

**Selektive Reaktionen durch den Einsatz von Peptid-
katalysatoren und Alternativen zur Silberaktivierung von
Gold-(I)-Katalysatoren**



Dissertation

Dissertation

zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.

angefertigt an der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

von **Florian Huber**

geboren am 30.12.1985 in München

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20151217-144841-0

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20151217-144841-0>]

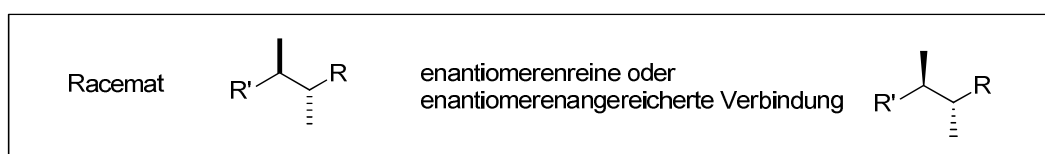
Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2011 bis November 2015 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Bergischen Universität Wuppertal unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

M. Wegener, F. Huber, C. Bolli, C. Jenne, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1328-1336.

Chemische Strukturen wurden unter Einbindung der Kapitelnummer, die als arabische Ziffer vor der eigentlichen Verbindungsnummer erscheint, durchnummeriert. Die verwendeten Peptide wurden unter Einbeziehung ihrer Synthesestrategie mit dem Buchstaben F für Fmoc-Strategie und B für Boc-Strategie gekennzeichnet, der vor der eigentlichen Verbindungsnummer erscheint.

In dieser Arbeit wurde von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.



Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Stefan F. Kirsch für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung und für die in angenehmer Arbeitsatmosphäre vermittelte chemische Bildung. Auch möchte ich mich für seine Unterstützung und Ratschläge bezüglich meiner weiteren Karriere bedanken. Für die Anfertigung des Zweitgutachtens danke ich Prof. Dr. Carsten Jenne.

Mein außerordentlicher Dank gebührt Frau Christine Schneiderei, die uns neue Doktoranden so herzlich in Wuppertal empfangen hat und für jedes organisatorische Problem eine einfache Lösung parat hatte.

Herrn Dr. Markus Roggel und Herrn Dr. Andreas Kotthaus danke ich für die fachlichen Diskussionen und für die tolle Aufnahme an der Bergischen Universität Wuppertal.

Frau Simone Bettinger, Frau Ilka Polanz, Herrn Jürgen Dönecke und Herrn Andreas Siebert danke ich für die Aufnahme etlicher Spektren und für die Hilfe und Erfahrung bei der Bedienung der verschiedenen analytischen Geräte.

Den ehemaligen Doktoranden Klaus-Daniel Umland, Adeline Palisse und Philipp Klahn danke ich für die tolle Aufnahme in die Gruppe und das angenehme Arbeitsklima.

Den aktuellen Doktoranden Andreas Häring, Christian Wagner, Angela Bredenkamp, Hellmuth Erhardt, Martin Jübermann, Michael Wegener, Phillip Biallas, Torsten Cellnik, Kristina Holzschneider, Svenja Schlempp, My Linh Tong, sowie Julian Vollrodt, Arik Möller, Dr. Zhi-Bin Zu und Sara Hummel danke ich für so manchen hilfreichen Ratschlag und für das angenehme Arbeitsklima, das die Laborarbeit um einiges leichter machte. Es war mir stets eine Freude Euch auch außerhalb der Uni zu treffen.

Vielen Dank an Michael Wegener, Christian Wagner, Angela Bredenkamp, Hellmuth Erhardt, Martin Jübermann, Phillip Biallas, Torsten Cellnik, Kristina Holzschneider und My Linh Tong, die meine Arbeit nach Fehlern durchsucht haben.

Meinen Forschungspraktikanten Matthias Zink, Markus Mühlinghaus und Michael Dlugosch möchte ich für Ihre tatkräftige Unterstützung im Labor danken.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern und bei meiner Familie für die großartige Unterstützung während meiner Doktorarbeit bedanken. Ohne Euch wäre vieles so nicht möglich gewesen.

Inhalt

1. Selektive Reaktionen durch Peptidkatalysatoren	9
1.1 Einleitung.....	9
1.1.1 Selektivität in organischen Reaktionen	9
1.1.2 Katalyse mit unnatürlichen Peptide.....	12
1.1.3 Nicht peptidische <i>N</i> -Methylimidazol- und DMAP-Derivate.....	18
1.2 Aufgabenstellung.....	21
1.3 Ergebnisse und Diskussion	24
1.3.1 DMAP-verwandte Aminosäuren und deren Synthese.....	24
1.3.2 Aktivitätstest der DMAP-Derivate.....	30
1.3.3 Oligopeptide mit katalytisch aktiver Aminosäure.....	32
1.3.4 Synthese und Verwendung einer neuen unnatürlichen Aminosäuren mit Alkinlinker	35
1.3.5 Synthese von Oligopeptiden mit dem Alkinlinker	38
1.3.6 Intramolekulare Selektivität katalytisch aktiver Oligopeptide.....	44
1.3.7 Intermolekulare Selektivität katalytisch aktiver Oligopeptide.....	62
1.3.8 Selektive Reaktionen mit Peptiden auf der Festphase.....	65
1.3.9 Deoxygenierung benzoylierter Verbindungen	69
1.3.10 Oxidationsaktive Peptide	74
1.3.11 Aminosäuren für die C-H-Bindungsfunktionalisierung	77
1.4 Zusammenfassung und Ausblick.....	83
2. Alternativen zur Silberaktivierung von Gold-(I)-Katalysatoren	87
2.1 Einleitung.....	87
2.1.1 Goldkatalysierte Reaktionen	87
2.1.2 Aktivierung von Goldkatalysatoren mit Silbersalzen	88
2.1.3 Aktivierung von Goldkatalysatoren ohne Silber	89
2.2 Aufgabenstellung.....	93
2.3 Ergebnisse und Diskussion	94
2.3.1 Substratsynthese für goldkatalysierte Reaktionen	94
2.3.2 Aktivierung durch Natriumsalze schwachkoordinierender Anionen.....	99
2.3.3 Aktivierung durch Halogenbrückenbindungen	108
2.3.4 Untersuchung der aktiven Goldspezies	114
2.4 Zusammenfassung und Ausblick.....	116
3. Experimenteller Teil.....	117

3.1	Allgemeine Arbeitstechniken	117
3.1.1	Lösungsmittel und andere Reagenzien.....	117
3.1.2	Chromatographische Methoden.....	119
3.1.3	Weitere analytische Methoden.....	120
3.1.4	Reagenzien und Geräte für die Peptidsynthese.....	122
3.2	Selektive Reaktionen durch Peptidkatalysatoren	123
3.2.1	DMAP-verwandte Aminosäuren.....	123
3.2.2	Peptidsynthese nach der „Boc-Strategie“	148
3.2.3	Peptidsynthese nach der „Fmoc-Strategie“	150
3.2.4	Peptidkatalysierte Veresterungen	156
3.2.5	Deoxygenierungen benzoylierter Substrate	219
3.2.6	Oxidative Aminosäuren.....	223
3.3	Alternativen zur Silberaktivierung von Gold-(I)-Katalysatoren	241
3.3.1	Substratsynthese	241
3.3.2	Goldkatalysierte Reaktionen	266
4.	Anhang.....	280
4.1	Abkürzungsverzeichnis.....	281
4.2	Strukturen verwendeter Liganden und Reagenzien	284
4.3	Literaturverzeichnis	285

1. Selektive Reaktionen durch Peptidkatalysatoren

1.1 Einleitung

1.1.1 Selektivität in organischen Reaktionen

Eine der großen Herausforderungen der modernen organischen Chemie ist der schnelle und effiziente Aufbau von komplexen Strukturen. Um dies zu erreichen wird ein Repertoire an chemoselektiven Reaktionen benötigt. ^[1]

Chemoselektivität wird dabei nach *IUPAC* als die bevorzugte Reaktion eines chemischen Reagenzes mit einer aus mehreren möglichen unterschiedlichen funktionellen Gruppen bezeichnet. In dieser Arbeit werden zwei funktionelle Gruppen bereits als unterschiedlich bezeichnet, wenn ihre chemische Umgebung unterschiedlich ist. Folglich beschreibt Regioselektivität in dieser Arbeit einen Spezialfall der Chemoselektivität. ^[2]

Aus Mangel an chemoselektiven Reaktionen werden für Naturstoffsynthesen häufig immer noch Schutzgruppen verwendet, die funktionelle Gruppen gegenüber einem reaktiven Reagenz abschirmen. Zur eigentlichen Reaktion kommen somit noch die Einführung und die Entfernung der Schutzgruppe dazu, was einen Mehraufwand an Zeit, Schritten und Ressourcen bedeutet und sich negativ auf die Effizienz einer Synthese auswirkt. ^[3,4]

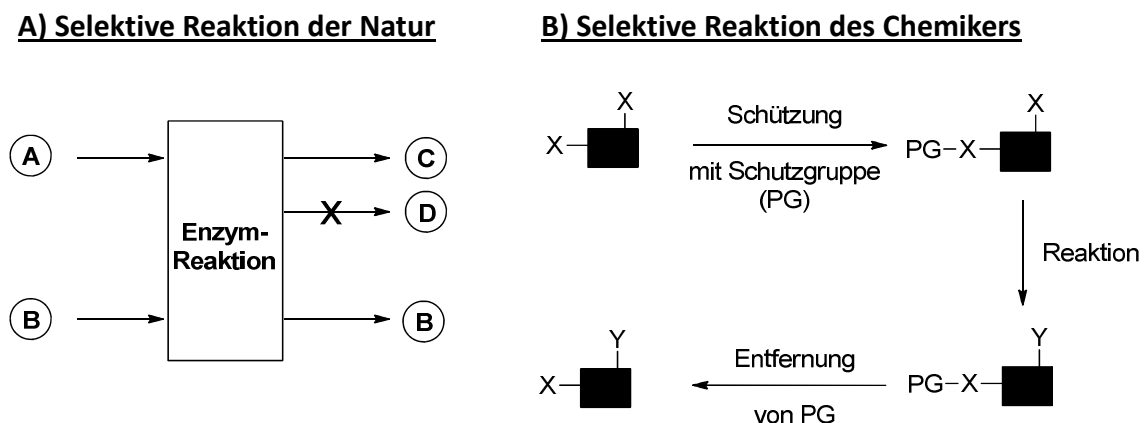
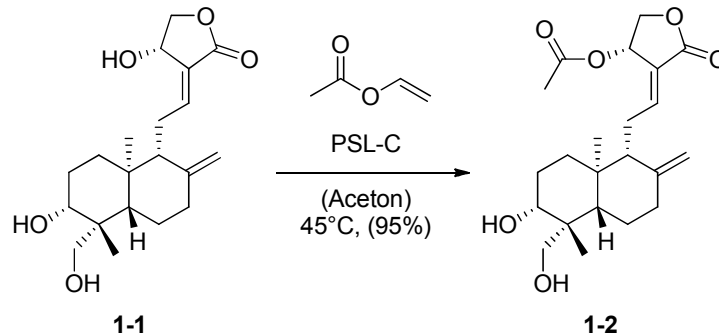


Abbildung 1: Kontrolle der Selektivität der Natur und des Chemikers

Ein Vorbild für Chemoselektivität ist in der Natur zu finden, die durch den Einsatz von Enzymen selektiv eine funktionelle Gruppe in einem Molekül verändern oder selektiv mit einer Verbindung aus einer Vielzahl an Substanzen reagieren kann. (Abbildung 1) Enzyme werden nicht nur von der Natur, sondern auch von Chemikern eingesetzt, um beispielsweise selektive Veresterungen und Racematspaltungen durchzuführen.^[5]



Schema 1: Acetylierung mit immobilisierter Lipase von *Burkholderia cepacia*

M. Huang et al. konnten zum Beispiel mit Hilfe einer Lipase *Andrographolid* selektiv acetylieren (Schema 1). Die Acetylierung des sekundären Alkohols wurde in Anwesenheit eines primären und eines weiteren sekundären Alkohols mit einer Ausbeute von 95% durchgeführt.^[6] Ein großer Nachteil der enzymkatalysierten Reaktionen ist jedoch, dass die Selektivität meist schnell abnimmt, sobald das Substrat von der natürlich vorkommenden Verbindung abweicht.

Einen möglichen Ansatz zur Lösung dieses Problems bietet das von *M. T. Reetz*^[7] vorgestellte Modell der gerichteten Evolution (Abbildung 2). Dabei wurde ein Wild-Typ-Enzym ausgewählt, das in der Lage ist eine gewünschte Reaktion unselektiv zu katalysieren. Die DNA des Enzyms wurde isoliert und mittels einer zufälligen Mutagenese wie einer „error prone polymerase chain reaction“ (epPCR)^[8] vervielfältigt. Dadurch wurden DNA-Stränge erhalten, die sequentiell fehlerhafte Duplikate der Wild-Typ-DNA sind. Durch Expression dieser mutierten Gene in Zellen wurden Enzymmutanten erhalten, die auf ihre Reaktivität und Selektivität mit einem Substrat gescreent wurden. Durch Auswahl geeigneter Mutanten und Wiederholung des Mutationszyklus konnten die Enzymeigenschaften schrittweise verbessert werden.

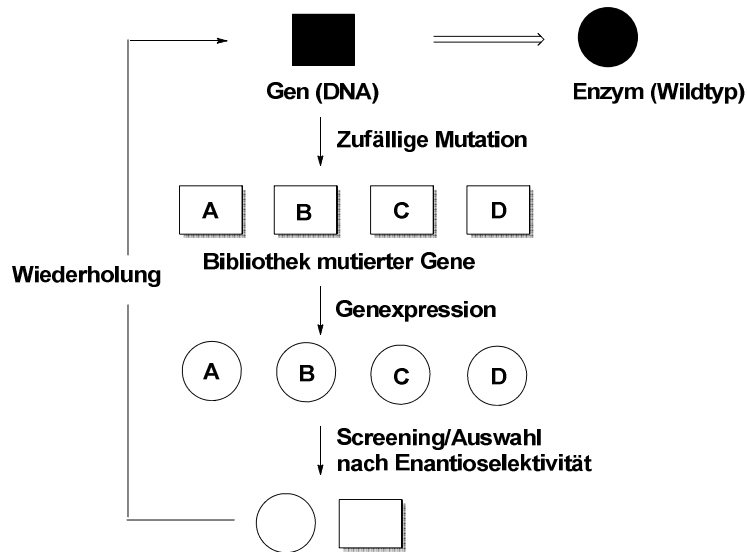
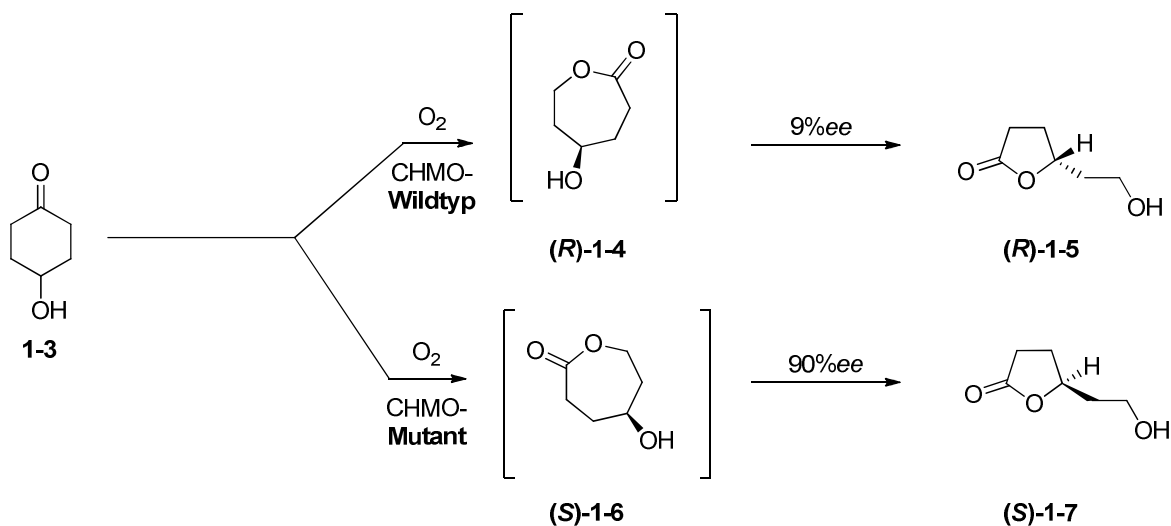


Abbildung 2: Übersicht zur direkten Evolution

Ein Beispiel für die Anwendung der gerichteten Evolution ist die Optimierung der Enantioselektivität der *Cyclohexanon-monooxygenase* (CHMO) in der *Baeyer-Villiger* Oxidation von 4-Hydroxycyclohexanon zu den γ -Lactonen **1-5/1-7** (Schema 2). In mehreren Mutationszyklen konnte dabei der Enantiomerenüberschuss von 9% ee der *R*-Verbindung (**1-5**) auf 90% ee der *S*-Verbindung (**1-7**) gesteigert werden.^[9]

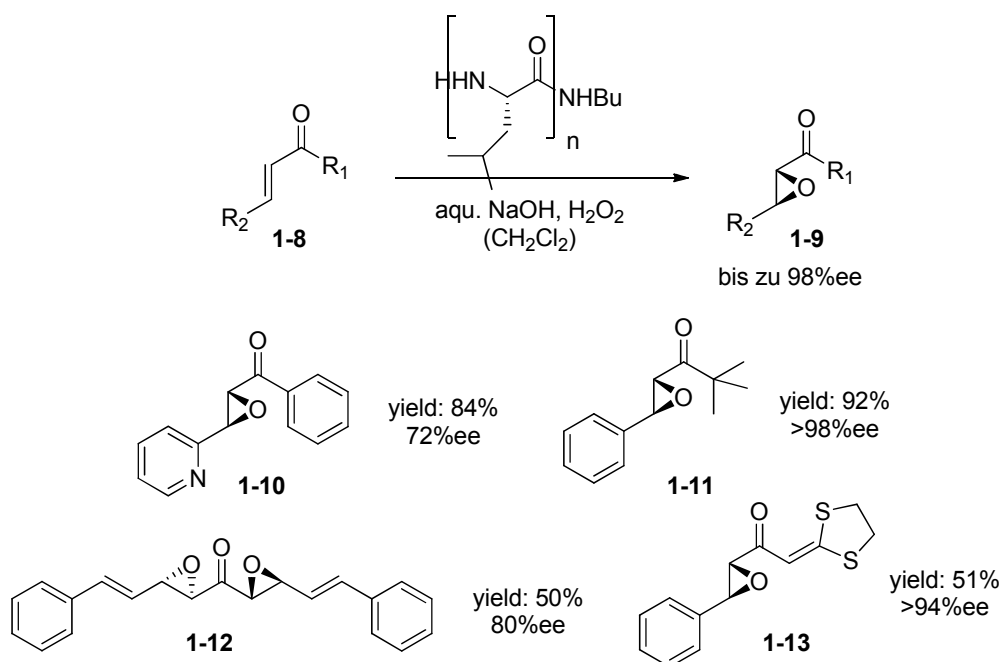


Schema 2: *Baeyer-Villiger*-Oxidation von 4-Hydroxycyclohexanon (**1-3**)

Als großer Nachteil der gerichteten Evolution ist sicher die Notwendigkeit eines Wild-Typ-Enzyms zu sehen, das einen katalytischen Prozess bereits in geringer Selektivität durchführen kann. Viele moderne organische Reaktionen besitzen jedoch kein direktes Enzymalogon, das die Reaktionen in der Natur katalysiert.

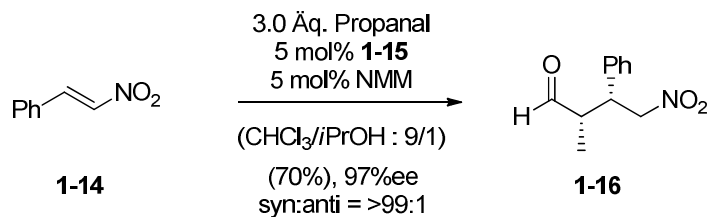
1.1.2 Katalyse mit unnatürlichen Peptiden

Eine Alternative zum Einsatz von natürlichen Enzymen ist der Einsatz von kleinen synthetischen Peptiden. ^[10] Eines der ersten Beispiele war die enantioselektive Epoxidierung von Chalconen mit Hilfe der *Juliá-Colonna Epoxidierung*. ^[11] Als Katalysator wurden dafür Poly-L-Leucine verwendet, die eine α -Helix ausbilden und durch Koordination der Substrate an diese Helix die Reaktion enantioselektiv beeinflussen. Ausgewählte Beispiele mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 98% ee sind in Schema 3 zu sehen. ^[12]



Schema 3: *Juliá-Colonna* Epoxidierung

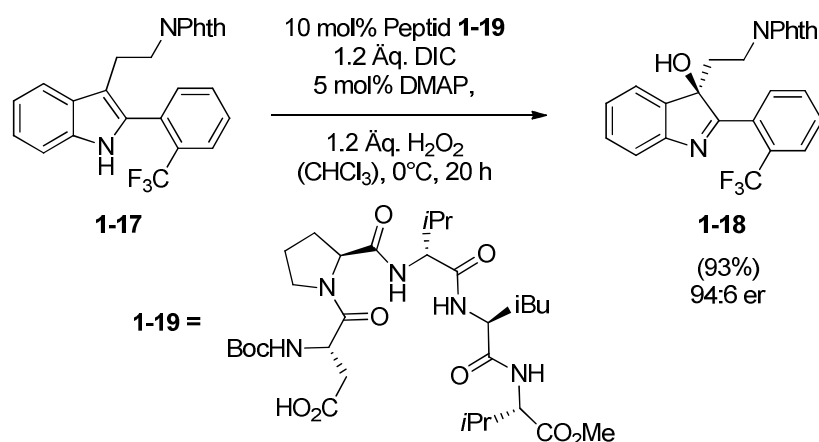
In einem anderen Ansatz konnten *Wennemers et al.* ^[13] zeigen, dass keine lange Peptidkette für eine enantioselektive Reaktion nötig ist. So reichte ein Prolin-Tripeptid aus, um die 1,4-Addition von Aldehyden an Nitroolefine mit bis zu 97% ee und guten Ausbeuten zu katalysieren (Schema 4).



Schema 4: Addition von Propanal an Verbindung 1-14

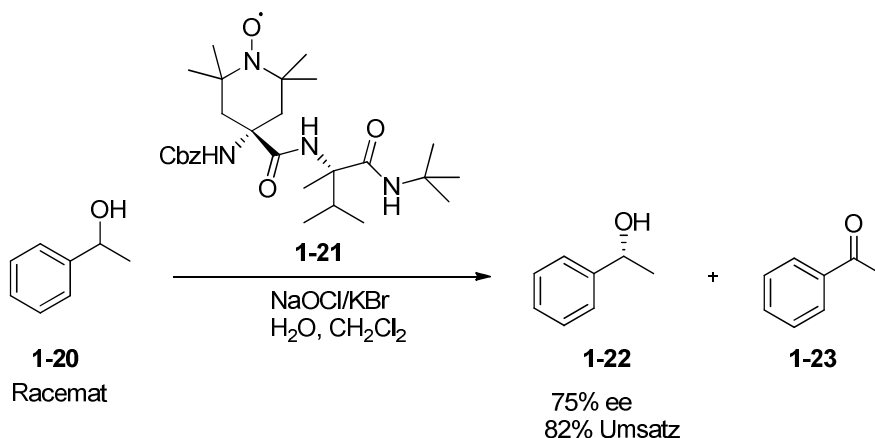
Für den Übergangszustand der Reaktion gehen die Autoren von der Bildung eines Enamins mit dem *N*-terminalen Prolin aus, das in einer 1,4-Addition das Nitroolefin angreifen kann. Trotz der kurzen Peptidsequenz konnten mit dieser Reaktion sehr hohe Enantio- und Diastereoselektivitäten erreicht werden.

Neben den Additionen konnten kleine Peptide auch für Oxidationen verwendet werden. *Miller et al.* [14] konnten zeigen, dass sie in der Lage sind Indole enantioselektiv (94:6 er) und mit guten Ausbeuten von bis zu 93% zu oxidieren (Schema 5).



Schema 5: Oxidation von Indol 1-17

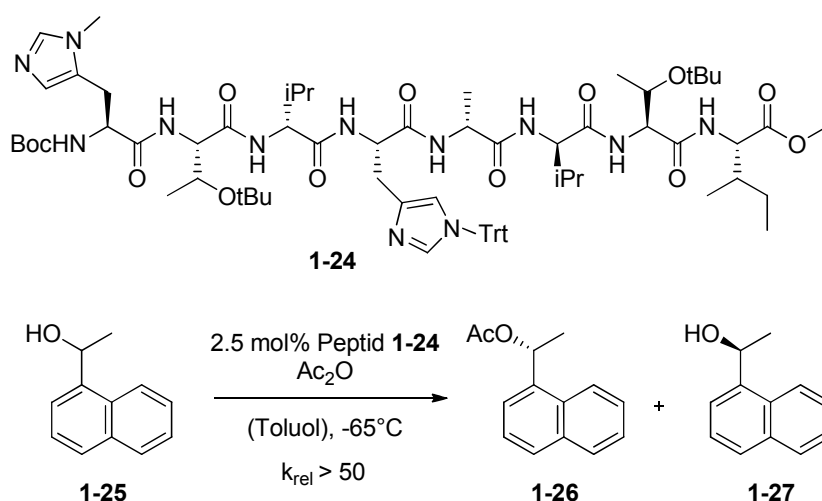
Der aktive Teil des Katalysators **1-19** ist dabei die freie terminale Säure, die durch Diisopropylcarbodiimid (DIC), DMAP und H₂O₂ in die Persäure überführt wurde. Diese konnte die Indole anschließend oxidieren, wodurch in sehr guten Ausbeuten und mit hoher Selektivität tertiäre Alkohole gebildet wurden.



Schema 6: Enantioselektive Oxidation von 1-Phenylethanol

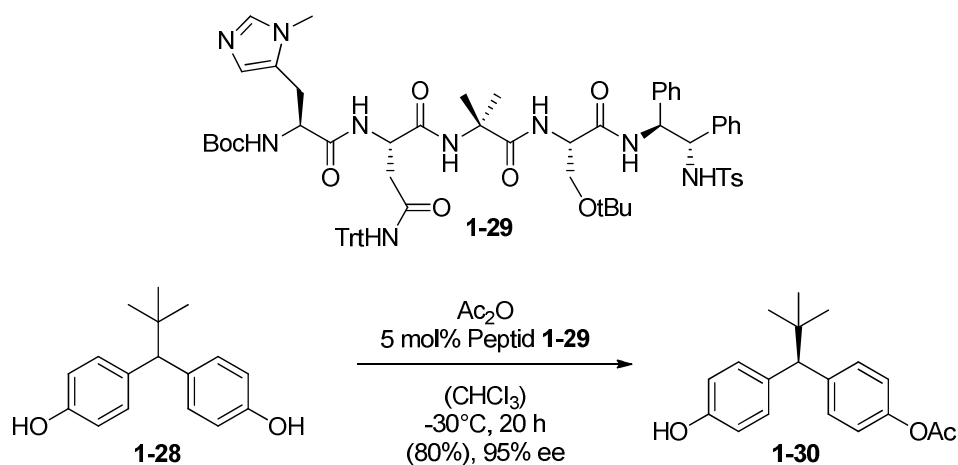
Eine weitere Oxidation mit Peptidkatalysatoren wurde von *Toniolo et al.* ^[15] beschrieben, die 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-amino-4-carbonsäure (TOAC) in kleine Peptide terminal einbauten und diese am sekundären Alkohol 1-Phenylethanol auf ihre Enantioselektivität testeten. Mit dem besten Peptid konnte dadurch ein Enantiomerenüberschuss von 75% und ein Umsatz von 85% erreicht werden (Schema 6). Andere Substrate wurden mit diesen Katalysatoren jedoch nicht oxidiert.

Eine weitere Racematspaltung wurde von *Miller et al.* ^[16] berichtet, die mit Hilfe kleiner Peptide und Essigsäureanhydrid als Acylierungsreagenz sekundäre Alkohole enantioselektiv acetylieren konnten (Schema 7).



Schema 7: Enantioselektive Acetylierung mit Peptiden

Das Katalysatorpeptid besitzt als aktives Zentrum einen terminalen *N*-Methylimidazolrest als Teil der modifizierten Aminosäure Histidin, die durch den nukleophilen Stickstoff des Imidazols Acylierungsreaktionen katalysieren konnte. Mit derselben Art von Acylierungskatalysatoren wurden auch Acylierungsreaktionen mit prochiralen Diolen als Substrate durchgeführt (Schema 8).



Schema 8: Acylierung des prochiralen Substrates 1-28

Das prochirale Diol **1-28** konnte mit Hilfe des Peptides **1-29** mit einer Ausbeute von 80% und einem Enantiomerenüberschuss von 95% ee in Verbindung **1-30** überführt werden.^[17] Als weiteres Einsatzgebiet für die imidazolbasierten Peptide wurde auch die regioselektive Acylierung berichtet (Tabelle 1).

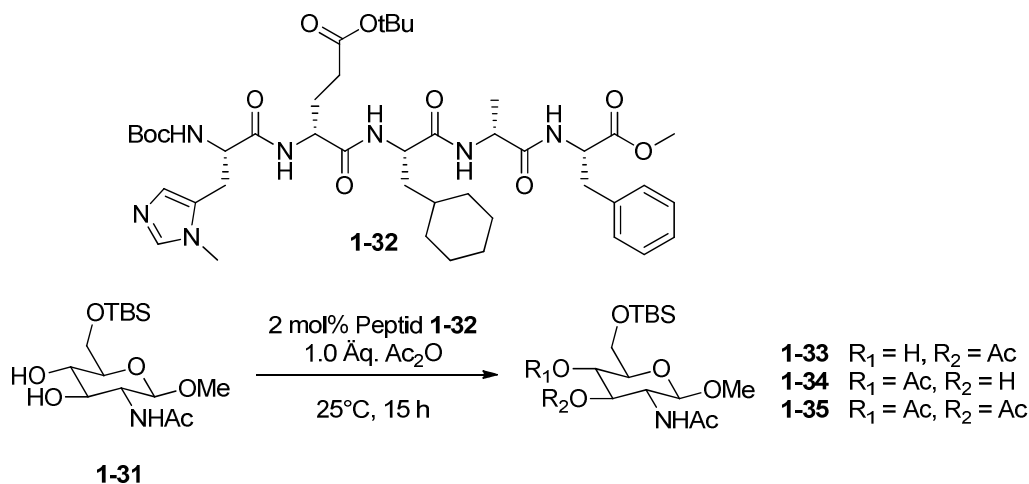
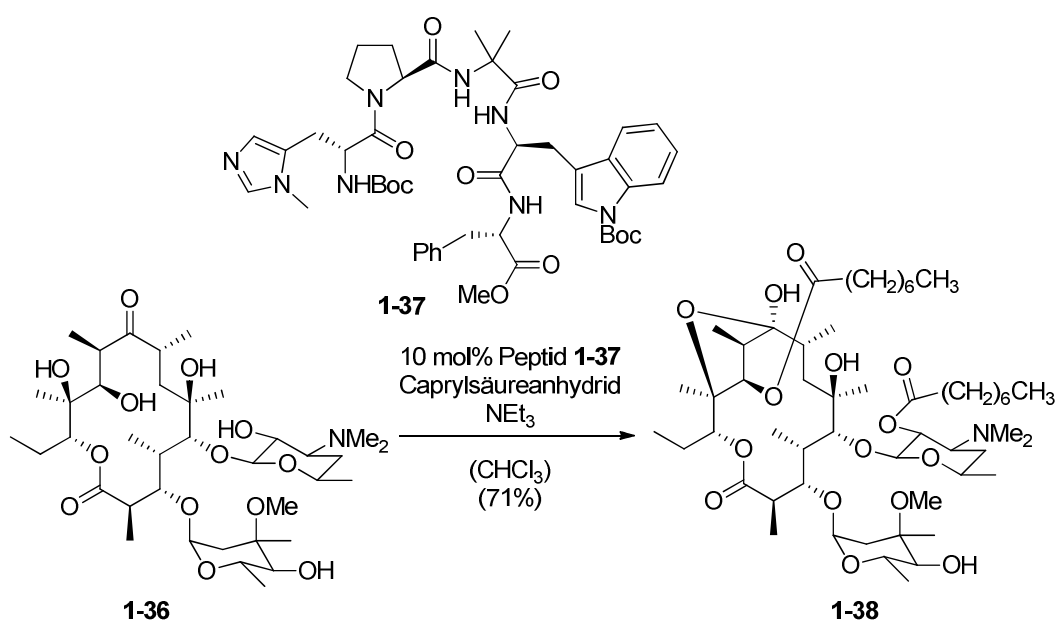


Tabelle 1: Acetylierung von Zucker 1-31

	1-34	1-33	1-35	Umsatz [%]
NMI	50	22	28	86
1-32	97	3	0	88

Dabei konnte Zucker **1-31** an der sterisch weniger gehinderten Position zu Verbindung **1-34** mit einer Selektivität von bis zu 97:3 acetyliert werden. ^[18]

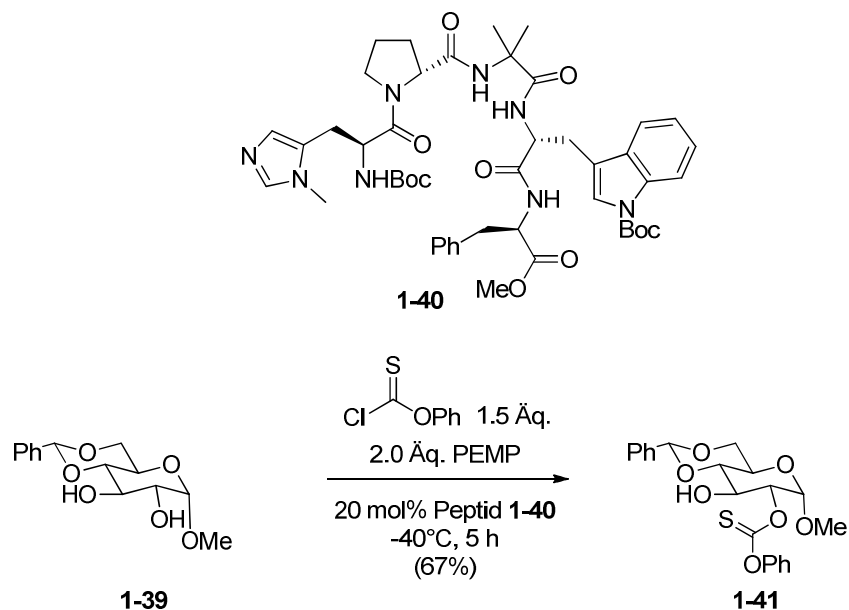
Auch für die Modifikation von Naturstoffen wurden die imidazolbasierten Peptide verwendet. So konnte Erythromycin A selektiv zweifach zu Verbindung **1-38** mit einer Ausbeute von 71% acyliert werden. Die beiden weiteren freien Alkohole wurden dabei nicht acyliert (Schema 9). Zu beachten ist dabei, dass sich während der Acylierung das Halbacetal an dem C-9-Keton bildet und als Produkt isoliert wurde. Bei Betrachtung des Katalysators **1-37** kann auch hier beobachtet werden, dass die katalytisch aktive Aminosäure an terminaler Position platziert ist.



Schema 9: Acylierung von Erythromycin A

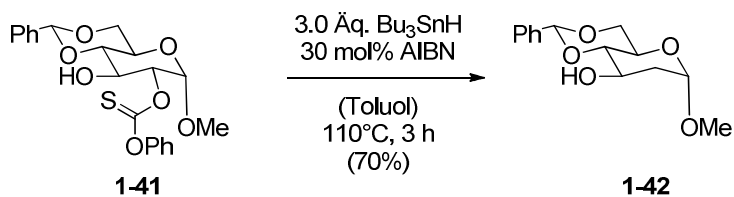
Als weitere Transformation der imidazolbasierten Peptide wurde die Thiocarbonylierungsreaktion von Alkoholen berichtet. Dabei zeigten *Miller et al.* ^[19], dass sie an Zuckerderivat **1-39** mit einem Verhältnis von bis zu 22:1 den Alkohol an

2-Position funktionalisieren und das Produkt in 67% Ausbeute isolieren konnten (Schema 10).



Schema 10: Thiocarbonylierungsreaktion mit Zuckerderivat 1-39

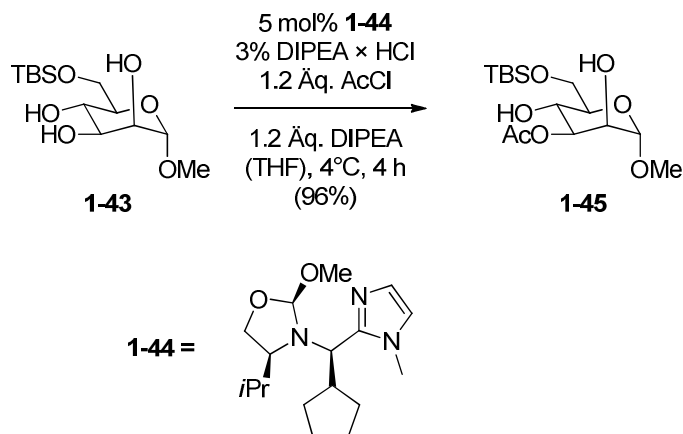
Als Folgereaktion der Thiocarbonylierungsreaktion konnte auch gezeigt werden, dass sich aus Verbindung 1-41 unter *Barton-McCombie*-Bedingungen ^[20] die Deoxy-Verbindung 1-42 mit einer Ausbeute von 70% herstellen lässt (Schema 11).



Schema 11: Deoxygenierung von Verbindung 1-41

1.1.3 Nicht peptidische *N*-Methylimidazol- und DMAP-Derivate

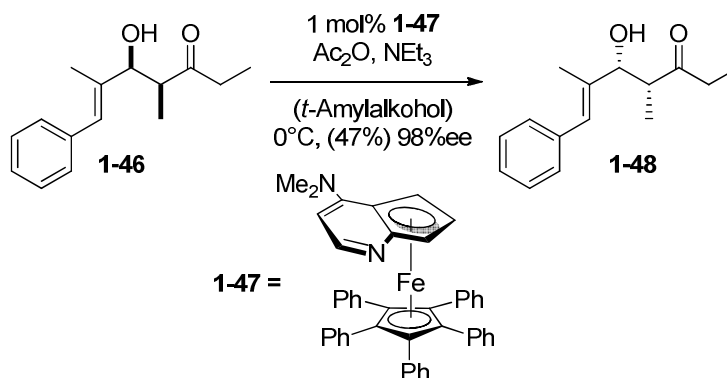
Auch ohne Peptidstruktur können selektive Acylierungen mit *N*-Methylimidazol-Derivaten als Katalysator durchgeführt werden. *Tan et al.* ^[21] konnten zeigen, dass sie mit *N*-Methylimidazol-Derivaten selektiv *cis*-1,2-Diole acylieren können (Schema 12).



Schema 12: Selektive Acylierung von Mannosederivat 1-43

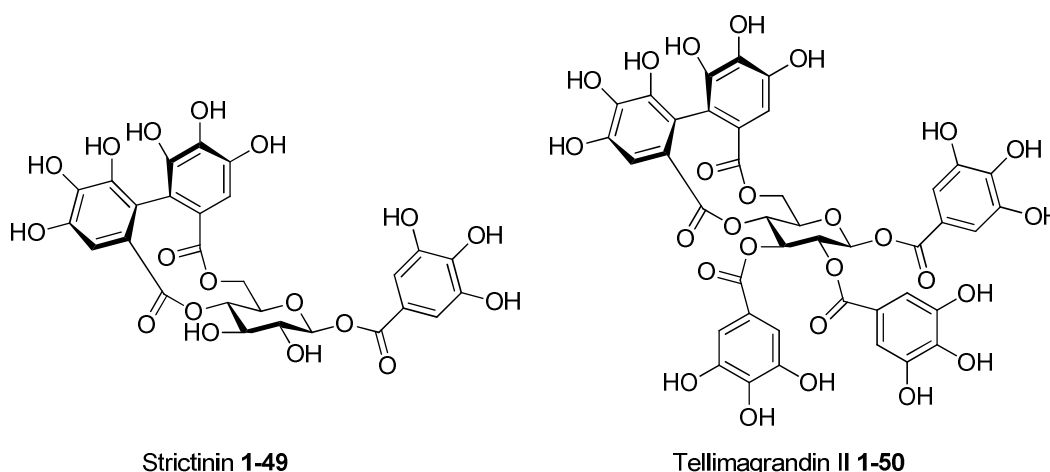
Das Mannosederivat **1-43** konnte mit dem verwendeten Imidazolkatalysator **1-44** selektiv in 3-Position mit einer Ausbeute von 96% acetyliert werden. Mechanistisch wurde dabei die Ausbildung einer reversiblen kovalenten Bindung zwischen Katalysator und Substrat vorgeschlagen, wodurch eine Nähe von Katalysator und Reaktionszentrum geschaffen wird, welche die selektive Reaktion ermöglicht.

Neben *N*-Methylimidazol gibt es viele weitere nukleophile Acylierungskatalysatoren wie Pyridin, 4-Morpholinpyridin, 4-(*N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP) und 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan. DMAP wird dabei großtechnisch und im Labormaßstab sehr häufig verwendet. Im Vergleich zu *N*-Methylimidazol ist DMAP deutlich nukleophiler und somit auch deutlich reaktiver als Acylierungsreagenz. ^[22,23]



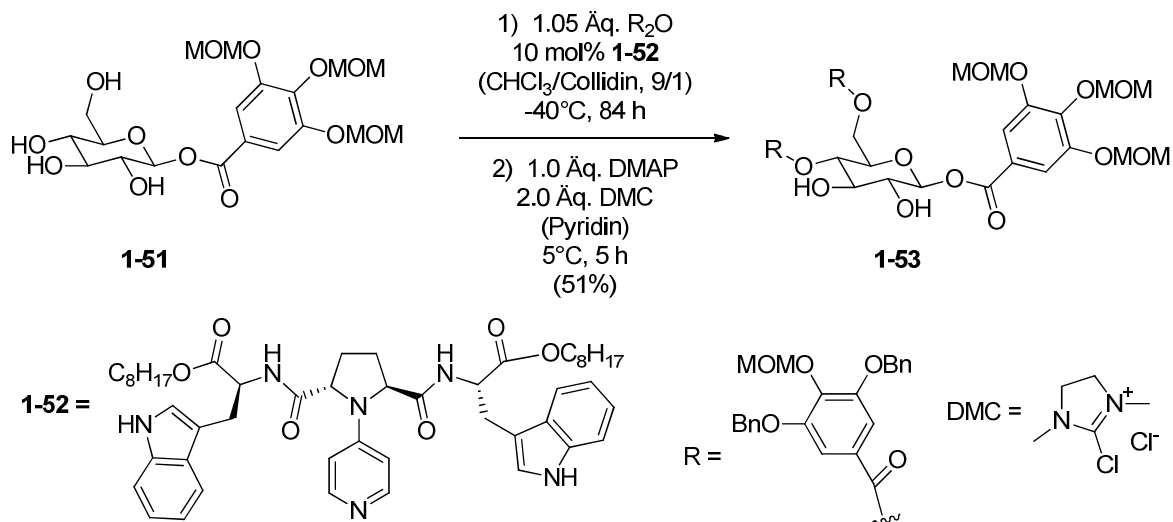
Schema 13: Racematspaltung mit planarchiralen DMAP-Derivaten

Fu et al. konnten eindrucksvoll den Einsatz von planarchiralen Ferrocenderivaten von DMAP für die Racematspaltung von sekundären Alkoholen zeigen (Schema 13).^[24] So wurde aus dem Racemat des sekundären Alkohols **1-46** selektiv ein Enantiomer acetyliert, wodurch der Alkohol **1-48** in einer Ausbeute von 47% und einer Reinheit von 98%ee erhalten werden konnte.^[25]



Schema 14: Strukturen der Ellagitannine Strictinin und Tellimagrandin II

Kawabata et al. zeigten in mehreren Beispielen, dass sie auch regioselektive Reaktionen mit DMAP-Derivaten durchführen konnten.^[26] Erst kürzlich konnte dies für die Synthese der natürlichen Glykoside Strictinin und Tellimagrandin II der Klasse der Ellagitannine angewendet werden (Schema 14).



Schema 15: Schlüsselschritt der Synthesen zu Vertretern der Ellagitannine

Im Schlüsselschritt der Naturstoffsynthese wurde das Glucosid **1-51** selektiv zweifach zu Verbindung **1-53** acyliert, wobei 51% des Produktes isoliert werden konnten (Schema **15**). Der verwendete Katalysator besteht dabei aus einem 4-Pyrrolidinpyridinbaustein, der durch sterisch anspruchsvolle Seitenketten modifiziert wurde.

1.2 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Peptidkatalysatoren durch die Kombination von achiralen Katalysatoren mit einer Peptidumgebung hergestellt und für selektive Reaktionen verwendet werden. In einem Ansatz sollten aktive Katalysatoren mit einem Carbonsäurerest und einer geschützten Aminogruppe modifiziert werden. Als achirale Katalysatoren sollten dafür unterschiedliche DMAP-Derivate für selektive Acylierungsreaktionen und ein Porphyrinderivat für die C-H-Aktivierung hergestellt werden (Abbildung 3).

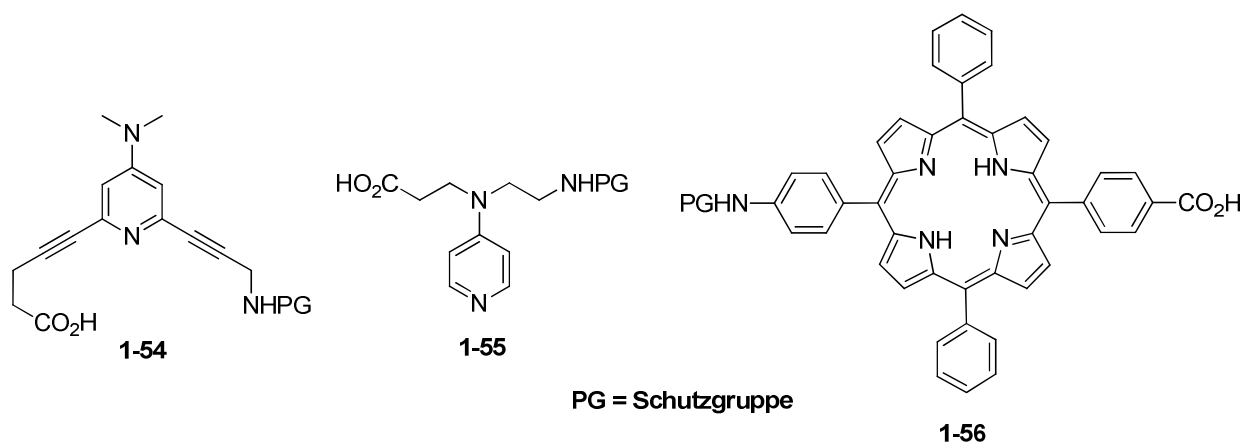


Abbildung 3: Grundgerüste der katalytisch aktiven Aminosäuren

Mit je einer dieser unnatürlichen Aminosäure sollte eine Bibliothek an kleinen Peptiden unterschiedlicher Sequenz und Länge hergestellt werden, die jeweils nur eine katalytisch aktive Aminosäure besitzen (Abbildung 4). Mit Hilfe der Bibliothek sollten anschließend verschiedene Substrate auf selektive Reaktionen untersucht werden. Durch Auswahl der besten Peptide und durch gezielte Modifikation oder Verlängerung der Peptidsequenz sollte es außerdem möglich sein, die Selektivität für ein gewünschtes Substrat weiter zu optimieren.

Peptidkatalyse - Aufgabenstellung

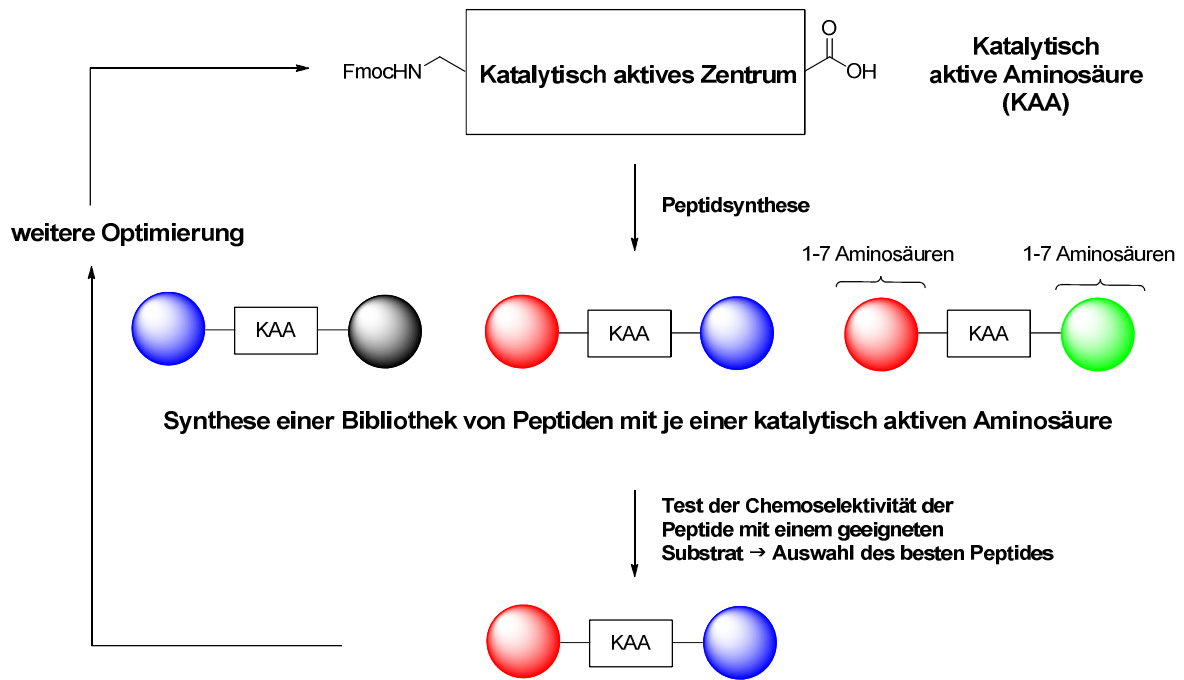


Abbildung 4: Übersicht über die geplante Vorgehensweise

Alternativ sollte auch eine 2-Komponenten-Plattform mit einer Linkeraminosäure untersucht werden, die es ermöglicht, katalytisch inaktive Peptide mit einer Linkeraminosäure herzustellen. Mit Hilfe der Linkeraminosäure können nun verschiedene katalytisch aktive Einheiten an das bereits vollständig aufgebaute Peptid gebunden und für selektive Reaktionen verwendet werden (Abbildung 5).

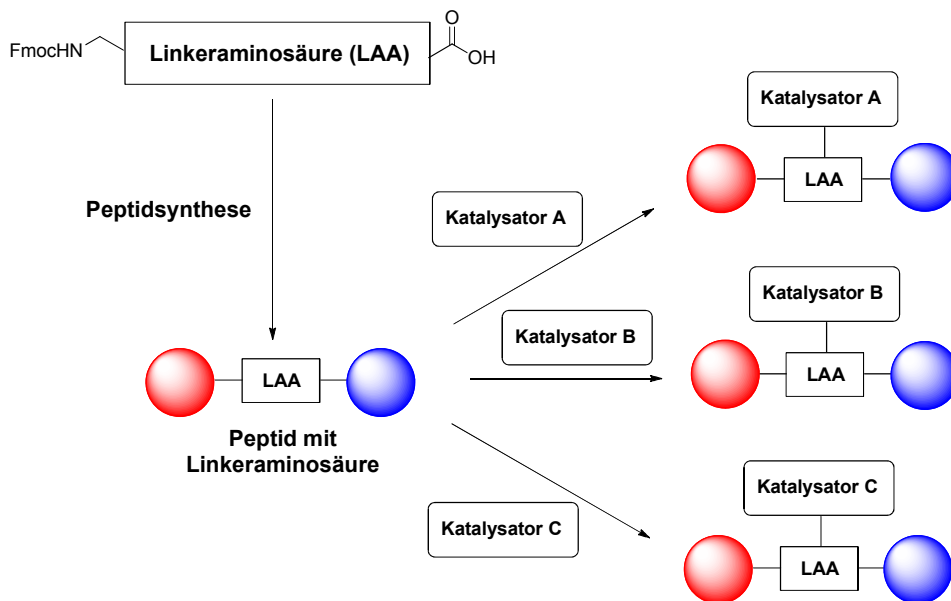


Abbildung 5: Modell einer 2-Komponentenplattform

Ein Beispiel einer Linkeraminosäure ist Verbindung **1-57**, die einen Propargylrest besitzt (Abbildung **6**). Durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem Katalysator mit Azidfunktionalität sollte eine katalytisch aktive Einheit an die Linkeraminosäure gebunden werden. Als Katalysatoren mit Azidfunktionalität sollten das DMAP-Derivat **1-58** und das TEMPO-Derivat **1-59** hergestellt und verwendet werden.

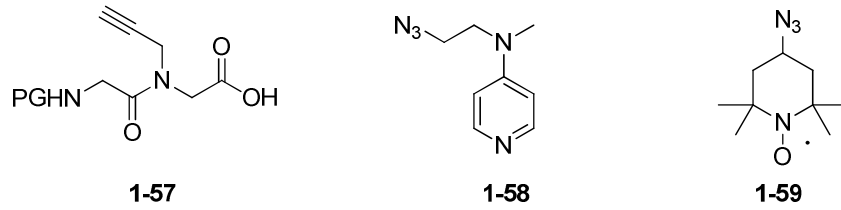


Abbildung 6: Linkeraminosäure

1.3 Ergebnisse und Diskussion

1.3.1 DMAP-verwandte Aminosäuren und deren Synthese

Für die Verwendung der DMAP-Struktur als Teil einer unnatürlichen Aminosäure wurden verschiedene Strategien zur Modifizierung gewählt. In einer ersten Strategie wurde DMAP am Aromaten mit Alkinbrücken versehen, die über eine Säure- und eine Aminogruppe verfügen (Abbildung 7).

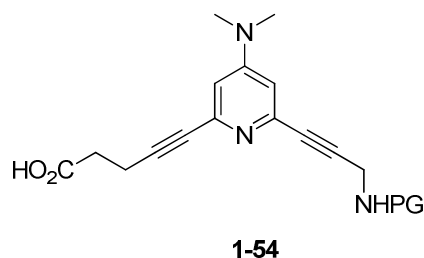
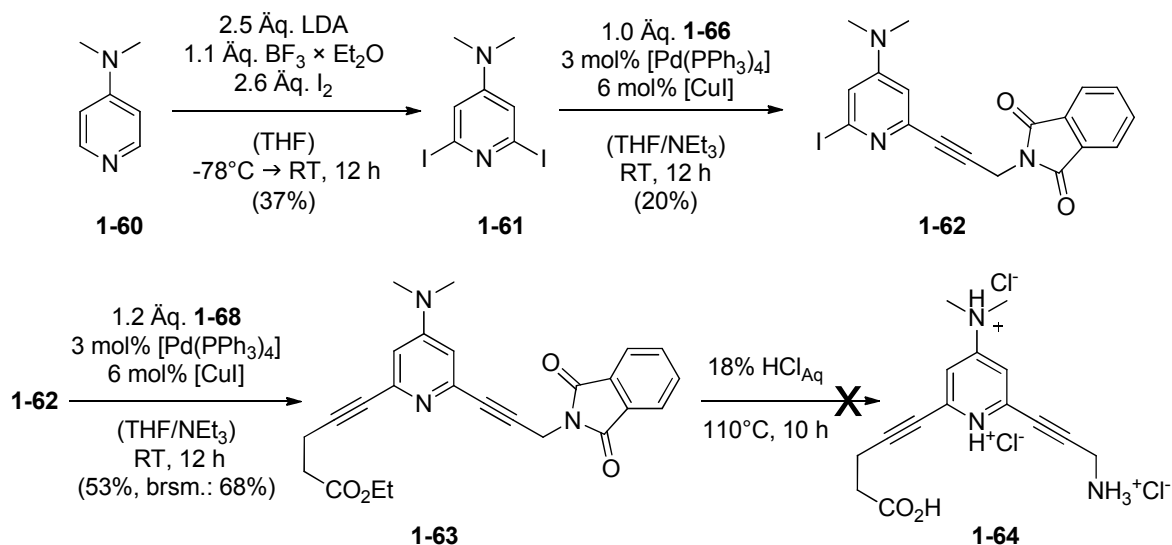
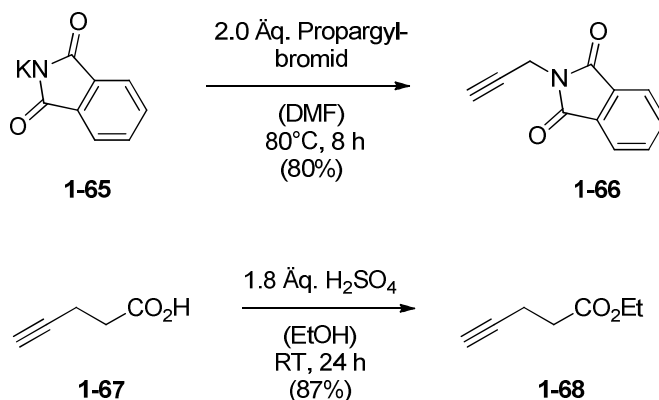


Abbildung 7: DMAP-Derivat 1-54 mit Alkinbrücken

Der Einbau von CH₂-Einheiten zwischen Alkin und Carbonsäure oder Amin diente dazu, die Beweglichkeit des resultierenden Peptides zu erhöhen. Da die Synthese der Peptide später über eine Festphasensynthese ablaufen sollte, wurde der *N*-Terminus mit einer entsprechenden Schutzgruppe (PG) versehen.

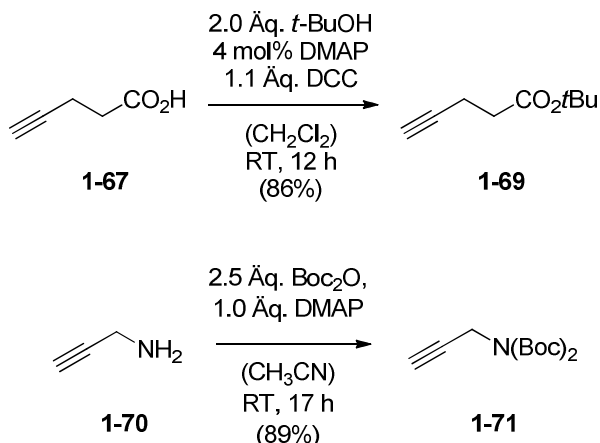


Ein erster Ansatz zur Synthese einer DMAP-Aminosäure verläuft über 2,6-Diiodo-4-dimethylaminopyridin **1-60** (Schema 16). Ausgehend von DMAP konnte die Diiodoverbindung **1-61** in einer Ausbeute von 37% nach literaturbekannten Bedingungen erhalten werden.^[27] Die resultierende Diiodoverbindung **1-61** wurde mittels *Sonogashira*-Reaktion^[28] mit Phthalimid **1-66** in 20% Ausbeute in Verbindung **1-62** überführt. Eine weitere *Sonogashira*-Reaktion mit Alkin **1-68** lieferte in 53% Ausbeute Verbindung **1-63**, die sowohl eine geschützte Säure- als auch eine geschützte Aminofunktionalität besitzt, die jeweils über Alkinbrücken mit dem aromatischen Pyridin verbunden sind. Alkin **1-66** wurde über eine *Gabrielsynthese* in 80% aus Propargylbromid hergestellt. Alkin **1-68** wurde durch säurekatalysierte Veresterung in 87% aus 4-Pentinsäure erhalten (Schema 17).^[29,30]



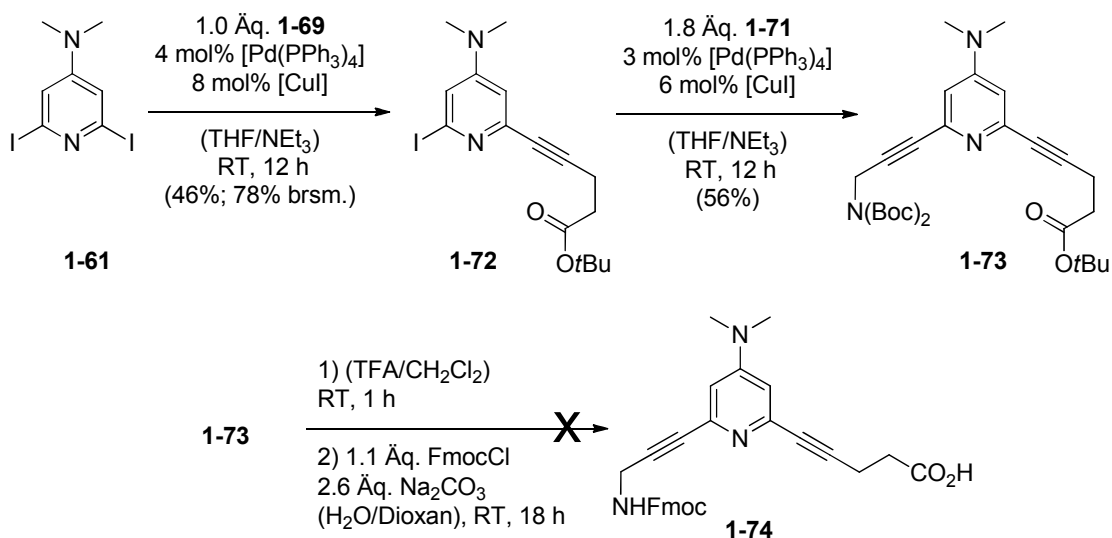
Schema 17: Synthese der Alkine 1-66 und 1-68

Die gleichzeitige Entschützung beider Schutzgruppen unter stark sauren Bedingungen führte nicht zum gewünschten Salz **1-64**. Deshalb wurden die Schutzgruppen der verwendeten Alkine verändert. Alkin **1-69** wurde durch *Steglich*-Veresterung^[31] mit 86% Ausbeute aus 4-Pentinsäure erhalten. Alkin **1-71** wurde durch zweifache Boc-Schützung mit 89% Ausbeute aus Propargylamin hergestellt (Schema 18).



Schema 18: Synthese der Alkine **1-69** und **1-71**

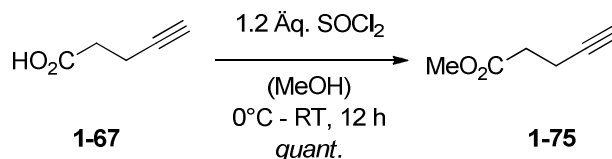
Ausgehend von Diiodid **1-61** wurden erneut zwei *Sonogashira*-Reaktionen mit den Alkinen **1-69** und **1-71** zum DMAP-Derivat **1-73** durchgeführt. Dieses konnte durch Trifluoressigsäure zur entschützten Verbindung umgesetzt werden, jedoch konnte nach der anschließenden Fmoc-Schätzung keine Aminosäure **1-74** isoliert werden (Schema 19).



Schema 19: Syntheseweg zur Alkinylaminosäure **1-74**

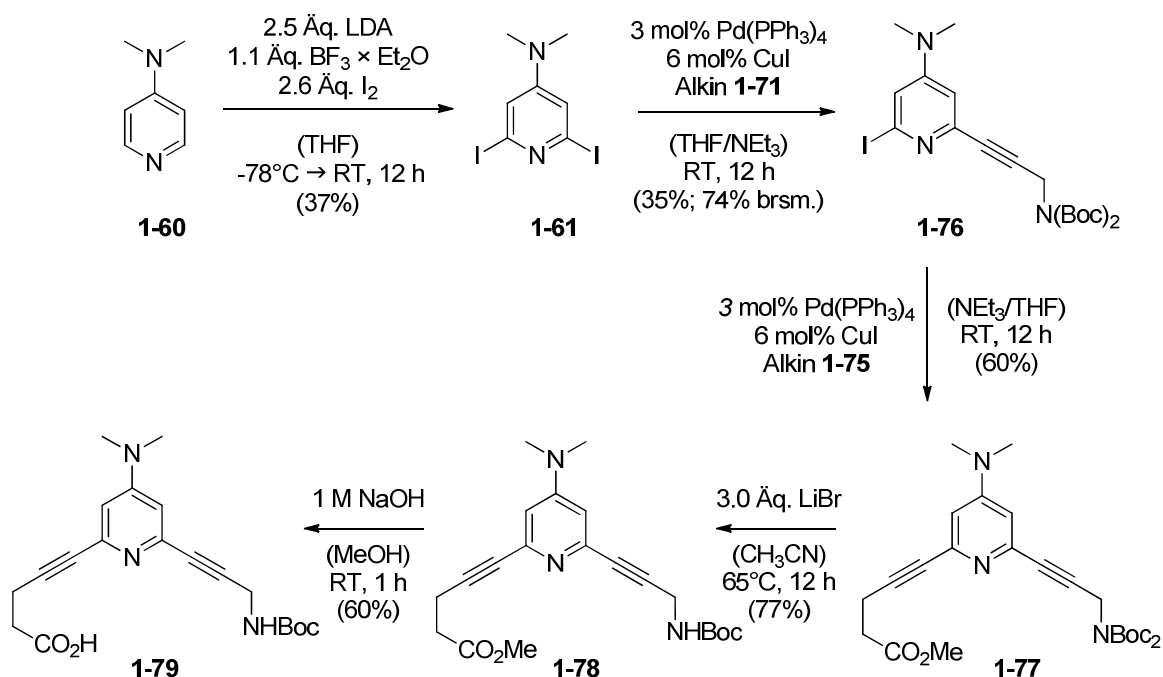
Da die Fmoc-Schutzgruppe bekanntlich durch Aminobasen entschützt wird^[3] und die Fmoc-Schätzung zu Aminosäure **1-74** nicht erfolgreich war, wurde die Synthese der Fmoc-geschützten Aminosäure **1-74** nicht weiter verfolgt. Stattdessen wurde die Boc-geschützte Aminosäure **1-79** hergestellt. Der verwendete Methylester **1-75**

wurde durch Reaktion des Säurechlorides mit Methanol in quantitativer Ausbeuten erhalten (Schema 20).



Schema 20: Synthese von Alkin 1-75

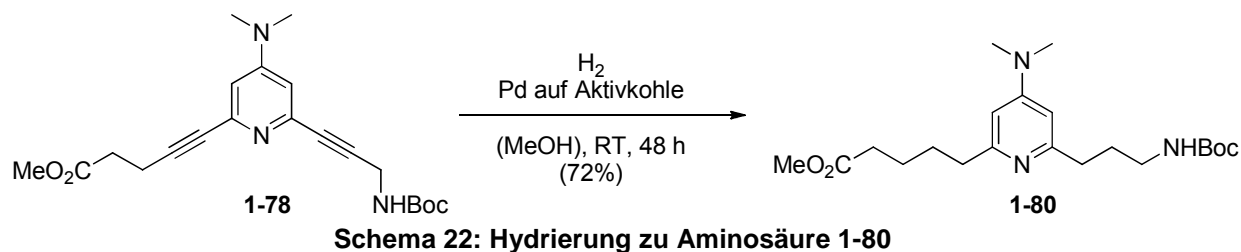
Die Synthese der DMAP-Aminosäure **1-79** wurde erneut über die Diiodoverbindung **1-61** durchgeführt (Schema 21). Durch *Sonogashira*-Reaktion mit Alkin **1-71** konnte in 35% Ausbeute das Monoiodid **1-76** erhalten werden. Durch erneute *Sonogashira*-Reaktion mit Alkin **1-75** wurde die Aminosäurevorstufe **1-77** in 60% Ausbeute isoliert. Die selektive Entfernung einer Boc-Schutzgruppen wurde mit Lithiumbromid in einer Ausbeute von 77% erreicht. Die nachfolgende Verseifung des Methylesters mit NaOH lieferte Aminosäure **1-79** in einer Ausbeute von 60%.



Schema 21: Synthese von Alkinaminosäure 1-79 ausgehend von DMAP

Da die Alkinbrücken von Verbindung **1-79** ein sehr starres System in direkter Nachbarschaft zum nukleophilen Pyridinstickstoff darstellen, wurde ausgehend von dem Methylester **1-78** mittels Hydrierung der Dreifachbindung zu Verbindung **1-80**

ein deutlich flexibleres System hergestellt, das einer möglichen sterischen Hinderung am nukleophilen Stickstoff entgegenwirken sollte. Die Hydrierung des Methylesters mit Palladium auf Aktivkohle lieferte Aminosäure **1-80** in einer Ausbeute von 72% (Schema 22).



Neben der Alkinamino­säure **1-79** und der hydrierten Aminosäure **1-80** wurde auch Aminosäure **1-81** hergestellt, die eine Aminogruppe und einen Carbonsäurerest am Dimethylaminorest der DMAP-Struktur besitzt (Abbildung 8).

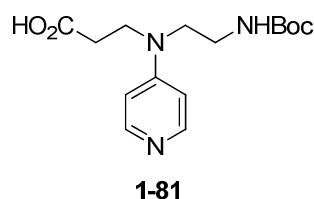
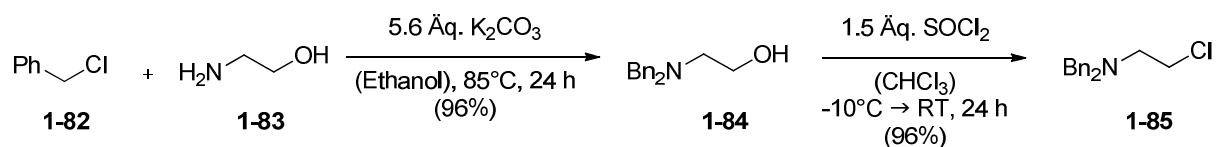


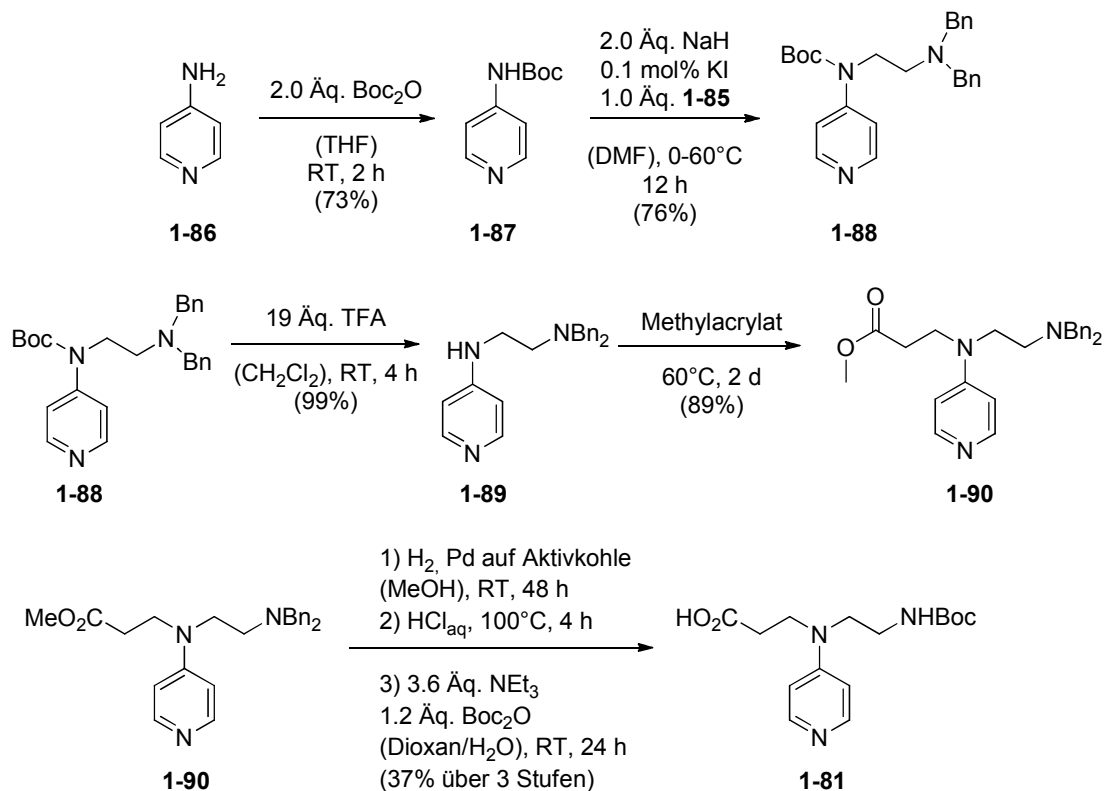
Abbildung 8: Aminosäure 1-81

Für den Aufbau der Seitenkette wurde zuerst 2-Ethanolamin zweifach mit einer Benzylgruppe mit 96% Ausbeute geschützt. Anschließend wurde der Alkohol **1-84** mit sehr guter Ausbeute (96%) mit Thionylchlorid in das Chlorid **1-85** überführt (Schema 23).



Durch Umsetzung der Chlorverbindung **1-85** mit dem Boc-geschützten Amin **1-87** wurde Verbindung **1-88** in einer Ausbeute von 76% erhalten. Das Amin **1-87** wurde

durch Boc-Schützung aus 4-Aminopyridin und Boc_2O mit 73% Ausbeute hergestellt (Schema 24).

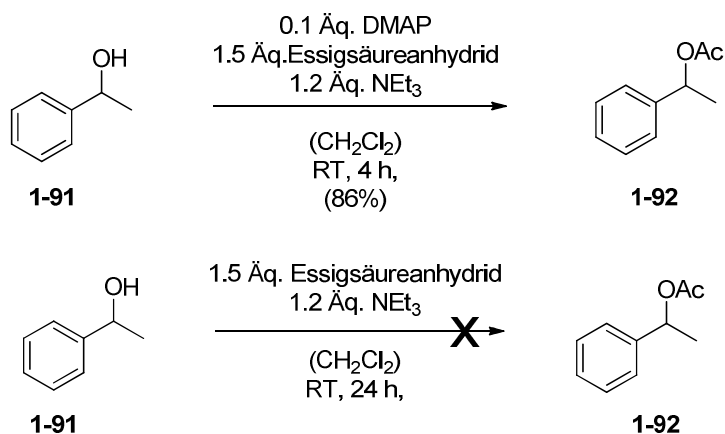


Schema 24: Synthese von Aminosäure **1-81**

Das Boc-geschützte Amin **1-88** wurde anschließend mit quantitativer Ausbeute entschützt und mittels *Aza-Michael-Addition* ^[32] mit Methylacrylat in 89% Ausbeute umgesetzt. Die resultierende Verbindung **1-90** mit jeweils geschützter Amino- und Säurefunktionalität wurde an beiden funktionellen Gruppen entschützt und am Amin mit Boc_2O geschützt, wodurch Aminosäure **1-81** in einer Ausbeute von 37% über drei Stufen erhalten wurde.

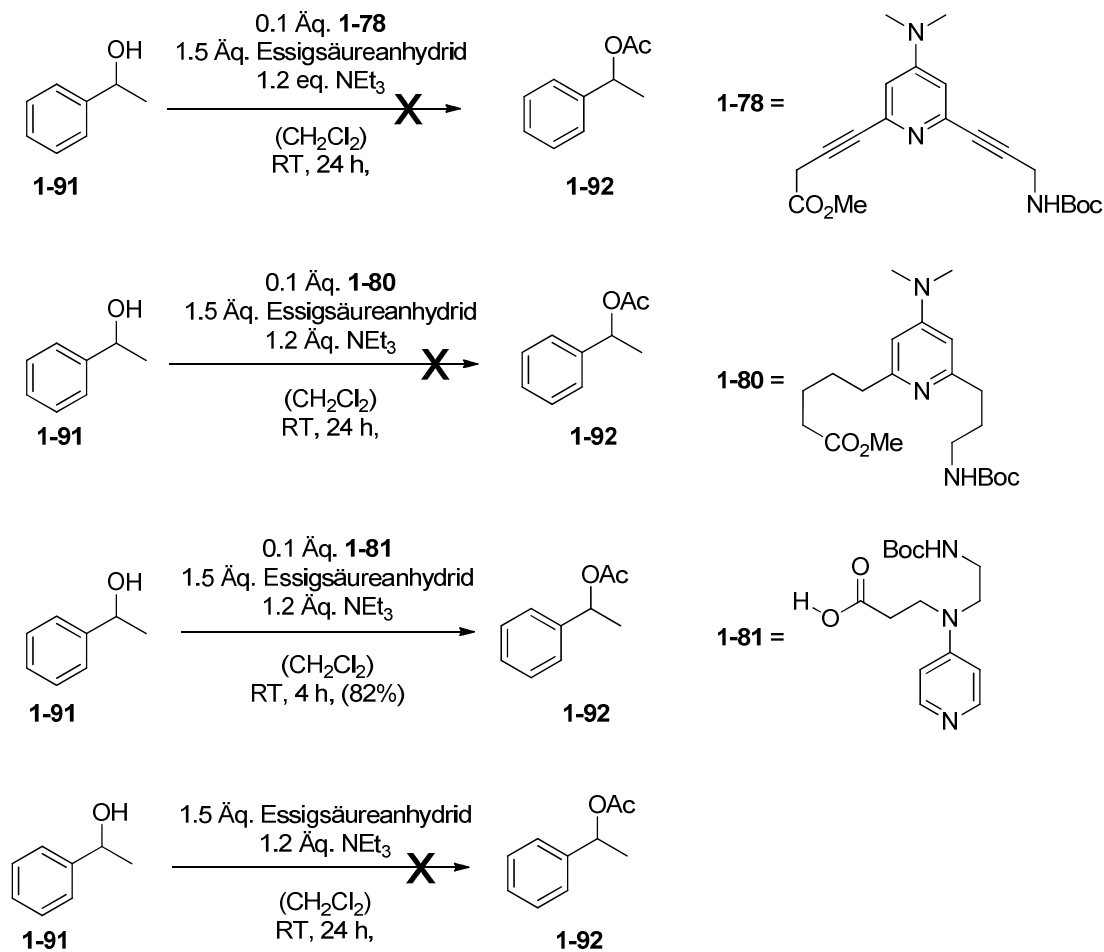
1.3.2 Aktivitätstest der DMAP-Derivate

Um die Aktivität der synthetisierten Verbindungen zu testen wurde die Acetylierung von 1-Phenylethanol (**1-91**) zum entsprechenden Acetat betrachtet, da das verwendete Substrat **1-91** bereits für viele andere Acetylierungskatalysatoren als einfach zugängliches Modells substrat mit einem sekundären Alkohol verwendet wurde. ^[33] Am Modells substrat konnte zunächst gezeigt werden, dass mit DMAP unter Standardreaktionsbedingungen innerhalb von 4 h ein vollständiger Umsatz mit einer isolierten Ausbeute von 86% erreicht werden konnte. ^[22,34,35] Ohne Katalysator konnte kein Umsatz innerhalb von 24 h beobachtet werden (Schema **25**).



Schema 25: Modelreaktion für Aktivitätstest

In weiteren Tests wurden anschließend die hergestellten Derivate am Modells substrat getestet. Alkinderivat **1-78** zeigte dabei keine Reaktivität. Ebenso konnten bei dem weniger sterisch gehinderten Alkylderivat **1-80** nur Spuren des Produktes beobachtet werden. Erst mit Derivat **1-81** konnten sowohl der Umsatz als auch die Ausbeute der Vergleichsreaktion mit DMAP erreicht werden (Schema **26**).



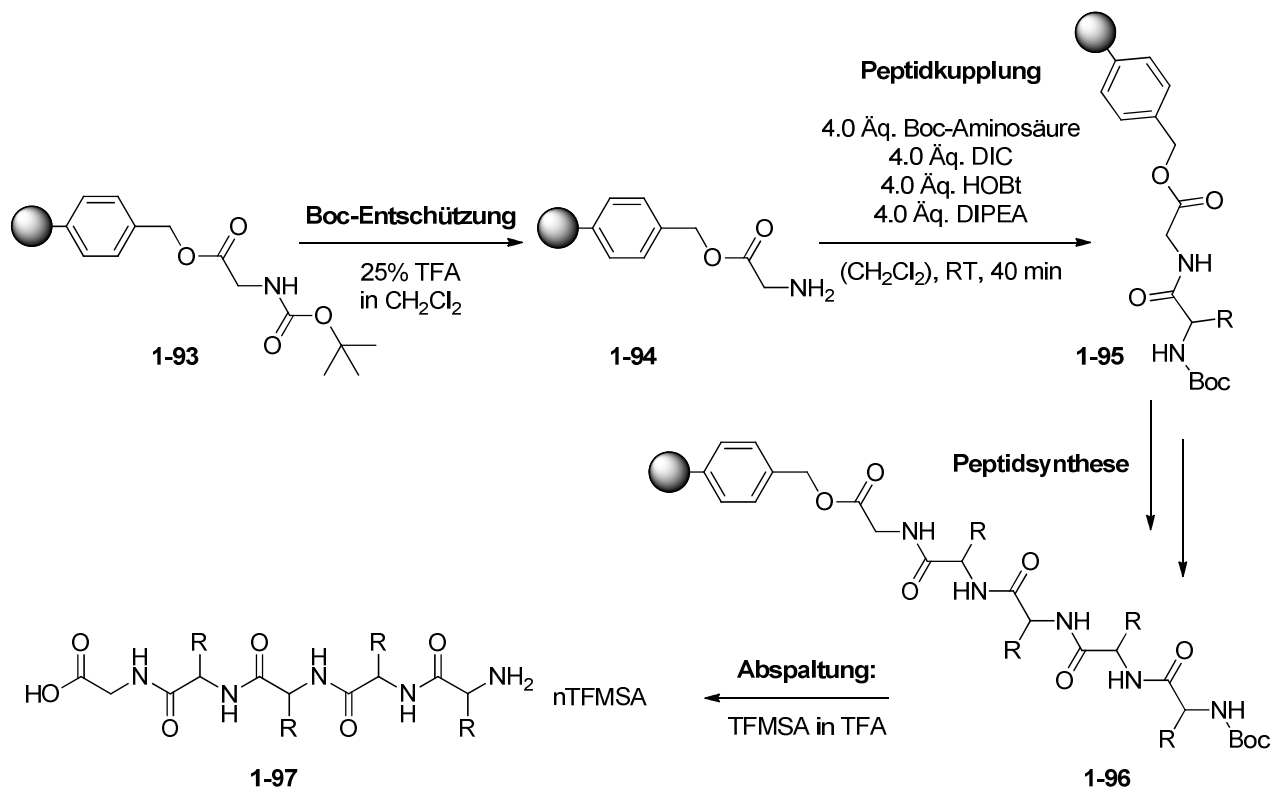
Schema 26: Aktivit\u00e4tstest der DMAP-Derivate

Hierbei ist zu beachten, dass jeweils die Methylester (au\u00dfer Aminos\u00e4ure **1-81**) der Boc-gesch\u00fctzten Aminos\u00e4uren verwendet wurden, um eventuelle Nebenreaktionen der freien S\u00e4uregruppe zu vermeiden. Mit Aminos\u00e4ure **1-81** konnte gezeigt werden, dass die freie S\u00e4ure auch katalytisch aktiv ist. Ohne Katalysator konnte bei der Reaktion von **1-91** zu **1-92** keine Reaktion beobachtet werden. Verbindung **1-81** konnte somit als erste katalytisch aktive Aminos\u00e4ure identifiziert werden.

1.3.3 Oligopeptide mit katalytisch aktiver Aminosäure

Mit der katalytisch aktiven Aminosäure **1-81** und ausgewählten natürlichen Aminosäuren wurden mittels Boc-Strategie 28 Peptide mit einer Länge von sechs Aminosäuren hergestellt. Eine allgemeine Übersicht über den Verlauf der Boc-Strategie ist in Schema **27** zu sehen. Die Synthese wurde an einem quervernetzten Polystyrolharz (*Merrifield Harz*)^[36] durchgeführt, das bereits mit Boc-Glycin beladen war.

Ausgehend von einem Boc-geschützten Glycin auf der Harzoberfläche wurde die Boc-Schutzgruppe vom Harz mittels verdünnter TFA-Lösung entfernt. Das freie Amin wurde anschließend mit einer N-terminal Boc-geschützten Aminosäure gekuppelt.



Schema 27: Genereller Ablauf der Festphasensynthese nach der Boc-Strategie

Durch mehrfache Wiederholung dieser beiden Reaktionsschritte war es möglich schnell und effizient kleinere Peptide aufzubauen (Schema **27**). Die Festphasensynthese ermöglichte es Verunreinigungen einfach durch mehrmaliges Waschen zu entfernen. Das Peptid gewünschter Länge (6 Aminosäuren) und

Sequenz wurde im Anschluss an die Synthese durch TFMSA als starke Säure in TFA von der festen Phase abgespalten und das entsprechende Salz wurde erhalten. Zur Abspaltungsreaktion wurden Propan-1,3-dithiol und Thioanisol als Scavenger zugesetzt um reaktive Abspaltprodukte der Schutzgruppen abzufangen und unerwünschte Nebenprodukte zu vermeiden. Da die Aminosäure **1-81** so gewählt wurde, dass sie keine Probleme beim Einsatz von Standardkupplungsbedingungen bereiten sollte, wurden für die Peptidsynthese literaturbekannte und gut untersuchte Methoden verwendet. ^[37,38] Die Peptidsynthese wurde an einem automatisiertem Syntheseroboter „Syro I“ durchgeführt. Für die verwendeten Aminosäuren wurden neben der hergestellten unnatürlichen Aminosäure **1-81** auch ausgewählte proteinogene Aminosäuren verwendet. Da die Auswahl an proteinogenen Aminosäuren relativ groß ist, wurde darauf geachtet, dass möglichst viele verschiedene Arten an Aminosäuren ausgewählt wurden. Neben den unpolaren und teils sterisch anspruchsvollen Aminosäuren Alanin, Leucin und Valin wurde die aromatische und unpolare Aminosäure Phenylalanin ausgewählt. Ebenso wurde Prolin verwendet, da es durch das sekundäre Amin eine besondere Stellung unter den Aminosäuren besitzt und deswegen auch bekanntermaßen einen großen Einfluss auf die Sekundärstruktur von Peptiden hat. ^[39] Als saure polare Aminosäure wurde Glutaminsäure verwendet. Von den neutralen polaren Aminosäuren wurden zuletzt noch Threonin und Glutamin für die Peptidsynthese ausgewählt. (Tabelle 2)

Tabelle 2: Verwendete Aminosäuren für die Boc-Strategie

Aminosäure	3-Buchstaben-Code	1-Buchstaben/Zahlen-Code
Boc-Glutaminsäure (OBzl)	Glu	E
Boc-Alanin	Ala	A
Boc-Phenylalanin	Phe	F
Boc-Leucin x H ₂ O	Leu	L
Boc-Valin	Val	V
Boc-Prolin	Pro	P
Boc-Threonin (Bzl)	Thr	T
Boc-Glutamin	Gln	Q
Boc-DMAP (1-81)		9 ^[a]

[a] 1-Buchstabencode wurde zufällig ausgewählt;

Die Struktur eines verwendeten Peptides ist beispielhaft in Abbildung 9 zu sehen. Die Sequenzen der anderen hergestellten Peptide sind im experimentellen Teil zu finden. Insgesamt wurden 28 Peptide nach der „Boc-Strategie“ hergestellt.

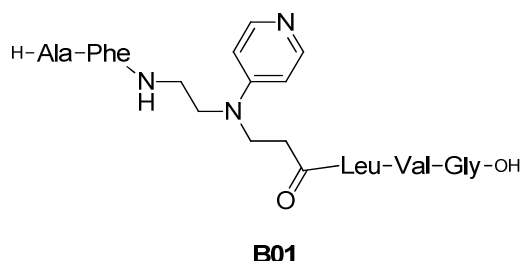
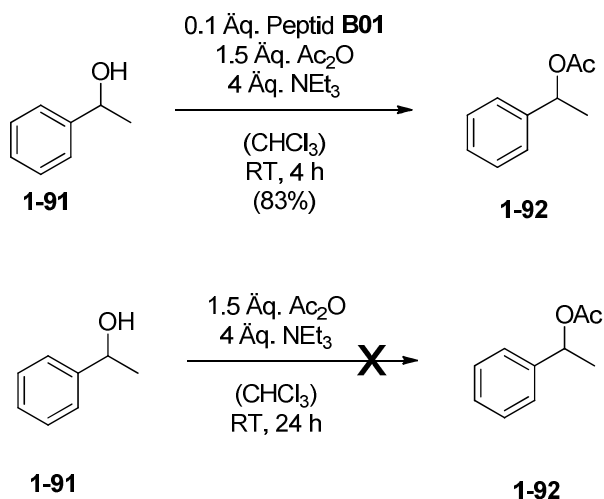


Abbildung 9: Beispiel eines Peptides nach der Boc-Strategie

Um zu bestätigen, dass auch Oligopeptide mit DMAP-aminosäure **1-81** eine Acetylierungsaktivität besitzen, wurde das Oligopeptid **B01** an dem Modelsubstrat **1-91** getestet (Schema 28). Die Acetylierung des Modelsubstrates mit Oligopeptid **B01** besitzt sowohl eine äquivalente Ausbeute als auch äquivalenten Umsatz im Vergleich zur DMAP-katalysierten Reaktion.

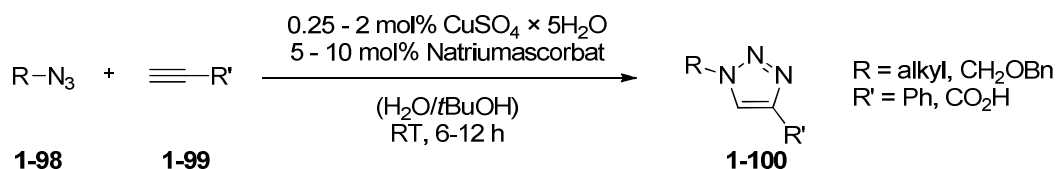


Schema 28 Umsetzung des Modelsubstrates 1-91 mit Oligopeptid B01

Aus Gründen der Löslichkeit wurde Chloroform als Lösungsmittel verwendet. Ebenso wurde die Menge an Base erhöht, da das verwendete Peptid als Salz vorliegt. Die Vergleichsreaktion ohne Katalysator unter denselben Bedingungen zeigte keinerlei Reaktivität.

1.3.4 Synthese und Verwendung einer neuen unnatürlichen Aminosäuren mit Alkinlinker

Neben den bereits besprochenen DMAP-Aminosäuren, die schon katalytisch aktiv sind, wurde auch eine Aminosäure untersucht, die erst im fertigen Peptid katalytisch aktiv ist. Dafür wurde ein Zweikomponentensystem ausgewählt, das aus einer Linkeraminosäure und aus einer katalytisch aktiven Einheit besteht. Dies ermöglicht den problemlosen Einbau der Aminosäure in ein Peptid, das durch nachträgliche Kupplung mit der katalytisch aktiven Einheit aktiviert werden kann. Für die Kupplung von Linker und katalytisch aktiver Einheit wurde die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden mit Alkinen, auch bekannt als „Click-Reaktion“, verwendet (Schema 29).^[40,41]



Schema 29: Allgemeines Beispiel einer 1,3-dipolaren Cycloaddition

Da die 1,3-dipolare Cycloaddition meist sehr hohe Ausbeuten und wenige Nebenprodukte liefert und außerdem bereits an vielen komplexen Systemen wie Peptiden oder Zuckern erfolgreich angewendet wurde, eignet sich diese Methode besonders gut für den späten Einbau eines Katalysators in ein Peptid.^[42] Als Linkeraminosäure wurde Verbindung **1-101** und als DMAP-Azid wurde Verbindung **1-58** ausgewählt (Abbildung 10).

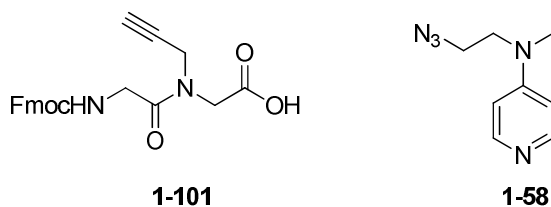
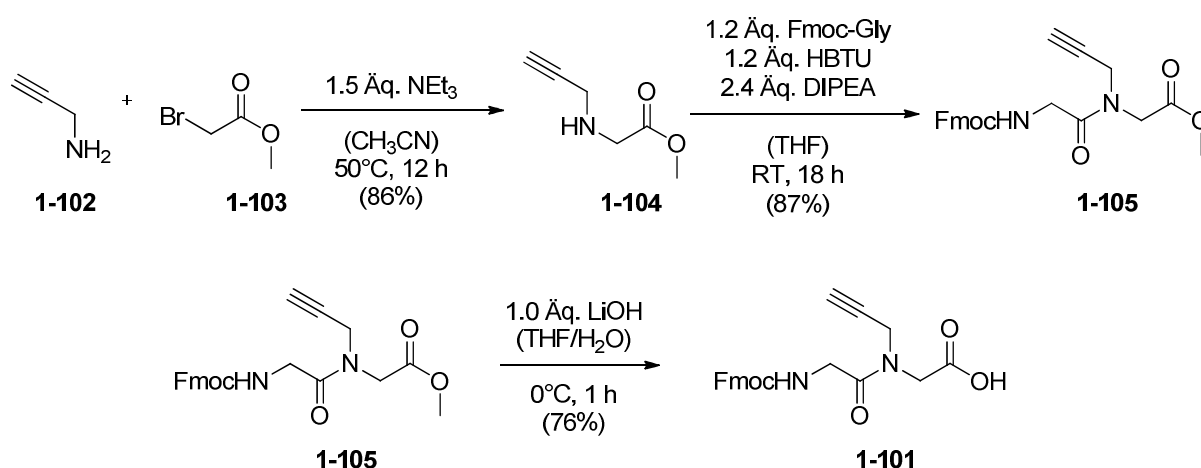


Abbildung 10: Alkinlinkeraminosäure und DMAP-Azid

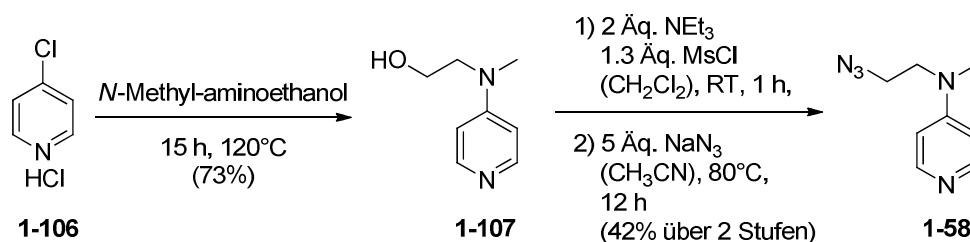
Als einzige Voraussetzungen für die Linkeraminosäure waren die Säure- und die Aminogruppe, sowie die Alkineinheit vorgegeben. Da es sonst keine weiteren Anforderungen gab, wurde für den Aufbau der Aminosäure eine Gly-Gly-Dipeptid

Struktur gewählt, die sehr nahe an den proteinogenen Aminosäuren liegt. Die Position der Alkineinheit in der Aminosäure wurde so gewählt, dass ein achirales Molekül entsteht. Dadurch geht zwar die chirale Information verloren, jedoch ist die Aminosäure in einem Peptid von chiralen Aminosäuren umgeben, die einen Einfluss auf die Selektivitäten haben können. Außerdem ist keine aufwendige asymmetrische Synthese der Linkeraminosäure notwendig. Für das Alkin wurde ein Propargylrest ausgewählt, da durch die CH₂-Einheit zwischen Alkin und Stickstoff eine größere Beweglichkeit des Katalysators im Peptid erhofft wurde. Die Synthese der Alkinaminosäure **1-101** wurde ausgehend von Propargylamin durchgeführt (Schema 30).



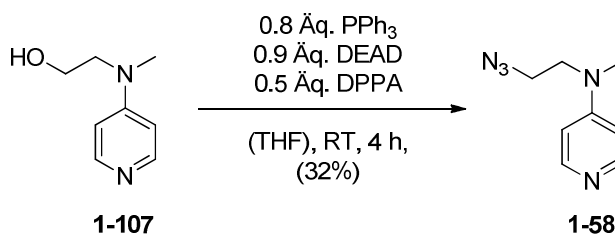
Schema 30: Synthese der Alkinaminosäure **1-101**

Propargylamin wurde mit 2-Bromessigsäuremethylester zum sekundären Amin **1-104** in 86% Ausbeute umgesetzt. Dieses wurde anschließend in 87% Ausbeute mit Fmoc-Glycin zur methylgeschützten Aminosäure **1-105** gekuppelt. Selektive Entschützung des Methylesters mit LiOH lieferte die freie Alkinaminosäure **1-101** in einer Ausbeute von 76%.



Schema 31: Synthese des DMAP-azids **1-58**

Das DMAP-Azid **1-58** wurde aus 4-Chloropyridin hergestellt (Schema **31**). Addition von *N*-Methylaminoethanol an 4-Chloropyridin lieferte Alkohol **1-107** in 73% Ausbeute. Durch Mesylierung und anschließende Azidierung mit Natriumazid wurde Azid **1-58** mit einer Ausbeute von 42% über zwei Stufen aus dem Alkohol erhalten. Eine alternative Route von Alkohol **1-107** zu Azid **1-58** wurde in der Masterarbeit von *Arik L. Möller*^[43] durchgeführt. Die verwendete *Bose-Mitsunobu*-Reaktion^[44] liefert dabei einen direkten Zugang zu Azid **1-58** in nur einer Stufe (Schema **32**).

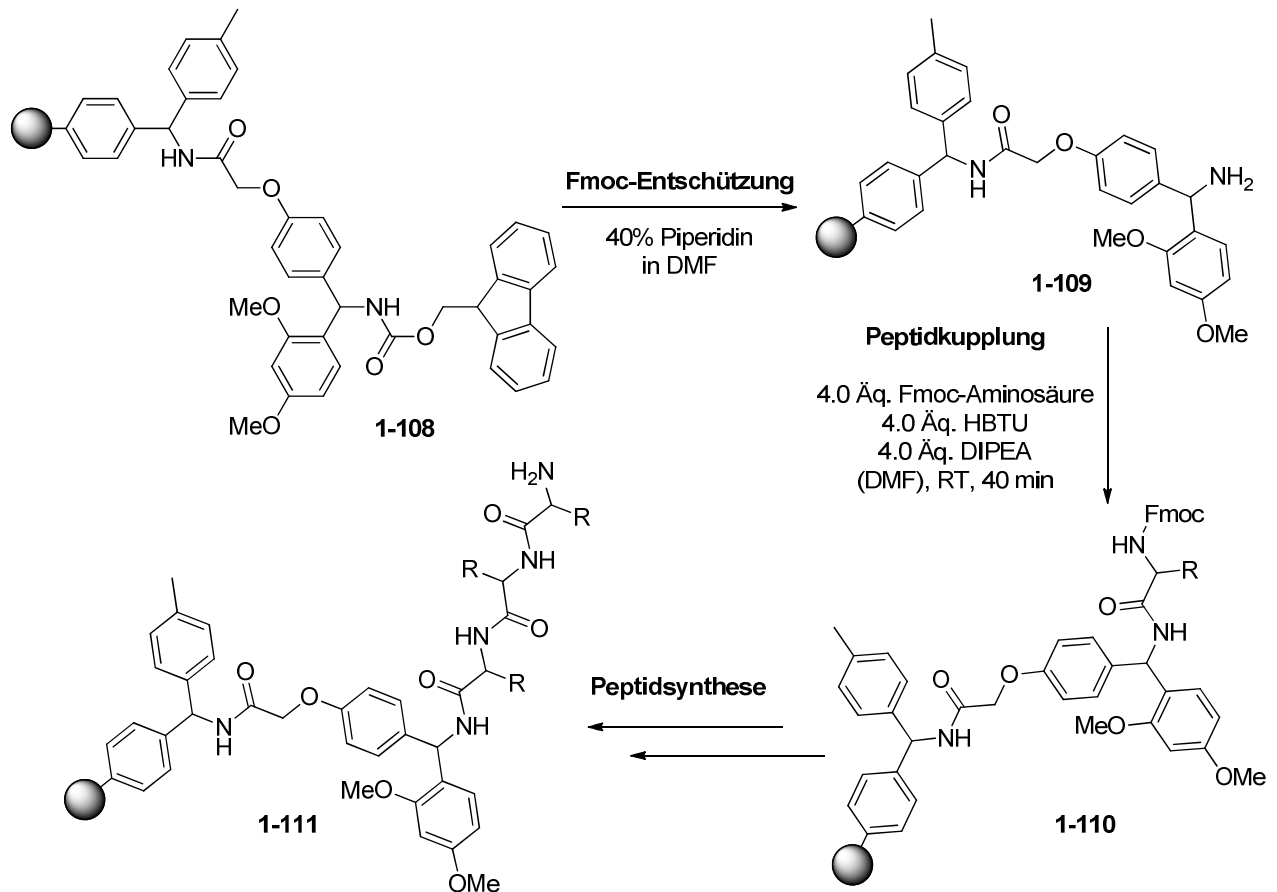


Schema 32: Alternative Synthese von Azid **1-58** (*A. L. Möller*^[43])

Sowohl die Synthese des Linkers **1-101** als auch die Synthese des DMAP-Azid **1-58** konnte in wenigen Stufen und mit guten Ausbeuten durchgeführt werden. Für die Festphasensynthese von Peptiden werden große Überschüsse an Aminosäuren und Reagenzien benötigt, was zur Folge hat, dass die benötigten Aminosäuren leicht herstellbar oder käuflich erwerblich sein müssen. Der gute Zugang zur Linkeraminosäure **1-101** ist folglich eine ideale Voraussetzung für die Synthese einer Peptidbibliothek.

1.3.5 Synthese von Oligopeptiden mit dem Alkinlinker

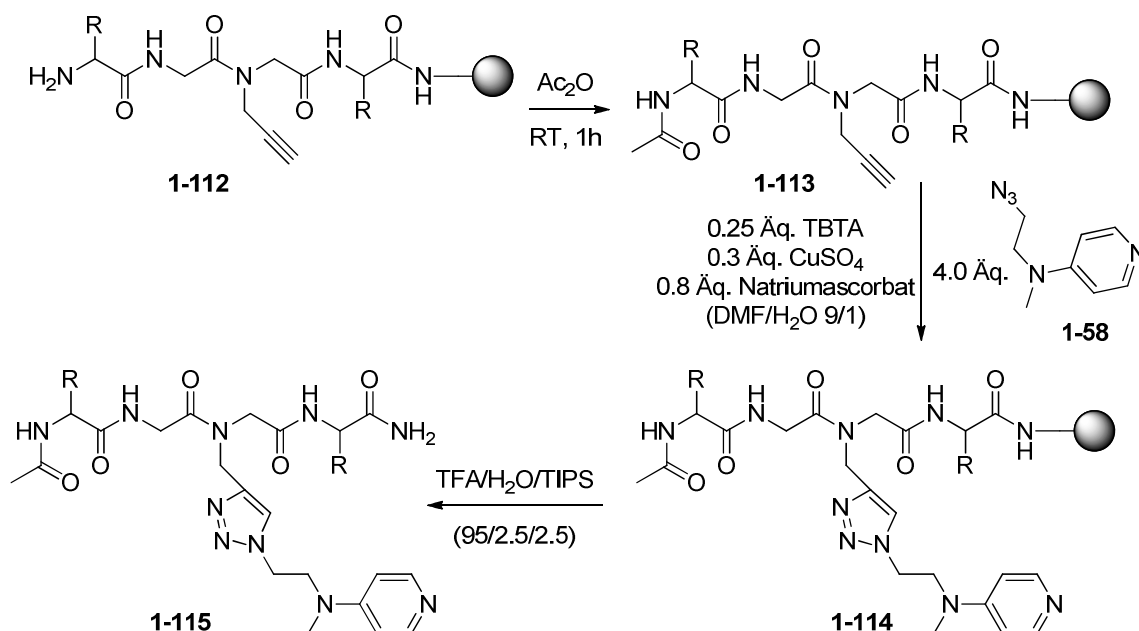
Da die Linkeraminosäure **1-101** keinen basischen Pyridinrest enthält, war es möglich die Synthese der Peptide mittels Fmoc-Strategie durchzuführen. Ein Vorteil dieser Methode sind die milderen Bedingungen für die Abspaltung der Peptide von der festen Phase (Schema **33**).^[38,45]



Schema 33: Generelle Übersicht über die Fmoc-Strategie

Die Festphasensynthese wurde an einem Fmoc-geschützten *Rink*-Amid MBHA Harz durchgeführt. Für die Peptidsynthese wurde zuerst die Fmoc-Schutzgruppe von der festen Phase abgespalten und anschließend eine Fmoc-geschützte Aminosäure an das freie Amin gekuppelt. Durch Wiederholung dieser Schritte konnte das Peptid beliebig verlängert werden. Da der Alkinlinker kein katalytisches Zentrum besitzt, wurde er ohne Probleme und wie alle anderen Aminosäuren gekuppelt. Vor der Kupplung eines Katalysatorazides an ein Peptid mit Alkinlinker und der Abspaltung

von der festen Phase wurde das freie Amin am *N*-Terminus des Peptides acetyliert (Schema 34).



Schema 34: Kupplung des Katalysators an das Peptid und Abspaltung des Peptides

Dadurch wurden unerwünschte Nebenreaktionen des freienamins am *N*-Terminus des Peptides vermieden und das Peptid wurde unpolarer, wodurch eine bessere Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln erhofft wurde. Neben Essigsäureanhydrid wurden auch andere Anhydride wie Capronsäureanhydrid und Stearinsäureanhydrid zur Schützung des *N*-Terminus getestet. Da dies jedoch nur sehr wenig Einfluss auf Löslichkeit und Selektivität der Peptide hatte, wurden standardmäßig alle Peptide als Acetat geschützt. Das Alkin wurde anschließend mit dem DMAP-Azid **1-58** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition umgesetzt. Für die Cycloaddition am Harz wurde eine kurze Optimierung durchgeführt. Dafür wurden die Peptide **F105-107** (Abbildung 11) mit derselben Struktur durch unterschiedliche Methoden hergestellt. Die Optimierung ist in Tabelle 3 zu sehen.

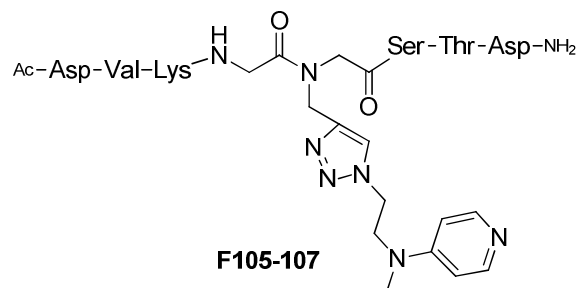


Abbildung 11: Struktur der Peptide F105-107

Tabelle 3: Optimierung der Bedingungen für die 1,3-dipolare Cycloaddition

Name	CuSO ₄ [Äq.]	CuI [Äq.]	Natriumascorbat [Äq.]	Additiv [Äq.]	Lösungsmittel	Reinheit Peptid [% LCMS]
F105	0,3	-	0,8	-	DMF/H ₂ O (9/1)	72
F106	0,3	-	0,8	0,8 (TBTA)	DMF/H ₂ O (9/1)	76
F107	-	1,0	-	-	DIPEA	76

[a] 4.0 Äq. Azid **1-58**, RT, 12 h, Reaktion im offenen Gefäß;

Für die Optimierung wurden die von *Sharpless* et al.^[40] verwendeten Bedingungen in leicht modifizierter Form mit Kupfersulfat und Natriumascorbat als Katalysatorsystem eingesetzt. Die Optimierung wurde anhand der Reinheit des Peptides in dem LC-MS-Spektrum durchgeführt. Aufgrund der Reaktion am Harz wurde DMF/H₂O anstatt dem ursprünglichen Lösungsmittelgemisch von *t*BuOH/H₂O verwendet um ein Quellen des Harzes zu ermöglichen. Auch die Katalysatorbeladung wurde deutlich erhöht, da die Reaktion in einem offenen Reaktionsgefäß durchgeführt wurde. Durch Verwendung von Tris(benzyltriazolymethyl)amin (TBTA) als Cu(I)-Stabilisator konnte die Reinheit des Peptides leicht erhöht werden.^[46] Als weitere Methode wurde CuI in DIPEA verwendet, was auch zum gewünschten Peptid führt.^[47] Da hier jedoch keine *in situ* Reduktion von Kupfer(II)-Verbindungen möglich ist und die Reaktion an der Luft durchgeführt wird, wurde diese Methode nicht weiter eingesetzt.

Im letzten Schritt der Festphasensynthese wurde das erhaltene DMAP-Peptid mit TFA vom Harz abgespalten. Dabei wurde Wasser und Triisopropylsilan (TIPS) zugesetzt um reaktive Zwischenprodukte bei der Abspaltung der Seitenketten-schutzgruppen abzufangen.

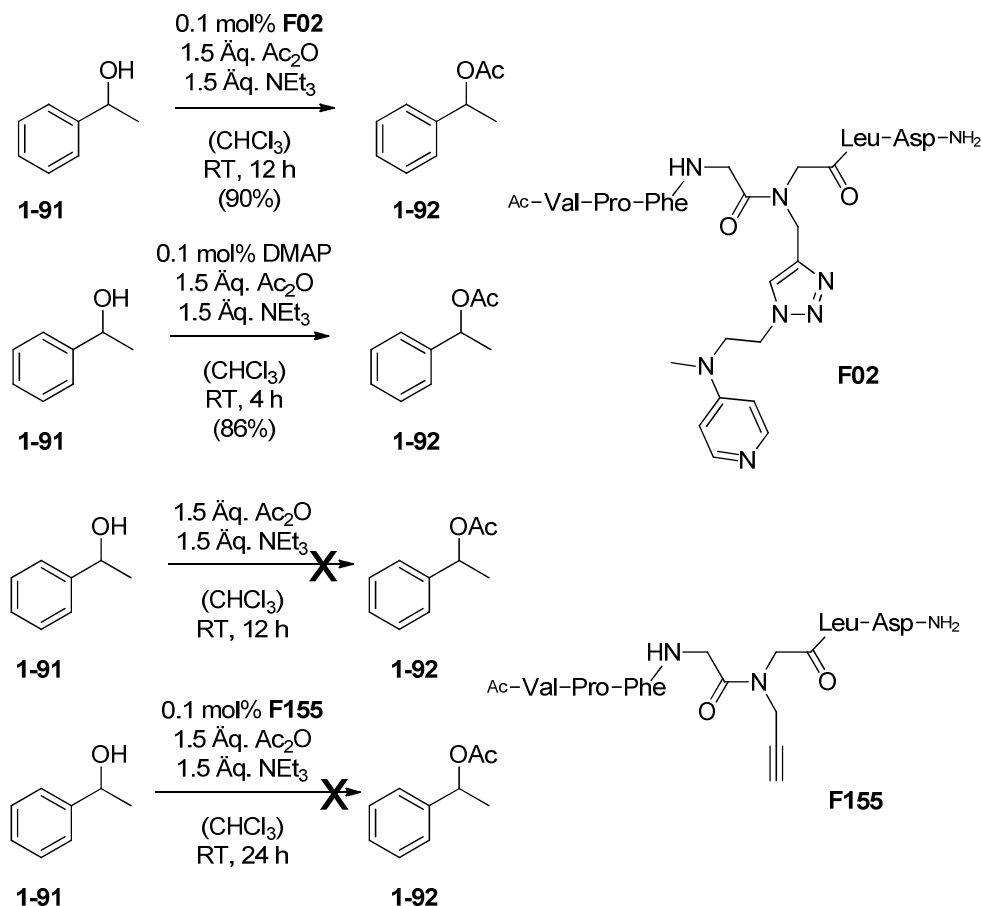
Tabelle 4: Liste der verwendeten Aminosäuren für die Fmoc-Strategie

Aminosäure	3-Buchstaben-Code	1-Buchstaben/Zahlen-Code
Fmoc-Alanin	Ala	A
Fmoc-Valin	Val	V
Fmoc-Leucin	Leu	L
Fmoc-Prolin	Pro	P
Fmoc-Phenylalanin	Phe	F
Fmoc-Threonin (<i>t</i> Bu)	Thr	T
Fmoc-Serin (<i>t</i> Bu)	Ser	S
Fmoc-Glutamin (Trt)	Gln	Q
Fmoc-Asparaginsäure (<i>O</i> <i>t</i> Bu)	Asp	D
Fmoc-Histidin (Trt)	His	H
Fmoc-Lysin (Boc)	Lys	K
Fmoc-Linker 1-101 ^[b]		8 ^[a]
Fmoc-Linker 1-101		7 ^[a]
Fmoc-Linker 1-101 ^[c]		6 ^[a]

[a] 1-Buchstabencode wurde zufällig ausgewählt; [b] Nach 1,3-dipolarer Cycloaddition mit DMAP-Azid **1-58**; [c] Nach 1,3-dipolarer Cycloaddition mit TEMPO-Azid **1-59**;

Die verwendeten Aminosäuren für die Fmoc-Strategie sind in Tabelle 4 zu sehen. Auch hier wurde darauf geachtet, dass Vertreter aller Untergruppen der proteinogenen Aminosäuren verwendet wurden. So wurden im Gegensatz zur Boc-Strategie auch noch die basischen Aminosäuren Histidin und Lysin zur Liste der Aminosäuren hinzugefügt. Die auf diese Weise hergestellten Peptide besitzen eine Länge von 5 bis 8 Aminoäuren, wobei die Sequenz der Peptide zufällig ausgewählt wurde. Insgesamt wurden 155 Peptide über diese Methode hergestellt, deren Liste und Sequenzen im experimentellen Teil zu finden sind. Der 1-Buchstaben-/Zahlencode der Linkeraminosäure **1-101** (7) wurde zufällig ausgewählt. Die Linkeraminosäure nach 1,3-dipolarer Cycloaddition mit DMAP-Azid **1-58** wurde mit dem 1-Buchstaben-/Zahlencode „8“ bezeichnet. Nach 1,3-dipolarer Cycloaddition mit TEMPO-Azid **1-59** wurde die Linkeraminosäure als „6“ gekennzeichnet.

Mit einem ausgewählten Fmoc-Peptid und 1-Phenylethanol wurde ebenfalls die Aktivität des Katalysators untersucht (Schema 35). Dabei ist zu sehen, dass die Peptide der Fmoc-Strategie ebenfalls in der Lage sind Veresterungen zu katalysieren und das acetylierte Produkt **1-92** in 90% Ausbeute isoliert werden konnte. Die Reaktionszeit des verwendeten Peptides war jedoch etwas länger als bei der DMAP-katalysierten Reaktion.

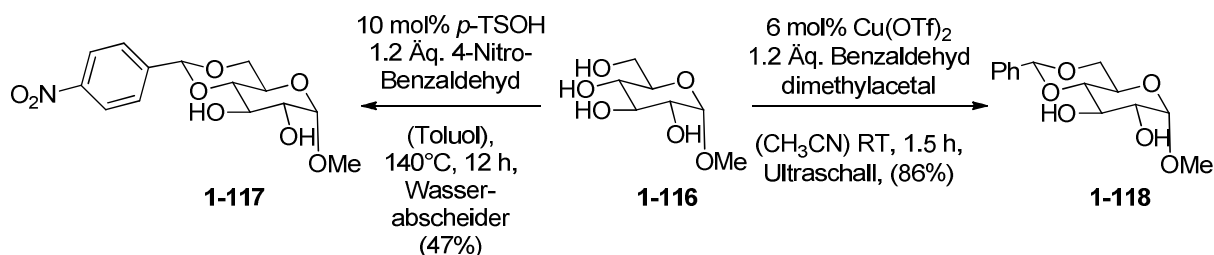


Schema 35: Test der Aktivität der Fmoc-Peptide

Das Peptid **F155** als Alkinvorstufe von Peptid **F02** vor der 1,3-dipolaren Cycloaddition wurde auch an Substrat **1-91** getestet. Dabei konnte keine Bildung von Verbindung **1-92** beobachtet werden. Dies bedeutet folglich auch, dass das Peptid erst durch die Einführung des Katalysators mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition katalytisch aktiv wurde. Das Peptid **F02** war ebenfalls in der Lage die Veresterung von Verbindung **1-91** zum Ester **1-92** unter *Steglich*-Bedingungen durchzuführen (Schema 36).^[31]

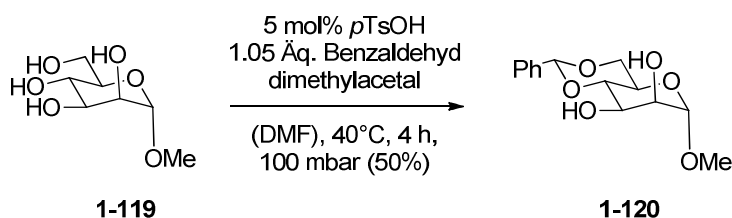
1.3.6 Intramolekulare Selektivität katalytisch aktiver Oligopeptide

Mit 28 DMAP-Peptiden der „Boc-Strategie“ und 155 DMAP-Peptiden der „Fmoc-Strategie“ wurden im nächsten Schritt erste Substrate auf die jeweilige Selektivität getestet. Mit den verwendeten Substraten wurde jeweils auch die unselektive Reaktion mit DMAP als Katalysator durchgeführt. Als erste Substrate wurden einfache Zuckerderivate wie das Benzylidenacetal **1-118** verwendet, die nur zwei freie Alkohole besitzen. Acetal **1-118** konnte ausgehend von Methyl- α -D-glucopyranosid durch kupferkatalysierte Acetalbildung in 86% Ausbeute hergestellt werden (Schema 37). Die Synthese des Nitroderivates **1-117** erfolgte durch säurekatalysierte Acetalbildung mit *p*-Nitrobenzaldehyd in moderater Ausbeute.

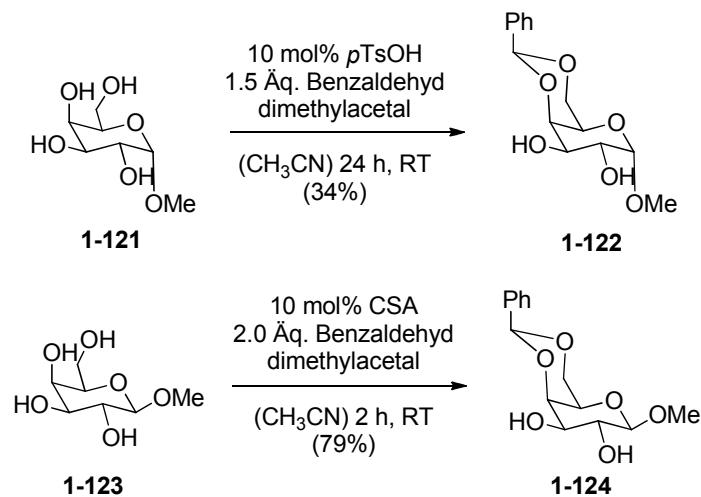


Schema 37: Acetalsynthese ausgehend von Methyl- α -D-Glucopyranosid

Daneben wurden auch die Benzylidenacetale von α -D-Methylmannopyranosid (Schema 38), α -D-Methylgalactopyranosid und β -D-Methylgalactopyranosid durch säurekatalysierte Reaktion mit Benzaldehyddimethylacetal in Ausbeuten von 34-79% hergestellt (Schema 39). Für erste Versuche zum Nachweis der Selektivität der Peptide wurde das Acetal **1-118** verwendet.

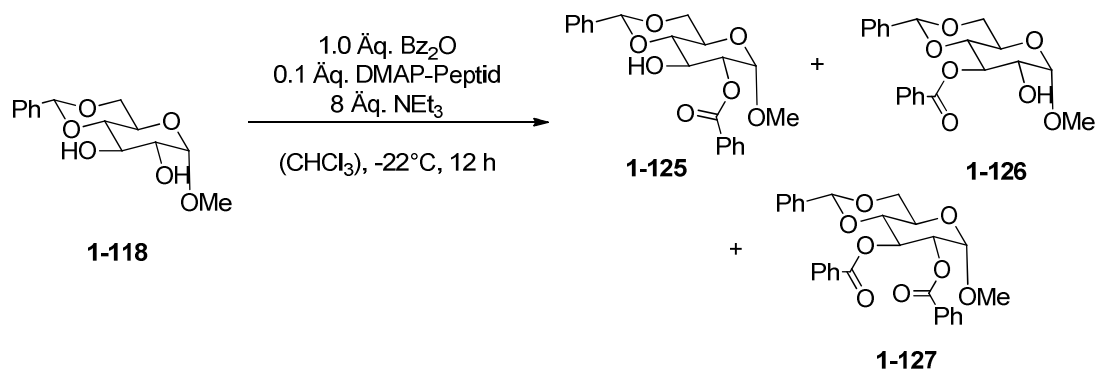


Schema 38: Synthese des Acetals von Methyl- α -D-mannopyranosid



Schema 39: Synthese der Benzylidenacetal

Die Bedingungen für die Veresterung von Zuckerderivat **1-118** mit den DMAP-Peptiden wurden möglichst nahe an literaturbekannten Acylierungsbedingungen gewählt. Die besten Ergebnisse wurden bei einer Temperatur von -22°C erreicht. ^[35,48] Als Acylierungsreagenz wurde Benzoesäureanhydrid eingesetzt (Schema **40**). Da die Peptide als TFA-Salze vorlagen, wurde ein Überschuss an Base verwendet um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Ein Auszug aus den Ergebnissen der getesteten Peptide ist in Tabelle **5** abgebildet.



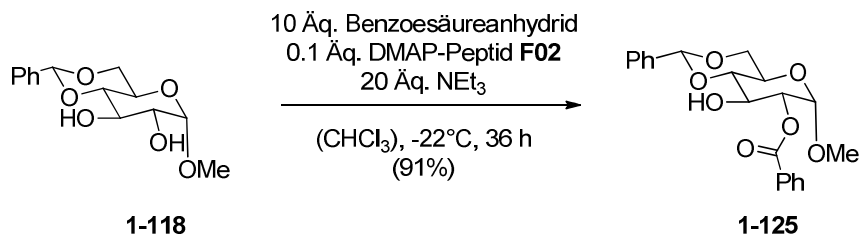
Schema 40: Übersicht über die Benzoylierung von Verbindung 1-118

Tabelle 5: Auswahl an getesteten Peptiden und deren Selektivitäten

Name	1-125 ^[a]	1-126 ^[a]	1-127 ^[a]	Umsatz [%]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	2,8	1,0	1,7	66	-
F02	28,0	1,0	0,1	45	VPF8LD
F03	24,4	1,0	1,6	58	8ADVH
F15	14,0	1,0	0,2	45	DVK8STD
F16	6,9	1,0	1,0	58	TP8HLDV
F20	3,7	1,0	1,2	58	DL8PAFS
F21	22,7	1,0	2,8	61	8HQTKVD
F139	6,3	1,0	1,6	62	FAF8FAF
F151	32,3	1,0	9,1	61	QAFV8
B13	15,8	1,0	1,1	44	QAFV9G

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

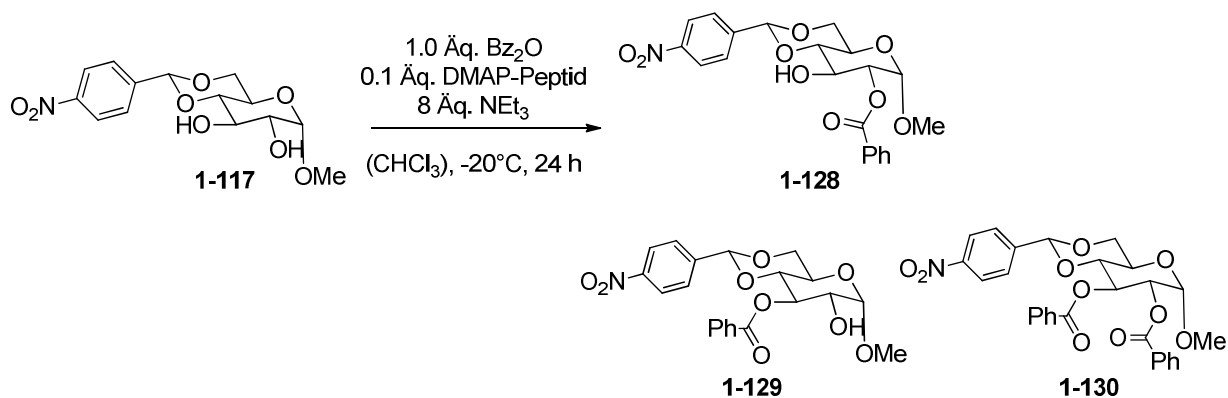
Wie an Tabelle 5 zu sehen ist, zeigt DMAP selbst mit einem Verhältnis von 2.8:1 eine leichte Bevorzugung der 2-Position. Durch Testen verschiedener Peptide konnte die Selektivität von **1-125/1-126** auf einen Wert von 28:1 gesteigert werden. Was dabei auch positiv auffällt, ist die Tatsache, dass das zweifach benzoyleierte Produkt **1-127** fast gar nicht gebildet wurde. Die Umsätze der peptidkatalysierten Reaktionen sind wie erwartet alle niedriger als bei der Vergleichsreaktion mit DMAP. Die letzten beiden Einträge beinhalten jeweils ein Peptid der Fmoc- und der Boc-Strategie mit annähernd derselben Sequenz an proteinogenen Aminosäuren. Beim Vergleich der Verhältnisse von Verbindung **1-125/1-126** fällt auf, dass das Peptid der Fmoc-Strategie deutlich höhere Selektivitäten lieferte. Da auch für andere Substrate ähnliche Unterschiede auftraten, werden die Peptide der Boc-Strategie im Folgenden nur noch am Rande erwähnt. Daneben zeigten sich bei der Durchführung der Synthese der Boc-Peptide im Vergleich zur Fmoc-Strategie einige Nachteile. So ist die Synthese der aktiven Aminosäure der Boc-Strategie viel zu lang für die benötigte Menge an Aminosäure für die Festphasensynthese. Außerdem waren die harschen Bedingungen der Synthese und der Abspaltung vom Harz eher ungeeignet für die automatisierte Synthese mit der verwendeten Syntheseapparatur. Bei Betrachtung von Tabelle 5 fällt ebenfalls auf, dass keine direkte Korrelation zwischen Peptidsequenz und Selektivität erkennbar ist und somit für jedes weitere Substrat ein Screening aller Peptide nötig ist.



Schema 41: Peptidkatalysierte Benzoylierung von 1-125

Bei der Umsetzung von Verbindung **1-118** mit dem besten Peptid **F02** aus dem Peptidscreening konnte das benzoylierte Produkt **1-125** in 91% Ausbeute isoliert werden (Schema 41). Dabei wurde für die Isolierung die Menge an Anhydrid und Base erhöht um eine vollständige Reaktion zum Produkt zu erreichen. Trotz des großen Überschusses an Acylierungsreagenz konnte das dibenzoylierte Produkt **1-127** nicht beobachtet werden.

Als weiteres Substrat wurde das Nitro-Derivat **1-117** des Zuckers **1-118** verwendet. Die Benzoylierung der Nitroverbindung mit verschiedenen Peptiden ist in Tabelle 6 zu sehen. Mit DMAP als Katalysator beträgt das Verhältnis der einfach benzoylierten Produkte **1-129/1-130** fast 1:1. Mit dem Peptid **F02**, das bereits bei Verbindung **1-118** eine hohe Selektivität zeigte, konnte für die Nitroverbindung ebenfalls eine gute Selektivität erreicht werden, wobei die Selektivität etwas schlechter war als bei Substrat **1-118** ohne Nitrogruppe.



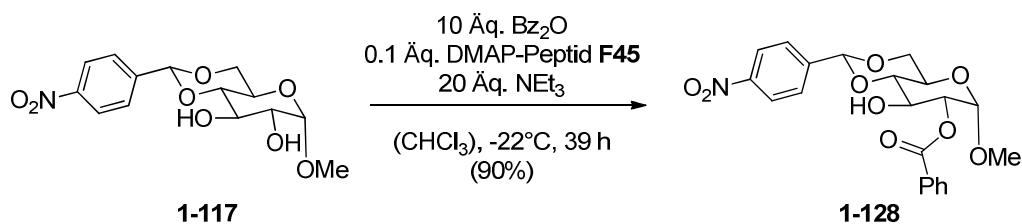
Schema 42: Benzoylierung von Verbindung 1-117

Tabelle 6: Auswahl getesteter Peptide mit Substrat 1-117

Name	1-128 ^[a]	1-129 ^[a]	1-130 ^[a]	Umsatz [%]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	1,5	1,0	0,4	72,8	-
F02	22,2	1,0	0,1	57,6	VPF8LD
F03	11,1	1,0	1,1	64,2	8ADVH
F45	26,1	1,0	0,1	52,3	AT8VPSD
F46	10,9	1,0	1,0	62,8	LQLH8QD
F47	28,4	1,0	4,0	68,9	8VKAQFT
F48	16,1	1,0	1,3	61,4	8STQSVS
F49	22,1	1,0	3,8	75,0	FAA8VfV

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Da Peptid **F45** höhere Selektivitäten als **F02** zeigte, wurde es für eine spätere Isolierung ausgewählt. Peptid **F47** zeigte in Tabelle 6 zwar die beste Selektivität zwischen den beiden einfach benzylierten Produkten **1-128** und **1-129**, jedoch ist die Selektivität gegenüber Verbindung **1-130** vergleichsweise schlecht.

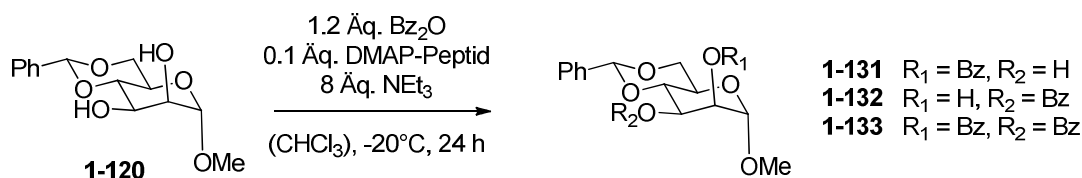


Schema 43: Benzylierung der Nitroverbindung 1-117

Die Umsetzung der Nitroverbindung **1-117** mit Peptid **F45** lieferte das benzylierte Produkt **1-128** in einer sehr guten isolierten Ausbeute von 90% (Schema 43).

Als nächstes Substrat wurde das Acetal von α -D-Methylmannopyranosid betrachtet und mit verschiedenen Peptiden benzyliert. Wie in Tabelle 7 zu erkennen ist, war es möglich, ausgehend von einem Verhältnis von 1.7:1 für **1-132/1-131** mit DMAP, die Selektivität in Richtung beider monobenzoylierter Verbindungen zu verschieben.

Tabelle 7: Benzoylierung von Methylmannopyranosid 1-120



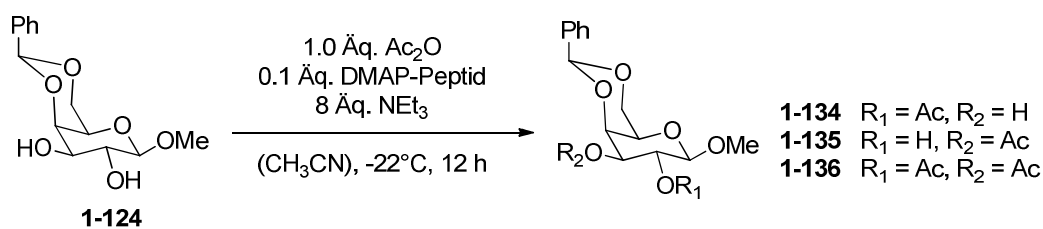
Name	1-131 ^[a]	1-132 ^[a]	1-133 ^[a]	Umsatz [%]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	1	1,7	0,2	83	-
F24	1	0,5	0,2	20	P8DVSDQ
F26	1	0,7	0,1	21	AQLL8TQ
F34	1	4,3	0,0	46	H8TFVHS
F52	1	4,9	0,0	46	V8VFNHK

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Zu Gunsten von Verbindung **1-131** konnte ein Verhältnis von 4.9:1 mit Peptid **F52** erreicht werden. Umgekehrt konnte mit Peptid **F24** ein Überschuss von 2:1 für Verbindung **1-132** erreicht werden. Da die Selektivitäten jedoch nicht hoch genug waren, wurde auf eine Isolierung der Produkte verzichtet.

Bei den Galactopyranosiden **1-122** und **1-124** wurde jeweils die Acetylierung untersucht, da bereits die Benzoylierung mit DMAP eine Tendenz für ein monobenzoyliertes Produkt zeigte. Für die Acetylierung von β -Galactopyranosid **1-124** konnte das Verhältnis der Verbindungen **1-135/1-134** von 1.5:1 auf 15:1 zu Gunsten der Acetylierung an 3-Position gesteigert werden (Tabelle 8). Eine Umkehrung der Selektivität konnte für dieses Substrat jedoch nicht erreicht werden.

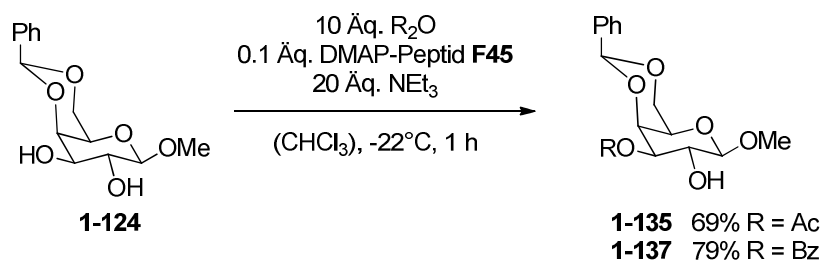
Tabelle 8: Acetylierung von β -Galactopyranosid 1-124



Name	1-134 ^[a]	1-135 ^[a]	1-136 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	1,0	1,5	0,1	-
F20	1,0	2,3	0,4	DL8PAFS
F42	1,0	3,3	0,2	8FDAFDQ
F43	1,0	4,3	0,3	FSASL8L
F45	1,0	15,5	0,1	AT8VPSD
F46	1,0	5,1	0,2	LQLH8QD
F66	1,0	7,7	0,2	TTFHK8K
F67	1,0	2,8	0,1	DTK8DLF

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

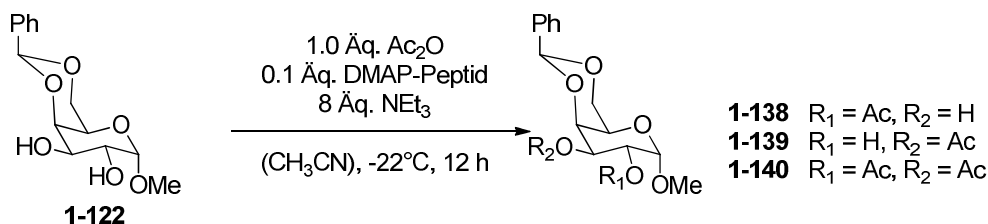
Durch Umsetzung des besten Peptides **F45** mit Verbindung **1-124** konnte das acetylierte Produkt **1-135** in 69% Ausbeute isoliert werden (Schema 44). Für die Isolierung wurde bei der Wahl des Lösungsmittels von Acetonitril auf Chloroform gewechselt, da damit bessere Ausbeuten erzielt wurden. Für die Benzoylierung mit Peptid **F45** und Verbindung **1-124** konnte das Benzoat **1-137** in einer Ausbeute von 79% isoliert werden. Die Benzoylierung mit DMAP als Katalysator lieferte als Vergleich ein Verhältnis von 2.8:1 für die einfach benzoilylierten Produkte, wobei Verbindung **1-137** bevorzugt gebildet wurde.



Schema 44: Veresterung des Galactopyranosides 1-124

Das Screening zu der Acetylierung des α -Anomers (**1-122**) von Verbindung **1-124** ist in Tabelle 9 zu sehen. Auch in diesem Fall ist die Benzoylierung der 3-Position leicht bevorzugt und kann mit Peptid **F45** auf ein Verhältnis von bis zu 4.4:1 gesteigert werden. Da die Selektivität nicht weiter gesteigert werden konnte, wurde keine Isolierung durchgeführt.

Tabelle 9: Acetylierung von α -Galactopyranosid

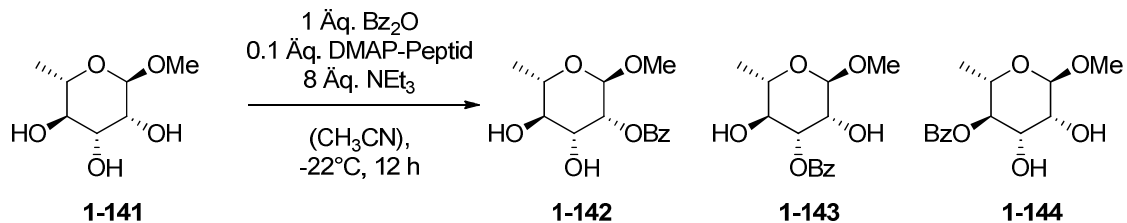


Name	1-138 ^[a]	1-139 ^[a]	1-140 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	1,0	1,5	0,2	-
F02	1,0	2,7	0,4	VPF8LD
F20	1,0	1,8	0,5	DL8PAFS
F21	1,0	2,3	0,3	8HQTKVD
F43	1,0	2,2	0,4	FSASL8L
F44	1,0	1,4	0,2	8QHKPPF
F45	1,0	4,4	0,8	AT8VPSD
F46	1,0	1,2	0,2	LQLH8QD
F47	1,0	2,2	0,3	8VKAQFT
F101	1,0	2,2	0,3	8QFVLKL

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Als weiteren Zucker wurde Methyl- α -L-Rhamnopyranosid verwendet. Der Zucker besitzt drei freie Alkohole, die für eine Acylierung zur Verfügung stehen.

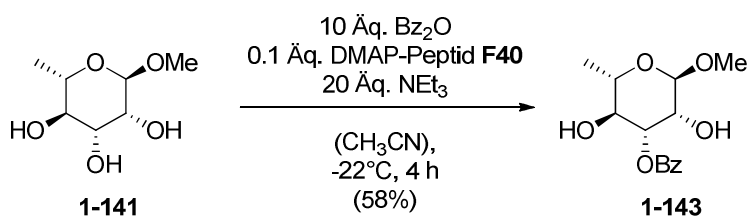
Tabelle 10: Benzoylierung von Methyl- α -L-Rhamnopyranosid



Name	1-142 ^[a]	1-143 ^[a]	1-144 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	2,0	9,2	1,0	-
F40	2,0	24,3	1,0	DSAPF8P
F41	1,6	13,0	1,0	LDHQ8VP
F45	1,2	5,8	1,0	AT8VPSD
F46	1,8	11,4	1,0	LQLH8QD
F71	6,1	6,1	1,0	AFKV8QH
F130	1,8	12,6	1,0	8VALQAF
F131	1,9	19,2	1,0	8FQSDDF

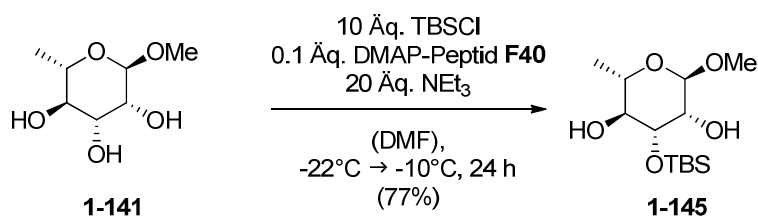
[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Für das Screening verschiedener Peptide wurden nur die einfach benzoylierten Produkte betrachtet (Tabelle 10). Wie auch bei den Substraten zuvor konnte die vorgegebene Selektivität für die Benzoylierung zu Verbindung 1-143 nur verstärkt und nicht umgedreht werden. Für die Katalyse mit DMAP wurde ein Verhältnis von 2:9:2:1 für das Verhältnis von 1-142/1-143/1-144 beobachtet. Mit Peptid F40 konnte das Verhältnis auf 2:24:1 gesteigert werden. Mit Peptid F40 konnte das benzoylierte Produkt in 58% Ausbeute isoliert werden (Schema 45).



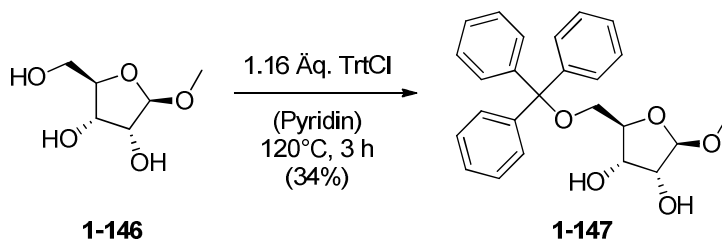
Schema 45: Benzoylierung von Methyl- α -L-Rhamnopyranosid

Mit demselben Peptid konnte Methyl- α -L-Rhamnopyranosid auch selektiv silyliert werden, wobei der TBS-geschützte Alkohol **1-145** in einer Ausbeute von 77% isoliert werden konnte (Schema **46**).



Schema 46: Silylierung von Methyl- α -L-Rhamnopyranosid

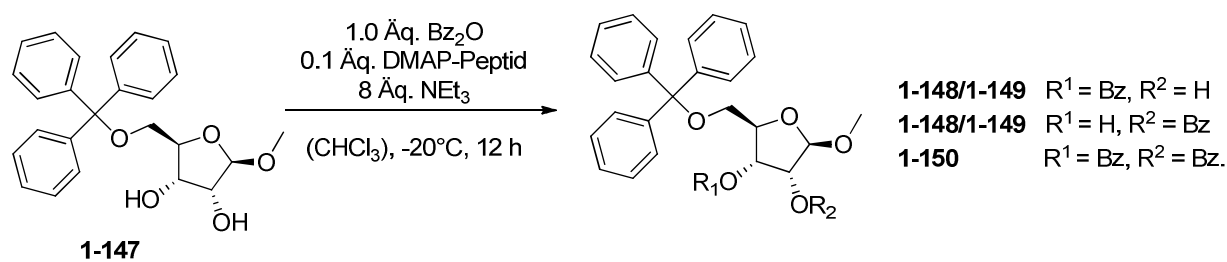
Neben Vertretern der Pyranoside wurde auch ein Vertreter der Furanoside getestet. Das tritylgeschützte Furanosides **1-147** wurde ausgehend von Methyl- β -D-Ribofuranosid durch Reaktion mit Tritylchlorid in Pyridin hergestellt (Schema **47**).



Schema 47: Synthese von Verbindung 1-147

Erste Tests von Verbindung **1-147** mit verschiedenen Peptiden unter Standardbedingungen sind in Tabelle **11** zu sehen. Mit DMAP als Katalysator wurde für das Verhältnis der monobenzoylierten Produkte ein Wert von fast eins erhalten. Durch den Einsatz von verschiedenen Peptiden konnte dieses Verhältnis nicht verschoben werden. Somit konnte die Selektivität der beiden Alkohole nicht beeinflusst werden. Nur das Verhältnis der monobenzoylierten Produkte **1-148/1-149** zu dem dibenzoylierten Produkt **1-150** konnte durch die Peptide deutlich gesteigert werden. Da die Peptide keine Selektivität für Verbindung **1-147** zeigten, wurden die monobenzoylierten Produkte nicht genauer identifiziert und die Benzoylierung nicht weiter untersucht.

Tabelle 11: Benzoylierung von Verbindung 1-147 mit verschiedenen Peptiden

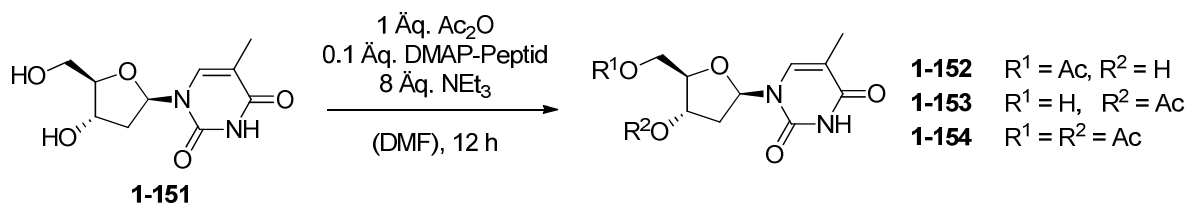


Name	1-148 ^{[a][c]}	1-149 ^{[a][c]}	1-150 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	1,3	1,0	2,2	-
F02	1,2	1,0	0,0	VPF8LD
F20	1,2	1,0	0,2	DL8PAFS
F21	1,4	1,0	0,0	8HQTKVD
F22	1,3	1,0	0,2	DALPFH8
F23	1,2	1,0	0,0	SKFH8TT
F25	1,3	1,0	0,0	VVVDP8Q
F27	1,1	1,0	0,0	DVK8STD
F28	1,2	1,0	0,0	DVK8STD
F29	1,3	1,0	0,2	TVH8LQA
F30	1,2	1,0	0,2	DKS8PPS
F31	1,2	1,0	0,1	HPDSHV8
F81	1,4	1,0	0,0	DTK8SDH
F82	1,5	1,0	0,0	DTK8DDH
F132	1,4	1,0	0,0	FQSST8D
F137	1,2	1,0	0,0	TQ8DLHD
F138	1,2	1,0	0,2	FFF8FFF
F139	1,3	1,0	0,2	FAF8FAF
F140	1,3	1,0	0,0	V8VFVHK
F142	1,2	1,0	0,0	VF8DVVT
F143	1,3	1,0	0,0	SQQPAT8
F144	1,3	1,0	0,1	AQ8SFFA

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid, [c] **1-148** und **1-149** konnten nicht eindeutig zugeordnet werden;

Neben den Zuckern wurde auch Thymidin als Vertreter der Nucleoside untersucht. Dabei ist besonders die Konkurrenz zwischen dem primären- und dem sekundären Alkohol von Interesse, da das in 5-Position acetylierte Produkt bereits als Synthesziel für enzymatische Reaktionen verwendet wurde. ^[49]

Tabelle 12: Acetylierung von Thymidin



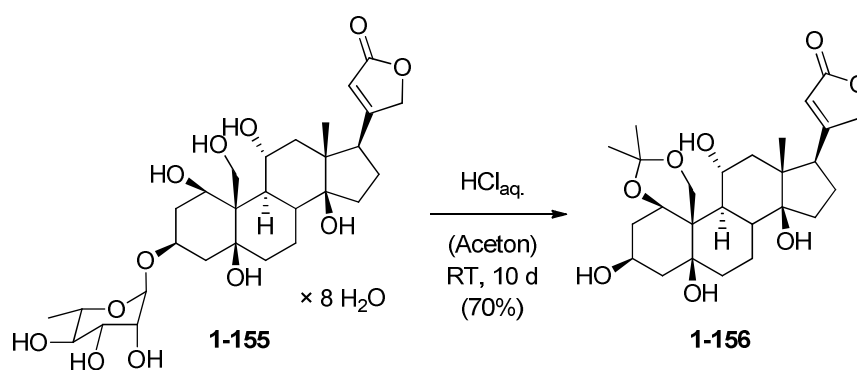
Name	Umsatz %	1-152 ^[a]	1-153 ^[a]	1-154 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]	T [°C]
F20	66,6	5,8	1,0	3,2	DL8PAFS	-20,0
F22	67,3	5,7	1,0	3,3	DALPFH8	-20,0
F26	45,8	4,7	1,0	1,3	AQLL8TQ	-20,0
F35	61,3	3,8	1,0	1,7	Q8QDKST	-20,0
F40	66,2	6,6	1,0	3,4	DSAPF8P	-20,0
DMAP	72,0	4,6	1,0	3,8	-	-20,0
DMAP	74,9	9,0	1,0	7,5	-	-60,0
F02	53,8	7,6	1,0	3,9	VPF8LD	-60,0
F20	57,6	9,9	1,0	2,8	DL8PAFS	-60,0
F26	25,3	13,4	1,0	1,0	AQLL8TQ	-60,0
F40	58,5	8,4	1,0	2,8	DSAPF8P	-60,0

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Bei einem Screening mit verschiedenen Peptiden bei -20°C konnte gezeigt werden, dass DMAP bereits eine hohe Selektivität für Produkt **1-152** besitzt und die Selektivität durch die Peptide kaum verbessert werden konnte (Tabelle 12). Bei tieferen Temperaturen steigt sogar noch die Selektivität von DMAP. Eine Umkehrung der Selektivität scheint anhand der Ergebnisse nicht möglich zu sein. Jedoch zeigt die Spalte der zweifach acetylierten Verbindung **1-154** einen interessanten Trend. Das Verhältnis von **1-152:1-154** von DMAP liegt auch bei tiefen Temperaturen bei einem sehr unselektiven Wert von 1.2:1. Mit dem Peptid **F26** konnte dieses Verhältnis jedoch auf einen Wert von 13.4:1 gesteigert werden. Der Umsatz scheint dabei auch mit sinkender Temperatur zu fallen. Eine Isolierung wurde nicht durchgeführt.

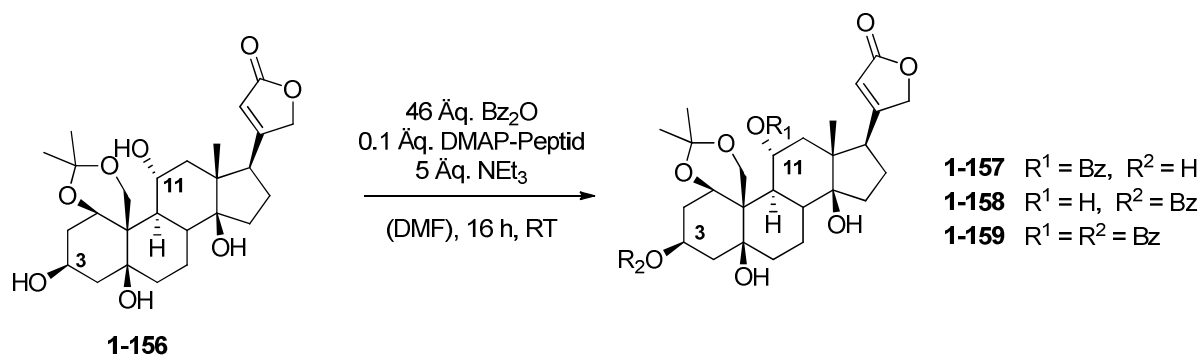
Um zu zeigen, dass die DMAP-Peptide auch für den Einsatz in anderen Substanzklassen und besonders bei der Modifikation von Naturstoffen verwendet werden kann, wurde Verbindung **1-156** als Derivat des Oubains ausgewählt. Oubain ist ein cardioaktives Glykosid, das von *Arnaud* aus der Rinde des afrikanischen oubio Baumes (*Acokanthera ouabio*) isoliert wurde. ^[50] Neben dem Einsatz bei Herzerkrankungen wurde Oubain auch für die Behandlung von Krebserkrankungen entdeckt. ^[51]

Verbindung **1-156** wurde nach *Mannich et al.* ^[52] ausgehend von käuflich erhältlichem Oubain durch saure Abspaltung des Rhamnosezuckers und gleichzeitiger Acetonidschätzung erhalten (Schema **48**).



Schema 48: Synthese des Acetonides 1-156 aus Oubain

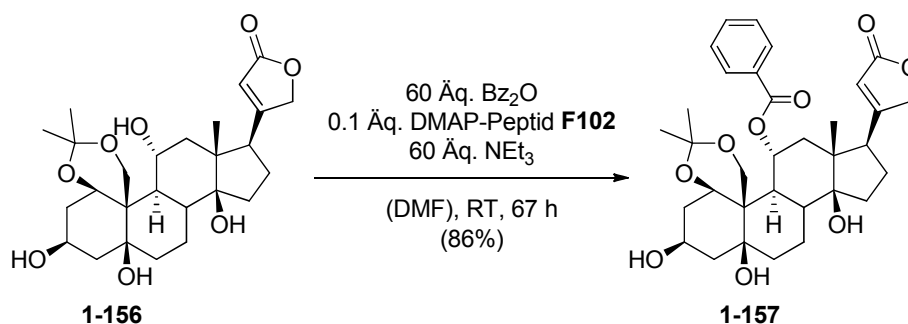
Das Aglyconderivat des Oubains besitzt dadurch nur noch zwei sekundäre und zwei tertiäre Alkohole die für eine Veresterung zur Verfügung stehen. Das Screening von Verbindung **1-156** mit der vorhandenen Bibliothek an DMAP-Peptiden wurde im Rahmen der Masterarbeit von *Arik L. Möller* ^[43] durchgeführt und ein Ausschnitt ist in Tabelle **13** zu sehen.

Tabelle 13: Screening zur Benzoylierung von Verbindung 1-156 (A. L. Möller^[43])


Name	Umsatz %	1-157 ^[a]	1-158 ^[a]	1-159 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	55,8	2,9	1,0	1,0	-
F24	46,3	11,1	1,0	0,7	P8DVSDQ
F39	26,4	2,0	1,0	0,1	VTTFP8A
F99	27,6	25,0	1,0	0,75	LDLTVD8
F102	20,1	33,3	1,0	1,0	V8FPALK
F145	30,6	8,3	1,0	0,33	VPF8LD

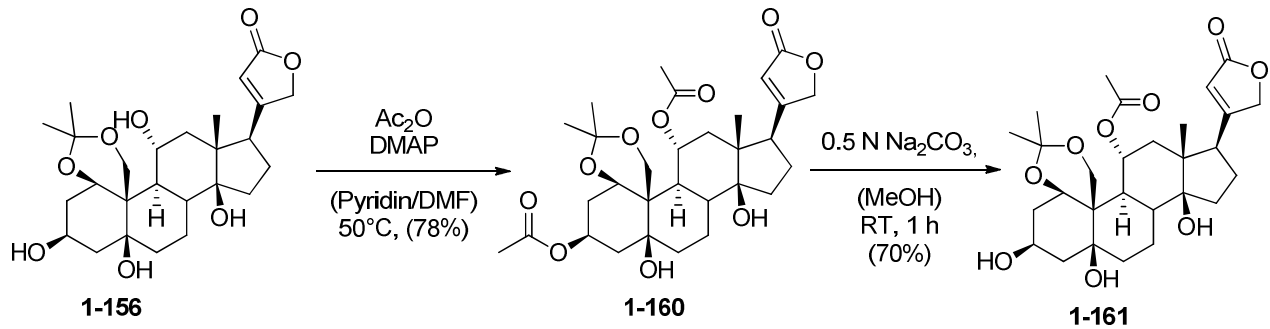
[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Mit DMAP konnte für die Veresterung ein Produktverhältnis von etwa 3:1:1 für **1-157/1-158/1-159** beobachtet werden. Mit Hilfe des Peptidscreenings konnte das Verhältnis auf 33:1:1 für das Peptid **F102** gesteigert werden. Bei der Isolierung des Benzoates an 11-Position (**1-157**) konnte eine Ausbeute von 86% erreicht werden (Schema 49).



Schema 49: Benzoylierung des Acetonides 1-156

In der Naturstoffsynthese von Oubain von *Deslongchamps et al.*^[53] wurde die Acetylierung an derselben Position mit einer Ausbeute von 55% über 2 Stufen durchgeführt (Schema 50).



Schema 50: Acetylierung von Verbindung 1-156 nach *Deslongchamps et al.*

Der Nachweis für die Benzoylierung an 11-Position konnte durch die Kristallstruktur (gemessen von *Prof. Dr. F. Mohr*) in Abbildung 12 durchgeführt werden. Zu beachten ist dabei, dass die H-Atome in der Darstellung weggelassen wurden.

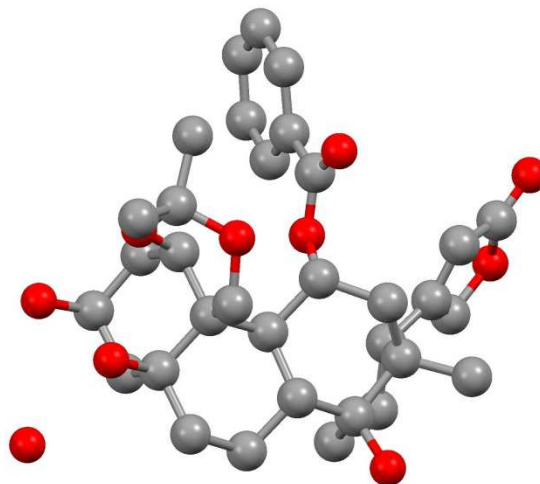
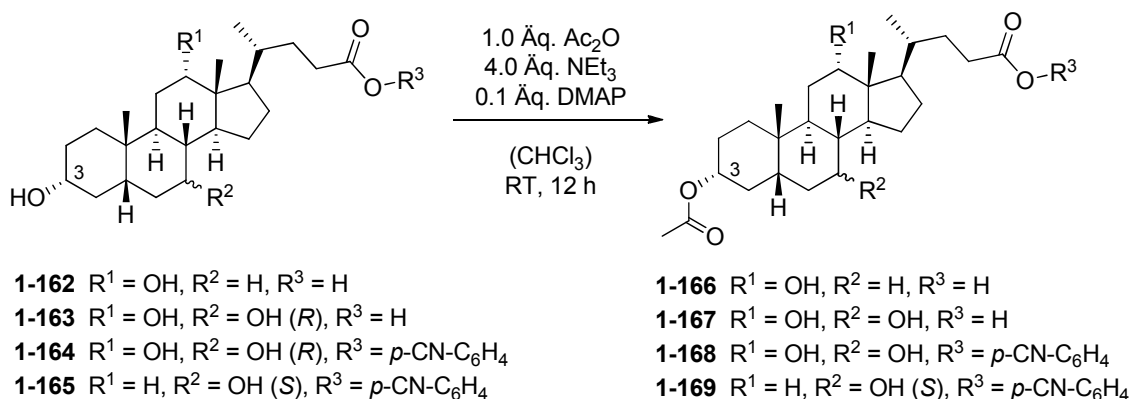


Abbildung 12: Kristallstruktur von Verbindung 1-157 (Struktur ohne H-Atome + H_2O)

Neben Oubagenin wurden Derivate der Cholsäure als weitere Steroide untersucht. Dafür wurde neben Cholsäure und Deoxycholsäure auch Esterderivate der Ursodeoxycholsäure und Cholsäure verwendet. Die Acetylierung der Cholsäurederivate mit Essigsäureanhydrid und DMAP wurde unter bereits verwendeten Bedingungen durchgeführt. Dabei konnte für alle verwendeten Derivate bereits mit DMAP eine sehr hohe Selektivität für den Alkohol an 3-Position beobachtet werden. Die anderen monoacetylierten Verbindungen konnten nicht beobachtet werden und als Nebenprodukte traten nur die mehrfach acetylierten

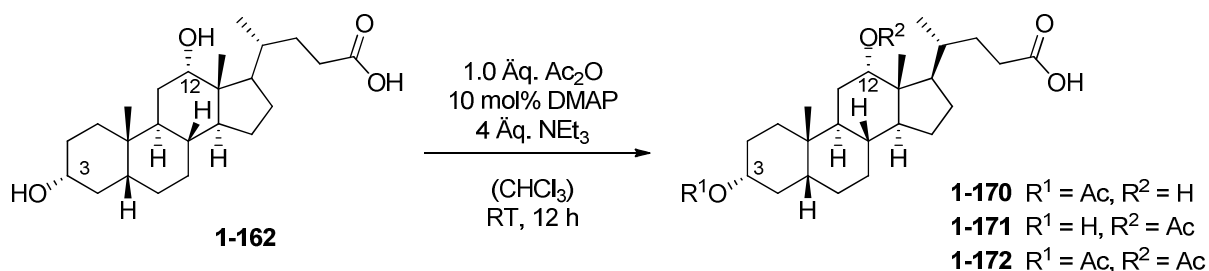
Produkte auf (Schema 51). Aufgrund der bereits hohen Selektivität der DMAP-katalysierten Reaktion wurden diese Substrate nicht weiter untersucht.



Schema 51: Acetylierung der Cholsäurederivate mit DMAP

Als ausgewähltes Beispiel wurde Deoxycholsäure (**1-162**) mit verschiedenen Peptiden umgesetzt, um zu untersuchen, ob es möglich ist, die Selektivität in Richtung des Alkohols an 12-Position (Verbindung **1-171**) umzukehren. Wie in Tabelle 14 zu sehen ist, konnte die Selektivität mit keinem Peptid umgekehrt werden und Verbindung **1-171** wurde in keinem Fall beobachtet. Als einziges Nebenprodukt wurde wie erwartet die diacetylierte Verbindung **1-172** beobachtet.

Tabelle 14: Umsetzung von Deoxycholsäure mit verschiedenen Peptiden



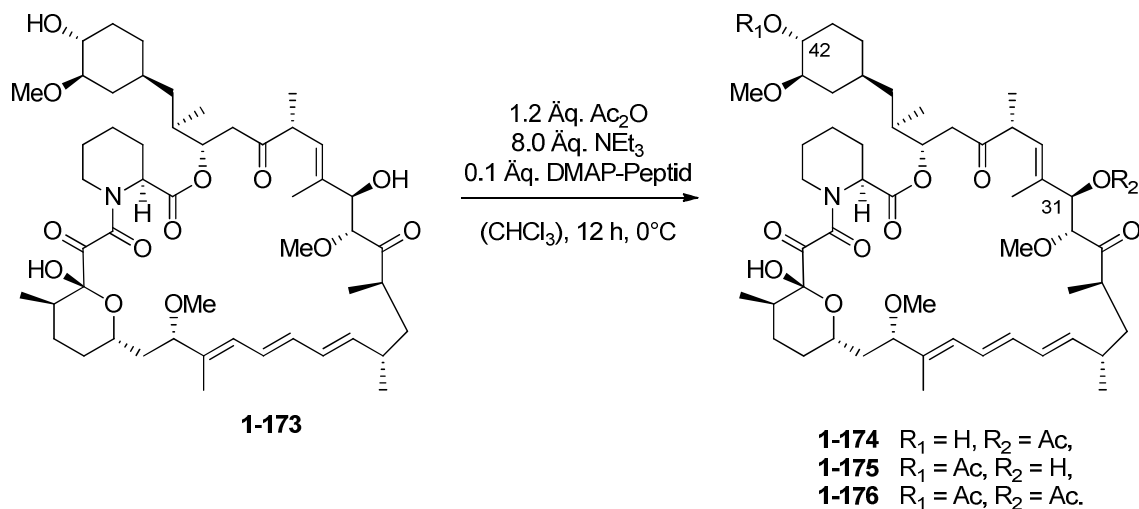
Name	1-170 ^[a]	1-171 ^[a]	1-172 ^[a]	Ac ₂ O [Äq.]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
B01	41	0	0	1,0	AF9LVG
B02	52	0	0	1,0	AP9LVG
B03	51	0	0	1,0	AQ9LVG
B04	48	0	0	1,0	AE9LVG
B05	47	0	4	1,0	AT9LVG
B06	50	0	4	1,0	EF9LVG
B07	72	0	6	1,5	PF9LVG
B08	73	0	10	2,0	TF9LVG

B09	46	0	0	1,0	AA9AAG
B10	57	0	0	1,0	F9AAQG
B11	68	0	0	1,0	9VFAEG
B12	74	0	0	1,0	VAL9EG
B13	70	0	0	1,0	QAFV9G
B14	63	0	0	1,0	EVFV9G
B15	34	0	0	1,0	QLA9VG
B16	47	0	0	1,0	EAA9VG
B17	48	0	0	1,0	9VQLEG
B18	44	0	0	1,0	9LATEG
B19	56	0	0	1,0	LFPF9G
B20	58	0	0	1,0	VFP9FG
B21	43	0	0	1,0	E9VPTG
DMAP	73	0	0	1,0	-
DMAP	86	0	12	1,5	-
DMAP	61	0	24	2,0	-

[a] Verhältnisse bestimmt mittels GC, Ph₂O als interner Standard, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Als weiterer Naturstoff wurde Rapamycin betrachtet. Das makrozyklische Polyketid wurde zuerst aus *Streptomyces hygroscopicus* NRRL5491 isoliert und wurde bereits als Immunsuppressivum verwendet. [54] Da Rapamycin zwei sekundäre Alkohole besitzt und besonders die Esterderivate an C-42 eine hohe immunsuppressive Aktivität zeigten, ist es ein interessantes Substrat für die Peptidkatalyse. [55,56]

Tabelle 15: Peptidscreening mit Rapamycin (1-173)



Peptidkatalyse - Ergebnisse

Name	1-174 ^[a]	1-175 ^{[a] [b]}	1-176 ^[a]	Umsatz [%]	Peptidsequenz N → C ^[c]
DMAP	1,0	1,4	0,8	45,6	-
F02	1,0	1,1	0,1	40,3	VPF8LD
F06	1,0	0,8	0,1	33,5	SHQ8V
F07	1,0	0,6	0,0	21,9	TD8FQ
F42	1,0	3,4	0,4	50,0	8FDAFDQ
F43	1,0	1,4	0,3	45,8	FSASL8L
F44	1,0	1,0	0,1	38,3	8QHKPPF
F100	1,0	0,1	0,1	11,5	DAQLF8A
F101	1,0	1,9	0,1	29,9	8QFVLKL
F102	1,0	0,6	0,0	16,4	V8FPALK
F103	1,0	0,1	0,0	11,9	FTVQH8T

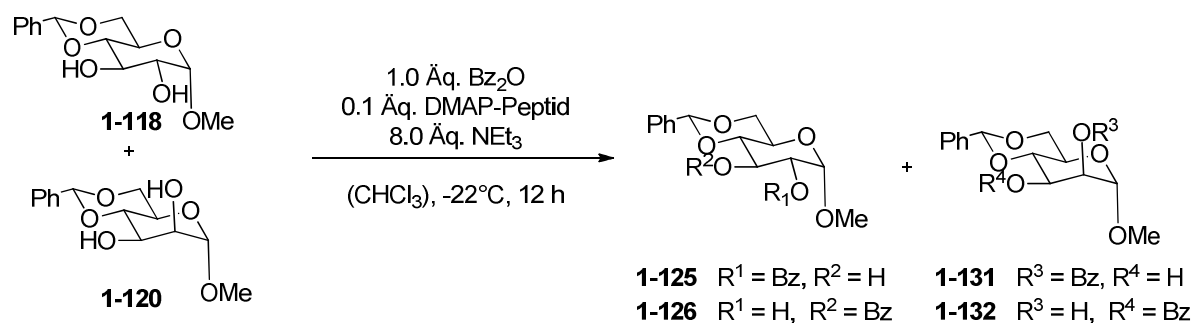
[a] Verhältnisse bestimmt mittels HPLC, [b] Identifizierung über Standard aus literaturbekannter Reaktion,^[55] [c] N-Terminus acetylgeschützt, C-Terminus als Amid;

Wie in Tabelle 15 zu sehen ist, konnte das Verhältnis der monoacetylierten Verbindungen **1-174/1-175** von 1.4:1 auf 3.4:1 zu Gunsten des Esters an Position-42 (**1-175**) gesteigert werden. Das Verhältnis konnte mit Peptid **F103** auch zu Ester **1-174** verschoben werden, jedoch konnte diese Selektivität nur bei geringen Ausbeuten beobachtet werden. Somit konnte gezeigt werden, dass sich die Selektivität an komplexen Strukturen durch die DMAP-Peptide beeinflussen lässt.

1.3.7 Intermolekulare Selektivität katalytisch aktiver Oligopeptide

Neben den intramolekularen Selektivitäten wurde auch untersucht, ob es möglich ist, Selektivitäten mit Mischungen von zwei Verbindungen zu erhalten. Von den bereits untersuchten Zuckern wurden die Benzylidenacetale **1-118** und **1-120** von Glucose und Mannose ausgewählt und als 1:1 Mischung verwendet (Tabelle **16**). Zur Vereinfachung wurden nur die monobenzoylierten Verbindungen für das Peptidscreening betrachtet.

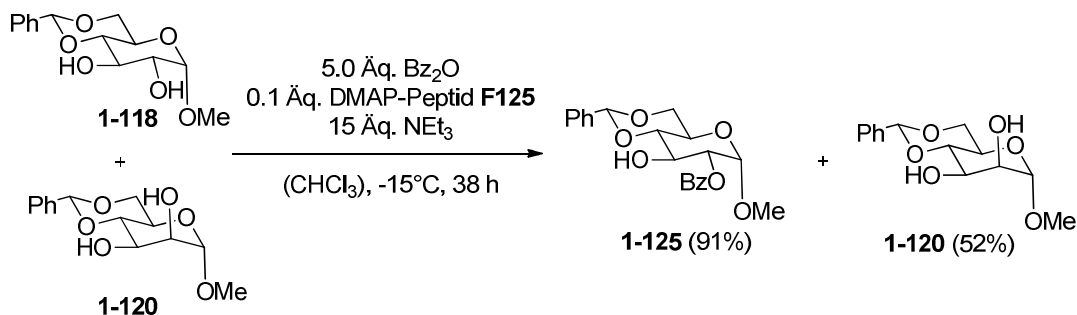
Tabelle 16: Intermolekulare Selektivität mit zwei Zuckern



Name	Glucosid 1-125	Glucosid 1-126	Mannosid 1-131	Mannosid 1-132	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	3,1	1,3	1,0	1,9	-
F02	37,7	1,0	2,3	1,2	VPF8LD
F82	21,7	1,2	1,3	1,0	DTK8SDHS
F84	13,0	1,0	1,0	1,4	DTK8DDH
F90	13,5	1,0	1,2	2,2	HLT8SDH
F103	21,5	1,0	1,6	2,2	KQH8SDH
F104	23,3	1,0	1,6	1,3	FTVQH8T
F125	30,8	1,0	1,7	1,1	KLLQAP8

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Für das Screening der Peptidkatalysatoren wurden in diesem Fall nicht alle vorhandenen Peptide getestet, sondern die verwendeten Peptide wurden anhand der bereits vorhandenen Daten ausgewählt. Wie in Tabelle **16** zu sehen ist, lieferte DMAP eine fast gleiche Mischung aus allen monobenzoylierten Produkten. Mit den ausgewählten Peptiden konnte dagegen mit guter Selektivität Verbindung **1-118** in 2-Position benzoyliert werden.

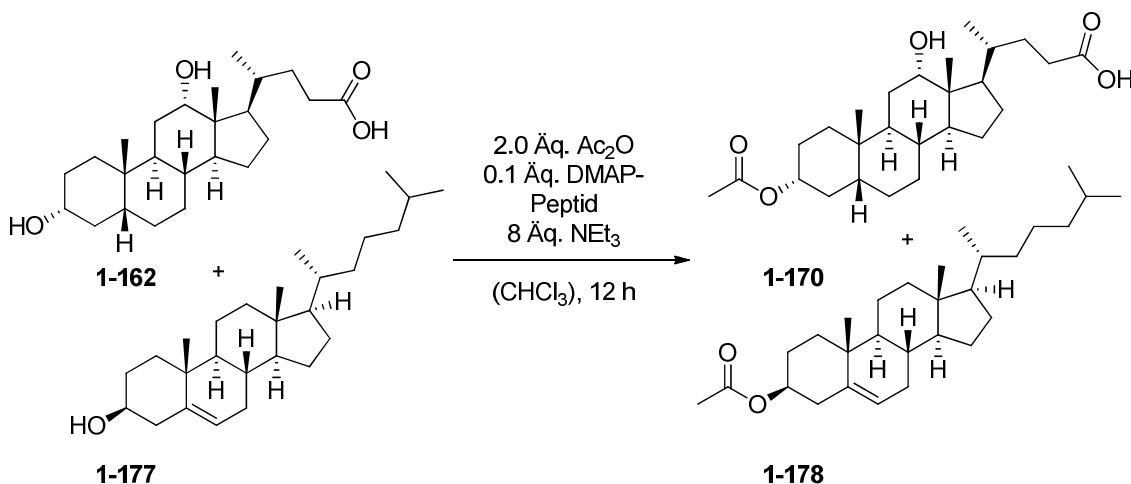


Schema 52: Benzoylierung der Zuckermischung mit Verbindung 1-118 und 1-120

Für die Reaktion der Zuckermischung mit dem besten Peptid **F125** konnte das benzylierte Glucosid **1-125** in 91% Ausbeute isoliert werden, wobei 52% der Mannosidverbindung (**1-120**) reisoliert werden konnten (Schema **52**). Die Reaktionstemperatur wurde für die Isolierung im Vergleich zum Screening der Peptide auf -15°C erhöht, um einen vollen Umsatz der Reaktion zu erreichen.

Als weiteres Beispiel für intermolekulare Selektivität wurde eine Mischung aus zwei Steroiden ausgewählt. Bei den Steroiden handelt es sich um Cholesterin und Deoxycholsäure. Mit DMAP als Katalysator wurde fast ein 1:1 Verhältnis erhalten. Da die Peptide eine geringere Aktivität als DMAP zeigten, wurde die Menge an Acylierungsmittel auf zwei Äquivalente erhöht, um die Aussagekraft des Screenings zu erhöhen. Ausgewählte Beispiele des Screenings der Peptidbibliothek sind in Tabelle **17** aufgelistet. Nachdem ein Teil der Bibliothek getestet worden war, wurde Peptid **F51** als bestes Peptid ausgewählt und es wurden verschiedene Versuche unternommen, die Selektivität durch Modifikation der Peptidsequenz zu erhöhen.

Tabelle 17: Reaktionen der Peptidbibliothek mit dem Steroidgemisch aus 1-162 und 1-177



Peptidkatalyse - Ergebnisse

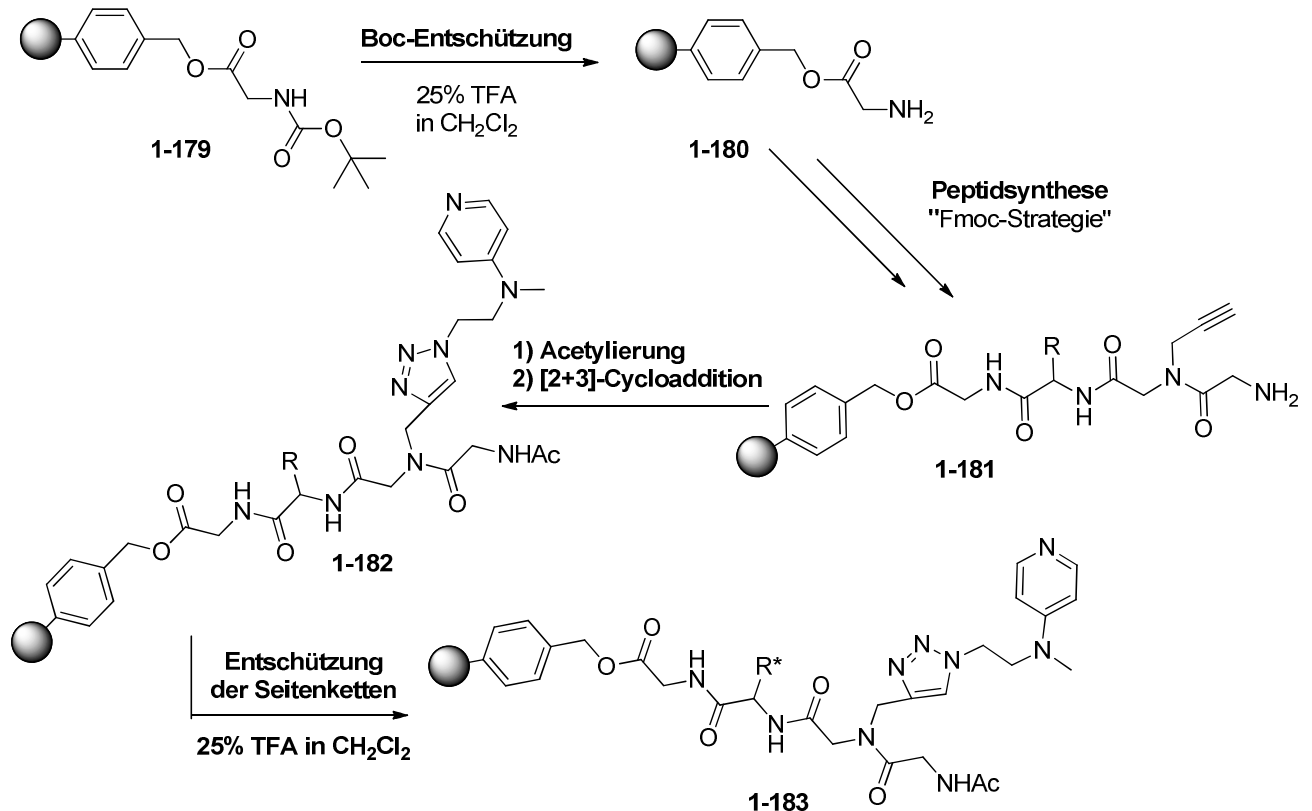
Nr.	Name	Verbindung		T [°C]	Sequenz Peptid N -> C ^[b]
		1-178	1-170		
1	DMAP ^[c]	1	1,5	RT	-
2	DMAP	1	1,4	RT	-
3	DMAP	1	1,1	-20	-
4	F14	1	3,6	RT	8SFQDFH
5	F20	1	1,3	RT	DL8PAFS
6	F27	1	3,1	RT	DVK8STD
7	F28	1	3,4	RT	DVK8STD
8	F35	1	4,3	RT	Q8QDKST
9	F51	1	6,3	RT	DTK8SDH
10	F74	1	2,7	RT	DTK8PHP
11	F75	1	3,6	RT	DTK8SAK
12	F80	1	3,9	RT	DTK8LFQ
13	F88	1	4,8	RT	LPK8SDH
14	F90	1	5,1	RT	KQH8SDH
15	F91	1	5,6	RT	SHL8SDH
16	F118	1	5,6	RT	LDTK8SDH
17	F119	1	6,7	RT	DTK8SDHL
18	F120	1	3,2	RT	QDTK8SDH
19	F121	1	3,9	RT	DTK8SDHT
20	F119	1	17,7	-20	DTK8SDHL

[a] Verhältnisse wurden mittels GC bestimmt, Ph₂O als interner Standard [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid, [c] 1.0 Äq. Ac₂O;

So wurden jeweils drei Peptide der Sequenz von **F51** durch zufällig gewählte neue Peptide ausgetauscht (Nr. **10-15**). Außerdem wurde die Sequenz von **F51** sowohl am C- als auch am N-Terminus um eine Aminosäure verlängert (Nr. **16-19**). Durch die Modifikation der Sequenz konnte teils eine Verschlechterung (**F120**), aber auch eine leichte Verbesserung (**F119**) der Selektivität beobachtet werden. Dies bedeutet zwar, dass es möglich ist, durch eine kleine Veränderung der Peptidsequenz die Selektivität zu beeinflussen, jedoch konnte keine direkte Korrelation zwischen Sequenz und Selektivität gefunden werden. Folglich kann eine Peptidsequenz nicht gezielt verbessert werden. Erst durch zufällige Modifikation der Sequenz und Screening der Variationen ist es möglich, die Peptidkatalysatoren weiter zu optimieren. Wurde die Reaktion bei -20°C mit Peptid **F119** als Katalysator durchgeführt, konnte die Selektivität auf 18:1 gesteigert werden (Nr. **20**).

1.3.8 Selektive Reaktionen mit Peptiden auf der Festphase

Alle hergestellten und verwendeten Peptide wurden mittels Festphasensynthese synthetisiert und vor der Katalyse von der festen Phase abgespalten. Da Katalysatoren an Festphasen leicht abtrennbar sind und zudem mehrfach wiederverwendet werden können, wurde untersucht, ob es möglich ist die verwendeten Peptide an einer Festphase zu immobilisieren.^[57] Da bereits die Peptidsynthese an einer Festphase durchgeführt wurde, wäre es die einfachste Lösung, dass die Peptide nicht von dem entsprechenden Harz abgespalten werden. Peptide der Fmoc-Strategie, die nicht von dem Polystyrolharz abgespalten werden, besitzen aber noch Seitenkettenschutzgruppen, die erst bei der Abspaltung von der Festphase entfernt werden. Da Peptide mit Seitenkettenschutzgruppen andere Eigenschaften besitzen, wurde das Harz so gewählt, dass eine Abspaltung der Schutzgruppen der Seitenketten möglich ist, ohne dass das Peptid von dem Harz abgespalten wurde. Statt dem üblichen *Rink-Amid MBHA*-Harz wurde deshalb für die Fmoc-Strategie ein *Merrifield*-Harz verwendet, das mit Boc-Glycin als Linker vorbeladen war.



Schema 53: Übersicht zur Synthese von festphasengebundenen Peptidkatalysatoren

Der Ablauf der Synthese der festphasengebundenen Peptide ist in Schema **53** zu sehen. Ausgehend von einem mit Boc-Glycin beladenen *Merrifield*-Harz wurde die Boc-Schutzgruppe entschützt und das Peptid nach der bereits beschriebenen Fmoc-Strategie aufgebaut. Im Anschluss daran wurde das Peptid am *N*-Terminus acetyliert und das DMAP-Azid **1-58** durch 1,3-dipolare Cycloaddition an das Peptid gebunden. Im letzten Schritt wurden die Seitenkettenschutzgruppen durch Behandlung mit 25%iger TFA-Lösung in Dichlormethan entfernt. Mit dieser Methode wurde Peptid **F02** an einem *Merrifield* Harz (**1-184**) hergestellt (Abbildung **13**).

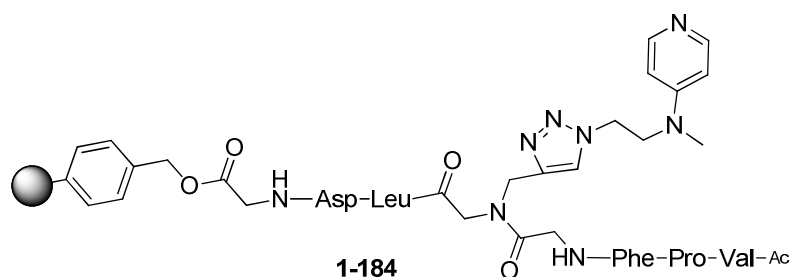
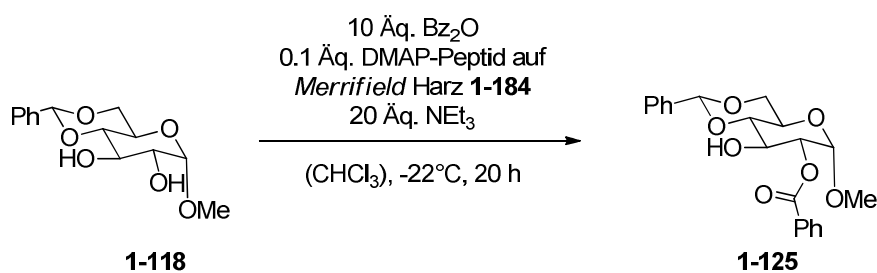


Abbildung 13: Peptid **F02** immobilisiert an einem *Merrifield*-Polystyrolharz

Das verwendete *Merrifield* Harz ohne Peptid besaß eine Beladung von 2 mmol/g. Für das Harz mit Peptid **F02** (**1-184**) wurde eine theoretische maximale Beladung von 0.34 mmol/g berechnet, die für alle nachfolgenden Reaktionen verwendet wurde.

Tabelle 18: Testreaktionen mit Peptid an der Festphase

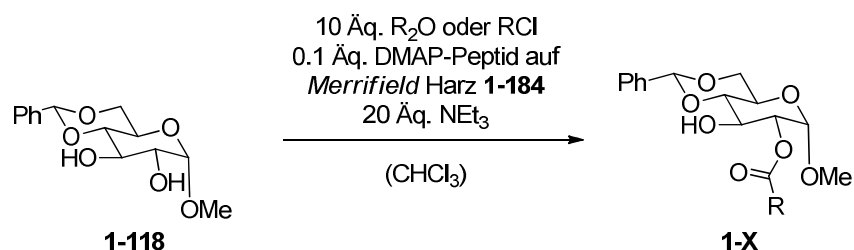


Peptid auf Harz	Sequenz Peptid N → C ^[b]	Durchführung mit demselben Harz	Ausbeute [%] ^[a]
F02	VPF8LD	1	85
F02	VPF8LD	2	71
F02	VPF8LD	3	88 ^[c]

[a] isolierte Ausbeute, [b] *N*-Terminus Ac-geschützt, *C*-Terminus über Glycinlinker an Merrifield Harz gebunden, [c] Harz wurde vor Benutzung mit 95/5 CH₂Cl₂/MeOH + 3 % NEt₃ gewaschen und getrocknet;

Als Testreaktion für das beladene Harz wurde die Benzoylierung des Zuckerderivates **1-118** verwendet. Mit dem Testsystem wurden drei Reaktionen mit dem gleichen Katalysatorharz durchgeführt (Tabelle **18**). Die erste Reaktion mit dem Katalysatorharz lieferte mit 85% eine Ausbeute im Bereich der Ausbeute des freien Peptides. Bei der zweiten Reaktion sank die Ausbeute auf 71% und es konnten Nebenprodukte beobachtet werden. Dies bedeutet entweder, dass die Selektivität des Katalysators abnimmt, oder dass der Katalysator auf dem Harz nach der ersten Reaktion noch als Aktivester vorliegt. Da das Harz bei der zweiten Durchführung bereits bei Raumtemperatur zum Substrat gegeben wurde, könnten Aktivester auf dem Harz bereits mit dem Substrat reagieren und für Nebenreaktionen sorgen. Aus diesem Grund wurde für die dritte Durchführung derselben Reaktion mit demselben Katalysator das Harz vor der Reaktion mit einer Mischung aus Methanol, Dichlormethan und Triethylamin gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet um eventuell vorhandene Aktivester auf dem Harz zu entfernen. Daneben wurde das Harz auch erst bei tiefen Temperaturen zur Reaktion zugegeben. Dadurch konnte im dritten Zyklus der Reaktion eine erneut hohe Ausbeute von 88% erreicht werden. Dies spricht auch dafür, dass der Katalysator während der Reaktion nicht zerstört wurde und für weitere Reaktionen wiederverwendet werden kann.

Tabelle 19: Reaktion von Glycosid 1-118 mit verschiedenen Acylierungsreagenzien



Eintrag	Nr. 1-X	R ₂ O R =	RCl R =	T [°C]	Ausbeute [%] ^[a]
1	1-185	Acetyl	-	-22	82
2	1-186	Caproyl	-	-22	66
3	1-125	-	Benzoyl	-40	96
4	1-187	-	<i>o</i> -Nitrobenzoyl	-40	90
5	1-188	-	<i>o</i> -Toluoyl	-40	85
6	1-189	-	<i>o</i> -Fluorobenzoyl	-40	84

[a] isolierte Ausbeuten, Katalysatorharz wurde wiederverwendet.

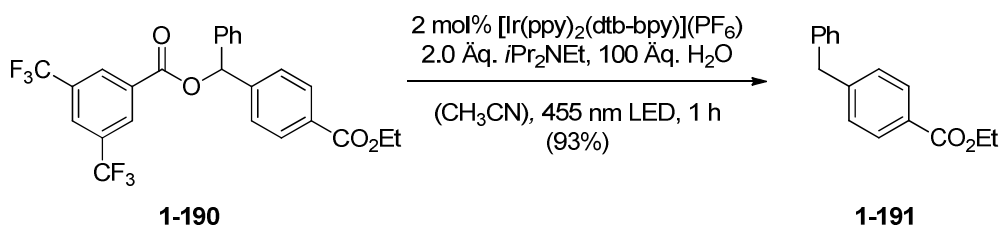
Mit dem Festphasenkatalysator wurde auch untersucht, ob andere Acylierungsreagenzien oder andere Reste am Acylierungsreagenz verwendet werden können (Tabelle 19). Dabei konnten neben ausgewählten Alkylanhidriden auch verschiedene Arylsäurechloride in Ausbeuten von 66-96% verwendet werden. Im Fall von Benzoylchlorid ist die Ausbeute mit 96% sogar höher als mit Benzoessäureanhydrid, wobei die Temperatur auf -40°C herabgesetzt wurde.

1.3.9 Deoxygenierung benzoilylierter Verbindungen

Stand der Forschung

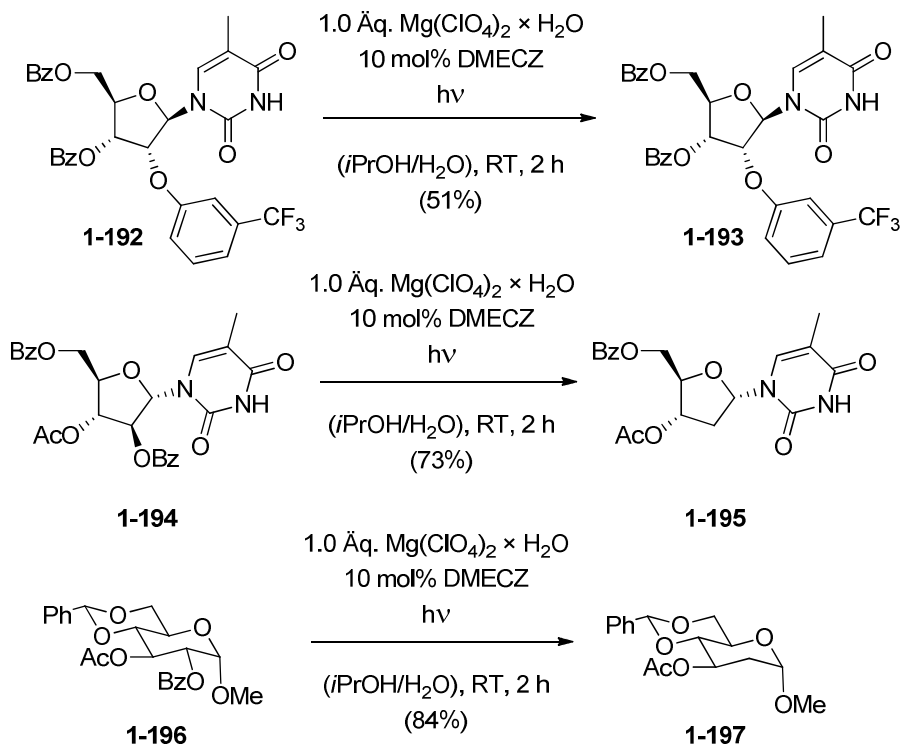
Die Veresterung von Alkoholen dient nicht nur als Schutzgruppe, sondern speziell Benzoate und deren Derivate sind dafür bekannt, unter bestimmten Bedingungen Deoxygenierungsreaktionen einzugehen. ^[58,59,60]

Reiser et al. ^[61] konnten zeigen, dass sie in der Lage sind 3,5-Bis(trifluoromethyl)-benzoate mit Hilfe von sichtbarem Licht zu deoxygenieren. Als Beispiel lieferte die Deoxygenierung des Benzoessäureethylesterderivates **1-190** die deoxygenierte Verbindung **1-191** in einer Ausbeute von 93% (Schema **54**).



Schema 54: Deoxygenierung mit sichtbarem Licht

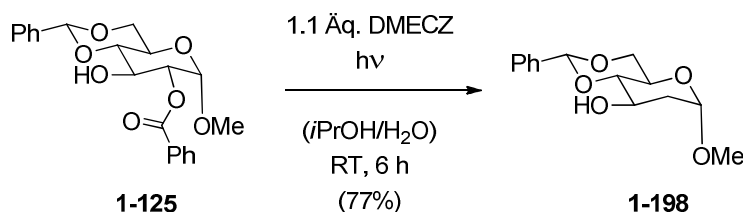
Da die Deoxygenierung mit sichtbarem Licht nur an aktivierten Substraten durchgeführt werden konnte, ist eine andere Methode nötig, um auch nicht aktivierte Benzoate zu deoxygenieren. *Rizzo et al.* ^[58,60] konnten zeigen, dass sich verschiedene Benzoate auch unter UV-Licht und mit Hilfe des Sensitziers 3,6-Dimethyl-9-ethylcarbazol (DMECZ) deoxygenieren lassen (Schema **55**). Neben den Nukleosiden **1-192** und **1-194** konnte so auch das vollgeschützte Benzylidenacetal **1-196** in sehr guter Ausbeute von 84% deoxygeniert werden.



Schema 55: Deoxygenierung von verschiedenen Verbindungen mit UV-Licht

Ergebnisse

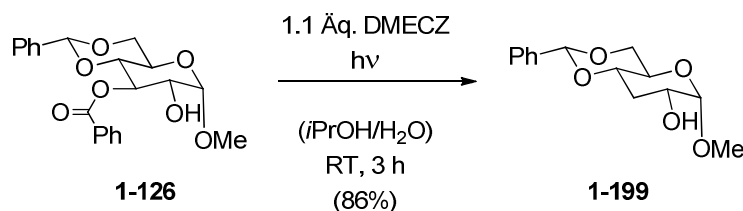
Da in dieser Arbeit selektiv geschützte Benzoate hergestellt wurden, wurden diese im Gegensatz zur Literatur in Gegenwart von freien Hydroxygruppen deoxygeniert. Unter leicht veränderten Bedingungen konnte somit Verbindung **1-125** direkt mit einer Ausbeute von 77% in die Deoxoverbindung **1-198** überführt werden (Schema 56).



Schema 56: Deoxygenierung von Benzoat 1-125

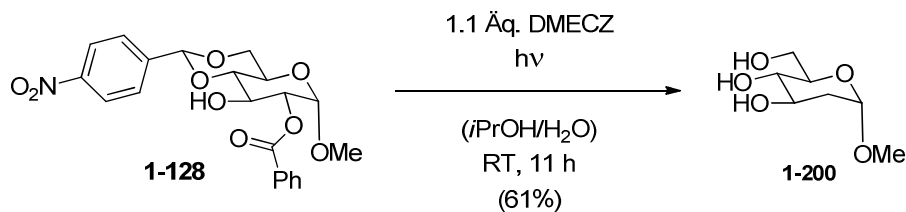
Obwohl in der Literatur nur vollgeschützte Substrate verwendet wurden, war die Deoxygenierung auch in Anwesenheit von freien Alkoholen möglich. Der Sensitizer wurde in der Literatur bereits in katalytischen Mengen verwendet. Aufgrund von Erfahrungen mit Deoxygenierungen an anderen Systemen in der Masterarbeit von *Arik L. Möller*^[43] wurde 3,6-Dimethyl-9-ethylcarbazol (DMECZ) in den verwendeten Substraten jedoch in äquimolaren Mengen verwendet. Auf Magnesiumperchlorat als Additiv wurde komplett verzichtet, da das Salz keinen erkennbaren Einfluss auf die Reaktion hatte.

Da bei der unselektiven Reaktion zu Verbindung **1-118** mit DMAP auch Verbindung **1-126** als Nebenprodukt erhalten wurde, wurde diese auch unter den bereits verwendeten Bedingungen deoxygeniert.



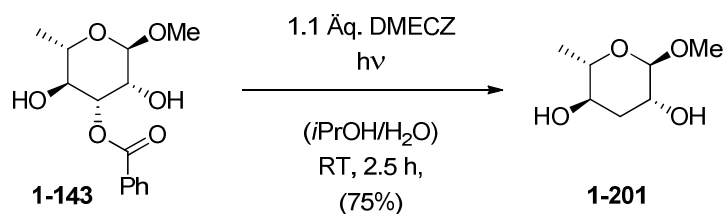
Schema 57: Deoxygenierung zu 3-Deoxozucker 1-199

Verbindung **1-126** konnte in guten Ausbeuten von 86% zum 3-Deoxozuckerderivat **1-199** deoxygeniert werden (Schema 57). Bei der Deoxygenierung des Nitrosubstrates **1-128** wurde nicht wie erwartet das deoxygenierte Acetal, sondern der freie Deoxozucker in 61% Ausbeute beobachtet (Schema 58).



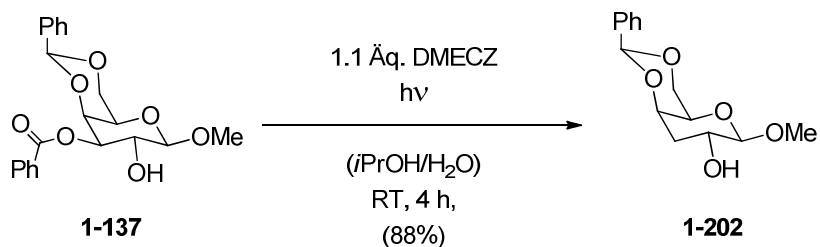
Schema 58: Deoxygenierung des Nitrosubstrates 1-128

Auch die Deoxygenierung des Rhamnosidderivates **1-143** lieferte in 75% Ausbeute das 3-Deoxorhamnosid **1-201** (Schema 59).



Schema 59: Deoxygenierung des Rhamnosides 1-143

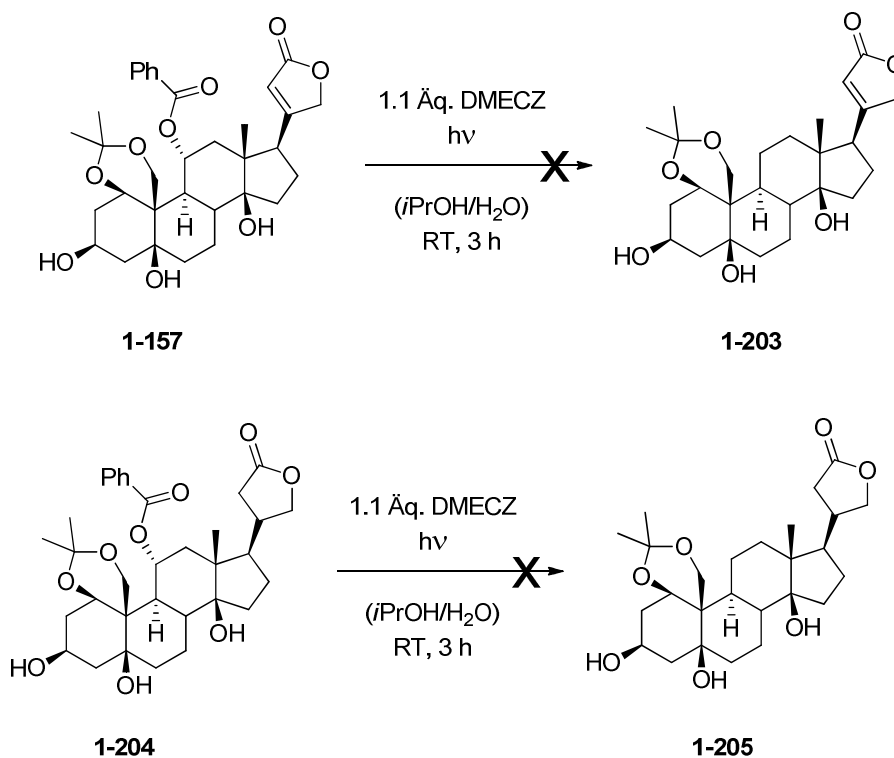
Das benzoylierte Substrat **1-137**, das wie bereits beschrieben ausgehend von α -Methylgalactopyranosid hergestellt wurde, konnte ebenfalls mit einer sehr guten Ausbeute von 88% deoxygeniert werden (Schema 60).



Schema 60: Deoxygenierung von Verbindung 1-137

Bei der Deoxygenierung des Oubageninderivates **1-157** konnte das entsprechende Produkt nicht isoliert werden und es wurden nur Zersetzungsprodukte beobachtet.

Auch die hydrierte Form von Verbindung **1-204** führte zu keinem isolierbaren Produkt (Schema **61**).

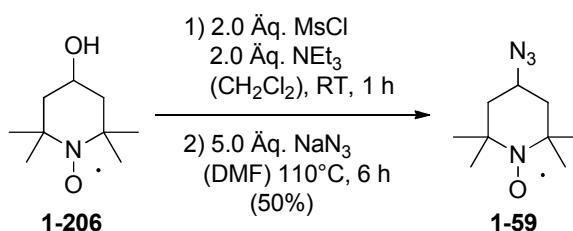


Schema 61: Deoxygenierungsversuche mit den Benzoaten 1-157 und 1-204

Im Vergleich zu anderen Deoxygenierungen wurden für die verwendeten Defunktionalisierungen keine giftigen Metallreagenzien verwendet. Auch der Gebrauch von Wasser als Lösungsmittel und UV-Licht als Energiequelle zeigt, dass es sich bei dieser Reaktion um eine sehr umweltfreundliche und trotzdem sehr effektive Alternative zu den bekannten Defunktionalisierungsreaktionen handelt.

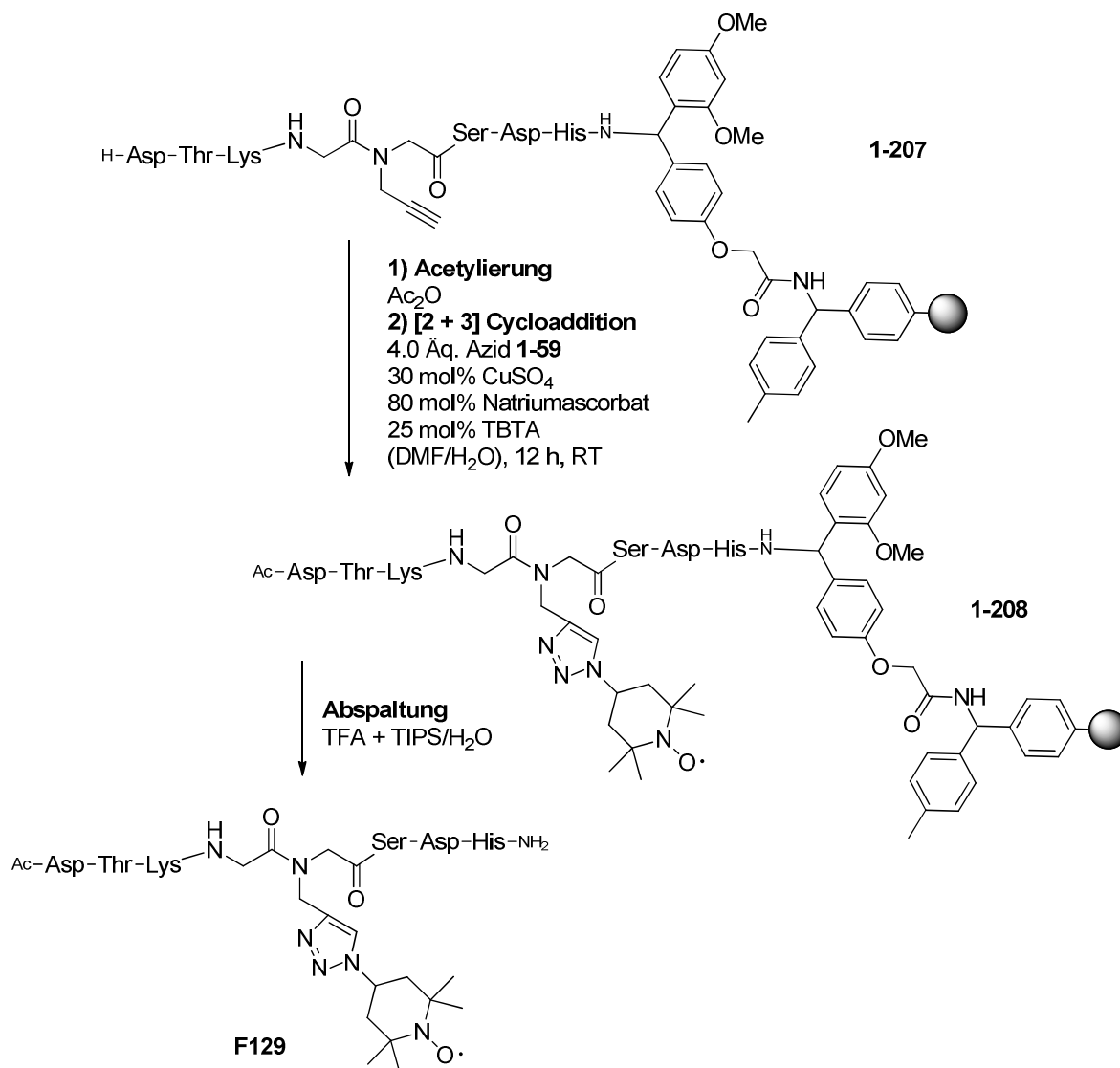
1.3.10 Oxidationsaktive Peptide

Neben DMAP-Derivaten können auch andere katalytisch aktive Azide an die Linkeraminosäure gekuppelt werden. Als oxidationsaktives Azid wurde dafür das TEMPO-Azid **1-59** ausgewählt. Dieses konnte aus dem kommerziell erhältlichen 4-Hydroxy-TEMPO durch Überführung des Alkohols in das Mesylat und anschließender Azidierung mit Natriumazid in einer Ausbeute von 50% hergestellt werden (Schema **62**).



Schema 62: Synthese des TEMPO-Azidderivates **1-59**

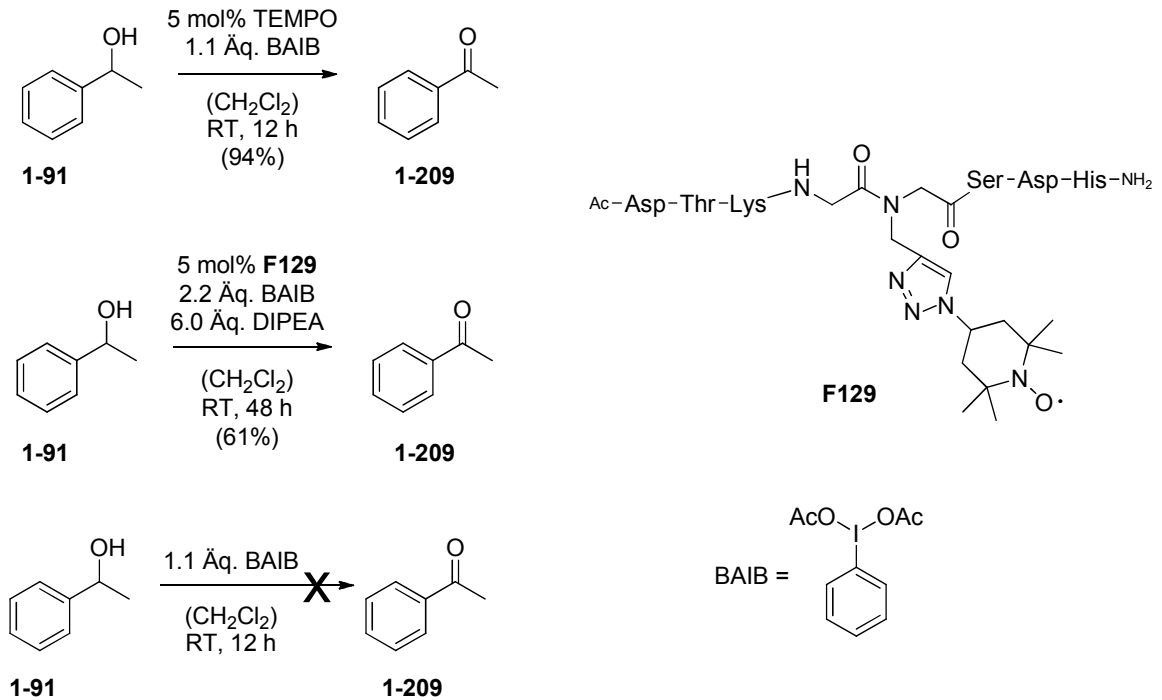
Die Synthese des TEMPO-Peptides **F129** mit Hilfe von Azid **1-59** ist in Schema **63** zu sehen. Der Aufbau des Peptidgrundger\u00fcstes erfolgte dabei \u00fcber die bereits beschriebene Fmoc-Strategie. Das fertige Peptid mit der Linkeraminos\u00e4ure wurde anschlie\u00dfend am *N*-Terminus acetyliert und mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition mit dem TEMPO-Azid **1-59** gekuppelt. Durch Abspaltung des Peptides von der Festphase konnte das freie Peptid **F129** erhalten werden.



Schema 63: Übersicht über die Synthese von TEMPO-Peptid F129

Als Nachweis der Aktivität des TEMPO Peptides wurde die Oxidation von 1-Phenylethanol durchgeführt, welches bereits für andere TEMPO-Derivate als Substrat verwendet wurde.^[62] Bei der Oxidation von 1-Phenylethanol mit TEMPO und BAIB konnte das Oxidationsprodukt Acetophenon in einer Ausbeute von 94% erhalten werden. Für die Oxidation ohne TEMPO wurde kein Produkt beobachtet (Schema 64). Unter Verwendung des Peptides **F129** konnten 61% des Produktes isoliert werden, wobei kein vollständiger Umsatz beobachtet wurde. Außerdem wurde die Menge an Cooxidationsmittel erhöht. Als weiteres Additiv wurde DIPEA zugesetzt, um das TFA-Salz des Peptides zu aktivieren und die Löslichkeit des Peptides zu erhöhen. Es konnte somit gezeigt werden, dass eine Oxidation mit Peptiden als TEMPO-Derivat möglich ist. Die verwendete Peptidsequenz für die

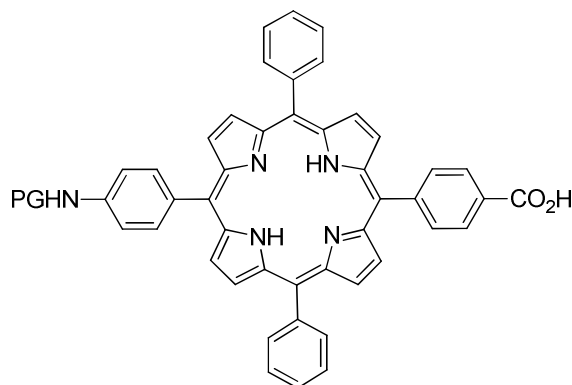
Oxidation wurde zufällig ausgewählt. Da die Peptidsequenz mit Threonin und Serin jeweils einen primären und einen sekundären Alkohol enthält, die ebenfalls mit der TEMPO-Struktur reagieren können, lässt sich die geringere Ausbeute der peptidkatalysierten Oxidation erklären.



Schema 64: Oxidation von 1-Phenylethanol mit TEMPO-Derivaten

1.3.11 Aminosäuren für die C-H-Bindungsaktivierung

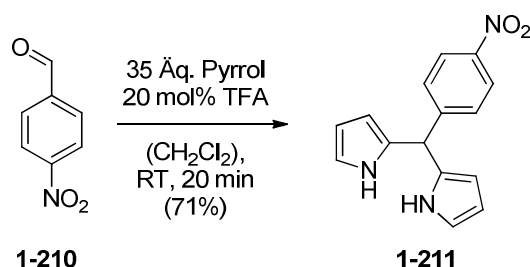
Als weitere katalytisch aktive Aminosäure für den Einbau in Peptiden wurden Porphyrine untersucht. In Kombination mit Metallen sind Porphyrine in der Lage C-H-Bindungen zu aktivieren. ^[63]



1-56

Abbildung 14: Porphyrinaminosäure 1-56

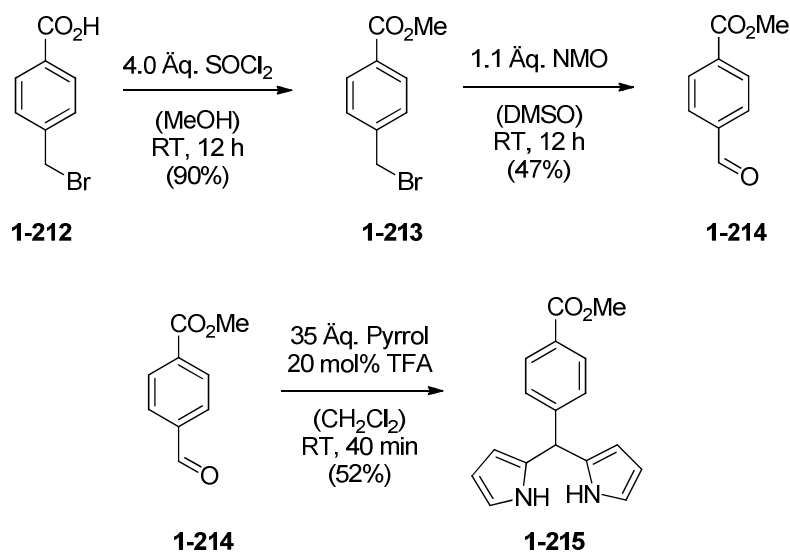
Als Synthesziel einer Porphyrinaminosäure wurde Verbindung **1-56** ausgewählt (Abbildung 14). Die Nitrovorstufe dieser Verbindung wurde bereits von *Reinhart et al.* ^[64] hergestellt und charakterisiert. Durch Reduktion der Nitrogruppe sollte daraus sehr einfach eine unnatürliche Aminosäure synthetisierbar sein. Da es sich hierbei um ein *trans*-AB₂C-Porphyrin handelt, das in *meso*-Position zwei gleiche und zwei verschiedene Substituenten besitzt, wurde die Syntheseroute nach *Lindsey et al.* ^[65] gewählt.



Schema 65: Synthese von Dipyrrromethan 1-211

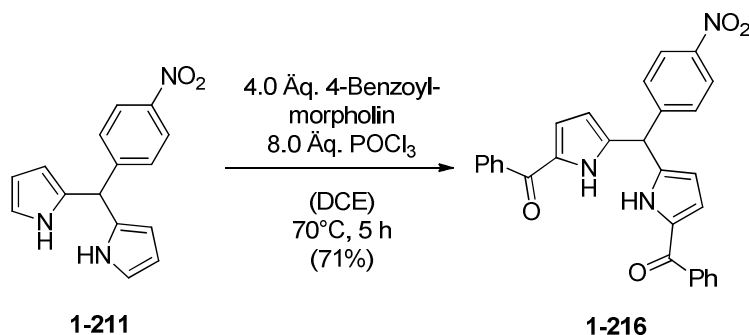
Nach der Methode wurden zuerst zwei Dipyrrromethane gebildet, die anschließend zum Porphyrin reagieren können. Dipyrrromethan **1-211** konnte aus *p*-Nitrobenz-

aldehyd durch säurekatalysierter Reaktion mit Pyrrol in einer Ausbeute von 71% erhalten werden (Schema 65).

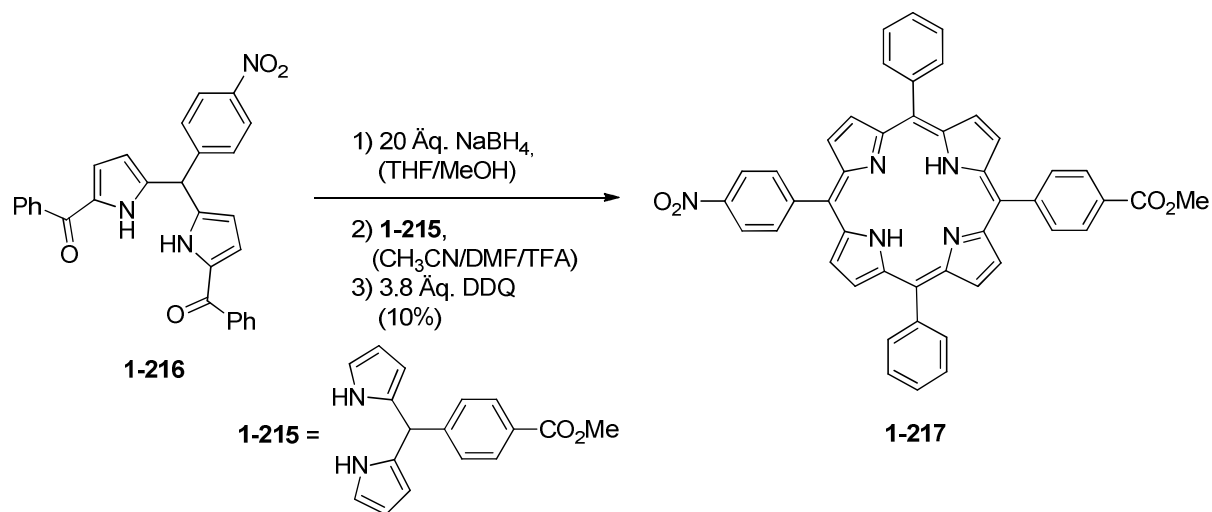


Schema 66: Synthese von Dipyrrromethan 1-215

Das zweite Dipyrrromethan **1-215** wurde aus 4-(Bromomethyl)-benzoesäure hergestellt (Schema 66). 4-(Bromomethyl)-benzoesäure wurde über das Säurechlorid mit einer Ausbeute von 90% in den Methylester überführt, der durch Oxidation mit 4-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) in 47% den Aldehyd **1-214** lieferte. Durch säurekatalysierte Reaktion von Aldehyd **1-214** mit Pyrrol wurde Dipyrrromethan **1-215** in 52% Ausbeute erhalten. Im nächsten Schritt wurde Dipyrrromethan **1-211** durch Diacylierung mit *in situ* gebildetem Benzoylchlorid in das diacylierte Dipyrrromethan **1-216** mit 71% Ausbeute umgesetzt. (Schema 67).



Schema 67: Acylierung von Verbindung 1-211



Schema 68: Synthese von Porphyrin 1-217

Durch Kondensation des diacylierten Dipyrromethan **1-216** mit Dipyrromethan **1-215** und durch die Oxidation mit DDQ wurde Porphyrin **1-217** in einer Ausbeute von 10% erhalten (Schema **68**). Aufgrund der geringen Gesamtausbeute und aufgrund von mangelnder Flexibilität der Amino- und der Säuregruppe wurde die Synthese zu Aminosäure **1-56** nicht weiter verfolgt. Stattdessen wurde die Synthese von Porphyrin **1-218** betrachtet, welches durch eine CH₂-Einheit zwischen Aromat und den Aminosäurefunktionen mehr Flexibilität für einen Einsatz in Peptiden bekommen sollte (Abbildung **15**).

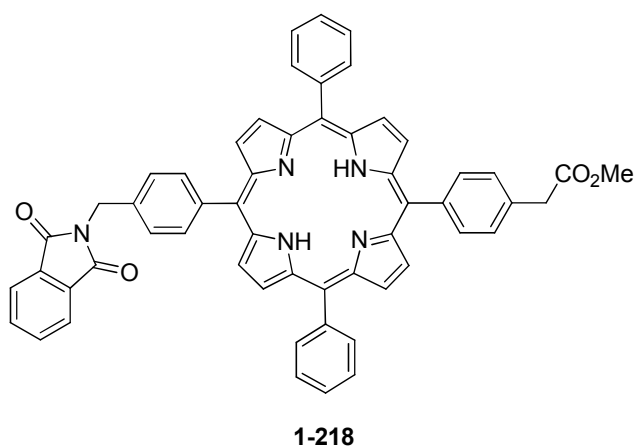
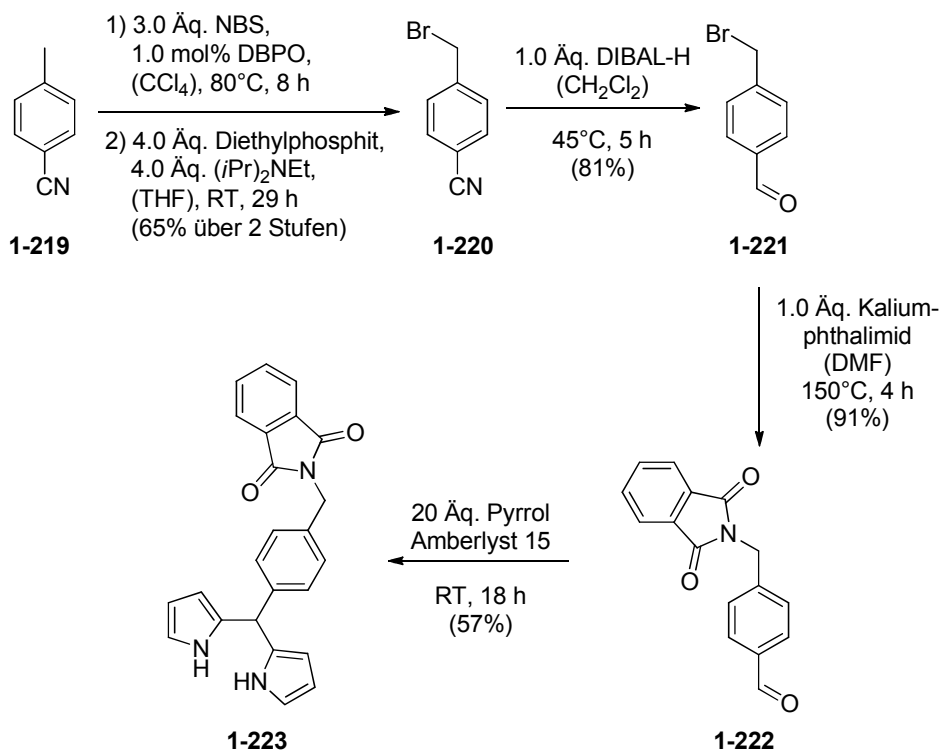


Abbildung 15: Porphyrin 1-218

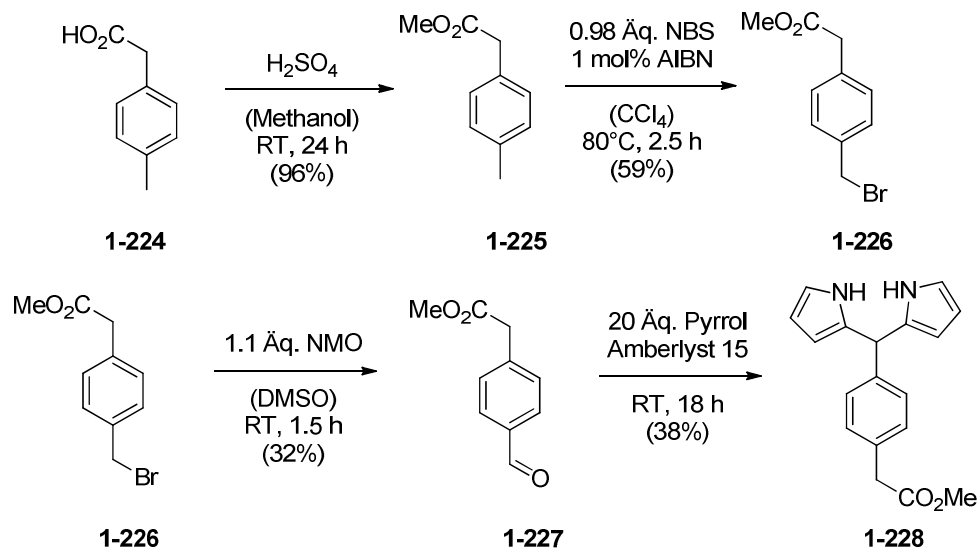
Da es sich hierbei ebenfalls um ein *trans*-AB₂C-Porphyrin handelt, wurde das Porphyrin aus ebenfalls zwei verschiedenen Dipyrromethanen aufgebaut. Dipyrromethan **1-223** wurde ausgehend von *p*-Tolunitril hergestellt (Schema **69**). *p*-Tolunitril

wurde dabei zuerst mit einer Ausbeute von 65% an der Seitenkette bromiert und das Nitril mit DIBAL-H zu Aldehyd **1-221** in 81% Ausbeute reduziert. Der Bromidrest von Aldehyd **1-221** wurde mittels *Gabrielsynthese* mit einer Ausbeute von 91% in das Phthalimid **1-222** überführt. Im letzten Schritt wurde das Dipyrrromethan **1-223** aus dem Aldehyd **1-222** durch säurekatalysierte Reaktion mit Pyrrol in 57% Ausbeute aufgebaut.



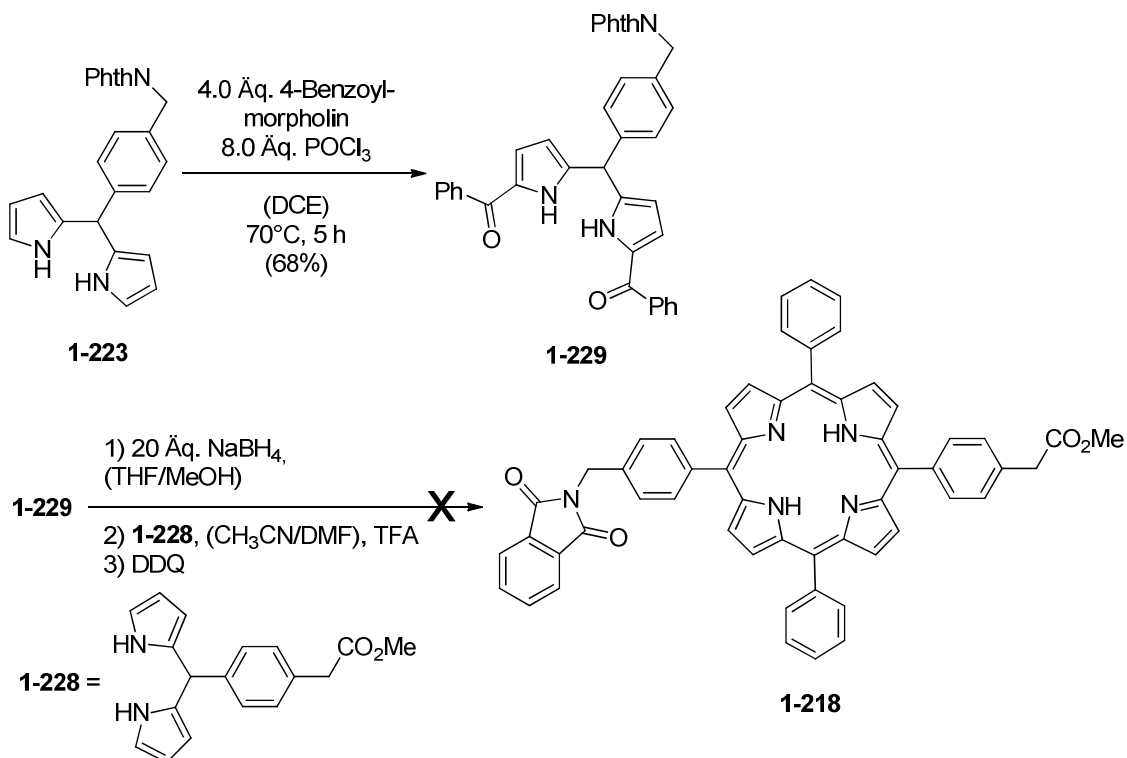
Schema 69: Synthese von Dipyrrromethan **1-223**

Das zweiten Dipyrrromethans **1-228** wurde ausgehend von 4-Methylphenylessigsäure synthetisiert (Schema **70**). Durch säurekatalysierte Veresterung wurde zuerst der Methylester **1-225** mit einer Ausbeute von 96% hergestellt. Die Bromierung der Seitenkette mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) lieferte in 59% Ausbeute das Bromid **1-226**, das mit NMO in 32% Ausbeute zu Aldehyd **1-227** oxidiert werden konnte. Die säurekatalysierte Reaktion mit Pyrrol lieferte im letzten Schritt das Dipyrrromethan **1-228** mit 38% Ausbeute.



Schema 70: Synthese von Dipyrrromethan 1-228

Zweifache Acylierung mit Dipyrrromethan **1-223** lieferte das diacylierte Dipyrrromethan **1-229** in einer Ausbeute von 68%. In der anschließenden Reaktion mit Dipyrrromethan **1-228** konnte das erwartete Porphyrin **1-218** nicht isoliert werden (Schema 71).



Schema 71: Synthese von Porphyrin 1-218 nach Lindsey et al.

Da für die Festphasensynthese von Peptiden ein großer Überschuss an Aminosäuren benötigt wird und die beschriebene Porphyrinsynthese zu Porphyrin **1-218** nicht erfolgreich war, wurden die beschriebenen Aminosäure nicht als ideale Aminosäure eingestuft und die Synthesen in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

1.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten verschiedene DMAP-Aminosäurederivate hergestellt werden (Abbildung 16).

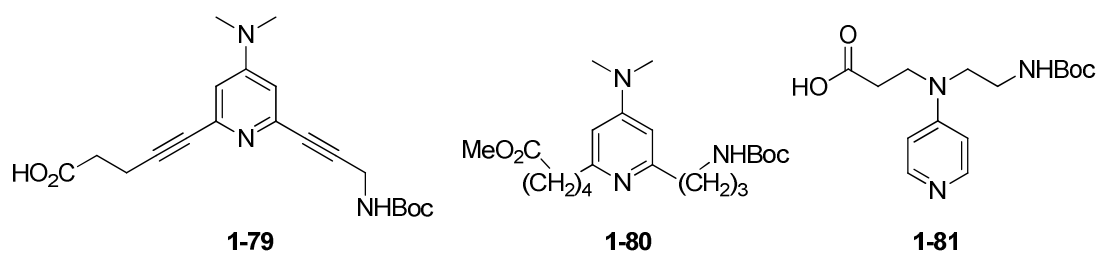


Abbildung 16: Hergestellte DMAP-Aminosäuren

Aus diesen Aminosäuren konnte Verbindung **1-81** als katalytisch aktiv identifiziert und für den Aufbau von 28 katalytisch aktiven kurzen Peptiden verwendet werden. Des Weiteren wurde in dieser Arbeit auch ein Zwei-Komponenten-System für die Modifikation von Peptiden mit Katalysatoren entwickelt. Dafür wurde Aminosäure **1-101** synthetisiert, die mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition mit Azidkatalysatoren wie dem DMAP-Azid **1-58** gekuppelt werden kann (Abbildung 17). Mit dem DMAP-Azid wurden 155 katalytisch aktive Peptide hergestellt.

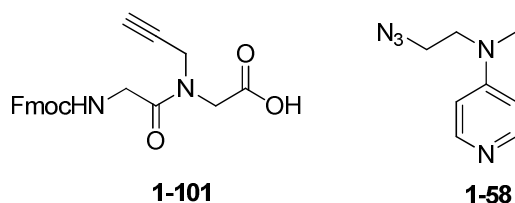
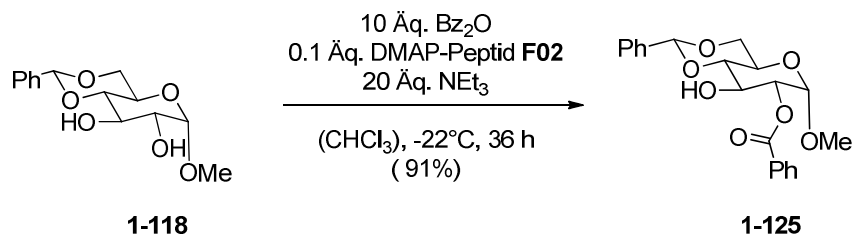


Abbildung 17: Zwei-Komponenten-System aus Alkinaminosäure und DMAP-Azid

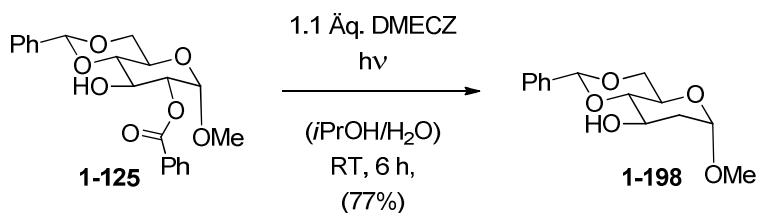
Mit der vorhandenen Bibliothek an Peptiden konnten Reaktionen wie die Benzoylierung von Verbindung **1-118** chemoselektiv durchgeführt werden (Schema 72).



Schema 72: Selektive Benzoylierung von Verbindung 1-118

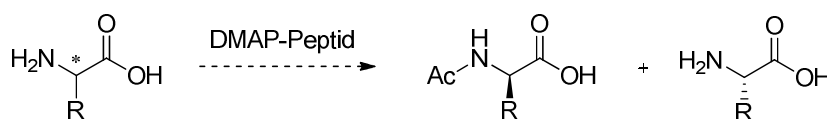
Dabei konnte sowohl für inter- als auch für intramolekulare Beispiele ein Peptid aus der vorhandenen Bibliothek gefunden werden, das die gewünschte Reaktion chemoselektiv durchführen konnte. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die katalytisch aktiven Peptide an eine Festphase gebunden werden können, ohne an Reaktivität zu verlieren. So konnte ein festphasengebundener Katalysator entwickelt werden, der nach Abschluss der Reaktion wiederverwendet werden kann.

In Rahmen dieser Arbeit konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die selektiv hergestellten Benzoate ohne weitere Schutzgruppenmodifikation in die entsprechenden Deoxoverbindungen überführt werden konnten (Schema 73). Dabei wurden zinnfreie und umweltfreundliche Reaktionsbedingungen verwendet, die gute Ausbeuten lieferten.



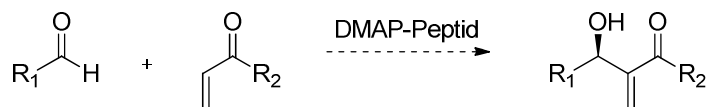
Schema 73: Deoxygenierung von Verbindung 1-125

Da die hergestellten Peptide einen DMAP-Katalysator enthalten, sollten sie für jede DMAP-katalysierte Reaktion einsetzbar sein. So könnten sie für die Racematspaltung von sekundären Alkoholen oder von Aminosäuren verwendet werden (Schema 74).^[66]



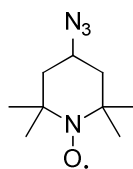
Schema 74: Potentielle Racematspaltung von Aminosäuren mit DMAP-Peptiden

Auch für die enantioselective Durchführung einer *Morita-Baylis-Hillman* Reaktion könnten die DMAP-Peptide verwendet werden (Schema 75).^[67]



Schema 75: *Baylis-Hillman* Reaktion

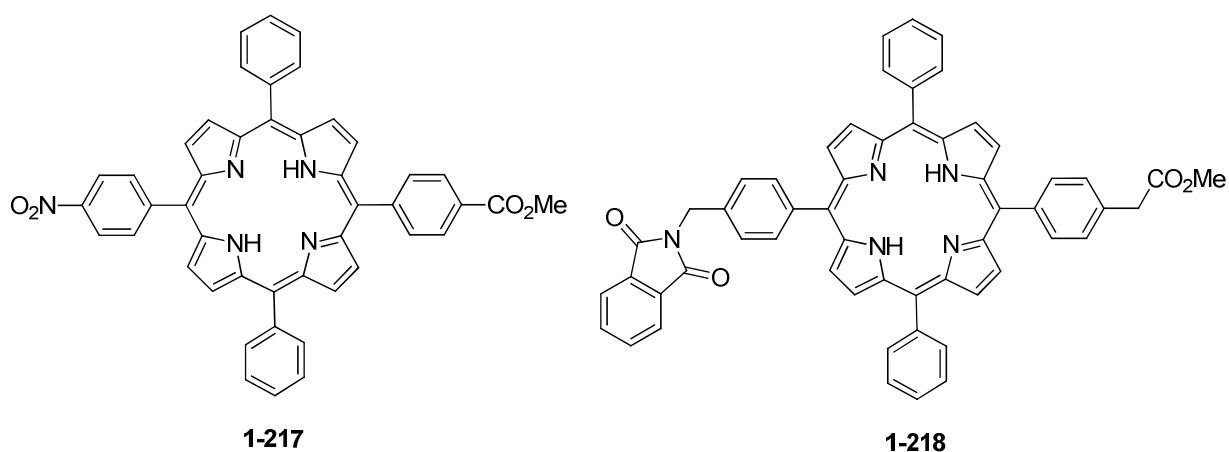
Neben den DMAP-Peptiden konnte im Rahmen dieser Arbeit auch das TEMPO-Derivat **1-59** in ein Peptid eingebaut und für die Oxidation eines sekundären Alkohols verwendet werden (Abbildung 18).



1-59

Abbildung 18: TEMPO-Azid

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit die Synthesen zu geschützten Vorstufe von Porphyrinaminosäuren und deren Nutzbarkeit für die Synthese von katalytisch aktiven Peptiden untersucht (Abbildung 19).

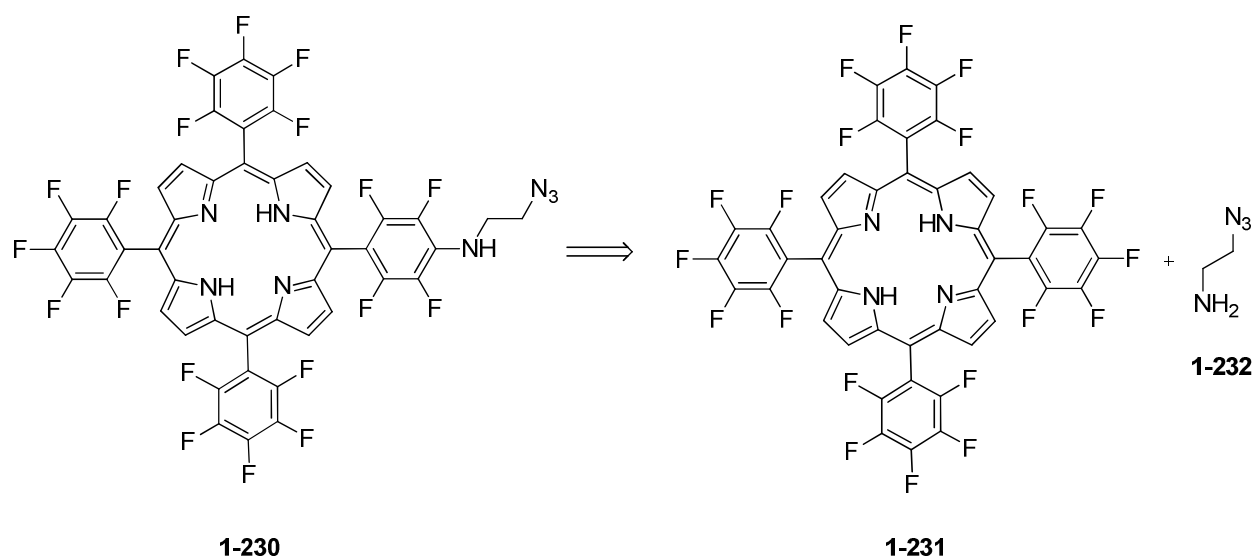


1-217

1-218

Abbildung 19: Porphyrinaminosäurevorstufen **1-217** und **1-218**

Die Aminosäurevorstufe **1-217** konnte im Rahmen dieser Arbeit hergestellt werden. Die Synthese zu Porphyrin **1-218** konnte nicht erfolgreich beendet werden. Da die Synthese zu den Porphyrinen dabei relativ lang ist und die Ausbeuten eher gering waren, wurden beide Aminosäuren als nicht geeignet für den Einbau in Peptide befunden. Für die Peptidsynthese werden große Mengen an Reagenzien benötigt, was eher für den Einsatz der Zwei-Komponenten-Methode mit einem geeigneten Porphyrinazid spricht. Als mögliches Porphyrinazid könnte dafür die perfluorierte Verbindung **1-230** verwendet werden (Schema **76**).



Schema 76: Perfluoriertes Porphyrinazid 1-230 mit möglicher Synthese

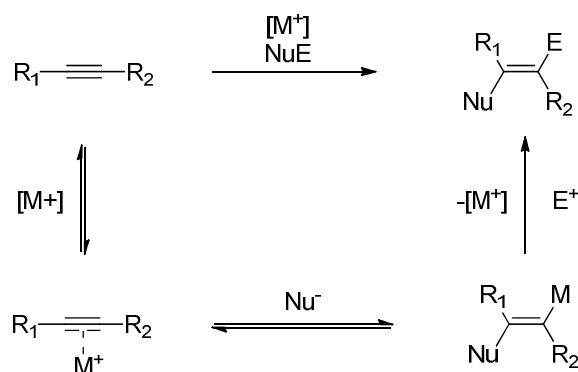
Azid **1-230** sollte durch nukleophile aromatische Substitution von Amin **1-232** an dem perfluorierten Porphyrin **1-231** analog der Literatur herstellbar sein. ^[68] Mit dem käuflich erhältlichen Porphyrin **1-231** und dem literaturbekannten Azid **1-232** würde somit ein schneller Zugang zu den gewünschten Porphyrinkatalysatoren erhalten werden, der auch in größeren Mengen durchführbar wäre. ^[69]

2. Alternativen zur Silberaktivierung von Gold-(I)-Katalysatoren

2.1 Einleitung

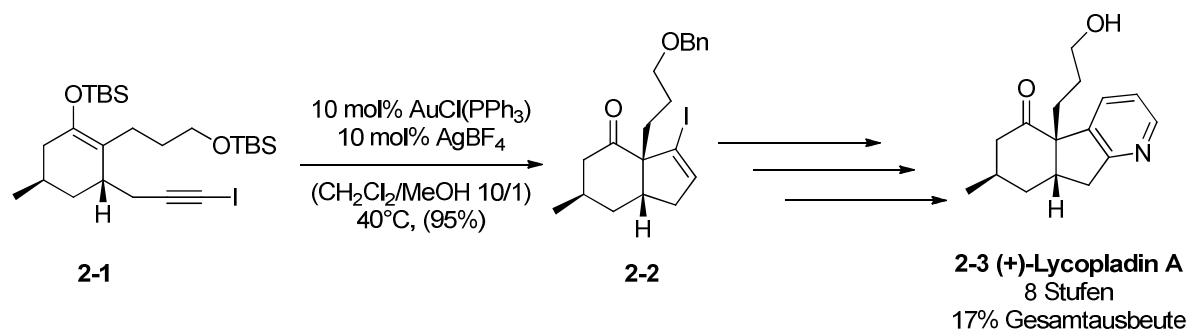
2.1.1 Goldkatalysierte Reaktionen

Neben der Entwicklung von neuen chemoselektiven Reaktionen spielt die Übergangsmetallkatalyse in der modernen Chemie eine bedeutende Rolle, da sie es ermöglicht, aus relativ einfachen Strukturen komplexe Systeme aufzubauen. So können homogene Goldkatalysatoren aufgrund ihrer *Lewis*-acidität C-C-Mehrfachbindungen selektiv gegenüber dem Angriff von Nukleophilen aktivieren. ^[70] Ein vereinfachter Mechanismus dazu ist in Schema 77 abgebildet.



Schema 77: Aktivierung von Alkinen

Gold-(I)-Katalysatoren zeigen dabei eine hohe Chemoselektivität und Toleranz gegenüber anderen funktionellen Gruppen. Daneben sind Gold(I)-Katalysatoren relativ gut handhabbar, da sie an der Luft nicht sofort oxidiert werden. Aufgrund der guten Eigenschaften wurde die Goldkatalyse bereits für viele unterschiedliche Reaktionen wie Cyclisierungen, Cycloisomerisierung und Cycloadditionen verwendet. ^[71,72,73] Auch in der Naturstoffsynthese wurden bereits goldkatalysierte Reaktionen verwendet um einen schnellen Zugang zu komplexen Strukturen zu erhalten. ^[74] So konnten *Toste et al.* zeigen, dass sie (+)-*Lycopladin A* mit Hilfe von Goldkatalyse über 8 Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 17% herstellen konnten (Schema 78).

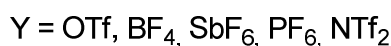
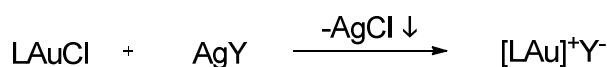


Schema 78: Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Lycopladin A

Als Schlüsselschritt der Synthese wurde eine goldkatalysierte Cyclisierung von Silylenolether **2-1** verwendet, die in sehr guten Ausbeuten von 95% den Bicyclus **2-2** lieferte, der in drei weiteren Schritten in den Naturstoff überführt werden konnte. ^[75]

2.1.2 Aktivierung von Goldkatalysatoren mit Silbersalzen

Um Reaktionen mit Gold-(I)-Katalysatoren durchführen zu können, wird in der Regel eine freie Koordinationsstelle am Metall benötigt. Eine häufig benutzte Methode ist dabei die Verwendung von Gold-(I)-chloriden. Diese werden in Kombination mit den Silbersalzen schwachkoordinierender Anionen zu den aktiven Goldkomplexen umgesetzt, wobei durch Ligandenaustausch Silberchlorid als Niederschlag aus der Reaktion ausfällt (Schema **79**).

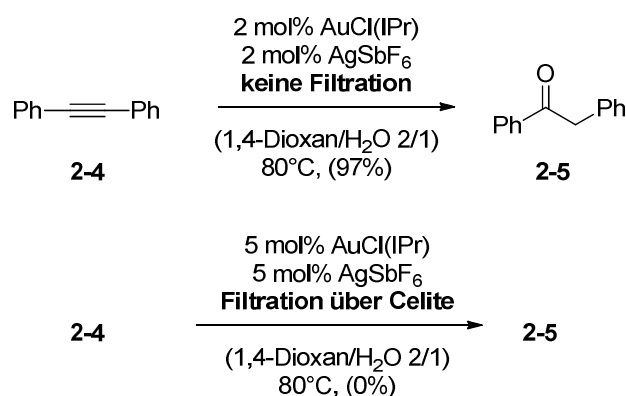


Schema 79: Synthese der aktiven Goldkomplexe

Diese sehr beliebte Aktivierungsmethode birgt jedoch einige Nachteile. Die verwendeten Silbersalze sind meist nur schwer handhabbar, da viele Silbersalze lichtempfindlich, hygroskopisch und schwer löslich in den meisten Lösungsmitteln sind. Daneben werden Silbersalze auch ohne Gold in katalytischen Reaktionen

verwendet und sind somit selbst in der Lage den Verlauf einer Reaktion zu beeinflussen, was zu unerwünschten Nebenreaktionen führen kann. ^[72,73,76]

Shi et al. ^[77] konnten für die Umsetzung von Alkin **2-4** zu Keton **2-5** zeigen, dass es einen Einfluss auf die Reaktion hat, ob der Katalysator *in situ* aktiviert wird, oder ob AgCl zuvor abfiltriert wurde (Schema **80**).



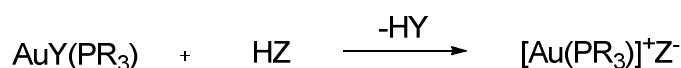
Schema 80: Hydratisierung von Alkin 2-4

Für die *in situ* Aktivierung von Alkin **2-4** konnte eine Ausbeute von 97% erreicht werden. Sobald jedoch AgCl vor der Reaktion abfiltriert wurde, fand die Reaktion nicht statt. Nur mit Silber als Katalysator konnte die Reaktion jedoch auch nicht durchgeführt werden. Die Autoren sprachen dabei von einem „Silbereffekt“, der dem Silber eine Beteiligung an der Reaktion zuschreibt oder einen bimetallicen Komplex vorschlägt.

Xu et al. ^[78] konnten zeigen, dass verschiedene goldkatalysierte Reaktion durch Zugabe von zusätzlichem Silbersalz verschlechtert wurden und die Silbersalze somit auch einen negative Einfluss haben können. ^[79] Deswegen werden silberfreie Goldkatalysatoren immer wichtiger als Alternative zur silberaktivierten Goldspezies.

2.1.3 Aktivierung von Goldkatalysatoren ohne Silber

Eine der ersten silberfreien Alternativen wurde von *Teles et al.* ^[80] vorgestellt. Dabei wurden methylierte Goldkomplexe *in situ* durch Zugabe von Brønsted-Säuren aktiviert, wobei als Nebenprodukt Methan entstand (Schema **81**).

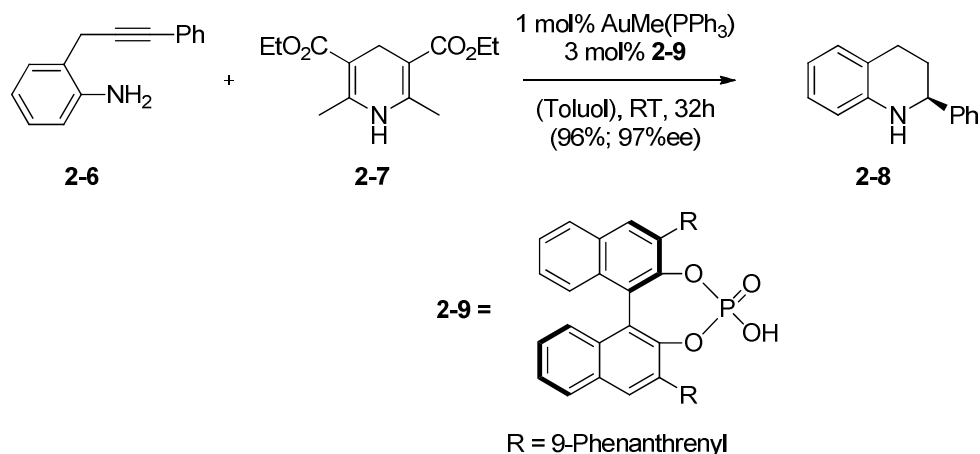


Y = Alkyl
 R = Aryl
 HZ = Brønsted Säure

Schema 81: Silberfreie Aktivierung von Alkygoldkomplexen

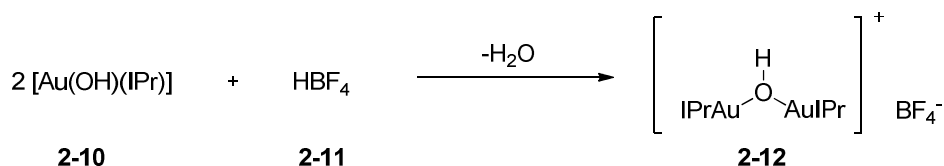
Diese einfache und effiziente Methode wurde von vielen anderen Gruppen aufgegriffen und mit verschiedenen Säuren für unterschiedliche Reaktionen verwendet. ^[81]

In einer intramolekularen Kaskade aus Hydroaminierung und Transferhydrierung konnten *Gong et al.* ^[82] das Prinzip der silberfreien Aktivierung auf enantioselektive Reaktionen anwenden. Durch die Aktivierung der achiralen Katalysatorvorstufe mit einer chiralen Säure, die daneben noch für eine Transferhydrierung verantwortlich ist, konnte Tetrahydroquinolin **2-8** in einer Ausbeute von 96% und einem Enantiomerenüberschuss von 97%ee hergestellt werden (Schema **82**).


Schema 82: Asymmetrische Katalyse mit achiralem Goldkatalysator und chiraler Säure

Trotz einiger Erfolge dieser Aktivierungsmethode sollte beachtet werden, dass für die Aktivierung starke Säuren verwendet wurden, die nicht viele funktionelle Gruppen tolerieren und auch katalytische Aktivität zeigen können. ^[83]

Eine ähnliche Aktivierung konnten *Nolan et al.* mit Hydroxygoldkomplexen zeigen. Durch Zugabe einer starken Säure konnten die Komplexe unter Wasserabspaltung *in situ* aktiviert werden (Schema **83**).



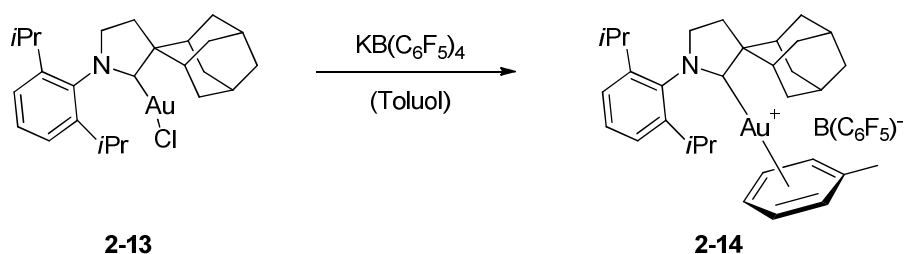
Schema 83: Aktivierung von Hydroxygoldkatalysatoren

Die derart hergestellten Katalysatoren konnten für eine Bandbreite an goldkatalysierten Reaktionen verwendet werden, jedoch ist hier erneut der Einsatz von starken Säuren nötig. ^[84] Alternativ konnten die säurefreien Katalysatoren auch in isolierter Form für Reaktionen verwendet werden. ^[85]

Als weitere silberfreie Goldkatalysatoren gibt es die von *Gagosz et al.* ^[86] vorgestellten Bis-(trifluormethansulfonyl)imidate. Die luft- und feuchtigkeitsstabilen Salze wurden zwar aus den entsprechenden Silbersalzen hergestellt, sind jedoch so stabil, dass sie durch Umkristallisation gereinigt werden können und teilweise bereits käuflich erhältlich sind. Aufgrund der Reaktivität der Salze wurden sie zu beliebten Katalysatoren für goldkatalysierte Reaktionen. ^[87,88]

Eine Methode zur Aktivierung der weitverbreiteten Goldchloridkatalysatoren konnte von *Gandon et al.* vorgestellt werden. Dabei wurden *Lewis*-Säuren in Form von Kupfersalzen als Additiv für die Aktivierung der Goldchloride verwendet. ^[89] Ebenfalls aus den Chloriden wurden mit den Silbersalzen schwachkoordinierender Anionen die von *Echavarren et al.* verwendeten Acetonitril-Komplexe hergestellt, die sich leicht reinigen und lagern lassen. ^[90]

Bertrand et al. ^[91] benutzten silberfreie Salze von schwachkoordinierenden Boraten für die Aktivierung von Goldchloridkatalysatoren, wobei die Aktivierung über das Kaliumsalz des Borates erfolgte (Schema 84). ^[92]

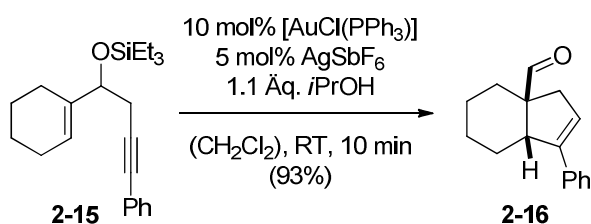


Schema 84: Aktivierung von Katalysator 2-13 mit Borat-Salz

Die derart hergestellten Katalysatoren konnten für verschiedene goldkatalysierte Hydroaminierungen und Hydroarylierungen verwendet werden, wobei der Katalysator auch *in situ* aktiviert wurde.^[93] Daneben gibt es auch vereinzelt Berichte über die Verwendung der Natrium- und Kaliumsalze des schwachkoordinierenden Borates $[\text{BAr}^{\text{F}}_4]^-$ (tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat).^[94]

2.2 Aufgabenstellung

Für die goldkatalysierte Cyclisierungs-Pinacol-Kaskade von Enin **2-15** zu Aldehyd **2-16** (Schema **85**) konnten *Kirsch et al.* ^[95,96] zeigen, dass sich das Edukt in Anwesenheit von Silberverbindungen zersetzt. Der verwendete Präkatalysator [AuCl(PPh₃)] musste vor der Reaktion mit 0.5 Äquivalenten AgSbF₆ aktiviert und durch Filtration gereinigt werden, um störendes Silberchlorid zu entfernen. Erst der durch Filtration gereinigte Katalysator konnte für die Kaskade verwendet werden.



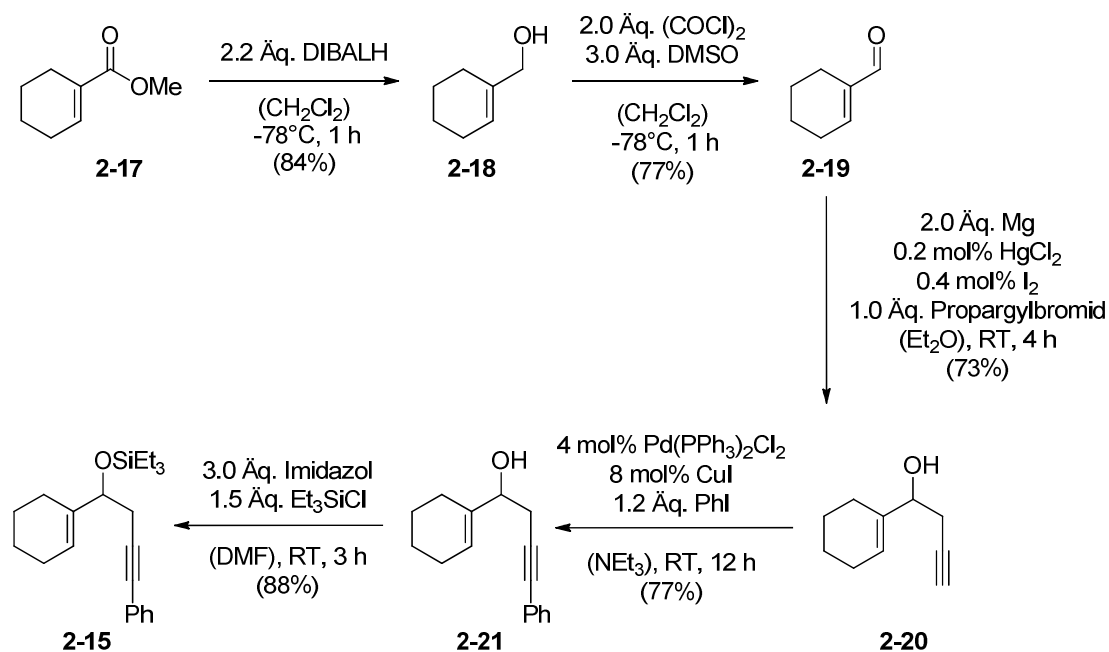
Schema 85: Goldkatalysierte Cyclisierungs-Pinacol-Kaskade

Da Silberkationen selbst in der Lage sind, Reaktionen zu katalysieren und wie gerade gezeigt auch einen störenden Einfluss auf Reaktionen besitzen können, sollten im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Alternativen für die Aktivierung von Goldkatalysatoren untersucht werden. Dabei sollten verschiedene Hauptgruppen-salze nichtkoordinierender Anionen in einer Kooperation mit der anorganischen Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Carsten Jenne* (Bergische Universität Wuppertal) untersucht werden. Besonders sollten *closo*-Dodecaborate betrachtet werden, die von *Jenne et al.* als schwachkoordinierende Anionen zur Stabilisierung reaktiver Kationen verwendet wurden. ^[97] Alternativ sollte auch in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Stefan M. Huber* (Ruhr Universität Bochum) der Einsatz von multidentaten Halogenbrückendonoren für die Aktivierung von Goldchloridpräkatalysatoren untersucht werden. ^[98]

2.3 Ergebnisse und Diskussion

2.3.1 Substratsynthese für goldkatalysierte Reaktionen

Im Folgenden werden kurz die Synthesen der nicht kommerziell erhältlichen Substrate für die erfolgreichen Goldkatalysen mit Silberalternativen besprochen. Die Synthese des 1,5-Enins **2-15** von *Kirsch et al.* [95,96] für Screening und Optimierung der Reagenzien ist in Schema **86** zu sehen.

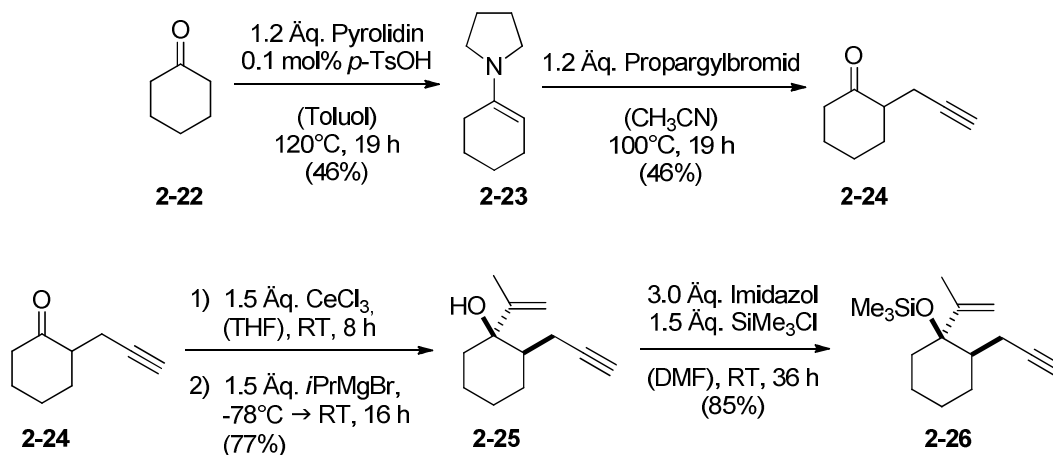


Schema 86: Synthese von 1,5-Enin **2-15**

Ausgehend von Ester **2-17** wurde durch Reduktion mit DIBAL-H Alkohol **2-18** in 84% Ausbeute und durch *Swern* Oxidation Aldehyd **2-19** in 77% Ausbeute erhalten. Durch Addition eines Propargyl-*Grignard*-Reagenzes an den Aldehyd **2-19** konnte Alkohol **2-20** in einer Ausbeute von 73% hergestellt werden. Nach *Sonogashira*-Reaktion mit Iodbenzol mit einer Ausbeute von 77% wurde im letzten Schritt der Alkohol **2-21** als Silylether in einer Ausbeute von 88% geschützt.

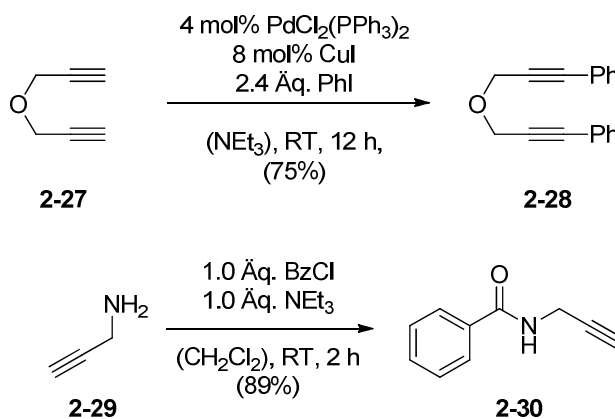
Neben den 1,5-Eninen wurden auch die 1,6-Enine von *Kirsch et al.* [99] hergestellt, die ebenfalls über eine Cyclisierungs-Pinacol-Kaskade reagieren können. Ausgehend von Cyclohexanon wurde das Enamin **2-23** in 46% Ausbeute gebildet, das durch

Reaktion mit Propargylbromid das Keton **2-24** mit einer Ausbeute von 46% lieferte. Durch Addition eines Cer-Grignard-Reagenzes an Keton **2-24** wurde Alkohol **2-25** mit 77% Ausbeute erhalten, der in 85% Ausbeute als Trimethylsilylether zu Verbindung **2-26** geschützt wurde (Schema **87**).



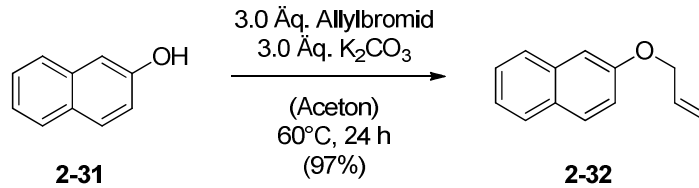
Schema 87: Synthese von 1,6-Enin **2-26**

Ether **2-28** konnte durch *Sonogashira*-Reaktion aus Verbindung **2-27** mit einer Ausbeute von 75% erhalten werden.^[100] Amid **2-29** wurde in 89% Ausbeute durch Reaktion von Propargylamin mit Benzoylchlorid hergestellt (Schema **88**).^[101]



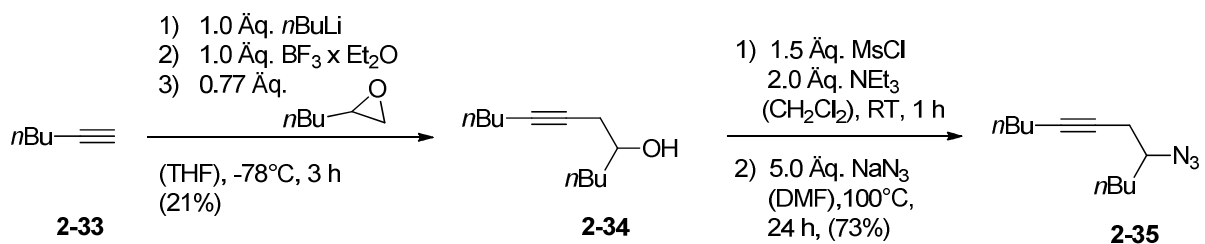
Schema 88: Synthese von Ether **2-28** und Amid **2-30**

Ausgehend von β -Naphthol wurde der Allylether **2-32** durch Reaktion mit Allylbromid in 97% Ausbeute hergestellt (Schema **89**).^[102]



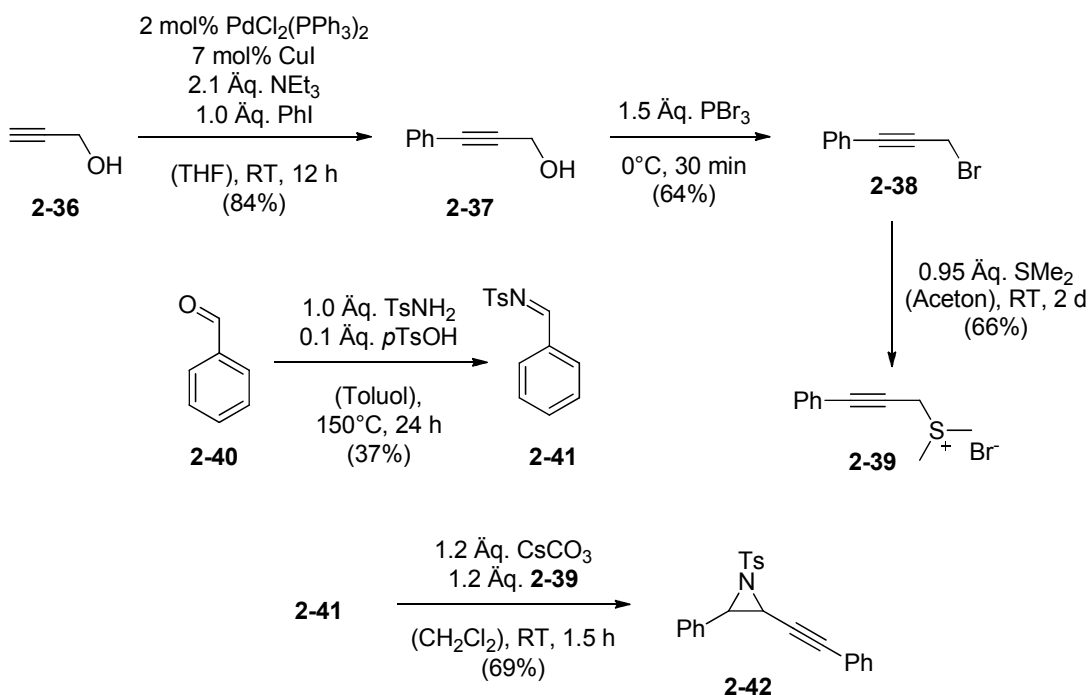
Schema 89: Synthese von Allylether 2-32

Die Synthese von Azid **2-35** wurde ausgehend von Hex-1-in durchgeführt (Schema **90**). Das Alkin **2-33** wurde dabei mit *n*BuLi deprotoniert, um im nächsten Schritt nukleophil das Epoxid angreifen zu können. ^[103]



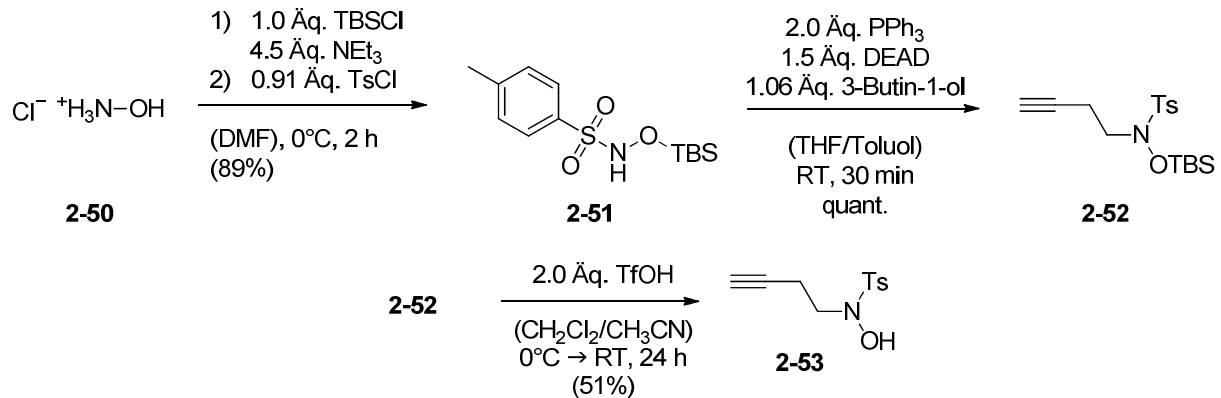
Schema 90: Synthese von Azid 2-35

Der entstandene Alkohol **2-34** wurde anschließend mesyliert und mit Natriumazid in 73% Ausbeute in das Azid **2-35** überführt.



Schema 91: Synthese von Aziridin 2-42

Die Synthese von Hydroxylamin **2-53** ist in Schema **94** abgebildet. Ausgehend von Hydroxylaminhydrochlorid wurde der Alkohol als TBS-Ether und das Amin als Tosylat in 89% Ausbeute geschützt. Durch *Mitsunobu*-artige Reaktion konnte anschließend Alkin **2-52** in sehr guter Ausbeute erhalten werden. Die Entschützung der TBS-Gruppe mit 51% Ausbeute führte im letzten Schritt zum gewünschten Substrat **2-53**.
[108]



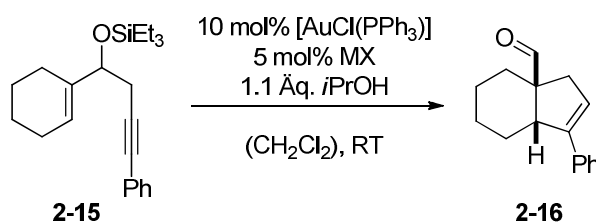
Schema 94: Übersicht über die Synthese von Alkin **2-53**

Alle weiteren Substrate waren kommerziell erhältlich oder wurden im Rahmen der Doktorarbeit von *Dr. M. Wegener*^[109] hergestellt.

2.3.2 Aktivierung durch Natriumsalze schwachkoordinierender Anionen

Um verschiedene Salze für die Aktivierung von Goldkatalysatoren zu testen, wurde die Reaktion von Verbindung **2-15** zu **2-16** verwendet, da für diese Reaktion bereits bekannt ist, dass die Ausgangsverbindung **2-15** in Anwesenheit von Silberverbindungen zersetzt wird.^[95,96]

Tabelle 20: Optimierung der Dodecaboratsalze mit Substrat 2-15



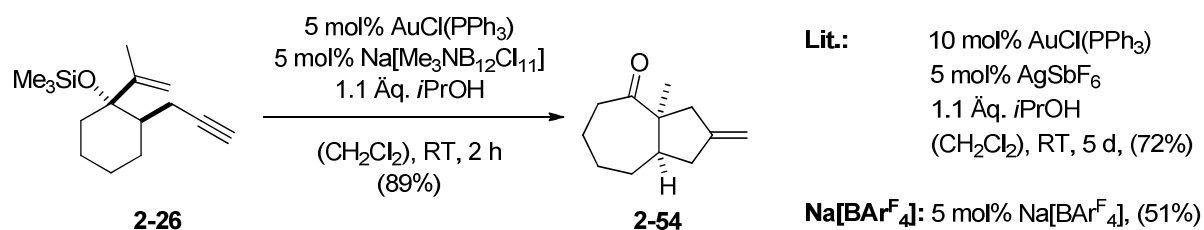
Nr.	MX	Zeit [h]	2-16 ^[a]	2-15 ^[a]
1 ^[b]	-	24	-	>95
2 ^[c]	AgSbF ₆	0,1	93	-
3	Na[BAR ^F ₄]	24	90	-
4 ^[d]	Na[BAR ^F ₄]	24	-	>95
5	Na ₂ B ₁₂ Cl ₁₂	3	66	-
6	Na ₂ B ₁₂ I ₁₂	24	28	39
7	Na ₂ B ₁₂ H ₁₂	24	11	71
8	Na ₂ B ₁₂ Br ₁₂	24	50	31
9	Na ₂ B ₁₂ F ₁₂	24	-	100
10	Li ₂ B ₁₂ Cl ₁₂	48	43	37
11	K ₂ B ₁₂ Cl ₁₂	48	37	48
12	Cs ₂ B ₁₂ Cl ₁₂	24	-	100
13	Na ₂ B ₁₂ Cl ₁₂	3	56	-
14	Na[Me ₃ NB ₁₂ Cl ₁₁]	1	84	-
15 ^[b]	Na[Me ₃ NB ₁₂ Cl ₁₁]	1	92	-

Für Nr. 1 und 2 siehe Lit.^[95,96], [a] Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. Falls nicht anders angegeben, wurden [AuCl(PPh₃)] und MX direkt zum Substrat gegeben. [b] 5 mol% [AuCl(PPh₃)] wurden verwendet. [c] [AuCl(PPh₃)] wurde vor der Reaktion mit Ag(SbF₆) aktiviert und filtriert. [d] Reaktion wurde ohne [AuCl(PPh₃)] und nur mit 5 mol% MX durchgeführt.

In ersten Versuchen (Tabelle 20) mit Na[BAR^F₄] als käufliches Natriumsalz eines nichtkoordinierenden Anions konnten trotz längerer Reaktionszeit die Ausbeuten der Aktivierung mit Silber erreicht werden. In der späteren Anwendung mit anderen Substraten zeigte das Salz jedoch deutlich geringere Ausbeuten, was dazu führte, dass trotz der guten Verfügbarkeit des Salzes nach einer Alternative gesucht wurde.

Als eine Alternative wurden Alkalisalze von schwachkoordinierenden Dodecaboraten getestet. Bei den Untersuchungen wurden jeweils verschiedene Alkalimetalle und unterschiedlich halogenierte Dodecaborate miteinander verglichen. Bis auf das Cäsiumsalz und das fluorierte Dodecaborat waren alle Borcluster in der Lage den Goldkatalysator zu aktivieren. Das beste Ergebnis wurde mit dem Natriumsalz des chlorierten Dodecaborates und einer Ausbeute von 66% erreicht. Erst mit dem Wechsel zu dem monoanionischen Dodecaborat $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ konnte mit einer Ausbeute von 92% die Ausbeute der silberaktivierten Reaktion erreicht werden. Auch die Reaktionszeit der monoanionischen Spezies kann mit der silberaktivierten Reaktion mithalten und war deutlich besser im Vergleich zur Aktivierung mit $\text{Na}[\text{BAr}^{\text{F}}_4]$. $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ wurde erst kürzlich von *Jenne et al.*^[110] berichtet und ist über wenige Stufen im Multigramm-Maßstab zugänglich.

Nachdem sich aus den Optimierungen zwei gute Alternativen für die Silberaktivierung von Goldkatalysatoren ergaben, wurde im Folgenden die Anwendungsbreite der Aktivatoren untersucht. Dies wurde in Zusammenarbeit mit *Dr. Michael Wegener* durchgeführt. Um einen möglichst guten Überblick über die Anwendungsbreite zu geben, werden im Folgenden die gesamten Ergebnisse dieser Zusammenarbeit abgebildet. Soweit nicht anders angegeben, wurden die unveränderten Literaturbedingungen verwendet. Da sich $\text{Na}[\text{BAr}^{\text{F}}_4]$ in ersten Tests mit den verwendeten Substraten als schlechteres Aktivierungsreagenz erwies, wurde hauptsächlich das Dodecaborat für den Nachweis der Anwendungsbreite verwendet. Da bereits das 3-Silyloxy-1,5-Enin **2-15** von *Kirsch et al.* eine gute Ausbeute mit $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ lieferte, wurde auch die von *Kirsch, Rhee et al.*^[99] entwickelte Reaktion ausgehend von 3-Silyloxy-1,6-Eninen betrachtet (Schema **95**).

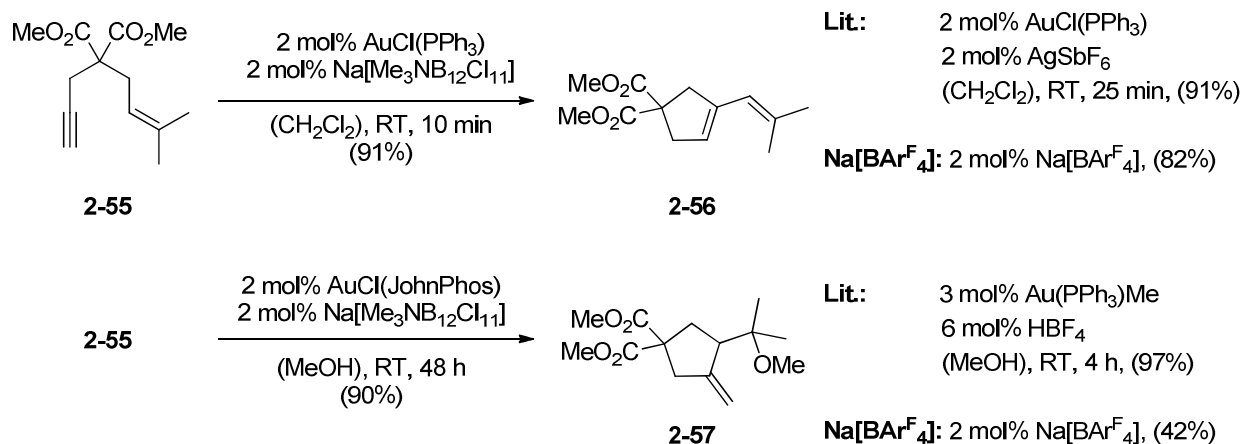


Schema 95: Kaskadenreaktion mit 3-Silyloxy-1,6-Enin **2-26**

Bei der Reaktion von 3-Silyloxy-1,6-Enin **2-26** zum Bicyclus **2-54** konnte auch gleich ein großer Unterschied zwischen den beiden nichtkoordinierenden Aktivatoren

beobachtet werden. Mit dem Cluster $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ konnte eine Ausbeute von 89% in kurzer Reaktionszeit von 2 h erreicht werden. $\text{Na}[\text{BAR}^{\text{F}}_4]$ lieferte dagegen nur eine Ausbeute von 51%, was für den Cluster als besseres Aktivierungsreagenz spricht. Im Vergleich zum Literaturwert konnte die Reaktion mit dem Cluster in besserer Ausbeute und in deutlich kürzerer Reaktionszeit durchgeführt werden. Auch wurde durch den Cluster die Katalysatorbeladung verringert und die Aktivierung konnte *in situ* durchgeführt werden, ohne dass eine vorherige Aktivierung des Katalysators und Filtration der Nebenprodukte notwendig war.

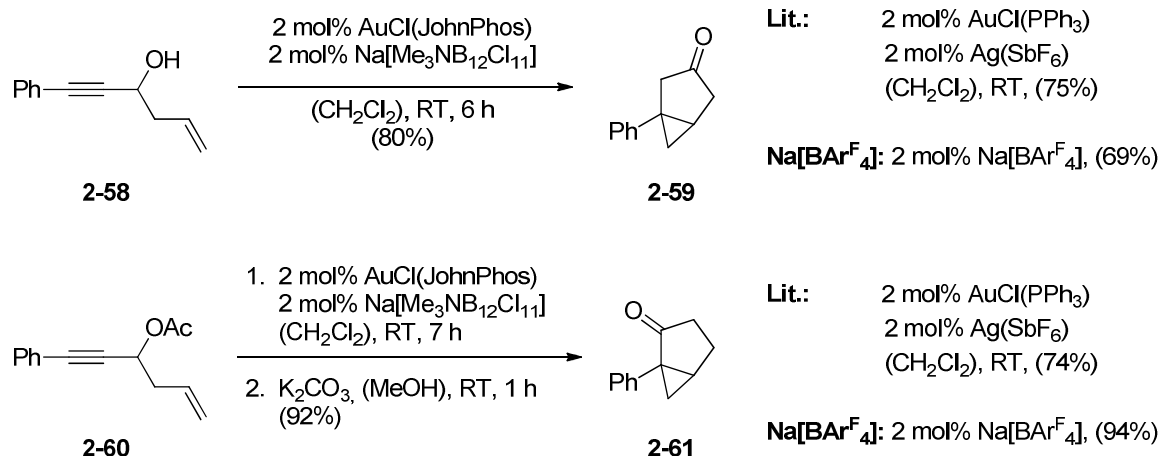
Der Cluster $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ konnte auch in der Cycloisomerisierung von Verbindung **2-55** zu **2-56** erfolgreich mit einer Ausbeute von 91% eingesetzt werden, wobei die Literatursausbeute erreicht wurde (Schema **96**, *Michael Wegener*). Mit $\text{Na}[\text{BAR}^{\text{F}}_4]$ konnte hierfür ebenfalls eine gute Ausbeute von 82% erreicht werden, die jedoch unter der Literatursausbeute liegt. ^[111,112]



Schema 96: Goldkatalysierte Reaktionswege ausgehend von Enin **2-55 (*Michael Wegener* ^[109])**

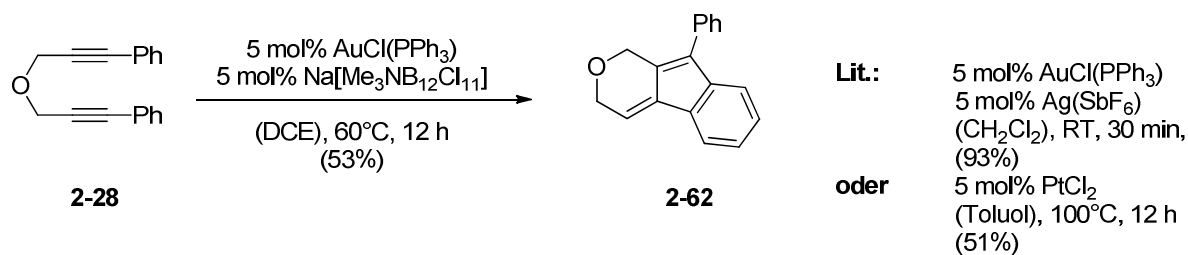
Die Reaktion von Enin **2-55** zum Fünfring **2-57** lieferte mit Cluster und $\text{AuCl(PPh}_3\text{)}$ kaum Umsatz zum gewünschten Produkt. Erst durch den Einsatz von AuCl(JohnPhos) als Katalysator konnte die Ausbeute mit 90% annähernd an die Literatursausbeute herangeführt werden, die ursprünglich ein Katalysatorsystem aus $\text{Au(PPh}_3\text{)Me}$ und HBF_4 verwendete. ^[111,112] Mit $\text{Na}[\text{BAR}^{\text{F}}_4]$ als Aktivierungsreagenz konnte wiederum nur eine deutlich schlechtere Ausbeute von 42% erhalten werden. Die goldkatalysierten Cycloisomerisierungen in Schema **97** von *Fürstner et al.* ^[113] konnten ebenfalls mit dem Cluster $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und AuCl(JohnPhos) als

Katalysator durchgeführt werden (*Michael Wegener*). Sowohl für den freien Alkohol **2-58** (80%) als auch für das Acetat **2-60** (92%) konnte die Literatursausbeute verbessert werden.



Schema 97: Goldkatalysierte Cycloisomerisierungen (*Michael Wegener*^[109])

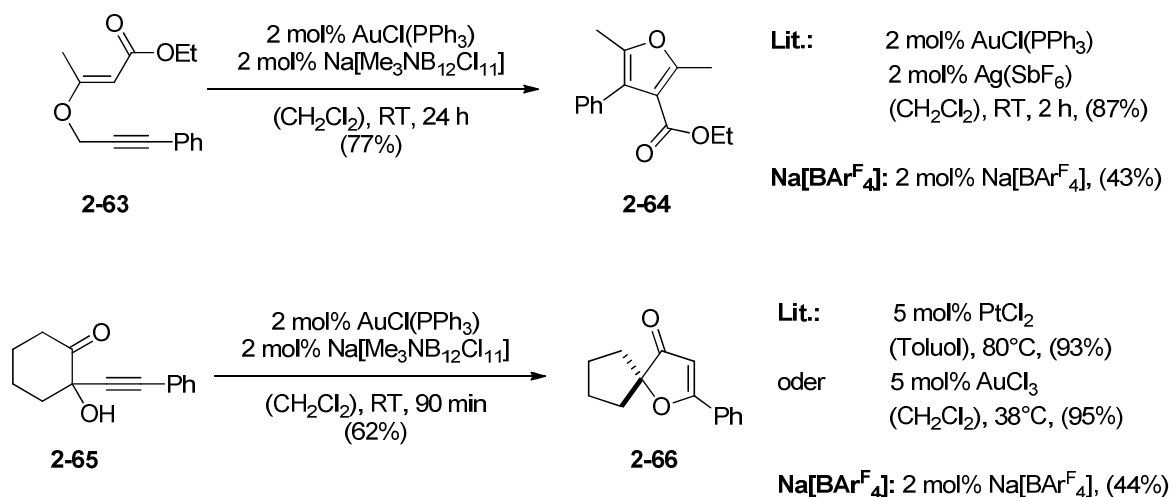
Dabei ist zu beachten, dass in der Literatur AuCl(PPh₃) als Katalysator verwendet wurde, der in Kombination mit dem Cluster Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] literaturähnliche Ausbeuten lieferte. Für Alkohol **2-58** lieferte Na[BAR^F₄] eine schlechtere (69%) und für Acetat **2-60** eine ähnlich gute Ausbeute (94%), wie der Cluster Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁].



Schema 98: Intramolekulare [3 + 2]-Cycloaddition

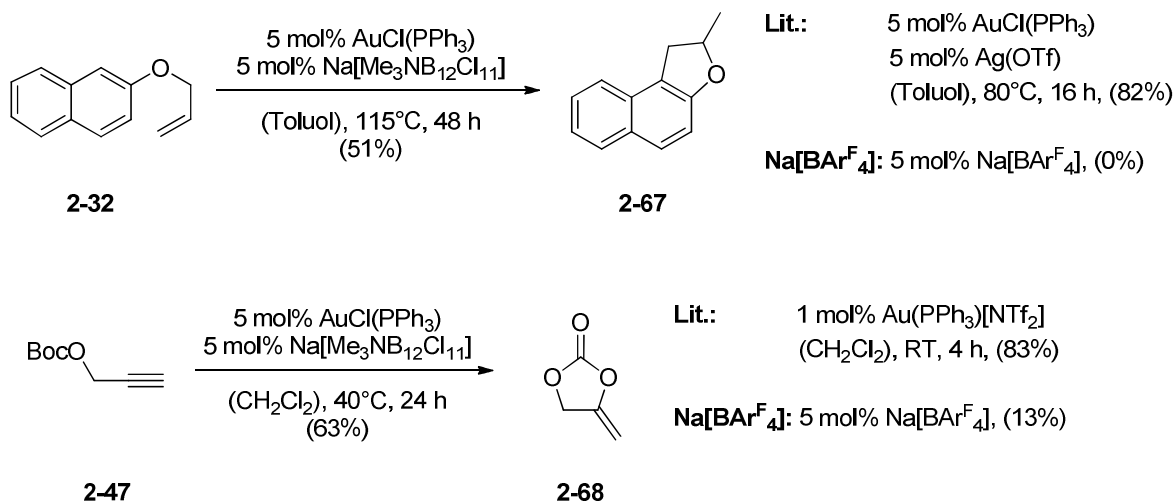
Auch für die Intramolekulare [3 + 2]-Cycloaddition von *Liu et al.*^[114] zeigte der Cluster mit einer Ausbeute von 53% eine gewisse Reaktivität, jedoch konnte die Ausbeute der Literatur nicht erreicht werden und die Temperatur musste erhöht werden (Schema **98**). Eine mögliche Erklärung für die geringere Ausbeute könnte sein, dass unter literaturbekannten Bedingungen eine Cokatalyse durch Silber stattfindet. Die literaturbekannte Ausbeute mit PtCl₂ als Katalysator liegt im Bereich der erreichten Ausbeute mit dem Cluster-AuCl(PPh₃)-System.

Neben den Carbocyclisierungen wurden auch Reaktionen zu O-Heterocyclen untersucht (Schema 99). Bei der Cyclisierung von Verbindung **2-63** zu Furan **2-64** nach *Kirsch et al.* ^[115] konnte mit Cluster eine ähnlich gute Ausbeute (77%) wie in der Literatur erreicht werden. Auch mit Na[BAr^F₄] konnte Furan **2-64** in 43% isoliert werden, wobei die Ausbeute deutlich geringer war.



Schema 99: Goldkatalysierte Reaktionen zu O-Heterocyclen (*Michael Wegener* ^[109])

Interessant daran ist, dass Furan **2-64** in der Literatur in Abwesenheit von Silber nicht beobachtet werden konnte. Auch die von *Kirsch et al.* ^[116] berichtete Synthese von Furanon **2-66** konnte mit Cluster Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] mit einer Ausbeute von 62% durchgeführt werden. Diese liegt deutlich über den Werten, die von *Kirsch et al.* für Au(I)-Verbindungen berichtet wurde. Nur mit PtCl₂ oder Au(III)Cl₃ konnten bei höheren Temperaturen bessere Ausbeuten erreicht werden. Na[BAr^F₄] zeigte ebenfalls eine Reaktivität, jedoch lag die Ausbeute mit 44% erneut unter der des Clusters. Der Einsatz des Borclusters zum Aufbau weiterer O-Heterocyclen ist in Schema **100** dargestellt.

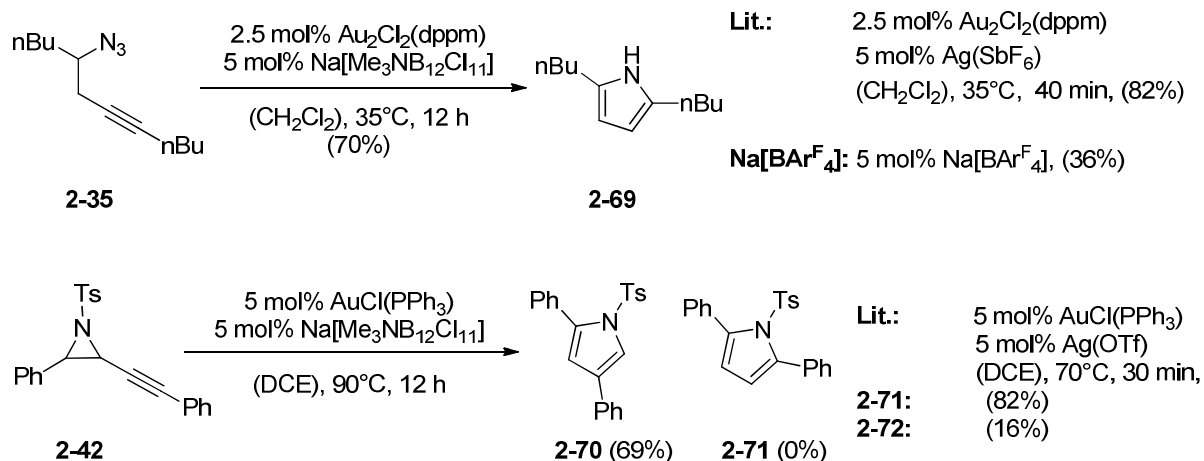


Schema 100: Goldkatalysierte Heterocyclisierungen

Die von *He et al.* ^[117] beschriebene Kaskade aus *Claisen*-Umlagerung gefolgt von einer Addition konnte mit dem Cluster mit einer Ausbeute von 51% zu Dihydrobenzofuran **2-67** durchgeführt werden, wobei die Temperatur der Reaktion erhöht werden musste. Mit Na[BAr^F₄] konnte für diese Reaktion keine Produktbildung beobachtet werden. Die Literatur erreichte für die Reaktion zu Dihydrobenzofuran **2-67** eine Ausbeute von 82%. Da aber in der Literatur bereits mit AgOTf alleine eine Ausbeute von 57% erreicht wurde, deutet vieles darauf hin, dass beide Metalle als Katalysatoren für diese Reaktion benötigt werden. ^[77] Der geschützte Propargylalkohol **2-47** konnte ebenfalls mit dem Cluster in einer Ausbeute von 63% in das Carbonat **2-68** umgesetzt werden. Na[BAr^F₄] lieferte auch für diese Reaktion mit 13% eine deutlich schlechtere Ausbeute. Die Ausbeute des von *Gagosz et al.* ^[88] eingesetzten Gold-Komplexes, konnte mit dem Cluster nicht ganz erreicht werden. Des Weiteren wurde eine höhere Temperatur und eine längere Reaktionszeit benötigt.

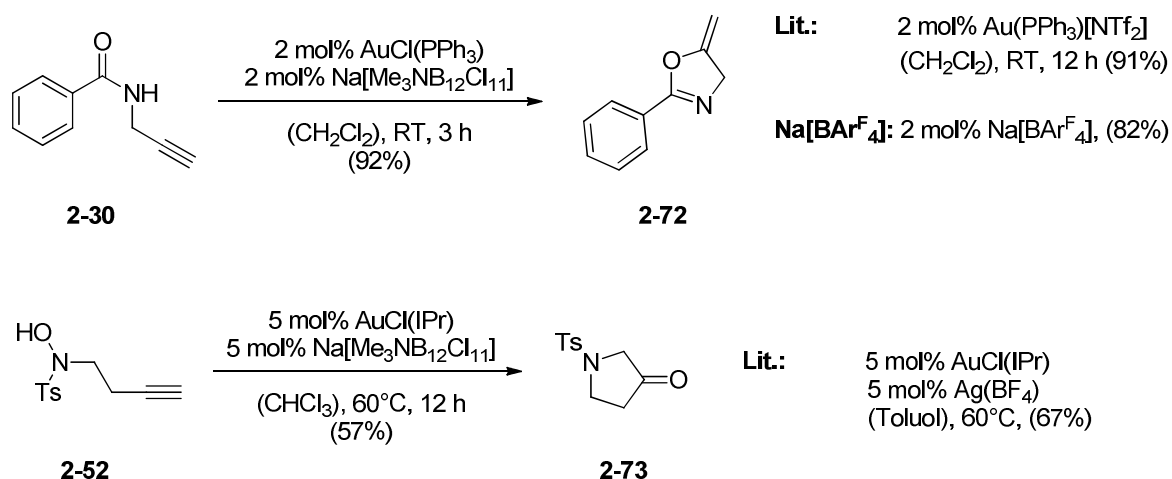
Weitere goldkatalysierte Pyrrolsynthesen sind in Schema **101** zu sehen. In der *Schmidt*-artigen Reaktion von Azid **2-35** zu **2-69** konnte Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] mit den literaturbekannten Bedingungen und dem dinuklearen Katalysator verwendet werden.

Alternativen zur Silberaktivierung - Ergebnisse



Schema 101: Goldkatalysierte Pyrrolsynthesen

Die erreichte Ausbeute von 70% kommt dabei der Literatursausbeute nahe, wohingegen Na[BAR^F₄] mit 36% erneut eine deutlich schlechtere Ausbeute lieferte. ^[118] Auch für die Synthese von Pyrrol **2-70** aus dem Alkynylaziridin **2-42** konnte der Cluster mit einer Ausbeute von 69% verwendet werden. Bei dieser Reaktion hatte jedoch die Wahl des Anions auch einen Einfluss auf die Bildung der Produkte, was dazu führte, dass mit dem Dodekaborat als Anion die Literatursausbeute von 82% nicht ganz erreicht werden konnte. Das Nebenprodukt **2-71** konnte nicht beobachtet werden. ^[104] Auch die Cyclisierung von Hashmi *et al.* ^[101,119] konnten erfolgreich mit dem Cluster mit einer Ausbeute von 92% durchgeführt werden (Schema **102**).

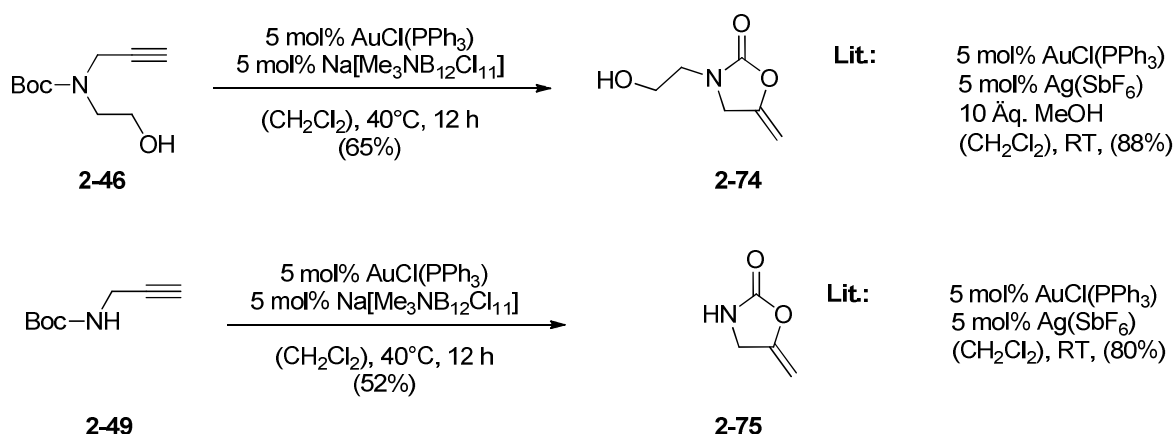


Schema 102: Goldkatalysierte Cyclisierungen zu N-Heterocyclen

Dabei konnte unter den literaturbekannten Bedingungen mit Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] die Literatursausbeute erreicht werden und zusätzlich noch die Reaktionszeit von 12 h auf

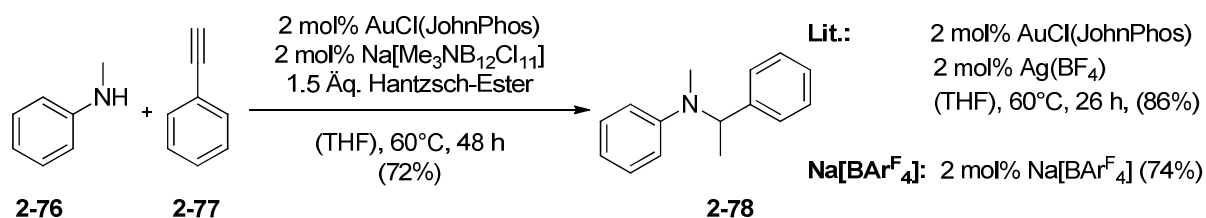
3 h verkürzt werden. Mit $\text{Na}[\text{BAR}^{\text{F}}_4]$ konnte eine ebenfalls gute Ausbeute von 82% erreicht werden, die jedoch etwas unter dem Literaturwert liegt.

Für die Umsetzung von Hydroxylamin **2-52** nach *Shin et al.* ^[108] konnte mit Cluster $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ ebenfalls eine Ausbeute (57%) nahe der Literatursausbeute erreicht werden. Abweichend von den Literaturbedingungen wurde das Lösungsmittel von Toluol auf Chloroform abgeändert und auf Molsieb verzichtet, um einen höheren Umsatz zu erreichen.



Schema 103: Cyclisierung der Boc-geschützten Amine 2-46 und 2-49

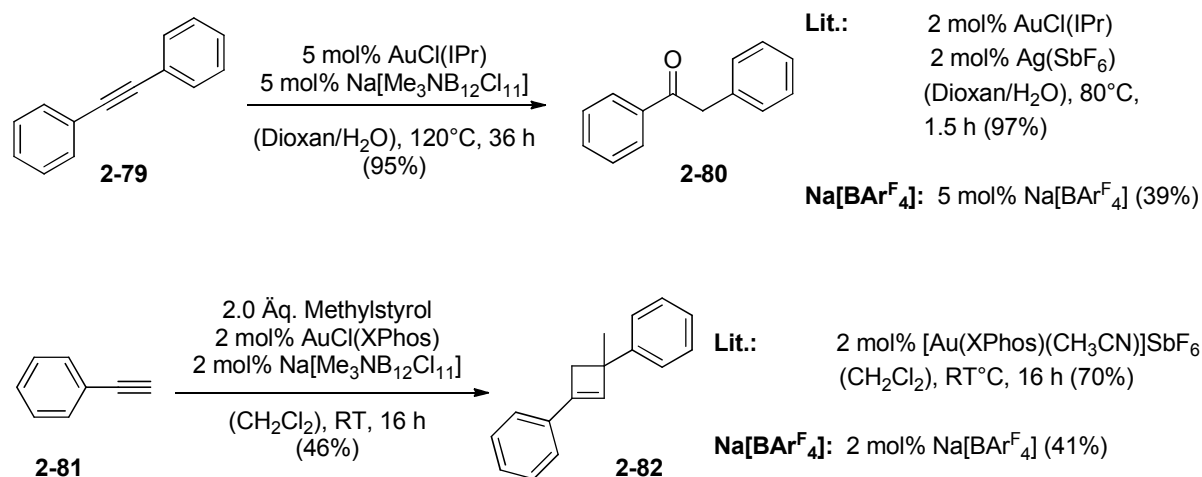
Auch die Boc-geschützten Amine **2-46** und **2-49** konnten mit dem Borcluster in die entsprechenden 2-Oxazolidinone überführt werden (Schema **104**). Carbamat **2-74** konnte in 65% und Carbamat **2-75** konnte in 52% Ausbeute erhalten werden. Für die Reaktionen wurde die Temperatur leicht erhöht um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Die Literatursausbeuten konnten dabei nicht ganz erreicht werden. ^[120]



Schema 104: Hydroaminierung von Alkin 2-77 (Michael Wegener ^[109])

Ein weiteres Beispiel ist in Schema **104** zu sehen. Die reduktive Hydroaminierung von Alkin **2-77** mit *Hantzsch*-Ester (2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester) und Amin **2-76** lieferte in guten Ausbeuten von 72% das tertiäre

Amin **2-78**. Die Ausbeute liegt etwas unter der Literaturausbeute und es wurde eine längere Reaktionszeit benötigt. Mit $\text{Na}[\text{BAR}^{\text{F}}_4]$ konnte ebenfalls eine gute Ausbeute von 74% erreicht werden. ^[121] Weitere Reaktionsbeispiele sind in Schema **105** dargestellt.



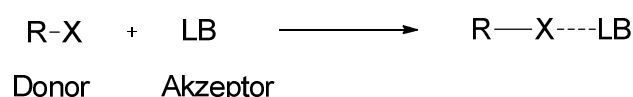
Schema 105: Hydratisierung von Alkin **2-79** und [2 + 2]-Cycloaddition von Alkin **2-81**

So konnte die Hydratisierung von *Nolan et al.*^[122] mit dem Cluster in 95% Ausbeute durchgeführt werden, was fast dem literaturbekannten Wert entspricht. Für die Durchführung der Reaktion wurden die Katalysatorbeladung und die Temperatur etwas erhöht. Mit $\text{Na}[\text{BAR}^{\text{F}}_4]$ konnte nur eine Ausbeute von 39% erreicht werden. Für die Intermolekulare [2 + 2]-Cycloaddition von *Echavarren et al.*^[123] konnte das Additionsprodukt **2-82** erhalten werden, jedoch lagen sowohl für $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ (46%) als auch für $\text{Na}[\text{BAR}^{\text{F}}_4]$ (41%) die Ausbeuten deutlich unter der literaturbekannten Ausbeute.

2.3.3 Aktivierung durch Halogenbrückenbindungen

Stand der Forschung

Unter Halogenbrückenbindungen werden den Wasserstoffbrückenbindungen ähnliche nicht kovalente Bindungen bezeichnet, die Wechselwirkungen zwischen elektrophilen Halogenatomen und *Lewis*-Basen beschreiben (Abbildung 20).^[124]



LB = *Lewis*-Base (Halogenbrückenakzeptor)

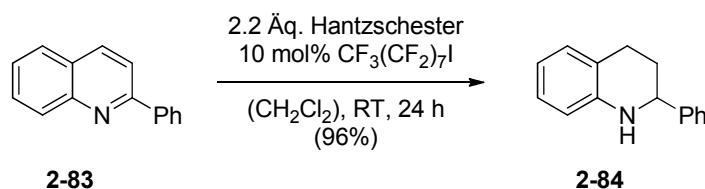
R = C, N, Halogen

X = elektrophile Halogenatom (Cl, Br, I; Halogenbrückendonator)

Abbildung 20: Bildung von Halogenbrücken

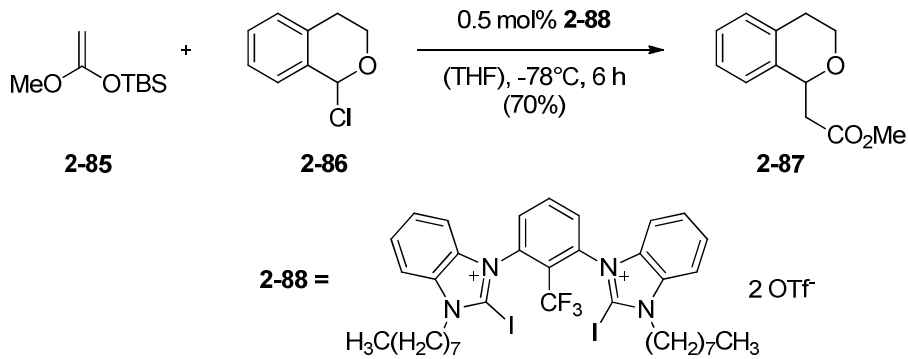
Im Bereich der supramolekularen Chemie finden Halogenbrückenbindungen eine breite Anwendung. In der organischen Synthese dagegen wurden Halogenbrückenbindungen im Gegensatz zu den ähnlichen Wasserstoffbrückenbindungen nur sehr selten verwendet.^{[125][98,126]}

Bolm et al.^[127] konnten zeigen, dass sie die Reduktion von 2-Phenylquinolin durch Haloperfluoralkane mit einer Ausbeute von 96% katalysieren können (Schema 106).



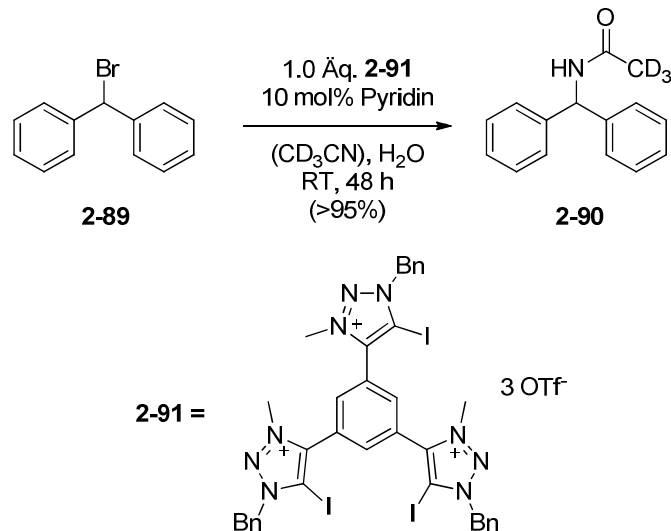
Schema 106: Reduktion von 2-Phenylquinolin

Mechanistisch wurde dabei eine Aktivierung des Heterocyclus mittels Halogenbrückenbindungen vorgeschlagen. *Huber et al.*^[128] führten multidentate Halogenbrückendonoren ein und konnten diese erfolgreich für die Aktivierung von C-Cl-Bindungen einsetzen.



Schema 107: Katalysierte Reaktion von 1-Chlorisochroman **2-86** mit Ketensilylacetal **2-85**

So konnte die Reaktion von Ketensilylacetal **2-85** und 1-Chlorisochroman **2-86** zu Isochroman **2-87** durch den Halogenbrückendonator **2-88** mit einer Ausbeute von 70% katalysiert werden (Schema **107**).^[129] Huber *et al.*^[130] konnten eine durch Halogenbrückendonoren aktivierte *Ritter*-Reaktion von Benzhydrylbromid mit CD_3CN berichten, die in einer Ausbeute von >95% abläuft (Schema **108**).



Schema 108: Halogenbrückendonoraktivierte *Ritter*-Reaktion

Ergebnisse

Da im Rahmen dieser Arbeit auch untersucht werden sollte, ob es möglich ist Goldkatalysatoren auch mit Halogenbrückendonoren zu aktivieren, wurde der in der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Stefan Huber* (Ruhr-Universität Bochum) hergestellte Halogenbrückendonor **2-92** (Abbildung 21) an den bereits erfolgreichen Substraten mit $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und $\text{Na}[\text{BAr}^{\text{F}}_4]$ unter den gleichen Bedingungen getestet.

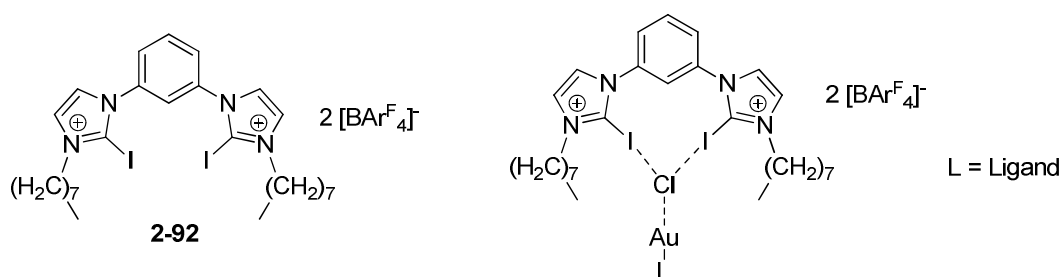
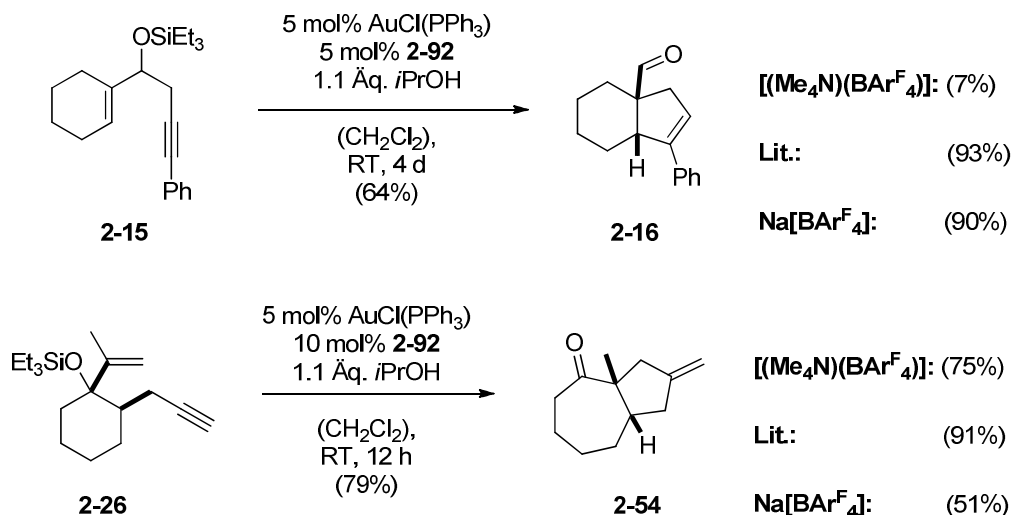


Abbildung 21: Struktur des Halogenbrückendonors 2-92 (links) und mögliche Aktivierung der Gold-Chlor-Bindung (rechts)

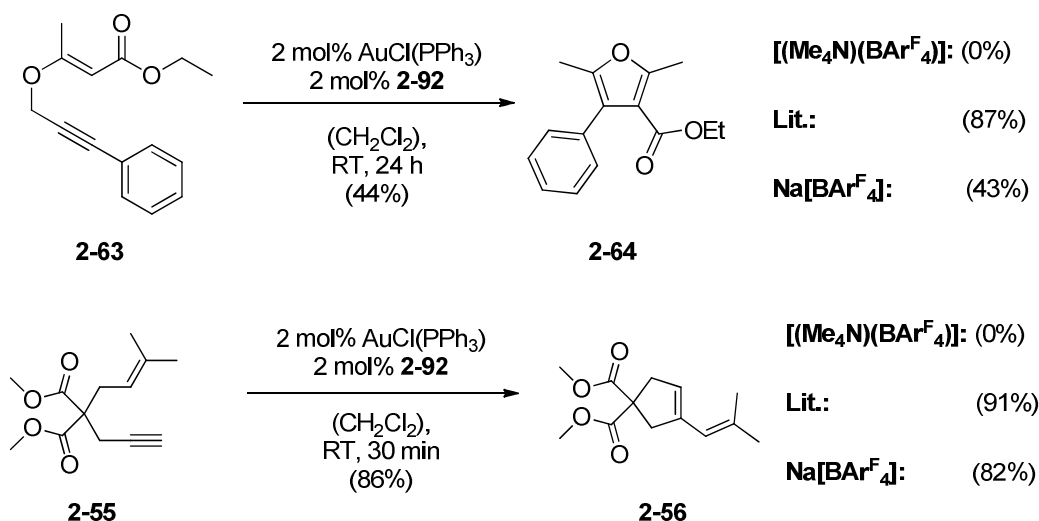
Die vermutete Aktivierung der Gold-Chlorid-Bindung ist in Abbildung 21 zu sehen. Dabei soll das Chloratom über Halogenbrücken gebunden werden, was zu einer Schwächung oder sogar zu einem Aufbrechen der Gold-Chlor-Bindung führen sollte. Der Goldkatalysator sollte anschließend genügend aktiviert sein, um goldkatalysierte Reaktionen durchführen zu können.

Da für die Synthese von Donor **2-92** das Reagenz $[(\text{NMe}_4)(\text{BAr}^{\text{F}}_4)]$ verwendet wurde und bereits gezeigt werden konnte, dass $\text{Na}[\text{BAr}^{\text{F}}_4]$ in der Lage ist, Goldkatalysatoren zu aktivieren, wurden die getesteten Reaktion neben **2-92** auch mit $[(\text{NMe}_4)(\text{BAr}^{\text{F}}_4)]$ getestet, um eine mögliche Hintergrundreaktion auszuschließen. Die Umsetzung eines 3-Silylox-1,5-Enin und 3-Silyloxy-1,6-Enin von *Kirsch et al.* ^[95,96,99] mit Halogenbrückendonor **2-92** ist in Schema 109 zu sehen.



Schema 109: Goldkatalysierte Kaskaden von Kirsch et al.^[95,96,99]

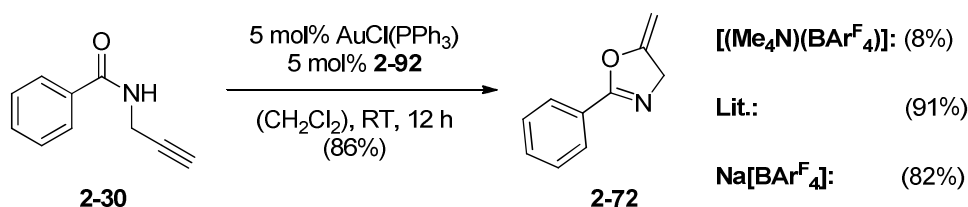
Dabei konnte für 3-Silylox-1,5-Enin **2-15** das Produkt in 64% Ausbeute isoliert werden, was etwas unter dem Literaturwert liegt. Mit [(NMe₄)(BAR^F₄)] als Aktivator konnten nur Spuren (7%) des Produktes **2-16** beobachtet werden. Für die Reaktion mit 3-Silylox-1,6-Enin und Halogenbrückendonator **2-92** als Aktivierungsreagenz konnten 79% des Produktes isoliert werden. Überraschenderweise ergab für diese Reaktion [(NMe₄)(BAR^F₄)] als Aktivator eine gute Ausbeute von 75%. Die Reaktionen mit Halogenbrückendonator **2-92** mussten unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt werden, da die Ausbeute ohne Schutzgas deutlich geringer war. Deswegen wurden alle Reaktionen mit Halogenbrückendonator **2-92** und mit [(NMe₄)(BAR^F₄)] unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Auch für die Furansynthese nach Kirsch et al.^[115] (Schema **110**) konnte der Halogenbrückendonator **2-92** eingesetzt werden.



Schema 110: Furansynthese nach Kirsch *et al.* ^[115] und Cyclisierung nach Echavarren *et al.* ^[111,112]

Die erreichte Ausbeute liegt deutlich unter dem Literaturwert, jedoch war die Beobachtung einer Reaktivität bereits interessant, da im silberaktivierten Fall die Anwesenheit von Silber für die Reaktion nötig war. Die Ausbeute von Na[BAR^F₄] für diese Reaktion liegt im selben Bereich, was für die Aktivierung mittels Halogenbrücken spricht. [(NMe₄)(BAR^F₄)] zeigte keine Reaktivität für die Bildung von Furan **2-64**.

Die Cycloisomerisierung zu Verbindung **2-56** konnte in einer sehr guten Ausbeute von 86% durchgeführt werden, was nahe an die literaturbekannte Ausbeute herankommt. ^[111,112] Interessanterweise lag die erreichte Ausbeute sogar noch etwas über der Ausbeute, die mit Na[BAR^F₄] erreicht werden konnte. Das Tetramethylammoniumsalz zeigte keine Reaktivität.

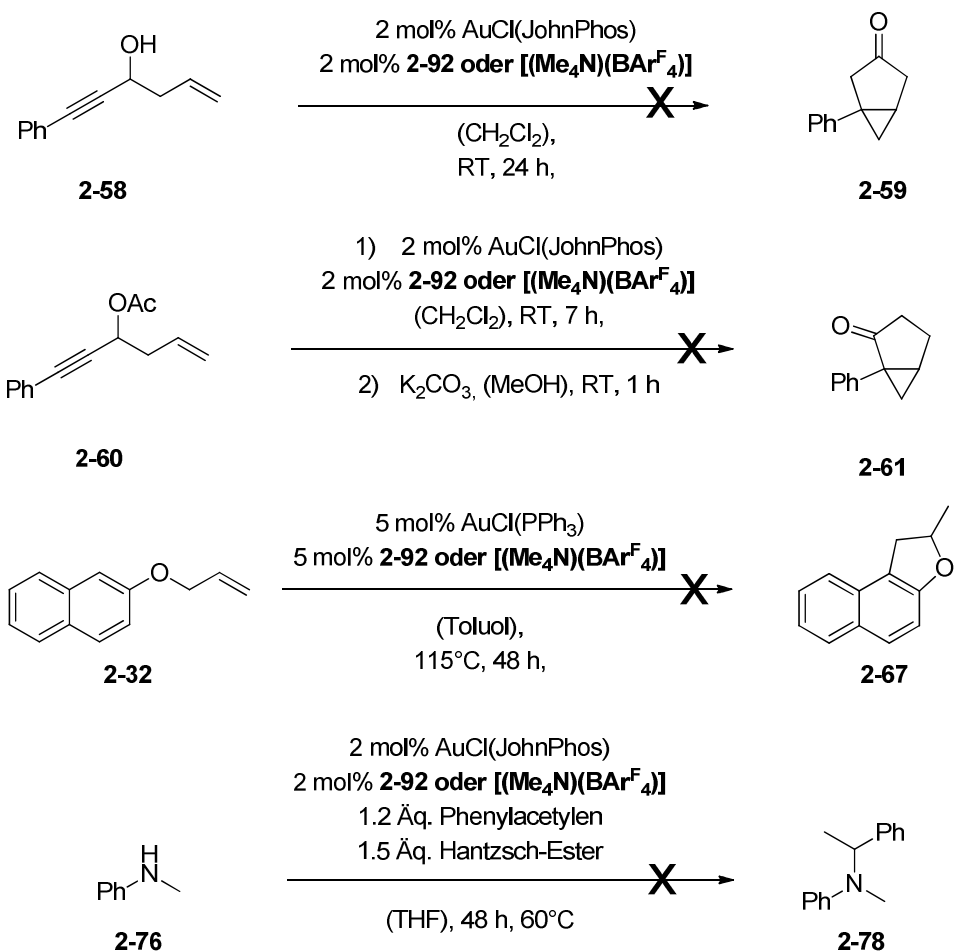


Schema 111: Goldkatalysierte Cyclisierungen mit Halogenbrückendonor 2-92

Ebenfalls eine sehr gute Ausbeute ergab die Cyclisierung von Hashmi *et al.* ^[101] ausgehend von Amid **2-30** (Schema **111**). Auch hier lag die Ausbeute mit Verbindung **2-72** mit 86% nahe an der literaturbekannten Ausbeute und leicht über dem mit

Na[BAr^F₄] erreichten Wert. Mit [(NMe₄)(BAr^F₄)] konnten 8% des Produktes isoliert werden, was so gut wie keiner Reaktivität entspricht.

Weitere Aktivierungsversuche mit Substraten, die bereits mit Na[BAr^F₄] oder dem Dodecaborat Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] erfolgreich waren, sind in Schema 112 zu sehen. Bei keinem der Substrate konnte jedoch eine Produktbildung beobachtet werden.



Schema 112: Aktivierungsversuche mit weiteren Substraten

2.3.4 Untersuchung der aktiven Goldspezies

Zur Untersuchung der aktiven Goldspezies wurde NMR-spektroskopisch der Phosphor des Triphenylphosphinliganden betrachtet. In Abbildung **22** sind dazu die ^{31}P -NMR-Spektren von $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$, der 1:1 Mischung aus $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ mit Halogenbrückendonator **2-92** und der 1:1 Mischung aus $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ mit $[(\text{NMe}_4)(\text{BAr}^{\text{F}}_4)]$ zu sehen.

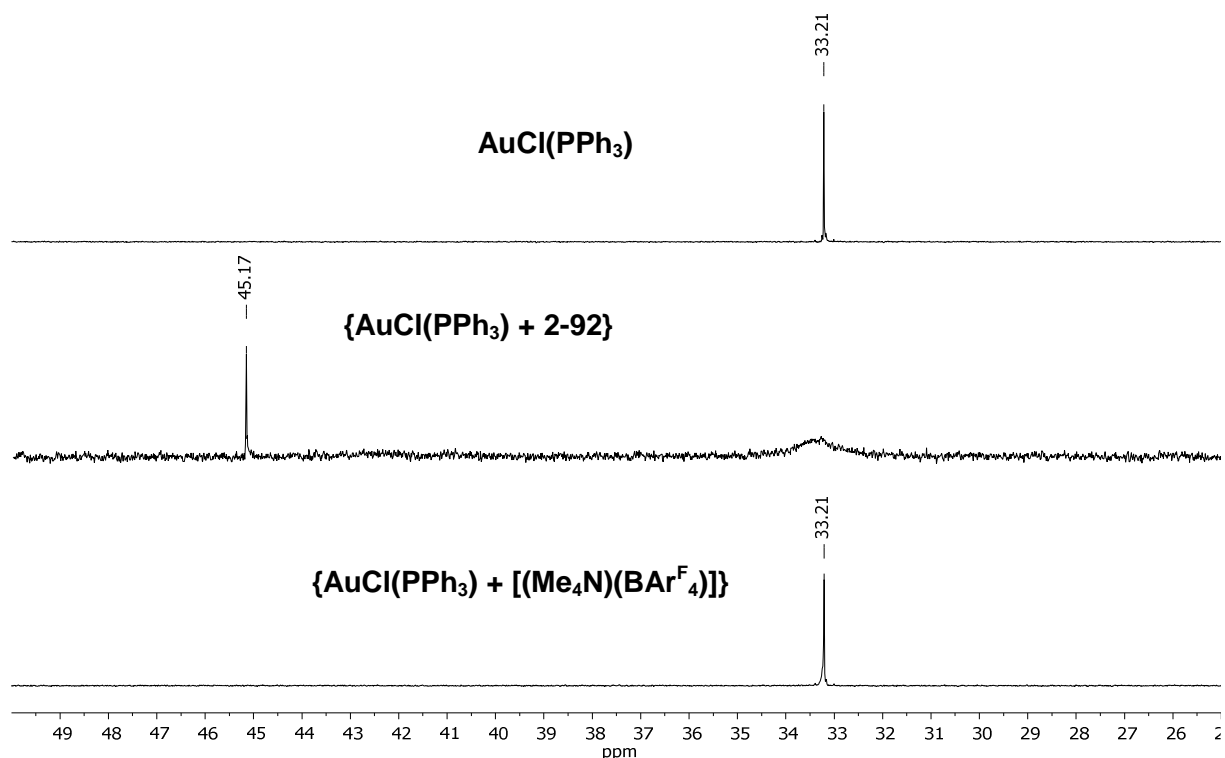


Abbildung 22: ^{31}P -NMR von $\text{AuCl}[\text{PPh}_3]$ (oben), $\text{AuCl}[\text{PPh}_3]$ mit Verbindung **2-92** (mitte) und $\text{AuCl}[\text{PPh}_3]$ mit $[(\text{NMe}_4)(\text{BAr}^{\text{F}}_4)]$ (unten) in CDCl_3

Dabei ist zu erkennen, dass durch Zugabe von Verbindung **2-92** eine Tieffeldverschiebung des Signals von 33.2 ppm auf 45.2 ppm auftritt. In der Literatur wurde eine Verschiebung von $\delta = 45.0$ ppm einer Struktur von $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]^+$ zugeordnet.^[131] Für die Mischung aus $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ und Verbindung **2-92** bedeutet dies, dass eine vorherige Aktivierung der Au-Cl Bindung stattgefunden haben muss, damit sich das Bis(triphenylphosphin)goldkation bilden konnte. Als Vergleich zeigen die silber- und clusteraktivierten Goldkatalysatoren von $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ eine Hochfeldverschiebung des Signals im ^{31}P -NMR.^[77,109,132] Für die 1:1 Mischung aus $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ mit $[(\text{NMe}_4)(\text{BAr}^{\text{F}}_4)]$ konnte keine Verschiebung im ^{31}P -NMR beobachtet werden. Dies bedeutet, dass $[(\text{NMe}_4)(\text{BAr}^{\text{F}}_4)]$ nicht in der Lage ist die Au-Cl-Bindung

zu aktivieren und dass es sich bei der 1:1 Mischung aus $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ und Halogenbrückendonator **2-92** um eine Aktivierung über Halogenbrücken handelt.

2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten mit $\text{Na}[\text{BAr}^{\text{F}}_4]$, $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und Halogenbrückendonator **2-92** verschiedene Goldkatalysatoren aktiviert werden. Für die beiden Natriumsalze konnte gezeigt werden, dass die Aktivatoren an unterschiedlichen Substraten und Goldkatalysatoren sowie unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (bis zu 120°C) eingesetzt werden konnten. Durch die große Anwendungsvielfalt der Salze und besonders des Dodecaborats $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ wurde somit eine sehr gute Alternative für Silbersalze gefunden. Neben der einfacheren Handhabung, die keine Voraktivierung des Katalysators mehr benötigt, kann der Cluster auch helfen reine goldkatalysierte Reaktionen zu identifizieren. Da der Cluster keine Silbersalze enthält, kann daneben auch bestimmt werden, ob Silbersalze eine Reaktion stören oder sogar als Cokatalysator in der Reaktion fungieren.

Da die Wahl des Anions bei der Aktivierung von Goldkatalysatoren in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnt und auch einen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion hat, ist es sicher sehr interessant zu sehen, wie sich dabei das verwendete nichtkoordinierende Dodecaborat verhält. ^[133]

Mit dem Halogenbrückendonator **2-92** konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, eine Au-Cl-Bindung mittels eines Halogenbrückendonors zu aktivieren. Die aktivierte Goldspezies konnte für ausgewählte Reaktionen eingesetzt werden. Da die Aktivierung einer Au-Cl-Bindung in der Literatur bis zum jetzigen Zeitpunkt unbekannt war, wird sich für die weitere Forschung die Frage stellen, zu was diese doch sehr schwachen Bindungen noch alles fähig sind.

3. Experimenteller Teil

3.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Alle Reaktionen mit sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Argon- (Argon 4.8, *Westfalen AG*) oder Stickstoffatmosphäre (Stickstoff 5.0, *Messer Industriegase GmbH*) in Glasgeräten, die vorher mehrfach ausgeheizt wurden, durchgeführt. Alternativ wurde eine Glovebox der Firma *M. Braun* (Modell UNIlab) benutzt. Zum Kühlen von Reaktionen wurden verschiedene Kältemischungen in isolierten *Dewar*-Gefäßen verwendet: Eine Eis-/Wasser-Mischung wurde für eine Temperatur von 0°C verwendet. Für Temperaturen bis -78°C kamen Aceton/Trockeneisbäder zum Einsatz. Für Temperaturen zwischen -10°C und -60°C wurde ein *Dewar*-Gefäß und ein Kryostat der Firma *Jolabo Labortechnik* (Modell FT902) und Aceton (-40°C bis -60°C) oder Ethanol (-10°C bis -39°C) als Lösungsmittel verwendet. Als Heizbäder bis 200°C dienten Paraffin- oder Silikonölbäder, deren Temperaturen mittels Kontaktthermometer eingestellt wurde.

3.1.1 Lösungsmittel und andere Reagenzien

Falls nicht extra angegeben, wurden kommerziell erhältliche Chemikalien ohne weitere Aufreinigung verwendet. Für die Durchführung von feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen wurden Lösungsmittel vor Gebrauch einfach destilliert (NEt_3 : *Acros Organics*, 99% pure) oder in geeigneter kommerziell erhältlicher Qualität ohne weitere Aufreinigung verwendet (CHCl_3 , *Fluka*, HPLC grade; DMF, *Fluka*, Analytical reagent grade). Für die Aufarbeitung von Reaktionen und Chromatographie wurden Lösungsmittel von technischer Qualität oder nach einfacher Destillation (EtOAc , PE, CH_2Cl_2) verwendet. Die Lösungsmittel Et_2O (*Fisher Chemical*, zur Analyse), THF (*VWR Chemicals*, HiPerSolv CHROMANORM), CH_2Cl_2 (*Fluka*, HPLC grade) und CH_3CN (*Fluka*, HPLC grade) wurden über eine

Reinigungsanlage des Typs SPS-800 der Firma *M. Braun* nach *Grubbs et al.* ^[134] getrocknet:

- Diethylether: *Fisher Chemical*, p.a., 99,5%, <0,05% H₂O; Säule: 1 x MB-KOL-A, 1 x MB-KOL-M Typ 2.
- Dichlormethan: *VWR HiPerSolv DHRMANORM*, p.a., 99,8%, <0,05%H₂O; Säule: 2 x MB-KOL-A.
- Tetrahydrofuran: *VWR Chemicals*, HiPerSolv CHROMANORM stabilisatorfrei, Säule: 2 x MB-KOL-M Typ 2.
- Acetonitril: *VWR HiPerSolv CHROMANORM*, p.a., 99,9%, <0,02% H₂O.

Folgende trockenen Lösungsmittel wurden kommerziell erworben:

- Benzol: *Alfa Aesar*, 99,8%, Anhydrous, < 0,01% Wasser
- DMF: *Acros Organics*, 99,8%, Extra Dry, über Molsieb, <0,005% Wasser
- DMSO: *Acros Organics*, 99,9%, Extra Dry, über Molsieb, <0,01% Wasser
- MeOH: *Acros Organics*, 99,8%, Extra Dry, über Molsieb, <0,005% Wasser
- Pyridin: *Acros Organics*, 99,8%, Extra Dry, über Molsieb, <0,005% Wasser
- Toluol: *Acros Organics*, 99,8%, Extra Dry, über Molsieb, <0,005% Wasser
- CH₃CN: *Acros Organics*, 99,9%, Extra Dry, über Molsieb, <0,005% Wasser

Prozentwerte (%) beziehen sich, falls nicht näher beschrieben, immer auf Massenprozent. Bei gesättigten Lösungen und Maßlösungen handelt es sich, falls nicht anders vermerkt, um wässrige Lösungen. Der Gehalt metallorganischer Reagenzien wurde durch Titration gegen (-)-Menthol mit 1,10-Phenantrolin als Indikator bestimmt. ^[135] *n*-BuLi wurde gegen 1,3-Diphenylaceton-*p*-tosylhydrazon titriert. ^[136]

Lösungsmittel wurden im Allgemeinen mit zwei Methoden entgast. Zum einen wurden Lösungen mit Stickstoff oder Argon durchströmt um Sauerstoff zu entfernen. Zum anderen wurde die „Freeze-Pump-Thaw“-Methode verwendet.

Die Messung von pH-Werten erfolgte mit pH-Papier (pH = 1-14) der Firma Merck oder einem tragbaren pH-Meter der Firma VWR (pH110).

3.1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie

Für die qualitative Dünnschichtchromatographie wurden Fertigplatten (Glas) der Firma *Merck* (0,25 mm Kieselgel 60, F₂₅₄) verwendet. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion im UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254 \text{ nm}$, $\lambda = 366 \text{ nm}$ oder durch Eintauchen in Anfärbelösungen und nachfolgender Wärmebehandlung. Die verwendeten Färbelösungen sind nachfolgend aufgelistet:

- Cerammoniummolybdat-Lösung [CAM]: 2,00 g (Cer(IV)sulfat, 50 g Ammoniummolybdat, 50 mL konzentrierte Schwefelsäure, 300 mL H₂O.
- Kaliumpermanganat-Lösung [KMnO₄]: 3,00 g Kaliumpermanganat, 20,0 g Kaliumcarbonat, 5 mL 5%ige Natronlauge, 300 mL H₂O.
- Ninhydrin-Lösung [Ninhydrin]: 300 mg Ninhydrin, 3 mL konzentrierte Essigsäure, 100 g *n*-Butanol
- Vanilin-Schwefelsäure-Lösung [Vanilin]: 0,5 g Vanilin, 80 mL H₂SO₄, 20 mL Ethanol.

Alternativ wurde eine Iodkammer [I₂] zum Anfärben der Substanzen verwendet.

Flash Chromatographie

Für die säulenchromatographische Reinigung von Substanzen wurden Glassäulen sowie Kieselgel der Firma *Merck* (KG60, Korngröße 40-63 μm , 230 - 400 mesh ASTM) verwendet und die Reinigung erfolgte durch Anlegen von mittlerem Druck (0,5 – 1 bar, Druckluft). Füllhöhe und Durchmesser der verwendeten Säulen wurde nach literaturbekannten Werten ausgewählt.^[137] Das verwendete Eluentenverhältnis ist bei den einzelnen Versuchsbeschreibungen aufgeführt. Für Reaktionen mit größeren Mengen (> 1 g) wurden teilweise automatische Chromatographieanlagen der Firma *Grace Discovery Science* (Model Reveleris[®] X1 Flash System mit DAD-

Detektor und ELSD-Detektor) und der Firma *Büchi* (Sepacore[®] Flash System X50 mit UV-Vis-Detektor) verwendet.

3.1.3 Weitere analytische Methoden

Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) sowie niederaufgelöste Massenspektren (LRMS) wurden mittels Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV), Elektrospray-Ionisation (ESI) oder chemische Ionisation gemessen. Für LRMS-Spektren wurde ein GC-MS-Gerät (EI) und ein LCMS Gerät (ESI) verwendet. Bei dem GC-MS-Messgerät handelte es sich um ein Gerät der Firma *Agilent Technologies* [*Agilent Technologies* 7890A mit einer HP-5MS Säule (30 m x 250 µm x 0,25 µm), Trägergas Helium, Massendetektion: *Agilent Technologies* 5975C mit Triple-Axis Detector; Autosampler: *Agilent Technologies* 5975C] und bei der LC-MS um ein Gerät der Firma *Agilent Technologies* (Modell 1260 Infinity Serie; Säule: Perfect Sil Target ODS-3 HD5 µm, 100 x 4.6 mm; Gradient: H₂O/Acetonitril 9/1 → 5/95 in 14 min; Flussrate: 1.5 mL/min; Puffer: 5mM NH₄Ac) mit *Agilent Technologies* 6120 Quadrupole LC/MS. HRMS-Messungen wurden an einem *Bruker* microTOF mit Flüssigkeitschromatograph *Agilent* 1100 Series nach ESI- und APCI-Verfahren gemessen.

IR-Spektren

Infrarotspektren (IR) wurden mit einem ALPHA Spektrometer der Firma *Bruker* direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren (ATR) gemessen. Die erhaltenen Daten wurden mit der Software OPUS 7 ausgewertet.

Gaschromatographie

Für die Gaschromatographie wurde ein GC-FID Gerät der Firma *Agilent Technologies* (7890A mit Autosampler) mit einer HP-5MS Säule (30 m x 250 μm x 0,25 μm ; Trägergas Helium) verwendet.

Hochleistungsflüssigchromatographie

Für die Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) wurde eine Anlage der Firma *Merck* (Modell Hitachi) verwendet. Zur HPLC gehörte eine L-7100 Pumpe, ein D-7000 Interface und ein Diodenfelddetektor L-7455. Für die Datenverarbeitung diente eine Chromeleon-Software. Die Trennungen wurden auf einer Säule der Firma *Macherey-Nagel* (EC 250/4.6 NUCLEODUR 100-5 C18ec) durchgeführt.

NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme von NMR-Spektren wurden Geräte der Firma *Bruker* (Modelle AV-400 und AV-600) verwendet. Die Spektren wurden (wenn nicht anders angegeben) bei 300 K und in Lösungsmittel der Firma *Deutero* (CDCl_3 , 99,8%; DMSO-d_6 , 99,8%) gemessen. Die chemische Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ sind in δ -Werten [ppm] angegeben und beziehen sich auf die entsprechenden Restprotonensignale des verwendeten Lösungsmittels (CDCl_3 $\delta = 7,26$ ppm, DMSO-d_6 $\delta = 2,50$ ppm). In den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden die deuteriumgekoppelten Aufspaltungen der Lösungsmittel als Referenz ($\text{CDCl}_3 = 77,16$ ppm) verwendet. Alle verwendeten Lösungsmittelsignale wurden nach literaturbekannten ppm-Werten von *A. Nudelman et al.* ^[138] kalibriert. Die Angabe der Kopplungskonstanten J erfolgte in Hz. Für die Kopplungsmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett), br breit.

3.1.4 Reagenzien und Geräte für die Peptidsynthese

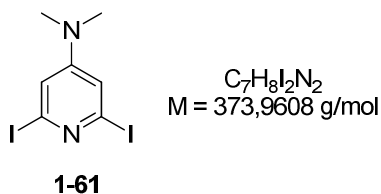
Für die Peptidsynthese wurde ein vollautomatisierter, computergesteuerter Peptidsynthesizer der Firma *MultiSynTech GmbH (SYRO I)* benutzt. Zum Zentrifugieren der Peptide wurde eine Zentrifuge der Firma *Eppendorf (Centrifuge 5810 R)* verwendet. Als Lyophylle diente die Lyophylle der Firma *Christ (ALPHA 1-2)* mit einer Vakuumpumpe der Firma *Edwards (nXDS-Scroll Pumpe)*. Alle Aminosäuren wurden von der Firma *Iris Biotech GmbH* bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Als Harze für die Festphasensynthese wurden das *Fmoc-Rink-Amid MBHA Harz (100-200 mesh, Beladung: 0,68 mmol/g Harz)* und das *Boc-Gly-Merrifield Harz (100-200 mesh, Beladung: 2,0 mmol/g Harz)* der Firma *Iris Biotech GmbH* verwendet.

Für den Phosphatpuffer pH 7 wurden 3.52 g KH_2PO_4 und 7.26 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ mit vollentsalztem Wasser auf ein Volumen von 1 L aufgefüllt.

3.2 Selektive Reaktionen durch Peptidkatalysatoren

3.2.1 DMAP-verwandte Aminosäuren

2,6-Diiodo-*N,N*-dimethyl-4-aminopyridin



Zu einer Lösung aus 2.34 g (19.2 mmol, 1.0 Äq.) DMAP in 125 mL THF wurden bei 0°C 2.7 mL (21.3 mmol, 1.1 Äq.) Bortrifluorid Diethylether Komplex langsam zugetropft. Die erhaltene Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und auf -78°C gekühlt. In einem weiteren Kolben wurden 19 mL (2.5 M in Hexan, 47.5 mmol, 2.5 Äq.) *n*-Butyllithium bei 0°C zu einer Lösung aus 6.9 mL (49.1 mmol, 2.5 Äq.) Diisopropyl-amin in 31 mL THF gegeben und 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde die Lithiumdiisopropylamid-Lösung zur Lösung des DMAP Bortrifluoridkomplexes bei -78°C transferiert und die Lösung 30 min bei -78°C gerührt. 12.5 g (49.2 mmol, 2.6 Äq.) Iod wurden in 47 mL THF gelöst und zur kalten Lösung zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde eine wässrige gesättigte $Na_2S_2O_3$ -Lösung (75 mL) zur Aufarbeitung der Reaktion zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et₂O = 8/2) wurden 2.67 g (7.14 mmol, 37%) des Produktes (**1-61**) erhalten.

Charakterisierung:

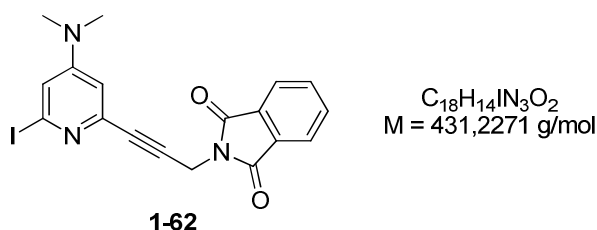
DC: $R_f = 0.66$ (P/Et₂O = 1/1) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 6.89 (s, 2H), 2.97 (s, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 155.1, 116.6, 116.0, 39.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [27]

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV1: N-(3-(4-(Dimethylamino)-6-iodopyridin-2-yl)prop-2-in-1-yl)phthalimid



1.23 g (3.29 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-61**, 114 mg (98.7 μ mol, 0.03 Äq.) Pd(PPh₃)₄ und 37.6 mg (197 μ mol, 0.06 Äq.) CuI wurden in einem Rundkolben mit N₂-Atmosphäre vorgelegt und in 9.8 mL entgastem THF und 4.9 mL entgastem NEt₃ gelöst. Anschließend wurden 610 mg (3.29 mmol, 1.0 Äq.) N-Propargylphthalimid (**1-66**) zugegeben und die Reaktion für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit wässriger gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 2/1) wurden 289 mg (0.67 mmol, 20%) des Produktes (**1-62**) erhalten.

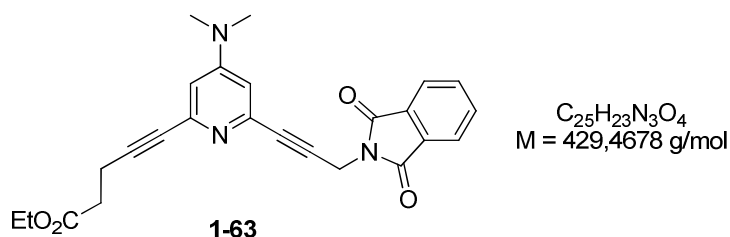
Charakterisierung:

DC: R_f = 0.44 (PE/EA = 1/1) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.89 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.96 (s, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 166.9, 154.4, 142.0, 134.2, 132.0, 123.5, 118.2, 116.3, 110.3, 82.1, 81.9, 39.2, 27.6.

Ethyl-5-(4-(dimethylamino)-6-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)prop-1-yn-1-yl)pent-4-inoat



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 280 mg (649 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-62** mit 98.3 mg (779 μ mol, 1.2 Äq.) Ethyl-pent-4-inoat (**1-68**) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 1/1) wurden 147 mg (342 μ mol, 53%) des Produktes (**1-63**) und 43.3 mg (100 μ mol, Ausbeute b.r.s.m. 68%) Edukt erhalten.

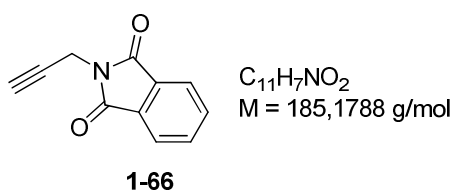
Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.16$ (PE/EA = 1/1) [UV]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 7.90 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H) , 7.75 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H) , 6.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H) , 4.68 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H) , 2.98 (s, 6H) , 2.76 – 2.57 (m, 4H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 171.8, 166.9, 154.3, 143.4, 142.4, 134.1, 132.1, 123.5, 109.4, 109.2 , 86.9, 80.9, 60.7, 39.2, 33.2, 27.6, 15.1, 14.2.

N-Propargylphthalimid



1.08 mL (1.49 g, 80 wt% in Toluol, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) Propargylbromid wurden in 40 mL trockenem DMF gelöst. Anschließend wurden 1.85 g (10.0 mmol, 1.0 Äq.) Kaliumphthalimid zur Lösung zugegeben und die Reaktion für 8 h auf 80°C erhitzt. Die Reaktion wurde mit 100 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O = 9/1) wurden 1.48 g (7.99 mmol, 80%) des Produktes (**1-66**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

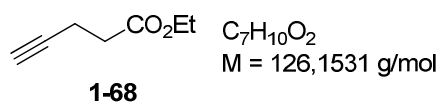
DC: $R_f = 0.23$ (cH/EA = 8/2) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 4.45 (dd, $J = 2.5, 0.6$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 167.1, 134.3, 132.1, 123.7, 77.3, 71.6, 27.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[29]

Pent-4-insäureethylester



Es wurden 500 mg (5.10 mmol, 1.0 Äq.) Pentinsäure in 5.54 mL trockenem Ethanol gelöst und mit 0.5 mL (9.38 mmol, 1.8 Äq.) konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 15 mL Wasser versetzt und mit Diethylether (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am

Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (100% PE → PE/Et₂O = 95/5) wurden 560 mg (4.44 mmol, 87%) des Produktes (**1-68**) erhalten.

Charakterisierung:

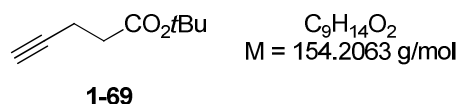
DC: $R_f = 0.75$ (PE/EA = 8/2) [KMnO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 4H), 1.97 – 1.96 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 171.9, 82.7, 69.1, 60.8, 33.5, 14.5, 14.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [30]

tert-Butyl-pent-4-inoat



1.00 g (10.2 mmol, 1.0 Äq.) Pentinsäure, 1.51 g (20.4 mmol, 2.0 Äq.) *t*-Butanol und 49.8 mg (0.41 mmol, 0.04 Äq.) DMAP wurden in 3.4 mL Dichlormethan bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend wurden zur Lösung 2.31 g (11.2 mmol, 1.1 Äq.) DCC in 3.4 mL Dichlormethan schnell zugegeben und die Reaktion für 12 h gerührt. Die Emulsion wurde filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Die organischen Phasen wurden zweimal mit 0.5 M wässriger HCl-Lösung und zweimal mit wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂) wurden 1.35 g (8.73 mmol, 86%) des Produktes (**1-69**) erhalten.

Charakterisierung

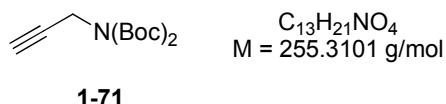
DC: $R_f = 0.79$ (CH₂Cl₂) [KMnO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 2.47 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 171.0, 82.7, 80.8, 68.7, 34.5, 28.1, 14.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[139]

Bis(*t*-butyloxycarbonyl)-propargylamin



0.5 mL (7.81 mmol, 1.0 Äq.) Propargylamin wurden in 4.3 mL Acetonitril gelöst und mit 4.26 g (19.5 mmol, 2.5 Äq.) Di-*tert*-butyl-dicarbonat versetzt. Anschließend wurden 954 mg (7.81 mmol, 1.0 Äq.) DMAP zugegeben und die Reaktion für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Ethylacetat versetzt, nacheinander mit Wasser und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 9/1) wurden 1.77 g (6.93 mmol, 89%) des Produktes (**1-71**) erhalten.

Charakterisierung

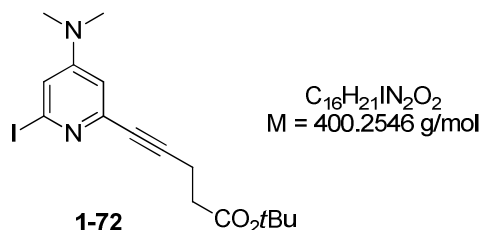
DC: $R_f = 0.73$ (PE/EA = 7/3) [KMnO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.20 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.55 (s, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 151.6, 83.1, 79.6, 70.5, 35.8, 28.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[140]

tert-Butyl-5-(4-(dimethylamino)-6-iodopyridin-2-yl)pent-4-inoat



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 1.21 g (3.24 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-61** mit 500 mg (3.24 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-69** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 9/1) wurden 597 mg (1.49 mmol, 46%) des Produktes (**1-72**) und 596 mg (1.60 mmol, Ausbeute b.r.s.m. 78%) Edukt erhalten.

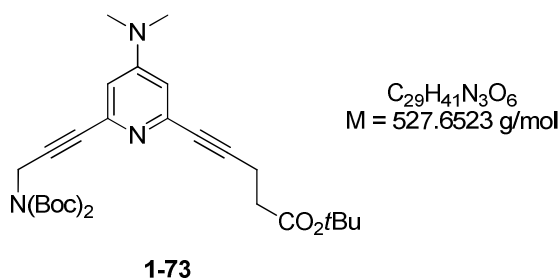
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.66$ (PE/EA = 1/1) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.65 – 2.52 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 171.0, 154.4, 143.0, 118.1, 116.5, 115.7, 109.7, 88.3, 80.8, 80.3, 39.1, 34.1, 28.0, 15.3.

***tert*-Butyl-5(6-(3-(bis(*tert*-butoxycarbonyl)amino)prop-1-in-1-yl)-4-(dimethylamino)pyridin-2-yl)pent-4-inoat**



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 1.00 g (2.50 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-72** mit 1.15 g (4.50 mmol, 1.8 Äq.) von Verbindung **1-71** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O = 1/1) wurden 735 mg (1.39 mmol, 56%) des Produktes (**1-73**) erhalten.

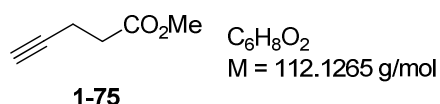
Charakterisierung

DC: R_f = 0.31 (PE/Et₂O = 1/1) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 6.56 – 6.54 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.68 – 2.51 (m, 4H), 1.53 (s, 18H), 1.46 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 171.1, 154.2, 151.5, 109.0, 87.1, 82.9, 80.7, 65.8, 39.1, 36.4, 34.3, 28.0, 15.2.

Pent-4-insäuremethylester



Es wurden 500 mg (5.09 mmol, 1.0 Äq.) Pentinsäure in 26.3 mL Methanol gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und es wurden 727 mg (6.1 mmol, 1.2 Äq.)

Thionylchlorid langsam zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (80 mL) verdünnt, mit Wasser (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 591 mg (6.93 mmol, *quant.*) des Produktes (**1-75**) erhalten.

Charakterisierung

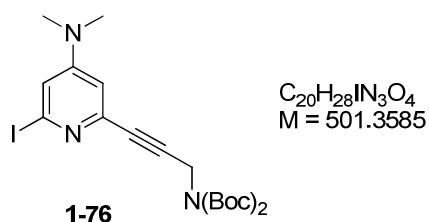
DC: $R_f = 0.80$ (PE/EA = 1/1) [I₂]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 3.71(s, 3H), 2.61 – 2.50 (m, 4H), 1.97 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 172.3, 82.6, 68.9, 51.8, 33.1, 14.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [141]

Bis(*t*-butyloxycarbonyl)-2-(3-aminoprop-1-in-1-yl)-6-iod-*N,N*-dimethylpyridin-4-amin



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 1.36 g (3.65 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-61** mit 838 mg (3.28 mmol, 0.9 Äq.) von Verbindung **1-71** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (0-20% EA in cH) wurden 647 mg (1.29 mmol, 35%) des Produktes (**1-76**) und 531 mg (brsm. 74%) des Eduktes **1-61** erhalten.

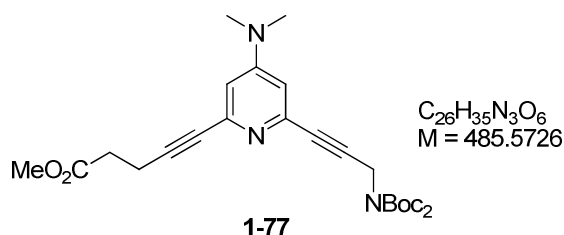
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.54$ (PE/EA = 7/3) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.59 (s, 6H), 2.98 (s, 6H), 1.55 (s, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 201.8, 154.5, 151.5, 142.6, 118.2, 116.1, 110.0, 84.9, 83.1, 39.2, 36.5, 28.1.

Methyl-5-(6-(-Bis(*t*-butyloxycarbonyl)-3-aminoprop-1-in-1-yl)-4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl)pent-4-inoat



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 1** wurden 646 mg (1.29 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-76** mit 173 mg (1.54 mmol, 1.2 Äq.) von Verbindung **1-75** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 6/4) wurden 377 mg (0.78 mmol, 60%) des Produktes (**1-77**) erhalten.

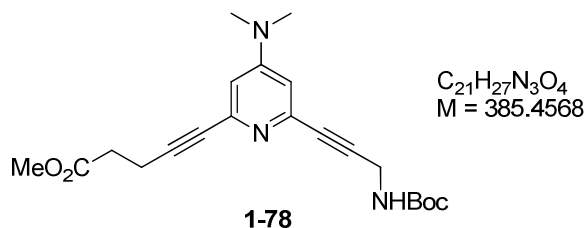
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.28$ (PE/EA = 6/4) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 6.60 – 6.55 (m, 2H), 4.61 – 4.58 (m, 2H), 3.74 – 3.72 (m, 3H), 3.01 – 2.98 (m, 6H), 2.77 – 2.64 (m, 4H), 1.56 – 1.54 (m, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 173.3, 154.3, 151.6, 143.3, 142.9, 109.1, 99.9, 83.0, 79.9, 77.2, 76.7, 51.8, 39.2, 36.5, 32.9, 28.1, 15.1.

Methyl-5-(6-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)prop-1-yn-1-yl)-4-(dimethylamino)-pyridin-2-yl)pent-4-inoat



270 mg (556 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-77** wurden in 6.2 mL Acetonitril gelöst und mit 145 mg (1.67 mmol, 3.0 Äq.) LiBr versetzt und für 24 h bei 70°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 6/4 + 5% NEt_3) wurden 166 mg (431 μmol , 77%) des Produktes (**1-78**) erhalten.

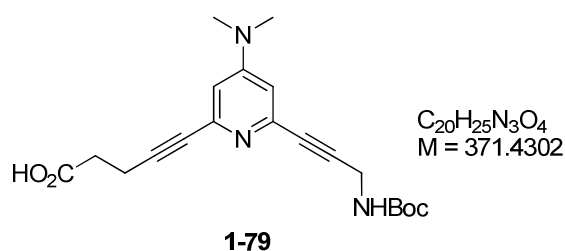
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.28$ (PE/EA = 6/4 + 5% NEt_3) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 6.58 (q, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.14 – 4.12 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.71 – 2.63 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 172.2, 154.3, 143.4, 142.6, 141.4, 128.4, 117.7, 109.1, 109.0, 86.8, 83.7, 83.2, 81.2, 77.2, 51.8, 39.1, 32.9, 28.3, 15.1.

5-(6-(3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)prop-1-in-1-yl)-4-(dimethylamino)pyridin-2-yl)pent-4-insäure



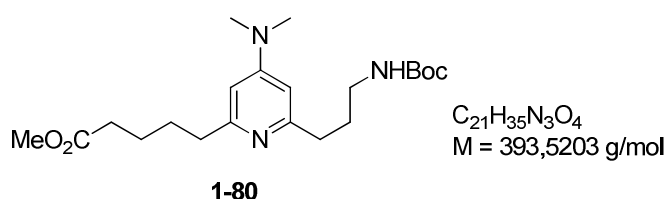
39.0 mg (101 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-78** wurden in 0.34 mL Methanol gelöst und mit 0.22 mL einer 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibende wässrige Phase wurde mit 10%iger Essigsäure auf einen pH-Wert von 6 gebracht und mit Ethylacetat extrahiert (3 \times 10 mL). Die vereinten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 22.4 mg (0.06 mmol, 60%) des Produktes als braunes Öl (**1-79**) erhalten.

Charakterisierung

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, 300 K) δ [ppm] = 6.67 – 6.65 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO, 300 K) δ [ppm] = 175.7, 157.4, 156.0, 142.3, 141.6, 110.1, 110.0, 107.6, 90.6, 87.2, 81.2, 80.5, 79.9, 39.5, 37.7, 34.1, 31.1, 28.7, 15.9.

Methyl-5-(6-(3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propyl)-4-(dimethylamino)pyridin-2-yl)pentanoat



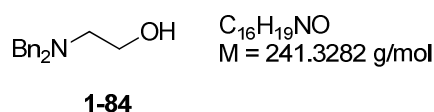
30.0 mg (77.8 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-79** wurden in 0.78 mL Methanol gelöst und mit 12.6 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) versetzt. Die Reaktion wurde mit 1 atm H_2 versetzt und bei Raumtemperatur für 3 d gerührt. Die Lösung wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (6/4 PE/EA + 5% NEt_3) wurden 22.0 mg (55.9 μmol , 72%) des Produktes (**1-80**) erhalten.

Charakterisierung

DC: $R_f = 0.31$ (PE/EA = 6/4 + 5% NEt_3) [UV]

LRMS (ESI): m/z : 394 [$\text{M} + \text{H}^+$].

2-(Dibenzylamino)-ethanol



141 g (1.02 mol, 2.56 Äq.) K_2CO_3 und 25 mL (418 mmol, 1.0 Äq.) Ethanolamin wurden zusammen mit 200 mL Ethanol in einem Kolben vorgelegt und auf 80°C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion mit 95 mL (828 mmol, 2.0 Äq.) Benzylchlorid versetzt und für 16 h auf 90°C erwärmt. Nach dem Ende der Reaktion wurde die Suspension mit Wasser (520 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 \times 800 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 97.1 g (402 mmol, 96%) des Produktes als gelbes Öl (**1-84**) erhalten.

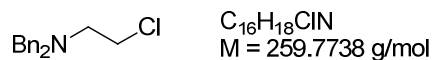
Charakterisierung

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.38 – 7.27 (m, 10H), 3.66 (s, 4H), 3.61 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.70 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.52 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 138.8, 129.0, 128.4, 127.2, 58.6, 58.2, 54.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[142]

***N,N*-Dibenzyl-2-chlorethanamin**



1-85

97.1 g (401 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-84** wurden in 249 mL CHCl_3 gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf -10°C gebracht. Anschließend wurden 43.8 mL (603 mmol, 1.5 Äq.) Thionylchlorid sehr langsam zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 1.7 L kalter 1 N NaOH versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert (3 \times 600 mL). Die vereinten organischen Extrakte wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 100 g (386 mmol, 96%) des Produktes als farbloses Öl (**1-85**) erhalten.

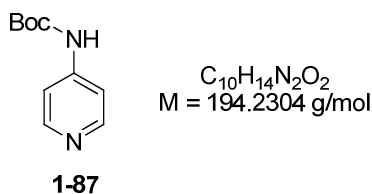
Charakterisierung

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.41 – 7.26 (m, 10H), 3.69 (s, 4H), 3.52 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.86 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 139.2, 128.7, 128.3, 127.1, 58.8, 55.3, 41.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[143]

tert-Butyl-pyridin-4-ylcarbamat



2.55 g (10.6 mmol, 1.0 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbamat wurden in 21 mL THF gelöst und langsam mit 1.00 g (10.6 mmol, 1.0 Äq.) 4-Aminopyridin versetzt. Nachdem die Reaktion für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und aus Diethylether umkristallisiert. Es wurden 1.50 g (7.71 mmol, 73%) des Produktes als weißer Feststoff (**1-87**) erhalten.

Charakterisierung

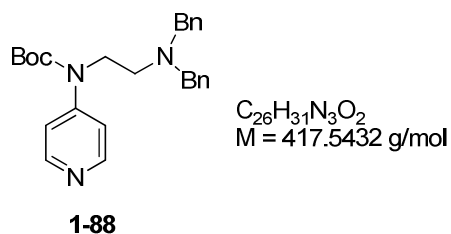
DC: $R_f = 0.53$ (PE/EA = 9/1) [UV]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 8.45 – 8.44 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.37 – 7.36 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 152.2, 150.2, 146.1, 112.4, 81.4, 28.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[144]

tert-Butyl-(2-(dibenzylamino)ethyl)(pyridin-4-yl)carbamat



2.16 g (11.1 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-87** wurden in 22 mL DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Danach wurden 890 mg (22.2 mmol, 60% in Mineralöl, 2.0 Äq.) NaH portionsweise zugegeben und für 30 min lang bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 3.45 g (13.3 mmol, 1.2 Äq.) von Verbindung **1-85** gelöst in 3.7 mL DMF und katalytische Mengen an KI zugegeben und die Reaktion für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde über Nacht auf 60°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Lösung mit Wasser (50 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (8/2 → 4/6 PE/EA) wurden 3.47 g (13.4 mmol, 76%) des Produktes als gelbes Öl (**1-88**) erhalten.

Charakterisierung

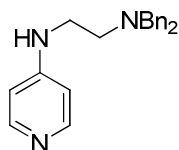
DC: $R_f = 0.62$ (PE/EA = 8/2) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.39 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 10H), 7.03 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 3.62 (s, 4H), 2.73 – 2.67 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 153.2, 150.1, 149.8, 139.3, 128.8, 128.3, 127.1, 118.4, 81.6, 59.0, 51.7, 47.1, 28.2.

IR (ATR) [cm⁻¹]: 3027, 2976, 2930, 2798, 1704, 1589, 1494, 1453, 1368, 1294, 1147, 824, 747, 699.

***N,N*-Dibenzyl-*N*-(pyridin-4-yl)ethan-1,2-diamin**



$C_{21}H_{23}N_3$
 $M = 317.4274 \text{ g/mol}$

1-89

3.46 g (8.29 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-88** wurden in 16 mL CH_2Cl_2 gelöst und auf $0^\circ C$ abgekühlt. Anschließend wurden 11 mL (143 mmol, 18 Äq.) TFA langsam zugetropft und die Reaktion wurde 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit kalter wässriger 1 N NaOH (100 mL) versetzt und mit Dichlormethan ($3 \times 100 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurden 2.61 g (8.22 mmol, 99%) des Produktes als weißer Feststoff (**1-89**) erhalten.

Charakterisierung

DC: $R_f = 0.31$ (EA + 10% NEt_3) [UV]

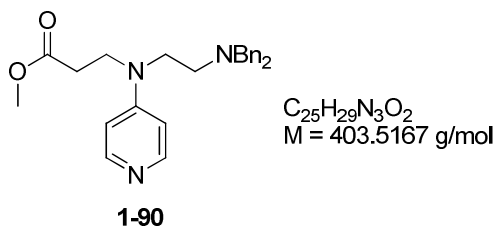
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 8.16 (dd, $J = 4.9, 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 10H), 6.31 (dd, $J = 4.8, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.15 – 3.12 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 153.3, 149.8, 138.9, 128.9, 128.4, 127.3, 107.5, 58.6, 51.6, 39.9.

IR (ATR) [cm^{-1}]: 3391, 3246, 3026, 2929, 2801, 1600, 1521, 1493, 1452, 1364, 1342, 1317, 1216, 1151, 1126, 1027, 986, 811, 744, 698, 531.

HRMS (ESI) m/z 318.1957 [318.1965 ber. für $C_{21}H_{24}N_3$ ($M + H^+$)

Methyl-3-((2-(dibenzylamino)ethyl)pyridin-4-yl)amino)propanoat



1.02 g (3.15 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-89** wurden in 7.5 mL Methylacrylat gelöst und für 2 d auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurden 1.13 g (2.80 mmol, 89%) des Produktes als gelbes Öl (**1-90**) erhalten.

Charakterisierung

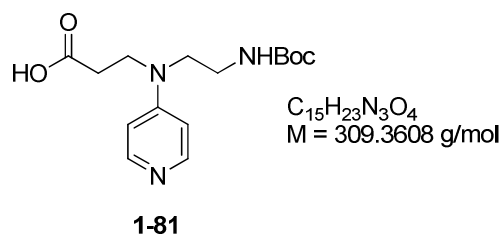
DC: $R_f = 0.39$ (EA + 10% NEt₃) [UV]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.07 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 10H), 6.16 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 2H), 3.69 (m, 7H), 3.51 – 3.48 (m, 2H), 3.29 – 3.26 (m, 2H), 2.63 – 2.60 (m, 2H), 2.48 – 2.45 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 171.8, 151.8, 149.9, 139.2, 128.9, 128.3, 127.2, 106.4, 59.8, 51.7, 50.0, 49.0, 45.8, 31.8.

IR (ATR) [cm⁻¹]: 3027, 2950, 2800, 1733, 1594, 1512, 1453, 1367, 1197, 988, 804, 744, 699.

3-((2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)ethyl)pyridin-4-yl)amino)propansäure



1.18 g (2.93 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-90** wurden in 29 mL absolutem Methanol gelöst und mit 472 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) versetzt. Die Stickstoffatmosphäre wurde durch eine Wasserstoffatmosphäre ausgetauscht und die Reaktion wurde 2 d gerührt. Die Reaktion wurde anschließend über Celite filtriert und mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Produkt wurde mit 32 mL halbkonzentrierter Salzsäure in einem Kolben für 4 h auf 100°C erhitzt. Das Wasser wurde im Vakuum entfernt. Das erhaltene Hydrochlorid wurde in 3 mL H₂O gelöst und mit 1.5 mL (10.8 mmol, 3.7 Äq.) Triethylamin versetzt. Danach wurden 766 mg (3.51 mmol, 1.2 Äq.) Boc-anhydrid gelöst in 3 mL 1,4-Dioxan langsam zugetropft und die Reaktion über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (85/15 CH₂Cl₂/MeOH + 10% NEt₃) wurden 331 mg (1.07 mmol, 37%) des Produktes als weißer Feststoff (**1-81**) erhalten.

Charakterisierung

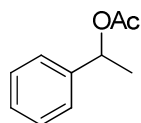
DC: $R_f = 0.39$ (CH₂Cl₂/MeOH = 8/2 + 10% NEt₃) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.39 – 3.38 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.44 – 1.42 (m, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 176.9, 155.6, 156.3, 143.1, 107.0, 79.6, 48.1, 45.1, 38.0, 35.3, 28.4.

IR (ATR) [cm⁻¹]: 3271 (br), 2976, 2928, 1696, 1642, 1599, 1539, 1459, 1390, 1365, 1276, 1251, 1213, 1167, 1108, 812, 731.

HRMS (ESI): m/z 310.1760 [310.1761 ber. für C₁₅H₂₄N₃O₄ (M + H⁺)]

1-Phenylethylacetat

$C_{10}H_{12}O_2$
 $M = 164,2011 \text{ g/mol}$

1-92

Es wurden 25.0 mg (205 μmol , 1.0 Äq.) 1-Phenylethanol in 2.0 mL Dichlormethan gelöst und nacheinander 34 μL (245 μmol , 1.2 Äq.) Triethylamin, 6.62 mg (20.5 μmol , 0.1 Äq.) von Verbindung **1-81** und 29 μL (307 μmol , 1.5 Äq.) Essigsäureanhydrid zugegeben. Die Reaktion wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und mit wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (95/5 PE/ Et_2O) wurden 28.1 mg (171 μmol , 83%) des Produktes als farbloses Öl (**1-92**) erhalten.

Charakterisierung

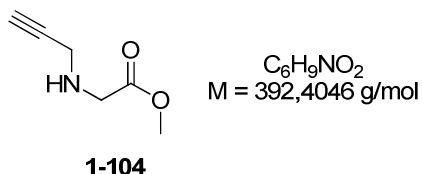
DC: $R_f = 0.81$ (PE/EA = 8/2) [UV/CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.37 – 7.34 (m, 4H), 7.31 – 7.29 (m, 1H), 5.90 (q, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.55 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 170.4, 141.8, 128.6, 128.0, 126.2, 72.4, 22.3, 21.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[145]

Methyl-2-(prop-2-in-1-ylamino)acetat



Es wurden 2.0 mL (31.2 mmol, 1.0 Äq.) Propargylamin in 100 mL Acetonitril gelöst und mit 4.8 mL (34.4 mmol, 1.1 Äq.) Triethylamin versetzt. Anschließend wurden langsam 3.25 mL (34.4 mmol, 1.1 Äq.) Methyl-bromacetat bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktion wurde 12 h auf 50°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (0 bis 5% MeOH in CH₂Cl₂) wurden 3.41 g (26.8 mmol, 86%) des Produktes (**1-104**) erhalten.

Charakterisierung

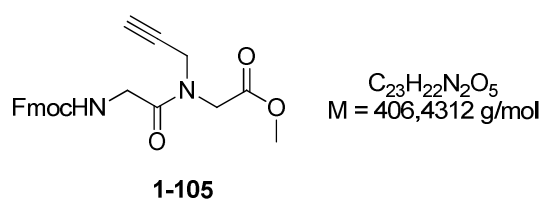
DC: $R_f = 0.60$ (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [Ninhydrin/Iod]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 3.72 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.77 (s, 1 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 172.5, 81.2, 72.1, 52.0, 49.2, 37.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[146]

Methyl-2-(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-N-prop-2-in-1-yl)acetamido)acetat



29.3 g (98.7 mmol, 1.0 Äq.) Fmoc-Glycin wurden in 247 mL DMF gelöst und unter Wasserbadkühlung nacheinander mit 34.4 mL (197 mmol, 2.0 Äq.) DIPEA und 37.4 g (98.7 mmol, 1.0 Äq.) HBTU versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 12.5 g (98.7 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-104** langsam zugetropft und die Reaktion 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit 500 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 × 200 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EA/CH₂Cl₂ 4/6) wurden 35.0 g (86,1 mmol, 87%) des Produktes (**1-105**) erhalten.

Charakterisierung

DC: $R_f = 0.44$ (PE/EA = 1/1) [UV/Iod]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 2H), 5.77 – 5.74 (m, 1H), 4.40 – 4.36 (m, 3H), 4.28 – 4.19 (m, 4H), 4.13 (s, 1H), 4.01 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 3H), 2.4 – 2.31 (m, 1H).

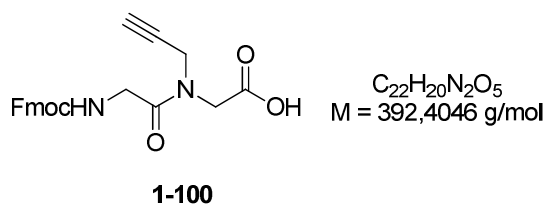
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 169.2, 164.0, 156.3, 144.0, 141.4, 127.8, 127.2, 125.3, 120.1, 74.4, 73.7, 67.4, 52.5, 47.3, 46.9, 42.8, 37.5.

IR (ATR) [cm⁻¹]: 3401 (bs), 3286 (bs), 2952, 1720, 1665, 1515, 1449, 1207, 996, 967, 741.

LRMS (ESI): m/z (%): 429 (12), 408 (23), 407 (100), 229 (8), 185 (34), 179 (30), 128 (11).

HRMS (ESI): m/z 429.1413 [429.1421 ber. für C₂₃H₂₂N₂Na₁O₅ (M + Na⁺)].

2-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamido)essigsäure



20.5 g (50.4 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-105** wurden in 504 mL THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden 2.11 g (50.4 mmol, 1.0 Äq.) Lithiumhydroxid hydrat in 504 mL Wasser mit einer Geschwindigkeit von 0.7 mL/min zugetropft. Die Reaktion wurde anschließend 30 min bei 0°C gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether gewaschen (2 x 300 mL) und der pH-Wert mit 1 N wässriger HCl-Lösung auf pH = 2-3 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 15.0 g (38.3 mmol, 76%) des Produktes (**1-101**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 12.8 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.31 – 4.19 (m, 6H), 4.08 – 4.04 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.37 – 3.20 (s, 1H).

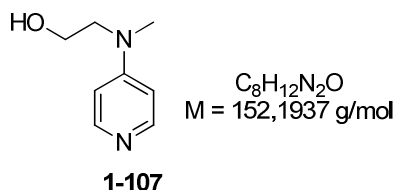
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 170.4, 170.2, 169.2, 169.1, 156.6, 143.9, 140.7, 127.7, 127.1, 125.3, 120.1, 79.0, 78.8, 75.6, 74.9, 65.8, 47.3, 47.3, 46.7, 41.9, 36.9, 35.5.

IR (ATR) [cm⁻¹]: 3377, 3269, 3066 (bs), 2944 (bs), 1731, 1691, 1658, 1544, 1488, 1267, 1213, 1165, 985, 739.

HRMS (ESI): m/z 415.1259 [415.1264 ber. für C₂₂H₂₀N₂Na₁O₅ (M + Na⁺)]

LRMS (ESI): m/z (%): 410 (24), 394 (24), 393 (100), 215 (15), 179 (44), 171 (38).

2-(Methyl(pyridin-4-yl)amino)ethanol



22.5 g (150 mmol, 1.0 Äq.) 4-Chloropyridin hydrochlorid wurden in 150 mL *N*-Methylethanolamin gelöst und für 24 h auf 120°C erwärmt. Das restliche *N*-Methylethanolamin wurde aus der Lösung im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde mit 100 mL kaltem Dichlormethan versetzt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abfiltriert. Es wurden 16.6 g (109 mmol, 73%) an Produkt (**1-107**) erhalten. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

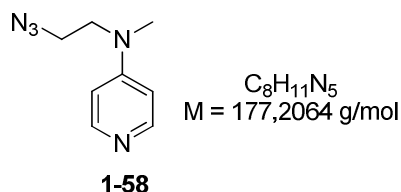
Charakterisierung

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.98 – 3.95 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 155.9, 144.8, 107.2, 59.6, 54.2, 38.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[147]

***N*-(2-Azidoethyl)-*N*-methylpyridin-4-amin**



Es wurden 16.6 g (109 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-107** in 606 mL CH_2Cl_2 gelöst und auf 0°C gebracht. Die Lösung wurde mit 30.2 mL (218 mmol, 2.0 Äq.) Triethylamin versetzt. Anschließend wurden 12.7 mL (164 mmol, 1.5 Äq.) Methansulfonylchlorid tropfenweise zugegeben und die Reaktion für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Chloroform extrahiert (3 × 400 mL). Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde basisch eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 273 mL Acetonitril gelöst und mit 21.3 g (327 mmol, 3.0 Äq.) Natriumazid versetzt. Die Reaktion wurde über Nacht auf 80°C erwärmt. Die kalte Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (10% NEt_3 in EA, 0 bis 10% MeOH) wurden 8.20 g (46.3 mmol, 42%) des Produktes (**1-58**) als leicht gelbliches Öl erhalten.

Charakterisierung

DC: $R_f = 0.30$ (5% NEt_3 in EA) [UV]

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 8.25 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 2H), 6.51 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 153.2, 150.3, 106.8, 50.7, 48.8, 38.2.

IR (ATR) [cm^{-1}]: 3360 (bs), 2928, 2093, 1596, 1517, 1389, 1230, 990, 805, 535.

LRMS (EI): m/z (%): 177 (5), 133 (3), 121 (100), 106 (8), 94 (11), 78 (27), 51 (43).

HRMS (ESI): m/z: 178.1088 [178.1087 ber. für C₈H₁₂N₅ (M + H⁺)]

3.2.2 Peptidsynthese nach der „Boc-Strategie“

Für die Synthese eines Peptides mit dem Peptidsynthesizer *Syro I* wurden 200 mg (400 µmol, Beladung 2.0 mmol/g) des Boc-Glycin Merrifield Harzes verwendet. Vor Beginn der Peptidsynthese wurden die verwendeten Aminosäuren als 0.67 M Lösungen in DMF (Phenylalanin in NMP) hergestellt und mit derselben Stoffmenge an HOBt versetzt. Für die Entschützung wurde eine 25%ige Lösung von TFA in Dichlormethan hergestellt. Für die Kupplungen wurde eine 2.67 M Lösung von DIPEA in NMP, sowie eine 0.63 M Lösung von DIC in DMF vorbereitet. Das *Merrifield-Harz* wurde vor Beginn der Synthese für 30 min in Dichlormethan aufgequollen.

Boc-Entschützung

Die aufgequollenen Harze wurden für die Entschützung der Boc-Schutzgruppe mit 4.80 mL (15.6 mmol, 39 Äq.) der 25%igen TFA-Lösung in Dichlormethan versetzt. Das Gemisch wurde für 12 min bei Raumtemperatur gehalten, wobei die Emulsion jeweils 10 s lang gevortext wurde, gefolgt von einer Pause von 1 min. Im Anschluss wurden die flüssigen Bestandteile im Vakuum abgesaugt und das Harz mit Dichlormethan (5 x 3.90 mL) gewaschen.

Peptidkupplung

Für die Peptidkupplung wurden 2.40 mL (1.61 mmol, 4.0 Äq. HOBt und 1.61 mmol, 4.0 Äq. Aminosäure) der bereits hergestellten Aminosäure/HOBt-Lösung in Dichlormethan zum Harz gegeben. Dazu wurden nacheinander 2.52 mL (1.59 mmol, 4.0 Äq.) der DIC-Lösung in DMF und 1.20 mL (3.20 mmol, 8.0 Äq.) der DIPEA-Lösung in NMP zugegeben. Die Reaktion wurde für 40 min bei Raumtemperatur

jeweils für 15 s gevortext mit nachfolgender 4-minütiger Pause. Nach Ende der Reaktion wurden die flüssigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Harz mit Dichlormethan (3 × 6.3 mL) gewaschen.

Abspaltung vom *Merrifield*-Harz mit TFMSA

Für die Abspaltung des Peptides von der Harzoberfläche wurde zu den 250 mg an bereits modifiziertem Harz 750 µL einer 2:1 Mischung aus Thioanisol und Propan-1,3-dithiol zugeben. Bei 0°C wurden zu dieser Mischung 5 mL TFA langsam zugetropft und 10 min gerührt. Dazu wurden anschließend 500 µL TFMSA tropfenweise unter starkem Rühren zugetropft und die Reaktion wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wurde durch Filtration unter vermindertem Druck entfernt und mehrmals mit TFA (3 × 3 mL) gewaschen. Die gesammelten Filtrate wurden unter vermindertem Druck auf ein Volumen von etwa 3-5 mL eingeeengt. Die Lösung wurde mit 100 mL Diethylether versetzt und die entstandene Emulsion wurde bei 4°C für 5 min bei 4200 rpm zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert. Der zurückgebliebene Feststoff wurde in 10 mL eines Phosphatpuffers pH 7 gelöst, die Lösung mit flüssigem Stickstoff eingefroren und lyophilisiert. Der erhaltene weiß bis gelbliche Feststoff wurde mittels LCMS und/oder hochaufgelöster Masse charakterisiert.

Tabelle 21: Sequenzen der Peptide der „Boc-Strategie“

Peptid Nummer	Peptidsequenz N → C ^[c]	Summenformel	LRMS [M + H ⁺]	HPLC R _f = ^[e]	exakte Masse	mol. Masse
B01	AF9LVG	C35H52N8O7	697	4,1	696,3959	696,8368
B02	AP9LVG	C31H50N8O7	647	0,3	646,3802	646,7781
B03	AQ9LVG	C31H51N9O8	677 ^[d]	-	677,3861	677,7921
B04	AE9LVG	C31H50N8O9	679	0,3	678,3701	678,7769
B05	AT9LVG	C30H50N8O8	651	0,3	650,3752	650,7668
B06	EF9LVG	C37H54N8O9	755	0,4	754,4014	754,8729
B07	PF9LVG	C37H54N8O7	-	-	722,4115	722,8741
B08	TF9LVG	C36H54N8O8	727	0,3	726,4065	726,8628
B09	AA9AAG	C24H38N8O7	-	-	550,2863	550,6079
B10	F9AAQG	C32H45N9O8	684	0,4	683,3391	683,7552
B11	9VFAEG	C34H48N8O9	713	0,4	712,3544	712,7931
B12	VAL9EG	C31H50N8O9	679	0,4	678,3701	678,7769

Experimenteller Teil

B13	QAFV9G	C34H49N9O8	712	3,3	711,3704	711,8084
B14	EVFV9G	C36H52N8O9	741	2,9	740,3857	740,8463
B15	QLA9VG	C31H51N9O8	678	2,8	677,3861	677,7921
B16	EAA9VG	C28H44N8O9	637	1,0	636,3231	636,6972
B17	9VQLEG	C33H53N9O10	736	2,2	735,3915	735,8282
B18	9LATEG	C30H48N8O10	681	1,5	680,3493	680,7497
B19	LFPF9G	C41H54N8O7	771	5,8	770,4115	770,9169
B20	VFP9FG	C40H52N8O7	757	4,7	756,3959	756,8903
B21	E9VPTG	C31H48N8O10	693	2,4	692,3493	692,7604
B22	V9QETG	C31H49N9O11	724	0,9	723,3552	723,7745
B23	A9QEFG	C34H47N9O10	742	1,3	741,3446	741,7913
B24	TEA9QG	C29H45N9O11	696	0,7	695,3239	695,7213
B25	9AQTEG	C29H45N9O11	696	0,7	695,3239	695,7213
B26	9FVATG	C33H48N8O8	685	3,5	684,3595	684,783
B27	ETLA9G	C30H48N8O10	681	1,2	680,3493	680,7497
B28	QTLE9G	C32H51N9O11	738	1,0	737,3708	737,801

[a] "-" bedeutet die entsprechende Masse wurde nicht gefunden. [b] generell: 9 entspricht der freien DMAP-Aminosäure 1-81 [c] N-Terminus als freies Amin, C-Terminus als freie Carbonsäure; Peptide liegen als TFMSA-Salze vor; [d] HRMS; [e] R_f-Wert des LC-MS-Programms;

3.2.3 Peptidsynthese nach der „Fmoc-Strategie“

Für die Synthese eines Peptides mit dem Peptidsynthesizer *Syro I* wurden 300 mg (153 µmol, Beladung 0.51 mmol/g) des Fmoc-MBHA *Rinkamid* Harzes verwendet. Vor Beginn der Peptidsynthese wurden die verwendeten Aminosäuren als 0.51 M Lösungen in DMF (Phenylalanin in NMP) hergestellt. Für die Entschützung wurde eine 40-%ige Lösung von Piperidin in DMF bereitgestellt. Für die Kupplungen wurde eine 2.04 M Lösung von DIPEA in NMP, sowie eine 0.49 M Lösung von HBTU in DMF vorbereitet. Das *Rinkamid*-Harz wurde vor Beginn der Synthese für 2 h in DMF aufgequollen.

Fmoc-Entschützung

Für die Entschützung der Fmoc-Schutzgruppe wurden 1.80 mL (7.27 mmol, 48 Äq.) der 40-%-igen Lösung von Piperidin in DMF zum Harz gegeben. Das Gemisch wurde für 3 min jeweils 10 s gevortext mit nachfolgender Pause von 1 min. Anschließend

wurden die flüssigen Bestandteile vom Harz unter vermindertem Druck abfiltriert. Danach wurden 900 μL (3.64 mmol, 24 Äq.) der 40%-igen Lösung von Piperidin in DMF sowie 900 μL DMF zum Harz gegeben. Das Gemisch wurde für 12 min jeweils 10 s gevortext mit nachfolgender Pause von 2 min. Anschließend wurden die flüssigen Bestandteile vom Harz unter vermindertem Druck abfiltriert und das Harz wurde mehrfach mit DMF (6 x 1.95 mL) gewaschen.

Peptidkupplung

Für die Peptidkupplung wurden 1.20 mL (612 μmol , 4 Äq.) der Aminosäurelösung in DMF zum Harz gegeben. Danach wurde 1.26 mL (617 μmol , 4.0 Äq.) der HBTU-Lösung in DMF sowie 600 μL (1.22 mmol, 8.0 Äq.) der DIPEA-Lösung in NMP zugegeben. Für 40 min wurde die Reaktion bei Raumtemperatur jeweils 15 s lang gevortext und anschließend für 2 min pausiert. Das Harz wurde unter vermindertem Druck filtriert und mehrmals mit DMF (3 x 3.15 mL) gewaschen.

1,3-dipolare Cycloaddition auf dem Harz

Für die 1,3-dipolare Cycloaddition auf der festen Phase wurden ca. 300 mg (153 μmol , Beladung 0.51 mmol/g) Harz von der Peptidsynthese verwendet. Dieses wurde mit 1.5 mL (16.2 mmol, 106 Äq.) Essigsäureanhydrid versetzt und für 1 h bei Raumtemperatur für jeweils 15 s gevortext und anschließend für 3 min pausiert. Das Harz wurde unter vermindertem Druck filtriert und mit DMF (3 x 3.0 mL) gewaschen. Eine Lösung aus 0.8 mL DMF, 108 mg (0.61 mmol, 4.0 Äq.) Azid **1-58** und 20.3 mg (38.3 μmol , 25 mol%) Tris(benzyltriazolylmethyl)amin (TBTA) wurden zum Harz zugegeben. Danach wurde nacheinander eine Lösung aus 24.2 mg (0.12 mmol, 0.8 Äq.) Natriumascorbat in 75 μL Wasser und 200 μL DMF, sowie eine Lösung aus 11.5 mg (0.05 mmol, 0.3 Äq.) Kupfersulfat Pentahydrat in 75 μL Wasser und 200 μL DMF unter Vortexen zugegeben. Die Reaktion wurde für 10 h bei Raumtemperatur behandelt, wobei jeweils 15 s gevortext und 10 min pausiert wurde. Nach Filtration wurde das Harz sechsmal mit 2.0 mL (2.0 mmol, 13 Äq.) einer 1 M Lösung von

Natriumdiethyldithiocarbamat Trihydrat in DMF gewaschen. Anschließend wurde das Harz mehrfach (6 x 2.5 mL) mit je Wasser, DMF, Dichlormethan und Methanol gewaschen. Nach dem letzten Waschschrift wurde das Harz im Vakuum getrocknet.

Abspaltung des Peptides vom *Rinkamid*-Harz

Für die Abspaltung der Peptide von dem *Rinkamid* MBHA Harz wurden die 300 mg (153 μ mol, 1.0 Äq.) des trockenen Harzes von der Peptidsynthese mit einer Mischung aus 175 μ L Wasser, 175 μ L Triisopropylsilan und 6.6 mL TFA versetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Das Harz wurde durch Filtration unter vermindertem Druck entfernt und mehrmals mit TFA (3 x 5 mL) gewaschen. Die gesammelten Filtrate wurden unter vermindertem Druck auf ein Volumen von etwa 3-5 mL eingengt. Die Lösung wurde mit 100 mL Diethylether versetzt und die entstandene Emulsion wurde bei 4°C für 5 min bei 4200 rpm zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert. Der zurückgebliebene Feststoff wurde in 10 mL Wasser gelöst, die Lösung mit flüssigem Stickstoff eingefroren und lyophilisiert. Der erhaltene weiße Feststoff wurde mittels LCMS und hochaufgelöster Masse charakterisiert. Die Reinheit der so erhaltenen Peptide liegt in einem Bereich von 70-90%. Als Hauptverunreinigung wurde das Peptid vor der 1,3-dipolaren Cycloaddition identifiziert.

Tabelle 22: Peptide nach der Fmoc-Strategie

Peptid Nummer	Sequenz N \rightarrow C ^[b]	HRMS gefunden	HRMS berechnet	Berechnet für [M + H ⁺]	LRMS [M + H ⁺]	HPLC Rf = ^[g]	Masse (exakt)	Masse (mol.)
F01 ^[f]	VPFALD	660,3718	660,3715	C32H50N7O8	661	5,7	659,3643	659,7736
F02	VPF8LD	960,5082	960,5050	C46H66N13O10	961	4,8	959,4977	960,1070
F03	8ADVH	811,3950	811,3958	C35H51N14O9	811	1,9	810,3885	810,8599
F04	HLQA8	838,4431	838,4431	C37H56N15O8	839	3,4	837,4385	837,9283
F05	F8PHL	883,4693	883,4686	C43H59N14O7	884	5,4	882,4613	883,0102
F06	SHQ8V	840,4223	840,4223	C36H54N15O9	840	2,8	839,4151	839,9011
F07	TD8FQ	880,4059	880,4060	C39H54N13O11	880	2,8	879,3987	879,9186
F08	KQF8SLP	1089,5968	1089,5952	C51H77N16O11	1090	5,3	1088,5879	1089,2497
F09	HLVS8LH	1075,5920	1075,5908	C49H75N18O10	1076	7,8	1074,5835	1075,2265
F10	S8ATQDQ	1019,4643	1019,4653	C41H63N16O15	1020	1,1	1018,4581	1019,0292
F11	HPQADF8	1084,5092	1084,5071	C49H66N17O12	1085	3,4	1083,4999	1084,1471
F12	VS8QHDF	1102,5196	1102,5177	C49H68N17O13	1103	3,5	1101,5104	1102,1624

Experimenteller Teil

F13	QTFKVH8	-	-	-	-	-	1128,5941	1129,2730
F14	8SFQDFH	1151,5178	1151,5205	C53H69N17O13	1151	3,8	1149,5104	1150,2052
F15	DVK8STD	1034,5018	1034,5014	C43H68N15O15	1035	1,2	1033,4941	1034,0836
F16	TP8HLDV	1051,5455	1051,5432	C47H71N16O12	1052	3,3	1050,5359	1051,1587
F17	K8FTALH	1086,5981	1086,5956	C51H76N17O10	1087	3,6	1085,5883	1086,2491
F18	DVLK8KP	1069,6322	1069,6265	C49H81N16O11	-	-	1068,6192	1069,2601
F19	TAQFH8S	1060,5079	1060,5071	C47H66N17O12	1061	3,5	1059,4999	1060,1257
F20	DL8PAFS	1019,5059	1019,5057	C47H67N14O12	1020	3,9	1018,4985	1019,1135
F21	8HQTKVD	1097,5595	1097,5599	C47H73N18O13	1098	2,9	1096,5526	1097,1874
F22	DALPFH8	1069,5326	1069,5326	C50H69N16O11	1070	4,1	1068,5253	1069,1755
F23	SKFH8TT	1090,5534	1090,5541	C49H72N17O12	913	3,4	1089,5468	1090,1947
F24	P8DVSDQ	1030,4753	1030,4701	C43H64N15O15	1031	1,4	1029,4628	1030,0518
F25	VVVDP8Q	1026,5480	1026,5479	C46H72N15O12	1027	3,3	1025,5407	1026,1492
F26	AQLL8TQ	1043,5755	1043,5745	C46H75N16O12	1044	4,5	1042,5672	1043,1798
F27	DVK8STD	1043,5016	1043,5014	C43H68N15O15	1035	1,4	1033,4941	1034,0836
F28	DVK8STD	1034,5083	1034,5014	C43H68N15O15	1035	1,4	1033,4941	1034,0836
F29	TVH8LQA	1038,5600	1038,5592	C46H72N17O11	1039	4,3	1037,5519	1038,1632
F30	DKS8PPS	1000,4955	1000,4959	C43H66N15O13	1001	2,0	999,4886	1000,0689
F31	HPDSHV8	1061,5028	1061,5024	C46H65N18O12	1062	2,7	1060,4951	1061,1138
F32	HFHS8TA	1069,5146	1069,5075	C48H65N18O11	1070	7,5	1068,5002	1069,1358
F33	TTQK8TS	1035,5360	1035,5330	C43H71N16O14	1036	4,0	1034,5257	1035,1147
F34	H8TFVHS	1097,5390	1097,5388	C50H69N18O11	1098	8,6	1096,5315	1097,1889
F35	Q8QDKST	1076,5225	1076,5232	C44H70N17O15	1077	1,3	1075,5159	1076,1236
F36	DP8HFDT	1101,4861	1101,4861	C49H65N16O14	1102	2,5	1100,4780	1101,1313
F37	HF8HDTL	1139,5492	1139,5493	C52H71N18O12	1140	4,1	1138,5421	1139,2256
F38	SDLPKS8	1016,5273	1016,5272	C44H70N15O13	1017	2,6	1015,5199	1016,1114
F39	VTTFP8A	1005,5264	1005,5265	C47H69N14O11	1006	4,6	1004,5192	1005,1300
F40	DSAPF8P	1003,4800	1003,4744	C46H63N14O12	1004	3,5	1002,4672	1003,0711
F41	LDHQ8VP	1078,5596	1078,5541	C48H72N17O12	1079	3,4	1077,5468	1078,1840
F42	8FDAFDQ	1112,4975	1112,4908	C51H66N15O14	1113	3,5	1111,4835	1112,1539
F43	FSASL8L	1007,5493	1007,5421	C47H71N14O11	1008	5,6	1006,5348	1007,1459
F44	8QHKPPF	1123,5944	1123,5908	C53H75N18O10	1124	8,0	1122,5838	1123,2693
F45	AT8VPSD	959,4693	959,4694	C41H63N14O13	960	2,2	958,4621	959,0170
F46	LQLH8QD	1123,5756	1123,5756	C49H75N18O13	1124	3,9	1122,5683	1123,2247
F47	8VKAQFT	1063,5793	1063,5796	C49H75N16O11	1064	5,8	1062,5723	1063,2125
F48	8STQSVS	978,4750	978,4752	C40H64N15O14	979	2,2	977,4679	978,0203
F49	FAA8VFV	1023,5491	1023,5523	C51H71N14O9	1024	5,9	1022,5450	1023,1899
F50	P8AHQKP	1047,5595	1047,5595	C47H71N18O10	1048	5,1	1046,5522	1047,1733
F51	DTK8SDH	1072,4919	1072,4919	C44H66N17O15	1073	1,0	1071,4846	1072,0918
F52	V8VFNHK	1098,6310	1098,6319	C53H80N17O9	1099	5,5	1097,6247	1098,3029
F53	A8ADVH	882,4380	882,4329	C38H56N15O10	883	2,1	881,4256	881,9378
F54	L8ADVH	924,4791	924,4799	C41H62N15O10	925	3,4	923,4726	924,0175
F55	DVK8STD	1034,5081	1034,5014	C43H68N15O15	1035	1,3	1033,4941	1034,0836
F56^[d]	DVK8STD	1090,5640	1090,5640	C47H76N15O15	1091	3,6	1089,5527	1090,1899
F57^[e]	DVK8STD	-	-	-	1231	9,2	1229,7132	1230,4557
F58	FHTK8DA	1088,5393	1088,5384	C49H70N17O12	1089	5,6	1087,5312	1088,1789

Experimenteller Teil

F59	AKVTVV8	986,5883	986,5894	C45H76N15O10	987	6,4	985,5821	986,1715
F60	PHFKFT8	1146,5959	1146,5956	C56H76N17O10	1147	6,3	1145,5883	1146,3026
F61	SD8DVHV	1041,4887	1041,4861	C44H65N16O14	1042	0,9	1040,4788	1041,0778
F62	KFQS8PD	1091,5380	1091,5381	C49H71N16O13	1092	3,1	1090,5308	1091,1795
F63	KKSPF8S	1063,5797	1063,5796	C49H75N16O11	-	-	1062,5723	1063,2125
F64	LHFFKH8	-	-	-	-	-	1197,6308	1198,3805
F65	HVFSQ8Q	1115,5493	1115,5493	C50H71N18O12	1116	4,6	1114,5421	1115,2042
F66	TTFHK8K	-	-	-	-	-	1130,6097	1131,2897
F67	DTK8DLF	1108,5511	1108,5534	C50H74N15O14	1109	3,8	1107,5461	1108,2067
F68	DTK8QDS	1063,4906	1063,4915	C43H67N16O16	1064	0,8	1062,4843	1063,0817
F69	DTK8QSP	1045,5121	1045,5174	C44H69N16O14	1046	1,7	1044,5101	1045,1095
F70	D8HTKHD	-	-	-	-	-	1121,5115	1122,1538
F71	AFKV8QH	1099,5904	1099,5908	C51H75N18O10	1100	5,7	1098,5835	1099,2479
F72	TQPDAF8	1048,4952	1048,4959	C47H66N15O13	1049	3,3	1047,4886	1048,1117
F73	DTK8QAL	-	-	-	-	-	1044,5465	1045,1526
F74	DTK8PHP	1064,5391	1064,5384	C47H70N17O12	1065	2,6	1063,5312	1064,1575
F75	DTK8SAK	-	-	-	-	-	1018,5308	1019,1153
F76	DTK8VAH	-	-	-	-	-	1039,5312	1040,1361
F77	DTK8ASP	988,4949	988,4959	C42H66N15O13	989	2,1	987,4886	988,0582
F78	DTK8SFP	1064,5279	1064,5272	C48H70N15O13	1065	3,5	1063,5199	1064,1542
F79	DTK8AAQ	1003,5064	1003,5068	C42H67N16O13	1004	1,7	1002,4995	1003,0728
F80	DTK8LFQ	1121,5848	1121,5851	C51H77N16O13	1122	4,2	1120,5778	1121,2485
F81^[e]	DTK8SDH	-	-	-	-	-	1267,7037	1268,4639
F82	DTK8DDH	1100,4874	1100,4868	C45H66N17O16	1101	0,8	1099,4795	1100,1019
F83	FSK8SDH	1090,5175	1090,5177	C48H68N17O13	1090	4,7	1089,5104	1090,1517
F84	HLT8SDH	1079,5152	1079,513	C46H68N18O13	1079	3,3	1078,5057	1079,1290
F85	QDD8SDH	1086,4348	1086,4348	C43H60N17O17	1086	0,8	1085,4275	1086,0323
F86	SDL8SDH	1043,4647	1043,4653	C43H63N16O15	1043	2,5	1042,4581	1043,0506
F87	VTA8SDH	999,4752	999,4755	C42H63N16O13	1000	2,5	998,4682	999,0411
F88	LPK8SDH	1066,5541	1066,5541	C47H72N17O12	1067	4,1	1065,5468	1066,1733
F89	VDF8SDH	1089,4862	1089,4861	C48H65N16O14	1090	3,4	1088,4788	1089,1206
F90	KQH8SDH	-	-	-	-	-	1120,5275	1121,1690
F91	SHL8SDH	-	-	-	-	-	1064,4900	1065,1025
F92	DDT8SDH	1059,4238	1059,4239	C42H59N16O17	1060	0,6	1058,4166	1059,0069
F93	PPA8SDH	993,4648	993,4649	C43H61N16O12	994	2,9	992,4577	993,0365
F94	LH8QPKH	1129,6132	1129,6126	C51H77N20O10	-	-	1128,6053	1129,2771
F95	QHH8KTT	1121,5713	1121,5711	C48H73N20O12	-	-	1120,5639	1121,2121
F96	8HFFTSH	1145,5390	1145,5388	C54H69N18O11	1146	6,6	1144,5315	1145,2317
F97	DVSQPA8	986,4805	986,4803	C42H64N15O13	987	1,1	985,4730	986,0423
F98	AQV8DPV	998,5165	998,5166	C44H68N15O12	999	3,1	997,5094	998,0916
F99	LDLTVD8	1045,5474	1045,5425	C46H73N14O14	1046	3,6	1044,5352	1045,1660
F100	DAQLF8A	1034,5168	1034,5166	C47H68N15O12	1035	4,2	1033,5094	1034,1282
F101	8QFVLKL	1117,6635	1117,6629	C54H85N16O10	1118	6,7	1116,6556	1117,3460
F102	V8FPALK	1044,6106	1044,6101	C51H78N15O9	1045	8,1	1043,6029	1044,2522
F103	FTVQH8T	1102,5545	1102,5541	C50H72N17O12	1103	4,7	1101,5468	1102,2054
F104	KLLQAP8	1039,6160	1039,6160	C48H78N16O10	-	-	1038,6087	1039,2341

Experimenteller Teil

F105^[e]	DVK8STD	1230,7267	1230,7290	C57H96N15O15	1231	9,3	1229,7132	1230,4557
F106	DVK8STD	1034,5024	1034,5014	C43H68N15O15	1035	1,4	1033,4941	1034,0836
F107	DVK8STD	1034,5015	1034,5014	C43H68N15O15	1035	1,4	1033,4941	1034,0836
F108	DVK8STD	1034,5014	1034,5014	C43H68N15O15	1035	1,4	1033,4941	1034,0836
F109	DVK8STDH	1171,5612	1171,5603	C49H75N18O16	1172	1,7	1170,5530	1171,2229
F110	LDVK8STD	1147,5855	1147,5854	C49H79N16O16	-	-	1146,5782	1147,2412
F111	DVK8STDS	1121,5336	1121,5334	C46H73N16O17	1122	1,3	1120,5261	1121,1609
F112	FDVK8STD	1181,5708	1181,5698	C52H77N16O16	1182	3,5	1180,5625	1181,2574
F113	DVK8STDK	1162,5965	1162,5963	C49H80N17O16	1163	2,0	1161,5891	1162,2559
F114	VDVK8STD	1133,5728	1133,5698	C48H77N16O16	1134	2,6	1132,6525	1133,2146
F115	DVK8STDF	1181,5697	1181,5698	C52H77N16O16	1182	2,9	1180,5625	1181,2574
F116	ADVK8STD	1105,5393	1105,5385	C46H73N16O16	1106	1,7	1104,5312	1105,1615
F117	DVK8STDV	1133,5697	1133,5698	C48H77N16O16	1134	2,2	1132,5625	1133,2146
F118	LDTK8SDH	1185,5765	1185,5759	C50H77N18O16	1186	2,8	1184,5687	1185,2494
F119	DTK8SDHL	1185,5759	1185,5759	C50H77N18O16	1186	2,8	1184,5687	1185,2494
F120	QDTK8SDH	1200,5490	1200,5505	C49H74N19O17	1201	1,0	1199,5432	1200,2210
F121	DTK8SDHT	1173,5387	1173,5396	C48H73N18O17	1174	1,1	1172,5323	1173,1957
F122	HDTK8SDH	1209,5511	1209,5508	C50H73N20O16	1210	2,2	1208,5435	1209,2311
F123	DTK8SDHA	1143,5290	1143,5290	C47H71N18O16	1144	1,1	1142,5217	1143,1697
F124	ADTK8SDH	1143,5287	1143,5290	C47H71N18O16	1144	1,3	1142,5217	1143,1697
F125	DTK8SDHS	1159,5237	1159,5239	C47H71N18O17	1160	1,1	1158,5166	1159,1691
F126	TDTK8SDH	1173,5401	1173,5396	C48H73N18O17	1174	5,4	1172,5323	1173,1957
F127	DTK8SDHV	1171,5606	1171,5603	C49H75N18O16	1172	1,7	1170,5530	1171,2229
F128	SDTK8SDH	1159,5215	1159,5239	C47H71N18O17	1160	0,9	1158,5166	1159,1691
F129^[h]	DTK6SDH	1092,5308	1092,5307	C45H72N16O16	1094	2,4	1091,5234	1092,1428
F130	8VALQAF	1018,5580	1018,5581	C48H72N15O10	1019	5,9	1017,5508	1018,1718
F131	8FQSDDF	1128,4855	1128,4857	C51H66N15O15	1129	3,2	1127,4785	1128,1533
F132	FQSST8D	1054,4703	1054,4701	C45H64N15O15	1055	3,2	1053,4628	1054,0732
F133	KP8HHDD	1118,5241	1118,5238	C48H68N19O13	1119	2,6	1117,5166	1118,1651
F134	TKSHDD8	1072,4926	1072,4919	C44H66N17O15	1073	1,1	1071,4846	1072,0918
F135	HFHF8PL	1167,5959	1167,5959	C58H75N18O9	1168	8,8	1166,5886	1167,3234
F136	ADQ8PKT	1029,5244	1029,5225	C44H69N16O13	1030	2,3	1028,5152	1029,1101
F137	TQ8DLHD	1098,5105	1098,5075	C46H68N17O15	1100	0,8	1097,5003	1098,1291
F138	FFF8FFF	1271,6134	1271,6149	C71H79N14O9	1272	10,3	1270,6076	1271,4674
F139	FAF8FAF	1119,5525	1119,5523	C59H71N14O9	120	8,0	1118,5450	1119,2755
F140	V8VFVHK	1098,6319	1098,6319	C53H80N17O9	1100	5,7	1097,6247	1098,3029
F141	PPP8PPP	971,5231	971,5210	C47H68N14O9	972	3,0	970,5137	971,1153
F142	VF8DVVT	1049,5529	1049,5527	C49H73N14O12	1050	4,6	1048,5454	1049,2010
F143	SQQPAT8	1001,4932	1001,4912	C42H65N16O13	1002	1,7	1000,4839	1001,0730
F144	AQ8SFFA	1040,5131	1040,5061	C49H66N15O11	1041	4,7	1039,4988	1040,1530
F145^[e]	VPF8LD	1156,7278	1156,7241	C60H94N13O10	1157	12,9	1155,7168	1156,4850
F146^[e]	P8DVSDQ	1226,6918	1226,6892	C57H92N15O15	1227	8,2	1225,6819	1226,4450
F147	LTALK8F	1062,6225	1062,6207	C51H80N15O10	1062	7,7	1061,6134	1062,2880
F148	LQ8HPLF	1124,6168	1124,6112	C54H78N17O10	1125	6,6	1123,6039	1124,3190
F149	LQLF8LK	1131,6808	1131,6786	C55H87N16O10	1132	11,5	1130,6713	1131,3950
F150	LPHSQ8T	1052,5426	1052,5384	C46H70N17O12	1053	4,0	1051,5312	1052,1468

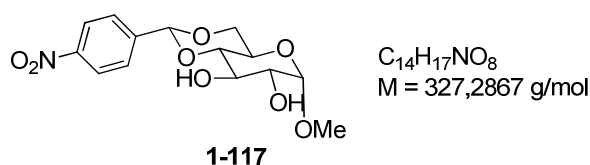
Experimenteller Teil

F151	QAFV8	834,4369	834,4369	C39H56N13O8	834	4,5	833,4297	833,9363
F152	P8FPASD	961,4638	961,4639	C44H61N14O11	961	3,5	960,4566	961,0345
F153	DSPV8TA	917,4589	917,4588	C39H61N14O12	918	2,5	916,4515	1081,1881
F154	LHDS8KTD	1143,5654	1143,5654	C48H75N18O15	1144	2,8	1142,5581	1143,2128
F155^[c]	VPF7LD	783,4045	783,4036	C38H55N8O10	783	4,5	782,3963	782,8830

[a] "-" bedeutet die entsprechende Masse wurde nicht gefunden. [b] generell: 8 entspricht der Alkinaminosäure 1-101 mit DMAP-Triazol, N-Terminus Acetyl-geschützt, C-Terminus als Amid; [c] 7 entspricht der freien Alkinaminosäure 1-101, [d] N-Terminus Caproyl-geschützt, [e] N-Terminus Palmitoyl-geschützt, [f] freier N-Terminus; [g] Rf-Wert des LC-MS Programms; [h] 6 entspricht der Alkinaminosäure 1-101 mit TEMPO-Triazol;

3.2.4 Peptidkatalysierte Veresterungen

(2*R*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-6-Methoxy-2-(4-nitrophenyl)hexahydropyrano[3,2-d][1,3]dioxin-7,8-diol



Es wurden 5.60 g (28.8 mmol, 1.0 Äq.) Methyl- α -D-glucopyranosid, 110 mg (0.58 mmol, 0.02 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure und 8.72 g (57.7 mmol, 2.0 Äq.) 4-Nitrobenzaldehyd in einem Kolben mit Wasserabscheider vorgelegt und in 20 mL Toluol und 5 mL DMF gelöst. Die Reaktion wurde für 12 h bei 145°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion mit 115 mg (1.15 mmol, 0.04 Äq.) Calciumcarbonat und 100 mL Dichlormethan versetzt. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (0-5% MeOH in CH₂Cl₂) und zweifacher Umkristallisation aus EtOH wurden 4.41 g (13.5 mmol, 47%) des Produktes als gelblicher Feststoff (**1-117**) erhalten.

Charakterisierung:

DC: R_f = 0.24

(CH₂Cl₂/MeOH = 95/5) [UV/CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 9.4, 3.9$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.62 (td, $J = 9.4, 3.9$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.36 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H).

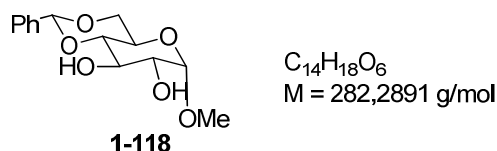
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 148.6, 143.6, 127.7, 123.6, 100.3, 99.9, 81.1, 73.2, 71.9, 69.1, 62.4, 55.8.

IR (ATR) [cm^{-1}]: 3384 (bs), 3116, 3084, 2932, 2914, 2871, 2843, 1521, 1347, 1145, 1124, 1073, 1030, 992, 855, 834, 745, 709, 691.

HRMS (ESI): m/z 350.0836 [350.0846 ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_8$ ($\text{M} + \text{Na}^+$)]

LRMS (ESI): m/z (%): 677 (59), 350 (37), 345 (100), 328 (72)[$\text{M} + \text{H}^+$], 296 (34), 145 (32), 127 (35).

Methyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid



Es wurden 5.00 g (25.8 mmol, 1.0 Äq.) Methyl- α -D-glucopyranosid, 4.64 mL (30.9 mmol, 1.2 Äq.) Benzaldehyddimethylacetal und 559 mg (1.54 mmol, 0.06 Äq.) Kupfer(II)-trifluormethansulfonat in 99.8 mL Acetonitril gelöst. Die Reaktion wurde für 1.5 h bei Raumtemperatur im Ultraschallbad durchgeführt. Durch Zugabe von 1.0 mL (7.21 mmol, 0.28 Äq.) Triethylamin wurde die Reaktion beendet. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig Acetonitril gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Aceton/PE 4/1 + 3% NEt_3) und Umkristallisation aus Methanol wurden 6.28 g (22.2 mmol, 86%) des Produktes **1-118** als weißer Feststoff erhalten.

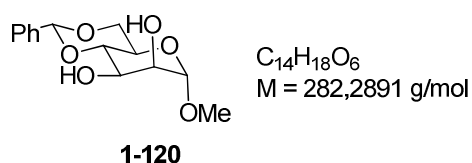
Charakterisierung:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.60 (td, *J* = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 2.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 137.2, 129.4, 128.5, 126.5, 102.1, 99.9, 81.1, 73.0, 71.9, 69.1, 62.5, 55.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[148]

Methyl-4,6-O-benzyliden-α-D-mannopyranosid



Es wurden 6.00 g (30.9 mmol, 1.0 Äq.) Methyl-α-D-Mannopyranosid, 294 mg (1.54 mmol, 0,05 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure und 4.87 mL (32.4 mmol, 1.05 Äq.) Benzaldehyddimethylacetal in 30.9 mL DMF gelöst und am Rotationsverdampfer bei 40°C und 100 mbar für 4 h rotiert. Die Reaktion wurde mit 300 mL wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Aceton = 2/1 + 1% NEt₃) und Umkristallisation aus Methanol wurden 4.39 g (15.5 mmol, 50%) des Produktes (**1-120**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

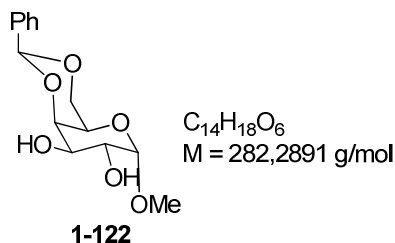
DC: $R_f = 0.15$ (PE/EA = 1/1) [UV/CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.91 (dt, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 137.2, 129.3, 128.3, 126.3, 102.2, 101.3, 78.8, 70.8, 68.8, 68.5, 62.9, 55.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[149]

Methyl-4,6-O-benzyliden- α -D-galactopyranosid



Es wurden 2.50 g (12.9 mmol, 1.0 Äq.) Methyl- α -D-Galactopyranosid, 2.90 mL (19.3 mmol, 1.5 Äq.) Benzaldehyddimethylacetal und 245 mg (1.29 mmol, 10 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure in 16.7 mL Acetonitril gelöst und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurden 1.79 mL (12.9 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin zugeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 1/1 + 1% NEt_3) und zweifacher Umkristallisation aus Methanol wurden 1.22 g (4.33 mmol, 34%) des Produktes (**1-122**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

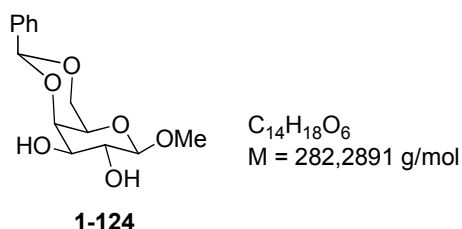
DC: $R_f = 0.21$ (PE/Aceton = 1/1 + 1% NEt₃) [UV, CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 2H), 4.03 (dd, $J = 12.6, 1.8$ Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.38 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 137.7, 129.3, 128.4, 126.4, 101.4, 100.4, 76.0, 69.9, 69.9, 69.4, 62.9, 55.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[150]

Methyl-4,6-O-benzyliden- β -D-galactopyranosid



Es wurden 1.00 g (5.15 mmol, 1.0 Äq.) Methyl- β -D-Galactopyranosid, 1.55 mL (10.3 mmol, 2.0 Äq.) Benzaldehyddimethylacetal und 129 mg (0.51 mmol, 0.1 Äq.) (+)-Camphor-10-sulfonsäure wurden in 25.8 mL Acetonitril gelöst und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurden 103 μ L (5.15 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Umkristallisation aus Methanol wurden 1.15 g (5.15 mmol, 79%) des Produktes (**1-124**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

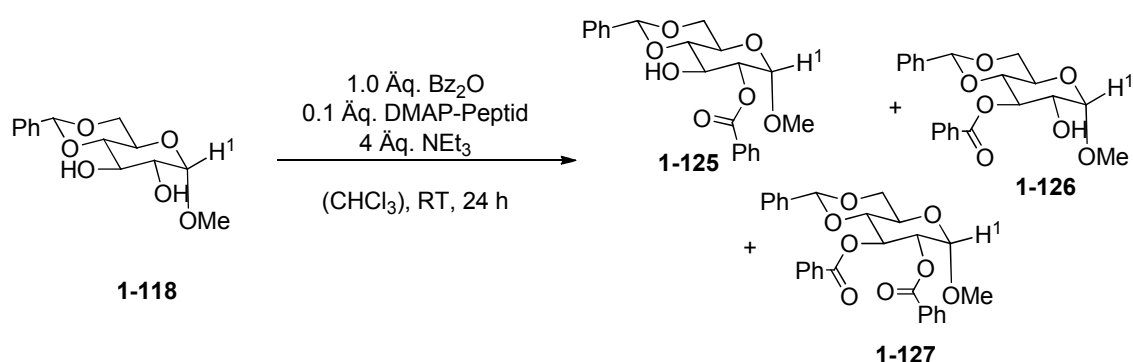
DC: $R_f = 0.29$ (PE/Aceton = 1/2 + 1% NEt₃) [UV, CAM]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.50 – 7.49 (m, 2H), 7.36 – 7.33 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.5, 1.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.44 – 3.42 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 137.7, 129.3, 128.3, 126.6, 103.9, 101.5, 75.5, 72.8, 71.7, 69.2, 66.8, 57.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[151]

Benzoylierung von Verbindung 1-118 mit DMAP



Es wurden 170 mg (0.60 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-118** in 6.0 mL Chlorform gelöst und nacheinander mit 334 µL (2.41 mmol, 4.0 Äq.) Triethylamin, 7.36 mg (60.2 µmol, 0.1 Äq.) DMAP und 136 mg (0.60 mmol, 1.0 Äq.) Benzoessäureanhydrid versetzt. Die Reaktion wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 244 µL (6.02 mmol, 100 Äq.) Methanol versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (10 – 30% EA in cH) wurden 56.1 mg (145 µmol, 24%) von Verbindung **1-125**, 44.5 mg (115 µmol, 19%) von Verbindung **1-126** und 21.2 mg (43.3 µmol, 7%) von Verbindung **1-127** als weiße Feststoffe erhalten.

Charakterisierung von Verbindung 1-125:

DC: $R_f = 0.77$ (PE/EA = 1/1) [UV, CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.12 – 8.09 (m, 2H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 5.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.31 (m, 2H), 3.91 (td, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.61 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 166.4, 137.2, 133.5, 130.1, 129.7, 129.4, 128.6, 128.5, 126.5, 102.2, 97.9, 81.6, 74.2, 69.1, 68.9, 62.2, 55.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[152]

Charakterisierung von Verbindung 1-126:

DC: R_f = 0.50 (PE/EA = 1/1) [UV, CAM]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.10 – 8.06 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 4H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 5.59 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.83 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.95 (td, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.35 (d, J = 11.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 166.8, 137.1, 133.2, 130.1, 130.0, 129.1, 128.4, 128.3, 126.2, 101.6, 100.3, 78.9, 73.1, 72.2, 69.1, 62.9, 55.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[153,154]

Charakterisierung von Verbindung 1-127:

DC: R_f = 0.88 (PE/EA = 1/1) [UV, CAM]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.04 – 7.96 (m, 4H), 7.55 – 7.42 (m, 4H), 7.42 – 7.29 (m, 7H), 6.08 (td, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.27 (ddd, J =

9.9, 3.7, 2.1 Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, 1H), 4.10 (td, $J = 9.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.92 (td, $J = 9.6, 1.3$ Hz, 1H), 3.88 (td, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 166.1, 165.7, 137.0, 133.5, 133.1, 130.0, 129.8, 129.8, 129.1, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 126.3, 101.7, 97.9, 79.5, 72.6, 69.6, 69.0, 62.6, 55.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[154]

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV 2: Screening verschiedener Peptide mit Verbindung 1-118

10.0 mg (35.4 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-118**, 39.3 μL (238 μmol , 8.0 Äq.) Triethylamin und 3.5 mg (3.54 μmol , 0.1 Äq. DMAP-Peptide (Molmasse für Screening $M = 1000$ g/mol) wurden in 177 μL Chloroform gelöst und auf -22°C abgekühlt. Dazu wurde eine Lösung aus 8.01 mg (35.4 μmol , 1.0 Äq.) Benzoesäureanhydrid in 177 μL Chloroform zugegeben und die Reaktion für 12 h bei -22°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 143 μL (3.54 mmol, 100 Äq.) Methanol beendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, die erhaltene Mischung in Chloroform- d^1 gelöst und mittels $^1\text{H-NMR}$ untersucht. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen ist in Abbildung **23** abgebildet und erfolgte wie folgend:

Verbindung **1-118**: 4.76 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-125**: 5.08 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-126**: 4.83 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-127**: 5.15 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1).

Die Ergebnisse des durchgeführten Peptidscreenings sind in Tabelle **23** zu sehen.

Experimenteller Teil

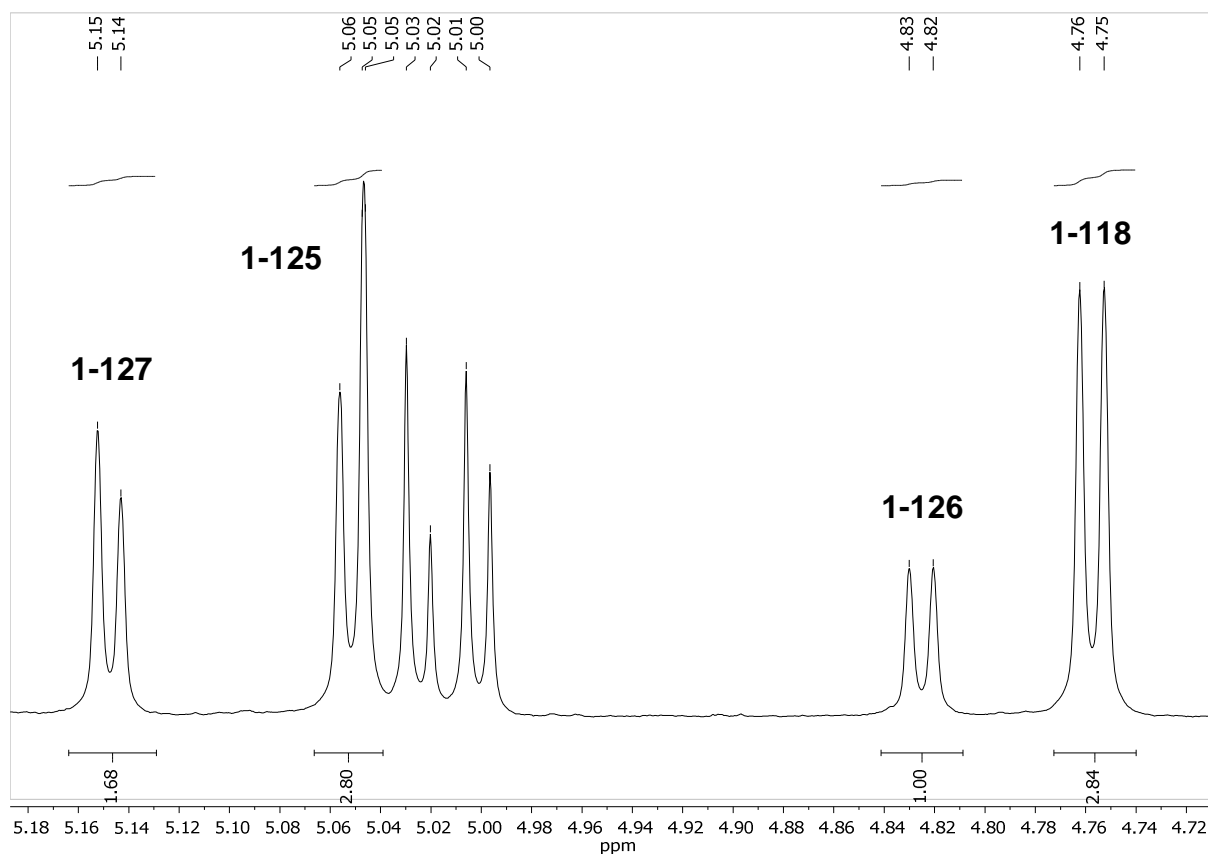


Abbildung 23: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von DMAP mit Verbindung 1-118

Tabelle 23: Screening verschiedener Peptide mit Verbindung 1-118

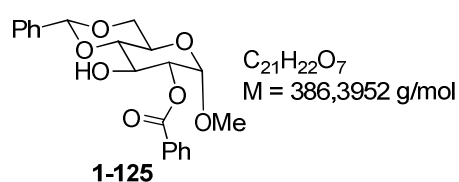
Name	1-125 ^[a]	1-126 ^[a]	1-127 ^[a]	Umsatz [%]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	2,8	1,0	1,7	66	-
F02	28,0	1,0	0,1	45	VPF8LD
F03	24,4	1,0	1,6	58	8ADVH
F15	14,0	1,0	0,2	45	DVK8STD
F16	6,9	1,0	1,0	58	TP8HLDV
F20	3,7	1,0	1,2	58	DL8PAFS
F21	22,7	1,0	2,8	61	8HQTQVD
F22	6,3	1,0	1,6	62	FAF8FAF
F24	32,3	1,0	9,1	61	QAFV8
F25	15,8	1,0	1,1	44	QAFV9G
F27	17,3	1,0	0,2	51	DVK8STD
F30	9,5	1,0	1,3	45	DKS8PPS
F31	10,4	1,0	1,1	51	HPDSHV8
F36	9,0	1,0	1,1	43	DP8HFDT
F39	17,0	1,0	2,4	62	VTTFP8A
F40	11,7	1,0	2,6	55	DSAPF8P
F41	8,8	1,0	1,4	54	LDHQ8VP
F42	8,7	1,0	0,9	53	8FDAFDQ

Experimenteller Teil

F45	20,4	1,0	2,0	55	AT8VPSD
F51	14,7	1,0	1,2	54	DTK8SDH
F74	12,5	1,0	2,4	55	DTK8PHP
F80	20,2	1,0	0,3	42	DTK8LFQ
F82	18,9	1,0	0,1	58	DTK8DDH
F84	12,4	1,0	0,5	48	HLT8SDH
F86	20,0	1,0	0,2	38	SDL8SDH
F89	15,4	1,0	0,2	38	VDF8SDH
F93	11,7	1,0	0,2	41	PPA8SDH
F98	27,5	1,0	0,2	42	AQV8DPV
F99	19,8	1,0	4,2	61	LDLTVD8
F103	31,8	1,0	0,2	40	FTVQH8T
F104	21,8	1,0	0,4	43	KLLQAP8
F113	9,6	1,0	1,1	58	DVK8STDK
F115	16,1	1,0	0,8	52	DVK8STDF
F116	9,7	1,0	1,0	53	ADVK8STD
F117	8,5	1,0	1,0	53	DVK8STDV
F118	10,2	1,0	1,1	61	LDTK8SDH
F120	6,5	1,0	0,4	56	QDTK8SDH
F123	12,1	1,0	0,8	54	DTK8SDHA
F125	16,7	1,0	0,5	54	SDTK8SDH
F128	13,6	1,0	0,5	52	8FQSDDF
F131	13,8	1,0	0,4	48	FAF8FAF
F139	6,3	1,0	1,6	62	FAF8FAF
F151	32,3	1,0	9,1	61	QAFV8
B13	15,8	1,0	1,1	44	QAFV9G

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] *N*-Terminus Ac-geschützt, *C*-Terminus als Amid;

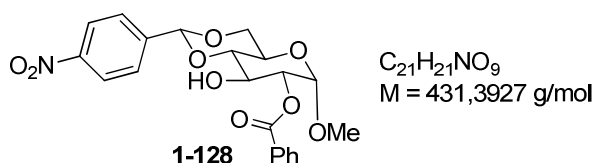
Methyl-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid



30.1 mg (0,11 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-118** wurden in 1.5 mL Chloroform gelöst. Anschließend wurden 296 μ L (2.13 mmol, 20 Äq.) Triethylamin und 10.7 mg (10.7 μ mol, 0.1 Äq.) von Peptid **F02** zugegeben und das Reaktionsgemisch auf -22°C gekühlt. Es wurde eine Lösung aus 241 mg (1.07 mmol, 10 Äq.) Benzoessäureanhydrid in 0.6 mL Chloroform langsam zugetropft. Nach 36 h wurde

die Reaktion durch Zugabe von 432 μL (10.7 mmol, 100 Äq.) Methanol beendet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 8/2 + 3% NEt_3) wurden 37.2 mg (0.10 mmol, 90%) des Produktes (**1-125**) als weißer Feststoff erhalten.

(2*R*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*S*,8*aS*)-8-hydroxy-6-methoxy-2-(4-nitrophenyl)hexahydro-pyrano[3,2-*d*][1,3]dioxin-7-yl-benzoat



Es wurden 30.6 mg (93.5 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-117** in 1.2 mL Chloroform gelöst. 9.35 mg (9.35 μmol , 0.1 Äq.) von Peptid **F45** und 259 μL (1.87 mmol, 20 Äq.) Triethylamin wurden zu dieser Lösung zugegeben und die Mischung auf -22°C abgekühlt. Es wurde tropfenweise eine Lösung aus 211 mg (0.93 mmol, 10 Äq.) Benzoesäureanhydrid in 0.6 mL Chloroform zugegeben. Die Reaktion wurde 39 h bei -22°C gerührt und danach mit 379 μL Methanol versetzt. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur gebracht wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 7/3 + 3% NEt_3) wurden 36.1 mg (83.7 μmol , 90%) des Produktes (**1-128**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.20$ (PE/EA = 7/3 + 3% NEt_3) [UV, Vanilin/ H_2SO_4]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 8.24 – 8.22 (m, 2H), 8.10 – 8.08 (m, 2H), 7.71 – 7.69 (m, 2H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.03 (dd, $J = 9.6, 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.38 – 4.34 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.67 (t, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.56 (s, 1H).

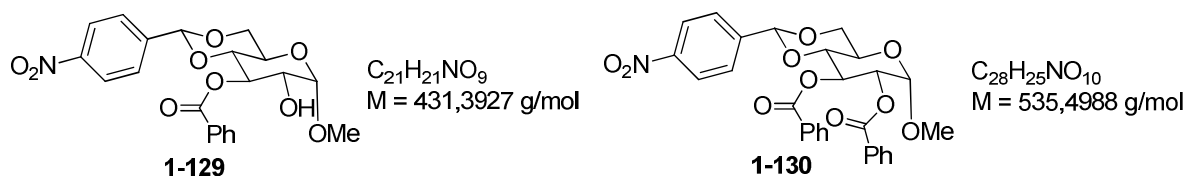
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 166.4, 148.5, 143.5, 133.6, 130.0, 129.5, 128.6, 127.6, 123.6, 100.4, 97.9, 81.6, 74.3, 69.1, 68.9, 62.0, 55.7.

IR (ATR) [cm^{-1}]: 3454 (bs), 2920, 2870, 1728, 1349, 1272, 1149, 1095, 1071, 1042, 1028, 1013, 1001, 855, 712.

LRMS (ESI): m/z (%): 886 (8), 885 (17), 880 (5), 449 (35), 433 (14), 432 (63) [$\text{M} + \text{H}^+$], 401 (20), 400 (100).

HRMS (ESI): m/z 454.1102 [454.1109 ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_9$ ($\text{M} + \text{Na}^+$)]

Isolierung von Verbindung 1-129 und 1-130



180 mg (0,55 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-117**, 6.7 mg (55.0 μmol , 0.1 Äq.) DMAP und 305 μL (2.20 mmol, 4.0 Äq.) Triethylamin wurden in 5.0 mL Chloroform gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und mit 124 mg (0.55 mmol, 1.0 Äq.) Benzoessäureanhydrid in 0.5 mL Chloroform versetzt. Die Reaktion wurde danach für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde nach dem Ende der Reaktion am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (15-40% EA in PE) wurden neben 41.7 mg (96.7 μmol , 18%) von Verbindung **1-128**, 42.2 mg (97.8 μmol , 18%) von Verbindung **1-129** und 23.3 mg (43.5 μmol , 8%) von Verbindung **1-130** erhalten.

Charakterisierung von Verbindung 1-129:

DC: $R_f = 0.37$ (PE/EA = 1/1) [UV, CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 8.17 – 8.15 (m, 2H) , 8.09 – 8.08 (m, 2H) , 7.59 – 7.56 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 2H), 5.57 – 5.61 (m, 2H), 4.86 (d, $J = 3.8 \text{ Hz}$,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 4.37 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.93 – 3.97 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.75 – 3.87 (m, 3H), 2.33 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 166.7, 148.4, 143.5, 133.4, 130.0, 129.9, 128.5, 127.5, 123.5, 100.4, 100.0, 79.1, 73.0, 72.0, 69.2, 62.7, 55.9.

IR (ATR) [cm^{-1}]: 3312 (bs), 3072, 2937, 2916, 2870, 2847, 1725, 1525, 1348, 1272, 1239, 1182, 1133, 1108, 1080, 1059, 1030, 1014, 984, 961, 854, 832, 746, 707, 691.

LRMS (ESI): m/z (%): 885 (10), 880 (9), 454 (9), 450 (10), 449 (40), 433 (22), 432 (100) [$\text{M} + \text{H}^+$], 401 (14), 400 (70), 281 (6).

HRMS (ESI): m/z 454.1082 [454.1109 ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_9$ ($\text{M} + \text{Na}^+$)]

Charakterisierung von Verbindung 1-130:

DC: $R_f = 0.81$ (PE/EA = 1/1) [UV, CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 8.16 – 8.13 (m, 2H), 7.97 – 7.95 (m, 4H), 7.58 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.34 (m, 4H), 6.02 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.25 (dd, $J = 10.0, 3.7$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.42 (s, 3H).

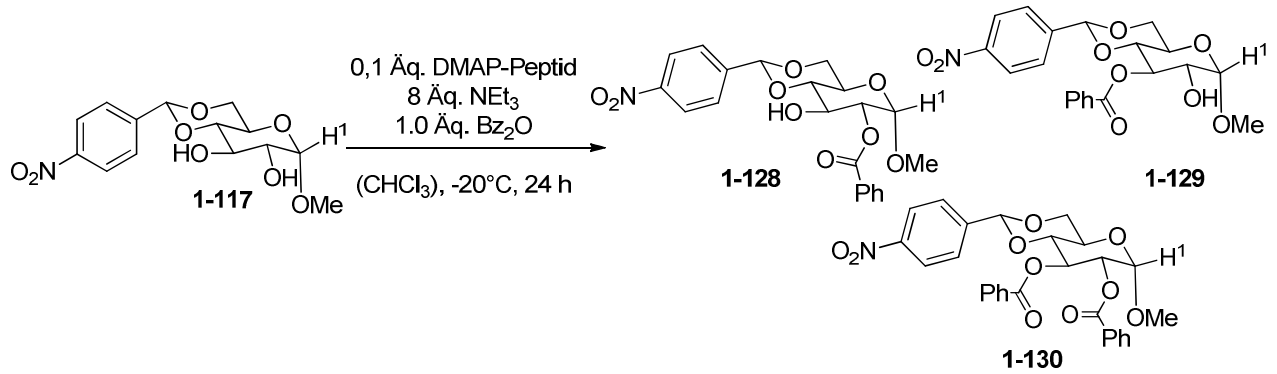
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 166.1, 165.7, 148.4, 143.4, 133.6, 133.3, 130.0, 129.8, 129.6, 129.1, 128.6, 128.5, 127.5, 123.5, 100.1, 98.0, 79.7, 72.4, 69.5, 69.1, 62.4, 55.8.

IR (ATR) [cm^{-1}]: 3070, 2932, 2868, 1725, 1524, 1348, 1316, 1275, 1180, 1095, 1070, 1051, 1027, 998, 855, 710.

LRMS (ESI): m/z (%): 554 (27), 553 (100), 537 (14), 536 (48) [$\text{M} + \text{H}^+$], 506 (4), 505 (22), 504 (84), 385 (6), 149 (11).

HRMS (ESI): m/z 558.1351 [558.1371 ber. für C₂₈H₂₅N₁Na₁O₁₀ (M + Na⁺)]

Screening verschiedener Peptide mit Verbindung 1-117



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2** wurden 10 mg (30.6 µmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-117** umgesetzt. Die Verhältnisse wurden mittels ¹H-NMR in Chloroform-d¹ bestimmt. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen ist in Abbildung 24 abgebildet und erfolgte wie folgend:

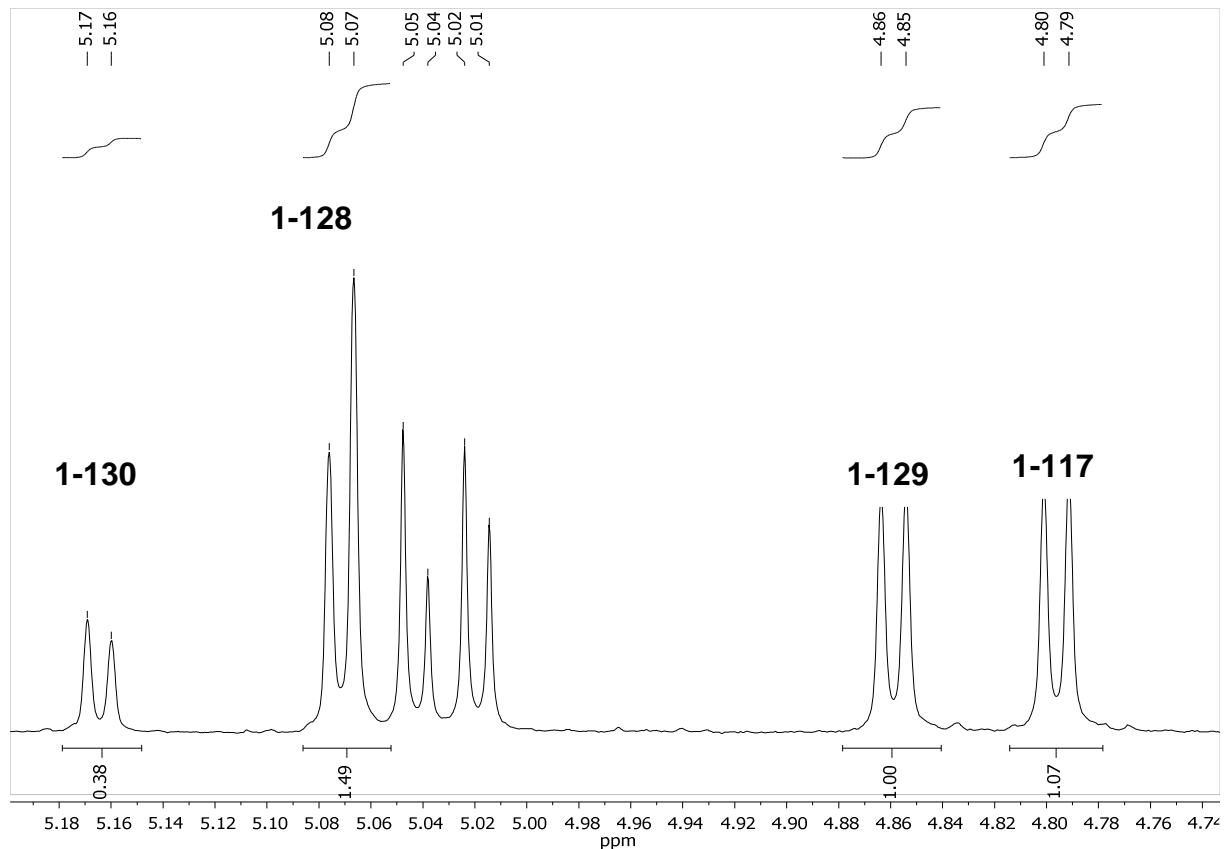


Abbildung 24: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von DMAP mit Verbindung 1-117

Verbindung **1-117**: 4.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1)

Verbindung **1-128**: 5.08 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-129**: 4.86 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-130**: 5.16 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1).

Die Ergebnisse des durchgeführten Peptidscreenings sind in Tabelle **24** zu sehen.

Tabelle 24: Peptidscreening mit Verbindung 1-124

Name	1-128 ^[a]	1-129 ^[a]	1-130 ^[a]	Umsatz [%]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	1,5	1	0,4	72,8	-
F02	22,2	1	0,1	58	VPF8LD
F03	11,1	1	1,1	64	8ADVH
F04	9,7	1	1,2	72	HLQA8
F05	3,0	1	0,5	67	F8PHL
F06	8,0	1	0,5	69	SHQ8V
F07	10,6	1	0,8	62	TD8FQ
F08	8,9	1	1,0	60	KQF8SLP
F09	3,0	1	0,4	58	HLVS8LH
F10	12,0	1	0,1	61	S8ATQDQ
F11	5,8	1	0,6	70	HPQADF8
F12	10,9	1	0,4	65	VS8QHDF
F14	13,4	1	0,1	60	8SFQDFH
F15	6,2	1	0,0	56	DVK8STD
F16	5,3	1	0,5	67	TP8HLDV
F17	12,4	1	0,6	61	K8FTALH
F18	6,1	1	0,4	61	DVLK8KP
F19	18,5	1	2,1	65	TAQFH8S
F20	5,7	1	0,7	57	DL8PAFS
F21	15,9	1	0,4	58	8HQTKVD
F22	5,1	1	0,7	64	DALPFH8
F23	11,8	1	0,2	64	SKFH8TT
F24	13,7	1	0,2	59	P8DVSDQ
F25	17,1	1	0,1	60	VVDP8Q
F26	38,3	1	4,8	64	AQLL8TQ
F27	4,8	1	0,3	57	DVK8STD
F28	9,6	1	0,3	51	DVK8STD
F29	18,5	1	2,5	63	TVH8LQA
F30	4,6	1	0,5	57	DKS8PPS
F31	5,9	1	0,3	57	HPDSHV8
F33	18,2	1	1,4	64	TTQK8TS
F34	25,9	1	3,6	65	H8TFVHS

Experimenteller Teil

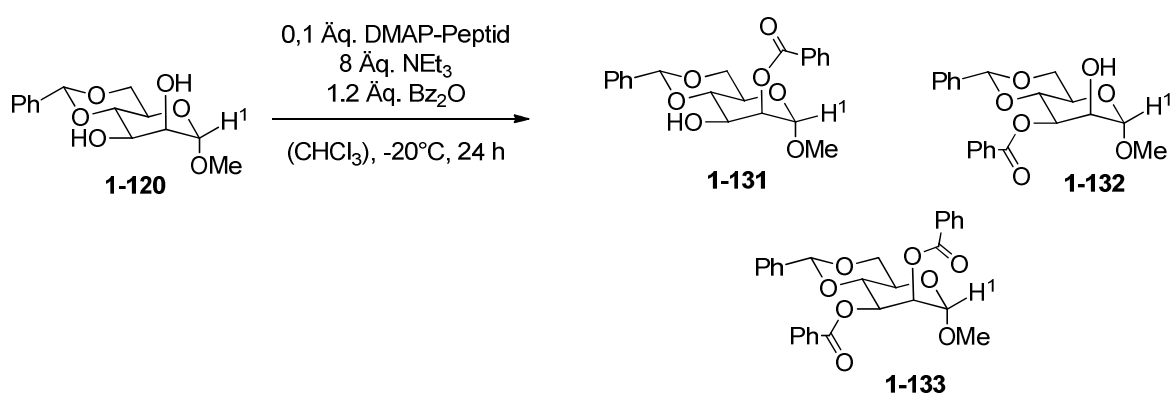
F35	17,9	1	0,5	62	Q8QDKST
F36	5,3	1	0,5	55	DP8HFDT
F37	15,0	1	0,1	58	HF8HDTL
F38	9,3	1	0,9	54	SDLPKS8
F39	8,1	1	1,0	71	VTTFP8A
F40	5,4	1	0,8	60	DSAPF8P
F41	4,3	1	0,6	56	LDHQ8VP
F42	4,6	1	0,3	52	8FDAFDQ
F43	21,6	1	2,9	63	FSASL8L
F45	26,1	1	0,1	52	AT8VPSD
F46	10,9	1	1,0	63	LQLH8QD
F47	28,4	1	3,9	69	8VKAQFT
F48	16,1	1	1,3	61	8STQSVS
F49	22,1	1	3,8	75	FAA8VFV
F50	7,7	1	0,8	62	P8AHQKP
F51	8,5	1	0,3	59	DTK8SDH
F52	12,7	1	1,1	60	V8VHVHK
F53	8,7	1	0,4	43	A8ADVH
F54	12,9	1	0,8	40	L8ADVH
F55	11,3	1	0,3	47	DVK8STD
F58	9,2	1	0,0	45	FHTK8DA
F59	9,1	1	0,3	53	AKVTVV8
F60	14,3	1	1,4	56	PHFKFT8
F61	8,9	1	0,4	49	SD8DVHV
F62	7,2	1	1,1	49	KFQS8PD
F63	4,6	1	0,0	36	KKSPF8S
F65	18,6	1	0,4	60	HVFSQ8Q
F67	10,3	1	0,8	46	DTK8DLF
F68	17,0	1	1,0	71	DTK8QDS
F69	9,6	1	1,1	64	DTK8QSP
F71	18,2	1	1,9	66	AFKV8QH
F72	9,3	1	1,2	60	TQPDAF8
F74	4,8	1	0,4	56	DTK8PHP
F77	7,5	1	0,4	57	DTK8ASP
F78	4,7	1	0,3	48	DTK8SFP
F79	15,6	1	0,5	65	DTK8AAQ
F80	21,4	1	0,2	62	DTK8LFQ
F82	4,8	1	0,0	33	DTK8DDH
F83	16,5	1	0,3	52	FSK8SDH
F84	12,8	1	0,0	52	HLT8SDH
F85	9,8	1	0,0	56	QDD8SDH
F86	11,3	1	0,6	29	SDL8SDH
F87	15,6	1	0,1	54	VTA8SDH
F88	7,1	1	0,2	30	LPK8SDH
F89	9,8	1	0,2	38	VDF8SDH

Experimenteller Teil

F90	17,7	1	0,0	57	KQH8SDH
F91	26,4	1	0,1	49	SHL8SDH
F92	8,5	1	0,1	35	DDT8SDH
F93	10,1	1	0,1	44	PPA8SDH
F94	12,8	1	0,1	53	LH8QPKH
F95	18,6	1	0,0	55	QHH8KTT
F96	5,8	1	0,3	43	8HFFTSH

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] *N*-Terminus Ac-geschützt, *C*-Terminus als Amid;

Screening verschiedener Peptide mit Verbindung 1-120



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2** wurden 10 mg ($35.4 \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-120** umgesetzt. Die Verhältnisse wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ in Chloroform- d^1 bestimmt. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen ist in Abbildung **25** abgebildet und erfolgte wie folgend:

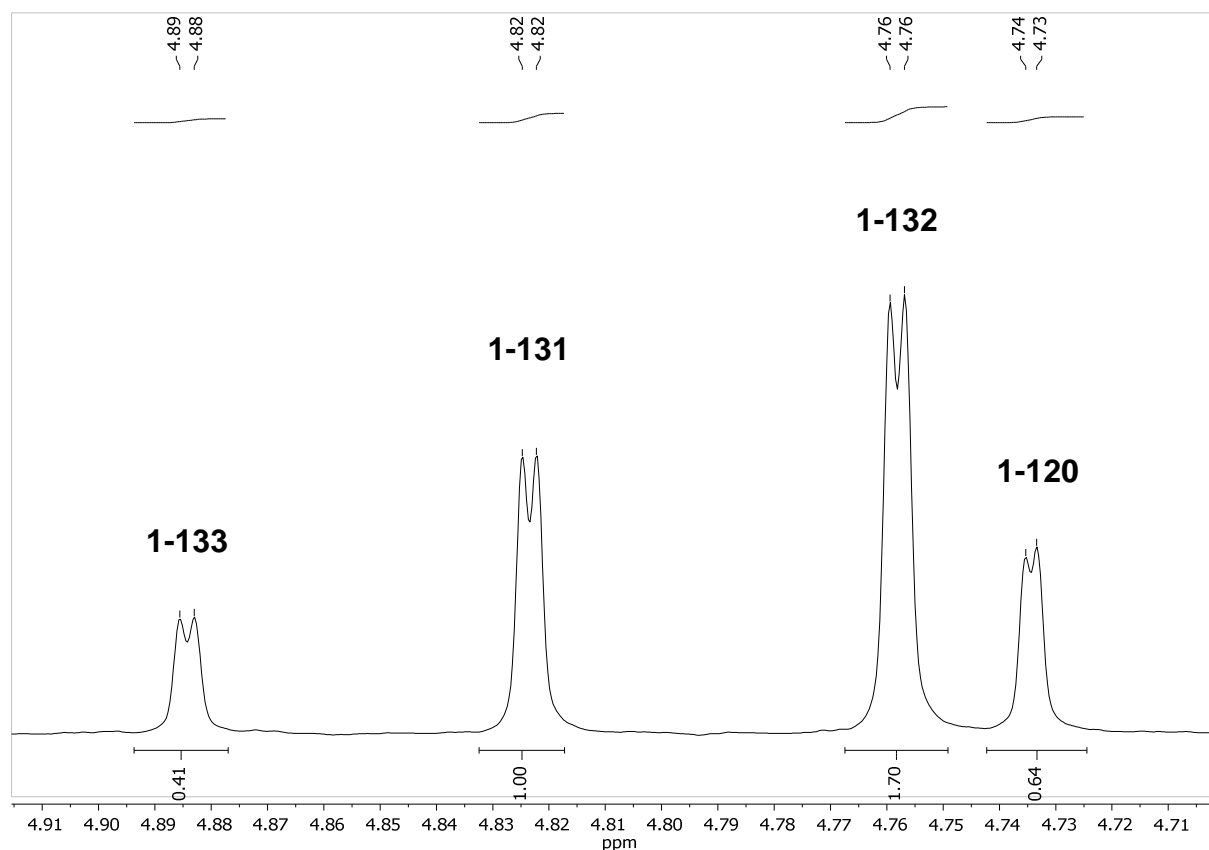


Abbildung 25: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von DMAP mit Verbindung 1-120

Verbindung **1-120**: 4.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-131**: 4.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-132**: 4.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-133**: 4.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1).

Die Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ der Verbindungen **1-131**, **1-132** und **1-133** waren aus der Literatur bekannt. ^[155]

Das Peptidscreening mit Verbindung **1-120** ist in Tabelle 25 zu sehen.

Tabelle 25: Peptidscreening mit Verbindung 1-120

Name	1-131 ^[a]	1-132 ^[a]	1-133 ^[a]	Umsatz [%]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	1,0	1,7	0,2	83	-
F02	1,0	0,6	0,1	13	VPF8LD
F03	1,0	1,2	0,0	24	8ADVH
F04	1,0	2,5	0,2	53	HLQA8
F05	1,0	1,7	0,1	49	F8PHL

Experimenteller Teil

F06	1,0	1,9	0,0	37	SHQ8V
F07	1,0	1,9	0,1	36	TD8FQ
F08	1,0	1,9	0,2	56	KQF8SLP
F09	1,0	1,5	0,0	39	HLVS8LH
F10	1,0	0,8	0,0	16	S8ATQDQ
F11	1,0	2,1	0,0	38	HPQADF8
F12	1,0	1,0	0,1	15	VS8QHDF
F13	1,0	0,8	0,0	22	QTFKVH8
F14	1,0	0,7	0,0	19	8SFQDFH
F15	1,0	1,4	0,0	24	DVK8STD
F16	1,0	1,4	0,0	30	TP8HLDV
F17	1,0	2,4	0,1	40	K8FTALH
F18	1,0	2,0	0,1	43	DVLK8KP
F19	1,0	3,4	0,3	50	TAQFH8S
F20	1,0	3,1	0,2	52	DL8PAFS
F21	1,0	1,2	0,0	22	8HQTQVD
F22	1,0	2,9	0,1	50	DALPFH8
F23	1,0	1,1	0,1	27	SKFH8TT
F24	1,0	0,5	0,1	20	P8DVSDQ
F25	1,0	0,9	0,0	19	VVVDP8Q
F26	1,0	0,7	0,0	21	AQLL8TQ
F27	1,0	0,7	0,1	17	DVK8STD
F28	1,0	1,6	0,1	31	DVK8STD
F29	1,0	2,7	0,2	54	TVH8LQA
F30	1,0	1,7	0,1	46	DKS8PPS
F31	1,0	2,7	0,2	35	HPDSHV8
F33	1,0	3,7	0,1	39	TTQK8TS
F34	1,0	4,3	0,1	46	H8TFVHS
F35	1,0	1,8	0,1	24	Q8QDKST
F36	1,0	2,0	0,0	38	DP8HFDT
F37	1,0	2,1	0,0	40	HF8HDTL
F38	1,0	2,0	0,1	47	SDLPKS8
F39	1,0	1,6	0,1	42	VTTFP8A
F40	1,0	1,8	0,2	63	DSAPF8P
F41	1,0	2,2	0,2	54	LDHQ8VP
F42	1,0	2,1	0,1	44	8FDAFDQ
F43	1,0	3,5	0,3	54	FSASL8L
F45	1,0	0,7	0,1	11	AT8VPSD
F46	1,0	2,1	0,1	51	LQLH8QD
F47	1,0	2,7	0,2	61	8VKAQFT
F48	1,0	1,6	0,0	24	8STQSVS
F49	1,0	2,6	0,2	46	FAA8VFV
F50	1,0	1,6	0,2	59	P8AHQKP
F51	1,0	2,3	0,0	39	DTK8SDH
F52	1,0	4,9	0,1	46	V8VFVHK
F53	1,0	2,9	0,0	44	A8ADVH

Experimenteller Teil

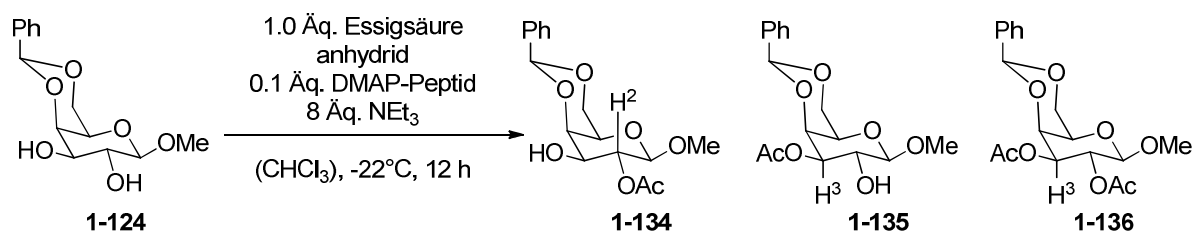
F54	1,0	2,7	0,1	44	L8ADVH
F55	1,0	2,7	0,1	42	DVK8STD
F56	1,0	1,5	0,1	38	DVK8STD
F58	1,0	1,1	0,1	14	FHTK8DA
F59	1,0	1,6	0,0	19	AKVTVV8
F60	1,0	3,5	0,1	51	PHFKFT8
F61	1,0	2,3	0,1	30	SD8DVHV
F62	1,0	2,9	0,1	48	KFQS8PD
F63	1,0	2,4	0,1	39	KKSPF8S
F64	1,0	2,9	0,1	50	LHFFKH8
F65	1,0	1,5	0,1	19	HVFSQ8Q
F66	1,0	0,7	0,1	13	TTFHK8K
F67	1,0	2,2	0,0	41	DTK8DLF
F68	1,0	1,6	0,0	33	DTK8QDS
F69	1,0	1,8	0,0	40	DTK8QSP
F70	1,0	1,2	0,2	14	D8HTKHD
F71	1,0	2,8	0,1	59	AFKV8QH
F72	1,0	1,9	0,1	59	TQPDAF8
F73	1,0	3,2	0,0	46	DTK8QAL
F74	1,0	2,1	0,1	39	DTK8PHP
F76	1,0	2,8	0,1	59	DTK8VAH
F77	1,0	1,9	0,1	59	DTK8ASP
F78	1,0	3,2	0,0	46	DTK8SFP
F79	1,0	2,1	0,1	39	DTK8AAQ
F80	1,0	1,6	0,2	17	DTK8LFQ
F82	1,0	1,2	0,3	14	DTK8DDH
F83	1,0	1,3	0,2	13	FSK8SDH
F84	1,0	2,0	0,8	11	HLT8SDH
F85	1,0	2,5	0,3	18	QDD8SDH
F86	1,0	1,2	0,2	8	SDL8SDH
F87	1,0	2,0	0,1	20	VTA8SDH
F88	1,0	2,9	0,1	31	LPK8SDH
F89	1,0	1,7	0,2	12	VDF8SDH
F90	1,0	1,1	0,2	9	KQH8SDH
F91	1,0	1,4	0,4	12	SHL8SDH
F92	1,0	2,3	0,0	39	DDT8SDH
F93	1,0	1,4	0,1	13	PPA8SDH
F94	1,0	2,1	0,5	17	LH8QPKH
F95	1,0	1,9	0,0	23	QHH8KTT
F96	1,0	2,7	0,1	45	8HFFTSH
F97	1,0	2,1	0,0	15	DVSQPA8
F98	1,0	1,7	0,0	12	AQV8DPV
F99	1,0	1,8	0,3	18	LDLTVD8
F100	1,0	1,7	0,1	13	DAQLF8A
F101	1,0	2,3	0,1	65	8QFVLKL
F102	1,0	1,1	0,1	13	V8FPALK

Experimenteller Teil

F103	1,0	1,0	0,0	9	FTVQH8T
F104	1,0	0,6	0,1	8	KLLQAP8
F105	1,0	1,6	0,1	32	DVK8STD
F106	1,0	1,4	0,1	34	DVK8STD
F107	1,0	1,6	0,3	19	DVK8STD
F108	1,0	1,8	0,0	39	DVK8STD
F109	1,0	1,8	0,1	16	DVK8STDH
F110	1,0	2,3	0,0	33	LDVK8STD
F111	1,0	1,5	0,1	17	DVK8STDS
F112	1,0	2,4	0,0	38	FDVK8STD
F113	1,0	1,4	0,1	28	DVK8STDK
F114	1,0	2,5	0,0	30	VDVK8STD
F115	1,0	2,9	0,1	24	DVK8STDF
F116	1,0	2,6	0,1	33	ADVK8STD
F117	1,0	1,0	0,1	23	DVK8STDV
F120	1,0	1,2	0,0	20	QDTK8SDH
F121	1,0	1,7	0,1	23	DTK8SDHT
F122	1,0	1,4	0,3	19	HDTK8SDH
F123	1,0	1,8	0,1	24	DTK8SDHA
F125	1,0	0,6	0,0	5	DTK8SDHS
F126	1,0	1,1	0,0	13	TDTK8SDH
F127	1,0	1,6	0,1	19	DTK8SDHV
F128	1,0	2,3	0,1	12	SDTK8SDH
F130	1,0	2,2	0,1	43	8VALQAF
F131	1,0	1,1	0,1	12	8FQSDDF
F132	1,0	1,1	0,1	17	FQSST8D
F133	1,0	1,2	0,0	22	KP8HHDD
F134	1,0	1,2	0,1	21	TKSHDD8
F135	1,0	1,2	0,2	50	HFHF8PL
F136	1,0	1,4	0,0	38	ADQ8PKT
F137	1,0	1,6	0,0	21	TQ8DLHD
F138	1,0	1,6	0,2	50	FFF8FFF
F139	1,0	2,1	0,1	50	FAF8FAF
F140	1,0	1,7	0,0	35	V8VHVHK

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Screening verschiedener Peptide mit Verbindung 1-124



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2** wurden 10 mg (35.4 µmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-124** mit Essigsäureanhydrid als Acylierungsreagenz umgesetzt. Die Verhältnisse wurden mittels ¹H-NMR in Chloroform-d¹ bestimmt. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen ist in Abbildung **26** abgebildet und erfolgte wie folgend:

Verbindung **1-134**: 5.06 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 1H, H-2),

Verbindung **1-135**: 4.81 (dd, *J* = 10.2, 3.7 Hz, 1H, H-3),

Verbindung **1-136**: 4.93 (dd, *J* = 10.4, 3.7 Hz, 1H, H-3).

Die Verschiebungen im ¹H-NMR der Verbindungen **1-134**, **1-135** und **1-136** waren aus der Literatur bekannt. ^[156–158]

Experimenteller Teil

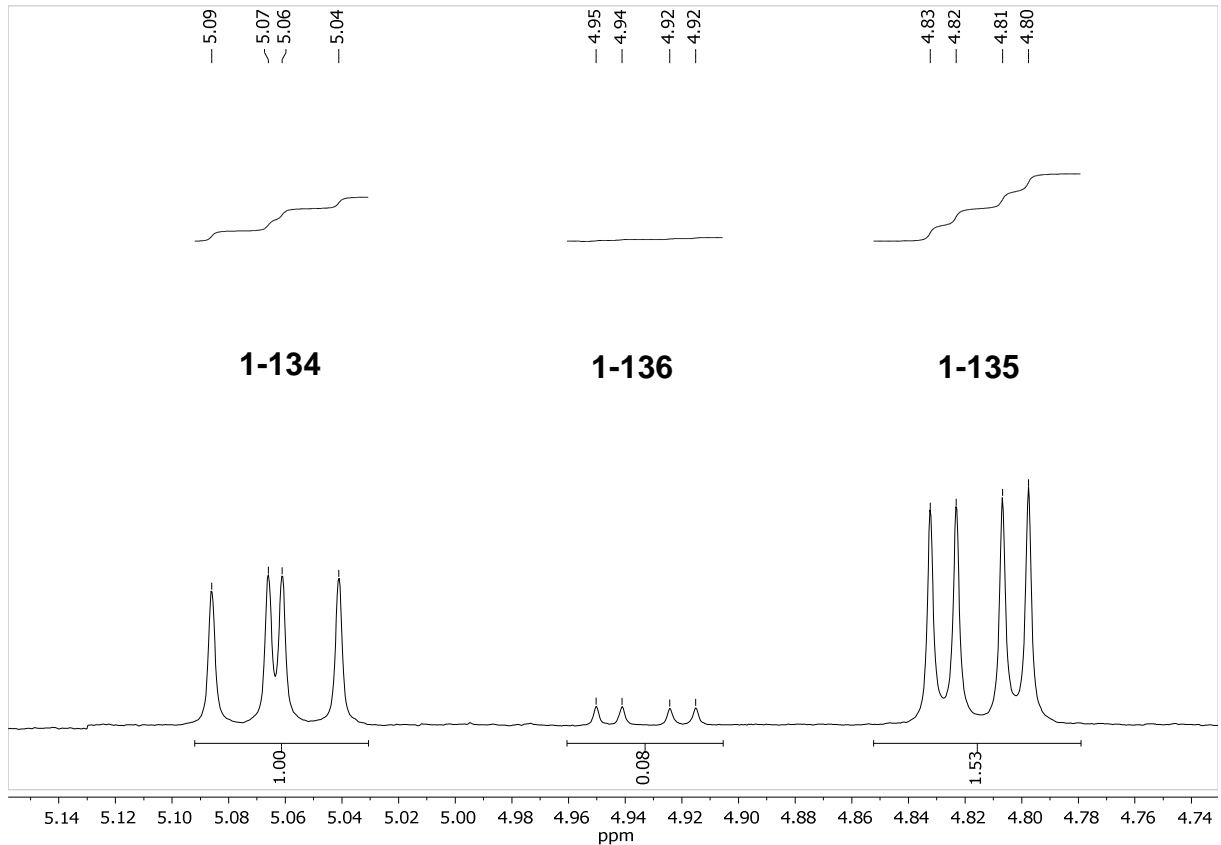


Abbildung 26: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von DMAP mit Verbindung 1-124

Das Peptidscreening mit Verbindung 1-124 ist in Tabelle 26 zu sehen.

Tabelle 26: Peptidscreening mit Verbindung 1-124

Name	1-134 ^[a]	1-135 ^[a]	1-136 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	1,0	1,5	0,1	
F02	1,0	7,7	0,3	VPF8LD
F03	1,0	4,1	0,8	8ADVH
F04	1,0	2,7	0,9	HLQA8
F05	1,0	1,9	0,6	F8PHL
F06	1,0	3,0	0,6	SHQ8V
F07	1,0	3,0	0,5	TD8FQ
F08	1,0	2,6	0,4	KQF8SLP
F09	1,0	2,5	0,5	HLVS8LH
F10	1,0	6,7	0,7	S8ATQDQ
F11	1,0	2,4	0,6	HPQADF8
F12	1,0	3,3	0,5	VS8QHDF
F13	1,0	3,5	0,9	QTFKVH8
F14	1,0	4,7	0,6	8SFQDFH

Experimenteller Teil

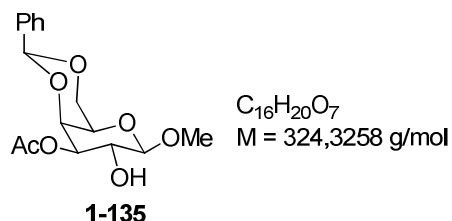
F15	1,0	5,6	0,7	DVK8STD
F16	1,0	2,3	0,5	TP8HLDV
F17	1,0	3,4	0,8	K8FTALH
F18	1,0	3,1	0,6	DVLK8KP
F19	1,0	4,0	0,9	TAQFH8S
F20	1,0	2,3	0,4	DL8PAFS
F22	1,0	2,4	0,5	DALPFH8
F23	1,0	3,2	0,3	SKFH8TT
F25	1,0	4,2	0,6	VVVDP8Q
F27	1,0	3,5	0,4	DVK8STD
F28	1,0	2,5	0,4	DVK8STD
F29	1,0	3,5	0,8	TVH8LQA
F30	1,0	2,2	0,6	DKS8PPS
F31	1,0	2,6	0,4	HPDSHV8
F33	1,0	3,2	0,6	TTQK8TS
F34	1,0	3,6	0,7	H8TFVHS
F35	1,0	2,1	0,4	Q8QDKST
F36	1,0	2,0	0,4	DP8HFDT
F37	1,0	2,3	0,5	HF8HDTL
F38	1,0	2,5	0,8	SDLPKS8
F39	1,0	2,1	0,6	VTTFP8A
F41	1,0	3,5	0,0	LDHQ8VP
F42	1,0	3,3	0,2	8FDAFDQ
F43	1,0	4,3	0,3	FSASL8L
F45	1,0	15,5	0,1	AT8VPSD
F46	1,0	5,1	0,2	LQLH8QD
F47	1,0	4,6	0,4	8VKAQFT
F48	1,0	5,6	0,3	8STQSVS
F49	1,0	4,2	0,3	FAA8VfV
F50	1,0	2,3	0,5	P8AHQKP
F51	1,0	4,3	0,1	DTK8SDH
F52	1,0	3,1	0,7	V8VFVHK
F53	1,0	3,1	0,2	A8ADVH
F54	1,0	3,1	0,2	L8ADVH
F55	1,0	3,7	0,1	DVK8STD
F56	1,0	3,3	0,1	DVK8STD
F58	1,0	4,7	0,1	FHTK8DA
F59	1,0	4,4	0,2	AKVTVV8
F60	1,0	3,3	0,2	PHFKFT8
F61	1,0	6,9	0,2	SD8DVHV
F62	1,0	4,8	0,2	KFQS8PD
F63	1,0	2,8	0,1	KKSPF8S
F64	1,0	3,1	0,2	LHFFKH8
F65	1,0	7,2	0,3	HVFSQ8Q
F66	1,0	7,7	0,2	TTFHK8K
F67	1,0	2,8	0,1	DTK8DLF

Experimenteller Teil

F68	1,0	3,3	0,3	DTK8QDS
F69	1,0	3,6	0,5	DTK8QSP
F70	1,0	3,2	0,5	LH8QPKH

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid;

Methyl-3-O-acetyl-4,6-O-benzyliden- β -D-galactopyranosid



31.4 mg (111 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-124**, 11.1 mg (11.1 μ mol, 0.1 Äq.; verwendete Molmasse $M = 1000$ g/mol) von Peptid **F45** und 308 μ L (2.22 mmol, 20 Äq.) Triethylamin wurden in 0.5 mL Chloroform und 159 μ L Acetonitril gelöst. Die Lösung wurde danach auf -20°C abgekühlt. Dazu wurde eine Lösung aus 105 μ L Essigsäureanhydrid in 0.6 mL Chloroform langsam zugetropft und die Reaktion für 1 h bei -20°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 451 μ L (11.1 mmol, 100 Äq.) Methanol beendet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 1/1 + 3% NEt_3) wurden 25.0 mg (77.1 μ mol, 69%) des monoacetylierten Produktes **1-135** und 11.9 mg (32.4 μ mol, 29%) des diacetylierten Produktes **1-136** erhalten.

Charakterisierung von Verbindung 1-135:

DC: $R_f = 0.24$ (PE/EA = 4/6 + 1% NEt_3) [UV, Vanilin/ H_2SO_4]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.85 (dd, $J = 10.2, 3.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 2H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 171.2, 137.8, 129.1, 128.3, 126.4, 104.2, 101.1, 74.0, 73.6, 69.2, 68.7, 66.7, 57.4, 21.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[158]

Charakterisierung von Verbindung 1-136:

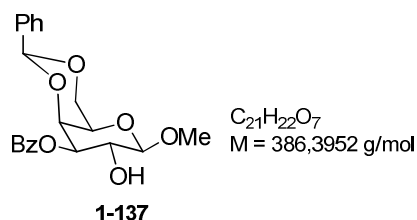
DC: $R_f = 0.32$ (PE/EA = 4/6 + 1% NEt₃) [UV, Vanilin/H₂SO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.53 – 7.50 (m, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 5.39 (dd, $J = 10.4, 8.0$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 2H), 4.07 (dd, $J = 12.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.07 (s, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 170.9, 169.5, 137.6, 129.2, 128.3, 126.5, 101.8, 101.2, 73.5, 72.2, 69.0, 68.5, 66.5, 56.4, 21.0, 20.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[156]

Methyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-galactopyranosid



31.0 mg (109 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-124**, 11.0 mg (11.0 μ mol, 0.1 Äq.) von Peptid F45 (verwendete Molmasse $M = 1000$ g/mol) und 152 μ L (1.10 mmol, 10 Äq.) Triethylamin wurden in 1.0 mL Chloroform gelöst und auf -20°C abgekühlt. Anschließend wurde dazu eine Lösung aus 124 mg (549 μ mol, 5.0 Äq.) Benzoesäureanhydrid zugetropft und die Reaktion für 20 h bei -20°C gerührt. Durch Zugabe von 445 μ L (11.0 mmol, 100 Äq.) Methanol wurde die Reaktion beendet. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur gebracht und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

(PE/EA = 1/1 + 3% NEt₃) wurden 33.4 mg (86.4 μmol, 79%) des Produktes (**1-137**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

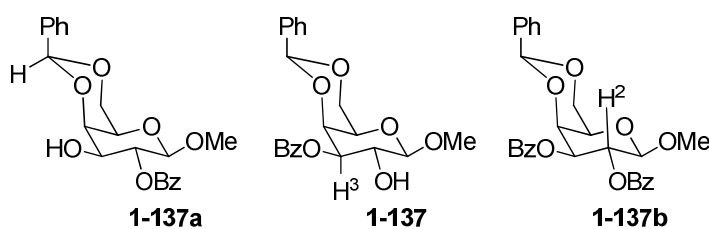
DC: R_f = 0.29 (PE/EA = 4/6 + 3% NEt₃) [UV, Vanilin/H₂SO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.11 – 8.08 (m, 2H), 7.57 – 7.41 (m, 5H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.49 (m, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 1H), 3.60 – 3.57 (m, 4H), 2.61 – 2.54 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 166.5, 137.8, 133.3, 130.0, 129.8, 128.9, 128.5, 128.1, 126.2, 104.2, 100.8, 74.3, 73.7, 69.1, 68.8, 66.6, 57.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[153]

Bestimmung des Verhältnisses für die Benzoylierung von **1-124** mit DMAP



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3** wurden 30 mg (106 μmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-124** mit Benzoesäureanhydrid als Acylierungsreagenz umgesetzt. Die Verhältnisse wurden mittels ¹H-NMR in Chloroform-d¹ bestimmt. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen ist in Abbildung **27** zu sehen und erfolgte wie folgend:

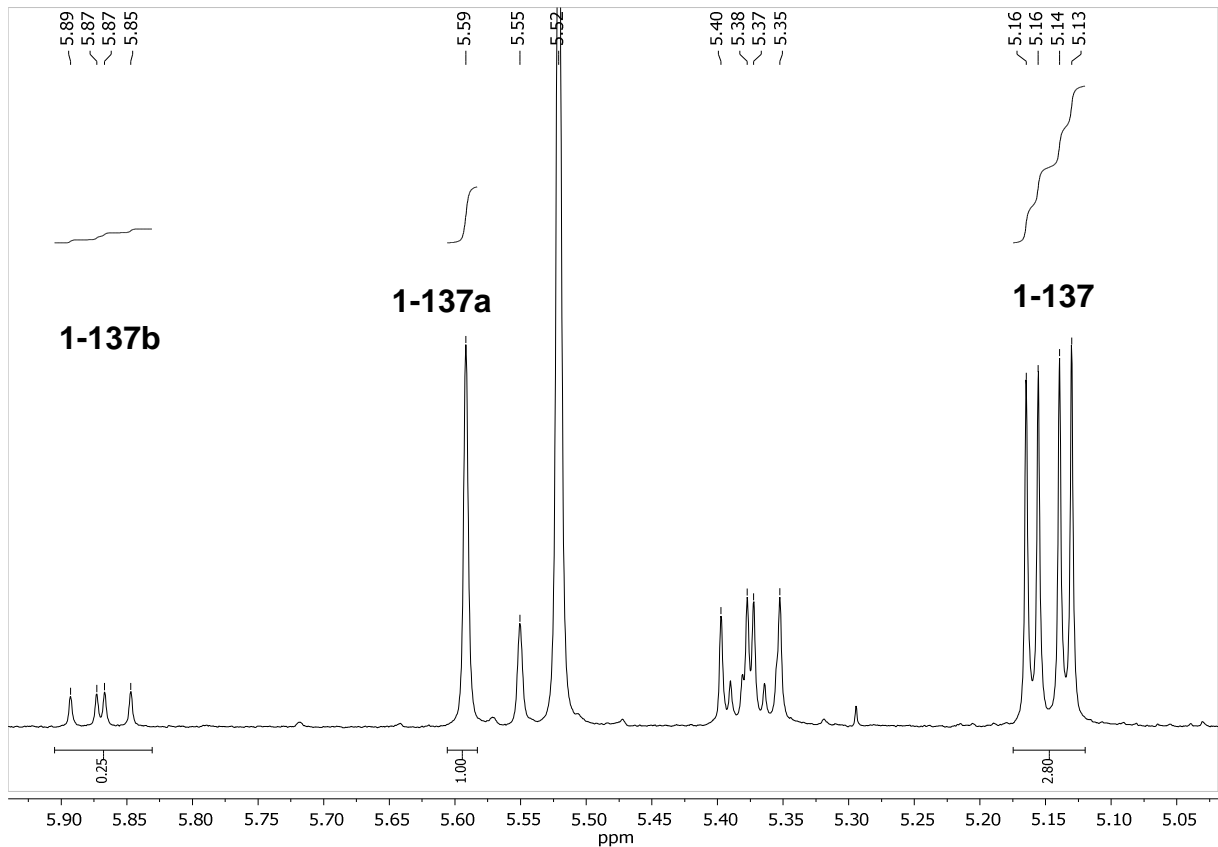


Abbildung 27: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von DMAP mit Verbindung 1-124

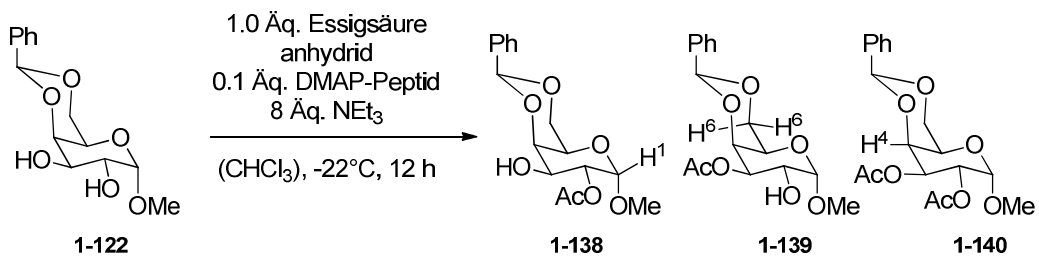
Verbindung **1-137a**: 5.59 (s, 1H, CHPh),

Verbindung **1-137**: 5.15 (dd, $J = 10.2, 3.7$ Hz, 1H, H-3),

Verbindung **1-137b**: 5.87 (dd, $J = 10.4, 8.0$ Hz, 1H, H-2).

Die Verschiebungen im ^1H -NMR der Verbindungen **1-137**, **1-137a** und **1-137b** waren aus der Literatur bekannt. ^[153,159]

Screening verschiedener Peptide mit Verbindung 1-122



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3** wurden 10 mg (35.4 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-122** mit Essigsäureanhydrid als Acylierungsreagenz umgesetzt. Die Verhältnisse wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ in Chloroform- d^1 bestimmt. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen ist in Abbildung **28** abgebildet und erfolgte wie folgend:

Verbindung **1-138**: 4.96 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-139**: 4.35 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H, H-6),

Verbindung **1-140**: 4.44 - 4.43 (m, 1H, H-4).

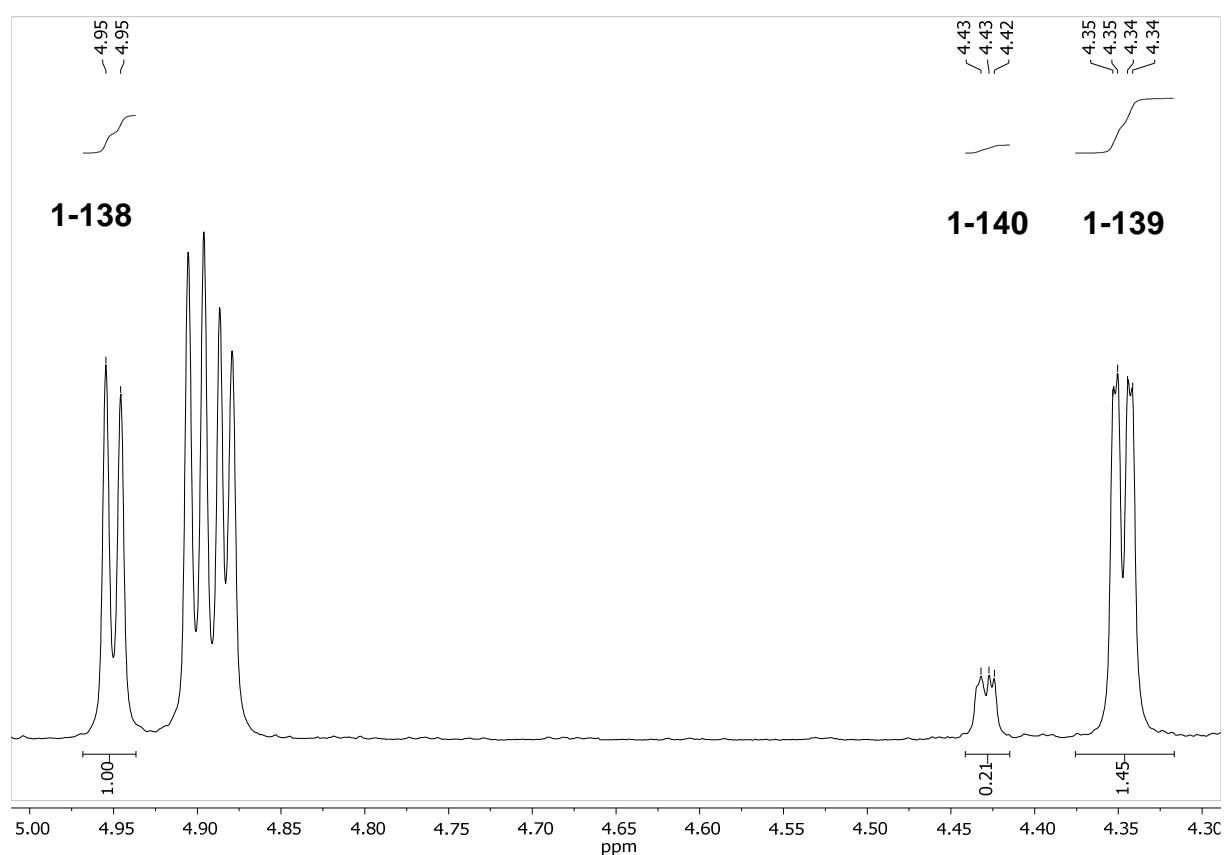


Abbildung 28: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von DMAP mit Verbindung **1-122**

Die Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ der Verbindungen **1-138**, **1-139** und **1-140** waren aus der Literatur bekannt. ^[153,160]

Das Peptidscreening mit Verbindung **1-122** ist in Tabelle **27** zu sehen.

Tabelle 27: Peptidscreening mit Verbindung 1-122

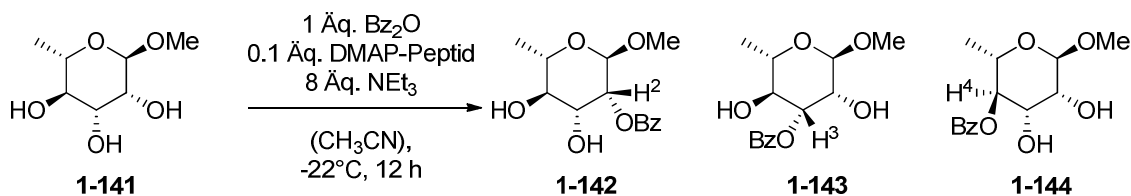
Name	1-138 ^[a]	1-139 ^[a]	1-140 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	1,0	1,5	7,3	-
F02	1,0	2,7	6,4	VPF8LD
F03	1,0	1,9	12,8	8ADVH
F04	1,0	2,2	11,4	HLQA8
F05	1,0	1,9	8,8	F8PHL
F06	1,0	2,1	12,4	SHQ8V
F07	1,0	2,0	14,4	TD8FQ
F08	1,0	1,7	14,1	KQF8SLP
F09	1,0	2,5	25,0	HLVS8LH
F10	1,0	3,7	9,4	S8ATQDQ
F11	1,0	3,1	7,8	HPQADF8
F12	1,0	3,2	9,3	VS8QHDF
F13	1,0	2,3	10,5	QTFKVH8
F14	1,0	2,6	10,4	8SFQDFH
F15	1,0	2,6	12,0	DVK8STD
F16	1,0	1,8	8,4	TP8HLDV
F17	1,0	1,8	9,8	K8FTALH
F18	1,0	2,0	7,5	DVLK8KP
F19	1,0	2,3	10,2	TAQFH8S
F20	1,0	1,8	4,1	DL8PAFS
F21	1,0	2,3	7,3	8HQTKVD
F22	1,0	1,6	7,9	DALPFH8
F23	1,0	2,4	11,0	SKFH8TT
F25	1,0	2,4	12,2	VVVD8P8Q
F27	1,0	3,0	9,2	DVK8STD
F28	1,0	2,2	10,3	DVK8STD
F29	1,0	2,0	6,2	TVH8LQA
F30	1,0	2,0	10,2	DKS8PPS
F31	1,0	1,6	11,6	HPDSHV8
F32	1,0	2,5	12,1	HFHS8TA
F33	1,0	2,2	9,0	TTQK8TS
F34	1,0	2,1	7,9	H8TFVHS
F36	1,0	1,8	5,6	DP8HFDT
F37	1,0	1,4	8,3	HF8HDTL
F38	1,0	1,5	5,7	SDLPKS8
F39	1,0	1,5	5,8	VTTFP8A
F40	1,0	1,6	7,5	DSAPF8P
F43	1,0	2,2	6,1	FSASL8L
F44	1,0	1,4	8,4	8QHKPPF
F45	1,0	4,4	5,8	AT8VPSD
F46	1,0	1,2	5,7	LQLH8QD
F47	1,0	2,2	8,3	8VKAQFT
F49	1,0	2,5	7,3	FAA8VFV

Experimenteller Teil

F50	1,0	1,7	8,1	P8AHQKP
F51	1,0	1,6	8,1	DTK8SDH
F52	1,0	2,0	9,3	V8VHVHK
F53	1,0	1,4	6,7	A8ADVH
F54	1,0	1,5	9,8	L8ADVH
F57	1,0	1,9	8,4	DVK8STD
F58	1,0	2,1	12,1	FHTK8DA
F59	1,0	1,7	8,1	AKVTVV8
F60	1,0	1,9	12,1	PHFKFT8
F61	1,0	1,9	11,4	SD8DVHV
F62	1,0	2,0	8,2	KFQS8PD
F63	1,0	1,5	8,8	KKSPF8S
F64	1,0	1,9	8,7	LHFFKH8
F65	1,0	2,7	7,9	HVFSQ8Q
F66	1,0	2,8	9,9	TTFHK8K
F67	1,0	1,7	4,3	DTK8DLF
F68	1,0	1,3	11,2	DTK8QDS
F69	1,0	1,3	16,4	DTK8QSP
F70	1,0	1,9	17,5	D8HTKHD
F71	1,0	1,8	11,3	AFKV8QH
F72	1,0	1,7	5,8	TQPDAF8
F94	1,0	1,7	12,1	LH8QPKH
F95	1,0	2,5	12,3	QHH8KTT
F96	1,0	1,6	10,3	8HFFTSH
F97	1,0	2,0	7,5	DVSQPA8
F98	1,0	3,5	7,8	AQV8DPV
F99	1,0	1,8	7,3	LDLTVD8
F101	1,0	2,2	7,6	8QFVLKL

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] *N*-Terminus Ac-geschützt, *C*-Terminus als Amid;

Screening verschiedener Peptide mit Verbindung 1-141



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2** wurden 10 mg ($35.4 \mu\text{mol}$, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-141** mit Essigsäureanhydrid als Acylierungsreagenz umgesetzt.

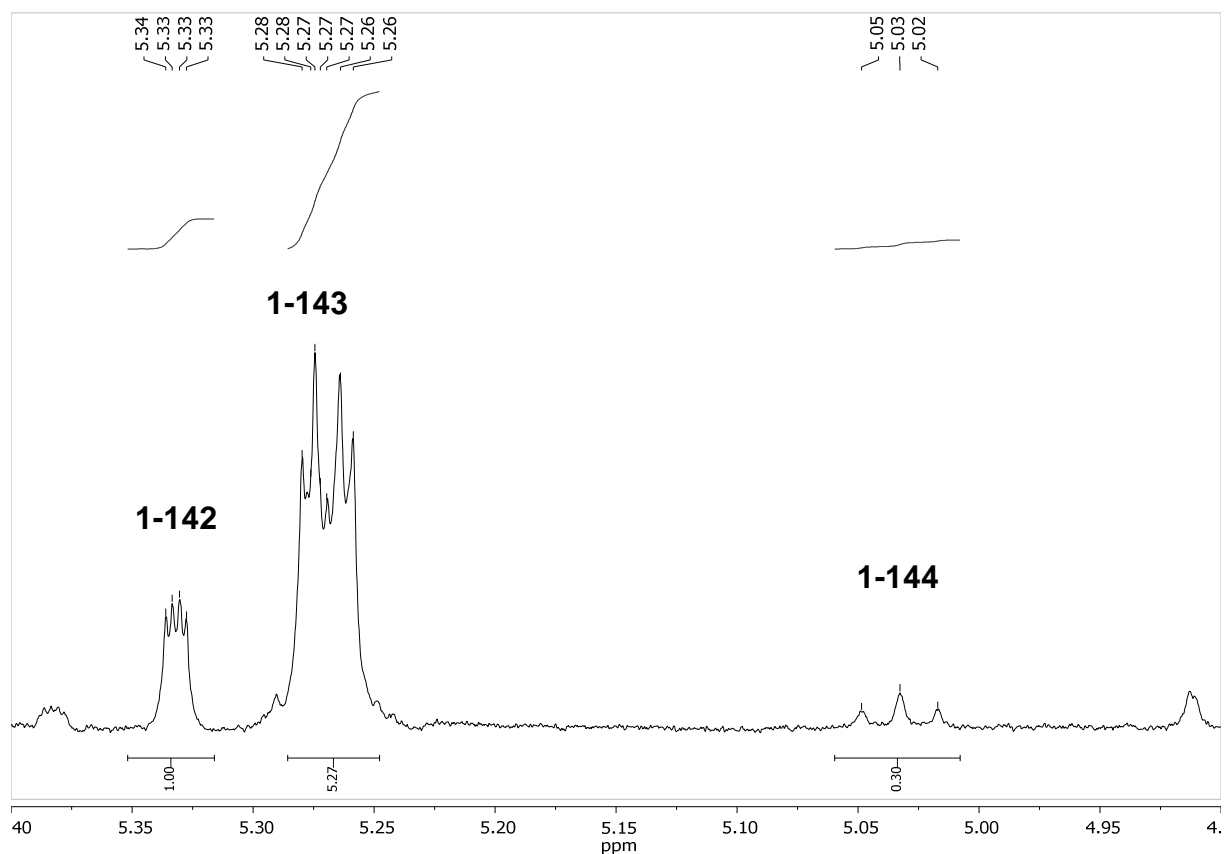


Abbildung 29: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Reaktion von DMAP mit Verbindung **1-141**

Die Verhältnisse wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ in Chloroform- d^1 bestimmt. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen ist in **Abbildung 29** abgebildet und erfolgte wie folgend:

Verbindung **1-142**: 5.33 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H, H-2),

Verbindung **1-143**: 5.28-5.26 (m, 1H, H-3),

Verbindung **1-144**: 5.03 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-4).

Die Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ der Verbindungen **1-142**, **1-143** und **1-144** waren aus der Literatur bekannt. ^[161,162]

Das Peptidscreening mit Verbindung **1-141** ist in **Tabelle 28** zu sehen.

Tabelle 28: Peptidscreening mit Verbindung 1-141

Name	1-142 ^[a]	1-143 ^[a]	1-144 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]
DMAP	2,0	9,2	1,0	-
F02	1,4	3,0	1,0	VPF8LD
F16	0,8	5,3	1,0	TP8HLDV
F17	7,8	12,8	1,0	K8FTALH
F18	1,3	8,4	1,0	DVLK8KP
F19	2,2	11,5	1,0	TAQFH8S
F20	1,9	20,8	1,0	DL8PAFS
F21	1,6	12,2	1,0	8HQTQVD
F22	1,3	11,8	1,0	DALPFH8
F23	1,3	5,6	1,0	SKFH8TT
F24	1,6	4,4	1,0	P8DVSDQ
F25	1,2	6,0	1,0	VVVDP8Q
F26	1,4	7,2	1,0	AQLL8TQ
F27	2,2	14,7	1,0	DVK8STD
F28	1,1	6,8	1,0	DVK8STD
F29	1,8	8,7	1,0	TVH8LQA
F30	1,3	9,5	1,0	DKS8PPS
F31	0,9	9,3	1,0	HPDSHV8
F33	5,1	11,5	1,0	TTQK8TS
F34	1,7	11,3	1,0	H8TFVHS
F35	1,5	10,6	1,0	Q8QDKST
F36	1,2	7,2	1,0	DP8HFDT
F37	5,8	48,2	1,0	HF8HDTL
F38	4,2	31,5	1,0	SDLPKS8
F39	1,1	8,2	1,0	VTTFP8A
F40	2,0	24,3	1,0	DSAPF8P
F41	1,6	13,0	1,0	LDHQ8VP
F42	2,4	18,5	1,0	8FDAFDQ
F43	3,7	24,3	1,0	FSASL8L
F45	1,2	5,8	1,0	AT8VPSD
F46	1,8	11,4	1,0	LQLH8QD
F47	3,0	14,1	1,0	8VKAQFT
F48	2,9	12,6	1,0	8STQSVS
F49	2,1	18,2	1,0	FAA8VfV
F50	1,3	9,2	1,0	P8AHQKP
F51	2,2	20,6	1,0	DTK8SDH
F52	2,0	14,5	1,0	V8VFVHK
F53	2,2	13,4	1,0	A8ADVH
F54	2,5	15,4	1,0	L8ADVH
F55	1,8	8,0	1,0	DVK8STD
F56	1,4	7,5	1,0	DVK8STD
F58	2,6	24,3	1,0	FHTK8DA
F59	1,4	14,1	1,0	AKVTVV8

Experimenteller Teil

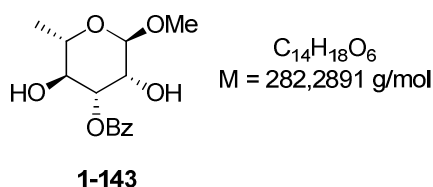
F60	1,9	11,6	1,0	PHFKFT8
F61	1,3	10,5	1,0	SD8DVHV
F62	2,0	13,7	1,0	KFQS8PD
F63	1,9	12,4	1,0	KKSPF8S
F64	3,4	15,4	1,0	LHFFKH8
F65	2,8	9,8	1,0	HVFSQ8Q
F66	1,2	6,6	1,0	TTFHK8K
F67	2,1	11,5	1,0	DTK8DLF
F68	1,0	9,0	1,0	DTK8QDS
F69	0,9	6,8	1,0	DTK8QSP
F70	1,2	5,8	1,0	D8HTKHD
F71	6,1	6,1	1,0	AFKV8QH
F72	1,4	9,7	1,0	TQPDAF8
F73	2,2	7,4	1,0	DTK8QAL
F74	1,6	8,9	1,0	DTK8PHP
F76	1,3	6,4	1,0	DTK8VAH
F77	0,9	6,4	1,0	DTK8ASP
F78	1,2	8,2	1,0	DTK8SFP
F79	1,4	7,0	1,0	DTK8AAQ
F80	1,4	8,2	1,0	DTK8LFQ
F82	1,1	5,2	1,0	DTK8DDH
F83	1,1	5,6	1,0	FSK8SDH
F84	1,4	6,9	1,0	HLT8SDH
F85	1,5	10,2	1,0	QDD8SDH
F86	0,9	4,6	1,0	SDL8SDH
F87	1,2	6,7	1,0	VTA8SDH
F88	2,2	8,2	1,0	LPK8SDH
F89	0,9	5,7	1,0	VDF8SDH
F90	1,4	6,6	1,0	KQH8SDH
F91	1,1	6,0	1,0	SHL8SDH
F92	1,5	7,8	1,0	DDT8SDH
F93	1,1	6,1	1,0	PPA8SDH
F94	1,1	6,1	1,0	LH8QPKH
F95	1,1	5,6	1,0	QHH8KTT
F96	1,4	9,1	1,0	8HFFTSH
F97	0,9	4,6	1,0	DVSQPA8
F98	1,0	5,8	1,0	AQV8DPV
F100	1,0	7,1	1,0	DAQLF8A
F101	2,6	11,3	1,0	8QFVLKL
F102	1,2	8,3	1,0	V8FPALK
F103	1,1	6,4	1,0	FTVQH8T
F104	1,1	6,9	1,0	KLLQAP8
F105	2,0	12,3	1,0	DVK8STD
F106	1,4	5,6	1,0	DVK8STD
F107	1,4	6,2	1,0	DVK8STD
F108	1,6	6,3	1,0	DVK8STD

Experimenteller Teil

F109	1,2	5,0	1,0	DVK8STDH
F110	1,6	6,9	1,0	LDVK8STD
F111	1,0	6,0	1,0	DVK8STD
F112	1,6	8,3	1,0	FDVK8STD
F113	2,0	15,9	1,0	DVK8STDK
F114	2,0	14,7	1,0	VDVK8STD
F115	1,3	8,7	1,0	DVK8STDF
F116	1,5	6,3	1,0	ADVK8STD
F117	2,0	9,6	1,0	DVK8STDV
F118	1,5	8,6	1,0	LDTK8SDH
F120	1,3	6,8	1,0	QDTK8SDH
F121	1,5	7,8	1,0	DTK8SDHT
F122	1,5	8,3	1,0	HDTK8SDH
F123	2,1	13,9	1,0	DTK8SDHA
F124	2,5	16,2	1,0	ADTK8SDH
F125	1,3	6,1	1,0	DTK8SDHS
F126	1,6	9,8	1,0	TDTK8SDH
F127	2,1	12,6	1,0	DTK8SDHV
F128	2,3	11,9	1,0	SDTK8SDH
F130	1,8	12,6	1,0	8VALQAF
F131	1,9	19,2	1,0	8FQSDDF
F132	1,2	6,4	1,0	FQSST8D
F133	2,1	13,4	1,0	KP8HHDD
F134	3,0	24,3	1,0	TKSHDD8
F135	1,3	9,7	1,0	HFHF8PL
F136	1,5	10,8	1,0	ADQ8PKT
F137	1,0	6,4	1,0	TQ8DLHD
F138	2,2	11,3	1,0	FFF8FFF
F139	4,1	8,6	1,0	FAF8FAF
F140	1,6	9,7	1,0	V8VHVHK

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] *N*-Terminus Ac-geschützt, *C*-Terminus als Amid;

Methyl-3-O-benzoyl- α -L-rhamnopyranosid



33.6 mg (188 μ mol, 1.0 Äq.) Methyl- α -L-Rhamnosid, 18.8 mg (18.8 μ mol, 0.1 Äq.) von Peptid **F40** (verwendete Molmasse $M = 1000 \text{ g/mol}$) und 523 μ L (3.77 mmol,

20 Äq.) Triethylamin wurden in 1.2 mL Acetonitril gelöst und auf -22°C abgekühlt. Zu dieser Mischung wurde langsam eine Lösung aus 427 mg (1.89 mmol, 10 Äq.) Benzoessäureanhydrid in 0.6 mL Chloroform zugetropft. Die Reaktion wurde 3 h bei -22°C gerührt und anschließend durch Zugabe von 764 mL (18.9 mmol, 100 Äq.) Methanol beendet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 4/6) wurden 30.7 mg (109 µmol, 58%) des Produktes (**1-143**) erhalten.

Charakterisierung:

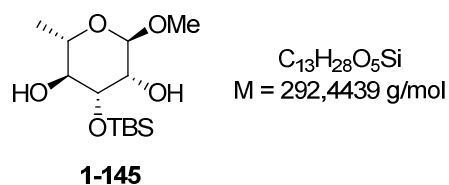
DC: $R_f = 0.43$ (EA/MeOH = 9/1) [UV, CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.07 – 8.05 (m, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 5.26 – 5.23 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.13 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H), 3.79 – 3.76 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.38 – 1.36 (m, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 167.0, 133.5, 130.0, 129.7, 128.5, 100.7, 75.6, 71.5, 69.8, 68.5, 55.0, 17.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[162]

Methyl-3-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)- α -L-rhamnopyranosid



34.9 mg (196 µmol) Methyl- α -L-rhamnosid, 19.6 mg (19.6 µmol, 0,1 Äq.) von Peptid F40 (verwendete Molmasse M = 1000 g/mol) und 543 µL (3.92 mmol, 20 Äq.) Triethylamin wurden in 1.4 mL DMF gelöst und auf -20°C abgekühlt. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung aus 295 mg (1.96 mmol, 10 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in 0.6 mL DMF zugetropft. Die Reaktion wurde für 2 h

bei -20°C und danach für 23 h bei -10°C gerührt. Durch Zugabe von 793 µL (19.6 mmol, 100 Äq.) Methanol wurde die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 7/3 + 3% NEt₃) wurden 44.1 mg (151 µmol, 77%) des Produktes (**1-145**) als farbloses Öl erhalten.

Charakterisierung:

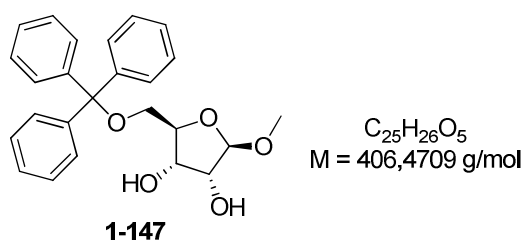
DC: $R_f = 0.48$ (PE/EA = 1/1) [CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.67 (s, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 100.3, 73.4, 73.3, 71.6, 67.4, 54.9, 25.8, 18.1, 17.7, -4.4, -4.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[163]

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-methoxy-5-((trityloxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diol



2.00 g (12.2 mmol, 1.0 Äq.) Methyl-β-D-ribofuranosid und 3.94 g (14.1 mmol, 1.1 Äq.) Tritylchlorid wurden in 122 mL Pyridin gelöst und für 3 h auf 120°C erhitzt. Aus der kalten Reaktionsmischung wurde Pyridin im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und die organische Phase wurde nacheinander mit 100 mL Wasser, 50 mL einer 0.5 N wässrigen Salzsäurelösung und 50 mL Wasser gewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (97/3 CH₂Cl₂/MeOH) wurden 1.69 g (4.16 mmol, 34%) des Produktes (**1-147**) als gelbes Öl erhalten.

Charakterisierung:

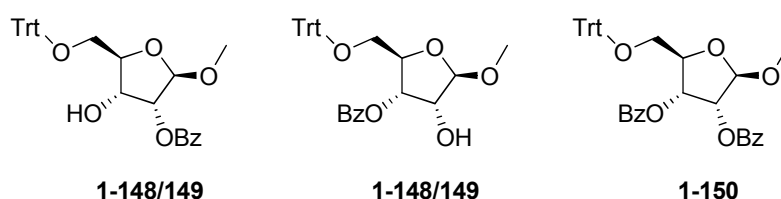
DC: $R_f = 0.76$ (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.51 – 7.43 (m, 6H), 7.35 – 7.25 (m, 6H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 4.86 (s, 1H), 4.28 – 4.24 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 144.0, 128.8, 128.0, 127.2, 108.3, 86.8, 82.1, 75.4, 72.8, 65.1, 55.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[164]

Benzoylierung von Verbindung 1-147



Für die Benzoylierung von Verbindung **1-147** wurden zuerst die Standards für eine Analyse der Rohmischung mittels ¹H-NMR isoliert. Dafür wurden 68.0 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-147**, 2.04 mg (0.02 mmol, 0.1 Äq.) DMAP, 37.8 mg (0.17 mmol, 1.0 Äq.) Benzoesäureanhydrid und 186 μ L (1.34 mmol, 8.0 Äq.) Triethylamin in 1.7 mL Chloroform gelöst. Die Reaktion wurde bei 0°C für 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 9/1 → 1/1) wurden die Standards erhalten, wobei keine Zuordnung der monobenzoylierten Produkte gemacht wurde.

Charakterisierung von 1-148/149:

DC: $R_f = 0.58$ (PE/EA = 1/1) [UV/CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.62 (ddt, $J = 8.8, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 8H), 7.31 – 7.17 (m, 9H), 5.44 (dd, $J = 5.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 5.0, 1.3$ Hz, 2H), 2.12 (bs, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 165.8, 143.9, 133.6, 129.9, 129.4, 128.8, 128.6, 127.9, 127.1, 108.7, 86.8, 80.0, 75.6, 74.6, 64.8, 55.5.

Charakterisierung von 1-148/149:

DC: $R_f = 0.69$ (PE/EA = 1/1) [UV/CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.13 – 8.06 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 8H), 7.37 – 7.25 (m, 9H), 5.33 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.57 (dd, $J = 7.4, 4.7$ Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 3.44 – 3.31 (m, 5H), 2.03 – 1.85 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 166.1, 144.0, 133.6, 130.0, 129.5, 128.9, 128.6, 127.9, 127.2, 106.1, 100.1, 86.8, 82.4, 71.8, 64.9, 55.4.

Charakterisierung von 1-150:

DC: $R_f = 0.71$ (PE/EA = 1/1) [UV/CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.61 – 7.46 (m, 8H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 7.31 – 7.18 (m, 9H), 5.76 (dd, $J = 6.7,$

4.9 Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.63 – 4.51 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.42 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 165.4, 143.9, 133.4, 133.3, 129.9, 129.8, 129.5, 129.5, 128.8, 128.5, 128.4, 127.9, 127.1, 106.5, 86.9, 80.4, 75.5, 73.1, 64.8, 55.5.

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 2** wurden 10 mg (24.6 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-147** mit Benzoesäureanhydrid als Acylierungsreagenz umgesetzt. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in Abbildung **30** abgebildet und erfolgte wie folgend:

Verbindung **1-148/149**: 4.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H),

Verbindung **1-148/149**: 5.08 (s, 1H),

Verbindung **1-150**: 5.17 (m, 1H).

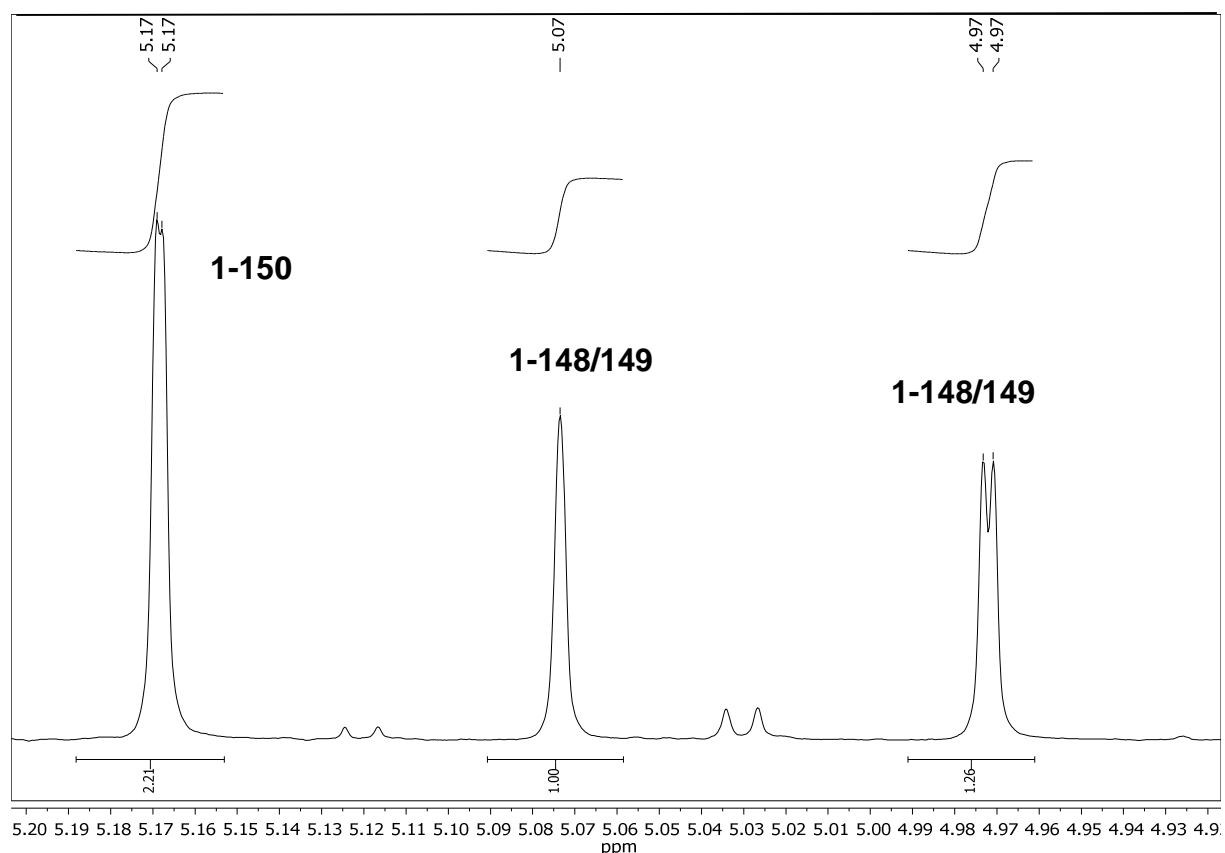
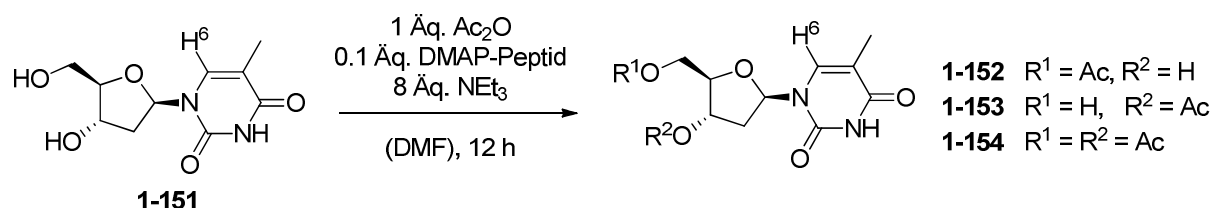


Abbildung 30: $^1\text{H-NMR}$ der Benzoylierung von Verbindung **1-147** mit DMAP

Screening verschiedener Peptide mit Verbindung 1-151



8.00 mg (33.0 μmol , 1.0 Äq.) Thymidin, 36.6 μL (264 μmol , 8.0 Äq.) Triethylamin und 3.30 mg (3.3 μmol , 0,1 Äq.) DMAP-Peptid (verwendete Stoffmenge $M = 1000 \text{ g/mol}$) wurden in 165 μL DMF gelöst und auf die verwendete Temperatur abgekühlt. Dazu wurde eine Lösung aus 3.12 μL (33.0 μmol , 1.0 Äq.) Essigsäureanhydrid in 165 μL DMF zugegeben und die Reaktion für 12 h bei der angegebenen Temperatur gerührt. Durch Zugabe von 134 μL (3.30 mmol, 100 Äq.) wurde die Reaktion beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Verhältnisse wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ in DMSO-d_6 bestimmt. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen ist in Abbildung 31 abgebildet und erfolgte wie folgend:

Verbindung **1-151**: 7.68 (s, 1H, H-6),

Verbindung **1-152**: 7.42 (s, 1H, H-6),

Verbindung **1-153**: 7.71 (s, 1H, H-6),

Verbindung **1-154**: 7.48 (s, 1H, H-6).

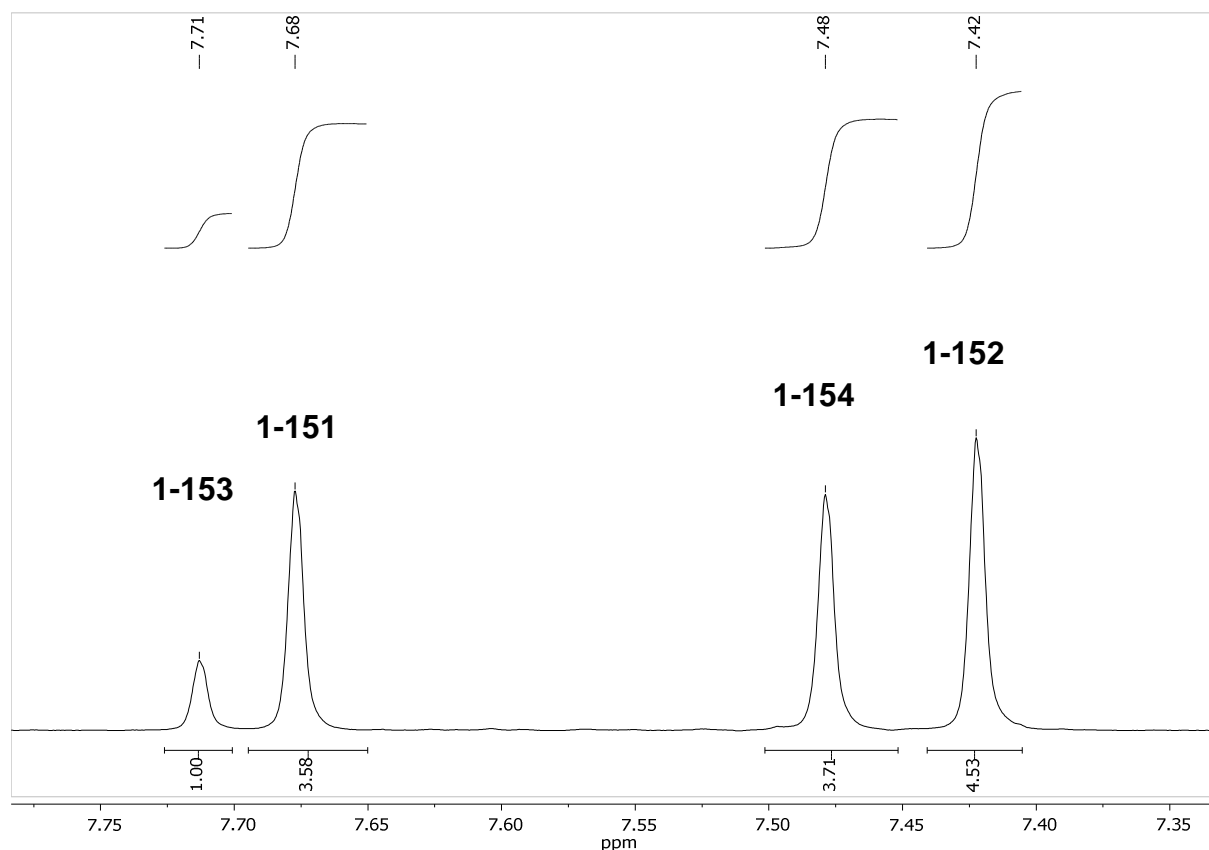


Abbildung 31: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von DMAP mit Verbindung 1-151

Die Verschiebungen im ^1H -NMR der Verbindungen **1-152**, **1-153** und **1-154** waren aus der Literatur bekannt. ^[165]

Das Peptidscreening mit Thymidin ist in Tabelle **29** zu sehen.

Tabelle 29: Peptidscreening mit Verbindung 1-151

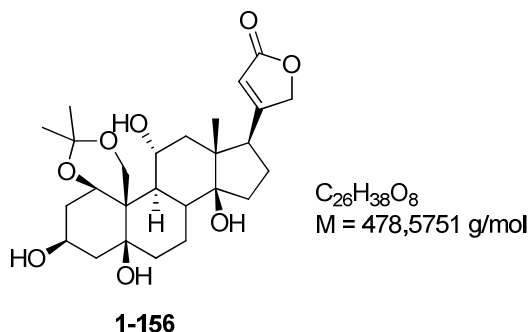
Name	Umsatz %	1-152 ^[a]	1-153 ^[a]	1-154 ^[a]	Sequenz Peptid N → C ^[b]	T [°C]
DMAP	72	4,6	1,0	3,8	-	-20
F17	66	5,6	1,0	2,8	K8FTALH	-20
F18	62	3,8	1,0	1,7	DVLK8KP	-20
F20	67	5,8	1,0	3,2	DL8PAFS	-20,0
F21	61	5,2	1,0	2,3	8HQTQVD	-20
F22	67	5,7	1,0	3,3	DALPFH8	-20,0
F23	61	4,8	1,0	2,0	SKFH8TT	-20
F25	68	5,1	1,0	2,9	VVVDP8Q	-20
F26	46	4,7	1,0	1,3	AQLL8TQ	-20,0
F27	58	4,3	1,0	1,9	DVK8STD	-20,0
F28	56	4,9	1,0	2,4	DVK8STD	-20,0
F29	68	4,5	1,0	2,2	TVH8LQA	-20,0

Experimenteller Teil

F30	63	4,3	1,0	2,3	DKS8PPS	-20,0
F31	58	5,2	1,0	2,1	HPDSHV8	-20,0
F33	62	4,3	1,0	2,0	TTQK8TS	-20,0
F34	63	5,0	1,0	2,2	H8TFVHS	-20,0
F35	61	3,8	1,0	1,7	Q8QDKST	-20,0
F36	64	4,7	1,0	2,3	DP8HFDT	-20,0
F37	62	4,5	1,0	2,0	HF8HDTL	-20,0
F38	63	4,8	1,0	2,3	SDLPKS8	-20,0
F39	69	4,2	1,0	2,3	VTTFP8A	-20,0
F40	66	6,6	1,0	3,4	DSAPF8P	-20,0
F41	69	4,8	1,0	3,0	LDHQ8VP	-20,0
F42	68	4,3	1,0	2,5	8FDAFDQ	-20,0
DMAP	75	9,0	1,0	7,5	-	-60,0
F02	54	7,6	1,0	3,9	VPF8LD	-60,0
F20	58	9,9	1,0	2,8	DL8PAFS	-60,0
F26	25	13,4	1,0	1,0	AQLL8TQ	-60,0
F40	58	8,4	1,0	2,8	DSAPF8P	-60,0

[a] Verhältnisse bestimmt mittels NMR, [b] *N*-Terminus Ac-geschützt, *C*-Terminus als Amid;

Oubagenin-1,19-acetonid



1.00 g (1.10 mmol, 80.2%, 1.0 Äq.) Oubain octahydrat wurden in 32.4 mL Aceton gegeben und bei Raumtemperatur mit 322 μ L konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Lösung wurde für 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion für 9 d bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde auf etwa 10 mL eingeeengt und erneut für 5 d stehen gelassen. Der Niederschlag wurde erneut filtriert und mit Aceton gewaschen. Nach Trocknen des Feststoffes wurden 369 mg (770 μ mol, 70%) des Produktes **1-156** als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.22$ (CH₂Cl₂/MeOH = 9/1) [CAM]

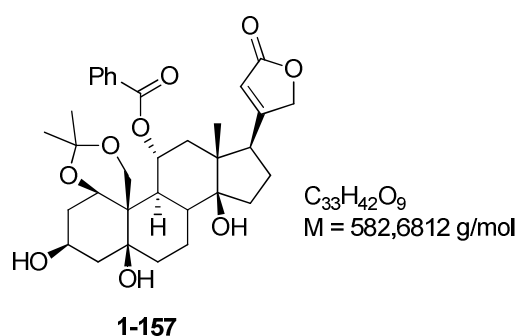
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 5.93 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.89 – 4.87 (m, 3H), 4.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.04 – 1.85 (m, 4H), 1.82 – 1.72 (m, 3H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 2H), 1.37 – 1.32 (m, 1H), 1.30 – 1.17 (m, 9H), 1.02 – 0.91 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 175.0, 173.7, 139.7, 116.0, 99.3, 82.4, 73.2, 73.1, 66.6, 65.6, 65.4, 60.2, 49.0, 48.3, 46.9, 46.3, 45.7, 40.0, 36.9, 36.5, 32.9, 31.8, 26.0, 24.4, 23.9, 22.4, 17.5.

LRMS (ESI): m/z (%): 496 (26), 480 (27), 479 (100) [M + H⁺], 421 (12), 404 (11), 403 (44), 385 (34), 373 (10), 367 (13), 337 (10).

HRMS (ESI) m/z: 501.2450 [501.2459 ber. für C₂₆H₃₈Na₁O₈ (M + Na⁺)].

11-Benzoyl-oubagenin-1,19-acetonid



52.3 mg (109 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-156**, 10.9 mg (10.9 μ mol, 0,1 Äq.) von Peptid **F102** (verwendete Molmasse $M = 1000$ g/mol) und 1.48 g (6.56 mmol, 60 Äq.) Benzoesäureanhydrid wurden in 4.2 mL DMF gelöst und tropfenweise mit 908 μ L

(6.56 mmol, 60 Äq.) Triethylamin versetzt. Die Reaktion wurde im Dunkeln und bei Raumtemperatur für 67 h gerührt. Durch Zugabe von 1.04 mL (25.8 mmol, 100 Äq.) Methanol wurde die Reaktion beendet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach zweimaliger säulenchromatographischer Reinigung (1. EA/MeOH = 95/5; 2. 95/5 CH₂Cl₂/MeOH + 3% NEt₃) wurden 54.9 mg (94.2 µmol, 86%) des Produktes (**1-157**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.31$ (EA/MeOH = 9/1) [UV, CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.98 – 7.96 (m, 2H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.59 – 5.53 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.81 (qd, $J = 18.1, 1.8$ Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.02 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.8 – 2.80 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 4H), 2.00 – 1.91 (m, 4H), 1.81 – 1.78 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 4H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.27 – 1.23 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

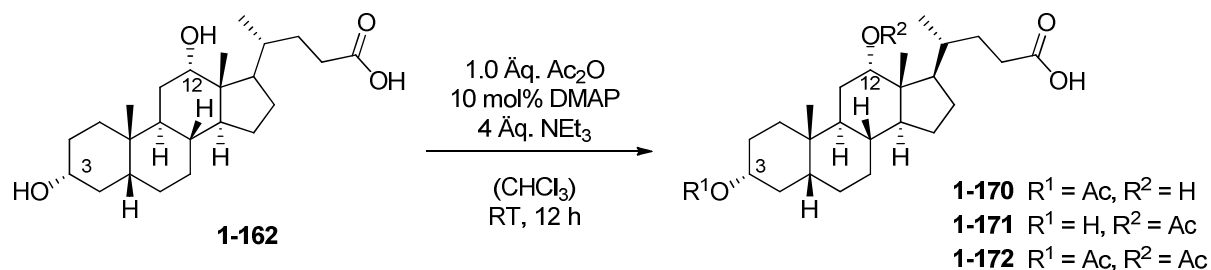
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 174.4, 173.2, 165.3, 133.7, 129.8, 129.3, 128.8, 117.9, 100.2, 83.4, 75.1, 73.5, 70.5, 68.3, 66.7, 61.2, 49.9, 49.0, 44.1, 44.0, 43.9, 40.1, 37.5, 37.2, 33.3, 32.7, 26.6, 26.2, 23.7, 21.1, 17.0.

HRMS (ESI) m/z : 605.2721 [605.2721 ber. für C₃₃H₄₂Na₁O₉ (M + Na⁺)]

IR (ATR) [cm⁻¹]: 3435 (bs), 2937 (bs), 1781, 1743, 1715, 1625, 1450, 1380, 1343, 1314, 1269, 1223, 1173, 1138, 1112, 1085, 1069, 1026, 957, 946, 907, 889, 858, 804, 715, 578, 534, 512, 457, 440, 430, 409.

LRMS (ESI): m/z (%): 584 (31), 583 (100) (M + H⁺), 525 (34), 507 (12), 477 (19), 459 (15), 367 (10).

Acetylierung von Deoxycholsäure mit Peptiden



Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Peptidscreening: 2.50 mg (6.37 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) Deoxycholsäure, 0.637 mg (0.64 μmol , 0.1 $\text{\AA}q.$) DMAP-Peptid (verwendete Molmasse, $M = 1000 \text{ g/mol}$) und 3.53 μL (25.5 μmol , 4 $\text{\AA}q.$) Triethylamin wurden in 63.7 μL Chloroform gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus 0.6 μL (6.3 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) Essigsäureanhydrid in 63.7 μL Chloroform langsam zugetropft und die Reaktion für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von 25.8 μL (0.64 mmol, 100 $\text{\AA}q.$) Methanol wurde die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurden 0.4 mL (1.64 mmol, 257 $\text{\AA}q.$) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid, 0.2 mL einer Lösung von 150 mg Biphenylether in 3.0 mL Pyridin und ein Tropfen Chlortrimethylsilan gegeben. Die Mischung wurde für 1 h auf 60°C erwärmt und anschließend mittels GC-FID analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 aufgelistet. Die Kalibrierkurven der Verbindungen 1-170, 1-171 und 1-172 sind in Abbildung 32 zu sehen.

Experimenteller Teil

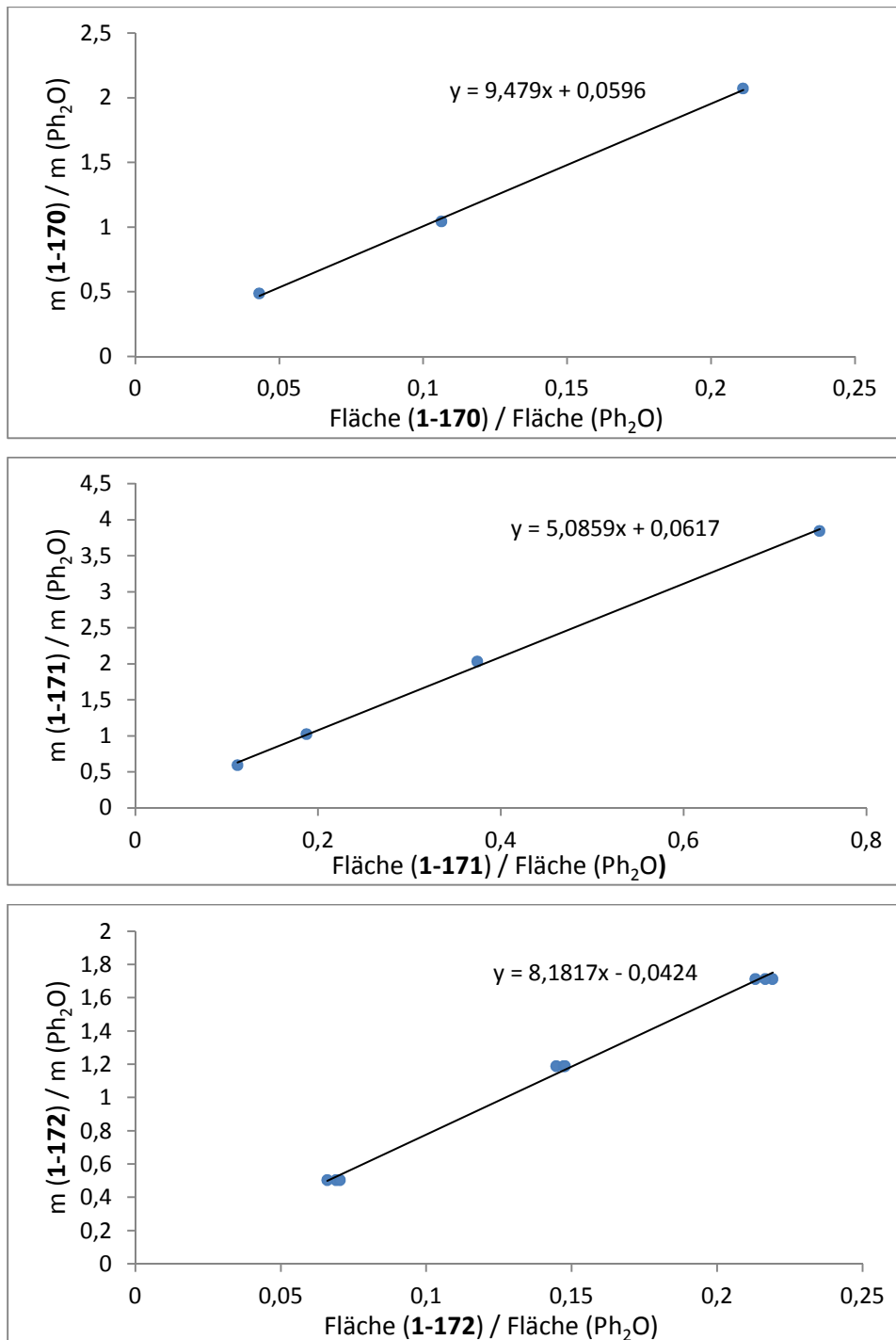
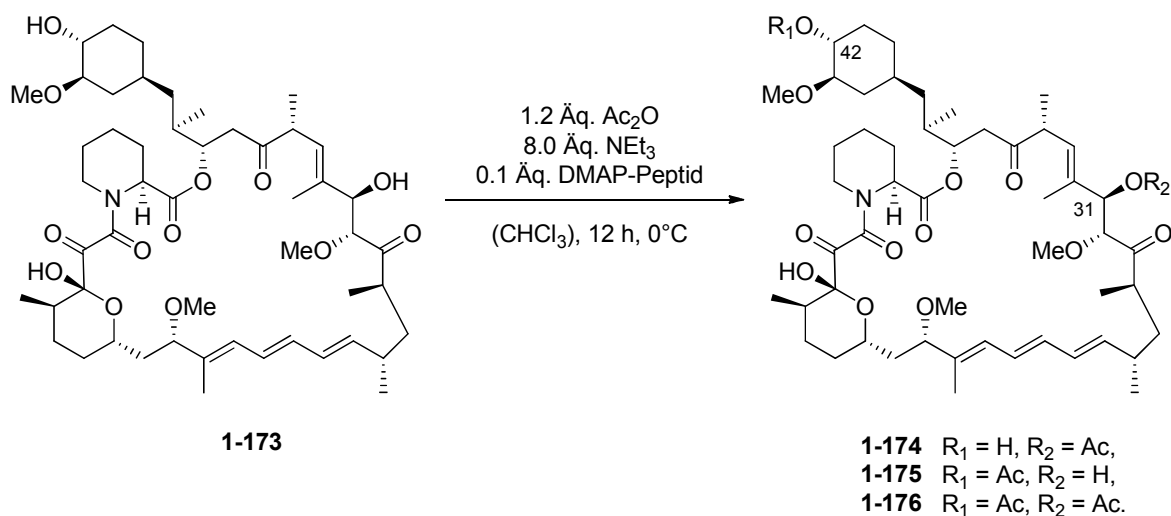


Abbildung 32: Kalibrierkurven der Verbindungen 1-170, 1-171 und 1-172 für die GC-FID

Acetylierung von Rapamycin

5.00 mg (5.47 μmol , 1.0 Äq.) Rapamycin wurden in 78 μL Chloroform gelöst. Dazu wurden 3.0 μL (21.9 μL , 4.0 Äq.) Triethylamin und 1.61 mg (0.55 μmol , 0.1 Äq.) DMAP-Peptid (verwendete Molmasse: 1000 g/mol) gegeben. Die Reaktion wurde auf 0°C abgekühlt und es wurde eine Lösung aus 1.03 μL (10.9 μmol , 2.0 Äq.) Essigsäureanhydrid in 39 μL Chloroform zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 22.2 μL (0.55 mmol, 100 Äq.) Methanol zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in einer H₂O/Acetonitril-Mischung (1/1) gelöst und die Verhältnisse mittels HPLC (H₂O/Acetonitril = 22/78) untersucht. Die komplette Screeningtabelle der verwendeten Peptide mit Rapamycin ist in Tabelle 30 abgebildet. Die Verhältnisse wurden analog der Literatur aus den Flächen der Signale im HPLC-Spektrum ermittelt. ^[166]

Tabelle 30: Screening von Rapamycin mit der Peptidbibliothek



Name	1-174 ^[a]	1-175 ^{[a][b]}	1-176 ^[a]	Umsatz [%]	Peptidsequenz N → C ^[c]
DMAP	1,0	1,4	0,8	45,6	-
F02	1,0	1,1	0,1	40,3	VPF8LD
F06	1,0	0,8	0,1	33,5	SHQ8V
F07	1,0	0,6	0,0	21,9	TD8FQ
F08	1,0	1,1	0,1	36,4	KQF8SLP
F09	1,0	0,7	0,0	22,1	HLVS8LH
F10	1,0	0,2	0,0	14,1	S8ATQDQ

Experimenteller Teil

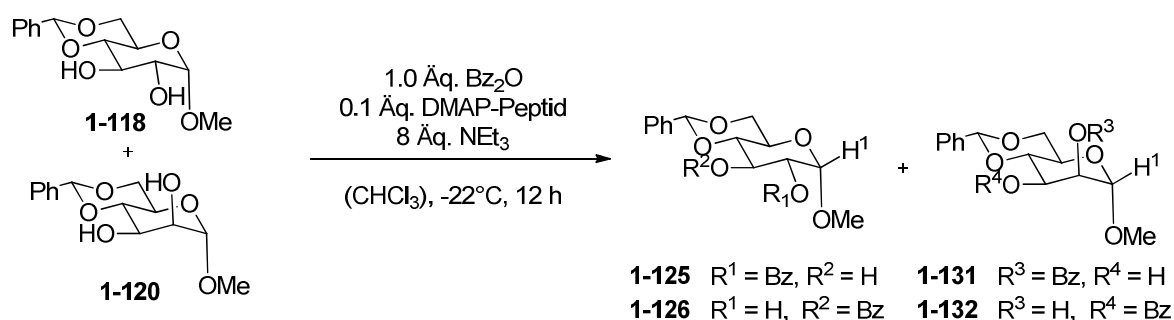
F11	1,0	1,1	0,1	36,6	HPQADF8
F12	1,0	0,2	0,0	14,6	VS8QHDF
F13	1,0	0,7	0,0	26,9	QTFKVH8
F14	1,0	0,4	0,0	19,4	8SFQDFH
F15	1,0	0,3	0,0	16,5	DVK8STD
F21	1,0	0,7	0,0	24,7	8HQTKVD
F24	1,0	0,9	0,1	35,5	P8DVSDQ
F30	1,0	1,2	0,1	42,5	DKS8PPS
F31	1,0	0,9	0,0	26,0	HPDSHV8
F32	1,0	0,9	0,1	29,5	HFHS8TA
F36	1,0	0,7	0,0	23,7	DP8HFDT
F37	1,0	0,6	0,0	26,9	HF8HDTL
F38	1,0	1,3	0,3	51,0	SDLPKS8
F39	1,0	1,1	0,1	34,9	VTTFP8A
F40	1,0	1,6	0,2	49,2	DSAPF8P
F41	1,0	1,1	0,1	33,5	LDHQ8VP
F42	1,0	3,4	0,4	50,0	8FDAFDQ
F43	1,0	1,4	0,3	45,8	FSASL8L
F44	1,0	1,0	0,1	38,3	8QHKPPF
F45	1,0	1,1	0,2	46,0	AT8VPSD
F47	1,0	1,0	0,1	37,4	8VKAQFT
F48	1,0	0,2	0,0	17,6	8STQSVS
F49	1,0	1,4	0,3	51,6	FAA8VfV
F50	1,0	0,9	0,2	45,7	P8AHQKP
F51	1,0	1,0	0,1	37,6	DTK8SDH
F52	1,0	0,8	0,1	32,1	V8VFVHK
F54	1,0	0,6	0,0	25,7	L8ADVH
F58	1,0	0,5	0,0	22,9	FHTK8DA
F59	1,0	0,9	0,1	31,3	AKVTVV8
F60	1,0	1,2	0,1	35,9	PHFKFT8
F61	1,0	0,8	0,1	27,0	SD8DVHV
F62	1,0	1,4	0,2	43,0	KFQS8PD
F64	1,0	1,2	0,2	42,2	LHFFKH8
F65	1,0	0,7	0,1	28,8	HVFSQ8Q
F66	1,0	0,3	0,0	18,2	TTFHK8K
F70	1,0	0,9	0,1	29,1	D8HTKHD
F71	1,0	0,9	0,1	32,7	AFKV8QH
F72	1,0	1,4	0,3	49,4	TQPDAF8
F94	1,0	0,6	0,0	22,7	LH8QPKH
F95	1,0	0,2	0,0	16,1	QHH8KTT
F96	1,0	0,9	0,1	37,6	8HFFTSH
F97	1,0	0,2	0,1	12,5	DVSQPA8
F98	1,0	0,1	0,3	10,3	AQV8DPV
F99	1,0	0,3	0,1	13,8	LDLTVD8
F100	1,0	0,1	0,1	11,5	DAQLF8A
F101	1,0	1,9	0,1	29,9	8QFVLKL

Experimenteller Teil

F102	1,0	0,6	0,0	16,4	V8FPALK
F103	1,0	0,1	0,0	11,9	FTVQH8T
F104	1,0	0,2	0,1	13,6	KLLQAP8
F119	1,0	0,6	0,1	36,9	DTK8SDHL
F130	1,0	0,8	0,1	19,2	8VALQAF
F131	1,0	0,2	0,0	11,6	8FQSDDF
F132	1,0	0,5	0,0	19,6	FQSST8D
F133	1,0	0,8	0,1	24,3	KP8HHDD
F134	1,0	0,9	0,1	25,1	TKSHDD8
F135	1,0	0,8	0,1	34,7	HFHF8PL
F136	1,0	0,8	0,0	24,8	ADQ8PKT
F137	1,0	0,8	0,0	18,3	TQ8DLHD
F138	1,0	1,6	0,2	38,9	FFF8FFF
F139	1,0	1,2	0,1	32,8	FAF8FAF
F140	1,0	0,3	0,0	15,0	V8VfVHK

[a] Verhältnisse bestimmt mittels HPLC, [b] Identifizierung über Standard aus literaturbekannter Reaktion,^[55] [c] N-Terminus acetylgeschützt, C-Terminus als Amid;

Intermolekulare Selektivität zwischen zwei Zuckern



Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Peptidscreening: Eine Mischung aus 10.0 mg (35.4 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-118** und 10.0 mg (35.4 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-120** wurden in 39.2 μL (0.28 mmol, 8.0 Äq.) Triethylamin und 177 μL Chloroform gelöst. Die Mischung wurde mit 3.54 mg (3.54 μmol , 0.1 Äq.) DMAP-Peptid (verwendete Molmasse, $M = 1000 \text{ g/mol}$) versetzt und auf -20°C abgekühlt. Dazu wurde eine Lösung aus 8.01 mg (35.4 μmol , 1.0 Äq.) Benzoesäureanhydrid in 177 μL Chloroform zugetropft und die Reaktion für 12 h bei -20°C gerührt.

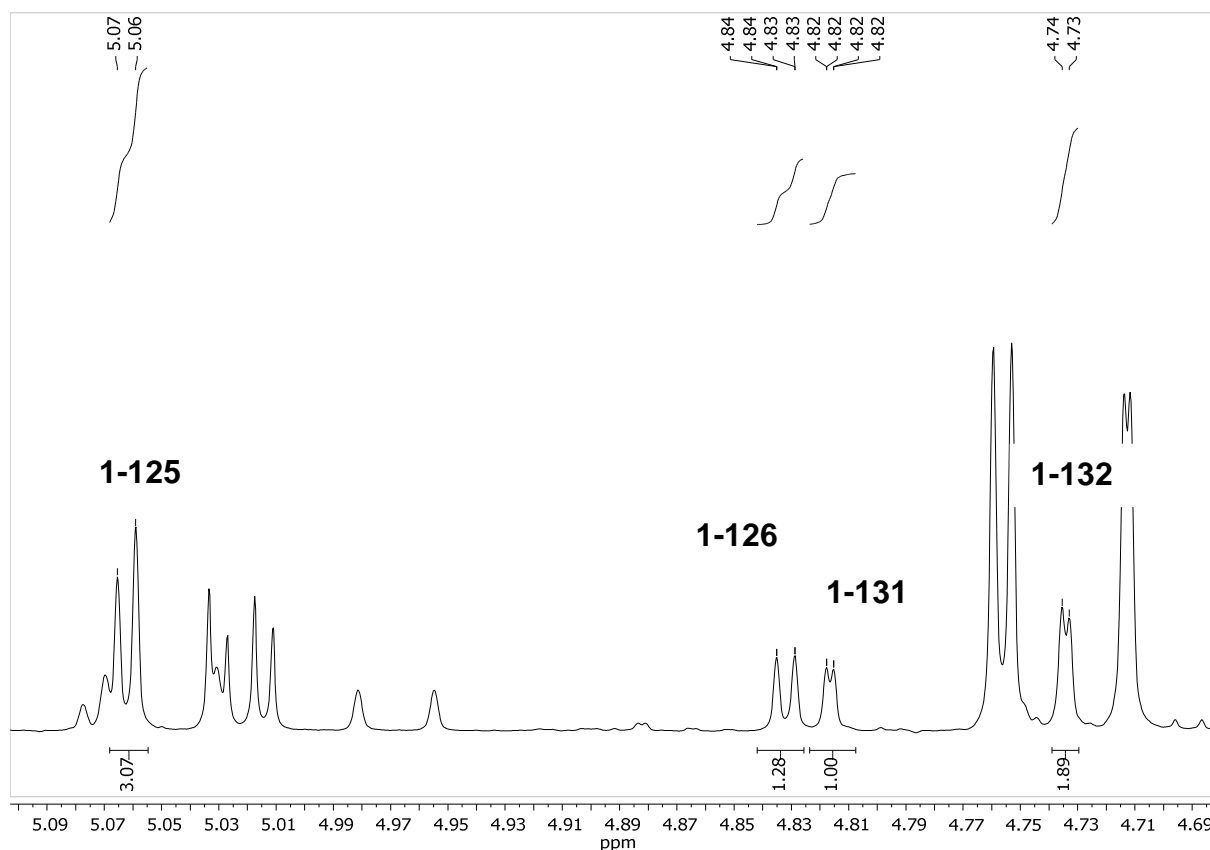


Abbildung 33: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von DMAP mit dem Zuckergemisch

Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 144 μL (3.54 mmol, 100 Äq.) Methanol beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Verhältnisse wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ in Chloroform- d^1 bestimmt. Die Auswahl der repräsentativen Signale der einzelnen Verbindungen ist in Abbildung 33 zu sehen und erfolgte wie folgend:

Verbindung **1-125**: 5.06 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-126**: 4.83 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1),

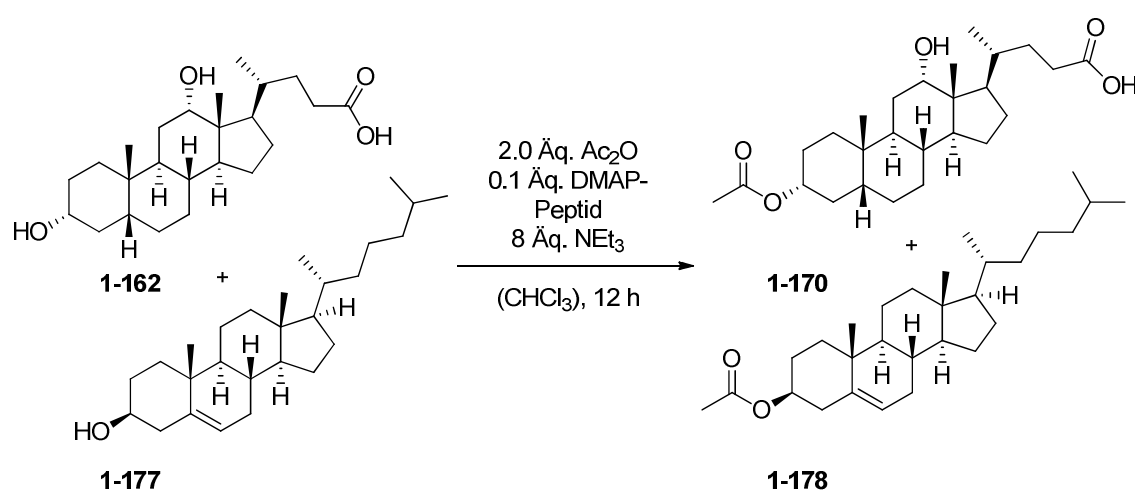
Verbindung **1-131**: 4.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1),

Verbindung **1-132**: 4.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1).

Isolierung der Zucker: 33.4 mg (118 μmol , 1.0 Äq.) von Zucker **1-118** und 33.4 mg (118 μmol , 1.0 Äq.) von Zucker **1-120** wurden mit 246 μL (1.77 mmol, 15 Äq.) Triethylamin in 1.1 mL Chloroform gelöst und auf -24°C abgekühlt. Zu dieser Mischung wurden 11.8 mg (11.8 μmol , 0.1 Äq.) von Peptid **F125** (verwendete Molmasse, $M = 1000$ g/mol) zugegeben. Danach wurden 134 mg (592 μmol , 5.0 Äq.) Benzoessäureanhydrid in 0.6 mL Chloroform langsam zugetropft. Die Reaktion wurde

für 15.5 h bei -24°C und für 22 h bei -15°C gerührt. Durch Zugabe von $479\ \mu\text{L}$ ($11.8\ \text{mmol}$, $100\ \text{\AA q.}$) Methanol wurde die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Gradient PE/EA 9/1 + 3 % $\text{NEt}_3 \rightarrow 6/4$) wurden $42.0\ \text{mg}$ ($108\ \mu\text{mol}$, 91%) von Verbindung **1-125** erhalten und $17.5\ \text{mg}$ ($62.0\ \mu\text{mol}$, 52%) von Zucker **1-120** reisoliert.

Umsetzung der Mischung aus Cholesterol und Deoxycholsäure mit Peptiden



Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Peptidscreening: $2.50\ \text{mg}$ ($6.37\ \mu\text{mol}$, $1.0\ \text{\AA q.}$) Deoxycholsäure, $2.45\ \text{mg}$ ($6.34\ \mu\text{mol}$, $1.0\ \text{\AA q.}$) Cholesterol, $0.637\ \text{mg}$ ($0.64\ \mu\text{mol}$, $0.1\ \text{\AA q.}$) DMAP-Peptid (verwendete Molmasse, $M = 1000\ \text{g/mol}$) und $7.06\ \mu\text{L}$ ($51.0\ \mu\text{mol}$, $8\ \text{\AA q.}$) Triethylamin wurden in $63.7\ \mu\text{L}$ Chloroform gelöst und auf die angegebene Temperatur gebracht. Dazu wurde eine Lösung aus $1.20\ \mu\text{L}$ ($12.7\ \mu\text{mol}$, $2.0\ \text{\AA q.}$) Essigsäureanhydrid in $63.7\ \mu\text{L}$ Chloroform langsam zugetropft und die Reaktion für 12 h bei der angegebenen Temperatur gerührt. Durch die Zugabe von $25.8\ \mu\text{L}$ ($0.64\ \text{mmol}$, $100\ \text{\AA q.}$) Methanol wurde die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurden $0.4\ \text{mL}$ ($1.64\ \text{mmol}$, $257\ \text{\AA q.}$) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid, $0.2\ \text{mL}$ einer Lösung von $150\ \text{mg}$ Biphenylether in $3.0\ \text{mL}$ Pyridin und ein Tropfen Chlortrimethylsilan gegeben. Die Mischung wurde für 1 h auf 60°C erwärmt und anschließend mittels GC-FID analysiert. Die Kalibrierkurve für Acetylcholesterol

(1-178) ist in Abbildung 34 zu sehen. Das Ergebnis des Peptidscreenings ist in Tabelle 31 aufgelistet.

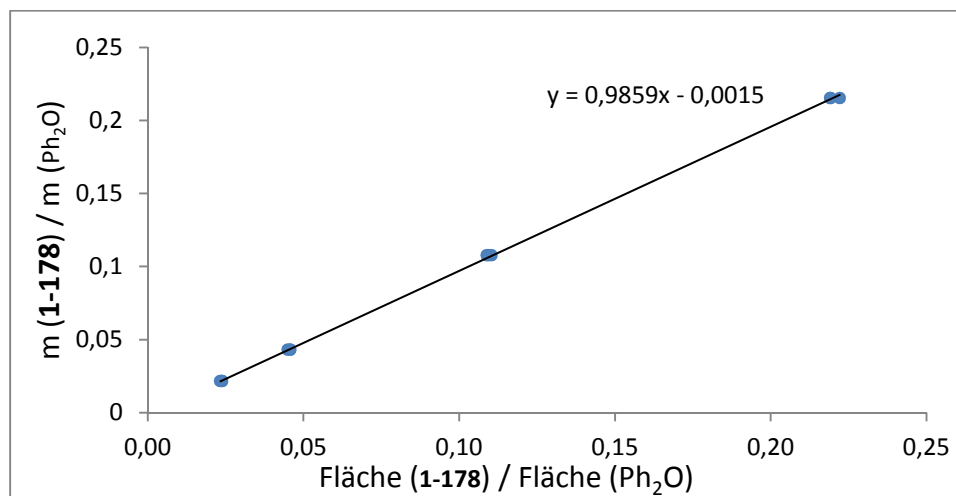


Abbildung 34: Kalibrierkurve für Acetylcholesterol

Tabelle 31: Peptidscreening mit Cholesterol und Deoxycholsäure

Name	Verbindung 1-178	Verbindung 1-170	T [°C]	Sequenz Peptid N -> C ^[b]
DMAP ^[c]	1	1,5	23	-
DMAP	1	1,4	23	-
DMAP	1	1,1	-20	-
B01	1	2,4	23	AF9LVG ^[d]
B02	1	2,7	23	AP9LVG ^[d]
B03	1	2,3	23	AQ9LVG ^[d]
B04	1	2,5	23	AE9LVG ^[d]
B05	1	2,2	23	AT9LVG ^[d]
B06	1	2,5	23	EF9LVG ^[d]
B07	1	2,7	23	PF9LVG ^[d]
B08	1	3,0	23	TF9LVG ^[d]
B09	1	3,2	23	AA9AAG ^[d]
B10	1	3,4	23	F9AAQG ^[d]
B11	1	2,6	23	9VFAEG ^[d]
B12	1	2,5	23	VAL9EG ^[d]
B13	1	2,4	23	QAFV9G ^[d]
F03	1	5,3	23	8ADVH
F04	1	2,1	23	HLQA8
F05	1	1,6	23	F8PHL
F06	1	3,3	23	SHQ8V
F07	1	3,3	23	TD8FQ
F08	1	2,2	23	KQF8SLP
F09	1	2,6	23	HLVS8LH

Experimenteller Teil

F10	1	3,8	23	S8ATQDQ
F11	1	3,1	23	HPQADF8
F12	1	3,4	23	VS8QHDF
F13	1	4,7	23	QTFKVH8
F14	1	3,4	23	8SFQDFH
F15	1	3,3	23	DVK8STD
F16	1	2,3	23	TP8HLDV
F18	1	2,4	23	DVLK8KP
F19	1	3,1	23	TAQFH8S
F20	1	1,8	23	DL8PAFS
F21	1	4,1	23	8HQTQVD
F22	1	2,1	23	DALPFH8
F23	1	2,9	23	SKFH8TT
F24	1	3,9	23	P8DVSDQ
F25	1	4,1	23	VVVP8Q
F26	1	2,4	23	AQLL8TQ
F27	1	3,4	23	DVK8STD
F28	1	3,4	23	DVK8STD
F29	1	2,7	23	TVH8LQA
F30	1	2,3	23	DKS8PPS
F31	1	3,7	23	HPDSHV8
F32	1	3,0	23	HFHS8TA
F33	1	3,1	23	TTQK8TS
F34	1	2,7	23	H8TFVHS
F35	1	4,1	23	Q8QDKST
F36	1	2,6	23	DP8HFDT
F37	1	2,7	23	HF8HDTL
F38	1	3,1	23	SDLPKS8
F39	1	1,9	23	VTTFP8A
F40	1	1,8	23	DSAPF8P
F41	1	2,3	23	LDHQ8VP
F42	1	2,6	23	8FDAFDQ
F43	1	2,4	23	FSASL8L
F44	1	2,4	23	8QHKPPF
F45	1	5,3	23	AT8VPSD
F46	1	4,2	23	LQLH8QD
F47	1	2,9	23	8VKAQFT
F48	1	3,4	23	8STQSVS
F49	1	2,0	23	FAA8VfV
F50	1	2,5	23	P8AHQKP
F51	1	4,9	23	DTK8SDH
F52	1	3,0	23	V8VFVHK
F53	1	3,6	23	A8ADVH
F54	1	3,6	23	L8ADVH
F56	1	3,1	23	DVK8STD
F57	1	2,9	23	DVK8STD

Experimenteller Teil

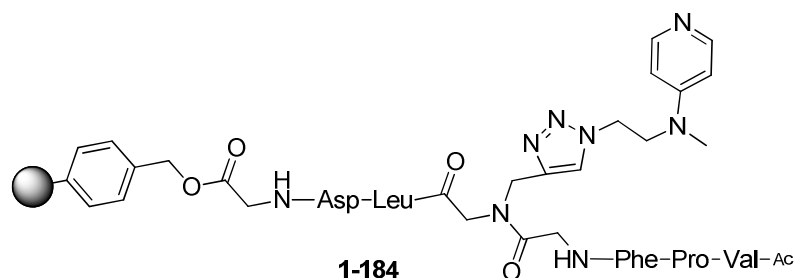
F58	1	3,7	23	FHTK8DA
F59	1	3,2	23	AKVTVV8
F60	1	2,3	23	PHFKFT8
F61	1	2,6	23	SD8DVHV
F62	1	2,9	23	KFQS8PD
F63	1	2,2	23	KKSPF8S
F64	1	2,8	23	LHFFKH8
F65	1	3,6	23	HVFSQ8Q
F66	1	3,5	23	TTFHK8K
F67	1	2,4	23	DTK8DLF
F68	1	3,9	23	DTK8QDS
F69	1	2,6	23	DTK8QSP
F71	1	3,9	23	AFKV8QH
F72	1	3,1	23	TQPDAF8
F73	1	3,4	23	DTK8QAL
F74	1	2,5	23	DTK8PHP
F75	1	3,5	23	DTK8SAK
F76	1	3,3	23	DTK8VAH
F77	1	2,7	23	DTK8ASP
F78	1	2,8	23	DTK8SFP
F79	1	4,5	23	DTK8AAQ
F80	1	3,6	23	DTK8LFQ
F81	1	3,9	23	DTK8SDH
F82	1	4,1	23	DTK8DDH
F83	1	4,7	23	FSK8SDH
F84	1	5,9	23	HLT8SDH
F85	1	6,8	23	QDD8SDH
F86	1	4,4	23	SDL8SDH
F87	1	4,8	23	VTA8SDH
F88	1	4,6	23	LPK8SDH
F89	1	3,5	23	VDF8SDH
F90	1	5,1	23	KQH8SDH
F91	1	5,4	23	SHL8SDH
F92	1	4,1	23	DDT8SDH
F93	1	3,7	23	PPA8SDH
F94	1	3,2	23	LH8QPKH
F95	1	4,6	23	QHH8KTT
F96	1	2,8	23	8HFFTSH
F97	1	4,1	23	DVSQPA8
F98	1	4,4	23	AQV8DPV
F99	1	4,0	23	LDLTVD8
F100	1	4,6	23	DAQLF8A
F101	1	2,6	23	8QFVLKL
F102	1	3,4	23	V8FPALK
F103	1	3,1	23	FTVQH8T
F104	1	4,1	23	KLLQAP8

Experimenteller Teil

F105	1	2,5	23	DVK8STD
F106	1	2,9	23	DVK8STD
F109	1	3,1	23	DVK8STDH
F110	1	3,1	23	LDVK8STD
F111	1	3,3	23	DVK8STDS
F112	1	3,3	23	FDVK8STD
F113	1	3,3	23	DVK8STDK
F114	1	3,3	23	VDVK8STD
F115	1	2,9	23	DVK8STDF
F116	1	3,1	23	ADVK8STD
F117	1	2,9	23	DVK8STDV
F118	1	5,8	23	LDTK8SDH
F119	1	5,3	23	DTK8SDHL
F120	1	3,4	23	QDTK8SDH
F121	1	3,6	23	DTK8SDHT
F122	1	5,0	23	HDTK8SDH
F123	1	3,9	23	DTK8SDHA
F124	1	5,4	23	ADTK8SDH
F125	1	4,1	23	DTK8SDHS
F126	1	4,9	23	TDTK8SDH
F127	1	5,0	23	DTK8SDHV
F128	1	5,5	23	SDTK8SDH
F119	1	8,6	0	DTK8SDHL
F119	1	18,7	-20	DTK8SDHL
F119	1	11,7	-50	DTK8SDHL
F119	1	5,5	40	DTK8SDHL
F119	1	4,3	60	DTK8SDHL

[a] Verhältnisse wurden mittels GC bestimmt, Ph₂O als interner Standard [b] N-Terminus Ac-geschützt, C-Terminus als Amid, [c] 1.0 Äq. Ac₂O, [d] N-Terminus als Amin und C-Terminus als Säure;

Synthese von F02 immobilisiert auf einem Merrifield-Harz



150 mg (400 μ mol, Beladung 2.0 mmol/g) des Boc-Glycin Merrifield-Harzes wurden in 4.0 mL Dichlormethan für 10 min gequell und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zum Harz wurden für die Entschützung der Boc-Schutzgruppe 3.60 mL (11.7 mmol, 39 Äq.) einer 25%igen TFA-Lösung in Dichlormethan zugegeben und das Gemisch für 12 min lang bei Raumtemperatur gehalten, wobei die Emulsion jeweils 10 s. Lang gevortext wurde, gefolgt von einer Pause von 1 min. Im Anschluss wurden die flüssigen Bestandteile im Vakuum abgesaugt und das Harz mit Dichlormethan (5 x 3.90 mL) und DMF (3 x 3.90 mL) gewaschen. Danach wurde das Peptid nach den Methoden der Fmoc-Strategie am freien Amin aufgebaut. Nach der Peptidsynthese wurde die dipolare Cycloaddition wie bereits beschrieben durchgeführt und das Harz gewaschen und getrocknet. Zur Kontrolle der Synthese wurde ein Teil des Harzes mit TFMSA in TFA nach der Boc-Strategie abgespalten und mittels Masse analysiert. Für die Beladung des Harzes wurde eine theoretische Beladung über die Fragmente am Harz vor (Boc-Gly, M = 175.18 g/mol) und nach (Peptid, M = 1018.13 g/mol) der Peptidsynthese bestimmt.

$$B(\text{Beladung}) = \frac{M(\text{Boc-Gly})}{M(\text{Peptid})} \cdot \text{Beladung}(\text{unbehandeltes Harz}) = \frac{175.18 \text{ g/mol}}{1018.13 \text{ g/mol}} \cdot 2 \text{ mmol/g}$$

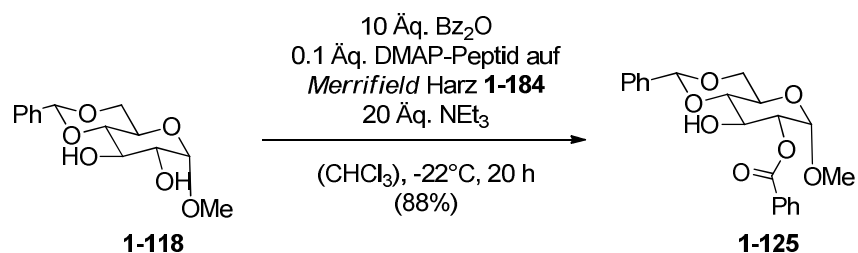
$$B(\text{Beladung}) = 0,34 \text{ mmol/g}$$

Charakterisierung:

LRMS (ESI): m/z (%): 1040 (2), 1020 (15), 1019 (56), 1018 (100)[M⁺], 962 (13), 961 (26), 877 (7).

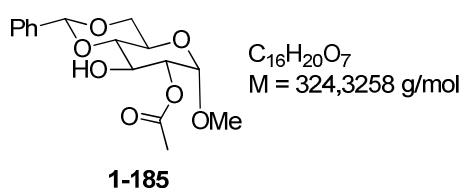
HRMS (ESI): m/z: 1018.4569 [1018.5066 ber. für C₄₈H₆₇N₁₃O₁₂ (M⁺)]

Reaktionen mit Peptid an *Merrifield* Harz



Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 3**: Das verwendete *Merrifield* Harz wurde in einer Lösung aus Methanol/Dichlormethan (1/9 + 3 % NEt_3) gequollen, mehrfach mit dieser Lösung gewaschen und im Vakuum getrocknet. 100.7 mg (356 μmol , 1.0 Äq.) von Acetal **1-118** wurde in 1.4 mL Chloroform gelöst und mit 989 μL (7.13 mmol, 20 Äq.) Triethylamin versetzt. Die Mischung wurde auf -20°C abgekühlt und 105 mg (35.7 μmol , Beladung 0.34 mmol/g, 0.1 Äq.) **F02** auf *Merrifield*-Harz wurden zugegeben. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung aus 807 mg (3.57 mmol, 10 Äq.) Benzoesäureanhydrid in 0.6 mL Chloroform langsam zugetropft. Die Reaktion wurde bis zum vollständigen Umsatz (20.5 h) bei -20°C stark gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 1.4 mL (35.7 mmol, 100 Äq.) Methanol beendet. Das Harz wurde kalt filtriert und durch mehrmaliges ($3 \times 5 \text{ mL}$) waschen mit Dichlormethan/Methanol (9/1 + 3 % NEt_3) gereinigt. Das Lösungsmittel der vereinten organischen Filtrate wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 8/2 + 3% NEt_3) wurden 120.6 mg (312 μmol , 88%) von Verbindung **1-125** als weißer Feststoff erhalten. Nach Trocknung im Vakuum konnte das Harz für weitere Reaktionen wiederverwendet werden.

Methyl-2-acetyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3** wurden 30.0 mg (106 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-118** mit Essigsäureanhydrid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 8/2 + 3% NEt_3) wurden 28.3 mg (87.3 μmol , 82%) von Verbindung **1-185** als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

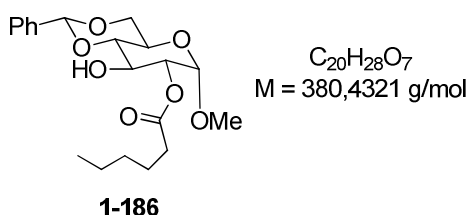
DC: $R_f = 0.07$ (PE/EA = 8/2 + 3% NEt_3) [UV, Vanilin/ H_2SO_4]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 9.9, 4.5$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.87 – 4.81 (m, 1H), 3.75 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 170.8, 137.1, 129.4, 128.4, 126.4, 102.1, 97.6, 81.5, 73.7, 69.0, 68.7, 62.1, 55.5, 21.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[167]

Methyl-2-acetyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3** wurden 30.8 mg (109 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-118** mit Capronsäureanhydrid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 8/2 + 3% NEt_3) wurden 27.5 mg (72.3 μmol , 66%) von Verbindung **1-186** als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.53$ (PE/EA = 8/2 + 3% NEt₃) [UV, Vanilin/H₂SO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 9.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.34 – 1.30 (m, 4H), 0.92 – 0.88 (m, 3H).

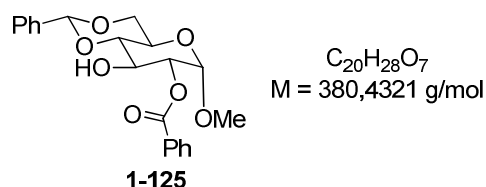
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 173.6, 137.1, 129.4, 128.4, 126.4, 102.1, 97.7, 81.5, 73.5, 69.0, 68.8, 62.1, 55.5, 34.2, 31.2, 24.7, 22.4, 14.0.

IR (ATR) [cm⁻¹]: 3479 (bs), 2956, 2932, 2863, 1737, 1456, 1414, 1378, 1315, 1292, 1245, 1213, 1170, 1149, 1094, 1058, 1039, 993, 938, 917, 803, 750, 699, 675, 656, 522.

LRMS (ESI): m/z (%): 779 (9), 778 (21), 399 (6), 398 (31), 382 (18), 381 (100), [M + H⁺], 350 (7), 349 (41), 275 (25), 243 (25).

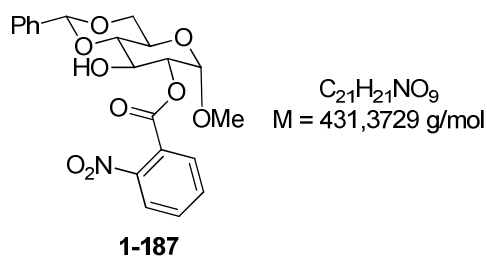
HRMS (ESI) m/z : 403.1728 [403.1727 ber. für C₂₀H₂₈Na₁O₇ (M + Na⁺)].

Methyl-2-benzoyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3** wurden 31.0 mg (110 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-118** mit Benzoesäurechlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 8/2 + 3% NEt₃) wurden 40.8 mg (106 μ mol, 96%) von Verbindung **1-125** als weißer Feststoff erhalten.

Methyl-2-(*o*-nitrobenzoyl)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3** wurden 33.7 mg (119 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-117** mit *o*-Nitrobenzoesäurechlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 6/4 + 3% NEt₃) wurden 46.3 mg (107 μ mol, 90%) von Verbindung **1-187** als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.44$ (PE/EA = 4/6 + 3% NEt₃) [UV, Vanilin/H₂SO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.93 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.10 – 5.06 (m, 2H), 4.31 (dd, $J = 10.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.61 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.64 (s, 1H).

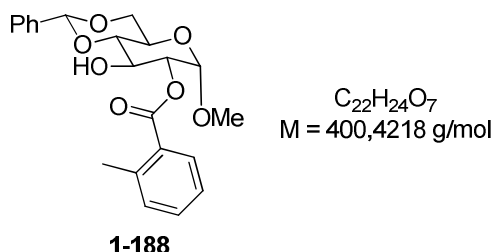
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 165.1, 148.1, 137.1, 133.2, 132.0, 130.1, 129.4, 128.4, 127.4, 126.4, 124.0, 102.1, 97.5, 81.5, 75.1, 69.0, 68.7, 62.2, 55.7.

IR (ATR) [cm⁻¹]: 3446 (bs), 3297 (bs), 3092, 3068, 3040, 2936, 2868, 2844, 1736, 1532, 1376, 1350, 1292, 1256, 1148, 1116, 1094, 1074, 1041, 993, 763, 737, 700.

LRMS (ESI): m/z (%): 880 (66), 449 (38), 432 (100) [M + H⁺], 400 (31), 294 (31), 150 (15).

HRMS (ESI): m/z: 454.1109[454.1109 ber. für C₂₁H₂₁N₁NaO₉ (M + Na⁺)]

Methyl-2-(o-toluoyl)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3** wurden 35.9 mg (127 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-117** mit *o*-Toluoylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 8/2 + 3% NEt₃) wurden 43.7 mg (109 μ mol, 86%) von Verbindung **1-188** als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

DC: R_f = 0.25 (PE/EA = 8/2 + 3% NEt₃) [UV, Vanilin/H₂SO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 4H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.12 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 2H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.81 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.65 (s, 4H).

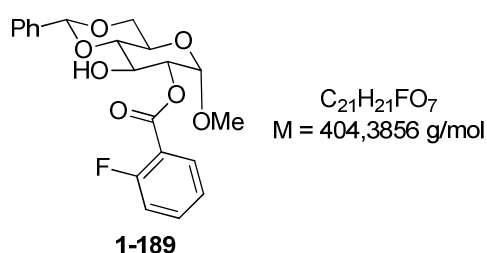
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 167.3, 140.5, 137.1, 132.4, 131.8, 131.1, 129.3, 129.2, 128.4, 126.4, 125.9, 102.1, 97.9, 81.6, 74.0, 69.0, 68.9, 62.1, 55.6, 21.7.

IR (ATR) [cm⁻¹]: 3481, 2933, 2866, 1719, 1602, 1576, 1490, 1456, 1378, 1332, 1293, 1256, 1213, 1194, 1145, 1122, 1080, 1055, 1039, 991, 918, 876, 856, 793, 738, 699, 675, 658, 576, 522, 473.

LRMS (EI): m/z (%): 818 (26), 418 (28), 401 (100) [M + H⁺], 369 (56), 295 (27), 263 (16), 119 (15).

HRMS (ESI): m/z: 423.1415 [423.1414 ber. für C₂₂H₂₄NaO₇ (M + Na⁺)]

Methyl-2-(o-fluorobenzoyl)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 3** wurden 30.9 mg (109 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-118** mit o-Fluorbenzoylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 8/2 + 3% NEt₃) wurden 37.4 mg (92.5 μ mol, 85%) von Verbindung **1-189** als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

DC: R_f = 0.25 (PE/EA = 7/3 + 3% NEt₃) [UV, Vanilin/H₂SO₄]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.98 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 10.8, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 2H), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 3.79 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.62 (s, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 164.00 (d, J = 3.8 Hz), 163.1, 161.3, 137.1, 135.00 (d, J = 9.2 Hz), 132.4, 129.3, 128.4, 126.4, 124.16 (d, J = 3.9 Hz), 118.35 (d, J = 9.4 Hz), 117.15 (d, J = 22.3 Hz), 102.1, 97.7, 81.4, 74.8, 68.97 (d, J = 21.1 Hz), 62.2, 55.6.

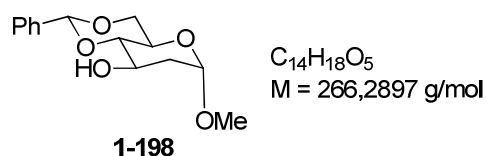
IR (ATR) [cm⁻¹]: 3487 (bs), 3068, 3039, 2936, 2915, 2866, 2844, 1729, 1613, 1490, 1456, 1378, 1334, 1298, 1276, 1256, 1146, 1118, 1084, 1038, 991, 758, 700.

LRMS (ESI): m/z (%): 831 (12), 826 (19), 422 (22), 405 (100)[M + H⁺], 373 (65), 299 (32), 267 (38), 123 (27).

HRMS (ESI): m/z: 427,1159 [427,1164 ber. für C₂₁H₂₁FNaO₇ (M + Na⁺)]

3.2.5 Deoxygenierungen benzoylierter Substrate

Methyl-2-deoxo-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid



Allgemeine Arbeitsvorschrift **AAV 4**: 66.1 mg (171 μ mol, 1.0 Äq.) von Benzoat **1-125** und 42.0 mg (188 μ mol, 1.1 Äq.) 3,6-Dimethyl-9-ethylcarbazol wurden in 110 mL 2-Propanol und 12 mL H₂O in einem Quarzglaskolben gelöst und für 30 min mit Argon entgast. Die Lösung wurde bis zum vollständigen Umsatz (6 h) bei Raumtemperatur im UV-Reaktor bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 6/4 + 3% NEt₃) wurden 35.0 mg (131 μ mol, 77%) des Produktes (**1-198**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

DC: R_f = 0.18 (PE/EA = 6/4 + 3% NEt₃) [UV, Vanilin/H₂SO₄]

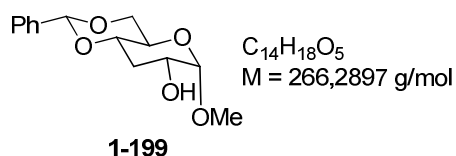
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 4.79 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 1H), 4.18 – 4.13 (m,

1H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.21 (ddd, $J = 13.3, 5.3, 1.2$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J = 13.4, 11.3, 3.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 137.4, 129.3, 128.4, 126.3, 102.1, 99.1, 84.0, 69.1, 65.9, 62.6, 54.9, 37.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[168]

Methyl-3-deoxo-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4** wurden 46.4 mg (120 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-126** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 6/4 + 3% NEt_3) wurden 27.5 mg (103 μmol , 86%) des Produktes (**1-199**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

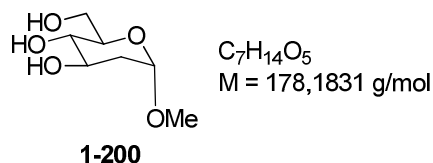
DC: $R_f = 0.20$ (PE/EA = 6/4 + 3% NEt_3) [Vanilin/ H_2SO_4]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.30 (dt, $J = 11.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.86 (q, $J = 11.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 137.5, 129.2, 128.4, 126.3, 101.8, 99.2, 76.4, 69.4, 67.7, 64.0, 55.4, 33.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[169]

Methyl-2-deoxo- α -D-glucopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4** wurden 48.0 mg (111 μ mol, 1.0 Äq.) der Nitroverbindung **1-128** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Aceton/PE = 4/1 + 3% NEt_3) wurden 12.1 mg (67.9 μ mol, 61%) des Produktes (**1-200**) als Öl erhalten.

Charakterisierung:

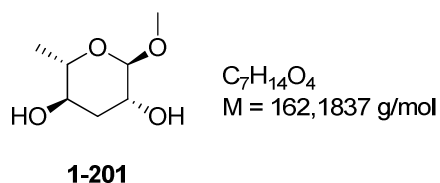
DC: $R_f = 0.24$ ($CH_2Cl_2/MeOH = 9/1$) [Vanilin/ H_2SO_4]

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$, 300 K) δ [ppm] = 4.81 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.27 – 3.25 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 1.87 (ddd, $J = 13.1, 5.2, 1.3$ Hz, 1H), 1.43 (ddd, $J = 13.1, 11.6, 3.7$ Hz, 1H)

^{13}C -NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$, 300 K) δ [ppm] = 97.6, 73.0, 71.6, 68.0, 61.0, 53.7, 37.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[170]

Methyl-3-deoxo- α -L-rhamnopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4** wurden 39.1 mg (138 μ mol, 1.0 Äq.) der Verbindung **1-143** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EA/PE = 8/2 + 3% NEt₃) wurden 16.8 mg (104 μ mol, 75%) des Produktes (**1-201**) erhalten.

Charakterisierung:

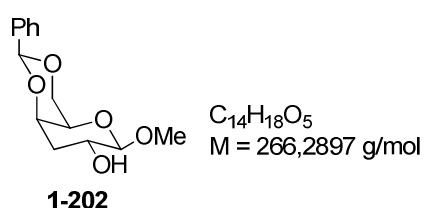
DC: $R_f = 0.16$ (PE/EA = 2/8 + 3% NEt₃) [Vanilin/H₂SO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.47 (s, 1H), 3.85 – 3.84 (m, 1H), 3.60 – 3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.83 – 1.77 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 100.2, 69.6, 68.6, 68.0, 54.9, 35.2, 17.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[171]

Methyl-3-deoxo-4,6-O-benzyliden- α -D-galactopyranosid



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **AAV 4** wurden 33.0 mg (85.4 μ mol, 1.0 Äq.) der Verbindung **1-137** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EA/PE = 8/2 + 3% NEt₃) wurden 20.0 mg (75.1 μ mol, 88%) des Produktes (**1-202**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.29$ (PE/EA = 2/8 + 3% NEt₃) [UV, Vanilin/H₂SO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.32 (dd, $J = 12.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.09 – 4.05 (m, 2H), 3.87 (ddd, $J = 11.8, 7.7, 5.1$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.37 (ddd, $J = 13.9, 5.2, 2.7$ Hz, 1H), 1.70 (ddd, $J = 13.9, 11.6, 3.6$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 138.0, 129.1, 128.3, 126.4, 106.3, 101.4, 73.2, 69.5, 69.3, 65.7, 56.9, 35.3.

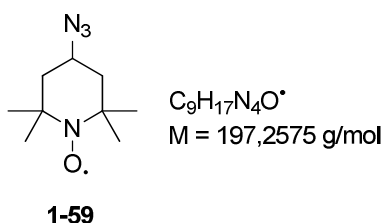
LRMS (ESI): m/z (%): 289 (7), 284 (30), 267 (20) (M + H⁺), 235 (100), 129 (24), 111 (4), 107 (4).

HRMS (ESI): m/z 289.1043 [289.1046 ber. für C₁₄H₁₈Na₁O₅ (M + Na⁺)]

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[172]

3.2.6 Oxidative Aminosäuren

4-Azido-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin 1-oxyl



1.46 mg (8.49 μ mol, 1.0 Äq.) 4-Hydroxyl-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl wurden in 47 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zur Lösung wurden nacheinander langsam 2.35 mL (17.0 mmol, 2.0 Äq.) Triethylamin und 1.31 mL

(17.0 mmol, 2.0 Äq.) Methansulfonylchlorid zugetropft. Die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt (50 mL) und mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Charakterisierung des Zwischenproduktes:

DC: $R_f = 0.41$ (PE/EA = 1/1) [CAM]

LRMS (EI): m/z (%): 250 (5) [M⁺], 236 (1), 206 (1), 155 (24), 140 (18), 124 (58), 109 (100), 98 (72), 82 (38), 67 (68), 55 (87).

IR (ATR) [cm⁻¹]: 2976, 2937, 1465, 1349, 1168, 933, 869, 820, 756, 525, 494.

Das Trifluormethansulfonat wurde in 85 mL DMF gelöst und mit 2.76 g (42.4 mmol, 5.0 Äq.) Natriumazid versetzt. Die Reaktion wurde für 6 h auf 110°C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion mit 300 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (0 – 25% EA in cH) wurden 844 mg (4.28 mmol, 50%) des Produktes (**1-59**) erhalten.

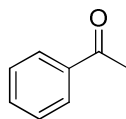
Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.85$ (PE/EA = 1/1) [CAM]

LRMS (EI): m/z (%): 197 (23) [M⁺], 183 (5), 167 (6), 140 (11), 124 (18), 98 (17), 82 (22), 68 (20), 56 (100).

IR (ATR) [cm⁻¹]: 2935, 2092, 1466, 1363, 1236, 1180, 918, 731, 652, 563.

Acetophenon



1-209

50.7 mg (0.42 mmol, 1.0 Äq.) 1-Phenylethanol, 22.6 mg (20.8 μ mol, 5 mol%) TEMPO-Peptid **F129** und 438 μ L (2.49 mmol, 6.0 Äq.) DIPEA wurden in 4.1 mL Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 160 mg (0.50 mmol, 1.2 Äq.) BAIB gegeben und die Reaktion wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 9/1) wurden 30.2 mg (0.25 mmol, 61%) des Produktes (**1-209**) erhalten.

Charakterisierung:

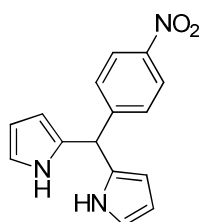
DC: $R_f = 0.35$ (PE/Et₂O = 8/2) [UV, CAM]

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 7.97 – 7.93 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 2.59 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 198.2, 137.2, 133.1, 128.6, 128.4, 26.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[173]

5-(4-Nitrophenyl)-dipyrromethan



1-211

C₁₅H₁₃N₃O₂
M = 267,2826 g/mol

Es wurden 1.60 g (10.6 mmol, 1.0 Äq.) 4-Nitrobenzaldehyd in 2.3 mL Dichlormethan gelöst und mit 25.6 mL (371 mmol, 35 Äq.) Pyrrol versetzt. Zur Lösung wurde bei Raumtemperatur mit 38.5 μ L (2.00 mmol, 0.19 Äq.) TFA zugetropft und die Reaktion für 20 min gerührt. Durch Zugabe von 0.2 mL Triethylamin wurde die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 8/2 + 1% NEt₃) wurden 1.88 g (7.03 mmol, 71%) des Produktes (**1-211**) erhalten.

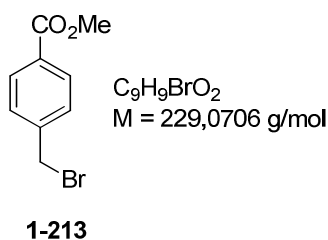
Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.15$ (PE/EA = 85/15 + 1% NEt₃) [UV, CAM]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 10.66 (s, 2H), 8.19 – 8.15 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.66 (q, $J = 2.6$ Hz, 2H), 5.94 (q, $J = 2.7$ Hz, 2H), 5.71 – 5.70 (m, 2H), 5.55 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 151.6, 145.9, 131.6, 129.2, 123.3, 117.3, 107.1, 106.4, 43.1.

4-(Brommethyl)benzoesäuremethylester



5.00 g (23.0 mmol, 1.0 Äq.) 4-Brommethylbenzoesäure wurde in 40 mL Methanol gelöst und tropfenweise 6.85 mL (92 mmol, 4.0 Äq.) Thionylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 100 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3 \times 80 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde

am Rotationsverdampfer entfernt und es wurden 4.75 g (20.7 mmol, 90%) an Verbindung **1-213** erhalten.

Charakterisierung:

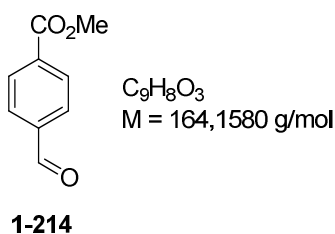
DC: $R_f = 0.78$ (PE/EA = 1/1) [UV, CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.46 – 7.44 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 166.6, 142.3, 130.1, 129.1, 128.5, 52.3, 45.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[174]

4-Formylbenzoesäuremethylester



1.00 g (4.37 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-213** wurden in 3.2 mL DMSO gelöst und unter Rühren wurden 659 mg (4.80 mmol, 1.1 Äq.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid zugegeben und die Reaktion für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktion wurden 50 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 9/1 → 8/2) wurden 335 mg (2.04 mmol, 47%) des Produktes (**1-214**) erhalten.

Charakterisierung:

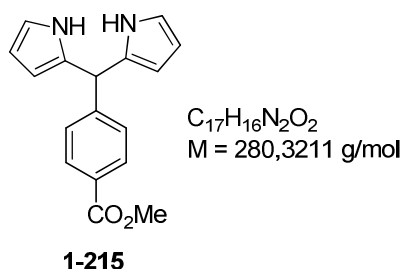
DC: $R_f = 0.45$ (PE/EA = 8/2) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 10.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.4, 3.0$ Hz, 2H), 7.94 (dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 191.7, 166.1, 139.3, 135.2, 130.3, 129.6, 52.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[175]

5-(*p*-Methoxycarbonylphenyl)-dipyrromethan



1.42 g (8.66 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-214** wurden in 2.1 mL Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 22.1 mL (303 mmol, 35 Äq.) Pyrrol und 133 μL (1.74 mmol, 0.19 Äq.) TFA zugegeben und die Reaktion wurde für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 0.5 mL Triethylamin wurde die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 8/2 + 1% NEt_3) wurden 1.26 g (4.51 mmol, 52%) des Produktes (**1-215**) erhalten.

Charakterisierung:

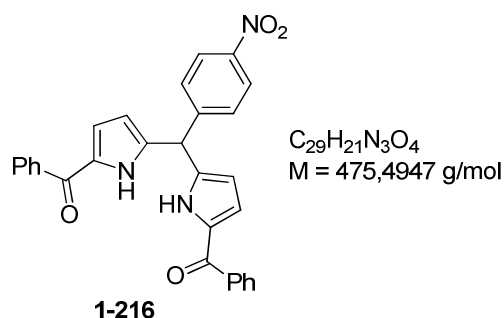
DC: $R_f = 0.56$ (PE/EA = 8/2 + 1% NEt_3) [UV, CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.99 – 7.96 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.72 – 6.70 (m, 2H), 6.18 – 6.16 (m, 2H), 5.90 – 5.89 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.90 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 167.0, 147.5, 131.7, 130.0, 129.0, 128.5, 117.7, 108.7, 107.6, 52.2, 44.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[176]

1,9-Bis(benzoyl)-5-(4-nitrophenyl)dipyrromethan



2.89 g (15.1 mmol, 4.0 Äq.) 4-Benzoylmorpholin wurden in 2.81 mL (30.2 mmol, 8.0 Äq.) Phosphorylchlorid gelöst und für 3 h auf 65°C erwärmt. Zu dieser Lösung wurden danach bei Raumtemperatur 1.00 g (3.77 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-211** zugegeben und die Mischung für 2 h auf 110°C erhitzt. 23 mL wässrige gesättigte Natriumacetatlösung wurden zur Reaktion gegeben und für 1 h auf 110°C erwärmt. Die Reaktion wurde anschließend bei Raumtemperatur mit 300 mL Dichlormethan versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EA} = 10/1$) wurden 1.27 g (2.67 mmol, 71%) des Produktes (**1-216**) erhalten.

Charakterisierung:

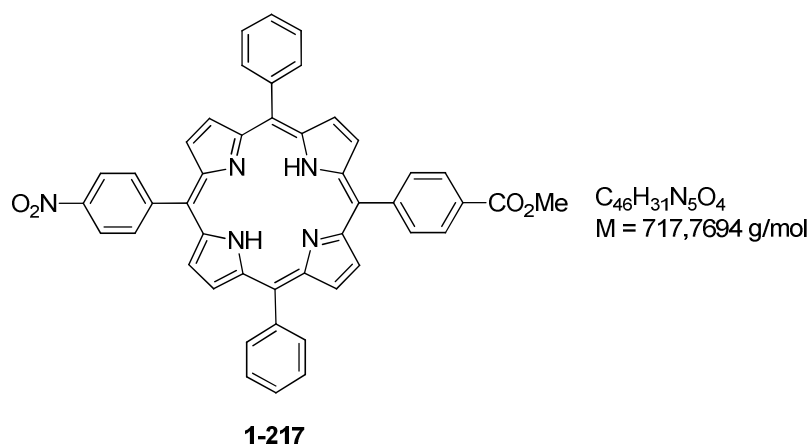
DC: $R_f = 0.29$ (CH₂Cl₂/EA = 10/1) [UV, CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 11.99 (s, 2H), 8.25 – 8.22 (m, 2H), 7.78 – 7.75 (m, 6H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 6.59 (dd, $J = 3.8, 2.4$ Hz, 2H), 6.01 – 5.97 (m, 2H), 5.88 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 185.0, 147.8, 147.5, 139.5, 138.0, 132.1, 131.5, 129.9, 129.7, 128.2, 124.2, 121.2, 111.6, 44.93.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[64]

5,15-Bisphenyl-10-(4-nitro)phenyl-20-(4-Methoxycarbonylphenyl)-porphyrin



840 mg (1.77 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-216** wurden in 24 mL einer Mischung aus THF/Methanol (10/1) gelöst und mit 1.36 g (35.8 mmol, 20 Äq.) Natriumborhydrid versetzt und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 30 mL einer wässrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Zwischenprodukt wurde mit 595 mg (2.12 mmol, 1.2 Äq.) von Dipyrrromethan **1-215** versetzt und in 120 mL Acetonitril gelöst. Diese

Lösung wurde bei 0°C langsam zu einer Lösung aus 1.2 mL DMF, 264 mL Acetonitril und 1.68 mL TFA zugetropft, wobei sich die Lösung violett färbte. Nach 10 min wurden 1.56 g (10.1 mmol, 5.7 Äq.) DDQ zur Mischung gegeben und für 1 h weitergerührt. Durch Zugabe von 1.2 mL Triethylamin wurde die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wurde über Aluminiumoxid filtriert und mit Acetonitril nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂ + 1% NEt₃) wurden 132 mg (184 µmol, 10%) des Produktes (**1-217**) erhalten.

Charakterisierung:

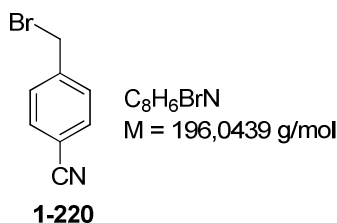
DC: $R_f = 0.70$ (CH₂Cl₂) [UV, CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.89 (dd, $J = 11.5, 4.4$ Hz, 4H), 8.81 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 8.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.80 – 7.75 (m, 6H), 4.12 (s, 3H), -2.77 (s, 2H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 167.4, 149.2, 147.9, 146.9, 141.9, 135.2, 134.6, 134.6, 129.9, 128.1, 126.9, 122.0, 121.0, 119.5, 117.1, 52.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[177]

4-(Brommethyl)benzonitril



10 g (85.4 mmol, 1.0 Äq.) 4-Methylbenzonitril und 45.6 g (256 mmol, 3.0 Äq.) *N*-Bromsuccinimid wurden in 86 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Dazu wurden 206 mg

(850 μmol , 1 mol%) Dibenzoylperoxid zugegeben und die Reaktion für 8 h auf 80°C erwärmt. Danach wurde die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht und filtriert. Das Filtrat wurde mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) sowie mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in 170 mL THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu wurden 44 mL (341 mmol, 4.0 Äq.) Diethylphosphit und 58 mL (341 mmol, 4.0 Äq.) DIPEA langsam zugetropft und die Reaktion wurde für 29 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf 100 mL einer Eis/Wasser Mischung gegeben und mit Diethylether (3 \times 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer wässrigen 1 M HCl-Lösung und einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über NaSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cH/EA = 9/1) wurden 10.9 g (55.6 mmol, 65%) des Produktes (**1-220**) als weißer Feststoff erhalten.

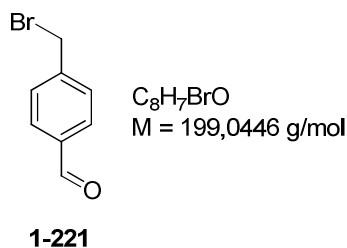
Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.21$ (cH/EA = 9/1) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 142.9, 132.6, 129.7, 118.4, 112.2, 31.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[178]

4-(Brommethyl)benzaldehyd

500 mg (2.55 mmol, 1.0 Äq.) 4-(Brommethyl)benzonnitril wurden in 12.8 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C gebracht. Zur Lösung wurde langsam 2.12 mL (2.55 mmol, 1.0 Äq.) einer DIBAL-H-Lösung (1.2 M in Toluol) zugetropft. Die Reaktion wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt und mit einer wässrigen 1 N Salzsäurelösung (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Dichlormethan (5 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen und über $NaSO_4$ getrocknet. Nach Umkristallisation aus Hexan wurden 413 mg (2.07 mmol, 81%) des Produktes (**1-221**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung:

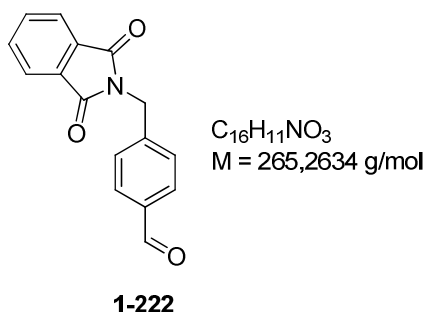
DC: $R_f = 0.21$ (PE/EA = 1/1 + 3% NEt_3) [UV, Vanilin/ H_2SO_4]

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 10.01 (s 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 191.5, 144.3, 136.2, 130.2, 129.8, 32.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[179]

4-(Formylbenzyl)phthalimid



Es wurden 412 mg (2.07 mmol, 1.0 Äq.) 4-(Brommethyl)benzaldehyd in 16.6 mL DMF gelöst und 383 mg (2.07 mmol, 1.0 Äq.) Kaliumphthalat zugegeben. Die Reaktion wurde für 4 h auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit Wasser (150 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 8/2) wurden 501 mg (1.89 mmol, 91%) des Produktes (**1-222**) erhalten.

Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.14$ (PE/EA = 8/2) [UV]

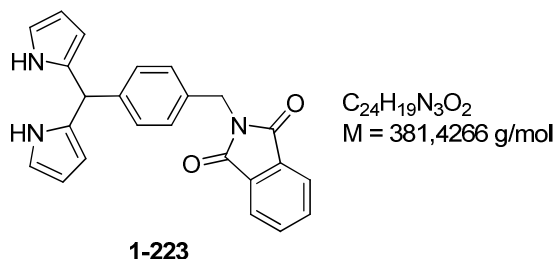
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 9.98 (s, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 3H), 7.83 – 7.82 (m, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 4.92 (s, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 191.8, 168.0, 143.0, 136.0, 134.3, 132.1, 130.3, 129.1, 123.6, 41.4.

LRMS (EI): m/z (%): 265 (100)[M^+], 249 (8), 236 (53), 219 (20), 208 (34), 133 (28), 104 (45), 89 (26), 76 (74).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[180]

2-(4-(Di(1*H*-pyrrol-2-yl)methyl)benzyl)isoindolin-1,3-dion



300 mg (1.13 mmol, 1.0 Äq.) 4-(Formylbenzyl)phthalimid wurden in 1.56 mL (22.6 mmol, 20 Äq.) Pyrrol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 500 mg Amberlyst 15 gegeben. Die Reaktion wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 50 mL Dichlormethan und 100 µL Triethylamin versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das restliche Pyrrol wurde im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 1/1 + 3% NEt₃) wurden 2.67 g (7.14 mmol, 37%) des Produktes (**1-223**) erhalten.

Charakterisierung:

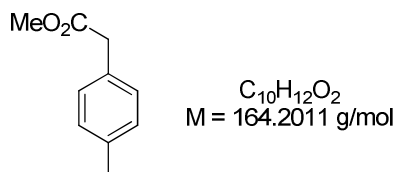
DC: R_f = 0.28 (PE/EA = 7/3) [UV, CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.91 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.67 – 6.65 (m, 2H), 6.12 (q, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.89 – 5.87 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 1.61 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 168.1, 141.9, 135.2, 134.1, 132.3, 132.2, 129.0, 128.8, 123.5, 117.3, 108.5, 107.3, 43.8, 41.3.

LRMS (EI): m/z (%): 381(100)[M⁺], 354 (2), 315 (51), 233 (12), 221 (11), 191 (10), 167 (20), 145 (94), 117 (15).

Methyl-2-(*p*-tolyl)-acetat



1-225

3.31 g (12.1 mmol, 1.0 Äq.) *p*-Tolylessigsäure wurden in 25 mL Methanol gelöst und mit 2.2 mL konzentrierter H_2SO_4 versetzt. Die Reaktion wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst, mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 3.47 g (21.1 mmol, 96%) des Produktes (**1-225**) als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung

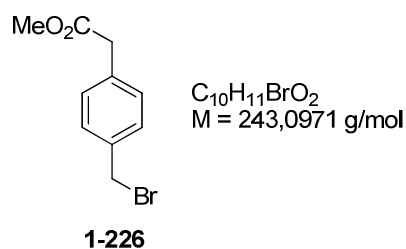
DC: $R_f = 0.67$ (PE/EA = 8/2) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.16 – 7.21 (m, 4 H), 3.72 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 2.37 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 172.2, 136.7, 130.9, 129.3, 129.1, 51.9, 40.8, 21.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[181]

Methyl-2-(4-(bromomethyl)phenyl)acetat



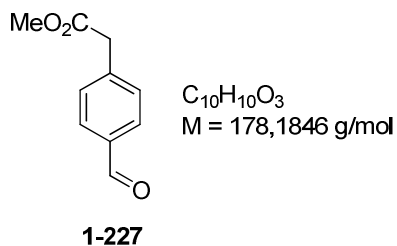
Es wurden 3.46 g (21.1 mmol, 1.0 Äq.) von Methyl-2-(*p*-tolyl)-acetat in 78.6 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Dazu wurden 3.68 g (20.6 mmol, 0.98 Äq.) *N*-Bromsuccinimid und 47 mg (286 μmol , 1 mol%) AIBN zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktion filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Filtration im Vakuum wurden 3.01 mg (12.4 mmol, 59%) von Verbindung **1-226** als farbloses Öl erhalten.

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 171.7, 136.7, 134.3, 129.7, 129.3, 52.1, 40.9, 33.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[182]

Methyl 2-(4-formylphenyl)acetat

200 mg (823 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **1-226** wurden in 0.6 mL DMSO gelöst. Zu dieser Lösung wurden 144 mg (1.13 mmol, 1.5 Äq.) *N*-Morpholin-*N*-oxid zugegeben und die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion in 10 mL Wasser gegeben und mit Ethylacetat (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 9/1) wurden 47.4 mg (266 μmol , 32%) des Produktes (**1-227**) erhalten.

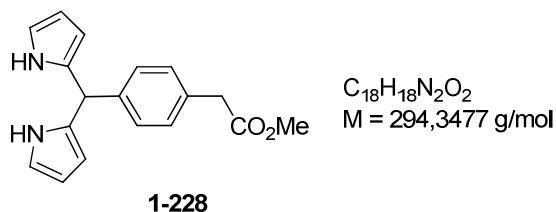
Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.37$ (PE/EA = 8/2) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 9.98 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 191.9, 171.1, 140.9, 135.4, 130.1, 130.1, 52.3, 41.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[183]

Methyl-2-(4-(di(1*H*-pyrrol-2-yl)methyl)phenyl)acetat

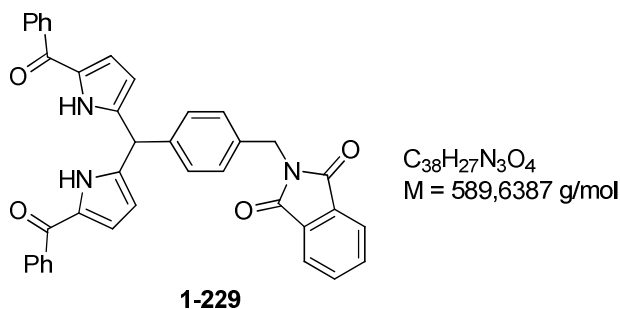
599 mg (3.36 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **1-227** wurden in 4.6 mL (67.2 mmol, 20 Äq.) Pyrrol gelöst. Dazu wurden 1.68 g Amberlyst 15 gegeben und die Reaktion wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0.3 mL Triethylamin zugegeben und die Reaktion filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrates wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 8/2) wurden 378 mg (1.28 mmol, 38%) des Produktes (**1-228**) erhalten.

Charakterisierung:

DC: $R_f = 0.40$ (PE/EA = 7/3) [UV, CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.94 (s, 2H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 6.69 – 6.67 (m, 2H), 6.15 (q, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 2H), 5.93 – 5.91 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 172.1, 141.1, 132.7, 132.4, 129.6, 128.7, 117.3, 108.5, 107.3, 52.1, 43.8, 40.8.

2-(4-(Bis(5-benzoyl-1*H*-pyrrol-2-yl)methyl)benzyl)isoindolin-1,3-dion

521 mg (2.73 mmol, 4.0 Äq.) *N*-Benzoylmorpholin wurden in 0.5 mL (5.45 mmol, 8.0 Äq.) Phosphorylchlorid gelöst und für 3 h auf 65°C erwärmt. Anschließend wurden 260 mg (682 µmol, 1.0 Äq.) von Dipyromethan **1-223** gelöst in 4 mL 1,2-Dichlorethan zugegeben und die Reaktion für 2 h auf 80°C erhitzt. Die Reaktion wurde mit 4 mL einer wässrigen gesättigten Natriumacetatlösung versetzt und für 1 h auf 100°C erwärmt. Danach wurden bei Raumtemperatur 20 mL Wasser zur Reaktion gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂ + 5% NEt₃) wurden 762 mg des verunreinigten Produktes (**1-229**) erhalten.

Charakterisierung:

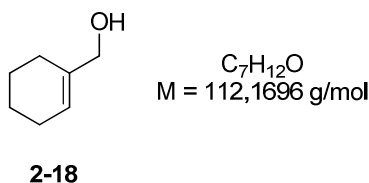
DC: $R_f = 0.42$ (CH₂Cl₂/EA = 9/1) [UV, CAM]

LRMS (ESI): m/z (%): 590 (100) [M + H⁺], 331 (8), 214 (11), 158 (6), 136 (4).

3.3 Alternativen zur Silberaktivierung von Gold-(I)-Katalysatoren

3.3.1 Substratsynthese

Cyclohex-1-en-1-ylmethanol



In einen ausgeheizten Kolben unter N_2 -Atmosphäre wurden 2.00 g (14.3 mmol, 1.0 Äq.) Methyl-cyclohex-1-encarboxylat in 59 mL Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend wurden 26 mL (31.4 mmol, 2.2 Äq.) einer 1.2 M Lösung von DIBAL-H in Toluol langsam zugetropft. Nach 15 min bei -78°C wurde die Reaktion auf 0°C gebracht und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung der Reaktion wurde bei -78°C eine 1 M KNa-Tartratlösung zugegeben und unter starkem Rühren innerhalb 1 h auf Raumtemperatur gebracht. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O = 6/4) wurden 1.34 g (11.9 mmol, 84%) des Produktes (**2-18**) erhalten.

Charakterisierung

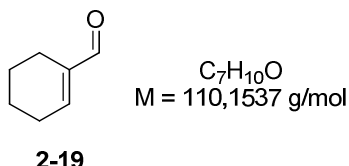
DC: $R_f = 0.33$ (P/Et₂O = 6/4) [CAM]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 5.71 – 5.69 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.06 – 2.02 (m, 4H), 1.69 – 1.58 (m, 4H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 137.6, 123.0, 67.6, 25.6, 24.9, 22.5, 22.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[184]

Cyclohex-1-en-carbaldehyd



Es wurden 2.0 mL (23.7 mmol, 2.0 Äq.) Oxalylchlorid in 28 mL Dichlormethan unter N_2 -Atmosphäre gelöst und auf $-78^\circ C$ gebracht. Anschließend wurden 2.5 mL (35.6 mmol, 3.0 Äq.) Dimethylsulfoxid in 2.8 mL Dichlormethan zugegeben und für 15 min gerührt. Danach wurden 1.33 g (11.9 mmol, 1.0 Äq.) Cyclohex-1-en-1-ylmethanol in 2.8 mL Dichlormethan langsam zugetropft und für 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 8.2 mL (59.3 mmol, 5.0 Äq.) Triethylamin zur Lösung gegeben und die Reaktion für 30 min auf Raumtemperatur gebracht. Die Lösung wurde mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O = 8/2) wurden 1.01 g (9.17 mmol, 77%) des Produktes (**2-19**) erhalten.

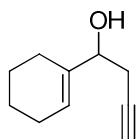
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.54$ (P/ Et_2O = 6/4) [CAM]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 9.41 (s, 1H), 6.82 – 6.79 (m, 1H), 2.35 – 2.32 (m, 2H), 2.22 – 2.17 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 4H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 194.3, 151.4, 141.6, 26.4, 22.0, 21.3, 21.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[185]

1-(Cyclohex-1-en-1-yl)-but-3-in-1-ol

$C_{10}H_{14}O$
 $M = 150,2176 \text{ g/mol}$

2-20

Es wurden 500 mg (20.0 mmol, 2.0 Äq.) Magnesium, 5.00 mg (0.02 mmol, 0.2 mol%) $HgCl_2$, 10 mL Et_2O und 10.0 mg (0.04 mmol, 0.4 mol%) Iod in einen ausgeheizten Kolben gegeben und die Reaktion durch Zugabe einiger Tropfen Propargylbromid unter Argonatmosphäre gestartet. Anschließend wurde auf $0^\circ C$ abgekühlt und 1.19 g (10.0 mmol, 1.0 Äq.) Propargylbromid sowie 1.10 mg (10.0 mmol, 1.0 Äq.) *c*-Hex-1-encarbaldehyd (**2-19**) zugegeben. Nach 5 min wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und für 4 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung (20 mL) sowie einer 1 N wässrigen Salzsäurelösung (20 mL) abgebrochen und 20 min lang gerührt. Danach wurde mit Diethylether ($4 \times 20 \text{ mL}$) extrahiert und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen. Die vereinten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($P/Et_2O = 90/10$) wurden 1.16 g (7.72 mmol, 77%) des Produktes (**2-20**) erhalten.

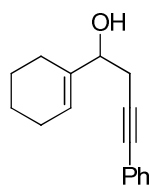
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.23$ ($P/Et_2O = 8/2$) [CAM]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 5.75 (s, 1H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 2H), 1.88 - 2.05 (m, 6H), 1.64 - 1.58 (m, 4H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 138.2, 124.0, 81.3, 74.3, 70.6, 26.0, 25.0, 24.0, 22.7, 22.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[186]

1-(Cyclohex-1-en-1-yl)-4-phenylbut-3-in-1-ol

$C_{16}H_{18}O$
M = 226.3135 g/mol

2-21

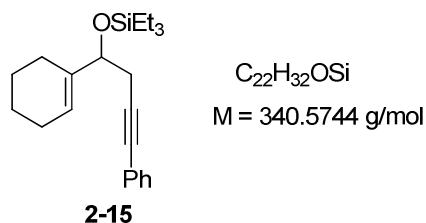
Eine Suspension aus 56.1 mg (0.08 mmol, 4 mol%) $(PPh_3)_2PdCl_2$, 30.4 mg (0.16 mmol, 8 mol%) CuI und 7.0 mL NEt_3 wurde in einem Kolben 20 min durch Einleiten von Argon entgast. Anschließend wurden 0.27 mL (2.40 mmol, 1.2 Äq.) Phenyljodid und 300 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **2-20** in 3.0 mL NEt_3 zur Suspension hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung (50 mL) abgebrochen und mit Ethylacetat (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et₂O = 80/20) wurden 400 mg (1.77 mmol, 89%) des Produktes (**2-21**) erhalten.

Charakterisierung

DC: $R_f = 0.35$ (P/Et₂O = 70/30) [CAM/UV]

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 7.39 – 7.41 (m, 2H), 7.28 – 7.29 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.98 – 2.13 (m, 5H), 1.63 - 1.68 (m, 4H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 139.2, 131.6, 128.3, 127.6, 124.3, 123.7, 88.0, 82.2, 76.6, 28.2, 25.1, 22.9, 18.3, 18.2, 12.5.

((1-Cyclohex-1-en-1-yl)-4-phenylbut-3-in-1-yl)oxy)-triethylsilan

Es wurden 500 mg (2.21 mmol, 1.0 Äq.) von **2-21**, 457 mg (6.63 mmol, 3.0 Äq.) Imidazol, 1.1 mL DMF und 0.56 mL (3.32 mmol, 1.5 Äq.) Chlortriethylsilan in einen Kolben gegeben, mit Argon überschichtet und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von H₂O (10 mL) abgebrochen, mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O = 98/2) wurden 661 mg (1.94 mmol, 88%) des Produktes (**2-15**) erhalten.

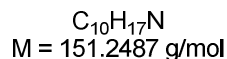
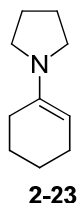
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.66$ (P/Et₂O = 95/5) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.40 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.28 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 4.24 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 6H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 2.20 – 1.93 (m, 4H), 1.74 – 1.56 (m, 4H), 0.98 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 6H), 0.64 (q, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 139.2, 131.5, 127.5, 124.1, 123.4, 88.0, 81.8, 76.3, 27.9, 25.0, 22.9, 22.7, 22.6, 6.8, 4.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[186]

1-(Cyclohex-1-en-1-yl)pyrrolidin

Es wurden 15.8 mL (153 mmol, 1.0 Äq.) Cyclohexanon, 15.2 mL (183 mmol, 1.2 Äq.) Pyrrolidin und 31.0 mg (163 μmol , 0.1 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 31.0 mL Toluol gelöst. Die Lösung wurde bei einer Badtemperatur von 111°C 19 h zum Sieden erhitzt. In dieser Zeit wurden 4.1 mL Wasser abgeschieden (berechnet: 2.76 mL). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (15 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels fraktionierter Destillation wurden 10.6 g (70.1 mmol, 46%) des Produktes (**2-23**) als farbloses Öl erhalten.

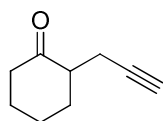
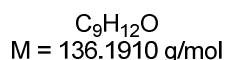
Charakterisierung

Siedepunkt: 103-105°C/14 mbar (Lit.: 105-107°C/17 mbar)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 4.28 (m, 1H), 2.99 (m, 4H), 2.18 – 2.17 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.85 – 1.81 (m, 4H), 1.72 – 1.67 (m, 2H), 1.58 – 1.53 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 143.6, 93.7, 47.6, 42.1, 27.7, 27.2, 25.2, 24.7, 23.5, 23.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein ^[187]

2-(Prop-2-in-1-yl)cyclohexanon**2-24**

In einem ausgeheizten Kolben mit Rückflusskühler und Argonatmosphäre wurden 10.6 g (70.1 mmol, 1.0 Äq.) des Enamins **2-23** in 79 mL absolutem Acetonitril gelöst. Anschließend wurden 9.3 mL (84.1 mmol, 1.2 Äq.) Propargylbromid bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch für 19 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Wasser (80 mL) für 30 min auf 100°C erhitzt. Das erhaltene Gemisch wurde mit Diethylether (3 × 80 mL) extrahiert und die organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (80 mL) gewaschen. Die vereinten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels fraktionierter Destillation wurden 4.41 g (32.4 mmol, 46%) des Produktes (**2-24**) als farbloses Öl erhalten.

Charakterisierung

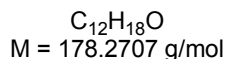
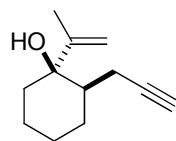
Siedepunkt: 89-91 °C/14 mbar (Lit.: 93-95 °C/16 mbar).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 2.66 – 2.26 (m, 5H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 2H), 1.49 – 1.33 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 210.9, 82.7, 69.5, 49.7, 42.1, 33.4, 28.0, 25.2, 19.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[188]

1-(Isopropenyl)-2-(prop-2-in-1-yl)cyclohexanol



2-25

483 mg (3.55 mmol, 1.0 Äq.) von **2-24**, 1.30 g (5.27 mmol, 1.5 Äq.) wasserfreies $CeCl_3$ [20] und 10 mL absolutes THF wurden in einen ausgeheizten Kolben unter Argonatmosphäre gegeben und 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension auf $-78^\circ C$ abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von Isopropenylmagnesium in THF versetzt, die kurz vorher aus 128 mg (5.28 mmol, 1.5 Äq.) Magnesiaspäne, 0.53 mL (5.97 mmol, 1.7 Äq.) 2-Brompropen und 10 mL absolutem THF frisch hergestellt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren über 14 h auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wurden Wasser (25 mL) und eine gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (25 mL) zugegeben, mit Diethylether (5 x 50 mL) extrahiert und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen. Die vereinten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/ Et_2O = 92/8) wurden 489 mg (2.74 mmol, 77%) des Produktes (**2-25**) erhalten.

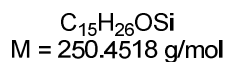
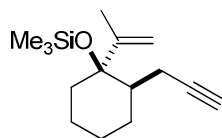
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.71$ (P/ Et_2O = 1/1) [CAM]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 5.10 (m, 1H), 4.90 – 4.89 (m, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.98 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.44 (m, 11H), 1.36 – 1.22 (m, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ [ppm] = 150.3, 110.6, 84.2, 76.8, 69.8, 40.8, 37.6, 26.7, 26.0, 21.5, 19.7, 19.6.

Trimethyl((1-(isopropenyl)-2-(prop-2-yn-1-yl)cyclohexyl)-oxy)silan



2-26

Es wurden 1.07 g (6.00 mmol, 1.0 Äq.) von **2-25**, 1.24 g (18.0 mmol, 3.0 Äq.) Imidazol, 3.0 mL DMF und 1.14 mL (8.98 mmol, 1.5 Äq.) Chlortrimethylsilan in einen Kolben gegeben, mit Argon überschichtet und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von H₂O (100 mL) abgebrochen, mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert und mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE) wurden 1.27 g (5.07 mmol, 85%) des Produktes (**2-26**) erhalten.

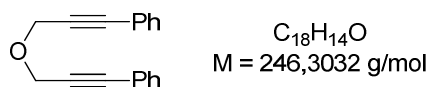
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.50$ (Pentan) [CAM]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.99 – 4.98 (m, 1H), 4.90 – 4.89 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 3H), 1.76 – 1.52 (m, 9H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 0.15 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 149.1, 112.0, 85.3, 81.3, 68.4, 42.6, 35.5, 26.6, 25.5, 22.0, 20.6, 19.4, 2.9.

LRMS (GC/MS) m/z (%): 250 (4) [M⁺], 235 (42), 221 (15), 207 (79), 193 (33), 179 (15), 169 (50), 145 (13), 91 (13), 73 (100).

(Oxybis(prop-1-in-3,1-diyl))dibenzen**2-28**

Es wurden 191 mg (0.27 mmol, 4 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und 104 mg (0.54 mmol, 8 mol%) CuI in 25 mL Triethylamin suspendiert und für 20 min mit Argon entgast. Dazu wurden 1.8 mL (16.4 mmol, 2.4 Äq.) Iodbenzol und 641 mg (6.81 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **2-27** zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 12 h im Dunkeln gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 100 mL einer wässrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O = 98/2) wurden 1.26 g (5.12 mmol, 75%) von Verbindung **3-28** als gelbes Öl erhalten.

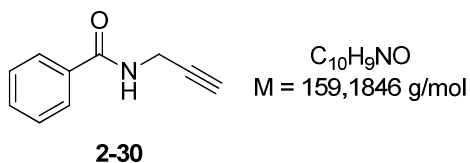
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.48$ (PE/ Et_2O 95/5) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.53 – 7.47 (m, 4H), 7.39 – 7.32 (m, 6H), 4.59 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 131.8, 128.5, 128.2, 122.5, 86.8, 84.3, 57.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[189]

N-(Prop-2-in-1-yl)benzamid

Es wurden 552 μL (8.62 mmol, 1.0 Äq.) Propargylamin in 43 mL Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Dazu wurden langsam nach einander 1.2 mL (8.62 mmol, 1.0 Äq.) Triethylamin und 1.0 mL (8.62 mmol, 1.0 Äq.) Benzoylchlorid zugegeben. Die Reaktion wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Lösung wurden 20 mL Wasser gegeben und die Reaktion wurde mehrfach mit Dichlormethan (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 7/3) wurden 1.23 g (7.70 mmol, 89%) von Verbindung **2-30** erhalten.

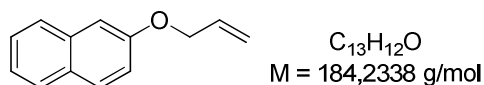
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.60$ (PE/EA 1/1) [Iod]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 6.85 (bs, 1H), 4.21 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 167.4, 133.8, 131.7, 128.6, 127.2, 79.7, 71.7, 29.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[190]

2-(Allyloxy)naphthalen**2-32**

Zu einer Suspension von 1.25 g (8.75 mmol, 1.0 Äq.) β -Naphthol und 3.50 g (26.0 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat in 25 mL Aceton wurden 2.25 mL (26.0 mmol, 3.0 Äq.) Allylbromid zugegeben. Das Gemisch wurde 24 h auf 60°C erwärmt. Die kalte Lösung wurde mit 25 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 99/1) wurden 1.56 g (8.47 mmol, 97%) des Produktes (**2-32**) als farbloses Öl erhalten.

Charakterisierung

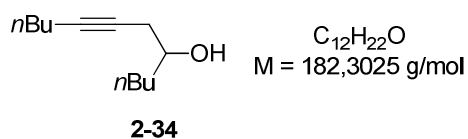
DC: $R_f = 0.60$ (PE/EA 1/1) [Iod]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.81 – 7.75 (m, 3 H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1 H), 7.18 – 7.24 (m, 2 H), 6.12 – 6.21 (m, 1 H), 5.35 – 5.54 (m, 2 H), 4.68 – 4.70 (m, 2 H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 156.5, 134.5, 133.2, 129.4, 129.0, 127.6, 126.8, 126.3, 123.6, 119.0, 117.8, 107.0, 68.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[102]

Dodec-7-in-5-ol



Zu einer Lösung aus 1.50 g (18.0 mmol, 1.3 Äq.) Hex-1-in in 30 mL THF wurden bei -78°C 7.2 mL (18.0 mmol, 1.3 Äq.) einer 2.5 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan langsam zugetropft. Nach 1 h bei -78°C wurden 2.3 mL (18.6 mmol, 1.0 Äq.) BF_3 -Etherat zur Lösung zugegeben und die Reaktion für 10 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 1.8 mL (15.0 mmol, 1.0 Äq.) Butyloxiran in 4 mL THF über einen Zeitraum von 10 min zugetropft. Die Lösung wurde weitere 3 h bei -78°C gerührt und danach über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion mit einer wässrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung (20 mL) versetzt und mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 95/5) wurden 560 mg (3.07 mmol, 21%) von Verbindung **2-34** erhalten.

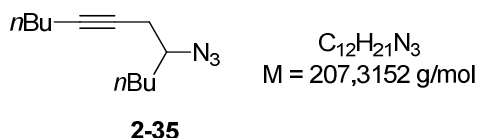
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.35$ (PE/EA 9/1) [KMnO_4]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 3.74 – 3.64 (m, 1H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 2.17 (tt, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 2H), 1.94 (bs, 1H), 1.56 – 1.13 (m, 10H), 0.90 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 83.3, 76.2, 70.3, 36.0, 31.2, 28.0, 27.9, 22.7, 22.0, 18.5, 14.1, 13.7.

8-Azidododec-5-in



400 mg (2.19 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **2-34** wurden in 12.2 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu wurden nacheinander langsam 608 µL (4.39 mmol, 2.0 Äq.) Triethylamin und 255 µL (3.29 mmol, 1.5 Äq.) Methansulfonylchlorid zugetropft. Die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Ethylacetat (30 mL) verdünnt und mit je wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in 15.7 mL DMF gelöst und mit 428 mg (6.58 mmol, 3.0 Äq.) Natriumazid versetzt. Die Reaktion wurde über Nacht auf 100°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das erkaltete Reaktionsgemisch mit 150 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 98/2 → 95/5) wurden 331 mg (1.59 mmol, 73%) von Verbindung **2-35** als farbloses Öl erhalten.

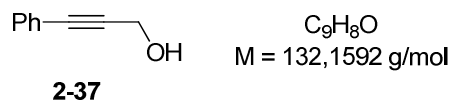
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.81$ (PE/ Et₂O 95/5) [Iod]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 3.44 – 3.33 (m, 1H), 2.40 (dt, $J = 6.2$, 2.4 Hz, 2H), 2.16 (tt, $J = 7.0$, 2.4 Hz, 2H), 1.67 – 1.31 (m, 10H), 0.96 – 0.85 (m, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 83.3, 75.6, 61.6, 33.3, 31.0, 28.2, 25.2, 22.5, 22.0, 18.5, 14.0, 13.7.

3-Phenylprop-2-yn-1-ol



Es wurden 176 mg (0.25 mmol, 2 mol%) Pd(PPh₃)₂Cl₂ und 164 mg (0.86 mmol, 7 mol%) CuI in 3.7 mL (26.3 mmol, 2.1 Äq.) Triethylamin und 16.5 mL THF suspendiert und für 20 min mit Argon entgast. Dazu wurden 1.4 mL (12.5 mmol, 1.0 Äq.) Iodbenzol und 0.74 mL (12.5 mmol, 1.0 Äq.) Propargylalkohol gelöst in 10 mL THF zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für 12 h unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 50 mL einer wässrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 8/2) wurden 1.40 g (10.6 mmol, 84%) von Verbindung **2-37** als rötliches Öl erhalten.

Charakterisierung

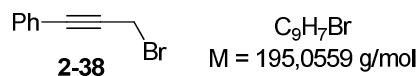
DC: $R_f = 0.58$ (PE/EA 9/1) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 4.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.80 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 131.8, 128.6, 128.4, 122.6, 87.3, 85.8, 51.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[191]

(3-Bromprop-1-in-1-yl)benzen



1.35 g (10.3 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **2-37** wurden auf 0°C abgekühlt und langsam mit 1.44 mL (15.4 mmol, 1.5 Äq.) PBr_3 versetzt. Die Reaktion wurde für 30 min bei 0°C gerührt und anschließend in Eiswasser geschüttet und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 50 mL) extrahiert und die organische Phase mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE) wurden 1.33 g (6.83 mmol, 64%) des Produktes (**2-38**) als gelbes Öl erhalten.

Charakterisierung

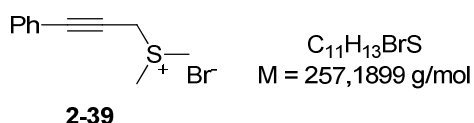
DC: $R_f = 0.26$ (PE/EA 8/2) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 4.17 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 132.0, 128.9, 128.4, 122.3, 86.8, 84.3, 15.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[192]

Dimethyl(3-phenylprop-2-in-1-yl)sulfoniumbromid



0.47 mL (6.49 mmol, 0.95 Äq.) Dimethylsulfid wurden zu einer Lösung aus 1.33 g (6.83 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **2-38** in 6.5 mL Aceton gegeben und für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Diethylether (4 x 15 mL) gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 1.09 g (4.24 mmol, 66%) des Produktes **2-39** als weißer Feststoff erhalten.

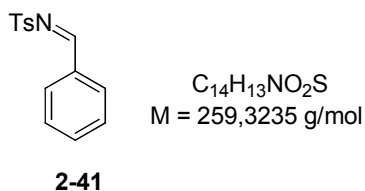
Charakterisierung

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 4.77 – 4.72 (m, 2H), 3.04 – 2.93 (m, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d⁶, 300 K) δ [ppm] = 131.9, 129.7, 128.7, 120.4, 88.8, 76.1, 32.1, 23.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[104]

N-benzyliden-4-methylbenzensulfonamid



1.05 mL (10.3 mmol, 1.0 Äq.) Benzaldehyd, 1.76 g (10.3 mmol, 1.0 Äq.) Tosylamin und 194 mg (1.03 mmol, 0.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat wurden in 20 mL Toluol am Wasserabscheider für 24 h auf 150°C erhitzt. Die kalte Lösung wurde anschließend mit 50 mL Diethylether versetzt und der erhaltene weiße Niederschlag wurde filtriert. Es wurden 999 mg (3.84 mmol, 37%) von Verbindung **2-41** als weißer Feststoff erhalten.

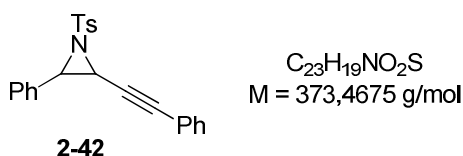
Charakterisierung

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 9.03 (s, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 4H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 2.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 170.2, 144.7, 139.3, 134.5, 131.4, 130.0, 129.2, 128.2, 126.6, 21.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[193]

2-Phenyl-3-(phenylethynyl)-1-tosylaziridin



420 mg (1.62 mmol, 1.0 Äq.) von Imin **2-41** wurden in 16 mL Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden bei Raumtemperatur 635 mg (1.95 mmol, 1.2 Äq.) Cs₂CO₃ und 500 mg (1.95 mmol, 1.2 Äq.) von Verbindung **2-39** zugegeben und die Reaktion für 1.5 h gerührt. Die Reaktion wurde über einem Kieselgelbett filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 9/1) wurden 418 mg (1.11 mmol, 69%) des Produktes als gelber Feststoff erhalten.

Charakterisierung

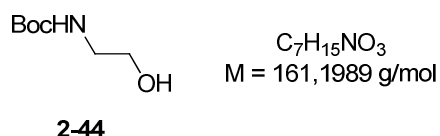
DC: R_f = 0.47 (PE/EA 8/2) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 8H), 7.24 – 7.15 (m, 4H), 4.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 145.0, 134.8, 132.2, 132.0, 130.0, 128.6, 128.3, 128.1, 128.1, 127.9, 121.9, 117.9, 85.3, 81.8, 46.6, 36.4, 21.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[104]

tert-Butyl-(2-hydroxyethyl)carbamate



1.0 mL (16.7 mmol, 1.0 Äq.) Ethanolamin und 4.37 g (20.0 mmol, 1.2 Äq.) Boc₂O wurden in 25 mL THF gelöst und für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 50 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 30 mL). Die organischen Extrakte wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 2.69 g (16.7 mmol, *quant.*) des Produktes erhalten.

Charakterisierung

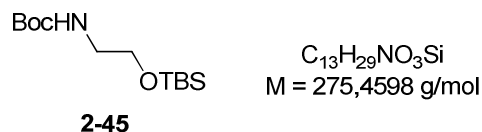
DC: R_f = 0.51 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1) [Ninhydrin]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.97 (s, 1H), 3.70 – 3.68 (m, 2H), 3.29 – 3.26 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 1.44 (s, 9H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 157.0, 79.8, 62.8, 43.3, 28.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[194]

tert-Butyl-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)carbamate



1.35 g (8.35 mmol, 1.0 Äq.) von Alkohol **2-44** wurden in 8.35 mL DMF gelöst. Nacheinander wurden 1.71 g (25.1 mmol, 3.0 Äq.) Imidazol und 1.89 g (12.5 mmol, 1.5 Äq.) TBSCl zugegeben und die Reaktion für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktion wurden 100 mL Wasser gegeben und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 9/1) wurden 2.32 g (8.43 mmol, *quant.*) des Produktes **2-45** erhalten.

Charakterisierung

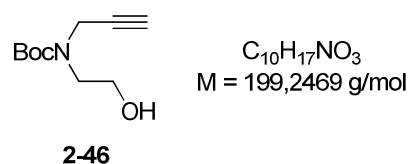
DC: $R_f = 0.82$ (PE/EA 8/2) [Ninhydrin]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.83 (s, 1H), 3.65 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.31 – 3.11 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 156.1, 79.3, 62.4, 43.0, 28.5, 26.0, 18.4, -5.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[105]

tert-Butyl-(2-hydroxyethyl)(prop-2-in-1-yl)carbamate



2.30 g (8.35 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **2-45** wurden in 12.6 mL THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu wurden 501 mg (12.5 mmol, 1.5 Äq.) NaH portionsweise zugegeben und für 1.5 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 2.3 mL (20.7 mmol, 2.5 Äq.) einer 80%igen Propargylbromidlösung in Toluol zugegeben und die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Zur Reaktion wurden 50 mL Wasser gegeben und mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit wässriger gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 95/5) wurde das Zwischenprodukt direkt weiter verwendet.

1.01 g (3.21 mmol, 1.0 Äq.) des Zwischenproduktes wurden in 16 mL Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 3.8 mL (3.85 mmol, 1.2 Äq.) einer 1 N TBAF-Lösung in THF versetzt. Die Reaktion wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 50 mL einer wässrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit 30 mL einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (20 – 60% EA in CH) wurden 328 mg (1.65 mmol, 20%) des Produktes **2-46** erhalten.

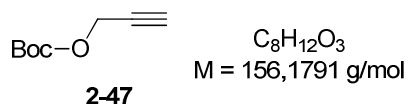
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.37$ (PE/EA 1/1) [Iod]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.08 (s, 2H), 3.79 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.24 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[105]

tert-Butyl-prop-2-in-1-yl-carbonat



0.8 mL (14.3 mmol, 1.0 Äq.) Propargylalkohol wurden in 35 mL Acetonitril gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurden 4.10 g (18.6 mmol, 1.3 Äq.) Boc₂O und 174 mg (1.40 mmol, 0.1 Äq.) DMAP dazugegeben und die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Die Reaktion wurde mit 20 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 20/1) wurden 2.10 g (13.3 mmol, 93%) des Produktes **2-47** als farbloses Öl erhalten.

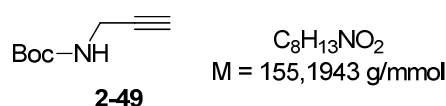
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.85$ (PE/ EA 9/1) [KMnO₄]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.66 – 4.65 (m, 2H), 2.48 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 152.9, 83.2, 77.5, 75.3, 54.4, 27.9.

tert-Butyl-prop-2-in-1-ylcarbamate



0.93 mL (14.6 mmol, 1.0 Äq.) Propargylamin wurden in 15 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung aus 2.67 g (15.3 mmol, 1.05 Äq.) Boc₂O in 20 mL Dichlormethan wurden langsam zugetropft. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur gebracht und für 30 min weitergerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EA/PE 1/9) wurden 1.77 g (12.0 mmol, 82%) von Verbindung **2-49** als weißer Feststoff erhalten.

Charakterisierung

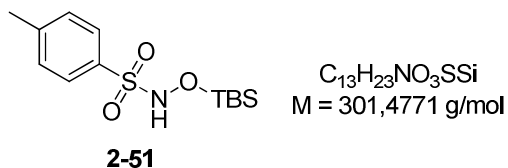
DC: $R_f = 0.30$ (PE/EA 9/1) [KMnO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.79 (bs, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 155.2, 80.1, 71.2, 30.4, 28.3, 28.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[107]

***N*-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylbenzensulfonamid**



1.52 g (21.9 mmol, 1.0 Äq.) Hydroxylaminhydrochlorid und 3.30 g (21.9 mmol, 1.0 Äq.) TBSCl wurden in 66.3 mL DMF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu wurden 13.6 mL (98.4 mmol, 4.5 Äq.) Triethylamin langsam zugetropft und die Reaktion für 50 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden bei 0°C 2.55 mL (19.9 mmol, 0.91 Äq.) Toluolsulfonylchlorid langsam zugetropft und die Reaktion für 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 100 mL Wasser versetzt und mit Hexan (3 × 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 50 mL) und mit 10-%iger wässriger Zitronensäurelösung (2 × 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 5.89 g (19.6 mmol, 89%) an Rohprodukt erhalten, das ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet wurde.

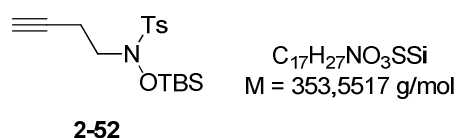
Charakterisierung

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 144.8, 133.3, 129.6, 129.0, 25.9, 21.7, 18.0, -5.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[195]

***N*-(But-3-in-1-yl)-*N*-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylbenzensulfonamid**

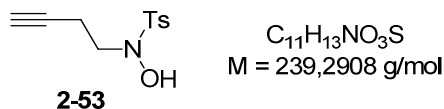


240 μL (3.16 mmol, 1.06 Äq.) 3-Butin-1-ol, 900 mg (2.99 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **2-51** und 1.57 g (5.97 mmol, 2.0 Äq.) Triphenylphosphin wurden in 9.0 mL Toluol und 3.0 mL THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu wurden langsam 2.05 mL (4.48 mmol, 1.5 Äq.) einer 40%igen DEAD-Lösung zugetropft. Die Reaktion wurde im Anschluss für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (0-10% EA in *ch*) wurden 1.07 g (3.02 mmol, *quant.*) von Verbindung **2-52** erhalten.

Charakterisierung

DC: $R_f = 0.67$ (PE/Et₂O 9/1) [KMnO_4]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.48 – 2.38 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.31 (s, 6H).

***N*-(But-3-in-1-yl)-*N*-hydroxy-4-methylbenzensulfonamid**

500 mg (1.41 mmol, 1.0 Äq.) von Verbindung **2-52** wurden in 12.8 mL wässrigem Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu wurden langsam 248 µL (2.83 mmol, 2.0 Äq.) Trifluormethansulfonsäure zugetropft. Die Reaktion wurde für 24 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion mit 20 mL wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 9/1 → 8/2) wurden 172 mg (0.72 mmol, 51%) von Verbindung **2-53** erhalten.

Charakterisierung

DC: $R_f = 0.28$ (PE/EA 8/2) [KMnO₄]

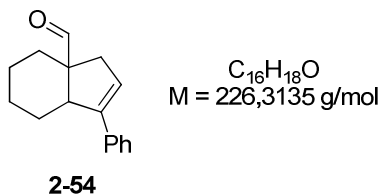
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.38 – 7.37 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.53 (td, $J = 7.3, 2.7$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.99 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 145.3, 129.8, 129.7, 129.4, 80.7, 70.1, 51.5, 21.8, 17.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[108]

3.3.2 Goldkatalysierte Reaktionen

3-Phenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydroinden-7a-carbaldehyd



40.3 mg (118 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-15** wurden in 1.2 mL CH_2Cl_2 gelöst. Nacheinander wurden 7.82 mg (130 μmol , 1.1 Äq.) $i\text{PrOH}$, 3.56 mg (5.92 μmol , 5mol%) $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und 2.93 mg (5.92 μmol , 5mol%) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ zugegeben. Die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 95/5) wurden 24.7 mg (109 μmol , 92%) des Produktes (**2-16**) erhalten.

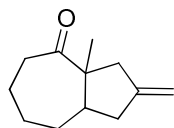
Charakterisierung

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 9.54 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 16.8, 2.9$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.73 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.66 (m, 2H), 1.61 – 1.60 (m, 1H), 1.46 – 1.44 (m, 1H), 1.28 – 1.23 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 205.7, 148.0, 135.0, 128.6, 127.5, 126.2, 123.5, 56.7, 44.1, 36.3, 28.5, 27.1, 23.0, 21.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[95,96]

3a-Methy-2-methylenoctahydroazulen-4-on



$C_{12}H_{18}O$
 $M = 178.2707 \text{ g/mol}$

2-54

40.2 mg (161 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-26** wurden in 1.6 mL CH_2Cl_2 gelöst und nacheinander mit 10.6 mg (177 μmol , 1.1 Äq.) *i*PrOH, 4.83 mg (8.03 μmol , 5 mol%) $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und 3.97 mg (8.03 μmol , 5 mol%) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ versetzt. Die Reaktion wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 95/5) wurden 25.7 mg (144 μmol , 89%) des Produktes (**2-54**) als farbloses Öl erhalten.

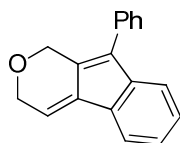
Charakterisierung

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 4.86 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 3H), 2.36 – 2.32 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 3H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 2H), 1.24-1.21 (m, 1H), 1.16 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 216.8, 149.4, 106.8, 59.1, 46.9, 40.8, 40.5, 39.7, 35.5, 30.3, 27.8, 25.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[99]

9-Phenyl-1,3-dihydroindeno[2,1-c]pyran



$C_{18}H_{14}O$
 $M = 246.3032 \text{ g/mol}$

2-62

49.2 mg (200 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-28** wurden in 487 μL 1,2-Dichlorethan gelöst und nacheinander mit 6.01 mg (10.0 μmol , 5 mol%) $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und 4.94 mg (10.0 μmol , 5 mol%) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ versetzt. Die Reaktion wurde für 12 h auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 95/5) wurden 26.1 mg (106 μmol , 53%) des Produktes **2-62** erhalten.

Charakterisierung

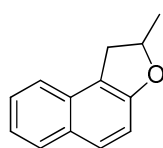
DC: $R_f = 0.13$ (PE/ Et_2O 95/5) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 6H), 7.27 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 143.1, 137.7, 134.9, 134.2, 134.1, 130.3, 128.7, 128.4, 128.0, 127.8, 125.8, 125.0, 120.0, 119.9, 65.0, 64.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[114]

2-Methyl-1,2-dihydronaphtho[2,1-b]furan



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$
 $M = 184,0888$ g/mol

2-67

43.5 mg (236 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-32** wurden in 2.4 mL Toluol gelöst. Dazu wurden 7.11 mg (11.8 μmol , 5 mol%) $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und 5.84 mg (11.8 μmol , 5 mol%) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ gegeben und die Reaktion wurde für 48 h auf 115°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 95/5) wurden 22.1 mg (120 µmol, 51%) von Verbindung **2-67** erhalten.

Charakterisierung

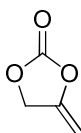
DC: $R_f = 0.49$ (PE/Et₂O 9/1) [UV]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 15.1, 9.2$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 157.1, 131.1, 129.3, 129.1, 128.8, 126.7, 122.8, 118.5, 112.3, 80.4, 36.1, 22.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [77]

4-Methylen-1,3-dioxolan-2-on



$C_4H_4O_3$
M = 100,0160 g/mol

2-68

46.0 mg (294 µmol, 1.0 Äq.) wurden in 0.6 mL CH₂Cl₂ gelöst. Nacheinander wurden 8.86 mg (14.7 µmol, 5 mol%) Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] und 7.29 mg (14.7 µmol, 5 mol%) AuCl(PPh₃) zugegeben und die Reaktion für 24 h bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 7/3) wurden 18.5 mg (185 µmol, 63%) von Verbindung **2-68** erhalten.

Charakterisierung

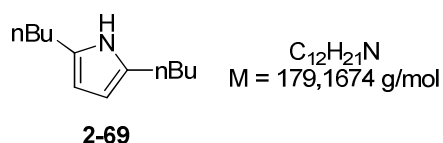
DC: $R_f = 0.23$ (PE/EA 8/2) [KMnO₄]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 5.01 – 4.99 (m, 2H), 4.92-4.91 (m, 1H), 4.43 – 4.42 (m, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 152.8, 148.9, 87.4, 67.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[88]

2,5-Dibutyl-1H-pyrrol



23.5 mg (113 μ mol, 1.0 Äq.) von Azid **2-35** wurden in 2.27 mL CH₂Cl₂ gelöst. Dazu wurden nacheinander 3.41 mg (5.65 μ mol, 5 mol%) Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] und 2.41 mg (2.83 μ mol, 2.5 mol%) Au₂Cl₂(dppm) zugegeben und die Reaktion wurde für 12 h auf 35°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 95/5) über Aluminiumoxid (150 mesh, 58 Å) wurden 14.2 mg (79.2 μ mol, 70%) des Produktes **2-69** als farbloses Öl erhalten.

Charakterisierung

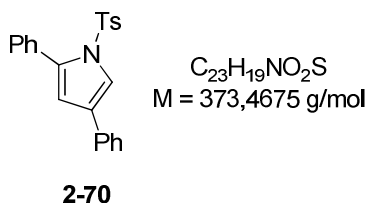
DC: $R_f = 0.59$ (PE/Et₂O 9/1) [KMnO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 6.73 (bs, 1H), 6.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.39 – 2.35 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 4H), 1.32 – 1.27 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 130.6, 105.5, 32.5, 27.9, 22.8, 14.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[118]

2,4-Diphenyl-1-tosyl-1H-pyrrol



29.2 mg (78.2 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-42** wurden in 391 μL 1,2-Dichlorethan gelöst. Dazu wurden nacheinander 2.35 mg (3.91 μmol , 5 mol%) $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und 1.93 mg (3.91 μmol , 5 mol%) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ zugegeben und die Reaktion wurde für 12 h auf 90°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 9/1) wurden 20.1 mg (53.8 μmol , 69%) von Verbindung **2-70** erhalten.

Charakterisierung

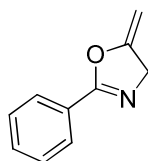
DC: $R_f = 0.53$ (PE/EA 8/2) $[\text{KMnO}_4]$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 10H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 144.9, 141.5, 137.1, 135.6, 133.4, 131.4, 131.0, 129.5, 128.9, 128.5, 127.5, 127.3, 127.2, 125.6, 119.6, 114.4, 21.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[104]

5-Methylen-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol



2-72

$C_{10}H_9NO$
 $M = 159,0684 \text{ g/mol}$

48.9 mg (307 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-30** wurden in 3.0 mL CH_2Cl_2 gelöst. Dazu wurden nacheinander 3.70 mg (6.14 μmol , 2 mol%) $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und 3.04 mg (6.14 μmol , 2 mol%) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ zugegeben und die Reaktion wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 8/2) wurden 44.8 mg (281 μmol , 92%) von Verbindung **2-72** erhalten.

Charakterisierung

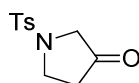
DC: $R_f = 0.65$ (PE/EA 1/1) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.98 – 7.96 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 4.80 (dd, $J = 6.0, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.63 (t, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.35 (dd, $J = 5.4, 2.7 \text{ Hz}$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 163.8, 159.0, 131.9, 128.6, 128.1, 126.9, 83.8, 57.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[101,196]

1-Tosylpyrrolidin-3-on



2-73

$C_{11}H_{13}NO_3S$
 $M = 239,0616 \text{ g/mol}$

19.4 mg (81.1 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-52** wurden in 0.81 mL Chloroform gelöst. Dazu wurden nacheinander 2.44 mg (4.05 μmol , 5 mol%) $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und 2.54 mg (4.05 μmol , 5 mol%) Chloro[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden]gold(I) zugegeben und die Reaktion wurde für 12 h auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 7/3) wurden 11.1 mg (46.4 μmol , 57%) von Verbindung **2-73** erhalten.

Charakterisierung

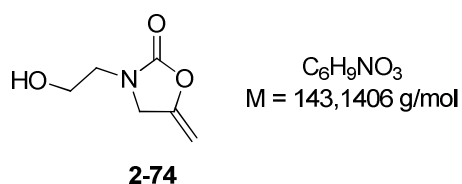
DC: $R_f = 0.11$ (PE/EA 8/2) [CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 208.4, 144.6, 131.9, 130.2, 128.1, 53.8, 45.1, 37.3, 21.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[108]

3-(2-Hydroxyethyl)-5-methylenoxazolidin-2-on



25.3 mg (127 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-46** wurden in 2.5 mL CH_2Cl_2 gelöst. Dazu wurden nacheinander 3.82 mg (6.35 μmol , 5 mol%) $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und 3.14 mg (6.35 μmol , 5 mol%) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ zugegeben und die Reaktion wurde für 12 h auf 40°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 1/2) wurden 11.8 mg (82.4 μ mol, 65%) von Verbindung **2-74** erhalten.

Charakterisierung

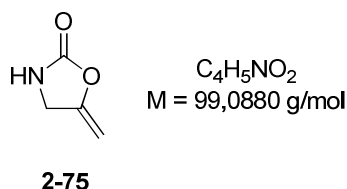
DC: $R_f = 0.17$ (PE/EA 1/3) [KMnO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 4.74 (q, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.30 – 4.27 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 2.34 (s, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 156.4, 149.4, 86.7, 60.7, 49.4, 46.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[120]

5-Methylenoxazolidin-2-on



36.1 mg (233 μ mol, 1.0 Äq.) von Verbindung **2-49** wurden in 2.3 mL CH₂Cl₂ gelöst. Dazu wurden nacheinander 7.00 mg (11.6 μ mol, 5 mol%) Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] und 5.75 mg (11.6 μ mol, 5 mol%) AuCl(PPh₃) zugegeben und die Reaktion wurde für 24 h auf 40°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 1/1) wurden 12.1 mg (122 μ mol, 52%) von Verbindung **2-75** erhalten.

Charakterisierung

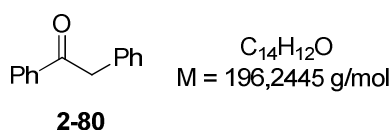
DC: $R_f = 0.29$ (PE/EA 1/1) [KMnO₄]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 6.47 (bs, 1H), 4.75 (ddd, *J* = 5.9, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 4.30 – 4.29 (m, 1H), 4.24 – 4.23 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 157.8, 151.5, 87.0, 44.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[197]

1,2-Diphenylethanon



48.9 mg (270 μmol, 1.0 Äq.) Diphenylacetylen wurden in 0.5 mL einer Mischung aus 1,4-Dioxan/H₂O (2/1) gelöst. Dazu wurden nacheinander 8.26 mg (13.7 μmol, 5 mol%) Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] und 8.52 mg (13.7 μmol, 5 mol%) Chloro[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2yliden]gold(I) zugegeben und die Reaktion wurde für 36 h auf 120°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 9/1) wurden 51.3 mg (261 μmol, 95%) von Verbindung **2-80** als Öl erhalten.

Charakterisierung

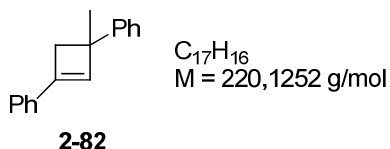
DC: *R_f* = 0.28 (PE/Et₂O 9/1) [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 8.06 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 4.33 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] = 197.7, 136.7, 134.7, 133.2, 129.6, 128.8, 128.7, 128.7, 127.0, 45.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[198]

(3-Methylcyclobut-1-en-1,3-diyl)dibenzen



14.0 μL (134 μmol , 1.0 Äq.) Phenylacetylen und 34.8 μL (268 μmol , 2.0 Äq.) Isopropenylbenzol wurden in 1.9 mL CH_2Cl_2 gelöst. Dazu wurden nacheinander 1.21 mg (2.01 μmol , 2 mol%) $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ und 1.42 mg (2.01 μmol , 2 mol%) XPhosAuCl zugegeben und die Reaktion wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ CH_2Cl_2 97/3) wurden 13.6 mg (61.7 μmol , 46%) von Verbindung **2-82** als farbloses Öl erhalten.

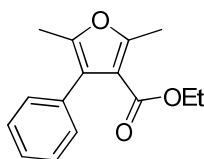
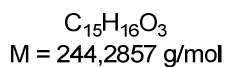
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.34$ (PE/ CH_2Cl_2 95/5) [UV]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.46 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.35 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.98 (q, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.68 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 147.8, 144.0, 134.9, 133.9, 128.5, 128.3, 127.9, 126.0, 125.8, 124.7, 46.1, 44.4, 27.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[123]

Ethyl-2,5-dimethyl-4-phenylfuran-3-carboxylat**2-64**

30.8 mg (126 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-63** wurden unter Stickstoffatmosphäre in 630 μL Dichlormethan gelöst. Zur Lösung wurden nacheinander 6.09 mg (2.52 μmol , 2 mol%) von Verbindung **2-92** und 1.25 mg (2.52 μmol , 2 mol%) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ gegeben. Die Reaktion wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 98/2) wurden 13.7 mg (56.1 μmol , 44%) von Verbindung **2-64** erhalten.

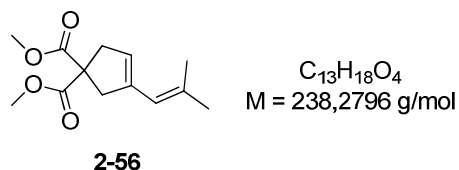
Charakterisierung

DC: $R_f = 0.51$ (PE/ Et_2O 9/1) [CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 164.4, 157.5, 147.2, 133.4, 130.1, 127.7, 126.9, 121.5, 113.7, 59.8, 14.1, 14.0, 11.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[115]

Dimethyl-3-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclopent-3-en-1,1-dicarboxylat

31.0 mg (130 μmol , 1.0 Äq.) von Verbindung **2-64** wurden unter Stickstoffatmosphäre in 650 μL Dichlormethan gelöst. Zur Lösung wurden nacheinander 6.28 mg (2.60 μmol , 2 mol%) von Verbindung **2-92** und 1.29 mg (2.60 μmol , 2 mol%) $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ gegeben. Die Reaktion wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ Et_2O 95/5) wurden 26.7 mg (112 μmol , 86%) von Verbindung **2-56** erhalten.

Charakterisierung

DC: $R_f = 0.41$ (PE/ Et_2O 8/2) [CAM]

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 5.72 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.73 – 3.72 (m, 6H), 3.18 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ [ppm] = 172.7, 138.8, 135.7, 124.5, 120.7, 59.4, 52.9, 43.4, 40.4, 27.3, 19.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[199]

4. Anhang

4.1 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
ACN	Acetonitril
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
APLI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization, engl. Für Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck
Aq	wässrige Lösung
atm.	Atmosphärendruck
ATR	Attenuated Total Reflection, engl. Für abgeschwächte Totalreflexion
Äq.	Äquivalente
BAIB	(Diacetoxyiodo)benzol
ber.	berechnet
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
brsm.	based on recovered starting material, engl. für basierend auf reisolierem Edukt
bzw.	beziehungsweise
cH	Cyclohexan
CHMO	Cyclohexanonmonooxygenase
CSA	Camphersulfonsäure
d	day engl. für Tag
DBPO	Dibenzoylperoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatografie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin

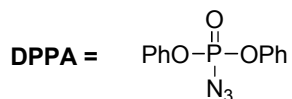
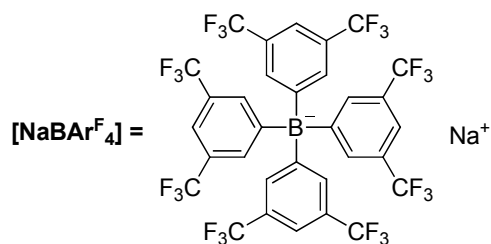
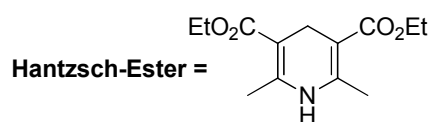
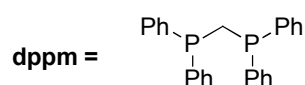
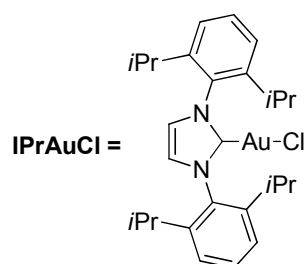
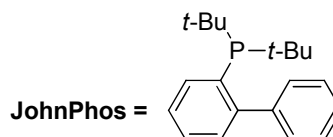
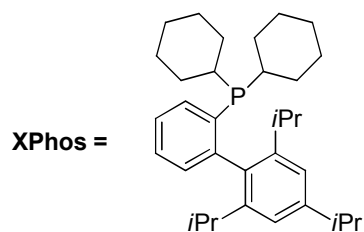
Abkürzungsverzeichnis

DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-Aminopyridin
DMECZ	3,6-Dimethyl-9-ethylcarbazol
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppm	Bis(diphenylphosphino)methan
EA	Ethylacetat
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
EI	Electron Impact Ionization, engl. für Elektronen-Stoß-Ionisation
epPCR	error prone polymerase chain reaction
ESI	Electron Spray Ionization, engl. für Elektronen-Spray-Ionisation
et al.	et alia, lat. für und andere
Et ₂ O	Diethylether
h	hour engl. für Stunde
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorphosphat
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography, engl. für Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry, engl. für hochaufgelöste Massenspektroskopie
Hz	Hertz
<i>i</i> PrOH	2-Propanol
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
LA	<i>Lewis</i> -Säure
Lit.	Literatur
LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry, engl. für niederaufgelöste Massenspektroskopie
MeOH	Methanol
min	Minuten

Abkürzungsverzeichnis

MOMCl	Methylchlormethylether
[NaBAr ^F ₄]	Natrium-(tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NEt ₃	Triethylamin
NMI	<i>N</i> -Methylimidazol
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance, eng. für Kernspinresonanz-Spektroskopie
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
p.a.	per analysis, engl. für zur Analyse
PE	Petrolether
PG	Protection group, engl. für Schutzgruppe
pTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
<i>quant.</i>	quantitative Ausbeute
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBTA	Tris(benzyltriazolylmethyl)amin
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-yl)oxyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFMSA	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIP	Triisopropylsilan
TOAC	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-4-amino-4-carbonsäure
wt%	Gewichtsprozent

4.2 Strukturen verwendeter Liganden und Reagenzien



4.3 Literaturverzeichnis

- [1] a) R. A. Shenvi, D. P. O'Malley, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530–541; b) M. Nahmany, A. Melman, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1563–1572.
- [2] M. Nič, J. Jiráť, B. Košata, A. Jenkins, A. McNaught, *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, IUPAC, Research Triangle Park, NC, **2009**.
- [3] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, Hoboken, N.J., **2007**.
- [4] a) A. E. Goetz, T. K. Shah, N. K. Garg, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 34–45; b) C. A. Kuttruff, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 419–432; c) M. P. Lisboa, G. B. Dudley, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16146–16168; d) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *PNAS* **2004**, *101*, 11929–11936; e) M. Passiniemi, A. M. Koskinen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2641–2659.
- [5] a) K. M. Koeller, C.-H. Wong, *Nature* **2001**, *409*, 232–240; b) J. González-Sabín, R. Morán-Ramallal, F. Rebolledo, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5321–5335; c) P. Domínguez de María, C. A. García-Burgos, G. Bargeman, R. W. van Gemert, *Synthesis* **2007**, 1439–1452; d) S. Sen, J. E. Puskas, *Molecules* **2015**, *20*, 9358–9379; e) M. K. Turner, *Trends Biotechnol.* **1995**, *13*, 253–258; f) M. Alfaro Blasco, H. Gröger, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5539–5546; g) G. A. Applegate, D. B. Berkowitz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1619–1632; h) O. Verho, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996–4009.
- [6] Z. G. Chen, R. X. Tan, M. Huang, *Process Biochem.* **2010**, *45*, 415–418.
- [7] M. T. Reetz, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5767–5778.
- [8] a) K. L. Tee, T. S. Wong, *Biotech. Adv.* **2013**, *31*, 1707–1721; b) T.-W. Wang, H. Zhu, X.-Y. Ma, T. Zhang, Y.-S. Ma, D.-Z. Wei, *Mol. Biotechnol.* **2006**, *34*, 55–68.
- [9] M. T. Reetz, B. Brunner, T. Schneider, F. Schulz, C. M. Clouthier, M. M. Kayser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075–4078.
- [10] a) J. Duschmalé, Y. Arakawa, H. Wennemers, B. List (Eds.), K. Maruoka (Eds.) *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis. Peptide Catalysis, Kapitel 2.3.7*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, **2012**; b) E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812; c) M. W. Giuliano, S. J. Miller, *Top. Curr. Chem.* **2015**, 1–45; d) B. Lewandowski, H.

- Wennemers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *22*, 40–46; e) S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 601–610; f) H. Wennemers, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12036–12041.
- [11] a) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5207–5211; b) S. Colonna, H. Molinari, S. Banfi, S. Juliá, J. Masana, A. Alvarez, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1635–1641; c) S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1317–1324; d) S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 929–931; e) D. R. Kelly, S. M. Roberts, *Biopolymers* **2006**, *84*, 74–89.
- [12] a) M. E. Lasterra-Sánchez, U. Felfer, P. Mayon, S. M. Roberts, S. R. Thornton, C. J. Todd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 343–348; b) A. N. Augustyn, Jan, B. C. B. Bezuidenhoudt, D. Ferreira, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2651–2660.
- [13] M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871–1874.
- [14] F. Kolundzic, M. N. Noshi, M. Tjandra, M. Movassaghi, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9104–9111.
- [15] F. Formaggio, M. Bonchio, M. Crisma, C. Peggion, S. Mezzato, A. Polese, A. Barazza, S. Antonello, F. Maran, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, J. Kamphuis, R. M. Vitale, M. Saviano, E. Benedetti, C. Toniolo, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 84–93.
- [16] a) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496–6502; b) M. B. Fierman, D. J. O'Leary, W. E. Steinmetz, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6967–6971.
- [17] C. A. Lewis, A. Chiu, M. Kubryk, J. Balsells, D. Pollard, C. K. Esser, J. Murry, R. A. Reamer, K. B. Hansen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16454–16455.
- [18] K. S. Griswold, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8869–8875.
- [19] M. Sanchez-Roselló, A. L. A. Puchlopek, A. J. Morgan, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1774–1782.
- [20] a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1574–1585; b) C. Chatgililoglu, *Res. Chem. Intermed.* **1993**, *19*, 755–775.
- [21] X. Sun, H. Lee, S. Lee, K. L. Tan, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 790–795.
- [22] E. F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 129–161.

- [23] a) P. Patschinski, C. Zhang, H. Zipse, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8348–8357; b) E. Larionov, H. Zipse, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 601–619; c) M. Baidya, F. Brotzel, H. Mayr, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1929–1935.
- [24] a) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412–420; b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542–547; c) J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492–1493; d) J. C. Ruble, J. Tweddell, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794–2795; e) B. Tao, J. C. Ruble, D. A. Hoic, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5091–5092.
- [25] a) C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7479–7483; b) J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230–7231.
- [26] a) T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, H. Schedel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890–12895; b) T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3169–3170; c) H. Takeuchi, K. Mishiro, Y. Ueda, Y. Fujimori, T. Furuta, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6177–6180; d) Y. Ueda, W. Muramatsu, K. Mishiro, T. Furuta, T. Kawabata, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8802–8805.
- [27] J. D. Crowley, D. A. Leigh, P. J. Lusby, R. T. McBurney, L.-E. Perret-Aebi, C. Petzold, A. M. Z. Slawin, M. D. Symes, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15085–15090.
- [28] a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922; b) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121; c) M. García-Melchor, A. A. C. Braga, A. Lledós, G. Ujaque, F. Maseras, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626–2634; d) M. Karak, L. C. A. Barbosa, G. C. Hargaden, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 53442–53466; e) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [29] A. Wetzel, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354–7358.
- [30] W.-H. Chiou, Y.-H. Lin, G.-T. Chen, Y.-K. Gao, Y.-C. Tseng, C.-L. Kao, J.-C. Tsai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3562–3564.
- [31] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [32] a) D. R. HOWTON, *J. Org. Chem.* **1945**, *10*, 277–282; b) P. R. Krishna, A. Sreeshailam, R. Srinivas, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9657–9672; c) J. Wang, P. Li, P. Y. Choy, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 917–925.

- [33] a) H. Cao, X.-H. Zhu, D. Wang, Z. Sun, Y. Deng, X.-F. Hou, D. Zhao, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 27–33; b) S. T. Kadam, S. S. Kim, *Synthesis* **2008**, 3307–3313; c) P. Lozano, T. de Diego, C. Mira, K. Montague, M. Vaultier, J. L. Iborra, *Green Chem.* **2009**, *11*, 538–542; d) N. Lu, W.-H. Chang, W.-H. Tu, C.-K. Li, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7227–7229; e) Y. Okuno, S. Isomura, T. Kamakura, F. Sano, K. Tamahori, T. Goto, T. Hayashida, Y. Kitagawa, A. Fukuhara, K. Takeda, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 1711–1715; f) M. Päiviö, D. Mavrynsky, R. Leino, L. T. Kanerva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1452–1457; g) G. Xu, Y. Chen, J. Wu, Y. Cheng, L. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1373–1378.
- [34] a) C. O Dálaigh, S. A. Corr, Y. Gun'ko, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4329–4332; b) S. M. Mantovani, L. G. Oliveira, A. J. Marsaioli, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1484–1489; c) Z. Houiene, M. Merabet-Khelassi, N. Bouzemi, O. Riant, L. Aribi-Zouiouèche, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 290–296.
- [35] D. J. Berry, C. V. DiGiovanna, S. S. Metrick, R. Murugan, *ARKIVOC* **2001**, *i*, 201–226.
- [36] a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154; b) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 304–305; c) R. B. Merrifield, *Science* **1965**, *150*, 178–185; d) R. B. Merrifield, J. M. Stewart, *Nature* **1965**, *207*, 522–523.
- [37] a) D. Sarantakis, J. Teichman, E. L. Lien, R. L. Fenichel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1976**, *73*, 336–342; b) W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788–798; c) E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606–631; d) N. L. Benoiton, *Chemistry of peptide synthesis*, Taylor & Francis/CRC Press, Boca Raton, **2006**; e) G. A. Grant, *Synthetic peptides. A user's guide*, W.H. Freeman, New York, **1992**; f) J. Howl, *Peptide synthesis and applications*, Humana Press, Totowa, New York, **2005**.
- [38] Novabiochem, *Peptide Synthesis*, Katalog, **2012/13**.
- [39] a) S.-C. Li, N. K. Goto, K. A. Williams, C. M. Deber, *PNAS* **1996**, *93*, 6676–6681; b) L. Piela, G. Némethy, H. A. Scheraga, *Biopolymers* **1987**, *26*, 1587–1600; c) D. N. Woolfson, D. H. Williams, *FEBS Lett.* **1990**, *277*, 185–188.
- [40] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.

- [41] a) A. A. H. A. Fuaad, F. Azmi, M. Skwarczynski, I. Toth, *Molecules* **2013**, *18*, 13148–13174; b) E. Haldón, M. C. Nicasio, P. J. Pérez, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528–9550; c) C. O. Kappe, E. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280–1290; d) D. Pasini, *Molecules* **2013**, *18*, 9512–9530; e) B. Schulze, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522–2571; f) J. Totobenazara, A. J. Burke, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2853–2859.
- [42] a) W. Tang, M. L. Becker, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7013–7039; b) N. Majumder, *IJRPC* **2014**, *4*, 854–862; c) H. Li, R. Aneja, I. Chaiken, *Molecules* **2013**, *18*, 9797–9817.
- [43] A. L. Möller, *Masterarbeit, Bergische Universität Wuppertal* **2015**.
- [44] B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1977–1980.
- [45] a) G. B. Fields, R. L. Noble, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, *35*, 161–214; b) L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404–3409.
- [46] a) T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855; b) P. S. Donnelly, S. D. Zanatta, S. C. Zammit, J. M. White, S. J. Williams, *Chem. Commun.* **2008**, 2459–2461.
- [47] a) C. Shao, X. Wang, Q. Zhang, S. Luo, J. Zhao, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6832–6836; b) L.-Y. Wu, Y.-X. Xie, Z.-S. Chen, Y.-N. Niu, Y.-M. Liang, *Synlett* **2009**, 1453–1456; c) M. Xu, C. Kuang, Z. Wang, Q. Yang, Y. Jiang, *Synthesis* **2011**, 223–228.
- [48] A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436–5441.
- [49] a) T. Bavaro, S. Rocchietti, D. Ubiali, M. Filice, M. Terreni, M. Pregnotato, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1967–1975; b) T. Rodríguez-Pérez, S. Fernández, S. Martínez-Montero, T. González-García, Y. S. Sanghvi, V. Gotor, M. Ferrero, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1736–1744.
- [50] a) A. Arnaud, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1888**, *106*, 1011–1014; b) A. Arnaud, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1888**, *107*, 1162–1167; c) H. Renata, Q. Zhou, G. Dünstl, J. Felding, R. R. Merchant, C.-H. Yeh, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1330–1340; d) H. Renata, Q. Zhou, P. S. Baran, *Science* **2013**, *339*, 59–63.
- [51] a) M. P. Goeldner, C. G. Hirth, B. Rossi, G. Ponzio, M. Lazdunski, *Biochemistry* **1983**, *22*, 4685–4690; b) H. Hallaq, M. Heller, R. Panet, Y. Eilam,

- Biochem. Pharmacol.* **1991**, *41*, 509–519; c) B.-C. Hong, S. Kim, T.-S. Kim, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2711–2715; d) P. H. Johnson, R. P. Walker, S. W. Jones, *Mol. Cancer Ther.* **2002**, *1*, 1293–1304.
- [52] C. Mannich, G. Siewert, *Chem. Ber.* **1942**, *75*, 737–933.
- [53] a) M. S. Reddy, H. Zhang, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 725–741; b) H. Zhang, M. Sridhar Reddy, S. Phoenix, P. Deslongchamps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1272–1275.
- [54] a) S. N. Sehgal, H. Baker, C. Vezina, *J. Antibiotics* **1975**, *28*, 721–726; b) K. Singh, S. Sun, C. Vezina, *J. Antibiotics* **1979**, *32*, 630–645; c) R. T. Abraham, *Cell* **2002**, *111*, 9–12; d) S. Ayral-Kaloustian, J. Gu, J. Lucas, M. Cinque, C. Gaydos, A. Zask, I. Chaudhary, J. Wang, L. Di, M. Young, M. Ruppen, T. S. Mansour, J. J. Gibbons, K. Yu, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 452–459; e) H. Kessler, R. Haessner, W. Schüler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 177; f) J. B. McAlpine, S. J. Swanson, M. Jackson, D. N. Whittern, *J. Antibiotics* **1991**, *44*, 688–690; g) S. N. Sehgal, *Clin. Biochem.* **1998**, *31*, 335–340.
- [55] J. Gu, M. E. Ruppen, P. Cai, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3945–3948.
- [56] a) T. Storz, J. Gu, B. Wilk, E. Olsen, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5511–5515; b) R. Tong, J. Cheng, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2234–2239.
- [57] a) J. Govan, Y. Gun'ko, *Nanomaterials* **2014**, *4*, 222–241; b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666–1688; c) S. Itsuno, M. M. Parvez, N. Haraguchi, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1942–1949; d) R. Mrówczyński, A. Nan, J. Liebscher, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5927–5952; e) C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericàs, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1173–1188; f) P. Salvadori, D. Pini, A. Petri, *Synlett* **1999**, 1181–1190.
- [58] D. R. Prudhomme, Z. Wang, C. J. Rizzo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8257–8260.
- [59] a) J. M. Herrmann, B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7017–7027; b) K. Lam, I. E. Markó, *Chem. Commun.* **2009**, 95–97.
- [60] Z. Wang, D. R. Prudhomme, J. R. Buck, M. Park, C. J. Rizzo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5969–5985.
- [61] D. Rackl, V. Kais, P. Kreitmeier, O. Reiser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2157–2165.
- [62] a) R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 245–251; b) L. de Luca, G. Giacomelli, S. Masala, A. Porcheddu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4999–

- 5001; c) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. ten Brink, A. Dijkman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774–781; d) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051–1071; e) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979–1993; f) C. Zhu, Y. Wei, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 313–320.
- [63] a) C.-M. Che, V. K.-Y. Lo, C.-Y. Zhou, J.-S. Huang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950–1975; b) A. L. Faria, T. O. C. Mac Leod, V. P. Barros, M. D. Assis, *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 895–906.
- [64] K. Heinze, A. Reinhart, *Dalton Trans.* **2008**, 469–480.
- [65] a) B. J. Litter, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391–1396; b) P. D. Rao, S. Dhanalekshmi, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7323–7344.
- [66] a) G. T. Copeland, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784–6785; b) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496–6502; c) E. R. Jarvo, G. T. Copeland, N. Papaioannou, P. J. Bonitatebus, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11638–11643; d) E. R. Jarvo, C. A. Evans, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5522–5527; e) E. R. Jarvo, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9773–9779; f) M. M. Vasbinder, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2824–2827.
- [67] a) V. Barbier, F. Couty, David, Olivier R. P., *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3679–3688; b) V. D'Elia, Y. Liu, H. Zipse, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1527–1533.
- [68] M. C. de Souza, L. F. Pedrosa, G. S. Cazagrande, V. F. Ferreira, Neves, Maria G P M S, Cavaleiro, José A S, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 628–633.
- [69] O. I. Bol'shakov, I. O. Lebedyeva, A. R. Katritzky, *Synthesis* **2012**, *44*, 2926–2932.
- [70] a) A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 636–658; b) A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614–635; c) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; d) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; e) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.
- [71] a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; b) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; c) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271–2296; d) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333–346; e) R. A.

- Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382–5391; f) S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**, 3183–3204; g) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657–1712; h) P. Klahn, S. F. Kirsch, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 649–652; i) I. Braun, A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1902–1907; j) L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953–965; k) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864–876; l) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902–912; m) Y.-M. Wang, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889–901; n) D.-H. Zhang, X.-Y. Tang, M. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 913–924; o) Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. T. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.* **2009**, 5075–5087.
- [72] V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4338–4386.
- [73] V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268–4315.
- [74] a) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Molecules* **2011**, *16*, 7815–7843; b) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221; c) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925–938; d) D. Garayalde, C. Nevado, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 767–780; e) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775; f) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462; g) Y. Zhang, T. Luo, Z. Yang, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489–503.
- [75] S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. Lalonde, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991–5994.
- [76] a) H. Schmidbaur, A. Schier, *Z. Naturforsch.* **2011**, *66b*, 329–350; b) G. Fang, X. Bi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, DOI: 10.1039/c5cs00027k; c) D. Hack, P. Chauhan, K. Deckers, G. N. Hermann, L. Mertens, G. Raabe, D. Enders, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5188–5191; d) J. Liu, Z. Liu, P. Liao, L. Zhang, T. Tu, X. Bi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10618–10622; e) V. K.-Y. Lo, A. O.-Y. Chan, C.-M. Che, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6667–6680; f) Y. Ning, N. Wu, H. Yu, P. Liao, X. Li, X. Bi, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2198–2201; g) J. W. Rigoli, C. D. Weatherly, J. M. Alderson, B. T. Vo, J. M. Schomaker, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17238–17241; h) K. Sekine, A. Takayanagi, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11320–11322; i) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.

- [77] D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012–9019.
- [78] Z. Lu, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4534–4537.
- [79] A. Zhdanko, M. E. Maier, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5994–6004.
- [80] a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418; b) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475–1478.
- [81] a) D. Hueber, M. Hoffmann, B. Louis, P. Pale, A. Blanc, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3903–3907; b) E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349–3352; c) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–4565; d) E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4745–4747; e) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677–1693.
- [82] Z.-Y. Han, H. Xiao, X.-H. Chen, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182–9183.
- [83] a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010; c) T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353–9361; d) I. Dion, A. M. Beauchemin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8233–8235; e) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C.-G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175–4178; f) A. K. Mutyala, N. T. Patil, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 582–586; g) Y. Wang, H. Lu, P.-F. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1832–1844.
- [84] a) S. Gaillard, J. Bosson, R. S. Ramón, P. Nun, Slawin, Alexandra M Z, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13729–13740; b) P. Nun, S. Dupuy, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 58–61.
- [85] a) A. Gómez-Suárez, Y. Oonishi, S. Meiries, S. P. Nolan, *Organometallics* **2013**, *32*, 1106–1111; b) P. Nun, R. S. Ramón, S. Gaillard, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 7–11; c) Y. Oonishi, A. Gómez-Suárez, A. R. Martin, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9767–9771.
- [86] N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.

- [87] a) A. Buzas, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614–12615; b) A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 985–988; c) F. M. Istrate, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3181–3184; d) L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics* **2007**, *26*, 4704–4707; e) P. García-García, A. Martínez, A. M. Sanjuán, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4970–4973; f) G. Henrion, Chavas, Thomas E. J., X. Le Goff, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277–6282; g) G. Henrion, Chavas, Thomas E. J., X. Le Goff, F. Gagosz, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6397–6402; h) A. M. Jadhav, S. Bhunia, H.-Y. Liao, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1769–1771; i) A. Prechter, G. Henrion, P. Faudot dit Bel, F. Gagosz, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5059–5063; j) D. Weber, M. A. Tarselli, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733–5736; k) D. Weber, M. A. Tarselli, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5843–5846.
- [88] A. Buzas, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515–518.
- [89] a) W. Fang, M. Presset, A. Guérinot, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5439–5446; b) A. Guérinot, W. Fang, M. Sircoglou, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5848–5852; c) A. Guérinot, W. Fang, M. Sircoglou, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5960–5964; d) C. Bour, V. Gandon, *Synlett* **2015**, *26*, 1427–1436.
- [90] a) C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105–1109; b) C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1123–1127; c) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, C. Nevado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146–6148; d) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, C. Nevado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6302–6304.
- [91] X. Zeng, G. D. Frey, S. Kousar, G. Bertrand, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3056–3060.
- [92] a) I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2116–2142; b) I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2066–2090.
- [93] a) V. Lavallo, G. D. Frey, S. Kousar, B. Donnadiou, G. Bertrand, *PNAS* **2007**, *104*, 13569–13573; b) V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadiou, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224–5228; c) V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadiou, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5302–

- 5306; d) X. Zeng, G. D. Frey, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8690–8696; e) X. Zeng, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3166–3169; f) R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5674–5677; g) R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5560–5563; h) M. J. López-Gómez, D. Martin, G. Bertrand, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4483–4485; i) X. Hu, D. Martin, M. Melaimi, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13594–13597; j) D. R. Tolentino, L. Jin, M. Melaimi, G. Bertrand, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2139–2142.
- [94] a) K. Ji, Y. Zhao, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6508–6512; b) K. Ji, Y. Zhao, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6636–6640; c) D. Leboeuf, M. Gaydou, Y. Wang, A. M. Echavarren, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 759–764; d) R. Manzano, T. Wurm, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6844–6848.
- [95] S. F. Kirsch, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2360–2363.
- [96] S. F. Kirsch, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2310–2313.
- [97] C. Knapp in *Comprehensive Inorganic Chemistry II 2013*, *1*, 651–679.
- [98] S. H. Jungbauer, S. Schindler, F. Kniep, S. M. Walter, L. Rout, S. M. Huber, *Synlett* **2013**, *24*, 2624–2628.
- [99] B. Baskar, H. J. Bae, S. E. An, J. Y. Cheong, Y. H. Rhee, A. Duschek, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2605–2607.
- [100] S. Moulin, H. Dentel, A. Pagnoux-Ozherelyeva, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, J.-F. Lohier, J.-L. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17881–17890.
- [101] A. S. K. Hashmi, M. C. B. Jaimes, A. M. Schuster, F. Rominger, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394–6408.
- [102] F. C. Gozzo, S. A. Fernandes, D. C. Rodrigues, M. N. Eberlin, A. J. Marsaioli, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5493–5499.
- [103] S. Das, T. K. Kuilya, R. K. Goswami, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6467–6489.
- [104] P. W. Davies, N. Martin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293–2296.
- [105] G. A. Molander, E. P. Cormier, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2622–2626.
- [106] T. D. Montgomery, A. E. Nibbs, Y. Zhu, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3480–3483.

- [107] M. P. Huestis, L. Chan, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1338–1341.
- [108] H.-S. Yeom, E. So, S. Shin, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1764–1767.
- [109] Michael Wegener, *Aufbau komplexer carboxyclischer Strukturen durch goldkatalysierte Kaskadenreaktionen: Über die vielfältige Reaktivität hydroxylierter Allenine und Studien zur Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol*, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **2015**.
- [110] C. Bolli, J. Derendorf, C. Jenne, H. Scherer, C. P. Sindlinger, B. Wegener, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13783–13792.
- [111] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406.
- [112] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2456–2460.
- [113] V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655.
- [114] J.-J. Lian, P.-C. Chen, Y.-P. Lin, H.-C. Ting, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372–11373.
- [115] M. H. Suhre, M. Reif, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925–3927.
- [116] a) J. T. Binder, B. Crone, S. F. Kirsch, C. Liébert, H. Menz, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1636–1647; b) S. F. Kirsch, J. T. Binder, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5878–5880; c) S. F. Kirsch, J. T. Binder, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6010–6013.
- [117] N. W. Reich, C.-G. Yang, Z. Shi, C. He, *Synlett* **2006**, 1278–1280.
- [118] D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260–11261.
- [119] A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, M. Schmuck, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4595–4602.
- [120] R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023–5026.
- [121] X.-Y. Liu, Z. Guo, S. S. Dong, X.-H. Li, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12932–12945.
- [122] N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448–449.

- [123] V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292–9294.
- [124] a) L. C. Gilday, S. W. Robinson, T. A. Barendt, M. J. Langton, B. R. Mullaney, P. D. Beer, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7118–7195; b) S. B. Hakkert, M. Erdélyi, *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, *28*, 226–233; c) A. V. Jentzsch, A. Hennig, J. Mareda, S. Matile, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2791–2800.
- [125] a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253–281; b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; c) X. Fang, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185–1197; d) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153; e) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296; f) Y. Sohtome, K. Nagasawa, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7777–7789.
- [126] a) O. Coulembier, F. Meyer, P. Dubois, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 434–437; b) T. M. Beale, M. G. Chudzinski, M. G. Sarwar, M. S. Taylor, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1667–1680; c) S. H. Jungbauer, S. Schindler, E. Herdtweck, S. Keller, S. M. Huber, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13625–13636; d) S. H. Jungbauer, D. Bulfield, F. Kniep, C. W. Lehmann, E. Herdtweck, S. M. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16740–16743; e) S. M. Huber, J. D. Scanlon, E. Jimenez-Izal, J. M. Ugalde, I. Infante, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 10350–10357.
- [127] A. Bruckmann, M. A. Pena, C. Bolm, *Synlett* **2008**, 900–902.
- [128] S. H. Jungbauer, S. M. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12110–12120.
- [129] a) F. Kniep, S. H. Jungbauer, Q. Zhang, S. M. Walter, S. Schindler, I. Schnapperelle, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7166–7170; b) F. Kniep, S. H. Jungbauer, Q. Zhang, S. M. Walter, S. Schindler, I. Schnapperelle, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7028–7032.
- [130] a) S. M. Walter, F. Kniep, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7325–7329; b) S. M. Walter, F. Kniep, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7187–7191; c) F. Kniep, L. Rout, S. M. Walter, H. K. V. Bensch, S. H. Jungbauer, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9299–9301; d) F. Kniep, S. M. Walter, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1306–1310.

- [131] a) M. Kumar, J. Jasinski, G. B. Hammond, B. Xu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3113–3119; b) J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, I. Domínguez, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Science* **2012**, *338*, 1452–1455; c) W. E. Brenzovich, D. Benitez, A. D. Lackner, H. P. Shunatona, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5651–5654; d) W. E. Brenzovich, D. Benitez, A. D. Lackner, H. P. Shunatona, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519–5522.
- [132] Z. Lu, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4534–4537.
- [133] a) A. Homs, C. Obradors, D. Leboëuf, A. M. Echavarren, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 221–228; b) M. Wegener, F. Huber, C. Bolli, C. Jenne, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1328–1336; c) A. Zhdanko, M. E. Maier, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5994–6004; d) M. Wegener, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1465–1468; e) M. Jia, M. Bandini, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638–1652.
- [134] A. B. Pangborn, M. A. Giardello, R. H. Grubbs, R. K. Rosen, F. J. Timmers, *Organometallics* **1996**, *15*, 1518–1520.
- [135] S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165–168.
- [136] M. F. Lipton, C. M. Sorensen, A. C. Sadler, R. H. Shapiro, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *186*, 155–158.
- [137] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [138] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [139] G. M. Fischer, C. Jüngst, M. Isomäki-Krondahl, D. Gauss, H. M. Möller, E. Daltrozzo, A. Zumbusch, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5289–5291.
- [140] P. K. Sasmal, A. Chandrasekhar, S. Sridhar, J. Iqbal, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11074–11080.
- [141] J. P. Collman, Y. Yang, R. A. Decréau, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2855–2858.
- [142] G. M. Almiento, D. Balducci, A. Bottoni, M. Calvaresi, G. Porzi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2695–2711.
- [143] D. Bernier, A. J. Blake, S. Woodward, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4229–4232.
- [144] P. A. Greenidge, S. A. M. Mérette, R. Beck, G. Dodson, C. A. Goodwin, M. F. Scully, J. Spencer, J. Weiser, J. J. Deadman, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1293–1305.
- [145] S. Magens, M. Ertelt, A. Jatsch, B. Plietker, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 53–56.

- [146] H. Struthers, B. Spingler, T. L. Mindt, R. Schibli, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6173–6183.
- [147] L. F. Hennequin, A. P. Thomas, C. Johnstone, E. S. E. Stokes, P. A. Plé, J.-J. M. Lohmann, D. J. Ogilvie, M. Dukes, S. R. Wedge, J. O. Curwen, J. Kendrew, C. Lambert-van der Brempt, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5369–5389.
- [148] C.-T. Chen, S.-S. Weng, J.-Q. Kao, C.-C. Lin, M.-D. Jan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3343–3346.
- [149] M. Poláková, M. U. Roslund, F. S. Ekholm, T. Saloranta, R. Leino, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 870–888.
- [150] A. Sadeghi-Khomami, T. J. Forcada, C. Wilson, D. A. R. Sanders, N. R. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1596–1602.
- [151] C.-H. Wong, F. Moris-Varas, S.-C. Hung, T. G. Marron, C.-C. Lin, G. K. Wei, G. Weitz-Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8152–8158.
- [152] J. M. Manthorpe, A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Synthesis* **2005**, 3380–3388.
- [153] H. Wang, J. She, L.-H. Zhang, X.-S. Ye, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5774–5777.
- [154] S. Cheuk, E. D. Stevens, G. Wang, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 417–425.
- [155] a) M. Adinolfi, A. Iadonisi, A. Pastore, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7051–7054; b) G. Hu, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4369–4391.
- [156] R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7593–7611.
- [157] A.-T. Tran, R. A. Jones, J. Pastor, J. Boisson, N. Smith, M. C. Galan, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2593–2598.
- [158] Y. Zhou, O. Ramström, H. Dong, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5370–5372.
- [159] a) P. Padar, A. Bokros, G. Paragi, P. Forgó, Z. Kele, N. M. Howarth, L. Kovacs, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8669–8672; b) H. Busse, M. Hakoda, M. Stanley, H. Streicher, *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 159–194.
- [160] a) J. Defaye, A. Gadelle, *Carbohydr. Res.* **1975**, *42*, 373–378; b) Y. Zhou, M. Rahm, B. Wu, X. Zhang, B. Ren, H. Dong, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11618–11622.
- [161] a) I.-H. Chen, Kou, Kevin G. M., D. N. Le, C. M. Rathbun, V. M. Dong, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5013–5018; b) V. Pozsgay, L. Pannell, *Carbohydr. Res.* **1994**, *258*, 105–122.

- [162] E. V. Evtushenko, *J. Carbohyd. Chem.* **2010**, 29, 369–378.
- [163] D. Lee, M. S. Taylor, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5409–5412.
- [164] G. S. Hird, M. W. Grinstaff, *Chem. Phys. Lipids* **2002**, 120, 1–7.
- [165] a) A. Babu Kumar, R. Manetsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3551–3555; b) V. Gotor, F. Morís, *Synthesis* **1991**, 626–628; c) O. Romero, M. Filice, B. de las Rivas, C. Carrasco-Lopez, J. Klett, A. Morreale, J. A. Hermoso, J. M. Guisan, O. Abian, J. M. Palomo, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9053–9055.
- [166] a) W. Felzmann, N. Schöne, PCT/EP2012/055757; b) R. Tong, J. Cheng, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2234–2239.
- [167] C.-C. Wang, J.-C. Lee, S.-Y. Luo, S. S. Kulkarni, Y.-W. Huang, C.-C. Lee, K.-L. Chang, S.-C. Hung, *Nature* **2007**, 446, 896–899.
- [168] J. S. Yadav, R. Vishweshwar, A. R. Prasad, *Synthesis* **2006**, 22, 3888–3894.
- [169] a) E. Lee, P. McArdle, P. Browne, N. Gavin, *Carbohyd. Res.* **1989**, 191, 351–356; b) T. Sakakibara, S. Narumi, I. Matsuo, S. Okada, T. Nakamura, *Carbohyd. Res.* **2007**, 342, 2339–2353.
- [170] S. Sabir, Y. K. Rodi, K. Misbahi, D. Plusquellec, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **2010**, 9, 74–85.
- [171] P. Jütten, H.-D. Scharf, *J. Carbohyd. Chem.* **1990**, 9, 675–681.
- [172] J. Kihlberg, T. Frejd, K. Jansson, G. Magnusson, *Carbohyd. Res.* **1986**, 152, 113–130.
- [173] R. J. Abraham, M. Mobli, R. J. Smith, *Magn. Reson. Chem.* **2003**, 41, 26–36.
- [174] S. Vassiliou, M. Xeilari, A. Yiotakis, J. Grembecka, M. Pawełczak, P. Kafarski, A. Mucha, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3187–3200.
- [175] V. P. Baillargeon, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 452–461.
- [176] S. B. Mane, C.-H. Hung, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 4825–4841.
- [177] K. K. Pasunooti, J.-L. Song, H. Chai, P. Amaladass, W.-Q. Deng, X.-W. Liu, *J. Photoch. Photobiol., A* **2011**, 218, 219–225.
- [178] P. Liu, Y. Chen, J. Deng, Y. Tu, *Synthesis* **2001**, 2078–2080.
- [179] C. B. Minkenberg, L. Florusse, R. Eelkema, G. J. M. Koper, J. H. van Esch, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11274–11275.
- [180] D. K. Lavalley, Z. Xu, R. Pina, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6000–6008.
- [181] R. Shang, D.-S. Ji, L. Chu, Y. Fu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4470–4474.

- [182] Y. Kitano, T. Manoda, T. Miura, K. Chiba, M. Tada, *Synthesis* **2006**, 0405–0410.
- [183] B. Le Bourdonnec, C. W. Ajello, R. E. Dolle, US20040254156A1, **2004**.
- [184] M. J. Kurth, R. L. Beard, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4085–4088.
- [185] V. P. Baillargeon, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 452–461.
- [186] H. Menz, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, S. F. Kirsch, P. Klahn, C. Liébert, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1880–1888.
- [187] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207–222.
- [188] G. Opitz, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 122–132.
- [189] T. Kudoh, T. Mori, M. Shirahama, M. Yamada, T. Ishikawa, S. Saito, H. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4939–4947.
- [190] C. L. Paradise, P. R. Sarkar, M. Razzak, De Brabander, Jef K, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4017–4020.
- [191] J. Tummatorn, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1572–1575.
- [192] M. Maji, D. Mallick, S. Mondal, A. Anoop, S. S. Bag, A. Basak, E. D. Jemmis, *Org. Lett.* **2011**, 13, 888–891.
- [193] R. Patel, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1610–1614.
- [194] R. Varala, S. Nuvula, S. R. Adapa, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8283–8286.
- [195] K. Kitahara, T. Toma, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Org. Synth.* **2012**, 89, 480–490.
- [196] M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, F. Marini, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1349–1354.
- [197] M. Shi, Y.-M. Shen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 16–21.
- [198] Y. Su, X. Sun, G. Wu, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9808–9812.
- [199] C. Gonzalez-Rodríguez, J. A. Varela, L. Castedo, C. Saa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12916–12917.