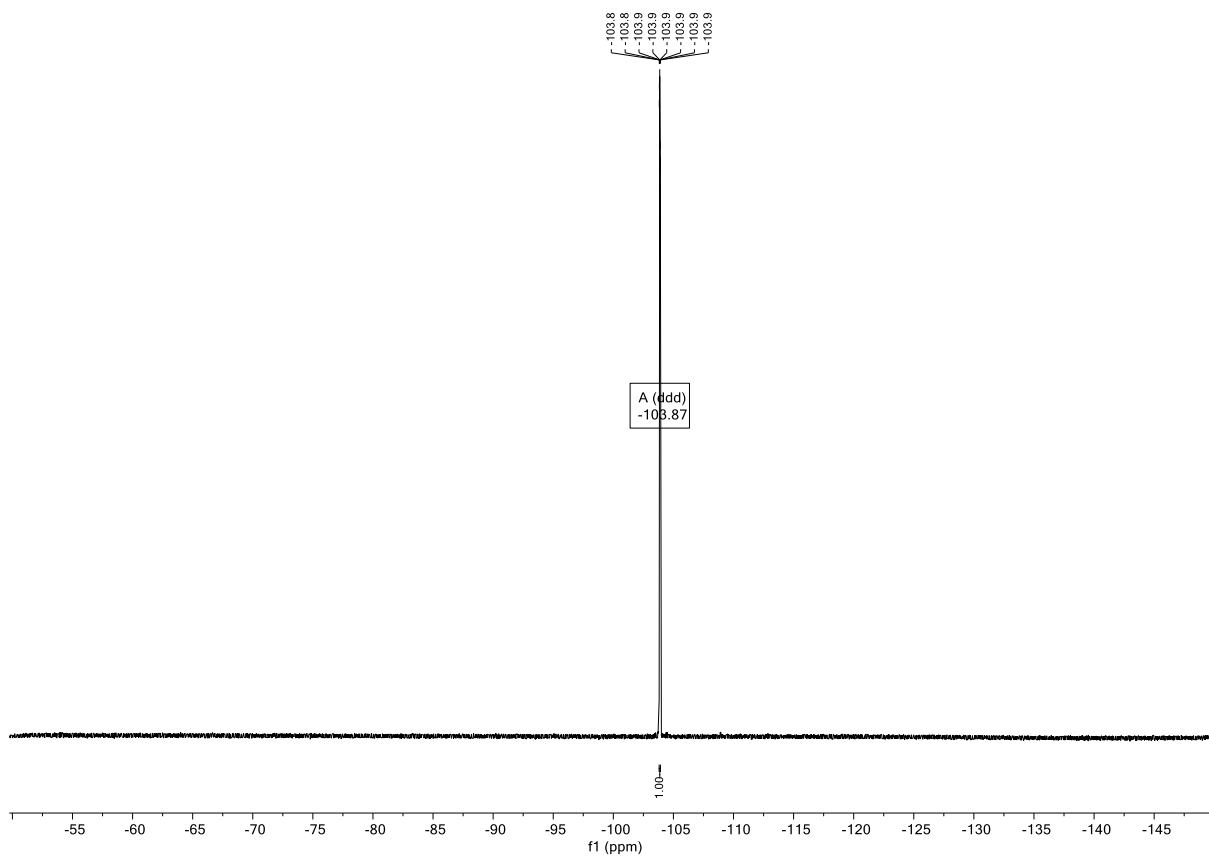


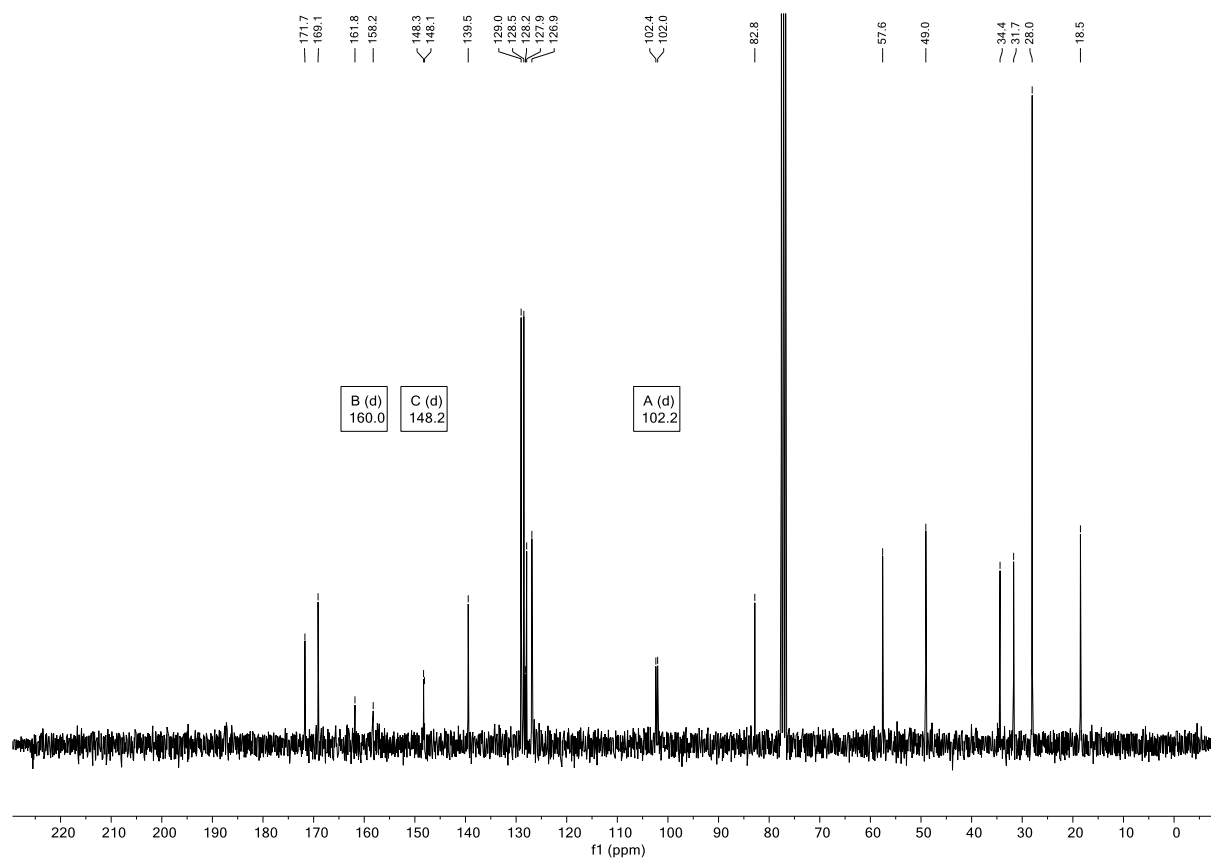
Spektrum 10.4-92:  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **406**.

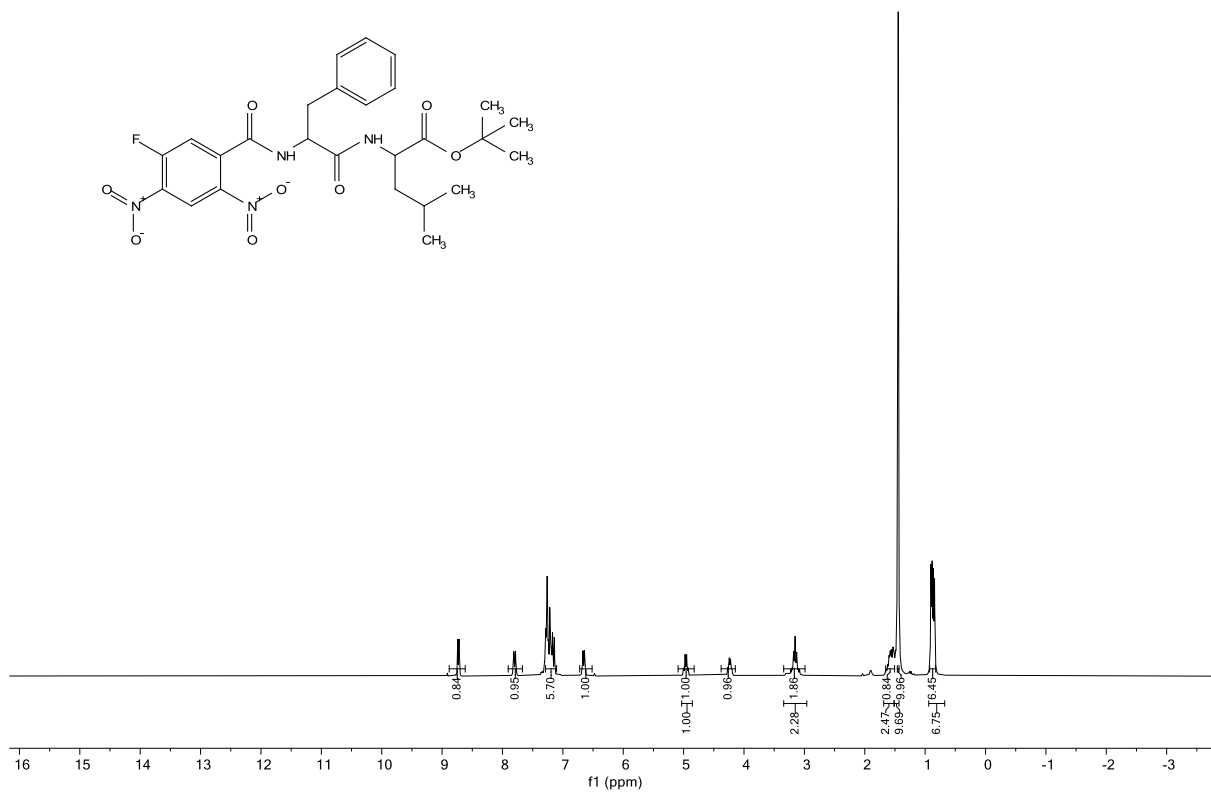




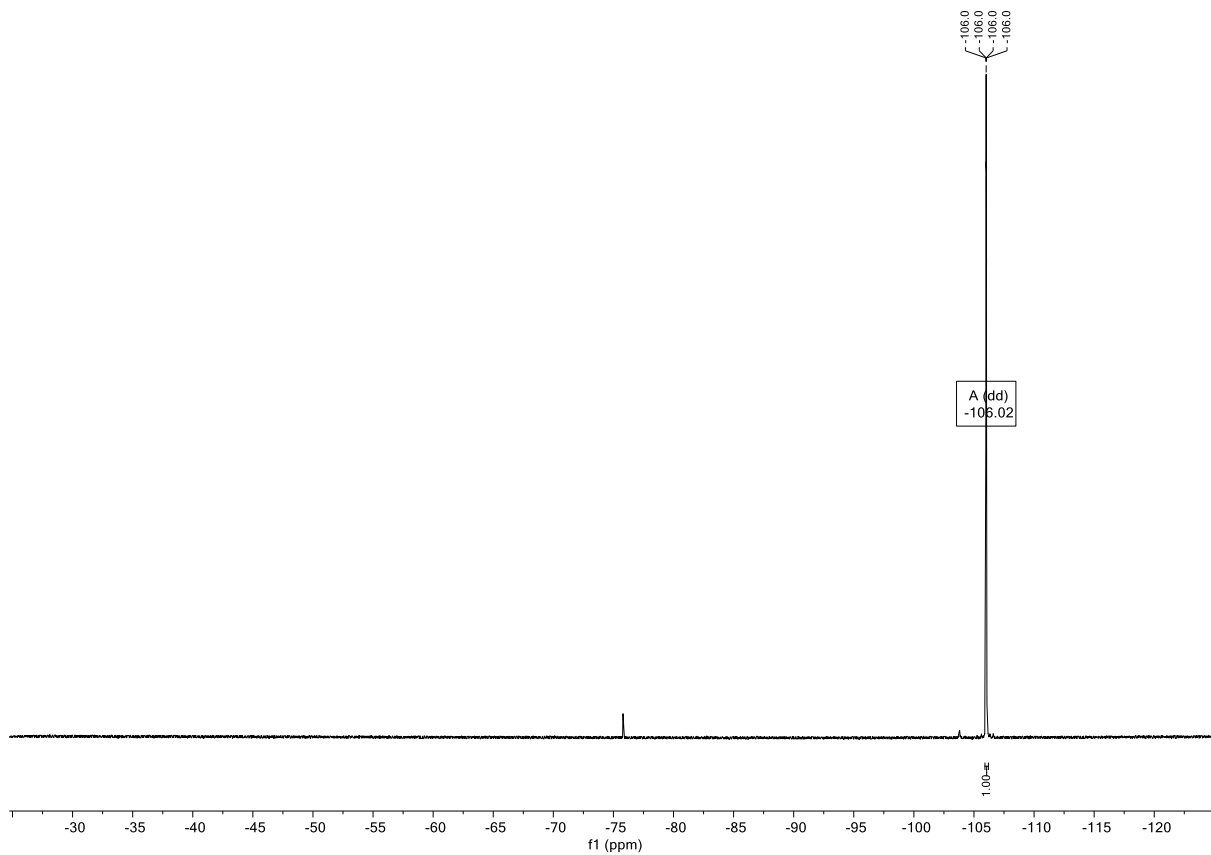
Spektrum 10.4-95:  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **412**.

Spektrum 10.4-96: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 413.Spektrum 10.4-97: <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 413.

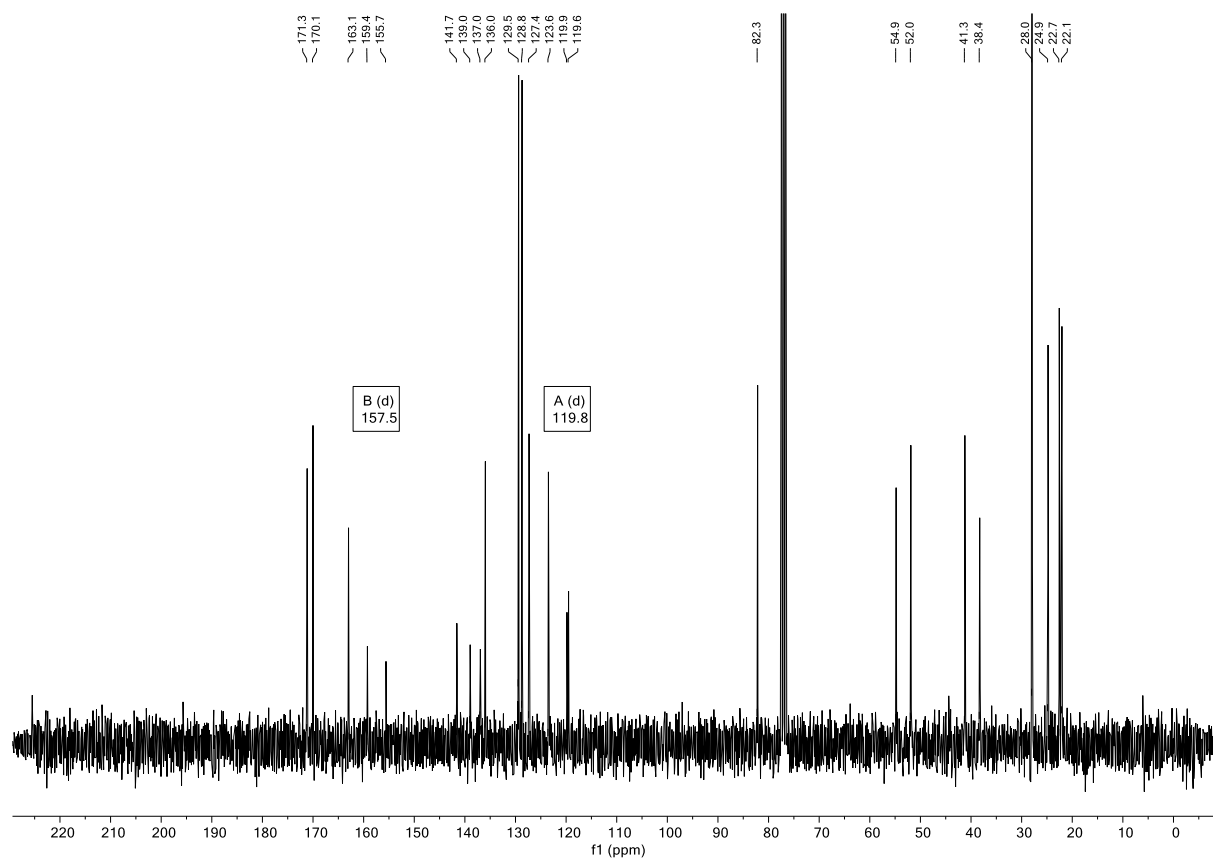
Spektrum 10.4-98:  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 413.



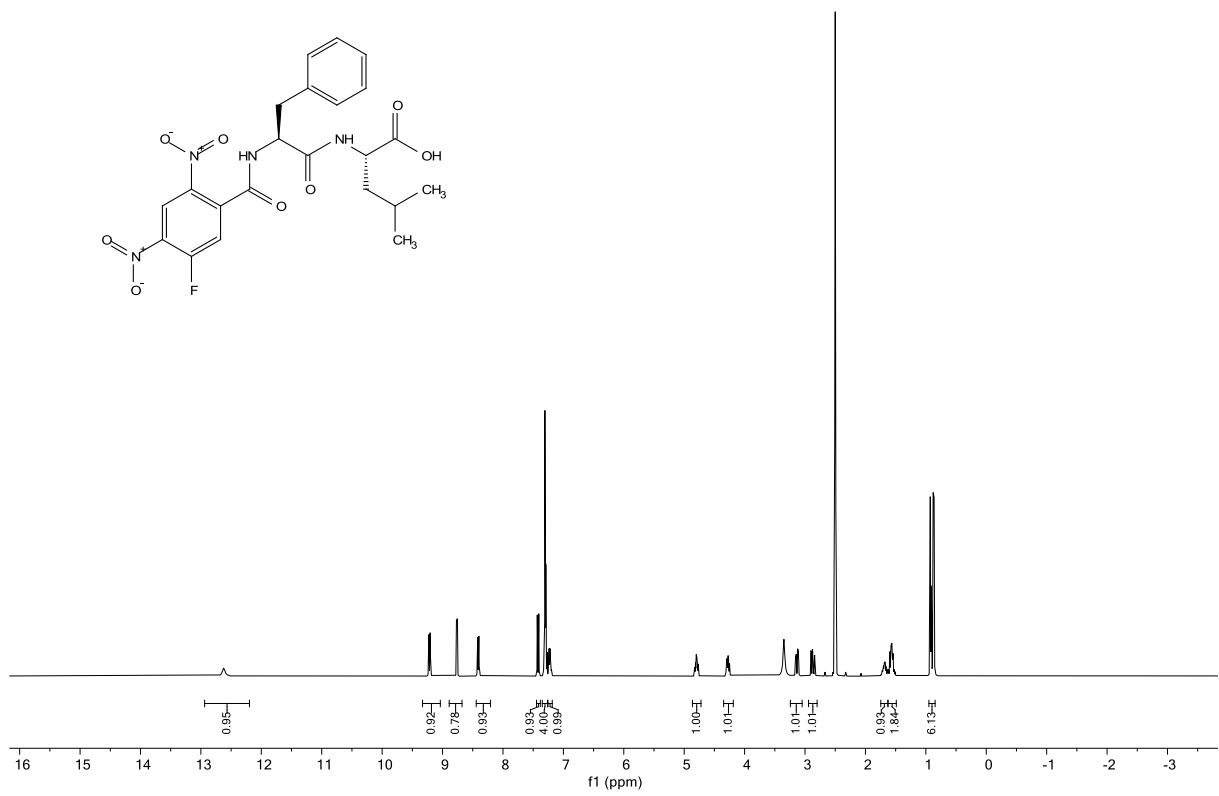
Spektrum 10.4-99:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **392**.



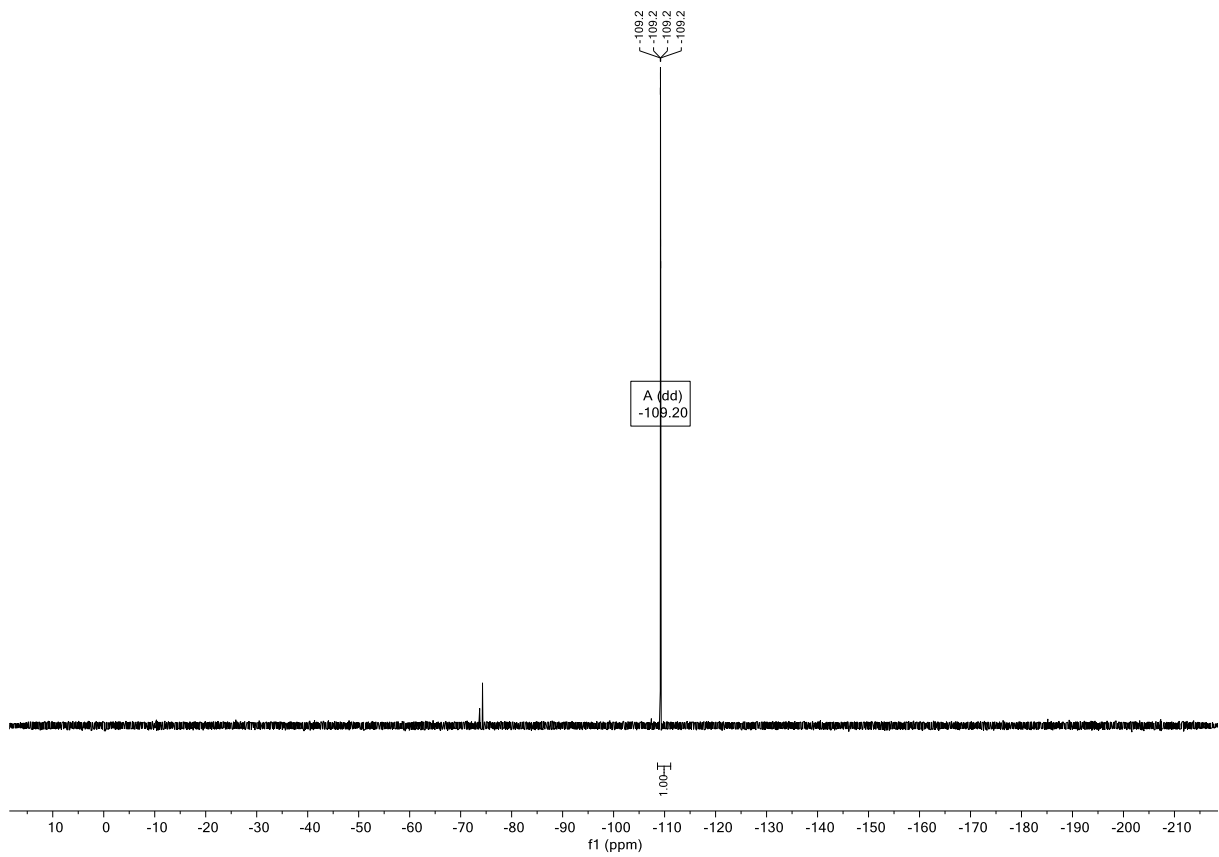
Spektrum 10.4-100:  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **392**.



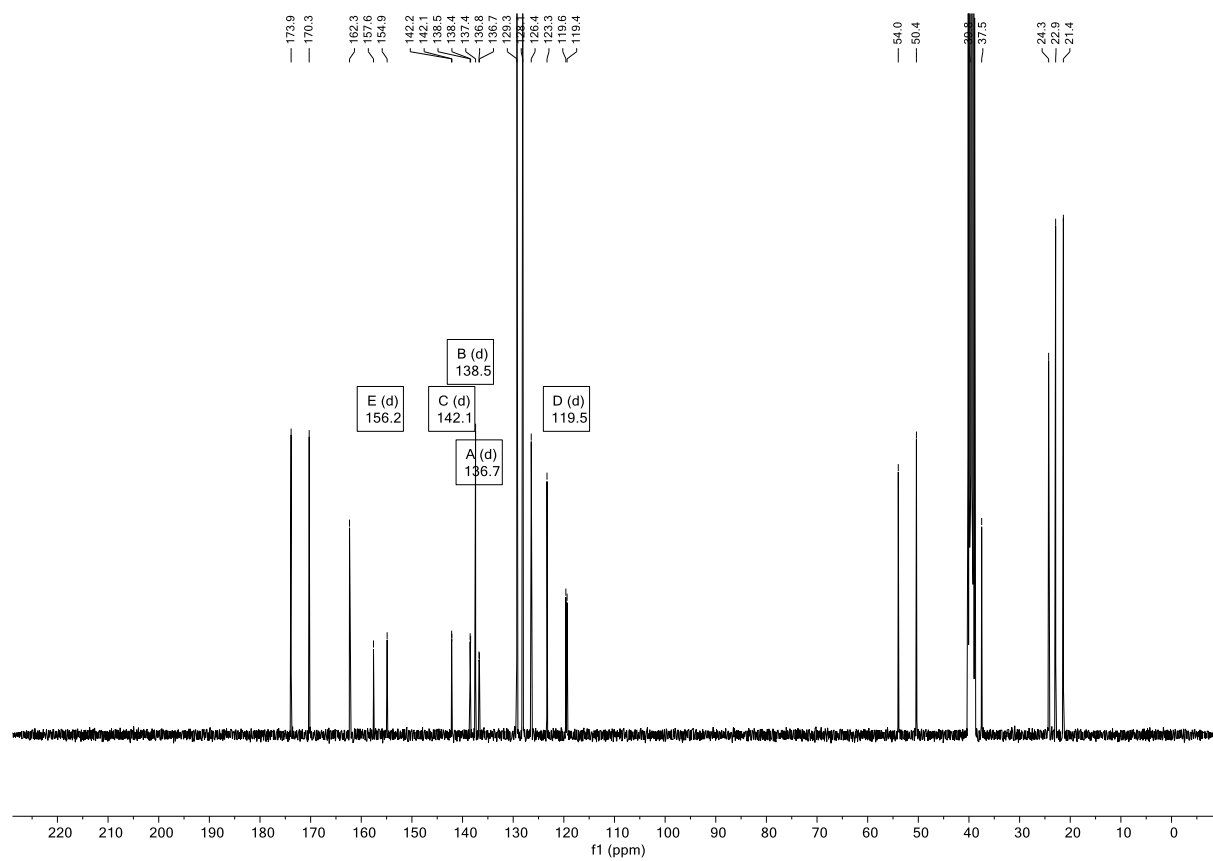
Spektrum 10.4-101:  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **392**.



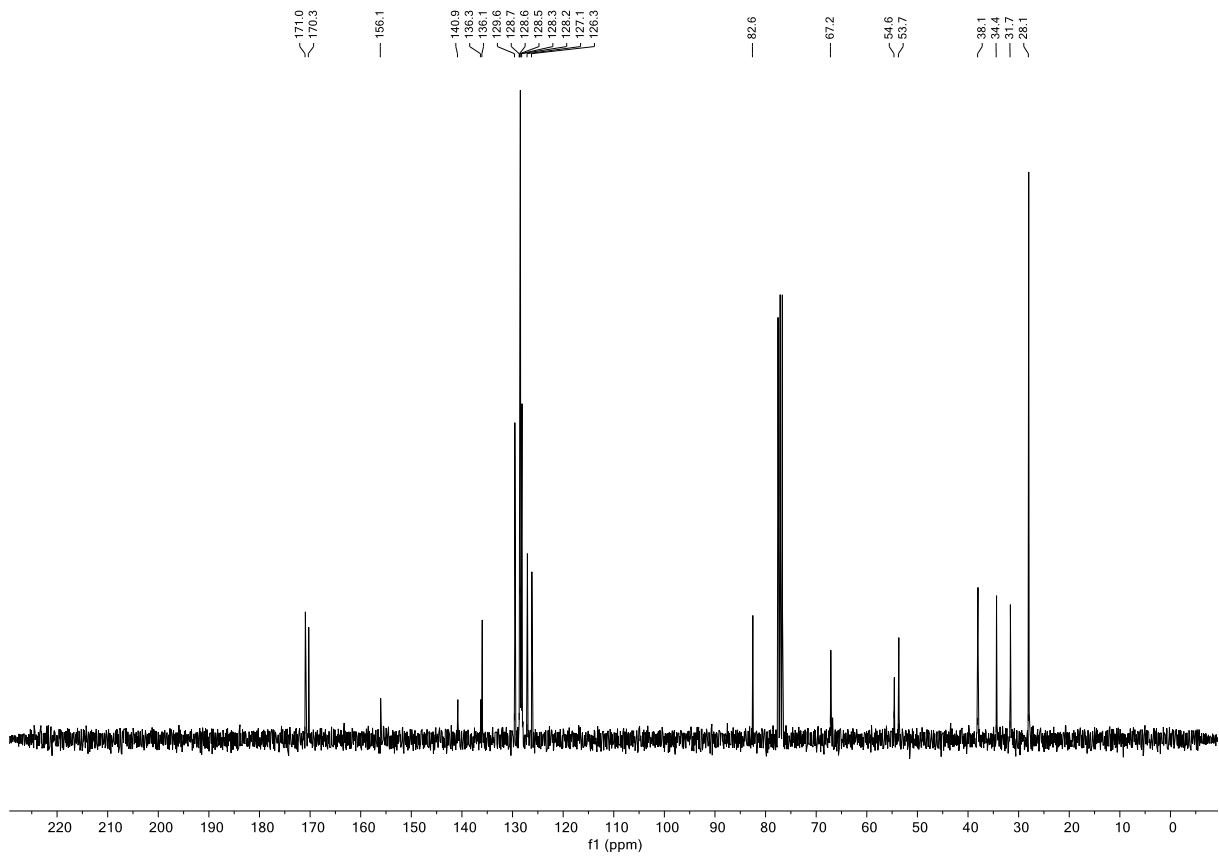
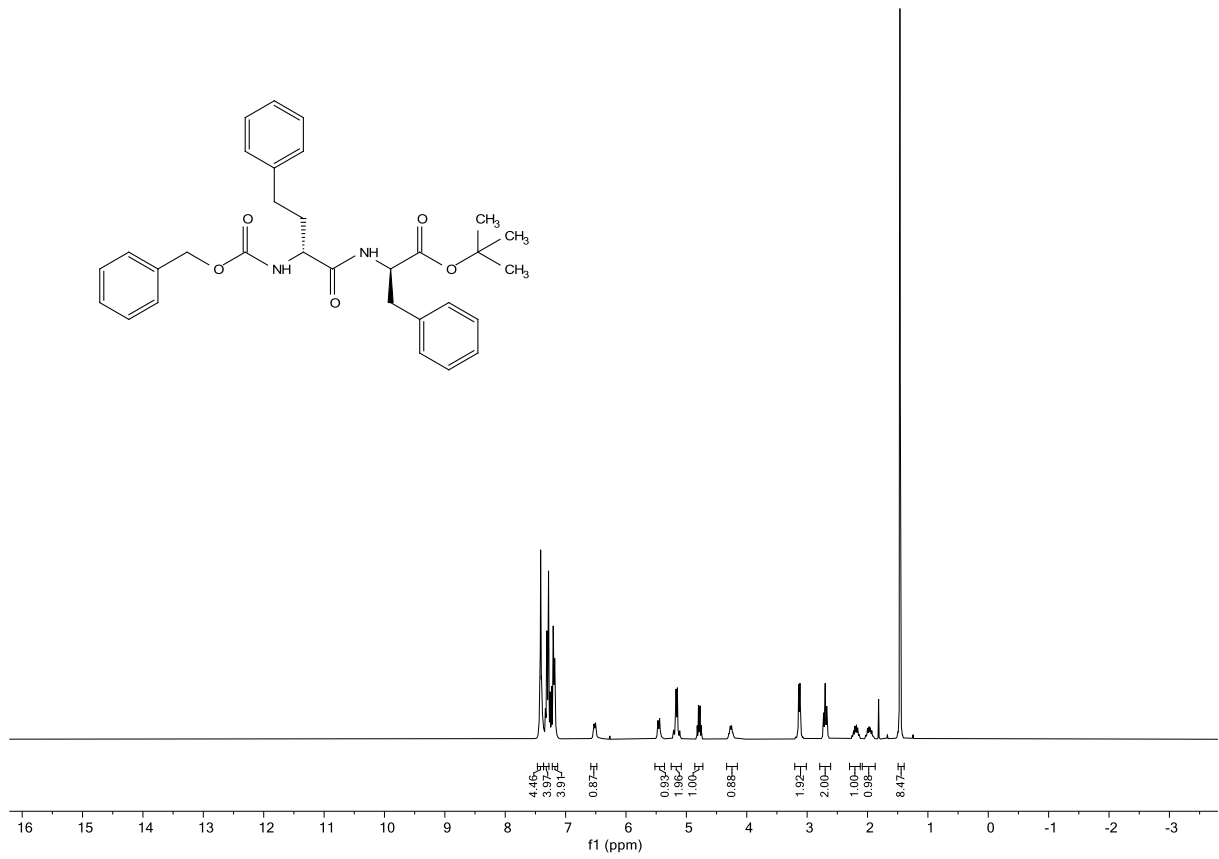
Spektrum 10.4-102: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **390**.

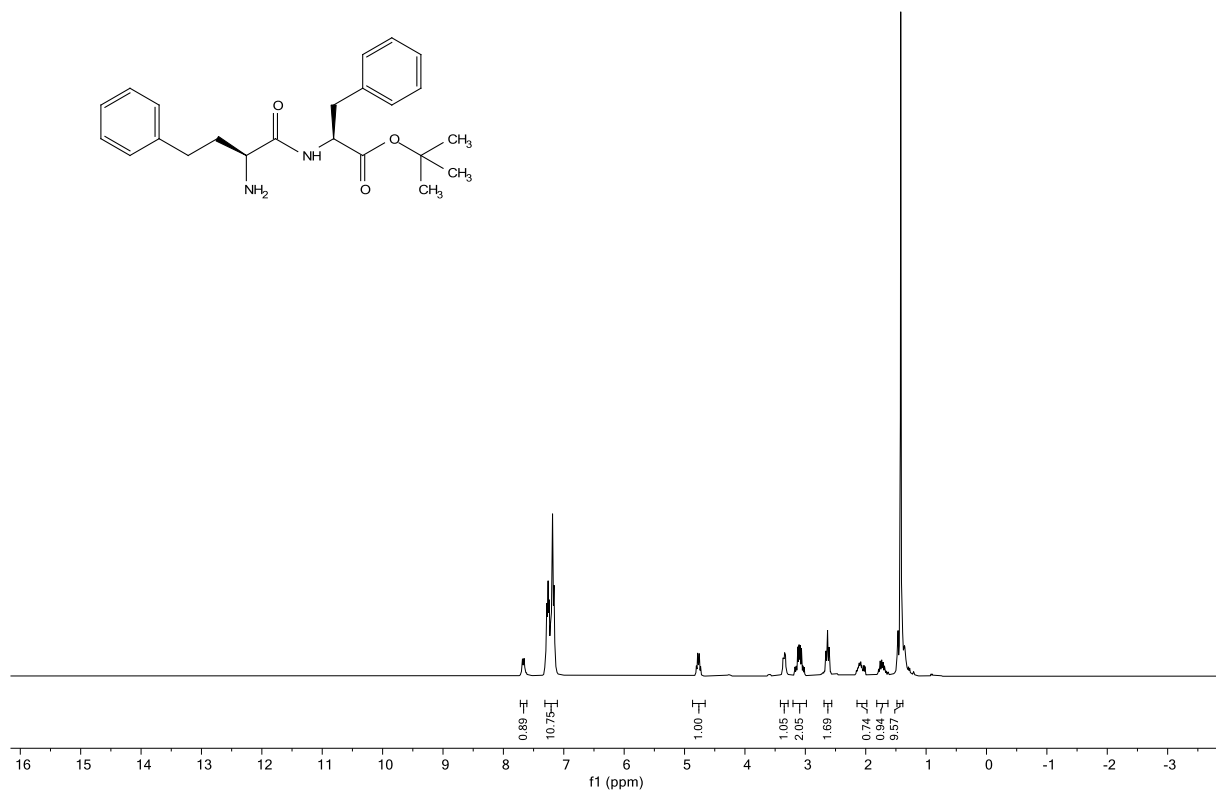


Spektrum 10.4-103: <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von **390**.

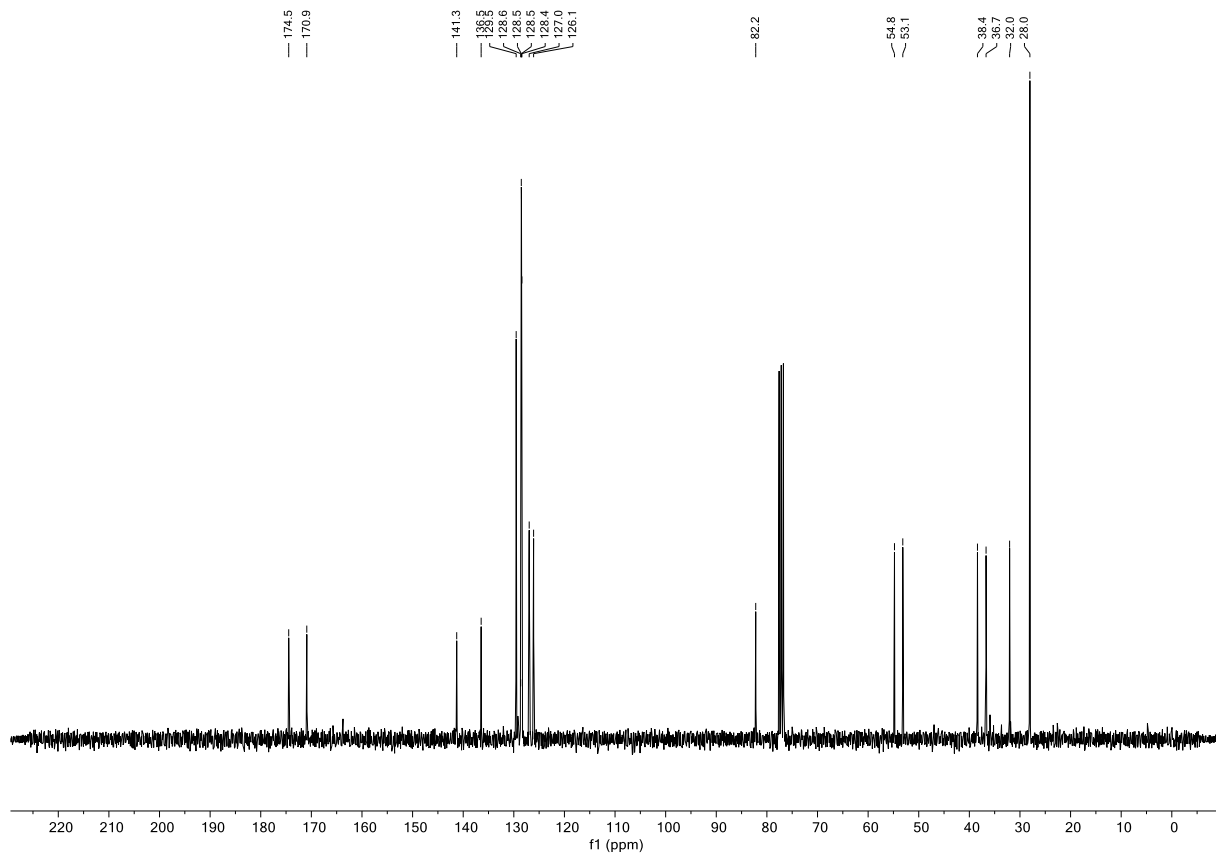


Spektrum 10.4-104:  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **390**.

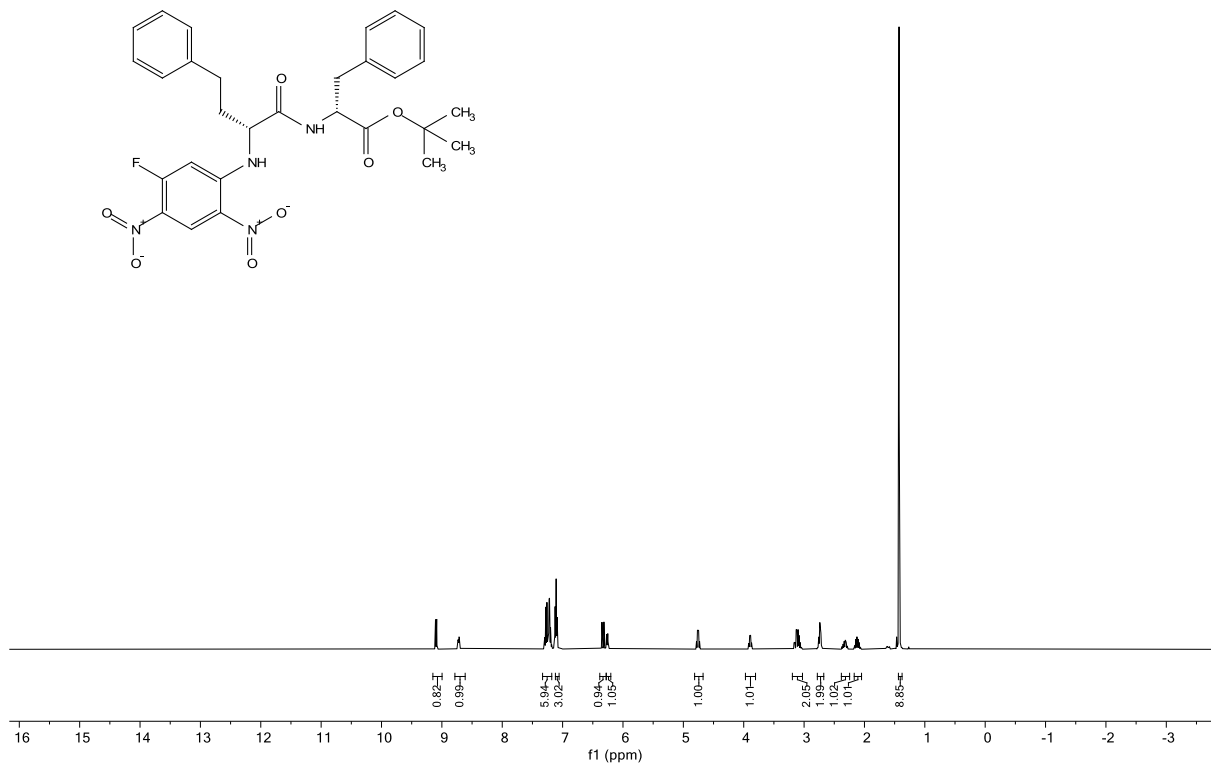




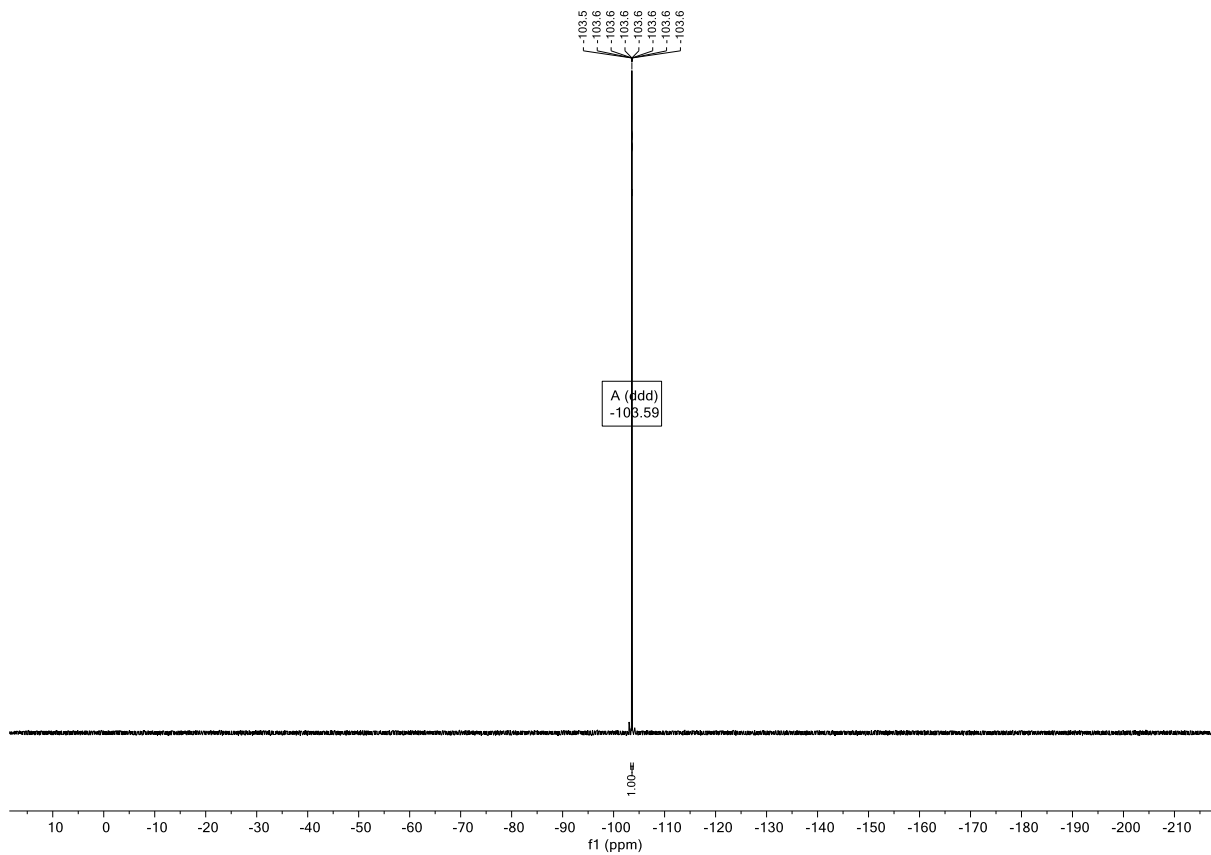
Spektrum 10.4-107: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **420**.



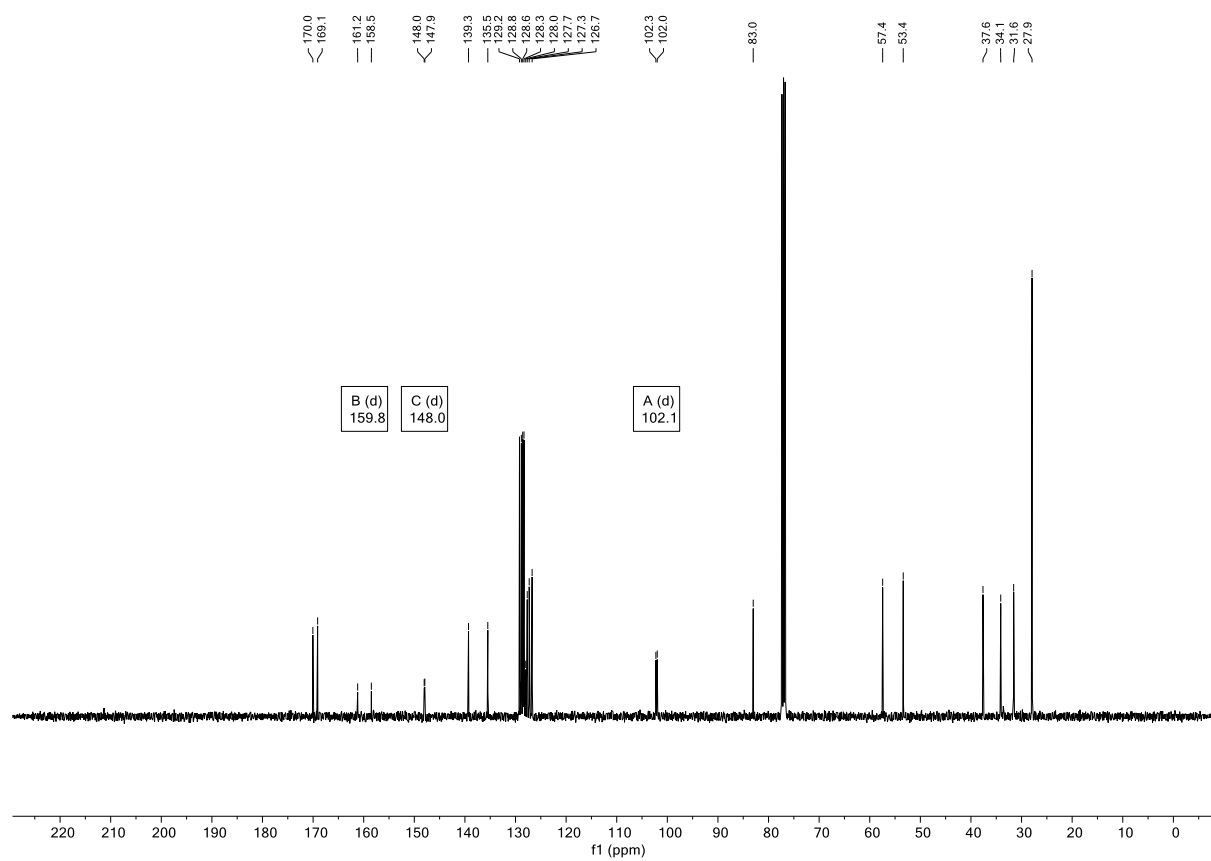
Spektrum 10.4-108: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **420**.



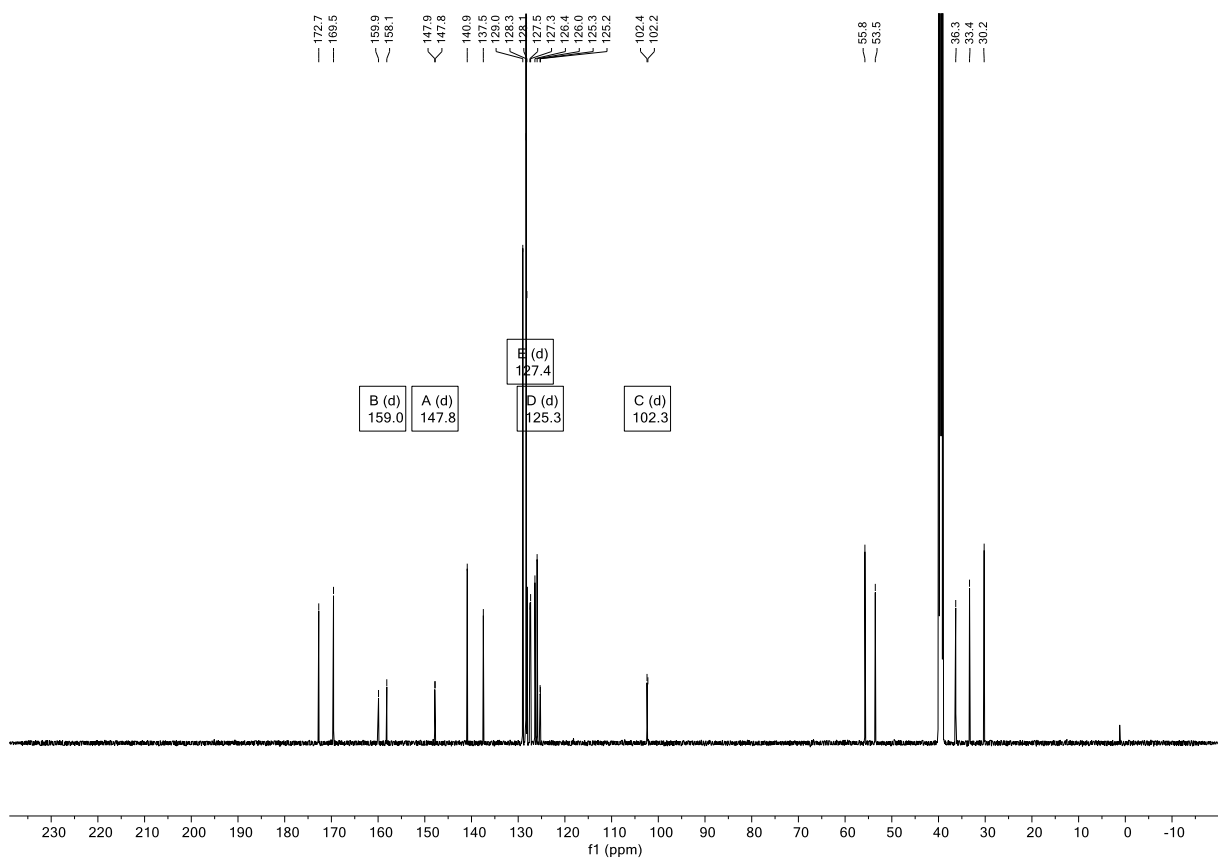
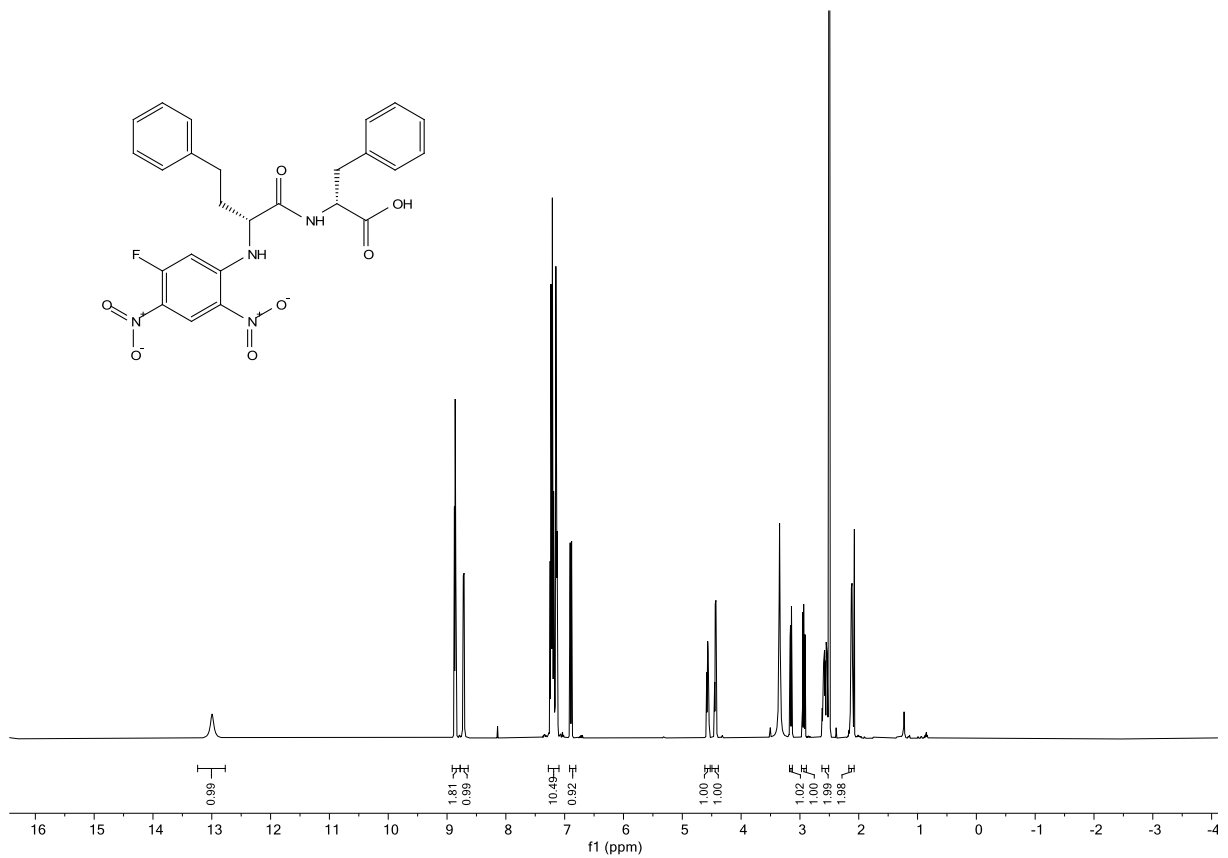
Spektrum 10.4-109: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **421**.



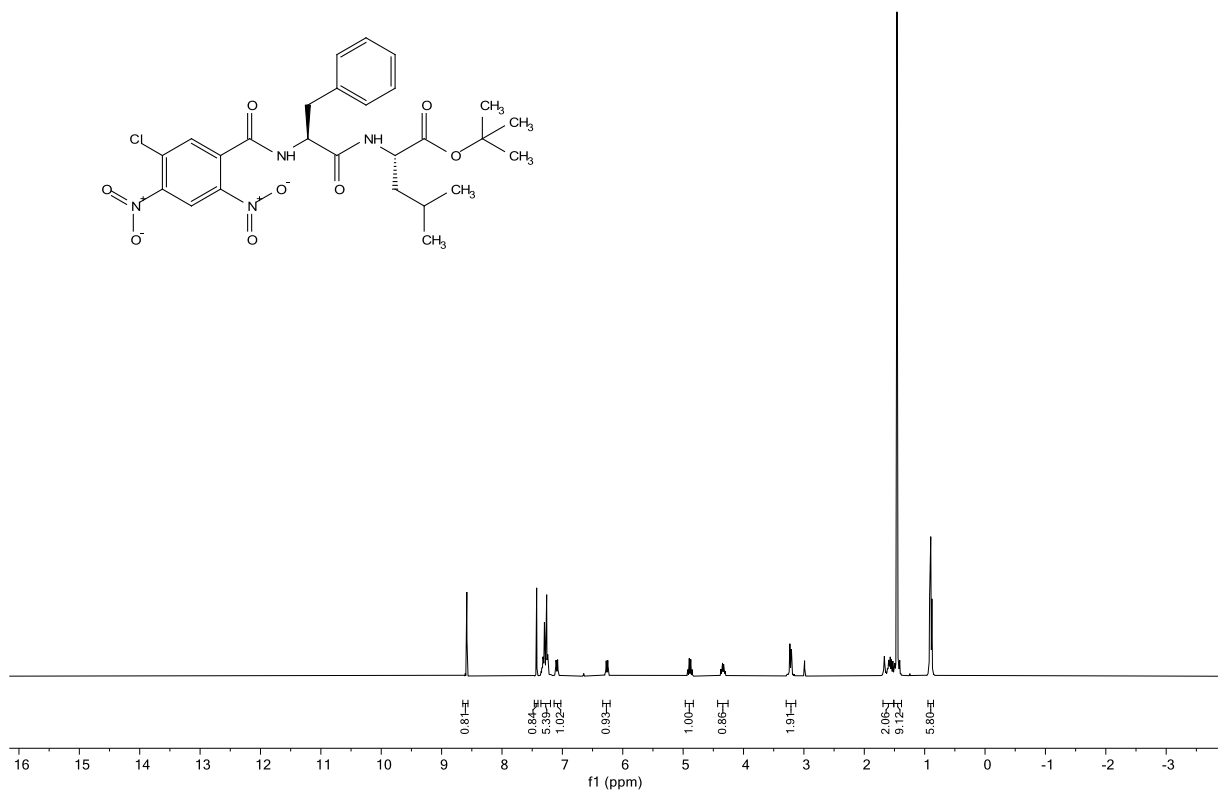
Spektrum 10.4-110: <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **421**.



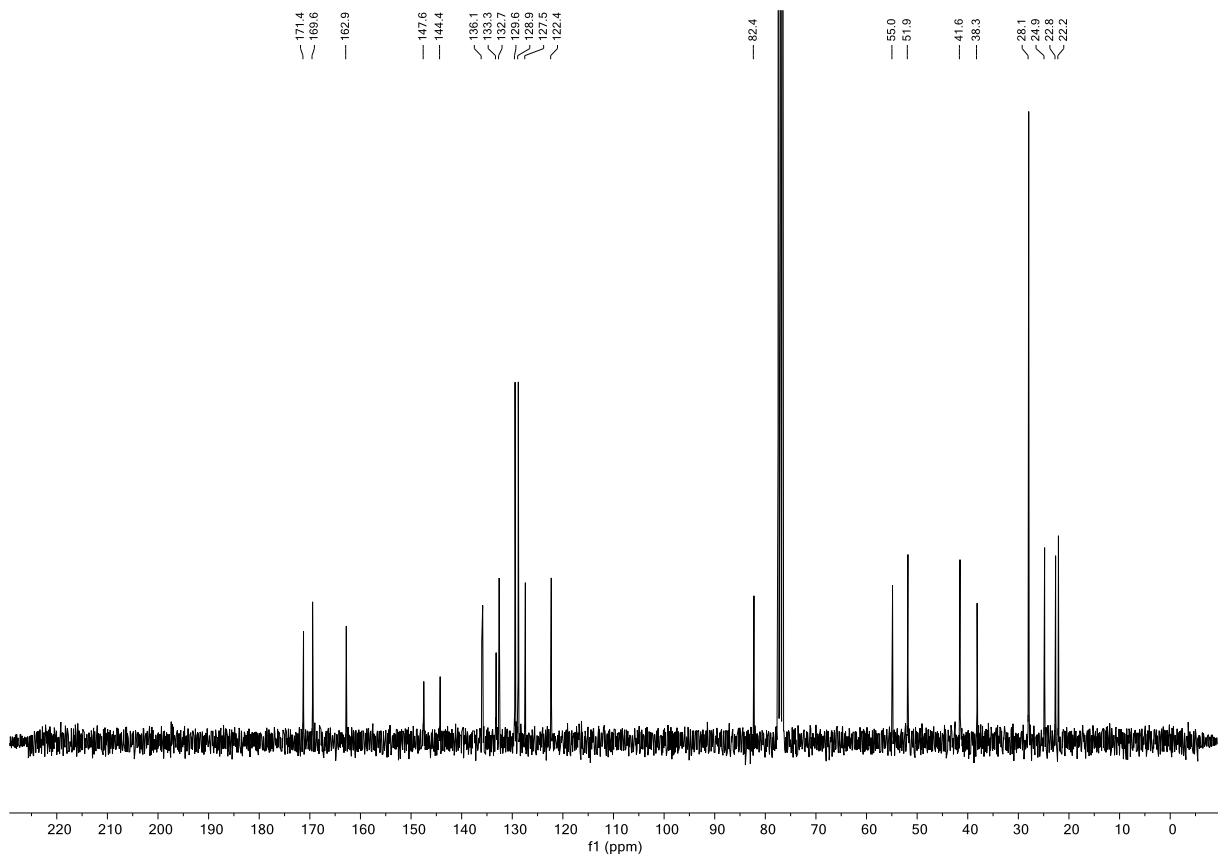
Spektrum 10.4-111:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **421**.



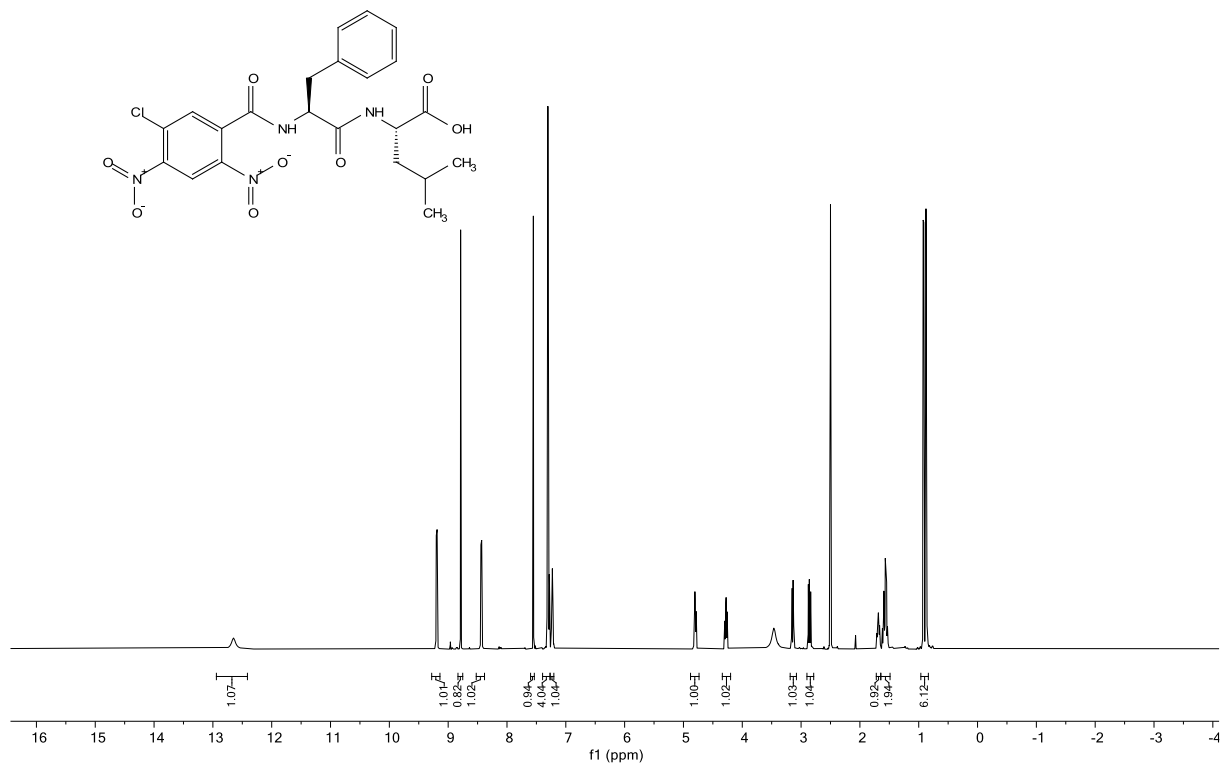
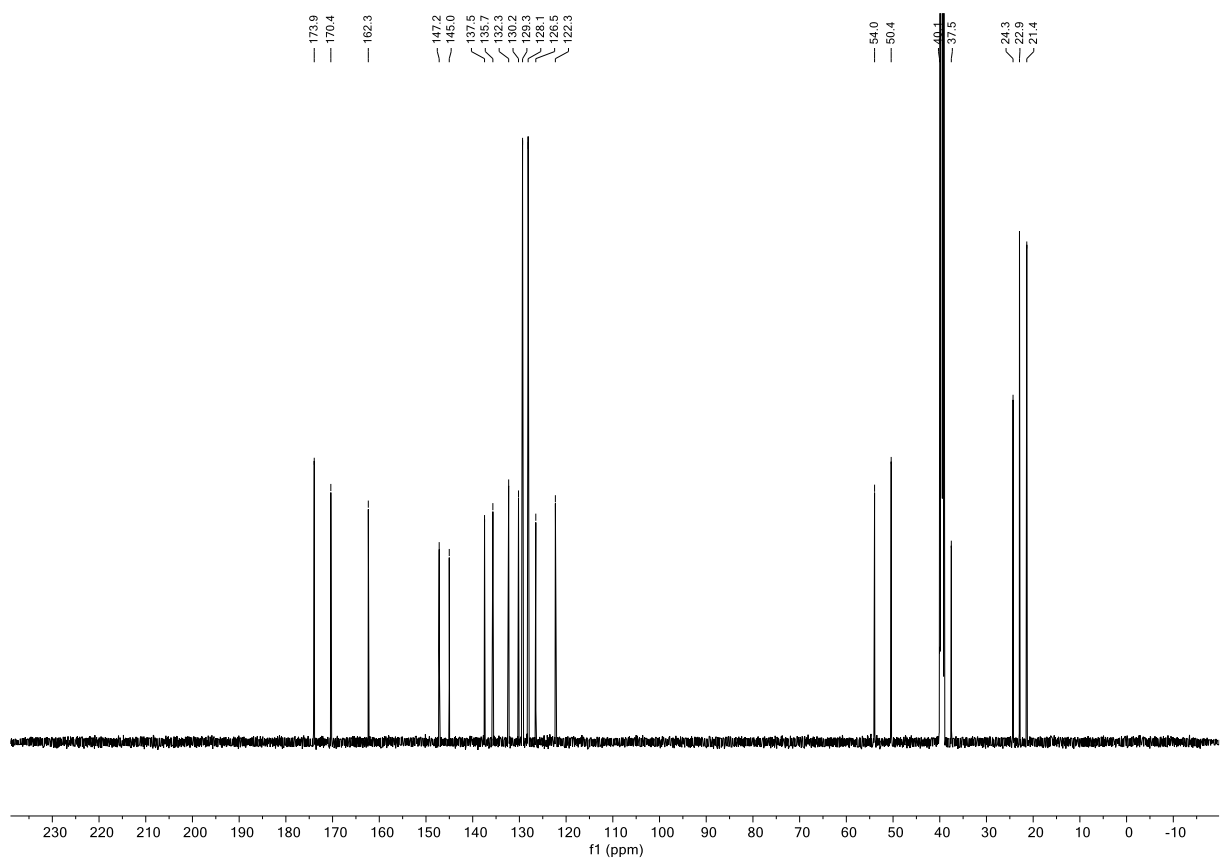




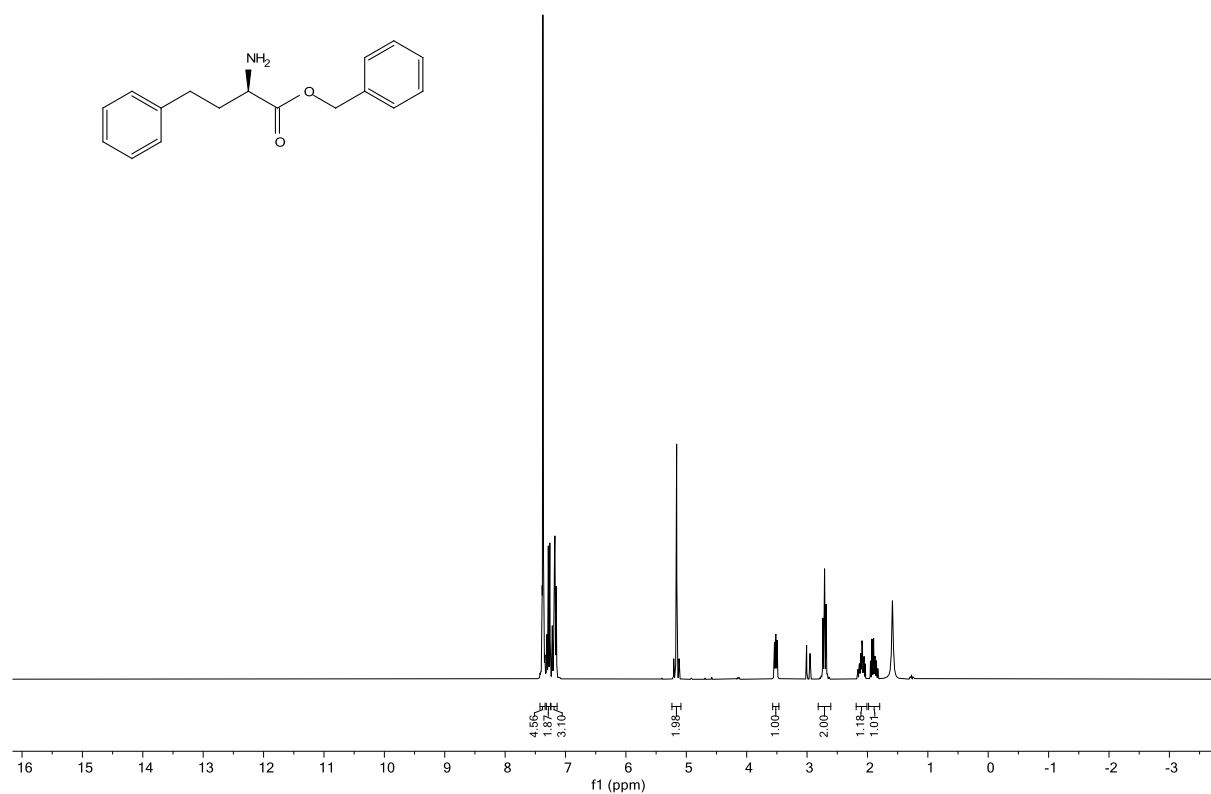
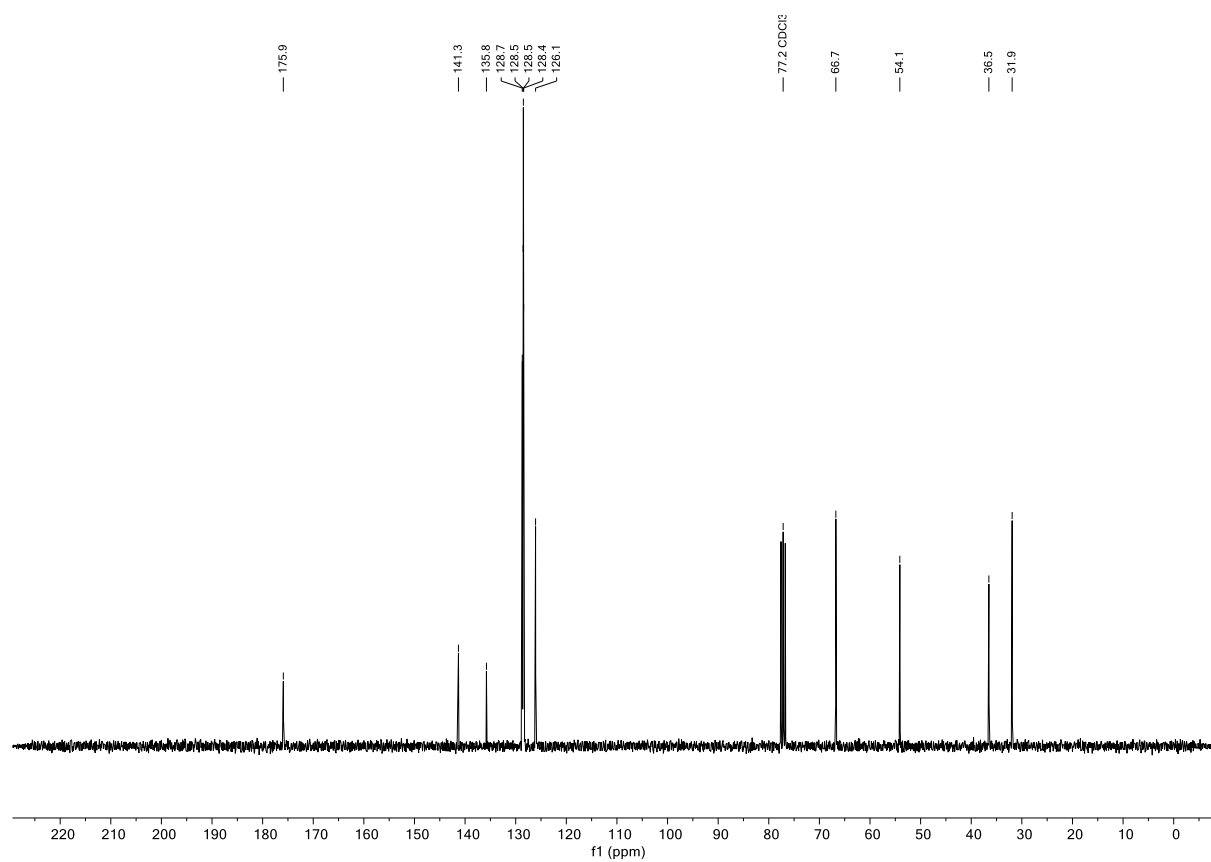
Spektrum 10.4-115: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **562**.

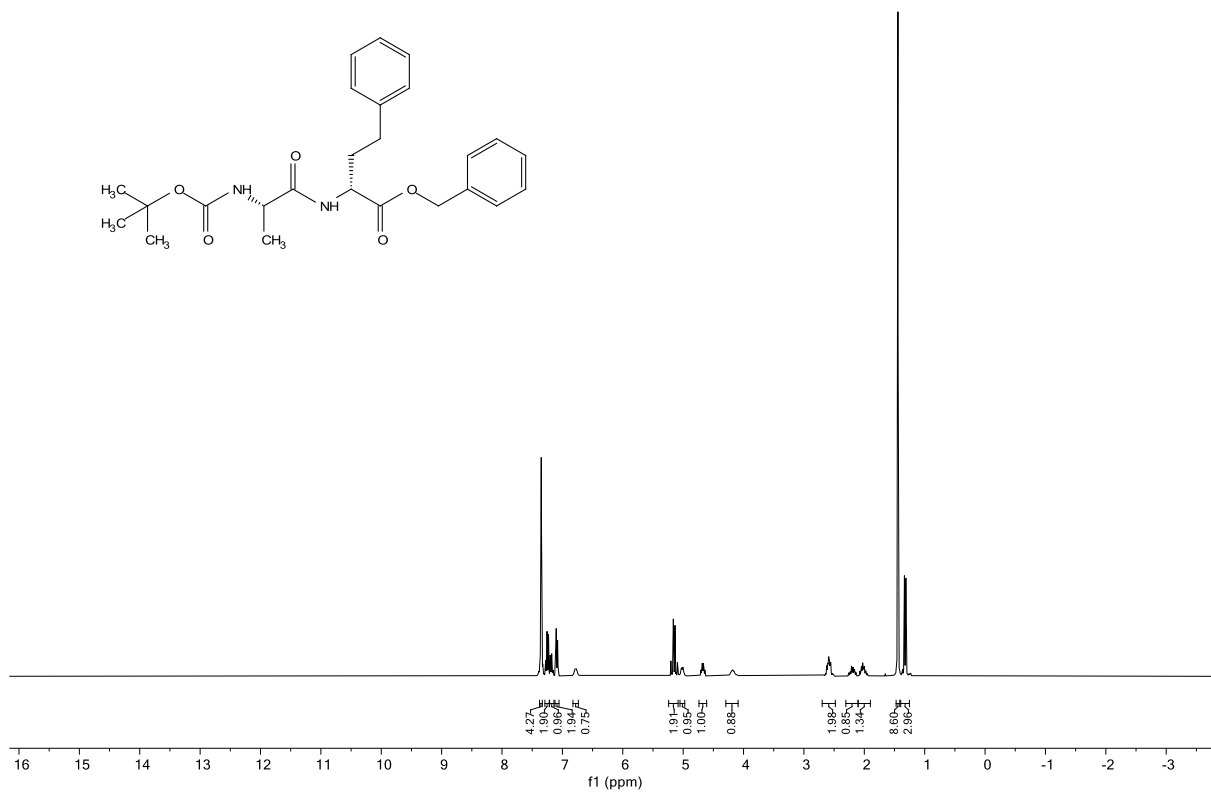


Spektrum 10.4-116: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **562**.

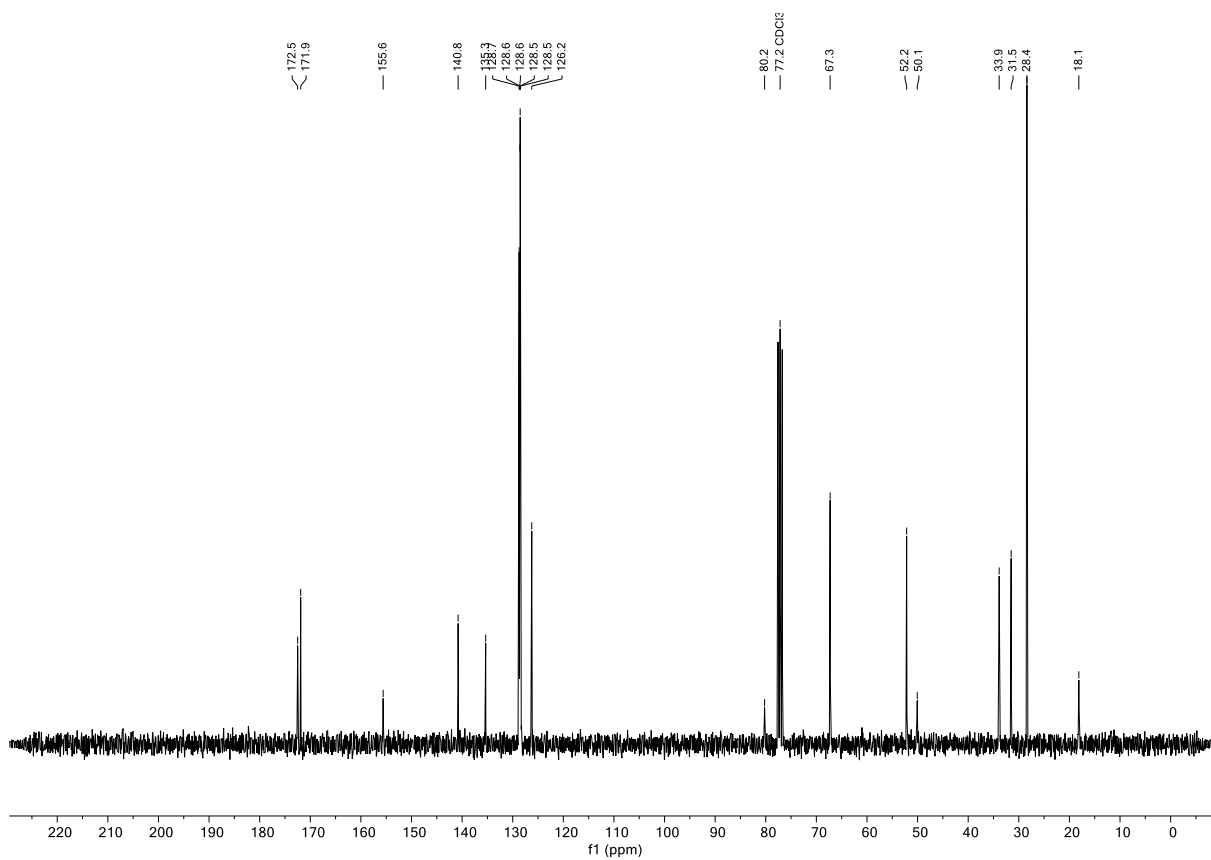
Spektrum 10.4-117: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 391.Spektrum 10.4-118: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 391.



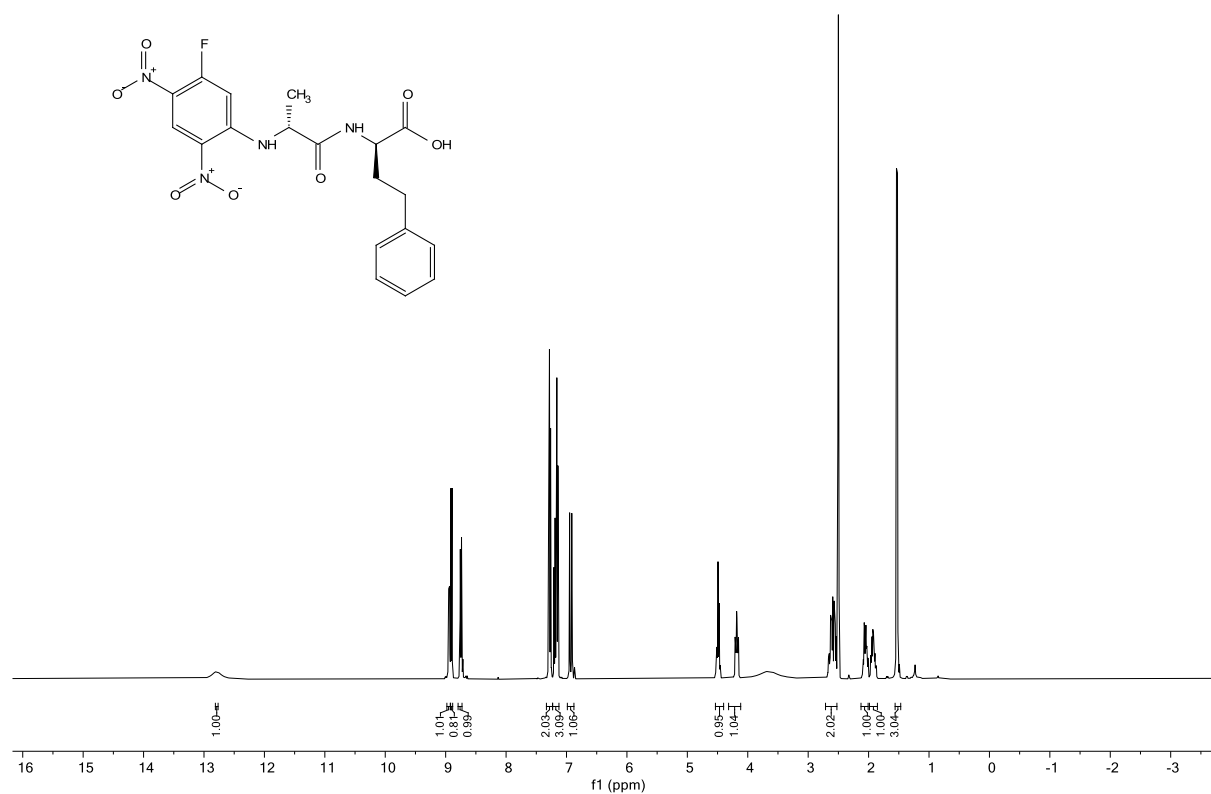
Spektrum 10.4-121: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 415.Spektrum 10.4-122: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 415.



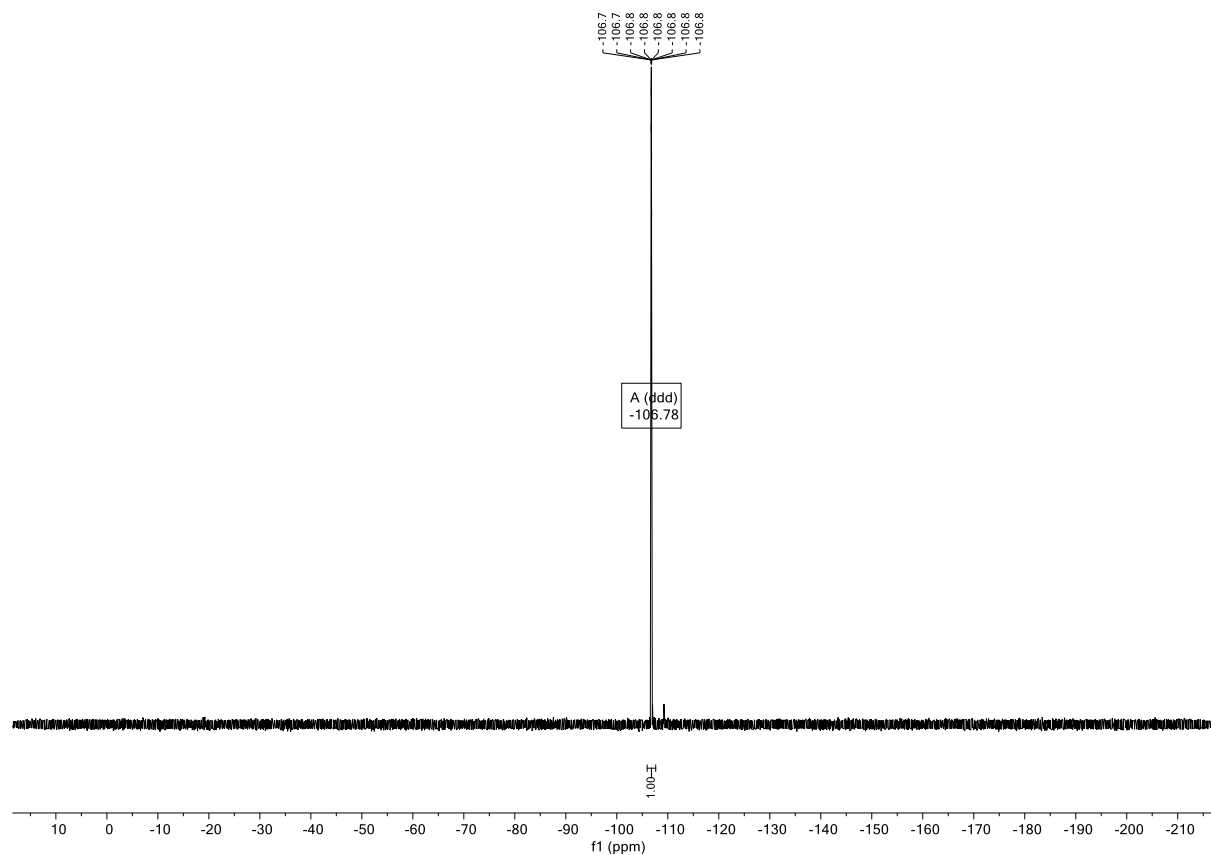
Spektrum 10.4-123: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 417.



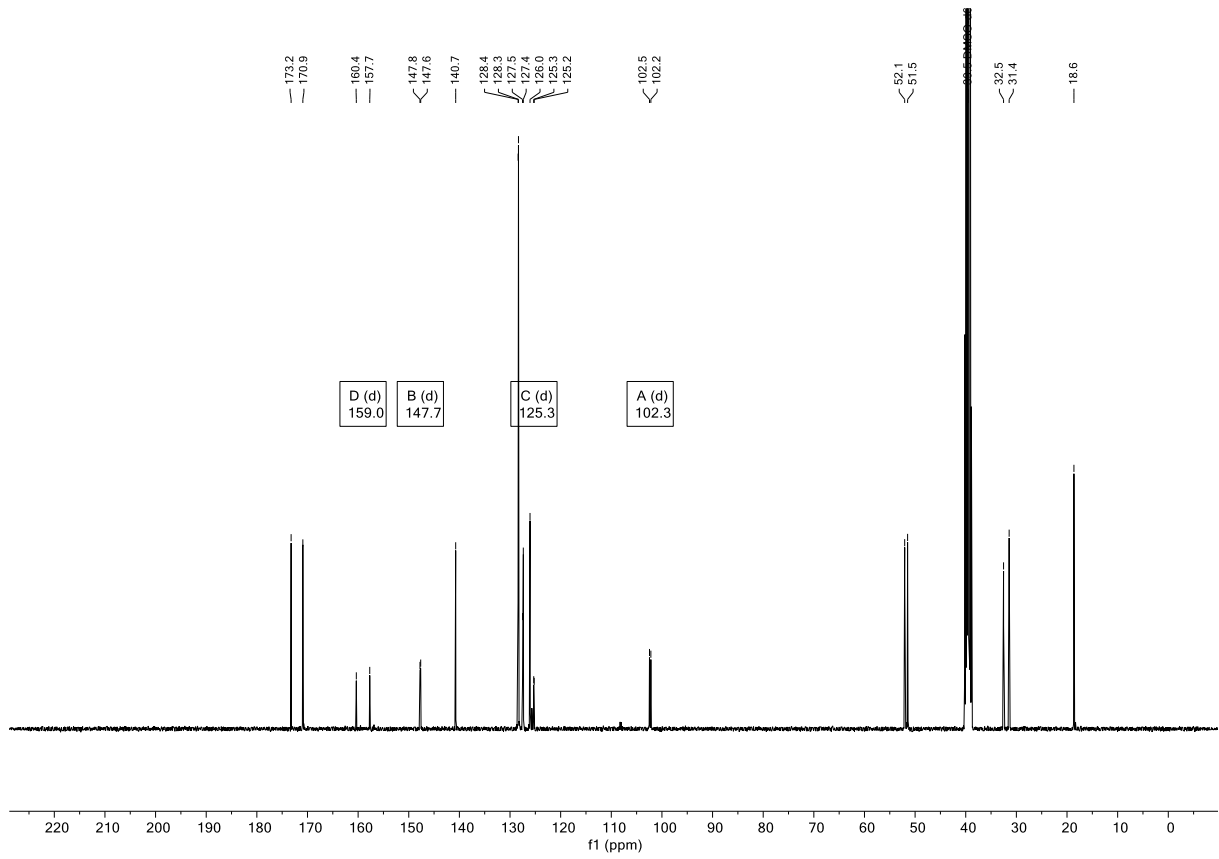
Spektrum 10.4-124: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 417.



Spektrum 10.4-125: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 414.

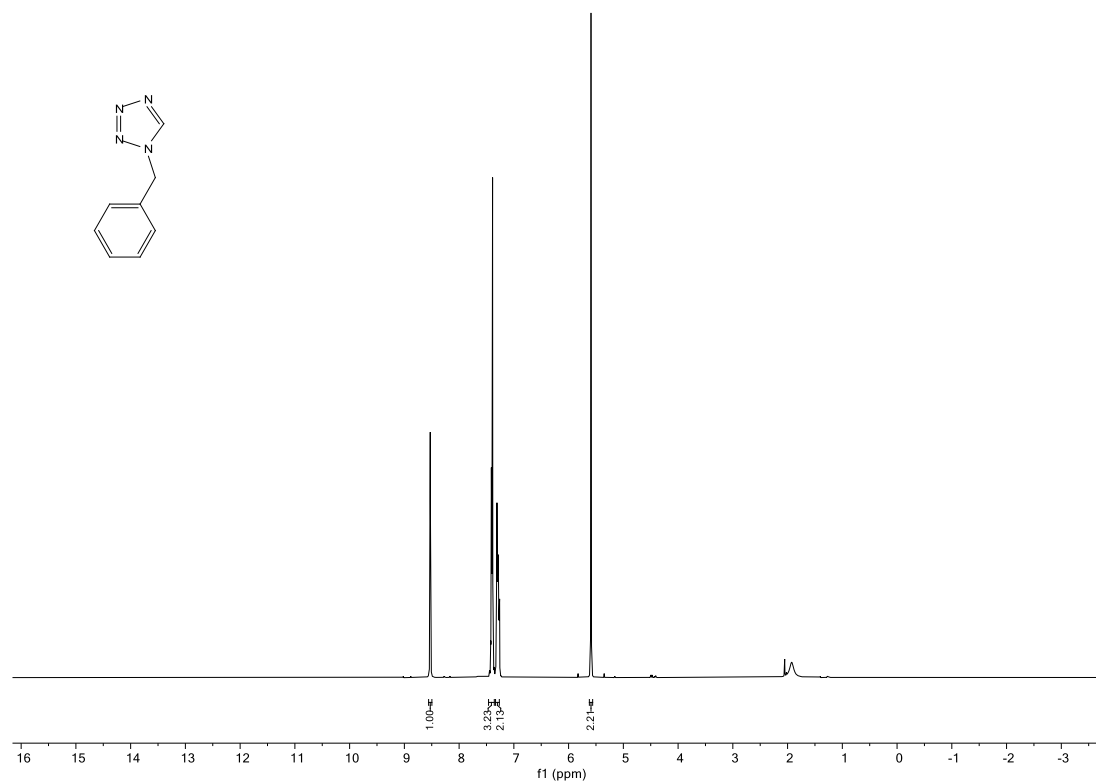
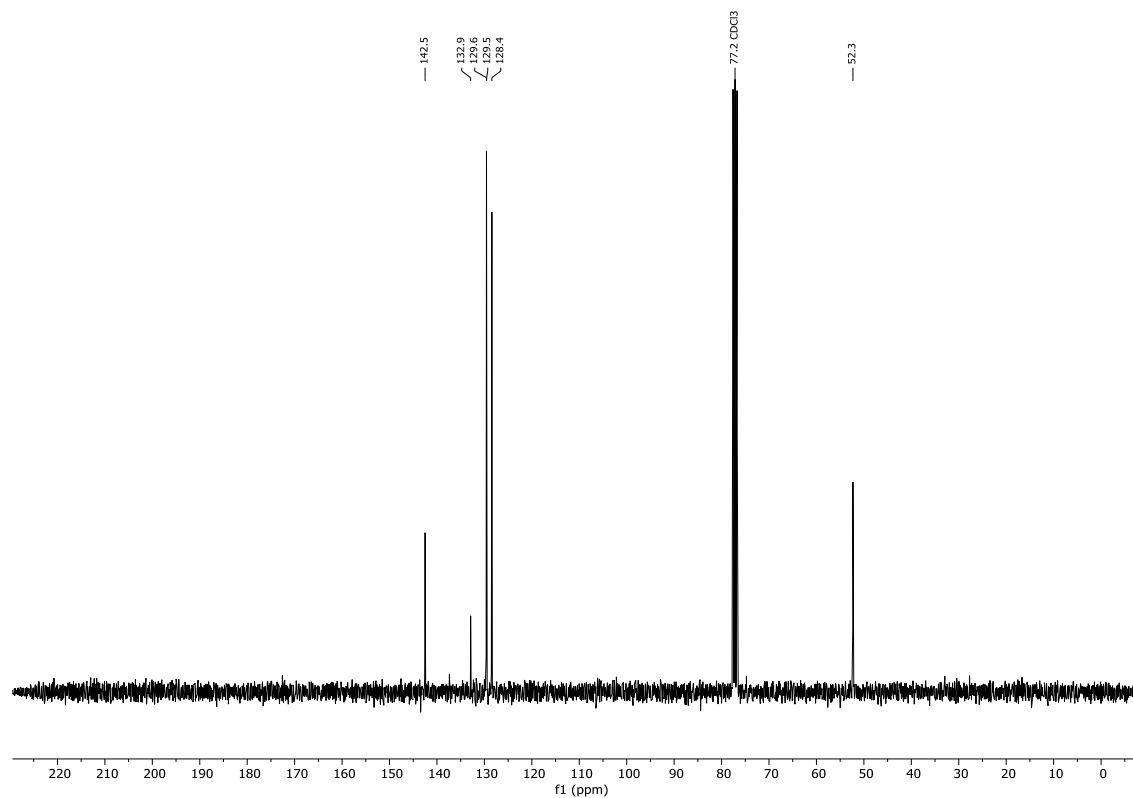


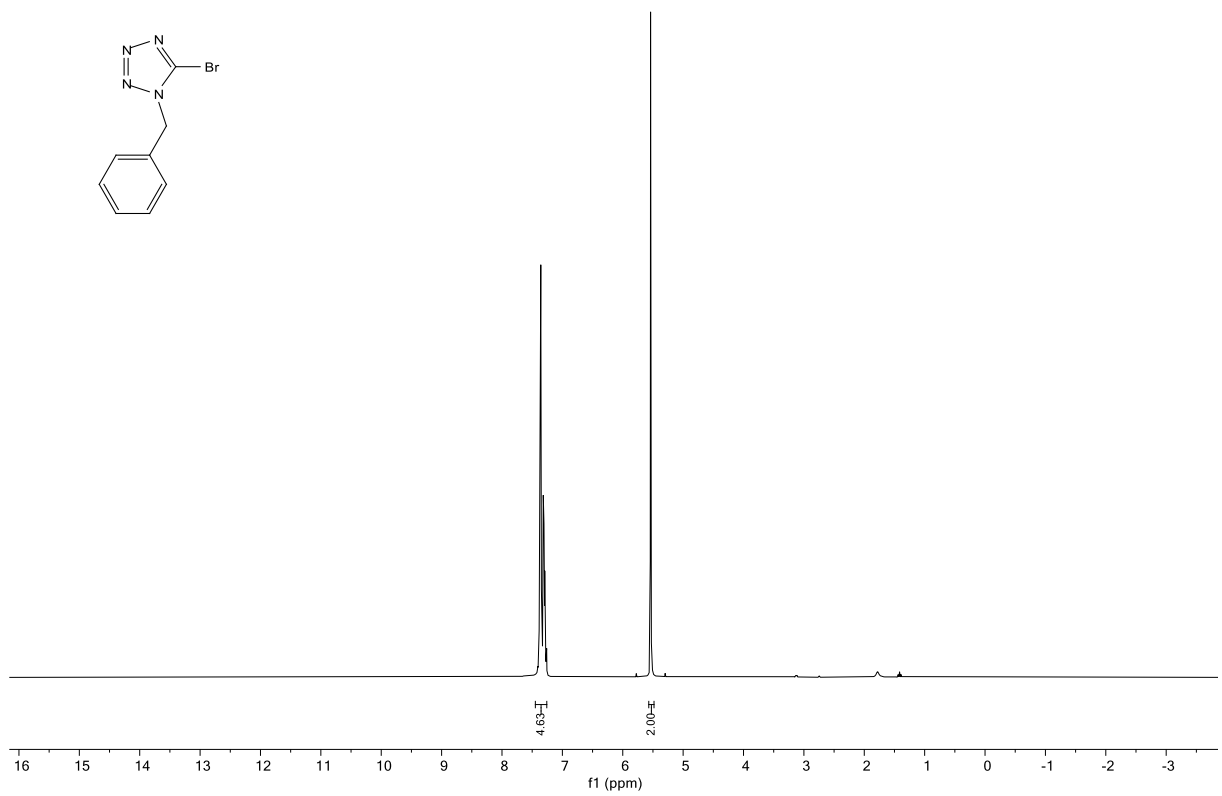
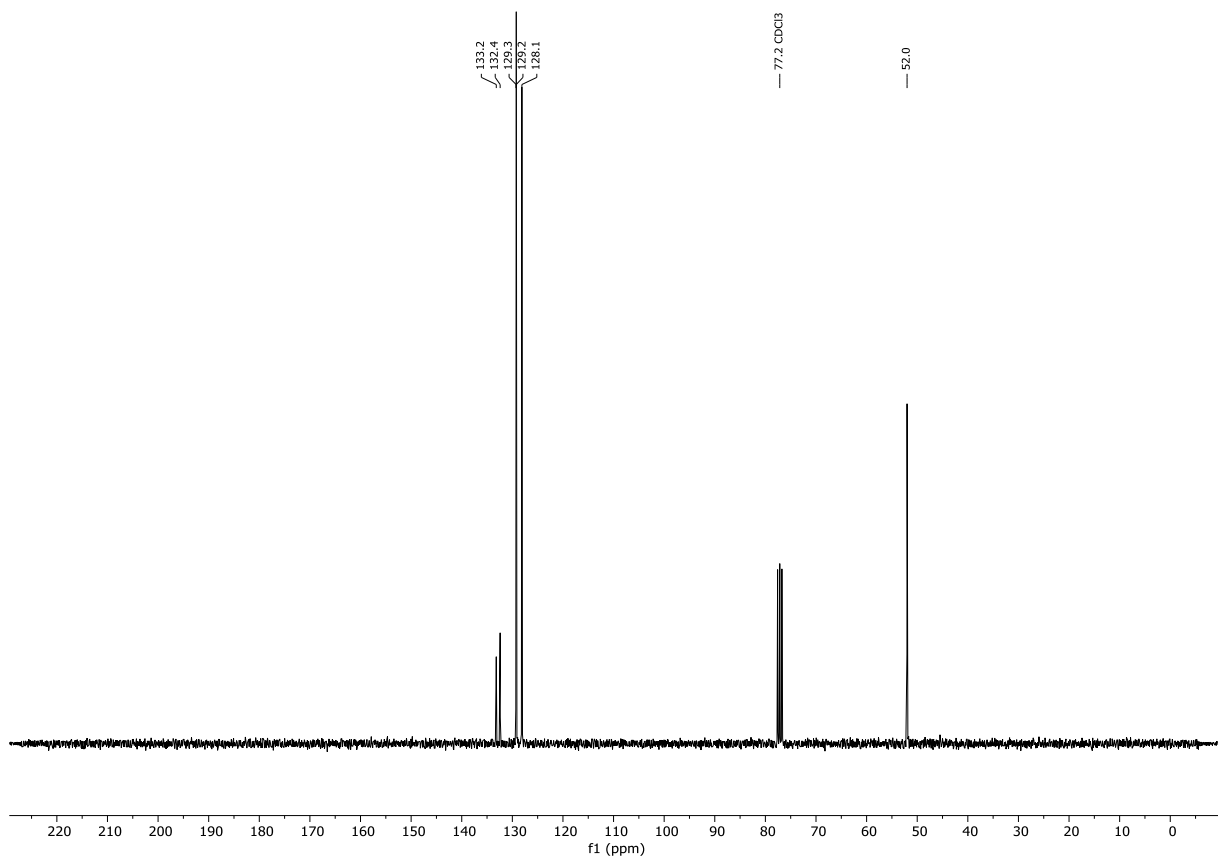
Spektrum 10.4-126: <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 414.

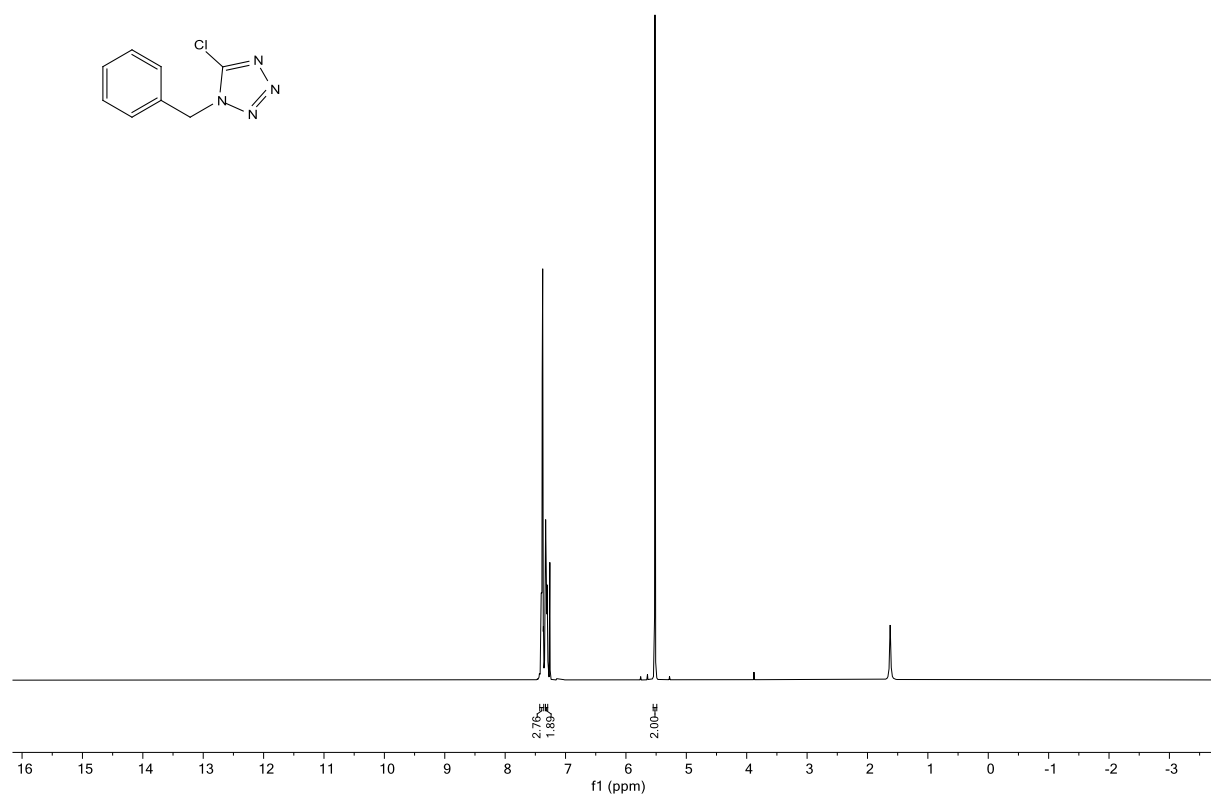
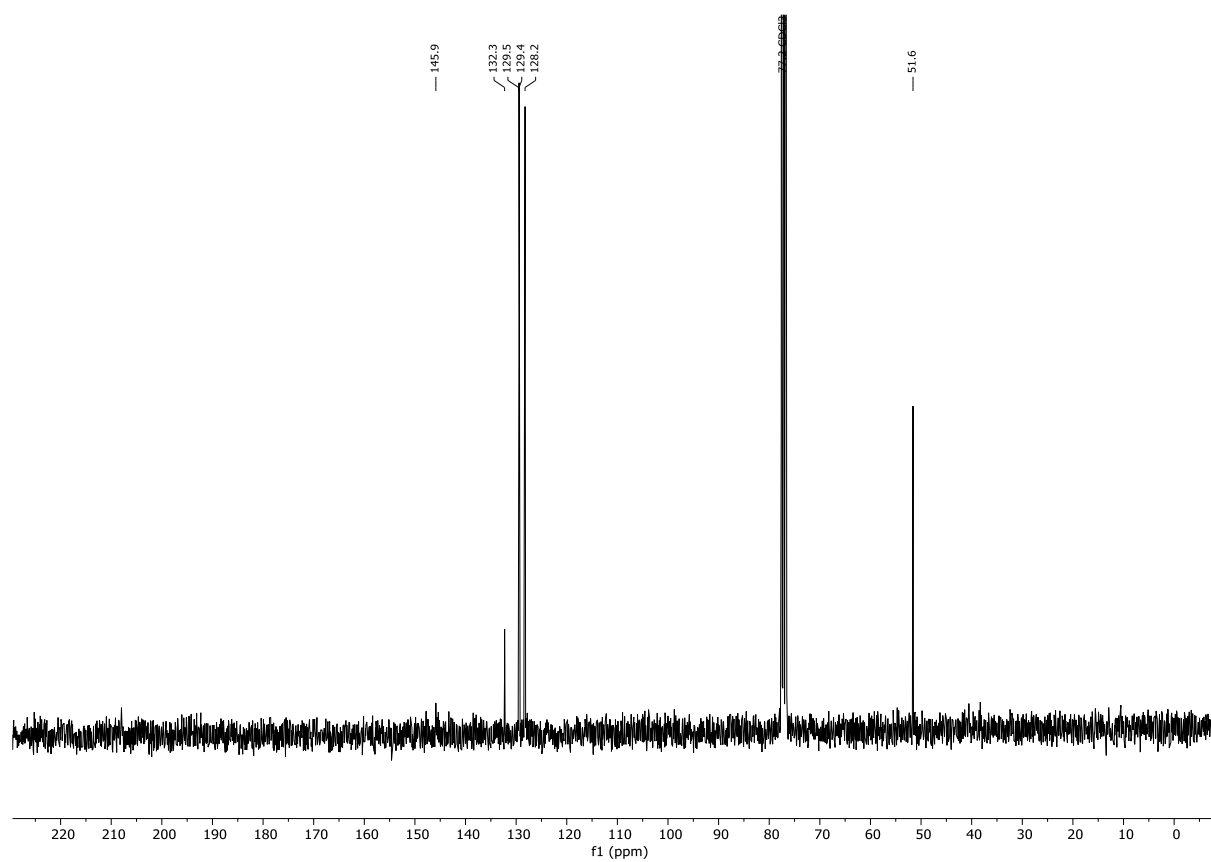


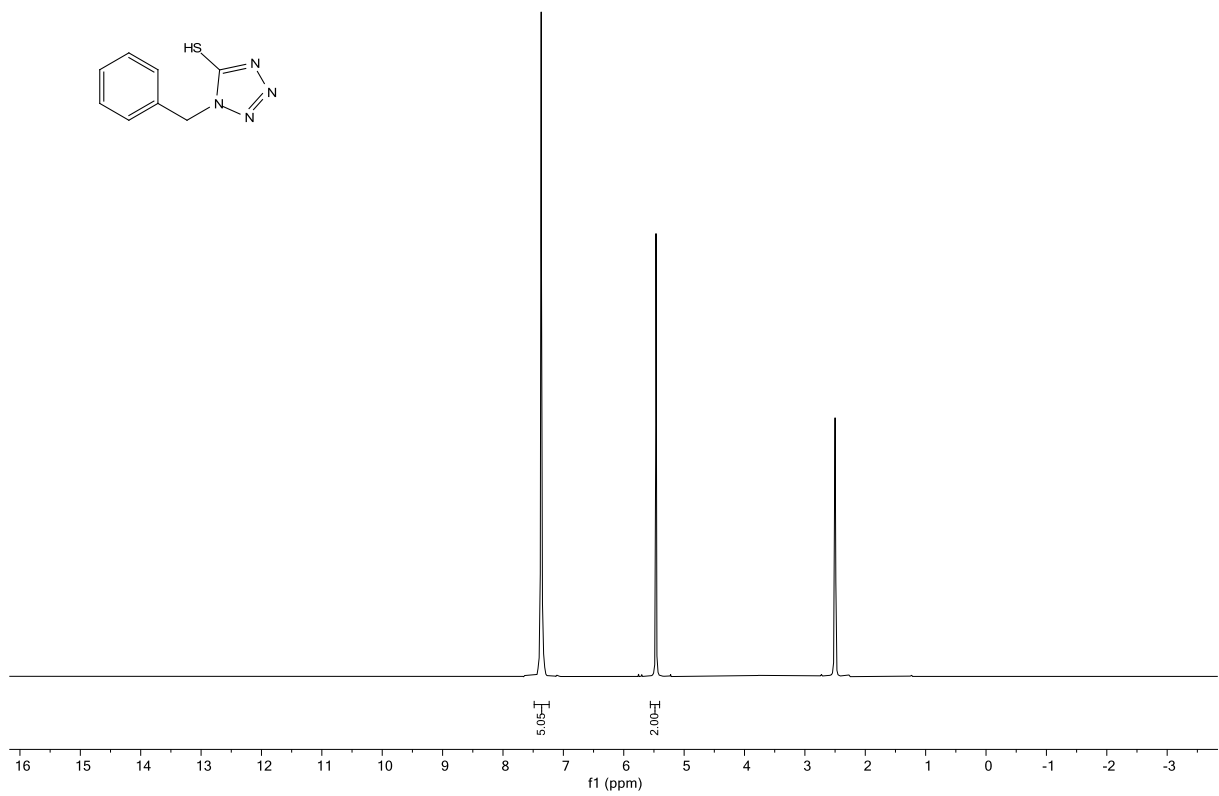
Spektrum 10.4-127:  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von **414**.

## 10.5 NMR-Spektren zu Kapitel 7

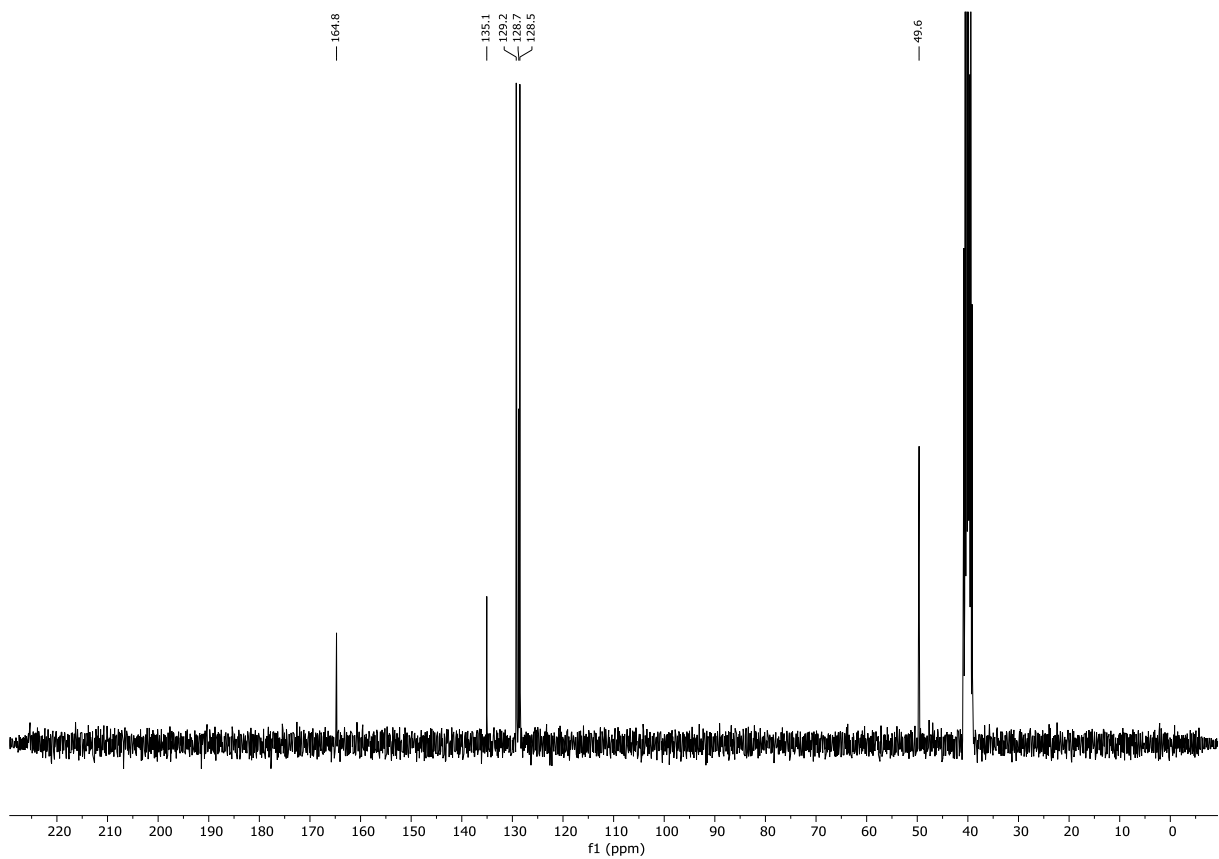
Spektrum 10.5-1: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **449**.Spektrum 10.5-2: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **449**.

Spektrum 10.5-3: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 451.Spektrum 10.5-4: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 451.

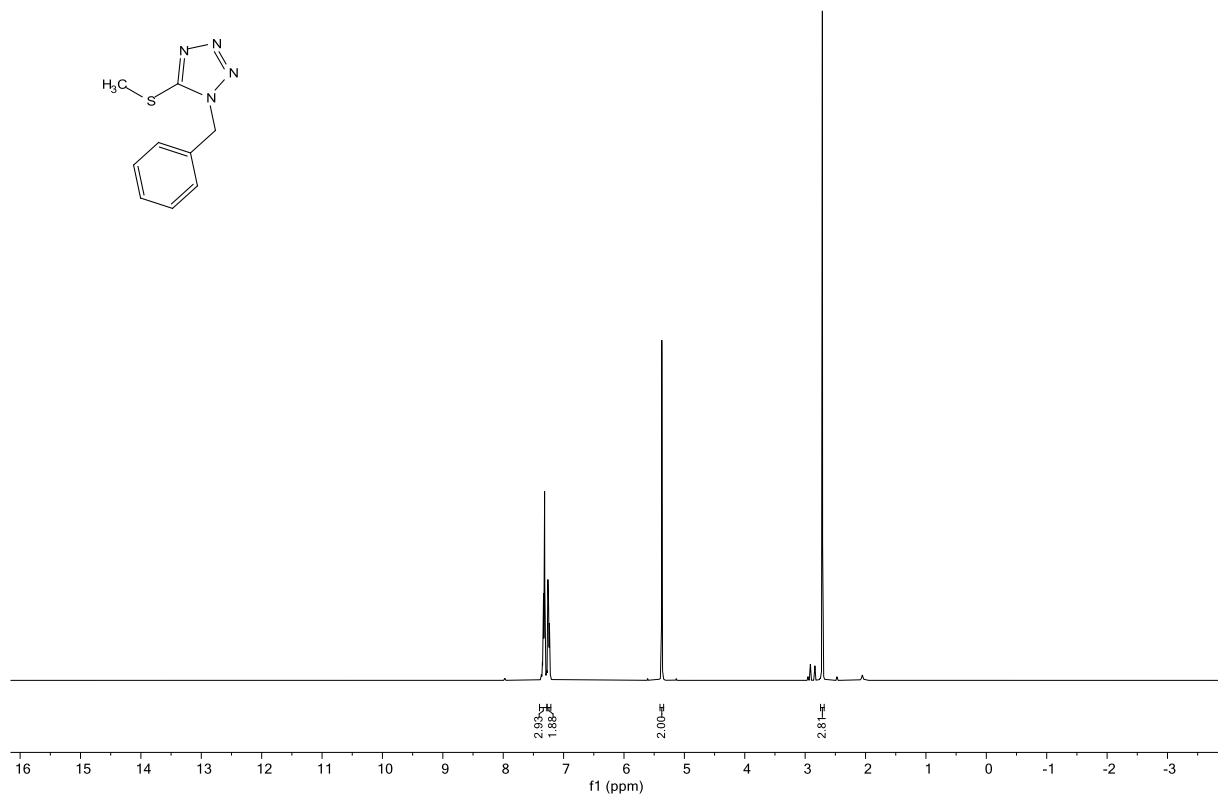
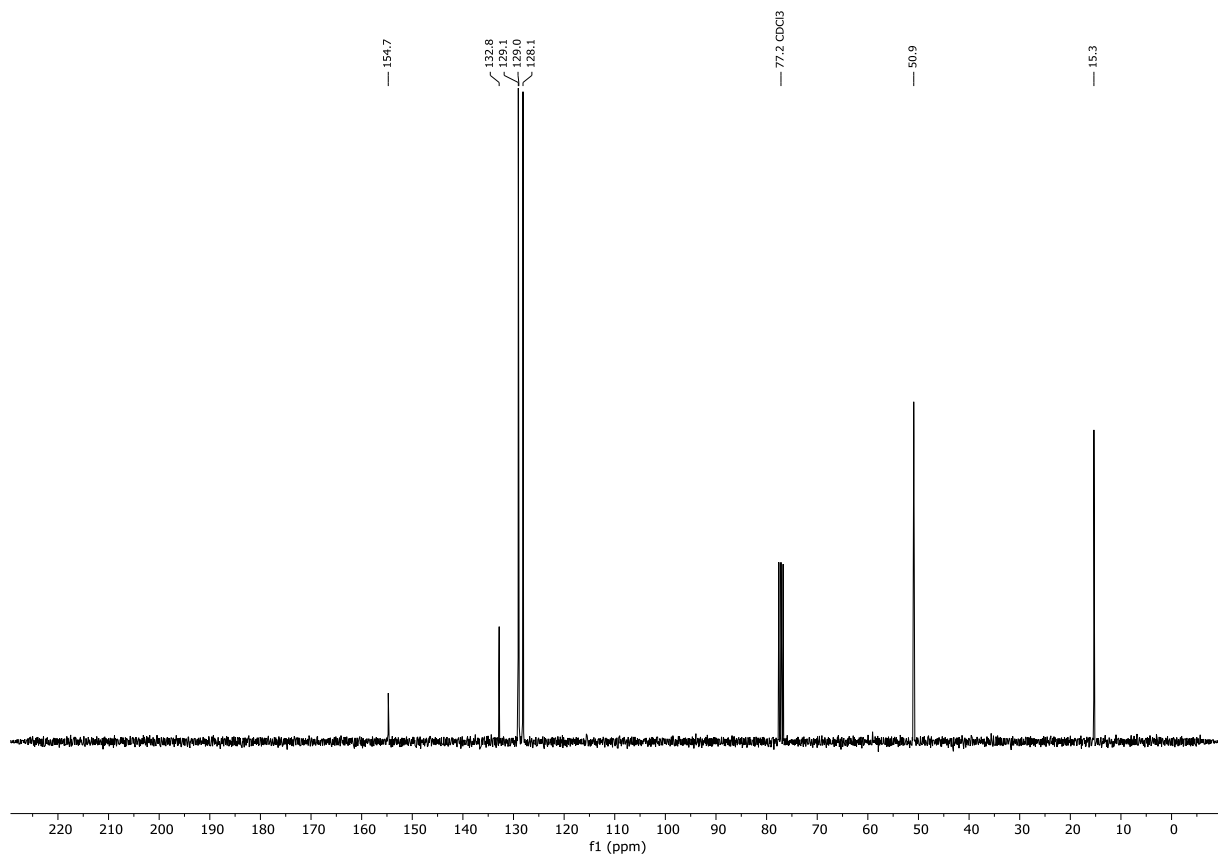
Spektrum 10.5-5: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **452**.Spektrum 10.5-6: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **452**.

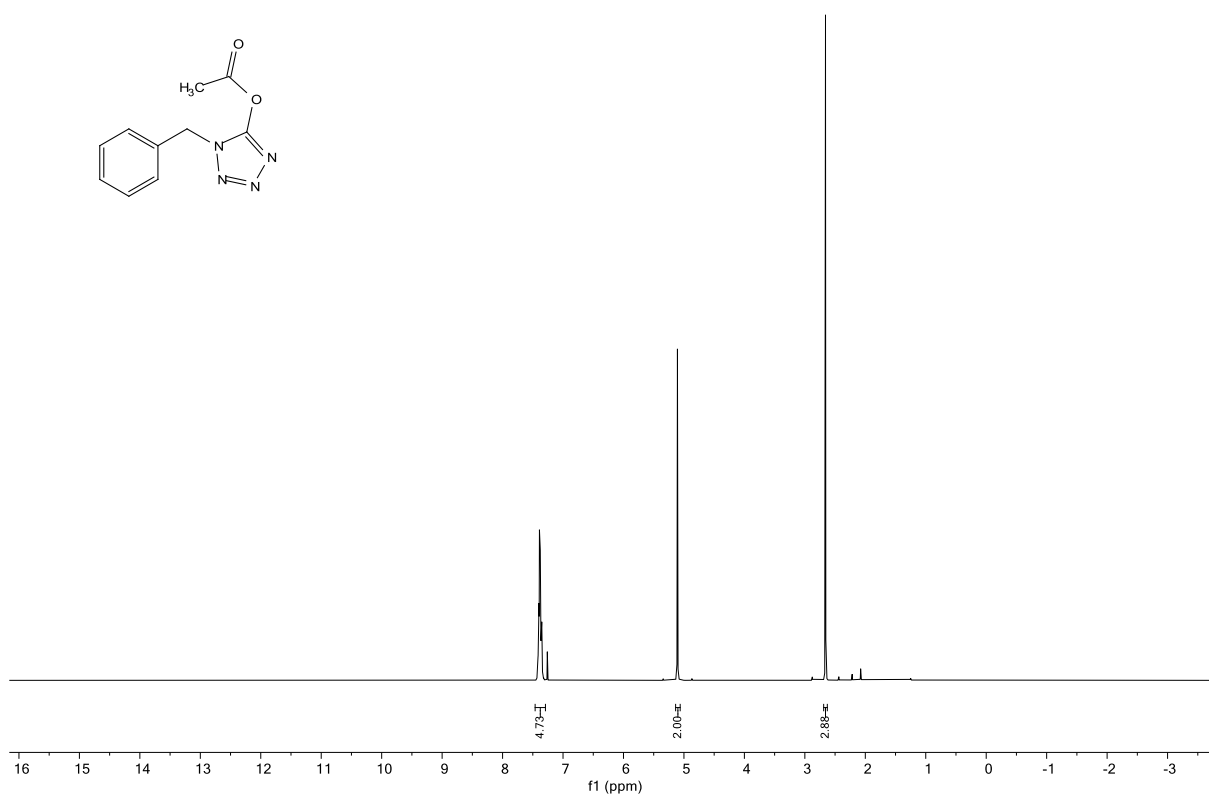
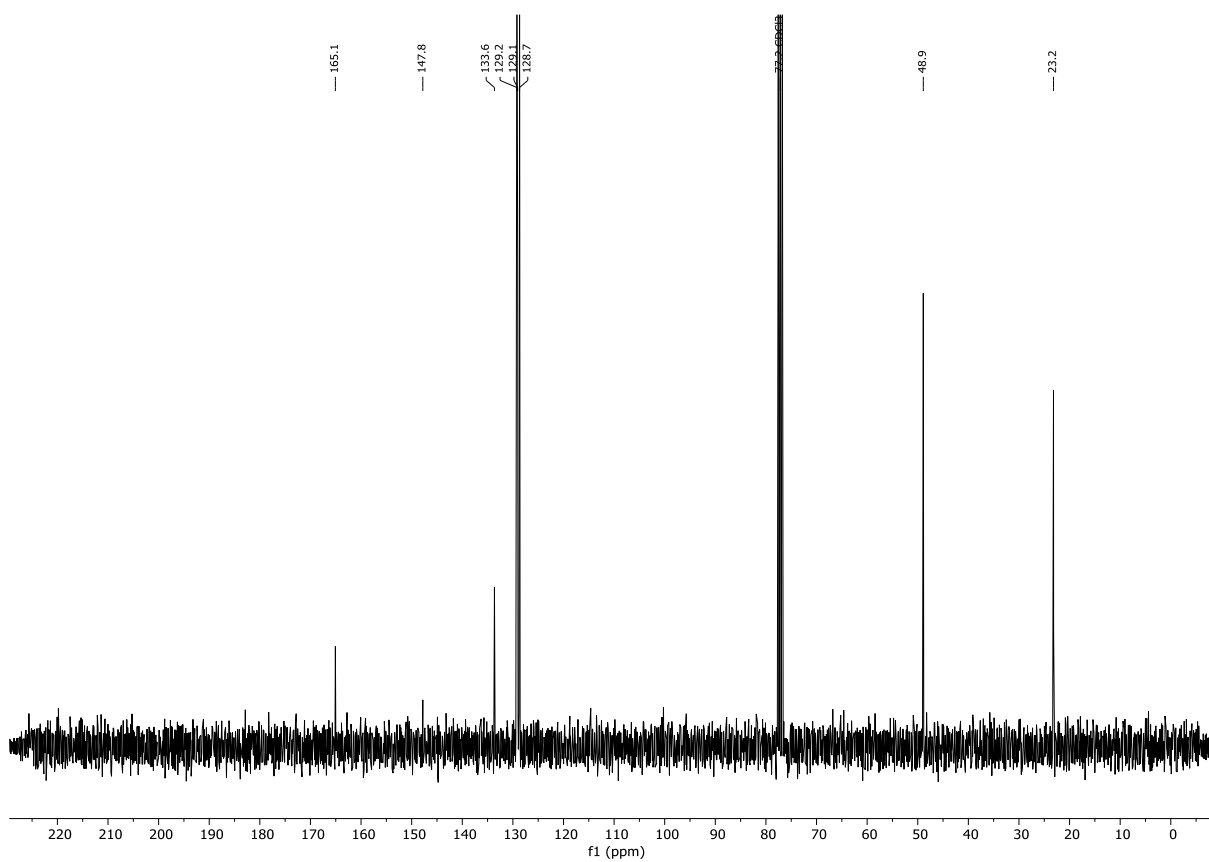


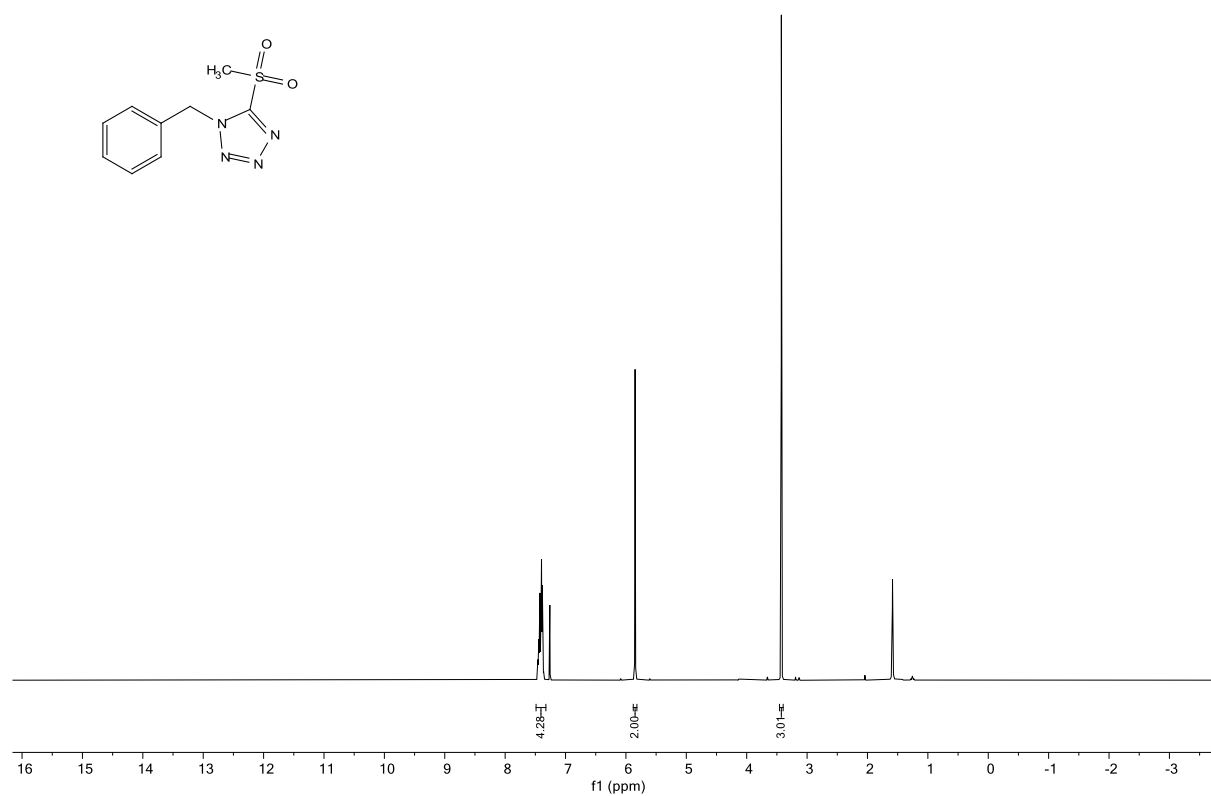
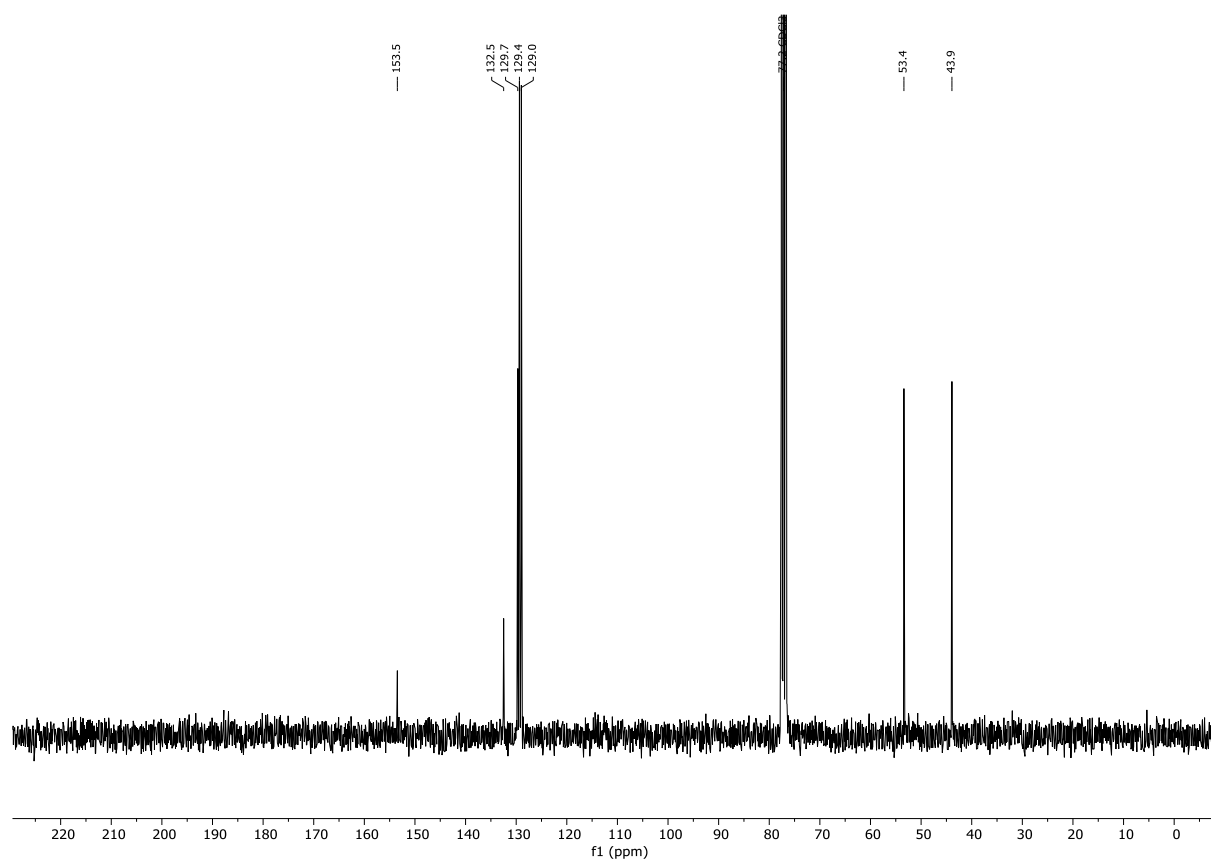
Spektrum 10.5-7: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 454.

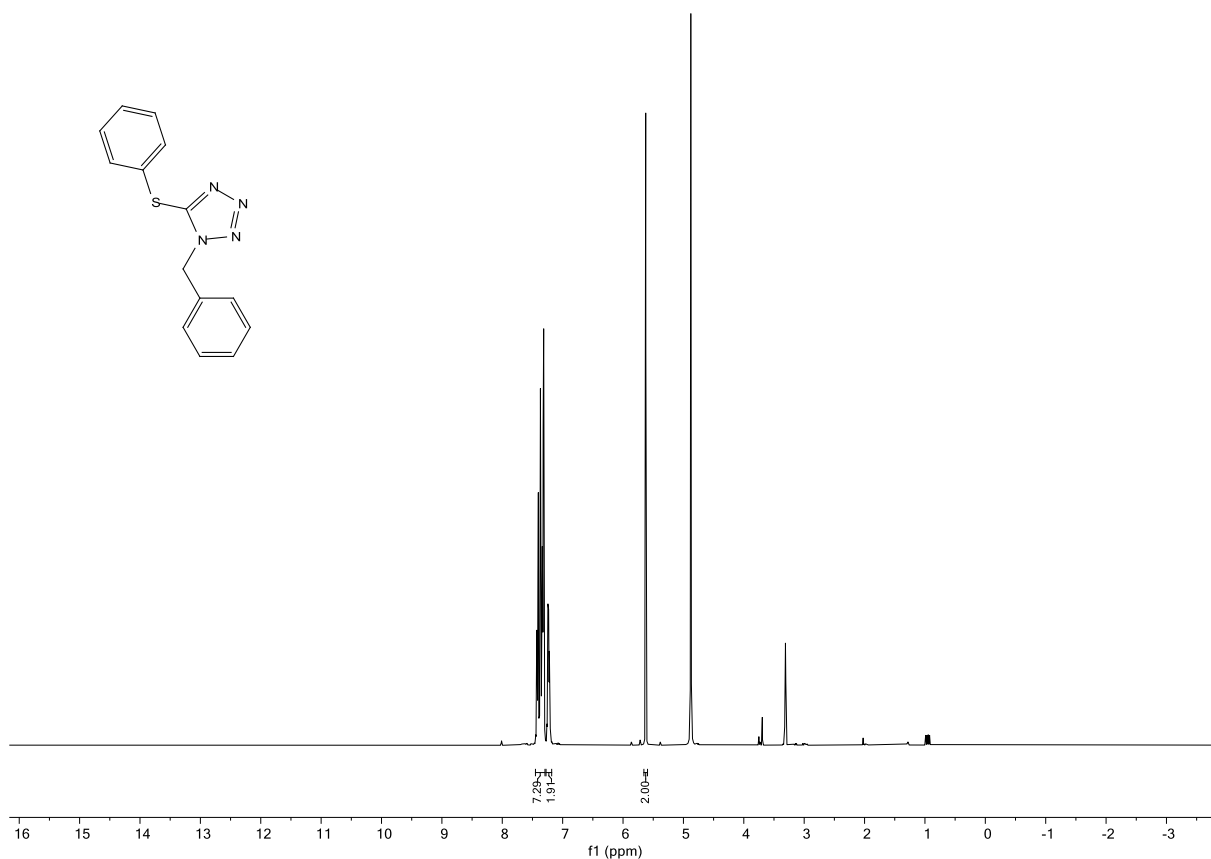


Spektrum 10.5-8: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 454.

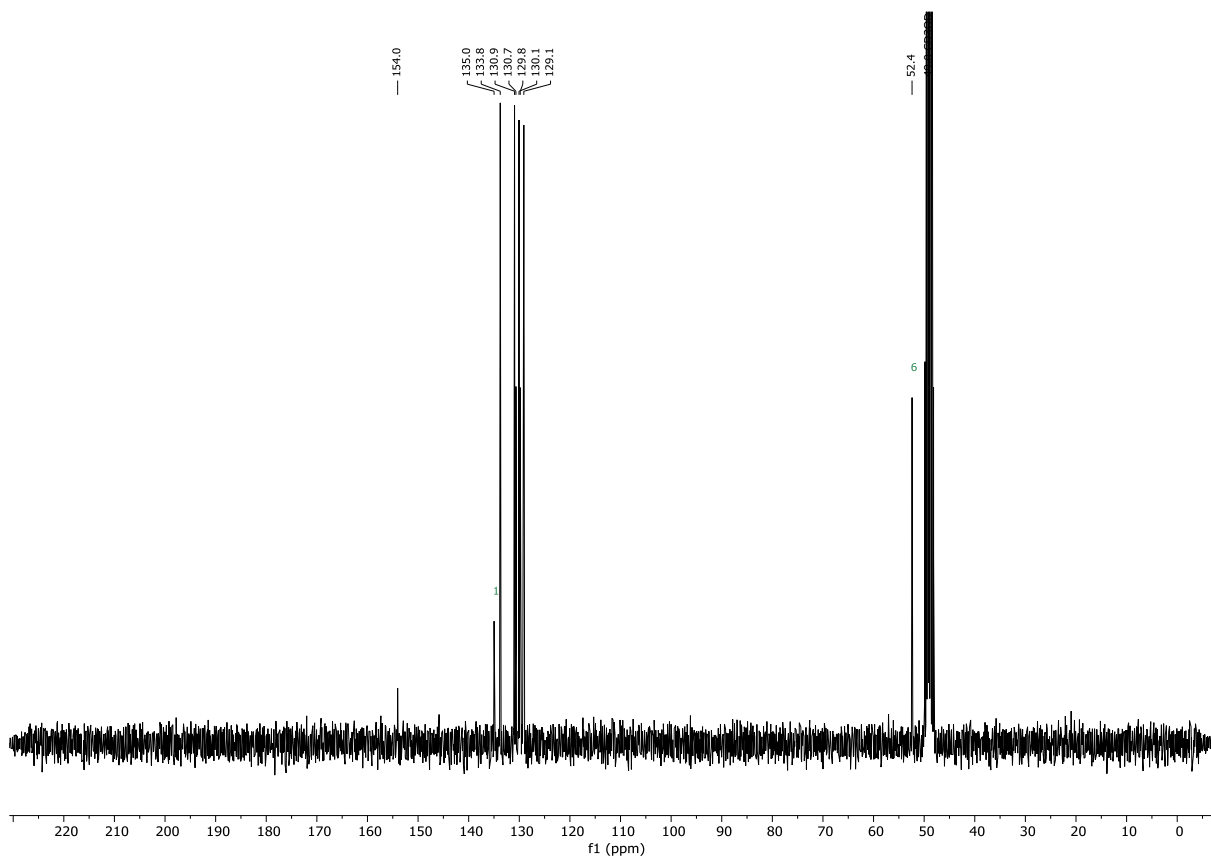
Spektrum 10.5-9: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 455.Spektrum 10.5-10: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 455.

Spektrum 10.5-11: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **462**.Spektrum 10.5-12: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **462**.

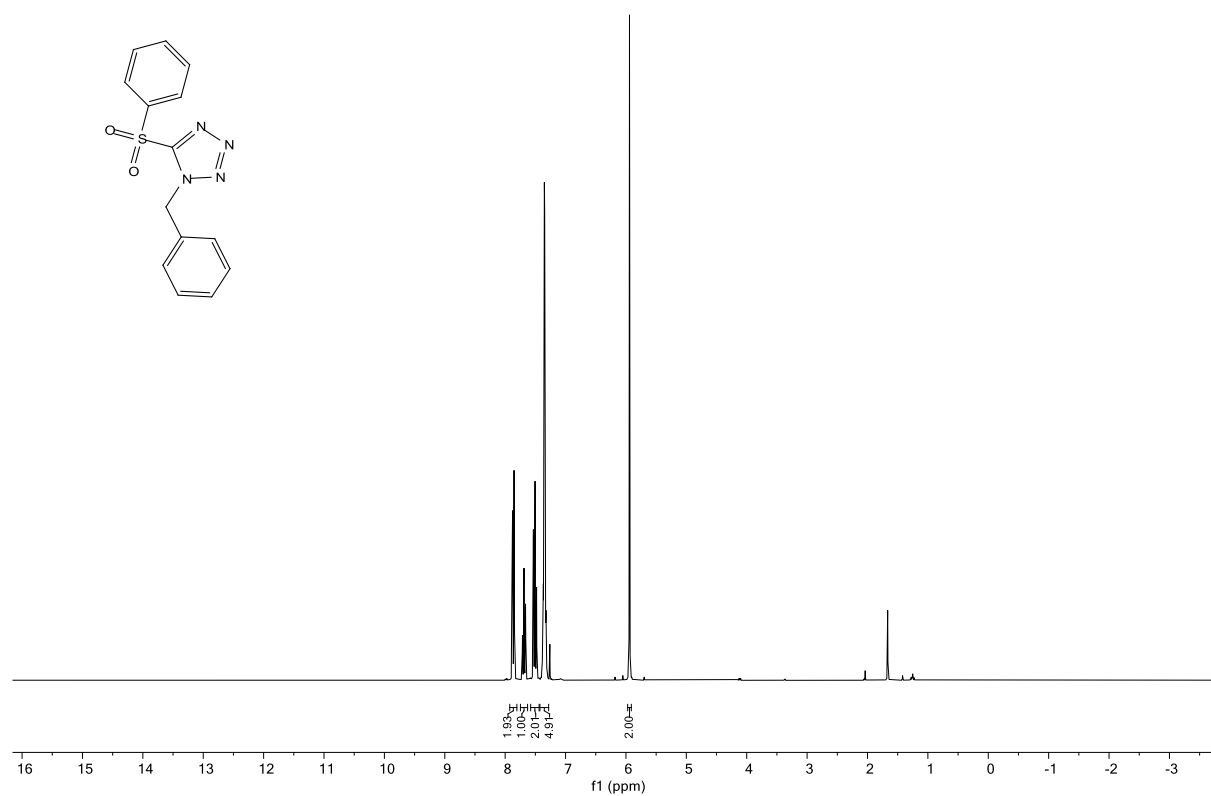
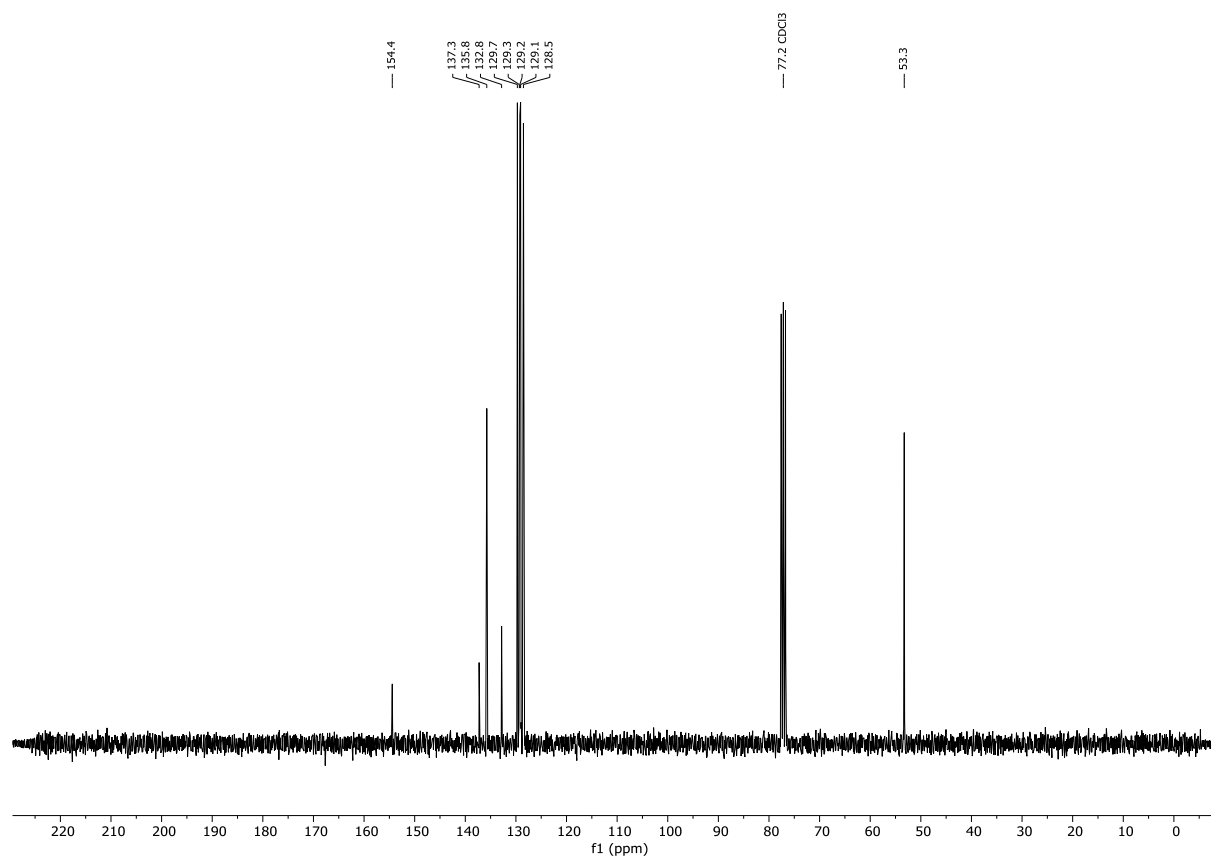
Spektrum 10.5-13: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **456**.Spektrum 10.5-14: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **456**.

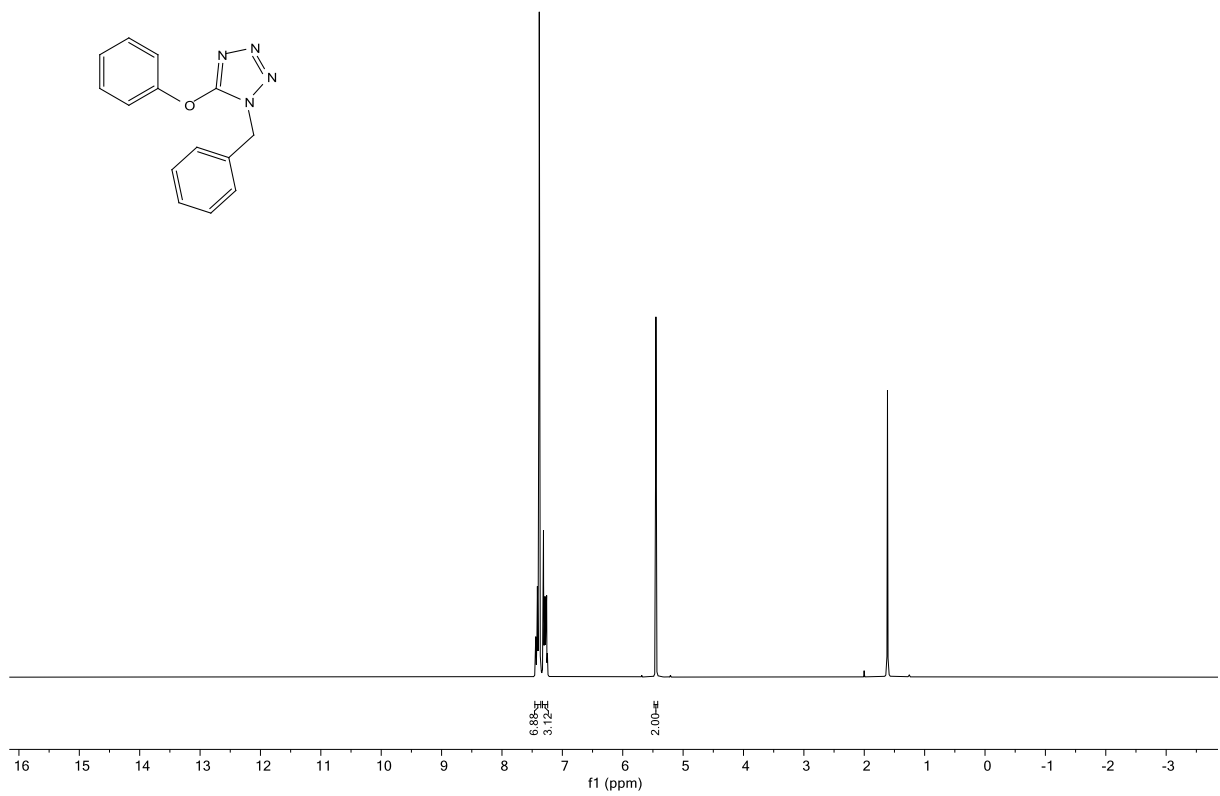


Spektrum 10.5-15: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von 457.

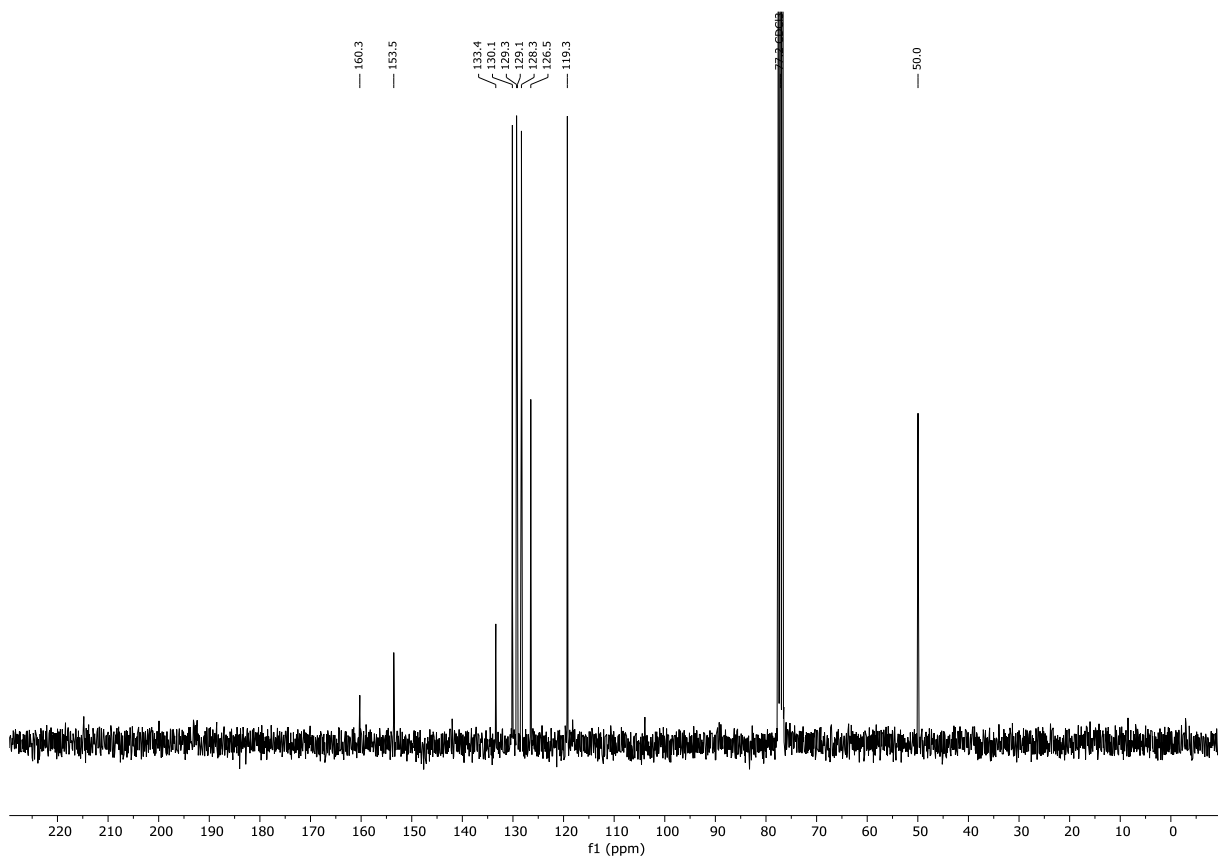


Spektrum 10.5-16: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von 457.

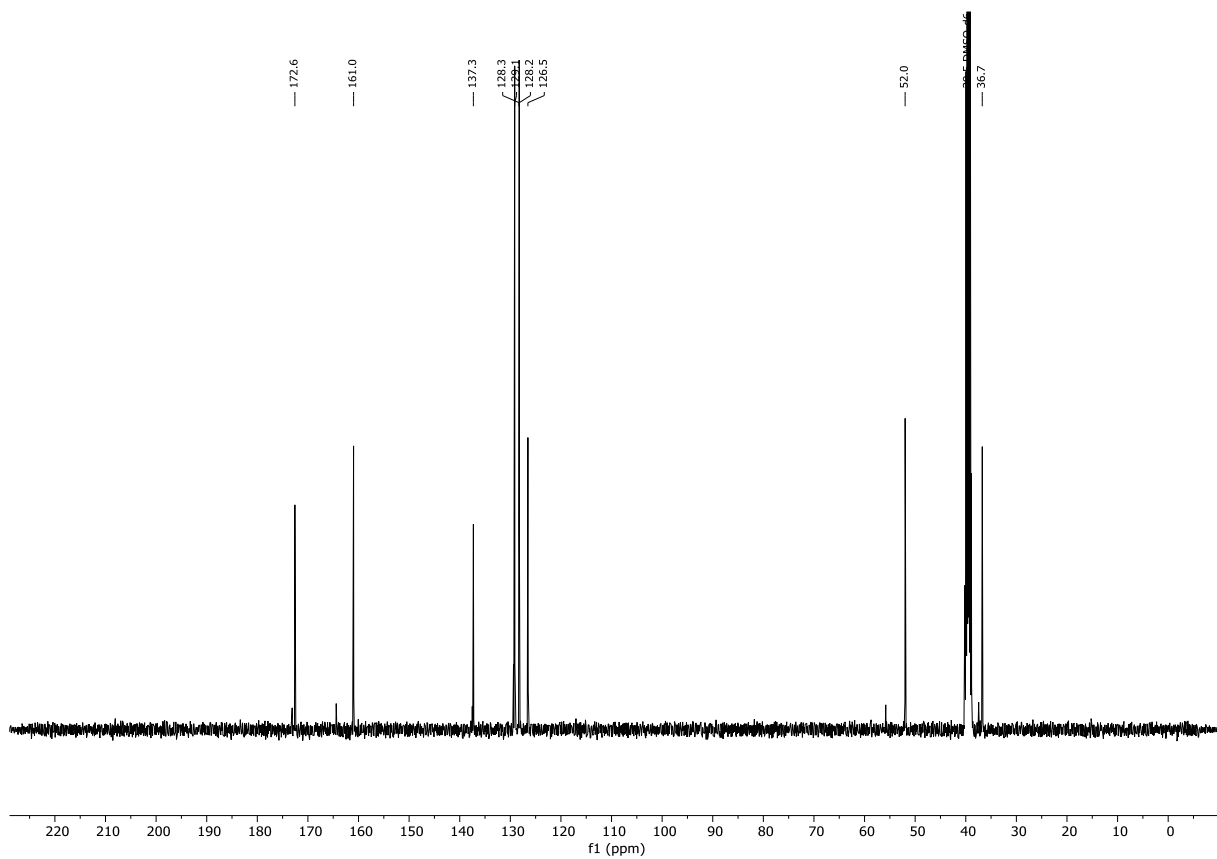
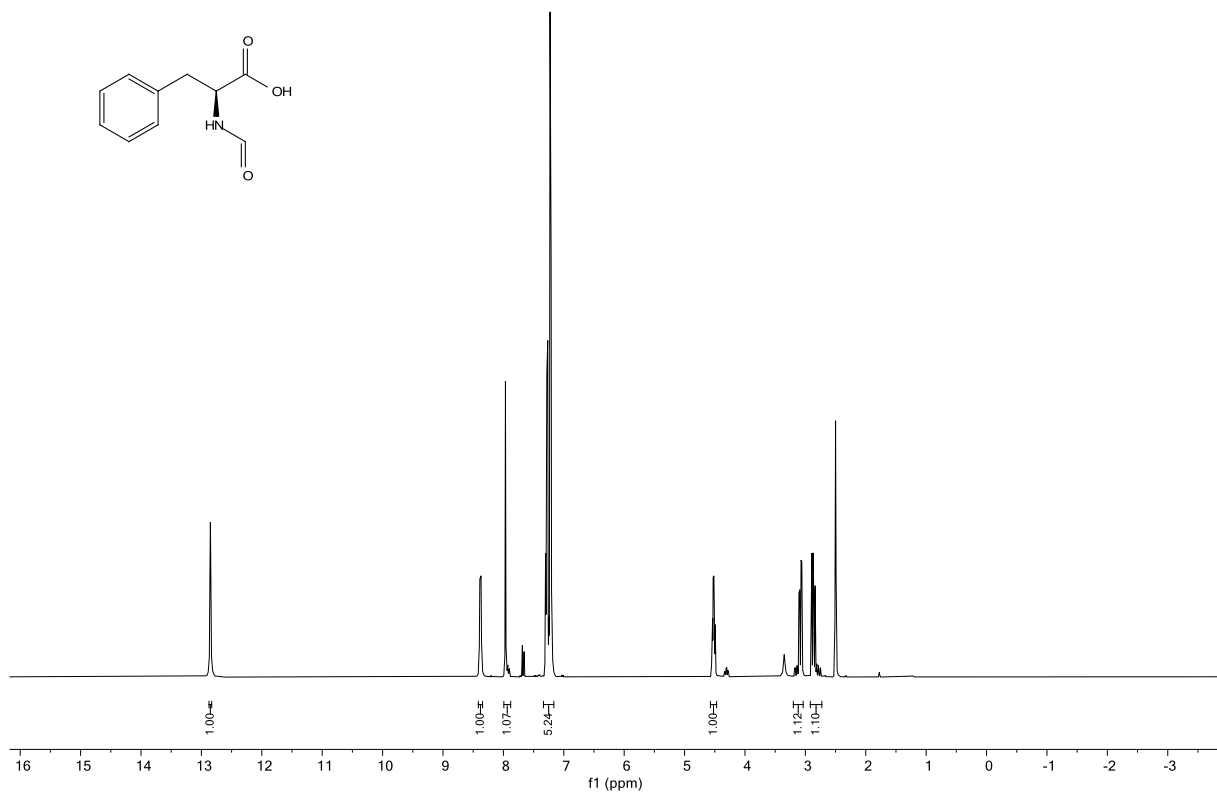
Spektrum 10.5-17: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **458**.Spektrum 10.5-18: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **458**.

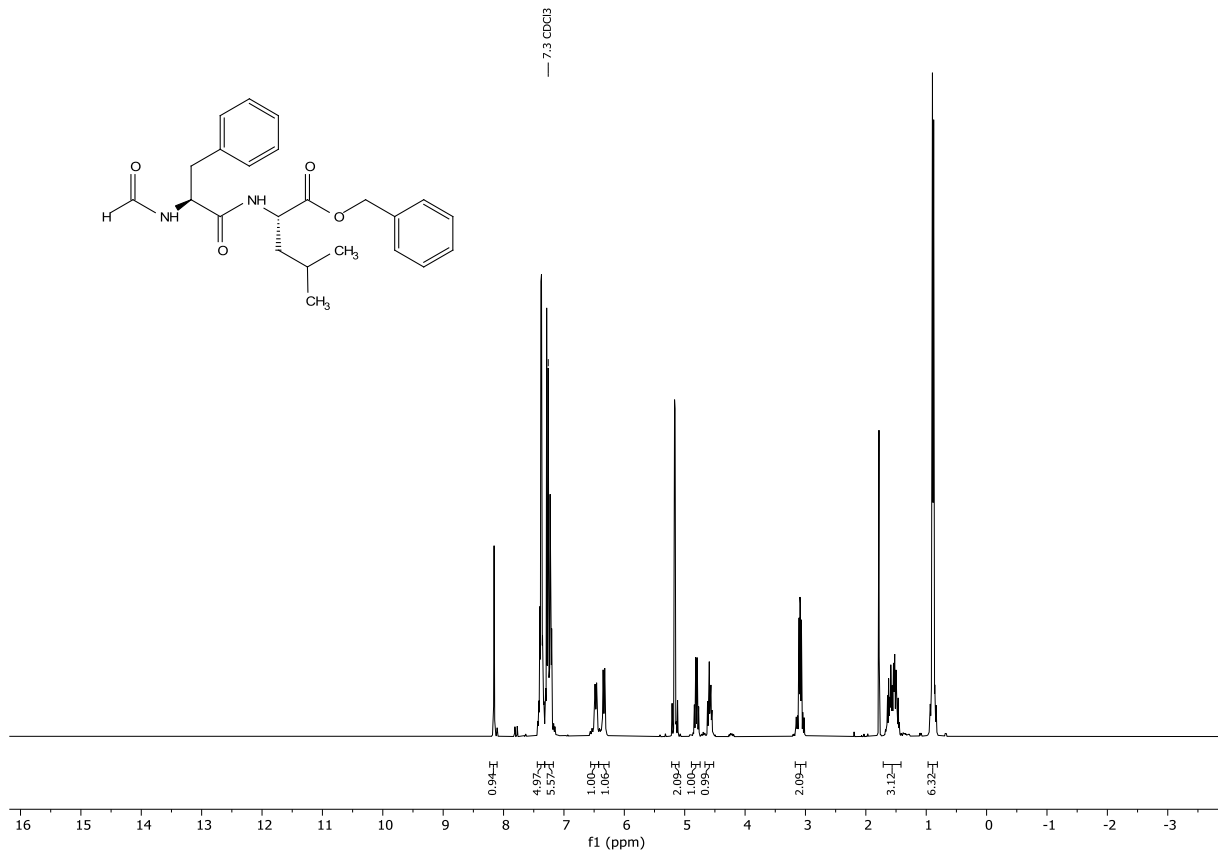


Spektrum 10.5-19: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **461**.

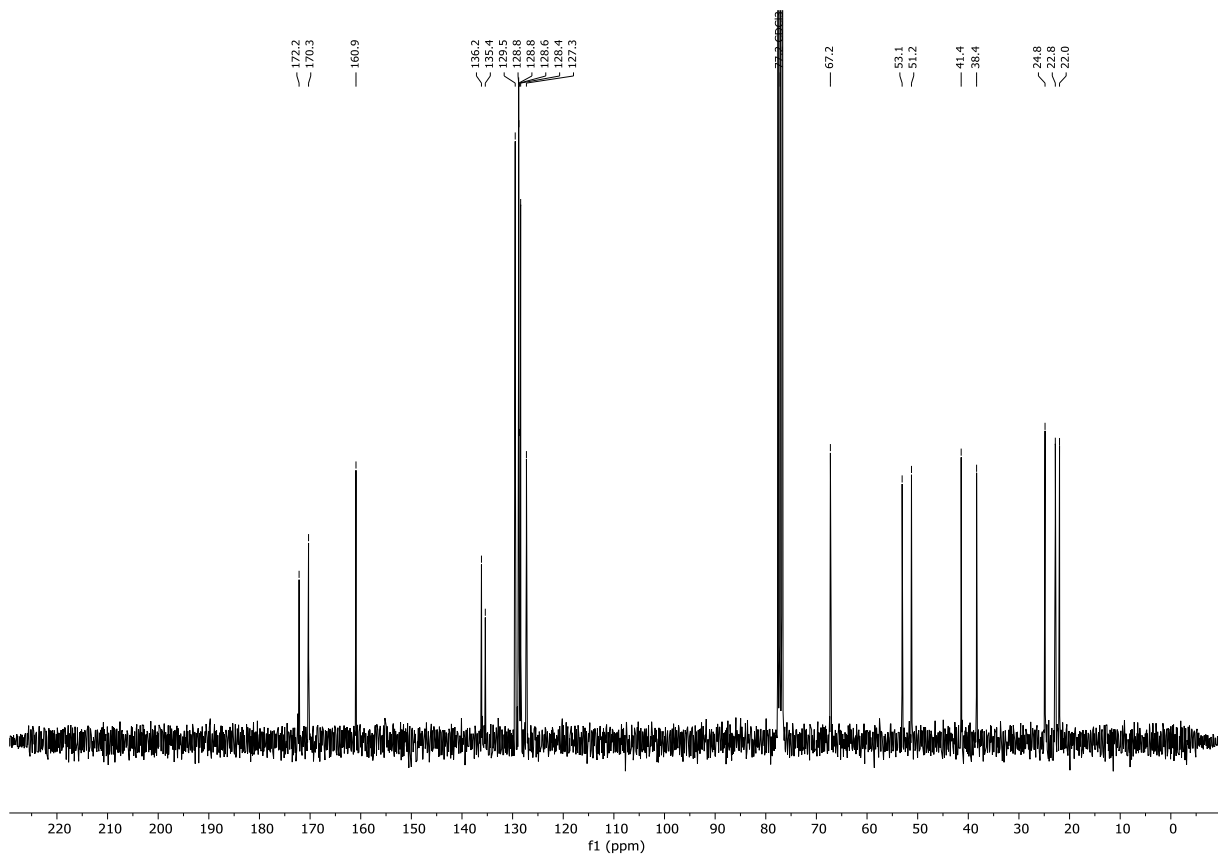


Spektrum 10.5-20: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **461**.

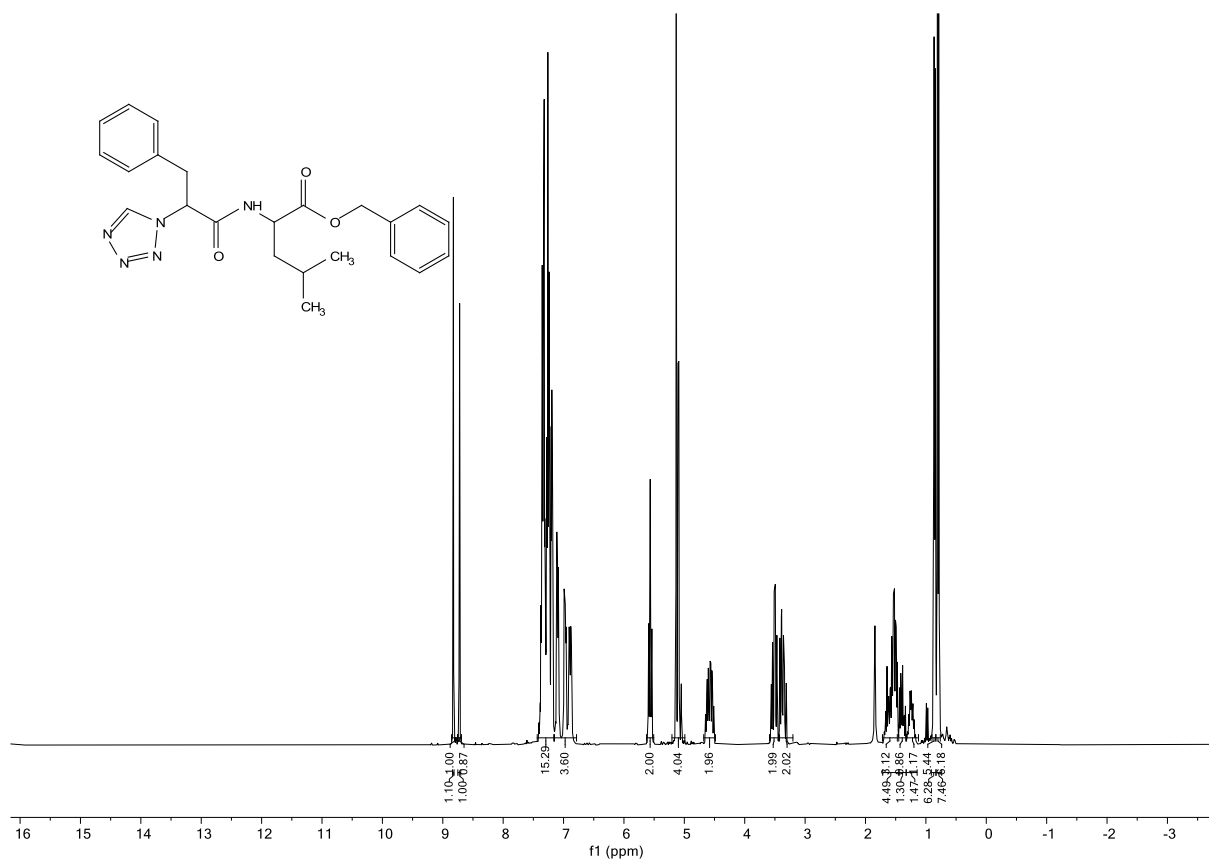




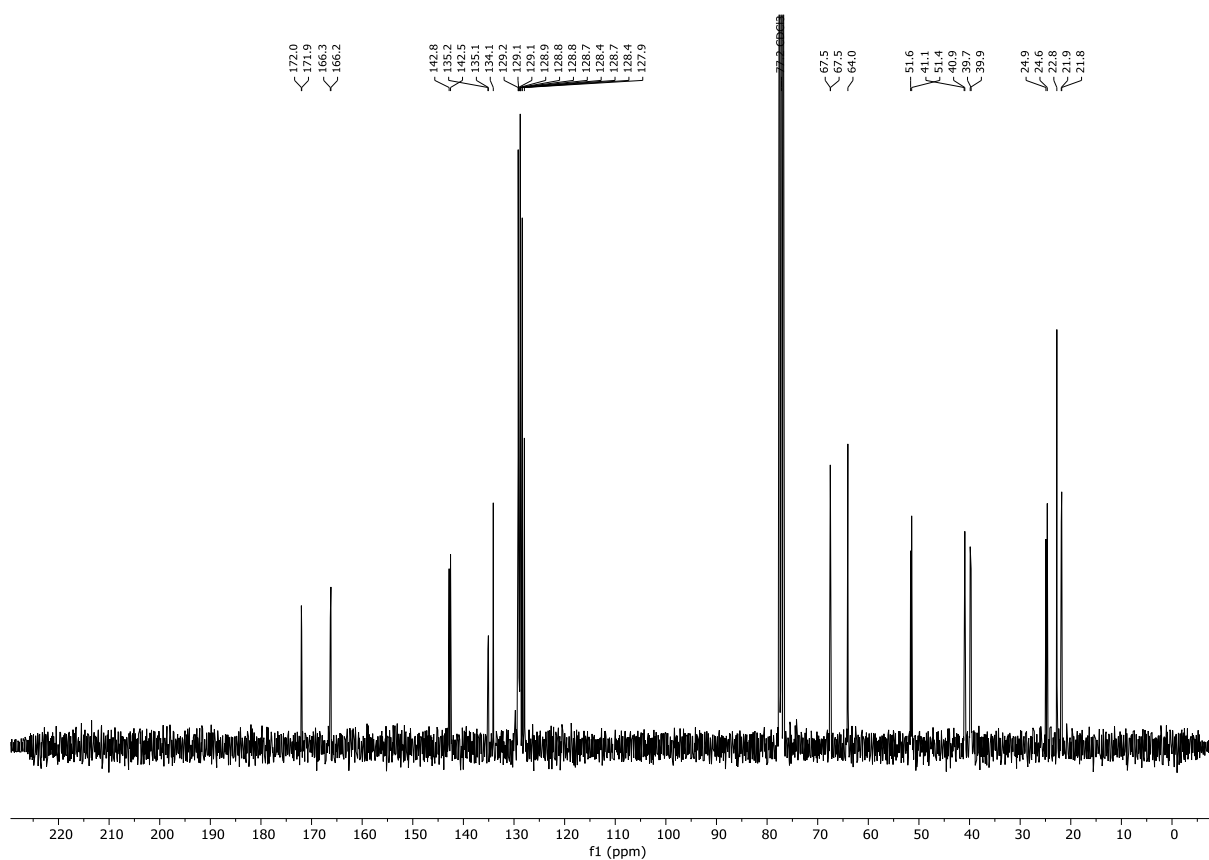
Spektrum 10.5-23: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 465.



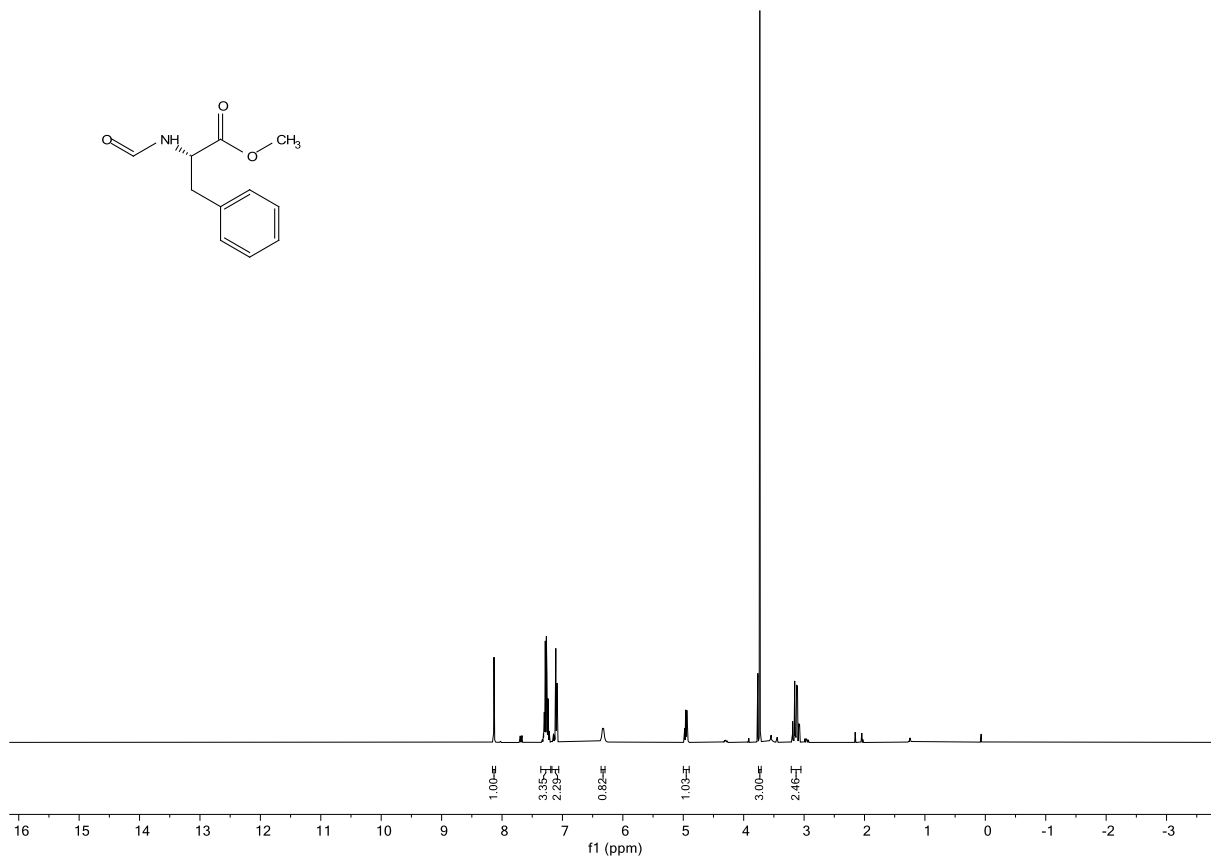
Spektrum 10.5-24: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 465.



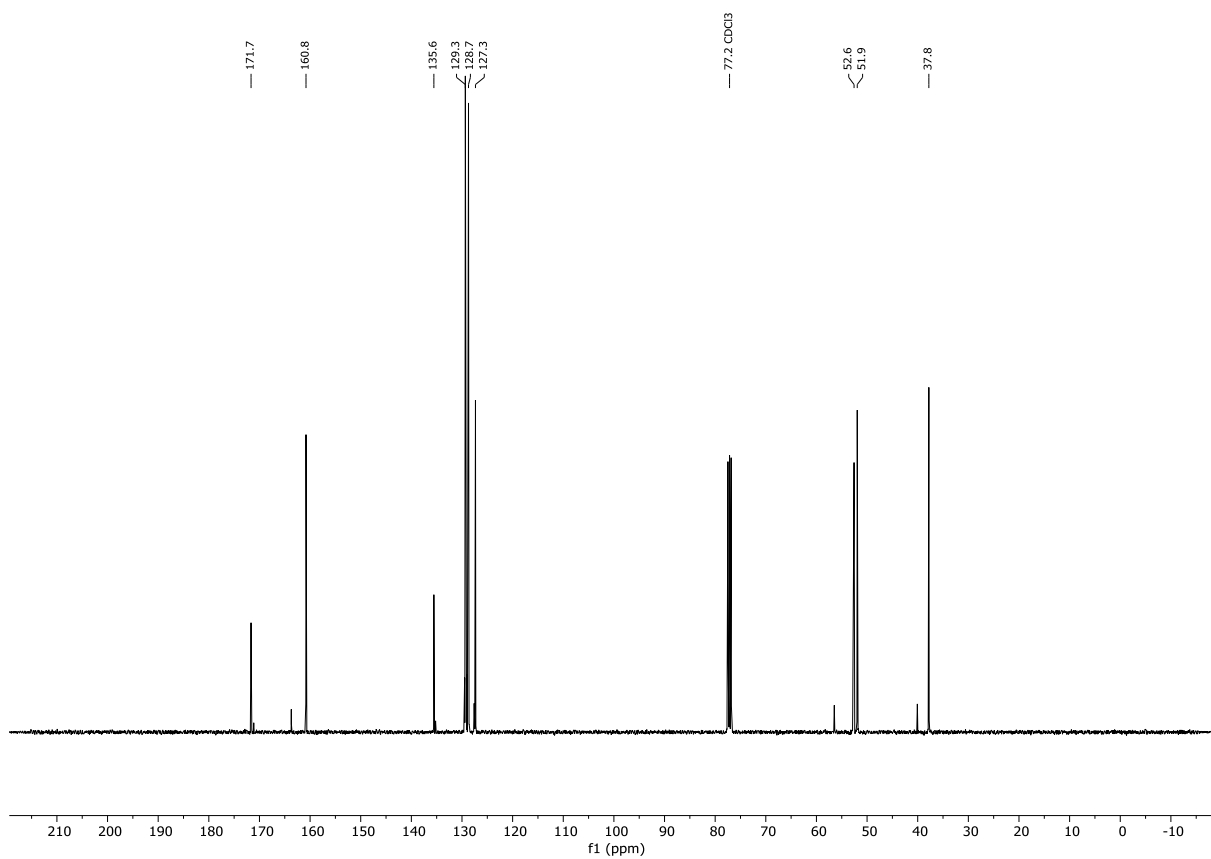
Spektrum 10.5-25: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **466** (Mischung aus zwei Diastereomeren).



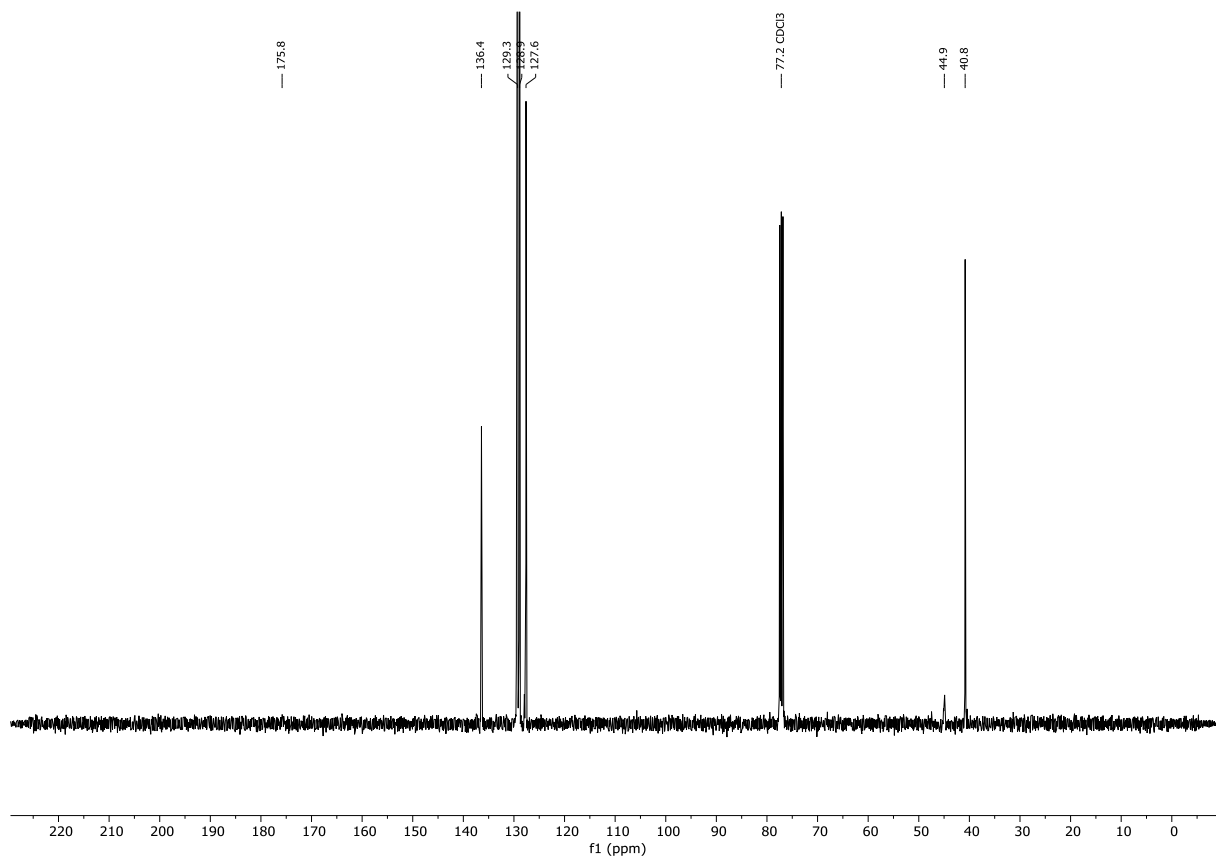
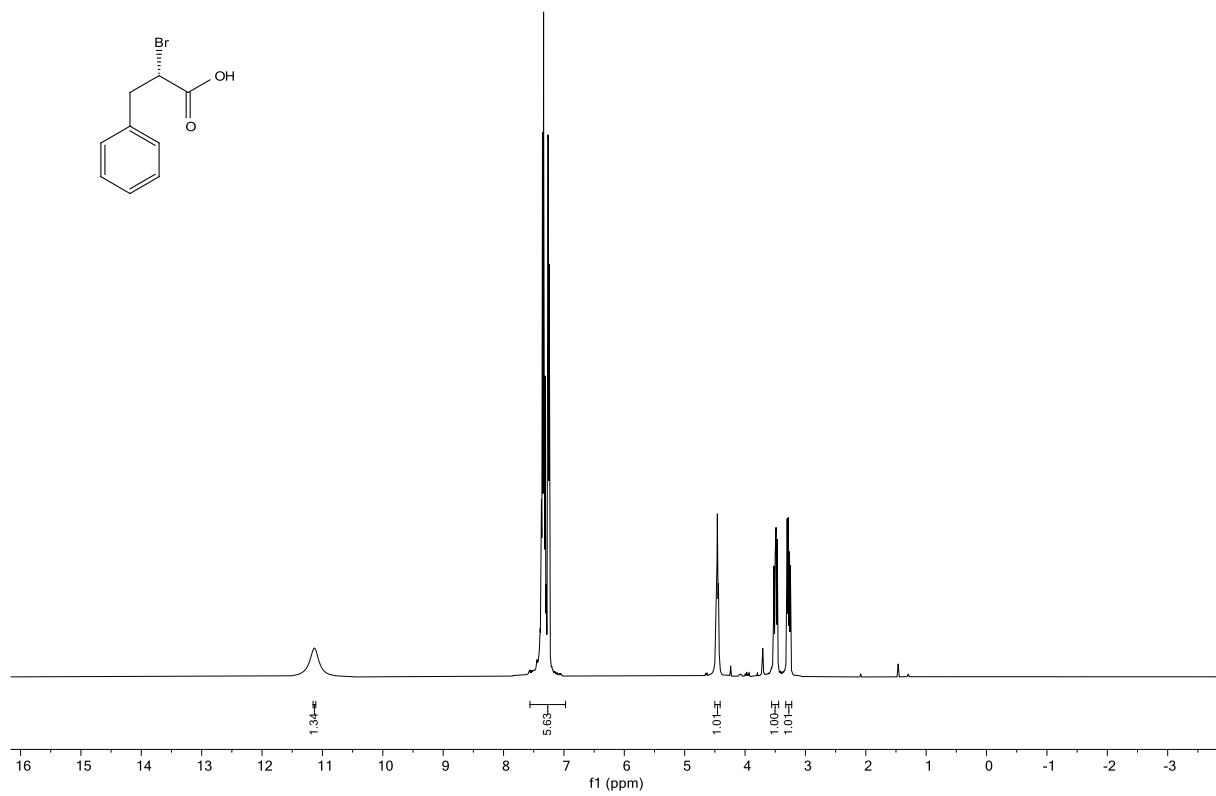
Spektrum 10.5-26: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **466** (Mischung aus zwei Diastereomeren).

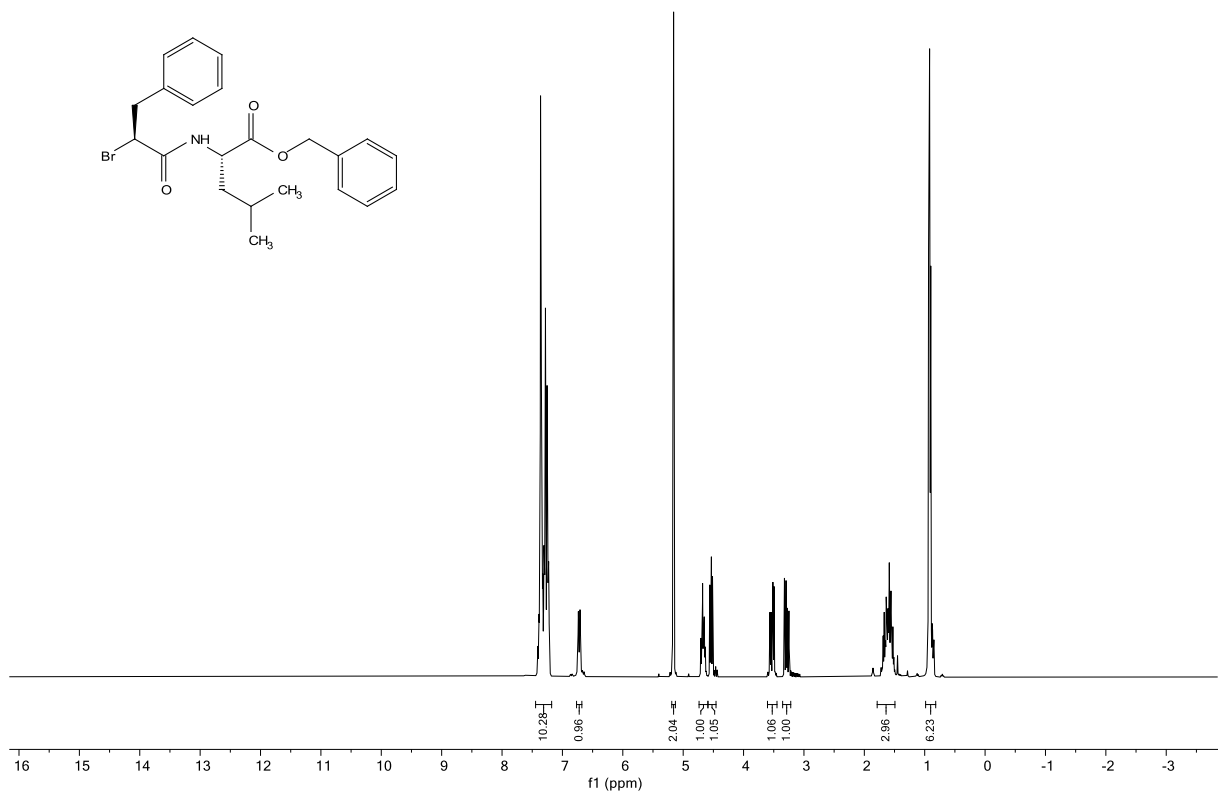


Spektrum 10.5-27: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 467.

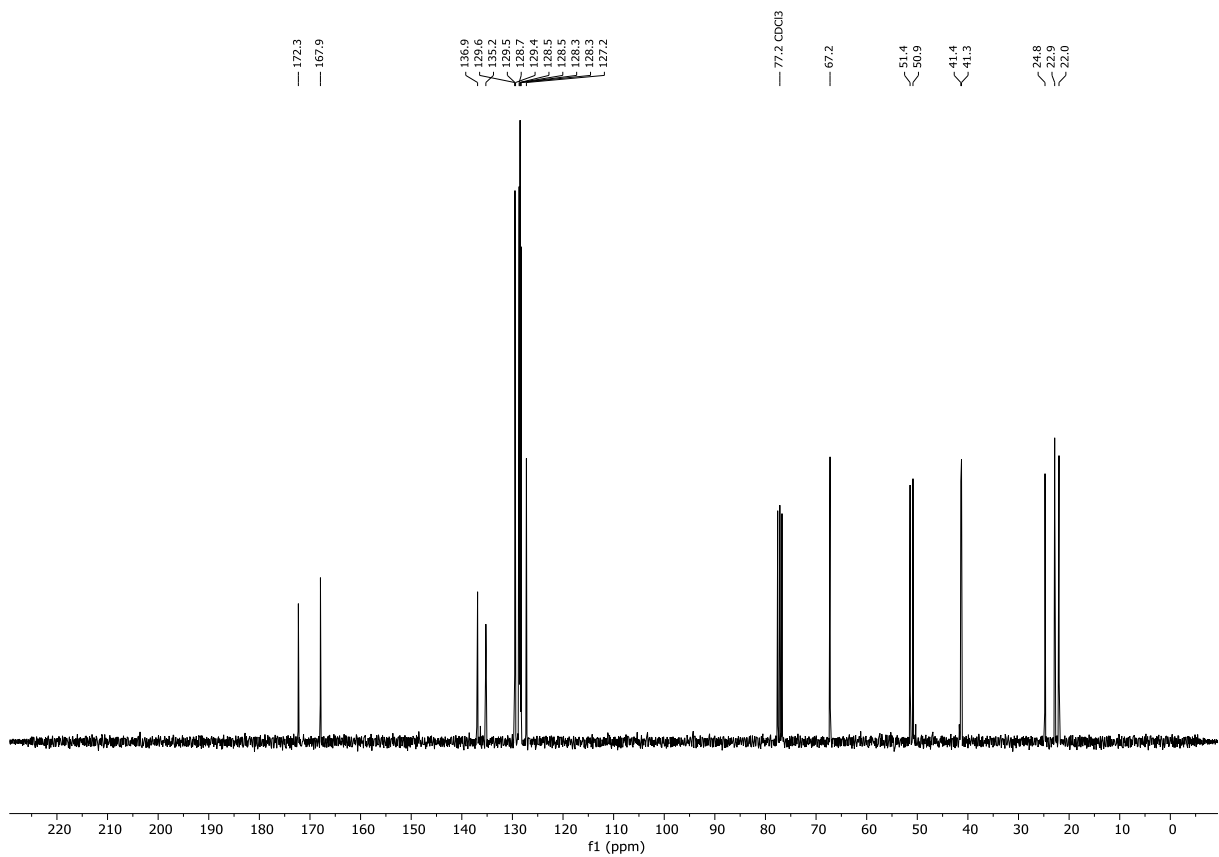


Spektrum 10.5-28: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 467.

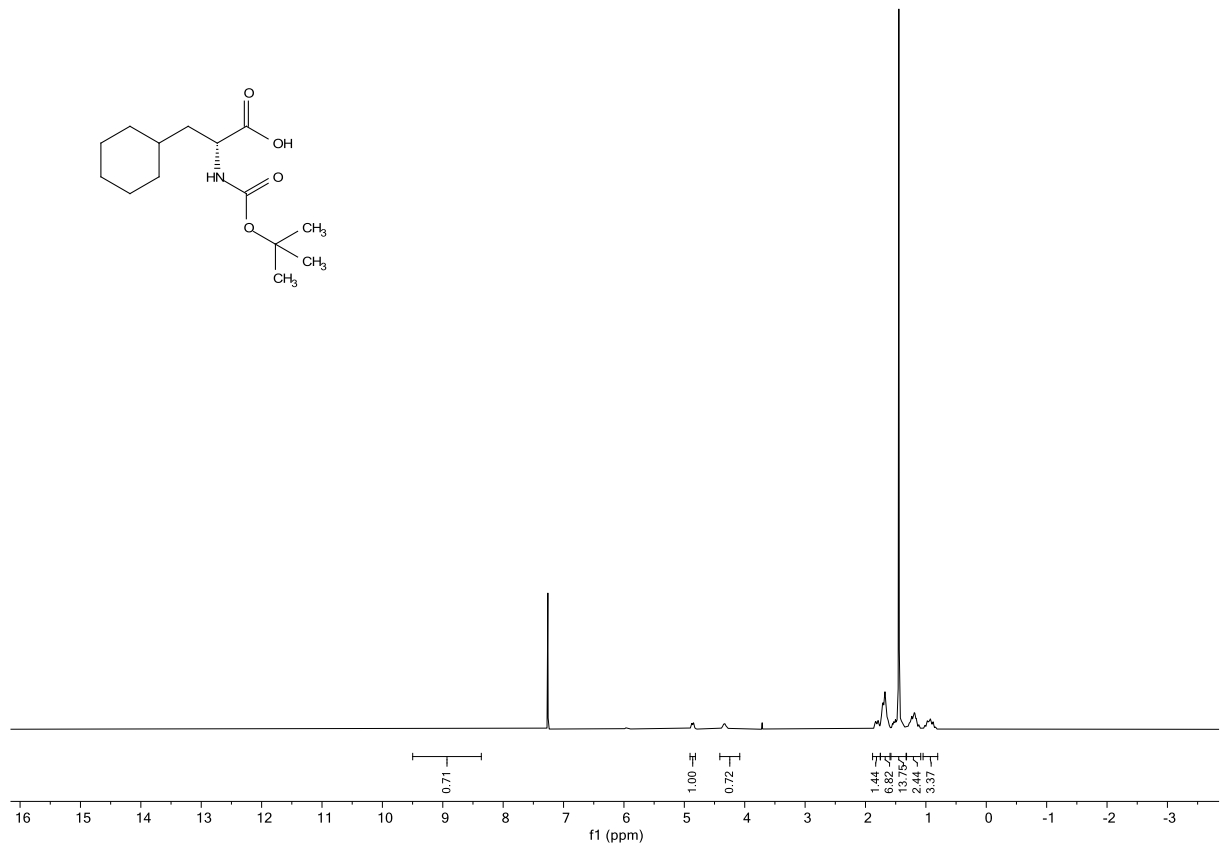
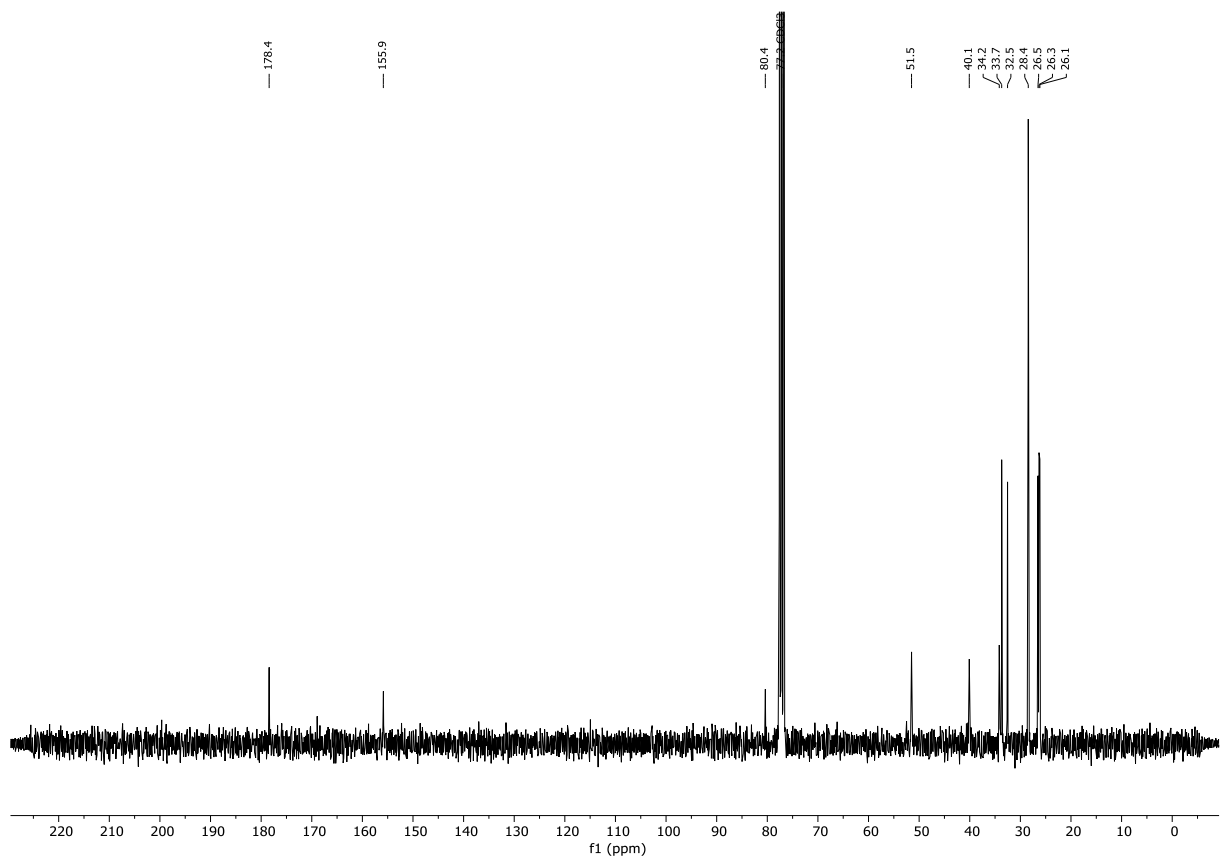


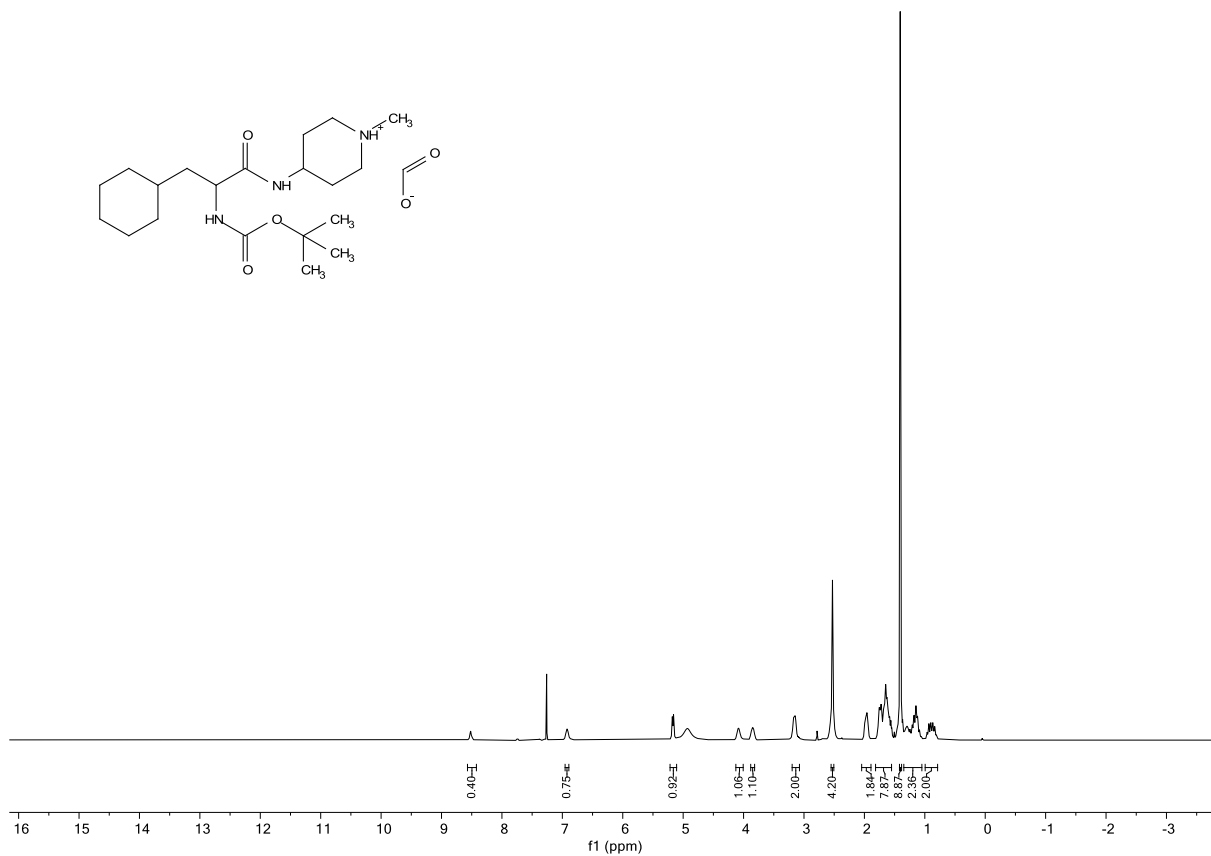


Spektrum 10.5-31: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 470.

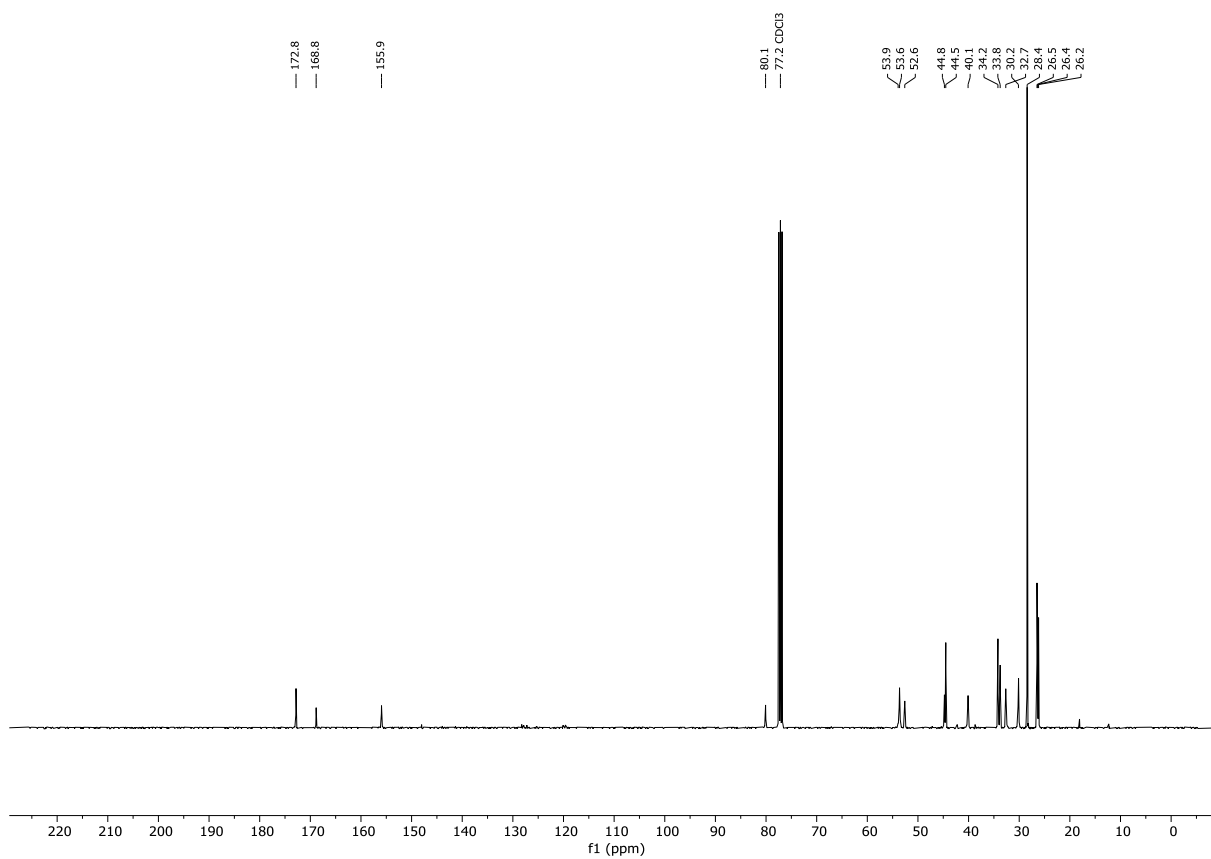


Spektrum 10.5-32: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 470.

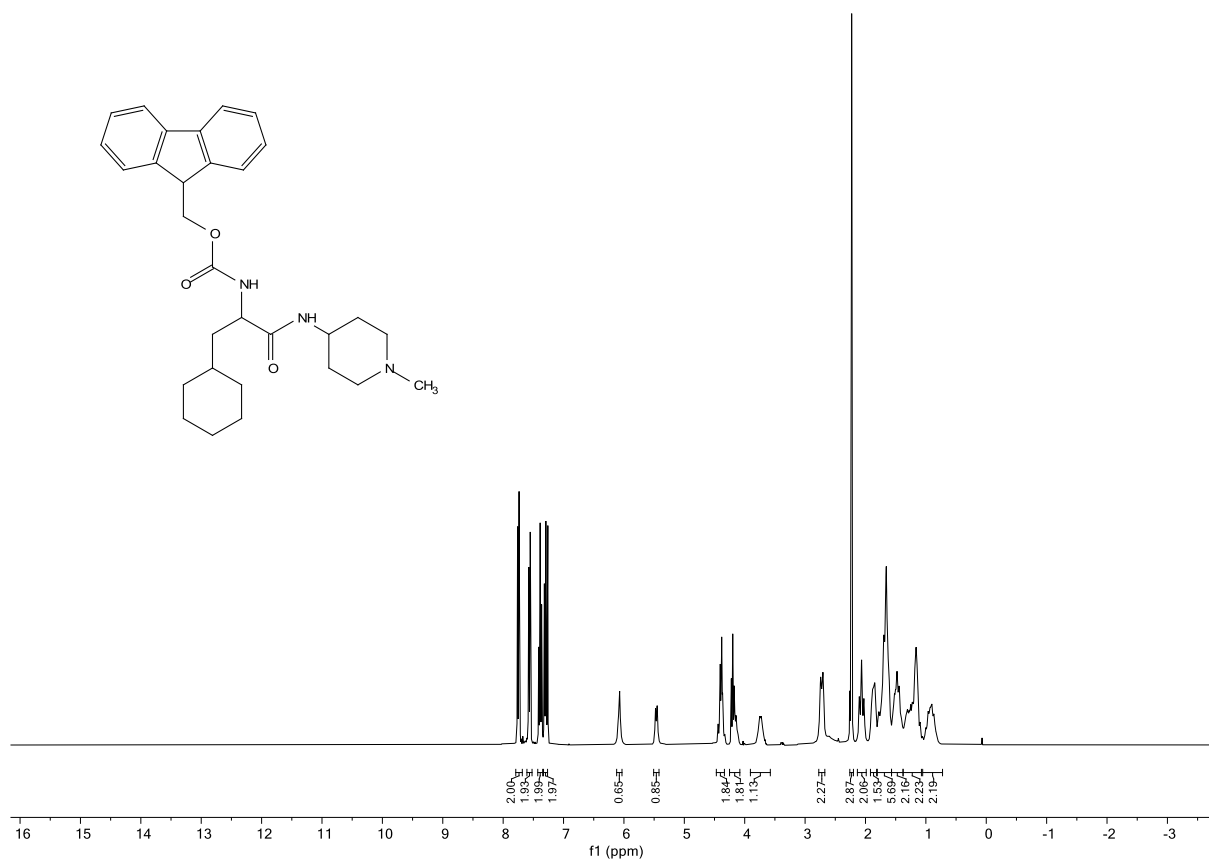
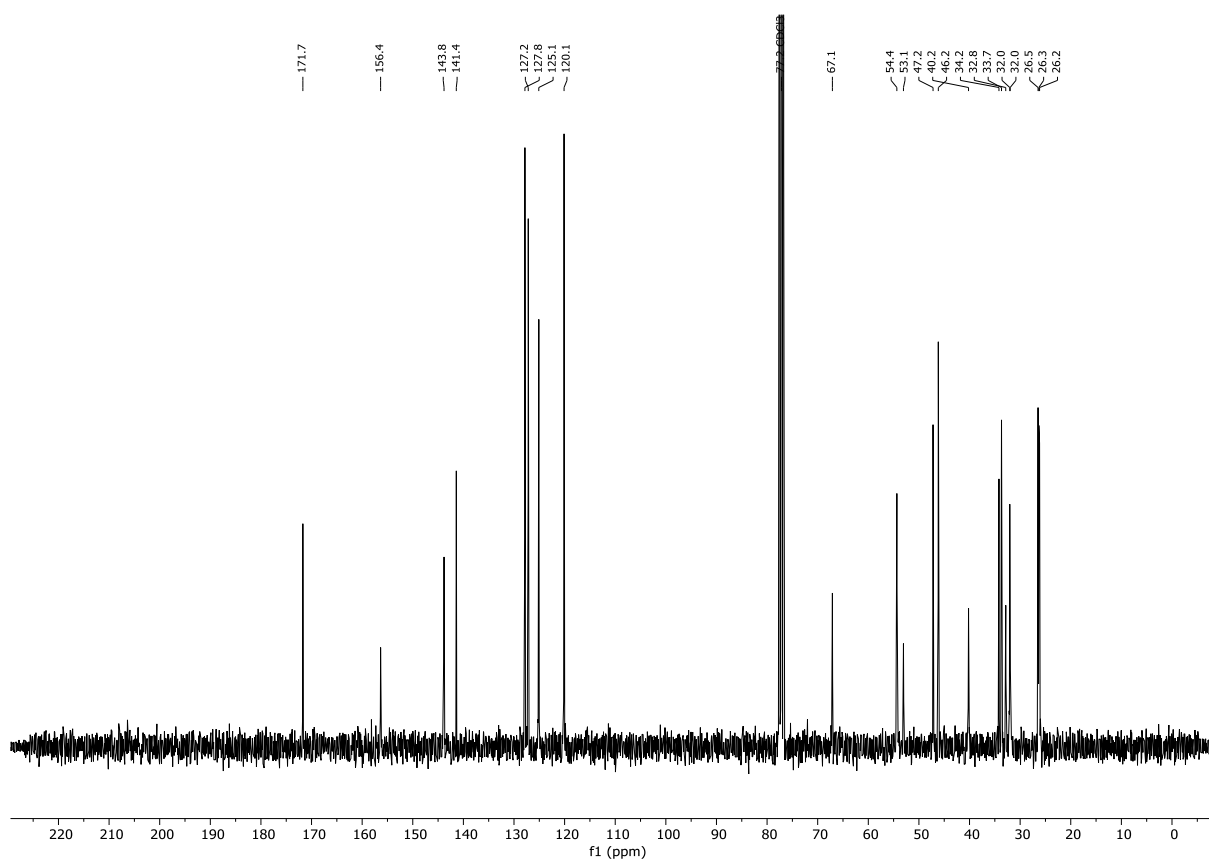
Spektrum 10.5-33: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 476.Spektrum 10.5-34: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 476.

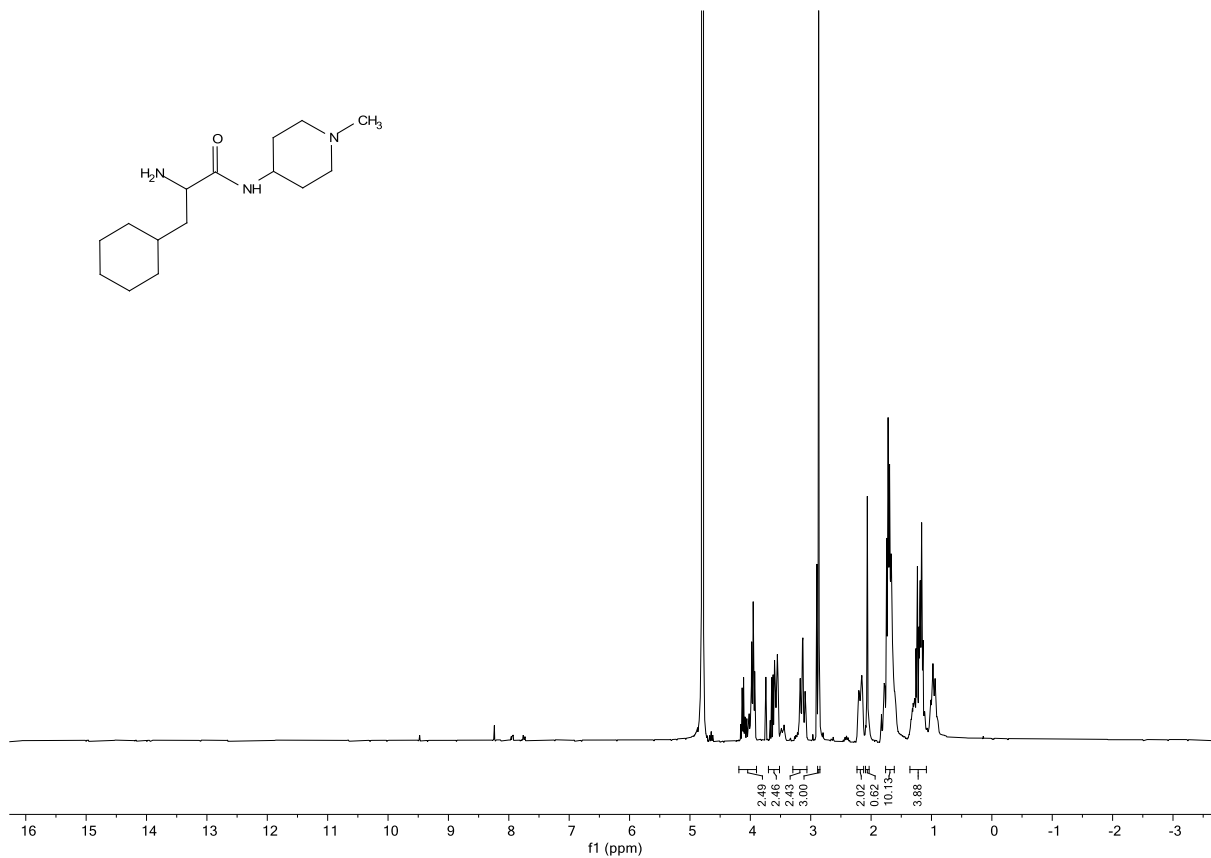


Spektrum 10.5-35: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **478**.

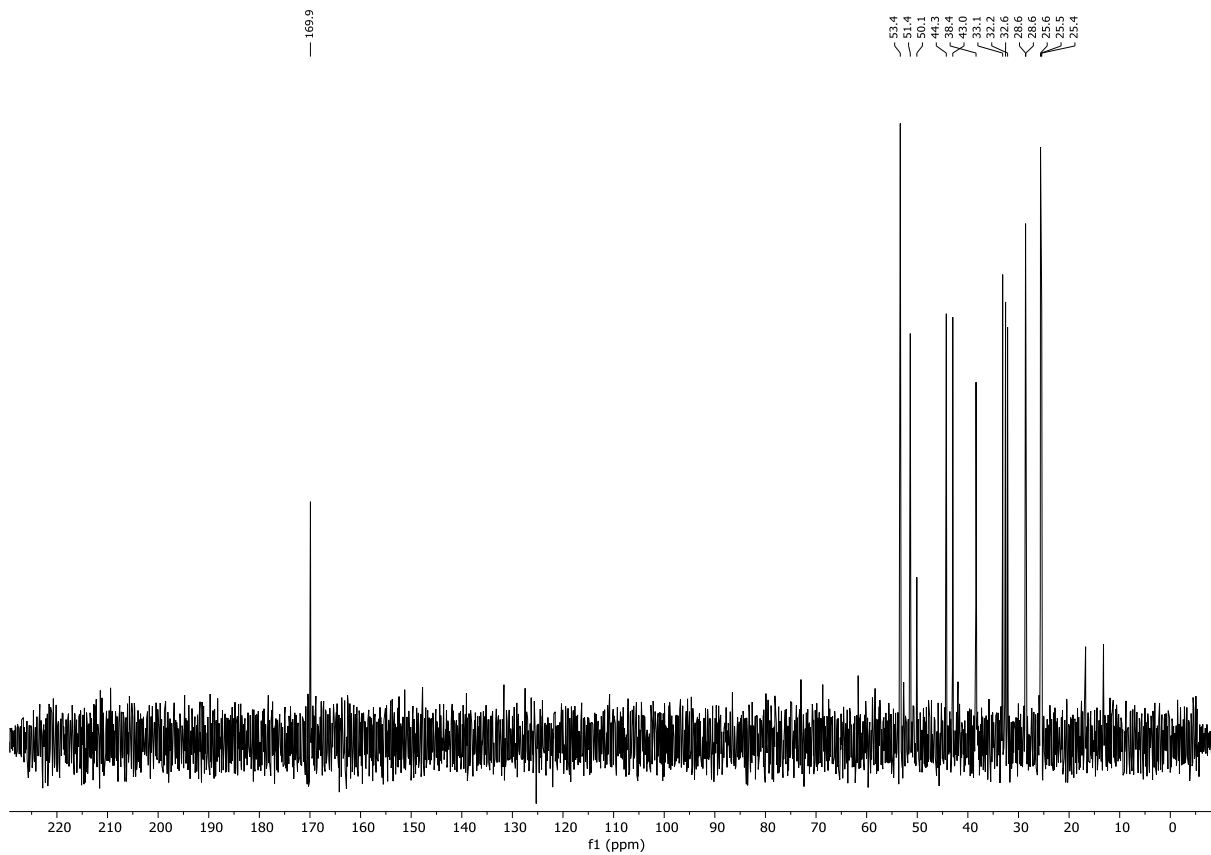


Spektrum 10.5-36: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **478**.

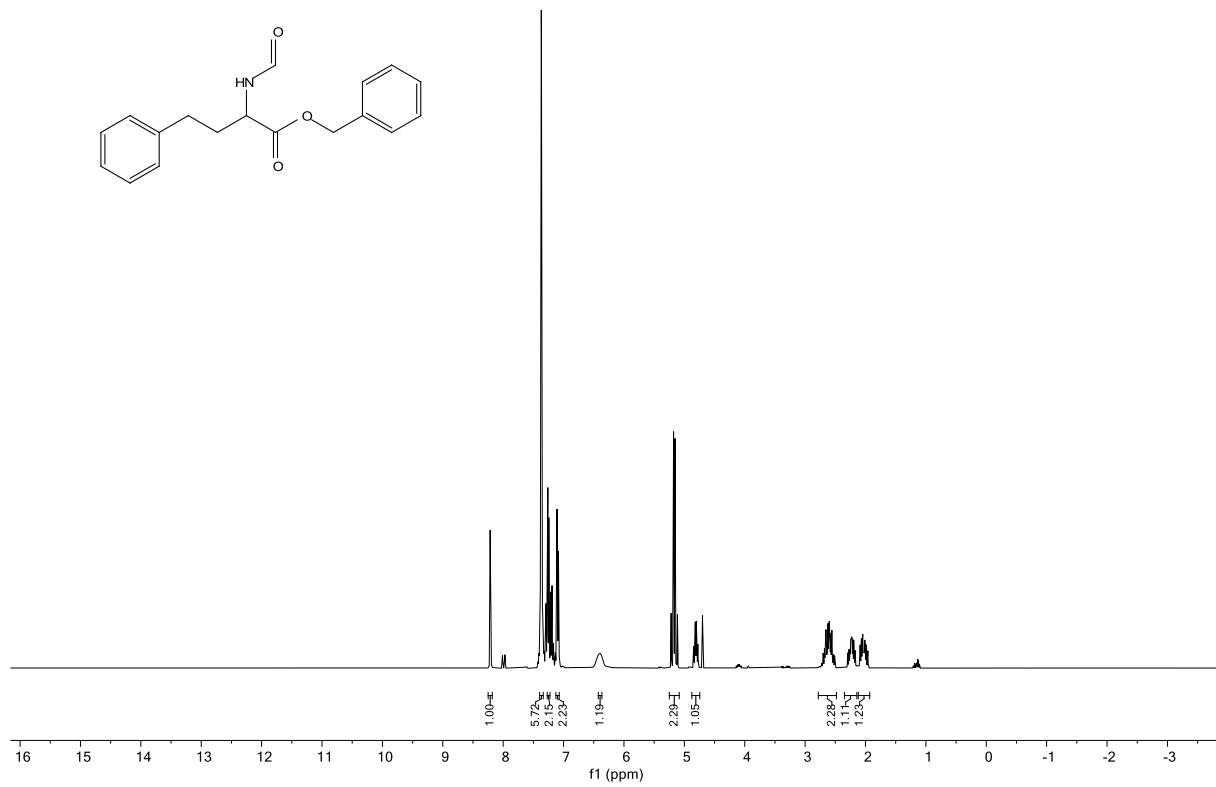
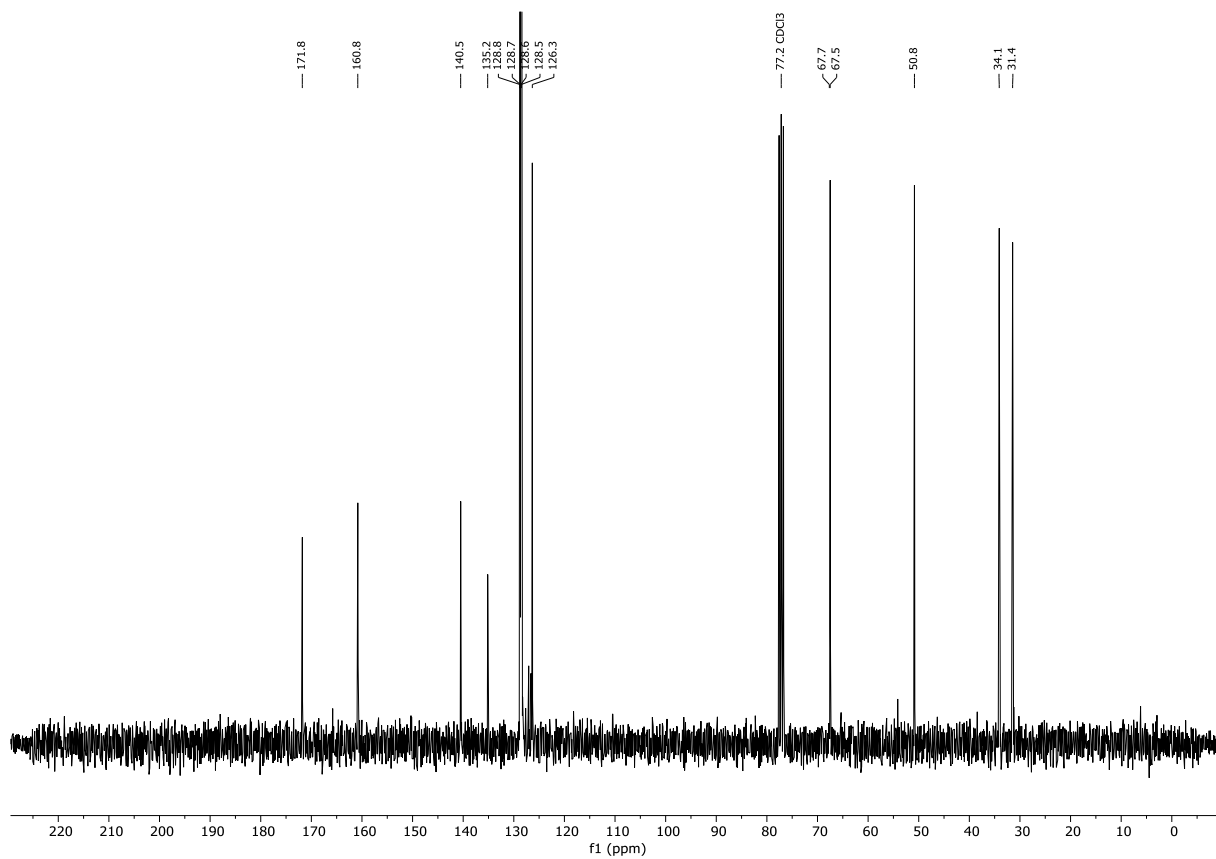
Spektrum 10.5-37: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 480.Spektrum 10.5-38: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 480.

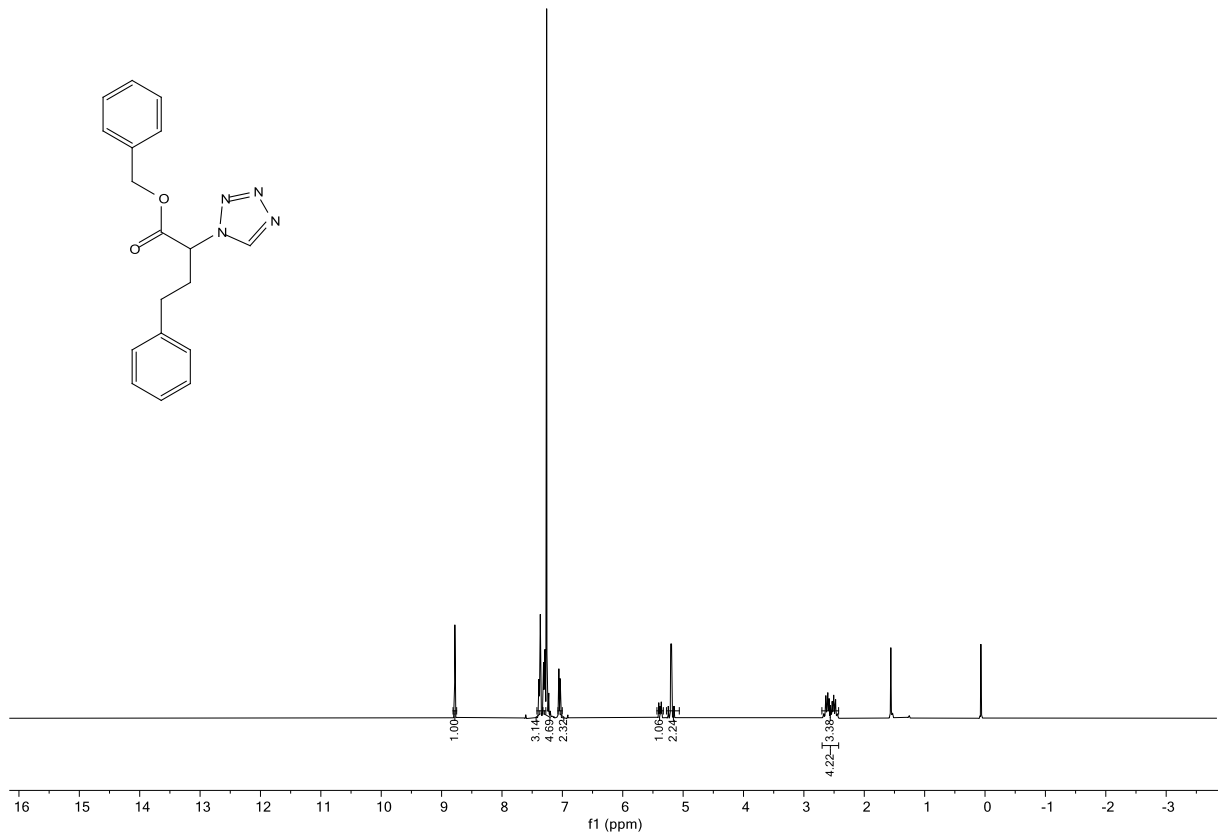


Spektrum 10.5-39: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) von **481**.

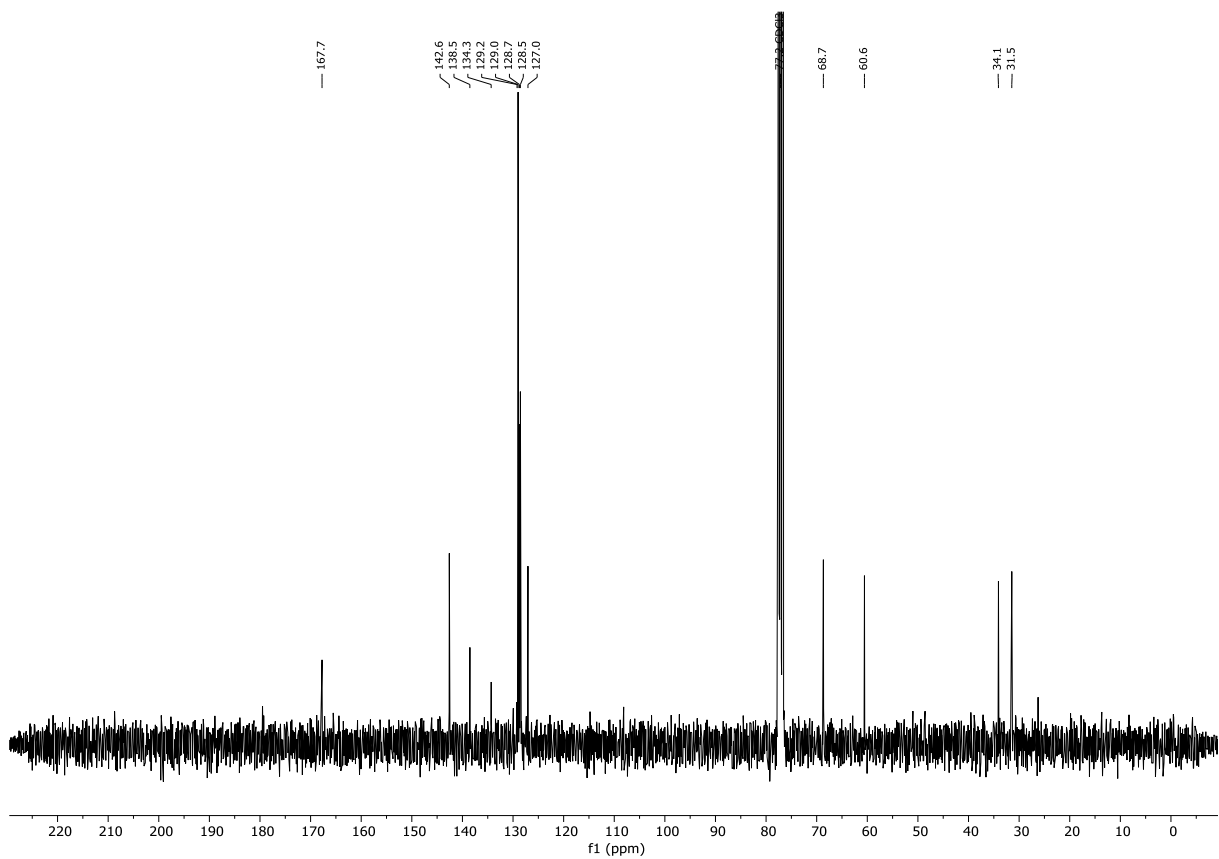


Spektrum 10.5-40: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) von **481**.

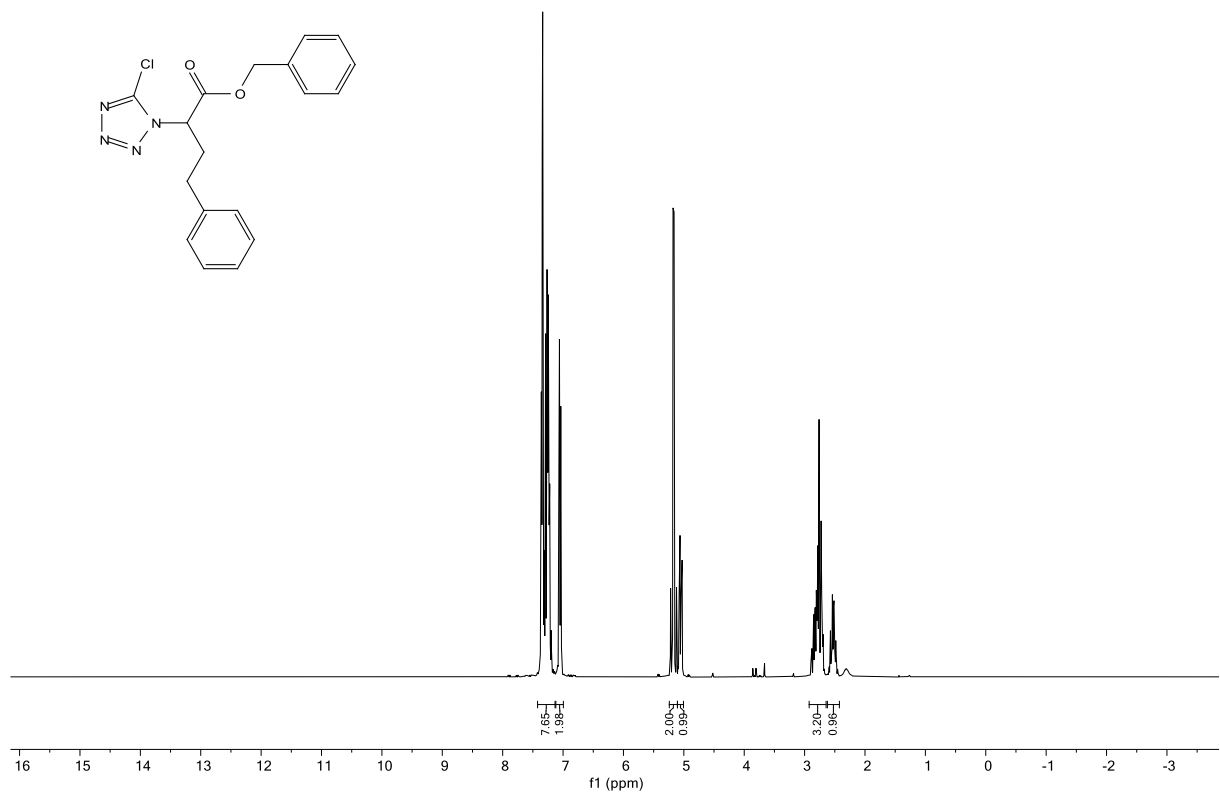
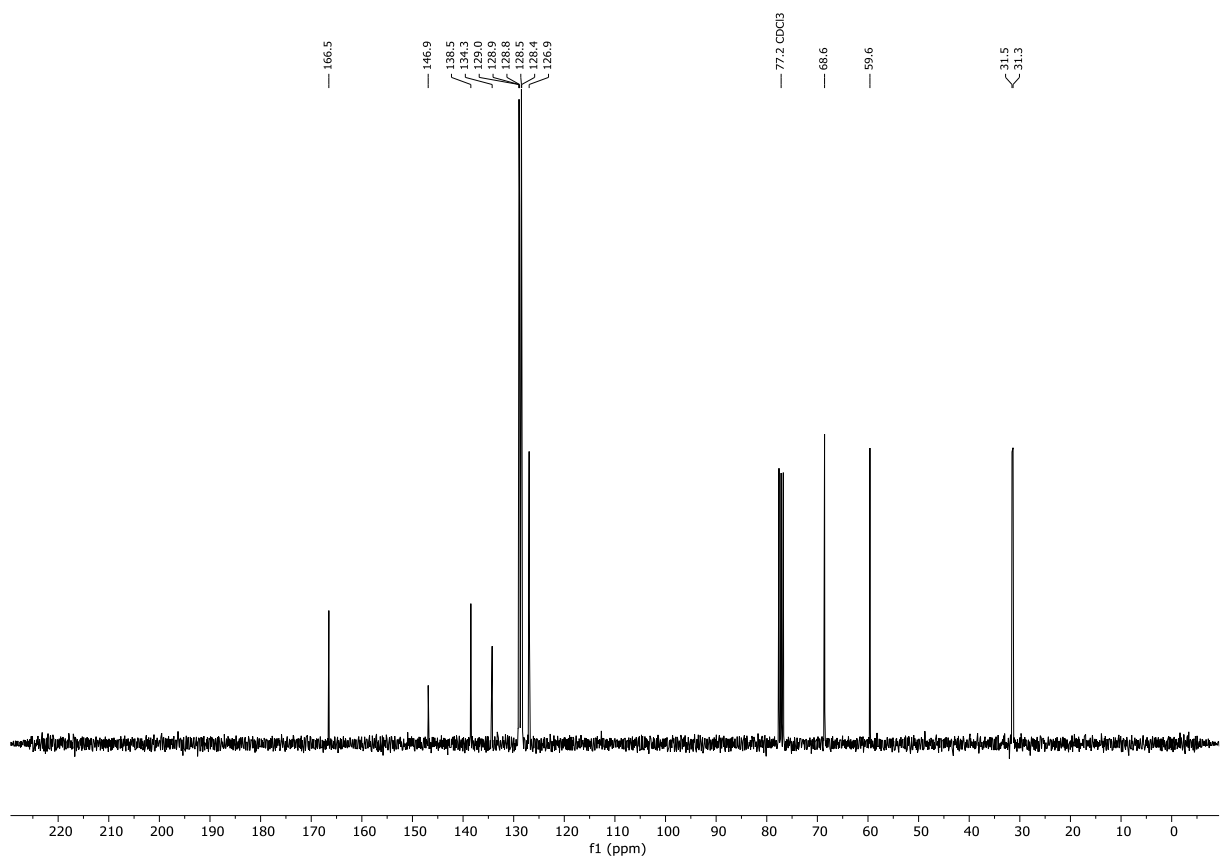
Spektrum 10.5-41: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 482.Spektrum 10.5-42: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 482.

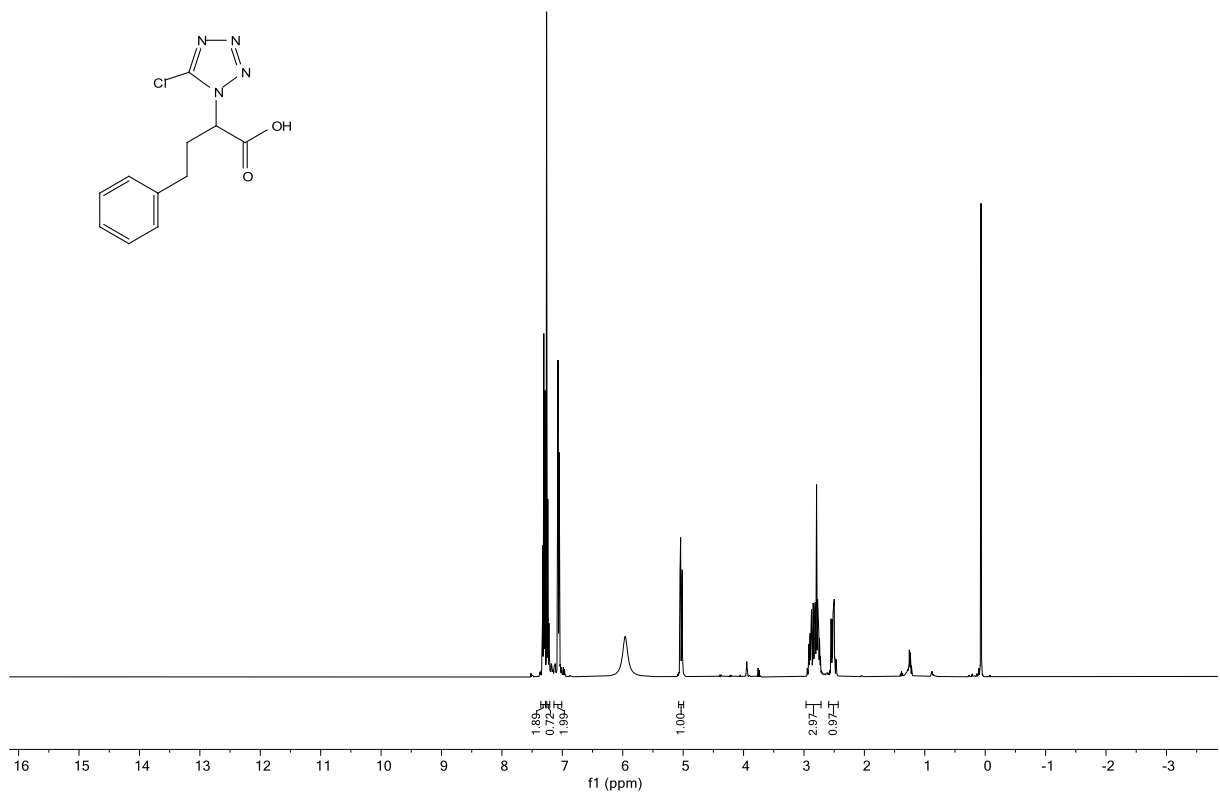
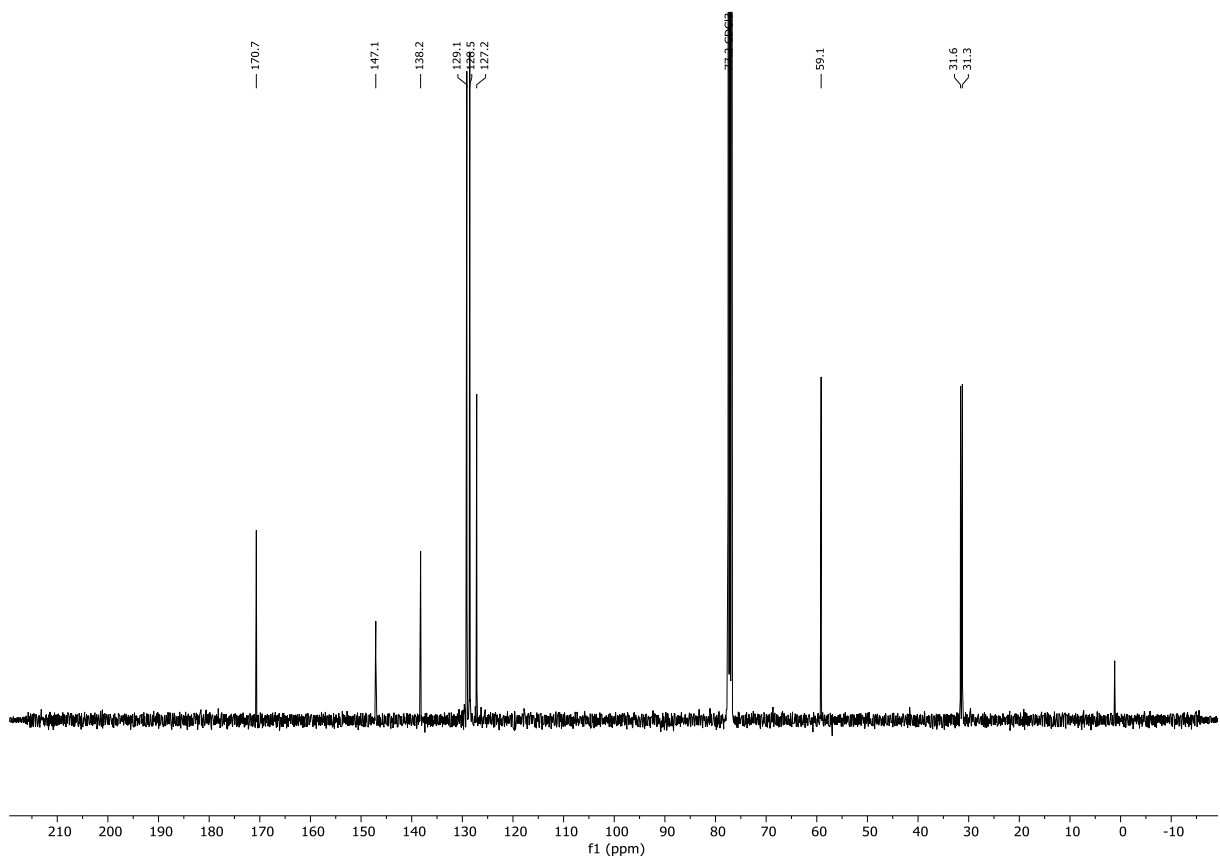


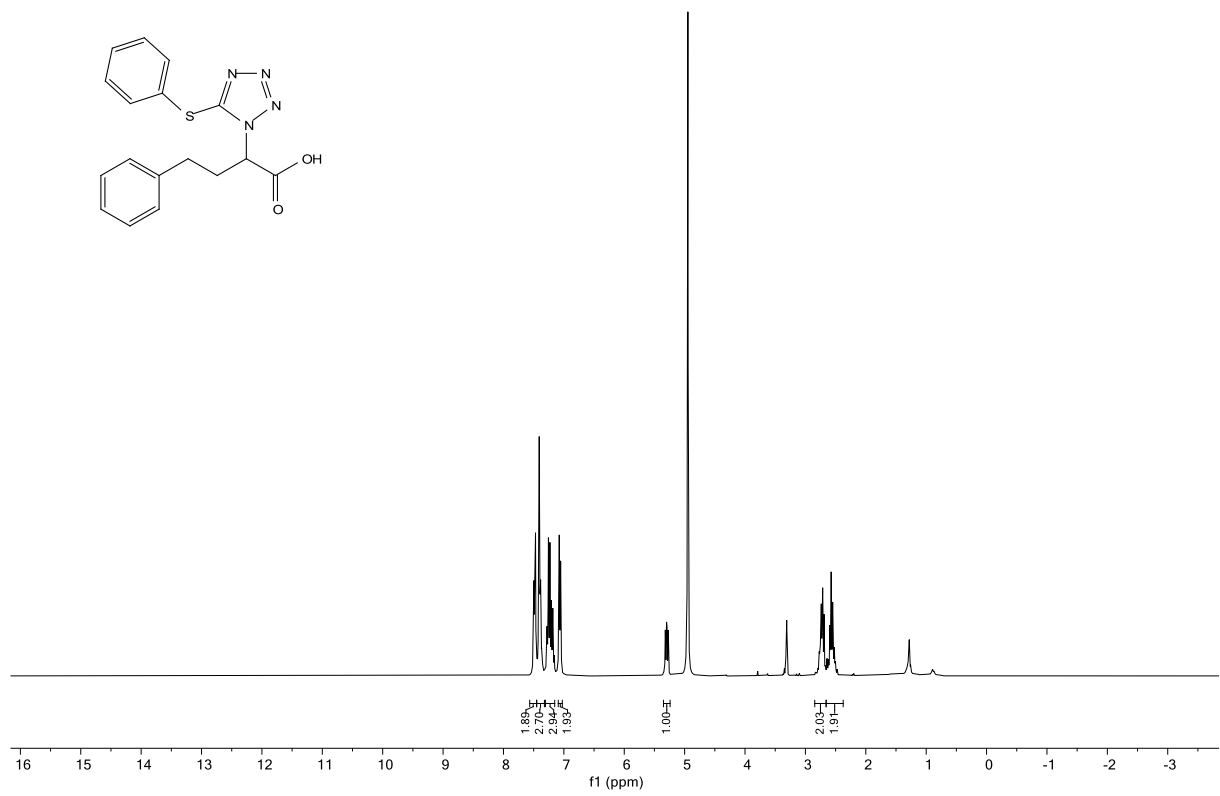
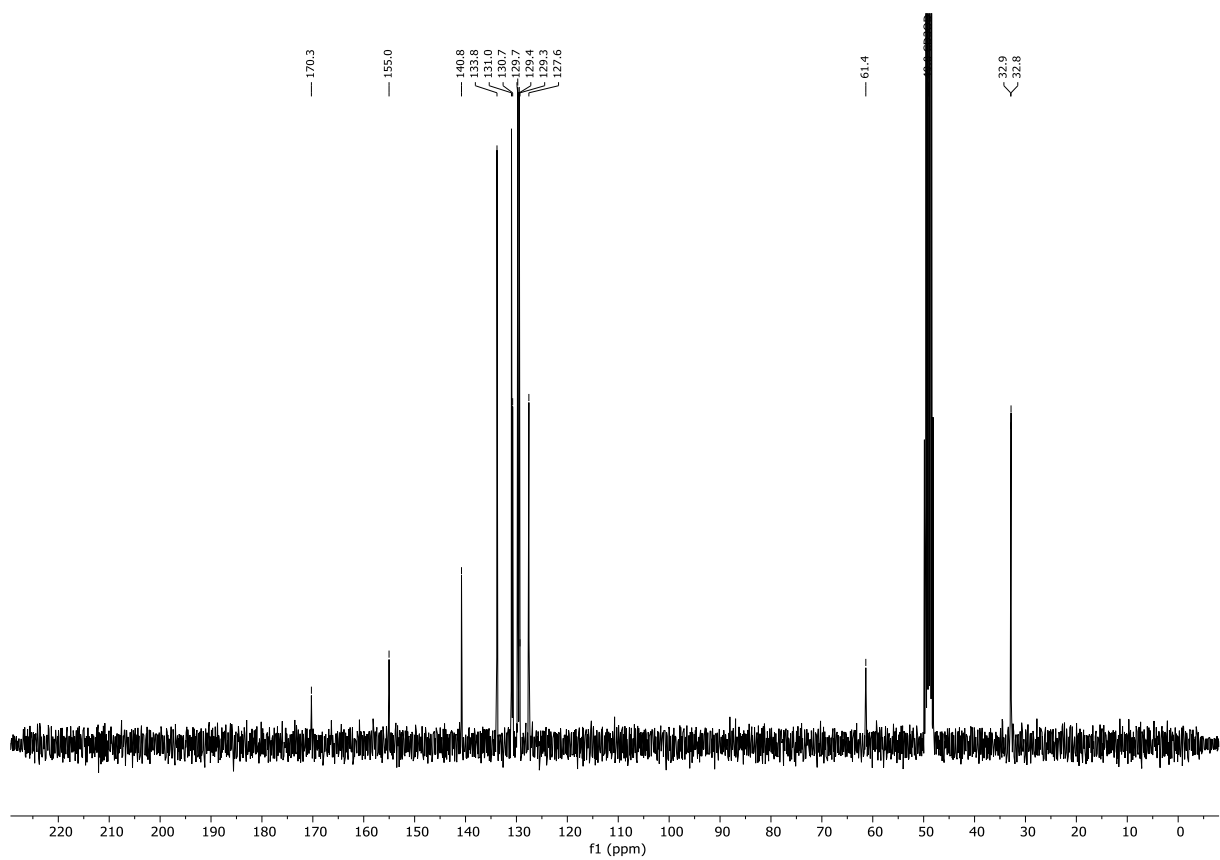
Spektrum 10.5-43: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **483**.

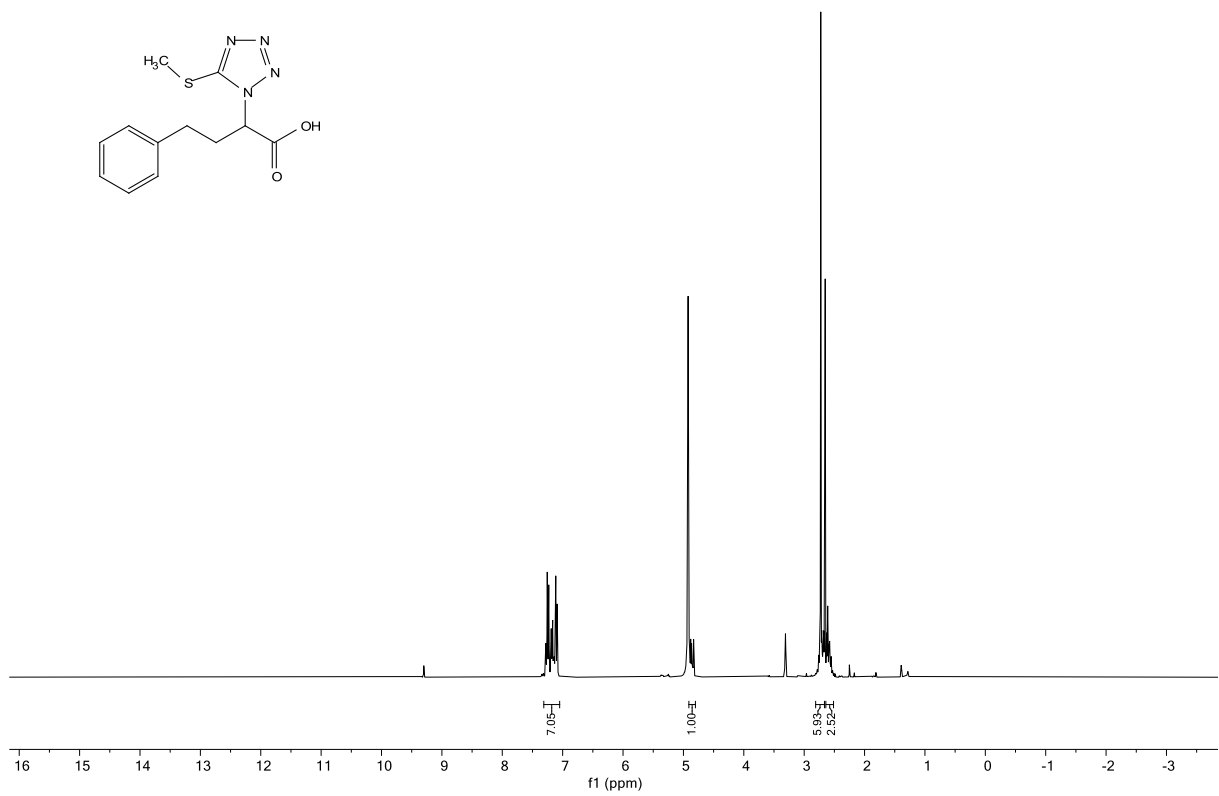


Spektrum 10.5-44: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **483**.

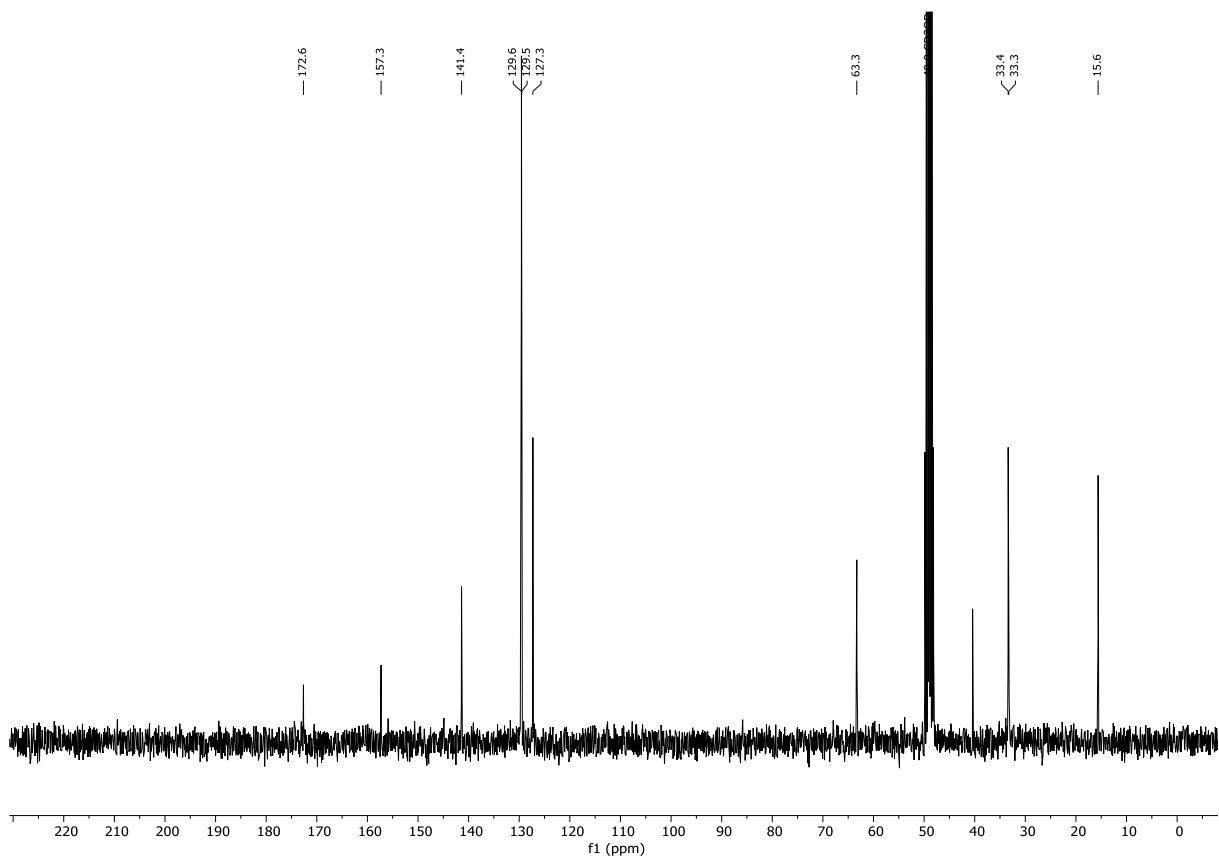
Spektrum 10.5-45: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **484**.Spektrum 10.5-46: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **484**.

Spektrum 10.5-47: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **486**.Spektrum 10.5-48: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **486**.

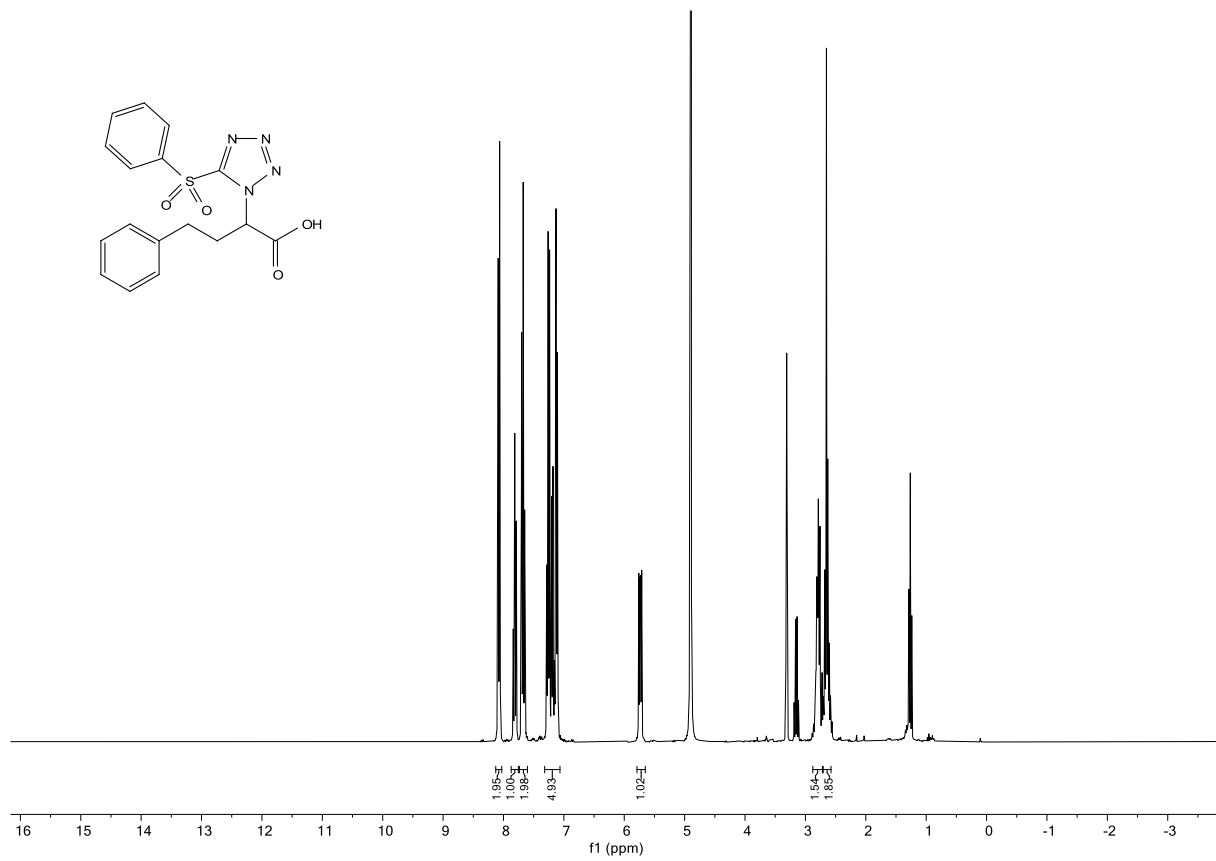
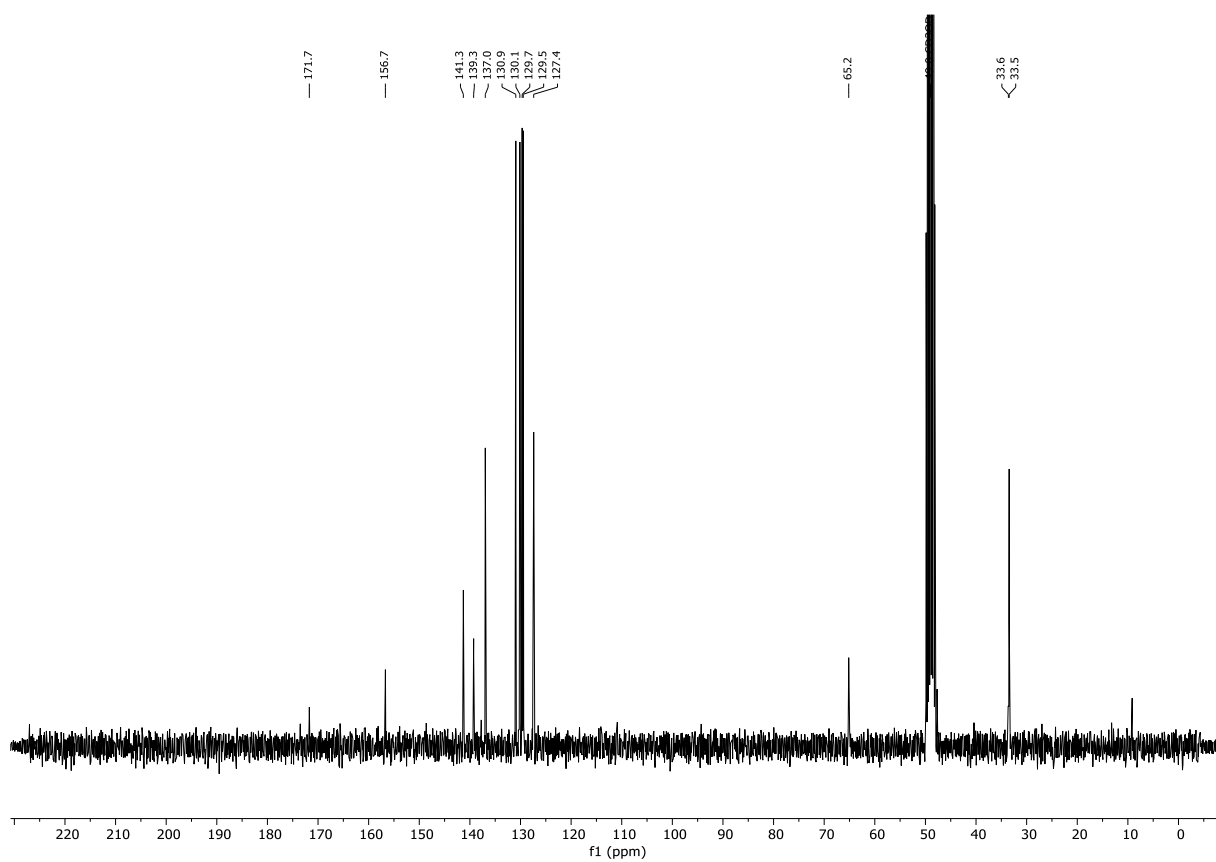
Spektrum 10.5-49: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von **487**.Spektrum 10.5-50: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von **487**.

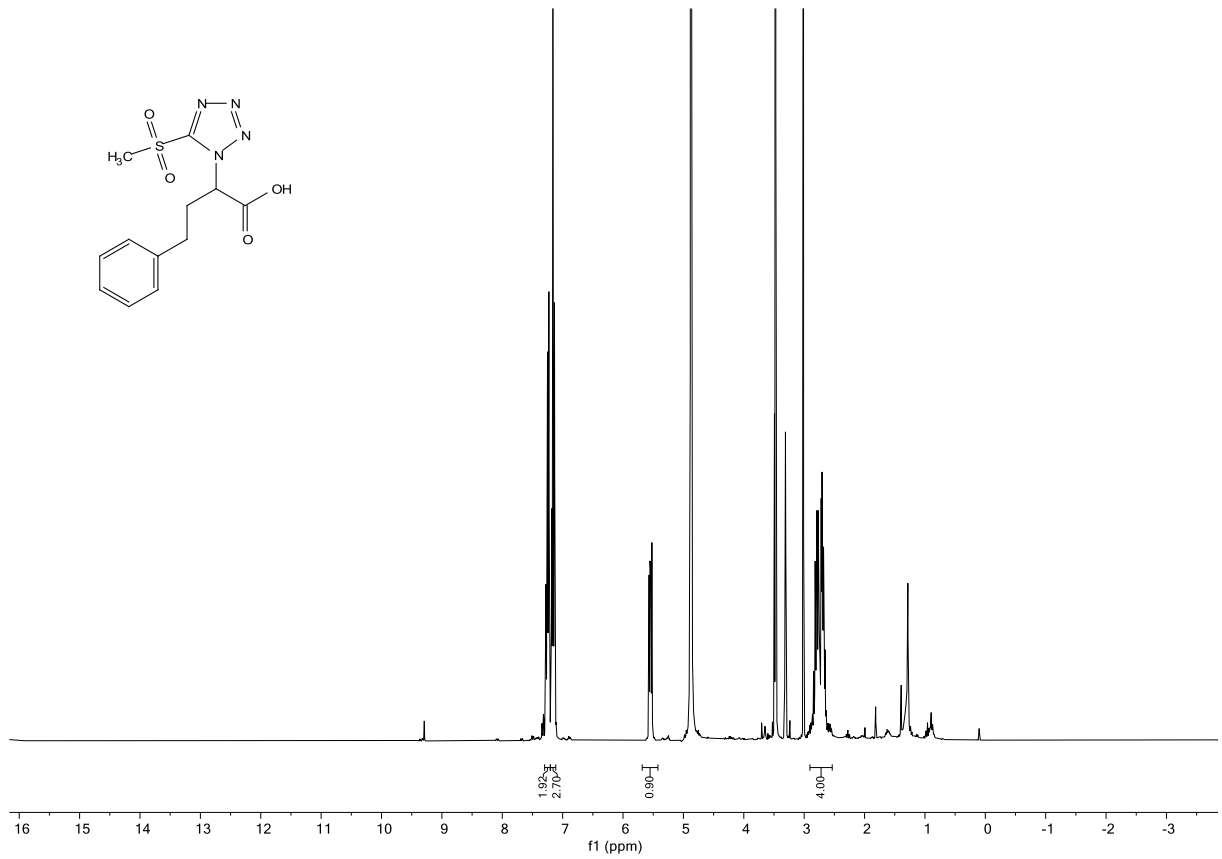
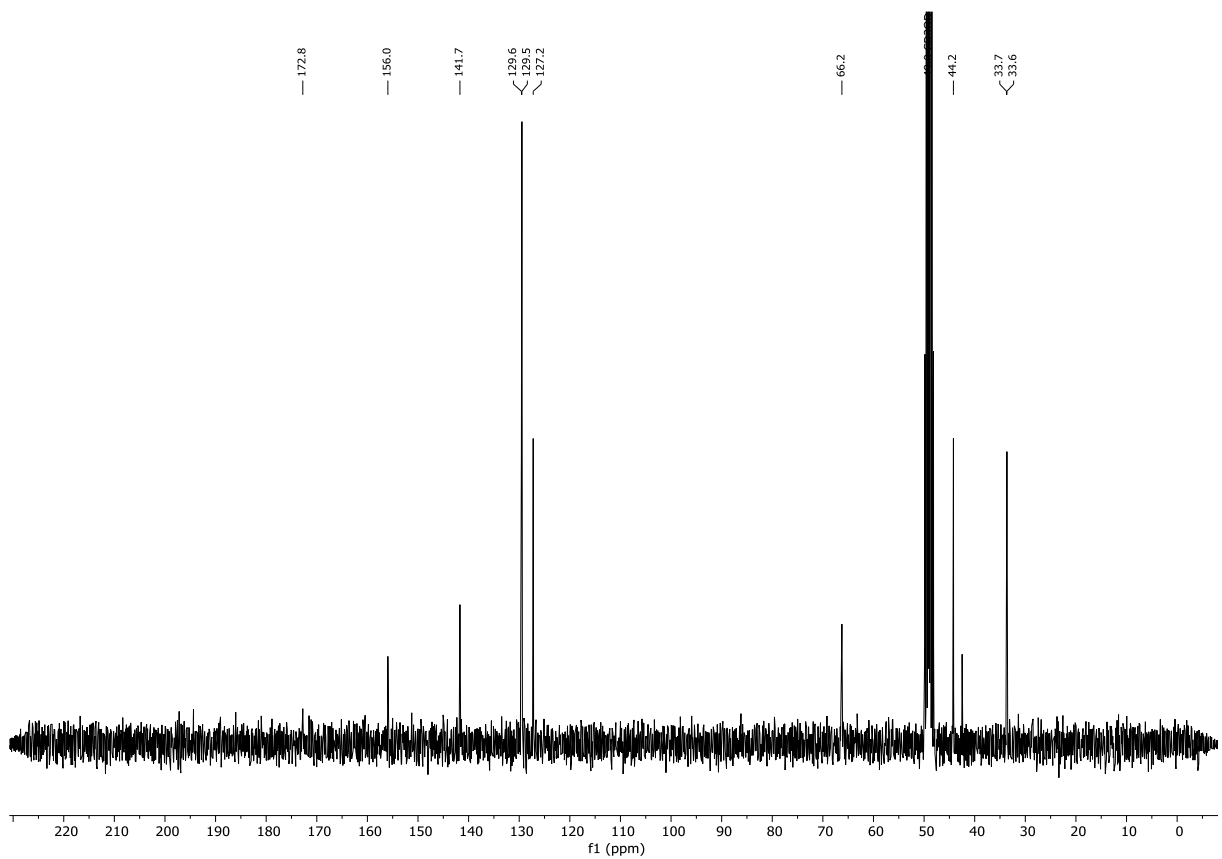


Spektrum 10.5-51: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von **488**.

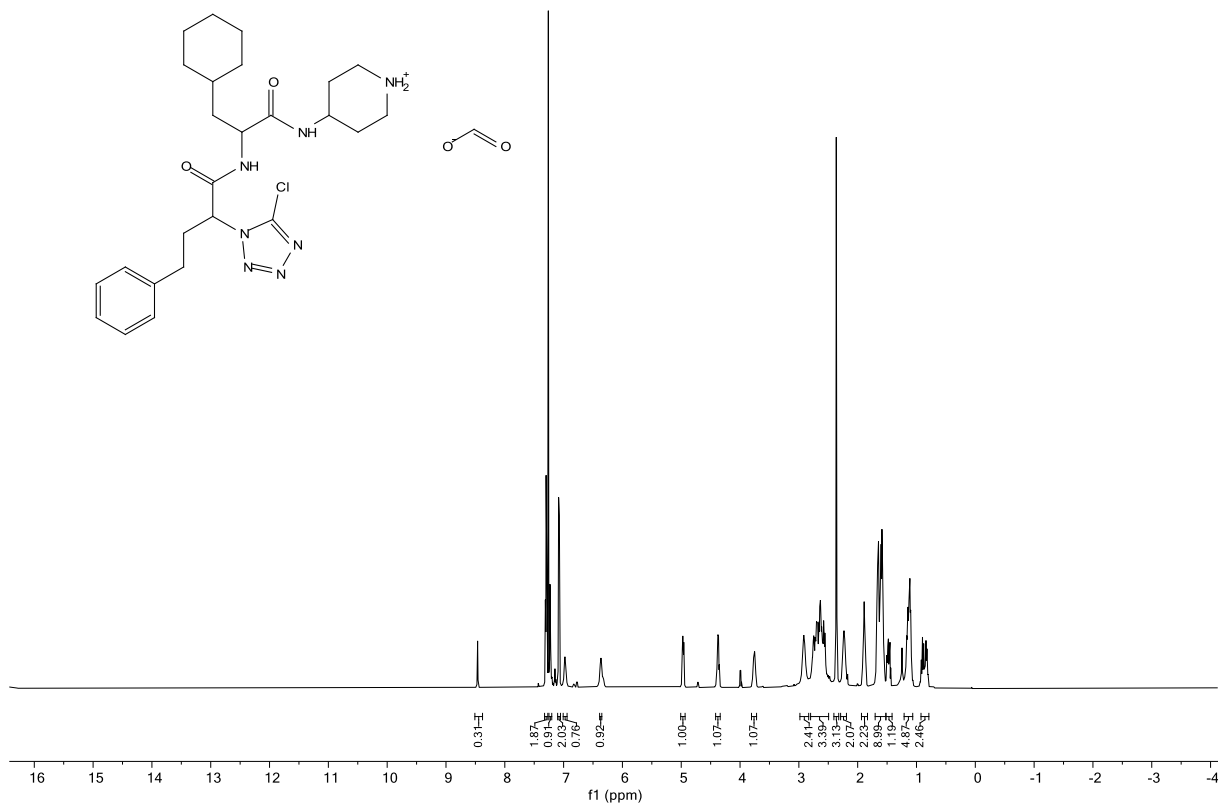


Spektrum 10.5-52: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von **488**.

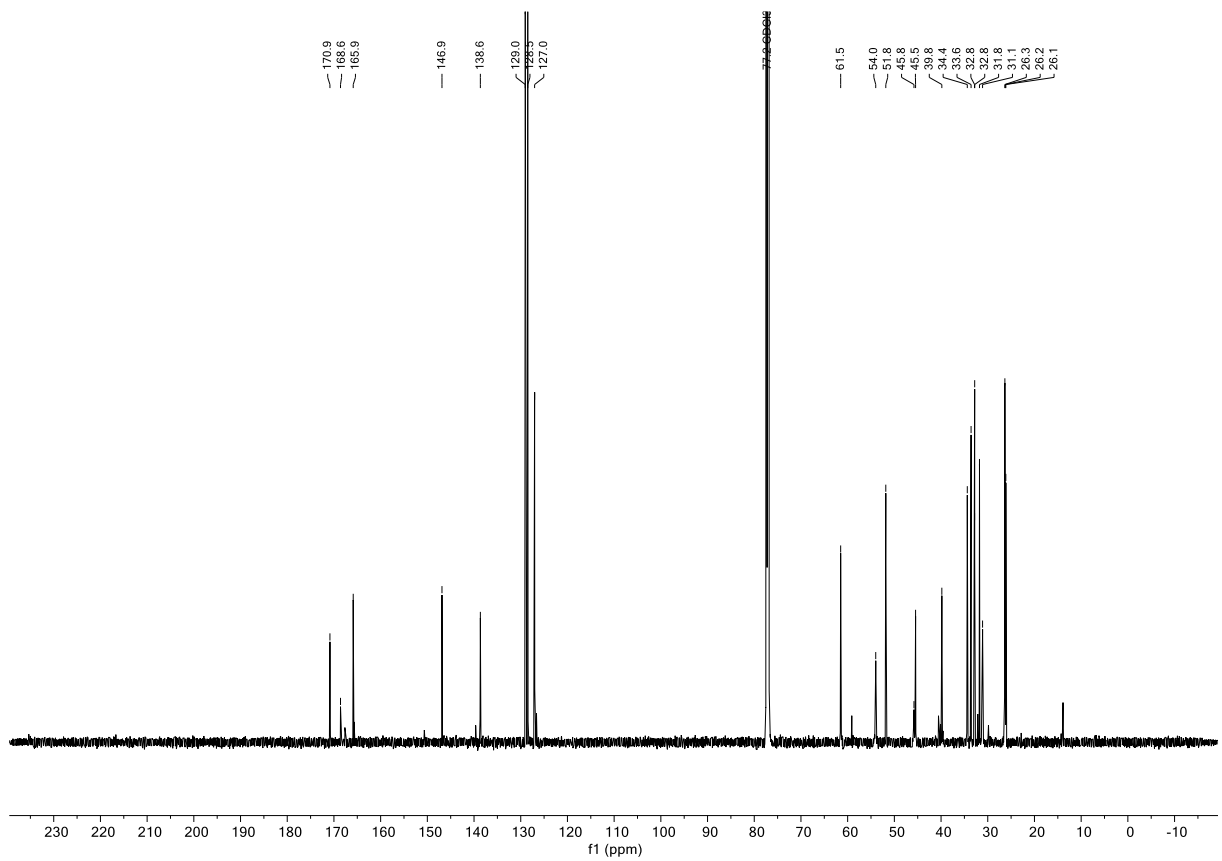
Spektrum 10.5-53:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **489**.Spektrum 10.5-54:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **489**.

Spektrum 10.5-55:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **490**.Spektrum 10.5-56:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **490**.

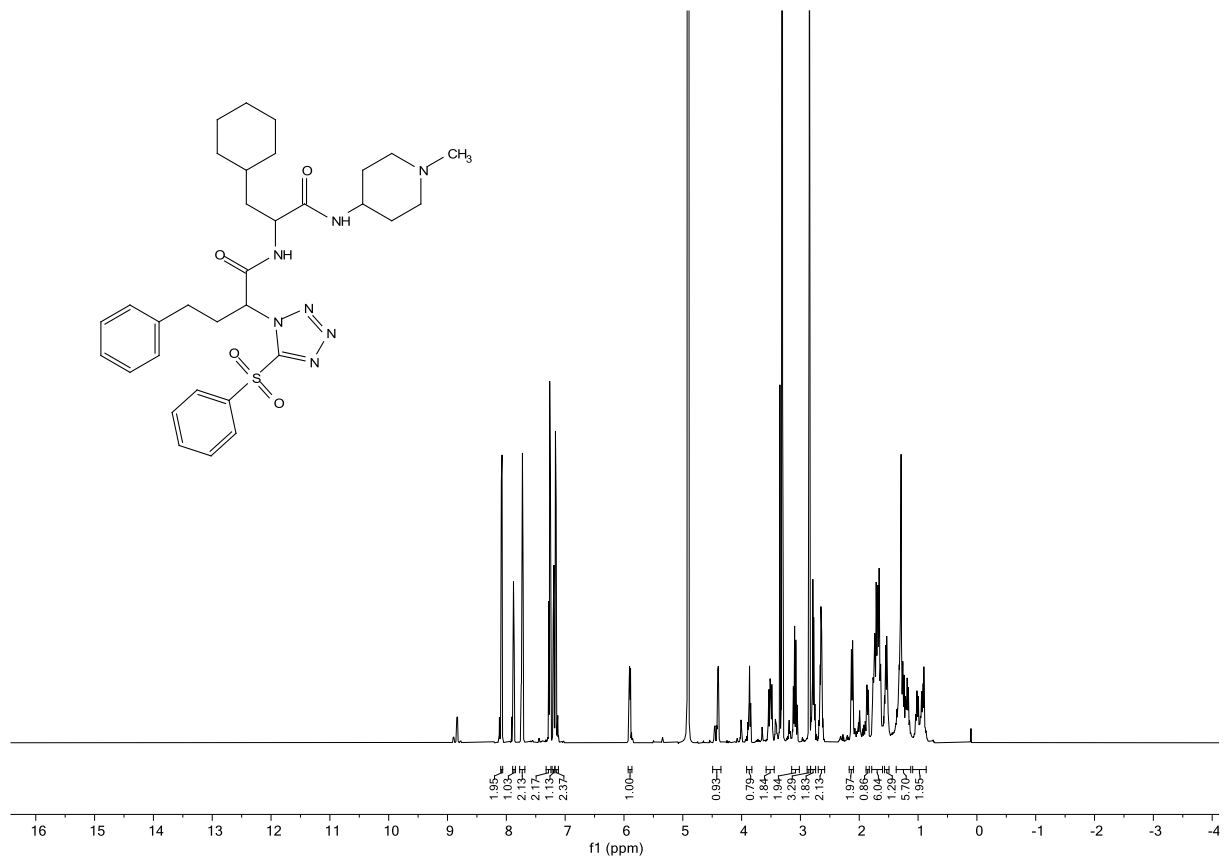




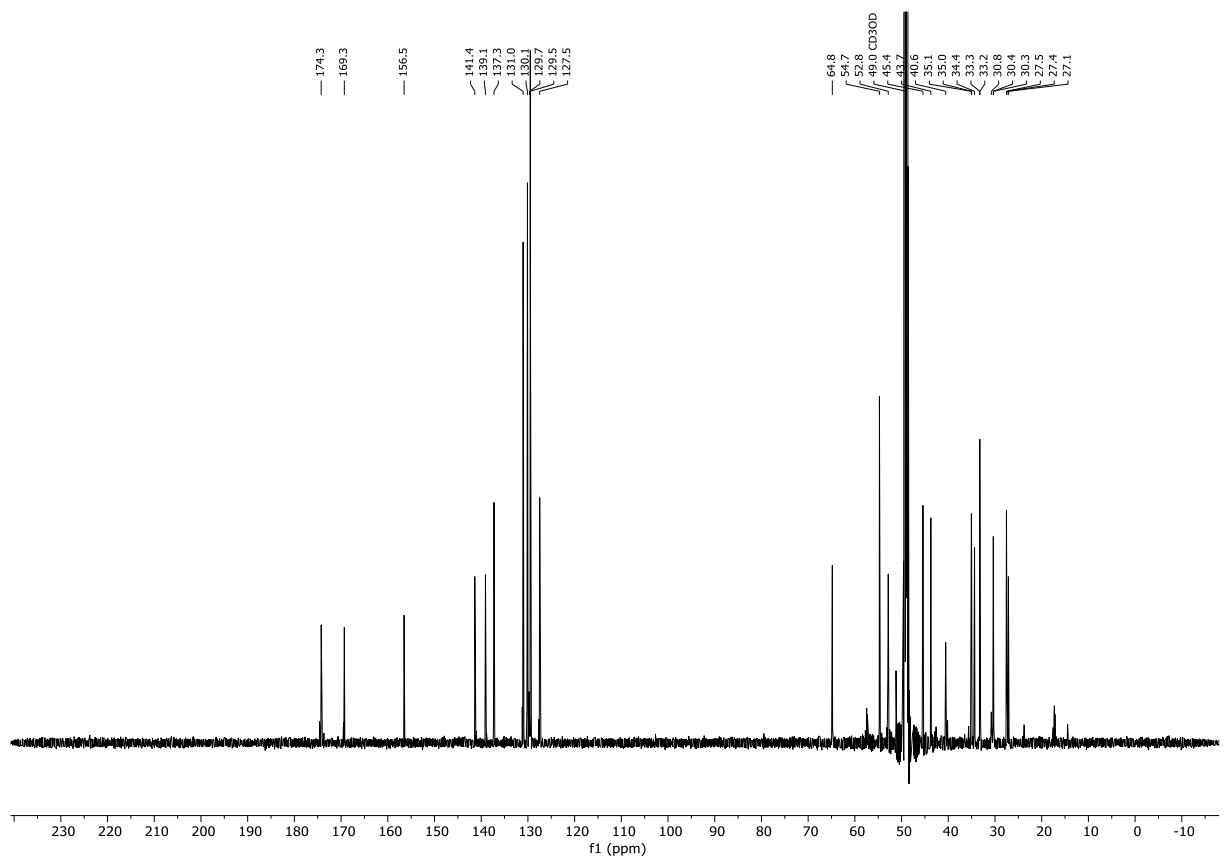
Spektrum 10.5-59: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **491** (zweites Diastereomer).



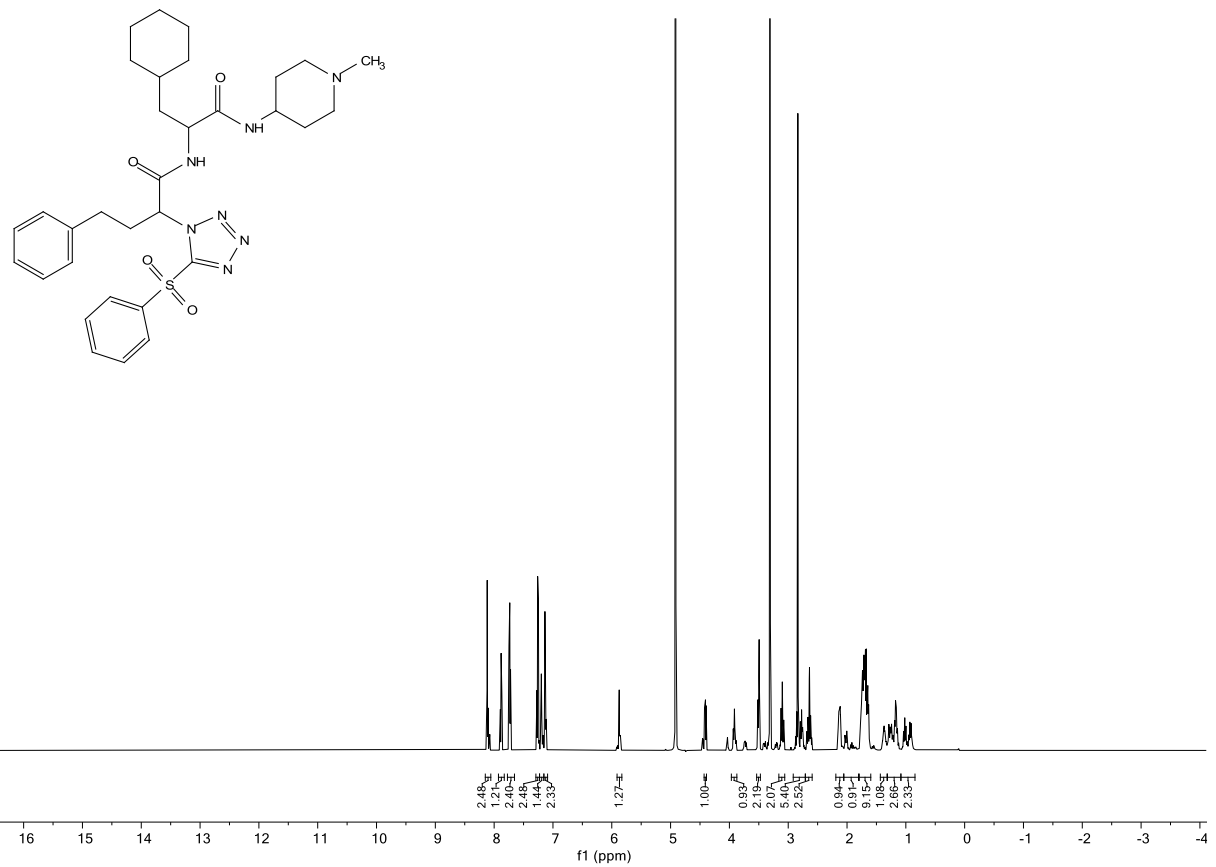
Spektrum 10.5-60: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **491** (zweites Diastereomer).



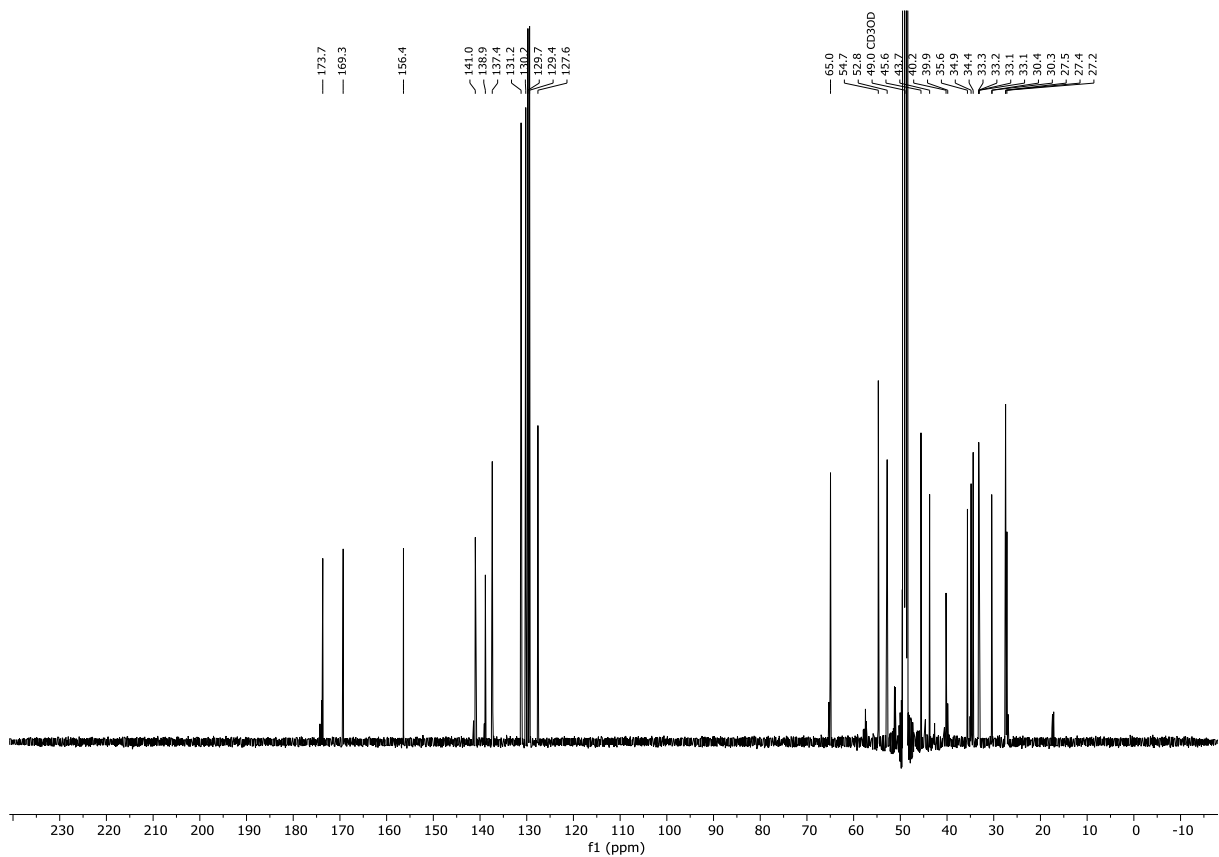
Spektrum 10.5-61:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **492** (erstes Diastereomer).



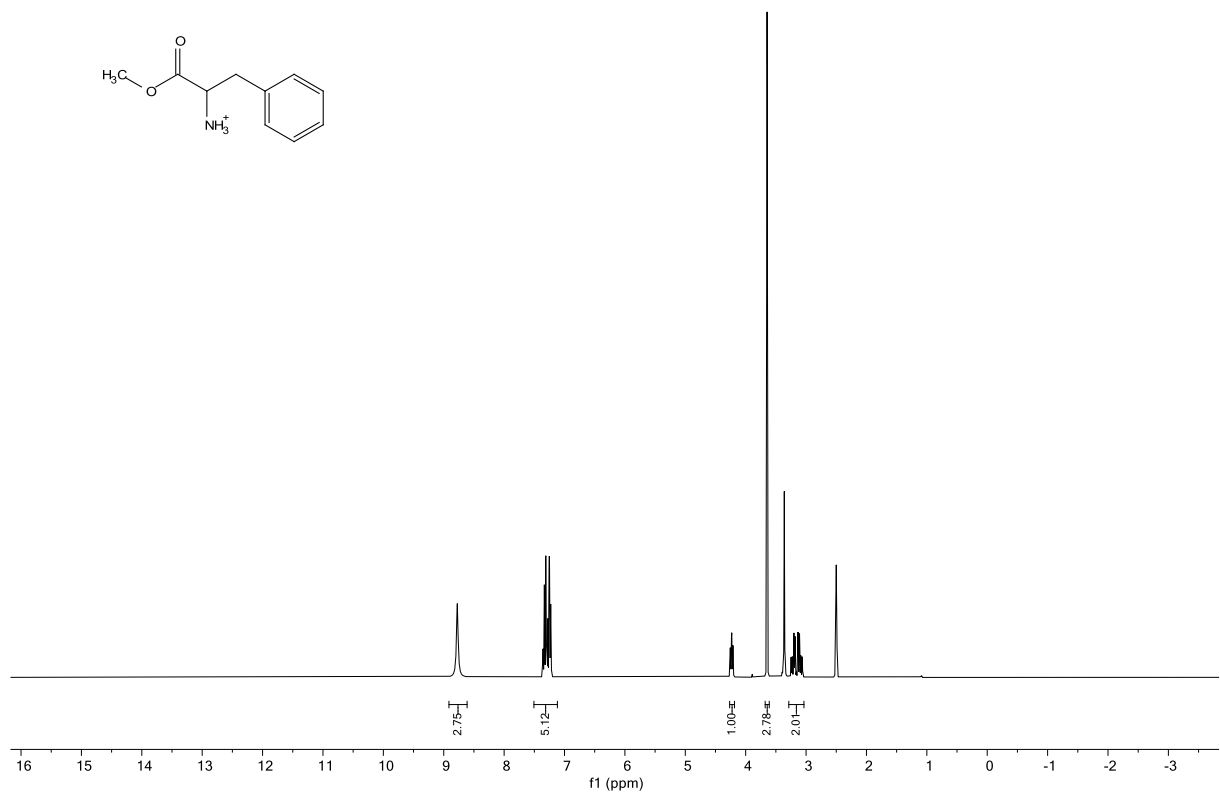
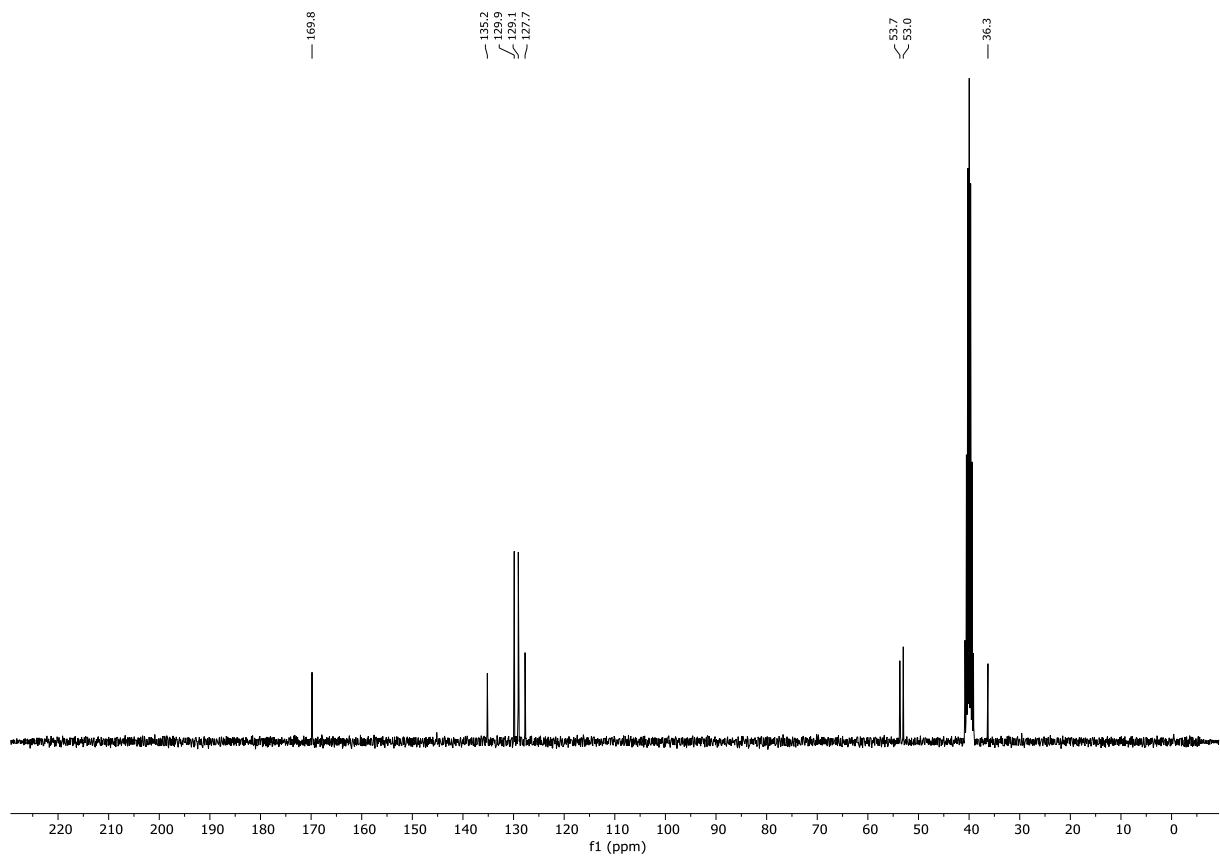
Spektrum 10.5-62:  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **492** (erstes Diastereomer).

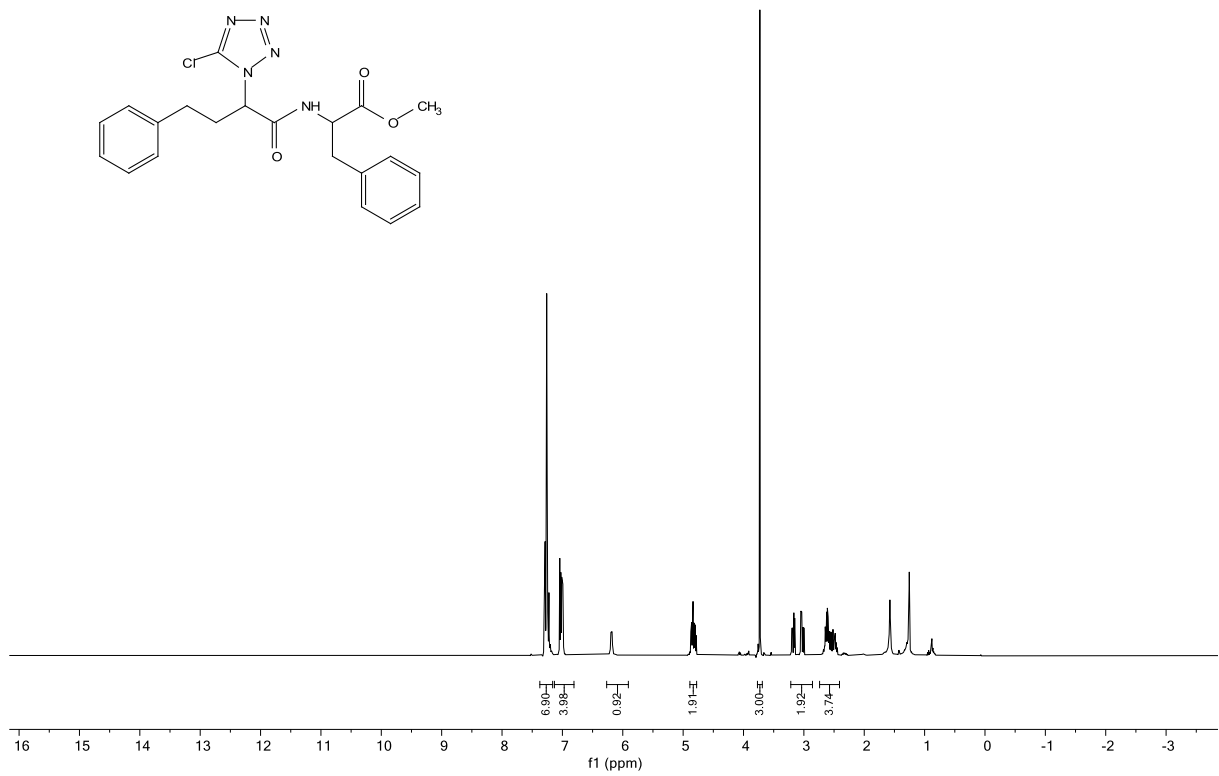


Spektrum 10.5-63:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **492** (zweites Diastereomer).

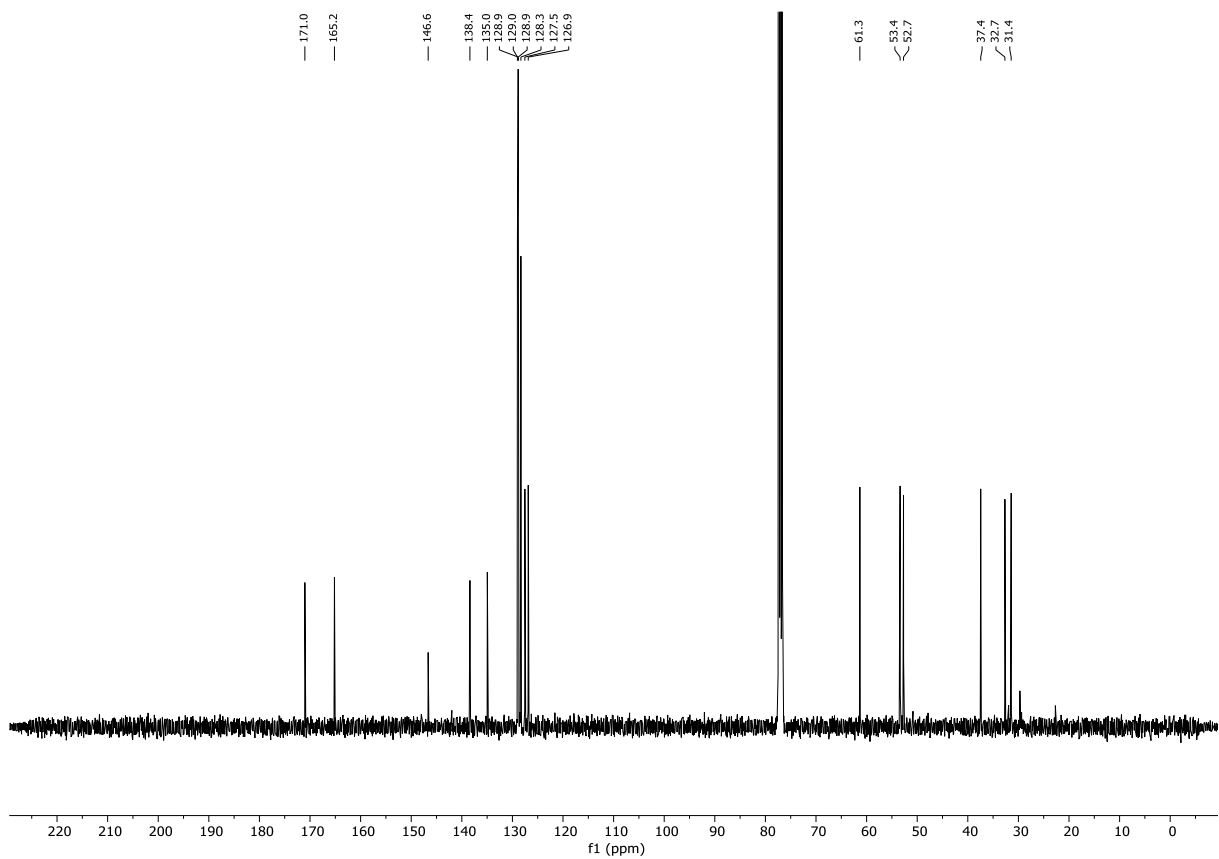


Spektrum 10.5-64:  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) von **492** (zweites Diastereomer).

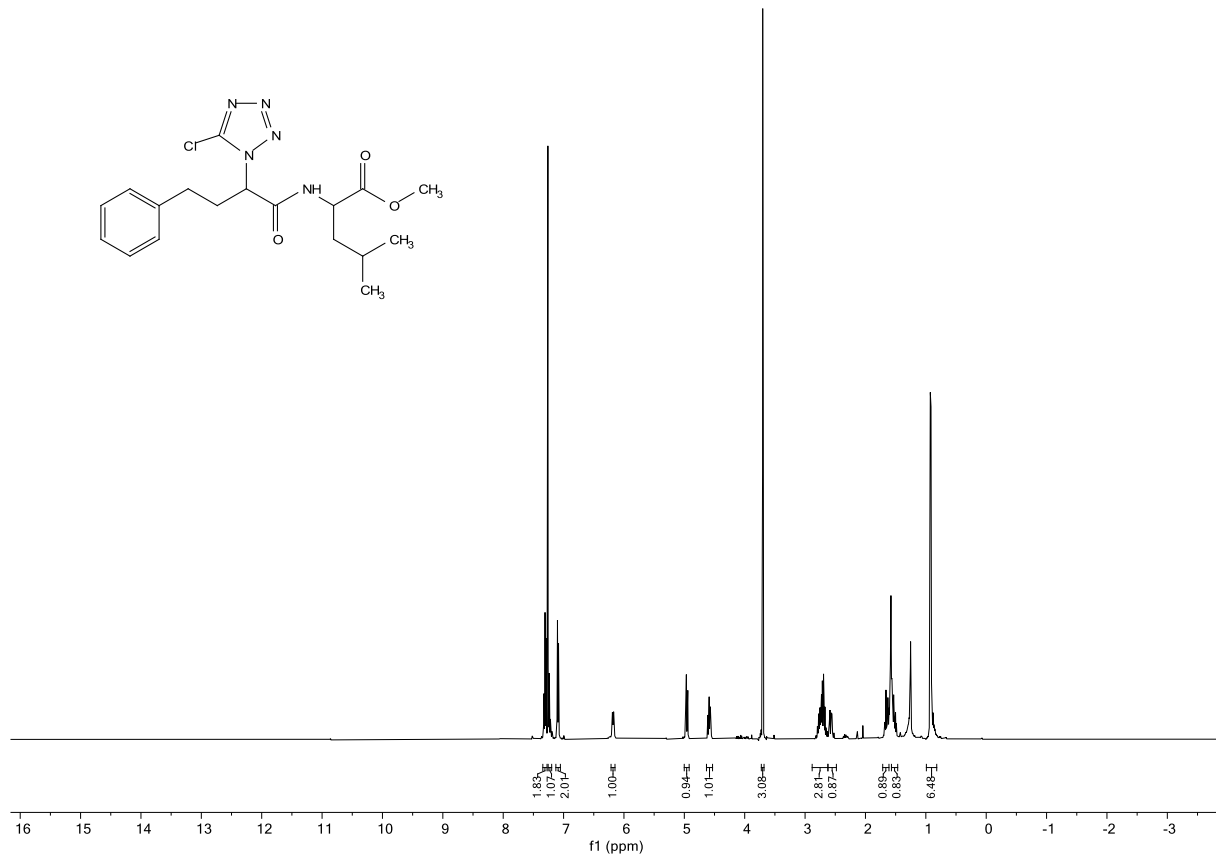
Spektrum 10.5-65: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 495.Spektrum 10.5-66: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) von 495.



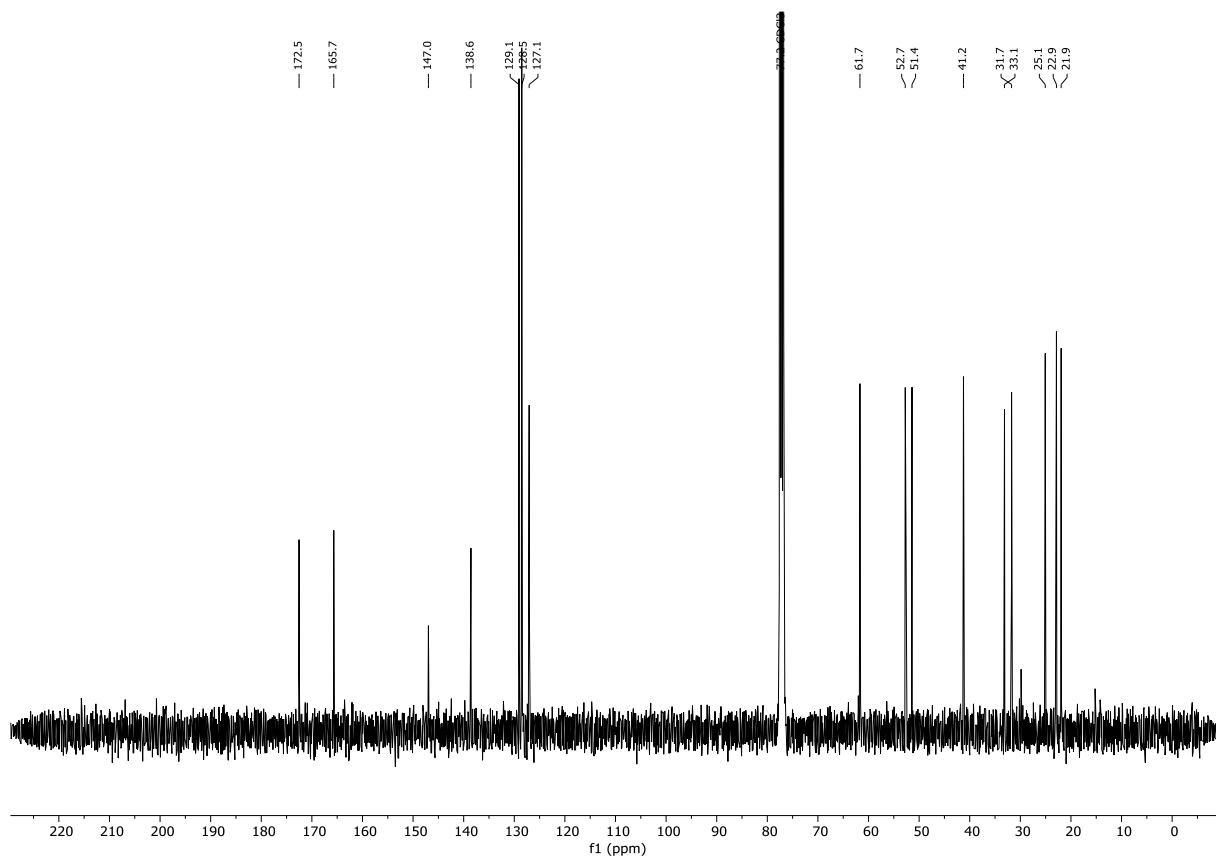
Spektrum 10.5-67: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **496**.



Spektrum 10.5-68: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **496**.

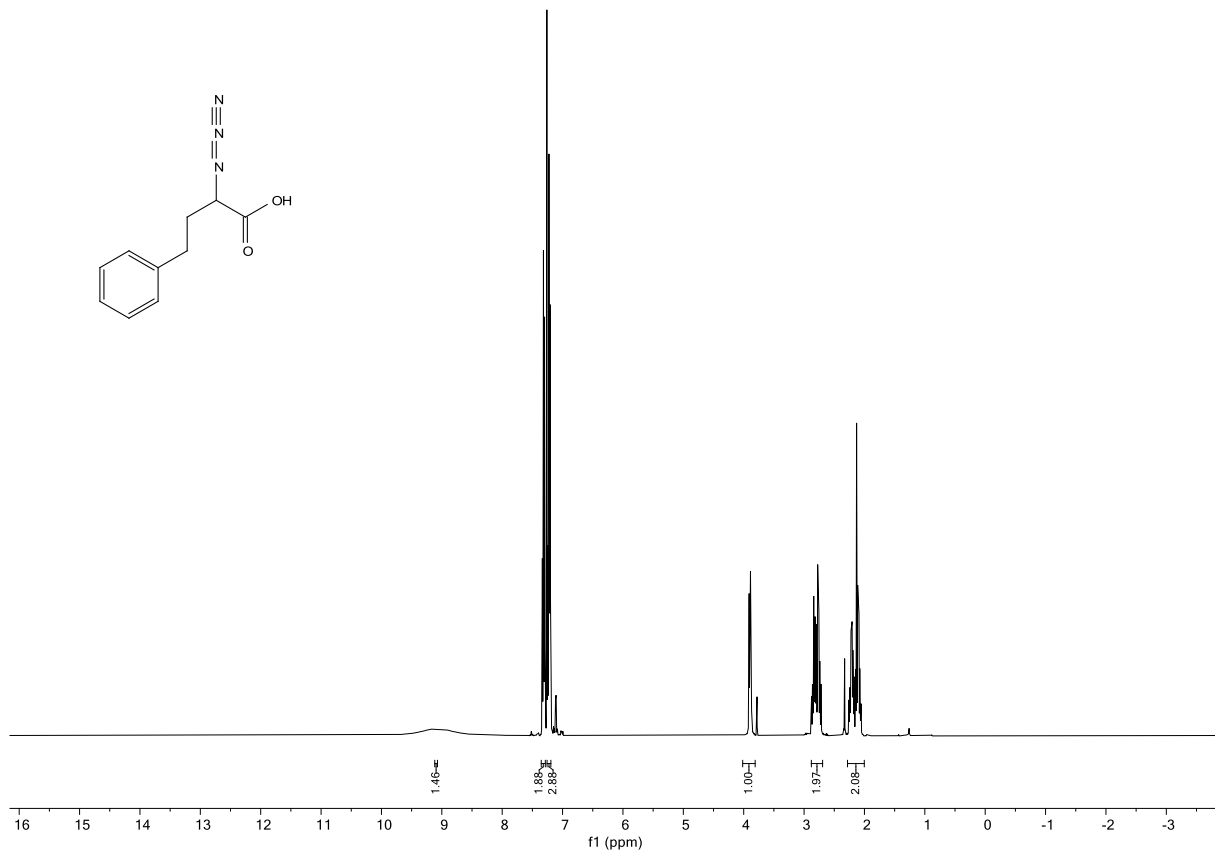
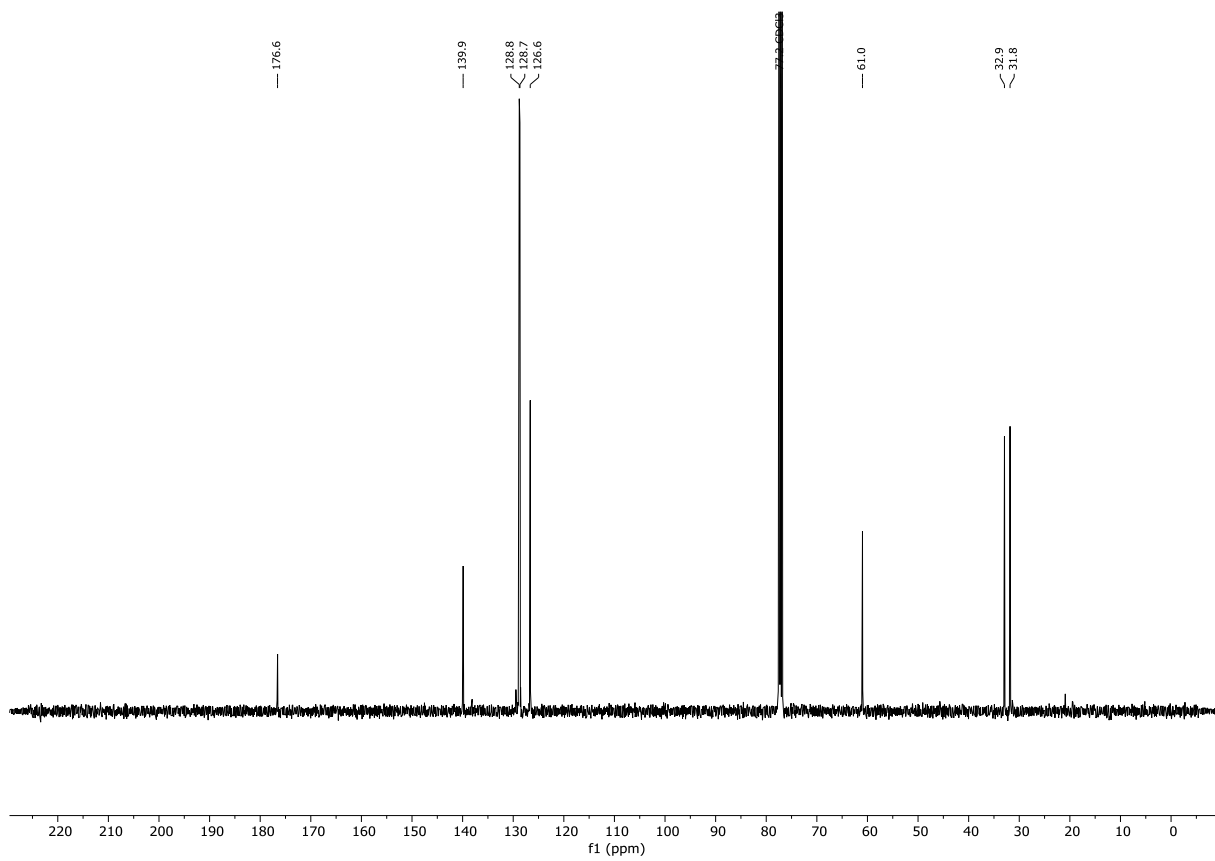


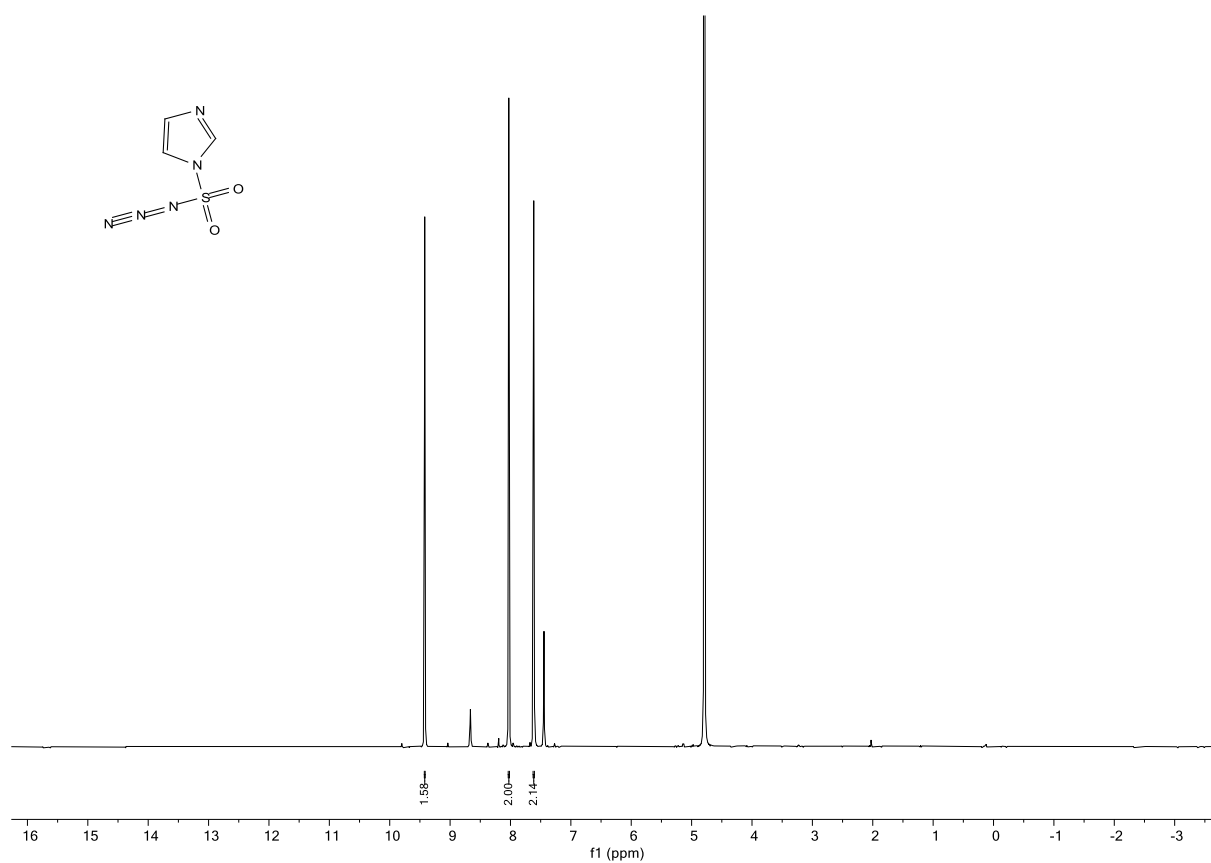
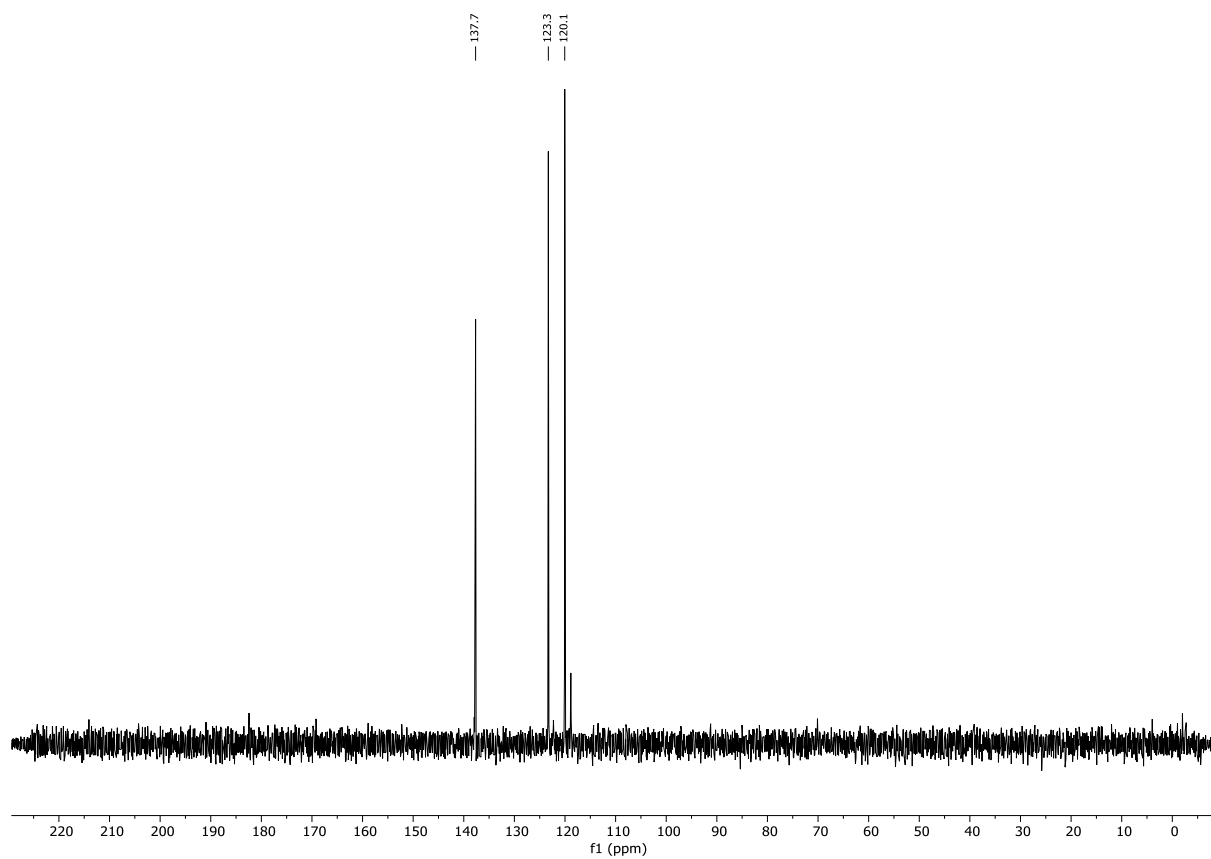
Spektrum 10.5-69: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **497** (erstes Diastereomer).

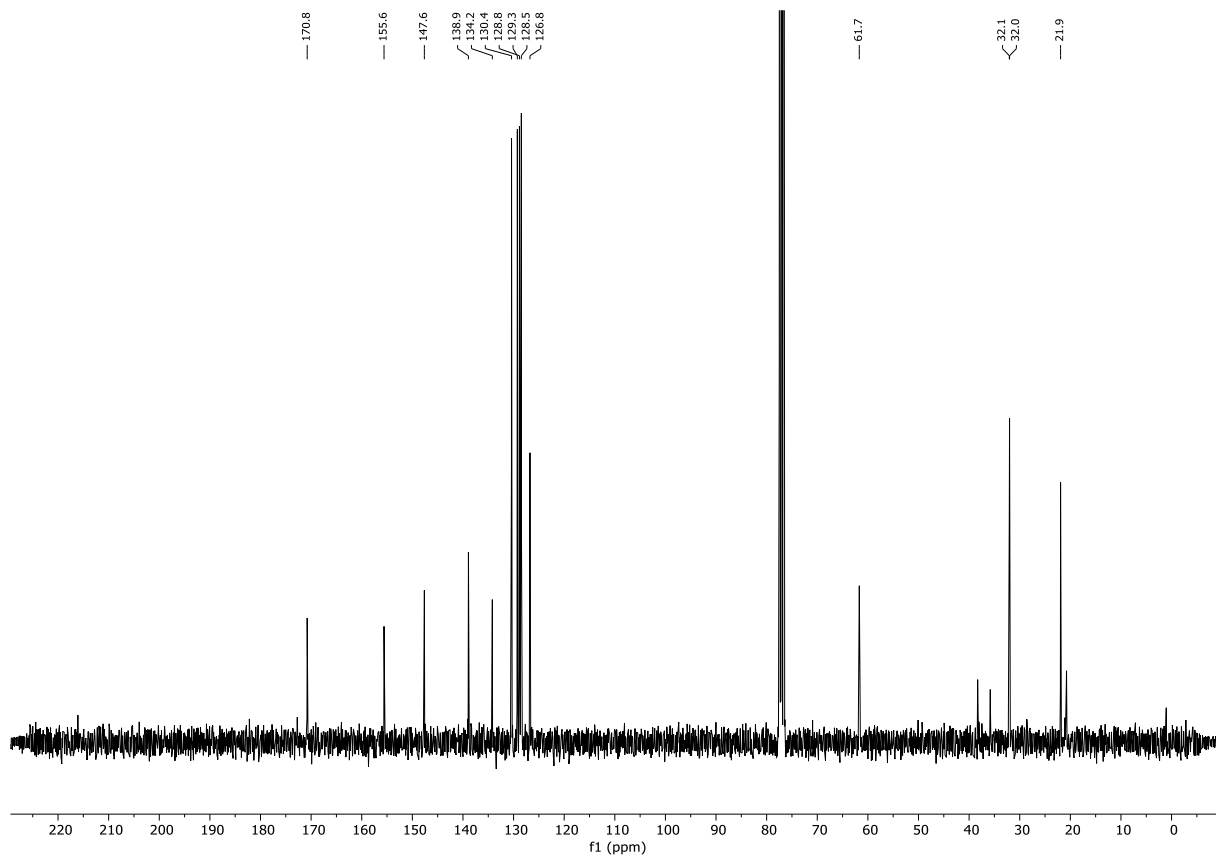
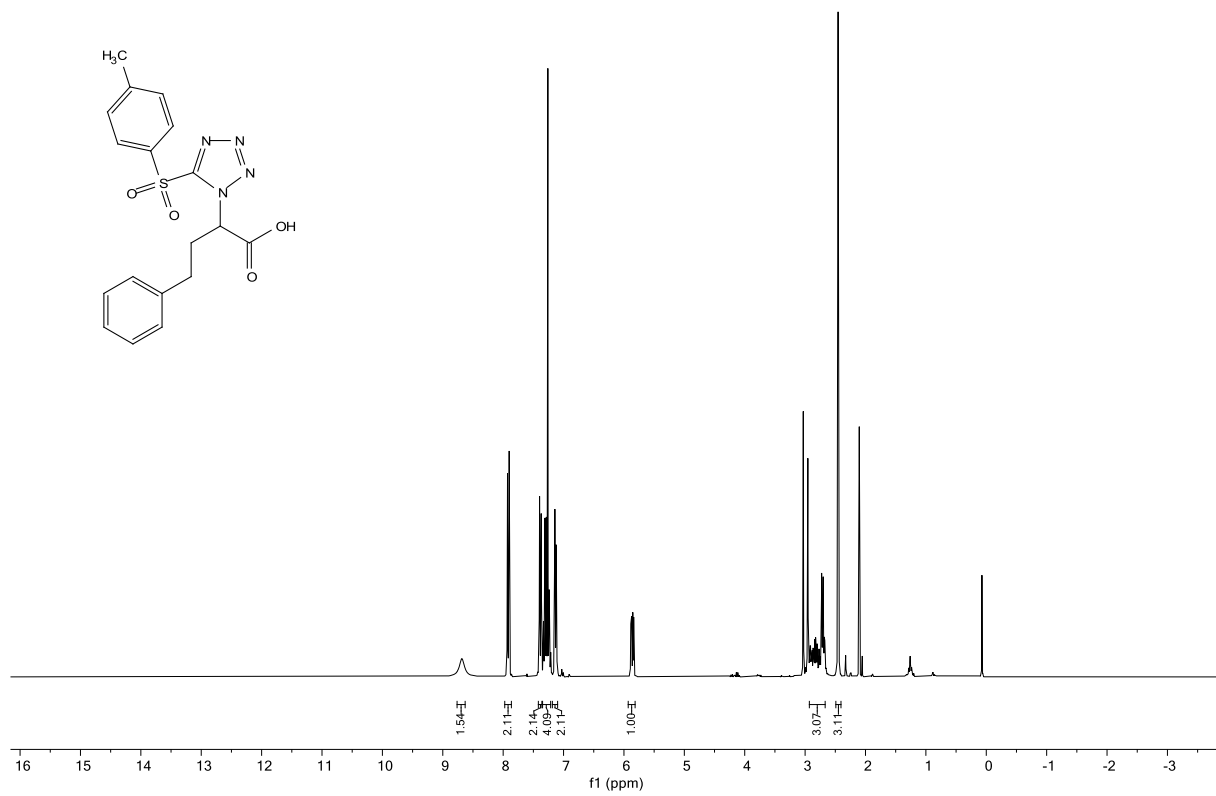


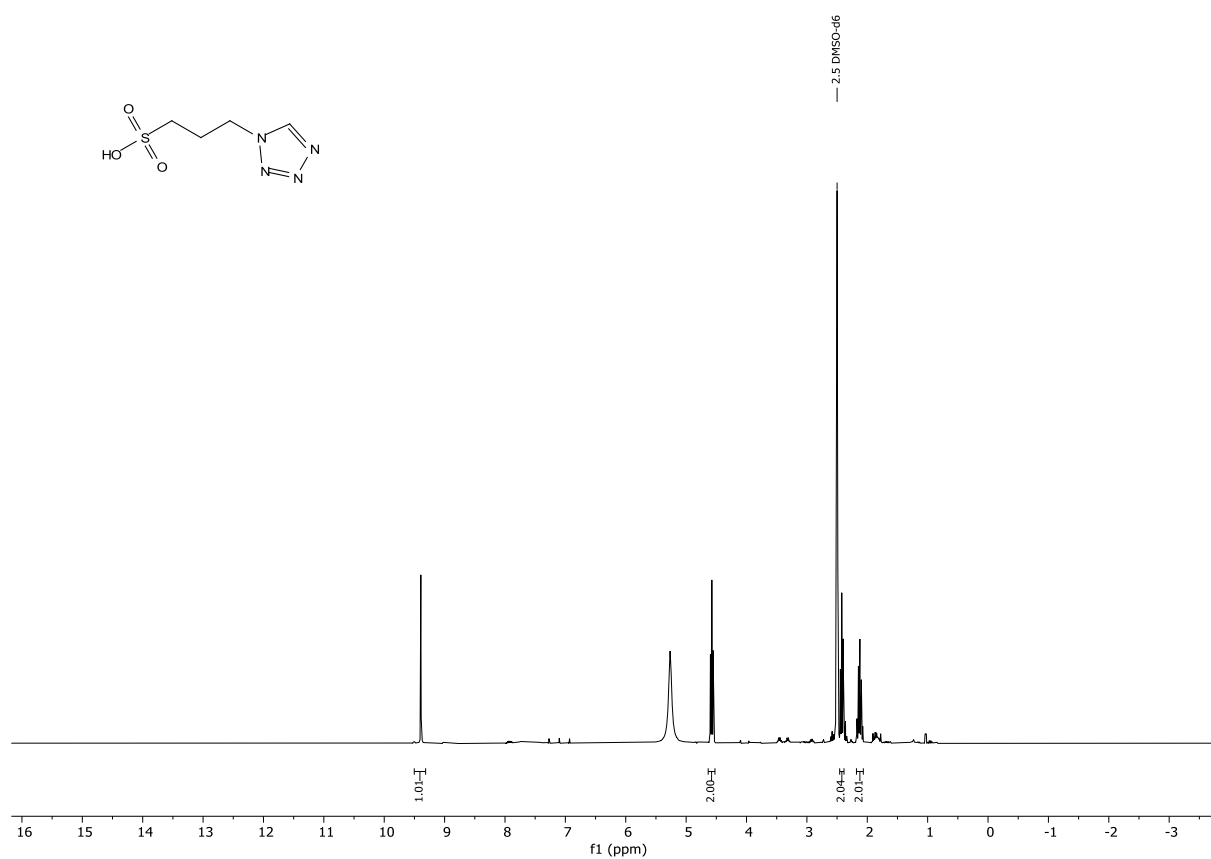
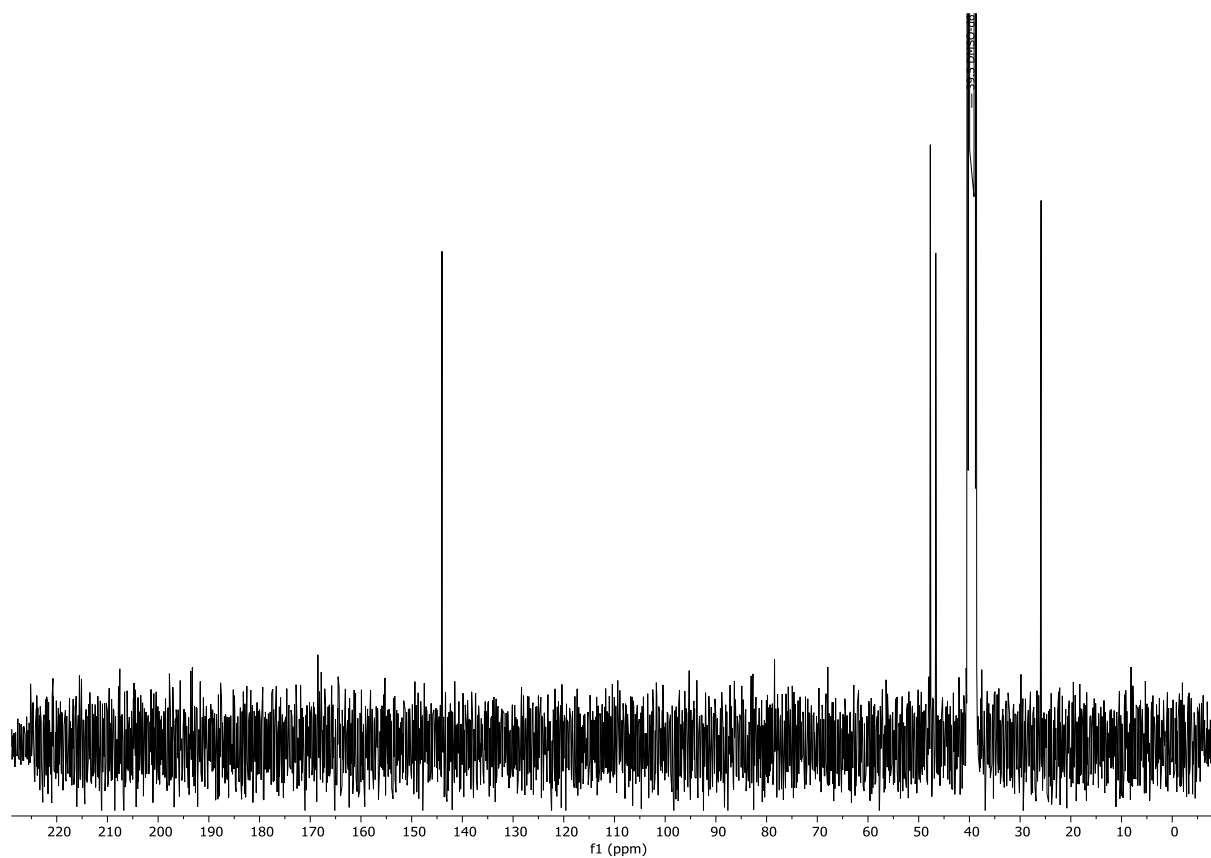
Spektrum 10.5-70: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **497** (erstes Diastereomer).

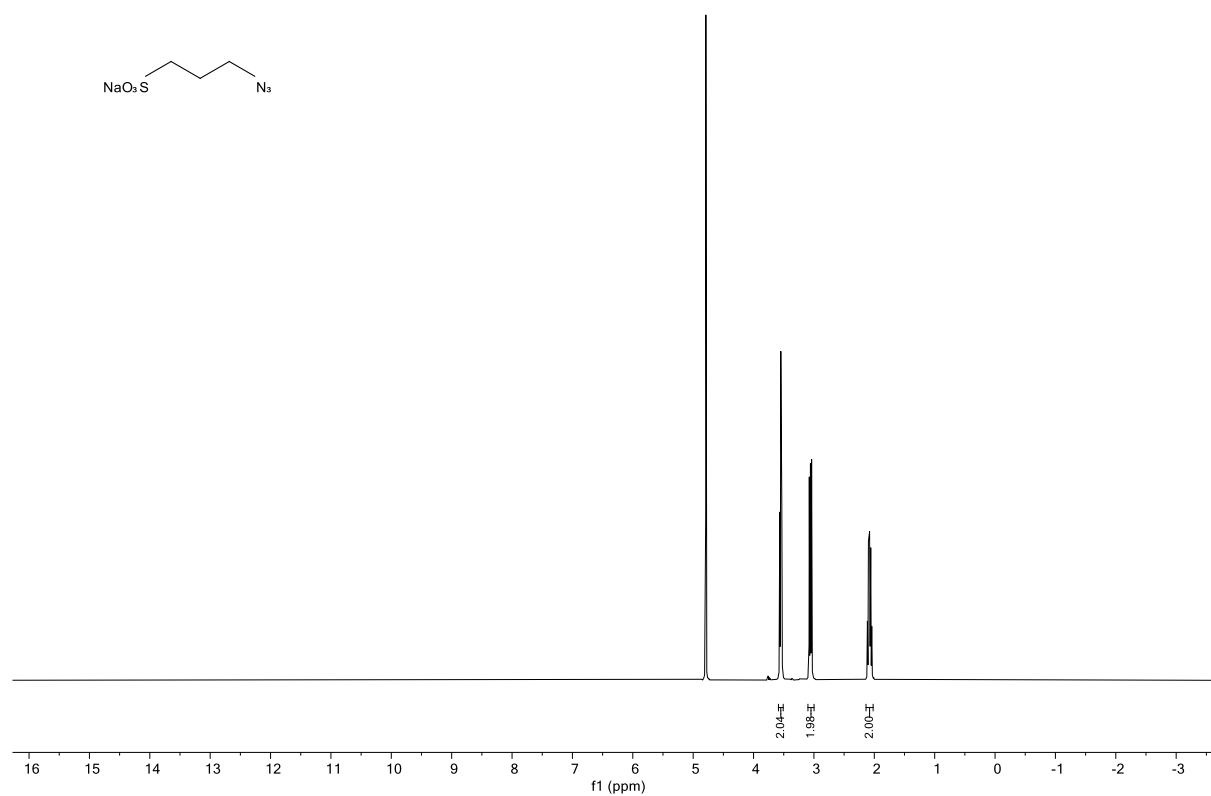
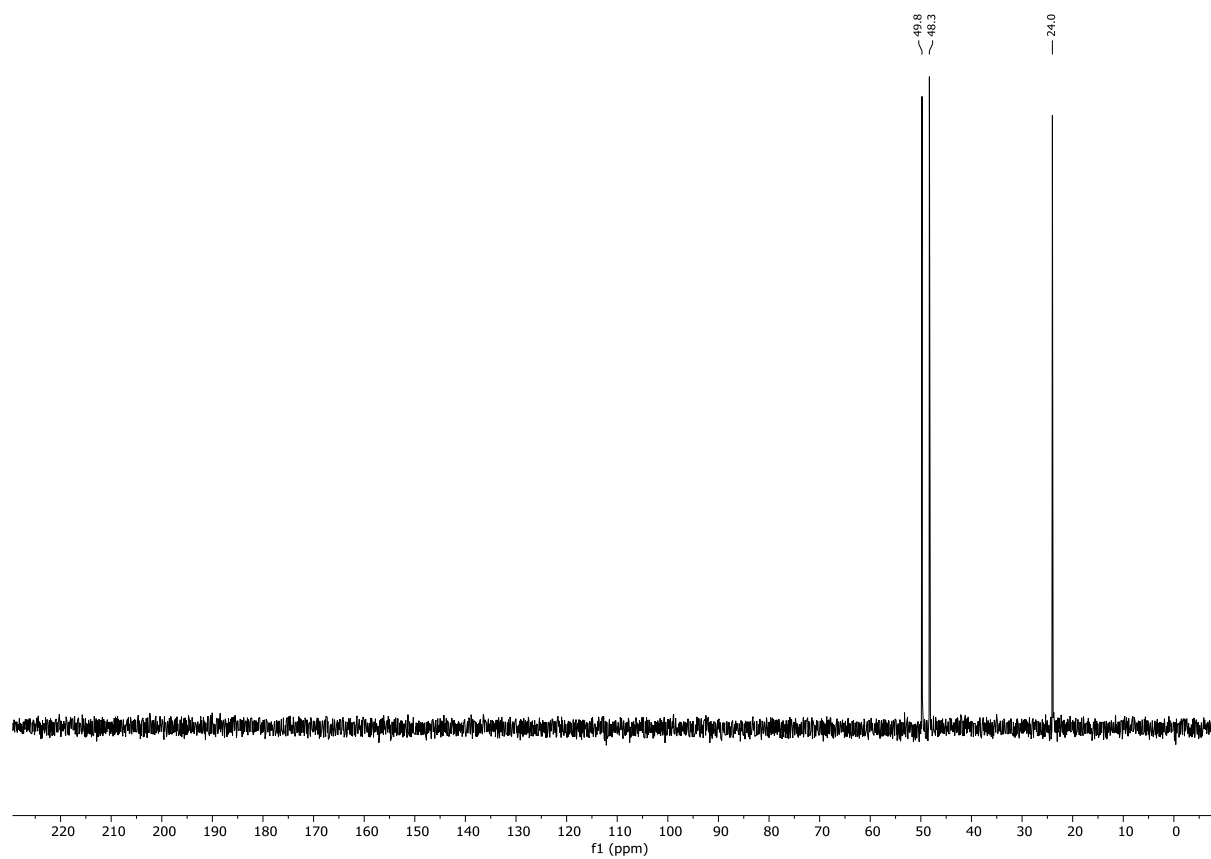


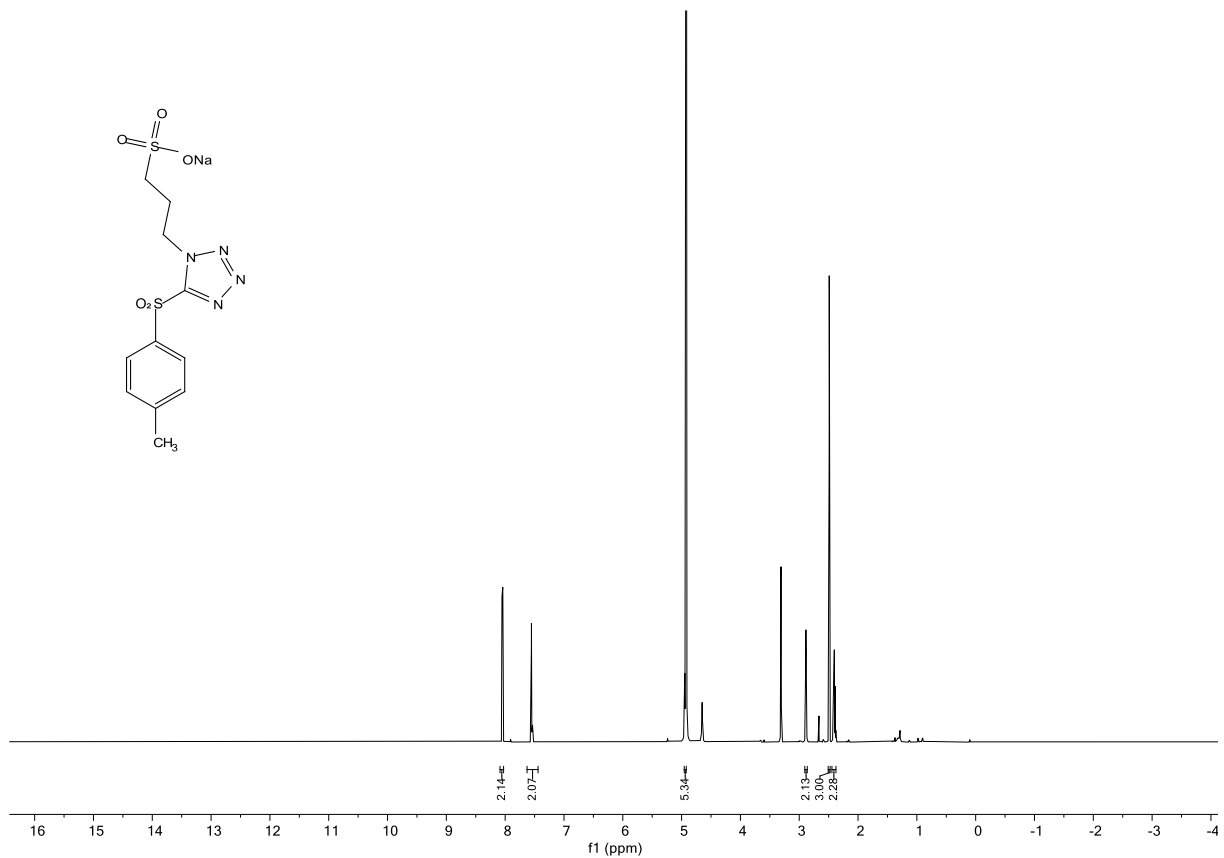
Spektrum 10.5-73: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 502.Spektrum 10.5-74: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 502.

Spektrum 10.5-75: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) von 504.Spektrum 10.5-76: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) von 504.

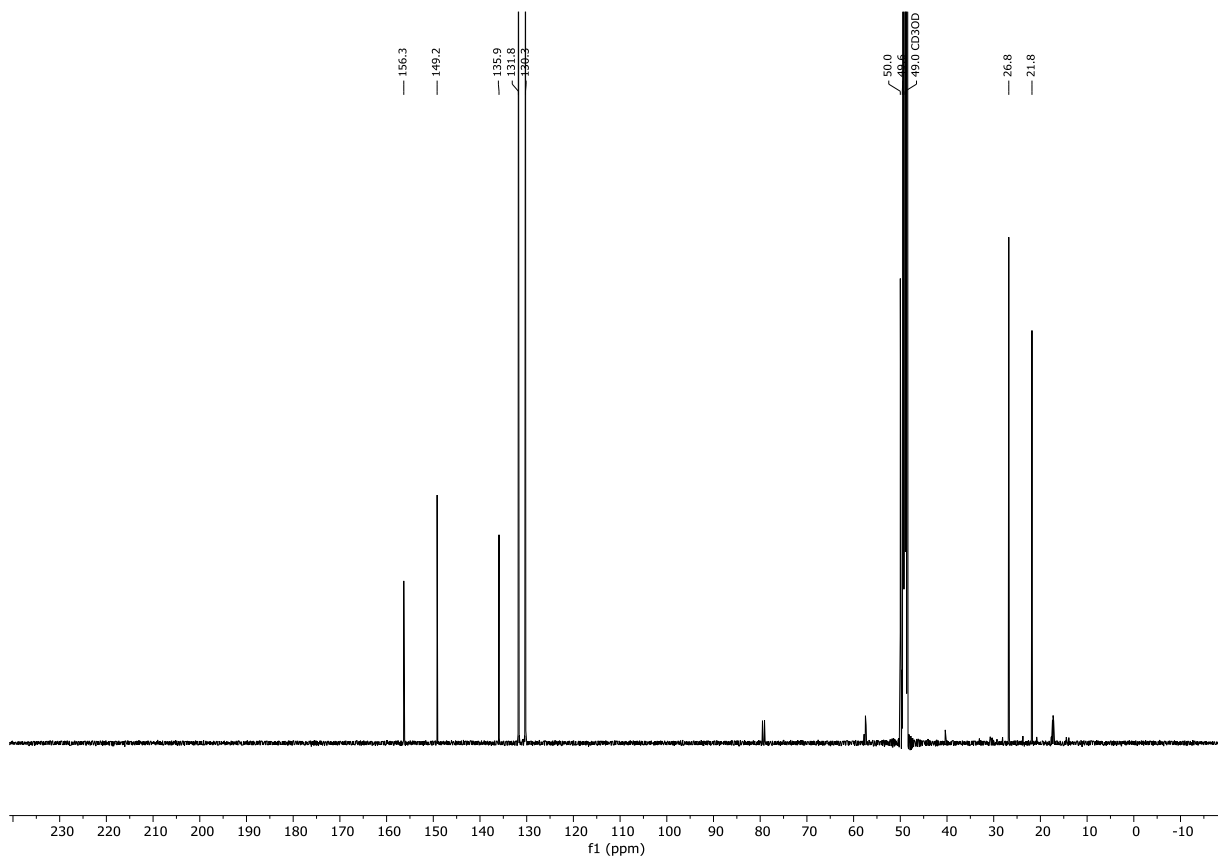


Spektrum 10.5-79:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von 513.Spektrum 10.5-80:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) von 513.

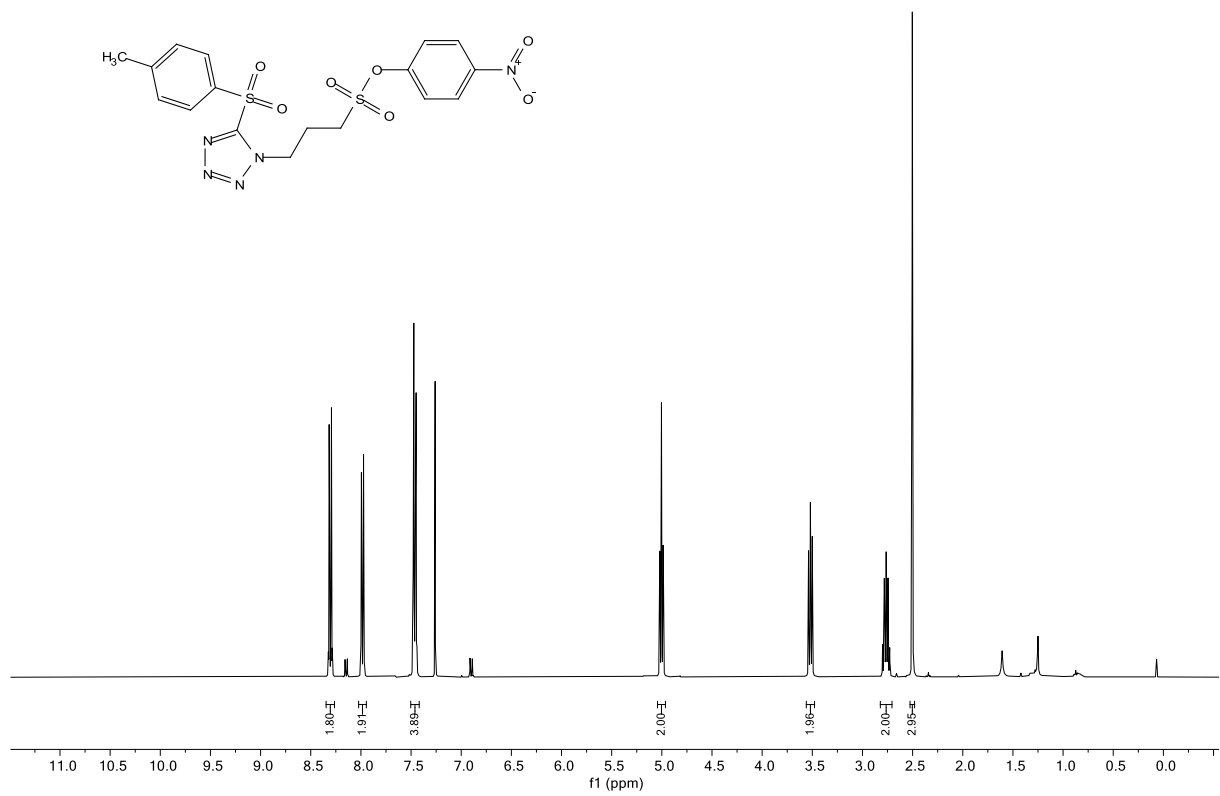
Spektrum 10.5-81:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) von **516**.Spektrum 10.5-82:  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) von **516**.



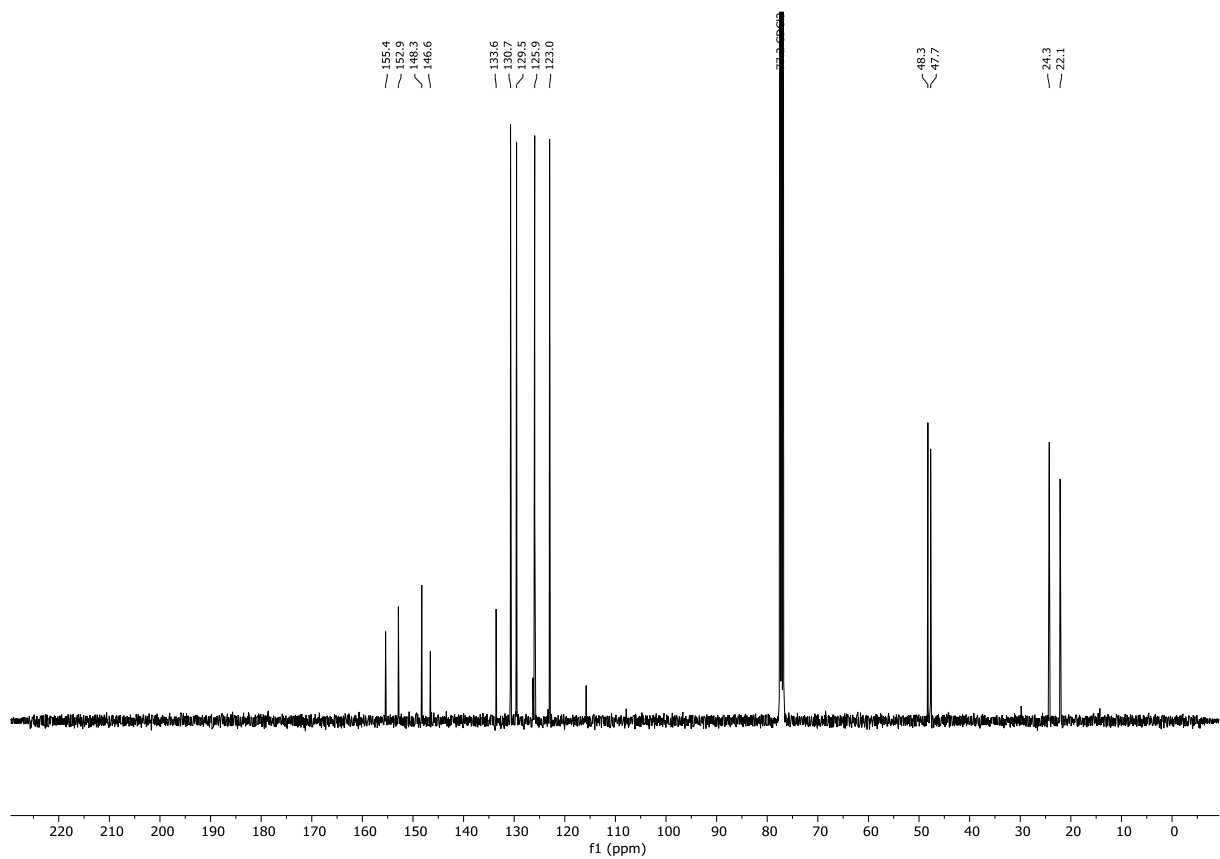
Spektrum 10.5-83: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von 518.



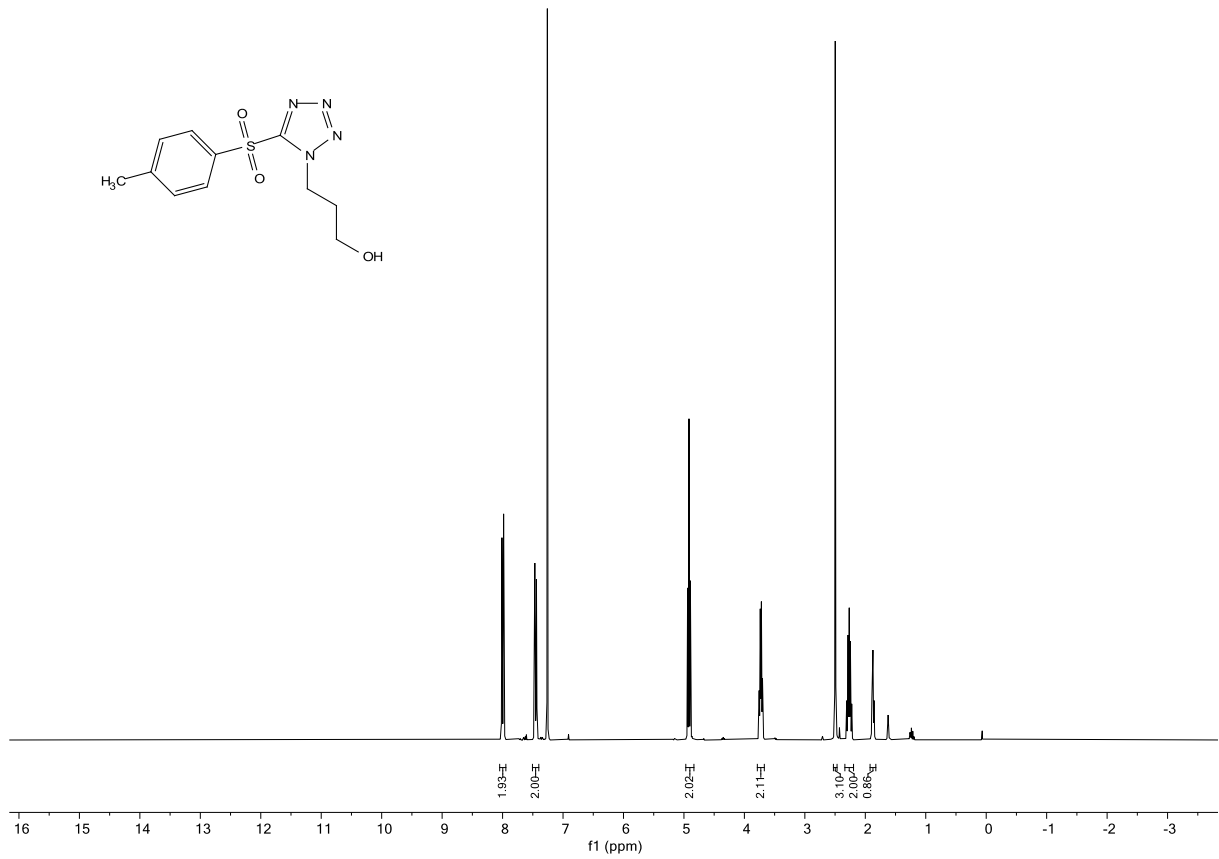
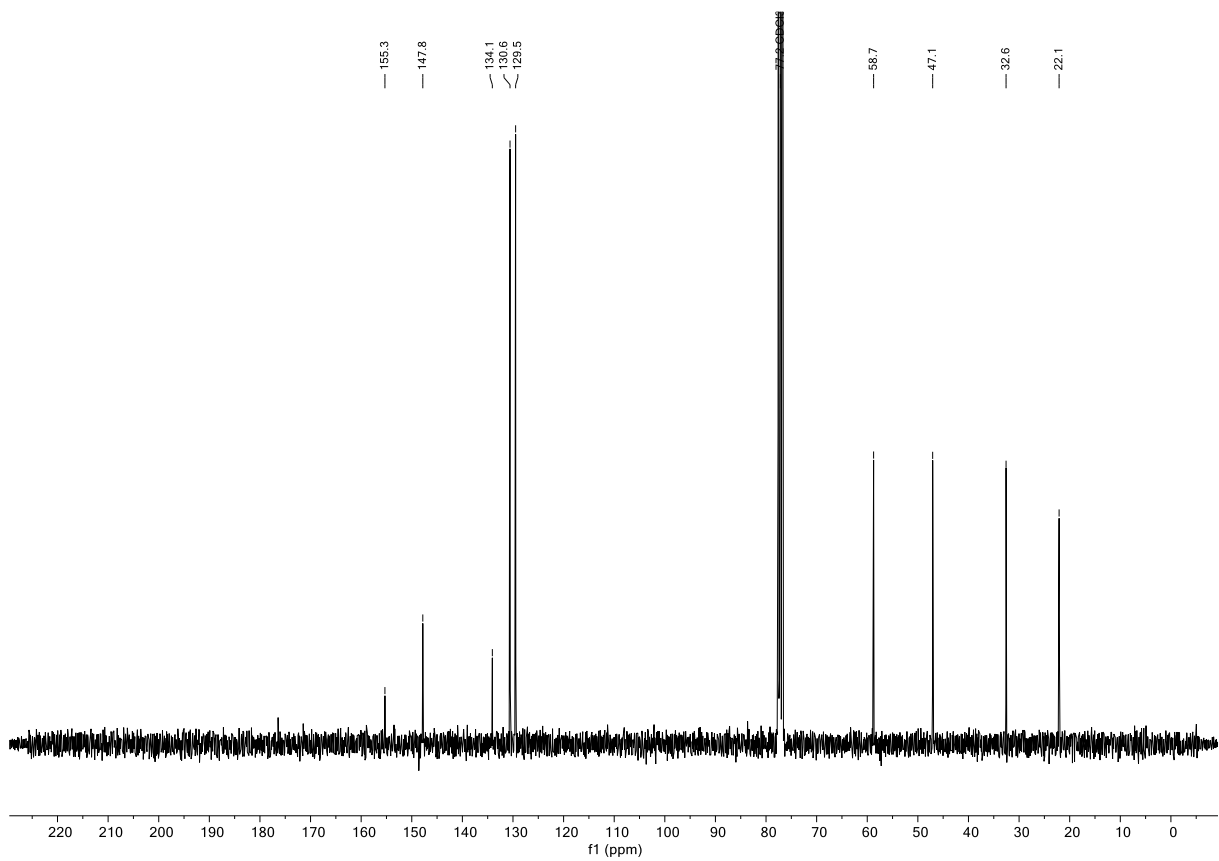
Spektrum 10.5-84: <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von 518.

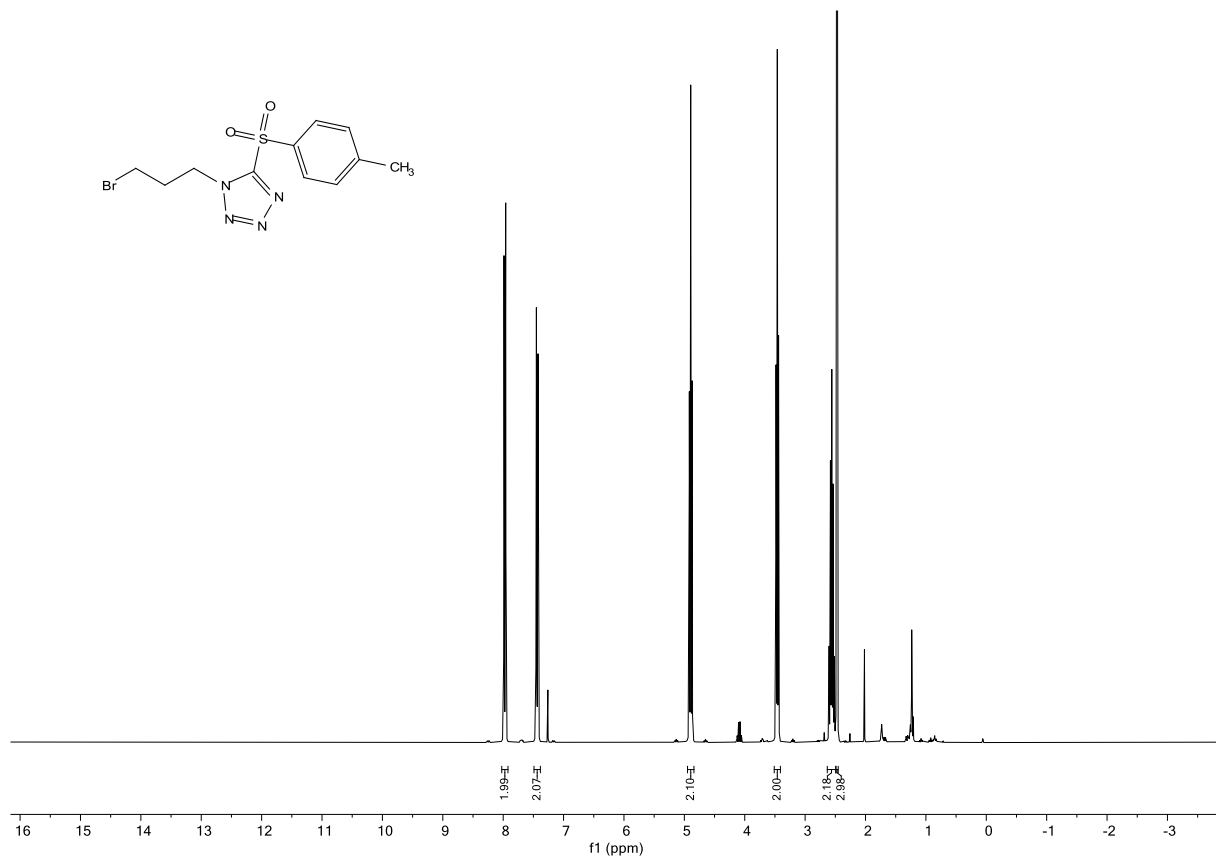
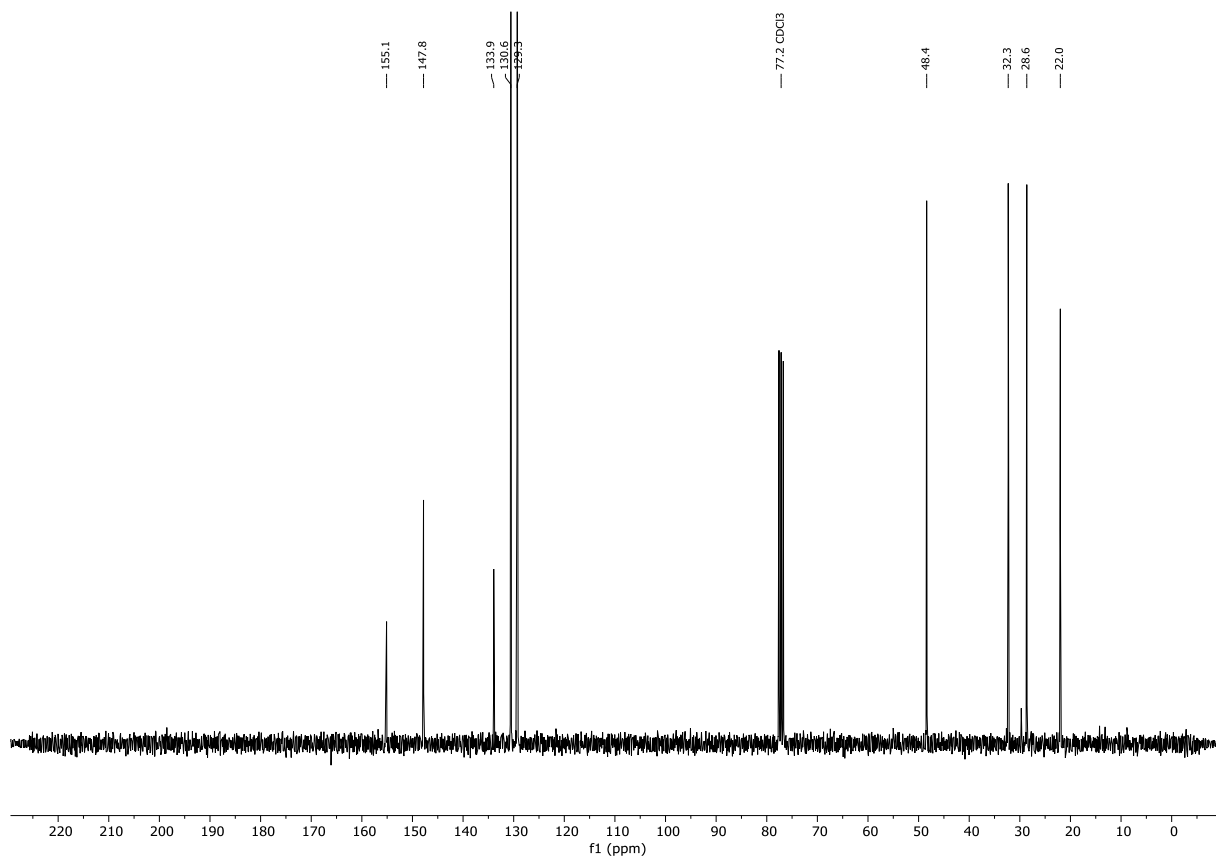


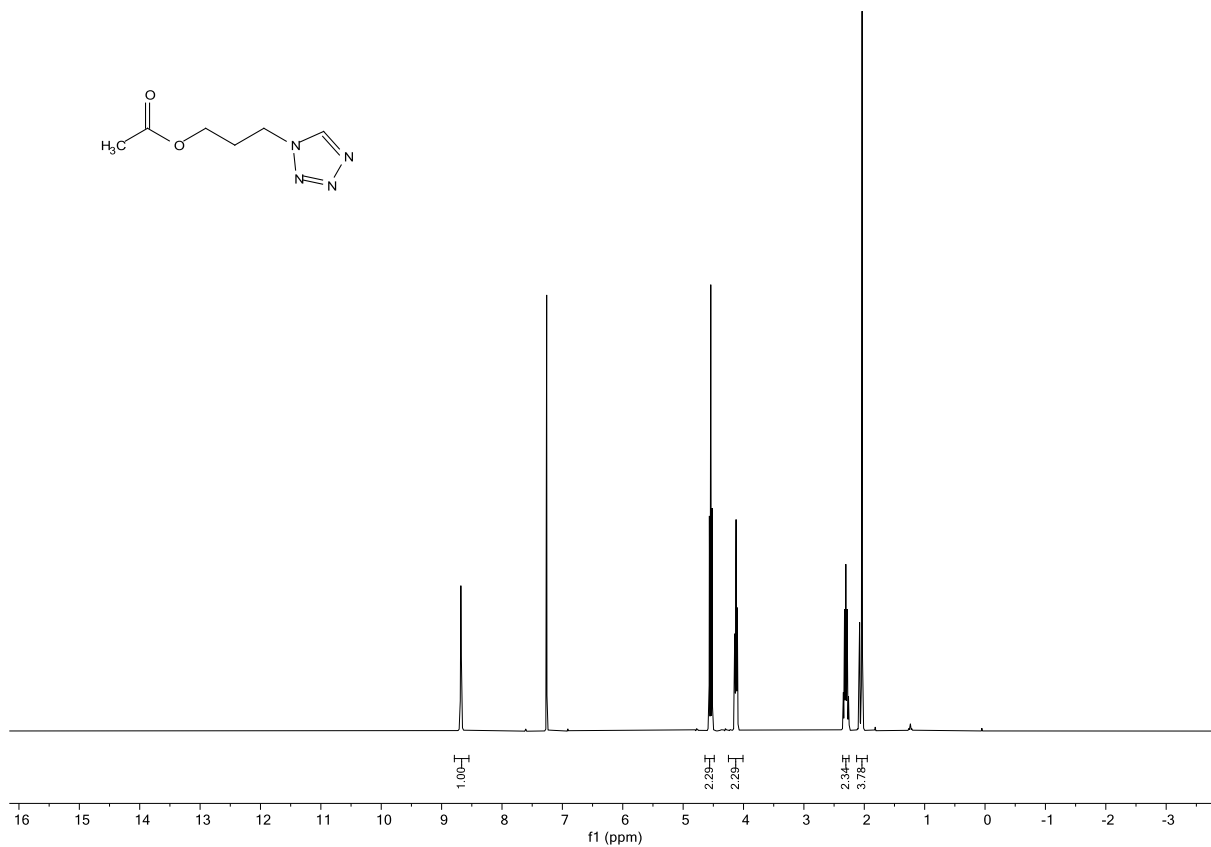
Spektrum 10.5-85: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **521**.



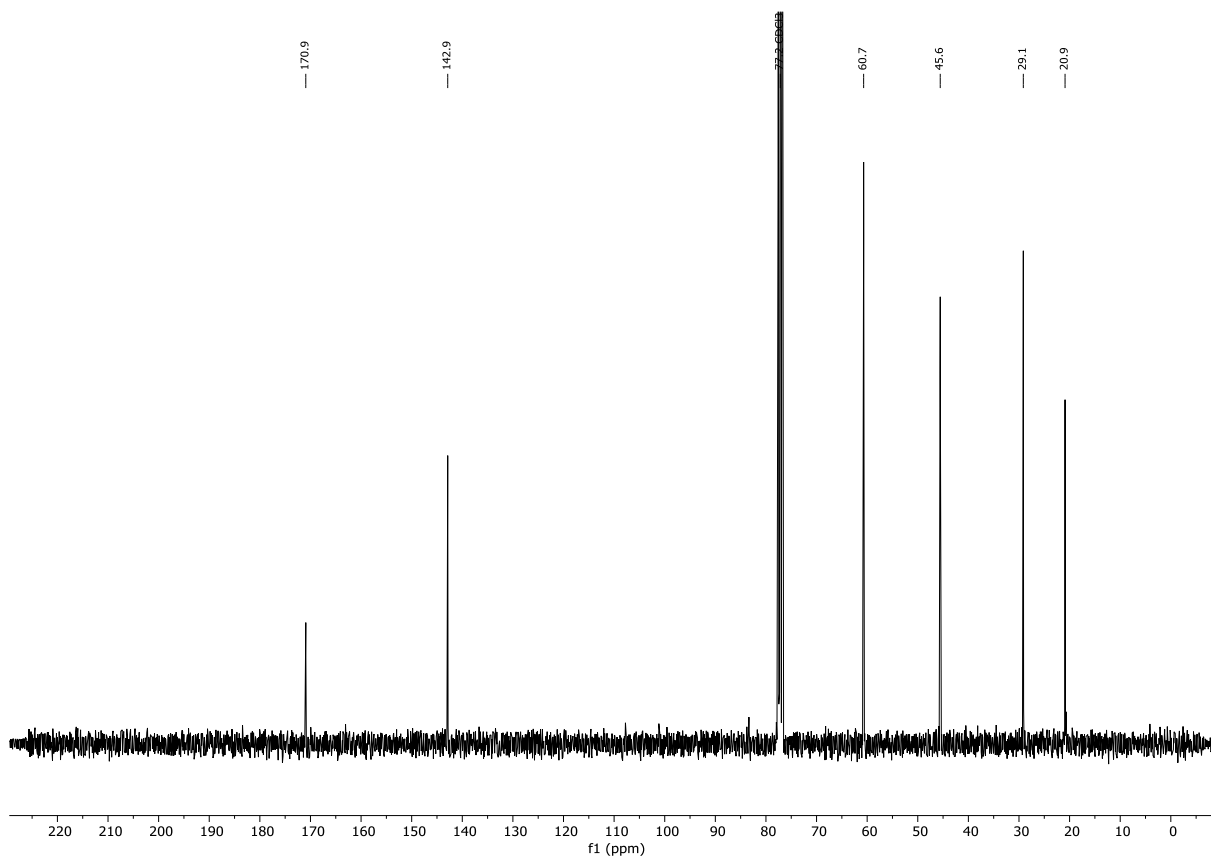
Spektrum 10.5-86: <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **521**.

Spektrum 10.5-87: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **524**.Spektrum 10.5-88: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **524**.

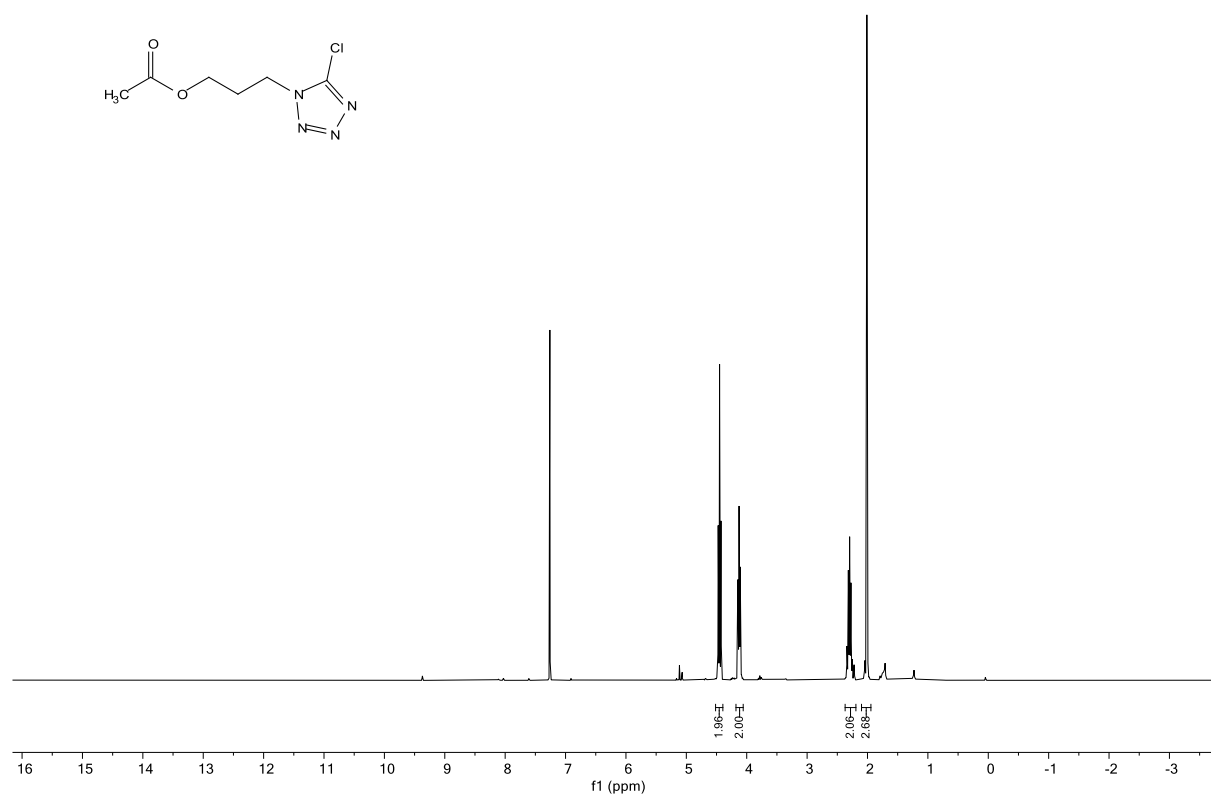
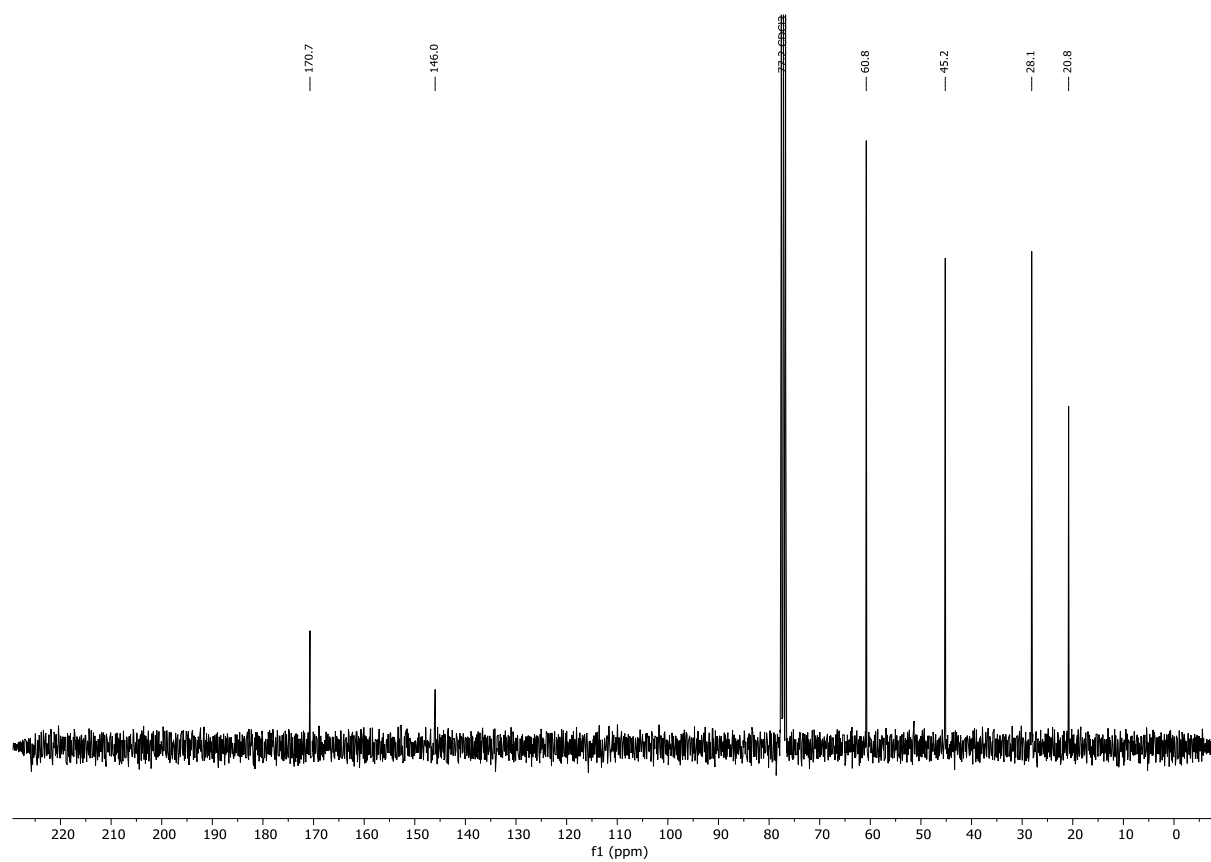
Spektrum 10.5-89: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 526.Spektrum 10.5-90: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 526.

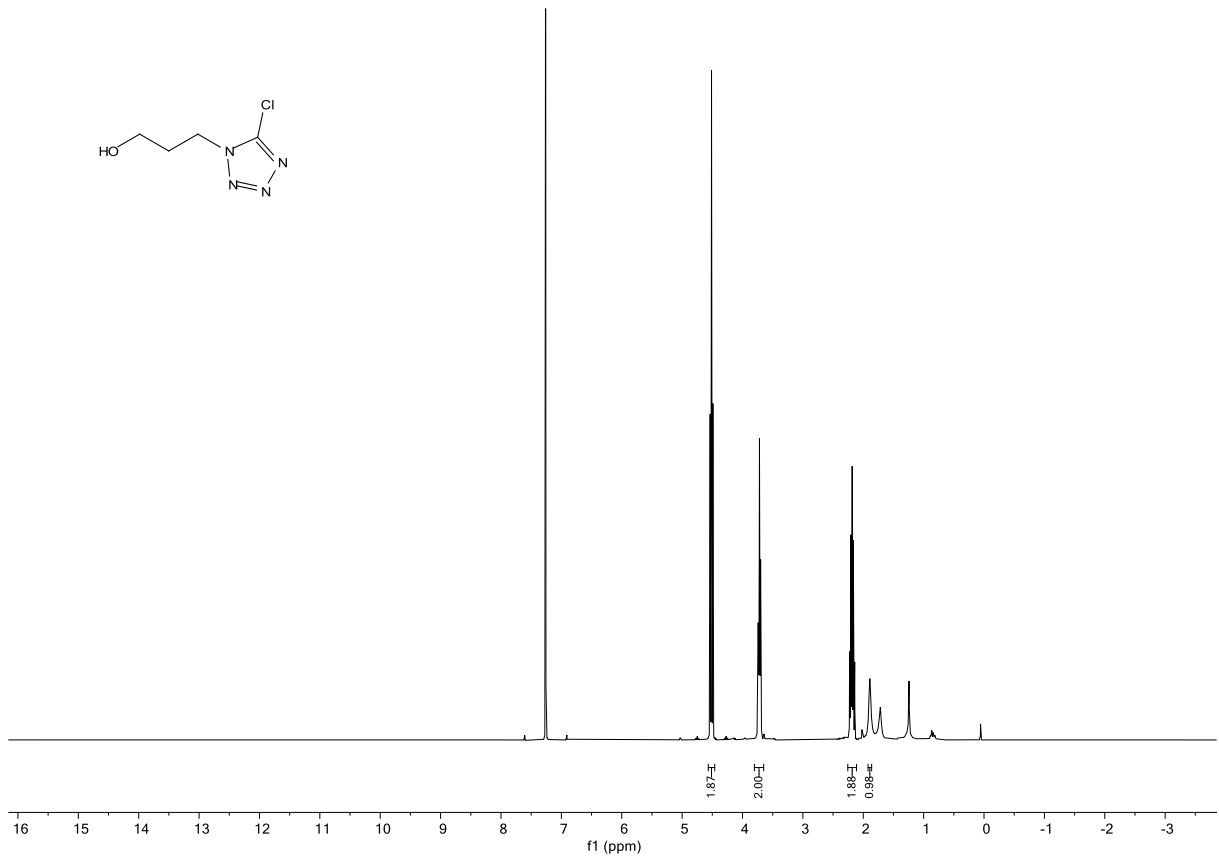
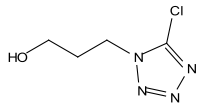


Spektrum 10.5-91: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **529**.

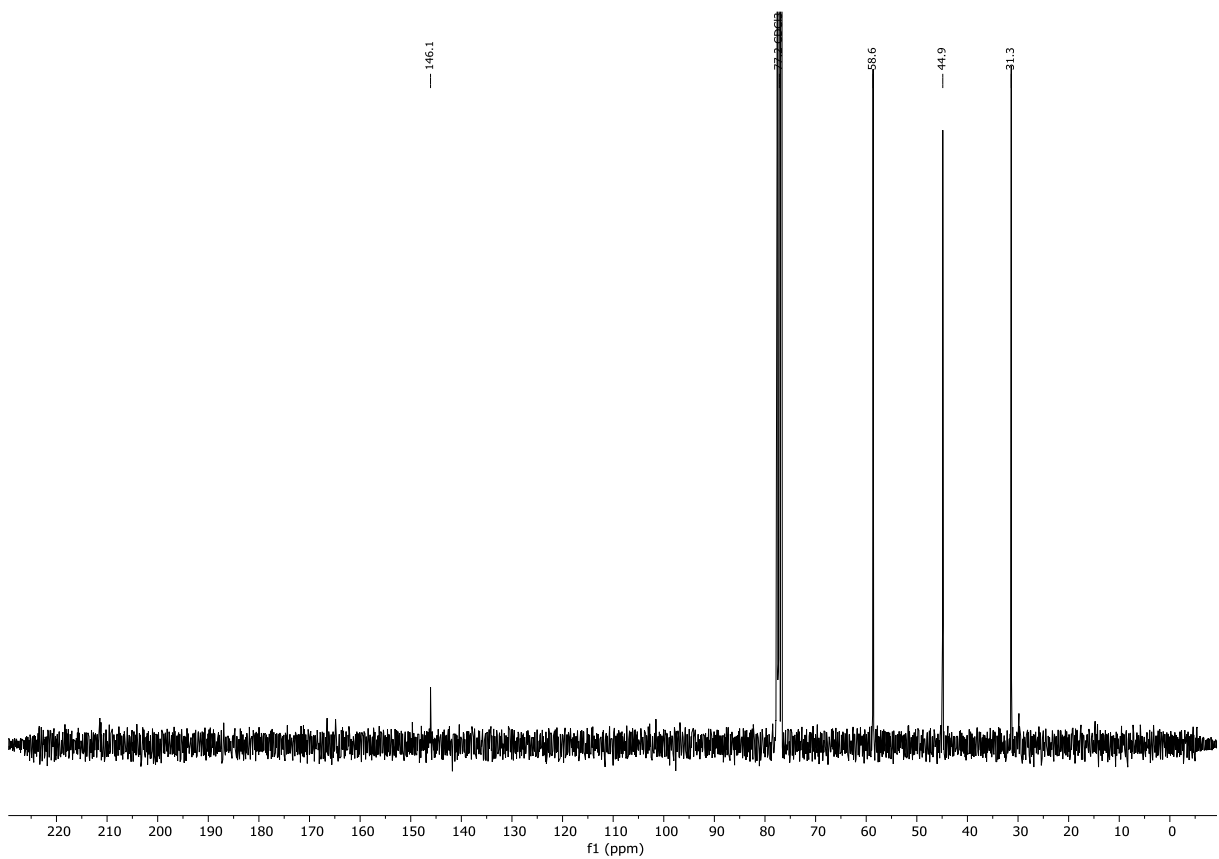


Spektrum 10.5-92: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **529**.

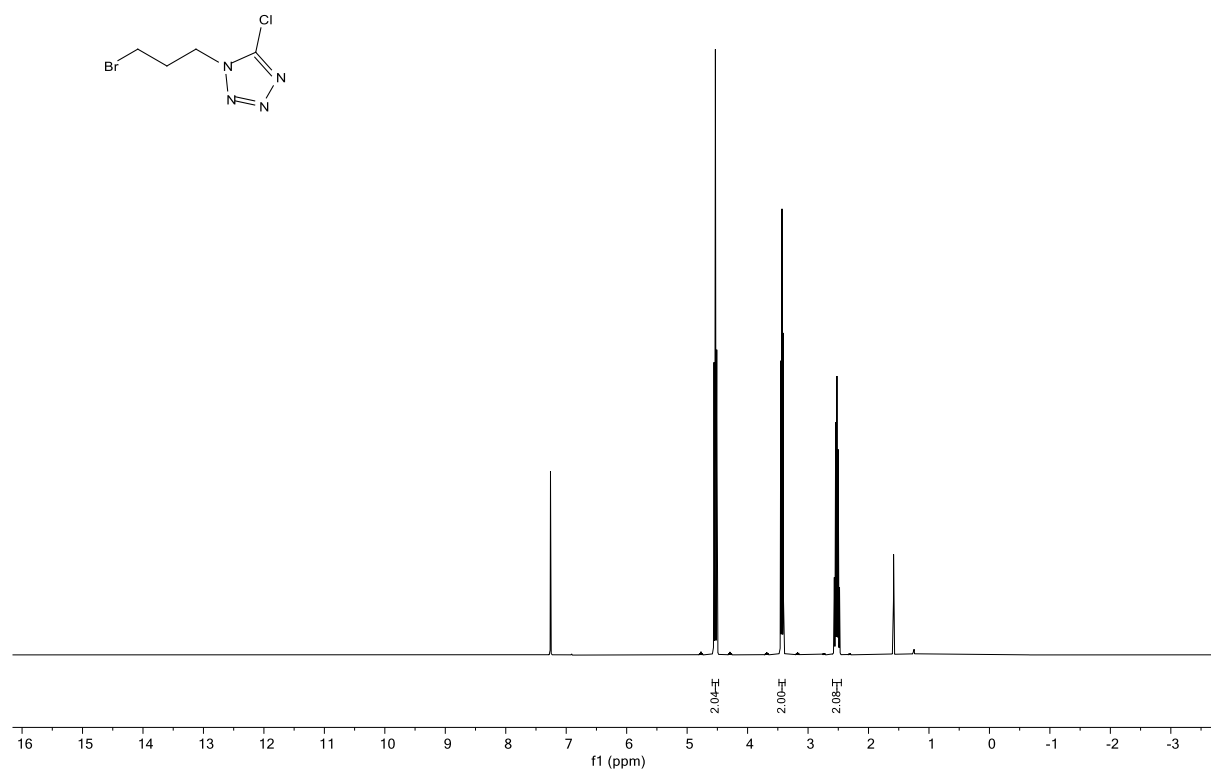
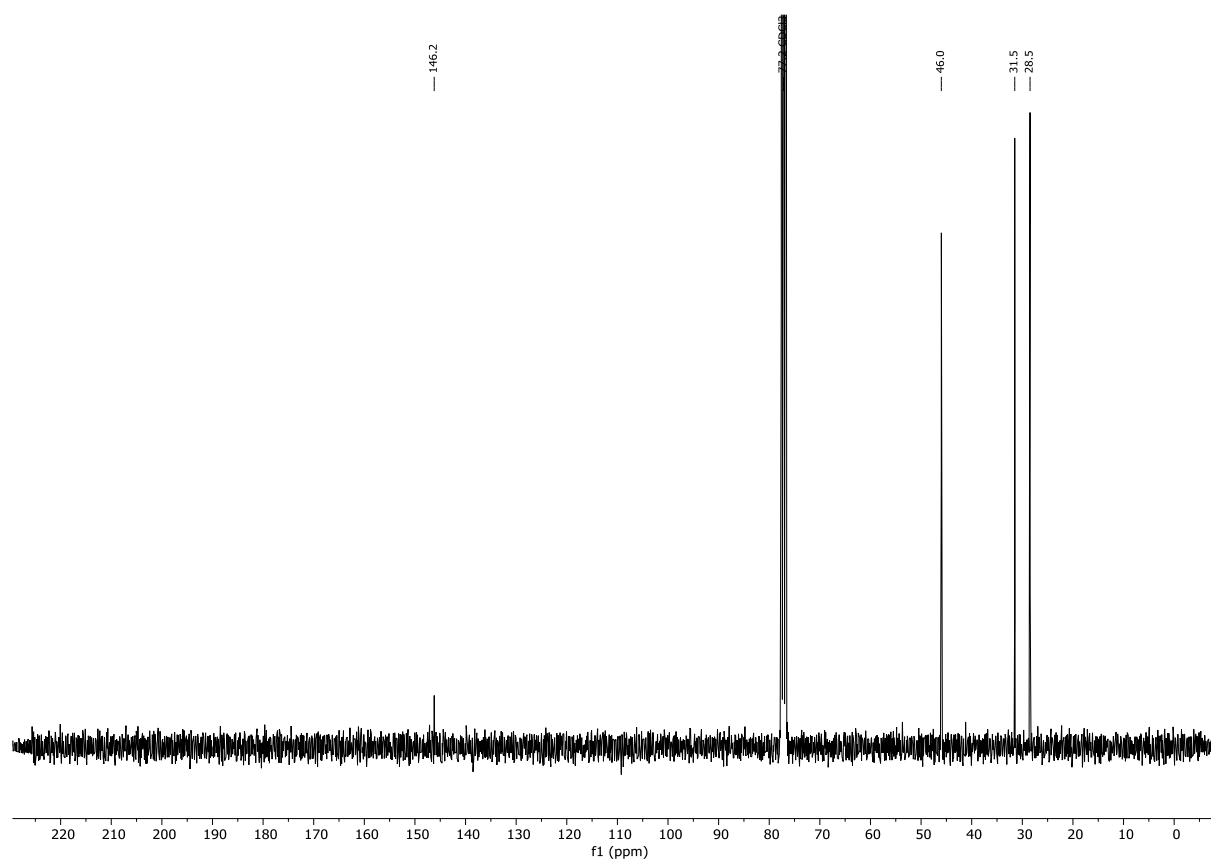
Spektrum 10.5-93:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 530.Spektrum 10.5-94:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 530

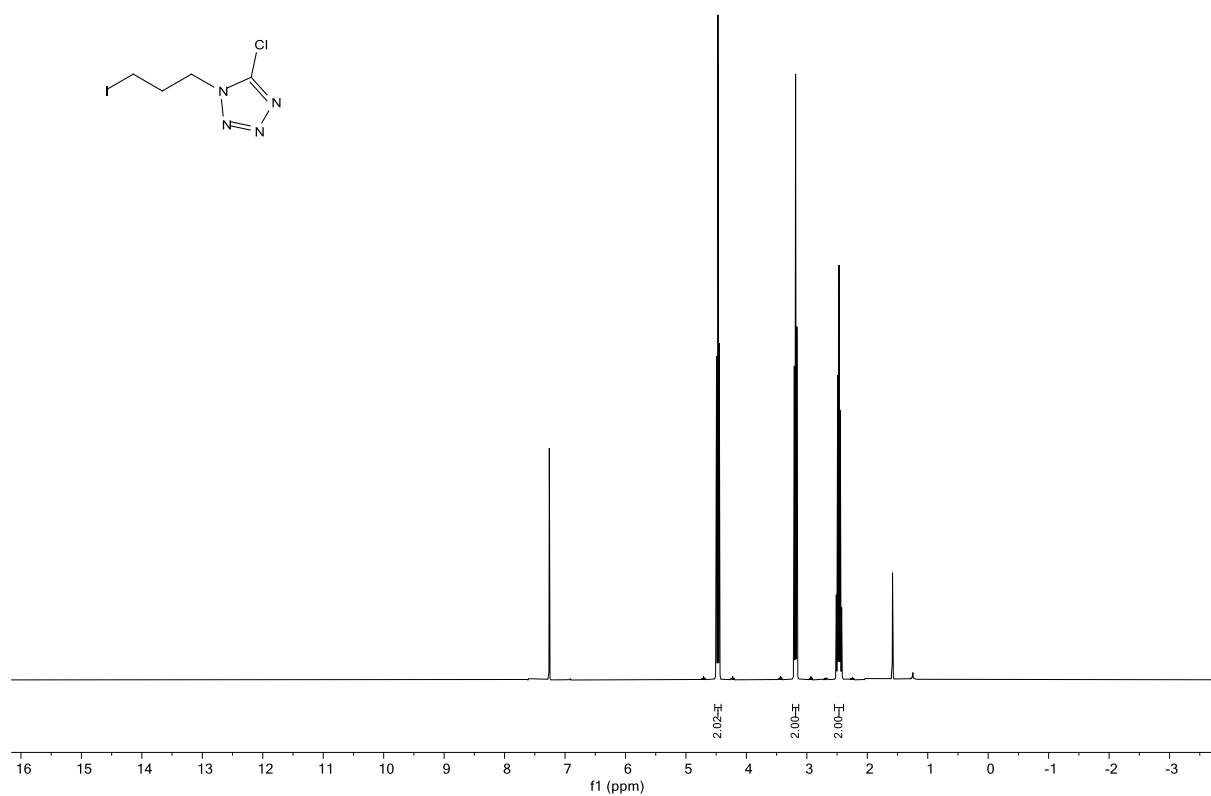
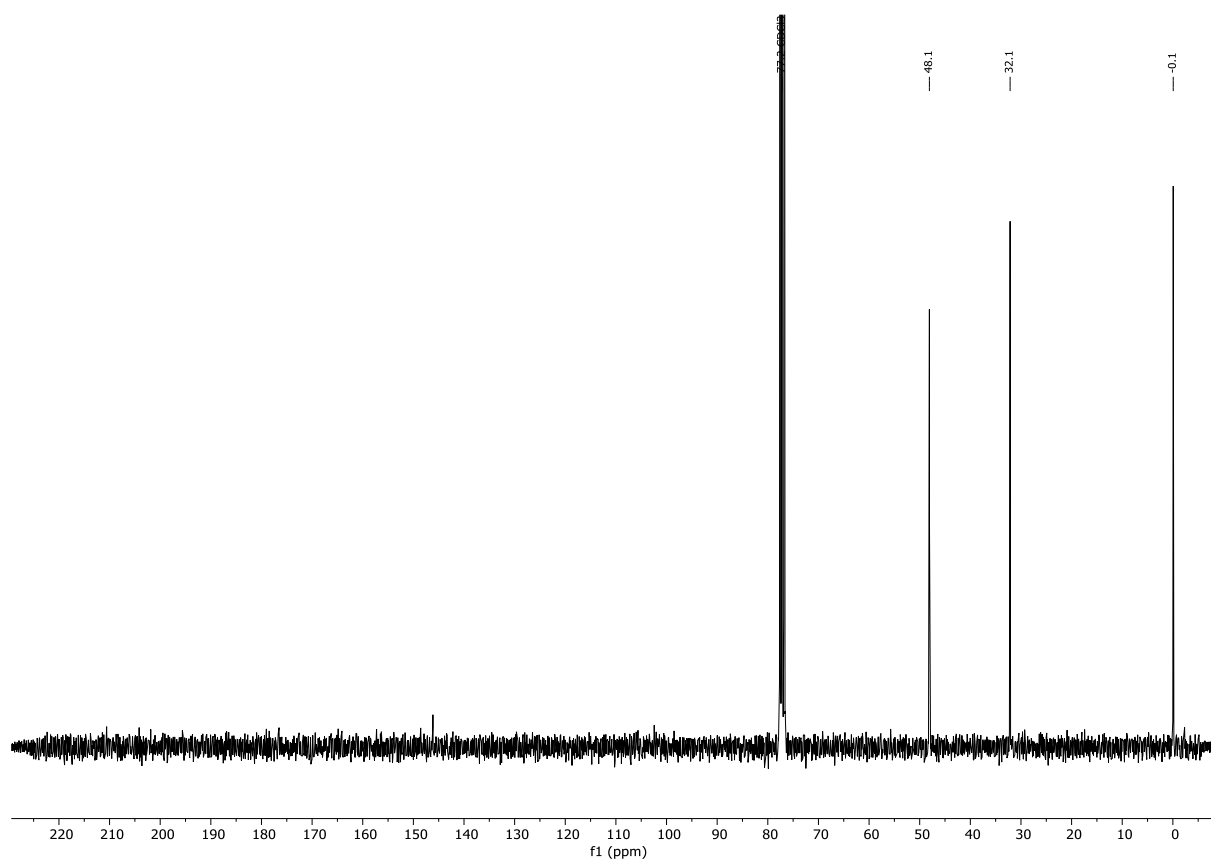


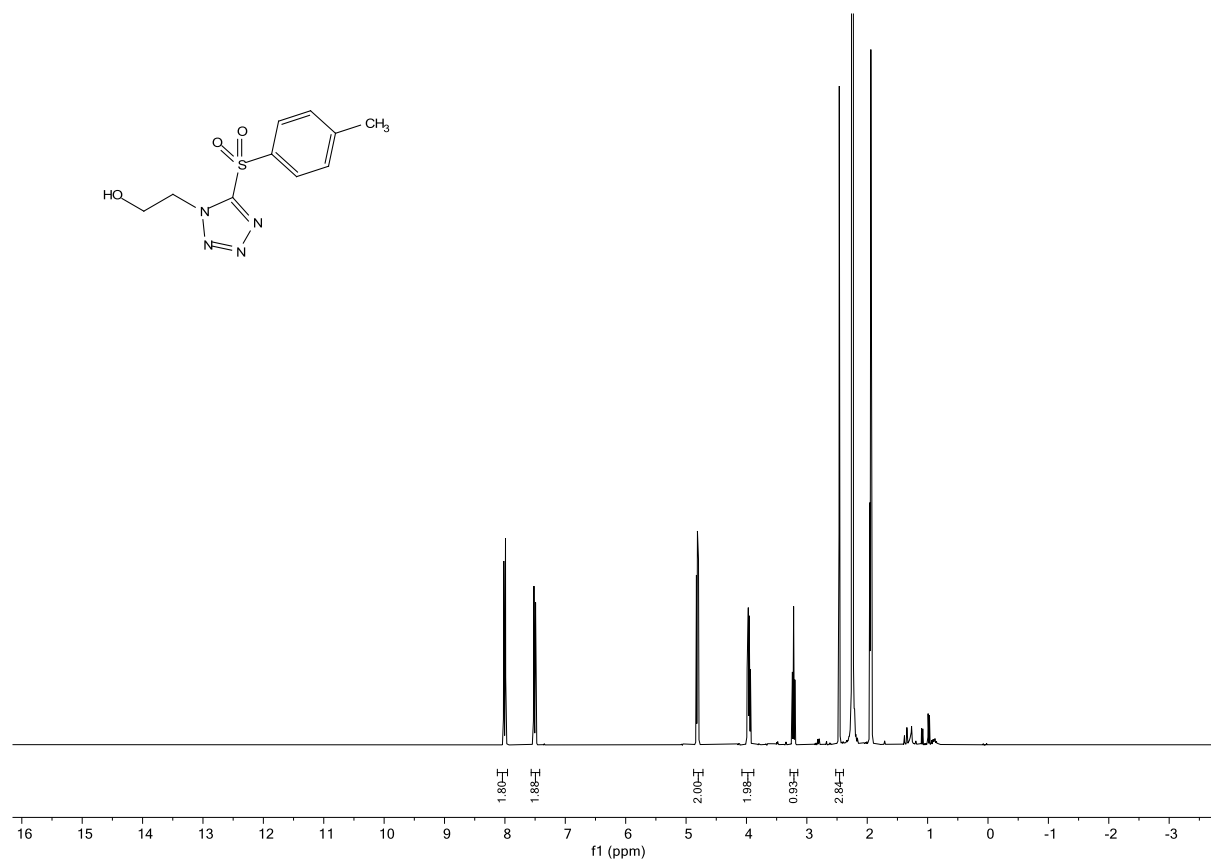
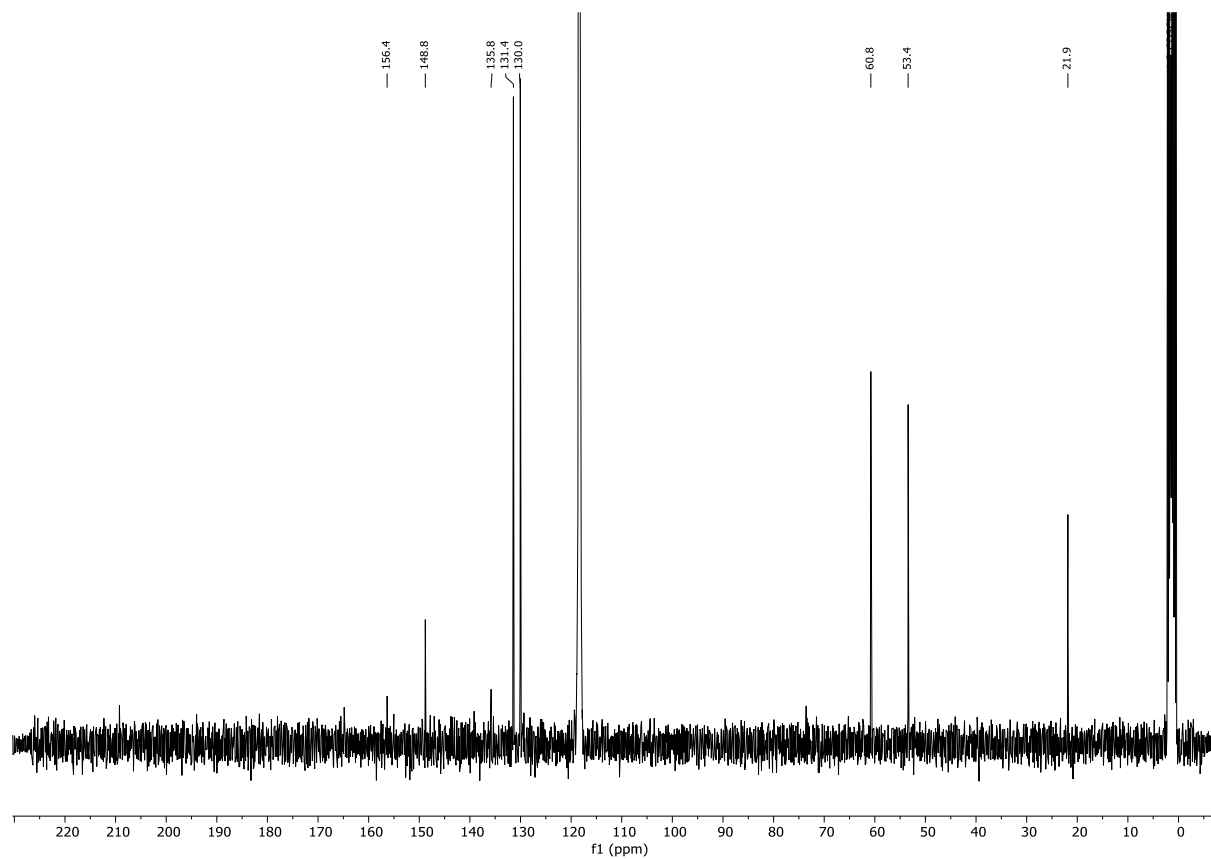
Spektrum 10.5-95:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **531**.

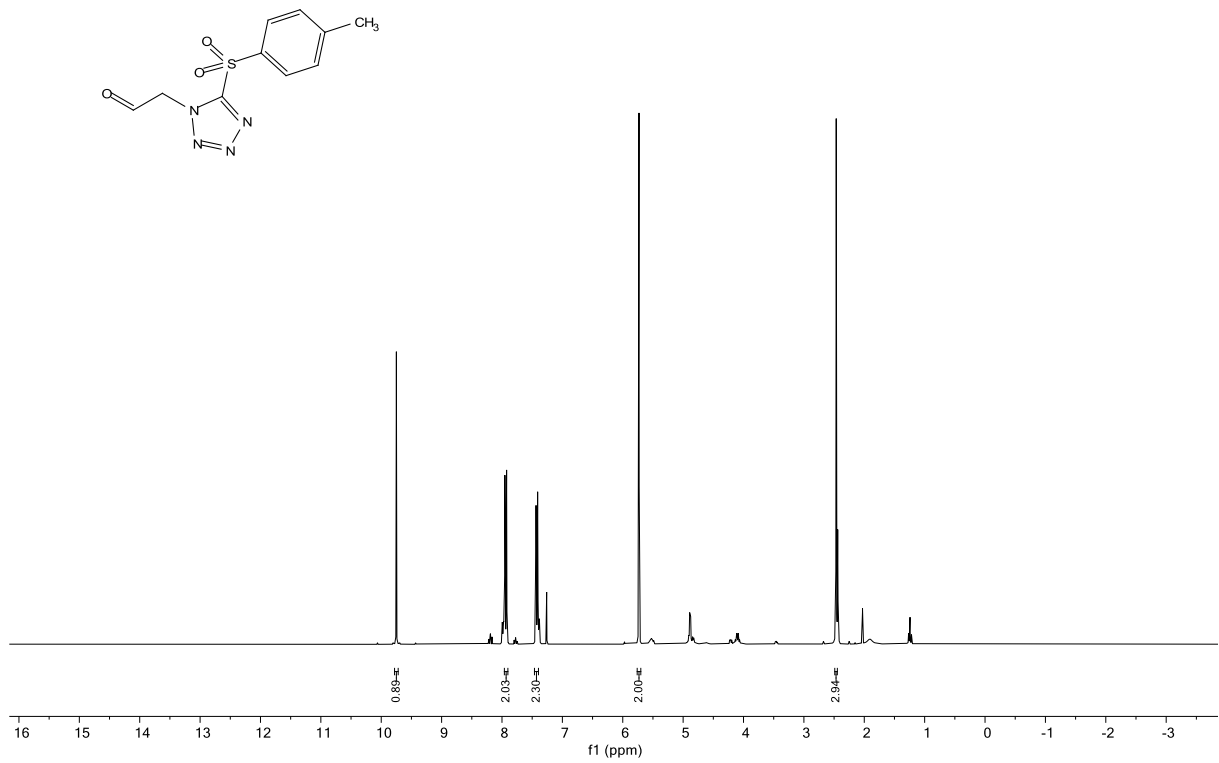
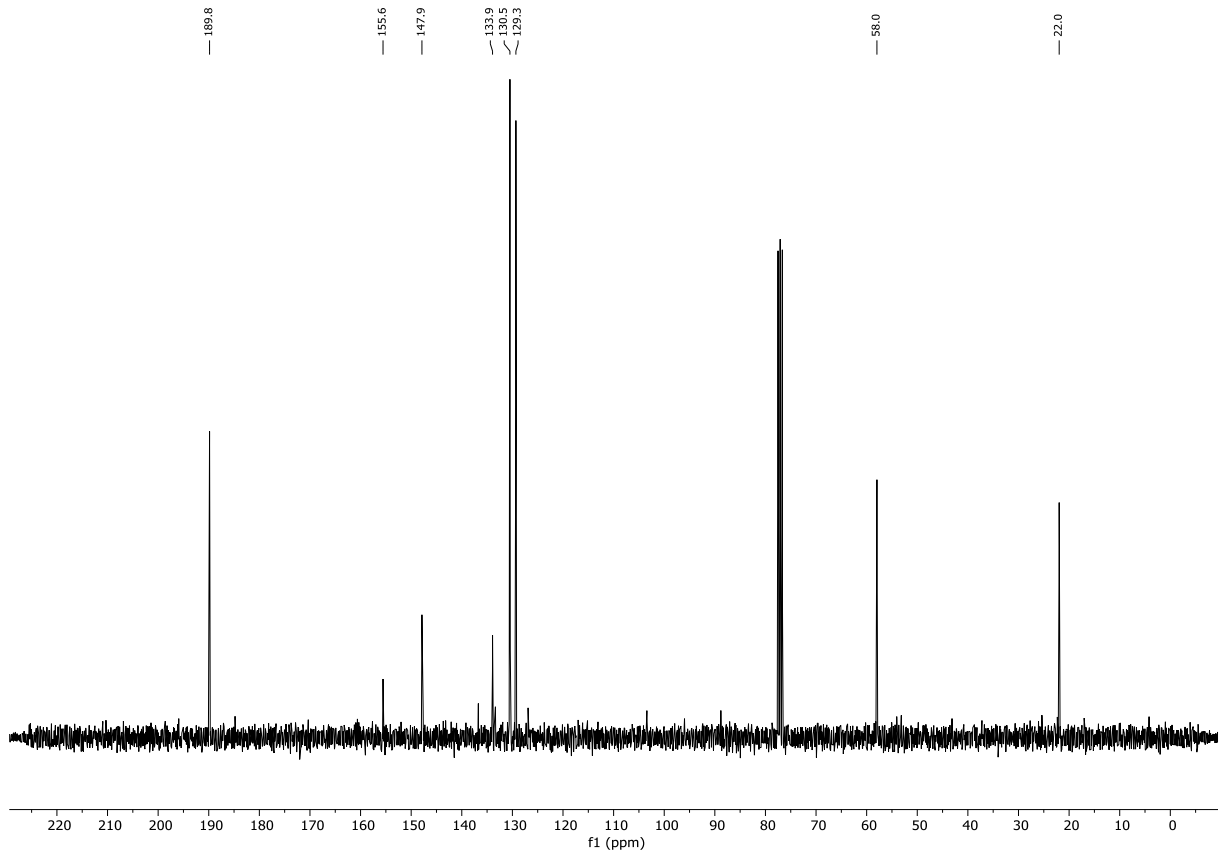


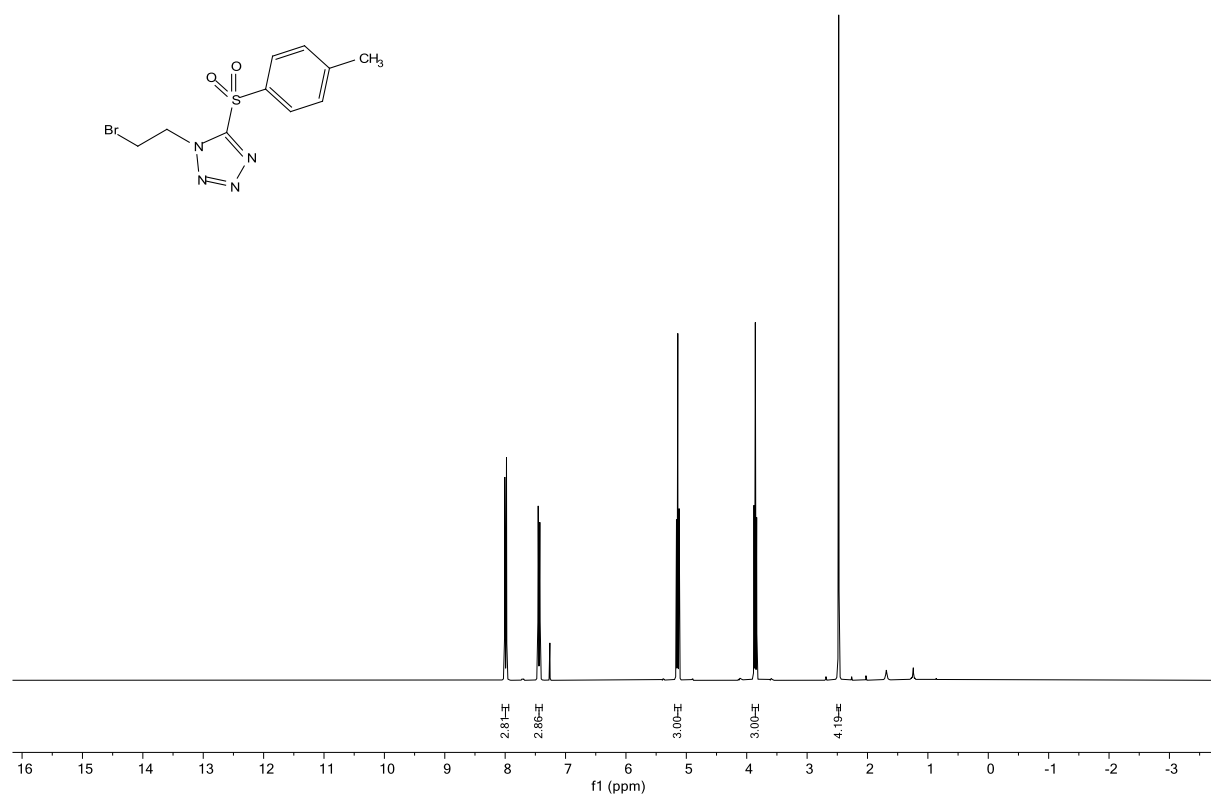
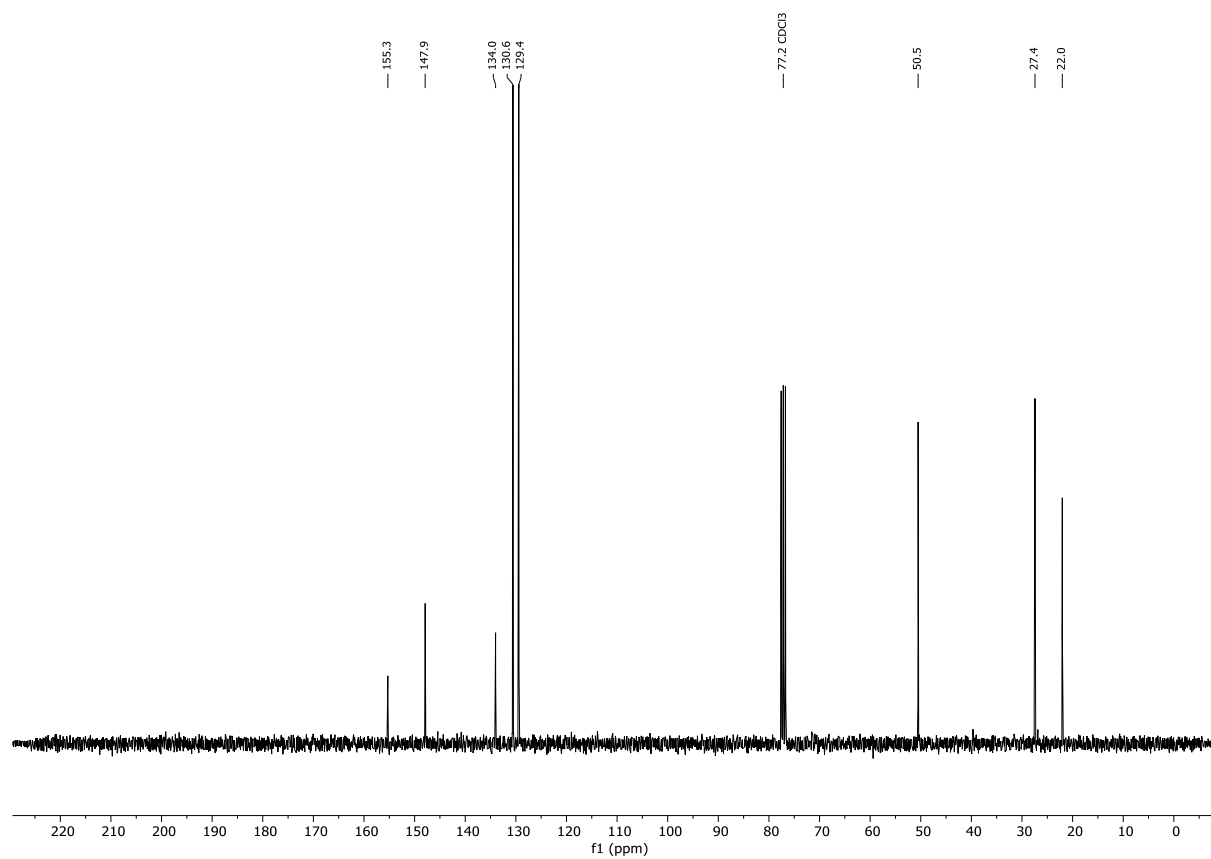
Spektrum 10.5-96:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **531**.

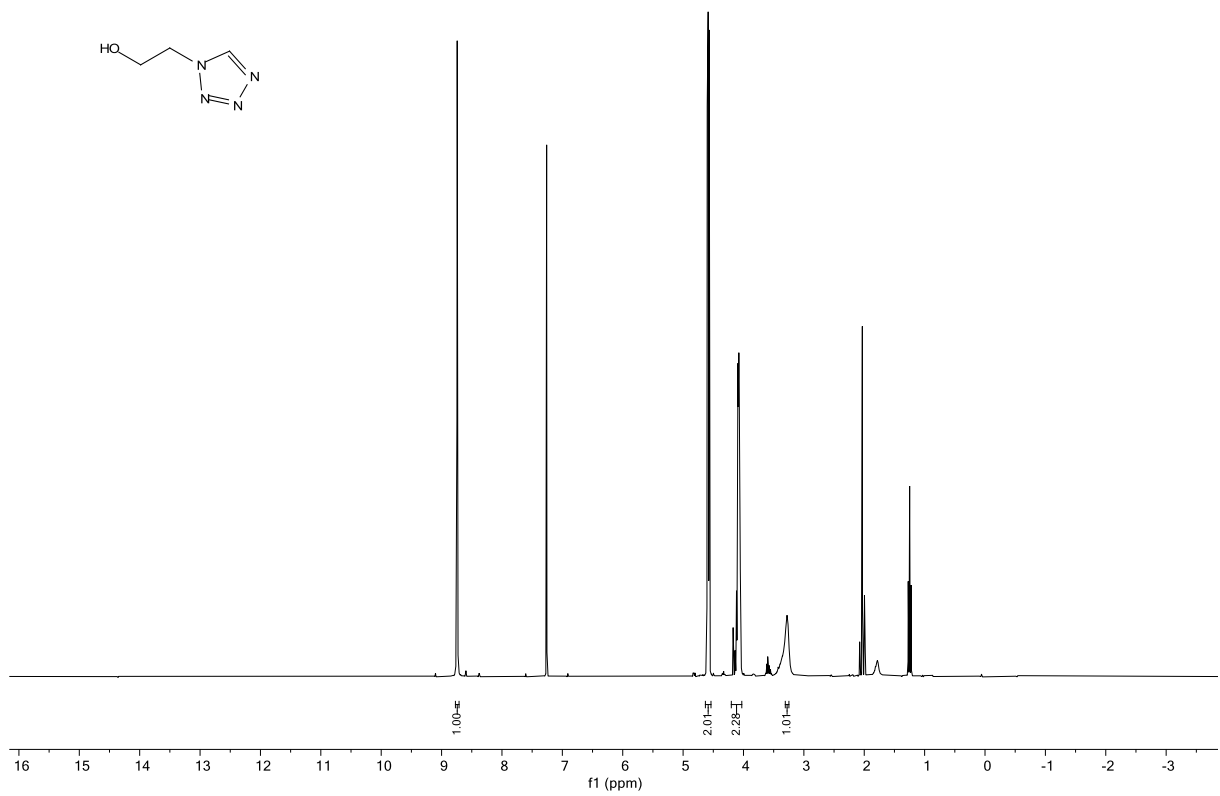
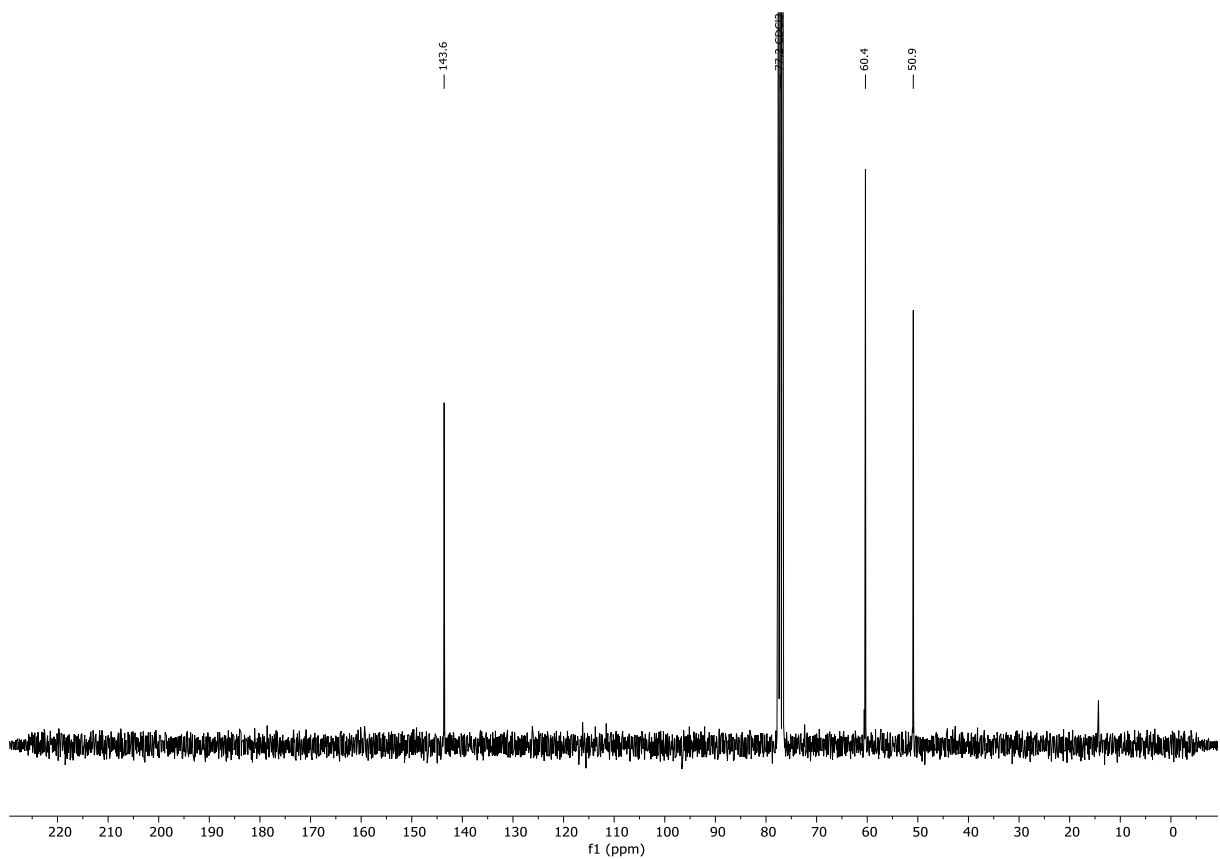
Spektrum 10.5-97: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 532.Spektrum 10.5-98: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von 532.

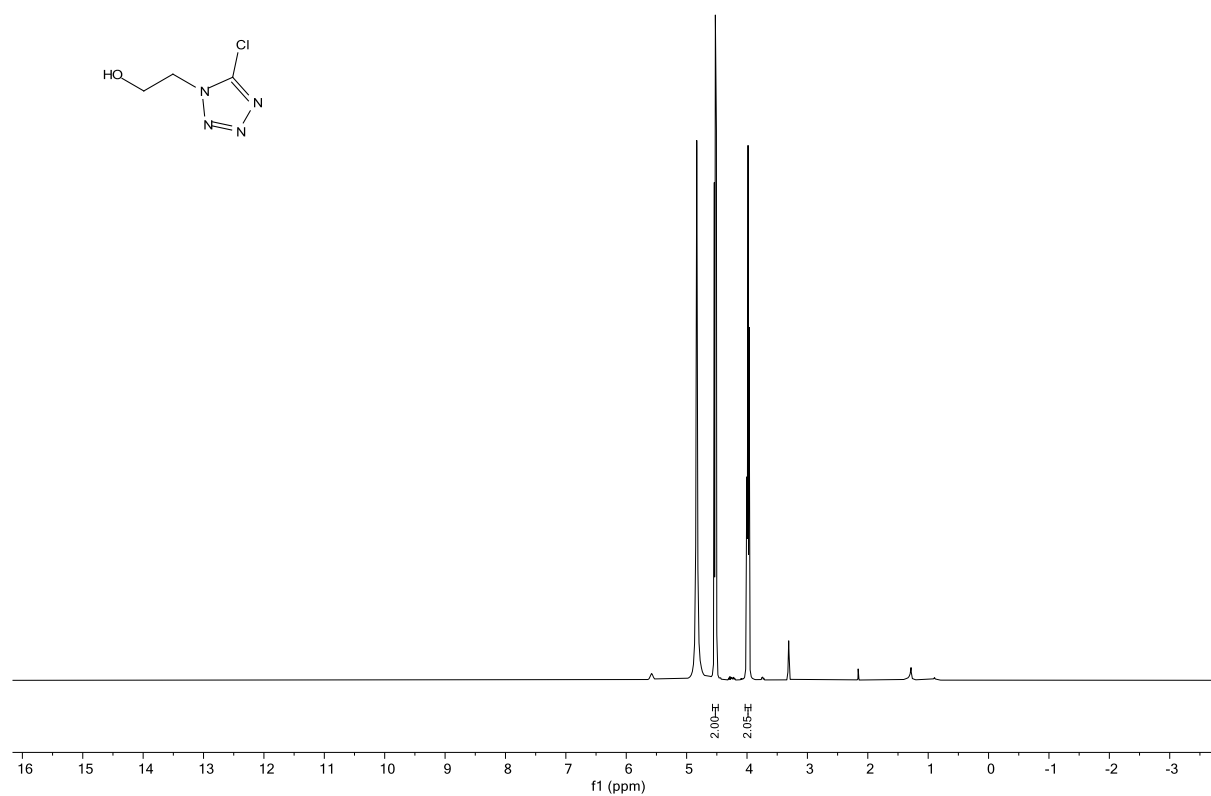
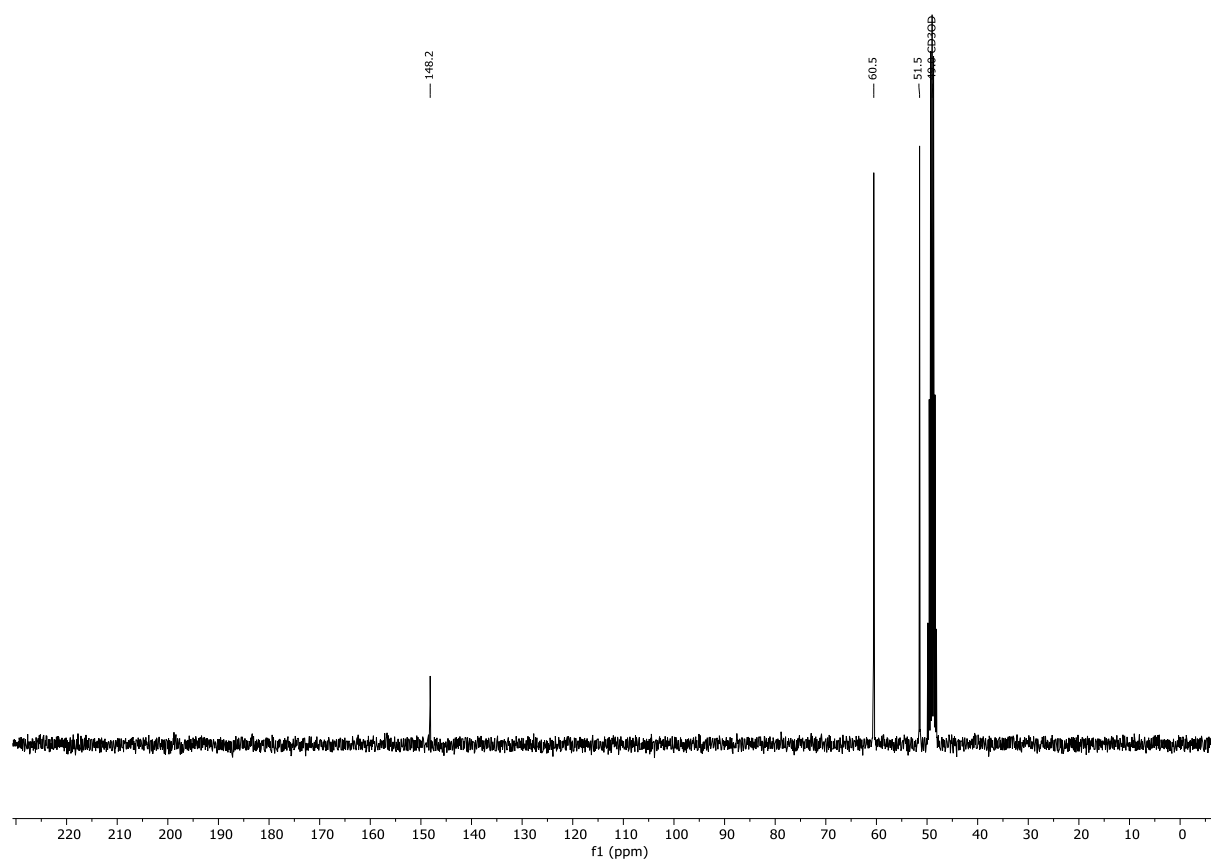
Spektrum 10.5-99: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **534**.Spektrum 10.5-100: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **534**.

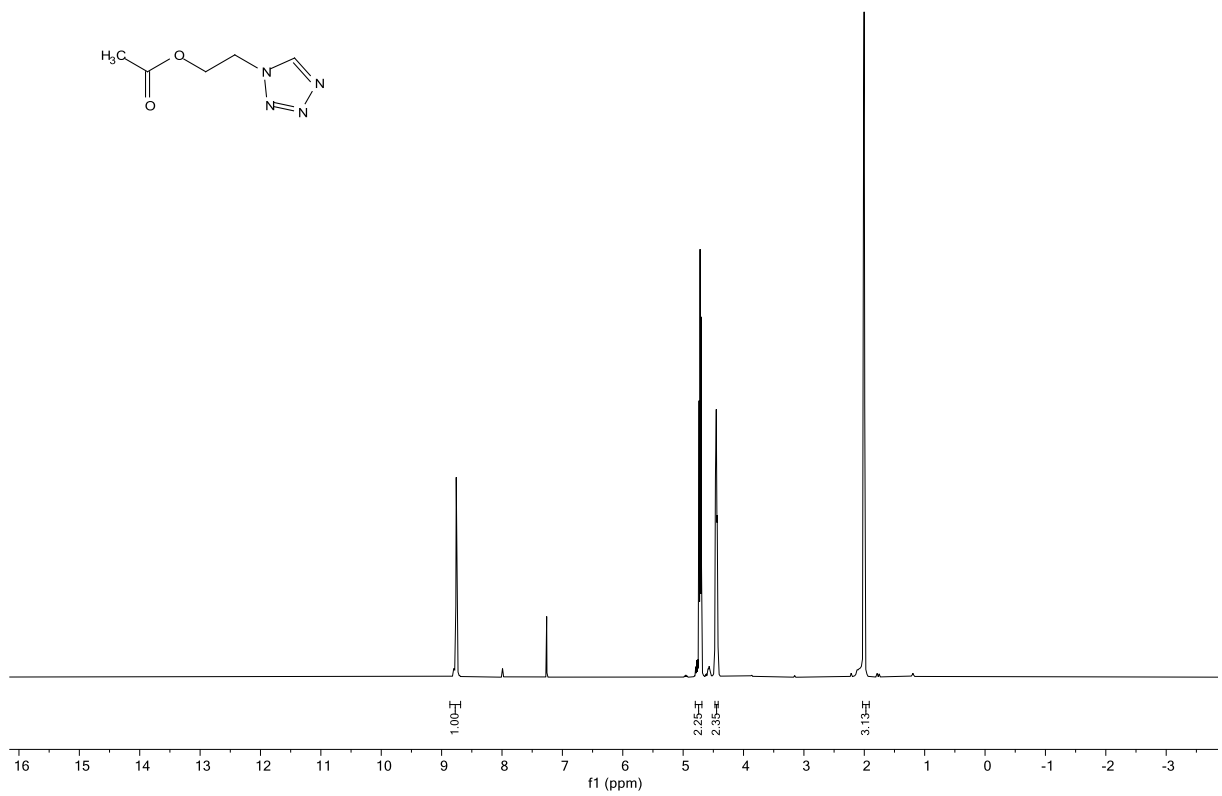
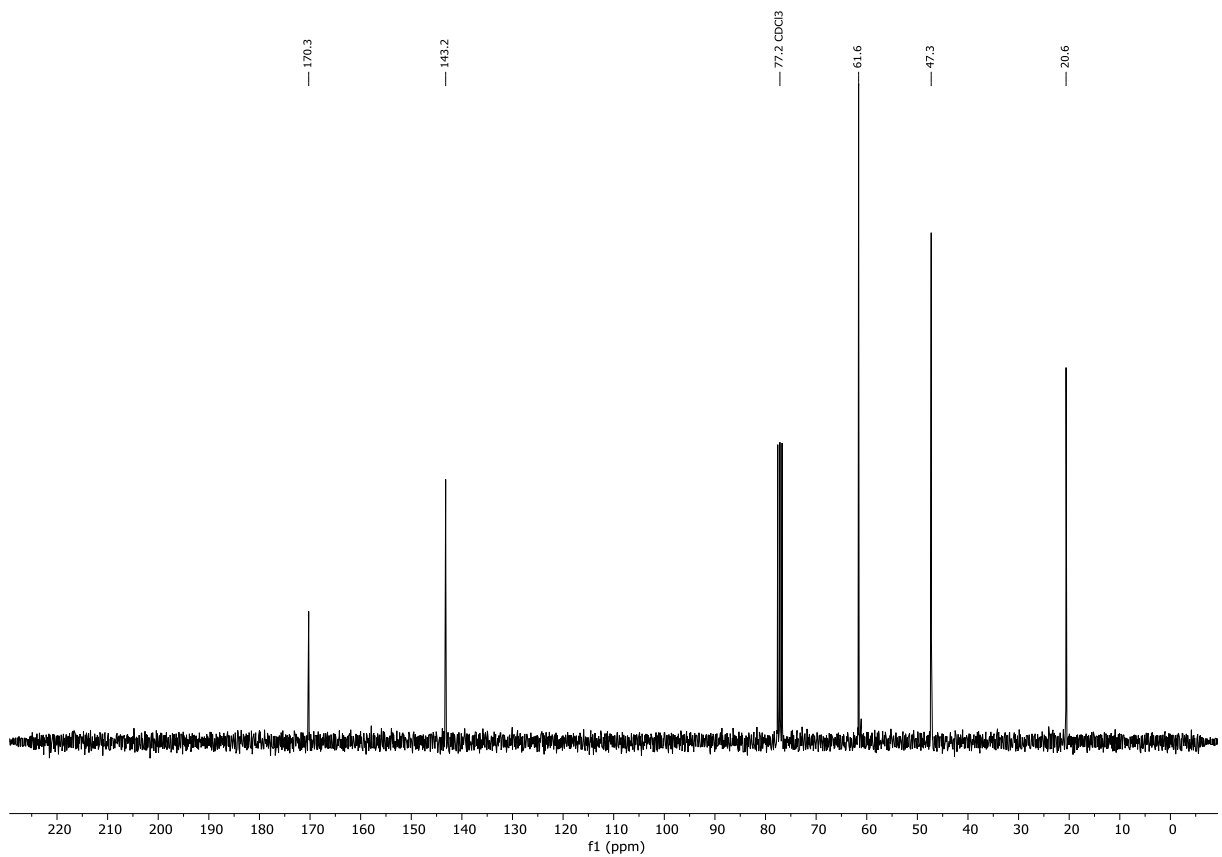
Spektrum 10.5-101: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **539**.Spektrum 10.5-102: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN) von **539**.

Spektrum 10.5-103: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **540**.Spektrum 10.5-104: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **540**.

Spektrum 10.5-105: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **541**.Spektrum 10.5-106: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **541**.

Spektrum 10.5-107: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **543**.Spektrum 10.5-108: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **543**.

Spektrum 10.5-109: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **544**.Spektrum 10.5-110: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **544**.

Spektrum 10.5-111: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **545**.Spektrum 10.5-112: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **545**.

## 11. Nutzung von KI-Tools

Tabelle 11-1: Tabellarische Auflistung der Anwendung von KI-Tools im Rahmen der Erstellung dieser Arbeit, sortiert nach ihrem Auftreten.

KI-Tool	Genutzt für	Wie	Wann
ChatGPT-4o	Python-Code zur Erstellung von Grafiken und Plots aus .csv Dateien	Unterstützung beim Erstellen und Fehlersuche im Python Code	Abbildungen 3.3-1, 3.3-2, 4.4-1, 5.2-1, 5.2-2
ChatGPT-4o	Erklärung des Konzepts „AMC-basierter Fluoreszenzassay“	Grundlegende Erläuterung der Funktionsweise des Assays und Auswertung	Kapitel 6.2
ChatGPT-4o	Erklärung der Konzepte „Fluoreszenzpolarisationsassay“ und „ <sup>3</sup> H-Assay“	Grundlegende Erläuterung der Funktionsweise der Assays und Auswertung	Kapitel 7.4