

MAKROCYCLISIERUNGEN IN KONZENTRIERTEN LÖSUNGEN

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
vom Fachbereich Chemie der
Universität Dortmund
angenommene

DISSERTATION

Von

Diplom-Chemikerin und Ingénieur ECPM
Elisabeth Gonthier

aus

Paris

1. Gutachter: Jun. Prof. Dr. R. Breinbauer

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Haag

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 2004

Die vorliegende Arbeit wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. H. Waldmann unter der Betreuung von Jun. Prof. Dr. R. Breinbauer in der Zeit von November 2000 bis September 2004 am Institut für Organische Chemie der Universität Dortmund sowie am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie angefertigt.

Erläuterungen

Die im Text bzw. in den Abbildungen fettgedruckten Zahlen beziehen sich auf die im theoretischen Teil aufgeführten Verbindungen bzw. deren abgebildeten Strukturformeln.

Hochgestellte Zahlen verweisen auf Literaturzitate.

Im Text wurden neben gebräuchlichen physikalischen Maßeinheiten sowie gängigen Abkürzungen der Deutschen Sprache folgende Abkürzungen verwendet:

abs.	absolut
alk.	alkylisch
Äq.	Äquivalente
arom.	aromatisch
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
ber.	Berechnet
br s	breites Singulett (Spektrenzuordnung)
¹³ C	¹³ C-Kernresonanz
ca.	circa
CH	Cyclohexan
COD	Cyclooctadien
δ	chemische Verschiebung bezogen auf TMS
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett eines Dubletts (Spektrenzuordnung)
ddd	Dublett eines Dubletts eines Dubletts (Spektrenzuordnung)
dt	Dublett eines Triplets (Spektrenzuordnung)
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett eines Triplets (Spektrenzuordnung)
EA	Essigsäureethylester
EDC	3,3-Dimethylaminopropyl-ethyl-carbodiimid Hydrochlorid
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
FAB	fast atom bombardment
GC-MS	Gas-Chromatographie-Massenspektroskopie-Kopplung
gef.	Gefunden
ges.	gesättigt
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol

HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	hochauflösende Massenspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)
konz.	konzentriert
<i>m</i>	Multiplett (Spektrenzuordnung)
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mmol	Millimol
mol%	Molprozent
MS	Massenspektrum
<i>m/z</i>	Masse durch Ladungszahl (Massenspektrum)
MW	Mikrowelle
3-NBA	3-Nitrobenzylalkohol
NMM	<i>N</i> -Methyl-morpholin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
olefin.	olefinisch
org.	organisch
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
präp.	präparativ
PS	Polystyrol
<i>q</i>	Quadruplett (Spektrenzuordnung)
quant.	quantitativ
<i>R, R'</i>	Rest
RT	Raumtemperatur
<i>s</i>	Singulett (Spektrenzuordnung)
Schmp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	Triplett (Spektrenzuordnung)
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-chlorid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan bzw. Trimethylsilyl-
<i>t_R</i>	Retentionszeit
wfr.	wasserfrei

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	3
2. ALLGEMEINER TEIL	5
2.1. FESTPHASEN-GEBUNDENE REAGENZIEN	5
2.2. PALLADIUM AUF FESTPHASE UND SEINE ANWENDUNGEN	7
2.3. MAKROCYCLISIERUNGEN MIT FESTPHASEN-GEBUNDENEN REAGENZIEN ⁴	13
2.4. MIKROWELLEN-UNTERSTÜTZTE ORGANISCHE SYNTHESE	20
3. AUFGABENSTELLUNG	24
4. SPEZIELLER TEIL	26
4.1. SYNTHESE DES FESTPHASEN-GEBUNDENEN PALLADIUM-KATALYSATORS.....	26
4.1.1. <i>Synthese eines Polymer-gebundenen Phosphin-Ligands</i>	26
4.1.2. <i>Herstellung der Festphasen-gebundenen Pd-Katalysatoren</i>	31
4.2. INTERMOLEKULARE SONOGASHIRA-REAKTION.....	37
4.2.1. <i>Optimierung der Reaktionsbedingungen</i>	38
4.2.2. <i>Ergebnisse</i> ⁴⁰	39
4.3. INTRAMOLEKULARE TSUJI-TROST REAKTION	44
4.3.1. <i>Synthese der Substrate</i>	46
4.3.2. <i>Optimierung der Reaktionsbedingungen</i>	50
4.3.3. <i>Ergebnisse</i>	57
4.4. INTRAMOLEKULARE SONOGASHIRA REAKTION	65
4.4.1. <i>Synthese der Substrate</i>	65
4.4.2. <i>Optimierung der Reaktionsbedingungen</i>	73
4.4.3. <i>Ergebnisse</i>	76
4.5. SUZUKI-MIYAURA-REAKTION.....	80
4.5.1. <i>Synthese der Substrate</i>	83
4.5.2. <i>Optimierung der Reaktionsbedingungen</i>	86
4.5.3. <i>Ergebnisse</i>	91
4.6. INTRAMOLEKULARE MAKROLACTONISIERUNGEN	93
4.6.1. <i>Synthese der Substrate</i>	94
4.6.2. <i>Optimierung der Reaktionsbedingungen</i>	96
4.6.3. <i>Ergebnisse</i>	103
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	106

6. EXPERIMENTELLER TEIL	112
6.1. MESSGERÄTE UND HILFSMITTEL	112
6.2. VERSUCHE ZU KAPITEL 4.1.	114
6.3. VERSUCHE ZU KAPITEL 4.2.	118
6.4. VERSUCHE ZU KAPITEL 4.3.	126
6.5. VERSUCHE ZU KAPITEL 4.4.	148
6.6. VERSUCHE ZU KAPITEL 4.5.	172
6.7. VERSUCHE ZU KAPITEL 4.6.	188
7. LITERATURVERZEICHNIS	193

1. Einleitung

Beim Studium der chemischen Literatur fällt auf, dass viele Verbindungen, die sich durch besonders hohe biologische Aktivitäten auszeichnen, sogenannte Makrocyclen sind. Erythromycin,¹ Epothilon,² oder Rapamycin³ sind drei besonders bekannte Vertreter dieser Klasse.

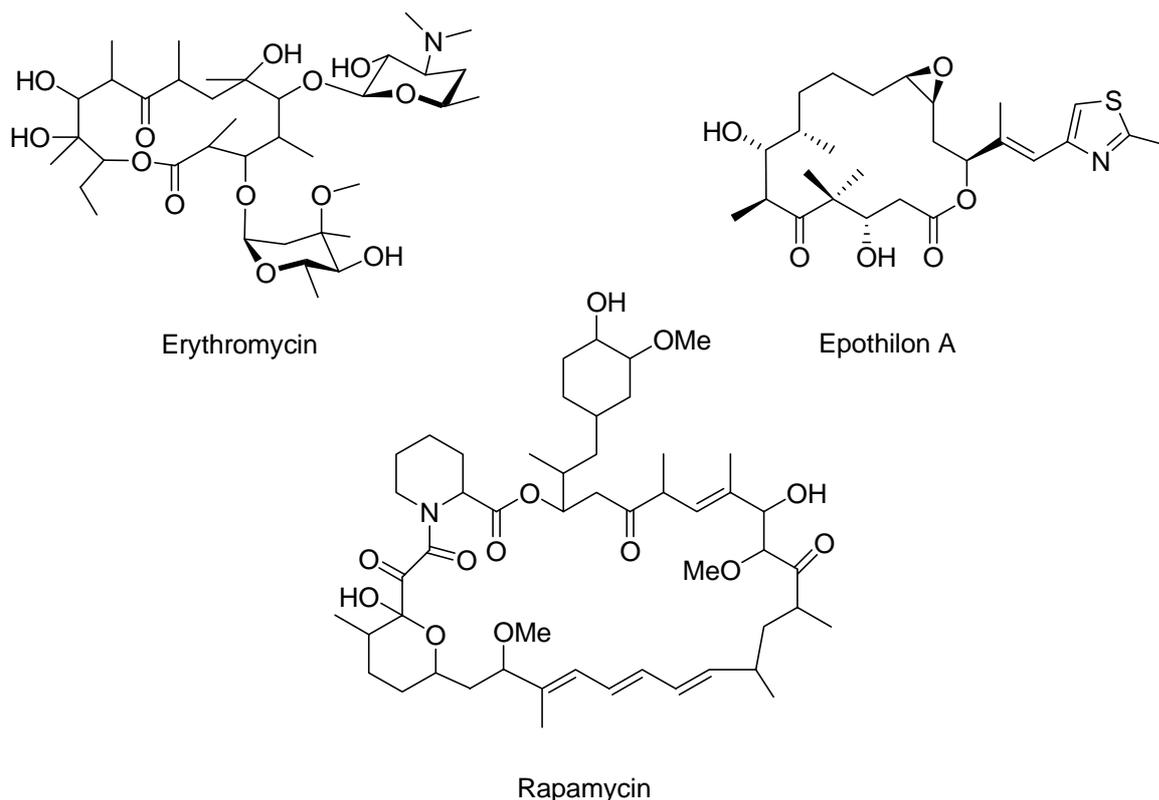


Abbildung 1: Beispiele für biologisch aktive Makrocyclen

Die hohe biologische Aktivität dieser Macrocylen hängt dabei sehr stark von der Konformation ab, die durch den Cyclus favorisiert wird. In vielen Fällen hat die entsprechende acyclische Struktur eine niedrigere biologische Aktivität.

Deshalb sollten dem Synthese-Chemiker sichere, reproduzierbare Methoden zur Verfügung stehen, die die gezielte Synthese von Makrocyclen erlauben. Seit den siebziger Jahren wurden eine Reihe von Makrocyclisierungsmethoden entwickelt, aber nur eine geringe Anzahl dieser Methoden hat ein breiteres Anwendungsfeld gefunden.⁴

In den meisten Fällen werden bei der Synthese großer Ringe nur dann gute Ausbeuten erzielt, wenn unter den Bedingungen der Hochverdünnung (Ziegler-Ruggli'sches Verdünnungs-

prinzip)⁵ intermolekulare Reaktionen zurückgedrängt und somit der intramolekulare Ringschluss forciert wird.

Die Entwicklung der Festphasen-Synthese und der kombinatorischen Chemie hat synthetische Bestrebungen gefördert, Bibliotheken mit neuen oder bekannten Motiven zu synthetisieren. Aber bis zum heutigen Tag ist die biologische Bedeutung von Makrocyclen im Design solcher Bibliotheken nicht ausreichend berücksichtigt worden. Ein Grund dafür ist vermutlich das Fehlen zuverlässiger Methoden zur Darstellung dieser Cyclen. Die bestentwickelte Methode ist bis jetzt die direkte Synthese von Makrocyclen auf der Festphase oder die Freisetzung des Cyclus durch Abspaltung vom Harz (Cyclorelease-Prinzip).⁶ Weil die Festphasen-gebundenen Substrate nur in einer konformell eingeschränkten Umgebung reagieren können, ist die intramolekulare Reaktion gegenüber der intermolekularen Reaktion stark bevorzugt, meistens mit besseren Ausbeuten als bei Synthesen in Lösung.

Ein neues Prinzip hat in den letzten Jahren immer stärker an Bedeutung gewonnen: die Synthese in Lösung, die durch Festphasen-gebundene Reagenzien, Katalysatoren und Scavengerharze unterstützt wird. Dieser Weg wurde mehrmals erfolgreich zur Synthese von Bibliotheken zumeist acyclischer Substrate verwendet; zur Synthese von Makrocyclen wurde dieses Prinzip allerdings nur selten herangezogen.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Festphasen-gebundene Reagenzien

Die Zunahme neuer Drug-Targets durch Genomik und Proteomik hat zur Folge, dass neue Methoden entwickelt werden müssen, um schnell und effizient neue Moleküle synthetisieren zu können, die als potentielle Liganden für diese neu identifizierten Target-Proteine dienen können. Auch Fragen der Umweltfreundlichkeit, der höheren Effizienz und der größeren Variationsmöglichkeiten müssen durch solche strategische Methoden beantwortet werden.

Die Festphasen-Methode, bei der die Substrate auf einem festen Träger immobilisiert sind, wird von Chemikern häufig benutzt, um die Aufarbeitung zu vereinfachen und durch die Verwendung eines Überschusses an Reagenzien einen größeren Umsatz zu erreichen. Bei dieser Methode wird das Substrat auf ein Polymerharz angeknüpft, die Synthesesequenz wird durchgeführt, und das Produkt wird anschließend vom Harz abgespalten (Abbildung 2).

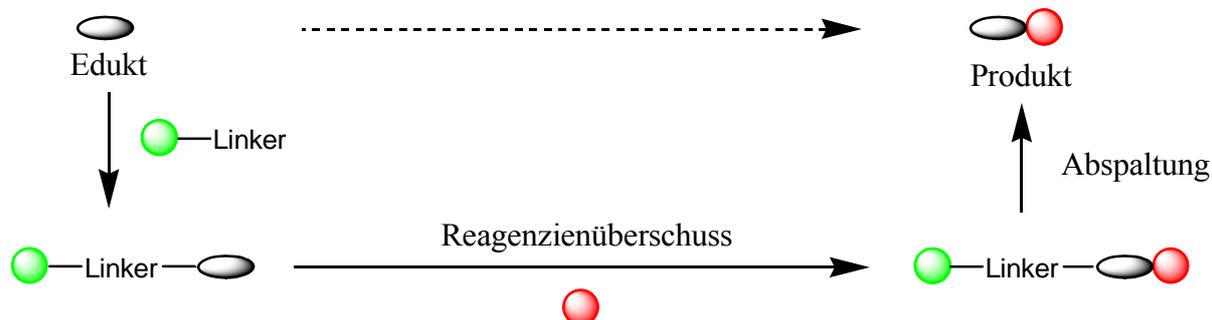


Abbildung 2: Prinzip der Festphasen-Synthese

Die Vorteile dieser Methode liegen darin, dass durch Benutzung eines Überschuss an Reagenzien hohe Ausbeuten erzielt werden. Die Verwendung von Harzen ermöglicht es, durch Anwendung der Kombinatorischen Chemie eine hohe Diversität der Moleküle zu erreichen. Die Synthese kann oftmals auch automatisiert durchgeführt werden. Es existieren aber trotz dieser Vorteile auch Nachteile: Reaktionen sind oft langsamer als in Lösung, die Reaktionskontrolle kann umständlich und zeitaufwendig sein, und schließlich werden zwei zusätzliche Reaktionsschritte benötigt, um das Substrat zunächst zu immobilisieren und am Ende wieder abzuspalten.

Um diese Nachteile zu vermeiden, wurde die durch Festphasen-gebundene Reagenzien unterstützte Synthese in Lösung entwickelt. Dabei sind die Reagenzien am Harz gebunden.

Nach erfolgter Umsetzung können die am Harz gebundenen überschüssigen Reagenzien und auch die am Harz gebundenen Reagenzien-Umsatzprodukte einfach durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden. Eine Alternative stellt die Benutzung von Scavenger-Beads dar; mit ihnen kann man in Lösung befindliche überschüssige Edukte oder Verunreinigungen auf einem Harz binden und aus dem Reaktionsgemisch entfernen (Abbildung 3).⁷

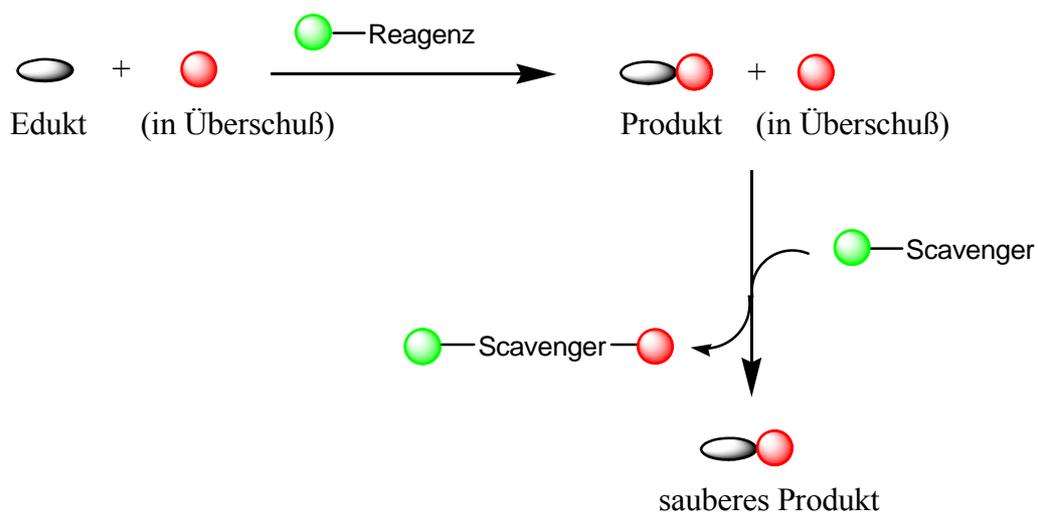


Abbildung 3: Prinzip der durch Festphasen-gebundene Reagenzien unterstützte Synthese in Lösung

Diese Methode besitzt eine Reihe von Vorteilen sowohl gegenüber der Festphasen-Synthese als auch gegenüber der traditionellen Synthese in Lösung.

Das Festphasen-gebundene Reagenz ist nicht löslich aber die reaktiven Funktionalitäten sind für die Lösungsmittel und die in den Lösungsmitteln gelösten Verbindungen frei erreichbar. Deshalb kann das Reagenz auch in stöchiometrischem Überschuss verwendet werden, um die Reaktion zum vollständigen Umsatz zu bringen, da das Produkt nach Filtration des Harzes und Entfernen der Lösungsmittel in hoher Reinheit erhalten wird. Diese einfache Trennungsmethode ist vor allem bei der Benutzung von Katalysatoren vorteilhaft, ihre Immobilisierung ermöglicht nach Filtration eine mehrmalige Verwendung dieser Reagenzien und führt daher auch zu einer kostengünstigen Synthese.

Toxische und gefährliche Reagenzien können ebenfalls immobilisiert werden und ihre Benutzung wird dadurch einfacher und sicherer. Ein gutes Beispiel dafür ist die Immobilisierung von Sulfoxiden in der Swern-Oxidation.⁸ Damit werden auch die flüchtigen, schlecht riechenden Schwefelreaktionsprodukte immobilisiert. Die so modifizierte Reaktion gewinnt an synthetischer Attraktivität, besonders wenn ein Scale-up erwünscht ist.

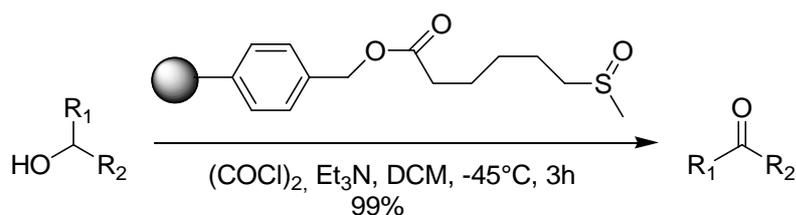


Abbildung 4: Immobilisierung der Sulfoxide in der Swern-Oxidation

Ein deutlicher Vorteil der kombinatorischen Synthese in Lösung gegenüber der kombinatorischen Synthese auf Festphase ist die Möglichkeit, die Reaktionskontrolle einfach und schnell durchzuführen. Alle konventionellen Methoden der Analytik, wie NMR, GC-MS, DC und HPLC, können dazu benutzt werden.

Die Benutzung immobilisierter Reagenzien ermöglicht auch eine einfache Automatisierung der verschiedenen Synthese-Schritte: Wiegen und Verteilen der Reagenzien, Aufarbeitung durch Filtration und Entfernen der Lösungsmittel und allgemeine Reaktionsverfahren wie Rühren, Erwärmen/Kühlen und Waschen lassen sich von einem Syntheseroboter durchführen. Die Kupplung eines solchen Roboters mit Analytik-Instrumente eröffnet die Möglichkeit, schnell und effizient Reaktionsbedingungen zu optimieren und Bibliotheken zu synthetisieren.

2.2. Palladium auf Festphase und seine Anwendungen

Immobilisiertes Palladium hat in den letzten Jahren eine sehr breite Verwendung gefunden.⁹ Die Abtrennung aus der Reaktionsmischung ist einfach, das Recycling ist in vielen Fällen möglich und die Produkte sind nicht durch Übergangsmetall-Spuren kontaminiert, was bei biologisch-aktiven Verbindungen sehr wichtig ist.

In den meisten Fällen werden die Polymer-gebundenen Katalysatoren durch Oberflächenmodifikation kommerziell erhältlicher Harze, z.B. Polystyrol-Divinylbenzol (PS-DVB) oder chlormethyliertem Polystyrol-Divinylbenzol hergestellt.

Die ersten Berichte über immobilisiertes Palladium wurden 1978 von den Arbeitsgruppen von Pittman, Teranishi und Trost publiziert.^{10,11} Sie gingen von chlormethyliertem Polystyrol aus, das durch Reaktion mit einem Überschuss an Lithium-Diphenylphosphid ein diphenylphosphinomethyliertes Harz in quantitativen Ausbeuten ergab. Der Palladium(0)-Komplex wurde durch direkte Beladung des Harzes mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ oder durch Beladung des Harzes mit PdCl_2 und anschließender Reduktion erhalten (Abbildung 5).

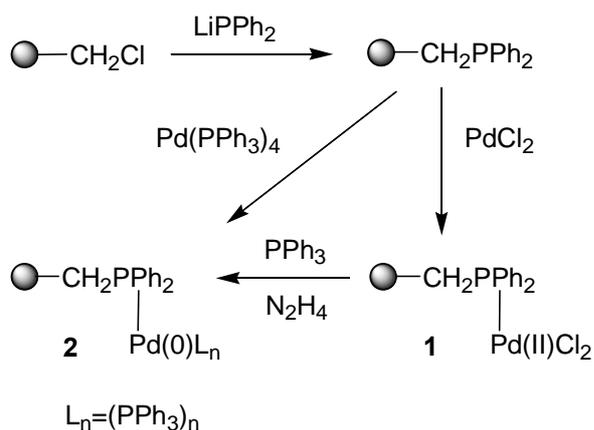


Abbildung 5: Synthese von immobilisierten Palladium(0)-Komplexen durch Pittman, Teranishi und Trost

Die Gruppe von Teranishi untersuchte die Wirkung des Katalysators **2** in Sonogashira-Kupplungen zwischen Iodobenzol und verschiedenen Alkinen. Dabei erreichte sie nur mäßige Ausbeuten, da aufgrund von Polymerisierungsproblemen nur milde Temperaturbedingungen benutzt werden konnten.^{10c}

Trost verwendete den Katalysator **2** erfolgreich in Pd-katalysierten allylischen Substitutionsreaktionen (Abbildung 6).

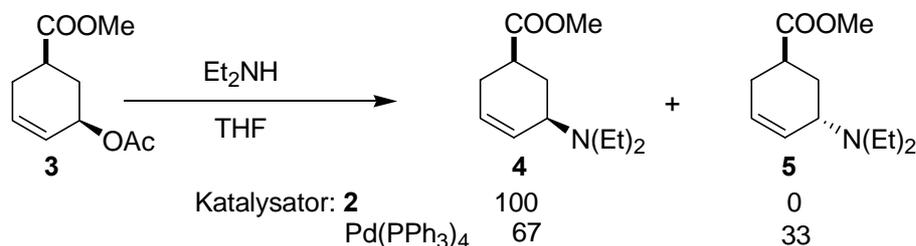


Abbildung 6: Verwendung von immobilisiertem Palladium in der allylischen Substitution durch Trost

Die Reaktion des allylischen Acetats **3** mit Diethylamin in Gegenwart von **2** ergab in quantitativen Ausbeuten Produkt **4** unter Erhalt der ursprünglichen Stereochemie. Bei Verwendung des löslichen Katalysators $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ statt **2** wurde eine Mischung von Diastereomeren gebildet. Es wurde dadurch gezeigt, dass immobilisierte Palladium-Katalysatoren auch einen entscheidenden Einfluss auf den stereochemischen Verlauf einer Reaktion haben können.

Der gleiche Katalysator **2** wurde 1997 von Jang in Suzuki-Reaktionen zwischen Organoboranen und Alkenylhalogeniden oder Aryltriflaten erfolgreich benutzt.¹² Zwei repräsentative Beispiele sind im Abbildung 7 dargestellt. In den meisten Fällen waren die Ausbeuten vergleichbar, wenn nicht besser gegenüber Reaktionen mit löslichem Pd-

Katalysator. Die immobilisierten Katalysatoren konnten dabei mindestens viermal recycelt werden.

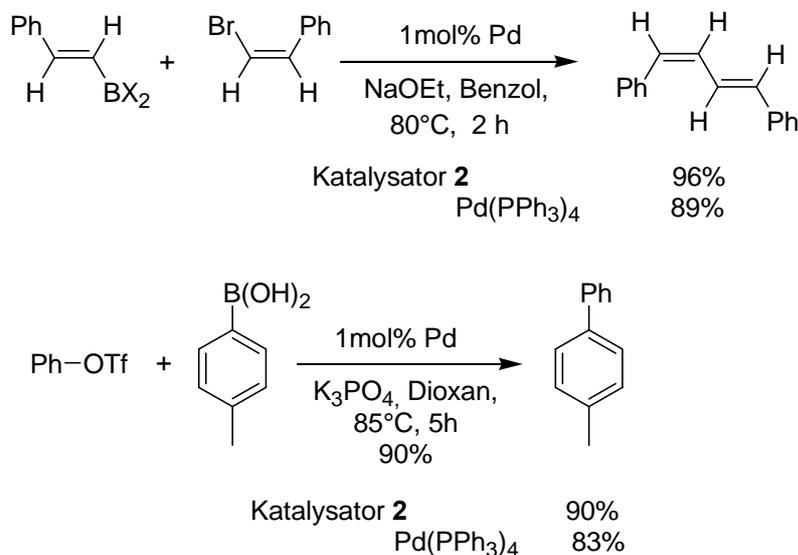


Abbildung 7: Suzuki-Kupplung durch Jang¹²

Fenger und Le Drian berichteten kurz nach Jang über Suzuki-Kupplungen, die mit verschiedenen Pd-Katalysatoren durchgeführt wurden.¹³ Der Schwerpunkt ihrer Arbeit lag auf der Untersuchung der besten Palladium-Quelle sowie des optimalen Palladium-Phosphin-Verhältnis im Katalysator. Es zeigte sich, dass Pd(PPh₃)₄ sich als beste Palladium-Quelle erwies; es lieferte die aktivsten Katalysatoren. Das Palladium-Phosphin-Verhältnis spielte dagegen keine Rolle für den Verlauf der Reaktionen.

Herrmann *et al.* publizierten im Jahre 2000 die Synthese eines luftstabilen Pd-Katalysators, der in Abbildung 8 abgebildet ist.¹⁴ Das Diimidazolin wurde mit Pd(OAc)₂ zur Reaktion gebracht und der resultierende Komplex wurde über eine Ether-Bindung auf ein Wang-Harz immobilisiert. Dieser Komplex konnte bis zu viermal in der Heck-Reaktion ohne Abnahme seiner Aktivität verwendet werden.

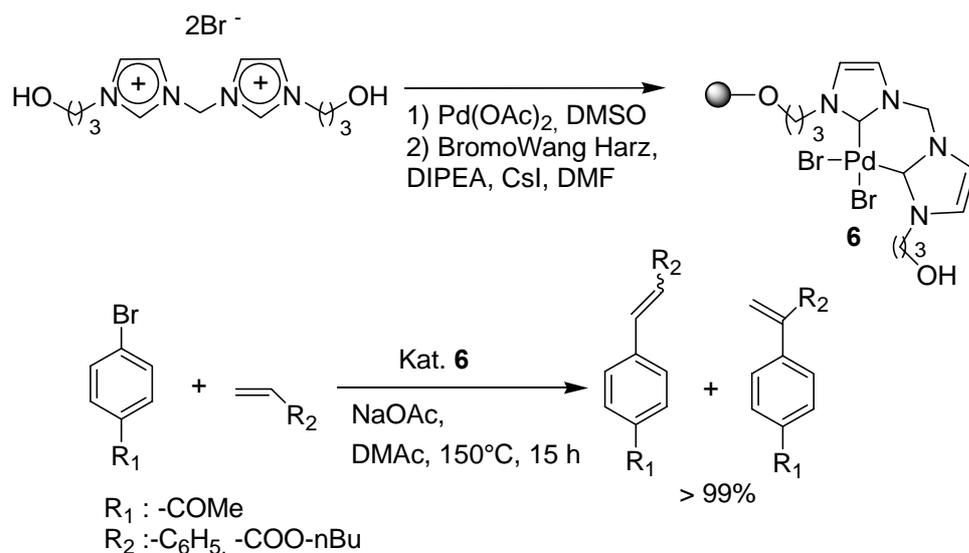


Abbildung 8: Synthese eines luftstabilen Palladium-Harzes durch Herrmann

Neben den bereits angesprochenen Polystyrol-Divinylbenzol- bzw. Wang-Harzen wird als Festphasen-Träger für immobilisiertes Palladium auch häufig das Poly(ethylenglykol)-Polystyrol-Harz (PS-PEG) benutzt.

Uozumi und seine Mitarbeiter haben einen PS-PEG-gebundenen Pd-Katalysator synthetisiert.¹⁵ Er erlaubt die Durchführung von Kupplungsreaktionen in wässrigem Medium.

Die Synthese zur Herstellung eines solchen Palladium-Harzes ist in Abbildung 9 abgebildet. Das Amin-funktionalisierte Harz wird mit EDC, HOBt und 4-(Diphenylphosphino)benzoesäure in DMF umgesetzt, wodurch das PS-PEG-Phosphin resultiert. Ein Liganden-Austausch zwischen $[\text{PdCl}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ und dem PS-PEG-Phosphin bei RT ergibt den Harz-gebundenen Palladium-Phosphin-Komplex **7**.

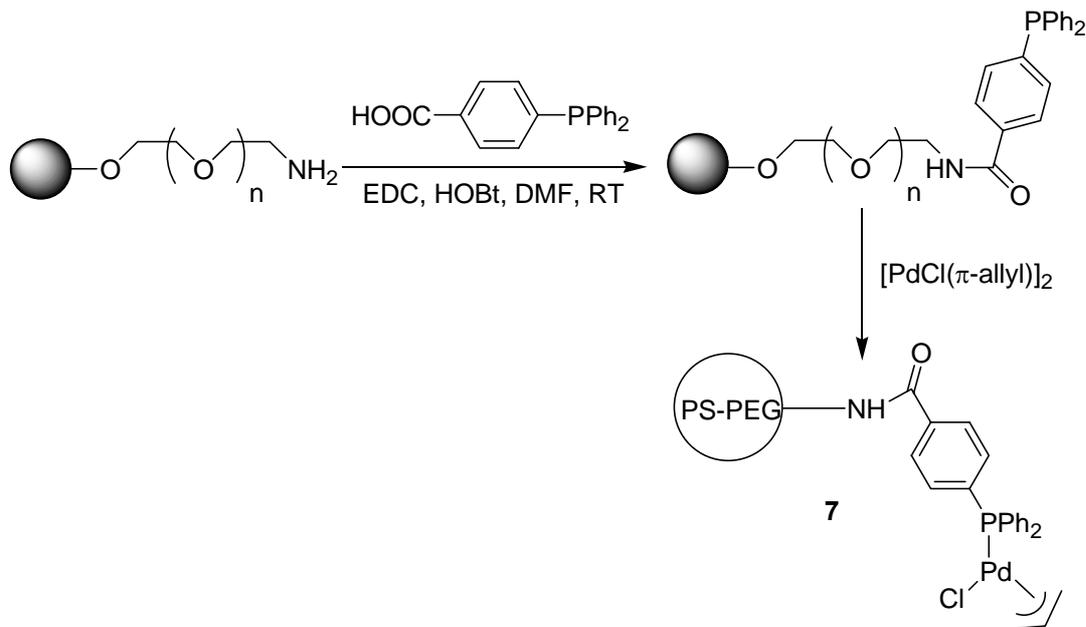


Abbildung 9: Darstellung von in Wasser quellbaren Palladium-Harzen durch Uozumi

7 wurde als Katalysator in Suzuki-Kupplungsreaktionen benutzt und lieferte im Gegensatz zu $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, das unter diesen Reaktionsbedingungen kein Produkt liefern konnte, hohe Ausbeuten an Biphenylen (Abbildung 10).



Abbildung 10: Einsatz des in Wasser quellbaren Palladium-Katalysators **7** in Suzuki-Miyaura-Reaktionen

Der Katalysator **7** war auch effizient in der Arylierung von allylischen Acetaten und wurde in der asymmetrischen allylischen Substitution von Acetaten durch Malonester benutzt.¹⁶

Die Gruppe von Uozumi entwickelte auch ein zu **7** ähnliches Harz (Abbildung 11): im Gegensatz zu **7** enthält es einen bidentat am PS-PEG-Harz gebundenen Palladium(II)-Komplex (Abbildung 11).¹⁷

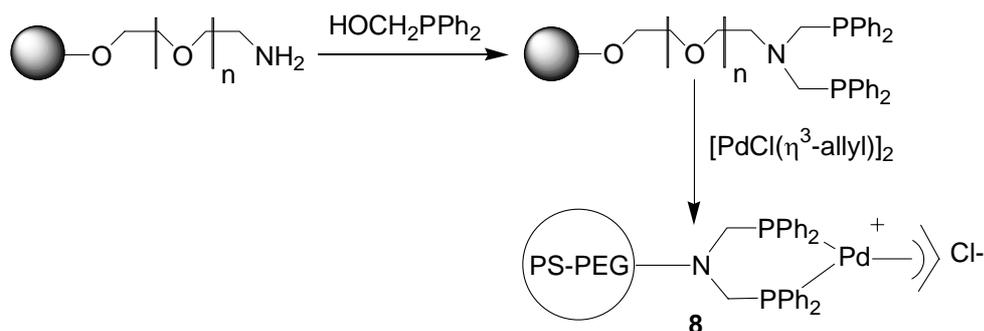


Abbildung 11: Synthese eines bidentat gebundenen amphiphilen immobilisierten Palladium(II)-Komplex **8**

Auch mit diesem Katalysator **8** konnten dank seiner guten amphiphilen Eigenschaften erfolgreich Suzuki-Kupplungen in Wasser durchgeführt werden.

Eine andere interessante Immobilisierung von Palladium wurde von der Gruppe von Bergbreiter entwickelt:¹⁸ die Phosphin-Liganden wurden an lineare Poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) gebunden. Diese Polymere sind in kaltem Wasser löslich und unlöslich im warmen Wasser. Das Ausfallen der Polymere wird durch Erhitzen einer wässrigen Lösung oder durch Zugabe eines Lösungsmittels wie Hexans bewirkt. Kopplung dieser Phosphin-Liganden mit Pd(dba)₂ ermöglichte die Herstellung des entsprechenden Pd-Katalysators **9** (Abbildung 12)

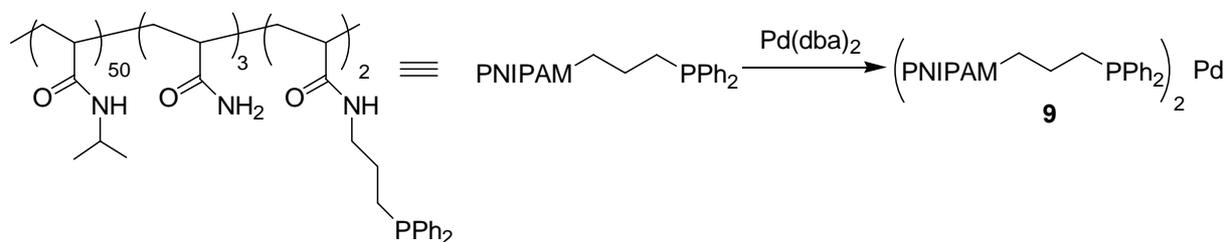


Abbildung 12: Synthese des PNIPAM-Palladium-Katalysators **9**

Die Kupplung zwischen 2-Iodphenol und Phenylacetylen in Gegenwart von **9** lieferte das Benzofuran **10** in einer Ausbeute von 78%. Der Katalysator konnte dabei 15 Mal mit nur einer minimalen Abnahme seiner Aktivität verwendet werden (Abbildung 13).

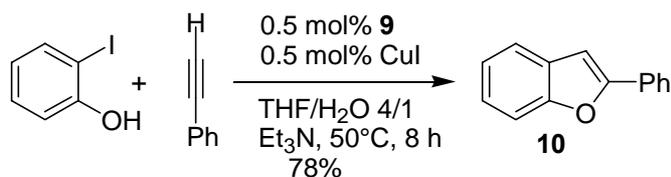


Abbildung 13: Darstellung von Benzofuranen unter Verwendung des immobilisierten Palladium-Katalysators **9**

Die Aufzählung dieser sehr eindrucksvollen Beispiele zeigt die immer größere Bedeutung der durch Festphasen-gebundenes Palladium katalysierten Reaktionen. In den letzten Jahren hat die Anzahl von Publikationen über solche Katalysatoren exponentiell zugenommen.

2.3. Makrocyclisierungen mit Festphasen-gebundenen Reagenzien

Trotz der vielen bekannten Vorteile Festphasen-gebundener Reagenzien wurden diese bis jetzt nur selten in Makrocyclisierungsreaktionen benutzt. Die bekannten Beispiele sind Makrolactonisierung, Makrolactamisierung, Stille-Kupplung und Palladium-katalysierte allylische Alkylierung.

Makrolactonisierung

Die Arbeitsgruppe von Regen hat als erste den Einsatz Festphasen-gebundener Reagenzien in einer Makrolactonisierungsreaktion untersucht.¹⁹ Ihrem Konzept der „Triphasen-Katalyse“ folgend wurde ein Polystyrol-gebundenes Phosphonium-Salz als Ionenaustausch-Harz im Zweiphasen-System zwischen Toluol (enthält das Substrat wie z.B. ω -Methylsulfonyloxycarbonsäure **12**) und einer wässrigen Phase (enthält NaHCO₃ als Base) benutzt. Mechanistisch erklärt sich die Bildung des Makrolactons dadurch, dass die ω -Methylsulfonyloxycarbonsäure (**12**) zuerst als Carboxylat-Salz ein Ionenpaar mit der Phosphonium-Gruppe des Ionenaustausch-Harzes bildet. Durch die damit erfolgte Immobilisierung des Substrats wird bei Erhitzen eine intramolekulare nukleophile Substitution der „kinetisch-isolierten“ Mesylat-Gruppe unter Bildung des makrocyclischen Monomers (**13**) begünstigt, wobei das Harz in die ursprüngliche Mesylat-Form zurückgeführt wird (Abbildung 14). Die Bedeutung dieses Ortsisolierungseffekts ist daran erkennbar, dass die Erhöhung der Beladung mit Phosphonium-Gruppen auf dem Polystyrol-Harz von 0.3 auf 1.1 und 2.0 mmol/g mit einer Abnahme der Ausbeute des Lacton-Rings von 66% auf 38% bis zu 15% einhergeht. In Abwesenheit des polymeren Reagenz wurde keine Produkt-Bildung beobachtet. Diese Methode lieferte gute Ergebnisse bei 12 bis 16-gliedrigen Ringen, versagte aber bei mittelgrossen Ringen.

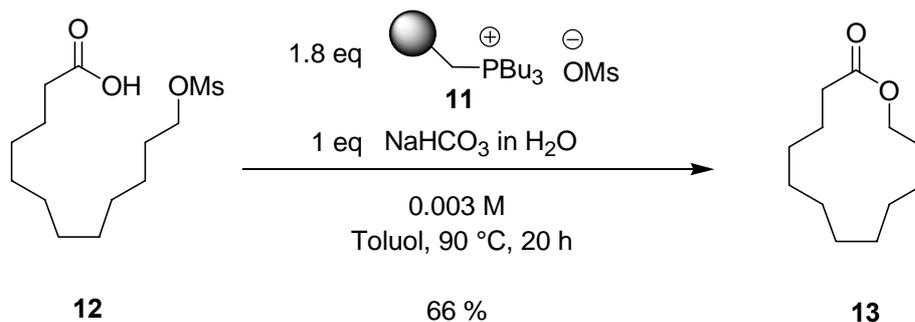


Abbildung 14 Makrolactonisierung unter Verwendung des immobilisierten Phasentransferkatalysators **11**

Tomoi und seine Gruppe haben Polystyrol-gebundenes DBU hergestellt und in der Cyclisierung von ω -Bromcarbonsäuren zu 14- bis 16-gliedrigen Ringen benutzt (Abbildung 15).²⁰ Die Beads wurden zuerst eine Stunde in einer Lösung gequollen, in der das Substrat in Toluol gelöst wurde. So konnte sich ein Kontaktionenpaar-Salz zwischen der Säure und der Base ausbilden. Beim Erhitzen auf $80\text{-}90^\circ\text{C}$ bildet sich der Makrocyclus durch eine intramolekulare nukleophile Substitution. Die Gruppe von Tomoi hat den Einfluss von Quervernetzung, Beladungsgrad, Länge des Spacers und Substrat-Konzentration auf die Ausbeuten ausführlich untersucht: eine Erhöhung der Bead-Beladung bewirkt geringere Makrocyclen-Ausbeuten.

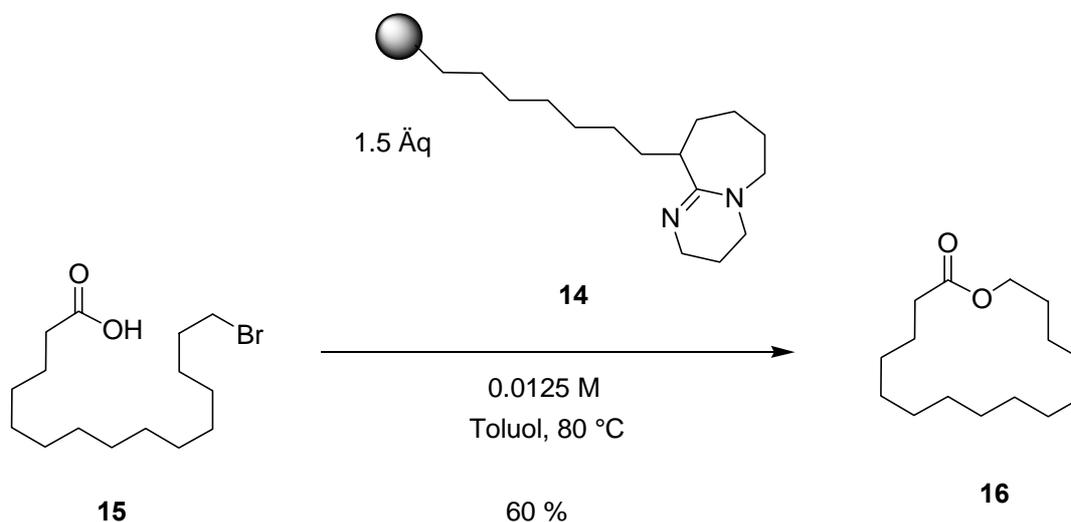


Abbildung 15: Verwendung von Festphasen-gebundenem DBU **14** in der Makrolactonisierungs-Reaktion

Ein strategisch entscheidender Schritt in der Salicylhalamid-Synthese von Herb und Maier ist die Cyclisierung der offenkettigen Verbindung **18** zum Makrocyclus **19** (Abbildung 16).²¹ Diese gelang unter Mitsunobu-Bedingungen mit Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) und unter Ausnutzung des Verdünnungsprinzips (0.005 M) in einer Ausbeute von 25%. Bei der Benutzung von immobilisiertem Triphenylphosphin²²

wurde Makrocyclus **19** in einer Ausbeute von 43% isoliert, die Reaktion wurde dabei unter konzentrierten Bedingungen (0.02 M) durchgeführt. Verwendet man immobilisiertes DIAD statt des Triphenylphosphins, konnte keine Produkt-Bildung beobachtet werden.

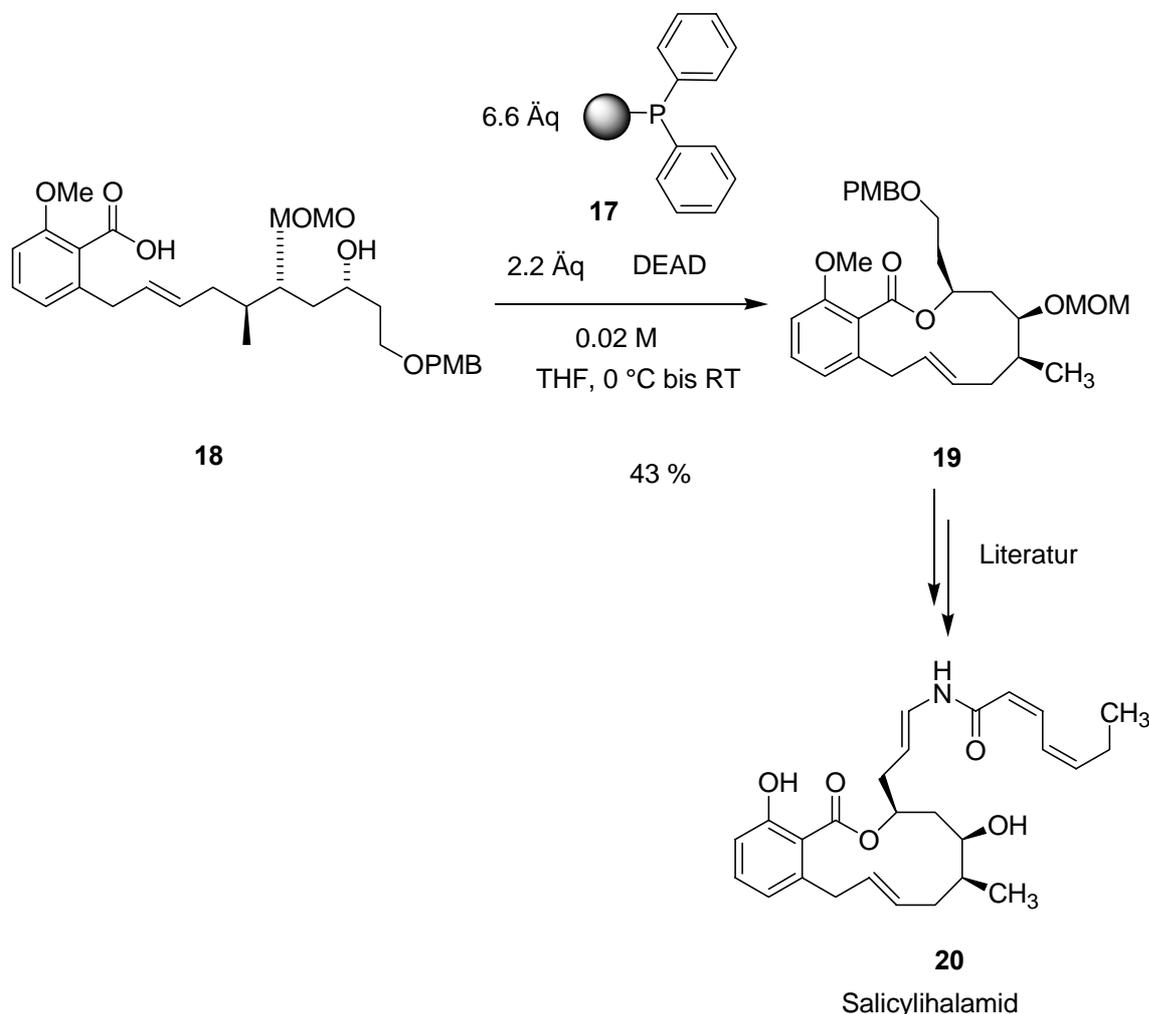


Abbildung 16: Verwendung von immobilisiertem Phosphin **17** in der Mitsunobu-Makrolactonisierung

Die Gruppe von Keck hat neulich die Makrolactonisierung von ω -Hydroxysäuren (Konzentration 0.007 M) in der Anwesenheit von kommerziell erhältlichem Polymergebundenem Carbodiimid **21** publiziert (Abbildung 17).²³ Die Ausbeuten der Festphasen-unterstützten Reaktion waren vergleichbar mit den Ausbeuten der Reaktion in Lösung, unter der Voraussetzung dass ein hoher Überschuss an PS-Carbodiimid (2.5-10 Äq.) benutzt wurde. Dies stellte allerdings kein Problem dar, da durch das Abfiltrieren des PS-Carbodiimid und PS-Harnstoff die Aufarbeitung deutlich vereinfacht wurde. DMAP und sein Hydrochlorid konnten durch wässrige extractive Aufarbeitung problemlos entfernt werden. Die mechanistische Studie ergab, dass die Verringerungen an PS-Carbodiimid-Äquivalenten auch in einer Abnahme der Makrolid-Ausbeute und einer Erhöhung der Diolid-Ausbeute

resultierte. Je langsamer die intramolekulare Cyclisierung des aktivierten Intermediats zum Lacton ist, desto mehr gewinnt der bimolekulare Prozess an Bedeutung.

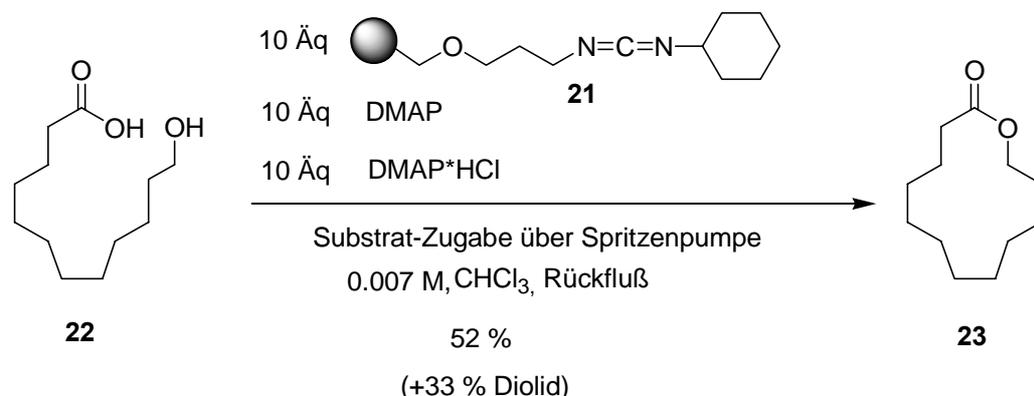


Abbildung 17: Makrolactonisierung unter Verwendung von Polymer-gebundenem Carbodiimid **21**

Die 2003 von Ley publizierte stereoselektive Synthese von Epothilon ist ein beeindruckendes Beispiel für eine durch Polymer-gebundene Reagenzien unterstützte Synthese in Lösung.²⁴ Die Synthese wird ausschließlich mit zwölf verschiedenen Festphasen-gebundenen Reagenzien, Säuren, Basen, Katalysatoren und Scavengerharzen durchgeführt. Die kritische Makrolactonisierungsstufe wird mit der Yamaguchi-Strategie²⁵ durch Benutzung von kommerziell erhältlichem Polystyrol-gebundenem DMAP **25** in großem Überschuss durchgeführt (Abbildung 18).

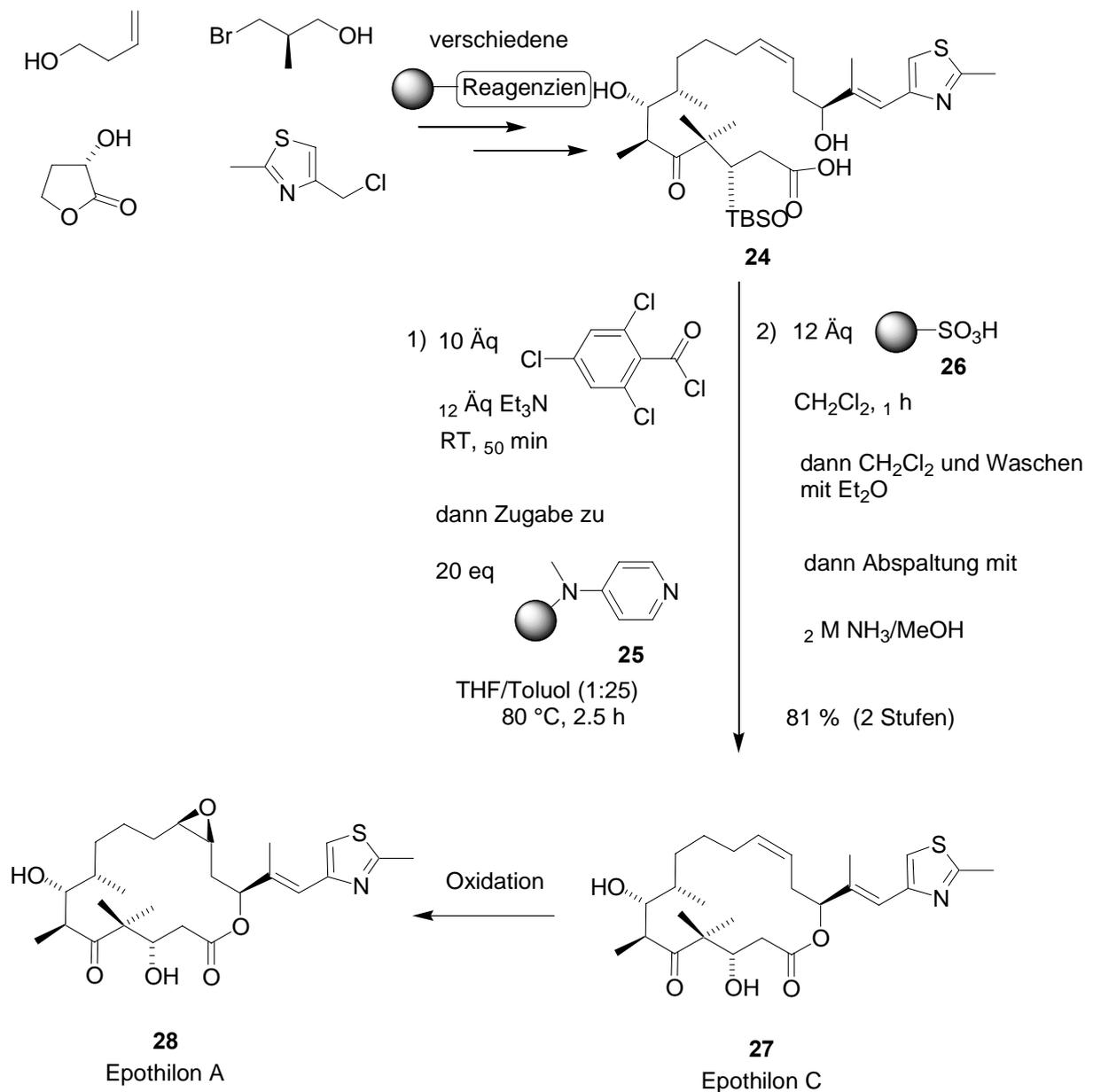


Abbildung 18: Epothilon-Synthese von Ley unter Verwendung Festphasen-gebundener Reagenzien

Makrolactamisierung

Kalivretenos und seine Gruppe haben eine Strategie verfolgt, die schon bei der Makrolactonisierung beschrieben wurde: Aktivierung des linearen Substrats durch ein Polymer-gebundenes Reagenz und anschließende Cyclisierung²⁶. Das von ihnen hergestellte Festphasen-gebundene HOBT wurde mit geschützten ω -Aminoalkansäuren verestert. Nach Entschützen des N-Terminus erfolgt die Lactamisierung unter spontaner Abspaltung des Produktes vom Harz (Abbildung 19).

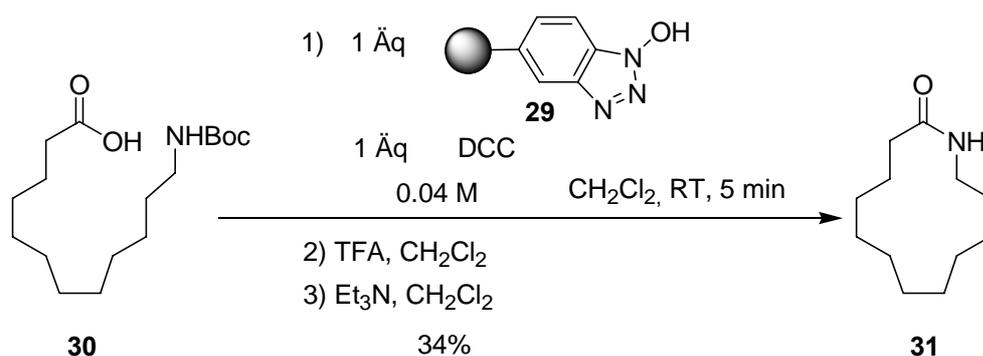


Abbildung 19: Durch Festphasen-gebundenes HOBT **29** unterstützte Makrolactamisierung

Palladium-katalysierte intramolekulare C-C-Bindungsbildung

1982 konnten Trost und Warner zeigen, dass ein immobilisierter Pd-Katalysator ein sehr effizientes Reagenz bei der Bildung von Makrocyclen durch allylische Tsuji-Trost Alkylierung sein kann (Abbildung 20).²⁷ Der Katalysator wurde durch Liganden-Metathese zwischen Polystyrol-gebundenem Triphenylphosphin und Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium(0), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, in Benzol hergestellt. Der überraschendste Aspekt der Arbeit war, dass - im Gegensatz zu den Hochverdünnungskonzentrationen, die üblicherweise bei Makrocyclisierungen benutzt werden - die besten Ausbeuten bei hohen Konzentrationen (0.1-0.5 M) erzielt wurden. Demgegenüber ergab ein Vergleich mit dem löslichen Katalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ in der Anwesenheit von dppe, Bis(diphenylphosphino)ethan, unter den selben experimentellen Bedingungen nur Oligomere. Dieses Experiment liefert einen eindrucksvollen Hinweis auf einen Ortsisolierung-Effekt, der einen positiven Einfluss auf den Reaktionsverlauf hat.

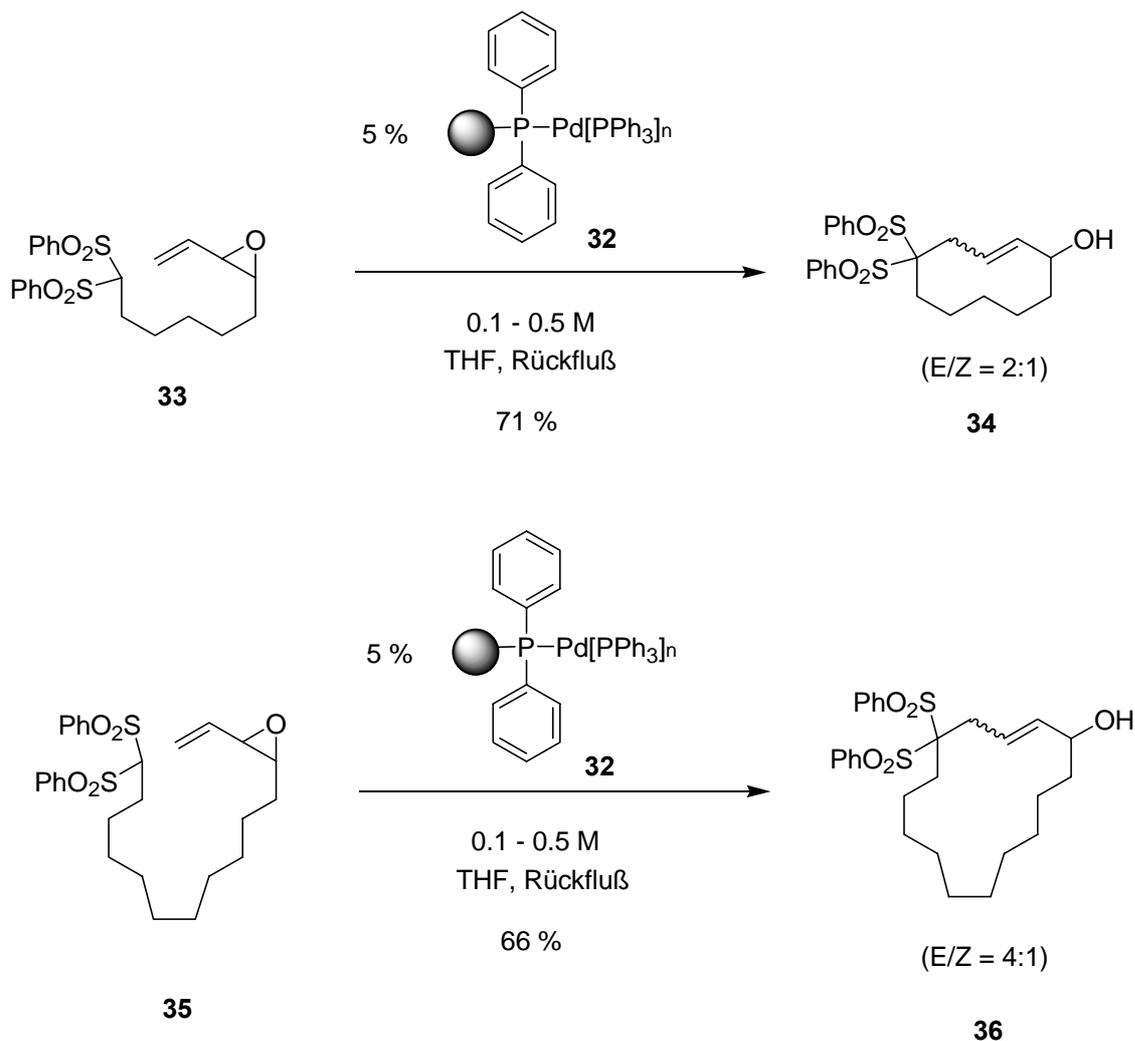


Abbildung 20: Intramolekulare allylische Substitution unter Verwendung eines immobilisierten Pd-Katalysators durch Trost und Warner

Diese vielversprechenden Ergebnisse von Trost und Warner konnten allerdings von Fürstner und Weintritt nicht auf ihre elegante Synthese von Roseophilin übertragen werden.²⁸ Der homogene Katalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{dppe}$ lieferte das Produkt in sehr guter Ausbeute (85%) unter Hochverdünnungsbedingungen, der immobilisierte Katalysator in konzentrierten Lösung führte dagegen zu „deutlich schlechteren Ausbeuten“.

In der Literatur wurde noch ein weiteres Mal über Pd-katalysierte Macrocyclisierungsreaktionen publiziert, in denen ein Polymer-gebundener Katalysator benutzt wurde. Die Gruppe von Hegedus berichtete über Cyclisierungen acyclischer Substrate mittels Stille-Kupplung (Schema 16).²⁹ Ein makroreticuläres Polymer wurde durch Copolymerisation von 2% Vinyl-dppf, Bisdiphenylphosphinvinylferrocen, 50% Divinylbenzol und 48% Styrol hergestellt. Nach Beladung der Beads mit Pd, ergaben diese

heterogenen Katalysatoren bessere Ausbeuten von cyclischen Produkten als der homogene Katalysator.

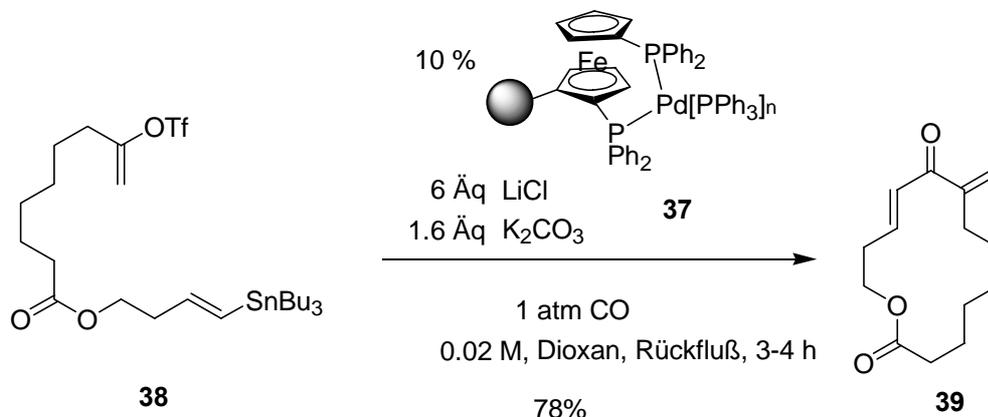


Abbildung 21: Intramolekulare Stille-Kupplung unter Verwendung von immobilisiertem dppf **37** durch Hegedus

2.4. Mikrowellen-Unterstützte Organische Synthese

1947 kam erstmals ein „Radarange“ genannter Apparat auf den Markt, mit dem Ziel Lebensmittel zu erwärmen. Die ersten Mikrowellen-Haushaltsöfen wurden 1955 von der Firma Tappan angeboten. Heutzutage beträgt der Markt an solchen Öfen mehrere Milliarden Euro.

Das Gebiet der Mikrowellen-unterstützten organischen Synthese ist dagegen noch jung. Pionier-Arbeiten wurden von den Gruppen von Gedye und Giguere 1986 durchgeführt.³⁰ Die Autoren beschreiben verschiedene Reaktionen, die innerhalb weniger Minuten einen vollständigen Umsatz zeigen, wenn sie in geschlossenen Reaktoren und in Haushaltsöfen durchgeführt werden. Obwohl die Ergebnisse vielversprechend waren, fand diese Technik noch keine allgemeine Anwendbarkeit, da es wegen des hohen Druckaufbaus in den Reaktoren oft zu Explosionen kam. Seitdem sicherere Laborinstrumente entwickelt wurden, ist die Mikrowellen-Technik eine etablierte Methode, die sich mehr und mehr als Erwärmungsmethode bei Standard-Reaktionen durchsetzt.³¹

Besonders bei Festphasen-gebundenen Reagenzien ist das Erhitzen mittels Mikrowellen-Technik sehr nützlich: da die Festphasen-gebundenen Reagenzien meist langsamer reagieren als ihre lösliche Varianten, werden die Reaktionen oft bei höheren Temperaturen

durchgeführt. Leider sind viele immobilisierte Reagenzien gegenüber Erhitzen instabil. Die Benutzung von schnellen, fokussierten und kurzen Erwärmungssequenzen ist eine Lösung für dieses Problem und dies wird durch die Mikrowellen-Technik ermöglicht. Die Reaktionen können ohne Zersetzung der Reagenzien und mit höherer Reaktivität durchgeführt werden.

Die Gruppe von Ley u.a. hat die Mikrowellen-unterstützte- mit der durch Festphasen-gebundene Reagenzien unterstützte Synthese mit Erfolg kombiniert.³²

Eine ihrer Publikationen beschreibt die schnelle Umsetzung von Amidinen zu Thioamidinen durch Benutzung eines Polystyrol-gebundenen Lawesson Reagenz **40** (Abbildung 22).³³ Nach Mikrowellen-Bestrahlung bei 200°C in geschlossenen Reaktoren konnten eine Reihe von sekundären und tertiären Amidinen innerhalb 15 Minuten zu den entsprechenden Thioamidinen konvertiert werden. Im Vergleich mit den traditionellen Heizungsbedingungen waren diese Thionierungen viel schneller und die Reaktionszeiten konnten von 30 Stunden auf 15 min gesenkt werden.

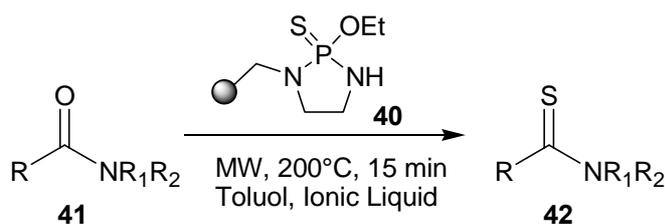


Abbildung 22: Thioamid-Bildung durch Benutzung des PS-gebundenen Lawesson Reagenz **40** und Mikrowellen-Bestrahlung

Ein anderes schönes Beispiel, ebenfalls von der Gruppe von Ley entwickelt, ist die Umsetzung von Isothiocyanaten zu ihren entsprechenden Isocyaniden.³⁴ Dazu wurde zuerst das 3-Methyl-2-phenyl-[1,3,2]-oxazaphospholidin, dessen Eigenschaften Mukaiyama schon in Lösungen untersuchte,³⁵ auf die Festphase gebracht. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten primäre, sekundäre, tertiäre und auch weniger stabile aromatische Isocyanide **45** mittels dieses Festphasen-gebundenen Reagenz **43** in hohen Ausbeuten und hervorragender Reinheit hergestellt werden (Abbildung 23).

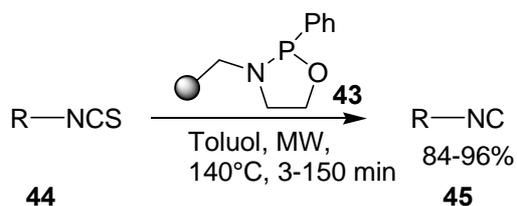


Abbildung 23: Isocyanid-Synthese durch Einsatz immobilisierter Reagenzien mittels Mikrowellen-Technologie

Sehr beliebt ist die Mikrowellen-Technik auch bei der Übergangsmetall-Katalyse, besonders die Pd-Katalyse ergibt häufig sehr gute Ausbeuten in kurzen Reaktionszeiten.³⁶

Auch relativ komplizierte Peptidomimetika-Strukturen sind unter Mikrowellen-Bestrahlungen stabil und können z.B. in Suzuki-Reaktionen umgesetzt werden: Hallberg und seine Gruppe konnten besonders potente lineare HIV-1-Protease-Inhibitoren mit dieser Technik in sehr hohen Ausbeuten aufbauen (Abbildung 24).³⁷

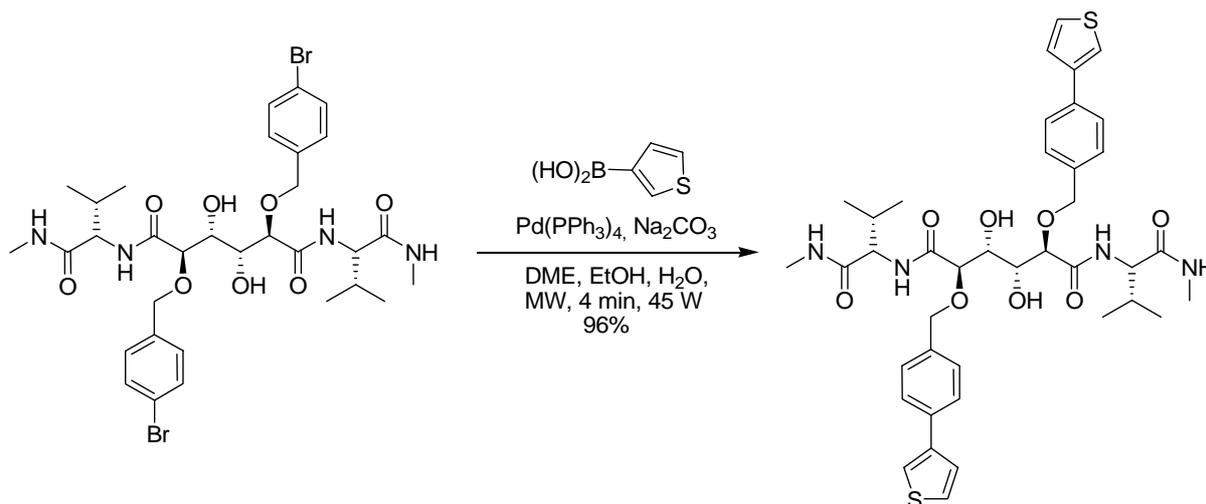


Abbildung 24: Suzuki-Miyaura-Kupplung unter Einsatz der Mikrowellen-Technologie

Die Sonogashira-Reaktion wurde ebenfalls von verschiedenen Gruppen erfolgreich unter Verwendung der Mikrowellen-Technik durchgeführt. Ein repräsentatives Beispiel dafür ist die Publikation von Erdélyi und Gogoll.³⁸ Sie konnten verschiedene Aryltriflate mit guten Ausbeuten umsetzen (Abbildung 25).

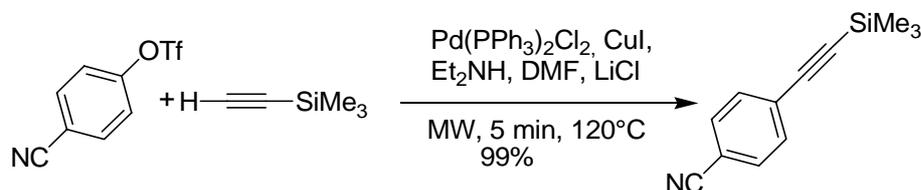


Abbildung 25: Einsatz der Mikrowellen-Technologie in der Sonogashira-Reaktion

Obwohl die Mikrowellen-Technik - wie gezeigt - sehr gute Ergebnisse bei der homogenen Palladium-Katalyse und bei der Benutzung Festphasen-gebundener Reagenzien liefert, wurde die Kombination dieser drei Techniken erstaunlicherweise kaum untersucht.

Erst in diesem Jahr wurden erste Ergebnisse über polymergebundene Palladium-Reagenzien in Suzuki-Reaktionen mit Mikrowellen-Bedingungen von Wang und Sauer publiziert.³⁹ Die Palladium-Katalysatoren, die sie verwendeten, sind kommerziell erhältlich, die besten Ergebnisse wurden dabei mit dem Katalysator FibreCat FC 1007 (Abbildung 26) erreicht.

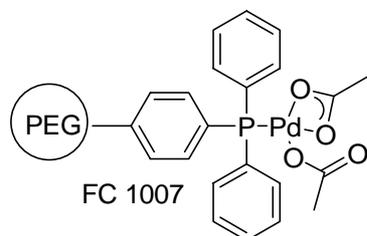


Abbildung 26: Der kommerziell erhältliche immobilisierte Pd-Katalysator FibreCat FC 1007

Nach Optimierung der Wahl der Lösungsmittel konnten hohe Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 27).

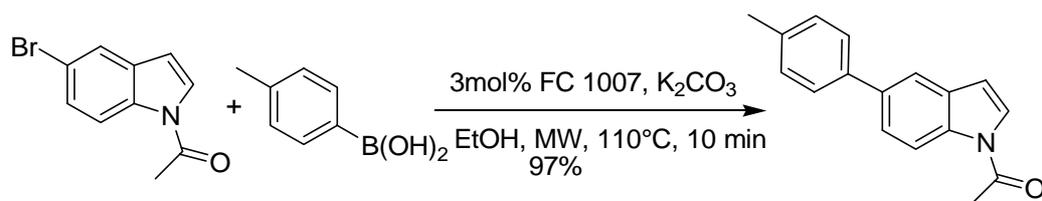


Abbildung 27: Erste Kupplung von Mikrowellen-Technik und Festphasen-gebundener Pd-Katalysatoren

Diese Ergebnisse zeigen eindeutig, dass die Kombination von diesen verschiedenen Techniken sehr wertvoll ist: kurze Reaktionszeiten, einfache Trennung von Nebenprodukten durch Filtration und experimentell einfache Handhabung sind nur einige von vielen Vorteilen. Eine mögliche Erweiterung der Anwendungsbreite könnte der Aufbau von Bibliotheken biologisch-aktiver „small molecules“ sein.

3. Aufgabenstellung

In Kapitel 2 wurde die Bedeutung der durch Festphasen-gebundene Reagenzien, Katalysatoren und Scavengers unterstützten kombinatorischen Synthese in Lösung dargestellt. Diese Methode hat mehrere Vorteile. Konventionelle analytische Methoden, wie z.B. NMR und GC-MS, können zur Reaktionskontrolle benutzt werden, was in der organischen Festphasensynthese nicht möglich ist. Ferner können die Reagenzien durch einfaches Abfiltrieren aus der Reaktionsmischung entfernt werden. Dies führte dazu, dass diese Methode zunehmend Anwendung in der Synthese von Substanz-Bibliotheken findet.

Die Synthesetechnik leidet zur Zeit allerdings noch an einem Mangel an zuverlässigen, Festphasen-gebundenen Reagenzien.

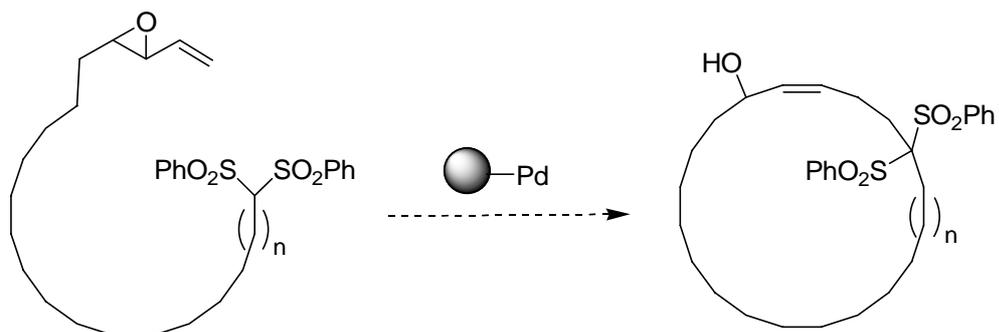
In dieser Arbeit soll eine Methode entwickelt werden, um Palladium an der Festphase durch einen einfachen und kostengünstigen Syntheseweg zu immobilisieren.

Ausgehend von dem *N,N*-Bis(diphenylphosphinomethyl)amin-Motiv soll zunächst ein Phosphin-Ligand an die Festphase gebunden und daraufhin das Anwendungsfeld dieses immobilisierten Phosphins untersucht werden.

Anschließend wird die Immobilisierung von Palladium am Harz und seine Aktivität in Kupplungsreaktionen wie Sonogashira- und Suzuki-Reaktionen untersucht.

Ein anderer Schwerpunkt dieser Dissertation ist durch eine Arbeit von Trost inspiriert. In dieser wurden durch Verwendung eines immobilisierten Palladium-Katalysators in allylischen Alkylierungs-Cyclisierungsreaktionen sehr hohe Ausbeuten auch in konzentrierten Lösungen erreicht. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomän stellt der Aufbau eines Konzentrationsgradientes durch Diffusionskontrolle dar. Diese Arbeitshypothese soll durch die Untersuchung verschiedener Katalysatortypen – deren Synthese beschrieben wird – in einer Referenz-Cyclisierungsreaktion evaluiert werden.

Am Beispiel der Pd-katalysierten allylischen Alkylierung (Tsuji-Trost-Reaktion) unter Bildung mittlerer und großer Ringe sollen ferner jene Parameter ermittelt werden, die einen Ringschluss bei höheren Konzentrationen erlauben (Abbildung 28).



- Variation von:
- *bead*-Größe
 - Poren-Größe
 - Rührgeschwindigkeit
 - Hydrophobie
 - Katalysatorbeladung
 - Temperatur
 - Konzentration

Abbildung 28: Zu variierende Parameter in der intramolekularen Tsuji-Trost-Reaktion

Schließlich soll das „Prinzip der Diffusionskontrolle“ auf andere Pd-katalysierte Cyclisierungsreaktionen sowie auf DMAP-katalysierte Makrolactonisierungen erweitert werden.

4. Spezieller Teil

4.1. Synthese des Festphasen-gebundenen Palladium-Katalysators⁴⁰

Drei grundlegende Überlegungen zur Synthese des immobilisierten Palladium-Katalysators wurden als Designkriterien definiert:

das Polymer-Harz soll leicht zugänglich sein,

es sollen einfach zugängliche, preisgünstige Ausgangsmaterialien verwendet werden,

der Ligand soll bei RT luftstabil sein, was eine einfache Lagerung und Handhabung ermöglicht.

4.1.1. Synthese eines Polymer-gebundenen Phosphin-Ligands

In den letzten Jahren wurde die *N,N*-Bis(diphenylphosphinomethyl)amin-Funktion mehrmals in der Literatur zur Verwendung als Ligandengruppe erwähnt. So wurde sie für die Darstellung Dendrimer-gebundener oder supramolekularer homogener Katalysatoren benutzt.⁴¹ Vor kurzem wurden nicht lösliche Arten dieses Chelat-Liganden in der Rh-katalysierten Hydroformylierung und der Ru-katalysierten Hydrierung benutzt.⁴²

Die Synthese des immobilisierten Liganden geht von kommerziell erhältlichem aminomethyliertem Polystyrol-Harz aus. Um über eine große Auswahl an Trägern in den zukünftigen Untersuchungen der Makrocyclisierungen zu verfügen, wurden verschiedene Sorten des Harzes für die Synthese benutzt (siehe Tab. 1).

Für die Ligandsynthese wurde zuerst Diphenylphosphinmethanol hergestellt, indem Diphenylphosphin und Paraformaldehyd in Methanol bei 60°C erhitzt wurden. Die ursprünglich trübe Lösung ergab nach komplettem Verlauf der Reaktion eine klare Lösung. Es wurde festgestellt, dass die Reaktionszeit stark von der pH-Umgebung abhängig ist: in mit alkalischen Lösungen gespülten Glasgefäßen konnte die Reaktion nicht stattfinden, dagegen in Gefäßen, die mit verdünnter Salzsäure gespült wurden, war der Umsatz nach 48 Stunden vollständig.

Ein Überschuss an Diphenylphosphinomethanol wurde anschließend zu den verschiedenen Harze zugegeben und bei 100°C erhitzt, wobei harzgebundenes *N,N*-Bis(diphenylphosphinomethyl)amin erhalten wird (Abbildung 29).⁴³

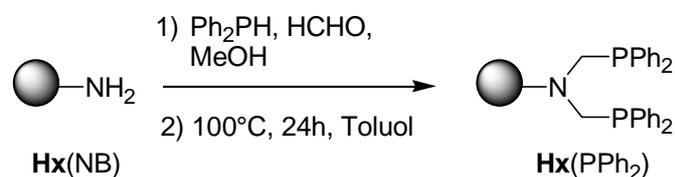


Abbildung 29: Synthese des immobilisierten Phosphin-Liganden **Hx(PPh₂)**

Harz- Bezeichnung	Hersteller Herstellernummer	Mesh	DVB in%	Beladung des Harzes Hx(NB) in mmol/g	Theoretische Beladung des Harzes Hx(PPh₂) in mmol/g
H1	Novabiochem 01-64-0010	200-400	1	1.13	0.77
H2	Novabiochem 01-64-0143	100-200	1	0.78	0.59
H3	Novabiochem 01-64-0198	70-90	1	1.17	0.79
H4	Fluka 08557	100-200	3	2	1.09
H5	Fluka 81553	70-100	1	1.0	0.72
H6	Advanced Chem Tech SJ6035	400	1	0.3	0.27
H7	Advanced Chem Tech SJ6011	ca. 120	1	0.33	0.29
H8	Rapp Polymere H500560.02	ca. 20	1	0.95	0.68
H9	Argonaut 48,249-8 (Aldrich)	ca. 100	„hoch“	1.39	0.90

Tabelle 1: Übersicht über die verwendeten Harze und die daraus resultierenden Phosphin-Harze

Der Erfolg dieser Reaktion wurde durch Elementaranalyse eines repräsentativen Harzes **H1**(PPh₂) überprüft. Dabei konnte der praktische Wert der Beladung mit einem Wert von 0.76 mmol/g ermittelt werden (Mikroanalytisches Laboratorium H. Kolbe, Mülheim/Ruhr). Da die theoretische Beladung (0.77 mmol/g) und die mittels Elementaranalyse bestimmte tatsächliche Beladung des Harzes **H1**(PPh₂) sehr gut übereinstimmen, wird für die Harze **H2**(PPh₂) bis **H9**(PPh₂) mit den theoretischen Beladungen gearbeitet.

Die Identität des Harz-gebundenen Phosphins kann durch Gel-Phasen-³¹P-NMR-Analytik bestätigt werden. Ein einziger Peak bei $\delta = -27$ ppm ist in perfekter Übereinstimmung mit den Spektren der homogenen Analoga des Liganden (Abbildung 30).

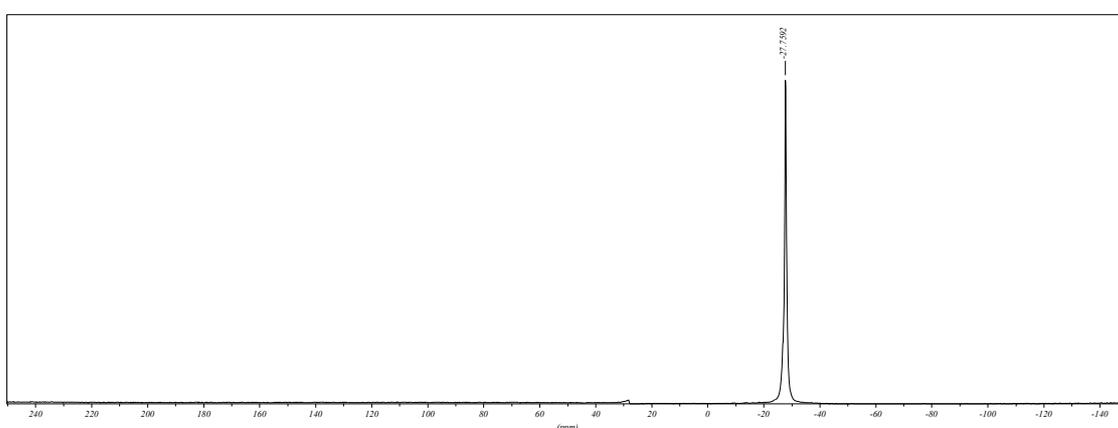


Abbildung 30: ³¹P-NMR-Spektrum des frisch-vorbereiteten Phosphin-Harzes **H1**(PPh₂)

Um die Stabilität des Harzes zu untersuchen, wurde es bei RT an der Luft 6 Monate lang gelagert. Nach diesen 6 Monaten wurde ein neues Gel-Phasen-³¹P-NMR-Spektrum gemessen (Abbildung 31).

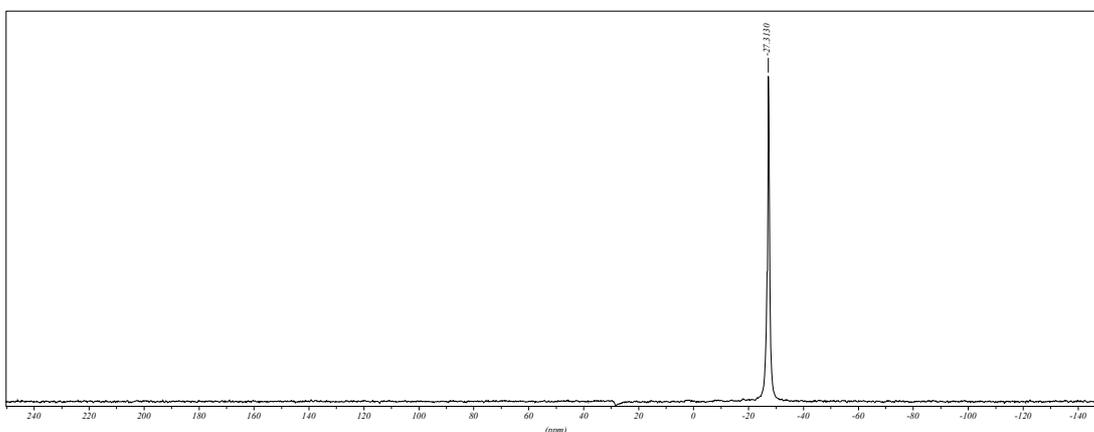


Abbildung 31: ³¹P-NMR-Spektrum des Phosphin-Harzes **H1**(PPh₂) nach 6 Monaten

Dabei war keine Bildung von P(V)-Spezies nachweisbar, was die hohe Stabilität dieser Harzgebundenen Bidentat-Liganden beweist.

Parallel zu dieser Arbeit hat die Gruppe von Uozumi mit einer ähnlichen Strategie einen Phosphin-Liganden auf Argogel-Harz aufgebaut (vgl. Abbildung 11).¹⁷

Das Anwendungsfeld dieses Harzes **Hx**(PPh₂) ist sehr breit: es kann zum einen als Ligand für die Immobilisierung von Übergangsmetallen und zum anderen als Scavenger für Ruthenium-Katalysatoren in Olefin-Metathese-Reaktionen benutzt werden.⁴⁴

Die homogenen Grubbs-Katalysatoren – insbesondere der zweiten Generation – sind die effizientesten Katalysatoren bei der Durchführung von Olefin-Metathesen; in Naturstoff-Synthesen hat besonders die „Ring-Closing-Metathesis“ (RCM) große Bedeutung erlangt. Die Entfernung der häufig dunkel gefärbten, metallhaltigen Nebenprodukte nach vollständigem Umsatz der Reaktion ist experimentell jedoch problematisch. Sie ist aber von besonderer Wichtigkeit, um weitere Reaktionen durchführen zu können, oder aber um die biologische Aktivität der Produkte zu testen. Viele Arbeitsgruppen haben sich schon mit diesem Problem beschäftigt und Lösungen vorgeschlagen.

Paquette und seine Mitarbeiter haben bewiesen, dass die Zugabe von Pb(OAc)₄ zur Reaktionsmischung den Ru-Gehalt nach Abfiltrieren durch ein Kieselgel-Bett wirksam reduziert.⁴⁵ Aber die hohe oxidierende Wirkung und die hohe Toxizität des Blei-Reagenz reduzieren die Anwendungsmöglichkeit dieser Methode.

Neulich hat die Gruppe von Georg festgestellt, dass die Zugabe eines 50fachen Überschusses an Triphenylphosphinoxid oder von DMSO zum Reaktionsgemisch einer RCM-Reaktion den Katalysator zerstört und seine Entfernung durch Säulenchromatographie erlaubt.⁴⁶

Die gegenwärtigen Erfolge bei dem Design und der Verwendung von Scavenger-Harzen für die Entfernung metallischer Verunreinigungen, Nebenprodukten und Katalysatoren ermutigten uns, das Phosphin-Harz **Hx**(PPh₂) ebenfalls als Scavenger zu benutzen. Die folgende Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Chem. Markus Westhus durchgeführt.

Um die Effizienz des Harzes **H1**(PPh₂) bei der Entfernung des Ru-Katalysators zu evaluieren, wurde die RCM-Reaktion von Bis(allyl)malonat untersucht und der Ru-Rest im

Reaktionsprodukt mit Atomabsorptionsspektroskopie gemessen (Mikroanalytisches Laboratorium H. Kolbe, Mülheim/Ruhr) (Schema 23 und Tab. 2).

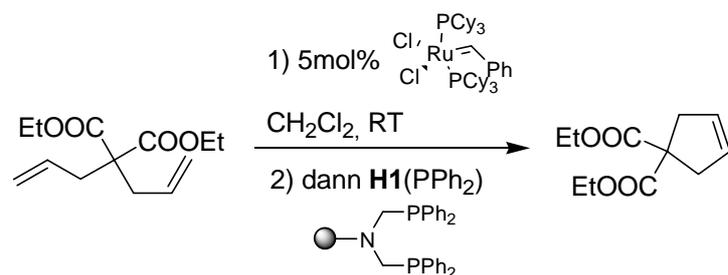


Abbildung 32: RCM und anschließende Verwendung des Phosphin-Harzes **H1**(PPh₂) als Ru-Scavenger

Phosphin-Harz Äq.	Bedingungen	Reaktionsausbeute in %	Ru-Gehalt ($\mu\text{g Ru} / 5 \text{ mg}$ Produkt)	Ru-Entfernung in %
-	-	99	108	4
20	17 Stunden	99	12	90
5	17 Stunden + SiO ₂ ^a	88	8.3	94
5	17 Stunden + C ^b	81	5.6	96

a) die Reaktionsmischung wurde über SiO₂ abfiltriert

b) die Reaktion wurde mit Aktiv-Kohle behandelt und abfiltriert

Tabelle 2: Übersicht der erzielten Ru-Entfernung durch Verwendung des Phosphin-Harzes **H1**(PPh₂)

Nach vollständigem Umsatz des Edukts wurden 20 Äq. Phosphin-Ligand **H1**(PPh₂) – bezogen auf den Ru-Katalysator – zur dunkelroten Reaktionsmischung gegeben. Nach 17 Stunden wurde der Ru-Gehalt der Lösung gemessen: 90% des Rutheniums wurden entfernt. Die Methode konnte noch dadurch verbessert werden, dass die Lösung nach Zugabe einer geringeren Menge an Scavenger-Harz (5 Äq.) entweder über SiO₂ abfiltriert wurde oder dass zusätzlich Aktiv-Kohle zugegeben wurde. Diese Methoden brachten zudem eine Effizienzsteigerung der Ru-Entfernung auf 94% bzw. 96%.

Diese Ergebnisse sind mit den vorher zitierten homogenen Entfernungsmethoden vergleichbar.

4.1.2. Herstellung der Festphasen-gebundenen Pd-Katalysatoren

Nach der Herstellung eines stabilen Phosphin-Harzes und seiner Untersuchung als Ru-Scavenger wurde die Verwendung dieses Harzes als Träger für Übergangmetallkatalysatoren untersucht, besonders als Träger für Palladium.

Es wurden zwei Synthesewege in Betracht gezogen: das Immobilisieren von (COD)PdCl₂ auf das Harz **Hx**(PPh₂) unter Bildung des Pd(II)-Komplex **Hx**(PdCl₂) und die anschließende Reduktion mit Hydrazin zu Pd(0) oder das direkte Immobilisieren von Pd(PPh₃)₄ auf das Harz (Abbildung 33).

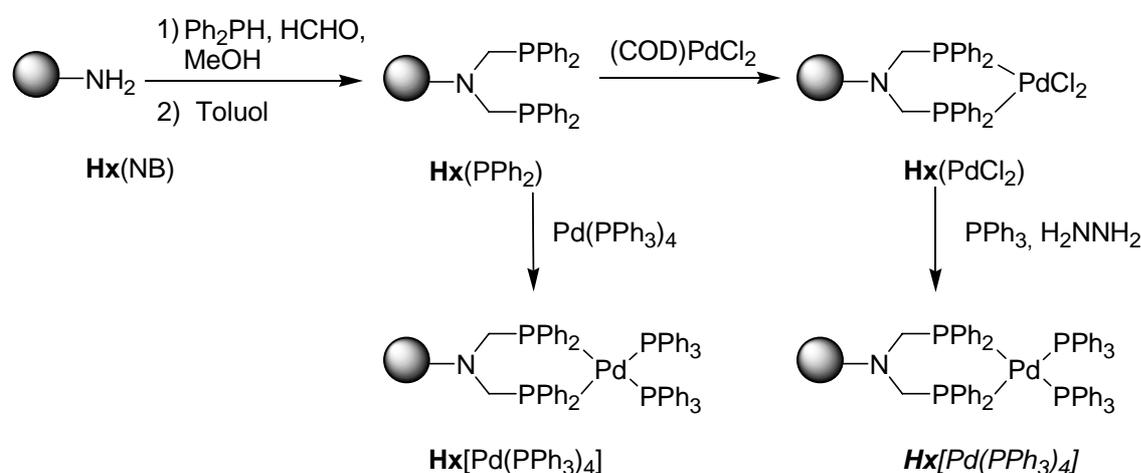


Abbildung 33: Synthese des immobilisierten Pd(II)-Komplex **Hx**(PdCl₂) sowie Pd(0)-Komplex **Hx**[Pd(PPh₃)₄] und **Hx**[Pd(PPh₃)₄]

Zuerst wurde die zweistufige Synthese untersucht.

Durch 24stündiges Schütteln der Mischung aus 1.1 Äquivalent (COD)PdCl₂⁴⁷ und Phosphin-Harz **H1**(PPh₂) in Chloroform bei RT, anschließendem Abfiltrieren und sukzessivem Waschen mit DCM und Chloroform konnten die Pd(II)-beladenen Beads, Harz **H1**(PdCl₂), dargestellt werden.

Die Pd-Beladung wurde qualitativ zunächst dadurch ermittelt, indem die Waschlösungen eingeeengt wurden und die Menge des erhaltenen Rückstands – es handelt sich ausschließlich um das (COD)PdCl₂, das an den Beads nicht immobilisiert wurde – bestimmt wurde. Dies ergab eine Immobilisierungs-Ausbeute von 32%.

Da dieses Ergebnis unbefriedigend war, wurde versucht, die Pd-Immobilisierung durch Variation der Reaktionsführung zu optimieren.

Zunächst wurde die Reaktion wiederum in Chloroform bei 60°C durchgeführt, wodurch eine Ausbeutesteigerung auf 87% resultierte.

Danach wurden die Bedingungen dadurch variiert, indem die Reaktion mit (COD)PdCl₂ im Lösemittel Benzonitril bei 100°C durchgeführt wurde.

Die Aktivität dieser drei durch unterschiedliche Reaktionsbedingungen erhaltenen Pd(II)-Katalysatoren wurde anschließend in einer Sonogashira-Test-Reaktion mit 1 mol% Katalysator untersucht (genauere Erklärungen zur Test-Reaktion sind in Kapitel 4.2.1 zu finden) (Abbildung 34).

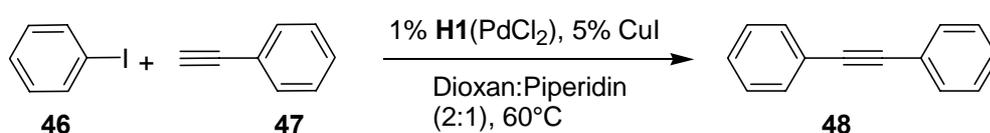


Abbildung 34: Sonogashira-Test-Reaktion

Dabei stellte sich der Pd(II)-Katalysator, dessen Immobilisierung in Chloroform bei 60°C erfolgte, als der aktivste der drei Katalysatoren heraus. Bei allen drei Katalysatoren konnte mittels GC-MS-Kontrolle die Bildung des Produkts beobachtet werden. Der in Chloroform bei 60°C hergestellte Pd(II)-Katalysator zeigte aber nach zwei Stunden Reaktionszeit nur 10% unreaktiertes Iodbenzol, während bei den anderen Katalysatoren noch 20% Edukt im Reaktionsgemisch verbleiben.

Pd-Katalysator-Herstellungsart	Reaktionszeit [min]	GC-MS-Umsatz [%]
Chloroform, RT	90	25 (Iodbenzol)/ 42 (Produkt)
	120	18 (Iodbenzol)/ 54 (Produkt)
Chloroform, 60°C	90	17 (Iodbenzol)/ 60 (Produkt)
	120	10 (Iodbenzol)/ 64 (Produkt)
Benzonitril, 100°C	90	27 (Iodbenzol)/ 49 (Produkt)
	120	20 (Iodbenzol)/ 48 (Produkt)

Tabelle 3: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Darstellung des immobilisierten Pd(II)-Komplex **H1**(PdCl₂)

Nach Elementar-Analyse des Harzes **H1**(PdCl₂) konnte die Immobilisierungs-Ausbeute auf 79% bestimmt werden, die Pd-Beladung beträgt 0.54 mmol/g (Mikroanalytisches Laboratorium H. Kolbe, Mülheim/Ruhr). Die Reinheit des Katalysators konnte mittels Gel-Phasen-³¹P-NMR bestätigt werden (Abbildung 35).

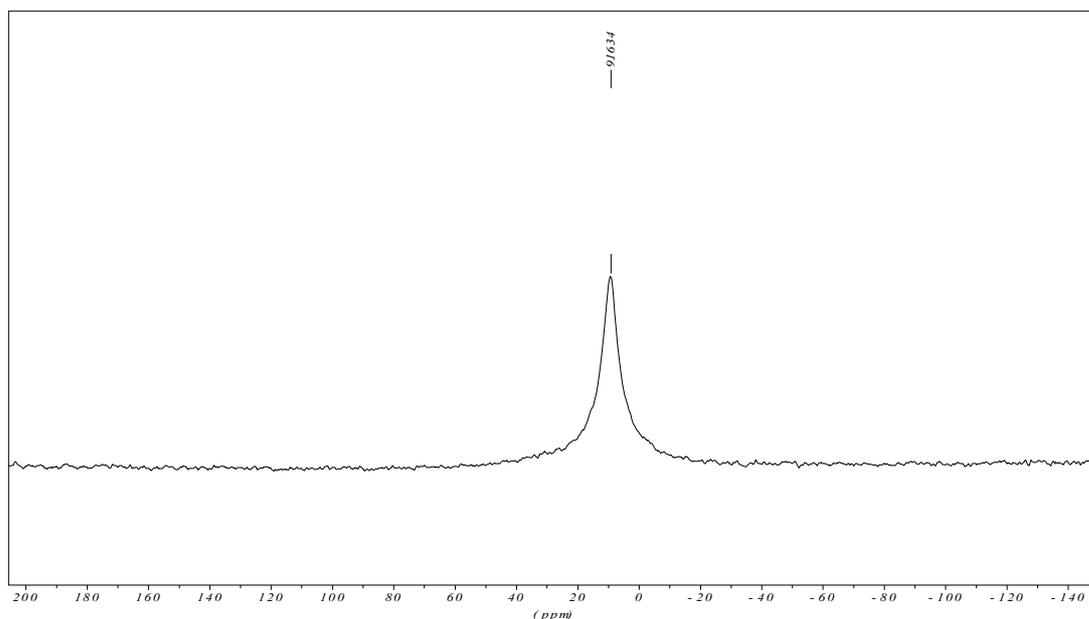


Abbildung 35: Gel-Phasen-³¹P-NMR des Pd-Harzes **H1**(PdCl₂)

Der einstufige Syntheseweg der direkten Beladung des Harzes mit Pd(PPh₃)₄ wurde ebenfalls verfolgt.

Nach 24stündigem Behandeln des Phosphin-Harzes **H1**(PPh₂) mit 1.1 Äquivalent Pd(PPh₃)₄ bei RT im Lösungsmittel-Gemisch DCM-Cyclohexan (1:1) und anschließendem Waschen mit DCM-Cyclohexan sowie DCM erhielt man Pd(0)-beladene Beads, deren Immobilisierungs-Ausbeute nach Elementar-Analyse allerdings nur 60% beträgt.

Darüber hinaus benötigt man in der Sonogashira-Test-Reaktion bei Verwendung von 5 mol% Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] zwei Stunden bis zum vollständigen Umsatz (GC-MS-Kontrolle). Bei Verwendung von 5 mol% Katalysator **H1**(PdCl₂) zeigt die Reaktion schon nach 30 min vollständigen Umsatz. Der immobilisierte Pd(II)-Katalysator **H1**(PdCl₂) erweist sich somit in der Sonogashira-Test-Reaktion dem immobilisierten Pd(0)-Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] überlegen.

Um den immobilisierten Pd(II)-Katalysator **H1**(PdCl₂) zu einem immobilisierten Pd(0)-Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] zu reduzieren, erfolgte die Umsetzung des Pd-Harzes mit

Hydrazin-Hydrat in Gegenwart von Triphenylphosphin.⁴⁸ Die Aufreinigung der Beads erfolgte nach Abfiltrieren durch Waschen mit Diethylether, Ethanol, THF und erneut Diethylether.

Der Vergleich der beiden einstufig bzw. zweistufig erhaltenen, formal identischen immobilisierten Pd(0)-Katalysatoren erfolgte mittels einer weiteren Test-Reaktion, der Tsuji-Trost-Cyclisierung (Abbildung 36). Genauere Erklärungen zur Tsuji-Trost-Test-Reaktion sind in Kapitel 4.3 zu finden. Hier zeigte sich, dass der über zwei Stufen synthetisierte Pd(0)-Katalysator eine höhere Aktivität gegenüber der des einstufig hergestellten Katalysators aufweist.

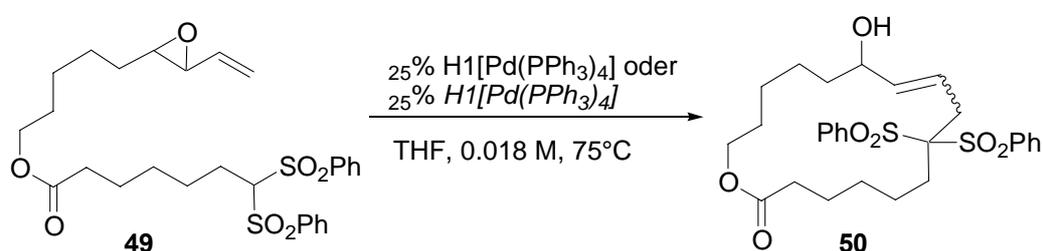


Abbildung 36: Tsuji-Trost-Test-Reaktion

Während sich bei dem zweistufig hergestellten Katalysator bereits nach einer Stunde bei sehr gutem Umsatz Produkt bildete (HPLC-Kontrolle mit 4,4'-Di-tertbutylbiphenyl als internem Standard), konnte bei dem Katalysator, der über eine Stufe synthetisiert wurde, erst nach drei Stunden Produkt-Bildung mit schlechtem Umsatz beobachtet werden.

Zeit [h]	einstufig hergestellter H1 [Pd(PPh ₃) ₄]		zweistufig hergestellter H1 [Pd(PPh ₃) ₄]	
	Edukt/IS	Produkt/IS	Edukt/IS	Produkt/IS
1	0.10	0.00	0.05	0.02
2	0.11	0.00	0.06	0.02
3	0.10	0.00	0.06	0.02
4	0.10	0.005	0.02	0.02
5	0.10	0.009	0.02	0.02
6	0.10	0.02	0.02	0.02
21	0.01	0.02	0.01	0.04

Tabelle 4: Vergleich der einstufig und zweistufig hergestellten Katalysatoren **H1**[Pd(PPh₃)₄] bzw. **H1**[Pd(PPh₃)₄]

Nach 21 Stunden war mehr Produkt mit dem einstufig hergestellten Katalysator gebildet als mit dem zweistufig hergestellten.

Es stellte sich somit die Frage, ob die Unterschiede aufgrund des Herstellungsprozesses, insbesondere aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel zum Waschen, resultieren.

Diese Frage wurde durch eine interessante Beobachtung bei der Synthese des zweistufigen Pd(0)-Katalysators **HI**[Pd(PPh₃)₄] untermauert.

Wäscht man nämlich die Beads nach der Reduktionsstufe mit Hydrazinhydrat mit DCM statt mit den Lösemitteln Diethylether, Ethanol und THF, so weist das DCM-Filtrat eine gelbe Farbe auf, charakteristisch für lösliche Pd-Verbindungen. Es wurde vermutet, dass DCM einen Teil des immobilisierten Palladiums aus den Beads herauslöst.

Der Herstellungsprozess zum einstufig hergestellten Pd(0)-Katalysator wurde deshalb insofern geändert, indem die Pd-Beladung des Phosphin-Harzes **Hx**(PPh₂) in Toluol bei 60°C während 24 Stunden durchgeführt wurde, und die erhaltenen Beads anschließend mit Diethylether, Ethanol, THF und nochmals Diethylether gewaschen wurden.

Der so erhaltene Katalysator **HI**[Pd(PPh₃)₄] wurde erneut in der Tsuji-Trost-Test-Cyclisierungsreaktion untersucht. Man erhielt in einer isolierten Ausbeute von 63% cyclisiertes Produkt; der über zwei Stufen synthetisierte Katalysator **HI**[Pd(PPh₃)₄] lieferte dagegen nur in einer Ausbeute von 53% das gewünschte Produkt

Die Verwendung halogener Lösemittel, insbesondere DCM, während des Herstellungsprozesses des Harzes **Hx**[Pd(PPh₃)₄] erweist sich somit als sehr nachteilig.

Da der einstufige Herstellungsprozess zum immobilisierten Pd(0)-Katalysator experimentell einfacher ist und aktivere Katalysatoren liefert, als der zweistufige Syntheseweg, erfolgte die Synthese der in Tabelle 5 gezeigten unterschiedlichen immobilisierten Pd(0)-Katalysatoren grundsätzlich auf diesem einstufigen Syntheseweg.

Harz-Bezeichnung	Theoretische Beladung des Harzes Hx [Pd(PPh ₃) ₄] in mmol/g
H1 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.52
H2 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.43
H3 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.53
H4 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.65
H5 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.49
H6 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.23
H7 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.24
H8 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.48
H9 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.57

Tabelle 5: Übersicht über die hergestellten immobilisierten Pd(0)-Katalysatoren

4.2. Intermolekulare Sonogashira-Reaktion

Die Kupplung endständiger Alkine mit Aryl- oder Vinylhalogeniden unter Palladium-Kupfer-Katalyse und Verwenden einesamins als Base (Abbildung 37) wird nach seinem Entdecker als Sonogashira-Reaktion bezeichnet.⁴⁹

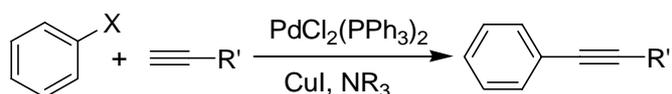


Abbildung 37: Allgemeine Beschreibung der Sonogashira-Reaktion

Der erste Schritt des Mechanismus ist eine oxidative Addition des Halogenids an das Palladium. Die oxidative Addition ist oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt innerhalb des katalytischen Zyklus. Die relative Aktivität nimmt in der Reihenfolge $I > OTf > Br \gg Cl$ ab. Der zweite Reaktionspartner - das terminale Alkin - wird in einem vorgelagerten Schritt aufgrund seiner hohen C-H-Acidität durch das vorhandene Amin deprotoniert und so mit dem Kupfer komplexiert. Das somit in situ erzeugte Kupfer-Organyl wird in einer Transmetallierungsreaktion auf das Palladium übertragen. Nach einer Isomerisierung erfolgt die reduktive Eliminierung unter Bildung des C-C-verknüpften Endprodukts und der Recyclisierung des Pd(0)-Katalysators (Abbildung 38).

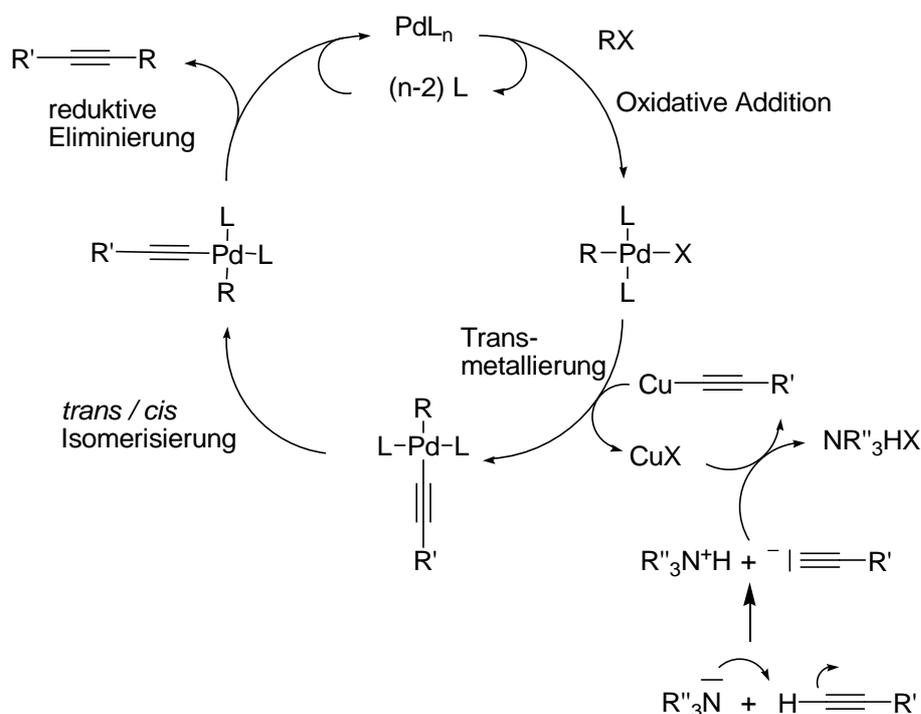


Abbildung 38: Mechanismus der Sonogashira-Reaktion

Trotz der breiten Anwendungsmöglichkeiten der Sonogashira-Reaktion in der organischen Synthese wurde bis jetzt die Verwendung immobilisierter Katalysatoren in dieser Reaktion kaum untersucht.^{48,50}

4.2.1. Optimierung der Reaktionsbedingungen

Als Test-Reaktion wurde die Sonogashira-Reaktion zwischen Phenylacetylen und Iodobenzol ausgewählt, da Phenylacetylen als ein sehr reaktives Alkin bekannt ist (Abbildung 39).

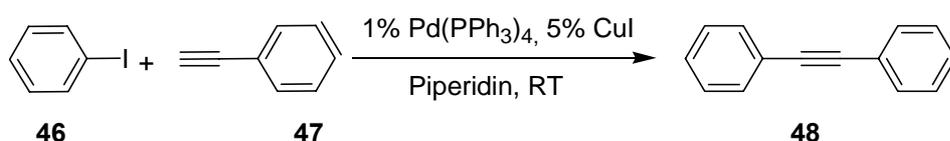


Abbildung 39: Sonogashira-Testreaktion zur Optimierung der Reaktionsbedingungen

Als Referenz wurde die Test-Reaktion zuerst mit löslichem Pd(PPh₃)₄ durchgeführt. Nach 20 min bei RT zeigt die Reaktion vollständigen Umsatz (GC-MS-Kontrolle).

Die Reaktion unter Verwendung des Festphasen-gebundenen Katalysators **H1**(PdCl₂) war erwartungsgemäß deutlich langsamer, vollständiger Umsatz findet erst nach 48 Stunden statt. Eine Optimierung der Reaktion sollte aber zu besseren Umsatzzahlen führen.

So konnte auf Erfahrungen, die bei Pd-katalysierten Kupplungen mit Substraten an der Festphase oder mit Pd-Katalysatoren an der Festphase gemacht wurden, zurückgegriffen werden.

Die Gruppe von Huang entwickelte einen Silikat-gebundenen Pd(0)-Katalysator, dessen Anwendung sie in Sonogashira-Kupplungen untersuchte. Es wurde u.a. festgestellt, dass die besten Ausbeuten in Gegenwart von Piperidin als Base erreicht werden konnten.

Dr. Frank Stieber führte im Rahmen seiner Dissertation eine Sonogashira-Reaktion mit Festphasen-gebundenem Aryliodid durch.⁵¹ Das benutzte Harz war – analog zu dem hier untersuchten Fall – ebenfalls Polystyrol. Die benutzte Lösungsmittelmischung war Dioxan-Triethylamin im Verhältnis 2:1.

Verschiedene Lösungsmittelgemische und Temperaturen wurden getestet, immer mit Rücksicht auf die publizierten, früheren Ergebnisse und die Quelleigenschaften des Polystyrol-Harzes (Abbildung 40 und Tabelle 6).

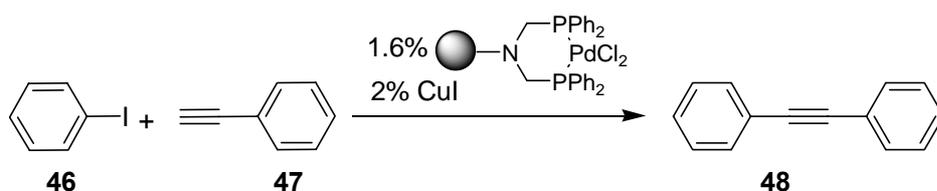


Abbildung 40: Sonogashira-Testreaktion unter Verwendung des immobilisierten Katalysators **H1**(PdCl₂)

Bedingungen	Reaktionszeit [h]	Umsatz (GC-MS)
THF:Et ₃ N (1:1), RT	48	>99%
THF:Piperidin (2:1), RT	36	>99%
THF:Piperidin (2:1), 40°C	16	>99%
Dioxan:Piperidin (2:1), RT	16	>99%
Dioxan:Piperidin (2:1), 40°C	~7	>99%
Dioxan:Piperidin (2:1), 60°C	2	>99% (isolierte Ausbeute: 99%)

Tabelle 6: Übersicht über die optimierten Parameter zur intermolekularen Sonogashira-Reaktion

Analog den Ergebnissen der Gruppe von Huang erwies sich Piperidin als beste Base.

Das Lösungsmittel spielte auch eine bedeutende Rolle: in der Mischung THF:Piperidin 2:1 verlief die Sonogashira-Kupplung ca. zweimal so langsam wie in der Mischung Dioxan:Piperidin 2:1, sowohl bei RT als auch bei 40°C.

Als die besten Bedingungen schließlich stellte sich der Reaktionsverlauf in einer Mischung Dioxan-Piperidin im Verhältnis 2:1 bei 60°C heraus. In der akzeptablen Zeit von zwei Stunden konnten ausgezeichnete 99% an isolierter Ausbeute erreicht werden.

4.2.2. Ergebnisse

Nach Bestimmung der optimalen Reaktionsbedingungen wurde das Anwendungsfeld dieser katalysierten Reaktion untersucht (Abbildung 41 und Tabelle 7).

Unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten des Iodbenzols erzielte man nach zwei Stunden bei 60°C ausnahmslos vollständige Umsätze. Die Reaktionen mit dem weniger reaktiven 1-Hexin zeigten allerdings erst nach längeren Reaktionszeiten einen

vollständigen Umsatz. Nach Entfernen der Beads **H1**(PdCl₂) durch Filtration konnten die Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden.

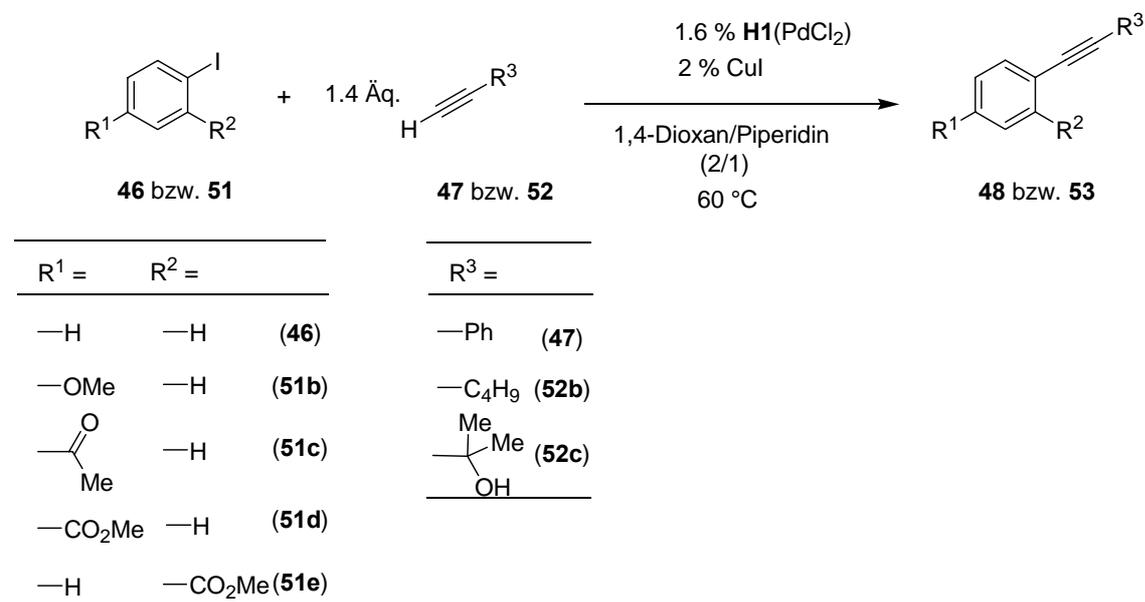


Abbildung 41: Anwendungsbreite der intermolekularen Sonogashira-Reaktion mit dem Harz **H1**(PdCl₂)

Aryliodid	Alkin	Produkt	Reaktionszeit (Stunden)	Umsatz (%)	Isolierte Ausbeute (%)
46	47	48	2	>99	99
46	52b	53b	21	>99	86 ^{a)}
46	52c	53c	2	>99	89
51b	47	53d	2	>99	92
51b	52b	53e	21	>99	99
51b	52c	53f	2	>99	91
51c	47	53g	2	>99	99
51c	52b	53h	3	>99	99
51c	52c	53i	2	>99	94
51d	47	53j	2	>99	98
51d	52b	53k	8	>99	99
51d	52c	53l	2	>99	93
51e	47	53m	2	>99	97

Tabelle 7: Übersicht über die erzielten Umsätze und isolierten Ausbeuten der intermolekularen Sonogashira-Reaktion

Um die Wiederverwendung des immobilisierten Katalysators **H1**(PdCl₂) zu zeigen, wurde folgendes Experiment durchgeführt (Abbildung 42): Iodbenzol **46** wurde mit Phenylacetylen **47** in Gegenwart von **H1**(PdCl₂) und CuI umgesetzt. Das Harz wurde nach komplettem Umsatz des Iodbenzols abfiltriert und unter Ar gründlich mit DCM gewaschen. Anschließend wurde es in der gleichen Reaktion neu eingesetzt.

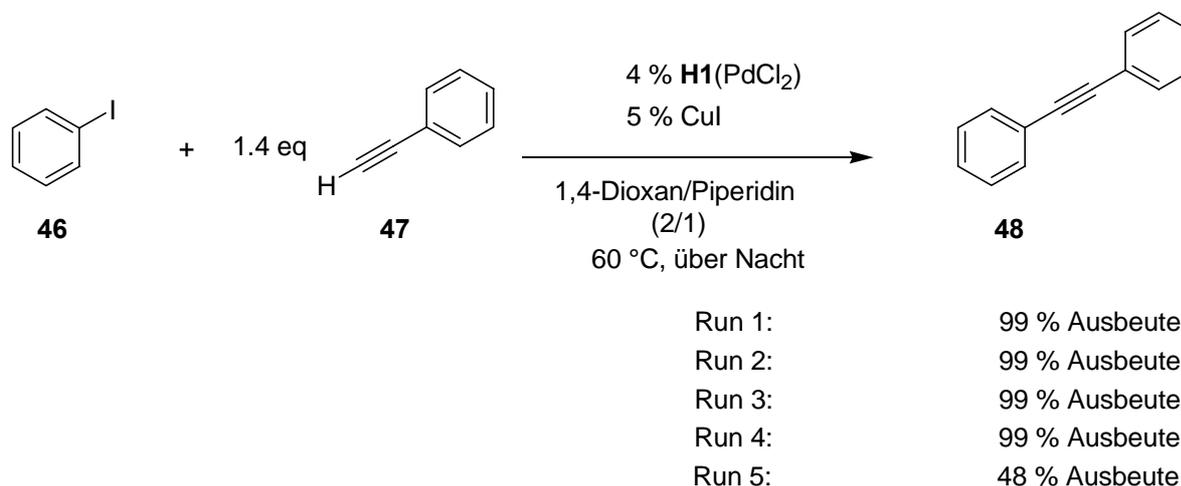


Abbildung 42: Recyclierbarkeit des immobilisierten Pd-Katalysators **H1**(PdCl₂)

Es zeigte sich, dass der Katalysator bis zu viermal verwendet werden konnte, ohne dass es ein Effekt auf die isolierten Ausbeuten hätte. Erst bei einer weiteren Wiederverwendung – Run 5 – sank die Ausbeute dramatisch auf 48%.

Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, verglichen mit Recycling-Experimenten, die in der Literatur zu finden sind. Die Gruppe von Huang stellte schon nach dem ersten Wiederverwendungscyclus ihres Katalysators einen Verlust in seiner Aktivität fest.⁵⁰

Desweiteren wurde auch der Einfluss der Heizungsart - konventionell mit Ölbad oder mit Hilfe der Mikrowellen-Technik (MW) – untersucht. Mit einer Auswahl obiger Edukte wurden die Kupplungen im MW-Ofen mit dem Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] wiederholt (Abbildung 43, Tabelle 8).

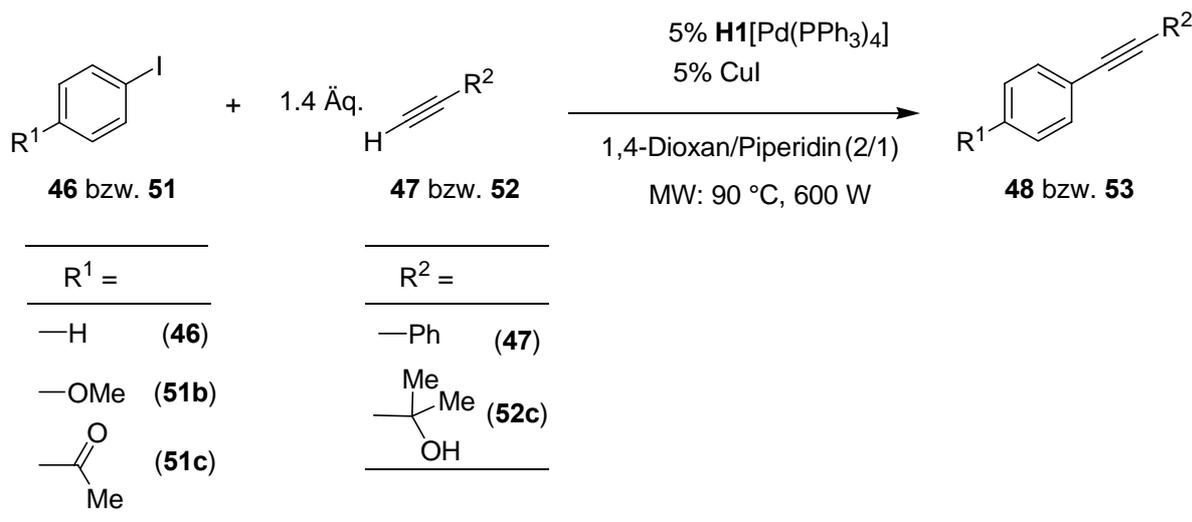


Abbildung 43: Intermolekulare Sonogashira-Reaktion unter Mikrowellen-Bedingungen

Aryliodid	Alkin	Produkt	Reaktionszeit [min]	Umsatz [%]	Isolierte Ausbeute [%]
46	47	48	7	>99	83
46	52c	53c	10	>99	83
51b	47	53d	7	>99	99
51b	52c	53f	12	>99	92
51c	47	53g	7	>99	97
51c	52c	53i	14	>99	99

Tabelle 8: Übersicht über die durchgeführten Sonogashira-Kupplungen unter MW-Bedingungen

Die Ausbeuten des MW-Erhitzens sind alle gut bis sehr gut, und die Reaktionen zeigten nach maximal 14 Minuten einen kompletten Umsatz (GC-MS-Kontrolle). Die Mikrowellen-Technik ist hier eine gute komplementäre Technik, was Zeitgewinn und experimentelle Vereinfachung betrifft.

Wie bereits in der Einleitung des Kapitels 4.2. erwähnt, ist die Geschwindigkeit der oxidativen Addition eine Funktion des ausgewählten Arylhalogenids. Während Iodide unter leichteren Erwärmensbedingungen reagieren, erfordert der Umsatz von Bromiden schon

höhere Temperaturen. Deshalb war es interessant, die Aktivität des Katalysators **H1**(PdCl₂) auch mit dem reaktionsträgeren Brombenzol zu untersuchen (Abbildung 44).

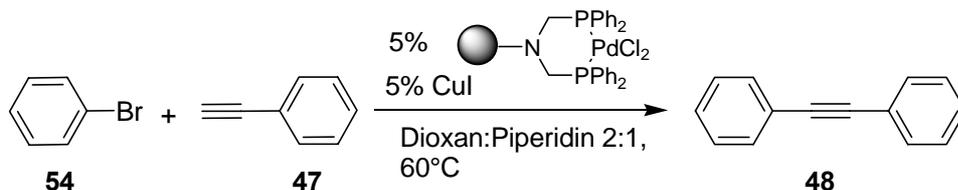


Abbildung 44: Intermolekulare Sonogashira-Kupplung mit Brombenzol

Nach GC-MS-Kontrolle bildete sich nach 18 Stunden kaum Produkt in der Sonogashira-Kupplung von Brombenzol und Phenylacetylen in Gegenwart von **H1**(PdCl₂) als Katalysator; aber es konnte auch kein Phenylacetylen mehr beobachtet werden. Wie schon Teranishi und seine Gruppe berichteten, fand die Polymerisierung des Alkins statt.

Die gleiche Reaktion wurde auch bei 80°C durchgeführt. Schon nach zwei Stunden war kein Phenylacetylen mehr nachweisbar, aber es bildete sich wiederum kaum Produkt.

Es wurde auch versucht, die Reaktion durch das Substitutionsmuster des Bromaryls positiv zu beeinflussen. Es ist bekannt, dass elektronenziehende Substituenten (-NO₂, -CN, -COOR, ...) einen aktivierenden Einfluss auf die Kupplung ausüben.⁵² Deshalb wurde die Reaktion zwischen 4-Brombenzoesäuremethylester und Phenylacetylen untersucht (Abbildung 45).

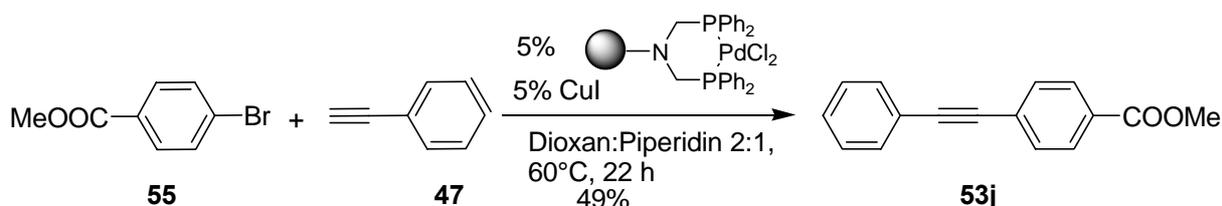


Abbildung 45: Intermolekulare Sonogashira-Kupplung mit *p*-Brombenzoesäuremethylester

Nach 22 Stunden Reaktionszeit wurde das Phenylacetylen aufgebraucht. Nach Aufarbeitung konnte das Produkt in einer Ausbeute von 49% isoliert werden. Die längere Reaktionszeit und schlechtere Ausbeute bedeuteten eine eindeutige Limitierung für die Benutzung des Harzes **H1**(PdCl₂) in der Kupplung von Bromarylen.

Die gute katalytische Aktivität bei Kupplungen von Iodarylen und der einfache Syntheseweg des Pd-Katalysators machen diesen trotz der erwähnten Limitierung bzgl. der Abgangsgruppen zu einem attraktiven Festphasen-gebundenen Reagenz für die Pd-katalysierte Sonogashira-Reaktion.

4.3. Intramolekulare Tsuji-Trost Reaktion

Palladium-katalysierte Reaktionen allylischer Substrate mit Nucleophilen wurden erstmals Mitte der 60er Jahre von Tsuji beschrieben⁵³ und in den folgenden Jahren von ihm und besonders Trost weiterentwickelt. Besondere Aufmerksamkeit wurde dieser Reaktion Ende der 80er Jahre zuteil, als Pfaltz und Trost durch Einführung chiraler Liganden eine hoehenantioselektive Reaktionsführung erreichten, die durch die Arbeiten einer ganzen Reihe von Arbeitsgruppen mittlerweile erweitert wurde.⁵⁴

Bei der allylischen Alkylierung werden aus dem Pd(0)-Katalysator und dem Substrat mit einer allylischen Abgangsgruppe π -Allyl-Palladium-Komplexe generiert, die mit Nucleophilen umgesetzt werden können. Als Abgangsgruppen eignen sich beispielsweise Acetate, Carbonate, Chloride, Carbamate, Oxirane, Phenylether, Phosphonate und Sulfone. Im ersten Schritt des Katalysezyklus⁵⁵ (Abbildung 46) erfolgt eine Komplexierung des Olefins mit der Palladium(0)-Spezies. Anschließend findet eine oxidative Addition unter Ausbildung des η^3 -Komplexes **B** statt. In Gegenwart von Phosphin-Liganden existiert ein Gleichgewicht mit dem kationischen Komplex **C**, der eine wesentlich höhere Reaktivität gegenüber einem nucleophilen Angriff besitzt. Letzterer Komplex ist bei bidentaten Liganden entropisch bevorzugt. Der Angriff des Nucleophils erfolgt auf eines der beiden Allylenden. Die Dissoziation des Pd(0)-Komplexes **D** setzt das Produkt frei und schließt den Katalysezyklus, indem dabei die aktive Spezies regeneriert wird.

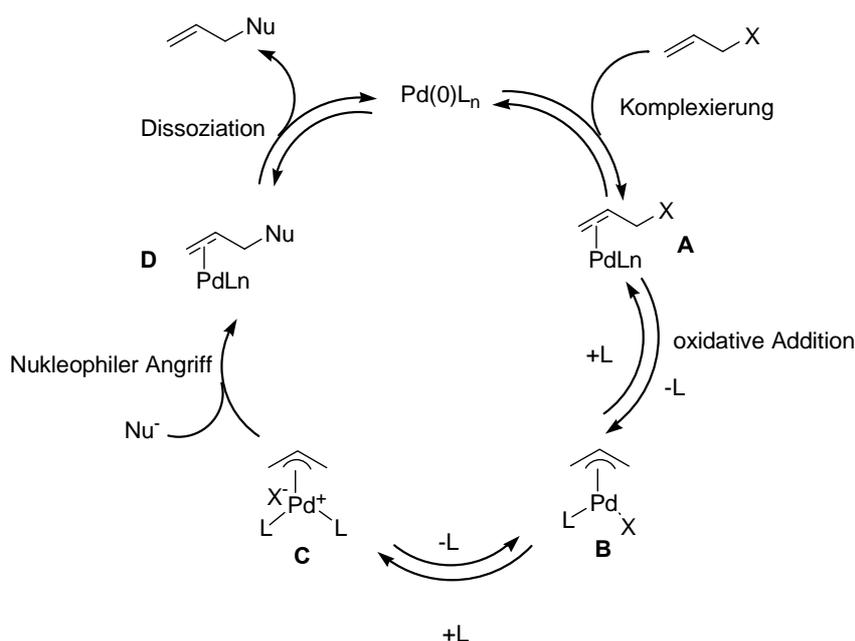


Abbildung 46: Mechanismus der Palladium-katalysierten allylischen Substitution

Es wurde schon in den Kapiteln 2 und 3 über eine wichtige Publikation von Trost und Warner berichtet.²⁷ Sie konnten in ihren Arbeiten beobachten, dass bei Wahl eines geeigneten Substrats unter Verwendung eines polymeren Pd(0)-Katalysators die Schließung mittlerer Ringe auch in hohen Substratkonzentrationen (0.1–0.5 M) in guten Ausbeuten gelingt, wohingegen mit Pd[PPh₃]₄ unter den gleichen Bedingungen nur oligomere Produkte erhalten wurden (Abbildung 47).

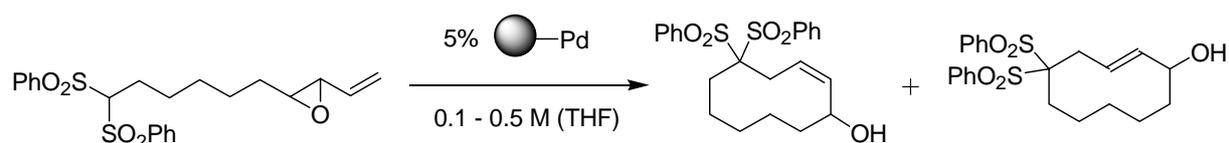


Abbildung 47: Intramolekulare Tsuji-Trost-Reaktion von Vinylepoxiden nach Trost und Warner

Um das von Trost und Warner beobachtete Phänomen genauer zu untersuchen, sollen am Beispiel der intramolekularen Tsuji-Trost-Reaktion unter Bildung mittlerer und großer Ringe die Parameter ermittelt werden, die einen Ringschluss bei höheren Konzentrationen erlauben.

Bei der Auswahl entsprechender Substrate wurden folgende Gesichtspunkte berücksichtigt :

die Substrate sollen mittels zuverlässiger Reaktionen im Multigramm-Maßstab synthetisierbar sein.

alle enthaltenen funktionellen Gruppen sollen mit den Reaktionsbedingungen verträglich sein.

4.3.1. Synthese der Substrate

Die Substrate konnten retrosynthetisch auf zwei Fragmente zurückgeführt werden, die durch eine Veresterung miteinander verknüpft werden können (Abbildung 48).

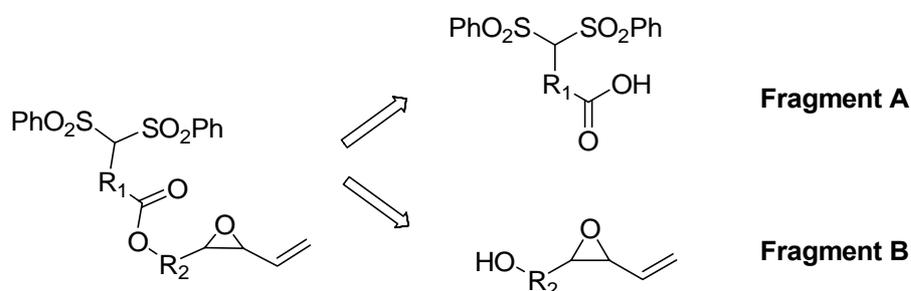


Abbildung 48: Retrosynthetische Betrachtung der zu synthetisierenden Substrate

Die Phenylsulfonylgruppen wurden als elektronenziehende Substituenten ausgewählt, da Trost und Warner beobachteten, dass die Substrate mit anderen elektronenziehenden Gruppen, wie z.B. COOCH_3 , deutlich schlechtere Ausbeuten an cyclisierten Produkten lieferten.

Für die Synthese des Fragments **A**, das die Phenylsulfonylgruppen enthält, wurde von ω -Bromhexansäure **56** ausgegangen. Zuerst wurde die Säurefunktion mittels einer Fischer-Veresterung als Methylester geschützt, und dann wurden die Sulfonylgruppen durch eine nukleophile Substitution mit Bis(phenylsulfonyl)methan eingeführt. Beide Schritte verliefen in guten Ausbeuten, so dass keine Optimierung nötig war. Zur Regenerierung der freien Säurefunktion wurde der Ester mit LiOH verseift, was quantitativ erfolgte (Abbildung 49).

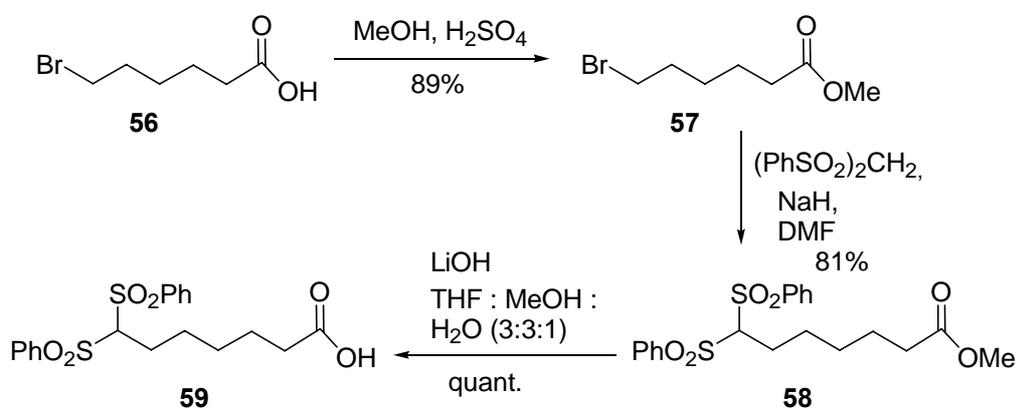


Abbildung 49: Darstellung von Fragment A

Das Fragment **B** enthält eine Vinylepoxid- und eine Hydroxy-Funktion.

Der erste Versuch zu seiner Synthese ging von 1,6-Hexandiol **60** aus. Dieses wurde durch Veresterung mit Benzoylchlorid **61** in Gegenwart von Pyridin monogeschützt. Die Ausbeute beträgt 70%. Durch eine Swern-Oxidation konnte in akzeptabler Ausbeute von 56% der Aldehyd **63** generiert werden. Die nächste Stufe sollte die Vinylepoxidbildung nach der Sulfoniumylid-Methode nach Rosenberger sein.⁵⁶ Trotz mehrerer Versuche und Optimierung der Reaktionsparameter konnte das Produkt **64** nur in sehr geringer Ausbeute (7-8%) isoliert werden, die Nebenprodukte konnten nicht charakterisiert werden (Abbildung 50).⁵⁷

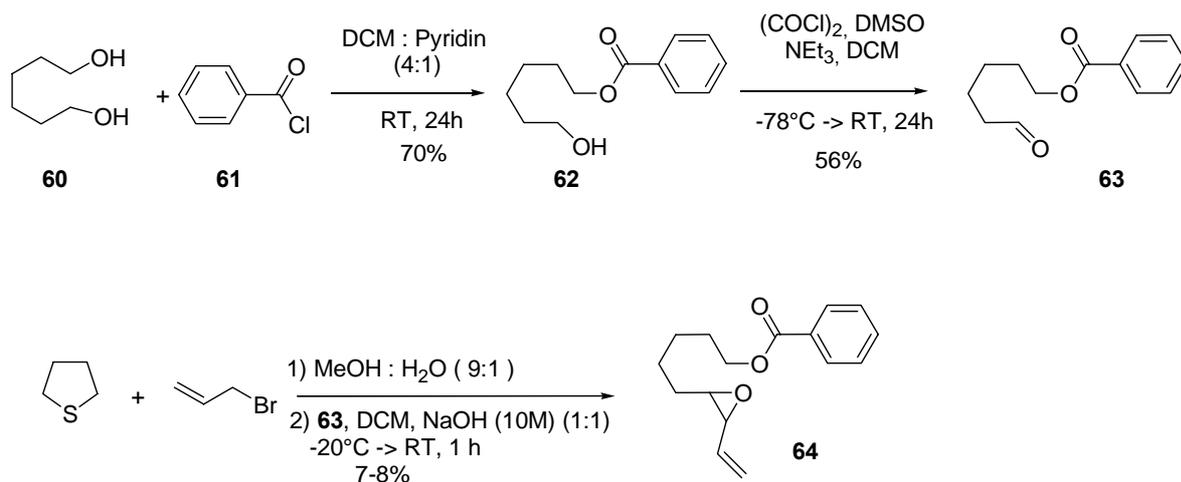


Abbildung 50: Erster Versuch der Synthese von Fragment **B**

Ein vergleichbares Ergebnis lieferte die Reaktionsdurchführung mit Triethylenglykol statt des 1,6-Hexandiols. Auch hier konnte das Vinylepoxid nur in sehr geringer Ausbeute isoliert werden (Abbildung 51).

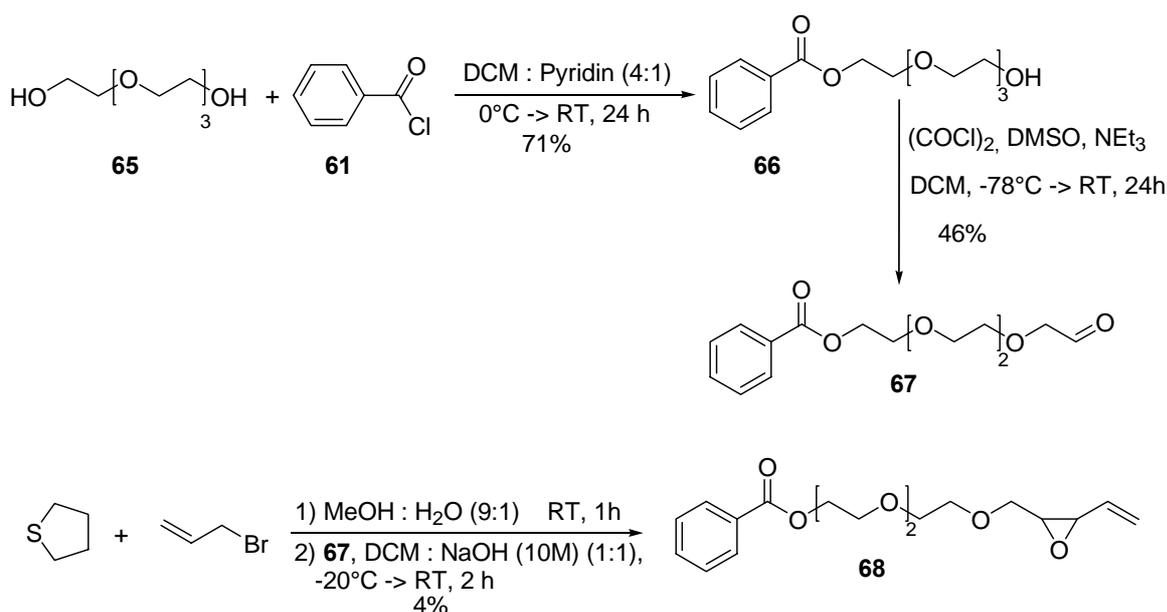


Abbildung 51: Versuch der Synthese von Fragment **B** ausgehend von Tetraethylenglykol

Verantwortlich für das Nichtgelingen der Vinylepoxid-Bildung war somit nicht die Natur der Kette sondern wohl die Schutzgruppe der Hydroxyfunktion. Als Alternative wurde deshalb die TBDMS-Schutzgruppe untersucht.

1,6-Hexandiol **60** wurde in guter Ausbeute nach einer Methode von Condon mit TBDMSCl monogeschützt.⁵⁸ Die folgende Swern-Oxidation lieferte in sehr guter Ausbeute den Aldehyd **70**, der ohne besondere Reinigung weiterverwendet werden konnte. Die Vinylepoxidierung verlief diesmal ohne Probleme und das Produkt **71** konnte mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Das abschließende Entschützen der TBDMS-Schutzgruppe gelang leicht mit einer akzeptablen Ausbeute von 65% (Abbildung 52).

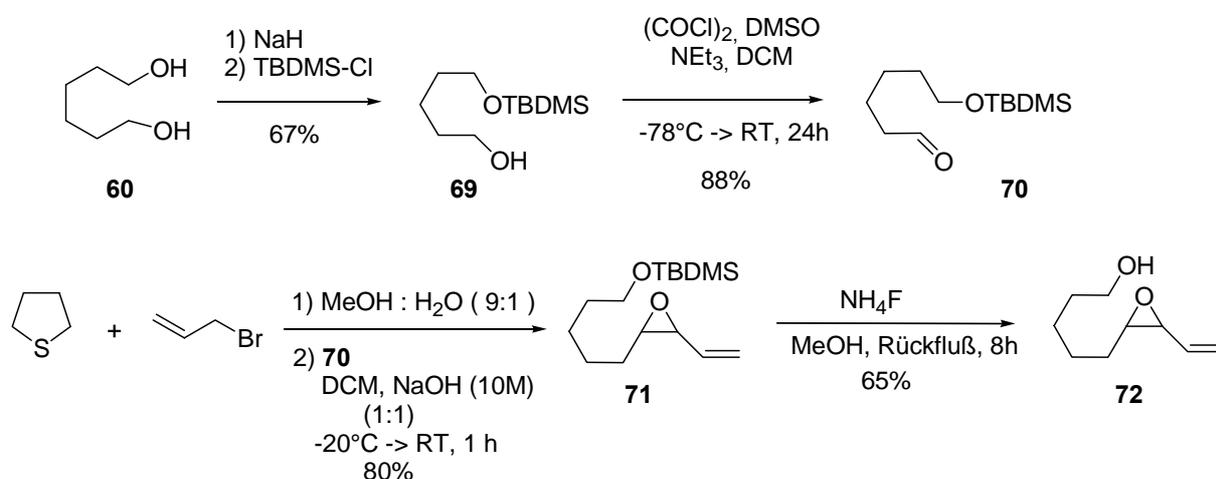


Abbildung 52: Zweiter Versuch der Synthese von Fragment B

Die Veresterung der beiden Fragmente verlief nach der Cardodiimid-Methode und ergab das lineare Cyclisierungssubstrat **49** in einer Ausbeute von 68% (Abbildung 53).

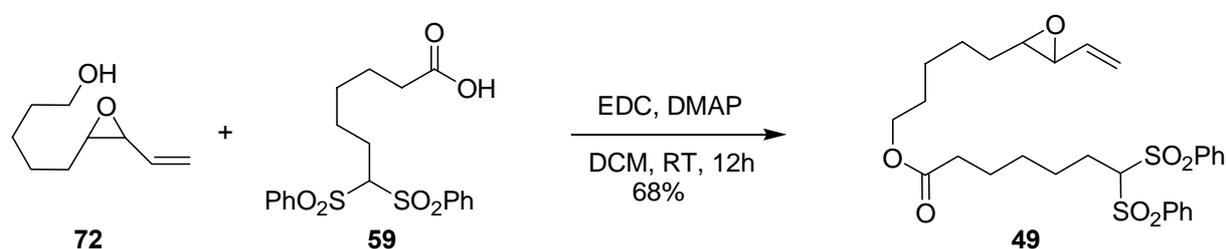


Abbildung 53: Fertigstellung des Substrats 49

Zur Variation der Kettenlänge des Cyclisierungssubstrates wurde auch von 1,10-Decandiol als Start-Verbindung ausgegangen. Der entwickelte Syntheseweg konnte ebenfalls erfolgreich beschriftet werden, und das entsprechende Cyclisierungssubstrat wurde in einer Gesamtausbeute – ausgehend von 1,10-Decandiol – von 17% erhalten.

Ferner wurden Triethylenglykol und Tetraethylenglykol als Ausgangs-Substrate benutzt, da sie interessante hydrophile Eigenschaften besitzen, die in den späteren Cyclisierungsreaktionen unter Verwendung eines stark hydrophoben Katalysator-Trägers, Polystyrol, von Bedeutung sein können. Zur Monosilylierung der Glykole mit TBDMSCl wurde eine schonendere Variante benutzt (Abbildung 54),⁵⁹ die restliche Syntheseroute blieb unverändert und die entsprechenden Cyclisierungssubstrate wurden in einer Gesamtausbeute – ausgehend von Triethylenglykol – von 18% und – ausgehend von Tetraethylenglykol – von 28% erreicht.

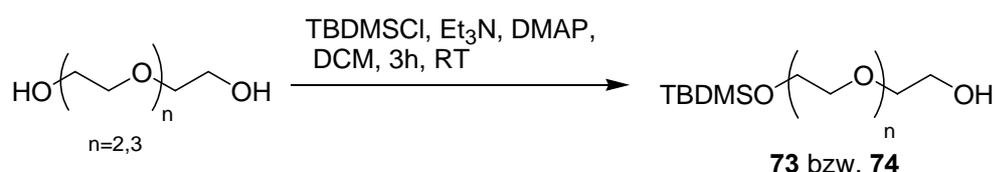


Abbildung 54: Monosilylierung von Tri- sowie Tetraethylenglykol

Um die Substratbreite noch zu erweitern, wurde des weiteren ein lineares Substrat synthetisiert, das einen Benzolring besitzt.⁶⁰ Dabei wurde Salicylsäure als Spacer-Gruppe ausgewählt und zwischen den bereits synthetisierten Fragmenten platziert. Dies gelang dadurch, dass zuerst das Vinylepoxid-Fragment **72** und die Salicylsäure unter Mitsunobu-Bedingungen - in Gegenwart von Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) - verestert wurden (Abbildung 55).

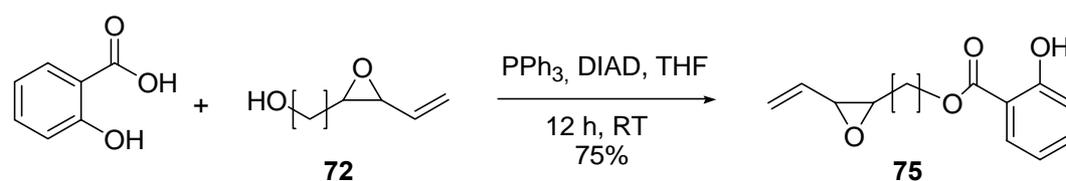


Abbildung 55: Kupplung von Salicylsäure und ω -Hydroxyvinylepoxid **72**

Die Addition des Phenylsulfonylfragments **59** gelang durch Veresterung nach der Carbodiimid-Methode (Abbildung 56).

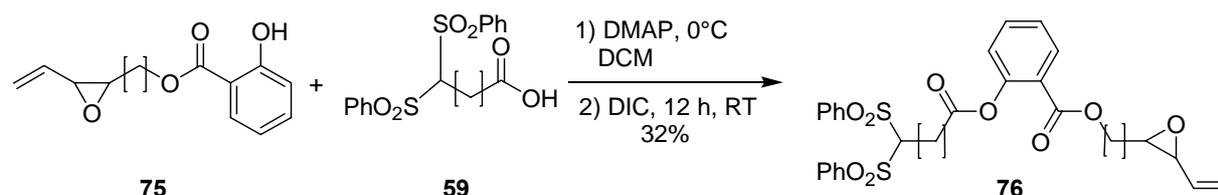


Abbildung 56: Darstellung des Salicylsäure-enthaltenen Substrats **76**

Allerdings konnte das lineare Cyclisierungssubstrat nur in einer – reproduzierbar – mäßigen Ausbeute (32%) erhalten werden. Da aber genügend lineares Substrat für die letzte Cyclisierungsstufe zur Verfügung stand, wurden keine weiteren Optimierungsversuche unternommen.

Abbildung 57 gibt nochmals einen Überblick über die synthetisierten linearen Cyclisierungssubstrate.

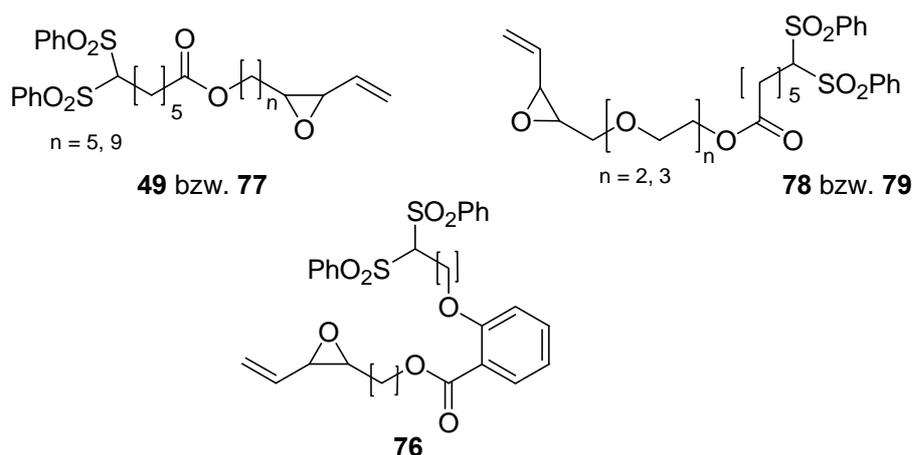


Abbildung 57: Zusammenfassung der synthetisierten linearen Substrate

4.3.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen

Als Ausgangspunkt zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden jene Versuchsbedingungen verwendet, die Dr. Holger Weintritt im Rahmen seiner Dissertation für eine intramolekulare allylische Alkylierung innerhalb der Totalsynthese von Roseophilin entwickelte und die beste Ausbeuten lieferten^{28,61}: Die macrotricyclische Ketopyrrol-Einheit des Roseophilins hatte Dr. Holger Weintritt auf einen 13-gliedrigen Ring zurückgeführt, der durch eine intramolekulare allylische Alkylierung ausgehend von einem acyclischen ω -Sulfonylvinyloxyd in der ausgezeichneten Ausbeute von 85 % gebildet wurde. Dies gelang ihm unter Benutzung von 10 % löslichem $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 20 % Bis-(diphenylphosphino)-ethan, dppe, als Katalysatorsystem und unter Ausnutzung des Verdünnungsprinzips (0.0015 M Endkonzentration nach Zutropfen des Substrats über sechs Stunden) in siedendem THF (Abbildung 58).

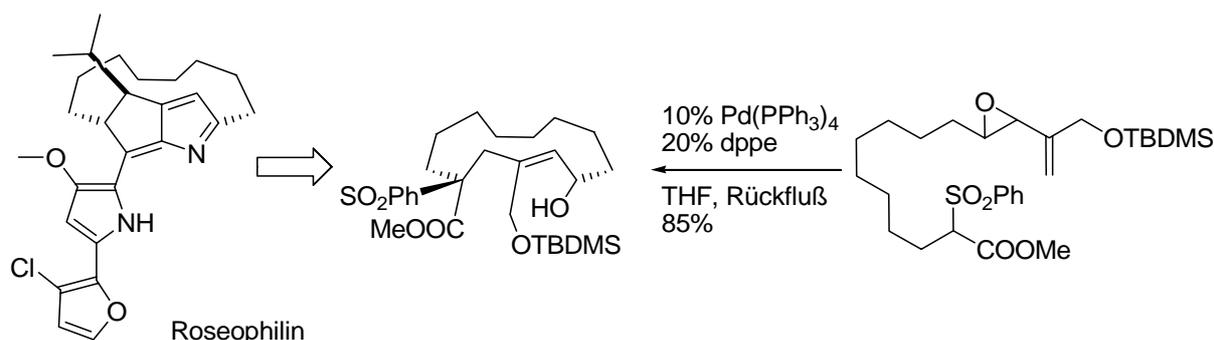


Abbildung 58: Retrosynthetische Betrachtung der Roseophilin-Synthese nach Fürstner und Weintritt

Durch Anwendung dieser Bedingungen – ebenfalls Benutzung von löslichem $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ – auf die intramolekulare allylische Alkylierung des Substrats **49** konnte der Macrocyclus **50** in einer Ausbeute von 64% gewonnen werden (Abbildung 59).

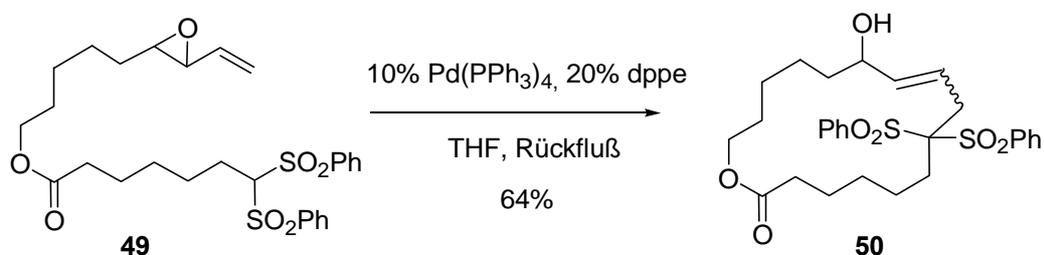


Abbildung 59: Versuch der Übertragung der „Weintritt“-Bedingungen auf die Cyclisierung von Substrat **49**

Dies bestätigte die Eignung des Substrats **49** in der allylischen Alkylierungscyclisierung.

Anhand dieser Testreaktion sollten nun die in Kapitel 4.1.2. vorgestellten Festphasen-gebundenen Pd-Katalysatoren untersucht werden. Dazu sollten zuerst die Reaktionsbedingungen für die Festphasen-gebundenen Pd-Katalysatoren optimiert werden. Wie bereits in Kapitel 4.1.2. erwähnt, wurden diese Optimierungsarbeiten zunächst mit dem zweistufig hergestellten Pd-Katalysator **H1** [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$] durchgeführt. Die Zugabe des zweizähligen Liganden dppe war nicht nötig, da es sich bei den hergestellten Festphasen-gebundenen Katalysatoren per se um zweizählige gebundene Pd-Katalysatoren handelt. Um die Reproduzierbarkeit der Experimente zu überprüfen, wurden mehrere Reaktionen zwei- oder dreimal durchgeführt; es wurde ein Unterschied von max. 3% in den Ausbeuten beobachtet.

Die Parameter, deren Optimierung im folgenden besprochen wird, sind Substrat-Konzentration, Rührgeschwindigkeit, Katalysatormenge sowie Reaktionstemperatur.

Konzentration

Zur Untersuchung der Auswirkung unterschiedlicher Konzentrationen an linearem Substrat **49** auf die Cyclisierungs-Reaktion, wurde diese unter Verwendung von 25 mol% Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] in THF 15 Stunden lang bei 75°C durchgeführt. Um eventuelles Zermahlen der Katalysator-Beads (siehe nachfolgend) auszuschließen, wurde die Reaktionsmischung nicht gerührt (Abbildung 60).

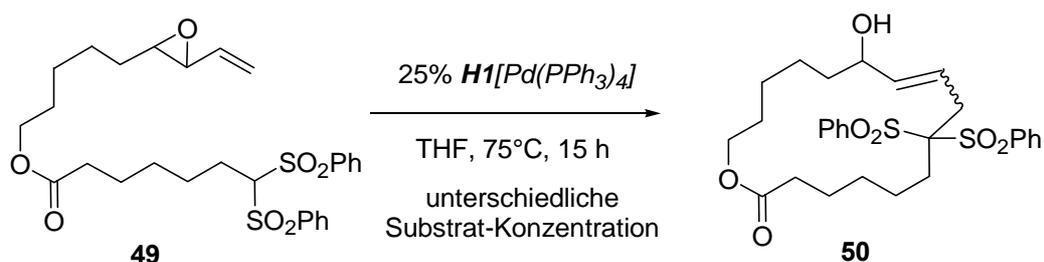


Abbildung 60: Variation der Substrat-Konzentration

Durch HPLC-Kontrolle konnte festgestellt werden, dass Substrat **49** nach 15 Stunden vollständig umgesetzt worden war. Die so isolierten Ausbeuten von **50** sind in Abbildung 61 zusammengefasst.

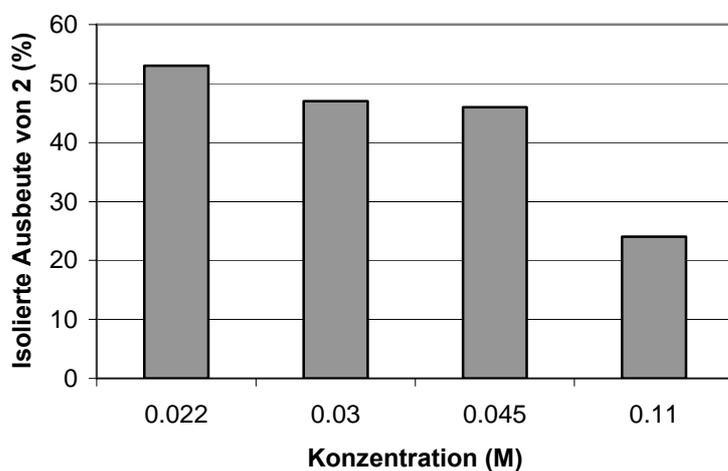


Abbildung 61: Abhängigkeit der Ausbeute von **50** von der Substrat-Konzentration

Es zeigte sich, dass optimale Ausbeuten von **50** (53 %) mit einer Substrat-Konzentration von 0.022 M erreicht werden konnten. Bei den Konzentrationen von 0.03 M und 0.045 M wurden geringfügig schlechtere Ausbeuten beobachtet. Das Ergebnis von Trost und Warner, die über optimale Substrat-Konzentrationen bei 0.1-0.5 M berichteten, konnte auf das Substrat **49** und

Katalysator $\mathbf{H1}[Pd(PPh_3)_4]$ nicht übertragen werden. Die Ausbeuten bei einer Konzentration von 0.11 M waren mit ca. 23% deutlich schlechter.

Rührgeschwindigkeit

Es ist bekannt, dass durch starkes mechanisches Rühren Beads auf Polymerbasis leicht zermahlen werden können.⁶² Die Rührgeschwindigkeit beeinflusst auch die Dicke der laminaren Grenzschicht, die die Katalysator-beads umhüllt und dadurch wird die Filmdiffusion des Substrats verlängert (siehe nächsten Kapitel 4.3.3.). Deshalb wurde der Einfluss der Rührgeschwindigkeit auf die Bildung des Macrocyclus **50** untersucht. Die Reaktionen wurden in diesem Fall wiederum mit 25 mol% $\mathbf{H1}[Pd(PPh_3)_4]$ 15 Stunden lang in siedendem THF bei einer Substrat-Konzentration von 0.022 M durchgeführt. Verschiedene Stufen der Rührgeschwindigkeit wurden bei den Magnetrührern eingestellt (Abbildung 62).

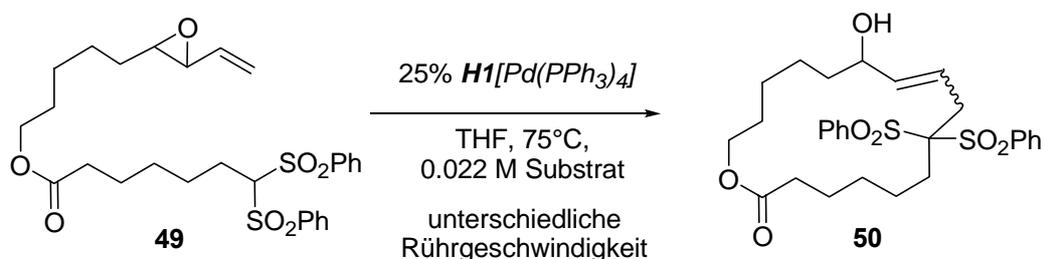


Abbildung 62: Variation der Rührgeschwindigkeit

Mit Cyclisierungs-Ausbeuten zwischen 51 % und 53 % wurde kein negativer aber auch kein positiver Einfluss der Rührgeschwindigkeit auf die katalytische Aktivität des Katalysators $\mathbf{H1}[Pd(PPh_3)_4]$ in der allylischen Alkylierung-Reaktion festgestellt. Bei den nächsten Experimenten wurde somit auf das Rühren verzichtet, da dies experimentell eine Vereinfachung bedeutet (Abbildung 63, Tabelle 9).

Katalysator-Menge

Zur Bestimmung einer optimalen Katalysator-Menge wurden die Reaktionen in siedendem THF mit einer Substrat-Konzentration von 0.022 M durchgeführt. Der Verlauf der Reaktionen wurde mittels analytischer HPLC verfolgt.

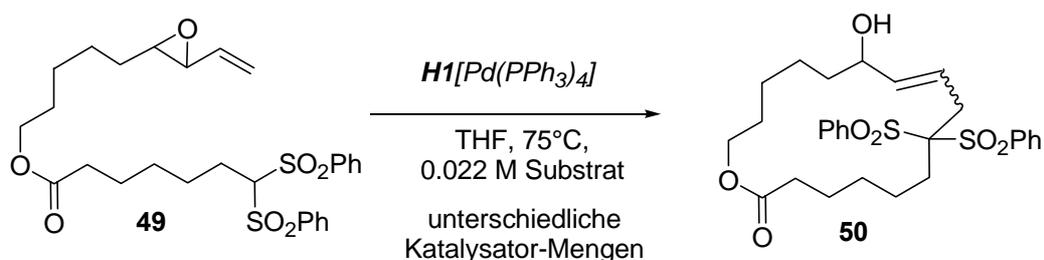


Abbildung 63: Variation der Katalysator-Menge

Äq. von $H1[Pd(PPh_3)_4]$	Umsatz nach 15 h (HPLC-Kontrolle)
1% mol	4% Produkt
5% mol	5% Produkt
10% mol	>99 % (isolierte Ausbeute:53%)
25% mol	>99 % (isolierte Ausbeute:53%)

Tabelle 9: Abhängigkeit der Ausbeuten an cyclisiertem Produkt **50** von der Katalysator-Menge

Mit 1 mol% bzw. 5 mol% Katalysator $H1[Pd(PPh_3)_4]$ konnte kaum Produkt-Bildung beobachtet werden. Interessanterweise stellte sich aber heraus, dass sich eine Katalysator-Menge von 10 mol% genau so wirksam erwies wie eine Katalysator-Menge von 25 mol%. In beiden Fällen konnte nahezu quantitativer Umsatz und 53 % isoliertes Produkt erreicht werden.

Nach HPLC-MS konnten in der Reaktionsmischung außer Produkt **50** auch dimeres und trimeres Produkt nachgewiesen werden. Während das HPLC-Chromatogramm drei Signale bei 8.94 min (Monomer), 10.26 min (Dimer) und 11.12 min (Trimer) zeigt, sind die dazugehörigen Massen im nachfolgenden Massenspektrum zu finden. Dies zeigt, dass auch Polymerisierung stattfindet (Abbildung 64).

ef85 #354-471 RT: 8.81-11.81 AV: 118 NL: 1.10E6
T: + c ESI Full ms [150.00-2000.00]

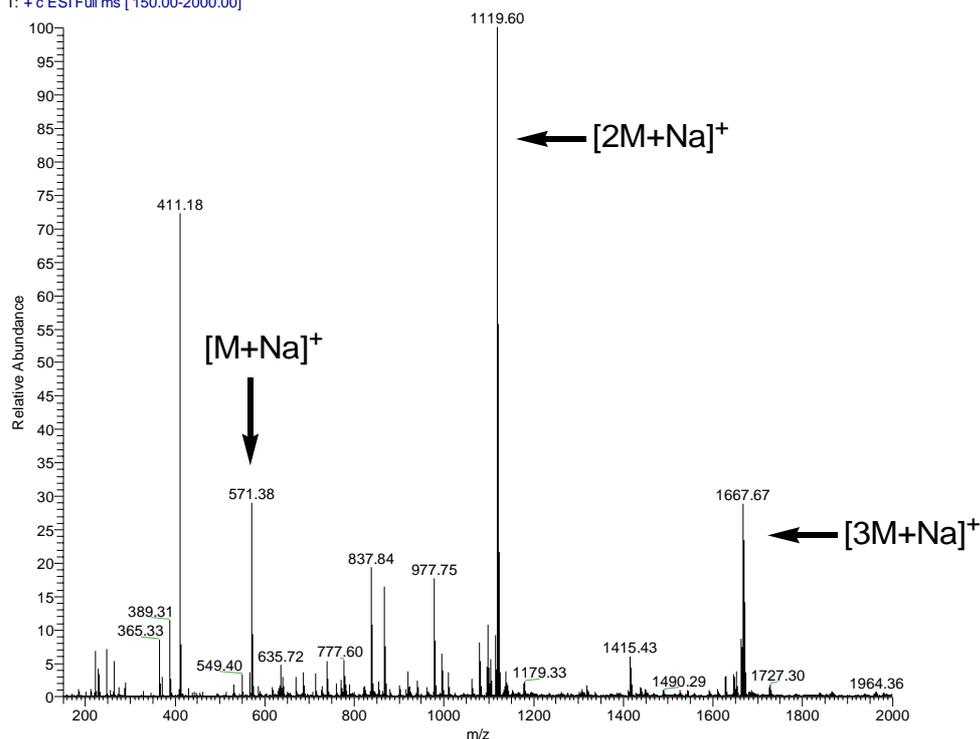


Abbildung 64: LC-MS-Massenspektrum des Rohgemisches nach der Tsuji-Trost-Reaktion

Da sich im Verlauf der Katalysator-Entwicklung herausstellte, dass der einstufig hergestellte Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] dem zweistufig hergestellten sowohl in seiner Aktivität als auch in der Praktikabilität überlegen ist, wurden die folgenden Optimierungsarbeiten mit diesem durchgeführt.

Um einen Vergleich zwischen den beiden Pd-Katalysatoren zu haben, wurde die Untersuchung des Einflusses der Substrat-Konzentration auf die Endausbeute mit dem einstufig hergestellten Pd-Katalysator wiederholt. Die Reaktionen wurden in diesem Fall mit 10 mol% **H1**[Pd(PPh₃)₄] in siedendem THF 15 Stunden lang durchgeführt (Abbildung 65). Die Ergebnisse sind in Abbildung 66 dargestellt.

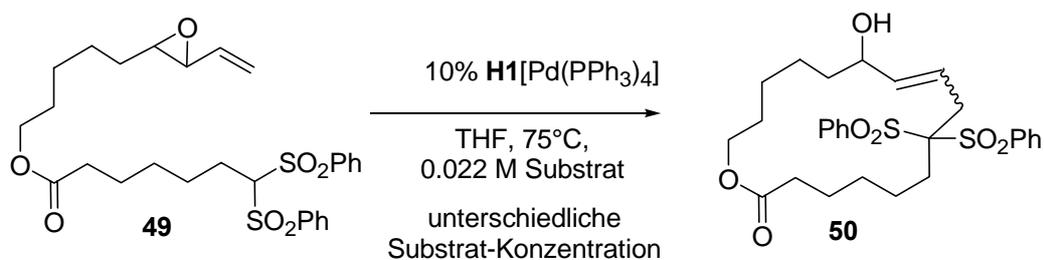


Abbildung 65: Variation der Substrat-Konzentration bei Verwendung des einstufig hergestellten **H1**[Pd(PPh₃)₄]

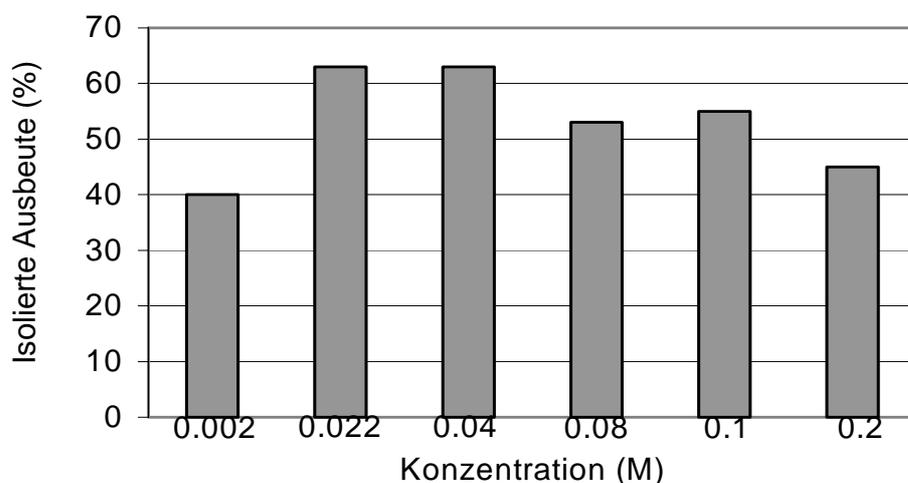


Abbildung 66: Abhängigkeit der Ausbeute von **50** von der Substrat-Konzentration

Auch hier erwies sich die Substrat-Konzentration von 0.022 M als die optimale. Interessanterweise konnte mit der nahezu verdoppelten Konzentration von 0.04 M das identische Resultat erzielt werden. Verglichen mit dem zweistufig hergestellten Katalysator resultierte das Produkt **50** zudem in höherer Ausbeute (63 % statt 53 %). Steigerte man die Substrat-Konzentration weiter, so führte dies erneut zu einer Ausbeute-Verschlechterung. Dies galt aber auch für Reaktionen unter Hochverdünnungsbedingungen (0.002 M), was im Einklang mit den Arbeiten von Trost und Warner steht.²⁷

Reaktionstemperatur

Zur Untersuchung dieses Parameters wurden die Reaktionen mit 10 mol% Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] in THF 15 Stunden lang bei einer Substrat-Konzentration von 0.04 M durchgeführt (Abbildung 67, Tabelle 10).

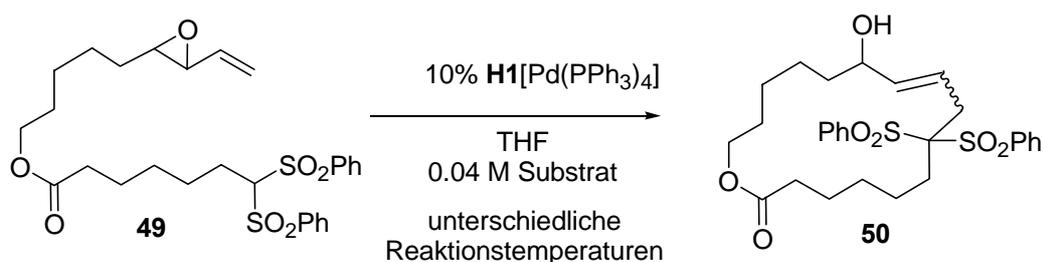


Abbildung 67: Variation der Reaktionstemperatur

Temperatur	Ausbeute von 2
RT	59%
50°C	67%
Rückfluß	63%

Tabelle 10: Abhängigkeit der Ausbeute von **50** von der Reaktions-Temperatur

Es stellte sich heraus, dass eine Reaktionstemperatur von 50°C noch eine Verbesserung in der Endausbeute, hier 67%, bedeutet.

Die optimierten Bedingungen, mit denen die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden sollten, waren somit ein Reaktionsverlauf in THF bei 50°C mit einer Substrat-Konzentration von 0.04 M mit 10 mol% an Festphasen-gebundenem Katalysator **Hx**[Pd(PPh₃)₄].

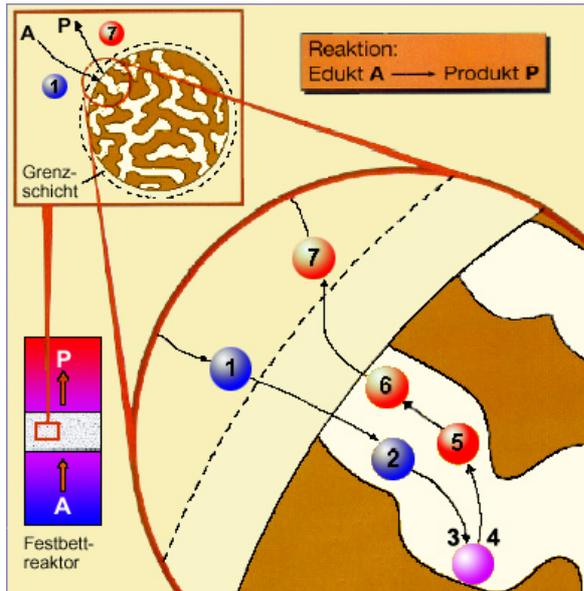
4.3.3. Ergebnisse

Durch Wahl von Pd-Katalysatoren mit unterschiedlichem Träger-Material und von Substraten unterschiedlicher Eigenschaften sollte der Einfluss von Parametern wie Katalysatorbeladung, *bead*-Größe, Poren-Größe und Hydrophobie untersucht werden. Dies sollte zudem erlauben, Schlussfolgerungen über das Prinzip der Diffusionskontrolle in dieser Cyclisierungsreaktion zu ziehen.

Prinzip der Diffusionskontrolle

Um sich die grundlegenden Überlegungen des Prinzips der Diffusionskontrolle vor Augen zu führen, soll sie hier kurz vorgestellt werden.

Durch die Immobilisierung eines homogenen Katalysators auf einem unlöslichen Träger erfolgt eine Phasenseparation von Substrat-Molekül und Katalysator. Bevor das Substrat-Molekül am aktiven katalytischen Zentrum reagieren kann, muss es aus der Lösung zu diesem Zentrum durch eine Filmschicht (Filmdiffusion (1) in Abbildung 68) und ein Porensystem (Porendiffusion (2)) diffundieren.



- (1) Filmdiffusion
- (2) Porendiffusion
- (3) Adsorption
- (4) Oberflächenreaktion
- (5) Desorption
- (6) Porendiffusion
- (7) Abtransport des Produkts

Abbildung 68: Illustration der Wanderung eines Substrat-Moleküls zum aktiven Zentrum⁶³
(hier anhand eines Festbettreaktors)

Solange sich das Substrat-Molekül in Lösung befindet, kann der Stofftransport durch Konvektion oder Rühren sehr rasch und effizient erfolgen. Dagegen ist seine Diffusion durch die laminare Grenzschicht bestehend aus Solvensmolekülen, die auf der Oberfläche des unlöslichen Trägers ruhen, ein verhältnismäßig langsam ablaufender Transportvorgang. In den Poren wird durch zusätzliche Adsorptionswechselwirkungen die Substratdiffusion weiter verlangsamt.⁶⁴

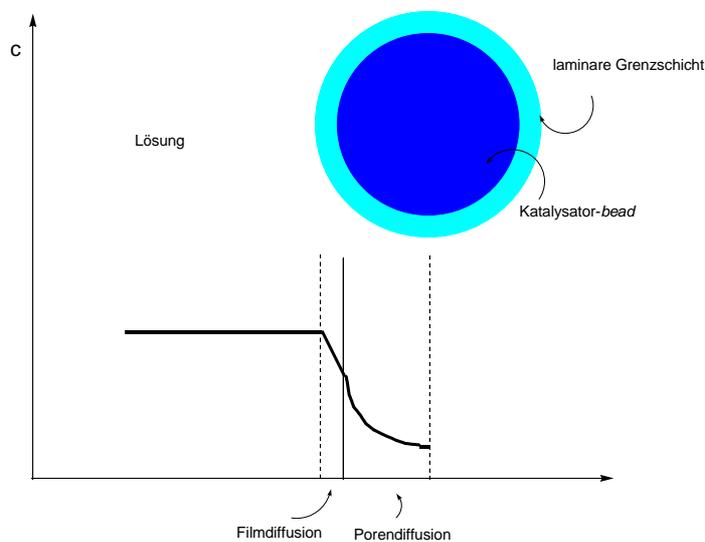


Abbildung 69 Vereinfachte Darstellung der Abhängigkeit von lokaler Substratkonzentration c über den Querschnitt eines Katalysator-*beads*

Man spricht von Diffusionskontrolle, wenn die katalytische Reaktion schneller erfolgt, als neues Substrat herantransportiert werden kann. Dies könnte dann vorliegen, wenn der Reaktionsort der aktiven katalytischen Zentren innerhalb von Polymer-*beads* zu finden ist. Dort sollte sich nach einer Induktionsphase eine niedrige lokale Substratkonzentration c einstellen (Abbildung 69), da der Nachtransport aufgrund der Diffusion durch den laminaren Flüssigkeitsfilm und das Porensystem des Kornes verlangsamt ist. Unter diesen Bedingungen sollte die intramolekulare Ringschlussreaktion gegenüber einer intermolekularen Reaktion (Oligo- und Polymerisation) bevorzugt sein.

Zusätzlich zu den Diffusionsverhältnissen erscheint auch die Erzeugung eines Konzentrationsgradienten durch hydrophobe oder hydrophile Effekte möglich. So sollte zum Beispiel bei der Reaktion eines lipophilen Substrats in einem mittelpolaren Lösungsmittel die lokale Konzentration in einem hydrophilen Katalysatorkorn erniedrigt sein. Auch hier sollte eine intramolekulare Reaktion begünstigt werden.⁶⁵

Diese theoretischen Überlegungen werden durch eine große Reihe experimenteller Befunde untermauert. So warnte Czarnik 1998 vor der Gefahr, Polymer-*beads* nur als kleine „schwarze Bälle“ zu sehen, die die reaktive Spezies auf ihrer Oberfläche tragen.⁶⁶ Wie er in seiner Publikation darlegte, kann die Natur dieser „Bälle“ die Diffusionsgeschwindigkeiten der Substrate in den Poren und so die Reaktionsgeschwindigkeiten sehr stark beeinflussen.⁶⁷

Nach mehreren Jahren Forschung wurde, dank Fluoreszenz-Spektroskopie, Infrarot- oder Raman-Spektroskopie,^{68,69} festgestellt, dass die aktiven Gruppen sowohl an der Oberfläche der Beads als auch in den Beads einheitlich verteilt sind.

2003 haben Bradley und seine Mitarbeiter die Kinetik einer Kupplungsreaktion mit DIC-Aktivierung auf zwei verschiedenen Harzen – Polystyrol und Tentagel – untersucht. Aufgrund von Raman Spektroskopie-Untersuchungen erkannten sie, dass die Reaktion auf Polystyrol-Harz an allen Orten der Beads gleichzeitig verlief. Hier ist die Kupplung selbst der geschwindigkeitslimitierende Schritt. Beim Tentagel-Harz reagierte die Oberfläche der Beads schneller als der innere Teil. Im Tentagel-Harz sollte die Reaktion unter Diffusionskontrolle stehen,⁷⁰ erzeugt durch einen Konzentrationsgradienten aufgrund hydrophober oder hydrophiler Effekte.

Die Quervernetzung innerhalb der Beads besitzt ebenfalls einen bedeutenden Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Frühere Studien über den Einfluss der Quervernetzung sowohl in intra-Harz-Reaktionen als auch in „Dreiphasen-katalysierten“ Reaktionen zeigen eine Linearität zwischen zunehmender Quervernetzung und abnehmender Reaktionsgeschwindigkeit.⁷¹ Meldal und seine Gruppe haben nach einer Studie über *Macro-beads* festgestellt, dass eine zunehmende Quervernetzung die Diffusionsgeschwindigkeit und somit auch die Reaktionsgeschwindigkeit abnehmen lässt.⁷² Dies zeigt ebenfalls, dass die Reaktionsgeschwindigkeit eng mit der Diffusionsgeschwindigkeit verbunden ist.

Ebenso wurde in den frühen Jahren der Festphase beobachtet, dass die *beads*-Größe einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausübt.⁷³ Meldal zeigte, dass die Diffusionsgeschwindigkeit abhängig vom Beads-Radius ist.⁷²

Bis jetzt gibt es keine Grundregel, welches die optimale Kombination von Festphase, Lösungsmittel und Reagenzien ist. Die variablen Parameter der Harze (Quervernetzung, Quelleigenschaft, Polarität, Beads-Größe, Polymer/Reagenz-Kompatibilität, usw.) sollen einzeln untersucht werden, da das Polymer als *de facto* Lösungsmittel betrachtet werden kann. Die Untersuchung dieser Parameter in der Tsuji-Trost-Reaktion soll deshalb neue Erkenntnisse über den Einfluss der Beads-Art auf intramolekulare Reaktionen bringen.

Die Diffusionshemmung und damit eine Erniedrigung der lokalen Konzentration lässt sich verstärken, wenn

die Katalysereaktion sehr schnell verläuft (hierbei spielen Substitutionsmuster, intramolekulare Aktivierung, Ligandeneigenschaften, etc. eine tragende Rolle),

die Reaktionsmischung nicht oder nur schwach gerührt wird (dadurch verlängert sich die Diffusion durch die dann größere laminare Grenzschicht),

der Katalysator auf einem grobkörnigen und/oder feinporigen Trägermaterial immobilisiert ist (erhöht die Porendiffusion).

Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Die allylischen Alkylierungen wurden mit den Substraten **49** bzw. **77** und **78** bzw. **79** und mit den im Kap. 4.1.2. beschriebenen Harzen **Hx**[Pd(PPh₃)₄] durchgeführt. Der Umsatz dieser Cyclisierungen wurde mittels HPLC-Kontrolle untersucht (Abbildung 70). Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

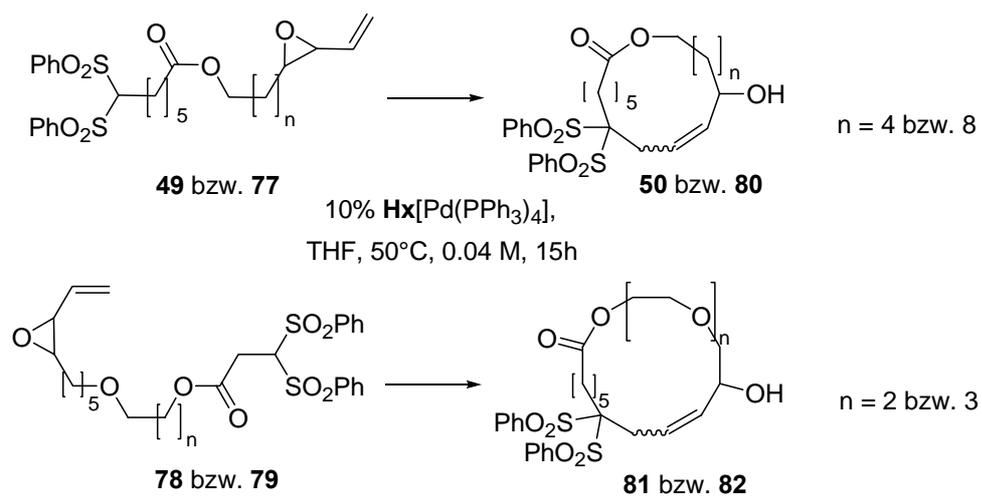


Abbildung 70: Übersicht über die durchgeführten Tsuji-Trost-Reaktionen

Harz-Bezeichnung	Ausbeute von 50 (17-gliedriger Ring)	Ausbeute von 81 (19-gliedriger Ring)	Ausbeute von 80 (21-gliedriger Ring)	Ausbeute von 82 (22-gliedriger Ring)
H1 [Pd(PPh ₃) ₄]	67%	33% (80% Umsatz)	46%	53%
H2 [Pd(PPh ₃) ₄]	67%	48%	47%	26%
H3 [Pd(PPh ₃) ₄]	59%	26% (64% Umsatz)	29% (77% Umsatz)	38% (84% Umsatz)
H4 [Pd(PPh ₃) ₄]	Substrat	-	-	-
H5 [Pd(PPh ₃) ₄]	62%	-	-	-
H6 [Pd(PPh ₃) ₄]	18% (44% Umsatz)	-	-	-
H7 [Pd(PPh ₃) ₄]	70%	Substrat	Substrat	Substrat
H8 [Pd(PPh ₃) ₄]	51%	28%	35%	19%
H9 [Pd(PPh ₃) ₄]	44%	Substrat	Substrat	Substrat
Pd(PPh ₃) ₄	29%	31%	34%	29%

Reaktionsbedingungen: 10% **Hx**[Pd(PPh₃)₄], 50°C, 0.04M, THF, 15 h

Tabelle 11: Ausbeute der Tsuji-Trost-Cyclisierungen von **49**, **77**, **78** und **79**

Die Harze **H1**[Pd(PPh₃)₄], **H2**[Pd(PPh₃)₄], **H3**[Pd(PPh₃)₄] – sie stammen vom gleichen Hersteller Novabiochem – stellen eine Reihe von Harzen mit verschiedenen *bead*-Größen dar (vgl. Tabelle 1). Im Harz **H1**[Pd(PPh₃)₄], das die kleinste *bead*-Größe (200-400 mesh) besitzt, sollte aufgrund des kürzeren Beaddurchmessers die Diffusion am schnellsten ablaufen; im Harz **H3**[Pd(PPh₃)₄], mit 70 bis 90 mesh das größte *bead*, sollte die Diffusion dagegen am langsamsten sein. Es wurde erwartet, dass somit bei Harz **H3**[Pd(PPh₃)₄] der Einfluss der Diffusionskontrolle am größten und dadurch die intramolekulare Reaktion gegenüber den beiden anderen Katalysator-Harzen begünstigt ist. Führt man die intramolekulare Tsuji-Trost-Reaktion mit diesen drei Harzen durch, so entsprechen allerdings die Ergebnisse nicht den Erwartungen. Die acyclischen Substrate **49**, **77**, **78** und **79** können mit akzeptablen bis guten Ausbeuten cyclisiert werden; dabei verläuft die Cyclisierung mit Testsubstrat **49** bei allen Harzen am besten. Eine durch Katalysator-Harz **H3**[Pd(PPh₃)₄] bessere intramolekulare Reaktion kann allerdings nicht beobachtet werden. Das Gegenteil ist der Fall; in fast allen Fällen liefert dieses Harz die schlechteren Ergebnisse. Harz **H1**[Pd(PPh₃)₄] sowie Harz **H2**[Pd(PPh₃)₄] zeigen dabei trotz unterschiedlicher Größe ungefähr die gleichen, guten Resultate.

Die Harze **H3**[Pd(PPh₃)₄] und **H5**[Pd(PPh₃)₄] sind gleich (70-90 mesh, 1% DVB und 0.5 mmol/g Pd-Beladung), sie stammen aber von verschiedenen Herstellern, Novabiochem bzw. Fluka. Die Ausbeuten von **50** sind vergleichbar (59% bzw. 62%), was die Reproduzierbarkeit der Experimente unabhängig vom Harz-Hersteller und Harzbeladungsprozess bestätigt.

Um den Effekt der Quelleigenschaft der Katalysator-Harze zu untersuchen, wurde das Katalysator-Harz **H9**[Pd(PPh₃)₄] dargestellt. Es handelt sich um ein Harz, das laut Hersteller (Argonaut) einen „sehr hohen“ Vernetzungsgrad besitzt. Dieses Harz ist daher sehr starr und hat keine Quelleigenschaften. Mit dem Testsubstrat konnte nur eine isolierte Ausbeute von 44% erreicht werden, was einer schlechteren Makrocyclisierungstendenz als mit den obigen Harzen entspricht. Ein interessanter Aspekt wurde mit diesem Harz beobachtet. Es wurde versucht, die anderen acyclischen Substrate zu cyclisieren, nachdem das Harz eine längere Zeit – unter den gleichen Bedingungen wie alle anderen Harze – gelagert wurde. Es konnte keine Umsetzung detektiert werden. Möglicherweise ist das Harz sehr empfindlich

Deshalb wurden die Versuche mit Harz **H4**[Pd(PPh₃)₄] wiederholt. Der Gehalt an Divinylbenzol, DVB, von 3% in diesem Harz ergibt gegenüber den Harzen **H1**[Pd(PPh₃)₄] bis **H3**[Pd(PPh₃)₄] – 1% Divinylbenzol – eine Verdreifachung der Quervernetzung. Die Diffusion der Substrate zum aktiven Zentrum sollte deshalb langsamer als bei den Harzen

H1[Pd(PPh₃)₄] bis **H3**[Pd(PPh₃)₄] sein; sie sollte aber – im Gegensatz zu Harz **H9**[Pd(PPh₃)₄] noch möglich sein. Allerdings konnte bereits mit dem Testsubstrat **49** die Makrocyclisierung nicht beobachtet werden. Ausschließlich Edukt wurde in der HPLC-Kontrolle beobachtet. Auf die Untersuchung mit den anderen Substraten, die in den ersten Cyclisierungen schlechtere Ausbeuten lieferten, wurde deshalb verzichtet.

Der völlig umgekehrte Effekt sollte dagegen mit Harz **H8**[Pd(PPh₃)₄] auftreten. Mit einer Korngröße von 20 mesh handelt es sich um sogenannte Makro-*beads*. Die Ausbeuten an cyclisierten Produkten sollten hier am höchsten sein, da die laminare Schicht um den Beads besonders groß und somit die Filmdiffusion begünstigt sein sollten. Es zeigt sich jedoch, dass die Ausbeuten mit denen, die mit Katalysator-Harz **H3**[Pd(PPh₃)₄] erreicht wurden, vergleichbar sind.

Bereits hier kann gesagt werden, dass auf den ersten Blick bezüglich der *bead*-Größe kein Einfluss auf die Makrocyclisierung vorhanden ist. Bezüglich der Porengröße liegt ein starker Einfluss vor, der aber dem Prinzip der Diffusionskontrolle widerspricht. Eine Erklärung könnte dabei sein, dass sich – wie eingangs erwähnt – aufgrund der Substrat-Katalysatorharz-Wechselwirkungen ein Konzentrationsgradient aufbauen kann, der die Einflüsse der *bead*-Größe oder der Porengröße überlagert.

Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen mit den Harzen **H6**[Pd(PPh₃)₄] und **H7**[Pd(PPh₃)₄] durchgeführt. Es handelt sich dabei um sogenannte Tentagelharze, die Ether-Brücken innerhalb ihres Polymer-Verbandes aufweisen. Gegenüber den bisher untersuchten Harzen handelt es sich um eine aprotisch dipolare Umgebung – die Polystyrolharze weisen dagegen eine aprotisch apolare Umgebung auf. Allerdings besitzen diese Harze auch eine geringere Beladungsmöglichkeit als das Polystyrol-Harz. Mit den kleinen *beads* **H6**[Pd(PPh₃)₄] (400 mesh) ist die gelieferte Ausbeute an Testsubstrat **49** sehr schlecht (18%) – auf weitere Untersuchungen wurde deshalb verzichtet. Mit den größeren *beads* **H7**[Pd(PPh₃)₄] (120 mesh) ist die Ausbeute vergleichbar mit der, die mit Harz **H2**[Pd(PPh₃)₄] (100-200 mesh, Polystyrol) erreicht wurde. Bei den anderen Substraten konnte das Harz **H7**[Pd(PPh₃)₄] keine Produktbildung bewirken. Die eher hydrophile Natur der Harze **H6**[Pd(PPh₃)₄] und **H7**[Pd(PPh₃)₄] scheint keinen positiven Einfluss auf den intramolekularen Verlauf der hier studierten Reaktion zu haben.

Alle Substrate wurden mit Festphasen-gebundenen Pd-Katalysatoren in konzentrierten Bedingungen in besseren Ausbeuten hergestellt als mit dem löslichen Katalysator Pd(PPh₃)₄.

Diese Ergebnisse zeigen keinen eindeutigen Trend, der einen Beweis für oder gegen das Prinzip der Diffusionskontrolle bringen könnte, aber bestätigen die Beobachtung von Trost und Warner über den positiven Einfluss von Festphasen-gebundenen Katalysatoren bei Cyclisierungsreaktionen in konzentrierten Bedingungen.

Um den Einfluss einer deutlichen Substratvariation zu untersuchen, wurde Substrat **76**, es enthält einen Benzolring und eine zusätzliche Ester-Funktion – unter Verwendung von Pd-Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] cyclisiert. Die Reaktion verlief langsam (HPLC Kontrolle); es wurde daher 32 Stunden lang erhitzt. Der Cyclus konnte mit einer Ausbeute von 40% isoliert werden. Abgesehen von der längeren Reaktionszeit entspricht dieses Ergebnis dem, das unter diesen Bedingungen mit Substrat **77**, wodurch ebenfalls 21-gliedriger Ring resultierte, erreicht wurde.

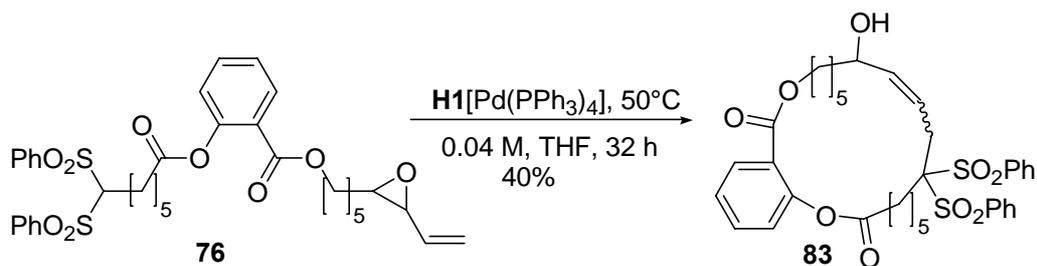


Abbildung 71: Tsuji-Trost-Reaktion mit dem Substrat **76**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Substrat **49** mit fast allen Harzen in relativ hohen Ausbeuten umgesetzt werden konnte. Erstaunlicherweise wurden die drei anderen Substrate mit schlechteren Ausbeuten oder sogar mit keinem Erfolg zum Cyclus konvertiert. Das deutlich variierte Substrat **76** verhält sich dabei seiner Kettenlänge gemäß analog. Dies lässt keine eindeutige Schlussfolgerung über den Einfluss der Substrateigenschaften auf den Verlauf der Cyclisierung ziehen.

Eine weitere Erklärung könnte sein, dass sich die Polymer-gebundenen Pd-Katalysatoren ähnlich wie Enzyme verhalten. Vergleicht man die Pore, in dem sich der immobilisierte Pd-Komplex befindet, mit einer Enzym-Tasche, so können bestimmte, favorisierte Substrate eine bestimmte Konformation um den Palladium-Komplex einnehmen und besonders gut cyclisiert werden; man könnte auch von einem Templat-Effekt sprechen⁷⁴. Andere Substrate mit

abweichender Molekülgeometrie oder anderen funktionellen Gruppen können diese bevorzugte Konformation nicht einnehmen und cyclisieren deshalb weitaus schlechter.

4.4. Intramolekulare Sonogashira Reaktion

Bei der Auswahl der Substrate zur Untersuchung der intramolekularen Sonogashira-Reaktion wurden wie bei der intramolekularen Tsuji-Trost-Reaktion folgende Gesichtspunkte berücksichtigt:

Die Substrate sollen mittels zuverlässiger Reaktionen im Multigramm-Maßstab synthetisierbar sein.

Alle enthaltenen funktionellen Gruppen sollen mit den Reaktionsbedingungen verträglich sein.

4.4.1. Synthese der Substrate

Um die Variabilität der Substrate zu erhöhen, sollten sie modular aufgebaut werden. Wie die folgende Retrosynthese zeigt, geschah dies derart, dass man sie auf zwei Fragmente – ein ω -Hydroxyalkin und ein Carbonsäure-Fragment – zurückführt; sie können durch eine Veresterungsreaktion verknüpft werden.

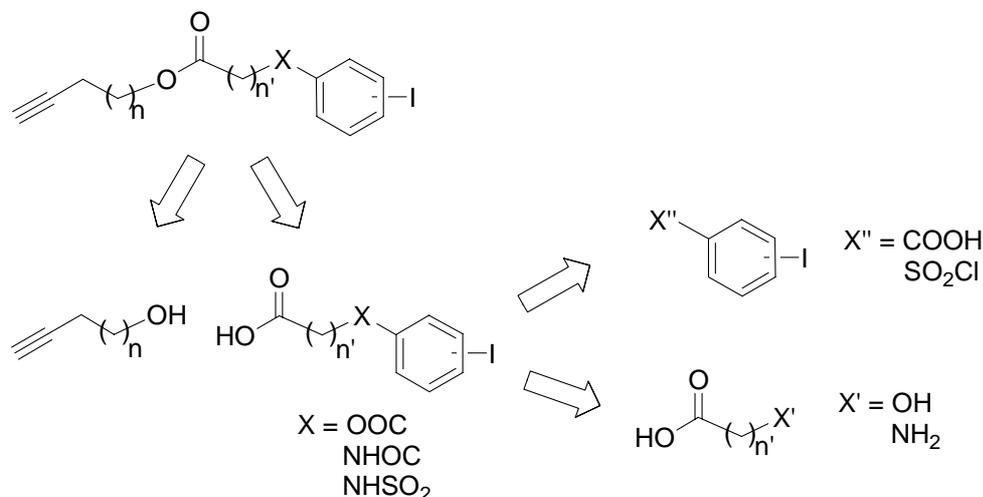


Abbildung 72: Retrosynthetische Analyse der zu synthetisierenden Substrate

Verschiedene ω -Hydroxyalkine sind kommerziell erhältlich, so dass keine Synthese für das Alkin-Fragment benötigt wurde. Das Carbonsäure-Fragment wiederum kann auf zwei Untereinheiten zurückgeführt werden: eine Iodaryl-Einheit mit einer Sulfonylchlorid- oder einer Carbonsäure-Funktion und eine ω -Hydroxysäure-Einheit; beide sollten durch Ester- bzw. Amid-Knüpfungsreaktionen verbunden werden können.

Desweiteren war bei der Auswahl der Substrate zu bedenken, dass durch die Sonogashira-C-C-Kupplung ein sehr starres System resultiert. Im Falle des *ortho*-substituierten Makrocyclus **84** sind in dieses starre System sieben Atome, im Falle des *para*-substituierten Macrocyclus **85** sogar neun Atome, die zudem in einer fast linearen Anordnung ausgerichtet sind, eingebunden (Abbildung 73).

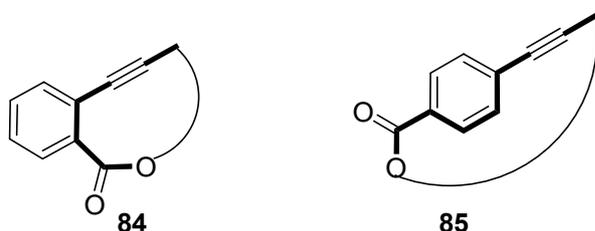


Abbildung 73: Grundgerüst der Makrocyclen

Es war deshalb zu erwarten, dass die Sonogashira-Macrocyklisierung bzw. ihre Ausbeute eine Funktion der Ringgröße ist und eher bei sehr großen Ringen eine Cyclisierung mit guten Ausbeuten zu erreichen ist.

Synthese des Testsubstrates I

Das erste Substrat, das synthetisiert werden und somit als Testsubstrat für die intramolekulare Sonogashira-Reaktion dienen sollte, war die acyclische Verbindung **86**. Sie sollte aus den Fragmenten Propargylalkohol, 12-Hydroxydodecansäure und *o*-Iodobenzoesäure auf die in der Retrosynthese erwähnte modulare Art aufgebaut werden. Zwischen dem oben erwähnten starren System besäße der resultierende Macrocyclus eine Kettenlänge von 13 Atomen. Diese Anzahl sollte genügen, um die intramolekulare Sonogashira-Reaktion in guten Ausbeuten ablaufen zu lassen.

In der Synthese wurde Propargylalkohol mit 12-Hydroxydodecansäure (**87**) in Gegenwart von EDC und DMAP in guten Ausbeuten verestert. Bezüglich der Hydroxyfunktion von **87**

bedurfte es keiner Schutzgruppe, da die intermolekulare Veresterung gegenüber der intramolekularen favorisiert ist. Den Abschluss der Synthese bildete die Verknüpfung von **88** mit *o*-Iodbenzoesäure, die in akzeptabler Ausbeute (46%) das lineare Substrat **86** lieferte (Abbildung 74).

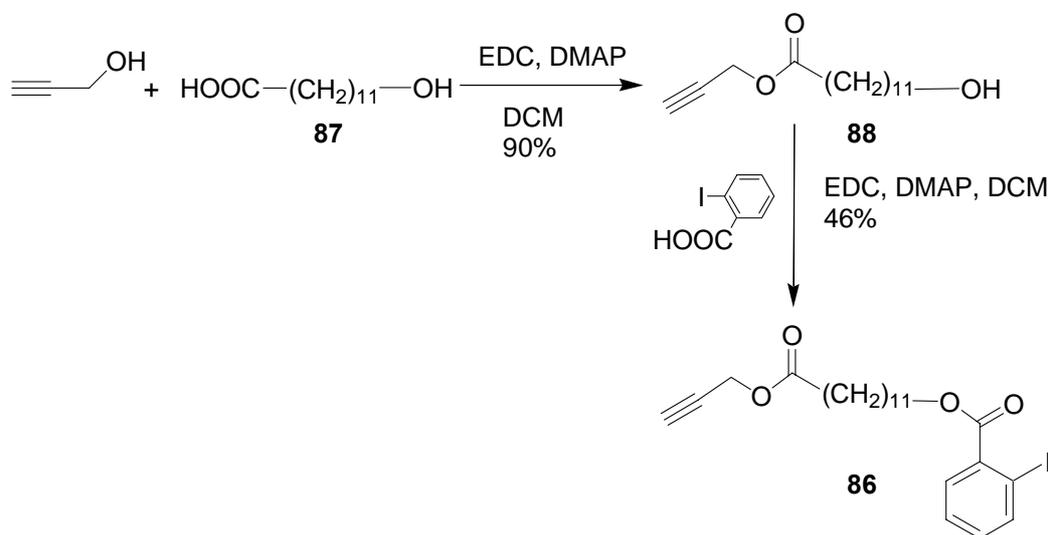


Abbildung 74 Synthese des Testsubstrats **86**

*Eignung des Testsubstrats **86** in der Sonogashira-Cyclisierung*

Um die Eignung des Substrats **86** für die intramolekulare Sonogashira-Reaktion zu überprüfen, wurde die Reaktion mit löslichem Pd(PPh₃)₄ durchgeführt. Die gewählten Bedingungen waren dabei in Bezug auf Lösemittel und Temperatur denen der intermolekularen Sonogashira-Reaktionen ähnlich (siehe Kap.2.2.1.). Allerdings wurde Piperidin gegen Triethylamin ausgetauscht, da befürchtet wurde, dass es als Nucleophil die Ester-Bindungen spalten könnte. Das gewünschte Cyclisierungs-Produkt bildete sich jedoch nicht. Stattdessen beobachtet man nur Zersetzungsprodukte, von denen keine charakterisiert werden konnten (Abbildung 75).

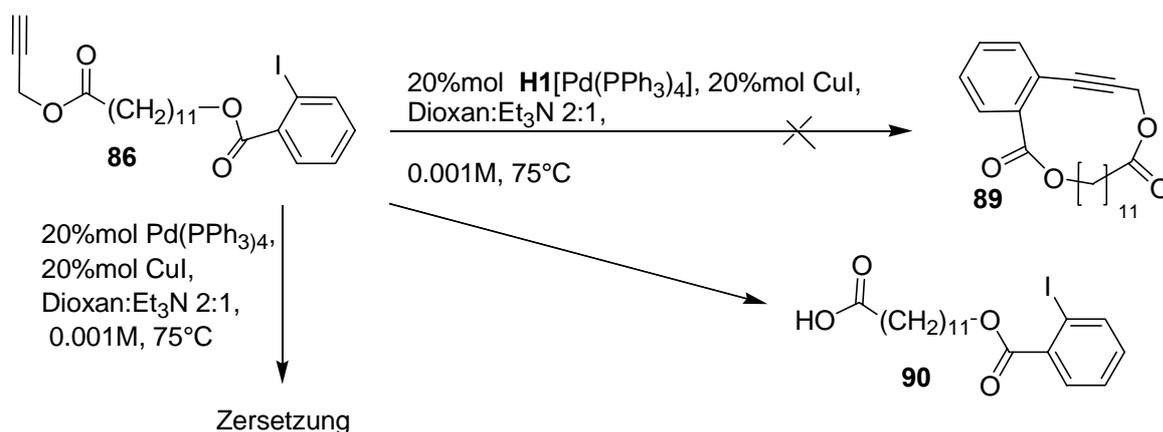


Abbildung 75: Versuche zur Sonogashira-Cyclisierungsreaktion von **86**

Führte man die Cyclisierungs-Reaktion mit dem Festphasen-gebundenen Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] durch, erhielt man ebenfalls nicht das gewünschte Produkt **89**. Als einziges Produkt wurde nach NMR-Untersuchungen – in recht großer Menge – die freie Carbonsäure **90** erkannt. Vermutlich hat sich die Propargylgruppe ähnlich wie eine Allyl-Schutzgruppe verhalten und wurde durch den Pd-Katalysator sowie die Base Triethylamin abgespalten.

Synthese des Testsubstrates II

Um dieses Problem zu vermeiden, wurde ein ω -Hydroxyalkin mit längerer Alkylkette gewählt: 1-Hexinol. Hier sollte eine Ester-Spaltung nicht mehr möglich sein.

Die direkte Veresterung zwischen 1-Hexinol und 12-Hydroxydodekansäure (**87**) verlief allerdings mit sehr schlechter Ausbeute (12%); als Hauptprodukt wurde ω -Dodekansäurelacton – als Produkt der intramolekularen Veresterung - isoliert. Deshalb wurde die freie Hydroxyfunktion der ω -Hydroxydodekansäure durch die TBDMS-Gruppe geschützt. Die Veresterung mit 1-Hexinol verlief somit mit guter Ausbeute (83%). Zur Regenerierung der freien Hydroxyfunktion wurde die Verbindung mit Ammoniumfluorid quantitativ entschützt. Die anschließende Veresterung von **93** mit *o*-Iodobenzoesäure lieferte in guter Ausbeute das lineare Substrat **94** (Abbildung 76)

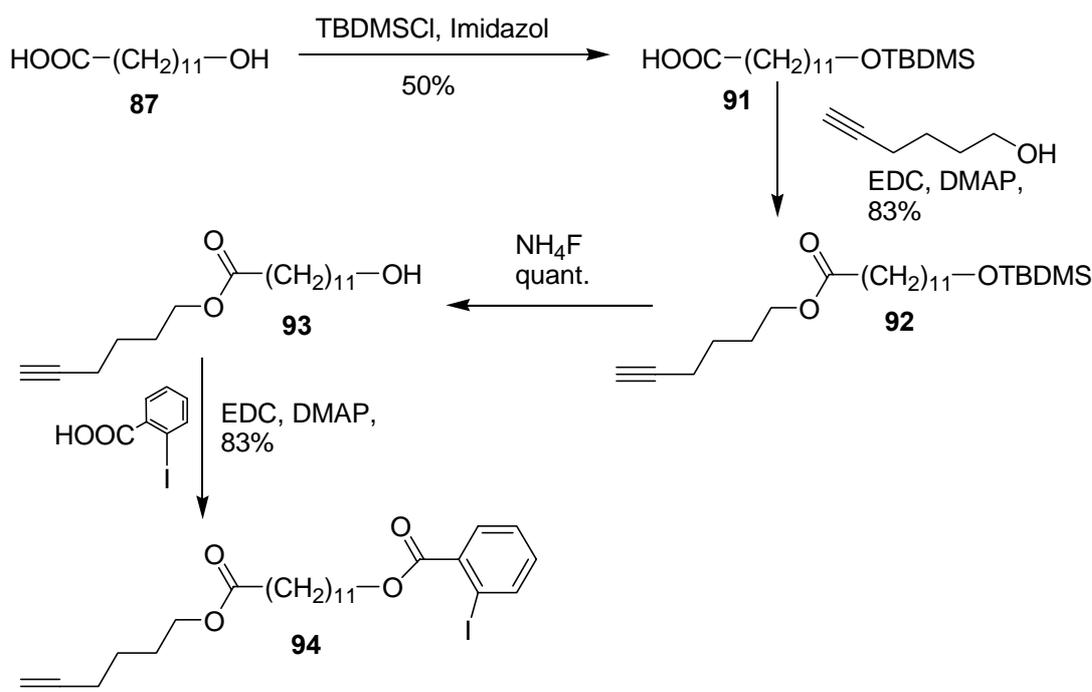


Abbildung 76: Synthese des Test-Substrats **94**

Eignung des Test-Substrats **94** in der Sonogashira-Cyclisierung:

Dieses Substrat wurde zuerst auf seine Stabilität unter den optimierten Cyclisierungsreaktions-Bedingungen der intermolekularen Sonogashira-Kupplung (siehe Kap.2.2.1.) getestet. Um einen möglichen negativen Effekt der Base Piperidin in der Sonogashira-Reaktion auszuschließen, wurde das Substrat zwei Stunden in einer Dioxan:Piperidin 2:1 Lösung erhitzt. Mittels HPLC wurde seine Stabilität geprüft: es fand keine Zersetzung fand statt.

Die intramolekulare Reaktion wurde sowohl mit löslichem Pd(PPh₃)₄ als auch mit dem Festphasen-gebundenen Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] durchgeführt (Abbildung 77).

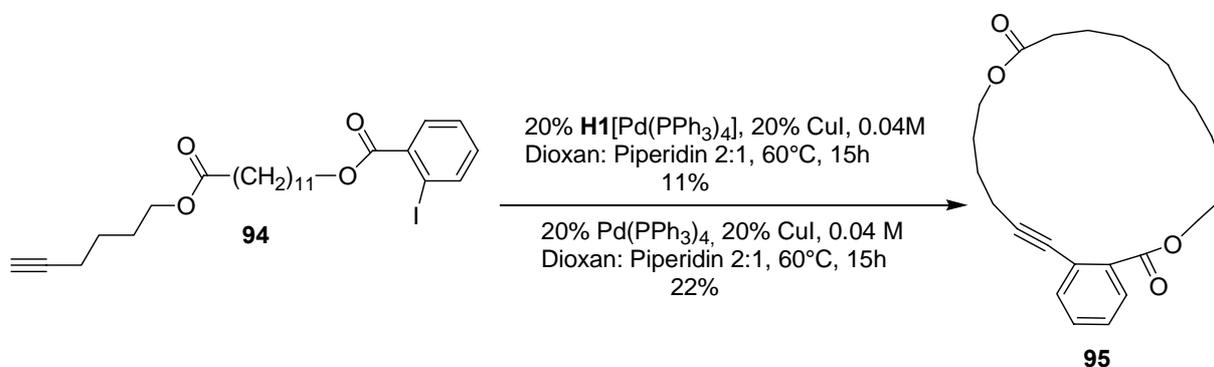


Abbildung 77: Sonogashira-Cyclisierungsreaktion des Testsubstrats **94**

Das cyclisierte Produkt **95** konnte mit beiden Katalysatoren isoliert werden. Durch Optimierung der Reaktion sollten die anfänglich mäßigen Ausbeuten verbessert werden (siehe Kap. 4.4.2.).

Wie bereits ausgeführt, sollte die intramolekulare Sonogashira-Cyclisierung mit Testsubstrat **94**, das im cyclisierten Produkt **95** das „starre System“ mit einem Ring von 16 Atomen überbrückt, recht gut ablaufen. Inwieweit der Austausch des *ortho*-Iodbenzoesäure-Fragments gegen ein *para*-Iodbenzoesäure-Fragment einen Einfluss auf die Cyclisierung hat, soll durch Cyclisierungen mit Substrat **96** untersucht werden.

In der Synthese von **96** konnte der für Substrat **94** ausgearbeitete Syntheseweg auch mit *p*-Iodbenzoesäure erfolgreich beschriftet werden; **96** wurde mit einer Gesamtausbeute von 36% erreicht (Abbildung 78).

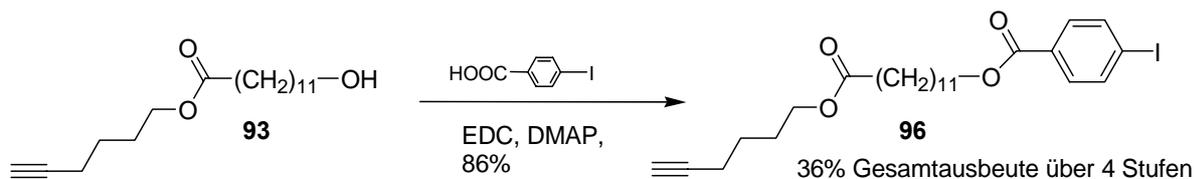


Abbildung 78: Substrat **96**

Zur Variation der chemischen Natur der Cyclisierungssubstrate sollten diese neben Benzoessäure-Fragmenten auch Carbonsäureamid- sowie Sulfonsäureamid-Fragmente besitzen.

Für die Synthese dieser Substrate musste der Syntheseweg erneut variiert werden. Ausgangspunkt war 6-Aminocapronsäure. Deren Säurefunktion wurde zuerst unter Standardbedingungen – Thionylchlorid, Methanol – als Methyl ester geschützt.⁷⁵ Die anschließende Amidbindung zwischen dem ω -Aminocapronsäuremethyl ester und *o*- bzw. *p*-Iodobenzoessäure unter Standard-Peptidsynthesemethoden – DIC und HOBt – gelang in akzeptablen Ausbeuten (63% bzw. 67%). Die Säurefunktion von **98** bzw. **99** wurde durch Verseifung mit NaOH quantitativ wieder freigesetzt und mit 1-Hexinol bzw. 1-Undecinol in akzeptablen bis guten Ausbeuten verestert. Durch die Umsetzung mit 1-Hexinol erhielt man deutlich kürzer kettige Substrate; in den gewünschten Cyclisierungs-Produkten besitzt dadurch die Brücke über das starre Alkin-Aryl-System nur zehn Atome. Ob sich solch „kleine“ Makrocyclen überhaupt schließen lassen, sollte im Folgenden untersucht werden (Abbildung 79).

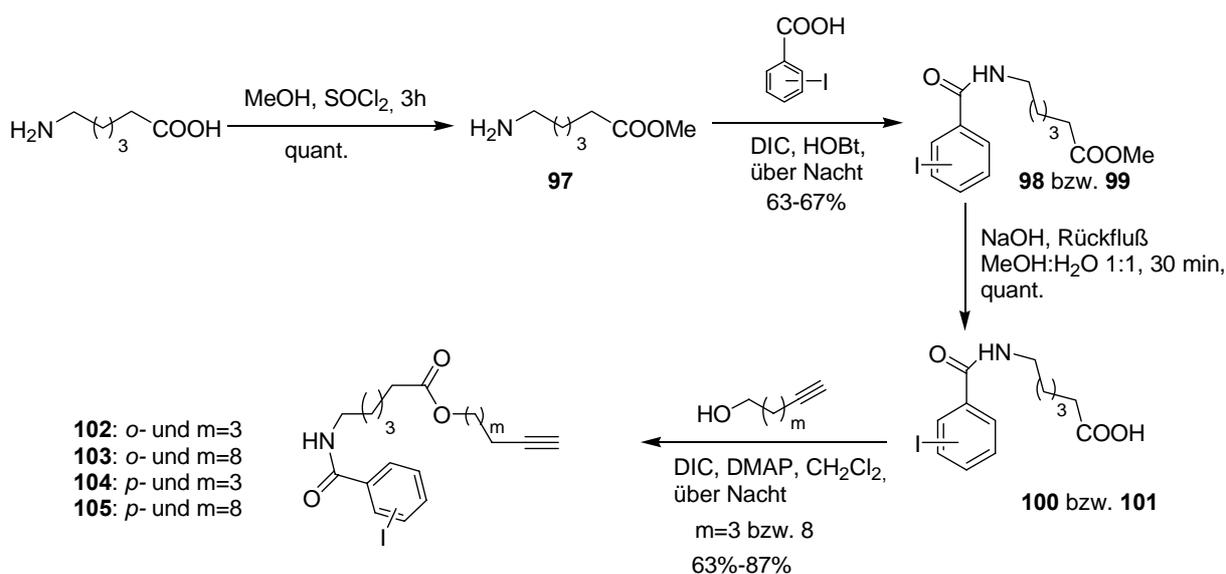


Abbildung 79: Synthese der Substrate **102** bzw. **103** und **104** bzw. **105**

Verwendet man statt der *o*- bzw. *p*-Iodobenzoesäure *para*-Iodphenylsulfonylchlorid (Pipsylchlorid), so konnte der gleiche Weg verfolgt werden (Abbildung 80). Die Amidbildung erfolgte in Gegenwart von NMM und lieferte Sulfonamid **107** in einer Ausbeute von 82%. Der Rest des Synthesewegs, erneut mit 1-Hexinol sowie 1-Undecinol, verlief wie vorher beschrieben. Die Gesamtausbeute von **109** beträgt 51% und von **110** 41%.

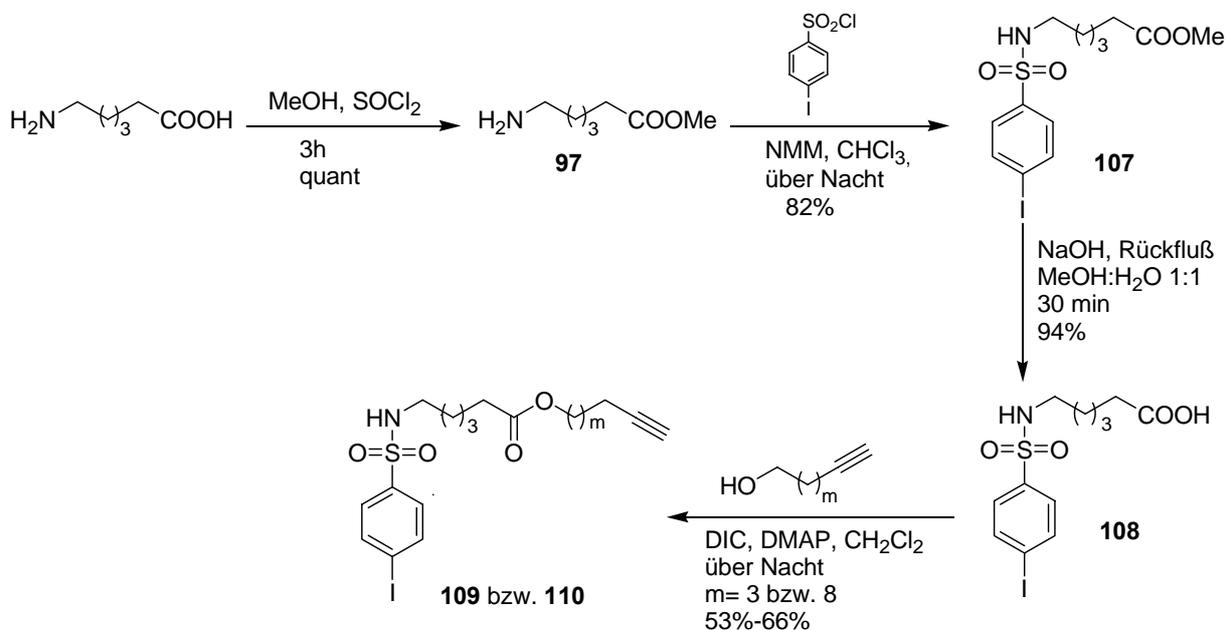


Abbildung 80: Synthese der Substrate **109** und **110**

Ersetzt man in der entwickelten Synthesesequenz 6-Aminocaprinsäuremethylester gegen Isatinsäureanhydrid, so werden Substrate gebildet, die zwei aromatische Ringe besitzen (siehe Abbildung 81). Die Substrateigenschaften sollten deutlich anders sein. Inwieweit mit solchen Substraten Cyclisierung-Reaktionen gelingen, sollte überprüft werden. Isatinsäureanhydrid konnte in Gegenwart von DMAP mit 1-Hexinol sowie 1-Undecinol in Ausbeuten von 70% bzw. 30% verestert werden.⁷⁶ Die dabei freigesetzte Amin-Funktion von **111** bzw. **112** reagierte dann in Gegenwart von Triethylamin als Base mit *o*- bzw. *p*-Iodobenzoylchlorid in akzeptablen Ausbeuten unter Bildung der Substrate **113** bzw. **114** und **115** bzw. **116**.

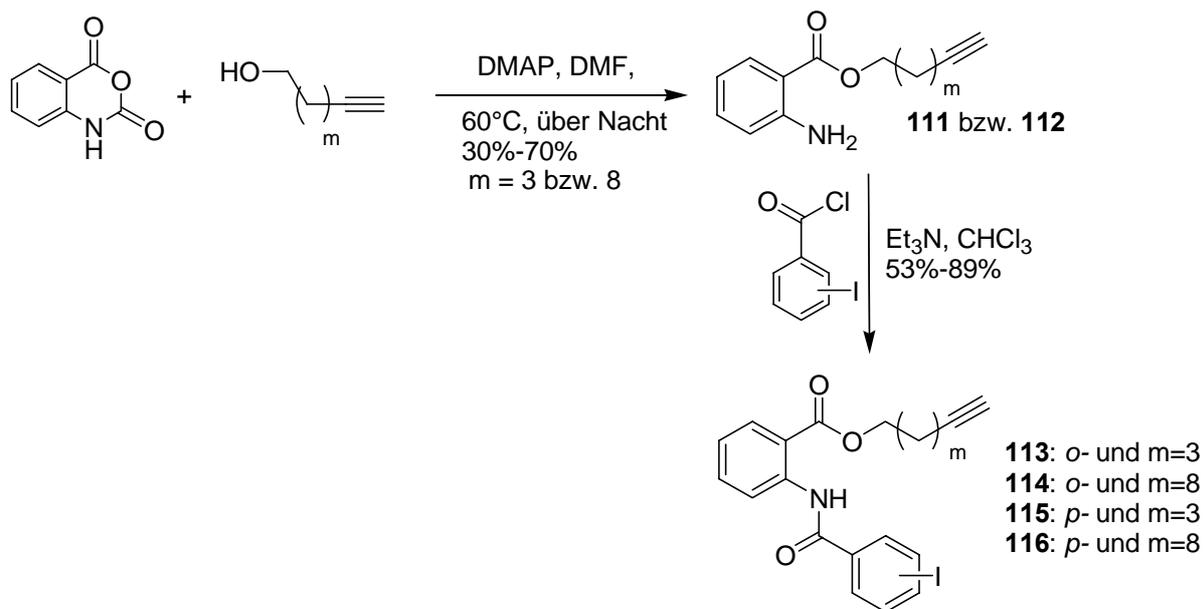


Abbildung 81: Synthese der Substrate **113** bzw. **114** und **115** bzw. **116**

In der Abbildung 82 werden die zur Verf\u00fcgung stehenden Substrate nochmals abgebildet; in Klammern sind dabei die Gesamtausbeuten ihrer Synthese angegeben.

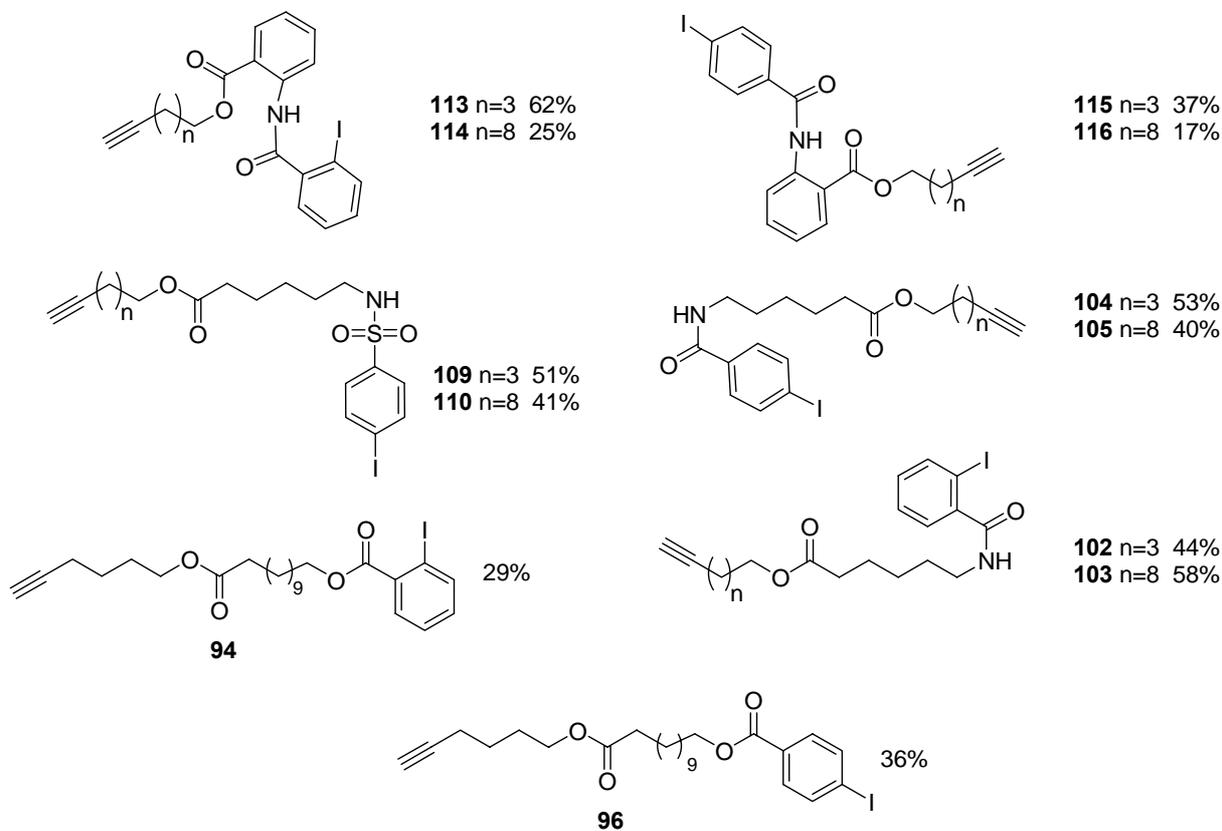


Abbildung 82: Substrate f\u00fcr die Sonogashira-Cyclisierung

4.4.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen

Wie schon im Kapitel 4.4.1. beschrieben, wurde **94** als Testsubstrat verwendet und in der intramolekularen Sonogashira-Kupplung cyclisiert. Dabei wurde sowohl das Katalysator-Harz **H1**[Pd(PPh₃)₄] als auch lösliches Pd(PPh₃)₄ eingesetzt (siehe Abbildung 77).

Die Reaktionsbedingungen beruhen auf den optimierten Bedingungen der intermolekularen Sonogashira-Reaktion (siehe Kap. 4.2.1.); sie waren somit noch nicht optimiert, was sich auch in den mäßigen Ausbeuten widerspiegelte.

Im folgenden wird gezeigt, wie die Reaktionsbedingungen bzgl. Reaktionstemperatur, Katalysator-Menge sowie Substrat-Konzentration optimiert werden.

Optimierung der Reaktionstemperatur

Die Cyclisierung wurde bei jeweils 40°C, 60°C und 80°C mit dem Katalysator-Harz **H1**[Pd(PPh₃)₄] durchgeführt (Abbildung 83, Tabelle 12).

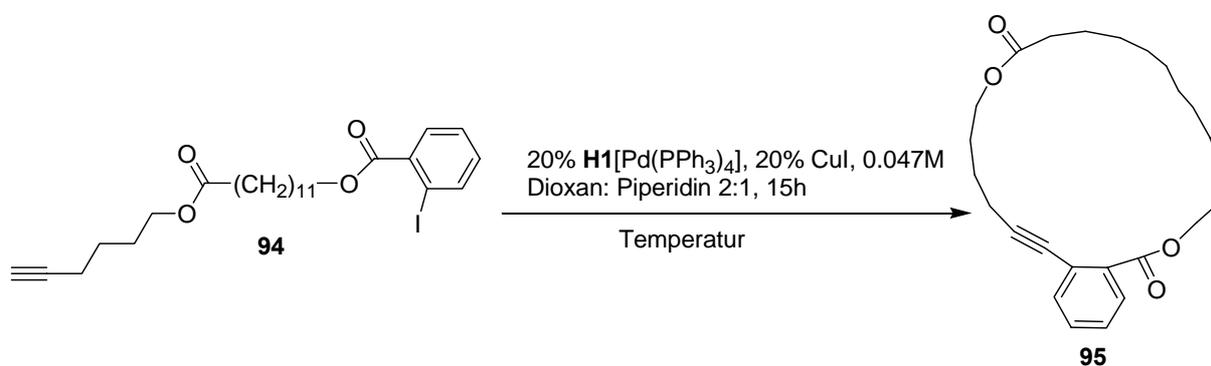


Abbildung 83: Variation der Temperatur

Temperatur	Isolierte Ausbeute von 95
40°C	8%
60°C	11%
80°C	12%

Tabelle 12: Abhängigkeit der Ausbeuten von **95** von der Temperatur

Es stellte sich heraus, dass die Reaktion bei Temperaturen von 60°C und 80°C die – relativ gesehen – besten Ausbeuten lieferte, absolut gesehen blieben die erhaltenen Ausbeuten allerdings niedrig.

Optimierung von Katalysator-Menge sowie Substrat-Konzentration

Die Ergebnisse dieser Optimierungsversuche fasst die folgende Tabelle 13 zusammen.

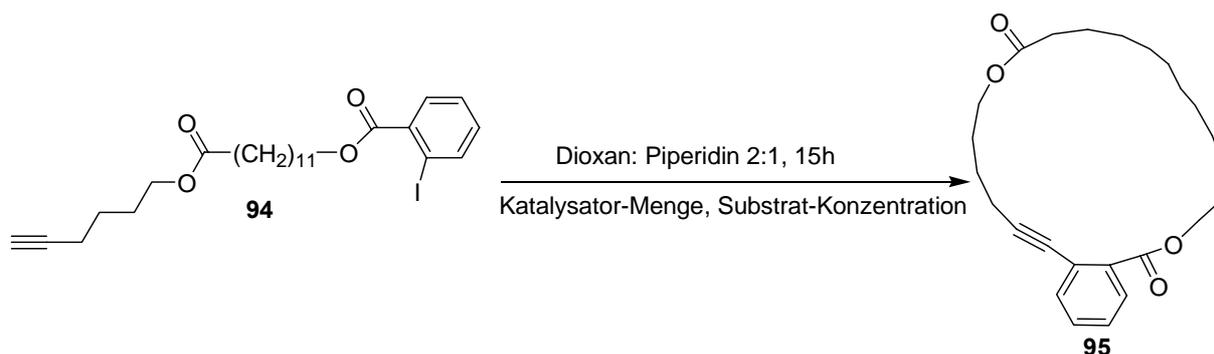


Abbildung 84: Variation der Katalysator-Menge und der Substrat-Konzentration

H1 [Pd(PPh ₃) ₄] und CuI Äq.	Isolierte Ausbeute (0.04 M Substrat)	Isolierte Ausbeute (0.01 M Substrat)	Isolierte Ausbeute (0.004 M Substrat)
5 mol%	0%	0%	-
10 mol%	22%	16%	-
20 mol%	11%	18%	3%

Tabelle 13: Abhängigkeit der Ausbeuten von **95** von der Katalysator-Menge und der Substrat-Konzentration

Eindeutig wurde erkannt, dass bei allen Substrat-Konzentrationen die Menge von 5 mol% Pd-Katalysator zu gering ist, nach HPLC-Kontrolle wurde in keinem der Versuche Produktbildung bewirkt. Ansonsten zeigte sich ein Zusammenhang von Substrat-Konzentration und Katalysator-Menge. Während bei einer Substrat-Konzentration von 0.01 M die höhere Katalysator-Menge von 20 mol% **H1**[Pd(PPh₃)₄] die besseren Ausbeuten liefert, so ist unter den konzentrierteren Bedingungen eine zu hohe Katalysatormenge eher hinderlich. Der Abfall der Ausbeute von 22 % bei einer Substrat-Konzentration von 0.04 M auf die Hälfte bei 0.01 M Substrat zeigt dies deutlich.

Da Reaktionen in möglichst konzentrierten Lösungen untersucht werden sollten, wurde im folgenden Substrat-Konzentrationen von 0.04 M verwendet. Die unter dieser Voraussetzung

besten Bedingungen für die intramolekulare Sonogashira-Kupplung waren somit ein Reaktionsverlauf in Dioxan:Piperidin 2:1 bei 60°C unter Verwendung von 10 mol% **H1**[Pd(PPh₃)₄] und CuI.

Auswertung der Sonogashira-Reaktion durch die SALDI-DC-Methode:

Als typische Nebenreaktion der obigen Experimente tritt in allen Reaktionen die Oligo- bzw. Polymerisierung der Substrat-Moleküle auf. Dies ist auch eine Erklärung für die doch sehr mäßigen Reaktionsausbeuten an cyclisierten Verbindungen. Welche Oligomere sich dabei bilden, kann in der Regel, z.B. durch HPLC-MS-Analytik, nicht bestimmt werden. Eine elegante Methode, dieses Problem zu lösen, bietet die von Sunner und seiner Gruppe entwickelte SALDI-DC-Kopplung.⁷⁷ Sunner berichtete 1995 zum ersten Mal über diese SALDI (*surface-assisted laser desorption ionization*) genannte Methode, die eine direkte und einfache Untersuchung von DC-Platten mit einem MALDI-TOF-Gerät erlaubt. Als Kohlenstoffquelle, die benötigt wird, um die UV-Laser-Energie mit der Probe zu koppeln, dient ihm ein Bleistift-Strich auf dem untersuchten Spot der DC-Platte. Als Matrix wird 0.5 µl Glycerol auf der DC-Platte getropft.

Anhand eines Cyclisierungsexperiments aus der Reihe der Temperatur-Optimierungen (60°C) soll diese Methode illustriert werden.

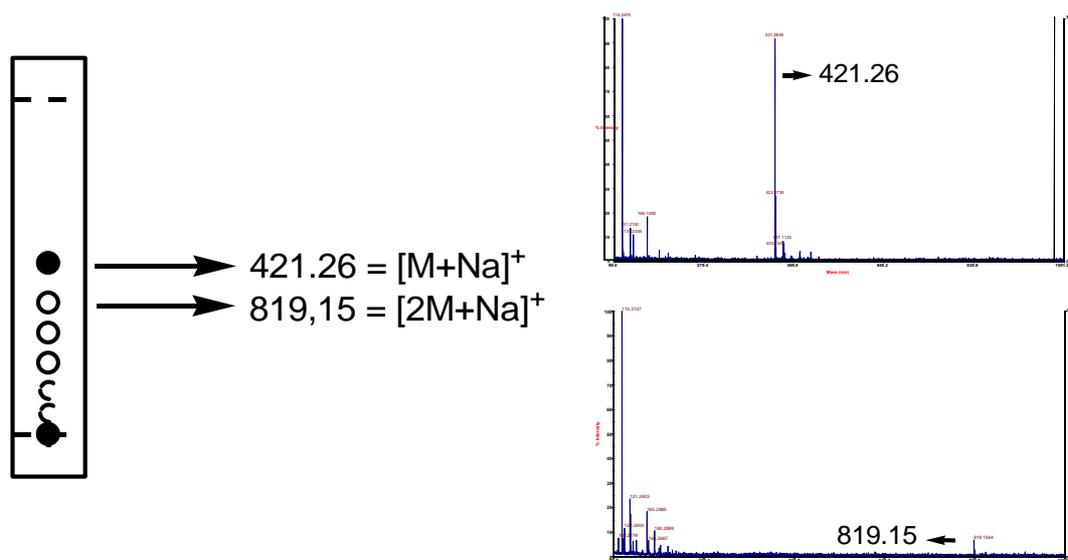


Abbildung 85: SALDI-DC-Methode

Die MALDI-Spektren der zwei oberen Spots der DC-Platte konnten sauber gemessen werden. Die dargestellten Massen-Peaks sind im Einklang mit den Massen eines cyclischen Monomers und eines cyclischen Dimers (Abbildung 86).

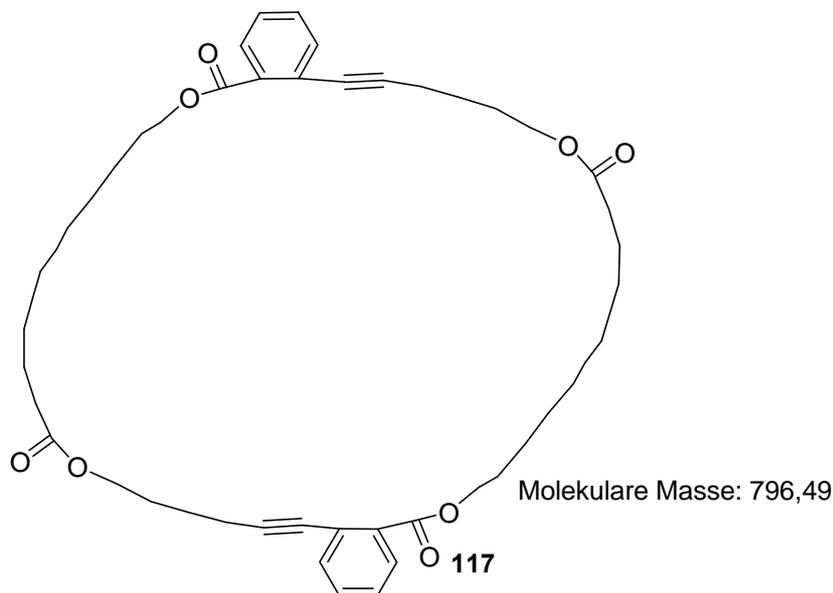


Abbildung 86: Cyclisches Dimer

Die anderen Spots konnten mit dieser Methode nicht untersucht werden, da sie auf der DC-Platte schwach auftreten. Aber sie weisen eindeutig auf eine Oligomerisierung des linearen Substrats.

4.4.3. Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Untersuchungen zusammen, die mit den in Kapitel 4.4.1. synthetisierten Substraten unter den oben genannten, optimierten Bedingungen durchgeführt wurden. Dabei wurde zum Vergleich neben dem Festphasen-gebundenen Pd-Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] (Spalte 2) auch lösliches Pd(PPh₃)₄ verwendet (Spalte 3). In sämtlichen Reaktionen beobachtete man nach 15 Stunden vollständigen Umsatz.

Daneben wurde – analog zu den intermolekularen Sonogashira-Kupplungen – untersucht, ob das Erhitzen der Reaktionsgefäße in einem Mikrowellen-Ofen einen positiven Einfluss auf die Cyclisierungs-Reaktionen besitzt; in Spalte 4 sind die Ergebnisse zusammengestellt. Dabei erfolgte die Reaktionsführung im Gegensatz zum konventionellen Erhitzen bei der höheren Temperatur von 110°C bis zum vollständigen Umsatz.

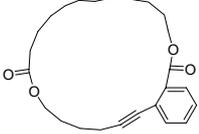
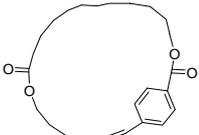
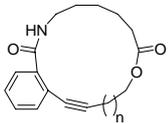
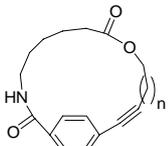
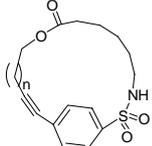
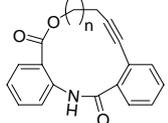
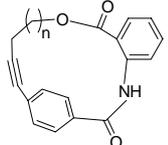
Produkt	Ausbeute mit H1 [Pd(PPh ₃) ₄]	Ausbeute mit Pd(PPh ₃) ₄	Ausbeute mit H1 [Pd(PPh ₃) ₄] und Mikrowellen-heizung
 95 23-gliedriger Ring	22% (15 h)	22%	22% (1 h)
 118 25-gliedriger Ring	25% (15 h)	-	18% (15 min)
 119 17/ 120 22-gliedriger Ring	50% (n=3) (15 h) 27% (n=8) (15 h)	40% (n=3) 29% (n=8)	42% (n=3) (15 min) 18% (n=8) (15 min)
 121 19/ 122 24-gliedriger Ring	0% (n=3) (15 h) 13% (n=8) (15 h)	0% (n=3) 9% (n=8)	0% (n=3) (15 min, kompleter Umsatz des Edukts) - (n=8)
 123 19/ 124 24-gliedriger Ring	12% (n=3) (15 h) 38% (n=8) (15 h)	6% (n=3) 40% (n=8)	-
 125 14/ 126 19-gliedriger Ring	0% (n=3) (15 h) 33% (n=8) (15 h)	0% (n=3) 35% (n=8)	- (n=3) 31% (n=8) (15 min)
 127 16/ 128 21-gliedriger Ring	0% (n=3) (15 h) 14% (n=8) (15 h)	0% (n=3) 14% (n=8)	-

Tabelle 14: Ausbeute der cyclischen Sonogashira-Produkte

Zusammenfassend kann man sagen, dass die erreichten Ausbeuten zumeist unabhängig von der Natur des Katalysators sind.

Auch die Heizungsart, konventionell mit Ölbad oder mit Mikrowelle (MW), scheint keinen Einfluss auf dem Verlauf der Cyclisierung zu haben. Die Ausbeuten des konventionellen Erhitzens sind entweder vergleichbar oder leicht besser als mit MW-Heizung. Insbesondere zeigt sich, dass im Falle keiner Produktbildung bei konventionellem Heizen auch die MW-Technologie keine Produktbildung bewirkte.

Diejenigen Substrate, in denen durch die para-Anordnung der aromatischen Substituenten eine lineare Geometrie erhalten wurde, konnten nur mit schlechten Ausbeuten oder nicht cyclisiert werden. Dabei fiel die Cyclisierung von Substrat **110** – mit der Sulfonamid-Brücke – in einer Ausbeute von ca. 40 % als positive Ausnahme auf, was im starken Gegensatz zur Cyclisierung von Substrat **105** (ca. 10 %) steht. Beide Substrate besitzen die gleiche Kettenlänge, wodurch eine vergleichbare Cyclisierungs-Neigung zu erwarten wäre. Der Sulfonamid-Substituent scheint allerdings einen sehr starken aktivierenden Einfluss auf die Sonogashira-Reaktion zu besitzen. Ursache dafür könnte in den unterschiedlichen Bindungslängen (die C-S bzw. S-N-Bindungen sind länger als entsprechende C-N bzw. C-C-Bindungen) und der unterschiedlichen Hybridisierung liegen.

Insgesamt kann man die Beobachtung machen, dass die Cyclisierungs-Neigung eine Funktion der Kettenlänge ist. Die „kurzen“ Substrate – 14- bis 16-gliedrige Ketten bei den Substraten mit ortho-Anordnung und 16- bis 19-gliedrige Ketten bei den Substraten mit para-Anordnung – können so gut wie nicht cyclisiert werden. Übersteigt die Kette eine bestimmte optimale Länge, so gehen die Ausbeuten ebenfalls wieder zurück. Als optimale Substratlängen wurden dabei 17- bis 19-gliedrige Ketten im Falle der ortho-Anordnung und 24-gliedrige Ketten im Falle der para-Anordnung identifiziert.

Mit einem MM2-Programm der Chem3D Ultra-Software konnte für verschiedene Cyclen eine Minimierung der Energie durchgeführt werden, um die begünstigten Konformationen zu finden.

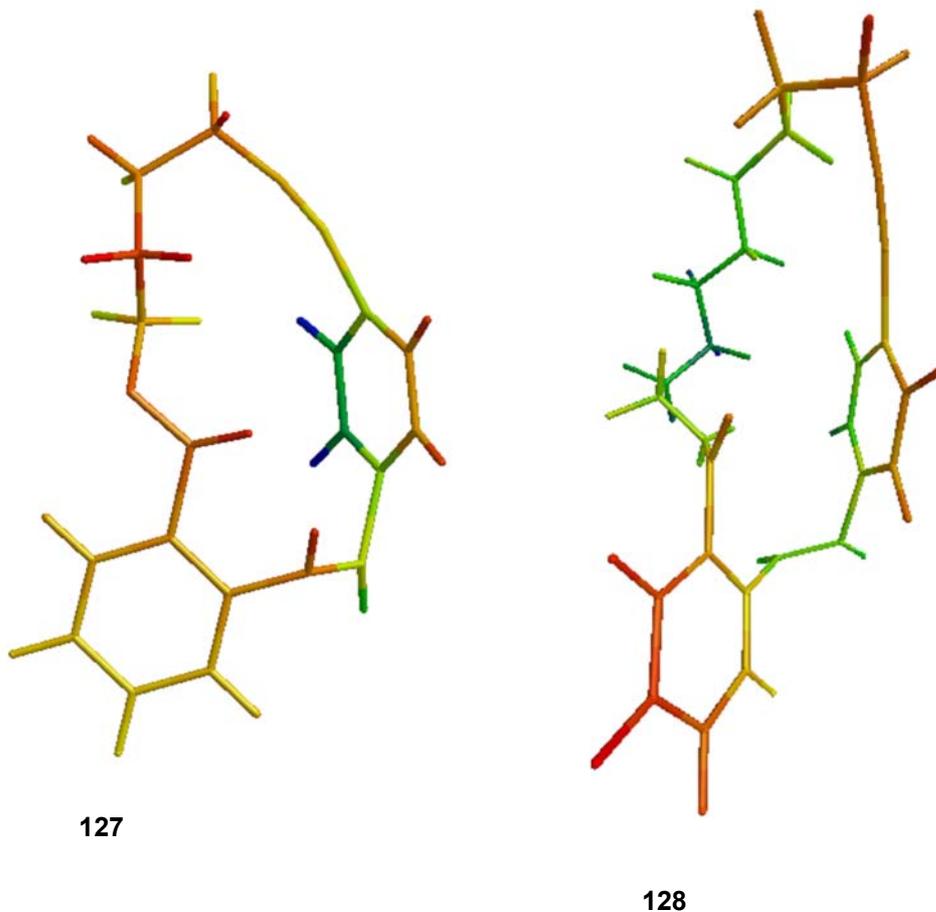
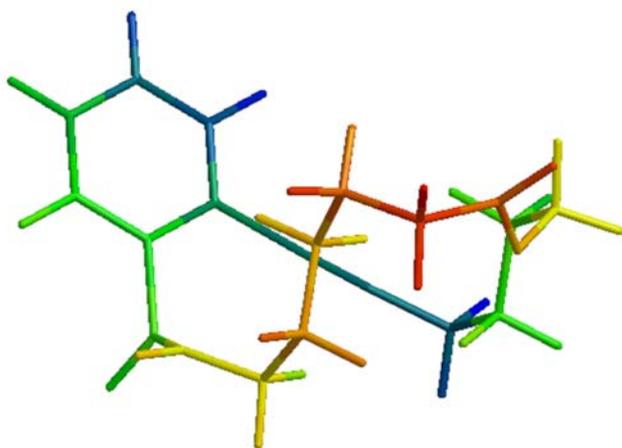


Abbildung 87: Favorisierte Konformationen der Cyclen **127** und **128**

Anhand Abbildung 87 kann man erkennen, dass das mögliche 16-gliedrige Cyclisierungs-Produkt **127** sehr verzerrt ist. Besonders fällt die starke Verbiegung des aromatischen Rings auf. Deshalb ist es auch nicht erstaunlich, dass sich in der Sonogashira-Reaktion kein Produkt bilden konnte. Im Falle des entsprechenden 21-gliedrigen Cyclisierungs-Produkts **128** ist der aromatische Ring deutlich weniger verzerrt; es konnte aus diesem Grund auch eine – wenn auch geringe – Produktbildung beobachtet werden.

Die beste Ausbeute von 50% konnte unter Verwendung von Harz **H1**[Pd(PPh₃)₄] für das Cyclisierungs-Produkt **119** erreicht werden.



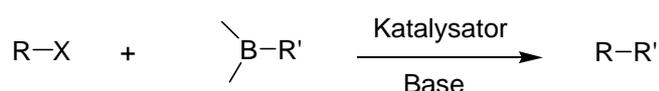
119

Abbildung 88: Favorisierte Konformationen der Cyclen **119**

Nach der Minimierung seiner konformativen Energie kann man keine Verzerrung feststellen, was sich auch in den guten Endausbeuten widerspiegelt (Abbildung 88). Darüber hinaus liefert ein 17-gliedriger Ring auch bei der intramolekularen Tsuji-Trost-Reaktion die besten Ausbeuten (siehe Kapitel 4.3.3). Dies scheint für Makrocyclisierungen eine optimale Ringgröße zu sein und wäre mit dem in Kapitel 4.3.3 formulierten Templat-Effekt im Einklang.

4.5. Suzuki-Miyaura-Reaktion

Als Suzuki-Miyaura-Reaktion bezeichnet man die Pd- oder Ni-katalysierte Kupplungsreaktion von Aryl-, Alkenyl-, Alkynyl- bzw. Allylhalogeniden oder -triflaten mit Organobor-Verbindungen unterschiedlichster Hybridisierungsgrade in der Gegenwart einer Base (Abbildung 89). In neuerer Zeit hat auch die Bor-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung eine verbliebene Lücke ausgefüllt.⁷⁸



X= I, Br, Cl, OTf,...

Base= ⁻OH, ⁻OR, ⁻OAc, PO₄³⁻, NR₃,...

R, R'= Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Allyl

Abbildung 89: Allgemeine Suzuki-Miyaura-Reaktion

Für die Suzuki-Kupplung wird folgender Mechanismus formuliert (Abbildung 90).

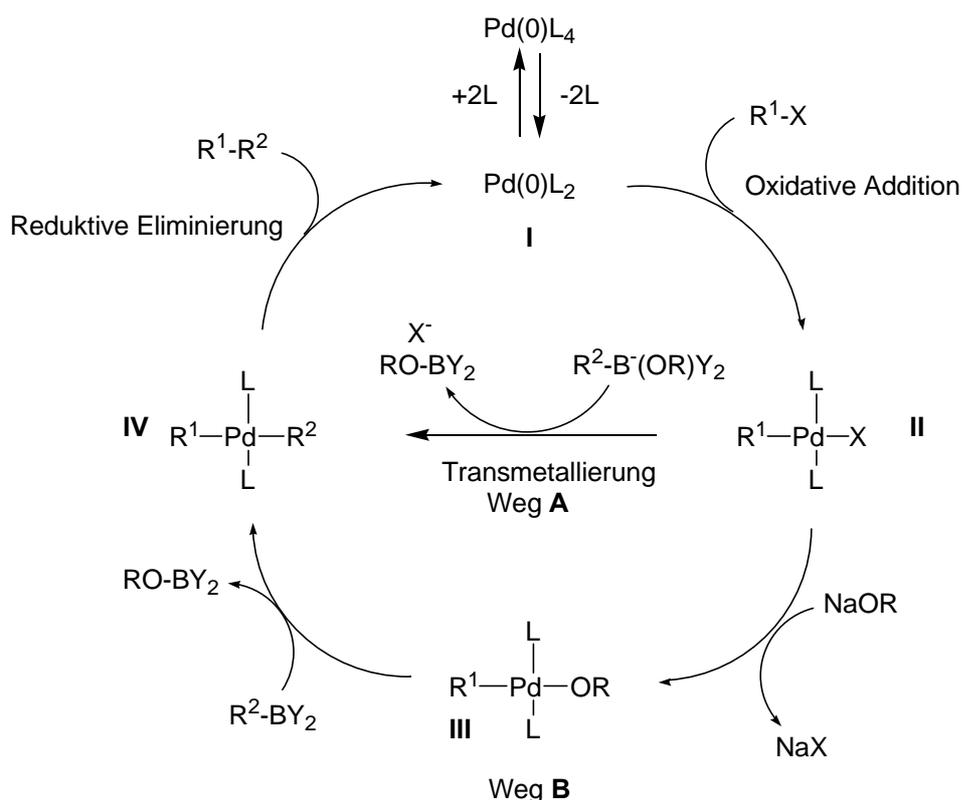


Abbildung 90: Mechanismus der Suzuki-Miyaura-Reaktion

Durch die Dissoziation zweier Liganden entsteht der aktive Pd-Katalysator **I**. Dieser Pd(0)-Komplex **I** insertiert zunächst in einer oxidativen Addition in die Halogen-Kohlenstoff-Bindung und der σ -Aryl-Palladium(II)-Komplex **II** (bei $\text{R}^1=\text{Aryl}$) wird dabei gebildet. Die oxidative Addition ist oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt innerhalb des katalytischen Zyklus. Die relative Aktivität nimmt in der Reihenfolge $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$ ab.

Für den Fortgang des Katalyse-Cyklus gibt es zwei Erklärungs-Versuche (Weg **A** und **B**).

Weg **A** wurde von Canary *et al.* postuliert.⁷⁹ Damit der nachfolgende Transmetallierungsschritt zwischen der Bor-Verbindung und dem Pd-Komplex **II** ablaufen kann, muß die Nucleophilie des zu übertragenden R^2 -Restes durch Reaktion des elektrophilen Bors mit einer negativ geladenen Base, hier OR^- , erhöht werden. Das gebildete Borat-Anion reagiert glatt zum *trans*-Palladium(II)-Komplex **IV**.

Auf dem Weg **B**, der von Suzuki beschrieben wurde,⁸⁰ wurde die Rolle der Base im Sinne eines Ligandenaustausches am Komplex **II** diskutiert. Der Komplex **III** wird gebildet und erst dann erfolgt die Transmetallierung mit der Borkomponente und liefert den Komplex **IV**.

Nach erfolgreicher Isomerisierung von **IV** zum *cis*-Aryl-Alkenyl-Palladium(II)-Komplex (auf die Darstellung der notwendigen *trans-cis*-Isomerisierung wurde der Anschaulichkeit halber verzichtet) wird durch reduktive Eliminierung das Kupplungsprodukt freigesetzt und die katalytisch aktive Spezies regeneriert.

Der besondere synthetische Wert dieser Reaktion liegt

- in der Möglichkeit, C-Atome unterschiedlicher Hybridisierungsgrade miteinander zu verknüpfen,
- in der leichten Zugänglichkeit der Bor-Verbindungen (Hydroborierung, Umsetzung von Bor-Elektrophilen mit Carbanionen),
- in der Stabilität der nichttoxischen Verbindungen gegenüber Luft und Wasser, sowie
- in der Kompatibilität mit anderen elektrophilen funktionellen Gruppen.

Die Verlässlichkeit dieser Reaktion ist durch die Anwendung in einer Vielzahl von Naturstoffsynthesen dokumentiert. Auch intramolekulare Anwendungen sind bekannt, von denen die hier gezeigte Kombination von Hydroborierung und anschließender C-C-Kupplung nur ein Beispiel von vielen ist (Abbildung 91).⁸¹

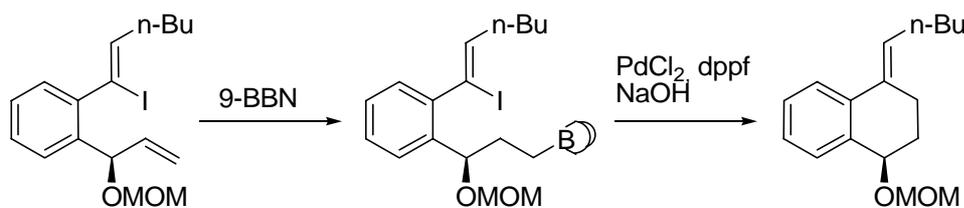


Abbildung 91: Intramolekulare Suzuki-Miyaura-Kupplung

Ebenso hat die Hydroborierung von Alkinen und die anschließende Umsetzung der resultierenden Vinylboranate im Sinne der Suzuki-Miyaura-Reaktion breiten Eingang in die Literatur gefunden.

Im Folgenden wird nun gezeigt, dass die intramolekulare Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung ausgehend von Vinylboronsäureestern auch zur Darstellung von Makrocyclen eingesetzt werden kann; wiederum unterstützt durch Verwendung der präparativ einfach handhabaren Festphasen-gebundenen Pd-Katalysatoren.

4.5.1.Synthese der Substrate

Die Synthese der linearen Substrate zur Bildung der Makrocyclen sollte leicht gelingen. Als Ausgangsstoffe könnten die Substrate dienen, die für die Sonogashira-Cyclisierungsreaktionen dargestellt wurden (siehe Kap.4.4.1.). Man sollte sie in einem Schritt, einer Hydroborierung, in die Suzuki-Miyaura-Substrate überführen können.

Setzte man das Alkin **96** mit Catecholboran in Gegenwart von 9-BBN als Katalysator bei 60°C um,⁸² so fand allerdings kein Umsatz statt; nur Edukt konnte zurückgewonnen werden. Eine Erhöhung der Temperatur auf 75°C brachte keinen Vorteil, stattdessen fand eine Zersetzung des Ausgangsproduktes **96** statt.

Verwendete man statt Catecholboran das Hydroborierungsreagenz Dicyclohexylboran⁸³ – dieses wurde zuvor frisch aus Boran-Dimethylsulfid und Cyclohexen zubereitet, so konnte wiederum kein Produkt isoliert werden. Die Charakterisierung der gebildeten Nebenprodukte gelang nicht (Abbildung 92).

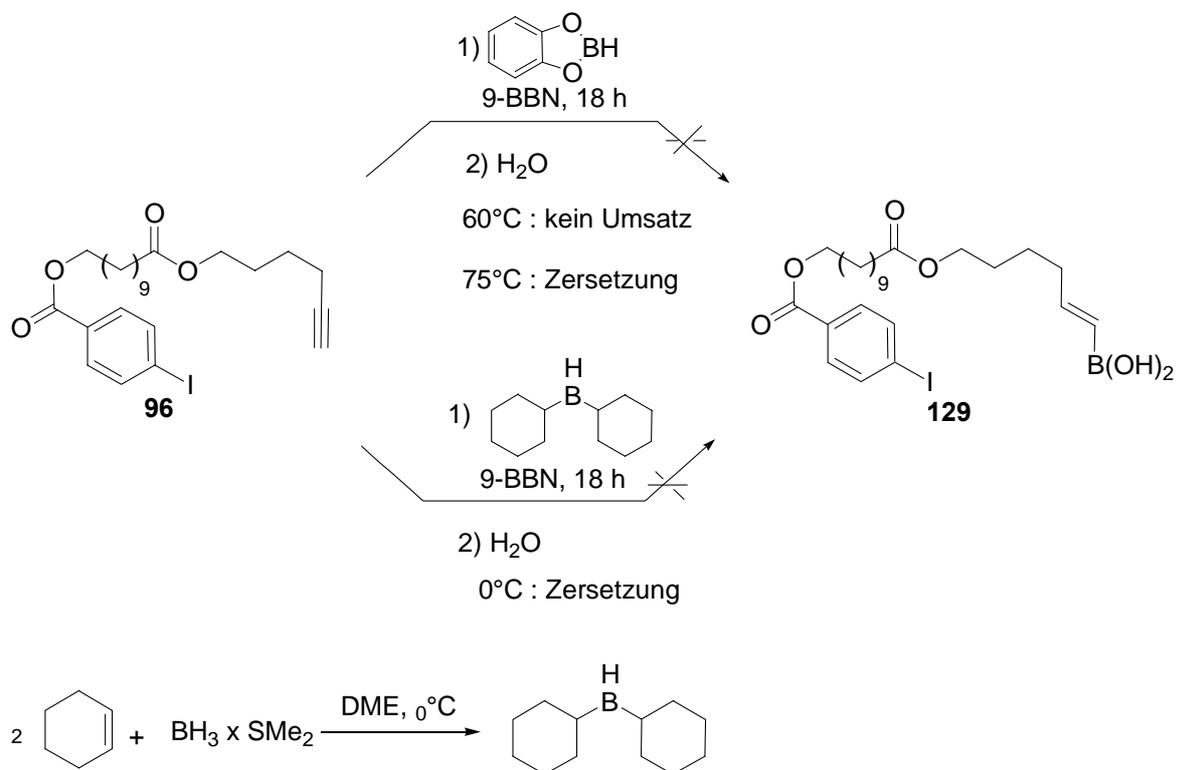


Abbildung 92: Versuche zur Synthese des Substrats **129**

Da dieser einfache Zugang zu den gewünschten Substraten nicht gelang, sollte auch hier ein modularer Zugang versucht werden. Dazu sollten ω -Hydroxyvinylboronsäuren, die durch

Hydroborierung der entsprechenden ω -Hydroxyalkyne darzustellen wären, mit einem Iodaryl-Fragment durch eine Veresterungsreaktion verknüpft werden (Abbildung 93).

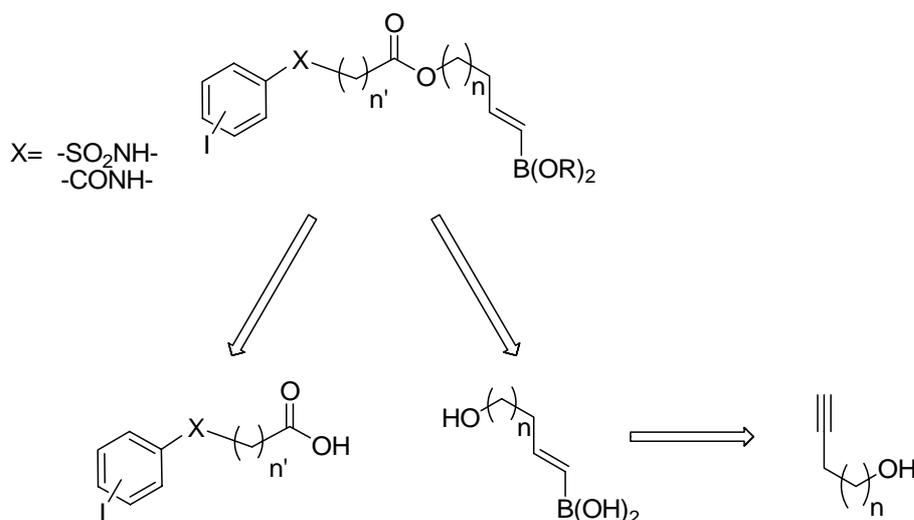


Abbildung 93: Retrosynthetische Analyse der Suzuki-Miyaura-Substrate

Als Ausgangsverbindung wurde 1-Hexinol gewählt, das quantitativ mit TBDMSCl geschützt wurde. Anschließend wurde die Hydroborierung von **130** mit Catecholboran bei 75°C durchgeführt und die so gebildete Boronsäure wurde *in situ* mit Pinacol in den Boronsäurepinacolester überführt (Abbildung 94).

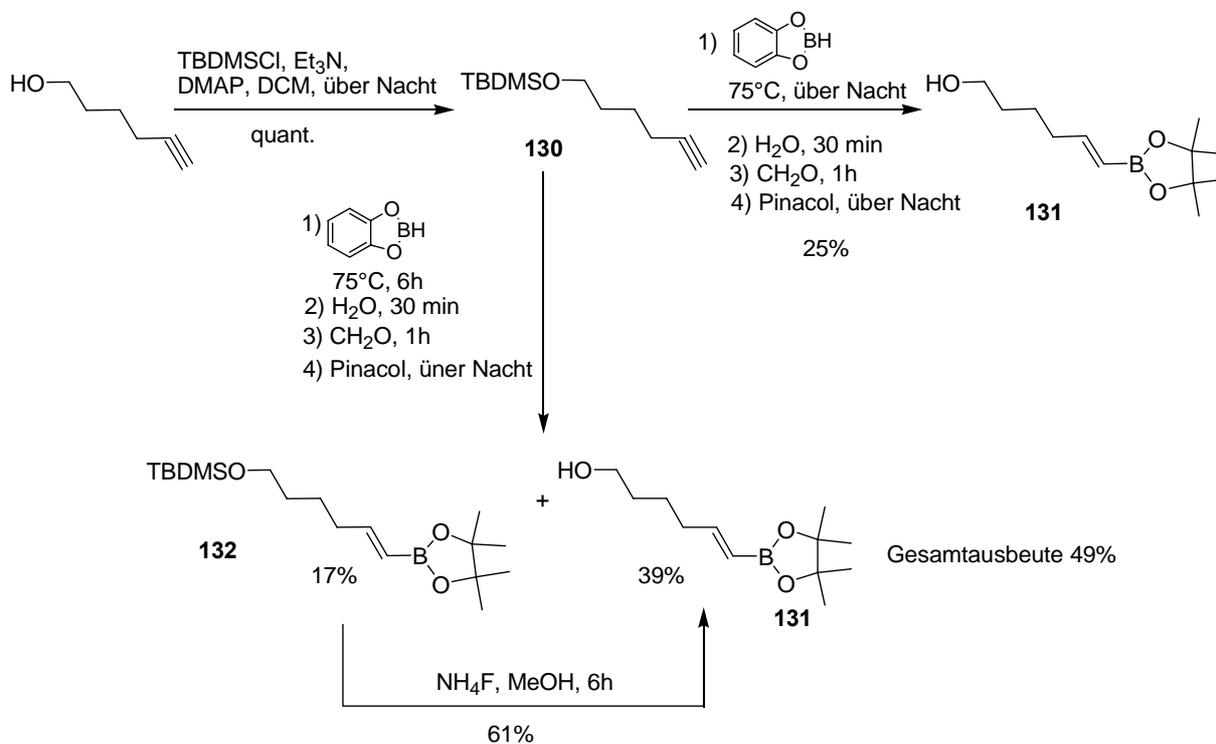


Abbildung 94: Synthese des Fragments **131**

Führte man die Hydroborierung – gemäß Literatur – über Nacht durch, gefolgt von weiterem 24-stündigen Einwirken des Pinacols, so entstand in einer Ausbeute von 25% das bereits TBDMS-entschützte Produkt **131**. Das TBDMS-geschützte Produkt **132** konnte nicht gefunden werden. Es wird vermutet, dass Catecholboran sich als Lewis-Säure gegenüber der Silylschutzgruppe verhält und sowohl die Hydroborierung des Alkins als auch die Entschützung der Hydroxygruppe bewirkt. Die Ausbeute des gewünschten Endprodukts **131** konnte verbessert werden, indem man die Hydroborierung auf 6 Stunden verkürzte (die DC-Kontrolle zeigte bereits kompletten Umsatz des Alkins). Nach der Umesterung zum Pinacol-Ester konnten sowohl entschütztes Produkt **131** (39% Ausbeute) als auch geschütztes Produkt **132** (17% Ausbeute) isoliert werden. Das Entschützen der Hydroxygruppe in **132** verlief in einer akzeptablen Ausbeute von 61%, so dass Alkohol **131** in einer Gesamtausbeute von 49% dargestellt wurde.

Dieser Baustein wurde nun mit verschiedenen Carbonsäure-Fragmenten verknüpft (Abbildung 95). Dazu wurden die drei unterschiedlichen Carbonsäuren **100**, **101** und **108** verwendet, deren Synthese schon in Kapitel 4.4.1. beschrieben wurde. Ihre Veresterung nach der Carbodiimid-Methode – DIC, DMAP, CH₂Cl₂ – lieferte drei unterschiedliche lineare Substrate - **133**, **135** und **137** - in akzeptablen bis guten Ausbeuten.

Zur Variation der Kettenlänge der Cyclisierungssubstrate wurde des weiteren 1-Undecinol als Ausgangsverbindung ausgewählt. Der entwickelte Syntheseweg konnte erfolgreich auf dieses Substrat übertragen werden. Auch hier wurde nach der Hydroborierungsstufe sowohl entschütztes Produkt als auch geschütztes Produkt isoliert. Das nach Entschützen in einer Gesamtausbeute von 24% erhaltene Boronsäureester-Fragment **139** konnte somit mit den Carbonsäuren **100**, **101** und **108** zu den homologen Cyclisierungssubstraten **134**, **136** und **138** verknüpft werden.

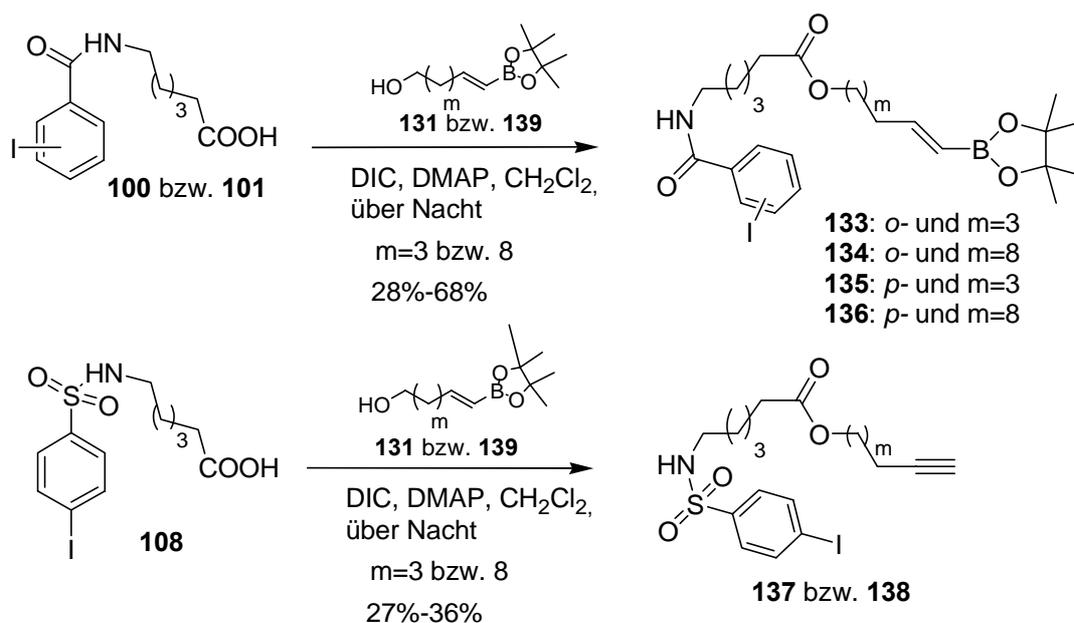


Abbildung 95: Synthese der Substrate **133**, **134**, **135**, **136**, **137** und **138**

4.5.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen

Wie auch in Kapitel 2.2. berichtet, wurden in der Literatur bereits mehrere Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen unter Verwendung Festphasen-gebundener Katalysatoren beschrieben. Dabei wurden allerdings unter jeweils unterschiedlichen Reaktionsbedingungen optimale Umsätze erhalten.

Fenger und Le Drian entwickelten einen Polystyrol-gebundenen Pd(0)-Katalysator, dessen Anwendung sie in Suzuki-Kupplungen untersuchten.¹³ Es wurde u.a. festgestellt, dass die besten Ausbeuten in Gegenwart von Na₂CO₃ als Base und Toluol//EtOH/H₂O 10/1/1 als Lösemittel erreicht werden konnten.

Inada und Miyaura führten Suzuki-Reaktionen mit einem Festphasen-gebundenem Pd(II)-Katalysator durch. Das benutzte Harz war – analog zu dem hier untersuchten Fall – ebenfalls Polystyrol.⁸⁴ Die benutzte Lösungsmittelmischung war Toluol-Wasser im Verhältnis 20:1 in Gegenwart von K₃PO₄ als Base bei 80 °C. Jang beschreibt ebenfalls Suzuki-Reaktionen, die mit einem Festphasen-gebundenem Pd(0)-Katalysator auch in Gegenwart von K₃PO₄ durchgeführt wurde, aber als Lösungsmittel benutzte er reines Dioxan.

Optimierung der Reaktion I

Anhand der Test-Suzuki-Reaktion zwischen Iodbenzol (**46**) und 2-Tolylboronsäure (**139**) wird im folgenden die Optimierung mit den Festphasen-gebundenen Katalysator **H1**[Pd(PPh₃)₄] dargestellt (Abbildung 96).

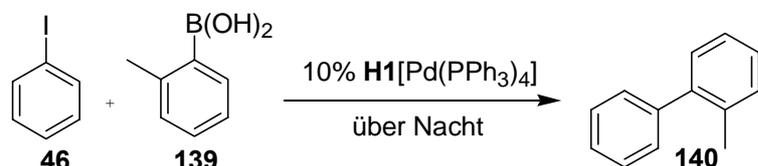


Abbildung 96: Test-Suzuki-Miyaura-Reaktion

Zuerst wurden auf der Grundlage obiger Literatur-Bedingungen verschiedene Lösungsmittelgemische, Basen und Temperaturen getestet; besondere Aufmerksamkeit wurde dabei den Quelleigenschaften des Polystyrol-Harzes entgegengebracht (Tabelle 15).

Untersuchte Bedingungen	GC-MS Analyse [%]
K ₃ PO ₄ , Dioxan, 80°C	18 (Iodbenzol)/7 (Produkt)
K ₃ PO ₄ , Dioxan/H ₂ O 6:1, 80°C	100 (Produkt)
K ₃ PO ₄ , Toluol/H ₂ O 20:1, 80°C	100 (Produkt)
Na ₂ CO ₃ , Toluol/EtOH/H ₂ O 10:1:1, 80°C	31 (Iodbenzol)/69 (Produkt)
Na ₂ CO ₃ , THF, 60°C	100 (Edukt)

Tabelle 15: Untersuchung der Suzuki-Miyaura-Reaktion unter Verwendung von **H1**[Pd(PPh₃)₄]

Bezüglich des Lösungsmittels spielt es wohl eine wichtige Rolle, dass Wasser zugegen ist: in den Mischungen Dioxan/H₂O und Toluol/H₂O zeigte die Suzuki-Kupplung einen vollständigen Umsatz. Dagegen war in reinem Dioxan Iodbenzol noch nach 14 Stunden Reaktionszeit detektierbar, in reinem THF konnte nach dieser Zeit kein Produkt beobachtet werden.

Die hier gefundenen Lösungsmittelbedingungen wurden weiter untersucht, indem die Natur der Base variiert und die Reaktionszeit verkürzt wurden (Abbildung 97). Tabelle 16 fasst die untersuchten Bedingungen zusammen.

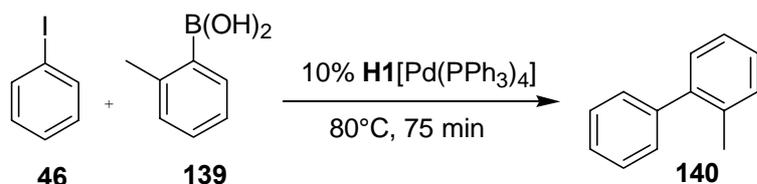


Abbildung 97: Test-Suzuki-Miyaura-Reaktion

Untersuchte Bedingungen	GC-MS Analyse [%]
K_3PO_4 , Dioxan/ H_2O 6:1	22 (Iodbenzol)/51 (Produkt)
Cs_2CO_3 , Dioxan/ H_2O 6:1	31 (Iodbenzol)/54 (Produkt)
K_3PO_4 , Toluol/ H_2O 20:1	100 (Produkt)
Cs_2CO_3 , Toluol/ H_2O 20:1	100 (Produkt)

Tabelle 16: Untersuchung der Suzuki-Miyaura-Reaktion unter Verwendung von **H1**[Pd(PPh₃)₄]

Es zeigte sich eindeutig, dass die Lösungsmittelmischung Toluol/ H_2O 20:1 der Mischung Dioxan/ H_2O 6:1 überlegen ist. Nach 75 Minuten war in Dioxan/ H_2O der Umsatz des Iodbenzols noch unvollständig, während in Toluol/ H_2O ausschließlich Produkt detektiert werden konnte. Die Natur der ausgewählten Basen schien keinen Einfluss auf die Produktbildung zu haben.

Als beste Bedingungen schließlich stellte sich der Reaktionsverlauf in einer Mischung Toluol/ H_2O im Verhältnis 20:1 bei 80°C in Gegenwart von K_3PO_4 oder Cs_2CO_3 heraus. In der akzeptablen Zeit von 75 Minuten konnte vollständiger Umsatz des Iodbenzols erreicht werden.

Nun wurde versucht, die gefundenen Ergebnisse auf die intramolekulare Suzuki-Miyaura-Kupplung zu übertragen. Dazu wurde Substrat **138** den optimierten Bedingungen unterworfen (Abbildung 98).

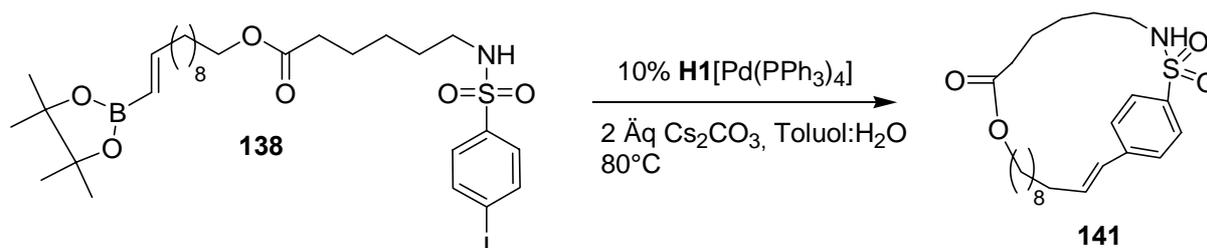


Abbildung 98: Intramolekulare Suzuki-Miyaura-Kupplung des Substrats **138**

Nach DC-Kontrolle war das lineare Substrat aber erst nach 24 Stunden vollständig aufgebraucht. Kürzere Reaktionszeiten sollten dank des Mikrowellen-Erhitzens erreicht werden.

Nutzung des Mikrowellen-Erhitzens

Da die Mikrowellen-Technologie eine sehr gute und insbesondere sehr schnelle Methode zur Reaktionsoptimierung darstellt, wurde sie zur Fortsetzung der Optimierung der Suzuki-Miyaura-Reaktion unter Verwendung von Festphasen-gebundenen Pd-Katalysatoren verwendet. Als Test-Reaktion wurde wiederum die Kupplung zwischen Iodbenzol und 2-Tolylboronsäure ausgewählt. Eine andere Motivation der Nutzung der Mikrowellen-Technologie war die Untersuchung des Anwendungsfeldes des Katalysators **HI**[Pd(PPh₃)₄] in Suzuki-Reaktionen unter Mikrowellen-Bedingungen.

Die ursprüngliche Lösungsmittelmischung, Toluol/H₂O, stellte sich als ungeeignet für die Mikrowellen-Technik heraus. In den durchgeführten Experimenten wurde keine Produktbildung beobachtet. Es zeigte sich, dass das Wasser schon nach kurzer Zeit als Azeotrop aus dem Reaktionsgefäß verdampfte und im übrig gebliebenen reinen Toluol die Suzuki-Miyaura-Kreuzkopplung nicht stattfinden konnte.

In der Literatur berichtet die Gruppe von Hallberg über ihre grundlegenden Forschungsarbeiten Mikrowellen-unterstützter Kupplungsreaktionen mit löslichen Pd-Katalysatoren.⁸⁵ Als bevorzugte Lösungsmittelmischung für die Suzuki-Miyaura-Kupplung wurde DME:H₂O:EtOH 3.5:1.5:1 benutzt. Im Fall des Festphasen-gebundenen Katalysators **HI**[Pd(PPh₃)₄] konnte diese Mischung allerdings keinen sauberen Reaktionsverlauf bewirken. Tauscht man aber das Ethanol durch DMF aus, konnte die Reaktion zwischen Iodbenzol und 2-Tolylboronsäure mit Mikrowellen-Heizung erfolgreich durchgeführt werden. Nach GC-MS-Kontrolle blieb nach 7 Minuten bei 90°C und 200 W nur noch 17% Iodbenzol. Nach einer zusätzlichen 3-Minuten-Heizungsperiode wurde vollständiger Umsatz beobachtet.

Nach Bestimmung der optimalen Reaktionsbedingungen wurde das Anwendungsfeld dieser Pd-katalysierten Reaktion mit Mikrowellen-Heizung untersucht (Abbildung 99).

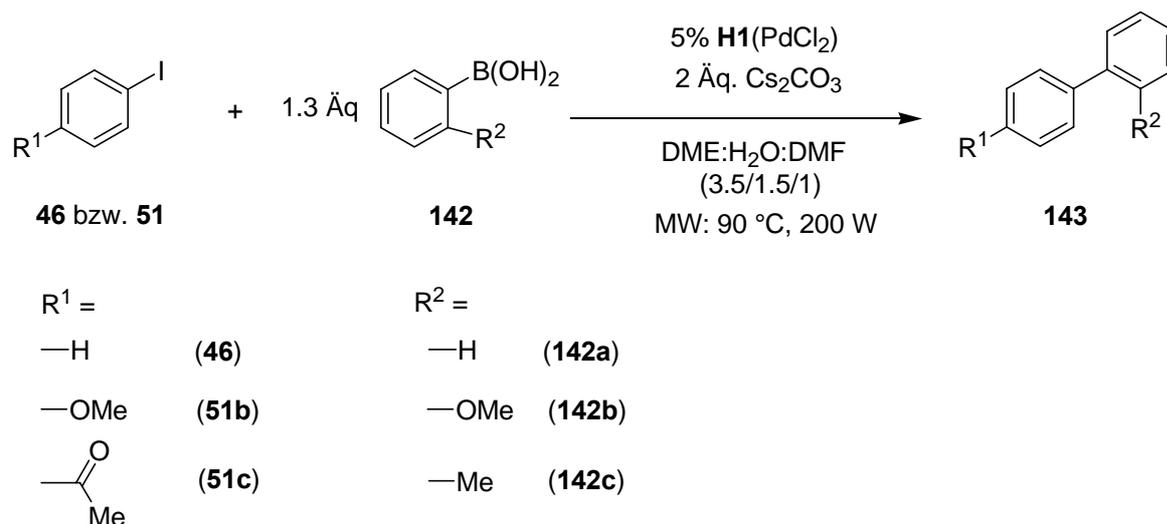


Abbildung 99: MW-unterstützte Suzuki-Miyaura-Reaktion unter Verwendung von **H1**[Pd(PPh₃)₄]

Die Aufarbeitung der Reaktionen gestaltete sich besonders einfach, da nach Entfernen der Katalysator-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] durch Filtration ein bereits recht sauberes Rohprodukt resultierte und nach Säulenchromatographie die Produkte in guten Ausbeuten isoliert werden konnten (Tabelle 17).

Aryliodid	Boronsäure	Produkt	Reaktionszeit [min]	Umsatz [%]	Isolierte Ausbeute [%]
46	142b	143a	10	>99	84
51b	142b	143b	15	>99	88
51b	142c	143c	10	>99	82
51c	142a	143d	10	>99	85
51c	142b	143e	15	>99	88

Tabelle 17: Übersicht über die erzielten Umsätze und isolierten Ausbeuten der MW-unterstützten Suzuki-Miyaura-Reaktion

Die kurzen Reaktionszeiten und die einfache experimentelle Durchführung machen diese durch Mikrowellen-Technik und Festphasen-gebundenen Pd-Katalysator unterstützte Suzuki-

Miyaura-Kupplung zu einem attraktiven Synthese-Konzept, insbesondere wenn kurze Reaktionszeiten erwünscht sind.

4.5.3. Ergebnisse

Die intramolekulare Suzuki-Kupplung der in Abschnitt 4.5.1. beschriebenen, linearen Substrate erfolgte unter Verwendung der durch die Mikrowellen-Optimierung gefundenen Bedingungen, aber durch konventionelles Heizen mittels Ölbad (Tabelle 18).

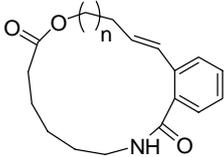
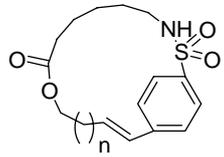
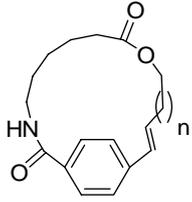
Produkt	Ausbeute mit H1 [Pd(PPh ₃) ₄]	Ausbeute mit Pd(PPh ₃) ₄
 <p>144 17/ 145 22-gliedriger Ring</p>	41% (n=3) 58% (n=8)	60% (n=3) 57% (n=8)
 <p>146 19/ 141 24-gliedriger Ring</p>	30% (n=3) 0% (n=8)	22% (n=3) 0% (n=8)
 <p>147 19/ 148 24-gliedriger Ring</p>	0% (n=3) 47% (n=8)	0% (n=3) 61% (n=8)

Tabelle 18: Intramolekulare Suzuki-Miyaura-Reaktionen

Die Diskussion der gefundenen Ergebnisse ist recht schwierig. Im Falle der Substrate **133** und **134**, die beide ein *ortho*-Iodobenzamid-Fragment enthalten, konnten akzeptable bis gute Makrocyclisierungs-Ausbeuten sowohl mit dem Festphasen-gebundenen als auch mit dem löslichen Pd-Katalysator erreicht werden. Das im Falle der Sonogashira-Makrocyclisierung gefundene optimale Fenster der Substratlänge scheint hier bedeutend breiter zu sein. Eine

Erklärung kann man vielleicht wieder in der Geometrie der gebildeten Makrocyclen **144** und **145** finden (Abbildung 100).

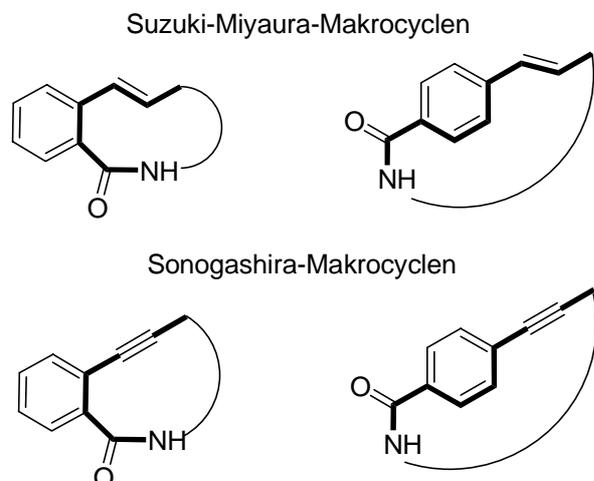


Abbildung 100 Vergleich der Geometrie der cyclischen Suzuki-Miyaura- und Sonogashira- Produkte

Dadurch dass das starre lineare Alkin-Fragment durch ein olefinisches Fragment ersetzt ist, kann sich der aromatische Ring – im Falle der *ortho*-substituierten Aromaten - bedeutend besser in den übrigen Ring einpassen.

Dies erkennt man auch, wenn man für die entsprechenden Makrocyclen **144** und **145** eine Minimierung der Energie durchführt, um die begünstigten Konformationen zu finden (MM2-Programm der Chem3D Ultra-Software). Wie in Abbildung 101 sichtbar, sind die aromatischen Ringe nicht verzerrt und ohne starke Bindungsdehnungen in den restlichen Makrocyclus inkorporiert.

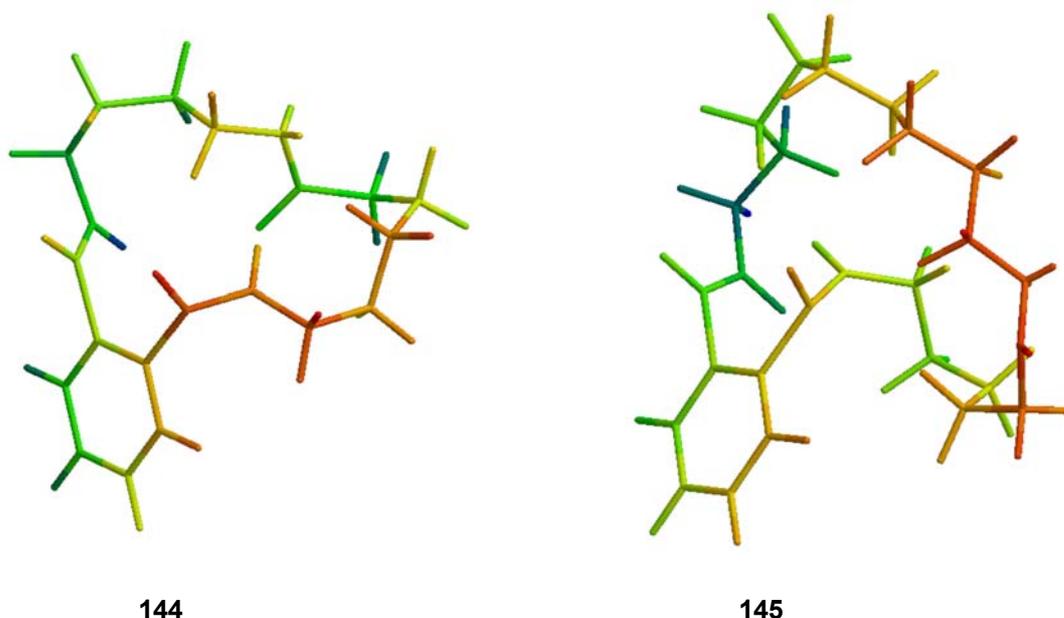


Abbildung 101: Favorisierte Konformationen der Cyclen **144** und **145**

Anders verhält es sich mit den Makrocyclen, die ein *para*-Iodbenzamid bzw. ein *para*-Iodbenzolsulfonamid Fragment besitzen. Betrachtet man sich ihre Geometrie, so sollte ihre Darstellung vergleichbar mit der der Sonogashira-Cyclisierung sein; d.h. bei größeren Kettenlängen auch bessere Ausbeuten liefern. Bei den hier untersuchten Beispielen variieren die Ausbeuten aber beträchtlich. Während man diese Regel auf die Synthese der Makrocyclen **144** bzw. **145** und **147** bzw. **148** sehr gut anwenden kann, ist dies bei der Synthese der Makrocyclen **146** und **141** geradezu invers; ein Cyclus mit großer Kettenlänge konnte noch nicht einmal gebildet werden. Eine Erklärung dafür kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht gegeben werden.

4.6. Intramolekulare Makrolactonisierungen

Der positive Einfluss Festphasen-gebundener Katalysatoren auf die Makrocyclisierung sollte auch bei Nichtmetallkatalysatoren existieren. Steglich konnte zeigen, daß 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) ein hochwirksamer Acylierungskatalysator für Veresterungen und Amidierungen ist.⁸⁶ So könnte z. B. Polymer-gebundenes DMAP⁸⁷ **12** als nukleophiler Katalysator für Makrolactamierungen und Macrolactonisierungen entsprechend aktivierter Hydroxycarbonsäureester (z. B. vorgefertigter

Pentafluorphenolester,⁸⁸ 1-Hydroxy-benzotriazol-Ester,⁸⁹ oder Yamaguchi-Anhydride) zu Makrolactamen und Makrolactonen eingesetzt werden (Abbildung 102).

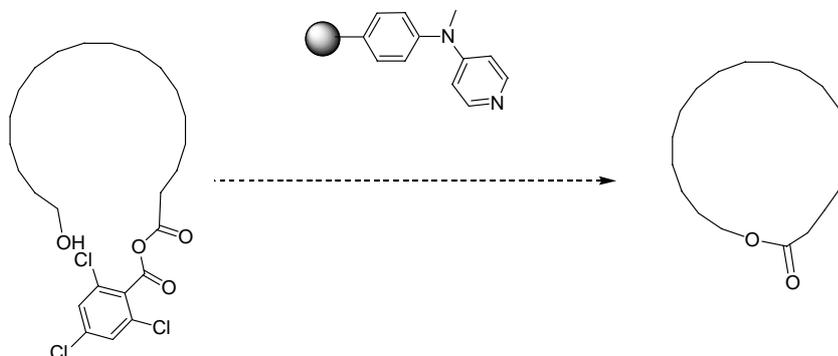


Abbildung 102: Polymer-gebundenes DMAP als nukleophiler Katalysator für Makrolactonisierungen

4.6.1.Synthese der Substrate

Als Substrate für die intramolekulare Makrolactonisierung wurden drei einfache Substrate ausgewählt.

Es waren dies a) 12-Hydroxydodekansäure, b) Ricinolsäure sowie c) ein drittes Substrat **151**, das sich durch eine hohe Zahl an Ether-Brücken auszeichnet (Abbildung 103).

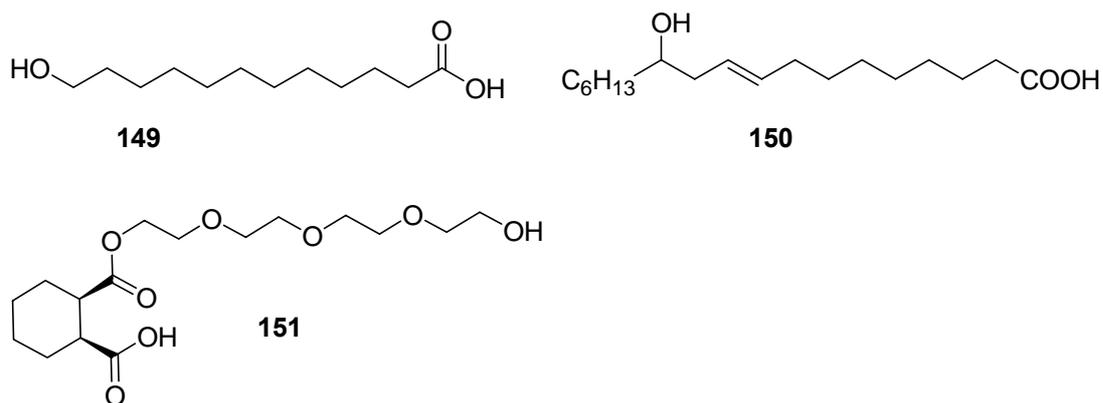


Abbildung 103: Die zur Makrolactonisierung ausgewählten Substrate

Die Motivation für diese Auswahl war, dass man über unterschiedliche Hydroxy-Gruppen verfügt, was insbesondere durch die 12-Hydroxydodekansäure (primäre alkyliche Hydroxy-Gruppe) und die Ricinolsäure (sekundäre alkyliche Hydroxy-Gruppe) gewährleistet ist. Mit

Substrat **151** besitzt man ein Substrat, das durch die Ether-Brücken über völlig unterschiedliche Löseeigenschaften verfügt als die beiden anderen Substrate. Möglicherweise ergeben sich dadurch im Polystyrol-Harz des DMAP-Katalysators (siehe Kapitel 4.3.3) unterschiedliche Reaktivitäten.

12-Hydroxydodecansäure (**149**) wurde ausgehend von Cyclododecanon synthetisiert. Zuerst wurde dieses durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation zum Dodecanlacton umgesetzt, das anschließend mit Natronlauge in sehr guter Ausbeute verseift wurde (Abbildung 104).

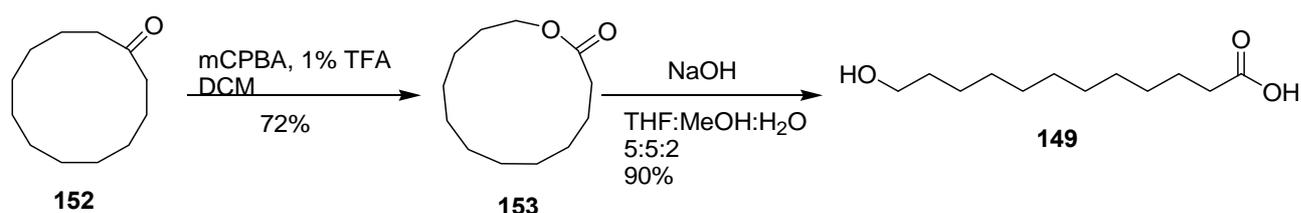


Abbildung 104: Synthese des Substrats **149**

Ricinolsäure ist zwar kommerziell zugänglich; aufgrund seiner schlechten technischen Reinheit wurde es aber stets frisch aus Ricinusöl⁹⁰ hergestellt.

Substrat **151** wurde ausgehend von *cis*-Hexahydrophthalsäureanhydrid durch eine Veresterung mit Tetraethylglykol in Gegenwart von Triethylamin als Base und DMAP als Katalysator in einer Ausbeute von 68% synthetisiert (Abbildung 105).

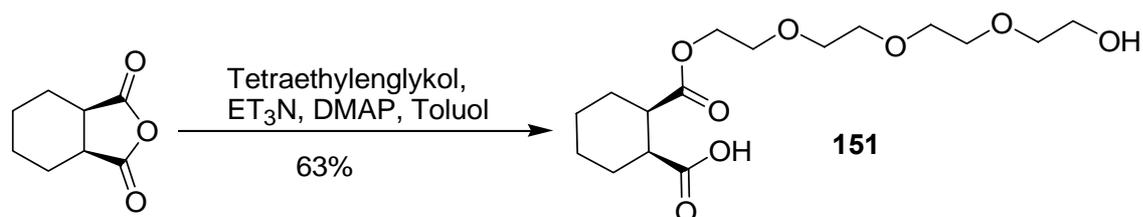


Abbildung 105: Synthese des Substrats **151**

4.6.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen

Zur Optimierung der Makrolactonisierung-Reaktionsbedingungen wurde die Cyclisierung des Substrats **151** als Test-Reaktion ausgewählt (Abbildung 106).

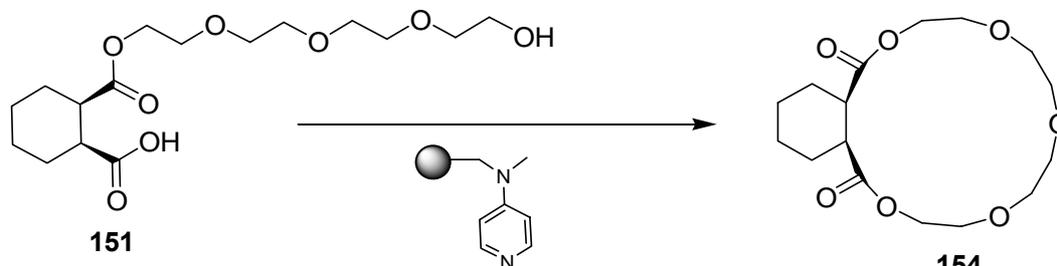


Abbildung 106: Test-Makrolactonisierung

Die Optimierungsarbeiten wurden mit dem kommerziell erhältlichen Polystyrol-gebundenen DMAP-Katalysator von Fluka (3 mmol/g, 2% DVB) durchgeführt. Als zuverlässige Makrolactonisierungsmethode entschied man sich für die Yamaguchi-Methode, da sie schon oft in Naturstoffsynthesen erfolgreich angewendet wurde.

Mechanistisch verläuft die Reaktion derart, dass zuerst aus der Carbonsäure und dem 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid ein Aktivester **155** gebildet wird; die zugegebene Base fängt das freiwerdende Proton ab. Dieser Aktivester kann dann auf das in katalytischer Menge vorliegende DMAP unter Bildung einer Acylpyridinium-Spezies übertragen werden. Diese Zwischenstufe ist die eigentlich aktive Spezies, die vom Alkohol unter Bildung des Esters angegriffen wird. Natürlich kann der Aktivester **155** auch direkt vom Alkohol angegriffen werden, was allerdings eher eine untergeordnete Bedeutung besitzt (Abbildung 107).⁹¹

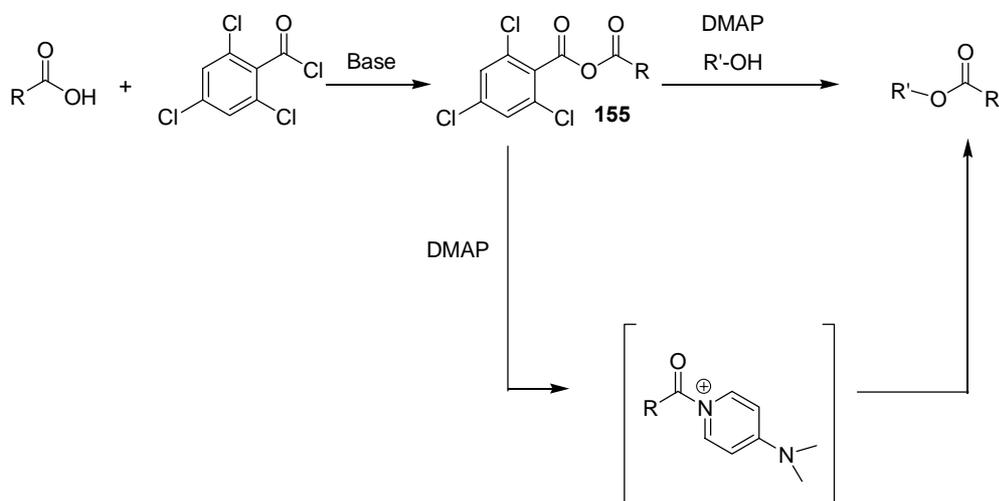


Abbildung 107: Yamaguchi-Methode zur Veresterung von Carbonsäuren und Alkoholen

Die Parameter, deren Optimierung im Folgenden besprochen wird, sind Natur des Aktivierungsreagenz, Natur der Base, Lösungsmittel, Substrat-Konzentration und Katalysatormenge. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Gaschromatographie verfolgt, dabei verwendete man das unter den Yamaguchi-Bedingungen inerte 4,4'-Ditertbutylbiphenyl als internen Standard (IS).

Natur des Aktivierungsreagenz

Im Jahr 1979 beschrieb Yamaguchi und seine Gruppe eine Veresterungs-Methode, bei der als reaktive Zwischenstufe ein Carbonsäureanhydrid aus der entsprechenden Carbonsäure und 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid gebildet wurde. Aber auch 2,6-Dichlorbenzoesäurechlorid, 4-Chlorbenzoesäurechlorid und andere Säurechloride wurden von ihnen – zumeist mit schlechteren Ausbeuten – als Aktivierungsreagenzien verwendet

Zur Untersuchung des Einflusses des Aktivierungsreagenz auf die Cyclisierungs-Reaktion, wurde Substrat **151** mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, 2,6-Dichlorbenzoesäurechlorid sowie 2- bzw. 4-Chlorbenzoesäurechlorid in Gegenwart von DIPEA als Base umgesetzt. Der erhaltene Aktivester wurde dann mit DIPEA und dem Polystyrol-gebundenen DMAP-Katalysator (PS-DMAP) bei einer Substrat-Konzentration von 0.04 M versetzt, um das cyclisierte Produkt zu erhalten. Bezüglich der Menge an Edukten (zehn Äquivalente Base, fünf Äquivalente Säurechlorid sowie fünf Äquivalente DMAP und weiterer zwei Äquivalenten Base) orientierte man sich an der Publikation von Ley, die in Abschnitt 2.3 erwähnt wurde. Da man durch die Verwendung des Polystyrol-gebundenen DMAP-Katalysators aber die Bedingungen optimieren wollte, wurden sie halbiert (Abbildung 108).

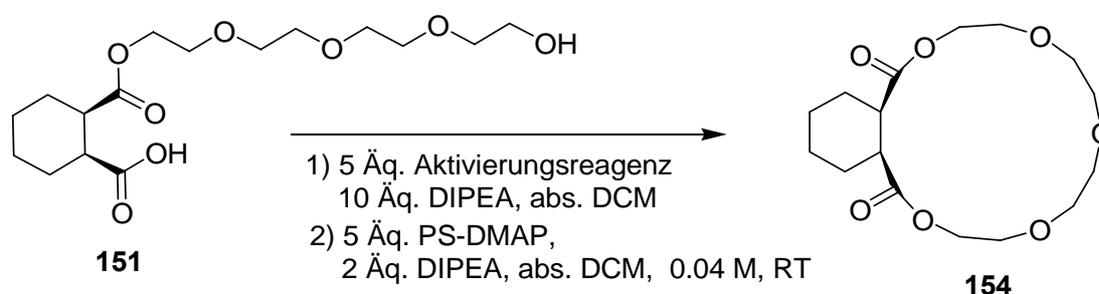


Abbildung 108: Variation der Natur des Aktivierungsreagenz

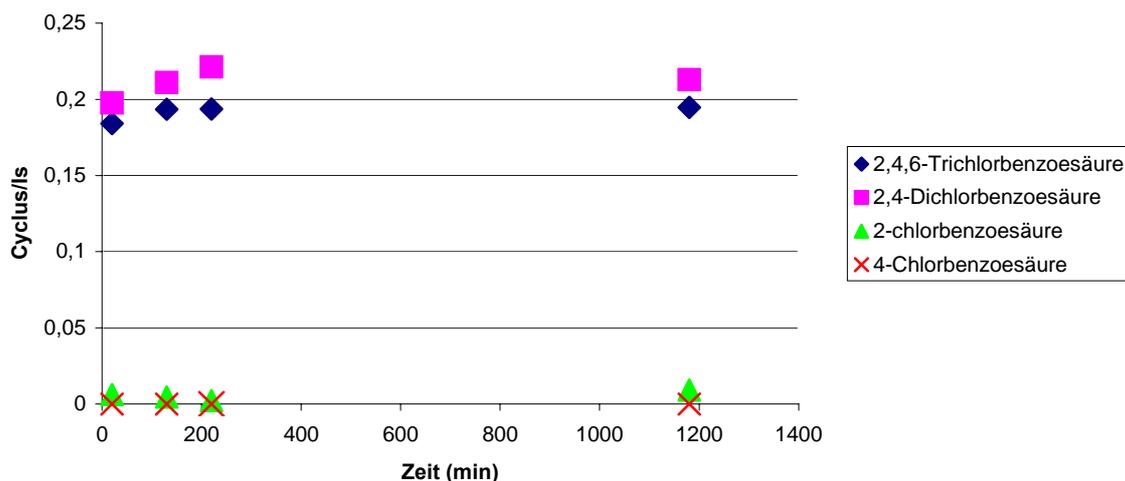


Abbildung 109: Abhängigkeit der Produktbildung von der Anhydrid-Art (IS: internen Standard)

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Yamaguchi wurde eine höhere Produkt-Bildung mit dem 2,4-Dichlorbenzoesäurechlorid als mit dem 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid beobachtet. Mit 2- bzw. 4-Chlorbenzoesäurechlorid wurde kaum oder kein Produkt gebildet (Abbildung 109).

Natur der Base

Es wurden DIPEA, Triethylamin und Trioctylamin als Basen untersucht. Als Säurechlorid wurde das als besser erachtete 2,6-Dichlorbenzoesäurechlorid verwendet (Abbildung 110).

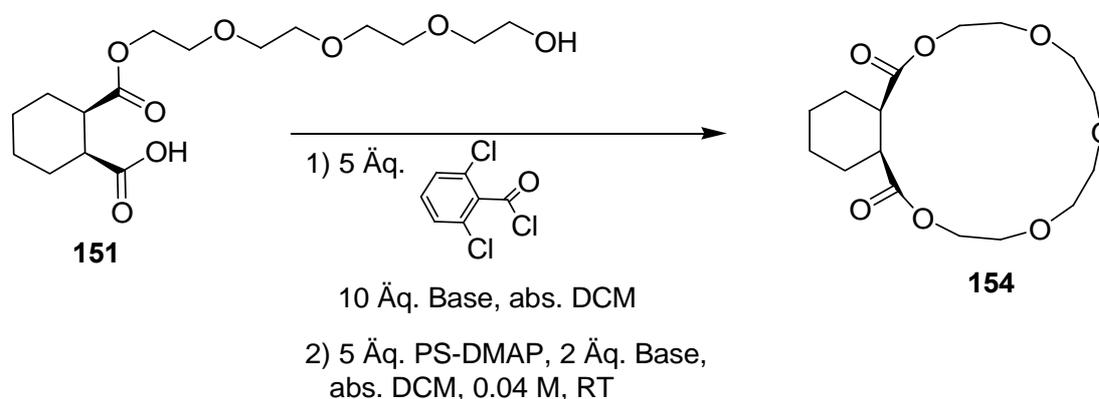


Abbildung 110: Optimierung der Reaktionsbedingungen unter Variation der Base

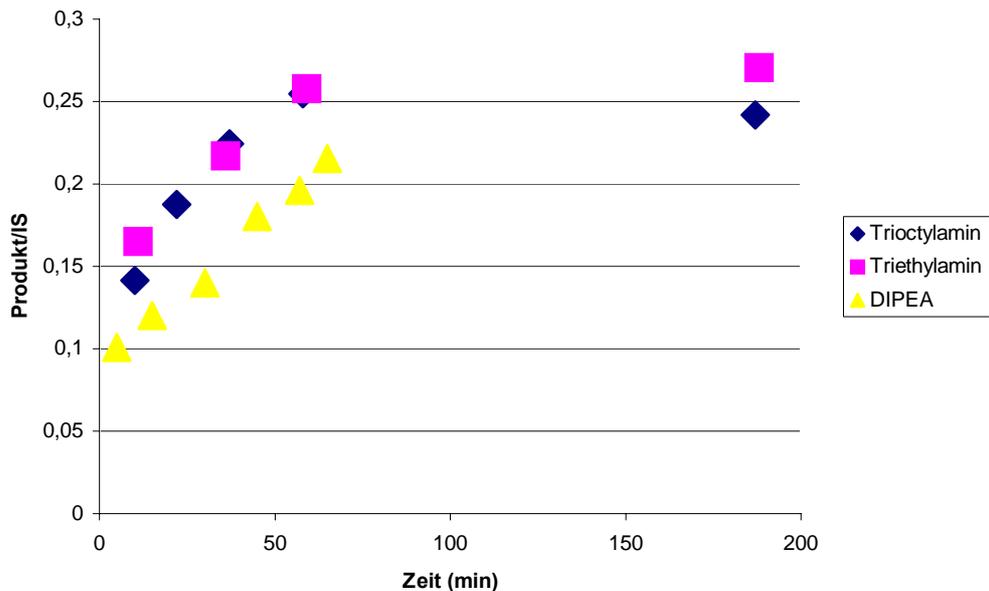


Abbildung 111: Abhängigkeit der Produktbildung von der Wahl der Base

Es zeigte sich, dass Triethylamin die besten Ergebnisse lieferte. Mit Trioctylamin und DIPEA war die Produktbildung geringfügig schlechter (Abbildung 111).

Um zu überprüfen, ob das Polystyrol-gebundene DMAP alleine die Makrolactonisierung bewirkt, wurde der Versuch mit Triethylamin einmal mit und einmal ohne PS-DMAP durchgeführt. Das Ergebnis ist in der folgenden Graphik wiedergegeben. Ohne DMAP wird zwar Cyclisierung beobachtet, aber sie besitzt eine deutlich untergeordnete Bedeutung (Abbildung 112).

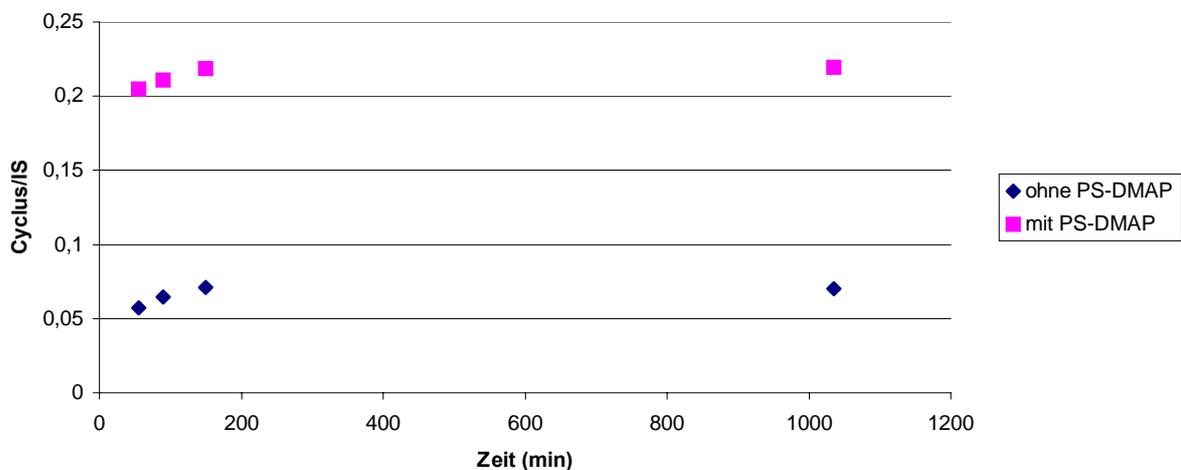


Abbildung 112: Abhängigkeit der Makrolactonisierung von der Anwesenheit des PS-DMAP's

Lösungsmittel

Die Natur des Lösungsmittels kann eine entscheidende Rolle im Verlauf durch Festphasen-gebundene Reagenzien unterstützter Reaktionen spielen. Einige Beispiele dafür wurden schon in den Kapiteln 4.2.1 und 4.5.2 dargestellt. Zur Untersuchung dieses Parameters wurden die Reaktionen mit 2,6-Dichlorbenzoesäure und Triethylamin als Base in Dichlormethan zur Bildung des Aktivesters, dann aber mit Triethylamin und PS-DMAP bei einer Substrat-Konzentration von 0.04 M in unterschiedlichen Lösungsmitteln zur Cyclisierung durchgeführt (Abbildung 113).

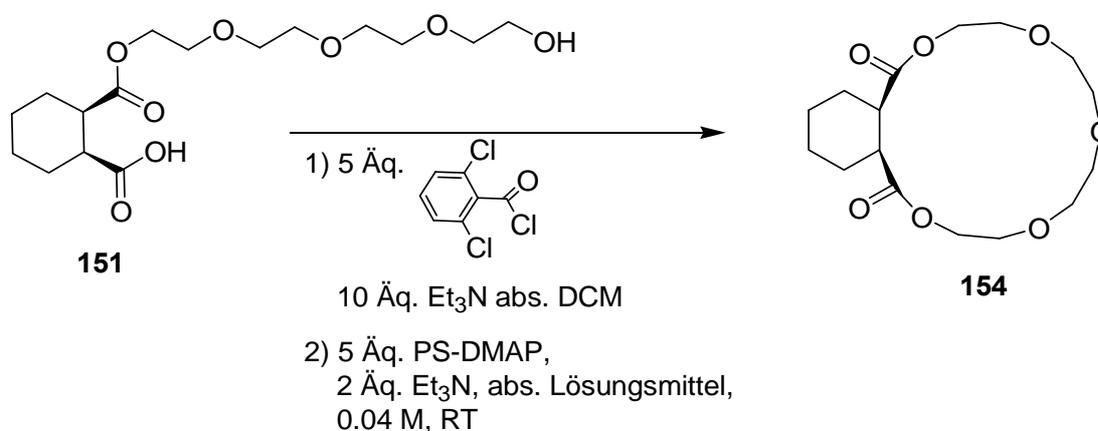


Abbildung 113: Optimierung der Reaktionsbedingungen unter Variation des Lösungsmittels

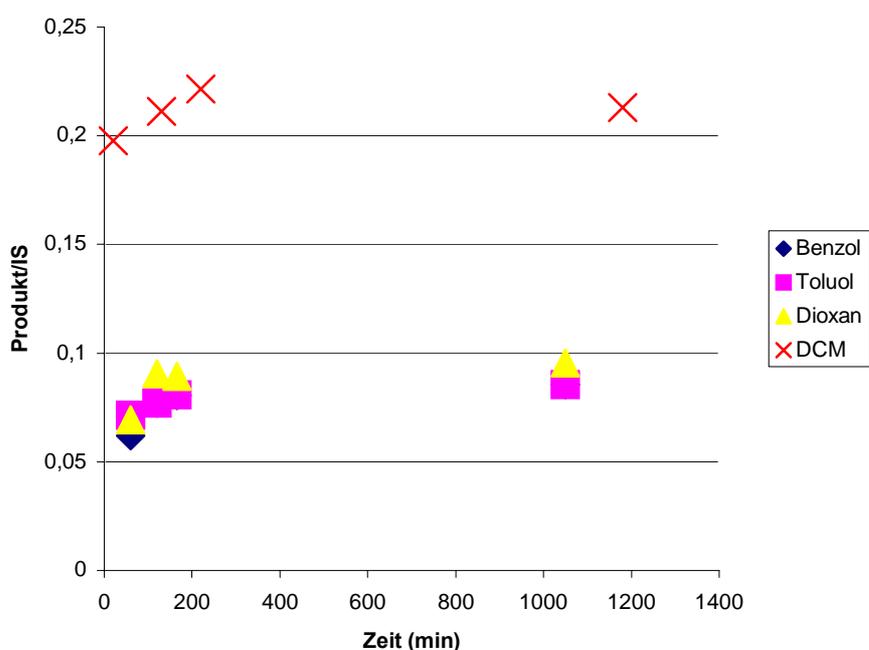


Abbildung 114: Abhängigkeit der Makrolactonisierung von der Art des Lösungsmittels

Auch hier erwies sich die Natur des Lösungsmittels entscheidend. Es zeigte sich, dass DCM eindeutig das beste Lösungsmittel für diese Makrolactonisierungsreaktion ist. In Toluol, Dioxan und Benzol konnte nur weniger als die Hälfte der in DCM produzierten Produktausbeute beobachtet werden (Abbildung 114).

Substrat-Konzentration

Im Folgenden wurde untersucht, welche Auswirkungen unterschiedliche Konzentrationen an linearem Substrat **151** auf die Makrolactonisierung haben. Möglicherweise könnte auch hier ein diffusionsgetriebener Effekt vorhanden sein, der es ermöglicht, auch unter recht konzentrierten Bedingungen Makrolactonisierungen durchzuführen (Abbildung 115).

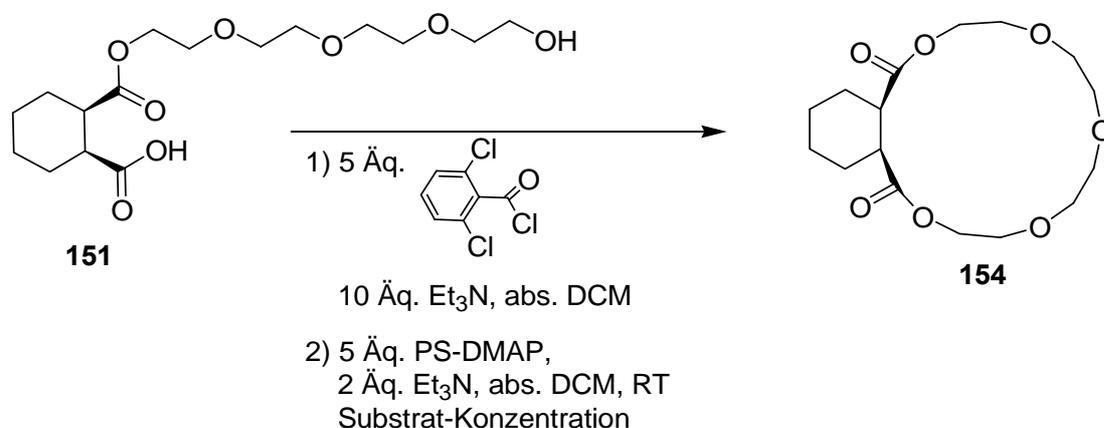


Abbildung 115: Optimierung der Reaktionsbedingungen unter Variation der Substrat-Konzentration

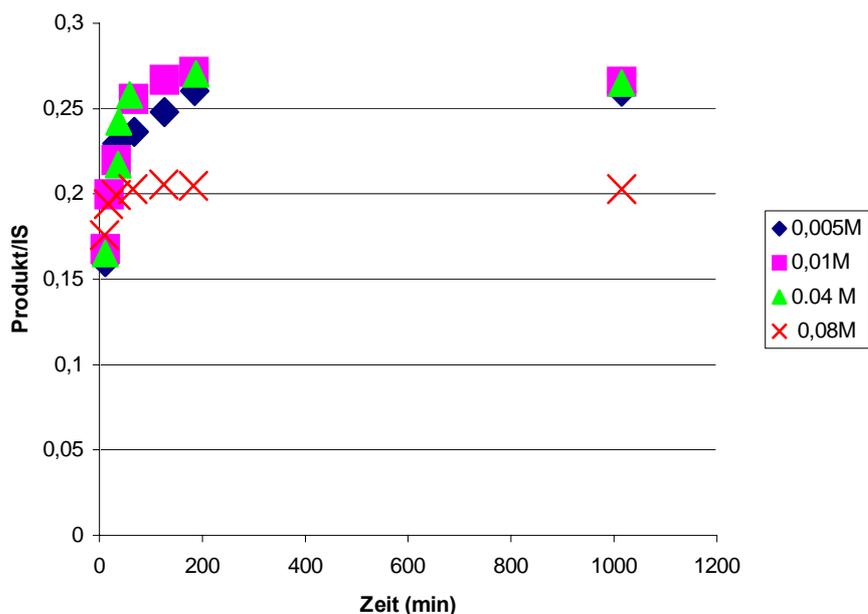


Abbildung 116: Abhängigkeit der Makrolactonisierung von der Substrat-Konzentration

Es zeigte sich allerdings, dass eine optimale Produktbildung sowohl mit einer Substrat-Konzentration von 0.005 M, 0.01 M als auch bei 0.04 M erreicht werden kann. Bei der Konzentration von 0.08 M wurde ein schlechteres Produkt/IS-Verhältnis beobachtet. Da Reaktionen in möglichst konzentrierten Lösungen untersucht werden sollten, wurden im Folgenden Substrat-Konzentrationen von 0.04 M verwendet (Abbildung 116).

Katalysator-Menge

Bislang wurde des Polymer-gebundene DMAP immer im vielfachen Überschuss verwendet, obwohl es eigentlich nur katalytisch in die Reaktion eingreift. Diese Vorgehensweise wurde aufgrund der Erfahrungen der Literatur gewählt. Ob diese hohe Katalysator-Menge wirklich notwendig ist, sollte im Folgenden untersucht werden (Abbildung 117).

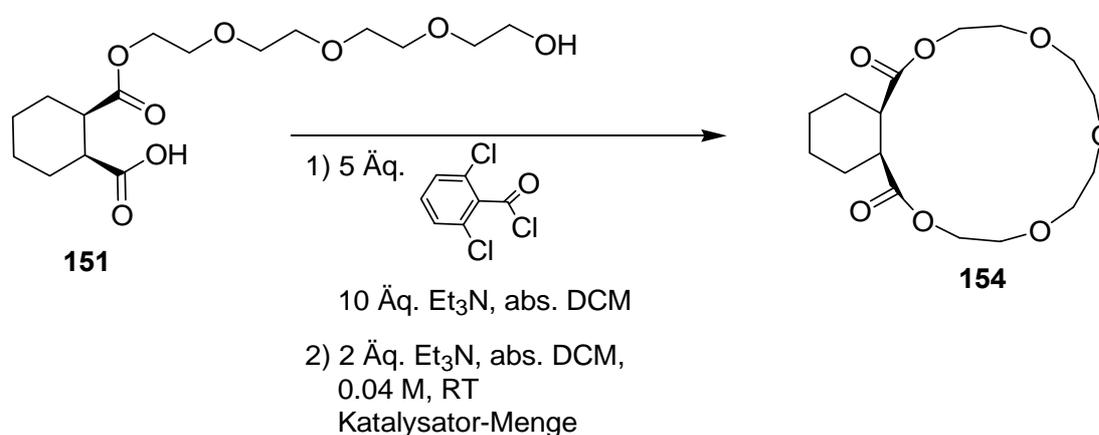


Abbildung 117: Optimierung der Reaktionsbedingungen unter Variation der Katalysator-Menge

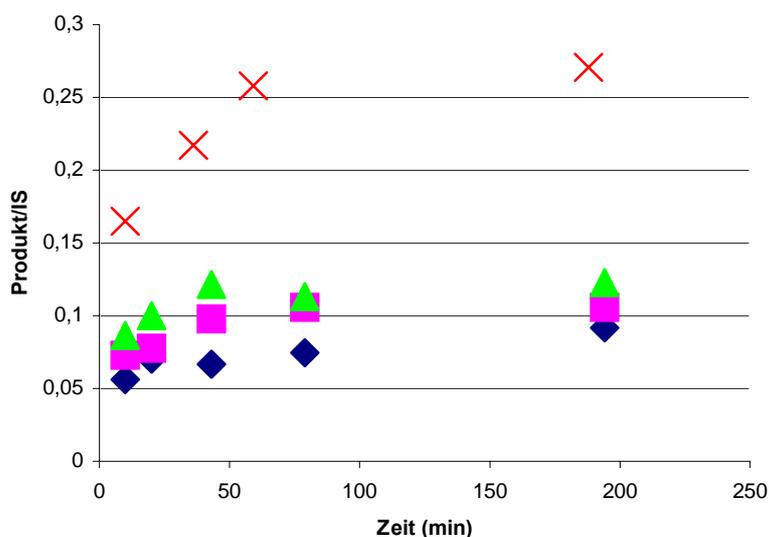


Abbildung 118: Abhängigkeit der Makrolactonisierung von der Katalysator-Menge

Mit 0.3 Äq., 1 Äq. und 2 Äq. konnte wenig Produkt-Bildung beobachtet werden. Die beste Wirkung des DMAP-Katalysators wurde mit 5 Äq. erreicht. Eine Hypothese für diese mäßige Aktivität des Katalysators war, dass die Reaktionslösung nicht konzentriert genug war, um eine reibungslose Reaktion zwischen dem gemischten Anhydrid und DMAP zu gewährleisten (Abbildung 118).

Deshalb wurden neue Versuche mit gleichen Bedingungen aber einer höheren Substrat-Konzentration (0.12 M statt 0.04 M) durchgeführt (Abbildung 119)

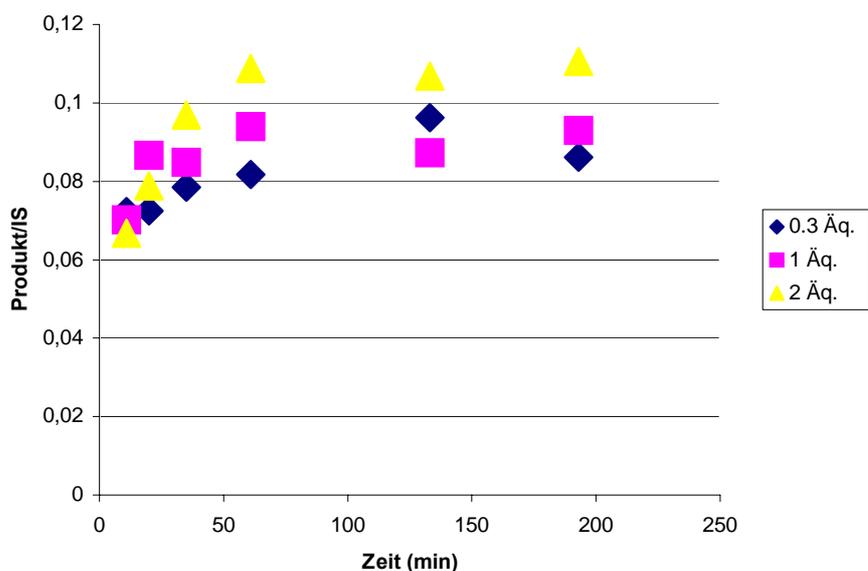


Abbildung 119: Abhängigkeit der Makrolactonisierung von der Katalysator-Menge bei hoher Substrat-Konzentration (0.12 M)

Die Verhältnisse Produkt/IS wurden bei dieser Konzentration nicht besser, es konnte kein positiver Einfluss einer konzentrierteren Lösung beobachtet werden.

Als optimierte Bedingungen wurde somit ein Reaktionsverlauf in DCM bei RT mit einer Substrat-Konzentration von 0.04 M mit 5 Äq. 2,6-Dichlorbenzoesäure, 10 Äq. Triethylamin und anschließender Cyclisierung mit 2 Äq. Triethylamin und 5 Äq. PS-DMAP identifiziert.

4.6.3. Ergebnisse

Die in Kapitel 4.6.1. erwähnten ω -Hydroxycarbonsäuren wurden unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Polystyrol-gebundenen DMAP-Harzes für die Yamaguchi-

Cyclisierung unter den optimierten Bedingungen umgesetzt. Im Gegensatz zu den Umsetzungen zur Bestimmung der optimalen Reaktionsparameter wurden diesmal isolierte Ausbeuten bestimmt.

Es zeigte sich, dass das Substrat **151** nun in einer Ausbeute von 30% zum 17-gliedrigen Makrolacton **154** cyclisiert werden konnte (Abbildung 120).

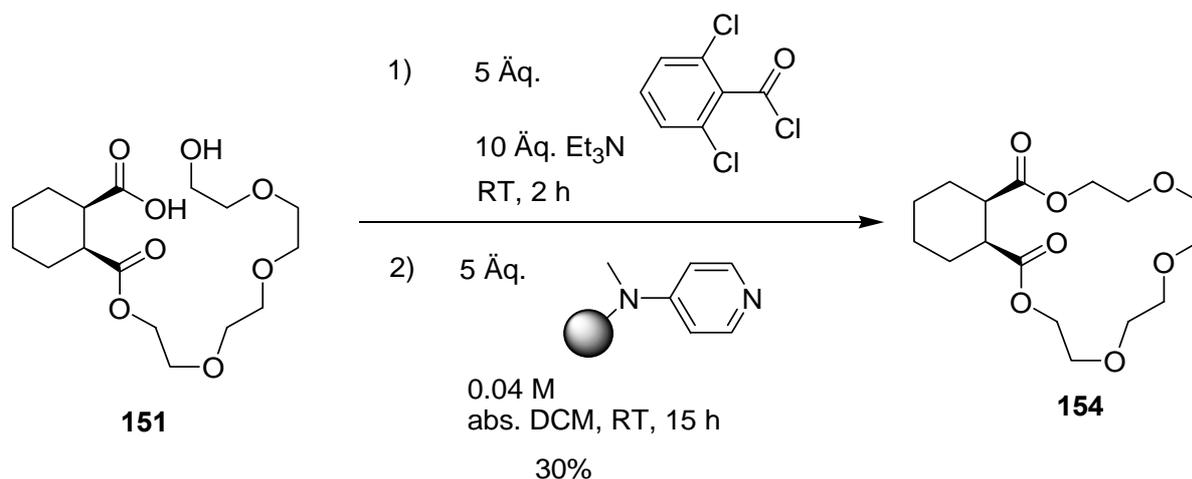


Abbildung 120: Makrolactonisierung des Substrats **151**

Ricinolsäure lieferte unter den optimierten Bedingungen Lacton **156** in einer Ausbeute von 29%. Damit ist die Ausbeute nahezu identisch zur Cyclisierung des Polyethers **154**. Eine unterschiedliche Cyclisierungstendenz, die aufgrund der verschiedenen funktionellen Gruppen erwartet wurde, ist nicht eingetreten (Abbildung 121).

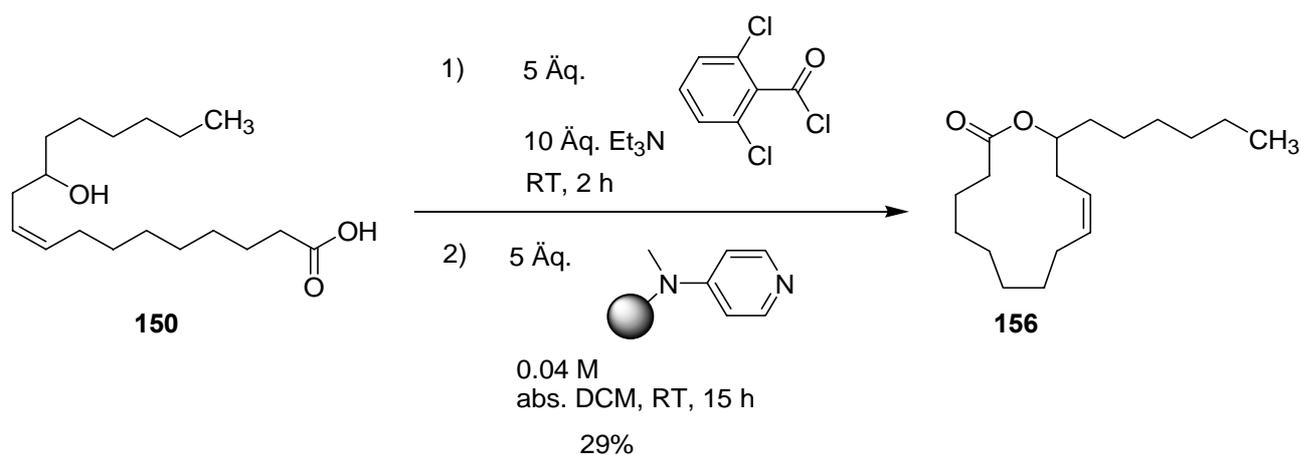


Abbildung 121: Makrolactonisierung des Substrats **150**

Überraschenderweise konnte mit der ω -Hydroxydodekansäure der gewünschte Cyclus **157** nicht gebildet werden, es wurde ausschließlich das Diolid in 30%-iger Ausbeute isoliert (Abbildung 122).

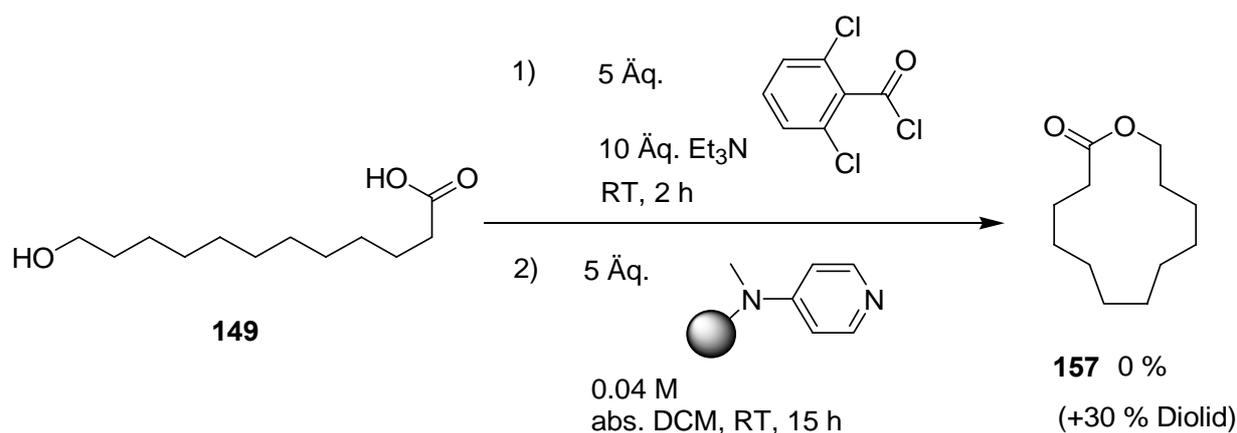


Abbildung 122: Makrolactonisierung des Substrats **149**

Ob die erfolgte Dimerisierung mit der hohen Substrat-Konzentration zusammenhing, wurde dadurch untersucht, indem man durch langsames Zugeben des Substrats über eine Spritzenpumpe die Gesamtkonzentration gering hielt. Aber auch hier konnten die Ergebnisse nicht verbessert werden.

Abschließend kann gesagt werden, dass der positive Einfluss, der im Falle der Festphasen-gebundenen Pd-Katalysatoren auf Makrocyclisierungen gefunden wurde, mit dem Polymer-gebundenen DMAP auf die Yamaguchi-Makrolactonisierung nicht wiederholt werden konnte. Wie die Reaktionsoptimierungen zeigten, konnte das DMAP nicht als katalytisches Agens verwendet werden, sondern mußte sogar in Gegenwart zusätzlicher Äquivalente tertiärer Base im großen Überschuss eingesetzt werden, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Die isolierten Ausbeuten waren mit ca. 30% zwar nicht herausragend, aber reihten sich ohne weiteres in die Liste der aus der Literatur bekannten Ausbeuten ein.

Vergleicht man die benutzten Reaktionsbedingungen mit denen aus der Literatur, konnte der DMAP-Überschuss deutlich reduziert werden; in der Literatur werden häufig 20- bis 60-fache Überschüsse verwendet. Zusätzlich wurden diese Ergebnisse unter deutlich konzentrierteren Bedingungen erzielt, als man sie allgemein in der Literatur findet.

Man kann somit zusammenfassend sagen, dass auch der Einsatz von Festphasen-gebundenen Nichtmetallkatalysatoren zum Zwecke von Makrocyclisierungen sinnvoll sein könnte; auch wenn dies hier nicht vollständig gezeigt werden konnte, was wohl an der Komplexität der Yamaguchi-Reaktion liegt.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Festphasen-gebundene Palladium-Komplexe hergestellt und als Katalysatoren in allylischen Alkylierungen, Suzuki-Miyaura- und Sonogashira-Kupplungen untersucht werden. Ein Hauptaugenmerk lag dabei auf Cyclisierungsreaktionen, da die Verwendung eines immobilisierten Katalysators intramolekulare Reaktionen gegenüber intermolekularen Reaktionen nach dem Prinzip der Diffusionskontrolle stark favorisieren sollte.²⁷ Dieses Prinzip der Diffusionskontrolle sollte auch bei anderen nicht-metallorganisch-katalysierten Reaktionen, wie z.B. der DMAP-katalysierten Makrolactonisierung, untersucht werden.

Die Strategie für die Synthese der Festphasen-gebundenen Palladium-Katalysatoren basierte auf der Immobilisierung eines Phosphin-Liganden. Ausgehend von verschiedenen kommerziell erhältlichen, aminomethylierten Harzen erwiesen sich diese *N,N*-Bis(diphenylphosphinomethyl)amin-Harze als einfach zu synthetisieren (Abbildung 123).

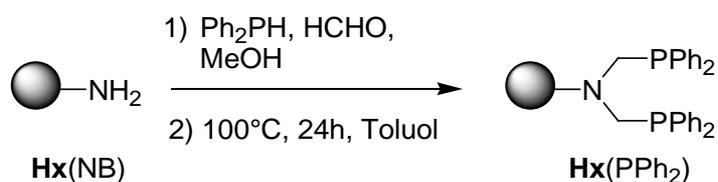


Abbildung 123: Darstellung der immobilisierten Phosphin-Harze

Der große Vorteil dieser Harze ist ihre hohe Luftstabilität. Ebenso kann das Harz **H1(PPh₂)** auch erfolgreich als Ruthenium-Scavenger in Ring-Schluss-Metathese-Reaktionen Verwendung finden. Es wurde gezeigt, dass 96% des Ruthenium-Katalysators durch Zugabe von **H1(PPh₂)** und Aktiv-Kohle aus der Reaktionsmischung entfernt werden können.⁴⁴

Die Immobilisierung des Palladiums auf diesen Phosphin-Harzen erfolgte durch Liganden-Austauschreaktion mit Palladiumkomplexen (Abbildung 124). Es wurden zwei Wege genauer untersucht:

→ Weg A erfolgte zweistufig: Zuerst wurde eine Palladium(II)-Spezies durch Liganden-Austausch zwischen (COD)PdCl₂ und den Harzen Hx(PPh₂) immobilisiert und anschließend durch Reduktion mit Hydrazin-Hydrat in Gegenwart von Triphenylphosphin zum Palladium(0)-Katalysator transformiert.

→ Weg B erfolgte einstufig: Die Immobilisierung erfolgte durch direkten Ligandenaustausch zwischen $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und den Harzen $\text{Hx}(\text{PPh}_2)$.

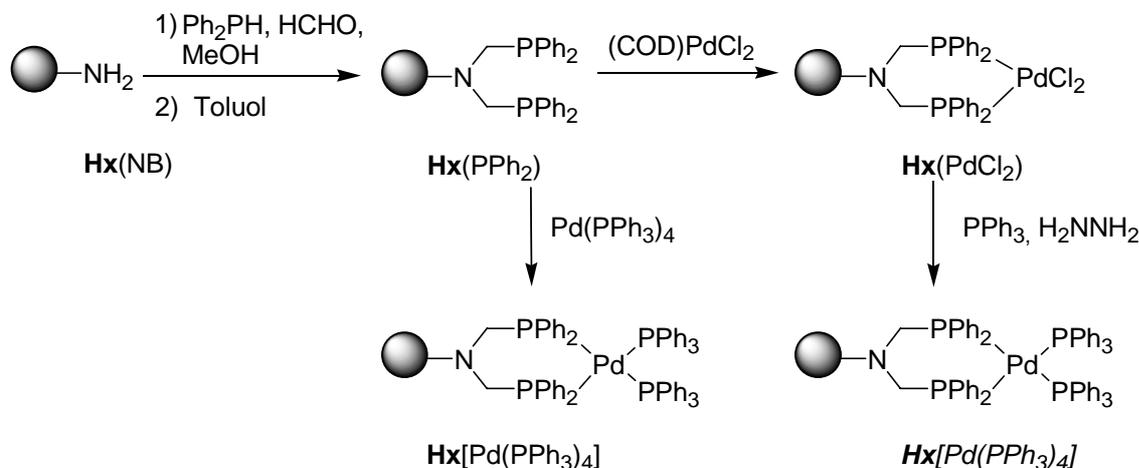


Abbildung 124: Synthese der immobilisierten Palladium-Katalysatoren auf zwei Wegen

Durch intensive Optimierungsarbeiten im Herstellungsprozess und Untersuchungen in verschiedenen Test-Reaktionen stellte sich heraus, dass der einstufige Weg aktivere Pd(0)-Katalysatoren liefert.

Auf diese Art wurden Harz-gebundene Pd(0)- sowie Pd(II)-Komplexe dargestellt, die auf ihre Einsatzfähigkeit in den unterschiedlichsten Palladium-katalysierten Kreuzkopplungs-Reaktionen untersucht wurden.

Unter Verwendung von Harz $\text{H1}(\text{PdCl}_2)$ als Pd-Katalysator erzielte man hervorragende Ausbeuten in intermolekularen Sonogashira-Reaktionen zwischen verschiedenen Iodarylen und terminalen Alkinen (Abbildung 125).⁴⁰ Dies gelang sowohl unter Ausnutzung der konventionellen Heizmethode mittels Ölbad als auch unter Verwendung der Mikrowellentechnik.

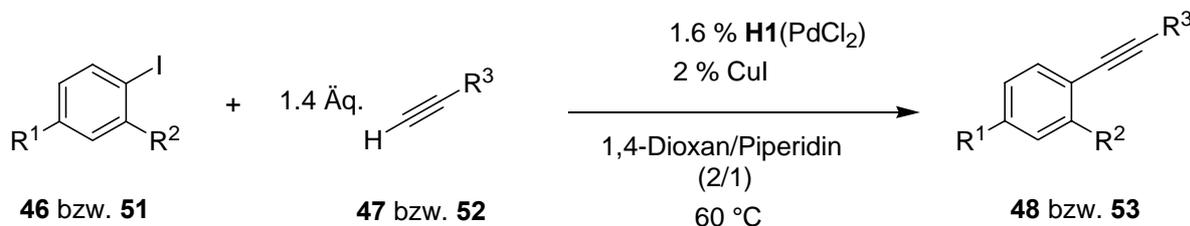


Abbildung 125: Anwendung des immobilisierten Pd(II)-Katalysators $\text{H1}(\text{PdCl}_2)$ in der intermolekularen Sonogashira-Reaktion

Anschließend wurden die Pd(0)-Katalysatoren in der intramolekularen Tsuji-Trost-Reaktionen verwendet (Abbildung 126).

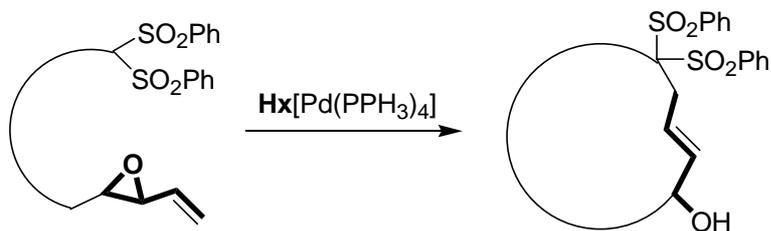


Abbildung 126: Verwendung der immobilisierten Pd(0)-Katalysatoren $Hx[Pd(PPh_3)_4]$ in der intramolekularen Tsuji-Trost-Reaktion

Ein modularer Aufbau der linearen Cyclisierungs-Substrate ermöglichte es, eine breite Reihe an Eigenschaften, besonders Ringgröße, Hydrophilie bzw. Hydrophobie, zu untersuchen. Durch die breite Palette an synthetisierten, immobilisierten Pd-Katalysatoren gelang die Untersuchung des Einflusses von Beadsgröße, Porengröße und Hydrophilie der Harze auf die Substratdiffusion und den intramolekularen Verlauf der Reaktion.

Bezüglich Einflusses der Substratdiffusion konnten keine eindeutigen Aussagen getroffen werden. Allgemein wurde festgestellt, dass die durch Verwendung der Harze $Hx[Pd(PPh_3)_4]$ erreichten Ausbeuten ohne weiteres mit denen vergleichbar waren, die mit löslichem $Pd(PPh_3)_4$ unter Hochverdünnungsbedingungen erreicht wurden. Sie waren eindeutig besser, wenn man sie den Ausbeuten gegenüber stellt, die durch Verwendung von löslichem $Pd(PPh_3)_4$ unter gleichen Konzentrationsbedingungen erreicht wurden.

Eine weitere untersuchte Cyclisierungs-Reaktion war die intramolekulare Sonogashira-Reaktion (Abbildung 127).

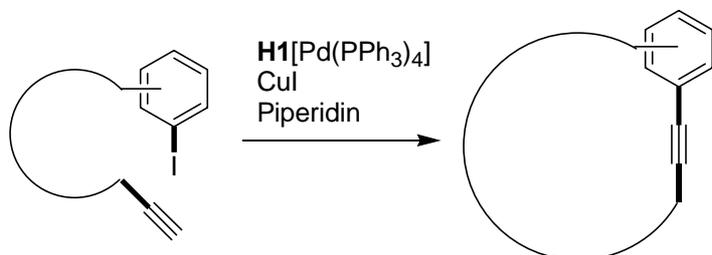


Abbildung 127: Verwendung des immobilisierten Pd(0)-Katalysators $H1[Pd(PPh_3)_4]$ in der intramolekularen Sonogashira-Reaktion

Wiederum wurden nach modularem Aufbau zwölf verschiedene lineare Substrate synthetisiert. Nach Optimierungen der Reaktionsbedingungen wurden die bereits bei der

allylischen intramolekularen Reaktion beobachteten Ergebnissen wiederholt: die mit **H1**[Pd(PPh₃)₄] erreichten Ausbeuten waren bei gleichen Reaktionsbedingungen vergleichbar mit denen, die mit löslichem Pd(PPh₃)₄ erzielt wurden. Sehr stark gespannte Strukturen konnten nicht gebildet werden – in der Regel ausgehend von Substraten mit „kleinen“ Kettenlängen, d.h. Kettenlängen kleiner 17, bzw. *para*-substituiertem aromatischem Ring. Nach 3D-Modell-Berechnungen waren die Verzerrungen im Bereich der Alkin-Bindung zu groß. Die Benutzung der Mikrowellen-Heizung brachte geringfügig schlechtere Ausbeuten von cyclisierten Produkten. Ihr wesentlicher Vorteil lag in der experimentellen Vereinfachung und in den beträchtlich kürzeren Reaktionszeiten.

Als letzte untersuchte Pd-katalysierte Kreuz-Kupplung wurde die Suzuki-Miyaura-Kupplung ausgewählt. Im Rahmen der Optimierung der Suzuki-Miyaura-Reaktion zeigte es sich, dass die Kopplung der Mikrowellen-Technologie und der Verwendung von immobilisierten Pd-Katalysatoren ein sehr gutes Werkzeug zur intermolekularen Kupplung von Vinylboronsäuren und Aryliodiden darstellt. Die kurzen Reaktionszeiten und die präparativ einfache Aufarbeitung der Reaktionen erlaubte die schnelle Synthese einer Reihe von Biarylen in exzellenten Ausbeuten (Abbildung 128).

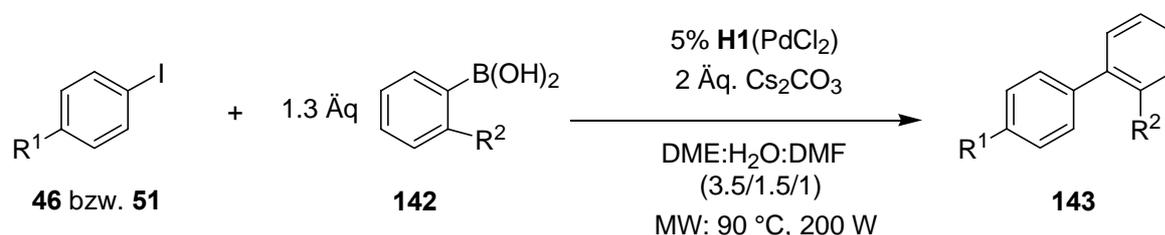


Abbildung 128: Kopplung der Mikrowellen-Technologie und der Verwendung Festphasen-gebundener Pd-Katalysatoren zur Darstellung von Biarylen *via* intermolekulare Suzuki-Miyaura-Reaktion

Zum Zwecke der intramolekularen Suzuki-Miyaura-Reaktion wurden eine Reihe von linearen Cyclisierungs-Substraten synthetisiert und unter optimierten Bedingungen zu cyclischen Produkten umgesetzt (Abbildung 129).

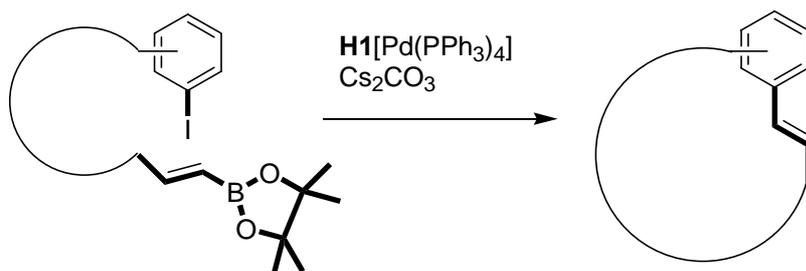


Abbildung 129: Verwendung des immobilisierten Pd(0)-Katalysators **H1**[Pd(PPh₃)₄] in der intramolekularen Suzuki-Miyaura-Reaktion

Es ergab sich erneut das Bild, dass die sehr gespannten Strukturen nicht gebildet werden, wohingegen Substrate mit einer „optimalen“ Molekülgeometrie bzw. einer „optimalen“ Kettenlänge gute Ausbeuten an Makrocyclen lieferten. Diesmal ergab sich allerdings kein Vorteil durch die Verwendung immobilisierter Pd-Katalysatoren. Die Ausbeuten waren in der Regel vergleichbar mit den Ausbeuten bei Verwendung des löslichen Pd(0)-Katalysators Pd(PPh₃)₄.

Um das Bild abzurunden, sollte schließlich auch eine Nichtmetall-katalysierte Reaktion untersucht werden; es wurde die in der Literatur häufig angewendete Reaktion der Makrolactonisierung nach Yamaguchi ausgesucht. Diese Veresterungs-Methode verwendet im intermolekularen Falle katalytische Mengen an DMAP, um eine aktivierte Spezies, ein Acylpyridinium-Ion, zu generieren, die durch Alkoholyse den Ester liefert. Im intramolekularen Fall wird allerdings in der Regel unter Hochverdünnungs-Bedingungen DMAP im hohen Überschuss verwendet, um Makrolactonisierungen zu erreichen (Abbildung 130).

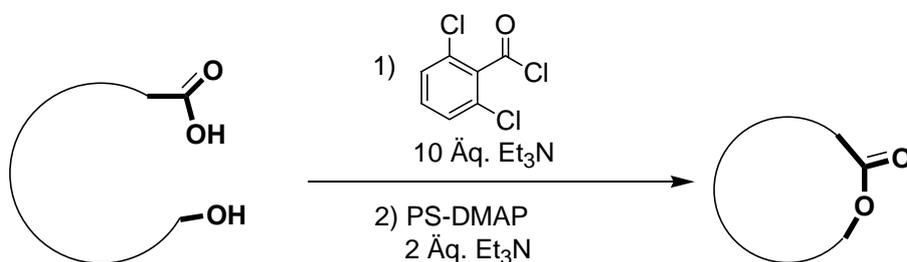


Abbildung 130: Verwendung von immobilisiertem DMAP in der Makrolactonisierungs-Reaktion

Anhand dreier linearer Substrate wurden nach Optimierung der Reaktionsbedingungen die Cyclisierungen unter Verwendung eines kommerziell erhältlichen Polystyrol-gebundenen DMAP-Katalysators untersucht. Es wurde gezeigt, dass man die DMAP-Äquivalente verringern und auch die Konzentration an Substrat erhöhen kann. Die Ausbeuten waren

allerdings mäßig, und das Ziel katalytische Mengen an Festphasen-gebundenem DMAP-Katalysator verwenden zu können wurde nicht erreicht.

In dieser Arbeit wurde nachgewiesen, dass unter Verwendung des einfach hergestellten Pd-Katalysators **H1**[Pd(PPh₃)₄] Macrocyclen in allylische Alkylierungen, Sonogashira- und Suzuki-Miyaura-Kupplungen in guten Ausbeuten hergestellt werden können. Interessanterweise konnten bei allen drei untersuchten Reaktionen die 17-gliedrigen Cyclen in besonders guten Ausbeuten hergestellt werden. Im Anschluss an diese Arbeit wäre es interessant, eine Reihe an linearen Substraten zu synthetisieren, deren Cyclisierung einen 17-gliedrigen Cyclen liefert. Dadurch könnte die Hypothese unterstützt werden, dass diese Ringgröße besonders favorisiert ist.

Eine andere interessante Erweiterung des Themas könnte die Funktionalisierung der Alken- bzw. Alkinbindung der Cyclen sein, um ihre biologische Bedeutung zu erhöhen. Wentland und seine Mitarbeiter beschrieben 1991 die Synthese von Analoga des Dibenzanonin-Alkaloids Protostephanin, das eine hohe anti-hypertensive Wirkung zeigt.⁹²

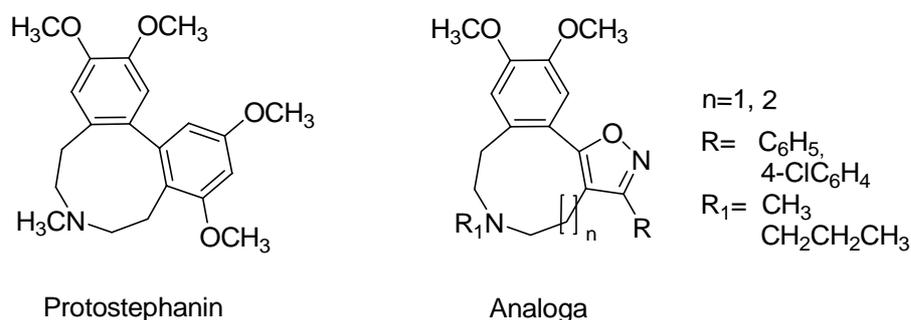


Abbildung 131: Protostephanin und Analoga

Die durch intramolekulare Sonogashira-Kupplung generierten Cyclen könnten durch eine Nitroxid-Cycloaddition zu macrocyclischen Analoga von Protostephanin umgesetzt werden.

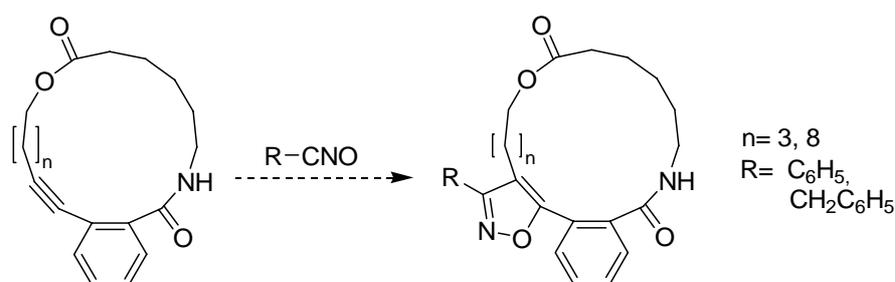


Abbildung 132: Nitroxid-Cycloaddition

6. Experimenteller Teil

6.1. Messgeräte und Hilfsmittel

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Bruker AM 400 : 400 MHz ¹H-NMR, 100.6 MHz ¹³C-NMR

Varian Mercury 400 : 400 MHz ¹H-NMR, 100.6 MHz ¹³C-NMR

Die chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0$ ppm) als internen Standard. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben und die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, dt = Dublett von Triplett, q = Quartett, quint. = Quintett, m = Multipllett, br = breites Signal.

Hochaufgelöste Massenspektroskopie (HRMS)

Die FAB-Massenspektren wurden auf einem Jeol SX 102A Spektrometer gemessen. Als Matrix diente bei den FAB-Messungen 3-Nitrobenzylalkohol (3-NBA). Angegeben sind jeweils die m/z-Werte.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi Schmelzpunktmessgerät 530 bestimmt und sind unkorrigiert.

Chromatographie

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten der Firma Merck verwendet (Kieselgel 60 F₂₅₄). Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlängen 254 nm und zur Anfärbung folgende Reagenzien verwendet:

Reagenz A: 12 g Molybdätosphorsäure in 250 ml Ethanol

Reagenz B: 2.5 g Molybdätosphorsäure, 1 g Cer(IV)-sulfat, 6 ml konz. Schwefelsäure und 94 ml Wasser

Die entsprechenden Laufmittel und R_f-Werte sind bei den jeweiligen Verbindungen vermerkt.

Die säulenchromatographischen Trennungen erfolgten an Flash-Kieselgel mit einer Korngröße von 40-60 µm der Firma Baker mit einem Überdruck von 0.3-0.8 bar.

HPLC-Chromatographie

Die präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie wurde mit einem System der Firma Agilent (1100 Series) durchgeführt. Als Säulen fanden eine CC125/21 Nucleosil 120-5 C4 Säule, bzw. CC125/21 Nucleodur 120-5 C18 Gravity der Firma Macherey&Nagel bei Flussraten von 27 ml/min Verwendung. Die analytische HPLC wurde mit einem HP 1100 – Modell der Firma Hewlett-Packard mit CC125/4 Nucleosil 120-5 C4 Säule bzw. CC125/4 Nucleodur 120-5 C18 Gravity der Firma Macherey&Nagel mit Flussraten von 1 ml/min durchgeführt. Die Detektion erfolgte jeweils bei den Wellenlängen 210 nm respektive 254 nm. Als Laufmittel wurden Wasser+0.1 Vol.-% TFA (A) und Acetonitril+0.1 Vol.-% TFA (B) verwendet.

Es wurden zwei Standardgradienten benutzt:

Gradient für die C18 Säule (C18): 0.5 min 10 % B, dann innerhalb von 11 min auf 100 % B.

Gradient für die C4 Säule (C4): 1 min 10 % B, dann innerhalb von 11.7 min auf 100 % B.

Gas-Chromatographie

Die GC-MS-Messungen wurden mit einem Gaschromatograph 6890 gekoppelt mit einem Massendetektor 5973 von Hewlett-Packard ausgestattet mit einer Kapillarsäule HP-5TA (0.33 µm, 25m x 0.2 mm ID) durchgeführt.

GC-MS(DB_100): Das Temperaturprogramm hielt 1 min bei 100°C und heizte anschließend über 5 min auf 300°C.

GC-MS(RP70): Das Temperaturprogramm hielt 2 min bei 70°C und heizte anschließend über 6.5 min auf 300°C.

Mikrowellen-Ofen

Die Mikrowellenheizung erfolgte in einem Monomode MLS Ethos 1600 Mikrowellen-Ofen der Firma MLS GmbH, Leutkirch, Deutschland. Die Reaktionen wurden in Quartz-Röhren

durchgeführt, deren Teflon-Schraubverschluss APCU-GL 25 ein Ventil enthält, das bei 15 bar den Druck ablässt.

Alle verwendeten Ausgangschemikalien wurden bei den Firmen Acros Chimica, AdvancedChemtech, Aldrich, Fluka, Novabiochem, Riedel de Haen oder Sigma erworben. Die verwendeten Lösungsmittel wurden bei Bedarf nach gebräuchlichem Laboratoriumsstandard absolutiert oder absolut gekauft.

Dichlormethan	Refluxieren und Destillation über P_2O_5 und dann über CaH_2
Diethylether	Refluxieren und Destillation über Natrium
Methanol	Refluxieren und Destillation über Magnesium
Triethylamin	Refluxieren und Destillation über CaH_2
Tetrahydrofuran	Refluxieren und Destillation über Natrium/Kalium
Toluol	Refluxieren und Destillation über Natrium

6.2. Versuche zu Kapitel 4.1.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese des Festphasen-gebundenen Ligands $Hx(PPh_2)$ (AAV1)

In einem 3x sekuriertem Schlenk werden Aminomethyl-Beads in abs. Toluol gequollen und das Lösungsmittel wird unter Hochvakuum abkondensiert, um den in den Beads gelagerten Sauerstoff zu entfernen. In einem anderen 3x sekurierten Schlenk werden Paraformaldehyd (4 eq in Bezug auf die Beads-Beladung), abs. Methanol (10 ml pro 1 g Paraformaldehyd) und Diphenylphosphin (4 eq in Bezug auf die Beads-Beladung) vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird bei $60^\circ C$ erhitzt, bis dass eine klare Lösung erhalten wird (nach ca. 48 Stunden). Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum mit Hilfe einer Kühlfalle entfernt und der ölige Rückstand wird in abs. Toluol (1.5 ml pro 1 g Paraformaldehyd) gelöst. Zu den in abs. Toluol gequollenen Beads (10 ml pro 1 g Beads) wird diese Lösung zugegeben und 2 Tage bei $105^\circ C$ erhitzt. Dabei scheiden sich Wasser-Tropfen im oberen Teil des Gefäßes. Nach Abkühlen werden die Beads unter Argon-Atmosphäre abfiltriert, 4x mit abs. Toluol, 2x mit abs. Dichlormethan:THF 1:1 Mischung und 3x mit abs. Dichlormethan gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

Harz- Bezeichnung	Hersteller Artikelnummer	Mesh	DVB in%	Beladung des Harzes (NB) in mmol/g	Theoretische Beladung des Harzes (PPh ₂) in mmol/g
H1	Novabiochem 01-64-0010	200-400	1	1.13	0.77
H2	Novabiochem 01-64-0143	100-200	1	0.78	0.59
H3	Novabiochem 01-64-0198	70-90	1	1.17	0.79
H4	Fluka 08557	100-200	3	2.0	1.12
H5	Fluka 17301	70-100	1	1.0	0.72
H6	Advanced Chem Tech	400	1	0.3	0.27
H7	Advanced Chem Tech	ca 120	1	0.33	0.29
H8	Rapp Polymere H 50056002	ca 20	1	0.95	0.68
H9	Argonaut 495638 (Aldrich)	ca 100	„hoch“	1.39	0.90

Berechnung der theoretischen Beladung des Harzes (PPh₂) in mmol/g nach der Reaktion:

$$\frac{\text{Beladung des Harzes (NB)} \times 1 \text{ g}}{1 \text{ g} + \text{Beladung des Harzes (NB)} \times 0.001 \times (M_{(\text{CH}_2\text{PPh}_2)_2} - M_{\text{H}_2})}$$

Im Falle des Harzes **H1**(PPh₂) wurde mittels Elementaranalyse die praktische Beladung ermittelt.

•*Theoretischer Wert* bei der Elementaranalyse %P und %N:

Theoretische Beladung von **H1**(PPh₂) $\times M_p \times 2 = 0.77 \times 31 \times 2 = 47.7 \text{ mg/g} = 4.77\%P$

Theoretische Beladung von **H1**(PPh₂) $\times M_N = 0.77 \times 14 = 1.08\%N$

•*Praktischer Wert* (Elementaranalyse von Mikroanalytisches Laboratorium H. Kolbe, Mülheim/Ruhr) %P = 4.69%

$$\%N = 1.05\%$$

Praktische Beladung = %P / (31 x 2) = **0.76 mmol/g**

Kontrolle: %N / 14 = 0.75 mmol/g

Wie bereits im Kapitel 4 ausgeführt, stimmen die theoretische Beladung und die mittels Elementaranalyse bestimmte praktische Beladung des Harzes **H1**(PPh₂) sehr gut überein, weshalb für die Harze **H2**(PPh₂) bis **H9**(PPh₂) mit den theoretischen Beladungen gearbeitet wird.

Synthese des Festphasen-gebundenen Pd-Katalysators H1(PdCl₂)

In einem 3x sekurierten Schlenk werden 3 g (2.31 mmol) Ligand-Beads **H1**(PPh₂) 3x sekuriert, dann 5 min in 20 ml entgastem Chloroform gequollen. 0.73 g (2.54 mmol, 1.1 Äq) (COD)PdCl₂ werden zu den Beads gegeben. Die sich bildende PdCl₂-Lösung hat eine kräftige gelbe Farbe. Das Gefäß wird 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt, dann 24 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen werden die Beads unter Argon-Atmosphäre abfiltriert, 4x mit entgastem Chloroform (die zwei ersten Waschlösungen sind hell-gelb und die zwei letzten farblos), 1x mit abs. Ethanol (farblose Waschlösung), 3x mit abs. DCM (farblose Waschlösungen) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

Berechnung der theoretischen Beladung des Harzes **H1**(PdCl₂) in mmol/g:

$$\frac{\text{Beladung von H1(PPh}_2\text{)} \times 1 \text{ g}}{1 \text{ g} + \text{Beladung von H1(PPh}_2\text{)} \times 0.001 \times M(\text{PdCl}_2)} = 0.68 \text{ mmol/g}$$

Die praktische Beladung des Harzes **H1**(PdCl₂) wurde mittels Elementaranalyse ermittelt.

•*Theoretischer Wert* bei der Elementaranalyse %Pd :

Theoretische Beladung von **H1**(PdCl₂) x M_{Pd} = 0.68 x 106.4 = 72.4 mg /g = 7.24%Pd

•*Praktischer Wert* (Elementaranalyse von Mikroanalytisches Laboratorium H. Kolbe, Mülheim/Ruhr) %Pd = 5.72%

Praktische Beladung = %Pd / 106.4 = **0.54 mmol/g**

Dies entspricht einer Beladungseffizienz von 79%.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese des Festphasen-gebundenen Pd-Katalysators Hx[Pd(PPh₃)₄] (AAV2)

In einem 3x sekurierten Schlenk werden die Ligand-Beads – modifizierten **H1-H9** - 3x sekuriert, dann 5 min in abs. Toluol gequollen. Pd(PPh₃)₄ (1.1 eq in Bezug auf die Ligand-Beads Beladung) wird zu den Beads zugegeben. Diese Pd(PPh₃)₄-Lösung hat eine kräftige gelbe Farbe. Das Gefäß wird 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt, dann unter Lichtschutz 24 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen werden die Beads unter Argon-Atmosphäre abfiltriert, 2x mit abs. Diethylether (hell-gelbe Waschlösungen), 1x mit abs. Ethanol (hell-gelbe Waschlösung), 5x mit abs. THF (die 3 ersten Waschlösungen sind hell-gelb und die 2 letzten farblos) und 2x mit abs. Diethylether (farblose Waschlösungen) gewaschen und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

Harz-Bezeichnung	Theoretische Beladung des Harzes (PPh ₃) in mmol/g
H1 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.52
H2 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.43
H3 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.53
H4 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.65
H5 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.49
H6 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.23
H7 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.24
H8 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.48
H9 [Pd(PPh ₃) ₄]	0.57

Berechnung der theoretischen Beladung in mmol/g nach der Reaktion:

$$\frac{\text{Beladung von Hx(PPh}_2\text{)} \times 1 \text{ g}}{1 \text{ g} + \text{Beladung von Hx(PPh}_2\text{)} \times 0.001 \times \text{M}[\text{Pd(PPh}_3\text{)}_2]}$$

6.3. Versuche zu Kapitel 4.2.

Allgemeine Vorschrift zur intermolekularen Sonogashira-Reaktion (AAV3)

In einem lichtgeschützten, 3x sekurierten Schlenk-Gefäß werden 0.016 Äq. Pd-Beads 3 x sekuriert, dann in einer entgasten Dioxan:Piperidin 2:1 Mischung gequollen. 1.0 Äq. Aryliodid, 1.4 Äq. Alkin und 0.02 Äq. Kupfer(I)iodid werden zu den Beads zugegeben. Die Reaktionsmischung wird langsam gerührt und auf 60°C erhitzt. Nach komplettem Umsatz des Aryliodids (GC-MS- und DC-Kontrolle) werden die Beads abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen (4x 20 ml). Die vereinigten gelblichen Filtrate werden mit einer ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen (1x 30 ml) und die hell-blaue wässrige Phase wird mit Dichlormethan

rückextrahiert (2x 15 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das jeweilige Produkt wird über Säulenchromatographie gereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur intermolekularen Sonogashira Reaktion mit Mikrowellen-Heizung (AAV4)

In einem mit Ar-gespülten Reagenzglas werden 0.05 Äq. Pd-Beads und 0.05 Äq. Kupfer(I)iodid vorgelegt. Eine entgaste Mischung aus Dioxan:Piperidin 2:1, 1.0 Äq. Aryliodid und 1.4 Äq. Alkin werden zu den Beads zugegeben. Das Reagenzglas wird in ein mit DMF-gefülltes Mikrowellengefäß gestellt. Die Reaktionsmischung wird anschließend im Mikrowellenofen langsam gerührt und auf 90°C bei einer Leistung von 600 W erhitzt. Nach komplettem Umsatz des Aryliodids (GC-MS- und DC-Kontrolle) werden die Beads abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen (4x 20 ml). Die vereinigten gelblichen Filtrate werden mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen (1x 30 ml) und die hell-blaue wässrige Phase wird mit Dichlormethan rückextrahiert (2x 15 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Das jeweilige Produkt wird über Säulenchromatographie gereinigt.

1,2-Diphenylethin (48)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 44.2 mg (0.024 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 306.3 mg (1.5 mmol) Iodbenzol (**46**), 214.8 mg (2.1 mmol) Phenylacetylen (**47**), 5.8 mg (0.03 mmol) Kupfer(I)iodid und 15 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 2 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 265.2 mg (1.49 mmol, 99 %) farblose Kristalle

Die Herstellung erfolgt nach **AAV4** mit 48.1 mg (0.025 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 102.1 mg (0.5 mmol) Iodbenzol (**46**), 71.6 mg (0.7 mmol) Phenylacetylen (**47**), 4.8 mg (0.025 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 7 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 73.7 mg (0.41 mmol, 83 %) farblose Kristalle

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63-7.60 (m, 4H, arom. H), 7.41-7.39 (m, 6H, arom. H)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹³

1-Methoxy-4-(phenylethynyl)-benzol (53d)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 117.0 mg (0.5 mmol) Iodanisol (**51b**), 71.5 mg (0.7 mmol) Phenylacetylen (**47**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 2 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 96.0 mg (0.46 mmol, 92 %) beige Kristalle

Die Herstellung erfolgt nach **AAV4** mit 48.1 mg (0.025 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 117.0 mg (0.5 mmol) Iodanisol (**51b**), 71.5 mg (0.7 mmol) Phenylacetylen (**47**), 4.8 mg (0.025 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 7 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 104.3 mg (0.5 mmol, quant.) beige Kristalle

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52-7.55 (m, 4H, arom. H), 7.36-7.34 (m, 3 H, arom. H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, arom. H), 3.83 (s, 3H, -OMe)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁴

1-(4-(2-Phenylethynyl)phenyl)ethanon (53g)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 123.0 mg (0.5 mmol) Iodacetophenon (**51c**), 71.5 mg (0.7 mmol) Phenylacetylen (**47**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 2 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 118.3 mg (0.5 mmol, quant.) beige Kristalle

Die Herstellung erfolgt nach **AAV4** mit 48.1 mg (0.025 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 123.0 mg (0.5 mmol) Iodacetophenon (**51c**), 71.5 mg (0.7 mmol) Phenylacetylen (**47**), 4.8 mg (0.025 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 7 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 106.8 mg (0.49 mmol, 97%) beige Kristalle

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.91-7.90 (m, 2H, arom. H), 7.60-7.57 (m, 2H, arom. H), 7.55-7.53 (m, 2 H, arom. H), 7.36-7.34 (m, 3H, arom. H), 2.57 (s, 3H, -COMe)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁵

4-(Phenylethynyl)benzoesäuremethylester (53j)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 131.0 mg (0.5 mmol) 4-Iodbenzoesäuremethylester (**51d**), 71.5 mg (0.7 mmol) Phenylacetylen (**47**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 2 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 115.4 mg (0.49 mmol, 98%) beige Kristalle

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, arom. H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, arom. H), 7.56-7.54 (m, 2 H, arom. H), 7.36-7.35 (m, 3H, arom. H), 3.92 (s, 3H, -COOMe)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.2 (C=O), 131.5 (arom. C), 131.3 (arom. C), 129.3 (arom. C), 128.5 (arom. C), 128.2 (arom. C), 122.5 (arom. C), 123.1 (arom. C), 92.3 (CC), 88.15 (CC), 52.1 (-OCH₃)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁶

2-(Phenylethynyl)benzoesäuremethylester (53m)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 131.0 mg (0.5 mmol) 2-Iodbenzoesäuremethylester (**51e**), 71.5 mg (0.7 mmol) Phenylacetylen (**47**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 2 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 114.2 mg (0.48 mmol, 97%) braunes Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, arom. H), 7.65-7.58 (m, 3H, arom. H), 7.47 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, arom. H), 7.38-7.35 (m, 4H, arom. H), 3.97 (s, 3H, -COOMe)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (C=O), 133.7 (arom. C), 131.6 (arom. C), 131.5 (arom. C), 128.3 (arom. C), 128.1 (arom. C), 127.6 (arom. C), 123.5 (arom. C), 123.1 (arom. C), 94.2 (CC), 88.1 (CC), 52.1 (-OCH₃)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁷

Hex-1-ynyl-benzol (53b)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 102.1 mg (0.5 mmol) Iodbenzol (**46**), 57.5 mg (0.7 mmol) 1-Hexin (**52b**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 21 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : mittels ¹H-NMR bestimmt: 194.7 mg mit Dioxan und 1-Hexin (0.43 mmol, 86%) braune Flüssigkeit

Dioxan-Peak bei 3.58 ppm mit einer Integration von 26H.

Dioxan hat 8 Protonen → 1 Dioxan-Proton entspricht 3.25H

$$3.25n_{\text{produkt}} = n_{\text{dioxan}}$$

1-Hexin-Peak (Endketten-Methyl) bei 0.82 ppm mit einer Integration von 0.21H

1-Hexin hat 3 Protonen, die bei 0.82 ppm einen Peak zeigen → 1 1-Hexin-Proton entspricht 0.07H

$$0.07n_{\text{produkt}} = n_{\text{hexin}}$$

Massen-Gleichung:

$$0.1947 = m_{\text{produkt}} + m_{\text{hexin}} + m_{\text{dioxan}}$$

$$0.1947 = n_{\text{produkt}} \times 158.11 + 0.07n_{\text{produkt}} \times 82.15 + 3.25 n_{\text{produkt}} \times 88.11$$

$$0.1947 = 450.16 n_{\text{produkt}}$$

$$n_{\text{produkt}} = 0.43 \text{ mmol}$$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.40 (m, 2H, arom. H), 7.28-7.26 (m, 2H, arom. H), 2.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-CC), 1.63-1.58 (m, 2H, -CH₂-), 1.53-1.48 (m, 2H, -CH₂-), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁸

1-(Hex-1-ynyl)-4-methoxybenzol (53e)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 117.0 mg (0.5 mmol) Iodanisol (**51b**), 57.5 mg (0.7 mmol) 1-Hexin (**52b**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 21 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 96.1 mg (0.5 mmol, quant.) braunes Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, arom. H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, arom. H), 3.79 (s, 3H, -OMe), 2.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-CC), 1.61-1.57 (m, 2H, -CH₂-), 1.52-1.48 (m, 2H, -CH₂-), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 158.7 (C_{ar}-O), 132.6 (arom. C), 116.1 (C_{ar}-CC), 113.6 (arom. C), 88.6 (CC), 80.2 (CC), 55.2 (-OCH₃), 31.0 (alk. C), 22.1 (alk. C), 19.2 (alk. C), 13.7 (-CH₃)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁸

1-(4-(Hex-1-ynyl)phenyl)ethanon (53h)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 123.0 mg (0.5 mmol) Iodacetophenon (**51c**), 57.5 mg (0.7 mmol) 1-Hexin (**52b**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 3 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 107.8 mg (0.5 mmol, quant.) braunes Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, arom. H), 7.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, arom. H), 2.53 (s, 3H, -OMe), 2.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, -CH₂-CC), 1.58-1.55 (m, 2H, -CH₂-), 1.47-1.42 (m, 2H, -CH₂-), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 196.8 (C=O), 135.4 (C_{ar}-CO), 131.3 (arom. C), 128.9 (C_{ar}-CC), 127.9 (arom. C), 94.2 (CC), 80.0 (CC), 30.6 (alk. C), 26.5 (CO-C_{CH}3), 22.0 (alk. C), 19.2 (alk. C), 13.6 (-CH₃)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁹⁹

4-(Hex-1-ynyl)benzoesäuremethylester (53k)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 131.0 mg (0.5 mmol) 4-Iodbenzoesäuremethylester (**51d**), 57.5 mg (0.7 mmol) 1-Hexin (**52b**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 8 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 129.4 mg (0.5 mmol, quant.) braunes Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 3.87 (s, 3H, -OMe), 2.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, -CH₂-CC), 1.58-1.55 (m, 2H, -CH₂-), 1.47-1.42 (m, 2H, -CH₂-), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₃)

2-Methyl-4-phenylbut-3-in-2-ol (53c)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 102.1 mg (0.5 mmol) Iodbenzol (**46**), 58.9 mg (0.7 mmol) 2-Methyl-3-butin-2-ol (**52c**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 2 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 71.2 mg (0.44 mmol, 89%) orange-farbenes Öl

Die Herstellung erfolgt nach **AAV4** mit 48.1 mg (0.025 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 102.1 mg (0.5 mmol) Iodbenzol (**46**), 58.9 mg (0.7 mmol) 2-Methyl-3-butin-2-ol (**52c**), 4.8 mg (0.025 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 7 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 66.4 mg (0.41 mmol, 83%) oranges Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.29 (m, 2H, arom. H), 7.17-7.16 (m, 3H, arom. H), 1.51 (s, 6H, -CH₃)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁰

4-(4-Methoxyphenyl)-2-methylbut-3-in-2-ol (53f)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 117.0 mg (0.5 mmol) Iodanisol (**51b**), 58.9 mg (0.7 mmol) 2-Methyl-3-butin-2-ol (**52c**), 1.9

mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 2 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 86.6 mg (0.46 mmol, 91%) beige Kristalle

Die Herstellung erfolgt nach **AAV4** mit 48.1 mg (0.025 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 117.0 mg (0.5 mmol) Iodanisol (**51b**), 58.9 mg (0.7 mmol) 2-Methyl-3-butin-2-ol (**52c**), 4.8 mg (0.025 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 7 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 87.6 mg (0.46 mmol, 92%) beige Kristalle

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, arom. H), 6.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, arom. H), 3.78 (s, 3H, -OMe), 1.60 (s, 6H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.2 (C_{ar}-O), 132.8 (arom. C), 114.7 (C_{ar}-CC), 113.7 (arom. C), 92.4 (CC), 81.9 (CC), 65.5 (quat. C), 55.2 (-OMe), 31.6 (-CH₃)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁰

1-(4-(3-Hydroxy-3-methylbut-1-ynyl)phenyl)ethanon (53i)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 123.0 mg (0.5 mmol) Iodacetophenon (**51c**), 58.9 mg (0.7 mmol) 2-Methyl-3-butin-2-ol (**52c**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 2 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 94.8 mg (0.47 mmol, 94%) gelbes Öl

Die Herstellung erfolgt nach **AAV4** mit 48.1 mg (0.025 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 123.0 mg (0.5 mmol) Iodacetophenon (**51c**), 58.9 mg (0.7 mmol) 2-Methyl-3-butin-2-ol (**52c**), 4.8 mg (0.025 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 7 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 101.1 mg (0.50 mmol, quant.) gelbes Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.86-7.88 (m, 2H, arom. H), 7.43-7.46 (m, 2H, arom. H), 2.12 (s, 3H, -OMe), 1.60 (s, 6H, -CH₃)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰¹

4-(3-Hydroxy-3-methylbut-1-ynyl)benzoesäuremethylester

Die Herstellung erfolgt nach **AAV3** mit 14.7 mg (0.008 mmol Pd) Pd-Beads **H1**(PdCl₂), 131.0 mg (0.5 mmol) 4-Iodbenzoesäuremethylester (**51d**), 58.9 mg (0.7 mmol) 2-Methyl-3-butin-2-ol (**52c**), 1.9 mg (0.01 mmol) Kupfer(I)iodid und 5 ml Dioxan:Piperidin-Lösung (2:1). Die Reaktion zeigt nach 2 Stunden vollständigen Umsatz.

Ausbeute : 101.0 mg (0.46 mmol, 93%) beige Kristalle

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, arom. H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, arom. H), 3.87 (s, 3H, -OMe), 1.60 (s, 6H, -CH₃)

6.4. Versuche zu Kapitel 4.3.

Allgemeine Vorschrift zur Fischer-Veresterung (AAV5)

Die Carbonsäure wird in Methanol gelöst und mit konz. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Danach werden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer abgedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Ethylacetat aufgenommen, 3x mit 70 ml 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend 1x mit 70 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Mono-Silylierung eines Diols (AAV6)

Zu einer Suspension von 1 Äq Natriumhydrid in abs. THF wird 1 Äq Diol zugegeben und 2 Stunden bei RT gerührt. Nach der Zugabe von 1 Äq *tert*-Butyldimethylsilylchlorid wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann in einen Scheidetrichter mit Diethylether (100 ml) gegossen, mit 10% Natriumhydrogencarbonatlösung (30 ml) und ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Mono-Silylierung eines Glykols (AAV7)

6 Äq Glykol werden in absolutem Dichlormethan gelöst und unter Argonatmosphäre mit 1 Äq abs. Triethylamin und 0.5 Äq. DMAP versetzt. Nach Zugabe von 1 Äq *tert*-Butyldimethylsilylchlorid wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 100 ml Diethylether gegossen, mit je 30 ml 10%iger-Natriumhydrogencarbonatlösung und

gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Swern-Oxidation (AAV8)

In einem ausgeheizten Kolben werden unter Argon 1.5 Äq Oxalylchlorid in abs. Dichlormethan vorgelegt und bei -78°C langsam mit 3 Äq Dimethylsulfoxid versetzt. Dabei kommt es zu einer Gasentwicklung. Nach 10 min Reaktionszeit werden 1 Äq des in abs. Dichlormethan gelösten Alkohols langsam zugetropft und 1.5 h gerührt. Anschließend werden 5 Äq abs. Triethylamin dem Reaktionsgemisch zugefügt. Unter Rühren lässt man die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen und gießt sie in 200 ml Diethylether. Es wird dreimal mit je 70 ml 5%iger HCl und je zweimal mit je 70 ml 10%iger NaHCO_3 -Lösung und dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung direkt weiterverarbeitet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bildung eines Vinylepoxids (AAV9)

1.5 Äq Allylbromid werden in einem Schlenk-Gefäß in Methanol und H_2O gelöst. Man gibt 3.0 Äq Tetrahydrothiophen hinzu und läßt 60 Minuten bei Raumtemperatur reagieren. Unter Vakuum werden die flüchtigen Bestandteile mit Hilfe einer Kühlfalle abgefangen, der gelartige Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. In einem 250-ml-Kolben wird zu einer Lösung von 1 Äq Aldehyd in Dichlormethan eine Spatelspitze Benzyltrimethylammoniumchlorid hinzugegeben und auf -20°C in einem MeOH/Eis-Bad gekühlt. Die Sulfoniumlösung wird zum Aldehyd gegeben, sofort gefolgt von vorgekühlter 10 M Natronlauge, die in einer Portion schnell zugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird im auftauenden Kühlbad über Nacht bei kräftigen Rühren auf RT aufgewärmt.

Die Reaktionsmischung wird in 100 ml Diethylether gegossen. Sie wird mit dest. Wasser (70 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird 4x mit Diethylether (30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zum Entschützen der TBDMS-Gruppe (AAV10)

Zu einer Lösung von 1 Äq TBDMS-geschütztem Alkohol in Methanol werden 11.5 Äq Ammoniumfluorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit dest. Wasser (100 ml) aufgenommen und mit Ethylacetat (4x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Veresterung (AAV 11)

Zu einer Lösung aus 1.1 Äq Säure, 0.5 Äq DMAP und 1.0 Äq Alkohol in CH_2Cl_2 wird bei 0°C 1.1 Äq DIC oder EDC zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und nacheinander mit Wasser (3x 10 ml), NaHCO_3 -Lösung (3x 10 ml) und NaCl-Lösung (3x 10 ml) gewaschen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Tsuji-Trost-Cyclisierung (AAV12)

In einem 3x sekurierten 5ml-Kolben werden 0.1 eq Pd-Katalysator-Beads vorgelegt und 3x sekuriert. Nach der Zugabe von THF wird das Reaktionsgemisch unter Argon-Atmosphäre auf 75°C erhitzt. Nach 30 min werden 1 eq Substrat zugegeben. Es wird 15 Stunden weiter erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden die Beads abfiltriert, mit Dichlormethan (1x 45 ml, 10 min), mit Dichlormethan:Methanol 1:1 (2x 20 ml, 2x 10min) und mit Dichlormethan (1x 20 ml, 10 min) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mit präp. HPLC (EGC18) gereinigt.

6-Bromhexansäure-methylester (57)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV5** mit 5.00 g (25.63 mmol) 6-Bromhexansäure (**56**), 40 ml Methanol und 1 ml konz. Schwefelsäure. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Säule $\varnothing=5$ cm, Länge: 20 cm, Cyclohexan:Ethylacetat 10:1).

$R_f = 0.33$

Ausbeute : 3.61 g (17.3 mmol, 66 %) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.59$ (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.35 (t, $J = 6.8$ Hz, $\text{Br-CH}_2\text{-R}$), 2.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{R-CH}_2\text{-COOMe}$), 1.81 (quin, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}$), 1.60 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOMe}$), 1.42 (quin, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.8$ (C=O), 51.8 ($-\text{OCH}_3$), 34.1 ($\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOMe}$), 33.7 ($\text{Br-CH}_2\text{-R}$), 32.7 ($\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOMe}$), 28.0 ($\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}$), 24.4 ($\text{R-CH}_2\text{-COOMe}$)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰²

7,7-Bis-(phenylsulfonyl)-heptansäure-methylester (58)

Drei Schlenkgefäße werden ausgeheizt und 3x sekuriert. 3.61 g (17.3 mmol, 1.0 Äq.) 6-Bromhexansäuremethylester (**57**) werden in einem Schlenk-Gefäß vorgelegt und in 10 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid gelöst. In einem weiteren Schlenkgefäß werden 5.13 g $(\text{PhSO}_2)_2\text{CH}_2$ (17.3 mmol, 1.0 Äq.) in 20 ml abs. *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Im dritten Schlenkgefäß wird eine Suspension von 414 mg NaH (17.3 mmol, 1.0 Äq.) in 10 ml abs. Dimethylformamid bereitet. Die NaH-Suspension wird eisgekühlt und Bis-(phenylsulfonyl)-methan-lösung langsam zur NaH-Suspension getropft. Dabei kommt es zur Gasentwicklung. Nach 90 Minuten wird die entstandene gelbe Reaktionsmischung zur Lösung von 6-Bromhexansäure getropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei 60°C gerührt. Der Ansatz wird mit 250 ml Ethylacetat und 70 ml 5%iger Salzsäure versetzt. Die organische Phase wird mit 70 ml dest. Wasser und mit 70 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Säule $\varnothing = 5$ cm, Länge: 23 cm, Cyclohexan:Ethylacetat 3:2).

$R_f = 0.51$

Ausbeute : 6.33 g (14.9 mmol, 92 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.96\text{-}7.93$ (m, 4H, arom. H), 7.71-7.67 (m, 2H, arom. H), 7.60-7.54 (m, 4H, arom. H), 4.38 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, $\text{R-CH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), 3.6 (s, $-\text{OCH}_3$), 2.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{R-CH}_2\text{-COOMe}$), 2.17-2.12 (m, 2H, $(\text{PhSO}_2)_2\text{CH-CH}_2\text{-R}$), 1.62-1.51 (m, 4H, alk. H), 1.30-1.23 (m, 2H, alk. H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : $\delta = 173.9$ (C=O) 138.0 (arom C), 134.7 (arom C), 129.8 (arom C), 129.6 (arom C), 129.3 (arom C), 129.1 (arom C), 83.9 ($\text{PhSO}_2\text{-CHR-SO}_2\text{Ph}$), 51.9 ($-\text{OCH}_3$)

OCH₃), 28.8 ((PhSO₂)₂CH-CH₂-CH₂-CH₂-R), 28.1 ((PhSO₂)₂CH-CH₂-CH₂-CH₂-R), 27.3 ((PhSO₂)₂CH-CH₂-R), 25.9 ((PhSO₂)₂-CH-CH₂-R), 24.6 (R-CH₂-COOMe)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₀H₂₅O₆S₂ [M+H]⁺: ber.: 425.1093
gef.: 425.1096

7,7-Bis-(phenylsulfonyl)-heptansäure (59)

6.33 g (14.9 mmol, 1.0 Äq.) 7,7-Bis-(phenylsulfonyl)-heptansäure-methylester (**58**) werden in 20 ml Methanol gelöst. Dazu wurden 20 ml Tetrahydrofuran, 7 ml Wasser und 1.87 g (44.56 mmol, 3.0 Äq.) LiOH·H₂O zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei 40°C erhitzt. Die Lösungsmittel werden dann am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 100 ml Ethylacetat und 40 ml dest. Wasser aufgenommen und extrahiert. Nach Phasentrennung wird die organische Phase verworfen und die wässrige Phase wird auf pH 1 angesäuert. Es wird mit 3x 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Säule Ø= 5 cm, Länge: 23 cm, Ethylacetat:Methanol 40:1).

R_f = 0.58

Ausbeute: 6.65 g (12.86 mmol, 86 %) farblose Kristalle

Schmp: 81.0°C

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.93-7.90 (m, 4H, arom. H), 7.76-7.71 (m, 2H, arom. H), 7.62-7.58 (m, 4H, arom. H), 5.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H, CH-(SO₂Ph)₂), 4.86 (br s, COOH), 2.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂-COOMe), 2.16-2.11 (m, 2H, (PhSO₂)₂CH-CH₂), 1.54-1.44 (m, 4H, alk. H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H, alk. H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C=O) 138.0 (arom C), 134.7 (arom C), 129.8 (arom C), 129.3 (arom C), 83.9 (PhSO₂-CHR-SO₂Ph), 28.8 ((PhSO₂)₂CH-CH₂-CH₂-R), 28.1 ((PhSO₂)₂CH-CH₂-CH₂-CH₂-R), 25.9 ((PhSO₂)₂-CH-CH₂-R), 24.5 (R-CH₂-COOMe)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₁₉H₂₃O₆S₂ [M+H]⁺: ber.: 411.0936
gef.: 411.0920

6-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-hexan-1-ol (69)

Die Herstellung erfolgt nach **AVV6** mit 4.46 g (186 mmol) Natriumhydrid in 140 ml abs. THF, 22.0 g (186 mmol) 1,6-Hexandiol (**60**) und 28.0 g (186 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Säule Ø= 7 cm, Länge: 23 cm, Pentan:Ethylacetat 7:1).

$R_f = 0.39$

Ausbeute: 16.3 g (70.2 mmol, 38 %) farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.68\text{-}3.60$ (br m, 4 H, CH_2OSi und CH_2OH), 1.63 (br s, 1H, -OH), 1.60-1.53 (br m, 4 H, alk. CH_2), 1.39-1.35 (br m, 4 H, alk. CH_2), 0.90 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.06 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 63.18$ (CH_2OSi), 62.93 (CH_2OH), 32.86 (alk. CH_2), 26.07 (alk. CH_2), 25.71 (alk. CH_2), 25.64 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.49 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.09 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰³

10-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-decan-1-ol (158)

Die Herstellung erfolgt nach **AVV6** mit 0.64 g (27.0 mmol) Natriumhydrid in 40 ml abs. THF, 4.7 g (27.0 mmol) 1,10-Decandiol und 4.10 g (27.0 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Säule Ø= 5 cm, Länge: 20 cm, Pentan:Ethylacetat 7:1).

$R_f = 0.51$

Ausbeute: 2.09 g (7.3 mmol, 27 %) farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.65\text{-}3.57$ (br m, 4 H, CH_2OSi und CH_2OH), 1.63 (br s, 1H, -OH), 1.60-1.45 (br m, 4H, alk. CH_2), 1.39-1.20 (br m, 12H, alk. CH_2), 0.89 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.05 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 63.34$ (CH_2OSi), 60.41 (CH_2OH), 32.95 (alk. CH_2), 29.64 (alk. CH_2), 29.51 (alk. CH_2), 26.08 (alk. CH_2), 25.89 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.49 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.08 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-hexanal (70)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV8** mit 2.8 ml (26.1 mmol) Oxalylchlorid in 60 ml Dichlormethan, 3.7 ml (52.2 mmol) Dimethylsulfoxid, dem zu oxidierenden Alkohol **69** in 20 ml Dichlormethan gelöst und 12.1 ml (87.0 mmol) abs. Triethylamin.

Ausbeute : 4.04 g (17.4 mmol, 99 %) orangefarbenes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.73 (s, 1H, CHO), 3.58 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH₂OSi), 2.41 (td, *J* = 7.4 Hz, 1.8 Hz, 2H, CH₂CHO), 1.62 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H, alk. CH₂), 1.54-1.49 (m, 2H, alk. CH₂), 1.41-1.35 (m, 2H, alk. CH₂), 0.88 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.03 (s, 6H, (CH₃)₂Si).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₁₂H₂₅O₂Si [M-H]⁺: ber.: 229.1624

gef.: 229.1609

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁴

10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-decanal (159)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV8** mit 1.2 ml (10.9 mmol) Oxalylchlorid in 30 ml Dichlormethan, 1.5 ml (21.8 mmol) Dimethylsulfoxid, 2.09 g (7.26 mmol) 10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-decan-1-ol (**158**) in 20 ml Dichlormethan gelöst und 5.1 ml (36.3 mmol) abs. Triethylamin.

Ausbeute : 2.13 g (7.26 mmol, 99 %) orangefarbenes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.73 (s, 1H, CHO), 3.58 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH₂OSi), 2.41 (td, *J* = 7.4 Hz, 1.8 Hz, 2H, CH₂CHO), 1.60-1.45 (br m, 4H, alk. CH₂), 1.39-1.20 (br m, 12H, alk. CH₂), 0.88 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.05 (s, 6H, (CH₃)₂Si).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁵

tert-Butyl-dimethyl-[5-(3-vinyl-oxiranyl)-pentyloxy]-silan (71)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV9** mit 2.3 ml (26.3 mmol) in 7.8 ml Methanol und 0.85 ml H₂O gelöstem Allylbromid, 4.7 ml (52.6 mmol) Tetrahydrothiophen. Der gelartige Rückstand wird in 13.5 ml Dichlormethan aufgenommen und zu einer Lösung von 4.04 g (17.4 mmol) 6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-hexanal (**70**) in 20 ml Dichlormethan hinzugegeben, sofort gefolgt von 33.5 ml vorgekühlter 10 M Natronlauge.

Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Säule Ø= 5 cm, Länge: 20 cm, Cyclohexan:Ethylacetat 20:1).

$R_f = 0.32$

Ausbeute : 3.38 g (12.7 mmol, 73%) gelbliches Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.70\text{-}5.52$ (m, 1H, R- $\text{CH}=\text{CH}_2$, 2 Diastereomere), 5.48-5.40 (m, 1H, R- $\text{CH}=\text{CH}_2$ cis, 2 Diastereomere), 5.35-5.22 (m, 1H, R- $\text{CH}=\text{CH}_2$ trans, 2 Diastereomere), 3.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, R- $\text{CH}_2\text{-COOR}'$), 3.08 (dd, $J = 2.1$ Hz, 7.4 Hz, 1H, (R- CH_2) $\text{CH}(\text{O}_{\text{epoxid}})\text{CH-CH}=\text{CH}_2$), 2.81 (dt, $J = 2.1$ Hz, 5.6 Hz, 1H, CHO_{epox}), 1.60-1.36 (m, 8H, alk. H), 0.88 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.04 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$)

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M-H}]^+$: ber.: 269.1936

gef.: 269.1920

tert-Butyl-dimethyl-[9-(3-vinyl-oxiranyl)-nonyloxy]-silan (160)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV9** mit 0.94 ml (10.9 mmol) in 3.2 ml Methanol und 0.35 ml H_2O gelöstem Allylbromid und 1.9 ml (21.8 mmol) Tetrahydrothiophen. Der gelartige Rückstand wird in 7.9 ml Dichlormethan aufgenommen und zu einer Lösung von 2.13 g (7.3 mmol) 10-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-decanal (**159**) in 6 ml Dichlormethan hinzugegeben, sofort gefolgt von 13.9 ml vorgekühlter 10 M Natronlauge.

Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Säule Ø= 4 cm, Länge: 20 cm, Cyclohexan:Ethylacetat 50:1).

$R_f = 0.28$

Ausbeute : 1.58 g (4.8 mmol, 67%) gelbliches Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.76\text{-}5.33$ (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.38-5.456 (ddd, $J = 1.6$ Hz, 8.7 Hz, 17.2 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30 (dd, $J = 0.73$ Hz, 10.2 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, R- $\text{CH}_2\text{-COOR}'$), 3.09 (dd, $J = 2.1$ Hz, 7.3 Hz, 1H, (R- CH_2) $\text{CH}(\text{O}_{\text{epoxid}})\text{CH-CH}=\text{CH}_2$), 2.82 (td, $J = 5.6$ Hz, 2.2 Hz, 1H, CHO_{epox}), 1.60-1.55 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Epoxid}$), 1.52-1.38 (m, 4H, alk.H), 1.30-1.25 (m, 10H, alk.H), 0.90 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.05 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.8$ ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 118.7 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 63.34 ($-\text{CH}_2\text{OSi-}$), 60.52 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 58.78 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 32.97 (alk. C), 32.08 (alk. C), 29.53 (alk. C), 27.86 (alk. C), 26.10 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), 18.52 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -5.05 ($\text{CH}_3\text{-Si}$).

5-(3-Vinyl-oxiranyl)-pentan-1-ol (72)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV10** mit 1.94 g (7.3 mmol) *tert*-Butyl-dimethyl-[5-(3-vinyl-oxiranyl)-pentyloxy]-silan (**71**) in 150 ml Methanol und 3.1 g (83.5 mmol) Ammoniumfluorid. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Säule $\varnothing = 5$ cm, Länge: 20 cm, Cyclohexan:Ethylacetat 1:1).

$R_f = 0.32$

Ausbeute : 0.72 g (4.6 mmol, 63%) gelbliches Öl

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.56\text{-}5.18$ (m, 3H, olefin. H), 3.57 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 3.05 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2.2 Hz, 1H, CHO_{epox}), 2.78 (td, $J = 5.5$ Hz, 2.0 Hz, 1H, CHO_{epox}), $1.58\text{-}1.34$ (m, 8H, alk. H).

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$:
ber.: 179.1048
gef.: 179.1034

9-(3-Vinyl-oxiranyl)-nonan-1-ol (161)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV10** mit 1.57 g (4.8 mmol) *tert*-Butyl-dimethyl-[6-(3-vinyl-oxiranyl)-nonyloxy]-silan (**160**) in 185 ml Methanol und 3.2 g (85.4 mmol) Ammoniumfluorid. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

$R_f = 0.54$ in Cyclohexan:Ethylacetat 1:1

Ausbeute : 0.98 g (4.6 mmol, 96%) gelbliches Öl

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.56\text{-}5.18$ (m, 3H, olefin. H), 3.57 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 3.05 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2.2 Hz, 1H, CHO_{epox}), 2.78 (td, $J = 5.5$ Hz, 2.0 Hz, 1H, CHO_{epox}), $1.58\text{-}1.34$ (m, 8H, alk. H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.7$ ($-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 118.7 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 63.01 ($-\text{CH}_2\text{OSi-}$), 60.520 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 58.77 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 32.84 (alk. C), 32.03 (alk. C), 29.50 (alk. C), 27.81 (alk. C), 26.34 (alk.C), 25.81 (alk.C).

Tri(ethylenglycol)-mono-tert-butyldimethylsilyl ether (73)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV7** mit 19.0 ml (142.3 mmol) Triethylenglycol, 3.81 g (25.3 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, 0.65 g (6.4 mmol) DMAP und 3.5 ml (25.0 mmol) abs. Triethylamin in 50 ml absolutem Dichlormethan. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Säule $\varnothing = 5$ cm, Länge: 20 cm, Laufmittel: Ethylacetat).

$R_f = 0.64$

Ausbeute: 4.81 g (18.2 mmol, 64%) gelbliches Öl

GC-MS(DB_100): $t_R = 3.86$ min $[M]^+ = 265$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.76$ (t, $J = 5.38$ Hz, 2H, Si-O-CH₂-CH₂-O), 3.72–3.70 (m, 2H, O-CH₂), 3.66 (s, 4H, O-CH₂), 3.61–3.59 (m, 2H, O-CH₂), 3.56 (t, 2H, $J = 5.38$ Hz, Si-O-CH₂-CH₂), 0.88 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 72.7$ (HO-CH₂-), 72.4 (CH₂-O), 70.8 (CH₂-O), 70.5 (CH₂-O), 62.7 (CH₂-O), 61.8 (CH₂-O), 26.0 ((CH₃)₃C), 18.5 (C(CH₃)₃), -5.13 (CH₃-Si).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁶

Tetra(ethylenglycol)-mono-tert-butyldimethylsilylether (74)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV7** mit 24.3 g (125.0 mmol) Tetraethylenglycol, 3.77 g (25.0 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, 0.61 g (5.0 mmol) DMAP und 3.5 ml (25.0 mmol) abs. Triethylamin in 50 ml abs. Dichlormethan. Das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Säule $\varnothing = 5$ cm, Länge: 20 cm, Ethylacetat).

$R_f = 0.60$

Ausbeute: 5.01 g (16.3 mmol, 65%) farbloses Öl

GC-MS(DB_100): $t_R = 4.67$ min $[M]^+ = 309$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.53$ -3.77 (m, 16H, alk. H), 0.88 (s, 9H, Si-C-(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 73.6, 71.4, 71.3, 64.0, 62.7$ ($\text{CH}_2\text{-O}$), 61.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 26.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 18.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.13 ($\text{CH}_3\text{-Si}$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁷

2-(2-tert-Butyldimethylsilyloxy-ethoxy)-ethoxy-acetaldehyd (162)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV8** mit 2.9 ml (27.3 mmol) Oxalylchlorid in 60 ml Dichlormethan, 3.9 ml (54.6 mmol) Dimethylsulfoxid, 4.81 g (18.2 mmol) des in 20 ml Dichlormethan gelösten Alkohols **73** und 12.7 ml (91.0 mmol) abs. Triethylamin.

Ausbeute: 4.1 g (15.6 mmol, 86%) orange-rotes Öl

GC-MS(DB_100): $t_{\text{R}} = 3.69$ min $[\text{M}]^+ = 263$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 9.68$ (s, 1H, $-\text{CHO}$), 4.12 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$), 3.73 (t, $J = 5.28$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), $3.71\text{--}3.67$ (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.52 (t, $J = 5.18$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 0.85 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.03 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.5$ ($-\text{CHO}$), 72.7 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 71.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 62.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.19 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

2-[2-(2-tert-Butyldimethylsilyloxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy-acetaldehyd (163)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV8** mit 2.6 ml (24.0 mmol) Oxalylchlorid in 40 ml Dichlormethan, 3.4 ml (48.0 mmol) Dimethylsulfoxid, 5.01 g (16.3 mmol) des in 20 ml Dichlormethan gelösten Alkohols **74** und 11.2 ml (80.0 mmol) abs. Triethylamin.

Ausbeute: 4.45 g (14.8 mmol, 91%) gelbliches Öl

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 9.72$ (s, 1H, $-\text{CHO}$), 4.14 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$), $3.76\text{--}3.53$ (m, 13H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 0.90 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.7$ ($-\text{CHO}$), 72.7 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 71.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.8 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 62.6 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.19 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

tert-Butyl-dimethyl-{2-[2-(3-vinyl-oxiranylmethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-silan (164)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV9** mit 1.98 ml (22.7 mmol) in 7.8 ml Methanol und 0.85 ml Wasser gelöstem Allylbromid und 4.0 ml Tetrahydrothiophen. Der gelartige Rückstand wird

in 13.5 ml Dichlormethan aufgenommen und zu einer Lösung von 3.99 g (15.1 mmol) des Aldehyds **162** in 20 ml Dichlormethan zugegeben sofort gefolgt von 33.5 ml 10M Natronlauge. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Säule Ø= 2 cm, Länge: 18 cm, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1) gereinigt.

$R_f = 0.44$

Ausbeute: 2.45 g (8.1 mmol, 53%) gelb-oranges Öl

GC-MS(DB_100): $t_R = 4.42$ min $[M]^+ = 303$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.57$ (m, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 5.42 (dd, $J = 17.2$ Hz, 2.0 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 5.23 (dd, $J = 9.8$ Hz, 0.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 3.72 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.60 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.48 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.21 (dd, $J = 7.0$ Hz, 2.2 Hz, 1H, $-\underline{\text{CHO}}_{\text{epox}}\text{-CH}$), 3.01 (ddt, $J = 3.0$ Hz, 3.4 Hz, 2.3 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CHO-CHO}$), 0.83 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.00 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.6$ ($\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H-}$), 119.5 ($\text{CH}_2=$), 72.51 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.67 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.53 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 62.57 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 58.52 (CH-O), 55.89 (CH-O), 25.86 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 18.34 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -5.26 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

tert-Butyl-dimethyl-(2-{2-[2-(3-vinyl-oxiranylmethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-silan (165)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV9** mit 1.88 ml (21.8 mmol) in 9.0 ml Methanol und 1.0 ml Wasser gelöstem Allylbromid und 3.8 ml (43.5 mmol) Tetrahydrothiophen. Der gelartige Rückstand wird in 13.5 ml Dichlormethan aufgenommen und zu einer Lösung von 4.45 g (14.8 mmol) des Aldehyds **163** in 20 ml Dichlormethan zugegeben, sofort gefolgt von 33.5 ml 10M Natronlauge. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Säule Ø= 2 cm, Länge: 18 cm, Cyclohexan:Ethylacetat 20:1) gereinigt.

$R_f = 0.92$

Ausbeute: 3.20 g (10.2 mmol, 69%) farbloses Öl

GC-MS(DB_100): $t_R = 5.15$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.57$ (m, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 5.42 (dd, $J = 17.2$ Hz, 2.0 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 5.23 (dd, $J = 9.8$ Hz, 0.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 3.72 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.60 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.48 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.21 (dd, $J = 7.0$ Hz, 2.2 Hz, 1H, $-\text{CHO-}\underline{\text{CHO}}\text{-CH}$), 3.01 (ddt,

$J = 3.0 \text{ Hz}, 3.4 \text{ Hz}, 2.3 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CH}_2\text{-CHO-CHO}$), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.8$ ($\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H-}$), 119.6 ($\text{CH}_2=$), 72.51 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.67 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.53 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 62.57 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 58.6 (CH-O), 56.0 (CH-O), 26.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 18.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -5.10 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

2-[2-(3-Vinyl-oxiranylmethoxy)-ethoxy]-ethanol (166)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV10** mit 2.35 g (7.8 mmol) des Vinylepoxids **164** in 200 ml Methanol und 3.51 g (94.9 mmol) Ammoniumfluorid. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung direkt weiterverarbeitet

Ausbeute: 0.88 g (4.7 mmol, 60%) gelbliches Öl

GC-MS(DB_100): $t_R = 3.94 \text{ min}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.61$ (m, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.46 (dd, $J = 17.2 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 5.25 (d, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.79 (dd, $J = 11.7 \text{ Hz}, 2.9 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.64 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.48 (dd, 4H, $J = 11.7 \text{ Hz}, 5.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.24 (dd, $J = 7.0 \text{ Hz}, 2.2 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{CHO-CH}_2$), 3.06 (ddt, $J = 5.5 \text{ Hz}, 3.1 \text{ Hz}, 2.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-CHO-CHO}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.6$ ($\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H-}$), 119.7 ($\text{CH}_2=$), 72.43 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.95 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.71 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 70.29 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 61.65 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 58.55 (CH-O), 55.89 (CH-O).

2-[2-[2-(3-Vinyl-oxiranylmethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethanol (167)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV10** mit 3.20 g (10.1 mmol) des Vinylepoxids **165** in 150 ml Methanol und 4.28 g (115.7 mmol) Ammoniumfluorid. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung direkt weiterverarbeitet.

$R_f = 0.34$, Cyclohexan:Ethylacetat 20:1

Ausbeute: 0.88 g (4.7 mmol, 60%) gelbliches Öl

GC-MS(DB_100): $t_R = 4.26 \text{ min}$ $[\text{M}]^+ = 201$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.61$ (m, 2H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.46 (dd, $J = 17.2 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 5.25 (d, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 3.79 (dd, $J = 11.7 \text{ Hz}, 2.9 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.64 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.48 (dd, 4H, $J = 11.7 \text{ Hz}, 5.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.24 (dd, $J = 7.0 \text{ Hz}, 2.2 \text{ Hz}$, 1H, $-\text{CHO-CH}_2$), 3.06 (ddt, $J = 5.5 \text{ Hz}, 3.1 \text{ Hz}, 2.3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{-CHO-CHO}$).

Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Flashstation, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

$R_f = 0.41$ Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute : 0.91 g (1.5 mmol, 33%) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.96\text{-}7.94$ (m, 4H, arom. H), $7.72\text{-}7.68$ (m, 2H, arom. H), $7.60\text{-}7.55$ (m, 4H, arom. H), $5.75\text{-}5.23$ (br m, 3H, olefin. H), 4.38 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), 4.05 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2COO), 3.09 (dd, $J = 2.1$ Hz, 7.4 Hz, 1H, CHO_{epox}), 2.82 (dt, $J = 2.3$ Hz, 5.5 Hz, 1H, CHO_{epox}), 2.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, alk. CH_2), $2.18\text{-}2.13$ (m, 2H, alk. CH_2), $1.63\text{-}1.54$ (m, 8H, alk. CH_2), $1.38\text{-}1.27$ (m, 12H, alk.H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : $\delta = 173.2$ (COO), 137.7 (arom. C), 135.7 (all. C), 134.4 (arom. C), 129.4 (arom. C), 128.9 (arom. C), 118.7 (all. C), 83.56 ($\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), 64.52 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COO}$), 60.49 (CHO_{epox}), 58.75 (CHO_{epox}), 34.06 (alk. C), 32.05 (alk. C), 29.48 (alk. C), 29.31 (alk. C), 28.73 (alk. C), 28.57 (alk. C), 27.84 (alk. C), 26.00 (alk. C), 25.53 (alk. C), 24.35 (alk. C).

HRMS : keine Messung möglich

HPLC (C18): $t_R = 11.34$ min

7,7-Bis-(phenylsulfonyl)-heptansäure-2-[2-(3-vinyl-oxiranylmethoxy)-ethoxy]-ethylester (78)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV 11** mit 0.82 g (4.4 mmol) 2-[2-(3-Vinyl-oxiranylmethoxy)-ethoxy]-ethanol (**166**) in 5 ml Dichlormethan und 2.0 g (4.8 mmol) 7,7-Bis-(phenylsulfonyl)-heptansäure (**59**) in 5 ml Dichlormethan, 0.1 g (0.9 mmol) DMAP und 0.92 g (4.8 mmol) EDC. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Flashstation, Cyclohexan:Ethylacetat 3:2).

$R_f = 0.32$ Cyclohexan:Ethylacetat 3:2

Ausbeute : 0.93 g (1.6 mmol, 37%) gelbliches Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.96\text{-}7.94$ (m, 4H, arom. H), $7.72\text{-}7.68$ (m, 2H, arom. H), $7.60\text{-}7.56$ (m, 4H, arom. H), $5.69\text{-}5.28$ (br m, 3H, olefin. H), 4.38 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), $4.24\text{-}4.22$ (m, 2H, CH_2COO), 3.80 (dd, $J = 11.7$ Hz, 3.1 Hz, 1H, CH_2 -

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ = 173.1 (COO), 137.6 (arom. C), 134.7 (all. C), 134.4 (arom. C), 129.4 (arom. C), 128.9 (arom. C), 119.7 (all. C), 83.47 ($\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), 70.98 (CH_2 -Glykolkette), 70.75 (CH_2 -Glykolkette), 70.58 (CH_2 -Glykolkette), 69.13 (CH_2 -Glykolkette), 63.46 (CH_2COO), 58.63 (CHO_{epox}), 55.96 (CHO_{epox}), 33.84 (alk. C), 28.46 (alk. C), 27.77 (alk. C), 25.49 (alk. C), 24.21 (alk. C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 647.1961
gef.: 647.1968

HPLC (C18): t_{R} = 8.88 min

2-Hydroxy-benzoesäure-5-(3-vinyl-oxiranyl)-pentylester (75)

Ein 25 ml-Zweihalskolben und ein 10 ml-Tropftrichter werden 3x sekuriert. 50 mg (6,7-Epoxy)-8-nonen-1-ol (**72**) (0.32 mmol) und 126 mg Triphenylphosphin (1.5 Äq, 0.48 mmol) werden im Koben in 3 ml abs. THF gelöst. Dazu tropft man über ca. 1 Minute eine Lösung aus 97 mg DIAD (1.5 Äq, 0.48 mmol) in 2 ml abs. THF. Nach 20 Minuten tropft man eine Lösung aus 44 mg Salicylsäure (1 Äq, 0.32 mmol) in 2 ml abs. THF dazu und lässt die Reaktionslösung ca. 12 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird auf Kieselgel eingedampft. Man nimmt gerade soviel Kieselgel, dass man eine Suspension erhält. Anschließend reinigt man mit Hilfe eines Flashautomaten. Als Laufmittel verwendet man Ethylacetat:Cyclohexan.

$R_{\text{f}} \approx 0.92$ in EA:CH 1:1

Ausbeute: 67 mg (0.24 mmol, 75%), leicht trübes, farbloses Öl

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.81 (s, 1H, -OH), δ = 7.83 (dd, $J=8.0/1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.44 (m, 1H, H-5), 6.97 (dd, $J=8.4, 1.0$ Hz, 1H, H-3), 6.96 (m, 1H, H-4), 5.76-5.22 (m, 3H, R- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.34 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, R-COO- CH_2), 3.10 (dd, $J=7.4, 2.2$ Hz, 1H, Epoxid-H α zu C=C), 2.83 (m, 1H, Epoxid-H α zur Alkylkette), 1.80 (td, $J=13.3, 6.7$ Hz, 2H, R-COO- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-R}'$), 1.52 (m, 6H, Alkyl-H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.9 (-COOR), 161.4 ($\text{C}_{\text{arom-OH}}$), 135.6 (R- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.4 (C-4), 132.3 (C-6), 129.7 (C-5), 120.3 (C-1), 118.9 (C-3), 117.4 (R- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 65.2 (RCOO $\text{CH}_2\text{R}'$), 60.2 (Epoxid-C α zu C=C), 58.6 (Epoxid-C α zur Alkylkette), 31.9 (Alkyl-C), 28.6 (Alkyl-C), 25.9 (Alkyl-C), 25.8 (Alkyl-C)

2-[7,7-Bis-(phenylsulfonyl)-heptanoyloxy]-benzoesäure-5-(3-vinyl-oxiranyl)-pentylester (76)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 61.0 mg **75** (0.22 mmol) in 2 ml Dichlormethan, 99.0 mg 7,7-Bis(phenylsulfonyl)-heptansäure (**59**) (0.24 mmol), 6.0 mg DMAP (0.05 mmol) und 37.5 μ l DIC (0.24 mmol). Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Flashstation, Cyclohexan:Ethylacetat 1:1).

$R_f \approx 0.62$ Cyclohexan:Ethylacetat 1:1

Ausbeute: 47 mg (0.07 mmol, 32%), farbloses Öl

HPLC (C18): $t_R = 10.54$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00$ (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.96 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1.3 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{arom } o\text{-Sulfonyl}}$), 7.70 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom } p\text{-Sulfonyl}}$), 7.57 (m, 5H, $\text{H}_{\text{arom } m\text{-Sulfonyl}}$ u. H-4), 7.31 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.09 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H, H-3), 5.75-5.22 (m, 3H, R-CH=CH_2), 4.43 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, $\text{R-CH}(\text{-SO}_2\text{R}')_2$), 4.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{R-COO-CH}_2\text{R}'$), 3.10 (m, 1H, Epoxid-H α zu C=C), 2.83 (m, 1H, Epoxid-H α zur Alkylkette), 2.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{R}_{\text{arom}}\text{-OOC-CH}_2\text{R}'$), 2.19 (m, 2H, $\text{R-CH}_2\text{CH(O}_2\text{S-R}')_2$), 1.57 (m, 14H, Alkyl-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.1$ ($\text{R}_{\text{arom}}\text{-OOC-R}'$), 164.6 ($\text{R}_{\text{arom}}\text{-COOR}'$), 150.9 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-OH}$), 140.6 (R-CH=CH_2 u. $\text{R}_2\text{CSO}_2\text{R}'$), 136.1 (C_{arom}), 134.8 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 120.8 (C_{arom}), 119.3 (R-CH=CH_2), 83.8 ($\text{R-CH(SO}_2\text{Ph)}_2$), 65.4 ($\text{R}_{\text{arom}}\text{COOCH}_2\text{R}'$), 60.7 (Epoxid-C α zu C=C), 59.1 (Epoxid-C α zur Alkylkette), 34.3 (Alkyl-C), 32.3 (Alkyl-C), 29.1 (Alkyl-C), 28.8 (Alkyl-C), 28.2 (Alkyl-C), 26.3 (Alkyl-C), 26.1 (Alkyl-C), 25.9 (Alkyl-C), 24.4 (Alkyl-C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 691.2011
gef.: 691.2004

(E)-8,8-Bis-(phenylsulfonyl)-12-hydroxy-1-oxacycloheptadec-10-en-2-on (50)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV12** mit 17.3 mg (0.009 mmol) Pd-Harz **H1**[Pd(PPh₃)₄] in 1.1 ml abs. THF und 49.8 mg (0.09 mmol) Substrat **49** in 1.1 ml abs. THF. Das Rohprodukt

wird für die Trennung mittels präparativer HPLC in Acetonitril aufgenommen und über die präp. HPLC aufgereinigt. Ein entsprechendes Z-Isomer wird nicht beobachtet.

Ausbeute: 33.5 mg (0.0603 mmol, 67%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8.02-8.00 (m, 4H, arom. H), 7.70-7.68 (m, 2H, arom. H), 7.60-7.57 (m, 4H, arom. H), 5.87 (dt, J = 14.3 Hz, 7.4 Hz, 1H, olefin. H), 5.63 (dd, J = 15.3 Hz, 7.1 Hz 1 H, olefin. H), 4.22-4.17 (m, 1H, CHOH), 4.12-4.00 (m, 2H, CH_2COO), 3.09-2.95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), 2.37-2.22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), 2.20-2.02 (m, 2H, alk. H), 1.74-1.19 (m, 14H, alk. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 173.0 (COO), 139.3 (arom. C), 136.6 (arom. C), 134.4 (arom. C), 131.0 (alk. C), 130.97 (alk. C), 128.5 (arom. C), 123.2 (arom. C), 91.12 ($\text{C}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), 72.37 (CHOH), 64.14 (CH_2COO), 37.41 (alk. C), 34.72 (alk. C), 32.03 (alk. C), 29.59 (alk. C), 29.13 (alk. C), 28.73 (alk. C), 26.74 (alk. C), 25.21 (alk. C), 24.73 (alk. C), 23.20 (alk. C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$:
ber.: 571.1800
gef.: 571.1776

HPLC (C18): t_{R} = 8.72 min

(E)-8,8-Bis-(phenylsulfonyl)-12-hydroxy-1-oxacycloheneicosan-10-en-2-on (80)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV12** mit 16.0 mg (0.008 mmol) Pd-Harz **H1**[Pd(PPh₃)₄] in 1.0 ml abs. THF und 50.0 mg (0.083 mmol) Substrat **77** in 1.0 ml abs. THF. Das Rohprodukt wird für die Trennung mittels präparativer HPLC in Acetonitril aufgenommen und über die präp. HPLC aufgereinigt. Ein entsprechendes Z-Isomer wird nicht beobachtet.

Ausbeute: 23.1 mg (0.038 mmol, 46%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 8.05-8.03 (m, 4H, arom. H), 7.74-7.70 (m, 2H, arom. H), 7.62-7.58 (m, 4H, arom. H), 6.13-5.32 (m, 2H, olefin. H), 4.18-4.12 (m, 2H, CH_2COO), 3.52 (m, 1H, CHOH), 3.16-2.96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), 2.32-2.23 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$), 2.21-2.01 (m, 2H, alk. H), 1.86-1.21 (m, 22H, alk. H).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₈H₃₆O₉S₂Na [M+Na]⁺:

ber.: 603.1698

gef.: 603.1728

HPLC (C18): t_R = 7.85 min

(E)-8,8-Bis-(phenylsulfonyl)-12-hydroxy-1,14,17,20-tetraoxacyclodocosan-10-en-2-on (82)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV12** mit 15.4 mg (0.008 mmol) Pd-Harz **H1**[Pd(PPh₃)₄] in 1.0 ml abs. THF und 50.0 mg (0.080 mmol) Substrat **79** in 1.0 ml abs. THF. Das Rohprodukt wird für die Trennung mittels präparativer HPLC in Acetonitril aufgenommen und über die präp. HPLC aufgereinigt. Ein entsprechendes Z-Isomer wird nicht beobachtet.

Ausbeute: 26.6 mg (0.043 mmol, 53%) farbloses Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.05-8.00 (m, 4H, arom. H), 7.73-7.69 (m, 2H, arom. H), 7.60-7.56 (m, 4H, arom. H), 6.00 (dt, J = 15.4 Hz, 6.9 Hz, 1H, olefin. H), 5.74 (dd, J = 15.4 Hz, 6.2 Hz, 1H, olefin. H), 4.31-4.27 (m, 1H, CHOH), 4.24 (t, J = 4.3 Hz, 2H, CH₂COO), 3.72-3.60 (m, 11H, CH₂-Glykolkette), 3.47 (dd, J = 6.2 Hz, 10.2 Hz, 1H, CH₂-Glykolkette), 3.07 (ddd, J = 7.5 Hz, 16.2 Hz, 26.1 Hz, 2H, CH₂C(SO₂Ph)₂), 2.36-2.30 (m, 2H, CH₂C(SO₂Ph)₂), 2.20-2.12 (m, 2H, alk. H), 1.77-1.60 (m, 4H, alk. H), 1.36-1.25 (m, 2H, alk. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 173.3 (COO), 136.6 (arom. C), 136.5 (arom. C), 135.0 (arom. C), 134.4 (arom. C), 131.1 (all. C), 128.4 (all. C), 124.0 (arom. C), 91.43 (C(SO₂Ph)₂), 75.02 (CHOH), 70.95 (CH₂-Glykolkette), 70.66 (CH₂-Glykolkette), 70.54 (CH₂-Glykolkette), 70.33 (CH₂-Glykolkette), 69.16 (CH₂-Glykolkette), 63.43 (CH₂COO), 33.56 (alk. C), 31.44 (alk. C), 29.05 (alk. C), 28.26 (alk. C), 23.85 (alk. C), 22.21 (alk. C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₃₀H₄₀O₁₀S₂Na [M+Na]⁺:

ber.: 647.1961

gef.: 647.1932

HPLC (C18): t_R = 7.94 min

(E)-Benzo-8,8-bis-(phenylsulfonyl)-12-hydroxy-1,18-dioxacycloheneicosan-10-en-2,19-dion (83)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV12** mit 21.0 mg (0.011 mmol) Pd-Harz **H1**[Pd(PPh₃)₄] in 1.38 ml abs. THF und 70.0 mg (0.11 mmol) Substrat **76** in 1.38 ml abs. THF. Nach 20

Stunden bei 50°C kontrolliert man über HPLC den Reaktionsverlauf. Da dabei festgestellt wurde, dass die Umsetzung erst zu 69% erfolgt ist, lässt man die Lösung weitere 12 Stunden bei 50 °C stehen. Bis zu diesem Zeitpunkt sind 78% umgesetzt. Das Rohprodukt wird für die Trennung mittels präparative HPLC in Acetonitril aufgenommen und über die HPLC aufgereinigt. Ein entsprechendes Z-Isomer wird nicht beobachtet.

Ausbeute: 53.0 mg (0.08 mmol, 40%) farbloses Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05-8.03 (m, 4H, H_{arom} *o*-Sulfonyl), 7.98 (dd, J = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, arom. H), 7.73-7.69 (m, 2H, H_{arom} *p*-Sulfonyl), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 4H, H_{arom} *m*-Sulfonyl), 7.54 (ddd, J = 8.0 Hz, 7.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.31 (td, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, arom. H), 7.06 (dd, J = 8.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, arom. H), 5.94 (dt, J = 14.9 Hz, 6.9 Hz, 1H, R-CHOH-CH=CH-R'), 5.67 (dd, J = 15.4 Hz, 6.9 Hz 1H, R-CHOH-CH=CH-R'), 4.30-4.26 (m, 2H, R-COO-CH₂R'), 3.03 (m, 2H, R-CHOHR'), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H, R_{arom}-OOC-CH₂R'), 2.16 (m, 2H, R-CH₂CR'(O₂S-Ph)₂), 1.90 (m, 2H, Alkyl-H), 1.70 (m, 6H, Alkyl-H), 1.56 (m, 2H, Alkyl-H), 1.35 (m, 6H, Alkyl-H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (R_{arom}-OOC-R'), 165.5 (R_{arom}-COOR'), 149.8 (RR'_C-OH), 139.6 (R-CH=CHR' u. R₂CSO₂R'), 136.7 (C_{arom}), 134.6 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 131.9 (C_{arom}), 131.2 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 124.3 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 123.1 (R-CH=CH₂), 100.0 (R-C(SO₂Ph)₂), 72.5 (RCHOHR'), 65.4 (R_{arom}COOCH₂R'), 36.9 (Alkyl-C), 33.9 (Alkyl-C), 32.3 (Alkyl-C), 30.0 (Alkyl-C), 29.2 (Alkyl-C), 28.7 (Alkyl-C), 25.7 (Alkyl-C), 24.9 (Alkyl-C), 24.0 (Alkyl-C), 23.4 (Alkyl-C)

HPLC (C18): t_R=9.67 min

HRMS (FAB, 3-NBA) für C ₃₅ H ₄₁ O ₉ S ₂ [M+H] ⁺ :	ber.: 369.2192
	gef.: 369.2152
für C ₃₅ H ₄₀ O ₉ S ₂ Na [M+Na] ⁺ :	ber.: 391.2011
	gef.: 391.1985

6.5. Versuche zu Kapitel 4.4.

Allgemeine Vorschrift zur Verseifung (AAV13)

1 Äq. Ester werden in Methanol gelöst. Dazu wurden Tetrahydrofuran, Wasser und 7 Äq. NaOH zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden dann am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 100 ml Ethylacetat und 40 ml dest. Wasser aufgenommen und extrahiert. Nach Phasentrennung wird die organische Phase verworfen und die wässrige Phase wird mit 5%iger HCl-Lösung auf pH 1 angesäuert. Es wird mit 3x 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Methylierung einer ω -Aminosäure (AAV14)

In einem 3x sekurierten Kolben wird abs. Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. 2.2 Äq Thionylchlorid werden über 30 min langsam zugetropft und die Lösung wird weitere 20 min gerührt. 1 Äq Säure wird dann zugegeben und die Reaktionsmischung wird noch 10 min bei 0°C und 3 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat:Cyclohexan:Methanol umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Amidbildung (AAV 15)

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq Säure, 1.0 Äq Triethylamin und 1.0 Äq Alkohol in CH_2Cl_2 wird bei 0°C 1.0 Äq. DIC und 1.1 Äq HOBt zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und nacheinander mit Wasser (3x10 ml), NaHCO_3 -Lösung (3x10 ml) und NaCl-Lösung (3x10 ml) gewaschen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Amidbildung (AAV 15bis)

Zu einer auf 0°C gekühlter Lösung aus 1 Äq Amin und 1 Äq Säurechlorid in Dichlormethan wird 1.05 Äq Triethylamin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Sulfonamidbildung (AAV 16)

Zu einer Lösung aus 1.0 Äq Amin in CHCl_3 :N-Methylmorpholin 5:1 wird bei RT 1.1 Äq Sulfonylchlorid zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und

nacheinander mit Wasser (1x10 ml) und NaCl-Lösung (1x10 ml) gewaschen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Veresterung des Isatinsäureanhydrids (AAV 17)

In einem 3x sekurierten Kolben werden 1.0 Äq Isatinsäureanhydrid, 2.0 Äq Alkohol, 1 Äq DMAP in abs. DMF auf 60°C 24 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird sie mit Wasser gewaschen. Die wäss. Phase wird 3x mit Ethylacetat rückextrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur intramolekularen Sonogashira-Reaktion (AAV 18)

In einem 3x sekurierten Kolben werden die Pd-Beads oder Pd(PPh₃)₄ (0.1 Äq Pd) vorgelegt, 3x sekuriert und dann in einer entgasten Lösung Dioxan:Piperidin 2:1 gequollen. 0.1 Äq CuI wird zugegeben und die Reaktionsmischung wird auf 60°C erhitzt. Das Substrat wird in Dioxan:Piperidin 2:1 gelöst und zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 60°C weitererhitzt. Der Verlauf der Reaktion wird mit HPLC kontrolliert. Nach komplettem Umsatz des Substrats, nach 15 Stunden, wird das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt.

Bei der Katalyse mit Pd-Beads werden die Beads abfiltriert, mit Dichlormethan (1 x 45 ml, 10 min), mit Dichlormethan:Methanol 1:1 (2x 20 ml, 2x 10min) und mit Dichlormethan (1x 20 ml, 10 min) gewaschen.

Die Filtrate nach Waschen der Beads oder das Reaktionsgemisch nach Abkühlen bei Katalyse mit Pd(PPh₃)₄, wird mit einer ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen (1x 20 ml), die wäss. Phase wird mit Dichlormethan (3x 30 ml) rückextrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch oder mit präp. HPLC (EGC4) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur intramolekularen Sonogashira-Reaktion mit Mikrowellen-Heizung (AAV 19)

In einem mit Ar-gespülten Reagenzglas werden die Pd-Beads (0.1 Äq Pd), 0.1 Äq CuI und eine entgaste Lösung Dioxan:Piperidin 2:1 vorgelegt. Das Substrat wird in Dioxan:Piperidin 2:1 gelöst und zugegeben. Das Reagenzglas wird in ein mit DMF-gefülltes Mikrowellengefäß gestellt. Die Reaktionsmischung wird in den Mikrowellenofen gestellt, gerührt und auf 110°C bei einer Leistung von 600 W erhitzt. Nach komplettem Umsatz des Substrats (HPLC-

Kontrolle) werden die Beads abfiltriert, mit Dichlormethan (1x 45 ml, 10 min), mit Dichlormethan:Methanol 1:1 (2x 20 ml, 2x 10 min) und mit Dichlormethan (1x 20 ml, 10 min) gewaschen. Die Lösung wird mit einer ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen, die wäss. Phase wird mit Dichlormethan (3x 30 ml) rückextrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch und mit präp. HPLC (EGC4) gereinigt.

12-Hydroxydodecansäure (87)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV13** mit 9.32 g Dodecanlacton (47.0 mmol), 3.8 g NaOH (94.0 mmol) und 120 ml einer MeOH:THF:H₂O Lösung 2.5:2.5:1

Ausbeute: 10.16 g (47.0 mmol, quant.) farblose Kristalle

Schmp: 83.5°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.54 (t, J = 6.7 Hz, 2H, -CH₂OH), 2.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂COOH), 1.62-1.51 (m, 4H, alk.H), 1.38-1.31 (m, 14H, alk.H)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁸

12-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-dodecansäure (91)

In einem 3x sekurierten Kolben werden zu einer Lösung von 500.0 mg (1 Äq., 2.31 mmol) 12-Hydroxydodecansäure (**87**) und 236.2 mg (2 Äq., 3.47 mmol) Imidazol in 5 ml abs. DMF 348.2 mg (1.5 Äq., 2.31 mmol) TBDMSCl zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei RT gerührt, dann mit 5 ml Wasser gewaschen. Die wäss. Phase wird mit Et₂O rückextrahiert (3x 5 ml). Die vereinigten org. Phasen werden mit 10%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel)

R_f = 0.32 CH:EA 3:1

Ausbeute: 379.1 mg (1.15 mmol, 50 %) farbloses Öl

GC-MS(DB_100): t_R = 6.05 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H, -CH₂O-), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H, -CH₂COOH), 1.64-1.60 (m, 2H, alk.H), 1.51-1.48 (m, 2H, alk.H), 1.34-1.25 (m, 14H, alk.H), 0.89 (s, 12H, -C(CH₃)₃), 0.04 (s, 6H, -Si(CH₃)₂)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

12-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-dodecansäure-hex-5-ynyl-ester (92)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 100.0 mg (0.30 mmol) 12-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-dodecansäure (**91**), 26.5 mg (0.27 mmol) 1-Hexinol, 57.4 mg, (0.30 mmol) EDC, 6.7 mg (0.055 mmol) DMAP und 5 ml Dichlormethan. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 20:1).

$R_f = 0.42$ CH:EA 20:1

Ausbeute: 92.0 mg (0.22 mmol, 83%) farbloses Öl

GC-MS(DB_100): $t_R = 6.31$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.08$ (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OOC}-$), 3.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{O-Si-}$), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO}$), 2.23 (dt, $J = 7.0$ Hz, 2.7 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CCH}$), 1.95 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, $-\text{CCH}$), 1.77-1.71 (m, 2H, alk.H), 1.64-1.57 (m, 4H, alk.H), 1.51-1.48 (m, 2H, alk.H), 1.31-1.26 (m, 16H, alk.H), 0.89 (s, 12H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.6$ ($-\text{COO}$), 83.80 ($-\text{CCH}$), 68.69 ($-\text{CCH}$), 63.67 ($-\text{CH}_2\text{OOC}$), 63.33 ($-\text{CH}_2\text{OSi}$), 34.42 ($-\text{CH}_2\text{COO}$), 32.97 (alk.C), 29.69 (alk.C), 29.62 (alk.C), 29.53 (alk.C), 29.53 (alk.C), 29.35 (alk.C), 29.25 (alk.C), 27.80 (alk.C), 26.09 (alk.C), 25.90 (alk.C), 25.06 (alk.C), 18.50 (alk.C), 18.19 (alk.C), -5.073 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

12-Hydroxy-dodecansäure-hex-5-ynyl-ester (93)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV10** mit 100.0 mg (0.24 mmol) 12-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-dodecansäure-hex-5-ynyl-ester (**92**), 103.8 mg (2.80 mmol) NH_4F und 6 ml Methanol.

Ausbeute: 80.6 mg (0.27 mmol, quant.) farbloses Öl

GC-MS(DB_100): $t_R = 5.70$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.08$ (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OOC}-$), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{O-Si-}$), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO}$), 2.23 (dt, $J = 7.0$ Hz, 2.6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CCH}$), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, $-\text{CCH}$), 1.77-1.73 (m, 2H, alk.H), 1.63-1.54 (m, 6H, alk.H), 1.33-1.17 (m, 16H, alk.H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7$ (-COO), 83.83 (- $\underline{\text{C}}\text{CH}$), 68.68 (- $\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 63.69 (- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OOC}$), 63.06 (- CH_2OSi), 34.42 (- CH_2COO), 32.86 (alk.C), 29.63 (alk.C), 29.56 (alk.C), 29.49 (alk.C), 29.31 (alk.C), 29.22 (alk.C), 27.79 (alk.C), 25.82 (alk.C), 25.06 (alk.C), 18.19 (alk.C)

12-(2-Iodobenzoyl)-dodecansäure-hex-5-ynyl-ester (94)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 296.2 mg (1.0 mmol) 12-Hydroxy-dodecansäure-hex-5-ynyl-ester (**93**), 272.8 mg (1.1 mmol) 2-Iodobenzoesäure, 210.3 mg (1.1 mmol) EDC, 24.4 mg (0.2 mmol) DMAP und 10 ml Dichlormethan. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.69$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 438.9 mg (0.83 mmol, 83%) farbloses Öl

HPLC (C4): $t_R = 7.92$ min

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ (dd, $J=8.0$ Hz, 1.0 Hz, 1H, arom.H), 7.77 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H, arom.H), 7.39 (dt, $J=7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H, arom.H), 7.14 (dt, $J=7.6$ Hz, 1.8 Hz, 1H, arom.H), 4.33 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{OOC-Ar}$), 4.09 (t, $J=6.5$, 2H, $\text{CH}_2\text{OOC-}$), 2.29 (t, $J=7.7$ Hz, 2H, - CH_2COO), 2.23 (dt, $J=7.0$ Hz, 2.7 Hz, 2H, - $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCH}$), 1.96 (t, $J=2.6$ Hz, 1H, -CCH), 1.79-1.72 (m, 4H, alk.H), 1.63-1.58 (m, 4H, alk.H), 1.46-1.42 (m, 2H, alk.H), 1.33-1.25 (m, 12H, alk.H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.6$ (-COO), 166.5 (Ar-COO), 141.1 (arom.C), 132.3 (2 arom.C), 130.6 (arom.C), 127.7 (arom.C), 93.85 ($\text{C}_{\text{arom-I}}$), 83.87 (- $\underline{\text{C}}\text{CH}$), 68.67 (- $\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 65.86 (- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OOC-Ar}$), 63.67 (- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OOC}$), 34.43 (- CH_2COO), 29.53 (alk.C), 28.68 (alk.C), 27.80 (alk.C), 26.15 (alk.C), 25.07 (alk.C), 18.21 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ber.: 527.1658

gef.: 527.1691

für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 549.1478

gef.: 549.1496

12-(4-Iodbenzoyl)-dodecansäure-hex-5-ynyl-ester (96)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 296.2 mg (1.0 mmol) 12-Hydroxy-dodecansäure-hex-5-ynyl-ester (**93**), 272.8 mg (1.1 mmol) 4-Iodbenzoesäure, 210.3 mg (1.1 mmol) EDC, 24.4 mg (0.2 mmol) DMAP und 10 ml Dichlormethan. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.79$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 454.1 mg (0.86 mmol, 86%) farbloses Öl

HPLC (C4): $t_R = 8.18$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81\text{-}7.78$ (m, 2H, arom.H), 7.75-7.72 (m, 2H, arom.H), 4.30 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OOC-Ar}$), 4.09 (t, $J=6.4$, 2H, $\text{CH}_2\text{OOC-}$), 2.29 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO}$), 2.23 (dt, $J=7.0$ Hz, 2.5 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CCH}$), 1.96 (t, $J=2.6$ Hz, 1H, $-\text{CCH}$), 1.79-1.72 (m, 4H, alk.H), 1.64-1.56 (m, 4H, alk.H), 1.45-1.38 (m, 2H, alk.H), 1.36-1.28 (m, 12H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.6$ ($-\text{COO}$), 165.9 (Ar-COO), 137.5 (arom.C), 130.8 (2 arom.C), 129.8 (2 arom.C), 100.4 ($\text{C}_{\text{arom-I}}$), 83.84 ($-\text{CCH}$), 68.69 ($-\text{CCH}$), 65.41 ($-\text{CH}_2\text{OOC-Ar}$), 63.70 ($-\text{CH}_2\text{OOC}$), 34.44 ($-\text{CH}_2\text{COO}$), 29.59 (alk.C), 29.58 (alk.C), 29.52 (alk.C), 29.35 (alk.C), 29.26 (alk.C), 28.77 (alk.C), 27.83 (alk.C), 26.11 (alk.C), 25.10 (alk.C), 25.08 (alk.C), 18.22 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ber.: 527.1658

gef.: 527.1686

für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 549.1478

gef.: 549.1495

6-Aminohexansäuremethylester (97)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV14** mit 15 ml Methanol, 2.4 (33.4 mmol) Thionylchlorid und 2.0g (15.2 mmol) 6-Aminocaprinsäure.

Ausbeute: 2.50 g (15.2 mmol, quant.) farblose Kristalle

Schmp.: 120-121°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26$ (br s, 2H, $-\text{NH}_2$), 3.66 (s, 3H, $-\text{OMe}$), 3.02 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO}-$), 1.81 (m, 2H, alk.H), 1.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, alk.H), 1.45-1.41 (m, 2H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.9$ ($-\text{COO}$), 51.60 ($-\text{OMe}$), 43.13 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$), 33.61 ($-\text{CH}_2\text{COO}-$ und alk.C), 27.23 (alk.C), 25.89 (alk.C), 24.16 (alk.C)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰⁹

6-(4-Iodbenzamido)-hexansäuremethylester (99)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV15** mit 1.19 g (4.8 mmol) 4-Iodbenzoesäure, 0.7 g (4.8 mmol) 6-Aminohexansäuremethylester (**97**), 0.67 ml (4.8 mmol) Triethylamin, 0.75 ml (4.8 mmol) DIC und 809.0 mg (5.3 mmol) HOBt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.43$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 1.14 g (3.03 mmol, 63%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ -7.76 (m, 2H, arom.H), 7.50-7.48 (m, 2H, arom.H), 6.25 (br s, 1H, $-\text{NH}-$), 3.66 (s, 3H, $-\text{OMe}$), 3.44 (dt, $J = 5.9$ Hz, 7.1 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-$), 2.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO}-$), 1.71-1.59 (m, 4H, alk.H), 1.44-1.38 (m, 2H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3$ ($-\text{COO}-$), 166.9 ($-\text{CONH}-$), 138.0 (2 arom.C), 134.4 ($\text{C}_{\text{arom}}-\text{CONH}-$), 128.7 (2 arom.C), 98.46 ($\text{C}_{\text{arom}}-\text{I}$), 51.79 ($-\text{OMe}$), 39.99 ($\text{CH}_2-\text{NHCO}-$), 34.00 ($\text{CH}_2-\text{COO}-$), 29.36 (alk.C), 26.55 (alk.C), 24.53 (alk.C)

6-(2-Iodbenzamido)-hexansäuremethylester (98)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV15** mit 1.19 g (4.8 mmol) 2-Iodbenzoesäure, 0.7 g (4.8 mmol) 6-Aminohexansäuremethylester (**97**), 0.67 ml (4.8 mmol) Triethylamin, 0.75 ml (4.8 mmol) DIC und 809.0 mg (5.3 mmol) HOBt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.36$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 1.20 g (3.20 mmol, 67%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82\text{-}7.79$ (m, 1H, arom.H), $7.33\text{-}7.32$ (m, 2H, arom.H), 7.05 (ddd, $J = 7.9$ Hz, 3.9 Hz, 5.3 Hz, 1H, arom.H), 6.02 (brs, 1H, -NH), 3.63 (s, 3H, -OMe), 3.39 (dt, $J = 6.5$ Hz, 6.6 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$), 2.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO-}$), $1.68\text{-}1.58$ (m, 4H, alk.H), $1.45\text{-}1.39$ (m, 2H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.9$ (-COO), 169.3 (-CONH-), 142.4 ($-\text{C}_{\text{arom}}\text{CONH-}$), 139.7 (arom.C), 130.9 (arom.C), 128.1 (arom.C), 128.0 (arom.C), 92.37 ($\text{C}_{\text{arom-I}}$), 51.45 (-OMe), 39.71 ($-\text{CH}_2\text{-NHCO-}$), 33.78 ($-\text{CH}_2\text{-COO-}$), 28.96 (alk.C), 26.39 (alk.C), 24.40 (alk.C)

6-(4-Iodbenzolsulfonyl)-hexansäuremethylester (107)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV16** mit 0.70 g (4.8 mmol) 6-Aminohexansäuremethylester (**97**) und 1.68 g (5.3 mmol) Pipsylchlorid in 19 ml NMM: CHCl_3 -Lösung. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.46$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 1.06 g (2.59 mmol, 54%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom.H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom.H), 4.56 (br s, 1H, -NH-), 3.66 (s, 3H, -OMe), $2.96\text{-}2.95$ (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$), 2.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO-}$), 1.57 (dt, $J = 15.3$ Hz, 7.6 Hz, 2H, alk.H), 1.49 (dt, $J = 14.8$ Hz, 7.4 Hz, 2H, alk.H), $1.34\text{-}1.26$ (m, 2H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.2$ (-COO-), 139.9 ($-\text{C}_{\text{arom}}\text{-CONH-}$), 138.6 (2 arom.C), 128.7 (2 arom.C), 98.70 ($-\text{C}_{\text{arom-I}}$), 51.83 (-OMe), 43.18 ($-\text{CH}_2\text{NHCO}$), 33.91 ($-\text{CH}_2\text{COO-}$), 29.45 (alk.C), 26.11 (alk.C), 24.35 (alk.C)

6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure (101)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV13** mit 187.5 mg (0.5 mmol) 6-(4-Iodbenzamido)-hexansäuremethylester **99**, 146.0 mg (3.6 mmol) NaOH und 10 ml Methanol:Wasser 1:1.

Ausbeute: 169.9 mg (0.47 mmol, 95%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67\text{-}7.65$ (m, 2H, arom.H), $7.42\text{-}7.40$ (m, 2H, arom.H), 6.25 (br s, 1H, -NH-), 3.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-NHCO-}$), 2.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-COO-}$), $1.58\text{-}1.48$ (m, 4H, alk.H), $1.34\text{-}1.28$ (m, 2H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.2$ (-COO-), 167.4 (-CONH-), 137.4 (2 arom.C), 133.7 ($-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}\text{-CONH-}$), 128.5 (arom.C), 128.4 (arom.C), 98.00 ($-\text{C}_{\text{arom}}\text{-I}$), 39.52 ($-\underline{\text{CH}}_2\text{NHCO-}$), 33.59 ($-\underline{\text{CH}}_2\text{COO-}$), 28.66 (alk.C), 26.10 (alk.C), 24.16 (alk.C)

6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure (100)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV13** mit 1.2 g (3.2 mmol) 6-(2-Iodbenzamido)-hexansäuremethylester (**98**), 897.0 mg (22.4 mmol) NaOH und 60 ml Methanol:Wasser 1:1.

Ausbeute: 1.14 g (3.16 mmol, 99%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89\text{-}7.87$ (m, 1H, arom. H), 7.43 (dt, $J = 1.2$ Hz, 7.5 Hz, 1H, arom.H), 7.32 (dd, $J = 1.7$ Hz, 7.7 Hz, 1H, arom.H), $7.17\text{-}7.13$ (m, 1H, arom.H), 4.92 (br s, 1H, -NH-), $3.37\text{-}3.33$ (m, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-NHCO-}$), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO-}$), $1.70\text{-}1.62$ (m, 4H, alk.H), $1.52\text{-}1.46$ (m, 2H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.5$ (-COO), 172.5 (-CONH), 144.2 ($-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}\text{-CONH-}$), 140.7 (arom.H), 131.9 (arom.H), 129.2 (arom.H), 128.8 (arom.C), 93.25 ($-\text{C}_{\text{arom}}\text{-I}$), 40.66 ($-\underline{\text{CH}}_2\text{NHCO-}$), 34.81 ($-\underline{\text{CH}}_2\text{COO-}$), 29.84 (alk.C), 27.59 (alk.C), 25.69 (alk.C)

6-(4-Iodobenzolsulfonyl)-hexansäure (108)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV13** mit 1.02g (2.49 mmol) 6-(4-Iodobenzolsulfonyl)-hexansäuremethylester (**107**), 698.0 mg (17.4 mmol) NaOH und 50 ml Methanol:Wasser 1:1.

Ausbeute: 925.9 mg (2.33 mmol, 94%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.95\text{-}7.93$ (m, 2H, arom.H), $7.59\text{-}7.57$ (m, 2H, arom.H), 2.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-NHCO-}$), 2.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-COO-}$), 1.54 (tt, $J = 7.5$ Hz, 7.6 Hz, 2H, alk.H), 1.46 (tt, $J = 7.0$ Hz, 7.5 Hz, 2H, alk.H), $1.34\text{-}1.28$ (m, 2H, alk.H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.5$ (-COO), 141.8 ($-\text{C}_{\text{arom}}-\text{SO}_2-$), 139.6 (2 arom.C), 129.5 (2 arom.C), 100.2 ($-\text{C}_{\text{arom}}-\text{I}$), 43.84 ($-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$), 34.72 ($-\text{CH}_2\text{COO}-$), 30.31 (alk.C), 27.11 (alk.C), 25.52 (alk.C)

2-Aminobenzoessäure-hex-5-inyl-ester (111)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV17** mit 507.0 mg (2.5 mmol) Isatinsäureanhydrid, 500.0 mg (5.0 mmol) 1-Hexinol, 305.0 mg (2.5 mmol) DMAP und 20 ml DMF. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.66$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 426.3 mg (1.96 mmol, 70%) gelbliches Öl

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.86$ (ddd, $J = 8.1$ Hz, 1.5 Hz, 0.3 Hz, 1H, arom.H), 7.27 (ddd, $J = 8.4$ Hz, 6.9 Hz, 1.6 Hz, 1H, arom.H), 6.68-6.63 (m, 2H, arom.H), 5.73 (br s, 2H, -NH₂), 4.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, -CH₂OOC-), 2.28 (dt, $J = 7.0$ Hz, 2.7 Hz, 2H, -CH₂CCH), 1.98 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, -CCH), 1.93-1.86 (m, 2H, alk.H), 1.74-1.68 (m, 2H, alk.H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.1$ (-COO), 150.3 ($-\text{C}_{\text{arom}}\text{NH}_2$), 134.0 (arom.C), 131.1 (arom.C), 116.7 (arom.C), 116.3 (arom.C), 111.0 ($-\text{C}_{\text{arom}}-\text{COO}$), 83.88 ($-\text{CCH}$), 68.74 ($-\text{CCH}$), 63.75 ($-\text{CH}_2\text{OOC}$), 27.77 (alk.C), 25.06 (alk.C), 18.10 (alk.C)

2-Aminobenzoessäure-undec-10-inyl-ester (112)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV17** mit 1.0 g (5.5 mmol) Isatinsäureanhydrid, 1.85 g (11.0 mmol) 1-Undecinol, 672.0 mg (5.5 mmol) DMAP und 40 ml DMF. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.57$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 481.2 mg (1.70 mmol, 30%) farbloses Öl

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87$ (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.0 Hz, 1H, arom.H), 7.28-7.24 (m, 1H, arom.H), 6.68-6.63 (m, 2H, arom.H), 5.71 (br s, 2H, -NH₂), 4.26 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, -CH₂OOC-), 2.18 (dt, $J = 7.1$ Hz, 2.6 Hz, 2H, -CH₂CCH), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, -CCH), 1.75 (tt, $J = 7.2$ Hz, 7.0 Hz, 2H, alk.H), 1.52 (tt, $J = 7.4$ Hz, 7.3 Hz, 2H, alk.H), 1.45-1.36 (m, 5H, alk.H), 1.35-1.31 (m, 5H, alk.H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.2 (-COO), 150.2 ($-\text{C}_{\text{arom}}\text{NH}_2$), 133.9 (arom.C), 131.2 (arom.C), 116.7 (arom.C), 116.3 (arom.C), 111.2 ($-\text{C}_{\text{arom}}\text{-COO}$), 84.73 ($-\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 68.06 ($-\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 64.44 ($-\text{CH}_2\text{OOC}$), 29.33 (alk.C), 29.18 (alk.C), 28.98 (alk.C), 28.69 (alk.C), 28.67 (alk.C), 28.42 (alk.C), 26.03 (alk.C), 18.36 (alk.C)

6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure-hex-5-inyl-ester (104)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 216.6 mg (0.6 mmol) 6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure **101**, 58.9 mg (0.6 mmol) 1-Hexinol, 36.7 mg (0.3 mmol) DMAP, 83.1 mg (0.66 mmol) DIC und 5 ml Dichlormethan. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 222.4 mg (0.50 mmol, 84%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

HPLC (C4): t_{R} = 7.92 min

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H, arom.H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H, arom.H), 6.41 (br s, 1H, -NH-), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-OOC-}$), 3.46 (dt, J = 6.3 Hz, 6.8 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-NHCO-}$), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-COO-}$), 2.23 (dt, J = 2.6 Hz, 7.0 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CCH}$), 1.96 (t, J = 2.7 Hz, 1H, -CCH), 1.79-1.71 (m, 2H, alk.H), 1.70-1.55 (m, 6H, alk.H), 1.45-1.37 (m, 2H, alk.H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.1 (-COO), 169.1 (-CONH), 138.1 (2 arom.C), 134.3 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{-CONH}$), 128.8 (2 arom.C), 98.94 ($-\text{C}_{\text{arom}}\text{-I}$), 84.05 ($-\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 69.00 ($-\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}$), 64.20 ($-\text{CH}_2\text{-OOC-}$), 40.23 ($-\text{CH}_2\text{NHCO}$), 34.18 ($-\text{CH}_2\text{COO}$), 29.12 (alk.C), 27.87 (alk.C), 26.46 (alk.C), 25.15 (alk.C), 24.42 (alk.C), 18.29 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{INO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ber.: 442.0879

gef.: 442.0867

für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{INO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 464.0699

gef.: 464.0695

6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure-hex-5-inyl-ester (102)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 216.6 mg (0.6 mmol) 6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure (**100**), 58.9 mg (0.6 mmol) 1-Hexinol, 36.7 mg (0.3 mmol) DMAP, 83.1 mg (0.66 mmol) DIC und 5 ml Dichlormethan. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 172.2 mg (0.39 mmol, 65%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

HPLC (C4): $t_R = 7.62$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ (d, $J = 7.82$ Hz, 1H, arom.H), 7.34 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H, arom.H), 7.06 (dt, $J = 7.9$ Hz, 4.6 Hz, 1H, arom.H), 5.95 (br s, 1H, -NH-), 4.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, - CH_2OOC -), 3.42 (dt, $J = 7.4$ Hz, 6.2 Hz, 2H, - CH_2NHCO), 2.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, - CH_2COO), 2.21 (dt, $J = 2.7$ Hz, 7.0 Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{-CCH}$), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, -CCH), 1.77-1.71 (m, 2H, alk.H), 1.70-1.62 (m, 4H, alk.H), 1.61-1.53 (m, 2H, alk.H), 1.47-1.39 (m, 2H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.6$ (-COO), 169.4 (-CONH), 142.4 (- C_{arom} -CONH), 139.7 (arom.C), 130.9 (arom.C), 128.1 (arom.C), 128.0 (arom.C), 92.37 (- C_{arom} -I), 83.80 (-CCH), 68.70 (-CCH), 63.76 (- CH_2OOC), 39.75 (- CH_2NHCO), 34.03 (- CH_2COO), 29.00 (alk.C), 27.60 (alk.C), 26.42 (alk.C), 24.87 (alk.C), 24.44 (alk.C), 18.00 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{INO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ber.: 442.0879

gef.: 442.0856

für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{INO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 464.0699

gef.: 464.0719

6-(4-Iodobenzolsulfonyl)-hexansäure-hex-5-inyl-ester (109)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 198.5 mg (0.5 mmol) 6-(4-Iodobenzolsulfonyl)-hexansäure (**108**), 49.8 mg (0.5 mmol) 1-Hexinol, 12.2 mg (0.1 mmol) DMAP, 69.4 mg (0.55 mmol) DIC und 5 ml Dichlormethan. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 158.5 mg (0.33 mmol, 66%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

HPLC (C4): $t_R = 9.02$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88$ -7.86 (m, 2H, arom.H), 7.58-7.56 (m, 2H, arom.H), 4.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, -NH-), 4.08 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, - CH_2OOC -), 2.95 (dt, $J = 6.6$ Hz, 6.5 Hz, 2H, - CH_2NHCO -), 2.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, - CH_2COO), 2.23 (dt, $J = 2.7$ Hz, 6.9 Hz, 2H, -

CH_2CCH), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, -CCH), 1.78-1.71 (m, 2H, alk.H), 1.62-1.55 (m, 4H, alk.H), 1.49 (tt, $J = 7.6$ Hz, 7.3 Hz, 2H, alk.H), 1.34-1.28 (m, 2H, alk.H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.5$ (-COO), 139.7 (-C_{arom}-SO₂), 138.3 (2 arom.C), 128.4 (2 arom.C), 99.88 (-C_{arom}-I), 83.85 (-CCH), 68.75 (-CCH), 63.86 (-CH₂OOC), 42.93 (-CH₂NHSO₂), 33.88 (-CH₂COO), 29.21 (alk.C), 27.64 (alk.C), 25.88 (alk.C), 24.91 (alk.C), 24.13 (alk.C), 18.05 (alk.C)

2-Iodbenzoylamido-benzoesäure-hex-5-inyl-ester (113)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV15bis** mit 193.2 mg (0.89 mmol) 2-Aminobenzoesäure-hex-5-inyl-ester (**111**), 244.4 mg (0.89 mmol) 2-Iodbenzoesäurechlorid, 90.0 mg (0.93 mmol) Triethylamin und 1.5 ml Dichlormethan. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.46$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 354.2 mg (0.79 mmol, 89%), gelbliches Öl

HPLC (C4): $t_R = 9.41$ min

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.40$ (br s, 1H, -NH-), 8.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, arom.H), 8.08 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.4 Hz, 1H, arom.H), 7.94 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.0 Hz, 1H, arom.H), 7.62 (ddd, $J = 8.6$ Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, arom.H), 7.56 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H, arom.H), 7.45 (dt, $J = 7.5$ Hz, 1.2 Hz, 1H, arom.H), 7.15 (dddd, $J = 7.9$ Hz, 7.5 Hz, 4.2 Hz, 1.3 Hz, 2H, arom.H), 4.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, -CH₂OOC-), 2.27 (dt, $J = 7.0$ Hz, 2.6 Hz, 2H, -CH₂CCH), 1.97 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, -CCH), 1.90 (tt, $J = 7.7$ Hz, 6.6 Hz, 2H, alk.H), 1.71-1.66 (m, 4H, alk.H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.1$ (-COO), 167.6 (-CONH), 142.0 (-C_{arom}CONH-), 141.2 (-C_{arom}NHCO), 140.4 (arom.C), 134.7 (arom.C), 131.4 (arom.C), 130.8 (arom.C), 128.3 (arom.C), 128.0 (arom.C), 123.1 (arom.C), 120.6 (arom.C), 115.6 (-C_{arom}COO), 92.69 (-C_{arom}-I), 83.62 (-CCH), 68.92 (-CCH), 64.94 (-CH₂OOC), 27.53 (alk.C), 24.92 (alk.C), 18.05 (alk.C)

4-Iodbenzoylamido-benzoesäure-hex-5-inyl-ester (115)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV15bis** mit 325.6 mg (1.50 mmol) 2-Aminobenzoesäure-hex-5-inyl-ester (**111**), 407.9 mg (1.50 mmol) 4-Iodbenzoesäurechlorid, 159.4 mg (1.57

mmol) Triethylamin und 2.5 ml Dichlormethan. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.42$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 356.2 mg (0.80 mmol, 53%), farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

HPLC (C4): $t_R = 9.21$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.09$ (br s, 1H, -NH-), 8.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, arom.H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, arom.H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, arom.H), 7.79-7.75 (m, 3H, arom.H), 7.61 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, arom.H), 7.14 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, arom.H), 4.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, - CH_2OOC -), 2.30 (dt, $J = 6.9$ Hz, 2.6 Hz, 2H, - CH_2CCH), 1.99 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, -CCH), 1.75-1.68 (m, 4H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.6$ (-COO), 164.9 (-CONH), 141.7 (- $\text{C}_{\text{arom}}\text{NHCO}$), 138.0 (arom.C), 137.7 (arom.C), 134.8 (arom.C), 134.3 (arom.C), 131.0 (arom.C), 130.9 (arom.C), 128.9 (arom.C), 122.8 (arom.C), 120.4 (arom.C), 115.3 (- $\text{C}_{\text{arom}}\text{COO}$), 99.19 (- $\text{C}_{\text{arom}}\text{I}$), 83.64 (- CCH), 68.95 (- CCH), 65.06 (- CH_2OOC), 27.57 (alk.C), 24.95 (alk.C), 18.08 (alk.C)

6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure-undec-10-inyl-ester (105)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 216.6 mg (0.6 mmol) 6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure (**101**), 100.9 mg (0.6 mmol) 1-Undecinol, 36.7 mg (0.3 mmol) DMAP, 83.1 mg (0.66 mmol) DIC und 5 ml Dichlormethan. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 192.2 mg (0.38 mmol, 63%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

HPLC (C4): $t_R = 9.17$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom.H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, arom.H), 6.27 (br s, 1H, -NH-), 4.04 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, - CH_2OOC -), 3.44 (dt, $J = 4.7$ Hz, 11.7 Hz, 2H, - CH_2NHCO -), 2.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, - CH_2COO), 2.17 (dt, $J = 2.5$ Hz, 6.9 Hz, 2H, -

CH_2CCH), 1.93 (t, $J = 2.63$, 1H, -CCH), 1.70-1.58 (m, 6H, alk.H), 1.56-1.48 (m, 2H, alk.H), 1.44-1.37 (m, 4H, alk.H), 1.33-1.25 (m, 8H, alk.H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7$ (-COO), 166.7 (-CONH), 137.7 (2 arom.C), 134.1 (- $\text{C}_{\text{arom}}\text{CONH-}$), 128.5 (2 arom.C), 98.20 (- $\text{C}_{\text{arom-I}}$), 84.72 (- CCH), 68.07 (- CCH), 64.52 (- CH_2OOC), 39.74 (- CH_2NHCO), 34.02 (- CH_2COO), 29.31 (alk.C), 29.14 (alk.C), 29.07 (alk.C), 28.97 (alk.C), 28.66 (alk.C), 28.58 (alk.C), 28.42 (alk.C), 26.29 (alk.C), 25.86 (alk.C), 24.29 (alk.C), 18.36 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{INO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ber.: 512.1662
gef.: 512.1690

6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure-undec-10-inyl-ester (103)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 216.6 mg (0.6 mmol) 6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure (**100**), 100.9 mg (0.6 mmol) 1-Undecinol, 36.7 mg (0.3 mmol) DMAP, 83.1 mg (0.66 mmol) DIC und 5 ml Dichlormethan. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 268.1 mg (0.52 mmol, 87%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

HPLC (C4): $t_{\text{R}} = 8.95$ min

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.85$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, arom.H), 7.38-7.36 (m, 2H, arom.H), 7.10 (ddd, $J = 8.0\text{Hz}, 3.8\text{Hz}, 5.4$ Hz, 1H, arom.H), 6.00 (br s, 1H, -NH-), 4.04 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H, - $\text{CH}_2\text{OOC-}$), 3.46 (dt, $J = 6.2$ Hz, 6.8 Hz, 2H, - CH_2NHCO), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{COO-}$), 2.17 (dt, $J = 2.4$ Hz, 7.0 Hz, 2H, - CH_2CCH), 1.93 (t, $J = 2.6$, 1H, -CCH), 1.72-1.63 (m, 4H, alk.H), 1.62-1.57 (m, 2H, alk.H), 1.55-1.50 (m, 2H, alk.H), 1.48-1.40 (m, 2H, alk.H), 1.39-1.34 (m, 2H, alk.H), 1.30-1.27 (m, 8H, alk.H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.8$ (-COO), 170.1 (-CONH-), 141.8 (arom.H), 139.8 (arom.H), 131.2 (arom.H), 128.3 (arom.H), 128.2 (arom.H), 92.28 (- $\text{C}_{\text{arom-I}}$), 84.72 (- CCH), 68.07 (- CCH), 64.60 (- CH_2OOC), 40.03 (- CH_2NHCO), 34.10 (- CH_2COO), 29.31 (alk.C), 29.13 (alk.C), 28.97 (alk.C), 28.89 (alk.C), 28.66 (alk.C), 28.57 (alk.C), 28.42 (alk.C), 26.42 (alk.C), 25.85 (alk.C), 24.44 (alk.C), 18.35 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C ₂₄ H ₃₅ INO ₃ [M+H] ⁺ :	ber.: 512.1662
	gef.: 512.1647
für C ₂₄ H ₃₄ INO ₃ Na [M+Na] ⁺ :	ber.: 534.1481
	gef.: 534.1508

6-(4-Iodobenzolsulfonyl)-hexansäure-undec-10-inyl-ester (110)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 198.5 mg (0.5 mmol) 6-(4-Iodobenzolsulfonyl)-hexansäure (**108**), 84.1 mg (0.5 mmol) 1-Undecinol, 12.2 mg (0.1 mmol) DMAP, 69.4 mg (0.55 mmol) DIC und 5 ml Dichlormethan. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 144.3 mg (0.26 mmol, 53%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

HPLC (C4): t_R = 10.18 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.88-7.86 (m, 2H, arom.H), 7.58-7.56 (m, 2H, arom.H), 4.54 (t, J = 6.2 Hz, 1H, -NH-), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H, -CH₂OOC), 2.95 (dt, J = 6.7 Hz, 6.6 Hz, 2H, -CH₂NHCO), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂COO), 2.18 (dt, J = 2.7 Hz, 7.1 Hz, 2H, -CH₂CCH), 1.94 (t, J = 2.6 Hz, 1H, -CCH), 1.60-1.47 (m, 8H, alk.H), 1.42-1.37 (m, 2H, alk.H), 1.34-1.29 (m, 10H, alk.H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (-COO), 139.7(-C_{arom}-SO₂), 138.3 (2 arom.C), 128.5 (2 arom.C), 99.89 (-C_{arom}-I), 84.74 (-CCH), 68.09 (-CCH), 64.56 (-CH₂OOC), 42.94 (-CH₂NHSO₂), 33.92 (-CH₂COO), 29.32 (alk.C), 29.22 (alk.C), 29.14 (alk.C), 28.97 (alk.C), 28.67 (alk.C), 28.58 (alk.C), 28.43 (alk.C), 25.89 (alk.C), 25.86 (alk.C), 24.14 (alk.C), 18.37 (alk.C)

2-Iodbenzoylamido-benzoesäure-undec-10-inyl-ester (114)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV15bis** mit 225.7 mg (0.79 mmol) 2-Aminobenzoesäure-undec-10-inyl-ester (**112**), 215.9 mg (0.79 mmol) 2-Iodbenzoesäurechlorid, 83.0 mg (0.82 mmol) Triethylamin und 1.5 ml Dichlormethan. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

R_f = 0.44 CH:EA 3:1

Ausbeute: 340.2 mg (0.66 mmol, 84%) gelbliches Öl

HPLC (C4): $t_R = 10.25$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.43$ (br s, 1H, -NH-), 8.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, arom.H), 8.08 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H, arom.H), 7.94 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.0 Hz, 1H, arom.H), 7.62 (ddd, $J = 8.6$ Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, arom.H), 7.56 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H, arom.H), 7.44 (dt, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H, arom.H), 7.15 (dddd, $J = 7.8$, Hz, 7.6 Hz, 5.9 Hz, 1.3 Hz, 2H, arom.H), 4.28 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, - CH_2OOC -), 2.17 (dt, $J = 7.1$ Hz, 2.6 Hz, 2H, - CH_2CCH), 1.93 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, -CCH), 1.75 (tt, $J = 7.3$ Hz, 6.9 Hz, 2H, alk.H), 1.51 (tt, $J = 7.6$ Hz, 7.0 Hz, 2H, alk.H), 1.41-1.37 (m, 4H, alk.H), 1.35-1.30 (m, 6H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.2$ (-COO), 167.6 (-CONH), 142.0 (- $\text{C}_{\text{arom}}\text{CONH}$ -), 141.2 (- $\text{C}_{\text{arom}}\text{NHCO}$), 140.4 (arom.C), 134.6 (arom.C), 131.4 (arom.C), 130.8 (arom.C), 128.3 (arom.C), 128.0 (arom.C), 123.0 (arom.C), 120.6 (arom.C), 115.7 (- $\text{C}_{\text{arom}}\text{COO}$), 92.69 (- C_{arom} -I), 84.65 (- CCH), 68.09 (- CCH), 65.59 (- CH_2OOC), 29.10 (alk.C), 28.94 (alk.C), 28.63 (alk.C), 28.62 (alk.C), 28.45 (alk.C), 28.68 (alk.C), 25.92 (alk.C), 18.33 (alk.C)

4-Iodbenzoylamido-benzoesäure-undec-10-inyl-ester (116)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV15bis** mit 200.0 mg (0.70 mmol) 2-Aminobenzoesäure-undec-10-inyl-ester (**112**), 189.2 mg (0.70 mmol) 4-Iodbenzoesäurechlorid, 73.9 mg (0.73 mmol) Triethylamin und 1.2 ml Dichlormethan. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 3:1).

$R_f = 0.42$ CH:EA 3:1

Ausbeute: 208.2 mg (0.40 mmol, 58%) farbloses Öl

HPLC (C4): $t_R = 10.35$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.11$ (br s, 1H, -NH-), 8.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, arom.H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, arom.H), 7.88-7.86 (m, 2H, arom.H), 7.77-7.75 (m, 2H, arom.H), 7.62-7.58 (m, 1H, arom.H), 7.16-7.12 (m, 1H, arom.H), 4.35 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, - CH_2OOC -), 2.20-2.16 (m, 2H, - CH_2CCH), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, -CCH), 1.81-1.76 (m, 2H, alk.H), 1.54-1.49 (m, 2H, alk.H), 1.45-1.33 (m, 10H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.7$ (-COO), 164.9 (-CONH), 141.6 (- $\text{C}_{\text{arom}}\text{NHCO}$), 138.0 (2 arom.C), 134.7 (arom.C), 134.4 (arom.C), 130.9 (2 arom.C), 128.9 (arom.C), 122.8

(arom.C), 120.4 (arom.C), 115.4 ($-\underline{C}_{\text{arom}}\text{COO}$), 99.15 ($-\underline{C}_{\text{arom}}\text{I}$), 84.69 ($-\underline{C}\text{CH}$), 68.10 ($-\underline{C}\text{CH}$), 65.72 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OOC}$), 29.32 (alk.C), 29.15 (alk.C), 28.98 (alk.C), 28.66 (alk.C), 28.52 (alk.C), 28.42 (alk.C), 25.97 (alk.C), 18.37 (alk.C)

10-Oxa-3-aza-bicyclo[20.2.2]hexacosa-1(25),22(26),23-trien-20-in-2,9-dion (122)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV18** mit 40.0 mg (0.078 mmol) 6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure-undec-10-inyl-ester (**105**), 15.0 mg (0.0078 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 9.0 mg (0.0078 mmol) Pd(PPh₃)₄, 1.5 mg (0.0078 mmol) CuI in 1.95 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 1:1).

R_f = 0.54 CH:EA 1:1

Ausbeute: 3.9 mg (Beads) (0.0101 mmol, 13%) gelbes Öl

2.6 mg (Lösung) (0.00678 mmol, 9%) gelbes Öl

HPLC (C4): t_R = 8.68 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, arom.H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H, arom.H), 6.99 (br s, 1H, -NH-), 4.00-3.96 (m, 2H, -CH₂OOC-), 3.60 (dt, J = 5.9 Hz, 11.7 Hz, 2H, -CH₂NHCO-), 2.46-2.43 (m, 2H, -CH₂COO), 2.37-2.32 (m, 2H, -CH₂CCH), 1.67-1.56 (m, 6H, alk.H), 1.50-1.45 (m, 2H, alk.H), 1.43-1.35 (m, 6H, alk.H), 1.31-1.25 (m, 6H, alk.H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.6 (-COO), 166.9 (-CONH), 137.7 (arom.C), 133.6 ($-\underline{C}_{\text{arom}}\text{CONH-}$), 131.2 (arom.C), 128.5 (arom.C), 127.1 (2 arom.C), 93.46 ($-\underline{C}\text{CH}$), 81.30 ($-\underline{C}\text{CH}$), 65.19 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OOC}$), 37.24 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NHCO}$), 33.10 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COO}$), 29.18 (alk.C), 28.98 (alk.C), 28.64 (alk.C), 27.86 (alk.C), 27.24 (alk.C), 27.07 (alk.C), 26.81 (alk.C), 25.92 (alk.C), 24.63 (alk.C), 21.40 (alk.C), 19.10 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₄H₃₄NO₃ [M+H]⁺: ber.: 384.2539
gef.: 384.2529

für C₂₄H₃₃NO₃Na [M+Na]⁺: ber.: 406.2358
gef.: 406.2367

Benzo-2-aza-9-oxacyclodocosan-19-in-1,8-dion (120)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV18** mit 40.0 mg (0.078 mmol) 6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure-undec-10-inyl-ester (**103**), 15.0 mg (0.0078 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder

9.0 mg (0.0078 mmol) Pd(PPh₃)₄, 1.5 mg (0.0078 mmol) CuI in 1.95 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 1:1).

R_f = 0.52 CH:EA 1:1

Ausbeute: 8.0 mg (Beads) (0.0209 mmol, 27%) gelbes Öl

8.7 mg (Lösung) (0.0227 mmol, 29%) gelbes Öl

Die Herstellung erfolgt nach **AAV19** mit 40.0 mg (0.078 mmol) 6-(2-Iodobenzamido)-hexansäure-undec-10-ynyl-ester (**103**), 15.0 mg (0.0078 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 1.5 mg (0.0078 mmol) CuI in 1.95 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Die Reaktion zeigt nach 15 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 5.4 mg (MW) (0.0140 mmol, 18%) gelbes Öl

HPLC (C4): t_R = 8.54 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.06-8.04 (m, arom.H), 7.60 (br s, 1H, -NH-), 7.38-7.36 (m, 2H, arom.H), 4.14 (t, J = 5.7 Hz, 2H, -CH₂OOC-), 3.45 (dt, J = 9.8 Hz, 5.7 Hz, 2H, -CH₂NHCO), 2.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H, -CH₂COO-), 2.35 (dt, J = 2.4 Hz, 7.3 Hz, 2H, -CH₂CCH), 1.73-1.63 (m, 10H, alk.H), 1.48-1.25 (m, 10H, alk.H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (-COO), 166.2 (-CONH-), 135.2 (arom.H), 133.5 (arom.H), 130.3 (arom.H), 130.0 (arom.H), 128.2 (arom.H), 120.0 (arom.C), 97.26 (-CC-C_{arom}), 79.46 (-CC-C_{arom}), 63.77 (-CH₂OOC), 40.05 (-CH₂NHCO), 34.96 (-CH₂COO), 29.76 (alk.C), 28.84 (alk.C), 28.79 (alk.C), 28.50 (alk.C), 28.13 (alk.C), 28.07 (alk.C), 27.93 (alk.C), 26.75 (alk.C), 25.53 (alk.C), 25.10 (alk.C), 19.62 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₄H₃₄NO₃ [M+H]⁺: ber.: 384.2539
gef.: 384.2574

2,2-Dioxo-10-oxa-2λ6-thia-3-aza-bicyclo[15.2.2]heneicosa-1(20),17(21),18-trien-15-in-9-on (123)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV18** mit 30.0 mg (0.063 mmol) 6-(4-Iodobenzolsulfonyl)-hexansäure-hex-5-ynyl-ester (**109**), 12.1 mg (0.0063 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 7.3 mg (0.0063 mmol) Pd(PPh₃)₄, 1.2 mg (0.0063 mmol) CuI in 1.57 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH:EA 1:1).

$R_f = 0.32$

Ausbeute: 2.6 mg (Beads) (0.0074 mmol, 12%) gelbes Öl

1.4 mg (Lösung) (0.0040 mmol, 6%) gelbes Öl

HPLC (C4): $t_R = 6.80$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.83\text{-}7.81$ (m, 2H, arom.H), $7.51\text{-}7.48$ (m, 2H, arom.H), 4.19 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OOC-}$), 3.08 (dt, $J = 6.0$ Hz, 5.7 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$), 2.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO}$), 2.23 (dt, $J = 2.7$ Hz, 6.9 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CCH}$), $1.84\text{-}1.79$ (m, 10H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.3$ ($-\text{COO}$), 138.9 ($-\text{C}_{\text{arom}}\text{-SO}_2$), 132.0 (2 arom.C), 128.7 (2 arom.C), 127.2 (arom.C), 95.37 ($-\text{CC-C}_{\text{arom}}$), 80.12 ($-\text{CC-C}_{\text{arom}}$), 63.12 ($-\text{CH}_2\text{OOC}$), 41.89 ($-\text{CH}_2\text{NHSO}_2$), 33.25 ($-\text{CH}_2\text{COO}$), 28.81 (alk.C), 27.89 (alk.C), 26.91 (alk.C), 24.76 (alk.C), 23.42 (alk.C), 18.97 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ber.: 350.1426

gef.: 350.1425

8,9,10,11,12,13,14,15-Octahydro-7H,23H-6-oxa-23-aza-dibenzocyclonadecen-16-in-5,22-dion (126)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV18** mit 40.0 mg (0.077 mmol) 2-Iodobenzoylamido-benzoesäure-undec-10-inyl-ester (**114**), 14.8 mg (0.0077 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 8.9 mg (0.0077 mmol) Pd(PPh₃)₄, 1.7 mg (0.0077 mmol) CuI in 2.20 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 9.8 mg (Beads) (0.0251 mmol, 33%) gelbes Öl

10.5 mg (Lösung) (0.0269 mmol, 35%) gelbes Öl

Die Herstellung erfolgt nach **AAV19** mit 40.0 mg (0.077 mmol) 2-Iodobenzoylamido-benzoesäure-undec-10-inyl-ester (**114**), 14.8 mg (0.0077 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 1.7 mg (0.0077 mmol) CuI in 2.20 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Die Reaktion zeigt nach 15 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 9.4 mg (MW) (0.0242 mmol, 31%) gelbes Öl

HPLC (C4): $t_R = 9.65$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.61$ (br s, 1H, -NH-), 8.85 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.1 Hz, 1H, arom.H), 8.11 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1.7 Hz, 1H, arom.H), 7.68 (dd, $J = 7.0$ Hz, 2.2 Hz, 1H, arom.H), 7.61 (ddd, $J = 8.5$ Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, arom.H), 7.50 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1.7 Hz, 1H, arom.H), 7.37 (quind, $J = 7.5$ Hz, 1.7 Hz, 2H, arom.H), 7.14 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 7.3 Hz, 1.1 Hz, 2H, arom.H), 4.41 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, - CH_2OOC -), 2.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, - CH_2CCH), 1.81 (tt, $J = 6.2$ Hz, 6.0 Hz, 2H, alk.H), 1.48 (tt, $J = 7.0$ Hz, 6.7 Hz, 2H, alk.H), 1.40-1.32 (m, 4H, alk.H), 1.31-1.24 (m, 6H, alk.H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.7$ (-COO), 167.3 (-CONH), 141.4 (- C_{arom} CONH-), 139.1 (- C_{arom} NHCO), 134.5 (arom.C), 133.1 (arom.C), 130.8 (arom.C), 130.1 (arom.C), 128.6 (arom.C), 127.8 (arom.C), 122.8 (arom.C), 121.0 (arom.C), 115.7 (- C_{arom} COO), 96.26 (- CC - C_{arom}), 77.95 (- CC - C_{arom}), 64.51 (- CH_2OOC), 28.11 (alk.C), 27.95 (alk.C), 27.50 (alk.C), 27.36 (alk.C), 26.91 (alk.C), 26.56 (alk.C), 23.60 (alk.C), 18.33 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: ber.: 390.2069
gef.: 390.2084

11-Oxa-3-aza-tricyclo[21.2.2.0^{4,9}]heptacos-1(26),4,6,8,23(27),24-hexaen-21-in-2,10-dion (128)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV18** mit 30.0 mg (0.058 mmol) 4-Iodbenzoylamido-benzoesäure-undec-10-ynyl-ester (**116**), 11.2 mg (0.0058 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 6.7 mg (0.0058 mmol) Pd(PPh₃)₄, 1.1 mg (0.0058 mmol) CuI in 1.45 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3.2 mg (Beads) (0.0082 mmol, 14%) gelbes Öl

3.2 mg (Lösung) (0.0082 mmol, 14%) gelbes Öl

HPLC (C4): $t_R = 8.87$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.15$ (br s, 1H, -NH-), 8.60 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.0 Hz, 1H, arom.H), 8.13 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.5 Hz, 1H, arom.H), 7.72-7.70 (m, 2H, arom.H), 7.60 (ddd, $J = 8.4$ Hz, 7.1 Hz, 1.5 Hz, 1H, arom.H), 7.52-7.50 (m, 2H, arom.H), 7.19 (ddd, $J = 8.0$ Hz, 7.3 Hz, 0.9 Hz, 1H, arom.H), 4.25 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, - CH_2OOC -), 2.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, - CH_2CCH), 1.90-1.85 (m, 2H, alk.H), 1.62-1.60 (m, 4H, alk.H), 1.48-1.35 (m, 8H, alk.H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.1 (-COO), 165.7 (-CONH), 139.0 (-C_{arom}CONH-), 135.6 (-C_{arom}NHCO), 134.6 (arom.C), 134.3 (arom.C), 132.8 (arom.C), 131.9 (arom.C), 127.9 (arom.C), 127.0 (arom.C), 126.9 (arom.C), 123.7 (arom.C), 121.0 (arom.C), 117.9 (-C_{arom}COO), 95.11 (-CC-C_{arom}), 77.20 (-CC-C_{arom}), 66.49 (-CH₂OOC), 30.08 (alk.C), 29.99 (alk.C), 28.25 (alk.C), 27.79 (alk.C), 26.91 (alk.C), 26.26 (alk.C), 25.78 (alk.C), 18.72 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₅H₂₇NO₃ [M]⁺: ber.: 389.1991
gef.: 389.1994

3,16-Dioxa-bicyclo[21.2.2]heptacos-1(26),23(27),24-trien-21-in-2,15-dion (118)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV18** mit 50.1 mg (0.095 mmol) 12-(4-Iodbenzoesäure)-dodecansäure-hex-5-inyl-ester (**96**), 18.3 mg (0.0095 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 1.8 mg (0.0095 mmol) CuI in 2.40 ml Dioxan:Piperidin 2:1.

Ausbeute: 9.6 mg (Beads) (0.024 mmol, 25%) gelbes Öl

Die Herstellung erfolgt nach **AAV19** mit 40.0 mg (0.076 mmol) 12-(4-Iodbenzoesäure)-dodecansäure-hex-5-inyl-ester (**96**), 14.6 mg (0.0076 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 1.4 mg (0.0076 mmol) CuI in 1.90 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Die Reaktion zeigt nach 15 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 5.4 mg (MW) (0.0136 mmol, 18%) gelbes Öl

HPLC (C4): t_R = 9.16 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (d, 8.6 Hz, 2H, arom.H), 7.37 (d, 8.4 Hz, 2H, arom.H), 4.30 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, -CH₂OOC-Ar), 4.13 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂OOC-), 2.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, -CH₂COO), 2.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CC-C_{arom}), 1.87-1.80 (m, 2H, alk.H), 1.74-1.62 (m, 4H, alk.H), 1.57-1.49 (m, 2H, alk.H), 1.48-1.47 (m, 2H, alk.H), 1.36-1.32 (m, 2H, alk.H), 1.28-1.22 (m, 4H, alk.H), 1.19-1.15 (m, 6H, alk.H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.1 (-COO), 166.2 (Ar-COO), 131.2 (2 arom.C), 129.3 (arom.C), 129.2 (2 arom.C), 128.6 (arom.C), 93.35 (-CC-C_{arom}), 81.01 (-CC-C_{arom}), 65.47 (-CH₂OOC-Ar), 63.73 (-CH₂OOC), 34.41 (-CH₂COO), 30.04 (alk.C), 29.15 (alk.C), 29.04 (alk.C), 28.46 (alk.C), 27.95 (alk.C), 27.56 (alk.C), 27.23 (alk.C), 26.78 (alk.C), 25.84 (alk.C), 25.34 (alk.C), 24.75 (alk.C), 18.92 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₅H₃₄O₄ [M]⁺: ber.: 398.2457
gef.: 398.2452

8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,20,21,22,23-Tetradecahydro-7H-6,19-dioxabenzoclotricosene-24-in-5,18-dion (95)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV18** mit 50.7 mg (0.095 mmol) 12-(2-Iodbenzoesäure)-dodecansäure-hex-5-inyl-ester (**94**), 18.3 mg (0.0095 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 22.0 mg (0.019 mmol) Pd(PPh₃)₄, 3.6 mg (0.019 mmol) CuI in 2.20 ml Dioxan:Piperidin 2:1.

Ausbeute: 8.3 mg (Beads) (0.021 mmol, 22%) gelbes Öl

8.3 mg (Lösung) (0.021 mmol, 22%) gelbes Öl

Die Herstellung erfolgt nach **AAV19** mit 40.0 mg (0.076 mmol) 12-(2-Iodbenzoesäure)-dodecansäure-hex-5-inyl-ester (**94**), 14.6 mg (0.0076 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 1.4 mg (0.0076 mmol) CuI in 1.90 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Die Reaktion zeigt nach 1 Stunde vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 6.6 mg (MW) (0.0166 mmol, 22%) gelbes Öl

HPLC (C4): 8.85 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, arom.H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, arom.H), 7.41 (dt, *J* = 7.5 Hz, 1.4 Hz, 1H, arom.H), 7.32 (dt, *J* = 7.6 Hz, 0.9 Hz, 1H, arom.H), 4.353 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, -CH₂OOC-Ar), 4.15 (t, *J* = 6.1, 2H, CH₂OOC-), 2.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, -CH₂COO), 2.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, -CH₂CCH), 1.86-1.70 (m, 6H, alk.H), 1.69-1.62 (m, 2H, alk.H), 1.51-1.43 (m, 2H, alk.H), 1.35-1.26 (m, 12H, alk.H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.8 (-COO), 166.9 (Ar-COO), 134.0 (arom.C), 132.6 (arom.C), 131.1 (arom.C), 130.1 (arom.C), 127.2 (arom.C), 123.6 (arom.C), 94.44 (-CC-C_{arom}), 79.80 (-CC-C_{arom}), 65.40 (-CH₂OOC-Ar), 63.88 (-CH₂OOC), 34.47 (-CH₂COO), 28.85 (alk.C), 28.76 (alk.C), 28.60 (alk.C), 28.32 (alk.C), 28.29 (alk.C), 28.24 (alk.C), 28.23 (alk.C), 27.84 (alk.C), 25.88 (alk.C), 25.61 (alk.C), 24.76 (alk.C), 19.81 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₅H₃₅O₄ [M+H]⁺: ber.: 399.2535
gef.: 399.2527

für C₂₅H₃₄O₄Na [M+Na]⁺: ber.: 421.2355

gef.: 421.2332

10-Oxa-3-aza-bicyclo[15.2.2]heneicosa-1(20),17(21),18-trien-15-in-2,9-dion (119)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV18** mit 40.0 mg (0.091 mmol) 6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure-hex-5-ynyl-ester (**102**), 17.5 mg (0.0091 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 10.5 mg (0.0091 mmol) Pd(PPh₃)₄, 1.7 mg (0.0091 mmol) CuI in 2.27 ml Dioxan:Piperidin 2:1.

Ausbeute: 14.2 mg (Beads) (0.0453 mmol, 50%) gelbes Öl

11.4 mg (Lösung) (0.0364 mmol, 40%) gelbes Öl

Die Herstellung erfolgt nach **AAV19** mit 40.0 mg (0.091 mmol) 6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure-hex-5-ynyl-ester (**102**), 17.5 mg (0.0091 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 1.7 mg (0.0091 mmol) CuI in 2.27 ml Dioxan:Piperidin 2:1. Die Reaktion zeigt nach 15 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 11.9 mg (MW) (0.0380 mmol, 42%) gelbes Öl

HPLC (C4): t_R = 6.52 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.09-8.07 (m, 1H, arom.H), 7.64 (br s, 1H, -NH-), 7.46-7.44 (m, 1H, arom.H), 7.38-7.36 (m, 2H arom.H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H, -CH₂OOC-), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H, -CH₂NHCO), 2.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H, -CH₂COO), 2.40-2.37 (m, 2H, -CH₂-CCH), 1.84-1.71 (m, 6H, alk.H), 1.68-1.61 (m, 2H, alk.H), 1.52-1.46 (m, 2H, alk.H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (-COO), 166.1 (-CONH), 134.8 (arom.C), 133.8 (arom.C), 130.3 (arom.C), 130.1 (arom.C), 128.2 (arom.C), 119.9 (arom.C), 96.59 (-CC-C_{arom}), 79.93 (-CC-C_{arom}), 63.11 (-CH₂OOC), 40.44 (-CH₂NHCO), 34.36 (-CH₂COO), 28.89 (alk.C), 27.90 (alk.C), 27.14 (alk.C), 25.55 (alk.C), 24.16 (alk.C), 19.30 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₁₉H₂₄NO₃ [M+H]⁺: ber.: 314.1756

gef.: 314.1770

2,2-Dioxo-10-oxa-2λ6-thia-3-aza-bicyclo[20.2.2]hexacosa-1(25),22(26),23-trien-20-in-9-on (123)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV18** mit 30.0 mg (0.055 mmol) 6-(4-Iodobenzolsulfonyl)-hexansäure-undec-10-inyl-ester (**109**), 10.5 mg (0.0055 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 6.3 mg (0.0055 mmol) Pd(PPh₃)₄, 1.0 mg (0.0055 mmol) CuI in 1.37 ml Dioxan:Piperidin 2:1.

Ausbeute: 2.6 mg (Beads) (0.0074 mmol, 12%) gelbes Öl

1.4 mg (Lösung) (0.0040 mmol, 6%) gelbes Öl

HPLC (C4): $t_R = 8.49$ min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.80-7.78$ (m, 2H, arom.H), 7.51-7.49 (m, 2H, arom.H), 4.39 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, -NH-), 4.03 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, -CH₂OOC-), 2.98 (dt, $J = 7.0$ Hz, 6.2 Hz, 2H, -CH₂NHCO-), 2.47 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, -CH₂COO), 2.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, -CH₂CCH), 1.59-1.54 (m, 4H, alk.H), 1.46-1.40 (m, 4H, alk.H), 1.38-1.33 (m, 2H, alk.H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.4$ (-COO), 138.4 (-C_{arom}-SO₂), 131.9 (2 arom.C), 127.1 (2 arom.C), 124.8 (arom.C), 94.66 (-CC-C_{arom}), 80.17 (-CC-C_{arom}), 64.38 (-CH₂OOC), 42.87 (-CH₂NHSO₂), 33.92 (-CH₂COO), 28.58 (alk.C), 28.50 (alk.C), 28.32 (alk.C), 28.05 (alk.C), 27.74 (alk.C), 27.32 (alk.C), 27.21 (alk.C), 25.68 (alk.C), 25.40 (alk.C), 24.07 (alk.C), 19.08 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₁₈H₂₄NO₄S [M+H]⁺: ber.: 350.1426

gef.: 350.1425

6.6. Versuche zu Kapitel 4.5.

Allgemeine Vorschrift zur Suzuki Reaktion mit Mikrowellen-Heizung (AAV20)

In einem mit Ar-gespülten Reagenzglas werden 0.05 Äq. Pd-Beads und 2 Äq. Cs₂CO₃ vorgelegt. Eine Mischung aus DME:DMF:H₂O 3.5:1:1.5, 1.0 Äq. Aryliodid und 1.4 Äq. Boronsäure werden zu den Beads zugegeben. Der Reagenzglas wird in einem mit DMF-gefüllten Mikrowellengefäß gestellt. Die Reaktionsmischung wird in den Mikrowellenofen gestellt, gerührt und auf 90°C bei einer Leistung von 200 W erhitzt. Nach komplettem Umsatz des Aryliodids (GC-MS- und DC-Kontrolle) werden die Beads abfiltriert und mit

Dichlormethan gewaschen (4x 20 ml). Die Lösungsmittel werden im Rotationsverdampfer entfernt. Das jeweilige Produkt wird über Säulenchromatographie (Gradient: 10-20% Ethylacetat in Cyclohexan) gereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Silylierung eines 1, ω -Alkinols (AAV21)

In einem 3x sekurierten Kolben werden 1.1 Äq. TBDMSCl, 1.2 Äq. Triethylamin und 0.05 Äq. DMAP in abs. Dichlormethan gelöst. 1 Äq. 1, ω -Alkinol werden in abs. Dichlormethan gelöst und bei 0°C zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei 0°C und dann 24 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird 3x mit Diethylether rückextrahiert, die vereinigten org. Phasen werden 1x mit NaHCO₃-Lösung und 1x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur Hydroborierung eines 1-Alkins (AAV22)

In einem 3x sekurierten Kolben werden 1 Äq. 1-Alkin und 1.5 Äq. Catecholboran in abs. THF gelöst und 6 Stunden auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlen wird vorsichtig Wasser zugetropft, bis es zu keiner Gas-Entwicklung mehr kommt. Nach 30 min weiterem Rühren wird 1 Äq. Formaldehyd in wässriger Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt. 1.1 Äq. Pinacol wird zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht kräftig gerührt. Die Lösungsmittel werden im Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift zur intramolekularen Suzuki-Reaktion (AAV23)

In einem 3x sekurierten Kolben werden die Pd-Beads oder Pd(PPh₃)₄ (0.1 Äq Pd) vorgelegt, 3x sekuriert und dann in einer entgasten Lösung DME:H₂O:DMF 1.5:1.5:1 gequollen. 2 Äq. Cs₂CO₃ werden zugegeben und die Reaktionsmischung wird auf 80°C erhitzt. Das Substrat wird in DME (2 v:1 v DMF von der Lösung) gelöst und zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80°C weitererhitzt. Der Verlauf der Reaktion wird mit HPLC kontrolliert. Nach komplettem Umsatz des Substrats, nach 15 Stunden, wird das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt.

Bei der Katalyse mit Pd-Beads werden die Beads abfiltriert, mit Dichlormethan (1x 45 ml, 10 min), mit Dichlormethan:Methanol 1:1 (2x 20 ml, 2x 10min) und mit Dichlormethan (1x 20 ml, 10 min) gewaschen.

Die Filtrate nach Waschen der Beads oder das Reaktionsgemisch nach Abkühlen bei Katalyse mit Pd(PPh₃)₄, werden mit dest. Wasser gewaschen (1x 20 ml), die wäss. Phase wird mit Dichlormethan (3x 30 ml) rückextrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt.

2-Methoxy-biphenyl (143a)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV20** mit 48.1 mg (0.25 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 325.8 mg (1 mmol) Cs₂CO₃, 102.1 mg (0.5 mmol) Iodbenzol (**46**), 104.0 mg (0.65 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure (**142b**) und 5 ml DME:DMF:H₂O 3.5:1:1.5. Die Reaktion zeigt nach 10 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 77.3 mg (0.42 mmol, 84%) farbloses Öl

GC-MS(DB_100): t_R = 3.84 min [M]⁺ = 184

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64-7.62 (m, 2H, arom. H), 7.51-7.48 (m, 2H, arom. H), 7.42-7.38 (m, 3 H, arom.H), 7.12 (dt, *J* = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, arom. H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, arom. H), 3.87 (s, 3H, -OMe)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁰

2,4'-Dimethoxy-biphenyl (143b)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV20** mit 48.1 mg (0.25 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 325.8 mg (1 mmol) Cs₂CO₃, 117.0 mg (0.5 mmol) 4-Iodanisol (**51b**) 104.0 mg (0.65 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure (**142b**) und 5 ml DME:DMF:H₂O 3.5:1:1.5. Die Reaktion zeigt nach 15 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 103.1 mg (0.44 mmol, 88%) farbloses Öl

GC-MS(DB_100): t_R = 4.60 min [M]⁺ = 214

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.51 (m, 2H, arom. H), 7.37-7.32 (m, 2H, arom. H), 7.08-7.07 (m, 1H, arom. H), 7.03-7.01 (m, 3H, arom. H), 3.88 (s, 3H, -OMe), 3.85 (s, 3H, -OMe)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹¹

4'-Methoxy-2-methyl-biphenyl (143c)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV20** mit 48.1 mg (0.25 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 325.8 mg (1 mmol) Cs₂CO₃, 117.0 mg (0.5 mmol) 4-Iodanisol (**51b**), 93.0 mg (0.65 mmol) 2-Tolylboronsäure (**142c**) und 5 ml DME:DMF:H₂O 3.5:1:1.5. Die Reaktion zeigt nach 10 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 96.9 mg (0.41 mmol, 82%) gelbliches Öl

GC-MS(DB_100): t_R = 4.26 min [M]⁺ = 198

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.28 (m, 6H, arom. H), 7.02-7.00 (m, 2H, arom. H), 3.90 (s, 3H, -OMe), 2.34 (s, 3H, -Me)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

2'-Methoxy-4-acetylbiiphenyl (143e)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV20** mit 48.1 mg (0.25 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 325.8 mg (1 mmol) Cs₂CO₃, 123.0 mg (0.5 mmol) 4-Iodacetophenon (**51c**), 104.0 mg (0.65 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure (**142b**) und 5 ml DME:DMF:H₂O 3.5:1:1.5. Die Reaktion zeigt nach 15 min vollständigen Umsatz.

Ausbeute: 114.6 mg (0.44 mmol, 88%) farbloses Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00-7.99 (m, 2H, arom. H), 7.65-7.62 (m, 2H, arom. H), 7.38-7.31 (m, 2H, arom. H), 7.07-6.99 (m, 2H, arom. H), 3.81 (s, 3H, -OMe), 2.62 (s, 3H, -Me)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

4-Acetyl-biphenyl (143d)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV20** mit 48.1 mg (0.25 mmol) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄], 325.8 mg (1 mmol) Cs₂CO₃, 123.0 mg (0.5 mmol) 4-Iodacetophenon (**51c**), 81.7 mg (0.65 mmol) Benzylboronsäure (**142a**) und 5 ml DME:DMF:H₂O 3.5:1:1.5. Die Reaktion zeigt nach 10 min vollständigen Umsatz.

Schmp.: 119-120°C

Ausbeute: 83.6 mg (0.43 mmol, 85%) farblose Kristalle

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.04-8.01 (m, 2H, arom. H), 7.69-7.67 (m, 2H, arom. H), 7.64-7.61 (m, 2H, arom. H), 7.49-7.47 (m, 2H, arom. H), 7.43-7.42 (m, 1H, arom. H), 2.63 (s, 3H, -Me)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

1-tert-Butyldimethylsilanyloxyhex-5-in (130)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV21** mit 0.15 g (0.99 mmol) TBDMSCl, 5.5 mg (0.0045 mmol) DMAP, 0.11 g (1.08 mmol) Triethylamin und 0.09 g (0.90 mmol) 1-Hexinol. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan).

R_f = 0.19 Pentan

Ausbeute: 0.19 g (0.90 mmol, quant.) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H, - CH_2OSi -), 2.21 (dt, J = 6.9 Hz, 2.7 Hz, 2H, - CH_2CCH), 1.93 (t, J = 2.6 Hz, 1H, -CCH), 1.62-1.59 (m, 4H, alk. H), 0.89 (s, 9H, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ -).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹²

1-tert-Butyldimethylsilanyloxyundec-10-in (168)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV21** mit 2.7 g (17.8 mmol) TBDMSCl, 98.9 mg (0.81 mmol) DMAP, 1.94 g (19.4 mmol) Triethylamin und 2.72 g (16.2 mmol) 1-Undecinol. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan).

R_f = 0.15 Pentan

Ausbeute: 3.81 g (13.5 mmol, 83%) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H, - CH_2OSi -), 2.22 (dt, J = 6.8 Hz, 2.7 Hz, 2H, - CH_2CCH), 1.91 (t, J = 2.6 Hz, 1H, -CCH), 1.62-1.46 (m, 16H, alk. H), 0.90 (s, 9H, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ -).

(E)-1-tert-Butyldimethylsilyloxy-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en (132)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV22** mit 0.66 g (3.14 mmol) 1-tert-Butyldimethylsilyloxyhex-5-in (**130**), 4.7 ml (4.7 mmol) 1M-Catecholboran-Lösung in abs. THF, 3 ml dest. Wasser, 2.6 ml (3.14 mmol) Formaldehyd-Lösung und 0.41 g (3.45 mmol) Pinacol. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

$R_f = 0.67$ Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute: 0.18 g (0.52 mmol, 17%) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.61$ (dt, $J = 18.0$ Hz, 6.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.45-4.41 (m, 1H, CH=CH), 3.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OSi}-$), 2.15 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.53-1.43 (m, 4H, alk. H), 1.24 (s, 12H, $-\text{CH}_3$), 0.87 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.02 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.5$ ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$), 118.4 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$), 82.98 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 62.98 ($-\text{CH}_2\text{O}$), 35.54 (alk.C), 32.22 (alk.C), 25.98 (alk.C), 25.97 ($-\text{CH}_3$), 25.96 ($-\text{CH}_3$), 25.95 ($-\text{CH}_3$), 25.94 ($-\text{CH}_3$), 24.76 ($-\text{CH}_3$), 24.57 ($-\text{CH}_3$), 24.47 ($-\text{CH}_3$), 18.35 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.29 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

(E)-1-tert-Butyldimethylsilyloxy-11-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)undec-10-en (169)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV22** mit 2.0 g (7.1 mmol) 1-tert-Butyldimethylsilyloxyundec-10-in (**168**), 10.6 ml (10.6 mmol) 1M-Catecholboran-Lösung in abs. THF, 16 ml dest. Wasser, 5.8 ml (7.1 mmol) Formaldehyd-Lösung und 0.92 g (7.8 mmol) Pinacol. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

$R_f = 0.65$ Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute: 1.96 g (4.78 mmol, 67%) gelbliches Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.87$ -6.76 (m, 1H, CH=CH), 5.70-5.58 (m, 1H, CH=CH), 3.65-3.61 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OSi}-$), 2.43-2.39 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.53-1.43 (m, 4H, alk. H), 1.24 (s, 12H, $-\text{CH}_3$), 0.88 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-$).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.8$ ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$), 118.5 ($-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{B}$), 82.97 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 63.32 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 35.81 (alk.C), 32.87 (alk.C), 29.53 (alk.C), 29.42 (alk.C), 29.21 (alk.C), 28.21 (alk.C), 25.98 (alk.C), 25.78 ($-\text{CH}_3$), 24.76 ($-\text{CH}_3$), 24.56 ($-\text{CH}_3$), 18.37 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -5.26 ($-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$)

(E)-6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en-1-ol (131)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV22** mit 0.66 g (3.14 mmol) 1-*tert*-Butyldimethylsilyloxyhex-5-in (**130**), 4.7 ml (4.7 mmol) 1M-Catecholboran-Lösung in abs. THF, 3 ml dest. Wasser, 2.6 ml (3.14 mmol) Formaldehyd-Lösung und 0.41 g (3.45 mmol) Pinacol. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

$R_f = 0.30$ Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute: 0.28 g (1.23 mmol, 39%) farbloses Öl

Die Herstellung erfolgt nach **AAV10** mit 37.3 mg (0.11 mmol) (*E*)-1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)hex-5-en (**132**), 46.8 mg (1.26 mmol) NH_4F in 2.5 ml Methanol. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 15.3 mg (0.68 mmol, 61%) gelbliches Öl

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.62$ (dt, $J = 18.0$ Hz, 6.5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.43 (dt, $J = 18.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.63 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OSi}-$), 2.21 - 2.15 (m, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.60 - 1.56 (m, 2H, alk.H), 1.53 - 1.43 (m, 4H, alk. H), 1.26 (s, 12H, $-\text{CH}_3$).

(E)-11-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)undec-10-en-1-ol (139)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV22** mit 1.56 g (7.4 mmol) 1-*tert*-Butyldimethylsilyloxyundec-10-in (**168**), 11.1 ml (11.1 mmol) 1M-Catecholboran-Lösung in abs. THF, 16 ml dest. Wasser, 5.9 ml (7.4 mmol) Formaldehyd-Lösung und 0.96 g (8.1 mmol) Pinacol. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

$R_f = 0.26$ Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute: 0.16 g (0.54 mmol, 7%) farbloses Öl

Die Herstellung erfolgt nach **AAV10** mit 0.75 g (1.83 mmol) (*E*)-1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-11-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)undec-10-en (**169**), 0.78 mg (21.0 mmol) NH₄F in 40 ml Methanol. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 0.62 g (2.1 mmol, 33%) gelbliches Öl

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.63 (dt, *J* = 18.0 Hz, 6.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.42 (dt, *J* = 18.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, -CH₂OSi-), 2.17-2.11 (m, 2H, -CH₂CH=CH), 1.58-1.52 (m, 4H, alk.H), 1.42-1.37 (m, 2H, alk. H), 1.34-1.27 (m, 8H, alk. H), 1.26 (s, 12H, -CH₃).

6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-hex-5-enyl-ester (135)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 0.11 g (0.5 mmol) 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-hex-5-en **131**, 0.18 g (0.5 mmol) 6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure **101**, 30.5 mg (0.25 mmol) DMAP, 69.4 mg (0.55 mmol) DIC in 5 ml Dichlormethan und 1 ml DMF. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

R_f = 0.33 Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute: 0.13 g (0.23 mmol, 46%) farbloses Öl

HPLC (C18): t_R = 10.94 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.76 (m, 2H, arom.H), 7.50-7.48 (m, 2H, arom.H), 6.60 (dt, *J* = 18.0 Hz, 6.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.23 (br s, 1H, -NH-), 5.44 (dt, *J* = 18.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, CH=CH), 4.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, -CH₂OOC-), 3.44 (dt, *J* = 6.2 Hz, 6.8 Hz, 2H, -CH₂NH-), 2.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂COO-), 2.21-2.15 (m, 2H, -CH₂CH=CH), 1.70-1.59 (m, 6H, alk.H), 1.51-1.36 (m, 4H, alk. H), 1.26 (s, 12H, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.7 (-COO), 166.6 (-CONH), 153.6 (-CH=CH-B), 137.7 (arom.H), 134.1 (arom.C), 128.5 (arom.C), 98.16 (-C_{arom}I), 83.06 (-C(CH₃)₂), 64.22 (-CH₂OOC), 39.77 (-CH₂NHCO), 35.18 (alk.C), 34.01 (-CH₂-CC), 29.11 (alk.C), 28.11 (alk.C), 26.32 (alk.C), 24.84 (alk.C), 24.76 (alk.C), 24.52 (alk.C), 24.33 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₅H₃₇BINO₅ [M]⁺: ber.: 569.1809
gef.: 569.1898

für C₂₅H₃₈BINO₅ [M+H]⁺: ber.: 569.1888
gef.: 570.1880

6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-hex-5-enyl-ester (133)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 28.7 mg (0.13 mmol) 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-hex-5-en (**131**), 45.8 mg (0.13 mmol) 6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure (**100**), 9.1 mg (0.07 mmol) DMAP, 20.7 mg (0.16 mmol) DIC in 1 ml Dichlormethan und 0.01 ml DMF. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

R_f = 0.28 Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute: 50.2 mg (0.088 mmol, 68%) farbloses Öl

HPLC (C18): t_R = 10.55 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83-7.81 (m, 1H, arom. H), 7.34-7.33 (m, 2H, arom. H), 7.08-7.03 (m, 1H, arom.H), 6.58 (dt, *J* = 17.8 Hz, 6.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.96 (br s, 1H, -NH-), 5.44-5.39 (m, 1H, CH=CH), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, -CH₂OOC-), 3.42 (dt, *J* = 7.0 Hz, 6.5 Hz, 2H, -CH₂NH-), 2.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂COO-), 2.18-2.13 (m, 2H, -CH₂CH=CH), 1.63 (tt, *J* = 15.1 Hz, 7.5 Hz, 6H, alk.H), 1.44 (tt, *J* = 14.5 Hz, 7.2 Hz, 4H, alk. H), 1.24 (s, 12H, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (-COO), 153.7 (-CH=CH-B), 139.8 (arom.H), 131.0 (arom.C), 128.2 (arom.C), 118.2 (-CH=CH-B), 92.39 (-C_{arom}I), 83.05 (-C(CH₃)₂), 64.21 (-CH₂OOC), 39.82 (-CH₂NHCO), 34.11 (-CH₂-CC), 29.06 (alk.C), 28.12 (alk.C), 26.49 (alk.C), 24.75 (alk.C), 24.53 (alk.C), 24.51 (alk.C)

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₅H₃₇BINO₅ [M]⁺: ber.: 569.1809
gef.: 569.1779

für C₂₅H₃₈BINO₅ [M+H]⁺: ber.: 569.1888
gef.: 570.1912

6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure-11-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-undec-10-enyl-ester (136)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 0.19 g (0.33 mmol) 11-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-undec-10-en (**139**), 0.12 g (0.33 mmol) 6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure (**101**), 20.2 mg (0.16 mmol) DMAP, 45.8 mg (0.36 mmol) DIC in 3 ml Dichlormethan und 0.6 ml DMF. Das Produkt wird über die präp. HPLC gereinigt.

Ausbeute: 84.5 mg (0.13 mmol, 40%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

HPLC (C18): $t_R = 13.58$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75\text{-}7.72$ (m, 2H, arom.H), 7.49-7.46 (m, 2H, arom.H), 6.61 (dt, $J = 17.9$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CH=CH), 6.40 (br s, 1H, -NH-), 5.40 (dt, $J = 17.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H, CH=CH), 4.02 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, -CH₂OOC-), 3.41 (dt, $J = 6.4$ Hz, 6.8 Hz, 2H, -CH₂NH-), 2.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, -CH₂COO-), 2.15-2.09 (m, 2H, -CH₂CH=CH), 1.68-1.56 (m, 6H, alk.H), 1.42-1.35 (m, 4H, alk. H), 1.26-1.23 (br m, 22H, alk.H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7$ (-COO), 166.6 (-CONH), 154.7 (-CH=CH-B), 137.6 (arom.H), 134.1 (arom.C), 128.5 (arom.C), 98.12 (-C_{arom}I), 82.92 (-C(CH₃)₂), 64.48 (-CH₂OOC), 39.71 (-CH₂NHCO), 35.72 (alk.C), 33.99 (-CH₂-CC), 29.32 (alk. C), 29.30 (alk. C), 29.15 (alk.C), 29.10 (alk.C), 29.04 (alk. C), 28.55 (alk. C), 28.11 (alk.C), 26.27 (alk.C), 25.83 (alk.C), 24.71 (alk.C), 24.28 (alk.C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{BINO}_5$ $[\text{M}]^+$: ber.: 639.2592
gef.: 639.2597

6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure-11-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-undec-10-enyl-ester (134)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 44.3 mg (0.15 mmol) 11-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-undec-10-en (**139**), 45.9 mg (0.15 mmol) 6-(2-Iodbenzamido)-hexansäure (**100**), 9.1 mg (0.07 mmol) DMAP, 20.7 mg (0.16 mmol) DIC in 1 ml Dichlormethan und 0.01 ml DMF. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

$R_f = 0.26$ Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute: 26.9 mg (0.042 mmol, 28%) farbloses Öl

HPLC (C18): $t_R = 13.04$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.86\text{-}7.84$ (m, 1H, arom. H), $7.38\text{-}7.36$ (m, 2H, arom. H), $7.11\text{-}7.00$ (m, 1H, arom.H), 6.62 (dt, $J = 18.1$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CH=CH), 5.81 (br s, 1H, -NH-), $5.44\text{-}5.39$ (m, 1H, CH=CH), 4.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, -CH₂OOC-), $3.48\text{-}3.43$ (m, 2H, -CH₂NH-), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, -CH₂COO-), $2.17\text{-}2.10$ (m, 2H, -CH₂CH=CH), $1.72\text{-}1.64$ (m, 4H, alk. H), $1.63\text{-}1.55$ (m, 4H, alk. H), $1.50\text{-}1.43$ (m, 2H, alk. H), $1.42\text{-}1.36$ (m, 2H, alk. H), $1.34\text{-}1.25$ (br s, 20H, -CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7$ (-COO), 169.3 (-CONH), 154.7 (-CH=CH-B), 142.5 (arom. C), 139.8 (arom. C), 131.0 (arom. C), 128.2 (arom. C), 128.1 (arom. C), 92.39 (-C_{arom}I), 82.97 (-C(CH₃)₂), 64.53 (-CH₂OOC), 39.83 (-CH₂NHCO), 35.78 (alk. C), 34.15 (-alk. C), 29.47 (alk. C), 29.39 (alk. C), 29.36 (alk.C), 29.21 (alk. C), 29.16 (alk. C), 29.08 (alk. C), 28.61 (alk. C), 28.17 (alk. C), 26.49 (alk. C), 25.91 (alk. C), 25.90 (alk. C), 24.76 (alk. C), 24.52 (alk. C), 24.23 (alk. C), 22.06 (alk. C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₃₀H₄₇BINO₅ [M]⁺: ber.: 639.2592
gef.: 639.2570

6-(4-Iodbenzolsulfonyl)-hexansäure-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-hex-5-enyl-ester (137)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 0.14 g (0.63 mmol) 6-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-hex-5-en (**131**), 0.25 g (0.63 mmol) 6-(4-Iodbenzolsulfonyl)-hexansäure (**108**), 37.9 mg (0.31 mmol) DMAP, 87.4 mg (0.69 mmol) DIC in 5 ml Dichlormethan und 0.5 ml DMF. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

$R_f = 0.31$ Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute: 0.10 g (0.17 mmol, 27%) farbloses Öl

HPLC (C18): $t_R = 11.23$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88\text{-}7.85$ (m, 2H, arom.H), $7.57\text{-}7.55$ (m, 2H, arom.H), 6.60 (dt, $J = 17.5$ Hz, 5.7 Hz, 1H, CH=CH), $5.44\text{-}5.40$ (m, 1H, CH=CH), 4.68 (t, $J = 5.7$ Hz,, 1H, -NH-), 4.04 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, -CH₂OOC-), $2.97\text{-}2.92$ (m, 2H, -CH₂NH-), 2.24 (t, $J = 7.2$

Hz, 2H, -CH₂COO-), 2.20-2.14 (m, 2H, -CH₂CH=CH), 1.70-1.45 (br m, 10H, alk.H), 1.31-1.25 (m, 12H, alk. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (-COO), 153.7 (-CH=CH-B), 139.8 (arom.H), 138.3 (arom. C), 128.5 (arom.C), 99.83 (-C_{arom}I), 83.09 (-C(CH₃)₂), 64.25 (-CH₂OOC), 42.94 (-CH₂NHSO₂), 35.15 (alk.C), 33.91 (alk. C), 29.23 (alk.C), 28.08 (alk.C), 25.90 (alk.C), 24.75 (alk.C), 24.50 (alk.C), 24.16 (alk.C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₄H₃₈BINO₆S [M+H]⁺: ber.: 606.1558
gef.: 606.1599

für C₂₄H₃₇BINO₆SNa [M+Na]⁺: ber.: 628.1377
gef.: 628.1407

6-(4-Iodbenzolsulfonyl)-hexansäure-11-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-undec-10-enyl-ester (138)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV11** mit 0.19 g (0.63 mmol) 11-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-undec-10-en (**139**), 0.25 g (0.63 mmol) 6-(4-Iodbenzolsulfonyl)-hexansäure (**108**), 37.9 mg (0.31 mmol) DMAP, 87.4 mg (0.69 mmol) DIC in 5 ml Dichlormethan und 0.5 ml DMF. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 3:1).

R_f = 0.34 Cyclohexan:Ethylacetat 3:1

Ausbeute: 0.15 g (0.23 mmol, 36%) farbloses Öl

HPLC (C18): t_R = 10.55 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.85-7.83 (m, 2H, arom.H), 7.57-7.55 (m, 2H, arom.H), 6.62 (dt, J = 18.0 Hz, 6.4 Hz, 1H, CH=CH), 5.44-5.39 (m, 1H, CH=CH), 5.21 (t, J = 6.1 Hz, 1H, -NH-), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H, -CH₂OOC-), 2.97-2.92 (m, 2H, -CH₂NH-), 2.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H, -CH₂COO-), 2.16-2.10 (m, 2H, -CH₂CH=CH), 1.73-1.67 (m, 2H, alk.H), 1.59-1.51 (m, 6H, alk. H), 1.49-1.35 (m, 4H, alk. H), 1.33-1.24 (m, 20 H, alk. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.9 (-COO), 154.8 (-CH=CH-B), 139.6 (arom.H), 138.3 (arom. C), 128.4 (arom.C), 99.87 (-C_{arom}I), 82.97 (-C(CH₃)₂), 63.02 (-CH₂OOC), 42.84 (-CH₂NHSO₂), 36.42 (alk.C), 35.75 (alk. C), 33.76 (alk. C), 32.76 (alk. C), 32.75 (alk. C), 29.58 (alk. C), 29.52 (alk. C), 29.44 (alk. C), 29.40 (alk. C), 29.36 (alk. C), 29.34 (alk. C),

29.32 (alk. C), 29.27 (alk.C), 29.11 (alk. C), 28.14 (alk.C), 25.84 (alk.C), 25.68 (alk. C), 24.74 (alk.C), 24.21 (alk.C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₉H₄₇BINO₆S [M]⁺: ber.: 675.2262
gef.: 675.2228

für C₂₉H₄₈BINO₆S [M+H]⁺: ber.: 676.2340
gef.: 676.2442

10-Oxa-3-aza-bicyclo[20.2.2]hexacosa-1(25),20,22(26),23-tetraen-2,9-dion (148)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV23** mit 7.1 mg (0.0039 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 4.5 mg (0.0039 mmol) Pd(PPh₃)₄, 25.5 mg (0.078 mmol) Cs₂CO₃ in 0.64 ml DME:H₂O:DMF 1.5:1.5:1 –Lösung und 25.0 mg (0.039 mmol) 6-(4-Iodbenzamido)-hexansäure-11-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-undec-10-enyl-ester (**136**) in 0.32 ml DME. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 1:1).

R_f = 0.37 Cyclohexan:Ethylacetat 1:1

Ausbeute: 7.1 mg (Beads) (0.018 mmol, 47%) farblose Kristalle

9.2 mg (Lösung) (0.024, 61%) farblose Kristalle

Schmp: nicht bestimmt

HPLC (C18): t_R = 11.89 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H, arom.H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H, arom.H), 6.82 (br s, 1H, -NH-), 6.41 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CH=CH), 6.23 (dt, J = 15.8 Hz, 7.2 Hz, 1H, CH=CH), 3.86-3.82 (m, 2H, -CH₂OOC-), 3.60-3.56 (m, 2H, -CH₂NH-), 2.33-2.26 (m, 4H, -CH₂COO- und -CH₂CH=CH), 1.67-1.61 (m, 4H, alk.H), 1.55-1.52 (m, 2H, alk. H), 1.48-1.41 (m, 2H, alk.H), 1.39-1.35 (m, 2H, alk. H), 1.32-1.28 (br m, 10H, alk.H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.4 (-COO), 167.4 (-CONH), 141.1 (arom. C), 133.7 (arom. C), 129.7 (-CH=CH-), 127.4 (arom.C), 127.2 (arom. C), 125.7 (-CH=CH-), 65.00 (-CH₂OOC), 37.60 (-CH₂NHCO), 33.23 (-CH₂-COO), 31.97 (alk. C), 28.79 (alk. C), 28.51 (alk. C), 28.18 (alk.C), 27.32 (alk.C), 27.15 (alk. C), 26.91 (alk. C), 26.23 (alk.C), 25.55 (alk.C), 24.68 (alk.C), 21.91 (alk.C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₄H₃₅NO₃ [M]⁺: ber.: 385.2617
gef.: 385.2619

6,7,8,9,10,11,15,16,17,18,19,20,21,22-Tetradecahydro-14H-13-oxa-6-aza-benzocyclodocosen-5,12-dion (145)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV23** mit 4.0 mg (0.0021 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 2.4 mg (0.0021 mmol) Pd(PPh₃)₄, 13.7 mg (0.042 mmol) Cs₂CO₃ in 0.33 ml DME:H₂O:DMF 1.5:1.5:1 –Lösung und 13.4 mg (0.021 mmol) 6-(2-Iodobenzamido)-hexansäure-11-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-undec-10-enyl-ester (**134**) in 0.16 ml DME. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 1:1).

R_f = 0.35 Cyclohexan:Ethylacetat 1:1

Ausbeute: 4.6 mg (Beads) (0.012 mmol, 58%) gelbliches Öl

4.7 mg (Lösung) (0.012 mmol, 57%) gelbliches Öl

HPLC (C18): t_R = 11.23 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (dd, *J* = 7.0 Hz, 1.4 Hz, 1H, arom. H), 7.44-7.42 (m, 1H, arom. H), 7.35 (dt, *J* = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, arom.H), 7.24 (dt, *J* = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H, arom.H), 6.62 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH=CH), 6.18 (dt, *J* = 15.8 Hz, 6.6 Hz, 1H, CH=CH), 5.78 (br s, 1H, -NH-), 4.14 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, -CH₂OOC-), 3.44 (dt, *J* = 6.1 Hz, 7.5 Hz, 2H, -CH₂NH-), 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂COO-), 2.23-2.17 (m, 2H, -CH₂CH=CH), 1.75-1.67 (m, 2H, alk. H), 1.66-1.55 (m, 4H, alk. H), 1.50-1.45 (m, 2H, alk. H), 1.42-1.36 (m, 2H, alk. H), 1.34-1.25 (m, 10H, alk. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (-COO), 169.4 (-CONH), 135.5 (arom. C), 135.1 (arom. C), 134.5 (arom. C), 130.0 (-CH=CH-), 127.8 (arom. C), 127.4 (arom. C), 127.0 (-CH=CH-), 126.5 (arom. C), 64.00 (-CH₂OOC), 39.85 (-CH₂NHCO), 34.81 (-alk. C), 32.77 (alk. C), 29.78 (alk. C), 28.94 (alk. C), 28.80 (alk. C), 28.63 (alk. C), 28.32 (alk. C), 28.18 (alk. C), 28.11 (alk. C), 26.91 (alk. C), 26.61 (alk. C), 25.30 (alk. C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₂₄H₃₅NO₃ [M]⁺: ber.: 385.2617
gef.: 385.2597

für C₂₄H₃₆NO₃ [M+H]⁺: ber.: 386.2695
gef.: 386.2671

**6,7,8,9,10,11,14,15,16,17-Decahydro-13-oxa-6-aza-benzocycloheptadecen-5,12-dion
(144)**

Die Herstellung erfolgt nach **AAV23** mit 4.0 mg (0.0021 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 2.4 mg (0.0021 mmol) Pd(PPh₃)₄, 13.7 mg (0.042 mmol) Cs₂CO₃ in 0.33 ml DME:H₂O:DMF 1.5:1.5:1 –Lösung und 11.4 mg (0.021 mmol) 6-(2-Iodobenzamido)-hexansäure-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-hex-5-enyl-ester (**133**) in 0.16 ml DME. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 1:1).

R_f = 0.33 Cyclohexan:Ethylacetat 1:1

Ausbeute: 2.7 mg (Beads) (0.00086 mmol, 41%) farbloses Öl

3.8 mg (Lösung) (0.013 mmol, 60%) farbloses Öl

HPLC (C18): t_R = 7.22 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, arom. H), 7.42-7.40 (m, 1H, arom. H), 7.35 (dt, *J* = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H, arom. H), 7.25 (dt, *J* = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H, arom. H), 6.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH=CH), 6.19 (dt, *J* = 15.8 Hz, 6.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.75 (br s, 1H, -NH-), 4.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, -CH₂OOC-), 3.51-3.46 (m, 2H, -CH₂NH-), 2.39-2.36 (m 2H, -CH₂COO-), 2.28-2.22 (m, 2H, -CH₂CH=CH), 1.76-1.67 (m, 4H, alk. H), 1.64-1.52 (m, 4H, alk. H), 1.50-1.40 (m, 2H, alk. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.7 (-COO), 169.6 (-CONH), 135.6 (arom. C), 135.0 (arom. C), 133.9 (arom. C), 130.1 (-CH=CH-), 128.0 (arom. C), 127.9 (arom. C), 127.1 (-CH=CH-), 126.7 (arom. C), 63.27 (-CH₂OOC), 40.39 (-CH₂NHCO), 34.42 (alk. C), 31.94 (-alk. C), 29.35 (alk. C), 28.30 (alk. C), 27.03 (alk. C), 26.91 (alk. C), 24.98 (alk. C).

HRMS (FAB, 3-NBA) für C₁₉H₂₅NO₃ [M]⁺: ber.: 315.1834
gef.: 315.1867

für C₁₉H₂₆NO₃ [M+H]⁺: ber.: 316.1913
gef.: 316.1944

2,2-Dioxo-10-oxa-2λ6-thia-3-aza-bicyclo[15.2.2]heneicosa-1(20),15,17(21),18-tetraen-9-on (146)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV23** mit 4.0 mg (0.0021 mmol Pd) Pd-Beads **H1**[Pd(PPh₃)₄] oder 2.4 mg (0.0021 mmol) Pd(PPh₃)₄, 13.7 mg (0.042 mmol) Cs₂CO₃ in 0.33 ml DME:H₂O:DMF 1.5:1.5:1-Lösung und 11.4 mg (0.021 mmol) 6-(4-Iodbenzolsulfonyl)-hexansäure-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-hex-5-enyl-ester (**137**) in 0.16 ml DME. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan:Ethylacetat 1:1).

R_f = 0.35 Cyclohexan:Ethylacetat 1:1

Ausbeute: 2.1 mg (Beads) (0.0063 mmol, 30%) farbloses Öl

1.5 mg (Lösung) (0.0046 mmol, 22%) farbloses Öl

HPLC (C18): t_R = 7.88 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, arom. H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, arom. H), 6.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH=CH), 6.31 (dt, *J* = 15.8 Hz, 7.2 Hz, 1H, CH=CH), 4.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, -NH-), 4.00 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, -CH₂OOC-), 3.09-3.05 (m, 2H, -CH₂NH-), 2.28-2.23 (m, 2H, -CH₂COO-), 1.77-1.72 (m, 2H, alk. H), 1.70-1.67 (m, 4H, alk. H), 1.59-1.52 (m, 6H, alk. H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.2 (-COO), 138.2 (arom. C), 128.9 (-CH=CH-), 127.8 (arom. C), 127.5 (-CH=CH-), 126.2 (arom. C), 63.69 (-CH₂OOC), 41.92 (-CH₂NHSO₂), 33.36 (alk. C), 32.24 (alk. C), 28.52 (alk. C), 26.92 (alk. C), 24.77 (alk. C), 24.55 (alk. C), 23.39 (alk. C).

LRMS (FAB, 3-NBA) für C₁₈H₂₅NO₄S [M+H]⁺: ber.: 352.16

gef.: 352.17

(HRMS-Messung war nicht möglich)

6.7. Versuche zu Kapitel 4.6.

Allgemeine Vorschrift zur intramolekularen Makrolactonisierung (AAV24)

In einem 3x sekurierten Kolben wird 1 Äq Substrat in abs. Dichlormethan gelöst. 5 Äq. 2,6-Dichlorbenzoylchlorid und 10. Äq. abs. Triethylamin werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei RT gerührt und dann werden die flüchtigen Bestandteile unter Vakuum mit Hilfe einer Kühlfalle abgefangen. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und 2 Äq. abs. Triethylamin werden zugegeben. In dieser Zeit werden 5 Äq. DMAP-Beads (Fluka, 3 mmol/g, 2% DVB) in einem anderen 3x sekurierten Kolben in abs. Toluol gequollen und das Lösungsmittel wird unter Hochvakuum abkondensiert.

Die Lösung wird dann zu den DMAP-Beads zugegeben und 24 Stunden bei RT ohne Rühren reagieren gelassen. Die Beads werden dann abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen (5x 20 ml). Die vereinigten Filtrate werden mit 5%iger HCl-Lösung (2x 50 ml), dest. Wasser (1x 50 ml), 10%iger NaHCO₃-Lösung (3x 50 ml) und ges. NaCl-Lösung (2x 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird dann säulenchromatographisch gereinigt.

Ricinolsäure (150)

100 g Ricinusöl werden in 200 ml Ethanol gelöst. 20 g (356 mmol) KOH werden zugegeben und die Reaktionsmischung wird 10 min bei RT gerührt und dann noch 15 min unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird über einen Fritte abfiltriert, mit Diethylether (200 ml), dest. Wasser (500 ml) und konz. HCl (40 ml) gewaschen. Die org. Filtrate werden abgetrennt und die wässrigen Filtrate werden mit Pentan (3x 200 ml) rückextrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 100g (335 mmol) gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.19$ (br s, 1H, -COOH), 5.53-5.47 (m, 1H, -CH=CH), 5.41-5.34 (m, 1H, -CH=CH), 3.64-3.58 (m, 1H, -CH $\underline{\text{H}}$ OH), 2.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, -CH $_2$ COO), 2.21-2.18 (m, 2H, -CH $_2$ CH=CH), 2.03-1.99 (m, 2H, -CH $\underline{\text{H}}$ CH=CH), 1.62-1.58 (m, 2H, alk. H), 1.46-1.42 (m, 2H, alk. H), 1.30-1.24 (m, 16H, alk. H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH $_3$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

Dodecanlacton (153)

1.61 g (9.35 mmol, 1.7 Äq.) *m*CPBA werden in 10 ml Dichlormethan gelöst. 1 g (5.5 mmol, 1 Äq.) Cyclododecanon (**152**) und 4 μl (0.055 mmol, 1%mol Äq.) TFA werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über ein Fritte abfiltriert, die festen Rückstände werden mit Dichlormethan gewaschen (3x 30 ml) und die Filtrate werden mit 10%iger NaHCO_3 -Lösung (2x 30 ml), dest. Wasser (1x 30 ml) und 10%iger Na_2SO_3 -Lösung gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan:Ethylacetat, 20:1).

$R_f = 0.67$ Pentan:Ethylacetat, 20:1

Ausbeute: 0.79 g (4.0 mmol, 72%) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.15$ -4.12 (m, 2H, -CH $_2$ OOC), 2.37-2.30 (m, 2H, -CH $_2$ COO), 1.66-1.62 (m, 4H, alk. H), 1.43-1.30 (m, 14H, alk. H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.8$ (-COO), 64.50 (-CH $_2$ OOC), 34.68 (-CH $_2$ COO), 27.47 (alk. C), 26.67 (alk. C), 26.47 (alk. C), 25.48 (alk. C), 25.44 (alk. C), 25.02 (alk. C), 24.56 (alk. C), 24.28 (alk. C).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹³

Die Herstellung erfolgt nach **AAV24** mit 43.2 mg (0.2 mmol) 12-Hydroxy-dodecansäure (**149**) in 7 ml abs. Dichlormethan und 1 ml abs. THF, 208.8 mg (1 mmol) 2,6-Dichlorbenzoylchlorid und 202.5 mg (2 mmol) abs. Triethylamin, dann mit 333.3 mg (1 mmol) DMAP-Beads und 40.6 (0.4 mmol) abs. Triethylamin in 5 ml abs. Dichlormethan. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan:Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 23.8 mg Dimer 1,14-Dioxa-cyclohexacosan-2,15-dion, kein Monomer (0.6 mmol, 30%) farblose Kristalle

GC-MS(RP70): $t_R = 7.93$ min $[M]^+ = 198$

Schmp: 99-100°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.15\text{-}4.12$ (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{OOC}$), $2.37\text{-}2.30$ (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{COO}$), $1.66\text{-}1.62$ (m, 8H, alk. H), $1.43\text{-}1.30$ (m, 28H, alk. H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

12-Hydroxy-dodecansäure (149)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV13** mit 0.70 g (3.6 mmol) Dodecanlacton (**153**), 0.30 g (7.2 mmol) NaOH in 30 ml THF:MeOH:H₂O 2.5:2.5:1.

Ausbeute: 0.70 g (3.2 mmol, 90%) farblose Kristalle

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.51$ (br s, 1H, $-\text{OH}$), 3.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 2.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COO}$), 1.57 (quin., $J = 7.4$ Hz, 2H, alk. H), 1.50 (quin., $J = 7.0$ Hz, 2H, alk. H), $1.32\text{-}1.25$ (m, 14H, alk. H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁴

1,2-Dicarbonsäure-cyclohexan-mono-(2-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl)-ester (151)

61.2 g (315 mmol, 21 Äq.) Tetraethylenglykol, 0.18 g (1.5 mmol, 0.1 Äq.) DMAP, 1.5 g (15 mmol, 1 Äq.) Triethylamin werden in 100 ml abs. Toluol gelöst. Die Mischung wird auf 100°C erhitzt und dann werden 2.31 g (15 mmol, 1 Äq.) in 200 ml abs. Toluol gelösten *cis*-Hexahydrophthalsäureanhydrid über 4 Stunden zur Mischung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch über Nacht bei 100°C weitererhitzt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird mit 300 ml 10%iger NaHCO₃-Lösung augenommen, mit Ethylacetat (20x 70 ml) gewaschen und mit 5%iger HCl-Lösung auf pH = 2 gebracht. Diese wässrige Lösung wird mit Ethylacetat extrahiert (5x 200 ml), die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ausbeute: 3.54 g (10.2 mmol, 68%) gelbliches Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.29$ (ddd, $J = 12.0$ Hz, 5.2 Hz, 3.4 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OOC}$), 4.18 (ddd, $J = 12.0$ Hz, 5.9 Hz, 3.6 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{OOC}$), $3.73\text{-}3.70$ (m, 2H, $-\text{glykol-CH}_2$),

3.69-3.67 (m, 6H, -glykol-CH₂), 3.65-3.60 (m, 6H, -glykol-CH₂), 2.90 (ddd, $J = 6.7$ Hz, 4.5 Hz, 4.1 Hz, 1H, -CH₂COO), 2.81 (ddd, $J = 8.4$ Hz, 4.3 Hz, 4.1 Hz, 1H, -CH₂COO), 2.10-2.02 (m, 1H, cyclohexan-CH₂), 1.95-1.86 (m, 1H, cyclohexan-CH₂), 1.82-1.68 (m, 2H, cyclohexan-CH₂), 1.62-1.47 (m, 2H, cyclohexan-CH₂), 1.45-1.33 (m, 2H, cyclohexan-CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.6$ (-COOH), 173.5 (-COO-), 72.57 (glykol-C), 70.82 (glykol-C), 70.39 (glykol-C), 70.03 (glykol-C), 68.91 (-CH₂OOC), 63.46 (-CH₂OH), 42.56 (CH-COO), 42.44 (CH-COO), 26.37 (cyclohexan-C), 26.00 (cyclohexan-C), 23.80 (cyclohexan-C), 23.43 (cyclohexan-C).

12-n-Hexyldodec-9-enolid (156)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV24** mit 170.0 mg (0.57 mmol) Ricinolsäure (**150**) in 20 ml abs. Dichlormethan, 600.3 mg (2.87 mmol) 2,6-Dichlorbenzoylchlorid und 580.8 mg (5.7 mmol) abs. Triethylamin, dann mit 956.6 mg (2.87 mmol) DMAP-Beads und 115.4 (1.14 mmol) abs. Triethylamin in 14 ml abs. Dichlormethan. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan:Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 46.8 mg (0.17 mmol, 29%) gelbliches Öl

GC-MS(RP70): $t_R = 10.67$ min $[M]^+ = 280$

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.49$ -5.42 (m, 1H, -CH=CH), 5.39-5.34 (m, 1H, -CH=CH), 4.97-4.90 (m, 1H, -CH₂OOC), 2.50-2.43 (m, 1H, -CH₂CH=CH und -CH₂COO), 2.28-2.18 (m, 3H, -CH₂CH=CH und -CH₂COO), 2.10-2.05 (m, 2H, -CH₂CH=CH), 1.70-1.62 (m, 2H, alk. H), 1.56-1.18 (m, 18H, alk. H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, -CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.2$ (-COO), 132.4 (-CH=CH), 124.8 (-CH=CH), 73.75 (-CH₂OOC), 35.12 (alk. C), 33.79 (alk. C), 31.81 (alk. C), 31.67 (alk. C), 29.42 (alk. C), 29.04 (alk. C), 27.32 (alk. C), 26.07 (alk. C), 25.68 (alk. C), 24.55 (alk. C), 23.42 (alk. C), 22.51 (alk. C), 13.98 (-CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁵

Tetradecahydro-6,9,12,15,18-pentaoxa-benzocycloheptadecen-5,19-dion (154)

Die Herstellung erfolgt nach **AAV24** mit 200.0 mg (0.57 mmol) 1,2-Dicarbonsäure-cyclohexan-mono-(2-{2-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl)-ester (**151**) in 20 ml abs. Dichlormethan, 600.3 mg (2.87 mmol) 2,6-Dichlorbenzoylchlorid und 580.8 mg (5.7 mmol) abs. Triethylamin, dann mit 956.6 mg (2.87 mmol) DMAP-Beads und 115.4 (1.14 mmol) abs. Triethylamin in 14 ml abs. Dichlormethan. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Pentan:Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 56.4 mg (0.17 mmol, 30%) gelbliches Öl

GC-MS(RP70): $t_R = 12.30$ min

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.32$ (ddd, $J = 11.8$ Hz, 6.3 Hz, 3.5 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OOC}$), 3.91 (ddd, $J = 11.9$ Hz, 5.7 Hz, 3.5 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{OOC}$), 3.64-3.59 (m, 2H, $-\text{glykol-CH}_2$), 3.58-3.55 (m, 4H, $-\text{glykol-CH}_2$), 3.54-3.49 (m, 6H, $-\text{glykol-CH}_2$), 2.78-2.76 (m, 2H, $-\text{CHCOO}$), 1.92-1.86 (m, 2H, cyclohexan- CH_2), 1.67-1.62 (m, 2H, cyclohexan- CH_2), 1.42-1.37 (m, 2H, cyclohexan- CH_2), 1.32-1.26 (m, 2H, cyclohexan- CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9$ ($-\text{COO}$), 70.79 (glykol-C), 70.35 (glykol-C), 68.83 (glykol-C), 63.56 (glykol-C), 42.28 ($\underline{\text{C}}\text{H-COO}$), 26.00 (cyclohexan-C), 23.54 (cyclohexan-C).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁶

7. Literaturverzeichnis

- ¹ D. A. Evans, A. S. Kim, R. Metternich, V. J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921-5942.
- ² Übersichtsartikel: a) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120-2153; b) J. Mulzer, *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 205-238.
- ³ K. C. Nicolaou, T. K. Chakraborty, A. D. Piscopio, N. Minowa, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419-4420
- ⁴ E. Gonthier, R. Breinbauer, *Molecular Diversity* **2004**, im Druck
- ⁵ Übersichtsartikel zum Hochverdünnungsprinzip: a) P. Knops, N. Sendhoff, H.-B. Melkburger, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1991**, *161*, 1-36; b) K. Ziegler, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) 4. Aufl., **1955**, Vol. 4/II, 729-822.
- ⁶ a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268-272; b) G. T. Bourne, S. W. Golding, R. P. McGearry, W. D. F. Meeutermans, A. Jones, G. R. Marshall, P. F. Alewood, M. L. Smythe, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7706-7713; c) O. Seitz, *Nachr. Chem.*, **2001**, *49*, 912-916.
- ⁷ S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Nature Rev. Drug Disc.* **2002**, *1*, 573-586.
- ⁸ J. M. Harris, Y. Liu, S. Chai, M. D. Andrews, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2407-2409.
- ⁹ Übersichtsartikel: (a) C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275-3300; (b) B. Clapham, T. S. Reger, K. D. Janda, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4637-4662; (c) Y. R. de Miguel, E. Brule, R. G. Margue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **2001**, 3085-3094.
- ¹⁰ a) C. U. Pittman Jr., Q. Ng, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *153*, 85; b) M. Terasawa, K. Kaneda, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Catal.* **1978**, *51*, 406-421; c) M. Terasawa, K. Kaneda, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, 403-414.
- ¹¹ B. M. Trost, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7779-7781.
- ¹² S.-B. Jang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1793-1796.
- ¹³ I. Fenger, C. L. Drian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4287-4290.
- ¹⁴ J. Schwarz, V. P. W. Böhm, M. G. Gardiner, M. Grosche, W. A. Herrmann, W. Hieringer, G. Raudaschl-Sieber, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773-1780.

-
- ¹⁵ a) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384-3388; b) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8303-8306.
- ¹⁶ H. Danjo, D. Tanaka, T. Hayashi, Y. Uozumi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14341-14352.
- ¹⁷ Y. Uozumi, Y. Nakai, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2997-3000.
- ¹⁸ D. E. Bergbreiter, B. L. Case, Y.-S. Liu, J. W. Caraway, *Macromolecules* **1998**, *31*, 6053-6062.
- ¹⁹ a) S. L. Regen, Y. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2064-2065; b) S. L. Regen, Y. Kimura, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1533-1534.
- ²⁰ M. Tomoi, T. Watanabe, T. Suzuki, H. Kakiuchi, *Macromol. Chem.* **1985**, *186*, 2473-2481.
- ²¹ C. Herb, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129-8135.
- ²² A. R. Tunoori, D. Dutta, G. I. Georg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8751-8754.
- ²³ G. E. Keck, C. Sanchez, C. A. Wager, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8673-8676.
- ²⁴ R. I. Storer, T. Takemoto, P. S. Jackson, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2521-2525.
- ²⁵ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, H. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- ²⁶ W. Huang, A. G. Kalivretenos, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *36*, 9113-9116.
- ²⁷ a) B. M. Trost, R. W. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6112-6114. b) B. M. Trost, R. W. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5940-5942.
- ²⁸ A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817-2825.
- ²⁹ J. K. Stille, H. Su, D. H. Hill, P. Schneider, M. Tanaka, D. L. Morrison, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1991**, *10*, 1993-2000.
- ³⁰ a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-281; b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-4948.
- ³¹ A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis* Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- ³² a) I. R. Baxendale, S. V. Ley, C. Piutti, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2194-2197; b) I. R. Baxendale, A. L. Lee, S. V. Ley, *Synlett* **2001**, 1482-1484; c) I. R. Baxendale, A. L. Lee, S. V. Ley, *Synlett* **2001**, 2004.
- ³³ S. V. Ley, A. G. Leach, R. I. Storer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, *1*, 358-361.
- ³⁴ S. V. Ley, S. J. Taylor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1813-1816.
- ³⁵ T. Mukaiyama, Y. Yokota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 858.
- ³⁶ M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717-727

-
- ³⁷ M. Alterman, H. O. Andersson, N. Garg, G. Ahlsén, S. Lövgren, B. Classon, U. H. Danielsson, I. Kvarnström, L. Vrang, T. Unge, B. Samuelsson, A. Hallberg, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3835-3844.
- ³⁸ M. Erdélyi, A. Gogoll, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165-4169.
- ³⁹ Y. Wang, D. R. Sauer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2793-2796.
- ⁴⁰ E. Gonthier, R. Breinbauer, *Synlett* **2003**, 1049-1051.
- ⁴¹ z.B. a) T. Mizugaki, M. Murata, M. Ooe, K. Ebitani, K. Kaneda, *Chem. Comm.* **2002**, 52-53. b) A. M. LaPointe, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 101-104. c) M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1526-1529.
- ⁴² a) Y. Kayaki, Y. Shimokawatoko, T. Ikariya, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 175-179. b) C. M. G. Hudkins, K. A. Knights, B. F. G. Johnson, Y. R. de Miguel, R. Raja, J. M. Thomas, *Chem. Comm.* **2001**, 2624-2625.
- ⁴³ H. Coates, P. A. T. Hoye, Br. Pat. 842593, **1960**
- ⁴⁴ M. Westhus, E. Gonthier, D. Brohm, R. Breinbauer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3141-3142.
- ⁴⁵ L. A. Paquette, J. D. Schloss, I. Efremov, F. Fabris, F. Gallou, J. Mendez-Andino, J. Jang, *Org. Lett* **2000**, *2*, 1259-1261.
- ⁴⁶ Y. M. Ahn, K. L. Yang, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1411-1413.
- ⁴⁷ W. A. Herrmann, G. Brauer, *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry Vol. 1* Thieme, Stuttgart, **1998**.
- ⁴⁸ M. Terasawa, K. Kaneda, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, 403-414.
- ⁴⁹ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- ⁵⁰ a) M.-Z. Cai, C.-S. Song, X. Huang, *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 1935-1942; b) M. P. Leese, J. M. Williams, *Synlett* **1999**, 1645-1647; c) D. E. Bergbreiter, Y.-S. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7843-7846; d) D. Villemin, D. Goussu, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1255-1261.
- ⁵¹ F. Stieber, U. Grether, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1142-1145.
- ⁵² N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- ⁵³ J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387-4388.
- ⁵⁴ a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-342; b) C. G. Frost, J. Howath, J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089 ; c) J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361; d) S. A. Godleski in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Hrsg. B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 585-661.

-
- ⁵⁵ a) T. Yamamoto, M. Akimoto, O. Saito, A. Yamamoto, *Organometallics* **1986**, *5*, 1559-1561; b) H. Kurosawa, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 243-253.
- ⁵⁶ M. Rosenberger, C. Newkom, E. R. Aig, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3656-3661.
- ⁵⁷ Kester Lausecker, Forschungspraktikum-Bericht, Aug.-Sept. **2002**.
- ⁵⁸ P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.
- ⁵⁹ S. MacMahon, R. Fong II, P. S. Baran, I. Safonov, S. R. Wilson, D. I. Schuster, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5449-5455.
- ⁶⁰ Rolf Kleineweischede, Forschungspraktikum-Bericht, Okt.-Nov. **2003**.
- ⁶¹ Holger Weintritt, Dissertation, Universität Dortmund, **1998**.
- ⁶² K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig, *Handbook of Combinatorial Chemistry*, Vol. 1, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- ⁶³ D. Hoogestraat, A. Kuhlman, E. Medra, F. Rößner, Internet-Seite www.vs-c.de, Fachinformationszentrum Chemie Berlin, Vernetztes Studium Chemie
- ⁶⁴ Übersichtsartikel über Diffusionsphänomene in der Heterogenen Katalyse: a) G. Emig, R. Dittmeyer in G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp (Eds.) *Handbook of Heterogenous Catalysis*, VCH, Weinheim, **1997**, 1209-1252; b) M. Baerns, H. Hofmann, A. Renken, *Chemische Reaktionstechnik*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, **1992**; c) F. Kapteijn, J. A. Moulijn in G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp (Eds.) *Handbook of Heterogenous Catalysis*, VCH, Weinheim, **1997**, 1359-1376; d) R. J. Madon, M. Boudart, *Ind. Eng. Chem. Fundam.* **1982**, *21*, 438-447.
- ⁶⁵ Beispiele für den Einfluss des hydrophoben Effekts bei der Katalyse: a) M. T. Reetz, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 943-954; b) S. Klein, W. F. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2230-2233; c) M. T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 301-303.
- ⁶⁶ A. W. Czarnik, *Biotechnol. Bioeng.* **1998**, *61*, 77-79.
- ⁶⁷ Übersichtsartikel: a) D. Walsh, D. Wu, Y.-T. Chang, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 353-361. b) A. R. Vaino, K. D. Janda, *J. Com. Chem.* **2000**, *2*, 579-596.
- ⁶⁸ J. Rademann, M. Barth, R. Brock, H. J. Egelhaaf, G. Jung, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3884-3889.
- ⁶⁹ J. Kress, A. Rose, J. G. Frey, W. S. Brocklesby, M. Ladlow, G. W. Mellor, M. Bradley, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3880-3883.
- ⁷⁰ J. Kress, R. Zanaletti, A. Rose, J. G. Frey, W. S. Brocklesby, M. Ladlow, M. Bradley, *J. Com. Chem.* **2003**, *5*, 28-32.

-
- ⁷¹ a) S. L. Regen, D. Bolikal, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5248-5249; b) B. Kim, P. Kirszensztein, D. Bolikal, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1567-1571; c) S. L. Regen, J. J. Besse, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4059-4063; d) M. Tomoi, W. T. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7140-7141; e) M. Tomoi, W. T. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3828-3832.
- ⁷² T. Groth, M. Grotli, M. Meldal, *J. Com. Chem.* **2001**, *3*, 461-468.
- ⁷³ M. Tomoi, W. T. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3821-3828.
- ⁷⁴ F. Diederich, P. J. Stang, K. *Templated Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- ⁷⁵ F.M. Menger, Y.-L. Wong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7382-7390.
- ⁷⁶ G. Grynerwicz, E. Chojecka-Koryn, M. Gazikowska, A. Chodowska, E. Jagiello-Wojtowicz, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 951-960.
- ⁷⁷ a) J. Sunner, E. Dratz, Y.-C. Chen, *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 4335; b) Y.-C. Chen, J. Shiea, J. Sunner *J. Chromatogr. A* **1998**, *826*, 77-86.
- ⁷⁸ S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676-4701.
- ⁷⁹ A. O. Aliprantis, J. W. Canary *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985-6986.
- ⁸⁰ N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.
- ⁸¹ N. Miyaura, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2571-2574.
- ⁸² A. Arase, M. Hoshi, A. Mijin, K. Nishi, *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 1957-1962.
- ⁸³ Y. Kobayashi, M. G. Muruges, M. Nakano, E. Takahisa, S. B. Usmani, T. Ainai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7110-7123.
- ⁸⁴ K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8661-8664.
- ⁸⁵ a) M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1999**, *61*, 9582-9584. b) M. Larhed, G. Lindeberg, A. Hallberg, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8219-8222.
- ⁸⁶ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- ⁸⁷ S. Shinkai, H. Tsuhi, Y. Hara, O. Manabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 631-632.
Polymergebundenes DMAP ist kommerziell (u.a. von Fluka) erhältlich.
- ⁸⁸ a) E. Atherton, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 165-166; b) A. Dryland, R. C. Sheppard, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 859-876.
- ⁸⁹ W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.
- ⁹⁰ G. Borsotti, G. Guglielmetti, S. Spera, E. Battistel, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10219-10227.
- ⁹¹ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Berlin **1996**, 225-226.
- ⁹² M. P. Wentland, R. K. Kullnig, F. S. Tham, *J. Org. Chem.* **1995**, *56*, 4701-4706.

-
- ⁹³ Y. A. Ibrahim, N. A. Al-Awadi, K. Kaul, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7377–7382.
- ⁹⁴ S.-K. Kang, R. Lee, H. Chul, S. Ho, *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 1059–1064.
- ⁹⁵ V. P. W. Boehm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *22*, 3679-3682.
- ⁹⁶ W. Shen, L. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8873-8879.
- ⁹⁷ B. Gabriele, G. Salerno, A. Fazio, R. Pittelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6251-6260.
- ⁹⁸ G. T. Crisp, P. D. Turner, K. A. Stephens, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *570*, 219-224.
- ⁹⁹ G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423.
- ¹⁰⁰ A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, P. Pace, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *12*, 3305-3314.
- ¹⁰¹ C. Markert, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1877-1882.
- ¹⁰² C. A. Dyke, T. A. Bryson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3959-3962.
- ¹⁰³ P. G. McDougal, J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.
- ¹⁰⁴ T. Sato, J. Otera, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4971-4978.
- ¹⁰⁵ P. E. Sonnet, S. F. Osman, H. C. Gerard, R. L. Dudley, *Chem. Phys. Lipids*, **1994**, *69*, 121-128.
- ¹⁰⁶ T. Ishizone, S. Han, S. Okuyama, S. Nakahama, *Macromolecules* **2003**, *36*, 42-49.
- ¹⁰⁷ S. MacMahon, R. Fong, P. S. Baran, I. Safonov, S. R. Wilson, D. I. Schuster, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5449-5455.
- ¹⁰⁸ S. K. Bae, S.-H. Kim, J.-D. Kim, K. I. Koo, R. K. Tai, K. Ryeom, X. Fu, Y. H. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8495-8498.
- ¹⁰⁹ Y.-M. Lin, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8282-8286.
- ¹¹⁰ M. Lukeman, P. Wan, *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9458-9464.
- ¹¹¹ S. E. Denmark, M. H. Ober, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1357-1360.
- ¹¹² E. Negishi, M. Pour, F. E. Coderbaum, M. Kotora, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7057-7074.
- ¹¹³ M. Nagarajan, V. S. Kumar, V. V. Rao, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12349-12360.
- ¹¹⁴ S. K. Kae, S.-H. Kim, J.-D. Kim, K. I. Koo, T. K. Ryeom, K. Ryeom, X. Fu, Y. H. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8495-8498.
- ¹¹⁵ A. Ahmed, N. Taniguchi, H. Fukuda, H. Kinoshita, K. Inomata, H. Kotake, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 781-786.
- ¹¹⁶ T. Ogawa, A. Yoshikawa, H. Wada, C. Ogawa, N. Ono, H. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *14*, 1407-1408.

Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Jun. Prof. Dr. Rolf Breinbauer für die Themenstellung, seine ständige Diskussionsbereitschaft sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen, das mir ermöglichte, die Arbeit nach eigenen Vorstellungen zu gestalten. Besonders die Unterstützung während der letzten Monate meiner Doktorarbeit war mir eine große Hilfe.

Mein Dank gilt aber auch Herrn Prof. Dr. H. Waldmann für seine wohlwollende Unterstützung, die mir alle Vorteile seines Arbeitskreises eröffnete.

Herrn Prof. Dr. R. Haag danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Instituts für Organische Chemie der Universität Dortmund und des Max-Planck-Instituts für Molekulare Physiologie Dortmund danke ich herzlich für die schnellen und sorgfältigen Analysen und Spektren sowie die sehr hilfreichen Diskussionen: Dr. Petra Janning, Christiane Vorweg, Sandra Eichhorn und Bernhard Griewel.

For the nice lab-atmosphere I want to thank M.Sc. Sukanya Nad. It was very interesting to discover the Indian culture and I will certainly miss the Bengali language!

Weiterhin danke ich sehr herzlich den „Vier Musketieren“ für all ihre Hilfe und guten Tipps: Dr. Carsten Peters, Dr. Reinhard Reents, Dr. Martin Völkert und Dr. Lars Wittenberg.

Dr. Miguel Sanz und Dipl.-Chem. Michael Scheck danke ich für die Aufmunterung, die Dinge positiv zu sehen und für die stetige tatkräftige Unterstützung beim Schrauben unserer „Lieblingsgeräte“, der präparativen HPLC und des Flash-Automaten.

Doch all meinen Kolleginnen und Kollegen danke ich für die freundliche Aufnahme im Arbeitskreis.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Ohne ihre liebevolle und auch finanzielle Unterstützung wäre all dies nicht möglich gewesen. Ganz besonders gilt dies für meinen Freund Christof, der mir sowohl persönlich als auch professionell stets zur Seite gestanden hat.

Lebenslauf

Name: Elisabeth Gonthier

Geburtsdatum und -ort: 26.08.1977 in Paris (Frankreich)

Familienstand: ledig

Schulbildung:

1987-1995 Lycée Rocroy-Saint-Léon, Paris

Juli 1995 Abschluß: Baccalauréat Général

Studium:

09/1995-07/1997 Vorstudium in Chemie und Physik, „Classes Préparatoires aux Grandes Ecoles“ im Lycée Henri IV und Lycée Condorcet, Paris

09/1997-11/2000 Hauptstudium in Chemie, „Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux“, ECPM, Straßburg (Frankreich)

11/1999-11/2000 Diplomstudium an der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, im Rahmen eines Doppeldiplomprogramms mit der ECPM

05/2000-11/2000 Diplomarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. T. Eicher
Thema: „Versuche zur Synthese des cyclischen Tetrapeptids Cyclo(Phe-Hyp-Leu-Hyp) aus dem Bakterienstamm Bacillus subtilis EP1“

12/2000 Abschluß: Ingénieur ECPM und Diplom-Chemikerin

Promotion:

11/2000-09/2004 Doktorarbeit unter der Betreuung von Jun. Prof. Dr R. Breinbauer an der Universität Dortmund und am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie Dortmund
Thema: „Makrocyclisierungen in konzentrierten Lösungen“

Praktika:

07-08/1998 und 10/1999 Industriepraktika bei Sanofi-Chinoin in Budapest (Ungarn)

07-09/1999 Praktikum in der Internationalen Atomenergie Organisation in Wien (Österreich)

Seit 1. Oktober 2004 Management-Trainee bei WACKER GmbH, München