

Synthese von Rubazonsäurederivaten & Entwicklung von Peptidkatalysatoren



Dissertation

Zur Erlangung des Grades

Dr. rer. nat.

angefertigt an der Fakultät 4, Mathematik und Naturwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

von **My Linh Tong**

geboren am 14.03.1991 in Wuppertal

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20191112-134724-9

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20191112-134724-9>]

DOI: 10.25926/1cnb-yq74

[<https://doi.org/10.25926/1cnb-yq74>]

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2015 bis Juli 2019 unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch an der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

M. L. Tong, F. Huber, E. S. Taghuo Kaptouom, T. Cellnik, S. F. Kirsch, Enhanced site-selectivity in acylation reactions with substrate-optimized catalysts on solid supports, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3086.

K. Holzschneider, M. L. Tong, F. Mohr, S. F. Kirsch, A Synthetic Route Toward Tetrazoles: The Thermolysis of Geminal Diazides, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 11725.

Weitere Veröffentlichungen der Autorin:

H. Erhardt, A. P. Häring, A. Kotthaus, M. Roggel, M. L. Tong, P. Biallas, M. Jübermann, F. Mohr, S. F. Kirsch, Geminal Diazides Derived from 1,3-Dicarbonyls: A Protocol for Synthesis. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12460.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Stefan F. Kirsch für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und für die Betreuung und Unterstützung seit Beginn meiner Bachelorarbeit danken.

Für die Anfertigung des Zweitgutachtens danke ich Prof. Dr. Fabian Mohr und für die Teilnahme an der Prüfungskommission danke ich Prof. Dr. Thorsten Benter und Prof. Dr. Nils Helge Schebb.

Ich möchte mich weiterhin bei Christine Schneidereit für die Durchführung von bürokratischen Aufgaben bedanken. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Markus Roggel und Dr. Andreas Kotthaus für die Ausbildung während des Studiums und für die hilfreichen Ratschläge während der Promotion. Für die Aufnahme der Massen- und NMR-Spektren danke ich Simone Bettinger, Ilka Polanz und Andreas Siebert.

Besonders möchte ich mich bei den Doktoranden bedanken. Zuerst möchte ich dabei Martin, Torsten, Phillip, Svenja und Krissi nennen, mit denen ich die meiste Zeit meiner Promotion zusammenarbeiten durfte. Mit Phillip und Torsten gab es viele lustige Erlebnisse schon während des Studiums und dank Krissi und Svenja gab es während der Promotion immer spannende Dinge zu bereden. Den aktuellen Doktoranden und Masteranden Freddy, Federica, Ibo, Kevin, Yase, Marcel, Fabia und Moritz möchte ich natürlich auch danken. An das gute Arbeitsklima und die schöne Zeit außerhalb des Labors werde ich mich gerne zurückerinnern. Den ehemaligen Doktoranden Michi, Flo, Angela, Andi, Hellmuth und Christian danke ich für nette Aufnahme in die Arbeitsgruppe und für die hilfreichen Tipps.

Mein Dank gilt auch allen Praktikanten (Estelle, Julien, Nofisa, Tobias, Christin, Vjoni, Moritz), die mich bei der Laborarbeit unterstützt haben.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, die viel zu groß ist, um alle namentlich zu nennen. Danke, dass ihr mich die letzten Jahre unterstützt habt. Besonders meinen Eltern, Me Long und Ba Hai, möchte ich danken. Ohne euch wäre all das nicht möglich gewesen. Euch widme ich diese Arbeit. Und nicht zu vergessen: Giang, My Loan, Kim-Thy, Jenny und Jonas.

Inhaltsverzeichnis

I	SYNTHESE VON RUBAZONSÄUREDÉRIVATEN	1
1	Einleitung	3
1.1	Rubazonsäure	3
1.1.1	Erste Synthese der Rubazonsäure	3
1.1.2	Rubazonsäure als renales Ausscheidungsprodukt des Wirkstoffes Aminophenazon	4
1.1.3	Rubazonsäure zur Stickstoffbestimmung	5
1.1.4	Synthesemethoden zur Darstellung von Rubazonsäure	5
1.2	Aufbau und Reaktivität von Diazidopyrazolonen	7
2	Aufgabenstellung	10
2.1	Stand der Forschung	10
2.2	Zielsetzung	10
3	Ergebnisse und Diskussion	12
3.1	Geminale Diazidierung von Pyrazolonen	12
3.1.1	Synthese von Pyrazolonen	12
3.1.2	Synthese der Pyrazolon Diazide	13
3.2	Synthese von symmetrischen Rubazonsäuren	14
3.2.1	Optimierung der Reaktionsbedingungen	14
3.2.2	Variieren des Reduktionsmittels	14
3.2.3	Synthese von Rubazonsäurederivaten	16
3.3	Untersuchung des Mechanismus der Rubazonsäurebildung	19
3.4	UV/VIS spektroskopische Untersuchung der Rubazonsäuren	22
3.4.1	Lösungsmittel- und pH-Abhängigkeit	22
3.4.2	UV-VIS Spektren der unterschiedlichen Rubazonsäurederivate	23
3.5	Synthese von Rubazonsäure-Polymeren	25
3.6	Thermolyse von geminalen Diazidopyrazolonen zu Tetrazolen	27
4	Zusammenfassung und Ausblick	29
II	ENTWICKLUNG VON PEPTIDKATALYSATOREN	31
1	Einleitung	33
1.1	Enzyme als Katalysatoren in der organischen Synthese	33
1.2	Peptidkatalysatoren in der organischen Synthese	35
1.2.1	Peptidkatalyse	35
1.2.2	Festphasensynthese von Peptiden	35
1.2.3	Beispiele zu Peptidkatalysierten Reaktionen	37
1.3	Peptid-gebundene Katalysatoren	39
1.4	Metallporphyrine	41
1.4.1	Allgemeines	41
1.4.2	Nicht-enzymatische Metallporphyrine als Katalysatoren	41
2	Aufgabenstellung	45
2.1	Stand der Forschung	45
2.2	Zielsetzung	47
3	Ergebnisse und Diskussion	49
3.1	Allgemeiner Aufbau von Peptidkatalysatorbibliotheken	49

3.1.1	Synthese von Alkin- und Azid-funktionalisierten Aminosäuren.....	49
3.1.2	Peptidsynthese	50
3.1.1	1,3-Dipolare Cycloaddition	52
3.2	Synthese von Metallporphyrinen.....	54
3.2.1	Syntheseplanung.....	54
3.2.2	Synthese von „Porphyrin-Aminosäuren“	55
3.2.3	Monofunktionalisierung von sym. Porphyrinen für die CuAAC-Methode	59
3.2.4	Synthese von unsym. Porphyrinen für die CuAAC-Methode	65
3.2.5	Vergleich der Eisenporphyrine in der Epoxidierung von Cholesterol (II-138).....	72
3.3	Einsatz von Metallporphyrinen in der Peptidkatalyse	74
3.3.1	Peptid-Verknüpfung durch „Porphyrin-Aminosäure“	74
3.3.2	Peptidverknüpfung mittels Cycloaddition (CuAAC)	81
3.4	Synthese von Bispyrrolidin-Katalysatoren	91
3.4.1	Syntheseplan.....	91
3.4.2	Synthese eines azidierten Bispyrrolidin-Liganden	91
3.4.3	Synthese des Eisen-Bispyrrolidin-Komplexes	96
3.4.4	Epoxidierung von Cycloocten.....	97
3.5	DMAP-Peptidkatalyse	99
3.5.1	Synthese von Festphasen-gebundenen DMAP-Peptidkatalysatoren	99
3.5.2	Benzoylierungsreaktionen mit immobilisierten DMAP-Peptidkatalysatoren	100
3.5.3	Desymmetrisierung von Cyclohexan-1,2-diol	102
3.6	TEMPO-Peptidkatalyse.....	103
3.6.1	Aufbau von TEMPO-Peptidkatalysatoren	103
3.6.2	Oxidationen mit TEMPO-Peptidkatalysatoren.....	104
4.	Zusammenfassung und Ausblick.....	108
III	EXPERIMENTELLER TEIL.....	111
1.	Allgemeine Angaben	113
2.	Synthese von Rubazonsäurederivaten.....	115
2.1	Allgemeine Synthesevorschriften	115
2.2	Synthesevorschriften	116
3.	Entwicklung von Peptidkatalysatoren	136
3.1	Synthese von Azid- und Alkin-funktionalisierten Aminosäuren.....	136
3.2	Peptidsynthese.....	139
3.3	Porphyrinsynthese	142
3.4	Metallporphyrin-katalysierte Epoxidierung	177
3.5	Synthese von Eisenbispyrrolidinen	192
3.6	DMAP-Katalyse.....	205
3.7	TEMPO-Katalyse.....	210
IV	ANHANG	215
1.	Literaturverzeichnis.....	217
2.	Abkürzungsverzeichnis	224

I Synthese von Rubazonsäurederivaten

1 Einleitung

1.1 Rubazonsäure

1.1.1 Erste Synthese der Rubazonsäure

Die Rubazonsäure I-1a (Abb. 1) wurde erstmals im Jahre 1887 von *Knorr* bei seinen Untersuchungen zur Reaktivität der Pyrazolderivate entdeckt. Er bezeichnete sie als „die Purpursäure der Pyrazolreihe“.^[1]

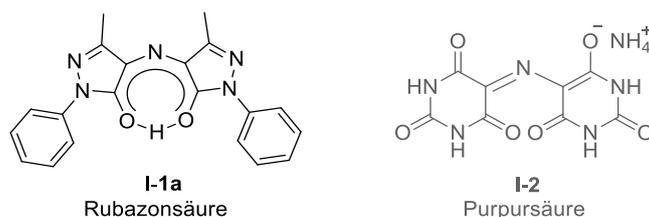
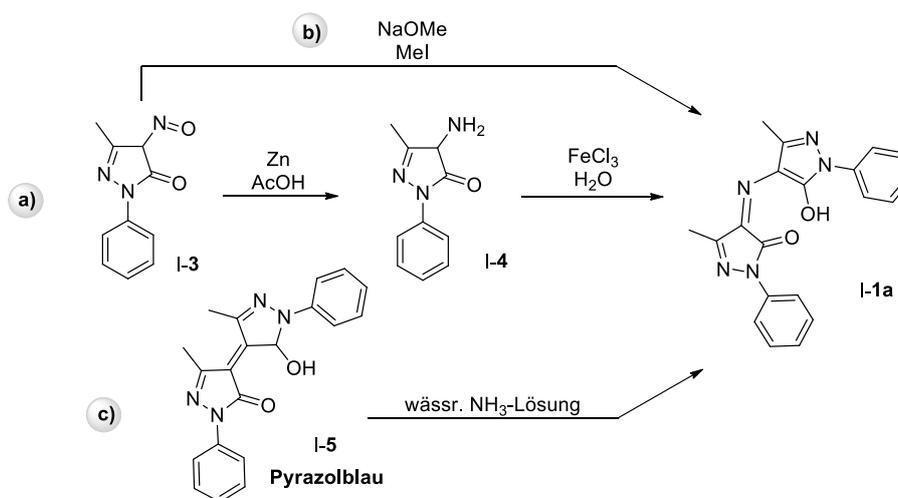


Abb. 1: Strukturen der Rubazonsäure und Purpursäure.

Knorr beschreibt drei Versuche, bei denen er die Bildung der Rubazonsäure nachweisen konnte (Schema 1). Die erste Methode ist die Reduktion des Nitrosopyrazolons I-3 mit Zink und Essigsäure und die anschließende Oxidation von Aminophenylmethylpyrazolon I-4 mit Eisen(III)chlorid. Die Rubazonsäure wurde auch erhalten, indem das Nitrosopyrazolon I-3 mit Natriummethanolat und Methyljodid umgesetzt wurde. Die dritte Variante ist das unter Rückfluss Erhitzen von Pyrazolblau (I-5) in wässriger Ammoniak-Lösung. Es wurde vermutet, dass dabei das Aminopyrazolon I-4 intermediär gebildet wird.

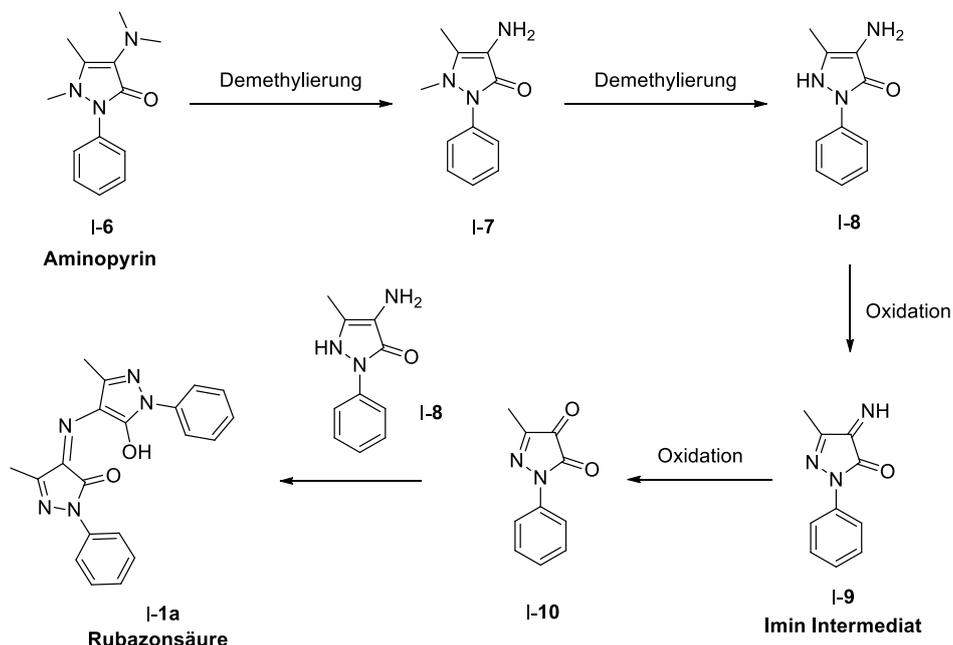


Schema 1: Erste Synthesen der Rubazonsäure nach *Knorr*.^[1]

Die Rubazonsäure ist eine rote Verbindung, die im Kristall sowie in aprotischen, unpolaren Lösungsmitteln als OH-Tautomerengemisch vorliegt. Sie besitzt eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke, die der bestimmende Faktor für die Struktur der Rubazonsäure ist.^[2] Die Kristallstruktur zeigt eine fast lineare O-H-O Bindung.^[2] Das azide Proton hat im ¹H-Kernresonanzspektrum ein charakteristisches Singulett bei ca. 17.4 ppm.

1.1.2 Rubazonsäure als renales Ausscheidungsprodukt des Wirkstoffes Aminophenazon

Im Jahre 1901 konnte ein rotes Abbauprodukt im Urin von Patienten, die Aminophenazon einnahmen, von *Jaffe* als Rubazonsäure identifiziert werden.^[3] Aminophenazon (Aminopyrin) wurde von *Ludwig Knorr* und *Friedrich Stolz* entwickelt und von 1897-1978 unter dem Namen Pyramidon® (Hoechst AG) als Schmerzmittel und Mittel gegen Fieber und Entzündungen vermarktet. Die Produktion des Medikaments wurde eingestellt, da die regelmäßige Einnahme bei einigen Patienten Agranulozytose auslöste und die Bildung von kanzerogenen Nitrosaminen im Organismus vermutet wurde.^[4]



Schema 2: Abbau von Aminophenazon zur Rubazonsäure nach *Jaffe*.^[3]

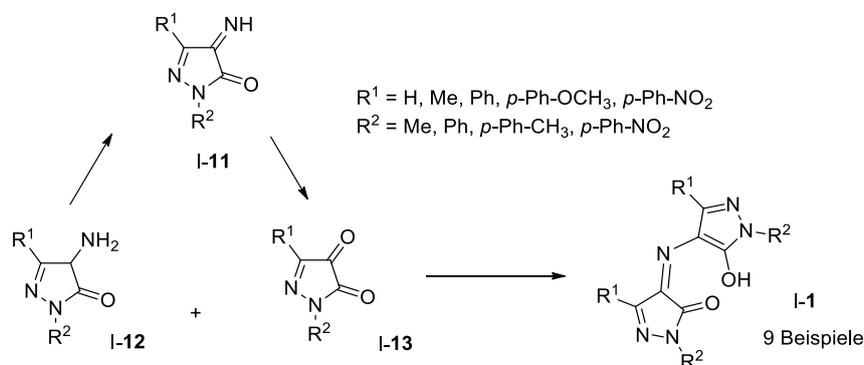
Es wurde angenommen, dass der Abbau von Aminopyrin I-6 (Schema 2) im Körper zunächst über mehrfache Demethylierungen abläuft, das Aminopyrazolon I-8 dann zum Imin und anschließend zum Diketon I-10 oxidiert wird, welches dann mit noch nicht oxidiertem Aminopyrazolon I-8 zur Rubazonsäure reagieren kann. Die Bildung des Diketons I-10 bei der Reaktion konnte von *Hänzel* experimentell nachgewiesen werden.^[5]

1.1.3 Rubazonsäure zur Stickstoffbestimmung

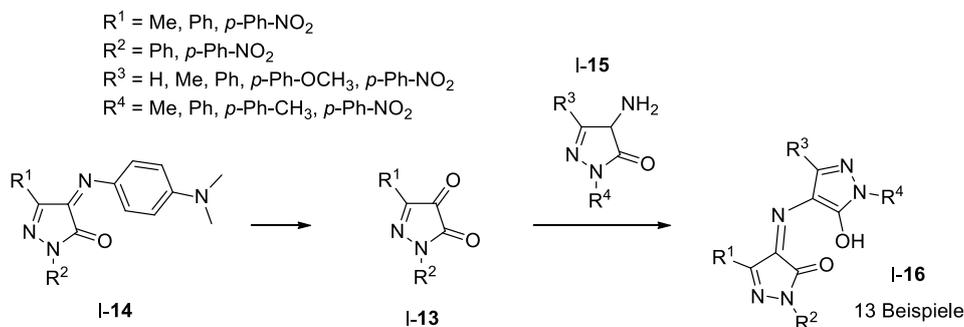
Kala entwickelte für die Bestimmung von Stickstoff in organischen Verbindungen eine modifizierte Variante der kolorimetrischen Ammoniak Bestimmung nach *Kruse* und *Mellon*^[6], und nannte diese die Rubazonsäuremethode.^[7] Diese wurde zum Beispiel für die Semi-Mikro-Bestimmung von Ammoniak in Wasser und die Ammoniak-Bestimmung im Blut eingesetzt.^[8-10]

1.1.4 Synthesemethoden zur Darstellung von Rubazonsäure

Nach den Synthesen von *Knorr* wurden noch weitere Methoden entwickelt, um die Rubazonsäure aufzubauen. *Hänsel* zum Beispiel wandelte *Knorrs* Synthese ab, indem er Wasserstoffperoxid statt Eisen(III)chlorid als Oxidationsmittel einsetzte und erzielte damit deutlich verbesserte Ausbeuten. Eine Reihe von symmetrischen Rubazonsäurederivaten I-1 konnte auf diese Weise hergestellt werden (Schema 3). Für die Synthese von unsymmetrischen Rubazonsäuren I-16 wurden die Pyrazolondione I-13 durch die saure Hydrolyse der Azomethine I-14 hergestellt und umgesetzt (Schema 4).^[5]

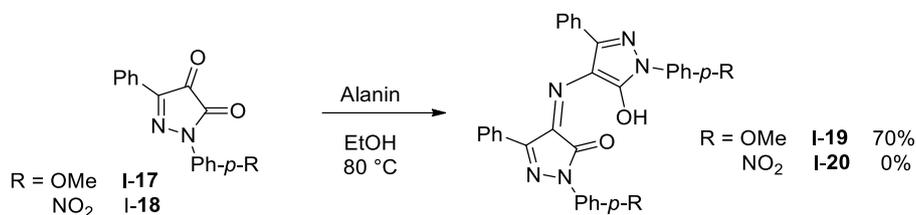


Schema 3: Synthese von sym. Rubazonsäuren nach *Hänsel*.^[5]



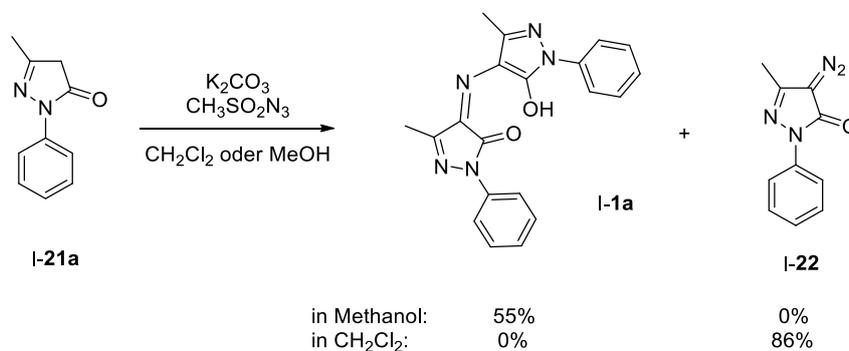
Schema 4: Synthese von unsym. Rubazonsäuren nach *Hänsel*.^[5]

Das Rubazonsäurederivat **I-19** konnte von *Aly et al.* hergestellt werden, indem das Diketon **I-17** mit Alanin in Ethanol erhitzt wurde (Schema 5). Es wurde angenommen, dass der Mechanismus analog zu dem der Bildung von Ruhemanns Purpur ausgehend von Ninhydrin zum Nachweis von Aminosäuren abläuft.^[11] Das Diketon **I-18** dagegen konnte auf diese Weise nicht umgesetzt werden.



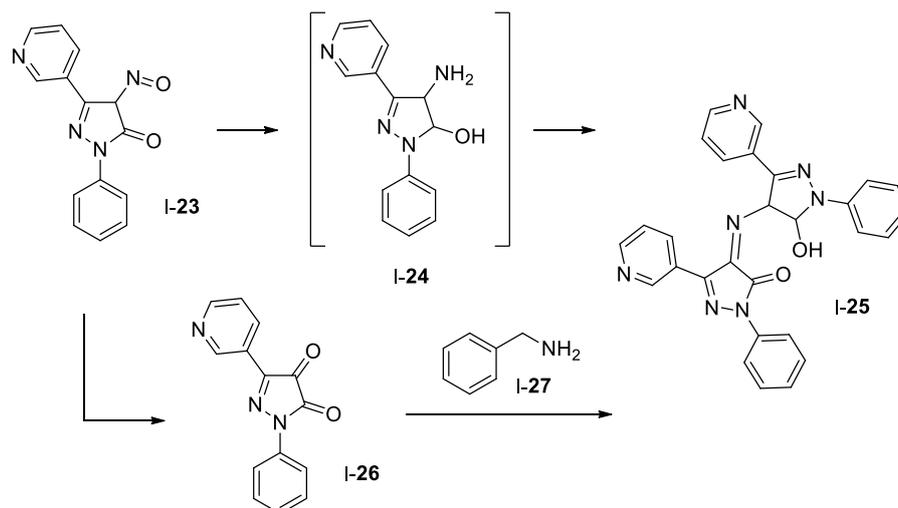
Schema 5: Rubazonsäuresynthese nach *Aly*.^[11]

Cerchiaro et al. konnten die Rubazonsäure ausgehend von 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on mit Mesylazid und Kaliumcarbonat in Methanol herstellen (Schema 6). Wurde Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet, so ist nur das Diazo-Pyrazolon **I-22** entstanden. Unter Verwendung von anderen Basen wurden in Dichlormethan kleine Mengen der Rubazonsäure gebildet.^[12]



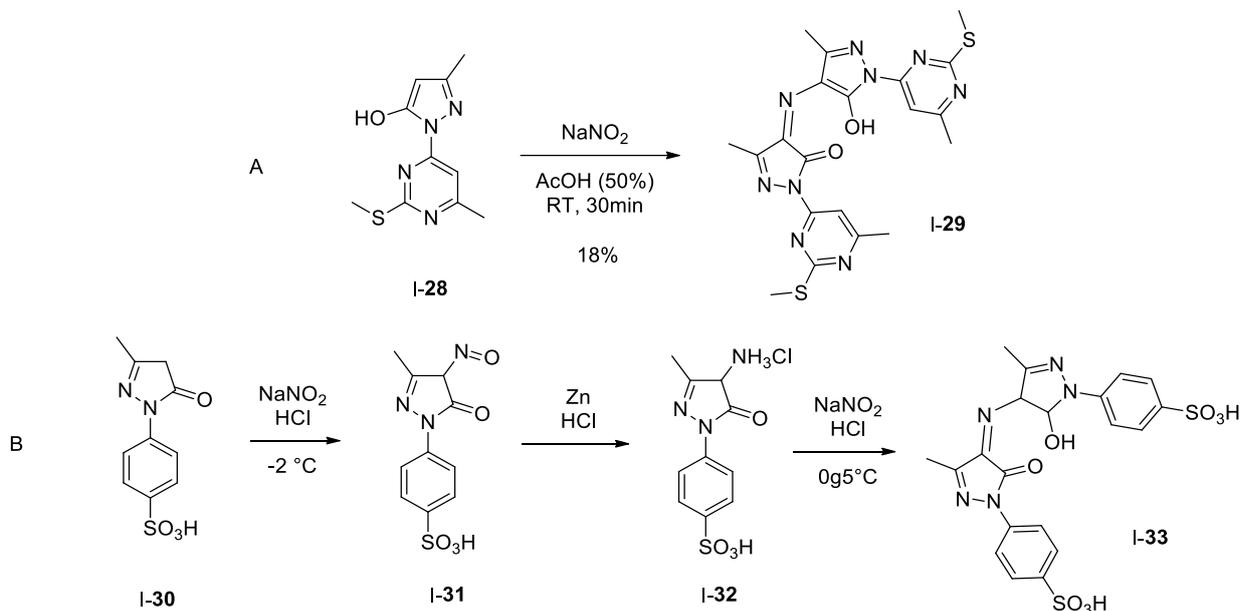
Schema 6: Synthese von Rubazonsäure und Diazopyrazolon nach *Cerchiaro et al.* (2006).^[12]

Ein neues Derivat der Rubazonsäure mit einem Pyridylrest an Position 3 konnte über zwei Syntheserouten von *Rizk et al.* hergestellt werden (Schema 7). Zum einen wurde die Synthesevorschrift nach *Knorr* verwendet und zum anderen konnte die Reaktion des Diketons **I-26** mit Benzylamin unter der Bildung von zwei Iminintermediaten durchgeführt werden.^[13]



Schema 7: Synthese der Rubazonsäure I-25 nach Rizk *et al.* (2009).^[13]

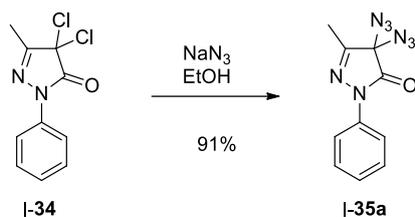
Zwei weitere Beispiele sind die Synthesen von Erkin *et al.*^[14] (Schema 8, A) und Saleem *et al.*^[15] (Schema 8, B) zur Herstellung der Rubazonsäuren I-29 und I-33, bei welchen auch das Nitrosopyrazolons als Zwischenprodukt synthetisiert wurde.



Schema 8: Synthese nach Erkin und Krutikov (2011)^[14] und Saleem *et al.* (2017)^[15].

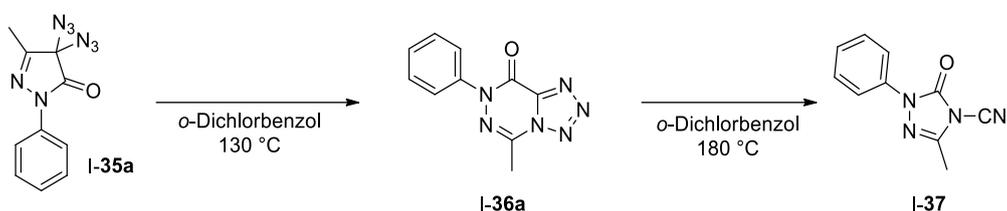
1.2 Aufbau und Reaktivität von Diazidopyrazolonen

Studien zur Synthese und Reaktivität von 4,4-Diazidopyrazolonen wurden 1976 erstmals von Landen und Moore publiziert.^[16] Für die Synthese des Diazids I-35 wurde das Dichlorid I-34 mit Natriumazid in einer Ausbeute von 91% substituiert (Schema 9).



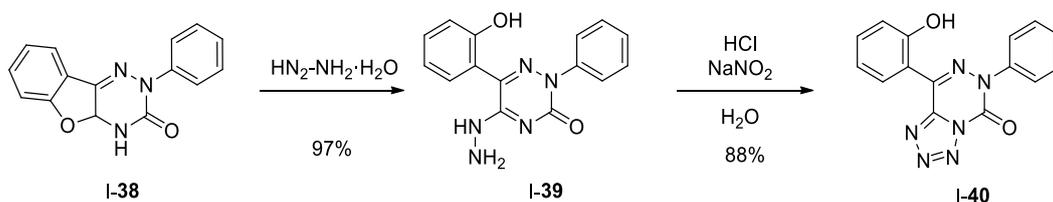
Schema 9: Synthese des Diazidopyrazolons I-35a nach *Landen* und *Moore* (1976).^[16]

Die Thermolyse des Diazids I-35 zum Tetrazoltriazinon I-36a konnte in einer Ausbeute von 98% durchgeführt werden (Schema 10). Weiterhin wurde die Folgereaktion zur *N*-Cyano-Verbindung I-37 beschrieben, jedoch konnte, zwar an dem Beispiel eines Dioxoquinolins, nachgewiesen werden, dass es sich dabei um die Diazoverbindung handelte.^[17]



Schema 10: Tetrazol Synthese nach *Landen* und *Moore*.^[16]

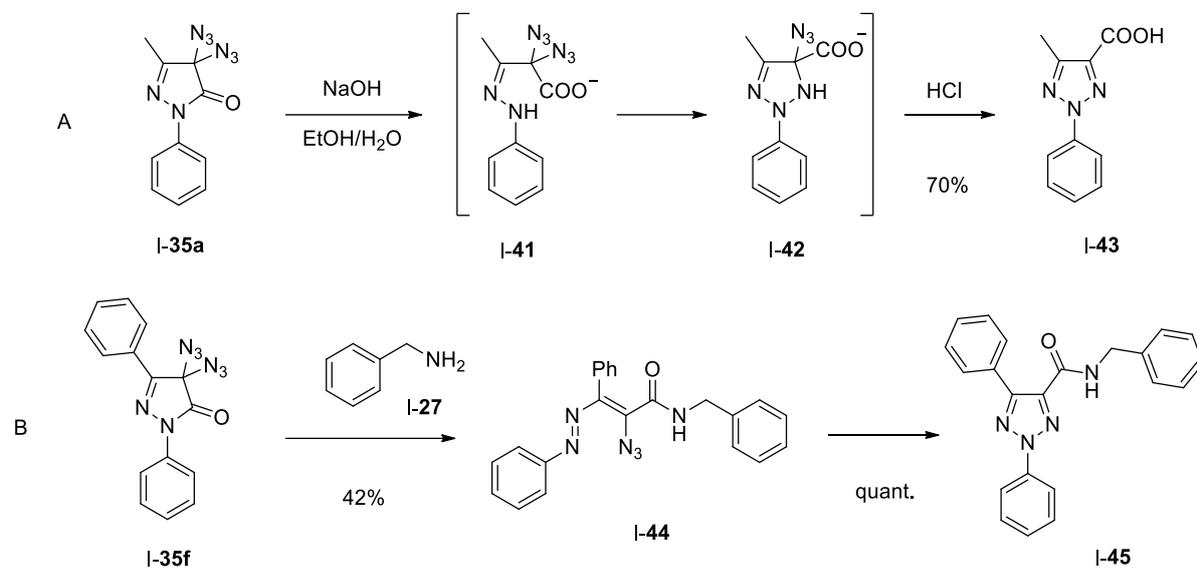
Seither wurde in der Literatur nur ein weiteres Beispiel für den Aufbau dieser Tetrazoltriazinonstrukturen vorgestellt (Schema 11), wobei es sich in dem Fall um das Regioisomer handelt. Diese Verbindungsklasse sollte aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit zu Pyrimidin Nucleobasen auf ihre biologische Aktivität untersucht werden. Die Synthese des Tetrazols I-40 verläuft über die Nitrosierung des Hydrazinderivats I-39.^[18,19]



Schema 11: Tetrazol Synthese nach *Slouka*.^[18]

Eine weitere Reaktivität des Pyrazolondiazids I-35a wurde von *Weber et al.* beschrieben (Schema 12, A). Bei der Reaktion mit Natriumhydroxid wurde das Triazol I-43 erhalten. Es wurde ein Mechanismus postuliert, bei denen die Zwischenstufen I-41 und I-42 entstehen.^[20] Jedoch vermuteten *Schmitz* und *Lutze*, dass es sich bei der Zwischenstufe eher um eine

Azovinyl-Struktur handelt, die am Beispiel der Reaktion des Diazids I-35f mit Benzylamin nachgewiesen und isoliert werden konnte (Schema 12, B).^[21]



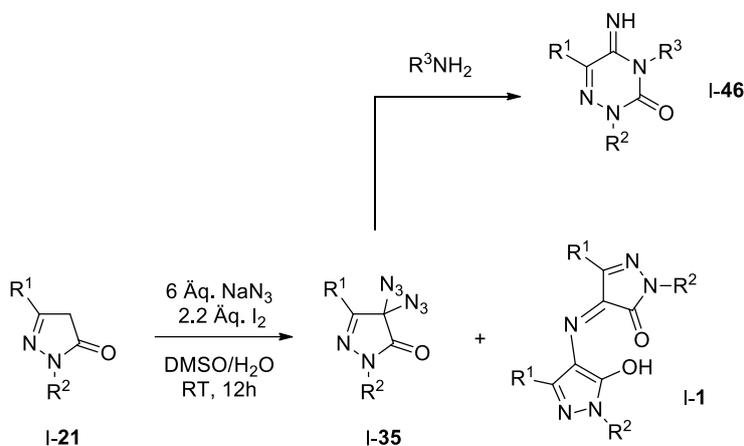
Schema 12: Triazolsynthese nach Weber^[20] und Schmitz *et al.*^[21].

2. Aufgabenstellung

2.1 Stand der Forschung

Die Synthese und Reaktivität von geminalen Diaziden ist ein großes Forschungsgebiet der Arbeitsgruppe *Kirsch*. So konnte die Diazidierung mit einer großen Substratvielfalt durchgeführt werden. Ferner wurden viele verschiedene Folgeexperimente ausgehend von geminalen Diaziden beschrieben, wie zum Beispiel die Synthese von Heterocyclen, der Aufbau von Amiden, die Deazidoalkoxylierung von Diazidomalonamiden und die Synthese von Polyamiden.^[21-30]

Während der Untersuchungen von *Kristina Holzschneider* und *Lena Leusch* zur Synthese von Triazinonen **I-46** ausgehend von Diazidopyrazolonen **I-35**, konnte bei der Diazidierungsreaktion ein Nebenprodukt isoliert werden, bei dem es sich um die Rubazonsäure **I-1** handelt (Schema 13). Diese wurde gebildet, wenn bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches gesättigte, wässrige Natriumthiosulfat-Lösung zur Entfernung des überschüssigen Iods eingesetzt wurde. Wurde das Diazid für längere Zeit mit Natriumthiosulfat gerührt, so wurde ein vollständiger Umsatz des Diazids beobachtet.



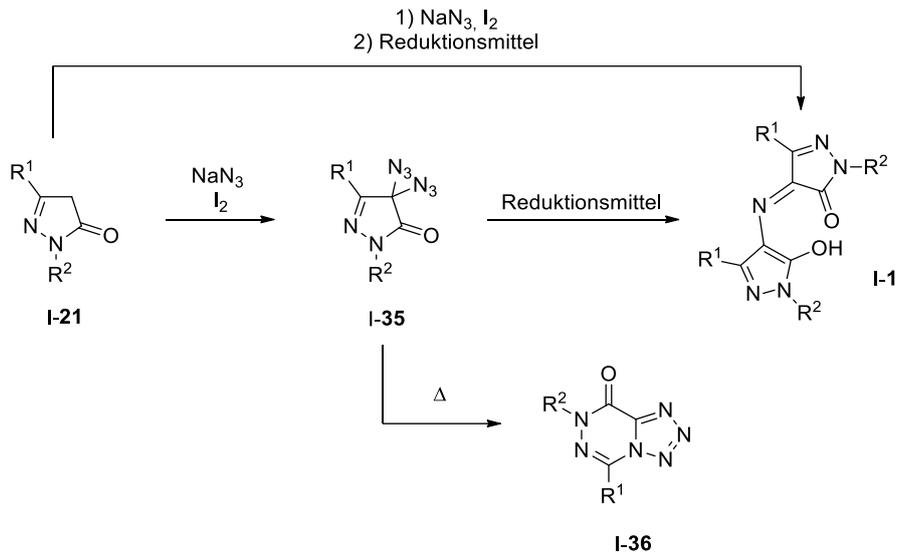
Schema 13: Untersuchungen zu Diazidopyrazolonen **I-35**.

2.2 Zielsetzung

Die Rubazonsäure ist seit mehr als 100 Jahren bekannt und viel untersucht, jedoch gibt es bisher nur wenige praktikable Synthesemethoden. Selbst die neusten Synthesen beruhen auf der ursprünglichen Reaktion von *Knorr*, die viele Vorstufen erfordert.

Die neu gefundene Reaktivität von Diazidopyrazolonen **I-35** sollte in Richtung der Rubazonsäurebildung optimiert werden. Dabei sollte der Fokus auf die Entwicklung einer

Eintopfreaktion ausgehend von den Pyrazolonen I-21 liegen, sodass die Isolierung der potentiell energiereichen Diazide I-35 nicht erforderlich ist. Die entwickelte Methode sollte dann für die Synthese neuer Rubazonsäurederivate eingesetzt werden. Weiterhin sollten Experimente zur Aufklärung des Mechanismus durchgeführt werden und die hergestellten Rubazonsäuren UV/VIS-spektroskopisch untersucht werden. Als letztes sollte die Thermolyse des Diazids I-35 zum Tetrazol I-36^[17] getestet werden.



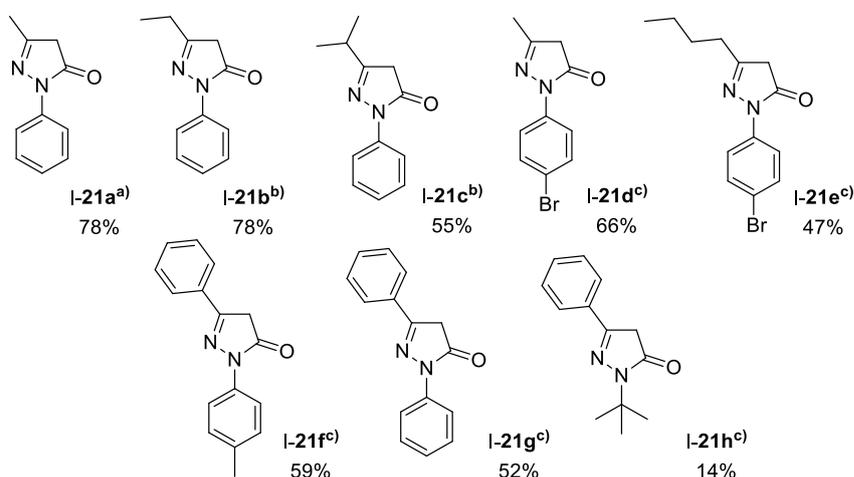
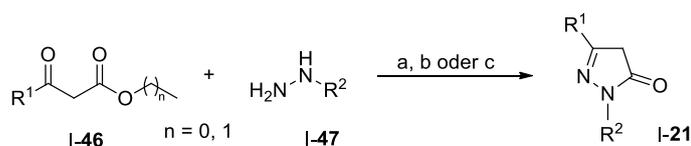
Schema 14: Aufgabenstellung.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Geminale Diazidierung von Pyrazolonen

3.1.1 Synthese von Pyrazolonen

Während einige 1*H*-Pyrazol-5(4*H*)-one **I-21** kommerziell verfügbar waren, sollte zusätzlich für die Synthese von neuen Rubazonsäurederivaten eine Reihe von Pyrazolonen hergestellt werden, die an den Positionen 1 und 3 (R^1 und R^2) variieren.

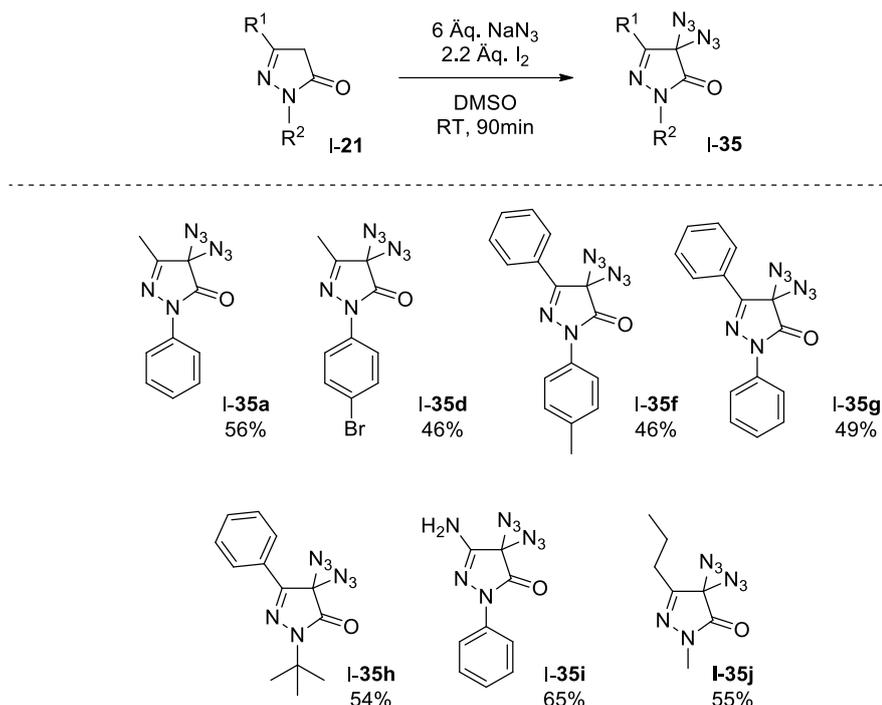


Schema 15: Synthese von **I-21**: a) 100 °C, 12h; b) EtOH, RT, 1h; c) AcOH, 120 °C, EtOH, RT, 1h.

Hierzu wurden verschiedene Hydrazine und β -Keto-carbonsäureester in einer Kondensationsreaktion nach literaturbekannten Methoden^[31-35] umgesetzt (Schema 15). Die Pyrazolone **I-21a-h** wurden mit Ausbeuten von 14-78% erhalten.

3.1.2 Synthese der Pyrazolon Diazide

Die oxidative Diazidierung der Pyrazolone, die an acht Beispielen gezeigt werden konnte, kann mit Natriumazid und Iod in DMSO oder DMSO/Wasser durchgeführt werden (Schema 16). Die Verwendung von DMSO oder einer 2:1 Mischung aus DMSO/Wasser als Lösungsmittel führte bei dieser Reaktion zum gleichen Ergebnis. Längere Reaktionszeiten führten nicht zu verbesserten Ausbeuten.



Schema. 16: Diazidierung der Pyrazolonderivate I-35.

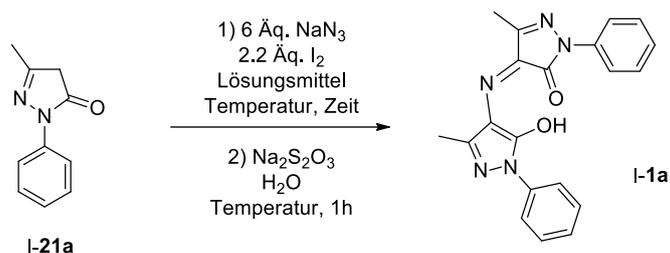
Nach der Reaktion wurde das überschüssige Iod vorsichtig mit wenig wässriger, gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung reduziert. Hierbei mussten zu große Mengen an Reduktionsmittel oder zu lange Reaktionszeiten vermieden werden, um die Bildung der Rubazonsäure möglichst gering zu halten. Auch wurde der Versuch unternommen, das Reaktionsgemisch ohne Natriumthiosulfat aufzuarbeiten, jedoch führte dies nicht zu einer Verbesserung der Ausbeute und erschwerte lediglich die Isolierung des Produkts. Bei jeder Reaktion konnten neben der Rubazonsäure auch weitere farbige Nebenprodukte beobachtet werden, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht weiter untersucht wurden. Die Diazidopyrazolone I-35 konnten mit moderaten Ausbeuten von 46-65% isoliert werden. Da die erhaltenen Ausbeuten im gleichen Bereich liegen, scheinen die unterschiedlichen Reste an den Positionen 1 und 3 keinen großen Einfluss auf die Reaktion zu haben. Es wurden keine weiteren Versuche unternommen, um die Reaktion zu optimieren.

3.2 Synthese von symmetrischen Rubazonsäuren

3.2.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Als Erstes sollten die besten Reaktionsbedingungen für die Eintopfreaktion zur Bildung der Rubazonsäure I-1a ausgehend von Pyrazolon I-21a gefunden werden. Dazu wurde die Temperatur, das Lösungsmittel und die Reaktionszeit für die Azidierung variiert (Tab. 1).

Tab. 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Synthese von Rubazonsäure I-1a.



Eintrag	Lösungsmittel	T [°C]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
1	DMSO/H ₂ O (2:1)	22	0.5	50
2	DMSO/H ₂ O (2:1)	22	1	37
3	DMSO/H ₂ O (2:1)	22	3	20
4	DMSO/H ₂ O (2:1)	0	1	0
5	DMSO/H ₂ O (2:1)	0	3	60
6	DMSO	22	0.5	80
7	DMSO	22	1	81
8	DMSO	22	1.5	78
9	DMSO	22	3	73

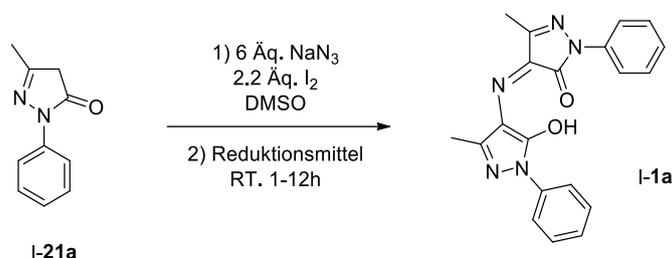
Je länger die Reaktionszeiten waren, desto schlechter wurden die Ausbeuten. Dieser Trend kann sowohl bei der Verwendung von DMSO als Lösungsmittel sowie beim Einsatz einer 2:1 Mischung von DMSO/Wasser beobachtet werden. Wurde die Reaktion bei 0 °C in DMSO/Wasser durchgeführt, so wurde nach einer Stunde noch keine Rubazonsäure gebildet, nach drei Stunden konnte jedoch eine Ausbeute von 60% erreicht werden (Tab. 1, Eintrag 4 und 5). Das beste Ergebnis lieferte die Reaktion in DMSO nach einer Stunde (Tab. 1, Eintrag 7). Aber auch bereits nach einer halben Stunde konnte eine Ausbeute von 80% erhalten werden (Tab. 1, Eintrag 6). Die Reaktionszeit nach Zugabe von Natriumthiosulfat konnte bei einer Stunde belassen werden, längeres Rühren verbesserte die Ausbeute nicht und kürzere Reaktionszeiten führten bereits zum vollständigen Umsatz des Diazids.

3.2.2 Variieren des Reduktionsmittels

Weiterhin sollte die Verwendung von weiteren Reduktionsmitteln getestet werden. So konnte bei der Zugabe von Triphenylphosphan oder Natriumborhydrid nach der Azidierung die

Produktbildung ebenfalls beobachtet werden (Tab. 2). Im Fall von Triphenylphosphan konnte nur eine niedrige Ausbeute von 22% erzielt werden und mit Natriumborhydrid konnte das Produkt nur mit Verunreinigungen erhalten werden, in einer ungefähren Ausbeute von 51%.

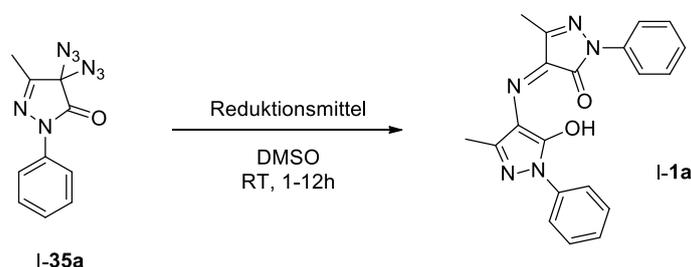
Tab. 2: Variieren des Reduktionsmittels; a) Produkt konnte nicht von Verunreinigungen getrennt werden.



Eintrag	Reduktionsmittel	Menge	Ausbeute [%]
1	Na ₂ S ₂ O ₃	Überschuss	81
2	PPh ₃	6 Äq.	22
3	NaBH ₄	5 Äq.	51 ^{a)}

Wurde das Diazid erst isoliert und danach mit den bisher eingesetzten Reduktionsmitteln umgesetzt (Tab. 3), so konnte die Rubazonsäure nur in geringen Ausbeuten erhalten werden. Natriumborhydrid zeigte im Vergleich zu Natriumthiosulfat und Triphenylphosphan die beste Ausbeute von 47%. Herausragend ist die Reduktion des Diazids mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle, die Rubazonsäure I-1a wurde mit einer guten Ausbeute von 85% hergestellt (Tab. 3, Eintrag 4). Hinzu kommt, dass vergleichsweise zu den anderen Reduktionsmitteln nur wenige Nebenprodukte entstanden sind, sodass die Isolierung des Produkts erheblich vereinfacht wurde.

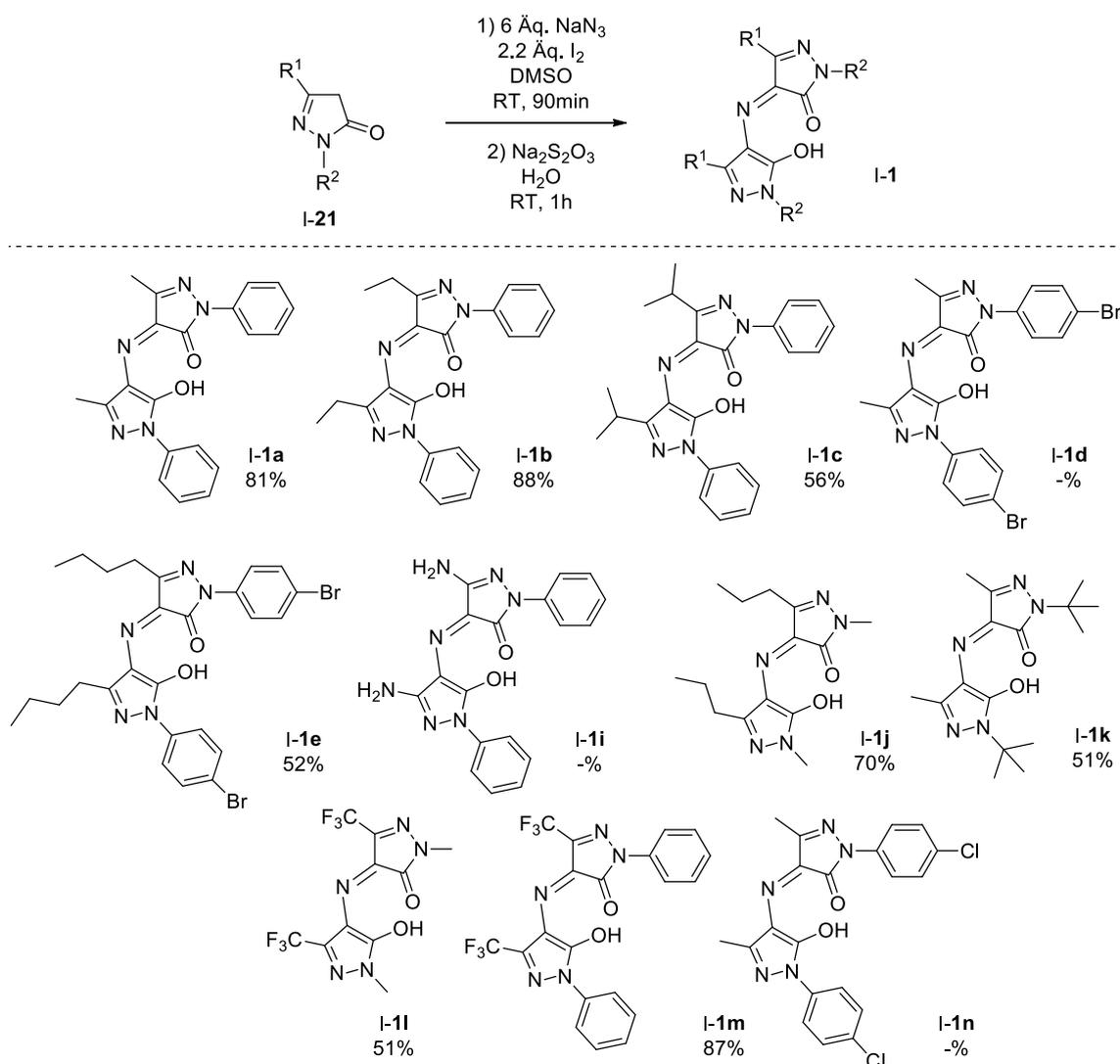
Tab. 3: Einsatz von verschiedenen Reduktionsmitteln für die Bildung von Rubazonsäure ausgehend von Diazid I-35.



Eintrag	Reduktionsmittel	Menge	Ausbeute [%]
1	Na ₂ S ₂ O ₃	Überschuss	38
2	PPh ₃	6 Äq.	31
3	NaBH ₄	3 Äq.	47
4	H ₂ , Pd/C	0.15 Äq. Pd	85

3.2.3 Synthese von Rubazonsäurederivaten

Die Herstellung der Rubazonsäurederivate konnte nun mit den optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Zuerst wurden die Pyrazolone mit einem Alkylsubstituenten an der Position 3 (R^1) untersucht. Diese konnten die Rubazonsäuren mit moderaten bis guten Ausbeuten von 51-88% liefern (Schema 17). Sterisch anspruchsvollere Substituenten an Position 3 scheinen die Reaktion zu verschlechtern, wie zum Beispiel die *i*-Propyl-Gruppe an der Rubazonsäure I-1c. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Pyrazolone mit einem Phenylsubstituenten am Stickstoff (R^2) im Vergleich zu denen, die eine Alkylgruppe an dieser Position tragen, besser umgesetzt werden konnten. Dieser Trend wurde besonders am Beispiel der fluorierten Pyrazolone I-21l und I-21m deutlich, die sich nur an Position 3 unterscheiden und eine Ausbeutedifferenz von 36% haben.

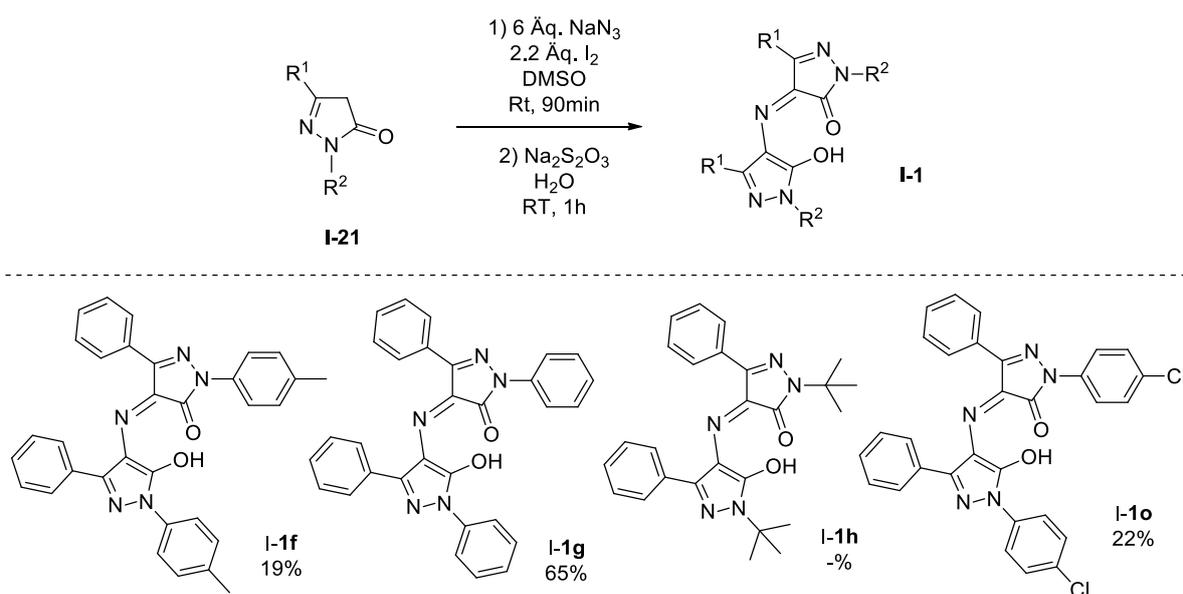


Schema 17: Synthese von Rubazonsäurederivaten.

Die Synthese der Rubazonsäure **I-1i** konnte nicht durchgeführt werden. Nach der vorsichtigen Zugabe des Thiosulfats konnte ein schneller Umsatz des Diazids beobachtet werden, die Reaktionsmischung färbte sich sofort schwarz. Da die Rubazonsäurebildung über ein Amin-Intermediat ablaufen kann, ist es nicht unwahrscheinlich, dass dieses Pyrazolon viele Nebenreaktionen eingehen kann.

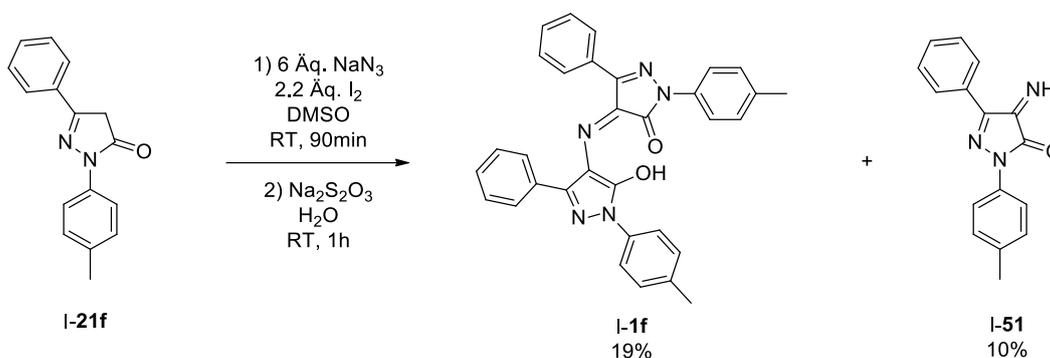
Für eine mögliche Postfunktionalisierung der Rubazonsäuren wurden auch halogenierte Pyrazolone eingesetzt. Die Brom- bzw. Chlorsubstituierten Pyrazolone **I-21d** und **I-21n** konnten zwar in die entsprechenden Rubazonsäuren **I-1d** und **I-1n** umgesetzt werden, jedoch nahm die Löslichkeit der Produkte so stark ab, dass die Reinigung dieser Produkte nicht möglich war. Versuche, die Produkte säulenchromatographisch oder durch Abfiltrieren und Waschen zu reinigen führten zu keinem Erfolg. Die bromierte Rubazonsäure **I-1d** konnte in geringen Teilen gelöst werden, sodass das Rohprodukt massenspektrometrisch und mittels NMR analysiert werden konnte. Um diese Klasse von Rubazonsäuren zugänglich zu machen, musste die Struktur so modifiziert werden, dass die Löslichkeit verbessert wird. Dies konnte mit einer langen Alkylkette erreicht werden. Die Reaktion des Pyrazolons **I-21e** lieferte die Rubazonsäure in einer Ausbeute von 52%.

Als Nächstes wurden die an Position 3 (R^1) phenylsubstituierten Pyrazolone betrachtet (Schema 18). Diese Derivate konnten zwar in die entsprechenden Rubazonsäuren überführt werden, jedoch mit vergleichsweise schlechten Ausbeuten von 19-65%. Die Rubazonsäure **I-1h** wurde in so geringen Mengen gebildet, dass eine Isolierung des Produkts nicht möglich war. Die sterisch anspruchsvollen Phenylgruppen scheinen die Rubazonsäurebildung zu stören und die Bildung von weiteren Verbindungen zu ermöglichen.



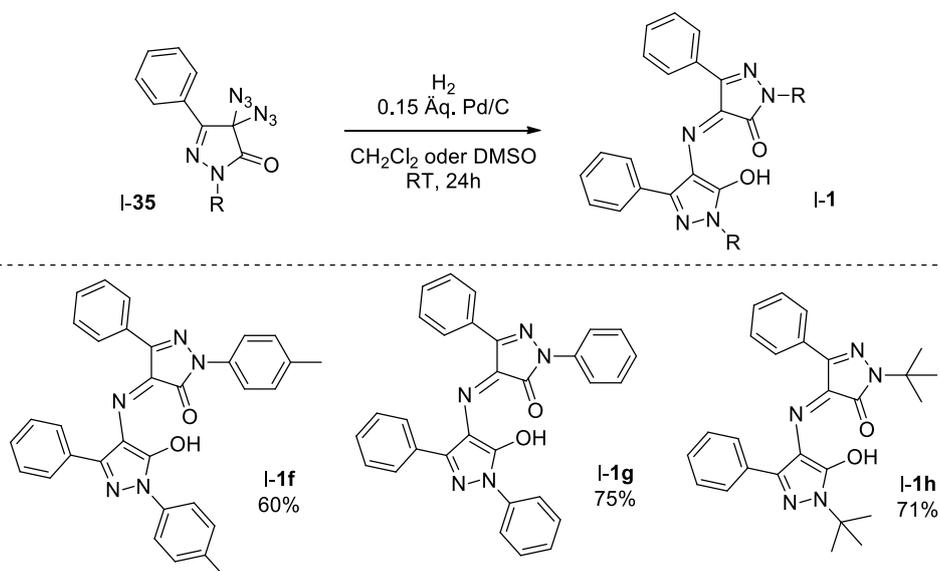
Schema 18: Synthese von Rubazonsäurederivaten.

Bei einem Nebenprodukt handelt es sich um das Imin, dessen Bildung in allen vier Reaktionen beobachtet werden konnte. Das Imin I-51 konnte als einziges sauber isoliert und vollständig charakterisiert werden (Schema 19). Die Problematik hierbei bestand darin, dass das Imin nur schlecht von der Rubazonsäure zu trennen war und nicht sehr stabil war. Nach mehreren Versuchen, die Imine säulenchromatographisch zu reinigen, wurde die Zersetzung des Produkts beobachtet.



Schema 19: Synthese von Rubazonsäurederivaten.

Als Nächstes sollten die Rubazonsäurederivate, deren Synthese nicht gelang oder nur schlecht verlief, über die zweistufige Methode (Herstellung des Diazids und anschließende Reduktion) zugänglich gemacht werden. Als Reduktionsmittel wurde Wasserstoff mit Palladium auf Kohle gewählt, da hiermit die besten Ergebnisse erzielt wurden. Für die Reaktion konnte auch DCM anstelle von DMSO als Lösungsmittel eingesetzt, um auf die wässrige Aufarbeitung nach der Reaktion verzichten zu können und das Reaktionsgemisch direkt säulenchromatographisch trennen zu können.

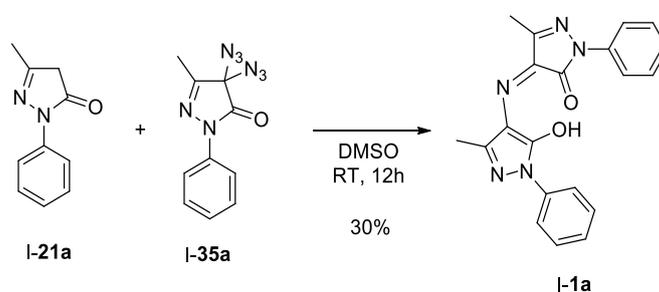


Schema 20: Synthese der Rubazonsäuren I-1f, I-1g und I-1h durch die Reduktion mit H_2 und Pd/C.

Mit dieser Methode konnte die Rubazonsäure I-1h, die über die Eintopfreaktion nicht zugänglich war, mit einer guten Ausbeute von 71% synthetisiert werden. Die Derivate I-1f und I-1g konnten mit dieser Methode in verbesserten Ausbeuten von 60% und 75% erhalten werden.

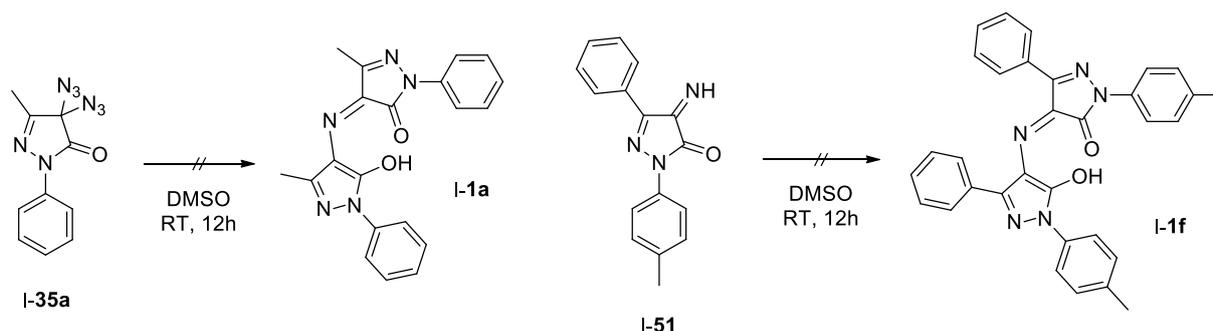
3.3 Untersuchung des Mechanismus der Rubazonsäurebildung

Es wurde angenommen, dass die Bildung der Rubazonsäure, wie von *Knorr* beschrieben, durch die Reduktion des Diazids mit Natriumthiosulfat über das Amin- und das Imin-Intermediat verläuft. Diese Annahme wurde bekräftigt, da die Imin-Spezies sogar in einigen Fällen bei der Synthese von Rubazonsäurederivaten isoliert werden konnte. Da das isolierte Diazid in der Reaktion mit Natriumthiosulfat nur 38% Rubazonsäure lieferte (Tab. 3), kann die Rubazonsäurebildung nicht nur über Reaktionsprodukte des Diazids ablaufen. Überraschenderweise konnte die Rubazonsäure auch ohne den Einsatz eines Reduktionsmittels hergestellt werden, wenn das Diazidopyrazolon I-35a mit Pyrazolon I-21a umgesetzt wurde. Wie in Schema 21 dargestellt, wurde die Rubazonsäure nach zwölf Stunden Rühren bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 30% isoliert. Wurde anstelle des Diazids das Imin eingesetzt, so konnte ebenfalls Rubazonsäure nachgewiesen werden.



Schema 21: Synthese der Rubazonsäure ausgehend von I-21a und I-35a.

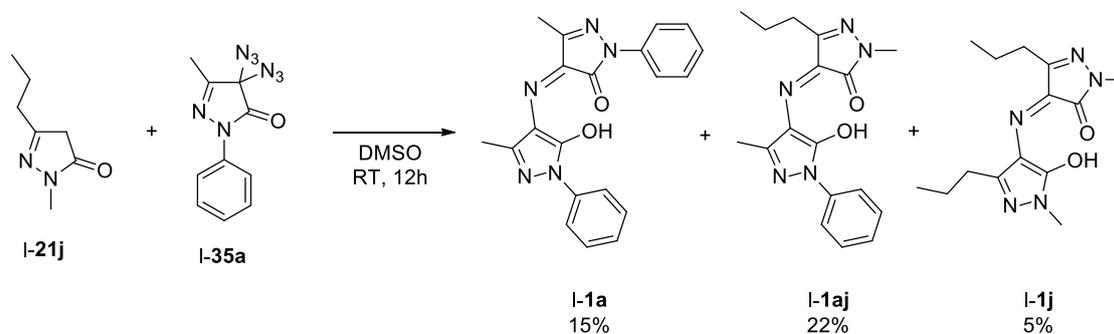
Als Nächstes wurde als Kontrollexperiment nur das Diazid in DMSO über Nacht gerührt, um eine Hintergrundreaktion des Diazids mit DMSO auszuschließen (Schema 22). Hierbei konnte kein Umsatz des Diazids beobachtet werden. Auch das Imin zeigte in Gegenwart von DMSO keine Reaktion.



Schema 22: Kontrollexperiment zur Untersuchung einer möglichen Hintergrundreaktion.

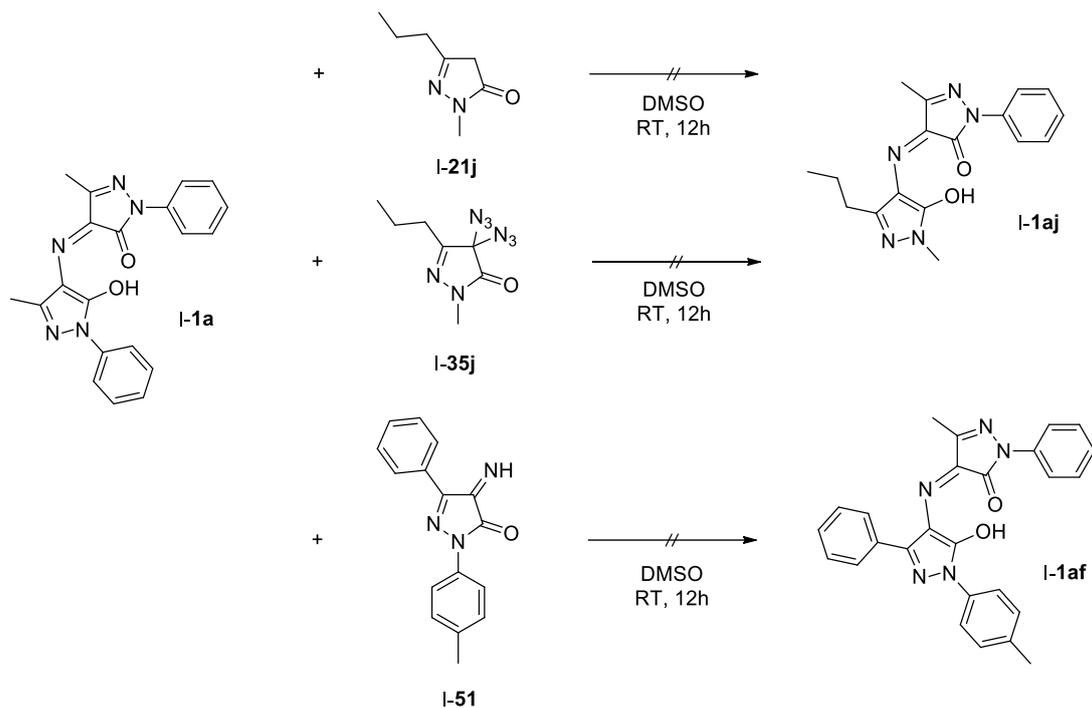
Die Ergebnisse belegen, dass das Pyrazolon **I-21a** notwendig für die Bildung der Rubazonsäure ist. Da dieses im Laufe der Reaktion oxidiert werden muss, wurde vermutet, dass die Oxidation über den Luftsauerstoff abläuft, oder durch die Reduktion von DMSO zu Dimethylsulfid. Wurde als Lösungsmittel Dichlormethan eingesetzt, so konnte die Rubazonsäure nicht hergestellt werden.

Wurde das Pyrazolon **I-21j** nicht mit dem korrespondierenden Diazid **I-35j** umgesetzt, sondern mit einem anderen Diazid, in folgendem Fall mit dem Diazid **I-35a**, so wurden erstaunlicherweise alle drei möglichen Rubazonsäuren hergestellt (Schema 23).



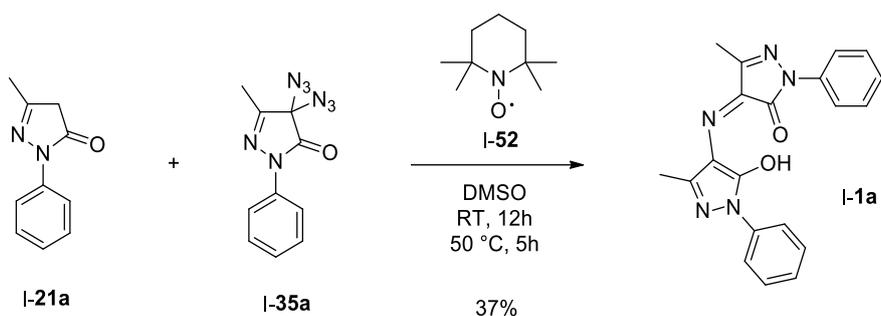
Schema 23: Synthese von der Rubazonsäure ausgehend von **I-21a** und **I-35a**.

Die Bildung der Rubazonsäure **I-1aj** zeigt, dass in einem Schritt des Mechanismus ein Stickstoffatom auf das Pyrazolon **I-21j** übertragen werden muss. Eine Vermutung war, dass eine bereits gebildete Rubazonsäure wieder durch einen Angriff geöffnet werden kann. Dies konnte mit den folgenden Versuchen jedoch widerlegt werden. Die Rubazonsäure **I-1a** wurde entweder mit dem Pyrazolon **I-21j**, mit dem Diazid **I-35j** oder dem Imin **I-51** versetzt, jedoch konnte in keiner Reaktion die Bildung einer neuen Rubazonsäure beobachtet werden (Schema 24).



Schema 24: Untersuchungen zur Reaktivität der Rubazonsäure I-1a.

Als Nächstes wurde untersucht, ob es Hinweise für einen Radikalmechanismus gibt. Dafür wurde das Pyrazolon I-21 mit dem Diazid I-35 und einem Überschuss an TEMPO als Radikalfänger versetzt (Schema 25). Jedoch konnte kein TEMPO-gebundenes Produkt gefunden werden, stattdessen lief die normale Produktbildung ab.



Schema 25: Einsatz von TEMPO als Radikalfänger.

Anhand der durchgeführten Experimente konnten einige Reaktionswege zwar ausgeschlossen werden, jedoch fehlen noch viele Informationen, um einen plausiblen Mechanismus vorschlagen zu können.

3.4 UV/VIS spektroskopische Untersuchung der Rubazonsäuren

3.4.1 Lösungsmittel- und pH-Abhängigkeit

Als Nächstes sollten die optischen Eigenschaften der hergestellten Rubazonsäurederivate I-1 untersucht werden. Dazu wurden zuerst die UV/VIS-Spektren der Rubazonsäure I-1a in unterschiedlichen Lösungsmitteln aufgenommen (Abb. 2). In den Lösungsmitteln Toluol, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Acetonitril, Ethanol und Methanol zeigte die Rubazonsäure ein sehr ähnliches Absorptionsverhalten. Die Absorptionsmaxima liegen alle bei ca. 450 nm, daher erscheint die Rubazonsäure in diesen Lösungsmitteln orange/gelb.

In den aprotisch, polaren Lösungsmitteln DMF und DMSO hat die Rubazonsäure eine violette Farbe und die Absorptionsmaxima liegen im Bereich des sichtbaren Lichts bei ca. 550 nm. Die Absorptionskurve der Rubazonsäure in Aceton (aprotisch, polar) nähert sich den Kurven von DMSO und DMF an, ähnelt aber in einem weiten Bereich dem der zuvor genannten Lösungsmittel.

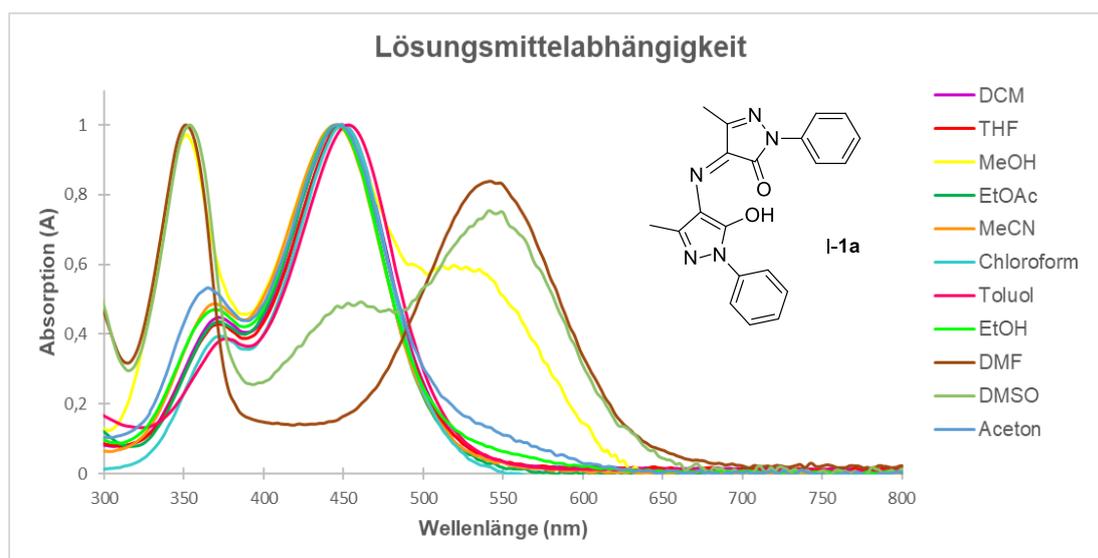


Abb. 2: Lösungsmittelabhängigkeit der Absorption der Rubazonsäure I-1a; Konzentration der Lösungen: 1 mg/100 mL; normierte Absorption.

Ferner sollte die pH-Abhängigkeit betrachtet werden (Abb. 3). Dafür wurde die Rubazonsäure I-1a in einem 1:1 Acetonitril/Wasser-Gemisch gelöst und zehn Messungen im pH-Bereich von 1-13.8 durchgeführt. Im sauren Milieu absorbiert die Rubazonsäure im Bereich um 450 nm, im basischen um 550 nm. Anhand der Kurven kann der Farbwechsel von rot nach violett ab einem pH-Wert von 5 beobachtet werden. Dies lässt darauf schließen, dass es ab diesem Punkt zu einer Deprotonierung der Rubazonsäure kommt, die verantwortlich für die bathochrome

Verschiebung ist. Die Elektronendichte im konjugierten System wird erhöht und die Rubazonsäure absorbiert im längerwelligeren Bereich.

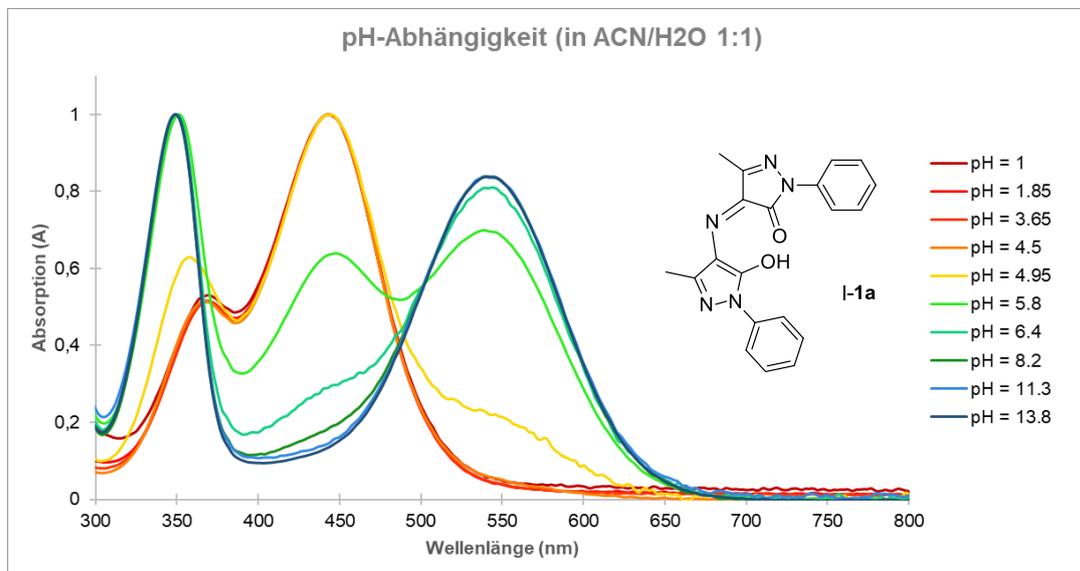


Abb. 3: pH-Abhängigkeit der Absorption der Rubazonsäure I-1a; Konzentration der Lösungen: 1 mg/100 mL; normierte Absorption.

3.4.2 UV-VIS Spektren der unterschiedlichen Rubazonsäurederivate

Zum Vergleich der hergestellten Rubazonsäurederivate wurden die UV/VIS-Spektren in Dichlormethan und Dimethylformamid gemessen. Zur besseren Übersicht wurden nur vier Derivate ausgewählt, die an den Positionen 1 und 3 variieren (Abb. 4). In Dichlormethan zeigten die Rubazonsäuren ein ähnliches Absorptionsverhalten. Auffällig ist, dass die Alkylsubstituierte Rubazonsäure I-1k stärker im Bereich um 350 nm absorbiert als die Phenylsubstituierten Derivate. In DMF zeigte diese Rubazonsäure ebenfalls deutliche Unterschiede zu den anderen. Das Absorptionsmaximum im sichtbaren Bereich liegt bei 450 nm, dagegen liegt es bei den drei anderen Rubazonsäuren bei 550-600 nm. Die Rubazonsäure I-1h hat zwei Absorptionsmaxima im sichtbaren Bereich, bei ca. 600 nm und ein niedrigeres bei 450 nm. Es konnte festgestellt werden, dass die Substitution am Stickstoff weniger Auswirkungen auf das Absorptionsverhalten hat als die an Position 3.

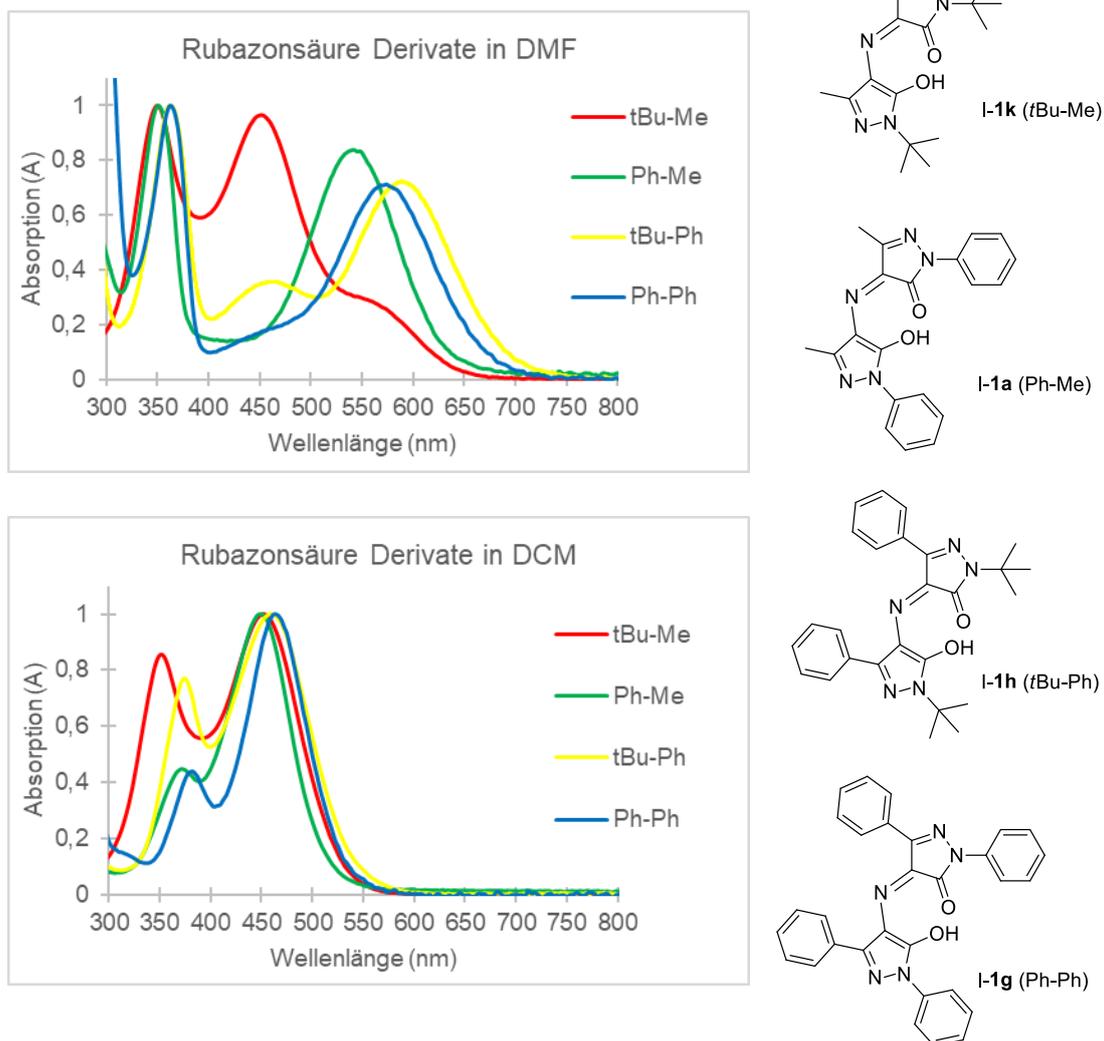
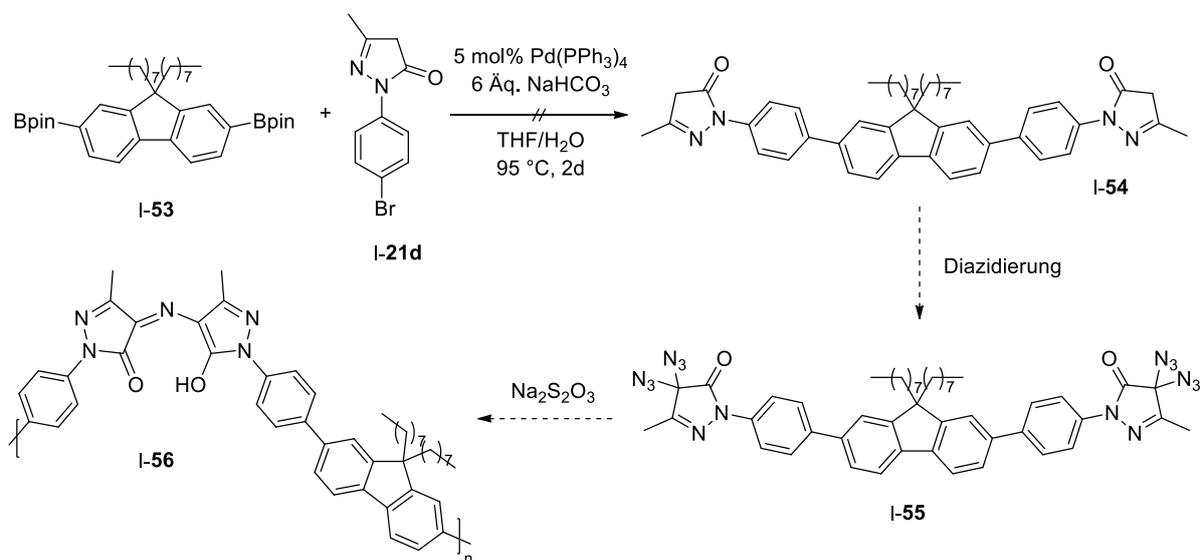


Abb. 4: Absorption verschiedener Rubazonsäuren in DMF und DCM; Konzentration der Lösungen: 1 mg/100 mL; normierte Absorption.

3.5 Synthese von Rubazonsäure-Polymeren

In diesem Kapitel soll die Synthese von Rubazonsäure-Polymeren untersucht werden. Diese könnten als Farbstoff-Polymere Einsatz finden, beispielsweise auch im Bereich der chemischen Sensoren, biologischen Markierung, oder als optische Materialien.^[36] Neben der Rubazonsäure soll Fluoren als Monomer eingebaut werden. Polyfluorene haben sich als wichtige Polymerklasse für optische Materialien bewiesen, sie können Licht des gesamten sichtbaren Spektrums emittieren, sind relativ gut löslich und thermisch stabil.^[37]

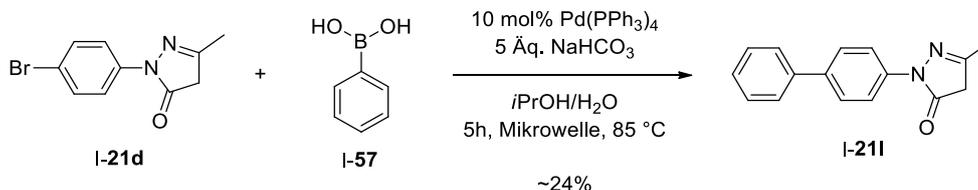
Zunächst sollte versucht werden, die Polymerisation über die Rubazonsäurebildung zu ermöglichen. Dazu wurde eine Verbindung benötigt, die zweimal das Pyrazolon enthält und zweimal diazidiert werden kann. Mit der entwickelten Methode zur Bildung der Rubazonsäure kann dann das Tetraazid (I-55) mit Natriumthiosulfat umgesetzt werden und dabei polymerisieren. In einem ersten Versuch wurde Pyrazolon I-21d mit dem Fluoren II-53 in einer *Suzuki*-Kupplung umgesetzt, jedoch konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden (Schema 26). Die Bildung von sehr vielen Verbindungen konnte dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden, jedoch lagen hauptsächlich noch die Ausgangsmaterialien vor.



Schema 26: *Suzuki*-Kupplung und geplante Polymerisation.

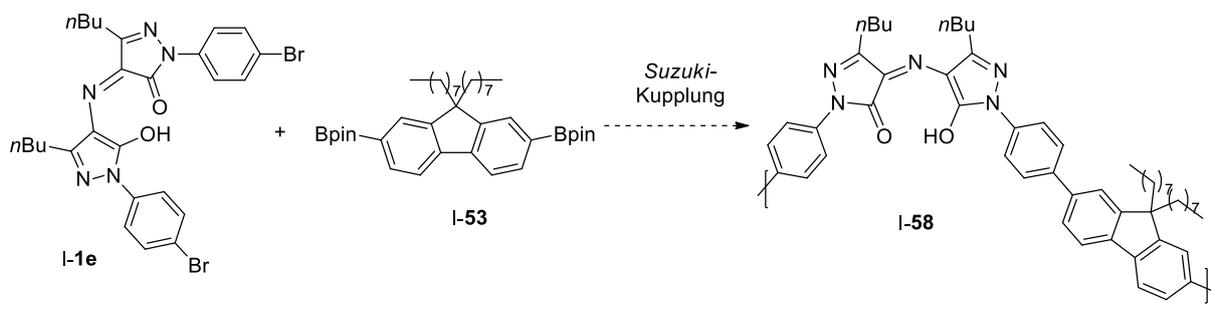
Daraufhin wurde als Testreaktion die *Suzuki*-Kupplung des Pyrazolons I-21d mit einem strukturell einfacheren Substrat, der Phenylboronsäure I-57, durchgeführt (Schema 27). Dabei konnte gezeigt werden, dass das Produkt der Kreuzkupplung generiert werden kann, jedoch nur in unreiner Form und mit einer niedrigen Ausbeute von ca. 24%. Auch hier waren die Edukte nach der Reaktion noch vorhanden. Demnach war es erstmal erforderlich, die

Reaktionsbedingungen zu modifizieren um die Ausbeute zu verbessern. Es wurde vermutet, dass die schlechte Löslichkeit des Pyrazolons I-21d auch Grund für den geringen Umsatz war.



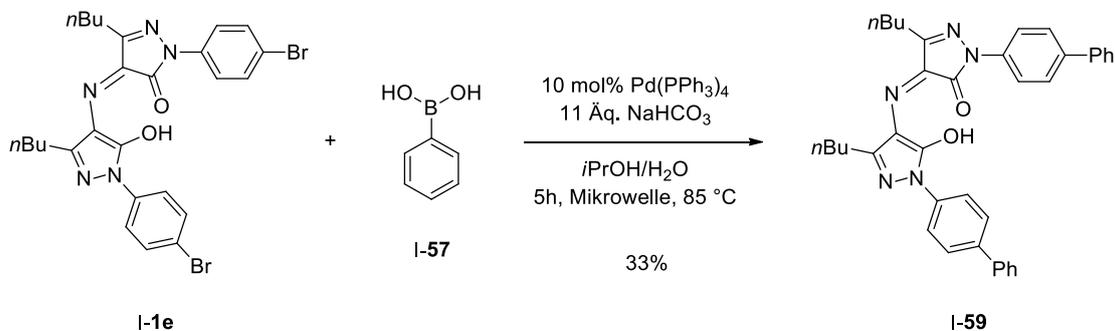
Schema 27: Suzuki-Kupplung zur Synthese von I-211.

Eine andere Möglichkeit, um das Rubazonsäure-Polymer aufzubauen, ist die Polymerisation über die *Suzuki*-Kupplung durchzuführen. Dabei soll die bromierte Rubazonsäure I-1e mit Fluoren I-53 das Polymer I-58 liefern.



Schema 28: Polymerisation mittels *Suzuki*-Kupplung.

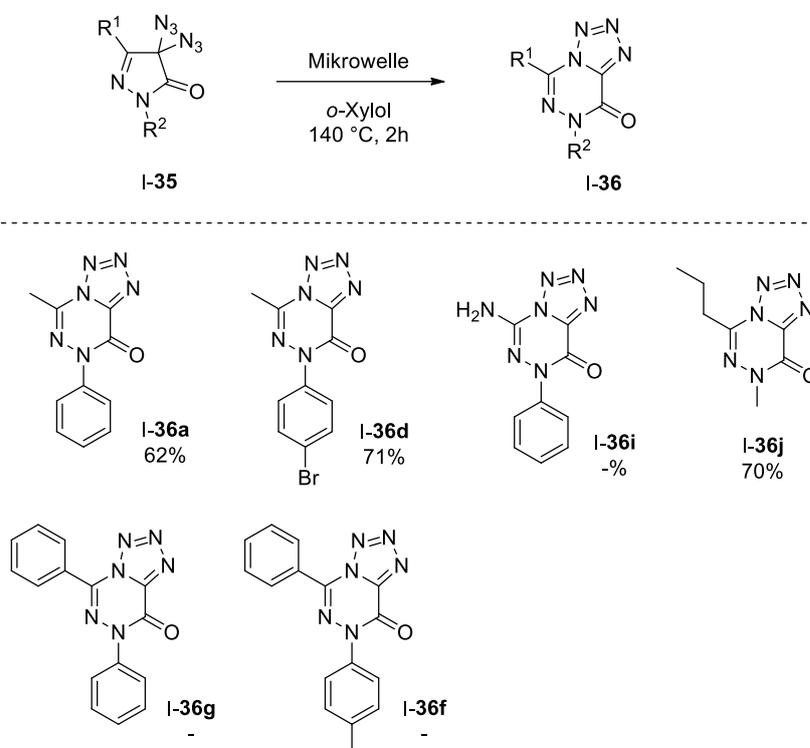
Zuerst wurde die Kupplung mit der Phenylboronsäure I-57 getestet und die Rubazonsäure I-59 konnte in einer Ausbeute von 33% isoliert werden (Schema 29). Auch in diesem Fall müssten die Reaktionsbedingungen zunächst optimiert werden, um eine Polymerisation zu ermöglichen.



Schema 29: Suzuki-Kupplung der Rubazonsäure I-1e mit Phenylboronsäure I-57.

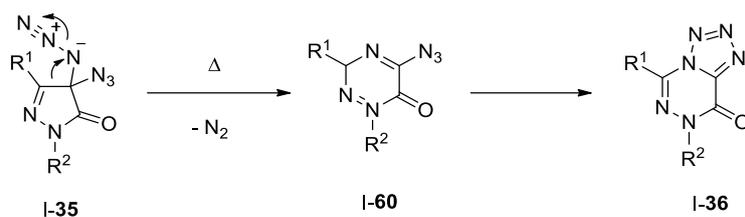
3.6 Thermolyse von geminalen Diazidopyrazolonen zu Tetrazolen

Die Synthese von Tetrazoltriazinonen **I-36** ausgehend von geminal diazidierten Pyrazolonen **I-35** konnte an drei Beispielen gezeigt werden (Schema 30). Dafür wurden die Diazide **I-35** bei 140 °C in der Mikrowelle in die Verbindungen **I-36a**, **I-36d** und **I-36i** überführt und es wurden gute Ausbeuten zwischen 62-71% erhalten. Die Diazide mit $R^1 = \text{Ph}$ konnten nicht in die korrespondierenden Tetrazole umgesetzt werden. Zwar wurde die Bildung von mehreren neuen Verbindungen beobachtet, diese wurden aber nicht weiter untersucht. Das Tetrazol **I-36i**, welches eine Aminogruppe trägt, konnte massenspektrometrisch belegt werden, aufgrund der schlechten Löslichkeit dieser Substanz konnte aber keine saubere Isolierung des Produkts erfolgen.



Schema 30: Synthese der Tetrazole **I-36**.

Der postulierte Mechanismus für die Thermolyse ist in Schema 31 dargestellt. Es wird angenommen, dass beim Erhitzen eine Fragmentierung abläuft und dabei eine 1,2-Umlagerung und Stickstoff Abspaltung stattfindet. Das so entstandene Imidoyl Azid **I-60** kann anschließend direkt zum Tetrazol **I-36** cyclisieren. Vorarbeiten der Arbeitsgruppe *Kirsch* konnten zeigen, dass auf diese Weise eine Reihe von unterschiedlichen geminalen Diaziden umgesetzt werden konnten. Dabei konnte festgestellt werden, dass die 1,2-Migration der Arylgruppe der Migration der Carbonylgruppe bevorzugt wird.



Schema 31: Postulierter Mechanismus für die Thermolyse zum Tetrazol I-36.

Die Struktur des Tetrazols I-36a konnte mittels Röntgenstrukturanalyse eines aus DCM kristallisierten Einkristalls nachgewiesen werden (Abb. 5).

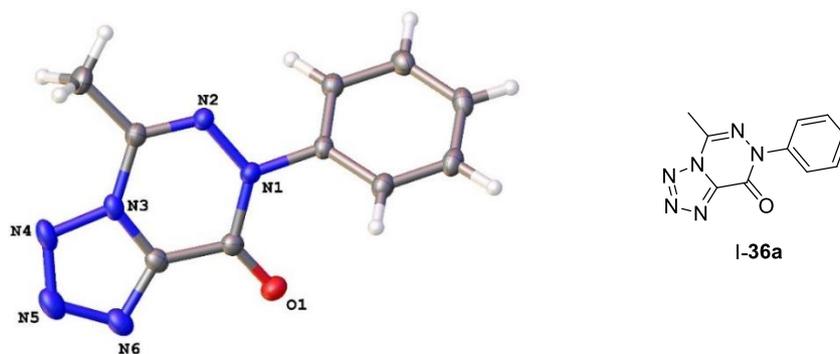
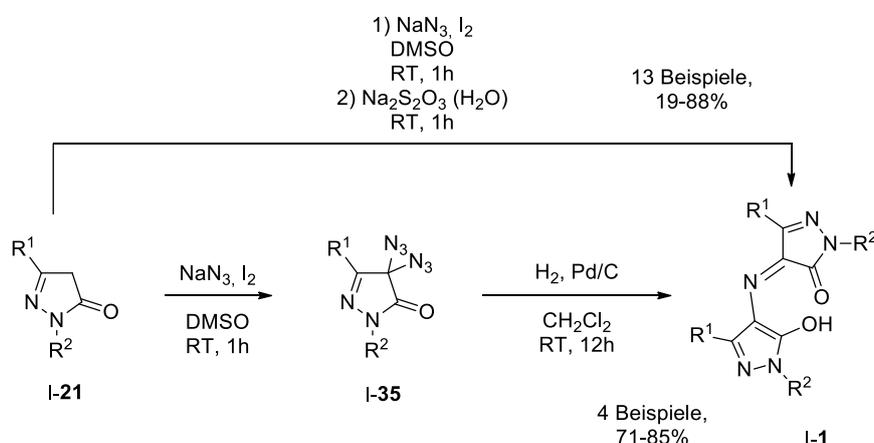


Abb. 5: Kristallstruktur des Tetrazols I-36a.

Aufgrund des hohen Stickstoffanteils dieser Strukturklasse und der daraus resultierenden potentiell explosiven Eigenschaften wurden Untersuchungen zur Stabilität des Tetrazols I-36I durchgeführt. Die TGA-DSC Messung zeigte, dass die Zersetzung des Tetrazols erst bei einer Temperatur von 173 °C beginnt und durch einen Fallhammertest konnte dargelegt werden, dass die Verbindung nicht sehr schlagempfindlich ist (> 20 J).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil dieser Arbeit konnte eine neue Methode für die Synthese von Rubazonsäurederivaten ausgehend von Pyrazol-5-onen entwickelt werden. Die Synthese verläuft über eine geminale Diazidierung des Pyrazolons mit Natriumazid und Iod und einer darauffolgenden Reduktion mit Natriumthiosulfat. Pyrazolone mit Alkylsubstituenten an der Position 3 konnten mit Ausbeuten von 51-88% in die entsprechenden Rubazonsäuren überführt werden. Die Pyrazolone, die einen Phenylsubstituenten an dieser Position tragen, konnten auf diese Weise nicht so einfach umgesetzt werden, jedoch wurde durch die Isolierung der Diazide und die anschließende Reduktion mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle eine gute Alternative gefunden, diese Klasse von Rubazonsäuren herzustellen.

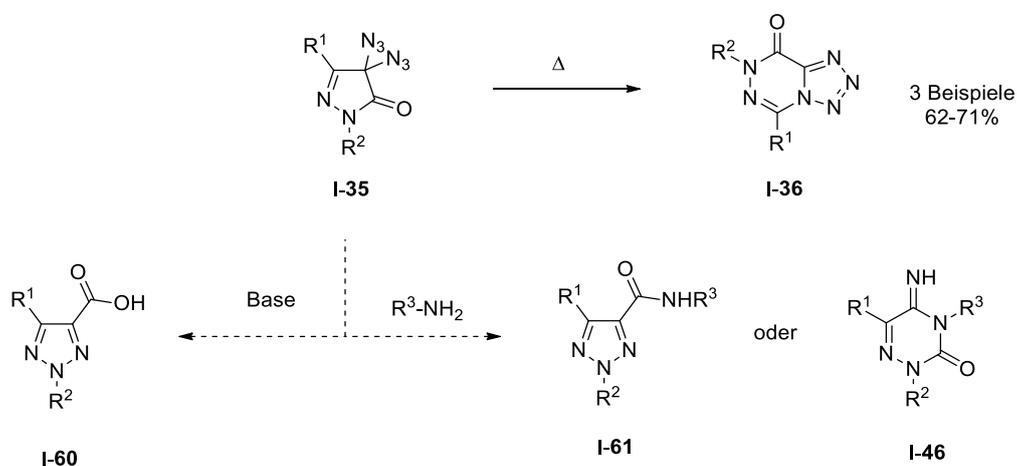


Schema 32: Neue Methode zur Synthese von Rubazonsäuren.

Halogenierte Rubazonsäurederivate konnten synthetisiert werden und erste Versuche einer *Suzuki*-Kupplung durchgeführt werden. Um eine interessante Anwendung der Rubazonsäuren und der entwickelten Methode zu finden, sollten diese Untersuchungen weitergeführt werden. Das Ziel ist, Copolymere herzustellen, die die Rubazonsäure als Monomer enthalten. Die UV/VIS-spektroskopischen Untersuchungen zeigten, dass es sich bei den Rubazonsäuren um eine interessante Farbstoffklasse handelt, die eine vom Lösungsmittel und pH-Wert abhängige Absorption aufweisen.

Weiterhin konnten im Verlauf dieser Arbeit Studien zum Mechanismus der entwickelten Reaktion durchgeführt werden, jedoch konnte dieser bis zu diesem Zeitpunkt nicht vollständig aufgeklärt werden. Es wurde angenommen, dass es sich um einen Radikalmechanismus handelt. Hierfür sollten noch weitere Experimente durchgeführt werden.

Die Isolierung der Diazidopyrazolone **I-35** wurde für einige Beispiele durchgeführt, war aber nicht der Schwerpunkt dieser Arbeit. Es ist von Interesse diese Reaktion weiter zu optimieren, da diese Substanzklasse nicht nur für die Rubazonsäuresynthese genutzt werden kann, sondern auch für die Herstellung von neuen, heterocyclischen Strukturen. Zum Beispiel konnten die Diazide **I-35** durch eine Thermolyse in die Tetrazoltriazinone **I-36** überführt werden. Zusätzlich könnte die Reaktion der Diazidopyrazolone **I-35** mit Basen untersucht werden, die die Synthese von Triazolen **I-60** ermöglicht. Diese Reaktion ist zwar bereits literaturbekannt, da die Methode aber noch nicht an vielen Substraten angewandt wurde, ist davon auszugehen, dass die Synthese neuer Triazolstrukturen noch großes Interesse wecken könnte. Ebenso sollte die Reaktion der Diazide **I-35** mit Aminen weiter erforscht werden, dessen mögliche Produkte das Triazol **I-61** und das Triazinon **I-46** sind.



Schema 34: Synthese von Stickstoff Heterocyclen ausgehend von Diazidopyrazolonen.

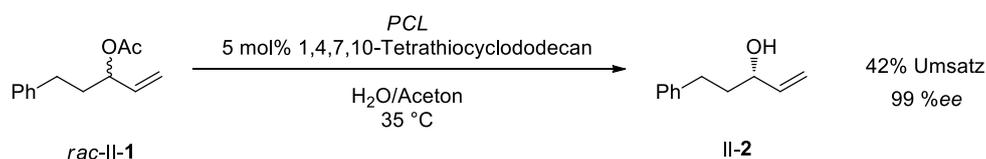
II Entwicklung von Peptidkatalysatoren

1. Einleitung

1.1 Enzyme als Katalysatoren in der organischen Synthese

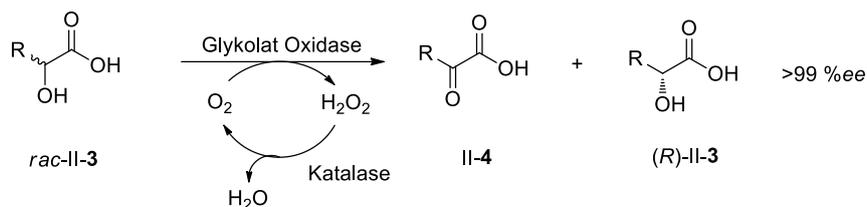
Enzyme sind biologische Makromoleküle und haben in der Natur eine große Bedeutung. Sie fungieren als hocheffiziente, substratspezifische Katalysatoren, die es ermöglichen, Reaktionen regio-, chemo- und auch stereoselektiv durchzuführen. Die komplexe, dreidimensionale Struktur eines Enzyms schafft die Voraussetzung, selektiv ein bestimmtes Substrat an der katalytisch aktiven Seite zu binden. Diese Bindung entsteht durch Wechselwirkungen mit den funktionellen Gruppen der Aminosäuren, die die Grundbausteine der (Protein)-Enzyme sind.^[38-40]

Die Verwendung von Enzymen in der organischen Synthese konnte in den letzten Jahrzehnten große Erfolge aufzeigen. Die immense Entwicklung der Biotechnologie ermöglichte einen Zugang zu einer Vielzahl von natürlichen und künstlichen Enzymen, die ein breites Spektrum an Reaktionen katalysieren können. Zu den möglichen Transformationen gehören zum Beispiel Redoxreaktionen, Hydrolysen, der Aufbau von Ester- und Amidbindungen und Kohlenstoff-Kohlenstoff Verknüpfungsreaktionen. In der Industrie wurden bereits zahlreiche biokatalytische Prozesse zur Herstellung von Fein- sowie Bulkchemikalien entwickelt. Auch bei der Synthese von Naturstoffen und Wirkstoffen konnten Enzyme bereits erfolgreich Anwendung finden, so gibt es vor allem im Bereich der kinetischen Racematspaltung eine Reihe an enzymkatalysierten Methoden.^[41-43] Zu den meist verwendeten Enzymen gehören beispielsweise die Lipasen. Diese finden besonders Einsatz in enantioselektiven Hydrolysen und Umesterungsreaktionen.^[42] Ein Beispiel ist die Hydrolyse des Acetats II-1, die durch die Lipase *Pseudomonas cepacia* (PCL) katalysiert wird (Schema 35).^[44] Unter Verwendung eines Thiokronenethers konnte der Alkohol II-2 mit exzellenter Enantioselektivität erhalten werden.



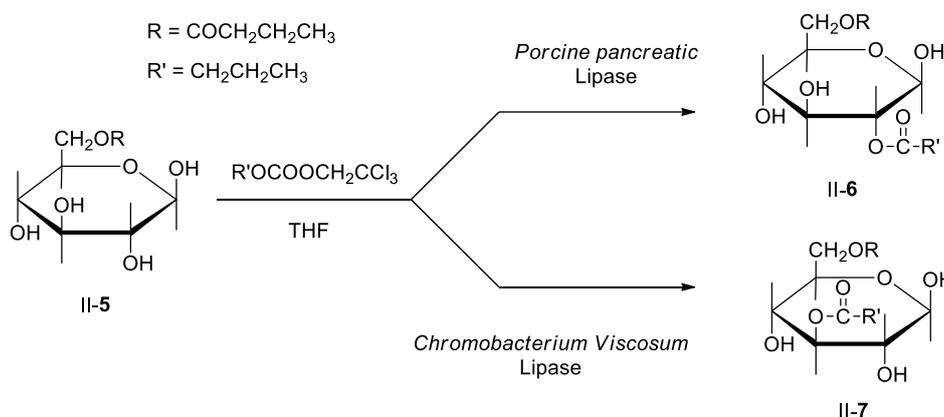
Schema 35: Lipase-katalysierte enantioselektive Hydrolyse (1997).^[44]

Ein weiteres Beispiel einer enzymatischen Racematspaltung ist die selektive Oxidation von 2-Hydroxycarbonsäuren mit Glykolat-Oxidase zur Herstellung von enantiomerenreinen (*R*)-Hydroxycarbonsäuren (Schema 36)^[45].



Schema 36: Enzymatische Racematspaltung.^[45]

Die Eigenschaft von Enzymen, selektiv nur eine von mehreren identischen funktionellen Gruppen in einem Molekül umzusetzen, kann am Beispiel der regioselektiven Acylierung von Glucose dargestellt werden. Das am primären Alkohol geschützte Glucose Derivat II-5 mit vier freien sekundären Hydroxy-Gruppen konnte entweder in das monoacylierte Produkt II-6 oder II-7 überführt werden, je nachdem welches Enzym verwendet wurde (Schema 37).^[46] Ohne einen selektiven Katalysator müssten bei polyfunktionalisierten Verbindungen zur Reaktion nur einer funktionellen Gruppe am Molekül nicht-ökonomische Mehrstufen-Synthesen durchgeführt werden, bei denen Schutzgruppenchemie eingesetzt werden muss, um reaktive Gruppen zu blockieren.^[38,40,47]



Schema 37: Selektive Acylierung des Glucose-Derivats II-5 nach Therisod und Klibanov (1987).^[46]

Trotz der großen Erfolge sind Enzyme in der Synthesechemie noch immer nur begrenzt einsetzbar, da die hervorragende Substratspezifität es nicht ermöglicht, die gewünschte Reaktion mit gleicher Selektivität an Substraten durchzuführen, die sich zu stark vom natürlichen Substrat unterscheiden. Zudem gibt es eine Einschränkung bei der Wahl der Reaktionsbedingungen. So können aufgrund der thermischen Stabilität der Enzyme selten hohe Temperaturen eingesetzt werden und in vielen Fällen werden ausschließlich wässrige Reaktionslösungen toleriert.^[38] Ein Lösungsansatz für diese Problematik stellt die Herstellung und Verwendung von künstlichen Enzymen oder Enzymmimetika dar.^[47-49] Diese sollen die katalytischen Eigenschaften der natürlichen Enzyme imitieren, jedoch strukturell einfacher

aufgebaut sein. Unterschieden wird zwischen artifiziellen Enzymen, die nur die Funktion eines Enzyms nachahmen, ohne diesem strukturell sehr ähnlich zu sein, und denen, die die Struktur des aktiven Zentrums eines Enzyms imitieren, um dadurch die gewünschte Funktion zu übernehmen.^[50] Zu einer großen Klasse von Enzymmimetika gehören die Peptidkatalysatoren.

1.2 Peptidkatalysatoren in der organischen Synthese

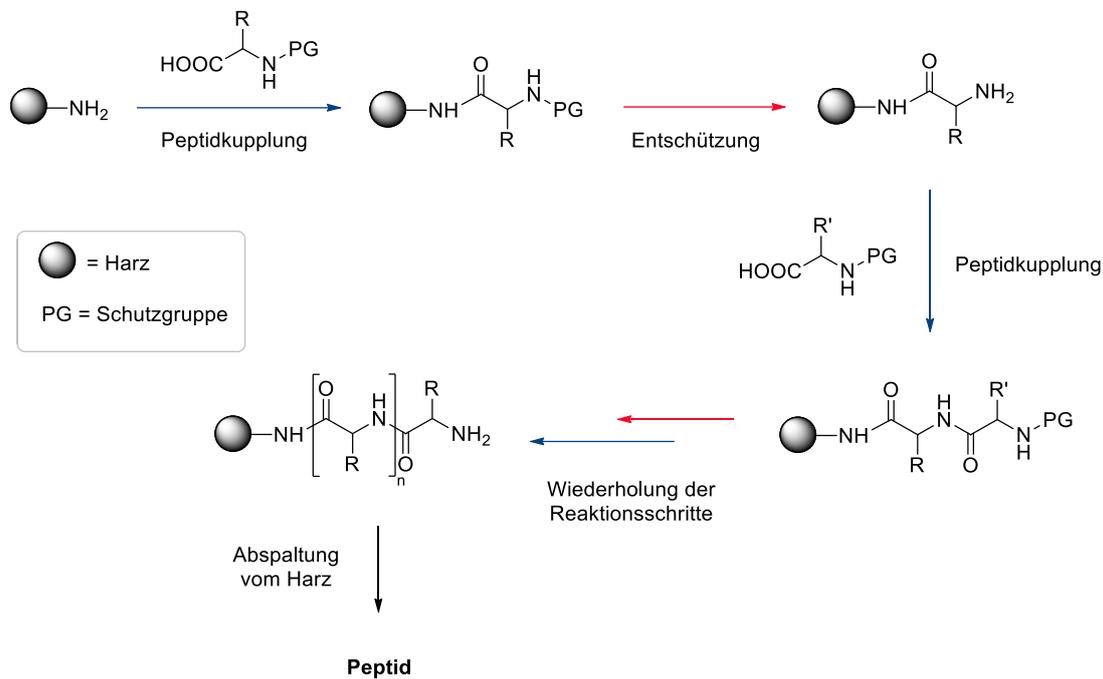
1.2.1 Peptidkatalyse

Peptide haben aufgrund ihrer strukturellen und funktionellen Vielfalt ein breites Anwendungsgebiet, sie spielen eine große Rolle in der Natur, im menschlichen Organismus, als Wirkstoffe in Medikamenten und Kosmetika, und beispielsweise auch in der Materialwissenschaft.^[51] Innerhalb der letzten 50 Jahre sind Peptide aber besonders als effektive und selektive Katalysatoren in der organischen Synthese von Interesse geworden. Niedermolekulare Peptide mit nur 5-20 Aminosäureeinheiten können bereits Sekundärstrukturen einnehmen, die z. B. den Transfer von Chiralität ermöglichen.^[48] Ein weiterer Vorteil der Peptide im Vergleich zu Enzymen ist neben ihrer erhöhten Stabilität und Toleranz gegenüber unterschiedlichen Reaktionsbedingungen auch der leichtere Zugang zu den gewünschten Peptidkatalysatoren. Ebenso ist es einfacher mechanistische Studien mit den weniger komplexen Strukturen durchzuführen. Durch den Austausch einer Aminosäure oder einer Modifizierung an der Seitenkette einer Aminosäure des Peptids können die Eigenschaften des Peptidkatalysators entsprechend der gewünschten Reaktivität oder Selektivität abgestimmt werden. Herausragende Entwicklungen in der kombinatorischen Chemie haben es möglich gemacht, schnell und einfach Katalysatoren zu identifizieren und zu optimieren. Peptide können mittels Festphasenchemie synthetisiert werden und die daraus resultierenden Peptidbibliotheken können mit Hilfe von High-Throughput Screenings auf den geeigneten Katalysator untersucht werden. Diese kombinatorische Herangehensweise nimmt sich die natürliche Selektion/Evolution von Enzymen als Vorbild, bei der durch die Wiederholung von Mutationszyklen die Eigenschaften des Enzyms verbessert werden können.^[52-53]

1.2.2 Festphasensynthese von Peptiden

Die Festphasensynthese (SPPS: Solid Phase Peptide Synthesis) stellt eine hervorragende Methode zum Aufbau von Peptiden dar. Peptidbibliotheken haben ihren Ursprung in der SPPS

nach *Merrifield*.^[54] Das von ihm entwickelte Verfahren verwendet quervernetztes Polystyrol als Trägermaterial, auf dem die Peptidsynthese ablaufen kann (Schema 38).



Schema 38: Allgemeines Prinzip der Festphasensynthese.

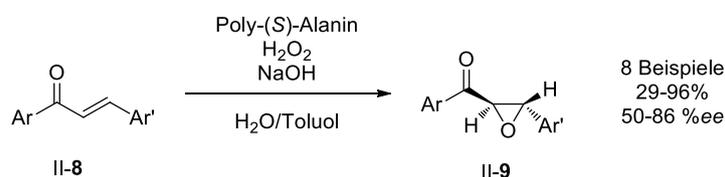
Die Immobilisierung macht es möglich, große Überschüsse einzusetzen und aufwendige Reinigungsschritte zu vermeiden. Es werden am *N*-Terminus geschützte Aminosäuren eingesetzt und durch die wiederholte Amid-Kupplung und Entschützung erfolgt der Aufbau einer Peptidkette. Die Synthese wird durch die anschließende Abspaltung des Peptids vom Harz beendet. Üblicherweise werden zwei Strategien verfolgt, entweder die Boc- oder die Fmoc-Strategie. Dabei handelt es sich um die Wahl der Schutzgruppe an der Aminogruppe. Die Boc-Gruppe ist eine säurelabile Schutzgruppe, die eine schnelle Entschützung mit TFA erlaubt, jedoch den Nachteil hat, dass viele Seitenkettenschutzgruppen ebenfalls nicht säurestabil sind und während der Synthese teilweise entfernt werden. Die Abspaltung vom Harz erfordert zudem meist harsche Reaktionsbedingungen, die nicht alle Peptide tolerieren. Die Fmoc-Gruppe dagegen ist eine basenlabile Schutzgruppe, die mit Piperidin abgespalten werden kann und eine orthogonale Schutzgruppenchemie ermöglicht. Das Peptid kann unter sauren, mildereren Bedingungen vom Harz abgespalten werden.

Seit der Publikation des ersten Protokolls zur Festphasensynthese von Peptiden nach *Merrifield* im Jahre 1962 wurde eine Vielfalt an Modifikationen dieses Konzepts entwickelt und zahlreiche Harze, Linker, Kupplungsreagenzien und geschützte Aminosäuren sind mittlerweile verfügbar.^[55] Ein wichtiger Vorteil der Festphasensynthese ist, dass das Verfahren mit Hilfe von Peptid-Synthesizern automatisiert werden kann. Dies macht es möglich, eine große

Anzahl an Peptiden parallel herstellen zu können und damit in kurzer Zeit ganze Peptidbibliotheken aufzubauen.

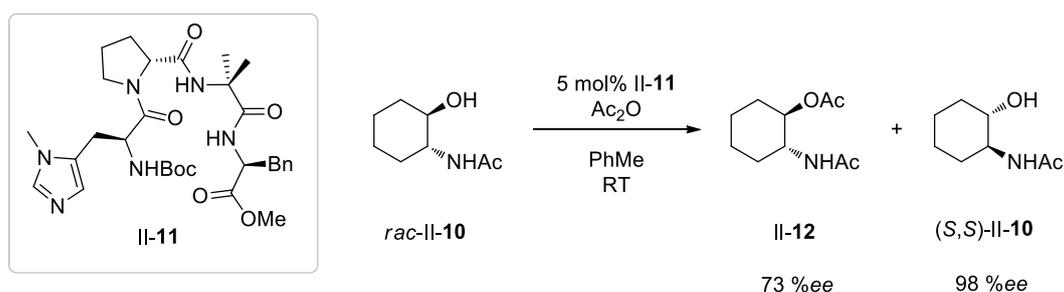
1.2.3 Beispiele zu Peptidkatalysierten Reaktionen

Eines der ersten Beispiele der Peptidkatalyse ist die *Juliá-Colonna* Reaktion^[56], eine asymmetrische Epoxidierung mit Poly-Alanin als Katalysator (Schema 39). Chalcone **II-8** konnten in einem Drei-Phasen System enantioselektiv in die Epoxide **II-9** überführt werden. Der Reaktionsmechanismus verläuft über die Komplexbildung der Reaktanden mit dem Polypeptid und anschließend über die Ausbildung eines Hydroperoxid-Enolat-Intermediats. Diese Methode konnte seither mehrfach modifiziert werden um Anwendungen in diversen Totalsynthesen zu finden.



Schema 39: *Juliá-Colonna* Epoxidierung (1982).^[56]

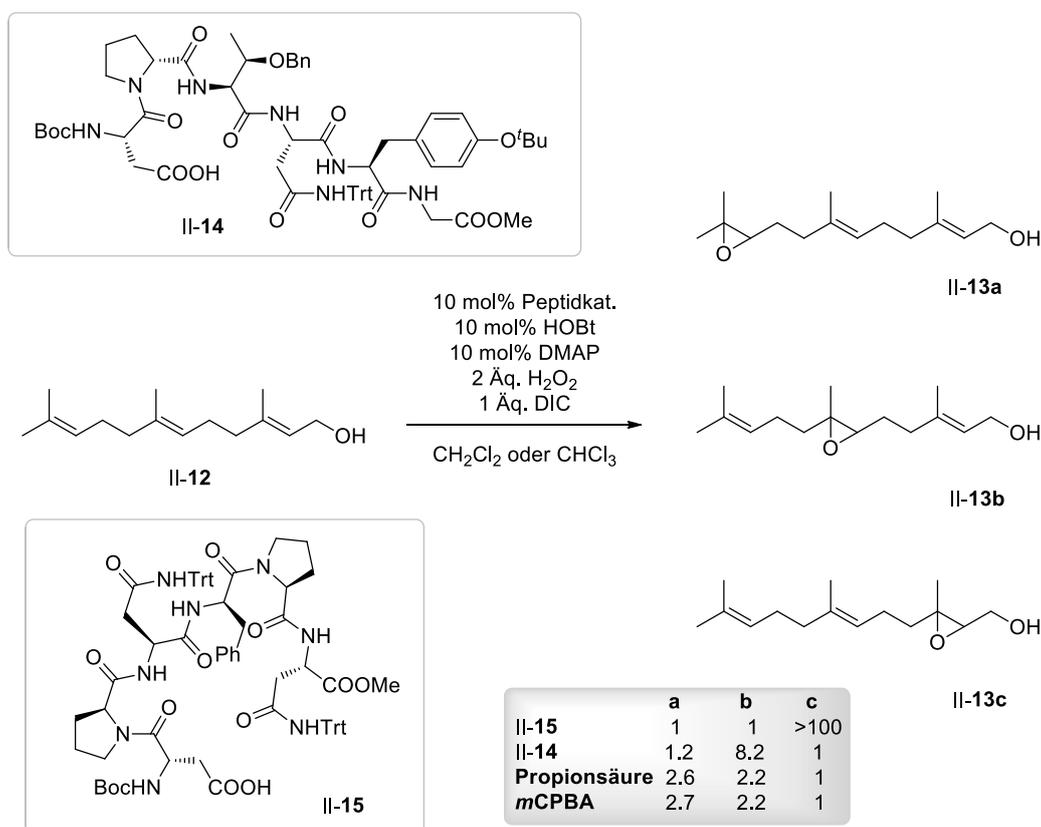
Pionierarbeit im Bereich der Peptidkatalyse hat vor allem die Arbeitsgruppe *Miller* geleistet. Diese beschäftigt sich mit der Entwicklung von Peptid-basierten Katalysatoren um synthetisch nützliche Enzymmimetika herzustellen, sowie die Enzym-/Peptid-induzierte Stereoselektivität mechanistisch aufzuklären. So wurde in einem frühen Beispiel die kinetische Racematenspaltung von Hydroxycyclohexylacetamid *rac*-**II-10** durch die Acetylierung mit zehn unterschiedlichen Peptidkatalysatoren untersucht (Schema 40).^[57] Die Peptide enthalten ein Alkylimidazol, welches für die Katalyse verantwortlich ist und die Aminosäure Prolin, deren absolute Konfiguration entscheidend dafür ist, welches Enantiomer acetyliert wird. Das Tetrapeptid **II-11** konnte das Acetamid (*S,S*)-**II-10** mit 98 %ee liefern.



Schema 40: Kinetische Racematenspaltung durch selektive Acylierung nach *Miller* (1998).^[57]

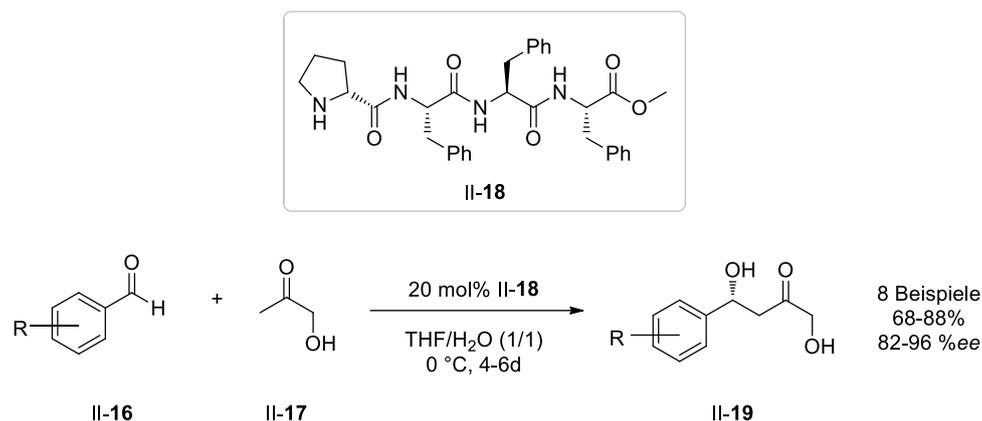
Ein schönes Beispiel für eine regioselektive Peptidkatalyse ist die Monoepoxidierung von Farnesol II

. Wurde dieses Protokoll mit Propionsäure als Katalysator für die Epoxidierung von Farnesol II-12 verwendet, wurde eine 3:2:1 Mischung der drei Monoepoxide II-13a-c erhalten. Mit dem nicht selektiven Epoxidierungsreagenz *m*-CPBA wurde das gleiche Ergebnis erhalten. Mithilfe des One-Bead-One-Compound Verfahrens konnten zur Herstellung der Epoxide II-13b und II-13c zwei Peptide als selektive Katalysatoren ermittelt werden. Epoxyfarnesol II-13c konnte mit Peptid II-15, wahrscheinlich über einen Hydroxyl-vermittelten Mechanismus, enantioselektiv dargestellt werden. Die Epoxidierung des internen Olefins zum Epoxyfarnesol II-13b konnte mit dem Peptid II-14 in guter Regioselektivität und moderater Enantioselektivität durchgeführt werden.



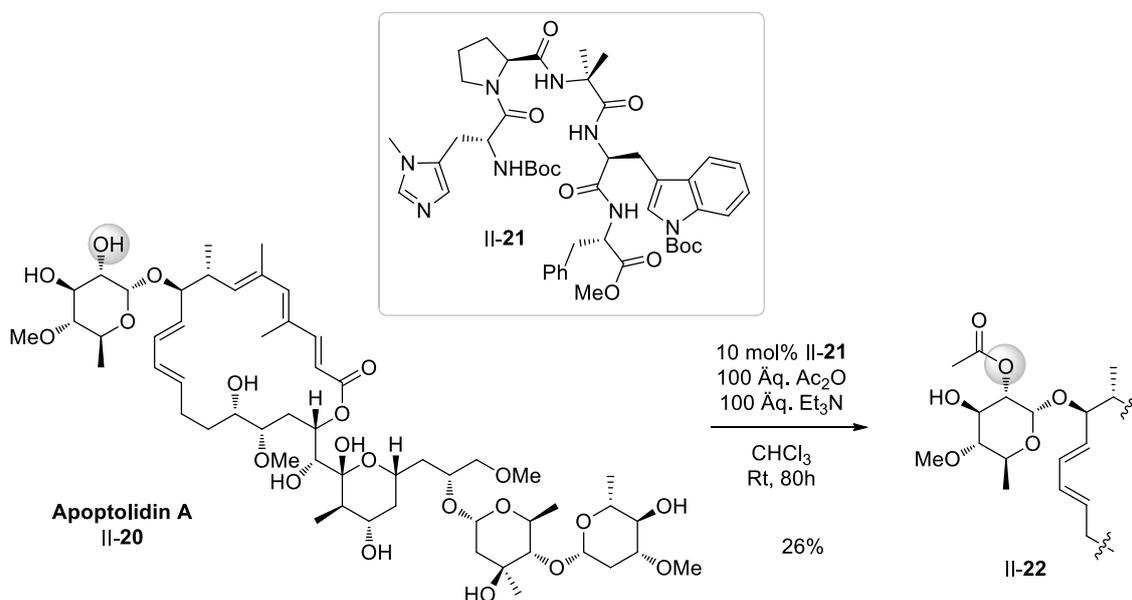
Schema 41: Selektive Epoxidierung von Farnesol nach *Miller*.^[58]

Asymmetrische Aldolreaktionen können ebenfalls peptidkatalysiert ablaufen. Ein Beispiel hierfür ist die enantioselektive, direkte Aldolreaktion von Hydroxyaceton II-17 mit aromatischen Aldehyden II-16 nach *Jiang et al.* (Schema 42).^[60] Zehn verschiedene Prolin-basierte Di- bis Hexapeptide wurden an diesem System getestet, bis das Tetrapeptid II-18 als bester Katalysator gefunden wurde. In acht Beispielen lieferte der Peptidkatalysator gute Ausbeuten und sehr gute Enantiomerenüberschüsse.



Schema 42: Asymmetrische Aldolreaktion nach *Jiang* (2014).^[60]

Auch sehr komplexe Strukturen können selektiv mit Peptidkatalysatoren umgesetzt werden. *Miller et al.* konnten in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe *Wender* den Naturstoff Apoptolidin A (II-20), der acht freie Hydroxy-Gruppen trägt, mit dem Peptidkatalysator II-21 monoacetylierten, sodass die Verbindung II-22 als Hauptprodukt erhalten wurde (Schema 43).^[61]

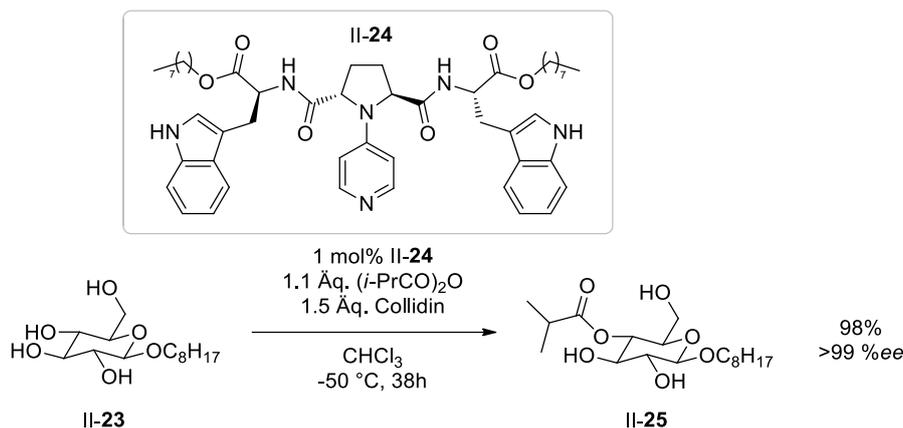


Schema 43: Regioselektive Acylierung von Apoptolidin A.^[61]

1.3 Peptid-gebundene Katalysatoren

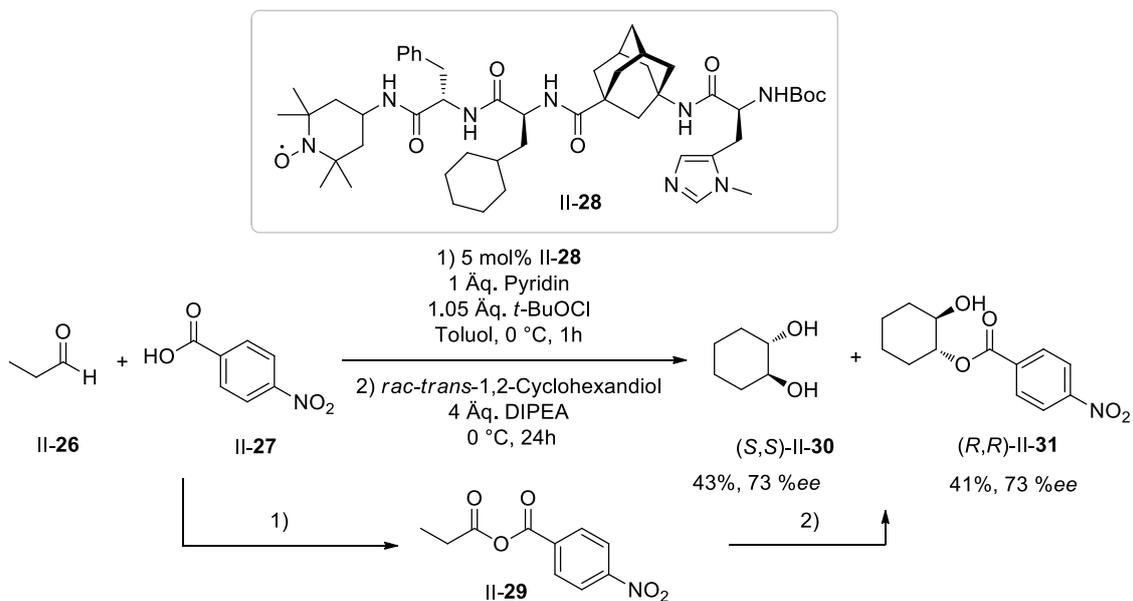
Bei den bisher vorgestellten Katalysatoren war das Peptid oder das nur leicht modifizierte Peptid für die katalytische Aktivität verantwortlich. Es wurden jedoch auch Peptidkatalysatoren entwickelt, die eine zusätzliche nicht-peptidische, katalytisch aktive Spezies gebunden haben.

Diese soll die Katalyse durchführen und durch das Peptidrückgrat soll Regio-, Chemo- oder Enantioselektivität induziert werden können. Ein Beispiel hierfür ist die selektive Acylierung von Oacyl- β -D-Glucopyranosid **II-23** (Schema 44).^[62] *Kawabata* und *Furuta* konnten einen Katalysator mit 4-Pyrrolidinpyridin als aktives Zentrum entwickeln, der in der Lage ist, von vier möglichen Hydroxy-Gruppen, selektiv die Hydroxygruppe an C(4) umzusetzen. Im Vergleich dazu liefert DMAP eine Mischung aus allen vier möglichen monoacylierten Produkten.



Schema 44: DMAP-Peptidkatalysator zur regioselektiven Acylierung.^[62]

Schreiner et al. konnten mit einem Multikatalysator **II-28** eine oxidative Veresterung zur kinetischen Racematspaltung von 1,2-Cyclohexandiol durchführen (Schema 45).^[63] In einem „One-Pot“-Versuch wurde im ersten Schritt eine TEMPO-katalysierte Oxidation des Aldehyds **II-26** zum gemischten Anhydrid **II-29** durchgeführt, gefolgt von einer enantioselektiven Veresterung, katalysiert durch das am Peptid gebundene Methylimidazol.



Schema 45: Multikatalysator zur kinetischen Racematspaltung von Diolen.^[63]

1.4 Metallporphyrine

1.4.1 Allgemeines

Porphyrine besitzen eine planare, cyclische Struktur und bestehen aus vier Pyrroleinheiten, die über vier Brückenkohlenstoffatome miteinander verbunden sind. Sie finden zum Beispiel Anwendung als Supramoleküle, Metall-Liganden, Biokatalysatoren, optische Materialien, Farbstoffe und Chemosensoren.^[64] Wichtige Vertreter der Porphyrinstrukturen sind die Häm und Chlorophylle, die als Metallkomplexe vorliegen (Abb. 6). Letztere sind Farbstoffe, die für die grüne Farbe in Pflanzen verantwortlich und unentbehrlich für die Photosynthese sind. Häm kommen in Hämoproteinen wie Hämoglobin oder Cytochromen vor und haben Funktionen als Sauerstofftransporter und Oxygenasen, die Biotransformationen durchführen.

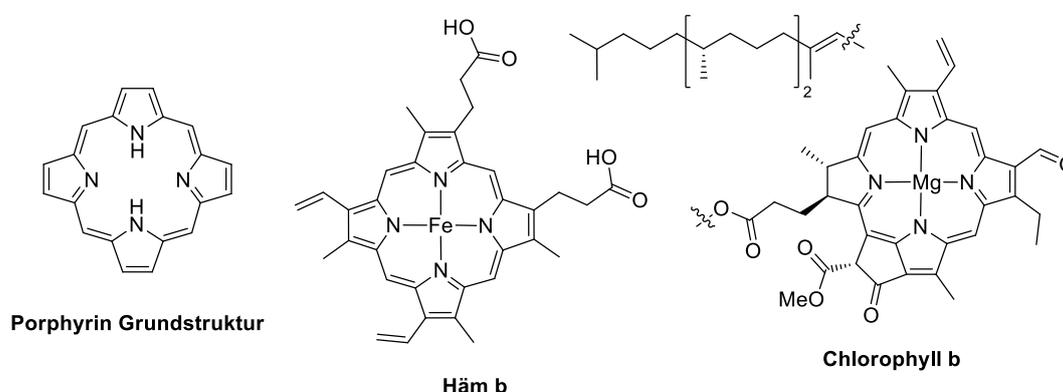
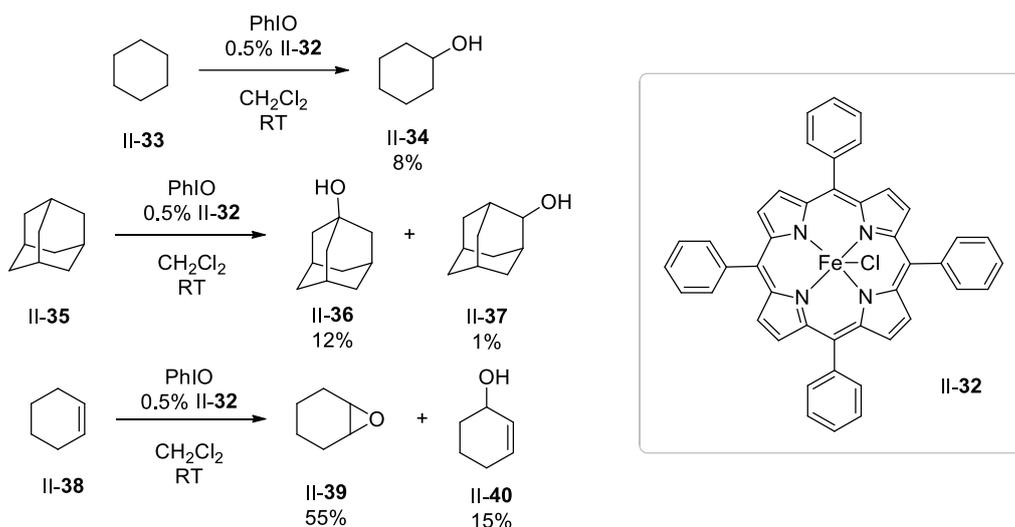


Abb. 6: Strukturen von Porphyrin, Häm b, und Chlorophyll b.

1.4.2 Nicht-enzymatische Metallporphyrine als Katalysatoren

Gesättigte C-H Bindungen sind oftmals inert gegenüber organischen Transformationen. Viele Anstrengungen sind daher auf dem Gebiet der C-H-Funktionalisierung unternommen worden und große Erfolge konnten innerhalb der letzten Jahrzehnte erzielt werden. Inspiriert von natürlichen Hämproteinen, wurden auch Metallporphyrine als Katalysatoren hergestellt und in Oxygenierungsreaktionen mit Sauerstoff oder einem anderen stöchiometrischen Oxidationsmittel eingesetzt.^[65]

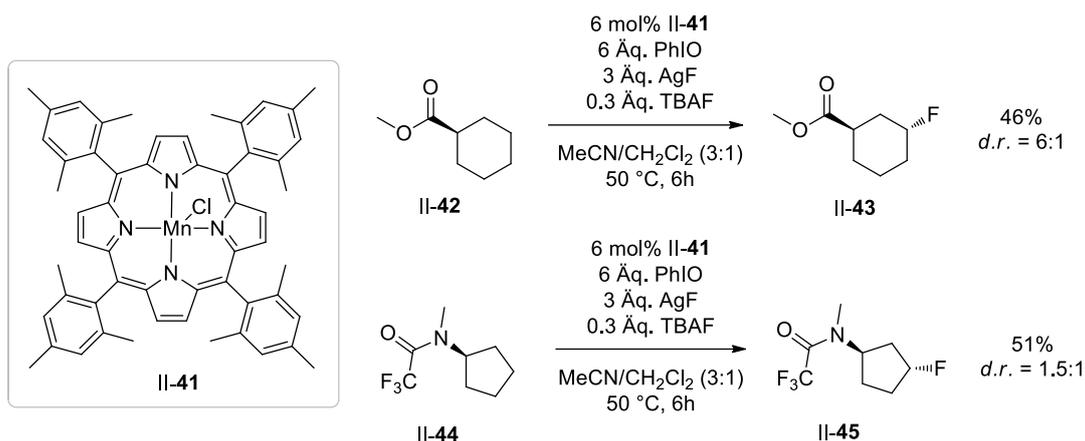
Das erste Beispiel wurde 1979 von *Groves et al.* publiziert.^[66] Unter Einsatz des Eisenporphyrins **II-32** und Iodosylbenzol konnten Cyclohexan (**II-33**) und Adamantan (**II-35**) hydroxyliert werden und Alkene, wie zum Beispiel Cyclohexen (**II-38**), konnten epoxidiert werden (Schema 46). Die Hydroxylierung der Alkane verlief zwar mit schlechten Ausbeuten, jedoch war sie für diese Zeit eine außergewöhnliche Reaktion.



Schema 46: Oxygenierungsreaktionen mit Eisenporphyrinkatalysator nach Groves.^[66]

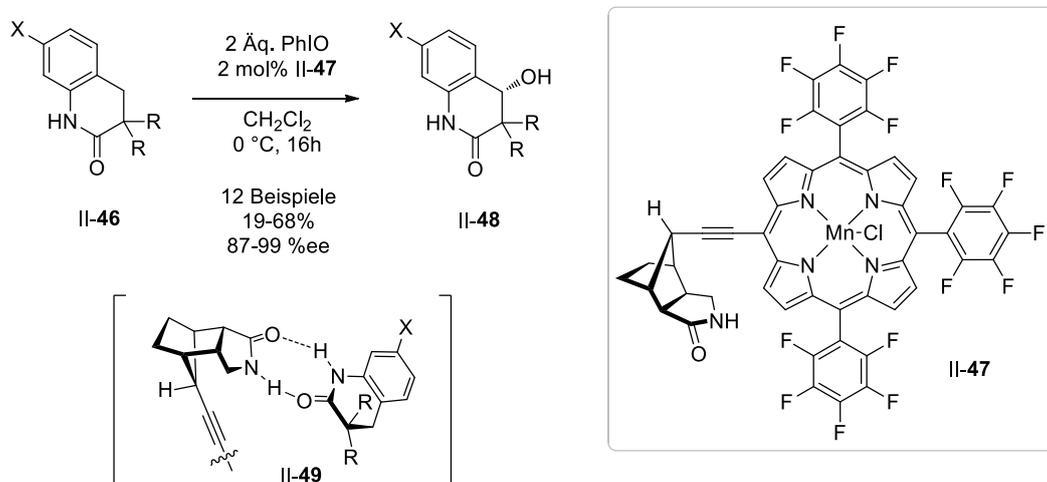
Zur Verbesserung der Ausbeute wurden modifizierte Reaktionsbedingungen getestet und unzählige neue Porphyrinderivate hergestellt.^[67] Die Substituenten am Porphyrin sind entscheidend für die Stabilität der Katalysatoren. Porphyrine, die an den *meso*-Positionen, also an den Brückenkohlenstoffen substituiert sind, zeigen eine erhöhte Stabilität gegenüber den nicht-substituierten. Diese können unter den oxidativen Bedingungen an den *meso*-Positionen hydroxyliert werden, was zum Abbau des Porphyrinrings führt.^[68,69] Die häufigsten Metalle, die zur Katalyse mit Porphyrinliganden komplexiert werden und in Oxygenierungen eingesetzt werden, sind Eisen, Mangan, Cobalt und Ruthenium.

Neben Hydroxylierungen und Epoxidierungen können auch Halogenierungen Metallporphyrin-katalysiert ablaufen. *Liu* und *Groves* demonstrierten die Fluorierung von simplen Alkanen sowie komplexeren Naturstoffen mit dem sterisch anspruchsvollen Manganporphyrin II-41 (Schema 47). Iodosylbenzol wurde als Oxo-Transferreagenz und Silberfluorid/TBAF als Fluor-Quelle verwendet.^[70]



Schema 47: Direkte C-H Fluorierung mit Manganporphyrin II-41.^[70]

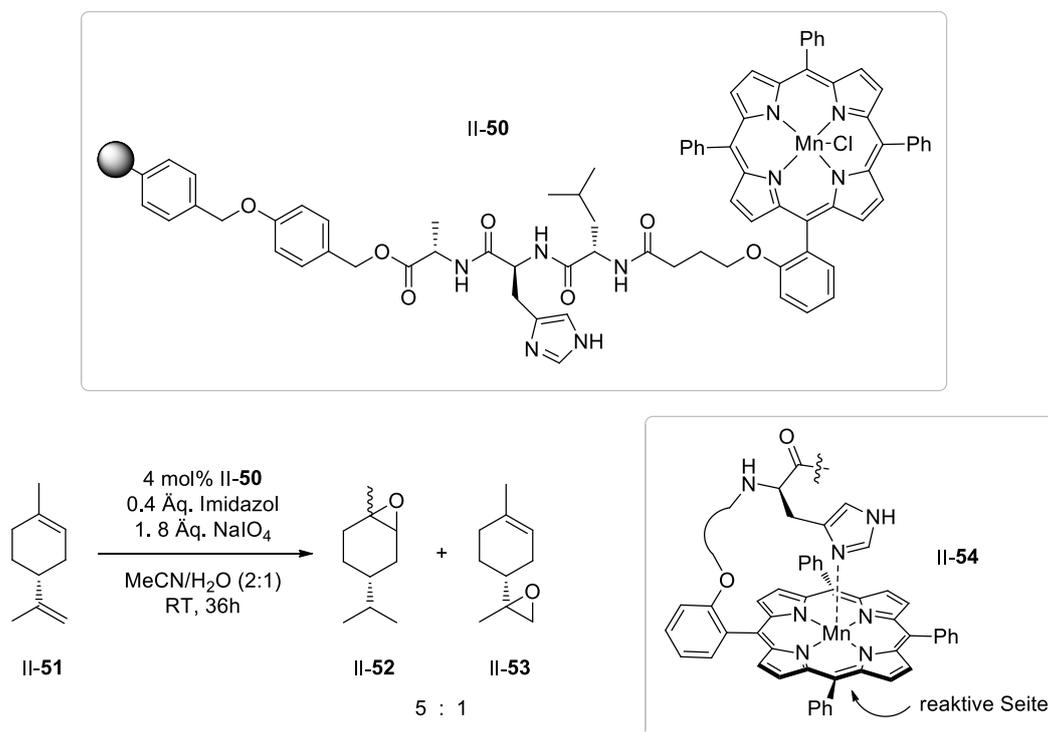
Auch enantioselektive Porphyrinkatalysatoren konnten hergestellt werden. Ein Beispiel dafür ist die Hydroxylierung von 3,4-Dihydroquinolonen II-46 mit dem chiralen Manganporphyrin II-47, die von *Bach et al.* vorgestellt wurde (Schema 48).^[71] Die Enantioselektivität wurde mit Hilfe des Komplexes II-49 erklärt, der durch die Wasserstoffbrückenbindungen des Substrats mit dem Octahydromethanoisoindol-1-on am Porphyrin entsteht.



Schema 48: Katalyse mit dem chiralen Manganporphyrin II-47.^[71]

Brulé und *Miguel* entwickelten Manganporphyrin Katalysatoren, die terminal über Peptidlinker an ein Polystyrol-Harz gebunden sind. Diese sollten mit Natriumperodat als stöchiometrisches Oxidationsmittel für die selektive Epoxidierung von Alkenen eingesetzt werden (Schema 49).^[72] Untersuchungen zur enantioselektiven Epoxidierung von Styrol wurden durchgeführt, jedoch konnte aus der Katalysatorbibliothek kein Porphyrinpeptid gefunden werden, welches Enantioselektivität induzierte. Dagegen wurde die Epoxidierung von

Limonen (II-51) chemoselektiv unter Verwendung des Manganporphyrins II-50 durchgeführt, mit einem Verhältnis der Isomere II-52 und II-53 von 5:1. Der immobilisierte Katalysator konnte nach der Reaktion wiederverwendet werden und zeigte die gleiche Selektivität. Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Katalysatoren vermuteten die Autoren eine erhöhte Stabilität durch die Imidazolgruppe an der Aminosäure Histidin, die als axialer Ligand fungieren kann und somit das Metallzentrum stabilisiert. Dies wurde jedoch auch als Grund angesehen, warum die Reaktion nicht enantioselektiv erfolgen kann. Die Epoxidierung muss in diesem Fall auf der gegenüberliegenden Seite des Porphyrins stattfinden, wo das Substrat nicht von der Peptidkette beeinflusst werden kann.



Schema 49: Epoxidierung von (S)-Limonen mit immobilisiertem Porphyrin-Peptid.^[72]

2. Aufgabenstellung

2.1 Stand der Forschung

In der Arbeitsgruppe *Kirsch* konnte durch Vorarbeiten von *Florian Huber* auf dem Feld der Peptidkatalyse ein Konzept zur Herstellung und Verwendung von selektiven DMAP-Peptiden entwickelt werden. Durch das Screening von Peptidbibliotheken wurden seitenselektive Katalysatoren für eine Reihe an unterschiedlichen Substraten gefunden.^[73] 154 DMAP-Oligopeptide des Typs **X00** wurden für die selektive Acylierung von Polyolen synthetisiert (Abb. 7).

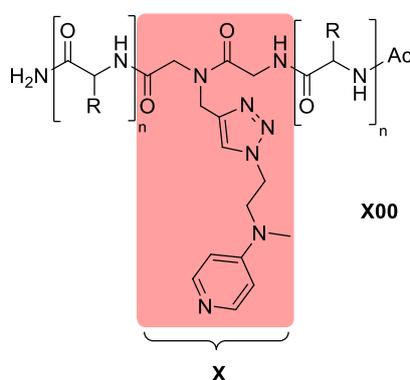
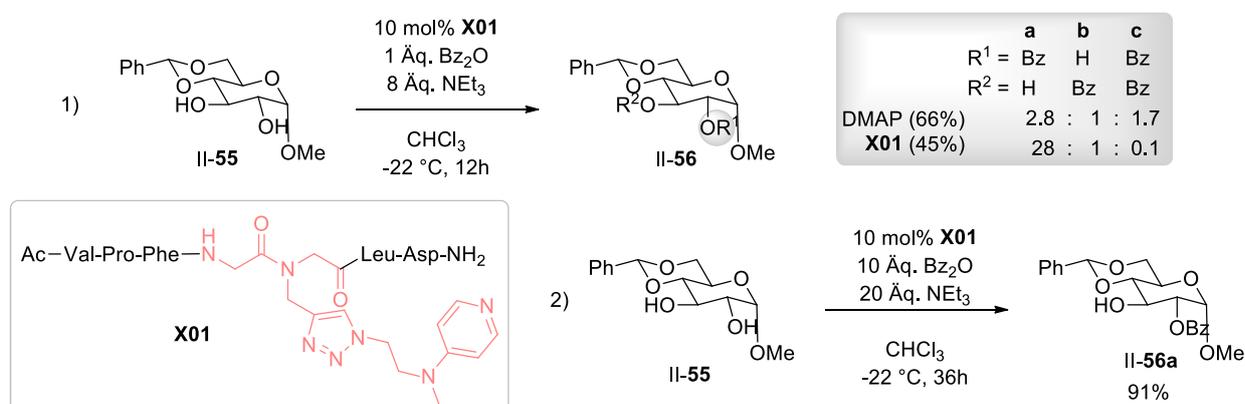


Abb. 7: Struktur der DMAP-Peptidkatalysatoren.

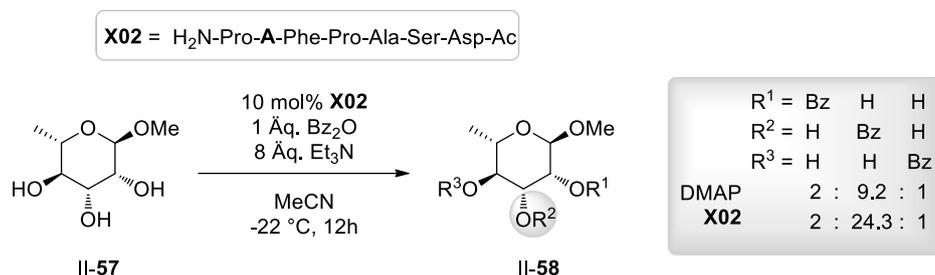
So wurde beispielsweise die Monobenzoylierung des Glucosederivats **II-55** mit dem Peptidkatalysator **X01** selektiv durchgeführt (Schema 50, 1). Im Vergleich dazu liefert DMAP eine 3:1:2 Mischung der Verbindungen **II-56a**, **II-56b** und **II-56c**. Nicht nur eine erhöhte Selektivität zwischen den beiden monobenzoylierten Produkten konnte erreicht werden, durch die Verwendung des Peptidkatalysators wurde die Bildung des dibenzoylierten Zuckers **II-56c** fast komplett unterdrückt.



Schema 50: Selektive Benzoylierung des Glucosederivats **X01**.^[73]

Da die Umsätze des Ausgangsmaterials mit einem Äquivalent Benzoesäureanhydrid nur bei 66% für DMAP bzw. 46% für **X01** lagen, wurde ein weiterer Versuch unternommen, um die Ausbeute zu erhöhen (Schema 50, 2). Unter Einsatz eines großen Überschusses an Benzoesäureanhydrid und einer verlängerten Reaktionszeit konnte das monobenzoylierte Produkt **II-56a** in einer sehr guten Ausbeute von 91% isoliert werden. Das zweifach benzoylierte Produkt ist dabei erstaunlicherweise nicht entstanden.

In einem weiteren Beispiel wurde das Rhamnosid **II-57** mit 10 mol% des Katalysators **X02** und einem Äquivalent Benzoesäureanhydrid selektiv umgesetzt und das Peptid zeigte damit eine erhöhte Selektivität gegenüber DMAP (Schema 51). Von drei möglichen freien Hydroxy-Gruppen wurde nur eine favorisiert, auch bei einer Erhöhung der Äquivalente an Benzoesäureanhydrid auf zehn war dies der Fall. Eine Vielzahl an Substraten wurde auf diese Weise untersucht, unter anderen polyhydroxylierte Steroid-Gerüste und Naturstoffe, wie Rapamycin und Ouabagenin. Auch die intermolekulare Selektivität, also die Substratselektivität wurde an einigen Beispielen demonstriert. Zusätzlich konnte das Katalysatorsystem mit Festphasen-gebundenen DMAP-Peptiden erweitert werden, was eine Wiederverwendung der Katalysatoren ermöglichte.



Schema 51: Benzoylierung des Rhamnosids **X02**.^[73]

Neben DMAP konnte noch ein Katalysatorsystem mit TEMPO (**Y00**) als katalytisch aktive Einheit aufgebaut werden, welches für die selektive Oxidation von Alkoholen eingesetzt werden sollte (Abb 8).

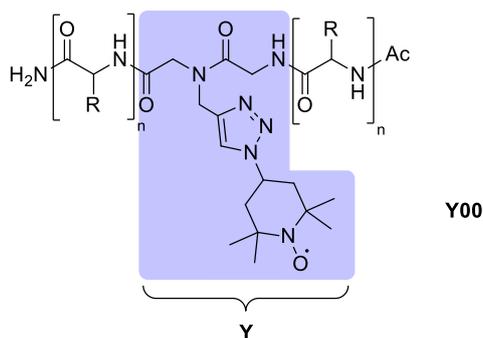


Abb. 8: Struktur der TEMPO-Peptidkatalysatoren.

2.2 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das vorgestellte Konzept der Peptidkatalyse mit neuen Katalysatoren erweitert werden. Metall-Komplexe, die für die Katalyse von Oxygenierungen eingesetzt werden können, sollten überwiegend bearbeitet werden. Zu den geplanten Reaktionen gehört zum Beispiel die C-H Aktivierung durch Hydroxylierung oder die Epoxidierungsreaktion. Die Epoxidierung von Alkenen stellt aufgrund des großen synthetischen Nutzens von Epoxiden eine wichtige Transformation in der organischen Synthese dar. Sie sind versatile Intermediate, die viele Folgereaktionen ermöglichen. Für die Metallkomplexe wurden als Liganden das Porphyrin und das Bispyrrolidin ausgewählt (Abb. 9).

Das von *Florian Huber* entwickelte DMAP-Katalysatorsystem sollte weiterhin auf neue Substratklassen untersucht werden. Die Synthese eines TEMPO-Peptidkatalysators konnte bereits erfolgreich durchgeführt werden, sodass als nächster Schritt der Aufbau einer Peptidbibliothek erfolgen sollte.

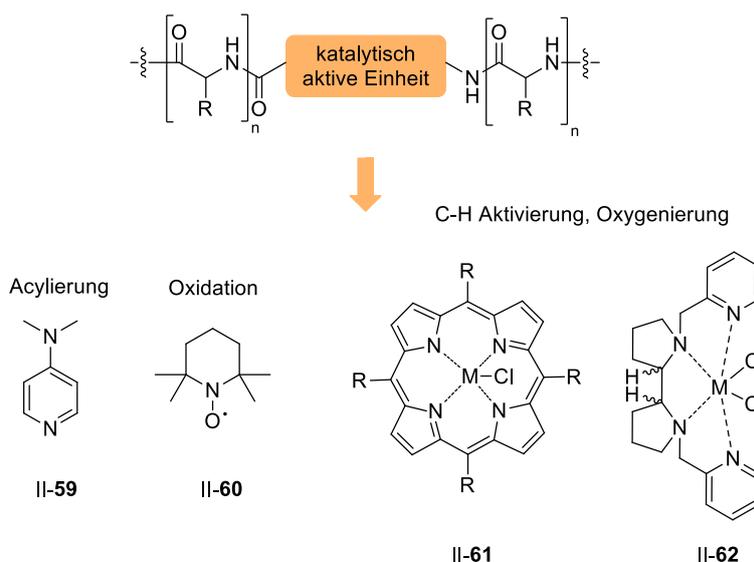
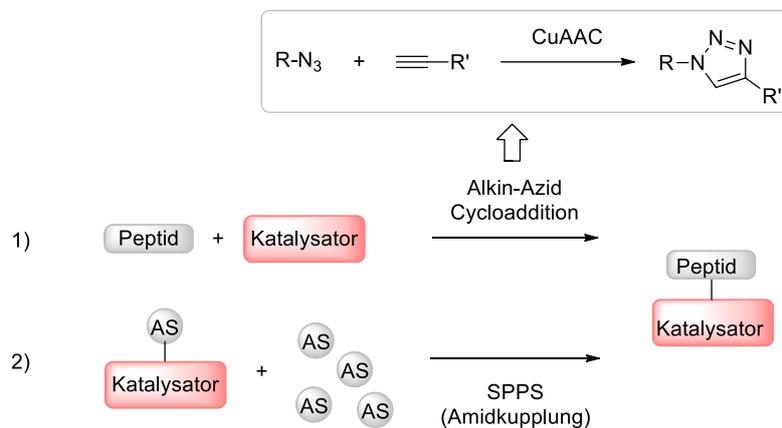


Abb. 9: Übersicht über die geplanten Peptidkatalysatoren.

Für die Oxygenierungsreaktionen muss als Erstes eine Synthese zur Herstellung der Peptidkatalysatoren entwickelt werden. Die Synthese eines Peptids mit einem gebundenen Katalysator ist auf mehreren Wegen möglich. Für DMAP und TEMPO wurde die kupferkatalysierte Azid-Alkin Cycloaddition (CuAAC) genutzt, um die katalytische Einheit mit dem Peptid zu verknüpfen. Diese Methode macht es möglich, erst eine Peptidbibliothek mittels Festphasensynthese aufzubauen und anschließend einen beliebigen Katalysator anzubringen (Schema 52, 1). Die 1,3-dipolare Cycloaddition zum Aufbau von 1,2,3-Triazolen eignet sich gut für die Verknüpfung des Katalysators mit dem Peptid, da die Reaktion, auch als

Clickreaktion bezeichnet, hohe Ausbeuten und kaum Nebenprodukte liefert.^[74-75] In der Peptidchemie wird diese Reaktion häufig eingesetzt, da das entstehende Triazol sich strukturell und elektronisch wie eine Peptidbindung verhält, metabolisch und proteolytisch sogar stabiler ist.^[76]

Eine andere Möglichkeit zur Synthese des Peptidkatalysators ist die Modifizierung der katalytisch aktiven Spezies, sodass diese eine Amino- sowie Carboxylgruppe trägt und direkt als unnatürliche Aminosäure in der Peptidsynthese (SPPS) eingesetzt werden kann (Schema 52, 2).



Schema 52: Synthesewege für die Herstellung von Peptidkatalysatoren.

Letztendlich muss die Methode angewendet werden, die einen schnellen und unkomplizierten Aufbau einer großen Peptidbibliothek ermöglicht. Die Peptide sollen aus 5-20 Aminosäuren bestehen, die so ausgewählt werden sollten, dass aus jeder Untergruppe der proteinogenen Aminosäuren mindestens eine vertreten ist. Die Reihenfolge der Aminosäuren im Peptid sollte dabei zufällig festgelegt werden. Wird im Katalysatorscreening ein Peptid gefunden, das eine Selektivität aufweist, kann dieses als Leitstruktur dienen und weiterhin gezielt modifiziert werden.

Außerdem sollten Festphasen-gebundene Peptidkatalysatoren untersucht werden. Neben der Wiederverwendbarkeit und des vereinfachten Reinigungsprozesses gibt es aber auch Nachteile im Hinblick auf die Selektivität der Katalysatoren. Die Verwendung von immobilisierten Katalysatoren kann aufgrund von sterischer Hinderung zu Verlusten an Selektivität und katalytischer Aktivität führen, da die Reagenzien und Substrate nicht an die aktive Seite des Katalysators gelangen. Dies muss aber nicht für alle Katalysatoren der Fall sein, denn die Umgebung des Katalysators bzw. die Wechselwirkungen mit der festen Phase können auch positive Effekte haben, besonders auf die Stabilität des Katalysators.^[77]

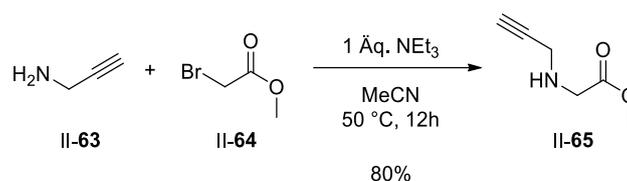
3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Allgemeiner Aufbau von Peptidkatalysatorbibliotheken

3.1.1 Synthese von Alkin- und Azid-funktionalisierten Aminosäuren

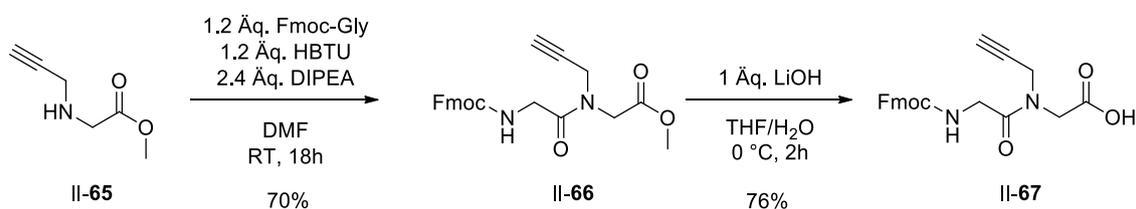
Zur Verknüpfung der Katalysatoren mit einem Peptid mittels Click-Chemie sollten unnatürliche Aminosäuren hergestellt werden, die in der Festphasenpeptidsynthese eingesetzt werden können und die eine Azid-Alkin-Cycloaddition mit dem Katalysator ermöglichen. Dazu sollten diese entweder eine Alkin- oder eine Azid-Funktionalität tragen.

Für die Verknüpfung eines azidierten Katalysators mit der Peptidstruktur wurde zunächst das Dipeptid II-67 nach der Methode von *Huber* und *Kirsch*^[36] synthetisiert. Im ersten Schritt reagiert Propargylamin (II-63) mit Methylbromacetat (II-64) in einer *N*-Alkylierung nach *Schibler*^[78] zum sekundären Amin II-65 in einer Ausbeute von 80% (Schema 53). Abweichend zur Versuchsvorschrift nach *Schibler*^[78] wurde statt 1.5 Äquivalenten Methylbromacetat nur ein Äquivalent eingesetzt, um die Bildung des zweifach alkyliertenamins zu verhindern.



Schema 53: Synthese des Amins II-65.

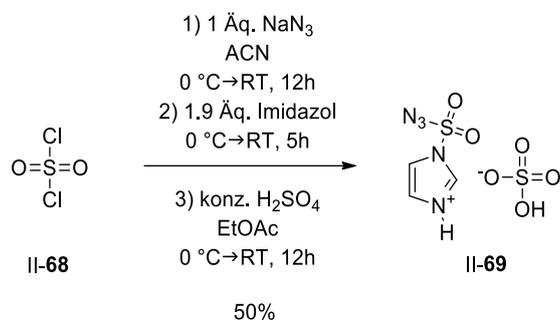
Das Amin II-65 wurde als Nächstes mit Fmoc-Glycin und HBTU als Kupplungsreagenz umgesetzt und das Amid II-66 wurde in einer Ausbeute von 70% erhalten (Schema 54). Im letzten Schritt lieferte die basische Esterspaltung das Alkin-funktionalisierte Dipeptid II-67 in einer Ausbeute von 76%.



Schema 54: Synthese des Alkin-funktionalisierten Dipeptids II-67.

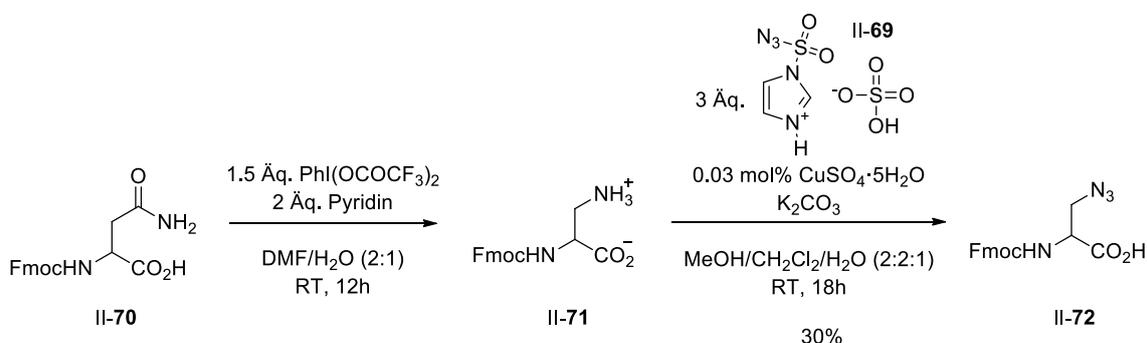
Zur Synthese einer azidierten, unnatürlichen Aminosäure wurde zunächst das Azidierungsreagenz II-69 unter Verwendung der Synthesevorschrift nach *Lau et al.*^[79]

hergestellt (Schema 55). Dazu wurde Sulfurylchlorid (II-68) zuerst mit Natriumazid und Imidazol zum Imidazolsulfonylazid Hydrochlorid umgesetzt und anschließend mit konzentrierter Schwefelsäure in das Hydrogensulfatsalz II-69 überführt. Dieses ist im Vergleich zum Hydrochloridsalz sehr viel stabiler und ermöglicht somit eine sichere Handhabung.



Schema 55: Herstellung des Azidierungsreagenz II-69.

Im ersten Schritt der Synthese der Azido-Aminosäure nach *Lau* und *Spring*^[79] wurde ausgehend von der Fmoc-geschützten Aminosäure Asparagin II-70 die nicht-proteinogene Aminosäure II-71 in einer *Hofmann*-Umlagerung mit Bis(trifluoroacetoxy)iodbenzol hergestellt. Diese wurde im zweiten Schritt mit Imidazolsulfonylazid II-69 in einer kupferkatalysierten Diazo-Transfer-Reaktion umgesetzt und die Azido-Aminosäure II-72 wurde in einer Gesamtausbeute von 30% erhalten (Schema 56).



Schema 56: Synthese der Azido-Aminosäure II-72.

3.1.2 Peptidsynthese

Im Folgenden soll die Peptidsynthese, die für alle Katalysatorsysteme im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde, allgemein dargestellt werden. Für den Aufbau der Peptide wurde in der Festphasensynthese ausschließlich die Fmoc-Strategie eingesetzt. Das *Rink*-Amid MBHA-Harz wurde als feste Phase verwendet, wenn das Peptid am Ende der Synthese

abgespalten werden sollte. Für die immobilisierten Katalysatoren wurde das *Merrifield*-Boc-Glycin-Harz oder das Aminoethyl-Polystyrol-Harz eingesetzt (Abb. 10).

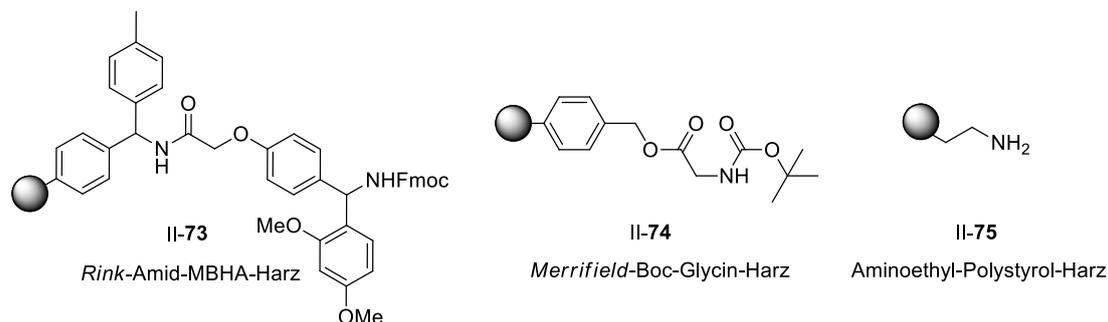
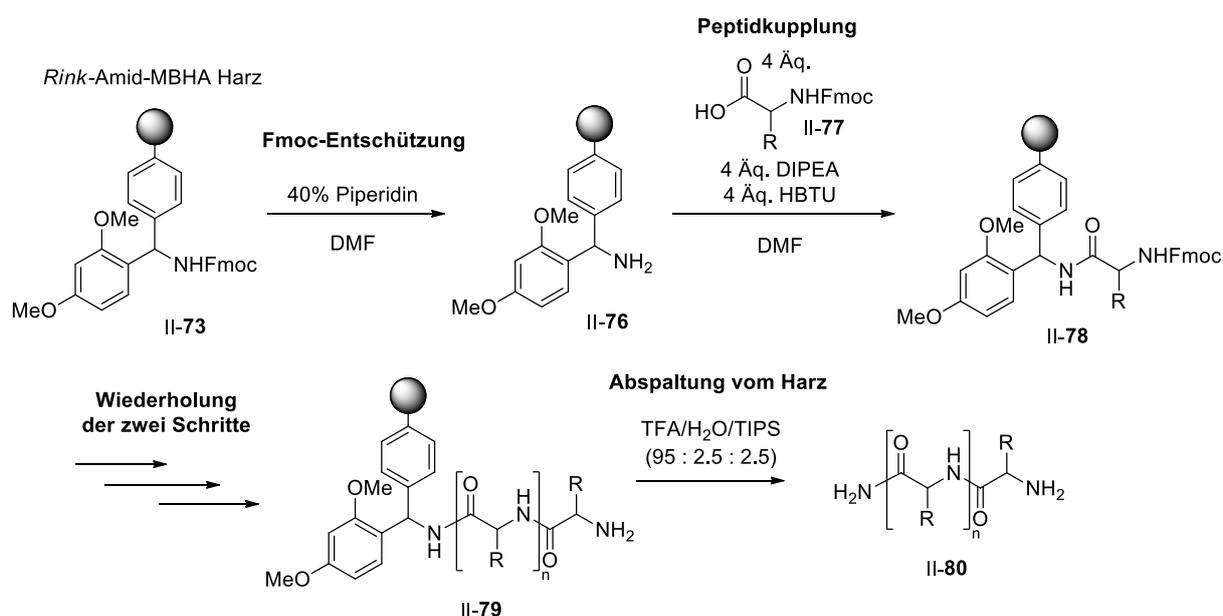


Abb. 10: Die in der Peptidsynthese eingesetzten Harze.

Die Reaktionsbedingungen für die Festphasensynthese sind im Schema 57 am Beispiel des *Rink*-Amid-Harzes abgebildet. Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde eine 40%ige Piperidin-Lösung in DMF eingesetzt und die Peptidkupplung erfolgte mit HBTU als Kupplungsreagenz und DIPEA als Base. Nach der Peptidsynthese wurde eine Acetylierung des *N*-terminalen Amins durchgeführt, um Nebenreaktionen in den nächsten Schritten zu vermeiden und um die Löslichkeit des Peptids in unpolaren Lösungsmitteln zu verbessern. Der letzte Schritt der Katalysatorsynthese ist die Abspaltung vom Harz und die Abspaltung der Seitenkettenschutzgruppen, die im Fall vom *Rink*-Amid-Harz mit einer TFA/Wasser/TIPS-Mischung erfolgen konnte. Die immobilisierten Katalysatoren, die mit dem *Merrifield*-Glycin-Harz oder Amino-Polystyrol-Harz synthetisiert wurden, wurden im letzten Schritt mit einer 25%igen TFA-Lösung in DCM versetzt, um die Schutzgruppen der Seitenketten zu entfernen.



Schema 57: Festphasen-Peptidsynthese unter Einsatz der Fmoc-Strategie.

Zum Aufbau der Peptidbibliotheken wurden 10 der 20 proteinogenen Aminosäuren ausgewählt (Tab. 4), sodass aus jeder Klasse mindestens eine Aminosäure vertreten war. Die Reihenfolge der Aminosäuresequenz im Peptid wurde dabei zufällig bestimmt.

Tab. 4: Eingesetzte, proteinogene Aminosäuren für die Peptidsynthese.

Eintrag	In der SPPS eingesetzte AS	Aminosäure	Buchstabencode	
1	Fmoc-Alanin	Alanin	Ala	A
2	Fmoc-Valin	Valin	Val	V
3	Fmoc-Leucin	Leucin	Leu	L
4	Fmoc-Phenylalanin	Phenylalanin	Phe	F
5	Fmoc-Threonin (tBu)	Threonin	Thr	T
6	Fmoc-Prolin	Prolin	Pro	P
7	Fmoc-Asparaginsäure (tBu)	Asparaginsäure	Asp	D
8	Fmoc-Glutamin	Glutamin	Glu	Q
9	Fmoc-Histidin (Trt)	Histidin	His	H
10	Fmoc-Lysin (Boc)	Lysin	Lys	K

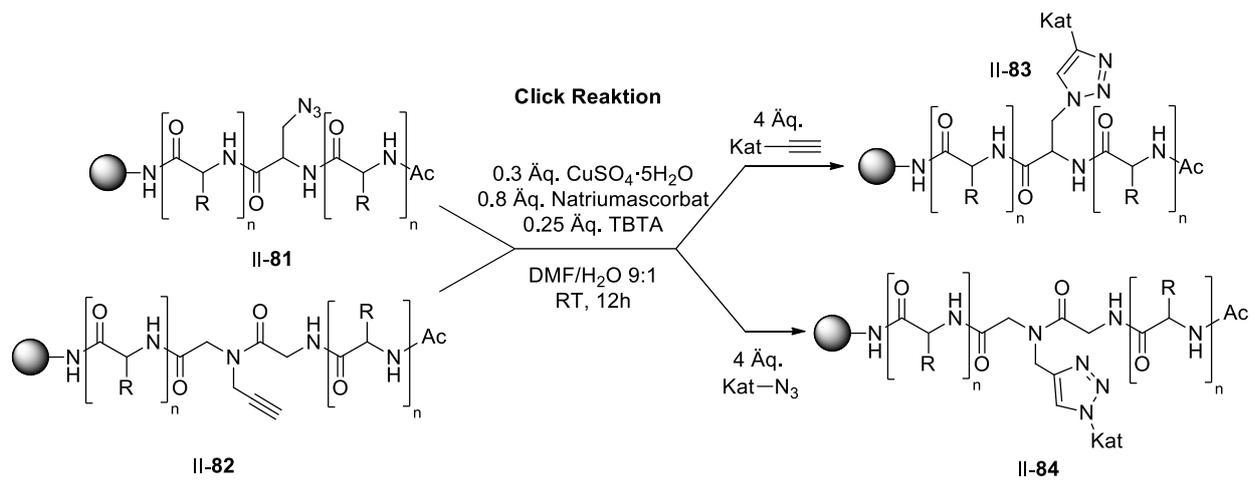
Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde zur Bezeichnung der Aminosäuren in der Peptidsequenz der 1-Buchstabencode verwendet. Für die katalytischen Einheiten im Peptid wurden die 1-Buchstabencodes **X** für DMAP, **Y** für TEMPO und **Z** für die Metallporphyrine gewählt. Die hergestellten Peptidkatalysatoren wurden nach dem Buchstabencode ihrer katalytischen Einheit benannt (Tab. 5).

Tab. 5: Katalytisch aktive Einheiten der Peptidkatalysatoren.

Eintrag	Katalysator	Buchstabencode	Benennung der Katalysatoren
1	DMAP	X	X01, X02, X03, ...
2	TEMPO	Y	Y01, Y02, Y03, ...
3	Metallporphyrin	Z1	Z101, Z102, Z103, ...
4	Metallporphyrin	Z2	Z202, Z202, Z203, ...

3.1.1 Azid-Alkin Cycloaddition

Für die Verknüpfung des Katalysators mit dem Peptid mittels Click-Chemie wurde die kupferkatalysierte Azid-Alkin Cycloaddition nach der Acetylierung und vor der Abspaltung vom Harz oder vor der Seitenketten-Entschützung durchgeführt. Die Cycloaddition konnte unter *Sharpless*-Bedingungen^[80] erfolgen (Schema 58). Abweichend von den Standardbedingungen wurde die Katalysatorbeladung erhöht, da die Reaktion an der Luft, automatisiert mit einem Peptidsynthesizer, durchgeführt wurde. Zusätzlich wurde TBTA der Reaktion als stabilisierender Ligand für die Cu(I)-Spezies zugesetzt. Die Festphasensynthese ermöglichte einen Überschuss des Katalysators einzusetzen und somit einen vollständigen Umsatz des Peptids in der Clickreaktion zu erreichen.

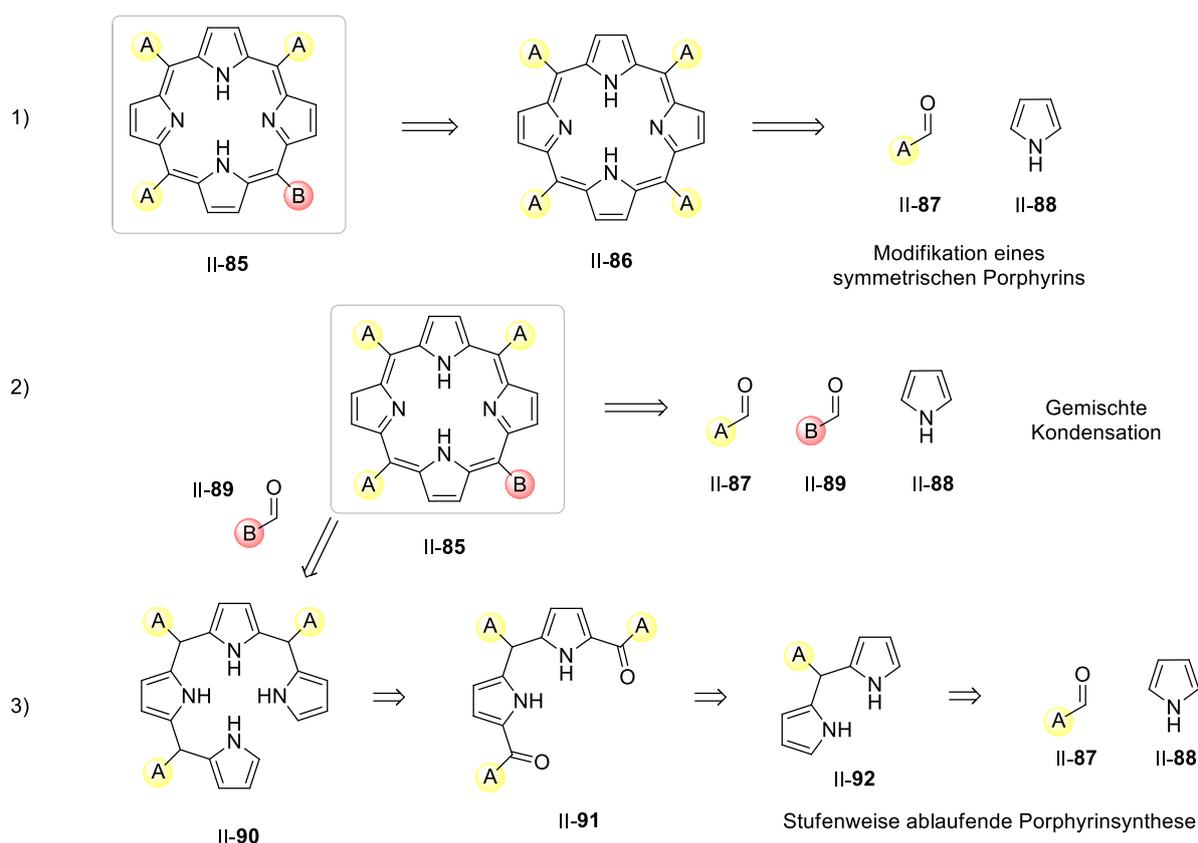


Schema 58: Cycloaddition des Peptids mit dem Katalysator.

3.2 Synthese von Metallporphyrinen

3.2.1 Syntheseplanung

In diesem Teil der Arbeit wird als Erstes die Synthese der Metallporphyrine diskutiert. Im ersten Schritt muss für die Katalysatorsynthese ein Ligand hergestellt werden, der eine Verknüpfung mit dem Peptid ermöglicht. Für den Aufbau von monofunktionalisierten Porphyrinen gibt es verschiedene Syntheserouten. Eine ist die Herstellung eines symmetrischen Porphyrins II-86 mit einer darauffolgenden Monofunktionalisierung (Schema 59, 1). Der Aufbau eines symmetrischen Porphyrins verläuft üblicherweise über eine Kondensationsreaktion von Pyrrol (II-88) mit einem Aldehyd II-87 und anschließender Oxidation. Eine weitere Möglichkeit ist, die funktionelle Gruppe direkt bei der Synthese der Porphyringrundstruktur einzubauen. Dies kann entweder in einer gemischten Kondensationsreaktion mit unterschiedlichen Aldehyden erfolgen oder stufenweise ablaufen (Schema 59, 2 und 3).



Schema 59: Syntheserouten zum Aufbau von monofunktionalisierten Porphyrinen.

Für die Verknüpfung mit dem Peptid sollten beide der vorgestellten Methoden, also die CuAAC-Variante sowie die Synthese einer Katalysator-gebundenen Aminosäure, getestet

werden. Das Porphyrin muss also entweder ein Alkin oder Azid tragen, oder an einer Aminosäure gebunden sein bzw. eine Amin- und Carboxyl-Gruppe besitzen (Abb. 11).

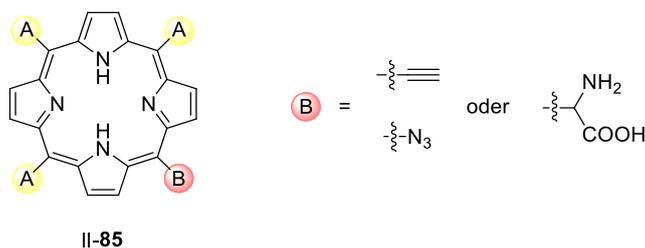
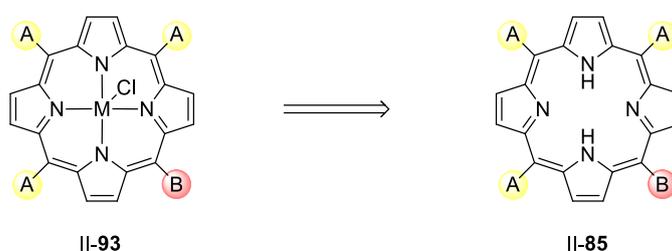


Abb. 11: Monofunktionalisierte Porphyrinstrukturen.

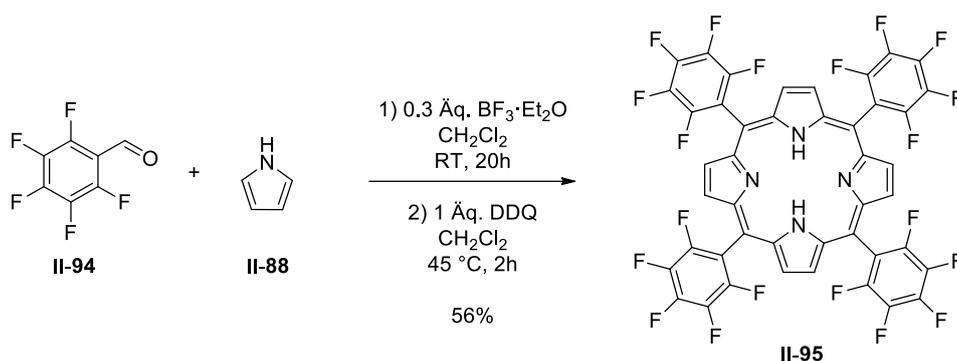
Der letzte Schritt der Katalysatorsynthese ist die Metallierung des Porphyrinliganden (Schema 60). Hierfür können literaturbekannte Versuchsvorschriften eingesetzt werden, um das Übergangsmetall mit dem Porphyrin zu komplexieren.



Schema 60: Porphyrin Metallierung.

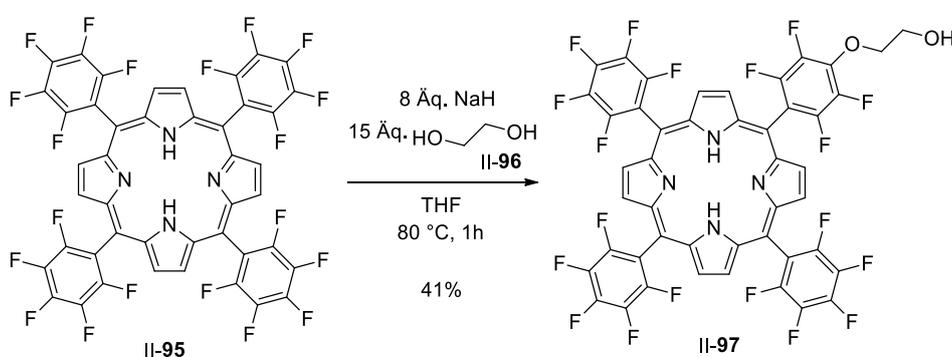
3.2.2 Synthese von „Porphyrin-Aminosäuren“

Zum Aufbau einer „Porphyrin-Aminosäure“ wurde die erste Methode, die Monofunktionalisierung eines symmetrischen Porphyrins (Schema 59, 1), eingesetzt. Als Grundstruktur wurde ein perfluoriertes Porphyrin ausgewählt, da Metalloporphyrine mit stark elektronenziehenden Substituenten oxidativ stabiler als unsubstituierte sind und bisher exzellente Ergebnisse in Oxygenierungsreaktionen lieferten.^[81] Zudem lassen sich die Fluoratome leicht über eine nukleophile aromatische Substitution austauschen, sodass diese Reaktivität zur Funktionalisierung des Porphyrinrings genutzt werden kann. Die Synthese des symmetrischen Tetrakis(pentafluorphenyl)porphyrins II-95 (TF₂₀PP)^[81] konnte ausgehend von Pyrrol (II-88) und Pentafluorbenzaldehyd (II-94) mit Bortrifluorid als *Lewis*-Säure und DDQ als Oxidationsmittel durchgeführt werden und das Porphyrin wurde in einer Ausbeute von 56% erhalten (Schema 61). Mögliche Nebenprodukte dieser Kondensation sind größere Ringe oder offenkettige Strukturen. Durch ein sehr verdünntes Reaktionsmedium wurde versucht die Bildung dieser Produkte zu unterdrücken.



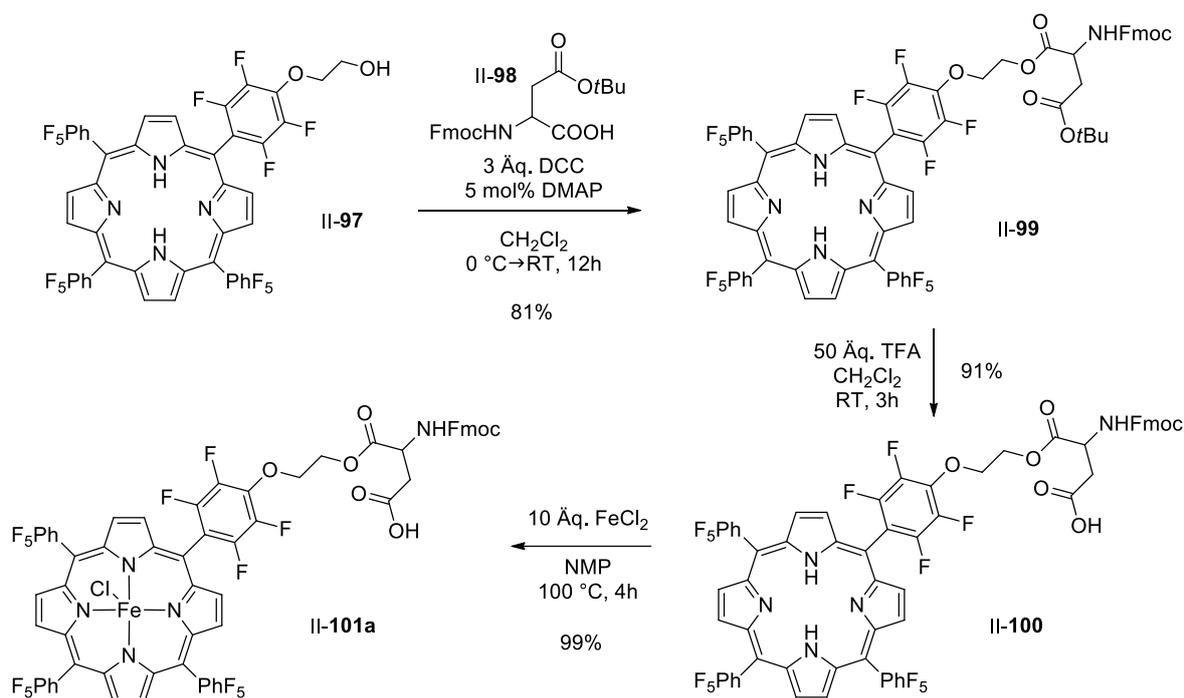
Schema 61: Synthese des Porphyrins II-95, TF_{20}PP .

Im nächsten Schritt sollte das Porphyrin II-95 mit Ethylenglykol (II-96) substituiert werden. Die Ethylen-Einheit sollte vorhanden sein, damit der Katalysator am Peptid beweglich bleibt. *Castro et al.*^[82] konnten diese Reaktion durch eine nukleophile aromatische Substitution mit Natriumhydrid als Base durchführen. Die Substitution des Porphyrins II-95 gelang in einer Ausbeute von 41% (Schema 62). Bei dieser Reaktion stellte die Mehrfachsubstitution des Porphyrins vor allem bei langen Reaktionszeiten ein Problem dar. Die Konzentration der Reaktionslösung musste aus diesem Grund sehr gering gehalten werden, was jedoch die Durchführung der Synthese im großen Maßstab erschwerte. Daher war es von größter Wichtigkeit, die Ausbeute zu maximieren. Die besten Ergebnisse wurden erhalten, wenn ein großer Überschuss an Ethylenglykol (II-96) eingesetzt wurde und die Reaktion abgebrochen wurde, sobald der halbe Umsatz des Edukts dünn-schichtchromatographisch beobachtet werden konnte. Bei vollständigem Umsatz des Ausgangsmaterials, auch beim Einsatz von geringeren Mengen an Ethylenglykol (II-96), wurde das zweifach substituierte Porphyrin in zu großen Anteilen gebildet. Mit dieser Methode konnte das Edukt reisoliert werden und erneut umgesetzt werden. Die Trennung der Mischung aus Edukt und Substitutionsprodukten konnte säulenchromatographisch erfolgen.



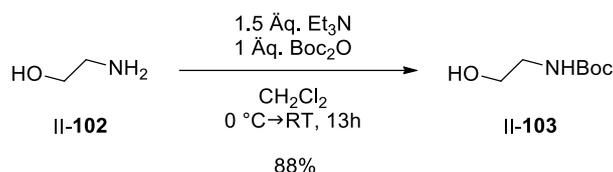
Schema 62: Substitution des Porphyrins II-95 mit Ethylenglykol.

Die freie Hydroxy-Gruppe am Porphyrin sollte in einer Veresterung mit einer freien Carbonsäure der entsprechenden Aminosäure reagieren. Hierfür wurde die Fmoc-geschützte Asparaginsäure **II-98**, die an der Seitenkette *tert*-Butyl-geschützt ist, ausgewählt. Die Veresterung sollte mit der freien Carboxy-Gruppe an der α -Position erfolgen und somit eine β -Aminosäure liefern (Schema 63). Die *Steglich*-Veresterung^[83] des Porphyrins **II-97** mit Dicyclohexylcarbodiimid und Dimethylaminopyridin lieferte die Porphyrinaminosäure **II-99** in einer Ausbeute von 81%. Anschließend wurde die *tert*-Butyl Gruppe mit Trifluoressigsäure in 91% Ausbeute abgespalten und die anschließende Metallierung mit Eisen(II)chlorid lieferte den Porphyrinkatalysatoren **II-101a** in einer Ausbeute von 99%.



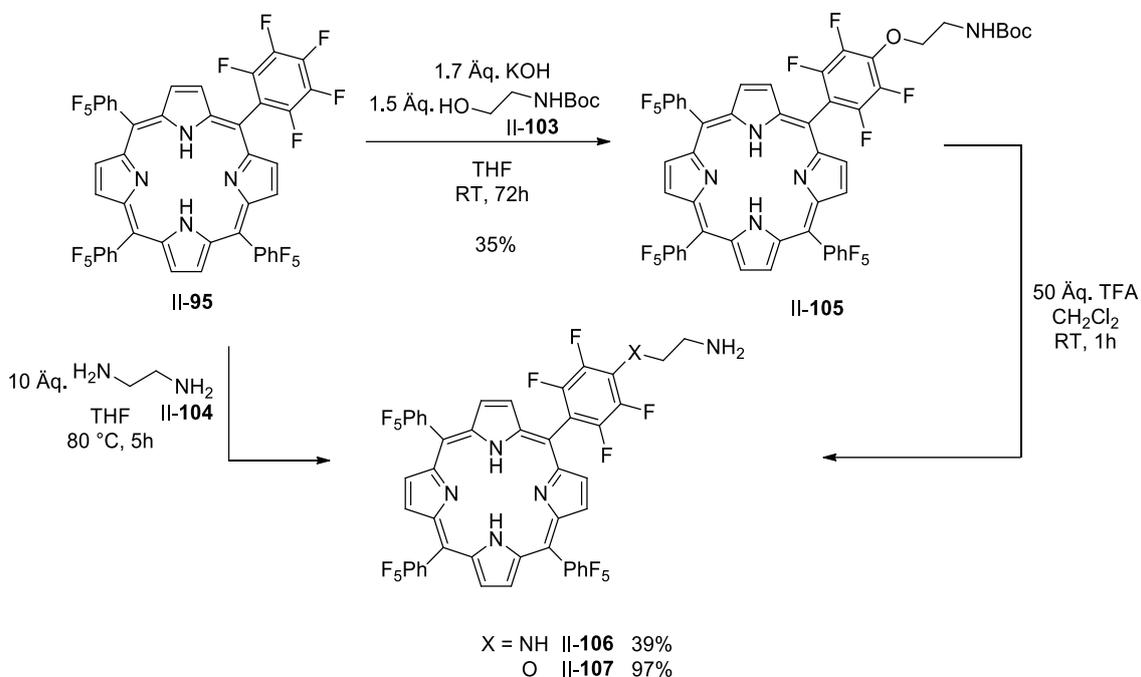
Schema 63: Aufbau der Porphyrin-Aminosäure **II-101a**.

Da eine Instabilität der Estergruppe befürchtet wurde, wurden die analogen Porphyrinaminosäuren **II-106** und **II-107**, die anstelle des Esters ein Amid tragen, synthetisiert. Dazu wurde für die Synthese des Porphyrins **II-107** zunächst das Boc-geschützte Ethanolamin **II-103** hergestellt (Schema 64), um die Substitution des Porphyrins durch das Amin zu verhindern.



Schema 64: Synthese des *N*-Boc-Ethanolamins **II-103**.

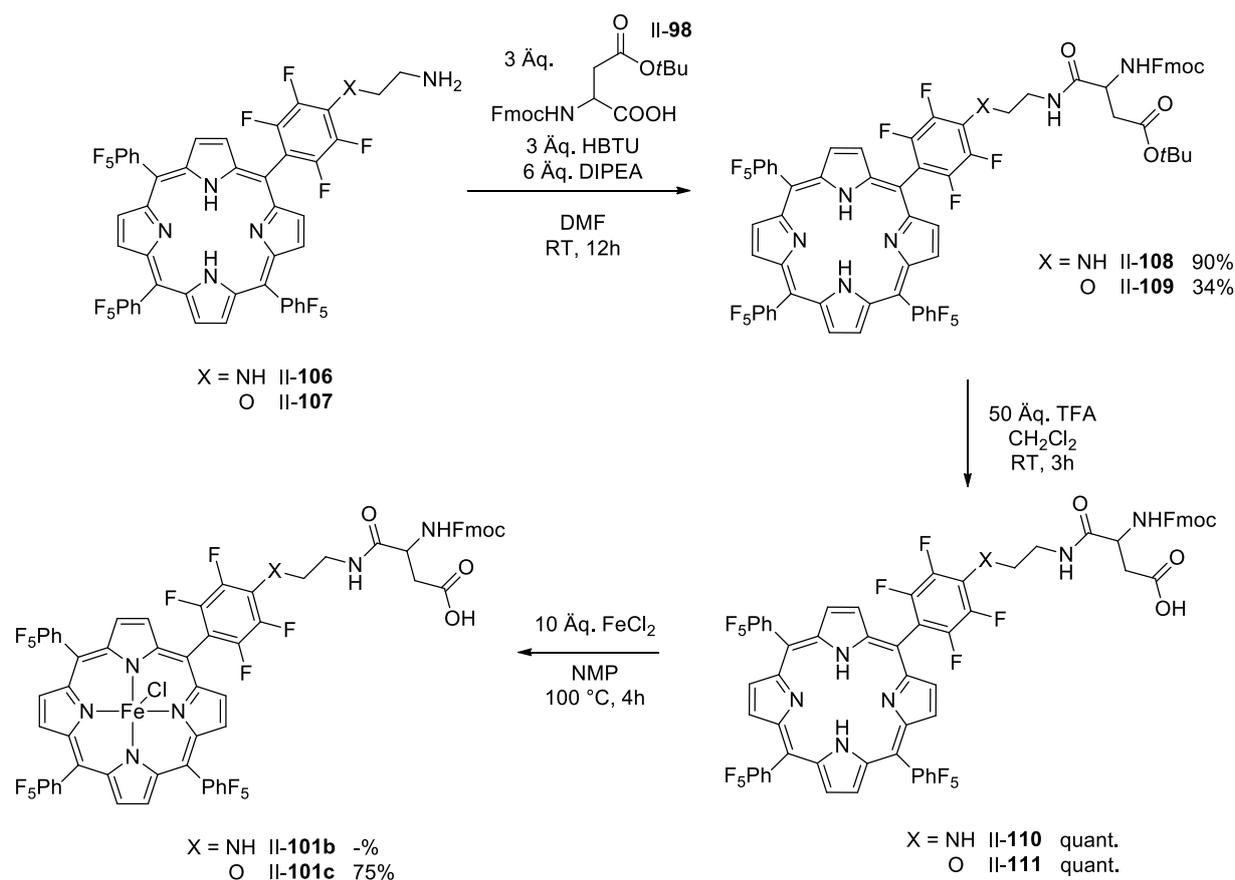
Die Monofunktionalisierung des Porphyrins **II-95** mit dem hergestellten Alkohol **II-103** wurde mit Kaliumhydroxid als Base in einer Ausbeute von 35% durchgeführt (Schema 65). Die darauffolgende Boc-Entschützung gelang in 97% Ausbeute. Die Substitution des Porphyrins **II-95** mit Ethylendiamin (**II-104**) konnte ohne Zusatz einer Base erfolgen und lieferte das Aminoporphyrin **II-106** in einer Ausbeute von 39%.



Schema 65: Synthese der Porphyrine **II-106** und **II-107**.

Als Nächstes sollte die Amidkupplung der beiden Aminoporphyrine **II-106** und **II-107** mit Asparaginsäure **II-98** durchgeführt werden (Schema 66). Unter Einsatz von HBTU und DIPEA wurden die Porphyrine **II-108** und **II-109** in einer Ausbeute von 90% und 34% dargestellt. Die *tert*-Butyl Entschützung gelang in beiden Fällen mit quantitativen Ausbeuten. Der letzte Schritt dieser Synthesesequenz, die Metallierung, konnte nur mit der Porphyrin-Aminosäure **II-111** durchgeführt werden. Das Ethylendiamin-Derivat **II-110** zeigte bei den eingesetzten Temperaturen die Bildung vieler Nebenprodukte, die durch nukleophile Substitutionen des reaktiven sekundären Amins zurückzuführen sind.

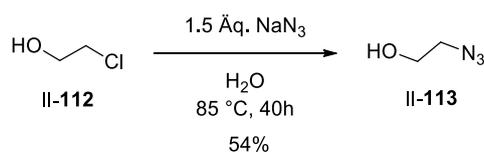
Zusammenfassend konnten zwei „Porphyrin-Aminosäuren“, **II-101** und **II-113**, erfolgreich hergestellt werden.



Schema 66: Synthese der Eisenporphyrine II-101b und II-101c.

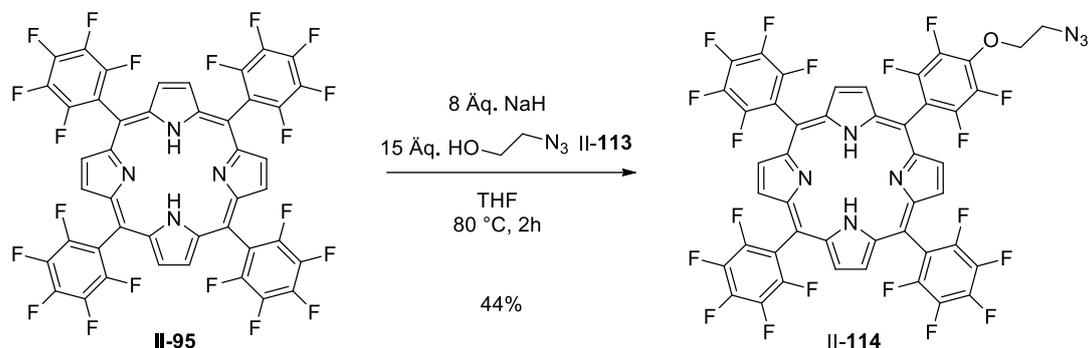
3.2.3 Monofunktionalisierung von sym. Porphyrinen für die CuAAC-Methode

Zur Verknüpfung des Porphyrins mit einem Peptid über eine Alkin-Azid-Cycloaddition wurde zuerst der Einbau einer Azid Gruppe in die Porphyrinstruktur untersucht. Als Erstes sollte versucht werden, das Azid über die Monofunktionalisierung eines symmetrischen Porphyrins einzubauen. Die Synthese wurde erneut mit der nukleophilen Substitution von TF₂₀PP (II-95) nach Castro^[82] begonnen. Analog zur Synthese des hydroxylierten Porphyrins II-97 sollte 2-Azidoethanol (II-113) für die Substitution eingesetzt werden. Dieses konnte durch die Umsetzung von 2-Chlorethanol (II-112) mit Natriumazid in einer Ausbeute von 54% erhalten werden (Schema 67).



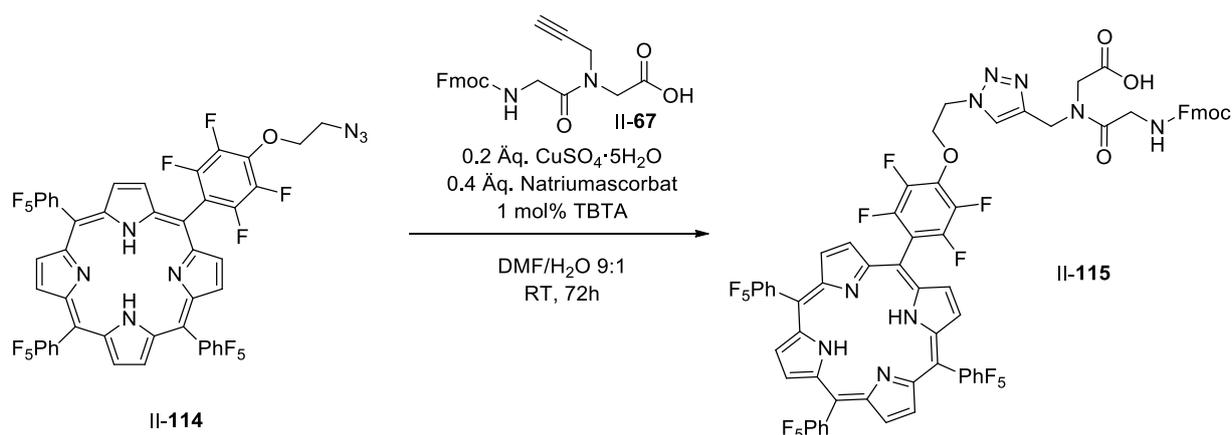
Schema 67: Synthese von 2-Azidoethanol (II-113).

Anschließend konnte die Substitution des Porphyrins **II-95** mit 2-Azidoethanol (**II-113**) im großen Überschuss und Natriumhydrid als Base in einer Ausbeute von 44% erfolgen (Schema 68).



Schema 68: Monosubstitution des Porphyrins **II-95** mit 2-Azidoethanol (**II-113**).

Als Nächstes wurde die Cycloaddition des Azidoporphyrins **II-114** mit dem Dipeptid **II-67** durchgeführt, um zu testen, ob die geplante Reaktion zur Verknüpfung des Porphyrins mit dem Peptid ablaufen kann (Schema 69). Eine massenspektrometrische Untersuchung des Rohproduktes zeigte, dass neben dem gewünschten Produkt, welches als Hauptprodukt vorlag, auch nicht vollständig umgesetztes Ausgangsmaterial vorhanden war. Da das Porphyrin noch als freier Ligand vorlag, bestand der Verdacht, dass das Kupfer bei dieser Reaktion komplexiert wurde und nicht mehr aktiv in der Cycloadditionsreaktion zur Verfügung stand. Da die Clickreaktion auch nach der Metallierung erfolgen kann, sollten die Reaktionsbedingungen hierfür erst danach optimiert werden.

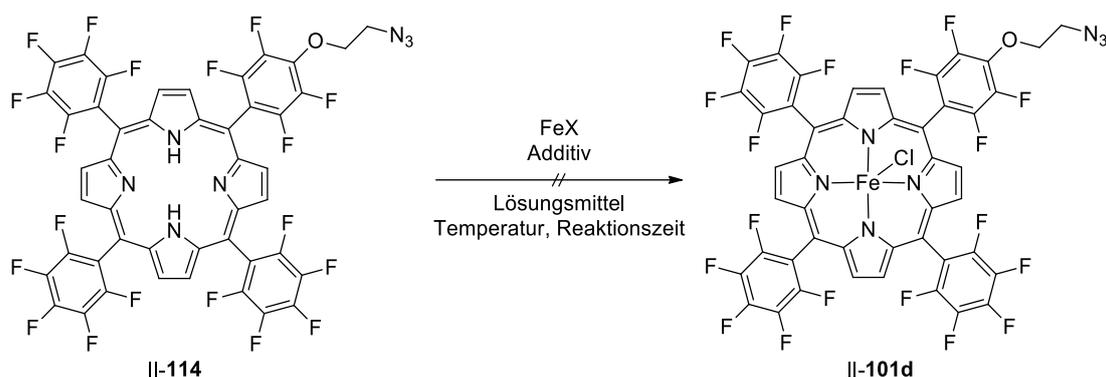


Schema 69: Cycloaddition des azidierten Porphyrins **II-114** mit Alkinaminosäure **II-67**.

In einem ersten Versuch lieferte die Reaktion des Azidoporphyrins **II-114** mit Eisen(II)chlorid in DMF nicht das gewünschte Eisenporphyrin **II-101d** (Tab. 6). Es wurde kein Umsatz des

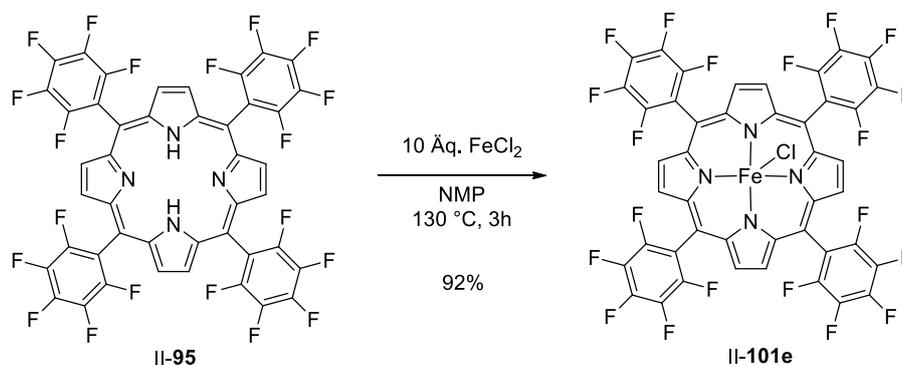
Ausgangsmaterials beobachtet. Der Verlauf der Reaktion wurde über die Fluoreszenz des Porphyrins verfolgt. Das Porphyrin verliert die Fluoreszenz, sobald das Eisen im Ring komplexiert ist. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf über 130 °C war aufgrund der Instabilität des Azids nicht möglich. Auch der Einsatz von anderen Lösungsmitteln, Eisen-Salzen und/oder Basen als Additive führte nicht zum gewünschten Produkt.

Tab. 6: Versuche zur Metallierung des Azidoporphyrins II-114.



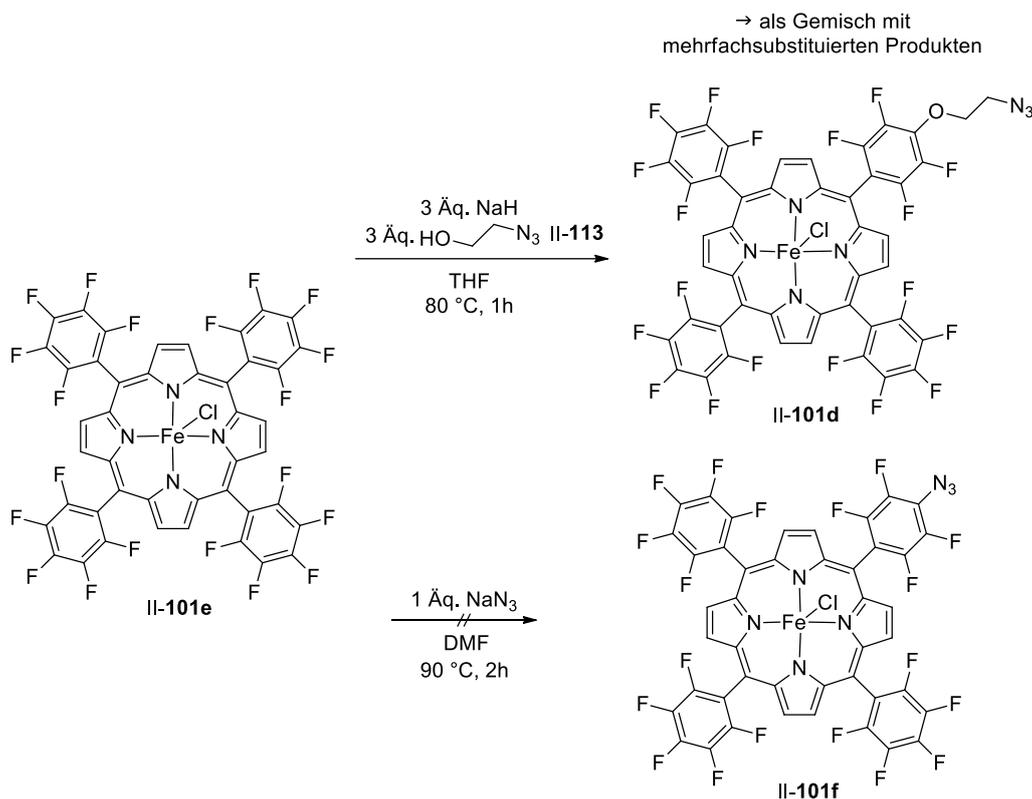
Eintrag	FeX	Äq.	Additiv	Lösungsmittel	T [°C]	Reaktionszeit [h]
1	FeCl ₂	5	-	DMF	100→130	48
2	FeCl ₂	5	-	DMSO	130	24
3	FeCl ₂	5	-	NMP	130	24
4	FeCl ₂	5	2,6-Lutidin	DCM/MeOH	RT→60	48
5	FeSO ₄ ·7H ₂ O	1.2	Pyridin	Essigsäure	100	48
6	FeSO ₄ ·7H ₂ O	5	-	DMF	130	24
7	Fe(acac) ₃	5	-	ACN	90	48

Alternativ wurde versucht, zuerst das Porphyrin II-95 zu metallieren und anschließend zu substituieren. Der Eisenkomplex II-101e konnte nach der Metallierungsreaktion in Wasser ausgefällt werden und wurde in einer Ausbeute von 99% erhalten (Schema 70). NMP wurde als Lösungsmittel gewählt, da mit DMF eine Substitution der Fluoratome durch Dimethylamin, welches im DMF als Verunreinigung vorlag, beobachtet wurde.



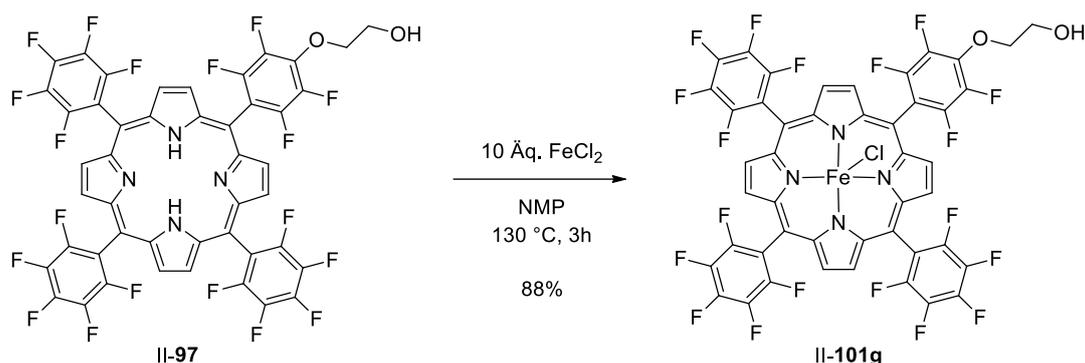
Schema 70: Synthese des Eisenporphyrins II-101e.

Die darauffolgende Substitution zur Synthese des Porphyrins **II-101d** wurde erschwert, da die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes nicht mehr gelang, sobald das Eisen im Ring komplexiert war (Schema 71). So konnte die Trennung des Produktes vom mehrfachsubstituierten Eisenporphyrin nicht durchgeführt werden. Auch der Versuch, das Porphyrin **II-101e** direkt mit Natriumazid zu substituieren und zum Azid **II-101f** umzusetzen, führte nicht zum Erfolg.



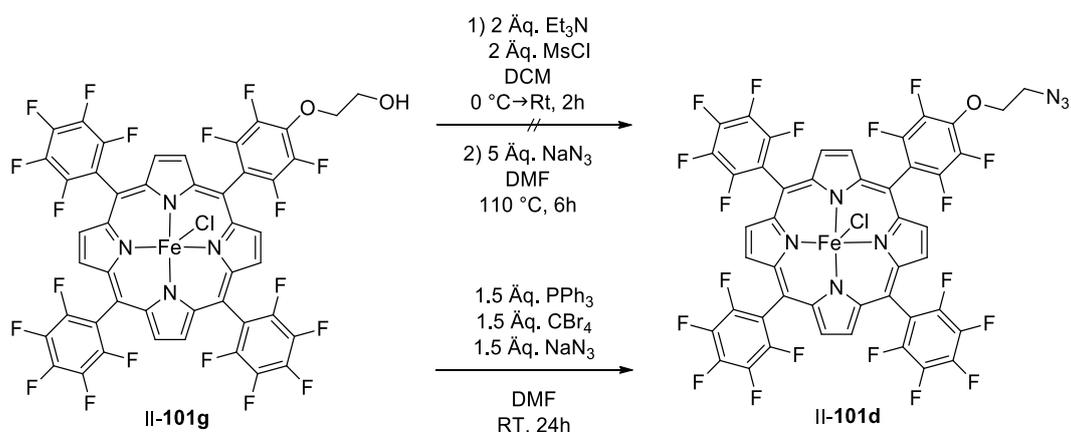
Schema 71: Versuche zum Einbau der Azidfunktionalität in das Eisenporphyrin **II-101e**.

Es kann festgehalten werden, dass die Metallierung des Porphyrins nicht möglich war, wenn das Azid schon eingebaut wurde und dass die Monofunktionalisierung des Eisenkomplexes **II-101e** durch die schwierige Abtrennung der Nebenprodukte ebenso keine Option war. Eine weitere Möglichkeit wäre, eine funktionelle Gruppe in das Porphyrin einzubauen, die nach der Metallierung in ein Azid überführt werden kann. Dazu sollte das Porphyrin **II-97** metalliert werden und anschließend durch eine Substitution der Hydroxy-Gruppe mit Natriumazid das gewünschte Produkt liefern. Die Metallierung mit Eisen(II)chlorid konnte problemlos bei einer Temperatur von 130 °C erfolgen und lieferte das Metallporphyrin **II-101g** in einer Ausbeute von 88% (Schema 72).



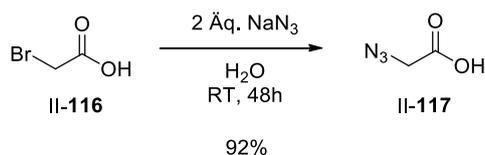
Schema 72: Metallierung des Porphyrins II-97.

Mit dem Eisenporphyrin II-101g wurden anschließend Untersuchungen zur Einführung der Azidgruppe durchgeführt (Schema 73). Als Erstes wurde die OH-Gruppe in ein Mesylat überführt und anschließend mit Natriumazid versetzt. Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht erhalten werden, bereits die Bildung des Mesylats verlief nicht erfolgreich. Danach wurde die Azidierung unter *Appel*-Bedingungen^[84] durchgeführt, das Azid wurde auf diese Weise massenspektrometrisch im Rohprodukt nachgewiesen, allerdings war eine saubere Isolierung nicht möglich. Ein Grund dafür könnte eine ebenfalls ablaufende *Staudinger*-Reaktion^[85] sein.



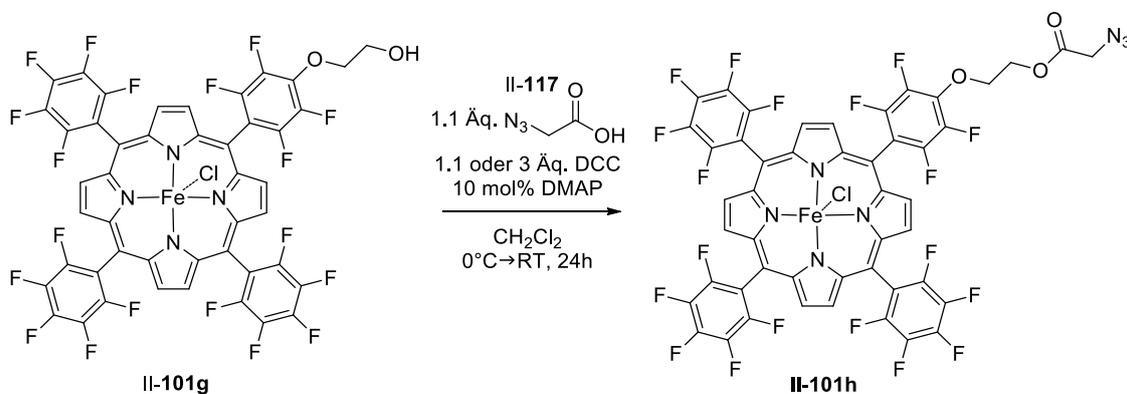
Schema 73: Azidierung des Eisenkomplexes II-101d.

Schließlich wurde noch der Versuch unternommen, das Eisenporphyrin mit einer azidierten Carbonsäure zu verestern. Dazu wurde 2-Azidoessigsäure (II-117) durch die Reaktion von Bromessigsäure (II-116) mit Natriumazid in Wasser in einer Ausbeute von 92% hergestellt (Schema 74).



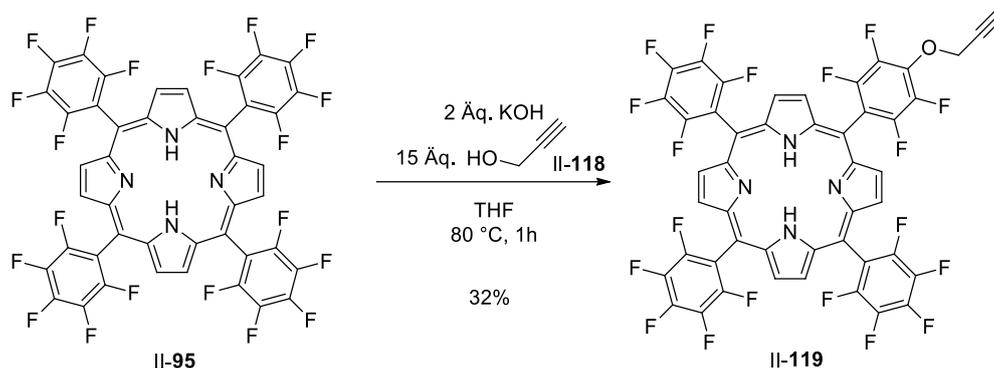
Schema 74: Herstellung von 2-Azidoessigsäure (II-117).

Die *Steglich*-Veresterung^[83] mit DCC als Kupplungsreagenz und DMAP als Katalysator konnte den Ester II-101h allerdings nicht in reiner Form liefern (Schema 75). Es zeigte sich, dass das Erhöhen der Äquivalente zum vollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials führte, aber auch hier wurde nach säulenchromatographischer Reinigung nur ein verunreinigtes Produkt erhalten.



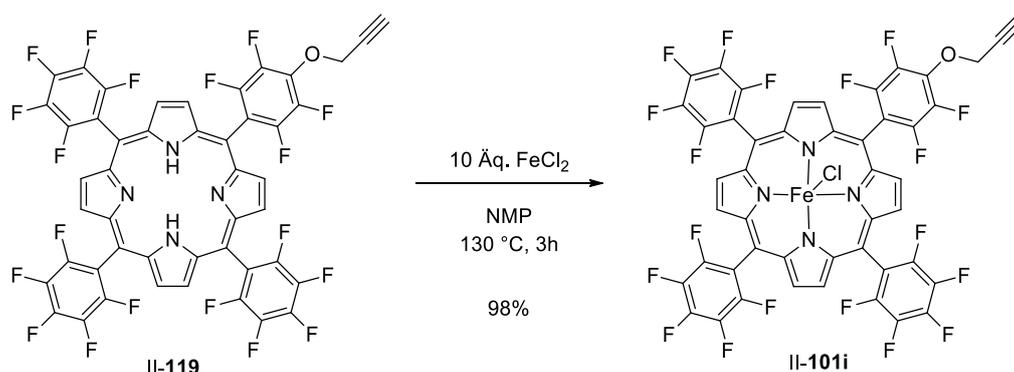
Schema 75: *Steglich*-Veresterung^[83] zur Synthese des Porphyrins II-101h.

Die größte Herausforderung bei der Porphyrin Synthese ist demnach die Reinigung der Eisenkomplexe. Das gewünschte azidierte Eisenporphyrin konnte zwar auf mehreren Wegen hergestellt werden, aber nicht sauber isoliert werden. Alternativ kann die Azid-Funktionalität auch in das Peptid eingebaut werden und das Alkin an das Porphyrin gebunden werden. Die einfachste Methode hierfür ist die Substitution mit Propargylalkohol (II-118) nach *Gutsche et al.*, bei der KOH als Base eingesetzt wird.^[86] Das Porphyrin II-119 wurde auf diese Weise in einer Ausbeute von 32% erhalten (Schema 76). Auch bei dieser Reaktion wurden mehrfach substituierte Produkte gebildet, die aber säulenchromatographisch abgetrennt werden konnten.



Schema 76: Synthese des Alkin-substituierten Porphyrins II-119.

Die darauffolgende Metallierung lieferte den Eisenkomplex II-101i in einer Ausbeute von 98% (Schema 77). Das hergestellte Metallporphyrin kann nach einer dreistufigen Synthese direkt zur Verknüpfung mit dem Peptid eingesetzt werden.

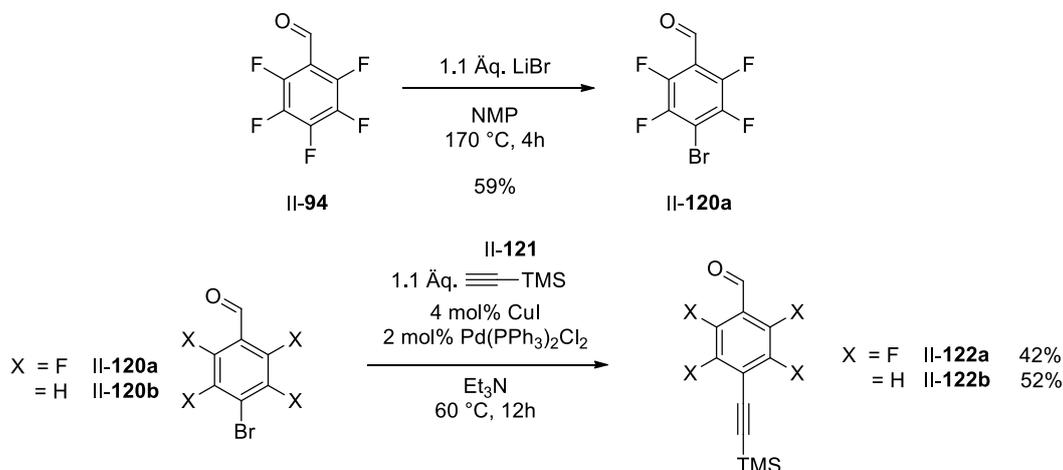


Schema 77: Synthese des Alkin-substituierten Eisen-Porphyrins II-101i.

3.2.4 Synthese von unsym. Porphyrinen für die CuAAC-Methode

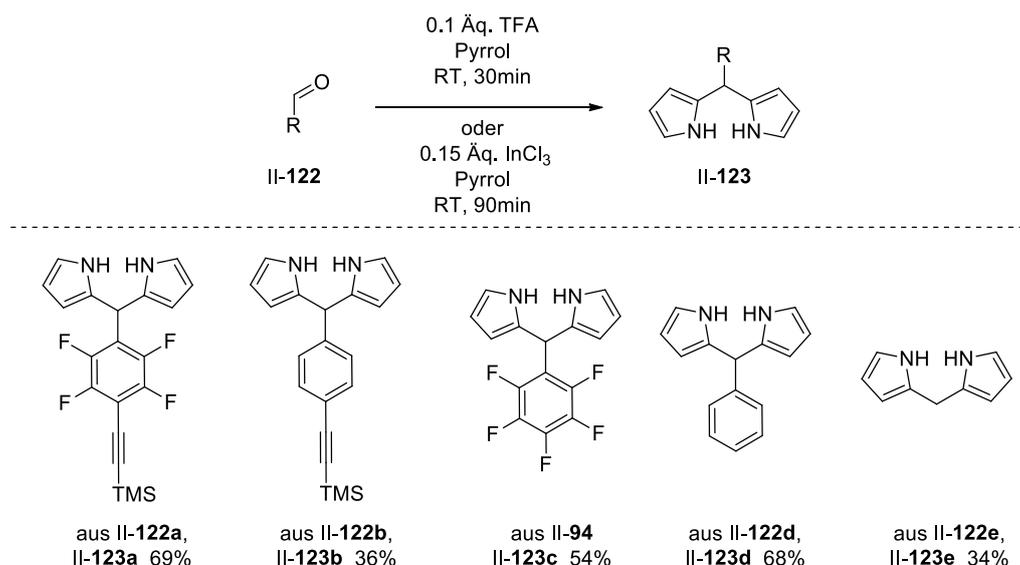
Zur Synthese von unsymmetrischen Porphyrinen wurden verschiedene Bausteine parallel aufgebaut. Das primäre Ziel war zwar die Herstellung von fluorierten Verbindungen, da diese die stabileren Porphyrinkatalysatoren liefern, aufgrund der längeren Syntheserouten dieser Bausteine wurden jedoch auch nicht-fluorierte Substrate synthetisiert, um einen schnelleren Zugang zu den gewünschten Strukturen zu erhalten. Die hergestellten Porphyrine sollten anschließend auf ihre Stabilität in Oxygenierungsreaktionen getestet und verglichen werden. Als Erstes wurden die zwei Alkin-substituierten Aldehyde II-122a und II-122b aufgebaut (Schema 78). Um das fluorierte Bromid II-120a zu erhalten, wurde Pentafluorbenzaldehyd (II-94) mit Lithiumbromid bei einer Temperatur von 170 °C zum gewünschten Produkt in einer Ausbeute von 59% umgesetzt. Die *Sonagashira*^[87]-Kupplung des fluorierten Aldehyds II-120a

und des kommerziell erhältlichen 4-Brombenzaldehyds (II-120b) mit Trimethylsilylacetylen (II-121) konnte in Ausbeuten von 42% und 52% erfolgen.



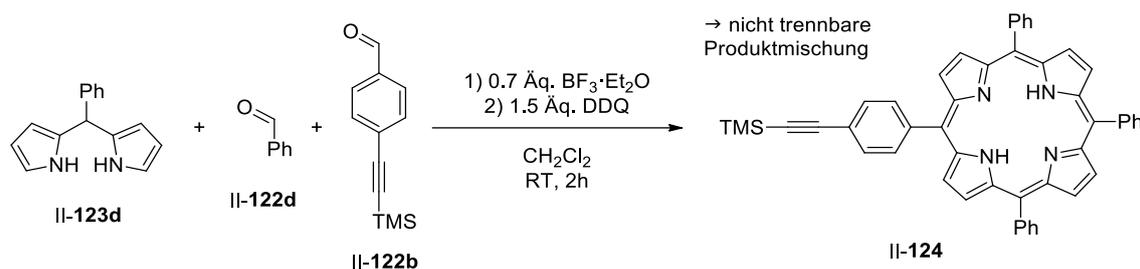
Schema 78: Synthese der Aldehyde II-120a, II-122a und II-122b.

Als Nächstes wurden die Dipyrrromethane II-123 nach der *Lindsey-Methode*^[88] als Porphyrin-Vorstufen aufgebaut (Schema 79). Die Aldehyde II-122 wurden in einer Säure- oder *Lewis*-Säure-katalysierten Kondensationsreaktion mit Pyrrol (II-88) umgesetzt. Die Bildung von langen Ketten oder Ringschluss Produkten durch die mögliche Weiterreaktion des Dipyrrromethans II-123 mit in der Reaktionslösung vorhandenem Aldehyd wurde unterdrückt, indem Pyrrol im großen Überschuss als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Die Dipyrrromethane II-123a-e konnten in Ausbeuten von 34-69% erhalten werden.



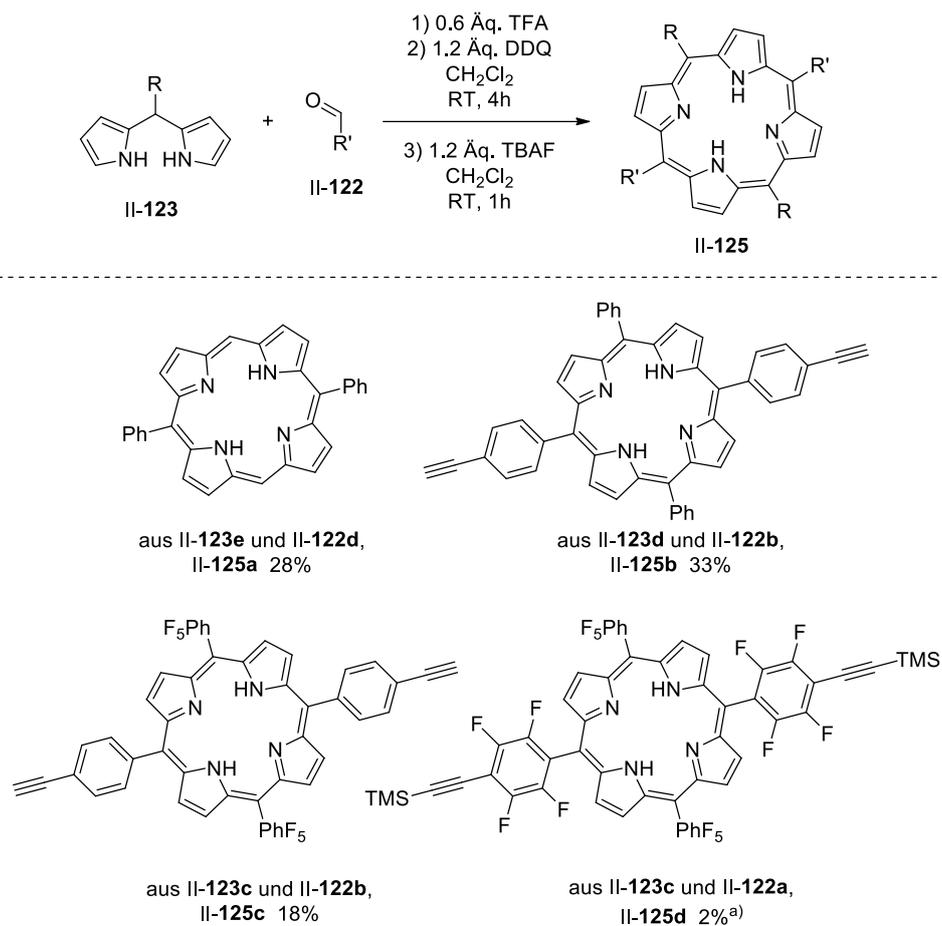
Schema 79: Synthese der Dipyrrromethane II-123a-e.

Nachfolgend sollten die hergestellten Bausteine für die Porphyrin-Synthese verwendet werden. So wurde als Erstes das Dipyrrromethan **II-123d** mit Benzaldehyd (**II-122d**) und dem Aldehyd **II-122b** im Verhältnis von 2.2/1.6/1 in einer gemischten Kondensationsreaktion umgesetzt (Schema 80). Die Wahl des Verhältnisses wurde ausgehend von der Synthesevorschrift nach *Durantini et al.*^[89] getroffen. Als Katalysator wurde die Lewis-Säure Bortrifluorid und als Oxidationsmittel DDQ gewählt. Mit der Zusammensetzung der Ausgangsmaterialien ist die Bildung von drei verschiedenen Porphyrinen möglich. Zum einen können zwei symmetrische Porphyrine entstehen, nämlich die Produkte aus den Kondensationsreaktionen von zwei Dipyrrromethanen **II-123d** mit zwei gleichen Aldehyden. Zum anderen kann das gewünschte unsymmetrische Porphyrin **II-124** gebildet werden, wenn die Reaktion mit zwei verschiedenen Aldehyden abläuft. Wie zu erwarten konnte bei der Reaktion neben dem gewünschten Produkt auch die Bildung vieler Nebenprodukten beobachtet werden. Denn neben den drei möglichen Porphyrinen entstehen auch die Produkte der vielfachen Kondensation, auch wenn die Reaktionslösung stark verdünnt war. Das Porphyrin **II-124** konnte mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, jedoch nicht von allen Nebenprodukten abgetrennt werden.



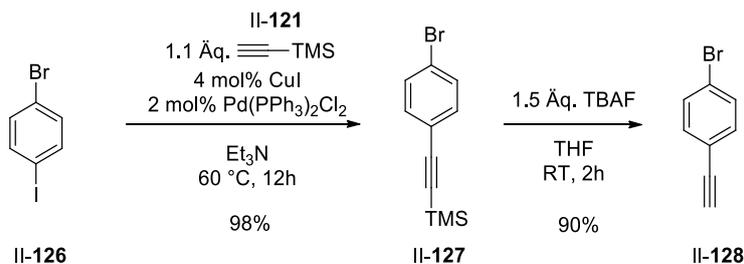
Schema 80: Synthese des Porphyrins **II-124**.

Da sich diese Methode als sehr ineffizient herausstellte, musste ein anderer Syntheseweg gefunden werden, um die monofunktionalisierten Porphyrine herstellen zu können. Da bereits eine große Anzahl von Vorstufen synthetisiert wurde, wurden mit diesen die symmetrischen Porphyrine **II-125** (Schema 81) aufgebaut. Diese sind zwar difunktionalisiert und daher für die spätere Verknüpfung mit dem Peptid nicht geeignet, jedoch sind sie auch einfacher und schneller zugänglich. Die auf diese Weise hergestellten Porphyrine dienten lediglich zur Untersuchung ihrer oxidativen Stabilität in Oxygenierungsreaktionen. Die difunktionalisierten Porphyrine **II-125a-c** wurden nach der TFA-katalysierten Kondensationsreaktion, gefolgt von der Oxidation mit DDQ und anschließender TMS-Entschützung mit relativ guten Ausbeuten von 18-33% erhalten werden. Das Porphyrin **II-125d** konnte nur in einer Ausbeute von 2% hergestellt werden und wurde nicht weiter mit TBAF umgesetzt



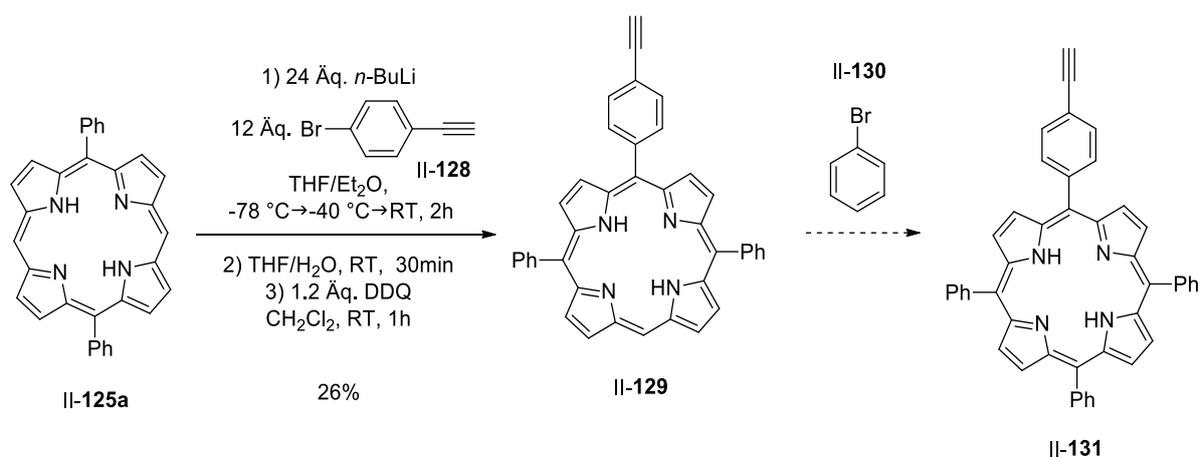
Schema 81: Synthese der Porphyrine II-125a-d; a) Das Porphyrin wurde nicht mit TBAF umgesetzt.

Ferner wurde versucht, unter Anwendung des von *Senge et al.* entwickelten Syntheseprotokolls^[90-92], das Porphyrin II-125a an den zwei freien *meso*-Positionen unterschiedlich zu substituieren. Dafür wurde zuerst der Baustein II-128 benötigt (Schema 82). 1-Brom-4-iodbenzol (II-126) wurde in einer *Sonagashira*^[87]-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt und das Bromid II-127 konnte in einer exzellenten Ausbeute von 98% erhalten werden. Die TMS-Entschützung mit TBAF lieferte Ethynylbromid II-128 in einer Ausbeute von 90%.



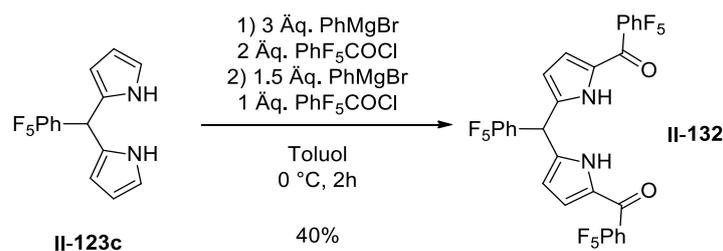
Schema 82: Synthese des Ethynylbromids II-128.

Im nächsten Schritt wurde das Porphyrin II-125a mit einem großen Überschuss an *n*-Butyllithium und dem Bromid II-128 versetzt (Schema 83). Das Bromid II-128 wurde vom *in situ* gebildeten Nukleophil angegriffen und die anschließende Oxidation mit DDQ lieferte das Porphyrin II-129 in einer Ausbeute von 26%. Als Nächstes sollte die Reaktion mit Phenylbromid II-130 wiederholt werden, um damit die letzte freie *meso*-Position zu substituieren. In einem ersten Versuch konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Zu diesem Zeitpunkt wurde beschlossen, dass diese Syntheseroute aufgrund der niedrigen Ausbeute zusammen mit dem Einsatz an großen Überschüssen nicht sehr effizient ist und damit eher ungeeignet für die Katalysatorsynthese ist.



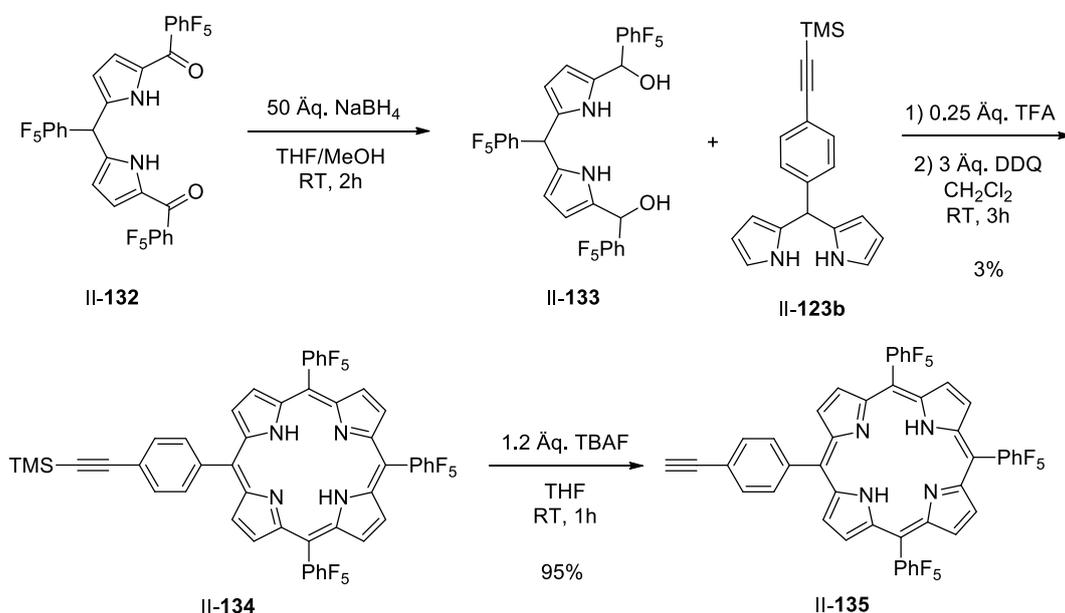
Schema 83: Synthese des Porphyrins II-129.

Eine andere Methode zur Herstellung von unsymmetrischen Porphyrinen ist die von *Lindsey et al.* entwickelte Synthese, bei der ein diacyliertes Dipyrrromethan als Zwischenstufe eingesetzt wird.^[93-94] Nach einer modifizierten Variante von *Ozuka et al.*^[95] konnte das Dipyrrromethan II-123c durch die sequentielle Zugabe von Phenylmagnesiumbromid und Pentafluorobenzoylchlorid in die Dicarbonyl-Verbindung II-132 in einer Ausbeute von 40% überführt werden (Schema 84). Der Mechanismus verläuft über die Reaktion des Dipyrrromethans II-123c zum Bis-Grignard-Reagenz, welches mit dem Säurechlorid zum diaroylierten Produkt II-132 reagieren kann.



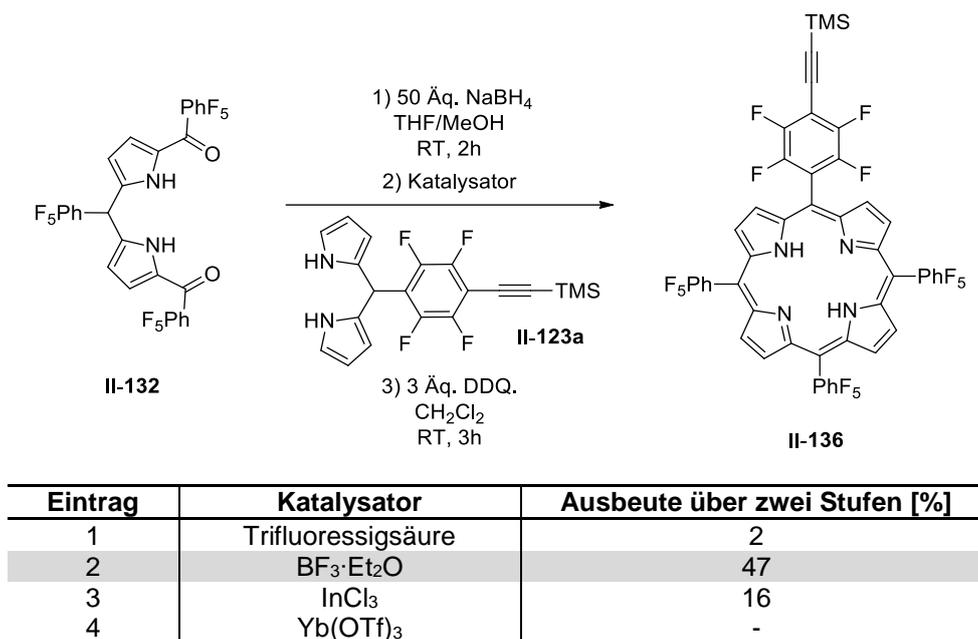
Schema 84: Synthese des Dicarbonyls II-132.

Die Reduktion der zwei Carbonylgruppen zum Diol **II-133** sollte mit Natriumborhydrid erfolgen (Schema 85). Aufgrund der hohen Reaktivität des Diols sollte nach der Aufarbeitung das Lösungsmittel nur bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt werden. Es konnte beobachtet werden, wie sich das farblose Rohprodukt während des Einengens bereits dunkelbraun färbte. Die Umsetzung dieses Rohproduktes mit dem Dipyrrromethan **II-123b** führte nicht zum gewünschten Porphyrin **II-134**, sodass angenommen wurde, dass das Diol **II-133** nicht mehr im Rohprodukt vorlag. Aufgrund dessen wurde eine *in situ* Methode entwickelt, bei der nach der wässrigen Aufarbeitung die organische Phase direkt mit TFA und dem Dipyrrromethan **II-123b** versetzt wurde. Die Synthese des monofunktionalisierten Porphyrins **II-134** gelang auf diese Weise, jedoch war die Ausbeute sehr gering. Über zwei Stufen konnte nur eine Gesamtausbeute von 3% erreicht werden. Die TMS-Entschützung mit TBAF konnte in einer sehr guten Ausbeute von 95% durchgeführt werden.

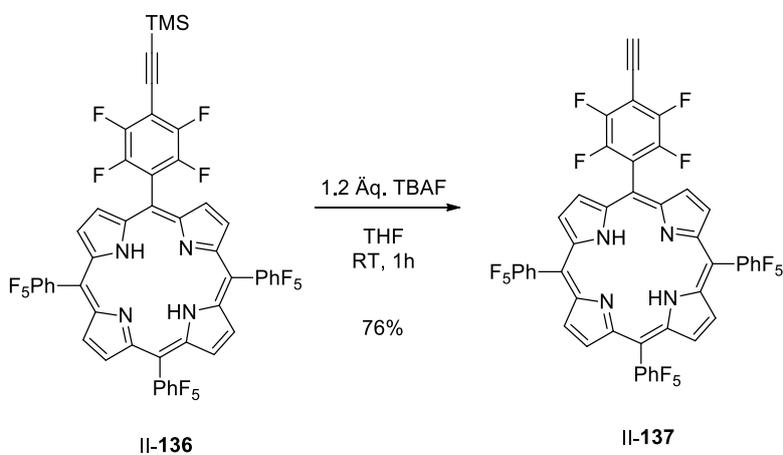


Schema 85: Synthese des Porphyrins **II-135**.

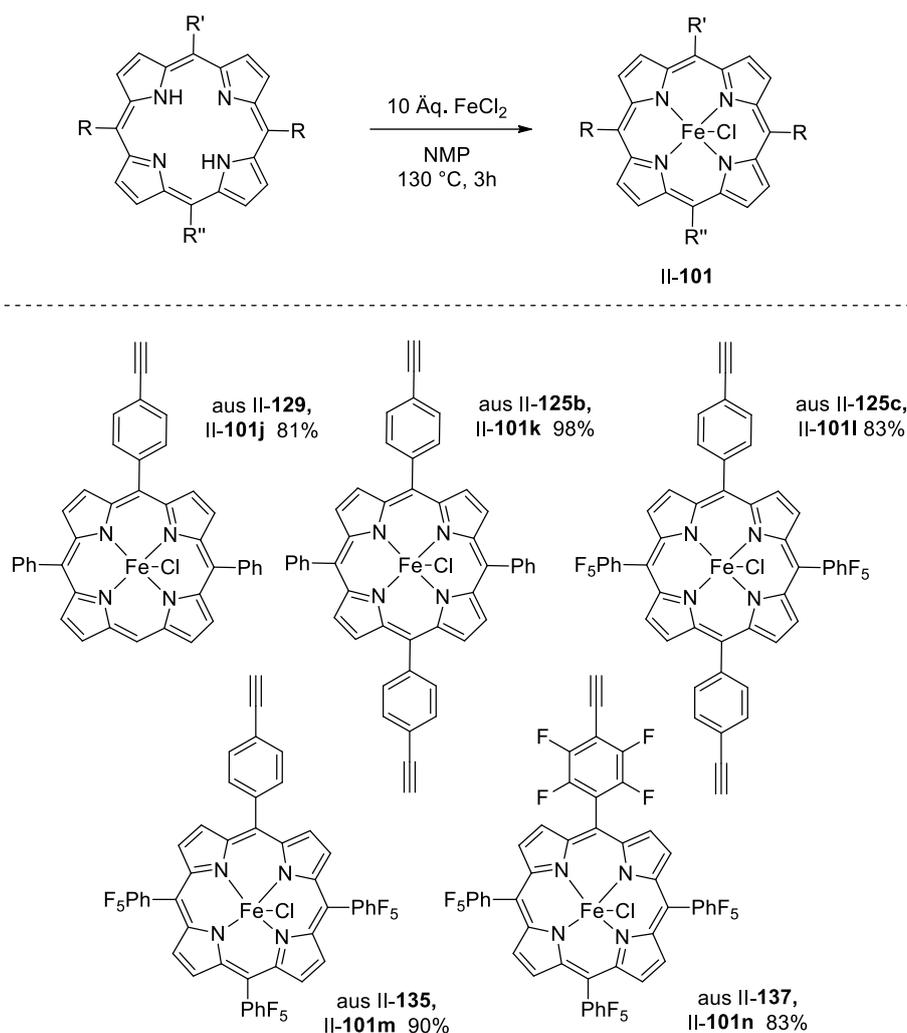
Als die Synthese analog mit dem Dipyrrromethan **II-123a** durchgeführt werden sollte, wurden zur Verbesserung der Ausbeute verschiedene Katalysatoren für die Kondensation getestet (Tab. 7). Die Verwendung von TFA wurde zum Vergleich wiederholt und zeigte eine ähnlich schlechte Ausbeute von 2% (Tab. 7, Eintrag 1). Die *Lewis*-Säure Ytterbiumtriflat führte zu keiner Produktbildung, Indiumchlorid dagegen konnte eine verbesserte Ausbeute von 16% liefern (Tab. 7, Einträge 3 und 4). Beim Einsatz von Bortrifluorid wurde das beste Ergebnis erhalten, das Porphyrin **II-136** konnte in einer Ausbeute von 47% hergestellt werden.

Tab. 7: Synthese des Porphyrins **II-136** mit verschiedenen Katalysatoren.

Die Trimethylsilyl-Entschützung mit TBAF konnte schließlich das Porphyrin **II-137** in einer Ausbeute von 75% liefern (Schema 86).

**Schema 86:** Synthese des Porphyrins **II-137**.

Im letzten Schritt der Katalysatorsynthese sollten die stufenweise aufgebauten Porphyrinliganden in ihre korrespondierenden Eisenkomplexe **II-101** überführt werden (Schema 87). Die Eisenporphyrine **II-101j-n** konnten in Ausbeuten von 81-98% isoliert werden.



Schema 87: Synthese der Eisenporphyrine II-101j-n.

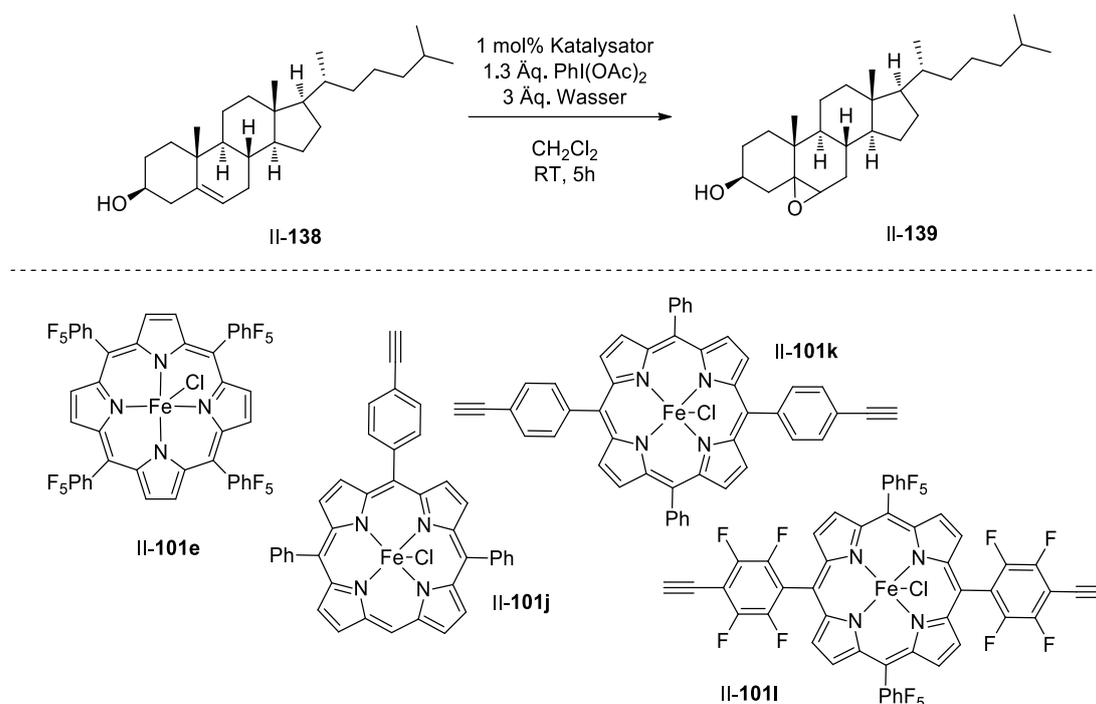
3.2.5 Vergleich der Eisenporphyrine in der Epoxidierung von Cholesterol (II-138)

Um die Stabilität der Eisenporphyrine unter oxidativen Bedingungen zu testen, wurde die Epoxidierung von Cholesterol (II-138) mit den Porphyrinkatalysatoren II-101e, II-101j, II-101k und II-101l durchgeführt. Als stöchiometrisches Oxidationsmittel wurde PIDA eingesetzt, welches in Kombination mit kleinen Mengen an Wasser hohe Ausbeuten in Metallporphyrin-katalysierten Oxygenierungsreaktionen vorzeigen konnte.^[96]

Unter Einsatz des fluorierten Eisenporphyrins II-101e konnte Epoxycholesterol II-139 in einer guten Ausbeute von 75% isoliert werden (Tab. 8, Eintrag 2). Als Kontrollexperiment wurde die Reaktion auch ohne Metallporphyrin durchgeführt, um ausschließen zu können, dass keine Hintergrundreaktion stattfindet. Das Produkt entstand auf diese Weise nicht (Tab 8, Eintrag 1). Die Epoxidierung mit den Alkin-funktionalisierten Porphyrinen als Katalysatoren wurde mittels Roh-NMR untersucht. Da es in dieser Reaktion keine Nebenprodukte gab, konnte der Umsatz

der Epoxidierung durch das Edukt/Produkt-Verhältnis bestimmt werden. Das Porphyrin **II-101j**, welches eine nicht-substituierte *meso*-Position besitzt, war unter den eingesetzten Reaktionsbedingungen nicht stabil und führte zu keiner Epoxidierung. Nach kurzer Zeit war bereits eine Entfärbung der Reaktionslösung zu beobachten, was auf die Zersetzung des Katalysators zurückzuführen ist. Der Porphyrinring könnte hier durch eine Hydroxylierung an der *meso*-Position geöffnet werden. Der Vergleich der beiden Metallkomplexe **II-101k** und **II-101l** zeigte deutlich, dass die Fluorsubstituenten am Porphyrin einen großen Einfluss auf die Katalyse haben. So lief die Epoxidierung mit dem nicht-fluorierten Katalysator **II-101k** mit einem Umsatz von 29% ab und unter Verwendung des Porphyrins **II-101l** konnte unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein vollständiger Umsatz des Ausgangsmaterials zum Epoxid erfolgen.

Tab. 8: Epoxidierungsreaktionen mit den Eisenporphyrinkatalysatoren **II-101e**, **II-101j**, **II-101k** und **II-101l**; a) Der Umsatz wurde mittels Roh-¹H-NMR bestimmt; b) Isolierte Ausbeute.



Eintrag	Katalysator	Umsatz ^{a)} [%]
1	-	0
2	FeTF ₂₀ PP (II-101e)	75 ^{b)}
3	II-101j	0
4	II-101k	29
5	II-101l	100

Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wurde beschlossen, dass nur die fluorierten Porphyrine für die weitere Katalysatorsynthese verwendet werden sollten. Für die Verknüpfung des Katalysators mit einem Peptid durch eine „Porphyrin-Aminosäure“ können die Eisenkomplexe **II-101a** und **II-101c** und zur Peptid-Verknüpfung mittels Azid-Alkin-Cycloaddition können die

Eisenkomplexe **II-101i**, **II-101m**, und **II-101n** eingesetzt werden. Die Gegenüberstellung der Verbindungen zeigt, dass die Porphyrine **II-101a** und **II-101i** sich aufgrund ihrer Anzahl an Syntheseschritten und Gesamtausbeuten am besten für die Herstellung von Peptidkatalysatoren eignen (Abb. 12).

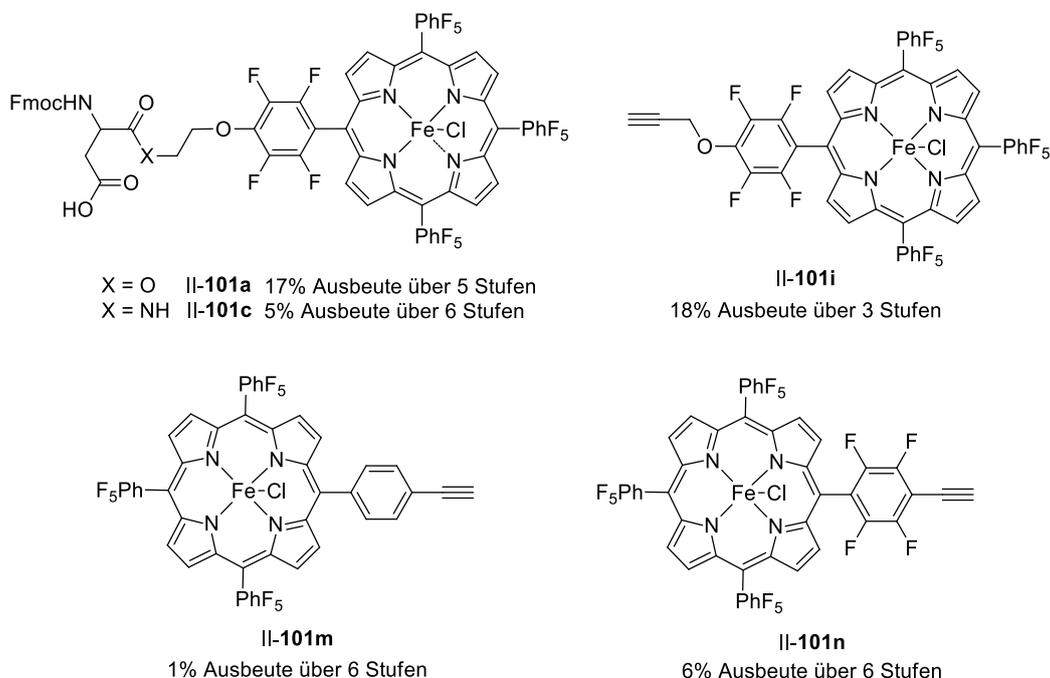
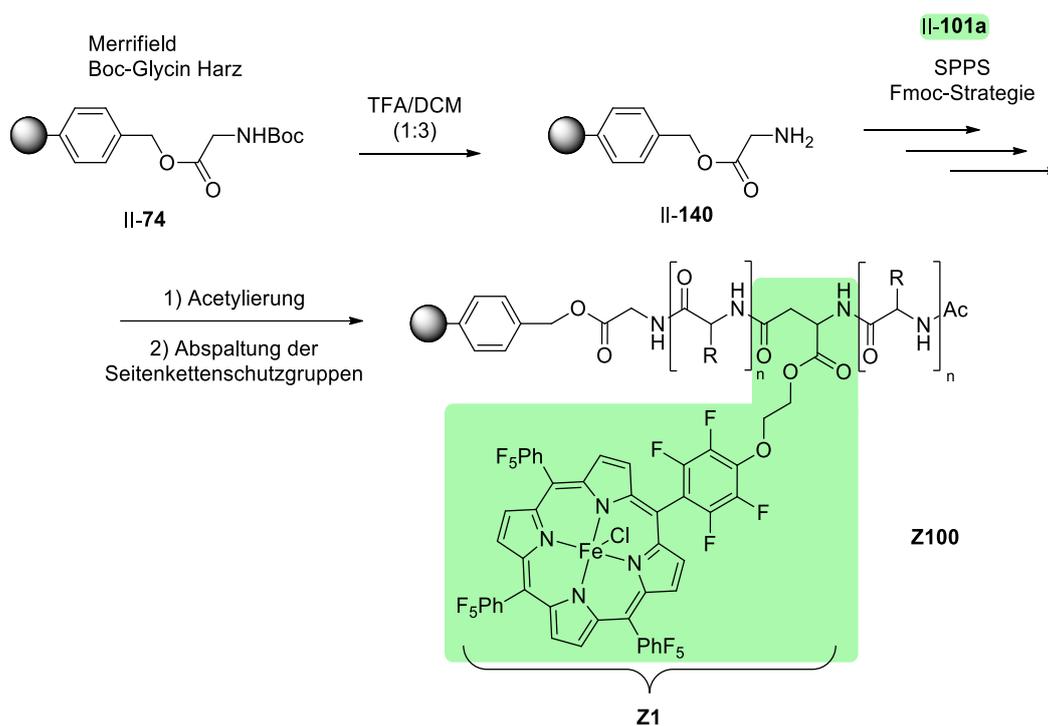


Abb. 12: Überblick über die hergestellten Eisenporphyrinkatalysatoren.

3.3 Einsatz von Metallporphyrinen in der Peptidkatalyse

3.3.1 Peptid-Verknüpfung durch „Porphyrin-Aminosäure“

Da die Porphyrinsynthese nur in niedrigen Ausbeuten erfolgen kann, sollten die Porphyrinpeptide als immobilisierte Katalysatoren hergestellt werden, sodass eine Wiederverwendung der Katalysatoren möglich war. Außerdem hat die Immobilisierung den Vorteil, dass die Reinigung der Reaktionsmischung erleichtert wird. Zunächst sollte eine Peptidbibliothek mit dem Porphyrin-Katalysator **II-101a**, welcher direkt in der SPPS als Aminosäure eingesetzt werden kann, aufgebaut werden. Als feste Phase wurde das *Merrifield*-Boc-Glycin-Harz eingesetzt. Nach der Festphasensynthese wurde der *N*-Terminus acetyliert und die Seitenkettenschutzgruppen mit einer 25%igen TFA-Lösung in DCM entfernt. Eine Bibliothek aus 22 Porphyrin-Peptiden mit jeweils 5-7 Aminosäureeinheiten konnte auf diese Weise hergestellt werden (Tab. 9).

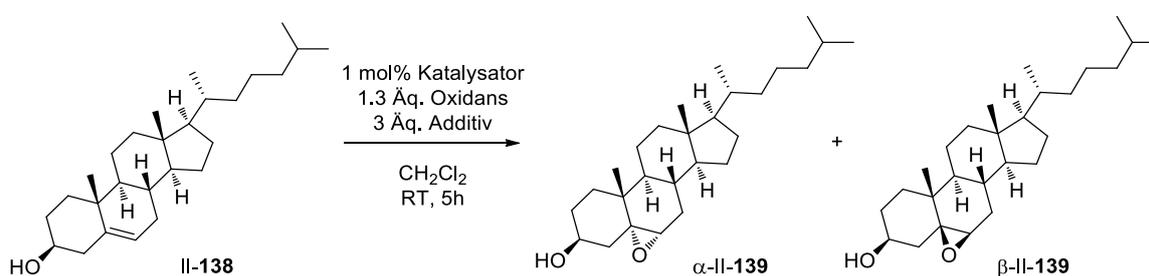
Tab. 9: Synthese der Porphyrin-Peptide **Z101-Z122**.

Eintrag	Katalysator	Peptidsequenz C→N
1	Z101	AAAAAZ1
2	Z102	AAAZ1AA
3	Z103	Z1AAAAA
4	Z104	VPFAZ1HD
5	Z105	VZ1PQDT
6	Z106	HVFTZ1
7	Z107	Z1FVHQTT
8	Z108	Z1TPDFDF
9	Z109	Z1AVTFD
10	Z110	Z1QAHHP
11	Z111	Z1DAQHTF
12	Z112	FAQQZ1DK
13	Z113	ADFTZ1QF
14	Z114	TQAPZ1FF
15	Z115	AAAAAZ1A
16	Z116	KPQPFZ1D
17	Z117	QVFTLZ1F
18	Z118	PHVKAZ1P
19	Z119	AVTDPZ1H
20	Z120	QAKHQZ1V
21	Z121	VLLDTZ1T
22	Z122	FQKLKZ1P

Die Katalysatoren wurden als Erstes in der Epoxidierung von Cholesterol (**II-138**) eingesetzt, bei der zwei Isomere des Epoxycholesterols, α -**II-139** und β -**II-139**, gebildet werden können (Tab. 10). Dabei sollten zunächst die Reaktionsbedingungen optimiert werden und anschließend die Aktivität und Selektivität der hergestellten Porphyrin-Peptide untersucht werden. Die Bestimmung der α/β -Verhältnisse und des Umsatzes konnte durch die Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohproduktes erfolgen.

Da das Oxidationsmittel PIDA ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) mit Wasser als Additiv zu Iodosylbenzol (PhIO) reagiert, welches die reagierende Spezies in der Aktivierung des Eisenporphyrins ist, wurde auch ein Versuch durchgeführt, bei dem Iodosylbenzol direkt als Oxidationsmittel verwendet wurde (Tab. 10, Eintrag 2). Dabei konnte nur ein schlechter Umsatz von 30% erhalten werden, was vermutlich auf die schlechte Löslichkeit des Oxidans zurückzuführen ist. Im Vergleich dazu lieferte der Einsatz von PIDA einen guten Umsatz von 77% ohne Wasser und 84% mit Wasser (Tab. 10, Einträge 3-4). Die folgenden Reaktionen wurden daher mit den zuletzt genannten Reaktionsbedingungen durchgeführt.

Tab. 10: Epoxidierung von Cholesterol (II-138) mit Peptidkatalysatoren; a) Bestimmung mittels Roh- ^1H -NMR; b) Isolierte Ausbeute.



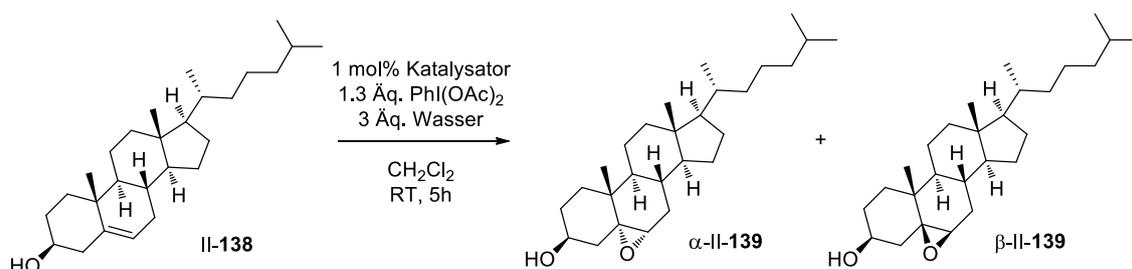
Eintrag	Oxidans	Additiv	Katalysator, Peptidsequenz C→N		Umsatz [%] ^{a)}	Verhältnis ^{a)}	
						α	β
1	<i>m</i> -CPBA	-	-		100	8.95	1
2	PhIO	-	II-101a		30	1.25	1
3	PhI(OAc) ₂	-	II-101a		77	1.26	1
4	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	II-101a		84	1.36	1
5	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	FeTF ₂₀ PP (II-101e)		75 ^{b)}	1.54	1
6	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z101	AAAAAZ1	75 ^{b)}	1.17	1
7	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z102	AAAZ1AA	33 ^{b)}	1.14	1
8	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z103	Z1AAAAA	19 ^{b)}	0.79	1
9	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z104	VPFA Z1HD	90	1.11	1
10	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z105	VZ1PQDT	93	1.30	1
11	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z106	HVFTZ1	85	1.30	1
12	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z108	Z1TPDFDF	68	1.04	1
13	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z113	ADFTZ1QF	70	1.09	1
14	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z114	TQAPZ1FF	78	1.18	1
15	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z115	AAAAAZ1A	72	1.18	1
16	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z116	KPQPFZ1D	73	1.28	1
17	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z117	QVFTLZ1F	17	0.47	1
18	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z118	PHVKAZ1P	65	1.09	1
19	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z119	AVTDPZ1H	23	0.92	1
20	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z121	VLLDTZ1T	85	1.26	1
21	PhI(OAc) ₂	H ₂ O	Z122	FQKLKZ1P	21	0.67	1

Wurde zur Epoxidierung von Cholesterol (II-138) *m*-CPBA (*meta*-Chlorperbenzoesäure) eingesetzt, so ist selektiv das α -Isomer mit einem α/β -Verhältnis von 9:1 entstanden (Tab. 10, Eintrag 1). Die Verwendung der Porphyrin-Aminosäure II-101a und des Porphyrins II-101e lieferte eine α/β -Mischung der Isomere von 1.36:1 bzw. 1.54:1 (Tab. 10, Einträge 4-5). Mit den hergestellten Porphyrinpeptiden konnten Umsätze zwischen 17-93% erhalten werden. Anhand

der ersten drei Peptidkatalysatoren **Z101**, **Z102** und **Z103** sollte untersucht werden, welche Auswirkungen die Position der katalytischen Einheit auf die Katalyse hat. Die Peptidsequenz dieser Katalysatoren bestand nur aus der Aminosäure Alanin und der katalytischen Spezies **Z1**, die als erste Aminosäure, in der Mitte des Peptids oder am weitesten vom Harz entfernt, als letzte Aminosäure, positioniert wurde. Je weiter der Katalysator vom Harz entfernt war, desto höher war die Ausbeute (Tab. 10, Einträge 6-8). Dieser Trend konnte beim Einsatz der anderen Peptide nicht in jedem Fall bestätigt werden, das Peptid **Z105** zum Beispiel lieferte den besten Umsatz von 93%. Werden die α/β -Verhältnisse bei den Peptidkatalysierten Reaktionen betrachtet, so konnte keine erhöhte Selektivität erreicht werden. Es wurde eine ähnliche α/β -Mischung wie bei den nicht-peptidgebundenen Katalysatoren erhalten. Als Ausnahmen konnte mit einigen Peptiden ein höherer Anteil des β -Isomers erhalten werden, beispielsweise mit dem Katalysator **Z117**, der ein α/β -Verhältnis von 0.47:1 lieferte (Tab. 10, Eintrag 17). Jedoch lag der Umsatz in diesen Fällen auch nur bei maximal 21%.

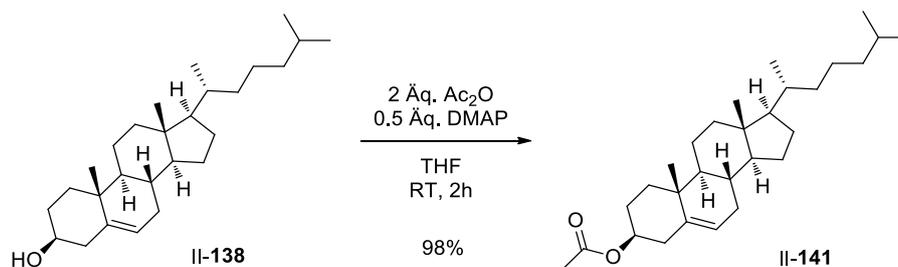
Als Nächstes wurde überprüft, ob die Schutzgruppen an den Seitenketten der Peptid-Aminosäuren einen Einfluss auf die Katalyse bzw. auf die Selektivität haben. Dazu wurden die drei Peptidkatalysatoren **Z104**, **Z105** und **Z106** einmal mit und einmal ohne Schutzgruppen eingesetzt (Tab. 11). Die Untersuchungen zeigten, dass die Umsätze und auch die α/β -Verhältnisse sich kaum voneinander unterschieden. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass das Peptidrückgrat der drei ausgewählten Katalysatoren gar nicht mit dem Substrat wechselwirkt.

Tab. 11: Epoxidierung von Cholesterol (II-138); a) Bestimmung mittels Roh- ^1H -NMR.



Eintrag	Katalysator, Peptidsequenz C→N		Umsatz [%] ^{a)}	Verhältnis ^{a)}	
				α	β
1	Z104	VPFAZ1HD	90	1.11	1
2		VPFAZ1H(Trt)D(<i>t</i> Bu)	88	1.25	1
3	Z105	VZ1PQDT	93	1.30	1
4		VZ1PQ(Trt)D(<i>t</i> Bu)T(<i>t</i> Bu)	95	1.30	1
5	Z106	HVFTZ1	85	1.30	1
6		H(Trt)VFT(<i>t</i> Bu)Z1	90	1.48	1

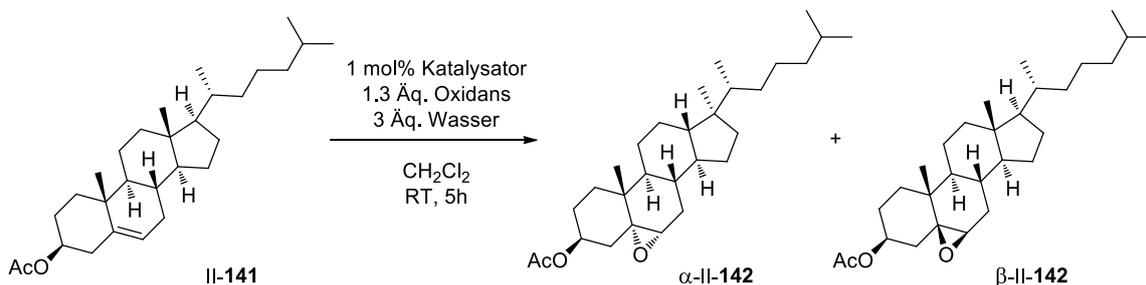
Zusätzlich sollte die Epoxidierung eines modifizierten Cholesterol-Systems untersucht werden. Dazu wurde die Acetylierung von Cholesterol (II-138) mit Acetanhydrid durchgeführt und das Cholesterolacetat II-141 in einer Ausbeute von 98% erhalten (Schema 88).



Schema 88: Acetylierung von Cholesterol (II-138) zu Cholesterolacetat II-141.

Auffällig bei der Epoxidierung von Cholesterolacetat II-141 war, dass es durch die Acetylgruppe zu einer Änderung der Selektivität kam (Tab. 12). Mit *m*-CPBA wurde immer noch das α -Isomer in höheren Anteilen gebildet, jedoch nur noch mit einem α/β -Verhältnis von 1.8:1 (Tab. 12, Eintrag 1). Mit den Eisenporphyrinen kam es zu einer Umkehrung der Selektivität, die Bildung des β -Produktes wurde bevorzugt. Das Screening mit sechs Peptidkatalysatoren zeigte keine großen Unterschiede in der Selektivität und die Umsätze waren meistens niedrig, sodass keine weiteren Peptide getestet wurden.

Tab. 12: Epoxidierung von Cholesterolacetat II-141; a) Bestimmung mittels Roh- ^1H -NMR.

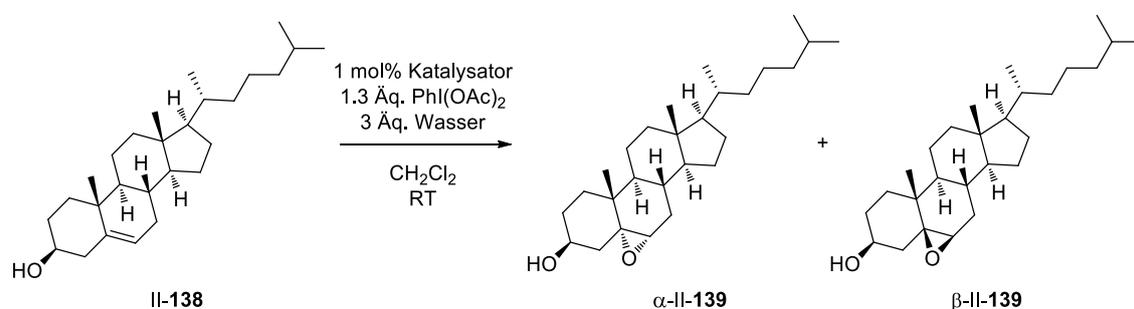


Eintrag	Oxidans	Katalysator, Peptidsequenz C→N		Umsatz [%] ^{a)}	Verhältnis ^{a)}	
					α	β
1	<i>m</i> -CPBA	-		100	1.80	1
2	PhI(OAc) ₂	FeTF ₂₀ PP (II-101e)		100	0.44	1
3	PhI(OAc) ₂	Z104	VPFAZ1HD	12	0.30	1
4	PhI(OAc) ₂	Z105	VZ1PQDT	59	0.34	1
5	PhI(OAc) ₂	Z106	HVFTZ1	49	0.36	1
6	PhI(OAc) ₂	Z107	Z1FVHQT	6	0.22	1
7	PhI(OAc) ₂	Z110	XQAHP	4	0.22	1
8	PhI(OAc) ₂	Z111	XDAQHTF	9	0.30	1

Da bei einigen Versuchen die Reaktionslösung leicht gefärbt war, wurde ein „Leaching“ des Katalysators, also das Ablösen des Katalysators von der festen Phase, vermutet. Um dies zu überprüfen, wurden die Katalysatoren **Z105** und **Z114** zur Epoxidierung von Cholesterol (II-138) eingesetzt und nach der Reaktion abfiltriert, gewaschen und erneut eingesetzt (Tab. 13). Es wurden jeweils fünf Zyklen mit einer Reaktionszeit von 15 Minuten pro Zyklus durchgeführt. Die Wiederverwendung der Katalysatoren zeigte, dass bereits nach dem ersten

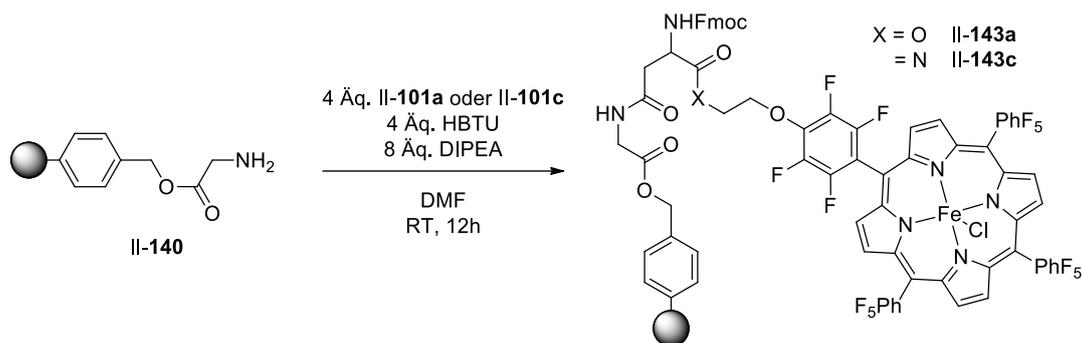
Zyklus der Umsatz stark abfiel, aber in den darauffolgenden Zyklen ungefähr gleichgeblieben ist. Das Peptid **Z114** wurde in einem sechsten Zyklus mit einer Reaktionszeit von drei Stunden eingesetzt, jedoch konnte durch die verlängerte Reaktionszeit keine Verbesserung des Umsatzes erreicht werden (Tab. 13, Eintrag 11). Um herauszufinden, ob es sich um ein Ablösen des Katalysators vom Harz oder um eine Zersetzung des Katalysators handelte, wurde das Reaktionsgemisch des ersten Zyklus filtriert und mit Cholesterolacetat **II-141** und PIDA umgesetzt. Die Bildung des Epoxids **II-142** konnte dünnschichtchromatographisch beobachtet werden, was darauf schließen lässt, dass sich im Rohprodukt noch aktiver Katalysator befand und es sich somit um ein Ablösen des intakt bleibenden Metallporphyrins handelt.

Tab. 13: Wiederverwendung der Katalysatoren in der Epoxidierung von Cholesterol (**II-138**); a) Bestimmung mittels Roh-¹H-NMR.



Eintrag	Katalysator (C→M)		Zyklus	Reaktionszeit	Umsatz [%] ^{a)}	Verhältnis ^{a)}	
						α	β
1	Z105	VZ1PQDT	1	15 Min.	80	1.26	1
2			15 Min.	26	0.97	1	
3			15 Min.	16	0.88	1	
4			15 Min.	17	0.94	1	
5			15 Min.	17	0.96	1	
6	Z114	TQAPZ1FF	1	15 Min.	41	1.10	1
7			15 Min.	12	0.85	1	
8			15 Min.	17	0.90	1	
9			15 Min.	17	0.85	1	
10			15 Min.	13	0.81	1	
11			3 h	15	0.89	1	

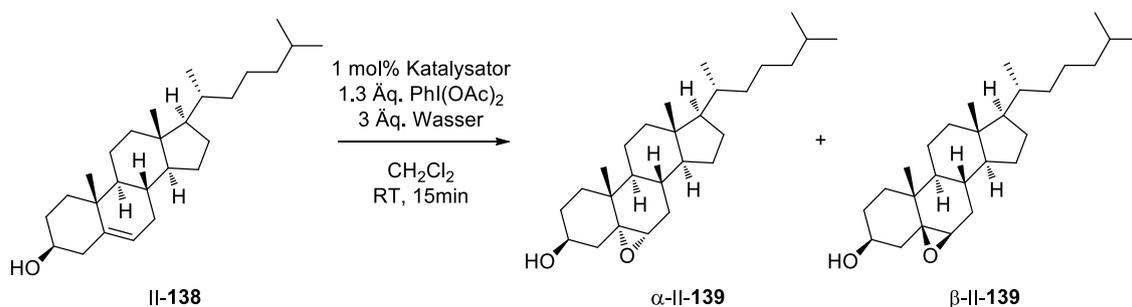
Es wurde vermutet, dass die zwei Esterbindungen im Peptidkatalysator unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil bleiben und für das Ablösen von der festen Phase verantwortlich sind. Um diese Annahme zu bestätigen, wurden die immobilisierten Metallporphyrine **II-143a** und **II-143c** hergestellt (Schema 89). Das Porphyrin **II-143c** besitzt im Vergleich zum **II-143a** eine Amid- statt einer Esterbindung und sollte daher stabiler sein. Die Katalysatoren wurden anschließend in der Epoxidierungsreaktion gegenübergestellt (Tab 14).



Schema 89: Synthese der immobilisierten Metallporphyrine II-143a und II-143c.

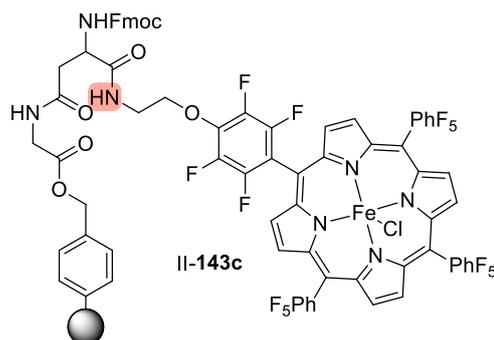
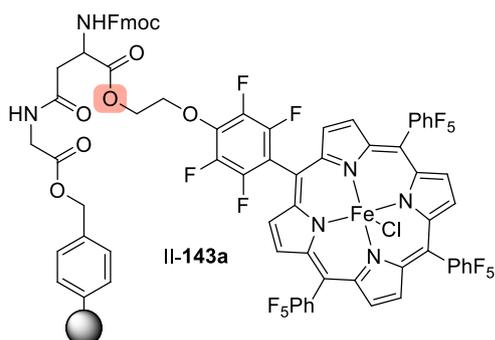
Die Katalysatoren II-143a und II-143c wurden in fünf Zyklen zur Epoxidierung von Cholesterol (II-138) wiederverwendet und es konnte gezeigt werden, dass das Amid II-143c deutlich stabiler blieb. Nach den ersten drei Zyklen mit dem Amid ist der Umsatz nur wenig gesunken, dagegen fällt der Umsatz mit dem Ester II-143a bei der ersten Wiederverwendung von 80% auf 26%. Da das eingesetzte Harz auch eine Esterbindung enthielt, wurde angenommen, dass der Wechsel des Harzes die Problematik des Katalysator-„Leaching“ beheben kann. Weitere Untersuchungen zur Stabilität des Harzes folgen im nächsten Kapitel.

Tab. 14: Vergleich der Katalysatoren II-143a und II-143c in der Epoxidierung von Cholesterol (II-138); a) Bestimmung mittels Roh-¹H-NMR.



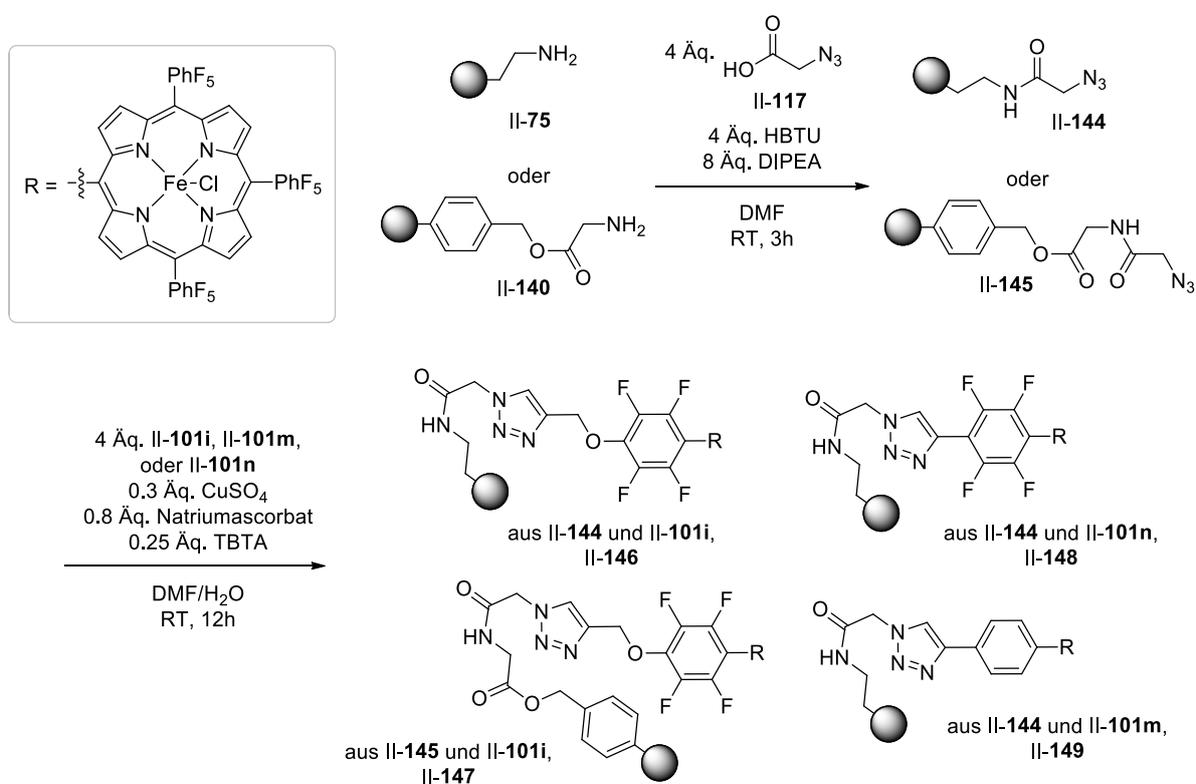
Zyklus	Umsatz [%] ^{a)}	α	β
1	80	1.26	1
2	26	0.97	1
3	16	0.88	1
4	17	0.94	1
5	17	0.96	1

Zyklus	Umsatz [%] ^{a)}	α	β
1	67	1.35	1
2	53	1.23	1
3	50	1.13	1
4	36	1.11	1
5	22	0.91	1



3.3.2 Peptidverknüpfung mittels Cycloaddition (CuAAC)

Die Porphyrine II-101i, II-101m und II-101n, die für die Peptidverknüpfung durch eine Alkin-Azid-Cycloaddition hergestellt wurden, sollten als Erstes auf ihre Stabilität auf der festen Phase unter den Reaktionsbedingungen der Epoxidierung untersucht werden. Dazu wurden die Harze II-75 und II-140 in einer Amidkupplung mit 2-Azidoessigsäure (II-117) zu den Aziden II-144 und II-145 umgesetzt. In der kupferkatalysierten Cycloaddition konnten anschließend die immobilisierten Porphyrine II-146, II-147, II-148 und II-149 synthetisiert werden (Schema 90). Das Porphyrin II-101i wurde auf das Aminoethyl-Polystyrol-Harz II-75 sowie auf das Merrifield-Glycin-Harz II-140 immobilisiert, um den Vergleich der beiden Harze durchführen zu können.

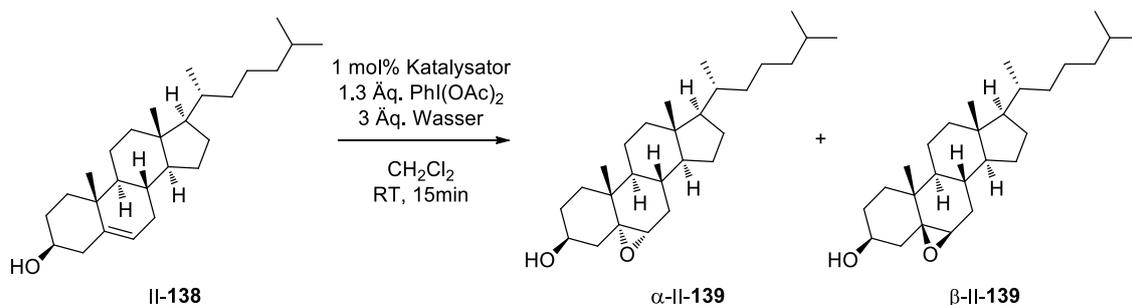


Schema 90: Synthese der immobilisierten Metallporphyrine II-146, II-147, II-148 und II-149.

Die hergestellten Katalysatoren wurden dann in der Epoxidierung von Cholesterol (II-138) jeweils viermal wiederverwendet (Tab. 15). Werden die Porphyrine II-146 und II-147 gegenübergestellt, so kann festgestellt werden, dass die Esterbindung des Merrifield-Glycin-Harzes unter den Reaktionsbedingungen nicht gespalten wurde. Beide Katalysatoren konnten nach mehrmaliger Wiederverwendung nur einen geringen Abfall des Umsatzes aufweisen. Das Porphyrin II-146 lieferte zwar einen vergleichsweise geringen Umsatz, jedoch lag dies vermutlich an einer niedrigeren Beladung des Harzes. Der Porphyrinkatalysator II-149, welcher am funktionalisierten Phenylring keine Fluorsubstituenten trägt, verlor nach jedem

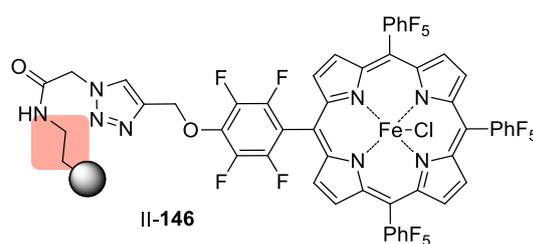
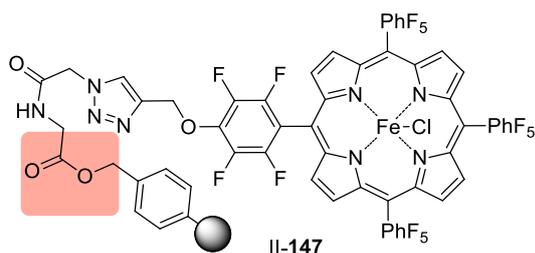
Zyklus Aktivität. Nach vier Zyklen ist der Umsatz von 95% auf 35% gefallen. Somit wurde dieses Porphyrin für die Synthese einer Peptidbibliothek ausgeschlossen. Die α/β -Verhältnisse blieben unter Verwendung der beiden Katalysatoren II-146 und II-148 in jedem Zyklus ähnlich, was ein weiteres Indiz für die Stabilität dieser Porphyrine ist.

Tab. 15: Vergleich der Katalysatoren II-146, II-147, II-148 und II-149 in der Epoxidierung von Cholesterin (II-138); a) Bestimmung mittels Roh- $^1\text{H-NMR}$.



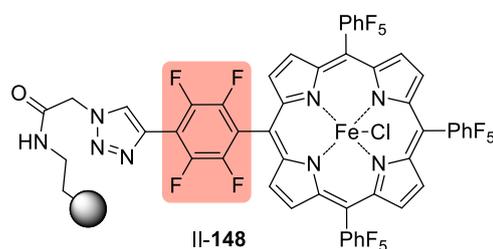
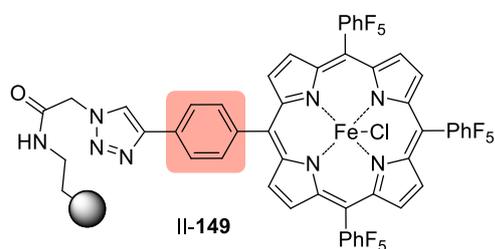
Zyklus	Umsatz [%] ^{a)}	α	β
1	92	1.68	1
2	88	1.43	1
3	87	1.30	1
4	82	1.26	1

Zyklus	Umsatz [%] ^{a)}	α	β
1	69	1.38	1
2	60	1.28	1
3	56	1.31	1
4	51	1.18	1



Zyklus	Umsatz [%] ^{a)}	α	β
1	95	1.55	1
2	73	1.45	1
3	60	1.45	1
4	35	1.21	1

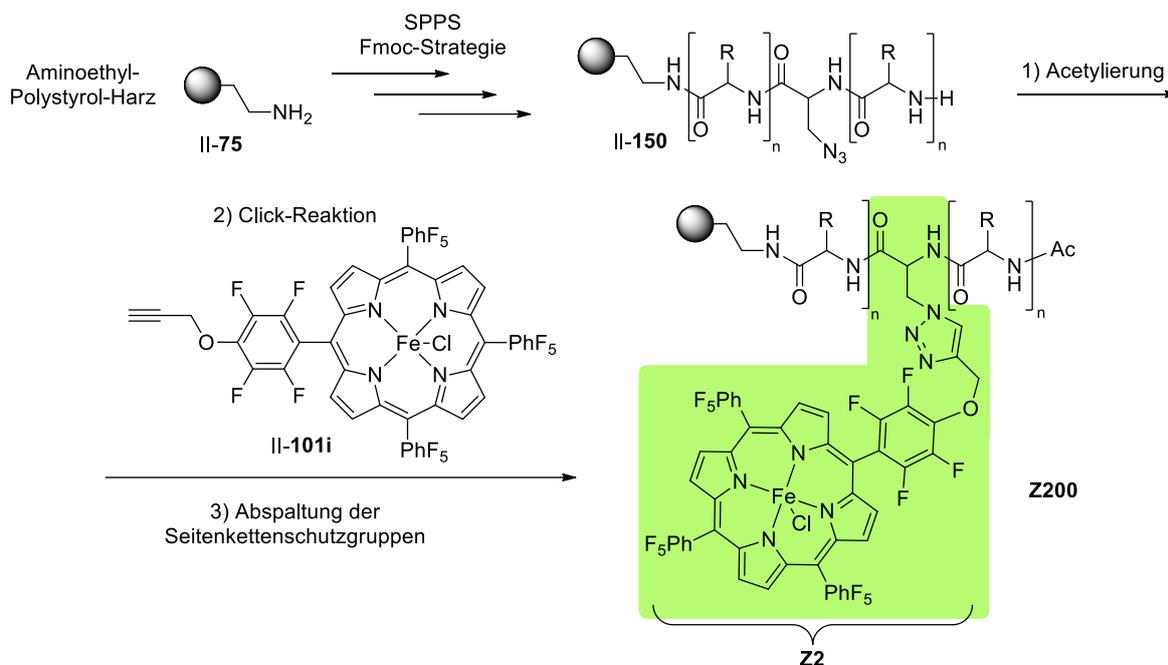
Zyklus	Umsatz [%] ^{a)}	α	β
1	47	1.13	1
2	41	1.12	1
3	37	1.10	1
4	34	1.08	1



Zum Aufbau einer neuen Peptidbibliothek wurde schließlich das Katalysatorsystem II-163 ausgewählt, da die Synthese des eingesetzten Porphyrins II-101i die kürzeste Syntheseroute mit der höchsten Gesamtausbeute besaß. Ausgehend vom Aminoethyl-Polystyrol-Harz

wurden unter Verwendung der Fmoc-Strategie die Peptide **II-150** hergestellt und in einer Clickreaktion mit dem Metallporphyrin **II-101i** verknüpft. Der letzte Schritt war die Abspaltung der Seitenkettenschutzgruppen. 29 immobilisierte Porphyrinpeptidkatalysatoren **Z201-Z229** konnten mit dieser Methode hergestellt werden (Tab. 16).

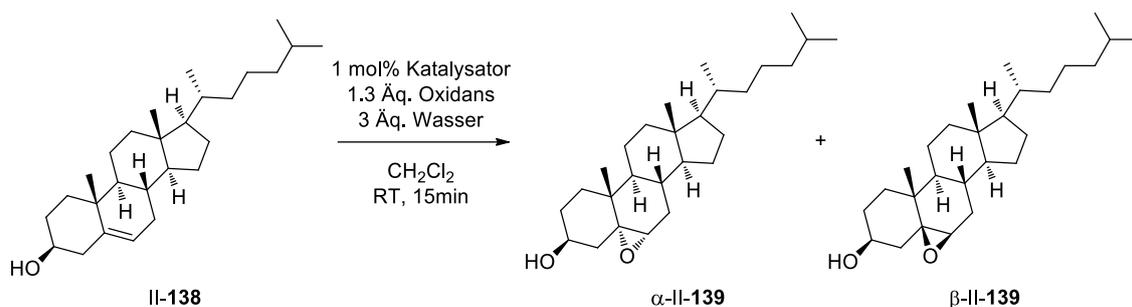
Tab. 16: Synthese der Peptidkatalysatoren **Z200**.



Eintrag	Katalysator	Peptidsequenz C→N
1	Z201	Z2-Fmoc
2	Z202	AAAAZ2
3	Z203	AAZ2AA
4	Z204	Z2AAAA
5	Z205	Z2ALTHVHF
6	Z206	Z2HQFLDHT
7	Z207	Z2VFATHHDFQH
8	Z208	ADHVZ2LHTHQF
9	Z209	LFVZ2QFHATDT
10	Z210	VLPZ2DFHADQTH
11	Z211	TTAHZ2PHQVDHL
12	Z212	QVVHZ2PQQDTLF
13	Z213	VLDPQVTAZ2HTHTFP
14	Z214	DVTZ2FFAPHTQQHAPV
15	Z215	HDDTLQPPHLADFZ2TQAFQH
16	Z216	APDTLLFZ2VTQHTHPDVQQT
17	Z217	VDLHZ2PPFHQQFD
18	Z218	THLAZ2FADHHPHQ
19	Z219	HFATZ2HHDAQLPT
20	Z220	QPDDZ2PDAQHTAH
21	Z22	Z2VQHAHQDTD
22	Z222	Z2AHDVTDQHH
23	Z223	Z2PQLDHQTHD
24	Z224	LFVZ2QFHATDT
25	Z225	AVAZ2PLTFHDQ
26	Z226	ALVZ2LDDHTHP
27	Z227	VVAZ2VTHPDDF
28	Z228	LAAZ2QDQFPTH

Die Peptide **Z201-Z209** wurden dann mit Cholesterin und PIDA umgesetzt (Tab. 17). Die Wiederverwendung der Porphyrinkatalysatoren **Z201-Z206** konnte erfolgreich mit jeweils drei Zyklen durchgeführt werden, die Umsätze sind in den meisten Fällen nicht signifikant gesunken. Aufgrund der gleichbleibenden α/β -Verhältnisse wurde jedoch entschieden, die Peptidkatalysatoren nicht weiter an diesem System anzuwenden.

Tab. 17: Epoxidierung von Cholesterin (II-138) mit den Peptidkatalysatoren **Z200**; a) Bestimmung mittels Roh- $^1\text{H-NMR}$; b) Isolierte Ausbeute.

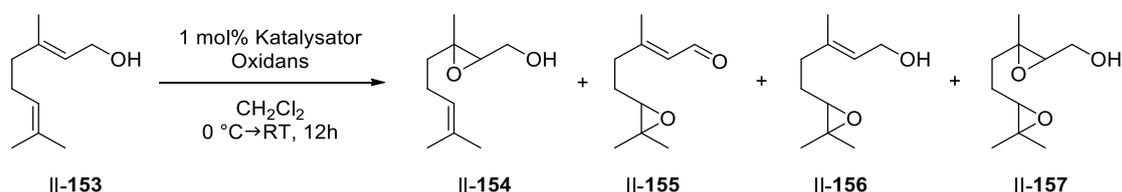


Eintrag	Oxidans	Katalysator (C→N)		Zyklus	Umsatz [%] ^{a)}	α	β
1	<i>m</i> -CPBA	-		1	100	8.95	1
2	PhI(OAc) ₂	FeTF ₂₀ PP (II-101e)		1	75 ^{b)}	1.36	1
3	PhI(OAc) ₂	Z201	Z2-Fmoc	1	82	1.25	1
4	PhI(OAc) ₂	Z201		2	81	1.15	1
5	PhI(OAc) ₂	Z201		3	77	1.13	1
6	PhI(OAc) ₂	Z202	AAAA Z2	1	65	1.20	1
7	PhI(OAc) ₂	Z202		2	50	1.08	1
8	PhI(OAc) ₂	Z202		3	44	1.09	1
9	PhI(OAc) ₂	Z203	AA Z2 AA	1	67	1.27	1
10	PhI(OAc) ₂	Z203		2	54	1.22	1
11	PhI(OAc) ₂	Z203		3	47	1.12	1
12	PhI(OAc) ₂	Z204	Z2 AAAA	1	63	1.28	1
13	PhI(OAc) ₂	Z204		2	53	1.17	1
14	PhI(OAc) ₂	Z204		3	43	1.14	1
15	PhI(OAc) ₂	Z205	Z2 AL TH VHF	1	49	1.03	1
16	PhI(OAc) ₂	Z205		2	29	0.98	1
17	PhI(OAc) ₂	Z205		3	15	0.97	1
18	PhI(OAc) ₂	Z206	Z2 HQFLDHT	1	49	1.05	1
19	PhI(OAc) ₂	Z206		2	56	0.96	1
20	PhI(OAc) ₂	Z206		3	29	0.85	1
21	PhI(OAc) ₂	Z207	Z2 VF ATH HDFQH	1	33	1.03	1
22	PhI(OAc) ₂	Z208	DHV Z2 L HT HQF	1	27	0.96	1
23	PhI(OAc) ₂	Z209	FV Z2 Q F HATDT	1	45	1.14	1

Sieben Peptidkatalysatoren wurden dann zur Epoxidierung von Cholesterinacetat II-157 eingesetzt und mit einer Reaktionszeit von einer Stunde konnten Umsätze zwischen 16-80% erhalten werden (Tab. 18). Die β -Selektivität der Peptide unterschied sich jedoch nicht von der des Porphyrins II-101e.

wurden die zwei Monoepoxide II-154 und II-156 erhalten, sowie das diepoxidierte Produkt II-157, in einem Verhältnis von 28:41:14. Wenn PIDA als Oxidationsmittel mit dem Porphyrin **Z201** eingesetzt wurde, konnte zusätzlich der monoepoxidierte Aldehyd II-155 in geringen Mengen isoliert werden, das Diepoxid II-157 dagegen nicht (Tab. 19, Eintrag 2). Die Verwendung von drei Äquivalenten des Oxidationsmittels lieferte im Fall von *m*-CPBA nur 31% des diepoxidierten Alkohols II-157 und mit PIDA 20% des Monoepoxids II-156 und 5% des Diepoxids II-157. Der Überschuss des Oxidans muss zu einer Zersetzung der Produkte geführt haben, da keine weiteren Verbindungen isoliert werden konnten. Die zwei Peptide **Z207** und **Z208** zeigten in der Epoxidierung ein ähnliches Verhältnis der beiden Monoepoxide II-154 und II-156 wie das immobilisierte Porphyrin **Z201**, jedoch mit einem geringeren Umsatz.

Tab. 19: Epoxidierung von Geraniol (II-153).

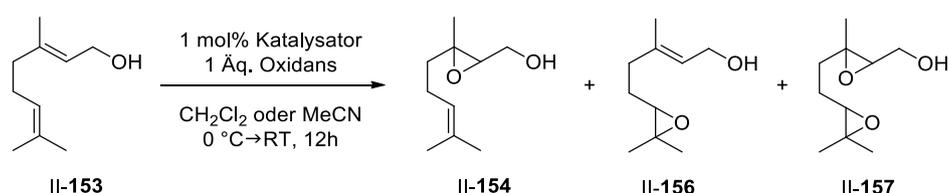


Eintrag	Oxidans	Katalysator (C→M)		Isolierte Ausbeute [%]				
				153	154	155	156	157
1	1 Äq. <i>m</i> -CPBA	-	-	16	28	0	41	14
2	3 Äq. <i>m</i> -CPBA	-	-	0	0	0	0	31
3	1 Äq. PhI(OAc) ₂	Z201	Z2-Fmoc	20	14	3	35	0
4	3 Äq. PhI(OAc) ₂	Z201	Z2-Fmoc	0	0	0	20	5
5	1 Äq. PhI(OAc) ₂	Z207	Z2VFATHHDFQH	43	8	2	19	0
6	1 Äq. PhI(OAc) ₂	Z208	DHVZ2LHTHQF	50	16	3	31	0

Für das Katalysator-Screening wurde die Epoxidierung mit einem Äquivalent PIDA in den Lösungsmitteln Dichlormethan und Acetonitril durchgeführt (Tab 20). Die Bestimmung der Produktverhältnisse erfolgte durch das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes. Da der Aldehyd II-155 nur in sehr kleinem Anteil gebildet wurde, wurde dieser in den folgenden Reaktionen nicht weiter berücksichtigt. Der Vergleich der beiden Lösungsmittel DCM und ACN zeigte keinen auffälligen Trend, bis auf, dass das Diepoxid in DCM fast gar nicht gebildet wurde. Die Umsätze waren in manchen Fällen in DCM und in anderen Fällen in ACN besser und das Verhältnis der beiden Monoepoxide ist in den meisten Fällen ähnlich geblieben (ausgenommen ist die Oxidation mit *m*-CPBA). Werden die Produktverhältnisse der Monoepoxide betrachtet, so wurde festgestellt, dass bei der Verwendung von Porphyrinkatalysatoren das Monoepoxid II-156 fast immer bevorzugt gebildet wurde, wobei *m*-CPBA eine 1:0.7 bzw. 1:1.5 Mischung lieferte. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Peptidsequenzen einen Einfluss auf die Selektivität haben. Das Peptid **Z209** konnte das Epoxid II-156 am selektivsten herstellen, mit einem Verhältnis der Epoxide II-154 und II-156 von 1:8.2 (Tab. 20, Eintrag 6). Der Einsatz des Peptids **Z213** dagegen lieferte ein Verhältnis

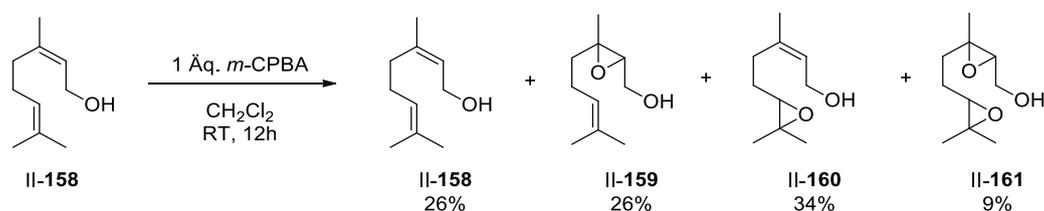
von 1:4.2 und die Epoxidierung mit dem Peptid **Z214** in ACN erfolgte in einer 1:1 Mischung (Tab. 20, Einträge 10 und 11). Um auch an diesem System die Wiederverwendbarkeit der immobilisierten Porphyrinpeptide zu demonstrieren, wurde der Katalysator **Z209** nach der Reaktion abfiltriert, gewaschen und erfolgreich im zweiten Zyklus eingesetzt (Tab. 20, Eintrag 7).

Tab. 20: Epoxidierung von Geraniol (II-153); a) Bestimmung mittels Roh-¹H-NMR.



Eintrag	Oxidans/ Katalysator	Verhältnis II-170:II-171:II-173:II-174 ^{a)}							
		Dichlormethan				Acetonitril			
		153	154	156	157	153	154	156	157
1	<i>m</i> -CPBA	0.81	1	0.68	0.68	1.07	1	1.48	0.54
2	PhI(OAc) ₂ / Z203	2.65	1	4.29	0.05	4.18	1	5.83	0.66
3	PhI(OAc) ₂ / Z205	4.15	1	6.09	0.03	3.30	1	7.56	0.70
4	PhI(OAc) ₂ / Z207	4.83	1	4.48	0	3.76	1	7.24	0.70
5	PhI(OAc) ₂ / Z208	5.14	1	5.52	0.05	3.34	1	6.08	1.00
6	PhI(OAc) ₂ / Z209	4.77	1	8.00	0	3.81	1	8.21	0.82
7	(2. Zyklus)					3.61	1	7.29	1.24
8	PhI(OAc) ₂ / Z211	6.72	1	5.78	0	4.48	1	6.53	0.48
9	PhI(OAc) ₂ / Z212	5.87	1	4.38	0	5.00	1	6.07	0.39
10	PhI(OAc) ₂ / Z213	5.92	1	6.82	0	5.30	1	4.21	0.10
11	PhI(OAc) ₂ / Z214	7.20	1	4.70	0	11.15	1	0.94	0
12	PhI(OAc) ₂ / Z215	7.84	1	5.22	0	11.93	1	0.73	0
13	PhI(OAc) ₂ / Z217					11.9	1	3.69	0.38
14	PhI(OAc) ₂ / Z218					6.78	1	4.95	0.09

Auf entsprechende Weise wurde dann das Isomer von Geraniol (II-153), Nerol (II-158), untersucht. Die Produkte der Oxidation konnten durch die Reaktion mit *m*-CPBA erhalten werden (Schema 92) und das Screening der Katalysatoren erfolgte durch die Auswertung der Roh-NMR-Daten. Bei den Produkten II-159 und II-161 handelt es sich um dieselben Verbindungen wie II-154 und II-157, diese wurden lediglich zur Übersicht neu nummeriert.

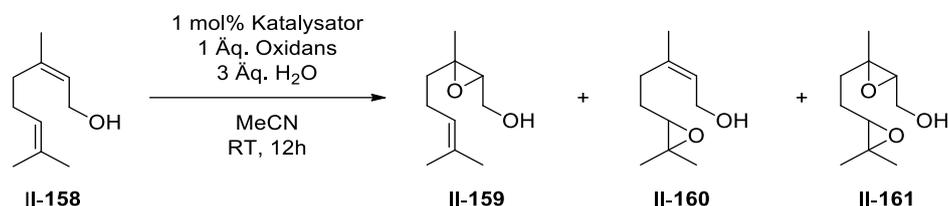


Schema 92: Epoxidierung von Nerol (II-158).

Auch hier lieferte die Porphyrinkatalysierte Epoxidierung von Nerol (II-158) bevorzugt das Epoxid II-160 (Tab. 21). Die niedrigste Selektivität wurde mit dem Peptid **Z211** erhalten und

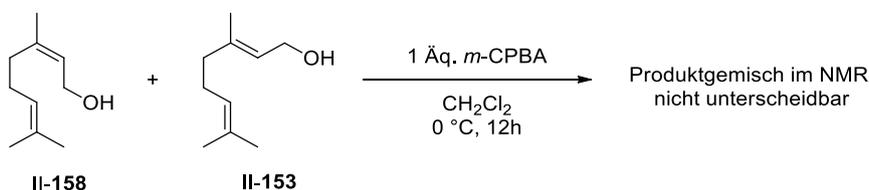
die beste Selektivität konnte mit dem Peptid **Z209**, welches auch bei Geraniol (II-153) am selektivsten reagierte, erreicht werden.

Tab. 21: Epoxidierung von Nerol (II-158); a) Bestimmung mittels Roh-¹H-NMR.



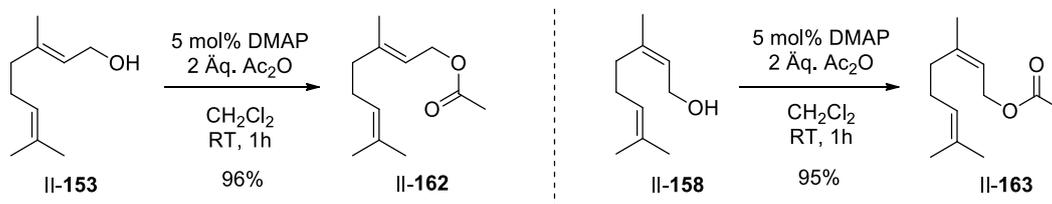
Eintrag	Oxidans	Katalysator (C→M)		Verhältnis ^{a)}			
				II-158	II-159	II-160	II-161
1	<i>m</i> -CPBA	-	-	0.93	1	1	0.47
2	PhI(OAc) ₂	Z204	Z2AAAA	3.06	1	3.73	0.78
3	PhI(OAc) ₂	Z208	ADHV Z2 LHTHQF	2.78	1	4.22	0.78
4	PhI(OAc) ₂	Z209	LFV Z2 QFHATDT	2.86	1	4.40	0.79
5	PhI(OAc) ₂	Z211	TTAH Z2 PHQVDHL	5.37	1	1.38	0.31
6	PhI(OAc) ₂	Z212	QVVH Z2 PQQDTLF	8.73	1	2.26	-
7	PhI(OAc) ₂	Z217	VDLH Z2 PPFHQQFD	9.57	1	2.22	-
8	PhI(OAc) ₂	Z218	THLA Z2 FADHHPHQ	5.11	1	3.55	0.48

Die Katalysatoren sollten zusätzlich auf Substratspezifität untersucht werden. Dazu wurde eine 1:1 Mischung von Geraniol (II-153) und Nerol (II-158) zunächst mit *m*-CPBA umgesetzt. Jedoch war die Unterscheidung der Produkte mittels NMR-Spektroskopie nicht möglich (Schema 93).



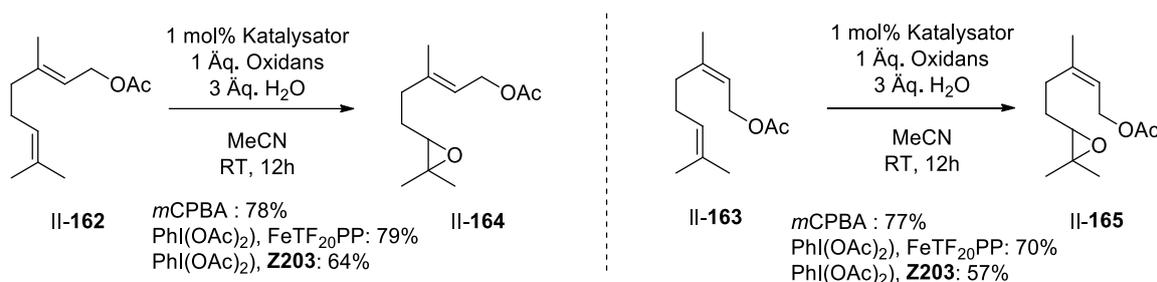
Schema 93: Epoxidierung von Geraniol (II-153) und Nerol (II-158).

Um die Epoxidierungsprodukte unterscheiden zu können, sollten die Ausgangsmaterialien modifiziert werden. Die beiden Alkohole II-153 und II-158 wurden mit Acetanhydrid acetyliert und die Diene II-162 und II-163 wurden in sehr guten Ausbeuten von 96% und 95% erhalten (Schema 94).



Schema 94: Acetylierung von Geraniol (II-153) und Nerol (II-158).

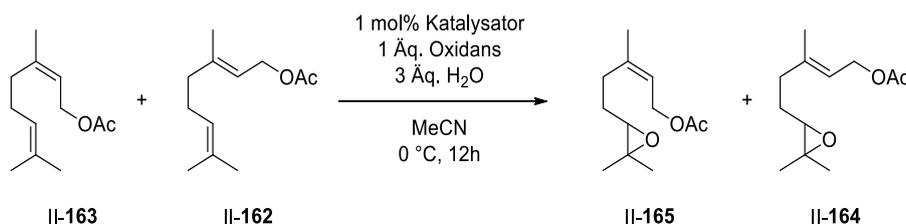
Die Diene **II-162** und **II-163** wurden jeweils mit *m*-CPBA, FeT₂₀PP (**II-101e**) und dem Porphyrinkatalysator **Z203** epoxidiert (Schema 95). In allen Reaktionen konnte nur das Monoepoxid **II-164** bzw. **II-165** in Ausbeuten von 57-79% isoliert werden. Die bevorzugte Bildung von nur einem der beiden Monoepoxide war hier jedoch von Vorteil, da dadurch die Analyse des Rohproduktes bei einer Epoxidierung eines Substrat-Gemisches vereinfacht wurde.



Schema 95: Epoxidierung der Diene **II-162** und **II-163**.

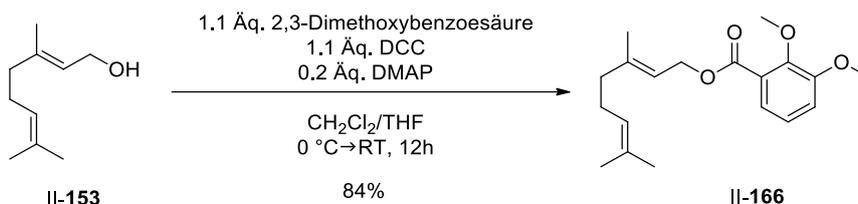
Die Epoxidierung der Substrate **II-164** und **II-165** in einer 1:1 Mischung konnte mit den fünf getesteten Peptidkatalysatoren nicht selektiv ablaufen (Tab. 22). Die Peptide **Z211**, **Z218** und **Z223** waren zudem nicht sehr aktiv und zeigten sehr geringen Umsatz. Da keine Anzeichen für eine erhöhte Selektivität gefunden wurden, wurden keine weiteren Peptide eingesetzt.

Tab. 22: Epoxidierung der Diene **II-162** und **II-163**; a) Bestimmung mittels Roh-¹H-NMR.



Eintrag	Oxidans	Katalysator (C→M)	Verhältnis ^{a)}			
			II-163	II-162	II-165	II-164
1	<i>m</i> -CPBA	-	1.24	1.20	1	1.08
2	PhI(OAc) ₂	FeTF ₂₀ PP (II-119)	1.31	1.27	1	1.20
3	PhI(OAc) ₂	Z202 AAAAA Z2	1.74	1.54	1	1.22
4	PhI(OAc) ₂	Z209 LFV Z2 QFHATDT	2.04	1.79	1	1.19
5	PhI(OAc) ₂	Z211 TTAH Z2 PHQVDHL	9.32	8.48	1	1.28
6	PhI(OAc) ₂	Z218 THLA Z2 FADHHPHQ	31.47	30.20	1	1.11
7	PhI(OAc) ₂	Z223 Z2 PQLDHQTHD	8.58	7.95	1	1.13

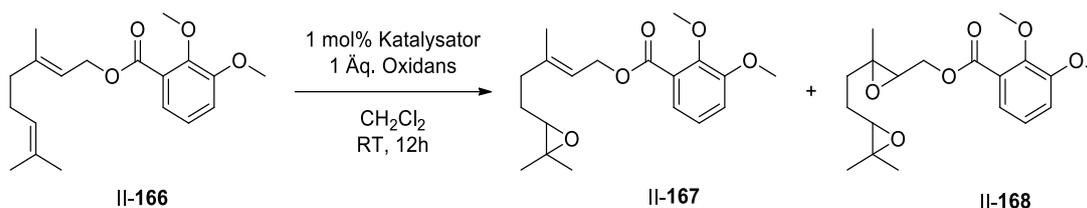
Ferner wurde Geraniol (**II-153**) in einer Veresterung mit 2,3-Dimethoxybenzoesäure zum Dien **II-183** in einer Ausbeute von 84% umgesetzt, um den Einfluss eines komplexeren Acyl-Rests auf die Epoxidierung zu untersuchen (Schema 96).



Schema 96: Acylierung von Geraniol (II-153).

Bei der Epoxidierung des hergestellten Substrats II-166 konnte mit *m*-CPBA das Monoepoxid II-167 in einer Ausbeute von 72% und das Diepoxid II-168 in einer Ausbeute von 8% isoliert werden. Die Peptidkatalysatoren **Z206-Z209** konnten die Monoepoxide in Ausbeuten von 36-47% liefern, wobei das Ausgangsmaterial in ungefähr gleichen Mengen reisoliert wurde (Tab. 23). Nur mit dem Porphyrinpeptid **Z207** wurde die Bildung des diepoxidierten Produkts beobachtet. Die Monoepoxide II-167 wurden zusätzlich auf ihre Stereokonfiguration untersucht, jedoch wurden diese in jedem Versuch als Racemat erhalten.

Tab. 23: Epoxidierung von II-166; a) Bestimmung mittels Roh-¹H-NMR.



Eintrag	Oxidans	Katalysator (C→M)		Isolierte Ausbeute [%]		
				II-166	II-167	II-168
1	<i>m</i> -CPBA	-	-	0	72	8
2	PhI(OAc) ₂	Z206	Z2HQFLDHT	46	39	0
3	PhI(OAc) ₂	Z207	Z2VFATHHDFQH	43	36	10
4	PhI(OAc) ₂	Z208	ADHVZ2LHTHQF	39	47	0
5	PhI(OAc) ₂	Z209	LFVZ2QFHATDT	34	38	0

3.4 Synthese von Bispyrrolidin-Katalysatoren

3.4.1 Syntheseplan

In diesem Kapitel wird die Synthese eines modifizierten *White-Chen*-Katalysators beschrieben. Der *White-Chen*-Katalysator (II-169) wurde in der Arbeitsgruppe von *Christina White* entwickelt und wird zur Oxidation von aliphatischen C-H Bindungen eingesetzt.^[97,98] Um diesen Katalysator in der Peptidkatalyse einsetzen zu können, wurde der Einbau einer Azidgruppe in einen der beiden Pyridine des Bispyrrolidin-Liganden vorgesehen (Abb. 13).

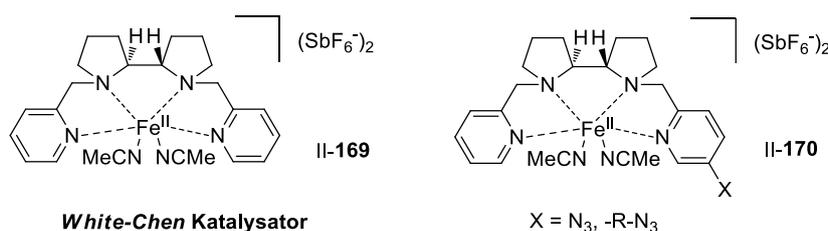
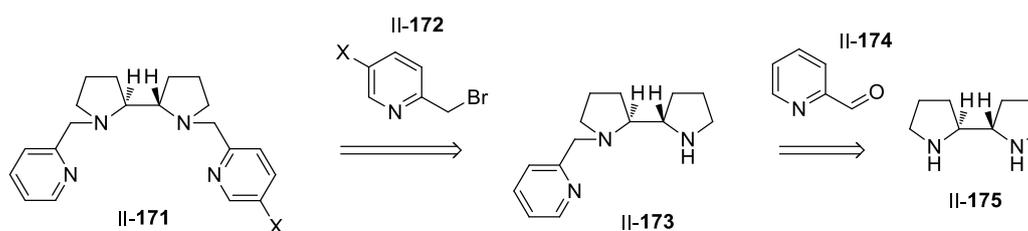


Abb. 13: Struktur des *White-Chen* Katalysators (II-169) und des monoazidierten Bispyrrolidin-Katalysators II-170.

Die Synthese von Bispyrrolidinen mit unterschiedlichen Pyridin-Resten kann in zwei Schritten erfolgen. Ausgehend von Bispyrrolidin (II-175) kann zunächst eine reduktive Aminierung mit Picolinaldehyd (II-174) durchgeführt werden, gefolgt von einer nukleophilen Substitution des Pyridins II-173 zum monofunktionalisierten Liganden II-171 (Schema 97).

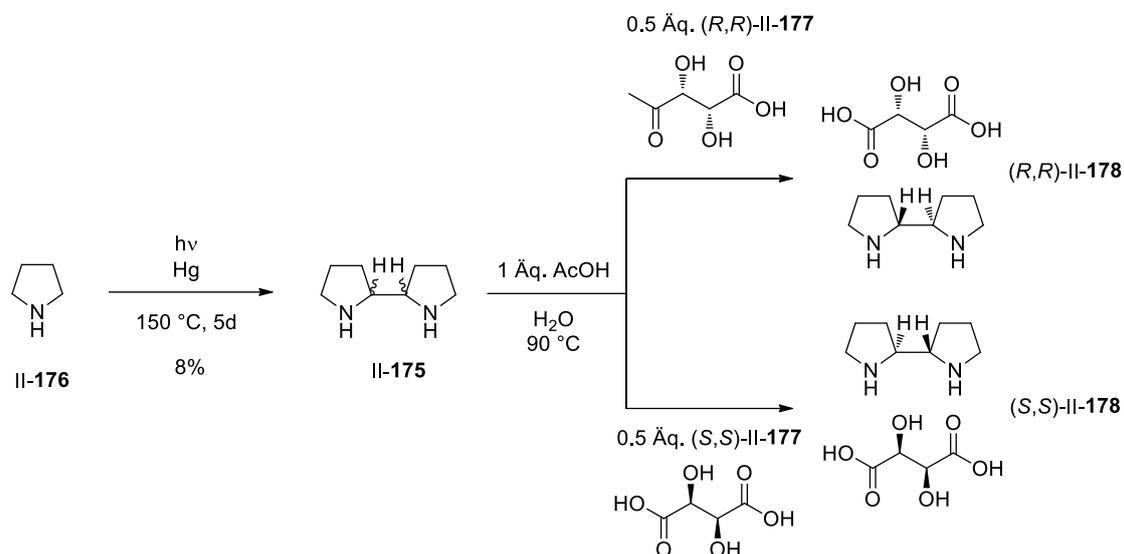


Schema 97: Retrosynthese des monofunktionalisierten Bispyrrolidin-Liganden II-171.

3.4.2 Synthese eines azidierten Bispyrrolidin-Liganden

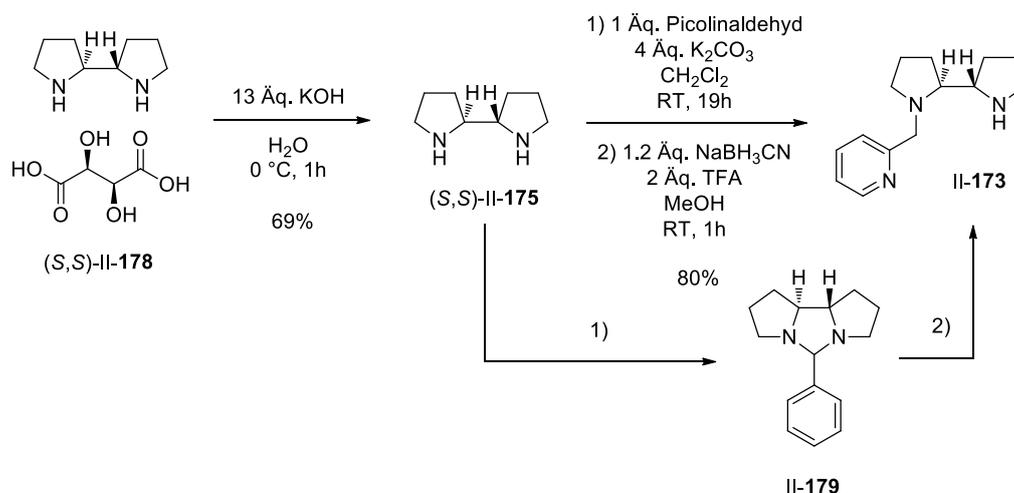
Der erste Schritt zum Aufbau des Bispyrrolidin-Liganden ist die Synthese von 2,2'-Bispyrrolidin (II-175). Die photochemische Dimerisierung von Pyrrolidin (II-176) wurde mit Spuren von elementarem Quecksilber nach der Synthesvorschrift von *Denmark et al.* durchgeführt.^[99] Die Racematspaltung wurde mit den beiden Enantiomeren der Weinsäure (II-177) durchgeführt und lieferte die diastereomeren Tartratsalze (*R,R*)-II-178 und (*S,S*)-II-178. Die mehrfache Umkristallisation der Tartrate kann die Enantiomerenreinheit erhöhen, wurde

in diesem Fall aber nicht durchgeführt. Da in der Peptidkatalyse die Stereochemie vom Peptidrückgrat ausgehen sollte, war es an dieser Stelle nicht von größter Wichtigkeit, einen hoch enantiomerenreinen Liganden herzustellen (Schema 98).



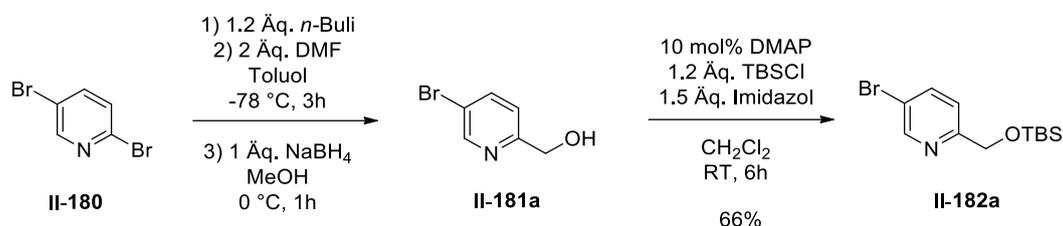
Schema 98: Synthese und Racematspaltung von Bispyrrolidin (II-175).

Als Nächstes wurde das Bispyrrolidintartrat (*S,S*)-II-178 mit Kaliumhydroxid versetzt und das freie (*2S,2S*)-2,2'-Bispyrrolidin ((*S,S*)-II-175) konnte in einer Ausbeute von 69% isoliert werden. Die reduktive Aminierung von Bispyrrolidin (II-175) verläuft über die Kondensationsreaktion mit Picolinaldehyd (II-174) zum Aminal II-179, welches aufgrund dessen Instabilität direkt mit NaBH_3CN zum Bispyrrolidin II-173 reduziert wurde. Das Produkt II-173 wurde auf diese Weise in einer Ausbeute von 80% erhalten (Schema 99).



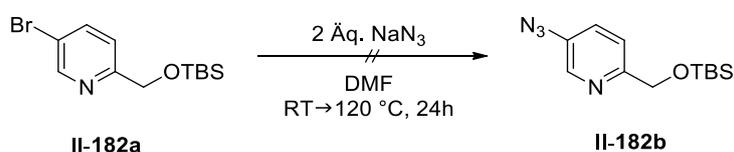
Schema 99: Synthese des Bispyrrolidins II-173.

Danach wurde in drei Schritten, ausgehend von Dibrompyridin **II-180**, der TBS-geschützte Alkohol **II-182a** hergestellt.^[100] Als Erstes wurde eine Formylierung mit *n*-Butyllithium und Dimethylformamid durchgeführt und anschließend der entstandene Aldehyd mit Natriumborhydrid reduziert. Im letzten Schritt wurde der Alkohol **II-181a** TBS-geschützt und das Pyridin **II-182a** schließlich in einer Gesamtausbeute von 66% erhalten (Schema 100).



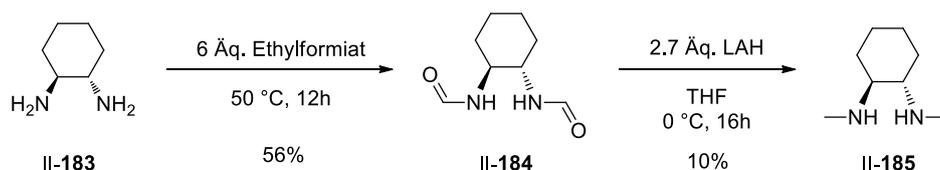
Schema 100: Formylierung und TBS-Schätzung zur Synthese von Brompyridin **II-182a**.

Zur Einführung der Azid-Gruppe in das Pyridin-Molekül wurden verschiedene Synthesewege verfolgt. In einem ersten Versuch lieferte die Reaktion von Brompyridin **II-182a** mit Natriumazid in DMF bei Raumtemperatur keinen Umsatz (Schema 101). Auch eine Erhöhung der Temperatur auf 120 °C führte zu keiner Reaktion.



Schema 101: Erster Versuch zur Azidierung von Brompyridin **II-182a**.

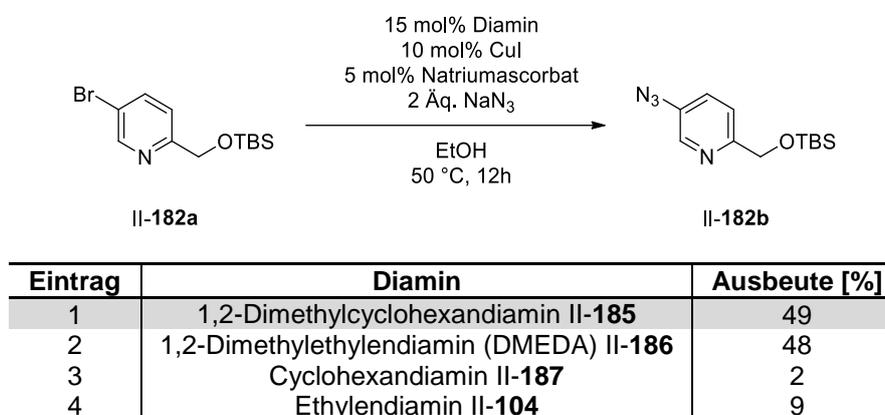
Daraufhin wurde versucht eine kupferkatalysierte C-N-Kupplung mit Natriumazid^[101] durchzuführen. Für die Reaktion wurde zunächst das Diamin **II-185** benötigt, welches über die folgende zweistufige Synthese^[102] erhalten werden konnte (Schema 102). Ausgehend von Cyclohexandiamin **II-183** konnte das Diformamid **II-184** durch die *N*-Formylierung mit Ethylformiat in einer Ausbeute von 56% erhalten werden. Die anschließende Reduktion mit LAH lieferte Dimethylcyclohexandiamin **II-185** in einer Ausbeute von 10%.



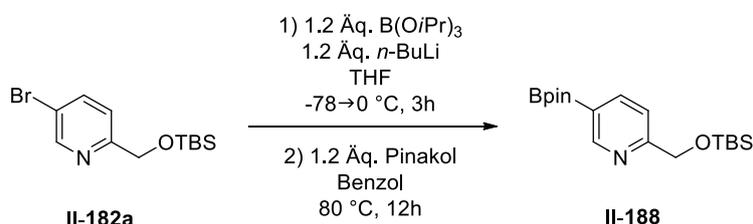
Schema 102: Synthese des Cyclohexandiamin Liganden **II-185**.

Die Azidierung des Bromids II-182a erfolgte mit dem hergestellten Diamin II-185 in einer Ausbeute von 49% (Tab. 24, Eintrag 1). Da die Synthese des Diamins II-185 nur in niedrigen Ausbeuten gelang, wurde die Azidierung zum Vergleich auch mit anderen Diaminen getestet. Mit dem kommerziell erhältlichen Diamin II-186 konnte eine ebenso gute Ausbeute von 48% erhalten werden. Die nicht-methylierten Diamine II-187 und II-104 lieferten nur sehr schlechte Ausbeuten von 2% bzw. 9% (Tab. 24, Eintrag 3 und 4). Dies kann damit begründet werden, dass bei dieser Reaktion auch freie, primäre Amine eine Kupplung eingehen können. Die insgesamt niedrigen Ausbeuten sind auf den schlechten Umsatz des Ausgangsmaterials zurückzuführen, jedoch konnten noch keine Bedingungen gefunden werden, bei denen ein vollständiger Umsatz zu beobachten war.

Tab. 24: Azidierung von Brompyridin II-182a unter Variation des Diamins.



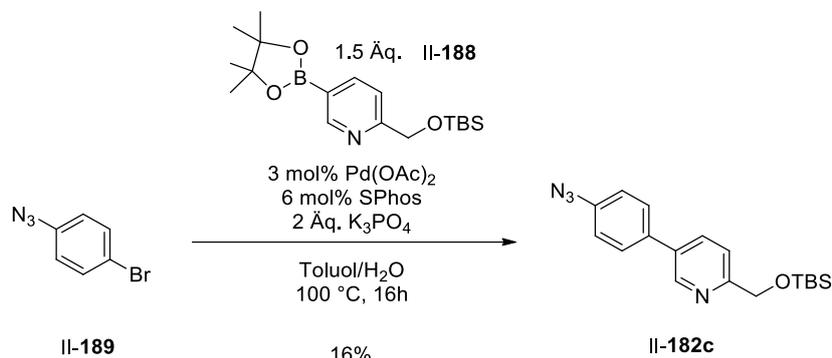
Um einen weiteren Pyridinbaustein zu erhalten, wurde analog zur Synthese von *White et al.*^[100] der Pinakolboronsäureester II-188 hergestellt, welcher dann in einer darauffolgenden *Suzuki*-Kupplung mit Azidobrombenzol II-189 zum Azid II-182c reagieren sollte. Die Synthese des Boronsäureesters II-188 durch die Reaktion von Brompyridin II-182a mit *n*-Butyllithium, Triisopropylborat und Pinakol konnte in einer Ausbeute von 70% erfolgen (Schema 103).



Schema 103: Synthese des Boronsäureesters II-188.

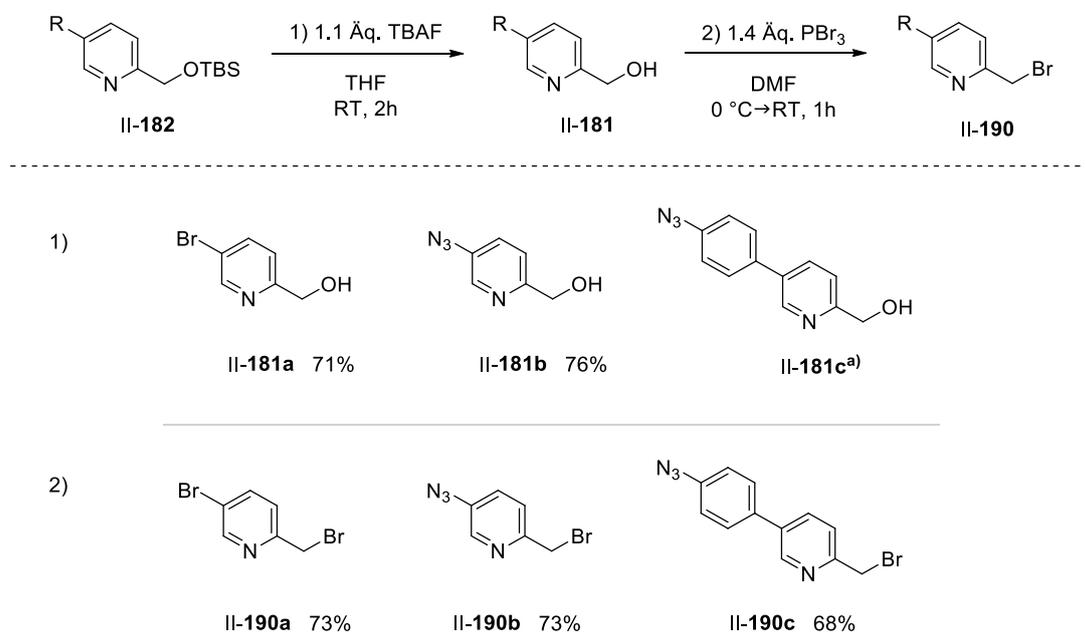
Die *Suzuki*-Kupplung des Boronsäureesters II-188 mit Azidobrombenzol II-189 wurde mit Palladiumdiacetat, SPhos und Kaliumphosphat durchgeführt. Das Azid II-182c wurde in einer

Ausbeute von 16% erhalten (Schema 104). Es konnten unter anderem auch die Produkte der Homokupplung isoliert werden.



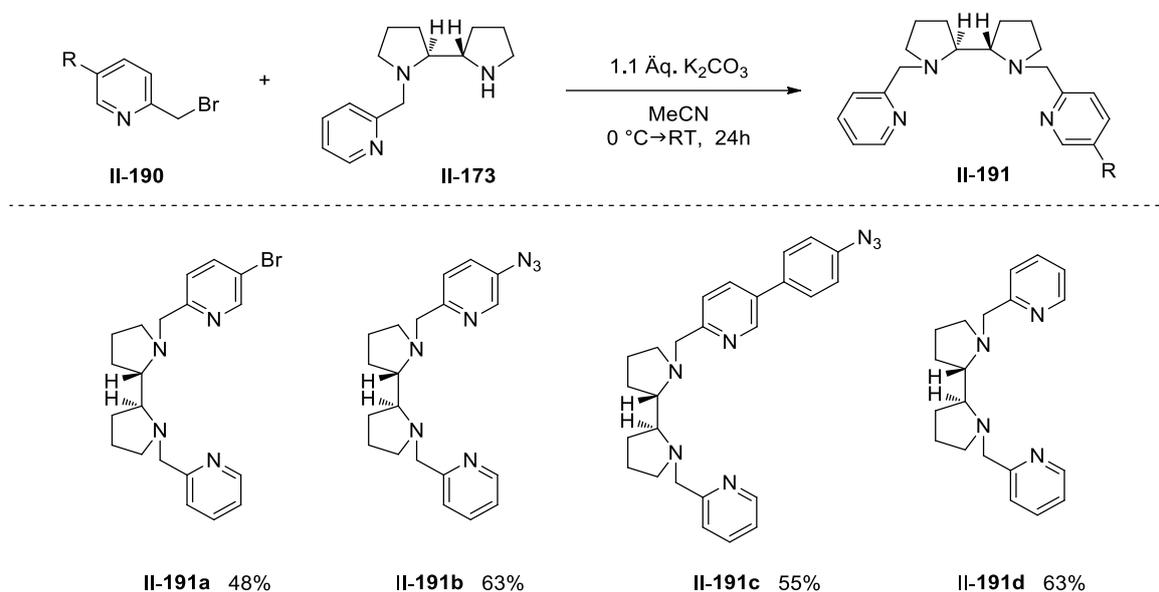
Schema 104: Suzuki-Kupplung zur Synthese des Azids II-182c.

Um die synthetisierten Pyridine mit dem Bispyrrolidin verknüpfen zu können, wurden in zwei Schritten die Bromide II-190 hergestellt (Schema 105). Die TBS-Entschützungen der Pyridine II-182a und II-182b konnten in Ausbeuten von 71% und 76% durchgeführt werden und die anschließende Bromierung lieferte die Pyridine II-190a und II-190b in 73% Ausbeute. Der Alkohol II-181c wurde als Rohprodukt direkt weiter umgesetzt und das Pyridin II-190c wurde in einer Gesamtausbeute von 68% hergestellt.



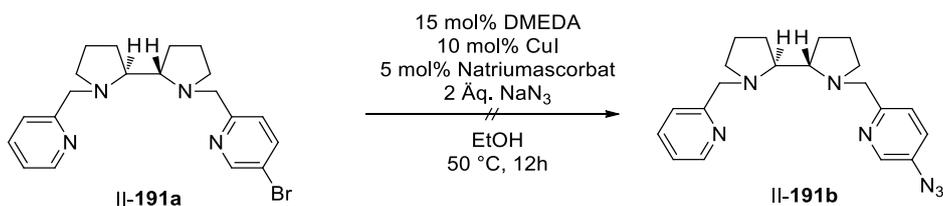
Schema 105: TBS-Entschützung und Bromierung zur Synthese von Pyridine II-190a-c; a) Der Alkohol wurde ohne weitere Reinigungsschritte weiter umgesetzt.

Die Bromide II-190a-c wurden dann zum Aufbau der Liganden II-191a, II-191b und II-191c mit Bispyrrolidin II-173 umgesetzt. Der unsubstituierte Bispyrrolidin-Ligand II-191d wurde zur Synthese des *White-Chen*-Katalysators hergestellt, um diesen in späteren Vergleichsreaktionen einsetzen zu können. Die nukleophile Substitution der Bromide II-190a-d konnte in moderaten Ausbeuten von 48-63% durchgeführt werden (Schema 106).



Schema 106: Herstellung der Bispyrrolidin Liganden II-191a-d.

Die Herstellung des Azids II-191b durch die Azidierung des bromierten Bispyrrolidin-Liganden II-191a konnte nicht durchgeführt werden. Die kupferkatalysierte C-N-Kupplung zeigte keinen Umsatz (Schema 107).

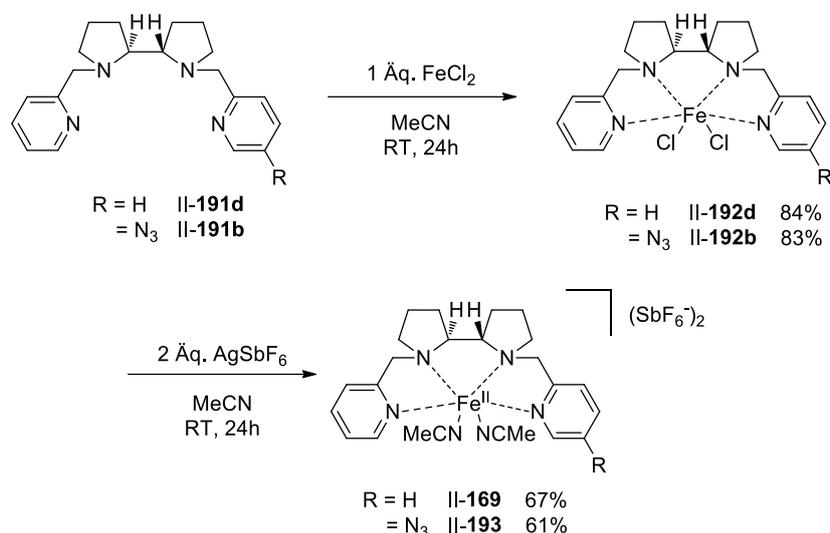


Schema 107: Versuch zur kupferkatalysierten Azidierung von II-191a.

3.4.3 Synthese des Eisen-Bispyrrolidin-Komplexes

Als Erstes wurden die Bispyrrolidin-Liganden II-191d und II-191b mit Eisen(II)chlorid versetzt, um die Eisenkomplexe II-192 zu erzeugen. Die Eisenbispyrrolidine II-192d und II-192b wurden in Ausbeuten von 84% und 83% erhalten. Zur Herstellung der Hexafluoroantimonat-Salze II-169 und II-193 wurden die Eisenkomplexe mit Silberhexafluoroantimonat umgesetzt. Dies

musste aufgrund des hoch instabilen Silbersalzes unter Lichtausschluss und Argonatmosphäre erfolgen. Die Reinigung der Eisenkomplexe erfolgte durch mehrmalige Verwendung von Spritzenfiltern, um alle Silberreste aus dem Produkt zu entfernen. Der *White-Chen* Katalysator (II-169) wurde in einer Ausbeute von 67% und das azidierte Derivat II-193 in einer Ausbeute von 61% hergestellt (Schema 108).

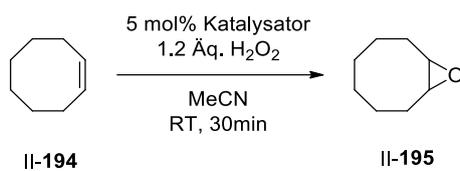


Schema 108: Metallierung der Bispyrrolidin-Liganden und Umsetzung zu den Antimonatsalzen II-169 und II-193.

3.4.4 Epoxidierung von Cycloocten

Die zwei hergestellten Katalysatoren II-169 und II-193 wurden in der Epoxidierung von Cycloocten (II-194) getestet (Tab. 25). Unter den Standardreaktionsbedingungen nach *White* werden bis zu 25 mol% des Katalysators durch eine sukzessive Zugabe eingesetzt. Die Katalyse sollte zunächst mit 5 mol% des Eisenkomplexes durchgeführt werden, da für die Synthese einer Peptidbibliothek sonst zu große Mengen an Katalysatoren hergestellt werden müssten. Wasserstoffperoxid wurde als stöchiometrisches Oxidationsmittel verwendet und das Epoxid II-195 konnte mit dem *White-Chen*-Katalysator in 19% und mit II-193 in 10% Ausbeute isoliert werden. Die Reaktion wurde auch ohne den Zusatz eines Katalysators durchgeführt und es konnte gezeigt werden, dass die Epoxidierung ohne den Eisenkomplex nicht erfolgen kann.

Die niedrigen Ausbeuten in der Epoxidierung sowie die zeitaufwendige und kostenintensive Katalysatorsynthese sprachen gegen die Verwendung dieses Katalysatorsystems in der Peptidkatalyse.

Tab. 25: Epoxidierung von Cycloocten (II-194).

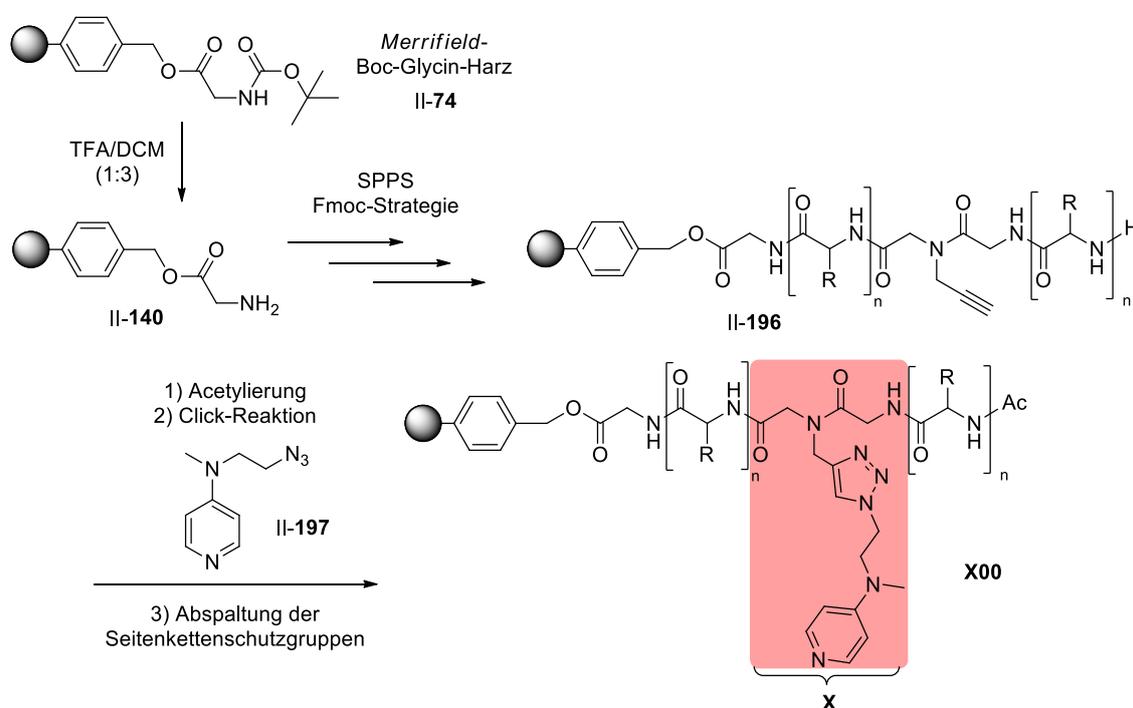
Eintrag	Katalysator	Ausbeute [%]
1	<i>White-Chen</i> Katalysator (II-169)	19
2	Eisenbispyrrolidin II-193	10
3	-	0

3.5 DMAP-Peptidkatalyse

3.5.1 Synthese von Festphasen-gebundenen DMAP-Peptidkatalysatoren

In Zusammenarbeit mit *Estelle Taghuo Kaptouom* im Rahmen ihrer Bachelor Arbeit wurde eine Bibliothek aus Festphasen-gebundenen DMAP-Peptidkatalysatoren hergestellt. Dazu wurden die Katalysatoren, wie in Tab. 26 dargestellt, auf dem *Merrifield*-Glycin-Harz immobilisiert. Die Synthese verlief analog der von *Florian Huber* vorgestellten Methode. Es wurden 18 Peptidkatalysatoren hergestellt, mit je 4-7 Aminosäuren und der zusätzlichen katalytischen Einheit.

Tab. 26: Synthese von immobilisierten DMAP-Peptidkatalysatoren **X00**.

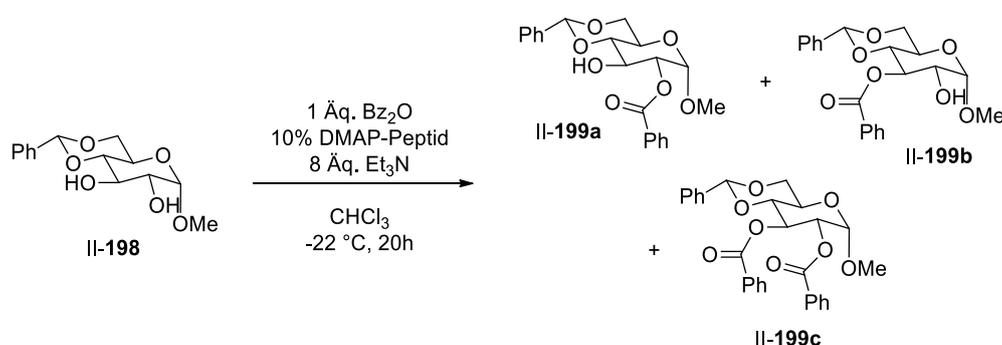


Eintrag	Katalysator, Peptidsequenz C→N
1	X03 DSTXPV
2	X04 XFDAQT
3	X05 HPDSLX
4	X06 PALVTX
5	X07 HXQSFD
6	X08 XPKTAS
7	X09 VXPFLDP
8	X10 TKXHLVA
9	X11 FPDXQTV
10	X12 QLTDXAH
11	X13 DVKSTXD
12	X14 XQAFVLP
13	X15 QAFPDSTX
14	X16 VLXTKPFH
15	X17 TKHXFVAD
16	X18 FDQTVXAH
17	X19 XQAFVLKS
18	X20 VXTFLDHA

3.5.2 Benzoylierungsreaktionen mit immobilisierten DMAP-Peptidkatalysatoren

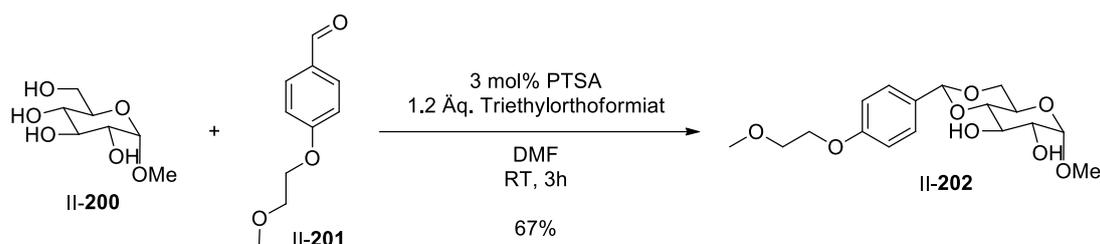
Alle hergestellten Katalysatoren wurden für die Benzoylierung des Zuckerderivats **II-198** eingesetzt, bei der die drei möglichen Produkte **II-199a**, **II-199b** und **II-199c** entstehen können. Das Produktverhältnis und der Umsatz der Reaktion wurden über das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes bestimmt. Die Ergebnisse von zehn ausgewählten Beispielen sind der Tab. 27 zu entnehmen. Das monobenzoylierte Produkt **II-199a** wurde in jedem Fall bevorzugt gebildet, jedoch konnte gezeigt werden, dass die unterschiedlichen Peptidsequenzen einen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion haben. So weist der Peptidkatalysator **X09** mit einem relativ hohen Anteil des dibenzoylierten Produktes **II-199c** die geringste Selektivität auf (Tab. 27, Eintrag 4). Beim Einsatz der Peptide **X03**, **X08** und **X17** sind die Produkte **II-199b** und **II-199c** gar nicht entstanden.

Tab. 27: Benzoylierung von **II-198**; a) Bestimmung mittels Roh- $^1\text{H-NMR}$.



Eintrag	Katalysator (C→N)		Umsatz [%] ^{a)}	Verhältnis ^{a)}		
				II-199a	II-199b	II-199c
1	X03	DSTXPV	24	1	0	24
2	X06	PALVTX	25	1	0.04	25
3	X07	HXQSFD	28	1	0.01	28
4	X09	VXPFLDP	45	1	0.04	45
5	X10	TKXHLVA	48	1	0.02	48
6	X11	FPDXQTV	38	1	0.05	38
7	X12	QLTDXAH	29	1	0.02	29
8	X13	DVKSTXD	31	1	0.03	31
9	X18	FDQTVXAH	21	1	0.03	21
10	X19	XQAFVLKS	29	1	0.02	29

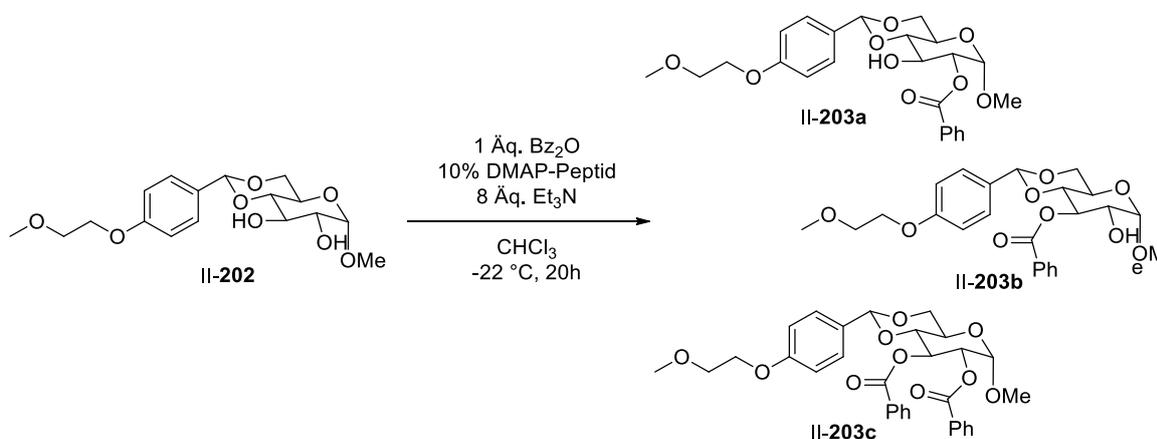
Um die Katalysatorbibliothek an einem ähnlichen System zu testen, wurde ein modifiziertes Zuckerderivat ausgehend von Glucopyranosid **II-200** und Aldehyd **II-201** hergestellt. Die Acetalbildung zur Synthese des Zuckers **II-202**, katalysiert durch PTSA, erfolgte in einer Ausbeute von 67% (Schema 109). Triethylorthoformiat wurde zur Entfernung des Wassers im Reaktionsgemisch verwendet.



Schema 109: Synthese des Zuckerderivats II-202.

Die Benzoylierung des Zuckers II-202 kann theoretisch die zwei monobenzoylierten Produkte II-203a und II-203b und das dibenzoylierte Produkt II-203c liefern. Das Screening der gesamten Peptidbibliothek zeigte auch hier die bevorzugte Bildung der Verbindung II-203a (Tab. 28). Im Unterschied dazu wurde bei der Verwendung von DMAP in dieser Reaktion nur das dibenzoylierte Produkt erhalten. Grund dafür ist vermutlich, dass das Ausgangsmaterial II-202 nicht sehr gut löslich im verwendeten Lösungsmittel ist. Durch die Bildung des monobenzoylierten Zuckers wurde die Löslichkeit dieses Substrats erhöht und die zweite Benzoylierung konnte schneller erfolgen. Die verschiedenen Peptidkatalysatoren zeigten leichte Unterschiede in ihrer Selektivität, beispielsweise konnte mit dem Peptid X06 der größte Anteil an II-202b entstehen (Tab. 28, Eintrag 4).

Tab. 28: Benzoylierung von II-202; a) Bestimmung mittels Roh-¹H-NMR.

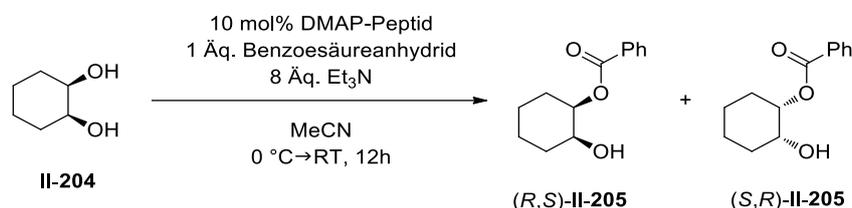


Eintrag	Katalysator (C→M)		Umsatz [%] ^{a)}	Verhältnis ^{a)}		
				II-203a	II-203b	II-203c
1	DMAP		50	0	0	1
2	X04	XFDAQT	55	1	0	0
3	X05	HPDSLX	78	1	0	0
4	X06	PALVTX	81	1	0.22	0.02
5	X07	HXQSFD	83	1	0.03	0
6	X08	XPKTAS	69	1	0	0
7	X11	FPDXQTV	72	1	0	0.02
8	X15	QAFPDSTX	74	1	0.02	0
9	X16	VLXTKPFH	79	1	0	0.01
10	X17	TKHXFVAD	50	1	0	0

3.5.3 Desymmetrisierung von Cyclohexan-1,2-diol

Die von *Florian Huber* hergestellte Peptidbibliothek von nicht-immobilisierten DMAP-Katalysatoren sollte zur Desymmetrisierung von Diolen getestet werden. Dazu wurde die Monobenzoylierung von Cyclohexan-1,2-diol (II-204) durchgeführt (Tab. 29). Zum Vergleich wurde die Reaktion zunächst mit und ohne DMAP durchgeführt. Mit DMAP wurden 71% des monobenzoylierten Produktes und ohne DMAP nur wenige 14% isoliert, in beiden Fällen als Racemat. Zehn unterschiedliche DMAP-Peptide wurden aus der Bibliothek ausgewählt und in der Benzoylierungsreaktion eingesetzt. Die Benzoylierung konnte in Ausbeuten von 19-59% durchgeführt werden, jedoch wurde keine Desymmetrisierung erreicht. Bei jeder Reaktion wurde ein racemisches Gemisch des Alkohols II-205 erhalten.

Tab. 29: Versuche zur Desymmetrisierung von 1,2-Cyclohexadion II-204.

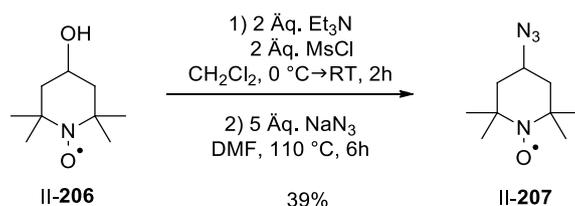


Eintrag	Katalysator (C→M)	Ausbeute [%]
1	/	14
2	DMAP	71
3	VVDPXQ	34
4	XSQDFH	49
5	LQLHXQD	22
6	AFKVXQH	19
7	DTKXSDHT	30
8	ADQXPKT	38
9	DTKXDLF	52
10	VXFPALK	39
11	AQXSFFA	59
12	HXTFVHS	44

3.6 TEMPO-Peptidkatalyse

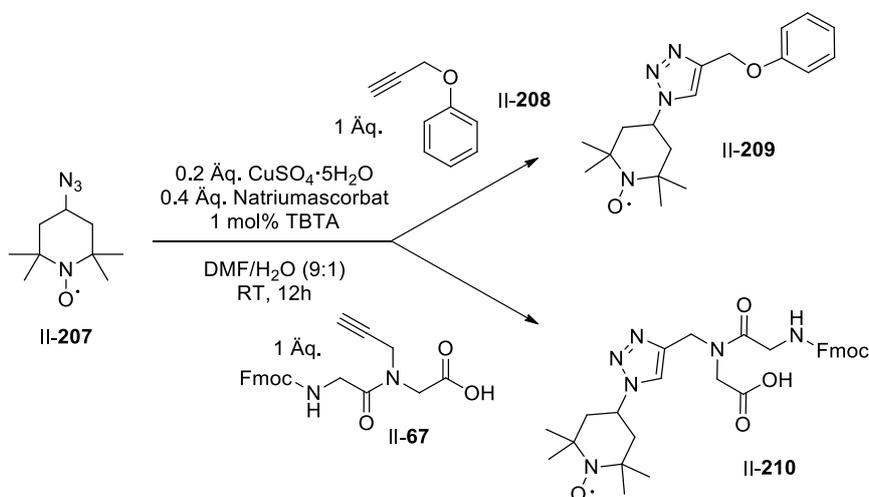
3.6.1 Aufbau von TEMPO-Peptidkatalysatoren

Zum Einbau einer Azidfunktionalität in die TEMPO-Struktur wurde 4-Hydroxy-TEMPO (II-206) im ersten Schritt mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin in das Mesylat überführt und im zweiten Schritt mit Natriumazid in einer nukleophilen Substitution umgesetzt. Das TEMPO-Azid II-207 wurde in einer Ausbeute von 39% isoliert (Schema 110).



Schema 110: Synthese des TEMPO-Azids II-207.

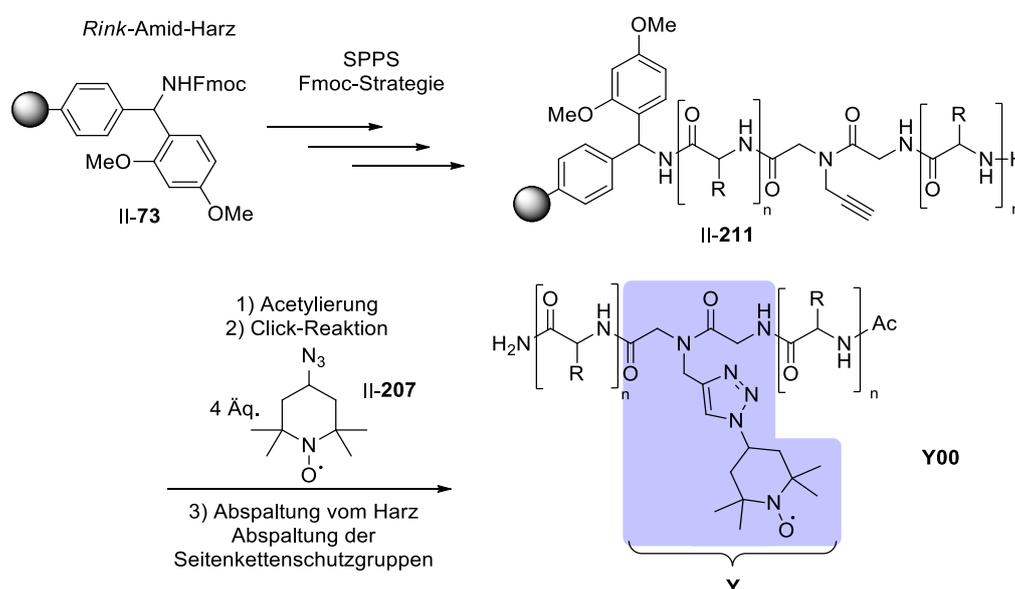
Als Nächstes wurde die Azid-Alkin Cycloaddition des hergestellten Azids II-207 mit zwei Alkinen getestet (Schema 111). Die Rohprodukte wurden mittels LC/MS untersucht. Die Clickreaktion mit dem Alkin II-208 zeigte kompletten Umsatz der Ausgangsmaterialien und eine Reinheit von 81%. Im Vergleich dazu konnte die Reaktion mit dem Dipeptid II-67, welches später in der Peptidsynthese eingesetzt werden sollte, nicht erfolgreich ablaufen. Die Analyse des Rohprodukts konnte die Bildung des Triazols II-210 nachweisen, aber nur in geringen Mengen. Aufgrund der hohen Polarität des Produktes war möglicherweise eine Isolierung aus der wässrigen Phase erheblich erschwert. Jedoch wird dies in der Peptidsynthese, wenn die Reaktion auf dem Trägerharz und mit einem großen Überschuss des Alkins abläuft, nicht mehr das Problem sein.



Schema 111: Clickreaktionen mit TEMPO-Azid II-207.

Die Synthese der Peptidkatalysatoren ist in Tab. 30 dargestellt. Ausgehend vom *Rink*-Amid-Harz **II-73** wurde zunächst das Peptid mit Hilfe der Fmoc-Strategie aufgebaut. Das endständige Amin wurde acetyliert und anschließend erfolgte die Clickreaktion mit vier Äquivalenten des TEMPO-Azids **II-207**. Zuletzt wurde in einem Schritt das Peptid vom Harz abgespalten und die Seitenkettenschutzgruppen entfernt. Mit dieser Methode wurde eine Bibliothek von 26 Peptiden (**Y01-26**) mit einer Reinheit von 41-86% hergestellt. Als Nebenprodukt wurde bei einigen Synthesen das bei der Cycloaddition nicht umgesetzte Peptid nachgewiesen.

Tab. 30: Synthese von TEMPO-Peptidkatalysatoren **Y00**.

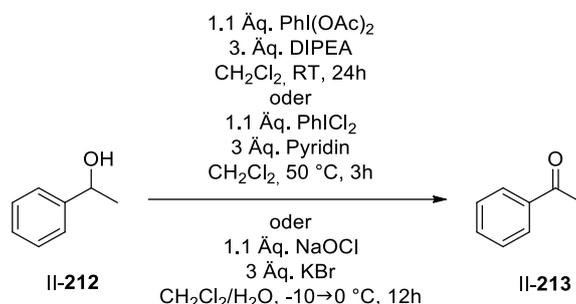


Eintrag	Katalysator, Sequenz C→N	Eintrag	Katalysator, Sequenz C→N
1	Y01 YQHTV	14	Y14 PYDLDA
2	Y02 TQVYH	15	Y15 PHYFLQ
3	Y03 HTYVQ	16	Y16 ALQYVQ
4	Y04 LVYDAF	17	Y17 LFLYQD
5	Y05 VLYQA	18	Y18 APFYLK
6	Y06 KDFYV	19	Y19 AKFYAH
7	Y07 YKVAF	20	Y20 VYAVKQ
8	Y08 DYQFA	21	Y21 KYFVAK
9	Y09 FKYLD	22	Y22 VQYAHK
10	Y10 VLDYQ	23	Y23 ALHYAL
11	Y11 QHKKY	24	Y24 QAYKLVD
12	Y12 AYQFF	25	Y25 YHFQAPK
13	Y13 AAYLD		

3.6.2 Oxidationen mit TEMPO-Peptidkatalysatoren

Die TEMPO-katalysierte Oxidation von Phenylethanol **II-212** wurde mit verschiedenen Oxidationsprotokollen getestet (Schema 112). $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, PhICl_2 und NaOCl wurden als stöchiometrische Oxidationsmittel eingesetzt. Die Reaktionen wurden zur Kontrolle mit und

ohne TEMPO durchgeführt. Es konnte festgestellt werden, dass unter den eingesetzten Bedingungen TEMPO nicht erforderlich für den Ablauf der Reaktion war, sondern in einigen Fällen nur die Oxidation beschleunigt hat. Somit wurde ausgeschlossen, dass die TEMPO-Peptide unter diesen Bedingungen für selektive Reaktionen eingesetzt werden können.



Schema 112: Oxidation des Alkohols II-212.

Als Nächstes wurde eine Methode ausgewählt, bei der Luftsauerstoff als Oxidans fungiert. Die Oxidation von Alkoholen nach *Gamez et al.*^[103] setzt, neben TEMPO, Bispyridin, KO^tBu und Kupfernitrat als Katalysatoren ein. Der Mechanismus verläuft über einen Cu-(Bipy)-TEMPO-Komplex mit KO^tBu als Base um den Alkohol zu deprotonieren und damit zu aktivieren (Abb. 14).

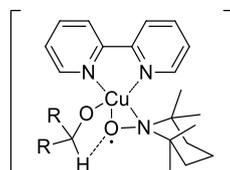
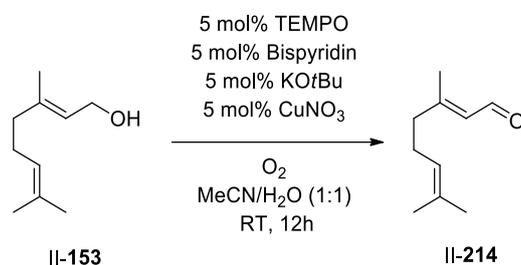


Abb. 14: Oxidationsmethode nach *Gamez*.^[103]

Mit dieser Methode konnte Geraniol (II-153) mit TEMPO zu Geranial II-214 in einer Ausbeute von 91% oxidiert werden (Tab. 31, Eintrag 1). Das Kontrollexperiment ohne TEMPO zeigte keine Reaktion (Tab. 31, Eintrag 2) und somit konnten mit diesen Bedingungen die hergestellten TEMPO-Peptide auf ihre katalytische Aktivität überprüft werden. Sieben Peptidkatalysatoren, die eine Reinheit von ca. 80% aufwiesen, wurden für die Oxidation von Geraniol (II-153) eingesetzt (Tab. 31, Einträge 3-9). In keinem Fall konnte der Aldehyd isoliert werden, auch bei längeren Reaktionszeiten nicht. Zur Prüfung des Einflusses einer komplexeren Katalysatorstruktur wurde als Nächstes die Reaktion mit dem TEMPO-Katalysator II-210, der durch die Cycloaddition des TEMPO-Azids II-207 mit dem Dipeptid II-67 erhalten wurde, durchgeführt (Tab. 31, Eintrag 10). Geranial II-214 konnte in einer Ausbeute von 69% erhalten werden. Die niedrigere Ausbeute im Vergleich zu der Reaktion mit TEMPO

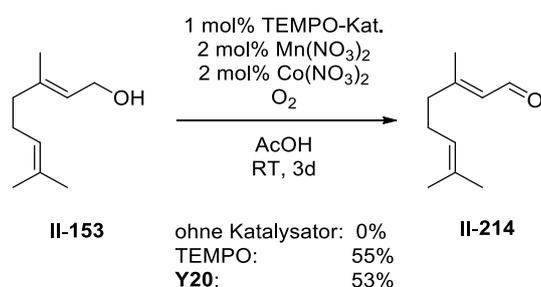
deutet darauf hin, dass die Bildung des Kupfer-Bispyridin-TEMPO-Komplexes durch das Peptidrückgrat erschwert wurde und somit bei längeren Peptidsequenzen vermutlich gar nicht erfolgen kann.

Tab. 31: Geraniol-Oxidation (Katalysatorscreening).



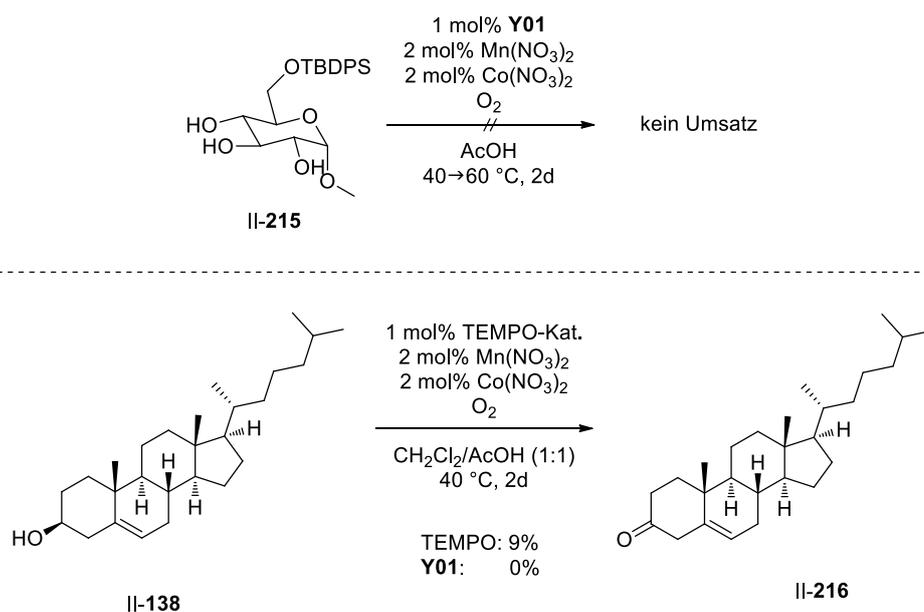
Eintrag	Katalysator (C→M)		Ausbeute [%]
1		TEMPO	91
2	-	-	0
3	Y01	YQHTV	0
4	Y08	DYQFA	0
5	Y09	FKYLD	0
6	Y12	AYQFF	0
7	Y13	AAYLD	0
8	Y14	PYDLDA	0
9	Y17	LFLYQD	0
10	-	II-229	69

Eine weitere Möglichkeit zur Oxidation mit TEMPO und Sauerstoff ist die Methode nach *Minisci*.^[104] Diese Oxidationsmethode setzt 1 mol% TEMPO und jeweils 2 mol% Mangannitrat und Cobaltnitrat in Essigsäure ein. Die Reaktionsbedingungen wurden an Geraniol (II-153) getestet und die Oxidation konnte mit TEMPO in 55% und mit dem Peptid **Y20** in 53% Ausbeute gelingen (Schema 113). Ohne einen TEMPO-Katalysator konnte die Reaktion nicht ablaufen.



Schema 113: Oxidation von Geraniol (II-153) mit der Oxidationsmethode nach *Minisci*.^[104]

Als Nächstes wurde die Oxidation mit dem Zucker **II-215** und mit Cholesterol (**II-138**) durchgeführt. Bei der Verwendung des Peptidkatalysators **Y01** konnte kein Umsatz der Ausgangsmaterialien beobachtet werden, auch nicht bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C. Die Oxidation von Cholesterol (**II-138**) mit TEMPO konnte unter diesen Bedingungen das Produkt **II-216** auch nur in einer Ausbeute von 9% liefern. Die eingesetzte Methode stellt zwar eine gute Variante der TEMPO-Oxidation dar, die ohne den Zusatz des Katalysators nicht erfolgen kann. Leider konnte die Methode jedoch nicht an komplexeren Strukturen wie Zucker und Steroide angewendet werden.



Schema 114: Oxidationsmethode nach *Minisci*.^[104]

4. Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Teil der Arbeit wurden verschiedene Peptidkatalysator-Systeme aufgebaut und untersucht. Der Schwerpunkt der Forschung lag bei der Eisenporphyrin-Katalyse. Eine Vielzahl an funktionalisierten Porphyrinen, die zur Verknüpfung mit einem Peptid verwendet werden können, konnte über verschiedene Syntheserouten erfolgreich zugänglich gemacht werden. Ausgewählte Beispiele sind in Abb. 15 dargestellt. Die Eisenkomplexe **II-101a** und **II-101c** wurden als „Porphyrin-Aminosäuren“ direkt in der Festphasen-Peptidsynthese eingesetzt und die Alkin-substituierten Katalysatoren **II-101i** und **II-101n** konnten mit Hilfe der kupferkatalysierten Alkin-Azid-Cycloaddition mit der Peptidkette verknüpft werden.

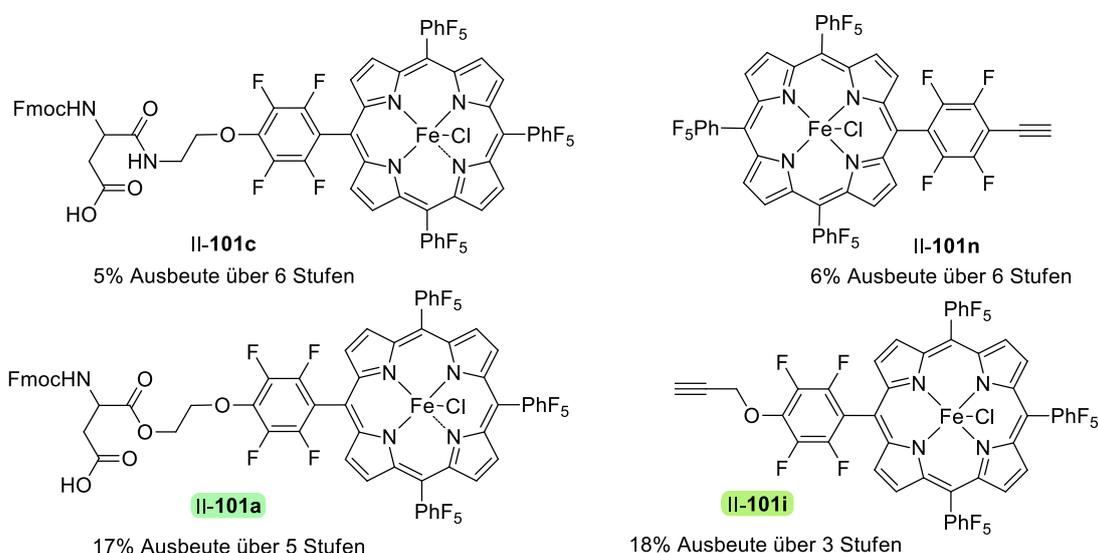


Abb. 15: Hergestellte Eisenporphyrine zum Einsatz in der Peptidkatalyse.

Mit den Porphyrinen **II-101a** und **II-101i** wurden zwei Katalysatorbibliotheken von immobilisierten Peptiden hergestellt, die zur Epoxidierung von Alkenen verwendet wurden (Abb. 16).

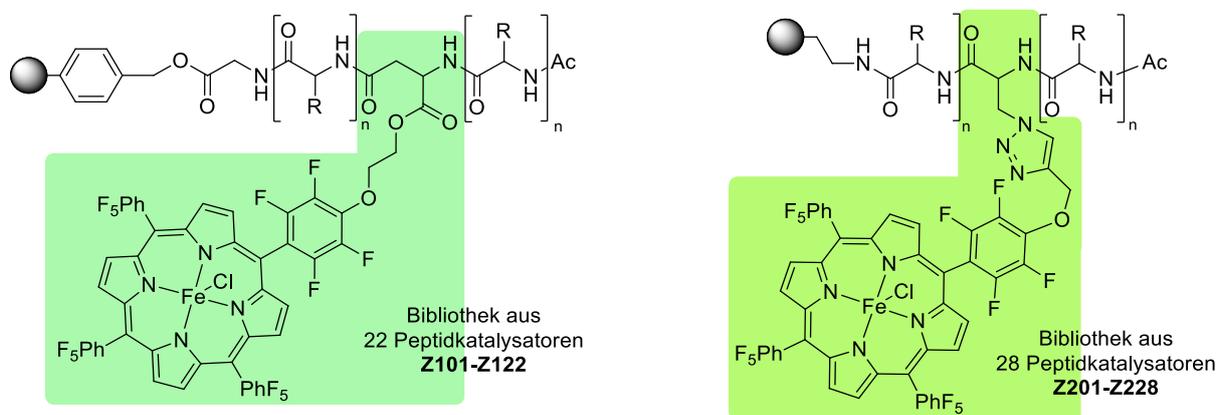
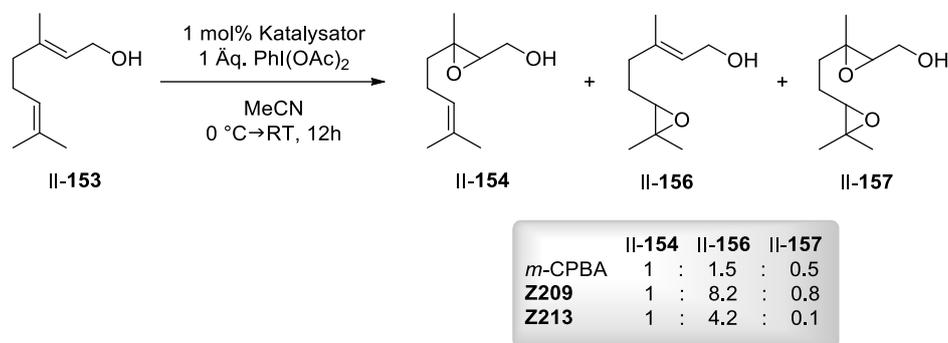


Abb. 16: Eisenporphyrin-Peptidkatalysatoren.

Die Porphyrinpeptide **Z101-Z122** katalysierten die Epoxidierung von Cholesterol (**II-138**) in guten Ausbeuten, jedoch wurde durch die Wiederverwendung der Festphasen-gebundenen Peptide ein Katalysator-„Leaching“ festgestellt, das auf die vorhandene Esterbindung in der Katalysatorstruktur zurückzuführen war. Die Porphyrinkatalysatoren **Z201-Z228** dagegen blieben unter den Reaktionsbedingungen der Epoxidierung mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ als Oxidationsmittel stabil und waren nach mehreren Zyklen immer noch katalytisch aktiv.

Studien zur Selektivität der Porphyrinpeptide wurden an verschiedenen Substraten durchgeführt. Beispielsweise wurde Geraniol (**II-153**) unter Verwendung des Peptids **Z209** selektiv in das Monoepoxid **II-156** überführt (Schema 115). Dieses Produkt wurde zwar mit fast jedem der getesteten Peptide bevorzugt, jedoch wurden deutliche Unterschiede in der Selektivität nachgewiesen.



Schema 115: Epoxidierung von Geraniol (**II-153**).

Zudem wurden erste Untersuchungen zur Substratselektivität der Porphyrinpeptide durchgeführt. Die Identifizierung von selektiven Katalysatoren durch das Screening einer Peptidbibliothek erfordert eine große Anzahl an Peptidkatalysatoren. Hierbei war die größte Herausforderung die Synthese von großen Mengen an funktionalisierten Porphyrinen, die viele Stufen erforderte. Daher ist es notwendig, die Porphyrinsynthese noch weiter zu optimieren. Zur Erweiterung der Anwendungsbreite sollten neben der Epoxidierung von Alkenen auch andere Reaktionen, die Porphyrin-katalysiert ablaufen können, untersucht werden. Mögliche Transformationen sind zum Beispiel die Hydroxylierung oder Fluorierung von gesättigten C-H Bindungen.^[105-106]

Ein weiterer Katalysator zur Oxygenierung bzw. C-H Aktivierung, das Eisenbispyrrolidin **II-193**, wurde für die Peptidkatalyse hergestellt (Schema 116). Dabei handelt es sich um einen modifizierten *White-Chen* Katalysator, der mit einer Azid-Gruppe substituiert wurde, um die Verknüpfung mit dem Peptid durch eine Cycloaddition zu ermöglichen. Aufgrund der langen Syntheseroute und der geringen katalytischen Aktivität des Eisenkomplexes wurde dieses Projekt jedoch nicht weiterbearbeitet.



Schema 116: Synthese des azidierten Eisen-Bispyrrolidinkatalysator II-193.

Die von *Florian Huber* entwickelten Peptidkatalysatorsysteme **X00** (DMAP-Peptide) und **Y00** (TEMPO-Peptide) konnten erweitert werden (Abb. 17). Für die DMAP-Katalyse wurden die immobilisierten Peptide **X03-X20** hergestellt und zur seitenselektiven Benzoylierung von Zuckerderivaten eingesetzt. Eine kleine Peptidbibliothek von TEMPO-Katalysatoren (**Y01-Y25**) wurde für die homogene Katalyse von Oxidationen synthetisiert und an einigen Substraten getestet. Herausfordernd war hierbei die Suche nach Reaktionsbedingungen, da die Oxidation mit einigen Syntheseprotokollen auch ohne Katalysator ablief und bei denen, wo dies nicht der Fall war, erfolgte mit den getesteten Alkoholen kein Umsatz unter Verwendung der Peptidkatalysatoren. Da die TEMPO-Peptide leicht zugänglich sind, wäre es lohnenswert weitere Substrate zu untersuchen und die Bibliothek zu vergrößern.

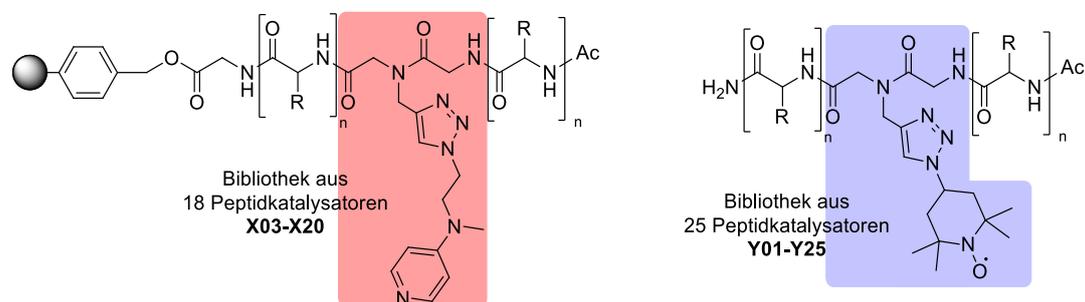


Abb. 17: DMAP- und TEMPO-Peptidkatalysatoren.

III Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben

Die verwendeten Reagenzien wurden kommerziell erworben und wenn nicht anders beschrieben direkt eingesetzt. Sauerstoff- und wasserempfindliche Reaktionen wurden in im Vakuum ausgeheizten Glasapparaturen unter Inertgasatmosphäre durchgeführt. Der Transfer von Reagenzien und Lösungsmitteln erfolgte mit Spritzen über ein Septum. Sauerstoff- und wasserempfindliche Feststoffe wurden im Inertgasgegenstrom zugegeben. Für Reaktionen bei tiefen Temperaturen wurden Dewar-Gefäße mit Kältemischungen (bis 0 °C Wasser/Eis-, bis -78 °C Aceton/Trockeneis) oder mit einem Kryostat der Firma *Jolabo Labortechnik* (Modell FT902) verwendet. Für Reaktionen bei hohen Temperaturen (über 25 °C) wurden Ölbäder eingesetzt.

NMR-Spektroskopie:

Die Kernspinresonanzspektroskopie erfolgte mit den Geräten der Firma *Bruker* (Modelle: *Avance III 600* und *Avance 400*). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der δ -Skala relativ zu Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm) und die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Vor der Auswertung wurden die Spektren auf die vorhandenen Restprotonensignale des verwendeten Lösemittels kalibriert.

Niederaufgelöste Massenspektrometrie (LRMS):

Die Bestimmung von niederaufgelösten Massen (LRMS) wurde mittels Elektronensprayionisation (ESI), an einem 6120 Quadrupole Massenspektrometer mit einem 1260 Infinity-Flüssigkeitschromatographen der Firma *Agilent Technologies* durchgeführt.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS):

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden entweder mittels ESI an einem *micrOTOF* Massenspektrometer der Firma *Bruker* mit einem Flüssigkeitschromatographen der Firma *Agilent Technologies* (1100) oder per Felddesorption (FD) an einem *AccuTOF GCX* der Firma *JEOL* durchgeführt.

IR-Spektroskopie:

Infrarotspektroskopie wurde mittels Totalreflexionsverfahren (ATR): durch ein *Alpha-FTIR* Spektrometer der Firma *Bruker* in einem Bereich von 400-4000 cm^{-1} betrieben.

UV/VIS-Spektroskopie:

UV/VIS-Spektroskopie wurde mit einem Gerät der Firma *Mettler Toledo* durchgeführt.

Röntgendiffraktometrie (Prof. Dr. Fabian Mohr):

Die Bestimmung der Röntgenkristallstrukturen von Einkristallen wurde bei 150 K mit einem Diffraktometer der Firma *Oxford Diffraction* (Gemini E Ultra), mit einem EOS CCD Flächendetektor und einem Vier-Kreis-Kappa-Goniometer durchgeführt. Die Lösung der Kristallstrukturen erfolgte mittels direkten Methoden durch die Methode der kleinsten Fehlerquadrate.

Dynamische Differenzkalometrie und thermogravimetrische Analyse:

Die Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) und die thermogravimetrische Analyse (TGA) wurden entweder an einem *TGA/DSC1 STAR* System von *Mettler Toledo* mit einem Argon-Fluss von 50 mL/min und einer Heizrate von 10 K/min in einem geschlossenen Aluminiumoxidtiegel oder an einem *STA 449 Jupiter FS* System ohne Argon-Fluss und einer Heizrate von 4 K/min in einem Aluminiumtiegel.

Fallhammer:

Die Schlagempfindlichkeit in Joule wurde mit einem BAM (Bundesanstalt für Materialforschung) Fallhammer der Firma *Julius Peter KG* gemessen. Für die Messungen wurden 40 mg der Substanz zwischen zwei Stahlstiften, umgeben von einem Stahlring, gegeben. Auf diese Konstruktion wurde ein 2.5 kg Gewicht aus einer definierten Höhe fallen gelassen. Die Schlagempfindlichkeit wurde so durch die minimale Höhe festgelegt, bei der 1 von 6 Schlägen zur Explosion führte.

2. Synthese von Rubazonsäurederivaten

2.1 Allgemeine Synthesevorschriften

Allgemeine Synthesevorschrift A zur Synthese der Diazide I-35:

Pyrazolon I-21 (1 Äq.) wurde in DMSO (0.15 M) gelöst und Natriumazid (6 Äq.) und Iod (2.2 Äq.) wurden nacheinander hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 60 oder 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig mit wenigen Tropfen einer gesättigten, wässrigen Natriumthiosulfat versetzt. Die Mischung wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert.

Allgemeine Synthesevorschrift B zur Synthese von Rubazonsäuren I-1:

Pyrazolon I-21 (1 Äq.) wurde in DMSO (0.15 M) gelöst und Natriumazid (6 Äq.) und Iod (2.2 Äq.) wurden nacheinander hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einem Überschuss an gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Die Mischung wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Rubazonsäure I-1 wurde nach säulenchromatographischer Trennung über Kieselgel als roter Feststoff erhalten.

Allgemeine Synthesevorschrift C zur Synthese von Rubazonsäuren I-1:

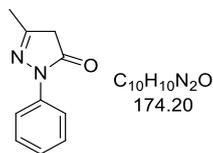
Das Diazid I-35 (1 Äq.) und Palladium auf Aktivkohle (10%, 0.15 Äq.) wurden in DCM (0.15 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Die Suspension wurde für 24 Stunden unter 1 atm Wasserstoff gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographisch getrennt.

Allgemeine Synthesevorschrift D zur Synthese von Tetrazolen I-36:

Das Diazid I-35 (1 Äq.) wurde in *o*-Xylol (0.05 M) vorgelegt und die Lösung wurde für 3 Stunden in der Mikrowelle bei 140 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingengt und das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert.

2.2 Synthesevorschriften

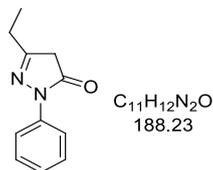
3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-21a)^[31]



Methylacetoacetat (3.00 mL, 27.8 mmol, 1 Äq.) und Phenylhydrazin (2.97 mL, 29.2 mmol, 1.05 Äq.) wurden für 12 Stunden bei 100 °C gerührt und anschließend wurde 9 mL einer 1:1 Wasser/Ethanol Mischung hinzugegeben und für weitere 12 Stunden gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und in Ethanol umkristallisiert. 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (3.76 g, 21.6 mmol, 78%) wurde in Form von leicht braunen Kristallen erhalten.

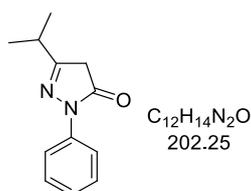
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.18 (s, 3H) [ppm]. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 156.3, 138.2, 128.9, 125.2, 119.0, 43.2, 17.1 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[31]

3-Ethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-21b)^[32]



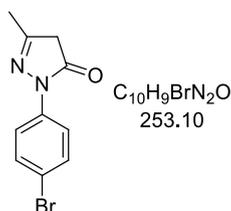
Zu einer Mischung von Methyl-3-oxo-valerat (1.00 mL, 7.71 mmol, 1 Äq.) in 2.2 mL Ethanol (3.5 m) wurde langsam Phenylhydrazin (0.76 mL, 7.7 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und es wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. 9 mL Wasser wurden hinzugefügt und nach einer Stunde Rühren wurde der Feststoff abgesaugt, mit einer eiskalten 1:1 Mischung Ethanol/Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. 3-Ethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (1.14 g, 6.06 mmol, 78%) wurde als brauner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.51 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) [ppm]. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 160.9, 138.3, 128.9, 125.1, 119.0, 41.7, 24.7, 10.8 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[107]

3-Isopropyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (I-21c)^[32]

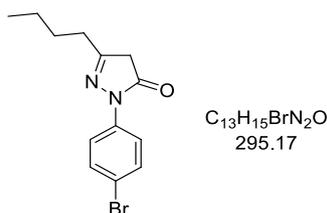
Zu einer Mischung von Ethyl-isobutyrylacetat (2.00 mL, 15.4 mmol, 1 Äq.) in 4.4 mL Ethanol (3.5 M) wurde langsam Phenylhydrazin (1.60 mL, 15.4 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und es wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 18 mL Wasser wurden hinzugefügt und die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (DCM/EtOAc, 97.5:2.5) lieferte das Pyrazolon **I-21c** (1.72 g, 8.50 mmol, 55%) als beigen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.79 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.7, 164.4, 138.4, 128.9, 125.1, 119.0, 40.0, 30.9, 20.3 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[32]

1-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (I-21d)^[33]

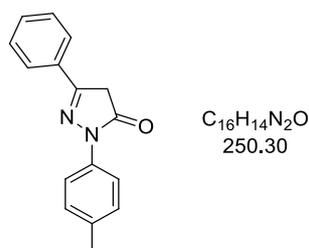
4-Bromphenylhydrazin Hydrochlorid (1.30 g, 5.76 mmol, 1 Äq.) und Ethylacetoacetat (0.728 mL, 5.76 mmol, 1 Äq.) wurden in 10 mL Essigsäure (0.6 M) vorgelegt und die Reaktionsmischung wurde 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (DCM/EtOAc, 95:5) gereinigt. Das Pyrazolon **I-21d** (0.96 g, 3.8 mmol, 66%) wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.20 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 156.7, 137.3, 131.9, 120.3, 117.9, 43.2, 17.2 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[33]

1-(4-Bromphenyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (I-21e)^[33]

4-Bromphenylhydrazin Hydrochlorid (1.50 g, 6.64 mmol, 1 Äq.) und Methyl-3-Oxoheptanoat (1.05 g, 6.64 mmol, 1 Äq.) wurden in 11 mL Essigsäure (0.6 M) vorgelegt und die Reaktionsmischung wurde 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (DCM) gereinigt. Das Pyrazolon I-21e (0.912 g, 3.09 mmol, 47%) wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.49 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.63 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.42 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.4, 160.3, 137.2, 131.8, 120.2, 117.7, 41.7, 30.9, 28.6, 22.3, 13.7 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 591 (21), 295 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 295.0440 [295.0441 ber. für $C_{13}H_{16}BrN_2O$ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3092, 2956, 2930, 2871, 2861, 1717, 1612, 1561, 1488, 1328, 1073, 1008, 825, 714, 501 $[cm^{-1}]$.

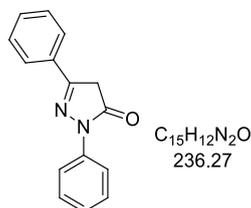
3-Phenyl-1-(*p*-tolyl)-1H-pyrazol-5(4H)-on (I-21f)^[35]

p-Tolylhydrazin Hydrochlorid (1.50 g, 9.27 mmol, 1 Äq.) und Ethylbenzoylacetat (1.67 mL, 9.27 mmol, 1 Äq.) wurden in 15 mL Essigsäure (0.6 M) vorgelegt und die Reaktionsmischung wurde 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (CH/DCM, 70→100% DCM) gereinigt. Das Pyrazolon I-21f (1.36 g, 5.43 mmol, 59%) wurde als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.37 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.7,

156.3, 138.2, 129.3, 128.9, 127.6, 125.2, 123.0, 122.3, 119.0, 43.2, 17.1 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[108]

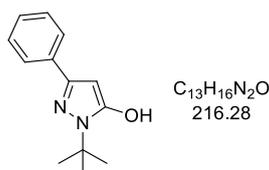
1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-21g)^[35]



Phenylhydrazin (1 mL, 9.87 mmol, 1 Äq.) und Ethylbenzoylacetat (1.80 mL, 9.87 mmol, 1 Äq.) wurden in 16 mL Essigsäure (0.6 M) vorgelegt und die Reaktionsmischung wurde 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (CH/DCM, 70→100% DCM) gereinigt. Das Pyrazolon I-21g (1.20 g, 5.08 mmol, 52%) wurde als beiger Feststoff erhalten.

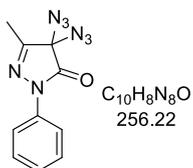
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 5H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 3.84 (s, 2H) [ppm]. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.4, 154.8, 138.3, 131.1, 130.9, 129.1, 129.0, 126.1, 125.5, 119.2, 39.8 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[35]

1-(*tert*-Butyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-ol (I-21h)^[34]



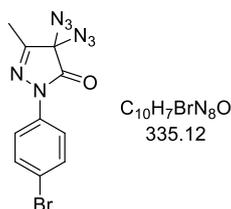
tert-Butylhydrazin Hydrochlorid (1.30 g, 10.3 mmol, 1 Äq.) und Ethylbenzoylacetat (1.79 g, 10.3 mmol, 1 Äq.) wurden in 17 mL Essigsäure (0.6 M) vorgelegt und die Reaktionsmischung wurde 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (DCM/EtOAc, 0→10% EtOAc) gereinigt. Das Pyrazolol I-21f (0.316 g, 1.46 mmol, 14%) wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.79 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 1.56 (s, 9H) [ppm]. ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO): δ = 153.4, 145.5, 134.4, 128.3, 126.7, 124.5, 84.7, 57.7, 28.6 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[34]

4,4-Diazido-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (I-35a)

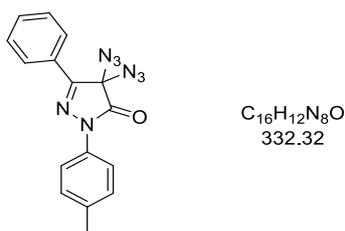
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **A** wurde, ausgehend von 3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (100 mg, 0.574 mmol, 1 Äq.), das Diazid **I-35a** (83 mg, 0.32 mmol, 56%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/DCM, 0→50% DCM) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 2.16 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.9, 155.6, 136.9, 129.2, 126.2, 118.9, 76.8, 13.0 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 257 (67) [(M+H)⁺], 186 (100). **HRMS** (ESI): *m/z* = 279.0715 [279.0713 ber. für C₁₀H₈N₈NaO (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3039, 2924, 2119, 1722, 1512, 1189, 816 [cm⁻¹].

4,4-Diazido-1-(4-bromphenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (I-35d)

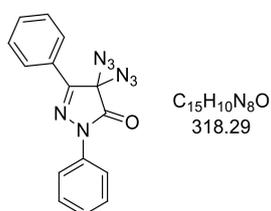
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **A** wurde das Diazid **I-35d** (60 mg, 0.18 mmol, 46%) ausgehend von Pyrazolon **I-21d** (100 mg, 0.387 mmol, 1 Äq.) nach Reinigung mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (CH/DCM, 0→50% DCM) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 2.16 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.9, 156.0, 135.9, 132.3, 120.3, 119.3, 76.8, 13.0 [ppm]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 356.9817 [356.9818 ber. für C₁₀H₇BrN₈NaO (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3438, 3335, 3183, 2105, 1712, 1643, 1594, 1363, 1194, 964, 752 [cm⁻¹].

4,4-Diaziido-3-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-35f)

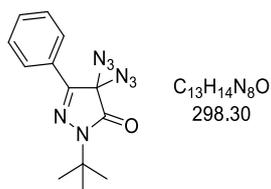
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **A** wurde, ausgehend von Pyrazolon **I-21f** (300 mg, 1.20 mmol, 1 Äq.), das Diazid **I-35f** (205 mg, 0.617 mmol, 52%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 0→30% DCM) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 – 7.97 (m, 2H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.54 – 7.46 (m, 3H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 2.40 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 164.1, 152.9, 136.4, 134.5, 131.9, 129.8, 129.0, 127.7, 127.3, 119.2, 76.7, 21.2 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 333 (100) [(M+H)⁺], 235 (49). **HRMS** (ESI): *m/z* = 355.1023 [355.1026 ber. für C₁₆H₁₂N₈NaO (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3038, 2924, 2863, 2119, 1722, 1512, 1392, 1246, 1189, 963, 937, 816, 688 [cm⁻¹].

4,4-Diaziido-1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-35g)

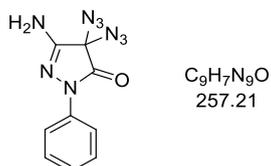
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **A** wurde, ausgehend von Pyrazolon **I-21g** (150 mg, 0.635 mmol, 1 Äq.), das Diazid **I-35g** (98.7 mg, 0.311 mmol, 49%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 0→50% DCM) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 4H), 7.31 (tt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H) [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 164.2, 153.0, 136.9, 132.0, 129.3, 129.1, 127.6, 127.4, 126.5, 119.2, 76.8 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 659 (45), 319 (100) [(M+H)⁺], 221 (58). **HRMS** (ESI): *m/z* = 341.0869 [341.0870 ber. für C₁₅H₁₀N₈NaO (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066, 2926, 2854, 2107, 1721, 1597, 1491, 1392, 1246, 1185, 963, 936, 754, 688 [cm⁻¹].

4,4-Diazido-1-(tert-butyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (I-35h)

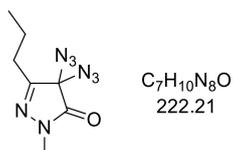
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **A** wurde das Diazid **I-35h** (86 mg, 0.29 mmol, 54%) ausgehend von Pyrazolon **I-21h** (115 mg, 532 μ mol, 1 Äq.) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 0→30% DCM) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 1.61 (s, 9H) [ppm].
¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.1, 150.9, 131.2, 128.9, 128.2, 126.8, 76.6, 59.6, 28.2 [ppm].
LC/MS (ESI): m/z (%) = 299 (100) [(M+H)⁺], 172 (20).
HRMS (ESI): m/z = 321.1196 [321.1183 ber. für $C_{13}H_{14}N_8NaO$ (M+Na)⁺].
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3062, 2981, 2936, 2103, 1713, 1560, 1449, 1369, 1201, 1109, 944, 760, 688, 652, 599 [cm^{-1}].

3-Amino-4,4-diazido-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (I-35i)

Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **A** wurde, ausgehend von Pyrazolon **I-21i** (150 mg, 0.839 mmol, 1 Äq.), das Diazid **I-35i** (141 mg, 0.547 mmol, 65%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM) als hellgelbes Öl erhalten.

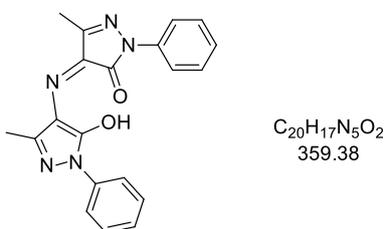
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 4.55 (s, 2H) [ppm].
¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.5, 152.9, 137.3, 129.1, 125.7, 118.9, 75.3 [ppm].
LC/MS (ESI): m/z (%) = 258 (100) [(M+H)⁺].
HRMS (ESI): m/z = 280.0663 [280.0666 ber. für $C_9H_7N_9NaO$ (M+Na)⁺].
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3444, 3338, 3224, 3068, 2107, 1713, 1645, 1500, 1365, 1197, 754 [cm^{-1}].

4,4-Diazido-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (I-35j)

Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **A** wurde, ausgehend von Pyrazolon **I-21j** (830 mg, 5.74 mmol, 1 Äq.), das Diazid **I-35j** (701 mg, 3.16 mmol, 55%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 0→50% DCM) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.31 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.70 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 165.8, 157.8, 75.8, 31.7, 29.2, 18.4, 13.9 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 223 (10) [(M+H)⁺], 152 (100). **HRMS** (ESI): *m/z* = 245.0871 [245.0870 ber. für C₇H₁₀N₈NaO (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2966, 2936, 2877, 2099, 1724, 1200, 960 [cm⁻¹].

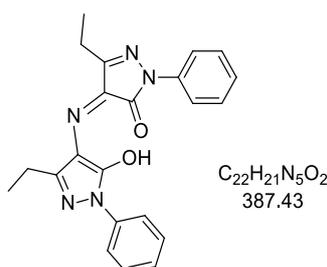
4-((5-Hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**I-1a**)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (100 mg, 574 μmol, 1 Äq.), die Rubazonsäure **I-1a** (83.1 mg, 231 μmol, 81%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 17.44 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 4H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 2.34 (s, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 154.5, 152.4, 137.7, 129.0, 126.9, 125.9, 120.8, 12.0 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 360 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 360.1459 [360.1455 ber. für C₂₀H₁₈N₅O₂ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066, 2993, 2953, 2923, 2853, 1594, 1539, 1493, 1373, 1325, 1011, 757, 687 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{max} = 372, 449; (DMF): λ_{max} = 351, 542 [nm].

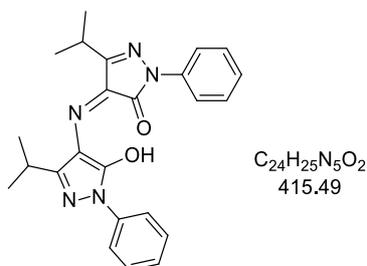
3-Ethyl-4-((3-ethyl-5-hydroxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**I-1b**)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 3-Ethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (50.0 mg, 266 μmol , 1 Äq.), die Rubazonsäure **I-1b** (45.2 mg, 117 μmol , 88%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 50 \rightarrow 100% DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 17.38 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 4H), 7.50 – 7.41 (m, 4H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 2.79 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3): δ = 158.7, 152.6, 137.8, 129.1, 127.0, 125.3, 121.0, 20.4, 12.2 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 388 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 388.1776 [388.1768 ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3044, 2971, 2925, 2874, 2853, 1731, 1593, 1582, 1492, 1370, 1091, 753, 687, 479 [cm^{-1}]. **UV/VIS** (DCM): λ_{max} = 375, 452; (DMF): λ_{max} = 351, 540 [nm].

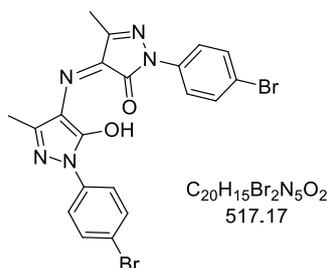
4-((5-Hydroxy-3-isopropyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-3-isopropyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (**I-1c**)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 3-Isopropyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (50.0 mg, 247 μmol , 1 Äq.), die Rubazonsäure **I-1c** (28.8 mg, 69.3 μmol , 56%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 50 \rightarrow 100% DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 17.26 (s, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 4H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 3.27 (hept, J = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 12H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 161.6, 152.7, 137.9, 129.1, 126.9, 124.7, 121.0, 27.2, 21.0 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 416 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 416.2074 [416.2081 ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066, 3047, 2968, 2929, 2871, 1525, 1491, 1369, 986, 754, 687 [cm^{-1}]. **UV/VIS** (DCM): λ_{max} = 375, 455; (DMF): λ_{max} = 351, 541 [nm].

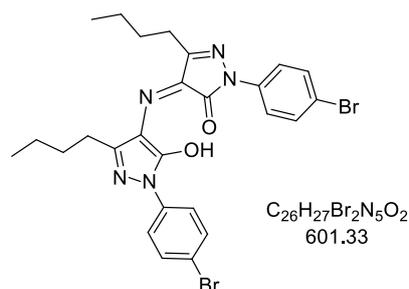
1-(4-Bromphenyl)-4-((1-(4-bromophenyl)-5-hydroxy-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1d)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 1-(4-Bromphenyl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (50 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.), die Rubazonsäure I-1d als roter Feststoff erhalten. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Produkts konnte keine säulenchromatographische Reinigung durchgeführt werden, der Feststoff wurde abgesaugt und mit Dichlormethan und Ethylacetat gewaschen.

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 17.41 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 4H), 7.63 – 7.56 (m, 4H), 2.35 (s, 6H) [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 516 (100) [(M-H)⁻]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 515.9501 [515.9500 ber. für C₂₀H₁₄Br₂N₅O₂ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3102, 2963, 2922, 1542, 1489, 1375, 1330, 1172, 1006, 820, 480 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{max} = 375, 452; (DMF): λ_{max} = 351, 540 [nm].

1-(4-Bromphenyl)-4-((1-(4-bromophenyl)-3-butyl-5-hydroxy-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-3-butyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one (I-1e)

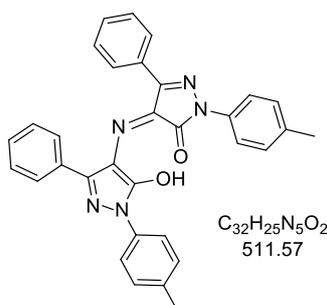


Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 1-(4-Bromphenyl)-3-butyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (500 mg, 1.69 mmol, 1 Äq.), die Rubazonsäure I-1e (265 mg, 440 μmol, 52%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 30→50% DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 17.40 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 4H), 7.58 – 7.52 (m, 4H), 2.75 – 2.66 (m, 4H), 1.79 – 1.67 (m, 4H), 1.46 (h, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 158.1, 152.4, 136.8, 132.1, 125.4, 122.1, 120.2, 30.3,

26.6, 22.9, 14.0 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 600 (100) [(M-H)⁻]. **HRMS** (ESI): m/z = 600.0439 [600.0440 ber. für C₂₆H₂₆Br₂N₅O₂ (M-H)⁻]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3109, 2955, 2928, 2870, 2858, 1595, 1573, 1530, 1487, 1351, 1007, 826, 484 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{\max} = 377, 456; (DMF): λ_{\max} = 351, 543 [nm].

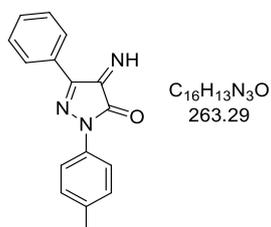
4-((5-Hydroxy-3-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-3-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1f)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 3-Phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (50 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.), die Rubazonsäure I-1f (9.5 mg, 19 μ mol, 19%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 50→100% DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 17.03 (s, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.97 – 7.90 (m, 4H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 8H), 2.44 (s, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 152.4, 152.1, 137.3, 135.3, 130.7, 129.7, 129.3, 128.4, 125.8, 121.3, 115.0, 21.3 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 512 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 512.2078 [512.2081 ber. für C₃₂H₂₆N₅O₂ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2920, 2852, 1560, 1508, 1481, 1422, 1341, 1307, 1077, 962, 857, 817, 754, 693, 657, 501 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{\max} = 383, 466; (DMF): λ_{\max} = 367, 578 [nm].

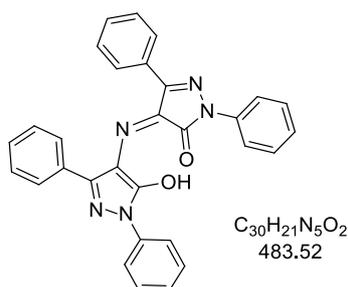
4-Imino-3-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-51)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 3-Phenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (50 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.), das Iminopyrazolon I-51 (5.3 mg, 20 μ mol, 10%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 12.07 (s, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 2H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 2.39 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 164.5, 150.7, 147.7, 136.0, 135.0, 131.3, 129.8, 128.9, 128.9, 127.6, 118.6, 21 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 264 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 286.0952 [286.0951 ber. für C₁₆H₁₃N₃NaO (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3196, 3070, 2921, 2857, 1719, 1513, 1328, 1154, 1087, 931 815, 752 [cm⁻¹].

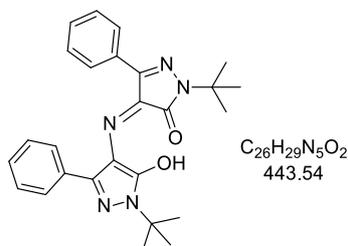
4-((5-Hydroxy-1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1g)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (100 mg, 0.423 mmol, 1 Äq.), die Rubazonsäure **I-1g** (66.8 mg, 0.138 mmol, 65%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 16.99 (s, 1H), 8.09 – 7.96 (m, 8H), 7.55 – 7.48 (m, 4H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 152.6, 152.3, 137.7, 130.6, 129.8, 129.3, 129.2, 128.4, 127.4, 125.9, 121.3 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 482 (100) [(M-H)⁻]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 484.1766 [484.1768 ber. für C₃₀H₂₂N₅O₂ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3061, 2955, 2924, 2853, 1564, 1518, 1484, 1456, 1413, 1340, 1307, 961, 754, 689, 668, 493 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{max} = 382, 464; (DMF): λ_{max} = 363, 574 [nm].

1-(tert-Butyl)-4-((1-(tert-butyl)-5-hydroxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1h)

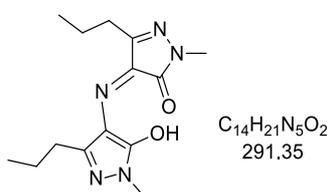


Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **C** wurde, ausgehend von Diazid **I-35h** (51.3 mg, 0.172 mmol, 1 Äq.), die Rubazonsäure **I-1h** (27.2 mg, 62.3 μmol, 71%) nach säulen-

chromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 0→30% DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 16.35 (s, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 4H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 4H), 1.70 (s, 18H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 153.2, 149.7, 131.5, 129.0, 129.0, 128.2, 125.9, 60.2, 28.4 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 444 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 444.2392 [444.2394 ber. für C₂₆H₃₀N₅O₂ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3057, 2980, 2930, 1515, 1330, 1211, 864, 755, 691 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{max} = 374, 459; (DMF): λ_{max} = 363, 460, 589 [nm].

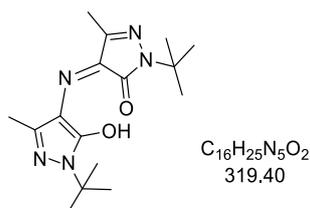
4-((5-Hydroxy-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1j)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 1-Methyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (50.0 mg, 346 μmol, 1 Äq.), die Rubazonsäure I-1j (35.2 mg, 121 μmol, 70%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM/EtOAc, 0→40% EtOAc) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 17.25 (s, 1H), 3.50 (s, 6H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.70 (h, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 156.6, 153.1, 124.5, 33.2, 28.7, 21.8, 14.2 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 292 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (FD): *m/z* = 291.1686 [291.1695 ber. für C₁₄H₂₁N₅O₂ (M⁺)]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2962, 2933, 2875, 2854, 1645, 1581, 1528, 1468, 1388, 1327, 1233, 954, 896, 708, 492 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{max} = 351, 449, 473; (DMF): λ_{max} = 349, 449 [nm].

1-(*tert*-Butyl)-4-((1-(*tert*-butyl)-5-hydroxy-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1k)

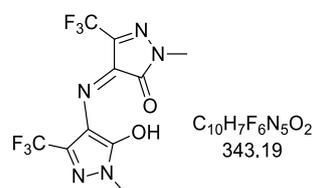


Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 1-(*tert*-Butyl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (50.0 mg, 324 μmol, 1 Äq.), die Rubazonsäure I-1k (26.2 mg, 82.0 μmol,

51%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM/EtOAc, 0→30% EtOAc) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 16.90 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.58 (s, 18H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 153.2, 151.5, 125.8, 59.2, 28.2, 11.8 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 320 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 320.2071 [320.2081 ber. für C₁₆H₂₆N₅O₂ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2987, 2955, 2923, 2853, 1524, 1461, 1367, 1317, 1211, 1052, 756, 617 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{\max} = 352, 452; (DMF): λ_{\max} = 350, 452 [nm].

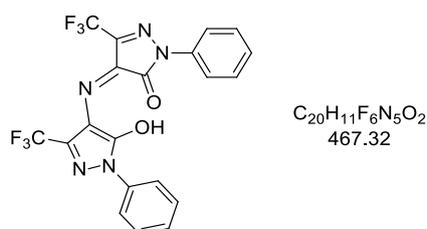
1-Methyl-4-((1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1l)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 1-Methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (77 mg, 0.45 mmol, 1 Äq.), die Rubazonsäure I-1l (38.8 mg, 0.114 mmol, 51%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM + 1% AcOH, 0→20% DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 16.87 (s, 1H), 3.63 (s, 6H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -64.72 [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 153.0, 143.3 (q, *J* = 37.2 Hz), 122.9, 119.3 (q, *J* = 271.7 Hz), 34.2 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 344 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 344.0579 [344.0577 ber. für C₁₀H₈F₆N₅O₂ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2924, 2854, 1639, 1518, 1472, 1382, 1171, 1060, 879, 720 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{\max} = 339, 465; (DMF): λ_{\max} = 333, 409, 556 [nm].

4-((5-Hydroxy-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1m)

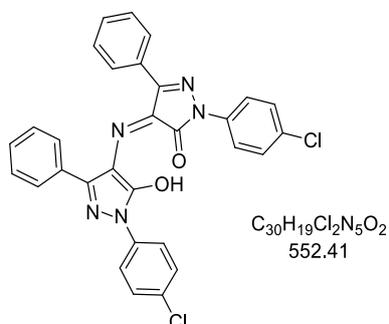


Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (80 mg, 0.34 mmol 1 Äq.), die Rubazonsäure I-1m (70.2 mg,

0.150 mmol, 87%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM + 1% AcOH, 0→10% DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 17.12 (s, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 4H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -64.79 [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 152.1, 144.6 (q, *J* = 37.5 Hz), 136.6, 129.4, 128.5, 123.4, 121.5, 119.4 (q, *J* = 272.3 Hz) [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 466 (100) [(M-H)]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 466.0743 [466.0744 ber. für C₂₀H₁₀F₆N₅O₂ (M-H)]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3069, 2954, 2924, 2854, 1608, 1588, 1588, 1520, 1369, 1151, 969, 870, 759, 728 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{\max} = 378, 451; (DMF): λ_{\max} = 351, 553 [nm].

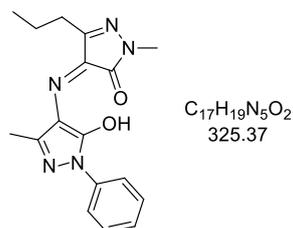
1-(4-Chlorphenyl)-4-((1-(4-chlorphenyl)-5-hydroxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1n)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **B** wurde, ausgehend von 1-(4-Chlorphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (50.0 mg, 185 μ mol, 1 Äq.), die Rubazonsäure I-1n (11.4 mg, 20.6 μ mol, 22%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 50→80% DCM) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 17.03 (s, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 4H), 7.97 – 7.89 (m, 4H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 8H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 152.8, 152.3, 136.3, 132.9, 130.3, 130.0, 129.4, 129.3, 129.0, 128.5, 122.3 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 552 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 552.0988 [552.0989 ber. für C₃₀H₂₀Cl₂N₅O₂ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2920, 1555, 1516, 1488, 1420, 1338, 960, 856, 754 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{\max} = 385, 467; (DMF): λ_{\max} = 364, 569 [nm].

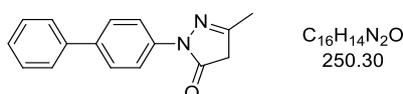
4-((5-Hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imino)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (I-1aj)



Das Pyrazolon I-**21j** (27 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.), und Diazid I-**35a** (50 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.) wurden in 1.3 mL DMSO (0.15 m) vorgelegt und die Reaktionslösung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM/EtOAc, 0→50% EtOAc) wurde die Rubazonsäure I-**aj** (13.9 mg, 42.7 μ mol, 22%) als roter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 17.16 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.74 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 157.0, 154.3, 153.5, 152.1, 137.9, 129.4, 129.1, 126.7, 125.3, 120.7, 33.5, 28.6, 21.7, 14.2, 12.2 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 326 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (FD): m/z = 325.1558 [325.1539 ber. für C₁₇H₁₉N₅O₂ (M⁺)]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3067, 3048, 2955, 2922, 2869, 2854, 1711, 1637, 1562, 1492, 1370, 1321, 755 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{\max} = 361, 446; (DMF): λ_{\max} = 345, 546 [nm].

1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-on (II-21I)

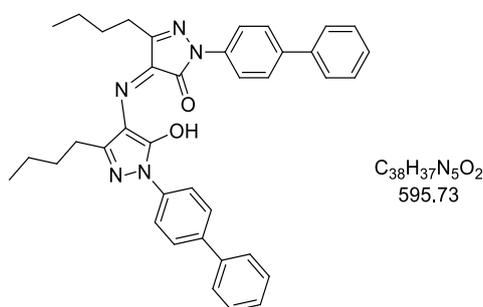


Pyrazolon I-**21d** (100 mg, 395 μ mol, 1 Äq.), Phenylboronsäure I-**57** (53 mg, 0.43 mmol, 1.1 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 40 μ mol, 0.1 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und 4 mL entgastes Isopropanol (0.1 m) wurden hinzugefügt. Dann wurde eine entgaste, 1 m Natriumhydrogencarbonat-Lösung in Wasser (2.0 mL, 2.0 mmol, 5 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch fünf Stunden bei einer Temperatur von 85 °C in der Mikrowelle bestrahlt. Nach der Zugabe von Wasser wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wurde

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (DCM/EtOAc, 0→20% EtOAc) gereinigt. Das Pyrazolon I-**21I** (23 mg, 93 μ mol, 24%) wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

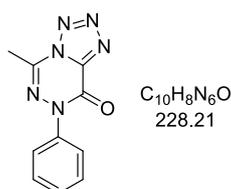
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 4H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.38 (s, 3H) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[109]

1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-4-((1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-butyl-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)imino)-3-butyl-1H-pyrazol-5(4H)-one (I-59)



Rubazonsäure I-**1e** (100 mg, 166 μ mol, 1 Äq.), Phenylboronsäure I-**57** (42 mg, 0.35 mmol, 1.1 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 17 μ mol, 0.1 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und 6.6 mL entgastes Isopropanol (0.03 M) hinzugefügt. Dann wurde eine entgaste, 1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung in Wasser (1.8 mL, 1.8 mmol, 11 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für fünf Stunden bei einer Temperatur von 85 °C in der Mikrowelle bestrahlt. Nach der Zugabe von Wasser wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (CH/DCM, 50→80% DCM) gereinigt. Die Rubazonsäure I-**59** (23 mg, 93 μ mol, 24%) wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 17.54 (s, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 4H), 7.71 – 7.66 (m, 4H), 7.64 – 7.61 (m, 4H), 7.48 – 7.43 (m, 4H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 1.83 – 1.75 (m, 4H), 1.51 (h, J = 7.4 Hz, 4H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 158.0, 152.5, 140.4, 139.7, 137.0, 129.0, 127.7, 127.6, 127.2, 125.5, 121.1, 30.4, 26.7, 22.9, 14.0 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 596 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 596.3018 [596.3020 ber. für C₃₈H₃₈N₅O₂ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3058, 3033, 3956, 2927, 2870, 1531, 1516, 1486, 1369, 1348, 760 [cm⁻¹]. **UV/VIS** (DCM): λ_{\max} = 381, 461; (DMF): λ_{\max} = 357, 540 [nm].

5-Methyl-7-phenyltetrazol[1,5-d][1,2,4]triazin-8(7H)-on (I-36a)

Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **D** wurde, ausgehend von Pyrazolon **I-21a** (39 mg, 0.15 mmol, 1 Äq.), das Tetrazoltriazin **I-36a** (22 mg, 0.095 mmol, 62%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM/EtOAc, 0→10% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten.

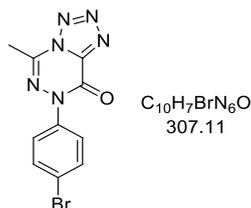
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 7.61 – 7.54 (m, 4H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 2.81 (s, 3H) [ppm].

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO): δ = 150.4, 145.9, 139.4, 134.4, 129.0, 128.6, 125.7, 16.0 [ppm].

LC/MS (ESI): m/z (%) = 229 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (FD): m/z = 228.0760 [228.0759 ber. für $C_{10}H_8N_6O$ (M⁺)]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3063, 2928, 1709, 1634, 1491, 1354, 1194, 1132, 967, 777 [cm⁻¹].

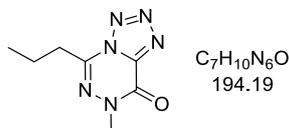
Tab. 32: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **II-36a**.

CCDC	
Empirical formula	$C_{10}H_8N_6O$
Formula weight	228.22
Temperature/K	170
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1$
a/Å	7.6422(7)
b/Å	7.2637(6)
c/Å	9.4391(6)
α /°	90
β /°	94.623(7)
γ /°	90
Volume/Å ³	522.27(7)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.451
μ/mm^{-1}	0.103
F(000)	236.0
Crystal size/mm ³	0.15 × 0.12 × 0.11
Radiation	MoK α (λ = 0.71073)
2 Θ range for data collection/°	5.348 to 66.53
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 7, -10 ≤ k ≤ 7, -14 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	3081
Independent reflections	2589 [R_{int} = 0.0251, R_{sigma} = 0.0385]
Data/restraints/parameters	2589/1/155
Goodness-of-fit on F^2	1.061
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	R_1 = 0.0506, wR_2 = 0.1235
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0669, wR_2 = 0.1401
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.25/-0.31

6-(4-Bromphenyl)-8-methyltetrazol[1,5-d][1,2,4]triazin-5(6H)-on (I-36d)

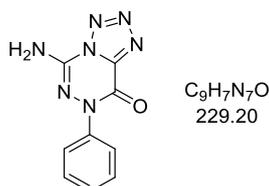
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **D** wurde, ausgehend von Pyrazolon **I-21d** (41 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.), das Tetrazoltriazin **I-36d** (27 mg, 0.087 mmol, 71%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM/EtOAc, 0→10% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 2.82 (s, 3H) [ppm].
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO): δ = 150.3, 145.8, 138.6, 134.7, 132.0, 127.6, 121.4, 16.0 [ppm].
LC/MS (ESI): m/z (%) = 308 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (FD): m/z = 305.9865 [305.9560 ber. für $C_{10}H_7BrN_6O$ (M⁺)]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3097, 1713, 1632, 1458, 1404, 1346, 1289, 839 [cm⁻¹].

6-Methyl-8-propyltetrazol[1,5-d][1,2,4]triazin-5(6H)-on (I-36j)

Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **D** wurde, ausgehend von Pyrazolon **I-21j** (40 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.), das Tetrazoltriazin **I-36j** (25 mg, 0.13 mmol, 70%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM/ EtOAc, 0→10% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.80 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.94 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 150.2, 144.5, 137.1, 38.6, 32.0, 19.2, 13.6 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 195 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (FD): m/z = 194.0911 [194.0916 ber. für $C_7H_{10}N_6O$ (M⁺)]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2967, 2935, 2877, 1696, 1622, 1455, 965 [cm⁻¹].

5-Amino-7-phenyltetrazolo[1,5-d][1,2,4]triazin-8(7H)-on (I-36i)

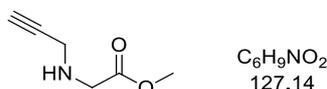
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **D** wurde Pyrazolon **I-21i** (47 mg, 0.18 mmol, 1 Äq.) umgesetzt. Die säulenchromatographische Trennung über Kieselgel konnte aufgrund der schlechten Löslichkeit des Produkts nicht durchgeführt werden. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Das Rohprodukt wurde massenspektrometrisch untersucht und die Bildung des Tetrazoltriazin **I-36i** konnte nachgewiesen werden.

HRMS (ESI): $m/z = 229.0702$ [229.0712 ber. für $C_9H_7N_7O$ (M^+)].

3. Entwicklung von Peptidkatalysatoren

3.1 Synthese von Azid- und Alkin-funktionalisierten Aminosäuren

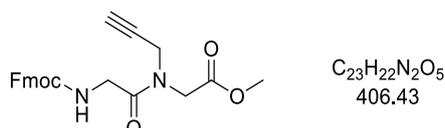
Methyl 2-(prop-2-yn-1-ylamino)acetat (II-65)^[73]



Propargylamin (7.00 mL, 108 mmol, 1 Äq.) wurde in 360 mL Acetonitril (0.3 M) gelöst und mit Triethylamin (16.5 mL, 162 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Methylbromacetat (10.6 g, 108 mmol, 1 Äq.) wurde langsam hinzugegeben und die Reaktionslösung für 12 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH, 1→5% MeOH) und das Amin **II-65** (11 g, 87 mmol, 80%) wurde als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H) [ppm]. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 172.3, 81.1, 71.9, 51.7, 49.0, 37.6 [ppm]. **DC** (DCM/MeOH, 9:1): *R_f* = 0.55 [Ninhydrin]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[73]

Methyl-2-(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-N-(prop-2-yn-1yl)acetamido)acetat (II-66)^[73]

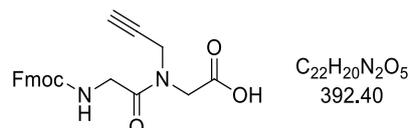


Fmoc-Glycin (4.67 g, 15.7 mmol, 1 Äq.) wurde in 40 mL DMF (0.4 M) gelöst und DIPEA (5.48 ml, 31.5 mmol, 2 Äq.) und HBTU (5.97 g, 15.7 mmol, 1 Äq.) wurden nacheinander zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Amin **II-65** (2.00 g, 15.7 mmol, 1 Äq.) langsam zugegeben und für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde hinzugefügt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc, 6:4) lieferte das Amid **II-66** (4.49 g, 11.0 mmol, 70%) als Rotationsisomerenmischung in Form eines gelben Feststoffes.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (dt, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (tt, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 5.82 (min.) und 5.79 (maj.) (s, 1H),

4.44 – 4.36 (m, 3H), 4.31 – 4.18 (m, 4H), 4.18 – 4.13 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.80 (min.) und 3.77 (maj.) (s, 3H), 2.39 (maj.) und 2.31 (min.) (t, $J = 2.5$ Hz, 1H) $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.1, 168.6, 168.5, 168.5, 156.1, 156.1, 143.9, 141.3, 127.7, 127.1, 125.1, 120.0, 74.2, 73.6, 67.2, 60.4, 52.7, 52.4, 47.1, 46.8, 42.6, 37.3, 35.8, 21.0, 14.2$ [ppm]. **DC** (PE/EE, 1:1): $R_f = 0.40$ [UV]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[73]

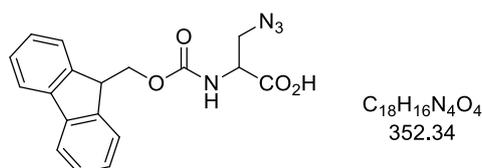
2-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-N-(prop-2-yn-1-yl)acetamido)essigsäure (II-67)^[73]



Das Amid II-66 (1.00 g, 2.46 mmol, 1 Äq.) wurde in 8 mL THF (0.3 M) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde Lithiumhydroxid Monohydrat (0.103 g, 2.46 mmol, 1 Äq.) in 8 mL Wasser (0.3 M) langsam hinzugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei 0 °C wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether gewaschen und der pH-Wert mit 1 M HCl-Lösung auf pH = 2-3 gebracht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Das Produkt II-67 (735 mg, 1.86 mmol, 76%) wurde als Rotationsisomerengemisch in Form eines farblosen Feststoffes isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.33 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H), 6.06 (min.) und 5.93 (maj.) (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.45–4.02 (m, 9H), 2.38 (maj.) und 2.29 (min.) (t, $J = 2.5$ Hz, 1H) [ppm]. $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.8, 170.8, 169.2, 168.7, 156.8, 156.5, 143.8, 141.2, 127.7, 127.1, 125.1, 119.9, 76.4, 74.4, 73.7, 67.6, 67.4, 47.0, 46.9, 46.7, 42.7, 37.5, 35.9, 30.9$ [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[73]

2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-azidopropionsäure (II-72)^[79]



Bis(trifluoroacetoxy)iodbenzol (6.0 g, 14 mmol, 1.5 Äq.) wurde in 66 mL einer 2:1 DMF/Wasser-Mischung (0.14 M) vorgelegt und Fmoc-Asn-OH (3.3 g, 9.3 mmol, 1 Äq.) unter Rühren hinzugegeben. Nach 15 Minuten wurde Pyridin dazugegeben und die

Reaktionsmischung wurde für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 50 mL Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit 1 mL einer konzentrierten Salzsäure-Lösung angesäuert, dreimal mit 30 mL Diethylether gewaschen und danach wieder mit einer 2 M NaOH-Lösung auf pH 6 gestellt. Der farblose Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und eiskaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 25 mL Wasser, 50 mL Methanol und 50 mL DCM gelöst. Kupfersulfat Pentahydrat (6.9 mg, 28 μ mol, 3 mol%) und Imidazolsulfonylazid Hydrogensulfat (2.9 g, 14 mmol, 1.5 Äq.) wurden dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit einer gesättigten, wässrigen K_2CO_3 -Lösung auf pH 9 gestellt und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 50 mL DCM wurden hinzugegeben und die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde dreimal mit gesättigter, wässriger K_2CO_3 -Lösung extrahiert und die vereinigte wässrige Phase dreimal mit Diethylether gewaschen, mit konzentrierter HCl-Lösung auf pH 2 gebracht und anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Azido-Aminosäure II-72 (0.99 g, 2.8 mmol, 30%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

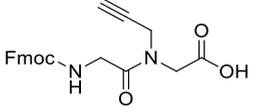
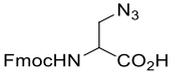
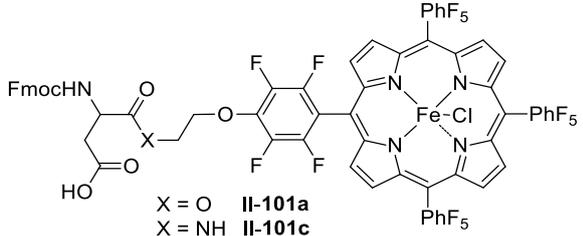
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (tq, J = 7.6, 0.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 5.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 4.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 2H) [ppm]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3154, 3110, 3083, 2987, 2859, 2175, 1585, 1515, 1430, 1323, 1301, 1128, 1017, 772 [cm^{-1}].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[79]

3.2 Peptidsynthese

In dieser Arbeit wurde die Peptidsynthese automatisiert mit einem Peptidsynthesizer durchgeführt. Die Peptidkupplung erfolgte über die Fmoc-Strategie und es wurden folgende Aminosäuren eingesetzt:

Tab. 33: In der SPPS eingesetzte Aminosäuren.

Eintrag	In der SPPS eingesetzte Aminosäuren
1	Fmoc-Alanin
2	Fmoc-Valin
3	Fmoc-Leucin
4	Fmoc-Phenylalanin
5	Fmoc-Threonin (tBu)
6	Fmoc-Prolin
7	Fmoc-Asparaginsäure (OtBu)
8	Fmoc-Glutamin
9	Fmoc-Histidin (Trt)
10	Fmoc-Lysin (Boc)
11	 II-67
12	 II-72
13	

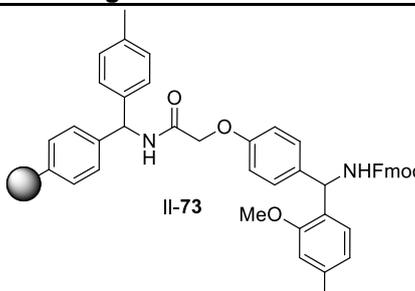
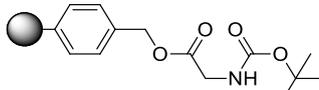
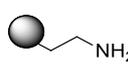
Die Aminosäuren II-67 und II-72 wurden verwendet, um eine Alkin- bzw. eine Azidfunktionalität in das Peptid einzubauen, die eine Verknüpfung mit dem Katalysator durch eine Alkin-Azid-Cycloaddition nach der Peptidsynthese ermöglichen. Die „Porphyrin-Aminosäuren“ II-112 und II-113 wurden zum direkten Einbau des Katalysators während der Peptidsynthese hergestellt.

Allgemeine Synthesevorschrift E zur Festphasen-Peptidsynthese:

Vorbereitung der Harze: Das *Rink*-Amid Harz II-73 wurde für zwei Stunden in DMF aufgequollen und die Peptidsynthese wurde mit der Fmoc-Abspaltung begonnen. Bei der Verwendung des *Merrifield*-Boc-Glycin Harzes II-74 wurde dieses zunächst für 30 Minuten in DCM aufgequollen und dann mit 25%iger TFA-Lösung in DCM zur Abspaltung der Boc-Gruppe umgesetzt. Das Harz wurde dann zur Peptidsynthese eingesetzt, beginnend mit der ersten

Peptidkupplung. Das Aminoethyl-Polystyrol Harz **II-75** wurde vor der Peptidsynthese für 30 Minuten in DCM aufgequollen und anschließend in der ersten Peptidkupplung eingesetzt.

Tab. 34: In der SPPS eingesetzte Harze.

Eintrag	In der SPPS eingesetzte Harze	Beladung
1	<p><i>Rink-Amid-MBHA-Harz</i></p>  <p>II-73</p>	0.68 mmol/g
2	<p><i>Merrifield-Boc-Glycin-Harz</i></p>  <p>II-74</p>	2 mmol/g
3	<p>Aminoethyl-Polystyrol-Harz</p>  <p>II-75</p>	1.18 mmol/g

Peptidkupplung: Eine 0.51 m Aminosäure-Lösung in DMF oder NMP (4 Äq.), eine 0.49 m HBTU-Lösung in DMF (4 Äq.) und eine 2.04 m DIPEA-Lösung in NMP (8 Äq.) wurden nacheinander zum Harz gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten lang bei Raumtemperatur jeweils 15 Sekunden gevortext und zwei Minuten pausiert. Anschließend wurde abgesaugt und das Harz wurde dreimal mit DMF gewaschen.

Fmoc-Entschützung: Eine 40%ige Piperidin-Lösung in DMF (48 Äq.) wurde zum Harz gegeben und das Reaktionsgemisch wurde drei Minuten lang bei Raumtemperatur jeweils 10 Sekunden gevortext und eine Minute pausiert. Danach wurden die flüssigen Bestandteile abgesaugt und 20%ige Piperidin-Lösung in DMF (24 Äq.) hinzugefügt. Nach 12 Minuten Reaktionszeit mit jeweils 10 Sekunden Vortexen und zwei Minuten Pause wurde abgesaugt und das Harz sechsmal mit DMF gewaschen.

Acetylierung des N-Terminus: Das Harz wurde mit Essigsäureanhydrid (100 Äq.) versetzt und eine Stunde lang bei Raumtemperatur jeweils 15 Sekunden gevortext und drei Minuten pausiert. Das Harz wurde unter vermindertem Druck filtriert und dreimal mit DMF gewaschen.

Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition: Eine 0.76 m Lösung des Azids oder Alkins in DMF (4 Äq.) und TBTA (25 mol%) wurden zum Harz gegeben. Nacheinander wurden eine 0.44 m Natriumascorbat-Lösung (0.8 Äq.) in Wasser/DMF (3:7) und eine 0.18 m CuSO₄·5H₂O-Lösung (0.3 Äq.) in Wasser/DMF (3:7) unter Vortexen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur jeweils 15 Sekunden gevortext und zehn Minuten

pausiert. Anschließend wurde abgesaugt und das Harz jeweils sechsmal mit einer 1 m Natriumdiethyldithiocarbamat-Trihydrat-Lösung in DMF (13 Äq.), mit Wasser, DMF, DCM und Methanol gewaschen. Zuletzt wurde das Harz im Vakuum getrocknet.

Entschützung der Seitenkettenschutzgruppen: Eine 25%ige TFA Lösung in DCM wurde zum Harz gegeben und das Reaktionsgemisch für vier Stunden bei Raumtemperatur jeweils 15 Sekunden gevortext und fünf Minuten pausiert. Anschließend wurde abgesaugt und das Harz jeweils sechsmal mit Wasser, DMF und DCM gewaschen. Das Harz wurde im Vakuum getrocknet.

Abspaltung vom Rink-Amid-Harz: Das Harz wurde mit einer Lösung von Wasser/TIPS/TFA (2.5:2.5:95) versetzt und bei Raumtemperatur für vier Stunden gerührt. Das Harz wurde filtriert und dreimal mit TFA gewaschen. Anschließend wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt und das Peptid durch die Zugabe von Diethylether ausgefällt. Die entstandene Emulsion wurde bei einer Temperatur von 4 °C fünf Minuten lang bei 4200 rpm zentrifugiert und die überstehende Lösung abdekantiert. Der Feststoff wurde in wenig Wasser gelöst, mit flüssigem Stickstoff eingefroren und lyophilisiert. Die Charakterisierung der Peptide erfolgte massenspektrometrisch.

Bestimmung der theoretischen Beladung der immobilisierten Peptidkatalysatoren:

Die theoretische Beladung der Harze (100% Ausbeute in der Peptidsynthese) wurde mit Hilfe der Fragmente am Harz vor und nach der Peptidsynthese wie folgt berechnet:

Für das Merrifield-Boc-Glycin-Harz:

$$\begin{aligned} \text{Beladung} &= \frac{\text{Beladung}(\text{BocGly})}{\frac{\text{Beladung}(\text{BocGly}) \cdot ((\text{M}(\text{Peptid}) - \text{M}(\text{BocGly}))}{1000} + 1} \\ &= \frac{2 \text{ mmol/g}}{\frac{2 \text{ mmol/g} \cdot (\text{X g/mol} - 175,18 \text{ g/mol})}{1000} + 1} \end{aligned}$$

Für das Aminoethyl-Polystyrol-Harz:

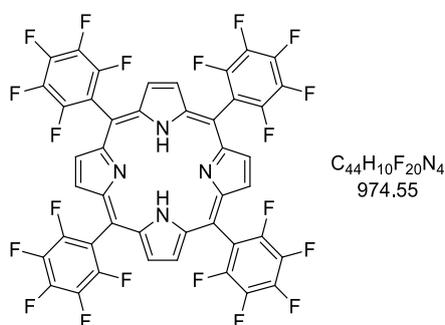
$$\begin{aligned} \text{Beladung} &= \frac{\text{Beladung}(\text{EtNH}_2)}{\frac{\text{Beladung}(\text{EtNH}_2) \cdot ((\text{M}(\text{Peptid}) - \text{M}(\text{EtNH}_2))}{1000} + 1} \\ &= \frac{1,18 \text{ mmol/g}}{\frac{1,18 \text{ mmol/g} \cdot (\text{X g/mol} - 44,05 \text{ g/mol})}{1000} + 1} \end{aligned}$$

3.3 Porphyrinsynthese

Allgemeine Synthesevorschrift F zur Synthese von Eisenporphyrinen:

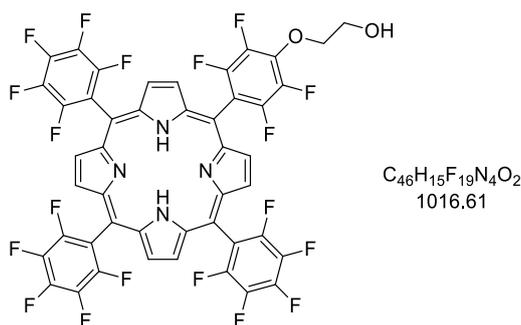
Das Porphyrin (1 Äq.) und FeCl_2 (10 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre in NMP (0.1 M) bei einer Temperatur von 130 °C für drei Stunden gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde eiskaltes Wasser hinzugegeben und der Feststoff abgesaugt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in DCM gelöst und mit 1 M HCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Eisenporphyrin als schwarzer Feststoff erhalten.

5,10,15,20-Tetrakis(pentafluorphenyl)porphyrin II-95^[81]



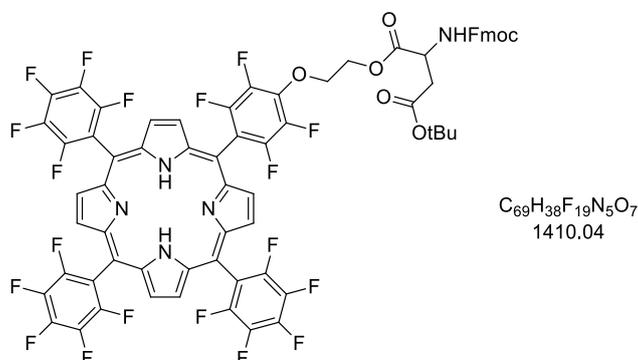
Pentafluorbenzaldehyd (II-94) (1.0 g, 5.1 mmol, 1 Äq.) und Pyrrol (0.35 mL, 5.1 mol, 1 Äq.) wurden in 300 mL DCM (0.02 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (19 mL, 1.5 mmol, 0.3 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionslösung für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde DDQ (1.2 g, 5.1 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und für zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/DCM, 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde in wenig DCM gelöst und durch langsames Zutropfen von 100 mL Methanol umkristallisiert. Das Porphyrin II-95 (0.70 g, 0.72 mol, 56%) wurde in Form von violetten Kristallen erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.94$ (s, 8H), -2.88 (s, 2H) [ppm]. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -136.92$ (dd, $J = 24.6, 8.1$ Hz, 8F), -151.66 (t, $J = 20.8$ Hz, 4F), $-161.40 - -162.27$ (m, 8F) [ppm]. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.0 - 147.4$ (m), $145.6 - 144.9$ (m), $144.3 - 143.3$ (m), $141.5 - 140.6$ (m), $139.3 - 138.3$ (m), $136.8 - 136.0$ (m), $131.2, 116.2 - 114.8$ (m), 103.7 [ppm]. DC (PE/DCM, 1:1): $R_f = 0.70$ [UV]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[110]

Porphyrin II-97^[82]

Ethylenglykol (0.51 mL, 9.2 mmol, 15 Äq.) wurde in 150 mL THF (0.06 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und NaH (60%, 197 mg, 4.93 mmol, 8 Äq.) wurde hinzugegeben. Nach 30 Minuten Rühren wurde zu dieser Lösung das Porphyrin II-95 (600 mg, 0.616 mmol, 1 Äq.) in 150 mL THF (0.004 M) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bis zum halben Umsatz des Eduktes unter Rückfluss gerührt (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie). Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser abgebrochen, anschließend mit Chloroform verdünnt und mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch (PE/DCM, 30→100%) gereinigt. Das Porphyrin II-97 (255 mg, 0.251 mmol, 41%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.09 – 8.72 (m, 8H), 4.78 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H), –2.85 (s, 2H) [ppm]. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = –136.91 (dd, *J* = 23.9, 8.3 Hz, 6F), –138.37 – –138.89 (m, 2F), –151.77 (td, *J* = 20.9, 4.9 Hz, 3F), –157.17 (dd, *J* = 21.6, 7.4 Hz, 2F), –161.82 (tt, *J* = 21.8, 6.2 Hz, 6F) [ppm]. DC (DCM): *R*_f = 0.37 [UV]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[82]

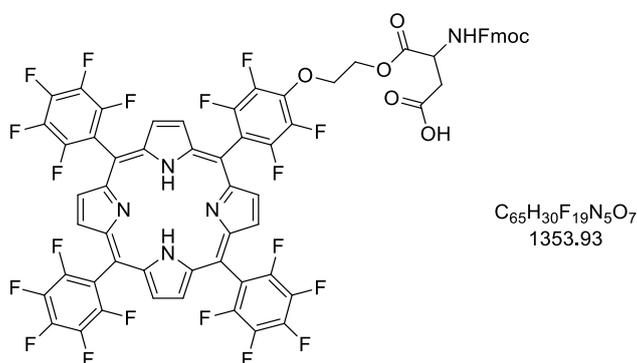
Porphyrin II-99^[111]

Fmoc-Asp-*t*Bu II-98 (607 mg, 1.48 mmol, 3 Äq.) wurde in 3 mL DCM (0.5 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurden DCC (304 mg,

1.48 mmol, 3 Äq.) und DMAP (6 mg, 0.05 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben und das Gemisch für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von Porphyrin II-97 (500 mg, 0.492 mmol, 1 Äq.) in 3 mL DCM (0.16 M) wurde hinzugefügt und es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und das Filtrat anschließend unter vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (DCM) lieferte das Porphyrin II-99 (562 mg, 0.399 mmol, 81%) als violetten Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.98 – 8.87 (m, 8H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.86 – 4.72 (m, 4H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 16.9, 4.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 16.9, 4.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), –2.89 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = –136.90 (dd, *J* = 24.0, 8.9 Hz, 6F), –138.06 – –139.28 (m, 2F), –151.76 (t, *J* = 20.8 Hz, 3F), –157.10 (dd, *J* = 22.6, 7.7 Hz, 2F), –161.48 – –162.30 (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 1410 (100) [(M+H)⁺], 1011.5 (15). **HRMS** (ESI): *m/z* = 1410.2539 [1410.2541 ber. für C₆₉H₃₉F₁₉N₅O₇ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3320, 2979, 2932, 1722, 1651, 1516, 1495, 984, 917, 755, 738 [cm⁻¹].

Porphyrin II-100

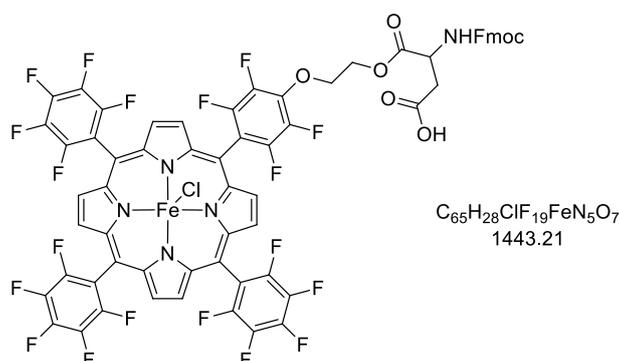


Trifluoressigsäure (2.4 mL, 30 mmol, 50 Äq.) wurde zu einer Lösung von Porphyrin II-99 (830 mg, 0.589 mmol, 1 Äq.) in 2.4 mL DCM (0.25 M) und 0.5 µL Wasser hinzugegeben. Nach zwei Stunden Rühren wurde Wasser hinzugefügt und mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (DCM/MeOH, 1→5% MeOH) und das Produkt II-100 (724 mg, 535 µmol, 91%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.97 – 8.82 (m, 8H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 5.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 12.5 Hz, 4H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 4.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 17.5, 4.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 17.4, 4.6 Hz, 1H), –2.91 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR**

(376 MHz, CDCl₃): $\delta = -136.90$ (dt, $J = 23.2, 6.7$ Hz, 6F), -138.53 (dd, $J = 23.1, 8.6$ Hz, 2F), $-150.89 - -152.13$ (m, 3F), -157.29 (dd, $J = 23.5, 8.9$ Hz, 2F), $-161.28 - -162.53$ (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 1354 (100) [(M+H)⁺], 1064 (54). **HRMS** (ESI): $m/z = 1354.1913$ [1354.1915 ber. für C₆₅H₃₁F₁₉N₅O₇ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3318, 3100, 1757, 1734, 1516, 1734, 1651, 985, 918, 755$ [cm⁻¹].

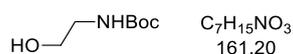
Eisenporphyrin II-101a



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin **II-100** (260 mg, 0.192 mmol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin **II-101a** (250 mg, 0.173 mmol, 90%) als schwarzgrüner Feststoff erhalten.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 1424 (75), 1407 (100) [(M-Cl)⁺]. **HRMS** (ESI): $m/z = 1465.0620$ [1465.0618 ber. für FeC₆₉H₂₈ClF₁₉N₅NaO₇ (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3432, 3054, 2952, 1722, 1649, 1520, 1486, 985, 938, 759$ [cm⁻¹].

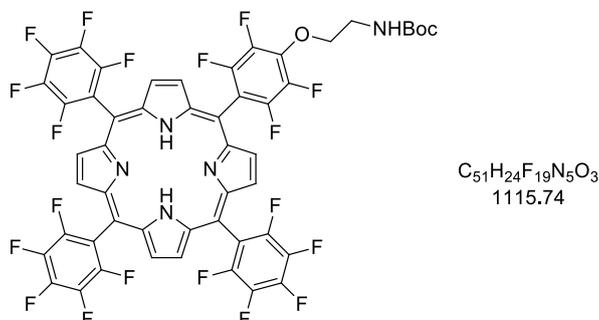
tert-Butyl-(2-hydroxyethyl)carbammat (**II-103**)^[112]



Zu einer Lösung von 2-Aminoethanol (4.0 mL, 67 mmol, 1 Äq.) in 148 mL DCM (0.45 m) wurde Triethylamin (13.9 ml, 100 mmol, 1.5 Äq.) unter Stickstoffatmosphäre hinzugefügt. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Bocanhydrid (15 mL, 67 mmol, 1 Äq.) in 37 mL DCM (1.8 m) wurde langsam zugegeben und nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit der Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal die DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH, 98:2 MeOH) gereinigt und *N*-Boc-ethanolamin **II-103** (9.5 g, 59 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.20 (s, 1H), 3.65 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.25 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 156.7, 79.5, 62.1, 43.0, 28.3. [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[112]

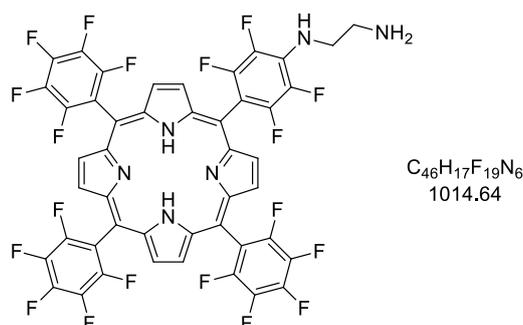
Porphyrin II-105^[86]



Das Porphyrin II-95 (890 g, 549 μmol, 1 Äq.) und KOH Pulver (87 mg, 1.5 mmol, 1.7 Äq.) wurden in 1.8 mL THF (0.5 M) unter Inertgasatmosphäre vorgelegt. Der Alkohol II-103 (221 mg, 1.37 mmol, 1.5 Äq.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit DCM extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/DCM, 8:2) wurde das Porphyrin II-105 (360 mg, 323 μmol, 35%) als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.99 – 8.88 (m, 8H), 5.26 – 5.13 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), -2.88 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -136.51 (dd, *J* = 23.6, 8.3 Hz, 6F), -138.12 – -138.79 (m, 2F), -151.39 (t, *J* = 20.8 Hz, 3F), -156.95 (dd, *J* = 22.9, 8.6 Hz, 2F), -161.33 – -161.64 (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 1116 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 1116.1648 [1116.1649 ber. für C₅₁H₂₅F₁₉N₅O₃ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3458, 3320, 3101, 2977, 2929, 1710, 1649, 1496, 986, 918, 756 [cm⁻¹]. **DC** (DCM): *R_f* = 0.34 [UV].

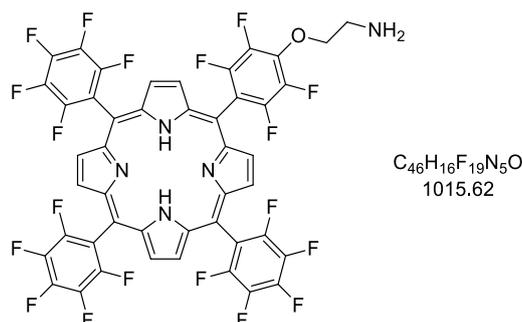
Porphyrin II-106



Das Porphyrin II-**95** (1.28 g, 1.31 mmol, 1 Äq.) wurde in 187 mL THF (0.01 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und Ethylendiamin II-**104** (0.71 mL, 13 mmol, 10 Äq.) wurde hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für fünf Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (DCM/MeOH, 9:1) gereinigt und das Amino-Porphyrin II-**106** (522 mg, 515 μ mol, 39%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.10 – 8.97 (m, 2H), 8.97 – 8.81 (m, 6H), 5.01 – 4.92 (m, 1H), 3.82 – 3.67 (m, 2H), 3.20 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.55 (s, 2H), -2.89 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -136.51 (dd, J = 23.6, 8.3 Hz, 6F), -140.58 – -140.79 (m, 2F), -151.45 – -151.73 (m, 3F), -160.52 – -160.81 (m, 2F), -161.41 – -161.70 (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 1015 [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 1015.1271 [1015.1284 ber. für C₄₆H₁₈F₁₉N₆ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3349, 3044, 2934, 1720, 1653, 1516, 1496, 987, 917, 755 [cm⁻¹].

Porphyrin II-107

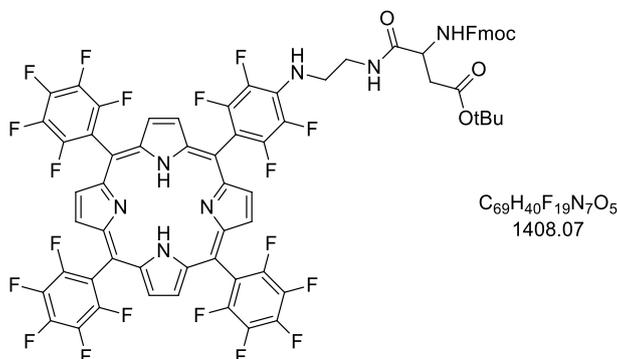


Das Porphyrin II-**105** (185 mg, 166 μ mol, 1 Äq.) wurde in 0.7 mL Dichlormethan (0.25 M) gelöst und TFA (0.6 mL, 8 mmol, 50 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion mit der Zugabe von Wasser beendet. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 9:1) lieferte das Porphyrin II-**107** (164 mg, 162 μ mol, 97%) als violetten Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.03 – 8.82 (m, 8H), 4.72 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.47 – 3.33 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), -2.90 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -136.38 – -136.66 (m, 6F), -138.32 – -138.58 (m, 2F), -151.27 – -151.56 (m, 3F), -156.96 (dd, J = 22.9, 8.5 Hz, 2F), -161.33 – -161.61 (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 1016 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 1016.1120 [1016.1124 ber. für C₄₆H₁₇F₁₉N₅O (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3320, 3103,

2927, 2857, 1650, 1494, 1482, 987, 918, 756 [cm⁻¹]. **DC** (DCM/MeOH, 9:1): $R_f = 0.13$ [UV]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[82]

Porphyrin II-108^[113]

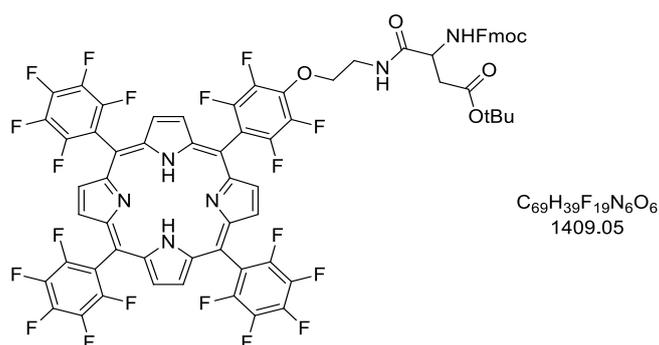


Fmoc-Asp-*t*Bu II-**98** (635 mg, 1.54 mmol, 3 Äq.) wurde in 5.1 mL DMF (0.1 M) vorgelegt und HBTU (585 mg, 1.54 mmol, 3 Äq.) und DIPEA (0.54 mL, 3.1 mmol, 6 Äq.) wurden hinzugefügt. Zu dieser Lösung wurde das Porphyrin II-**106** (522 g, 514 µmol, 1 Äq.) in 5.1 mL DMF (0.1 M) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Wasser und Dichlormethan versetzt und die organische Phase abgetrennt. Dann wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert und die vereinigte organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel wurde das Porphyrin II-**108** (655 mg, 465 µmol, 90%) als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.10 – 8.84 (m, 8H), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.08 – 5.89 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.58 – 4.54 (m, 3H), 4.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 2H), 3.08 (dd, $J = 17.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.81 – 2.65 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), -2.87 (s, 2H) [ppm].

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -136.42 – -136.63 (m, 6F), -140.40 – -140.61 (m, 2F), -151.44 – -151.71 (m, 3F), -160.52 – -160.79 (m, 2F), -161.41 – -161.70 (m, 6F) [ppm].

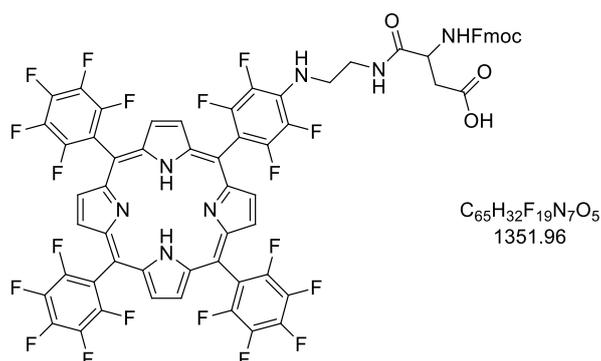
LC/MS (ESI): m/z (%) = 1409 (86) [(M+H)⁺], 1408 (100). **HRMS** (ESI): $m/z = 1408.2859$ [1408.2860 ber. für C₆₉H₄₁F₁₉N₇O₅ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3317, 2978, 2933, 1724, 1652, 1516, 1496, 986, 917, 754$ [cm⁻¹].

Porphyrin II-109^[113]

Fmoc-Asp-*t*Bu II-**98** (0.20 g, 0.48 μ mol, 3 Äq.) wurde in 1.6 mL DMF (0.1 M) vorgelegt und HBTU (0.18 g, 0.48 mmol, 3 Äq.) und DIPEA (0.17 mL, 0.97 mmol, 6 Äq.) wurden hinzugefügt. Zu dieser Lösung wurde das Porphyrin II-**107** (164 mg, 162 μ mol, 1 Äq.) in 1.6 mL DMF (0.1 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Wasser und Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Danach wurde die vereinigte organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/EtOAc, 0→20% EtOAc) wurde das Porphyrin II-**109** (77 mg, 55 μ mol, 34%) als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.97 – 8.85 (m, 8H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.66 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 4.57 – 4.40 (m, 2H), 4.24 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 17.0, 6.3 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), –2.90 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = –136.50 (dd, J = 23.2, 7.9 Hz, 6F), –138.06 – –138.26 (m, 2F), –151.39 (t, J = 20.8 Hz, 3F), –156.85 (dd, J = 23.1, 8.8 Hz, 2F), –161.18 – –161.62 (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 1409 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 1409.2700 [1409.2700 ber. für C₆₉H₄₀F₁₉N₆O₆ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3320, 3101, 2976, 2932, 1722, 1677, 1517, 1496, 987, 918, 756 [cm⁻¹].

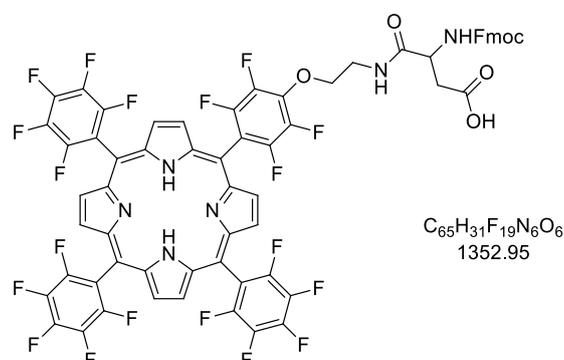
Porphyrin II-110



Trifluoressigsäure (2.0 mL, 0.50 mmol, 50 Äq.) wurde zu einer Lösung von Porphyrin II-108 (655 mg, 0.465 mmol, 1 Äq.) in 2 mL DCM (0.25 M) und 3 µL Wasser gegeben. Nach zwei Stunden Rühren wurde Wasser hinzugefügt und mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (DCM/MeOH, 1→5% MeOH) gereinigt und das Porphyrin II-110 (612 mg, 0.459 mmol, 99%) wurde als violetter Feststoff isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.04 – 8.76 (m, 8H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.12 – 5.97 (m, 1H), 4.78 – 4.62 (m, 1H), 4.53 – 4.35 (m, 2H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.85 – 3.54 (m, 4H), 3.14 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.99 – 2.75 (m, 1H), –2.91 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = –136.39 – –136.81 (m, 6F), –140.41 (d, *J* = 20.9 Hz, 2F), –151.58 (dt, *J* = 39.3, 20.8 Hz, 3F), –160.62 (d, *J* = 21.0 Hz, 2F), –161.38 – –161.80 (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 1352 (100) [(*M*+*H*)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 1352.2231 [1352.2234 ber. für C₆₅H₃₃F₁₉N₇O₅ (*M*+*H*)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3314, 2928, 1712, 1651, 1516, 1494, 1430, 986, 917, 754, 740 [cm⁻¹].

Porphyrin II-111

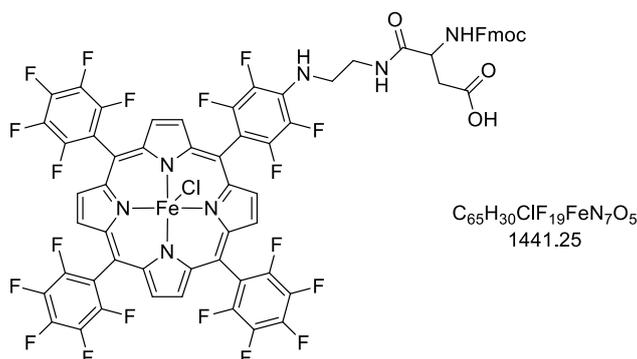


Trifluoressigsäure (0.22 mL, 2.9 mmol, 50 Äq.) wurde zu einer Lösung von Porphyrin II-109 (82.2 mg, 58 µmol, 1 Äq.) in 0.23 mL DCM (0.25 M) und 0.5 µL Wasser gegeben. Nach

zwei Stunden Rühren wurde Wasser hinzugefügt und mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (DCM/MeOH, 1→5% MeOH) gereinigt und das Porphyrin II-111 (78 mg, 58 μ mol, 99%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.97 – 8.83 (m, 8H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.84 – 4.69 (m, 1H), 4.69 – 4.57 (m, 3H), 4.56 – 4.39 (m, 2H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 1H), -2.92 (s, 2H) [ppm]. **$^{19}\text{F-NMR}$** (376 MHz, CDCl_3): δ = -136.13 – -136.99 (m, 6F), -137.82 – -138.33 (m, 2F), -150.80 – -151.60 (m, 3F), -156.81 – -157.32 (m, 2F), -160.83 – -161.64 (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 1353 (100) [(M+H) $^+$], 992 (36). **HRMS** (ESI): m/z = 1353.2064 [1353.2074 ber. für $\text{C}_{65}\text{H}_{32}\text{F}_{19}\text{N}_6\text{O}_6$ (M+H) $^+$]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3318, 2927, 1718, 1677, 1650, 1516, 1494, 1480, 984, 917, 804, 755 [cm^{-1}].

Eisenporphyrin II-101b



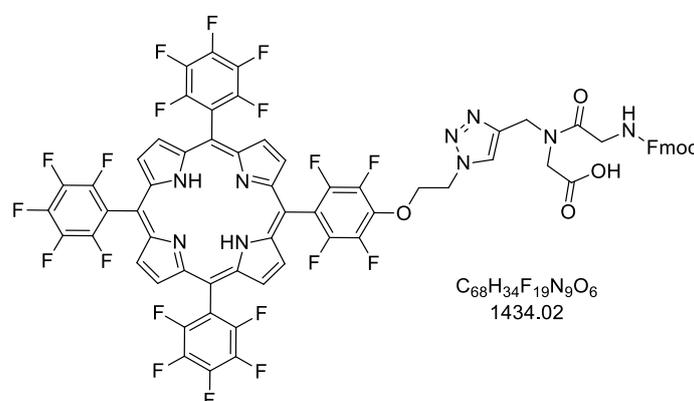
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin II-110 (558 mg, 0.413 mmol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin II-112 als schwarzgrüner Feststoff erhalten. Das Produkt konnte nicht sauber isoliert werden.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 1405 (100) [(M-Cl) $^+$]. **HRMS** (ESI): m/z = 1405.1555 [1405.1354 ber. für $\text{C}_{65}\text{H}_{30}\text{F}_{19}\text{FeN}_7\text{O}_5$ (M-Cl) $^+$]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3317, 2952, 2924, 1722, 1651, 1485, 986, 936, 757, 737 [cm^{-1}].

Azidoethanol II-113 (268 mg, 3.08 mmol, 15 Äq.) wurde in 50 mL THF (0.06 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und NaH (60%, 65.7 mg, 1.64 mmol, 8 Äq.) hinzugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Porphyrin II-95 (0.20 g, 0.21 mol, 1 Äq.) in 50 mL THF (0.004 M) dazugegeben und das Reaktionsgemisch bis zum halben Umsatz des Eduktes unter Rückfluss gerührt (Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie). Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser beendet, die Lösung mit Chloroform verdünnt und dann mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/DCM, 30→100% DCM) gereinigt. Das Azidoporphyrin II-114 (87 mg, 90 µmol, 44%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.08–8.77 (m, 8H), 4.74 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), –2.87 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = –136.92 (dd, *J* = 22.6, 8.3 Hz, 6F), –138.70 – –138.85 (m, 2F), –151.78 (t, *J* = 20.8 Hz, 3F), –157.36 – –157.49 (m, 2F), –161.73 – –161.94 (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 1042 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 1042.1032 [1042.1029 ber. für C₄₆H₁₅F₁₉N₇O (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3320, 2919, 2850, 2105, 1497, 987, 918 [cm⁻¹]. **DC** (PE/DCM, 1:1): *R_f* = 0.68 [UV].

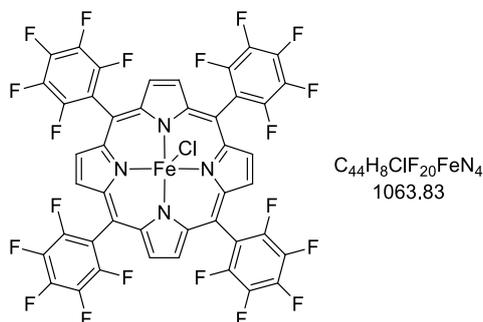
Porphyrin II-115



Das Azidoporphyrin II-114 (86 mg, 89 µmol, 1 Äq.) wurde in 0.3 mL DMF (0.3 M) und 0.1 mL Wasser (0.9 M) vorgelegt und das Dipeptid II-67 (32 mg, 89 µmol, 1 Äq.), CuSO₄·5H₂O (4 mg, 20 µmol, 0.2 Äq.), TBTA (0.44 mg, 0.89 µmol, 0.01 Äq.) und Natriumascorbat (6.5 mg, 33 µmol, 0.4 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser zugegeben, mit DCM extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde massenspektrometrisch untersucht.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 1434 (100) [(M+H)⁺].

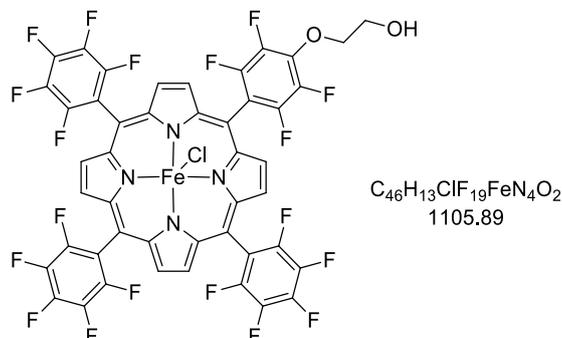
5,10,15,20-Tetrakis(pentafluorophenyl)-21*H*,23*H*-porphyrin Eisen(III)chlorid (II-101e)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin II-**95** (1 g, 1 mmol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin II-**101e** (1.0 g, 0.94 mmol, 92%) als schwarzgrüner Feststoff erhalten.

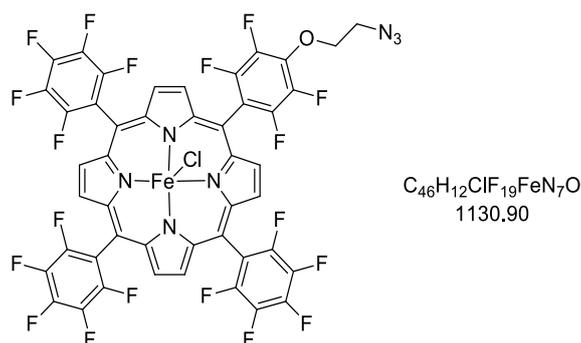
LC/MS (ESI): m/z (%) = 1028 (14) [(M-Cl)⁺], 734 (100). **HRMS** (ESI): m/z = 1085.9360 [1085.9361 ber. für $C_{44}H_8ClF_{20}FeN_4Na$ (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926, 2891, 1678, 1639, 1483, 1356, 1080, 939, 757 [cm^{-1}]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[115]

Eisenporphyrin II-101g



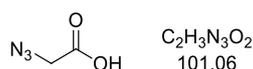
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin II-**97** (350 mg, 0.344 mmol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin II-**101g** (335 g, 0.303 mmol, 88%) als schwarzgrüner Feststoff erhalten.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 1129 (16), 1070 (100) [(M-Cl)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 1070.0079 [1070.0080 ber. für $C_{46}H_{13}F_{19}FeN_4O_2$ (M-Cl)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3399, 3104, 2928, 2857, 1489, 988, 940 [cm^{-1}]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[82]

Eisenporphyrin II-101d

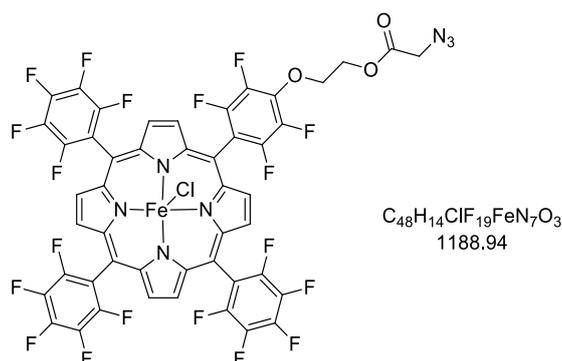
Das Eisen-Porphyrin II-**101g** (691 mg, 0.625 mmol, 1 Äq.), Natriumazid (203 mg, 3.12 mmol, 5 Äq.), Triphenylphosphin (246 mg, 0.973 mmol, 1.5 Äq.) und Tetrabromkohlenstoff (311 mg, 0.973 mmol, 1.5 Äq.) wurden in 2 mL DMF (0.3 M) unter Stickstoffatmosphäre für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite[®] filtriert, Wasser hinzugefügt und mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (DCM/MeOH, 0→10% MeOH) wurde das Produkt nicht sauber erhalten.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 1095 (100) [(M-Cl)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 1094.9783 [1095.0145 ber. für $C_{46}H_{12}F_{19}FeN_7O$ (M-Cl)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3105, 2928, 2856, 2102, 2055, 1489, 989, 940 [cm⁻¹].

2-Azidoessigsäure (II-117)^[116]

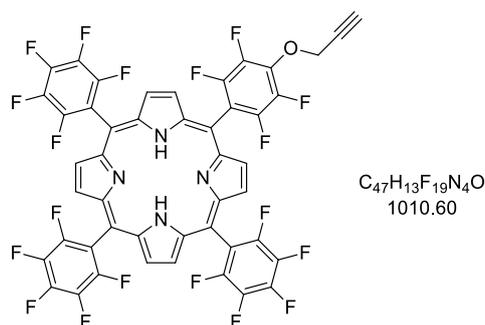
Eine Lösung von Bromessigsäure (2.11 g, 15.2 mmol, 1 Äq.) in 3 mL Wasser (5 M) wurde langsam zu Natriumazid (1.97 g, 30.4 mmol, 2 Äq.) in 18 mL Wasser (0.7 M) hinzugetropft und für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann mit 1 M HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 1 gebracht, dreimal mit Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und 2-Azidoessigsäure (1.41 g, 14.0 mmol, 92%) als hellgelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.64 (s, 1H), 3.99 (s, 2H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 174.5, 49.9 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[116]

Eisenporphyrin II-101h

Eisenporphyrin II-**101g** (53 mg, 48 μ mol, 1 Äq.), DMAP (2.9 mg, 24 μ mol, 0.5 Äq.) und 2-Azidoessigsäure (15 mg, 0.14 mmol, 3 Äq.) wurden in 0.5 mL DCM (0.1 M) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C abgekühlt. DCC (30 mg, 0.14 mmol, 3 Äq.) wurde dazugegeben und das Reaktionsgemisch für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel (DCM/MeOH, 0→10% MeOH) gereinigt. Das Eisenporphyrin II-**101h** konnte nicht von allen Nebenprodukten abgetrennt werden.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 1153 (100) [(M-Cl)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3107, 2955, 2856, 2105, 1728, 1650, 1486, 1422, 1335, 1163, 987, 939, 761 [cm⁻¹].

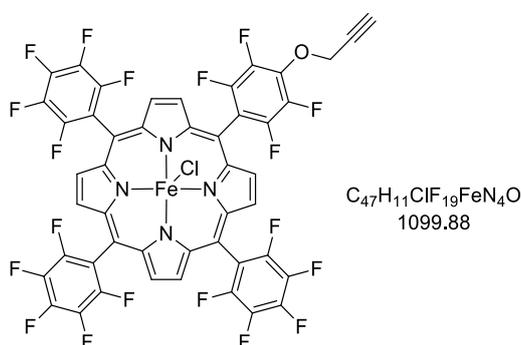
Porphyrin II-119^[86]

Das Porphyrin II-**95** (1.27 g, 1.30 mmol, 1 Äq.) und KOH Pulver (146 mg, 2.61 mmol, 2 Äq.) wurden in 65 mL THF (0.02 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Propargylalkohol (0.151 mL, 2.61 mmol, 2 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung für fünf Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Umsatz wurde mittels Dünnschichtchromatographie überprüft und bei ca. halben Umsatz des Porphyrins wurde die Reaktion mit der Zugabe von Wasser abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde mit DCM extrahiert und die organische Phase über

Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/DCM, 9:1) wurde das Porphyrin **II-119** (423 mg, 0.419 mmol, 32%) als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.00 – 8.83 (m, 8H), 5.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.81 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), -2.90 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -136.44 – -136.59 (m, 6F), -138.30 – -138.44 (m, 2F), -151.29 – -151.48 (m, 3F), -155.46 – -155.63 (m, 2F), -161.32 – -161.55 (m, 6F) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[86]

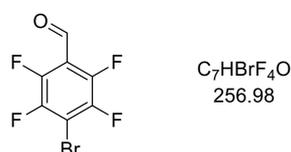
Porphyrin II-101i



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin **II-119** (150 mg, 148 μmol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin **II-101i** (160 mg, 145 μmol, 98%) als schwarzgrüner Feststoff erhalten.

LC/MS (ESI): *m/z* (%) = 1142 (100), 1064 (39), 1065 (76) [(M-Cl)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 1063.9860 [1063.9979 ber. für C₄₇H₁₁F₁₉FeN₄O (M-Cl)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3257, 3092, 1676, 1636, 1518, 1482, 984, 938, 805 [cm⁻¹].

4-Brom-2,3,5,6-tetrafluorobenzaldehyd (II-120a)^[117]

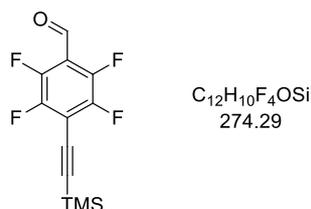


Pentafluorobenzaldehyd (7.00 g, 35.7 mmol, 1 Äq.) und LiBr (3.41 g, 39.3 mmol, 1.1 Äq.) wurden in 45 mL abs. NMP (0.8 M) gelöst und für vier Stunden bei 170 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wurde zu 100 mL eiskaltem Wasser gegeben, der braune Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde säulenchromatographisch über

Kieselgel (PE/DCM, 10→30% DCM) gereinigt und der Aldehyd II-120a (5.43 g, 21.1 mmol, 59%) als hellgelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.30 (s, 1H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -131.18 – -131.32 (m, 2F), -143.92 – -144.08 (m, 2F) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[117]

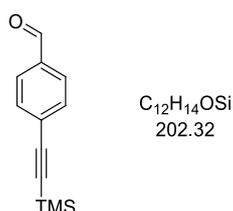
2,3,5,6-Tetrafluor-4-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyd (II-122a)^[118]



4-Brom-2,3,5,6-tetrafluorbenzaldehyd (5.4 g, 21 mmol, 1 Äq.), CuI (80 mg, 0.42 mmol, 2 mol%) und Pd(PPh₃)₂Cl₂ (590 mg, 0.841 mmol, 4 mol%) wurden in 210 mL Triethylamin (0.1 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Die Lösung wurde mit Stickstoff entgast und anschließend auf 60 °C erhitzt. Trimethylsilylacetylen (7.5 mL, 53 mmol, 2.5 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung für 16 Stunden bei 60 °C gerührt. Gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung wurde hinzugefügt und das Gemisch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (CH/DCM, 0→15% DCM) gereinigt. Der Aldehyd II-122a (2.4 g, 8.8 mmol, 42%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.31 – 10.28 (m, 1H), 0.31 (s, 9H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -135.28 – -135.44 (m, 2F), -145.75 – -145.96 (m, 2F) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 182.3 (q, *J* = 3.1 Hz), 148.93 – 147.27 (m), 146.28 – 144.85 (m), 114.9 (t, *J* = 9.8 Hz), 114.5 (t, *J* = 4.0 Hz), 110.4 (t, *J* = 17.9 Hz), 88.1, -0.5 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[118]

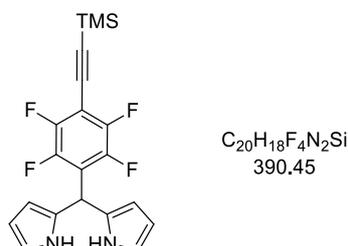
4-((Trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyd (II-122b)^[119]



4-Brombenzaldehyd (1.0 g, 5.4 mmol, 1 Äq.), CuI (21 mg, 0.11 mmol, 2 mol%) und Pd(PPh₃)₂Cl₂ (151 mg, 216 μmol, 4 mol%) wurden in 54 mL Triethylamin (0.1 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Die Lösung wurde mit Stickstoff entgast und anschließend auf 60 °C erhitzt. Trimethylsilylacetylen (0.85 mL, 6.0 mmol, 1.1 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde für 16 Stunden bei 60 °C gerührt. Gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→10% EtOAc) gereinigt. 4-(Trimethylsilylethynyl)benzaldehyd **II-122b** (571 mg, 2.82 mmol, 52%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 10.00 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.27 (s, 9H) [ppm]. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 191.3, 135.6, 132.5, 129.4, 129.4, 103.8, 99.0, -0.2 [ppm]. DC (PE/EtOAc, 8:2): *R*_f = 0.46 [UV, CAM]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[119]

2,2'-((2,3,5,6-Tetrafluor-4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methylen)bis(1H-pyrrol)
(**II-123a**)^[120]

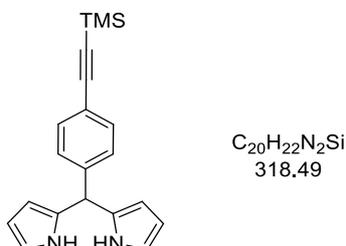


Aldehyd **II-122a** (700 mg, 2.55 mmol, 1 Äq.) wurde in Pyrrol (7.0 mL, 0.10 mmol, 40 Äq.) gelöst und für zehn Minuten mit Argon entgast. InCl₃ (85 mg, 0.38 mmol, 0.15 Äq.) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Natriumhydroxid (51 mg, 1.3 mmol, 0.5 Äq.) wurde hinzugefügt und nach 45 Minuten Rühren wurde die Mischung über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wurde vakuumdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/DCM, 0→50% DCM) gereinigt. Das Dipyrromethan **II-123a** (961 mg, 1.77 mmol, 69%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (s, 2H), 6.73 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 2H), 6.18 – 6.12 (m, 2H), 6.05 – 6.00 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 0.28 (s, 9H) [ppm]. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 149.0 – 148.3 (m), 146.6 – 146.0 (m), 143.6 – 143.0 (m), 128.2, 121.4 (t, *J* = 16.0 Hz), 118.2, 109.5 – 109.3 (m), 108.9, 107.9, 88.8 – 88.5 (m), 33.7, -0.3 [ppm]. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -135.96 – -136.11 (m, 2F), -142.17 – -142.50 (m, 2F) [ppm]. LC/MS (ESI): *m/z*

(%) = 391 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): $m/z = 413.1068$ [413.1068 ber. für C₂₀H₁₈F₄N₂NaSi (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3449, 3388, 3104, 2962, 2900, 1484, 1252, 1097, 1030, 981, 933, 846, 720$ [cm⁻¹].

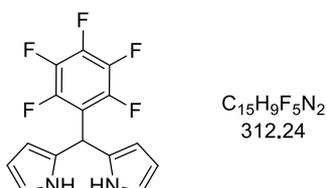
2,2'-((4-((Trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methylen)bis(1H-pyrrol) (II-123b)^[120]



4-(Trimethylsilylethynyl)benzaldehyd (3.90 g, 19.3 mmol, 1 Äq.) wurde in Pyrrol (54 mL, 0.77 mmol, 40 Äq.) gelöst und für zehn Minuten mit Argon entgast. InCl₃ (0.64 g, 2.9 mmol, 0.15 Äq.) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Natriumhydroxid (0.39 g, 9.6 mmol, 0.5 Äq.) wurde anschließend dazugegeben und nach 45 Minuten Rühren wurde die Mischung über Celite[®] filtriert, das Filtrat vakuumdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/DCM, 0→50% DCM) gereinigt. Das Dipyrromethan II-123b (2.2 g, 6.9 mmol, 36%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.91$ (s, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 6.73 (td, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 2H), 6.21 – 6.17 (m, 2H), 5.96 – 5.89 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 0.29 (s, 9H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 142.5, 132.2, 131.9, 128.3, 121.8, 117.4, 108.5, 107.4, 104.8, 94.3, 43.8, -0.04$ [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

2,2'-((Pentfluorphenyl)methylen)bis(1H-pyrrol) (II-123c)^[121]

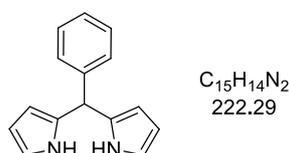


Pentafluorbenzaldehyd (5.0 mL, 41 mmol, 1 Äq.) wurde in Pyrrol (155 mL, 2.23 mol, 55 Äq.) gelöst und für 20 Minuten mit Argon entgast. Nach der Zugabe von TFA (0.31 mL, 4.01 mmol, 0.1 Äq.) wurde die Reaktionslösung für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Dichlormethan verdünnt und mit wässriger, 0.1 M NaOH-Lösung, Wasser und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das überschüssige Pyrrol wurde vakuumdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/DCM, 0→40% DCM) gereinigt. Das Dipyrromethan II-**123c** (6.78 g, 21.7 mmol, 54%) wurde als grau-grüner Feststoff erhalten.

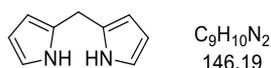
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (s, 2H), 6.75 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 2H), 6.24 – 6.18 (m, 2H), 6.10 – 6.03 (m, 2H), 5.93 (s, 1H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 146.5 – 146.2 (m), 144.0 – 143.8 (m), 139.4 – 139.0 (m), 136.9 – 136.5 (m), 128.3, 118.2, 108.9, 107.8, 33.3 [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = -141.48 (d, *J* = 21.7 Hz, 2F), -155.79 (t, *J* = 21.0 Hz, 1F), -161.16 – -161.34 (m, 2F) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[121]

2,2'-(Phenylmethylen)bis(1*H*-pyrrol) (II-**123d**)^[122]



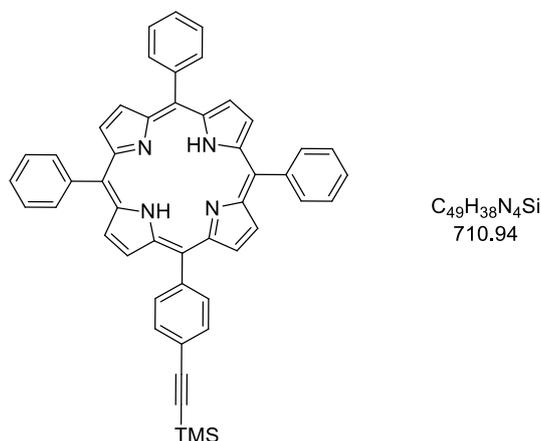
Pyrrol (137 mL, 1.97 mol, 40 Äq.) und Benzaldehyd (5.0 mL, 49 mmol, 1 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und die Reaktionsmischung für 30 Minuten mit Stickstoff entgast. TFA (0.38 mL, 4.9 mmol, 0.1 Äq.) wurde langsam hinzugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 300 mL DCM verdünnt. Die organische Phase wurde mit 200 mL einer wässrigen, 1 m NaOH-Lösung und anschließend mit 200 mL Wasser gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt das überschüssige Pyrrol anschließend vakuumdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20% EtOAc +1% Et₃N) gereinigt und Dipyrromethan II-**123d** (7.46 g, 33.6 mmol, 68%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (s, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 5H), 6.71 – 6.68 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 2H), 6.17 (dd, *J* = 6.0, 2.7 Hz, 2H), 5.98 – 5.89 (m, 2H), 5.48 (s, 1H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 142.1, 132.5, 128.6, 128.4, 127.0, 117.2, 108.4, 107.2, 44.0 [ppm]. **DC** (PE/EtOAc/Et₃N, 80:20:1): *R*_f = 0.42 [UV, Ninhydrin]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[122]

Di(1*H*-pyrrol-2-yl)methan (II-123e)^[123]

Paraformaldehyd (2.0 g, 67 mmol, 1 Äq.) und Pyrrol (230 mL, 7.33 mol, 50 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und 10 Minuten lang mit Stickstoff entgast. Die Suspension wurde für 15 Minuten bei 60 °C gerührt und TFA (0.56 mL, 7.3 mmol, 0.1 Äq.) tropfenweise dazugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden 10 mL einer wässrigen, 2 M NaOH-Lösung hinzugefügt und eine weitere Stunde gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das überschüssige Pyrrol wurde vakuumdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH/DCM, 50→70% DCM) gereinigt und Dipyrromethan II-123e (3.28 g, 22.4 mmol, 34%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 (s, 2H), 6.64 – 6.61 (m, 2H), 6.18 (q, *J* = 2.9 Hz, 2H), 6.08 – 6.05 (m, 2H), 3.95 (s, 2H) [ppm]. ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 129.2, 117.4, 108.4, 106.6, 26.5 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[123]

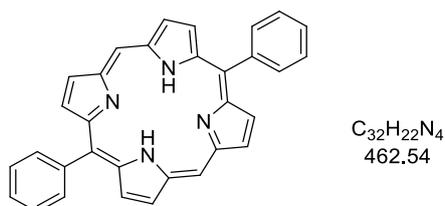
Porphyrin II-124^[89]

Aldehyd II-122b (450 mg, 2.22 mmol, 1 Äq.), Benzaldehyd (0.36 mL, 3.6 mmol, 1.6 Äq.) und Dipyrromethan II-123d (1.09 g, 4.89 mmol, 2.2 Äq.) wurden in 370 mL DCM (0.006 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde 15 Minuten lang mit Stickstoff entgast und anschließend wurde BF₃·Et₂O (0.18 mL, 1.5 mmol, 0.7 Äq.) dazugegeben. Nach 80 Minuten Rühren wurde DDQ (0.73 g, 3.2 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt und eine weitere Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt konnte mittels Säulenchromatographie (PE/DCM, 0→20% DCM) nicht vollständig von den

Nebenprodukten abgetrennt werden, jedoch wurde die Bildung des Produkts mit Hilfe des $^1\text{H-NMR}$ s nachgewiesen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.89 - 8.77$ (m, 8H), $8.24 - 8.20$ (m, 6H), $8.18 - 8.13$ (m, 2H), $7.89 - 7.85$ (m, 2H), $7.79 - 7.72$ (m, 9H), 0.38 (s, 9H), $-2.75 - -2.82$ (m, 2H) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[89]

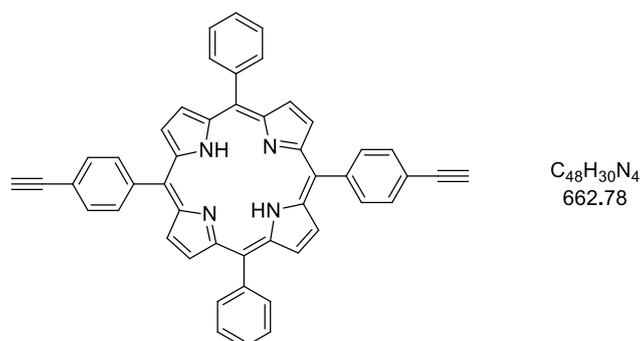
5,15-Diphenylporphyrin II-125a^[124]



Di(1*H*-pyrrol-2-yl)methan (350 mg, 2.39 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoff in 480 mL DCM (0.01 M) vorgelegt. Benzaldehyd (254 mg, 2.39 mmol, 1 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung für zehn Minuten mit Stickstoff entgast. Dann wurde TFA (0.11 mL, 1.4 mmol, 0.6 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und anschließend für drei Stunden unter Lichtausschluss gerührt. DDQ (652 mg, 2.87 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugefügt und nach einer Stunde Rühren wurden 4 mL Triethylamin zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (DCM) gereinigt. Das Porphyrin II-125a (157 mg, 0.340 mmol, 28%) wurde nach einer Umkristallisation aus DCM/Methanol als violetter Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.32$ (s, 2H), 9.40 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 9.09 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), $8.33 - 8.25$ (m, 4H), $7.87 - 7.78$ (m, 6H), -3.09 (s, 2H) [ppm]. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.4, 145.4, 141.6, 135.0, 131.7, 131.2, 127.9, 127.1, 119.3, 105.4$ [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[124]

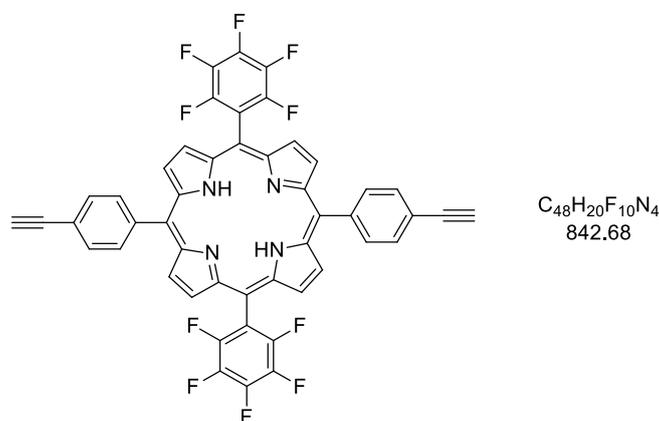
Porphyrin II-125b^[124]



Dipyrromethan II-**123d** (200 mg, 900 μmol , 1 Äq.) wurde unter Stickstoff in 180 mL DCM (0.01 M) vorgelegt. Der Aldehyd II-**122b** (182 mg, 0.900 mmol, 1 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung für zehn Minuten mit Stickstoff entgast. Anschließend wurde TFA (0.04 mL, 0.5 mmol, 0.6 Äq.) tropfenweise dazugegeben und die Reaktionslösung für drei Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. DDQ (245 mg, 1.08 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugefügt und nach einer Stunde Rühren wurden 2 mL Triethylamin zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 9 mL Dichlormethan (0.1 M) gelöst. Eine 1 M TBAF-Lösung in THF (1.08 mL, 1.08 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugetropft und das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 10 mL Wasser wurde das Gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/DCM, 0 \rightarrow 30% DCM) gereinigt. Das Porphyrin II-**125b** (99 mg, 0.15 mmol, 33%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.92 – 8.75 (m, 8H), 8.25 – 8.15 (m, 8H), 7.92 – 7.87 (m, 4H), 7.84 – 7.72 (m, 6H), 3.34 – 3.31 (m, 2H), –2.69 – –2.90 (m, 2H) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[125]

5,15-Bis(pentafluorphenyl)-10,20-bis(4-ethynylphenyl)porphyrin II-**125c**^[124]

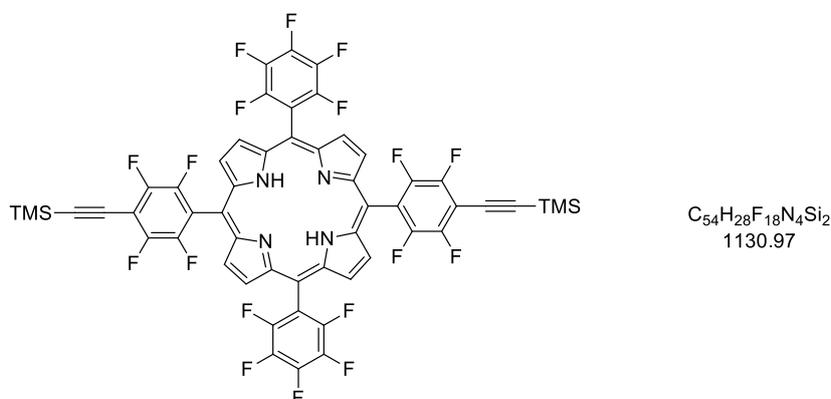


Dipyrromethan II-**123c** (300 mg, 961 μmol , 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 192 mL DCM (0.01 M) vorgelegt. Der Aldehyd II-**122b** (194 mg, 961 μmol , 1 Äq.) wurde hinzugegeben und die Lösung wurde für zehn Minuten mit Stickstoff entgast. Anschließend wurde TFA (0.04 mL, 0.6 mmol, 0.6 Äq.) tropfenweise dazugegeben und für drei Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. DDQ (262 mg, 1.15 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugefügt und nach einer Stunde Rühren 2 mL Triethylamin zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 9.6 mL Dichlormethan (0.1 M) gelöst. Eine 1 M TBAF-Lösung in THF (1.2 mL, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugetropft und die

Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 10 mL Wasser wurde das Gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert, unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/DCM, 0→30% DCM) gereinigt. Das Porphyrin II-**125c** (72 mg, 85 μ mol, 18%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 8.23 – 8.13 (m, 4H), 7.96 – 7.86 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), –2.85 (s, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = –136.76 – –136.93 (m, 4F), –152.15 (t, J = 20.8 Hz, 2F), –161.78 – –161.99 (m, 4F) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[126]

Porphyrin II-**125d**^[124]

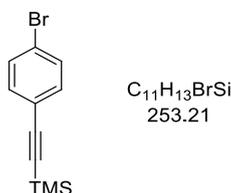


Dipyrrromethan II-**123c** (200 mg, 641 μ mol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 128 mL DCM (0.01 M) vorgelegt und der Aldehyd II-**133a** (176 mg, 0.641 mmol, 1 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Lösung wurde für zehn Minuten mit Stickstoff entgast. Anschließend wurde TFA (0.03 mL, 0.4 mmol, 0.6 Äq.) tropfenweise dazugegeben und für drei Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur gerührt. DDQ (174 mg, 769 μ mol, 1.2 Äq.) wurde hinzugefügt und nach einer Stunde Rühren wurde 1 mL Triethylamin zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 6.4 mL Dichlormethan (0.1 M) gelöst. Eine 1 M TBAF-Lösung in THF (0.69 mL, 0.77 mmol, 1.2 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 5 mL Wasser wurde das Gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck eingeeengt und das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE/DCM, 0→30% DCM) gereinigt. Das Porphyrin II-**125d** (7 mg, 6 μ mol, 2%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.97 – 8.87 (m, 8H), 0.43 (s, 18H), –2.85 – –2.93 (m, 2H) [ppm]. **¹⁹F-NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ = –136.25 – –136.42 (m, 4F), –136.50 (dd, J = 23.6,

8.3 Hz, 4F), -137.65 (dd, $J = 23.2$, 12.6 Hz, 4F), -151.42 (t, $J = 20.9$ Hz, 2F), -161.33 – -161.55 (m, 4F) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[127]

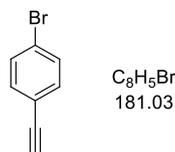
((4-Bromphenyl)ethynyl)trimethylsilan (II-127)^[118]



1-Brom-4-iodbenzol (1.2 g, 4.2 mmol, 1 Äq.), CuI (16 mg, 85 μ mol, 2 mol%) und Pd(PPh₃)₂Cl₂ (119 mg, 0.17 mmol, 4 mol%) wurden in 42 mL Triethylamin (0.1 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Die Lösung wurde für zehn Minuten mit Stickstoff entgast und anschließend auf eine Temperatur von 60 °C erhitzt. Trimethylsilylacetylen (0.61 mL, 4.2 mmol, 1.1 Äq.) wurde hinzugegeben und Reaktionslösung für 16 Stunden bei 60 °C gerührt. Gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung wurde hinzugefügt und es wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (CH/DCM, 0→3% DCM) gereinigt. ((4-Bromphenyl)ethynyl)trimethylsilan (1.05 g, 4.15 mmol, 98%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.45$ – 7.41 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 0.25 (s, 9H) [ppm].
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 133.5$, 131.6 , 122.9 , 122.3 , 104.0 , 95.7 , 0.0 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[128]

1-Brom-4-ethynylbenzol (II-128)^[129]



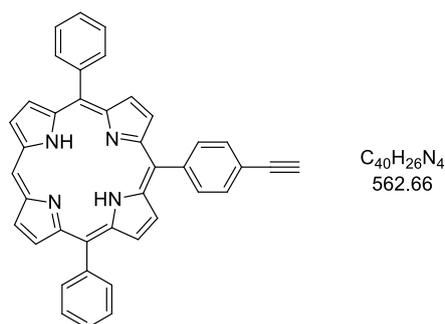
(4-Bromphenylethynyl)trimethylsilan (1.00 g, 3.95 mmol, 1 Äq.) wurde in 4 mL THF (1 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Eine 1 M TBAF-Lösung in THF (5.9 mL, 5.9 mmol, 1.5 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in DCM gelöst und Wasser wurde dazugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (CH/DCM, 0→5% DCM) wurde 1-Brom-4-ethynylbenzol (641 mg, 3.54 mmol, 90%) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 3.12 (s, 1H) [ppm].

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 133.7, 131.8, 123.3, 121.2, 82.7, 78.5 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[129]

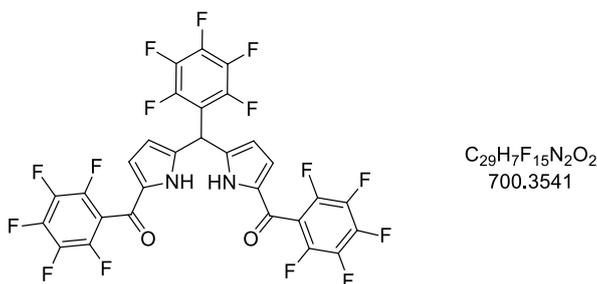
5-(*p*-Ethynylphenyl)-10,20-diphenylporphyrin (II-129)^[91]



1-Brom-4-ethynylbenzol (470 mg, 2.59 mmol, 12 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 8 mL Diethylether (0.33 M) gelöst und auf eine Temperatur von $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine 2.5 M *n*-BuLi-Lösung in Hexan (2.1 mL, 5.2 mmol, 24 Äq.) innerhalb einer Stunde hinzugegeben und anschließend auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt. THF wurde tropfenweise hinzugegeben bis eine weiß-pinke Suspension entstanden ist. Das Porphyrin (100 mg, 216 μmol , 1 Äq.) wurde in 43 mL THF (0.005 M) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Diese Lösung wurde zügig zum Aryllithium gegeben. Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. 5 mL einer 1:1 Wasser/THF-Mischung wurde hinzugefügt und nach 20 Minuten Rühren wurde DDQ (589 mg, 2.59 mmol, 12 Äq.) in 43 mL DCM (0.06 M) dazugegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde über Celite[®] filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/DCM, 10→20% DCM) gereinigt. Das Porphyrin II-129 (32 mg, 57 μmol , 26%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

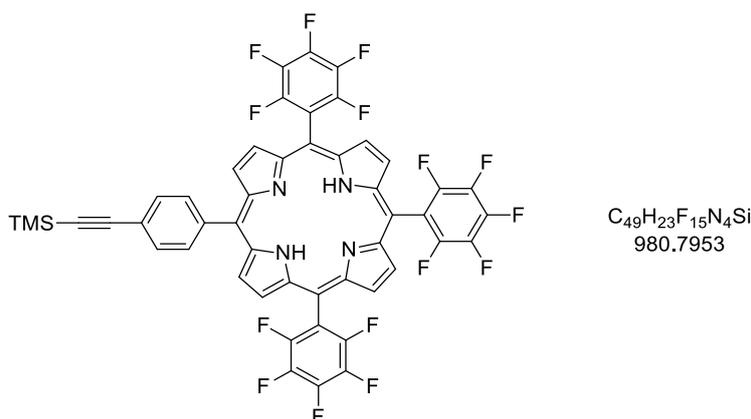
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 10.24 (s, 1H), 9.35 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 2H), 9.02 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 2H), 8.91 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 2H), 8.84 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 2H), 8.25 – 8.22 (m, 4H), 8.19 – 8.16 (m, 2H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.82 – 7.76 (m, 6H), 3.32 (s, 1H), -2.96 – -3.14 (m, 2H) [ppm]. **DC** (PE/DCM, 7:3): $R_f = 0.26$ [UV, Ninhydrin]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[91]

(5,5'-((Perfluorphenyl)methylen)bis(1*H*-pyrrol-5,2-diyl))bis((perfluorphenyl)methanon)
(II-132)^[95]



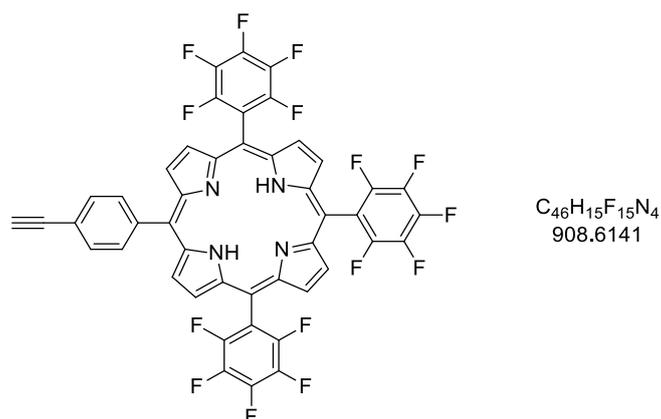
Dipyrromethan II-**123c** (3.12 g, 9.99 mmol, 1 Äq.) wurde in 77 mL abs. Toluol (0.13 M) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine 3 M Phenylmagnesiumbromid-Lösung (9.99 mL, 30.0 mmol, 3 Äq.), die mit 5 mL THF verdünnt wurde, über einen Zeitraum von 15 Minuten hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wurde für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Danach wurde Pentafluorbenzoylchlorid (2.88 mL, 20.0 mmol, 2 Äq.) innerhalb von 10 Minuten zugegeben und für weitere 15 Minuten gerührt. Es wurde erneut eine 3 M Phenylmagnesiumbromid-Lösung (5.0 mL, 15 mmol, 1.5 Äq.), verdünnt mit 2.5 mL THF, langsam hinzuge tropft und für 15 Minuten gerührt. Pentafluorbenzoylchlorid (1.4 mL, 10 mmol, 1 Äq.) wurde in einem Zeitraum von 15 Minuten hinzuge tropft und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf eisgekühlte gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung geschüttet, mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in wenig Ethylacetat gelöst. 40 mL Dichlormethan wurden langsam hinzuge tropft und die Lösung für 20 Minuten im Eisbad stehen gelassen. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit kaltem Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Dicarbonyl II-**132** (2.8 g, 4.0 mmol, 40%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.69 (s, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.04 – 6.01 (m, 2H) [ppm]. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -140.90 (dd, *J* = 23.7, 7.0 Hz, 2F), -142.40 – -142.57 (m, 4F), -152.90 (t, *J* = 22.1 Hz, 2F), -155.78 (t, *J* = 22.4 Hz, 1F), -160.73 – -160.95 (m, 4F), -162.33 (td, *J* = 23.2, 6.8 Hz, 2F) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[130]

Porphyrin II-134

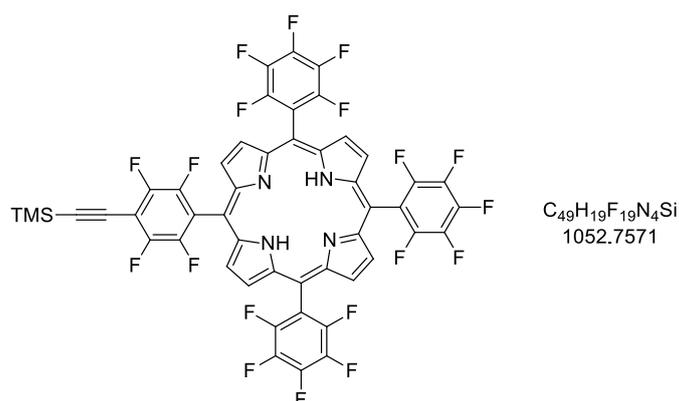
Das Dicarboxyl **II-132** (1.78 mg, 2.54 mmol, 1 Äq.) wurde in 85 mL THF (0.03 m) und 25 mL Methanol (0.1 m) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und Natriumborhydrid (4.81 g, 127 mmol, 50 Äq.) wurde portionsweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eisgekühlte gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzugefügt und für 10 Minuten gerührt. Die Mischung wurde mit eiskaltem Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Zu dieser Lösung wurde Dipyromethan **II-123b** (0.81 g, 2.5 mmol, 1 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 10 Minuten mit Argon entgast. Danach wurde TFA (0.05 mL, 0.6 mmol, 0.25 Äq.) zugegeben und nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur DDQ (1.7 g, 7.6 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt und eine weitere Stunde gerührt. 5 mL Triethylamin wurden dazugegeben, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/DCM, 8:2) gereinigt. Das Porphyrin **II-134** (72 mg, 73 μ mol, 3%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.07 – 8.77 (m, 8H), 8.27 – 8.12 (m, 2H), 8.06 – 7.88 (m, 2H), 0.42 (s, 9H), –2.81 (s, 2H) [ppm]. **^{19}F -NMR** (376 MHz, $CDCl_3$): δ = –136.59 (ddd, J = 54.7, 23.7, 8.4 Hz, 6F), –151.72 (dt, J = 28.3, 20.8 Hz, 3F), –161.23 – –162.24 (m, 6F) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[131]

Porphyrin II-135

Das Porphyrin **II-134** (41 mg, 42 μ mol, 1 Äq.) wurde in 4 mL THF (0.01 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und eine 1 M TBAF-Lösung in THF (0.1 mL, 0.1 mmol, 2.5 Äq.) dazugegeben. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/DCM, 0→30%) gereinigt. Das Porphyrin **II-135** (36 mg, 40 μ mol, 95%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.01 – 8.81 (m, 8H), 8.24 – 8.18 (m, 2H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), –2.81 (s, 2H) [ppm]. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = –136.59 (ddd, J = 52.8, 23.6, 8.3 Hz, F6), –151.22 – –152.14 (m, 3F), –161.16 – –161.92 (m, 6F) [ppm]. Die Verbindung ist literaturbekannt.^[132]

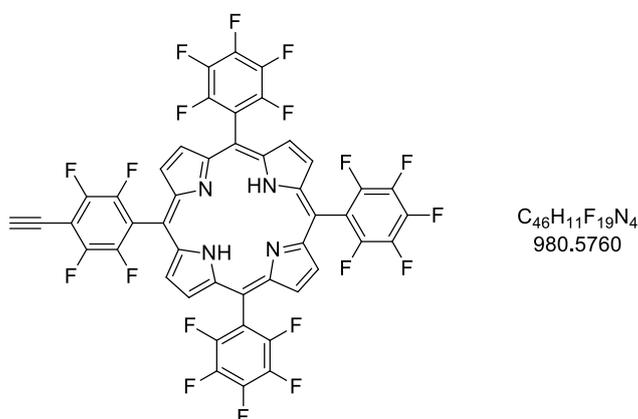
Porphyrin II-136

Das Dicarboxyl **II-132** (0.20 g, 0.29 mmol, 1 Äq.) wurde in 9.5 mL THF (0.03 M) und 3 mL Methanol (0.1 M) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und Natriumborhydrid (0.54 g, 14 mmol, 50 Äq.) wurde portionsweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eisgekühlte gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzugefügt und für 10 Minuten gerührt. Die Mischung wurde mit

eiskaltem Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Zu dieser Lösung wurde Dipyrromethan II-**123a** (0.11 g, 0.29 mmol, 1 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde dann für 10 Minuten mit Argon entgast. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.04 mL, 0.29 mmol, 1 Äq.) wurde dazugegeben und nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur DDQ (0.19 g, 0.86 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt und eine weitere Stunde gerührt. 1 mL Triethylamin wurden dazugegeben, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/DCM, 8:2) gereinigt. Das Porphyrin II-**136** (142 mg, 135 μmol , 47%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.97 - 8.86$ (m, 8H), 0.43 (s, 9H), -2.90 (s, 2H) [ppm]. **$^{19}\text{F-NMR}$** (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -136.31$ (dd, $J = 23.1, 12.4$ Hz, 2F), -136.40 - -136.60 (m, 6F), -137.67 (dd, $J = 23.3, 12.8$ Hz, 2F), -151.33 (td, $J = 20.8, 6.4$ Hz, 3F), -161.41 (td, $J = 23.0, 8.1$ Hz, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 1053 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): $m/z = 1053.1191$ [1053.1148 ber. für $\text{C}_{49}\text{H}_{20}\text{F}_{19}\text{N}_4\text{Si}$ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3320, 3108, 2955, 2926, 2855, 1516, 1495, 1477, 1251, 987, 918, 848, 803, 756$ [cm^{-1}].

Porphyrin II-137

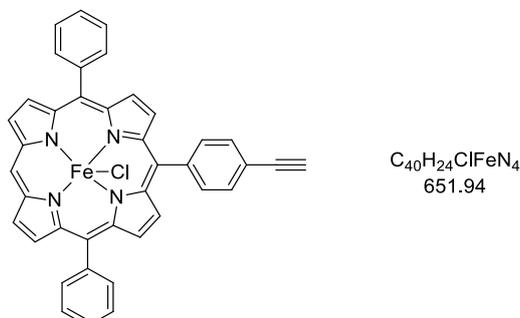


Das Porphyrin II-**136** (189 mg, 180 μmol , 1 Äq.) wurde in 18 mL THF (0.01 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und eine 1 M TBAF-Lösung in THF (0.27 mL, 0.27 mmol, 1.5 Äq.) dazugegeben. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/DCM, 0→30%) gereinigt. Das Porphyrin II-**137** (134 mg, 137 μmol , 76%) wurde als violetter Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.10 - 8.79$ (m, 8H), 3.92 (s, 1H), -2.89 (s, 2H) [ppm]. **$^{19}\text{F-NMR}$** (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -136.16$ (dd, $J = 23.0, 12.6$ Hz, 2F), -136.41 - -136.59 (m, 6F), -137.05 (dd, $J = 23.0, 12.6$ Hz, 2F), -151.28 (t, $J = 20.9$ Hz, 3F), -161.21 - -161.57 (m, 6F) [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 981 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): $m/z = 981.0753$ [981.0753

ber. für $C_{46}H_{11}F_{19}N_4$ ($M+H$)⁺. IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3316, 3099, 2925, 1650, 1517, 1498, 1479, 990, 917, 755$ [cm^{-1}].

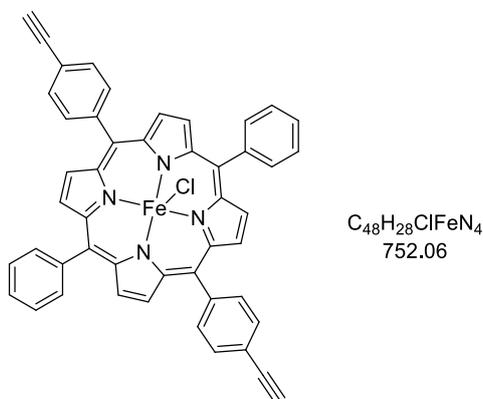
Eisenporphyrin II-101j



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin II-129 (32 mg, 57 μ mol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin II-101j (30 mg, 46 μ mol, 81%) als schwarzgrüner Feststoff erhalten.

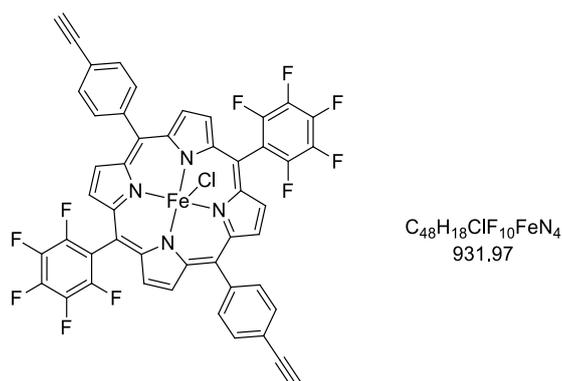
HRMS (ESI): $m/z = 616.1155$ [616.1350 ber. für $C_{40}H_{24}FeN_4$ ($M-Cl$)⁺]. Die Verbindung ist literaturbekannt.^[133]

Eisenporphyrin II-101k



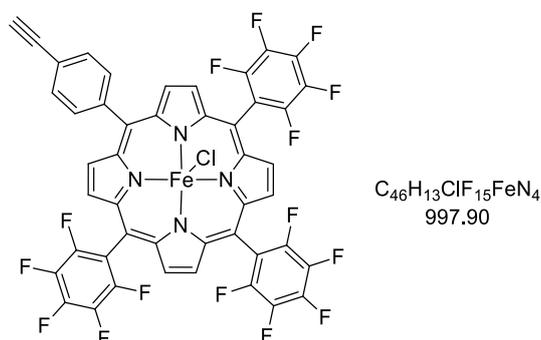
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin II-125b (90 mg, 0.14 mmol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin II-101k (100 mg, 0.13 mmol, 98%) als schwarzgrüner Feststoff erhalten.

HRMS (ESI): $m/z = 774.1244$ [774.1245 ber. für $C_{48}H_{28}ClFeN_4Na$ ($M+Na$)⁺]. IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3287, 3107, 3028, 2921, 2851, 1680, 1487, 1335, 1261, 1072, 996, 800, 733, 699$ [cm^{-1}]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[134]

Eisenporphyrin II-1011

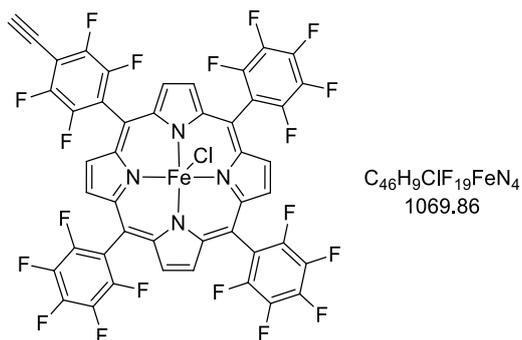
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin II-**134c** (35 mg, 42 μ mol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin II-**1011** (32 mg, 34 μ mol, 81%) als schwarzgrüner Feststoff erhalten.

HRMS (ESI): $m/z = 895.9657$ [896.0716 ber. für $C_{48}H_{18}F_{10}FeN_4$ (M-Cl)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3298, 2954, 2922, 2852, 1719, 1517, 1493, 986, 936, 806, 735$ [cm^{-1}].

Eisenporphyrin II-101m

Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin II-**135** (36 mg, 40 μ mol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin II-**101m** (36 mg, 36 μ mol, 90%) als schwarzgrüner Feststoff erhalten.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 962 (100) [(M-Cl)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3303, 3099, 2925, 2856, 1683, 1520, 1496, 988, 940, 761$ [cm^{-1}].

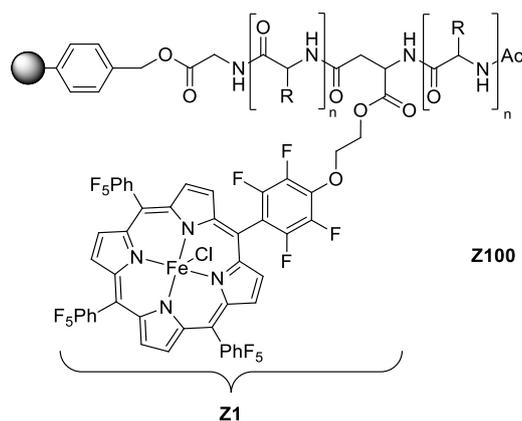
Eisenporphyrin II-101n

Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **F** wurde, ausgehend von Porphyrin II-**137** (125 mg, 128 μ mol, 1 Äq.), das Eisenporphyrin II-**101n** (113 mg, 106 μ mol, 83%) als schwarzgrüner Feststoff erhalten.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 1034 (100) [(M-Cl)⁺]. **HRMS** (ESI): m/z = 1091.9083 [1091.9455 ber. für $C_{46}H_9ClF_{19}FeN_4Na$ (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3302, 3104, 2921, 2853, 1650, 1478, 1335, 1080, 984, 935, 758 [cm^{-1}].

Synthese der Peptidbibliothek Z100:

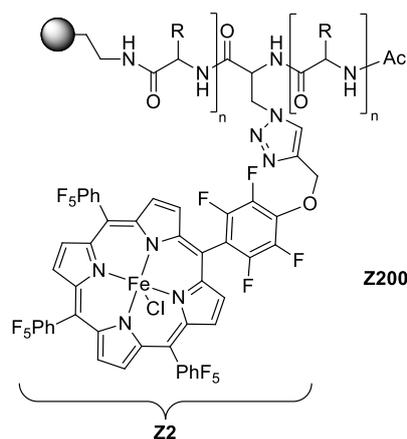
Nach allgemeiner Synthesevorschrift **E** wurden, ausgehend vom *Merrifield*-Boc-Glycin-Harz (50 mg, 100 μ mol, 2 mmol/g), die immobilisierten Peptide **Z101-Z122** hergestellt.

Tab. 35: Immobilisierte Porphyrinpeptide **Z101-Z122**.

Eintrag	Katalysator	Peptidsequenz C→N	Molmasse des Peptids [g/mol]	Theoretische Beladung [mmol/g]
1	Z101	AAAAAZ1	1617.42	0.41
2	Z102	AAAZ1AA	1617.42	0.41
3	Z103	Z1AAAAA	1617.42	0.41
4	Z104	VPFAZ1HD	1943.77	0.36
5	Z105	VZ1PQDT	1817.61	0.38
6	Z106	HVFTZ1	1761.59	0.39
7	Z107	Z1FVHQTT	1975.81	0.36
8	Z108	Z1TPDFDF	1984.77	0.36
9	Z109	Z1AVTFD	1795.6	0.38
10	Z110	Z1QAHP	1832.63	0.38
11	Z111	Z1DAQHTF	1961.74	0.36
12	Z112	FAQQZ1DK	1994.81	0.36
13	Z113	ADFTZ1QF	1986.79	0.36
14	Z114	TQAPZ1FF	1968.82	0.36
15	Z115	AAAAAZ1A	1688.5	0.40
16	Z116	KPQPFZ1D	1989.84	0.36
17	Z117	QVFTLZ1F	2012.91	0.36
18	Z118	PHVKAZ1P	1910.78	0.37
19	Z119	AVTDPZ1H	1897.7	0.37
20	Z120	QAKHQZ1V	1968.82	0.36
21	Z121	VLLDTZ1T	1919.78	0.37
22	Z122	FQKLKZ1P	2018.96	0.35

Synthese der Peptidbibliothek Z200:

Nach allgemeiner Synthesevorschrift **E** wurden, ausgehend vom Aminoethyl-Polystyrol-Harz (100 mg, 118 mmol, 1.18 mmol/g), die immobilisierten Peptide **Z201-Z128** hergestellt.

Tab. 36: Immobilisierte Porphyrinpeptide **Z201-Z228**.

Eintrag	Katalysator	Peptidsequenz C→N	Molmasse des Peptids [g/mol]	Theoretische Beladung [mmol/g]
1	Z201	Z2 -Fmoc	1435.22	0.45
2	Z202	AAAA Z2	1539.13	0.43
3	Z203	AA Z2 AA	1539.13	0.43
4	Z204	Z2 AAAA	1539.13	0.43
5	Z205	Z2 ALTHVHF	2060.85	0.35
6	Z206	Z2 HQFLDHT	2133.90	0.34
7	Z207	Z2 VFATHHDFQH	2475.22	0.31
8	Z208	ADHV Z2 LHTHQF	2441.21	0.31
9	Z209	LFV Z2 QFHATDT	2415.20	0.31
10	Z210	VLP Z2 DFHADQTH	2498.28	0.30
11	Z211	TTAH Z2 PHQVDHL	2474.26	0.31
12	Z212	QVVH Z2 PQQDTLF	2530.40	0.30
13	Z213	VLDPQVTA Z2 HTHTFP	2763.64	0.28
14	Z214	DVT Z2 FFAPHTQQHAPV	2895.72	0.27
15	Z215	HDDTLQPPHLADF Z2 TQAFQH	3340.11	0.24
16	Z216	APDTLLF Z2 VTQHHPDVQQT	3349.25	0.24
17	Z217	VDLH Z2 PPFHQQFD	2680.56	0.29
18	Z218	THLA Z2 FADHHPHQ	2629.38	0.29
19	Z219	HFAT Z2 HHDAQLPT	2593.34	0.29
20	Z220	QPDD Z2 PDAQHTAH	2532.20	0.30
21	Z22	Z2 VQHAHQDTD	2286.96	0.32
22	Z222	Z2 AHDVTDQHH	2295.97	0.32
23	Z223	Z2 PQLDHQTHD	2180.94	0.34
24	Z224	LFV Z2 QFHATDT	2415.20	0.31
25	Z225	AVA Z2 PLTFHDQ	2317.09	0.32
26	Z226	ALV Z2 LDDHTHP	2336.14	0.32
27	Z227	VVA Z2 VTHPDDF	2350.19	0.32
28	Z228	LAA Z2 QDQFPTH	2346.09	0.32

3.4 Metallporphyrin-katalysierte Epoxidierung

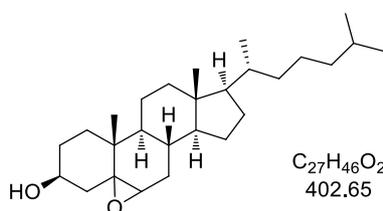
Allgemeine Synthesevorschrift G zur Epoxidierung mit PIDA:

Das Alken (1 Äq.) wurde in DCM (0.05 M) gelöst und Wasser (3 Äq.) und der Katalysator (1 mol%) hinzugefügt. PIDA (1.3 Äq.) wurde hinzugegeben und für 15 Minuten bis 5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Synthesevorschrift H zur Epoxidierung mit immobilisierten Porphyrinen:

Das immobilisierte Porphyrin-Peptid (0.01 Äq.) wurde für 15 Minuten in DCM/MeCN aufgequollen und anschließend mehrmals mit DCM gewaschen. Das Alken (1 Äq.) wurde in DCM (0.05 M) gelöst und Wasser (3 Äq.) und der Katalysator (1 mol%) hinzugefügt. PIDA (1.3 Äq.) wurde hinzugegeben und für 15 Minuten bis 5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der gesamte Rückstand wurde in CDCl₃ gelöst und ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

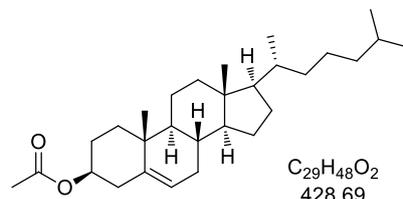
(3*S*,6*aS*,6*bS*,9*R*,9*aR*,11*aS*,11*bR*)-9*a*,11*b*-Dimethyl-9-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)hexadeca-hydrocyclopenta[1,2]phenanthro[8*a*,9*b*]oxiren-3-ol (II-139)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **G** wurde, ausgehend von Cholesterol (100 mg, 259 μ mol, 1 Äq.) und mit Eisenporphyrin **Z101**, das Epoxid **II-139** (79 mg, 0.20 mmol, 76%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 10 \rightarrow 30% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten. Das Produkt lag als α/β -Isomerengemisch vor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 – 3.83 (m, 1H, α) und 3.75 – 3.63 (m, 1H, β), 3.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H, β) und 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H, α), 2.13 – 0.97 (m, 29H), 1.06 (s, 3H, β), 1.00 (s, 3H, α) 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.64 (s, 3H, β) und 0.61 (s, 3H, α) [ppm]. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 69.4, 68.7, 65.7, 63.7, 62.9, 59.3, 57.0, 56.4, 56.0, 55.7, 51.4, 51.2, 51.2, 42.6, 42.2, 42.2, 40.4, 39.9, 39.8, 39.3, 37.2, 34.9, 32.6, 32.4, 31.9, 31.1, 31.1, 29.9, 29.8, 28.8, 28.7, 25.4, 24.3, 24.1, 22.0, 21.2, 21.1, 20.6, 19.0, 17.0, 15.9, 12.2, 12.1, 11.9 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[135]

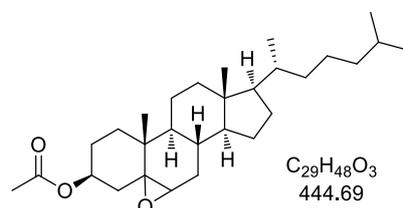
(3*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*R*,17*R*)-10,13,17-Trimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)hexadecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-ylacetat (II-141)^[136]



Cholesterol (2.0 g, 5.2 mmol, 1 Äq.) wurde in 40 mL THF (0.13 m) gelöst und Acetanhydrid (0.98 mL, 10.4 mmol, 2 Äq.) und DMAP (0.31 mg, 2.6 mmol, 0.5 Äq.) wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden gerührt, anschließend auf 100 mL Wasser gegeben und für 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Dann wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Cholesterolacetat II-141 (2.13 g, 4.96 mmol, 96%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

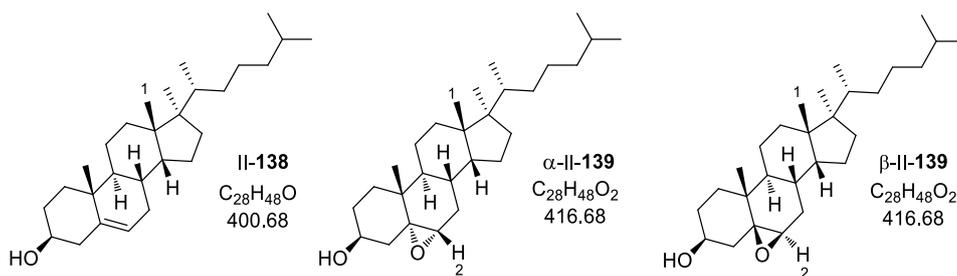
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.40 – 5.32 (m, 1H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 3H), 1.68 – 1.38 (m, 8H), 1.40 – 0.94 (m, 14H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 6H), 0.67 (s, 3H) [ppm].
¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.6, 139.8, 122.8, 74.1, 56.9, 56.3, 50.2, 42.5, 39.9, 39.7, 38.3, 37.2, 36.7, 36.3, 35.9, 32.1, 32.0, 28.4, 28.2, 27.9, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.6, 21.2, 19.5, 18.9, 12.0 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[136]

(3*S*,6*aS*,6*bR*,9*R*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-9,9*a*,11*b*-trimethyl-9-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)hexadecahydrocyclopenta[1,2]phenanthro[8*a*,9-*b*]oxiren-3-ylacetat (II-142)



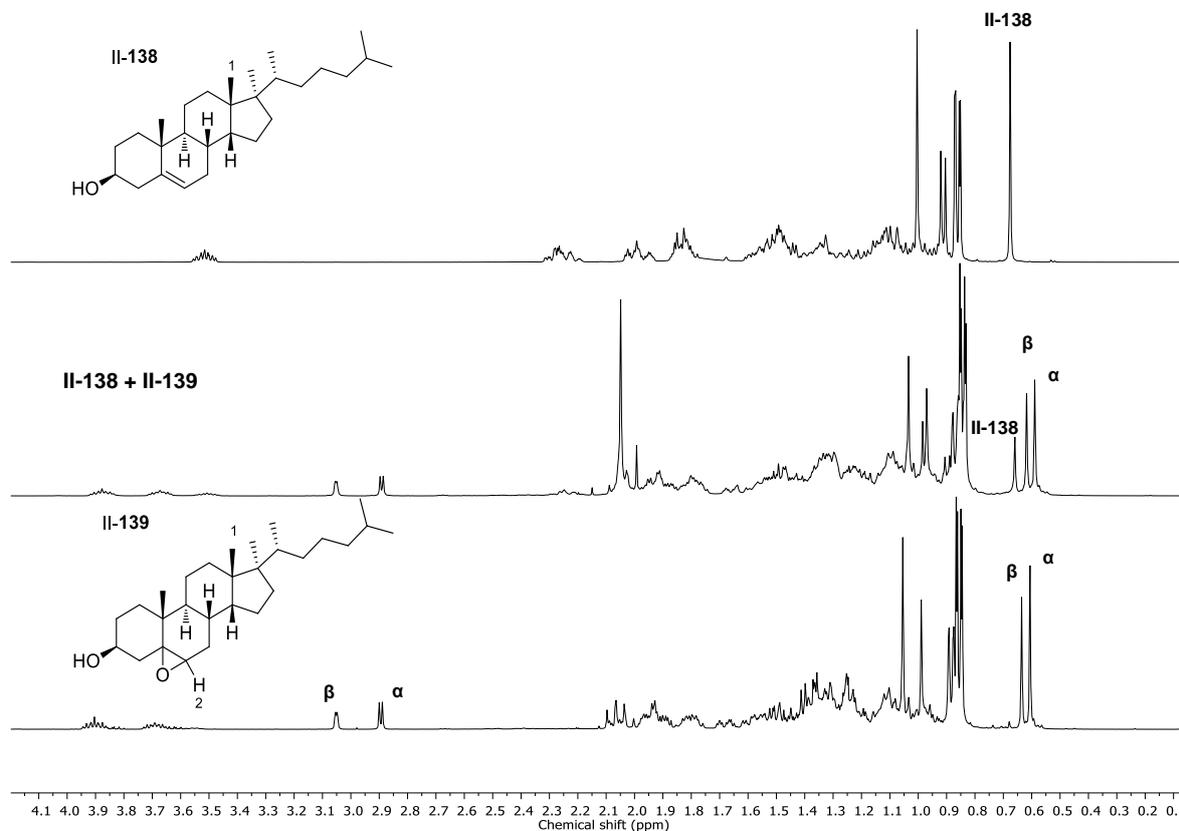
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **G** wurde, ausgehend von Cholesterolacetat II-141 (50 mg, 0.12 mmol, 1 Äq.) und mit Eisenporphyrin II-101e, das Epoxid II-142 (43 mg, 0.10 mmol, 83%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 10→20% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten. Das Produkt lag als α/β -Isomerengemisch vor.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.95 (tt, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H, α) und 4.77 (ddt, *J* = 11.9, 9.8, 4.8 Hz, 1H, β), 3.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, β) und 2.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, α), 2.21 – 0.92 (m, 31H), 2.03 (s, 3H, α) und 2.01 (s, 3H, β), 1.07 (s, 3H, β) und 1.00 (s, 3H, α), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H, α) und 0.61 (s, 3H, β) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.6, 170.3, 71.5, 71.5, 65.3, 63.7, 62.6, 59.3, 56.9, 56.4, 56.0, 51.1, 42.6, 42.5, 42.4, 39.9, 39.6, 39.5, 38.2, 36.8, 36.3, 35.9, 35.9, 35.2, 35.1, 32.6, 32.3, 30.0, 29.9, 28.9, 28.3, 28.2, 28.1, 27.4, 27.4, 24.3, 24.2, 24.0, 24.0, 22.9, 22.7, 22.1, 21.5, 21.4, 20.7, 18.8, 18.8, 17.2, 16.0, 12.0, 11.9 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[137]

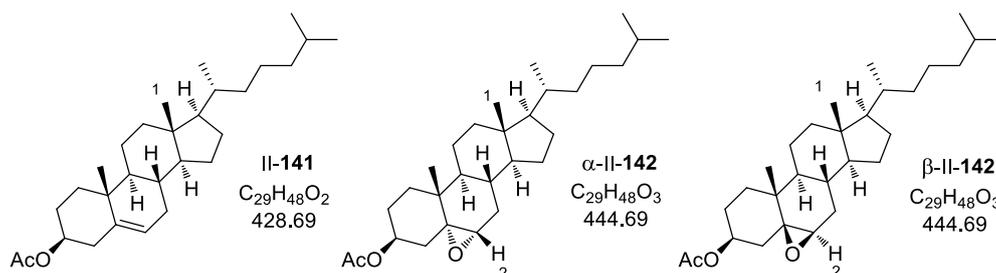
Epoxidierung von Cholesterol (II-138):

Die Epoxidierungen wurden nach allgemeiner Synthesevorschrift **H**, ausgehend von Cholesterol **II-138** (50 mg, 129 μ mol, 1 Äq.), durchgeführt. Die Unterscheidung der α / β -Epoide erfolgte mit Hilfe von publizierten NMR-Daten.^[135] Die Produktverhältnisse wurden mittels 1H -NMR-Spektroskopie mit folgenden Signalen bestimmt:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): Verbindung **II-138**: 0.66 (s, 3H, H-1); Verbindung α -II-139: 2.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-2), 0.59 (s, 3H, H-1); Verbindung β -II-139: 3.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-2), 0.62 (s, 3H, H-1).

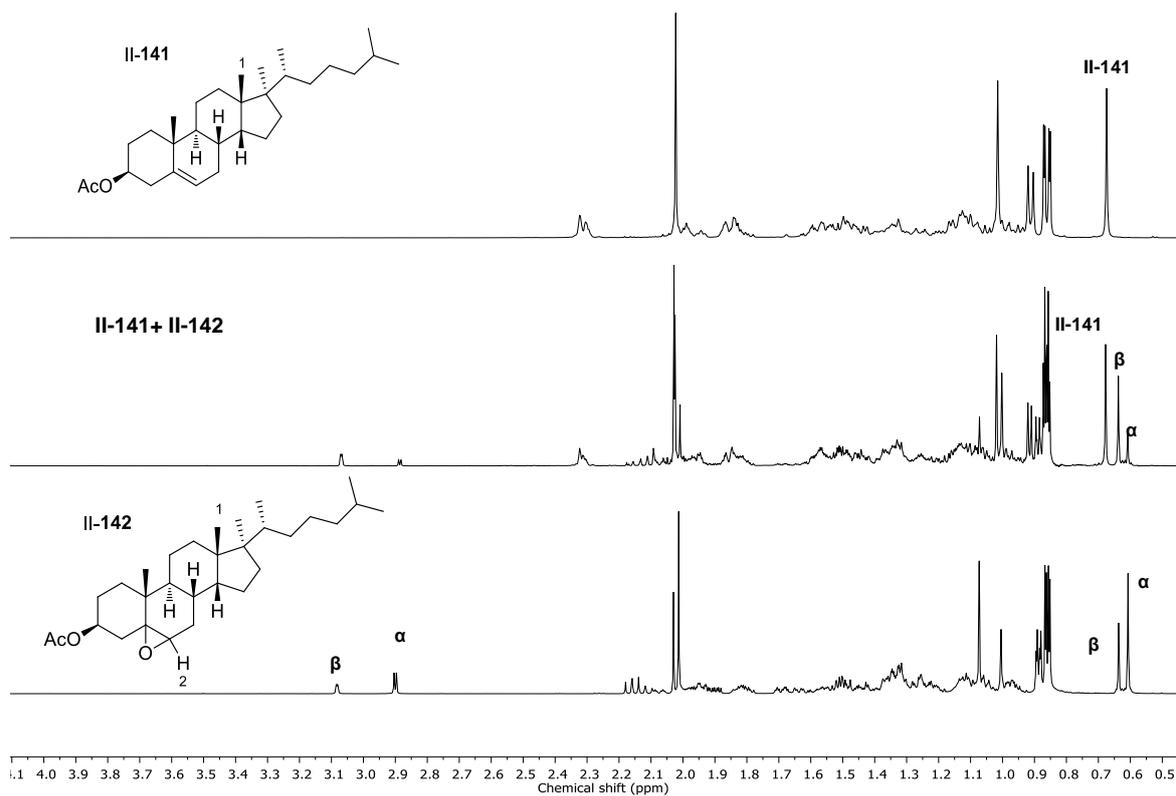


Epoxidierung von Cholesterolactetat II-141:

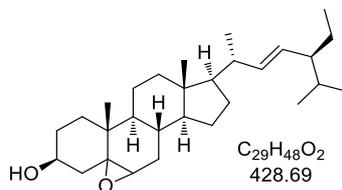


Die Epoxidierungen wurden nach allgemeiner Synthesevorschrift **H**, ausgehend von Cholesterolacetat II-141 (50 mg, 0.12 mmol, 1 Äq.), durchgeführt. Die Produktverhältnisse wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit folgenden Signalen bestimmt:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) : Verbindung II-141: 0.67 (s, 3H, H-1); Verbindung α -II-142: 2.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-2), 0.61 (s, 3H, H-1); Verbindung β -II-142: 3.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-2), 0.64 (s, 3H, H-1).



(3*S*,6*aS*,6*bS*,9*R*,9*aR*,11*aS*,11*bR*)-9-((2*R*,5*S*,*E*)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-9*a*,11*b*-dimethylhexadecahydrocyclopenta[1,2]phenanthro[8*a*,9*b*]oxiren-3-ol (II-152)



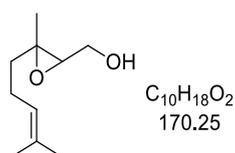
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **G** wurde, ausgehend von Stigmasterol II-151 (100 mg, 0.242 mmol, 1 Äq.), das Epoxid II-152 (73 mg, 0.17 mmol, 70%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 10→40% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten. Das Produkt lag als α / β -Isomerengemisch vor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.14 (dd, J = 15.2, 8.5 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 15.2, 8.6 Hz, 1H), 3.91 (tt, J = 10.9, 4.8 Hz, 1H, α) und 3.70 (tt, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H, β), 3.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H, β) und 2.90 (d, J = 4.3 Hz, 1H, α), 2.12 – 0.96 (m, 32H), 0.87 – 0.77 (m, 9H), 0.66 (s, 3H, β) und 0.63 (s, 3H, α) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.4, 129.5, 69.6, 68.9, 65.8, 63.8, 59.4, 57.1, 56.5, 56.2, 55.8, 51.5, 51.4, 51.4, 42.8, 42.4, 42.4, 40.6, 40.1, 39.9, 39.5, 35.1, 32.8, 32.6, 32.0, 31.3, 31.2, 30.1, 29.9, 29.0, 28.9, 25.5, 24.4, 24.3, 22.2, 21.3, 21.2, 20.8, 19.1, 17.2, 16.1, 12.4, 12.2, 12.1 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[138]

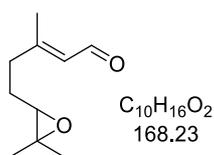
Epoxidierung von Geraniol (II-153)

Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **G** wurden, ausgehend von Geraniol II-153 (200 mg, 1.30 mmol, 1 Äq.) und mit Eisenporphyrin **Z201** (1 Äq.), nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→20% EtOAc) das Epoxid II-154 (31 mg, 0.18 mmol, 14%), der Aldehyd II-155 (11 mg, 65 μ mol, 3%), und das Epoxid II-156 (77 mg, 0.45 mmol, 35%) als farblose Öle erhalten.

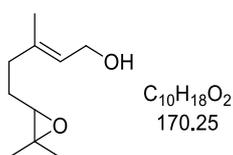
(3-Methyl-3-(4-methylpent-3-en-1-yl)oxiran-2-yl)methanol (II-154)



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.08 (tdq, J = 7.3, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 6.7, 4.3 Hz, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.47 (ddd, J = 13.7, 9.2, 7.3 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[140]

(E)-5-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-enal (II-155)

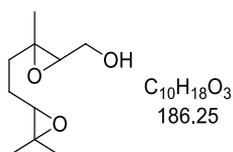
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 1H), 2.47 – 2.27 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[140]

(E)-5-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-en-1-ol (II-156)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.45 (ddq, *J* = 6.9, 5.5, 1.3 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[140]

(3-(2-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)ethyl)-3-methyloxiran-2-yl)methanol (II-157)

Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **G** wurde, ausgehend von Geraniol **II-153** (200 mg, 1.30 mmol, 1 Äq.) und mit Eisenporphyrin **Z201** (3 Äq.), nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→30% EtOAc) das Diepoxid **II-157** (11 mg, 60 μmol, 5%) als farbloses Öl erhalten. Das Produkt lag als Diastereomerenmisch vor.

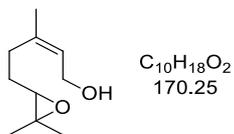


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.02 – 2.96 (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 2H), 1.67 – 1.49 (m, 2H), 1.32 (s, 3H, min.) und 1.31 (s, 3H, maj.), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H, maj.) und 1.26 (s, 3H, min.) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[140]

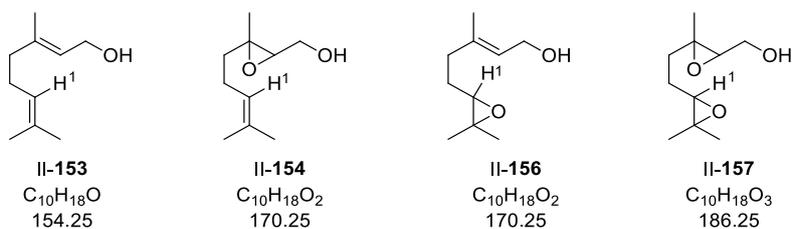
(Z)-5-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-en-1-ol (II-160)

Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **G** wurden, ausgehend von Nerol (**II-158**) (200 mg, 1.30 mmol, 1 Äq.) und mit *m*-CPBA (1 Äq.), das Epoxid **II-159** (57 mg, 0.33 mmol, 26%), das Epoxid **II-160** (75 mg, 0.44 mmol, 34%) und das Diepoxid **II-161** (22 mg, 0.12 mmol, 9%) nach

säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→20% EtOAc) als farblose Öle erhalten.

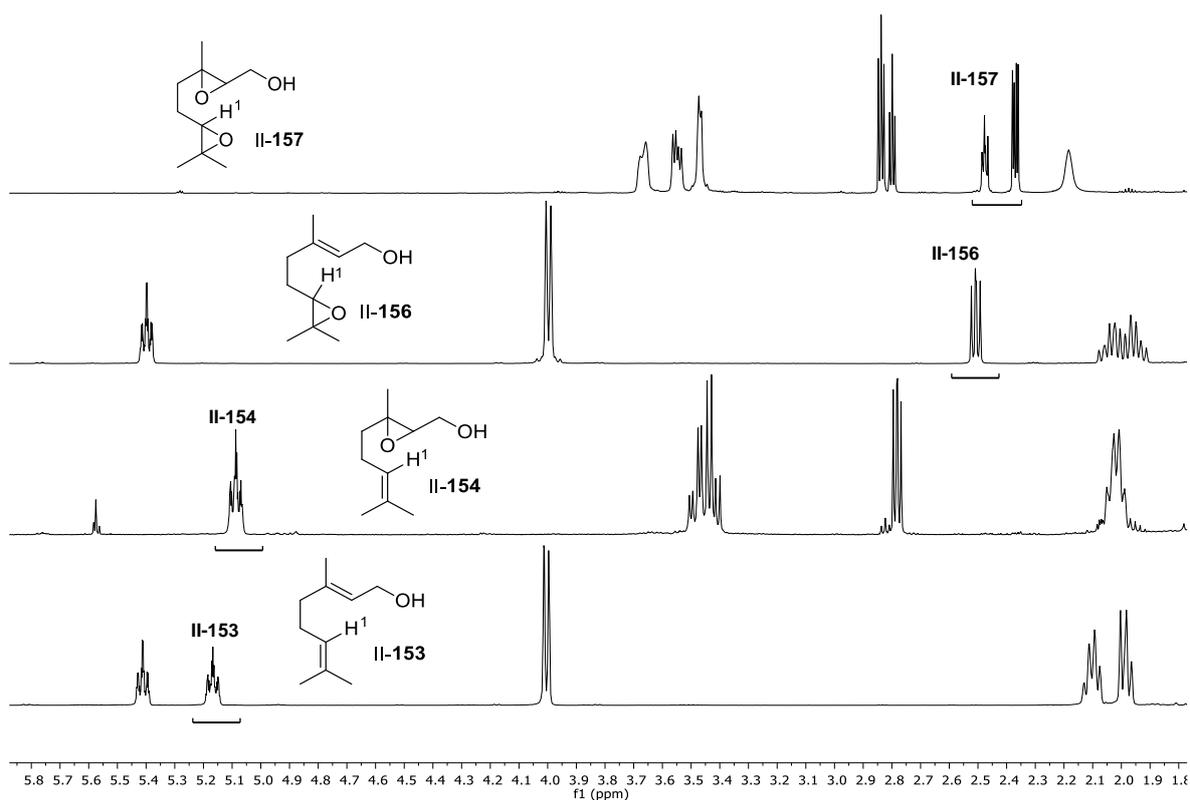


1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 2H), 1.78 – 1.74 (m, 3H), 1.73 – 1.53 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[140]

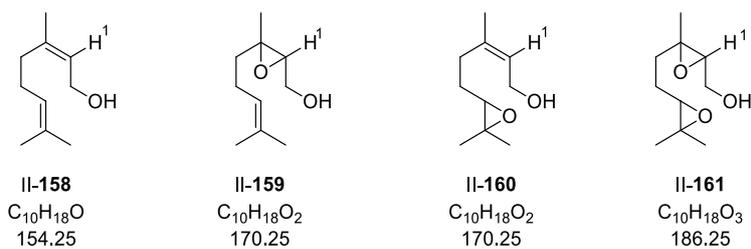
Epoxidierung von Geraniol (II-153):

Die Epoxidierungen wurden nach allgemeiner Synthesevorschrift **H**, ausgehend von Geraniol (II-153) (50 mg, 0.32 mmol, 1 Äq.), durchgeführt. Die Produktverhältnisse wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit folgenden Signalen bestimmt:

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): Verbindung II-153: 5.20 – 5.13 (m, 1H, H-1); Verbindung II-154: 5.12 – 5.05 (m, 1H, H-1); Verbindung II-156: 2.51 (dd, *J* = 6.8, 5.5 Hz, 1H, H-1); Verbindung II-157: 2.50 – 2.45 (m, 1H, H-1) und 2.37 (dd, *J* = 8.2, 3.7 Hz, 1H, H-1).

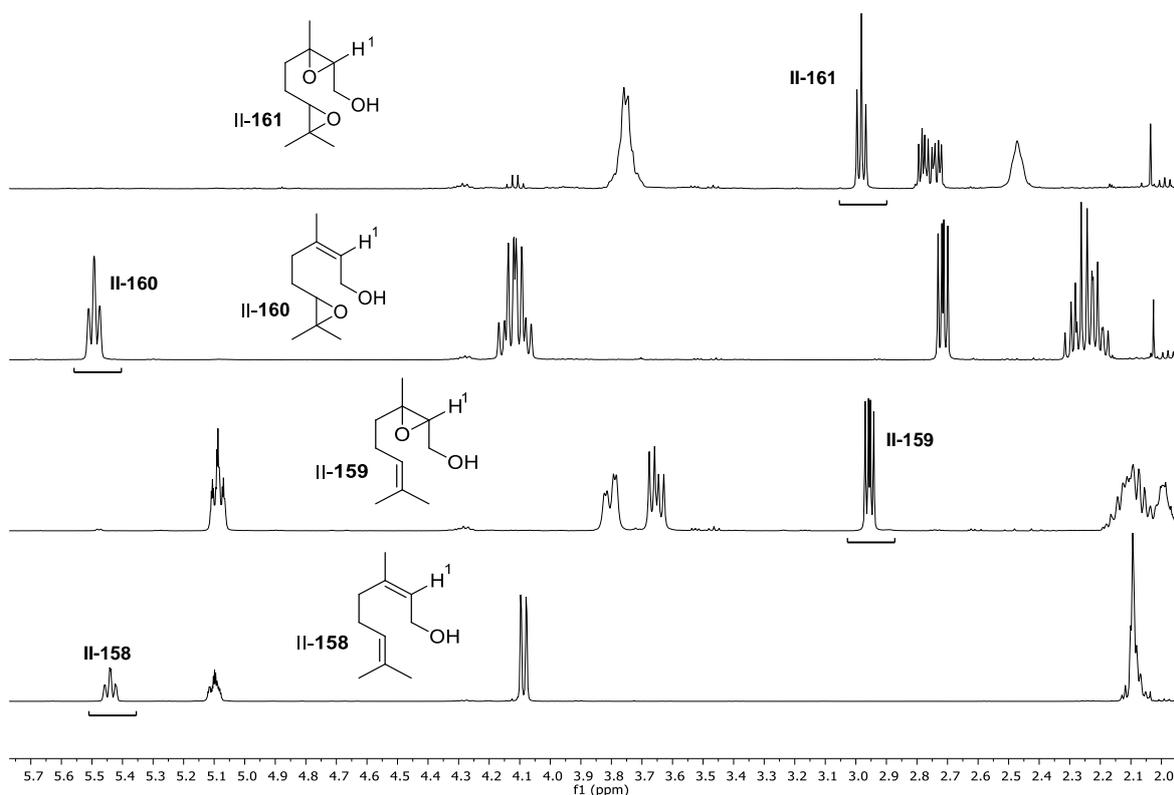


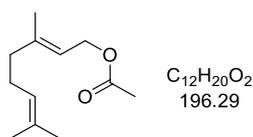
Epoxidierung von Nerol (II-158):



Die Epoxidierungen wurden nach allgemeiner Synthesevorschrift **H**, ausgehend von Nerol (II-158) (50 mg, 0.32 mmol, 1 Äq.), durchgeführt. Die Produktverhältnisse wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit folgenden Signalen bestimmt:

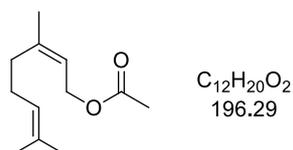
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Verbindung II-158: 5.44 (td, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H, H-1); Verbindung II-159: 2.96 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H, H-1); Verbindung II-160: 5.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-1); Verbindung II-161: 2.98 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-1).



(E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl acetat (II-162)

Geraniol (1.00 g, 6.48 mmol, 1 Äq.) wurde in 5.9 mL DCM (1.1 M) vorgelegt, DMAP (40 mg, 0.32 mmol, 0.05 Äq.) und Acetanhydrid (1.2 mL, 13 mmol, 2 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre hinzugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2 mL Methanol hinzugefügt und eine weitere Stunde gerührt. Dann wurden 15 mL Hexan dazugegeben und die organische Phase mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Acetat **II-162** (1.22 g, 6.20 mmol, 96%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.36 – 5.31 (m, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.73 – 1.67 (m, 3H), 1.68 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.2, 142.4, 132.0, 123.9, 118.4, 61.5, 39.7, 26.5, 25.8, 21.2, 17.8, 16.6 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[140]

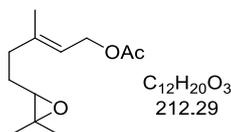
(Z)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl acetat (II-163)

Nerol (2.00 g, 12.9 mmol, 1 Äq.) wurde in 12 mL DCM (1.1 M) vorgelegt, DMAP (79 mg, 0.65 mmol, 0.05 Äq.) und Acetanhydrid (2.5 mL, 26 mmol, 2 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre hinzugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2 mL Methanol hinzugefügt und eine weitere Stunde gerührt. Dann wurden 15 mL Hexan zugegeben und die organische Phase mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Acetat **II-163** (2.43 g, 12.4 mmol, 95%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.38 – 5.32 (m, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 1H), 4.57 – 4.52 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.76 (q, J = 1.0 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 1.4 Hz, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.2, 142.7, 132.3, 123.7, 119.3, 61.2,

32.3, 26.8, 25.8, 23.6, 21.2, 17.8 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[140]

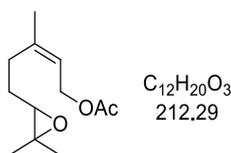
(E)-5-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-en-1-yl acetat (II-164)



Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **G** wurde, ausgehend von Geraniolacetat II-**162** (100 mg, 510 μmol , 1 Äq.) und mit Eisenporphyrin II-**101e**, das Epoxid II-**164** (85 mg, 0.40 mmol, 79%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 0 \rightarrow 20% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten.

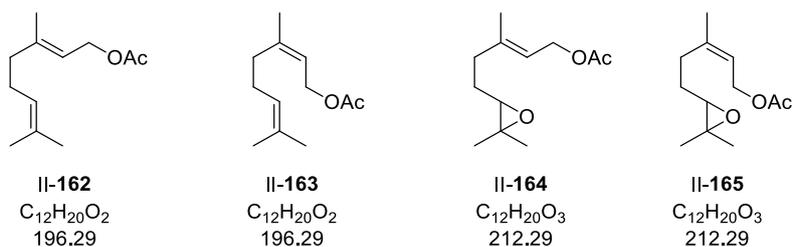
¹H-NMR (400 MHz, Toluol): δ = 5.32 (tq, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.05 – 1.83 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.50 – 1.35 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 176.4, 141.4, 119.1, 64.1, 61.4, 58.6, 36.3, 27.2, 25.0, 21.2, 18.9, 16.6 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[141]

(Z)-5-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-en-1-yl acetat (II-165)



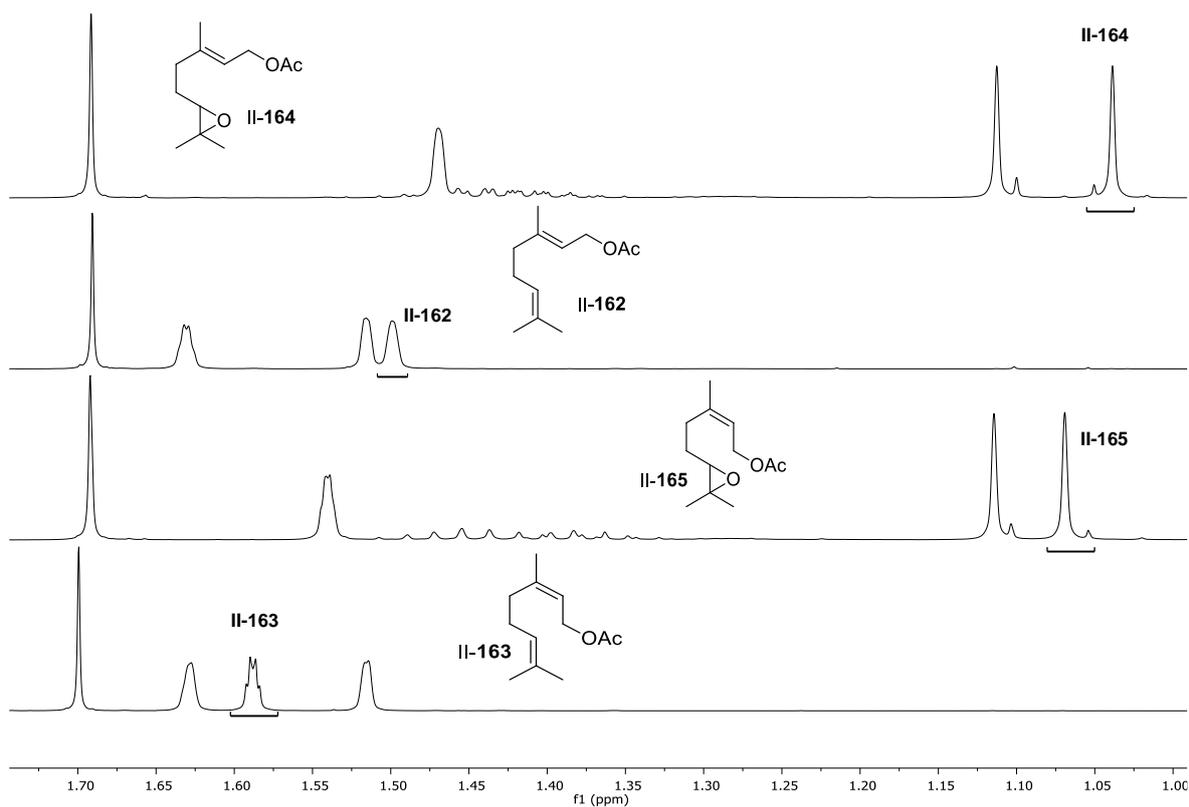
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **G** wurde, ausgehend von Nerolacetat II-**163** (100 mg, 510 μmol , 1 Äq.) und mit Eisenporphyrin II-**101e**, das Epoxid II-**165** (76 mg, 0.36 mmol, 70%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 0 \rightarrow 20% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten.

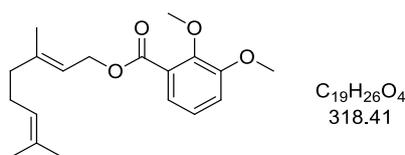
¹H-NMR (400 MHz, Toluol): δ = 5.36 – 5.29 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.54 (q, J = 1.1 Hz, 3H), 1.51 – 1.33 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 141.8, 119.9, 63.9, 61.0, 58.6, 28.9, 27.6, 24.9, 23.5, 21.1, 18.8 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[142]

Epoxidierung von Geraniolacetat II-162 und Nerolacetat II-163:

Die Epoxidierungen wurden nach allgemeiner Synthesevorschrift **H**, ausgehend von Geraniolacetat **II-152** (50 mg, 0.25 μ mol, 1 \AA q.) und Nerolacetat **II-163** (50 mg, 0.25 μ mol, 1 \AA q.), durchgeführt. Die Produktverhältnisse wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit folgenden Signalen bestimmt:

¹H-NMR (400 MHz, Toluol): Verbindung **II-162**: 1.50 (s, 3H, CH₃); Verbindung **II-163**: 1.60 – 1.58 (m, 3H, CH₃); Verbindung **II-164**: 1.04 (s, 3H, CH₃); Verbindung **II-165**: 1.07 (s, 3H, CH₃).



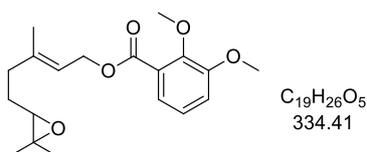
(E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl-2,3-dimethoxybenzoat (II-166)

Geraniol (1.00 g, 6.22 mmol, 1 Äq.) wurde zu einer eisgekühlten Lösung von Dimethoxybenzoesäure (1.25 g, 6.85 mmol, 1.1 Äq.) in 12 mL DCM (0.5 M) und 1.5 mL THF (4 M) hinzugegeben. DCC (1.41 g, 6.85 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (0.15 g, 1.2 mmol, 0.2 Äq.) wurden hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt, für 12 Stunden gerührt und dann über Celite® filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch (CH/EtOAc, 9:1) gereinigt. Der Ester **II-166** (1.67 g, 5.24 mmol, 84%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.47 – 5.41 (m, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 2H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.62 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ = 166.0, 153.3, 148.8, 142.1, 131.4, 126.4, 123.5, 123.5, 121.9, 118.2, 115.5, 61.6, 61.1, 55.8, 39.3, 26.1, 25.4, 17.4, 16.2 [ppm]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 341.1724 [341.1723 ber. für C₁₉H₂₆NaO₄ (M+Na)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3487, 3083, 2972, 2937, 2839, 1714, 1582, 1478, 1260, 1052, 1001, 723 [cm⁻¹].

Epoxidierung von II-166:

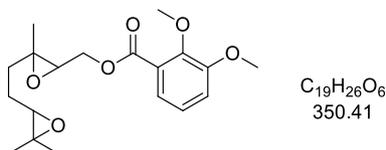
Nach allgemeiner Versuchsvorschrift **G** wurden, ausgehend von Geraniolacetat **II-166** (100 mg, 0.314 mmol, 1 Äq.) und mit Eisenporphyrin **Z207**, das Epoxid **II-167** (38 mg, 0.11 mmol, 36%) und das Diepoxid **II-168** (10 mg, 30 μmol, 10%) nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→20% EtOAc) als farblose Öle erhalten.

(E)-5-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3-methylpent-2-en-1-yl-2,3-dimethoxybenzoat (II-167)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 (dd, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 5.52 (tp, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 3H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.5, 153.7, 149.2, 141.6, 126.6, 123.9, 122.3, 119.1,

115.9, 64.0, 61.9, 61.6, 58.5, 56.2, 36.4, 27.3, 25.0, 18.9, 16.7 [ppm]. **HRMS** (ESI): $m/z = 357.1679$ [357.1672 ber. für $C_{19}H_{26}NaO_5$ ($M+Na$)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3073, 2960, 2934, 2839, 1723, 1582, 1478, 1259, 1052, 1004, 753$ [cm^{-1}].

(3-(2-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)ethyl)-3-methyloxiran-2-yl)methyl-2,3-dimethoxybenzoat (II-168)

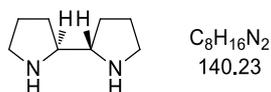


Das Diepoxid wurde als Diastereomerenmischung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.34$ (dt, $J = 6.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 1.76 – 1.57 (m, 4H), 1.39 (s, 3H, min.) und 1.37 (s, 3H, maj.), 1.29 (s, 3H, maj.) und 1.29 (s, 3H, min.), 1.27 (s, 3H, maj.) und 1.26 (s, 3H, min.) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 166.1, 153.7, 149.4, 125.8, 125.8, 124.0, 123.9, 122.5, 122.4, 116.3, 63.9, 63.9, 63.8, 61.7, 60.4, 60.3, 60.0, 59.6, 58.6, 58.5, 56.2, 35.3, 35.0, 24.9, 24.9, 24.7, 24.6, 18.8, 18.8, 17.1, 16.9$ [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 718 (24), 368 (69), 351 (100) [$M+H$]⁺. **HRMS** (ESI): $m/z = 373.1621$ [373.1622 ber. für $C_{19}H_{26}NaO_6$ ($M+Na$)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3083, 2961, 2932, 1726, 150, 1281, 1053, 753$ [cm^{-1}].

3.5 Synthese von Eisenbispyrrolidinen

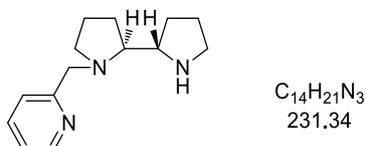
(2*S*,2'*S*)-2,2'-Bipyrrolidin ((*S,S*)-II-175)^[99]



KOH (14.7 g, 262 mmol, 13 Äq.) wurde zu einer Lösung des Tartratsalzes (*S,S*)-II-178 (6.93 g, 20.1 mmol, 1 Äq.) in 11 mL Wasser (1.8 m) bei einer Temperatur von 0 °C gegeben und für zehn Minuten bei dieser Temperatur gerührt. 60 mL Diethylether wurden hinzugefügt und das Gemisch 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit Diethylether extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Bipyrrolidin (*S,S*)-II-175 (1.93 g, 13.8 mmol, 69%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.72–2.63 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 4H), 1.88 (s, 2H), 1.60 – 1.34 (m, 6H), 1.15 – 1.01 (m, 2H) [ppm]. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 63.3, 45.9, 28.6, 25.0 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[143]

(2*S*,2'*S*)-1-(Pyridin-2-ylmethyl)-2,2'-bipyrrolidin (II-173)^[144]

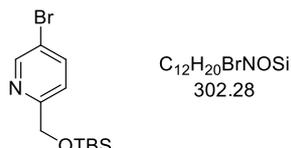


Bipyrrolidin (*S,S*)-II-175 (2.20 g, 15.7 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 44 mL Dichlormethan (0.36 m) vorgelegt. K₂CO₃ (8.67 g, 62.8 mmol, 4 Äq.) und Picolinaldehyd (1.68 g, 15.7 mmol, 1 Äq.) wurden nacheinander hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und in 200 mL Methanol (0.08 m) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Eine Lösung von NaBH₃CN (1.18 g, 18.8 mmol, 1.2 Äq.) in 200 mL MeOH (0.1 m) wurde hinzugeben und anschließend TFA (2.40 mL, 31.4 mmol, 2 Äq.) hinzugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 100 mL NaOH (1 m) dazugegeben und für 12 Stunden gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (DCM/MeOH, 0→100% MeOH +1% Et₃N) lieferte das Bispyrrolidin II-173 (2.91 g, 12.6 mmol, 80%) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.51 (ddd, *J* = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 7.7, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H),

3.63 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.07 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.85 (dt, $J = 10.2, 7.4$ Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J = 8.6, 7.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 9.7, 7.9$ Hz, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 5H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 1H) [ppm]. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.4, 148.9, 136.3, 122.6, 121.6, 67.8, 63.7, 62.4, 55.0, 46.3, 28.2, 28.2, 24.8, 23.8$ [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[144]

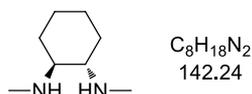
5-Brom-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin (II-182a)^[100]



Eine 2.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (10.8 mL, 27.0 mmol, 1.2 Äq.) wurde langsam zu 2,5-Dibrompyridin (5.32 g, 22.5 mmol, 1 Äq.) in 113 mL Toluol (0.2 M) bei einer Temperatur von -78 °C hinzuge tropft und für zwei Stunden unter Stickstoffatmosphäre gerührt. DMF (3.46 mL, 44.9 mmol, 2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und 22.5 mL Methanol und Natriumborhydrid (0.850 g, 22.5 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für eine weitere Stunde gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde das Gemisch mit DCM extrahiert, die organische Phase vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in 37 mL DCM vorgelegt, TBSCl (4.06 g, 27.0 mmol, 1.2 Äq.), Imidazol (2.29 g, 33.7 mmol, 1.5 Äq.) und DMAP (274 mg, 2.25 mmol, 0.1 Äq.) wurden dazugegeben und die Reaktionslösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser hinzugegeben und mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→5% EtOAc) wurde das Bromid II-182a (4.50 g, 14.9 mmol, 66%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.53$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H) [ppm]. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.1, 149.7, 139.2, 121.6, 118.6, 65.7, 26.0, 18.4, -5.3$ [ppm]. DC (PE/EtOAc, 8:2): $R_f = 0.64$ [UV]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[100]

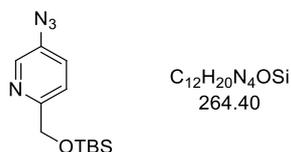
(1*S*,2*S*)-*N,N'*-Dimethylcyclohexan-1,2-diamin (II-185)^[145]



(1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diamin (522 mg, 4.57 mmol, 1 Äq.) und Ethylformat (2.2 mL, 27 mmol, 6 Äq.) wurden bei einer Temperatur von 50 °C für sechs Stunden gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und an der Luft getrocknet. Das erhaltene Diformamid (300 mg, 1.76 mmol, 1 Äq.) wurde zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (181 mg, 4.76 mmol, 2.7 Äq.) in 4.4 mL THF (0.4 M) bei 0 °C und unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach 30 Minuten Rühren wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und anschließend für 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Celite® wurde hinzugefügt und nach Filtrieren des Gemisches wurde das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mit wässriger, 1 M Salzsäure versetzt und mit DCM gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit wässriger, 1 M NaOH-Lösung versetzt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Dimethylcyclohexandiamin **II-185** (39 mg, 0.27 mmol, 6%) wurde als braunes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.41 (s, 6H), 2.17 – 2.01 (m, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 2H), 1.06 – 0.93 (m, 2H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 63.1, 33.5, 30.7, 25.0 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[145]

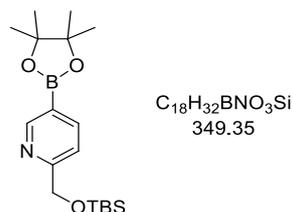
5-Azido-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin (**II-182b**)^[101]



Das Bromid **II-182a** (0.10 g, 0.33 mmol, 1 Äq.), Natriumazid (43 mg, 0.66 mmol, 2 Äq.), Natriumascorbat (3.3 mg, 17 µmol, 0.05 Äq.), CuI (6.3 mg, 33 µmol, 0.1 Äq.) und Dimethylcyclohexandiamin (7.1 mg, 50 µmol, 0.15 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. 0.5 mL Ethanol (0.6 M) und 0.2 mL Wasser (1.6 M) wurden hinzugefügt und das Gemisch für zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Danach wurde Wasser dazugegeben, mit Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→20% EtOAc) gereinigt und das Azid **II-182b** (43 mg, 0.16 mmol, 49%) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.27 (dd, *J* = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 158.0, 140.0, 135.3, 126.6, 120.8, 65.7, 25.9, 18.3, -5.4. [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 265 (100) [(*M*+*H*)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 265.1473 [265.1479 ber. für C₁₂H₂₁N₄OSi (*M*+*H*)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3029, 2955, 2930, 2113, 838 [cm⁻¹]. **DC** (PE/Et₂O, 8:2): *R_f* = 0.50 [UV].

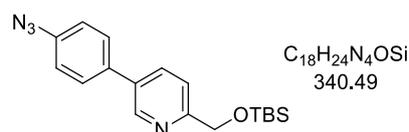
2-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-(4,4,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (II-188)^[100]



Das Bromid **II-182a** (1.00 g, 3.31 mmol, 1 Äq.) und Triisopropylborat (0.916 mL, 3.97 mmol, 1.2 Äq.) wurden in 6.6 mL THF (0.5 M) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und die Lösung auf eine Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Eine 2.5 M *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan (1.59 mL, 3.97 mmol, 1.2 Äq.) wurde langsam hinzugegeben, das Reaktionsgemisch für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt. Dann wurde die Lösung mit KH_2PO_4 auf einen pH-Wert von 6 gestellt, mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in 6.6 mL Benzol (0.5 M) gelöst, Pinakol (0.469 g, 3.97 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionslösung für 12 Stunden unter Rückfluss am Wasserabscheider gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wurde Wasser hinzugegeben, dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 5 \rightarrow 30% EtOAc) wurde der Boronsäureester **II-188** (776 mg, 2.33 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.85 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.37 (s, 12H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H) [ppm].
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 164.1, 154.6, 143.2, 119.4, 84.2, 75.1, 66.4, 26.1, 25.0, 18.5, -5.2 [ppm]. **DC** (Et_2O): R_f = 0.60 [UV]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[100]

5-(4-Azidophenyl)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin (II-182c)^[100]

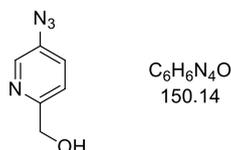


$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10.1 mg, 45.0 μmol , 0.03 Äq.), SPhos (36.9 mg, 90.0 μmol , 0.06 Äq.), Azidobromphenyl **II-189** (1.0 mL, 1.5 mmol, 1 Äq.) und K_3PO_4 (637 mg, 3.00 mmol, 2 Äq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. 2.7 mL Toluol (0.55 M), 0.27 mL Wasser (5.5 M) und der Boronsäureester **II-188** (524 mg, 1.50 mmol, 1 Äq.) wurden dazugeben und das

Reaktionsgemisch für 16 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde mit DCM extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 0→10% EtOAc) lieferte das Azid II-**182c** (81.9 mg, 241 µmol, 16%) als gelben Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.17 (s, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 160.5, 147.0, 140.0, 134.9, 134.8, 134.0, 128.5, 120.2, 119.8, 66.1, 26.1, 18.6, -5.2 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%) = 341 (100) [(M+H)⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* = 341.1783 [341.1792 ber. für C₁₈H₂₄N₄O_{Si} (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2928 2856, 2119, 2090, 1100, 834 [cm⁻¹]. **DC** (PE/Et₂O, 8:2): *R_f* = 0.33 [UV].

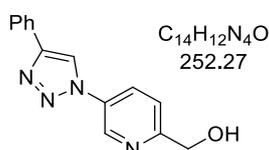
(5-Azidopyridin-2-yl)methanol (II-181b)



Zu einer Lösung von Azid II-**182b** (554 mg, 2.09 mmol, 1 Äq.) in 21 mL THF (0.1 m) wurde eine 1 m TBAF-Lösung in THF (2.3 mL, 2.3 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben und es wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EtOAc, 20→50% EtOAc) gereinigt. Der Alkohol II-**181b** (239 mg, 1.59 mmol, 76%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.62 (s, 1H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.9, 139.9, 135.9, 126.8, 121.2, 64.1 [ppm]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3238, 2962, 2935, 2875, 2109, 1483, 298 [cm⁻¹]. **DC** (Et₂O): *R_f* = 0.25 [UV]. Die massenspektrometrische Analyse zur Bestätigung der Struktur erfolgte mit dem Produkt aus der Cycloaddition des Azids II-**182b** mit Phenylacetylen:

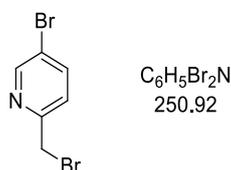
(5-(4-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin-2-yl)methanol



Das Azid II-**181b** (50 mg, 0.33 mmol, 1 Äq.) wurde in 1.1 mL DMF (0.3 m) und 0.37 mL Wasser (0.9 m) vorgelegt. Phenylacetylen (37 μ L, 0.33 mmol, 1 Äq.), CuSO₄·5H₂O (16.6 mg, 66.6 μ mol, 0.2 Äq.), TBTA (1.8 mg, 3.3 μ mol, 0.01 Äq.) und Natriumascorbat (26.4 mg, 133 μ mol, 0.4 Äq.) wurden dazugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde hinzugefügt, dreimal mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde massenspektrometrisch untersucht.

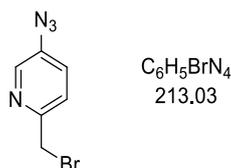
LC-MS (ESI): m/z (%) = 253 (100) [(M+H)⁺], 225 (38). **HRMS** (ESI): m/z = 253.1083 [253.1084 ber. für C₁₄H₁₃N₄O (M+H)⁺].

5-Brom-2-(brommethyl)pyridin (II-190a)



PBr₃ (0.34 mL, 2.4 mmol, 1.5 Äq.) wurde in 24 mL DMF (0.1 m) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde der Alkohol II-**181a** (450 mg, 2.39 mmol, 1 Äq.) in 24 mL DMF (0.1 m) hinzutropft und nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→20% EtOAc) gereinigt. Das Bromid II-**190a** (436 mg, 1.74 mmol, 73%) wurde als dunkelrotes Öl erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.4, 150.7, 139.6, 124.7, 120.0, 32.7 [ppm]. **DC** (PE/Et₂O, 8:2): R_f = 0.48 [UV]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[146]

5-Azido-2-(bromomethyl)pyridin (II-190b)

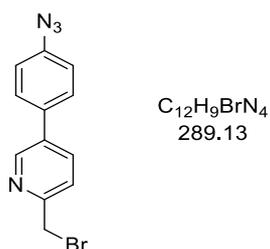
PBr₃ (0.19 mL, 2.0 mmol, 1.5 Äq.) wurde in 13 mL DMF (0.1 M) unter Stickstoff vorgelegt und die Lösung wurde auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde der Alkohol II-181b (199 mg, 1.33 mmol, 1 Äq.) in 13 mL DMF (0.1 M) hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→20% EtOAc) gereinigt. Das Bromid II-190b (0.20 mg, 0.94 mmol, 71%) wurde als dunkelrote Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (dd, *J* = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H) [ppm]. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 153.0, 140.7, 136.6, 126.8, 123.5, 46.1 [ppm]. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3238, 3017, 2960, 2925, 2854, 2114, 1481, 1300 [cm⁻¹]. DC (PE/EtOAc, 8:2): *R*_f = 0.22 [UV]. Die massenspektrometrische Analyse zur Bestätigung der Struktur erfolgte mit dem Produkt aus der Cycloaddition des Azids II-190b mit Phenylacetylen:

2-(Bromomethyl)-5-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyridin

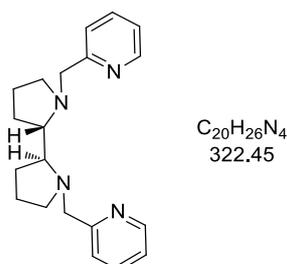
Das Azid II-190b (64 mg, 0.30 mmol, 1 Äq.) wurde in 1 mL DMF (0.3 M) und 0.3 mL Wasser (0.9 M) vorgelegt. Phenylacetylen (33 µL, 0.30 mmol, 1 Äq.), CuSO₄·5H₂O (15.0 mg, 60.1 µmol, 0.2 Äq.), TBTA (1.6 mg, 3.0 µmol, 0.01 Äq.) und Natriumascorbat (23.8 mg, 120 µmol, 0.4 Äq.) wurden dazugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde hinzugefügt, dreimal mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde massenspektrometrisch untersucht.

LC-MS (ESI): *m/z* (%) = 315 (100), 316 (17) [(M+H)⁺], 227 (9).

5-(4-Azidophenyl)-2-(bromomethyl)pyridin (II-190c)

Zu einer Lösung von Azid II-**182c** (179 mg, 527 μ mol, 1 Äq.) in 21 mL THF (0.1 M) wurde eine 1 M TBAF-Lösung in THF (0.58 mL, 0.58 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Alkohol II-**181c** zu einer Lösung von PBr_3 (74 μ L, 0.79 mmol, 1.5 Äq.) in 10 mL DMF (0.1 M) unter Stickstoff bei einer Temperatur von 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→20% EtOAc) gereinigt. Das Bromid II-**190c** (104 mg, 358 μ mol, 68%) wurde als dunkelrotes Öl erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.80 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 4.63 (s, 2H) [ppm].
 ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.6, 147.8, 140.4, 135.0, 135.0, 133.9, 128.5, 123.4, 119.8, 33.5 [ppm].
LC/MS (ESI): m/z (%) = 291 (20) [(M+H)⁺], 261 (100), 182 (68).
HRMS (ESI): m/z = 289.0077 [289.0083 ber. für $C_{12}H_{10}BrN_4$ (M+H)⁺].
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3029, 2971, 2152, 2104, 1002 [cm^{-1}].
DC (PE/Et₂O, 1:1): R_f = 0.49 [UV].

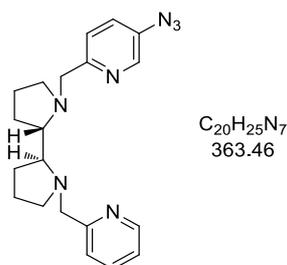
(2S,2'S)-1,1'-Bis(pyridin-2-ylmethyl)-2,2'-bipyrrolidin (II-191d)

Bispyrrolidin II-**173** (100 mg, 432 μ mol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 2.1 mL Acetonitril (0.2 M) gelöst, K_2CO_3 (65.7 mg, 476 μ mol, 1.1 Äq.) wurde hinzugefügt und das

Reaktionsgemisch auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. 2-(Brommethyl)pyridin (74.4 mg, 432 μmol , 1 Äq.) in 2.1 mL Acetonitril (0.2 M) wurde hinzuge tropft und nach 16 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wurde die Suspension filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (DCM/MeOH, 0 \rightarrow 20% MeOH) lieferte das Bispyrrolidin II-**191d** (87.9 mg, 273 μmol , 63%) als braunes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.52–8.37 (m, 2H), 7.65 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.7, 4.2 Hz, 4H), 4.07 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.43 (ddd, J = 11.6, 7.7, 6.2 Hz, 1H), 3.21–3.09 (m, 2H), 3.02–2.86 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 4H), 1.94 – 1.78 (m, 4H) [ppm]. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 160.1, 148.8, 136.3, 122.8, 121.7, 65.6, 61.0, 55.2, 26.2, 23.6. [ppm]. **HRMS** (ESI): m/z = 323.2248 [323.2230 ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3386, 3081, 2961, 2798, 2110, 1479, 1295 $[\text{cm}^{-1}]$. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[100]

(2S,2'S)-1-((5-Azidopyridin-2-yl)methyl)-1'-(pyridin-2-ylmethyl)-2,2'-bipyrrolidin (II-191b)

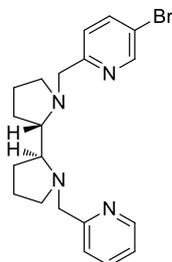


Bispyrrolidin II-**173** (284 mg, 1.23 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 6 mL Acetonitril (0.2 M) gelöst, K_2CO_3 (187 mg, 1.35 mmol, 1.1 Äq.) wurde anschließend hinzugefügt und das Reaktionsgemisch auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Das Azid II-**190b** (261 mg, 1.23 mmol, 1 Äq.) in 6 mL Acetonitril (0.2 M) wurde hinzuge tropft und nach 16 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wurde die Suspension filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (DCM/MeOH, 0 \rightarrow 20% MeOH) lieferte das Azido-bispyrrolidin II-**191b** (0.28 g, 0.77 mmol, 63%) als braunes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.49 (ddd, J = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 14.4, 9.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 14.4, 10.1 Hz, 2H), 3.09 – 2.88 (m, 2H), 2.89 – 2.70 (m, 2H), 2.34 – 2.14 (m, 2H), 1.9 – 1.56 (m, 8H) [ppm]. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 160.3, 157.1, 148.7, 140.0, 136.2, 135.0, 126.2, 123.2, 122.5, 121.6, 65.5, 65.5, 61.2, 60.5, 55.3, 55.2, 26.1, 26.1, 23.6, 23.5. [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z

(%) = 364 (100) [(M+H)⁺], 336 (23), 232 (6). **HRMS** (ESI): m/z = 364.2237 [364.2244 ber. für C₂₀H₂₅N₇ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3386, 3081, 2961, 2798, 2110, 1479, 1295 [cm⁻¹].

(2S,2'S)-1-((5-Bromopyridin-2-yl)methyl)-1'-(pyridin-2-ylmethyl)-2,2'-bipyrrolidin (II-191a)

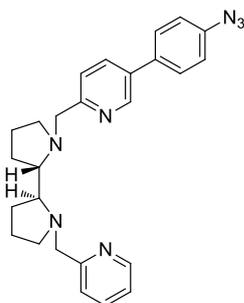


C₂₀H₂₅BrN₄
401.34

Bipyrrolidin II-**173** (277 mg, 1.20 mmol, 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 6 mL Acetonitril (0.2 M) gelöst, K₂CO₃ (182 mg, 1.32 mmol, 1.1 Äq.) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Das Bromid II-**190a** (300 mg, 1.20 mmol, 1 Äq.) in 6 mL Acetonitril (0.2 M) wurde hinzugegeben und nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Suspension filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedunstet. Die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (DCM/MeOH, 0→20% MeOH) lieferte das Brombispyrrolidin II-**191a** (0.23 g, 0.57 mmol, 48%) als braunes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 – 8.52 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 17.5, 8.1 Hz, 2H), 7.21–7.14 (m, 1H), 4.32 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 4.00–3.52 (m, 2H), 3.2 – 2.80 (m, 4H), 2.69 – 2.28 (m, 2H), 2.08 – 1.86 (m, 2H), 1.88 – 1.60 (m, 6H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 156.2, 149.8, 148.9, 139.0, 136.5, 122.2, 122.1, 110.3, 110.0, 100.0, 66.2, 65.8, 60.8, 60.3, 55.0, 54.7, 53.4, 45.7, 26.9, 23.5 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 525 (7), 403 (100) [(M+H)⁺], 401 (96). **HRMS** (ESI): m/z = 401.1333 [401.1335 ber. für C₂₀H₂₆BrN₄ (M+H)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3408, 3045, 2963, 2803, 1467, 1367, 1007 [cm⁻¹].

(2S,2'S)-1-((5-(4-Azidophenyl)pyridin-2-yl)methyl)-1'-(pyridin-2-ylmethyl)-2,2'-bipyrrolidin (II-191c)

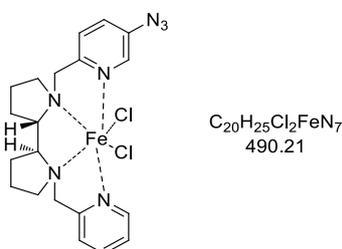


C₂₆H₂₉N₇
439.56

Bispyrrolidin II-**173** (73.0 mg, 315 μmol , 1 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 1.5 mL Acetonitril (0.2 M) gelöst, K_2CO_3 (84 mg, 0.35 mmol, 1.1 Äq.) wurde anschließend hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Eine Lösung von Bromid II-**190c** (92.2 mg, 315 μmol , 1 Äq.) in 1.5 mL Acetonitril (0.2 M) wurde hinzugegeben. Nach 16 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Suspension filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedunstet. Die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (DCM/MeOH, 0→20% MeOH) lieferte das Azido-bispyrrolidin II-**191c** (76 mg, 0.17 mmol, 55%) als braunes Öl.

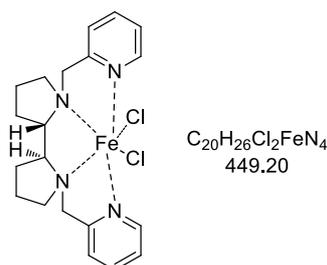
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.79 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.60 (ddd, J = 5.0, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 4.74 – 4.41 (m, 4H), 3.75 – 3.61 (m, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 3.35 – 3.13 (m, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.78 – 1.59 (m, 2H) [ppm]. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 155.5, 153.8, 148.9, 147.0, 140.4, 137.3, 135.2, 135.0, 133.6, 128.4, 124.5, 124.4, 123.0, 119.8, 68.3, 67.8, 60.1, 60.0, 54.3, 54.2, 53.4, 28.1, 28.0, 24.0 [ppm]. **HRMS** (ESI): m/z = 440.2563 [440.2557 ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3389, 3033, 2953, 2874, 2121, 2092, 1600, 1289, 729 $[\text{cm}^{-1}]$.

Eisenbispyrrolidin II-**192b**



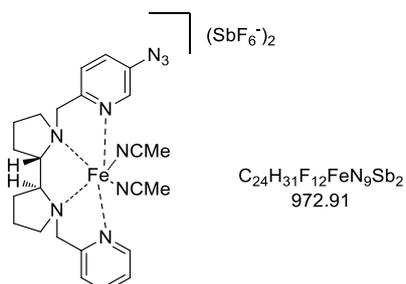
Zu einer Lösung von Bispyrrolidin II-**191b** (55 mg, 0.15 mmol, 1 Äq.) in 0.9 mL Acetonitril (0.2 M) wurde Eisen(II)chlorid (19 g, 0.15 mmol, 1 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 3 mL Diethylether wurden hinzugefügt und der Feststoff abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Der Eisenkomplex II-**192b** (62 mg, 0.13 mmol, 83%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 453 (5), 340 (12), 227 (100). **HRMS** (ESI): m/z = 489.1021 [489.1019 ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FeN}_7$ (M) $^+$]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3397, 3054, 3029, 2966, 2935, 2894, 2114, 1490, 1301, 772 $[\text{cm}^{-1}]$.

Eisenbispyrrolidin II-192d

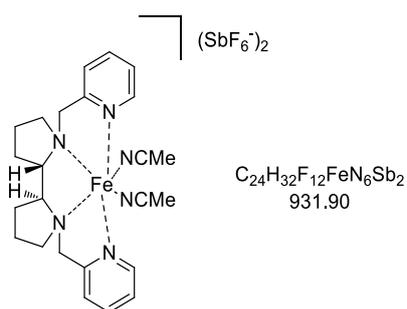
Zu einer Lösung von Bispyrrolidin II-**191d** (300 mg, 930 μ mol, 1 Äq.) in 5.5 mL Acetonitril (0.2 M) wurde Eisen(II)chlorid (118 g, 930 μ mol, 1 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 20 mL Diethylether wurden hinzugefügt und der Feststoff abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Der Eisenkomplex II-**192d** (350 mg, 779 μ mol, 84%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 412 (100). **HRMS** (ESI): m/z = 413.1166 [413.1190 ber. für $C_{20}H_{26}ClFeN_4$ (M-Cl)⁺].

Eisenbispyrrolidin II-193

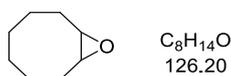
Eisen-Bispyrrolidin II-**192b** (55.1 mg, 112 μ mol, 1 Äq.) wurde in 1.1 mL Acetonitril (0.1 M) vorgelegt und Silberhexafluoroantimonat (79 g, 0.22 mmol, 2 Äq.) unter Lichtausschluss hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite[®] filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde erneut in wenig Acetonitril gelöst, durch einen Spritzenfilter filtriert, und unter vermindertem Druck eingeeengt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt bis der Eisenkomplex II-**193** (67 mg, 69 μ mol, 61%) als gelber Feststoff erhalten wurde.

HRMS (ESI): m/z = 654.0455 [645.0460 ber. für $C_{20}H_{25}F_6FeN_7Sb$ (M-MeCNSbF₆)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3101, 2962, 2930, 2124, 1609, 1572, 1493, 1235, 1216, 1024, 632 [cm⁻¹].

Eisenbispyrrolidin II-169

Eisen-Bispyrrolidin II-**192d** (286 mg, 637 μ mol, 1 Äq.) wurde in 6.4 mL Acetonitril (0.1 M) vorgelegt und Silberhexafluoroantimonat (447 g, 1.27 mmol, 2 Äq.) unter Lichtausschluss hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite[®] filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde erneut in wenig Acetonitril gelöst, durch einen Spritzenfilter filtriert, und unter vermindertem Druck eingengt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt bis der Eisenkomplex II-**169** (400 mg, 426 μ mol, 67%) als gelber Feststoff erhalten wurde.

HRMS (ESI): m/z = 613.0448 [613.0446 ber. für C₂₀H₂₆F₆FeN₄Sb (M-MeCNSbF₆)⁺]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3501, 2274, 1639, 1610, 1463, 1302, 1039, 1021, 760, 650 [cm⁻¹].

9-Oxabicyclo[6.1.0]nonan (II-195)

Cycloocten (27 mg, 0.25 mmol, 1 Äq.) wurde in 0.4 mL Acetonitril (0.66 M) vorgelegt und der Katalysator II-**169** (0.05 Äq.) wurde hinzugefügt. Eine 50%ige Wasserstoffperoxid-Lösung (18 μ L, 0.30 mmol, 1.2 Äq.) wurde langsam hinzuge tropft und anschließend für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 0 \rightarrow 10% EtOAc) gereinigt. Das Epoxid II-**195** (6 mg, 0.05 mmol, 19%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

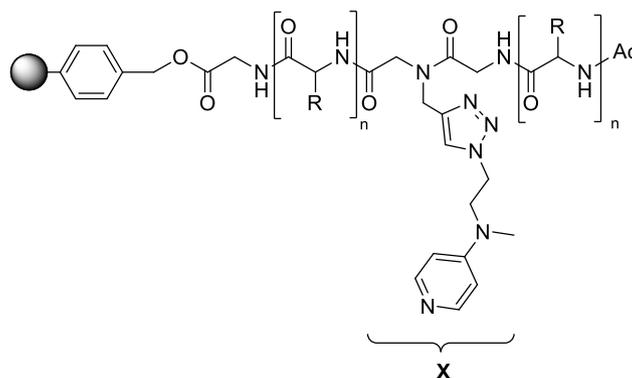
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.92 – 2.84 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 1.68 – 1.37 (m, 8H), 1.35 – 1.20 (m, 2H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 55.8, 26.7, 26.4, 25.7 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[147]

3.6 DMAP-Katalyse

Synthese der Peptidbibliothek X00

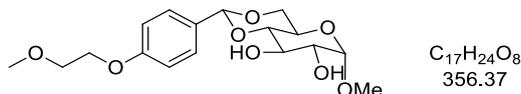
Nach allgemeiner Synthesevorschrift **E** wurden, ausgehend vom *Merrifield*-Boc-Glycin-Harz (150 mg, 300 mmol, 2 mmol/g), die immobilisierten Peptide **X03-X20** hergestellt.

Tab. 37: Immobilisierte DMAP-Peptide **X03-X20**.



Katalysator	Peptidsequenz C→N	Molmasse des Peptids [g/mol]	Theoretische Beladung [mmol/g]
X03	DSTXPV	868.91	0.60
X04	XFDAQT	934.89	0.58
X05	HPDSLX	918.98	0.58
X06	PALVTX	835.91	0.61
X07	HXQSFD	1002.00	0.55
X08	XPKTAS	868.94	0.60
X09	VXPFLDP	1005.15	0.55
X10	TKXHLVA	1037.14	0.54
X11	FPDXQTV	1042.10	0.54
X12	QLTDXAH	1104.12	0.52
X13	DVKSTXD	1048.09	0.54
X14	XQAFVLP	1010.11	0.55
X15	QAFPDSTX	1116.12	0.52
X16	VLXTKPFH	1192.39	0.50
X17	TKHXFVAD	1186.24	0.50
X18	FDQTVXAH	1171.16	0.51
X19	XQAFVLKS	1176.31	0.51
X20	VXTFLDHA	1215.30	0.50

**(2R,4aR,6S,7R,8R,8aS)-6-methoxy-2-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)hexahydropyrano
[3,2-d][1,3]dioxine-7,8-diol (II-202)**



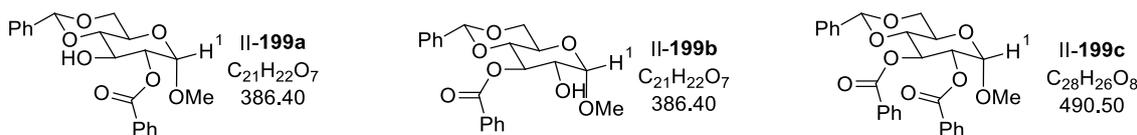
Methyl- α -D-glucopyranosid **II-200** (2.96 g, 15.3 mmol, 1.1 Äq.) und *p*-TsOH·H₂O (65.9 mg, 346 μ mol, 2.5 mol%) wurden in 14 mL DMF (1 M) vorgelegt. 4-(2-Methoxyethoxy)-benzaldehyd **II-201** (2.50 g, 13.9 mmol, 1 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionslösung für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Triethylorthoformiat (2.8 mL, 16.6 mmol, 1.2 Äq.) wurde langsam hinzugetropft. Nach 15 Minuten Rühren wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer für drei Stunden bei einem Druck von 5-10 hPa bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt **II-202** (3.31 g, 9.29 mmol, 63%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 – 7.40 (m, 2H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.82 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 2H), 3.95 (tt, *J* = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 3H), 3.66 (td, *J* = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.47 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 159.4, 129.8, 127.6, 114.4, 101.8, 99.8, 80.9, 72.9, 71.9, 71.0, 68.9, 67.3, 62.4, 59.2, 55.6 [ppm]. **LC/MS** (ESI): *m/z* (%): 735 (14), 357 (100) [M+H⁺], 181 (9). **HRMS** (ESI): *m/z* 379.1362 [379.1363 ber. für C₁₇H₂₄NaO₈ (M+Na⁺)]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3411, 3309, 2932, 2906, 2894, 2871, 2848, 1921, 1614, 1252, 1123, 1069, 1033, 994, 823 [cm⁻¹].

Allgemeine Synthesevorschrift I zur Festphasenkatalysierten Benzoylierung:

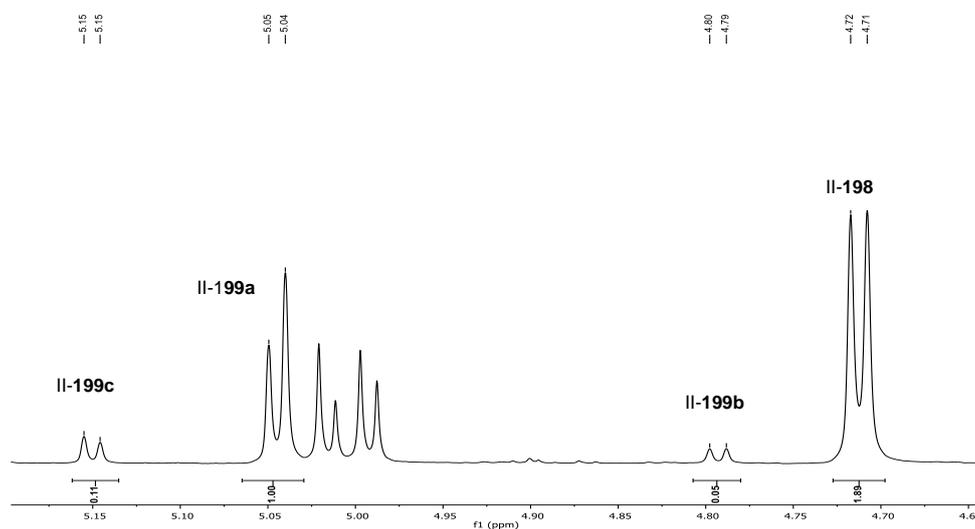
Das immobilisierte DMAP-Peptid (0.1 Äq.) wurde für 30 Minuten in einer Lösung aus DCM/MeOH (9:1 + 3% Triethylamin) aufgequollen und anschließend mehrmals mit dergleichen Lösung gewaschen. Das Glykosid (1 Äq.) und Triethylamin (20 Äq.) wurden in Chloroform (0.25 M) gelöst und auf -22 °C abgekühlt. Der Katalysator wurde hinzugefügt und Benzoessäureanhydrid (1 Äq.) in Chloroform (0.6 M) unter Rühren tropfenweise zugegeben. Nach 20 Stunden wurde die Reaktion mit der Zugabe von Methanol (100 Äq.) beendet. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der gesamte Rückstand wurde in CDCl₃ gelöst und ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Benzoylierung der Verbindung II-198



Die Benzoylierungen wurden nach allgemeiner Synthesevorschrift I, ausgehend von Acetal II-198 (50.4 mg, 178 μ mol, 1 Äq.), durchgeführt. Die Produktverhältnisse wurden nach der publizierten Methode^[73] mit folgenden Signalen bestimmt:

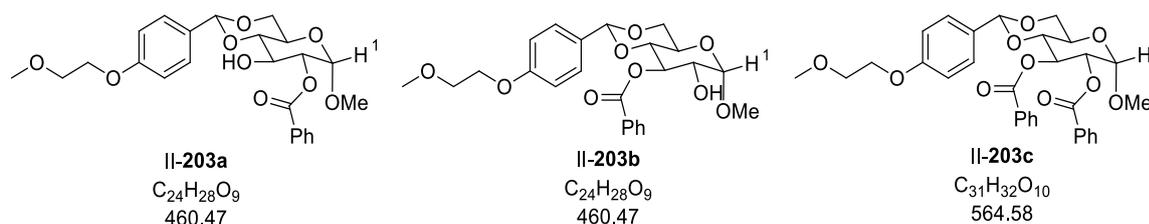
Verbindung II-198: 4.72 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), Verbindung II-199a: 5.05 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), Verbindung II-199b: 4.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), Verbindung II-199c: 5.15 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1). Die spektroskopischen Daten der Verbindungen II-199a, II-199b, und II-199c sind literaturbekannt.^[73]



Tab. 38: Benzoylierung mit den DMAP-Peptiden X03-X20.

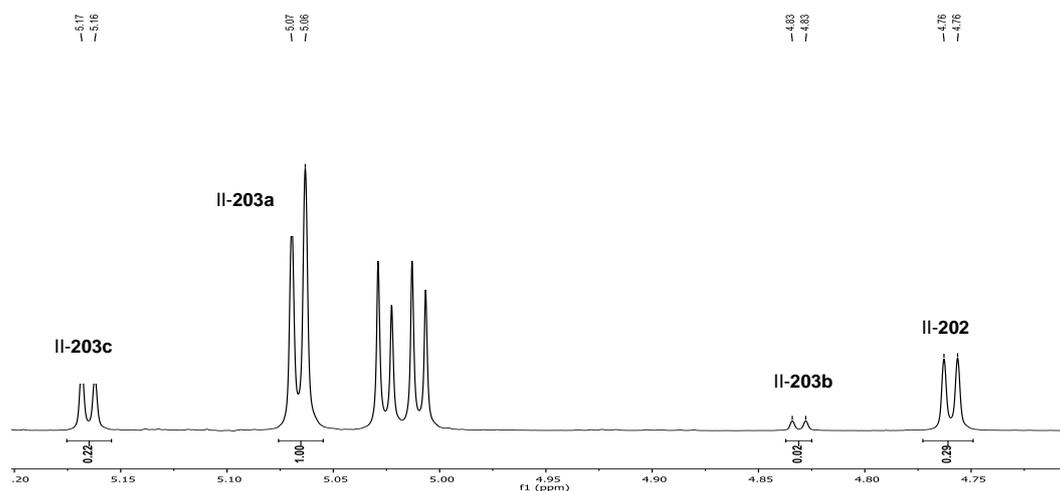
Katalysator C→N	II-199a	II-199b	II-199c	Umsatz [%]
X03	DSTXPV	1	0	24
X04	XFDAQT	1	0	18
X05	HPDSLX	1	0,01	22
X06	PALVTX	1	0,04	25
X07	HXQSFD	1	0,01	28
X08	XPKTAS	1	0	26
X09	VXPFLDP	1	0,04	45
X10	TKXHLVA	1	0,02	48
X11	FPDXQTV	1	0,05	38
X12	QLTDXAH	1	0,02	29
X13	DVKSTXD	1	0,03	31
X14	XQAFVLP	1	0,07	10
X15	QAFPDSTX	1	0	20
X16	VLXTKPFH	1	0	19
X17	TKHXFVAD	1	0	19
X18	FDQTVXAH	1	0,03	21
X19	XQAFVLKS	1	0,02	29
X20	VXTFLDHA	1	0,01	23

Benzoylierung der Verbindung II-202



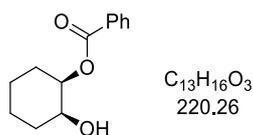
Die Benzoylierungen wurden nach allgemeiner Synthesevorschrift I, ausgehend von Acetal II-202 (63.6 mg, 178 μ mol, 1 Äq.), durchgeführt. Die Produktverhältnisse wurden mittels 1H -NMR-Spektroskopie mit folgenden Signalen bestimmt:

Verbindung II-202: 4.76 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), Verbindung II-203a: 5.07 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), Verbindung II-203b: 4.83 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), Verbindung II-203c: 5.17 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1).



Tab. 39: Benzoylierung mit den DMAP-Peptiden X03-X20.

Katalysator C→N	II-203a	II-203b	II-203c	Umsatz [%]
X03	DSTXPV	1	0	66
X04	XFDAQT	1	0	55
X05	HPDSLX	1	0	78
X06	PALVTX	1	0.22	81
X07	HXQSFD	1	0.03	83
X08	XPKTAS	1	0	69
X09	VXPFLDP	1	0	46
X10	TKXHLVA	1	0	67
X11	FPDXQTV	1	0	72
X12	QLTDXAH	1	0	67
X13	DVKSTXD	-	-	-
X14	XQAFVLP	-	-	-
X15	QAFPDSTX	1	0.02	74
X16	VLXTKPFH	1	0	79
X17	TKHXFVAD	1	0	50
X18	FDQTVXAH	1	0	62
X19	XQAFVLKS	1	0	62
X20	VXTFLDHA	1	0	57

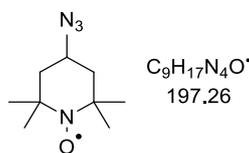
cis-1,2-Cyclohexandiol (II-205)

Cis-Cyclohexan-1,2-diol (30 mg, 0.26 mmol, 1 Äq.) wurde in 1.6 mL Acetonitril (0.16 M) und Triethylamin (0.3 mL, 2 mmol, 8 Äq.) vorgelegt und auf eine Temperatur von 0 °C abgekühlt. DMAP (3 mg, 0.03 mmol, 0.1 Äq.) wurde hinzugegeben und Benzoessäureanhydrid (58 mg, 0.26 mmol, 1 Äq.) portionsweise hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 12 Stunden gerührt und anschließend auf Raumtemperatur aufgewärmt. Durch die Zugabe von Methanol wurde die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→20% EtOAc) gereinigt und das Produkt **II-205** (41 mg, 0.18 mmol, 71%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05 - 8.02$ (m, 2H), $7.61 - 7.56$ (m, 1H), $7.47 - 7.44$ (m, 2H), $5.23 - 5.19$ (m, 1H), $3.97 - 3.94$ (m, 1H), $2.04 - 1.81$ (m, 3H), $1.80 - 1.63$ (m, 4H), $1.53 - 1.35$ (m, 2H) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[148]

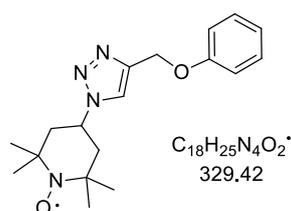
3.7 TEMPO-Katalyse

4-Azido-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (II-207)



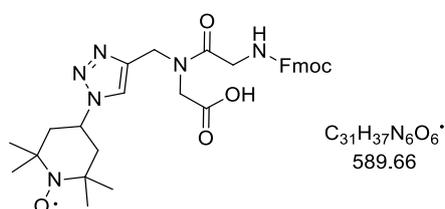
4-Hydroxyl-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (2.37 g, 13.7 mmol, 1 Äq.) wurde in 23 mL DCM (0.6 M) gelöst und auf eine Temperatur von 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden langsam Triethylamin (3.8 mL, 28 mmol, 2 Äq.) und Methansulfonylchlorid (2.1 mL, 28 mmol, 2 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung dazugegeben. Es wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Trifluormethansulfonat in 23 mL DMF (0.6 M) gelöst und mit Natriumazid (4.47 g, 68.7 mmol, 5 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für sechs Stunden bei einer Temperatur von 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit der Zugabe von Wasser beendet und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE/EtOAc, 0→25% EtOAc) wurde das TEMPO-Azid II-207 (1.05 g, 5.33 mmol, 39%) als roter Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.88 – 3.74 (m, 1H), 2.15–1.94 (m, 2H), 1.89 – 1.63 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.38 (s, 6H) [ppm]. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 59.2, 53.0, 44.4, 32.8, 20.2 [ppm]. **LC/MS** (ESI): m/z (%) = 199 (100) [(M+H) $^+$]. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2935, 2092, 1466, 1363, 1236, 1180, 918, 731, 652, 563. 111 [cm $^{-1}$]. **DC** (PE/EtOAc, 1:1): R_f = 0.83 [UV].

2,2,6,6-Tetramethyl-4-(4-(phenoxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidin-1-oxyl (II-209)

Das Azid II-**207** (0.10 g, 0.51 mmol, 1 Äq.) wurde in 1.7 mL DMF (0.3 m) und 0.6 mL Wasser (0.9 m) vorgelegt. Das Alkin II-**208** (72 μ L, 0.51 mmol, 1 Äq.), CuSO₄·5H₂O (25.3 mg, 101 μ mol, 0.2 Äq.), TBTA (2.69 mg, 5.07 μ mol, 0.01 Äq.) und Natriumascorbat (40.2 mg, 203 μ mol, 0.4 Äq.) wurden dazugegeben und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser zugegeben und mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt wurde massenspektrometrisch untersucht.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 331 (100) [(M+H)⁺].

4-(4-((2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-N-(carboxymethyl)acetamido)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (II-210)

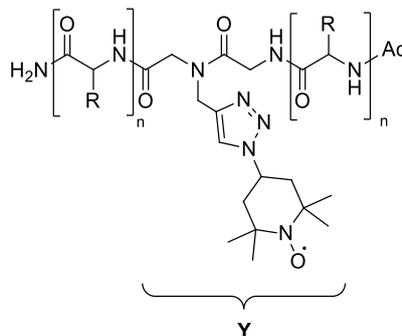
Das Azid II-**207** (0.10 g, 0.51 mmol, 1 Äq.) wurde in 1.7 mL DMF (0.3 m) und 0.6 mL Wasser (0.9 m) vorgelegt. Das Alkin II-**67** (199 mg, 0.507 mmol, 1 Äq.), CuSO₄·5H₂O (25.3 mg, 101 μ mol, 0.2 Äq.), TBTA (2.69 mg, 5.07 μ mol, 1 mol%) und Natriumascorbat (40.2 mg, 203 μ mol, 0.4 Äq.) wurden dazugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser zugegeben und mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt wurde massenspektrometrisch untersucht.

LC/MS (ESI): m/z (%) = 591 (100) [(M+H)⁺].

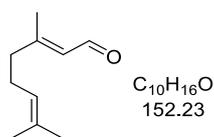
Synthese der Peptidbibliothek X00

Nach allgemeiner Synthesevorschrift **E** wurden, ausgehend vom *Rink*-Amid-Harz (300 mg, 204 mmol, 0.68 mmol/g), die Peptidkatalysatoren **Y01-X25** hergestellt.

Tab. 40: TEMPO-Peptide **Y01-Y25**; a) Messung nicht möglich gewesen.



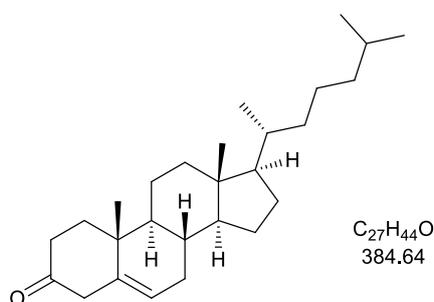
	Sequenz C→N	Strukturformel	Molmasse [g/mol]	Reinheit (LC/MS)	HRMS gefunden	HRMS berechnet
Y01	YQHTV	C ₃₈ H ₆₁ N ₁₄ O ₁₀ •	873.98	81	–a)	–a)
Y02	TQVYH	C ₃₈ H ₆₁ N ₁₄ O ₁₀ •	873.98	49	–a)	–a)
Y03	HTYVQ	C ₃₈ H ₆₁ N ₁₄ O ₁₀ •	873.98	54	–a)	–a)
Y04	LVDYQ	C ₄₅ H ₆₉ N ₁₂ O ₁₁ •	954.10	60	955.5359	955.5360
Y05	VLYQA	C ₃₇ H ₆₃ N ₁₂ O ₉ •	819.97	66	843.4833	843.4811
Y06	KDFYV	C ₄₂ H ₆₅ N ₁₂ O ₁₀ •	898.04	41	899.5105	899.5098
Y07	YKVAF	C ₄₁ H ₆₅ N ₁₂ O ₈ •	854.03	64	855.5165	855.5199
Y08	DYQFA	C ₃₉ H ₅₇ N ₁₂ O ₁₁ •	869.94	84	–a)	–a)
Y09	FKYLD	C ₄₃ H ₆₇ N ₁₂ O ₁₀ •	912.07	86	–a)	–a)
Y10	VLDYQ	C ₃₈ H ₆₃ N ₁₂ O ₁₁ •	863.98	69	–a)	–a)
Y11	QHKKY	C ₄₁ H ₆₉ N ₁₆ O ₉ •	930.09	71	–a)	–a)
Y12	AYQFF	C ₄₄ H ₆₁ N ₁₂ O ₉ •	902.03	85	–a)	–a)
Y13	AAILD	C ₃₄ H ₅₆ N ₁₁ O ₁₀ •	778.88	81	–a)	–a)
Y14	PYDLDA	C ₄₀ H ₆₃ N ₁₂ O ₁₃ •	920.00	83	921.4785	921.4789
Y15	PHYFLQ	C ₄₉ H ₇₂ N ₁₅ O ₁₀ •	1031.19	76	1054.5560	1054.5557
Y16	ALQYVQ	C ₄₂ H ₇₁ N ₁₄ O ₁₁ •	948.10	62	949.5565	949.5578
Y17	LFLYQD	C ₄₈ H ₇₄ N ₁₃ O ₁₂ •	1025.18	82	1026.5732	1026.5731
Y18	APFYLK	C ₄₇ H ₇₄ N ₁₃ O ₉ •	965.17	79	966.5846	966.5883
Y19	AKFYAH	C ₄₅ H ₆₈ N ₁₅ O ₉ •	963.12	72	964.5473	964.5475
Y20	VYAVKQ	C ₄₂ H ₇₃ N ₁₄ O ₁₀ •	934.12	79	935.5789	935.5785
Y21	KYFVAK	C ₄₇ H ₇₇ N ₁₄ O ₉ •	982.20	41	983.6145	983.6149
Y22	VQYAHK	C ₄₃ H ₇₁ N ₁₆ O ₁₀ •	972.13	78	–a)	–a)
Y23	ALHYAL	C ₄₂ H ₆₉ N ₁₄ O ₉ •	914.09	80	–a)	–a)
Y24	QAYKLVD	C ₄₇ H ₈₀ N ₁₅ O ₁₃ •	1063.23	73	–a)	–a)
Y25	YHFQAPK	C ₅₂ H ₇₈ N ₁₇ O ₁₁ •	1117.28	57	–a)	–a)

(E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dienal (II-214)^[103]

Geraniol (200 mg, 1.30 mmol, 1 Äq.) wurde in 3.8 mL einer 1:1 Acetonitril/Wasser-Mischung (0.35 M) vorgelegt und TEMPO (10 mg, 65 µmol, 5 mol%), Bispyridin (10 mg, 65 µmol, 5 mol%), KOtBu (7.7 mg, 65 µmol, 5 mol%) und CuNO₃ (12 mg, 65 µmol, 5 mol%) wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur und unter Sauerstoffatmosphäre gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 0→20% EtOAc

) gereinigt. Der Aldehyd II-214 (179 g, 1.18 mmol, 91%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 9.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.89 – 5.86 (m, 1H), 5.09 – 5.04 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 4H), 2.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[149]

(8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-Dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3(2*H*)-on (II-216)

Cholesterol (0.10 mg, 0.26 mmol, 1 Äq.) wurde in 1 mL einer 1:1 DCM/Essigsäure-Mischung (0.25 M) vorgelegt. TEMPO (0.40 mg, 2.6 µmol, 1 mol%), Mn(NO₃)₂·4H₂O (1.3 mg, 5.2 µmol, 2 mol%) und Co(NO₃)₂·6H₂O (1.5 mg, 5.2 µmol, 2 mol%) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch zwei Tage bei einer Temperatur von 40 °C und unter Sauerstoffatmosphäre gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (DCM/EtOAc, 0→10%) gereinigt. Das Keton II-216 (9.0 mg, 23 µmol, 9%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.37 – 5.32 (m, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 16.6, 2.2 Hz, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.34 – 2.23 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.64 – 1.44 (m, 10H), 1.42 – 1.22 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.17 – 0.97 (m, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 6H), 0.71 (s, 3H) [ppm]. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 210.4, 138.7, 123.1, 56.8, 56.3, 49.3, 48.5, 42.6, 39.9, 39.7, 37.8, 37.1, 37.0, 36.3, 36.0, 32.1, 32.0, 28.4, 28.2, 24.4, 24.0, 23.0, 22.7, 21.5, 19.4, 18.9, 12.1 [ppm]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[150]

IV Anhang

1. Literaturverzeichnis

- [1] L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.* **1887**, 238, 137.
- [2] S. Bratan-Mayer, F. Strohbusch, W. Hänsel, *Z. Naturforsch.* **1976**, 31b, 1106.
- [3] M. Jaffe, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2737.
- [4] S. C. Mitchell, R. H. Waring, R. L. Smith, *Xenobiotica* **2014**, 44, 666.
- [5] W. Hänsel, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 1380.
- [6] H. Kala, *Pharmazie* **1963**, 18, 29.
- [7] J. M. Kruse, M. G. Mellon, *Anal. Chem.* **1953**, 25, 1188.
- [8] L. Prochazkova, *Anal. Chem.* **1964**, 36, 865.
- [9] A. F. K. Buys Ballot, C. Steendijk, *Clin. Chim. Acta* **1965**, 12, 55.
- [10] J. Kopacek, L. Prochazkova, *Intern. J. Environ. Anal. Chem.* **1993**, 53, 243.
- [11] M. F. Aly, G. M. El-Nagger, T. I. El-Emary, R. Grigg, S. A.M. Metwally, S. Sivagnanam, *Tetrahedron* **1994**, 50, 895.
- [12] G. Cerchiaro, A. M. Da Costa Ferreira, A. B. Teixeira, H. M. Magalha, A. C. Cunha, V. F. Ferreira, L. S. Santos, M. N. Eberlin, J. M. S. Skakle, S. M. S. V. Wardell, J. L. Wardel, *Polyhedron* **2006**, 25, 2055.
- [13] H. F. Rizk, *Bulg. Chem. Commun.* **2009**, 41, 241.
- [14] A. V. Erkin, V. I. Krutikov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, 81, 1705.
- [15] G. Hussain, S. A. Khan, W. Ahmad, M. Athar, R. Saleem, *Int. J. Adv. Res.* **2017**, 5, 234.
- [16] G. Landen, H. W. Moore, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 29, 2513.
- [17] T. Kappe, G. Lang, E. Pongratz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 338.
- [18] J. Styskala, J. Slouka, I. Wiedermannova, P. Bednar, *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 805.
- [19] J. Styskala, V. Vylcil, J. Slouka, *Arkivoc* **2006**, 107.
- [20] G. Weber, G. Mann, H. Wilde, S. Hauptmann, *Z. Chem.* **1980**, 12, 437.
- [21] E. Schmitz, G. Lutze, *Z. Chem.* **1986**, 5, 165.
- [21] H. Erhardt, A. P. Häring, A. Kotthaus, M. Roggel, M. L. Tong, P. Biallas, M. Jübermann, F. Mohr, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12460.

- [22] H. Erhardt, F. Mohr, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 545.
- [23] H. Erhardt, F. Mohr, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 34, 5629.
- [24] H. Erhardt, K. A. Kunz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2017**, 19, 178.
- [25] A. P. Häring, P. Biallas, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 11, 1526.
- [26] K. Holzschneider, A. P. Häring, A. Haack, D. J. Corey, T. Benter, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8242.
- [27] P. Biallas, S. F. Kirsch, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4209.
- [28] K. Holzschneider, F. Mohr, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2018**, 20, 7066.
- [29] P. Biallas, J. Heider, S. F. Kirsch, *Polym. Chem.* **2019**, 10, 60.
- [30] P. Biallas, T. M. Mensak, K. A. Kunz, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1654.
- [31] K. Vijay, C. Nandi, S. D. Samant, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 30712.
- [32] M. Sera, H. Mizufune, H. Tawada, *Tetrahedron* **2015**, 71, 2833.
- [33] G. Rassu, V. Zambrano, L. Pinna, C. Curti, L. Battistini, A. Sartori, G. Pelosi, G. Casiraghi, F. Zanardi, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2330.
- [34] X. Han, W. Yao, T. Wang, Y. R. Tan, Z. Yan, J. Kwiatkowski, Y. Lu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5643.
- [35] H. Li, R. Gontla, J. Flegel, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 307.
- [36] C. Fleischmann, M. Lievenbrück, H. Ritter, *Polymers* **2015**, 7, 717.
- [37] M. Bernius, M. Inbasekaran, E. Woo, W. Wu, L. Wujkowski, *J. Mater. Sci.: Mater. Electron.* **2000**, 11, 111.
- [38] K. Drauz, H. Gröger, O. May, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* **2012**, 3, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [39] E. A. Colby Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5759.
- [40] H. Gröger, *Catalytic Asymmetric Synthesis* **2010**, 3, John Wiley & Sons, 269.
- [41] W. Aehle, H. Waldmann, C. Schultz, H. Gröger, C. Dinkel, K. Drauz, *Enzymes, 5. Enzymes in Organic Synthesis* **2008**, 13, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [42] B. G. Davis, V. Boyer, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 618.
- [43] G. A. Strohmeier, H. Pichler, O. May, M. Gruber-Khadjawi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4141.

- [44] T. Itoh, Y. Takagi, H. Tsukube, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1997**, 3, 259.
- [45] W. Adam, M. Lazarus, B. Boss, C. R. Saha-Möller, H.-U. Humpf, P. Schreier, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7841.
- [46] M. Therisod, A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3977.
- [47] H. G. Park, J. H. Do, H. N. Chang, *Biotechnol. Bioprocess Eng.* **2003**, 8, 1.
- [48] Y. Murakami, J. Kikuchi, Y. Hisaeda, O. Hayashida, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 721.
- [49] V. Sharma, M. Bachwani, *Curr. Enzyme Inhib.* **2011**, 7, 178.
- [50] E. Kuah, S. Toh, J. Yee, Q. Ma, Z. Gao, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8404.
- [51] C. R. Shugrue, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 11894.
- [52] H. Wennemers, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12036.
- [53] J. D. Revell, H. Wennemers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11, 269.
- [54] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.
- [55] J. M. Palomo, *RSC Adv.* **2014**, 4, 32658.
- [56] S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata, H. Molinari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 1317.
- [57] G. T. Copeland, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6784.
- [58] P. A. Lichtor, S. J. Miller, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 990.
- [59] P. A. Lichtor, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5301.
- [60] Z. Tang, Z.-H. Yang, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2285.
- [61] C. A. Lewis, K. E. Longcore, S. J. Miller, P. A. Wender, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 1864.
- [62] T. Kawabata, T. Furuta, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 640.
- [63] C. Hofmann, S. M. M. Schuler, R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1221
- [64] S. Hiroto, Y. Miyake, H. Shinokubo, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 2910.
- [65] C.-M. Che, V. K.-Y. Lo, C.-Y. Zhou, J.-S. Huang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1950.
- [66] J. T. Groves, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1032.
- [67] A. C. Lindhorst, S. Haslinger, F. E. Kühn, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 17193.
- [68] C. Chang, M. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 3413.

- [69] J. C. Barona-Castano, C. C. Carmona-Vargas, T. J. Brocksom, K. T. de Oliveira, *Molecules* **2016**, *21*, 1.
- [70] W. Liu, X. Huang, M.-J. Cheng, R. J. Nielson, W. A. Goddard, J. T. Groves, *Science* **2012**, *337*, 1322.
- [71] F. Burg, M. Gicquel, S. Breitenlechner, A. Pöthig, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 295.
- [72] E. Brulé, K. K. Hii, Y. R. de Miguel, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1971.
- [73] F. Huber, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5914.
- [74] W. Tang, M. L. Becker, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7013.
- [75] H. Li, R. Aneja, I. Chaiken, *Molecules* **2013**, *18*, 9797.
- [76] H. Johansson, D. S. Pederson, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *23*, 4267.
- [77] F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367.
- [78] H. Struthers, B. Spingler, T. L. Mindt, R. Schibli, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6173.
- [79] Y. H. Lau, D. R. Spring, *Synlett* **2011**, *13*, 1917.
- [80] J. Kalisiak, S. A. Trauger, E. Kalisiak, H. Morita, V.V. Fokin, M. W. W. Adams, K. B. Sharpless, G. Siuzdak, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 378.
- [81] H. Volz, S. Schneckenburger, *J. prakt. Chem.* **1993**, *335*, 283.
- [82] K. A. D. F. Castro, M.M. Q. Simões, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, F. Wypycha, S. Nakagaki, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 129.
- [85] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522.
- [84] M. Toyota, C. Komori, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7110.
- [85] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.
- [86] C. S. Gutsche, M. Ortwerth, S. Gräfe, K. J. Flanagan, M. O. Senge, H.-U. Reissig, N. Kulak, A. Wiehe, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13953.
- [87] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [88] C.-H. Lee, J. S. Lindsey, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11427.
- [89] E. N. Durantini, J. J. Silber, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3353.
- [90] M. O. Senge, X. Feng, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3615.
- [91] X. Feng, M. O. Senge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1030.

- [92] X. Feng, M. O. Senge, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 587.
- [93] P. D. Rao, S. Dhanalekshmi, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7323.
- [94] J. S. Lindsey, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 300.
- [95] H. Mori, N. Aratani, A. Ozuka, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1340.
- [96] J.-H. In, S.-E. Park, R. Song, W. Nam, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *343*, 373.
- [97] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783.
- [98] N. A. Vermeulen, M. S. Chen, M. C. White, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3078.
- [99] S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 121.
- [100] P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14052.
- [101] J. Anderson, U. Madsen, F. Björkling, X. Liang, *Synlett* **2005**, *14*, 2209.
- [102] J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684.
- [103] P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2003**, 2414.
- [104] A. Cecchetto, F. Fontana, F. Minisci, F. Recupero, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6651.
- [105] C.-M. Che, V. K.-Y. Lo, C.-Y. Zhou, J.-S. Huang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1950.
- [106] W. Liu, X. Huang, M. S. Placzek, S. W. Krska, P. McQuade, J. M. Hooker, J. T. Groves, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1168.
- [107] M. Desroses, M. C. J. Cordonnier, S. L. Minguéz, S. Jacques, T. Koolmeister, T. Helleday, M. Scobie, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *26*, 5879.
- [108] D. Castagnolo, F. Manetti, M. Radi, B. Bechi, M. Pagano, A.D. Logu, R. Meleddu, M. Saddi, M. Botta, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8587.
- [109] M. A. MacLean, E. Diez-Cecilia, C. B. Lavery, M. A. Reed, Y. Wang, D. F. Weaver, M. Stradiotto, *Bioorg Med Chem Lett.* **2016**, *26*, 100.
- [110] K. A. D. F. Castro, S. Silva, P. M. R. Pereira, M. M. Q. Simões, M. d. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, F. Wypych, J. P. C. Tomé, S. Nakagaki, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 4382.
- [111] W.-S. Li, W. S. Lam, K.-C. Liu, C.-H. Wang, H. C. Chang, Y. C. Jen, Y.-T. Hsu, S. S. Shivatare, S.-C. Jao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 20.
- [112] W. Zhang, W. Fan, Z. Zhou, J. Garrison, *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1269.
- [113] J. T. Lee, D. Y. Chen, Z. Yangm A. D. Ramos, J. J.-D. Hsieh, M. Bogoyo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5086.

- [114] Z. Ma, Y. Lin, Y. Cheng, W. Wu, R. Cai, S. Chen, B. Shi, B. Han, X. Shi, Y. Zhou, L. Du, M. Li, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2151.
- [115] S. L. H. Rebelo, A. M. N. Silva, C. J. Medforth, C. Freire, *Molecules* **2016**, *21*, 481.
- [116] D. Althuon, F. Rönicke, D. Fürniss, J. Quan, I. Wellhöfer, N. Jung, U. Schepers, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4226.
- [117] A. Franzke, A. Pfaltz, *Synthesis* **2008**, *2*, 245.
- [118] O. Dumele, B. Schreib, U. Warzok, N. Trapp, C. A. Schalley, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1152.
- [119] K. Wu, C. Wang, *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 6241.
- [120] K. Muthukumar, M. Ptaszek, B. Noll, W. R. Scheidt, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5354.
- [121] L. Felix, U. Sezer, M. Arndt, M. Mayor, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *31*, 6884.
- [122] D. A. Jose, A. D. Shukla, G. Ramakrishna, D. K. Palit, H. N. Ghosh, A. Das, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 9078.
- [123] K. Lu, C. He, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16712.
- [124] E. V. Vinogradova, Y. Y. Enakieva, Y. G. Gorbunova, A. Y. Tsivadze, *Prot. Met. Phys. Chem. Surf.* **2009**, *45*, 529.
- [125] Q. Dong, W. Qu, W. Liang, F. Tai, K. Guo, C.-W. Leung, Y. H. Lo, W.-Y. Wong, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 5010.
- [126] P. Thamyongkit, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5796.
- [127] K. Zhang, Y. Yu, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, L. J. Broadbelt, O. K. Farha, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, *54*, 922.
- [128] S. Zhang, Z. Thang, R. Cao, *Inorg. Chimic. Acta* **2017**, *461*, 57.
- [129] R.P. Hsung, C. E. D. Chidsey, L. R. Sita, *Organometallics* **1995**, *14*, 4808.
- [130] J. R. Frost, S. M. Huber, S. Breitenlechner, C. Bannwarth, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 691.
- [131] Y. Zhou, C.-F. Chan, D. W. J. Kwong, G.-L. Law, S. Cobb, W.-K. Wong, K.-L. Wong, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 557.
- [132] Q. Zhao, W. Huang, P. Jiang, X. Zhou, S. Liu, W. Xu, *Faming Zhuanli Shenqing*, 105440044, **2016**.

- [133] J. Wojaczynski, L. Latos-Grazynski, P. J. Chmielewski, P. Van Calcar, A. L. Balch, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3040.
- [134] Q. Dong, W. Qu, W. Liang, F. Tai, K. Guo, C.-W. Leung, Y. Hsing Lo, W.-Y. Wong, *J. Mater. Chem. C*, **2016**, *4*, 5010.
- [135] F. R. Bisogno, A. A. Orden, C. A. Pranzoni, D. A. Cifuentes, O. S. Giordano, M. K. Sanz, *Steroids* **2007**, *72*, 643.
- [136] J. M. Álvarez-Calero, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6344.
- [137] H. Rudler, J. R. Gregoria, B. Denise, J.-M. Brégeault, A. Deloffre, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1998**, *133*, 255.
- [138] S. Muratsugu, H. Baba, T. Tanimoto, K. Sawaguchi, S. Ikemoto, M. Tasaki, Y. Terao, M. Tada, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5114.
- [139] A. Masuyama, K. Fukuoka, N. Katsuyama, M. Nojima, *Langmuir* **2004**, *20*, 82.
- [140] A. M. Bogazkaya, C. J. von Bühler, S. Kriening, A. Busch, A. Seifert, J. Pleiss, S. Laschat, V.B. Urlacher, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1347.
- [141] E. Marqués-López, R. P. Herrera, T. Marks, W. C. Jacobs, D. Könnig, R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4116.
- [142] P. R. Skaanderup, T. Jensen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2821.
- [143] T. Oishi, M. Hirama, L. R. Sita, S. Masamune, *Synthesis* **1991**, 789.
- [144] M. Soler, E. Figueras, J. Serrano-Plana, M. González-Bartulos, A. Maseguer, A. Company, M. Á. Martínez, J. Malina, V. Brabec, L. Feliu, M. Planas, X. Ribas, M. Costas, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 10542.
- [145] C. Betschart, B. Schmidt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 1999.
- [146] I. Kmentova, H. S. Sutherland, B. D. Palmer, A. Blaser, S. G. Franzblau, B. Wan, Y. Wang, Z. Ma, W. A. Denny, A. M. Thompson, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8421.
- [147] D. Limnios, C. G. Kokotos, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4270.
- [148] D. Nakamura, K. Kakiuchi, K. Koga, R. Shirai, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6139.
- [149] X. Wang, J. Zhang, L. Wang, S. Chen, L. Tang, S. Huang, *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1321.
- [150] M. G. Alam, T. Siddiqui, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2161.

2. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
atm	Atmosphäre
ATR	attenuated total reflection (en.: abgeschwächte Totalreflexion)
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bt	Benzotriazol
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
°C	Grad Celcius
CAM	Ceriumammoniummolybdat
CuAAC	Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
d	Duplett
CH	Cyclohexan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMEDA	1,2-Dimethylethylendiamin
DMF	Dimethylformamid
DSC	differential scanning calorimetry (en.: dynamische Differenzkalorimetrie)
ee	enantiomeric excess (en.: Enantiomerenüberschuss)
en.	englisch
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
et al.	et alii (lt.: und weitere)
FD	Felddesorption
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
g	Gram
h	hour (en.: Stunde)
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphat
HRMS	high resolution massspectrometry (en.: hochaufgelöste Massenspektrometrie)
Hz	Hertz
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot
J	Joule
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalytisch; Katalysator
Konz.	Konzentriert
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LC	Liquid chromatography (en.: Flüssigchromatographie)
LRMS	low resolution massspectrometry (en.: niederaufgelöste Massenspektrometrie)
m	Molarität, molar, mol/L
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
mg	Milligram
min	Minuten (en.: minutes)
mL	Milliliter
mmol	Millimol
Ms	Mesyl

MS	Massenspektrometrie
mw	Mikrowelle
m/z	Masse zu Ladung (Massenspektroskopie)
N	Normalität, normal
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
PG	Protecting Group, Schutzgruppe
pH	pondus hydrogenii (lt.: „Schwere“ des Wasserstoffs)
Ph	Phenyl
PIDA	Diacetoxiodbenzol
ppm	Parts per million
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
quant.	quantitativ
R	Substituent
<i>R_f</i>	Relative Wanderungsgeschwindigkeit
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Sphos	2-Dicyclohexylphosphin-2',6'-dimethoxybiphenyl
SPPS	Festphasensynthese (en.: solid phase peptide synthesis)
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	Triplet
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
TBTA	Tris[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amin
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-yl)oxyl
TFA	Trifluoressigsäure
TF ₂₀ PP	5,10,15,20-Tetrakis(pentafluorphenyl)porphyrin
TGA	Thermogravimetrische Analyse
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilan
TMS	Trimethylsilyl
Trt	Triphenylmethyl
UV	Ultraviolett
VIS	visible light (en.: sichtbares Licht)
δ	chemische Verschiebung
®	Eingetragene Handelsmarke (en.: Registered Trade Mark)