

Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Technischen Universität München
Lehrstuhl I für Organische Chemie

Neue Arbeiten zur Chemie der Multikomponentenreaktionen

Barbara Elisabeth Beck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Peter Schieberle

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Alexander Dömling
2. Univ.-Prof. Dr. Andreas Türler

Die Dissertation wurde am 14.03.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 10.07.2003 angenommen.

Für Prof. Dr. Ivar Ugi

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle einen besonderen Dank an Prof. Dr. Ivar Ugi aussprechen. Er hat stets großes Interesse und Begeisterung an meiner Arbeit gezeigt und mich zur Promotion ermuntert. Ich bedauere es sehr, dass Ivar Ugi aufgrund seiner schweren Krankheit nicht an meiner Prüfung teilnehmen kann. Ich wünsche ihm von Herzen gute Genesung.

Meinem Betreuer Dr. habil. Alexander Dömling danke ich für die Chance, meine Promotion mit meiner beruflichen Tätigkeit zu verbinden. Die interessante Themenstellung und abwechslungsreiche Aufgaben ermöglichten mir in dieser Phase meines Lebens, sehr produktiv zu arbeiten und meinen Horizont stetig zu erweitern.

Prof. Dr. Gerhard Höfle (GBF Braunschweig) danke ich für die fruchtbaren Diskussionen und Hinweise zur Synthese von Tubulysinderivaten.

Dr. Eberhardt Herdtweck danke ich herzlich für die Messung der zahlreichen Einkristalle.

Robert Eckl und Dr. Walfrido Antuch danke ich für die Messung der NMR-Spektren, mit vielen Tips und Anmerkungen zu deren Auswertung.

Dr. Markus Rückert, Dr. Kim Messer und Dr. Hendrik Kuhn danke ich für die Unterstützung in allen analytischen Fragen und bei der Betreuung zur Anwendung der verschiedenen HPLC-MS Geräte.

Michael Almstetter und Patrik Fuerer danke ich für die gute Zusammenarbeit und Diskussionsbereitschaft bei der Synthese im 96er Format.

Allen Mitgliedern des MCR-Discovery-Teams bei der morphochem AG (Dr. Bernd Henkel, Benedikt Westner, Dr. Katrin Illgen, Anne Picard, Betrice Mejat, Marina Magin-Lachaux) sowie allen meinen Kollegen in der Chemie und Biologie, Automation-, IT- und Patentabteilung, Sekretariat und Management, der Firma morphochem danke ich für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung.

Teile der Dissertation wurden bereits veröffentlicht:

“A Novel Three-Component Butenolide Synthesis” B. Beck, M. Maging-Lachaux, E. Herdtweck, A. Dömling, *Organic Letters*, **2001**, 3, 2875.

“The Odyssey of the Discovery of new Multicomponent Reactions” Barbara Beck, Alexander Dömling, Vortrag auf *Western Regional Meeting (WERM) ACS*, Santa Barbara, USA **2001**.

“Verfahren zur Herstellung von 5-Oxo-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäureamiden und 6-Oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-carbonsäureamiden” B. Beck, A. Dömling, morphochem AG, DE10050492 A, **2002**.

“Chemical Genetics: Synthesis And Discovery Of Nerve Growth Stimulating Natural Product-like Molecules” Barbara Beck, Beatrice Mejat, Christian Leppert, Cornelia Bartussek, Bernhard Mueller, Alexander Dömling, Posterbeitrag auf *der Medicinal Chemistry Summer School*, Regensburg **2002**.

“A Short And Diverse Route Towards Complex Natural Product-Like Macrocycles”, Barbara Beck, Gregor Larbig, Beatrice Mejat, Marina Magnin-Lachaux, Anne Picard, Eberhardt Herdtweck, Alexander Dömling, *Organic Letters* **2003**, 5, 1047-1050.

„Synthesis of Tubulysin Analogues“ Barbara Beck, Bernd Henkel, Katrin Illgen, Marina Magnin-Lachaux, Beatrice Mejat, Benedikt Westner, Alexander Dömling, Vortrag auf der *MCR 2003, 2nd International Conference on Multi Component Reactions, Combinatorial and Related Chemistry*, Genua, Italien **2003**.

“Novel Heterocyclic Scaffolds by Union of MCR/Wittig-Horner-Emmons”, Barbara Beck, Anne Picard, Marina Magnin-Lachaux, Eberhardt Herdtweck, Alexander Dömling, Posterbeitrag auf der *MCR 2003*, Genua, Italien **2003**.

Die vorliegende Arbeit wurde in dem Zeitraum von Oktober 1999 bis März 2003 bei der Firma morphochem AG in 81379 München, Gmunder Str. 37-37a unter der Betreuung von Herrn Dr. Alexander Dömling, sowie am Lehrstuhl I für Organische Chemie und Biochemie unter Prof. Dr. Ivar Ugi der Technischen Universität München durchgeführt.

Meinem Betreuer Alexander Dömling danke ich besonders für seine wissenschaftliche Unterstützung und Förderung sowie seiner freundschaftlichen Begleitung in den letzten vier Jahren. Allen Kollegen bei morphochem danke ich für die produktive und hilfsbereite Umgebung. Mein besonderer Dank für die Unterstützung dieser Arbeit gilt meinen Praktikanten, deren aktive und motivierende Mitarbeit entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Die Anleitung und Betreuung hat mir immer sehr viel Freude gemacht und ich hoffe, dass ich bei einigen von ihnen das Feuer für die MCR-Chemie entfachen konnte. Meiner Familie danke ich für die Rückendeckung. Ihr ward mir eine unverzichtbare Stütze in dem ganzen langen Zeitraum meiner Ausbildung.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung	1
2. Multikomponentenreaktionen (MCRs)	2
2.1 Isocyanid unterstützte Multikomponentenreaktionen (IMCRs)	3
2.2 Passerini-Dreikomponentenreaktion (P-3CR)	3
2.2.1 Mechanistische Betrachtung der Passerini-Reaktion.....	4
2.2.2 Grundgerüste der Passerini-Dreikomponentenreaktion (P-3CR)	4
2.3 Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR).....	5
2.3.1 Mechanistische Betrachtung der U-4CR	6
2.3.2 Verschiedene Grundgerüste durch Einsatz spezieller Edukte in der U-4CR.....	7
2.4 Anwendung von MCR in der Pharmaindustrie	7
3. Neue Heterocyclensynthesen durch Multikomponenten-chemie mit bifunktionellen Edukten	9
3.1 Historischer Überblick über Heterocyclensynthesen mittels Multikomponentenreaktionen	9
3.2 Zugang zu Heterocyclen via MCRs mit bifunktionellen Edukten	11
3.3 Die Substanzklasse der Butenolide	16
3.3.1 Bedeutung und Verwendung von Butenoliden.....	16
3.3.2 Nomenklatur der Butenolide	16
3.3.3 Verschiedene Darstellungsmethoden der 2(5 <i>H</i>)-Furanone.....	17
3.3.4 Biosynthese der Butenolide.....	20
3.3.5 Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Darstellung von Butenoliden	21
3.4 Synthese von Butenoliden via Kombination von MCR-HWE	23
3.4.1 Die Verbindungsklasse der Glyoxale und ihr Einsatz in der Multikomponentenchemie.....	25
3.4.2 Die Verbindungsklasse der Diethylphosphonoessigsäuren	27
3.4.3 Zugang zu Butenoliden durch Reaktion von Glyoxalderivaten, α -substituierten Diethylphosphonoessigsäuren und Isocyaniden.....	31
3.4.4 Strukturdiskussion des Butenolidgrundgerüsts	34
3.4.5 Reaktionsoptimierung der HWE-Cyclisierung	38
3.4.6 Verwendung der P-3CR-HWE-Reaktion in der automatisierten Synthese	40
3.4.7 HT-Analytik der P-3CR-HWE-Reaktion im 96er Format	43
3.4.8 Untersuchungen zur Variabilität der Substituenten der P-3CR-HWE-Reaktion....	45
3.4.9 Oxidation des Butenolid in 2-Position	55
3.5 Ugi-4-CR mit anschließender intramolekularer HWE-Reaktion	56
3.6 Einsatz von β -Ketoaldehyden in der P-3CR-HWE.....	66
3.7 Einsatz von β -Ketoaldehyden in der U-4CR-HWE	69
3.8 Imidazole und Oxazole durch Einsatz von Glyoxalen in der P-3CR	75

4. Macrocyclensynthesen durch Einsatz von bifunktionellen Bausteinen in der Multikomponentenchemie und verschiedener Postmodifikationen – das Konzept der MCR-RCR	81
4.1 Synthese von Makrocyclen via MCRs	81
4.2 Die verschiedenen Ringschlussreaktionen (RCR).....	86
4.3 Synthese von bifunktionellen Edukten für die Macrocyclensynthese	89
4.3.1 Synthese von bifunktionellen Isocyaniden.....	89
4.3.2 Synthese von Carbonsäuren mit endständiger Doppelbindung	95
4.4 Einsatz von bifunktionellen Edukten in der MCR-RCR.....	97
4.4.1 Macrocyclensynthese durch Ringschlussmetathese von MCR-Produkten.....	97
4.4.2 Macrocyclensynthese durch HWE-Ringschluss von MCR-Produkten.....	103
5. Studien zur Totalsynthese von Tubulysin.....	106
5.1 Biologische Eigenschaften und Struktur der Tubulysine	106
5.2 Synthesestrategie zur Darstellung von Tubulysinanaloga.....	109
5.2.1 Synthese des Mittelteils von Tubulysin.....	110
5.2.2 Evaluierung der Passerini-Thiazol-Variante.....	112
5.2.3 Optimierung der Passerini-Thiazol-Reaktion	113
5.2.4 Mechanistische Betrachtung der Passerini-Thiazol-Reaktion	117
5.2.5 Synthese des zentralen Thiazolbausteins	118
5.2.6 Möglichkeiten zur stereoselektiven Synthese	119
5.2.7 Synthese eines <i>N</i> -Methyl-Tubulysin-Derivats	122
6. Zusammenfassung.....	124
7. Abstract.....	126
8. Experimenteller Teil	128
8.1 Charakterisierung der Verbindungen.....	128
8.2 Allgemeine Arbeitsmethoden.....	130
8.3 Arbeitsvorschriften (AAV's) und analytische Daten	133
AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Arylglyoxalen durch Oxidation der entsprechenden Arylmethylketone:	133
AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Diethylphosponaten aus Bromiden und Triethylphosphit:	139
AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Diethylphosphono-essigsäure-Derivaten mittels Carboxylierung von Dimethylmethan-phosponaten:	141
AAV 4: Passerini-Reaktion von Glyoxalderivaten, α -subst. Diethylphosphono-essigsäurederivaten und Isocyaniden zur Herstellung von (Diethoxy-phosphoryl)- α -subst.-Essigsäure-1-subst.-carbamoyl-2-oxo-2-subst.-ethylester-Derivaten..	145
AAV 5.1: Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Darstellung von Butenoliden aus Passerini-Produkten	147
Experimentelle Versuchsbeschreibung für P-3CR-HWE-Matrixsynthese:	154
AAV 5.2: Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Darstellung von 2-Hydroxy-Butenoliden (2-Hydroxy-5-oxo-3,4-substituierten-2,5-dihydro-furan-2-carbonyl)-amid) aus Passerini-Produkten.....	156

AAV 6: Ugi-4CR-HWE zur Darstellung von <i>N</i> ,1,3,4-trisubstituierten-5-Oxo-2,5-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carboxamiden aus Aminen, Glyoxalen, Isocyaniden und α -subst.-Diethylphosphonoessigsäuren.....	157
AAV 7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von β -Ketoaldehyden aus den entsprechenden Arylmethylketonen:.....	166
AAV 8: Passerini-Dreikomponentenreaktion von β -Ketoaldehyden, Diethylphosphonoessigsäure und Isocyaniden zur Darstellung von (Diethoxyphosphoryl)-essigsäure 1-subst.-carbamoyl-3-oxo-3-aryl-propylestern.....	171
AAV 9: Reaktion von (Diethoxyphosphoryl)-essigsäure-1-subst.-carbamoyl-3-oxo-3-aryl-propylester zu den entsprechenden 4-subst.-4-yl-4-Oxo-but-2-ensäureamiden	175
AAV 10: Reaktion von Ugi-4CR-HWE zur Darstellung von 1-subst.-6-Oxo-4-aryl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäureamiden aus Aminen, β -Ketoaldehyden, Isocyaniden und Diethylphosphonoessigsäuren.....	176
AAV 11: Passerini-3CR-Schmelzreaktion zur Darstellung von Oxazolen und Imidazolen aus Carbonsäuren, Phenylglyoxalen und Isocyaniden.....	183
AAV 12: Umsetzung von α -substituierten-Isocyanoessigsäuremethylestern mit Aminen	185
AAV 12: Umsetzung von Alkylalkoholen mit Kaliumisocyanoacetat zu den entsprechenden Isocyanoessigsäurealkylestern.....	193
AAV 13: Umsetzung von Alkylbromiden mit Kaliumisocyanoacetat zu den entsprechenden Isocyanoessigsäurealkylestern.....	194
AAV 14: Umsetzung von Isocyanoessigsäurealkylestern oder -amiden mit <i>N,N</i> -Dimethylformamid-diethylacetal zu den entsprechenden Schöllkopf-Isocyaniden	196
AAV 15: Umsetzung von Epoxiden zu den entsprechenden 2-Hydroxyisocyaniden	197
AAV 16: Umsetzung von Säureanhydriden mit Aminen oder Alkoholen zu den entsprechenden mono-Carbonsäuren	199
AAV 17: Umsetzung von MCR-Produkten mit endständigen Doppelbindungen in der Ringschlussmetathese	202
AAV 18: Umsetzung von Malonsäure mit Aldehyden und Aminen zu <i>N</i> -alkyl- β -Aminosäuren	214
AAV 19: Reduktion von β -Aminosäuren zu den entsprechenden Alkoholen.....	215
AAV 20: Einführung der Boc-Schutzgruppe an β -Aminoalkohole	216
AAV 21: Swern-Oxidation von β -Aminoalkoholen zu den entsprechenden Aldehyden.....	216
AAV 22: Umsetzung von Aldehyden, Thiocarbonsäuren und Schöllkopf-Isocyaniden in der Passerini-Thiazol-Variante	218
9. Anhang	227
9.1 NMR-Spektren von ausgewählten Verbindungen.....	227
9.2 HPLC- und MS-Spektren von ausgewählten Verbindungen.....	248
9.3 Daten zur Röntgenstrukturanalyse	250
10. Literaturverzeichnis	263

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
AS	Aminosäure
Äquiv.	Äquivalent
a.m.u.	<i>atomic mass unit</i>
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
°C	Grad Celsius
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CI	chemische Ionisation
CLND	<i>Chemiluminescence Nitrogen Detector</i>
cm ⁻¹	Wellenzahl
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
3-CR	Dreikomponentenreaktion
4-CR	Vierkomponentenreaktion
d	Duplett
δ	Chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie
ESI	<i>Electro Spray Ionisation</i>
Et	Ethyl
g	Gramm
h	Stunde
HBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HOAc	Essigsäure
HOBt	1-Hydroxy-benzotriazol
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HTA	<i>High Throughput Analytic</i>
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
K	Kelvin
HV	Hochvakuum
IC ₅₀	<i>Inhibitory Concentration</i>
l	Liter
IMCR	Isocyanid unterstützte Multikomponentenreaktion
Lsgm.	Lösungsmittel
M	Multipllett

Abkürzungsverzeichnis

M	Molar (mol/l); Molgewicht (g/mol)
mau	<i>milli absorption unit</i>
MCR	<i>Multicomponent Reaction / Multikomponentenreaktion</i>
Me	Methyl
MeO	Methoxy
MeOH	Methanol
min	Minute
ml	Milliliter
mM	Millimolar
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie/-spektrum
µl	Mikroliter
µM	Mikromolar
N	Normal
nM	Nanomolar
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NOE	<i>Nuclear Overhauser Enhancement</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
P-3CR	Passerini-Dreikomponentenreaktion
Ph	Phenyl
Prop	Propyl
Py	Pyridin
q	Quartett
RCR	<i>Ring Closing Reaction</i>
RCM	<i>Ring Closing Metathesis</i>
R _f	Retentionsfaktor
ROESY	<i>Rotating Frame Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett / siehe
SAR	<i>Structure-Activity-Relationship</i>
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
S _N Ar	nukleophile aromatische Substitution
t	Triplett
^t Bu	<i>tert.</i> -Butyl
Tab.	Tabelle
TEA	Triethylamin
<i>tert.</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	1,1,1-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TIC	<i>Total Ion Count</i>
TOCSY	<i>Total Correlated Spectroscopy</i>
TOF	<i>Time of Flight</i>
TosMIC	Tosylmethylisocyanid
TMS	Trimethylsilyl
t _R	Retentionszeit
U-4CR	Ugi-Vierkomponentenreaktion
UDC	Ugi/Deboc/Cyclisierung
UV	Ultraviolett

1. Einleitung und Zielsetzung

Der Bedarf an neuen und effizienten Synthesewegen zu pharmakologisch interessanten Verbindungen ist enorm. Hier gibt es zum einen den Weg der rationalen Synthese, zum anderen können isolierte Naturstoffe neue Leitstrukturen darstellen. Als weiterer Ansatz ist die Kombinatorische Chemie zu erwähnen. In allen Fällen ist die chemische Synthese die Methode der Wahl zur Darstellung dieser Wirkstoffe. Generell sollte ein besonderer Wert auf die Effizienz der Synthese gelegt werden. Dies beinhaltet wenige Syntheseschritte und Reinigungsoperationen, sowie ein günstiges Verhältnis zwischen der Anzahl der geschaffenen Bindungen pro Schritt. Alles in allem soll eine gute Synthese ressourcensparend und nach ökonomischen Gesichtspunkten erfolgen.

Die Multikomponentenchemie kann all diesen Vorgaben entsprechen. Sie besitzt gegenüber der klassischen Synthese den enormen Vorteil, dass in nur einem Reaktionsschritt hochkomplexe Strukturen aufgebaut werden. Das Gebiet der Multikomponentenreaktionen (MCRs) hat in den letzten Jahren eine großen Aufschwung erlebt. In vielen Pharmafirmen beschäftigen sich eigene Arbeitsgruppen mit der Suche nach neuen MCRs. Insbesondere in der Wirkstofffindung sind neue, automatisierbare und in der Kombinatorischen Chemie einsetzbare Reaktionen von unschätzbarem Wert.

Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen durch Kombination der Multikomponentenreaktionen (*multi component reactions*, MCRs) und anschließender Ringschlussreaktion (*ring closing reaction*, RCR), bzw. anderer Folgereaktionen, neue Hetero- sowie Makrocyclensynthesen entwickelt werden. Das Konzept der Verwendung von bifunktionellen Edukten in der Multikomponentenchemie soll weiter ausgearbeitet und deren breite Anwendung an verschiedenen Beispielen gezeigt werden. Insbesondere gilt es, Wege zu finden wie durch die Kombination von MCR und klassischen Reaktionen einfachere und effizientere Synthesen von entsprechenden, pharmakologisch aktiven Naturstoffen ermöglicht werden können.

2. Multikomponentenreaktionen (MCRs)

Eine chemische Reaktion wird als eine Umsetzung von einem oder zwei Molekülen zu einem Produkt aufgefasst. Um eine komplexe Verbindung zu synthetisieren, muss eine Reihe von Reaktionen stufenweise ablaufen, an die sich jeweils Reinigungs- und Isolierungsschritte anschließen. Im Gegensatz hierzu sind Multikomponentenreaktionen (MCRs) Eintopfreaktionen, in welchen mehr als zwei Reaktanden unter Bildung definierter Produkte reagieren.

Der Terminus Multikomponentenreaktion ist folgendermaßen definiert: Es handelt sich um eine chemische Reaktion bei der mindestens drei Edukte, in einem Reaktionsgefäß miteinander reagieren. Das gebildete Produkt enthält wesentliche Teile eines jeden Edukts.¹

Die MCRs bestehen aus Systemen von Gleichgewichtsreaktionen. Man unterscheidet drei verschiedene Typen (Tab. 1):

- I MCRs deren sämtliche Konsekutivreaktionen reversibel verlaufen und somit ein System von chemischen Gleichgewichten bilden. Als Beispiel kann hier die Strecker-Reaktion genannt werden.
- II MCRs, deren letzter Reaktionsschritt irreversibel verläuft und dadurch die vorgelagerten Gleichgewichtsreaktionen auf die Produktseite verschiebt. Diese Varianten von MCRs liefern zumeist die besten Ausbeuten, hierunter fallen die Isocyanid unterstützten MCRs, wie die Passerini- und die Ugi-Reaktion.
- III MCRs, deren sämtliche Teilreaktionen irreversibel verlaufen. Eine Vielzahl von enzymkatalysierten, biochemischen Reaktionen in der Zelle verlaufen nach diesem Typus.

MCR-Typ	Generelles Reaktionsschema
I	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons \dots O \rightleftharpoons P$
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \rightarrow P$
III	$A \rightarrow B + C \rightarrow D \rightarrow \dots O \rightarrow P$

Tabelle 1: Reaktionsschemata der verschiedenen MCR-Typen

Die MCR-Chemie birgt gegenüber der klassischen Synthesechemie eine Reihe von Vorteilen. Während in der klassischen organischen Synthese jeweils nur zwei Edukte miteinander umgesetzt werden und auf diese Weise über mehrere Stufen das Endprodukt hergestellt wird, kann man mit Hilfe der MCR-Chemie in einem Schritt hochkomplexe Moleküle aufbauen. Somit können meist mehrere Isolierungs- und Aufarbeitungsschritte der Zwischenstufen vermieden werden, wodurch sich ein erheblich geringerer Zeit- und Trennaufwand, sowie eine Einsparung von Material ergibt. Als weiteren Vorteil kann man die Fähigkeit der meisten MCRs zur Verallgemeinerung betrachten. Somit sind sie für den Einsatz in der Kombinatorischen Chemie geeignet. Auf diese Weise können hochdiverse Substanzbibliotheken von pharmakologisch interessanten Substanzklassen mit einem geringen Material- und Zeitaufwand hergestellt werden.

2.1 Isocyanid unterstützte Multikomponentenreaktionen (IMCRs)

Das Isocyanid stellt sich als Schlüssel-Komponente in den verschiedensten MCRs dar, da es für den letzten irreversiblen Reaktionsschritt verantwortlich ist. Die Chemie der Isocyanide ist durch drei Eigenschaften charakterisiert: ihre α -Acidität, deren Fähigkeit zur α -Addition, sowie der leichten Radikalbildung. Die für die Multikomponentenchemie wichtigste Eigenschaft ist die Reaktion mit Nucleophilen und Elektrophilen am Isocyanid-Kohlenstoff, welche zu dem α -Addukt führt. Demgegenüber reagieren die meisten funktionellen Gruppen in der Organischen Chemie mit Nucleophilen und Elektrophilen an verschiedenen atomaren Zentren. Nur Carbene und Kohlenmonoxid teilen diese herausragende Eigenschaft mit den Isocyaniden.

2.2 Passerini-Dreikomponentenreaktion (P-3CR)

1921 entdeckte *Passerini* die nach ihm benannte Dreikomponentenreaktion (P-3CR), wobei eine Oxo-Komponente, eine Säure-Komponente, sowie ein Isocyanid zu dem entsprechenden α -Acyloxycarboxamid, im Folgenden als Passerini-Produkt bezeichnet, reagieren.² Im Gegensatz zu der Ugi-Reaktion läuft die Passerini-Reaktion bevorzugt in aprotischen Lösungsmitteln wie Ether, THF oder Dioxan ab,

welches auf einen nicht ionischen Mechanismus schließen lässt.³ Der Mechanismus dieser Reaktion wurde häufig diskutiert. *Passerini* postulierte ein Hemiacetal zwischen der Carbonsäure und der Oxo-Komponente als Intermediat.⁴

2.2.1 Mechanistische Betrachtung der Passerini-Reaktion

Ein sinnvoller Mechanismus (Abb. 1), der mit den experimentellen Daten übereinstimmt, kann wie folgt beschrieben werden: Carbonsäure und Oxo-Komponente bilden in aprotischen Lösungsmitteln ein durch Wasserstoffbrücken verbundenes Addukt. Durch α -Addition des elektrophilen Kohlenstoffs des Aldehyds und des nukleophilen Sauerstoffes der Carbonsäure an den Isocyanid-Kohlenstoff bildet sich durch dessen Insertion eine cyclische Zwischenstufe an der alle drei Komponenten partizipieren. Dieses, im Fall der Passerini-Reaktion, nicht isolierbare α -Addukt lagert sich in einer intramolekularen Transacylierung in das stabile α -Acyloxycarboxamid um.

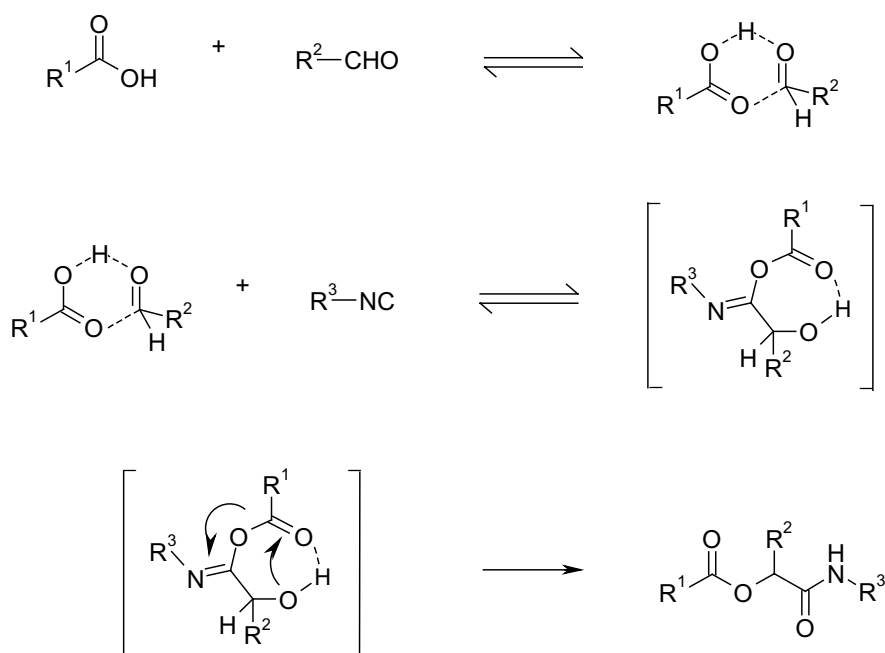


Abbildung 1: Postulierter Mechanismus der Passerini-Reaktion

2.2.2 Grundgerüste der Passerini-Dreikomponentenreaktion (P-3CR)

Entsprechend der Variation der einzelnen Komponenten kann eine enorme Produktvielfalt mit der Passerini-Reaktion hergestellt werden. In Tabelle 2 sind einige Grundgerüste von MCR-Produkten, die durch die Passerini-Reaktion zugänglich

sind, aufgezeigt. Die Variation kann in drei verschiedenen Substituenten oder Dimensionen erfolgen. In den meisten Fällen sind die Reste R^1 bis R^4 hochvariabel und tolerieren die unterschiedlichsten funktionellen Gruppen mit Ausnahme derer, die in der MCR partizipieren.

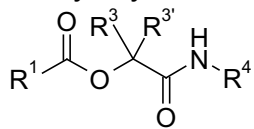
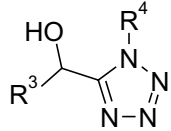
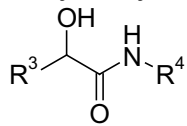
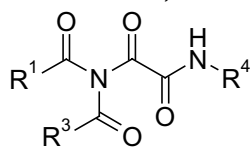
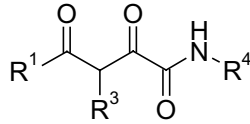
Variationen der einzelnen Komponenten der P-3CR	Komponenten	MCR-Produkt
Klassisches P-3CR Grundgerüst	$R^1\text{COOH}$ $R^3\text{COR}^{3'}$ $R^4\text{NC}$	α -Acyloxycarboxamid 
Variation mit Trimethylsilylazid ⁵ bzw. HN_3	TMSN_3 $R^3\text{CHO}$ $R^4\text{NC}$	α -Hydroxytetrazol 
Variation mit Lewis-Säuren, wässrigen anorganischen Säuren oder hochchlorierten Oxo-Komponenten ($R^3:\text{CCl}_3$) ⁶	H_2O $R^3\text{CHO}$ $R^4\text{NC}$	α -Hydroxycarboxamid 
Variation mit Acylisocyanaten ⁷	$R^1\text{COOH}$ $R^3\text{CONCO}$ $R^4\text{NC}$	<i>N</i> -subst.- <i>N',N'</i> -diacyloxamid 
Variation mit Ketenen ⁸	$R^1\text{COOH}$ $R^3\text{CCO}$ $R^4\text{NC}$	α - γ -Diketocarbonsäureamid 

Tabelle 2: Variationen des Passerini-Grundgerüsts durch Verwendung unterschiedlicher Säure- und/oder Carbonyl-Komponenten

2.3 Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR)

Die von *Ugi et al.*⁹ im Jahre 1959 entwickelte Reaktion stellt die wohl variabelste und vielseitigste Multikomponentenreaktion dar. Durch die große Auswahlmöglichkeit der einzusetzenden Komponenten kann ein breites Spektrum leicht zugänglicher Substanzklassen als Edukte eingesetzt werden. Zum Einsatz kommen dabei eine Oxo-Komponente, Amin-Komponente, Säure-Komponente sowie ein Isocyanid.

2.3.1 Mechanistische Betrachtung der U-4CR

Der Mechanismus der Ugi-Reaktion lässt sich wie folgt beschreiben¹⁰ (Abb. 2): Die Oxo-Komponente und das Amin kondensieren unter Wasserabspaltung und der Bildung einer Schiff'schen Base. Das Imin wird durch die Säure-Komponente protoniert, wobei sich ein Gleichgewicht mit dem Imminiumion (Elektrophil) und dem Säureanion (Nukleophil) bildet. Durch diese Protonierung wird, abhängig von der Säurestärke, Elektronendichte am Kohlenstoffatom der Schiffbase abgezogen. Die zentrale Rolle spielt das Isocyanid, welches sowohl Elektrophile als auch Nukleophile in α -Position addieren kann. Hierbei geht nun der formal zweiwertige, carbenoide Kohlenstoff exergonisch und damit irreversibel in den vierwertigen Zustand über. Das gebildete α -Addukt lagert sich dann zu dem entsprechenden Endprodukt um. In welcher Weise die Umlagerung erfolgt, hängt hauptsächlich von der Art der eingesetzten Säure, sowie der Amin-Komponente ab. Bei Verwendung einer Carbonsäure und eines primären Amins lagert sich das Primäraddukt in ein α -N-Acylaminsäureamid um. Die treibende Kraft der Reaktion stellt die Ausbildung von zwei energiearmen Amidbindungen dar.

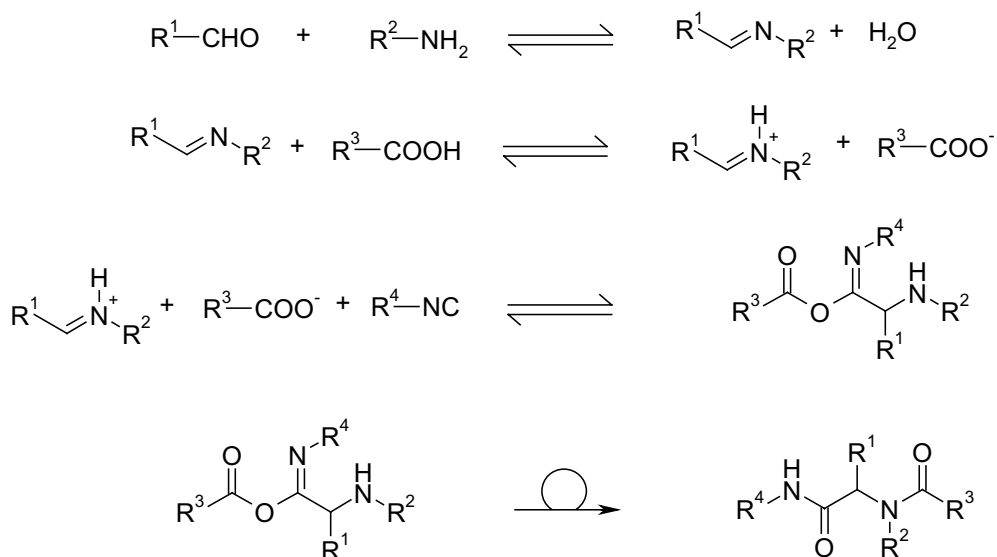


Abbildung 2: Postulierter Reaktionsmechanismus der Ugi-Reaktion

2.3.2 Verschiedene Grundgerüste durch Einsatz spezieller Edukte in der U-4CR

Durch Variation der Komponenten in der Ugi-Reaktion kann eine große Produktdiversität erreicht werden.¹¹ In folgender Tabelle 3 sind unterschiedliche Grundgerüste dargestellt, die durch Veränderung der Amin- oder Säure-Komponente zugänglich sind.

Variationen der einzelnen Komponenten der Ugi-Reaktion	Komponenten	MCR-Produkt
Klassisches U-4CR Grundgerüst	$R^1\text{COOH}$ $R^2\text{NH}_2$ $R^3\text{COR}^{3'}$ $R^4\text{NC}$	
Klassisches U-3CR Grundgerüst durch Einsatz von sekundären Aminen ¹²	$R^2\text{NHR}^{2'}$ $R^3\text{CHO}$ $R^4\text{NC}$ kat. Säurezugabe	
Variation mit Trimethylsilylazid bzw. HN_3	TMSN_3 $R^2\text{NHR}^{2'}$ $R^3\text{CHO}$ $R^4\text{NC}$	
Variation mit Hydrochloriden von sek. Aminen	$\text{H}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}\text{Cl}$ $R^2\text{NHR}^{2'}$ $R^3\text{CHO}$ $R^4\text{NC}$	
Variation mit Kohlendioxid und Alkoholen ¹³	CO_2 $R^1\text{OH}$ $R^2\text{NH}_2$ $R^3\text{CHO}$ $R^4\text{NC}$	
Variation mit Cyanaten oder Thiocyanaten ¹⁴	KOCN oder KSCN $R^2\text{NH}_2$ $R^3\text{CHO}$ $R^4\text{NC}$	

Tabelle 3: Variationen des Ugi-Grundgerüsts

2.4 Anwendung von MCR in der Pharmaindustrie

Bislang sind nur wenig Anwendungen von Multikomponentenreaktionen in der großtechnischen Herstellung von Wirkstoffen bekannt. Doch bei der Suche nach neuen Leitstrukturen mittels Kombinatorischer Synthese sind MCRs in der industriellen Forschung nicht mehr wegzudenken. SmithKline Beecham Pharmaceuticals hat beispielsweise auf der Suche nach p38 MAP Kinase Inhibitoren mittels Multikomponentenchemie hochpotente Verbindungen gefunden.¹⁵ Sie verwendeten hierzu die Imidazol-Chemie nach *van Leusen et al.*¹⁶ zur

Bibliothekssynthese. Der nach diesem Programm entwickelte Inhibitor befindet sich zur Zeit in der klinischen Entwicklung. Die benötigte Substanz für die klinischen Studien wird in einem Eintopfverfahren durch die Multikomponentenreaktion von Methylglyoxal, Amin und p-Fluormethylphenyl substituiertem TosMIC-Derivat hergestellt (Abb. 3).

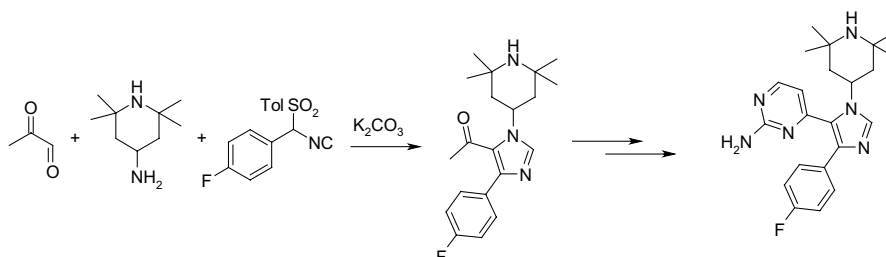


Abbildung 3: Synthese des p38 MAP Kinase Inhibitors von SmithKline Becham Pharmaceuticals

Ein weiteres kürzlich veröffentlichtes Beispiel beschreibt die hochkonvergente Synthese von Ecteinascidin 743 von *Fukuyama et al.*¹⁷ Dieser aus dem marinen Organismus *Ecteinascidia turbinata* isolierte Naturstoff besitzt hohe tumorstatische Eigenschaften und befindet sich im Moment in der klinischen Entwicklung bei Pharma Mar.¹⁸ Die erste Totalsynthese dieses komplexen Moleküls wurde 1996 von *Corey et al.*¹⁹ veröffentlicht und verläuft über 39 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 0,348 %. Die von Fukayama veröffentlichte Synthese weist deutlich mehr Stufen auf, besitzt jedoch den Vorteil industriell einsetzbar zu sein. Dies wird unter anderem durch den Einsatz der Ugi-4CR erreicht (Abb. 4). Wenn man den Anteil des in der U-4CR geformten Molekulargewichts mit dem des Ecteinascidin-Moleküls in Relation setzt, so ergibt sich, dass in diesem einen Reaktionsschritt 68 % des Zielmoleküls (ohne Miteinbeziehung der Schutzgruppen) aufgebaut werden.

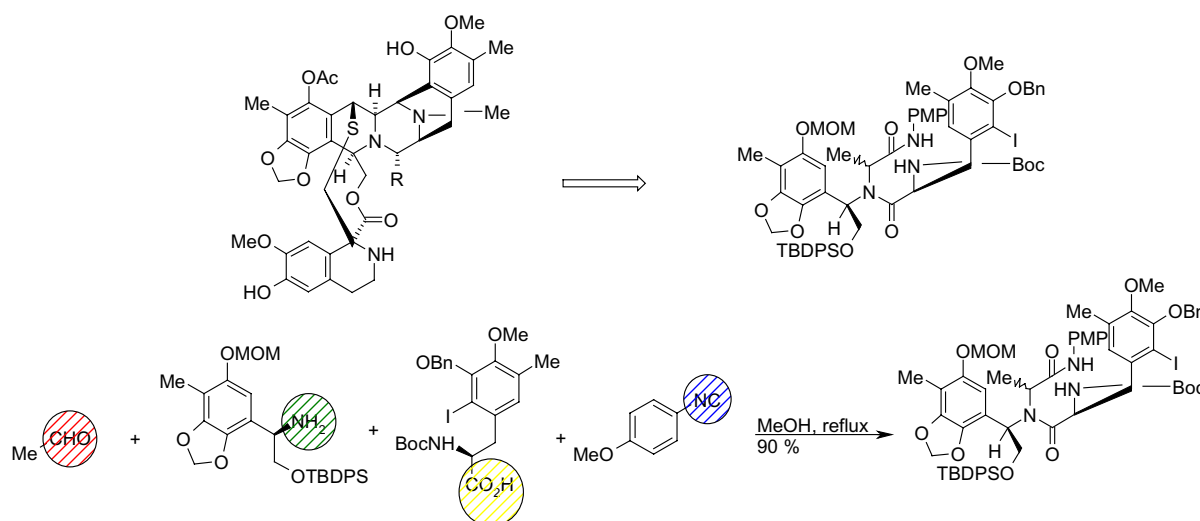


Abbildung 4: Ugi-4CR in der Totalsynthese von Ecteinascidin 743 nach *Fukuyama et al.*¹⁷

3. Neue Heterocyclensynthesen durch Multikomponentenchemie mit bifunktionellen Edukten

In der folgenden Arbeit werden drei neue Heterocyclensynthesen zu Butenolid-, Pyrrolon- sowie Pyridinonderivaten aufgezeigt. Den verschiedenen Synthesen ist jeweils in der ersten Stufe eine Multikomponentenreaktion (MCR) gemeinsam. In dem darauf aufbauenden Schritt erfolgt ein intramolekularer Ringschluss durch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) zu dem jeweiligen Heterocyclus.

3.1 Historischer Überblick über Heterocyclensynthesen mittels Multikomponentenreaktionen

Bereits im Jahr 1882 erkannte *Hantzsch*, dass mit Hilfe von Multikomponentenreaktionen hochsubstituierte Heterocyclen synthetisiert werden können. Durch Einsatz von Ammoniak, β -Ketoestern und Aldehyden werden Dihydropyridine synthetisiert.²⁰ Bei der nach ihm benannten Hantzsch-Dreikomponentenreaktion (Ha-3CR) aus Ammoniak, β -Ketoestern und α -Chlorcarbonylen können Pyrrole mit drei unterschiedlichen Substituenten dargestellt werden.²¹ Ebenfalls im Jahr 1882 veröffentlichte *Radziszewski* eine Multikomponenten Reaktion zur Synthese von 1,4,5-substituierten Imidazolen durch den Einsatz von 1,2-Diketoverbindungen, primären Aminen, Formaldehyd und Ammoniak.²²

Weitere MCRs zur Heterocyclensynthese sind die Biginelli-Dreikomponentenreaktion (B-3CR)²³ zur Darstellung von Dihydropyrimidinen, sowie die Bucherer-Bergs-Vierkomponentenreaktion (BB-4CR)²⁴ zur Darstellung von Hydantoinen. In dem Jahr 1956 beschrieb *Asinger et al.*²⁵ eine neue Heterocyclensynthese zur Darstellung von 2,5-Dihydro-1,3-thiazolidinen. In folgender Tabelle 4 sind verschiedene Heterocyclensynthesen mittels MCR im historischen Kontext dargestellt.

1882	Dihydropyridin Synthese nach Hantsch ²⁰	$\text{NH}_3 + 2 \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}' + \text{R}''\text{CHO} \longrightarrow$
1882	Imidazolsynthese nach Radziszewski ²²	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R} + \text{CH}_2\text{O} + \text{R}'\text{NH}_2 + \text{NH}_3 \longrightarrow$
1890	Pyrroolsynthese nach Hantsch ²¹	$\text{NH}_3 + \text{R}-\text{C}(\text{Cl})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' + \text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'' \longrightarrow$
1893	Biginelli Reaktion ²³	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 + \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}' + \text{R}''\text{CHO} \longrightarrow$
1934	Bucherer-Bergs Hydantoin synthese ²⁴	$\text{HCN} + \text{NH}_3 + \text{CO}_2 + \text{RCHO} \longrightarrow$
1956	Asinger Reaktion ²⁵	$\text{NH}_3 + \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}' + \text{R}''-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{SH})-\text{R}''' \longrightarrow$

Tabelle 4: Verschiedene MCRs zur Darstellung von Heterocyclen im historischen Kontext

Bis heute haben Heterocyclensynthesen durch Multikomponentenreaktionen einen hohen Stellenwert in der Organischen Chemie. Besonders hervorzuheben ist ihr Einsatz in der Wirkstofffindung und der Kombinatorischen Chemie, da durch diese Synthesemöglichkeit eine Vielzahl an unterschiedlichen Verbindungen mit geringem Syntheseaufwand zugänglich werden. Durch Einschluss des MCR-Grundgerüsts in einen Heterocyclen kann der meist peptidische Charakter der MCR-Produkte umgangen werden. Auf diese Weise können Produkte mit vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften generiert werden. Aufgrund der konformellen Fixierung der einzelnen Substituenten im dreidimensionalen Raum handelt es sich um ein wertvolles synthetisches Hilfsmittel in der Wirkstofffindung. Der enorme Vorteil der breiten Variation der Substituenten in der Multikomponentenchemie kann besonders gut für medizinalchemische Veränderungen genutzt werden.

3.2 Zugang zu Heterocyclen via MCRs mit bifunktionellen Edukten

Durch Einsatz von bifunktionellen Edukten, die eine Folgereaktion ermöglichen, in der Multikomponentenchemie eröffnet sich ein effizienter Zugang zu unterschiedlichen heterocyclischen Strukturen. Die Suche nach neuen Kombinationen von MCR-Chemie und verschiedenen Folge- und/oder Ringschlussreaktionen ist eine akademische Herausforderung und für die chemische Industrie von besonderer Bedeutung, da neue Synthesewege und strukturelle Grundgerüste Patentschutz erhalten. In der aktuellen Literatur werden immer wieder neue Kombinationen und Variationen beschrieben, die neue Eintopf-Multikomponentenreaktionen darstellen.

Im Jahr 1993 wurde von der Arbeitsgruppe *Marcaccini et al.*²⁶ die Verwendung von Arylglyoxalen, Cyanoessigsäure und Isocyaniden in der Passerini-Reaktion beschrieben, wobei *N*-substituierte 3-Aryl-2-cyanoacetoxy-3-oxopropionamide erhalten werden. Das meist in guten Ausbeuten gebildete Passerini-Produkt kann durch eine intramolekulare Knövenagel-Kondensation zwischen der Carbonyl-Gruppe und der aktivierten Methylengruppe cyclisieren, wodurch *N*-substituierte 3-Aryl-4-cyano-2,5-dihydro-5-oxofuran-2-carboxamide zugänglich werden, siehe Abbildung 5. Das Protonen-NMR-Spektrum des Produkts zeigt, dass ein Gleichgewicht zwischen den tautomeren Grenzstrukturen vorliegt: Dieses Gleichgewicht wird zur Erklärung der geringen Ausbeuten herangezogen.

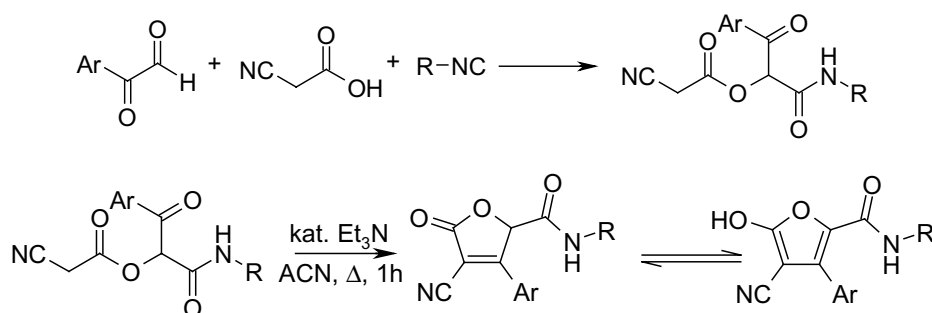


Abbildung 5: Kombination von P-3CR gefolgt von einer intramolekularen Knövenagel Reaktion nach *Marcaccini et al.*²⁶ (1993) führt zu *N*-substituierten 3-Aryl-4-cyano-2,5-dihydro-5-oxofuran-2-carboxamiden.

Im Jahr 2000 wurde von unserer Arbeitsgruppe eine neue Thiazolsynthese vorgestellt, die durch die Verwendung von Thiocarbonsäuren, primären Aminen, Aldehyden und β -Dimethylamino- α -isocyanoacrylaten als Isocyanid-Komponente in

der Ugi-Reaktion, die Substanzklasse in einem Schritt zugänglich macht (Abb. 6).²⁷ Die Reaktion toleriert eine breite Variation der Substituenten der vier Komponenten.

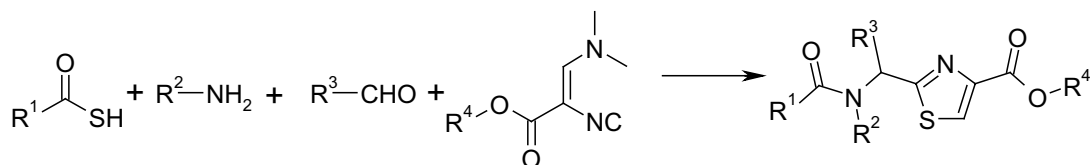


Abbildung 6: Ugi-Thiazol Variante nach *Dömling et al.*²⁷ (2000) durch Verwendung von Thiocarbonsäuren und β -Dimethylamino- α -isocyanoacrylaten in der U-4CR.

Im letzten Jahr veröffentlichte die Arbeitsgruppe von *Bienaymé et al.*²⁸ eine neue Dreikomponentensynthese von 5-Aminooxazolen, welche sich, wie in Abbildung 7 gezeigt, durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit α,β -ungesättigten Säurechloriden und anschließender basenkatalysierter retro-Michael-Cycloreversion in die entsprechenden polysubstituierten Pyrrolopyridine umsetzen lassen.

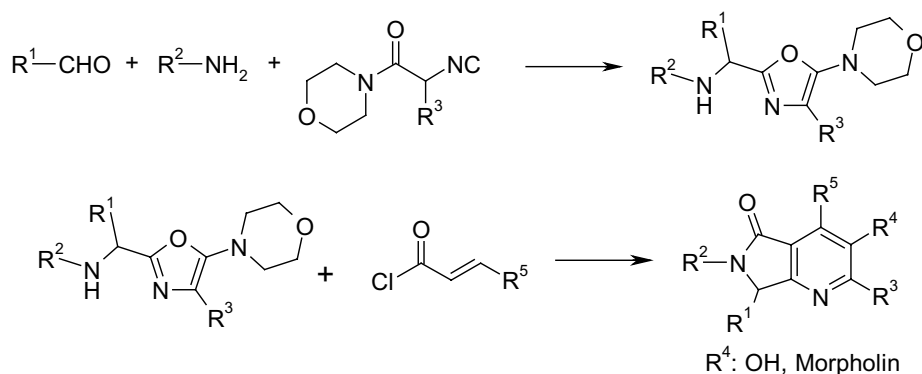


Abbildung 7: P-3CR nach *Bienaymé et al.*²⁸ (2001) zu Oxazolen gefolgt von einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion mit α,β -ungesättigten Säurechloriden und anschließender basenkatalysierter retro-Michael-Cycloreversion führt zu hochsubstituierten Pyrrolopyridinen.

Ein weiteres Beispiel einer Kombination von einer Multikomponentenreaktion mit einer Diels-Alder-Cycloaddition wurde von *Wright et al.*²⁹ veröffentlicht. In diesem Fall wird zunächst eine Ugi-Reaktion mit 2-Furaldehyd, einer Amin-Komponente, einer Acetylsäure und einem Isocyanid durchgeführt (Abb. 8). Die Ausbeuten der MCRs bewegen sich zwischen 74% und 92%. Das Ugi-Produkt kann nun durch eine nachfolgende intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition zwischen Furfuryl und dem Acetylen in bicyclische Lactame überführt werden. Die Cyclisierung findet in Toluol unter erhöhter Temperatur statt. Durch Zugabe der Lewis-Säure Ytterbiumtriflat zu dem Ugi-Produkt in Dioxan bei erhöhter Temperatur konnte eine saubere Umwandlung des MCR-Produkts in das korrespondierende Isoindolinon erzielt werden. Unterschiedlich substituierte Isoindolinone wurden in Ausbeuten von 77%

bis 91% isoliert. Eine Analogie zu dem Passerini-Produkt konnte nicht festgestellt werden, in diesem Fall konnten lediglich die bicyclischen Lactone dargestellt werden.

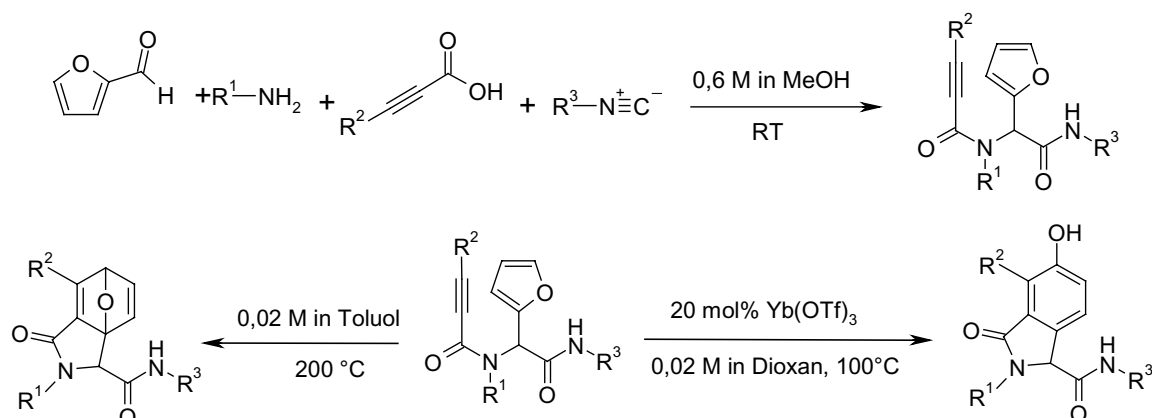


Abbildung 8: Zugang zu substituierten bicyclischen Lactamen oder Isoindolinonen nach *Wright et al.*²⁹ (2002) durch Verwendung von 2-Furaldehyd und Acetylsäure in der U-4CR gefolgt von einer Diels-Alder-Cycloaddition unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

Im Jahr 1998 wurde von *Kim et al.*³⁰ ein synthetischer Zugang zu verschiedenen *N*-Carbamoylmethyl- α -amino-butyrolactonen beschrieben (Abb. 9). Es handelt sich hierbei um eine intramolekulare Ugi-5-Zentren-3-Komponentenreaktion (U-5Z-3CR) ausgehend von L-Homoserin, einer Carbonyl- und einer Isocyanid-Komponente.

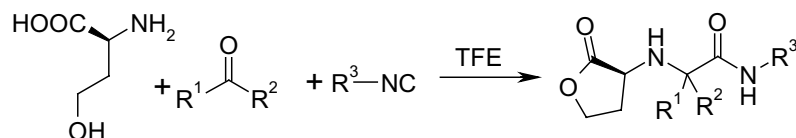


Abbildung 9: Ugi-5-Zentren-3-Komponentenreaktion (U-5Z-3CR) mit Homoserin als trifunktionelles Edukt nach *Kim et al.*³⁰ (1998) in Trifluorethanol führt zu *N*-Carbamoylmethyl- α -amino-butyrolactonen.

Durch den Einsatz von bifunktionellen Edukten konnte *Kim et al.*³¹ im Jahr 2001 einen neuen Zugang zu Morpholin-2-on-5-carboxamiden finden. Hier wird das Dimer des Glykolaldehyds, eine *N*-substituierte- α -Aminosäure, sowie eine Isocyanidkomponente in einer Ugi-5-Zentren-3-Komponentenreaktion (U-5Z-3CR) in Trifluorethanol verwendet (Abb. 10).

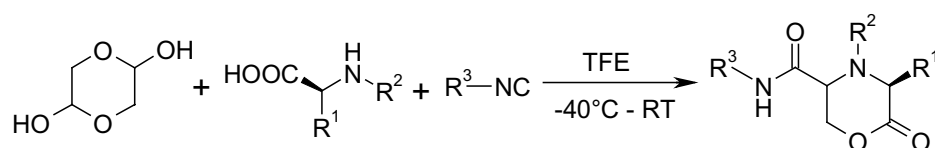


Abbildung 10: Ugi-5-Zentren-3-Komponentenreaktion (U-5Z-3CR) durch Einsatz des dimeren Glykolaldehyds und *N*-substituierte- α -Aminosäuren führt nach *Kim et al.*³¹ (2001) zu dreifach-substituierten Morpholin-2-on-5-carboxamiden.

Die Arbeitsgruppe von *Hulme et al.*³² bei der Firma Amgen veröffentlichte eine neuartige Benzimidazolsynthese durch die UDC-Strategie (Ugi/De-Boc/Cyclisierung). Hier werden mono-Boc-geschützte ortho-Phenylendiamine in der Ugi-4CR verwendet und das MCR-Produkt anschließend mit TFA in Dichlormethan entschützt und cyclisiert (Abb. 11). Nach dieser Methode sind eine Reihe von Variationen mit unterschiedlichen Resten und in moderaten bis guten Ausbeuten zugänglich.

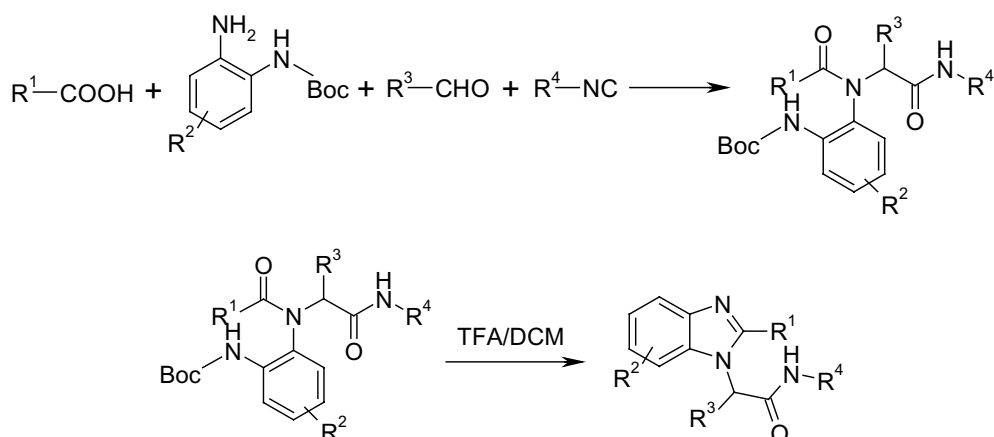


Abbildung 11: Ugi-4CR mit mono-Boc-geschützten ortho-Phenylendiaminen gefolgt von einer De-Boc/Cyclisierung mit TFA nach *Hulme et al.*³² (2001) führt zu mehrfach substituierten Benzimidazolen.

Ein weiteres Beispiel aus der Arbeitsgruppe ist die in Abbildung 12 aufgezeigte Synthese von Indazolinonen, Benzazepinen oder Benzoxoazepinen mittels MCR/ S_NAr nach *Hulme et al.*³³

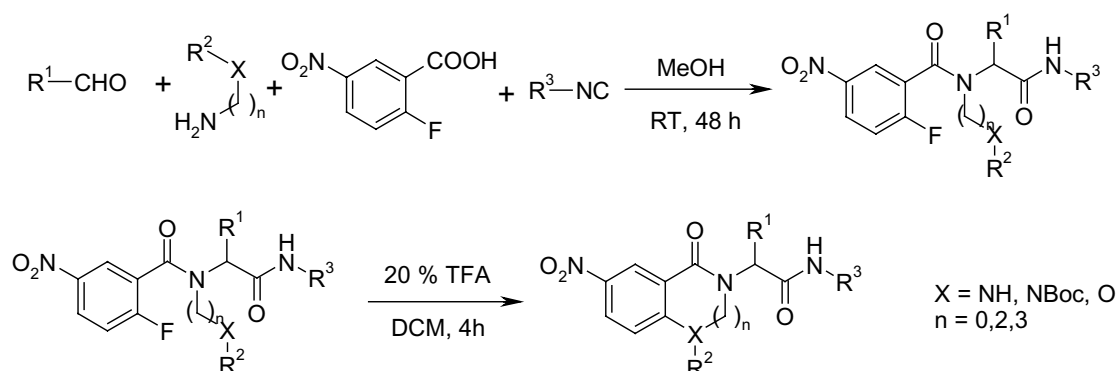


Abbildung 12: Ugi-4CR mit o-Fluorbenzoesäure und Diaminen oder Hydroxyaminen und anschließender nukleophiler aromatischer Substitution (S_NAr) nach *Hulme et al.*³³ (2002) bietet einen Zugang zu Indazolinonen, Benzazepinen oder Benzoxoazepinen.

Die von *Hulme et al.*³⁴ entwickelte UCD (Ugi/De-Boc/Cyclisierung)- Strategie, bei der durch Einsatz von bifunktionellen monogeschützten Edukten in MCRs, anschließender Entschützung und Folgereaktion verschiedenste Heterocyclen

dargestellt werden können, stellt sich als generell anwendbare Methode zur Herstellung von modifizierten MCR-Produkten dar.

Eine besonders beeindruckende Synthese eines tetracyclischen Ringsystems ist der Arbeitsgruppe *Zhu et al.*³⁵ gelungen. Sie konnten durch Verwendung von *ortho*-Aminozimtsäureestern, Aldehyden und α -Isocyanoacetamiden in einem Schritt ein sauerstoffverbrücktes, tetracyclisches Tetrahydroquinolin herstellen. Die Bildung folgt zunächst einer Ugi-3CR mit anschließender intramolekularer Diels-Alder Cycloaddition (Abb. 13).

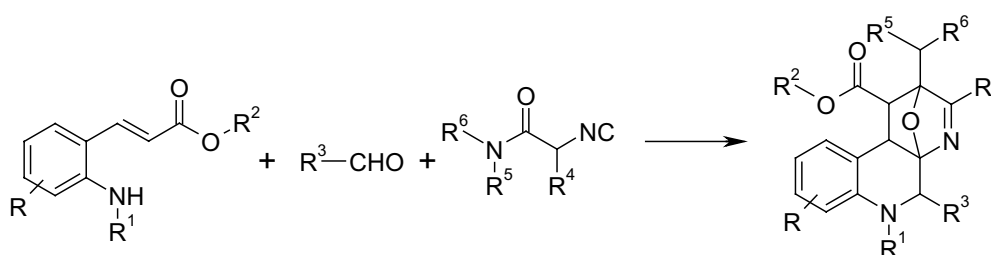


Abbildung 13: Darstellung eines sechsfach substituierten, tetracyclischen Tetrahydroquinolins mittels Kombination der Ugi-3CR und anschließender intramolekularer Diels-Alder Cycloaddition nach *Zhu et al.*³⁵ (2001).

Zusammenfassend lässt sich erkennen, dass der Einsatz von bifunktionellen Edukten in Multikomponentenreaktionen, gefolgt von Ringschlussreaktionen (MCR-RCR), eine neue Dimension an zugänglichen Strukturen eröffnet. Diese hiermit erreichbare Produktvariabilität ist neben dem akademischen Anspruch auf der Suche nach neuen Synthesewerkzeugen, auch für die Wirkstofffindung in der pharmazeutischen Industrie von besonderem Interesse. Daher wird bei der Methodenentwicklung ein besonderes Augenmerk sowohl auf hohe Verallgemeinerbarkeit, als auch auf Automatisierbarkeit der neuen Synthesewege gelegt.

3.3 Die Substanzklasse der Butenolide

3.3.1 Bedeutung und Verwendung von Butenoliden

Die Heterocyclenklasse der Butenolide findet sich in einer Vielzahl von Naturstoffen, sowie in pharmakologisch interessanten Wirkstoffen (siehe Abb. 14) wieder, wie zum Beispiel in der entzündungshemmenden Verbindung Vioxx[®] (Rofecoxib) von Merck. Sie enthält als zentralen Baustein ein Butenolid.³⁶ Die Verbindung trägt zwei Phenylsubstituenten, wobei sich in der *para*-Stellung eine Sulfomethylgruppe befindet. Im Jahr 1995 wurde von *Zapf et al.*³⁷ die Isolierung eines interessanten fungalen Metaboliten, (R)-(-)-Incrustoporin, aus der Familie der Butenolide veröffentlicht. Dieser Naturstoff zeigt Aktivität gegen einen weiten Bereich phytopathogener Pilze, sowie eine geringe Cytotoxizität. Ebenso das 2(5*H*)-Furanon der Naturstoff (R)-(+)-Umbelacton, ein Isolat aus den alkoholischen Extrakten des *Memycelon umbelatum*, zeigt interessante Eigenschaften wie antivirale, antiamphetaminische und spasmolytische Aktivität.³⁸ Auch die wichtige Wirkstoffklasse der Digitalisglykoside tragen eine Butenolid-Gruppe an dem Steroidgrundgerüst.

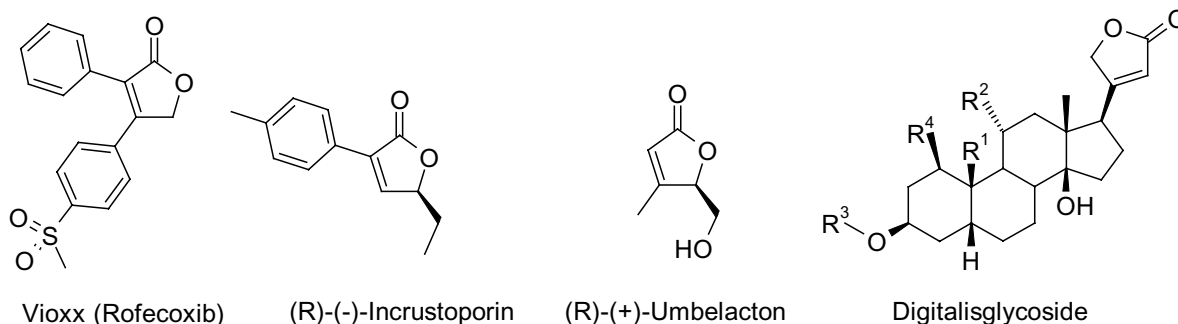


Abbildung 14: Interessante pharmakologisch aktive Verbindungen mit Butenolid-Motiv im Grundgerüst.

Die Butenolide werden als Michael-Akzeptoren³⁹ beschrieben und durch Reduktion und nachfolgender Wassereliminierung können aus 2-Oxo-2,5-dihydro-furanen die entsprechenden Furane, mit zumeist hohen Ausbeuten, erhalten werden.⁴⁰

3.3.2 Nomenklatur der Butenolide

Die Chemie der Butenolide wurde im Jahr 1976 zum letzten Mal in einem Übersichtsartikel zusammengefasst.⁴¹ Die Klasse der Oxazolone besteht aus fünf verschiedenen Isomeren, wovon drei Typen in die Klasse der Furanone fallen: 2(3*H*),

2(5H) und 3(2H). Im folgenden werden die als 5(2H)-Oxazolone, $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolide bzw. 2(5H)-Furanone bekannte Verbindungsklasse näher behandelt.

Der Begriff "Butenolide" welcher Buteno- oder Crotonolactone beschreibt wurde im Jahr 1898 von *Klobb* eingeführt.⁴² Die Nomenklatur der Butenolide wurde lange Zeit auf das Crotonlacton System zurückgeführt. Es wurde von Chemical Abstracts das Furanon System zur Benennung dieser Verbindungsklasse festgelegt. So werden im folgenden unter dem Begriff „Butenolide“ die $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolide bzw. 2(5H)-Furanone verstanden.

3.3.3 Verschiedene Darstellungsmethoden der 2(5H)-Furanone

2(5H)-Furanone kommen in einer Vielzahl von biologisch wichtigen Naturstoffen vor und sind sehr hilfreiche, synthetische Intermediate. Die Tatsache, dass der $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolid Ring in verschiedenen Naturstoffen vorkommt, erklärt, weshalb so viele Synthesen für diese Verbindungsklasse entwickelt wurden. Es sind über 30 verschiedene Wege zur Darstellung beschrieben.⁴³ Ein kleiner Ausschnitt der verschiedenen möglichen Vorstufen ist in Abbildung 15 aufgezeigt.

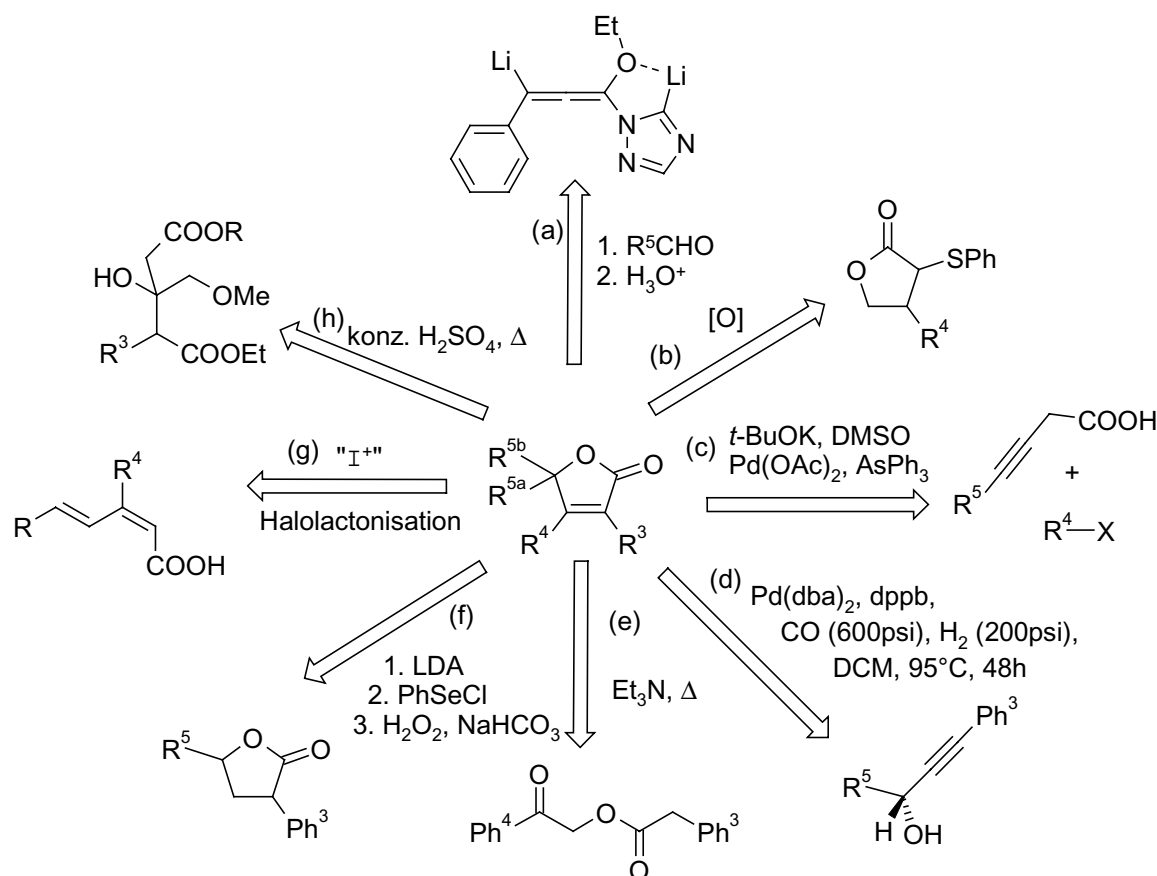


Abbildung 15: Auswahl verschiedener Vorstufen zur Synthese des Butenolid-Grundgerüsts.

Man kann die Butenolide zum Beispiel nach **(a)** *Katritzky et al.*⁴⁴ darstellen (Abb. 16). Hier wird durch Erhitzen von Phenylpropargylaldehyd mit Triazol und anschließender Umsetzung mit Butyllithium ein Dianion gebildet, welches mit Aldehyden umgesetzt werden kann. Die α,β -ungesättigten- γ -Lactone werden anschließend durch Hydrolyse freigesetzt.

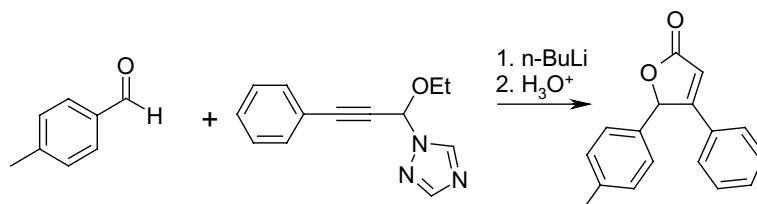


Abbildung 16: Synthese von α,β -ungesättigten γ -Lactonen nach **(a)** *Katritzky et al.*⁴⁴

Eine weitere Möglichkeit **(b)** besteht in der Umwandlung von Phenylthio- γ -lactonen durch Periodatoxidation zu den korrespondierenden Sulphoxiden und anschließender Oxidation zu Butenoliden (Abb. 17).⁴⁵ Durch Umsetzung **(c)** von Acetylenessigsäurederivaten mit Arylbromiden oder -iodiden können in der Gegenwart von Palladiumkatalysatoren 4,5-disubstituierte-5H-furan-2-one dargestellt werden.⁴⁶ Eine weitere Darstellungsmethode **(d)** ist die Pd-katalysierte Cyclocarbonylierung von Propargylalkoholen die einen Zugang zu 3,5-disubstituierten 5H-furan-2-onen liefert.⁴⁷

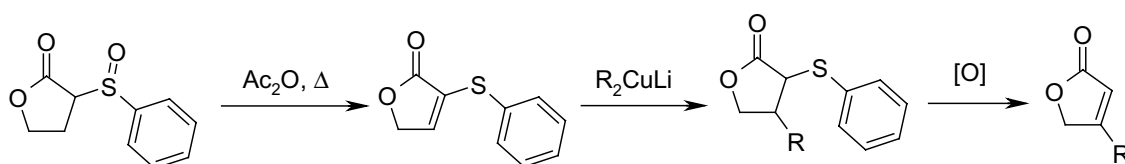


Abbildung 17: Synthese von Butenoliden **(b)** ausgehend von α -(Phenylthio)-ketonen und-estern⁴⁵

Im Jahr 2001 wurde von der Arbeitsgruppe von *Knaus et al.*⁴⁸ eine Synthese (Abb. 18) zur Darstellung von Rofecoxib-Analoga **(e)** vorgestellt. Durch Bromierung des α -Azidoacetophenons mit Br_2 erhält man 4-Azidophenylacetyl bromid mit einer Ausbeute von 86%.⁴⁹ Die anschließende Umsetzung mit Phenylessigsäure liefert den Ester 4-Azidophenylacetylphenylacetat, welcher in der Gegenwart von Triethylamin zu dem entsprechenden 4-(4-Azidophenyl)-3-phenyl-2(5H)furanon cyclisiert.

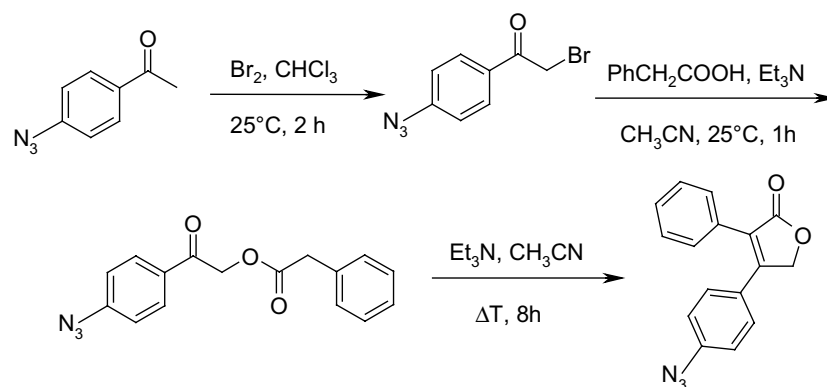


Abbildung 18: Darstellung von Rofecoxib-Analoga (**e**)⁴⁸

Im Jahr 1995 wurde von *Zapf et al.*³⁷ die Isolierung eines interessanten fungalen Metaboliten, (R)-(-)-Incrustoporine, aus der Familie der Butenolide veröffentlicht. Dieser Naturstoff zeigt Aktivität gegen einen weiten Bereich phytopathogener Pilze, sowie eine geringe Cytotoxizität. Zu dieser Verbindung wurden in den letzten Jahren zwei Totalsynthesen veröffentlicht, zum einen von *Mori et al.*⁵⁰ in 1996 und später von *Rossi et al.*⁴⁷ in 1999. Bei dieser in Abbildung 19 dargestellten Synthese (**f**) wird von p-Toluolacetat und 1,2-Epoxybutan ausgegangen und mit LDA und Bortrifluoridetherat zum Hydroxyester umgesetzt. Nach Verseifung wird säurekatalysiert das gesättigte Lacton gebildet. Die Doppelbindung im Lactonsystem wird durch Umsetzung mit Phenylselenenylchlorid erzielt.

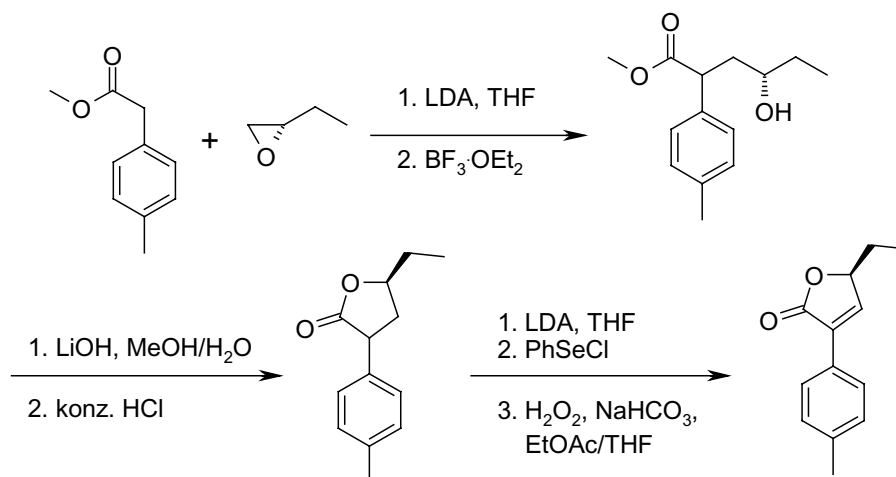


Abbildung 19: Totalsynthese von Incrustoporin (**f**)⁵⁰

Einen allgemeinen Zugang zu γ -alkylierten-Butenoliden liefert die Halolactonisierung (**g**) von (2Z, 4E)-Dien-carbonsäuren mit Iodmonochlorid zu dem entsprechenden Iodolacton und anschließender Eliminierung mit DBU.⁵¹ Zur Darstellung des Alkaloids

Pilocarpin wird die entsprechende Vorstufe in der Wärme mit konzentrierter Schwefelsäure umgesetzt.⁵²

Als häufig angewandte Methode zur Herstellung von 2(5*H*)-Furanonen, wird die Reformatsky-Elderfield-Reaktion von Acetoxkyetonen mit Bromessigsäureestern beschrieben.⁵³ Desweiteren bietet die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion einen allgemeinen Zugang zu der Butenolid Grundstruktur. Auf diese Reaktion wird im Kapitel 3.3.5 näher eingegangen.

3.3.4 Biosynthese der Butenolide

Naturstoffe aus der Substanzklasse der Butenolide und Pentenolide wurden als Metaboliten der Spezies *Aspergillus melleus* isoliert und als Asperlactone bezeichnet. *Aspergillus melleus* ist eine reiche Quelle von polyketidartigen Metaboliten. Aus diesem Organismus wurden sowohl Butenolide, als auch Pentenolide isoliert und Studien zur Biosynthese der Asperlactone durchgeführt. Die Biosynthese der fünf- und sechsgliedrigen Lactone geht von einer Polyketid-Vorstufe aus, die durch Oxidation und Favorskii-Umlagerung den jeweiligen Metaboliten bildet.⁵⁴

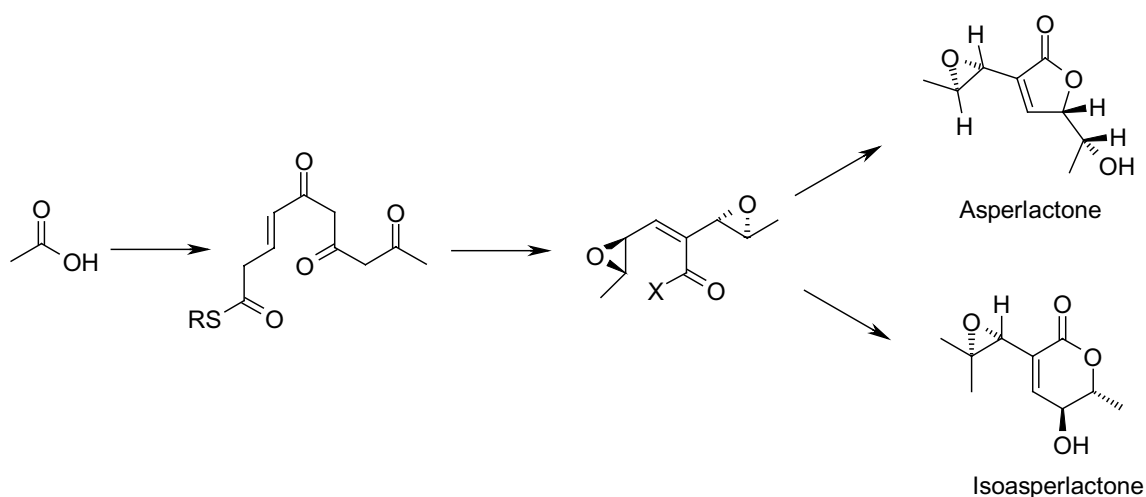


Abbildung 20: Biosynthese der Metaboliten Asperlacton und Isoasperlacton der Spezies *Aspergillus melleus* aus Polyketiden.

Der mikrobiologische Abbau von Toluolderivaten aus festem oder industriellem Abfall verläuft über die Methylmuconcsäure. Die Substrate Toluol, p-Xylol, p-Toluolsäure und p-Kresol werden enzymatisch in 4-Methylpyrokatechol umgewandelt und zur 3-Methyl-cis,cis-muconcsäure zersetzt. Dies ist bei der bakteriellen Zersetzung normalerweise die Endstufe. Pilze oder spezialisierte Bakterien wie *Alcaligenes*

eutrophus und *Rhodococcus rhodocrous* können die Methylmuconsäure in das (S)-3-Methylmuconolacton, welches aus einem Butenolidgrundkörper aufgebaut ist, umwandeln. Dieses Butenolid wird nun weiter zu Essigsäure und Pyruvat zersetzt. Auf diese Weise bilden Toluolderivate, für die Spezies, eine Quelle von metabolisch verfügbarem Kohlenstoff und Energie.⁵⁵

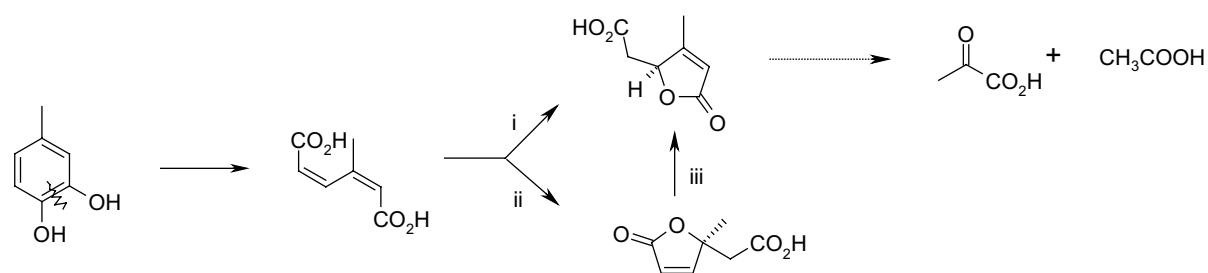


Abbildung 21: Abbau von Toluolderivaten durch i: Bakterien; ii: Pilze; iii: spezialisierte Bakterien wie *Alcaligenes eutrophus* und *Rhodococcus rhodocrous*.

3.3.5 Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Darstellung von Butenoliden

Die intramolekulare Cyclisierung zu großen Lactonringen ist eine häufig angewandte Ringschlussmethode zur Bildung von makrocyclischen α,β -ungesättigten-Lactonen.⁵⁶ In diesem Fall werden zwei funktionelle Einheiten in einem Molekül benötigt, es handelt es sich zum einen um eine Carbonylgruppe und zum anderen um eine Phosphonatgruppe. Der Ringschluss nach der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) erfolgt basenkatalysiert, wobei das Proton der Methylengruppe in α -Position zum Phosphonat abstrahiert wird. Das gebildete Anion greift nun nukleophil an den Kohlenstoff der Carbonylgruppe an und unter Eliminierung von Diethylphosphat wird die Doppelbindung gebildet.

Die Verwendung von Ketophosphonaten wurde bereits in der Synthese von fünf- und sechs-gliedrigen Lactamen⁵⁷ bzw. Lactonen⁵⁸ gezeigt. Die Cyclisierung zum Butenolid nach der Horner-Wadsworth-Emmons Modifikation der Wittig-Reaktion stellt eine gute Methode dar, um z.B. das Butenolid-Ringsystem an dem Cholesterolsystem einzubringen. Auf diese Weise können Derivate von Digitalis synthetisch zugänglich gemacht werden.⁵⁹

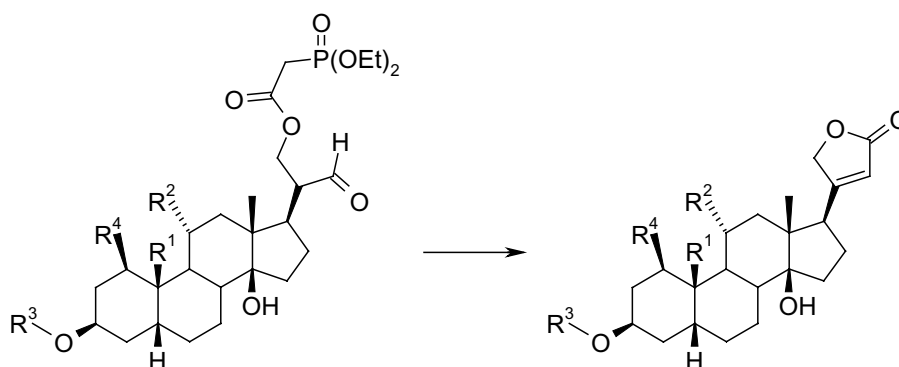


Abbildung 22: Synthese der Butenolid-Struktur von Digitalisglycosiden nach der HWE-Reaktion

Ein erst kürzlich von *Demir et al.*⁶⁰ veröffentlichter Weg zur Darstellung von 4-Arylfuran-2(5*H*)-onen ist in Abbildung 23 aufgezeigt. Die Synthese geht von aromatischen Ketonen aus. Es erfolgt zunächst die Oxidation von Acetophenon mit vier Äquivalenten Mangan(III)acetat in Kombination mit sechs Äquivalenten Mangan(II)bromacetat oder 12 Äquivalenten Bromessigsäure. Diese Reaktion liefert die gewünschten 2-(2-Bromacetoxa)ketone in guten Ausbeuten von 72% – 78%. Sie gelingt mit einer Reihe von unterschiedlichen Arylketonen. Im nächsten Schritt werden die 2-(2-Bromacetoxa)ketone der Arbuzov-Reaktion unterworfen. Man setzt sie mit einem Überschuss an Triethylphosphit um und erhält das korrespondierende Phosphonat in ca. 80%-iger Ausbeute. Im letzten Schritt wird nun die Cyclisierung nach der Horner-Wadsworth-Emmons Modifikation der Wittig-Reaktion durchgeführt. Hierzu wird das Phosphonat mit Lithiumbromid, Triethylamin in Tetrahydrofuran nach der Prozedur von *Rathke et al.*⁶¹ umgesetzt die in 68% - 81% Ausbeute die 4-Phenylfuran-2(5*H*)-one liefert. In einer weiteren Variante werden Bromacetoxkyetone mit Triphenylphosphin zu den Wittig-Salzen, den Triphenylphosphinoacetyl Derivaten, umgesetzt und anschließend zu den Butenoliden cyclisiert. Ausgehend von Arylmethylketonen können auf diese Art über drei Stufen 4-Arylfuran-2(5*H*)-one dargestellt werden.

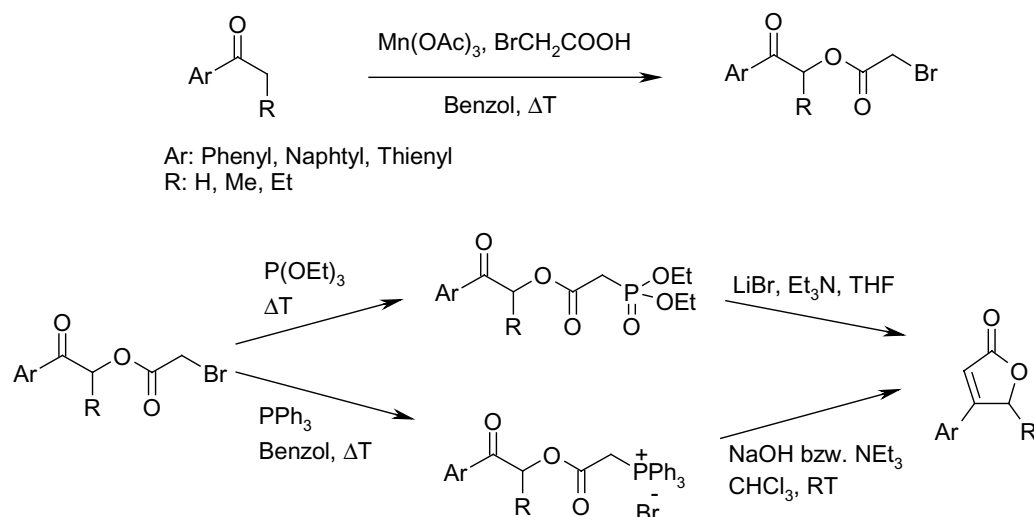


Abbildung 23: Darst. von 4-subst. Butenoliden (4-Arylfuran-2(5H)-one) nach *Demir et al.*⁶⁰

3.4 Synthese von Butenoliden via Kombination von MCR-HWE

Die Phosphonat-Zwischenstufe in der von *Demir et al.*⁶⁰ beschriebenen Synthese von 4-subst. Butenoliden (Abb. 23) ist durch eine Multikomponentenreaktion zugänglich. Exakt dieses Grundgerüst kann mittels der Passerini-Dreikomponentenreaktion dargestellt werden. In Abbildung 24 werden die zwei Butenolid-Vorstufen verglichen.

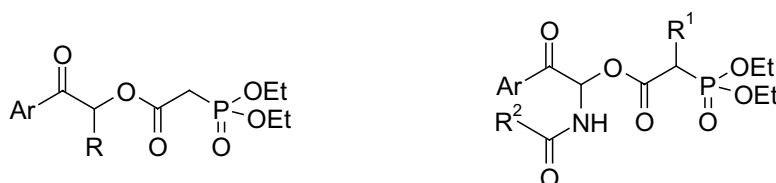


Abbildung 24: Vergleich des nach *Demir et al.*⁶⁰ zugänglichen Phosphonats als Butenolid-Vorstufe mit dem Passerini-Grundgerüst zugänglich aus Arylgyoxal, α -substituierter Diethylphosphonoessigsäure und Isocyanid

Die besondere Möglichkeit zum intramolekularen Ringschluss ergibt sich aus den jeweilig eingesetzten Komponenten in der Multikomponentenreaktion. Durch Einsatz von bifunktionellen Edukten in der Passerini-Reaktion wird eine Struktur mit zwei freien Funktionalitäten aufgebaut, die eine weitere Postmodifikation erlauben (siehe Abb. 25). Die in diesem Fall verwendeten Glyoxalderivaten als Aldehyd-Komponente, sowie der Verwendung von Diethylphosphonoessigsäure als Carbonsäure-Komponente, enthalten sowohl die funktionellen Gruppen für die Multikomponentenreaktion, nämlich die Aldehyd- und die Säurefunktion, als auch für

die Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion, nämlich die Phosphonatgruppe und die Ketofunktion.

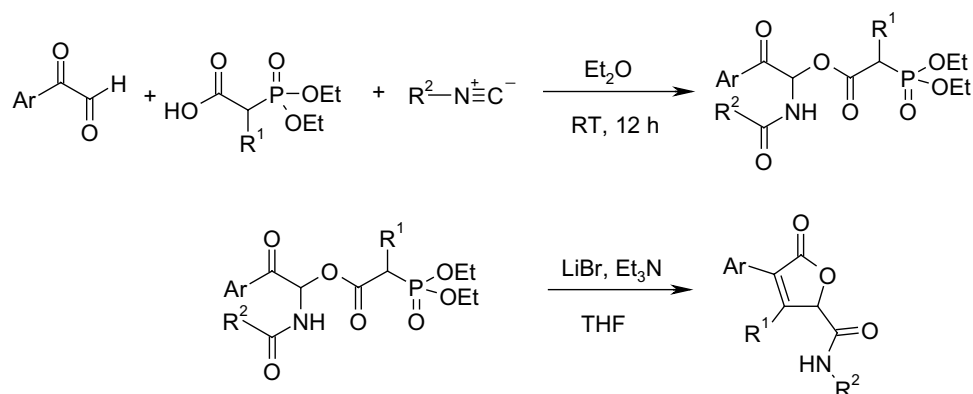


Abbildung 25: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von Butenoliden durch Kombination der Passerini-Dreikomponentenreaktion und der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (P-3CR-HWE)

Bei ausführlicher Literatur und Patentrecherche nach dem durch die Kombination P-3CR-HWE zugänglichen Grundgerüsts (siehe Abb. 26), konnte nur eine Patentanmeldung gefunden werden. In dieser US-Patentschrift aus dem Jahr 1967 wurde exakt das mit dieser Methode darstellbare Grundgerüst als Verbindung mit antibakterieller Aktivität beschrieben.⁶² Die in diesem Patent als *N*-(Heterocyclyl)aconamide bezeichnete Verbindungsklasse, wurde aus dem nach einer Vorschrift von *Funke et al.*⁶³ zugänglichen Aconylchlorid und verschiedenen heterocyclischen Aminen, durch Amidkupplung erhalten. Desweiteren wurde die Verbindung 3,4-Dimethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-carbonsäurephenylamid beschrieben, welche als Derivat des korrespondierenden Esters dargestellt wurde.⁶⁴

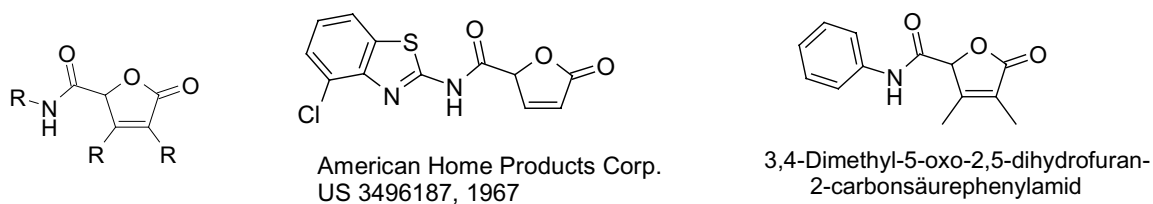


Abbildung 26: Sub-Strukturrecherche nach dem durch Kombination von P-3CR-HWE zugänglichen 5-Oxo-3,4-subst.-2,5-dihydro-furan-2-carboxamiden liefert lediglich eine US-Patentschrift⁶² aus dem Jahr 1967 sowie die Verbindung 3,4-Dimethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-carbonsäurephenylamid

Der Wert einer MCR lässt sich auch an der Verfügbarkeit ihrer Edukte messen, diese machen die breite Variabilität der Produkte aus. So bestimmt jedes Edukt in der MCR die späteren Substituenten und somit auch die Eigenschaften des Produkts. Speziell für den Einsatz einer Reaktion in der Kombinatorischen Chemie ist eine große

Anzahl der käuflich zu erwerbenden Edukte, oder ein einfacher synthetischer Zugang zu diesen besonders wichtig. Nur ein möglichst diverser Eduktpool kann einen diversen Produktraum bilden.

3.4.1 Die Verbindungsklasse der Glyoxale und ihr Einsatz in der Multikomponentenchemie

Die Gruppe der α -Keto-Aldehyde oder Glyoxale sind besonders vorteilhafte bifunktionelle Edukte für die MCR-Chemie, da die Aldehyd-Funktion aufgrund ihrer höheren Reaktivität bevorzugt in der MCR abreagiert. Produkte, in denen die Ketofunktion als Carbonyl-Komponente reagiert, werden nicht beobachtet. So entsprechen sie den Vorgaben für bifunktionelle Edukte in der Kombination von Multikomponentenreaktionen und einer nachfolgenden Ringschlussreaktion (MCR-RSR). Die Aldehydgruppe reagiert in der MCR ab und die Ketogruppe bleibt für eine Folgereaktion erhalten.

Es gibt nur wenig kommerziell erhältliche Glyoxale. So können lediglich eine 30%-ige wässrige Glyoxallösung, Methylglyoxyal und Phenylglyoxal über den herkömmlichen Chemikalienvertrieb bezogen werden. In der Literatur sind eine Reihe unterschiedlicher Darstellungsmethoden beschrieben, die allesamt einen einfachen und effektiven Syntheseweg zu unterschiedlich substituierten Arylglyoxalen bieten. Ein Zugang geht von den korrespondierenden Arylmethylketonen aus, die mit unterschiedlichen Substituenten kommerziell erhältlich sind. Die Umsetzung erfolgt durch Oxidation mit Selenoxid in Methanol.⁶⁵ Eine erst kürzlich von *Paul et al.*⁶⁶ beschriebene Methode geht ebenfalls von den entsprechenden Acetophenonen aus, die mit Selenoxid in Dichlormethan versetzt werden. Diese Lösung wird auf Silicagel gezogen und für 7–10 min in der Mikrowelle bei 450 W erhitzt. Anschließend kann das Produkt durch Extraktion isoliert werden. Auf diesem Wege sind unterschiedlich substituierte Arylglyoxale in Ausbeuten von 68%-81% zugänglich. Ein weiterer Zugang zu α -Ketoaldehyden geht von aromatischen α -Bromacetophenonen aus. Diese können in wässriger Lösung mit DMSO und Hydrogenbromid in situ dargestellt und ohne Isolierung in der entsprechenden nachfolgenden Reaktion eingesetzt werden.^{67,15} Eine Auswahl der isolierten Arylglyoxale wird in Tabelle 5 aufgezeigt. Die Glyoxale werden als feste Hydrate isoliert und können in dieser Form über längere

Zeit bei RT gelagert werden. Im NMR-Spektrum liegt das Hydrat-Proton zwischen 5,6 und 6,0 ppm und der Hydrat-Kohlenstoff charakteristisch im Bereich von 90 ppm.

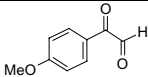
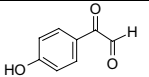
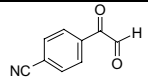
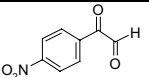
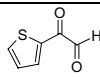
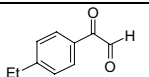
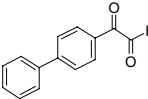
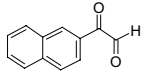
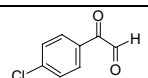
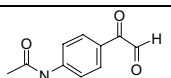
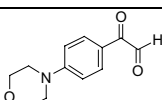
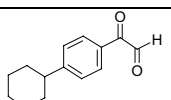
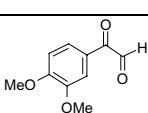
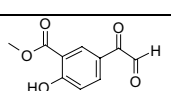
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{SeO}_2, \text{MeOH}} \text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CHO}$					
No.	Glyoxal	Ausbeute [%]	No.	Glyoxal	Ausbeute [%]
1		78	2		74
3		56	4		82
5		63	6		77
7		87	8		94
9		87	10		44
11		61	12		66
13		52	14		47

Tabelle 5: Durch Oxidation von substituierten Methylketonen dargestellte Glyoxale

Der Einsatz von Glyoxalen als bifunktionelle Edukte in der MCR-Chemie, wurde von *Marcaccini et al.*⁶⁸ bereits 1991 zur Darstellung von Oxazolen beschrieben. Hier werden Phenylglyoxal, eine Carbonsäure und ein Isocyanid in der Passerini-Reaktion umgesetzt, wobei nur die terminale Carbonylfunktion an der Reaktion teilnimmt. Das resultierende Passerini-Produkt cyclisiert durch Erhitzen mit Ammoniumformiat in Essigsäure zu dem Oxazol. Auf diese Reaktion wird im Kapitel 3.8 näher eingegangen.

3.4.2 Die Verbindungsklasse der Diethylphosphonoessigsäuren

Die Verwendung von Diethylphosphonoessigsäurederivaten in der MCR-Chemie wurde bis dato noch nicht beschrieben. Sie reagiert in der Passerini- und Ugi-Reaktion mit der Säurefunktion und die Phosphonatgruppe bleibt für weitere Postmodifikationen erhalten. Die möglichst diverse Bereitstellung dieses Synthesebausteins ist speziell für den Einsatz in der Kombinatorischen Chemie von Bedeutung. Aus diesem Grund wird auf diese Eduktklasse im folgenden speziell eingegangen.

Lediglich bei der Diethylphosphonoessigsäure handelt es sich um eine kommerziell erhältliche Verbindung, alle weiteren α -substituierten Derivate müssen synthetisch hergestellt werden. Hier wurde in der Literatur eine Vielzahl an Methoden veröffentlicht, so kann z.B. die α -(Diethylphosphono)-propionsäure durch Arbusov-Reaktion von α -Brompropionsäuretrimethylsilylester und Triethylphosphit und anschließender Säurebehandlung in 60% Ausbeute erhalten werden (Abb. 27).⁶⁹

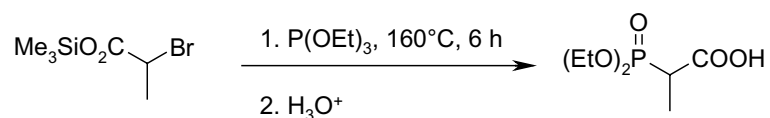


Abbildung 27: Darstellung α -(Diethylphosphono)-propionsäure

Ein weiterer interessanter Substituent in α -Position der Diethylphosphonoessigsäure besteht in der Fluorogruppe. Hierzu wird aus Dibromfluormethylphosphonat durch doppelten Halogen-Metall-Austausch in der Gegenwart von Chlortrimethylsilan das 1-Lithium-1-fluor-1-(trimethylsilyl)methylphosphonatcarbanion gebildet.^{70,71} Durch Umsetzung des Carbanions mit Kohlendioxid und anschließender saurer Aufarbeitung wird die freie 1-Fluoromethyl(diethylphosphono)carbonsäure, wie in Abbildung 28 dargestellt, zugänglich.⁷²

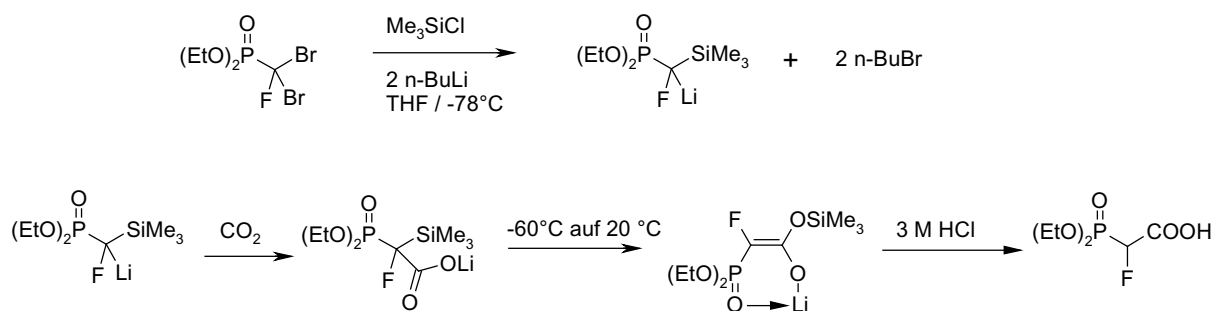


Abbildung 28: Darstellung der 1-Fluoromethyl(diethylphosphono)carbonsäure

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von 2-Diethoxyphosphoryl-2-alkenoaten besteht in der Knövenagel-Kondensation (Abb. 29). Mit dieser Reaktion können, ausgehend von Diethylphosphonoessigsäure, unter Umsetzung mit Aldehyden unterschiedliche 2-Diethoxyphosphoryl-2-alkenoate erhalten werden. Die Reaktion erfolgt unter Anwesenheit von einer katalytischen Menge von Essigsäure und Piperidin.⁷³ Um nun zu der freien Carbonsäure zu gelangen, müssen die Knövenagelprodukte zunächst einige Stunden auf 180-200°C erhitzt werden, wobei eine Umlagerung zu Ethyl-2-diethoxaphosphoryl-3-alkenoaten erfolgt. Für diesen Schritt ist eine [1,5]-H sigmatrope Umlagerung analog zur Keto-Enol-Tautomerisierung postuliert. Im nächsten Schritt werden die Umlagerungsprodukte chemoselektiv zu den gewünschten 2-Diethoxyphosphoryl-3-alkensäuren umgewandelt.⁷⁴ Auf diesem Wege sind eine Reihe von α -substituierten Diethylphosphonoessigsäuren zugänglich.

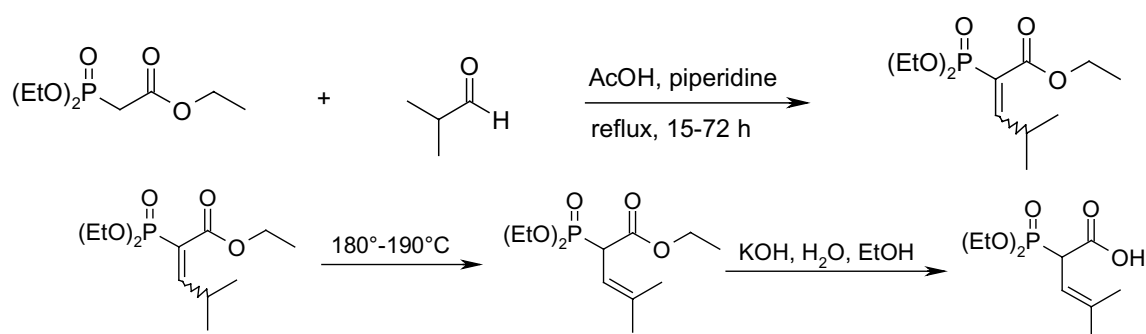


Abbildung 29: Synthese von 2-Diethoxyphosphoryl-3-alkensäuren

Zur Darstellung von α -Hydroxydiethylphosphonoessigsäure wird in einer Eintopfreaktion Glyoxalsäure mit Diethylphosphit bei 60°C erhitzt. Die α -Hydroxysäure kann mit verschiedenen Acyl- oder Carbamoyl-Schutzgruppen umgesetzt werden (Abb. 30).⁷⁵

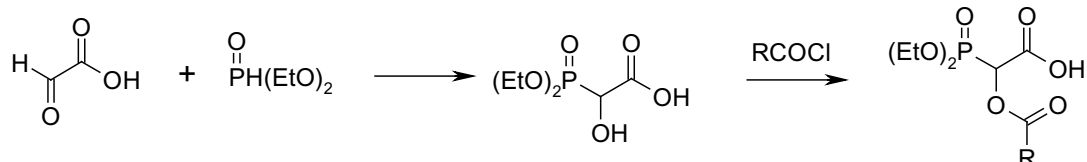


Abbildung 30: Umsetzung von Glyoxalsäure mit Diethylphosphit zu α -Hydroxydiethylphosphonoessigsäure und anschließender Schützung.

Darüber hinaus ist ein Zugang aus substituierten Methylphosphonaten beschrieben. Von dieser Substanzklasse sind einige Derivate käuflich erhältlich, wie zum Beispiel Naphtyl, Ethyl, Phenyl, Biphenyl und *p*-Chlorphenyl-methylphosphonat. Zur Darstellung dieser Vorstufen wird im nächsten Abschnitt auf zwei Methoden näher eingegangen.

Mit der Reaktionsfolge von *Poindexter et al.*⁷⁶ sind eine Reihe von unterschiedlichen α -substituierten Aryldiethylphosphonoessigsäure-Derivaten zugänglich (Abb. 31). Ausgehend von Arylbromiden werden in drei Schritten aus kommerziell erhältlichen Diethylchloromethylphosphonaten, Arylmethylphosphonate gebildet.

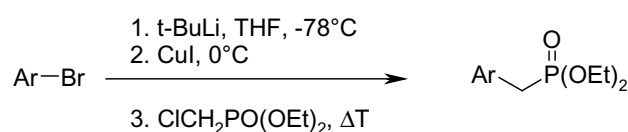


Abbildung 31: Darstellung von Arylmethylphosphonaten aus Arylbromiden

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung dieses Synthesebausteins besteht in der Arbusow-Reaktion, wobei das Halogenmethyl-aren bzw. -heteroaren mit Triethylphosphit bei erhöhter Temperatur umgesetzt und in nur einer Stufe Arylmethylphosphonate erhalten werden kann (Abb. 32).^{77,78}

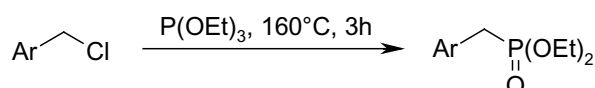


Abbildung 32: Arbuzov-Reaktion zur Darstellung von Arylmethylphosphonaten

Im nachfolgenden Schritt wird das Phosphonat zunächst deprotoniert und anschließend mit CO₂ zur α -substituierten Diethylphosphonoessigsäure carboxyliert (Abb. 33).⁷⁹ Auf diesem Wege sind eine Vielzahl von unterschiedlich substituierten Diethylphosphonoessigsäuren in guten Ausbeuten zugänglich.

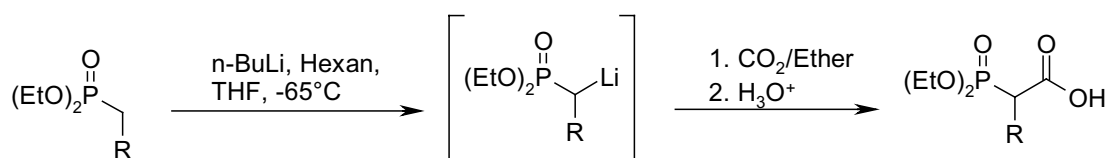


Abbildung 33: Darstellung von α -substituierten Diethylphosphonoessigsäuren

Nach dieser Methode wurden eine Reihe von Carbonsäuren hergestellt. Dies geschah, um den breiten Anwendungsbereich der α -substituierten Diethylphosphonoessigsäuren in der Multikomponentenchemie darzustellen und die Toleranz von unterschiedlichen Substituenten in der Butenolid-Synthese festzustellen.

Die in Tabelle 6 dargestellten α -substituierten Diethylphosphonoessigsäuren wurden aus kommerziell erhältlichen Phosphonaten hergestellt.

No.	α -substituierte Diethylphosphonoessigsäure	Ausbeute [%]
15		98
16		47
17		75

Tabelle 6: Derivate aus kommerziell erhältlichen Phosphonaten

In Tabelle 7 sind die über zwei Stufen hergestellten α -substituierten Diethylphosphonoessigsäuren aufgezeigt. Sie wurden aus den jeweilig erhältlichen Chloriden oder Bromiden mittels der Arbusow-Reaktion gewonnen und im folgenden Schritt carboxyliert.

$ \begin{array}{c} \text{R-CH}_2\text{-X} \xrightarrow{\text{P(OEt)}_3, 160^\circ\text{C}, 3\text{h}} (\text{EtO})_2\text{P(=O)-CH}_2\text{-R} \xrightarrow[\text{3. H}_3\text{O}^+]{\begin{array}{l} \text{1. n-BuLi, Hexan, THF, -65}^\circ\text{C} \\ \text{2. CO}_2/\text{Ether} \end{array}} (\text{EtO})_2\text{P(=O)-CH(R)-COOH} \\ \text{X: Br, Cl} \end{array} $					
No.	Phosphonat	Ausbeute [%]	No.	α -substituierte Diethylphosphonoessigsäure	Ausbeute [%]
18		83	19		63
20		82	21		64
22		81	23		71
24		91	25		65

Tabelle 7: Verschiedene α -substituierte Diethylphosphonoessigsäuren

3.4.3 Zugang zu Butenoliden durch Reaktion von Glyoxalderivaten, α -substituierten Diethylphosphonoessigsäuren und Isocyaniden

Die Reaktion zu den Butenoliden verläuft über zwei Schritte, die ohne Isolierung des Zwischenproduktes in einem Kolben hintereinander durchgeführt werden können. Hier werden zunächst die drei Edukte der Passerini-Reaktion umgesetzt und anschließend unter Horner-Wadsworth-Emmons-Bedingungen cyclisiert. Von ausgewählten Beispielen wurde das Passerini-Produkt isoliert und charakterisiert. Die Reaktion verläuft meist mit sehr guten Ausbeuten und eine Aufreinigung des Zwischenprodukts ist in den meisten Fällen nicht notwendig. Das Produkt wird als Schaum oder Öl gewonnen.

Durch die Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion wird die Passerini-Vorstufe cyclisiert. Als Standardbedingung wird nach *Rathke et al.*⁶¹ in THF als Lösungsmittel, 4,5 äquiv. Lithiumchlorid als Zusatz und 10 Äquivalenten Triethylamin als Base verwendet. Diese Reaktion wird bei 0°C durchgeführt und erfordert wasser-, sowie sauerstofffreie Bedingungen. In den Tabellen 8 und 9 werden einige ausgewählte disubstituierte und trisubstituierte Butenolide vorgestellt.

No.	Passerini-3CR-Produkt	Ausbeute [%]	No.	Butenolid	Ausbeute [%]
26		87	27		89
28		70	29		81
30		76	31		82
32		99	33		42

Tabelle 8: Isolierte Produkte der Passerini-3-Komponentenreaktion und Produkte der anschließenden Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

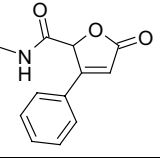
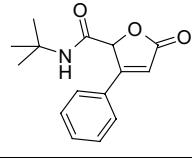
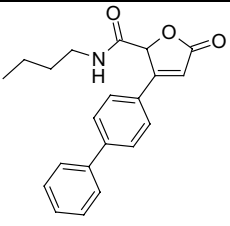
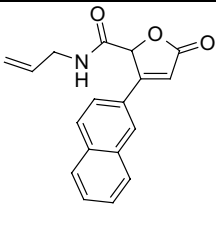
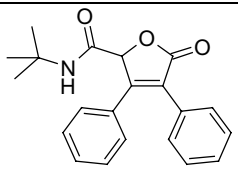
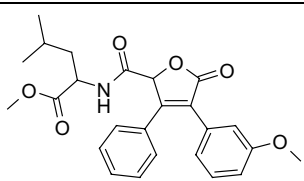
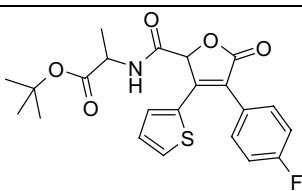
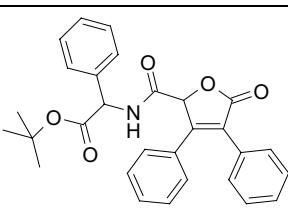
$R^1-CHO + HO-CH(R^2)-P(OEt)_2 + R^3-N^+ \equiv C^- \xrightarrow[2. LiCl, Et_3N, THF]{1. THF, RT, 12 h} R^3-NH-C(=O)-C(R^1)=C(R^2)-O-C(=O)-O$					
No.	Butenolid	Ausbeute [%]	No.	Butenolid	Ausbeute [%]
34		76	35		87
36		85	37		75
38		36	39		13
40		47	41		76

Tabelle 9: Di- und trisubstituierte Butenolide durch Kombination der P-3CR und HWE-Reaktion gewonnen durch Eintopf-Synthese ohne Isolierung der P-3CR-Produkte

Die isolierten Ausbeuten der disubstituierten Butenolide liegen zwischen 75% und 87%, die der trisubstituierten hingegen zwischen 13% und 76%. Dies deutet darauf hin, dass die Passerini-Produkte mit α -Aryl-substituierten-Diethylphosphonoessigsäuren sterisch anspruchsvoll sind und so die Cyclisierung nur eingeschränkt stattfinden kann. Interessanterweise kann die Reaktionssequenz auch mit sterisch sehr anspruchsvollen Isocyaniden, wie dem steroidischen Isocyanid in Beispiel **32**, mit guten Ausbeuten bis zum Butenolid durchgeführt werden.

3.4.4 Strukturdiskussion des Butenolidgrundgerüsts

Die aus der Kombination von P-3CR mit HWE-Cyclisierung hervorgegangenen Butenolide besitzen in 2-Position des 2,5-Dihydrofuranringes jeweils ein Carbonsäureamid, welches den jeweiligen Substituenten des Isocyanides trägt. Anhand der Verbindung **35**, 5-Oxo-3-phenyl-2.5-dihydro-furan-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid, werden auf die Verschiebungen im Protonenspektrum (aufgenommen in CDCl₃) eingegangen (Abb. 34). Das Singulett der *tert.*-Butylgruppe liegt bei einer Verschiebung von 1,29 ppm, das Proton in 2-Position des Butenolid-Grundgerüsts, bildet ein Singulett und liegt Tieffeld verschoben bei 5,79 ppm. Bei 6,19 ppm ist das Proton der Amidgruppe als breites Signal zu sehen. Das Proton in 4-Position liegt als Singulett bei 6,31 ppm vor, und die Protonen des Phenylsubstituenten in Position 3 liegen zwischen 7,47 und 7,73 ppm.

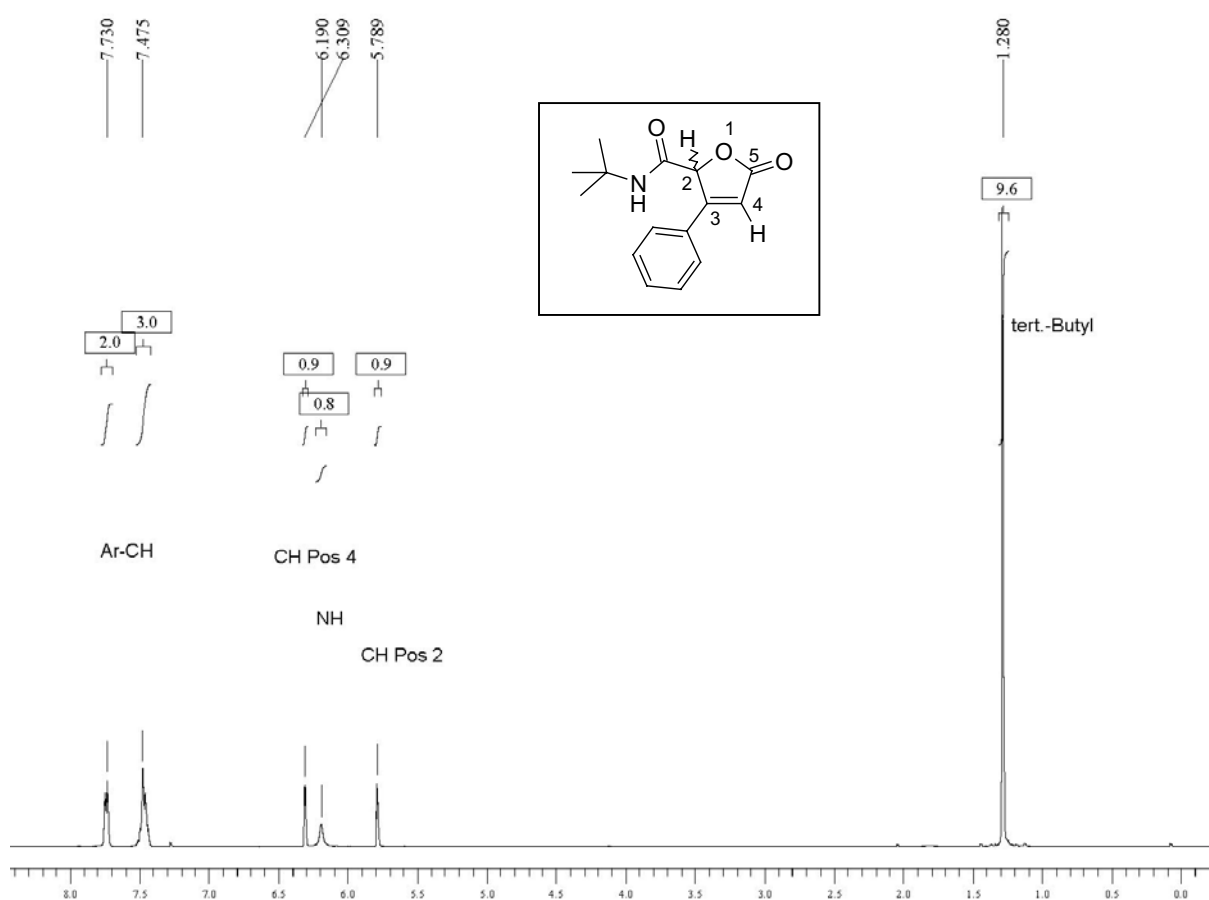


Abbildung 34: Protonen-NMR-Spektrum in CDCl₃ von 5-Oxo-3-phenyl-2.5-dihydro-furan-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid (**35**).

Abbildung 35 zeigt das ^{13}C -Spektrum der Verbindung 5-Oxo-3-phenyl-2.5-dihydro-furan-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid (**35**). Bei dieser Verbindung liegen die CH_3 -Kohlenstoffatome der *tert.*-Butylgruppe bei 28,38 ppm, das Signal der CH-Gruppe in 2-Position des Butenolids bei 51,82 ppm, das quaternäre C-Atom der *t*Bu-Gruppe bei 81,39 ppm. Das Signal der CH-Gruppe in 4-Position des Butenolids liegt bei 113,04 ppm. Die Signale des Phenylsubstituenten liegen zwischen 128 und 131 ppm und die Carbonylsignale zwischen 163, 165 und 171 ppm. Das Signal des Carbonylkohlenstoff der Amidgruppe liegt aufgrund einer Rotationsbarriere um die Amidbindung, verdoppelt vor.

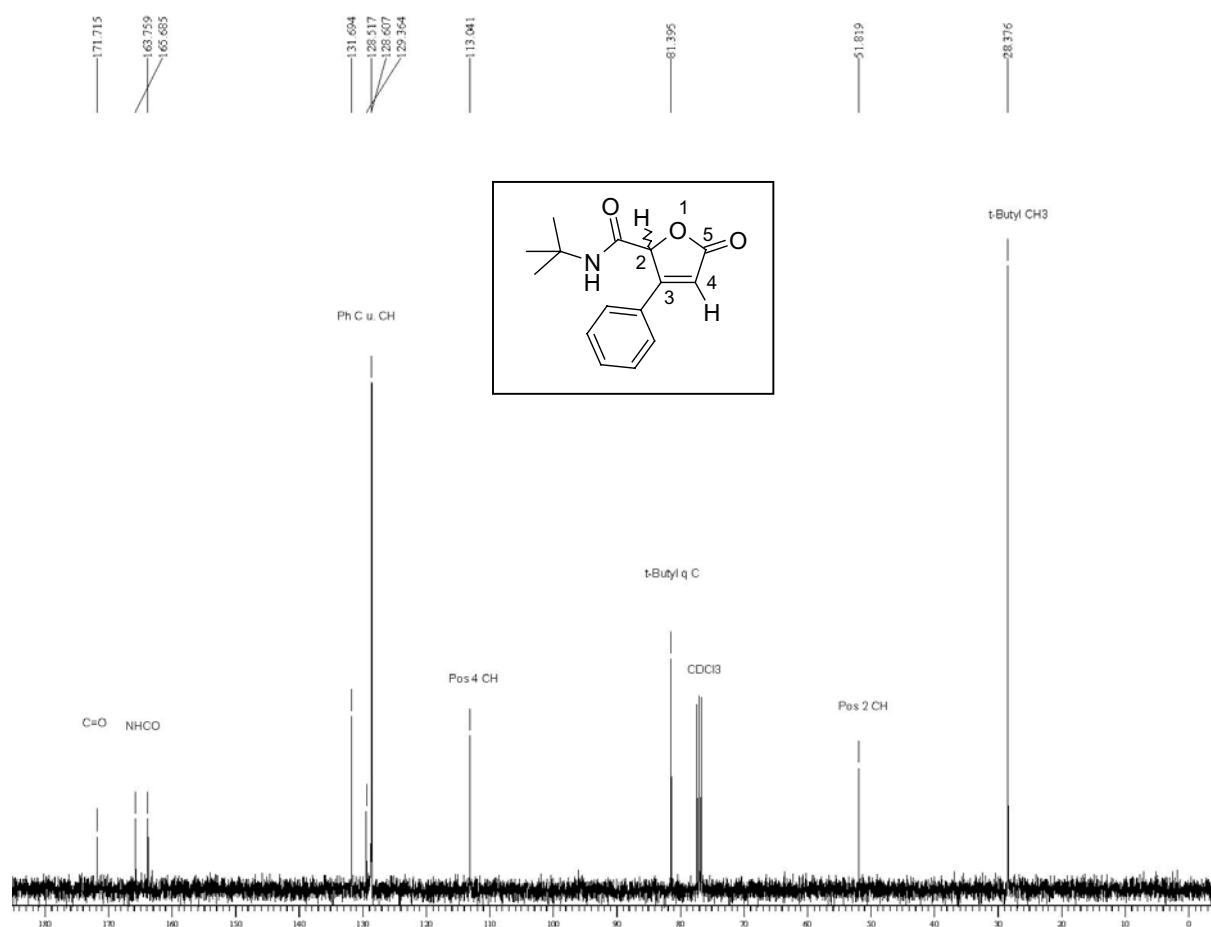


Abbildung 35: Kohlenstoff-Spektrum in CDCl_3 von 5-Oxo-3-phenyl-2.5-dihydro-furan-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid **35**.

Das Proton des bei der Passerini-Reaktion neu entstandenen Stereozentrums in 2-Position ist ein Singulett mit der charakteristischen Verschiebung von 5.6 – 5.9 ppm. Bei Einsatz der unsubstituierten Diethylphosphonoessigsäure entsteht das 4-Position unsubstituierte Butenolid. Dieses Proton gibt ebenfalls ein Singulett mit einer charakteristischen Verschiebung von 6.3-6.7 ppm. Diese zwei Signale liegen in einem Bereich, der selten von anderen Protonensignalen überlagert ist. Somit lässt

sich dieser Bereich im Protonenspektrum für eine eindeutige Strukturaufklärung, oder auch zur Quantifizierung in Substanzbibliotheken heranziehen. Abbildung 36 zeigt zur Verdeutlichung die Protonenspektren des Passerini-Produkts **28** und des korrespondierenden Butenolids **29**.

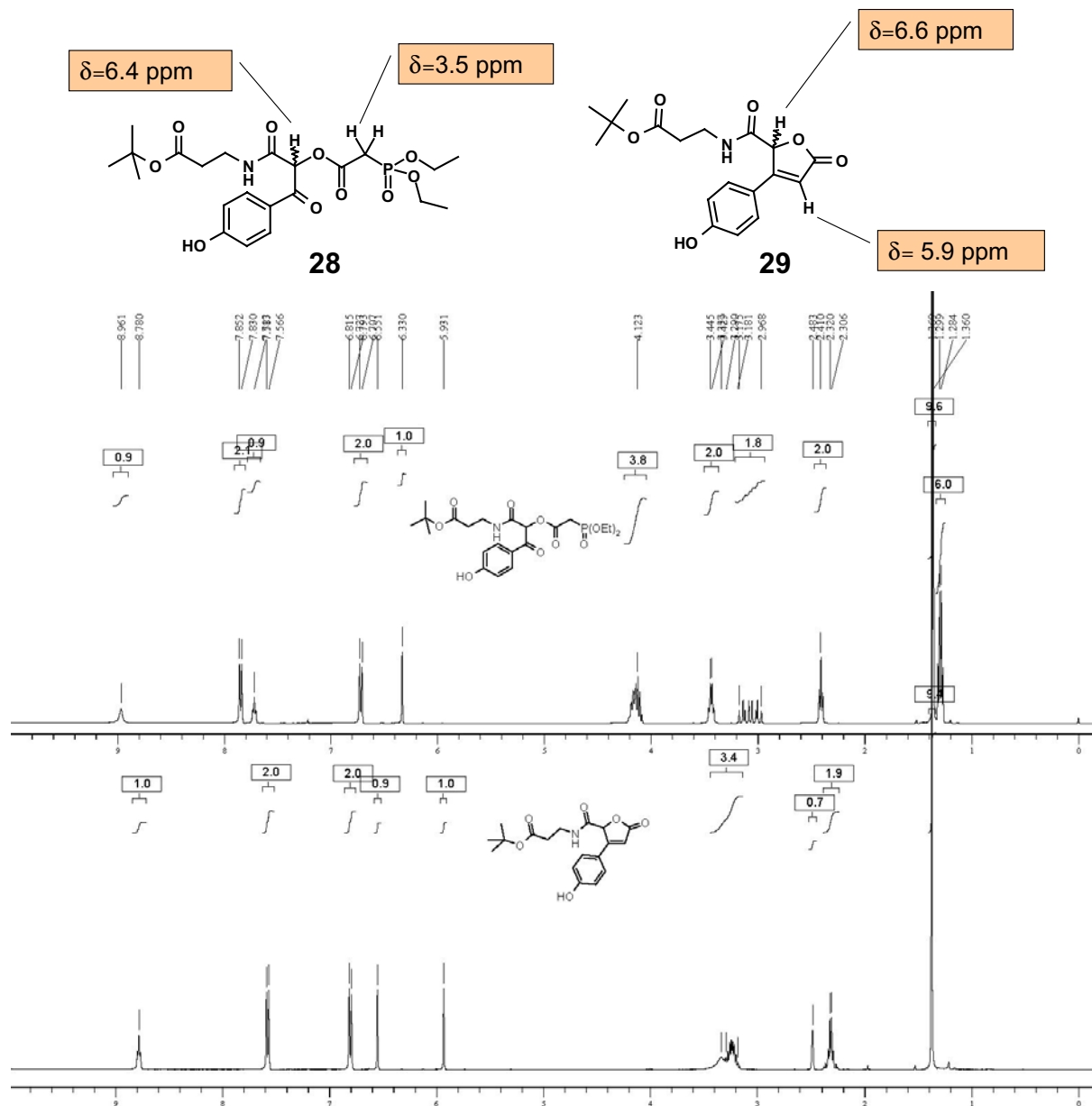


Abbildung 36: Chemische Verschiebung der signifikanten Protonen der Passerini-Vorstufe und Protonenspektren in CDCl_3 aufgenommen von den Verbindungen **28** und **29**

Von der Verbindung **38**, 5-Oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid, konnten für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle gewonnen und somit ein Strukturbeweis erbracht werden. In folgender Abbildung 37 ist ersichtlich, dass das Butenolidgrundgerüst ein planarer 5-Ring ist. Die beiden Phenylsubstituenten in 3- und 4-Position stehen senkrecht (periplanar) zueinander.

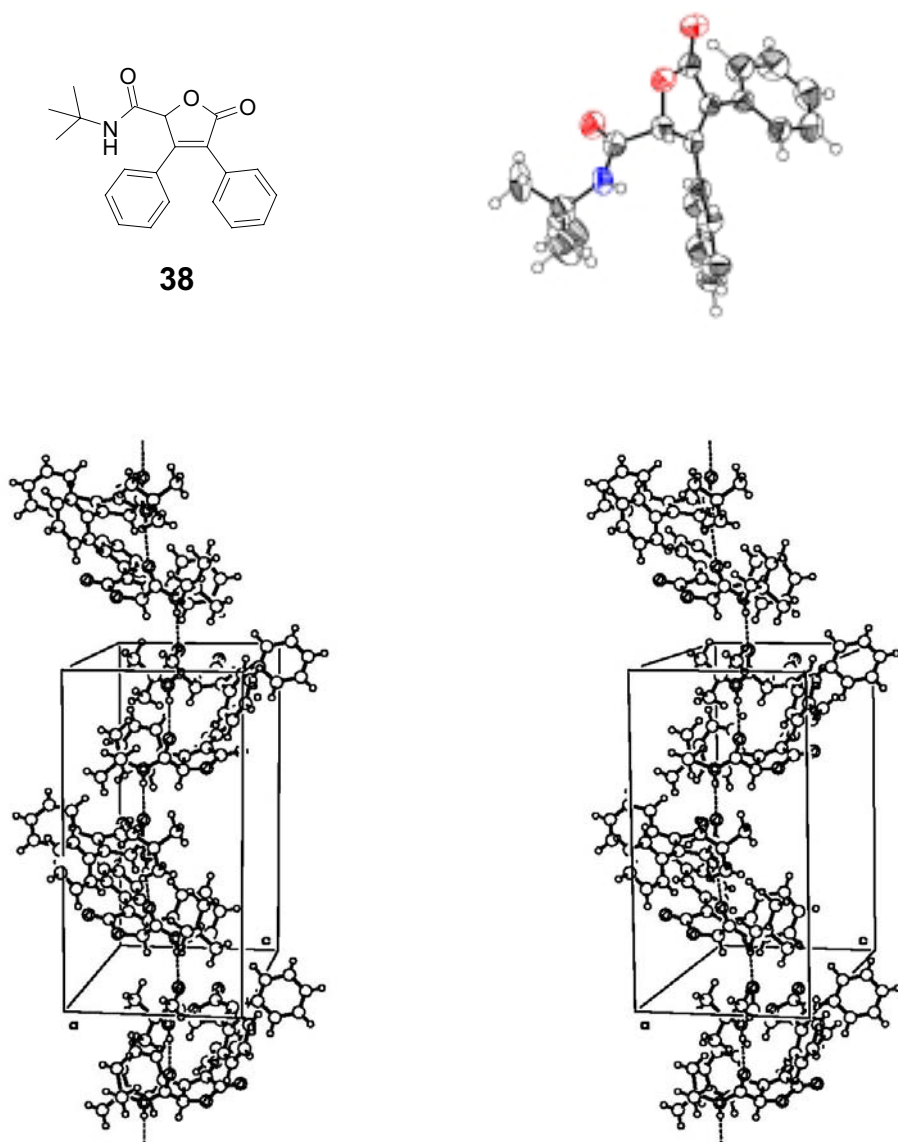


Abbildung 37: oben: Röntgenstruktur der Verbindung **38**, 5-Oxo-3,4-diphenyl-2.5-dihydrofuran-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid, unten: Stereo-Darstellung von Verbindung **38** im Kristallgitter

Die Darstellung der Verbindung **38** im Kristallgitter zeigt, dass sich Dimere über Wasserstoffbrückenbindungen der Amidbindung bilden, die dann jeweils abwechselnd eine leiterartige Anordnung der Moleküle darstellen. Es handelt sich hierbei um eine azentrischen Raumgruppe des Kristalls, wobei beide Enantiomerenformen als Racemat vorhanden sind.

3.4.5 Reaktionsoptimierung der HWE-Cyclisierung

In der aktuellen Literatur ist eine Vielzahl von Anwendungen der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) beschrieben. Zur Deprotonierung des Phosphonats werden in der Literatur unterschiedliche Basen wie Triethylamin, Kaliumtert.butylat oder DBU eingesetzt. Darüber hinaus werden auch verschiedene komplexierende Zusätze verwendet, wie Lithiumchlorid bzw. -bromid. Das Lithiumion Li^+ bildet mit dem aus dem Phosphonat resultierenden Carbanion einen Komplex, wobei sich die Acidität des Phosphonats erhöht und das Proton leichter abstrahiert werden kann (Abb. 38).⁸⁰ In einigen Beispielen wird auch 18-Krone-6-ether zur Komplexierung verwendet.

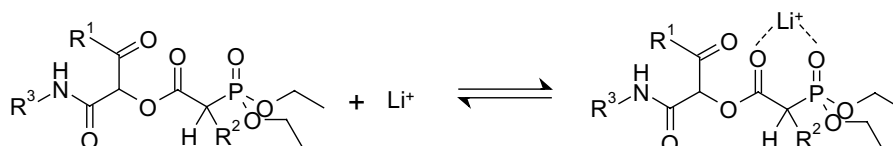


Abbildung 38: Die Komplexierung des Phosphonats mit Lithium erleichtert dessen Deprotonierung und ermöglicht somit den Einsatz von schwachen Basen wie Triethylamin in der HWE-Reaktion.

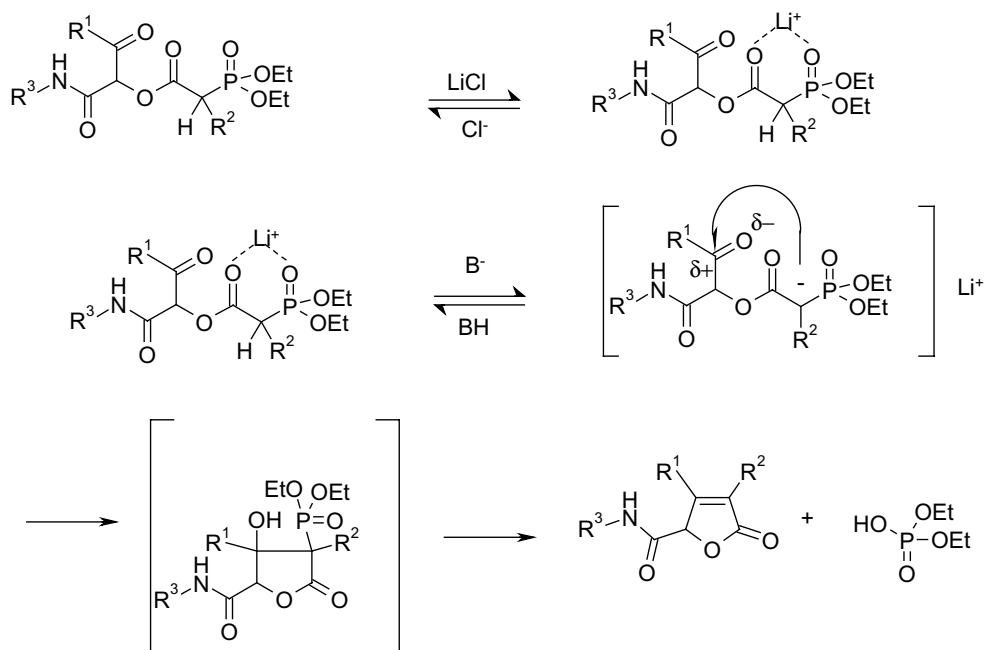
Bei der HWE-Reaktion werden im allgemeinen aprotische Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Acetonitril eingesetzt. Die Reaktionszeit und Temperatur variiert in den verschiedenen Beispielen in Tabelle 10 von 30 min bis zu 24 h und von -78°C bis zu 50°C , je nach gewähltem System.

Zusatz	Base	Lösungsmittel	Bedingungen	Literatur
LiCl (1,2 - 33 Äquiv.)	Et ₃ N (10 –30 Äquiv.)	THF	0°C – RT, 4 h	60
		CH ₃ CN	RT, 36 h	81
	DBU	CH ₃ CN	RT, 2 h	82
	DBN	CH ₃ CN	RT, 12 h	83
	DIPEA (1 Äquiv.)	CH ₃ CN	RT, 16-24 h	82,84
LiBr	Et ₃ N	THF	0°C – RT, 4 h	60
18-Krone-6 (3 - 12 Äquiv.)	K ₂ CO ₃ (6 Äquiv.)	THF	RT, 2,5 h	82,83
		Toluol	RT, 24 h, 0,02 M	85

Zusatz	Base	Lösungsmittel	Bedingungen	Literatur
18-Krone-6 (3 - 12 Äquiv.)	KHMDS (1,1 Äquiv.)	CH ₃ CN	RT, 12 h	83
		THF	-78°C, 0,01 M	85
	NaH	DME	RT, 30 min, 0,01 M	85
	^t BuOK (1,3 Äquiv.)	THF	RT, 12 h, 0,01 M	85
-	NaH (1 Äquiv.)	THF	RT, 12 h	82,83
-	^t BuOK (1,3 Äquiv.)	DME	0°C – 50°C	82

Tabelle 10: Unterschiedliche Reaktionsbedingungen der HWE-Reaktion

Der Reaktionsverlauf der HWE-Reaktion wird in Abbildung 39 aufgezeigt. Das Passerini-Produkt bildet zunächst einen stabilisierten Komplex mit den Lithiumion und wird bei der Zugabe der Base an der CH₂-Gruppe in α -Position zum Phosphonat deprotoniert. Nun erfolgt der nukleophile Angriff an den Carbonylkohlenstoff der Glyoxal-Komponente, wobei sich eine cyclische Zwischenstufe bildet. Unter Eliminierung von Diethylphosphat entsteht das Butenolid.


Abbildung 39: Mechanistische Betrachtung zur HWE-Cyclisierung des Passerini-Produkts

Zur Optimierung der Cyclisierungsbedingungen wurde das Passerini-Produkt **26** im 20 mmol Maßstab hergestellt und unter verschiedenen in der Literatur beschriebenen Bedingungen in der HWE-Reaktion umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte unter standardisierten Bedingungen, um so eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Als Kriterium für Ausbeute und Reinheit des Reaktionsprodukt wurde die Intensität und Reinheit der UV-Spektren bei 254 nm herangezogen.

Es wurde der Einfluss der Konzentration, des Lösungsmittel, des komplexierenden Zusatzes und verschiedener Basen, sowie Reaktionszeit und Temperatur untersucht. Die Quantifizierung erfolgte mittels UV-Absorption bei 245 nm in einem standardisierten HPLC-Lauf von 4 min an einem Hewlett Packard Series 1100. Dieses HPLC-Gerät ist ausgestattet mit einem DAD-UV-Detektor (*dioden array detector*) und einem Lichtstreuungsdetektor LSD (*Light scattering detector*, Polymer Laboratories PL-ELS 1000). Als Lösungsmittel wurde Acetonitril/Wasser mit jeweils 0,5% Essigsäure mit einem linearen Gradienten von 10% auf 100% Acetonitril in 4 min bei einer Flussrate von 0,6 ml/min, gefahren. Bei der HPLC-Säule handelt es sich um eine ODS-A Säule von YMC (Länge 5 cm; Durchmesser 2 mm; Korngröße 3 μM). Mit der isolierten Reinsubstanz wurde eine Kalibrationskurve erstellt. Durch Integration des UV-Peaks kann eine Aussage über Reinheit und Ausbeute der jeweiligen Testbedingungen erstellt werden.

Aus verschiedenen Optimierungsversuchen ergab sich als beste Variante die Verwendung von 3 Äquivalenten Lithiumchlorid, welches vor der Reaktion gut getrocknet werden muss, und 10 Äquivalenten Triethylamin in THF bei einer Konzentration von 0,25 M. Die Reaktion wird unter sauerstofffreien Bedingungen bei 0°C durchgeführt und anschließend auf RT erwärmt und nach 4h beendet. Diese Reaktionsbedingungen erlauben eine Synthese im 96er Format.

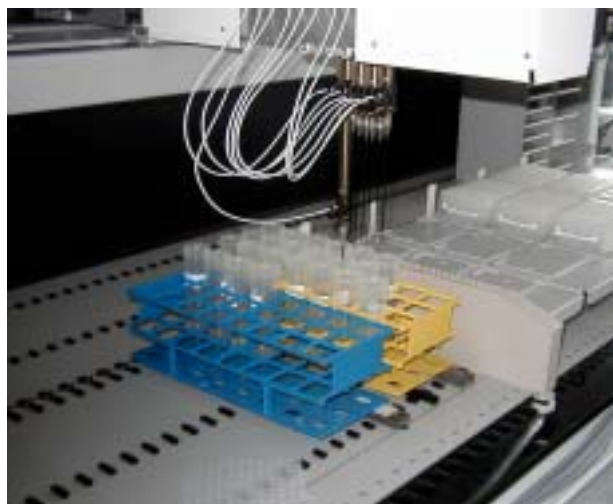
3.4.6 Verwendung der P-3CR-HWE-Reaktion in der automatisierten Synthese

Der Einsatz einer Reaktion in der automatisierten Synthese scheitert häufig an Reaktionsbedingungen, die sich nicht mit der Automation vereinbaren lassen. So können zum Beispiel keine Feststoffe mit dem Pipettierroboter gehandhabt werden, niedrige und auch erhöhte Reaktionstemperaturen führen häufig zu großen

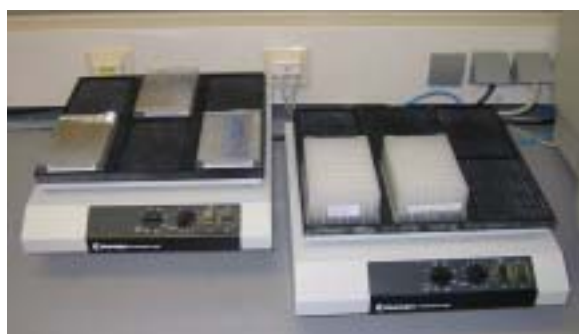
Problemen oder sind bis heute nicht durchführbar. Verschiedene Lösungsmittel, wie Diethylether oder Dichlormethan, sind aufgrund ihrer Leichtflüchtigkeit oder niedrigen Oberflächenspannung nicht mit dem Roboter pipettierbar. Große Probleme ergeben sich auch aus der schlechten Löslichkeit verschiedener Edukte. Im folgenden wird aufgezeigt, wie diese Unwägbarkeiten für die P-3CR-HWE-Reaktion gelöst wurden und wie ein Protokoll für die automatisierte Synthese erarbeitet werden konnte.

Für die erste Stufe der P-3CR-HWE-Reaktion, der Passerini-Reaktion von Arylglyoxal, Diethylphosphonoessigsäure und Isocyanid, werden die besten Resultate mit aprotischen, unpolaren Lösungsmitteln erzielt. In der Synthese im Reaktionskolben ist hier Diethylether das Lösungsmittel der Wahl. Besonders der Konzentrationseffekt beim Abdampfen des Lösungsmittels fördert die Produktbildung. Diethylether ist jedoch für die automatisierte Synthese völlig ungeeignet, da er zum einen leicht flüchtig ist und somit nicht pipettiert werden kann. Zum anderen ist das Abziehen von Diethylether aufgrund der erhöhten Explosionsgefahr in Evaporatoren nicht zugelassen, könnte jedoch im Abzug abgedampft werden. Um die Edukte mit dem Roboter (s. Abb. 40 a) pipettieren zu können, müssen sie vollständig gelöst sein. Bei Lösungsversuchen mit verschiedenen aprotischen, unpolaren Lösungsmitteln stellte sich heraus, dass die Arylglyoxale sich besonders gut in THF lösen lassen. Die anderen Komponenten zeigen gute Löslichkeit. Somit bietet sich für die erste, als auch zweite Stufe Tetrahydrofuran als Lösungsmittel an. Es werden zunächst alle Edukte als 1 M Lösungen in THF hergestellt und nach der jeweiligen Matrix in die Vertiefungen auf der 96er Platte pipettiert. Die Platte lässt man abgedeckt 12 h auf einem Schüttler (s. Abb. 40 b) und evaporiert mit einem Infrarot-Rotationsverdampfer für 96er-Platten (s. Abb. 40 c).

a)



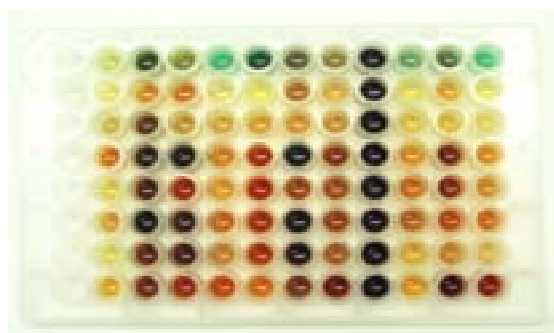
b)



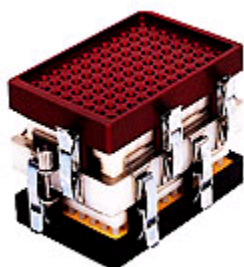
c)



d)



e)



f)

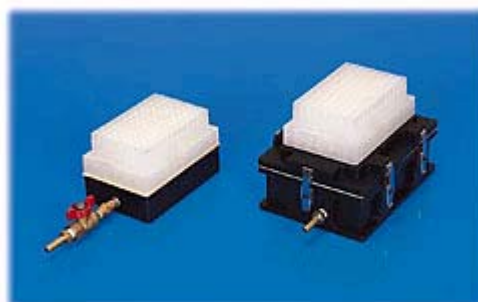


Abbildung 40: a) Foto des Syntheseroboters beim Aufziehen der Eduktlösungen; b) Plattenschüttler; c) Infrarot-Rotationsverdampfer für 96er-Platten d) 96er-Syntheseplatte nach der HWE-Cyclisierung; e) und f) Filtrationssystem für 96er-Platten zur Flash-Chromatographie im 96er Maßstab.

Die zweite Stufe der Reaktion hat unter wasser- und sauerstofffreien Bedingungen zu erfolgen. Hier ist zunächst die Zugabe des extrem hygroskopischen Lithiumchlorids problematisch. Das System zur Harzzugabe im 96er Format kann auch für die Zugabe von Feststoffen verwendet werden. Hierbei muss zunächst das passende Volumen ermittelt werden, die Genauigkeit liegt bei +/- 5%. Die Zugabe muss sehr schnell erfolgen, da sonst das Salz Wasser zieht und die kleinen Öffnungen verklebt. Als Alternative hierzu kann von dem Lithiumchlorid im Schlenkkolben unter Stickstoff eine Stocklösung in THF hergestellt werden, die dann direkt aufpipettiert wird. Das Lithiumchlorid muss in jedem Fall zunächst sehr gut getrocknet werden und die Zugabe muss schnell erfolgen. Anschließend wird die Platte unter Stickstoff verschlossen. Hier bietet sich eine Stickstoffkammer an. Man lässt die Platte 30 min im Kühlraum bei 4°C schütteln, wobei sich das Passerini-Produkt löst und mit Lithium einen Komplex bildet (s. Abb. 38). Die Basenzugabe sollte ebenfalls unter sauerstofffreien Bedingungen erfolgen. Es wird eine Lösung von Triethylamin in THF hergestellt und in der Stickstoffkammer zugegeben. Bei der Zugabe der Base verfärben sich die Reaktionsmischungen (s. Abb. 40 d). Die Platte wird wieder verschlossen und weitere 30 min in der Kälte und weitere 12 h bei RT geschüttelt. Nach 12 h Reaktionszeit wird die Reaktionslösung mittels eines 96er-Filterplatten-Systems (s. Abb. 40 e und f) durch eine Kieselgelschicht filtriert und mit dem dreifachen Volumen Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen. Diese Mutterplatte dient für weitere Verdünnungen, analytische Proben, sowie Screeninglösungen.

3.4.7 HT-Analytik der P-3CR-HWE-Reaktion im 96er Format

Zur Untersuchung der P-3CR-HWE-Reaktion im 96er Format stehen verschiedene analytische Methoden zur Verfügung. So wurden alle Platten standardmäßig mit HPLC-MS mit UV-Detektion zur Produktidentifizierung vermessen. Der Einsatz des neuartigen Chemielumineszenz-Stickstoff-Detektors (CLND) ermöglicht über die quantitative Messung des Stickstoffgehalts eine Ausbeutebestimmung.

Mit dem Chemielumineszenz Stickstoff Detektor können stickstoffhaltige Substanzen quantitativ bestimmt werden. Durch den Einsatz von Isocyaniden enthalten die Reaktionsprodukte der Isocyanid unterstützten MCR in jedem Fall mindestens ein Stickstoffatom, welches für diese Analysenmethode herangezogen werden kann.

Auch die Bindungsart des Stickstoffes ist immer amidartig, so dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet ist. Das Detektionsprinzip beruht auf der Verbrennung der durch die HPLC aufgetrennten stickstoffhaltigen Fraktionen mit Sauerstoff bei 1050°C, wobei sich radikalisches Stickstoffmonooxid bildet. Dieses wird nun mit Ozon zum angeregten Stickstoffdioxid umgesetzt. Es zerfällt mit Sauerstoff in Stickstoffdioxid und emittiert dabei ein Photon, welches mittels Photoelektroden detektiert wird.

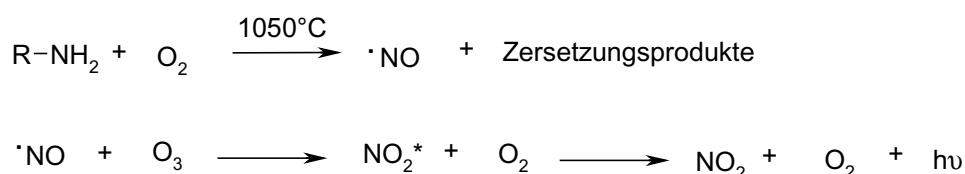


Abbildung 41: Detektionsprinzip des CLND

Das System wird mit Koffein als Referenzsubstanz kalibriert und damit kann quantitativ der Stickstoffgehalt der Fraktion bestimmt werden. Ist nun die Anzahl der Stickstoffatome pro Molekül bekannt, kann der exakte Gehalt berechnet werden. Diese Detektionsmethode verlangt absolute Freiheit von stickstoffhaltigen Lösungsmitteln wie Acetonitril und kann nur mit Methanol/Wasser Gemischen im HPLC-System gekoppelt werden.

Desweiteren stand die Möglichkeit der Messung von FAST-MS-Spektren kombiniert mit einer speziellen Software zur Massenerkennung zur Verfügung. Mit dieser Methode kann in sehr kurzer Zeit ein Überblick über die Produktzusammensetzung in jedem einzelnen Reaktionsgefäß der Syntheseplatte gewonnen werden und über die Intensität des Ionisationssignals im Massenspektrum eine qualitative Reinheitskontrolle vorgenommen werden.

Eine weitere Analysenmethode bietet die HT-NMR-Spektroskopie. Hiermit können Protonenspektren von 96er Syntheseplatten aufgenommen werden. Die Messung erfolgt in nicht deuteriertem DMSO mit Lösungsmittelunterdrückung. Die verwendete Instrumentation erlaubt die Messung von 200 µl einer 20 mM DMSO-Lösung, die wieder zurückgewonnen werden kann. Es wird somit die Zerstörungsfreiheit der NMR-Spektroskopie genutzt und die Lösungen können für weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel biologische Testung, verwendet werden.

Die Ergebnisse der einzelnen Analysenmethoden werden bei den jeweiligen Experimenten erläutert. Der Aufbau der Geräte wird im Experimentellen Teil beschrieben.

3.4.8 Untersuchungen zur Variabilität der Substituenten der P-3CR-HWE-Reaktion

Das durch die P-3CR-HWE-Reaktion aufgebaute Grundgerüst besitzt drei verschiedene Substituenten. Der Einfluss der einzelnen Komponenten wurde durch Matrixsynthese im 96er Format untersucht. So wurde zunächst der Einfluss der Glyoxal- und der Isocyanid-Komponente untersucht. Als Säure-Komponente wurde die kommerziell erhältliche Diethylphosphonoessigsäure eingesetzt. Wie in Tabelle 11, S. 48, ersichtlich, kamen elf verschiedene Isocyanide, sowie acht verschiedene Arylglyoxale zum Einsatz.

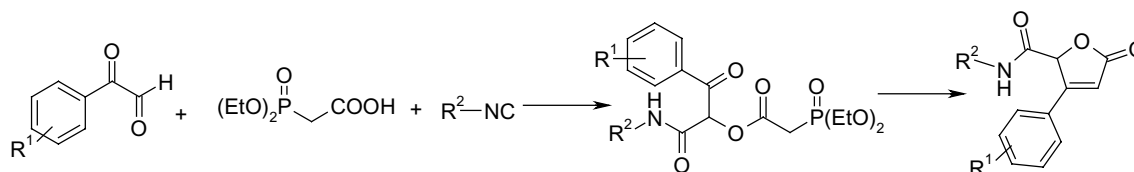


Abbildung 42: Untersuchung des Einflusses der Substituenten R^1 und R^2 auf die P-3CR-HWE-Reaktion

Die Auswahl der einzelnen Isocyanide erfolgte aufgrund des unterschiedlich großen sterischen Anspruchs, Reaktivität und Relevanz als pharmakophore Bausteine. Die Auswertung der HPLC-MS Spektren ergibt, dass die Glyoxal-Komponente kaum Einfluss auf die Produktbildung hat. Hingegen unterscheiden sich die Isocyanide eindeutig. Bei vier Isocyaniden konnte keine, oder nur unvollständige Produktbildung beobachtet werden. Hierbei handelt es sich zum einen um Picolylisocyanid (Spalte 4), welches eine reaktive zur Polymerisation neigende Komponente ist, zum anderen um das Phenylisocyanid (Spalte 10). Das Morpholinderivat (Spalte 6) und das vom Tryptamin abgeleitete Isocyanoessigsäureamid (Spalte 11) sind beide relativ unreaktive Isocyanide, welche häufig keinen bzw. keinen vollständigen Umsatz in MCR-Reaktionen zeigen. Die anderen Isocyanide liefern das Hauptprodukt mit einer Reinheit $> 80\%$, bestimmt mittels UV-Absorption bei 254 und 220 nm. Hier zeigt sich, dass Effekte wie sterische Hinderung keine Rolle spielen.

Die sterisch anspruchsvollen Reste, wie Cyclohexyl, Biphenyl und ^tButyl zeigen ebenso guten Umsatz, wie Methyl, Allyl oder n-Butylisocyanid.

Die Auswertung der UV- und Massenspektren der Matrixsynthese von bifunktionalisierten Butenoliden in Tabelle 12 ergibt, dass kein cyclisiertes Produkt in den Spalten 4, 6, 10 und 11 vorhanden ist. Ebenfalls ist keine Passerini-Vorstufe vorhanden. Besonders hervorzuheben ist die Spalte 7, hier wurde Methylisocyanid verwendet. Es kann keine Produktbildung beobachtet werden, obwohl das Passerini-Produkt in allen Fällen als Hauptprodukt vorhanden war.

Bei näherer Betrachtung der Reihen ist zu erkennen, dass verschiedene Substituenten am Aromaten der Arylglyoxalkomponenten einen Einfluss auf die Cyclisierung haben. Es konnte bei der Auswertung der Passerini-Produkte kein Muster erkannt werden. Hingegen zeigt sich nach der Ringschlussreaktion in Reihe B, D, E und H keine bis wenig Produktbildung. Hierbei handelt es sich ausschließlich um para-Substituenten -NHCOMe, -OH, -NO₂ und -Cl. Bei dem unsubstituierten Phenyl-, dem Naphtyl-, Biphenyl- und p-Cyanophenylglyoxal konnte gute Produktbildung beobachtet werden.

Es wurden zum einen von der Passerini-Stufe als auch von der erfolgten Ringschlussreaktion, ¹H- und ³¹P-NMR-Spektren aufgenommen. Die Messung erfolgte von 20 mM DMSO-Lösungen mit Lösungsmittelunterdrückung. Eine Darstellung der 88 gemessenen Protonenspektren der Butenolideplatte findet sich auf folgender Seite in Abbildung 43. Die Auswertung erfolgt zeitsparend, durch optische Betrachtung der signifikanten, strukturelevanten Signale. In dem Fall des Butenolidgrundgerüsts bietet sich das Proton des bei der Passerini-Reaktion neugebildeten Stereozentrums in 2-Position, ein Singulett mit der charakteristischen Verschiebung von 5,6-5,9 ppm, sowie das in 4-Position des unsubstituierten Butenolids an. Dieses Proton gibt ein Singulett mit einer charakteristischen Verschiebung von 6,3-6,7 ppm. Durch alleinige Betrachtung des Verschiebungsbereiches von 5,5 bis 6,8 ppm kann somit eine strukturelle Information aller 88 hergestellten Produkte gewonnen werden. Bei Verwendung eines internen Standards kann sogar eine Quantifizierung über die Produktbildung erreicht werden.

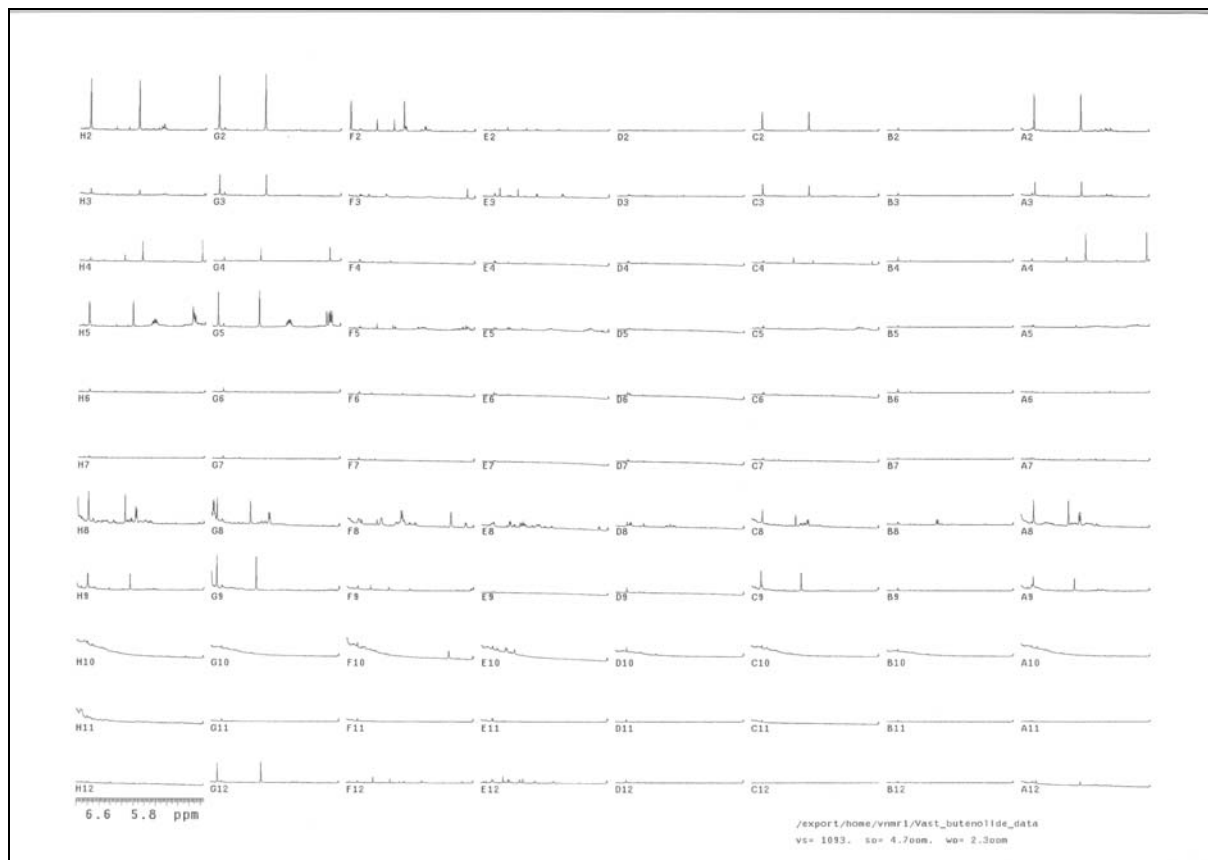
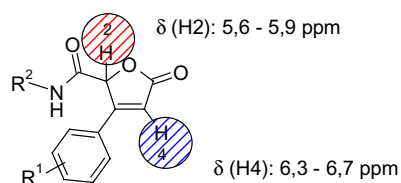


Abbildung 43: Ausschnitt des Verschiebungsbereiches von 5,5 bis 6,8 ppm der NMR-Spektren der Matrixsynthese aus Tabelle 12, die charakteristischen Protonen des Butenolidgrundgerüsts liegen jeweils als Singulett zwischen 5,6-5,9 ppm für das Proton in 2-Position und zwischen 6,3-6,7 ppm für das in 4-Position

Abschließend konnte mit dieser Synthese gezeigt werden, dass von 88 verschiedenen Reaktionen bei 21 eine sehr gute Produktbildung festgestellt wurde. Bei 12 weiteren konnte das gewünschte Produkt im Reaktionsgemisch identifiziert werden und bei 55 Beispielen konnte nach der gewählten Methode und Aufarbeitung keine Produktbildung festgestellt werden.

Neue Heterocyclensynthesen durch MCR mit bifunktionellen Edukten

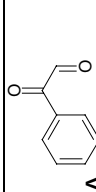
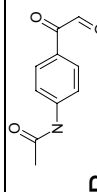
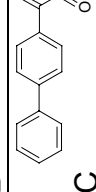
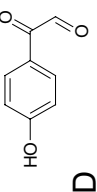
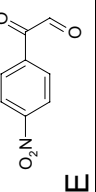
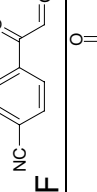
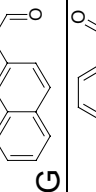
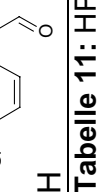
P-3CR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
												
	B	439.4	413.4	448.4	397.3	470.4	371.3	523.5	447.4	433.4	557.5	413.4
	O	515.5	470.4	505.4	454.4	527.5	428.3	599.6	504.4	490.4	614.5	470.4
	L	455.4	429.4	464.4	413.3	486.4	387.3	539.5	463.4	449.4	573.5	429.4
	O	484.4	458.4	493.4	442.3	515.4	416.3	568.5	492.4	478.3	602.5	458.4
	G	464.4	438.4	473.4	422.3	495.4	396.3	548.5	472.4	458.4	582.5	438.4
	I	489.5	463.4	498.4	447.4	520.5	421.3	573.5	497.4	483.4	607.6	463.4
	E	473.8	447.8	482.8	431.8	504.	405.7	557.9	481.8	467.8	591.9	447.8

Tabelle 11: HPLC-MS-Auswertung der Passerini-Synthese im 96-er Format angegeben ist M [g/mol] des erwarteten P-3CR Produkts:

Farbcodierung: - Hauptproduktpeak >80% bei 254 nm – Produkt im Reaktionsgemisch – kein Produktpeak zu beobachten

Neue Heterocyclensynthesen durch MCR mit bifunktionellen Edukten

HWE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B	285.3	259.3	294.3	243.2	316.3	217.2	369.4	293.3	279.3	403.4	259.3
B	I	342.3	316.3	351.3	300.3	373.4	274.2	426.4	350.3	336.3	460.4	316.3
C	O	361.4	335.3	370.4	319.3	392.4	293.3	445.5	369.4	355.3	479.5	335.3
D	L	301.3	275.3	310.3	259.2	332.3	233.2	385.4	309.3	295.2	419.4	275.3
E	O	330.3	304.2	339.3	288.2	361.3	262.2	414.4	338.3	324.2	448.4	304.2
F	G	310.3	284.3	319.3	268.2	341.3	242.2	394.4	318.3	304.3	428.4	284.3
G	I	335.4	309.3	344.3	293.3	366.4	267.2	419.4	343.3	329.3	453.4	309.3
H	E	319.7	293.7	328.7	277.7	350.7	251.6	403.8	327.7	313.7	437.8	293.7

Tabelle 12: HPLC-MS-Auswertung der Butenolidensynthese im 96-er Format angegeben ist M [g/mol] des erwarteten cyclisierten Produkts: Farbcodierung: - Hauptproduktpeak >80% bei 254 nm – Produkt im Reaktionsgemisch – kein Produktpeak zu beobachten

In einer weiteren Matrixsynthese wurde nun zusätzlich der Einfluss der verschiedenen Substituenten in 4-Position des Butenolidgerüsts untersucht. Hierbei wurden elf verschiedene Phenylglyoxale, acht α -substituierte Diethylphosphonoessigsäuren sowie acht verschiedene Isocyanide variiert. Die Glyoxale wurden in Spalten, die Isocyanide in Reihen und die Diethylphosphonoessigsäuren diagonal, also Säure 1 in Vertiefung A2, B3, C4 bis H9, A10, B11 und C12 aufgetragen. Mit diesem Muster kann man eine relativ hohe Variabilität der einzelnen Substituenten erzeugen.

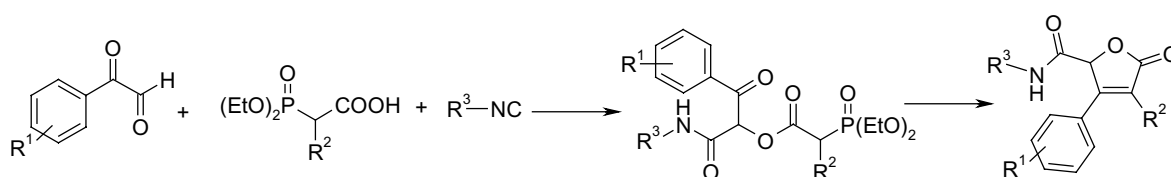


Abbildung 44: Untersuchung des Einflusses der Substituenten R^1 , R^2 und R^3 auf die P-3CR-HWE-Reaktion

In diesem Fall wurde die erste Reaktionsstufe der Platte (P-3CR) mittels einer 15-minütigen HPLC-Trennung mit UV-Detektion bei 254 nm, gekoppelt mit CLN-Detektor und Massenspektrometer analysiert. Darüber hinaus wurden von der Passerini-Vorstufe und auch den Butenoliden ^{31}P -Spektren aufgenommen. Hierbei handelt es sich um eine sehr empfindliche Methode, da Phosphor ein Reinelement mit der Kernspin-Quantenzahl $\frac{1}{2}$ ist und man somit nur NMR aktive Kerne im Molekül vorfindet. Im Vergleich zum Wasserstoff beträgt seine relative Empfindlichkeit 6,6%. Die ^{31}P -Verschiebung der Phosphonate liegt zwischen $-30 < \delta < +60$. Spin-Spin-Kopplungen bei der ^{31}P -Resonanz organischer Phosphor-Verbindungen treten vor allem mit ^1H -Kernen auf. Bei dieser Reaktion geht man von der Diethylphosphonoessigsäure aus, welche die Phosphonatgruppe im Passerini-Produkt einbringt. Nach der Ringschlussreaktion und Aufarbeitung sollte man kein Phosphorsignal in der Probe vorfinden. In Kombination mit den Protonenspektren kann somit Ausbeute, Reinheit und Umsatz bestimmt werden. Das gesamte Set der angewandten Analysemethoden ist in Abbildung 45 anhand der Verbindung aus Vertiefung A3 Verbindung **42** dargestellt.

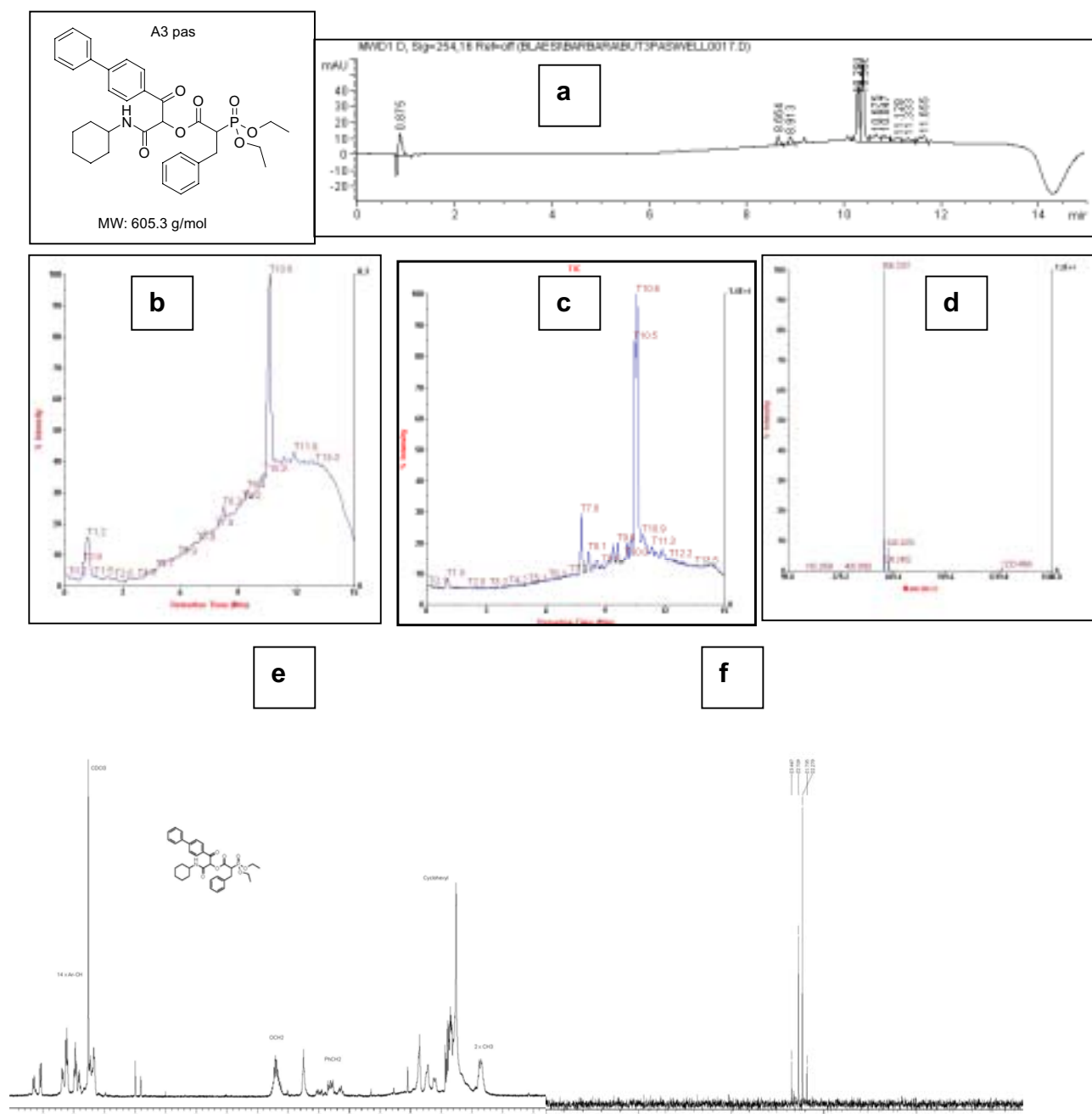


Abbildung 45: Spektren der verschiedenen Analysemethoden am Beispiel der Verbindung A3 pas (**42**): **a)** UV-Spektrum bei 254 nm zeigt eine Antrennung der zweier Diastereomere bei 10,3 und 10,4 min; **b)** CLND-Spektrum zeigt einen stickstoffhaltigen Peak bei 10,6 min mit einer relativen Ausbeute von 66%; **c)** Messung der totalen Ionenkonzentration (TIC: total ion count) zeigt eine Peak bei 10,6 min; **d)** Massenspektrum bei 10,6 min zeigt m/z : 606,23 $[M+H]^+$ sowie 628 $[M+Na]^+$; **e)** Protonenspektrum in $CDCl_3$; **f)** ^{31}P -NMR-Spektrum.












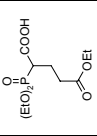
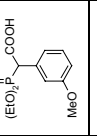
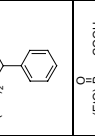
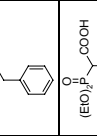
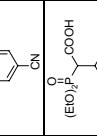
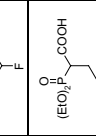
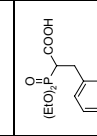

Mit diesen verschiedenen Analysemethoden kann eine gute Übersicht über den Ablauf der Reaktion gewonnen werden. Die Ergebnisse dieser P-3CR-Synthese im 96er-Format sind in Tabelle 13 durch eine Farbcodierung dargestellt. In den jeweiligen Feldern der Synthesematrix ist das Molekulargewicht der Passerini-

Produkte eingetragen, welche rot (keine erwartete Produktmasse im MS-Spektrum vorhanden), gelb (Produkt im Reaktionsgemisch vorhanden, jedoch weitere Peaks im UV-Spektrum vorhanden) oder grün (Hauptproduktpeak >80% bei 254 nm) hinterlegt sind. Es zeigt sich, dass die Passerini-Reaktion in diesem Fall mit drei Variablen wieder sehr gut funktioniert hat. Lediglich die p-Cyanophenyl-diethylphosphonessigsäure (Säure E) reagierte nicht.

Bei der Analyse der HWE-Reaktion im 96er Format kann der Chemielumineszenz-Stickstoff-Detektor nicht eingesetzt werden. Problematisch ist hierbei die Anwendung von Triethylamin als Base. Diese kann im Vakuum nur schwer entfernt werden, sogar kleinste Rückstände überladen den Detektor und führen zu nicht aussagekräftigen Ergebnissen. Erst nach Aufarbeitung und Filtration über Kieselgel können die Reaktionsprodukte vermessen werden. Eine Möglichkeit, um dieses Problem zu umgehen, ist der Einsatz von Festphasen gebunden Basen. Diese können einfach durch Filtration aus den Reaktionsgemisch entfernt werden.

Die Auswertung der HWE-Reaktion ist in Tabelle 14 dargestellt. Hier zeigt sich, dass in einigen Fällen keine Umsetzung zu dem Butenolid festgestellt werden konnte und das Passerini-Produkt zurückgewonnen werden konnte (diese Ansätze sind in Tab. 14 blau hinterlegt). Eine Diagonale ist auffallend, bei der die Säure A (α -Propionsäureethylester-diethylphosphono-essigsäure) zum Einsatz kam und keine HWE-Reaktion stattfand. Alle eingesetzten Arylglyoxale und Isocyanide führten zu den erwarteten Strukturen, lediglich einige Kombinationen lieferten mäßige Ergebnisse. So fällt zum Beispiel das in Spalte 11 eingesetzte p-Hydroxy-m-carbonsäuremethylesterphenylglyoxal auf, welches lediglich in Kombination mit n-Butylisocyanid das gewünschte Produkt lieferte. Bei dieser Matrixsynthese der dreifach substituierten Butenolide konnte bei 37 der 88 Reaktionen eine gute Produktbildung festgestellt werden.

Neue Heterocyclensynthesen durch MCR mit bifunktionellen Edukten

P3-CR		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
RNC ↓	RCOOH diagonal aufgetragen	RCCHO →											
A		B	539.2	605.3	509.2	558.2	590.2	577.2	543.3	575.2	624.3	603.2	499.2
B		I	519.2	589.3	519.2	492.2	557.2	548.1	545.3	519.2	604.3	587.2	509.2
C		O	473.2	579.2	513.2	512.2	501.2	525.1	526.2	531.2	558.2	577.2	503.1
D		L	475.2	523.2	493.1	496.2	511.2	459.1	493.2	502.1	560.2	521.1	483.1
E		O	624.2	703.3	615.2	654.2	673.3	647.2	605.3	647.2	709.3	701.3	605.2
F		G	541.2	624.2	567.2	548.2	603.2	581.2	565.2	531.2	626.2	622.2	557.2
G		I	467.2	583.2	530.2	542.2	539.2	553.2	541.3	533.2	552.3	581.2	520.1
H		E	581.2	621.2	601.1	617.1	645.2	601.1	625.2	621.2	666.2	619.2	591.1

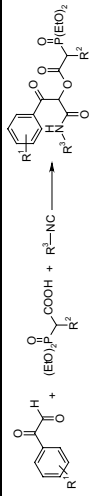


Tabelle 13: HPLC-MS-Auswertung der Passerini-Synthese im 96-er Format angegeben ist M [g/mol] des erwarteten P-3CR Produkts:

Farbcodierung: **Hauptproduktpeak >80% bei 254 nm** – Produkt im Reaktionsgemisch – **kein Produktpeak zu beobachten**

Neue Heterocyclensynthesen durch MCR mit bifunktionellen Edukten
























HWE		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
RNC ↓	RCHO →												
A		B											
			385.3	451.3	355.3	404.2	436.3	423.3	389.3	421.3	470.4	449.3	345.2
B		I	365.3	435.3	365.3	403.3	403.3	394.2	391.3	365.3	450.3	433.3	355.2
C		O	319.2	425.3	359.2	347.2	347.2	371.2	372.2	377.3	404.3	423.2	349.2
D		L	321.2	369.2	339.2	357.2	357.2	305.2	339.2	348.2	406.3	367.2	329.2
E		O	470.3	549.3	461.3	519.3	519.3	493.2	451.3	493.3	555.3	547.3	451.2
F		G	387.2	470.3	413.3	449.3	449.3	427.2	411.3	377.3	472.3	468.2	403.2
G		I	313.3	429.3	376.2	385.3	385.3	399.2	387.3	379.3	398.3	427.2	366.2
H		E	427.2	467.3	447.2	491.3	491.3	447.2	471.3	467.3	512.3	465.2	437.2

Tabelle 14: HPLC-MS-Auswertung der tri-subst. Butenolide im 96-er Format angegeben ist M [g/mol] des erwarteten HWE Produkts:

Farbcodierung: Hauptproduktpeak >80% bei 254 nm – Produkt im Reaktionsgemisch – kein Produktpeak zu beobachten – P-3CR-Edukt

3.4.9 Oxidation des Butenolid in 2-Position

Bei Untersuchung der unterschiedlichen Reaktionsbedingungen hat sich in einigen Fällen statt des erwarteten Butenolid ausschließlich ein Produkt mit einer m/z -Differenz von +16 gebildet. Diese Massendifferenz entspricht einer Oxidation des Butenolidgrundgerüsts.

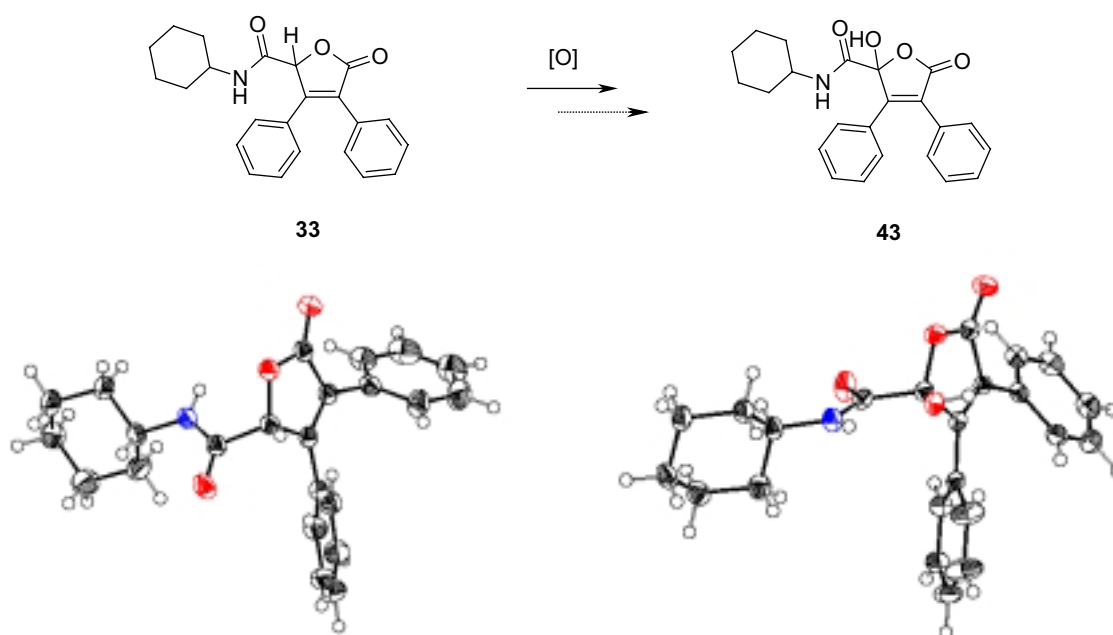


Abbildung 46: Vergleich der Einkristallröntgenstrukturen des Butenolids **33** mit dem formalen Oxidationsprodukt **43** in 2-Position

Interessanterweise erfolgte die Bildung des Oxidationsprodukts ausschließlich dann, wenn während der HWE-Ringschlussreaktion nicht unter sauerstofffreien Bedingungen gearbeitet wurde. Bei nachträglicher Behandlung des Butenolids über mehrere Monate mit Sauerstoff konnte keine Oxidation beobachtet werden. Es konnten sowohl von dem Butenolid als auch von dem Oxidationsprodukt Einkristallröntgenstrukturen erhalten werden. Die Phenylsubstituenten in 3- und 4-Position richten sich annähernd gleich aus, jedoch die Carbonylgruppe der Amidfunktion richtet sich entgegengesetzt zur Hydroxyfunktion aus. Bei dieser Konfiguration orientieren sich die negativen Teilladungen der Sauerstoffatome im größtmöglichen Abstand voneinander. Der Abstand zwischen dem Sauerstoffatom der Hydroxyfunktion und dem Amidstickstoff ist laut Einkristallröntgenstrukturanalyse zu groß für eine Wasserstoffbrückenbindung. Bei dem Vergleich der Retentionszeiten im HPLC-Chromatogramm stellt sich heraus, dass sich beide Produkte in etwa gleich verhalten, lediglich das Oxidationsprodukt ist etwas polarer.

3.5 Ugi-4-CR mit anschließender intramolekularer HWE-Reaktion

In Analogie zu dem Einsatz von Arylglyoxalen und Diethylphosphonoessigsäure in der Passerini-Reaktion wurde ebenfalls deren Einsatz in der Ugi-4CR untersucht. Nach Cyclisierung des Ugi-Produkts sollte das Pyrrolongrundgerüst zugänglich sein. Hierzu werden zunächst Amin-Komponente, Arylglyoxal, Isocyanid und Diethylphosphonoessigsäure in der Ugi-Reaktion umgesetzt und anschließend mittels der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion cyclisiert.

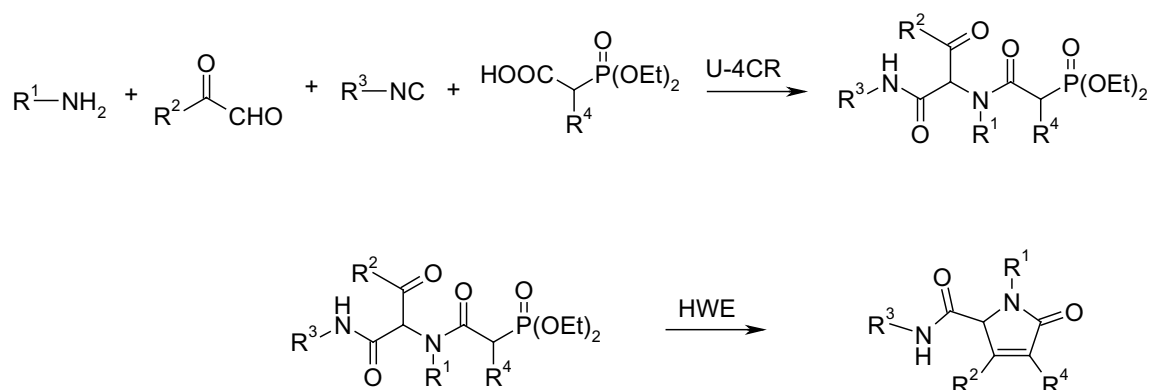


Abbildung 47: Reaktionsschema der U-4CR-HWE

Der nach der Kombination U-4CR-HWE zugängliche Heterocyclus, das 1-subst.-5-Oxo-3-aryl-2,5-dihydro-1H-pyrrolo-2-carbonsäureamid findet in der Literatur nur wenig Beispiele. So ist nach der von *Marcaccini et al.*⁸⁶ beschriebenen Methode lediglich das 4-Cyanoderivat zugänglich. In dieser Reaktion werden, in Analogie zu den Butenoliden, Arylglyoxale mit Anilinderivaten zu den entsprechenden Schiffbasen in Toluol umgesetzt und anschließend mit Isocyaniden und Cyanoessigsäure zur Reaktion gebracht. Die Ugi-Reaktion verläuft langsam und die Produkte können nach 24h Reaktionszeit lediglich mit 8% bzw. 11% Ausbeute isoliert werden. Die intramolekulare Knövenagelkondensation erfolgt mit Triethylamin und macht die entsprechenden *N*-substituierten 1,3-Diaryl-4-cyano-2,5-dihydro-5-oxopyrrol-2-carboxamide in 40 – 60%iger Ausbeute, bezogen auf Arylglyoxal, zugänglich.

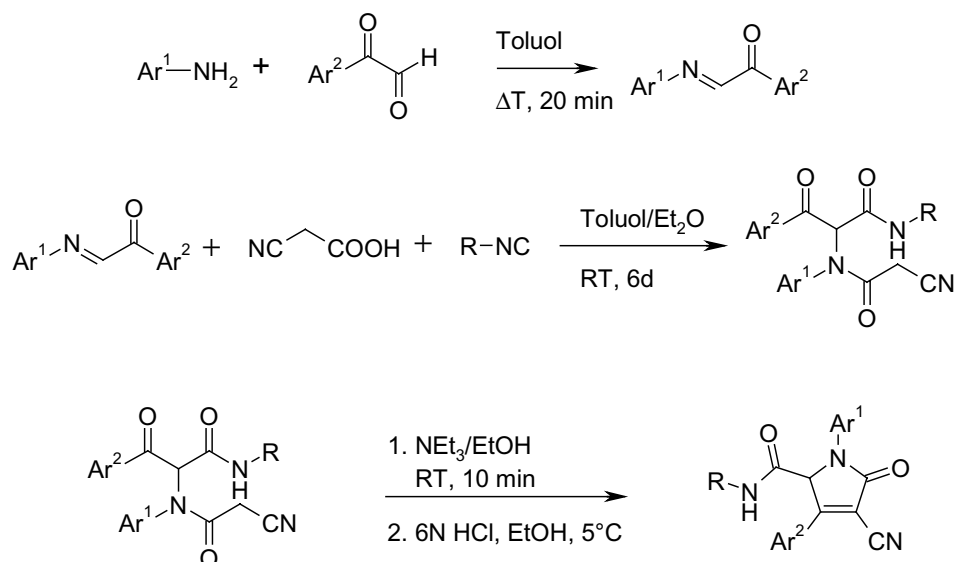


Abbildung 48: Reaktionsschema zur Darstellung von *N*-substituierten 1,3-Diaryl-4-cyano-2,5-dihydro-5-oxopyrrole-2-carboxamiden nach *Marcaccini et al.*⁸⁶

Bereits 1970 wurde von *Matthews et al.*⁸⁷ die intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Darstellung von Pyrrolonen und Pyridinonen beschrieben. Hierzu werden zunächst α -substituierte Diethylphosphonoessigsäuren mit Aminoacetalen zum entsprechenden Amid umgesetzt. Durch saure Aufarbeitung wird das korrespondierende Amidoketon freigesetzt, welches anschließend mit Natriumhydrid in Dimethoxyethan (DME) zum Pyrrolon cyclisiert werden kann.

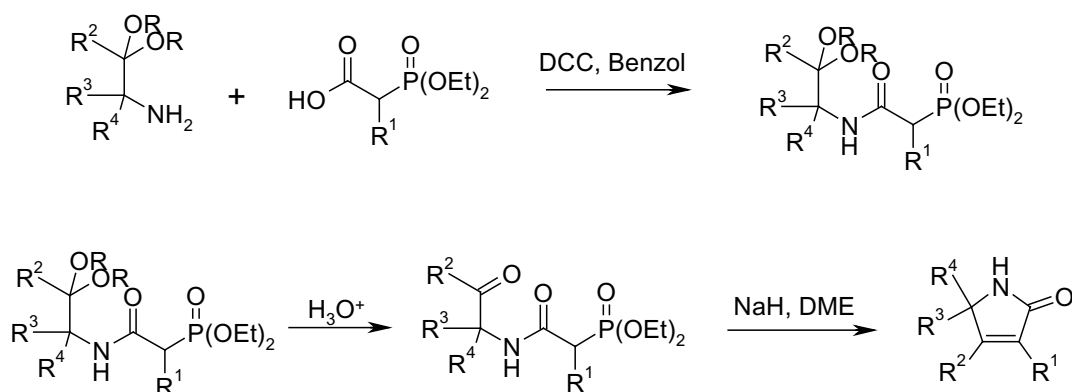


Abbildung 49: Intramolekulare HWE-Reaktion zur Darstellung von Pyrrolonen⁸⁷

Die Synthese der Pyrrolone wurde analog der erarbeiteten Vorschrift für die Butenolide durchgeführt. Eine Vorkondensation der Schiffbase zwischen Arylgyoxal und Amin wird über Nacht durchgeführt. Die Ugi-Reaktion wird in Methanol, im Gegensatz zu Diethylether bzw. THF bei der Passerini-Reaktion, durchgeführt. Die

Ugi-Reaktion verlief in den meisten Fällen wesentlich langsamer und unvollständiger als die Passerini-Reaktion. In einem Fall konnte das Ugi-Produkt (**44**) in kristalliner Form isoliert werden und die Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse ermittelt werden. Die Carbonylgruppe aus dem Phenylglyoxal liegt im Kristall in ihrer Enol-Form vor.

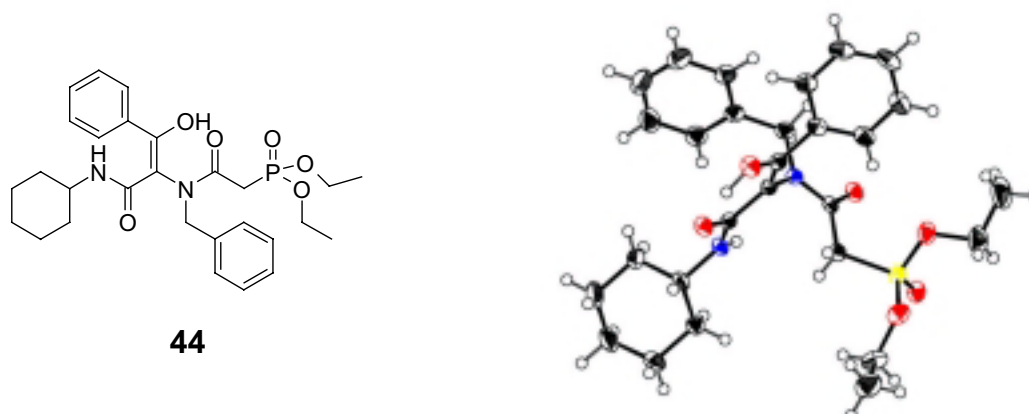


Abbildung 50: Struktur des Ugi-Produktes **44** aus Phenylglyoxal, Benzylamin, Cyclohexylisocyanid und Diethylphosphonoessigsäure

Die Isolierung der Ugi-Produkte erwies sich in den meisten Fällen als problematisch. So wurde die zweite Reaktionsstufe nach Abziehen des Lösungsmittel gleich in einem Reaktionsgefäß angeschlossen. Hierzu wurde der Rückstand in THF aufgenommen und nach der, bei den Butenoliden beschriebenen Prozedur, mit Triethylamin cyclisiert. Es wurden ausgewählte Beispiele synthetisiert, wobei möglichst verschiedene Substituenten eingesetzt wurden. Die Phosphonsäure wurde in allen Fällen konstant gehalten, bei der Amin-Komponente wurden verschiedene aliphatische Amine mit unterschiedlichem sterischen Anspruch verwendet. Auch Arylglyoxale und Isocyanide wurden variiert. In Tabelle 15 sind die isolierten Pyrrolone dargestellt, angegeben ist jeweils Gesamtausbeute der beiden Stufen. Die Produkte können durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt werden. Die geringen Ausbeuten lassen sich durch den unvollständigen Verlauf der Ugi-Reaktion erklären.

$R^1-NH_2 + R^2-C(=O)CHO + R^3-NC + HOOC-CH_2-P(O)(OEt)_2 \xrightarrow[2. \text{HWE}]{1. \text{U-4CR}} R^3-NH-C(=O)-C(R^2)=C(R^1)-C(=O)-NH-$					
No.	Pyrrolon	Ausbeute [%]	No.	Pyrrolon	Ausbeute [%]
45		24	46		16
47		34	48		26
49		18	50		81
51		75	52		70
53		76	54		62
55		61	56		23

Tabelle 15: Dreifach substituierte 3-subst.-N-subst.-5-Oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrolo-2-carbonsäureamide

Neben den dreifach substituierten Pyrrolonen können durch Einsatz von α -substituierten Diethylphosphonoessigsäure auch vierfach substituierte Heterocyclen dargestellt werden. In nachfolgender Tabelle 16 konnte sowohl das Ugi-Produkt als auch das Pyrrolon mit vier Substituenten aus einem Ansatz isoliert werden.

No.	Ugi-4CR-Produkt	Ausbeute [%]	No.	Pyrrolon	Ausbeute [%]
57		4	58		20

Tabelle 16: Vierfach substituiertes Ugi-4CR-Produkt und Pyrrolon durch Einsatz der α -Phenyl-diethylphosphonoessigsäure in der Ugi-Reaktion

Im Protonen-NMR-Spektrum der Pyrrolone sind ebenso wie bei den Butenoliden die Signale der Protonen in 2- und 4-Position des Heterocyclus charakteristisch. Sie liefern jeweils ein Singulett im Fall der Verbindung **45** (Abb. 51) bei 4,8 und 6,4 ppm. Die benzyliche CH_2 -Gruppe in 1-Position liegt als diastereotope CH_2 -Gruppe von mit jeweils einem Duplett bei 4,0 und 5,1 ppm und einer Kopplungskonstante $^2J_{\text{H,H}}$: 14,77 Hz. Das Amid-Proton koppelt mit $^3J_{\text{NH,CH}}$: 8,30 Hz zu der CH-Gruppe des Cyclohexyls zu einem Duplett bei 5,9 ppm.

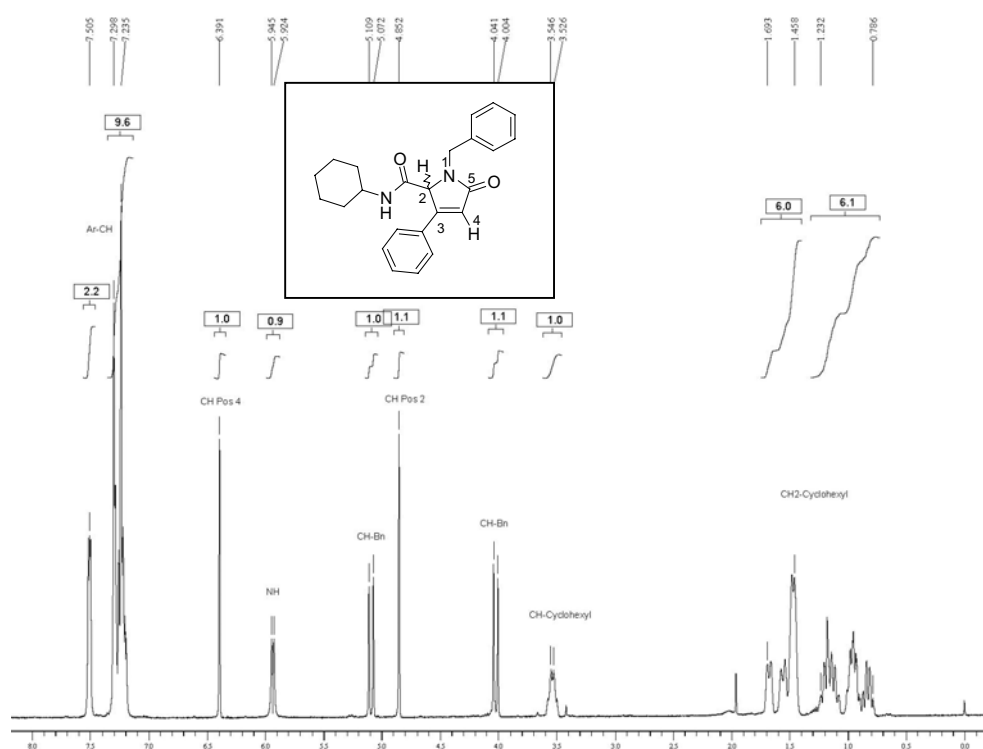


Abbildung 51: Protonen-NMR-Spektrum der Verbindung **45** in CDCl_3

Im Kohlenstoffspektrum der Verbindung **45** (Abb. 52) in CDCl_3 liegt die CH-Gruppe in 2-Position bei 120 ppm, die CH-Gruppe in 4-Position im aromatischen Bereich um die

130 ppm. Das Signal des Kohlenstoffatoms in 3-Position des Pyrrolongerüstes liegt bei 155 ppm. Die zwei Carbonyl-Signale zeigen sich bei einer Verschiebung von 165 und 171 ppm.

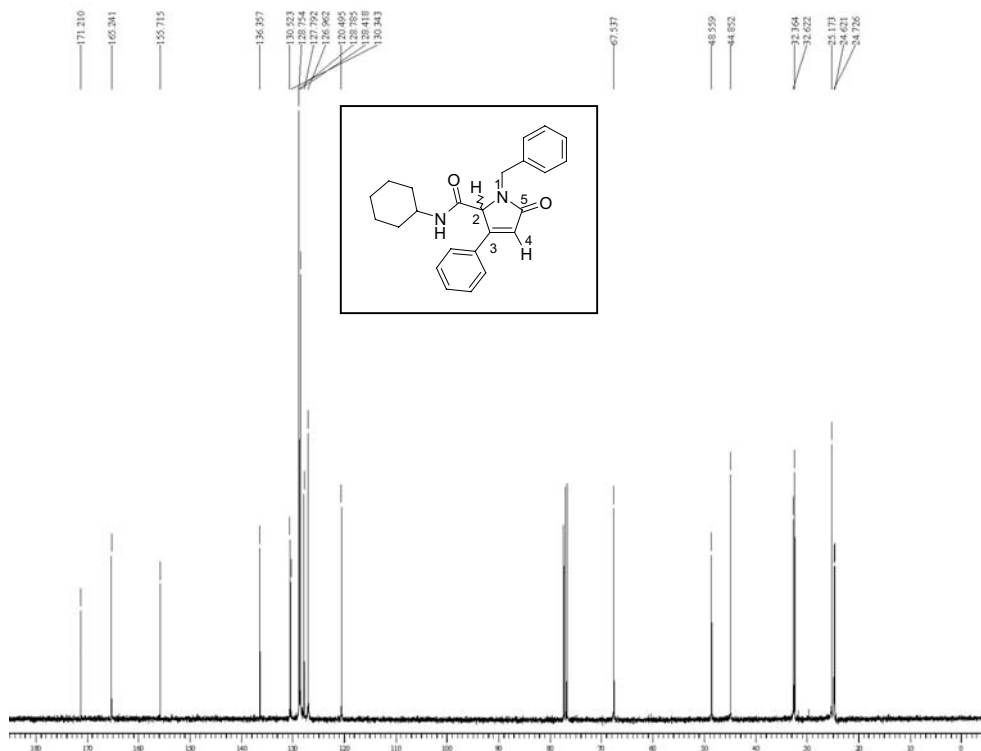


Abbildung 52: Kohlenstoff-NMR-Spektrum der Verbindung **45** in CDCl_3

Von diesem Reaktionstyp wurde ebenfalls eine Matrixsynthese im 96er-Format durchgeführt. Hierbei wurden acht verschiedene Glyoxale in Spalte 2-6 von A-H und in Spalte 7-12 Variation von Verbindung A-D in E-H und Verbindung E-H in A-D aufgetragen, 11 verschiedene Amine in Spalte 2-12 variiert (Methylamin ist in Reihe 2 von A-D und in Reihe 8 vom E-H aufgetragen, Homoveratylamin ist in Reihe 3 von A-D und in Reihe 9 von E-H, usw. aufgetragen), acht verschiedene α -subst.-Diethylphosphonoessigsäuren in Reihe A-H, die elf verschiedenen Isocyanide wurden in Spalte 2 bis 12 aufgetragen. Die Reaktion wird 1M in Methanol durchgeführt, wobei zunächst das Arylglyoxal fest vorgelegt und anschließend mit dem Lösungsmittel versetzt wird. Nun wird das Amin zugegeben und die Reaktionsmischung zur Bildung des Imins über Nacht bei RT geschüttelt. Dann wird die α -subst.-Diethylphosphonoessigsäure als 1M Methanollösung, das Isonitril ebenfalls als 1M Lösung in MeOH zugegeben. Die Reaktionsgefäße werden verschlossen und über Nacht bei RT geschüttelt. Nach der Reaktionszeit werden die Gefäße geöffnet und man lässt das Lösungsmittel abdampfen.

Die Reaktion wird verdünnt in THF durchgeführt. Hierzu wird das Ugi-Produkt 0,1M in THF gelöst und mit 6 äquiv. Lithiumchlorid versetzt und auf 0°C gekühlt. Zu der Reaktionsmischung werden über einen Zeitraum von 5 min 10 Äquiv. Triethylamin zugegeben und noch weitere 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wird noch 4 h bei RT gerührt. Nach der Reaktionszeit filtriert man die Lösung durch eine Kieselgelschicht und wäscht mit Essigester nach. Das Filtrat wird am Vakuum eingeeengt.

Die Reaktionsgemische der U-4CR und HWE-Reaktion wurden mittels FAST-MS vermessen. Die Auswertung ist in den farbcodierten Tabellen 17 und 18 dargestellt. Die Ugi-Reaktion verlief in den meisten Fällen befriedigend, in mehr als 55% der Reaktionsansätze wurde das Ugi-Produkt als Hauptproduktpeak >80 % im HPLC-Chromatogramm identifiziert.

Auffallend ist die Reihe C, hier konnte das erwartete Produkt lediglich in einem Fall im Reaktionsgemisch gefunden werden. Hier wurde p-Cyanodiethylphosphonoessigsäure und in Spalte 2-6 Biphenylglyoxal und in Spalte 7-12 4-Hydroxy-3-carbonsäuremethylesterphenylglyoxal eingesetzt. Wie schon in der Matrixsynthese der Passerini-Reaktion mit 3-Variationspunkten (s. Tab. 13) liegt auch hier die Ursache an der p-Cyanodiethylphosphonoessigsäure, welche nicht in der MCR reagiert.

Alle anderen sieben α -subst.-Diethylphosphonoessigsäuren haben zu dem erwarteten Ugi-Produkt reagiert. Bei den eingesetzten Glyoxalen fällt lediglich die mäßige Produktbildung von Methylglyoxal auf, welches in Reihe A Position 2-6 und E Position 7-11 vorliegt. Bei der Verwendung des indolhaltigen Amins in Spalte 5 A-D und 1 E-H hat sich in keinem Fall das Ugi-Produkt gebildet. Auch das eingesetzte Amin in Spalte 7 E-H hat nicht gut reagiert.

Neue Heterocyclensynthesen durch MCR mit bifunktionellen Edukten

U-4CR		$R^1-NH_2 + R^2-CHO \xrightarrow{U-4CR} R^1-NH-C(=O)-CH(OH)-R^2$										
1	Isocyanide →	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Glyoxale ↓	Amine →											
A	Phosphon- säuren ↓	390	514	588	583	563	531	626	537	652	672	736
B		528	652	726	721	701	591	686	597	712	732	796
C		629	753	827	822	802	656	751	662	777	797	861
D _{NC}		583	707	781	776	756	617	712	623	738	758	822
E		703	606	650	620	783	542	592	653	768	808	699
F _{HCl}		677	580	624	594	757	594	644	705	820	860	751
G		677	580	624	594	757	630	680	741	856	896	787
H		579	482	526	496	659	525	575	636	751	791	682

Tabelle 17: HPLC-MS-Auswertung der U-4CR im 96-er Format angegeben ist M [g/mol] des erwarteten Produkts:

Farbcodierung: Hauptproduktpeak >80% bei 254 nm – Produkt im Reaktionsgemisch – kein Produktpeak zu beobachten

Neue Heterocyclensynthesen durch MCR mit bifunktionellen Edukten

HWE			1 Isocyanide →	2 	3 	4 	5 	6 	7 N^+C^-	8 	9 	10 	11 	12 		
Glyoxale ↓	Phosphon- säuren ↓	Amine →														
A 			B	236	360	434	429	409	377	472	383	498	518	582		
B 			I	374	498	572	567	547	437	532	443	558	578	642		
C 			O	475	599	673	668	648	502	597	508	623	643	707		
D 			L	429	553	627	622	602	463	558	469	584	604	668		
E 			O	549	452	496	466	629	388	438	499	614	654	545		
F 			G	523	426	470	440	603	440	490	551	666	706	597		
G 			I	523	426	470	440	603	476	526	587	702	742	633		
H 			E	425	328	372	342	505	371	421	482	597	637	528		

Tabelle 18: HPLC-MS-Auswertung der HWE im 96-er Format angeben ist M [g/mol] des erwarteten Pyrrolons:
 Farbcodierung: - Hauptproduktpeak >80% bei 254 nm – Produkt im Reaktionsgemisch – kein Produktpeak zu beobachten

Bei der nachfolgenden Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion konnte nur bei 18 Reaktionen eine gute Produktbildung beobachtet werden. Anhand der in der Matrixsynthese gelungenen Reaktionen wurden einige Pyrrolone nachsynthetisiert. Hierbei wurde versucht jeweils das Ugi-Produkt mittels Säulenchromatographie zu isolieren, was jedoch in keinem Versuch erfolgreich war. Die Synthese verläuft am besten ohne Isolierung des MCR-Produktes und der direkt angeschlossenen Cyclisierung, Reinigung durch Säulenchromatographie und Kristallisation aus Ethanol.

Anhand der hier aufgeführten Beispiele konnte gezeigt werden, dass die Kombination von MCR-Chemie mit nachfolgender Ringschlussreaktion einen neuen Zugang zu verschiedenen Grundgerüsten bietet. Es wurde der breite Einsatz von Diethylphosphonoessigsäure als Komponente in der P-3CR und der U-4CR untersucht. Durch die Kombination der MCR mit der HWE-Reaktion können neuartig substituierte Heterocyclen dargestellt werden. Die tri- bzw. tetrasubstituierten Grundgerüste tolerieren eine breite Variation der verschiedenen Substituenten und können somit gut für die kombinatorische Synthese eingesetzt werden.

3.6 Einsatz von β -Ketoaldehyden in der P-3CR-HWE

Komplementär zu dem Einsatz von α -Ketoaldehyden (Glyoxalen), die zu den fünfgliedrigen Butenoliden führen, sollte der Einsatz von β -Ketoaldehyden zu den sechsgliedrigen Pentenoliden führen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden einige β -Ketocarbonylverbindungen hergestellt und ihr Einsatz in der P-3CR-HWE untersucht.

Der Zugang zu der Substanzklasse der β -Ketoaldehyde erfolgte durch Reaktion von verschiedenen substituierten Methylketonen mit Ethylformiat unter Einsatz von Natriummethanolat⁸⁸ bzw. -ethanolat.⁸⁹ Es wurden folgende in Tabelle 19 dargestellten Beispiele synthetisiert.

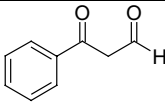
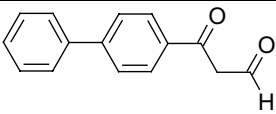
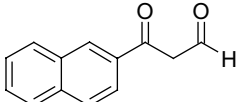
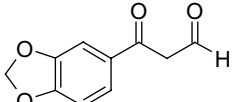
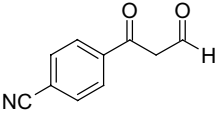
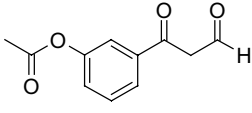
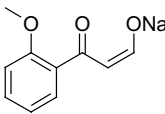
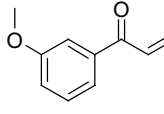
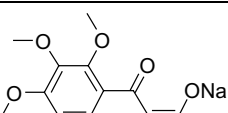
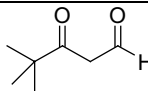
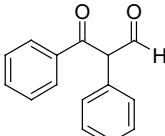
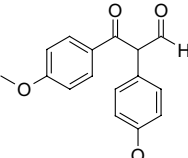
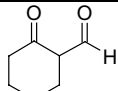
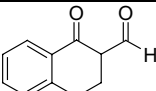
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCHO} \xrightarrow[\text{THF, 3 h}]{\text{NaOMe}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CHO}$					
No.	β -Ketoaldehyd	Ausbeute [%]	No.	β -Ketoaldehyd	Ausbeute [%]
59		79	60		85
61		82	62		78
63		65	64		83 ^a
65		49	66		50
67		75	68		65
69		79	70		63
71		72	72		80

Tabelle 19: Aufstellung der synthetisierten β -Ketoaldehyde; ^adas Hydroxyderivat wurde in nachfolgendem Schritt acyliert

Um die breite Anwendbarkeit der unterschiedlichen β -Ketoaldehyde zu untersuchen, wurden verschiedene P-3CR-Reaktionen mit jeweils *tert.*-Butylisocyanid und Diethylphosphonoessigsäure durchgeführt. Die Passerini-Produkte konnten mit unterschiedlichen Substituenten gewonnen werden und sind in folgender Tabelle 20 mit den jeweiligen Ausbeuten aufgezeigt.

No.	Passerini-Produkt	Ausbeute [%]	No.	Passerini-Produkt	Ausbeute [%]
73		48	74		26
75		37	76		67
77		44	78		29

Tabelle 20: Aufstellung der isolierten Passerini-Produkte

Die nun geplante Ringschluss-Reaktion unter basischen Bedingungen lieferte in keinem Fall das erwartete Pentenolid, dagegen wurde immer ein Produkt mit der gleichen Massendifferenz bzgl. des Passerini-Produkts isoliert. Die NMR-spektroskopische Untersuchung dieser Produkte ergab, dass bei dieser Reaktion die Diethylphosphonoessigsäure eliminiert wurde und sich das entsprechende 4-subst.-4-yl-4-oxo-but-2-ensäureamid bildet (siehe Abb. 53).

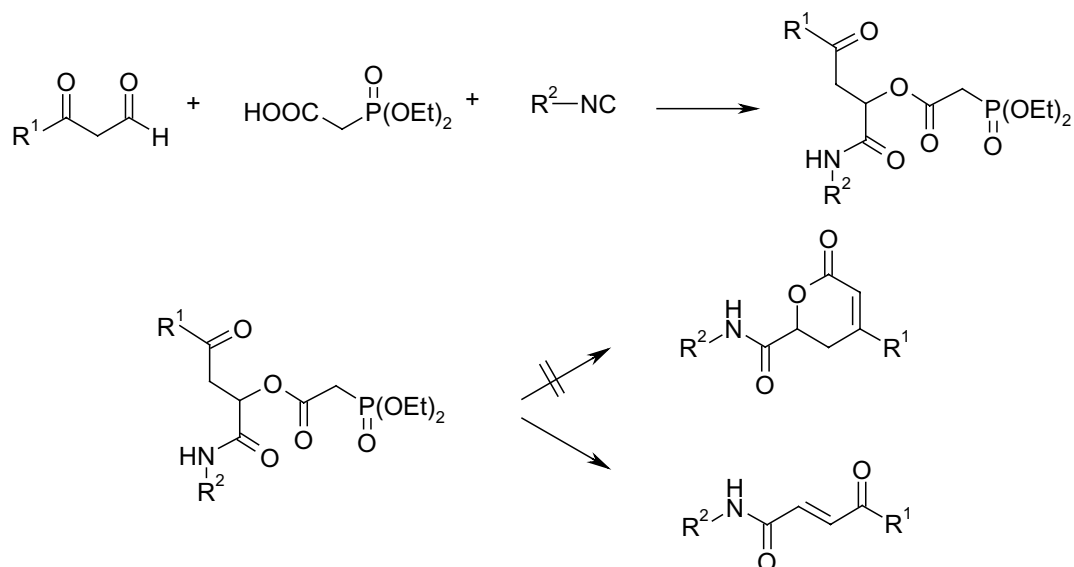


Abbildung 53: P-3CR-HWE unter Einsatz von β -Ketoaldehyden

Die α -ständige CH_2 -Gruppe zur β -Carbonylfunktion zeigt acideren Charakter als die α -ständige CH_2 -Gruppe zum Phosphonat und wird bevorzugt deprotoniert, so dass an Stelle des Ringschlusses zum Pentenolid das Eliminationsprodukt entsteht. Von diesem konnten Kristalle gewonnen werden, die mittels Einkristallstrukturanalyse vermessen werden konnten. Die Strukturen sind in nachfolgender Abbildung 54 dargestellt.

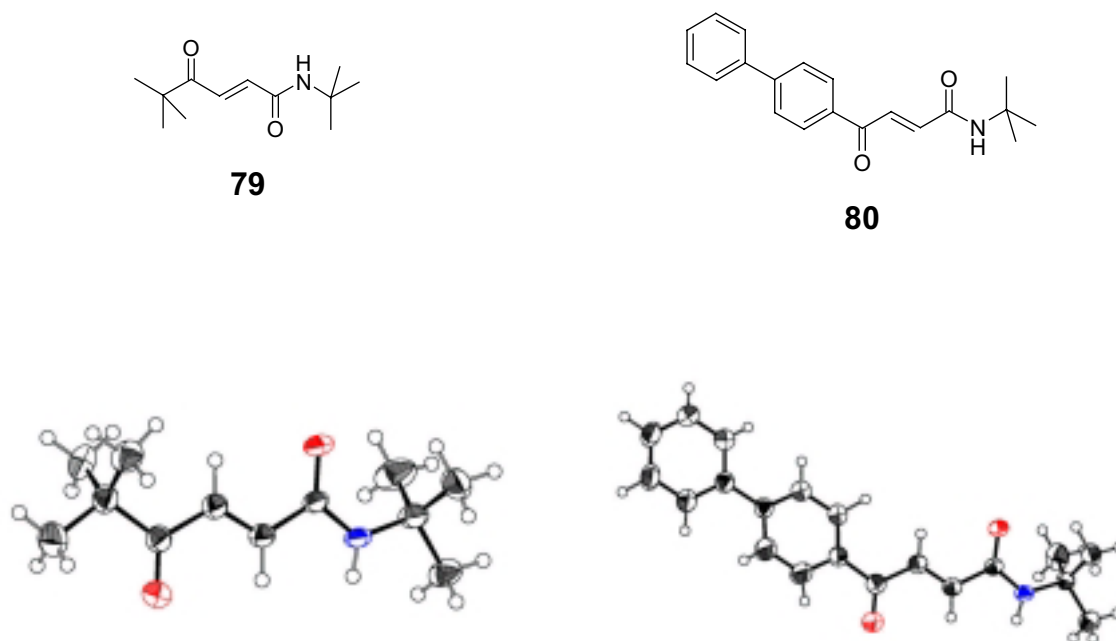


Abbildung 54: Einkristallröntgenstrukturen von zwei Eliminationsprodukten

3.7 Einsatz von β -Ketoaldehyden in der U-4CR-HWE

Neben dem Einsatz der β -Ketoaldehyde und der Diethylphosphonoessigsäure in der Passerini-Reaktion wurde auch deren Verwendung in der Ugi-Reaktion untersucht. Nach dem in Abbildung 55 dargestellten Reaktionsschema, sollte in Analogie zu den fünfgliedrigen Pyrrolonen die entsprechenden Sechsringe, die Pyridinone, darstellbar sein.

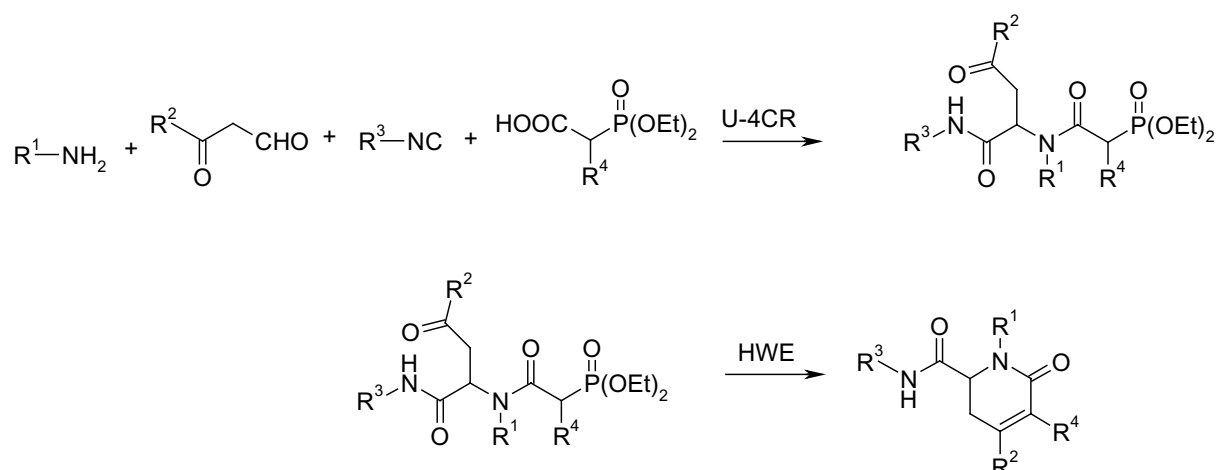


Abbildung 55: Reaktionsschema der U-4CR-HWE

Bei der Durchführung der U-4CR wird das Imin zwischen Amin und β -Ketoaldehyd vorkondensiert, wobei in einigen Fällen ein schwer löslicher Feststoff entsteht. In Tabelle 21 sind die Strukturen der isolierten Schiffbasen aufgezeigt. Das Protonenspektrum in Abbildung 56 der Schiffbase **81** zeigt, dass diese hauptsächlich in der Enol-Form vorliegt. Dies ist erkennbar an dem Signal der Hydroxygruppe bei 10,4 ppm.

$R^1-NH_2 + R^2-C(=O)-CH(R^3)-CHO \xrightarrow[2h, RT]{MeOH} R^2-C(=O)-CH(R^3)-CH=N-R^1$					
No.	Schiffbase	Ausbeute [%]	No.	Schiffbase	Ausbeute [%]
81		20	82		18

Tabelle 21: Schiffbasen aus β -Ketoaldehyden und Benzylamin

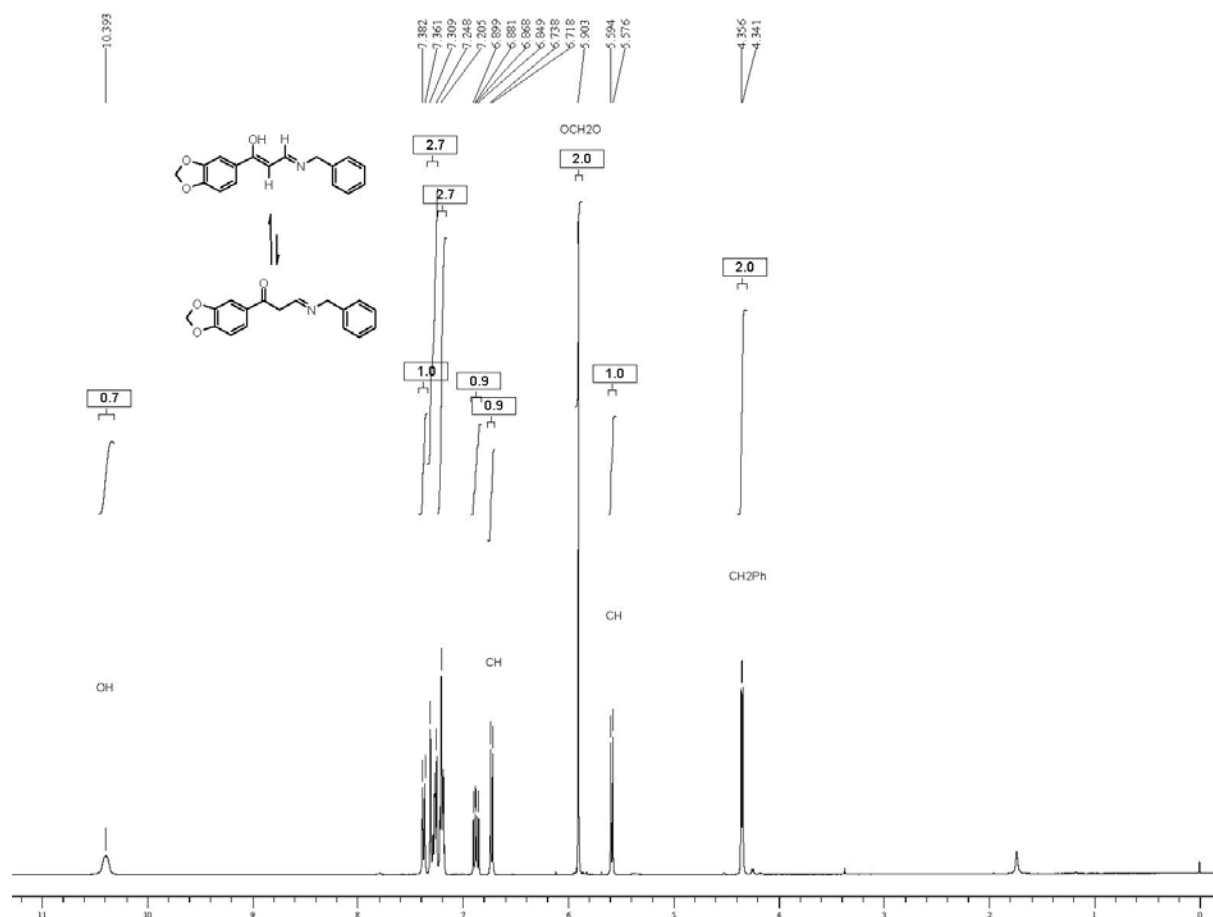


Abbildung 56: Protonen-NMR-Spektrum in CDCl_3 des Imins **81** aus β -Ketoaldehyd und Benzylamin

Die Röntgenstrukturanalyse von Kristallen der Verbindung **82** in Abbildung 57 zeigt, dass im Einkristall der Stickstoff protoniert vorliegt. Die Kohlenstoffatome zwischen NH-CH-CPh-CO-Ph liegen als sp^2 -hybridisierte C-Atome vor. Diese Ausrichtung kann möglicherweise aufgrund einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen NH- und Carbonylgruppe bevorzugt sein.

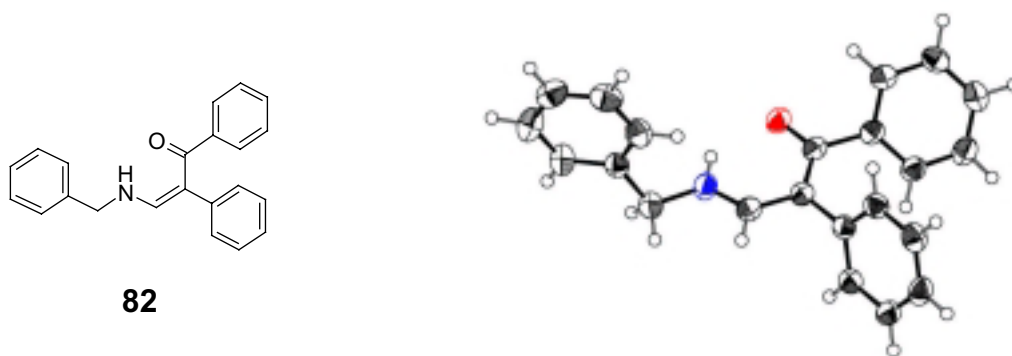


Abbildung 57: Darstellung der Einkristallröntgenstruktur der Verbindung **82**

Das Imin wird anschließend in der Ugi-Reaktion mit Diethylphosphonoessigsäure und Isocyanid umgesetzt. Das Ugi-Produkt wird mit Triethylamin und Lithiumchlorid cyclisiert und in diesem Fall können die Sechsringe isoliert werden. Alle dargestellten β -Ketoaldehyde wurden mit Benzylamin, Diethylphosphonoessigsäure und *tert.*-Butylisocyanid umgesetzt, um so den Einfluss der Carbonyl-Komponenten auf die Reaktion zu untersuchen. Die hieraus resultierenden 1-Benzyl-6-oxo-4-subst.-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine-2-carbonsäure-*tert.*-butylamide werden in Tabelle 22 aufgeführt.

No.	Pyridinon	Ausbeute [%]	No.	Pyridinon	Ausbeute [%]
83		94	84		65
85		77	86		63
87		81	88		56
89		27	90		12

Tabelle 22: Pyridinone aus verschiedenen β -Ketoaldehyden

Die Pyridinone lassen sich mit dieser Methode mit unterschiedlichen aromatischen Substituenten wie Phenyl-, Biphenyl-, Naphtyl- oder auch Methoxyphenyl- in 4-Position darstellen. Die Produkte sind in mittelmäßigen bis guten Ausbeuten isolierbar und können in den meisten Fällen aus Ethylacetat kristallisiert werden. Das Protonenspektrum und die Abbildung der Einkristallstrukturanalyse der Verbindung **83** ist in Abbildung 58 dargestellt.

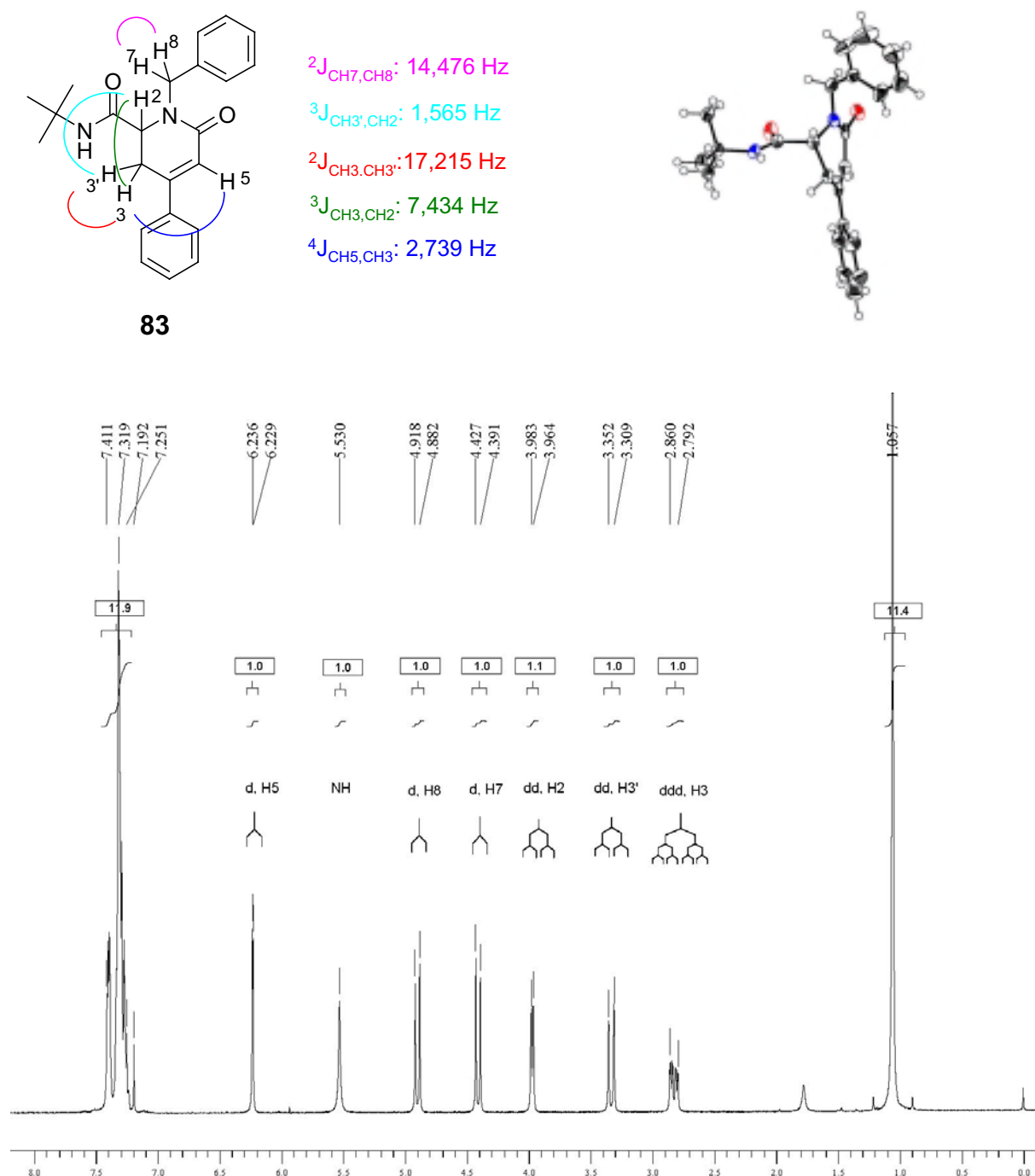


Abbildung 58: Kopplungen und Protonen-NMR sowie Kristallstruktur des Pyridinons **83**

Die Verschiebung der Protonensignale der Pyridinone ist sehr charakteristisch. So ist das Proton der CH-Gruppe in 5-Position des Sechsrings als ein Duplett bei einer Verschiebung von 6,2-6,4 ppm anzutreffen. Dieses Duplett beruht auf einer long range Kupplung mit 2,4 Hz zu dem Proton H3. Das Proton der NH-Gruppe liegt bei 5,6 ppm in der Nachbarschaft einer *tert.*-Butylgruppe. Die Protonen H7 und H8 der diastereotopen CH₂-Benzylgruppe liegen als Duplett bei 4,4 und 4,9 ppm. Aus H-H-Korrelationsspektren kann ermittelt werden, dass Protonen der CH-Gruppe (3,9-4,1 ppm) in 2-Position mit denen der CH₂-Gruppe in Position 3 koppeln. Die CH₂-Gruppe ist aufgespalten in ein Duplett bei 3,2 bis 3,5 (H3') und in ein Multipllett bei 2,8-3,0 ppm (H3).

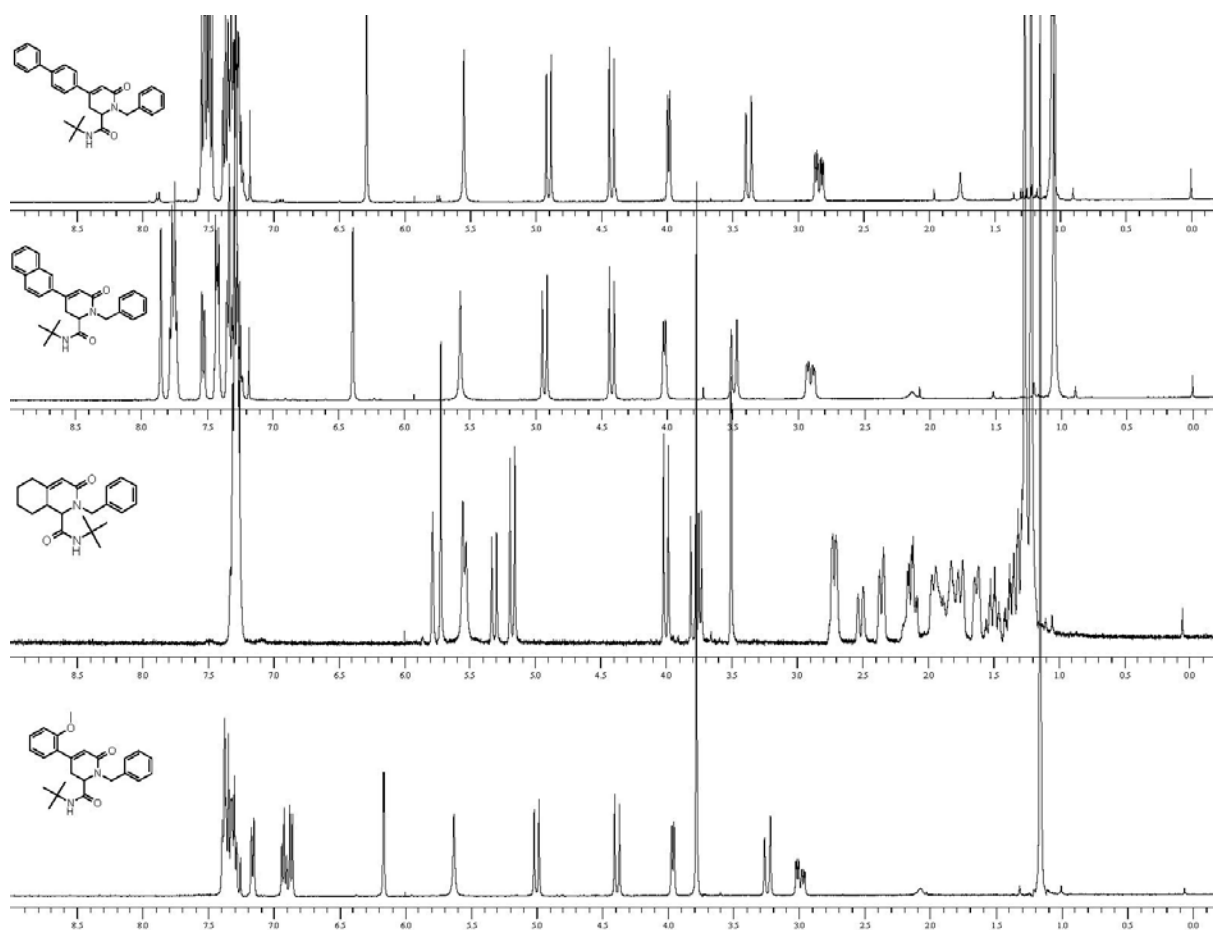


Abbildung 59: Protonenspektren von ausgewählten Pyridinonen **84**, **85**, **89** und **87**

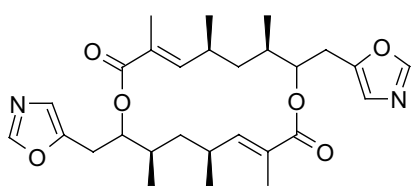
Die ausgewählten Pyridinone zeigen ein vergleichbares Verschiebungsmuster im Protonenspektrum, lediglich das aus dem 2-Oxo-cyclohexancarbaldehyd (**71**) resultierende bicyclische Pyridinon zeigt Variationen in dessen Signalverschiebung.

Abschließend zeigt sich, dass die Verwendung von β -Ketoaldehyden in der Ugi-4CR-HWE-Reaktion zu den erwarteten sechsgliedrigen Heterocyclen führt. Hier kann der Ringschluss nach Horner-Wadsworth-Emmons erfolgen, da die Phosphonatgruppe im Ugi-Produkt amidisch gebunden ist. Diese ist nun im Gegensatz zu der esterartig gebundenen Phosphonatgruppe im Passerini-Produkt eine schlechte Abgangsgruppe, somit ist hier der Ringschluss zum Sechsering bevorzugt. Diese auf diesem Wege nun gut zugängliche Heterocyclenklasse wurde mit diesem Substitutionsmuster bisher noch nicht in der Literatur beschrieben. In einer Folgereaktion können die Pyridinone im allgemeinen durch Oxidation^{90,91} in die entsprechenden ungesättigten 1-subst.-6-Oxo-4-aryl-1,6-dihydro-pyridin-2-carbonsäureamide überführt werden. Des Weiteren können sie als Michaelakzeptoren agieren, sowie in einer Diels-Alder-Reaktion eingesetzt werden. Es gilt zukünftig mehrere Derivate dieser Gruppe zu synthetisieren und auf ihre Eigenschaften hin zu untersuchen.

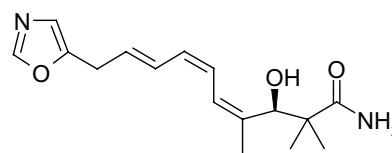
3.8 Imidazole und Oxazole durch Einsatz von Glyoxalen in der P-3CR

Der Einsatz der Glyoxale, als bifunktionelle Eduktklasse für Multikomponentenreaktionen, wurde im Rahmen dieser Arbeit anhand der Synthese von Imidazolen und Oxazolen untersucht.

Das Grundgerüst der Oxazole findet man in der Natur unter anderem als Sekundärmetaboliten von Organismen, die aus marinen Quellen isoliert wurden, sowie in verschiedenen Streptomyces-Stämmen. Die biologischen Wirkungen dieser Naturstoffe ist sehr vielfältig. So werden zum Beispiel eine Antitumor-Wirkung verschiedener Oxazole beschrieben, sowie deren Verwendung als Herbizide. Der Ursprung der Oxazolgrundstruktur wird biosynthetisch auf die Aminosäuren Serin und Threonin zurückgeführt.



Conglobatin



Phthoxazolin A

Abbildung 60: Struktur von Conglobatin und Phthoxazolin A zwei oxazolhatigen Naturstoffen

Die veröffentlichten Oxazolsynthesen bieten einen Zugang zu Oxazolen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern, eine Auswahl der Darstellungsmethoden ist in Abbildung 61 aufgezeigt. Die im Jahre 1909 zum erstenmal beschriebene Robinson-Gabriel-Synthese⁹² führt zu 2,5- und 2,4,5-substituierten Oxazolen **(a)**. Diese werden ausgehend von 2-Oxoamiden unter Dehydratisierung mit wasserentziehenden Agenzien wie z. B. H_2SO_4 , P_2O_5 , SOCl_2 , POCl_3 , HF (wasserfrei) gebildet. Die Darstellung von 5-substituierten Oxazolen **(b)** kann durch Schöllkopf-Kondensation⁹³ von Carbonsäurechloriden, -estern oder -amiden mit lithiiertem Methylisocyanid erzielt werden. Ebenfalls 5-substituierte Oxazole **(c)** sind nach *van Leusen et al.*⁹⁴ durch die Reaktion von Tosylmethylisocyaniden (TosMIC) und Aldehyden zugänglich. Eine Variante hiervon stellt die Synthese von 4,5-substituierten Oxazolen **(d)** nach *Sisko et al.*¹⁵ dar. In diesem Fall werden α -substituierte TosMIC-Derivate eingesetzt.

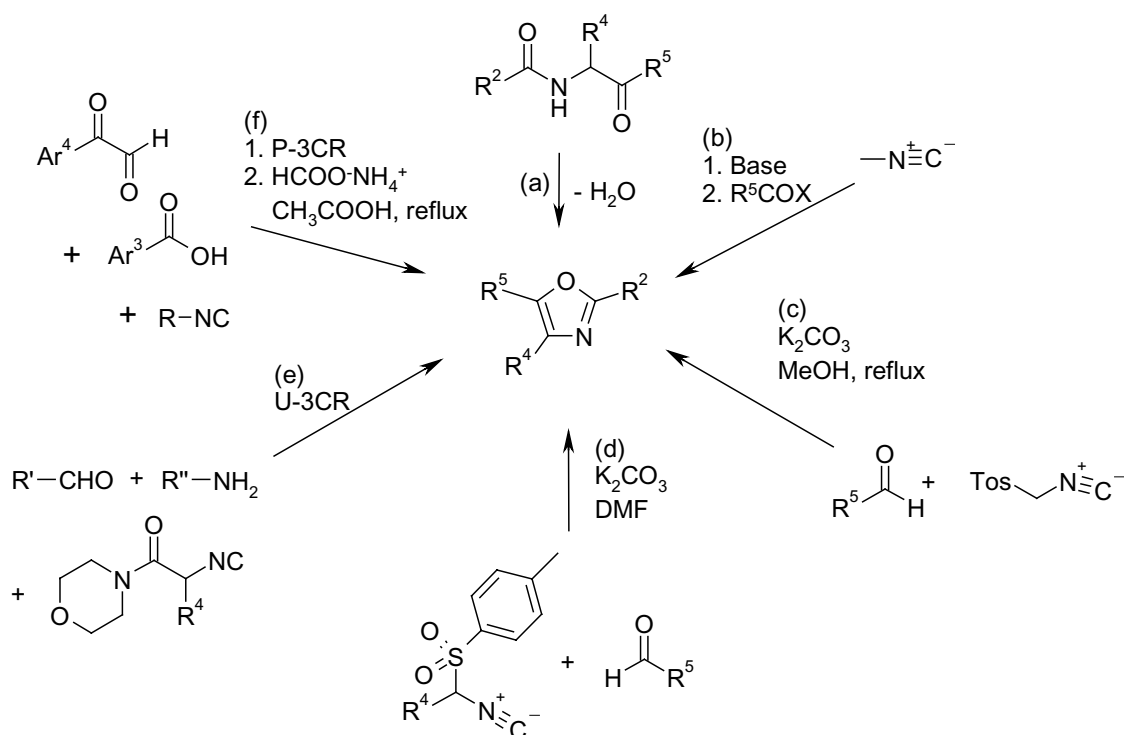


Abbildung 61: (a) Robinson-Gabriel-Synthese zu 2,5 und 2,4,5-substituierten Oxazolen (b) 5-substituierte Oxazolen durch Schöllkopf-Kondensation⁹² von Carbonsäurechloriden, -estern oder -amiden mit lithiertem Methylisocyanid (c) 5-substituierte Oxazole nach van Leusen⁹⁴ (d) 4,5-substituierte Oxazole nach Sisko *et al.*¹⁵ (e) U-3CR zu 2,4-subst.-5-Aminooxazolen (f) P-3CR und Ringschluss nach Marcaccini *et al.*⁶⁸

Durch Multikomponentenchemie sind in einem Schritt 2,4,5-trisubstituierte Oxazole zu synthetisieren. Hier werden eine Aldehyd- und Amin-Komponenten mit Isocyanoacetamiden in der Ugi-3CR umgesetzt (s. Kap. 3.2 Abb. 5). Der von Marcaccini *et al.*⁶⁸ beschriebene Zugang zu Oxazolen wird durch die Verwendung von Phenylglyoxal in der Passerini-Reaktion und anschließender Cyclisierung mittels Ammoniumacetat in refluxierender Essigsäure erzielt (siehe Abb. 62). In dieser Veröffentlichung wurden Phenylglyoxal und p-Chlorphenylglyoxal als Carbonyl-Komponente beschrieben, sowie drei verschiedene Carbonsäuren, Benzoesäure, 2-Chlor- und 2-Hydroxyphenylcarbonsäure und als Isocyanid jeweils Cyclohexylisocyanid beschrieben. Die Ausbeuten der Passerini-Reaktion liegen zwischen 68% und 82%, dagegen können die Oxazole nur mit Ausbeuten von 37% bis 45% isoliert werden.

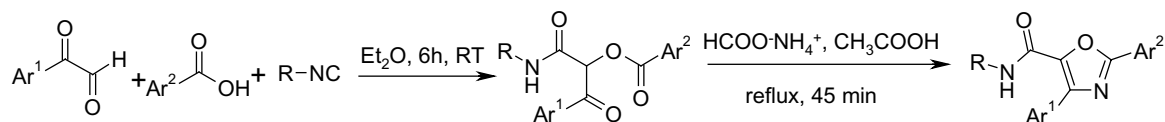


Abbildung 62: Oxazole via MCR zu 2,4,5-substituierten Oxazolen nach Marcaccini *et al.*⁶⁸

Neben der Bildung der Oxazole wurde von *Claiborne et al.*⁹⁵ ein Zugang zu verschiedenen Imidazolen aus *N*-(2-Oxo)-amiden beschrieben. Hierbei werden sekundäre β -Aminoalkohole mit verschiedenen Säurechloriden gekuppelt und anschließend durch Swern-Oxidation zu den entsprechenden *N*-substituierten-*N*-(2-oxo-1,2-diaryl-alkyl)-propionamiden umgesetzt. Diese werden nun mit 10 Äquivalenten Trifluorammoniumacetat (Smp.: 123-125°C) bis zur Schmelze erhitzt. Nach dieser Methode sind 4-fach substituierte Imidazole in Ausbeuten von 70% bis 87% zugänglich (Abb. 63).

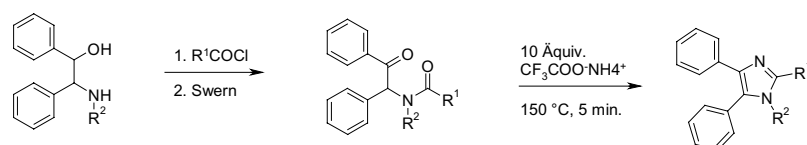


Abbildung 63: Synthese von Imidazolen durch Schmelzreaktion mit Trifluorammoniumformiat

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die breite Anwendbarkeit dieser Cyclisierungsreaktion auf verschiedene Passerini-Produkte untersucht. Hierzu wurden 20 verschiedene Carbonsäuren mit Phenylglyoxal und Cyclohexylisocyanid umgesetzt. Die Synthese erfolgte im 100 μ mol Maßstab und der Reaktionsverlauf wurde mittels HPLC-MS verfolgt. Das Passerini-Produkt konnte in vielen Fällen in guter Reinheit erhalten werden, lediglich 6 von 20 Carbonsäuren reagierten nicht in der P-3CR. Die Ringschlussreaktion zum Oxazol erfolgte anstelle der beschriebenen Behandlung in Ammoniumformiat in refluxierender Essigsäure in einer Trifluoroammoniumacetat-Schmelze. Bei der Umsetzung zum Oxazol zeigte sich in den meisten Fällen die Bildung eines zweiten Hauptproduktes mit einer Massendifferenz von $m/z = 1$. Dies deutet auf einen Austausch von einem Sauerstoffatom gegen Stickstoff hin (m/z (O): 16 gegen m/z (NH): 15). Die genaue Untersuchung nach Auftrennung und Reinigung der zwei Hauptprodukte ergab, dass sich neben dem Oxazol meist auch das entsprechende Imidazol gebildet hat. Dieses Ergebnis kann die niedrigen publizierten Ausbeuten der Oxazole von *Marcaccini et al.*⁶⁸ erklären.

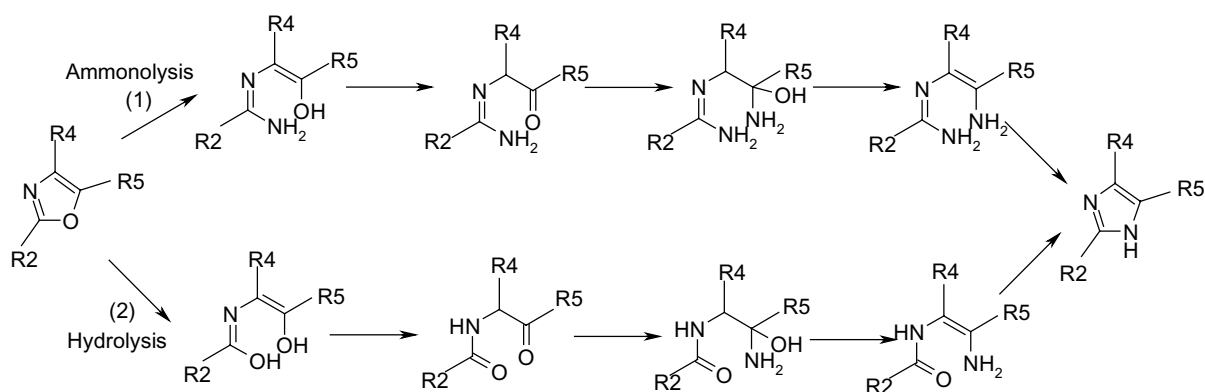


Abbildung 64: Umwandlung von Oxazolen zu Imidazolen ⁹⁶

Mechanistisch gesehen kann die Umwandlung von Oxazolen zu den entsprechenden Imidazolen entweder durch Aminolyse oder durch Hydrolyse erfolgen (Abb. 64). Bei einem Überschuss des Ammoniak-Äquivalents oder der Gegenwart von Wasser stellt das Oxazol lediglich eine Zwischenstufe dar.

Reaktionen bei erhöhter Temperatur, wie in dieser Schmelzreaktion bei 150°C, können im 96er Format in einem Reaktionsblock aus Aluminium mit Reaktionsgefäßen aus Glas durchgeführt werden. Eine weitere Möglichkeit bietet ein 96er Heiz-Reaktionsblock mit integrierter Kühlung, sowie Rührmöglichkeit für 10 ml Reaktionsgläschen (Abb. 65).

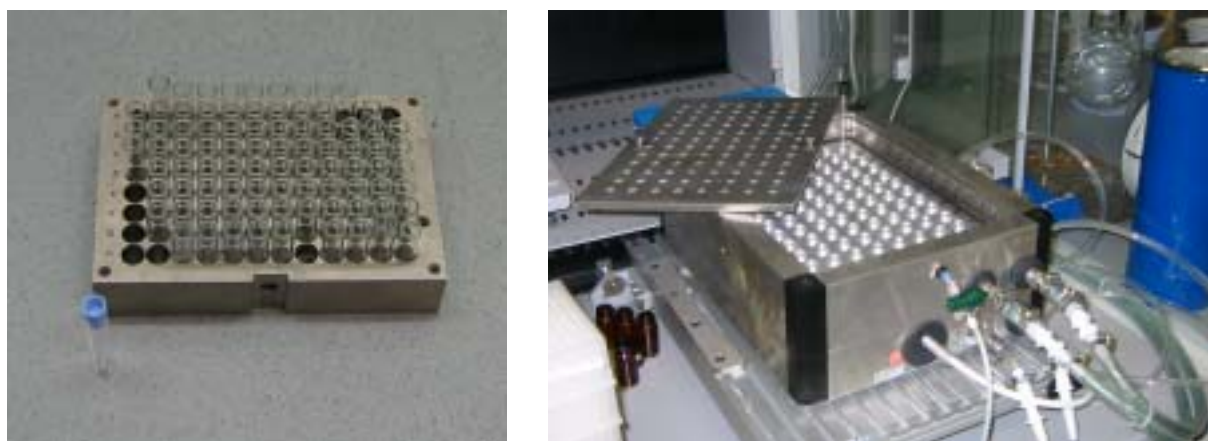


Abbildung 65: 96er-Reaktionsblock aus Aluminium mit 2 ml Reaktionsgefäßen und 96er-Reaktionsblock mit 10 ml Reaktionsgefäßen aus Glas mit Rührmöglichkeit für die Durchführung von Reaktionen im Plattenformat bei erhöhter Temperatur

Folgende Tabelle soll einen Eindruck vermitteln, welche enorme Variabilität das Grundgerüst gegenüber den verschiedenen Carbonsäuren bietet. In dieser Reaktion werden die verschiedensten funktionellen Gruppen, wie weitere Aminofunktionen, Sulfonamide, als auch mehrfach substituierte Heterocyclen, toleriert.

No.	Säure	Reaktion	Produktbildung	No.	Säure	Reaktion	Produktbildung
91		P-3CR	-	92		P-3CR	+
		Oxazol	-			Oxazol	+
		Imidazol	-			Imidazol	+
93		P-3CR	+	94		P-3CR	-
		Oxazol	+			Oxazol	-
		Imidazol	+			Imidazol	-
95		P-3CR	+	96		P-3CR	-
		Oxazol	+			Oxazol	-
		Imidazol	+			Imidazol	-
97		P-3CR	+	98		P-3CR	-
		Oxazol	-			Oxazol	-
		Imidazol	+			Imidazol	-
99		P-3CR	+	100		P-3CR	+
		Oxazol	+			Oxazol	-
		Imidazol	-			Imidazol	+
101		P-3CR	-	102		P-3CR	+
		Oxazol	-			Oxazol	-
		Imidazol	-			Imidazol	+
103		P-3CR	+	104		P-3CR	+
		Oxazol	+			Oxazol	+
		Imidazol	-			Imidazol	-
105		P-3CR	+	106		P-3CR	+
		Oxazol	-			Oxazol	+
		Imidazol	+			Imidazol	+
107		P-3CR	+	108		P-3CR	+
		Oxazol	-			Oxazol	-
		Imidazol	-			Imidazol	-
109		P-3CR	+	110		P-3CR	+
		Oxazol	+			Oxazol	+
		Imidazol	-			Imidazol	+

Tabelle 23: Einsatz verschiedener Carbonsäuren in P-3CR-Oxazol mit Phenylglyoxal und Cyclohexylisocyanid führt zu Imidazolen und Oxazolen

Die oben aufgeführten 20 Experimente konnten durch parallele Synthese deutlich schneller durchgeführt werden, als nach der in der Literatur beschriebenen schrittweisen Synthese. Die Verwendung des 96er Reaktionsblocks eröffnet einen effektiven Weg zu Reaktionen die unter erhöhter Temperatur ablaufen. Bei einigen der eingesetzten Carbonsäuren konnte keine Ringschlussreaktion beobachtet werden. In einigen Beispielen wurde lediglich die Bildung eines der beiden Heterocyclen nachgewiesen. Diese Reaktion bietet einen allgemeinen Zugang zu dreifach substituierten Imidazolen bzw. Oxazolen, wobei das jeweilige Hauptprodukt nicht vorhersagbar ist. Im Einzelfall ist abzuwägen, ob die Bildung zweier Produkte bei einer Reaktion nicht sogar von Vorteil sein kann. Bei nachfolgender Trennung der beiden Heterocyclen, lassen sich mitunter sehr schnell, für die Aufstellung einer Struktur-Aktivitäts-Beziehung, wertvolle Daten gewinnen.

4. Macrocyclensynthesen durch Einsatz von bifunktionellen Bausteinen in der Multikomponentenchemie und verschiedener Postmodifikationen – das Konzept der MCR-RCR

4.1 Synthese von Makrocyclen via MCRs

In der aktuellen Literatur werden immer wieder bioaktive Cyclopeptide und Cyclodepsipeptide beschrieben, welche aus den unterschiedlichsten Organismen isoliert werden.⁹⁷ Ihre reduzierte konformelle Flexibilität und in den meisten Fällen gute Bioverfügbarkeit, sowie ihre metabolische Stabilität, machen diese cyclischen Verbindungen zu interessanten Leitstrukturen in der Wirkstoffforschung.⁹⁸ Sie verfügen über andere Eigenschaften als starre, kleine heterocyclische Ringe und verhalten sich ganz unterschiedlich zu ihren flexiblen, offenkettigen Gegenstücken. Macrocyclen bilden eine definierte räumliche Struktur und können dadurch als Mimetika von Proteinoberflächen in der Inhibierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen eine herausragende Rolle spielen.⁹⁹

Die Naturstoffe Cyclosporin A¹⁰⁰, FK506¹⁰¹ und Rapamycin¹⁰² sind Macrocyclen die als Immunsuppressiva Anwendung finden. Cyclosporin A und FK605 inhibieren in T-Zellen die Produktion des Cytokins IL-2. Rapamycin hingegen inhibiert die Antwort der Zellen auf IL-2. Diese drei Naturstoffe sind die ersten charakterisierten Beispiele von Liganden, die gleichzeitig an zwei verschiedene Proteine binden können. Die Bindung zu zwei verschiedenen Proteinen ermöglicht eine Verbrückung von Proteinen, die normalerweise nur wenig bis keine Affinität zueinander haben. Diese Art von Inhibitoren werden als „Molekulare Kleber“¹⁰³ und „chemische induzierende Verbindungen einer Dimerisierung“ bezeichnet.¹⁰⁴

Bei der Verbindung FK506 handelt es sich um einen 21-gliedrigen Macrocyclus mit einigen Methyl- und Methoxygruppen, sowie drei konjugierten Allylgruppen. Die Kristallstruktur zwischen FK506 und FKBP-12 zeigt, dass sich die strukturellen Elemente als lokale konformationelle Schlösser bezeichnen lassen. In NMR-Experimenten^{105,106} der Verbindung FK506 wurde eine 1:1 Mischung des cis- und trans-Amid-Rotamers ermittelt. Hingegen zeigt die Kristallstruktur lediglich das cis-Amid-Rotamer. Die Struktur des FK506/FKBP-12 Komplexes zeigt, dass nur das

trans-Amid-Rotamer an das Protein binden kann. Diese verschiedenen experimentellen Daten zeigen, dass FK506 keine rigide Struktur mit nur einer einzigen niederenergetischen Konformation besitzt. Im Gegenteil, es wurden erstmals verschiedene Konformationen des makrocyclischen Systems experimentell bestätigt.

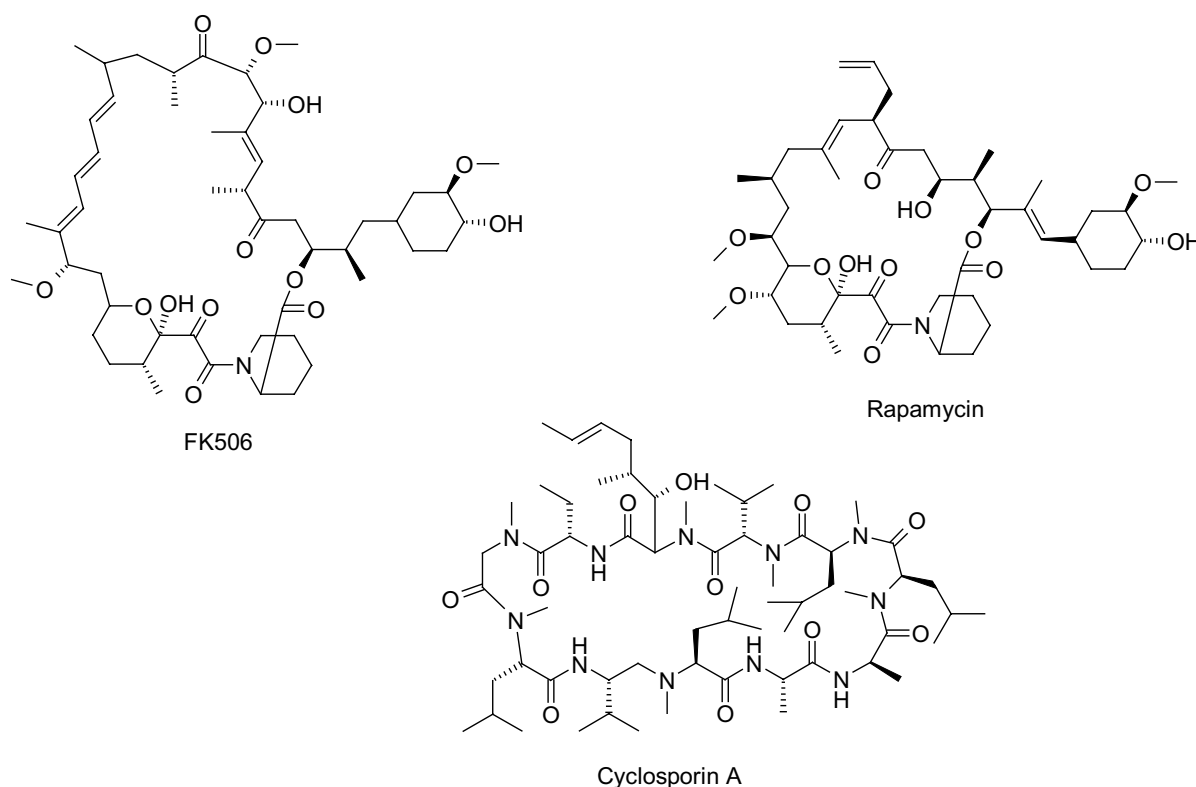


Abbildung 66: Strukturen von ausgewählten Macrocyclen: FK506, Rapamycin und Cyclosporin A

In den meisten Fällen sind die naturstoffähnlichen, macrocyclischen Verbindungen nur mit extrem hohem synthetischem Aufwand zugänglich. Die Synthese erfolgt über viele Syntheseschritte und mit sehr geringen Gesamtausbeuten. Dieser aufwendige Syntheszugang lässt eine Suche nach neuen Synthesemethoden für Macrocyclen sinnvoll erscheinen. Das Konzept „MCR-RCR“ bietet durch den Einsatz von Multikomponentenreaktionen (MCRs) und anschließender Postmodifikation einen neuen effizienten und hochvariablen Zugang zu komplexen Ringstrukturen. Durch den Einsatz von bifunktionellen Edukten in der MCR und einer anschließenden Ringschlussreaktion (RCR) kann man in wenigen Schritten hochkomplexe, an vielen Substituenten hochvariable Ringsysteme unterschiedlichster Ringgröße darstellen. Die Variabilität des durch MCR dargestellten Grundgerüsts ist enorm hoch. Die klassischen MCR-Grundgerüste, resultierend aus Ugi- oder Passerini-Reaktion,

bieten bereits vier bzw. drei unterschiedliche Einführungsmöglichkeiten für Edukte, welche die funktionellen Gruppen für eine Postmodifikation tragen. Der Zugang zu Macrocyclen eröffnet sich nun durch intramolekulare Ringschlussreaktionen (Abb.67).

Wenn man die verschiedenen durch MCR-Reaktion zugänglichen Grundgerüste vergleicht, so sind eine Reihe von Ringschlussmöglichkeiten vorstellbar. Geht man davon aus, dass jeweils eine Komponente eine weitere funktionelle Gruppe mitbringt, die eine nachfolgende Ringschlussreaktion ermöglicht, so ergeben sich zum Beispiel bei der Ugi-4CR sechs verschiedene Kombinationen.

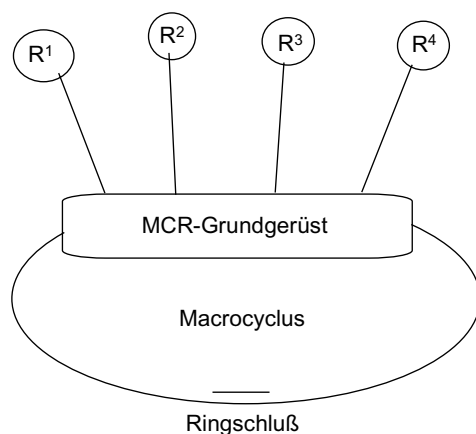


Abbildung 67: Schematische Darstellung der Macrocyclen mit den jeweiligen Substituenten resultierend aus den in der MCR eingesetzten Komponenten.

Im folgenden werden einige Beispiele aus der aktuellen Literatur aufgezeigt, die dieses Konzept verdeutlichen sollen. Ein schlüssiges Beispiel, dass die Anwendung des MCR-RCR-Konzeptes zeigt, ist die kürzlich von *Semple et al.*¹⁰⁷ veröffentlichte Totalsynthese des Prolyl-Endopeptidase(PEP)-Inhibitors Eurastin A. Hierbei handelt es sich um einen 13-gliedrigen Macrocyclen, welcher aus dem *Streptomyces eurythermus* R353-21 isoliert wurde. Die Schlüsselschritte der Synthese beruhen auf einer Passerini-Reaktion ausgehend von *N*- α -geschützten Aminoaldehyden, von Leucin abgeleitete Isocyanoleucinmethylester sowie *N*-geschütztes Ornitin. Das Passerini-Produkt kann in hohen Ausbeuten und in Multigrammmengen gewonnen werden. Die nachfolgende Entschützung und Acylwanderung liefert die Vorstufe für den Ringschluss. Die Macrolactamisierung der ω -Aminosäure erfolgt unter Standardbedingungen hochverdünnt (0,005 M) mit DPPA in DMF über einen Zeitraum von 5 d. Nach letzten Entschützungsschritten wird der Naturstoff über neun

Stufen einer Gesamtausbeute von 20% - 26% erhalten. Dieses Beispiel verdeutlicht die Stärke des MCR-RCR-Konzepts. Es können dadurch auf elegante Weise in wenigen Schritten komplizierte Strukturen aufgebaut werden.

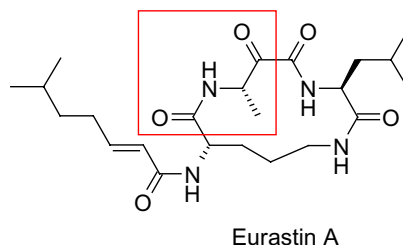


Abbildung 68: Prolyl-Endopeptidase(PEP)-Inhibitor Eurastin A enthält das P-3CR-Grundgerüst (rot markiert)

Auch die Arbeitsgruppe von *Bienaymé et al.*¹⁰⁸ beschrieb 2001 eine neue Synthese von Macrocyclodepsipeptiden. In diesem Fall wird zunächst das MCR-Produkt, ein hochfunktionalisiertes 5-Aminooxazol, durch eine Dreikomponentenreaktion, ausgehend von einem Aldehyd, einer bifunktionellen Amin-Komponente, mit einer weiteren Hydroxyfunktion und einem bifunktionellem Isocyanid, mit einer geschützten Säurefunktion synthetisiert. Nach Entschützung der Carbonsäure erfolgt ein Ringschluss unter Bildung einer Esterbindung. Mit dieser Methode konnten 12-, 13-, 14-, 15- und 16-gliedrige Macrocyclen in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

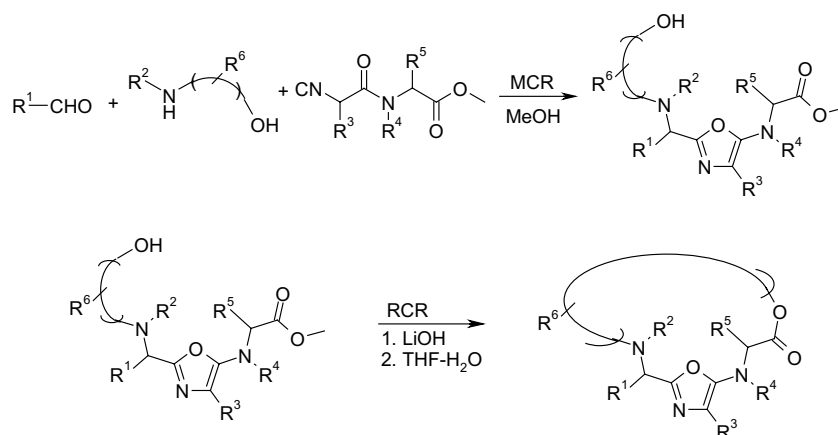


Abbildung 69: P-3CR (Oxazol-Variante) und anschließende Macrolactonisierung

Hier werden die Vorteile dieses Konzeptes deutlich. Aus kommerziell erhältlichen Edukten kann in zwei bis drei Stufen durch eine Multikomponentenreaktion und einer Entschützung mit anschließender Cyclisierung ein Macrocyclodepsipeptid aufgebaut werden. Die Synthese weist eine besonders hohe Atom-Ökonomie auf. Es werden

nur ein Molekül Wasser sowie Methanol als niedermolekulare Kondensationsnebenprodukte gebildet. Auch aus ökologischen Gesichtspunkten bietet diese Reaktion enorme Vorteile, da als Reagenzien nur Lithiumhydroxid und Trifluoressigsäure eingesetzt werden. Bei den Nebenprodukten handelt es sich lediglich um Wasser und Methanol.

In dem kürzlich in der Literatur erschienenen Beispiel von *Cristau et al.*¹⁰⁹ werden in nur zwei Stufen Macrocylen mit endo-Diaryletherbindungen dargestellt. Dieses Strukturelement kommt häufig in Naturstoffen vor, zum Beispiel in dem Antibiotikum Vancomycin. Diese Verbindungsklasse wird leicht zugänglich durch Kombination der Ugi-Reaktion und intramolekularer S_NAr-basierter Cyclisierung.

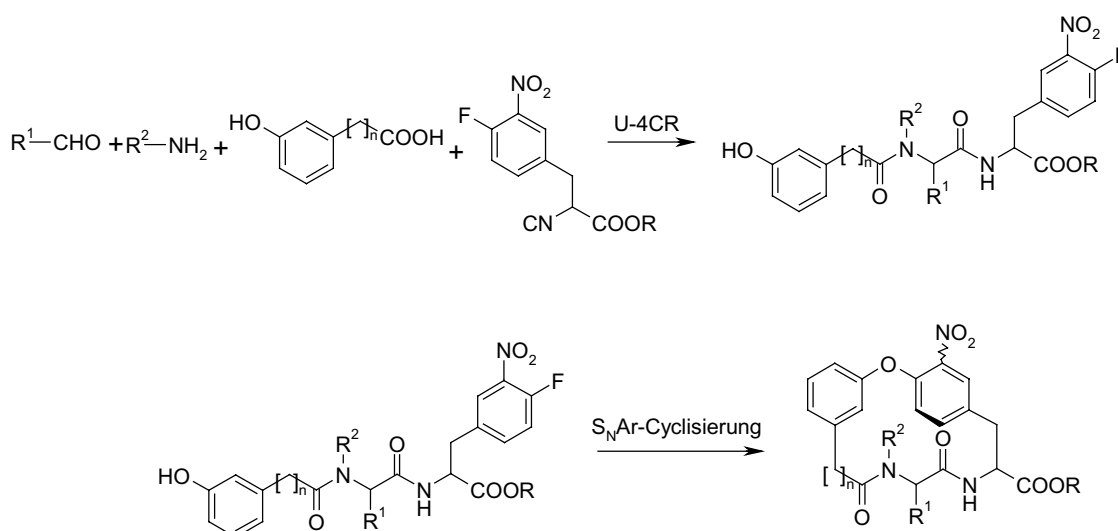


Abbildung 70: Ugi-Reaktion gefolgt von intramolekularer S_NAr-basierter Cyclisierung

Diese drei Beispiele aus dem Jahr 2001 und 2002 zeigen, dass sich zur Zeit mehrere Arbeitsgruppen an der Suche nach neuen synthetischen Ansätzen zur Darstellung von komplexen, cyclischen Strukturen beteiligen. Unsere Arbeiten auf diesem Gebiet begannen im Jahre 1999 mit dem Ziel in wenigen Stufen hochdiverse, dreidimensionale Strukturen aufzubauen. Diese Strukturen sollen als Grundgerüste für Moleküle dienen, die Protein-Protein Wechselwirkungen unterbinden oder beeinflussen können. Die Verbindungen sollen in zellbasierten Assay-Systemen getestet werden, sowie deren Expressionsprofil in verschiedenen Zelllinien erstellt werden. Zudem sollen sie in Protein-Protein-Interaktions-Assays (z.B. Yeast-Two-Hybrid-System) getestet werden.

4.2 Die verschiedenen Ringschlussreaktionen (RCR)

In der Literatur werden ein Reihe von verschiedenen Reaktion beschrieben, die ebenfalls als Ringschlussreaktionen eingesetzt werden können. Um die Konkurrenzreaktion der Moleküle untereinander zu minimieren, werden die Reaktionen meist hochverdünnt ausgeführt. Gängige Reaktion zur Macrocyclensynthese von Naturstoffen sind die in den obengenannten Beispielen aufgeführte intramolekulare Lactamisierung, als auch die intramolekulare Macrolactonisierung. Hier werden in den offenkettigen Edukten jeweils eine Carbonsäurefunktion sowie eine Amin- bzw. eine Alkoholfunktion benötigt. Eine neue Variante stellt die kürzlich beschriebene Acyl- β -Lactam Macrolactonisierung dar. Von *Eggen et al.*¹¹⁰ wurde im Jahr 2001 eine Synthese für das antimetastatisch wirksame Naturprodukt Cryptophycin mittels einer neuartigen Macrolactonisierung¹¹¹ beschrieben. Bei dieser Ringschlussreaktion wird ein reaktives β -Lactam mit einer freien Hydroxyfunktion zu einem 16-gliedrigen Macrocyclus geschlossen. Die β -Lactam-Einheit wird aus einer β -Aminosäure gewonnen.¹¹²

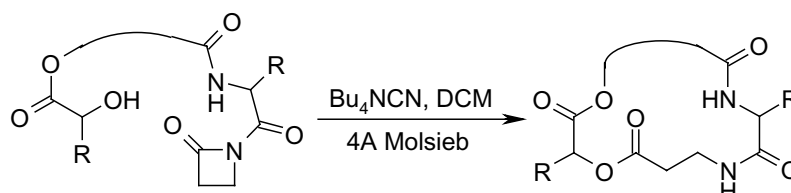


Abbildung 71: Acyl- β -Lactam Macrolactonisierung

Auch die von *Feng et al.*¹¹³ beschriebene Cyclisierung durch nukleophile Substitution stellt eine neuartige Ringschlussmethode dar. In diesem Beispiel wird an der festen Phase über die Reaktion einer Benzylbromid-Funktionalität und einem Thiol ein Macrocyclus aufgebaut.

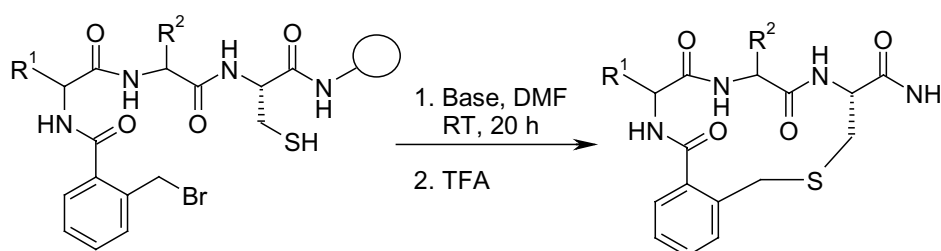


Abbildung 72: S_N2 -Macrocyclisierung an fester Phase

Als weitere Ringschlussmethode wird die intramolekulare Wittig-Reaktion, als auch die intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) eingesetzt. Hier wird jeweils eine Carbonylfunktion, sowie in einem Fall ein Phosphorbromidsalz oder im anderen Fall eine Phosphonatfunktion im offenkettigen Edukt benötigt. Darüber hinaus ist die intramolekulare Metathese mit Hilfe des von Grubbs entwickelten Katalysators eine effektive Ringschlussmethode.

Für die Kombination von Multikomponentenchemie und anschließenden Ringschlussreaktionen ist die Verfügbarkeit der bifunktionellen Edukte für MCRs von großer Bedeutung. Ebenso wichtig ist die große Variabilität der Kombinationsmöglichkeiten die zu verschiedenen Grundgerüsten führt, als auch die Möglichkeit zur Kombination untereinander, was zu verschiedenen Ringschlussmöglichkeiten führt. So ist es zum einen nicht sinnvoll, Funktionalitäten für die nachfolgende Ringschlussreaktion vorzusehen, die bereits in der MCR zu Konkurrenzprodukten führen. Dies wäre zum Beispiel in der Reaktionsfolge P-3CR mit anschließender Macrolactamisierung der Fall. Wenn hier in der MCR eine weitere freie Säuregruppe bereitsteht, führt diese zu verschiedenen Passerini-Produkten, ebenso kann die freie Aminofunktion zu den unterschiedlichen, aus den zwei Säuregruppen resultierenden, Ugi-Produkten führen. Diese nicht komplementären bifunktionellen Edukte können nur mit der entsprechenden Schutzgruppenstrategie eingesetzt werden, was wiederum die Anzahl der Reaktionsschritte erhöht. Die Kombination von MCR und Macrolactonisierung ist insofern besser geeignet, als dass die Hydroxyfunktion in keiner der herkömmlichen MCRs partizipiert. Die weitere freie Säurefunktion kann jedoch nur mit entsprechender Schutzgruppe in der MCR eingesetzt werden.

Beim Einsatz der Ringschlussmetathese werden pro Molekül zwei endständige Doppelbindungen benötigt. Diese Reaktion für das MCR-RCR ist besonders geeignet, da hier keine Nebenprodukte durch Reaktion der verschiedenen Funktionalitäten zu erwarten sind. Endständige Doppelbindungen sind im Bezug zur Multikomponentenchemie als inerte funktionelle Gruppen zu betrachten. Im folgenden wird auf die Verwendung der Multikomponentenreaktion in Kombination mit der Ringschlussmetathese (MCR-RCM) im speziellen eingegangen.

Ein weiteres Kriterium ist die Verfügbarkeit der Edukte für die jeweilige Multikomponentenreaktion mit der entsprechenden weiteren Funktionalität. Die herkömmlichen Chemikalienhändler bieten nur wenige für diese Chemie geeignete bifunktionelle Edukte an. So sind zum Beispiel laut einer Recherche im weltweiten Katalog der Chemikalienanbieter nur 54 Aldehyde oder 148 Amine mit einer terminalen Doppelbindung als weitere Funktionalität kommerziell erhältlich. In folgender Tabelle ist eine Aufstellung von bifunktionellen Edukten für die Kombination MCR-RCM, die zum einen eine funktionelle Gruppe enthalten, die für die Ugi- oder Passerini-Reaktion benötigt wird, zum anderen eine endständige Doppelbindung als weitere Funktionalität besitzen, die eine nachfolgende Ringschlussmetathese-Reaktion erlauben, dargestellt.

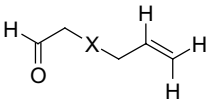
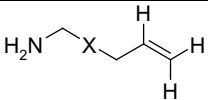
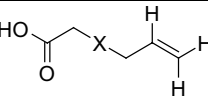
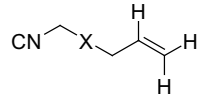
MCR-Funktionalität	RCM-Funktionalität: terminale Doppelbindung	Anzahl kommerziell erhältlicher Verbindungen
Carbonyl		54
Amin		148
Carbonsäure		238
Isocyanid		1

Tabelle 24: Kommerzielle Verfügbarkeit von bifunktionellen MCR-RCM Edukten

Die Aufstellung in Tabelle 24 verdeutlicht, dass der Einsatz von käuflich zu erwerbenden, bifunktionellen Edukten limitiert ist. Somit besteht der Bedarf an einfachen Synthesewegen zu weiteren bifunktionellen Edukten, insbesondere zu weiteren bifunktionellen Isocyaniden. Nur durch einen möglichst diversen Eduktraum kommen die Vorteile der MCR-Chemie und der Kombinatorischen Chemie zum tragen.

4.3 Synthese von bifunktionellen Edukten für die Makrocyclensynthese

Im Rahmen dieser Arbeit wurden eine Reihe von generellen, bifunktionellen Edukten für die Makrocyclensynthese dargestellt. Wie im vorherigen Abschnitt gezeigt, ist lediglich ein Isocyanid mit endständiger Doppelbindung erhältlich. Daher wurde besonderen Wert auf die Synthese von Isocyaniden mit einer weiteren Funktionalität gelegt.

4.3.1 Synthese von bifunktionellen Isocyaniden

Eine Möglichkeit zur Synthese von bifunktionellen Isocyaniden besteht in der Umsetzung von Isocyanoessigsäuremethylester mit verschiedenen bifunktionellen Aminen.¹¹⁴ Bei dieser Umsetzung werden das Isocyanid und das Amin ohne Lösungsmittel zur Reaktion gebracht. In den meisten Fällen gehen die Edukte zunächst in Lösung und nach einigen Tagen kristallisiert das Produkt aus. Nach Abfiltrieren und Waschen mit kaltem Ether ist es in einer Reinheit > 95 % (laut NMR) zu isolieren.

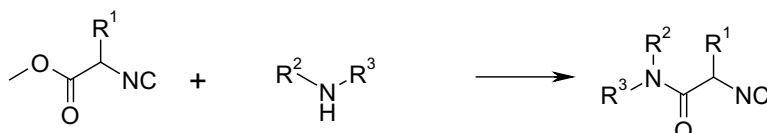


Abbildung 73: Reaktion von Isocyanoessigsäuremethylester mit Aminen

Mit Hilfe dieser Methode wurde eine Reihe von verschiedenen Isocyaniden hergestellt (Tab. 25). Die Reaktion ist gegenüber der Amin-Komponente hochvariabel. Es können primäre, sowie sekundäre Amine eingesetzt werden. In α -Position des Isocyanoessigsäuremethylesters können verschiedene meist aus den entsprechenden Aminosäuren abgeleitete Substituenten stehen.

No.	Isocyanid	Ausbeute [%]	No.	Isocyanid	Ausbeute [%]
111		95	112		83
113		42	114		41
115		10			

Tabelle 25: Aus Isocyanoessigsäuremethylester abgeleitete Isocyanide mit terminaler Doppelbindung

Gegenüber weiteren funktionellen Gruppen ist die Reaktion relativ tolerabel, so stellen freie Hydroxygruppen kein Problem dar. Weitere Aminfunktionen werden sinnvollerweise geschützt, es bietet sich die Boc-Schutzgruppe an. Carbonsäuren werden als Methyl- oder Ethylester eingesetzt. Mittels dieser Umsetzung kann nun der gesamte Pool der bifunktionellen Amine einstufig in Isocyanide umgewandelt werden. Dies beinhaltet alle natürlichen und unnatürlichen geschützten Aminosäuren, Hydroxyamine und mono-geschützte Diamine. Die Reaktion verläuft in moderaten bis guten Ausbeuten wie in Tabelle 26 ersichtlich.

$\text{R}^1\text{-CH}(\text{NC})\text{-COOCH}_3 + \text{R}^2\text{-NH-R}^3 \longrightarrow \text{R}^2\text{-N}(\text{R}^3)\text{-CH}(\text{R}^1)\text{-COOCH}_3$					
No.	Isocyanid	Ausbeute [%]	No.	Isocyanid	Ausbeute [%]
116		97	117		73
118		89	119		51
120		82	121		79
122		90	123		96
124		99	125		49
126		76	127		44
128		69	129		84

Tabelle 26: Verschiedene bifunktionelle Isocyanide abgeleitet aus Isocynoessigsäuremethylester

Zur Darstellung von Isocynoacetaten ausgehend vom Kaliumsalz der Isocynoessigsäure¹¹⁵ (**130**) sind zwei Methoden in der Literatur beschrieben. In der 1980 beschriebenen Methode von *Suzuki et al.*¹¹⁶ wird das Kaliumsalz mit dem entsprechenden Bromid in DMF bei erhöhter Temperatur umgesetzt. Nach dieser Variante können nun Bromide mit endständiger Doppelbindung in das entsprechende Isocynoacetat umgewandelt werden.

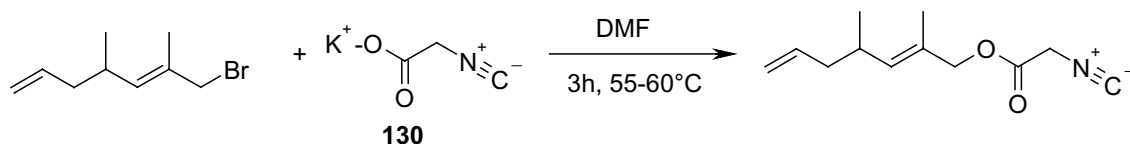


Abbildung 74: Darstellung von Isocyanoacetaten aus den entsprechenden Bromiden

In der 1988 von *Ito et al.*¹¹⁷ beschriebenen Methode wird Kalium α -Isocyanopropionat in Gegenwart von 2-Chloro-1-methylpyridinium in THF mit Alkoholen und Triethylamin umgesetzt. Nach dieser Variante können Alkohole in das entsprechende Isocyanoacetat umgewandelt werden.

No.	Isocyanid	Ausbeute [%]	No.	Isocyanid	Ausbeute [%]
	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}-\text{Br} + \text{CNCH}_2\text{COO}^-\text{K}^+ \longrightarrow \text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}^+=\text{C}^-$ A			$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}-\text{OH} + \text{CNCH}_2\text{COO}^-\text{K}^+ \longrightarrow \text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}^+=\text{C}^-$ B	
131		60 B	132		52 B
133		55 A	134		45 A
135		32 A	136		20 A

Tabelle 27: Aus Bromiden oder Alkoholen gewonnene Isocyanoacetate mit terminaler Doppelbindung

Die Isocyanomethylenamide oder -ester können in die erstmals von *Schöllkopf et al.*¹¹⁸ beschriebenen 3-Dimethylamino-2-isocyanocrylaten umgesetzt werden. Hierzu werden sie in Ethanol suspendiert und bei Raumtemperatur mit *N,N*-Dimethylformamid-diethylacetal versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24h wird das Lösungsmittel abgezogen. Die Schöllkopf-Isocyanide können in den meisten Fällen aus Ether umkristallisiert werden.

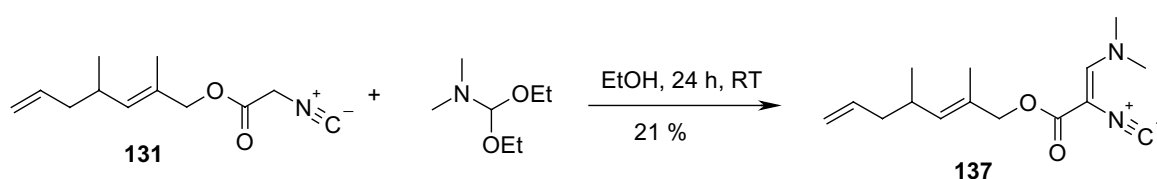


Abbildung 75: Darstellung des Schöllkopfisocyanids **137**

Des weiteren wurden bifunktionelle Isocyanide, welche als zweite Funktionalität in β -Position eine Hydroxygruppe tragen, synthetisiert. Hier wurde zum einen die Darstellung von 1-Isocyanomethyl-cyclohexanol (**138**) aus Cyclohexanon und Lithiummethylisocyanid von *Schöllkopf et al.*¹¹⁹ beschrieben, zum anderen können die β -Hydroxyisocyanide aus Epoxiden nach einer Vorschrift von *Gassman et al.*¹²⁰ dargestellt werden. Bei dieser Reaktion werden Epoxide mit Trimethylcyanid in Gegenwart der Lewisäure Zinkiodid umgesetzt. Das hierbei entstandene [(trans-2-Isocianoalkyl)oxy]trimethylsilan wird mit Kaliumfluorid in Methanol zu dem entsprechenden trans-2-Isocianoalkanol umgesetzt.

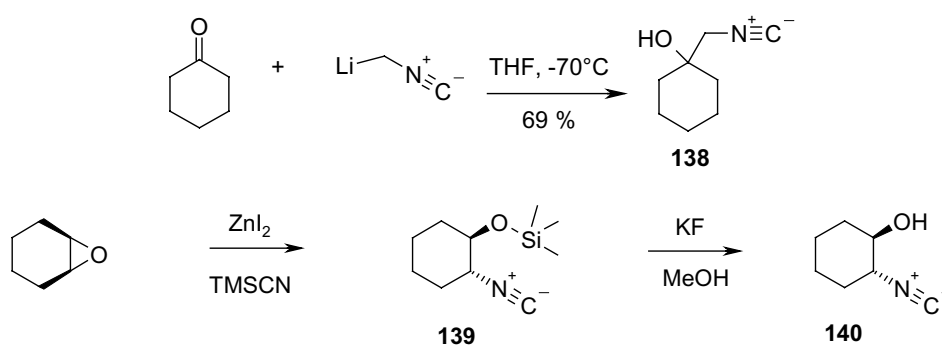


Abbildung 76: Darstellung von Hydroxyisocyaniden aus Cyclohexanon oder Epoxiden

Um die breite Anwendbarkeit dieser Reaktion zu überprüfen, wurden anhand dieser Vorschrift zwölf kommerziell erhältliche Epoxide umgesetzt. Es zeigt sich, dass die Reaktion stark von den Substituenten der Epoxide abhängt. Schon auf der ersten Stufe der Ringöffnung am Epoxid sind die starken Einschränkungen dieser Reaktion ersichtlich. In Tabelle 28 werden die verschiedenen Experimente aufgezeigt.

Pos.	eingesetzte Epoxide	Ausbeute [%]	Beobachtung
1	 4-tert.-Butylphenyl-2,3-epoxypropylether	38	Bei Destillation Edukt zurückgewonnen
2	 tert.-Butylglycidylether	29	leicht mit Edukt verunreinigt
3	 Allyl-2,3-epoxypropylether	11	wenig Produkt, keine destillative Trennung möglich
4	 2,3-Epoxypropyl-4-methoxyphenylether	-	Bei Destillation Edukt zurückgewonnen
5	 (2,3-Epoxypropyl)benzol	14	keine dest. Trennung mit Kugelrohrdestille
6	 (+)-Limonenoxid (cis/trans)	60	Isomerengemisch
7	 Ethyl-3-phenylglycidat	-	Bei Destillation Edukt zurückgewonnen
8	 Cyclopentenoxid	37	Produkt in Reinheit >95% laut NMR isoliert
9	 Exo-2,3-epoxynorbornan	-	Keine Reaktion
10	 Cyclododecenoxid (cis/trans)	18	gute destillative Trennung
11	 1,2-Butenoxid	89	Isomerengemisch und Edukt isoliert
12	 (-)- α -Pinenoxid (cis/trans)	31	Isomerengemisch

Tabelle 28: Verschiedene Epoxide in Umsetzung zu 2-Hydroxyisocyaniden

Die geringe kommerzielle Verfügbarkeit der Isocyanide kann nicht als limitierender Faktor für die Diversität der MCR-Produkte herangezogen werden. Die hier dargestellten synthetischen Zugänge zu unterschiedlich substituierten Isocyaniden zeigen das hohe Potential der Kombination von MCRs mit verschiedenen Folgereaktionen.

4.3.2 Synthese von Carbonsäuren mit endständiger Doppelbindung

Ein kurzer und effizienter Weg, Carbonsäuren mit endständiger Doppelbindung herzustellen, besteht in der Umsetzung von Säureanhydriden mit Nucleophilen, wie Aminen oder Alkoholen, die eine terminale Doppelbindung tragen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Set von unterschiedlichen, bifunktionellen Säure-Komponenten zum Einsatz in der MCR-RCM hergestellt.

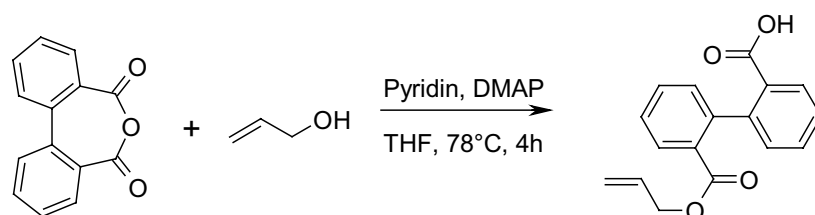


Abbildung 77: Darstellung von Carbonsäuren mit endständiger Doppelbindung

Zur Synthese von Carbonsäuren mit endständiger Doppelbindung werden cyclische Säureanhydride mit Alkoholen oder Aminen mit endständiger Doppelbindung umgesetzt. Die Anhydridöffnung erfolgt mit THF als Lösungsmittel in Gegenwart von Pyridin und DMAP bei erhöhter Temperatur. Die Reaktion kann auf einfache Weise parallel in einem 12er-Reaktorkarussell (siehe Abb. 78) durchgeführt werden.

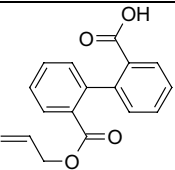
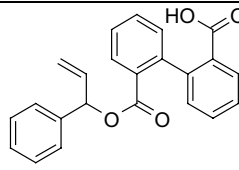
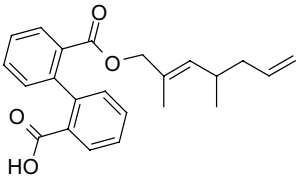
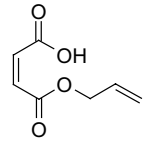
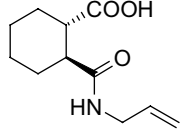
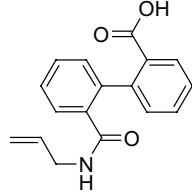
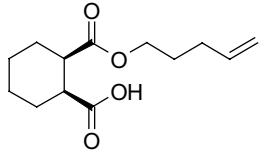
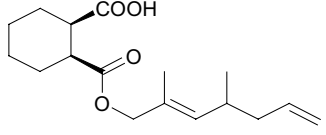
$ \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \\ \text{R}'' \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{R}''' \end{array} + \text{HX-R}'''' \xrightarrow[\text{THF, 78}^\circ\text{C, 4h}]{\text{Pyridin, DMAP}} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}'-\text{X}-\text{R}'''' \\ \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \\ \text{R}'' \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \quad \text{X: NH, O} $					
No.	Carbonsäure	Ausbeute [%]	No.	Carbonsäure	Ausbeute [%]
141		97	142		39
143		95	144		90
145		80	146		83
147		87	148		70

Tabelle 29: Aufstellung verschiedener Carbonsäuren mit terminaler Doppelbindung

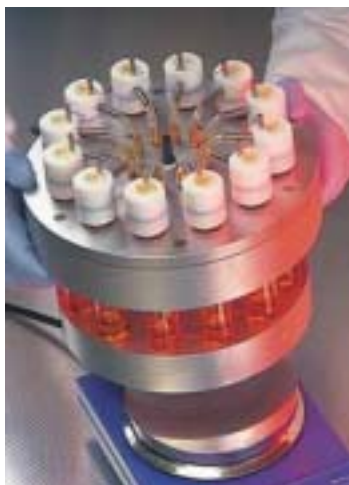


Abbildung 78: 12er-Reaktorkarussell

Das 12er-Reaktorkarussell ermöglicht 12 parallele Reaktionsansätze mit einem Reaktionsvolumen von 5 ml unter Rückfluss und Schutzatmosphäre.

4.4 Einsatz von bifunktionellen Edukten in der MCR-RCR

Im folgenden soll anhand exemplarischer Beispiele das Konzept der Kombination von Multikomponentenreaktion (MCR) und anschließender Ringschlussreaktion (RCR) vorgestellt werden.

4.4.1 Makrocyclensynthese durch Ringschlussmetathese von MCR-Produkten

Eine Möglichkeit zur Synthese von Macrocyclen bietet die Ringschlussmetathese (RCM). Bei dieser Reaktion, die durch den Grubbs-Katalysator¹²¹ ermöglicht wird, verbinden sich Alkene mit endständiger Doppelbindung unter Abspaltung von Ethen (Abb. 79).

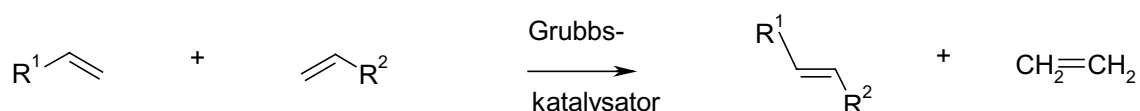


Abbildung 79: Reaktionsschema der Metathese

Für die intramolekulare Ringschlussmetathese (*ring closing metathesis*, RCM) lässt man ein Alken mit zwei endständigen Doppelbindungen in stark verdünnter Lösung reagieren. Das Verdünnungsprinzip minimiert die Bildung von Dimeren oder Polymeren.

Der Grubbs-Katalysator zeichnet sich durch seine einfache Handhabung aus, außerdem toleriert er eine große Anzahl funktioneller Gruppen. Ein Nachteil ist jedoch, dass das Produkt Rutheniumverunreinigungen enthält und deshalb durch Chromatographie gereinigt werden muss.

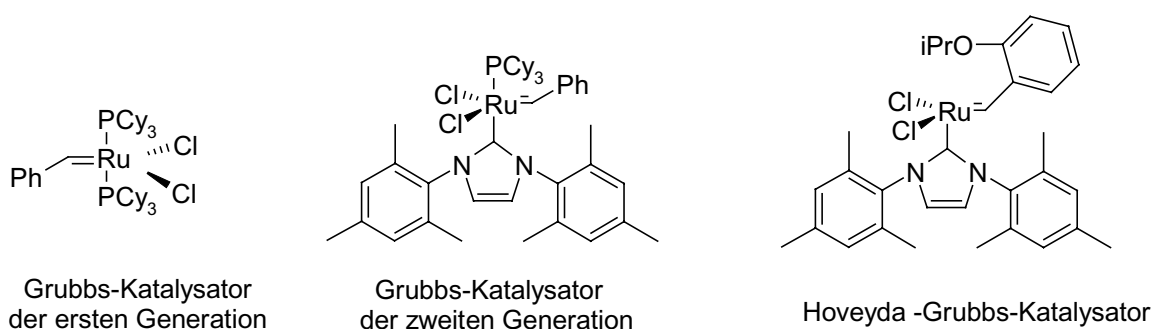


Abbildung 80: Verschiedene Grubbs-Katalysatoren für die Ringschlussmetathese

Mittlerweile befinden sich eine Reihe von verschiedenen Katalysatoren für die Metathesereaktion auf dem Markt (Strukturen der Katalysatoren, s. Abb. 80). Hier sei der neuartige Hoveyda-Katalysator genannt, welcher in der aktuellen Literatur beschrieben wird. Dieser Katalysator toleriert einen erhöhten Sauerstoffanteil sowie geringe Mengen Wasser.¹²²

Zur Darstellung der Macrocyclen werden nun mittels verschiedener Multikomponentenreaktionen Grundgerüste mit zwei endständigen Doppelbindungen hergestellt und anschließend durch Ringschlussmetathese cyclisiert.

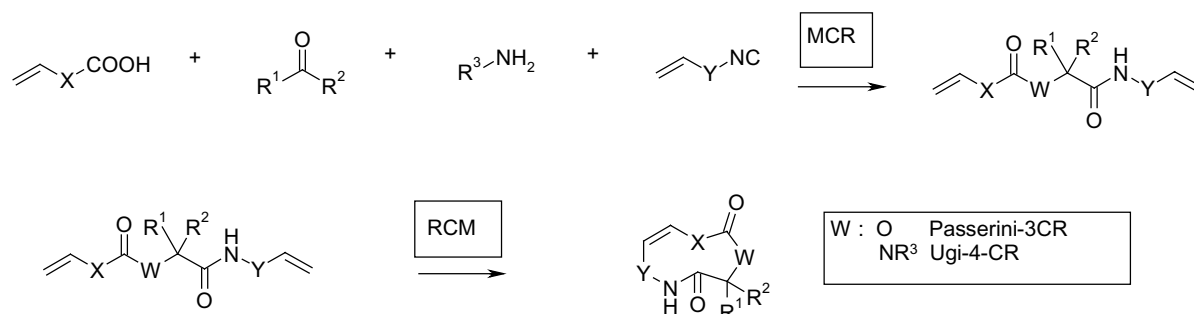


Abbildung 81: Synthesekonzept der MCR-RCM

Das in Abbildung 81 dargestellte Reaktionsschema verdeutlicht das Konzept der MCR-RCM. Die bifunktionellen Edukte mit terminaler Doppelbindung können in den unterschiedlichen MCR-Typen eingesetzt und anschließend cyclisiert werden. Auf diese Art erhält man verschiedene MCR-Grundgerüste, unterschiedliche Substituenten und hat einen Zugang zu variierenden Ringgrößen. Im folgenden werden Macrocyclensynthesen resultierend aus verschiedenen MCR-Grundgerüsten vorgestellt.

MCR Edukte	MCR-Typ	MCR-Produkt	RCM-Produkt
	P-3CR	<p style="text-align: center;">149</p>	<p style="text-align: center;">150</p>

MCR Edukte	MCR-Typ	MCR-Produkt	RCM-Produkt
	U-5Z-4CR	<p style="text-align: center;">151</p>	<p style="text-align: center;">152</p>

Tabelle 30: Aufstellung verschiedener Macrocyclen durch MCR-RCM

Das erste Beispiel in Tabelle 30 zeigt die Verwendung von einem Aldehyd und Isocyanid mit endständiger Doppelbindung und einer Carbonsäure in der Passerini-Reaktion **149** und nachfolgender Cyclisierung über die terminalen Doppelbindungen zu einem 17-gliedrigen Macrocyclus **150**. Im zweiten Beispiel wird die Ugi-5-Zentren-4-Komponentenreaktion mit einem Aldehyd, einer Aminosäure, einem Isocyanid und einem Alkohol durchgeführt. Hier wurde im speziellen Prolin als Aminosäure eingesetzt, sowie Alkohol und Isocyanid mit endständiger Doppelbindung. Diese Reaktion ist im allgemeinen nur mit niedermolekularen Alkoholen wie Methanol oder Ethanol beschrieben, doch wie dieses Beispiel zeigt, führen auch länger-kettige Alkohole zum erwünschten U-5Z-4CR-Produkt **151**. Dieses kann durch RCM zu einem Makrozyklus **152** mit einer Ringgröße 18 geschlossen werden.

Ein weiteres in Abbildung 82 dargestelltes Beispiel zeigt einen zweistufigen Zugang zu einem 22-gliedrigen Macrocyclus durch Einsatz einer bifunktionellen Carbonsäure und einem bifunktionellen Isocyanid und Formaldehyd in der Passerini-Reaktion. Diese führt mit einer Ausbeute von 66% zu dem entsprechenden P-3CR-Produkt **153**. Es wird anschließend mit dem Grubbs-Katalysator cyclisiert und man erhält das RCM-Produkt **154** in einer Ausbeute von 26%.

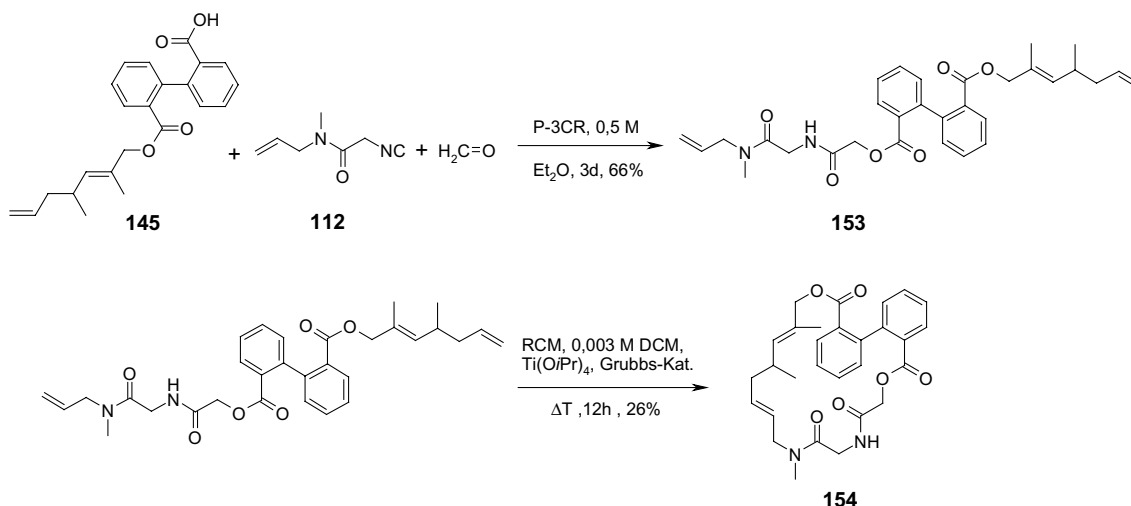


Abbildung 82: Kombination von Passerini-Reaktion **153** und Ringschlussmetathese zur Darstellung von Macrocyclus **154**

Von dieser macrocyclischen Verbindung **154** konnten für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle gewonnen werden. Die räumliche Struktur zeigt eine schalenartige Anordnung des Cycluses (s. Abb. 83). Der Abstand zwischen der NH-Gruppe und dem Carbonyl-Sauerstoff sowie dem Sauerstoff der Esterfunktion deuten auf Wasserstoffbrückenbindungen hin. Die Anordnung zeigt zwei symmetrische über die NH-Bindung verknüpfte Fünfringe. Das aus der Carbonsäure resultierende Biphenylsystem ist in einer Ausrichtung fixiert. Es handelt sich somit um ein Atropisomer.

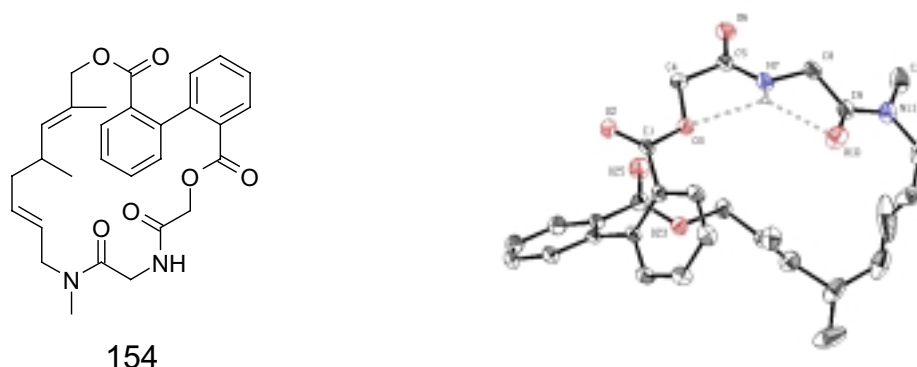


Abbildung 83: Einkristallröntgenstruktur der Verbindung **154**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde in drei Stufen ein Macrocyclus synthetisiert, der einen weiteren Heterocyclus enthält. Hierzu wurde zunächst Bernsteinsäureanhydrid mit 2,4-Dimethyl-2,6-heptadien-1-ol zur Carbonsäure mit terminaler Doppelbindung geöffnet. Diese Carbonsäure wird mit Phenylglyoxal und Allylisocyanid in der Passerini-Reaktion umgesetzt. Dieses kann durch Schmelzreaktion mit

Trifluorammoniumacetat zum Oxazol **155** umgesetzt werden. Im letzten Schritt erfolgt nun die Cyclisierung zum 17-gliedrigen Macrocyclus **156** durch die Ringschlussmetathese. Das Syntheschema ist in folgender Abbildung 84 skizziert.

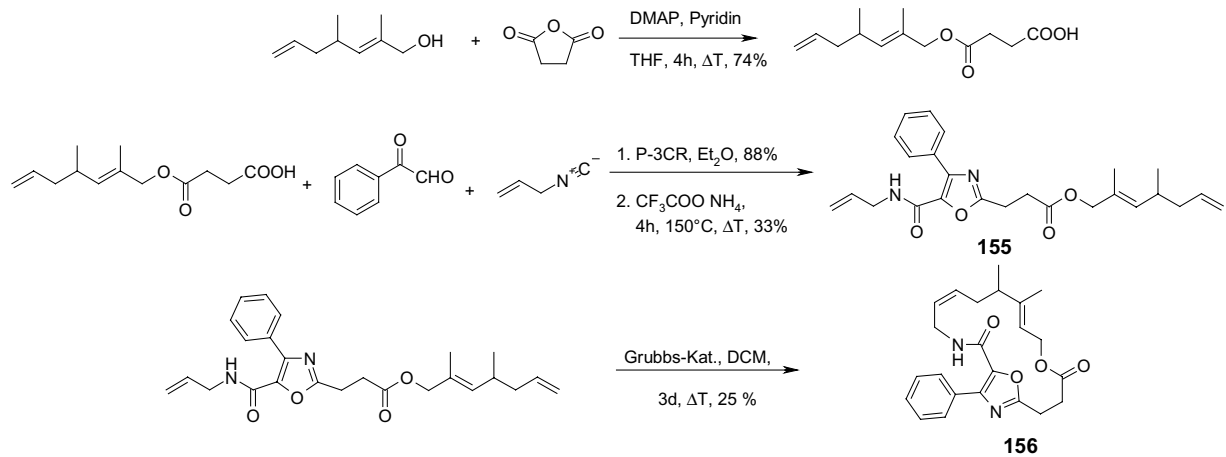


Abbildung 84: Syntheschema zur Darstellung eines 17-gliedrigen, oxazolhaltigen Macrocyclus **156** durch MCR-RCM

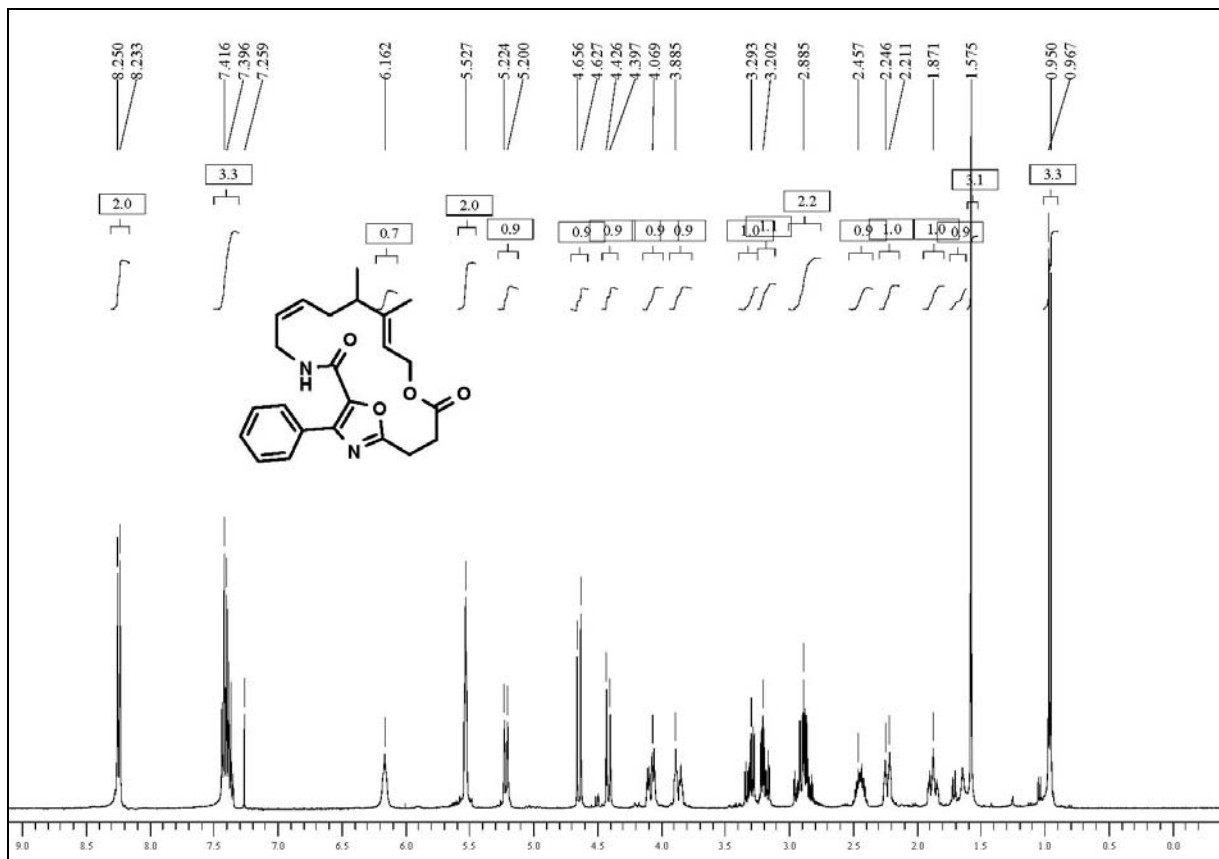


Abbildung 85: $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 des 17-gliedrigen oxazolhaltigen Macrocyclus **156**

Im Protonenspektrum (Abb. 85) sind die einzelnen Signale gut aufgelöst und es kann hiermit der Strukturnachweis erbracht werden. Durch Messung der Protonen-

Protonen-Kupplung im 2D-COSY können die Signalgruppen zugeordnet und die cis-Orientierung der neugebildeten Doppelbindung bestimmt werden.

In einem dreistufigen Experiment wurde versucht, den Thiazolheterocyclus in einen Macrocyclus einzubauen (Abb. 86). Hierzu wurde 2,2-Dimethylpentenal als Aldehyd-Komponente mit terminaler Doppelbindung in der Ugi-Thiazol-Variante eingesetzt. Als weitere Komponenten wurden p-Hydroxyphenylenamin, Thioessigsäure und Schöllkopfisocyanid verwendet. Das Thiazol **157** konnte mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden und durch Kristallisation aus Ethylacetat konnten für die Einkristallröntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle erhalten werden.

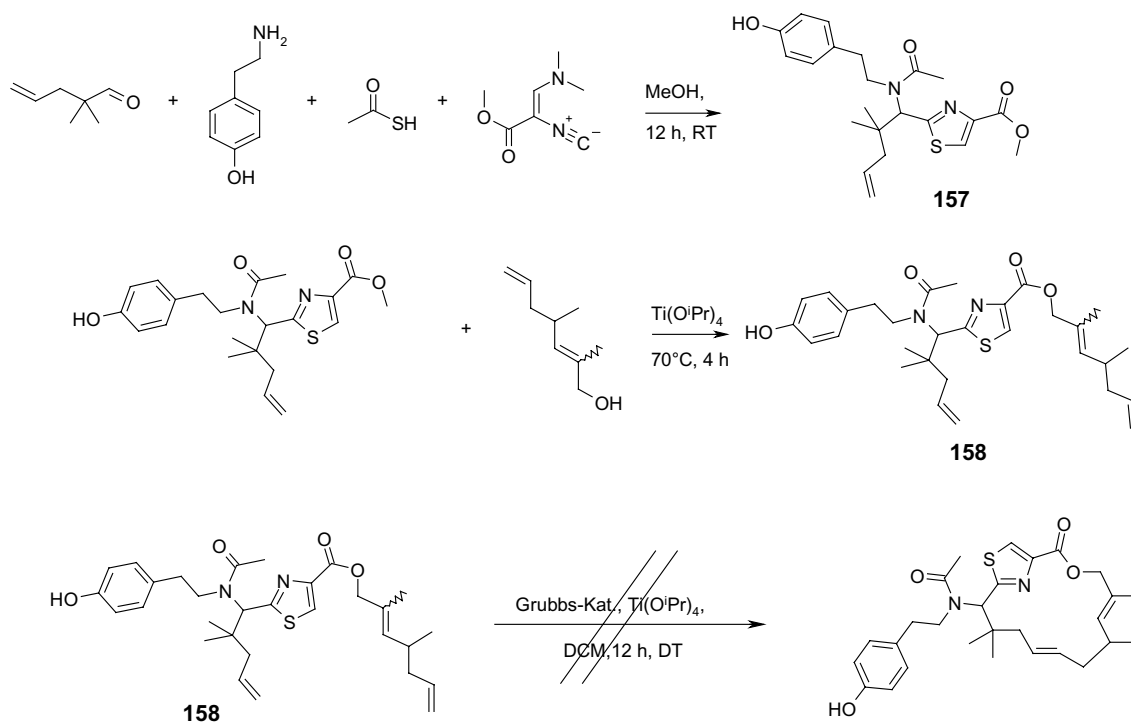
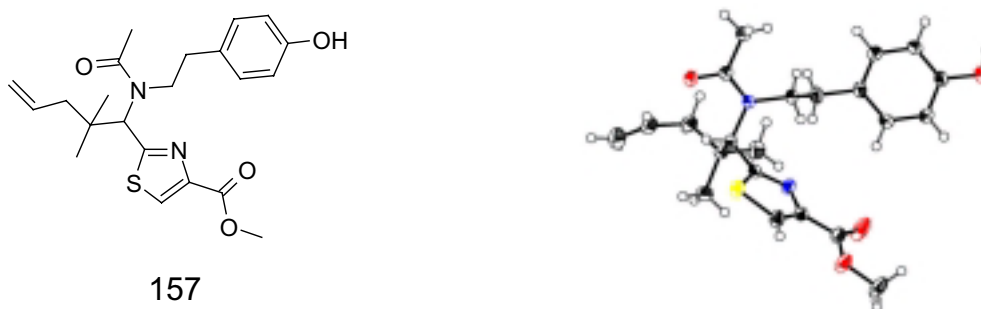


Abbildung 86: Syntheschema zu thiazolhaltigen Macrocyklen über Ugi-Thiazol-4CR, Umesterung und RCM

Die zweite terminale Doppelbindung wird nun durch Umesterung¹²³ des Methylesters gebildet. In diesem Fall wird 2,4-Dimethyl-2,6-heptadien-1-ol als Lösungsmittel verwendet und durch die Zugabe einer katalytischen Menge Titantetraisopropylat kann das offenkettige MCR-Produkt **158** mit zwei endständigen Doppelbindungen erhalten werden.

Die nachfolgende Ringschlussreaktion zu dem entsprechenden 15-gliedrigen Macrocyclus wurde mit allen drei kommerziell erhältlichen Metathese-Katalysatoren

untersucht. In keinem Fall konnte eine Umsetzung beobachtet werden, lediglich das offenkettige Produkt wurde wieder isoliert. In diesem Beispiel scheint die Ringspannung für einen 15-gliedrigen Ring zu hoch zu sein, bzw. die Orientierung der zwei terminalen Doppelbindungen ist ungünstig.



157

Abbildung 87: Röntgenstruktur des Ugi-Thiazols **157** mit endständiger Doppelbindung

In einem weiteren Beispiel des MCR-RCM-Konzeptes wird durch Umsetzung der Carbonsäure (**148**) mit Pyridin-2-carbaldehyd und dem Isocyanoessigsäurebut-3-enylester (**134**) in der P-3CR das offenkettige Passerini-Produkt (**159**) mit zwei endständigen Doppelbindungen mit einer Ausbeute von 55 % erhalten. Dieses wird mit dem Grubbs-Katalysator in der Ringschlussmetathese zu einem 21-gliedrigen Macrocyclus (**160**) cyclisiert (Abb. 88).

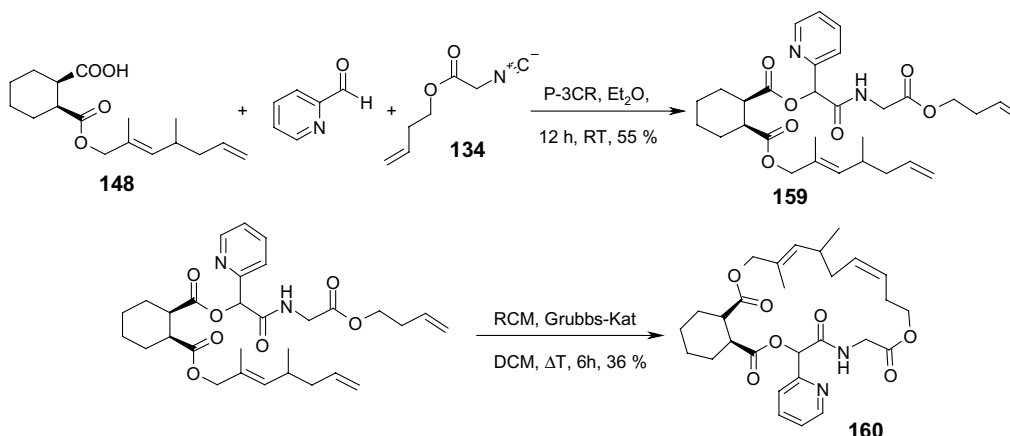


Abbildung 88: Synthese eines 21-gliedrigen Macrocyclus (**160**) durch P-3CR-RCM

4.4.2 Macrocyclensynthese durch HWE-Ringschluss von MCR-Produkten

Eine weitere Möglichkeit der Cyclisierung von MCR-Produkten stellt die Verwendung der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE) dar. Hierzu werden in dem MCR-Produkt eine freie Carbonyl-, sowie eine Phosphonatgruppe benötigt. Die

bifunktionellen Edukte für diese Kombination wurden durch die Verwendung von Hydroxyisocyaniden ermöglicht. Die nach *Gassman et al.*¹²⁰ aus den Epoxiden zugänglichen 2-Hydroxyisocyanide besitzen mit der freien Alkoholfunktion eine Möglichkeit zur Veresterung. Diese Funktionalität kann zum einen für eine Macrolactonisierung im letzten Schritt eingesetzt oder aber schon vor dem Einsatz der Isocyanidfunktion in der MCR modifiziert werden. Um zum Beispiel ein für die Horner-Wadsworth-Emmons-Variante der Wittig-Reaktion nötiges Phosphonat zu erhalten, kann die Hydroxyfunktion mit der kommerziell erhältlichen Diethylphosphonoessigsäure verestert werden. Die Reaktion erfolgt mit CDI zur Aktivierung der Säurefunktion mit moderaten Ausbeuten. Dieses bifunktionelle Isocyanid kann im folgenden in verschiedenen MCR-Reaktionen in Kombinationen eingesetzt werden. Als weitere Funktionalität für die HWE-Reaktion wird eine Carbonylgruppe benötigt, welche in den meisten MCR-Reaktionen zu Konkurrenzprodukten führt. Im folgenden Beispiel wurde die Verbindung **161** mit Isobutyraldehyd, Benzylamin und Ketosäure in der Ugi-Reaktion umgesetzt. Das Ugi-Produkt **162** konnte mit einer Ausbeute von 46% isoliert werden, das erwartete Konkurrenzprodukt, in dem die Ketogruppe in der Ugi-Reaktion reagiert, konnte nicht beobachtet werden. Dies beruht auf der unterschiedlichen Reaktivität von Aldehyd- und Ketogruppe der bifunktionellen Carbonsäure. Die nachfolgende HWE-Ringschlussreaktion zu dem 16-gliedrigen Macrocyclus **163** erfolgte sehr langsam und konnte nur in niedriger Ausbeute isoliert werden.

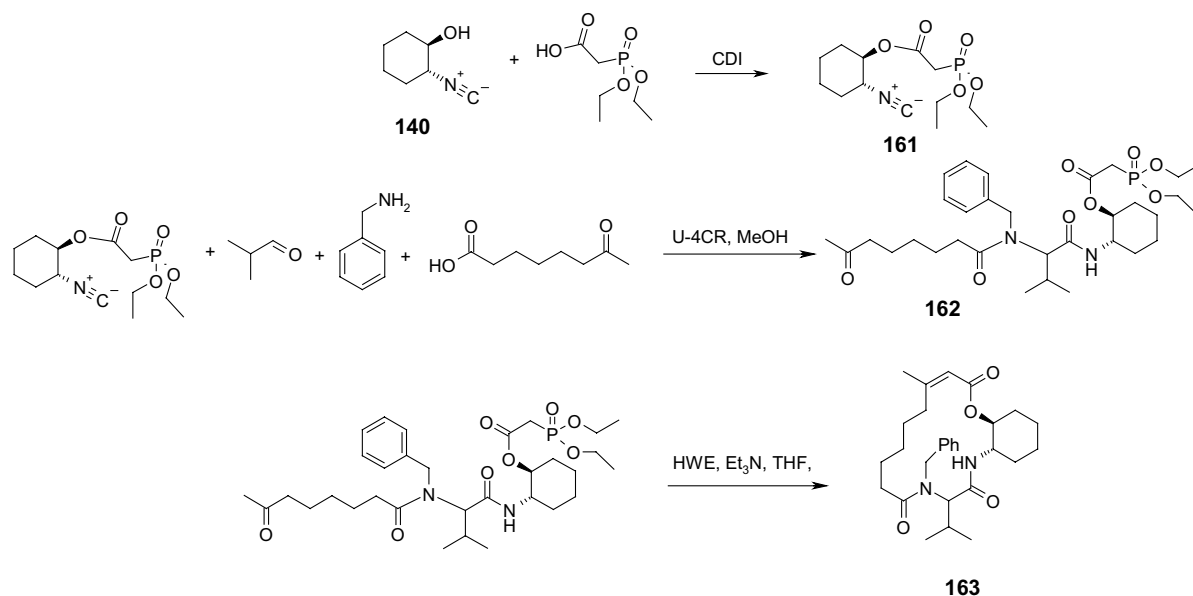


Abbildung 89: Macrocyclensynthese durch Kombination der Ugi-Reaktion mit der HWE-Ringschlussreaktion

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Verwendung von bifunktionellen Edukten in der Multikomponentenchemie zur Darstellung von macrocyclischen Strukturen einen neuartigen und effektiven Zugang zu komplexen Strukturen darstellt. Die Anwendung der Reaktionssequenz MCR-RSR bietet nun die Möglichkeit in wenigen Stufen naturstoffähnliche Verbindungen zugänglich zu machen und auf ihre besonderen Eigenschaften zu testen. Durch die adäquate Wahl des Grundgerüsts, der Ringgröße und Ausrichtung der verschiedenen Substituenten können die resultierenden cyclischen und peptidartigen Verbindungen Proteinoberflächen nachahmen. Diese Methode kann ein hilfreiches Werkzeug zum Design von dreidimensionalen Moleküloberflächen darstellen.

5. Studien zur Totalsynthese von Tubulysin

5.1 Biologische Eigenschaften und Struktur der Tubulysine

Der dritte Teil dieser Arbeit befasst sich mit Studien zur Totalsynthese des zentralen Heterocyclus im Mittelteil der Tubulysine. Tubulysine sind Naturstoffe, die von den Myxobakterien der Spezies *Archangium gephyra* produziert werden. Aufgrund der hohen cytotoxischen Aktivität wurden die Tubulysine erstmals 1998 von Höfle *et al.*¹²⁴ entdeckt und isoliert. Tubulysine sind hochpotent bei der Bekämpfung von Krebszellen, ihr Wirkungsbereich liegt bei einem IC₅₀-Wert zwischen 10-0,02 ng/ml in L929 Zellen. Damit ist, wie in Abbildung 90 dargestellt, ihre Wirksamkeit um einige Größenordnungen höher, als die der bekannten und zum Teil auf dem Markt befindlichen Naturstoffe mit Wirkung auf die Mikrotubuli.

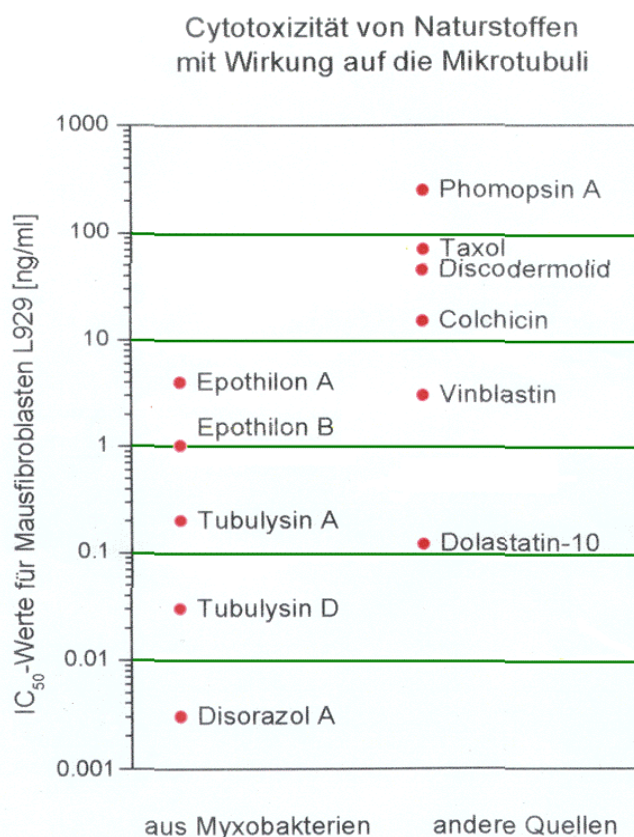


Abbildung 90: Vergleich der IC₅₀-Werte in L929 Mausfibroblasten der Tubulysin-Derivate A und D mit verschiedenen anderen mit Tubulin interagierenden Verbindungen

Bei der Suche nach dem Wirkungsmechanismus dieser hochaktiven Verbindungsklasse zeigten immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen, dass die Mikrotubuli bei mit Tubulysin behandelten Zellen innerhalb weniger Stunden verschwinden. Verbindungen aus der Gruppe der Tubulysine blockieren die Bildung der Spindel-Mikrotubuli, sie bewirken deren Depolymerisierung. Untersuchungen der Arbeitsgruppe *Höfle et al.* ergaben, dass Tubulysin sowohl an die Tubulindimeren bindet und so die weitere Tubulinanlagerung blockiert, als auch polymeres bzw. oligomeres Tubulin bindet und so die Mikrotubulstruktur zerstört.¹²⁵

Im Vergleich zu den bekannten Antikrebs-Wirkstoffen Taxol und Epothilon, welche den Aufbau der Tubulinstruktur (Polymerisation) fördern, besitzen die Tubulysine eine mikrotubuli-abbauende (depolymerisierende) Wirkung und verhindern die vermehrte Ausbildung von Centrosomen. Aufgrund dieser Fähigkeit sind die Tubulysine von besonderem Interesse als potentielle Cytostatika und zum Einsatz bei Taxol-resistenten Tumorzellen prädestiniert.

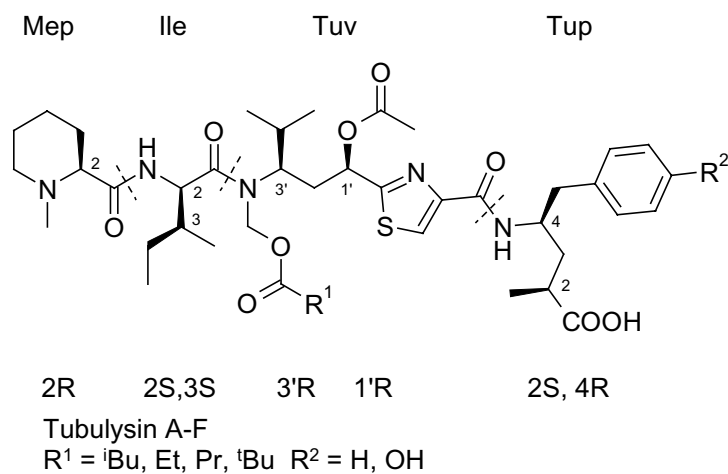


Abbildung 91: Grundstruktur mit der absoluten Konfiguration der Tubulysine, gekennzeichnet sind die jeweiligen Amidbindungen, welche die Retrosynthese in die vier Aminosäuren der Tubulysine darstellen

Die Struktur und Wirkung der Tubulysine wurde erstmals von *Sasse et al.*¹²⁶ auf der Dechema Naturstofftagung 1998 in Irrsee vorgestellt. Hier wurde die absolute Konfiguration aufgeklärt und eine Studie zu der Totalsynthese von Tubulysin D veröffentlicht. Bei den Tubulysinen handelt es sich um Depsipeptide mit teilweise ungewöhnlichen Aminosäuren (Abb. 91). Der peptidische Grundkörper besteht aus vier Aminosäuren: *N*-Methyl-pipecolinsure (Mep), Isoleucin (Ile, allo-Ile), 2-(3-Amino-

1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäure (Tubuvalin, Tuv) sowie 4-Amino-5-phenyl-2-methyl-2-pentansäure (Tubuphenylalanin, Tup).

Im folgenden wird der Aufbau der einzelnen Bausteine wie in der Patentschrift von Höfle *et al.*¹²⁷ beschrieben, kurz aufgezeigt. Die enantiomerenreine *N*-Methyl-pipecolinsäure (Mep) ist, wie in Abbildung 92 gezeigt, in einer Stufe durch reduktive Aminierung der käuflichen *L*-Pipecolinsäure zugänglich.

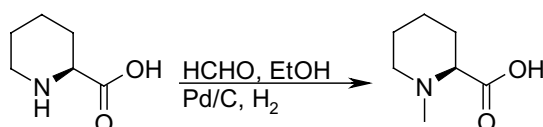


Abbildung 92: Darstellung der *N*-Methyl-pipecolinsäure (Mep)

Isoleucin und allo-Isoleucin sind in der benötigten Stereochemie kommerziell erhältlich. Der Zentralbaustein, die ungewöhnliche Aminosäure Tuv, wird über eine sechsstufige Strategie hergestellt (s. Abb. 93). Ausgehend von *N*-Cbz-*L*-Valin wird zunächst der korrespondierende Aminoalkohol dargestellt. Dieser wird nach der Swern-Oxidation mit dem Thiazol-Wittig-Ylid zum Enolether umgesetzt. Nach saurer Hydrolyse erhält man das Keton, welches durch Reduktion mit Natriumborhydrid in die diastereomeren geschützten Tuv-Analoga überführt werden kann.

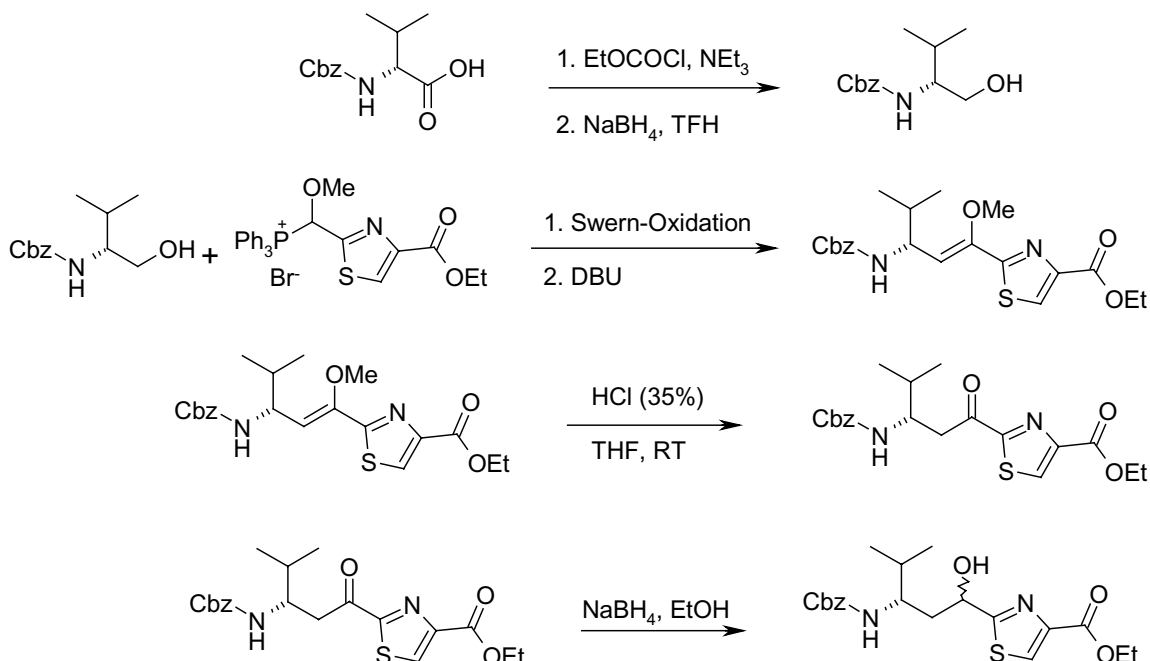


Abbildung 93: Darstellung des geschützten, diastereomeren Tuv-Bausteins

Die Aminosäure der rechten Seite, das Tubuphenylalanin (Tup), ist in sechs Stufen zugänglich (Abb. 94). Durch Reduktion von *N*-Boc-L-Phenylalanin zum Alkohol und anschließender Reoxidation mittels Swern-Oxidation wird der für die Wittig-Reaktion notwendige Aminoaldehyd hergestellt. Dieser wird mit dem Phosphorylid umgesetzt, womit die Aminosäure um eine C3-Einheit verlängert wird. Bei dieser Reaktion entsteht sowohl das offenkettige *E*-Additionsprodukt als auch das Lactam, aus welchem durch Verseifung und Umsetzung mit Diazomethan die diastereomerenreine rechte Seite dargestellt werden kann.

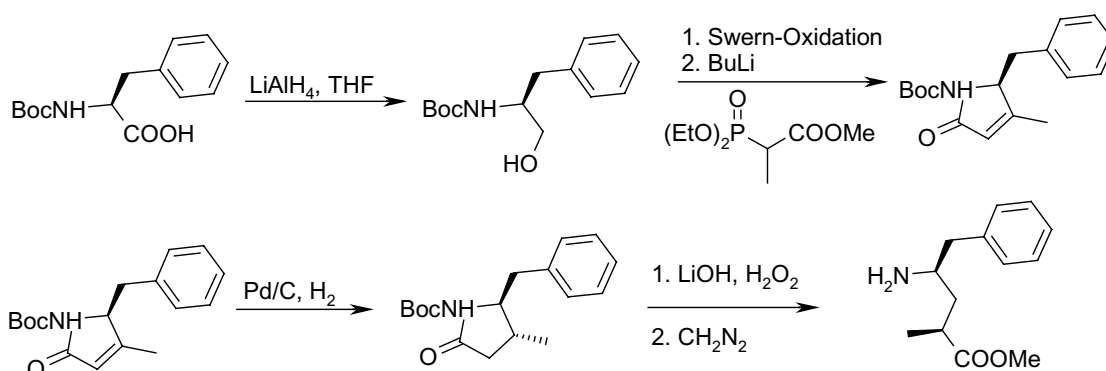


Abbildung 94: Darstellung der rechten Seite, das Tubuphenylalanin (Tup)

Die Verknüpfung der einzelnen Bausteine sowie die Einführung des N,O-Acetals wird ebenfalls in dem Patent beschrieben, stellt sich jedoch laut persönlicher Mitteilung von Prof. Höfle als eine außerordentlich anspruchsvolle Herausforderung dar und wurde bis heute nicht vollendet.

5.2 Synthesestrategie zur Darstellung von Tubulyisinanaloga

Mit dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Ansatz ist der Zentralbaustein mittels einer neuen Multikomponentenreaktion in einem Schritt zugänglich. Die Tubulyisin-Grundstruktur wird wie in Abbildung 95 gezeigt, retrosynthetisch in drei Teile zerlegt. In das Dipeptid aus *N*-Methylpipercolinsäure und Isoleucin, den mit der neuen Passerini-Thiazolvariante zugänglichen Thiazol-Zentralbaustein und in das Amin der rechten Seite, welches nach der oben erläuterten Methode von Höfle *et al.* zugänglich ist. Im folgenden soll der Schwerpunkt auf die Synthese des thiazolhaltigen Mittelteils von Tubulyisin gelegt werden. Die Synthesestrategie fokussiert sich auf die NH- und NMe-Derivate als Substituenten in R¹-Position.

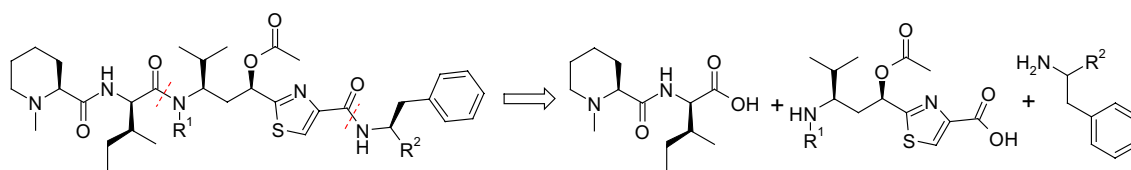


Abbildung 95: Retrosynthetische Zerlegung des Tubulyisingrundgerüsts

5.2.1 Synthese des Mittelteils von Tubulyisin

Die nach *Dömling et al.*²⁷ beschriebene Multikomponentenreaktion zur Gewinnung von Ugi-Thiazolen aus Aminen, Aldehyden, Thioessigsäuren und den von *Schöllkopf et al.*¹¹⁸ erstmals beschriebenen β -Dimethylamino- α -isocyanoacrylaten sollte sich auch auf den Passerini-Typ übertragen lassen. Hierzu wurden in unserer Arbeitsgruppe eine Reihe von Experimenten durchgeführt. So wurden verschiedene Variationen von Lösungsmitteln, Temperaturen und katalytischen Zugaben von Lewis-Säuren angesetzt. Im Jahre 2001 gelang die Synthese der P-3CR Thiazole mit Unterstützung von Bortrifluoridetherat als Lewis-Säure.

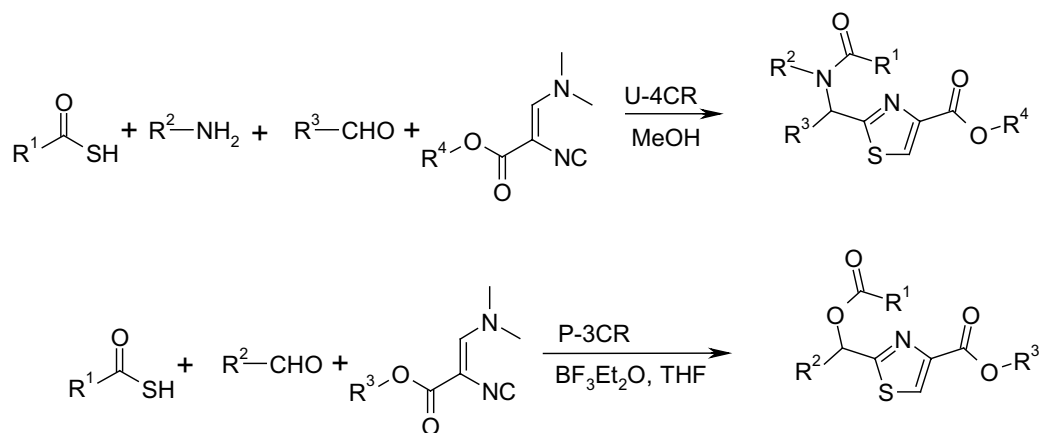


Abbildung 96: Vergleich der beiden Thiazol-Variationen der Ugi- und Passerini-Reaktion mit Thiosäuren und β -Dimethylamino- α -isocyanoacrylaten als spezielle Edukte

Nach der P-3CR-Thiazol Variante ist nun der zentrale Baustein des Tubulyisingrundgerüsts in einem Schritt zugänglich (s. Abb. 97). Hierzu wird β -Dimethylamino- α -isocyanoacrylat, ausgehend von Isocyanoessigsäure-methylester, als Isocyanid-Komponente eingesetzt. Als Aldehydkomponente wird der von L-Valin abgeleitete *N*-Boc- β -Aminoaldehyd, sowie die kommerziell erhältliche Thioessigsäure in der MCR eingesetzt.

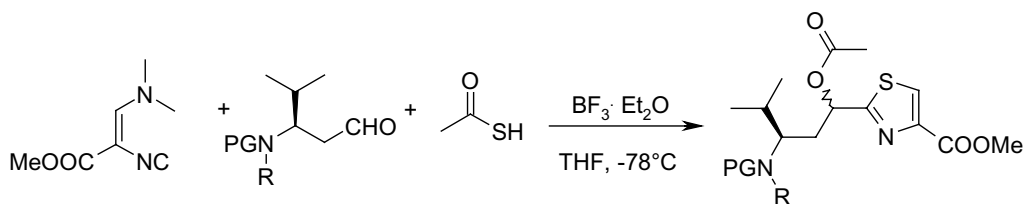


Abbildung 97: Die Passerini-Thiazol-Variante zur Darstellung des zentralen Tubulyisinbausteins

Der für diese Reaktion notwendige β -Aminoaldehyd muss synthetisch hergestellt werden. Der enantiomerenreine β -Aminoaldehyd kann aus dem korrespondierenden L-Valin durch C1-Verlängerung mit Diazomethan nach der Arnt-Eistert-Methode¹²⁸ gewonnen werden. Die auf diesem Weg zugängliche β -Aminosäure kann anschließend durch komplette Reduktion zum entsprechenden Alkohol und nachfolgender Swern-Oxidation zum Aldehyd umgesetzt werden.

Eine weitere Strategie zur Darstellung von *N*-Boc- β -Valin-aminoaldehyden besteht in der von *Martinez et al.*¹²⁹ beschriebenen Umsetzung von *N*-Boc-Aminosäuren mit Morpholin und der nachfolgenden Umsetzung zu α -Aminoaldehyden. Die Übertragung dieses Konzepts auf die benötigten *N*-Boc- β -Aminoaldehyde (Abb. 98) wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht. Es wurden von verschiedenen Boc-geschützten β -Aminosäuren die Morpholin-Derivate hergestellt, die Umsetzung zu den Aldehyden verlief jedoch nur in äußerst geringen Ausbeuten und wurde somit nicht weiter verfolgt.

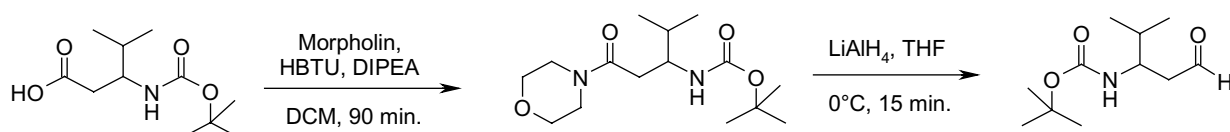


Abbildung 98: Darstellung von *N*-Boc- β -Aminoaldehyden nach *Martinez et al.*¹²⁹

Für erste Reaktionsversuche sollte der racemische β -Aminoaldehyd genügen. Eine alternative Darstellungsmethode bietet die α -Aminoalkylierung, welche in einer Dreikomponentenreaktion von Aldehyden, Ammoniumacetat und Malonsäure, die β -Aminosäure (β -Valin) als Racemat mit einer Ausbeute von 74% zugänglich macht. In dieser Reaktion können ebenfalls die entsprechenden *N*-alkylierten- β -Aminosäuren dargestellt werden, hierzu werden die entsprechenden primären Amine eingesetzt. Durch Verwendung von Methylamin, eröffnet sich ein guter synthetischer Zugang zu

N-Methyl-Derivaten. Um zu dem korrespondierenden, geschützten Aldehyd zu gelangen wird die β -Aminosäure zunächst zum Alkohol mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und die Aminofunktion mit Boc-anhydrid als *tert*-Butyloxycarbonylamid geschützt. Durch anschließende Swern-Oxidation erhält man den von Valin abgeleiteten β -Aminoaldehyd in einer Gesamtausbeute von 30 %. Die nach dieser Prozedur dargestellten NH- und NMe-Derivate sind in folgender Tabelle 31 aufgezeigt.

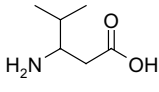
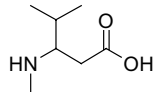
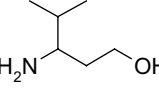
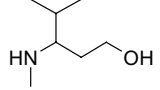
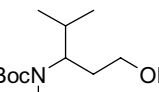
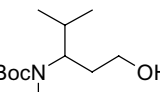
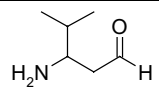
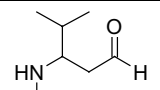
$ \text{R}^1\text{-CHO} + \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}^- \text{NH}_4^+ \\ \text{bzw.} \\ \text{R}^2\text{-NH}_2 \end{matrix} + \text{HOOC-CH}_2\text{-COOH} \xrightarrow[\Delta T, 12 \text{ h}]{\text{EtOH}} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{R}^2 \end{matrix} \text{-CH}_2\text{-COOH} \xrightarrow[\text{3. Swern-Oxidation}]{\begin{matrix} \text{1. LiAlH}_4, \text{ THF} \\ \text{2. Boc}_2\text{O, Dioxan/H}_2\text{O} \end{matrix}} \begin{matrix} \text{R}^1 \\ \\ \text{BocNH} \\ \\ \text{R}^2 \end{matrix} \text{-CH}_2\text{-CHO} $					
No.	β -Aminosäure	Ausbeute [%]	No.	<i>N</i> -Me- β -Aminosäure	Ausbeute [%]
164		74	165		68
	β-Aminoalkohol			<i>N</i>-Me-β-Aminoalkohol	
166		66	167		70
	<i>N</i>-Boc-β-Aminoalkohol			<i>N</i>-Me-Boc-β-Aminoalkohol	
168		90	169		91
	<i>N</i>-Boc-β-Aminoaldehyd			<i>N</i>-Me-Boc-β-Aminoaldehyd	
170		68	171		73

Tabelle 31: Darstellung von *N*-Boc- β -Valin-aminoaldehyden durch α -Aminoalkylierung, Reduktion, Schützung der Aminofunktion und anschließender Oxidation zum Aldehyd

5.2.2 Evaluierung der Passerini-Thiazol-Variante

Zur Evaluierung der Passerini-Thiazol-Variante wurden verschiedene Derivate hergestellt (s. Tab. 32). Hierbei wurde neben der kommerziell erhältlichen Thioessigsäure und Thiobenzoessäure noch die *N*-Boc-Aminobutterthiosäure eingesetzt. Als Aldehyd-Komponente wurde Isobutyraldehyd und längerkettige aliphatische Aldehyde wie Valeraldehyd und 3-(Mercapto)-propionaldehyd als auch aromatische, wie zum Beispiel *m*-Methoxybenzaldehyd, verwendet. Die Reaktion

wurde jeweils äquimolar mit Bortrifluoridetherat in trockenem THF bei Raumtemperatur durchgeführt.

$R^1-CHO + R^2-C(=O)SH + \text{MeOOC}-\text{C}(\text{NMe})=\text{NC} \longrightarrow \text{Passerini-Thiazol}$					
No.	Passerini-Thiazol	Ausbeute [%]	No.	Passerini-Thiazol	Ausbeute [%]
172		5	173		3
174		4	175		6
176		9	177		7
178		19	179		15

Tabelle 32: Dargestellte Passerini-Thiazole

Der Reaktionsverlauf wurde sowohl mit Dünnschichtchromatographie verfolgt als auch durch HPLC-MS. Hier zeigte sich in den meisten Fällen eine gute Produktbildung. Die Aufarbeitung erfolgte durch Hydrolyse mit Wasser und Extraktion mit Methylchlorid. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt und es zeigt sich, dass die isolierten Ausbeuten dieser Reaktion sehr gering sind (zwischen 3% und 20%). Im folgenden wird nun auf die Optimierung dieser Reaktion speziell eingegangen.

5.2.3 Optimierung der Passerini-Thiazol-Reaktion

Zur Optimierung dieser neuen MCR-Passerini-Variante wurden verschiedene Versuche durchgeführt. So wurde die Reaktion zum einen unter Rückfluss erhitzt, als auch in der Mikrowelle durchgeführt, dies zeigte jedoch keine Verbesserung. Die Durchführung bei niedrigeren Temperaturen führt zu gleichbleibender Zusammensetzung der Produktgemische und somit zu reproduzierbaren, isolierten Ausbeuten, jedoch konnte hiermit keine Ausbeutesteigerung erzielt werden. Längere Reaktionszeiten (> 2 d) zeigten eine vermehrte Bildung von Nebenprodukten.

Die besten Ergebnisse konnten erzielt werden, wenn die Eduktzugabe bei -78°C unter Stickstoffatmosphäre und trockenen Bedingungen erfolgt. Eine Variation der Reihenfolge der Zugabe von Lewis-Säure zu Aldehyd- oder Isocyanid-Komponente zeigte keinen Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Der Anteil der Lewis-Säure Bortrifluoridetherat kann, bei gleicher Ausbeute, auf 1/10 reduziert werden.

Das Passerini-Thiazol-Produkt wird im Vergleich zu der Ugi-Variante nur bei Zusatz einer Lewis-Säure gebildet. Als weitere Maßnahme wurden nun verschiedene Lewis-Säuren mit Valeraldehyd, Thioessigsäuren und Schöllkopf-Isocyanid zur Reaktion gebracht und mittels HPLC-MS vermessen. Hierzu werden unter Stickstoffatmosphäre jeweils in einem kleinen 2 ml Gläschen mit Septum (HPLC-Probengläschen) 100 μl THF trocken vorgelegt und mit 100 μmol Lewis-Säure versetzt. Anschließend werden 100 μl einer 1M Aldehyd-Stocklösung zugegeben und einige Minuten gerührt. Bei der Zugabe von einem Äquivalent 3-Dimethylamin-2-isocyanoacrylat als 1 M Lösung in THF, färben sich die Reaktionslösungen erst orange und dann tiefrot. Diese Verfärbung deutet auf die Bildung eines Charge-Transfer-Komplexes zwischen Isocyanid und dem Addukt von Lewis-Säure mit Aldehyd hin. Nach Zugabe der Thioessigsäure lässt man 12 h bzw. 48 h bei Raumtemperatur rühren. Alle Reaktionsansätze werden nach 12 h und 48 h HPLC-MS vermessen.

Aufgrund der geringen UV-Aktivität der Thiazole wird die Produktbildung mittels Massenspektrum verfolgt und zur Auswertung die Intensität des Ionenstromes herangezogen. Es zeigte sich bei den meisten Lewis-Säuren eine gute Produktbildung des Thiazols **177** (m/z : 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$), jedoch wird als Hauptprodukt meist das freie Hydroxythiazol (m/z : 230 $[\text{M}-\text{Ac}+\text{H}]^+$) beobachtet. Bei der Verwendung von Magnesiumbromid und -etherat hat sich ein anderes Hauptprodukt mit m/z : 266 gebildet, welches noch nicht aufgeklärt werden konnte. Andere Magnesium enthaltende Lewis-Säuren führten zu einem nicht definierbaren Reaktionsgemisch. Diese Versuchsreihe ergibt, dass Bortrifluoridetherat bei diesem Experiment die beste Variante darstellt. In nachfolgender Tabelle 33 sind die Optimierungsansätze zur Darstellung der Verbindung **177** aufgezeigt.

Ansatz	Lewis-Säure	m/z: 226 Signalintensität	m/z: 229 Signalintensität	m/z: 271 Signalintensität
A	Magnesiumbromidetherat MgBr ₂ -OEt ₂	+	-	-
B	Zinkdichlorid ZnCl ₂	-	-	+
C	Ytterbiumtriflat Yb(OTf) ₃	-	+	+
D	Zinktriflat Zn(OTf) ₂	-	+	+
E	Magnesiumtriflat Mg(OTf) ₂	-	-	~
F	Magnesiumbromid MgBr ₂	+	-	-
G	Magnesiumiodid MgI ₂	~	-	-
H	Zirkoniumtetrachlorid ZrCl ₄	-	++	+
I	Scandiumtriflat Sc(OTf) ₃	-	++	+
J	Magnesiumperchlorat Mg(ClO ₄) ₂	-	~	~
K	Hafniumtriflat Hf(OTf) ₄	-	++	+
L	Bortrifluoridetherat BF ₃ -OEt ₂	-	++	++
M	Titantetrachlorid TiCl ₄	-	+	-
N	Aluminiumtrichlorid AlCl ₃	-	+	+

Tabelle 33: Einsatz verschiedener Lewis-Säuren in der Passerini-Thiazol-Reaktion (Signalintensität im Massenspektrum: ++ sehr gute Produktbildung; + gute Produktbildung; ~ Produktpeak beobachtet; - kein Peak zu beobachten)

Diese Versuchsreihe wurde ebenfalls mit dem für die Tubulysinsynthese benötigten *N*-Methyl- β -Aminoaldehyd **171** durchlaufen. Es wurden nur die Lewis-Säuren eingesetzt, die im ersten Experiment zu dem erwünschten Thiazol führten. Zur Auswertung (s. Tab. 34) wurde auch in diesem Fall jeweils die Intensität des Ionenstromes herangezogen. Hierzu wurden die erwarteten Massen des acetylierten Produkts **179** (m/z: 437 [M+Na]⁺), sowie des freien Hydroxyderivates **180** (m/z: 395 [M-Ac+Na]⁺) aus dem Massenspektrum extrahiert und die Intensitäten verglichen. Die Auswertung der verschiedenen Testansätze zeigt, dass sich bei Verwendung der

Lewis-Säuren Zinkchlorid, Ytterbium-, Zink- und Scandiumtriflat sowie Bortrifluoridetherat, das erwartete acetylierte Thiazol als Hauptprodukt, sowie das freie Hydroxyderivat bilden. Bei Scandiumtriflat und Bortrifluoridetherat ist das entschützte, acetylierte Amin als Nebenprodukt zu beobachten. Die Verwendung von Zirkonium-, Titan- und Aluminiumchlorid führt zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und man kann die Bildung des freienamins als acetyliertes (m/z : 315 $[M-Boc+H]^+$), sowie des freien Hydroxythiazolderivats als acetyliertes (m/z : 273 $[M-Ac-Boc+H]^+$) Molekül beobachten. Der Einsatz von Hafniumtriflat führt zu keiner Produktbildung.

Ansatz	Lewis-Säure	m/z : 437 $[M+Na]^+$ t_R : 4,072min (Signalintensität [mau])	m/z : 395 $[M+Na]^+$ t_R : 3,795min und 3,955min (Signalintensität [mau])
A	Zinkdichlorid $ZnCl_2$	++ (600000)	++ (1200000)
B	Ytterbiumtriflat $Yb(OTf)_3$	+ (600000)	+ (250000)
C	Zinktriflat $Zn(OTf)_2$	+ (200000)	++ (1400000)
D	Zirkoniumtetrachlorid $ZrCl_4$	~ (6000)	~ (8000)
E	Scandiumtriflat $Sc(OTf)_3$	++ (350000)	+ (100000)
F	Hafniumtriflat $Hf(OTf)_4$	~ (8000)	~ (6000)
G	Bortrifluoridetherat $BF_3 \cdot OEt_2$	++ (600000)	+ (60000)
H	Titantetrachlorid $TiCl_4$	~ (15000)	~ (6000)
I	Aluminiumtrichlorid $AlCl_3$	~ (12000)	~ (10000)

Tabelle 34: Einsatz verschiedener Lewis-Säuren in der Passerini-Thiazol-Reaktion (Signalintensität im Massenspektrum: ++ sehr gute Produktbildung; + gute Produktbildung; ~ Produktpeak beobachtet; zur besseren Vergleichbarkeit ist in Klammern die Signalintensität in [mau]: *milli absorbtion unit* als Zahlenwert angegeben)

5.2.4 Mechanistische Betrachtung der Passerini-Thiazol-Reaktion

Der Reaktionsmechanismus der Passerini-Thiazol-Variante lässt sich wie folgt postulieren: Aldehyd, Thiosäure und Isocyanid reagieren zunächst unter Wasserabspaltung zu dem entsprechenden Thioamid. Dieses liegt im Gleichgewicht mit seiner tautomeren Thioenol-Form vor, welches mit der Doppelbindung der Dimethylaminoacrylatfunktion cyclisiert. Durch Eliminierung von Dimethylamin findet die Aromatisierung zum Thiazol statt (Abb. 99).

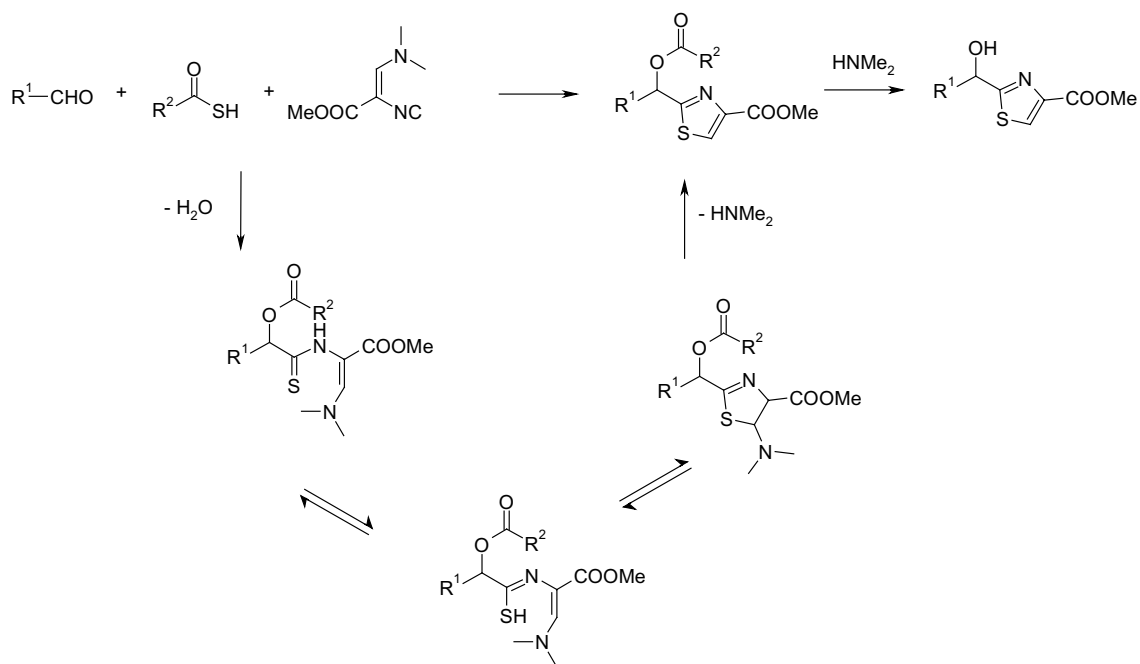


Abbildung 99: Postulierter Reaktionsmechanismus der Passerini-Thiazol-Variante

Die Bildung des Hydroxyproduktes kann durch die Anwesenheit von Dimethylamin erklärt werden. Dimethylamin wird in äquimolaren Mengen freigesetzt und ist für die basische Verseifung des Essigsäureesters verantwortlich. Bei den meisten eingesetzten Aldehyden ist die Bildung beider Thiazol-Derivate zu beobachten, bei einigen Kombinationen ist ausschließlich das acetylierte Thiazol vorzufinden.

5.2.5 Synthese des zentralen Thiazolbausteins

Der *N*-Boc- β -Valin-aminoaldehyd (**170**) wird nun als Aldehyd-Komponente in der Passerini-Thiazol-Reaktion eingesetzt. Die Reaktion wird unter Schutzgasatmosphäre und wasserfreien Bedingungen in THF bei -78°C durchgeführt. Für erste Reaktionsversuche wurde jeweils eine äquimolare Menge Bortrifluoridetherat als Lewis-Säure zugesetzt, bei späteren Versuchen zeigten auch 0,1 Äquivalente $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ eine Bildung des erwarteten Thiazols. Bei genauer Untersuchung der Reaktionsprodukte wurde neben den OAc-Thiazol (**181**) auch ein gewisser Anteil an freiem Hydroxythiazol (**182**) festgestellt. Die Ausbeuten des Acetylderivates (**181**) liegen bei 11%, das freie OH-Thiazol (**182**) entsteht zu 9%.

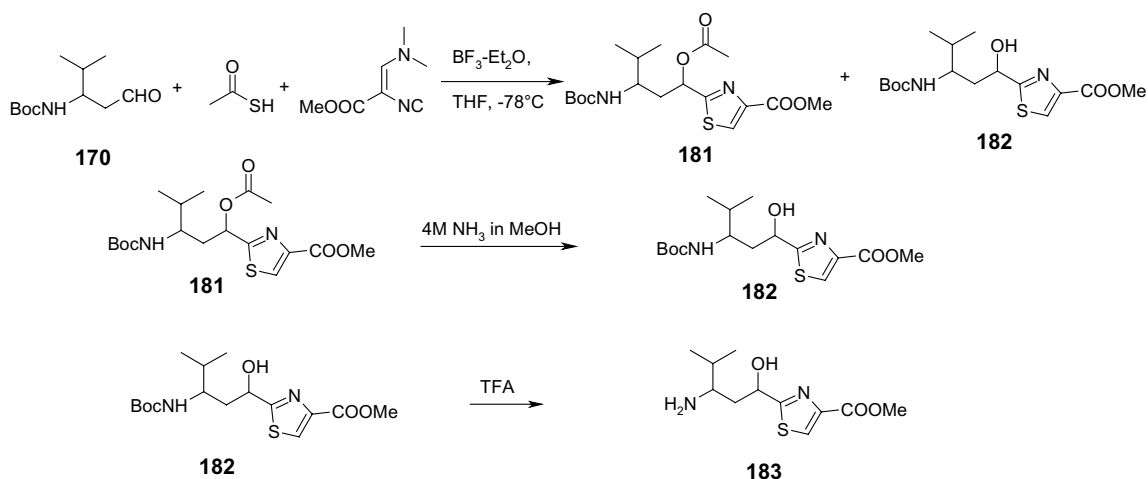


Abbildung 100: Synthese der Thiazol-Einheit von Tubulylin

Beide Produkte können durch Säulenchromatographie isoliert werden. Der Ansatz wurde zunächst im 3 mmol Maßstab durchgeführt und konnte ohne Veränderung der Reaktionsbedingungen und Ausbeuteverringerung auf einen 30 mmol Maßstab übertragen werden.

Durch Umsetzung des 2-(1-Acetoxy-3-amino-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylesters (**181**) mit 4M Ammoniaklösung in Methanol kann der gesamte Ansatz in das freie Hydroxyderivat (**182**) umgesetzt und wieder vereinigt werden. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure erhält man den Mittelteil mit der freien Aminofunktion (**183**). Dieser kann nun in der Totalsynthese von Tubulylin eingesetzt, und mit dem Dipeptid der linken Seite

gekuppelt werden. Im nächsten Schritt erfolgt die Entschützung des Methylesters und die Kupplung mit dem Aminosäurebaustein der rechten Seite.

Dieser zentrale Baustein des Tubulyisin ist auf diesem Wege in einer dreistufigen Synthesesequenz zugänglich. Die geringe Ausbeute von 20 % in der MCR im ersten Schritt bietet noch Raum für weitere Optimierung. Die Reaktion verläuft unter den hier verwendeten Bedingungen konstant in seiner Produktzusammensetzung und ist auf einen größeren Maßstab übertragbar. Es gelang die Synthese im 30 mmol Maßstab durchzuführen und die anschließende chromatographische Reinigung des Ansatzes, so dass Gramm-Mengen des Hydroxy-Thiazols (**182**) zur weiteren Umsetzung zur Verfügung stehen.

5.2.6 Möglichkeiten zur stereoselektiven Synthese

Bei Einsatz des racemischen β -Aminoaldehyds in der Passerini-Thiazol-Reaktion, erhält man durch die Generierung eines neuen asymmetrischen C-Atoms, eine Mischung aus vier Diastereomeren. Um die Möglichkeit einer stereoselektiven Synthese abzuklären, stand der dem Naturstoff entsprechende, aus L-Valin zugängliche Aldehyd zur Verfügung. Dieser wurde in der oben erläuterten Synthesesequenz eingesetzt und somit eine Mischung aus zwei Diastereomeren gewonnen. Dieses Isomerengemisch konnte durch präparative Säulenchromatographie getrennt werden (s. Abb. 101). Es ergab sich ein relatives Diastereomerenverhältnis der Verbindung **181** von 35 %, bestimmt aus dem Massenverhältnis der beiden Isomere A und B.

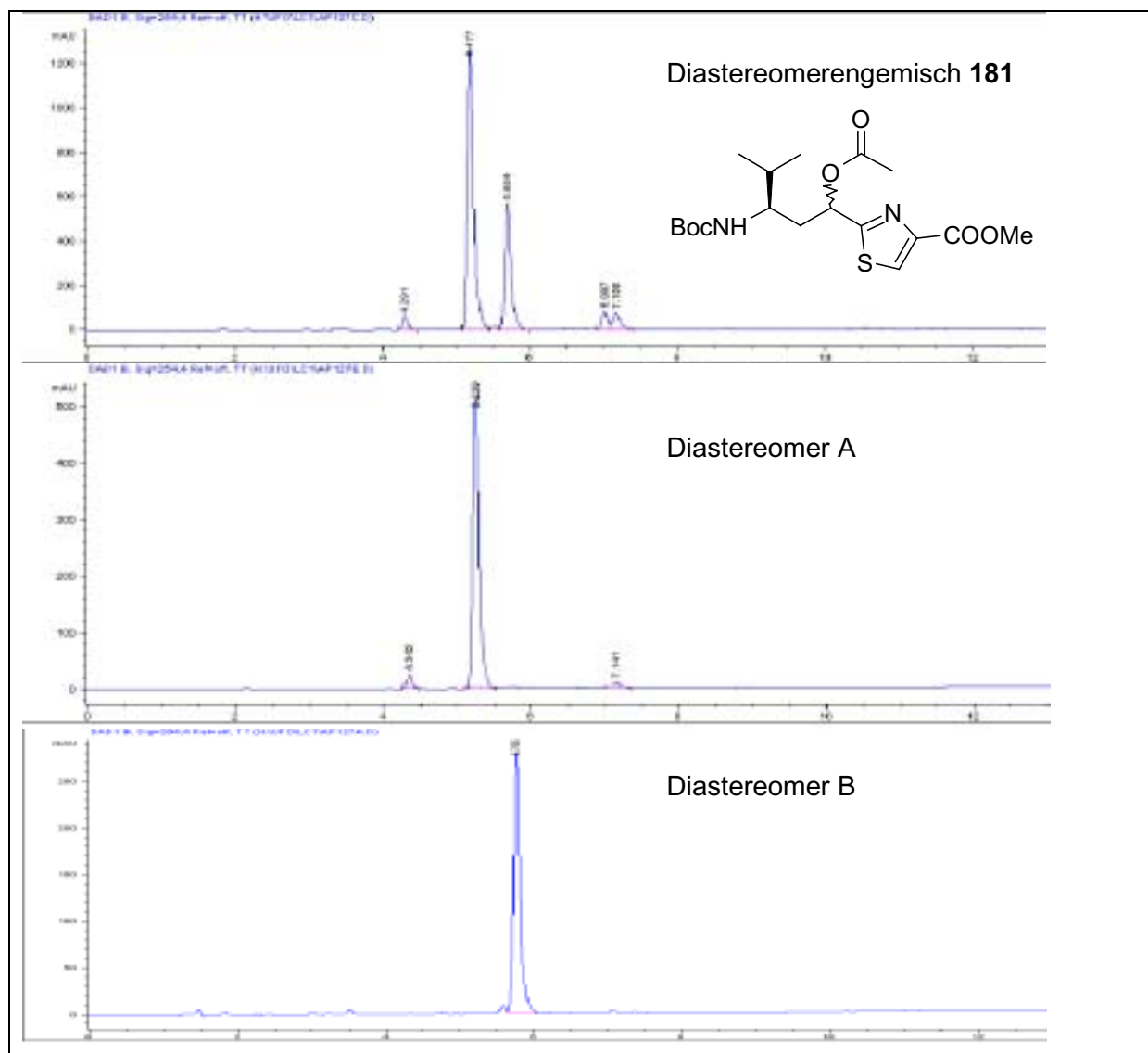


Abbildung 101: HPLC-Spektren der Verbindung **181** bei 254 nm, oben Rohgemisch mit einem Diastereomerenverhältnis $d_e = 35\%$, mitte: isoliertes Diastereomer A, unten: isoliertes Diastereomer B

Um nun die relative Stereochemie zu bestimmen, sind zwei Möglichkeiten denkbar. Zum einen kann die Bestimmung durch Röntgenstrukturanalyse von entsprechenden Kristallen erfolgen oder aber durch NMR-spektroskopische Messung eines cyclischen Derivates. Die erste Strategie wird durch die Einbringung eines größeren Substituenten an der Carbonsäureesterfunktion des Thiazols verfolgt. Hier wurde zum einen der 2-(3-*tert.*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (**182**) mit verschiedenen, sterisch anspruchsvollen Aminen umgesetzt, um in situ die Amidbindung zu bilden (Abb. 102). Auf diese Weise konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Daher wurde nun der alternative Weg der

erstmaligen Entschützung des Methylesters mit Lithiumhydroxid und der darauf folgenden Kupplung mit dem entsprechenden Amin verfolgt

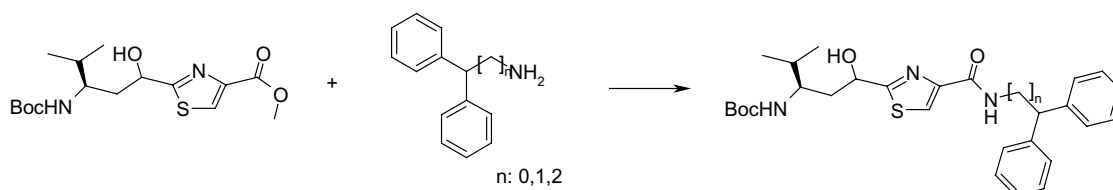


Abbildung 102: Umsetzung des Thiazolbausteins mit verschiedenen sterisch anspruchsvollen Aminen zur Kristallisation

Die zweite Strategie verfolgt die Bildung eines sechsgliedrigen Ringes zwischen Hydroxy- und Aminfunktion des 2-(3-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (**183**) mit Formaldehyd. Die NMR-spektroskopischen Daten dieses *N,O*-Hemiacetals können mit von König *et al.*¹³⁰ beschriebenen Werten verglichen und somit die jeweilige relative Stereochemie aufgeklärt werden. Die *N,O*-Hemiacetalbildung wird in der Literatur mit wässriger Formaldehydlösung unter basischen Bedingungen und nachfolgender Reaktion mit Boc-anhydrid in Dioxan durchgeführt. Bei ersten Reaktionsversuchen zeigte sich unter diesen Konditionen eine vollständige Überführung der Hydroxyfunktion in das Keton.

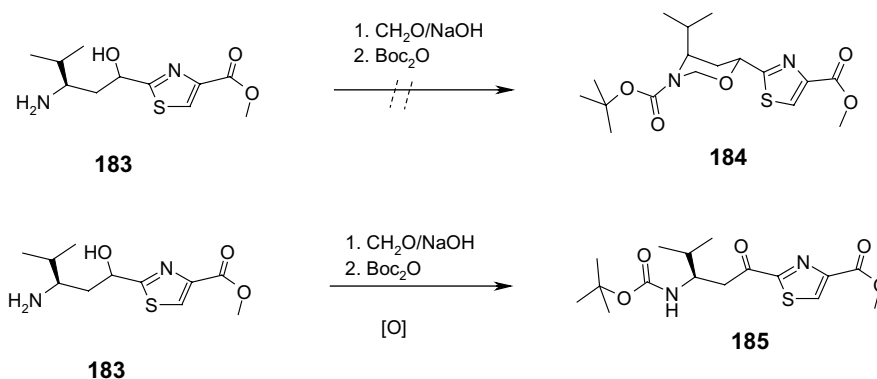


Abbildung 103: Bei Umsetzung des Thiazols **183** erfolgt eine Oxidation der Hydroxygruppe zu **185** statt der erwarteten Hemiacetalbildung **184**

Zur Aufklärung der Stereochemie sowie dem Aufbau des *N,O*-Acetalsystems sind noch vertiefende Untersuchungen angebracht. So sollten weitere Anstrengungen zur Derivatisierung und Kristallisation des Thiazol-Bausteines **183** unternommen werden. Die Umsetzung mit Formaldehyd könnte durch saure Katalyse oder unter streng sauerstofffreien Reaktionsbedingungen positiv beeinflusst werden.

5.2.7 Synthese eines *N*-Methyl-Tubulysin-Derivats

Zur Überprüfung des Synthesekonzeptes wurde der dargestellte zentrale *N*-Methylthiazol-Baustein in der Totalsynthese eingesetzt. Im ersten Schritt wird der *N*-Methyl-Boc-Aminoaldehyd **171** in der Passerini-Thiazol-Variante eingesetzt und das Acetylthiazolderivat **179** mit Ammoniak in Methanol zum Hydroxythiazol **180** umgesetzt. Diese Reaktionsabfolge wurde im 15 mmol Maßstab mit einer Ausbeute von 15% durchgeführt. In verschiedenen Testreaktionen wurde die Verbindung **180** entschützt und das sekundäre Amin unter verschiedenen Kupplungsbedingungen mit dem Dipeptid **186** umgesetzt. Das sekundäre Amin erwies sich als sehr reaktionsträge und in keinem Fall konnte das Kupplungsprodukt beobachtet werden. Eine alternative Strategie zur Bildung des sekundären Amids wird mittels Veresterung der Hydroxyfunktion von **180** mit dem Dipeptid **186** verfolgt. Dieser Ester kann durch Acetylmigration der Säure in das entsprechende sekundäre Amid **187** umgewandelt werden. Diese Reaktion wurde zum gleichen Zeitpunkt von den Arbeitsgruppen unter *Banfi et al.*¹³¹ sowie *Semple et al.*¹³² beschrieben. Es wird zunächst die Boc-Gruppe mit TFA abgespalten und anschließend die Acylwanderung mit Basen katalysiert. Mit dieser Methode kann nun die Verknüpfung der linken Seite mit dem Thiazol-Mittelteil erreicht werden.

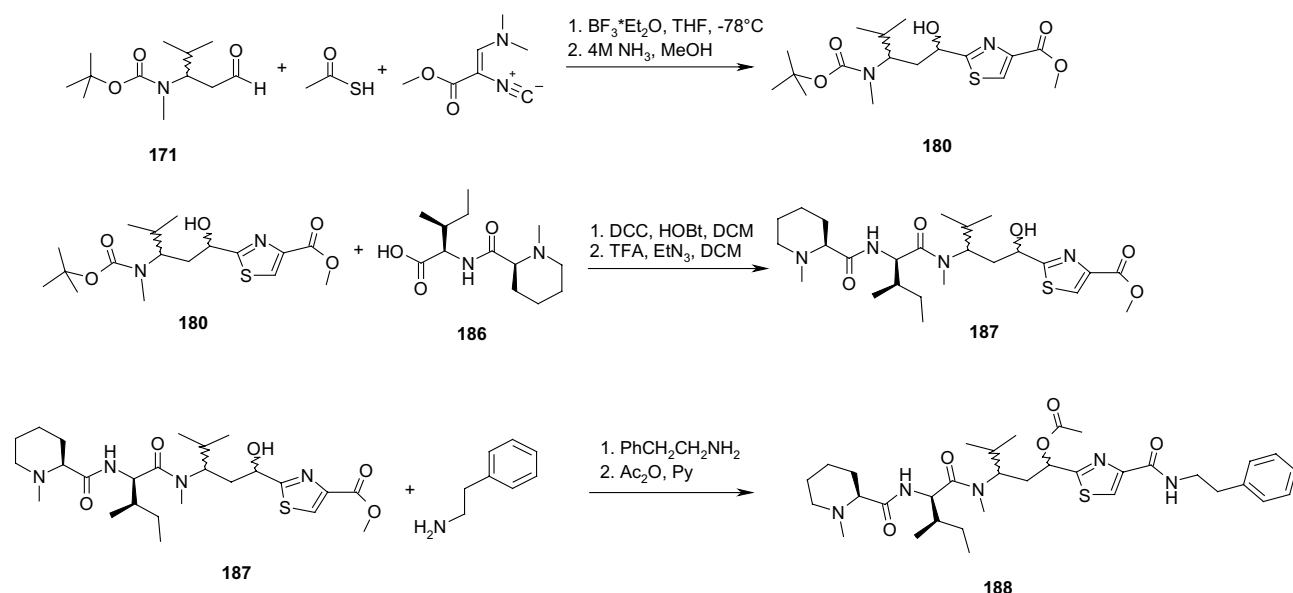


Abbildung 104: Syntheschema zur Darstellung des *N*-Methyl-Tubulysin-Derivats **188**

Die Umsetzung mit dem rechten Teil wurde an Hand eines vereinfachten Testsystems durchgeführt. Hierzu wurde als Amin, der einfachste Vertreter, mit dem aromatischen System in gleicher Distanz zu dem Thiazolheterocyclus, wie in der Tubulysinstruktur, gewählt. Der Methylester **187** wird direkt mit Phenylethylamin als Lösungsmittel umgesetzt. Die Bildung der Amidbindung folgte direkt ohne Zugabe weiterer Komponenten und das Produkt konnte durch einfache Filtration durch eine Kieselgelschicht von dem überschüssigen Amin abgetrennt werden. Im letzten Schritt zum Endprodukt **188** wird die Hydroxyfunktion mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acyliert. Das Tubulysinderivat **188** kann durch Extraktion isoliert werden und für erste biologische Testungen auf einer analytischen HPLC-Säule gereinigt werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass durch Einsatz von Thiocarbonsäuren, Aldehyden und den bifunktionellen, von Schöllkopf erstmals beschriebenen, β -Dimethylamino- α -isocyanoacrylaten in der Passerini-Reaktion die entsprechenden Thiazole aufgebaut werden können. Dieser thiazolhaltige Heterocyclus stellt den zentralen Baustein der Tubulysine dar und dessen Synthese ist somit ein wichtiges Werkzeug für die Totalsynthese und auch die Darstellung von Derivaten.

Oft ermöglicht erst ein effektiver synthetischer Zugang die Evaluierung und biologische Testung von Naturstoffen. Im Fall der hochpotenten Tubulysine ist besonders die Darstellung von Analoga mit kleinen Änderungen des Grundgerüsts von besonderem Interesse. Hier kann die Totalsynthese den Weg zu Derivaten mit besseren Eigenschaften eröffnen und genügend Substanzmenge bereitstellen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einsatz von bifunktionellen Edukten in der Multikomponentenchemie der einen effizienten und vielseitigen Zugang zu Heterocyclen erlaubt. Ein aktueller Überblick über Heterocyclen-synthesen via Multikomponentenreaktionen wird gegeben. Anschließend wird das Konzept der Multikomponentenreaktion mit nachfolgender Ringschlussreaktion (MCR-RSR) eingeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wird erstmalig der Einsatz von Diethylphosphonoessigsäuren als Carbonsäure-Komponente in der Isocyanid unterstützten Multikomponentenreaktion (IMCR) und deren Postmodifikationen untersucht.

Durch Reaktion von α -Ketoaldehyden und α -substituierten-Diethylphosphonoessigsäuren in der Passerini-3-Komponentenreaktion (P-3CR) bzw. Ugi-4-Komponentenreaktion (U-4CR) und anschließender Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE) konnte erstmalig ein neuer, effizienter und hoch diverser Zugang zu Butenoliden bzw. Pyrrolonen entwickelt werden. Die auf diesem Wege hergestellten Heterocyclen tragen drei bzw. vier unterschiedliche Substituenten, die aus den einzelnen Komponenten der MCR-Reaktion resultieren. Diese ungewöhnlich hohe Variabilität der Substituenten ist besonders für die Wirkstofffindung von großer Bedeutung.

Weiterhin wurde die Verwendung von β -Ketoaldehyden und Diethylphosphonoessigsäuren in der Passerini-3-Komponentenreaktion bzw. Ugi-4-Komponentenreaktion und anschließender Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion untersucht. Bei der Untersuchung der P-3CR-HWE-Produkte konnte festgestellt werden, dass nicht die zu den Butenoliden korrespondierenden Pentenolide entstanden sind, sondern überraschenderweise unter Eliminierung der Phosphonoessigsäure 4-substituierte 4-yl-4-Oxo-but-2-encarbonsäureamide bilden.

Durch Einsatz von β -Ketoaldehyden in der U-4CR-HWE-Reaktion ist es erstmals gelungen die korrespondierenden fünfgliedrigen Ringe, die entsprechenden 1,4-disubstituierten 5,6-Dihydro-pyridin-2-on-carbonsäureamide darzustellen. Die verschiedenen Varianten der MCR-HWE-Reaktionen wurden im 96-Plattenformat

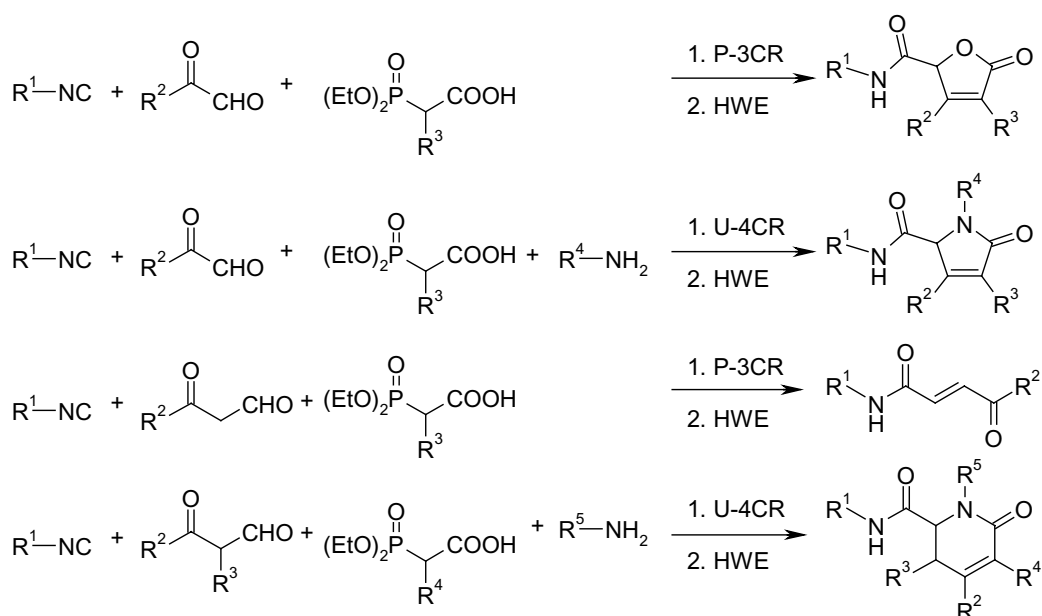
untersucht und somit die breite Variabilität der Substituenten gezeigt. Die unterschiedlichen Grundgerüste wurden analytisch klassifiziert und strukturell untersucht. Es gelang von mehreren Verbindungen der einzelnen Strukturklassen für die Einkristallröntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle zu züchten und zu untersuchen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Einsatz von bifunktionellen Edukten in der Multikomponentenchemie untersucht, die sowohl eine Funktion enthalten um in der MCR zu reagieren, als auch eine weitere Funktion, die in einer Ringschlussreaktion (RSR) umgesetzt werden kann. Hierzu wurde die allgemeine und breite Zugänglichkeit zu verschiedenen bifunktionellen Edukten mit neuen Synthesewegen erarbeitet. So gelang es zum Beispiel eine Reihe hoch substituierter Isocyanide und Carbonsäuren darzustellen. Anhand des Konzepts der MCR-RSR wurden die bifunktionellen Edukte in unterschiedlichen Multikomponentenreaktionen eingesetzt und anschließend cyclisiert. Auf diesem Wege sind hochkomplexe Macrocyklen mit unterschiedlichen Ringgrößen und Substituenten in wenigen Stufen zugänglich. Von einem in drei Stufen durch Umsetzung von Säureanhydriden mit Alkoholen zur bifunktionellen Säure-Komponente und Kombination der Passerini-3-Komponentenreaktion mit der Ringschlussmetathese (P-3CR-RCM) darstellbaren Macrocyclus konnten Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

Im dritten Teil dieser Arbeit konnte eine neue Thiazol-Heterocyclensynthese zur Darstellung von Analoga der hochpotenten Naturstoffklasse der Tubulysine weiter entwickelt und optimiert werden. Hierzu wird eine Thiocarbonsäure, eine Aldehyd-Komponente und β -Dimethylamino- α -isocyanoacrylat als bifunktionelles Isocyanid in der Passerini-Reaktion eingesetzt und in einem Schritt das hochsubstituierte Thiazol aufgebaut. Mit dem auf diesem Wege zugänglichen zentralen Teil der Tubulysine eröffnet sich ein kurzer und effektiver synthetischer Zugang zu Derivaten dieser Naturstoffgruppe, welche als potentielle Krebsmedikamente Einsatz finden könnten. Die Vollendung der Totalsynthese dieser aktiven Verbindungen ist ein lohnender zukünftiger Forschungsschwerpunkt und eröffnet einen erfolgversprechenden Weg zu potenten Derivaten der Tubulysine.

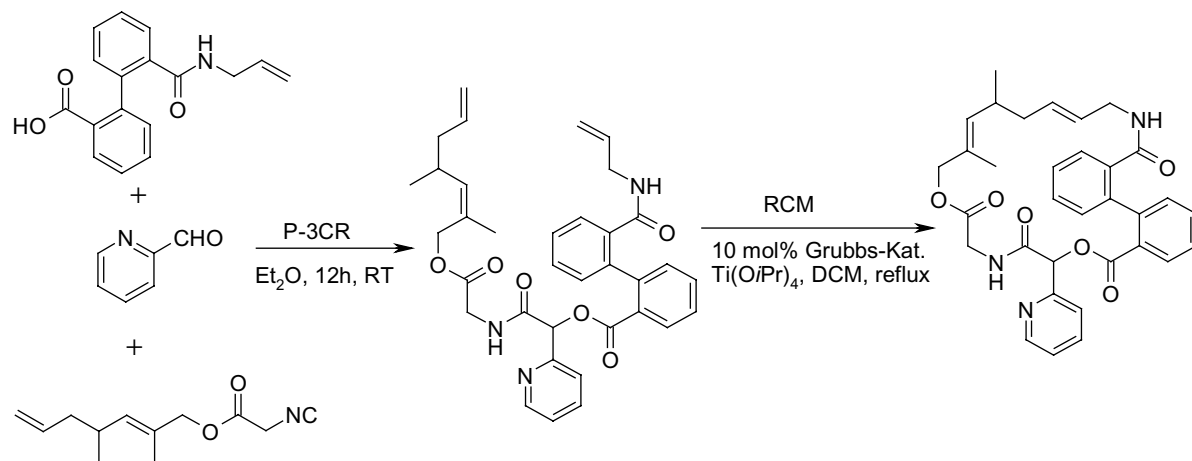
7. Abstract

The following work describes a new approach to the synthesis of novel heterocycles and macrocycles with multicomponent reaction (MCR) chemistry, followed by different postmodifications. Therefore, the use of bifunctional starting materials which have a potential for different postmodifications was tested. Especially three heterocyclic backbones, butenolides, pyrrolones and pyridinones could be prepared via the combination of MCR with Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction. In this case, α - or β -keto aldehydes and α -substituted diethylphosphono carboxylic acids were used as bifunctional starting materials in the Passerini-3- (P-3CR) and Ugi-4-component reaction (U-4CR). The combination of these two MCRs with the HWE-reaction was optimized and a set of different structures could be synthesized and analysed. Several X-ray structures of this new backbone could be obtained. A protocol of this reaction for automated synthesis was developed and several diverse libraries could be produced. These were analysed with new methods of high throughput analysis (HTA) like HPLC coupled with chemiluminescence detection (CLND) or flow NMR techniques.



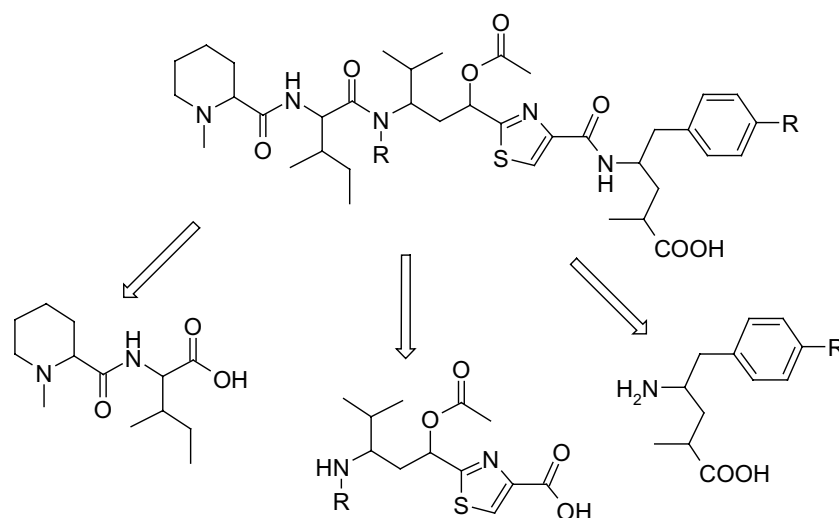
Scheme 1: Combination of P-3CR or U-4CR with HWE-ringclosure reaction leads to three different heterocyclic systems and one unexpected sideproduct

In the second part of this work a short synthesis route towards new macrocycles is reported. Here, the concept of multicomponent reaction combined with ring closing metathesis (MCR-RCM) has been developed. Bifunctional reactants were used in a set of different multicomponent reactions, followed by a ring closing metathesis (RCM) as cyclisation method. With this strategy several macrocycles with different ring sizes could be generated.



Scheme 2: Example of a short route toward new macrocyclic structures via combination of Passerini reaction (P-3CR) with bifunctional starting materials followed by a ring closing metathesis (RCM)

The third part of this thesis describes studies towards the total-synthesis of the potent tubulin binder, the Tubulysins. The structural backbone of this thiazole containing natural product could be accessed via a combination of two multicomponent reactions. Therefore, the α -amino alkylation was used and a new variant of a MCR leading to a Passerini thiazole type reaction was developed and optimized.



Scheme 3: Retrosynthesis of Tubulysin

8. Experimenteller Teil

8.1 Charakterisierung der Verbindungen

Kernresonanzspektroskopie: Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian Mercury 400 Spektrometer aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden die deuterierten Lösungsmittel DMSO- d_6 , $CDCl_3$, D_2O oder CD_3OD verwendet. Die Konzentration der Proben lag, wenn nicht anders erwähnt, zwischen 20 mM und 40 mM. Das Probenvolumen betrug 0,6 ml. Die Standardmesstemperatur der zweidimensionalen Experimente betrug 300 K. Die chemische Verschiebung ist in ppm bezüglich des TMS-Lösungsmittelsignales angegeben. In Klammern sind die Signalmultiplizität, die Kopplungskonstante (soweit bestimmbar handelt es sich um 3J (H, H)-Kopplungen), das Integral und die Zuordnung aufgeführt. Falls erforderlich, wurde die Zuordnung der chemischen Verschiebung durch 2D- 1H - 1H -Korrelationsexperimente (1H - 1H -COSY) getroffen. Die ^{13}C -Signale beziehen sich auf Daten aus 1H -breitbandentkoppelten Spektren. Durch zusätzliche DEPT-Experimente (135° DEPT und 90° DEPT) wurden die CH_3 -, CH_2 - und CH -Signale sowie die Signale der quartären C-Atome eindeutig identifiziert. Falls erforderlich wurden die jeweiligen Signale durch 2D- ^{13}C - 1H -Korrelationsexperimente (^{13}C - 1H -COSY) zugeordnet. Die Frequenz für 1H -Spektren liegt bei 400,49 MHz, für ^{13}C -Spektren bei 100,70 MHz. Die angegebenen Verschiebungen der ^{19}F -NMR-Spektren verstehen sich relativ in ppm zu Trifluoressigsäure als externen Standard und wurden bei 376.77 MHz aufgenommen. Die Spektren sind 1H -entkoppelt. Die angegebenen Verschiebungen der ^{31}P -NMR-Spektren verstehen sich als Signale mit positivem Vorzeichen in ppm, die bezüglich 85%iger Phosphorsäure als externem Standard zu einem niedrigeren Feld verschoben sind und wurden bei 162.11 MHz aufgenommen. Abkürzungen der Multiplizitäten: s: Singulett, d: Duplett, dd: Doppelduplett, t: Triplett, dt: Doppeltriplett, q: Quartett, m: Multipllett, br: breites Signal.

HPLC/MS zur Reinheitskontrolle: Die HPLC/MS-Messungen zur Reinheitskontrolle wurden an einem Hewlett Packard Series 1100, ausgestattet mit einem DAD-UV-Detektor (*dioden array detector*) und einem Lichtstreuungsdetektor LSD (*Light scattering detector*, Polymer Laboratories PL-ELS 1000) gekoppelt mit einem MSD Massenspektrometer gemessen. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril/Wasser mit

jeweils 0,5 % Essigsäure mit einem linearen Gradienten von 10 % auf 100 % Acetonitril in 4 min zur Reaktionskontrolle, bzw. 12 oder 32 min zur Reinheitskontrolle, jeweils bei einer Flussrate von 0,6 ml/min gefahren. Bei der HPLC-Säule handelt es sich um eine ODS-A Säule von YMC (Länge 5 cm; Durchmesser 2 mm; Korngröße 3 μM). Als Detektionswellenlängen wurden standardmäßig 220 und 254 nm gewählt. Die Retentionszeit t_R bei 254 nm der 6 Minuten-Methode wird bei den einzelnen Substanzen aufgeführt. Die Ionisierung erfolgte meist im positiven Modus, mittels Elektronen Spray Ionisation (ESI). Mit der Massendetektion wurde standardmäßig ein m/z -Bereich von 100 bis 800 erfasst.

HT-Analytik im 96er-Format: Die Messungen von 96er-Platten wurden mittels einer *in house* entwickelten Hochdurchsatzanalytik gemessen HTA-HPLC/MS (*high throughput analytic*). Hierzu wurde ein HTS-PAL-Probengeber (CTC Analytics) mit einem Hewlett Packard Series 1100 mit einem *single wavelength* UV-Detektor und einem PeSciex - API 150 MCA Massenspektrometer gekoppelt. Als spezielle Hochdurchsatzsäule wurde eine magic bullet C18 (2 \rightarrow 0,5 cm, 25 mm, 5 μM) der Firma Michrom verwendet, die es erlaubt, Proben mit einem 30 sek. Gradienten anzutrennen. Als weitere analytische Messmethode für Reaktionen im 96er-Format wurde ein HPLC/MS-System, gekoppelt mit einem CLND (Chemolumineszenz-Stickstoff-Detektor), verwendet. Hierbei wurde ein Hewlett Packard 1100 HPLC-System mit einem Probengeber für 96er MT-Platten eingesetzt. Das Gerät ist mit einem DAD-UV-Detektor (*dioden array detector*) ausgestattet. Als Lösungsmittel wurde Methanol/Wasser mit jeweils 0,5 % Essigsäure mit einem linearen Gradienten von 5 % auf 100 % Methanol in 15 min gefahren. Bei der HPLC-Säule handelt es sich um eine ODS-A Säule von YMC (Länge 110 cm; Durchmesser 2 mm, Flussrate 2 ml/min). Nach der chromatographischen Trennung erfolgt eine Teilung des Flusses. Zum einen wird er zur Massendetektion in ein Marriner Massenspektrometer mit Elektronenspray Ionisation (ESI) geleitet, zum anderen in den CLND-Detektor, wo eine quantitative Erfassung des Stickstoffgehalts der jeweiligen Fraktion erfolgt.

Dünnschichtchromatographie: Die Dünnschichtchromatographie wurde auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60F₂₅₄ auf Aluminiumfolie der Firma Merck durchgeführt. Die Entwicklung erfolgte mittels UV-Absorption, durch Iodbedampfung, Besprühen mit Ninhydrin-Lösung (1% in Ethanol) und Erhitzen auf 100°C oder durch ein Tauchbad

in Cer(IV)-sulfat/Molybdänsäure-Reagenz (1,2 g Cer(IV)-sulfat-tetrahydrat, 1,2 g Molybdänsäure, 8,75 ml konz. Schwefelsäure, 175 ml Wasser) und Erhitzen auf 100°C. Das jeweils verwendete Laufmittel und Färbereagenz wird mit dem R_f -Wert in den experimentellen Daten der einzelnen Verbindungen aufgeführt.

Röntgenstrukturanalyse: Die Röntgenstrukturanalyse wurde an der Technischen Universität München am Institut für Anorganische Chemie von Herrn Dr. Eberhardt Herdtweck durchgeführt. Die Daten zu den einzelnen Strukturen werden im Anhang aufgeführt.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit offenen Kapillaren an einer digitalen Schmelzpunkt-Bestimmungs-Apparatur von Electrothermal IA 9001 bestimmt. Es handelt sich um unkorrigierte Werte.

Infrarotspektroskopie: IR-Spektren wurden an dem FT-IR-Spektrometer Nexus der Firma Nicolet unter Verwendung der Totalreflexion aufgenommen. Angegeben werden nur analytisch signifikante Absorptionen in der für die reziproke Wellenlänge verwendeten Maßeinheit: cm^{-1} .

8.2 Allgemeine Arbeitsmethoden

Verwendete Chemikalien: Die verwendeten Chemikalien wurden von den Vertreibern Sigma, Aldrich, Fluka, Lancaster und Merck bezogen. Die verwendeten Isocyanide wurden zum Teil selbst hergestellt oder mittels Auftragsynthese über Priaton, Few Chemicals oder Synthatec bezogen. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden von den Anbietern Fluka, Merck oder Roth verwendet, die trockenen Lösungsmittel wurden als solche bezogen und unter Molsieb und Stickstoffatmosphäre aufbewahrt.

Verwendete Geräte: Zur automatisierten Synthese im 96er Format wurde der Pipettierroboter TecanTM Genesis RSP 200 eingesetzt, die Evaporation der Lösungsmittel im 96er Format erfolgte mit der GeneVac[®] HT-4X Serie II. Die Chromatographie bzw. Filtration durch Kieselgel erfolgte mit dem 96er Synthese- und Filtrationsblock Flexchem[®] von Robbins Scientific. Parallelansätze im 4 ml Maßstab wurden im 12er-Karusel von Radleys Discovery Technologies durchgeführt. Der 96er

Aluminiumreaktionsblock für Schmelzreaktionen wurde von der Firma Zinsser Analytic bezogen. Für Reaktionen mit Mikrowellenunterstützung wurden der Emrys Creator der Firma personalchemistry verwendet.

Reinigung der Substanzen: Die Reinigung der Substanzen erfolgte zum Teil durch Extraktion oder durch Kristallisation mit den jeweils in den Arbeitsvorschriften beschriebenen Lösungsmitteln. Bei Trennung von Substanzgemischen durch Vakuumdestillation wird in den Arbeitsvorschriften jeweils Übergangstemperatur und Druck angegeben. Bei den meisten Trennproblemen wurde jedoch die Säulenchromatographie eingesetzt. Als Säulenmaterial, wurde soweit in der Vorschrift nicht speziell erwähnt, Kieselgel 60 (Korngröße: 0,040-0,063 mm) der Firma Merck verwendet. Das jeweils eingesetzte Lösungsmittel wird bei den einzelnen Verbindungen aufgeführt. Darüber hinaus wurde die Scheibenchromatographie mittels Chromatotron zur Trennung eingesetzt.

Scheibenchromatographie (Chromatotron): Bei dieser Chromatographiemethode müssen zunächst Trennplatten hergestellt werden. Man verwendet hierzu einseitig angerauhte Glasplatten. Bevor die Platte gegossen werden kann, muss sie mit Aceton entfettet werden, die angerauhte Seite zeigt nach oben und sollte nicht mehr berührt werden. In die Mitte der Glasplatte wird eine Haltevorrichtung geschraubt und der Rand mit Klebeband abgeklebt. Mit gipshaltigem Kieselgel (60 PF₂₅₄) von Merck wird eine die Suspension hergestellt. Hierzu werden für eine Platte 100 g Trennmaterial in einem 500 ml Kolben abgewogen und mit 200 ml eiskaltem, destillierten Wasser versetzt. Der Kolben wird kurz, aber kräftig geschüttelt und die Suspension auf die Platte gegossen und durch leichtes Schütteln auf der Platte gleichmäßig verteilt. Nach zweitägiger Trocknungszeit wird das Klebeband abgezogen und die Gipsplatte mit einem speziellen Messer auf die jeweilige Höhe gebracht. Für eine Rohgemischaufgabe von bis zu 800 mg wurde eine Plattenhöhe von 4 mm verwendet. Die Haltevorrichtung wurde entfernt und die Platte mindestens eine Nacht im Trockenschrank bei 80°C getrocknet. Eine Stunde vor der Trennung muss die Platte zur Abkühlung entnommen werden. Die so vorbereitete Platte wird in das Chromatotron eingeschraubt und das Gerät mit dem Deckel verschlossen. Zunächst muss die stationäre Phase mit dem jeweiligen Eluenten equilibriert werden und anschließend wird die Substanz in möglichst wenig Lösungsmittel langsam

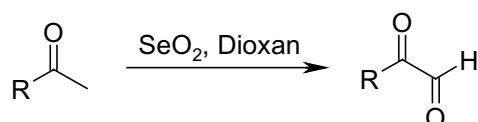
aufgegeben. Die einzelnen Fraktionen werden mit einem Fraktionssammler gesammelt. Der besondere Vorteil dieser Trennmethode ist, dass die Elution von UV-aktiven Verbindungen hier direkt mit einer UV-Lampe verfolgt werden kann.

Trennung von Substanzgemischen mit der präparativen HPLC: Bei schwierigen Trennproblemen wurde die präparative HPLC der Firma Labomatic eingesetzt mit UV-Detektion einer Wellenlänge (*single-wavelength detection*). Folgende *reversed phase*-Säulen standen zur Verfügung: a) Grom Sil ODS-5 ST, 5 μM , 50 x 20 mm; b) Grom Sil 120 ODS-4 HE, 10 μM , 100 x 30 mm; c) Grom Sil 120 ODS-4 HE, 10 μM , 300x63 mm. Als mobile Phase wurde ein Methanol/Wasser-Gemisch (*hplc grade*) mit 0,5 % Essigsäure verwendet. Die jeweils eingesetzte Säule und der Gradient wird bei den einzelnen Trennproblemen aufgeführt.

Reaktionen unter Schutzgas: Bei Reaktionen unter wasserfreien und inerten Bedingungen muss zunächst der Reaktionskolben (in den meisten Fällen bietet sich die Verwendung von Schlenkkolben an) ausgeheizt, 2-3x evakuiert und mit Stickstoff gespült, bevor die Substanz zugegeben werden kann. Während der Zugabe soll Stickstoff durch den Kolben strömen. Der Kolben wird mit einem Septum verschlossen und zwei mit Stickstoff gefüllte Ballons werden mit einer Kanüle aufgesteckt. Bei der Zugabe der gelösten Reaktanden wird mit Stickstoff gespülten Glasspritzen mit Metallkanüle oder bei kleinen Volumina (50 bis 250 μl) mit Hamilton-Spritzen gearbeitet.

8.3 Arbeitsvorschriften (AAV's) und analytische Daten

AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Arylglyoxalen durch Oxidation der entsprechenden Arylmethylketone:



50 mmol Acetophenon werden in 85 ml Dioxan gelöst. Zu dieser Lösung werden unter kräftigem Rühren 150 mmol Selendioxid zugegeben. Die Reaktionsmischung auf 55°C erhitzt und der Reaktionsverlauf mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nachdem sich das Edukt vollständig umgesetzt hat, wird der gesamte Reaktionsansatz in ein mit Eis gefülltes Becherglas überführt. In den meisten Fällen kann das Produkt als Feststoff abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet werden. Bei wasserlöslichen oder öligen Glyoxalen wird das Produkt durch Extraktion mit Ethylacetat in der organischen Phase angereichert, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Mikrowellen Methode:

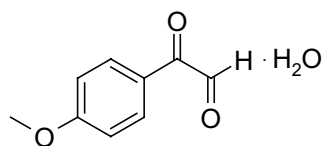
Es werden 2 mmol des jeweiligen Acetophenons und 3 mmol Selendioxid in 7 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 2 g Kieselgel gegeben und kräftig gerührt. Nach 5 min wird das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen und das trockene Pulver für 7-10 min bei 450 W in der Mikrowelle bestrahlt. Das Produkt wird mit 3x 15 ml Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen, um überschüssiges Selendioxid zu entfernen. Die DCM-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

4-Methoxyphenylglyoxal Hydrat (1)

Summenformel: $C_9H_8O_3 \cdot H_2O$

Molgewicht: 182,18 g/mol

Ausbeute: 7,105 g (78 % d.Th.)



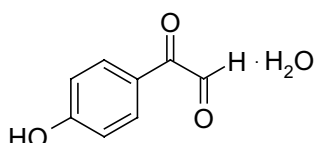
1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 3,83 (s, 3H, OCH₃); 5,99 (d, 1H, CH-Hydr.); 7,01 (d, 2H, 2x Ar-CH); 7,31 (d, 1H, OH); 8,07 (d, 2H, 2x Ar-CH); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 55,49 (OCH₃); 90,47 (CH-Hydr.); 113,79 (ArCH); 126,03 (Ar-CH); 131,29 (Ar-CH); 131,84 (Ar-C); 163,42 (Ar-C); 191,95 (CO).

4-Hydroxyphenylglyoxal Hydrat (2)

Summenformel: $C_8H_6O_3 \cdot H_2O$

Molgewicht: 168,16 g/mol

Ausbeute: 6,222 g (74 % d.Th.)



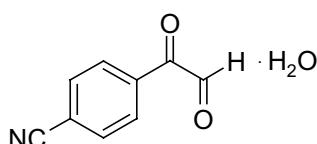
1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 5,65 (s, 1H, CH-Hydr.); 6,55 (br, 1H, OH); 6,87-6,93 (m, 2H, Ar-CH); 7,95-8,01 (m, 2H, Ar-CH); 9,54; 10,40; 10,75 (CHO); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 88,60 (CH-Hydr.); 115,09 (Ar-CH); 115,73 (Ar-CH); 123,30 (Ar-CH); 124,98 (Ar-CH); 131,97 (Ar-C); 132,90 (Ar-C); 162,18 (Ar-C); 163,56 (Ar-C); 186,46 (CHO); 190,67 (CHO); 194,41 (CO). Bei dieser Verbindung sind die Signale im aromatischen Bereich verdoppelt, es liegt ein Gleichgewicht zwischen Hydrat- und Carbonyl-Form vor (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

4-Cyanophenylglyoxal Hydrat (3)

Summenformel: $C_9H_5NO_2 \cdot H_2O$

Molgewicht: 177,17 g/mol

Ausbeute: 4,961 g (56 % d.Th.)



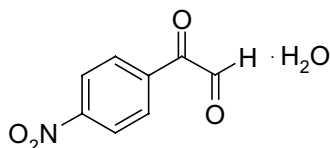
1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 5,67 (s, 1H, CH-Hydr.); 6,99 (br, 1H, OH); 7,99 (m, 2H, Ar-CH); 8,19 (m, 2H, Ar-CH); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 89,79 (CH-Hydr.); 115,08 (Ar-CH); 118,21 (Ar-CH); 129,94 (Ar-CH); 132,40 (Ar-C); 136,80 (Ar-C); 195,45 (CO) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

4-Nitrophenylglyoxal Hydrat (4)

Summenformel: $C_8H_5NO_4 \cdot H_2O$

Molgewicht: 197,15 g/mol

Ausbeute: 8,083 g (82 % d.Th.)



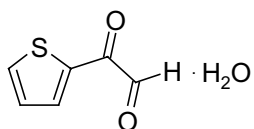
1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 5,68 (s, 1H, CH-Hydr.); 7,05 (br, 1H, OH); 8,30 (m, 4H, Ar-CH); 9,47 (CHO); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 89,98 (CH-Hydr.); 123,48 (Ar-CH); 130,35 (Ar-CH); 138,51 (Ar-C); 149,79 (Ar-C); 195,27 (CO) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Thiophenglyoxal Hydrat (5)

Summenformel: $C_6H_4O_2S \cdot H_2O$

Molgewicht: 158,18 g/mol

Ausbeute: 4,983 g (63 % d.Th.)



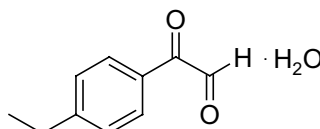
1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 5,88 (d, 1H, CH-Hydr.); 7,26 (m, 1H, Th-CH); 7,54 (d, 1H, Th-CH); 8,08 (m, 2H, Th-CH); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 91,09; 128,7 (Th-CH); 135,47 (Th-CH); 135,81 (Th-CH); 139,56 (qC); 187,16 (CO).

4-Ethylphenylglyoxal Hydrat (6)

Summenformel: $C_{10}H_{10}O_2 \cdot H_2O$

Molgewicht: 180,21 g/mol

Ausbeute: 6,938 g (77 % d.Th.)



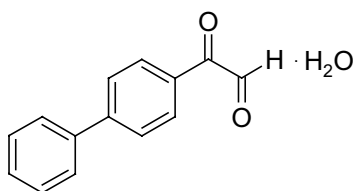
1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 2,36 (s, 3H, CH₃); 5,68 (br, 1H, CH-Hydr.); 6,70 (d, 2H, CH₂); 7,31 (d, 2H, Ar-CH); 7,97 (d, 2H, Ar-CH); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 21,19 (CH₃); 88,97 (CH-Hydr.); 128,99; 129,43; 130,16; 131,10; 143,66; 145,23; 189,67 (CO); 195,69 (CO).

Biphenylglyoxal Hydrat (7)

Summenformel: $C_{14}H_{10}O_2 \cdot H_2O$

Molgewicht: 228,25 g/mol

Ausbeute: 9,929 g (87 % d.Th.)



1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 5,73 (s, 1H, CH-Hydr.); 6,81 (d, 1H); 7,42-7,50 (m, 3H, Ar-CH); 7,74-7,90 (m, 4H, Ar-CH); 8,17 (m, 2H, Ar-CH); 9,57 (CHO); **^{13}C -**

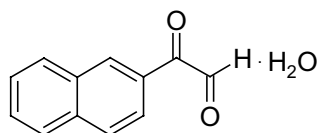
NMR (d₆-DMSO, 100 MHz): δ = 89,29 (CH-Hydr.); 126,57; 126,94; 128,33; 129,01; 130,02; 130,75; 132,39; 138,90; 144,52; 189,27 (CO); 195,69 (CO) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Naphtylglyoxal Hydrat (8)

Summenformel: C₁₂H₈O₂ · H₂O

Molgewicht: 202,12 g/mol

Ausbeute: 9,499 g (94 % d.Th.)



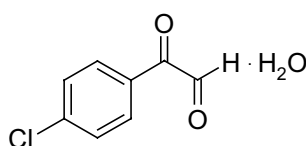
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ = 5,89 (s, 1H, CH-Hydr.); 6,88 (br, 1H, OH); 7,53 (m, 2H, Ar-CH); 7,97-8,14 (m, 4H, Ar-CH); 8,80 (s, 1H, (Ar-CH)); 9,69 (CHO); **¹³C-NMR (d₆-DMSO, 100 MHz):** δ = 83,23 (CH-Hydr.); 124,66 (Ar-CH); 124,37 (Ar-CH); 126,85 (Ar-CH); 127,18 (Ar-CH); 127,64 (Ar-CH); 128,67 (Ar-CH); 129,59 (Ar-CH); 129,89 (Ar-CH); 130,93 (Ar-C); 131,41 (Ar-C); 131,94 (Ar-C); 138,04 (Ar-C); 187,79 (CO); 189,48 (CO); 196,18 (CO); 193,67 (CO) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

4-Chlorphenylglyoxal Hydrat (9)

Summenformel: C₈H₅ClO₂ · H₂O

Molgewicht: 186,60 g/mol

Ausbeute: 8,117 g (87 % d.Th.)



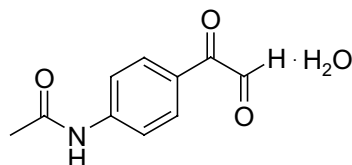
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ = 6,00 (d, 1H, CH-Hydr.); 7,56 (d, 2H, Ar-CH); 8,05 (d, 2H, Ar-CH); **¹³C-NMR (d₆-DMSO, 100 MHz):** δ = 91,11 (CH-Hydr.); 128,64 (Ar-CH); 131,24 (Ar-CH); 131,87 (Ar-CH); 138,56 (Ar-C); 192,58 (CO).

N-[4-(2-Oxo-acetyl)-phenyl]-acetamid Hydrat (10)

Summenformel: C₁₀H₉NO₃ · H₂O

Molgewicht: 209,21 g/mol

Ausbeute: 4,603 g (44 % d.Th.)



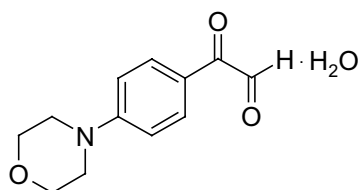
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ = 2,09 (s, 3H, COCH₃); 5,67 (br, 1H, CH-Hydr.); 6,66 (d, 2H,); 7,70 (d, 2H, Ar-CH); 8,03 (d, 2H, Ar-CH); 9,54 (CHO); 10,29 (s, 1H, NH); **¹³C-NMR (d₆-DMSO, 100 MHz):** δ = 24,18 (CH₃); 88,82 (CH-Hydr.); 117,97 (Ar-CH); 128,33 (Ar-CH); 130,67 (Ar-CH); 131,59 (Ar-CH); 143,73 (Ar-C); 168,99 (CO); 194,76 (CO) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

4-Morpholinophenylglyoxal Hydrat (11)

Summenformel: $C_{12}H_{13}NO_3 \cdot H_2O$

Molgewicht: 237,26 g/mol

Ausbeute: 7,236 g (61 % d.Th.)



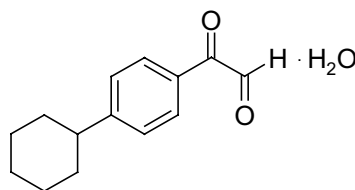
1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 3,29-3,36 (m, 4H, 2x CH_2); 3,72 (m, 4H, 2x CH_2); 5,64 (s, 1H, CH-Hydr.); 6,51 (br, 1H, OH); 6,97-7,04 (m, 2H, Ar-CH); 7,92-7,98 (m, 2H, Ar-CH), 9,56 (CHO); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 46,25 (CH_2); 46,64 (CH_2); 65,76 (CH_2); 88,37 (CH-Hydr.); 112,72 (Ar-CH); 120,99 (Ar-CH); 123,21 (Ar-CH); 131,24 (Ar-C); 132,18 (Ar-C); 154,06 (Ar-C); 154,74 (Ar-C); 185,65 (CO); 191,22 (CO); 194,02 (CO). Bei dieser Verbindung sind die Signale im aromatischen Bereich verdoppelt, es liegt ein Gleichgewicht zwischen Hydrat- und Carbonyl-Form vor.

4-Cyclohexylphenylglyoxal Hydrat (12)

Summenformel: $C_{14}H_{16}O_2 \cdot H_2O$

Molgewicht: 234,30 g/mol

Ausbeute: 7,732 g (66% d.Th.)



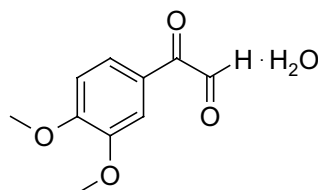
1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 1,19-1,41 (m, 5H, CH_2 -Cyclohexyl); 1,65-1,77 (m, 5H, CH_2 -Cyclohexyl); 2,47-2,57 (m, 1H, CH-Cyclohexyl); 5,66 (s, 1H, CH-Hydrat); 6,67 (br, 1H, OH); 7,32-7,41 (m, 2H, Ar-CH); 7,97-7,99 (d, 2H, Ar-CH); 9,53 (CHO); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 25,44 (CH_2); 26,14 (CH_2); 33,48 (CH_2); 43,83 (CH_2); 88,99 (CH-Hydrat); 126,68 (Ar-CH); 127,10 (Ar-CH); 129,54 (Ar-CH); 130,28 (Ar-CH); 131,47 (Ar-CH); 153,21 (Ar-C); 154,63 (Ar-C); 189,65 (CO); 195,64 (CO).

3,4-Dimethoxyphenylglyoxal Hydrat (13)

Summenformel: $C_{10}H_{10}O_4 \cdot H_2O$

Molgewicht: 212,21 g/mol

Ausbeute: 5,517 g (52 % d.Th.)



1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 3,73 (s, 3H, OCH_3); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 6,02 (d, 1H, CH-Hydrat); 7,05 (d, 1H, Ar-CH); 7,36 (br, 1H, OH); 7,59 (s, 1H, Ar-CH); 7,79 (d, 1H, Ar-CH); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 55,29 (OCH_3); 55,71 (OCH_3); 90,74

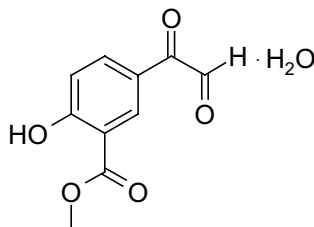
(CH-Hydrat); 110,81 (Ar-CH); 111,47 (Ar-CH); 124,39 (Ar-CH); 125,96 (Ar-C); 148,32 (Ar-C); 153,41 (Ar-C); 191,88 (CO).

2-Hydroxy-5-(2-oxo-acetyl)-benzoesäuremethylester Hydrat (14)

Summenformel: $C_{10}H_8O_5 \cdot H_2O$

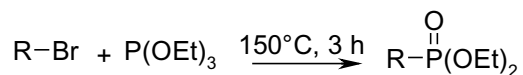
Molgewicht: 226,19 g/mol

Ausbeute: 5,315 g (47 % d.Th.)



1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ = 3,91 (s, 3H, OCH₃); 5,60 (s, 1H, CH-Hydrat); 7,08 (m, 1H, Ar-CH); 8,18 (m, 1H, Ar-CH); 8,57 (s, 1H, Ar-CH); 9,45 (CHO); 11,09 (br, 1H, OH); **^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 100 MHz):** δ = 52,59 (OCH₃); 89,67 (CH-Hydrat); 91,89; 113,49 (Ar-CH); 114,22 (Ar-CH); 117,50 (Ar-CH); 118,12 (Ar-CH); 123,44 (Ar-CH); 124,66 (Ar-CH); 124,98 (Ar-CH); 133,88 (Ar-C); 132,84 (Ar-C); 136,19 (Ar-C); 163,24 (CO); 164,03 (CO); 167,62 (CO); 167,88 (CO); 168,18 (CO); 185,60 (CO); 189,32 (CO); 191,39 (CO); 194,02 (CO).

AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Diethylphosphonaten aus Bromiden und Triethylphosphit:



60 mmol des Bromderivates werden mit 70 mmol Triethylphosphit für 3 h auf 150°C unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Produkt durch Destillation des Reaktionsgemisches unter Vakuum isoliert. Hierbei geht der Überschuss an Diethylphosphit in den meisten Fällen zuerst über und das gewünschte Produkt befindet sich in der zweiten Fraktion.

(4-Cyano-benzyl)-phosphonsäurediethylester (18)

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{P}$

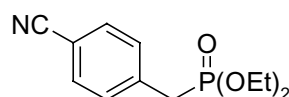
Molgewicht: 253,24 g/mol

Ansatzgröße: 60 mmol

Ausbeute: 12,64 g (83 % d.Th.)

Sdp.: 145–150°C/0,6 mbar

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,336$ min; $m/z = 254$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 276 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,23$ (t, 6H, 2x CH_3); 3,17 (d, 2H, CH_2P); 4,01 (m, 4H, 2x POCH_2); 7,39 (d, 2H, Ar-CH); 7,58 (d, 2H, Ar-CH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 16,6$ (2x CH_3); 35,04 (CH_2P); 62,5 (2 x OCH_2); 111,1 (Ar-CH); 118,9 (Ar-CH); 130,9 (Ar-C); 132,5 (Ar-C); 137,8 (CN).

Pent-4-enyl-phosphonsäurediethylester (20)

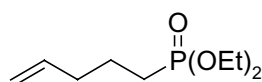
Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$

Molgewicht: 206,22 g/mol

Ansatzgröße: 20 mmol

Ausbeute: 3,40 g (82 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,204$ min; $m/z = 207$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 229 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,24 (m, 6H, 2x CH_3); 1,62 (m, 4H, 2x CH_2); 2,05 (m, 2H, CH_2P); 4,00 (m, 4H, (CH_2O)); 4,91 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,67 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 16,56 (CH_3); 16,62 (CH_3); 21,79 (CH_2); 24,37 (CH_2); 25,77 (CH_2); 34,55 (CH_2P); 61,61 (CH_2O); 63,74 (CH_2O); 115,81 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$); 137,46 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$).

(3-Methoxy-benzyl)-phosphonsäurediethylester (22)

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$

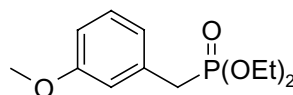
Molgewicht: 258,26 g/mol

Ansatzgröße: 20 mmol

Ausbeute: 4,21 g (81 % d.Th.)

Smp.: 120-130°C/2,2 mbar

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3.229 min; m/z = 259 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 281 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,21 (m, 6H, 2x CH_3); 3,10 (d, 2H, (CH_2P)); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 3,98 (m, 4H, 2x CH_2O); 6,75 (d, 1H, Ar-CH); 6,83 (m, 2H, 2x Ar-CH); 7,17 (d, 1H, Ar-CH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** δ = 16,2 (CH_3); 16,3 (CH_3); 32,9 und 34,3 (CH_2P); 55,0 (OCH_3); 61,9 (2x CH_2O); 112,4 (Ar-CH); 115,1 (Ar-CH); 122,0 (Ar-CH); 129,3 (Ar-CH); 132,9 (Ar-C); 159,5 (Ar-C).

(4-Fluoro-benzyl)-phosphonsäurediethylester (24)

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FO}_3\text{P}$

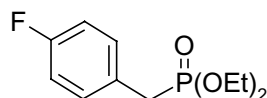
Molgewicht: 246,22 g/mol

Ansatzgröße: 40 mmol

Ausbeute: 9,01 g (91 % d.Th.)

Sdp.: 89-95°C/0,2 mbar

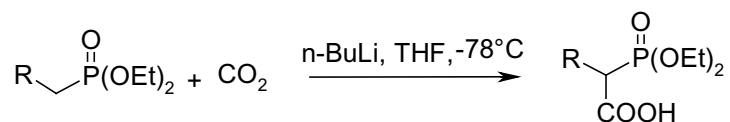
Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3.232 min; m/z = 247 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 269 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1,21 (m, 6H, 2x CH_3); 3,13 (d, 2H, (CH_2P)); 3,98-4,16 (m, 4H, 2x CH_2O); 6,95 (m, 2H, Ar-CH); 7,37 (m, 2H, Ar-CH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** δ = 16,2 (CH_3); 16,3 (CH_3); 33,4 (CH_2P); 62,3 (2x CH_2O); 115,1 (Ar-CH); 126,3 (Ar-CH); 131,5 (Ar-C); 161,5 (Ar-C).

AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von Diethylphosphonoessigsäure-Derivaten mittels Carboxylierung von Dimethylmethanphosphonaten:



Unter inerten und wasserfreien Bedingungen werden in einen Einhalskolben mit Septum 35 ml THF vorgelegt und mit 52 mmol (26 ml einer 2M Lösung) n-Butyllithium in Pentan mit einer Spritze bei -65°C (Trockeneis/Aceton) versetzt. Nun wird eine Lösung von 50 mmol Diethylmethanphosphonat in 10 ml THF bei -65°C zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei -65°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung vorsichtig unter Rühren in ein Dewar-Gefäß geschüttet, welches 10 ml einer gesättigten Lösung von Kohlendioxid in Ether enthält. Nach 5 min wird die Mischung in ein großes Becherglas überführt und man lässt sie unter Rühren für 2 h auf RT erwärmen.

Zur Aufarbeitung wird die Mischung mit 50 ml Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2x 15 ml) extrahiert. Alle wässrigen Phasen werden vereinigt und 2x mit 25 ml Ether gewaschen. Nun wird die wässrige Phase mit einer 2 M Schwefelsäure (ca. 25 ml) auf einen pH-Wert von 1 gebracht und in einem Scheidetrichter mit 3x 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen. Das erhaltene Öl wird für 2 d bei -4°C zur Kristallisation stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, scharf abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet.

2-(Diethoxy-phosphoryl)-4-phenylessigsäure (15)

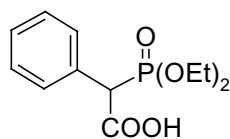
Summenformel: $C_8H_7O_3P$

Molgewicht: 182,12 g/mol

Ansatzgröße: 50 mmol

Ausbeute: 13,54 g (98 % d.Th.)

Aussehen: kristalliner Feststoff



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,15 (t, 3H, CH_3); 1,24 (t, 3H, CH_3); 3,95-4,09 (m, 4H, OCH_2); 4,30 (d, 1H, CHP); 7,31 (m, 3H, Ar-CH); 7,49 (m, 2H, Ar-CH); 10,66 br, 1H, $COOH$); **^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** δ = 16,09 (CH_3); 51,48 (OCH_2); 52,82 (OCH_2); 63,44 (CHP); 64,10 (CHP); 127,85 (Ar-CH); 128,38 (Ar-CH); 129,64 (Ar-CH); 129,69 (Ar-CH); 130,81 (Ar-C); 169,34 ($COOH$) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

2-(Diethoxy-phosphoryl)-4-phenylpropionsäure (16)

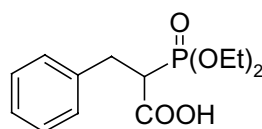
Summenformel: $C_9H_9O_3P$

Molgewicht: 196,14 g/mol

Ansatzgröße: 12 mmol

Ausbeute: 1,584 g (47 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,142 min; m/z = 287 $[M+H]^+$; 309 $[M+Na]^+$

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 1,21-1,23 (6H, m, 2x CH_3); 3,01-3,12 (m, 3H, CH und CH_2); 4,05-4,10 (m, 4H, 2x OCH_2); 7,14 (m, 5H, Ar-CH); 10,23 ($COOH$).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 16,18 (CH_3); 16,24 (CH_3); 32,56 (CH_2); 32,61 (CH_2); 46,68 (CHP); 47,95 (CHP); 63,03 (OCH_2); 63,10 (OCH_2); 63,57 (OCH_2); 63,63 (OCH_2); 126,59 (Ar-CH); 128,42 (Ar-CH); 128,55 (Ar-CH); 138,35 (Ar-C); 138,51 (Ar-C); 170,40 ($COOH$); 170,44 ($COOH$). Im Kohlenstoffspektrum sind alle Signale verdoppelt, es handelt sich hierbei um ein Isomerengemisch (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

2-(Diethoxy-phosphoryl)-4-phenylbuttersäure (17)

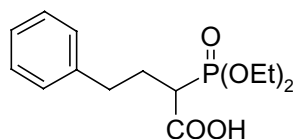
Summenformel: $C_{14}H_{21}O_5P$

Molgewicht: 300,29 g/mol

Ansatzgröße: 12 mmol

Ausbeute: 4,896g (75 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,324$ min; $m/z = 301$ $[M+H]^+$; 323 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,22$ (m, 6H, 2x CH₃); 2,00-2,96 (m, 5H, 2x CH₂, CH); 4,24 (m, 4H, 2x OCH₂); 7,09-7,20 (m, 5H, Ar-CH); 10,09 (br, 1H, COOH).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 16,18$ (CH₃); 28,67 (CH₂); 28,71 (CH₂); 33,98 (CH₂); 34,14 (CH₂); 44,12 (CHP); 45,41 (CHP); 62,87 (OCH₂); 62,93 (OCH₂); 63,51 (OCH₂); 63,57 (OCH₂); 126,09 (Ar-CH); 128,36 (Ar-CH); 128,48 (Ar-CH); 140,46 (Ar-C); 170,69 (COOH). Im Kohlenstoffspektrum sind alle Signale doppelt, es handelt sich hierbei um ein Isomerengemisch (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

(4-Cyano-phenyl)-(diethoxy-phosphoryl)-essigsäure (19)

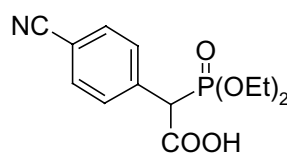
Summenformel: C₁₃H₁₆NO₅P

Molgewicht: 297,25 g/mol

Ansatzgröße: 50 mmol

Ausbeute: 7,86 g (52 % d.Th.)

Aussehen: kristalliner Feststoff



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,874$ min; $m/z = 298$ $[M+H]^+$; 320 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,18$ (t, 3H, CH₃); 1,26 (t, 3H, CH₃); 4,08 (m, 4H, 2x CH₂O); 4,36 (d, 1H, CHP); 7,62 (m, 4H, 4x Ar-CH); **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 16,1$ (2x CH₃); 52,8 (CHP); 63,8 (CH₂O); 64,4 (CH₂O); 111,8 (2x Ar-CH); 118,4 (2x Ar-CH); 130,5 (Ar-C); 132,1 (Ar-C); 136,5 (CN); 167,8 (COOH) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

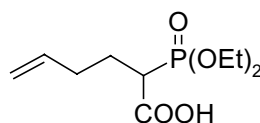
2-(Diethoxy-phosphoryl)-hex-5-ensäure (21)

Summenformel: C₁₀H₁₉O₅P

Molgewicht: 250,23 g/mol

Ausbeute: 2,410 g (64 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,946$ min; $m/z = 251$ $[M+H]^+$; 273 $[M+Na]^+$

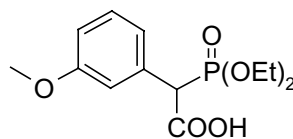
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,30$ (m, 6H, 2x CH₃); 1,79 (m, 2H, CH₂); 2,98 (m, 1H, CHP); 4,18 (m, 4H, 2x CH₂O); 5,00 (m, 2H, CH₂=CH); 5,73 (m, 1H, CH₂=CH); 9,53 (s, 1H, COOH); **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 16,26$ (CH₃); 26,03 (CH₂); 31,97 (CH₂); 44,04 (CHP); 45,33 (CHP); 62,94 (CH₂O); 63,50 (CH₂O); 116,16 (H₂C=CH); 136,61 (H₂C=CH); 171,15 (COOH) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

(Diethoxy-phosphoryl)-(3-methoxy-phenyl)-essigsäure (23)

Summenformel: $C_{13}H_{19}O_6P$

Molgewicht: 302,27 g/mol

Ausbeute: 1,424g (70% d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,995$ min; $m/z = 303$ $[M+H]^+$; 325 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,11$ (t, 3H, CH₃); $1,18$ (t, 3H, CH₃); $3,71$ (OCH₃); $3,92$ - $4,04$ (m, 4H, 2x OCH₂); $4,21$ (d, 1H, CHP); $6,78$ - $7,16$ (m, 4H, Ar-CH); $10,53$ (s, 1H, COOH); **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 16,15$ (CH₃); $51,51$ (CHP); $52,84$ (CHP); $55,20$ (OCH₃); $63,39$ (CH₂O); $64,20$ (CH₂O); $113,79$ (Ar-CH); $115,11$ (Ar-CH); $122,06$ (Ar-CH); $129,33$ (Ar-CH); $132,05$ (AR-C); $159,45$ (Ar-C); $169,17$ (COOH) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

(Diethoxy-phosphoryl)-(4-fluoro-phenyl)-essigsäure (25)

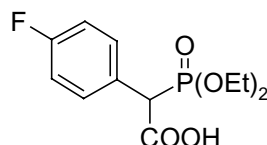
Summenformel: $C_{12}H_{16}FO_5P$

Molgewicht: 290.23 g/mol

Ansatzgröße: 37 mmol

Ausbeute: 6,86 g (65 % d.Th.)

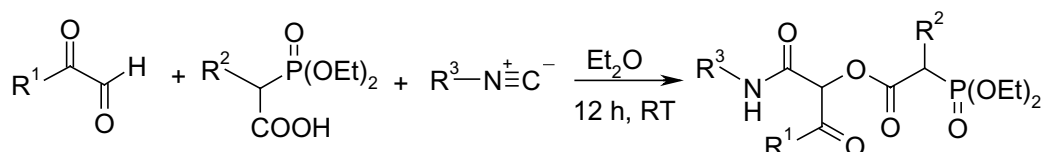
Aussehen: kristalliner Feststoff



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,059$ min; $m/z = 291$ $[M+H]^+$; 313 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,16$ (t, 3H, CH₃); $1,24$ (t, 3H, CH₃); $3,97$ - $4,08$ (m, 4H, 2x OCH₂); $4,28$ (d, 1H, CHP); $7,00$ (m, 2H, Ar-CH); $7,47$ (m, 2H, Ar-CH); $11,30$ (br, 1H, COOH); **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 16,08$ (CH₃); $50,55$ (CHP); $51,89$ (CHP); $63,54$ (CH₂O); $115,23$ (Ar-CH); $126,61$ (Ar-CH); $131,39$ (Ar-C); $161,23$ (Ar-C); $163,68$ (Ar-C); $169,10$ (COOH).

AAV 4: Passerini-Reaktion von Glyoxalderivaten, α -subst. Diethylphosphonoessigsäurederivaten und Isocyaniden zur Herstellung von (Diethoxyphosphoryl)- α -subst.-Essigsäure-1-subst.-carbamoyl-2-oxo-2-subst.-ethylester-Derivaten



In einem 10 ml Rundkolben werden 2 mmol Glyoxalderivat vorgelegt und in 4 ml Diethylether suspendiert, es werden 2 mmol Diethylphosphonoessigsäure zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 min bei RT gerührt, wobei sich eine klare meist leicht gelbliche Lösung bildet. Nun werden 2 mmol der Isocyanid-Komponente zugegeben und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird vollständig unter Vakuum abgezogen, wobei sich oft ein farbloser Schaum bildet. Das Produkt fällt in den meisten Reaktionen mit einer Reinheit von > 95% (laut $^1\text{H-NMR}$) an, nur in wenigen Fällen muss das Rohprodukt mittels Chromatographie gereinigt werden.

(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1-cyclohexylcarbamoyl-2-oxo-2-phenylethylester (26)

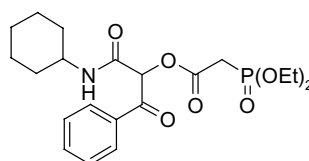
Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{P}$

Molgewicht: 439,45 g/mol

Ansatzgröße: 20 mmol

Ausbeute: 7,646 g (87 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,653$ min; $m/z = 440$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,02-1,28$ (m, 14 H, 2x CH_3 , CH_2 -Cyclohexyl); 1,47-1,80 (m, 5H, CH_2 -Cyclohexyl); 1,92 (s, 1H,); 2,90-3,15 (m, 1H, COCH_2PO); 3,63 (br, 1H, NH); 3,99-4,17 (m, 4H, 2x OCH_2); 6,36 (s, 1H, COCH); 7,34-7,48 (m, 4H, Ar-CH); 8,00 (d, 2H, Ar-CH); **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 13,86$ (CH_3); 16,05 (CH_3); 24,73 (CH_2); 25,01 (CH_2); 32,23 (CH_2); 32,96 (CH_2); 34,32 (CH_2); 48,53 (CH_2); 58,88

(CH₂); 59,99 (CH₂); 62,59 (COCH₂P); 62,96 (COCH₂P); 75,03 (CH); 128,14 (Ar-CH); 129,39 (Ar-CH); 133,62 (Ar-C); 162,55 (CO); 190,42 (CO).

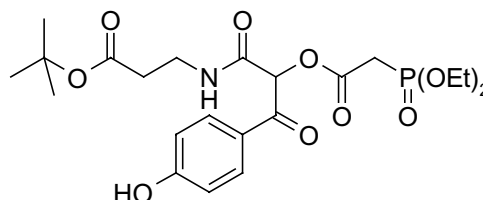
3-[2-[2-(Diethoxy-phosphoryl)-acetoxy]-3-(4-hydroxy-phenyl)-3-oxo-propionylamino]-propionsäure-tert.-butylester (28)

Summenformel: C₂₂H₃₂NO₁₀P

Molgewicht: 501,47g/mol

Ansatzgröße: 3 mmol

Ausbeute: 1,061 g (70 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,289 min; m/z = 502 [M+H]⁺; 524 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.33 (t, 6H, 2 CH₃CH₂O); 1.41 (s, 9H, 3x CH₃ ^tBu), 2.46 (t, 2H, (CO)CH₂(CH₂)), 3.12 (m, 2H, (CH₂)CH₂(NH)), 3.49 (m, 2H, (CO)CH₂(P)), 4.20 (m, 4H, 2x CH₂O), 6.38 (s, 1H, (CO)(CO)CH(O)), 6.77 (d, 2H, 2x Ar-CH), 9.03 (s, 1H, OH), 7.76 (t, 1H, NH), 7.90 (d, 2H, 2x Ar-CH); **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 16.21 (CH₃CH₂); 16.26 (CH₃CH₂), 27.94 (CH₃, ^tBu), 33.21 (CH₂), 34.55 (CH₂), 35.45 (CH₂), 63.36 (OCH₂CH₃), 63.48 (OCH₂CH₃), 75.20 (C(CH₃)₃), 81.05 ((CO)(CO)CHO), 115.67 (2x Ar-CH), 126.24 (Ar-C), 132.26 (2x Ar-CH), 162.86 (Ar-C), 163.46 (Ar-C), 163.51 (CO), 164.63 (CO), 170.91 (CO), 188.28 (CO) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-2-(4-hydroxy-phenyl)-1-[(7-isopropyl-1,4'-dimethyl-1,2,3,4,4',9,10,10'-octahydro-phenanthren-1-ylmethyl)-carbamoyl]-2-oxo-ethylester (30)

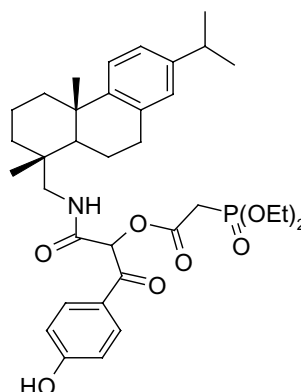
Summenformel: C₃₅H₄₈NO₈P

Molgewicht: 641,75 g/mol

Ansatzgröße: 3 mmol

Ausbeute: 1,463 g (76 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 4,316 min; m/z = 642 [M+H]⁺; 664 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,78-0,93 (m, 9H, CH₃); 1,17-1,88 (m, 31H, CH₃, CH₂, CH); 2,26 (m, 1H, CH); 2,67-3,31 (m, 4H, 2x CH₂); 4,08-4,20 (m, 4H, 2x CH₂);

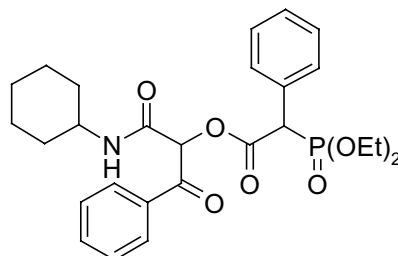
6,39 (m, 1H, CH); 6,72-6,87 (m, 3H, Ar-CH); 6,97 (m, 1H, Ar-CH); 7,13 (m, 1H, Ar-CH); 7,90 (m, 2H, Ar-CH).

(Diethoxy-phosphoryl)-phenylessigsäure 1-cyclohexylcarbamoyl-2-oxo-2-phenyl-ethylester (32)

Summenformel: C₂₇H₃₄NO₇P

Molgewicht: 515,55 g/mol

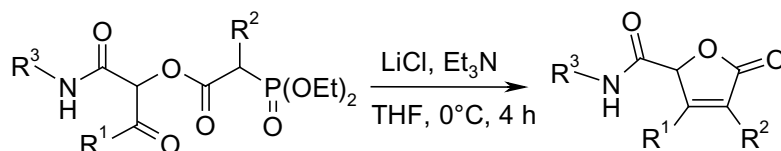
Ausbeute: 753 mg (99 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,014$ min; $m/z = 516$ [M+H]⁺; 538 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,18$ (m, 5H, CH₂-Cyclohexyl); 1,26 (m, 7H, CH₂-Cyclohexyl); 1,72 (t, 6H, 2x CH₃CH₂O); 3,71 (m, 1H, (CH₂)(CH₂)CH(NH)); 4,07 (m, 2H, 2x CH₃CH₂O); 4,37 (q, 1H, (CO)(Ph)CH(P)); 6,47 ((CO)(CO)CH(O)); 7,33 (m, 4H, 4x Ar-CH); 7,44 (m, 3H, 3x Ar-CH); 7,53 (m, 3H, 3x Ar-CH); 8,08 (d, 2H, 2x Ar-CH); **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 16,16$ (CH₃); 24,34; 25,24 (CH₂); 32,51; 32,42 (CH₂); 48,77; 48,80 (CH₂); 50,97; 51,67 (CH₂); 52,27; 53,02 (CH₂); 63,01; 63,09; 63,62; 63,69; 63,79 (PhCHP); 64,04; 64,12 (OCH₂); 75,28; 75,51 (COCHOCO); 128,24; 128,34 (Ar-CH); 128,72; 129,58 (Ar-CH); 129,74; 129,67; 130,15 (Ar-CH); 133,84 (Ar-C); 134,59; 134,68 (Ar-C); 162,62; 162,83 (CO); 164,94; 165,41 (CO); 190,50; 190,69 (CO). Alle Signale im ¹³C-NMR sind doppelt vorhanden aufgrund einer Mischung von Diastereomeren (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

AAV 5.1: Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Darstellung von Butenoliden aus Passerini-Produkten



Unter wasserfreien und inerten Bedingungen werden in einem 100 ml Einhalskolben mit Septum 4,5 mmol gut getrocknetes Lithiumchlorid vorgelegt und mit 1,5 mmol Passerini-Produkt (laut AAV 4: aus Glyoxalderivat, Diethyl-phosphonoessigsäure und Isocyanid) in 60 ml THF (trocken) versetzt. Die Lösung lässt man im Eisbad auf 0°C

für 15 min rühren, wobei das Lithiumchlorid in Lösung geht. Nun werden 15 mmol Triethylamin (2 ml) langsam mit einer Spritze zugetropft und die Mischung noch weitere 30 min bei 0°C gerührt. Man lässt die Lösung in einem Zeitraum von 4 h unter Rühren auf RT erwärmen.

Die Reaktionsmischung wird durch eine trockene Kieselgelschicht (d: 2 cm; h: 5 cm) filtriert und mit 180 ml Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird auf 10 ml eingengt und zur Kristallisation in der Kälte stehen gelassen. Die Kristalle werden scharf abgesaugt und unter Hochvakuum getrocknet.

5-Oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäurecyclohexylamid (27)

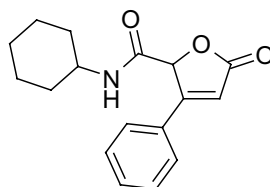
Summenformel: C₁₇H₁₉NO₃

Molgewicht: 285,35 g/mol

Ansatzgröße: 3 mmol

Ausbeute: 762 g (89 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,684$ min; $m/z = 286$ [M+H]⁺; 308 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,17$ (m, 2H, CH₂); 1,24 (m, 2H, CH₂); 1,53 (d, 2H, CH₂); 1,69 (m, 2H, CH₂); 1,87 (d, 2H, CH₂); 3,64 (m, 1H, (CH₂)(CH₂)CH(NH)); 5,81 (s, 1H, (CO)(C)CH(O)); 6,30 (d, 1H, NH); 7,31-7,46 (m, 5H, Ar-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 24,77$ (CH₂, Cyclohexyl); 25,24 (CH₂, Cyclohexyl); 32,59 (CH₂, Cyclohexyl); 32,73 (CH₂, Cyclohexyl); 48,65 (CH, Cyclohexyl); 80,58 ((CO)(C)CH(O)); 128,34 (Ar-CH); 128,91 (Ar-CH); 129,02 (Ar-CH); 129,25 (Ar-CH); 130,14 (Ar-CH); 130,38 (Ar-C); 157,91 (Ar-C); 163,64 (CO); 171,02 (CO).

3-[[3-(4-Hydroxy-phenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-carbonyl]-amino]-propionsäure-*tert.*-butylester (29)

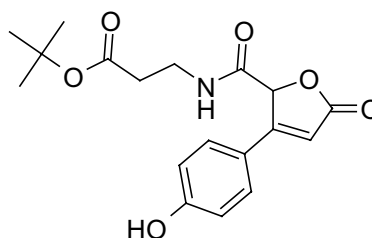
Summenformel: C₁₈H₂₁NO₆

Molgewicht: 347,37 g/mol

Ansatzgröße: 2 mmol

Ausbeute: 565 mg (81% d.Th.)

Aussehen: gelber Schaum



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,110$ min; $m/z = 370$ [M+Na]⁺

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 1,37 (s, 9H, 3x CH₃); 2,27 (m, 2H, ((CO)CH₂(CH₂)); 3,29 (m, 2H, (CH₂)CH₂(NH)); 5,93 (s, 1H, (C=CH(CO))); 6,55 (s, 1H, (CO)(CO)CH(C-O)); 6,81 (d, 2H, 2x Ar-CH); 7,58 (d, 2H, 2x Ar-CH); 8,78 (s, 1H, Ar-COH).

¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): δ = 27,66 (3x CH₃); 34,28 (CH₂); 35,10 (CH₂); 80,01 ((CO)CH(O)); 80,36 ((CO)(C)CH(O)); 110,56 (C=CH(CO)); 115,60 (2x Ar-CH); 120,14 (Ar-C); 129,52 (2x Ar-CH); 160,58 (Ar-C(OH)); 163,52 (Ar-C); 165,11(CO); 170,30 (CO); 172,95 (CO)

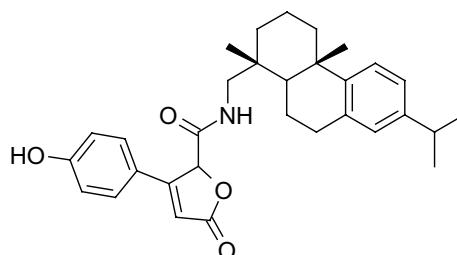
3-(4-Hydroxy-phenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäure-(7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-phenanthren-1-ylmethyl)-amid (31)

Summenformel: C₃₁H₃₇NO₄

Molgewicht: 487,64 g/mol

Ausbeute: 600 mg (82 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 4,204 min; m/z = 488 [M+H]⁺; 510 [M+Na]⁺

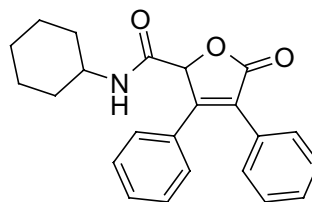
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,73-0,92 (m, 6H, CH₃); 1,17-1,80 (m, 12H; CH₃, CH₂, CH); 2,23-2,27 (m, 1H, CH); 2,73-2,88 (m, 1H, CH); 3,08-3,21 (m, 1H, CH); 5,89 (s, 1H, CH); 6,10-6,16 (m, 1H, CH); 6,73-6,89 (m, 2H, Ar-CH); 6,70 (m, 1H, Ar-CH); 7,14 (m, 1H, CH); 7,51-7,60 (m, 2H, Ar-CH).

5-Oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäurecyclohexylamid (33)

Summenformel: C₂₃H₂₃NO₃

Molgewicht: 361,44 g/mol

Ausbeute: 150 mg (42 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,732 min; m/z = 362 [M+H]⁺; 384 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,12 (m, 2H, CH₂); 1,26 (m, 2H, CH₂); 1,58 (d, 2H, CH₂); 1,67 (m, 2H, CH₂); 1,89 (d, 2H, CH₂); 3,64 (m, 1H, (CH₂)(CH₂)CH(NH)); 5,81 (s, 1H, (CO)(C)CH(O)); 6,30 (d, 1H, NH); 7,31-7,40 (m, 10H, Ar-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 24,77 (CH₂, Cyclohexyl); 25,24 (CH₂, Cyclohexyl); 32,59 (CH₂, Cyclohexyl); 32,73 (CH₂, Cyclohexyl); 48,65 (CH, Cyclohexyl); 80,58 ((CO)(C)CH(O)); 125,6128,52 (Ar-CH); 2 (Ar-CH); 128,34 (Ar-CH); 128,44 (Ar-CH); 128,91 (Ar-CH); 129,02 (Ar-CH); 129,25 (Ar-CH); 130,14 (Ar-CH); 130,38 (Ar-C);

157,97 (Ar-C); 163,69 (CO); 171,08 (CO) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1, Daten zu Kristallstrukturbestimmung siehe Anhang 9.3).

5-Oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäuremethyamid (34)

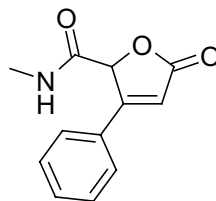
Summenformel: C₁₂H₁₁NO₃

Molgewicht: 217,23 g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 165 mg (76 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 2,921 min; m/z = 218 [M+H]⁺; 240 [M+Na]⁺

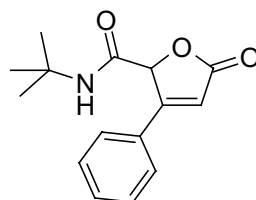
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2,77 (d, 3H, CH₃); 5,90 (s, 1H, (CO)(C)CH(O)); 6,32 (s, 1H, C=CH(CO)); 6,61 (br, 1H, NH); 7,43-7,51 (m, 3H, Ar-CH); 7,76-7,78 (m, 2H, Ar-CH); **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 26,09 (CH₃); 30,26; 81,14 ((CO)(C)CH(O)); 112,90 (C=CH(CO)); 128,69 (Ar-CH); 131,92(Ar-CH); 165,50 (CO); 171,77 (CO).

5-Oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäure-tert.-butylamid (35)

Summenformel: C₁₅H₁₇NO₃

Molgewicht: 259,31 g/mol

Ausbeute: 226 mg (87 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,359 min; m/z = 260 [M+H]⁺; 282 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,29 (s, 9H, 3x CH₃); 5,79 (s, 1H, (CO)(C)CH(O)); 6,19 (br, 1H, NH); 6,31 (s, 1H, (C)CH(CO)); 7,46 (m, 3H, Ar-CH); 7,74 (m, 2H, Ar-CH); **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 28,38 (3x CH₃); 51,92 ((C(CH₃)₃); 81,40 ((CO)(C)CH(O)); 113,05 (C=CH(CO)); 128,52 (Ar-CH); 128,61 (2x Ar-CH); 129,37 (Ar-C); 131,68 (2x Ar-CH); 163,76 (Ar-C); 165,68 (CO); 171,71 (CO) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

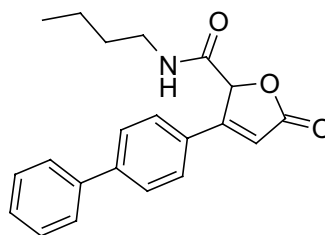
3-Biphenyl-4-yl-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäurebutylamid (36)

Summenformel: C₂₁H₂₁NO₃

Molgewicht: 335,41 g/mol

Ansatzgröße: 1,5 mmol

Ausbeute: 427 mg (85 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,352$ min; $m/z = 336$ [M+H]⁺; 358 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,87$ (t, 3H, CH₃); 1,28 (m, 2H, CH₃CH₂); 1,45 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,15 (m, 1H, (CH₂)CH₂(NH)); 3,29 (m, 1H, (CH₂)CH₂(NH)); 5,93 (s, 1H, (CO)(C)CH(O)); 6,34 (s, 1H, (C)CH(CO)); 6,64 (br, 1H, NH); 7,39 (t, 1H, Ar-CH); 7,46 (t, 2H, Ar-CH); 7,61 (d, 2H, Ar-CH); 7,68 (d, 2H, Ar-CH); 7,86 (d, 2H, Ar-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 13,57$ (CH₃); 19,85 ((CH₃)CH₂); 31,14 ((CH₂)CH₂(CH₂)); 39,28 ((CH₂)CH₂(NH)); 81,15 ((CO)(C)CH(O)); 112,49 (C=CH(CO)), 127,93 (Ar-CH); 128,10 (Ar-CH); 128,88 (Ar-CH); 129,20 (Ar-CH); 139,65 (Ar-C); 144,54 (Ar-C); 164,89 (Ar-C); 165,08 (CO); 171,93 (CO).

3-Naphthalen-2-yl-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäureallylamid (37)

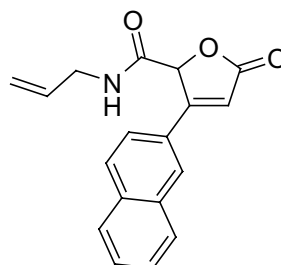
Summenformel: C₁₈H₁₅NO₃

Molgewicht: 293,33 g/mol

Ansatzgröße: 1,5 mmol

Ausbeute: 329 mg (75 % d.Th.)

Aussehen farblos kristallin



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,356$ min; $m/z = 294$ [M+H]⁺; 316 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 3,75$ (m, 1H, (CH)CH₂(NH)); 3,89 (m, 1H, (CH)CH₂(NH)); 5,15 (t, 2H, CH₂=CH); 5,75 (m, 1H, CH₂=CH(CH₂)); 6,05 (s, 1H, (C=CH(CO)); 6,44 (s, 1H, (CO)(C)CH(O)); 6,68 (br, 1H, NH); 7,55 (m, 2H, 2x Ar-CH); 7,73 (d, 1H, Ar-CH); 7,84 (d, 1H, Ar-CH); 7,88 (d, 1H, Ar-CH); 7,95 (d, 1H, Ar-CH); 8,39 (s, 1H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 41,80$ (CH₂); 81,16 ((CO)(C)CH(O)); 112,95 (C=CH(CO)); 117,16 (CH₂=CH); 124,49 (CH=CH₂); 126,26 (Ar-CH); 126,95 (Ar-CH); 127,66 (Ar-CH); 128,23 (Ar-CH); 128,47 (Ar-CH); 129,30 (Ar-CH); 130,13 (Ar-CH); 132,55 (Ar-C); 132,86 (Ar-C); 134,68 (Ar-C); 165,01 (Ar-C); 165,22 (CO); 171,82 (CO).

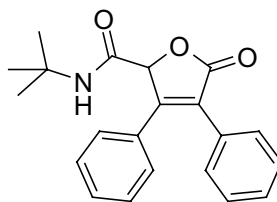
5-Oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid (38)

Summenformel: C₂₁H₂₁NO₃

Molgewicht: 335,41 g/mol

Ansatzgröße: 1,5 mmol

Ausbeute: 181 mg (36 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,659 min; m/z = 336 [M+H]⁺; 358 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,19 (s, 9H, 3x CH₃); 5,63 (s, 1H, (CO)(C)CH(O)); 6,08 (br, 1H, NH); 7,19-7,32 (m, 10H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 28,40 (3x CH₃); 51,87 (C(CH₃)₃); 81,02 ((CO)CH(O)); 125,7 (Ar-C); 128,40 (Ar-CH); 128,46 (Ar-CH); 128,82 (Ar-CH); 128,89 (Ar-CH); 129,26 (Ar-CH); 130,27(Ar-C); 130,37 (Ar-CH); 158,13 (Ar-C); 163,59 (CO); 171,76 (CO). (Daten zu Kristallstrukturbestimmung siehe Anhang 9.3)

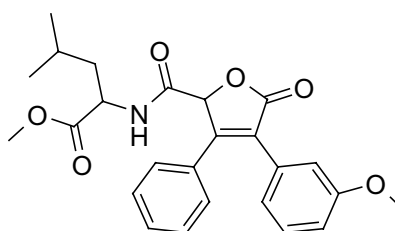
2-[[4-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonyl]-amino]-4-methyl-pentansäuremethylester (39)

Summenformel: C₂₅H₂₇NO₆

Molgewicht: 437,5 g/mol

Ansatzgröße: 1,3 mmol

Ausbeute: 75 mg (13 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,746 min; m/z = 438 [M+H]⁺; 460 [M+Na]⁺

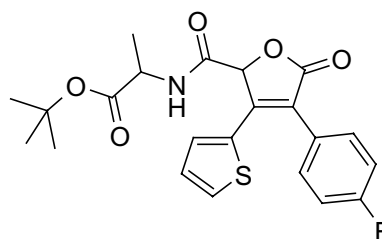
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,76-0,91 (m, 6H, 2x CH₃); 1,41-1,65 (m, 3H, CH₂ und CH(CH₃)₂); 3,64-3,71 (m, 6H, CH₃O-Ph und CH₃OCO); 4,55 (m, 1H, (CO)CH(CH₂)(NH)); 5,86 (s, 1H, (CO)(C)CH(O)); 6,68 (m, 1H, NH); 6,92 (m, 2H, 2x Ar-CH); 7,25 (m, 1H, Ar-CH); 7,35 (m, 6H, 6x Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 21,60; 21,74 (CH₃); 22,64; 22,74 (CH₃); 24,63; 24,82 (CH₂); 40,94; 41,09 (CH(CH₃)₂); 50,59; 50,76 ((CO)CH(CH₂)(NH)); 52,35; 52,41(CH₃OCO); 55,12 (OCH₃); 80,34 ((CO)(C)CH(O)); 114,32; 114,40 (Ar-CH); 115,06; 115,16 (Ar-CH); 121,55; 121,62 (Ar-CH); 128,44; 128,96 (Ar-CH); 129,59; 129,68 (Ar-CH); 129,94; 130,06 (Ar-C); 130,41; 130,52 (Ar-C); 157,38; 157,59 (Ar-C); 159,46; 159,52 (CO); 164,51; 164,74 (CO); 172,30 (CO). Im ¹³C-Spektrum sind alle Signale doppelt, es handelt sich um eine Mischung von Diastereomeren.

2-{{[4-(4-Fluoro-phenyl)-5-oxo-3-thiophen-2-yl]-2,5-dihydro-furan-2-carbonyl]-amino}-propionsäure-tert.-butylester (40)

Summenformel: C₂₂H₂₂FNO₅S

Molgewicht: 431.49 g/mol

Ausbeute: 306 mg (47 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,781$ min; $m/z = 454$ [M+Na]⁺; 376 [M-^tBu+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,33$ (s, 9H, 3x CH₃); 1,41 (m, 3H, CH₃CH); 4,34 (q, 1H, (CO)(CH₃)CH(NH)); 5,71 (s, 1H, (CO)(C)CH(O)); 6,89 (1H, Ar-CH); 7,00 (m, 1H, Ar-CH); 7,10 (t, 2H, 2x Ar-CH); 7,36 (m, 2H, 2x Ar-CH); 7,76 (d, 1H, (CH)CH(S)).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 19,02$ (CH₃); 28,58 (3x CH₃); 49,91 ((CO)(CH₃)CH(NH)); 83,01 ((CO)(C)CH(O)); 117,10 (2x Ar-CH); 126,18 (Ar-C); 128,38 (Ar-CH); 132,80 (2x Ar-CH); 134,76 (2x Ar-CH); 151,43 (Ar-C); 165,66 (CO); 165,90 (CO); 171,79 (CO).

[[5-Oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonyl]-amino]-phenyl-essigsäure-tert.-butylester (41)

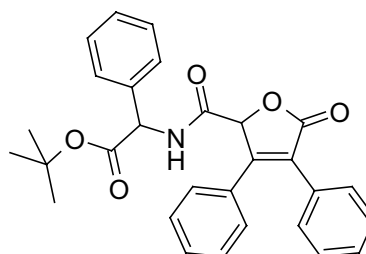
Summenformel: C₂₉H₂₇NO₅

Molgewicht: 469,54 g/mol

Ansatzgröße: 3 mmol

Ausbeute: 1,070 g (76 % d.Th.)

Aussehen: gelb kristallin



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,002$ min; $m/z = 470$ [M+H]⁺; 492 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,37$ (s, 9H, C(CH₃)₃); 3,02 (s, 1H, CH); 5,33 (s, 1H, CH); 7,09-7,46 (m, 15H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 27,67$ (C(CH₃)₃); 57,28 (CH); 83,32 (C(CH₃)₃); 126,71 (Ar-CH); 128,23 (Ar-CH); 128,48 (Ar-CH); 128,67 (Ar-CH); 128,71 (Ar-CH); 129,52 (Ar-CH); 130,09 (Ar-C); 135,79 (Ar-C); 165,13 (CO); 168,87 (CO) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Experimentelle Versuchsbeschreibung für P-3CR-HWE-Matrixsynthese:

Von den 11 verschiedenen Arylglyoxalen, den 8 verschiedenen α -subst.-Diethylphosphonoessigsäuren und den 8 verschiedenen Isocyaniden werden jeweils 1 M-Lösungen in THF hergestellt. Zunächst werden nach der Synthesematrix 100 μ l der Arylglyoxale in die Vertiefungen der 96er Dell-Well-Platte pipettiert. 100 μ l der jeweiligen 1 M Diethylphosphonoessigsäure-Lösung und anschließend 100 μ l Isocyanid-Lösung werden zugegeben und die Platte wird mit einer Aluminiumfolie verschlossen. Nun lässt man die Reaktionsmischung 12 h auf einem Schüttler reagieren und evaporiert das Lösungsmittel mit der GeneVac[®] vollständig ab. Von dieser P-3CR-Mutterplatte werden nun Kopien für die Analytik und die biologischen Testungen gezogen. Hierfür wird ein vollständiger Umsatz angenommen und man bezieht sich auf 100% Produkt in der Reaktionsmischung, in diesem Fall entspricht das 100 μ mol P-3CR-Produkt pro Well. Der Rückstand wird in 500 μ l Methanol aufgenommen und für die verschiedenen analytischen Methoden aliquotiert. Für FAST-MS wird eine 1 mM Lösung in H₂O/MeOH (1:1); für HPLC gekoppelt mit CLND und MS wird eine 0,5 mM Lösung in H₂O/MeOH (1:1) benötigt. Für Flow-NMR-Messungen im 96er Format von ¹H- und ³¹P-Spektren werden je 200 μ l eine 20 mM-DMSO-Lösung verwendet.

Von der P-3CR-Mutterplatte wird das Methanol in der GeneVac[®] vollständig abgezogen. Mit gut getrocknetem Lithiumchlorid wird im Schlenkkolben unter Stickstoff eine 1 M Stocklösung in trockenem THF hergestellt. Von dieser werden zügig 400 μ l pro Vertiefung aufpipettiert und die Platte in einer mit Stickstoff gefluteten Kammer verschlossen. Man lässt die Platte 30 min im Kühlraum bei 4°C schütteln. Anschließend werden 100 μ l einer 10 M Lösung von Triethylamin in THF hergestellt und in der Stickstoffkammer zugegeben. Die Platte wird wieder verschlossen und 30 min in der Kälte und weitere 12 h bei RT geschüttelt. Nach 12 h Reaktionszeit wird die Reaktionslösung mittels eines 96er-Filterplatten-Systems von Robbins Scientific[®] durch eine Kieselgelschicht filtriert und mit dem dreifachen Volumen Ethylacetat nachgewaschen. Das Eluat wird in die einzelnen ausgewogenen Vertiefungen des Micronix-Plattensystem überführt, das Lösungsmittel wird vollständig abgezogen und die einzelnen Wells zurückgewogen.

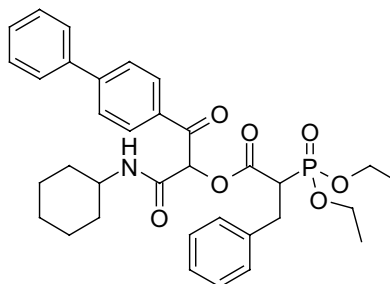
Entsprechend der jeweiligen Auswaage wird mit Methanol eine 0,25 M Lösung der HWE-Mutterplatte hergestellt, von der nun die jeweiligen Verdünnungen für die Analytik und das biologische Screening hergestellt werden können. Am Beispiel der Verbindung **42** aus Vertiefung A3 werden die analytischen Daten dargestellt.

2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propionsäure-2-biphenyl-4-yl-1-cyclohexylcarbamoyl-2-oxo-ethylester (42) A3

Summenformel: C₃₄H₄₀NO₇P

Molgewicht: 605,67 g/mol

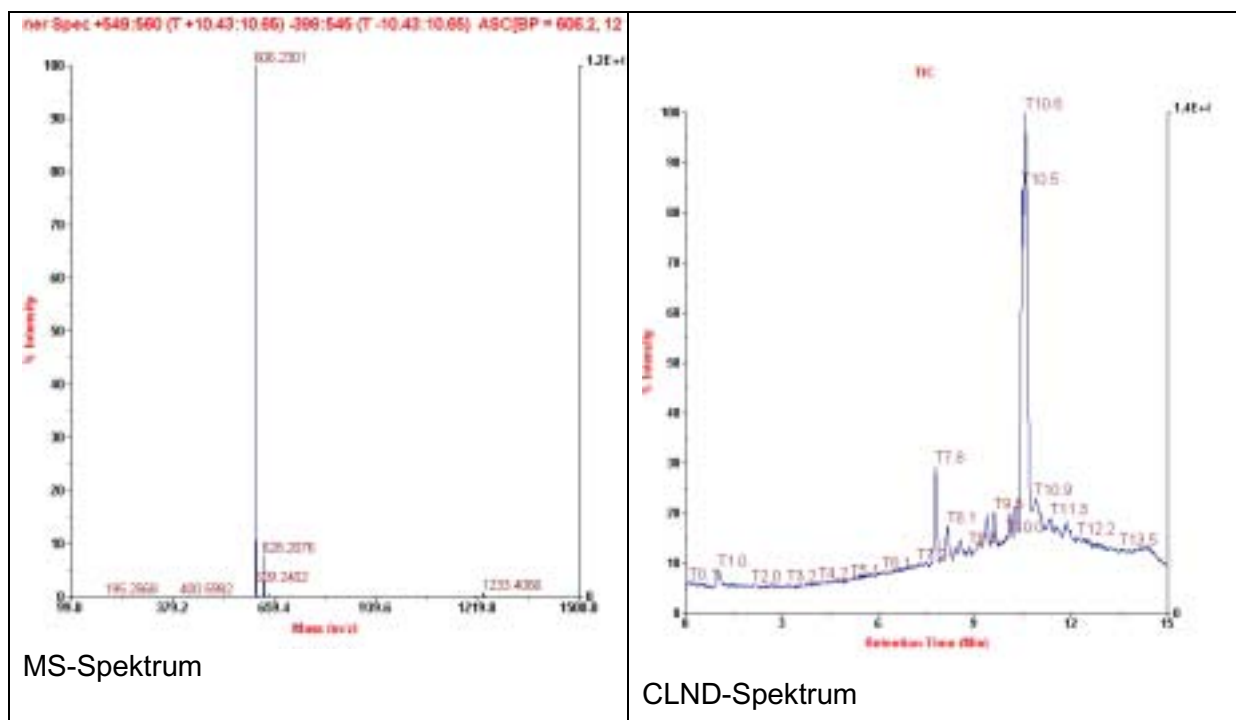
Ansatzgröße: 0,1 mmol



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 10,57 min; m/z = 606,23 [M+H]⁺ ; 628,21 [M+Na]⁺

Exakt M+H ⁺	Gemessen M +H ⁺	Differenz	Intensität	Zeit [min]	Massen Kontr.	N ₂ Int.	N ₂ -Sig. [min]
606.33	606.23	0.10	8823.15	10.57	+	1.61	10.59
Exakt M+Na ⁺	Gemessen M +Na ⁺	Differenz	Intensität	Zeit [min]	Massen Kontr.	N ₂ Int.	N ₂ -Sig. [min]
628.31	628.21	0.10	518.66	10.47	+	1.61	10.59

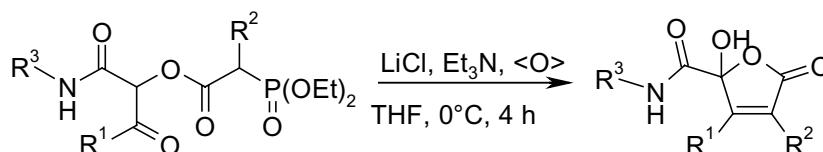
Auswertungsprotokoll der Massenkontrolle



MS-Spektrum

CLND-Spektrum

AAV 5.2: Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zur Darstellung von 2-Hydroxy-Butenoliden (2-Hydroxy-5-oxo-3,4-substituierten-2,5-dihydro-furan-2-carbonyl)-amid) aus Passerini-Produkten



In einem 100 ml Einhalskolben werden 4,5 mmol Lithiumchlorid vorgelegt und mit 1,5 mmol Passerini-Produkt (laut AAV 3: aus Glyoxalderivat, Diethylphosphonoessigsäure und Isocyanid) in 60 ml THF versetzt. Die Lösung lässt man im Eisbad auf 0°C für 15 min rühren, wobei das Lithiumchlorid in Lösung geht. Nun werden 15 mmol Triethylamin (2 ml) langsam mit einer Spritze zugetropft und die Mischung noch weitere 30 min bei 0°C gerührt. Man lässt die Lösung über einen Zeitraum von 4 h unter Rühren auf RT erwärmen.

Die Reaktionsmischung wird durch eine trockene Kieselgelschicht (d: 2 cm; h: 5 cm) filtriert und mit 180 ml Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird auf 10 ml eingengt und zur Kristallisation in der Kälte stehen gelassen. Die Kristalle werden scharf abgesaugt und unter Hochvakuum getrocknet.

[(2-Hydroxy-5-oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonyl)-amino]-essigsäurecyclohexylester (43)

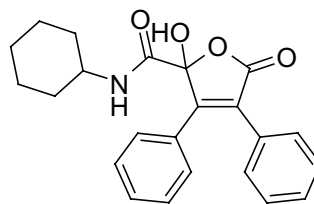
Summenformel: C₂₃H₂₃NO₄

Molgewicht: 377,44 g/mol

Ansatzgröße: 1,5 mmol

Ausbeute: 150 g (42 % d.Th.)

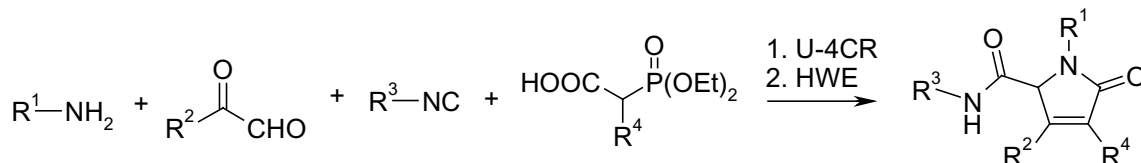
Aussehen: farblos kristallin



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,521 min; m/z = 378 [M+H]⁺; 400 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,05-1,30 (m, 6H, CH₂); 1,56-1,76 (m, 5H, CH₂); 1,87-1,90 (m, 1H, CH); 3,60-3,69 (m, 1H, CH); 5,81 (s, 1H, OH); 6,30 (d, 1H, NH); 7,31-7,40 (m, 10H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 24,77 (CH₂); 25,24 (CH₂); 32,59 (CH₂); 32,72 (CH₂); 48,65 (CH); 80,58 ((CO)(C)COH(O)); 125,62 (Ar-CH); 128,16 (Ar-CH); 128,34 (Ar-CH); 128,52 (Ar-CH); 129,01 (Ar-CH); 129,24 (Ar-CH); 130,14 (Ar-CH); 130,38 (Ar-C); 157,97 (Ar-C); 163,68 (CO); 171,80 (CO). (Daten zu Kristallstrukturbestimmung siehe Anhang 9.3)

AAV 6: Ugi-4CR-HWE zur Darstellung von *N*,1,3,4-trisubstituierten-5-Oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamiden aus Aminen, Glyoxalen, Isocyaniden und α -subst.-Diethylphosphonoessigsäuren



In einem 10 ml Rundkolben werden 2 mmol Glyoxal-Komponente vorgelegt und in 4 ml Methanol suspendiert, 2 mmol der Amin-Komponente werden zugegeben und die Reaktionsmischung zur Vorkondensation des Imins 2 h bei RT gerührt. Anschließend werden 2 mmol Diethylphosphono-essigsäure und 2 mmol Isocyanid zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung 12 h bei RT rühren.

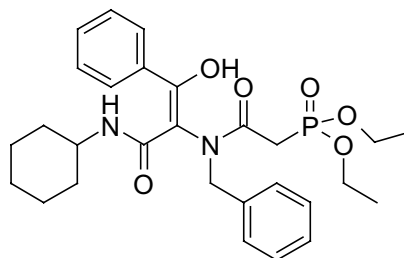
Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird 3x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 1x mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird direkt in der HWE-Reaktion umgesetzt.

Das Ugi-Produkt wird in 60 ml Tetrahydrofuran (trocken) gelöst und unter Stickstoff gesetzt. Es werden 4,5 mmol gut getrocknetes Lithiumchlorid zugefügt und bei 0°C im Eisbad gelöst. Zu dieser Mischung werden langsam 15 mmol Triethylamin zugetropft und eine ½ h bei 0°C und weitere 4 h bei RT gerührt.

Die Reaktionsmischung wird durch eine trockene Kieselgelschicht (d: 2 cm; h: 5 cm) filtriert und mit 180 ml Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird auf 10 ml eingeeengt und zur Kristallisation in der Kälte stehen gelassen. Die Kristalle werden scharf abgesaugt und unter Hochvakuum getrocknet. Falls das Produkt innerhalb von 14 Tagen nicht kristallisiert, wird es mittels Säulenchromatographie gereinigt.

{[Benzyl-(1-cyclohexylcarbamoyl-2-hydroxy-2-phenyl-vinyl)-carbamoyl]-methyl}-phosphonsäurediethylester (44)

Summenformel: C₂₈H₃₇N₂O₆P
 Molgewicht: 528,59 g/mol
 Ausbeute: nicht bestimmt

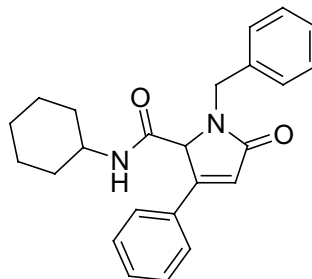


HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,861 min; m/z = 529 [M+H]⁺, 551 [M+Na]⁺,

Das Ugi-Produkt hat sich nicht vollständig umgesetzt und ist aus dem Eluat bei der Aufarbeitung der HWE-Reaktion aus Ethylacetat kristallisiert. (Daten zu Kristallstrukturbestimmung siehe Anhang 9.3)

1-Benzyl-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäurecyclohexylamid (45)

Summenformel: C₂₄H₂₆N₂O₂
 Molgewicht: 374,49 g/mol
 Ansatzgröße: 3 mmol
 Ausbeute: 274 mg (24 % d.Th.)
 Smp.: 212°C



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,609 min; m/z = 375 [M+H]⁺, 397 [M+Na]⁺, 771 [2x M+Na]⁺; **¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 0,79-1,69 (m, 10 H, 5 x CH₂-Cyclohexyl); 3,53 (m, 1H, CH-Cyclohexyl); 4,02 (d, 1H, ²J_{H,H}: 14,77 Hz, CH₂-Ph); 4,85 (s, 1H, COCH(N,C)); 5,08 (d, 1H, ²J_{H,H}: 14,80 Hz, CH₂-Ph); 5,93 (d, 1H, ³J_{NH,CH}: 8,30 Hz, NH); 6,39 (s, 1H, C=CHCO); 7,19-7,30 (m, 8H, Ar-CH); 7,50 (m, 2H, Ar-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 24,62 (CH₂-cyclohexyl); 24,73 (CH₂-cyclohexyl); 25,18 (CH₂-cyclohexyl); 32,37 (CH₂-cyclohexyl); 32,64 (CH₂-cyclohexyl); 44,86 (CH₂-benzyl); 48,56 (CH-cyclohexyl); 67,53 (CH, COCH(C;N)); 120,50 (CH, C=CHC=O); 128,79 (Ar-CH); 128,42 (Ar-CH); 128,76 (Ar-CH); 128,79 (Ar-CH); 130,35 (Ar-CH); 136,36 (Ar-C); 155,72 (C=CHC=O); 165,25 (C=O); 171,22 (C=O) (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Elementaranalyse:

berechnet:	C	76.98%	H	7.00%	N	7.480%	O	8.54%
gefunden:	C	76.72%	H	7.15%	N	7.505%	O	8.50%
Abweichung:	C	0.26%	H	0.15%	N	0.025%	O	0.04%

1-(2-Methyl)-butyl-5-oxo-3-diphenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäure-cyclohexylamid (46)

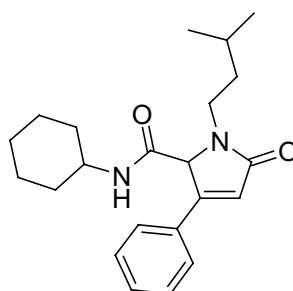
Summenformel: C₂₂H₃₀N₂O₂

Molgewicht: 354,50 g/mol

Ansatzgröße: 3 mmol

Ausbeute: 175 mg (16 % d.Th.)

Smp.: 204°C



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,641$ min; $m/z = 355$ [M+H]⁺, 377 [M+Na]⁺, 731 [2x M+Na]⁺; **¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):** $\delta = 0,92$ (d, 6H, 2 x CH₃); 1,02-1,82 (12 H, 5 x CH₂-cyclohexyl, CH₂); 3,05 (m, 1H, CH₂); 3,64 (m, 1H, CH-cyclohexyl); 3,84 (m, 1H, CH₂); 5,10 (s, 1H, CH); 6,00 (d, 1H, ³J_{NH,CH}: 7,67 Hz, NH); 6,40 (s, 1H, CH); 7,38 (m, 3H, Ar-CH); 7,62 (m, 2H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 22,18$ (CH₃); 22,55 (CH₃); 24,67 (CH₂-cyclohexyl); 24,78 (CH₂-cyclohexyl); 25,17 (CH₂-cyclohexyl); 25,94 ((CH₃)₂CH); 32,39 (CH₂-cyclohexyl); 32,72 (CH₂-cyclohexyl); 36,88 (CH₂); 39,51 (CH₂); 48,56 (CH-cyclohexyl); 68,14 (C=OCH(C,N)); 120,87 (C=CHCO); 126,92 (Ar-CH); 128,83 (Ar-CH); 130,45 (Ar-CH); 155,18 (C=CHCO); 165,70 (C=O); 171,16 (C=O).

Elementaranalyse: berechnet: C 74.540% H 8.53% N 7.90% O 9.030%
 gefunden: C 74.485% H 8.47% N 7.91% O 9.025%
 Abweichung: C 0.055% H 0.06% N 0.01% O 0.005%

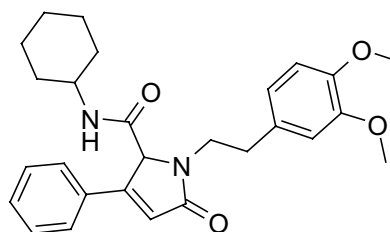
1-[2,3-Methoxy]-phenylethyl-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäurecyclohexylamid (47)

Summenformel: C₂₇H₃₂N₂O₄

Molgewicht: 448,57 g/mol

Ansatzgröße: 3 mmol

Ausbeute: 459 mg (34 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,543$ min; $m/z = 449$ [M+H]⁺, 471 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,83$ -1,80 (m, 10H, 5 x CH₂-cyclohexyl); 2,81-2,97 (m, 2H, NCH₂CH₂Ph); 3,30 (m, 1H, NCH₂CH₂Ph); 3,61 (m, 1H, CH-cyclohexyl); 3,81 (s, 6H, 2 x Ph-OCH₃); 4,07 (m, 1H, NCH₂CH₂Ph); 4,93 (s, 1H, COCH(N;C)); 5,91 (d, 1H, ³J_{NH,CH}: 8,19 Hz, NH); 6,39 (s, 1H, C=CHC=O); 6,76 (m, 3H, Ar-CH); 7,37 (m,

3H, Ar-CH); 7,55 (m, 2H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 24,60 (CH₂-cyclohexyl); 24,70 (CH₂-cyclohexyl); 25,13 (CH₂-cyclohexyl); 32,63 (CH₂-cyclohexyl); 32,68 (CH₂-cyclohexyl); 33,90 (Ph-OCH₃); 42,68 (CH₂); 48,56 (CH-cyclohexyl); 55,74 (CH); 68,47 (CH, COCH(C;N)); 111,24 (CH); 111,68 (CH); 120,59 (CH, C=CHC=O); 120,84 (CH, C=CHC=O); 126,84 (Ar-CH); 128,81 (Ar-CH); 130,30 (Ar-CH); 130,50 (Ar-CH); 130,58 (Ar-CH); 147,60 (Ar-C); 148,87 (Ar-C); 155,30 (C=CHC=O); 165,54 (C=O); 171,14 (C=O).

1-(Boc-Propylamin)-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäure-tert.-butylamid (48)

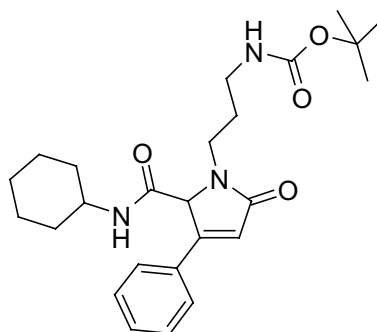
Summenformel: C₂₅H₃₅N₃O₄

Molgewicht: 441,56 g/mol

Ansatzgröße: 3 mmol

Ausbeute: 347 mg (26 % d.Th.)

Smp.: 202°C



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,555 min; m/z = 342 [M-Boc+H]⁺, 442 [M+H]⁺, 464 [M+Na]⁺; **¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 0,85-1,40 (m, 5H, 5 x CH₂-cyclohexyl); 1,52 (s, 9H, 3 x CH₃, ^tBu); 1,54-1,79 (m, 7H, 5 x CH₂-cyclohexyl, CH₂); 3,00 (m, 1H, CH₂); 3,35 (m, 2 x 1H, CH₂); 3,62 (m, 1H, CH-cyclohexyl); 3,82 (m, 1H, CH₂); 5,13 (s, 1H, COCH(N;C)); 5,31 (br, 1H, NH); 6,08 (d, 1H, ³J_{CH,NH}: 8,53 Hz, NH); 6,40 (s, 1H, C=CHC=O); 7,34 (m, 3H, Ar-CH); 7,60 (m, 2H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 24,64 (CH₂-cyclohexyl); 24,72 (CH₂-cyclohexyl); 25,16 (CH₂-cyclohexyl); 28,35 (C(CH₃)₃); 32,42 (CH₂); 32,60 (CH₂); 38,33 (CH₂); 48,62 (CH-cyclohexyl); 68,28 (COCH(C;N)); 79,06 (C(CH₃)₃); 120,60 (C=CHC=O); 126,86 (Ar-CH); 128,80 (Ar-CH); 130,28 (Ar-C); 130,63 (Ar-CH); 155,50 (C=CHC=O); 156,00 (C=O); 165,42 (C=O); 171,85 (C=O).

Elementaranalyse:

berechnet:	C	68.000%	H	7.990%	N	9.52%	O	14.490%
gefunden:	C	68.045%	H	7.955%	N	9.47%	O	14.425%
Abweichung:	C	0.045%	H	0.035%	N	0.05%	O	0.065%

1-(2-Methyl)-butyl-5-oxo-3-(3-Methoxy)-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäureallylamid (49)

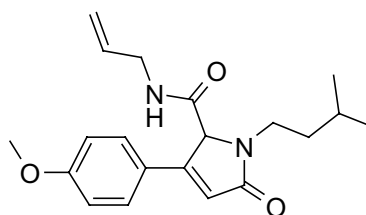
Summenformel: C₂₀H₂₆N₂O₃

Molgewicht: 342,44 g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 61 mg (18% d.Th.)

Smp.: 131°C



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,375 min; m/z = 343 [M+H]⁺, 365 [M+Na]⁺, 707 [2xM+Na]⁺; **¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):** δ = 0,91 (d, 6H, 2 x CH₃); 1,54 (m, 3H, CH₂, CH); 3,04 (m, 1H, CH); 3,77-3,87 (m, 6H, PhOCH₃, CH₂, CH); 4,96 (m, 2H, CH=CH₂); 5,12 (s, 1H, COCH(C,N)); 5,66 (m, 1H, CH=CH₂); 6,26 (s, 1H, C=CHCO); 6,71 (t, 1H, NH); 6,89 (m, 2H, Ar-CH); 7,61 (m, 2H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 22,14 (CH₃); 22,48 (CH₃); 25,68 (CH(CH₃)₂); 36,81 (CH₂); 39,44 (CH₂); 41,72 (CH₂); 55,23 (OCH₃); 67,89 (COCHN); 114,18 (Ar-CH); 116,18 (=CH₂); 118,39 (CH=CH₂); 122,99 (Ar-CH); 128,60 (Ar-CH); 133,39 (=CHCO); 154,70 (Ar-C); 161,31 (C=CHCO)); 167,01 (CO); 171,62 (CO).

Elementaranalyse:

berechnet:	C	70.150%	H	7.650%	N	8.18%	O	14.02%
gefunden:	C	69.535%	H	7.655%	N	8.15%	O	13.55%
Abweichung:	C	0.615%	H	0.005%	N	0.03%	O	0.47%

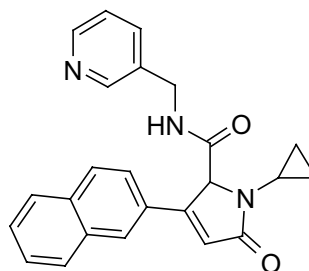
1-Cyclopropyl-5-oxo-3-naphthyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäuremethyl-3-pyridylamid (50)

Summenformel: C₂₄H₂₁N₃O₂

Molgewicht: 383,45 g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 310 mg (81 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 2,961 min; m/z = 384 [M+H]⁺, 406 [M+Na]⁺

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ = 0,60-0,68 (m, 2H, cyclopropyl-CH₂); 0,78 (m, 2H, cyclopropyl-CH₂); 3,15 (s, 1H, cyclopropyl-CH); 4,21-4,33 (m, 2H, Pyr-CH₂); 5,41 (s, 1H, COCH(N)(C)); 6,68 (s, 1H, C=CHCO); 6,95 (m, 1H, Ar-CH); 7,31 (d, 1H, Ar-CH); 7,55 (m, 2H, Ar-CH); 7,80 (m, 2H, Ar-CH); 7,91 (m, 2H, Ar-CH); 8,20 (m, 1H, Ar-H); 8,33 (m, 2H, Ar-CH); 9,28 (m, 1H, Ar-CH). **¹³C-NMR (d₆-DMSO, 100 MHz):** δ = 4,75

(CH₂, cyclopropyl); 6,97 (CH₂, cyclopropyl); 24,13 (CH, cyclopropyl); 67,59 (CH, COCHN); 123,23 (CH, C=CHCO); 125,03 (Ar-CH); 126,94 (Ar-CH); 127,54 (Ar-CH); 128,34 (Ar-CH); 129,07 (Ar-CH); 133,21 (Ar-CH); 134,05 (Ar-CH); 135,65 (Ar-CH); 148,54 (Ar-CH); 149,12 (Ar-CH); 155,03 (Ar-C); 167,38 (CO); 172,68 (CO).

1-Butyl-3-(4-methoxy-phenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäureallylamid (51)

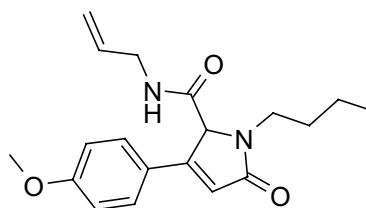
Summenformel: C₁₉H₂₄N₂O₃

Molgewicht: 328.41 g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 247 mg (75 % d.Th.)

Aussehen: gelber Feststoff



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,315; m/z = 329 [M+H]⁺; 351 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,90-0,94 (t, 3H, CH₃); 1,29-1,36 (m, 2H, CH₂CH₃); 1,63-1,55 (m, 2H, CH₂); 3,01-3,08 (m, 1H, NCH₂); 3,76-3,79 (m, 2H, CH₂-NHCO, 1H, NCH₂); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 4,90-4,99 (m, 2H, CH=CH₂); 5,12 (s, 1H, COCHN); 5,60-5,70 (m, 1H, CH=CH₂); 6,30 (s, 1H, C=CHCO); 6,35 (t, 1H, NH); 6,90-6,92 (d, 2H, 2x Ar-CH); 7,60-7,62 (d, 2H, 2x Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 13,68 (CH₃); 20,03 (CH₂); 30,30 (CH₂); 40,91 (CH₂NH); 41,74 (NCH₂); 55,34 (OCH₃); 67,98 (COCHN); 114,29 (2x Ar-CH); 116,50 (CH=CH₂); 118,45 (CH=CH₂); 122,95 (Ar-C); 128,66 (2x Ar-CH); 133,26 (C=CHCO); 154,77 (C=CHCO); 161,46 (Ar-C); 167,07 (CO); 171,73 (CO).

3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-(3-methyl-butyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäureallylamid (52)

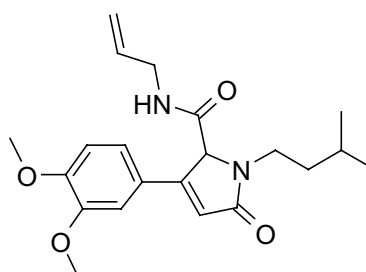
Summenformel: C₂₁H₂₈N₂O₄

Molgewicht: 372.47 g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 261 mg (70 % d.Th.)

Schmelzpunkt: 171°C



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,335 min; m/z = 373 [M+H]⁺; 395 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,87-0,88 (d, 6H, -CH-(CH₃)₂); 1,42 -1, 55 (m, 3H, CH₂, CH(CH₃)₂); 2,96-3,03 (m, 1H, NCH₂CH₂); 3,72-3, 76 (m, 2H, NCH₂); 3,78-3, 82 (m, 2H, CH₂NH); 3,86 (s, 6H, 2x OCH₃); 4,88-4,96 (m, 2H, CH=CH₂); 5,07 (s, 1H,

COCHN); 5,56-5,66 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 6,26 (s, 1H, $\text{C}=\underline{\text{CHCO}}$); 6,32 (t, 1H, NH); 6,81-6,83 (d, 1H, Ar-CH); 7,13 (s, 1H, Ar-CH); 7,22-7,25 (m, 1H, Ar-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 22,19$ ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 22,56 ($\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 25,95 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$); 36,87 (CH_2); 39,55 (CH_2); 41,78 (CH_2); 55,89 (2x $\text{O}\underline{\text{CH}_3}$); 55,95 (2x $\text{O}\underline{\text{CH}_3}$); 67,99 ($\text{CO}\underline{\text{CHN}}$); 109,75 (Ar-CH); 111,00 (Ar-CH); 116,525 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 118,68 ($\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 120,48 (Ar-CH); 123,17 (Ar-C); 133,27 ($\text{C}\underline{\text{CHCO}}$); 149,00 (Ar-C); 154,84 (Ar-C); 158,92 ($\underline{\text{C}}\text{CHCO}$); 169,21 (CO); 173,27 (CO).

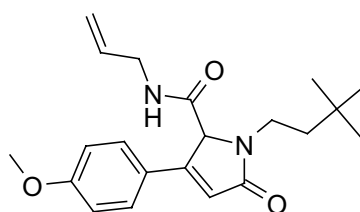
1-(3,3-Dimethyl-butyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäureallylamid (53)

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$

Molgewicht: 356,47g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 271mg (76 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,510$ min; $m/z = 357$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 379 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0,94$ (s, 9H, ^tBu); 1,44-1,57 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,03-3,10 (m, 1H, CH_2); 3,74-3,79 (m, 1H, CH_2); 3,83 (s, 1H, OCH_3); 4,93-5,02 (m, 2H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 5,13 (s, 1H, $\text{CO}\underline{\text{CHN}}$); 5,60-5,70 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 6,13 (br, 1H, NH); 6,31 (s, 1H, $\text{C}=\underline{\text{CHCO}}$); 6,91 (d, 2H, Ar-CH); 7,60 (d, 2H, Ar-CH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 29,23$ ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 29,85 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 37,87 ($\underline{\text{CH}_2}\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 41,31 ($\underline{\text{CH}_2}\text{NHCO}$); 41,75 ($\text{N}\underline{\text{CH}_2}$); 55,36 ($\text{O}\underline{\text{CH}_3}$); 67,86 ($\text{CO}\underline{\text{CHN}}$); 114,31 (Ar-CH); 116,66 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 118,62($\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 122,97 (Ar-C); 128,69 (Ar-CH); 133,21 ($\text{C}\underline{\text{CHCO}}$); 154,88 ($\underline{\text{C}}=\text{CHCO}$); 161,47 (Ar-C); 167,00 (CO); 171,59 (CO).

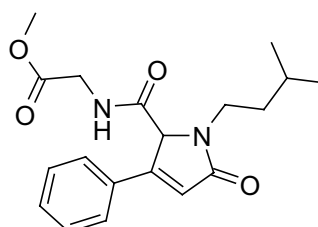
{[1-(3-Methyl-butyl)-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonyl]-amino}-essigsäuremethylester (54)

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$

Molgewicht: 344,41 g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 214 mg (62 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,312$ min; $m/z = 345$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 367 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0,85$ (d, 6H, 2x CH_3); 1,52-1,42 (m, 3H, CH, CH_2); 3,18-3,12 (m, 1H, CH_2); 3,56 (s, 3H, OCH_3); 3,74-3,69 (m, 1H, $\text{CO}\underline{\text{CH}_2}\text{NH}$); 3,90-3,84

(m, 1H, NCH₂); 4,03-3,97 (m, 1H, 1H COCH₂NH); 5,14 (s, 1H, COCHN); 6,39 (s, 1H, C=CHCO); 7,62-7,34 (m, 6H, NH und 5x Ar-CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 22,13 (CH₃); 22,59 (CH₃); 25,86 (CH(CH₃)₂); 36,87 (NCH₂CH₂CH); 39,30 (NCH₂); 41,04 (OCOCH₂NH); 52,13 (OCH₃); 67,49 (COCHN); 120,97 (CCHCO); 127,04 (Ar-CH); 128,85 (Ar-CH); 130,37 (Ar-CH); 130,51 (Ar-C); 154,75 (C=CHCO); 167,50 (CO); 169,56 (CO); 171,50 (CO).

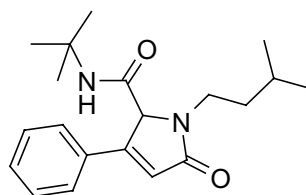
1-(3-Methyl-butyl)-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäure-tert.-butylamid (55)

Summenformel: C₂₀H₂₈N₂O₂

Molgewicht: 328,45 g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 200 mg (61 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,572 min; m/z = 329 [M+H]⁺; 351 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,81-0,88 (m, 6H, 2x CH₃); 1,11 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,25-1,48 (m, 3H, CH und CH₂); 3,02-3,08 (m, 1H, NCH₂); 3,74-3,81 (m, 1H, NCH₂); 4,91 (s, 1H, COCHN); 6,38 (s, 1H, C=CHCO); 7,33-7,35 (m, 4H, Ar-CH und NH); 7,55-7,57 (m, 2H, Ar-CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 22,21 (CH₃); 22,55 (CH₃); 25,95 (CH₂CH(CH₃)₂); 28,27 (C(CH₃)₃); 36,96 (CH₂); 39,60 (CH₂); 51,58 (C(CH₃)₃); 69,23 (NHCOCH); 120,89 (C=CHCO); 127,04 (2x Ar-CH); 128,85 (2x Ar-CH); 130,43 (Ar-CH); 130,48 (C=CHCO); 155,08 (Ar-C); 165,81 (CO); 171,12 (CO).

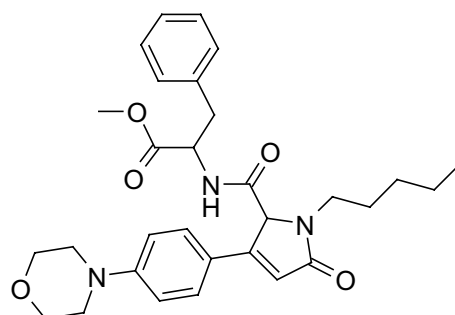
2-[[3-(4-Morpholin-4-yl-phenyl)-5-oxo-1-pentyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonyl]-amino]-3-phenyl-propionsäuremethylester (56)

Summenformel: C₃₀H₃₇N₃O₅

Molgewicht: 519,64 g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 121 mg (23 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,668 min; m/z = 520 [M+H]⁺; 542 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,79 (t, 3H, CH₃); 1,16 (m, 6H, CH₂); 1,45 (t, 2H, NCH₂(CH₂)₃CH₃); 2,87 (t, 2H, CH₂); 2,96 (t, 2H, CH₂); 3,17 (m, 4H, CH₂); 3,49 (d, 1H, CHCH₂Ph); 3,60 (d, 1H, PhCH₂CH); 3,78 (s, 3H, CH₃OCO); 5,00 (s, 1H, COCHN);

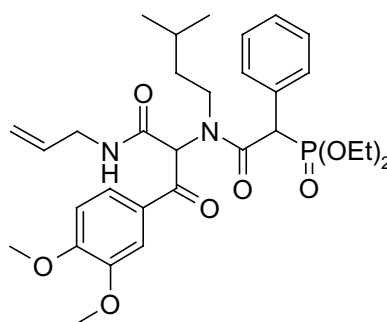
6,17 (s, 1H, C=CHCO); 6,62 (d, 1H, Ar-CH); 6,71 (d, 1H, Ar-CH); 6,80 (m, 2H, Ar-CH); 6,99 (m, 2H, Ar-CH); 7,20 (d, 1H, Ar-CH); 7,36 (d, 1H, Ar-CH); 7,46 (d, 1H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 13,88 (CH₃); 22,21 (CH₂); 28,49 (CH₂); 28,82 (CH₂); 37,03 (PhCH₂); 40,78 (NCH₂); 47,87 (CH₂); 52,33 (CH₃OCO); 52,25 (C=CHCO); 66,51 (CH₂); 67,48 (COCHNH); 114,31 (COCHN); 117,42 (Ar-CH); 121,16 (Ar-CH); 128,22 (Ar-CH); 128,91 (Ar-CH); 135,33 (Ar-C); 152,37 (Ar-C); 154,11 (C=CHCO); 167,18 (Ar-C); 171,08 (CO); 171,76 (CO).

{[[1-Allylcarbamoyl-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-(3-methyl-butyl)-carbamoyl]-phenyl-methyl}-phosphonsäurediethylester (57)

Summenformel: C₃₁H₄₂N₂O₈P

Molgewicht: 602,67 g/mol

Ausbeute: 23 mg (4% d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,772 – 4,218 min; m/z = 603 [M+H]⁺; 625 [M+Na]⁺

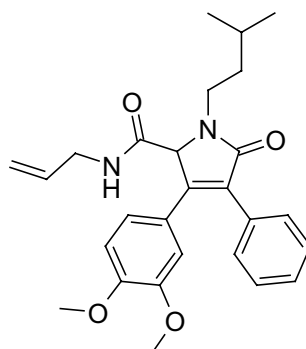
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,72-0,74 (d, 3H, CH₃); 0,76-0,78 (d, 3H, CH₃); 1,08-1,12 (t, 3H, CH₃); 1,28-1,29 (t, 3H, CH₃); 1,38-1,49 (m, 1H, CH); 1,98-2,00 (d, 1H, CH₂); 2,55-2,62 (m, 1H, CH₂); 3,41 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,80-3,89 (m, 4H, 2x CH₂); 4,04-4,18 (m, 1H, CH₂); 4,23-4,40 (m, 1H, CH₂); 4,54-4,59 (m, 1H, CH₂); 5,11-5,13 (d, 2H, =CH₂); 5,21-5,25 (d, 1H, CH); 5,84-5,97 (m, 1H, =CH); 6,42 (d, 1H, Ar-CH); 6,56 (s, 1H, Ar-CH); 6,68-6,71 (d, 1H, Ar-CH); 7,11-7,60 (m, 5H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 16,08 (CH₃); 16,47 (CH₃); 22,21 (CH₃); 22,56 (CH₃); 26,27 (CH); 36,20 (CH₂); 42,21 (CH₂); 48,88 (CH₂); 49,37 (CH); 50,71 (CH); 55,63 (OCH₃); 55,66 (OCH₃); 62,55 (CH₂); 64,85 (CH₂); 110,05 (=CH); 115,41 (Ar-CH); 116,53 (=CH₂); 121,24 (Ar-CH); 125,17 (Ar-CH); 128,24 (Ar-CH); 129,59 (Ar-CH); 130,66 (Ar-CH); 133,82 (Ar-C); 148,11 (Ar-C); 150,60 (Ar-C); 169,33 (CO); 170,16 (CO); 171,42 (CO). Dieses Produkt wurde als zurückgewonnenes Edukt aus Reaktion zu Produkt **58** isoliert.

3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-(3-methyl-butyl)-5-oxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäureallylamid (58)

Summenformel: C₂₇H₃₂N₂O₄

Molgewicht: 448,57 g/mol

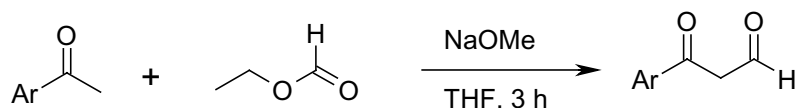
Ausbeute: 91 mg (20 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,715$ min; $m/z = 449$ [M+H]⁺; 471 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,83-0,89$ (d, 6H, 2x CH₃); 1,40-1,55 (m, 1H, CH); 3,00-3,08 (m, 1H, CH₂); 3,29-3,39 (m, 1H, CH₂); 3,45 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (t, 1H, CH₂); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,87-3,96 (m, 1H, CH); 5,05 (m, 2H, =CH₂); 5,07 (s, 1H, CH); 5,71 (m, 1H, =CH); 6,67-6,73 (m, 2H, Ar-CH); 6,84-6,86 (s, 1H, Ar-CH); 7,36 (m, 5H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 22,33$ (CH₃); 22,43 (CH₃); 26,43 (CH); 37,35 (CH₂); 38,18 (CH₂); 42,81 (CH₂); 55,37 (OCH₃); 55,72 (OCH₃); 67,38 (CH); 110,73 (Ar-CH); 111,95 (Ar-CH); 117,27 (=CH₂); 121,60 (=CH); 123,08 (Ar-CH); 128,27 (Ar-CH); 129,76 (Ar-CH); 132,31 (Ar-C); 132,66 (Ar-C); 133,32 (Ar-C); 148,46 (Ar-C); 149,88 (Ar-C); 169,04 (CO); 170,07 (CO).

AAV 7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von β -Ketoaldehyden aus den entsprechenden Arylmethylketonen:



140 mmol (7,56 g) Natriummethanolat werden in 140 ml Tetrahydrofuran (trocken) suspendiert und unter Stickstoff gesetzt. Zu dieser Suspension werden 140 mmol (11,3 ml) Ethylformiat mit einer Spritze zugegeben. Langsam werden 120 mmol (14 ml) Acetophenon unter Stickstoff zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung gelborange färbt. Man lässt 2,5 h bei RT rühren, wobei sich ein weißer Feststoff bildet.

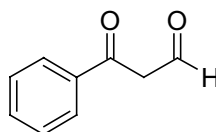
Die Mischung wird mit 500 ml Wasser versetzt und 3x mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 25 ml 6 M Schwefelsäure angesäuert und mit 3x 120 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird 2x mit 50 ml Wasser und 2x 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Öl wird unter Hochvakuum getrocknet und im Kühlschrank unter Stickstoff aufbewahrt, wobei es nach einigen Wochen kristallisiert.

3-Oxo-3-phenyl-propionaldehyd (59)

Summenformel: $C_9H_8O_2$

Molgewicht: 148,16 g/mol

Ausbeute: 14,04 g (79 % d.Th.)



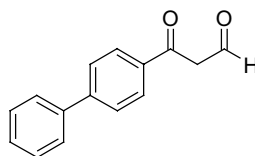
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6,21 (d, 1H, J: 4,301 Hz, CH); 7,46-7,55 (m, 3H, Ar-CH); 7,91 (m, 2H, Ar-CH); 8,28 (d, 1H, J: 4,301 Hz, CH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 98,21 (α -C); 127,27 (Ar-CH); 128,61 (Ar-CH); 132,80 (Ar-CH); 134,44 (Ar-C); 178,58 (CO); 187,74 (CO).

3-Biphenyl-4-yl-3-oxo-propionaldehyd (60)

Summenformel: $C_{15}H_{12}O_2$

Molgewicht: 224,26 g/mol

Ausbeute: 22,85 g (85 % d.Th.)



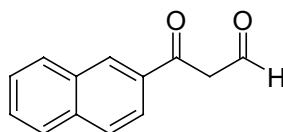
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6,26 (d, 1H, J: 4,304 Hz; CH); 7,40-7,50 (m, 3H, Ar-CH); 7,62-7,71 (m, 4H, Ar-CH); 7,98 (d, 2H, J: 8,608 Hz; Ar-CH); 8,31 (d, 1H, J: 4,304 Hz; CH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 98,24 (α -C); 127,20; 127,26; 127,89; 128,19; 128,91; 133,58; 139,69; 145,53; 178,70 (CO); 187,21 (CO); (Abbildung der NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

3-Naphthalen-2-yl-3-oxo-propionaldehyd (61)

Summenformel: $C_{13}H_{10}O_2$

Molgewicht: 198,22 g/mol

Ausbeute: 19,50 g (82 % d.Th.)



1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6,33 (d, 1H, J: 4,304 Hz; CH); 7,52-7,60 (m, 2H, Ar-CH); 7,84-7,93 (m, 4H, Ar-CH); 8,32 (d, 1H, H: 3,913 Hz; CH); 8,43 (s, 1H, Ar-CH).

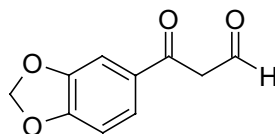
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 98,47$ ($\alpha\text{-C}$); 123,05; 126,74; 127,66; 128,28; 128,44; 128,71; 129,32; 132,04; 132,48; 135,35; 178,59 (CO); 187,47 (CO).

3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-oxo-propionaldehyd (62)

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$

Molgewicht: 192,17 g/mol

Ausbeute: 17,99 g (78 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,303$ min; $m/z = 193$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 215 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

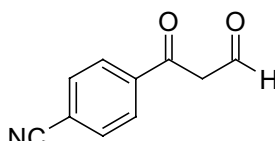
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 4,70$ (br, 5H, OH); 5,98-6,04 (m, 3H,d, J: 3,521 Hz, CH₂, CH); 6,80 (d, 1H, J: 7,825 Hz, Ar-CH); 7,30 (s, 1H, Ar-CH); 7,42 (d, 1H, J: 8,216 Hz, Ar-CH); 7,99 (d, 1H, J: 3,913 Hz, CH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 97,76$ ($\alpha\text{-C}$); 101,81; 107,20; 108,09; 123,34; 129,52; 148,14; 151,67; 175,87 (CO); 188,04 (CO); (Abbildung der NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

4-(3-Oxo-propionyl)-benzonitril (63)

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$

Molgewicht: 173,17 g/mol

Ausbeute: 13,50 g (65 % d.Th.)



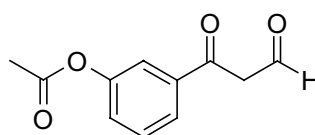
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 6,23$ (d, 1H, J: 3,913, CH); 7,74 (d, 2H, Ar-CH); 7,96 (d, 2H, Ar-CH); 8,42 (d, 1H, J: 3,913 Hz, CH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 98,70$ ($\alpha\text{-C}$); 115,81; 117,86; 127,64; 132,38; 138,45; 180,57 (CO); 184,47 (CO).

Essigsäure-3-(3-oxo-propionyl)-phenylester (64)

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$

Molgewicht: 206,20 g/mol

Ausbeute: 20,54 g (83 % d.Th.)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 + 1Tr. $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz): $\delta = 2,44$ (s, 3H, COCH₃); 6,08 (d, 1H, CH); 6,94 (m, 2H, Ar-CH); 7,16-7,32 (m, 6H, Ar-CH); 8,145 (d, 1H, CH). Im aromatischen Bereich ist Die Intesität der Protonensignale verdoppelt, hier liegt zum Teil entschütztes 3-(3-Hydroxy-phenyl)-3-oxo-propionaldehyd vor.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 + 1Tr. $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100 MHz): $\delta = 26,41$ (CH₃); 98,16 ($\alpha\text{-C}$); 113,83; 114,48; 119,29; 120,09; 120,30; 129,24; 129,38; 138,02; 157,15; 157,27; 178,24 (CO); 187,59 (CO); 198,09 (CO).

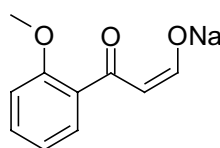
Folgende Verbindungen **65**, **66** und **67** konnten nur als Natriumsalz isoliert werden. Sie zeigten in allen zur Verfügung stehenden deuterierten Lösungsmittel schlechte Löslichkeit, so dass kein aussagekräftiges NMR-Spektrum aufgenommen werden konnte. Diese β -Ketoaldehyd-Derivate wurden mit Pyridinhydrochlorid freigesetzt und direkt in der MCR umgesetzt. Das erwartete MCR-Produkt konnte in guten Ausbeuten isoliert und charakterisiert werden (siehe Verbindung **86**, **87**, **88** und **90**).

3-(2-Methoxy-phenyl)-3-oxo-propionaldehyd Natriumsalz (65)

Summenformel: $C_{10}H_{10}O_3Na$

Molgewicht: 201,19 g/mol

Ausbeute: 10,48 g (49 % d.Th.)



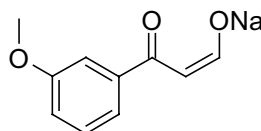
HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,319$ min; $m/z = 179$ $[M+H]^+$; 201 $[M+Na]^+$

3-(3-Methoxy-phenyl)-3-oxo-propionaldehyd Natriumsalz (66)

Summenformel: $C_{10}H_{10}O_3Na$

Molgewicht: 201,19 g/mol

Ausbeute: 10,70 g (50 % d.Th.)

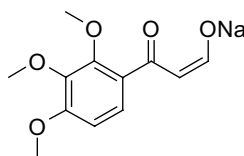


3-Oxo-3-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-propionaldehyd Natriumsalz (67)

Summenformel: $C_{12}H_{14}O_5Na$

Molgewicht: 261,24 g/mol

Ausbeute: 21,44 g (75% d.Th.)

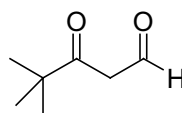


4,4-Dimethyl-3-oxo-pentanal (68)

Summenformel: $C_7H_{12}O_2$

Molgewicht: 128,17 g/mol

Ausbeute: 10,00 g (65 % d.Th.)



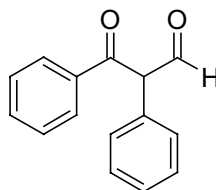
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,12$ (s, 9H, 3x CH₃); $5,63$ (d, 1H, CH); $7,96$ (d, 1H, CH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 26,82$ (CH₃); $40,07$ (qC); $97,70$ (α -C); $176,61$ (CO); $205,42$ (CO).

3-Oxo-2,3-diphenyl-propionaldehyd (69)

Summenformel: $C_{15}H_{12}O_2$

Molgewicht: 224,26 g/mol

Ausbeute: 21,26 g (79 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,697$ min; $m/z = 225 [M+H]^+$; $247 [M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7,15$ - $7,41$ (m, 10H, Ar-CH); $8,69$ (s, 1H, CHO).

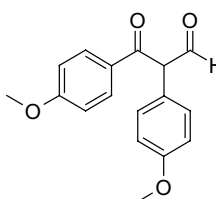
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 116,07$ (α -C); $127,06$ (Ar-CH); $127,85$ (Ar-CH); $128,63$ (Ar-CH); $129,17$ (Ar-CH); $130,07$ (Ar-CH); $131,24$ (Ar-CH); $135,40$ (Ar-C); $135,60$ (Ar-C); $184,42$ (CO); $185,35$ (CO).

2,3-Bis-(4-methoxy-phenyl)-3-oxo-propionaldehyd (70)

Summenformel: $C_{17}H_{16}O_4$

Molgewicht: 284,31 g/mol

Ausbeute: 21,50 g (63 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,719$ min; $m/z = 307 [M+Na]^+$; $325 [M+K]^+$

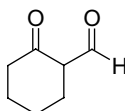
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 3,69$ - $3,72$ (m, 6H, 2x CH₃); $6,63$ - $7,31$ (m, 8H, Ar-CH); $8,42$ (s, 1H, CHO). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 55,17$ (OCH₃); $55,22$ (OCH₃); $113,18$ (α -C); $114,15$ (α -C); $127,78$ (Ar-CH); $128,33$ (Ar-CH); $129,81$ (Ar-CH); $130,29$ (Ar-CH); $131,26$ (Ar-C); $131,38$ (Ar-C); $158,69$ (Ar-C); $162,02$ (Ar-C); $183,38$ (CO); $184,66$ (CO); (Abbildung der NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

2-Oxo-cyclohexancarbaldehyd (71)

Summenformel: $C_7H_{10}O_2$

Molgewicht: 126,16 g/mol

Ausbeute: 10,90 g (72 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,986$ min; $m/z = 127 [M+H]^+$; $149 [M+Na]^+$

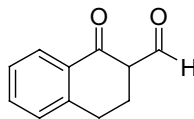
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 21,10$ (CH₂); $22,47$ (CH₂); $23,00$ (CH₂); $31,11$ (CH); $108,62$ (α -C); $184,67$ (CO); $187,43$ (CO).

1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-carbaldehyd (72)

Summenformel: $C_{11}H_{10}O_2$

Molgewicht: 174,20 g/mol

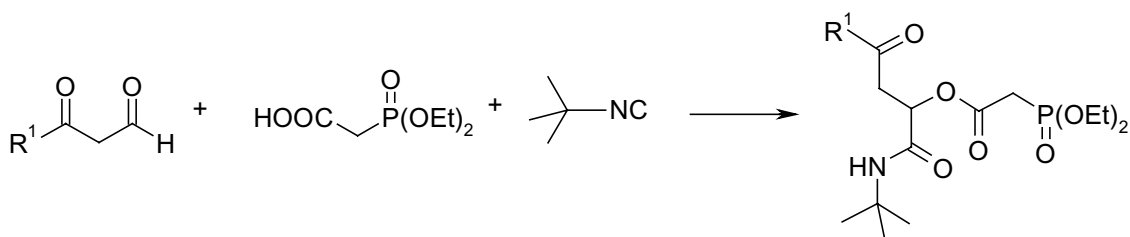
Ausbeute: 16,72 g (80 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,592$ min; $m/z = 175 [M+H]^+$; $197 [M+Na]^+$

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1,77$ (s, 1H, CH); 2,49 (m, 2H, CH_2); 2,80 (m, 2H, CH_2); 3,67 (s, 1H, CH); 7,15-7,35 (m, 3H, Ar-CH); 7,87 (d, 1H, Ar-CH); 8,14 (s, 1H, CHO). **^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** $\delta = 22,67$ (CH_2); 25,48 (CH_2); 28,67 (CH_2); 67,84 (CH); 108,51 (α -C); 126,19 (Ar); 126,93 (Ar); 127,99 (Ar); 131,41 (Ar); 132,73 (Ar); 141,26 (Ar); 176,94 (CO); 182,20 (CO).

AAV 8: Passerini-Dreikomponentenreaktion von β -Ketoaldehyden, Diethylphosphonoessigsäure und Isocyaniden zur Darstellung von (Diethoxyphosphoryl)-essigsäure 1-subst.-carbamoyl-3-oxo-3-aryl-propylestern



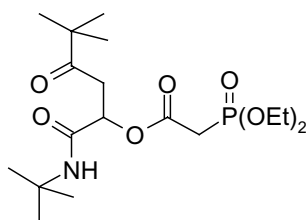
In einem 10 ml Rundkolben werden 2 mmol β -Ketoaldehyd vorgelegt und in 4 ml Diethylether suspendiert. Zu dieser Suspension werden 2 mmol Diethylphosphonoessigsäure zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 min bei RT gerührt, wobei sich eine klare, meist leicht gelbliche Lösung bildet. Nun werden 2 mmol der Isocyanid-Komponente zugegeben und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird vollständig unter Vakuum abgezogen, wobei sich in den meisten Fällen ein farbloser Schaum bildet. Das Produkt fällt in den meisten Reaktionen mit einer Reinheit von $> 95\%$ (laut 1H -NMR) an, nur in wenigen Fällen muss das Rohprodukt mittels Chromatographie gereinigt werden.

(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1-*tert.*-butylcarbamoyl-4,4-dimethyl-3-oxo-pentylester (73)

Summenformel: $C_{18}H_{34}NO_7P$

Molgewicht: 407,49 g/mol

Ausbeute: 197 mg (48 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,430$ min; $m/z = 408$ $[M+H]^+$; 430 $[M+Na]^+$

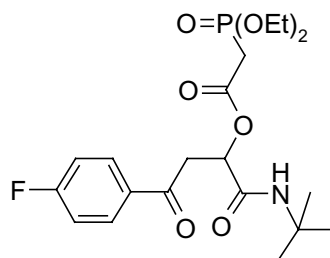
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,10$ - $1,15$ (m; 9H, 3x CH₃); $1,33$ - $1,37$ (m, 15H, CH₃); $2,93$ - $3,17$ (m, 2H, CH₂); $4,15$ (m, 4H, 2x CH₂); $5,49$ (m, 1H, CH); $6,76$ - $6,87$ (m, 1H, CH); (Abbildung des 1H -Spektrums siehe Anhang 9.1). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 16,21$ (CH₃); $25,69$ (CH₃); $26,09$ (CH₃); $28,52$ (CH₃); $33,43$ (CH₂); $34,76$ (CH₂); $38,52$ (CH₂); $43,52$ (qC); $51,86$ (qC); $62,96$ (CH₂); $70,70$ (CH); $163,49$ (CO); $168,34$ (CO); $204,63$ (CO).

(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-*tert.*-butylcarbamoyl-3-(4-fluorophenyl)-3-oxo-propylester (74)

Summenformel: $C_{20}H_{29}FNO_7P$

Molgewicht: 445,43 g/mol

Ausbeute: 116 mg (26 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,530$ min; $m/z = 446$ $[M+H]^+$; 468 $[M+Na]^+$

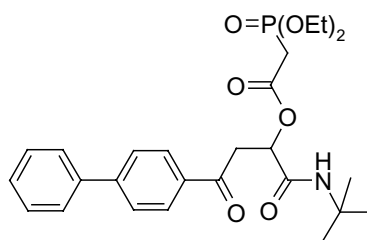
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,24$ - $1,37$ (m, 8H, CH₃); $1,42$ (s, 9H, C(CH₃)₃); $3,00$ (m, 2H, CH₂); $4,08$ - $4,20$ (m, 4H, 2x CH₂); $6,02$ (m, 1H, CH); $6,90$ - $7,17$ (m, 2H, Ar-CH); $7,87$ - $8,07$ (m, 2H, Ar-CH).

(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-3-biphenyl-4-yl-1-tert.-butylcarbamoyl-3-oxo-propylester (75)

Summenformel: C₂₆H₃₄NO₇P

Molgewicht: 503,54 g/mol

Ausbeute: 184 mg (37 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,848$ min; $m/z = 504$ [M+H]⁺; 526 [M+Na]⁺

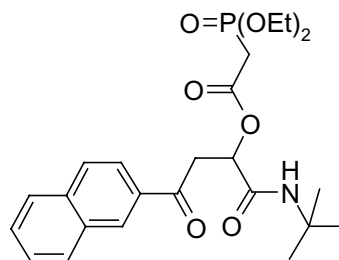
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,19$ -1,33 (m, 6H, 2x CH₃); 1,37 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,90-2,95 (d, 2H, CH₂); 4,04 (m, 4H, 2x CH₂); 5,99 (s, 1H, CH); 6,88-6,92 (m, 1H, Ar-CH); 7,33-7,66 (m, 5H, Ar-CH); 7,90-8,05 (m, 3H, Ar-CH); (Abbildung des ¹H-Spektrums siehe Anhang 9.1). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 16,52$ (CH₃); 28,88 (C(CH₃)₃); 34,02 (OCH₂); 35,31 (OCH₂); 40,77 (((CO)CH₂(CH)); 51,93 (C(CH₃)₃); 63,18 (COCH₂P); 70,93 ((CO)CH(O)CH₂); 127,53 (Ar-CH); 128,52 (Ar-CH); 128,94 (Ar-CH); 129,18 (Ar-CH); 129,66 (Ar-CH); 135,16 (Ar-CH); 136,78 (Ar-CH); 139,94 (Ar-C); 146,33 (Ar-C); 164,52 (CO); 168,40 (CO); 195,57 (CO).

(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1-tert.-butylcarbamoyl-3-naphthalen-2-yl-3-oxo-propylester (76)

Summenformel: C₂₄H₃₂NO₇P

Molgewicht: 477,50 g/mol

Ausbeute: 318 mg (67 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,725$ min; $m/z = 478$ [M+H]⁺; 500 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,22$ -1,29 (m, 6H, 2x CH₃); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,95-3,00 (m, 1H, CH); 4,08-4,17 (m, 4H, 2x CH₂); 5,76 (m, 1H, CH); 6,48 (br, 1H, NH); 7,04-7,08 (m, 1H, Ar-CH); 7,51-7,58 (m, 2H, Ar-CH); 7,83-8,12 (m, 4H, Ar-CH); 8,44-8,55 (m, 1H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 14,07$ (CH₃); 16,18 (CH₃); 28,56 (C(CH₃)₃); 33,68 (CH₂); 34,96 (CH₂); 51,60 (qC); 62,78 (COCH₂P); 63,09 (COCH₂P); 70,65 (CH); 123,47 (Ar-CH); 126,77 (Ar-CH); 127,64 (Ar-CH); 128,43 (Ar-CH); 128,56 (Ar-CH); 129,52 (Ar-CH); 129,96 (Ar-CH); 132,33 (Ar-CH); 133,47 (Ar-C); 135,58 (Ar-C); 164,19 (CO); 168,13 (CO); 195,55 (CO).

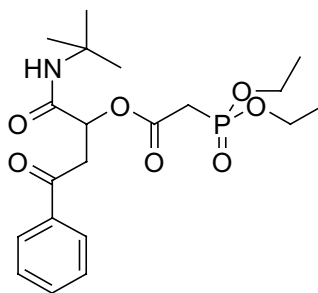
(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1-*tert.*-butylcarbamoyl-3-oxo-3-phenyl-propylester (77)

Summenformel: C₂₀H₃₀NO₇P

Molgewicht: 427,34 g/mol

Ansatzgröße: 2 mmol

Ausbeute: 377 mg (44 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,436$ min; $m/z = 428$ [M+H]⁺; 450 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,28$ (m, 15H, 3x C(CH₃)₃ und 2x CH₃); 2,92 (m, 2H, (CO)CH₂(CH)); 3,43 (dd, 1H, (CO)CH₂(P)); 3,61 (dd, 1H, (CO)CH₂(P)); 4,08 (m, 4H, 2x OCH₂); 5,65 (dd, 1H, (CO)CH(O)(CH₂)); 7,03 (s, 1H, NH); 7,38 (m, 2H, 2x Ar-CH); 7,50 (m, 1H, Ar-CH); 7,87 (m, 2H, 2x Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 16,15$ (CH₃); 28,51 (C(CH₃)₃); 33,64 (OCH₂); 34,93 (OCH₂); 40,38 (((CO)CH₂(CH)); 51,50 (C(CH₃)₃); 62,71 ((CO)CH₂(P)); 70,49 ((CO)CH(O)CH₂); 127,95 (Ar-CH); 128,53 (Ar-CH); 133,32 (Ar-CH); 136,09 (Ar-C); 164,20 (CO); 167,99 (CO); 195,57 (CO).

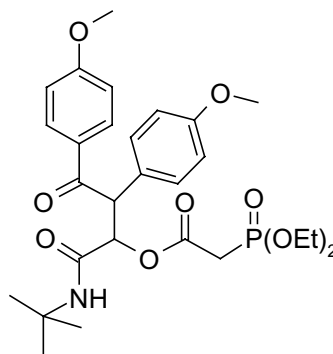
(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1-*tert.*-butylcarbamoyl-2,3-bis-(4-methoxy-phenyl)-3-oxo-propylester (78)

Summenformel: C₂₈H₃₈NO₉P

Molgewicht: 563,59 g/mol

Ansatzgröße: 3 mmol

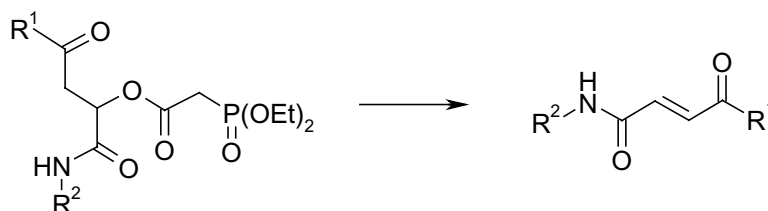
Ausbeute: 490 mg (29 % d.Th.)



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,18$ (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,26-1,37 (m, 6H, 2x CH₃); 2,81-2,98 (m, 2H, CH₂); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,13 (m, 4H, 2x OCH₂); 5,17 (d, ³J: 4,24 Hz, 1H, CH); 5,53 (d, ³J: 4,24 Hz, 1H, CH); 6,16 (s, 1H, NH); 6,79-6,84 (m, 4H, Ar-CH); 7,20-7,22 (m, 2H, Ar-CH); 7,88-7,90 (m, 2H, Ar-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 16,27$ (CH₃); 28,35 (C(CH₃)₃); 32,27 (CH₂); 51,30 (CH); 53,40 (C(CH₃)₃); 55,17 (OCH₃); 55,40 (OCH₃); 62,85 (OCH₂); 75,75 (CH); 113,68 (Ar-CH); 114,42 (Ar-CH); 126,00 (Ar-C); 129,05 (Ar-C); 130,25 (Ar-CH); 131,09 (Ar-CH); 159,28 (Ar-C); 163,42 (CO); 166,78 (CO); 194,49 (CO).

AAV 9: Reaktion von (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-1-subst.-carbamoyl-3-oxo-3-aryl-propylester zu den entsprechenden 4-subst.-4-yl-4-Oxo-but-2-ensäureamiden



Unter wasserfreien und inerten Bedingungen werden in einem 100 ml Einhalskolben mit Septum 4,5 mmol gut getrocknetes Lithiumchlorid vorgelegt und mit 1,5 mmol Passerini-Produkt (laut AAV 8: aus β -Ketoaldehyd, Diethylphosphonoessigsäure und Isocyanid) in 60 ml THF (trocken) versetzt. Die Lösung lässt man im Eisbad auf 0°C für 15 min rühren, wobei das Lithiumchlorid in Lösung geht. Nun werden 15 mmol Triethylamin (2 ml) langsam mit einer Spritze zugetropft und die Mischung noch weitere 30 min bei 0°C gerührt. Man lässt die Lösung in einem Zeitraum von 4 h unter Rühren auf RT erwärmen.

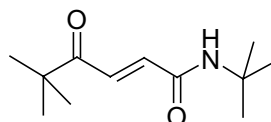
Die Reaktionsmischung wird durch eine trockene Kieselgelschicht (d: 2 cm; h: 5 cm) filtriert und mit 180 ml Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird auf 10 ml eingengt und zur Kristallisation in der Kälte stehen gelassen. Die Kristalle werden scharf abgesaugt und unter Hochvakuum getrocknet. Die Produkte **79** und **80** wurden lediglich durch Einkristallröntgenstrukturanalyse charakterisiert (siehe Anhang 9.3).

5,5-Dimethyl-4-oxo-hex-2-ensäure-tert.-butylamid (79)

Summenformel: C₁₂H₂₁NO₂

Molgewicht: 211,31 g/mol

Ausbeute: 597 mg (94 % d.Th.)

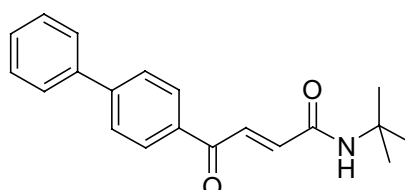


4-Biphenyl-4-yl-4-oxo-but-2-ensäure-tert.-butylamid (80)

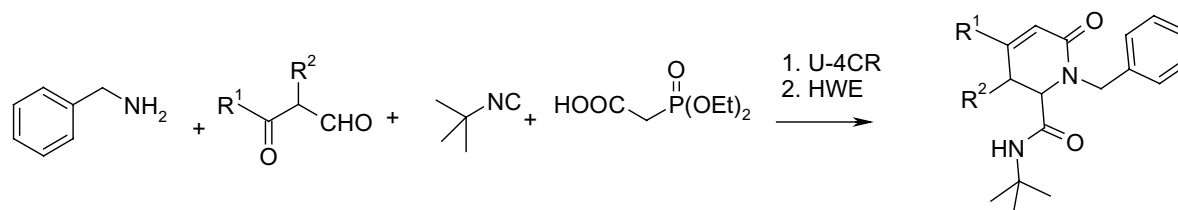
Summenformel: C₂₀H₂₁NO₂

Molgewicht: 307,40 g/mol

Ausbeute: 793 mg (86 % d.Th.)



AAV 10: Reaktion von Ugi-4CR-HWE zur Darstellung von 1-subst.-6-Oxo-4-aryl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäureamiden aus Aminen, β -Ketoaldehyden, Isocyaniden und Diethylphosphonoessigsäuren



In einem 10 ml Rundkolben werden 2 mmol β -Ketoaldehyd-Komponente vorgelegt und in 4 ml Methanol suspendiert, 2 mmol der Amin-Komponente werden zugegeben und die Reaktionsmischung zur Vorkondensation des Imins 2 h bei RT gerührt. Anschließend werden 2 mmol Diethylphosphonoessigsäure und 2 mmol Isocyanid zugegeben. Man lässt die Reaktionsmischung 12 h bei RT rühren.

Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird 3x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 1x mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird direkt in der HWE-Reaktion umgesetzt.

Das Ugi-Produkt wird in 60 ml Tetrahydrofuran (trocken) gelöst und unter Stickstoff gesetzt. Es werden 4,5 mmol gut getrocknetes Lithiumchlorid zugefügt und bei 0°C im Eisbad gelöst. Zu dieser Mischung werden langsam 15 mmol Triethylamin zugetropft und eine ½ h bei 0°C und weitere 4 h bei RT gerührt.

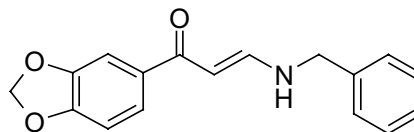
Die Reaktionsmischung wird durch eine trockene Kieselgelschicht (d: 2 cm; h: 5 cm) filtriert und mit 180 ml Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird auf 10 ml eingengt und zur Kristallisation in der Kälte stehen gelassen. Die Kristalle werden scharf abgesaugt und unter Hochvakuum getrocknet. Falls das Produkt innerhalb von 14 Tagen nicht kristallisiert, wird es mittels Säulenchromatographie gereinigt.

1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-benzylamino-propenon (81)

Summenformel: $C_{17}H_{15}NO_3$

Molgewicht: 281,31 g/mol

Ausbeute: 55 mg (20 % d. Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,621$; $m/z = 282 [M+H]^+$; $304 [M+Na]^+$

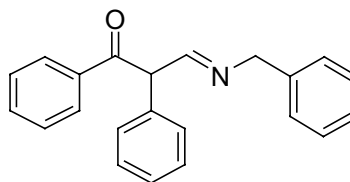
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 4,36-4,34$ (d, 2H, NHCH₂Ph); $5,59-5,58$ (d, 1H, COCHCHNH); $5,90$ (s, 2H, OCH₂O); $6,74-6,72$ (d, 1H, COCHCHNH); $6,90-6,87$ (t, 1H, NH); $7,22-7,18$ (m, 3H, Ar-CH); $7,27-7,25$ (m, 2H, ArCH); $7,31-7,30$ (d, 1H, Ar-CH); $7,36-7,32$ (m, 1H, Ar-CH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 52,56$ (NCH₂Ph); $90,31$ (COCHCHNH); $101,34$ (OCH₂O); $107,34$ (CH); $107,67$ (CH); $122,16$ (CH); $127,14$ (Ar-CH); $127,65$ (Ar-CH); $128,72$ (Ar-CH); $134,22$ (C); $137,73$ (C); $147,70$ (C); $149,91$ (C); $153,65$ (CHCHNHR); $188,68$ (CO). (Abbildung der NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

3-Benzylimino-1,2-diphenyl-propan-1-on (82)

Summenformel: $C_{22}H_{19}NO$

Molgewicht: 313,40 g/mol

Ausbeute: 55 mg (18% d.Th)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,827$ min; $m/z = 314 [M+H]^+$; $336 [M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 4,31-4,33$ (d, 1H, CCHNH); $4,52-4,64$ (d, 2H, NHCH₂Ph); $7,02-7,41$ (m, 15H, Ar-CH); $10,90$ (s, 1H, OH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 52,10$ (CH₂); $52,87$ (CH₂); $109,52$ (qC); $130,46-125,23$ (5x Ar-CH); $137,25$ (Ar-C); $140,50$ (Ar-C); $141,06$ (Ar-C); $152,25$ (NCHPh); $155,99$ (CHN); $193,14$ (CO). (Daten zur Kristallstrukturbestimmung siehe Anhang 9.3)

1-Benzyl-6-oxo-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-tert.-butylamid (83)

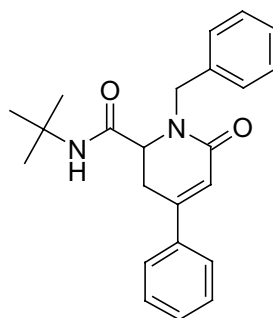
Summenformel: $C_{23}H_{26}N_2O$

Molgewicht: 362,48 g/mol

Ansatzgröße: 1 mmol

Ausbeute: 341 mg (94 % d.Th.)

Aussehen: farblos kristallin



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,584$ min; $m/z = 363$ $[M+H]^+$; 385 $[M+Na]^+$

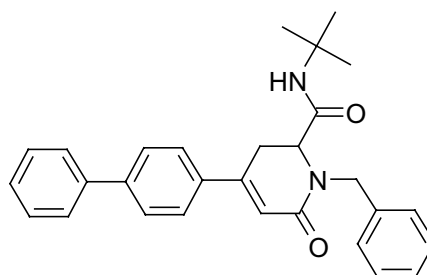
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,12$ (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,86–2,93 (q, 1H, CHCH₂C); 3,38–3,42 (d, 1H, CHCH₂C); 4,03–4,05 (d, 1H, CHCH₂C); 4,46–4,49 (d, 1H, PhCH₂N); 4,95–4,99 (d, 1H, PhCH₂N); 5,60 (br, 1H, NH); 6,30 (d, 1H, C=CHCO); 7,32–7,48 (m, 10H, Ar-CH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 28,26$ (C(CH₃)₃); 30,27 (CHCH₂C); 50,04 (PhCH₂N); 51,43 (C(CH₃)₃); 59,69 (CHCH₂C); 118,80 (C=CHCO); 126,07 (Ar-CH); 128,65 (Ar-CH); 128,74 (Ar-CH); 129,05 (Ar-CH); 129,75 (Ar-CH); 137,00 (Ar-C); 137,10 (Ar-C); 149,64 (Ar-C); 164,57 (CO); 169,27 (CO). (Abbildung der NMR-Spektren siehe Anhang 9.1, Daten zur Kristallstrukturbestimmung siehe Anhang 9.3).

1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-tert.-butylamid (84)

Summenformel: $C_{29}H_{30}N_2O_2$

Molgewicht: 438,57 g/mol

Ausbeute: 287 mg (65 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,913$ min; $m/z = 439$ $[M+H]^+$; 461 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,06$ (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,81–2,87 (m, 1H, CHCH₂C); 3,35–3,40 (d, 1H, CHCH₂C); 3,99 (d, 1H, (CO)(N)CHCH₂); 4,44 (d, 1H, PhCH₂N); 4,92 (d, 1H, PhCH₂N); 5,55 (s, 1H, NH); 6,29 (d, 1H, C=CHCO); 7,25–7,39 (m, 9 H, Ar-CH); 7,47–7,55 (m, 5H, Ar-CH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 28,26$ (C(CH₃)₃); 30,13 (CH₂); 50,06 (CH₂); 51,43 (C(CH₃)₃); 59,69 (CH); 118,57 (CH); 126,63 (Ar-CH); 126,97 (Ar-CH); 127,38 (Ar-CH); 127,73 (Ar-CH); 128,07 (Ar-CH); 128,63 (Ar-CH);

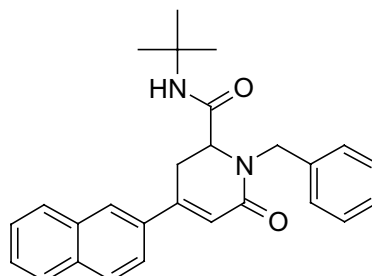
128,82 (Ar-CH); 129,04 (Ar-CH); 135,82 (Ar-C); 137,01 (Ar-C); 139,98 (Ar-C); 142,57 (Ar-C); 149,04 (Ar-C); 164,55 (CO); 169,29 (CO).

1-Benzyl-4-naphthalen-2-yl-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-tert.-butylamid (85)

Summenformel: C₂₇H₂₈N₂O₂

Molgewicht: 412,54 g/mol

Ausbeute: 319 mg (77 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,916 min; m/z = 413 [M+H]⁺; 435 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,05 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,89-2,93 (m, 1H, CHCH₂C); 3,51 (d, 1H, CHCH₂C); 4,03 (d, 1H, CHCH₂C); 4,44 (d, 1H, PhCH₂N); 4,95 (d, 1H, PhCH₂N); 5,57 (s, 1H, NH); 6,39 (d, 1H, C=CHCO); 7,23-7,35 (m, 5H, Ar-CH); 7,41-7,43 (d, 2H, Ar-CH); 7,52-7,54 (d, 1H, Ar-CH); 7,73-7,85 (m, 4H, Ar-CH).

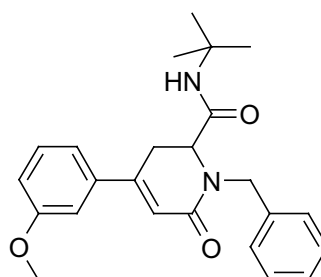
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28,24 (C(CH₃)₃); 30,10 (CH₂); 50,04 (CH₂); 51,43 (C(CH₃)₃); 59,70 (CH); 118,97 (CH); 123,21 (Ar-CH); 126,16 (Ar-CH); 126,62 (Ar-CH); 127,06 (Ar-CH); 127,53 (Ar-CH); 128,05 (Ar-CH); 128,50 (Ar-CH); 128,57 (Ar-CH); 128,60 (Ar-CH); 129,03 (Ar-CH); 132,97 (Ar-C); 133,75 (Ar-C); 134,07 (Ar-C); 136,98 (Ar-C); 149,14 (Ar-C); 164,56 (CO); 169,29 (CO).

1-Benzyl-4-(3-methoxy-phenyl)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-tert.-butylamid (86)

Summenformel: C₂₄H₂₈N₂O₃

Molgewicht: 392,50 g/mol

Ausbeute: 246 mg (63 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,668 min; m/z = 393 [M+H]⁺; 415 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,13 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,86-2,92 (m, 01H, CHCH₂C); 3,34-3,39 (d, 1H, CHCH₂C); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 4,02 (d, 1H, CHCH₂C); 4,48 (d, 1H, PhCH₂N); 4,99 (d, 1, PhCH₂N); 5,58 (s, 1H, NH); 6,30 (d, 1H, C=CHCO); 6,93-7,06 (m, 3H, Ar-CH); 7,26-7,40 (m, 6H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 28,29

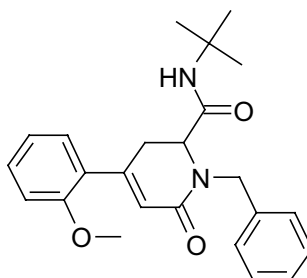
(C(CH₃)₃); 30,41 (CH₂); 50,04 (NCH₂Ph); 55,31 (OCH₃); 59,69 (C(CH₃)₃); 111,580 (Ar-CH); 115,44 (Ar-CH); 118,97 (C=CHCO); 124,30 (Ar-C); 128,10 (Ar-CH); 128,65 (Ar-CH); 129,08 (Ar-CH); 129,79 (Ar-CH); 136,98 (Ar-C); 163,42 (Ar-C); 171,88 (CO); 171,65 (CO).

1-Benzyl-4-(2-methoxy-phenyl)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-tert.-butylamid (87)

Summenformel: C₂₄H₂₈N₂O₃

Molgewicht: 392,50 g/mol

Ausbeute: 318 mg (81 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,732 min; m/z = 393 [M+H]⁺; 415 [M+Na]⁺

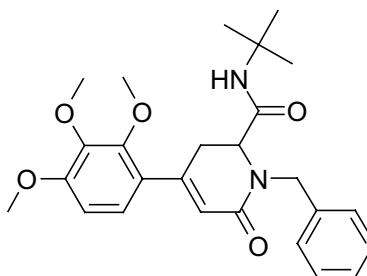
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,16 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,96-3,02 (m, 1H, CHCH₂C); 3,21-3,26 (d, 1H, CHCH₂C); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,97 (d, 1H, CHCH₂C); 4,41 (d, 1H, PhCH₂N); 5,02 (d, 1H, PhCH₂N); 5,63 (s, 1H, NH); 6,17 (d, 1H, C=CHCO); 6,86-7,16 (m, 3 H, Ar-CH); 7,26-7,39 (m, 6H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 28,30 (C(CH₃)₃); 31,72 (CH₂); 49,77 (CH₂); 51,29 (C(CH₃)₃); 55,19 (OCH₃); 59,93 (CHCH₂C); 110,95 (C=CHCO); 120,65 (Ar-CH); 121,35 (Ar-CH); 127,49 (C=CHCO); 127,89 (Ar-CH); 128,56 (Ar-CH); 128,79 (Ar-CH); 128,91 (Ar-CH); 128,91 (Ar-CH); 130,43 (Ar-CH); 137,11 (Ar-C); 149,68 (Ar-C); 156,83 (Ar-C); 164,37 (CO); 169,32 (CO).

1-Benzyl-6-oxo-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-tert.-butylamid (88)

Summenformel: C₂₆H₃₂N₂O₅

Molgewicht: 452,55g/mol

Ausbeute: 256 mg (56 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,578 min; m/z = 453 [M+H]⁺; 475 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,09 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,89-2,96 (m, 1H, CHCH₂C); 3,15-3,20 (d, 1H, CHCH₂C); 3,77-3,80 (3x s, 9H, 3x OCH₃); 3,92 (d, 1H, CHCH₂C);

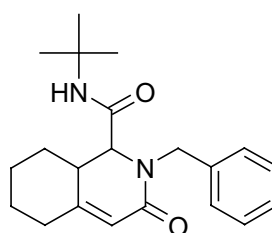
4,40 (d, 1H, PhCH₂N); 4,92 (d, 1H, PhCH₂N); 5,55 (s, 1H, NH); 6,13-6,14 (d, 1H, C=CHCO); 6,56-6,58 (d, 1H, Ar-CH); 6,83-6,85 (d, 1H, Ar-CH); 7,19-7,34 (m, 5H, Ar-CH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28,36 (C(CH₃)₃); 31,89 (CH₂); 49,98 (CH₂); 51,40 (C(CH₃)₃); 55,99 (OCH₃); 59,89 (CHCH₂C); 60,84 (OCH₃); 61,10 (OCH₃); 107,14 (C=CHCO); 120,66 (Ar-CH); 123,26 (Ar-CH); 125,26 (C=CHCO); 128,01 (Ar-CH); 128,67 (Ar-CH); 129,01 (Ar-CH); 137,12 (Ar-C); 142,32 (Ar-C); 148,91 (Ar-C); 151,87 (Ar-C); 154,74 (Ar-C); 164,55 (CO); 169,38 (CO).

2-Benzyl-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8'-octahydro-isoquinolin-1-carbonsäure-tert.-butylamid (89)

Summenformel: C₂₁H₂₈N₂O₂

Molgewicht: 340,47 g/mol

Ausbeute: 204 mg (27% d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,602 min; m/z = 341 [M+H]⁺; 363 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,21 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,37 (m, 1H, CH); 1,49 (m, 1H, CH₂); 1,61 (d, 1H, CH₂); 1,94 (m, 1H, CH); 2,12 (m, 1H, CH); 2,37 (d, 1H, CH₂); 2,73 (d, 1H, CH₂); 3,81 (t, 1H, CH); 4,02 (d, 1H, PhCH₂N); 5,19 (d, 1H, PhCH₂N); 5,33 (d, 1H, CH); 5,55 (d, 1H, CH); 5,72 (s, 1H, NH); 7,26-7,31 (m, 5H, Ar-CH).

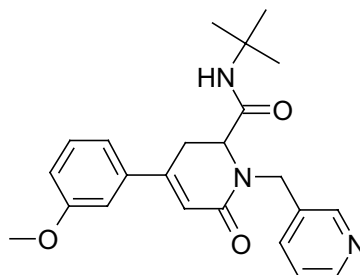
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 24,58 (CH₂); 24,68 (CH₂); 25,93 (CH₂); 27,97 (CH₂); 28,40 (C(CH₃)₃); 28,62 (C(CH₃)₃); 29,74 (CH₂); 32,75 (CH); 35,37 (CH₂); 35,40 (CH₂); 42,65 (CH); 48,39 (PhCH₂N); 49,37 (PhCH₂N); 51,43 (C(CH₃)₃); 51,66 (C(CH₃)₃); 64,33 (COCHN); 65,03 (COCHN); 115,12 (C=CH); 117,73 (C=CH); 127,53 (Ar-CH); 127,81 (Ar-CH); 128,34 (Ar-CH); 128,62 (Ar-CH); 128,65 (Ar-CH); 128,74 (Ar-CH); 136,71 (Ar-C); 137,00 (Ar-C); 153,82 (C=CHCO); 159,46 qC); 163,87 (CO); 163,99 (CO); 168,45 (CO). Die Signale im ¹³C-Spektrum sind verdoppelt, es liegt eine Mischung von Diastereomeren vor.

4-(3-Methoxy-phenyl)-6-oxo-1-pyridin-3-ylmethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid (90)

Summenformel: C₂₃H₂₇N₃O₃

Molgewicht: 393,49 g/mol

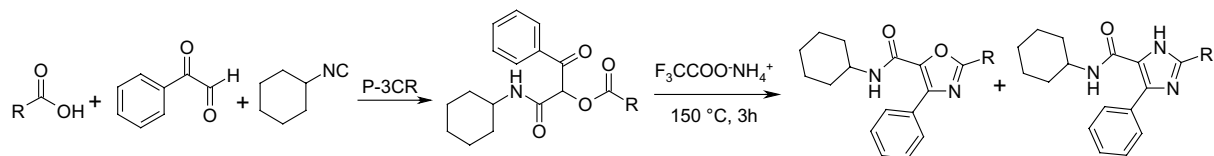
Ausbeute: 29 mg (12% d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,977$ min; $m/z = 394$ [M+H]⁺; 416 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,16$ (s, 9H, (C(CH₃)₃); 2,02 (br, 1H, H₂O); 2,83-2,89 (dd, 1H, CHCH₂C); 3,25-3,29 (d, 1H, CHCH₂C); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 3,98 (d, 1H, CHCH₂C); 4,26 (d, 1H, PhCH₂N); 5,12 (d, 1H, PhCH₂N); 5,54 (s, 1H, NH); 6,25 (s, 1H, C=CHCO); 6,86-6,99 (m, 3H, Ar-CH); 7,20-7,26 (m, 3H, Ar-CH); 7,72-7,74 (d, 1H, Ar-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 28,41$ (C(CH₃)₃); 30,49 (CHCH₂C); 47,46 (NCH₂Ph); 51,74 (C(CH₃)₃); 55,31 (OCH₃); 59,75 (CHCH₂C); 111,58 (C=CHCO); 115,58 (Ar-CH); 118,57 (Ar-CH); 118,71 (Ar-CH); 129,85 (Ar-CH); 136,48 (Ar-C); 138,36 (Ar-C); 149,64 (C=CHCO); 159,82 (Ar-C); 164,69 (CO); 168,98(CO).

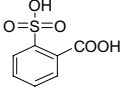
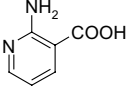
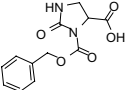
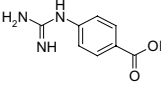
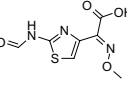
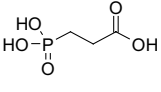
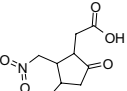
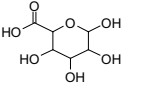
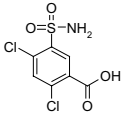
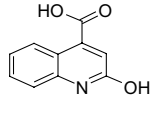
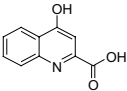
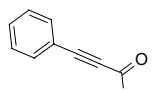
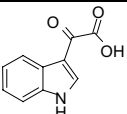
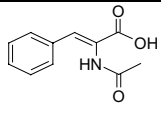
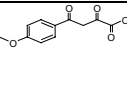
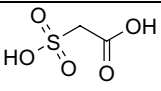
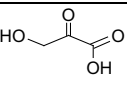
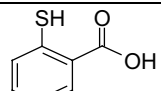
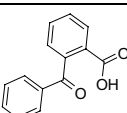
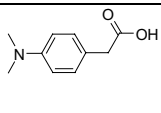
AAV 11: Passerini-3CR-Schmelzreaktion zur Darstellung von Oxazolen und Imidazolen aus Carbonsäuren, Phenylglyoxalen und Isocyaniden



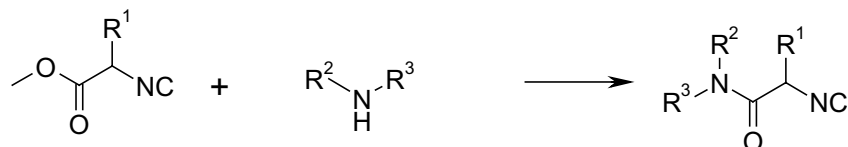
Von Phenylglyoxal und Cyclohexylisocyanid werden jeweils eine 1M Lösung in THF hergestellt. In einem 96er Alu-Reaktionsblock von Zinser Analytik mit 2 ml Glaswells und kleinen Magnetrührern werden 100 µmol der jeweiligen Carbonsäure vorgelegt und in 200 µl THF gelöst. Hierzu werden jeweils 100 µl der 1 M Phenylglyoxal-Lösung zupipettiert und 3 h bei RT gerührt. Nun werden 100 µl der 1 M Cyclohexylisocyanid-Lösung zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Es werden 10 µl zur HPLC-MS Analyse entnommen. Die Reaktionsmischung wird 48 h offen stehen gelassen und somit das Lösungsmittel abgedampft.

Der Rückstand wird mit 1 mmol (131 mg) Trifluorammoniumacetat versetzt und unter starkem Rühren für 4 h auf 150°C erhitzt. Anschließend lässt man die Schmelze auf 70°C abkühlen und versetzt sie mit 400 µl Ethylacetat und extrahiert 3x mit je 150 µl Wasser. Zu der Ethylacetat-Phase werden 50 mg Natriumsulfat zugegeben und 30 min gerührt, nach dieser Zeit lässt man den Feststoff absetzen und entnimmt den Überstand mit einer Pipette. Dieser wird eingedampft und eine analytische Probe mit HPLC-MS vermessen und die Produktzusammensetzung untersucht.

Experimenteller Teil

No.	Säure	Reaktion	Produktbildung	No.	Säure	Reaktion	Produktbildung
91		P-3CR	-	92		P-3CR	+
		Oxazol	-			Oxazol	+
		Imidazol	-			Imidazol	+
93		P-3CR	+	94		P-3CR	-
		Oxazol	+			Oxazol	-
		Imidazol	+			Imidazol	-
95		P-3CR	+	96		P-3CR	-
		Oxazol	+			Oxazol	-
		Imidazol	+			Imidazol	-
97		P-3CR	+	98		P-3CR	-
		Oxazol	-			Oxazol	-
		Imidazol	+			Imidazol	-
99		P-3CR	+	100		P-3CR	+
		Oxazol	+			Oxazol	-
		Imidazol	-			Imidazol	+
101		P-3CR	-	102		P-3CR	+
		Oxazol	-			Oxazol	-
		Imidazol	-			Imidazol	+
103		P-3CR	+	104		P-3CR	+
		Oxazol	+			Oxazol	+
		Imidazol	-			Imidazol	-
105		P-3CR	+	106		P-3CR	+
		Oxazol	-			Oxazol	+
		Imidazol	+			Imidazol	+
107		P-3CR	+	108		P-3CR	+
		Oxazol	-			Oxazol	-
		Imidazol	-			Imidazol	-
109		P-3CR	+	110		P-3CR	+
		Oxazol	+			Oxazol	+
		Imidazol	-			Imidazol	+

AAV 12: Umsetzung von α -substituierten-Isocyanoessigsäuremethylestern mit Aminen



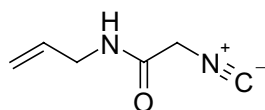
15 mmol Isocyanoessigsäuremethylester werden mit 15 ml Amin versetzt und 12 h bei RT gerührt. Nach dieser Reaktionszeit lässt man die Mischung 3 d zur Kristallisation stehen. Falls das Produkt in dieser Zeit nicht kristallisiert, gibt man 5 ml Diethylether hinzu und lässt die Lösung in der Kälte stehen. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit kaltem Diethylether mehrmals gewaschen, scharf abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

N-Allyl-2-isocyano-acetamid (111)

Summenformel: $C_6H_8N_2O$

Molgewicht: 124,14 g/mol

Ausbeute: 1,781 g (95 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 0,42-0,89$ min; $m/z = 125 [M+H]^+$; $147 [M+Na]^+$

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 3,87-3,90$ (d, 2H, $\underline{CH_2}NH$); 4,17 (s, 2H, $CO\underline{CH_2}NC$); 5,14-5,21 (m, 2H, $\underline{H_2C}=CH$); 5,75-5,85 (m, 1H, $H_2C=\underline{CH}$); 6,86 (br. 1H, NH).

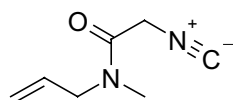
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 42,01$ (CH_2); 45,07 (CH_2); 117,02 ($\underline{H_2C}=CH$); 132,80 ($H_2C=\underline{CH}$); 161,42 (NC); 162,32 (CO); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

N-Allyl-2-isocyano-*N*-methyl-acetamid (112)

Summenformel: $C_7H_{10}N_2O$

Molgewicht: 138,17 g/mol

Ausbeute: 3,452g (83 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 1.059$ min; $m/z = 139.1[M+H]^+$; $161.1[M+Na]^+$

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 2.91-2,98$ (m, 3H, CH_3); 3,81 (s, 1H, $CH\underline{CH_2}N$); 3,99 (s, 1H, $CH\underline{CH_2}N$); 4,30 (d, 2H, $CO\underline{CH_2}NC$); 5,15-5,29 (m, 2H, $\underline{H_2C}=CH\underline{CH_2}N$); 5,73 (m, 1H, $H_2C=\underline{CH}CH_2N$); **^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** $\delta = 34,12$; 34,42 (CH_3); 44,03; 44,47 ($CH\underline{CH_2}N$); 50,64; 51,61 ($CO\underline{CH_2}NC$); 117,46; 118,35 ($\underline{H_2C}=CH\underline{CH_2}N$); 131,12;

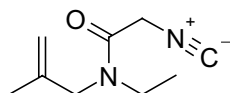
131,62 ($\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{N}$); 160,45 (NC); 162,08; 162,46 (CO). Aufgrund von Rotationsisomeren um das tertiäre Amid liegen die Signale im ^{13}C -Spektrum verdoppelt vor.

***N*-Ethyl-2-isocyano-*N*-(2-methyl-allyl)-acetamid (113)**

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

Molgewicht: 166,22 g/mol

Ausbeute: 2,079 g (42 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3.446$ min; $m/z = 167$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 189 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

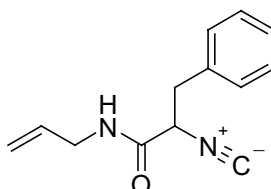
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,12$ -1,80 (t, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$); 1,67-1,71 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}$); 3,20-3,42 (q, 2H, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 3,66 (s, 2H, $\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 4,24; 4,34 (s, 2H, $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NC}$); 4,78; 4,95 (s, 2H, $\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{C}$). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 12,45$; 13,40 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$); 19,84; 19,92 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}$); 40,99; 42,36 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 43,26; 44,11 ($\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 50,47; 52,38; 53,30 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NC}$); 111,76; 112,97 ($\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{C}$); 139,19; 139,85 ($\text{H}_2\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}$); 161,21; 161,93; 162,32 (NC); 164,33 (CO). Aufgrund von Rotationsisomeren um das tertiäre Amid liegen die Signale im ^{13}C -Spektrum verdoppelt vor.

***N*-Allyl-2-isocyano-3-phenyl-propionamid (114)**

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

Molgewicht: 214,27 g/mol

Ausbeute: 429 mg (40 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,192$ min; $m/z = 215$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 237 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3,11$ -3,27 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 3,83 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 4,42 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$); 5,04-5,11 (m, 2H, $\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{CHCH}_2\text{N}$); 5,67-5,76 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{N}$); 6,62 (br, 1H, NH); 7,23-7,31 (m, 5H, Ph).

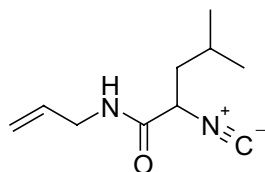
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 38,46$ (CH₂); 41,35 (CH₂); 59,53 (CH); 116,83 (CH₂); 127,46; 128,43; 129,35; 132,71; 134,37; 161,79 (NC); 164,56 (CO); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

2-Isocyano-4-methyl-pentansäureallylamid (115)

Summenformel: $C_{10}H_{16}N_2O$

Molgewicht: 180,25 g/mol

Ausbeute: 37 mg (10 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,134$ min; $m/z = 181$ $[M+H]^+$

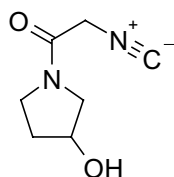
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,94-0,99$ (m, 6H, 2xCH₃); 1,75-1,93 (m, 3H, CHCH₂CH(CH₃)₂); 3,90-3,93 (m, 2H, H₂C=CHCH₂N); 4,19-4,23 (m, 1H, COCHNC); 5,17-5,24 (m, 2H, H₂C=CHCH₂N); 5,78-5,88 (m, 1H, H₂C=CHCH₂N); 6,57 (br, 1H, NH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 20,67$ (CH₃); 22,75 (CH₃); 24,85 (CH); 41,48 (CH₂); 42,17 (CH₂); 57,09 (COCHNC); 117,21 (H₂C=CH); 132,95 (H₂C=CH); 161,55 (NC); 165,79 (CO).

1-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-isocyano-ethanon (116)

Summenformel: $C_7H_{10}N_2O_2$

Molgewicht: 154,17 g/mol

Ausbeute: 4,488 g (97 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 0,389$ min; $m/z = 155$ $[M+H]^+$; 177 $[M+Na]^+$

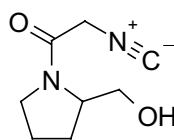
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,99$ (m, 2H, (CH₂)CH₂(CH)); 3,42 ((CH₂)CH₂(N)); 3,58 (m, 2H, (CH)CH₂(N)); 3,93 (br, 1H, OH); 4,30 (m, 2H, (NC)CH₂(CO)); 4,49 (m, 1H, (CH₂)CH(OH)). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 34,0$ (CH₂)CH₂(CH); 44,6 ((N)CH₂(CH₂)); 54,2 ((CH)CH₂(NCO)); 68,6 ((NC)CH₂(CO)); 70,5 ((CH₂)CH(OH)); 159,3 (NC); 161,5 (CO).

1-(2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-2-isocyano-ethanon (117)

Summenformel: $C_8H_{12}N_2O_2$

Molgewicht: 168,20 g/mol

Ausbeute: 3,676 g (73 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 0,657$ min; $m/z = 169$ $[M+H]^+$; 191 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,91$ (m, 4H, (CH₂)CH₂(CH₂) und (CH₂)CH₂(CH)); 3,62 (m, 4H, (CH₂)CH₂(N) und (CH)CH₂(OH)); 4,31 (m, 3H, (N)CH(CH₂)(CH₂) und (CO)CH₂(NC)). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 21,7$ (CH₂)CH₂(CH₂); 27,6

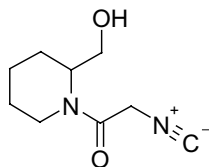
((CH₂)CH₂(CH)); 45,1 ((N)CH(CH₂)₂); 47,3 ((CH₂)CH₂(NCO); 61,6 ((CH)CH₂(OH)); 65,0 ((NC)CH₂(CO)); 162,8 (CO); 161,2 (NC).

1-(2-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-2-isocyano-ethanon (118)

Summenformel: C₉H₁₄N₂O₂

Molgewicht: 182,22 g/mol

Ausbeute: 4,869 g (89 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 1,339 min; m/z = 183 [M+H]⁺; 205 [M+Na]⁺

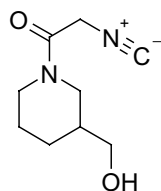
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,55 (m, 6H, 3x CH₂); 3,46 (m, 2H, CH₂); 3,66 (m, 2H, CH₂(OH)); 4,02 (br, 3H; (CO)CH₂(NC) und OH); 4,37 (t, 2H, (N)CH₂); 4,68 (d, 1H, (CH₂)CH(N)). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 19,4 (CH₂); 24,6 (CH₂); 25,8 (CH₂); 37,61 (CH₂(N)); 44,6 (CH₂(OH)); 54,9 ((CO)CH₂(NC)); 60,4 (CH(N)); 159,2 (NC); 163,1 (CO).

1-(3-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-2-isocyano-ethanon (119)

Summenformel: C₉H₁₄N₂O₂

Molgewicht: 182,22 g/mol

Ausbeute: 2,802g (51 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 0,896 min; m/z = 183 [M+H]⁺; 205 [M+Na]⁺

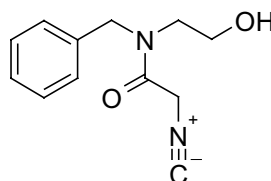
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,25-1,37 (m, 1H; CH₂); 1,43-1,57 (m, 1H, CH₂); 1,66-1,86 (m, 3H, CH₂, CH); 2,74-2,89 (m, 1H, CH₂); 3,01-3,17 (m, 1,6H, CH₂); 3,39-3,60 (m, 3H, (CO)CH₂(NC) und OH); 3,94-3,99 (m, 1H, CH₂); 4,07-4,21 (m, 1H, CH₂); 4,32 (s, 1H, CH₂); 4,32-4,39 (m, 1H, CH₂). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 23,39 (CH₂); 24,45 (CH₂); 26,47 (CH₂); 37,92 (CH₂OH); 38,35 (CH₂OH); 43,45 (CH₂N); 44,43 (CH₂N); 45,65 (CH₂N); 46,40 (CH₂N); 48,09 (CH); 63,49 (COCH₂NC); 64,08 (COCH₂NC); 159,71 (NC); 160,35 (CO); 161,08 (CO). Die Signale sind verdoppelt aufgrund von Rotationsisomeren.

N-Benzyl-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-isocyano-acetamid (120)

Summenformel: $C_{12}H_{14}N_2O_2$

Molgewicht: 218,26 g/mol

Ausbeute: 5,360 g (82 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,713$ und $2,935$ min; $m/z = 219$ $[M+H]^+$; 241 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 3,23$ (s, 2H, (Ph)CH₂N); $3,72$ (t, 2H, (CH₂)CH₂(NCO)); $4,34$ (s, 2H, (CO)CH₂(NC)); $4,63$ (t, 2H, CH₂(OH)); $7,27$ (m, 5H, Ar-CH).

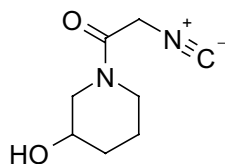
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 44,86$ (CH₂); $45,11$ (CH₂); $48,78$ (CH₂); $49,07$ (CH₂); $50,55$ (CH₂); $52,31$ (CH₂); $59,14$ (COCH₂NC); $60,66$ (COCH₂NC); $126,28$ (Ar-CH); $128,07$ (Ar-CH); $128,28$ (Ar-CH); $129,05$ (Ar-CH); $129,57$ (Ar-CH); $135,38$ (Ar-C); $136,43$ (Ar-C); $159,50$ (NC); $164,57$ (CO). Die Signale sind verdoppelt aufgrund von Rotationsisomeren.

1-(3-Hydroxy-piperidin-1-yl)-2-isocyano-ethanon (121)

Summenformel: $C_8H_{12}N_2O_2$

Molgewicht: 168,20 g/mol

Ausbeute: 3,971g (79 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 0,623$ min; $m/z = 169$ $[M+H]^+$; 191 $[M+Na]^+$

1H -NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 1,39$ (m, 2H, CH₂); $1,72$ (m, 2H, CH₂); $2,72$ (t, 1H, CH₂); $2,96$ (m, 1H, (N)CH₂(CH₂)); $3,34$ (m, 3H, (CH)CH₂(N) und (CH₂)CH(OH)); $3,59$ (s, 1H, CH₂); $3,96$ (d, 1H, CH₂); $4,69$ (m, 2H, COCH₂NC); $4,88$ (d, 1H, OH).

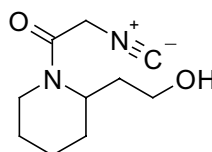
^{13}C -NMR (DMSO, 100 MHz): $\delta = 21,19$ (CH₂); $22,76$ (CH₂); $31,78$ (CH₂); $32,42$ (CH₂); $42,30$ (CH₂); $44,42$ (CH₂); $48,82$ (CH₂); $51,20$ (CH); $64,35$ (COCH₂NC); $64,67$ (COCH₂NC); $158,21$ (NC); $161,53$ (CO); $161,82$ (CO). Die Signale sind verdoppelt aufgrund von Rotationsisomeren.

1-[2-(2-Hydroxy-ethyl)-piperidin-1-yl]-2-isocyano-ethanon (122)

Summenformel: $C_{10}H_{16}N_2O_2$

Molgewicht: 196,25 g/mol

Ausbeute: 5,324 g (90 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 1,841$ min; $m/z = 197$ $[M+H]^+$

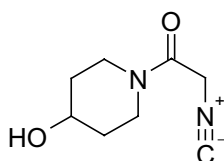
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,37\text{-}1,68$ (m, 4H, 2x CH_2); 1,91-2,00 (m, 1H, CH_2); 2,58 (m, 1H, CH_2); 3,07 (m, 1H, CH_2); 3,34 (m, 2H, CH_2 und CH_2N); 3,57 (m, 1H, CH_2N); 3,66 (m, 1H, CH_2OH); 3,88 (m, 1H, CH_2OH); 4,34-4,43 (m, 2H, COCH_2NC); 4,66-4,75 (m, 1H, CHN). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 18,76$ (CH_2); 25,14 (CH_2); 25,36 (CH_2); 28,70 (CH_2); 28,98 (CH_2); 31,60 (CH_2); 32,07 (CH_2); 37,32 (CH_2); 41,38 (CH_2); 44,57 (CH_2); 44,45 (CH_2); 46,31 (CH_2); 48,79 (COCH_2NC); 57,52 (CH); 58,30 (CH); 161,85 (NC); 162,58 (CO). Die Signale im Kohlenstoffspektrum liegen verdoppelt vor aufgrund von Rotationsisomeren um den tertiären Amid-Stickstoff.

1-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-2-isocyano-ethanon (123)

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

Molgewicht: 168,2 g/mol

Ausbeute: 4,853 g (96 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 0,377$ min; $m/z = 169$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 191 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

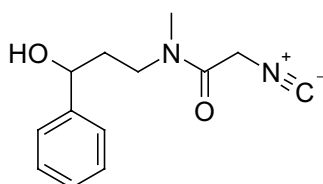
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,57$ (m, 2H, CH_2); 1,88 (m, 2H, CH_2); 3,18 (m, 1H, CH_2N); 3,35 (m, 1H, CH_2N); 3,44 (br, 1H, OH); 3,57 (m, 1H, CH_2N); 3,94 (m, 2H, CH(OH) und CH_2N); 4,30 (s, 2H, $(\text{CO})\text{CH}_2(\text{NC})$). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 33,2$ (CH_2); 33,8 (CH_2); 39,7 (CH_2N); 42,5 (CH_2N); 44,4 (CH_2); 50,5 ($(\text{CO})\text{CH}_2(\text{NC})$); 65,9 (CH(OH)); 160,4 (NC); 160,7 (CO).

N-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-isocyano-N-methyl-acetamid (124)

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$

Molgewicht: 232,28 g/mol

Ausbeute: 6,988 g (99 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,817$ und 3,115 min; $m/z = 233$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 255 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

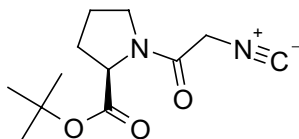
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,86$ (m, 2H, CH_2); 2,83 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{N})$); 3,26 (t, 2H, $(\text{N})\text{CH}_2(\text{CH}_2)$); 3,73 (m, 1H, CH(OH)); 4,20 (m, 2H, CH_2); 4,49 (m, 2H, $(\text{NC})\text{CH}_2(\text{CO})$); 7,25 (m, 5H, Ar-CH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 33,3$ (CH_2); 34,9 ($\text{CH}_3(\text{N})$); 35,9 (NCH₂); 45,7 (COCH_2NC); 70,6 (CHOH); 125,5 (Ar-CH); 127,3 (Ar-CH); 127,8 (Ar-CH); 128,3 (Ar-CH); 128,6 (Ar-CH); 143,7 (Ar-C); 162,7 (NC); 163,2 (CO).

1-(2-Isocyano-acetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert.*-butylester (125)

Summenformel: C₁₂H₁₈N₂O₃

Molgewicht: 238,29 g/mol

Ausbeute: 3,529g (49 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,070 und 3,407 min; m/z = 239 [M+H]⁺; 261 [M+Na]⁺

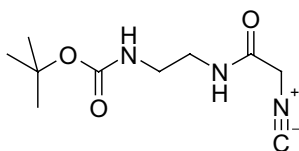
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,11 (2m, 4H, (CH₂)CH₂(CH₂), (CH₂)CH₂(CH)); 3,50 (m, 2H, (CH₂)CH₂(N)); 4,28 (m, 3H, (N)CH(CO)(CH₂) und (NC)CH₂(CO)). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 24,5 ((CH₂)CH₂(CH₂)); 27,8 (C(CH₃)₃); 28,8 ((CH₂)CH₂(CH₂)); 47,2 ((CH₂)CH₂(N)); 59,6 ((N)CH(CO)(CH₂); 60,0 ((CN)CH₂(CO); 81,7 (C(CH₃)₃); 152,0 (CO); 160,8 (NC); 170,5 (CO).

[2-(2-Isocyano-acetyl-amino)-ethyl]-carbonsäure-*tert.*-butylester (126)

Summenformel: C₁₀H₁₇N₃O₃

Molgewicht: 227,27 g/mol

Ausbeute: 345 mg (76 % d.Th.)



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 3,29 (m, 2H, CH₂); 3,40 (m, 2H, CH₂); 4,15 (s, 2H, COCH₂NC); 5,07 (br, 1H, NH); 7,36 (br, 1H, NH).

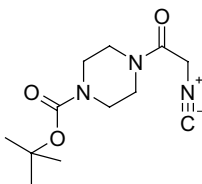
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 28,57 (C(CH₃)₃); 39,93 (CH₂); 41,64 (CH₂); 45,40 (CH₂); 80,28 (C(CH₃)₃); 157,25 (CO); 162,19 (NC); 163,46 (CO).

1-(2-Isocyano-acetyl)-piperidin-4-carbonsäure-*tert.*-butylester (127)

Summenformel: C₁₂H₁₉N₃O₃

Molgewicht: 253,30 g/mol

Ausbeute: 334 mg (44 % d.Th.)



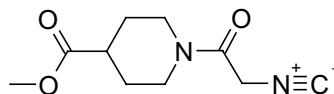
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,42 (s, 9H, C(CH₃)₃); 3,32-3,55 (m, 8H, 4x CH₂); 4,31 (s, 2H, COCH₂NC). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 28,13 (C(CH₃)₃); 42,07 (CH₂); 44,32 (CH₂); 45,03 (CH₂); 80,36 (C(CH₃)₃); 154,13 (CO); 161,03 (CO).

1-(2-Isocyano-acetyl)-piperidin-4-carbonsäuremethylester (128)

Summenformel: $C_{10}H_{14}N_2O_3$

Molgewicht: 210,23 g/mol

Ausbeute: 6,307g (69 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,292$ und $2,940$ min; $m/z = 211 [M+H]^+$; $233 [M+Na]^+$

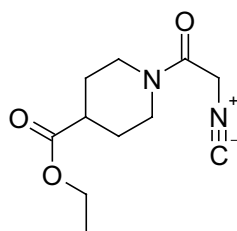
1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1,68$ (m, 2H, CH_2); $1,94$ (m, 2H, CH_2); $2,56$ (t, 1H, $(CH_2)(CH_2)CH(COOMe)$); $2,93$ (t, 1H, $(CH_2)CH_2(N)$); $3,15$ (t, 1H, $(CH_2)CH_2(N)$); $3,59$ - $3,67$ (m, 3H, $(CO)CH_2(NC)$); $4,29$ (s, 3H, OCH_3). **^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** $\delta = 27,4$ ($(CH_2)CH_2(CH)$); $27,8$ ($(CH_2)CH_2(CH)$); $40,2$ ($CH_3(OCO)$); $41,7$ ($(CO)CH_2(NC)$); $44,5$ ($CH_2(N)$); $44,6$ ($CH_2(N)$); $51,8$ (CH); $160,6$ (CO); $173,9$ (CO).

1-(2-Isocyano-acetyl)-piperidin-4-carbonsäureethylester (129)

Summenformel: $C_{11}H_{16}N_2O_3$

Molgewicht: 224,26 g/mol

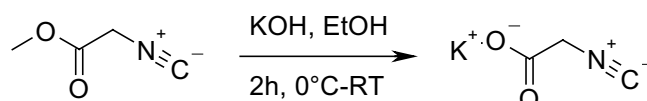
Ausbeute: 5668 g (84 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,803$ und $3,246$ min; $m/z = 225 [M+H]^+$; $247 [M+Na]^+$

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 1,24$ (t, 3H, CH_3); $1,56$ (m, 2H, $(CH_2)CH_2(CH)$); $1,97$ (m, 2H, $(CH_2)CH_2(CH)$); $3,58$ (m, 1H, CH_2N); $3,67$ (m, 1H, CH_2N); $4,13$ (m, 2H, $(CO)CH_2(NC)$); $4,28$ (s, 1H, $CHCO$); $4,46$ (m, 2H, OCH_2CH_3). **^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz):** $\delta = 14,1$ (CH_3); $23,1$ ($(CH_2)CH_2(CH)$); $26,8$ ($(CH_2)CH_2(CH)$); $40,5$ (CH_2N); $42,8$ (CH_2N); $46,6$ ($CH_2(OH)$); $61,1$ (CH); $161,1$ (CO); $172,4$ (CO).

Darstellung von Kaliumisocyanoacetat (130)



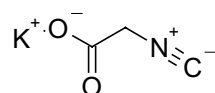
0,11 mol (6 g) Kaliumhydroxid werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst und auf $0^\circ C$ im Eisbad gekühlt und unter Stickstoff gesetzt. Eine Lösung von 0,1 mol (11,3 g) Isocyanoessigsäuremethylester werden in 12 ml Ethanol gelöst und langsam bei einer Temperatur von $0^\circ C$ zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 2 h bei RT

gerührt. Anschließend kühlt man die Lösung wieder auf 0°C ab und filtriert den Feststoff rasch ab und wäscht jeweils mit 20 ml kaltem Ethanol und Diethylether. Das Produkt wird unter Hochvakuum getrocknet.

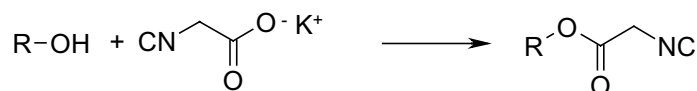
Summenformel: C₃H₂KNO₂

Molgewicht: 123,16 g/mol

Ausbeute: 10,36 g (84 % d.Th.)



AAV 12: Umsetzung von Alkylalkoholen mit Kaliumisocyanoacetat zu den entsprechenden Isocyanoessigsäurealkylestern



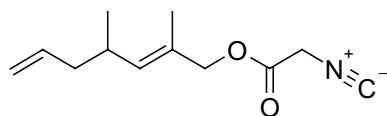
Zu einer Lösung von 10 mmol (1,23 g) Kaliumisocyanoacetat in 30 ml trockenem THF werden 12 mmol (1,55 g) 2-Chloro-1-methylpyridiniumiodid, 15,5 mmol Alkylalkohol sowie 50 mmol (6,96 ml) Triethylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 3 h auf 45°C erhitzt, wobei sich die Lösung rot färbt und sich ein Feststoff bildet. Dieser wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird durch präparative Säulenchromatographie gereinigt.

Isocyanoessigsäure 2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl ester (131)

Summenformel: C₁₂H₁₇NO₂

Molgewicht: 207,27 g/mol

Ausbeute: 497 mg (60 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,819 min; m/z = 208 [M+H]⁺ ; 230 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,88-0,90 (d, 3H, CH₃); 1,59 (s, 3H, CH₃); 1,97 (m, 2H, CH₂); 2,40 (m, 1H, CH); 3,91 (s, 2H, OCH₂); 4,18 (s, 1H, CH₂); 4,52 (s, 1H, CH₂); 4,90-4,95 (m, 2H, CH=CH₂); 5,13-5,26 (m, 1H, =CH); 5,67 (m, 1H, =CH).

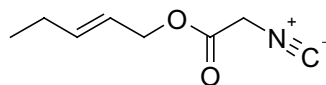
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13,78; 14,06 (CH₃); 20,04; 20,36 (CH₃); 31,97; 32,19 (CH); 41,24; 41,57 (CH₂); 68,74 (CH₂); 72,45 (CH₂); 115,52; 115,90 (CH₂); 127,57 (C); 131,71 (CH); 137,11 (CH); 162,2 (NC); 136,71 (CO). Die Signale sind verdoppelt aufgrund von verschiedenen Isomeren (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Isocyanoessigsäure pent-2-enyl ester (132)

Summenformel: C₈H₁₁NO₂

Molgewicht: 153,18 g/mol

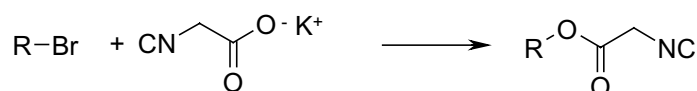
Ausbeute: 14,396 g (52 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,898 min ; m/z = 190 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,93-0,99 (3H, t, CH₃); 1,27-1,31 (0,3 H, t, CH₂); 1,88-1,90 (1H, d, CH); 2,01-2,14 (2H, m, CH₂); 4,14-4,21 (2H, t, CH₂); 5,43-5,56 (2H, m, CH₂). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 14,18 (CH₃); 20,81 (CH₂); 58,27 (CH₂); 62,16 (CH₂); 127,76 (CH); 134,40 (CH); 161,00 (NC); 163,78 (COO). Die Signale sind verdoppelt aufgrund von cis,trans-Isomeren.

AAV 13: Umsetzung von Alkylbromiden mit Kaliumisocyanoacetat zu den entsprechenden Isocyanoessigsäurealkylestern



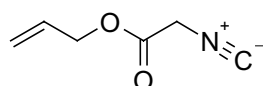
20 mmol (2,46 g) Kaliumisocyanoacetat werden in 15 ml DMF suspendiert, 20 mmol Alkylbromid werden zugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h auf 55°C-60°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in 40 ml Ethylacetat aufgenommen und 3x mit je 15 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Das Produkt wird durch Vakuumdestillation gereinigt und meist als farbloses Öl erhalten.

Isocyanoessigsäureallylester (133)

Summenformel: C₆H₇NO₂

Molgewicht: 125,12 g/mol

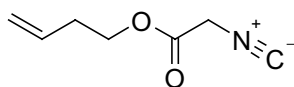
Ausbeute: 1,392 g (55 % d.Th.)



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4,25 (s, 2H, COCH₂NC); 4,69 (d, 2H, OCH₂); 5,28-5,38 (m, 2H, H₂C=CH); 5,86-5,95 (m, 1H, H₂C=CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 43,39 (CH₂); 67,00 (CH₂); 119,75 (H₂C=CH); 130,59 (H₂C=CH); 161,28 (NC); 163,56 (CO).

Isocyanoessigsäurebut-3-enylester (134)

Summenformel: $C_7H_9NO_2$



Molgewicht: 139,16 g/mol

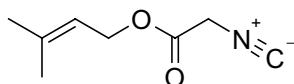
Ausbeute: 1,881 g (45 % d.Th.)

HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,972$ min ; $m/z = 162$ $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2,42$ (d, 2H, CH₂); 4,22-4,28 (m, 4H, 2xCH₂); 5,08-5,14 (m, 2H, H₂C=CH); 5,70-5,80 (m, 1H, H₂C=CH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 32,70$ (CH₂); 43,37 (CH₂); 65,49 (OCH₂); 117,87 (H₂C=CH); 132,99 (H₂C=CH); 161,24 (NC); 163,81 (CO).

Isocyanoessigsäure-3-methyl-but-2-enylester (135)

Summenformel: $C_8H_{11}NO_2$



Molgewicht: 153,18 g/mol

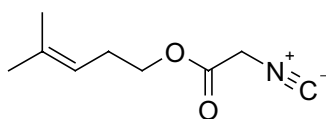
Ausbeute: 1,459 g (32 % d. Th.)

HPLC-MS (ESI-TOF) : $t_R = 3,307$ min; $m/z = 154$ $[M+H]^+$; 176 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1,71$ (s, 3H, CH₃); 1,75 (s, 1H, CH₃); 4,20 (s, 2H, CH₂); 4,68 (d, 2H, OCH₂); 5,30-5,35 (m, 1H, =CH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz) :** $\delta = 17,93$ (CH₃); 25,65 (CH₃); 43,43 (CH₂); 63,31 (OCH₂); 117,12 (=CH); 140,92 (=C(CH₃)₂); 161,06 (NC); 163,82 (CO); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Isocyanoessigsäure-4-methyl-pent-3-enylester (136)

Summenformel: $C_9H_{13}NO_2$



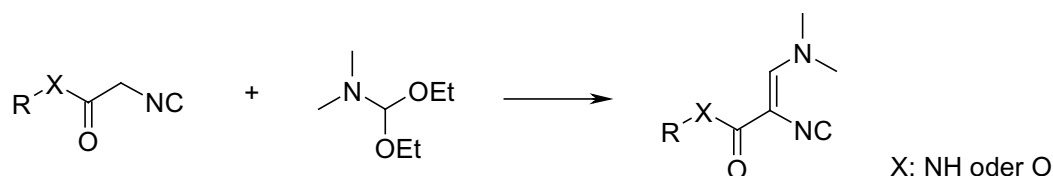
Molgewicht: 167,20 g/mol

Ausbeute: 6,822 g (20 % d.Th.)

HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,898$ min ; $m/z = 190$ $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1,61$ (s, 3H, CH₃); 1,69 (s, 3H, CH₃); 2,36 (q, 2H, CH₂); 4,15-4,21 (m, 4H, 2 x CH₂); 5,06 (m, 1H, CH). **^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 17,70$ (CH₃); 25,60 (CH₃); 27,25 (CH₂); 43,40 (CH₂); 66,21 (OCH₂); 118,19 (CH₂); 135,35 (C); 161,11 (NC); 163,86 (CO).

AAV 14: Umsetzung von Isocyanoessigsäurealkylestern oder –amiden mit N,N-Dimethylformamid-diethylacetal zu den entsprechenden Schöllkopf-Isocyaniden



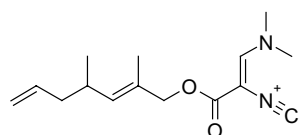
5 mmol Isocyanid werden in 1,25 ml absolutem Ethanol gelöst und 5 mmol (856 μ l) N,N-Dimethylformamid-diethylacetal langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung lässt man 6 h bei RT rühren und zieht anschließend das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und in der Kälte 2 d zur Kristallisation stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Diethylether nachgewaschen, scharf abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

3-Dimethylamino-2-isocyano-acrylsäure-2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienylester (137)

Summenformel: $C_{15}H_{22}N_2O_2$

Molgewicht: 262,35 g/mol

Ausbeute: 279 mg (21 % d. Th.)

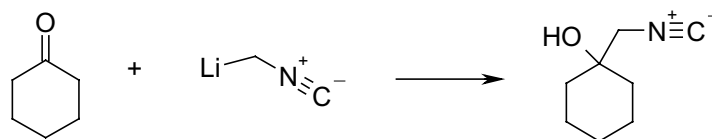


HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,100$ min; $m/z = 263$ $[M+H]^+$; 285 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,94$ (d, 3H, CH₃); 1,66 (s, 3H, CH₃); 2,02 (t, 2H, CH₂); 2,43-2,50 (m, 1H, CH); 3,22 (br, 6H, N(CH₃)₂); 4,52 (s, 2H, CH₂); 4,94-5,01 (m, 2H, CH₂); 5,27 (d, 1H, CH); 5,68-5,78 (m, 1H, CH); 7,17 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 14,03$ (CH₃); 20,16 (CH₃); 32,12 (CH); 41,44 (CH₂); 70,35 (CH₂); 115,67 (CH₂); 128,98 (C); 134,64 (CH); 136,91 (CH); 145,96 (CH) 164,68 (NC); 169,34 (CO).

Darstellung von 1-Isocyanomethyl-cyclohexanol (138)

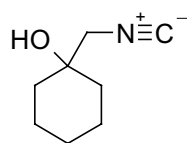


10 mmol (410 mg) Methylisocyanid werden in 15 ml trockenem THF gelöst und auf -60°C gekühlt. Bei dieser Temperatur tropft man unter Stickstoffatmosphäre langsam 10 mmol (4,09 ml) einer 2,44 M auf -70°C gekühlten Lösung von Butyllithium in Pentan zu. Nun wird in die Suspension des Isocyanomethylolithiums 10 mmol (980 mg) Cyclohexanon zugegeben, so dass die Temperatur -55°C nicht überschreitet. Nach 10 min werden 10 mmol (600 mg) Eisessig in 1 ml THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird in 30 ml Eiswasser gegossen und 3x mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$

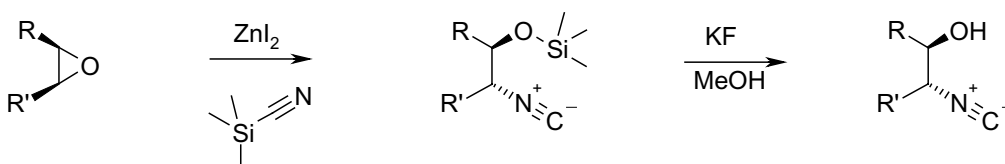
Molgewicht: 139,20 g/mol

Ausbeute: 960 mg (69 % d.Th.)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,23\text{-}1,63$ (m, 10H, 5x CH_2); 2,58 (br, 1H, OH); 3,33 (s, 2H, CH_2NC). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 21,33$ (CH_2); 25,13 (CH_2); 26,81 (CH_2); 34,30 (CH_2); 41,76 (CH_2); 52,71 (qC); 69,89 (CH_2NC); 156,67 (NC).

AAV 15: Umsetzung von Epoxiden zu den entsprechenden 2-Hydroxyisocyaniden



In einem 50 ml Dreihalskolben werden 102 mmol (10,1 g) Trimethylsilylcyaniid und eine katalytische Menge wasserfreies Zinkiodid (0,1 mmol; 30 mg) in 10 ml Dichlormethan gelöst und bis zum Refluxieren erhitzt. Zu der siedenden

Reaktionsmischung werden über einen Zeitraum von 30 min 51 mmol Epoxid in 10 ml DCM zugetropft. Nach der Zugabe wird die Reaktionsmischung noch weitere 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Abkühlung wird die Reaktionsmischung in einen Einhalskolben überführt und das Lösungsmittel, sowie der Überschuss an Trimethylsilylcyanid abgezogen (hier ist aufgrund der Toxizität von Trimethylsilylcyanid, sowie starker Geruchsbelästigung ein Arbeiten im Abzug unerlässlich). Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert und man erhält ein farbloses, meist übelriechendes Öl.

20 mmol Trimethylsilyl-geschütztes Hydroxyisonitril werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 60 mmol Kaliumfluorid versetzt und 5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. Als Eluent wird eine Mischung aus Essigsäureethylester und Petrolether (1:1) verwendet. Die einzelnen Fraktionen werden über DC zugeordnet wobei die Anfärbung in der Iodkammer erfolgt.

(2-Isocyano-cyclohexyloxy)-trimethyl-silane (139)

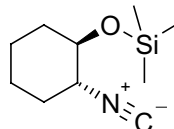
Summenformel: $C_{10}H_{19}NOSi$

Molgewicht: 197,36 g/mol

Ausbeute: 6,735 mg (68 % d.Th.)

Sdp.: 64°C; 1,4 mbar,

Ölbadtemp.: 95°C



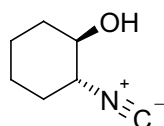
1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 0,01 (s, 9H, Si(CH₃)₃); 1,04-1,19 (m, 3H, CH₂); 1,33-1,45 (m, 3H, CH₂); 1,65-1,68 (m, 1H, CH₂); 1,89-1,92 (m, 1H, CH₂); 3,27 (m, 1H, CH); 3,48 (m, 1H, CH). **^{13}C -NMR (DMSO, 100 MHz):** δ = 0,90 (Si(CH₃)₃); 22,65 (CH₂); 22,71 (CH₂); 31,05 (CH₂); 33,25 (CH₂); 58,17 (CH); 72,72 (CH); 155,16 (NC).

2-Isocyano-cyclohexanol (140)

Summenformel: $C_7H_{11}NO$

Molgewicht: 125,17 g/mol

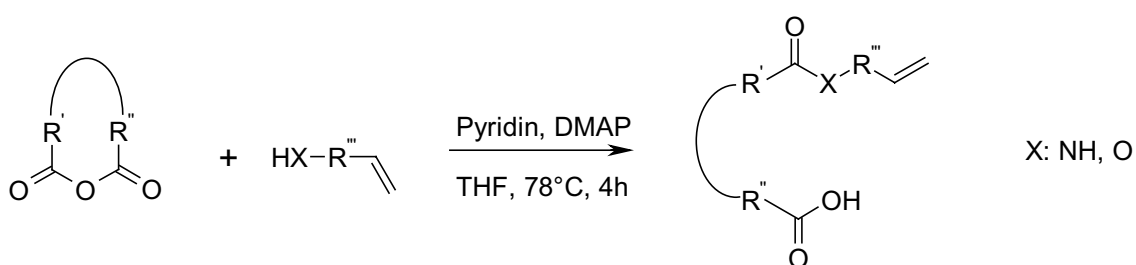
Ausbeute: 2,066 g (83% d.Th.)



1H -NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 1,30 (m, 3H, CH₂); 1,56-1,74 (m, 3H, CH₂); 2,01 (m, 1H, CH₂); 2,17 (m, 1H, CH₂); 3,36 (1H, CH); 3,62 (m, 1H, CH); 4,07 (br, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, 100 MHz): $\delta = 22,93$ (CH_2); $22,99$ (CH_2); $31,05$ (CH_2); $32,05$ (CH_2); $58,88$ (CH); $71,76$ (CH); $153,57$ (NC); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

AAV 16: Umsetzung von Säureanhydriden mit Aminen oder Alkoholen zu den entsprechenden mono-Carbonsäuren



4 mmol Säureanhydrid werden in 6 ml trockenem THF gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 4 mmol (489 mg) DMAP in 4 ml THF zugegeben und mit 4 mmol (322 μl) Pyridin versetzt. Nun werden 4 mmol Alkohol oder Amin zugegeben und bei 78°C für 2 h unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit wird mit HPLC-MS Reaktionskontrolle der Umsatz verfolgt.

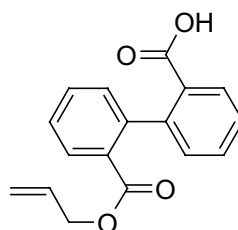
Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz in 10 ml eiskalte 2 N HCl gegeben und für 2 min gerührt. Anschließend gibt man die wässrige Lösung in einen Scheidetrichter und extrahiert sie 3x mit je 10 ml Ethylacetat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. In den meisten Fällen wird die zunächst ölige Substanz während des Einrotierens fest.

Biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-2-allylester (141)

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$

Molgewicht: 282,30 g/mol

Ausbeute: 1,092 g (97 % d.Th.)



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): $\delta = 4,48$ (m, 2H, CH_2); $5,07$ - $5,14$ (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}$); $5,62$ - $5,72$ (m, 1H, $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}$); $7,17$ - $7,23$ (m, 2H, Ar-CH); $7,42$ - $7,60$ (m, 4H, Ar-CH); $7,96$ - $7,99$ (m, 2H, Ar-CH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz):** $\delta = 66,48$ (CH_2); $118,27$ ($\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}$; $118,42$ ($\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}$); $128,10$ (Ar-CH); $128,34$ (Ar-CH); $130,78$ (Ar-CH);

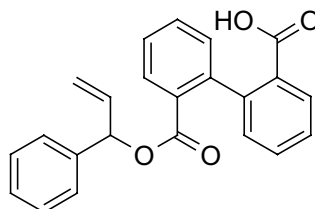
131,00 (Ar-CH); 131,50 (Ar-C); 131,61 (Ar-C); 132,27 (Ar-C); 132,75 (Ar-C); 133,21 (Ar-C); 144,60 (Ar-C); 144,85 (Ar-C); 168,57 (CO).

Biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-2-(1-phenyl-allyl)ester (142)

Summenformel: C₂₃H₁₈O₄

Molgewicht: 358,40 g/mol

Ausbeute: 559 mg (39 % d.Th.)



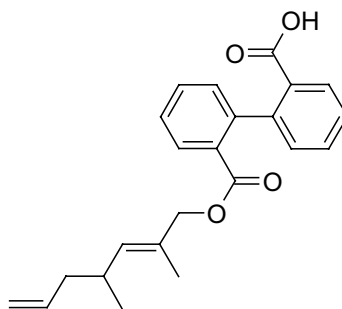
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 5,01-5,10 (m, 2H, CH₂); 5,70 (m, 1H, CH); 6,10-6,19 (m, 1H, CH); 6,99-7,24 (m, 6H, Ar-CH); 7,39-7,54 (m, 4H, Ar-CH); 7,94-8,00 (m, 2H, Ar-CH). **¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz):** δ = 78,50 (CH); 117,32 (CH₂=CH); 128,16 (Ar-CH); 128,97 (Ar-CH); 129,37 (Ar-CH); 131,03 (Ar-CH); 131,34 (Ar-CH); 131,60 (Ar-CH); 132,55 (Ar-CH); 137,50 (Ar-C); 139,98 (Ar-C); 144,83 (Ar-C); 170,65 (CO).

Biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-2-(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl)ester (143)

Summenformel: C₂₃H₂₄O₄

Molgewicht: 364,45 g/mol

Ausbeute: 1,40g (95% d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 4,149 min; m/z = 363 [M-H]⁻

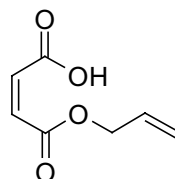
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 0,92 (d, 3H, CH₃CH); 1,40 (s, 3H, CH₃C); 1,99 (t, 2H, CH₂CH=CH₂); 2,44 (m, 1H, CH₃CH); 4,37 (s, 2H, OCH₂); 4,97-5,13 (m, 2H, H₂C=CHCH₂); 5,67-5,78 (m, 1H, H₂C=CHCH₂); 7,16-7,21 (m, 2H, Ar-CH); 7,41-7,56 (m, 4H, Ar-CH); 7,97 (m, 2H, Ar-CH). **¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz):** δ = 14,27 (CH₃); 20,59 (CH₃); 33,43 (CH₂); 42,58 (CH₂); 71,91 (CH); 116,21 (CH₂); 128,07 (Ar-CH); 128,16 (Ar-CH); 130,03 (Ar-CH); 130,87 (Ar-CH); 131,15 (Ar-CH); 131,50 (Ar-CH); 132,20 (Ar-CH); 132,50 (Ar-CH); 136,36 (CH); 138,16 (Ar-C); 144,73 (Ar-C); 169,05 (CO); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

But-2-enedionsäuremonoallylester (144)

Summenformel: C₇H₈O₄

Molgewicht: 156,14 g/mol

Ausbeute: 562 mg (90 % d.Th.)



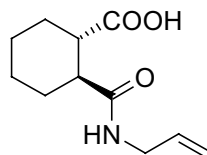
¹H-NMR (CDCl₃ + 1 Tr. DMSO, 400 MHz): δ = 4,54-4,67 (m, 2H, CH); 5,18 (m, 2H; CH₂); 5,88 (m, 1H, CH); 9,77 (br, 1H, OH). **¹³C-NMR (CDCl₃ + 1 TR. DMSO, 100 MHz):** δ = 66,04 (CH₂); 118,99 (CH₂); 131,72 (CH); 133,61 (CH); 134,83 (CH); 16,02 (CO); 167,33 (CO).

2-Allylcarbamoyl-cyclohexanecarbonsäure (145)

Summenformel: C₁₁H₁₇NO₃

Molgewicht: 211,26 g/mol

Ausbeute: 676 mg (80 % d.Th.)



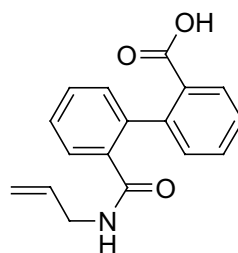
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ = 1,36-1,42 (m, 6H, CH₂); 1,82-1,93 (m, 2H, CH₂); 2,09 (m, 1H, CH); 2,46-2,65 (m, 1H, CH); 3,78 (m, 2H, CH₂); 5,09-5,23 (m, 2H, CH=CH₂); 5,78-5,86 (m, 1H, CH=CH₂). **¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz):** δ = 22,70 (CH₂); 24,73 (CH₂); 26,53 (CH₂); 26,59 (CH₂); 30,30 (CH₂); 30,55 (CH₂); 31,16 (CH₂); 42,48 (CH); 46,23 (CH); 46,35 (CH); 47,75 (CH); 115,84 (CH=CH₂); 117,90 (CH=CH₂); 135,55 (CH=CH₂); 177,87 (CO); 178,83 (CO).

2'-Allylcarbamoyl-biphenyl-2-carbonsäure (146)

Summenformel: C₁₇H₁₅NO₃

Molgewicht: 281,31 g/mol

Ausbeute: 4,578 g (81 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,401 min; m/z = 304 [M+Na]⁺;

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3,57-3,76 (m, 2H, H₂C=CHCH₂NH); 4,75-4,89 (m, 2H, H₂C=CHCH₂NH); 5,32-5,42 (m, 1H, H₂C=CHCH₂NH); 6,95 (t, 1H, NH); 7,07-7,75 (m, 8H, Ar-CH); 10,61 (br, 1H, COOH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 42,15 (CH₂); 116,41 (CH₂); 127,23 (Ar-CH); 127,81 (Ar-CH); 129,05 (Ar-CH); 129,63 (Ar-CH); 129,87 (Ar-CH); 130,10 (Ar-C); 131,04 (Ar-CH); 131,78 (Ar-CH); 132,85 (Ar-CH);

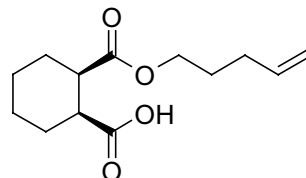
134,66 (CH); 139,06 (Ar-C); 140,04 (Ar-C); 170,71(CONH); 171,44 (COOH); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Cyclohexane-1,2-dicarbonsäuremonopent-4-enylester (147)

Summenformel: C₁₃H₂₀O₄

Molgewicht: 240,30 g/mol

Ausbeute: 840 mg (87% d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,597min; m/z = 239 [M-H]⁻;

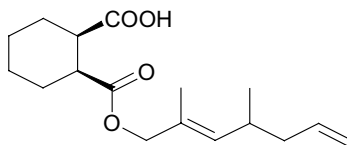
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 1,42 (m, 4H, 2xCH₂); 1,73 (m, 4H, 2xCH₂); 2,07 (m, 4H, 2xCH, CH₂); 2,83 (br, 2H, CH₂); 4,04 (m, 2H, CH₂); 4,95-5,03 (m, 2H, CH₂); 5,73-5,83 (m, 1H, CH); 10,94 (br, 1H, COOH). **¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz):** δ = 23,22 (CH₂); 23,46 (CH₂); 25,54 (CH₂); 25,99 (CH₂); 27,33 (CH₂); 29,66 (CH₂); 42,03 (CH₂); 63,55 (CH₂); 114,88 (CH₂); 137,11 (CH); 173,17 (CO); 179,99 (CO).

Cyclohexane-1,2-dicarbonsäuremono-(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl)ester (148)

Summenformel: C₁₇H₂₆O₄

Molgewicht: 294,39 g/mol

Ausbeute: 1,645 g (70 % d.Th.)



¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 0,93-0,94 (d, 3H, CH₃); 1,37-1,56 (m, 4H, CH₂); 1,61 (s, 3H, CH₃); 1,70-1,79 (m, 2H, CH₂); 2,01 (m, 4H, CH₂); 2,40-2,48 (m, 1H, CH); 2,85 (m, 2H; CH₂); 4,39-4,51 (m, 2H, CH₂); 4,93-5,00 (m, 2H, CH₂); 5,23-5,26 (m, 1H, CH); 5,66-5,77 (m, 1H, CH). **¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz):** δ = 14,15 (CH₃); 20,24; 23,57; 23,80; 25,86; 26,41; 32,25; 41,38; 42,47; 63,43 (CH₂); 70,30 (CH); 115,67 (CH₂); 128,81 (qC); 135,28 (CH); 136,87 (CH); 173,28 (CO); 180,20 (CO).

AAV 17: Umsetzung von MCR-Produkten mit endständigen Doppelbindungen in der Ringschlussmetathese



0,7 mmol MCR-Produkt werden in einem 500 ml Dreihalskolben in 220 ml Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Anschließend werden 0,3 Äquivalente 0,23 mmol (66 mg) Titan-tetraisopropoxyd mittels einer Spritze durch ein Septum zugegeben und die Lösung kurz mit Stickstoff geflutet. Es wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. 0,1 Äquivalent 0,07 mmol (57 mg) Grubbs-Katalysator werden in 6 ml Dichlormethan suspendiert und unter Stickstoff zugegeben und der Ansatz wird 6 h unter Rückfluss gekocht. Der Umsatz wird mittels HPLC-MS verfolgt. Die Mischung wird über Nacht bei RT gerührt. Es wird ein weiteres mal Katalysator zugegeben und 12 h erwärmt.

Nach vollständiger Umsetzung des MCR-Produkts wird die Lösung mit 80 ml Wasser versetzt, wobei sich eine Suspension bildet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die DCM-Phase 3x mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Ein Chromatographiesäule wird mit in DCM aufgeschlämmten Celit gefüllt, welches vorher mit Methanol gewaschen wurde, und die braune DCM-Phase wird langsam filtriert. Das Celit wird nochmals mit DCM gewaschen und das Filtrat wird eingengt. Das RCM-Produkt wird in den meisten Fällen mittels präparativer HPLC gereinigt.

Passerini-3CR zur Darstellung von Biphenyl-4-carbonsäure-1-[(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyloxy-carbonylmethyl)-carbamoyl]-2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienylester (149)

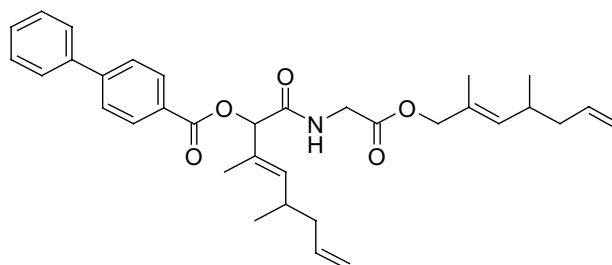
2 mmol (396 mg) Biphenylcarbonsäure werden in 2 ml Diethylether gelöst und mit 2 mmol (276 mg) 2,4-Dimethyl-2,6-heptadienal und 2 mmol (415 mg) Isocyanoessigsäure 2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl ester (**131**) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 6d bei RT gerührt und mittels HPLC-MS verfolgt. Nach vollständiger Umsetzung wird das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt mit dem Chromatotron gereinigt. Als Eluent wird ein Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat und Petrolether 1:4 verwendet.

Biphenyl-4-carbonsäure-1-[(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyloxycarbonylmethyl)-carbamoyl]-2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienylester (149)

Summenformel: $C_{34}H_{41}NO_5$

Molgewicht: 543,7096 g/mol

Ausbeute: 102 mg (9 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,729$ min; $m/z = 544$ $[M+H]^+$; 566 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,88$ - $0,90$ (2x s, 6H, 2x CH₃); $1,60$ (m, 6H, C34 and C36); $1,68$ (s, 1H, C13); $1,95$ - $1,98$ (t, 4H, C3 und C17); $2,37$ - $2,44$ (m, 2H, C4 and C16); $4,17$ (s, 3H, CH₃); $4,52$ (s, 3H, CH₃); $4,89$ - $4,95$ (m, 4H, C1 and C19); $5,60$ - $5,70$ (m, 2H, C2 and C18); $5,24$ - $5,26$ (d, 2H, C5 and C15); $7,40$ - $8,10$ (m, 9H, Ar-CH).

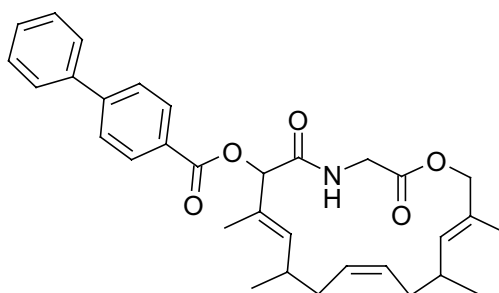
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 14,36$ (CH₃); $20,33$ (CH₃); $21,56$ (CH); $30,53$ (CH); $32,48$ (CH); $41,53$ (CH₂); $43,71$ (CH₂); $65,73$ (CH₂); $72,71$ (CH₂); $116,19$ (CH₂); $127,50$ (Ar-CH); $127,88$ (Ar-CH); $129,21$ (Ar-CH); $130,55$ (Ar-CH); $136,84$ (CH); $137,27$ (CH); $138,11$ (Ar-C); $161,50$ (CO); $164,00$ (CO).

Ringschlussmetathese (AAV 17) zur Darstellung von Biphenyl-4-carbonsäure-7,9,14,16-tetramethyl-2,5-dioxo-1-oxa-4-aza-cycloheptadeca-7,11,15-trien-6-ylester (150)

Summenformel: $C_{32}H_{37}NO_5$

Molgewicht: 515,65 g/mol

Ausbeute: 5 mg (6 % d. Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,938$ min; $m/z = 516$ $[M+H]^+$; 538 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,94$ - $1,12$ (m, 3H, CH₃); $1,27$ - $1,14$ (m, 6H, 2x CH₃); $1,57$ - $1,72$ (m, 6H, CH); $1,77$ - $1,89$ (m, 4H, 2x CH₂); $2,08$ (s, 2H, CH₂); $2,22$ (s, 1H, CH); $2,38$ - $2,85$ (m, 2H, 2x CH); $3,52$ - $4,87$ (m, 4H, NCH₂ und OCH₂); $4,93$ - $5,40$ (m, 4H, 4x CH); $7,15$ - $8,20$ (m, 9H, Ar-CH).

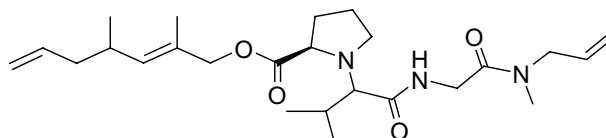
Ugi-5 Zentren-4-Komponentenreaktion zur Darstellung von 1-(1-[[Allyl-methyl-carbamoyl]-methyl]-carbamoyl)-2-methyl-propyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienylester (151)

3 mmol (421 mg) 2,4-Dimethyl-2,6-heptadien-1-ol werden als Lösungsmittel vorgelegt und mit 3 mmol (414 mg) *N*-Allyl-2-isocyano-*N*-methyl-acetamid (**112**), 3 mmol (345 mg) Prolin und 3 mmol (216 mg) Isobutyraldehyd werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 3d bei RT gerührt und die Produktbildung per HPLC-MS verfolgt. Zu dem Reaktionsgemisch werden 10 ml Ethylacetat zugegeben und jeweils mit 3x 4 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat, Ammoniumchlorid und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Summenformel: C₂₅H₄₁N₃O₄

Molgewicht: 447,62 g/mol

Ausbeute: 122 mg (9 % d. Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,129$ min; $m/z = 448$ [M+H]⁺ ; 470 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,87$ - $0,97$ (m, 6H, 2x CH₃); 1,58 (s, 3H, CH₃); 1,67-1,87 (m, 2H, CH₂); 1,90-1,99 (m, 3H, CH und CH₂); 2,87-3,04 (m, 4H, 2x CH₂); 3,82 (s, 1H, CH); 4,36-4,48 (m, 1H, CH₂); 4,88-4,94 (m, 1H, CH₂); 4,09-5,22 (m, 2H, CH₂).

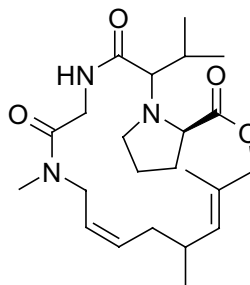
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 14,14$ (CH₃); 18,29 (CH₃); 19,02 (CH₃); 19,93 (CH₃); 20,10 (CH₃); 20,27 (CH₃); 23,20 (CH₂); 23,36 (CH₂); 28,81 (CH); 29,11 (CH); 29,39 (CH₂); 29,93 (CH₂); 32,12 (CH₂); 33,34 (CH₃); 33,69 (CH₃); 40,32 (CH₂); 40,73 (CH₂); 41,33 (CH₂); 47,49; (CH₂) 50,19 (CH₂); 51,05 (CH₂); 61,29 (CH); 62,45 (CH); 70,15 (CH₂); 70,22 (CH₂); 115,64 (CH₂); 117,32 (CH₂); 117,86 (CH₂); 128,69 (Ar-CH); 131,46 (Ar-CH); 132,13 (Ar-CH); 135,32 (CH); 136,80 (CH); 167,84 (CO); 168,16 (CO); 171,63 (CO); 172,10 (CO); 174,10 (CO); 174,87 (CO). Die Signale liegen verdoppelt vor aufgrund verschiedener Isomere.

Ringschlussmetathese (AAV 17) zur Darstellung des Marcocycluses (152)

Summenformel: $C_{23}H_{37}N_3O_4$

Molgewicht: 419,57 g/mol

Ausbeute: 21 mg (19 % d. Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,045$ min; $m/z = 420$ $[M+H]^+$; 442 $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,82$ - $0,95$ (m, 6H, 2x CH₃); $0,99$ - $1,05$ (m, 2H, CH₂); $1,51$ - $1,53$ (d, 1H, CH); $1,57$ - $1,58$ (d, 2H, CH₂); $1,77$ - $1,89$ (m, 3H, CH₃); $2,02$ (s, 3H, CH₃); $2,45$ (m, 1H, CH); $2,93$ (s, 3H, NCH₃); $2,98$ - $3,07$ (m, 2H, CH₂); $3,51$ - $4,54$ (m, 2H, CH₂); $5,08$ - $5,17$ (m, 1H, CH); $5,26$ - $5,34$ (m, 1H, CH); $5,38$ - $5,42$ (m, 1H, CH); $6,86$ (s, 1H, NH).

Passerini-3-Komponentenreaktion zur Darstellung von Biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-2-(((allyl-methyl-carbamoyl)-methyl]-carbamoyl)-methyl)ester-2'-(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl)ester (153)

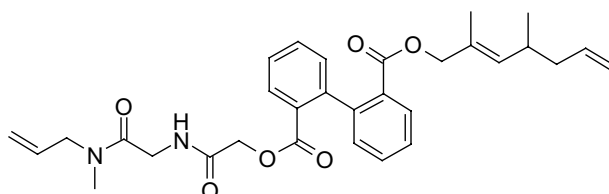
1 mmol (364 mg) Biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-2-(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl) ester (**143**) werden in 2 ml Diethylether gelöst. Hierzu wird 1 mmol (30 mg) Paraformaldehyd und 1 mmol (138 mg) *N*-Allyl-2-isocyano-*N*-methyl-acetamid (**112**) zugegeben und 3 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂/Ethylacetat). Man erhält 355 mg (67 %) P-3CR-Produkt als farbloses Öl.

Biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-2-(((allyl-methyl-carbamoyl)-methyl]-carbamoyl)-methyl)ester-2'-(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl)ester (153)

Summenformel: $C_{31}H_{36}N_2O_6$

Molgewicht: 532,64 g/mol

Ausbeute: 355 mg (67 % d.Th.)



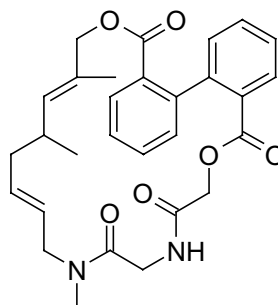
HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,193$ min; $m/z = 555$ $[M+Na]^+$

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,9$ (d, 3H, CH₃); $1,2$ (s, 3H, CH₃); $1,9$ (CH₂); $2,3$ (CH₂); $2,9$ (CH₃); $3,7$ - $4,0$ (CH₂); $4,3$ (CH₂); $4,4$ (CH₂); $4,9$ (CH₂); $5,0$ - $5,2$ (CH₂); $5,5$ - $5,8$ (CH); $6,9$ (NH); $7,2$ (Ar-CH); $7,3$ - $7,5$ (Ar-CH); $7,9$ - $8,1$ (Ar-CH);

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 14,27 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{CH}$); 20,38 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{C}=\text{}$); 32,39 (CH); 33,69 (NCH_3); 34,08 (NCH_3); 40,75 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 41,06 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 41,62 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 50,52 (CH); 51,27 (COCH_2N); 63,31 (COCH_2O); 71,13 (OCH_2), 115, 97 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 117,45 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 118,14 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 127,45; 127,77; 128,58; 128,82; 129,99; 130,28; 130,41; 130,50; 130,70; 131,74; 132,31; 132,40; 135,59; 137,15; 142,98 (C); 143,76 (C); 165,66 (CO); 167,16 (CO); 167,21 (CO); 167,33 (CO).

Ringschlussmetathese (AAV 17) zur Darstellung von Marcocyclus 15,20,22-Trimethyl-9,24-dioxa-12,15-diaza-tricyclo[24.4.0.0^{2,7}]triaconta-1(26),2,4,6,17,21,27,29-octaen-8,11,14,25-tetraon (154)

Summenformel: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$
 Molgewicht: 504,59 g/mol
 Ausbeute: 91 mg (26 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,925 min; m/z = 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 527 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

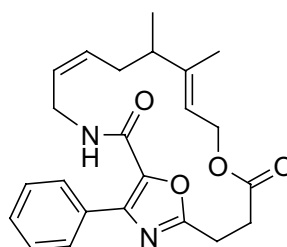
^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0,82-0,92 (m, 4H); 1,19 (s, 1H); 1,45 (s, 1H); 1,53-1,85 (m, 1H); 2,04-2,22 (m, 1H); 2,23-2,50 (m, 1H); 2,89 (s, 3H, NCH_3); 3,48-4,16 (m, 4H); 4,22-4,46 (m, 1H); 4,55-5,16 (m, 3H); 7,11-7,26 (m, 2H, Ar-CH); 7,37-7,52 (m, 4H, Ar-CH); 7,76-8,05 (m, 2H, Ar-CH). **^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz):** δ = 13,30; 13,58; 13,89 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{CH}$); 20,90; 21,29 ($\text{C}\underline{\text{H}}_3\text{C}=\text{}$); 32,60 (CH); 34,75; 34,98 (NCH_3); 39,78; 40,26 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 40,82; 41,10 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 50,51; 50,92; 53,69 (COCH_2N); 62,49; 63,30 (COCH_2O); 68,00; 70,01; 70,69; 71,72 (OCH_2), 124,26; 127,80; 130,64; 132,38; 134,40; 143,16; 167,98 (CO). Die Signale sind verdoppelt aufgrund von verschiedenen Diastereomeren und Konformeren. NMR-Messungen bei verschiedenen Temperaturen zeigte keine Vereinfachung der Spektren.

P-3CR, Oxazol-Bildung und RCM zur Darstellung von Macrocyclus: 8,9-Dimethyl-18-phenyl-12,19-dioxa-3,17-diaza-bicyclo[14.2.1]nonadeca-1(18),5,9,16-tetraene-2,13-dione (156)

4 mmol (608 mg) Phenylglyoxal Hydrat werden in 8 ml Diethylether suspendiert, 4 mmol (960 mg) frisch destillierte nach AAV 16 hergestellte Carbonsäure aus 2,4-

Dimethyl-2,6-heptadien-1-ol und Bernsteinsäureanhydrid, sowie 4 mmol (268 mg) Allylisocyanid werden zugegeben und für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und man erhält 1,558 g (88%) Passerini-Produkt. Zur Oxazol-Bildung werden 10 Äquivalente Trifluorammoniumacetat zugegeben und unter heftigem Rühren für 4 h auf 150°C erhitzt. Man lässt die Schmelze auf etwa 70°C abkühlen und löst sie in 10 ml Ethylacetat. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit Ethylacetat nachgewaschen. Die vereinigte organische Phase wird 3x mit 5 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit Ethylacetat und Petrolether in einer 3:2 Mischung gereinigt und man erhält 473 mg (32%) der Verbindung **155**. Der Ringschluss zum Macrocyclus **156** erfolgt nach AAV 17.

Summenformel: C₂₃H₂₆N₂O₄
 Molgewicht: 394,47 g/mol
 Ausbeute: 56 mg (25 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,831$ min; $m/z = 395$ [M+H]⁺; 417 [M+Na]⁺;

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,96$ (d, 3H, CH₃); 1,58 (s, 3H, CH₃); 1,87 (m, 1H, CH); 2,22 (d, 1H, CH); 2,40-2,48 (m, 1H, CH); 2,89 (m, 2H, CH₂); 3,15-,3,5 (m, 2H, CH₂); 3,84-3,89 (m, 1H); 4,05-4,11 (m, 1H); 4,39-4,43 (d, 1H); 4,63-4,66 (d, 1H); 5,21 (d, 1H); 5,53 (m, 2H); 6,16 (t, 1H, NH); 7,35-7,43 (m, 3H, ArCH); 8,23-8,25 (m, 2H, ArCH); **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 14,07$ (CH₃); 21,20 (CH₃); 23,41 (CH₂); 30,59 (CH); 32,58 (CH); 39,69; 39,98; 71,48 (CH); 125,96; 128,04; 129,18; 129,30; 130,02; 131,12; 136,14; 138,42; 143,82; 157,27; 162,00; 171,42; (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Thiazol-Variante der Ugi-4-Komponentenreaktion, Darstellung des Thiazols: 2-(1-{Acetyl-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amino}-2,2-dimethyl-pent-4-enyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (157)

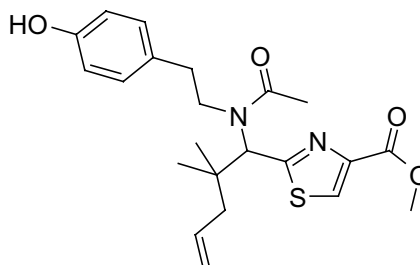
2,5 mmol (280 mg) 2,2-Dimethylpentenal und 2,5 mmol (342 mg) p-Hydroxyphenylenamin werden in 5 ml Dichlormethan für 4 h vorkondensiert und anschließend vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird mit 5 ml Methanol aufgenommen und mit 2,5 mmol (385 mg) Schöllkopf-Isocyanid und 2,5 mmol

(198 mg) Thioessigsäure versetzt und für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und für 2 d in der Kälte zur Kristallisation stehen gelassen. Der entstandene Feststoff wird scharf abgesaugt, mit wenig Ethylecetat nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Summenformel: C₂₂H₂₈N₂O₄S

Molgewicht: 416,54 g/mol

Ausbeute: 829 mg (80 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,555$ min; $m/z = 417$ [M+H]⁺; 439 [M+Na]⁺

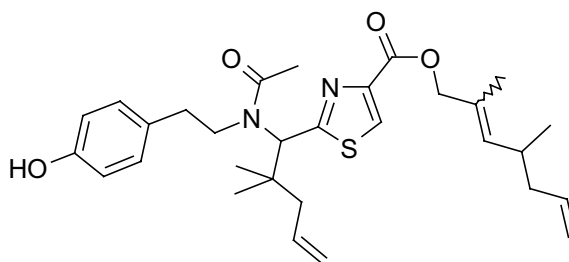
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 1,09-1,14$ (m, 6H, 2x CH₃); 1,26 (m, 1H, CH₂); 1,56 (m, 1H, CH₂); 1,95-2,04 (m, 2H, CH₂); 2,17-2,32 (m, 4H, CH₃ und CH); 2,68 (m, 1H, CH₂); 3,46-3,71 (m, 1H, CH₂); 3,94 (s, 3H, CH₃); 4,14 (m, 1H); 4,88-5,11 (m, 2H, CH₂); 5,78 (m, 1H, CH); 6,14 (m, 1H, CH); 6,73-6,99 (m, 4H, Ar-CH); 8,19 (s, 1H, Th-CH); 9,29 (br, 1H, OH). **¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz):** $\delta = 21,78$; 24,72; 34,81; 35,72; 40,88; 44,55; 48,94; 52,33; 58,56; 115,53; 118,02; 127,93; 128,30; 128,86; 129,56; 134,05; 147,06; 155,26; 161,79; 166,63; 172,17; (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1, Daten zur Einkristallstrukturanalyse siehe Anhang 9.3).

Umesterung zur Darstellung des Thiazols mit zwei endständigen Doppelbindungen:

2-(1-(2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)amino)-2,2-dimethylpent-4-enyl)-thiazol-4-carbonsäure-2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienylester (158)

0,62 mmol (260 mg) Thiazol (**157**) werden in 1,5 ml 2,4-Dimethyl-2,6-heptadien-1-ol gelöst und mit 100 μ l Titan-tetraisopropoxid versetzt und für 4 h auf 70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Kieselgelschicht überführt und mit einer Mischung aus Ethylacetat und Petrolether (1:1) eluiert.

Summenformel: C₃₀H₄₀N₂O₄S
 Molgewicht: 524,73 g/mol
 Ausbeute: 96 mg (29 % d.Th.)



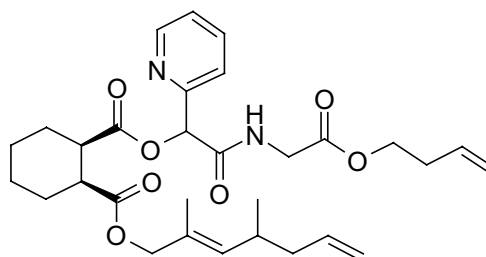
HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,237$ min; $m/z = 525$ [M+H]⁺; 547 [M+Na]⁺

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,96-0,98$ (m, 6H, 2x CH₃); 1,11-1,16 (m, 10H, CH₃, CH); 1,29 (m, 1H, CH); 1,58 (m, 2H, CH₂); 1,73 (s, 3H, CH₃); 1,82-2,04 (m, 6H, CH, CH₂); 2,25-2,51 (m, 8H, CH₂); 3,50 (s, 3H, CH₃); 4,15 (m, 1H, CH); 4,69-5,04 (m, 8H, CH₂); 5,38-5,41 (m, 1H, CH); 5,59-5,85 (m, 2H, CH₂); 6,14 (m, 1H, CH); 6,69-6,98 (m, 4H, Ar-CH); 8,17 (s, 1H, Th-CH); (¹H-NMR-Spektrum siehe Anhang 9.1).

Passerini-Reaktion zur Darstellung von Cyclohexane-1,2-dicarbonsäure-1-[(but-3-enyloxycarbonyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]ester-2-(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl)ester (159)

2 mmol (214 mg) Pyridin-2-carbaldehyd werden in 4 ml Diethylether gelöst 2 mmol (588 mg) der Cyclohexane-1,2-dicarbonsäure-mono-(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl)-ester (**148**) sowie 2 mmol (278 mg) Isocyanoessigsäure-but-3-enylester (**134**) werden zugegeben und 3 d bei RT gerührt, der Reaktionsverlauf wird mittels HPLC-MS verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel abgezogen und man reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie auf Kieselgel mit einer Mischung aus Ethylacetat und Petholether (1:1) als Eluent.

Summenformel: C₃₀H₄₀N₂O₇
 Molgewicht: 540,66 g/mol
 Ausbeute: 285 mg (55 % d. Th.)



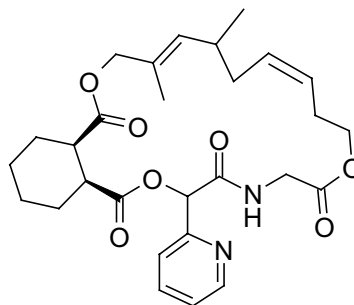
HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,506$ min; $m/z = 541$ [M+H]⁺; 563 [M+Na]⁺

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,86$ (m, 5H, CH₃, CH₂); 1,18 (m, 1H, CH); 1,34-2,06 (m, 6H, CH₂); 2,29-2,41 (m, 3H, CH₃); 2,93 (s, 2H, CH₂); 3,99-4,13 (m, 1H, CH); 4,25-4,46 (m, 1H, CH); 4,87-5,17 (m, 1H, CH); 5,59-5,74 (m, 1H, CH); 6,18 (s, 1H, CH); 7,19 (m, 1H, NH); 7,45-7,47 (m, 1H, Ar-CH); 7,55 (m, 1H, Ar-CH); 7,56-7,65 (m, 1H, Ar-CH); 8,51-8,52 (m, 1H, Ar-CH). **¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz):** $\delta = 14,06$ (CH₃);

20,10 (CH₃); 23,65 (CH₂); 26,15 (CH₂); 32,09 (CH); 32,79 (CH₂); 41,12 (CH₂); 41,31 (CH₂); 42,49 (CH); 42,80 (CH); 60,28 (CH₂); 64,26 (CH₂); 70,60 (CH₂); 70,37 (CH₂); 75,20 (CH); 75,63 (CH); 115,70 (CH₂); 117,42 (CH₂); 122,12 (CH); 122,63 (CH); 123,38 (CH); 128,60 (CH); 133,42 (CH); 136,74 (CH); 136,98 (CH); 149,09 (C); 149,21 (C); 154,71 (C); 165,02 (CO); 167,35 (CO); 167,50 (CO); 169,20 (CO); 171,86 (CO); 173,05 (CO); 173,65 (CO); 174,20 (CO). Signale liegen verdoppelt vor aufgrund einer Mischung von verschiedenen Isomeren; (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

**Ringschlussmetathese (AAV 17) zur Darstellung des Macrocyclus:
18,20-Dimethyl-7-pyridin-2-yl-1,2,3,4,4a,9,10,14,17,18,21,23a-dodecahydro-13H-6,12,22-trioxa-9-aza-benzocyclohenicosene-5,8,11,23-tetraone (160)**

Summenformel: C₂₈H₃₆N₂O₇
Molgewicht: 512,61 g/mol
Ausbeute: 82 mg (36 % d. Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 4,169 min; m/z = 513 [M+H]⁺ ; 535 [M+Na]⁺

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 0,88 (d, 3H, CH₃); 1,27-2,43 (m, 17H, CH₃, CH₂, CH); 2,85 (m, 1H, CH); 3,03 (m, 1H, CH); 3,75-4,54 (m, 5H, CH₂, CH); 5,10-5,51 (m, 2H, CH₂); 6,11-6,16 (m, 1H, CH); 7,20 (m, 1H, Ar-CH); 7,44-7,50 (m, 1H, Ar-CH); 7,59-7,69 (m, 1H, Ar-CH); 8,51-8,53 (m, 1H, Ar-CH). **¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz):** δ = 14,01 (CH₃); 20,44 (CH₃); 23,48 (CH₂); 25,74 (CH₂); 26,33 (CH₂); 27,00 (CH₂); 31,77 (CH); 39,66 (CH₂); 41,16 (CH); 42,30 (CH₂); 43,02 (CH₂); 70,36 (CH₂); 75,67 (CH); 122,47 (CH); 123,59 (CH); 127,67 (CH); 128,42 (CH); 130,43 (C); 134,37 (CH); 137,18 (CH); 149,21 (CH); 154,54 (C); 167,58 (CO); 169,01 (CO); 172,13 (CO); 173,19 (CO). Signale liegen verdoppelt vor aufgrund einer Mischung von verschiedenen Isomeren; (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Darstellung von (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-2-isocyano-cyclohexylester (161)

Zu einer Lösung von 5 mmol (981 mg) Diethylphosphonoessigsäure in 15 ml Dichlormethan werden 5 mmol (810 mg) 1,1'-Carbonyldiimidazol über einem

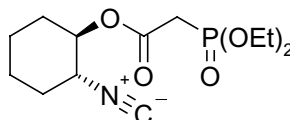
Zeitraum von 15 min zugegeben. Anschließend tropft man 5 mmol (626 mg) 2-Hydroxycyclohexylisocyanid (**140**) zu und lässt die Reaktionsmischung 6 h bei RT rühren. Der Ansatz wird mit 15 ml Wasser hydrolysiert und die organische Phase 3x mit je 15 ml Wasser gewaschen. Die Dichlormethan-Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Summenformel: C₁₃H₂₂NO₅P

Molgewicht: 303,30 g/mol

Ausbeute: 830 mg (55 % d.Th.)

Aussehen: farbloses Öl



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,168 min; m/z = 304 [M+H]⁺; 326 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,29 (m, 10 H, 2x CH₃, 2x CH₂); 1,68 (m, 2H, CH₂CHN); 2,07 (m, 2H, CH₂CHO); 2,95 (d, 2H, ²J_{P,H} = 20 Hz, COCH₂P); 3,53 (m, 1H, CHNC); 4,12 (m, 4H, 2 x OCH₂CH₃); 4,83 (m, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16,16 (OCH₂CH₃); 16,22 (OCH₂CH₃); 22,28 (CH₂), 22,40 (CH₂); 28,67 (CH₂); 30,83 (CH₂); 33,53 (OCH₂CH₃); 34,85 (OCH₂CH₃); 54,43 (CHNC); 62,58 (COCH₂P, ²J_{C,P}); 74,11 (CHO); 156,83 (NC); 164,75 (CO).

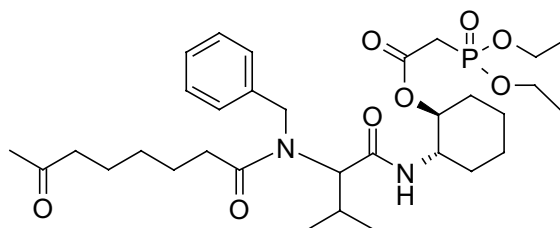
Ugi-4CR zur Darstellung von (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure 2-{2-[benzyl-(7-oxo-oktanoyl)-amino]-3-methyl-butylamino}-cyclohexyl ester (**162**)

1 mmol (72 mg) Isobutyraldehyd und 1 mmol (107 mg) Benzylamin werden im 2 ml Dichlormethan (trocken) für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird komplett abgezogen und der Rückstand in 2 ml Methanol aufgenommen. Es werden 1 mmol (303 mg) (Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure 2-isocyano-cyclohexyl ester (**161**) und 1 mmol (158 mg) 7-Oxooktansäure zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird 2x mit je 2 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 2x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird mittels Chromatotron gereinigt.

Summenformel: C₃₂H₅₁N₂O₈P

Molgewicht: 622,75 g/mol

Ausbeute: 285 g (46 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,637$ min; $m/z = 645$ $[M+Na]^+$

1H -NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,71$ - $0,75$ (m, 3H, CH_3); $0,81$ - $0,84$ (m, 3H, CH_3); $1,09$ - $1,31$ (m, 14H, CH, CH_2 , CH_3); $1,38$ - $1,84$ (m, 7H, CH_2 , CH); $1,83$ - $2,44$ (m, 8H, CH_2 , CH); $2,72$ - $2,97$ (m, 1H, CH); $3,70$ - $3,81$ (m, 1H, CH); $4,05$ - $4,13$ (m, 4H, 2x CH_2); $4,37$ - $4,51$ (m, 1H, CH); $5,48$ - $4,74$ (m, 1H, CH); $7,03$ - $7,09$ (m, 2H, Ar-CH); $7,15$ - $7,29$ (m, 3H, Ar-CH). **^{13}C -NMR (DMSO, 100 MHz):** $\delta = 16,24$ (CH_3); $18,73$ (CH_3); $19,17$ (CH_3); $19,66$ (CH_3); $23,23$ (CH_2); $24,85$ (CH); $26,94$ (CH); $28,51$ (CH_2); $29,98$ (CH_2); $30,33$ (CH_2); $30,79$ (CH_2); $31,20$ (CH_2); $33,71$ (CH_2); $33,55$ (CH_2); $34,04$ (OCH_2); $34,88$ (OCH_2); $43,20$ ($PhCH_2N$); $51,09$ (CHN-Cyclohexyl); $62,53$ ($COCH_2P$); $74,79$ (CHO-Cyclohexyl); $75,46$ (CHO-Cyclohexyl); $125,96$ (Ar-CH); $126,37$ (Ar-CH); $127,02$ (Ar-CH); $127,35$ (Ar-CH); $128,40$ (Ar-CH); $128,60$ (Ar-CH); $137,15$ (Ar-C); $137,57$ (Ar-C); $164,57$ (CO); $165,50$ (CO); $169,50$ (CO); $170,11$ (CO); $175,16$ (CO); $175,36$ (CO); $208,79$ (CO). Signale liegen verdoppelt vor aufgrund einer Mischung von verschiedenen Isomeren; (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Horner-Wadsworth-Emmons-(HWE)-Ringschlussreaktion zur Darstellung des Macrocyclus:

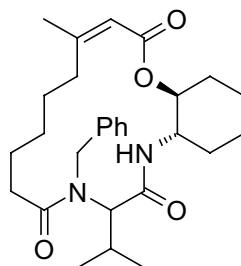
8-Benzyl-7-isopropyl-15-methyl-1,3,4,4a,5,7,8,11,12,13,14,18a-dodekahydro-2H,10H-18-oxa-5,8-diaza-benzocyclohexadecene-6,9,17-trione (163)

0,3 mmol (185 mg) des Ugi-Produktes (**162**) werden in 300 ml Acetonitril gelöst und mit 15 mmol (636 mg) Lithiumchlorid versetzt. Über einen Zeitraum von 3 h werden 0.6 mmol (91 mg) DBU in 100 ml Acetonitril langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird noch eine weitere Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand chromatographisch gereinigt.

Summenformel: $C_{28}H_{40}N_2O_4$

Molgewicht: 468,64 g/mol

Ausbeute: 24 mg (2 % d.Th.)

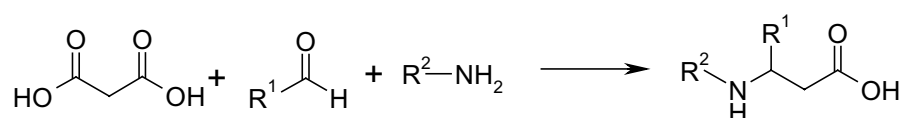


HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,223$ min; $m/z = 469$ $[M+H]^+$; 491 $[M+Na]^+$

1H -NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,75$ - $0,89$ (m, 6H, 2x CH_3); $1,38$ - $1,25$ (m, 6H, CH, CH_2); $1,41$ - $1,61$ (m, 6H, CH_2); $1,85$ - $1,85$ (m, 2H, CH_2); $2,04$ (s, 3H, CH_3); $2,10$ - $2,16$ (m, 1H, CH); $2,21$ - $2,39$ (m, 4H, CH_2); $3,26$ - $3,51$ (m, 2H, CH_2); $4,15$ - $4,73$ (m, 1H, CH);

6,85-7,27 (m, 5H, Ar-CH). ¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): δ = 19,20 (CH₃); 19,69 (CH₃); 23,28 (CH₂); 23,92 (CH₂); 24,37 (CH₂); 24,91 (CH); 27,20 (CH); 28,56 (CH₂); 29,82 (CH₂); 31,31 (CH₂); 33,95 (CH₂); 34,10 (CH₂); 38,62 (CH₂); 43,27 (PhCH₂N); 49,89 (CHN-Cyclohexyl); 55,62 (qC); 66,66 (CH); 68,05 (CH); 74,22 (CHO-Cyclohexyl); 74,89 (CHO-Cyclohexyl); 126,28 (Ar-CH); 127,29 (Ar-CH); 128,70 (Ar-CH); 137,18 (Ar-C); 171,61 (CO); 175,86 (CO); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

AAV 18: Umsetzung von Malonsäure mit Aldehyden und Aminen zu *N*-alkyl-β-Aminosäuren



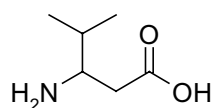
In einem 250 ml Rundkolben werden 250 mmol Aldehyd vorgelegt und 250 mmol Amin langsam zugetropft (Achtung Wärmeentwicklung! Zur eventuell nötigen Kühlung ein Eisbad vorbereiten). Man gibt 50 ml THF als Lösungsmittel hinzu und lässt 1 h unter Rückfluss kochen. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 250 mmol Malonsäure versetzt (Achtung! Die Zugabe ist in kleinen Portionen erforderlich; starkes Schäumen aufgrund CO₂-Entwicklung) und weitere 5 h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Es fällt ein weißer Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert, mit THF gewaschen und an der HV getrocknet.

3-Amino-4-methyl-pentansäure (164)

Summenformel: C₆H₁₃NO₂

Molgewicht: 131,18 g/mol

Ausbeute: 24,27 g (74 % d.Th.)

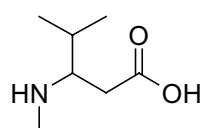


4-Methyl-3-methylamino-pentansäure (165)

Summenformel: C₇H₁₅NO₂

Molgewicht: 145,20 g/mol

Ausbeute: 24,75 g (68 % d.Th.)



¹H-NMR (D₂O + 1 Tr. d-TFA, 400 MHz): δ = 0,93-0,99 (m, 6H, 2x CH₃); 2,12 (m, 1H, CH); 2,62-2,78 (m, 4H, CH, NCH₃); 3,38 (m, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O + 1 Tr. d-TFA, 100 MHz): $\delta = 16,23$ (CH_3); $18,04$ (CH_3); $28,57$ (CH_3); $32,13$ (CH); $31,49$ (CH); $61,53$ (CH_2); $175,09$ (CO).

AAV 19: Reduktion von β -Aminosäuren zu den entsprechenden Alkoholen

Zu einer Lösung von 150 ml einer 1M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in THF und 135 ml wasserfreiem THF gibt man 100 mmol β -Aminosäure in kleinen Portionen unter Eiskühlung zu (starkes Schäumen und Erwärmen) und rührt anschließend 4 h unter Rückfluss.

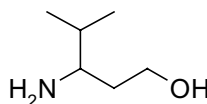
Man lässt den Ansatz über Nacht bei RT rühren und hydrolysiert, indem man langsam 4 ml 12 %ige KOH und 4 ml Wasser hinzugibt und 1 h bei RT rührt. Es bildet sich ein weißer Feststoff, der abfiltriert und 2x mit 80 ml THF am Rotationsverdampfer ausgekocht wird. Die jeweiligen Filtrate werden vereinigt und einrotiert. Man erhält ein Öl, welches mittels Destillation aufgereinigt wird.

3-Amino-4-methyl-pentan-1-ol (166)

Summenformel: $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$

Molgewicht: 117,19 g/mol

Ausbeute: 7,73 g (66 % d.Th.)



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,77$ - $0,82$ (m, 6H, 2x CH_3); $1,18$ - $1,27$ (m, 1H, CH); $1,42$ - $1,49$ (m, 2H, CH_2); $2,46$ - $2,50$ (m, 1H, CH); $3,48$ - $3,51$ (m, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, 100 MHz): $\delta = 17,22$ (CH_3); $18,81$ (CH_3); $33,59$ (CH); $36,53$ (CH_2); $54,19$ (CH); $59,66$ (CH_2); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

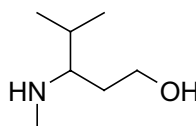
3-Amino-4-methyl-pentan-1-ol (167)

Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}$

Molgewicht: 131,22 g/mol

Ausbeute: 9,12 g (70 % d.Th.)

Sdp.: 50-52°C (3,4 mbar)



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,78$ - $0,96$ (m, 6H, 2x CH_3); $1,25$ - $1,30$ (m, 1H, CH); $1,42$ - $1,50$ (m, 1H, CH_2); $1,73$ - $1,80$ (m, 1H, CH_2); $2,19$ - $2,23$ (m, 1H, CH); $2,25$ (s, 3H, NCH_3); $3,48$ - $3,51$ (t, 2H, CH_2).

¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): $\delta = 17,19$ (CH₃); $18,82$ (CH₃); $28,28$ (CH₃); $31,99$ (CH); $33,83$ (CH₂); $59,78$ (CH); $62,62$ (CH₂).

AAV 20: Einführung der Boc-Schutzgruppe an β -Aminoalkohole

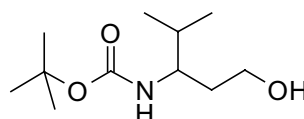
60 mmol β -Aminoalkohol werden mit 60 ml Wasser und 60 mmol (2,4 g) Natriumhydroxid versetzt. Parallel dazu werden 72 mmol Boc-anhydrid in 60 ml Dioxan gelöst und anschließend zu der wässrigen Lösung getropft. Das Reaktionsgemisch wird bei RT gerührt, wobei der Reaktionsverlauf mit HPLC-MS verfolgt wird. Es fällt ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und verworfen wird. Das Filtrat wird mit Ethylacetat extrahiert und eingeeengt. Man erhält ein klares Öl.

[1-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-propyl]-carbamid-*tert.*-butylester (168)

Summenformel: C₁₁H₂₃NO₃

Molgewicht: 217,31 g/mol

Ausbeute: 5,93 g (90 % d.Th.)



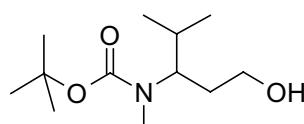
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,78-0,81$ (m, 6H, 2x CH₃); $1,11$ (m, 1H, CH); $1,38$ (s, 9H, C(CH₃)₃); $2,51$ (m, 2H, CH₂); $3,27-3,40$ (m, 2H, CH₂); $3,57$ (m, 1H, CH); $4,30$ (br. 1H, OH); $6,54$ (d, 1H, NH); (¹H-NMR-Spektrum siehe Anhang 9.1).

[1-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-propyl]-methyl-carbamid-*tert.*-butylester (169)

Summenformel: C₁₂H₂₃NO₃

Molgewicht: 231,34 g/mol

Ausbeute: 12,384 g (91 % d.Th.)



¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,65-0,64$ (m, 3H, CH₃); $0,78-0,81$ (m, 3H, CH₃); $1,12$ (m, 1H, CH); $1,31$ (s, 9H, C(CH₃)₃); $2,56$ (m, 2H, CH₂); $3,34$ (m, 1H, CH).

AAV 21: Swern-Oxidation von β -Aminoalkoholen zu den entsprechenden Aldehyden

Eine Lösung von 125 ml trockenem Dichlormethan und 55 mmol (5 ml) Oxalylchlorid werden in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer vorgelegt. Zwei Tropftrichtern mit 1x 110 mmol (8,5 ml) DMSO in 25 ml Dichlormethan und 1x 50 mmol β -Aminoalkohol in 50 ml Dichlormethan werden aufgesetzt. Das DMSO wird in die gerührte Lösung

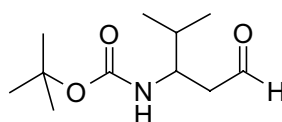
von Oxalylchlorid bei -50°C bis -60°C (Aceton/Trockeneis-Mischung) zugetropft. Man rührt 2 min und tropft anschließend den Alkohol über einen Zeitraum von 25 min zu und rührt weitere 30 min bei dieser Temperatur. Anschließend werden 250 mmol (35 ml) Triethylamin zugefügt, 5 min gerührt und auf RT erwärmt. Anschließend werden 250 ml Wasser zugeben und die wässrige Phase mit DCM extrahiert (5x 50 ml). Die vereinigte organische Phase wird mit 5 % HCl (5x 50 ml), gesättigter Na_2CO_3 -Lösung (2x 50 ml) und gesättigter NaCl-Lsg. (1x 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält ein gelbes Öl welches durch Destillation gereinigt wird.

[2-Methyl-1-(2-oxo-ethyl)-propyl]-carbamid-tert.-butylester (170)

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Molgewicht: 215,29 g/mol

Ausbeute: 5,77 g (68 % d.Th.)



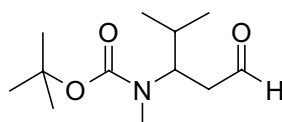
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,80\text{-}0,81$ (d, 6H, 2x CH_3); 1,35 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,62-1,70 (m, 1H, CH); 2,28-2,35 (m, 1H, CH_2); 2,47-2,57 (m, 1H, CH_2); 3,73-3,80 (m, 1H, CH); 6,79 (d, 1H, NH); 9,56 (s, 1H, CHO). **$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, 100 MHz):** $\delta = 18,16$ (CH_3); 18,64 (CH_3); 28,06 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 31,75 (CH); 45,60 (CH_2); 50,61 (CH); 77,38 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 155,20 (CO); 202,17 (CHO); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Methyl-[2-methyl-1-(2-oxo-ethyl)-propyl]-carbamid-tert.-butylester (171)

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

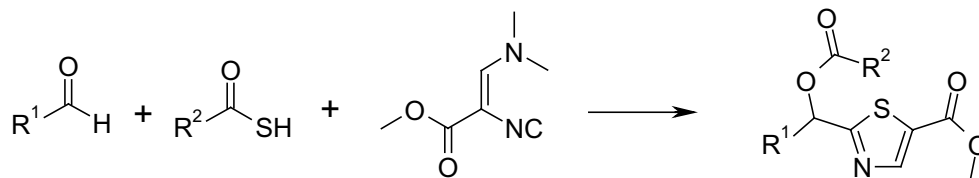
Molgewicht: 229,32 g/mol

Ausbeute: g (74 % d.Th.)



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,78\text{-}0,88$ (m, 6H, 2x CH_3); 1,37 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 1,75 (m, 1H, CH); 2,49 (m, 1H, CH); 2,59 (s, 3H, CH_3); 2,72 (m, 1H, CH); 4,02-4,16 (m, 1H, CH); 9,51, 9,57 (m, 1H, CHO). **$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, 100 MHz):** $\delta = 19,01$ (CH_3); 19,58 (CH_3); 27,56 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 29,57 (CH); 29,95 (CH); 41,16 (CH_2); 43,99 (CH_2); 55,89 (CH_3); 57,06 (CH_3); 78,34 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 154,65 (CO); 155,13 (CO); 201,58 (CHO). Einige Signale sind verdoppelt aufgrund verschiedener Rotationsisomere.

AAV 22: Umsetzung von Aldehyden, Thiocarbonsäuren und Schöllkopf-Isocyaniden in der Passerini-Thiazol-Variante



3 mmol der Aldehyd-Komponente werden unter inerten Bedingungen (Stickstoffatmosphäre) in 6 ml trockenem THF gelöst und auf -18°C gekühlt. Anschließend werden 3 mmol (378 μl) Bortrifluoridetherat zugegeben und 5 min gerührt. 3 mmol (462 mg) Schöllkopf-Isocyanid und 3 mmol Thiosäure werden hinzugefügt und die Reaktionsmischung noch weitere 30 min bei -18°C gerührt. Man lässt auf RT erwärmen und rührt weitere 18 h.

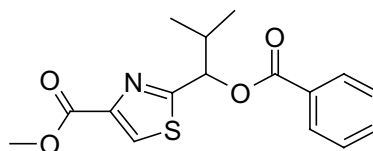
Nach 18 h wird die Reaktion mit 6 ml Wasser hydrolysiert und mit 6 ml Ethylacetat versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase noch 3x mit je 3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 3x mit je 3 ml 5% Citronensäure und 2x mit je 3 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Ethylacetatphase Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Chromatotron.

2-(1-Benzoyloxy-2-methyl-propyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (172)

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$

Molgewicht: 319,38 g/mol

Ausbeute: 17 mg (5 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_{\text{R}} = 4,215$ min; $m/z = 342$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0,98\text{-}0,99$ (d, 6H, 2x CH_3); 1,98 (s, 1H, CH); 3,89 (s, 3H, OCH_3); 6,20-6,22 (d, 1H, CH); 7,41-7,45 (t, 2H, Ar-CH); 7,53-7,57 (t, 1H, Ar-CH); 8,05-8,06 (d, 2H, Ar-CH); 8,08 (s, 1H, Th-CH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):** $\delta = 17,3$ (CH_3); 19,0 (CH_3); 33,8 (CH); 52,7 (OCH_3); 78,0 (CH); 127,6 (Ar-CH); 128,8 (Ar-CH);

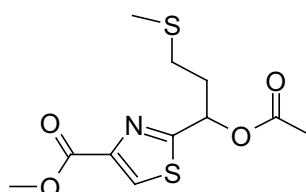
130,1 (Ar-CH); 133,7 (CH-S); 147,2 (C); 154,5 (C); 160,9 (C); 165,5 (CO); 172,7 (CO).

2-(1-Acetoxy-3-methylsulfanyl-propyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (173)

Summenformel: C₁₁H₁₅NO₄S₂

Molgewicht: 289,37 g/mol

Ausbeute: 10 mg (3 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,419$ min; $m/z = 423$ [M+Na]⁺

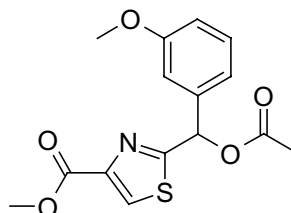
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2,03$ (s, 3H, CH₃); 2,10 (s, 3H, CH₃); 2,28–2,32 (m, 2H, CH₂); 2,48–2,52 (m, 2H, CH₂); 3,89 (s, 3H, OCH₃); 6,14–6,17 (m, 1H, CH); 8,10 (s, 1H, Th-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 15,5$ (SCH₃); 20,9 (OCH₃); 29,5 (CH₂); 34,5 (CH₂); 52,5 (OCH₃); 71,9 (CH); 127,8 (Th-CH); 146,9 (C); 161,6 (C); 169,7 (CO); 170,2 (CO).

2-[Acetoxy-(3-methoxy-phenyl)-methyl]thiazol-4-carbonsäuremethylester (174)

Summenformel: C₁₅H₁₅NO₅S

Molgewicht: 321,35 g/mol

Ausbeute: 13 mg (4% d.Th.)

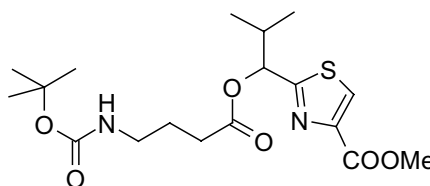


HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,783$ min; $m/z = 344$ [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 3,45$ (s, 3H, COCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 6,80-6,82 (d, 1H, Ar-CH); 6,94 (s, 1H, Ar-CH); 6,98-7,00 (d, 1H, Ar-CH); 7,20–7,24 (t, 1H, Ar-CH); 8,11 (s, 1H, Th-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 21,2$ (COCH₃); 52,7 (OCH₃); 55,5 (OCH₃); 74,5 (CH); 114,6 (CH); 128,5 (Th-CH); 130,2 (CH); 140,6 (C); 148,6 (C); 161,6 (C); 170,5 (CO).

2-[1-(4-*tert.*-Butoxycarbonylamino-butyryloxy)-2-methyl-propyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (175)

Summenformel: C₁₈H₂₈N₂O₆S
 Molgewicht: 400,49 g/mol
 Ausbeute: 47 mg (6 % d.Th.)



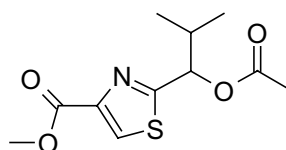
HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 4,046$ min; $m/z = 423$ [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,88-0,91$ (m, 6H, 2x CH₃); 1,36 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,77-1,81 (m, 2H, CH₂); 2,00 (s, 1H, CH); 2,33-2,43 (m, 2H, CH₂); 3,10-3,12 (m, 2H, CH₂); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 5,93-5,94 (d, 1H, CH); 8,10 (s, 1H, Th-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 17,2$ (CH₃); 18,8 (CH₃); 25,4 (CH₂); 28,5 (C(CH₃)₃); 31,6 (CH₂); 33,6 (CH); 40,0 (CH₂); 52,7 (OCH₃); 72,6 (CH); 127,6 (Th-CH); 146,7 (C); 161,9 (C); 170,8 (CO); 172,3 (CO); 175,9 (CO).

2-(1-Acetoxy-2-methyl-propyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (176)

Summenformel: C₁₁H₁₅NO₄S
 Molgewicht: 257,31 g/mol
 Ausbeute: 251 mg (9 % d.Th.)

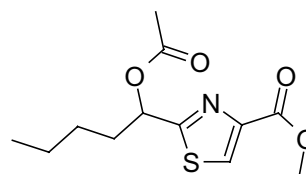


HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,673$ min; $m/z = 280$ [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0,86-0,89$ (m, 6H, 2x CH₃); 1,35 (m, 1H, CH); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 5,90 (m, 1H, CH); 8,08 (s, 1H, Th-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** $\delta = 16,99$ (CH₃); 18,58 (CH₃); 33,28 (CH); 52,41 (OCH₃); 127,34 (Th-CH).

2-(1-Acetoxy-pentyl)-thiazol-carbonsäuremethylester (177)

Summenformel: C₁₂H₁₇NO₄S
 Molgewicht: 271,33 g/mol
 Ausbeute: 18 mg (7 % d.Th.)



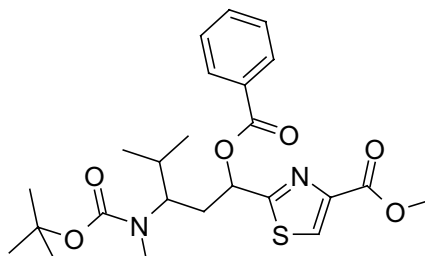
HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,827$ min; $m/z = 272$ [M+H]⁺; 294 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): $\delta = 0,80-0,84$ (m, 3H, CH₃); 1,23-1,32 (m, 4H, 2x CH₂); 1,93-2,02 (m, 2H, CH₂); 2,10 (s, 3H, COCH₃); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 6,03-6,06 (m, 1H, CH); 8,09 (s, 1H, Th-CH). **¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz):** $\delta = 14,1$ (CH₃); 22,5 (CH₂);

27,3 (CH₂); 35,3 (CH₂); 52,7(CH₃); 73,4(CH); 127,7 (Th-CH); 147,0 (C); 170,0 (CO); 171,5 (CO).

2-[1-Benzoyloxy-3-(tert.-butoxycarbonyl-methyl-amino)-4-methyl-pentyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (178)

Summenformel: C₂₄H₃₂N₂O₆S
 Molgewicht: 476,5964 g/mol
 Ausbeute: 447 mg (19 % d. Th.)

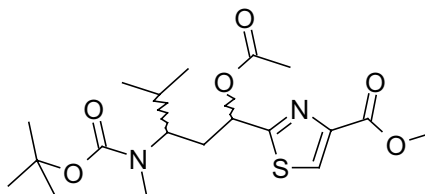


HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 4,081 min; m/z = 477 [M+H]⁺ ; 499 [M+Na]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,75-0,79 (dd, 3H, CH₃); 0,92-0,97 (dd, 3H, CH₃); 1,32 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,01 (s, 1H, CH); 2,65 (s, 3H, NCH₃); 3,91-3,92 (s, 3H, OCH₃); 4,06-4,11 (m, 1H, CH); 6,28-6,31 (t, 1H, CH); 7,40-8,13 (m, 5H, Ar-CH); 8,17 (s, 1H, ThCH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 14,39 (CH₃); 19,35; 19,70 (CH₃); 20,30; 20,45 (CH₃); 21,23 (CH); 28,43; 28,52 (C(CH₃)₃); 30,96 (CH); 34,05 (CH₂); 52,55; 52,63 (OCH₃); 71,80; 71,93 (CH); 79,22; 79,70 (C(CH₃)₃); 128,37; 128,70 (CH); 129,50; 129,74 (Ar-C); 130,06; 130,23 (Ar-CH) ; 133,65; 133,73 (Ar-CH); 147,05; 147,11 (C); 156,12 (CO); 161,92 (C); 165,48 (CO); 169,82 (CO).

2-[1-Acetoxy-3-(tert.-butoxycarbonyl-methyl-amino)-4-methyl-pentyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (179)

Summenformel: C₁₉H₃₀N₂O₆S
 Molgewicht: 414,52 g/mol
 Ausbeute: 308 mg (15 % d. Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,748 min; m/z = 415 [M+H]⁺ ; 437 [M+Na]⁺

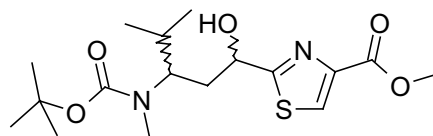
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0,78-0,80 (d, 3H, CH₃); 0,89-0,91 (d, 3H, CH₃); 1,17-1,21 (t, 2H, CH₂); 1,37 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,98 (m, 1H, CH); 2,10 (s, 3H, COCH₃); 2,63 (s, 3H, NCH₃); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 4,02-4,08 (m, 1H, CH); 5,80-5,84 (m, 1H, CH); 8,08 (s, 1H, Th-CH). **¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):** δ = 14,08 (CH₃); 19,37 (CH₃); 20,91 (CH₃); 26,27 (CH); 28,18 (C(CH₃)₃); 30,62 (CH); 33,88 (CH₂); 52,33 (OCH₃); 71,00; 71,64 (CH); 78,00; 79,47 (C(CH₃)₃); 127,88; 128,07 (Th-CH); 146,69 (Th-C);

154,36 (CO); 161,52 (Th-C); 169,59 (CO). Einige Signale sind doppelt vorhanden, es handelt sich um ein Isomerengemisch.

Deacylieren der Hydroxyfunktion zur Darstellung von 2-[3-(*tert.*-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-1-hydroxy-4-methyl-pentyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (180)

0,74 mmol (308 mg) 2-[1-Acetoxy-3-(*tert.*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-4-methyl-pentyl]-thiazol-4-carbonsäure methyl ester (**179**) werden in 750 µl Methanol augenommen und mit 750 µl einer 4 M Ammoniak-Lösung in Methanol versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung für 2 h bei RT rühren und zieht anschließend das Lösungsmittel vollständig ab.

Summenformel: C₁₇H₂₈N₂O₅S
 Molgewicht: 372,49 g/mol
 Ausbeute: 241 mg (87 % d.Th.)



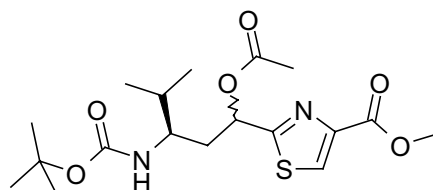
HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 3,483 min; m/z = 273 [M-100+H]⁺; 395 [M+Na]⁺

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ = 0,87-0,92 (m, 6H, 2x CH₃); 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,59 (CH₂); 1,69-1,76 (m, 1H, CH); 1,82-1,89 (m, 1H, CH₂); 2,05-2,12 (m, 1H, CH₂); 2,71 (s, 3H, NCH₃); 3,29-3,38 (m, 2H, CH₂); 3,91 (s, 4H; OCH₃, CH); 4,70-4,74 (m, 1H, CH); 5,21 (br, 1H, OH); 8,12 (s, 1H, Th-CH).

¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz): δ = 20,07 (CH₃); 21,15 (CH₃); 26,42 (CH₂); 28,30 (C(CH₃)₃); 29,56 (CH); 37,78 (CH₂); 52,29 (CH₃); 57,78 (CH); 68,97 (CH); 70,52 (CH); 80,59 (C(CH₃)₃); 127,59 (Th-CH); 146,25 (Th-C); 158,45 (CO); 161,93 (Th-C); 176,37 (CO).

Darstellung von 2-(1-Acetoxy-3-*tert.*-butoxycarbonylamino-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (181) nach AAV 22 unter Einsatz des optisch reinen Aldehyds [2-Methyl-1-(2-oxo-ethyl)-propyl]-carbamid-*tert.*-butylester (170)

Summenformel: C₁₈H₂₈N₂O₆S
 Molgewicht: 400,50 g/mol
 Ausbeute: 2,040 g (18 % d.Th.)
 A: 1,233 g
 B: 591 mg

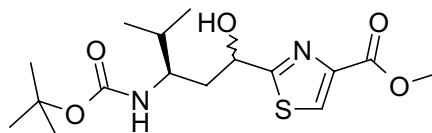


HPLC-MS (ESI-TOF): t_R = 5,339 und 5,854 min; m/z = 401 [M+H]⁺; 423 [M+Na]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): $\delta = 0,83\text{-}0,87$ m, 6H, 2x CH_3 ; 1,37 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,60-1,75 (m, 1H, CH); 2,13 (m+s, 4H, CH_3 und 1H, CH_2); 2,30-2,38 (m, 1H, CH_2); 3,40-3,56 (m, 1H, CH); 3,93 (s, 3H, CH_3); 4,32-4,34 (d, 1H, NH); 6,15 (t, 1H, CH); 8,14 (s, 1H, ThCH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, 100 MHz):** $\delta = 17,30$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,62 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,85 (COCH_3); 26,39 (CH); 28,22 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 32,15 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 36,66 (CH_2); 52,02 (CH); 52,35 (OCH_3); 70,89 (CH); 78,93 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 127,94 (Th-CH); 146,80 (Th-C); 155,18 (CO); 161,56 (Th-C); 169,65 (CO); 170,05 (CO). In diesem Fall konnte das Diastereomerengemisch präparativ getrennt werden (de: 35%); (NMR-Spektren siehe Anhang 9.1).

Deacylierung zur Darstellung von 2-(3-*tert.*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (182) analog Bsp. (180)

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$
 Molgewicht: 358,46 g/mol
 Ausbeute: 245 mg (76% d.Th.)

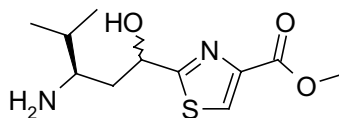


HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,337$ min; $m/z = 259$ $[\text{M}-100+\text{H}]^+$; 381 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; (HPLC-MS-Spektren siehe Anhang 9.2); **$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz):** $\delta = 0,83$ (m, 6H, 2x CH_3); 1,29 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,65-2,30 (m, 2H, 2x CH); 3,59 (br, 1H, NH); 3,82 (m, 2H, CH_2); 4,70-5,01 (m, 1H, CH); 8,02 und 8,04 (2x s, 1H, Th-CH). **$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO, 100 MHz):** $\delta = 17,63$; 18,51 (CH_3); 19,18; 19,46 (CH_3); 28,53 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 32,44 (CH); 50,37 (CH_2); 52,50; 53,41 (OCH_3); 69,11; 70,80 (CH); 79,62; 80,19 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 127,71; 127,85 (Th-CH); 146,58 (Th-C); 156,67; 157,92 (CO); 162,16 (Th-C); 177,49; 178,38 (CO). Einige Signale sind doppelt vorhanden, es handelt sich hierbei um eine Mischung von Diastereomeren.

Entschützung von Verbindung 182 zur Darstellung von 2-(3-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (183)

0,68 mmol (245 mg) 2-(3-*tert.*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäure methyl ester (**182**) werden in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird 45 min bei RT gerührt und anschließend komplett einrotiert und im HV getrocknet.

Summenformel: C₁₁H₁₈N₂O₃S
 Molgewicht: 258,34 g/mol
 Ausbeute: 123 mg (72 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 0,733$ min; $m/z = 259$ [M+H]⁺; (HPLC-MS-Spektren siehe Anhang 9.2); **¹H-NMR (DMSO, 400 MHz):** $\delta = 1,04$ (m, 6H, 2x CH₃); 1,84-1,93 (m, 1H, CH); 1,99-2,06 (m, 2H, CH); 2,30-2,34 (m, 1H, CH); 3,30-3,39 (m, 2H, CH₂); 3,91 (s, 3H, CH₃); 5,14-5,17 (m, 1H, CH); 8,37 (s, 1H, Th-CH). **¹³C-NMR (DMSO, 100 MHz):** $\delta = 17,88$ (CH₃); 18,21 (CH₃); 32,00 (CH(CH₃)₂); 37,54 (CH₂); 52,87 (OCH₃); 57,15 (CH); 71,40 (CH); 129,56 (Th-CH); 147,45 (Th-C); 163,13 (Th-C).

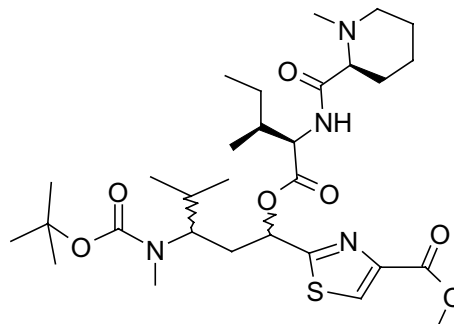
Esterkupplung des Hydroxythiazols 2-[3-(*tert.*-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-1-hydroxy-4-methyl-pentyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (180) mit Dipeptid 3-Methyl-2-[(1-methyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-pentansäure und anschließender Acetylwanderung zu 2-[1-Hydroxy-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl}-amino)-pentyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (187b)

2 mmol (512 mg) 3-Methyl-2-[(1-methyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-pentansäure werden in einem Schlenkkolben vorgelegt, evaporiert und mit Stickstoff geflutet. Die Carbonsäure wird in 5 ml trockenem Dichlormethan suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. 2 mmol (252 mg) *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) und 0,2 mmol (24 mg) DMAP werden in je 2,5 ml DCM gelöst und zugetropft. Man lässt die Mischung 5 min bei 0°C rühren. 1 mmol (372 mg) 2-[3-(*tert.*-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-1-hydroxy-4-methyl-pentyl]-thiazol-4-carbonsäure methyl ester (**180**) werden in 5 ml DCM gelöst und langsam mit einer Spritze zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und weitere 4 h rühren. Die Reaktionslösung wird im Vakuum etwas eingeeengt und der ausfallende Harnstoff abfiltriert. Das Filtrat wird mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und 1 h bei RT gerührt, anschließend wird der Ansatz komplett einrotiert. Der Rückstand wird in 1 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 1 ml Triethylamin versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird vollständig abgezogen. Das umgelagerte Kupplungsprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

2-(3-(*tert.*-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-4-methyl-1-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyloxy}-pentyl)-thiazol-4-carbonsäure-methylester (187a)

Summenformel: C₃₀H₅₀N₄O₇S

Molgewicht: 610,82 g/mol



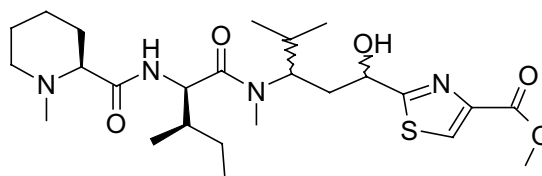
HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,219$ min; $m/z = 611$ [M+H]⁺; 633 [M+Na]⁺; (HPLC-MS-Spektren siehe Anhang 9.2).

2-[1-Hydroxy-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl)-amino]-pentyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (187b)

Summenformel: C₂₅H₄₂N₄O₅S

Molgewicht: 510,70 g/mol

Ausbeute: 138 mg (27 % d.Th.)



HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,398$ und $2,475$ min; $m/z = 256$ [M-254]⁺; 511 [M+H]⁺; 533 [M+Na]⁺; (HPLC-MS-Spektren siehe Anhang 9.2).

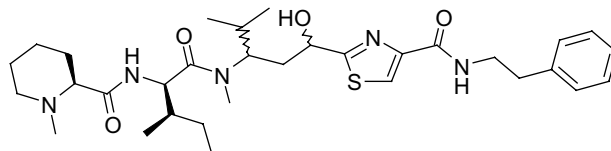
Darstellung von Essigsäure-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl)-amino)-1-(4-phenethylcarbamoyl-thiazol-2-yl)-pentylester (188b) durch Umsetzung von 2-[1-Hydroxy-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl)-amino]-pentyl]-thiazol-4-carbonsäure methyl ester (187b) und Phenylethylamin und anschließender Acetylierung

0,14 mmol (72 mg) 2-[1-Hydroxy-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl)-amino]-pentyl]-thiazol-4-carbonsäure-methylester (**187b**) werden mit 100 µl Phenylethylamin versetzt und 12 h bei RT gerührt. Der gesamte Reaktionsansatz wird durch eine Kieselgelschicht filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Eluat wird komplett eingengt und mit 40 µl Essigsäureanhydrid und 10 µl Pyridin versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung 2 h bei RT rühren. Anschließend wird ein Drittel des Reaktionsansatzes auf der analytischen HPLC gereinigt.

1-Methyl-piperidin-2-carbonsäure-[1-({1-[2-hydroxy-2-(4-phenethylcarbamoyl-thiazol-2-yl)-ethyl]-2-methyl-propyl}-methyl-carbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid (188a)

Summenformel: $C_{32}H_{54}N_5O_4S$

Molgewicht: 599,84 g/mol



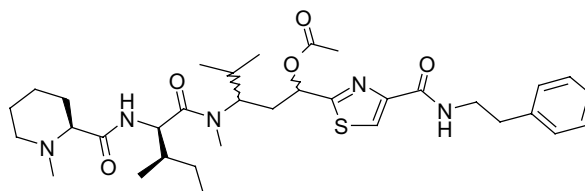
HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 2,994$ und $3,139$ min; $m/z = 600$ $[M+H]^+$; 612 $[M+Na]^+$

Essigsäure-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl}-amino)-1-(4-phenethylcarbamoyl-thiazol-2-yl)-pentylester (188b)

Summenformel: $C_{34}H_{51}N_5O_5S$

Molgewicht: 641,88 g/mol

Ausbeute: 0,62 mg (2 % d.Th.)

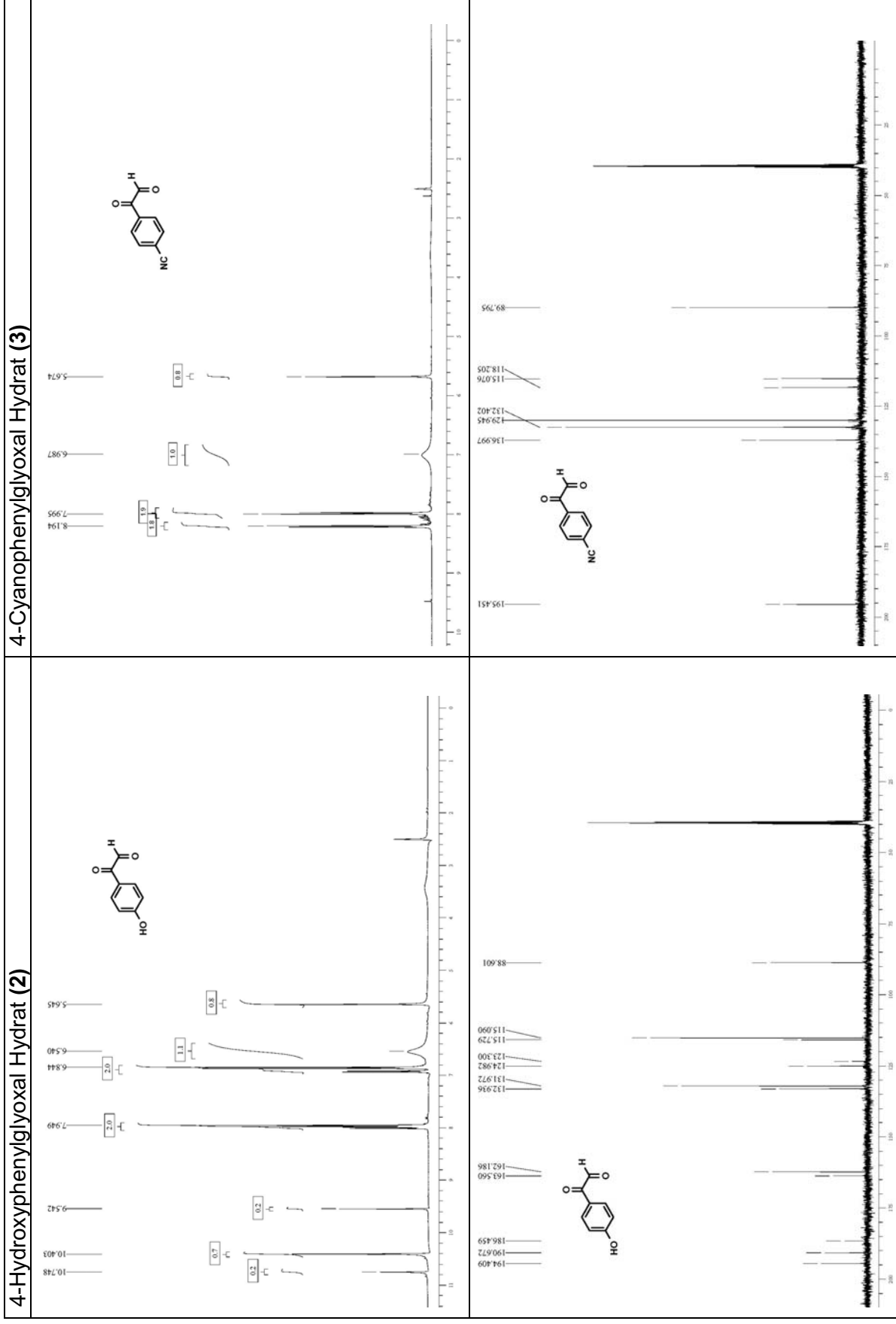


HPLC-MS (ESI-TOF): $t_R = 3,104$ und $3,193$ min; $m/z = 642$ $[M+H]^+$; 664 $[M+Na]^+$

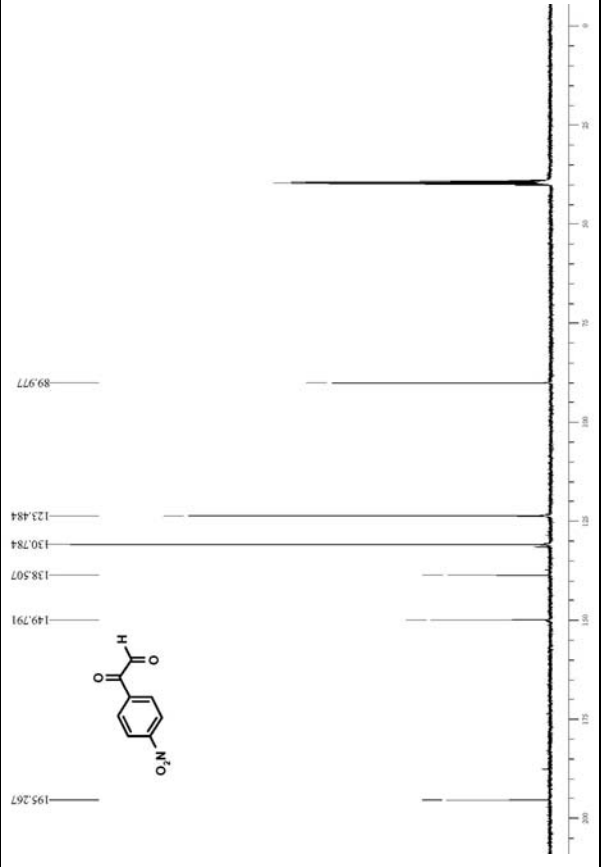
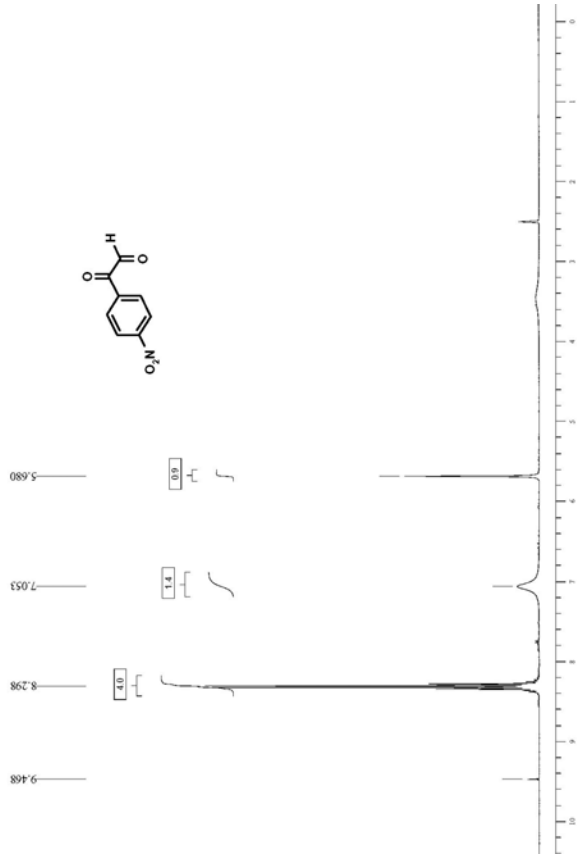
Zwei der acht Diastereomere konnten auf der chiralen Säule getrennt werden.

9. Anhang

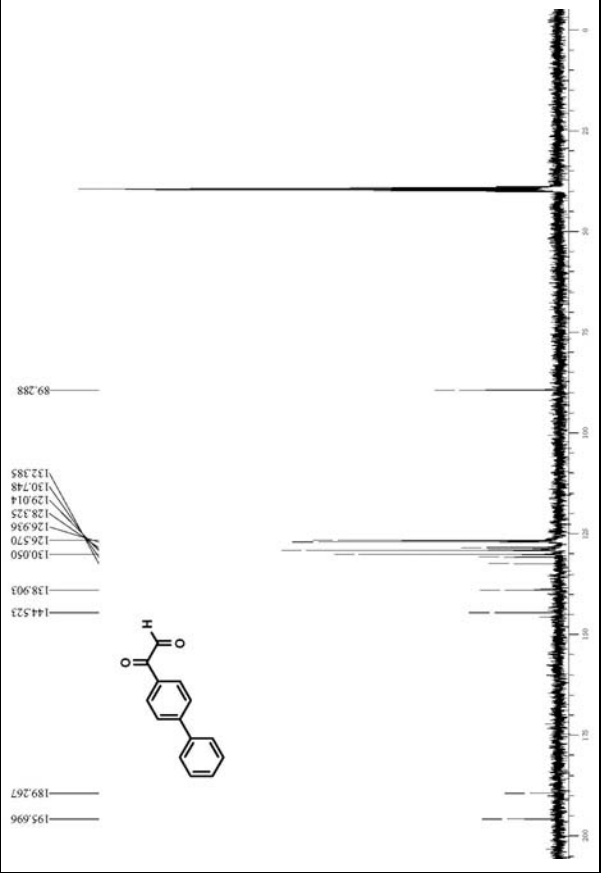
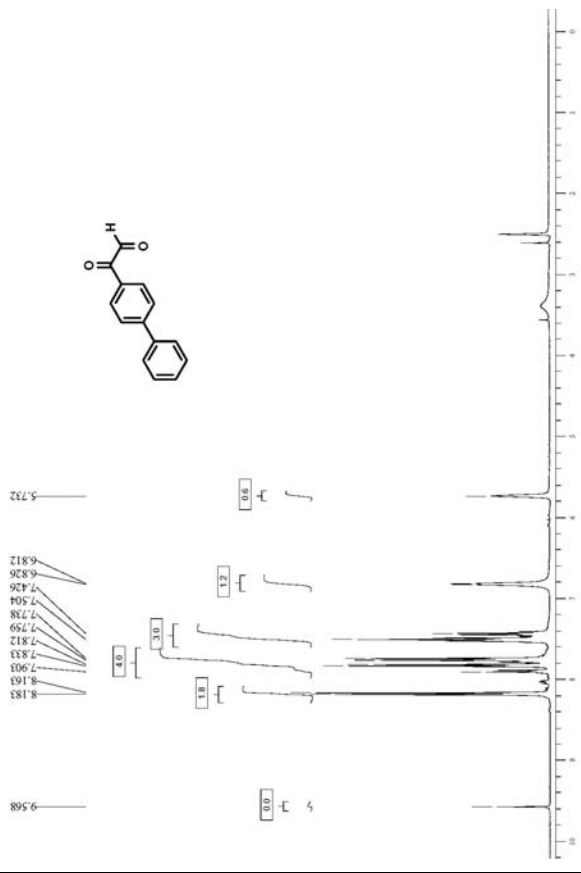
9.1 NMR-Spektren von ausgewählten Verbindungen



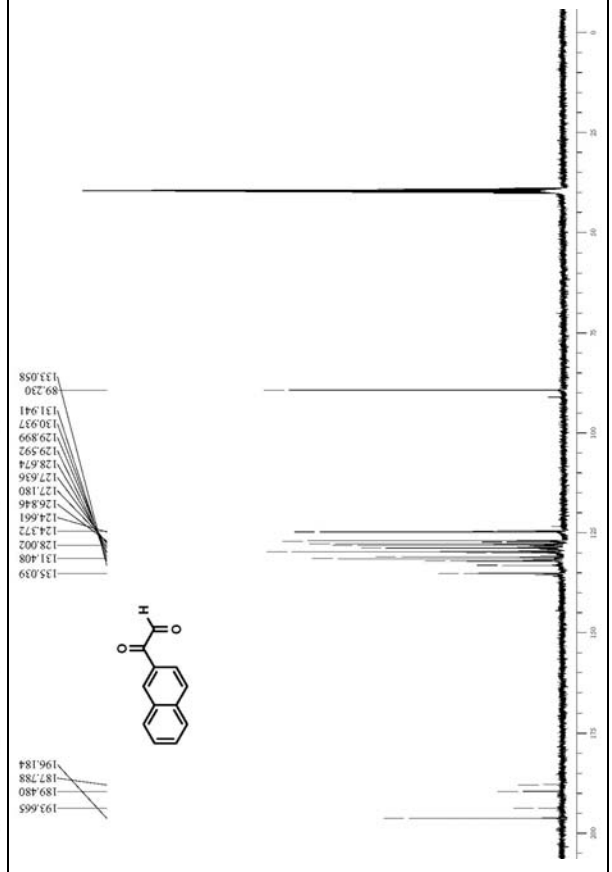
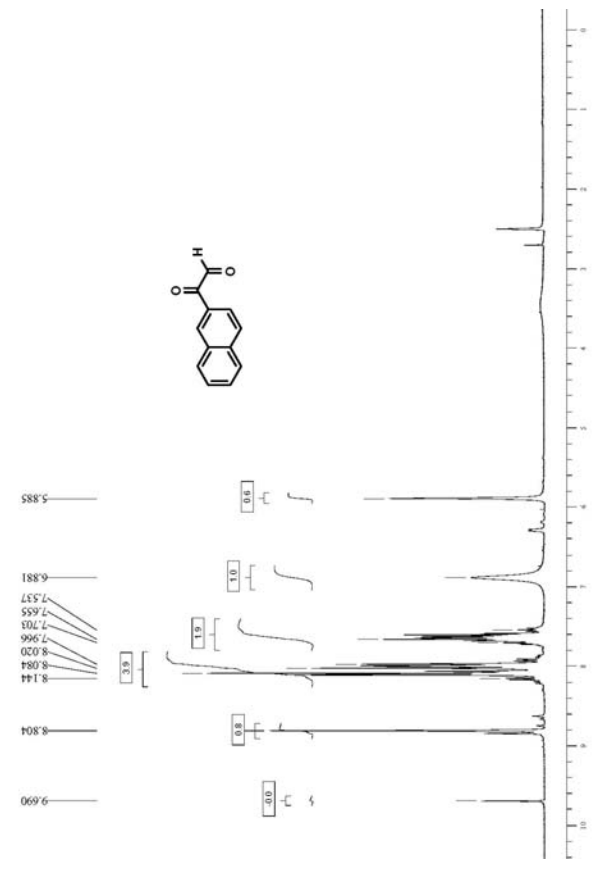
4-Nitrophenylglyoxal Hydrat (4)



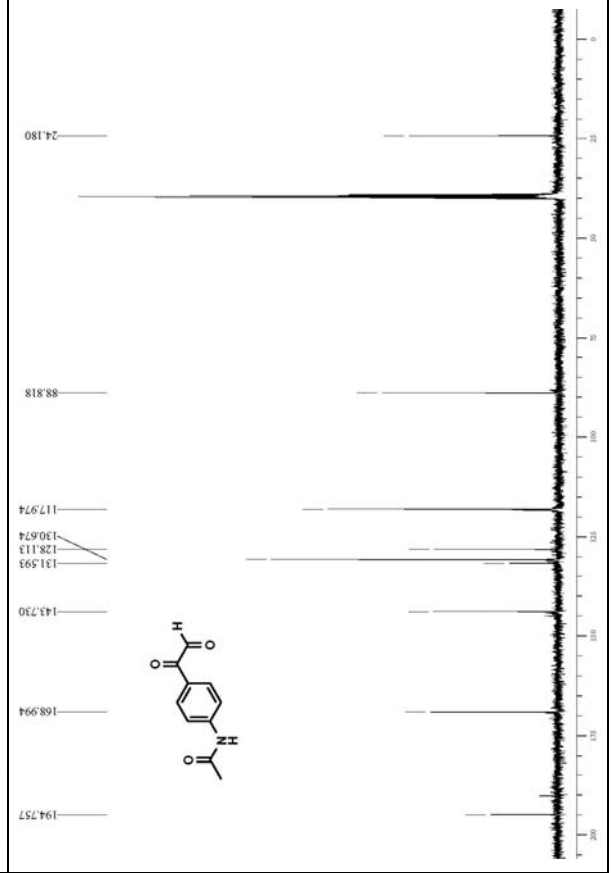
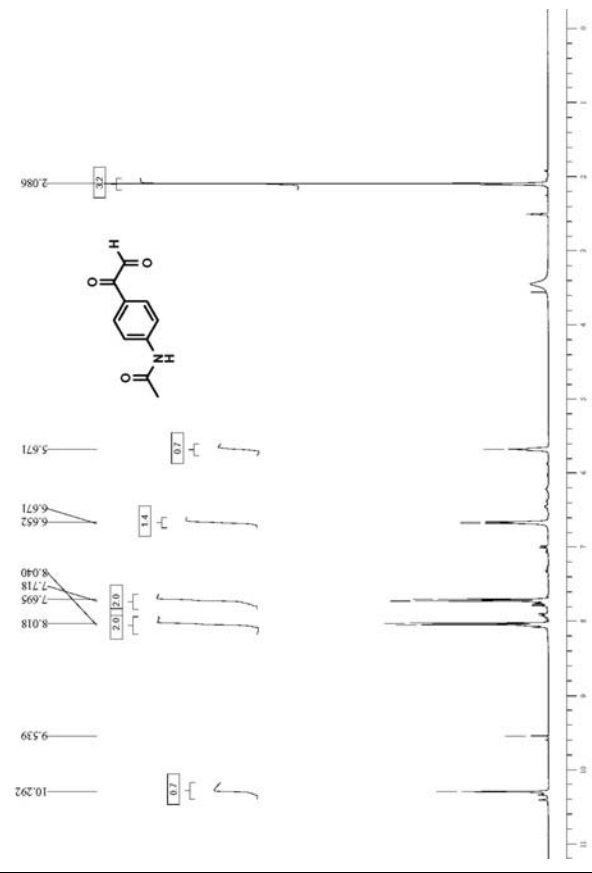
Biphenylglyoxal Hydrat (7)



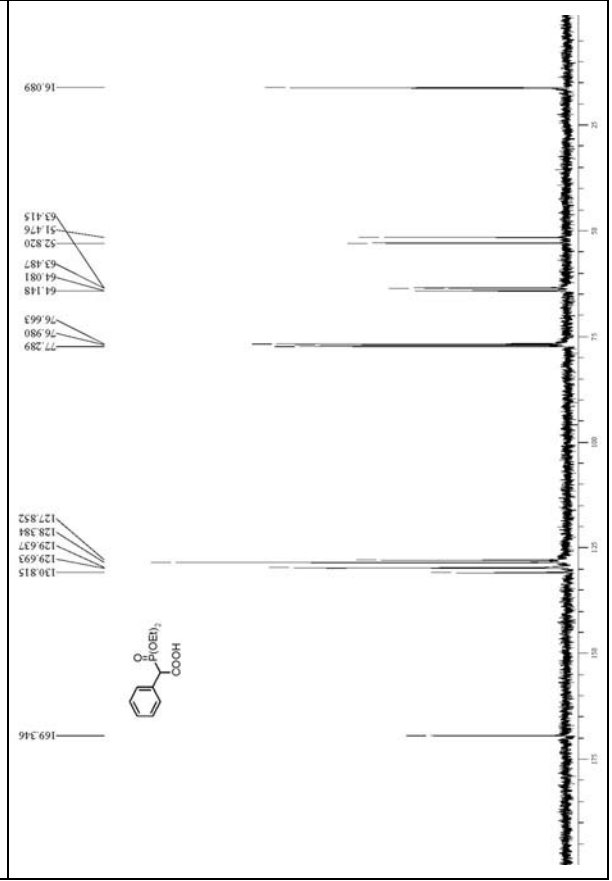
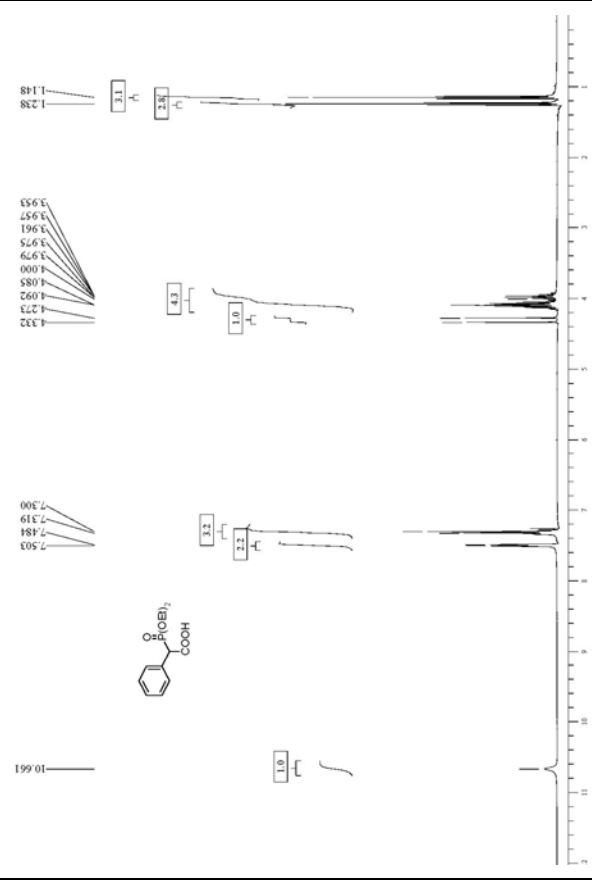
Naphthylglyoxal Hydrat (8)



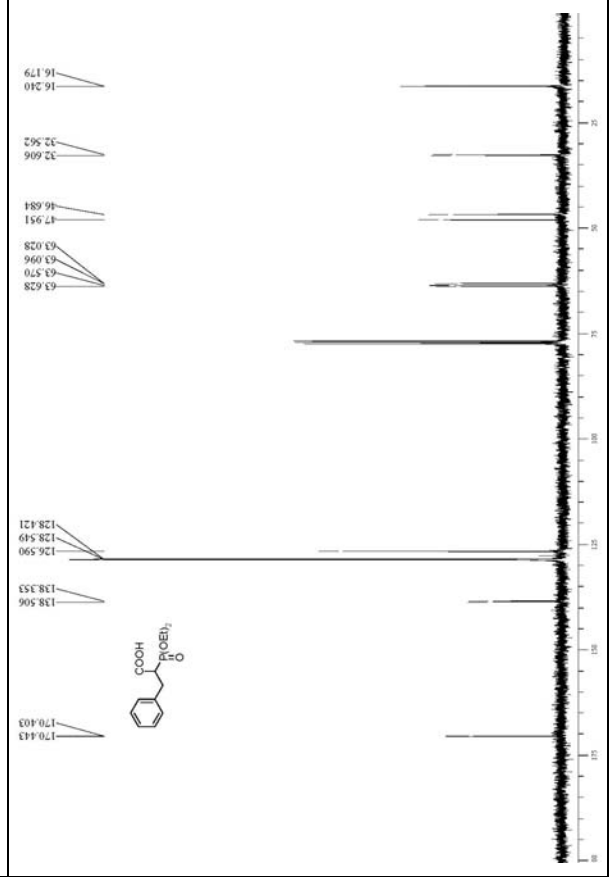
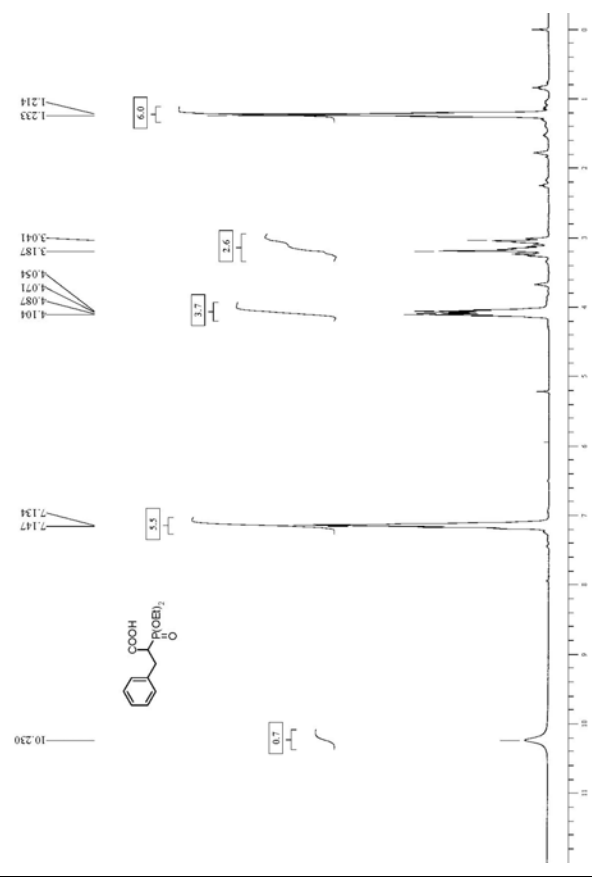
N-[4-(2-Oxo-acetyl)-phenyl]-acetamid Hydrat (10)



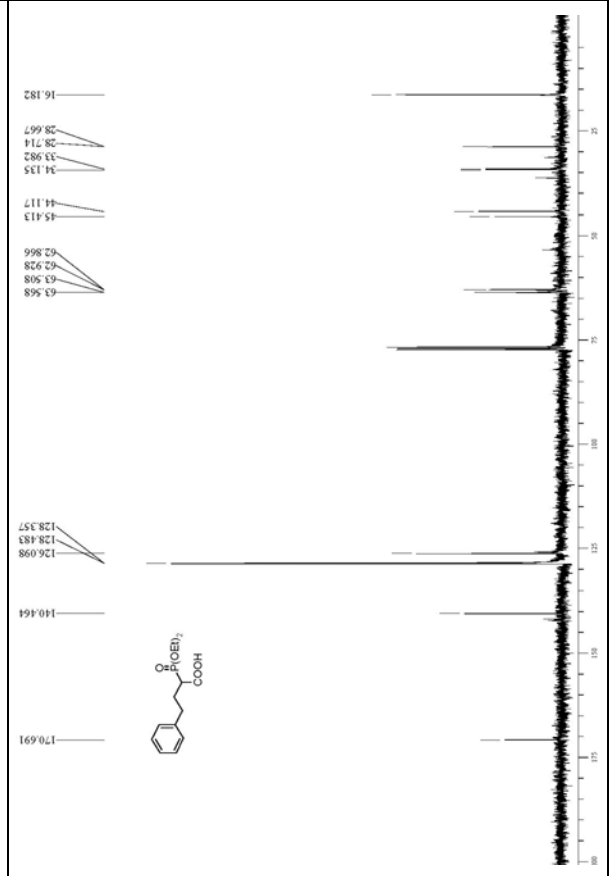
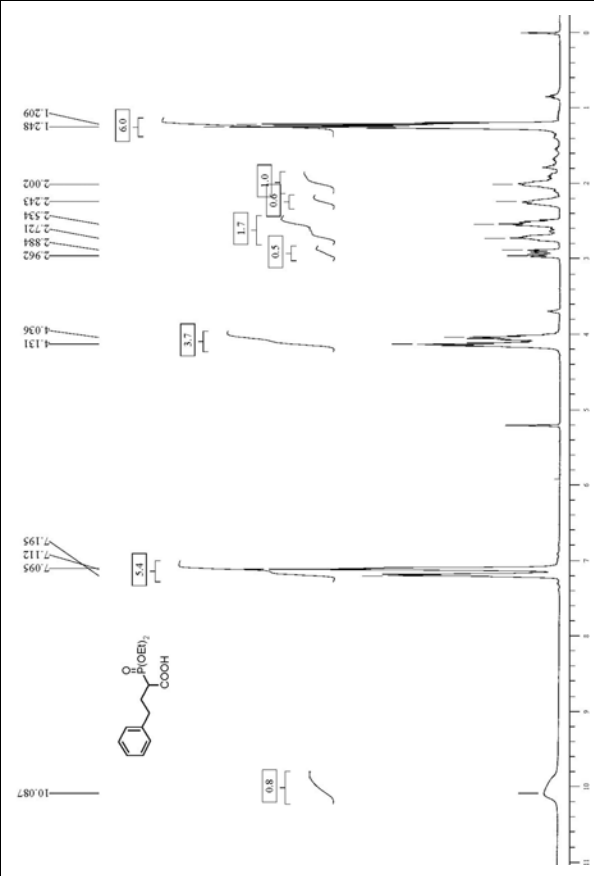
2-(Diethoxy-phosphoryl)-4-phenyllessigsäure (15)



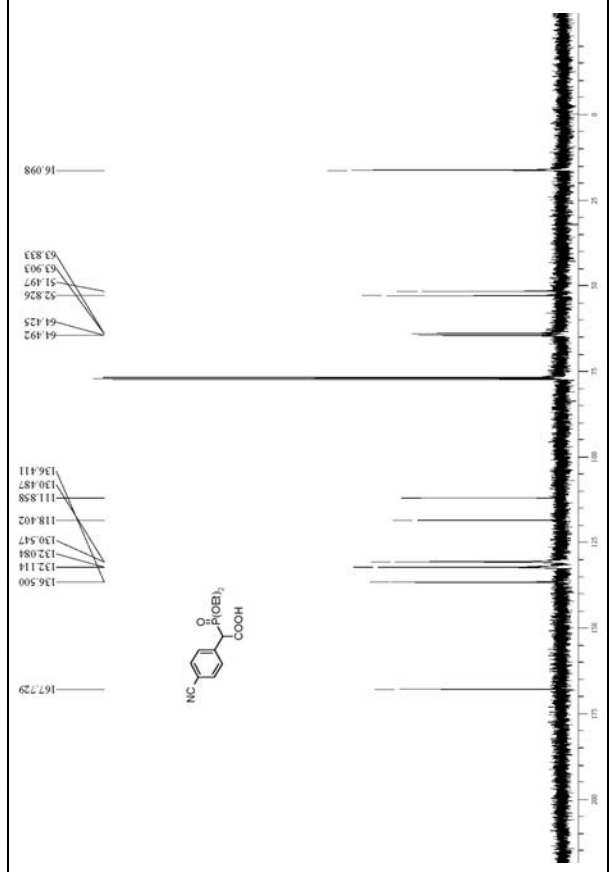
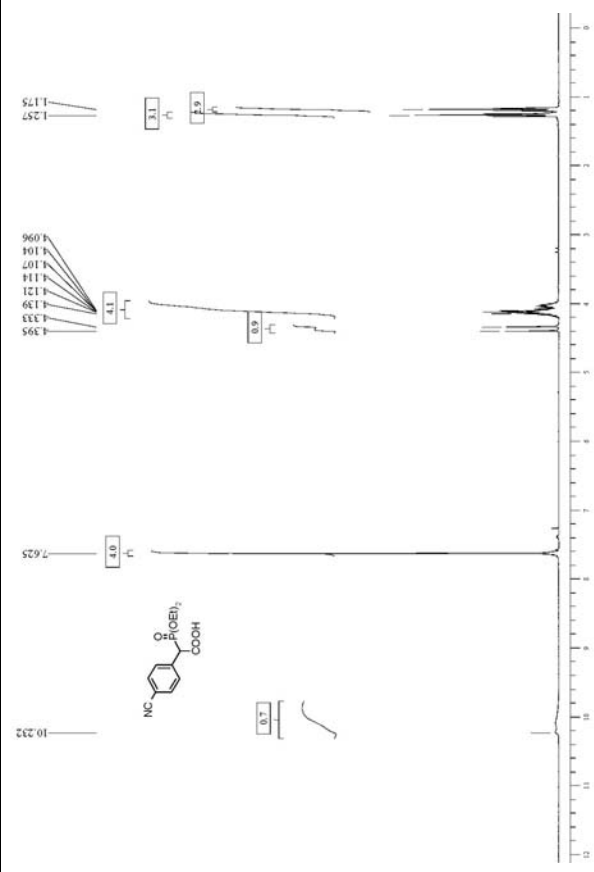
2-(Diethoxy-phosphoryl)-4-phenylpropionsäure (16)



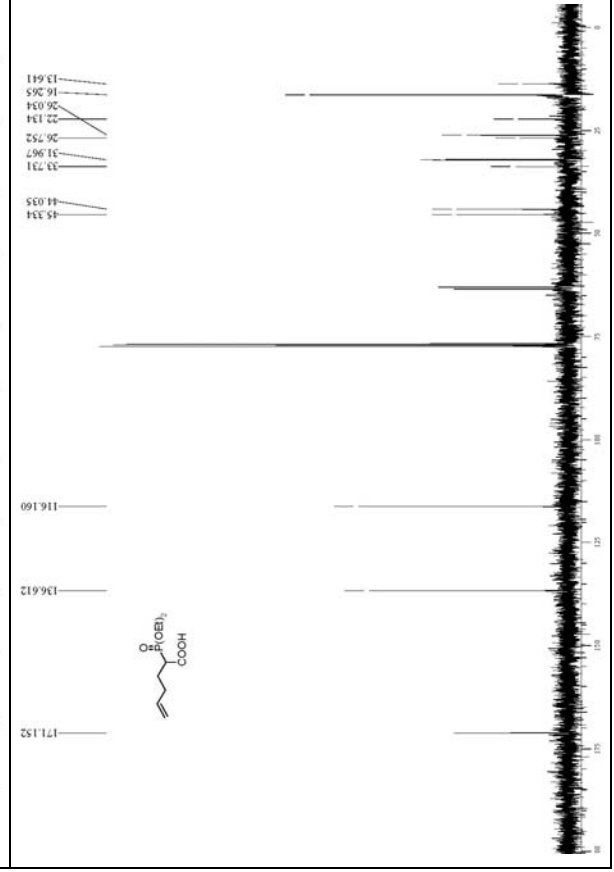
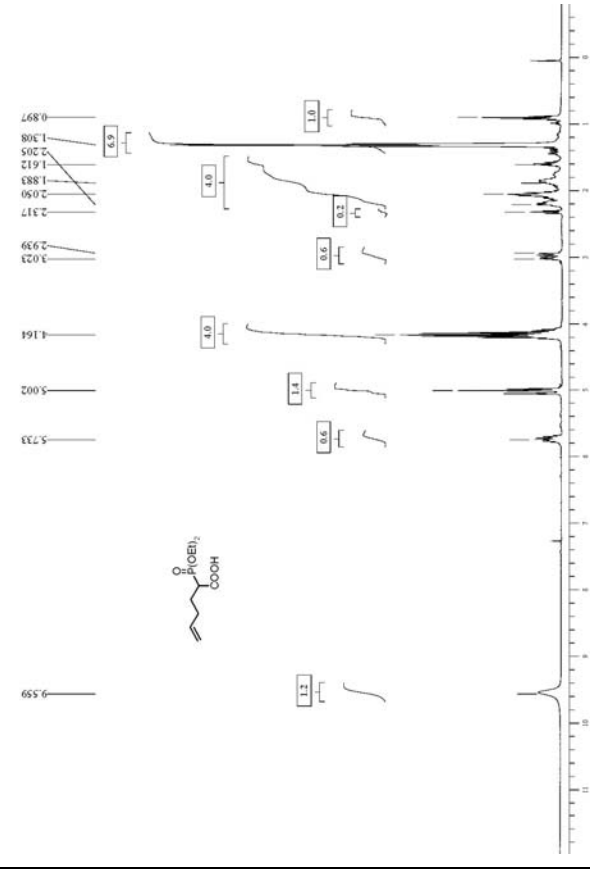
2-(Diethoxy-phosphoryl)-4-phenylbuttersäure (17)



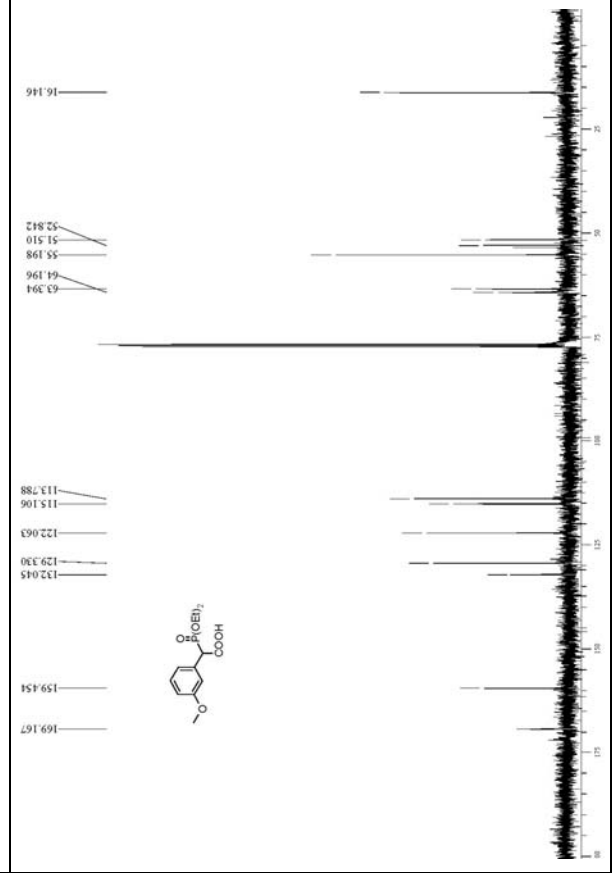
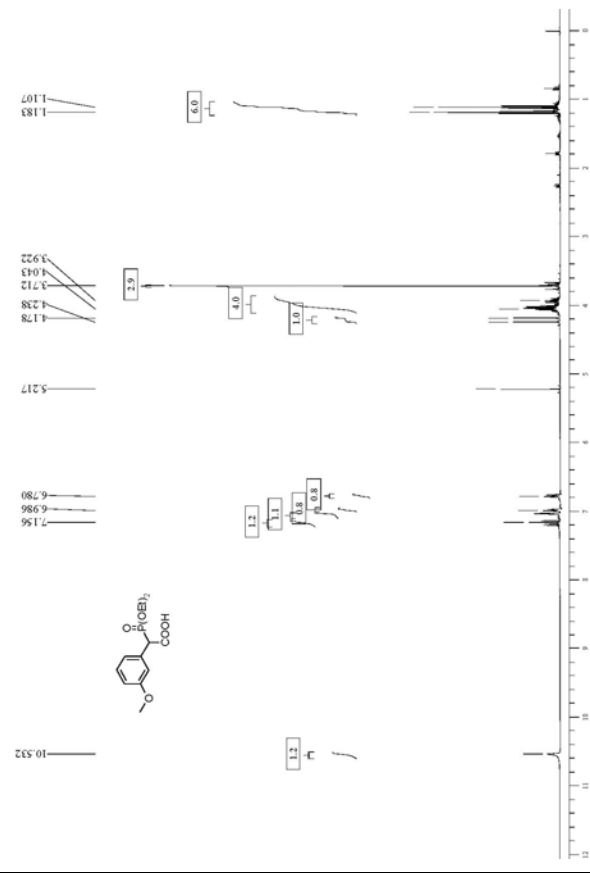
(4-Cyano-phenyl)-(diethoxy-phosphoryl)-essigsäure (19)



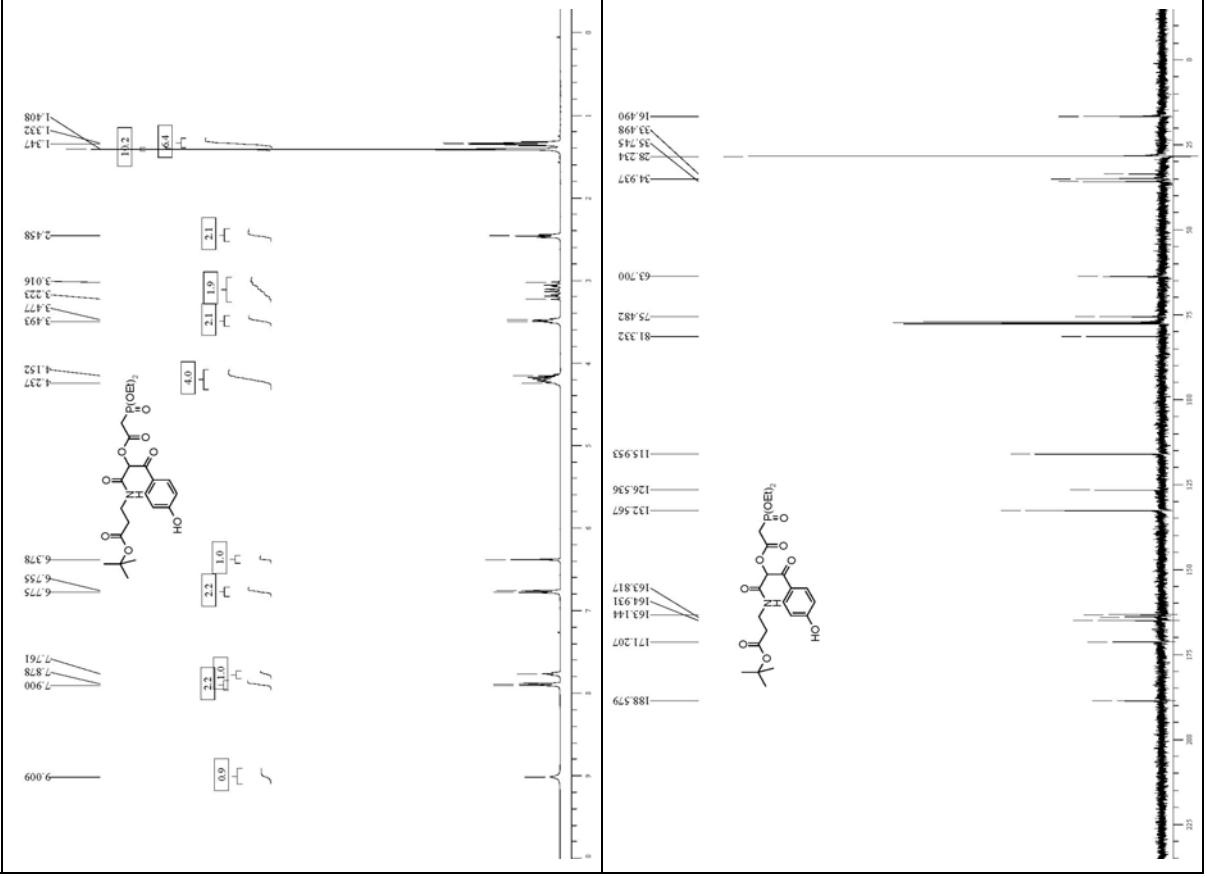
2-(Diethoxy-phosphoryl)-hex-5-ensäure (21)



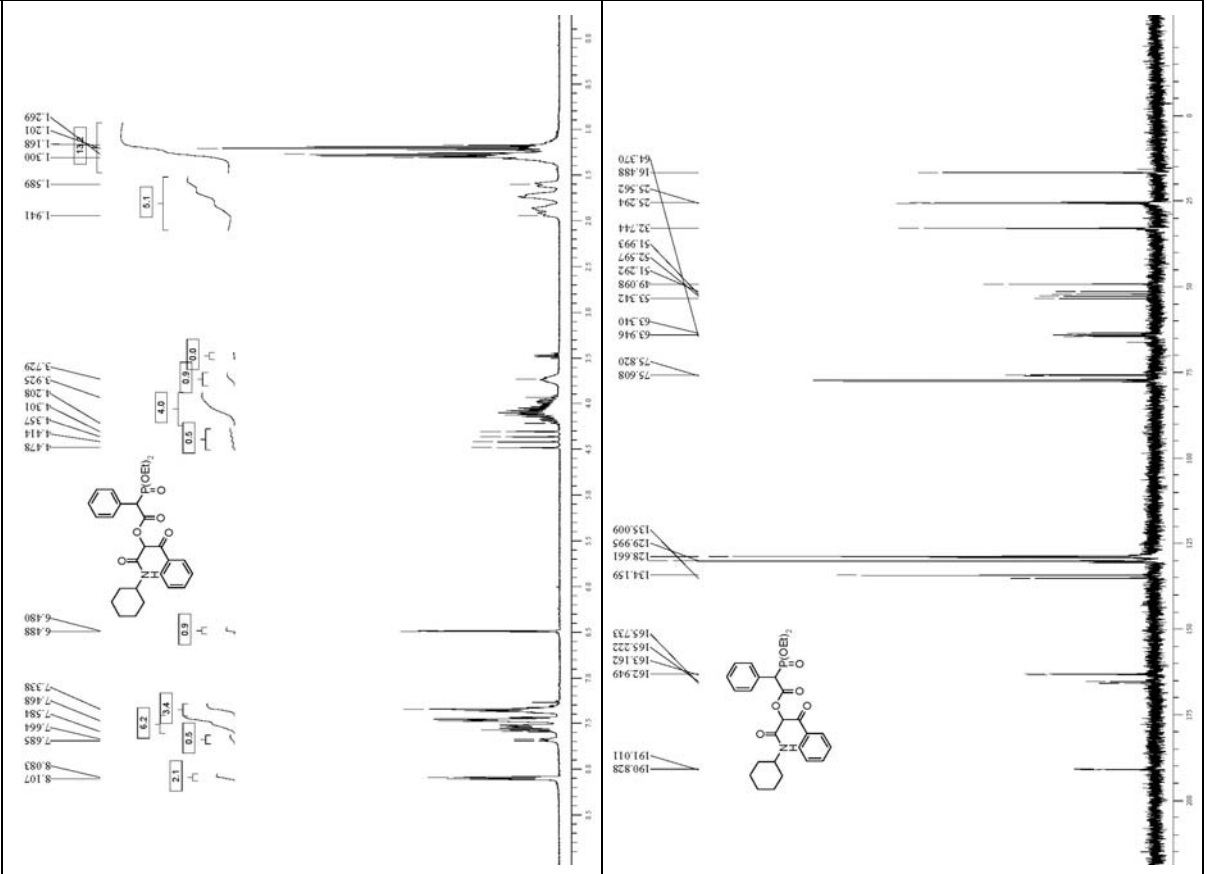
(Diethoxy-phosphoryl)-(3-methoxy-phenyl)-essigsäure (23)



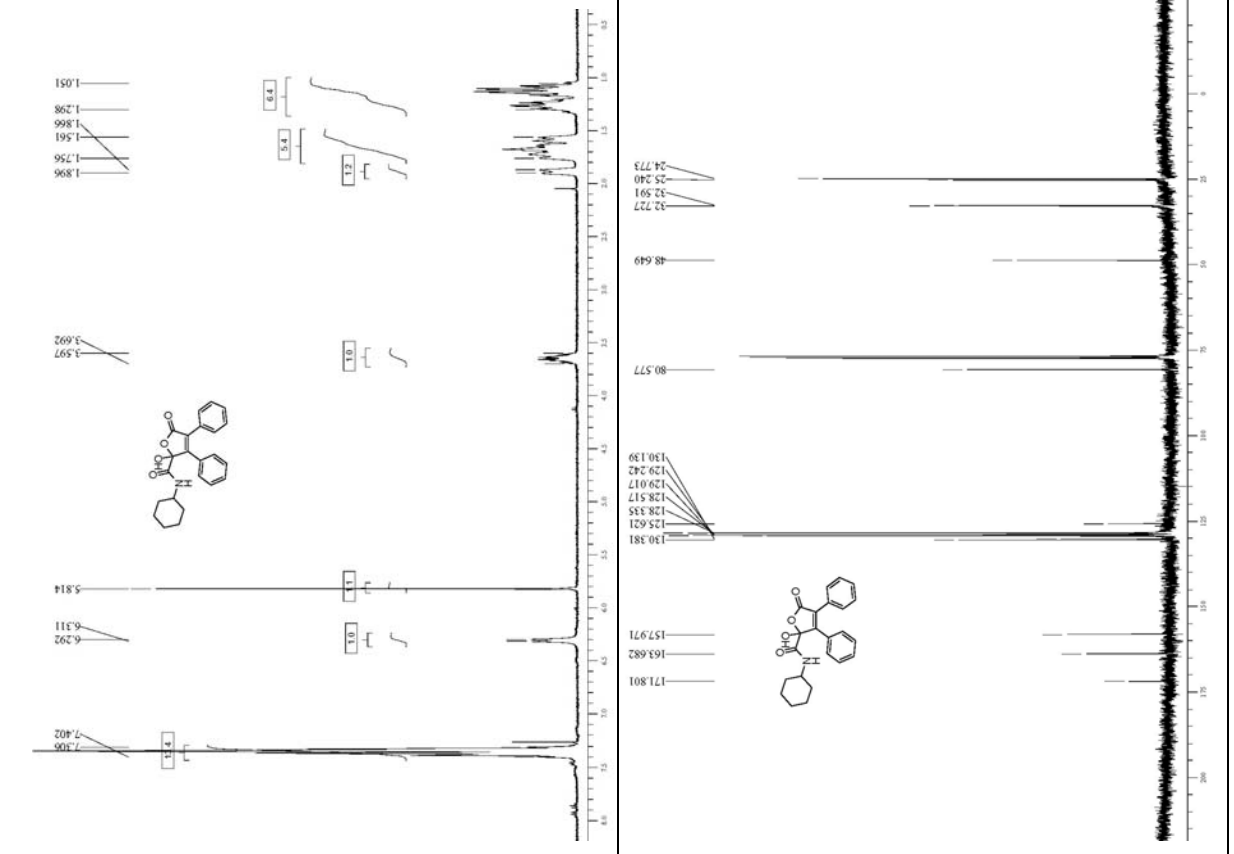
3-[2-[2-(Diethoxy-phosphoryl)-acetoxy]-3-(4-hydroxy-phenyl)-3-oxo-propionylamino]-propionsäure-tert.-butylester (**28**)



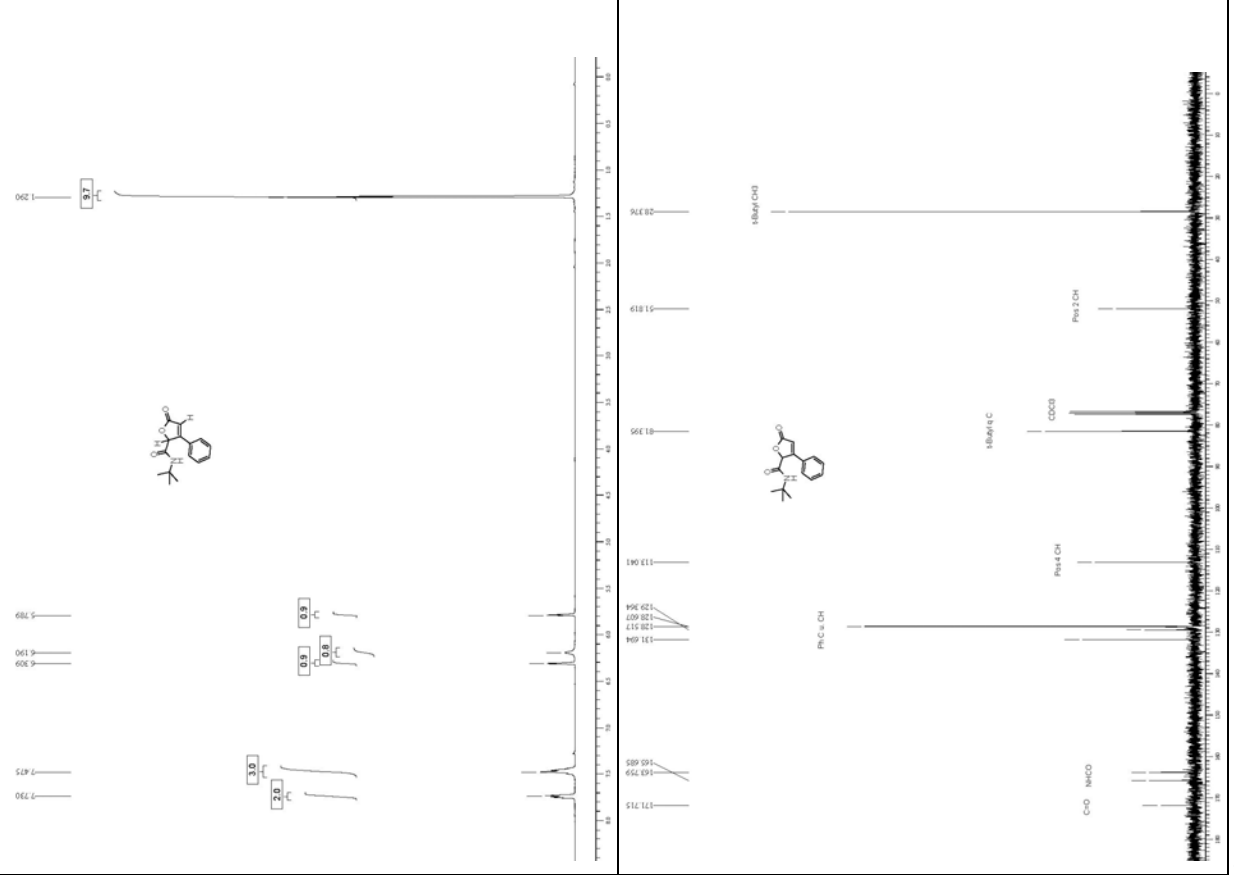
(Diethoxy-phosphoryl)-phenyllessigsäure-1-cyclohexylcarbamoyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl-ester (**32**)



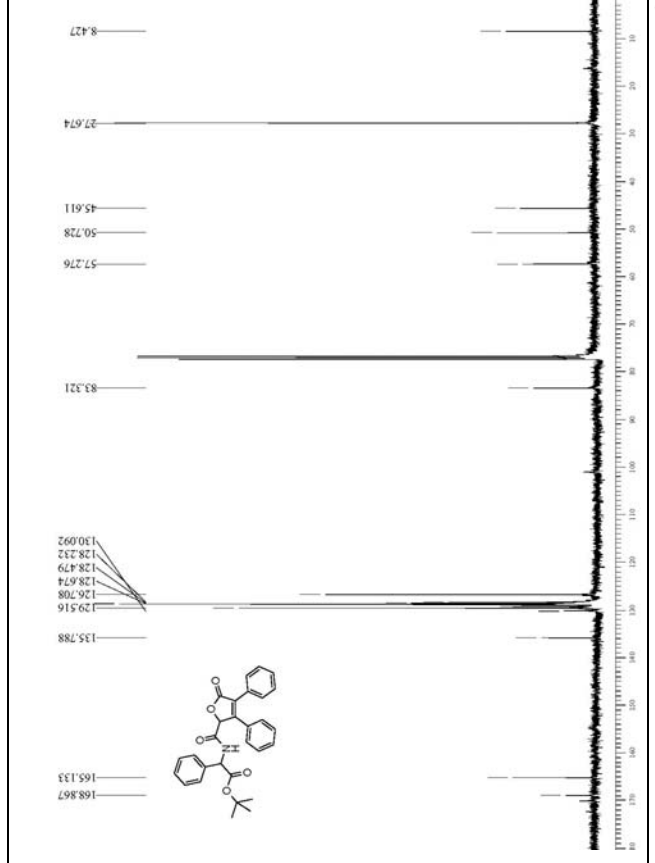
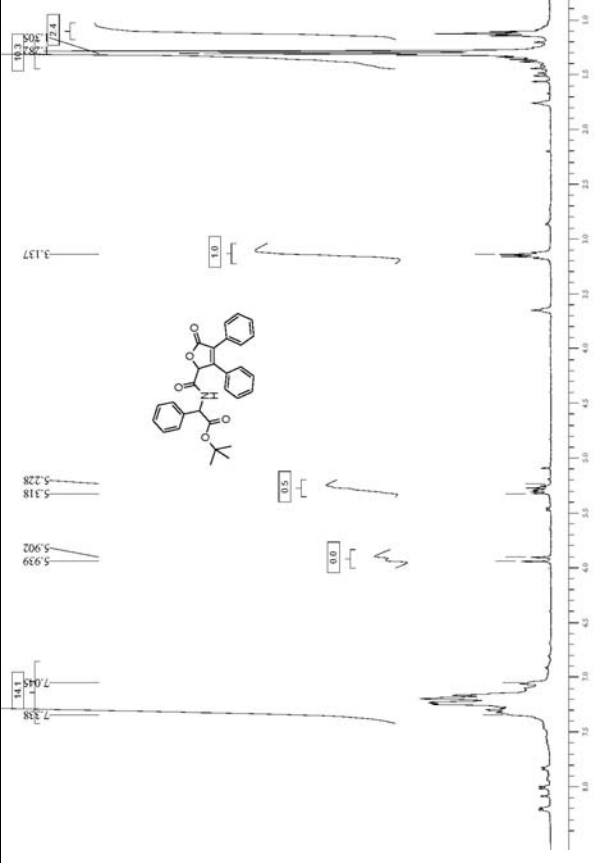
5-Oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäure-cyclohexylamid (**33**)



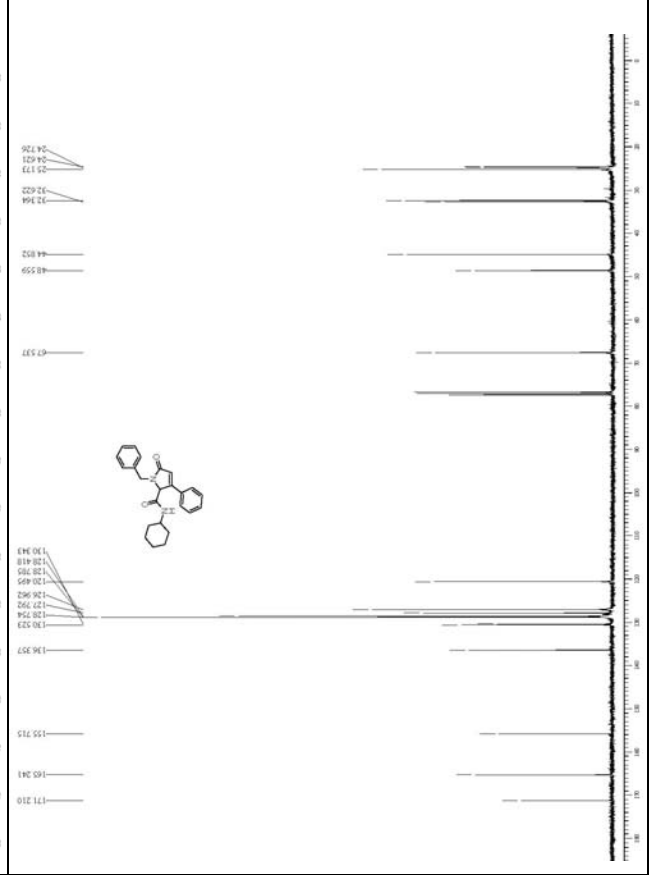
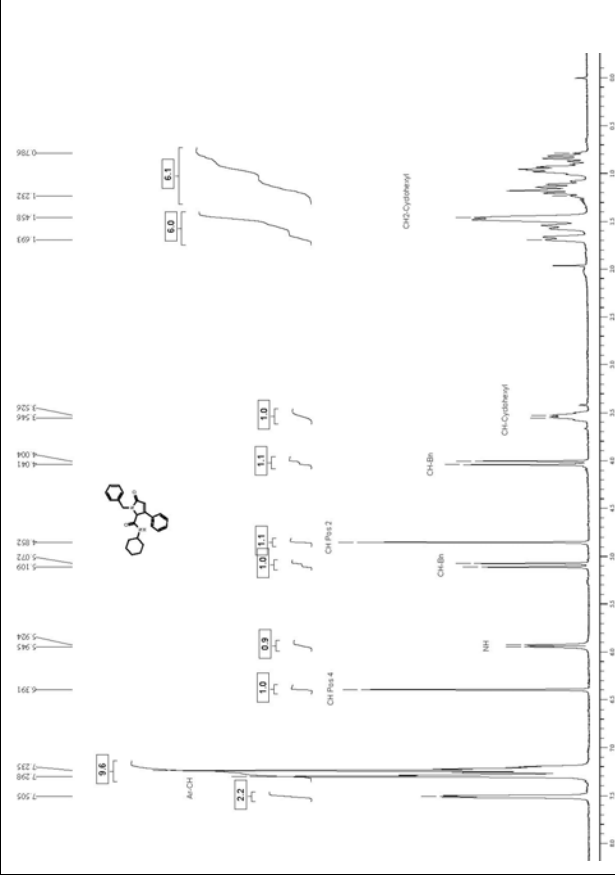
5-Oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid (**35**)



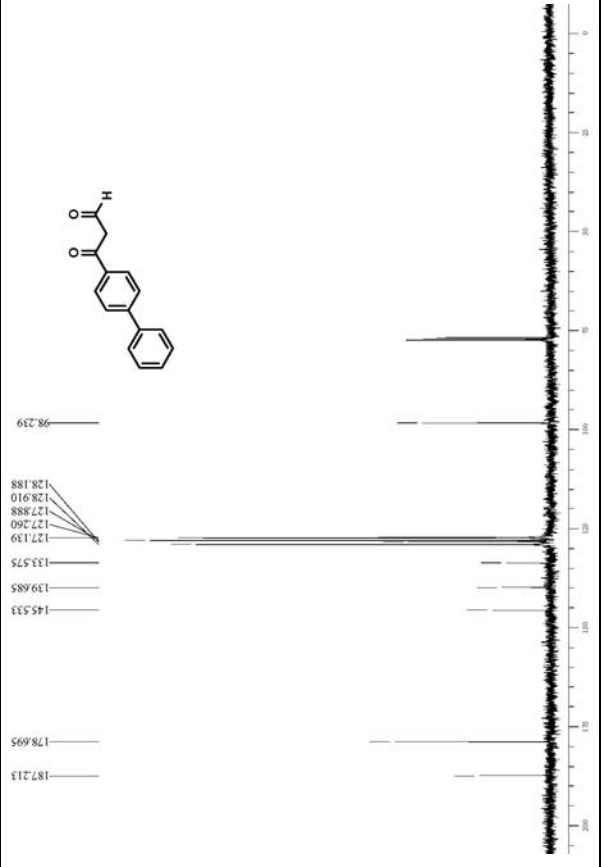
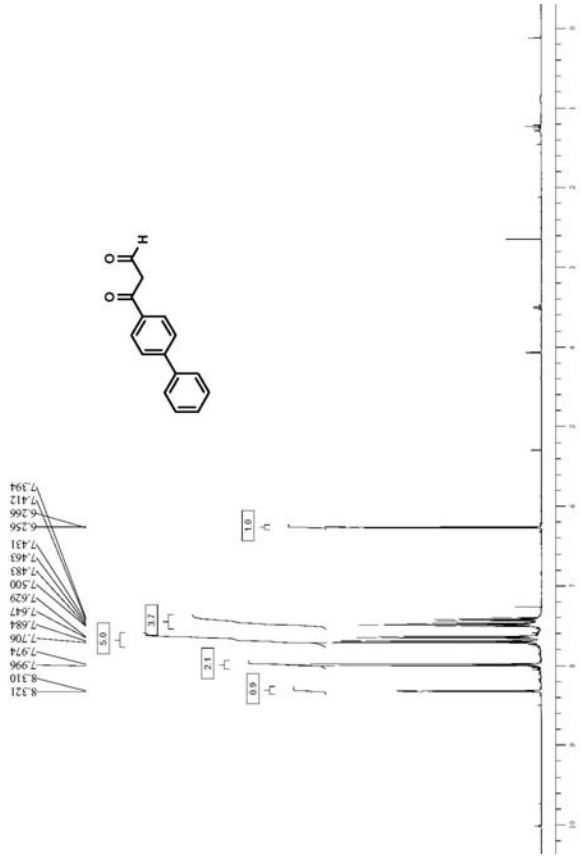
[(5-oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl-essigsäure-tert.-butylester (41)



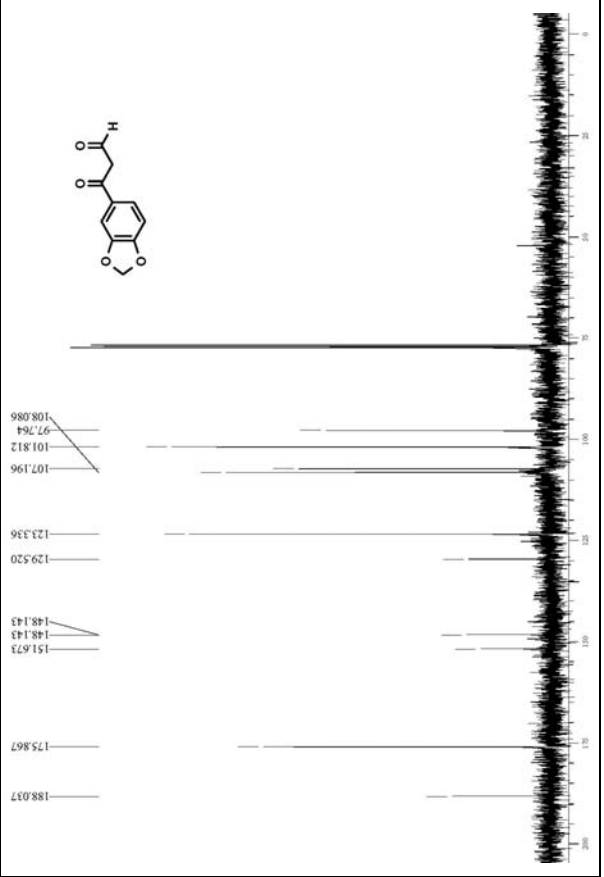
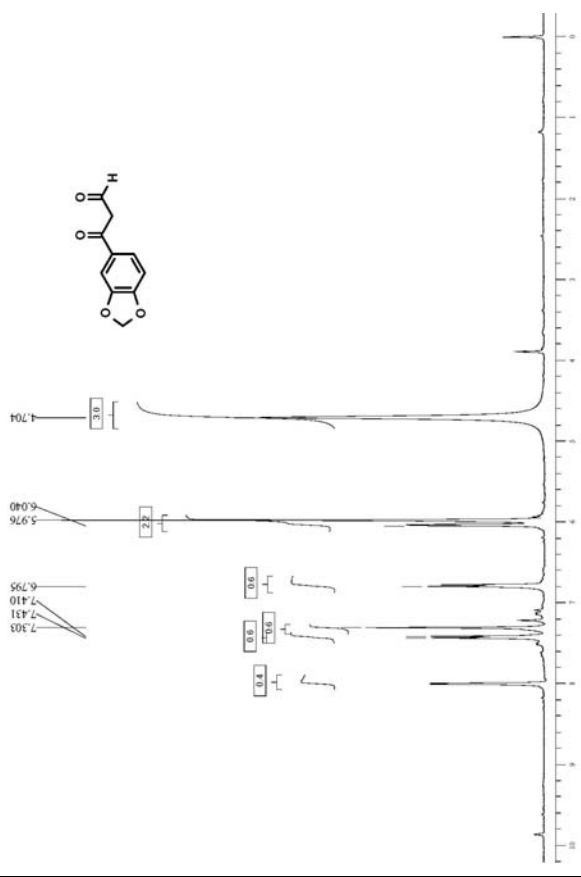
1-Benzyl-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carbonsäure-cyclohexylamid (45)



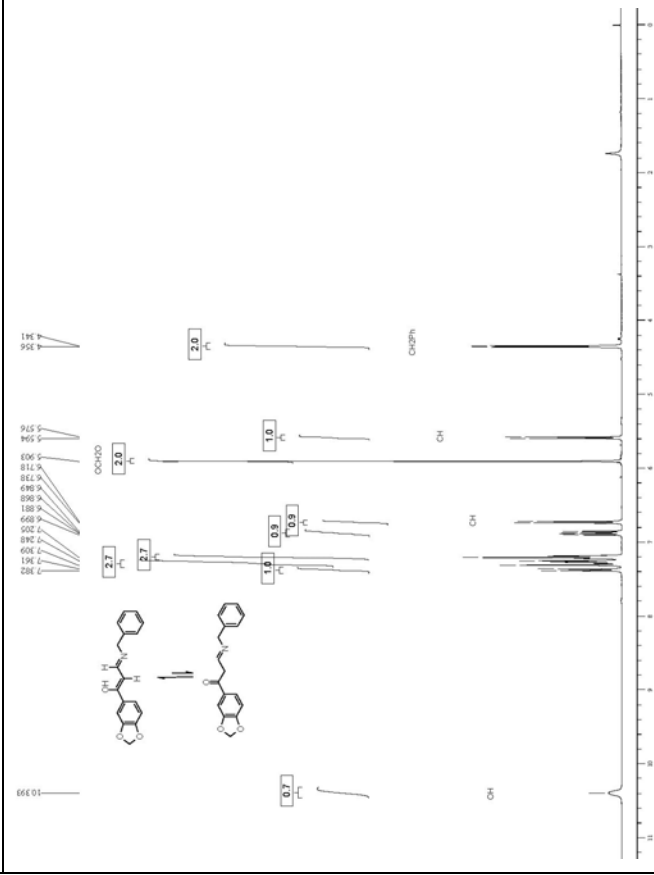
3-Biphenyl-4-yl-3-oxo-propionaldehyd (60)



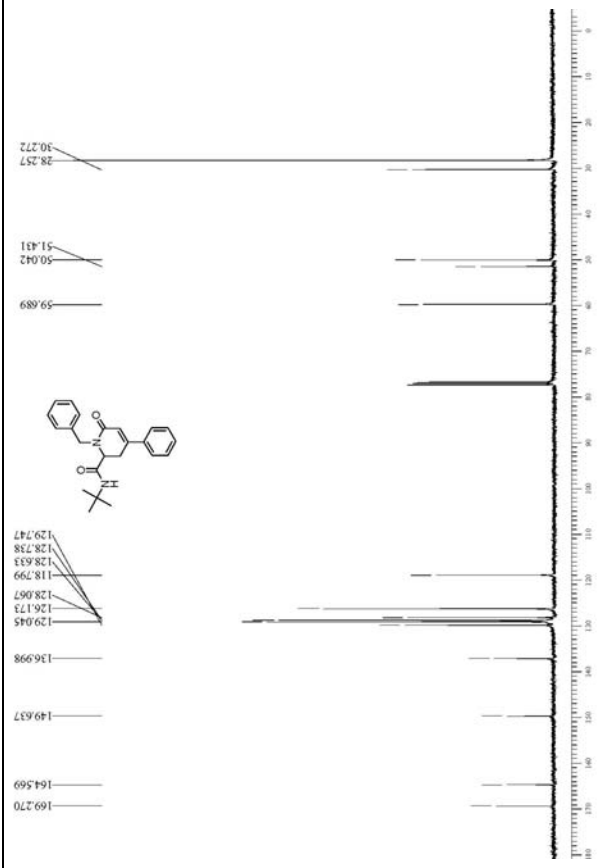
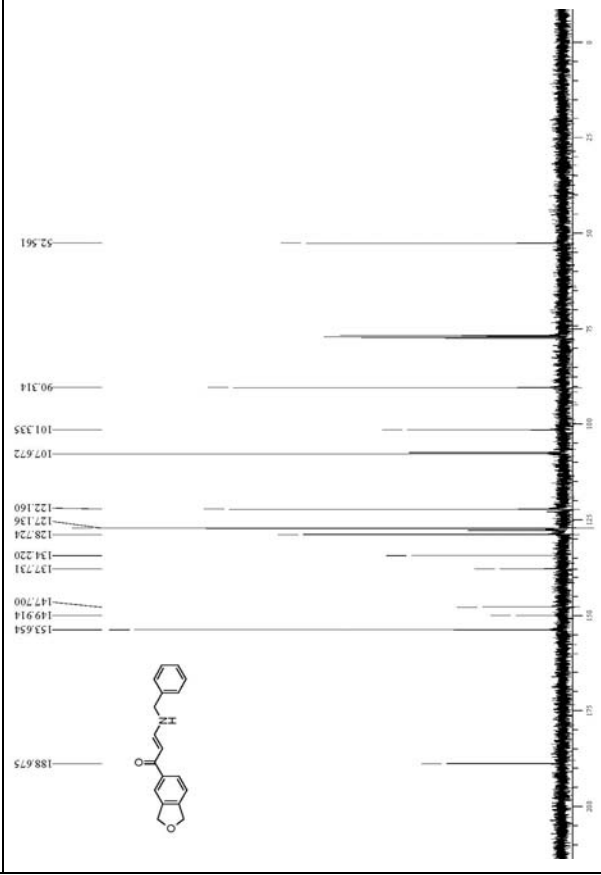
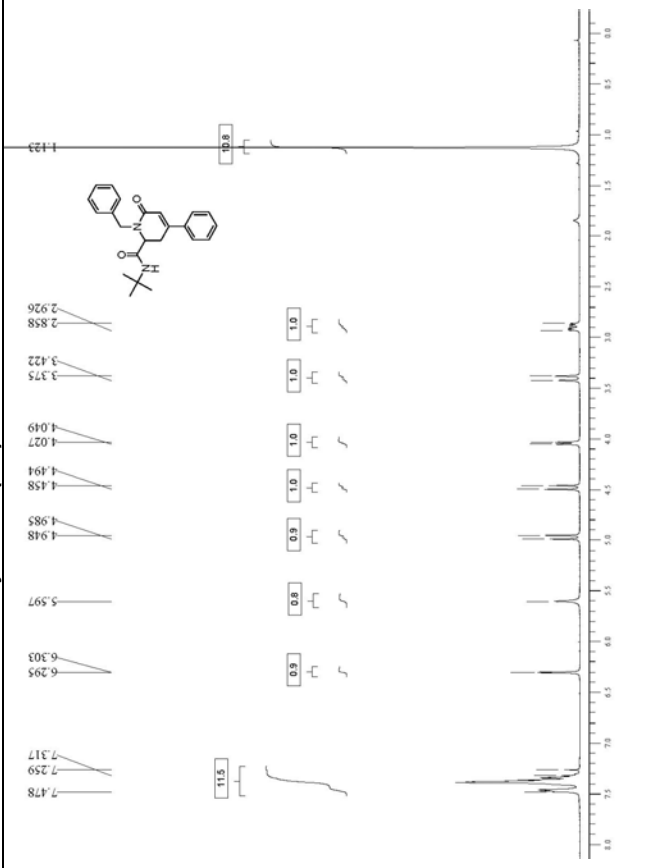
3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-oxo-propionaldehyd (62)



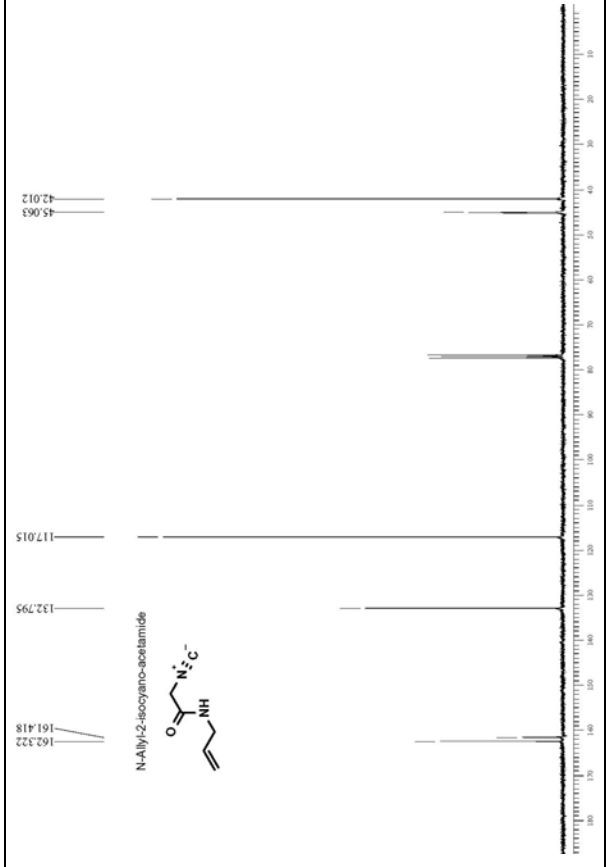
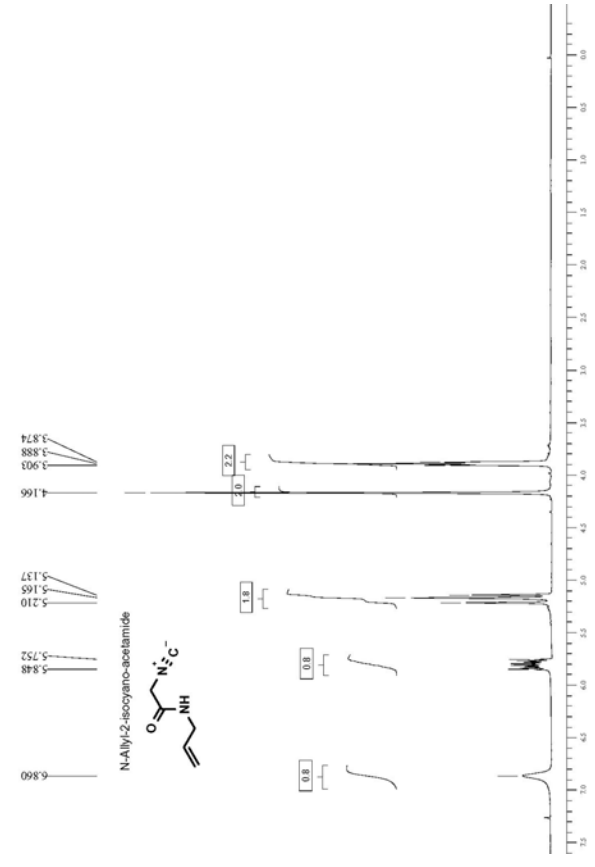
1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-benzylamino-propenon (81)



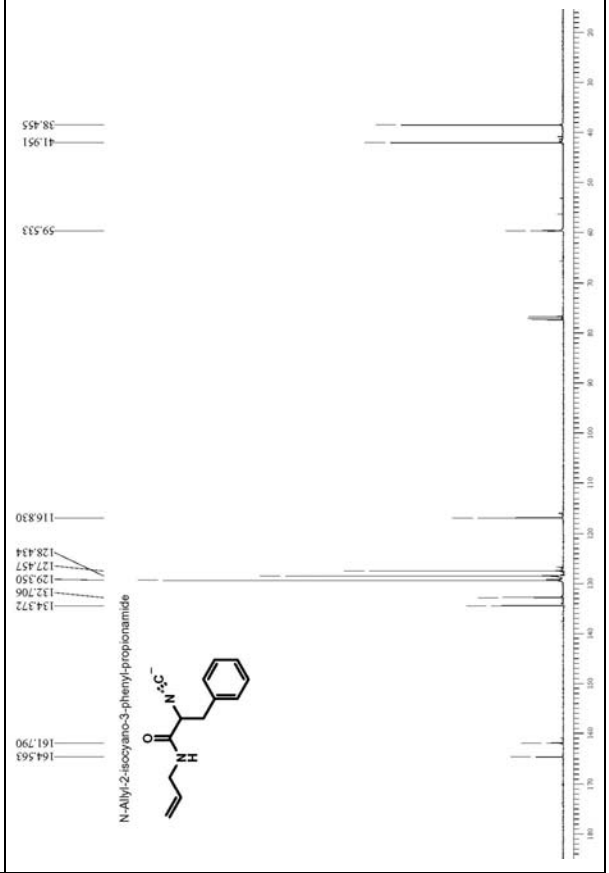
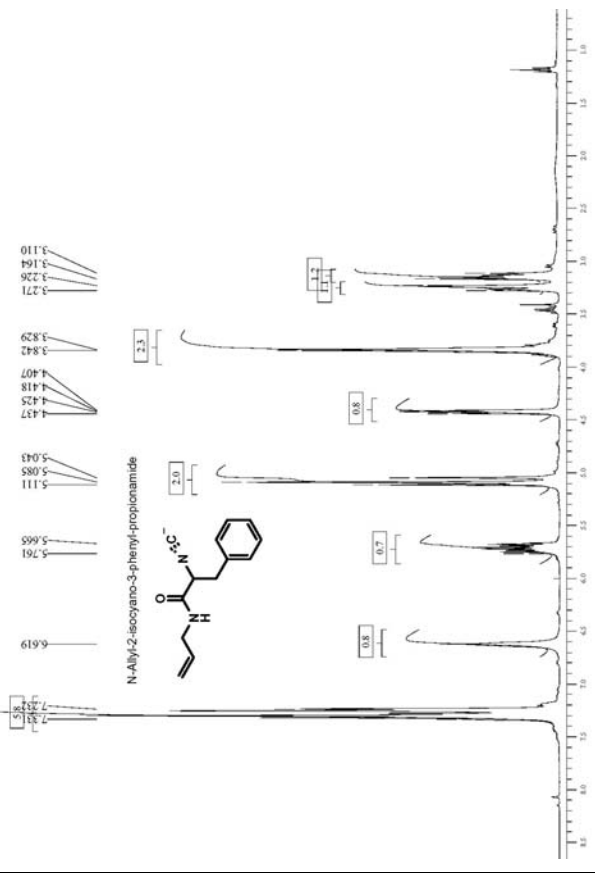
1-Benzyl-6-oxo-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-fert.-butylamid (83)



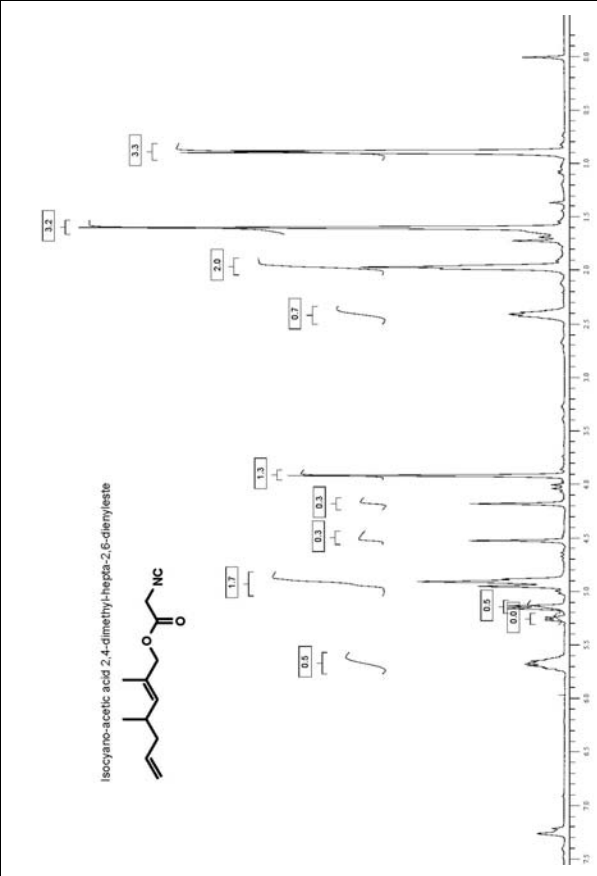
N-Allyl-2-isocyano-acetamid (111)



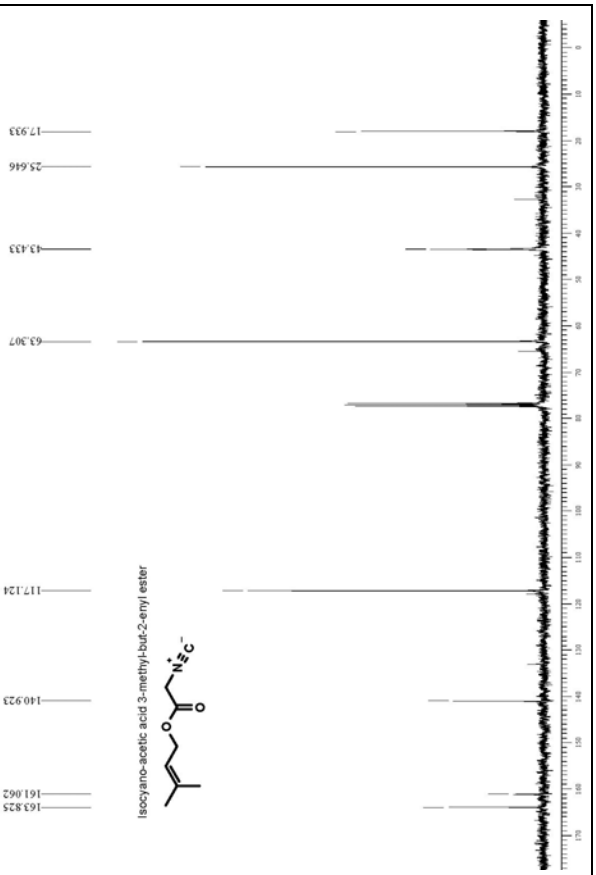
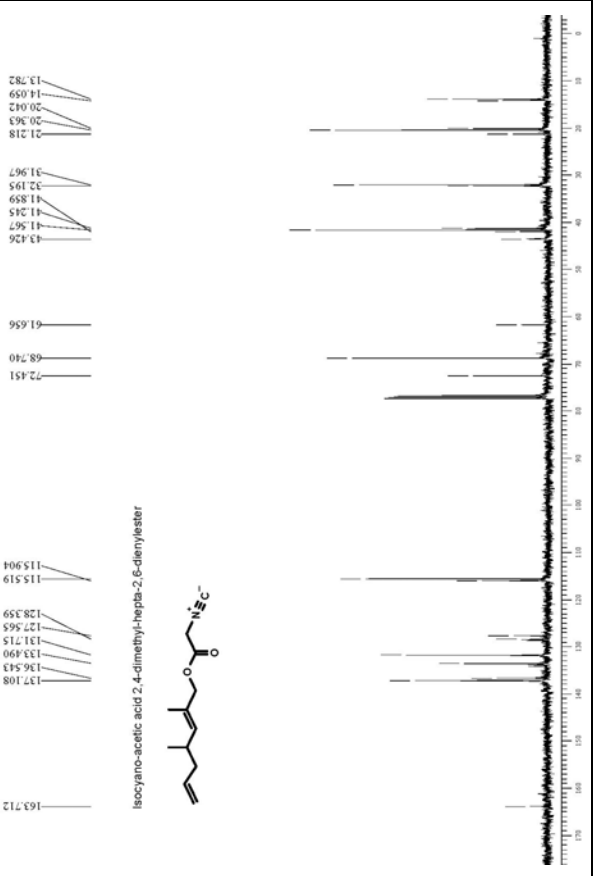
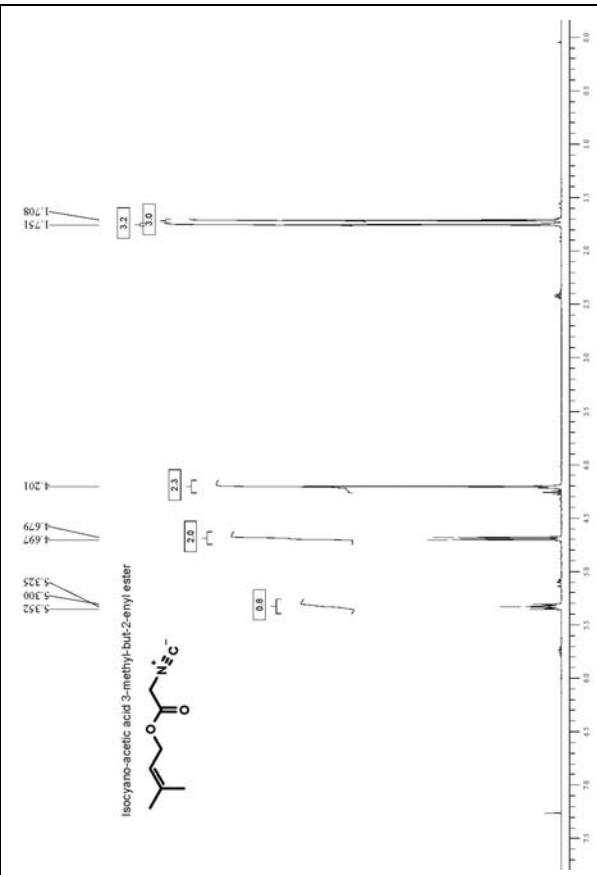
N-Allyl-2-isocyano-3-phenyl-propionamid (114)



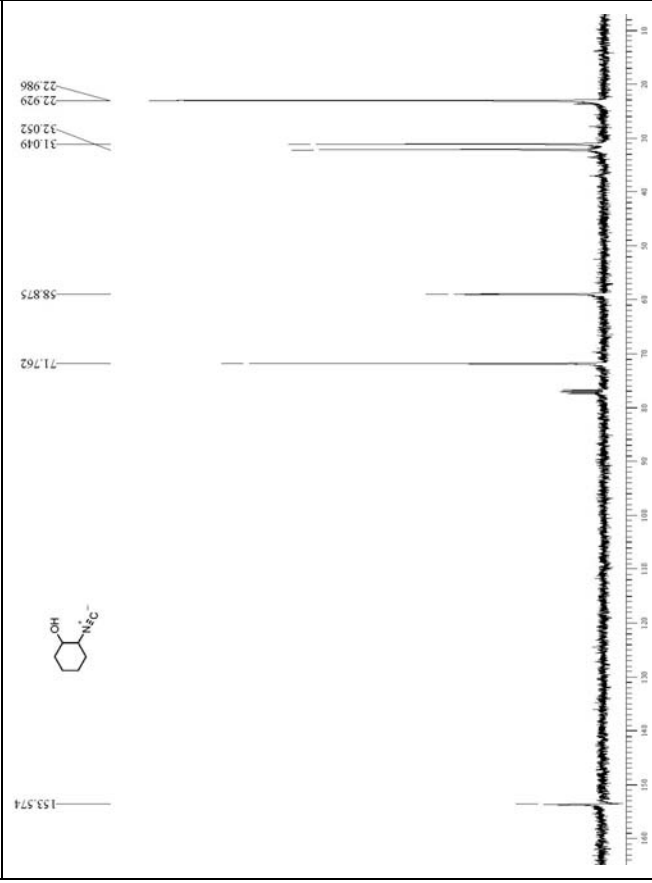
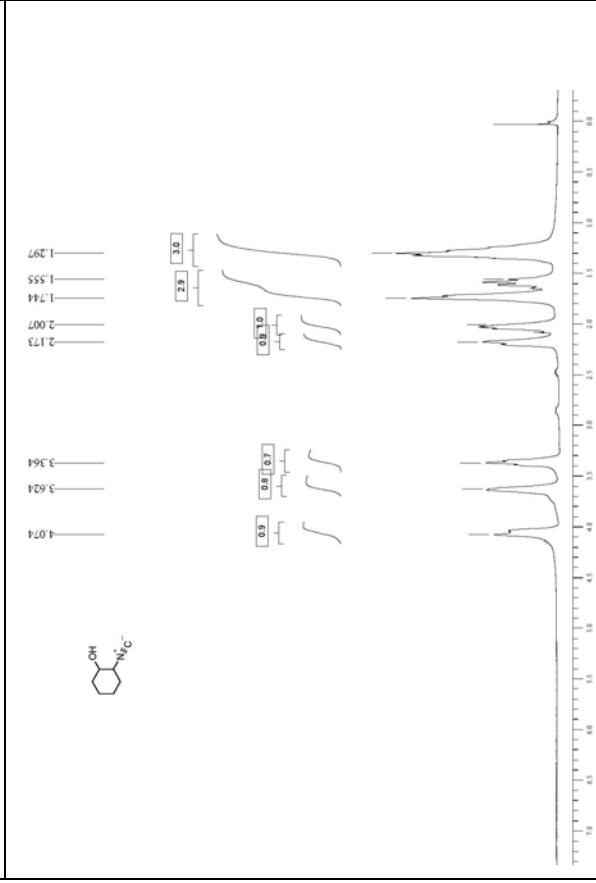
Isocyanoessigsäure-2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienylester (131)



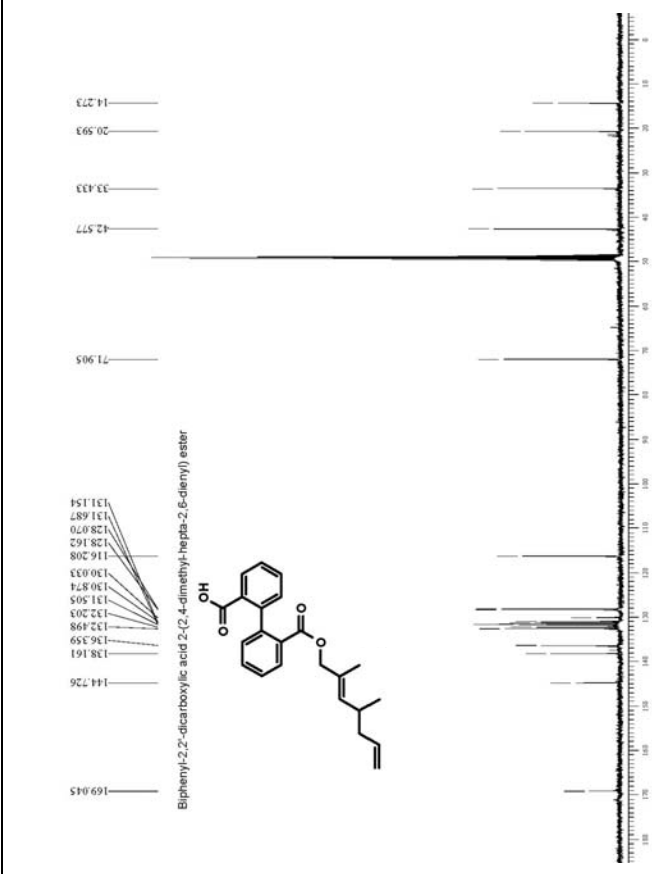
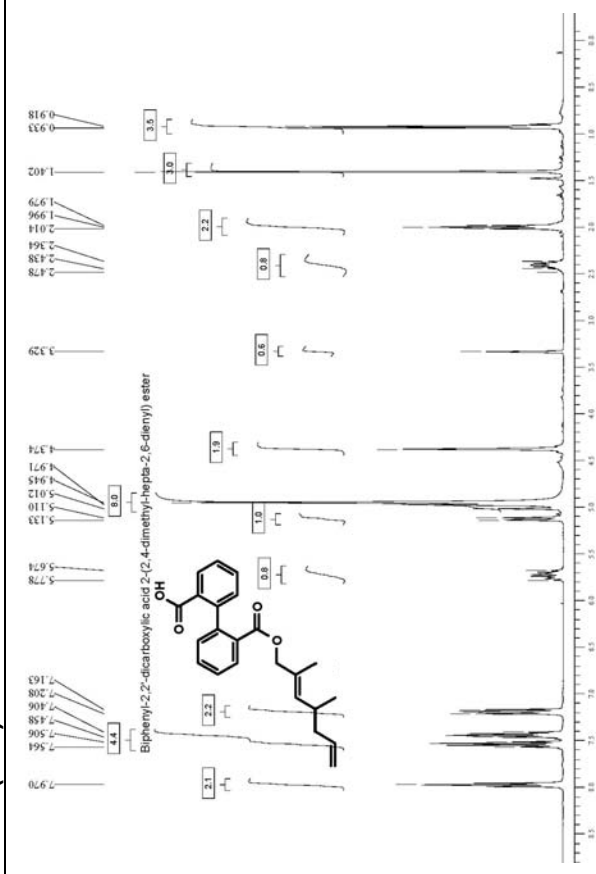
Isocyanoessigsäure-3-methyl-but-2-enylester (135)



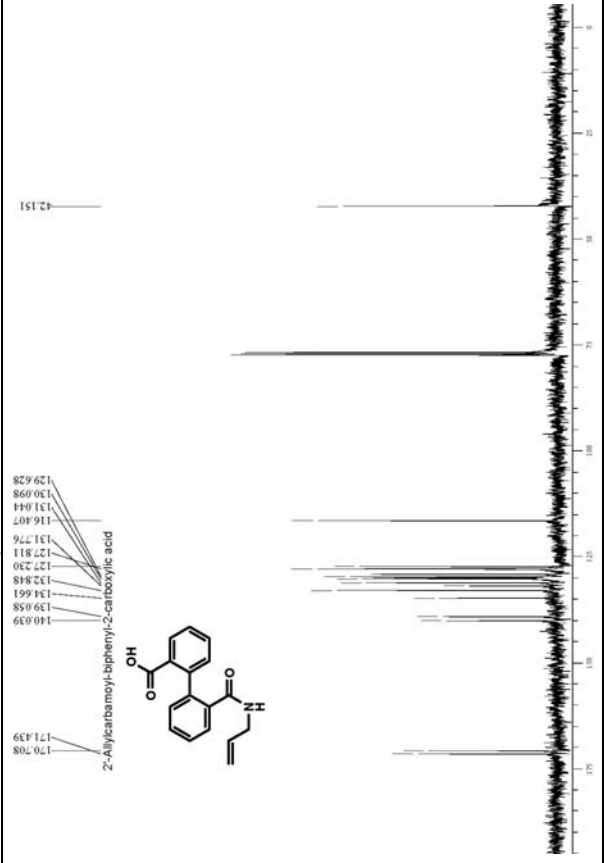
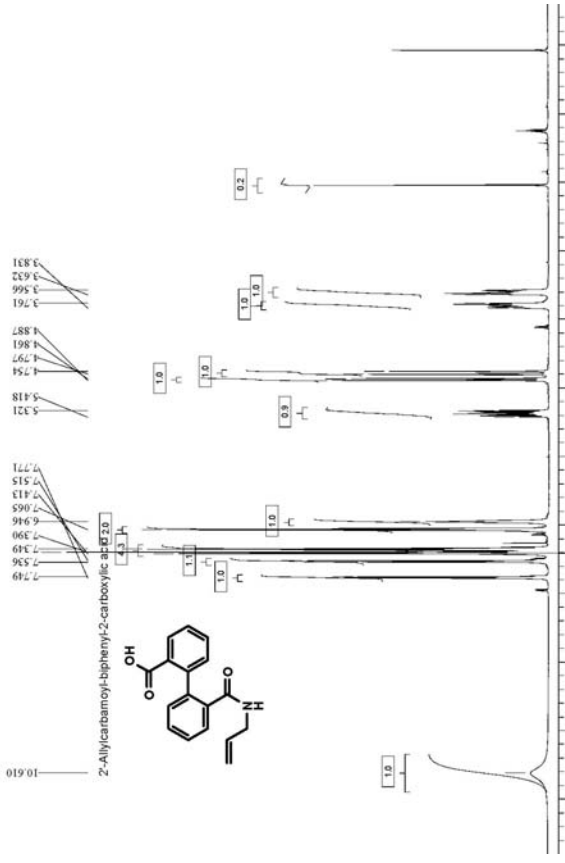
2-Isocyano-cyclohexanol (140)



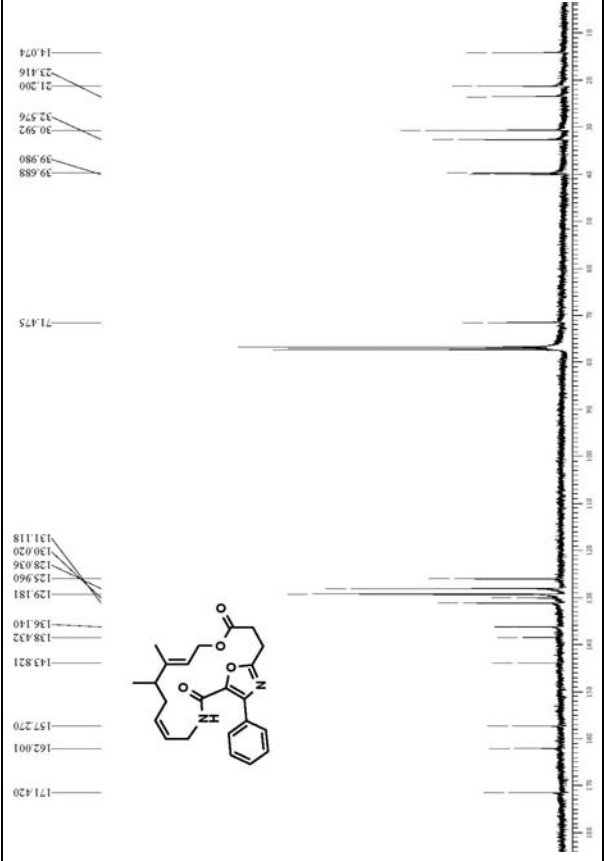
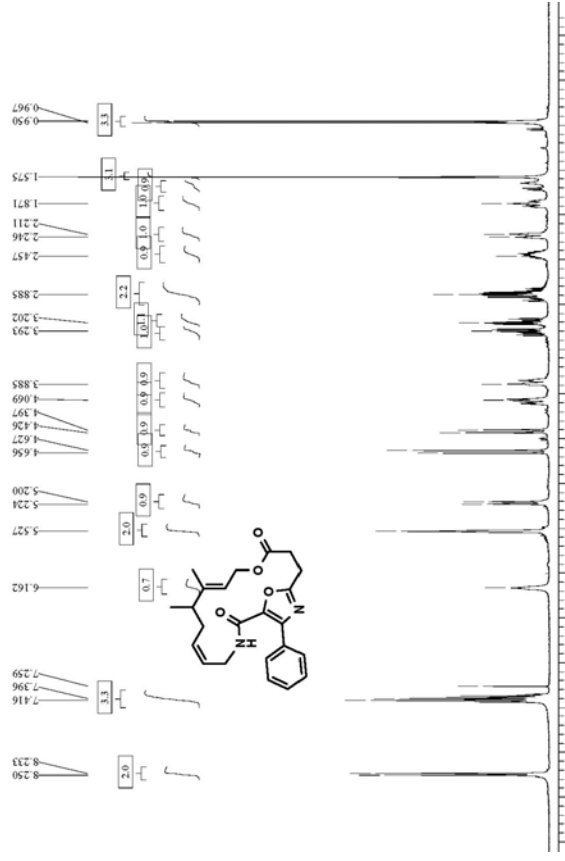
Biphenyl-2,2'-dicarbonsäure-2-(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl)-
ester (143)



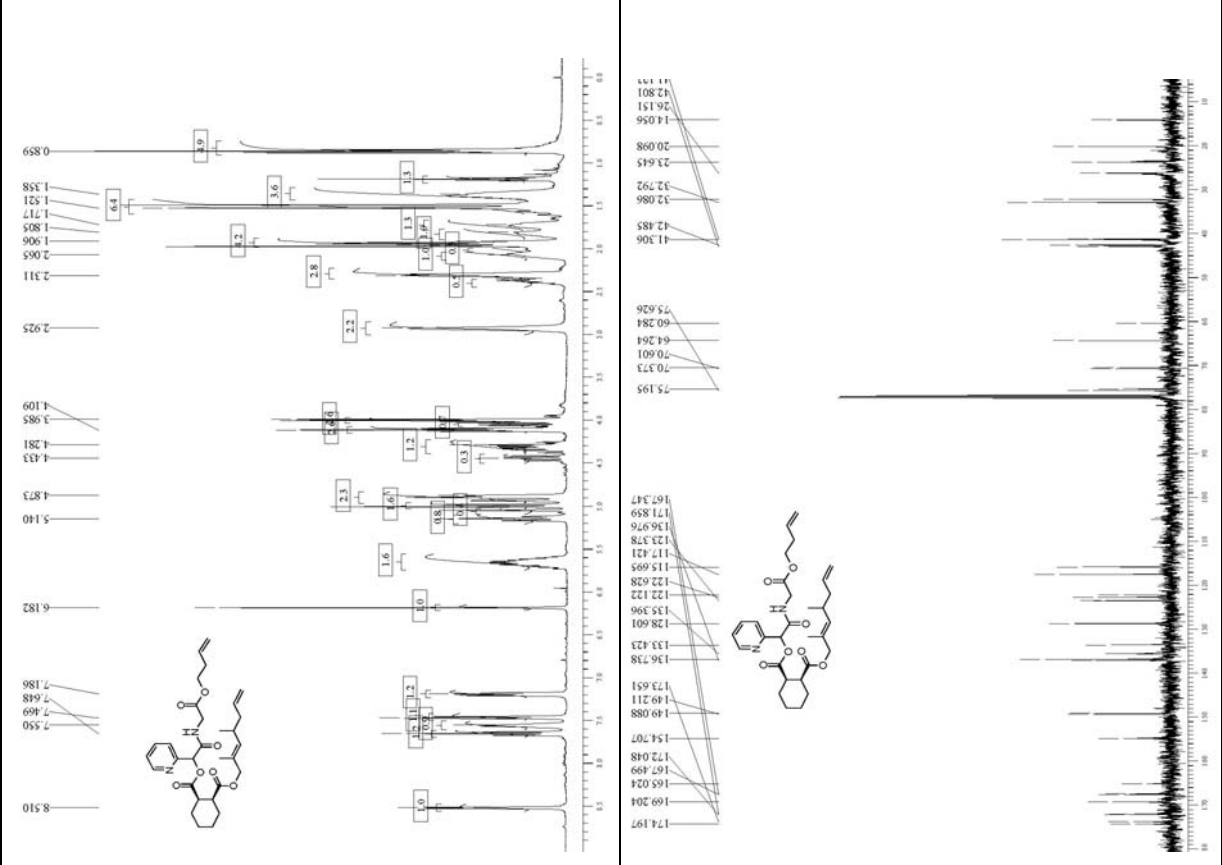
2'-Allylcarbonyl-biphenyl-2-carbonsäure (146)



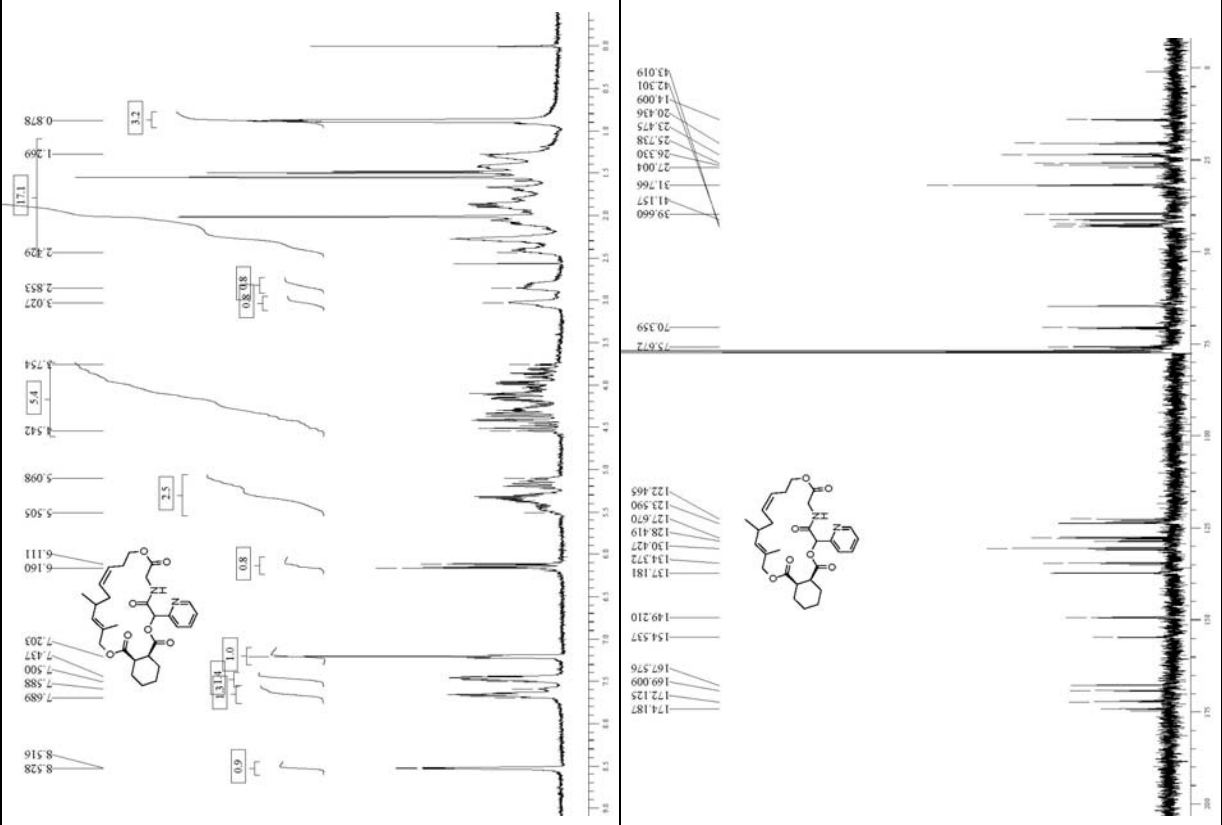
Macrocyclus 8,9-Dimethyl-18-phenyl-12,19-dioxa-3,17-diazabicyclo[14.2.1]nonadeca-1(18),5,9,16-tetraen-2,13-dion (156)



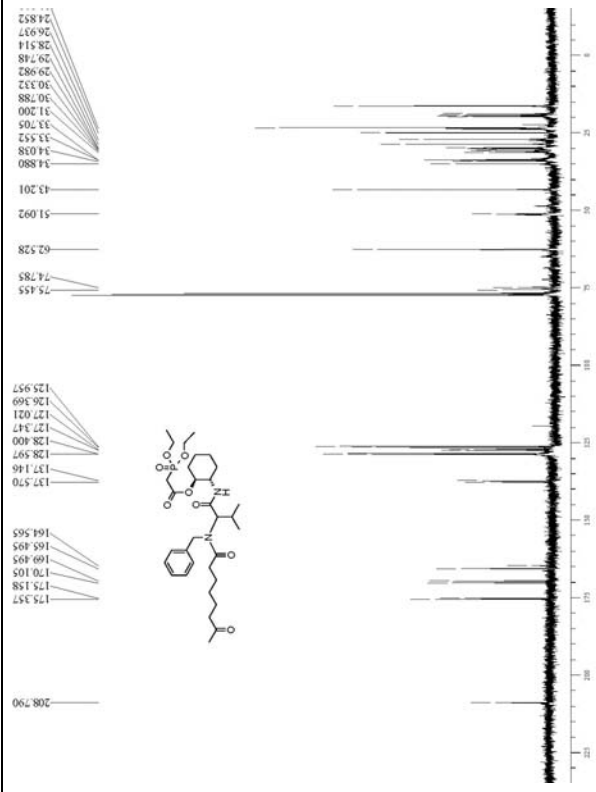
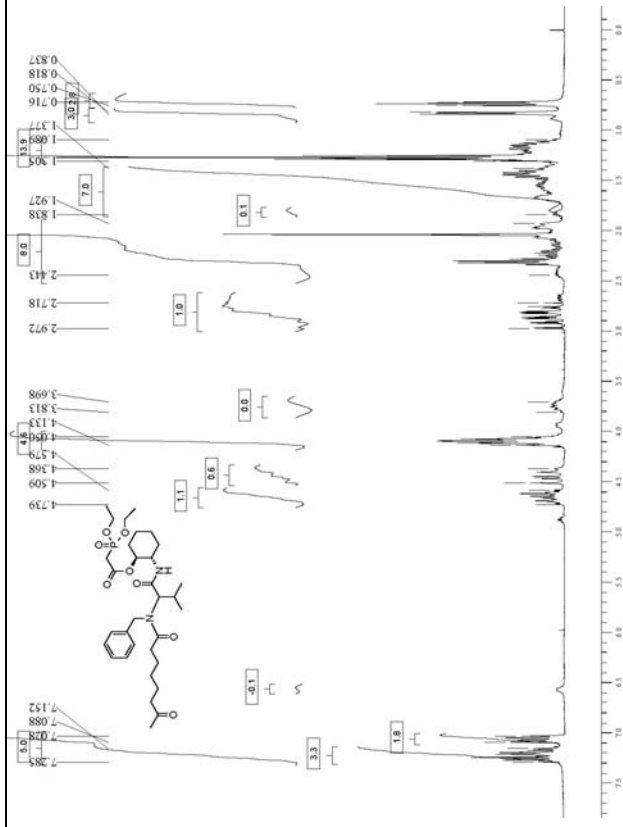
Cyclohexan-1,2-dicarbonensäure-1-[(but-3-enyloxy-carbonyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]ester-2-(2,4-dimethyl-hepta-2,6-dienyl)ester (159)



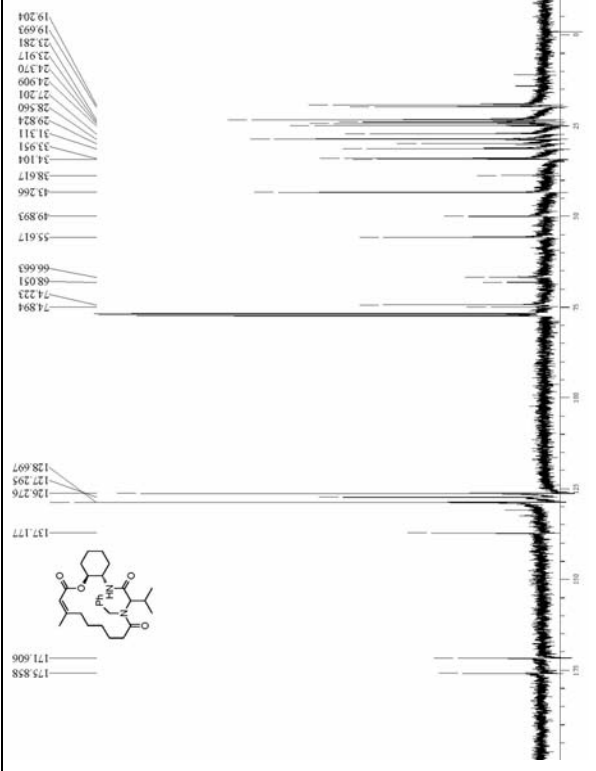
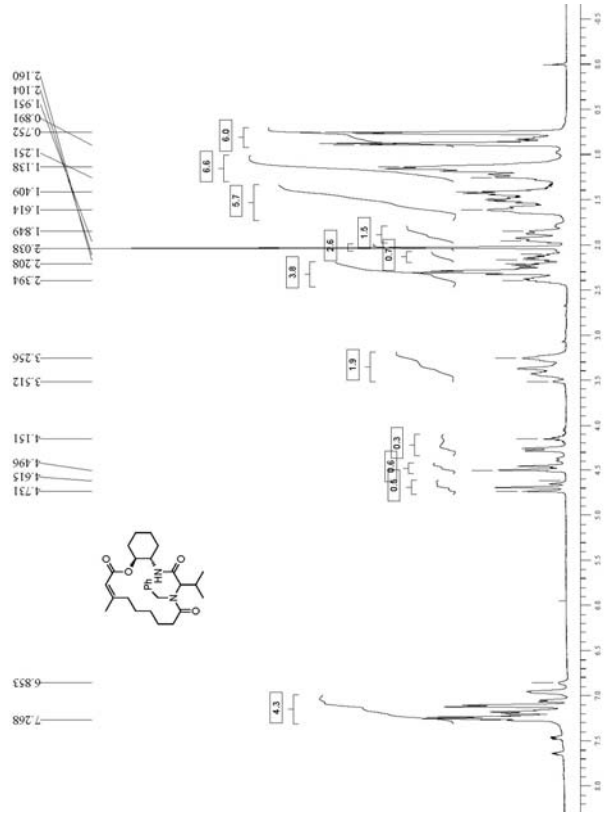
18,20-Dimethyl-7-pyridin-2-yl-1,2,3,4,4a,9,10,14,17,18,21,23a-dodecahydro-13H-6,12,22-trioxo-9-aza-benzocyclohenicosen-5,8,11,23-tetraon (160)



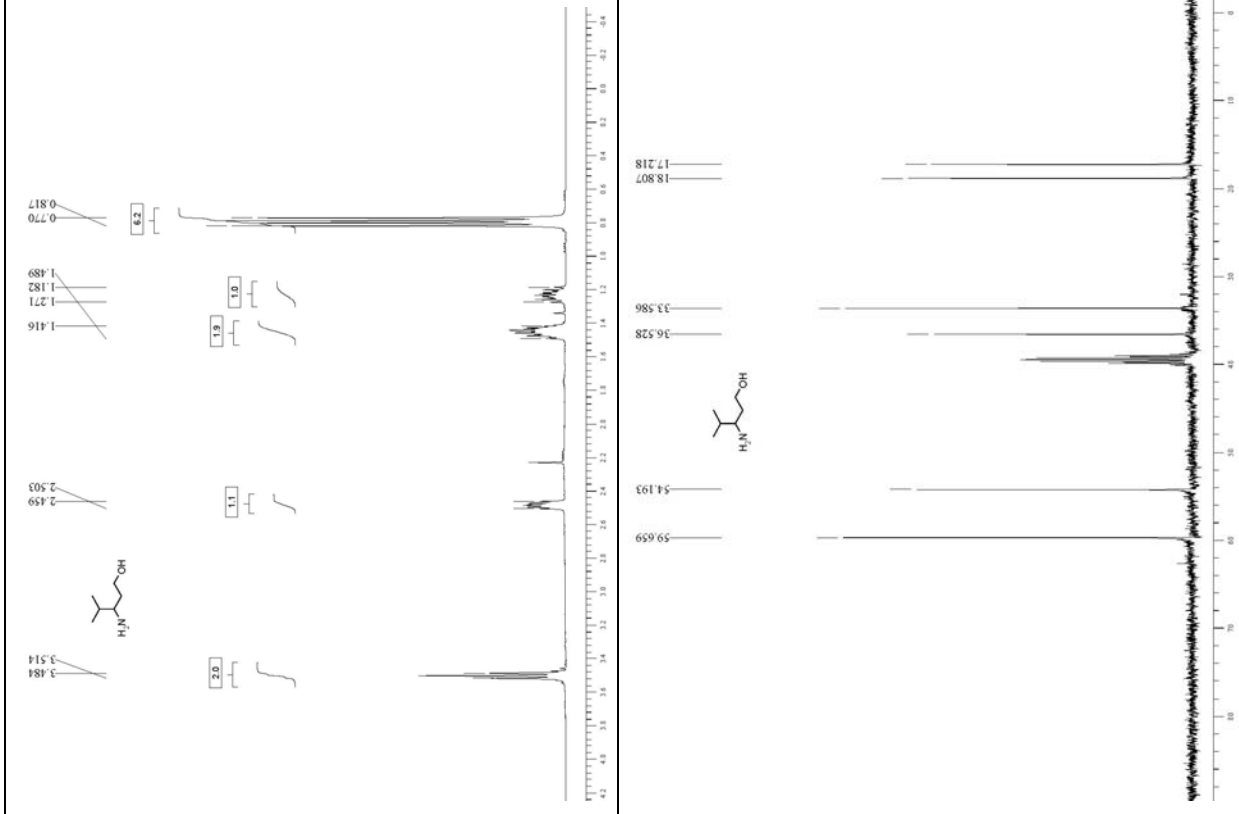
(Diethoxy-phosphoryl)-essigsäure-2-{2-[benzyl-(7-oxo-oktanoyl)-amino]-3-methyl-butylamino}-cyclohexylester (162)



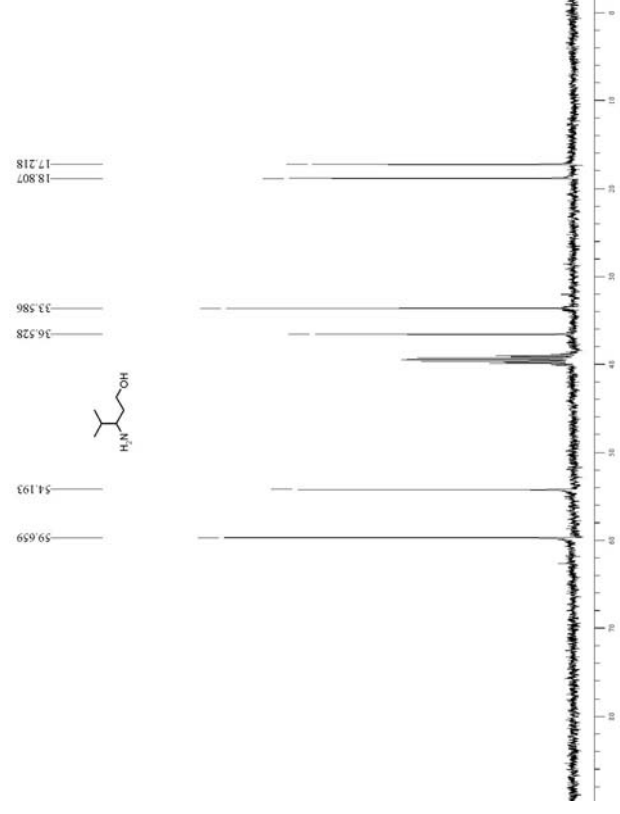
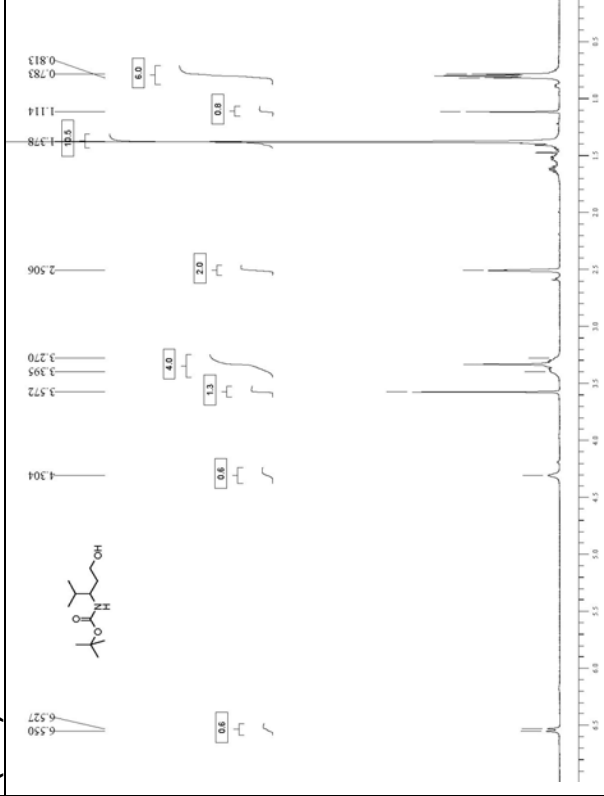
8-Benzyl-7-isopropyl-15-methyl-1,3,4,4a,5,7,8,11,12,13,14,18a-dodekahydro-2H,10H-18-oxa-5,8-diaza-benzocyclohexadecen-6,9,17-trion (163)



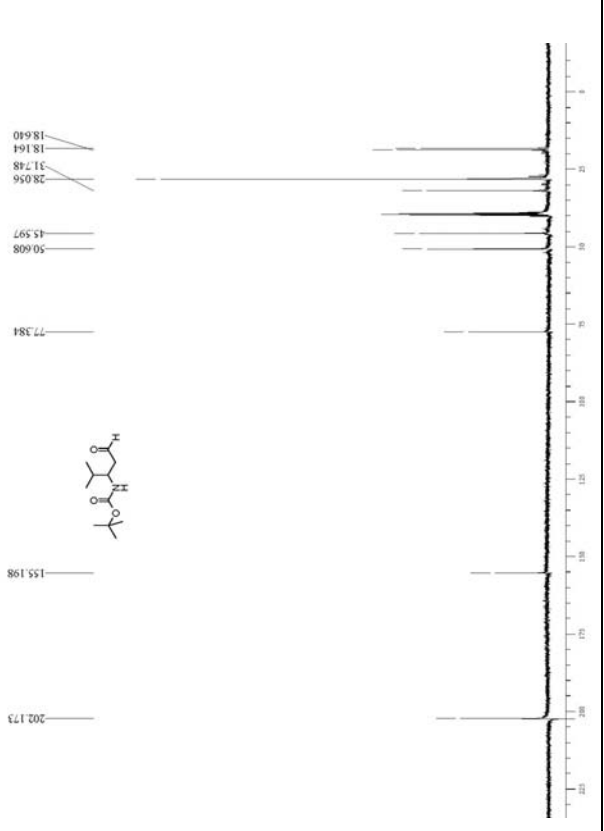
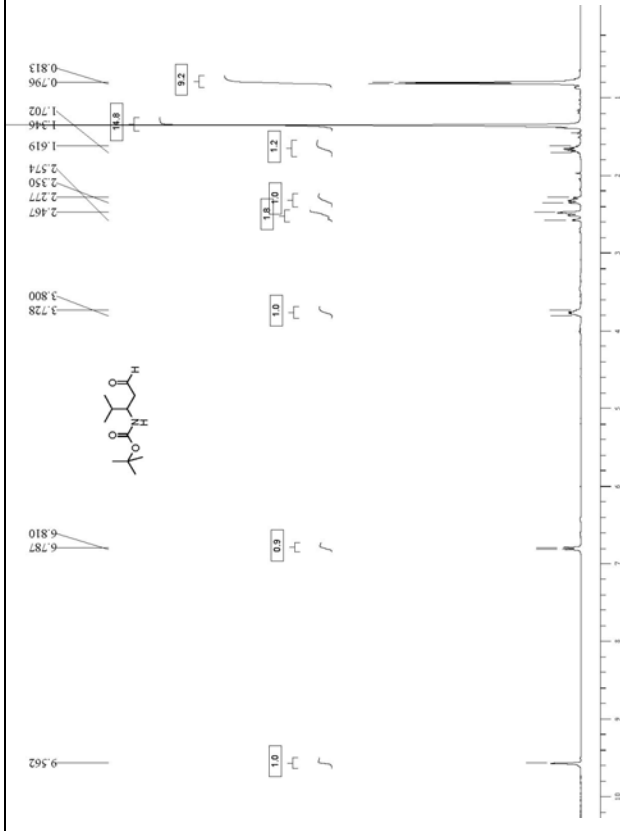
3-Amino-4-methyl-pentan-1-ol (166)



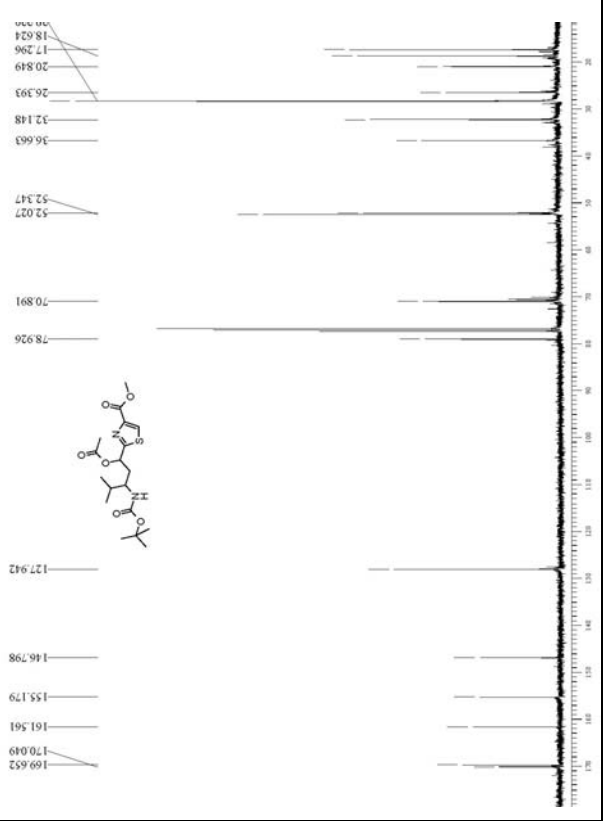
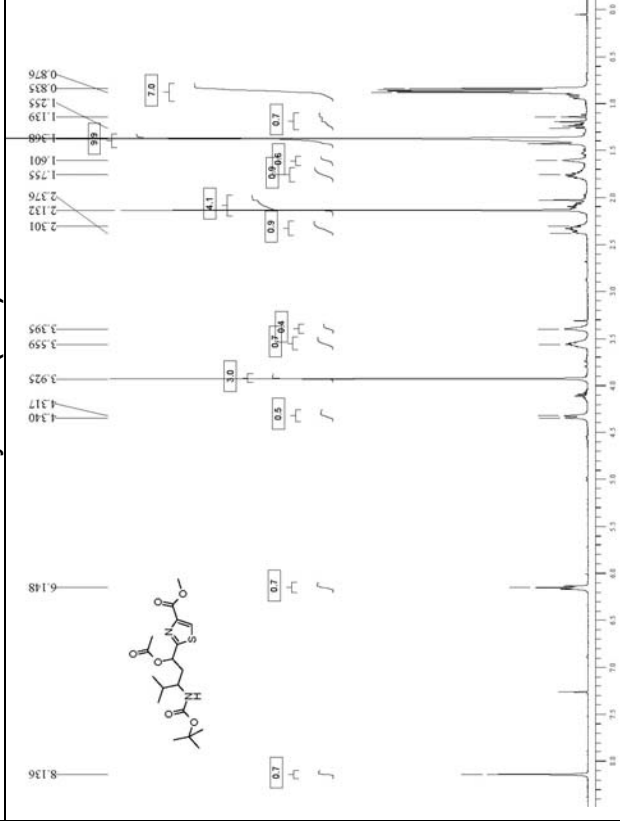
[1-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-propyl]-carbamid-tert.-butylester (168)



[2-Methyl-1-(2-oxo-ethyl)-propyl]-carbamid-*tert.*-butylester (170)

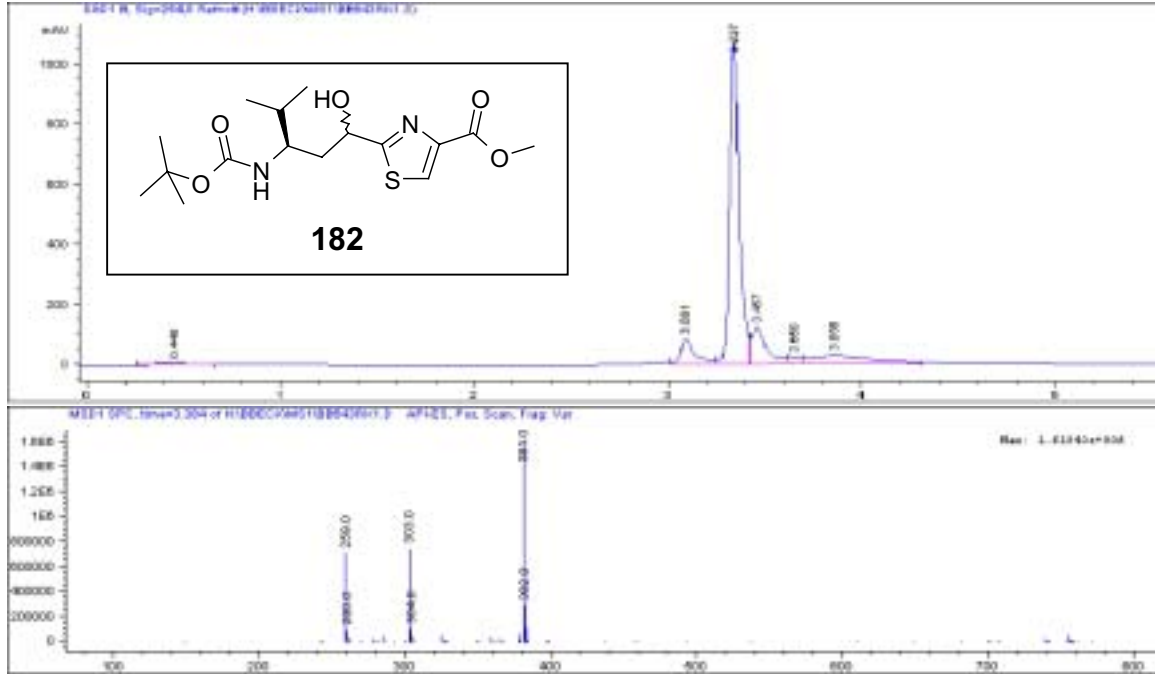


2-(1-Acetoxy-3-*tert.*-butoxycarbonylamino-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (181)

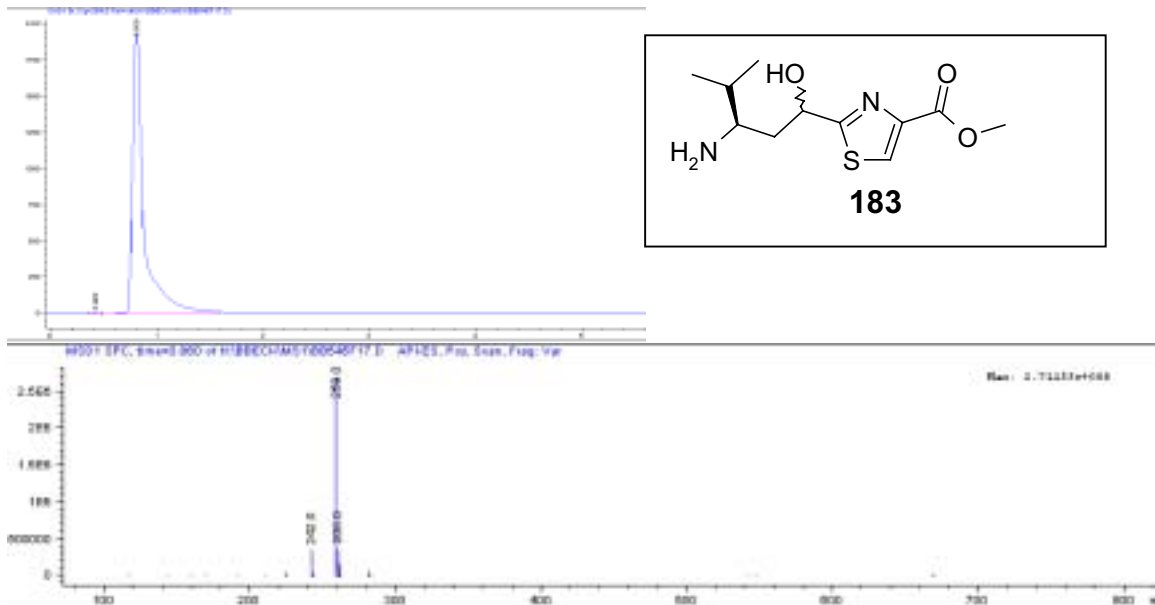


9.2 HPLC- und MS-Spektren von ausgewählten Verbindungen

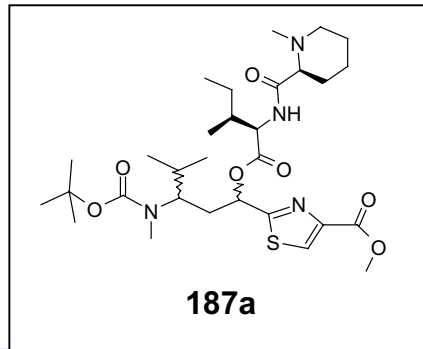
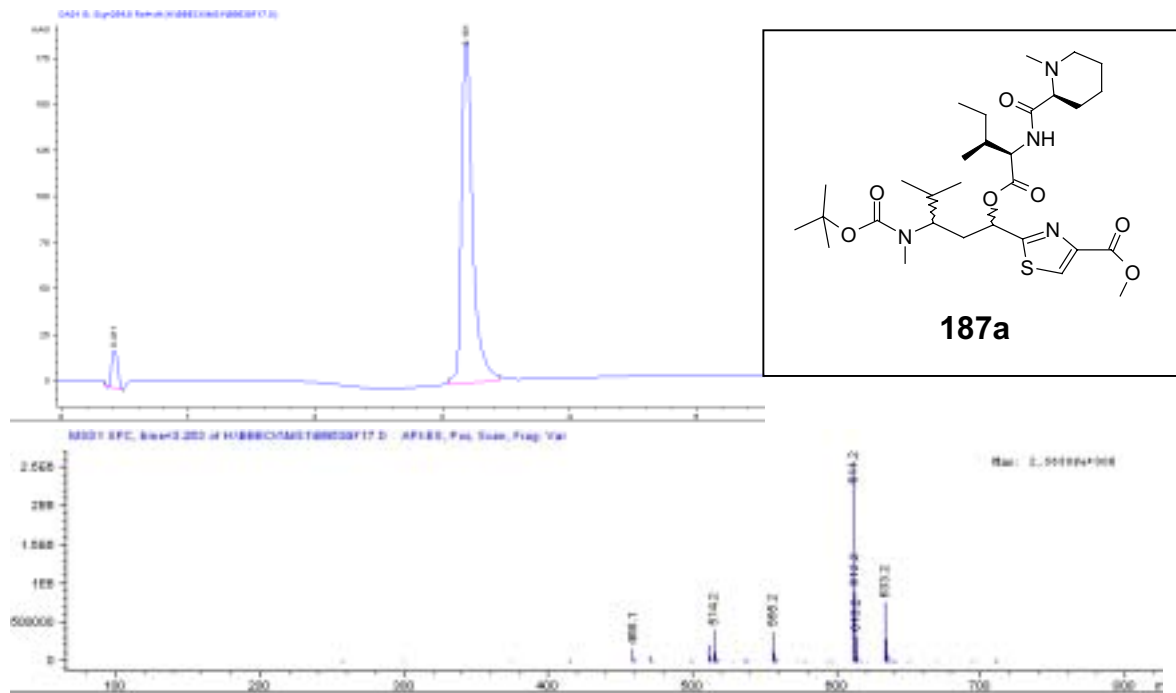
2-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäure methyl ester (**182**)



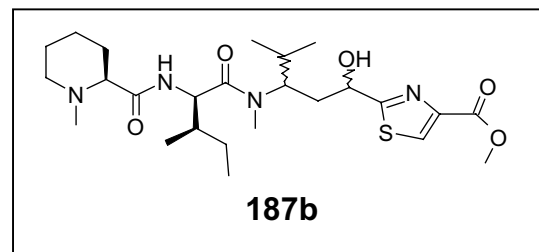
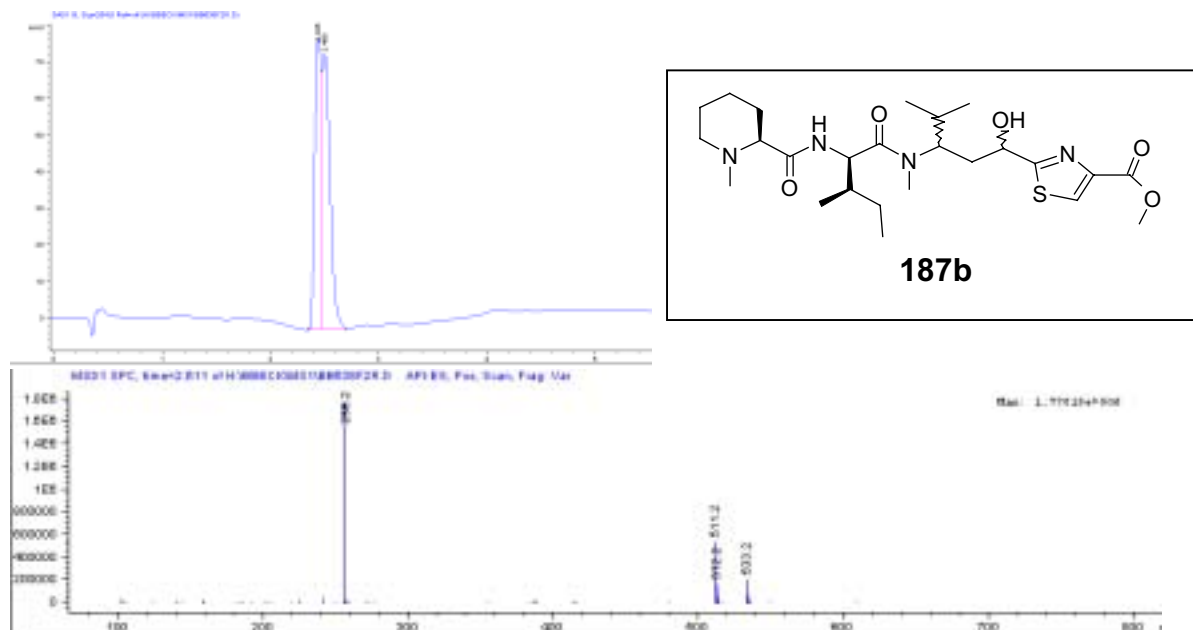
2-(3-Amino-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiazol-4-carbonsäure methyl ester (**183**)



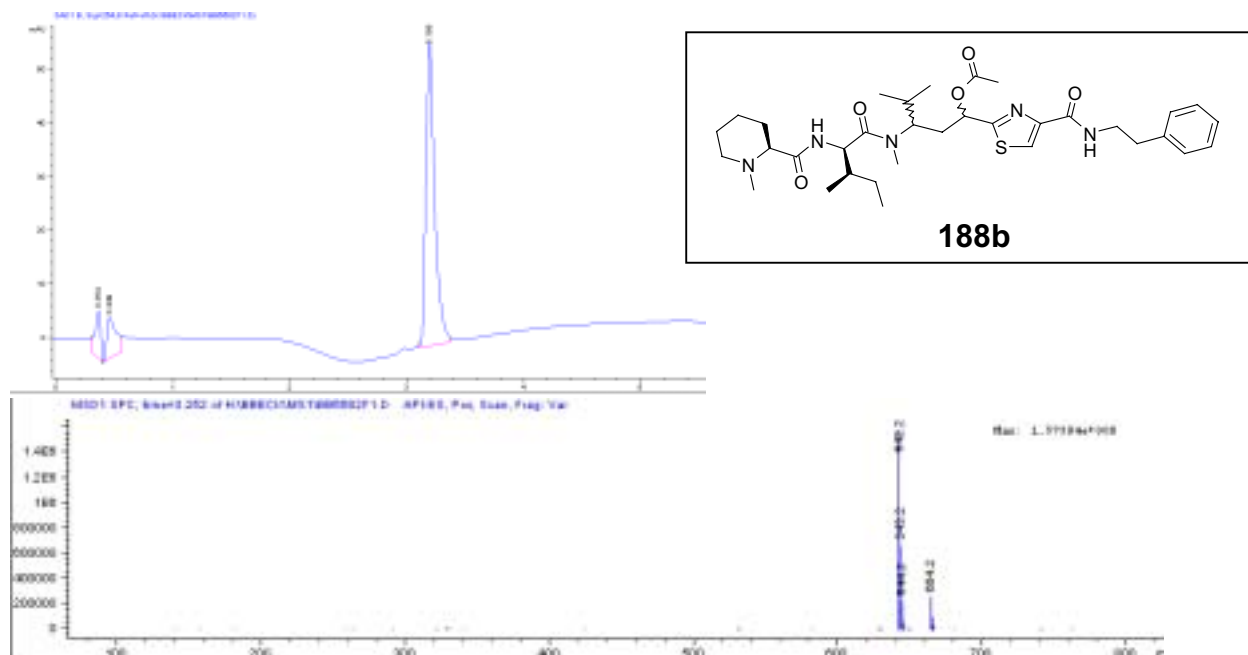
2-(3-(*tert.*-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-4-methyl-1-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyloxy}-pentyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (**187a**)



2-[1-Hydroxy-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl)-amino]-pentyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (**187b**)



Essigsäure-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl}-amino)-1-(4-phenethylcarbamoyl-thiazol-2-yl)-pentylester (**188b**)



9.3 Daten zur Röntgenstrukturanalyse

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG¹³³

von 5-Oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäurecyclohexylamid (**33**)

BECC4111-173 12.02.2001

Formel : C₂₃ H₂₃ N O₃

Kristallformat : Farblose Tafeln. Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes:
0.43 × 0.25 × 0.10 mm

Molgewicht : 361.42 a.m.u.

F₀₀₀: 1536

Raumgruppe : Orthorhombisch P bca (I.T.-Nr.: 61)

Gitterkonstanten :
a = 1098.16(1) pm
b = 1832.93(1) pm
c = 1917.43(1) pm

V = 3859.50(5) * 10⁶ pm³ ; Z = 8; D_{calc} = 1.244 g cm⁻³

Gerät : Kappa CCD; Area Diffraction System (NONIUS); Graphit-Monochromator;
λ = 71.073 pm; Mo(K α)

Anhang

Messtemperatur:	(-100±1)°C;	(173±1) K
Messbereich :	1.12° < θ < 25.36°; h: -13/13; k:-22/22, l: -23/23	
Intensitätskorrektur:	Keine	
Absorptionskorrektur :	Keine; $\mu = 0.082 \text{ mm}^{-1}$	
Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen	
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'-Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.	
Reflexe :	80728	integrierte Reflexe
	3984	unabhängige Reflexe
	3082	beobachtete Reflexe mit $l_o > 2\sigma(l_o)$
	336	Parameter full matrix verfeinert
Extinktionskorrektur :	Keine	
Restelektronendichte :	+0.21e-0/ Å ³ ; -0.18e-0\ Å ³	
Gewichtung :	$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P$. mit a: 0.0423; b: 1.3000; P: [Maximum(0 oder F_o^2) + 2 * F_c^2]/3	
R1 :	$\Sigma(F_o - F_c) / \Sigma F_o $	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=3082] :		= 0.0365
[alle Reflexe; N=3534] :		= 0.0435
wR2 :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w (F_o^2)^2]^{1/2}$	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=3082] :		= 0.0876
[alle Reflexe; N=3534] :		= 0.0929
Goodness of fit :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (NO - NV)]^{1/2}$	= 1.048

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG

von 5-Oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonsäure-*tert.*-butylamid (38)

B E C B 0 2 3 8 - 2 9 3 3 1 . 0 1 . 2 0 0 1

Formel :	C ₂₁ H ₂₁ N O ₃		
Kristallformat :	Farblose Tafeln.	Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes:	
	0.15 × 0.25 × 0.28 mm		
Molgewicht :	335.39 a.m.u.		
F000:	1424		
Raumgruppe :	Orthorhombisch Pbc ₂ ₁	(I.T.-Nr.: 29)	

Anhang

Gitterkonstanten :	a = 991.19(3) pm b = 1902.65(7) pm c = 1922.49(5) pm	
	$V = 3625.6(2) \cdot 10^6 \text{ pm}^3$; Z = 8; $D_{\text{calc}} = 1.229 \text{ g cm}^{-3}$	
Gerät :	CAD4 (Enraf-Nonius); Graphit-Monochromator; $\lambda = 154.180 \text{ pm}$; Cu($K\alpha$)	
Messtemperatur:	(20±1)°C;	(293±1) K
Messbereich :	4.46° < Θ < 70.09°; h: 0/12; k: 0/23, l: -23/23	
Intensitätskorrektur:	Keine	
Absorptionskorrektur :	Keine; $\mu = 0.659 \text{ mm}^{-1}$	
Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen	
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'- Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.	
Reflexe :	7514 integrierte Reflexe 6851 unabhängige Reflexe 4592 beobachtete Reflexe mit $l_o > 2\sigma(l_o)$ 620 Parameter full matrix verfeinert	
Extinktionskorrektur :	Keine	
Restelektronendichte :	+0.16e-0/ Å ³ ; -0.18e-0\ Å ³	
Gewichtung :	$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P$. mit a: 0.0787; b: 2.5945; P: [Maximum(0 oder F_o^2) + 2 * F_c^2]/3	
R1 :	$\Sigma(F_o - F_c) / \Sigma F_o $	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=4592] :		= 0.0410
[alle Reflexe; N=6851] :		= 0.0939
wR2 :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w (F_o^2)^2]^{1/2}$	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=4592] :		= 0.1075
[alle Reflexe; N=6851] :		= 0.1124
Goodness of fit :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (NO - NV)]^{1/2}$	= 1.040

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG

von [(2-Hydroxy-5-oxo-3,4-diphenyl-2,5-dihydro-furan-2-carbonyl)-amino]-
essigsäurecyclohexylester (43)

UGIP 4097-173 14.11.2000

Formel :	C ₂₃ H ₂₃ N O ₄		
Kristallformat :	Farblose Nadeln. Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes: 0.80 × 0.30 × 0.30 mm		
Molgewicht :	377.42 a.m.u.		
F ₀₀₀ :	400		
Raumgruppe :	Monoklin P 2 ₁ (I.T.-Nr.: 4)		
Gitterkonstanten :	a =	998.50(1) pm	
	b =	1032.32(1) pm	β = 110.8504(5)°
	c =	1017.78(1) pm	
	V = 980.40(2) * 10 ⁶ pm ³ ; Z = 2; D _{calc} = 1.279 g cm ⁻³		
Gerät :	Kappa CCD; Area Diffraction System (NONIUS); Graphit-Monochromator; λ = 71.073 pm; Mo(K $\bar{\alpha}$)		
Messtemperatur:	(-100±1)°C;	(173±1) K	
Messbereich :	2.18° < Θ < 25.36°; h: -12/12; k: -12/12, l: -12/12		
Intensitätskorrektur:	Keine		
Absorptionskorrektur :	Keine; μ = 0.087 mm ⁻¹		
Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen		
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'-Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.		
Reflexe :	18779	integrierte Reflexe	
	3586	unabhängige Reflexe	
	3518	beobachtete Reflexe mit I _o > 2σ(I _o)	
	346	Parameter full matrix verfeinert	
Extinktionskorrektur :	Keine		
Restelektronendichte :	+0.19 e _o / Å ³ ; -0.13 e _o / Å ³		
Gewichtung :	w ⁻¹ = σ ² (F _o ²)+(a*P) ² +b*P. mit a: 0.0298; b: 0.1444; P: [Maximum(0 oder F _o ²)+2*F _c ²]/3		
R1 :	Σ(F _o - F _c)/Σ F _o		

[Fo > 4σ(Fo); N=3518] :		= 0.0234
[alle Reflexe; N=3586] :		= 0.0240
wR2 :	$[\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w (F_o^2)^2]^{1/2}$	
[Fo > 4σ(Fo); N=3518] :		= 0.0595
[alle Reflexe; N=3586] :		= 0.0601
Goodness of fit :	$[\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (NO - NV)]^{1/2}$	= 1.053

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG

von {[Benzyl-(1-cyclohexylcarbamoyl-2-hydroxy-2-phenyl-vinyl)-carbamoyl]-methyl}-
phosphonsäurediethylester (44)

DOEE 4211-173 9.10.2002

Formel :	C ₂₈ H ₃₇ N ₂ O ₆ P		
Kristallformat :	Farblose Prismen. Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes: 0.34 × 0.28 × 0.24 mm		
Molgewicht :	528.57 a.m.u.		
F ₀₀₀ :	1128		
Raumgruppe :	Monoklin P 2 ₁ /n (I.T.-Nr.: 14)		
Gitterkonstanten :	a =	1210.59(1) pm	
	b =	1038.73(1) pm	β = 99.1995(5)°
	c =	2171.21(3) pm	
	V = 2695.13(5) * 10 ⁶ pm ³ ; Z = 4; D _{calc} = 1.303 g cm ⁻³		
Gerät :	Kappa CCD; Area Diffraction System (NONIUS); Graphit-Monochromator; λ = 71.073 pm; Mo(Kα)		
Messtemperatur:	(-100±1)°C;		(173±1) K
Messbereich :	2.08° < Θ < 25.39°; h: -14/14; k: -12/12, l: -26/26		
Intensitätskorrektur:	Keine		
Absorptionskorrektur :	Keine; μ = 0.147 mm ⁻¹		
Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen		
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'-Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.		
Reflexe :	36131	integrierte Reflexe	

Anhang

	4940	unabhängige Reflexe
	4160	beobachtete Reflexe mit $l_o > 2\sigma(l_o)$
	468	Parameter full matrix verfeinert
Extinktionskorrektur :	Keine	
Restelektronendichte :	+0.40 e _o / Å ³ ; -0.40 e _o / Å ³	
Gewichtung :	$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P$ mit a: 0.0532; b: 1.1530; P: [Maximum(0 oder F_o^2)+2* F_c^2]/3	
R1 :	$\Sigma(F_o - F_c) / \Sigma F_o $	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=4160] :		= 0.0372
[alle Reflexe; N=4940] :		= 0.0482
wR2 :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w (F_o^2)^2]^{1/2}$	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=4160] :		= 0.0929
[alle Reflexe; N=4940] :		= 0.0999
Goodness of fit :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (NO - NV)]^{1/2}$	
		= 1.018

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG

von 5,5-Dimethyl-4-oxo-hex-2-ensäure-tert.-butylamid (79)

B E C E 4 1 5 5 - 1 7 3 8 . 1 0 . 2 0 0 1

Formel :	C ₁₂ H ₂₁ N O ₂		
Kristallformat :	Farblose Tafeln. Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes: 0.89 × 0.43 × 0.38 mm		
Molgewicht :	211.30 a.m.u.		
F ₀₀₀ :	464		
Raumgruppe :	Monoklinisch P 2 ₁ /c (I.T.-Nr.: 14)		
Gitterkonstanten :	a =	1182.05(2) pm	
	b =	1171.00(2) pm	b = 110,3970(7)°
	c =	1004.68(2) pm	
	V = 1303.46(4) * 10 ⁶ pm ³ ; Z = 4; D _{calc} = 1.077 g cm ⁻³		
Gerät :	Kappa CCD; Area Diffraction System (NONIUS); Graphit-Monochromator; $\lambda = 71.073$ pm; Mo(K α)		
Messtemperatur:	(-100±1)°C;		(173±1) K
Messbereich :	1.84° < Θ < 25.36°; h: -14/14; k: -14/14, l: -12/12		

Intensitätskorrektur:	Keine	
Absorptionskorrektur :	Keine; $\mu = 0.072 \text{ mm}^{-1}$	
Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen	
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'-Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.	
Reflexe :	20268	integrierte Reflexe
	2514	unabhängige Reflexe
	2078	beobachtete Reflexe mit $l_o > 2\sigma(l_o)$
	220	Parameter full matrix verfeinert
Extinktionskorrektur :	Keine	
Restelektronendichte :	$+0.19\text{e-}0/\text{Å}^3$; $-0.19\text{e-}0\text{Å}^3$	
Gewichtung :	$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P$. mit a: 0.0787; b: 2.5945; P: $[\text{Maximum}(0 \text{ oder } F_o^2) + 2 \cdot F_c^2]/3$	
R1 :	$\Sigma(F_o - F_c) / \Sigma F_o $	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=2078] :		= 0.0406
[alle Reflexe; N=2378] :		= 0.0466
wR2 :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w (F_o^2)^2]^{1/2}$	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=2078] :		= 0.1029
[alle Reflexe; N=2378] :		= 0.1082
Goodness of fit :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (\text{NO} - \text{NV})]^{1/2}$	= 1.040

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG

von 4-Biphenyl-4-yl-4-oxo-but-2-ensäure-*tert.*-butylamid (80)

B E C F 4 1 5 6 - 1 7 3 8 . 1 0 . 2 0 0 1

Formel :	C ₂₀ H ₂₁ N O ₂		
Kristallformat :	Farblose Tafeln.	Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes:	
		0.66 × 0.28 × 0.10 mm	
Molgewicht :	307.38 a.m.u.		
F ₀₀₀ :	1312		
Raumgruppe :	Orthorhombisch	P bca	(I.T.-Nr.: 61)
Gitterkonstanten :	a =	913.59(1) pm	
	b =	2997.76(4) pm	

Anhang

	c =	1255.66(1) pm
	V =	3438.91(7) *10 ⁶ pm ³ ; Z =8; D _{calc} = 1.187 g cm ⁻³
Gerät :	Kappa CCD; Area Diffraction System (NONIUS); Graphit-Monochromator; λ = 71.073 pm; Mo(K α)	
Messtemperatur:	(-100±1)°C;	(173±1) K
Messbereich :	1.36° < Θ < 25.33°; h: -11/11; k:-36/36, l: -15/15	
Intensitätskorrektur:	Keine	
Absorptionskorrektur :	Keine; μ = 0.076 mm ⁻¹	
Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen	
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'-Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.	
Reflexe :	58875	integrierte Reflexe
	3579	unabhängige Reflexe
	2461	beobachtete Reflexe mit I _o > 2σ(I _o)
	292	Parameter full matrix verfeinert
Extinktionskorrektur :	Keine	
Restelektronendichte :	+0.33e-0/ Å ³ ; -0.38e-0\ Å ³	
Gewichtung :	w ⁻¹ = σ ² (F _o ²)+(a*P) ² +b*P. mit a: 0.0787; b: 2.5945; P: [Maximum(0 oder F _o ²)+2*F _c ²]/3	
R1 :	Σ(F _o - F _c)/Σ F _o	
[F _o > 4σ(F _o); N=2461] :		= 0.0595
[alle Reflexe; N=3136] :		= 0.0770
wR2 :	[Σw (F _o ² -F _c ²) ² /Σw (F _o ²) ²] ^{1/2}	
[F _o > 4σ(F _o); N=2461] :		= 0.1508
[alle Reflexe; N=3136] :		= 0.1655
Goodness of fit :	[Σw (F _o ² -F _c ²) ² /(NO-NV)] ^{1/2}	= 1.023

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG**von 3-Benzylimino-1,2-diphenyl-propan-1-one (82)****DOEK 4223-173 21.01.2002**

Formel :	C ₂₂ H ₁₉ N O		
Kristallformat :	Farblose Nadeln. Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes: 0.97 × 0.05 × 0.05 mm		
Molgewicht :	313.38 a.m.u.		
F ₀₀₀ :	664		
Raumgruppe :	Monoklin P 2/c (I.T.-Nr.: 13)		
Gitterkonstanten :	a =	1345.38(5) pm	
	b =	586.95(2) pm	β = 90.856(1)°
	c =	2169.12(8) pm	
	V = 1712.70(11) *10 ⁶ pm ³ ; Z = 4; D _{calc} = 1.215 g cm ⁻³		
Gerät :	Kappa CCD; Area Diffraction System (NONIUS); Graphit-Monochromator; λ = 71.073 pm; Mo(K α)		
Messtemperatur:	(-100±1)°C;		(173±1) K
Messbereich :	1.51° < θ < 25.34°; h: -16/16; k: -7/7, l: -26/26		
Intensitätskorrektur:	Keine		
Absorptionskorrektur :	Keine; μ = 0.074 mm ⁻¹		
Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen		
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'-Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.		
Reflexe :	24051	integrierte Reflexe	
	3128	unabhängige Reflexe	
	2409	beobachtete Reflexe mit I _o > 2σ(I _o)	
	293	Parameter full matrix verfeinert	
Extinktionskorrektur :	Keine		
Restelektronendichte :	+0.12 e _o /Å ³ ; -0.16 e _o /Å ³		
Gewichtung :	w ⁻¹ = σ ² (F _o ²)+(a*P) ² +b*P. mit a: 0.0424; b: 0.3963; P: [Maximum(0 oder F _o ²)+2*F _c ²]/3		
R1 :	Σ(F _o - F _c)/Σ F _o		
[F _o > 4σ(F _o); N=2409] :			= 0.0437

[alle Reflexe; N=3128] :		= 0.0655
wR2 :	$[\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w (F_o^2)^2]^{1/2}$	
[Fo > 4σ(Fo); N=2409] :		= 0.0971
[alle Reflexe; N=3128] :		= 0.1091
Goodness of fit :	$[\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (NO - NV)]^{1/2}$	= 1.114

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG

von 1-Benzyl-6-oxo-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-tert.-butylamid (83)

DOEO 4243-173 27.1.2003

Formel :	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂	
Kristallformat :	Farblose Prismen. Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes: 0.15 × 0.10 × 0.10 mm	
Molgewicht :	362.46 a.m.u.	
F ₀₀₀ :	776	
Raumgruppe :	Orthorhombisch P na ₂ ₁ (I.T.-Nr.: 33)	
Gitterkonstanten :	a =	1108.01(1) pm
	b =	965.90(1) pm
	c =	1878.96(3) pm
	V = 2010.91(4) * 10 ⁶ pm ³ ; Z = 4; D _{calc} = 1.197 g cm ⁻³	
Gerät :	Kappa CCD; Area Diffraction System (NONIUS); Graphit-Monochromator; λ = 71.073 pm; Mo(K $\bar{\alpha}$)	
Messtemperatur:	(-100±1)°C;	(173±1) K
Messbereich :	2.37° < Θ < 25.36°; h: -13/13; k: -11/11, l: -22/22	
Intensitätskorrektur:	Keine	
Absorptionskorrektur :	Keine; μ = 0.077 mm ⁻¹	
Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen	
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'-Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.	
Reflexe :	25584	integrierte Reflexe
	3417	unabhängige Reflexe
	3166	beobachtete Reflexe mit I _o > 2σ(I _o)
	348	Parameter full matrix verfeinert

Extinktionskorrektur :	Keine	
Restelektronendichte :	+0.17 e ₀ / Å ³ ; -0.21 e ₀ / Å ³	
Gewichtung :	$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P$ mit a: 0.0199; b: 0.8076; P: [Maximum(0 oder Fo ²)+2*Fc ²]/3	
R1 :	$\Sigma(F_o - F_c) / \Sigma F_o $	
[Fo > 4σ(Fo); N=3166] :		= 0.0526
[alle Reflexe; N=3417] :		= 0.0594
wR2 :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w (F_o^2)^2]^{1/2}$	
[Fo > 4σ(Fo); N=3166] :		= 0.0870
[alle Reflexe; N=3417] :		= 0.0889
Goodness of fit :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (NO - NV)]^{1/2}$	= 1.194

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG

von Marcocyclus 15,20,22-Trimethyl-9,24-dioxa-12,15-diazatricyclo[24.4.0.0^{2,7}]triaconta-1(26),2,4,6,17,21,27,29-octaen-8,11,14,25-tetraon (154)

B E C G 4 1 5 9 - 2 9 3 1 7 . 1 0 . 2 0 0 1

Formel :	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₆
Kristallformat :	Farblose Tafeln. Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes: 0.24 × 0.14 × 0.10 mm
Molgewicht :	504.57 a.m.u.
F ₀₀₀ :	1072
Raumgruppe :	Monoklinisch P 2 ₁ /c (I.T.-Nr.: 14)
Gitterkonstanten :	a = 1090.75(5) pm b = 2825.02(12) pm β = 114.099 (2)° c = 950.64(3) pm
	V = 2674.0(2) * 10 ⁶ pm ³ ; Z = 4; D _{calc} = 1.253 g cm ⁻³
Gerät :	Kappa CCD; Area Diffraction System (NONIUS); Graphit-Monochromator; λ = 71.073 pm; Mo(K $\bar{\alpha}$)
Messtemperatur:	(20±1)°C; (293±1) K
Messbereich :	1.44° < Θ < 20.81°; h: -10/10; k:-28/28, l: -9/9
Intensitätskorrektur:	Keine
Absorptionskorrektur :	Keine; μ = 0.088 mm ⁻¹

Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen	
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'-Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.	
Reflexe :	121288	integrierte Reflexe
	4874	unabhängige Reflexe
	1868	beobachtete Reflexe mit $l_o > 2\sigma(l_o)$
	341	Parameter full matrix verfeinert
Extinktionskorrektur :	Keine	
Restelektronendichte :	+0.26e-0/ Å ³ ; -0.33e-0\ Å ³	
Gewichtung :	$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P$ mit a: 0.0423; b: 1.3000; P: [Maximum(0 oder F_o^2) + 2 * F_c^2]/3	
R1 :	$\Sigma(F_o - F_c) / \Sigma F_o $	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=1868] :		= 0.0630
[alle Reflexe; N=2762] :		= 0.1042
wR2 :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w (F_o^2)^2]^{1/2}$	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=1868] :		= 0.1493
[alle Reflexe; N=2762] :		= 0.1742
Goodness of fit :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (NO - NV)]^{1/2}$	= 1.048

KRISTALLSTRUKTURBESTIMMUNG

von 2-(1-{Acetyl-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amino}-2,2-dimethyl-pent-4-enyl)-thiazol-4-carbonsäuremethylester (157)

DOEL 4237-173 17.1.2003

Formel :	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄ S		
Kristallformat :	Farblose Nadeln. Ungefähres Format des vermessenen Kristallabschnittes: 1.02 × 0.36 × 0.36 mm		
Molgewicht :	416.53 a.m.u.		
F000:	888		
Raumgruppe :	Monoklin P 2 ₁ /n (I.T.-Nr.: 14)		
Gitterkonstanten :	a =	634.16(1) pm	
	b =	2576.48(2) pm	β = 97.2272(5)°
	c =	1347.49(1) pm	
	V = 2184.17(4) * 10 ⁶ pm ³ ; Z = 4; D _{calc} = 1.267 g cm ⁻³		

Anhang

Gerät :	Kappa CCD; Area Diffraction System (NONIUS); Graphit-Monochromator; $\lambda = 71.073$ pm; Mo($K\bar{\alpha}$)	
Messtemperatur:	(-100±1)°C;	(173±1) K
Messbereich :	1.58° < θ < 25.37°; h: -7/7; k: -31/31, l: -16/16	
Intensitätskorrektur:	Keine	
Absorptionskorrektur :	Keine; $\mu = 0.178$ mm ⁻¹	
Lösung :	Direkte Methoden; Differenzfouriersynthesen	
Wasserstoffatome :	Eine Differenzfouriersynthese nur mit den Lagen der 'Schwer'-Atome lässt alle Wasserstoffpositionen erkennen. Die Wasserstoffe sind mit individuellen isotropen Auslenkungsparametern verfeinert.	
Reflexe :	36568	integrierte Reflexe
	3988	unabhängige Reflexe
	3575	beobachtete Reflexe mit $I_o > 2\sigma(I_o)$
	374	Parameter full matrix verfeinert
Extinktionskorrektur :	Keine	
Restelektronendichte :	+0.22 e ₀ /Å ³ ; -0.30 e ₀ /Å ³	
Gewichtung :	$w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (a \cdot P)^2 + b \cdot P$. mit a: 0.0369; b: 0.8657; P: [Maximum(0 oder F_o^2) + 2* F_c^2]/3	
R1 :	$\Sigma(F_o - F_c) / \Sigma F_o $	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=3575] :		= 0.0312
[alle Reflexe; N=3988] :		= 0.0359
wR2 :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / \Sigma w (F_o^2)^2]^{1/2}$	
[$F_o > 4\sigma(F_o)$; N=3575] :		= 0.0777
[alle Reflexe; N=3988] :		= 0.0804
Goodness of fit :	$[\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2 / (NO - NV)]^{1/2}$	= 1.036

10. Literaturverzeichnis

- 1 A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 563.
- 2 a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126; b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.
- 3 I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 9; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 8.
- 4 a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 432; b) M. I. S. Dewar, *Electronic Theory of Organic Chemistry*, Claredon Oxford **1949**, 116; c) R. H. Baker, D. Stanonis, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 699; d) I. Hagedorn, U. Eberholz, H. D. Winkelmann, *Angew. Chem.* **1994**, 76, 583; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 647; e) T. Carfiglio, P. G. Cozzi, C. Florani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1993**, 12, 2726; f) D. Seebach, G. Adam, T. Gees, M. Schiess, W. Weigand, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 507.
- 5 I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2229.
- 6 a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1926**, 56, 826; b) N. Kreuzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372.
- 7 R. Neidlein, *Z. Naturforsch. B.* **1964**, 19, 1159.
- 8 a) T. El Gomati, J. Firl, I. Ugi, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 1603; b) I. Ugi, F. K. Rodendahl, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2233.
- 9 a) I. Ugi, R. Meyer, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386; b) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267.
- 10 I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2802.
- 11 A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- 12 a) J. W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179; b) G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163.
- 13 E. Haslinger, *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 747.
- 14 I. Ugi, F. K. Rosendahl, F. Bodesheim, *Liebigs. Ann. Chem.* **1963**, 666, 54.
- 15 J. Sisko, A. J. Kassick, M. Mellinger, J. J. Filan, A. Allen, M. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1516.
- 16 a) A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1153; b) A. M. van Leusen, *Lect. Heterocycl. Chem.* **1980**, 5, 111.
- 17 A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 23, 6552.
- 18 C. Cuevas, M. Perez, M. J. Martin, J. L. Chicharro, C. Fernandez-Rivas, M. Flores, A. Francesch, P. Gallego, M. Zarzuelo, F. Calle, J. Garcia, C. Polano, I. Rodriguez, I. Manzanares, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2545.
- 19 E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9202.
- 20 A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

- 21 A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- 22 a) B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1499; b) B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 2706.
- 23 a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317, 2962; b) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.
- 24 a) H. Bergs, *DE-B 599,094*, **1929**; b) T. Bucherer, H. Barsch, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151.
- 25 a) F. Asinger, *Angew. Chem.* **1956**, 68, 413; b) F. Asinger, M. Thiel, E. Pallas, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 602, 37; c) F. Asinger, L. Schröder, M. Thiel, *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 49, 610.
- 26 R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *Synthesis* **1993**, 783.
- 27 S. Heck, A. Dömling, *Synlett* **2000**, 3, 424.
- 28 X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 6, 877.
- 29 D. L. Wright, C. V. Robotham, K. Aboud, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6, 943.
- 30 S. J. Park, G. Keum, S. B. Kang, H. Y. Koh, Y. B. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7109.
- 31 Y. B. Kim, E. H. Choi, G. Keum, S. B. Kang, D. H. Lee, H. Y. Koh, Y. Kim, *Org. Lett.* **2001**, 3, 26, 4149.
- 32 P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M. G. Kelly, C. Hulme, *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 4959.
- 33 P. Tempest, V. Ma, M. Kelly, W. Jones, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4963.
- 34 a) C. Hulme, S.-Y. Tang, C. J. Burns, I. Morize, R. Labaudiniere, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8021; b) C. Hulme, J. Peng, G. Morton, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7227; c) C. Hulme, M. Morrissette, F. Volz, C. Burns, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 113; d) C. Hulme, L. Ma, J. Romano, M. Morrissette, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7925.
- 35 E. González-Zamora, A. Fayol, M. Bois-Choussy, A. Chiaroni, J. Zhu, *Chem. Comm.* **2001**, 1684.
- 36 <http://www.prous.com>, *Prous Science*, Mai 31 **2000**, Merck & Co. News Release
- 37 S. Zapf, T. Anke, O. Sterner, *Acta Chem. Scand.* **1995**, 49, 233.
- 38 a) S. K. Agarwal, R. P. Rastogi, *Phytochemistry* **1978**, 17, 1663; b) M. L. Dhar, M. M. Dhar, B. N. Dhawan, B. N. Mehrota, C. Ray, *Indian J. Exp. Biol.* **1968**, 6, 241.
- 39 a) J. L. Herrmann, M. H. Berger, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7923; b) J. L. Herrmann, M. H. Berger, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1544.
- 40 a) P. A. Grieco, C. S. Pogonowski, S. Burke, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 542; b) M. Asaoka, K. Miyake, H. Sugimura, H. Takei, *Chem. Lett.* **1977**, 167, 171; c) D. R. Gedge, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 50, 4443; d) S. W. Pelletier, Z. Djarmati, S. D. Lajsic, I. V. Micovic, D. T. C. Yang, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1659.

- 41 Y. S. Rao, *Chem. Rev.* **1976**, 70.
- 42 a) T. Klopp, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1898**, 389; b) T. Klopp, *C.R. Acad. Sci.* **1900**, 130, 1254.
- 43 a) J. J. Bourguignon, A. Schoenfelder, M. Schmitt, C. G. Wermuth, V. Hechler, B. Charlier, M. Maitre, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 893; b) B. Figadere, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 359; c) P. Gamarad, F. Sauriol, N. Benhamou, R. R. Belanger, T. C. Paulitz, *J. Antibiot.* **1997**, 50, 742; d) C. L. Gibson, S. Handa, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 1281; e) A. A. Freer, G. W. Kirby, G. V. Rao, R. B. Cain, *J. C. S. Perkin Trans. I* **1996**, 2111; f) G. Falsone, H.P. Wingen, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, 317, 80.
- 44 A. R. Katritzky, D. Feng, H. Lang, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 715.
- 45 P. Brownbridge, E. Egert, P. G. Hunt, O. Kennard, S. J. Warren, *J. C. S. Perkin Trans. I* **1981**, 2751.
- 46 R. Rossi, F. Bellina, M. Biagetti, L. Mannina, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7599.
- 47 R. Rossi, F. Bellina, M. Biasgetti, L. Mannina, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, 10, 1163.
- 48 A. G. Habeeb, P. N. P. Rao, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3039-3042.
- 49 S. T. Vijayaghavan, T. R. Balasubramanian, *Ind. J. Chem.* **1986**, 25B, 760.
- 50 A. Yajima, K. Mori, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1091.
- 51 S. Rousset, J. Thibonnet, M. Abarbri, A. Duchene, J.L. Parrain, *Synlett* **2000**, 1, 260.
- 52 J. I. DeGraw, *Tetrahedron* **1972**, 28, 967.
- 53 D. W. Knight, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 287.
- 54 a) M. J. Gerson, J. Stauton, *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, 708; b) M. J. Garson, J. Stauton, P. G. Jones, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1984**, 1, 1021.
- 55 A. A. Freer, G. W. Kirby, G. V. Rao, R. B. Cain, *J. C. S. Perkin Trans. I*, **1996**, 2111.
- 56 W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 22, 4010.
- 57 G. Stork, R. S. Matthews, *Chem. Comm.* **1970**, 445.
- 58 H. G. Lehmann, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 300.
- 59 P. Kocovsky, P. Drasar, V. Pouzar, M. Havel, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1982**, 47, 1, 108.
- 60 A. S. Demir, N. Camkerten, Z. Gercek, H. Duygu, O. Reis, E. Arikan, *Tetrahedron* **1999**, 55, 2441.
- 61 M. W. Rathke, M. J. Nowak, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2624.
- 62 F. T. Bruderlein, D. J. Campell, American Home Products Corp.; *US 3,496,187*, **1967**; *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 100969 c.
- 63 R. Funke, A. Dubendorfer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 346.
- 64 D. E. Ames, R. E. Bowman, T. F. Grey, *J. Chem. Soc.* **1954**, 375.
- 65 a) Taylor, Callow, Francis, *J. Chem. Soc.* **1939**, 261; b) Fuson, Gray, Gouza, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 1938; c) K. Usami, M. Isobe, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12061.
- 66 S. Paul, M. Gupta, R. Gupta, A. Loupy, *Synthesis* **2002**, 1, 75.

- 67 M. B. Floyd, M. T. Du, D. F. Fabio, L. A. Jacob, B. D. Johnson, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5022.
- 68 R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1107.
- 69 S. Katsumura, A. Kimura, S. Isoe, *Tetrahedron* **1989**, 45, 1337.
- 70 C. Patois, P. Sayignac, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 1711.
- 71 R. Waschbüsch, J. Carran, P. Savignac *Tetrahedron* **1996**, 52, 14199.
- 72 R. Waschbüsch, J. Carran, P. Savignac, *Tetrahedron* **1997**, 53, 18, 6391.
- 73 J. M. Mc Intosh, R. A. Sieler, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 226.
- 74 T. Janecki, A. Kus, H. Krawczyk, E. Blaszczyk, *Synlett* **2000**, 5, 611.
- 75 M. J. Burk, C. S. Kalberg, A. Pizzano, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4345.
- 76 M. K. Poindexter, T. J. Katz, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 13, 1513.
- 77 G. Kennedy, A. D. Perboni, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 42, 7611.
- 78 A. Franke, F. F. Frickel, R. Schlecker, P. C. Thieme, *Synthesis* **1979**, 712.
- 79 P. Coutrot, A. Ghribi, *Synthesis* **1986**, 661.
- 80 T. Murata, M. Ishikawa, R. Nishimaki, K. Tadano, *Syn. Lett.* **1997**, 11, 1291.
- 81 D. A. Evans, E. M. Carreira, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 33, 4703.
- 82 M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.
- 83 M. L. Morin-Fox, M. A. Lipton, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7899.
- 84 A. Nangia, G. Prasuna, P. B. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3755.
- 85 J. A. Marshall, B. S. De Hoff, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4849.
- 86 R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Synthesis* **1994**, 765.
- 87 G. Stork, R. Matthews, *Chem. Comm.* **1970**, 445.
- 88 S. W. Wright, R. R. Harris, J. S. Kerr, A. M. Green, D. J. Pinto, E. M. Bruin, R. J. Collins, R. L. Doron, L. R. Mantegna, S. R. Sherk, M. B. Covinton, S. A. Nurnberg, P. K. Welch, M. J. Nelson, R. L. Magolda, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4061.
- 89 R. A. Jones, M. J. Stoles, *Tetrahedron* **1984**, 1056.
- 90 S. Zhang, S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4042.
- 91 M. Komatsu, S. Yamamoto, Y. Ohshiro, T. Agwa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3769.
- 92 R. Robinson, *J. Chem.* **1909**, 95, 2167.
- 93 U. Schöllkopf und R. Schröder, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 333.
- 94 A. M. van Leusen, B. E. Hoogenboom, H. Siderius, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2369.
- 95 C. F. Claiborne, N. J. Liverton, K. T. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8939.
- 96 G. Theilig, *Chem. Ber.* **1953**, 86, 96.
- 97 a) N. Fusetani, S. Matsunage, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1793; b) Y. Q. Tang, J. Yuan, K. Osapay, D. Tran, C. J. Miller, A. J. Quellte, M. E. Selsted, *Science* **1999**, 286, 498.
- 98 D. P. Fairlie, G. Abbenante, D. R. March, *Curr. Med. Chem.* **1995**, 2, 645.

- 99 a) H. C. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 512; b) Toniolo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, 35, 287.
- 100 M. Dreyfuss, E. Harri, H. Hofmann, H. Kobel, W. Pache, H. Tschertter, *Eur. J. Appl. Microbiol.* **1976**, 3, 25.
- 101 H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, T. Kino, T. Hoto, M. Hashimoto, T. Taga, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5031.
- 102 a) S. N. Sehgal, H. Baker, C. Vezina, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 721; b) C. Vizina, A. Kudelski, S. N. Sehgal, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 727.
- 103 J. Lui, M. W. Albers, T. J. Wandless, S. Luan, D. G. Alberg, P. J. Belshaw, P. Cohen, C. MacKintosh, C. B. Klee, S. L. Schreiber, *Biochemistry* **1992**, 31, 3896.
- 104 D. J. Austin, G. R. Crabtree, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **1994**, 1, 131.
- 105 D. F. Mierke, P. Schmeider, P. Karuso, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1027.
- 106 A. M. Petros, J. R. Luly, H. Liang, S. W. Fesik, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9920.
- 107 T. D. Owens, G.-L. Araldi, R. F. Nutt, J. E. Semple, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6271.
- 108 G. Zhao, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6700.
- 109 P. Cristau, J.-P. Vors, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 25, 4079.
- 110 M. Eggen, S. K. Nair, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, 3, 12, 1813.
- 111 D. Romo, R. M. Rzasa, H. A. Shea, H. A. Park, J. M. Langenhan, L. Sun, A. Akhiezer, J. O. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12237.
- 112 D. L. Varie, C. Shihi, D. A. Hay, S. L. Andis, T. H. Corbett, L. S. Gossett, S. K. Janisse, M. J. Martinelli, E. D. Moher, R. M. Schultz, J. E. Toth, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 369.
- 113 Y. Feng, M. Pattarawarapan, Z. Wang, K. Burgess, *Org. Lett.* **1999**, 64, 25, 9175.
- 114 K. Matsumoto, M. Suzuki, N. Yoneda, M. Miyoshi, *Synthesis* **1977**, 249.
- 115 D. Hoppe, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1971**, 109, 482.
- 116 M. Suzuki, K. Nunami, K. Matsumoto, N. Yoneda, O. Kasuga, H. Yoshida, T. Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 8, 2374.
- 117 Y. Ito, N. Higuchi, M. Murakami, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5151.
- 118 U. Schöllkopf, H. Porsch, H. H. Lau, *Ann. Chem.* **1979**, 95.
- 119 U. Schöllkopf, P. Böhme, *Angew. Chemie* **1971**, 83, 13, 490.
- 120 a) P. G. Gassman, T. L. Guggenheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5849; b) P. G. Gassman, L. M. Haberman, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4971.
- 121 a) T. Weskamp, F. K. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2573; b) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953; c) H. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2674; d) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18.
- 122 a) S. Randl, *Synlett* **2001**, 3, 430. b) N. Imhof, S. Randl, *Chem. Comm.* **2001**, 1692.

- 123 D. Seebach, E. Hingerbuhler, R. Naef, P. Schurrenberger, B. Weidmann, M. Zuger, *Synthesis* **1982**, 138.
- 124 F. Sasse, H. Steinmetz, J. Heil, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 9, 879.
- 125 M. W. Khalil, *Tubulysin aus Myxobakterien: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus*, Dissertation, **1999**, Universität Braunschweig;
http://opus.tu-bs.de/opus/volltexte/1999/pdf/48_1.pdf
- 126 F. Sasse, Posterbeitrag auf den 10. Irrseer Naturstofftagen der Decema e.V., Irrsee, **1998**.
- 127 G. Höfle, T. Leibold, H. Steinmetz, Patent DE 10008089 A1, **2001**; *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 331296
- 128 a) F. Arndt, B. Eistert, W. Partale, *Ber.* **1927**, 60, 1364; b) A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1503.
- 129 C. Dounat, A. Heitz, J. Martinez, J.-A. Fehrentz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1, 37.
- 130 H. Hahn, H. Heitsch, R. Rathmann, G. Zimmermann, C. Bormann, H. Zähler, W. König, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 803.
- 131 L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, *Chem. Commun.* **2000**, 985.
- 132 J. E. Semple, T. D. Owens, K. Nguyen, O. E. Levy, *Org. Lett.* **2000**, 2, 18, 2769.
- 133 a) A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M.C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, "SIR92" *J. Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435; b) G. M. Sheldrick "SHELXL-97" University of Göttingen: Germany, **1998**.