



Neuartige Lipase-katalysierte Amidierungssequenzen im Ein-Topf-Verfahren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Bettina Remberg

aus Dinslaken

Düsseldorf, Oktober 2017

aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

2. Prof. Dr. Jörg Pietruszka

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2017



Meiner Familie gewidmet

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation aus dem Fachbereich Organische Chemie am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Anleitung von Prof. Dr. Thomas J. J. Müller selbständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ angefertigt habe.

Ich erkläre hiermit, dass ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt beziehungsweise die Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Düsseldorf, den

Bettina Remberg

Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits an den unten aufgeführten Stellen publiziert, zur Publikation eingereicht oder durch Poster bei wissenschaftlichen Tagungen präsentiert.

Publikation: B. Remberg, G. J. Reiß, T. J. J. Müller, *Current Organic Chemistry* **2017**, *21*, 1 – 10; DOI: 10.2174/1385272821666170620110830.

Poster: Selective Chemoenzymatic One-pot Sequence for the Synthesis of Triazoles, Orchem **2016**, Weimar, 5. – 7.9.2016.

Danksagung

Ich bedanke mich zuallererst bei Professor Dr. Thomas J. J. Müller, für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis zu promovieren und für die interessante Themenstellung. Bei Professor Dr. Jörg Pietruszka bedanke ich mich für die Übernahme der Rolle als Mentor.

Ich bedanke mich bei Dr. Bernhard Mayer für die Unterstützung und die zahlreichen Ratschläge. Bei PD Dr. Klaus Schaper bedanke ich mich für die Aufnahme von NMR-Spektren und für die Hilfestellung bei der Auswertung komplexer Spektren.

Bei Dr. Guido J. Reiß bedanke ich mich für die Aufnahme der Kristallstruktur und für die zügige Bereitstellung der Daten. Bei Professor Dr. Walter Frank und Peter Roloff bedanke ich mich für die DSC/TGA-Messungen.

Ich danke den Kollegen in meinem Arbeitskreis für die Hilfestellung bei Problemen. Hierbei bedanke ich mich besonders bei meinen Laborkollegen M. Sc. Arno Schneeweis und M. Sc. Tobias Wilcke für die gute Laboratmosphäre und die zahlreichen konstruktiven Ratschläge. M. Sc. Patrick Siegfeld danke ich für die Hilfe bei den UV-Messungen. Meinen Bachelorstudenten B. Sc. Matthias Krajnc und B. Sc. Anna-Lena Elsner danke ich für ihre Arbeit, die jeweils zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen hat.

Bei den Institutsmitarbeitern Anja Beineke, Ute Köhler, Dagmar Riedl, Eric Schönstein und Heidi Webers bedanke ich mich für die Ausstattung mit Labormaterialien. Ebenso bedanke ich mich bei den Mitarbeitern im Zentralen Chemikalienlager Dr. Claus A. Tluk von Toschanowitz, Michael Laudert, Christian Lüders, Markus Tümmers und Patrick Thielen für die Versorgung mit Lösungsmitteln und Chemikalien und für die Beratung bezüglich der Entsorgung.

Maria Beuer danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Bei Ralf Bürgel und Dr. Peter Tommes bedanke ich mich für die Erstellung der Massenspektren. Hierbei bedanke ich mich besonders bei Herrn Dr. Tommes, der auch schwierigere Verbindungen zügig gemessen hat. Dagmar Koschel danke ich für die IR-Spektren und Gaby Zerta für die Elementanalysen, die zum Teil auch kurzfristig vermessen wurden.

Zum Schluss danke ich vom ganzen Herzen meiner kompletten Familie, die immer hinter mir gestanden hat und meinen Freunden für die mentale Unterstützung während meiner Promotionszeit.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
1 Abstract	6
2 Einleitung und Aufgabenstellung	11
2.1 Einleitung.....	11
2.2 Aufgabenstellung	14
3 Allgemeiner Teil	16
3.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht	16
3.1.1 Click-Chemie.....	16
3.1.1.1 Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC).....	16
3.1.2 Triazole	18
3.1.2.1 Historie und Verwendung der Triazole	18
3.1.2.2 Synthese der Triazole	20
3.1.3 <i>Knoevenagel</i> -Kondensation	23
3.1.3.1 Geschichte und Mechanismus	23
3.1.3.2 Verwendung der <i>Knoevenagel</i> -Kondensationsprodukte und deren Synthese	25
3.1.4 Metall-katalysierte Kreuzkupplungen	28
3.1.4.1 <i>Sonogashira</i> -Kupplung	29
3.1.4.2 <i>Glaser</i> -Kupplung	31
3.1.5 Topochemische Polymerisation	35
3.1.6 Enzyme	37
3.1.6.1 Allgemeine Grundlagen	37
3.1.6.2 Lipasen.....	37
3.1.6.2.1 Funktion und Aufbau	37
3.1.6.2.2 Der katalytische Zyklus.....	39
3.1.6.2.3 Verwendung in der organischen Chemie	40
3.1.6.3 Enzymimmobilisierung	41
3.1.6.4 Katalytische Promiskuitivität	41
3.1.7 Chemoenzymatische Amidierungen.....	46
3.1.8 Kombination von Biokatalyse und klassischer Katalyse	49

3.1.8.1 Biokatalyse und Metallkatalyse bei dynamisch kinetischen Racematspaltungen.....	50
3.1.8.2 Biokatalyse und Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen	52
3.1.8.3 Biokatalyse und Click-Chemie.....	55
3.2 Ergebnisse und Diskussion.....	59
3.2.1 Chemoenzymatische Amidierungen.....	59
3.2.1.1 Amidierung mit Propargylamin (2a) und durch <i>Knoevenagel</i> -Kondensation synthetisierte Ester	59
3.2.1.2 Amidierungen mit aromatischen Aminen.....	63
3.2.2 Kombination von <i>Knoevenagel</i> -Kondensation und chemoenzymatischer Amidierung bzw. Hydrolyse in einer Dominoreaktion	69
3.2.3 Chemoenzymatische Amidierung und <i>Glaser</i> -Kupplung.....	78
3.2.3.1 <i>Glaser</i> -Kupplung über Palladium/Kupfer-Katalyse	78
3.2.3.2 <i>Glaser</i> -Kupplung über Kupfer-Katalyse.....	86
3.2.3.3 Vergleich der Ein-Topf-Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung und <i>Glaser</i> -Kupplung unter Palladium-Kupfer-Katalyse und unter Kupfer-Katalyse	91
3.2.3.4 Analyse der <i>Glaser</i> -Produkte 6a und 6e	93
3.2.4 Amidierung- <i>Sonogashira</i> -Kupplung-Entschützung- <i>Glaser</i> -Kupplungssequenz (ASEGK)	98
3.2.4.1 Synthese der <i>Glaser</i> -Produkte 8a und 8b	98
3.2.4.2 Spektroskopische Analyse des <i>Glaser</i> -Produktes 8a	101
3.2.5 Triazolsynthese.....	103
3.2.5.1 <i>In situ</i> Generierung des Benzylazides	103
3.2.5.2 Triazolsynthese über chemoenzymatische Amidierung- <i>Sonogashira</i> -Entschützung-Click-Reaktion	107
3.2.5.3 Spektroskopische Analyse des Triazols 10i	111
3.3 Ausblick	113
4 Experimenteller Teil	117
4.1 Angaben zur Analytik	117
4.2 Synthesen	120
4.2.1 Allgemeine Vorschrift zur <i>Knoevenagel</i> -Kondensation AV1.....	120
4.2.1.1 Synthese von Ester 3a	120
4.2.1.2 Synthese von Ester 3b	121
4.2.1.3 Synthese von Ester 3c	122
4.2.2 Synthese von Methylphenoxyacetat (3d).....	123
4.2.3 Synthese von Methylphenylglycinat (3e).....	124

4.2.4	Synthese von Methyl 2-(phenylthio)acetat (3h)	125
4.2.5	Allgemeine Vorschrift zur Synthese von CBZ-geschützten Aminosäuremethylestern AV 2	126
4.2.5.1	Synthese von Methyl((benzyloxy)carbonyl)glycinat (3f)	126
4.2.5.2	Synthese von Methyl((benzyloxy)carbonyl)-L-alaninat (3g)	127
4.2.5.3	Synthese von Methyl((benzyloxy)carbonyl)-D-phenylalaninat (3i)	128
4.2.6	Synthese von ((4-Iodophenyl)ethynyl)trimethylsilan (7).....	129
4.2.7	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Azide 9 AV3.....	130
4.2.7.1	Synthese von Benzylazid (9a)	130
4.2.7.2	Synthese von Methyl-2-azidoacetat (9b).....	131
4.2.7.3	Synthese von 1-(Azidomethyl)-4-chlorbenzen (9c).....	131
4.2.8	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Amide 4 AV4.....	132
4.2.8.1	Synthese von Amid 4a	132
4.2.8.2	Synthese von Amid 4b	133
4.2.8.3	Synthese von Amid 4c	134
4.2.8.4	Synthese von N-(4-Iodophenyl)-2-phenoxyacetamid (4d).....	135
4.2.8.5	Synthese von N-(4-Ethoxyphenyl)-2-phenoxyacetamid (4e).....	136
4.2.8.6	Synthese von Benzyl-(2-((4-methoxyphenyl)amino)-2-oxoethyl)carbamat (4g).....	137
4.2.8.7	Synthese von Amid 4l	138
4.2.8.8	Synthese von Amid 4m	139
4.2.8.9	Synthese von Amid 4n	140
4.2.9	Allgemeine Vorschrift für die Domino-Dreikomponentensynthese der Amide 4 /Salze 5 AV5.....	141
4.2.9.1	Synthese von Amid 4k	142
4.2.9.2	Synthese von Salz 5b	143
4.2.9.3	Synthese von Amid 4m und Salz 5c	144
4.2.9.4	Synthese von Salz 5d	146
4.2.9.5	Synthese von Salz 5e	147
4.2.9.6	Synthese von Amid 4p und Salz 5f	148
4.2.9.7	Synthese von Salz 5g	149
4.2.9.8	Synthese von Salz 5h	150
4.2.9.9	Synthese von Salz 5i	151
4.2.9.10	Synthese von Salz 5j	152
4.2.9.11	Synthese von Salz 5k	153
4.2.9.12	Synthese von Amid 4v und Salz 5l	154
4.2.9.13	Synthese von Amid 4w und Salz 5m	155

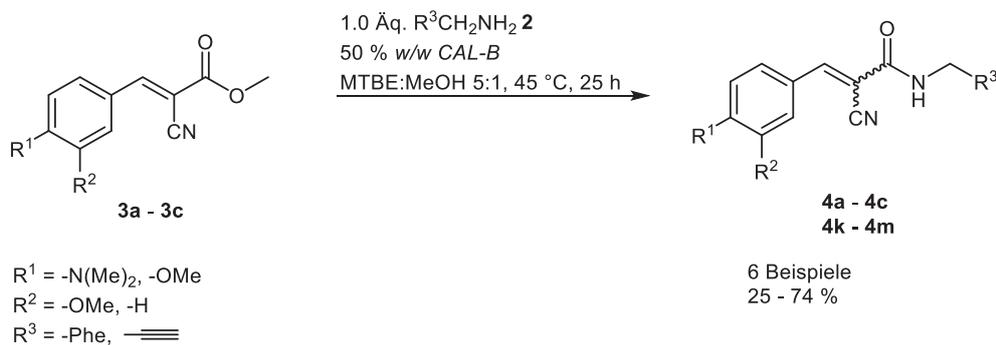
4.2.9.14	Synthese von Salz 5p	156
4.2.10	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der <i>Glaser</i> -Produkte 6 AV6 unter Palladium/Kupfer-Katalyse	157
4.2.10.1	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 6a	158
4.2.10.2	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 6c	159
4.2.10.3	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 6d	160
4.2.10.4	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 6e	161
4.2.10.5	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 6f	162
4.2.11	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der <i>Glaser</i> -Produkte 6 unter Kupfer- Katalyse AV7	163
4.2.11.1	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 6a	164
4.2.11.2	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 6c	165
4.2.11.3	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 6d	166
4.2.11.4	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 6e	167
4.2.12	Allgemeine Synthesevorschrift zur Amidierung mit anschließender <i>Sonogashira</i> -Kupplung und <i>Glaser</i> -Kupplung (ASGK) AV8	168
4.2.12.1	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 8a mittels ASGK-Syntheseroute	169
4.2.12.2	Synthese von <i>Glaser</i> -Produkt 8b mittels ASGK-Syntheseroute	170
4.2.13	Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Triazol-derivate 10 AV9	171
4.2.13.1	Synthese von Triazol 10a	172
4.2.13.2	Synthese von Triazol 10b	173
4.2.13.3	Synthese von Triazol 10c	174
4.2.13.4	Synthese von Triazol 10d	175
4.2.13.5	Synthese von Triazol 10e	176
4.2.13.6	Synthese von Triazol 10f	177
4.2.13.7	Synthese von Triazol 10g	178
4.2.13.8	Synthese von Triazol 10h	179
4.2.13.9	Synthese von Triazol 10i	180
4.3	Röntgenstrukturdaten	181
5	Molekülverzeichnis	182
6	Literaturverzeichnis	190

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
APTRA	„aminophenol triacetic acid“
Äq.	Äquivalente
Bu	Butyl
CAL-B	Candida antarctica Lipase B
δ	chem. Verschiebung im NMR-Spektrum
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC/TGA	„Differential Scanning Calorimetry/Thermogravimetric Analysis“
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
FMN	Flavinmononukleotid
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
h	Stunde
IR	Infrarot
IUPAC	„International Union of Pure and Applied Chemistry“
J	Kopplungskonstante im NMR-Spektrum; Einheit Hertz
L	Liter
min	Minute
MALDI-TOF	„Matrix Assisted Laser Desorption Ionization“, „Time Of Flight“
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -Butylether
MS	Molekularsieb
NAD(P)H	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-(Phosphat)
NMR	„Nuclear Magnetic Resonance“ (Kern-Resonanzspektroskopie)
PEG	Polyethylenglykol
PPL	„Porcine Pankreas Lipase“
rpm	„Rounds Per Minute“
RT	Raumtemperatur (25 °C)
t	Zeit
TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin

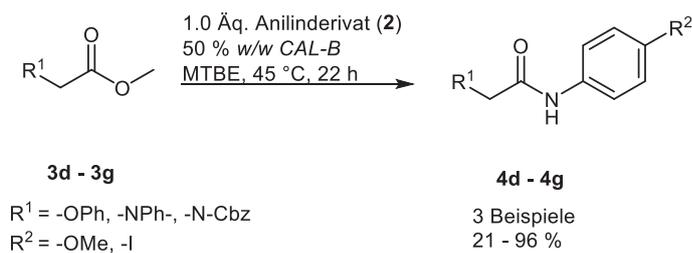
1 Zusammenfassung

Basierend auf der Dissertation von *S. Hassan* sollte die chemoenzymatische Amidierung auf weitere Ester **3** und **2** ausgeweitet werden.¹ Ester **3a** bis **3c**, die durch *Knoevenagel*-Kondensation dargestellt wurden, konnten mit der *CAL-B* und Propargylamin (**2a**) und Benzylamin (**2d**) als Aminen zu den Amiden **4a** bis **4c** und **4k** bis **4m** umgesetzt werden (Schema 1). Die Ausbeuten betragen 25 bis 74 % Prozent. Die Optimierung der Sequenz wurde in Kooperation mit *A.-L. Elsner B. Sc.* durchgeführt.²



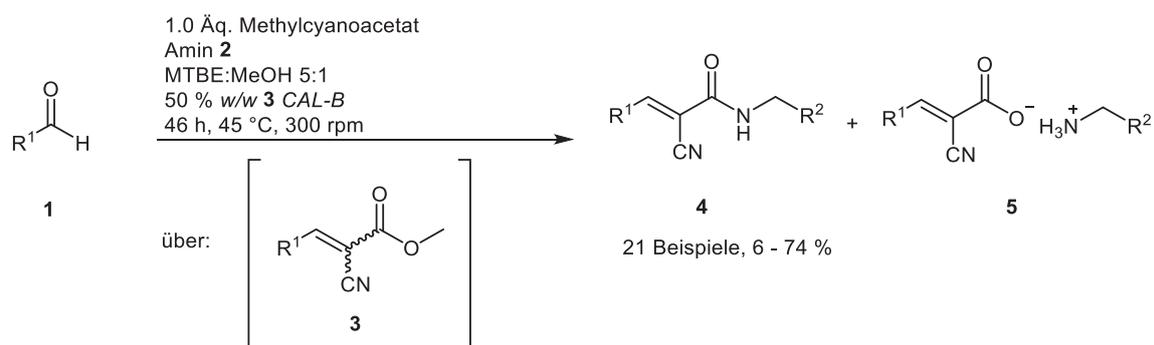
Schema 1: Erweiterung der chemoenzymatischen Amidierung auf weitere Ester **3** und Amine **2**.^{1,2}

Zudem konnten bereits bekannte Ester mit den beiden Anilinderivaten 4-Iodanilin (**2b**) und Anisidin (**2c**) umgesetzt werden (Schema 2).^{1,3} Es konnten drei Beispiele mit 21 bis 96 % Ausbeute synthetisiert werden.



Schema 2: Chemoenzymatische Amidierung mit 4-Iodanilin (**2b**) und Anisidin (**2c**).^{1,3}

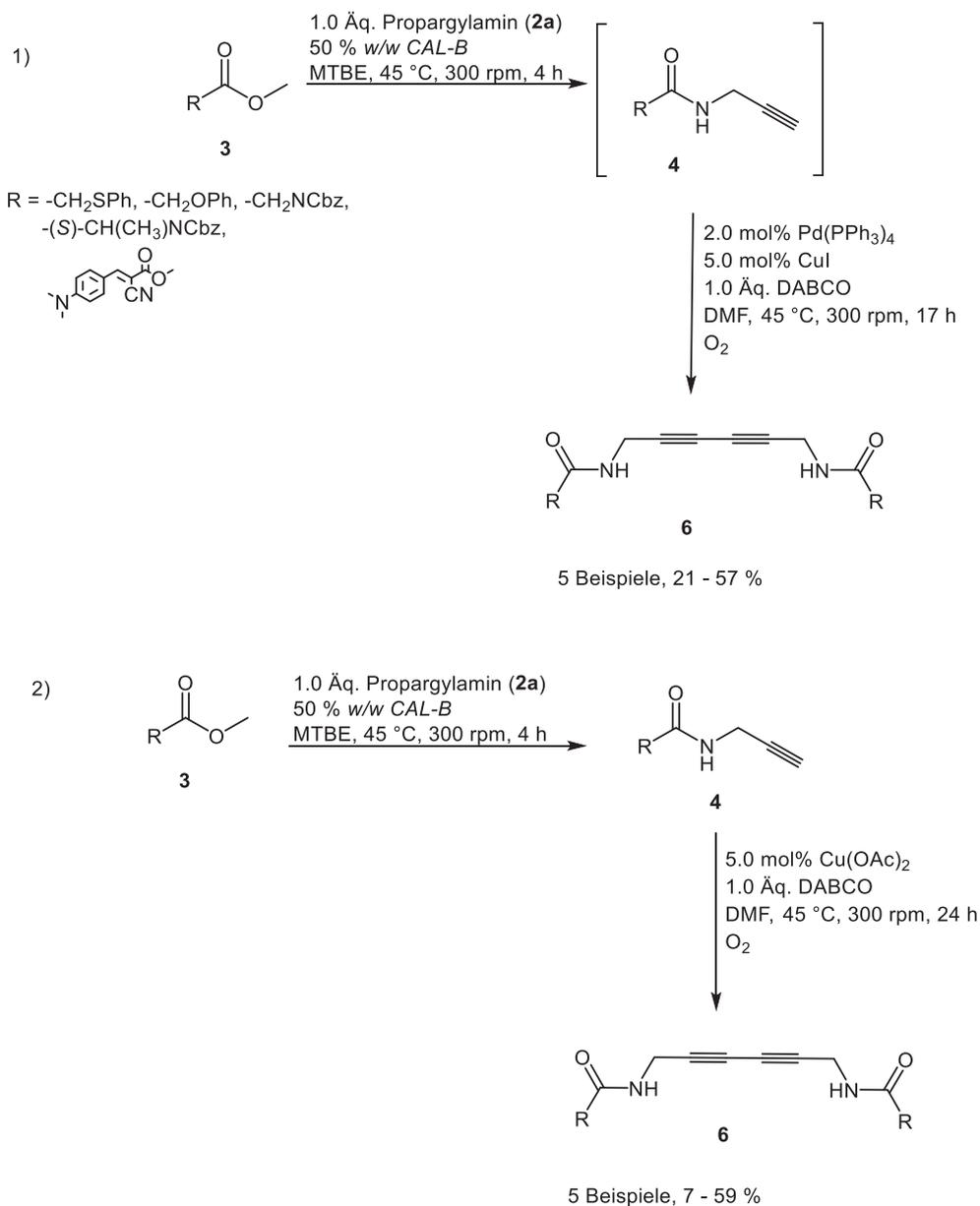
Die Kombination von *Knoevenagel*-Kondensation und chemoenzymatischer Amidierung war ebenfalls möglich (Schema 3). Hierbei fand neben der Amidierung auch Hydrolyse statt. Die durch letztere entstandenen Carbonsäuren präzipitierten mit dem Amin **2** als Salz **5**. Mit stark elektronenschiebenden Substituenten am Aldehyd **1** und elektronenneutralen oder elektronenziehenden Aminen **2** entstand hauptsächlich das Amid **4**. Mit elektronenneutralen oder elektronenziehenden Aldehyden **1** und elektronenschiebenden Aminen **2** entstand hauptsächlich das Salz **5**. Einsatz des aliphatischen Amins *n*-Butylamin (**2g**) führte ebenfalls zur Salzbildung. Mit Molekularsieb 4 Å konnte die Bildung des Hydrolyseproduktes und damit auch die Salzbildung unterdrückt werden.⁴



R¹ = -*p*-Me₂N-C₆H₄, -*p*-MeOC₆H₄, -3,4-(MeO)₂C₆H₄,
-*p*-MeC₆H₄, -*p*-NCC₆H₄-, -2-Thienyl, -2-(1-Methylpyrryl),
R² = -Ph, -*p*-FC₆H₄, -3,5-(MeO)₂C₆H₃, -(CH₂)₂CH₃

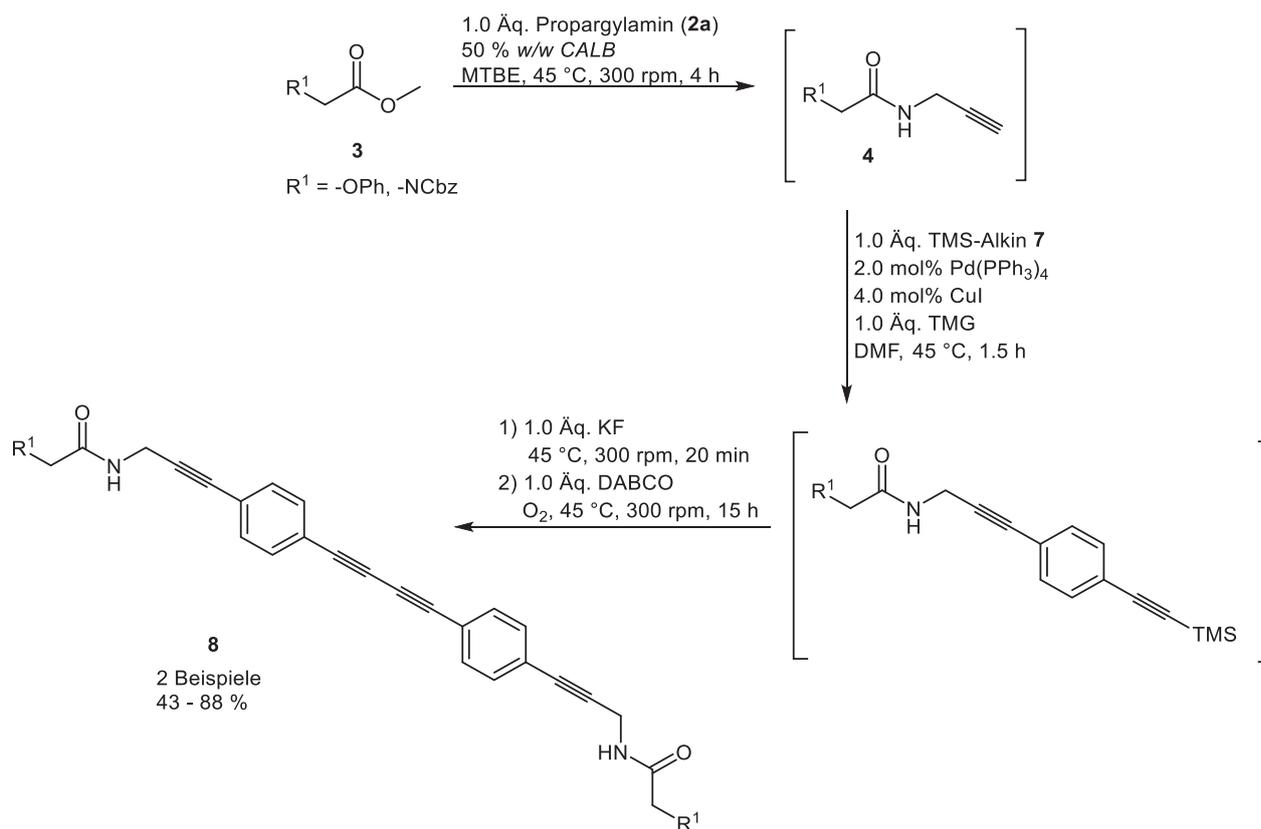
Schema 3: *Knoevenagel*-Kondensation und chemoenzymatische Amidierung bzw. Hydrolyse im Ein-Topf-Verfahren.⁴

Die chemoenzymatische Amidierung konnte mit einer *Glaser*-Kupplung im Ein-Topf-Verfahren verknüpft werden (Schema 4). Hierbei konnte diese sowohl unter Palladium/Kupfer-Katalyse als auch unter Kupfer-Katalyse durchgeführt werden. Bei diesen beiden Sequenzen wurden fünf Beispiele synthetisiert. Die Beispiele für die Palladium/Kupfer-Katalyse wurden in Kooperation mit A.-L. *Elsner B. Sc.* synthetisiert.²



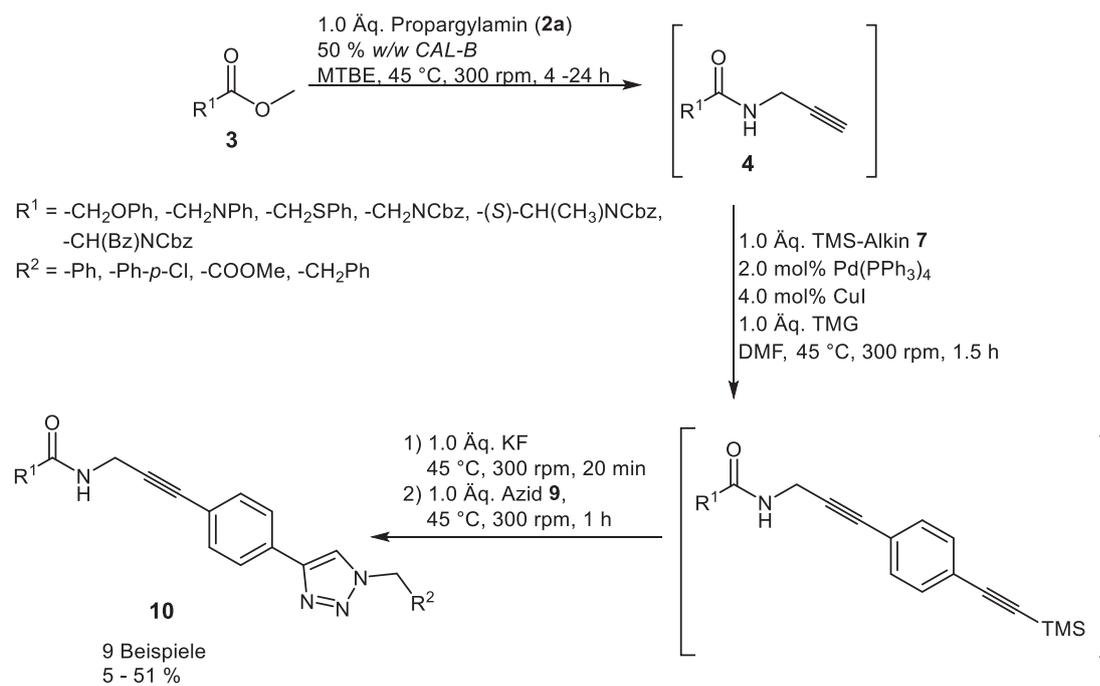
Schema 4: Ein-Topf-Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung und *Glaser*-Kupplung unter 1) Palladium/Kupfer-Katalyse² und 2) Kupfer-Katalyse.

Diese Sequenz konnte erweitert werden, indem nach der chemoenzymatischen Amidierung, eine *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und anschließend die *Glaser*-Kupplung durchgeführt wurde (Schema 5).⁵ Für diesen letzten Reaktionsschritt wurden die Bedingungen, die bei der Reaktionssequenz aus chemoenzymatischen Amidierung und *Glaser*-Kupplung optimiert wurden, verwendet. Für die *Sonogashira*-Kupplung wurden die Bedingungen aus der Dissertation von *S. Hassan* verwendet.¹ Durch diese Reaktionssequenz konnten zwei Beispiele mit 43 bis 88 % Ausbeute in Kooperation mit *A.-L. Elsner B. Sc.* synthetisiert werden.²



Schema 5: Ein-Topf-Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung, *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und *Glaser*-Kupplung.²

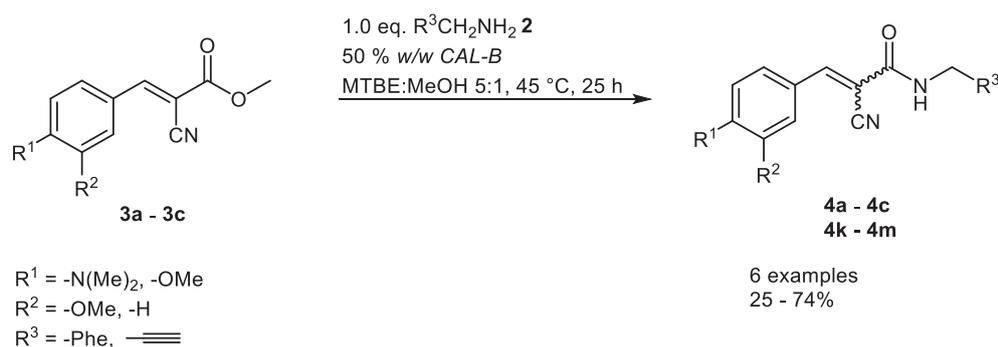
In Kooperation mit *M. Krajnc B. Sc.* sollte die Substanzbibliothek an Triazolen erweitert werden. Hierbei wurde zusätzlich zunächst versucht, die Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung, *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und Click-Reaktion¹ durch *in situ* Generierung des Benzylazides (**9a**) zu erweitern. Über diese Methode konnte allerdings kein Triazol gebildet werden. Deshalb wurde auf die bereits etablierte Syntheseroute zurückgegriffen.¹ Die Substanzbibliothek konnte allerdings auf neun weitere Verbindungen erweitert werden (Schema 6).⁶



Schema 6: Triazolsynthese über Ein-Topf-Reaktion aus chemoenzymatischer Amidierung, *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und Click-Reaktion.^{1,6}

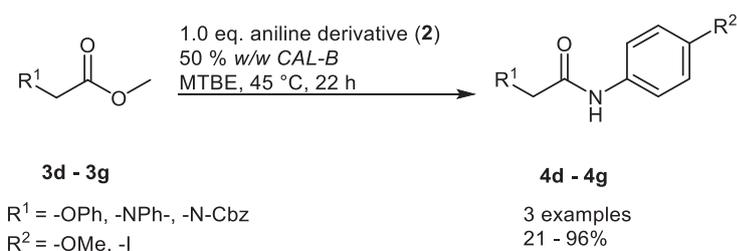
1 Abstract

Based on previous work chemoenzymatic amidation should be expanded on novel esters and amines.¹ Novel esters **3a**, **3b** and **3c**, synthesized by *Knoevenagel* condensation, and amines like propargylamine (**2a**) and benzylamine (**2d**) were employed. Here, six examples could be synthesized with yields from 25 to 74% (Scheme 1). Reaction conditions have been optimized in cooperation with A.-L. *Elsner B. Sc.*²



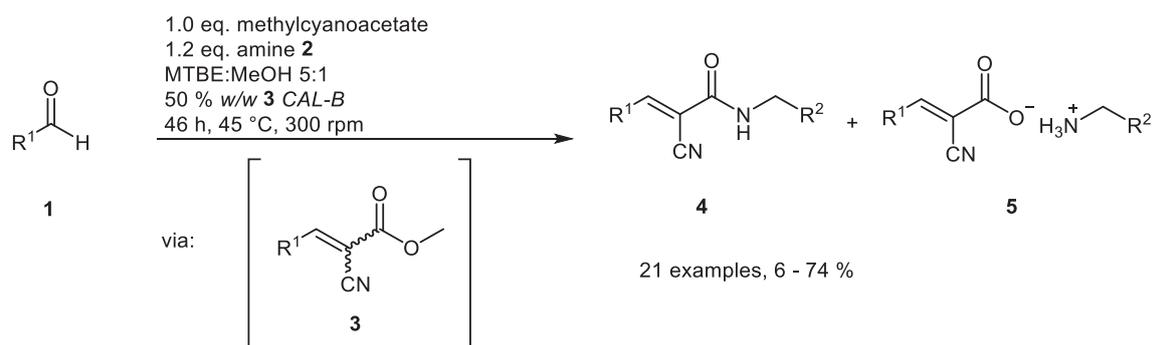
Scheme 1: Chemoenzymatic amidation with ester **3a**, **3b** and **3c** and amines **2a** and **2d**.^{1,2}

Further chemoenzymatic amidations proceeded with esters of previous work and aniline derivatives like 4-iodoaniline (**2b**) and anisidine (**2c**).^{1,3} Three examples could be synthesized from 21 to 96% yield (Scheme 2).



Scheme 2: Chemoenzymatic amidation with 4-iodoaniline (**2b**) und anisidine (**2c**).^{1,3}

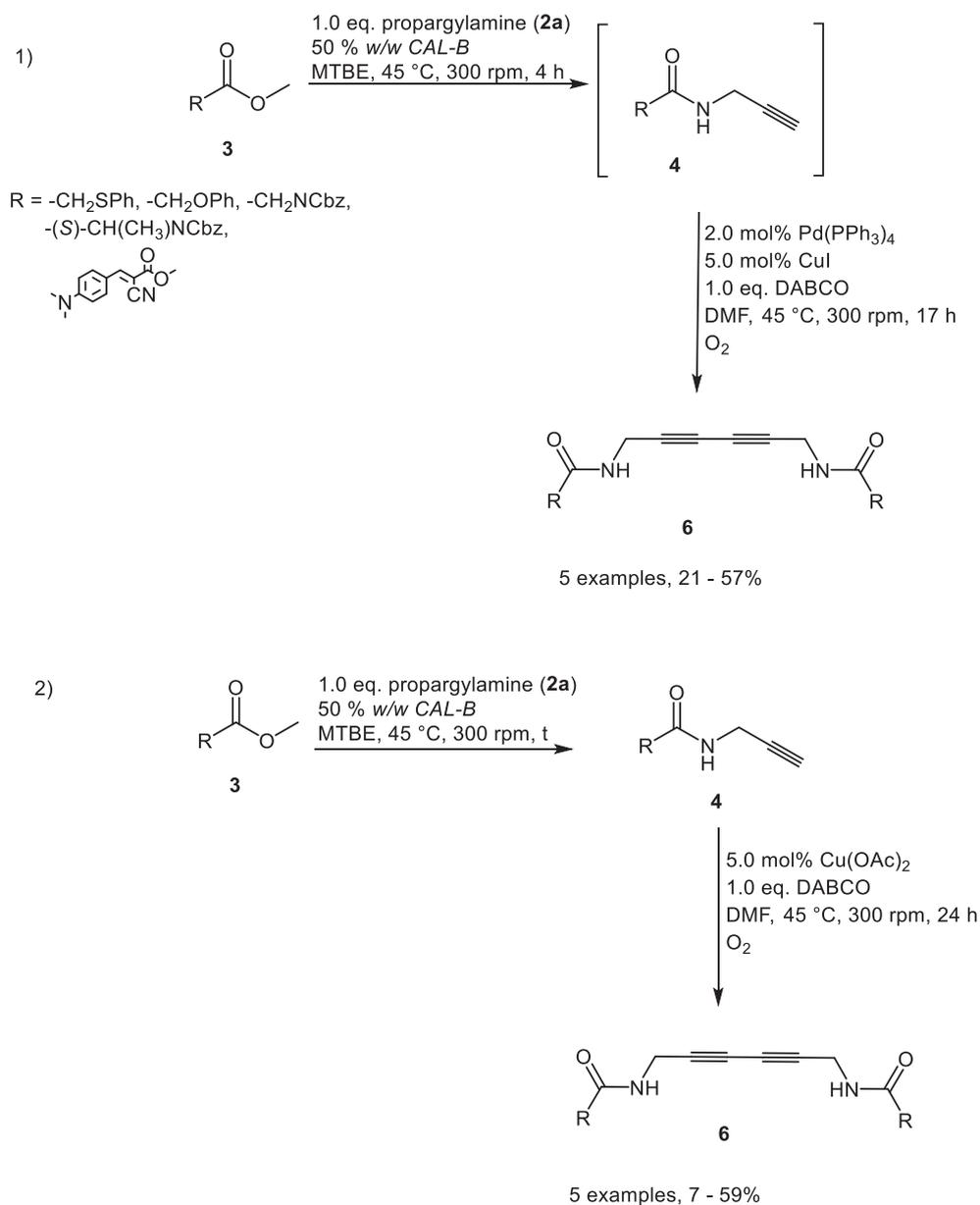
Also, combination of *Knoevenagel* condensation and chemoenzymatic amidation has been enabled. Here, besides chemoenzymatic amidation chemoenzymatic hydrolysis occurs as a competing reaction. Hydrolysis products precipitated with the corresponding amines to give the salts **5**. Aldehydes **1** with strongly electron releasing groups and electron neutral amines **2** led to amide **4** as a major product. However, aldehydes **1** with electron withdrawing groups or electron neutral groups and amines **2** with electron releasing groups led to salts **5** as major products. In one case hydrolysis could be suppressed by adding molecular sieves 4 Å (Scheme 3). In another case the ratio of salt **5** decreased by adding molecular sieves 4 Å.⁴



R¹ = *p*-Me₂N-C₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₄,
p-MeC₆H₄, *p*-NCC₆H₄, 2-thienyl, 2-(1-methylpyrrol),
R² = Ph, *p*-FC₆H₄, 3,5-(MeO)₂C₆H₃, (CH₂)₂CH₃

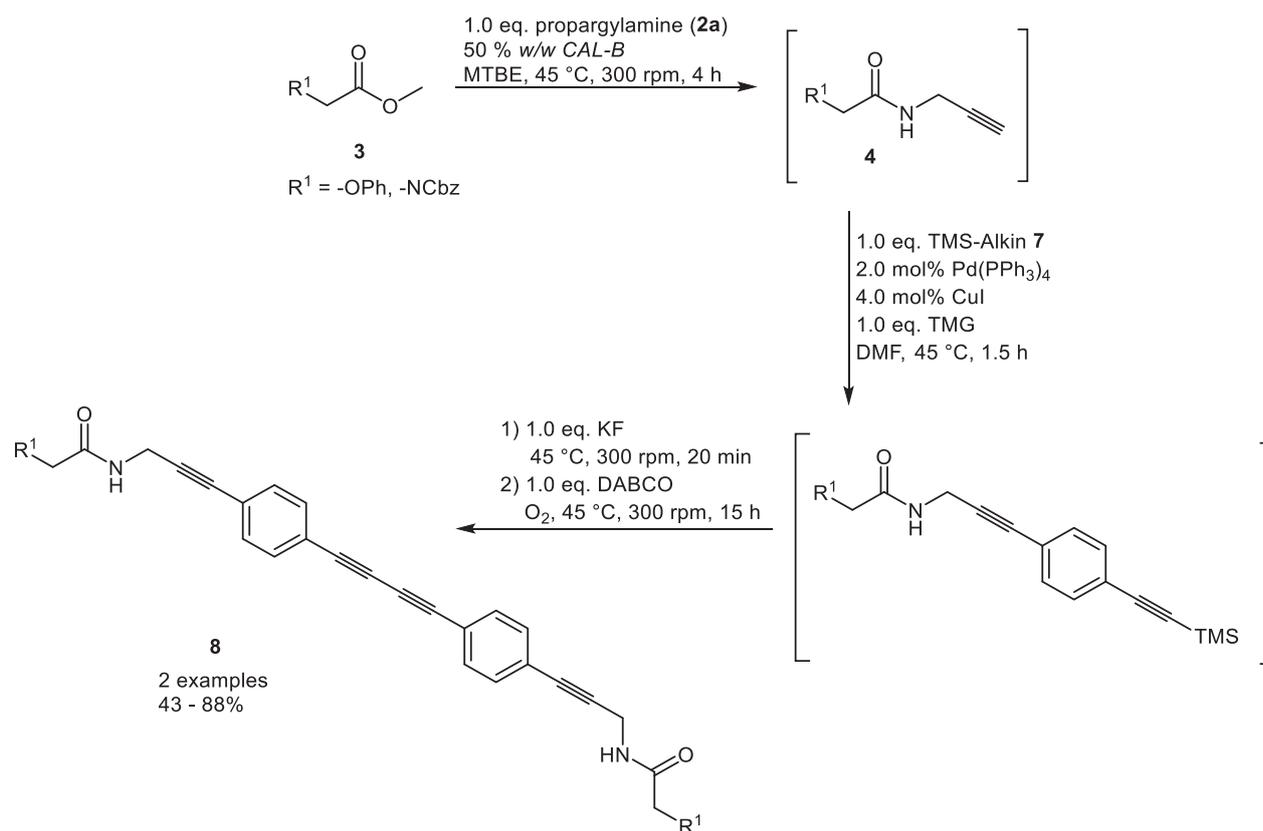
Scheme 3: *Knoevenagel*-Condensation and chemoenzymatic amidation **4** and/or hydrolysis **5** in a one-pot-fashion.⁴

Furthermore, the chemoenzymatic amidation could be concatenated with the *Glaser* coupling. Here the *Glaser* coupling proceeded under palladium/copper catalysis and copper catalysis. Five different examples could be synthesized (Scheme 4). Examples for palladium/copper catalysis have been synthesized in cooperation with A.-L. *Elsner B. Sc.*²



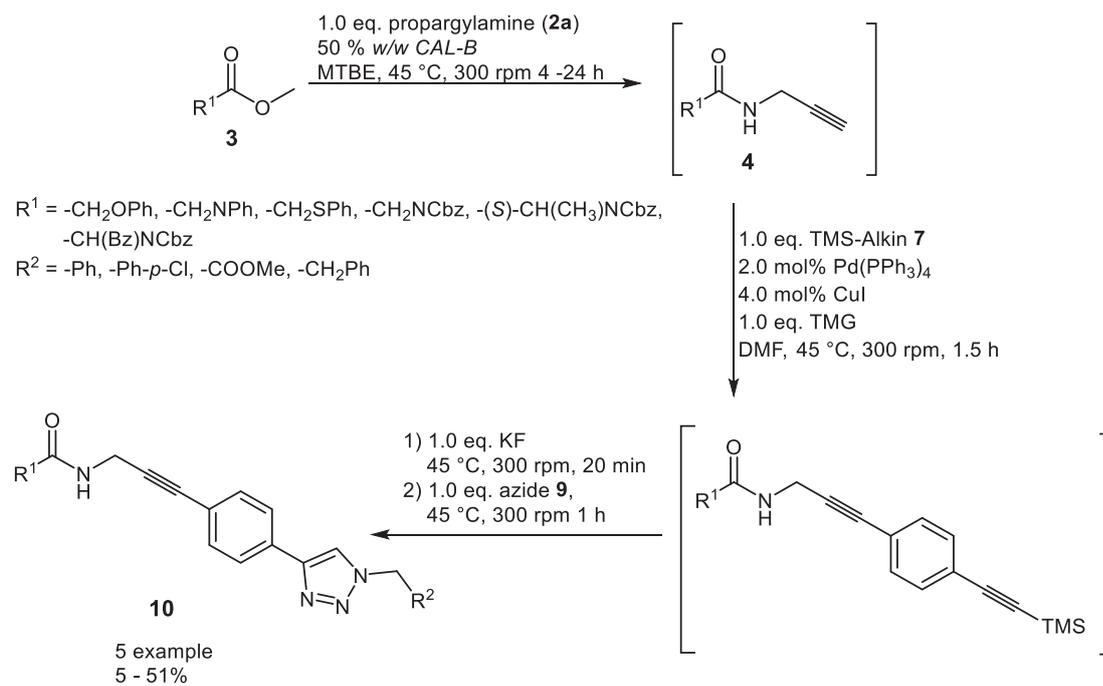
Scheme 4: Chemoenzymatic amidation and *Glaser* coupling in a one-pot-fashion.

This established sequence could be expanded to chemoenzymatic amidation, *Sonogashira* coupling, deprotection, and *Glaser* coupling. For the last step conditions, established during former chemoenzymatic amidation-*Glaser* coupling sequence, were used. *Sonogashira* coupling proceeded under conditions of the work by S. Hassan.¹ Here, two examples with yields from 43 to 88% could be synthesized in cooperation with A.-L. Elsner B. Sc. (Scheme 5).²



Scheme 5: Chemoenzymatic amidation, *Sonogashira* coupling, deprotection and *Glaser* coupling in a one-pot-fashion.²

In situ generation of benzylazide has been tried in the sequence of chemoenzymatic amidation, *Sonogashira* coupling, deprotection, and click reaction. Here the *in situ* generation did not work. Therefore, nine examples had to be synthesized by established reaction conditions (Scheme 6).¹ Optimization of the *in situ* generation of benzylazide (9a) and the synthesis of examples by the established route have been performed in cooperation with *M. Krajnc B. Sc.*⁶



Scheme 6: Synthesis of Triazoles by chemoenzymatic amidation, *Sonogashira* coupling, deprotection, and click reaction.^{1,6}

2 Einleitung und Aufgabenstellung

2.1 Einleitung

Bei der klassischen „*Stop-and-Go*“⁷-Synthese wird die Reaktion zwischendurch für Prozesse wie Isolierung und Reinigung des Produktes unterbrochen.⁷ Nachteil dieses Vorgehens ist, dass diese Prozesse sehr zeitaufwendig und kostenintensiv sind.⁸ Vorteil ist aber die Verlässlichkeit der Reaktion. Aus diesem Grund wird die „*Stop-and-Go*“-Synthese nach wie vor im Labor verwendet, damit nachfolgende Reaktionen reibungslos und zuverlässig ablaufen.⁸

Im industriellen Maßstab hat diese Strategie allerdings ihre Grenzen auf Grund des Kosten- und Zeitaufwandes.⁷ Deshalb hat sich hier die Ein-Topf-Strategie bewährt.⁸ Bei der Ein-Topf-Synthese werden die Reaktionsprodukte nacheinander ohne Aufreinigungsschritte hinzugefügt. Die Kompatibilität der einzelnen Zwischenprodukte ist dabei eine große Herausforderung, sodass Ein-Topf-Synthesen häufig zunächst optimiert werden müssen.⁸

Zu den Ein-Topf-Reaktionen gehören auch die Multikomponentenreaktionen. Bei diesen reagieren drei oder mehr Ausgangsverbindungen zum gewünschten Reaktionsprodukt.⁹ Multikomponentenreaktionen werden in drei Kategorien unterteilt: Domino-Multikomponentenreaktionen, sequentielle Multikomponentenreaktionen und konsekutive Multikomponentenreaktionen. Bei Domino-Multikomponentenreaktionen sind alle Edukte von Anfang an präsent und reagieren ohne isolierbare Zwischenprodukte zum gewünschten Produkt. Bei sequentiellen Multikomponentenreaktionen werden die Edukte nacheinander unter konstanten Reaktionsbedingungen hinzugefügt. Die Zwischenprodukte sind hierbei isolierbar. Im Unterschied zu sequentiellen Multikomponentenreaktionen werden bei konsekutiven Multikomponentenreaktionen die Reaktionsbedingungen nach und nach verändert. Die Intermediate können auch hierbei isoliert werden.^{1,10}

Multikomponentenreaktionen erfüllen viele Kriterien der sogenannten „idealen Synthese“, da so aus wenigen Edukten viele Produkte synthetisiert werden können. Zudem können häufig leicht zugängliche Edukte verwendet werden und sie sind oft einfacher durchzuführen als mehrstufige Reaktionen.⁹

In Multikomponentenreaktionen werden häufig Metall-katalysierte Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen eingesetzt, die als Kreuzkupplungsreaktionen bezeichnet werden. Typische Metalle für Kreuzkupplungsreaktionen sind Kupfer, Alkali- und Erdalkalimetalle und Palladium. Hierbei ist die erste bekannte Kupfer-katalysierte Verknüpfung die *Glaser-Kupplung*.^{11, 12} Bei den Alkali- und Erdalkalimetall-vermittelten Kupplungen ist die *Wurtz-Reaktion* im Jahre 1855 die erste bekannte Homodimerisierung von Alkylhalogeniden.¹³ Diese Reaktion wurde im Jahre 1862 von *Fittig* durch Kupplung von Arylhalogeniden erweitert.¹⁴ Nachteil dieser Reaktion ist die hohe Reaktivität von Natrium und Kalium, sodass Anfang des 20. Jahrhunderts die *Grignard-Reaktion* entwickelt wurde.¹² Palladium-katalysierte Reaktionen sind z.B. *Sonogashira*-¹⁵, *Negishi*-¹⁶, *Suzuki*-¹⁷ und *Heck-Kupplung*¹⁸. Die Bedeutung dieser Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen zeigt sich darin, dass die Arbeit von *Richard Heck*, *Eiichi Negishi* und *Akira Suzuki* 2010 durch den Nobelpreis für Chemie gewürdigt wurde.¹² In Multikomponentenreaktionen werden Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen häufig zur Synthese von Biheteroarylen eingesetzt.¹⁹

Neben den Übergangsmetallkruzakupplungsreaktionen gewinnen auch enzymatische Reaktionen in Multikomponentenreaktionen immer mehr an Bedeutung.²⁰ Dies liegt daran, dass Enzyme chemo-, regio- und stereoselektive Prozesse katalysieren können. Aus diesen Gründen sind diese besonders für die Pharma- und Agrarindustrie interessant. In diesem Bereich steigt nämlich der Bedarf an enantiomerenreinen und spezifisch funktionalisierten Verbindungen stetig.²⁰ Zusätzlich arbeiten Enzyme unter milden Reaktionsbedingungen, wie z. B. bei Raumtemperatur und bei neutralem oder nahezu neutralem *pH*-Wert. Zudem sind Enzyme sehr effizient, da sie die Reaktionsgeschwindigkeit auf das 10¹²-fache erhöhen können. Im Vergleich zu Schwermetallkatalysatoren sind sie umweltfreundlich und daher weniger bedenklich.²⁰

Probleme bei enzymatischen Reaktionen sind aber die geringere Stabilität und die mühsame Reinigung. Zudem benötigen manche Enzyme teure Cofaktoren wie FMN oder NAD(P)H benötigt.²¹ Das Problem der niedrigen Stabilität und aufwendigen Aufreinigung kann durch Immobilisierung umgangen werden.²⁰

Wegen der oben genannten Vorteile werden biokatalytische Reaktionen häufig mit „klassischen“ organischen Reaktionen verknüpft. Die Verknüpfung hierbei ist flexibel.²² So kann die Reaktion durch Biokatalyse begonnen werden und mit einer chemischen Reaktion abgeschlossen werden.²³ Der umgekehrte Weg und andere Varianten sind ebenfalls möglich (Abbildung 1).^{21,24,25,26}

„klassische“ organische Reaktionen



Biokatalyse



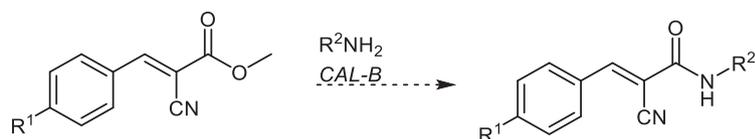
Kombinationen von „klassischen“ organischen Reaktionen und Biokatalyse



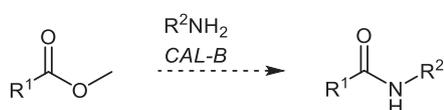
Abbildung 1: Verschiedene Kombinationen von Biokatalyse und „klassischen“ organischen Reaktionen.^{22,23,25,26} Hierbei sind a – d chemische Reagenzien oder Katalysatoren und α – δ Enzyme. A steht für das Ausgangsmaterial, B – D für synthetische und/oder biosynthetische Intermediate und E für das Reaktionsprodukt.^{21,24}

2.2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war die Erweiterung der chemoenzymatischen Amidierung auf neue Ester und Amine. *Knoevenagel*-Kondensationsprodukte sollten als Substrat für die Lipase dienen und aromatische Amine wie Benzylamin und verschiedene Aniline als Nucleophile verwendet werden (Schema 7).



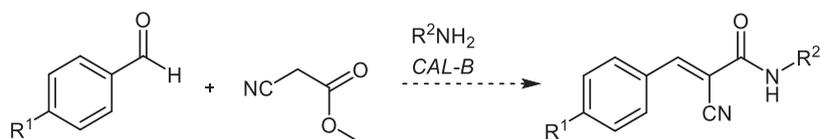
R^2 = Propargyl, Aryl, Benzyl



R^2 = Aryl

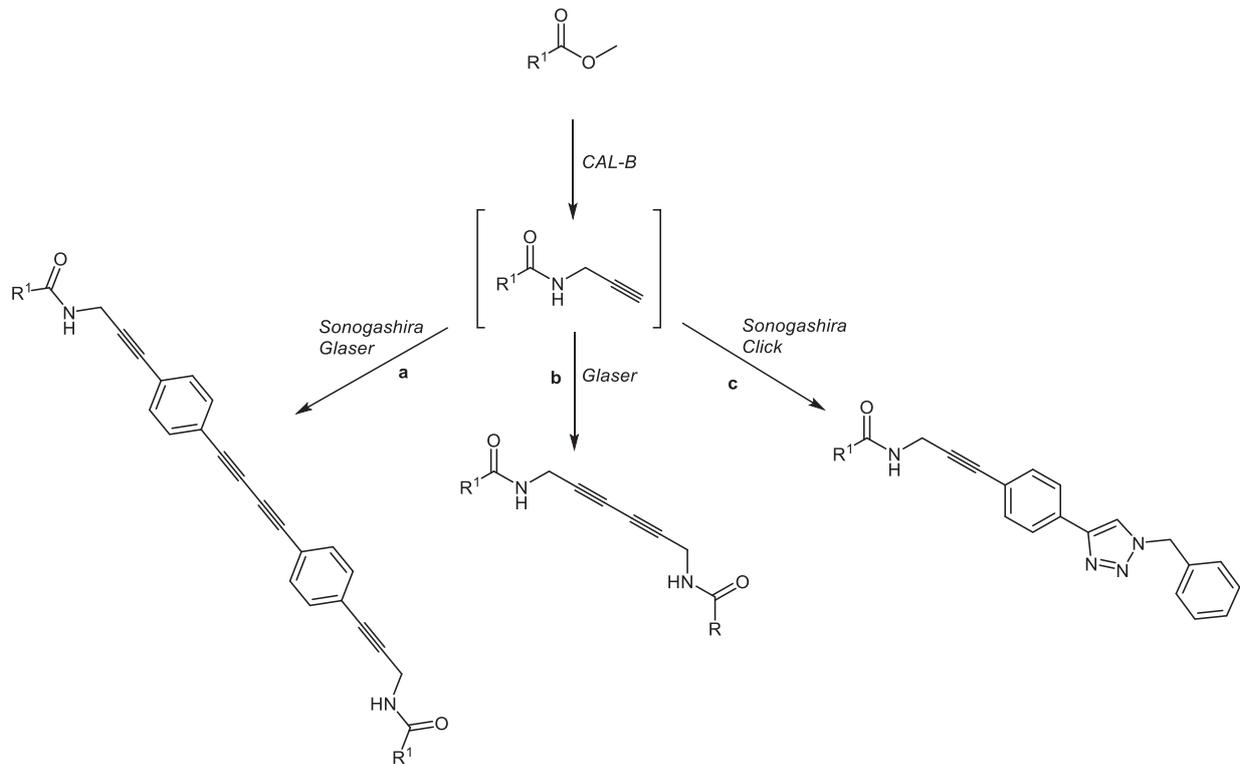
Schema 7: Chemoenzymatische Amidierung mit anderen Estern und aromatischen Aminen.

Die *Knoevenagel*-Kondensation und die chemoenzymatische Amidierung sollten auch in einer Ein-Topf-Reaktion durchgeführt werden (Schema 8). Dabei fungiert das Amin zum einen als Katalysator für die *Knoevenagel*-Kondensation und zum anderen als Nucleophil für die Amidierung.



Schema 8: *Knoevenagel*-Kondensation und Lipase-katalysierte Amidierung in einer Dominoreaktion.

Außerdem sollte die Palette an metallkatalysierten Kupplungsreaktionen, die mit der chemoenzymatischen Amidierung verknüpft sind, erweitert werden (Schema 9). Auf die Amidierung sollte zum einen *Glaser*-Kupplung und zum anderen *Sonogashira*-, Entschützung und *Glaser*-Kupplung folgen (Schema 9, **a** und **b**). Zusätzlich sollte die Substanzbibliothek der 1,4-substituierten 1,2,3-Triazole erweitert werden, wobei das Azid *in situ* generiert werden sollte (Schema 9, **c**).



Schema 9: Verknüpfung der chemoenzymatischen Amidierung mit *Glaser*-Kupplung **a**, *Sonogashira*-, Entschützung und *Glaser*-Kupplung **b** und *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und Click-Reaktion **c**.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

3.1.1 Click-Chemie

Ziel von *Kolb, Finn* und *Sharpless* war im Jahre 2001 die „Entwicklung leistungsfähiger, gut funktionierender und selektiver Reaktionen für die effiziente Synthese neuartiger, nützlicher Verbindungen sowie kombinatorischer Bibliotheken mittels Heteroatomverknüpfungen.“²⁷ In diesem Rahmen wurde der Begriff Click-Chemie eingeführt.

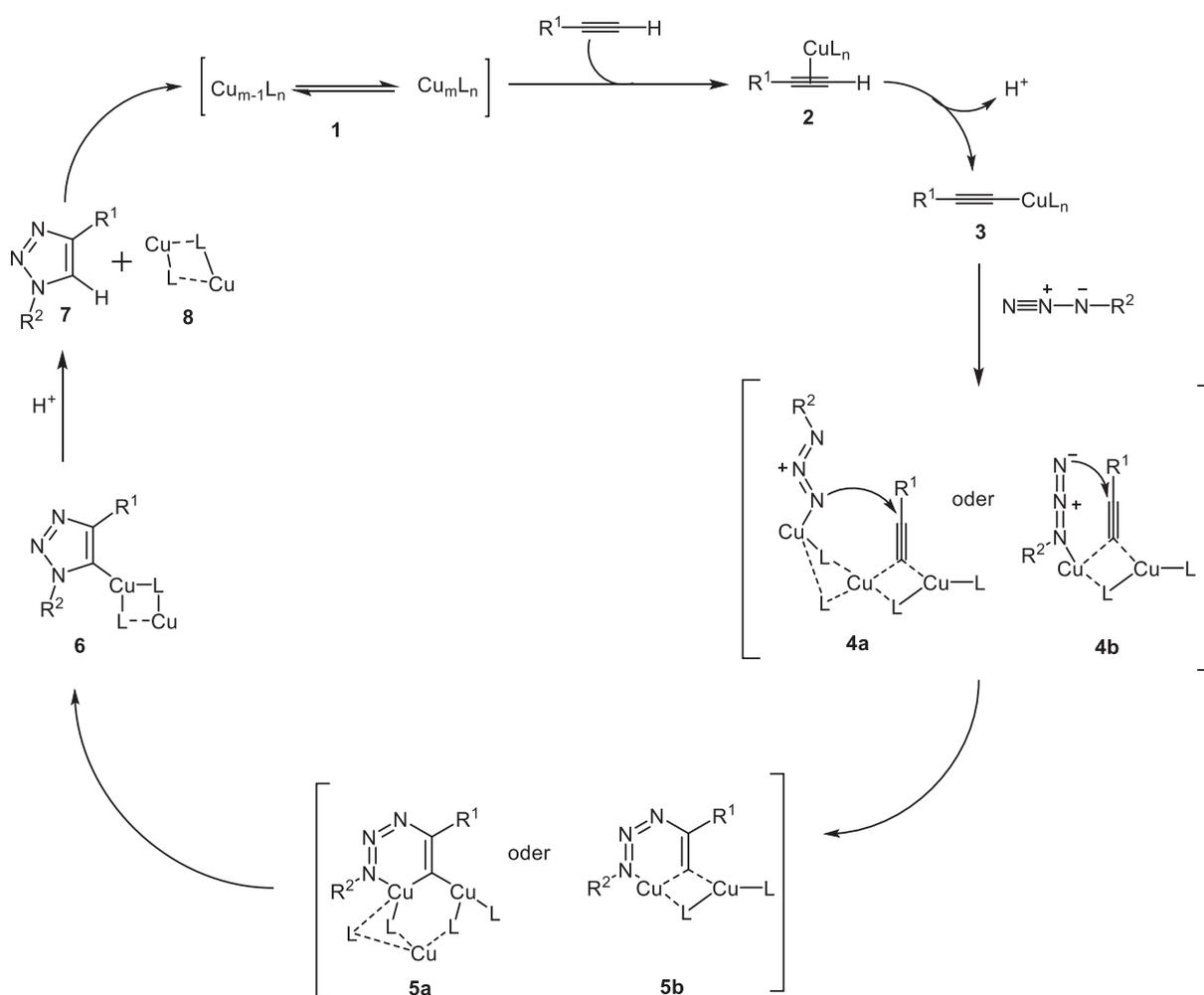
Hierbei wurden auch Kriterien eingeführt, die eine Reaktion erfüllen muss, um als Click-Reaktion bezeichnet werden zu können. Zu diesen Kriterien gehören Modularität und breite Anwendbarkeit der Reaktion, keine störenden Nebenprodukte bzw. nur solche Nebenprodukte, die ohne Säulenchromatographie abgetrennt werden können, Regiospezifität, einfache Reaktionsbedingungen, Sauerstoff- und Wasserunempfindlichkeit, leicht erhältliche Ausgangsverbindungen bzw. Reagenzien und leicht entfernbare Lösungsmittel.²⁷

Reaktionen, die diese Kriterien erfüllen, sind Cycloadditionen ungesättigter Verbindungen wie 1,3-dipolare Cycloadditionen oder Diels-Alder-Reaktionen, nucleophile Substitutionen wie Ringöffnungsreaktionen von gespannten heterozyklischen Elektrophilen (z.B. Epoxiden), nichtindolartige Carbonylreaktionen wie die Bildung von Harnstoffen, Additionen an C-C-Mehrfachbindungen wie Epoxidierungen und Michael-Additionen von Nu-H-Reaktanden.²⁷

3.1.1.1 Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)

Eine Reaktion, welche die Kriterien einer Click-Reaktion erfüllt, ist die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC). Der genaue Mechanismus ist immer noch Diskussionsgegenstand. DFT-Rechnungen ergaben allerdings, dass die Katalyse durch ein Cu(I)-Atom stattfindet. Das Cu(I)-Atom koordiniert zunächst am π -System des Acetylens, wodurch der pK_s -Wert des Protons gesenkt wird (Schema 10, **2**). Hierbei wird eine „*end-on*“-Orientierung des Cu(I)-Atoms bezüglich des Alkins angenommen, wodurch das Kupferacetylid gebildet werden kann (Schema 10, **3**).^{28,29} Das Kupferacetylid koordiniert das Azid, wodurch eine Umlagerung zum sechsgliedrigen Metallzyklus stattfindet (Schema 10, **5a** oder **5b**). Aus diesem Metallzyklus bildet sich anschließend das Kupfer-Triazolid (Schema 10, **6**). Für die Freisetzung des Triazols und der eingesetzten Kupferquelle werden zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen (Schema 10, **7** und **8**). Bei dem einen Reaktionsweg findet die Freisetzung durch Protonierung, bei dem anderen findet die Freisetzung über Reaktion mit anderen Elektrophilen statt.²⁹

Dieser an Hand der DFT-Berechnungen postulierte Mechanismus ist allerdings umstritten, da kinetische Messungen ergeben haben, dass es sich hierbei um eine Reaktion mindestens zweiter Ordnung in Bezug auf die Cu(I)-Konzentration handelt.³⁰ Außerdem ist es sehr wahrscheinlich, dass mehrere Kupferatome am Übergangszustand der Reaktion beteiligt sind.²⁹ Die in der „Cambridge Crystal Database“ vorhandenen Kristallstrukturen zeigen, dass es unwahrscheinlich ist, dass nur ein mit der Dreifachbindung des Alkins verknüpftes Cu(I)-Atom für die Katalyse verantwortlich ist. Stattdessen ist in diesen Kristallstrukturen jede Dreifachbindung mit drei oder mindestens zwei Cu(I)-Atomen koordiniert. Die Koordination von drei Cu(I)-Atomen konnte bei 90 % aller Cu(I)-Alkin-Komplexe festgestellt werden. Weitere DFT-Rechnungen von *Straub* zeigen außerdem, dass das Acetylid und das Azid nicht am gleichen Cu(I)-Atom im Übergangszustand koordiniert sind.³¹

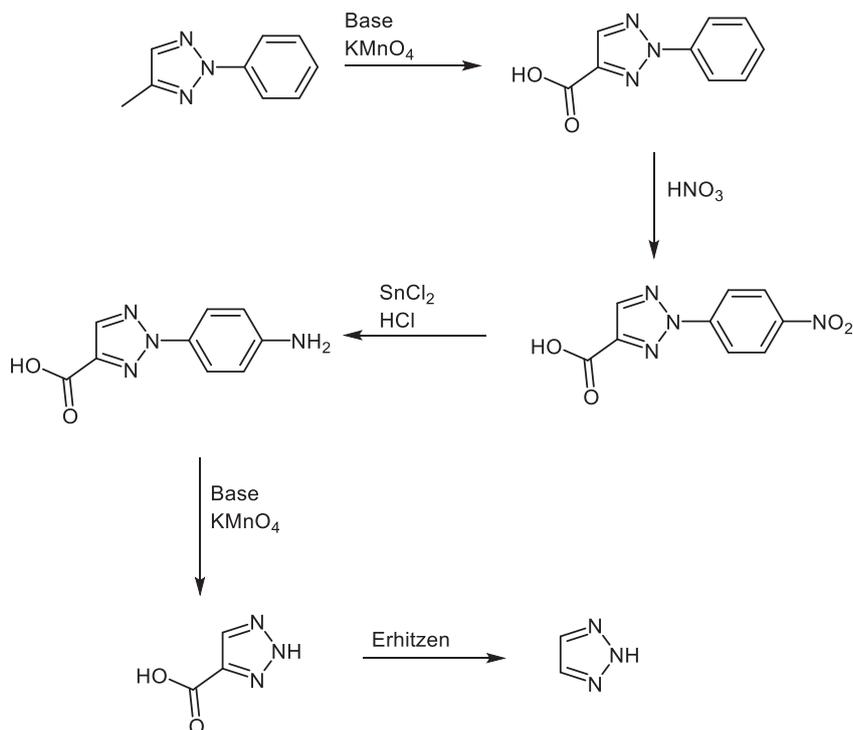


Schema 10: Postulierter Katalysezyklus anhand DFT-Rechnungen von *Straub*.^{29,30,31}

3.1.2 Triazole

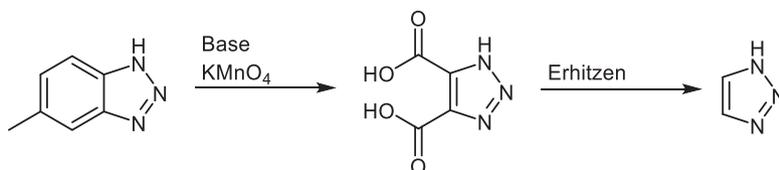
3.1.2.1 Historie und Verwendung der Triazole

Triazole waren ursprünglich nur als Benzotriazole, also anellierte Triazole, bekannt. *H. von Pechmann* synthetisierte im Jahre 1888 das erste monozyklische 2*H*-Triazol. Hierfür nutzte er 2-Phenyl-4-methyl-1,2,3-triazol (Schema 11).^{32,33}



Schema 11: Erste Synthese des monozyklischen Triazols nach *von Pechmann*.^{32,33}

Der Beweis, dass in Benzotriazolen das monozyklische Triazol enthalten ist, lieferte *Bladin*. Dies gelang ihm durch oxidativen Abbau des anellierten Benzolringes von 5-Methylbenzotriazol (Schema 12). Hiermit erhielt er ebenfalls das monozyklische 1*H*-Triazol.^{33,34}



Schema 12: Synthese des monozyklischen 1*H*-Triazols nach *Bladin*.^{33, 34}

Triazole sind wichtige Bausteine zur Synthese diverser Verbindungen. Zu diesen Verbindungen gehören z.B. der β -Lactamaseinhibitor Tazobactam (Abbildung 2, **A**)³⁵ und ein HIV-Proteaseinhibitor (Abbildung 2, **B**).^{21,36}

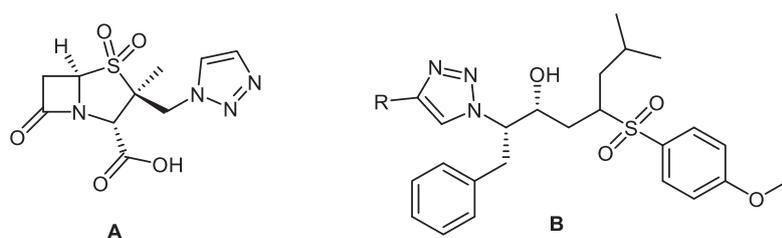


Abbildung 2: Strukturen des β -Lactamaseinhibitors Tazobactam **A** und eines HIV-Proteaseinhibitors **B**.^{21,35,36}

Triazole werden auch als optische Aufheller (Abbildung 3, **A**)³⁷ und als Fungizide (Abbildung 3, **B**) eingesetzt.³⁸

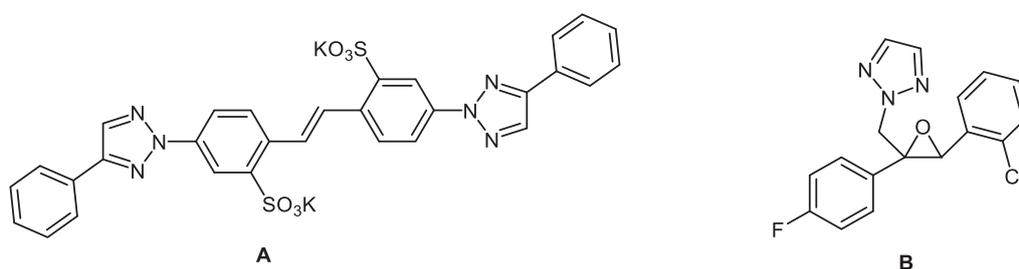
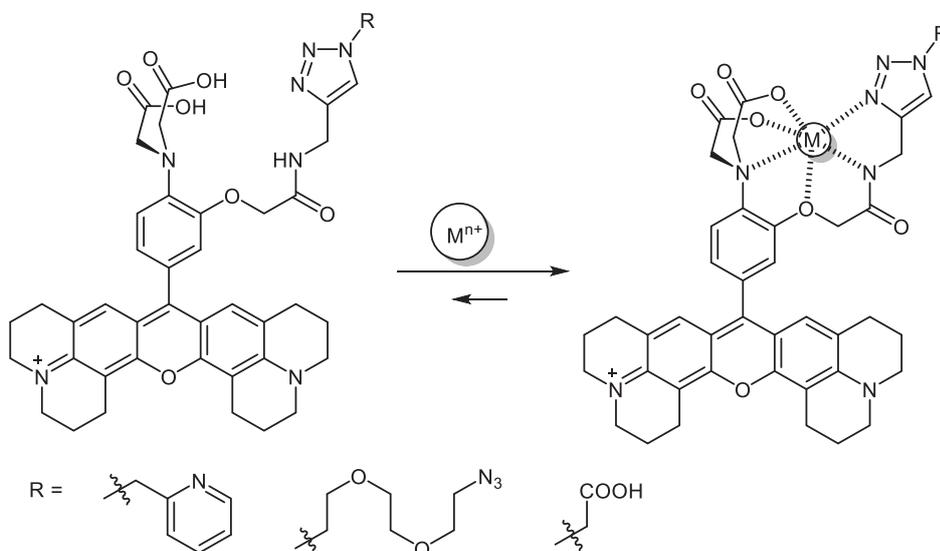


Abbildung 3: Struktur des optischen Aufhellers **A** und des Fungizides Epoxiconazol **B**.^{37,38}

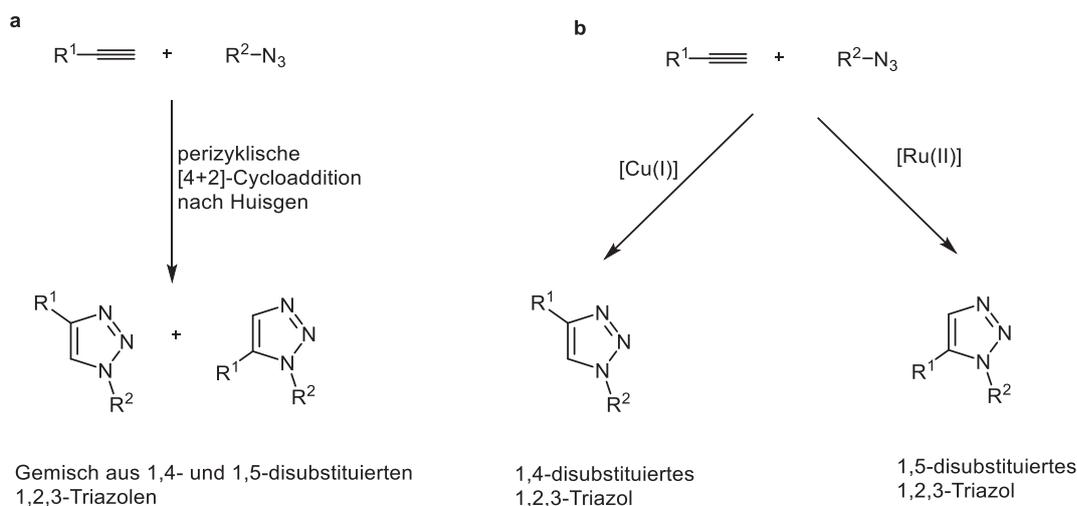
1,4-substituierte 1,2,3-Triazole bieten außerdem auch Möglichkeiten zur Koordination an einem Metallzentrum über das N2- und N3-Stickstoffatom.^{33,39} Wird z. B. eine Triazoleinheit mit einem Rhodamin und einem APTRA-Chelator verknüpft, können diese zur Detektion von Metallkationen verwendet werden. Synthese derartiger Verbindungen gelang *Mallet et al.* (Schema 13).⁴⁰



Schema 13: Verknüpfung von Triazoleinheiten mit einem APTRA-Chelator und Rhodamin.⁴⁰

3.1.2.2 Synthese der Triazole

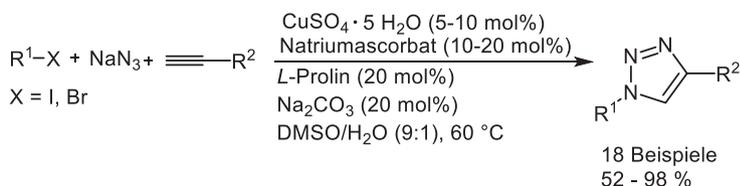
Die klassische Triazolsynthese ist die thermische [4+2]-Cycloaddition von Alkinen und Aziden nach *Huisgen*. Der Nachteil dieses Syntheseweges ist, dass ein Gemisch aus den regioisomeren 1,4- und 1,5-disubstituierten Triazolen entsteht (Schema 14, **a**).^{41,42} Die Kupfer- bzw. Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition dagegen führt selektiv zu dem entsprechenden Regioisomer.^{42,43} Bei der Kupferkatalyse entsteht das 1,4-substituierte 1,2,3-Triazol, während sich bei der Rutheniumkatalyse das 1,5-substituierte 1,2,3-Triazol bildet (Schema 14, **b**).^{42,44}



Schema 14: Perizyklische [4+2]-Cycloaddition nach Huisgen **a** und Kupfer-katalysierte bzw. Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition **b**.⁴²

Es sind diverse Beispiele für die Triazolsynthese über die CuAAC-Sequenz in einer Multikomponentenreaktion bekannt.⁴²

So konnten *Fokin et al.* verschiedene Triazole über diese Sequenz synthetisieren. Hierbei wurde das benötigte Azid *in situ* durch Natriumazid und einem aromatischen bzw. aliphatischen Halogenid über nucleophile Substitution hergestellt (Schema 15).⁴⁵



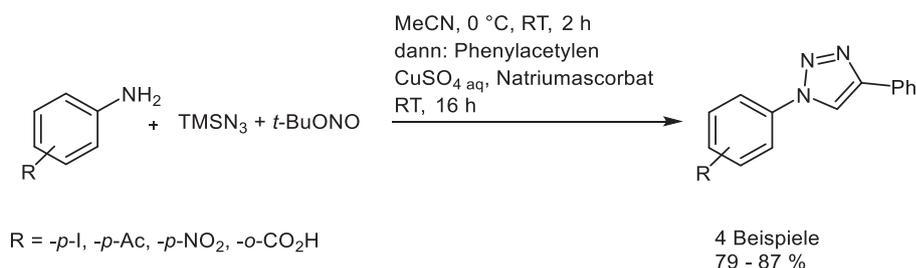
Schema 15: Triazolsynthese über *in situ* Synthese des Azides nach *Fokin et al.*⁴⁵

Das für die Triazolsynthese benötigte Azid kann auch *in situ* über nucleophile aromatische Substitution dargestellt werden. Hierfür können *ortho*-Fluornitrobenzolderivate verwendet werden. Auf diese Weise synthetisierten *Ramana et al.* im Ein-Topf-Verfahren diverse 1-nitrophenylsubstituierte Triazole bei einer Temperatur von 70 °C (Schema 16).⁴⁶



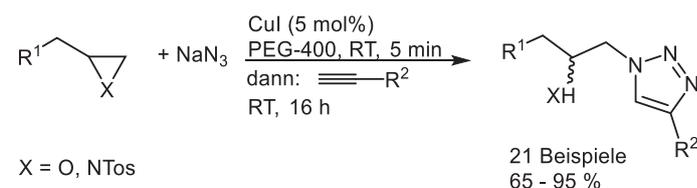
Schema 16: Synthese verschiedener Triazolderivate über *in situ* Generierung des Azides durch nucleophile aromatische Substitution nach *Ramana et al.*⁴⁶

Die Triazolsynthese aus Diazoniumsalzen über *in situ* Diazotierung ist ebenfalls bekannt. Hierfür wird *t*-Butylnitrit und Trimethylsilylazid verwendet. Auf diese Weise konnten *Moses et al.* diverse Triazole mit einer hohen Toleranz an funktionellen Gruppen darstellen (Schema 17).⁴⁷



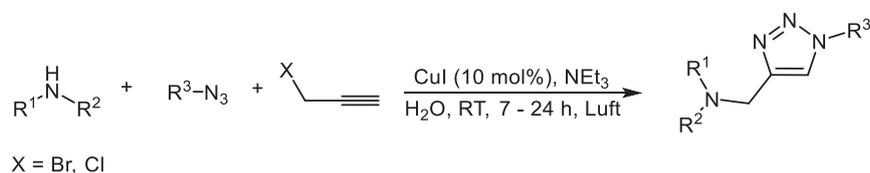
Schema 17: Triazolsynthese über *in situ* Diazotierung nach *Moses et al.*⁴⁷

Triazole können auch im Ein-Topf-Verfahren über Epoxidöffnung synthetisiert werden. Vorteil dieses Reaktionsweges ist eine hohe strukturelle Vielfalt. Als Edukte wurden β -Hydroxy- oder β -Tosylamino-Derivate verwendet. Die verwendeten Epoxide bzw. Aziridine werden zunächst mit Aziden geöffnet und anschließend in der CuAAC-Sequenz umgesetzt. Als Lösungsmittel wird PEG verwendet (Schema 18).⁴⁸



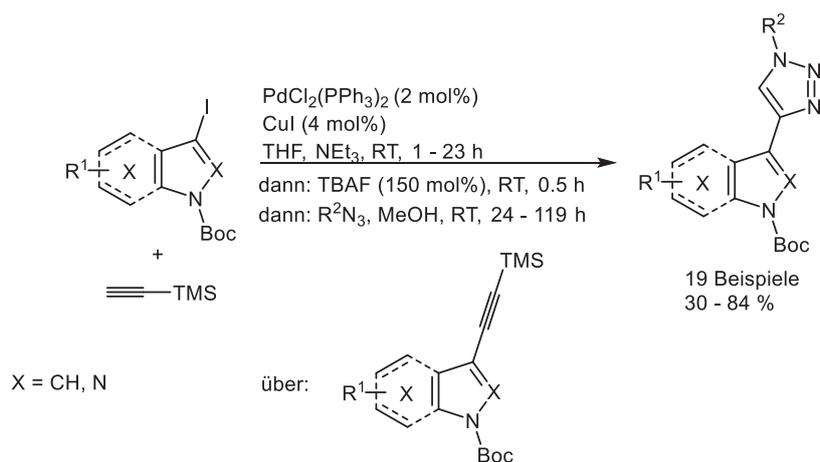
Schema 18: Triazolsynthese über Epoxidöffnung nach *Pitchaiah et al.*⁴⁸

Neben der *in situ* Generierung des Azides ist auch die *in situ* Generierung des Alkins möglich. So konnten *Liang et al.* durch nucleophile Substitution das Alkin synthetisieren und dieses im Ein-Topf-Verfahren zum Triazol weiterreagieren lassen (Schema 19). Durch diese Aminopropargylierung können verschiedene Pharmazeutika hergestellt werden.⁴⁹



Schema 19: Triazolsynthese über *in situ* Generierung des Alkins durch nucleophile Substitution.⁴⁹

Das Alkin kann auch über eine *Sonogashira*-Kupplung *in situ* erzeugt werden. Zum Beispiel konnten *Müller et al.* Boc-geschützte 3-Iod-NH-Heterozyklen mit TMSA kuppeln und den TMS-geschützten Heterozyklus nach Entschützung über CuAAC zum Triazol umsetzen (Schema 20). Derartige Moleküle besitzen hohe biologische Aktivität.⁵⁰



Schema 20: Triazolsynthese über *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und anschließender CuAAC.⁵⁰

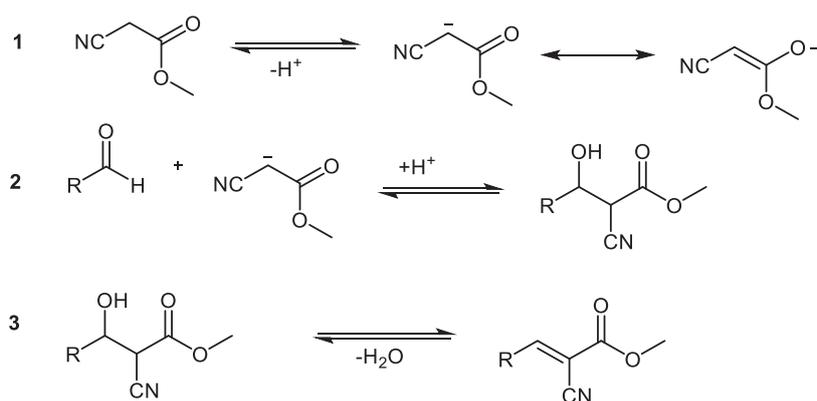
3.1.3 Knoevenagel-Kondensation

3.1.3.1 Geschichte und Mechanismus

Der Grundstein für die Organokatalyse wurde im Jahre 1895 durch die Entdeckung der sog. *Knoevenagel-Kondensation*, eine Variante der Aldol-Kondensation, von *Emil Knoevenagel* gelegt. Er beobachtete, dass β -Ketoester bzw. Malonate mit Aldehyden oder Ketonen unter Katalyse primäre oder sekundäre Amine sowie deren Salze kondensieren können.⁵¹

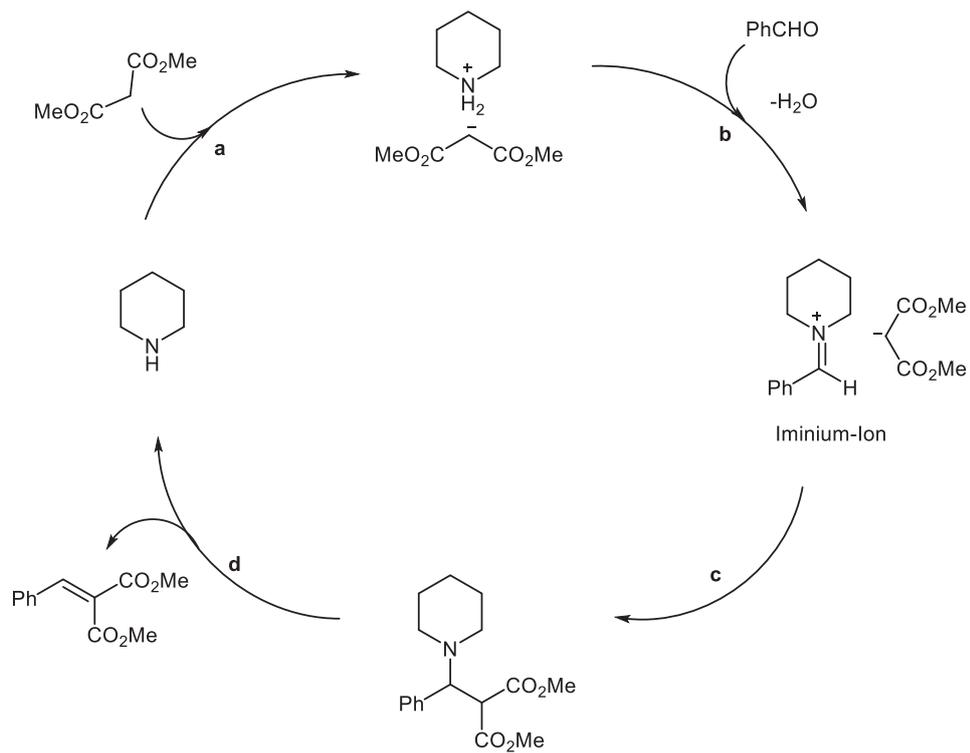
Für die *Knoevenagel-Kondensation* wurden zwei Mechanismen postuliert.

Der eine stammt von *Hann* und *Lapworth*. Sie nahmen als Mechanismus eine aldol-artige Reaktion an.⁵² Dieser Vorschlag wurde durch *Kohler* und *Corson* im Jahre 1923 unterstützt.⁵³ Basierend auf diese Annahme formulierte *Cope* 1937 den vollständigen Mechanismus für die *Knoevenagel-Kondensation*. Dieser beinhaltet die Enolatbildung (Schema 21, **1**), die Addition des Enolats an die Carbonylkomponente (Schema 21, **2**) und die Eliminierung von Wasser aus dem Aldol-ähnlichen Intermediat (Schema 21, **3**).⁵⁴



Schema 21: Mechanismus der *Knoevenagel-Kondensation* nach *Cope*.⁵⁴

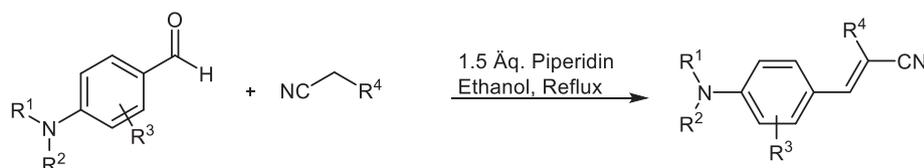
Bei dem anderen von *Westheimer* postulierten Mechanismus sind Iminium-Ion- und Enamin-Derivate beteiligt. Dies belegte *Westheimer* an Hand seiner Studien über den Mechanismus der Amin-katalysierten Retro-Aldol-Reaktionen (Schema 22). Bei diesem Mechanismus für die *Knoevenagel-Kondensation* wird das CH-acide Kohlenstoff zunächst deprotoniert (Schema 22, **a**). Dann erfolgt die Bildung des Iminiumions unter Wasserabspaltung (Schema 22, **b**). Dieses Iminiumion reagiert weiter zu einem Amin (Schema 22, **c**). Im letzten Schritt wird dann das *Knoevenagel*-Reaktionsprodukt abgespalten und die Base zurückgewonnen (Schema 22, **d**).^{51d,55}



Schema 22: Katalysemechanismus der *Knoevenagel*-Kondensation nach *Westheimer*.^{51d,55}

3.1.3.2 Verwendung der *Knoevenagel*-Kondensationsprodukte und deren Synthese

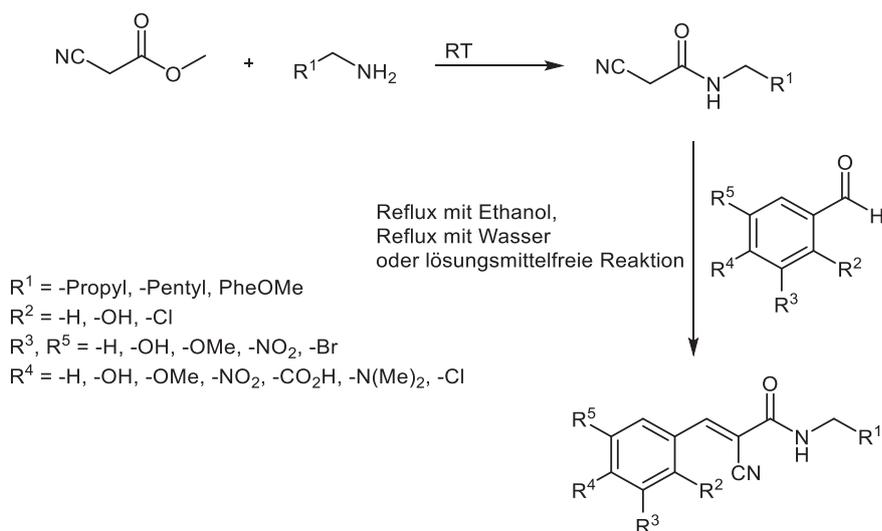
Viele *Knoevenagel*-Kondensationsprodukte werden in verschiedenen Bereichen angewendet. So werden Reaktionsprodukte aus Methylcyanoacetat und verschiedenen Benzaldehydderivaten zur Sensibilisierung elektrographischer Eigenschaften, vorzugsweise Zinkoxidschichten, genutzt. Hierfür hat die Firma *Agfa-Gevaert* im Jahre 1969 ein Patent angemeldet (Schema 23).⁵⁶



R¹, R² = z.B. -H, -CH₃, -CH₂COOH, -CH₂CH₂CN
 R³, R⁴ = z.B. -H, -COOCH₃, -CN, -SO₂CH₃

Schema 23: *Knoevenagel*-Reaktionsprodukte zur Sensibilisierung elektrographischer Schichten.⁵⁶

Verschiedene Amide wurden von *McCluskey et al.* ebenfalls über *Knoevenagel*-Kondensation synthetisiert (Schema 24). Diese wurden über drei verschiedene Synthesewege dargestellt: In siedendem Ethanol, in siedendem Wasser und lösungsmittelfreie Reaktion durch Mörsern. Über diese drei Synthesewege konnte eine Substanzbibliothek für Signaltransduktionsinhibitoren erstellt werden. Mit Nitrobenzaldehyden funktionierten diese Reaktionen nicht.⁵⁷

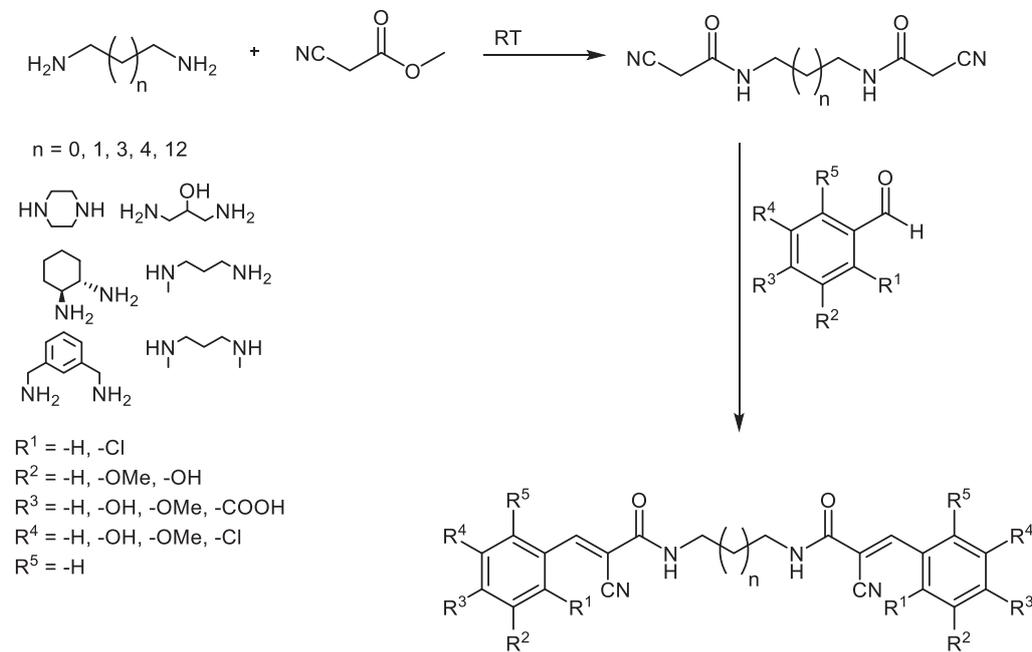


R¹ = -Propyl, -Pentyl, PheOMe
 R² = -H, -OH, -Cl
 R³, R⁵ = -H, -OH, -OMe, -NO₂, -Br
 R⁴ = -H, -OH, -OMe, -NO₂, -CO₂H, -N(Me)₂, -Cl

51 Beispiele, 9 - 99 %

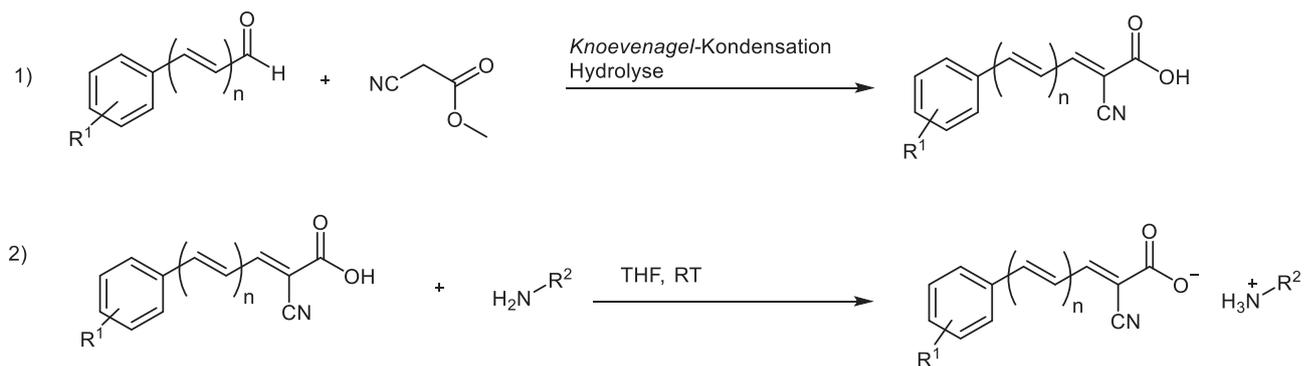
Schema 24: Synthese verschiedener Amide durch *Knoevenagel*-Kondensation.⁵⁷

Ebenfalls synthetisierten *McClusky et al.* verschiedene dimere Tyrphostine, die als Endocytoseinhibitoren wirken können (Schema 25).⁵⁸



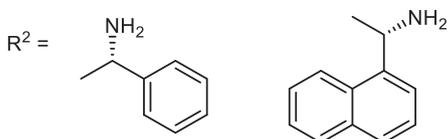
Schema 25: Synthese verschiedener dimerer Tyrphostine.⁵⁸

Außerdem werden verschiedene Salze der *Knoevenagel*-Reaktion als nichtlinear optische Materialien verwendet. So synthetisierten *Iwata et al.* verschiedene α -Cyan-Zimtsäurederivate durch *Knoevenagel*-Kondensation und gleichzeitiger Hydrolyse. Anschließend wurde zu dem isolierten Säurederivat in THF ein chirales Amin hinzugegeben, das dann mit dem Säurederivat als Salz aus dem Reaktionsansatz präzipitierte (Schema 26).⁵⁹ Von *Iwata et al.* und *Takeya et al.* wurden auf dieselbe Art und Weise ähnliche Salze synthetisiert. Diese finden z.B. Anwendung als Multilayerfilm.⁶⁰



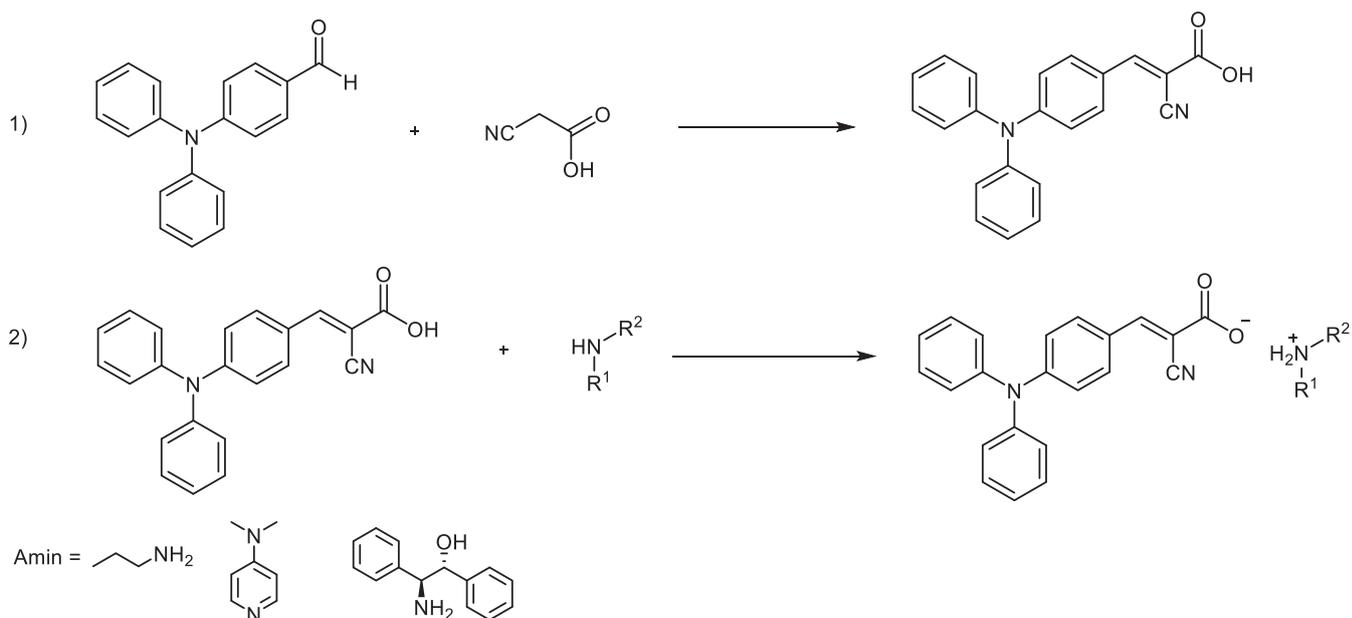
$n = 0 - 2$

$R^1 = -p\text{-N}(\text{Me})_2; -p\text{-OMe}, -m\text{-(OMe)}_2, -\text{H}, -m\text{-OMe}, -p\text{-NO}_2$



Schema 26: Synthese chiraler Aminsalze nach *Iwata et al.*⁵⁹

Aminsalze, die als supramolekulare lumineszente Systeme verwendet werden, wurden von *Draper et al.* auf ähnliche Weise synthetisiert. Allerdings wird hier durch *Knoevenagel*-Kondensation von Aldehyd und Cyanoacetat die freie Säure direkt synthetisiert. Diese wurde anschließend in Acetonitril, Ethylacetat oder Ethanol mit einem Amin versetzt und das Salz präzipitierte hierbei aus dem Reaktionsansatz (Schema 27).⁶¹



Schema 27: Synthese verschiedener Aminsalze für supramolekulare lumineszente Systeme.⁶¹

3.1.4 Metall-katalysierte Kreuzkupplungen

Bei Metall-katalysierten Kreuzkupplungen werden zwei Molekülfragmente unter Metallkatalyse verknüpft. Typische Übergangsmetalle, die in Kreuzkupplungen eingesetzt werden, sind Palladium, Kupfer, Nickel und Eisen. Werden zwei Molekülfragmente zusammengebracht, dient eines als Nucleophil und das andere als Elektrophil.

Typische Schritte in Metall-katalysierten Kreuzkupplungen sind die Oxidative Addition, die Transmetallierung und die Reduktive Eliminierung (Abbildung 4). Bei der Oxidativen Addition wird das Metall in die δ -Bindung des Elektrophils eingefügt. In diesem Schritt wird die Oxidationsstufe des Metalls und die Anzahl der Liganden, die an dem Metall gebunden sind, erhöht. Bei der Transmetallierung ersetzt das Nucleophil einen Liganden am Metall. Durch reductive Eliminierung wird ein neues organisches Molekül freigesetzt und das Metall in seinen Ursprungsoxidationszustand zurückversetzt. Die Schwierigkeit der Reduktiven Eliminierung nimmt von der C-C-, C-N-, C-O- zur C-F-Bindung zu und korreliert somit mit der Elektronegativität der Elemente.⁶²

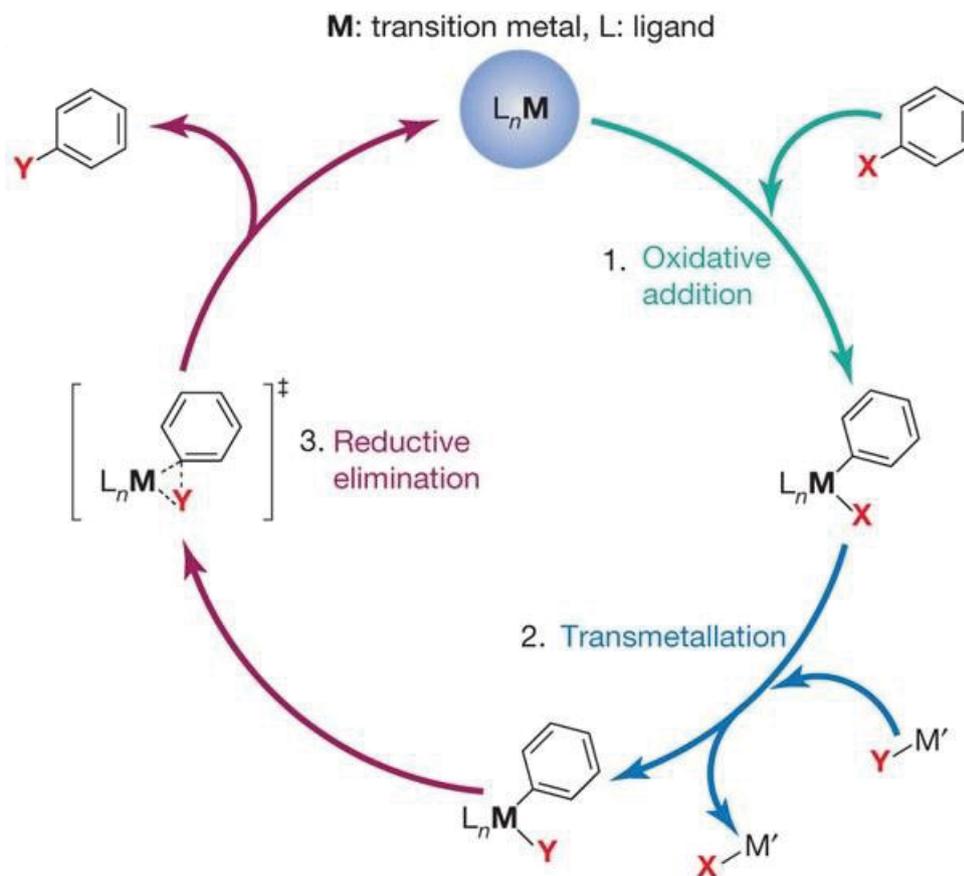
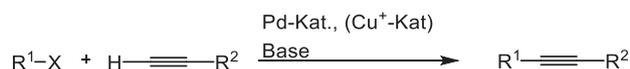


Abbildung 4: Typische Schritte einer Metall-katalysierten Kreuzkupplung.⁶²

3.1.4.1 Sonogashira-Kupplung

Unter den Kreuzkupplungen ist die Palladium-katalysierte sp^2 - sp -Kreuzkupplung zwischen Aryl- bzw. Alkenylhalogenide oder -triflate und terminalen Alkinen mit oder ohne Kupfer(I) als Cokatalysator die wichtigste Methode, um Naturstoffe, Pharmazeutika und molekulare organische Materialien zu synthetisieren (Schema 28).⁶³



R^1 = Aryl, Heteroaryl, Vinyl

R^2 = Aryl, Heteroaryl, Alkenyl, Alkyl, SiR_3

X = I, Br, Cl, OTf

Schema 28: Palladium-katalysierte sp^2 - sp -Kreuzkupplung mit oder ohne Kupfer(I) als Cokatalysator.⁶³

Von *Heck* und *Cassar* wurden 1975 unabhängig voneinander zwei verschiedene Kreuzkupplungen publiziert. Hierbei wurde ein Phosphan-Palladium-Komplex als Katalysator und Triethylamin oder Piperidin als Base und Lösungsmittel eingesetzt.⁶⁴ Bei Cassars Reaktionsbedingungen wurde ein Phosphan-Palladium-Katalysator in Kombination mit Natriummethanolat als Base und DMF als Lösungsmittel verwendet.⁶⁵ Nachteil der beiden Reaktionsbedingungen sind die hohen Reaktionstemperaturen.⁶³

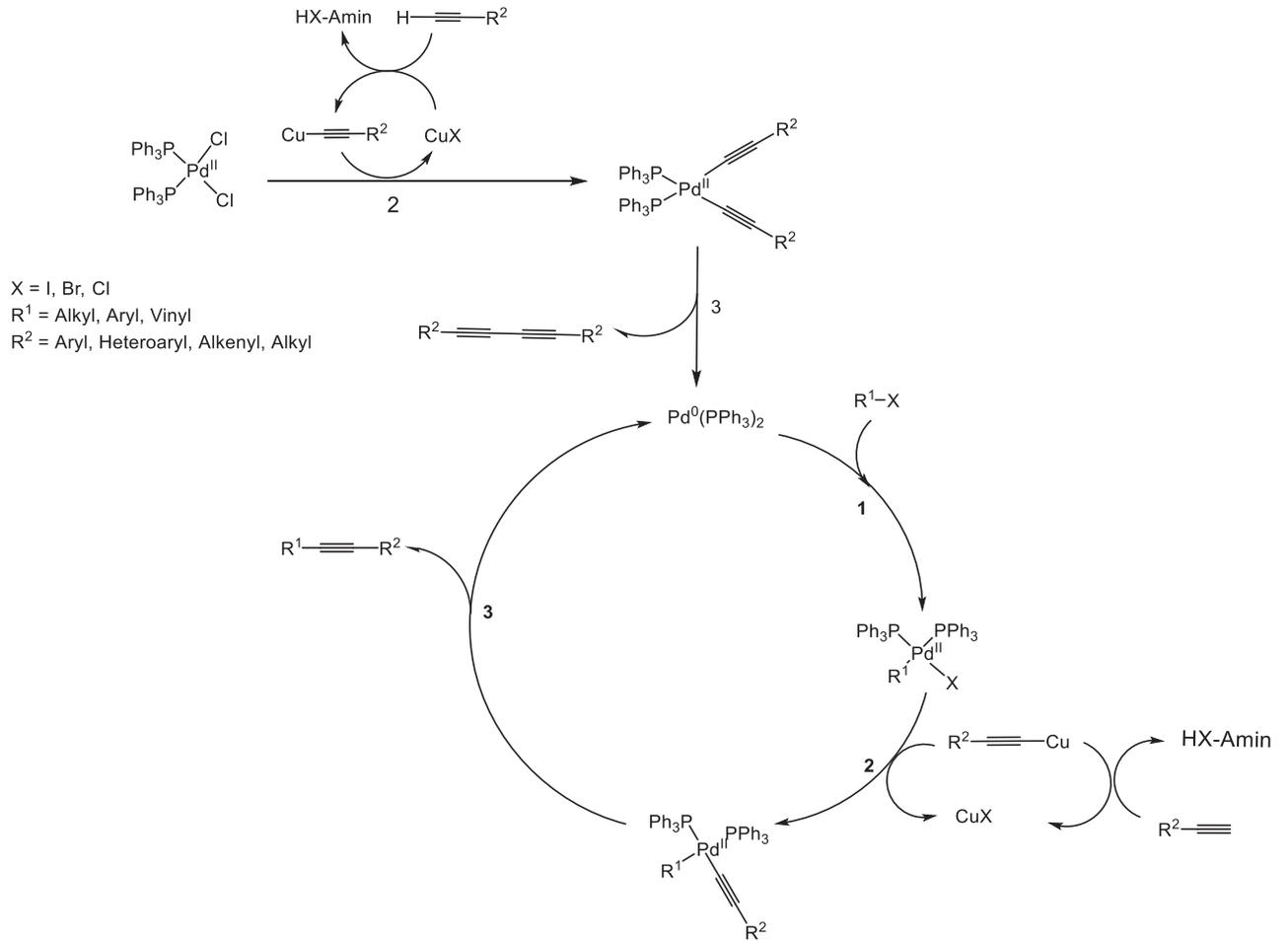
Sonogashira und *Hagihara* publizierten im selben Jahr, dass eine Addition einer katalytischen Menge an Kupfer(I) die Reaktion stark beschleunigt, sodass diese bereits bei Raumtemperatur durchgeführt werden kann.¹⁵

Der Mechanismus der *Sonogashira*-Kupplung besteht aus einem Kupfer- und einem Palladiumzyklus, die miteinander zusammenhängen (Schema 29).^{66,67}

Zunächst wird das Kupferacetylid *in situ* über Transmetallierung gebildet, sodass nur katalytische Mengen an Kupfer(I)iodid benötigt werden. Das Kupfer(I)iodid bildet hier mit dem primären Alkin einen π -Komplex, was den pK_a -Wert des Alkins absenkt. Dadurch kann das Alkin im Komplex deprotoniert werden.

Als häufigste Palladiumkatalysatoren werden Palladium(0)- oder Palladium(II)-Verbindungen eingesetzt. Palladium(II)-Verbindungen werden allerdings zunächst zu Palladium(0) reduziert. Dies geschieht durch die Kupferacetylide, die in einer Transmetallierung ihre Alkinygruppen auf den Palladium(II)-Komplex übertragen (Schema 29, **2**). Hierbei wird Kupfer(I)iodid zurückgewonnen. Durch reduktive Eliminierung wird unter Abspaltung eines Diins das Palladium(II) zu Palladium(0) reduziert (Schema 29, **3**). Anschließend wird durch oxidative Addition das Organohalogenid an den Palladium(0)-Komplex gebunden, wobei der auf diese Weise gebildete Palladium(II)-Komplex von der *cis*- zur *trans*-Form isomerisiert (Schema 29, **1**).

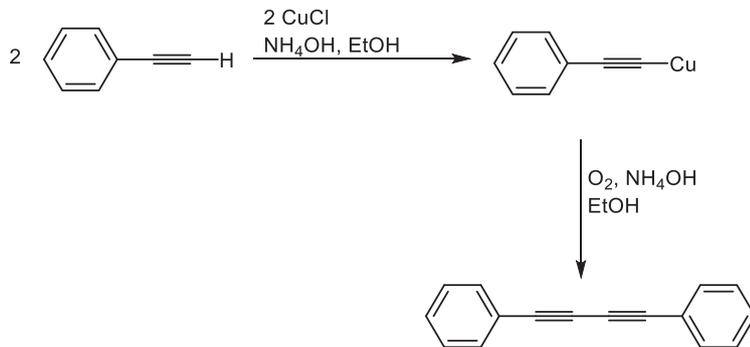
Durch Transmetallierung wird nun das Kupferacetylid an den Palladium(II)-Komplex koordiniert (Schema 29, **2**) und anschließend das Reaktionsprodukt durch reduktive Eliminierung freigesetzt und der Palladium(0)-Katalysator zurückgebildet (Schema 29, **3**).⁶⁸



Schema 29: Katalysezyklus der *Sonogashira*-Kupplung.^{66,67}

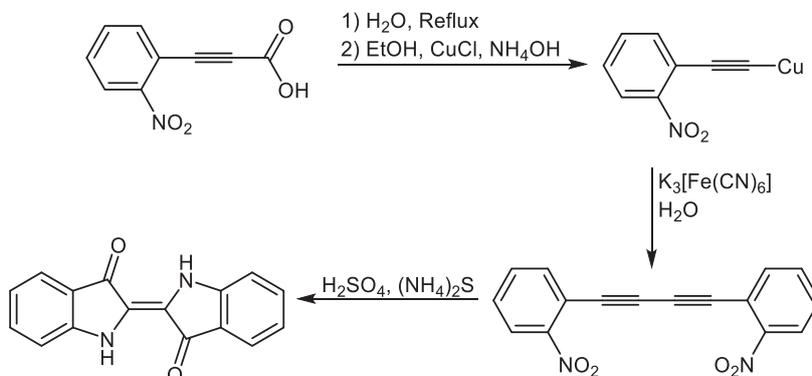
3.1.4.2 Glaser-Kupplung

Die Geschichte der Acetylen-Kupplungen begann im Jahre 1869 an der Universität Bonn mit *Glaser*. Dieser beobachtete, dass Kupfer(I)-phenylacetylide unter Luftpoxidation dimerisierten (Schema 30).^{69,70}



Schema 30: Luftpoxidation von Kupfer(I)-phenylacetylide zu Diphenylacetylenen nach *Glaser*.^{69,70}

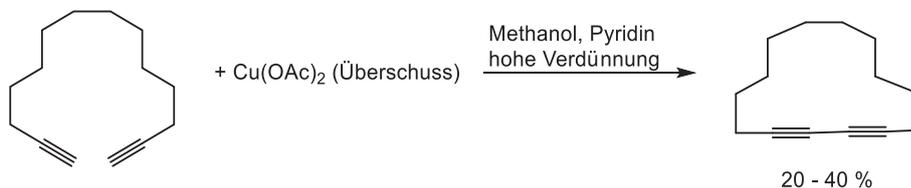
Baeyer nutzte diese Methode in modifizierter Form zur Indigosynthese (Schema 31). Hierbei wurde als Oxidationsmittel Kaliumhexacyanoferrat(III) eingesetzt. Auf diese Weise zeigte er, dass nicht nur Sauerstoff als Oxidationsmittel eingesetzt werden kann.^{70,71}



Schema 31: Indigo-Synthese nach *Baeyer*.^{70,71}

Weitere Arbeitsgruppen zeigten, dass neben Sauerstoff⁷² und Kaliumhexacyanoferrat(III)⁷³ auch andere Oxidationsmittel wie Kaliumpermanganat⁷⁴, Peroxide⁷⁵ und Iod⁷⁶ eingesetzt werden können.⁷⁰

Ein weiterer Meilenstein in der oxidativen Acetylenkupplung ist die Methode von *Eglinton* und *Galbraith*. Hier wurden Kupfer(II)-Salze in Methanol und Pyridin eingesetzt (Schema 32).^{70,77} Diese Methode führte zur Synthese diverser ungesättigter Makrozyklen wie z. B. der Annulene von *Sondheimer et al.*^{70,78}



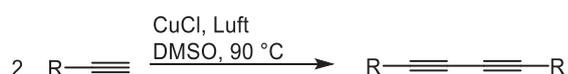
Schema 32: Oxidative Acetylenkupplung nach *Eglinton* und *Galbraith*.^{70,77,78}

Durch *Hay* wurde im Jahre 1962 eine weitere Modifikation eingeführt. Neben Kupfer(I)chlorid als Katalysator und Sauerstoff als Oxidationsmittel wurden der zweizählige Ligand *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) eingesetzt (Schema 33). Vorteil ist die bessere Löslichkeit der Kupferspezies.^{70,79}



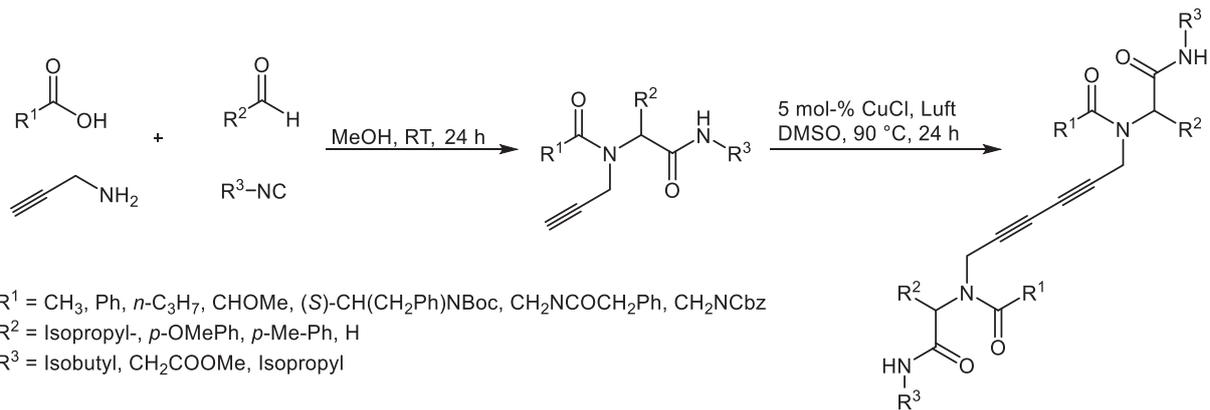
Schema 33: Kupplungsbedingungen nach *Hay*.^{70,79}

Die Homokupplung kann auch ohne Base und Ligand durchgeführt werden wie *Jia et al.* zeigen konnten. Hierbei wurden terminale Alkine bei 90 °C unter Sauerstoffanwesenheit mit Kupfer(I)-chlorid als Katalysator und DMSO als Lösungsmittel gekuppelt (Schema 34).⁸⁰



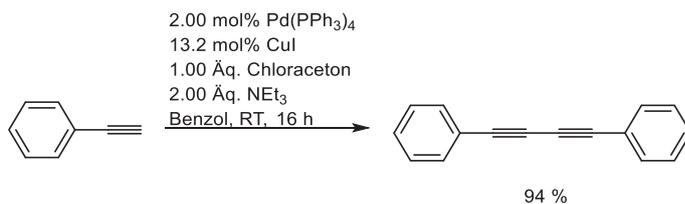
Schema 34: Kupplung terminaler Alkin nach *Jia et al.*⁸⁰

Die Methode von *Jia et al.* wurde auch zur Synthese von Peptoiden genutzt, die über ein Diin verknüpft sind (Schema 35).⁸¹



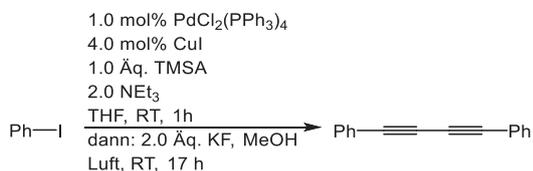
Schema 35: Synthese von 1,3-Diin-verbrückten Peptoiden nach *Wessjohann et al.*⁸¹

Eine weitere Variante der Kupplung terminaler Alkine ist die Verwendung eines Palladium(0)-Katalysators und Kupfer(I) als Co-Katalysator wie sie unter anderem von *Rossi et al.* im Jahre 1985 durchgeführt wurde (Schema 36). Vorteil dieser Reaktion ist, dass auch weniger polare Lösungsmittel wie Dichlormethan, Toluol oder Benzol verwendet werden können.^{82,83}



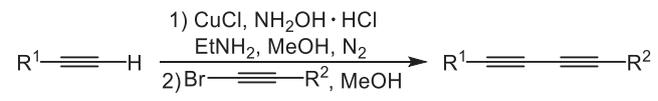
Schema 36: Palladium-katalysierte Kupplung nach *Rossi et al.*^{82,83}

Merkul und *Urselmann* entwickelten die *Sonogashira-Kupplung-Entschützung-Glaser-Kupplungssequenz*. Das 1,4-Buta-1,3-diin konnte hier mit 81 % Ausbeute isoliert werden (Schema 37).⁵



Schema 37: *Sonogashira-Kupplung-Entschützung-Glaser-Kupplungssequenz* nach *Merkul* und *Urselmann*.⁵

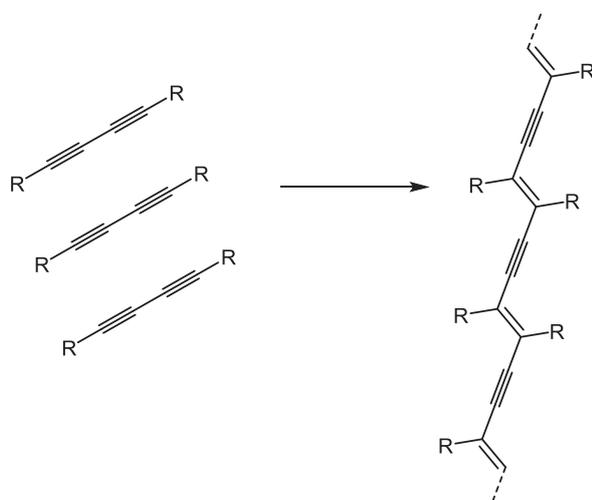
Parallel zur Homokupplung entwickelten *Chodkiewicz* und *Cadiot* 1957 die Heterokupplung von terminalen Alkinen mit 1-Bromacetylen durch Amine und Kupfer(I)salze (Schema 38).^{70,84}



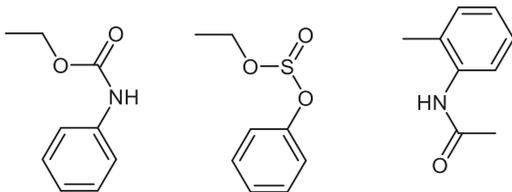
Schema 38: Heterokupplung nach *Chodkiewicz* und *Cadiot*.^{70,84}

3.1.5 Topochemische Polymerisation

Topochemische Polymerisation wurde 1971 von *Gerhard Wegner* charakterisiert. Diese Reaktion tritt häufig bei Monomeren mit zwei konjugierten Dreifachbindungen auf. Diese bilden bei Erwärmung unterhalb ihres Schmelzpunktes oder bei Belichtung mit sichtbarem Licht oder UV-Licht farbige, kristalline Polymere. Begünstigt wird diese Reaktion bei Diacetylenen mit Substituenten, die gerichtete koordinative Bindungen bilden können. Bei derartigen Verbindungen stehen die Moleküle im Kristallgitter leiterartig zueinander (Schema 39).^{85,86} Diese Verbindungen wurden bezüglich ihrer Fähigkeit als Halbleiter von *Schermann* und *Wegner* untersucht.⁸⁷

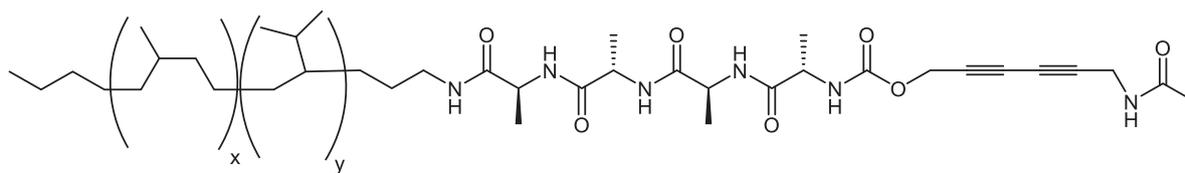


R z. B.

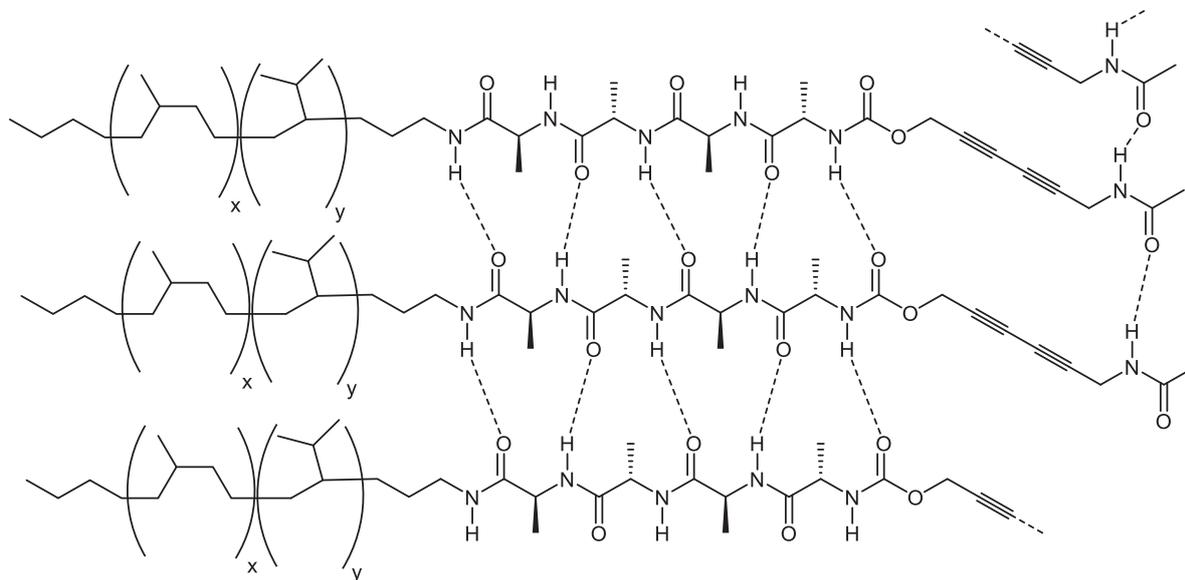


Schema 39: Mechanismus der topochemischen Polymerisation.⁸⁶

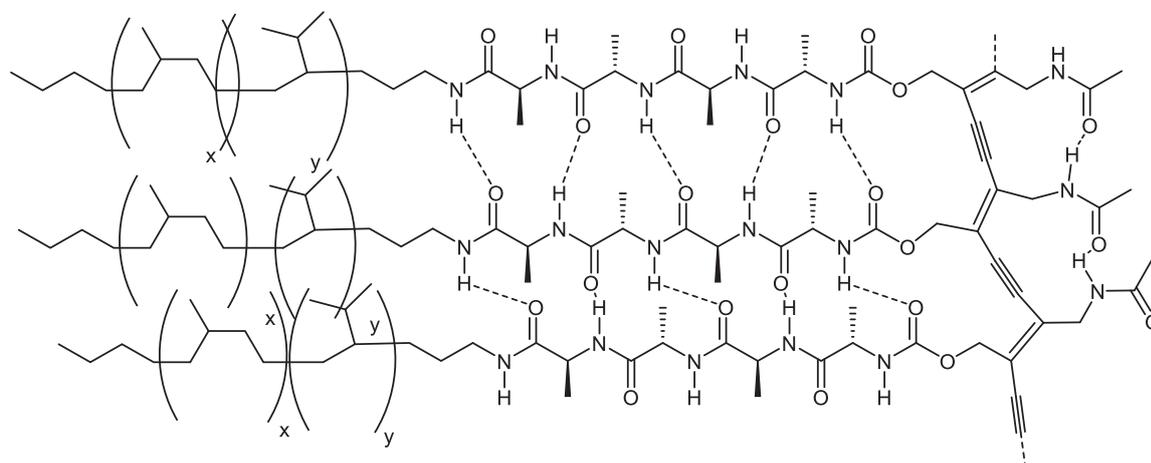
In der supramolekularen Chemie spielt topochemische Polymerisation ebenfalls eine große Rolle. Hierbei haben *Frauenrath et al.* selbstorganisierende, supramolekulare Polymere aus Oligopeptid-Konjugaten durch UV-Bestrahlung topochemisch polymerisieren lassen. Diese Polymere bildeten in Lösung β -Faltblattartige Strukturen, die als Gerüst für die Polymerisation dienen (Schema 40).⁸⁸



Selbstorganisation in Lösung



UV-induzierte Polymerisation

**Schema 40:** Selbstassemblierung und topochemische Polymerisation von Oligopeptid-Konjugaten.⁸⁸

3.1.6 Enzyme

3.1.6.1 Allgemeine Grundlagen

Die meisten Makromoleküle sind thermodynamisch instabil, aber kinetisch stabil. Dies bedeutet, dass für deren Abbau eine Energiebarriere (Aktivierungsenergie) überwunden werden muss. Hierfür sind Katalysatoren notwendig, die diese absenken ohne dabei selber verbraucht zu werden. Dies sind in der Zelle Enzyme.⁸⁹ Enzyme sind mit Ausnahme einer kleinen Gruppe von katalytischen RNA-Molekülen Proteine. Die Molekülmasse von Enzymen liegt zwischen 12000 und über einer Million und sind in allen Lebewesen vorhanden.⁹⁰ In der Zelle katalysieren Enzyme Reaktionen in wässrigen Lösungen bei milden Temperaturen und *pH*-Werten.^{66,91}

Für die katalytische Aktivität des Enzyms ist die native Proteinkonformation unerlässlich. Zusätzlich werden für die katalytische Aktivität oft auch Cofaktoren benötigt. Dies sind entweder anorganische Ionen wie Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} oder Zn^{2+} oder komplexe organische Moleküle. Letztere werden auch als Coenzyme bezeichnet. Diese binden vorübergehend spezielle funktionelle Gruppen. Meistens sind dies Derivate von Vitaminen.^{66,90}

Enzyme werden nach den Reaktionen, die sie katalysieren, klassifiziert. Sie werden von daher in Oxidoreduktasen, Transferasen, Hydrolasen, Lyasen, Isomerasen und Ligasen unterteilt. Die Oxidoreduktasen katalysieren den Elektronentransfer, die Transferasen Gruppentransferreaktionen, die Hydrolasen Hydrolysereaktionen, die Lyasen die nicht-hydrolytische Spaltung von Bindungen, die Isomerasen Transfer von Gruppen innerhalb von Molekülen (Bildung von Isomeren) und die Ligasen die Bildung C-C-, C-S-, C-O- und C-N-Bindungen.^{66,90}

3.1.6.2 Lipasen

3.1.6.2.1 Funktion und Aufbau

Die Lipase wird der Gruppe der Hydrolasen zugeordnet und spielt eine große Rolle beim Fettstoffwechsel. Dort katalysiert sie die Hydrolyse von Triglyceriden zu freien Fettsäuren.^{66,92}

Die Struktur der Lipase ist ein klassisches α/β -Faltungsmotiv. Dieses besteht aus einer spezifischen Abfolge von α -Helices und β -Faltblättern. Typisch ist auch das amphiphile Peptidsegment, das *lid*, das das aktive Zentrum bedeckt. Dieses ist für die Grenzflächenaktivierung der Lipase notwendig, da durch Öffnen des *lids* eine hydrophobe Oberfläche entsteht, an die das Substrat binden kann.

Die katalytische Aktivität kommt durch die sog. katalytische Triade zu Stande. Diese besteht aus der Hydroxylgruppe des Serins, welches über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem benachbarten Imidazol des Histidins verbunden ist. Dieses wiederum ist über Wasserstoffbrückenbindungen mit einer Carboxylgruppe des Glutamates oder Aspartates verbunden. Durch diese Wechselwirkungen wird die Nucleophilie der Hydroxylgruppe des Serins stark erhöht.^{66,93}

Diese katalytische Triade ist auch bei der in dieser Arbeit verwendeten Lipase B aus der Hefe *Candida antarctica* vorhanden. Hierbei besteht die Triade aus der Aminosäure Ser105, die über Wasserstoffbrückenbindungen mit den Aminosäuren His224 und Asp187 verbunden ist. Diese Lipase hat ein Molekulargewicht von 33 kDa und weist das typische α/β -Faltungsmotiv auf, allerdings kein *lid*. Deswegen ist hier keine Grenzflächenaktivierung möglich (Abbildung 5). Für die Lipase B werden keine Cofaktoren benötigt im Gegensatz zur *Candida antarctica* Lipase A. Diese benötigt Calcium als Cofaktor.^{66,94,95,96}

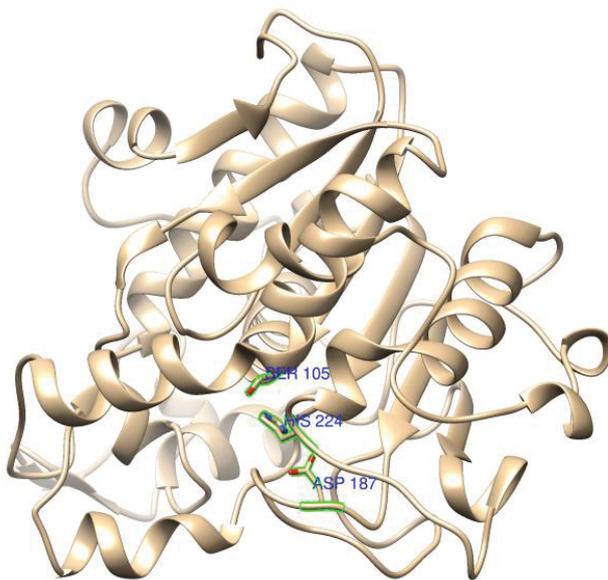
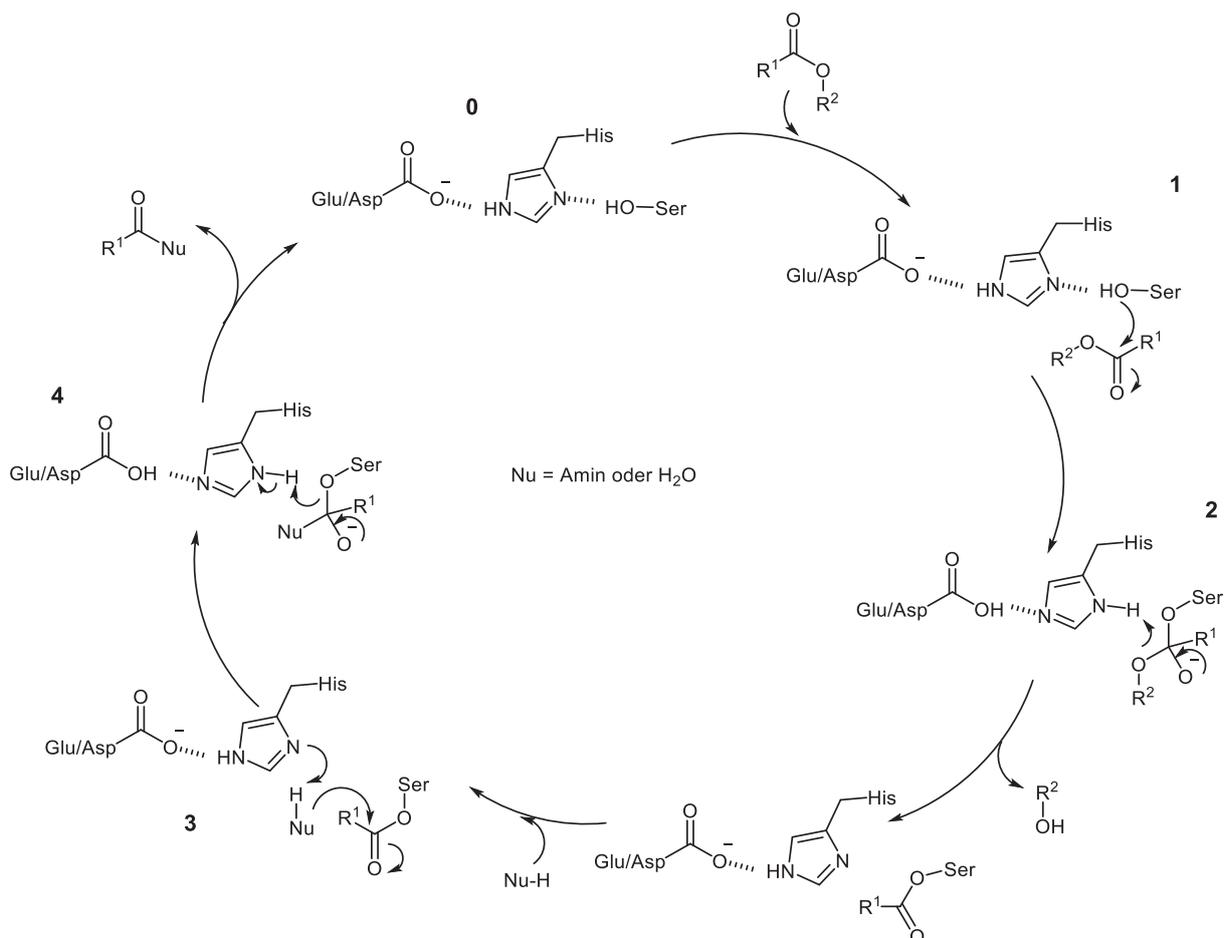


Abbildung 5: Struktur der *Candida Antarctica Lipase B* [Quelle: www.pdb.org; Eintrag **1TCA**].⁶⁶

3.1.6.2.2 Der katalytische Zyklus

Durch die Wasserstoffbrückenbindung der Hydroxylgruppe des Serins mit dem benachbarten Imidazolrest des Histidins und der Carboxylgruppe des Aspartates entsteht ein nucleophiles Alkoxid-Ion (Schema 41, **0**), was die Esterbindung des Substrates angreift. Dadurch entsteht ein tetraedrisches Acylenzym (Schema 41, **1**). Die dabei entstandene negative Ladung des Sauerstoffes wird durch die Oxyaniontasche stabilisiert. Darauf folgt der Zerfall des tetraedrischen Acylenzyms unter Bildung einer neuen Doppelbindung an der Carbonylgruppe. Dabei tritt Alkoholat aus, das vom Imidazolrest des Histidins protoniert wird (Schema 41, **2**). Die Carbonylgruppe wird erneut nucleophil angegriffen durch Wasser oder Amin. Das dabei abgespaltene Proton wandert zum Imidazolrest des Histidins (Schema 41, **3**). Dadurch wird ein weiteres tetraedrisches Acylenzym gebildet, wobei die dabei entstandene negative Ladung erneut durch die Oxyaniontasche stabilisiert wird (Schema 41, **4**). Das Reaktionsprodukt wird freigesetzt unter Zerfall des Intermediates und Rückbildung der katalytischen Triade.^{66,97}



Schema 41: Katalysezyklus der Lipase.^{66,97}

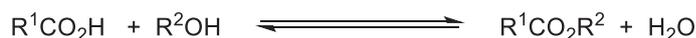
3.1.6.2.3 Verwendung in der organischen Chemie

Enzyme sind häufig chemo-, regio- und enantioselektiv und arbeiten unter milden Reaktionsbedingungen. Dies macht sie für organische Synthesen attraktiv.²⁰

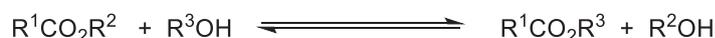
Hierbei werden häufig Lipasen verwendet, da sie in vielen organischen Lösemitteln eine hohe Aktivität aufweisen und oft keine Cofaktoren benötigen.^{91,98}

Neben Hydrolysereaktionen können Lipasen in organischen Lösungsmitteln auch Veresterungen, Umesterungen und Amidierungen katalysieren (Schema 42).^{1,99}

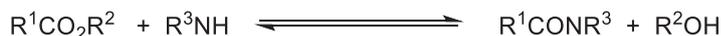
Veresterung/Hydrolyse:



Umesterung:



Amidierung:



$R^1, R^2, R^3 = \text{Aryl, Alkyl}$

Schema 42: Reaktionen der Lipase in organischen Lösungsmitteln/wässrigen Medien.⁹⁹

Bei der Veresterung/Hydrolyse, Umesterung und Amidierung in der organischen Synthese kann das Gleichgewicht beeinflusst werden. Eine Möglichkeit wäre hierbei die Wahl des geeigneten Lösungsmittels. Unpolare Lösungsmittel wie *n*-Hexan, Toluol und MTBE verschieben das Gleichgewicht in Richtung Ester bzw. Amid. Dies liegt an der besseren Löslichkeit des Produktes in diesen Lösungsmitteln. Polare Lösungsmittel wie Methanol oder THF eignen sich nicht so gut für die organische Synthese, da die kleinen, polaren Lösungsmittelmoleküle gut in die Tasche des aktiven Zentrums des Enzyms passen und diese blockieren können.^{91,100} Zudem können polare Lösungsmittel auch das Kristallwasser des Enzyms entziehen und so die Tertiärstruktur zerstören.^{91,101}

Eine weitere Möglichkeit zur Beeinflussung des Gleichgewichtes ist der Entzug von Wasser durch geeignete Trocknungsmittel. Hierbei werden häufig Molekularsiebe mit Porendurchmessern von 3 – 4 Å in einer Konzentration von 100 mg/mL verwendet. Probleme hierbei sind allerdings Zersetzung oder Absorption des Substrates.^{91,102,103,104,105}

3.1.6.3 Enzymimmobilisierung

Enzyme werden für organische Reaktionen immer attraktiver. In der Industrie allerdings können Enzyme nur eingeschränkt angewendet werden, da sie unter Verfahrensbedingungen eine niedrige Langzeitstabilität haben und schwer zu recyceln sind. Aus diesen Gründen werden Enzyme häufig immobilisiert. Vorteile der Immobilisierung sind eine höhere Stabilität, mehrfacher Einsatz und einfache Abtrennung vom Reaktionsgemisch. Außerdem können durch Enzymimmobilisierung die katalytischen Eigenschaften des Enzyms beeinflusst und Protein- und Mikroorganismenverunreinigungen im Produkt vermieden werden.^{106,107} Ein Problem, das bei der Immobilisierung auftreten kann, ist die mögliche Blockierung des aktiven Zentrums.¹¹²

Zur Immobilisierung werden verschiedene Methoden eingesetzt. Die häufigsten sind nicht-kovalente Adsorption oder Deposition¹⁰⁸, kovalente Verknüpfung¹⁰⁹, Einschluss in einem polymeren Gel, einer Membran oder Kapsel¹¹⁰ und Vernetzung mit einem polyfunktionalen Reagens^{111,106,112}.

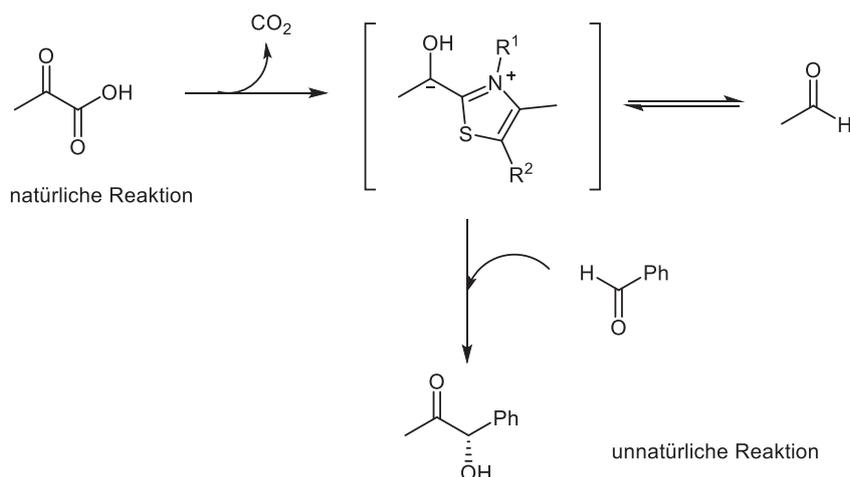
Als Trägermaterialien werden häufig Aktivkohle¹¹³, Aluminiumoxid¹¹⁴, Silika^{115,116}, Molekularsiebe¹¹⁷, Cellulose^{118,119,120} und synthetische Kunstharze¹²¹ eingesetzt. Besonders die Adsorption an die Oberfläche wird häufig eingesetzt bei Einsatz von Enzymen in unpolaren organischen Lösungsmitteln. Dadurch kann keine Desorption auftreten.^{1,122}

3.1.6.4 Katalytische Promiskuitivität

Die Promiskuitivität der Enzyme wird in drei Bereiche unterteilt. Die sind die Substratpromiskuitivität, die katalytische Promiskuitivität und die Produktpromiskuitivität. Bei der Substratpromiskuitivität katalysiert das Enzym dieselbe chemische Reaktion, aber akzeptiert strukturell unterschiedliche Substrate. Bei der katalytischen Promiskuitivität akzeptiert das Enzym unterschiedliche Substrate und katalysiert zusätzlich verschiedene Reaktionen und bei der Produktpromiskuitivität akzeptiert das Enzym ein einziges Substrat, nutzt aber ähnliche Mechanismen, um die Umsetzung zu unterschiedlichen Produkten zu katalysieren.¹²³

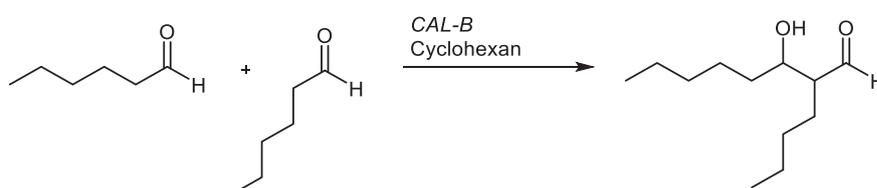
Die katalytische Promiskuitivität ist sowohl im gleichen als auch im modifizierten Protein möglich.¹²⁴

Ein Beispiel für die katalytische Promiskuitivität ist die Pyruvatdecarboxylase aus der Hefe. Diese katalysiert neben der Decarboxylierung von Pyruvat auch die Verknüpfung von Acetaldehyd mit Benzaldehyd zu (*R*)-Phenylacetylcarbinol in der Ephedrinbiosynthese (Schema 43). Somit besitzt dieses Enzym nicht nur Decarboxylase-, sondern auch Lyaseaktivität.^{124,125}



Schema 43: Reaktionen der Pyruvatdecarboxylase.^{124,125}

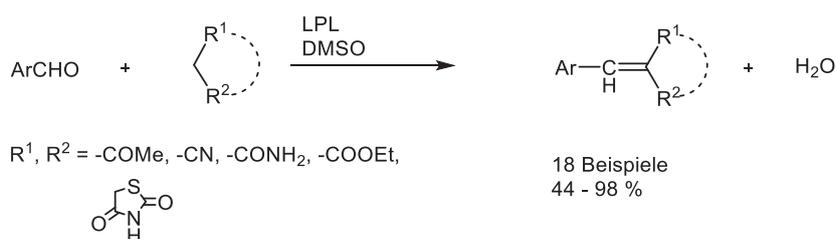
Ein weiteres Beispiel für katalytische Promiskuitivität ist die *Candida antarctica Lipase B*. Diese katalysiert die Aldoladdition von Hexanal in Cyclohexan (Schema 44). Die Autoren vermuten, dass für diese Reaktion das Serin im aktiven Zentrum nicht benötigt wird. Diese These konnte durch Austausch von Serin gegen Alanin bewiesen werden. Dies führte zu einer zweimal höheren Aldoladditions-Aktivität.^{124,126}



Schema 44: Katalytische Promiskuitivität von CAL-B in Cyclohexan. Es wird statt Hydrolyse die Aldoladdition katalysiert.^{124,126}

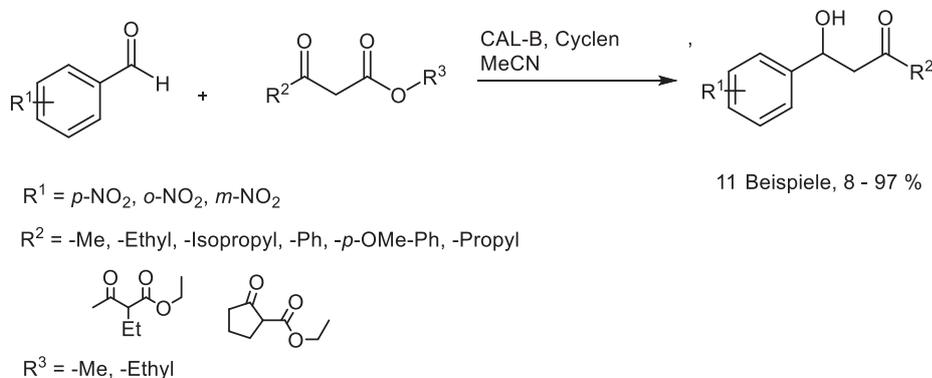
Einige Lipasen können auch die *Knoevenagel*-Kondensation katalysieren.

So konnten *Hu et al.* mit der Lipoproteinlipase aus dem Mikroorganismus *Aspergillus niger* die *Knoevenagel*-Kondensation von aromatischen Aldehyden mit aktiven Methylenkomponenten katalysieren (Schema 45). Die Verbindungen konnten hierbei mit guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden.¹²⁷



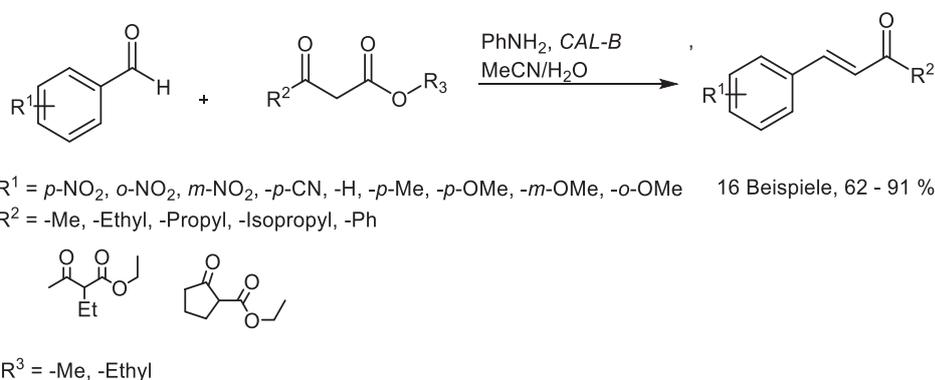
Schema 45: Katalyse der *Knoevenagel*-Kondensation durch die Lipoproteinlipase.¹²⁷

Yu *et al.* publizierten die Lipase-katalysierte decarboxylierende Aldolreaktion und decarboxylierende *Knoevenagel*-Kondensation. Mit der auf Kunstharz immobilisierten *Candida antarctica* Lipase B sollte mit Cyclen als Additiv in Acetonitril die decarboxylative Aldolreaktion von aromatischen Aldehyden mit β -Ketoestern stattfinden (Schema 46).¹²⁸



Schema 46: CAL-B katalysierte decarboxylierende Aldolreaktion.¹²⁸

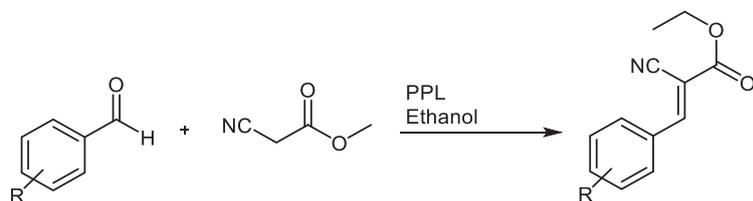
Mit Anilin als Additiv sollte in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser die CAL-B die decarboxylative *Knoevenagel*-Kondensation katalysieren (Schema 47).¹²⁸



Schema 47: CAL-B katalysierte decarboxylative *Knoevenagel*-Kondensation.¹²⁸

Diese Ergebnisse wurden allerdings von *Evitt* und *Bornscheuer* hinterfragt. In ihren Experimenten konnten sie feststellen, dass die CAL-B diese Reaktionen nicht katalysiert. Stattdessen katalysiert die CAL-B die Hydrolyse zu den freien Säuren der Methylengruppen, die dann in einer Aldolreaktion weiterreagieren.¹²⁹

Chen *et al.* gelang die Kombination aus Lipase katalysierter *Knoevenagel*-Kondensation und Umesterung (Schema 48). Als Lipase wurde die „*Porcine Pancreas Lipase*“ eingesetzt mit Ethanol als Lösungsmittel und Edukt. Der Umsatz wurde über GC-MS bestimmt.¹³⁰

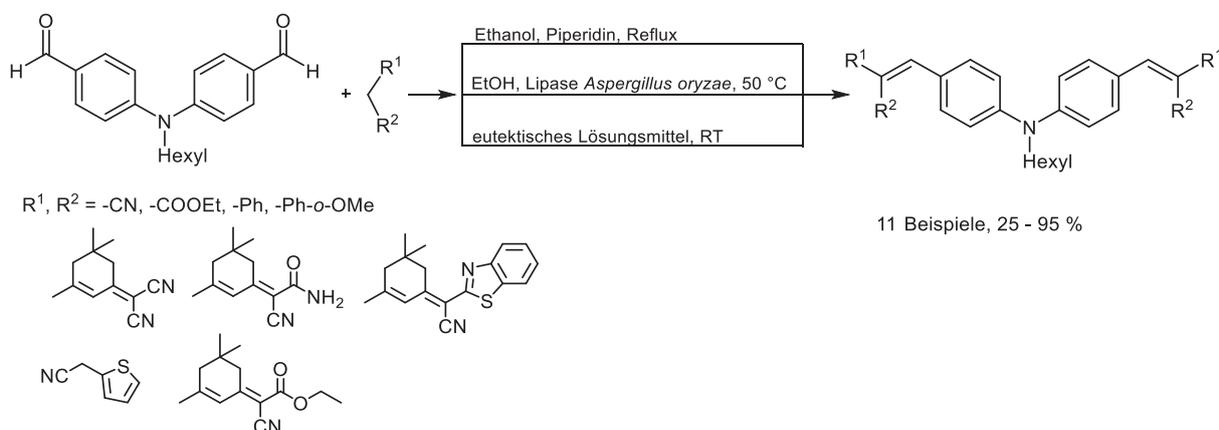


R = -*p*-NO₂, -H, -*p*-OCH₃, -*o*-Cl, -*m*-NO₂, -*p*-OH,
-*o*-OMe, -*o*-CF₃, -*o*-NO₂, -*m*-OH, -*p*-Cl, -*m*-Me

12 Beispiele

Schema 48: Tandemreaktion von Umesterung und *Knoevenagel*-Kondensation durch die „*Porcine Pancreas Lipase*“.¹³⁰

Shankarling *et al.* synthetisierten über *Knoevenagel*-Kondensation neuartige fluoreszente Anfärbemittel für Styrylverbindungen. Hierfür nutzten sie den klassischen Reaktionsweg mit Piperidin unter Reflux und die Biokatalyse mit der Lipase aus *Aspergillus oryzae* in Ethanol. Außerdem führten sie die Reaktion auch im stark eutektischen Lösungsmittel durch (Schema 49).¹³¹

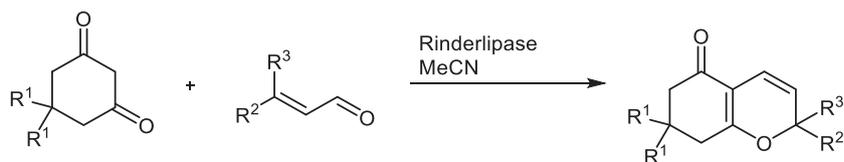


R¹, R² = -CN, -COOEt, -Ph, -Ph-*o*-OMe

11 Beispiele, 25 - 95 %

Schema 49: Synthese von fluoreszenten Anfärbemitteln für Styrylverbindungen.¹³¹

Yu *et al.* gelang die Synthese von Chromenonderivaten über Lipase-katalysierte Dominoreaktion. Auch hier katalysiert die Lipase nicht ihre eigentliche Reaktion. 2*H*-Chromenonderivate wurden in Acetonitril durch die Rinderlipase (BPL) synthetisiert (Schema 50).¹³²

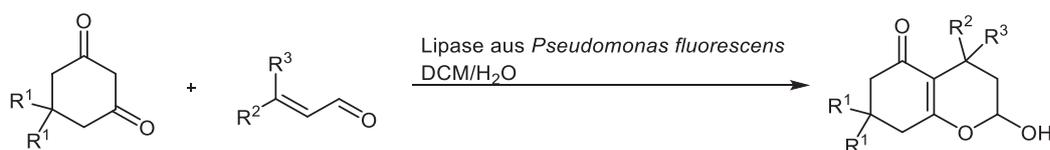


R¹ = -H, -Me
R², R³ = -Me, -Ethyl, -Propyl

8 Beispiele, 51 - 99 %

Schema 50: Synthese von 2H-Chromenon durch die Rinderlipase.¹³²

Die Lipase aus *Pseudomonas fluorescens* (PFL) in einem Gemisch aus Dichlormethan und Wasser katalysierte die Synthese von 2-Hydroxyl-2H-Chromenon (Schema 51).¹³²

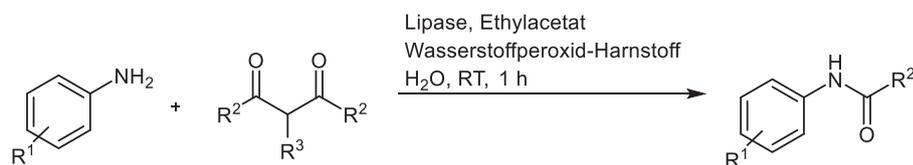


R¹ = -H, -Me
R², R³ = -Me, -Ethyl, -Propyl, -Pentyl

7 Beispiele, 31 - 71 %

Schema 51: Synthese von 2-Hydroxyl-2H-Chromenon.¹³²

Auch verschiedene Anilinderivate konnten mit 1,3-Diketone durch oxidative Amidierung mit Hilfe der *Candida Antartica* Lipase B verknüpft werden (Schema 52).¹³³



R¹ = -Me, -OMe, -Isobutyl, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO₂
R² = -Me, -Ethyl, -Phenyl
R³ = -H, -Me

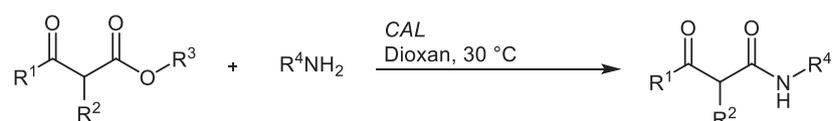
23 Beispiele
64 - 96 %

Schema 52: Synthese von Amiden durch oxidative Amidierung.¹³³

3.1.7 Chemoenzymatische Amidierungen

Für die Peptidsynthese wurden hauptsächlich Proteasen eingesetzt.¹³⁴ Nachteile dieser Enzyme sind unter anderem die Konkurrenz zwischen der Amidierung und Hydrolyse und ihrer Instabilität in nicht-wässrigen Lösungsmitteln.^{1,135} Aus diesen Gründen wurden statt der Proteasen zunehmend Lipasen und Esterasen eingesetzt. Diese haben den Vorteil, dass die Aminolyse irreversibel ist, da diese Enzyme nur wenig Proteaseaktivität aufweisen. Zusätzlich sind Lipasen auch stabil in vielen organischen Lösungsmitteln.^{135,136} Für die Aminolyse mit Lipasen sind verschiedene Beispiele bekannt.

So publizierten *Gotor et al.* z. B. im Jahr 1993 die Aminolyse und Ammonolyse von β -Ketoestern. Als Lipase wurde die *Candida antarctica* Lipase verwendet. Die Reaktion wurde durchgeführt in Dioxan bei einer Temperatur von 30 °C. Als Amine wurden primäre Amine wie Butyl-, Benzyl-, Allyl- und Dodecylamin verwendet (Schema 53).¹³⁷



R¹ = -Me, -(CH₂)₃, -Ph

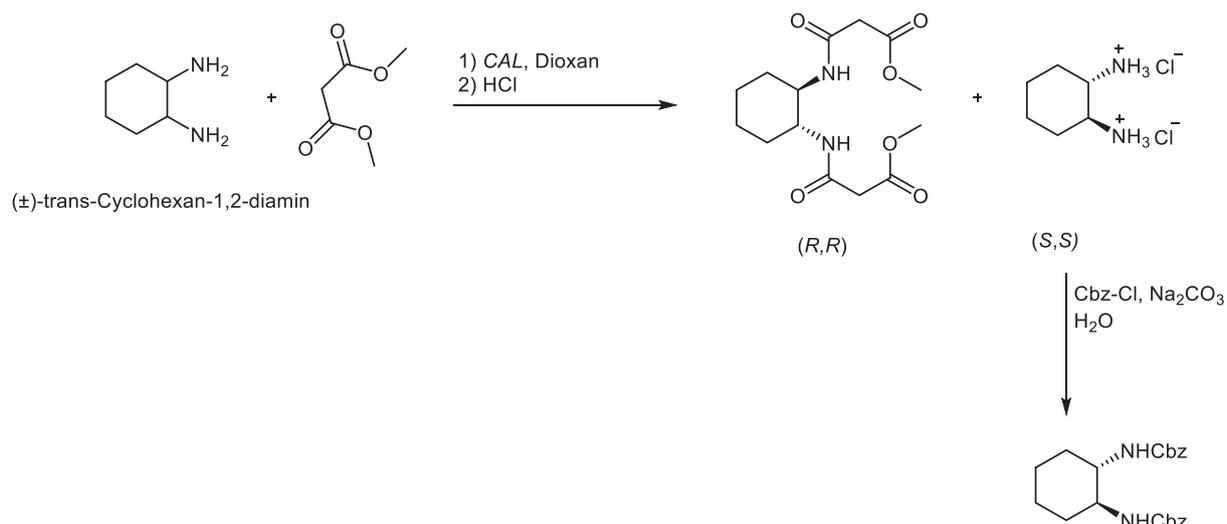
R² = -H, -(CH₂)₃

R³ = -Me, -Ethyl

R⁴ = -Butyl, -Benzyl, -Allyl, -H

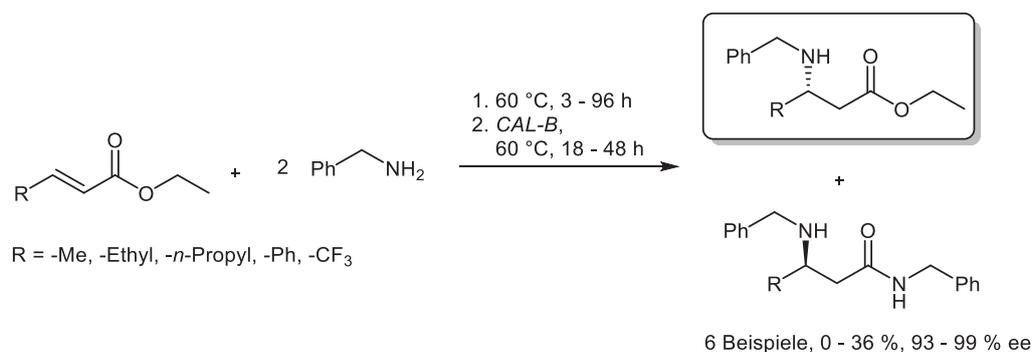
Schema 53: Aminolyse bzw. Ammonolyse von β -Ketoester.¹³⁷

Ebenso konnten *Gotor et al.* auf chemoenzymatischem Wege optisch aktive Polyamine synthetisieren. Als Amin wurde (\pm)-*trans*-Cyclohexan-1,2-diamin eingesetzt. Mit der *Candida antarctica* Lipase konnte stereoselektiv der (*R,R*)-Bisamidoester synthetisiert werden. Um zu beweisen, dass ausschließlich das (*R,R*)-Amin umgesetzt worden ist, wurde das (*S,S*-Amin) als Hydrochlorid gefällt und anschließend mit Cbz geschützt. Durch chirale HPLC konnte dann ein ee-Wert von 83 % bestimmt werden (Schema 54).¹³⁸



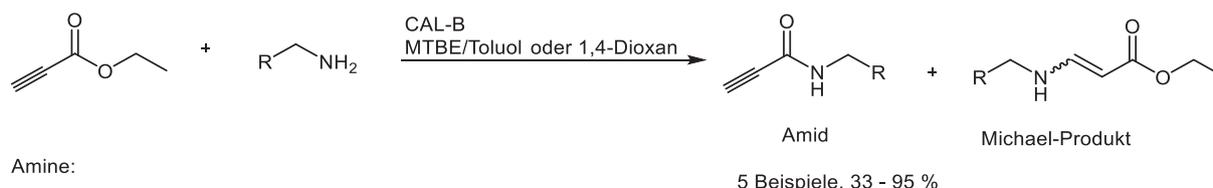
Schema 54: Stereoselektive Amidierung.¹³⁸

Gröger *et al.* gelang eine enantioselektive Synthese von kurzkettigen alliphatischen β -Aminosäureestern im Ein-Topf-Verfahren. Diese wurden über eine *Aza-Michael*-Addition und enzymatischer Aminolyse dargestellt. Zunächst wurden Crotonsäureethylester und Benzylamin in einer *Aza-Michael* Addition umgesetzt, wobei das Intermediat als Racemat entsteht. Dieser Schritt findet sowohl unter *CAL-B*-Katalyse als auch unkatalysiert statt. Dieses Intermediat wurde anschließend über diese Lipase enantioselektiv zum Amid umgesetzt. Diese Sequenz wurde ohne Lösungsmittel durchgeführt (Schema 55).¹³⁹

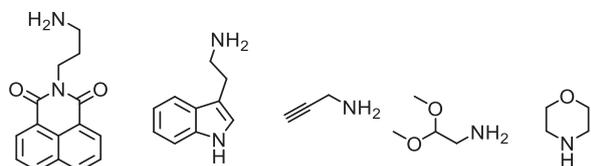


Schema 55: Stereoselektive Amidierung von alliphatischen β -Aminosäureethylestern.¹³⁹

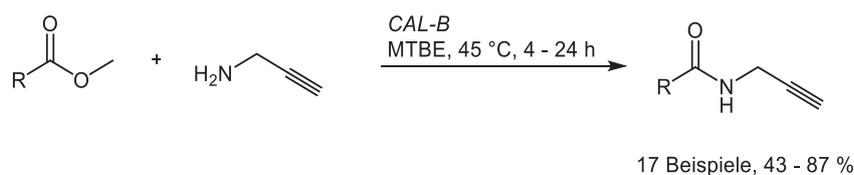
Die Synthese von Propiolamiden über die *Candida antarctica* Lipase *B* wurde von Gotor *et al.* publiziert. So konnten Propiolester mit Benzylamin chemoeselektiv, ohne Bildung des konkurrierenden *Michael*-Produktes, zu Propiolamiden umgesetzt werden.^{1,140} Diese Reaktion wurde von Demeunyk *et al.* optimiert. Die besten Reaktionsbedingungen waren hierbei immobilisierte *CAL-B* und Lösungsmittel wie Toluol, 1,4-Dioxan und MTBE (Schema 56).¹⁴¹



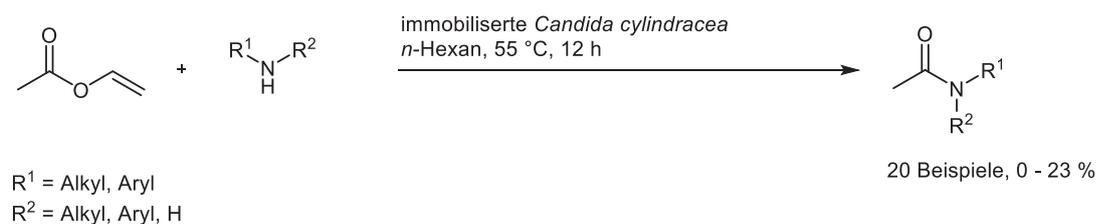
Amine:

**Schema 56:** Synthese von Propiolamiden.^{1,140,141}

Müller *et al.* publizierten die chemoenzymatische Synthese von Propargylamiden. Hierfür konnten nach Optimierungen 1.2 Äq. Ester, 50 % *w/w* Ester immobilisierte *Candida antarctica* Lipase *B* und MTBE als Lösungsmittel als die besten Reaktionsbedingungen identifiziert werden. Außerdem konnte festgestellt werden, dass mit einem Heteroatom am α -Kohlenstoff die Reaktion mit einer höheren Ausbeute ablief (Schema 57).^{1,142}

**Schema 57:** Chemoenzymatische Amidierung von verschiedenen Esterverbindungen mit Propargylamin.^{1,142}

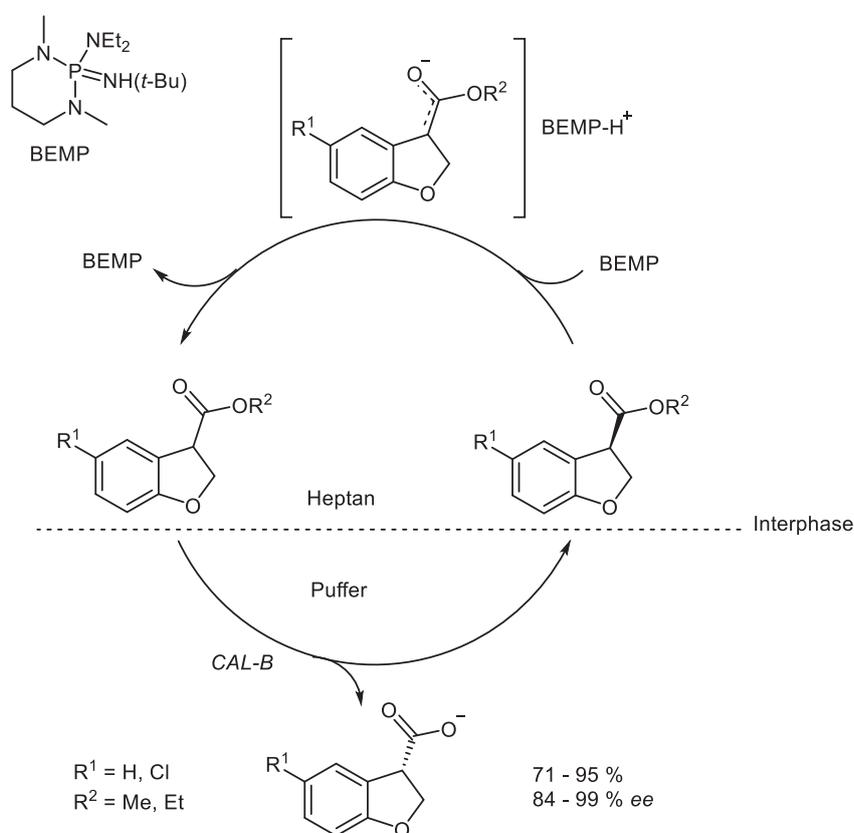
Enzymatische Amidierungen mit Anilinderivaten sind ebenfalls möglich. So synthetisierten Bhanage *et al.* verschiedene Amide durch Umsetzung von Vinylacetat mit verschiedenen Aminen, auch Anilinderivaten. Als Enzym wurde die aus dem Organismus *Candida cylindracea* stammende Lipase verwendet. Diese wurde auf verschiedenen Kunstharzen immobilisiert, das sich aus Polylactonsäure, Polyvinylalkohol und Chitosan zusammensetzte (Schema 58). Nachteil dieser Arbeit ist, dass die Umsätze über GC-MS bestimmt wurden und die isolierten Ausbeuten aus dem Rohextrakt deutlich niedriger waren als der bestimmte Umsatz. Besonders die Anilinderivate konnten nur mit ca. 17 % Ausbeute isoliert werden.³

**Schema 58:** Amidierung mit der immobilisierten Lipase *Candida cylindracea*.³

3.1.8 Kombination von Biokatalyse und klassischer Katalyse

Die Kombination von Biokatalyse und klassischer Katalyse eröffnet neue Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Synthesestrategien. Besonders in der Deracemisierung oder der stereoselektiven Synthese spielen derartige Kombinationen eine große Rolle.^{22,98,143,144} Häufig wird hierbei die Lipase eingesetzt.¹⁴⁵

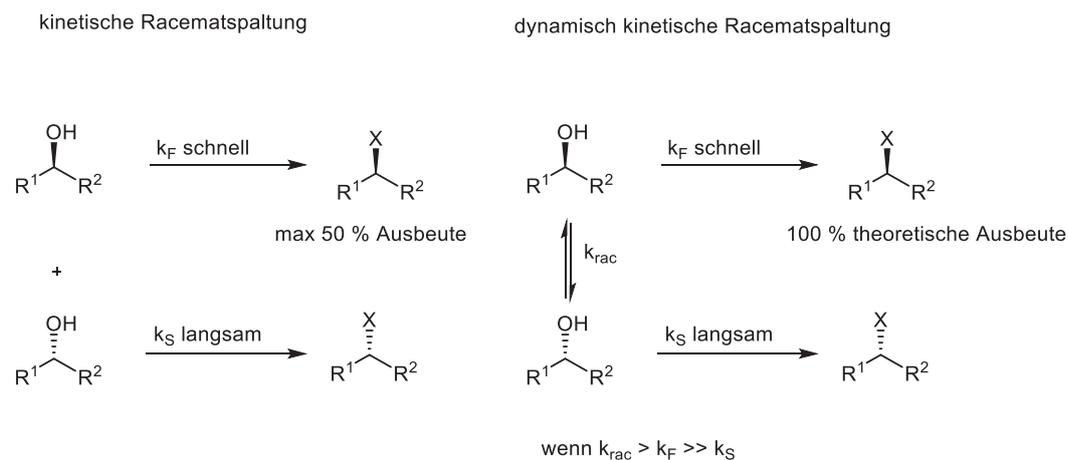
Die von Bongen *et al.* publizierte Synthesesequenz von 2,3-Dihydrobenzo(b)furanen ist ein Beispiel hierfür (Schema 59). Als Lipase wurde die immobilisierte *Candida antarctica* Lipase B (*CAL-B*) eingesetzt und die Reaktion erfolgte im Zwei-Phasen-System.^{22,146} Diese Synthesesequenz kann auch für weitere ähnliche Verbindungen genutzt werden.^{22,147}



Schema 59: Dynamisch kinetische Racematenspaltung mit der *CAL-B* im Zweiphasensystem.^{22,146}

3.1.8.1 Biokatalyse und Metallkatalyse bei dynamisch kinetischen Racematspaltungen

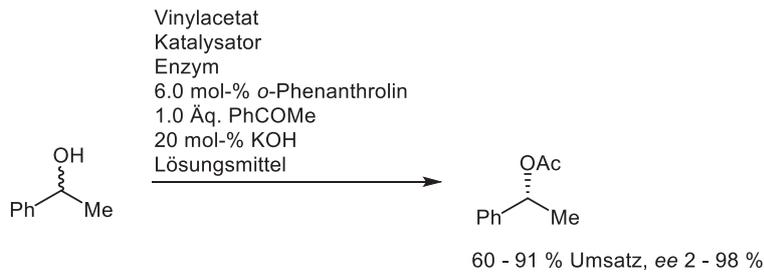
Ein neues Konzept der dynamisch kinetischen Racematspaltung konnte etabliert werden durch Kombination aus Enzym und einem Metallkatalysator im Ein-Topf-Verfahren. Hierbei übernimmt das Enzym die Deracemisierung, während der Metallkatalysator für die Racemisierung des Eduktes zuständig ist. Durch eine derartige Kombination kann die Ausbeute auf mehr als 50 % gesteigert werden. Bei der kinetischen Racematspaltung wäre diese im Idealfall auf 50 % beschränkt (Schema 60).^{148,149}



Schema 60: Kinetische Racematspaltung vs dynamisch kinetische Racematspaltung bei Biokatalyse bzw. Metallkatalyse.¹⁴⁹

Für die dynamisch kinetische Racematspaltung durch Kombination von Biokatalyse und Metallkatalyse sind verschiedene Synthesewege bekannt.

Williams et al. entwickelten die dynamisch kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen, die mit Vinylacetat unter Katalyse der Lipase aus *Pseudomonas fluorescens* umgesetzt wurden. Der Alkohol wurde hierbei durch temporäre Oxidation und anschließenden Hydridtransfer racemisiert. Für den Hydridtransfer wurde ein Rhodiumkatalysator verwendet (Schema 61).¹⁵⁰



Katalysatoren:

[Ir(coe)Cl]₂, Al(OiPr)₃, [Rh(cod)Cl]₂,

Rh₂(OAc)₄

Enzyme:

Pseudomonas species Lipase und

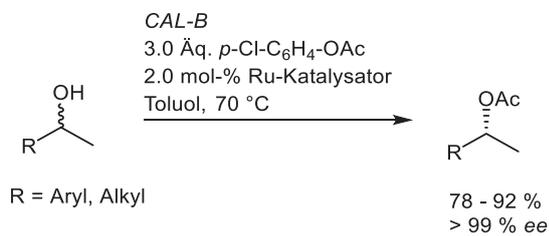
Pseudomonas fluorescens Lipase

Lösungsmittel:

Cyclohexan, Dichlormethan

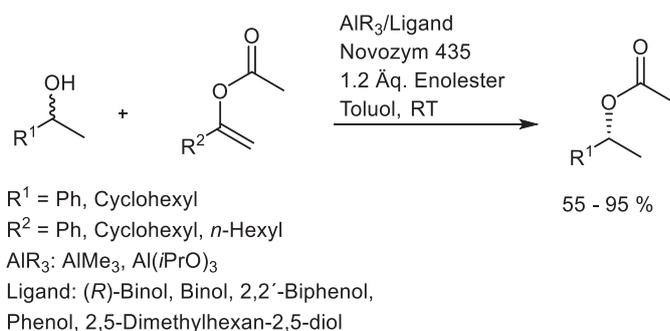
Schema 61: Dynamisch kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen und Vinylacetat durch *Williams et al.*¹⁵⁰

Bäckvall et al. entwickelten eine dynamische kinetische Racematspaltung mit *p*-Chlorphenylacetat als Acyldonor und einem Rutheniumkatalysator für die Racemisierung. Für die Racemisierung wurde keine zusätzliche Base benötigt (Schema 62). Als Lipase wurde die *Candida antarctica* Lipase B verwendet.^{148,151}



Schema 62: Dynamisch kinetische Racematspaltung mit *p*-Chlorphenylacetat nach *Bäckvall et al.*¹⁵¹

Für die Racemisierung wurden nicht nur Rutheniumkatalysatoren, sondern auch Aluminiumkatalysatoren verwendet. Dieser Syntheseweg wurde von *Berkessel et al.* entwickelt. Hierbei wurde das Aluminiumalkoxid *in situ* mit Trimethylaluminium bzw. Chlor(dimethyl)aluminium und zweizähligen Liganden wie (*R*)- bzw. (*S*)-Binol und 2,5-Dimethylcyclohexan-2,5-diol erzeugt (Schema 63).¹⁵²

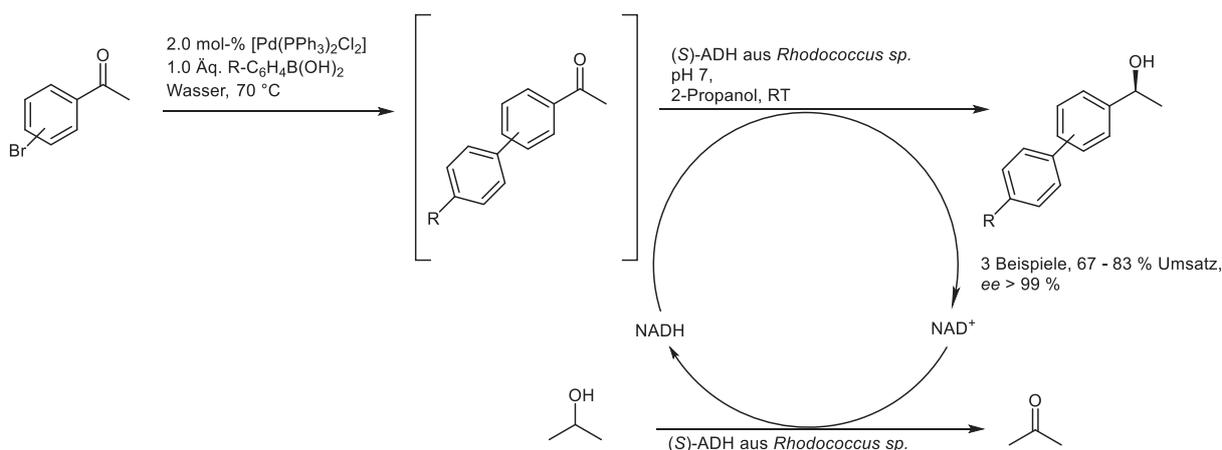


Schema 63: Dynamisch kinetische Racematspaltung nach *Berkessel et al.*¹⁵²

3.1.8.2 Biokatalyse und Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen

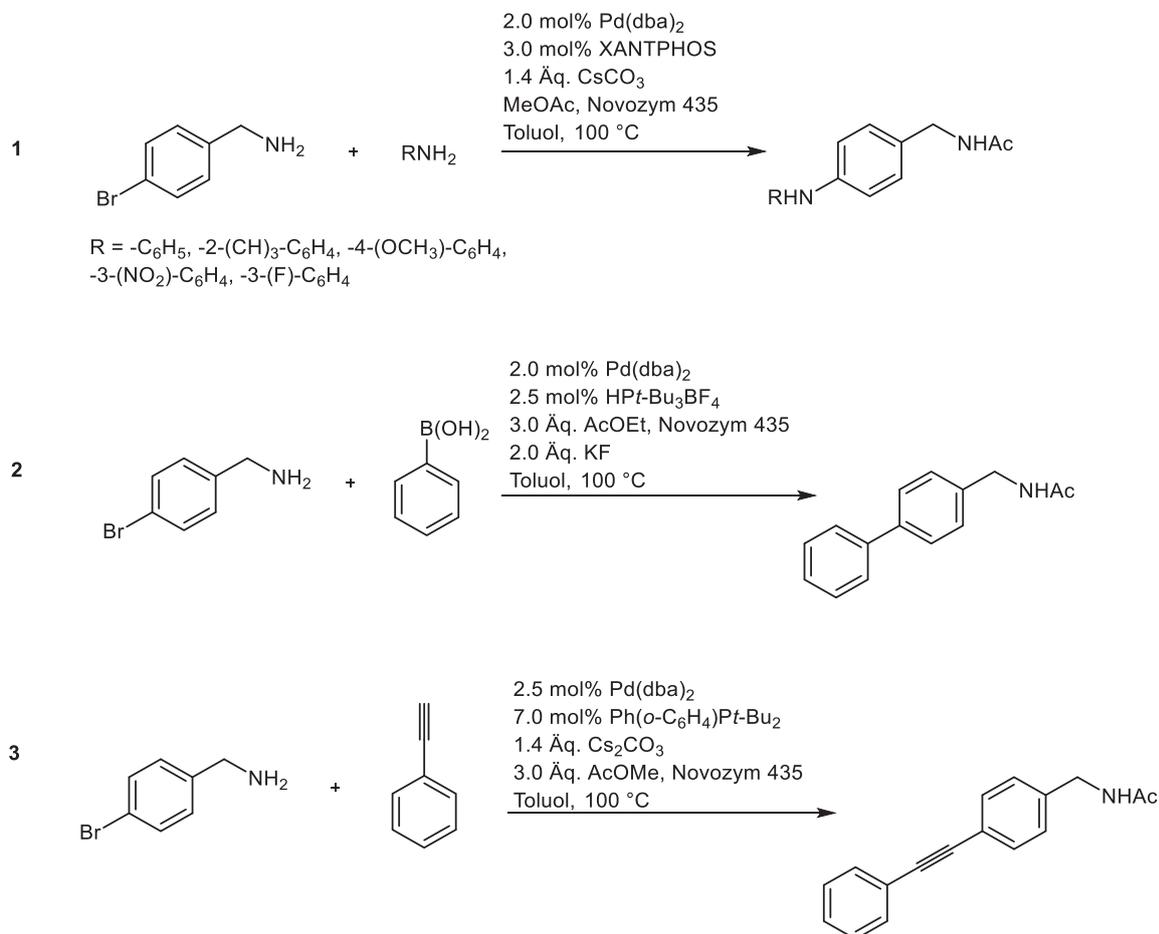
Kombination von Biokatalyse und Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen wie *Suzuki*- und *Sonogashira*-Kupplung sind noch nicht so viele Beispiele bekannt.¹⁴³

Kombination von *Suzuki*-Kupplung und dem Enzym Alkoholdehydrogenase (ADH) im wässrigen Medium gelang *Gröger et al.* Im ersten Schritt wurden Boronsäuren mit verschiedenen Arylhalogeniden umgesetzt. Im zweiten Schritt erfolgte die stereoselektive Reduktion zum Alkohol mit der ADH aus dem Organismus *Rhodococcus sp.* (Schema 64).¹⁵³



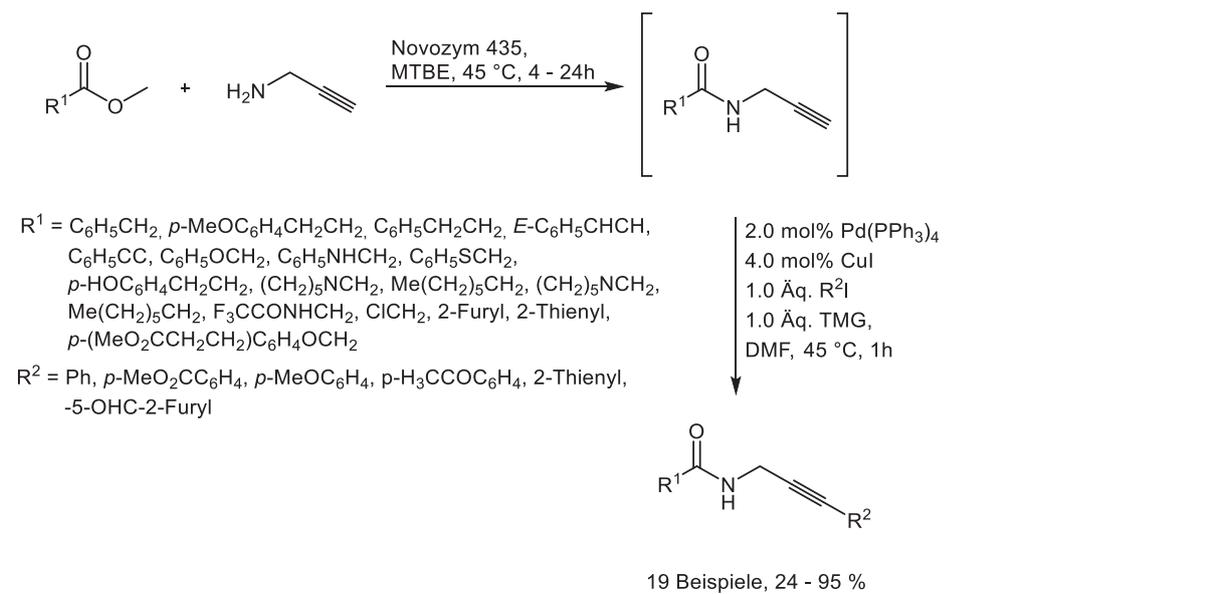
Schema 64: Konsekutive Ein-Topf-Reaktion aus Suzuki-Kupplung und Reduktion durch die ADH aus *Rhodococcus sp.*¹⁵³

Weitere bekannte Beispiele sind Kombinationen aus *Buchwald-Hartwig*-Kupplung (Schema 65, **1**), *Suzuki*-Kupplung (Schema 65, **2**) und *Sonogashira*-Kupplung (Schema 65, **3**) und Lipase-katalysierter Amidierung. Diese Ein-Topf-Reaktionen konnten Reek *et al.* etablieren.^{1,154}



Schema 65: Kombination von chemoenzymatischer Amidierung und *Buchwald-Hartwig*-Kupplung **1**, *Suzuki*-Kupplung **2** und *Sonogashira*-Kupplung **3**.^{1,154}

Müller et al. gelang ebenfalls die Kombination aus chemoenzymatischer Amidierung und anschließender *Sonogashira*-Kupplung. Im ersten Schritt erfolgte die Amidierung mit dem Enzym *Candida antarctica* Lipase B in MTBE bei 45 °C. Im zweiten Schritt wurde das Zwischenprodukt mit einem Aryliodid gekuppelt. Als weiteres Lösungsmittel wurde DMF hinzugefügt (Schema 66).¹⁴³

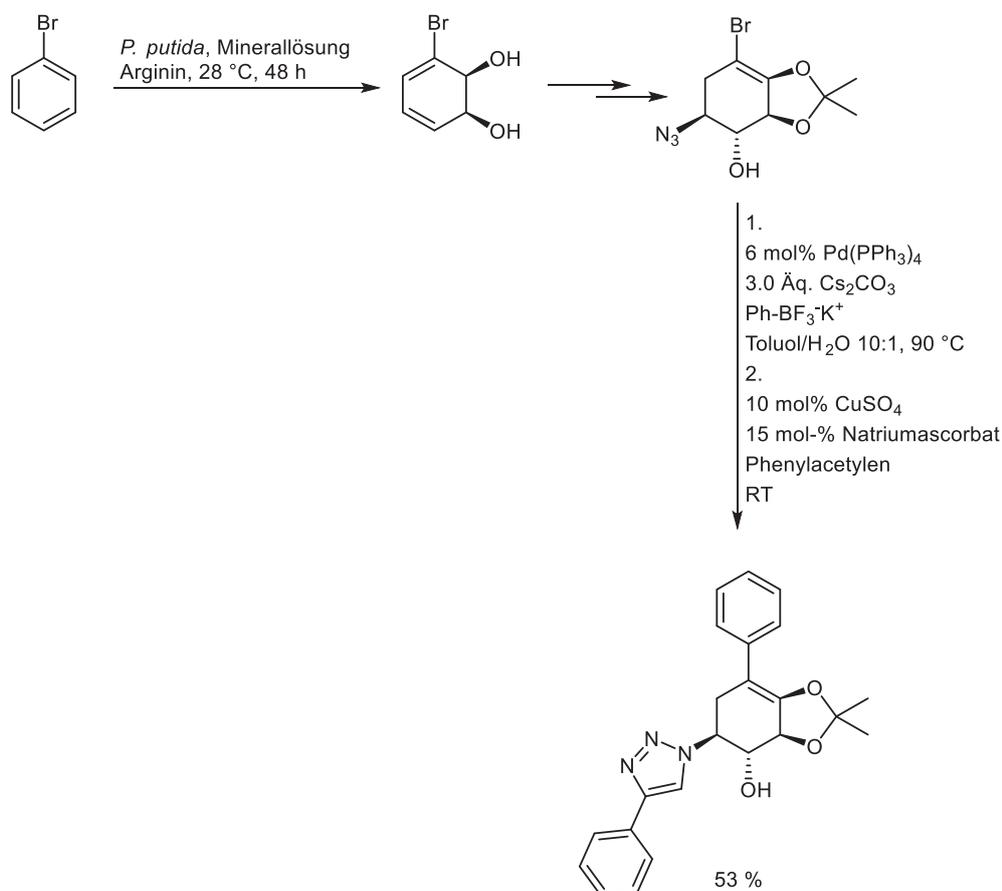


Schema 66: Sequentieller Ein-Topf aus chemoenzymatischer Amidierung und *Sonogashira*-Kupplung nach Müller *et al.*¹⁴³

3.1.8.3 Biokatalyse und Click-Chemie

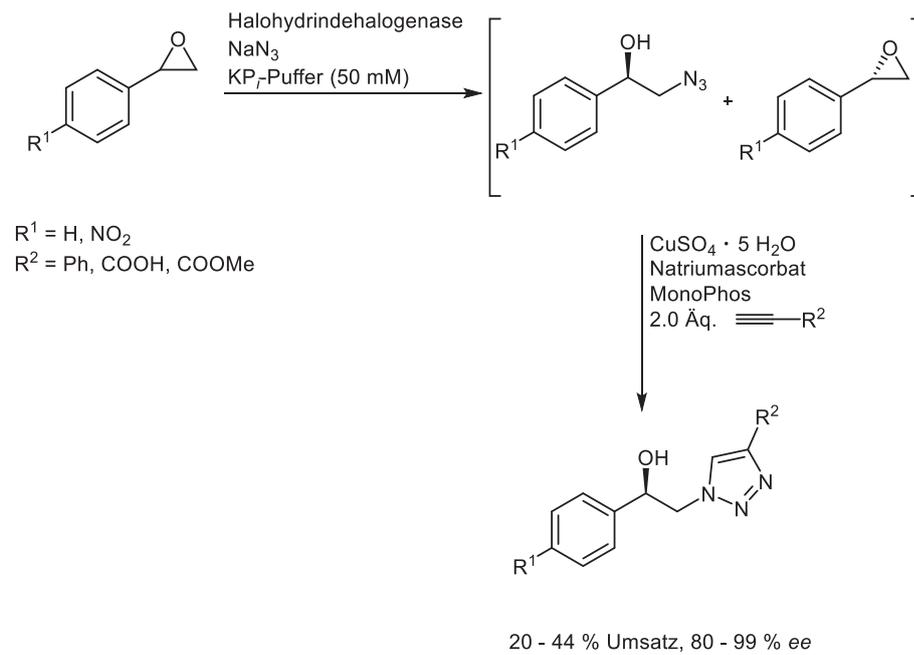
Auch von Multikomponentenreaktionen, die aus Biokatalyse und Click-Reaktion bestehen, sind nur wenige Beispiele bekannt.

Eine Syntheseroute konnte von *Stefani et al.* etabliert werden. Hierbei wurde Brombenzol durch Ganzzellbiokatalyse des Organismus *Pseudomonas putida* umgesetzt. Nach Derivatisierung und Acetalisierung des Diols konnte dieses als Edukt für die Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion und anschließende Click-Reaktion dienen. Vorteil dieser Syntheseroute ist wie bei vielen chemoenzymatischen Synthesen, dass das Reaktionsprodukt enantiomerenrein erhalten werden konnte (Schema 67).^{1,155}



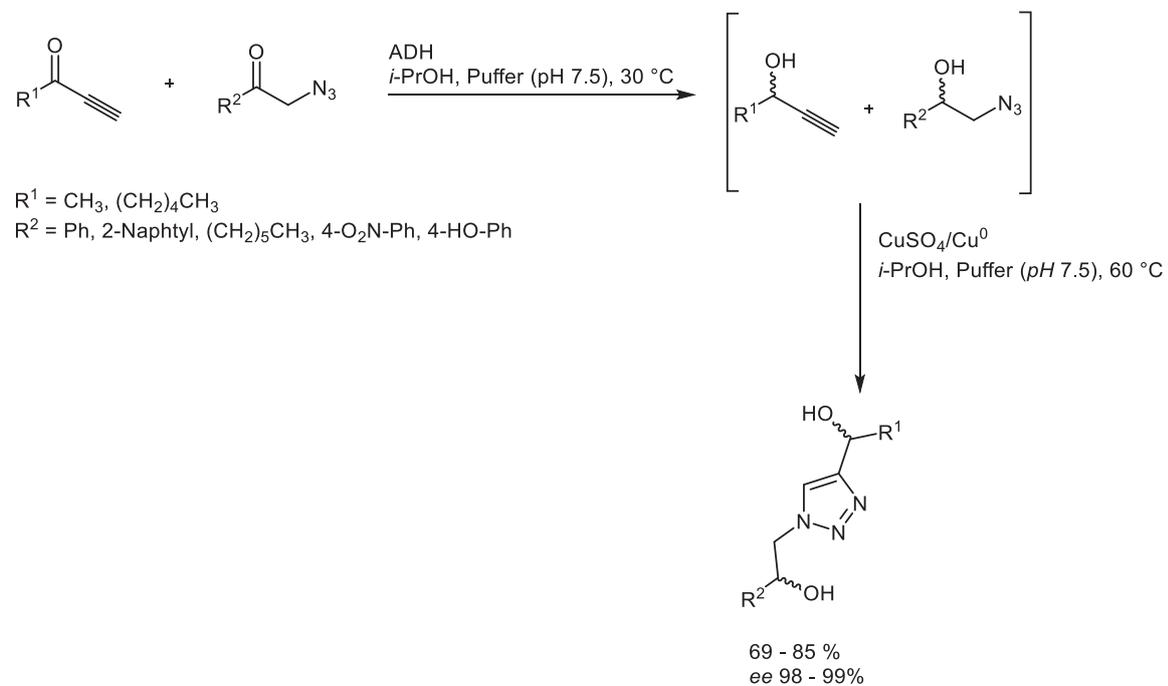
Schema 67: Ganzzellbiokatalyse des Organismus *Pseudomonas putida* und sequentieller Ein-Topf aus Palladium-katalysierter Kreuzkupplung und Click-Reaktion.^{1,155}

Eine weitere Ein-Topf-Sequenz besteht aus einer racemischen Mischungen aus den beiden enantiomeren Epoxiden, die dann durch enantioselektive Azidolyse durch das Enzyms Halohydrindehalogenase zu 1,2-Azidoalkohole umgesetzt werden. Der Angriff des Azides findet hauptsächlich am nicht-substituierten Kohlenstoff statt. Dieses so erhaltene Intermediat reagiert dann durch Click-Reaktion zum Triazol weiter (Schema 68).^{1,156}



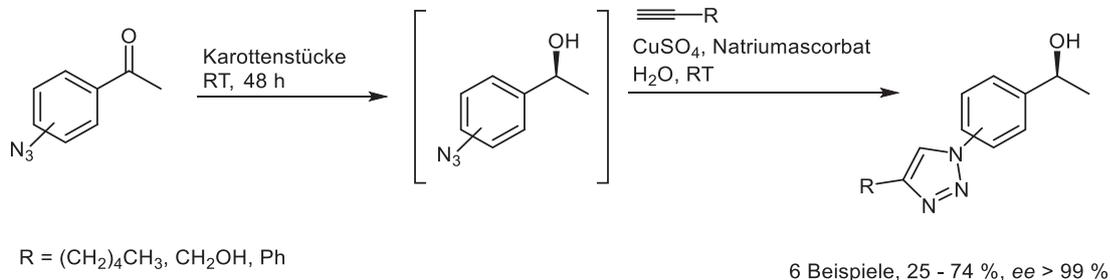
Schema 68: Stereoselektive Epoxidöffnung und Click-Reaktion im Ein-Topf-Verfahren.^{1,156}

Eine weitere Syntheseroute zur Darstellung enantiomerenreiner Triazole gelang *Gotor et al.* Im ersten Schritt wurden die Alkoholdehydrogenasen aus den Organismen *Escherichia coli* und *Lactobacillus brevis* eingesetzt. Im weiteren Schritt wurden die beiden Intermediate in einer Click-Reaktion zu dem entsprechenden Triazol umgesetzt (Schema 69).^{1,157}



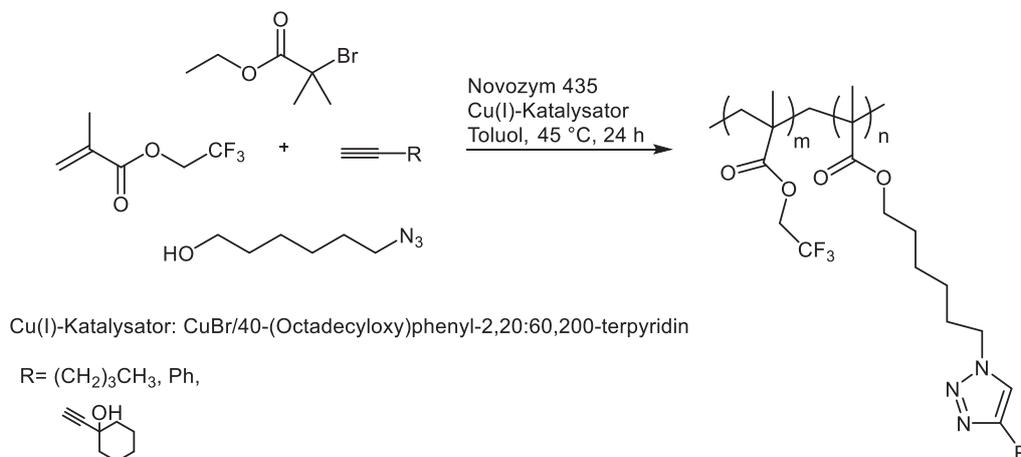
Schema 69: Ein-Topf-Synthesesequenz aus enzymkatalysierter Reduktion und Click-Reaktion.^{1,157}

Eine weitere Multikomponentenreaktion, bestehend aus chemoenzymatischer Reduktion zum chiralen Alkohol und Click-Reaktion, wurde 2013 von *Omori et al.* publiziert. Hierfür wurden für die Reduktion Karottenstücke hinzugefügt, deren Enzyme diesen Schritt katalysierten (Schema 70). Vorteil dieser Reaktion ist, dass die Reaktanden sehr günstig sind.^{1,158}



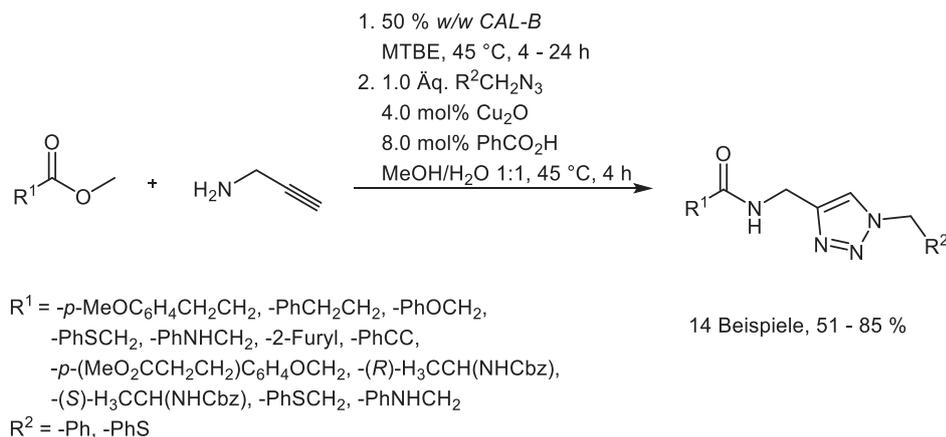
Schema 70: Chemoenzymatische Multikomponentenreaktion nach *Omori et al.*^{1,158}

Auch eine Ein-Topf-Reaktion, die die Click-Reaktion mit der Lipase *CAL-B* kombiniert, ist bekannt. Die Lipase katalysiert hierbei die Umesterung, die mit einer „Atom Transfer Radical Polymerization“ gekoppelt ist. Durch zusätzliche Click-Reaktion wird ein Dreikomponentenpolymersystem gebildet (Schema 71).^{1,159}



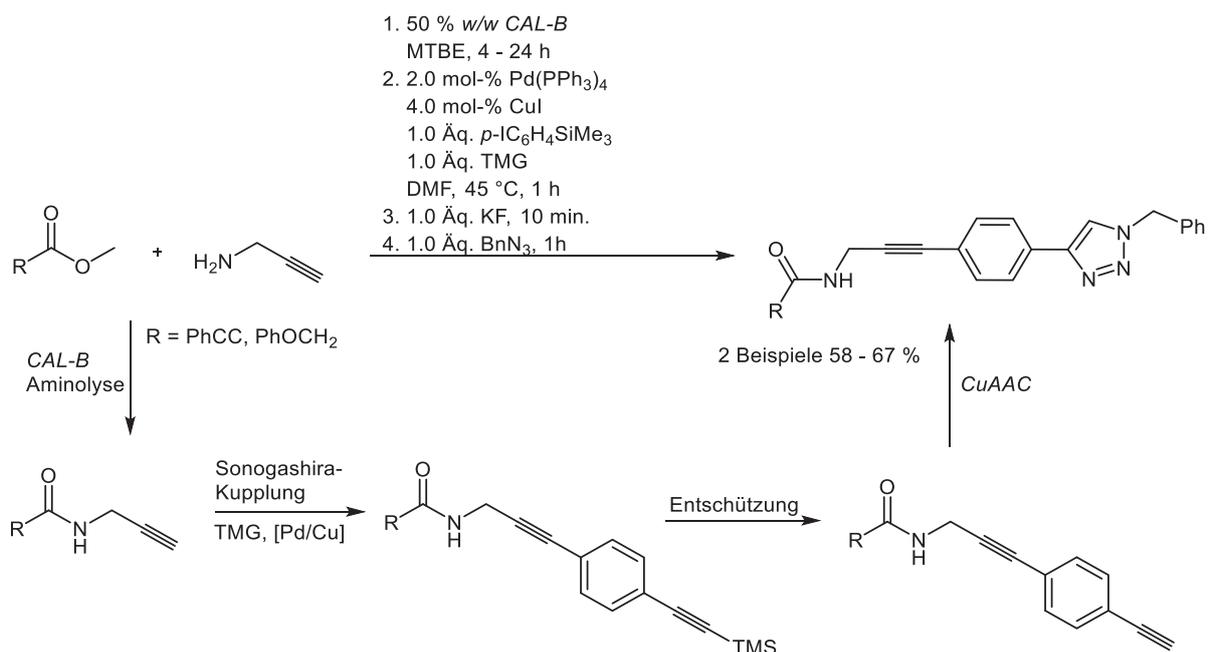
Schema 71: Lipase-katalysierte Umesterung gekoppelt mit Click-Reaktion und „Atom Transfer Radical Polymerization“.^{1,159}

Ein weiterer sequentieller Ein-Topf-Prozess mit *CAL-B* als Enzym und anschließender Click-Reaktion konnte von *Müller et al.* etabliert werden. Hierbei katalysiert die Lipase im ersten Schritt die Amidierung. Als Lösungsmittel für die Amidierung wurde MTBE verwendet. Für die anschließende Click-Reaktion wurde Kupfer(I)oxid als Kupferquelle und DMF als Lösungsmittel eingesetzt. Als Additiv wurde Benzoesäure verwendet (Schema 72).^{1,142}



Schema 72: Sequentielle chemoenzymatische Multikomponentenreaktion nach Müller *et al.*^{1,142}

Diese Synthesesequenz konnte sogar erweitert werden, indem nach der chemoenzymatischen Amidierung *Sonogashira*-Kupplung und darauf nach Entschützung die Click-Reaktion folgte. Hierbei katalysiert das bei der *Sonogashira*-Kupplung hinzugefügte Kupfer(I)iodid sowohl die Kupplung als auch die Triazolbildung (Schema 73).^{1,143}



Schema 73: Synthesesequenz aus chemoenzymatischer Aminolyse, *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und Click-Reaktion.^{1,143}

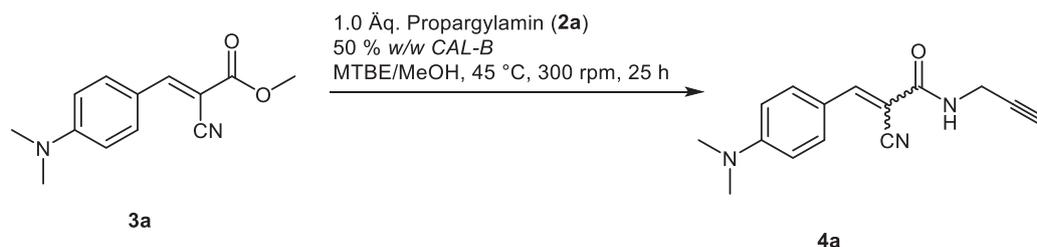
3.2 Ergebnisse und Diskussion

3.2.1 Chemoenzymatische Amidierungen

In der Dissertation von *S. Hassan* wurden bereits diverse Amide über die *Candida antarctica Lipase B* dargestellt und ein Syntheseprotokoll etabliert.^{1,142} Diese Synthesesequenz konnte auf andere Ester und Amine erweitert werden.

3.2.1.1 Amidierung mit Propargylamin (**2a**) und durch *Knoevenagel*-Kondensation synthetisierte Ester

Für die Synthese wurde als aliphatisches Amin Propargylamin (**2a**) verwendet, da dieses bereits bekannt ist.¹ Als Ester sollten allerdings *Knoevenagel*-Kondensations-Produkte verwendet werden.⁵⁶ Die Optimierung wurde zunächst mit dem Ester **3a** durchgeführt (Schema 74). Die Reaktionszeit betrug 25 h. Diese Optimierung wurde in Kooperation mit *A.-L. Elsner B. Sc.* durchgeführt.²



Schema 74: Chemoenzymatische Amidierung mit Propargylamin (**2a**) und Ester **3a**.

Zunächst wurde das Reaktionsgemisch in reinem MTBE im Schüttler inkubiert. Hierbei konnte nach zwei Säulenchromatographien das Reaktionsprodukt mit einer Ausbeute von 8 % isoliert werden (Tabelle 1, Eintrag 1). Als Nebenprodukt entstand auch das *Z*-Diastereomer. Das Verhältnis *E*-Produkt zu *Z*-Produkt betrug 5:1. Um die Löslichkeit des Esters **3h** zu erhöhen wurden 9 % Methanol hinzugefügt (Tabelle 1, Eintrag 2). Die Ausbeute betrug hier nach ebenfalls zwei Säulenchromatographien 13 %. Hierbei lagen die beiden Diastereomere, das *E*-Produkt bzw. *Z*-Produkt, im Verhältnis von 4:1 vor. Der Anteil des Methanols im MTBE wurde auf 15 % erhöht und nur eine Säulenchromatographie in einem unpolaren Lösungsmittelgemisch durchgeführt (Tabelle 1, Eintrag 3). Die Ausbeute konnte auf 25 % gesteigert werden. Das Verhältnis der beiden Diastereomere *E*:*Z* betrug hier 9:1. Trotz der Optimierung ist die Ausbeute nach wie vor moderat. Dies könnte daran liegen, dass der Ester **3a** trotz höherem Anteil des polareren Lösungsmittel Methanol nach wie vor nicht gut löslich ist. Zusätzlich ist die Säulenchromatographie schwierig, da Edukt und Produkt einen ähnlichen R_f -Wert besitzen.

Tabelle 1: Optimierung der Lipase-Reaktion mit dem Ester **3a**.

Eintrag	Anteil MeOH [%]	Säulenchromatographie	Ausbeute [%]	Verhältnis <i>E</i> : <i>Z</i>
1	0	2 (<i>n</i> -Hexan:EE = 1:1 und <i>n</i> -Hexan:EE = 2:1)	8	5:1
2	9	2 (<i>n</i> -Hexan:EE = 1:1 und <i>n</i> -Hexan:EE = 2:1)	13	4:1
3	15	1 (<i>n</i> -Hexan:EE = 2:1)	25	9:1

Die beiden Diastereomere *E* und *Z* können an Hand der unterschiedlichen chemischen Verschiebung des Protons an der β -Doppelbindung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterschieden werden (Abbildung 6). Bei dem *E*-Produkt in der *s-cis*-Konfiguration liegt die Verschiebung bei δ 8.08. Diese starke Verschiebung ins Tieffeld kommt durch die Wechselwirkung des Protons **1** mit dem Proton der Amidbindung zu Stande, wodurch quasi ein sechsgliedriger Ring entsteht. Bei dem *Z*-Produkt ist diese Wechselwirkung nicht vorhanden, wodurch das Signal des Protons **1** an der β -Doppelbindung stärker ins Hochfeld verschoben ist. Die Verschiebung liegt bei δ 7.30.

Die beiden Verbindungen könnten auch Rotationsisomere in der *E*-Konfiguration sein. Allerdings wäre dann in dem Fall das Proton bei einer *s-trans*-Konfiguration an der β -Doppelbindung wahrscheinlich weiter ins Tieffeld als bei δ 7.30 verschoben, da das Proton nach wie vor mit dem Stickstoff der Amidgruppe wechselwirken und dadurch quasi einen fünfgliedrigen Ring bilden kann.

Nach zwei Säulenchromatographien ist der Anteil an *Z*-Isomer höher (Tabelle 1, Einträge 1 und 2). Daher liegt der Verdacht nahe, dass die Verbindung bei längerer Lichteinwirkung von der *E*- zur *Z*-Konfiguration isomerisiert.

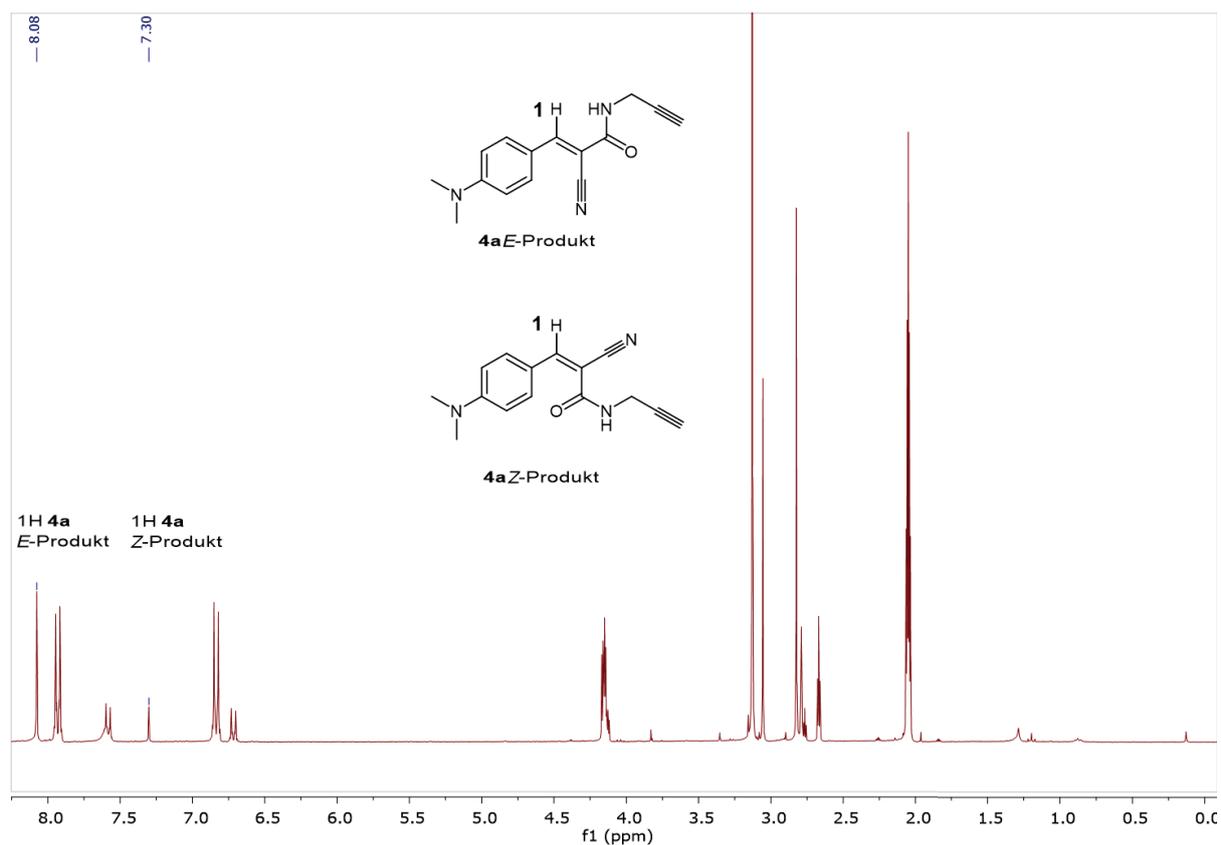


Abbildung 6: ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **4a** (300 MHz, aufgenommen in Aceton- d_6 , $T = 298\text{ K}$).

Die beiden Diastereomere konnten auch über eine HPLC getrennt werden (Abbildung 7).

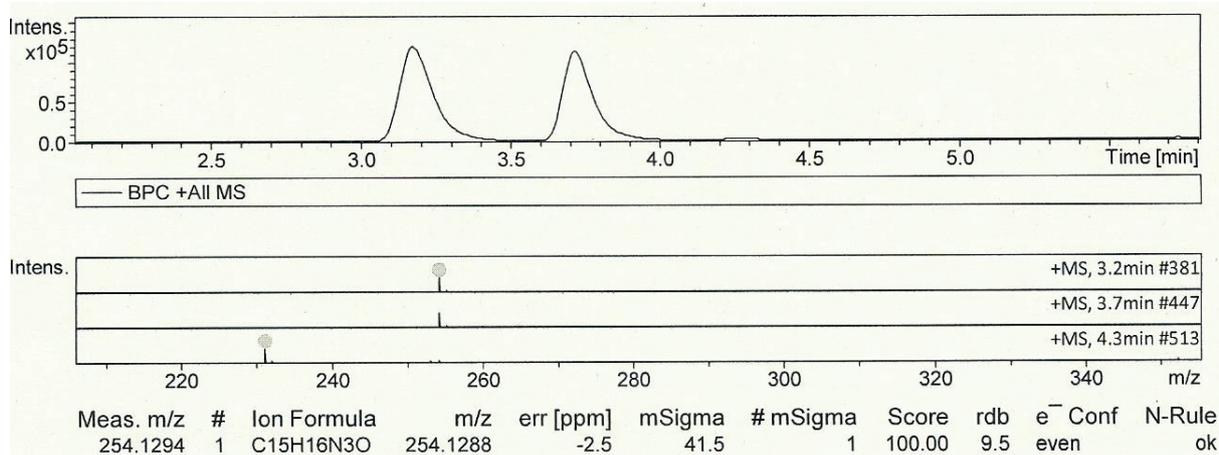
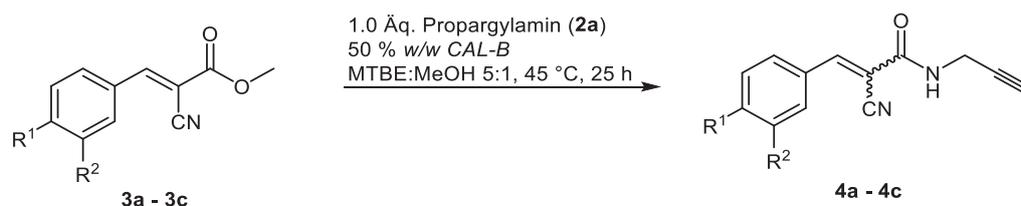


Abbildung 7: Chromatogramm der beiden Diastereomere des Amides **4a** nach Trennung durch HPLC.

Da mit 15 % Methanol die höchste Ausbeute erzielt werden konnte, wurden diese Bedingungen für die nachfolgenden Lipase-katalysierten Amidierungen mit den Estern **3b** und **3c** verwendet (Schema 75).



R¹ = -N(Me)₂, -OMe

R² = -OMe, -H

Schema 75: Optimierte Bedingungen für die chemoenzymatische Amidierung mit Ester **3a**, **3b** und **3c**.

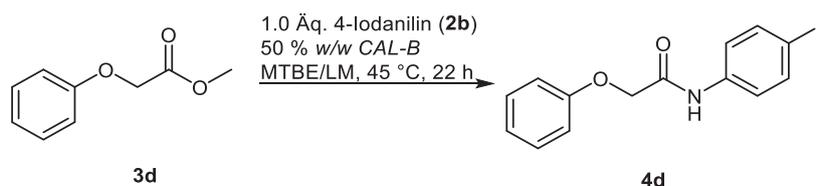
Mit dem Ester **3b** konnte das Amid **4b** mit 24 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 2, Eintrag 2). Auch hier war die Säulenchromatographie auf Grund der ähnlichen R_F-Werte von Edukt und Produkt schwierig. Mit dem Ester **3c** dagegen betrug die Ausbeute des Amides **4c** 41 % (Tabelle 2, Eintrag 3). Im Gegensatz zu dem Amid **4a** konnte bei Amid **4b** und Amid **4c** nur das *E*-Produkt isoliert werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Chemoenzymatische Amidierung mit den Estern **3a**, **3b** und **3c**.

Eintrag	Ester	Amid	Ausbeute [%]	Verhältnis <i>E</i> : <i>Z</i>
1			25	9:1
2			24	1:0
3			41	1:0

3.2.1.2 Amidierungen mit aromatischen Aminen

Für die chemoenzymatische Amidierung wurden verschiedene Anilinderivate eingesetzt. Zunächst wurde 4-Iodanilin (**2b**) als Aminkomponente eingesetzt, da das so synthetisierte Amid für Folgereaktionen wie z.B. *Sonogashira*-Kupplung oder *Suzuki*-Kupplung verwendet werden kann (Schema 76). Für die Optimierungen der Lipase-katalysierten Amidierung mit 4-Iodanilin (**2b**) wurde als Ester Methylphenoxyacetat (**3d**) eingesetzt, da dieser Ester in vorhergehenden Arbeiten gute Ausbeuten lieferte.^{1,3,142}



Schema 76: Optimierung der Lipase-katalysierten Amidierung mit Methylphenoxyacetat (**3d**) und 4-Iodanilin (**2b**).^{1,3,142}

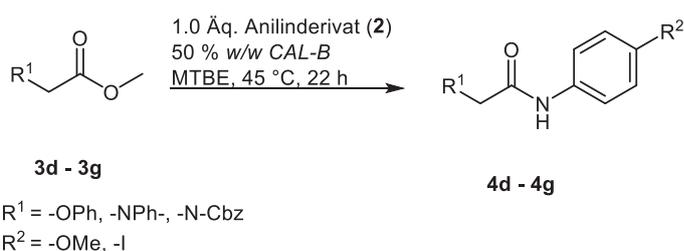
Mit reinem MTBE als Lösungsmittel konnte das Amid **4d** mit einer Ausbeute von 21 % isoliert werden (Tabelle 3, Eintrag 1). Diese moderate Ausbeute kann durch die schlechte Löslichkeit des 4-Iodanilins (**2b**) in MTBE erklärt werden.

Deswegen wurde versucht, die Löslichkeit durch Zugabe verschiedener polarer Lösungsmittel zu erhöhen. Mit 5 % DMSO fand kein Umsatz statt (Tabelle 3, Eintrag 2). Bei Zugabe von 5 % Aceton sank die Ausbeute auf 7 % (Tabelle 3, Eintrag 3). Auch 5 % Methanol führten nur zu 5 % Ausbeute (Tabelle 3, Eintrag 4). Wurde der Anteil des Acetons von 5 % auf 10 % erhöht, sank die Ausbeute ebenfalls auf 5 % (Tabelle 3, Eintrag 5). Zusätzlich wurde versucht, die Reaktion ohne Lösungsmittel durchzuführen. Hierbei konnte aber kein Amid **4d** isoliert werden (Tabelle 3, Eintrag 6). Dass die Ausbeute bei Zugabe von polareren Lösungsmitteln zurückgeht, könnte daran liegen, dass polarere Lösungsmittel der Lipase das Kristallwasser entziehen, was allerdings für die katalytische Aktivität benötigt wird. Ist dieses nicht mehr vorhanden oder nur noch zum Teil vorhanden, könnte die katalytische Aktivität und somit auch die Ausbeute zurückgehen. Zudem können sich kleinere Moleküle in die Tasche des aktiven Zentrums setzen und so die Reaktion blockieren.^{91,100,101}

Tabelle 3: Optimierungsstudie zur Amidierung mit 4-Iodanilin (**2a**) und Methylphenoxyacetat (**3a**).

Eintrag	Lösungsmittelzusatz	Ausbeute [%]
1	-	21
2	5 % DMSO	-
3	5 % Aceton	7
4	5 % Methanol	5
5	10 % Aceton	5
6	Kein Lösungsmittel	-

Da sowohl der Zusatz von polaren Lösungsmitteln als auch die Reaktion ohne Lösungsmittel nicht funktionierte, wurden die bereits etablierten Bedingungen für die Synthese weiterer Beispiele verwendet.^{1,142} Diese lieferten mit 21 % die beste Ausbeute für das Amid **4d** (Schema 77).

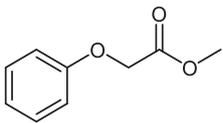
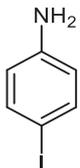
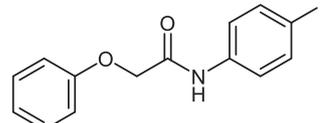
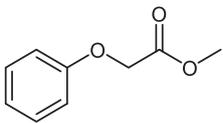
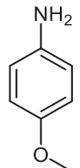
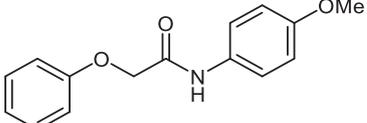
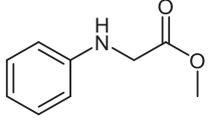
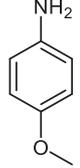
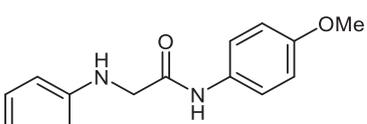
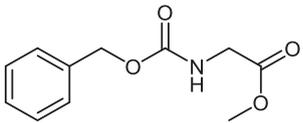
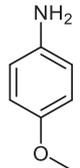
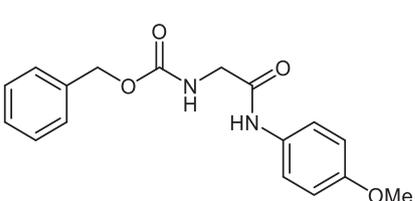
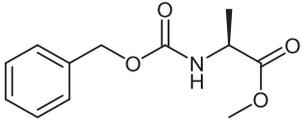
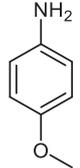
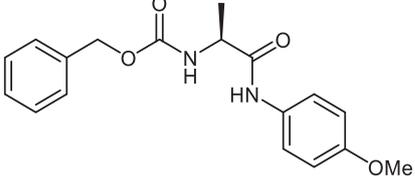


Schema 77: „Optimierte“ Bedingungen für die Lipase-katalysierte Amidierung mit Anilinderivaten.

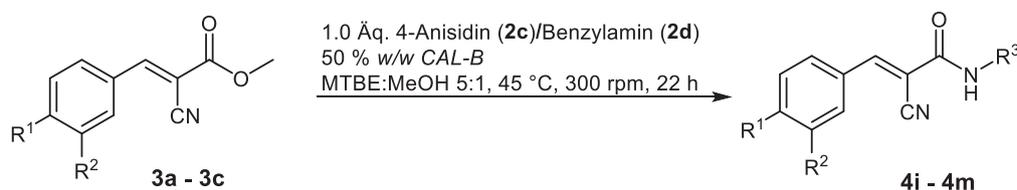
Als weiteres Anilinderivat wurde Anisidin (**2c**) verwendet. Mit Ester **3d** und Amin **2c** konnte das Amid **4e** mit einer Ausbeute von 53 % isoliert werden (Tabelle 4, Eintrag 2). Mit Ester **3e** und Amin **2c** dagegen konnte das Amid **4f** nicht isoliert werden (Tabelle 4, Eintrag 3).

Wurde dagegen der Cbz-geschützte Glycinmethylester **3f** verwendet, konnte das Amid **4g** mit 96 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 4, Eintrag 4). Bei dem Cbz-geschützten *L*-Alaninmethylester **3g** dagegen konnte das Produkt allerdings nicht isoliert werden (Tabelle 4, Eintrag 5). Mit Anisidin (**2c**) sind die Ausbeuten für die Amide höher im Vergleich zu 4-Iodanilin (**2b**). Dies könnte daran liegen, dass das Anisidin (**2c**) nucleophiler ist als das 4-Iodanilin (**2b**).

Tabelle 4: Beispiele für die chemoenzymatische Amidierung mit den Estern **3d**, **3e**, **3f** und **3g** und den aromatischen Aminen 4-Iodanilin (**2b**) und Anisidin (**2c**).

Eintrag	Ester 3	Amin 2	Amid 4	Ausbeute [%]
1	 3d	 2b	 4d	21
2	 3d	 2c	 4e	53
3	 3e	 2c	 4f	-
4	 3f	 2c	 4g	96
5	 3g	 2c	 4h	-

Die Lipase-katalysierte Amidierung mit aromatischen Aminen wurde auch mit den Estern **3a**, **3b** und **3c** durchgeführt (Schema 78). Die Reaktionszeit betrug auch hierbei 22 h. Als Lösungsmittel wurde das bereits optimierte Verhältnis aus MTBE und MeOH verwendet (3.2.1.1).



R¹ = -N(Me)₂, -OMe

R² = -H, -OMe

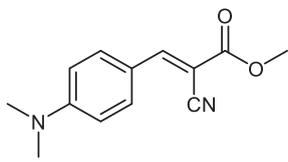
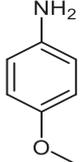
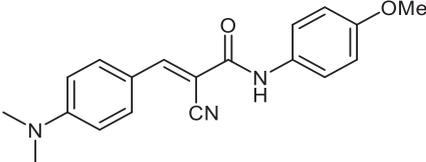
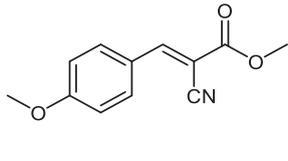
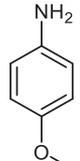
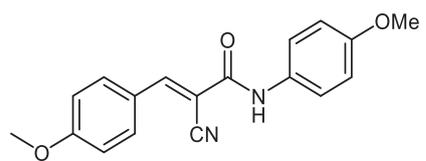
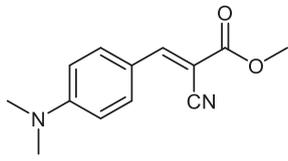
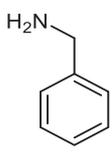
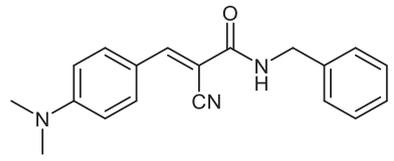
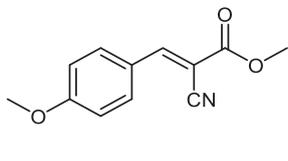
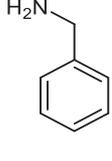
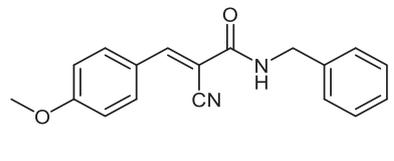
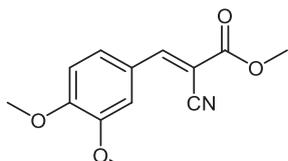
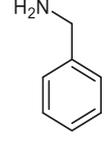
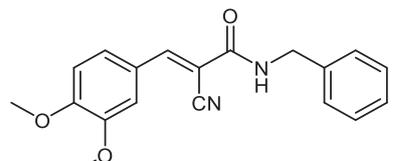
R³ = -PhOMe (**2c**), -CH₂Ph (**2d**)

Schema 78: Chemoenzymatische Amidierung mit den Estern **3a**, **3b** und **3c** und den Aminen **2c** und **2d**.

Mit dem Ester **3a** und Anisidin (**2c**) konnte das Amid **4i** zunächst isoliert werden, zerfiel allerdings direkt, sodass keine Analytik hiervon möglich war (Tabelle 5, Eintrag 1). Bei dem Ester **3b** und Anisidin (**2a**) konnten das Amid **4j** gar nicht isoliert werden (Tabelle 5, Einträge 2). Möglicherweise ist dieses noch instabiler als das Amid **4i**. Dies könnte daran liegen, dass das Amid **4j** einen weniger stark elektronenschiebenden Substituenten hat als das Amid **4i**.

Da die chemoenzymatische Amidierung mit Anisidin (**2c**) nicht gut funktioniert hat, wurde diese mit Benzylamin (**2d**) durchgeführt. Mit Ester **3a** konnte hierbei das Amid **4k** mit einer Ausbeute von 65 % isoliert werden (Tabelle 5, Eintrag 3). Für die Reinigung des Produktes war keine Säulenchromatographie notwendig. Es reichte eine Umkristallisation aus Aceton. Bei Ester **3b** und Amin **2d** betrug die Ausbeute für das Amid **4l** sogar 74 % (Tabelle 5, Eintrag 4). Wurde dagegen der Ester **3c** verwendet, sank die Ausbeute für das Amid **4m** auf 39 % (Tabelle 5, Eintrag 5).

Tabelle 5: Beispiele für die chemoenzymatische Amidierung mit den Aminen **2c** und **2d**.

Eintrag	Ester 3	Amin 2	Amid 4	Ausbeute [%]
1	 3a	 2c	 4i	-
2	 3b	 2c	 4j	-
3	 3a	 2d	 4k	65
4	 3b	 2d	 4l	74
5	 3c	 2d	 4m	39

Um die Konfiguration zu bestimmen wurde von Amid **4k** ein NOESY-Spektrum aufgenommen (Abbildung 8). In diesem konnte ein Kreuzpeak zwischen dem Amidproton **17** bei δ 8.68 und dem Proton an der β -Doppelbindung **15** bei δ 8.02 beobachtet werden. An Hand dieser Korrelation liegt die Vermutung nahe, dass das Amid **4k** in der *E*-Konfiguration und der *s-cis*-Konformation vorliegt.

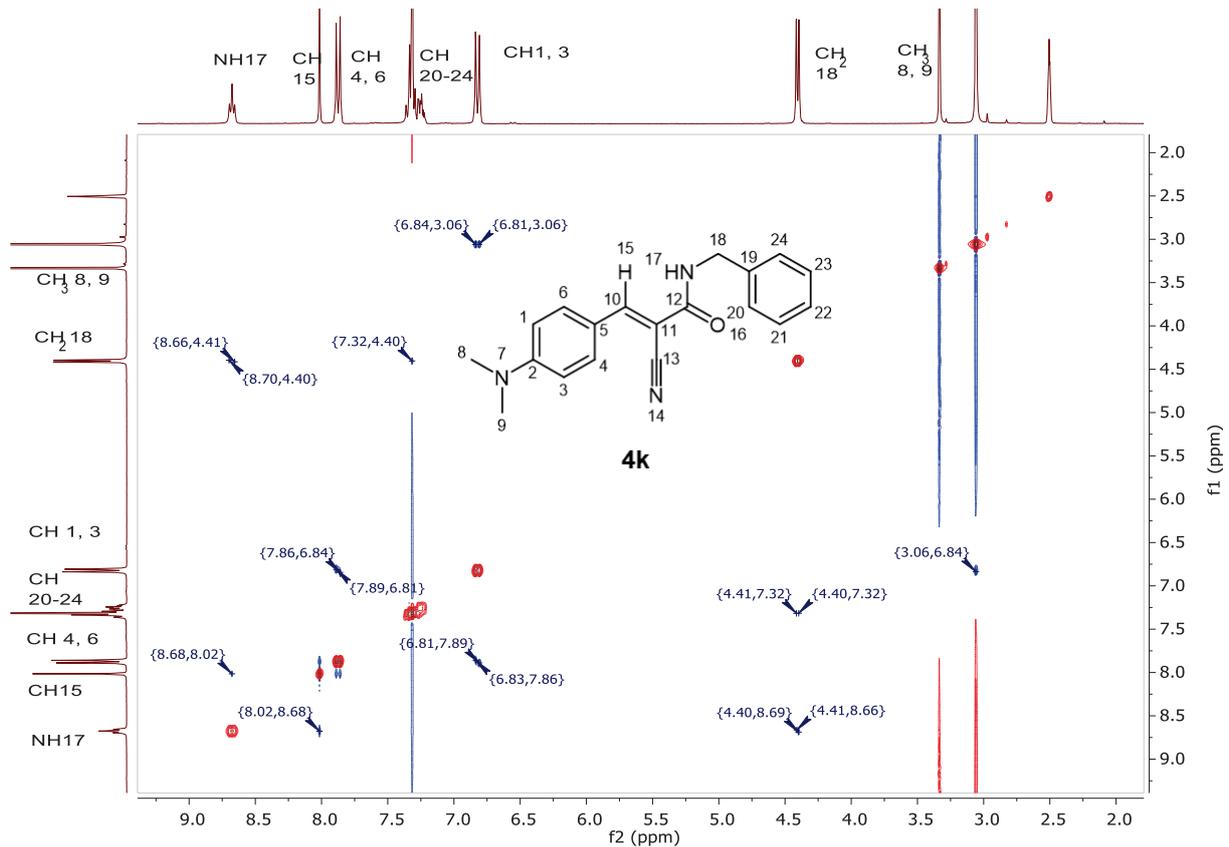
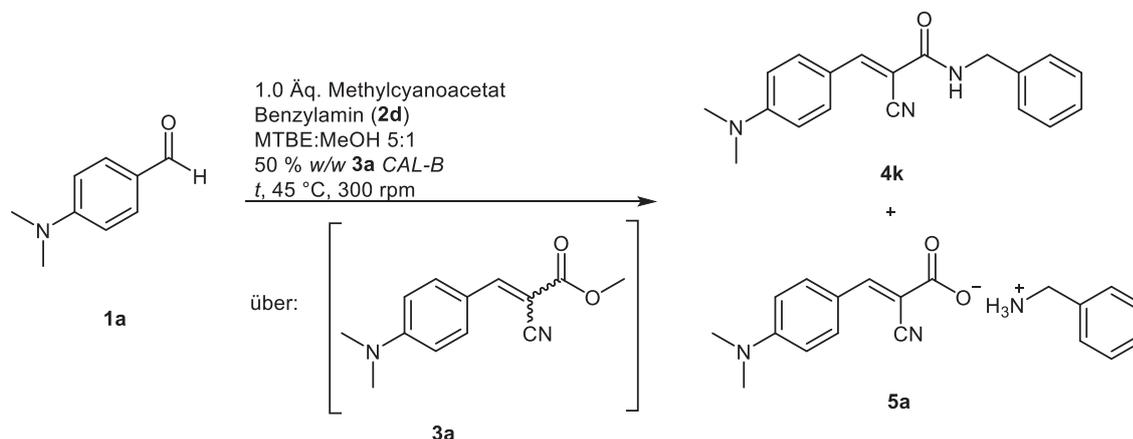


Abbildung 8: NOESY von Amid **4k** (300 MHz, aufgenommen in Aceton- d_6 , $T = 298$ K).

3.2.2 Kombination von *Knoevenagel*-Kondensation und chemoenzymatischer Amidierung bzw. Hydrolyse in einer Dominoreaktion

Da die chemoenzymatischen Amidierungen mit Benzylamin (**2d**) gut funktionierten, wurde versucht, die *Knoevenagel*-Kondensation und die Lipase-katalysierte Amidierung in einer Dominoreaktion zu kombinieren (Schema 79). Das Amin sollte hierbei sowohl als Katalysator für die *Knoevenagel*-Kondensation als auch als Nucleophil für die chemoenzymatische Amidierung dienen. Da die *Knoevenagel*-Kondensation wahrscheinlich schneller ist als die chemoenzymatische Amidierung und sich deshalb zuerst der Ester **3a** bildet, wurde die Menge der Lipase in Bezug auf den Ester **3a** gesetzt. Als Lösungsmittel wurde die bereits optimierte Mischung aus MTBE und Methanol verwendet (Tabelle 1). Hierbei konnte festgestellt werden, dass als zusätzliches Produkt das Salz **5a** entsteht. Dieses entsteht durch Hydrolyse des Esters zur freien Säure und anschließende Präzipitation mit dem Amin als Säure-Base-Paar.⁴



Schema 79: *Knoevenagel*-Kondensation und chemoenzymatische Umsetzung in einer Dominoreaktion.⁴

Um zu überprüfen, ob die Lipase für die Amidierung bzw. Hydrolyse verantwortlich ist, wurde die Reaktion zunächst ohne die Lipase bei einer Reaktionszeit von 22 h durchgeführt (Tabelle 6, Eintrag 1). Hierbei konnte weder Amid noch Hydrolyseprodukt identifiziert werden im HPLC-Spektrum. Dies legt den Verdacht nahe, dass die Lipase für die Amidierung bzw. Hydrolyse verantwortlich ist. Anschließend wurde die Reaktion mit Lipase und 1.2 Äquivalenten Benzylamin (**2d**) 22 h im Schüttler inkubiert. Hierbei konnten das Amid **4k** und das Salz **5a** mit einer Ausbeute von 47 % im Verhältnis von 4:1 isoliert werden (Tabelle 6, Eintrag 2). Erhöhung der Reaktionszeit von 22 h auf 46 h lieferte 58 % Ausbeute mit demselben Verhältnis des Amides **4k** und des Salzes **5a** (Tabelle 6, Eintrag 3). Eine längere Reaktionszeit lieferte also höhere Ausbeuten.

Um zu überprüfen, ob eine größere Menge an Benzylamin (**2d**) einen Einfluss auf die Reaktion hat, wurde der Anteil an Benzylamin (**2d**) von 1.2 Äquivalente auf 1.5 Äquivalente erhöht bei 22 h und 46 h Reaktionszeit (Tabelle 6, Einträge 4 und 5). Bei 22 h Reaktionszeit betrug die Ausbeute 51 % im 2:1 Verhältnis von Amid **4k** und Salz **5a**.

Bei einer Reaktionszeit von 46 h betrug die Ausbeute 59 % von Amid **4k** und Salz **5a** im Verhältnis von 4:1. Eine Erhöhung der Äquivalente von Benzylamin (**2d**) führt also zu keiner höheren Ausbeute.

Tabelle 6: Optimierungsstudie der Dominoreaktion.⁴

Eintrag	Äq. Benzylamin (2d)	t [h]	Ausbeute [%]	Verhältnis 4k:5a
1	1.2	22	-	-
2	1.2	22	47	4:1
3	1.2	46	58	4:1
4	1.5	22	51	2:1
5	1.5	46	59	4:1

Die Optimierungsstudie ergab also, dass bei einer Reaktionszeit von 46 h und 1.2 Äquivalenten Benzylamin (**2d**) die beste Ausbeute erzielt werden konnte. Aus diesem Grund wurden diese Bedingungen für die Synthese weiterer Derivate verwendet (Schema 80). Mit Benzaldehyd **1a** betrug die Ausbeute 58 % mit einem Verhältnis von Amid **4k** zu Salz **5a** im Verhältnis 4:1 (Tabelle 7, Eintrag 1). Mit Molekularsieb 4 Å konnte die Bildung des Salzes **5a** verhindert werden. Es entstand nur das Amid **4k** mit einer Ausbeute von 27 % (Tabelle 7, Eintrag 2). Wurden als Benzaldehyde 4-Methoxybenzaldehyd (**1b**) und 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**1c**) verwendet, sank der Anteil des Amides stark. Mit 4-Methoxybenzaldehyd (**1b**) konnte selektiv das Salz **5b** mit 50 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 7, Eintrag 3), während bei 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**1c**) das Amid **4m** mit einem Anteil von 10 % entstand. Die Ausbeute betrug 56 % (Tabelle 7, Eintrag 4). Stark elektronenschiebende Substituenten scheinen also die Bildung des Amides zu bevorzugen, während schwächer elektronenschiebende oder elektronenziehende Substituenten die Salzbildung bevorzugen. Dieser Effekt ist auch beim Einsatz von 4-Methylbenzaldehyd (**1d**) und 4-Cyanobenzaldehyd (**1e**) erkennbar (Tabelle 7, Einträge 5 und 6). Bei diesen beiden Aldehyden werden selektiv die Salze **5d** und **5e** mit 74 % und 27 % Ausbeute gebildet.

Zusätzlich wurde der Substituenteneffekt an dem Amin untersucht. Zunächst wurde ein Amin mit einem elektronenziehenden Substituenten, 4-Fluorbenzylamin (**2e**), verwendet. Mit Benzaldehyd **1a** und 4-Fluorbenzylamin (**2e**) betrug die Ausbeute 70 % (Tabelle 7, Eintrag 7). Das Amid **4p** und das Salz **5f** konnten im Verhältnis 3:2 isoliert werden. Bei Einsatz von Molekularsieb 4 Å konnte der Anteil des Amides **4p** erhöht werden (Tabelle 7, Eintrag 8).

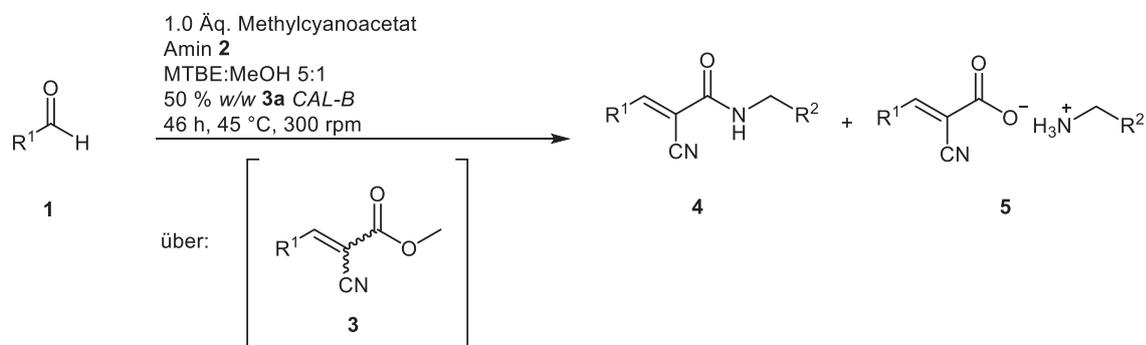
Das Verhältnis betrug hier 4:1. Auch die Ausbeute war mit 62 % nur etwas niedriger als ohne Molekularsieb. Mit 4-Methylbenzaldehyd (**1d**) und 4-Cyanobenzaldehyd (**1e**) als Aldehyde und 4-Fluorbenzylamin (**2e**) als Amin konnten ebenfalls selektiv die Salze **5g** und **5h** isoliert werden. Die Ausbeuten betragen hier 30 % und 6 % (Tabelle 7, Einträge 9 und 11).

Der Einsatz von Molekularsieb 4 Å führte hier zu keiner selektiven Amidbildung. Stattdessen konnten weder das Salz noch das Amid isoliert werden (Tabelle 7, Einträge 10 und 12).

Als nächstes wurden die Aldehyde **1a**, **1d** und **1e** und 3,5-Dimethoxybenzylamin (**2f**), ein Amin mit elektronenschiebenden Substituenten, verwendet.

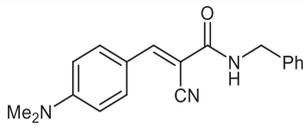
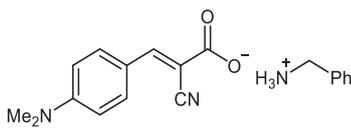
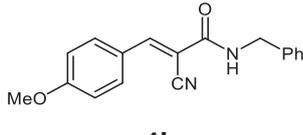
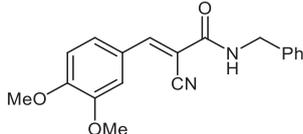
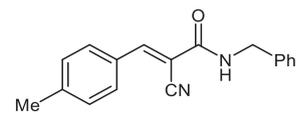
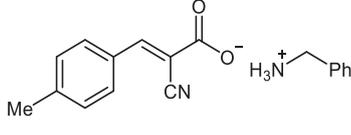
Bei diesen drei Aldehyden konnten hier selektiv die Salze **5i**, **5j** und **5k** mit 28 %, 58 % und 15 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 7, Einträge 13, 14 und 15). Benzylamin mit elektronenschiebenden Substituenten führt also zu selektiver Salzbildung.

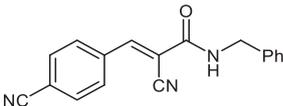
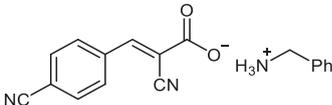
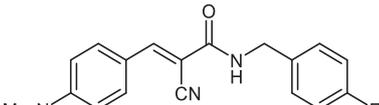
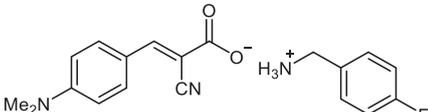
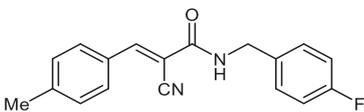
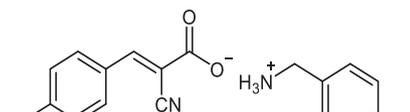
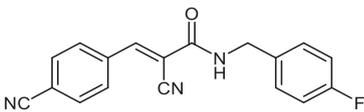
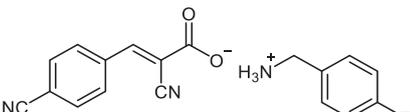
Auch Aldehyde, die Fünfringe mit Heteroatomen aufweisen, wurden eingesetzt. Als Amin wurde wieder Benzylamin (**2d**) verwendet. Mit Thiophencarbaldehyd (**1f**) wurde das Amid **4v** und das Salz **5l** im Verhältnis von 5:1 gefunden. Die Ausbeute betrug 29 % (Tabelle 7, Eintrag 16). Mit Molekularsieb 4 Å konnte weder Amid **4v** noch Salz **5l** isoliert werden (Tabelle, Eintrag 17). *N*-Methyl-2-pyrrol-carboxaldehyd (**1g**) ergab das Amid **4w** und das Salz **5m** im Verhältnis 3:2 mit einer Ausbeute von 53 % (Tabelle 7, Eintrag 18). Auch hier funktionierte die Reaktion mit Molekularsieb 4 Å nicht (Tabelle 7, Eintrag 19). Mit Furancarbaldehyd (**1h**) funktionierte die Reaktion ebenfalls nicht (Tabelle 7, Eintrag 20). Möglicherweise sind hier die Reaktionsprodukte zu instabil. Ein Aldehyd **1i** auf Phenothiazinbasis wurde ebenfalls verwendet (Tabelle 7, Eintrag 21). Hier konnte keines der beiden Reaktionsprodukte isoliert werden. Möglicherweise ist die Phenothiazinkomponente sterisch zu anspruchsvoll, sodass diese von der Lipase nicht akzeptiert wird. Zusätzlich wurde *n*-Butylamin (**2g**) als aliphatisches Amin und Benzaldehyd **1d** verwendet (Tabelle 7, Eintrag 22). Auch hier konnte selektiv das Salz **5p** mit einer Ausbeute von 42 % isoliert werden.⁴

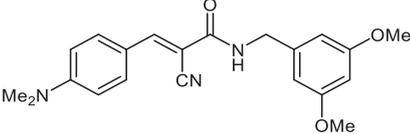
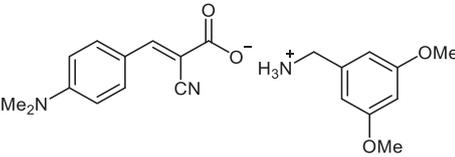
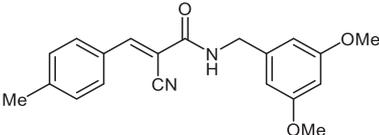
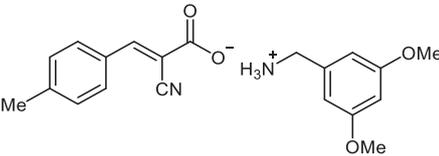
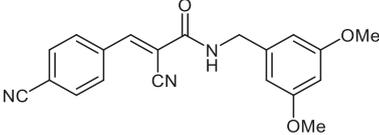
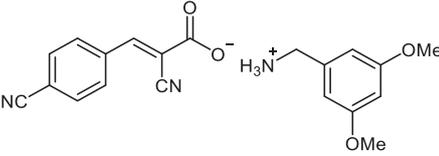
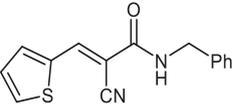
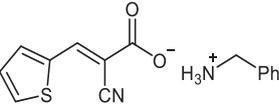


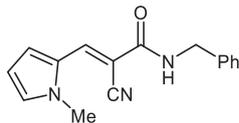
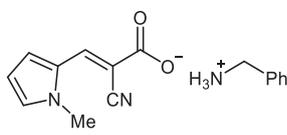
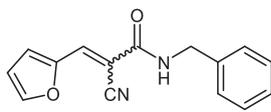
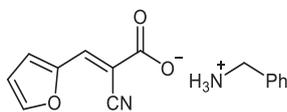
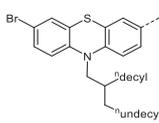
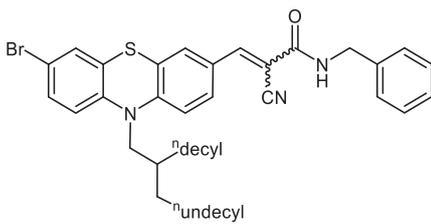
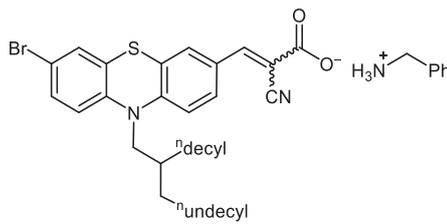
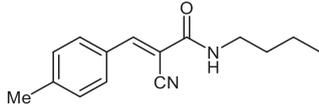
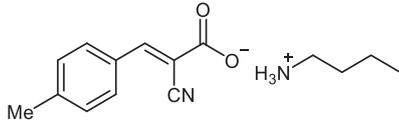
Schema 80: Optimierte Bedingungen für die Dominoreaktion aus *Knoevenagel*-Kondensation und chemoenzymatischer Amidierung bzw. Hydrolyse.⁴

Tabelle 7: Beispiele für die Dominoreaktion aus Knoevenagel-Kondensation und chemoenzymatischer Amidierung bzw. Hydrolyse.⁴

Eintrag	Benzaldehyd 1	Amin 2	Amid 4 und/oder Salz 5	Ausbeute [%]	Verhältnis 4:5
1	R ¹ = <i>p</i> -Me ₂ NC ₆ H ₄ (1a)	R ² = Ph (2a)	 4k	58	4:1
2 ^a	1a	2a	 5a	27	1:0
3	R ¹ = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ (1b)	2a	 4l	50	0:1
4	R ¹ = 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₄ (1c)	2d	 4m	56	1:9
5	R ¹ = <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ (1d)	2d	 4n	74	0:1
			 5d		

6	$R^1 =$ $p\text{-NCC}_6\text{H}_4$ (1e)	2d	 4o	27	0:1
			 5e		
7	1a	$R^2 =$ $p\text{-FC}_6\text{H}_4$ (2e)	 4p	70	3:2
			 5f		
8 ^a	1a	2e	4p und 5f	62	4:1
9	1d	2e	 4q	30	0:1
			 5g		
10 ^a	1d	2e	4q und 5g	-	-
11	1e	2e	 4r	6	0:1
			 5h		
12 ^a	1e	2e	4r und 5h	-	-

13	1a	$R^2 = 3,5-$ $(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3$ (2f)	 <p>4s</p>	28	0:1
			 <p>5i</p>		
14	1d	2f	 <p>4t</p>	58	0:1
			 <p>5j</p>		
15	1e	2f	 <p>4u</p>	15	0:1
			 <p>5k</p>		
16	$R^1 = 2-$ Thienyl (1f)	2d	 <p>4v</p>	29	5:1
			 <p>5l</p>		
17 ^a	1f	2d	4v and 5l	-	-

18	$R^1 =$ 2-(1-Methylpyrryl) (1g)	2d	 4w	53	1:1
19 ^a	1g	2d	 5m	-	-
20	$R^1 =$ 2-Furyl (1h)	2d	 4x	-	-
			 5n		
21	$R^1 =$  (1i)	2d	 4y	-	-
			 5o		
22	1d	$R^2 =$ $(CH_2)_2CH_3$ 2g	 4z	42	0:1
			 5p		

^a mit Molekularsieb 4 Å

Dass es sich bei dem zweiten Reaktionsprodukt um ein Salz in Form eines präzipitierten Säure-Base-Paares handelt, konnte durch Kristallstruktur des Salzes **5i** bewiesen werden (Abbildung 9). Hier sind mehrere Salzbrücken erkennbar. Zusätzlich wird das Molekül durch Wasserstoffbrücken- und π -Bindungen stabilisiert.⁴

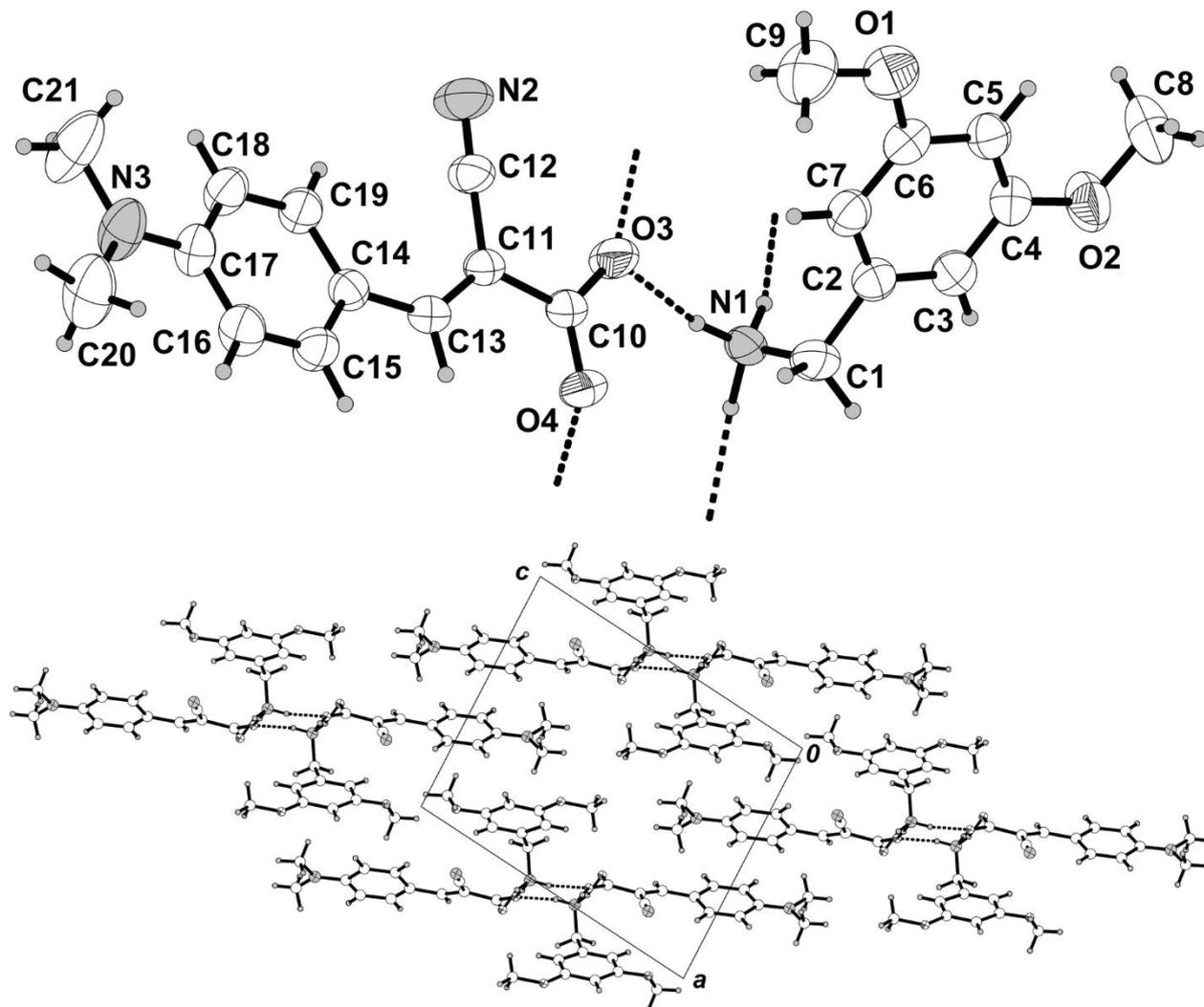
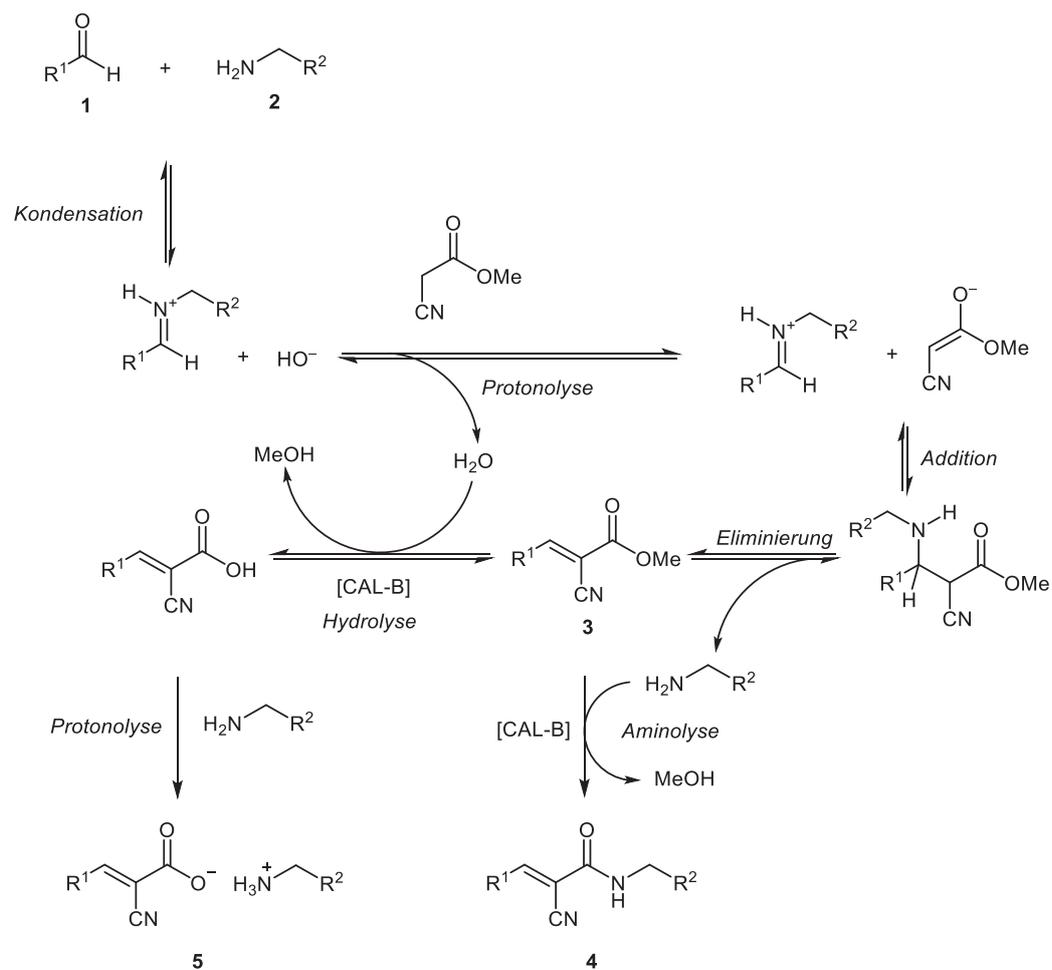


Abbildung 9: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur (oben) und der Packung (unten) von Salz **5i**.⁴

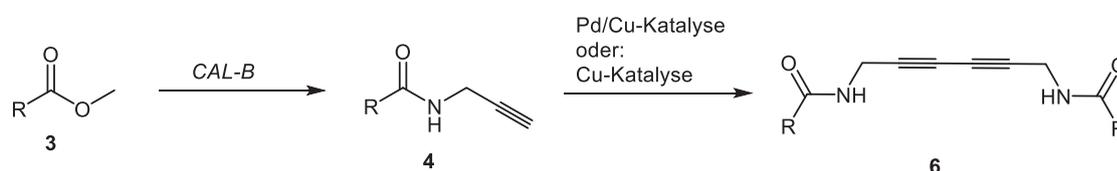
Für die Bildung des Amides bzw. Salzes wurde von *Müller et al.* überlegt, dass zunächst die *Knoevenagel*-Kondensation stattfindet. Hierbei fungiert das Amin als Katalysator. Anschließend katalysiert die Lipase die Hydrolyse mit dem aus der *Knoevenagel*-Kondensation freigesetzten Wasser oder dem Kristallwasser aus dem aktiven Zentrum der Lipase. Das Hydrolyseprodukt wird dann deprotoniert, wodurch die Salze **5** gebildet werden. Katalysiert die Lipase dagegen die Aminolyse, wird das Amid **4** gebildet (Schema 81).⁴



Schema 81: Reaktionsmechanismus zur Bildung des Amides **4** bzw. des Salzes **5**.⁴

3.2.3 Chemoenzymatische Amidierung und *Glaser*-Kupplung

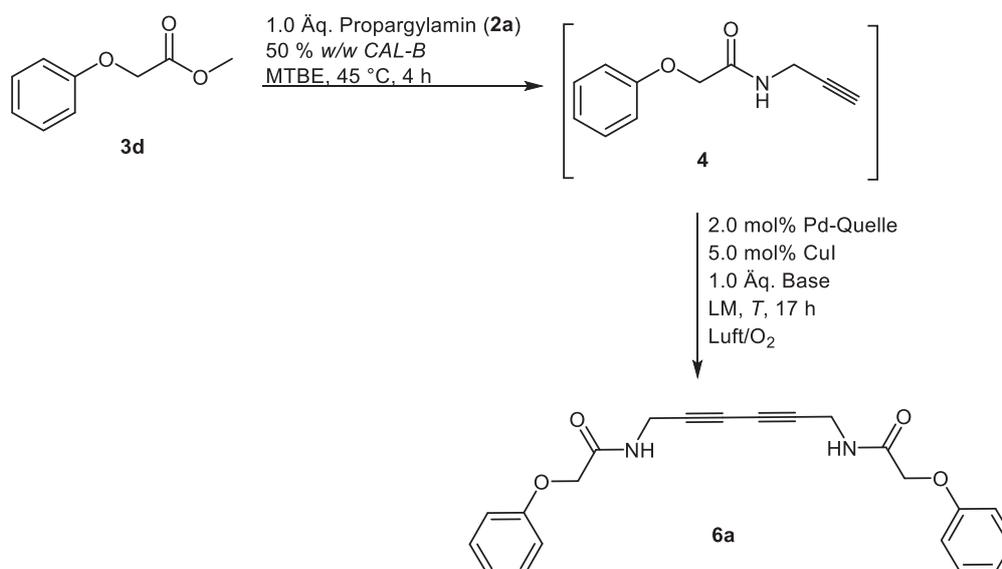
Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Etablierung der Syntheseroute aus chemoenzymatischer Amidierung und nachfolgender *Glaser*-Kupplung. Dies gelang zum einen über Palladium/Kupfer-Katalyse und über reiner Kupfer-Katalyse (Schema 82).



Schema 82: Kombination aus Lipase-katalysierter Amidierung und *Glaser*-Kupplung über Palladium/Kupfer-Katalyse oder Kupfer-Katalyse.

3.2.3.1 *Glaser*-Kupplung über Palladium/Kupfer-Katalyse

Die Optimierung der Ein-Topf-Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung und *Glaser*-Kupplung wurde mit Methylphenoxyacetat (**3d**) als Ester und Propargylamin (**2a**) als Amin durchgeführt (Schema 83).^{1,142}



Schema 83: Chemoenzymatische Amidierung und anschließende *Glaser*-Kupplung unter Palladium/Kupfer-Katalyse.

Hierbei wurden als Palladiumquelle Pd(PPh₃)₄ und PdCl₂(PPh₃)₂ verwendet. Zunächst wurde die Reaktion mit Pd(PPh₃)₄ als Palladiumquelle, DMF als Lösungsmittel und TMG als Base durchgeführt.^{5,82} Der zweite Reaktionsschritt erfolgte im Ölbad bei einer Badtemperatur von 45 °C und mit offenem Reaktionsgefäß.

Diese Bedingungen wurden gewählt, da in einer vorigen Arbeit bei der *Sonogashira*-Kupplung unter diesen Bedingungen die besten Ergebnisse erzielt werden konnten.^{1,143} Die Ausbeute betrug allerdings nur 9 % und war zusätzlich verunreinigt (Tabelle 8, Eintrag 1).

Die Reaktion wurde auch unter selben Reaktionsbedingungen im Schüttler unter Pressluftatmosphäre durchgeführt. Hierbei war die Ausbeute des Produktes mit 4 % noch niedriger und ebenfalls verunreinigt (Tabelle 8, Eintrag 2).

Da Iod ein gängiges Oxidationsmittel für unter anderem *Glaser*-Kupplungen ist, wurde dieses hinzugefügt, um den zweiten Reaktionsschritt ebenfalls im Schüttler unter Argonatmosphäre durchzuführen (Tabelle 8, Eintrag 3).^{76,82} Auch hierbei konnte das *Glaser*-Produkt **6a** nur in Spuren durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Da in einer vorigen Arbeit die *Glaser*-Kupplung unter Argonatmosphäre stattfand, wurde auch dieses versucht und der zweite Reaktionsschritt im Schüttler inkubiert (Tabelle 8, Eintrag 4).¹⁶⁰ Das *Glaser*-Produkt **6a** konnte hier ebenfalls nur in Spuren nachgewiesen werden. Verwendung von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, einer Palladium(II)-Quelle, und Inkubation im Schüttler unter Pressluftatmosphäre führte ebenfalls nur zu 4 % Ausbeute (Tabelle 8, Eintrag 5). Verlängerung der Reaktionszeit auf 91 h führte ebenfalls zu keiner Produktbildung (Tabelle 8, Eintrag 6). Durchführung des zweiten Reaktionsschrittes im Ölbad und bei 17 h Reaktionszeit unter den vorher genannten Bedingungen führte auch nur zu 9 % Ausbeute, die verunreinigt waren (Tabelle 8, Eintrag 7). Sowohl bei Abwesenheit der Kupfer-Quelle als auch der Base mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Palladium-Quelle funktionierte die Reaktion nicht (Tabelle 8, Eintrag 8 und 9). Das Lösungsmittel wurde ebenfalls verändert. Statt DMF wurde als Lösungsmittel Dioxan verwendet. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur 17 h und 48 h im Ölbad inkubiert (Tabelle 8, Einträge 10 und 11). Das *Glaser*-Produkt **6a** konnte mit 28 % und 24 % Ausbeute isoliert werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führt also zu keiner verbesserten Ausbeute. Durchführung der Reaktion unter denselben Reaktionsbedingungen bei 45 °C im Ölbad führte zu 38 % Ausbeute (Tabelle 8, Eintrag 12). Das Produkt war allerdings noch etwas verunreinigt. Bei Zugabe von 0.5 Äquivalenten Iod zu dem Reaktionsansatz konnte das Reaktionsprodukt nicht isoliert werden (Tabelle 8, Eintrag 13).^{76,82} Statt TMG als Base wurde Triethylamin verwendet (Tabelle 8, Eintrag 14). Die Ausbeute betrug hier 38 %. Triethylamin scheint als Base geeigneter zu sein als TMG. Möglicherweise können hier Intermediate durch Komplexierung stabilisiert werden. Um den Sauerstoffanteil im Reaktionsgemisch zu erhöhen, wurde der Reaktionsansatz im zweiten Reaktionsschritt mit Pressluft begast (Tabelle 8, Eintrag 15). Hierbei ging die Ausbeute auf 22 % des Produktes zurück, das noch verunreinigt war. Mit THF als Lösungsmittel betrug die Ausbeute des *Glaser*-Produktes **6a** ebenfalls 22 % (Tabelle 8, Eintrag 16). Durchführung der Reaktion mit Dioxan und DMSO als Lösungsmittel bei 65 °C lieferten 25 % und 22 % Ausbeute, wobei letzteres nicht ¹H-NMR-analysenrein ist (Tabelle 8, Einträge 17 und 18).

Auch eine Badtemperatur von 55 °C mit Dioxan als Lösungsmittel führte zu keiner verbesserten Ausbeute (Tabelle 8, Eintrag 19). Diese betrug 26 %. Die Menge an Kupfer(iodid) wurde sowohl auf 10 mol% erhöht als auch auf 2 mol% erniedrigt (Tabelle 8, Einträge 20 und 21). Bei 10 mol% Kupfer(I)iodid ging die Ausbeute auf 6 % zurück. Bei 2 mol% Kupfer(I)iodid dagegen betrug die Ausbeute 26 % und ähnelte der Ausbeute bei 5 mol% Kupfer(I)iodid.

Zudem wurde Triethylamin als Lösungsmittel verwendet (Tabelle 8, Eintrag 22). Hierbei konnte das *Glaser*-Produkt **6a** nicht isoliert werden. Da die *Sonogashira*-Kupplung mit DABCO in vorigen Arbeiten auch gut funktioniert hat und diese Base möglicherweise noch besser Verbindungen komplexieren kann, wurde diese mit Dioxan als Lösungsmittel verwendet (Tabelle 8, Eintrag 23).^{1,143}

Hierbei stieg die Ausbeute auf 48 %. DABCO ist also als Base noch besser geeignet als Triethylamin. Durchführung der gleichen Reaktion bei Raumtemperatur führt zum Rückgang der Ausbeute auf 19 % (Tabelle 8, Eintrag 24). Mit DMF als Lösungsmittel statt Dioxan bei 45 °C konnte die Ausbeute erneut auf 55 % erhöht werden (Tabelle 8, Eintrag 25). Wurde DBU dagegen als Base verwendet funktionierte die Reaktion nicht mehr (Tabelle 8, Eintrag 26). Verwendung von zwei Äquivalenten DABCO statt einem Äquivalent lieferten 54 % Ausbeute. Hierbei konnten allerdings Verunreinigungen im ¹H-NMR wahr genommen werden (Tabelle 8, Eintrag 27). Um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen wurde die Menge an DMF halbiert. Diese Reaktion wurde bei 45 °C und bei Raumtemperatur durchgeführt (Tabelle 8, Einträge 28 und 29). Hierbei wurde die Reaktion bei Raumtemperatur 27 h im Heizbad inkubiert. Das *Glaser*-Produkt **6a** konnte bei 45 °C mit 54 % Ausbeute isoliert werden, wobei allerdings Verunreinigungen im ¹H-NMR-Spektrum wahrgenommen werden konnten. Dagegen ging die Ausbeute bei Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur trotz längerer Reaktionszeit auf 44 % zurück. Da diese Optimierungen zu keiner Verbesserung führten, wurden die Bedingungen aus Tabelle 8, Eintrag 25, nämlich Pd(PPh₃)₄ als Katalysator, DMF als Lösungsmittel und DABCO als Base, verwendet. Der zweite Reaktionsschritt wurde allerdings im Schüttler unter Sauerstoffatmosphäre inkubiert. (Tabelle 8, Eintrag 30). Die Ausbeute betrug 56 %. Unter Lichtausschluss betrug dieses 57 % (Tabelle 8, Eintrag 31). Wurde der Palladium(II)-Katalysator PdCl₂(PPh₃)₂ verwendet ging die Ausbeute auf 42 % zurück (Tabelle 8, Eintrag 32).

Tabelle 8: Optimierung der Homokupplung im Ein-Topf-Verfahren mit einer Palladiumquelle als Katalysator und Kupfer(I)iodid als Cokatalysator.

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Mol%- Kupfer	Base	T [°C]	t [h]	Heizmethode	Ausbeute [%]
1	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	TMG	45	17	Ölbad	(9)
2 ^a	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	TMG	45	17	Schüttler	(4)
3 ^{b, c}	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	TMG	45	17	Schüttler	Spuren
4 ^c	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	TMG	45	17	Schüttler	Spuren
5 ^a	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMF	5	TMG	45	17	Schüttler	4
6 ^a	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMF	5	TMG	45	91	Schüttler	-
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMF	5	TMG	45	17	Ölbad	(9)
8	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	-	TMG	45	17	Ölbad	-
9	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	-	45	17	Ölbad	-
10	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	TMG	RT	17	Ölbad	28
11	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	TMG	RT	48	Ölbad	24
12	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	TMG	45	17	Ölbad	(39)
13 ^b	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	TMG	45	17	Ölbad	-
14	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	NEt ₃	45	17	Ölbad	38
15 ^d	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	NEt ₃	45	17	Ölbad	(22)
16	Pd(PPh ₃) ₄	THF	5	NEt ₃	45	17	Ölbad	22
17	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	NEt ₃	65	17	Ölbad	25
18	Pd(PPh ₃) ₄	DMSO	5	NEt ₃	65	17	Ölbad	(22)
19	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	NEt ₃	55	17	Ölbad	26
20	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	10	NEt ₃	45	17	Ölbad	8
21	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	2	NEt ₃	45	17	Ölbad	26
22	Pd(PPh ₃) ₄	NEt ₃	5	-	45	17	Ölbad	-
23	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	DABCO	45	17	Ölbad	48
24	Pd(PPh ₃) ₄	Dioxan	5	DABCO	RT	17	Ölbad	19
25	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	DABCO	45	17	Ölbad	55
26	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	DBU	45	17	Ölbad	-
27 ^e	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	DABCO	45	17	Ölbad	(54)
28 ^f	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	DABCO	45	17	Ölbad	44
29 ^f	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	DABCO	RT	27	Ölbad	(7)

30 ^g	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	DABCO	45	17	Schüttler	56
31 ^{g, h}	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	5	DABCO	45	17	Schüttler	57
32 ^{g, h}	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMF	5	DABCO	45	17	Schüttler	42

^a unter Pressluftatmosphäre

^b Zugabe 0.5 Äq. I₂

^c unter Argon-Atmosphäre

^d Begasen mit Luft

^e 2 Äq. Base

^f Menge an DMF halbiert

^g unter O₂-Atmosphäre

^h lichtgeschützt

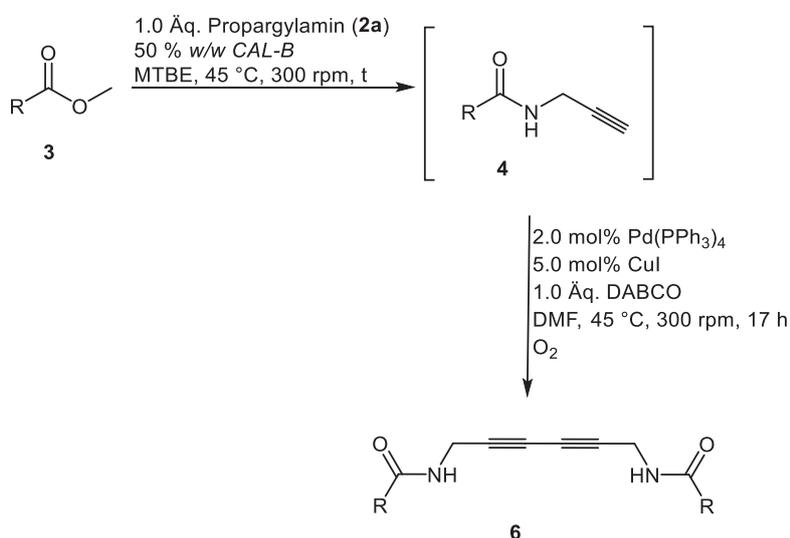
Die Optimierung ergab, dass mit DMF als Lösungsmittel, DABCO als Base, Pd(PPh₃)₄ als Palladiumquelle unter Sauerstoffatmosphäre und Lichtausschluss die beste Ausbeute erzielt werden konnte. Deswegen wurden diese Bedingungen für die Synthese weiterer Verbindungen verwendet (Schema 84). Die Verbindungen wurden in Kooperation mit *A.-L. Elsner B. Sc.* synthetisiert.² Mit Ester **3d** betrug also die Ausbeute für das *Glaser*-Produkt **6a** 57 % (Tabelle 9, Eintrag 1). Dieses konnte durch Säulenchromatographie gereinigt werden und war elementaranalysenrein. Wurde ein Ester mit einem Stickstoffatom in der α -Position **3e** verwendet, wurde das *Glaser*-Produkt **6b** nicht gefunden (Tabelle 9, Eintrag 2). Bei Verwendung eines Esters mit einem Schwefel in der α -Position **3h** betrug die Ausbeute für das *Glaser*-Produkt **6e** 26 % (Tabelle 9, Eintrag 5). Auch hier war das Reaktionsprodukt elementaranalysenrein und dieses konnte ebenfalls durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Die Reaktion funktioniert also nur mit Heteroatomen in der α -Position aus der sechsten Hauptgruppe. Allerdings wird hierbei deutlich, dass die Ausbeute von dem Sauerstoff zum Schwefel in der α -Position abnimmt. Die Reaktivität innerhalb der sechsten Hauptgruppe scheint hier von oben nach unten abzunehmen. Zusätzlich wurden *Glaser*-Produkte mit Cbz-geschützten Aminosäuremethylestern synthetisiert, da *Glaser*-Produkte auf Peptidbasis oder Peptoidbasis interessante biologische Eigenschaften besitzen.⁸¹ Die Cbz-Schätzung wurde ausgewählt, da hier bei der Lipase-katalysierten Amidierung die besten Ausbeuten erzielt wurden.¹ Zunächst wurden die Cbz-geschützten Glycinmethylester **3f** und *L*-Alaninmethylester **3g** eingesetzt.⁸¹ Der Cbz-geschützte Glycinmethylester **3f** lieferte das *Glaser*-Produkt **6c** mit 48 % Ausbeute (Tabelle 9, Eintrag 3). Mit dem Cbz-geschützten *L*-Alaninmethylester **3g** konnte das *Glaser*-Produkt **6d** mit 21 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 9, Eintrag 4). Die Ausbeute ist hier niedrig, da zur Isolation des Produktes zusätzlich eine Umkristallisation aus Ethanol nötig war.

Die Verbindungen **6c** und **6d** präzipitierten bereits im Reaktionsgefäß und polymerisierten. Dies war an der blauen Farbe des Produktes **6c** und der braunen Farbe des Produktes **6d** erkennbar.^{85,86,87}

Durch diese topochemische Polymerisation wurde möglicherweise Lösungsmittel eingeschlossen, wodurch hier keine richtige Elementaranalyse erhalten werden konnte. Deshalb war auch die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **6d** nicht sinnvoll. Da aber bei der chemoenzymatischen Amidierung das Stereozentrum nicht angegriffen wird, werden beide Stereozentren sehr wahrscheinlich weiterhin *L*-Konfiguration aufweisen.

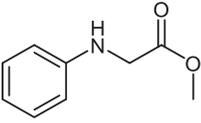
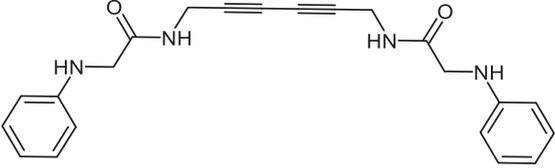
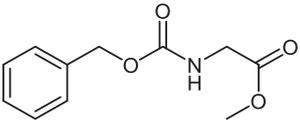
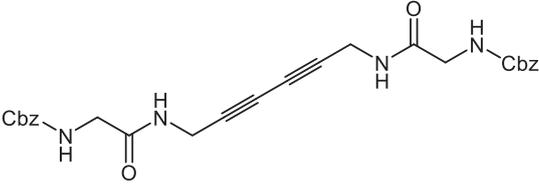
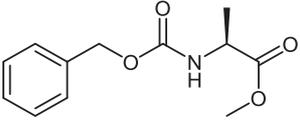
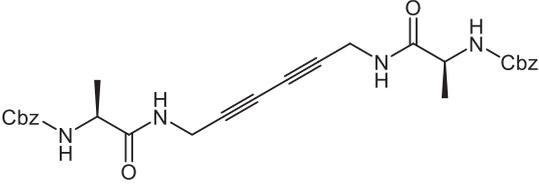
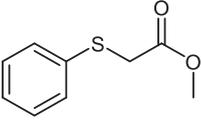
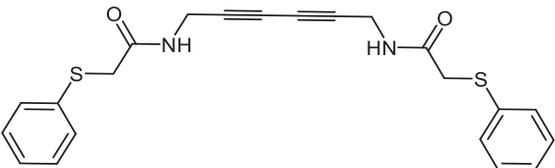
Die Ein-Topf-Reaktion wurde auch mit den durch *Knoevenagel*-Kondensation synthetisierten Estern **3a**, **3b** und **3c** durchgeführt. Mit dem Ester **3a** konnte das *Glaser*-Produkt **6f** mit einer Ausbeute von 37 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 9, Eintrag 6). Auch hier präzipitierte und polymerisierte das Reaktionsprodukt im Gefäß, sodass auch hier keine richtige Elementaranalyse erhalten werden konnte.^{85,86,87}

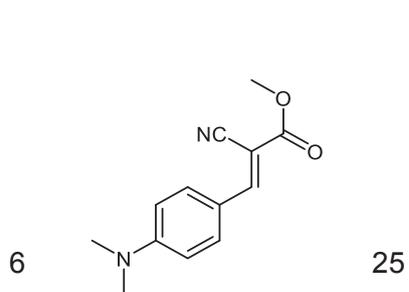
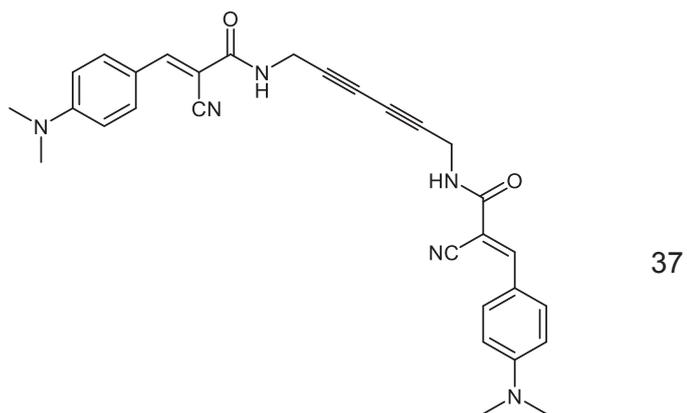
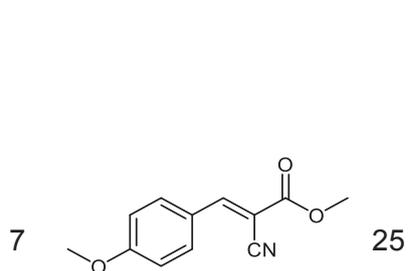
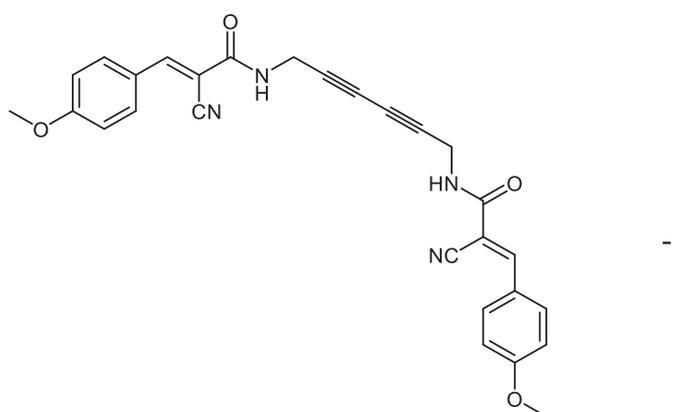
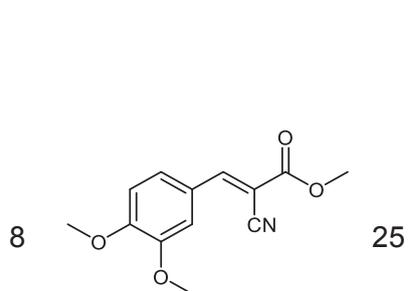
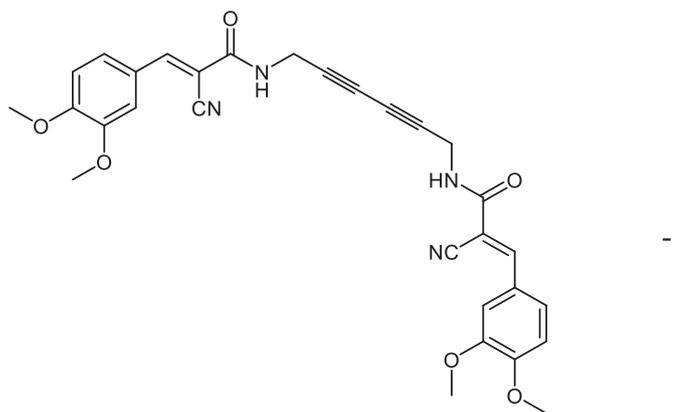
Die *Glaser*-Produkte **6g** und **6h** entstanden hier nicht (Tabelle 9, Einträge 7 und 8). Es konnten nur die Produkte aus dem ersten Reaktionsschritt, die Amide **4b** und **4c**, isoliert werden. Die hierbei entstandenen Amide sind wahrscheinlich nicht reaktiv genug für die *Glaser*-Kupplung. Die Reaktion scheint mit Estern aus der *Knoevenagel*-Kondensation nur bei solchen mit stark elektronenschiebenden Substituenten wie Dimethylaminogruppen zu funktionieren.



Schema 84: Optimierte Reaktionsbedingungen für die Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung und *Glaser*-Kupplung unter Palladium/Kupfer-Katalyse.

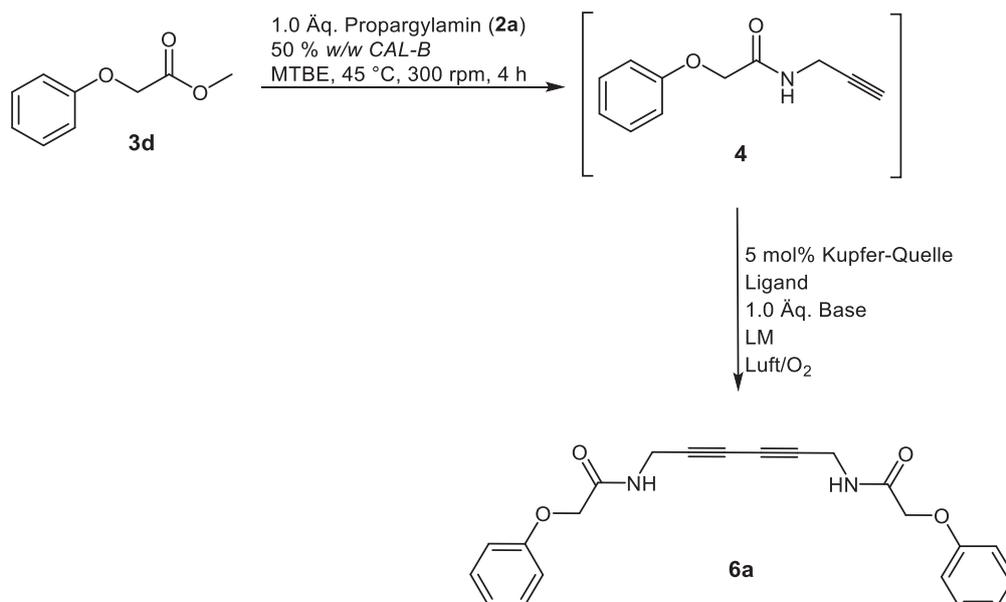
Tabelle 9: Beispiele für die Glaser-Kupplung unter Palladium/Kupfer-Katalyse. Die Verbindungen wurden in Kooperation mit *A.-L. Elsner B. Sc.* synthetisiert.²

Eintrag	Ester 3	t [h]	Glaser-Produkt 9	Ausbeute [%]
2	 3e	4	 6b	-
3	 3f	4	 6c	48
4	 3g	4	 6d	21
5	 3h	4	 6e	26

**3a****6f****3b****6g****3c****6h**

3.2.3.2 Glaser-Kupplung über Kupfer-Katalyse

Bei der Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung und *Glaser*-Kupplung im Ein-Topf-Verfahren sollte der zweite Reaktionsschritt unter Kupfer-Katalyse stattfinden (Schema 85). Hierbei wurden für die Optimierung des zweiten Reaktionsschrittes verschiedene Kupferquellen und verschiedene Lösungsmittel verwendet. Zusätzlich wurde die Reaktion mit und ohne TMEDA als Ligand durchgeführt.



Schema 85: Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung und *Glaser*-Kupplung unter Kupfer-Katalyse.

Zunächst wurde beim zweiten Reaktionsschritt als Lösungsmittel DMSO und als Kupfer-Quelle Kupfer(I)iodid verwendet (Tabelle 10, Eintrag 1). Dies sind die Bedingungen, die von *Jia et al.* für die *Glaser*-Kupplung verwendet wurden.⁸⁰ Die Reaktion wurde im Schüttler 24 h bei 50 °C unter Pressluftatmosphäre inkubiert. Hierbei konnte allerdings kein Produkt isoliert werden. Auch mit DMF als Lösungsmittel konnte sowohl nach 24 h als auch nach 114.5 h im Schüttler keine Ausbeute isoliert werden (Tabelle 10, Einträge 2 und 3). Auch mit DMSO als Lösungsmittel und 24 bzw. 114.5 h Inkubation im Heizbad bei 50 °C und offenem Reaktionsgefäß konnte das *Glaser*-Produkt **6a** nicht isoliert werden (Tabelle 10, Einträge 4 und 5). Auch mit DMF als Lösungsmittel bei 24 h Reaktionszeit im Ölbad funktionierte die Reaktion nicht (Tabelle 10, Eintrag 6). Da das als Zwischenprodukt gebildete Kupferacetylid möglicherweise präzipitiert, wurden 0.03 Äquivalente TMEDA hinzugefügt.^{70,79} Als Lösungsmittel wurden DMF und DMSO verwendet (Tabelle 10, Einträge 7 und 8). Auch hierbei konnte allerdings das *Glaser*-Produkt **6a** nicht isoliert werden. Um die Reaktion zu beschleunigen wurde die Temperatur des Ölbad auf 70 °C und auf 90 °C erhöht (Tabelle 10, Einträge 9 und 10).

Hierbei wurde DMSO als Lösungsmittel verwendet, da dieses nicht so schnell verdampft im offenen Reaktionsgefäß.

Bei 70 °C fand keine Umsetzung statt. Auch bei 90 °C betrug die Ausbeute für das *Glaser*-Produkt **6a** nur 8 %. Das Produkt war allerdings nicht ¹H-NMR-analysenrein.

Auch mit DMF als Lösungsmittel bei 70 °C Badtemperatur fand die Reaktion nicht statt (Tabelle 10, Eintrag 11). Die Reaktion wurde auch durchgeführt mit DMSO als Lösungsmittel und TMG als Base bei 50 °C im Ölbad. Auch hierbei konnte das Reaktionsprodukt nicht isoliert werden (Tabelle 10, Eintrag 12). Da bei der gleichen Sequenz unter Palladium-Katalyse eine höhere Ausbeute bei Verwendung von 1,4-Dioxan als Lösungsmittel erzielt werden konnte (Tabelle 8, Eintrag 12), wurde auch hier dieses verwendet (Tabelle 10, Eintrag 13). Hierbei konnte das Reaktionsprodukt mit 9 % Ausbeute isoliert werden. Für die Optimierung wurden auch DMSO als Lösungsmittel und DABCO als Base verwendet (Tabelle 10, Eintrag 14). Es wurde DABCO verwendet, da mit dieser Base bei der gleichen Ein-Topf-Reaktion unter Palladium-Kupfer-Katalyse deutlich höhere Ausbeuten erzielt werden konnten (Tabelle 8, Eintrag 30). Die Ausbeute betrug hierbei allerdings nur 9 % und das Reaktionsprodukt war nicht ¹H-NMR-analysenrein. Zusätzlich wurde die Reaktion auch mit DMF als Lösungsmittel und DABCO als Base durchgeführt und statt Kupfer(I)iodid Kupfer(II)acetat verwendet (Tabelle 10, Eintrag 15).^{70,77} Hierbei konnte das *Glaser*-Produkt **6a** mit 51 % Ausbeute isoliert werden. Dieselbe Reaktion wurde auch im Schüttler unter Sauerstoffatmosphäre bei 45 °C inkubiert. Die Ausbeute für das Reaktionsprodukt betrug 59 % (Tabelle 10, Eintrag 16). Durchführung der Reaktion im Schüttler ohne Base lieferte wieder kein Reaktionsprodukt (Tabelle 10, Eintrag 17). Die Base wird also für die *Glaser*-Kupplung benötigt.

Tabelle 10: Optimierungsstudie zur Amidierungs-*Glaser*-Kupplungssequenz.

Eintrag	Lösungs- mittel	Kupfer- Quelle	Base	T [°C]	t [h]	Heizart	Ausbeute [%]
1 ^a	DMSO	CuI	-	50	24	Schüttler	-
2 ^a	DMF	CuI	-	50	24	Schüttler	-
3 ^a	DMF	CuI	-	50	114.5	Schüttler	-
4	DMSO	CuI	-	50	24	Ölbad	-
5	DMSO	CuI	-	50	114.5	Ölbad	-
6	DMF	CuI	-	50	24	Ölbad	-
7 ^b	DMF	CuI	-	50	24	Ölbad	-
8 ^b	DMSO	CuI	-	50	24	Ölbad	-
9	DMSO	CuI	-	70	24	Ölbad	-
10	DMSO	CuI	-	90	24	Ölbad	(8)
11	DMF	CuI	-	70	24	Ölbad	-
12	DMSO	CuI	TMG	50	24	Ölbad	-
13	Dioxan	CuI	TMG	50	24	Ölbad	9
14	DMSO	CuI	DABCO	50	24	Ölbad	(9)
15	DMF	Cu(OAc) ₂	DABCO	50	24	Ölbad	51
16 ^c	DMF	Cu(OAc) ₂	DABCO	45	24	Schüttler	59
17 ^c	DMF	Cu(OAc) ₂	-	45	24	Schüttler	-

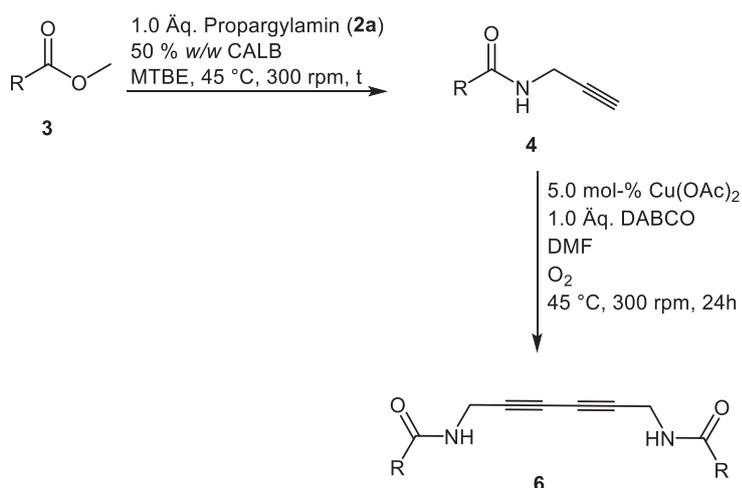
^a Pressluftatmosphäre^b 0.03 Äq. TMEDA^c Sauerstoffatmosphäre

Mit DMF als Lösungsmittel, 5 mol% Kupfer(II)acetat, einem Äquivalent DABCO und Inkubation im Schüttler bei 45 °C unter Sauerstoffatmosphäre konnten die besten Ergebnisse erzielt werden (Schema 86). Deshalb wurden diese Bedingungen für die Synthese weiterer Verbindungen verwendet. Die Reaktion wurde mit den Estern durchgeführt, bei denen die Ein-Topf-Synthese unter Palladium-Kupfer-Katalyse funktionierte (Tabelle 9). Mit Ester **3d** betrug die Ausbeute für das *Glaser*-Produkt **6a** 59 % (Tabelle 11, Eintrag 1). Der Cbz-geschützter Glycinmethylester **3f** führte zum *Glaser*-Produkt **6c** mit 47 % Ausbeute (Tabelle 11, Eintrag 2). Dagegen konnte mit dem Cbz-geschützten *L*-Alaninmethylester **3g** das *Glaser*-Produkt **6d** mit nur 7 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 11, Eintrag 3). Um dieses Produkt NMR-analysenrein zu isolieren, war eine Umkristallisation aus Ethanol notwendig.

Auch hier gelang trotz Umkristallisation keine richtige Elementaranalyse, sodass die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nicht sinnvoll war.

Das *Glaser*-Produkt **6e** konnte mit 29 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 11, Eintrag 4).

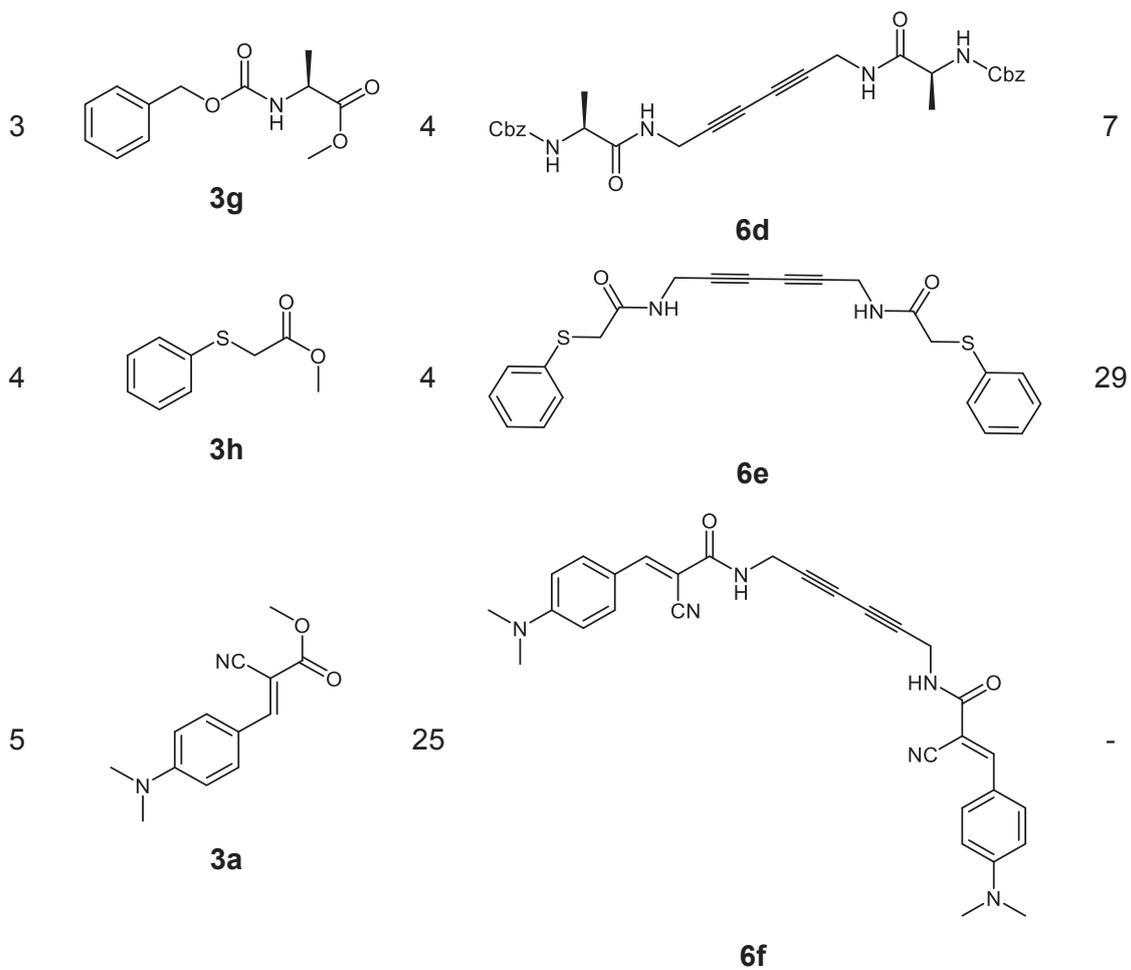
Auch hier wird wieder deutlich, dass bei Ester mit einem Sauerstoffatom in der α -Position vom Kohlenstoff bessere Ausbeuten erzielt werden als bei Ester mit Schwefelatom in der α -Position. Mit dem aus *Knoevenagel*-Kondensation synthetisierten Ester **3a** konnte das *Glaser*-Produkt **6f** nicht isoliert werden (Tabelle 11, Eintrag 5). Dies könnte daran liegen, dass hier versucht wurde, das Produkt durch Säulenchromatographie zu isolieren.



Schema 86: Optimierte Bedingungen für die Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung und *Glaser*-Kupplung unter Kupfer-Katalyse.

Tabelle 11: Beispiele für die *Glaser*-Kupplung unter Kupfer-Katalyse.

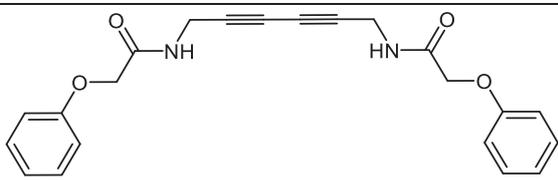
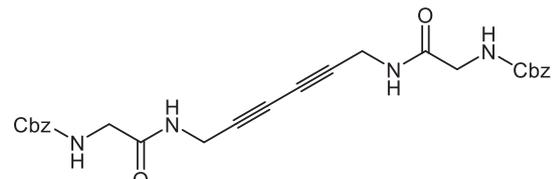
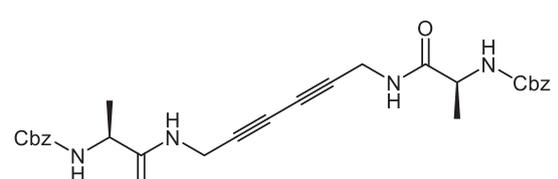
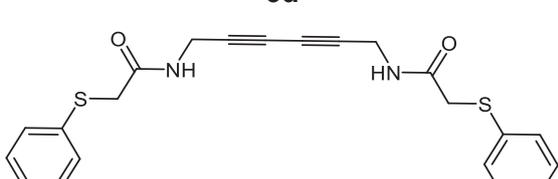
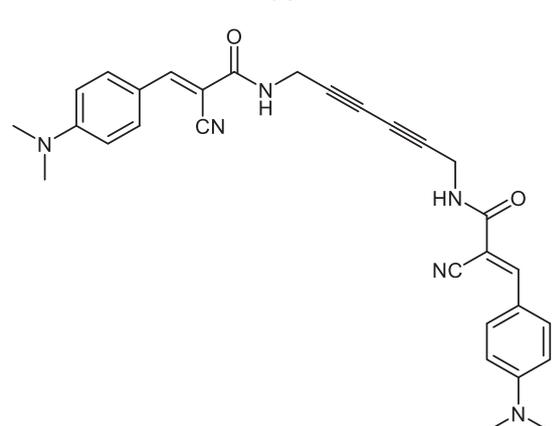
Eintrag	Ester	t [h]	<i>Glaser</i> -Produkt 6	Ausbeute [%]
1		4		59
2		4		47



3.2.3.3 Vergleich der Ein-Topf-Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung und Glaser-Kupplung unter Palladium-Kupfer-Katalyse und unter Kupfer-Katalyse

Die Ausbeuten der *Glaser*-Produkte unter Palladium-Kupfer-Katalyse und reiner Kupfer-Katalyse können verglichen werden (Tabelle 12). Das *Glaser*-Produkt **6a** konnte unter Palladium-Kupfer-Katalyse mit 57 % und unter Kupfer-Katalyse mit 59 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 12, Eintrag 1). Hierbei macht es keinen Unterschied welche Methode angewendet wird. Bei dem *Glaser*-Produkt **6c** waren die Ausbeuten ebenfalls ähnlich. Hierbei wurde allerdings das Reaktionsprodukt unter Kupfer-Katalyse durch Dekantieren von der Lipase getrennt und dann filtriert. Unter Palladium-Kupfer-Katalyse dagegen wurde das Reaktionsprodukt durch Dekantieren von der Lipase getrennt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mehrmals mit Aceton gewaschen. Da die beiden Ausbeuten nahezu identisch sind, können beide Methoden zur Aufreinigung verwendet werden (Tabelle 12, Eintrag 2). Ähnlich verhält es sich mit dem *Glaser*-Produkt **6d**. Hierbei waren allerdings die Ausbeuten unterschiedlich. Unter Palladium-Kupfer-Katalyse betrug diese Ausbeute 21 %, während sie unter Kupfer-Katalyse nur 7 % betrug (Tabelle 12, Eintrag 3). Das *Glaser*-Produkt **6e** konnte wieder mit ähnlichen Ausbeuten von 26 % bzw. 29 % isoliert werden (Tabelle 12, Eintrag 4). Bei beiden Syntheserouten konnte dieses Produkt durch Säulenchromatographie isoliert werden. Bei dem *Glaser*-Produkt **6f** unterschieden sich die Ausbeuten wiederum stark. Unter Palladium-Kupfer-Katalyse konnte das Reaktionsprodukt mit 37 % Ausbeute isoliert werden, während das Produkt bei der Kupfer-Katalyse gar nicht isoliert werden konnte (Tabelle 12, Eintrag 5). Hierbei wurden allerdings unterschiedliche Methoden zur Isolation des Produktes verwendet. Bei der Kupfer-Katalyse wurde das Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie isoliert; unter Palladium/Kupfer-Katalyse dagegen durch Dekantieren und mehrmaliges Waschen mit Aceton. Unter Kupfer-Katalyse konnte aber durch Dünnschichtchromatographie kein vollständiger Umsatz detektiert werden. Bei der Palladium/Kupfer-Katalyse war dieser dagegen vollständig. Deshalb könnte bei Ester **3a** die Reaktionssequenz unter Palladium-Kupfer-Katalyse trotzdem vorteilhafter sein.

Tabelle 12: Vergleich der Ausbeuten unter Palladium-Kupfer-Katalyse (Variante 1) und unter Kupfer-Katalyse (Variante 2).

Eintrag	Glaser-Produkt 6	Ausbeute Variante 1 [%]	Ausbeute Variante 2 [%]
1	 6a	57	59
2	 6c	48	47
3	 6d	21	7
4	 6e	26	29
5	 6f	37	-

3.2.3.4 Analyse der Glaser-Produkte 6a und 6e

Ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sollte an Hand des *Glaser*-Produktes **6a** gezeigt werden. Da dieses Molekül eine C_2 -Achse aufweist, ist hier nur ein Signalsatz sichtbar, deren Integrale allerdings doppelt so groß sind (Abbildung 10). Bei δ 4.04 befindet sich ein Dublett mit dem Integral von 4. Dieses gehört zu den Wasserstoffkernen der CH_2 -Gruppe **12** bzw. **12'**. Diese Kerne können mit dem benachbarten Wasserstoffkern der Amidbindung koppeln, wodurch dieses Dublett zu Stande kommt. Das Singulett mit einem Integral von 4 bei δ 4.51 gehört zu den Wasserstoffkernen der CH_2 -Gruppe **8** bzw. **8'**. Hier befinden sich keine Wasserstoffkerne in der Nachbarschaft, mit denen eine Kopplung möglich wäre. Die Wasserstoffkerne am Phenylring **1**, **2**, **3**, **4** und **6** bzw. **1'**, **2'**, **3'**, **4'**, und **6'** gehören zu den Multipletts bei δ 6.94 bis 6.97 und bei δ 7.28 bis 7.31. Hierbei sind Wasserstoffkerne **2**, **4** und **6** bzw. **2'**, **4'** und **6'** stärker ins Hochfeld verschoben als die Wasserstoffkerne **1** und **3** bzw. **1'** und **3'**. Dies liegt an dem mesomeren Effekt des Sauerstoffes am Phenylring.¹⁶¹ Das Triplett bei δ 8.66 wird durch den Wasserstoffkern der Amidgruppe **10** bzw. **10'** verursacht. Dieser Kern kann mit den Wasserstoffkernen der benachbarten CH_2 -Gruppe koppeln.

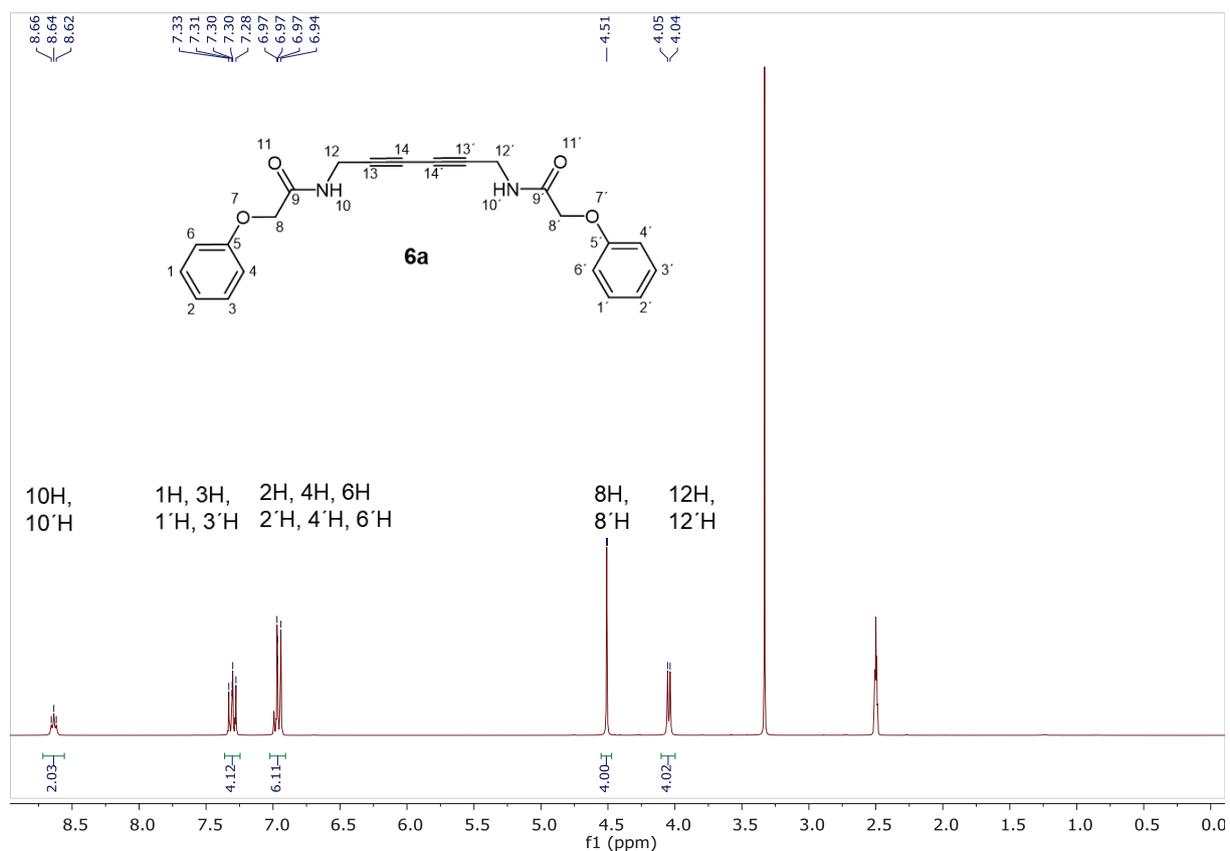


Abbildung 10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des *Glaser*-Produktes **6a** (300 MHz, aufgenommen in Aceton- d_6 , $T = 298$ K).

Die *Glaser*-Produkte **6a** und **6e** wurden auch mittels DSC/TGA-Analysen untersucht. Hierbei konnte bei beiden Produkten neben dem Peak bei 140 °C auch eine Kurve bei ca. 210 °C detektiert werden (Abbildung 11). Der Peak bei 140 °C zeigt den Schmelzprozess, während die Kurve bei 210 °C auf eine exotherme Reaktion hindeutet. Diese ist vermutlich die topochemische Polymerisation. Durch Abkühlen und Wiederaufheizen konnte gezeigt werden, dass dieser Prozess irreversibel ist.

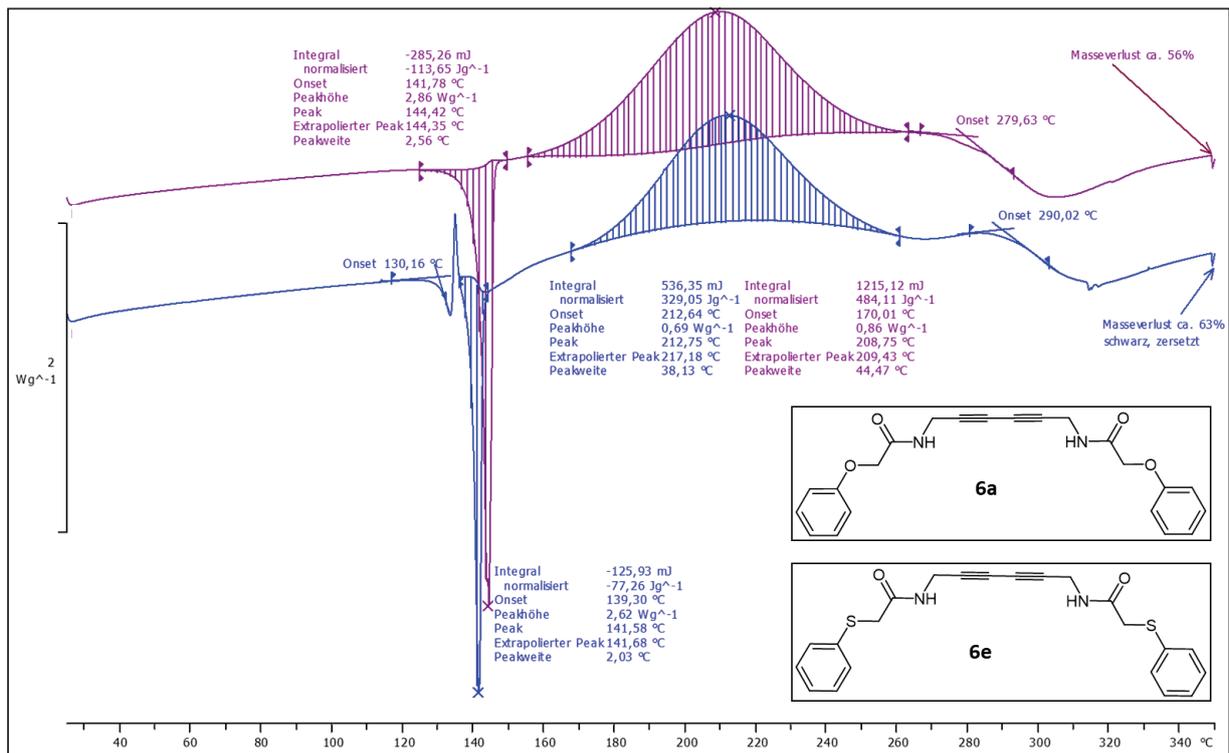


Abbildung 11: DSC/TGA-Analysen der *Glaser*-Produkte **6a** und **6e**.

Zusätzlich wurden die beiden Verbindungen in Aceton gelöst, auf einem Obejektträger aufgetragen, das Aceton verdunstet und anschließend 20 Minuten lang mit UV-Licht mit einer Wellenlänge von 254 nm bestrahlt. Hierbei konnte eine Farbänderung beobachtet werden. Das *Glaser*-Produkt **6a** wurde rot bzw. grün und das *Glaser*-Produkt **6e** orange (Abbildung 12).

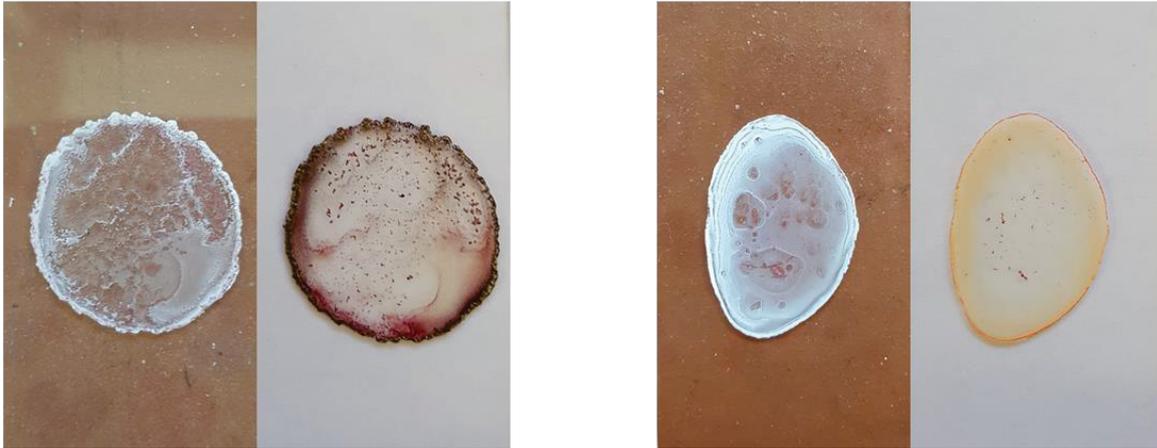
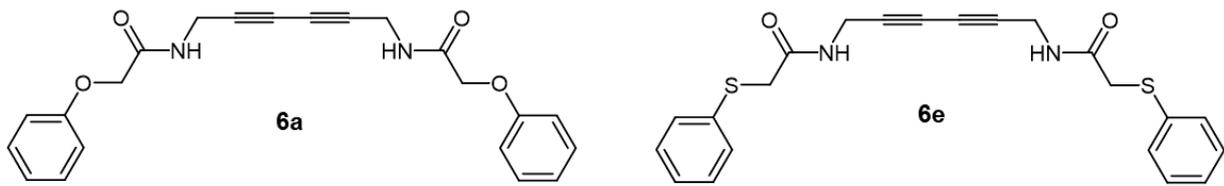


Abbildung 12: Farbänderung der Glaser-Produkte **6a** und **6e** nach Bestrahlen mit UV-Licht; links: Vor Bestrahlung; rechts: Nach Bestrahlung.

Von den Glaser-Produkten **6a** und **6e** wurde sowohl nach Bestrahlen mit UV-Licht als auch nach der DSC-Analyse ein IR-Spektrum aufgenommen (Abbildungen 13 und 14). Hierbei wird deutlich, dass bei beiden Produkten sowohl nach der Bestrahlung mit UV-Licht als auch nach der DSC-Analyse die Signale erhalten bleiben, allerdings breiter sind. Dies spricht dafür, dass sowohl bei der Bestrahlung mit UV-Licht als auch bei der DSC-Analyse Polymerisation stattfindet. Bei den IR-Spektren nach dem Bestrahlen mit UV-Licht sind die Signale nicht so breit wie die nach der DSC-Analyse. Dies könnte daran liegen, dass nach dem Bestrahlen mit UV-Licht die Polymerisation nicht vollständig war.¹⁶²

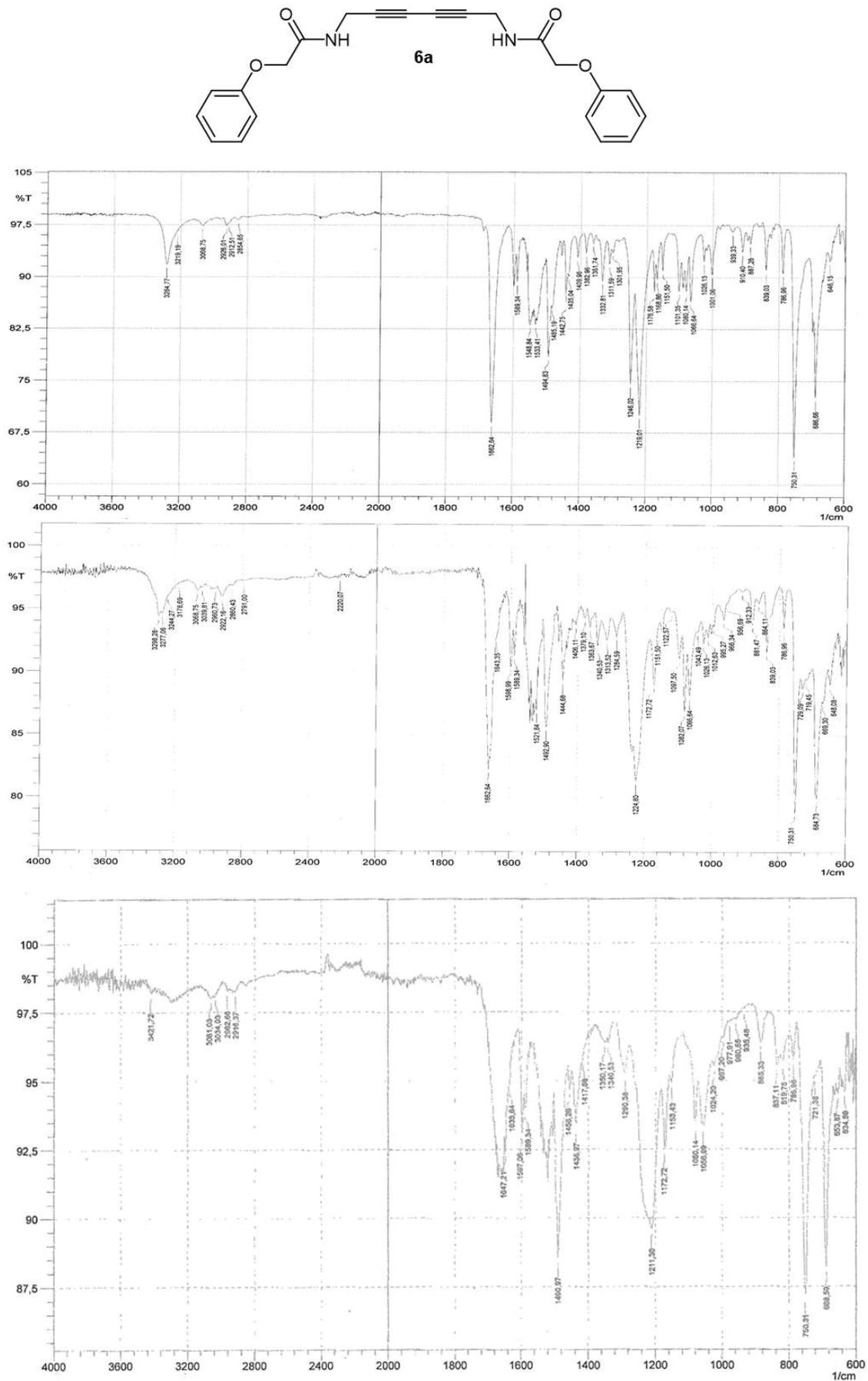


Abbildung 13: IR-Spektren des Glaser-Produktes **6a**; oben: Isoliertes Produkt; mitte: Produkt nach Bestrahlen mit UV-Licht; unten: Produkt nach DSC-Analyse.

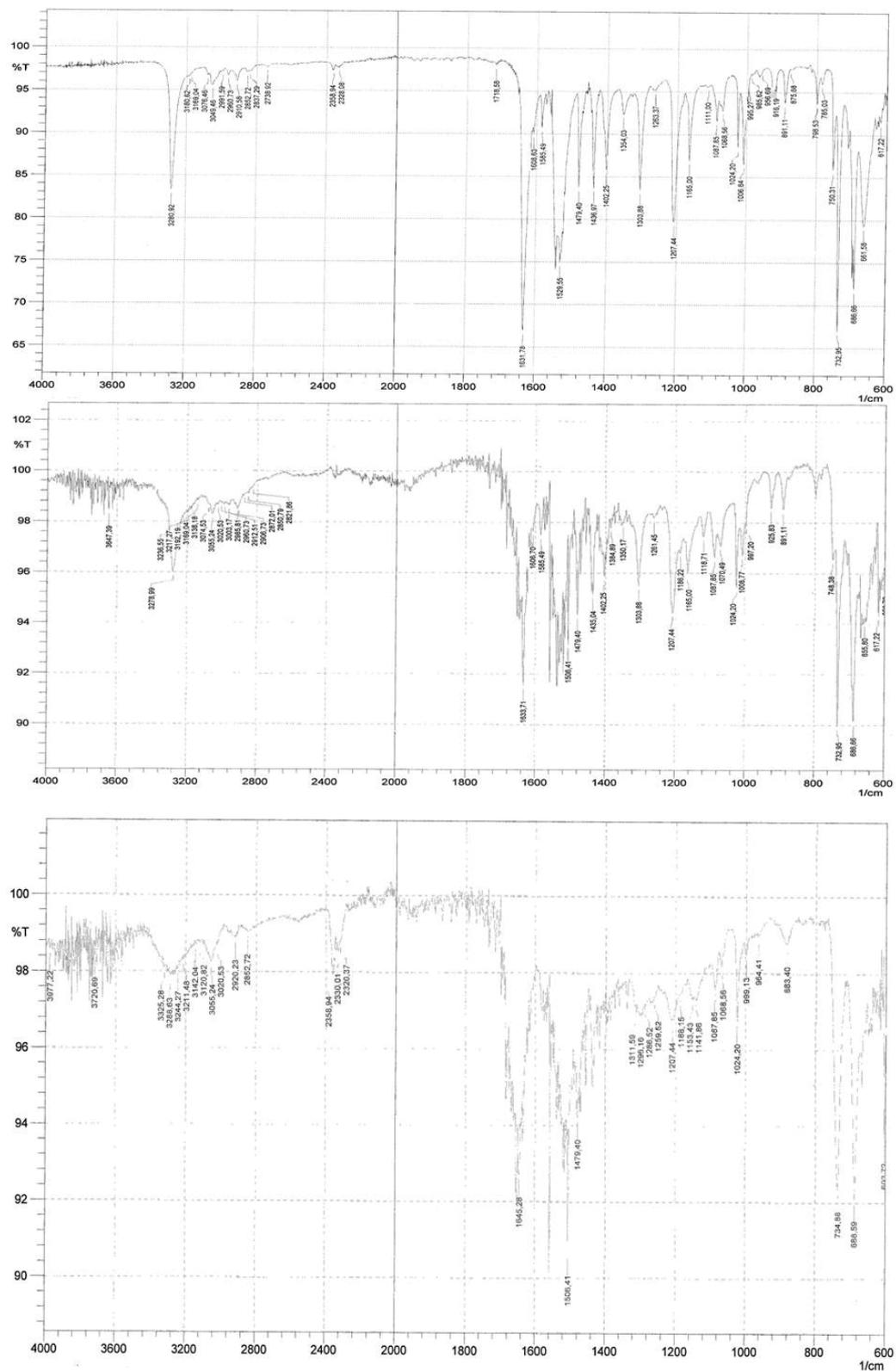
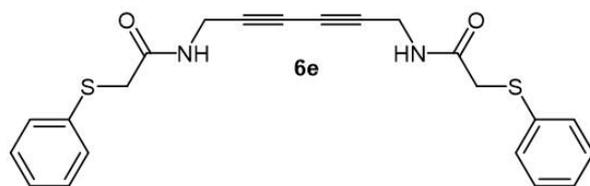
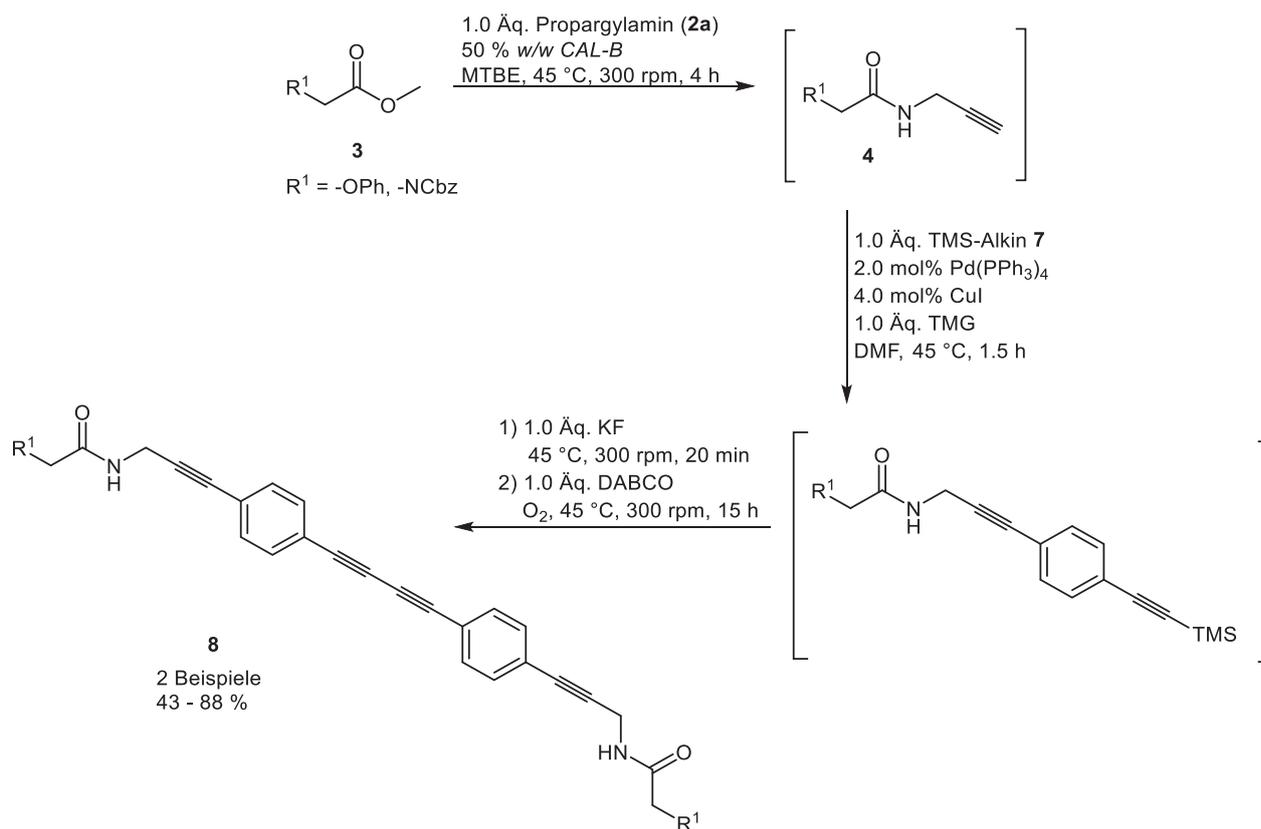


Abbildung 14: IR-Spektren des Glaser-Produktes **6e**; oben: Isoliertes Produkt; mitte: Produkt nach Bestrahlen mit UV-Licht; unten: Produkt nach DSC-Analyse.

3.2.4 Amidierung-Sonogashira-Kupplung-Entschützung-Glaser-Kupplungssequenz (ASEGK)

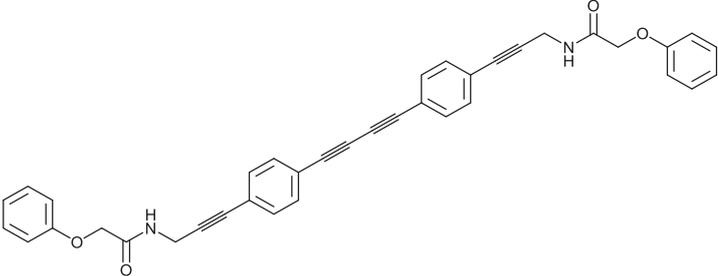
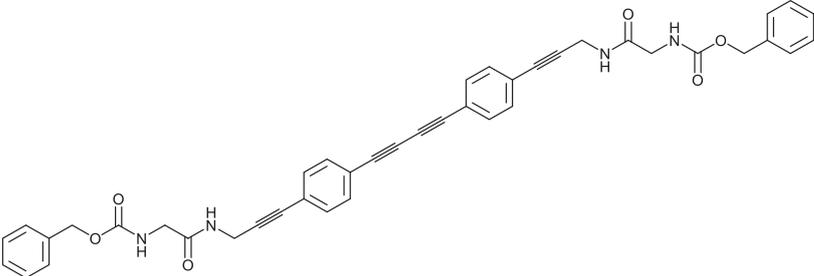
3.2.4.1 Synthese der *Glaser*-Produkte **8a** und **8b**

Die chemoenzymatische Amidierung kann mit einer *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und *Glaser*-Kupplung verknüpft werden.⁵ Für die Amidierung, *Sonogashira*-Kupplung und Entschützung wurden bereits etablierte Bedingungen verwendet.^{1,143} Für die anschließende *Glaser*-Kupplung wurde DABCO hinzugefügt. Diese Base lieferte bei den *Glaser*-Kupplungen, die mit der chemoenzymatischen Amidierung verknüpft waren, die besten Ergebnisse (3.2.3.1). Die Reaktion wurde im Schüttler inkubiert. Die Reaktionszeit für den letzten Reaktionsschritt betrug 15 h (Schema 87). Die Verbindungen wurden in Kooperation mit *A.-L. Elster B. Sc.* synthetisiert.² Mit Ester **3d** wurde das *Glaser*-Produkt **8a** mit 44 % Ausbeute isoliert, während mit Ester **3f** das *Glaser*-Produkt **8b** mit 80 % Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 13, Einträge 1 und 2). Problem bei dieser Synthese ist auch hier, dass das Reaktionsprodukt aus dem Reaktionsgemisch präzipitiert und Lösungsmittel einschließt. Dies erschwert die Isolierung des Produktes. Von den beiden *Glaser*-Produkten **8a** und **8b** konnte kein Schmelzpunkt erhalten werden, da diese auch bei sehr hohen Temperaturen nicht geschmolzen sind, sondern nur ihre Farbe gewechselt haben. Hier liegt die Vermutung nahe, dass die beiden Verbindungen in der Hitze topochemisch polymerisieren.^{85,86,87}



Schema 87: Chemoenzymatische Amidierung, Sonogashira-Kupplung, Entschützung und Glaser-Kupplung.²

Tabelle 13: Beispiele für die ASEGK-Sequenz.²

Eintrag	Ester 3	Glaser-Produkt	Ausbeute [%]
1	$R^1 = \text{OPh}$ 3d	 8a	44
2	$R^1 = \text{NCbz}$ 3f	 8b	80

3.2.4.2 Spektroskopische Analyse des *Glaser-Produktes 8a*

Das *Glaser-Produkt 8a* kann ebenfalls spektroskopisch untersucht werden (Abbildung 15). Auch dieses Molekül besitzt eine C_2 -Achse, sodass im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein halber Signalsatz vorhanden ist. Bei δ 4.21 befindet sich das Dublett der Wasserstoffkerne **15** bzw. **15'**, das durch Kopplung mit dem Wasserstoffkern der benachbarten Amidgruppe zu Stande kommt. Das Dublett besitzt ein Integral von 4. Die Wasserstoffkerne **14** bzw. **14'** gehören zum Singulett bei δ 4.54 mit einem Integral von ebenfalls 4. Das Singulett kommt dadurch zu Stande, dass hier keine koppelnden Wasserstoffkerne in unmittelbarer Umgebung sind. Bei δ 6.94 bis 7.0 befindet sich ein Multiplett mit einem Integral von 6. Dieses gehört zu den Wasserstoffkernen **18**, **20** und **22** bzw. **18'**, **20'** und **22'**. Zu den Wasserstoffkernen **19** und **21** bzw. **19'** und **21'** gehört das Multiplett bei δ 7.27 bis 7.34 mit einem Integral von 4. Im Vergleich zu den Wasserstoffkernen **19** und **21** bzw. **19'** und **21'** sind die Wasserstoffkerne **18**, **20** und **22** bzw. **18'**, **20'** und **22'** auch wieder weiter ins Hochfeld verschoben, da der Sauerstoff am Phenylring einen mesomeren Effekt ausübt.¹⁶¹ Die beiden Multipletts bei δ 7.44 bis 7.48 und bei δ 7.59 bis 7.64 mit jeweils einem Integral von 4 gehören zu den Wasserstoffkernen **4** und **8** bzw. **4'** und **8'** und **5** und **7** bzw. **5'** und **7'**. Hierbei sind die Protonen **5** und **7** bzw. **5'** und **7'** weiter ins Tieffeld verschoben, da auf diese einen stärkeren elektronenziehenden Effekt ausgeübt wird wegen der benachbarten Propargylamidfunktion. Der Wasserstoffkern **11** bzw. **11'** an der Amidgruppe befindet sich bei δ 8.68 und erscheint als Triplett, da dieses mit den Wasserstoffkernen der benachbarten CH_2 -Gruppe **15** bzw. **15'** koppeln kann.

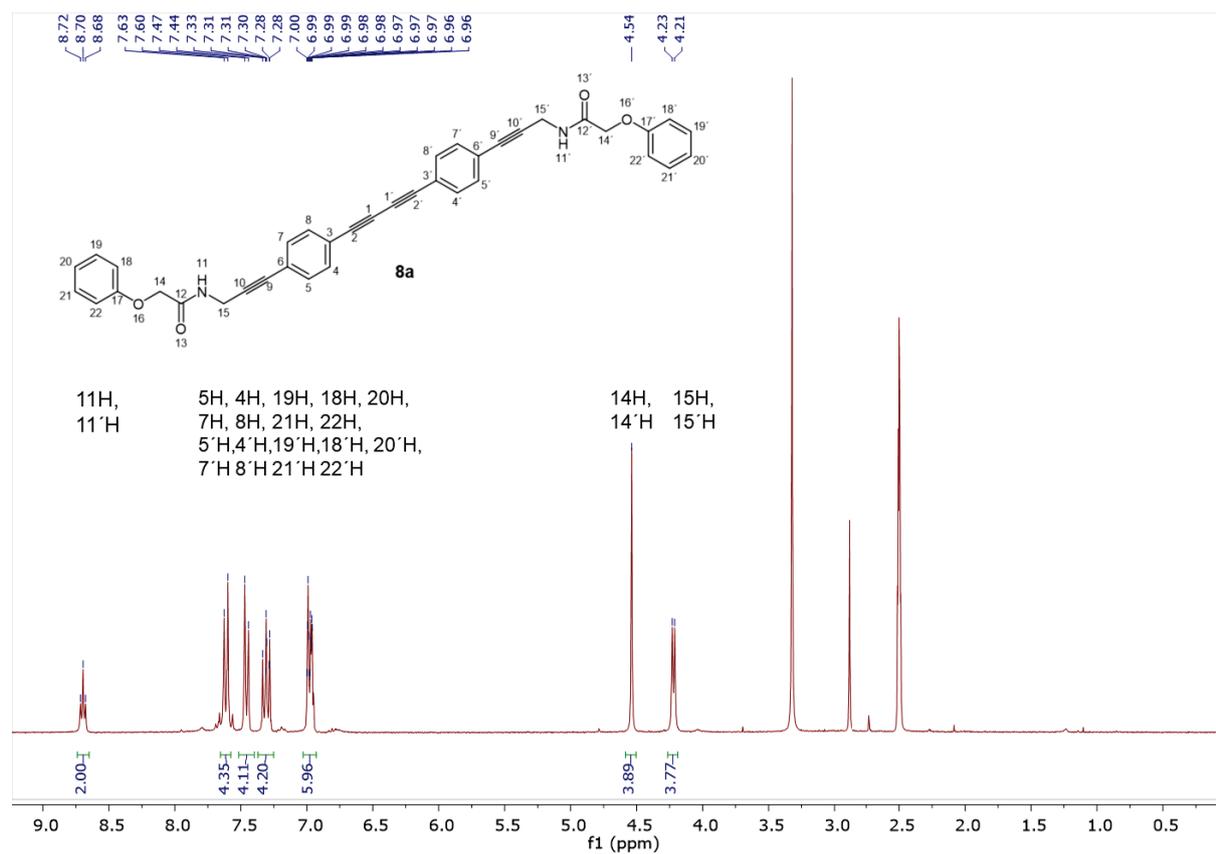
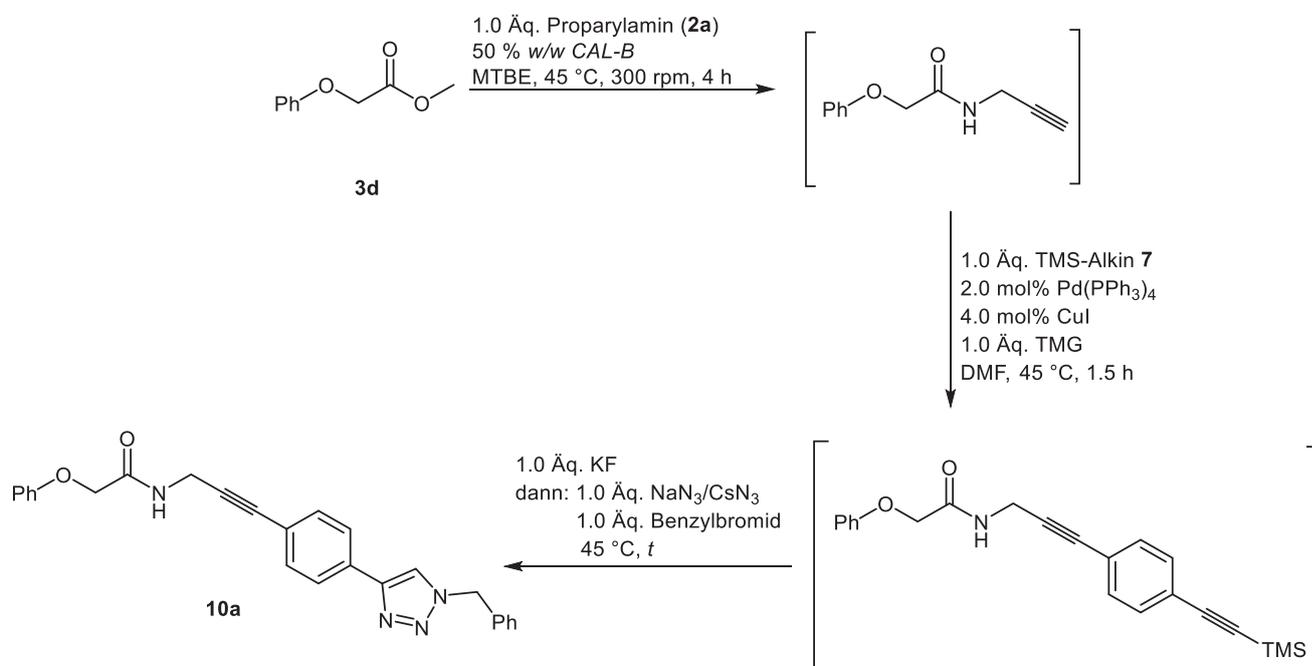


Abbildung 15: ^1H -NMR-Spektrum des *Glaser*-Produktes **8a** (300 MHz, aufgenommen in Aceton- d_6 , $T = 298\text{ K}$).

3.2.5 Triazolsynthese

3.2.5.1 *In situ* Generierung des Benzylazides

Basierend auf der Arbeit von S. Hassan sollten verschiedene Triazole über chemoenzymatische Amidierung, *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und anschließender Click-Reaktion dargestellt werden. Die Click-Reaktion wird durch das Kupfer(I)iodid, welches bei der *Sonogashira*-Kupplung hinzugefügt wurde, katalysiert.^{1,143} Als Erweiterung sollte das Benzylazid *in situ* durch Zugabe von Natrium- bzw. Caesiumazid und Benzylbromid erzeugt werden (Schema 88). Dadurch könnte die Reaktion von einer Vierkomponenten- auf eine Fünfkostenreaktion erweitert werden. Zusätzlich kann damit der direkte Einsatz von Benzylaziden vermieden werden. Diese Optimierungsstudie wurde in Kooperation mit M. Krajnc B. Sc. durchgeführt.⁶



Schema 88: Darstellung der Triazolderivate über *in situ* Generierung des Benzylazides.

Zunächst wurde bei dieser Reaktion die Reaktionszeit für den letzten Reaktionsschritt auf 90 h erhöht. Hierbei konnten nur 3 % des Triazols **10a** isoliert werden, das zusätzlich stark verunreinigt ist (Tabelle 14, Eintrag 1). Eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 112 h führte ebenfalls nur zu 6 % des stark verunreinigten Triazols **10a** (Tabelle 14, Eintrag 2). Da eventuell das Kupfer(I)iodid bei dieser langen Reaktionszeit zu Kupfer(II) oxidiert sein könnte, wurde Natriumascorbat hinzugefügt, um wieder die für die Click-Reaktion benötigte Kupfer(I)-spezies zu erhalten (Tabelle 14, Eintrag 3). Auch hierbei konnten nur 10 % stark verunreinigtes Triazol **10a** isoliert werden. Da Click-Reaktionen oft unter stark polaren Bedingungen ablaufen, wurde bei dem letzten Reaktionsschritt Methanol hinzugefügt (Tabelle 14, Eintrag 4).

Dieses Lösungsmittel hatte sich bei anderen Click-Reaktionen im Ein-Topf-Verfahren bewährt.¹⁶³ Auch hierbei war das Reaktionsprodukt stark verunreinigt und die Ausbeute mit 5 % niedrig.

Auch Zugabe von Natriumascorbat und Methanol lieferte keine besseren Ergebnisse (Tabelle 14, Eintrag 5). Die Ausbeute betrug zwar 17 %, das Reaktionsprodukt **10a** war allerdings wieder stark verunreinigt. Um die Bildung von schwerlöslichem Natriumfluorid zu vermeiden, wurde die Reaktion mit Caesiumazid statt Natriumazid durchgeführt (Tabelle 14, Eintrag 6). Auch hier konnten nur 13 % Ausbeute isoliert werden. Allerdings konnte hierbei das Triazol kaum detektiert werden.

Tabelle 14: Optimierungsstudie zur Triazolsynthese durch *in situ* Generierung des Benzylazides.

Eintrag	<i>t</i> [h]	Ausbeute 10a [%]
1	90	(3)
2	112	(6)
3 ^a	112	(10)
4 ^b	112	(5)
5 ^{a, b}	112	(17)
6 ^c	112	(13)

^a Zugabe von Natriumascorbat

^b Zugabe von Methanol

^c Zugabe von Caesiumazid

Da bei dem Optimierungsschritt aus Tabelle 14, Eintrag 6 das Nebenprodukt am saubersten isoliert werden konnte, wurde hier das ¹H-NMR-Spektrum zur Identifizierung des Nebenproduktes verwendet (Abbildung 16). Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um das *Glaser*-Produkt **8a**.⁶

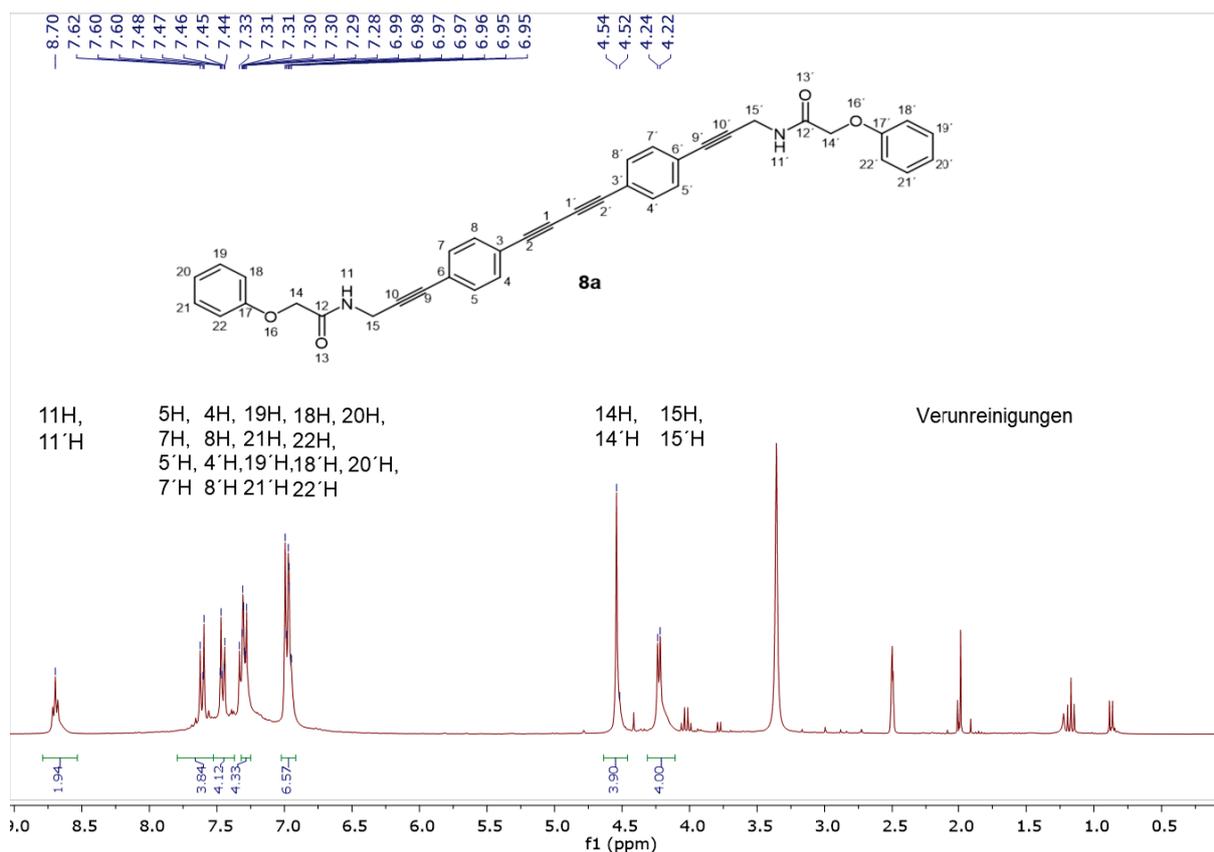


Abbildung 16: ¹H-NMR-Spektrum des Nebenproduktes **8a** aus der Optimierungsstudie zur *in situ* Generierung des Benzylazides (300 MHz, aufgenommen in DMSO-d₆, *T* = 298 K).

Um diese Theorie zu überprüfen, wurde dieses Spektrum mit dem des sauber isolierten *Glaser*-Produkt **8a** aus der ASEGK-Sequenz übereinandergelegt (3.2.4.2). Die beiden Spektren sind identisch, sodass es sich bei dem Nebenprodukt tatsächlich um das *Glaser*-Produkt **8a** handelt (Abbildung 17). Die *in situ* Generierung des Benzylazides funktioniert wahrscheinlich nicht so gut, da das Benzylbromid mit diversen funktionellen Gruppen in den Seitenketten der Aminosäuren, aus denen sich die Lipase zusammensetzt, reagieren kann. Da in der Reaktion noch Kupfer in Form von Kupfer(I)iodid und zusätzlich Pd(PPh₃)₄ als Palladiumquelle vorhanden ist, entsteht als Konkurrenzprodukt das *Glaser*-Produkt **8a**.⁵

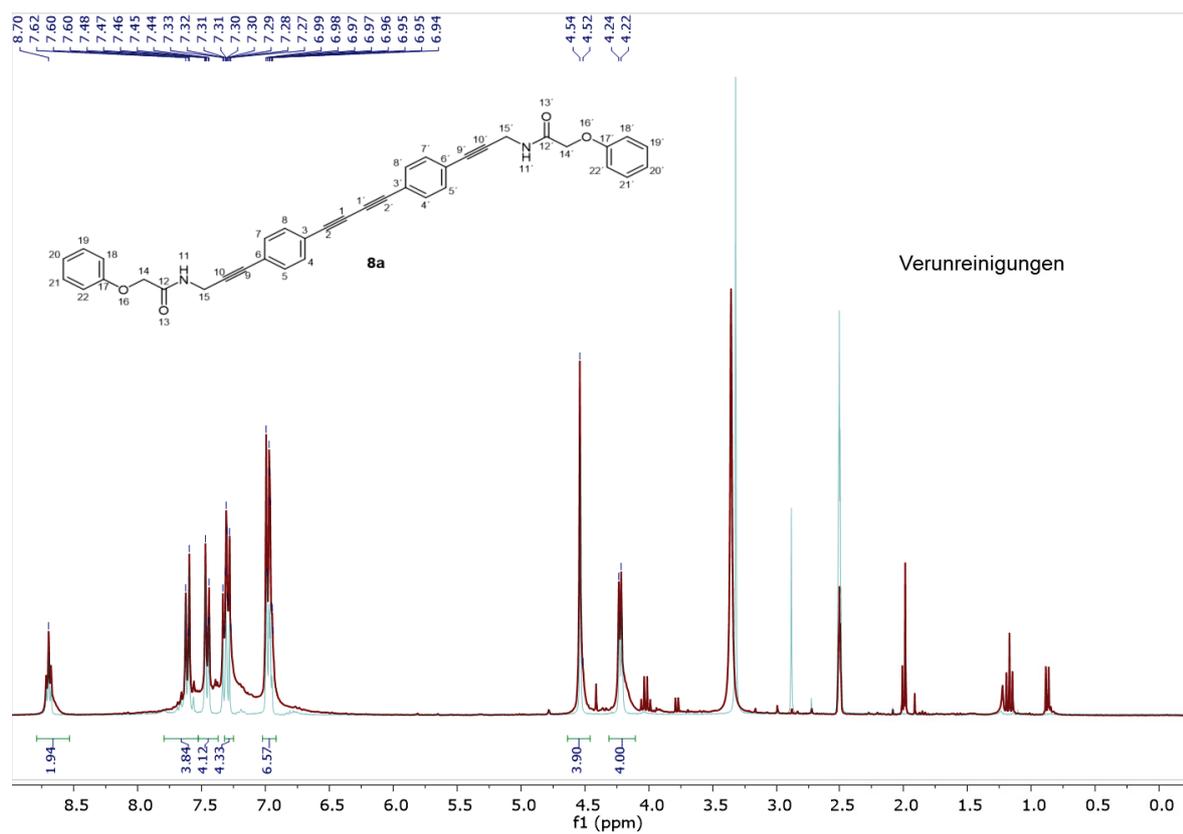


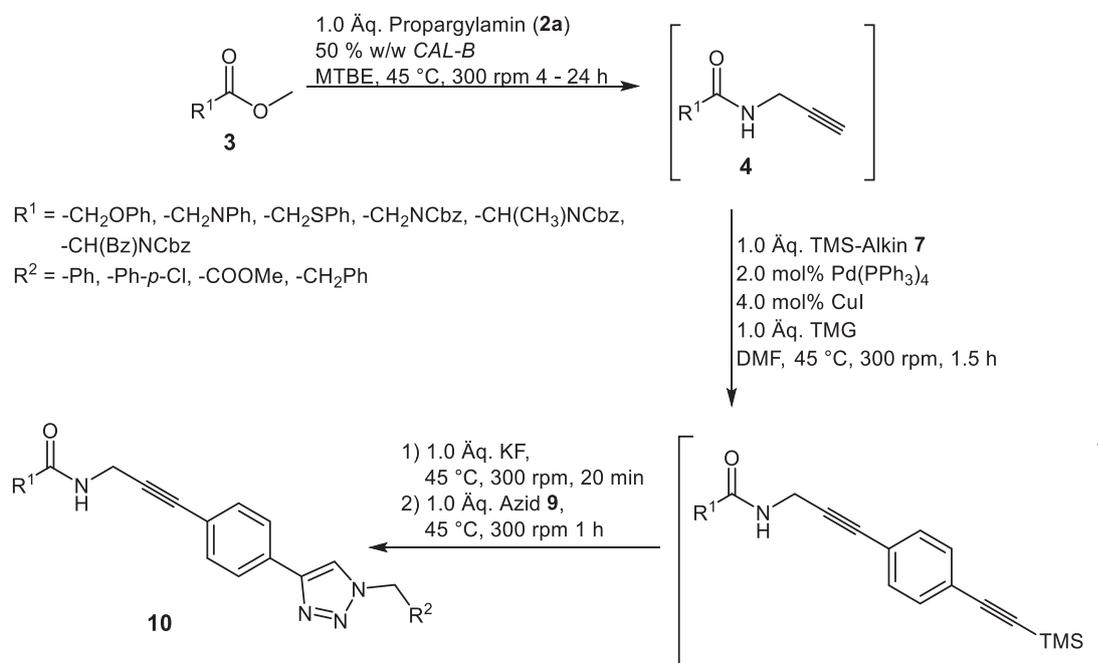
Abbildung 17: Spektren des Nebenproduktes aus der *in situ* Generierung des Benzylazides (rot) und des Produktes **8a** aus der ASEGK-Sequenz (blau) (300 MHz, aufgenommen in DMSO- d_6 , $T = 298\text{ K}$).

3.2.5.2 Triazolsynthese über chemoenzymatische Amidierung-Sonogashira-Entschützung-Click-Reaktion

Da die *in situ* Generierung des Benzylazides nicht funktioniert hat, wurde auf die bewährte Syntheseroute aus chemoenzymatischer Amidierung, Sonogashira-Kupplung, Entschützung und Click-Reaktion durch Zugabe der Azide **9** zurückgegriffen (Schema 89).^{1,143} Die Synthese der Beispiele wurde in Kooperation mit *M. Krajnc B. Sc.* durchgeführt.⁶

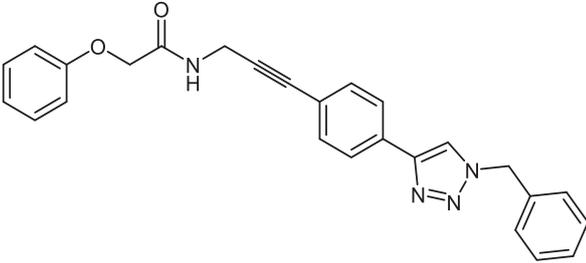
Zunächst wurde das bereits bekannte Triazol **10a** mit Methylphenoxyacetat (**3d**) und Benzylazid (**9a**) synthetisiert (Tabelle 15, Eintrag 1).^{1,143} Das Reaktionsprodukt konnte mit 51 % Ausbeute isoliert werden und entspricht somit ungefähr der Ausbeute, die in der vorigen Arbeit isoliert wurde. Diese betrug 58 %.^{1,143} Dies bedeutet, die Synthese funktioniert unter den ausgewählten Bedingungen. Mit Ester **3e** und Benzylazid **9a** konnte das Triazol **10b** mit 17 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 15, Eintrag 2). Ebenso konnte mit Ester **3h** das Triazol **10e** mit einer moderaten Ausbeute von 25 % isoliert werden (Tabelle 15, Eintrag 5). Befindet sich also in der α -Position ein anderes Heteroatom als Sauerstoff geht die Ausbeute zurück. Für die Synthese des Triazols **10g** wurde Methylphenoxyacetat (**3d**) und das aliphatische Azid **9b** verwendet (Tabelle 15, Eintrag 7). Das Triazol **10g** konnte mit 30 % Ausbeute isoliert werden. Die Reaktion scheint also mit Arylaziden besser zu funktionieren als mit aliphatischen Aziden. Ebenfalls wurden diverse Triazole mit Cbz-geschützten Aminosäuremethylestern durchgeführt. Mit dem Cbz-geschützten Glycinmethylester **3f** und Benzylazid **9a** konnte das Triazol **10c** mit 11 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 15, Eintrag 3). Die niedrige Ausbeute kann durch die aufwendige Aufreinigung des Produktes erklärt werden, da dieses bereits im Reaktionsgemisch präzipitierte. Ähnlich verhält es sich bei der Synthese der Triazole **10d** und **10h** (Tabelle 15, Einträge 4 und 8). Für die Synthese des Triazols **10d** wurde der Cbz-geschützte *L*-Alaninmethylester **3g** und Benzylazid **9a** verwendet. Die Ausbeute betrug 13 % und war trotz aufwendiger Reinigung wegen der vorzeitigen Präzipitation nicht ¹H-NMR-analysenrein. Von daher war die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nicht sinnvoll. Das Triazol wird aber sehr wahrscheinlich in der *L*-Konfiguration vorliegen, da bei der chemoenzymatischen Amidierung das Stereozentrum nicht verändert wird. Für die Synthese des Triazols **10h** dagegen wurde der Cbz-geschützte *L*-Alaninmethylester **3g** und 4-Chlorbenzylazid (**9c**) verwendet. Hierbei betrug die Ausbeute 17 %. Die Verwendung von 4-Chlorbenzylazid (**9c**) statt Benzylazid (**9a**) führte also zu keiner Veränderung in der Ausbeute. Auch von Triazol **10h** konnte der Enantiomerenüberschuss nicht bestimmt werden, da die Verbindung nicht elementaranalysenrein vorlag. Triazol **10i** dagegen konnte mit 48 % Ausbeute und ohne aufwendigere Reinigung isoliert werden trotz vorzeitiger Präzipitation (Tabelle 15, Eintrag 9). Mit dem Cbz-geschützten *D*-Phenylalanin **3i** und Benzylazid (**9a**) konnten nur 4 % des Triazols **10f** isoliert werden, dessen ¹H-NMR-Spektren Verunreinigungen zeigt (Tabelle 15, Eintrag 6).

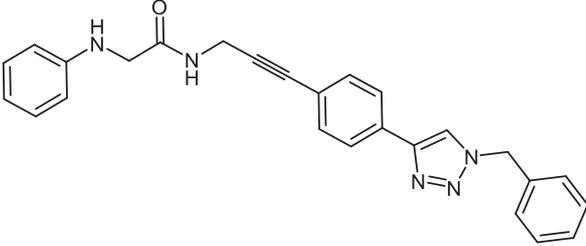
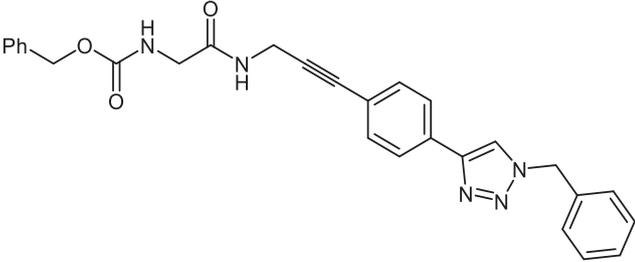
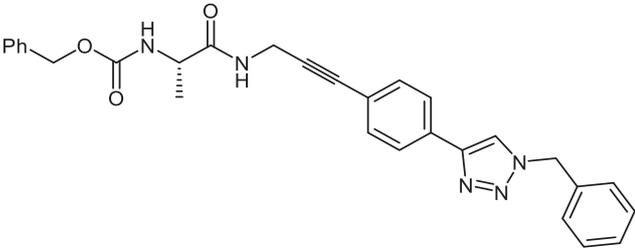
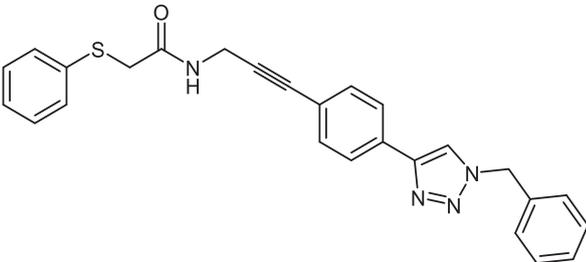
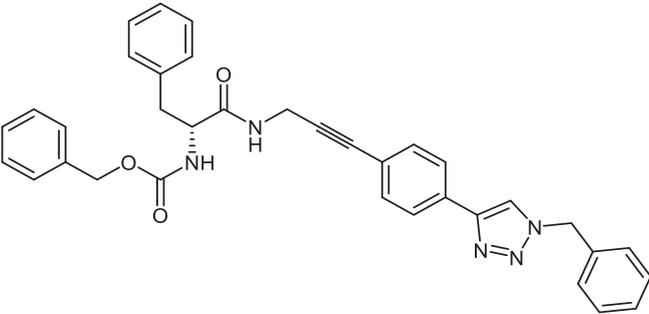
Dies könnte daran liegen, dass der Cbz-geschützten *D*-Phenylalaninmethylester **3i** sterisch sehr anspruchsvoll ist. Dadurch passt dieser nicht in die Tasche mit dem aktiven Zentrum des Enzyms.



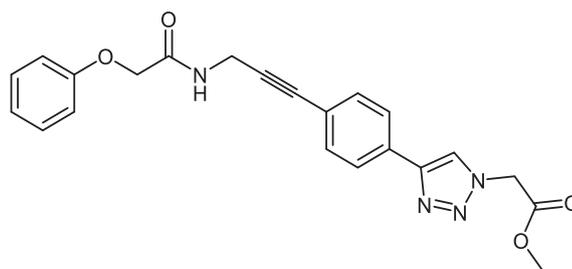
Schema 89: Triazolsynthese durch chemoenzymatische Amidierung, *Sonogashira*-Kupplung, Entschützung und Click-Reaktion durch Zugabe von Azid **9**.

Tabelle 15: Beispiele für die Triazolsynthese. Diese Verbindungen wurden in Kooperation mit *M. Krajnc B. Sc.* synthetisiert.⁶

Eintrag	Ester	Azid	<i>t</i> [h]	Triazol	Ausbeute [%]
1	$ \begin{array}{l} \text{R}^1 = \\ \text{CH}_2\text{OPh} \\ \text{3d} \end{array} $	$ \begin{array}{l} \text{R}^2 = \\ \text{Ph} \\ \text{9a} \end{array} $	4	 <p style="text-align: center;">10a</p>	51

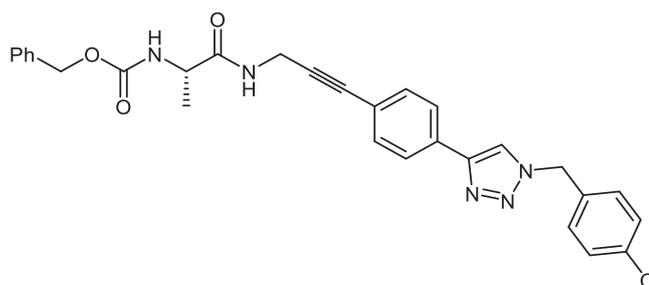
2	$R^1 =$ CH ₂ NPh 3e	$R^2 =$ Ph 9a	4		17
3	$R^1 =$ Gly-Cbz 3f	$R^2 =$ Ph 9a	4		11
4	$R^1 =$ (L)-Ala-Cbz 3g	$R^2 =$ Ph 9a	4		13 ^a
5	$R^1 =$ CH ₂ SPh 3h	$R^2 =$ Ph 9a	4		25
6	$R^1 =$ (D)-Phe-Cbz 3i	$R^2 =$ Ph 9a	24		4 ^a

7 $R^1 =$ $R^2 =$
 CH_2OPh COOMe 4
 3e **9b**

**10g**

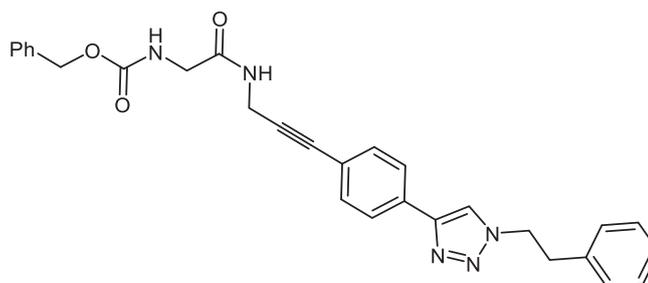
30

8 $R^1 =$ $R^2 =$
 (L)-Ala-Cbz Ph-*p*-Cl 4
 3g **9c**

**10h**

17

9 $R^1 =$ $R^2 =$
 Gly-Cbz CH_2Ph 4
 3f **9d**

**10i**

48

^anicht ¹H-NMR-analysenrein

3.2.5.3 Spektroskopische Analyse des Triazols 10i

Das Triazol **10i** konnte elementaranalysenrein erhalten werden. Deshalb wird dieses $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Beispiel für die Analyse der Triazole verwendet (Abbildung 18). In diesem befindet sich bei $\delta 2.77$ ein Triplett mit einem Integral von 2. Dieses gehört zu der CH_2 -Gruppe **20**. Weiter Tieffeld verschoben befindet sich ein weiteres Triplett bei $\delta 4.21$ ebenfalls mit einem Integral von 2. Dieses gehört zu der CH_2 -Gruppe **19**. Dieses ist im Vergleich zur CH_2 -Gruppe **20** weiter Tieffeld verschoben, da sich hier der Triazolring in unmittelbarer Nachbarschaft befindet, der einen stärkeren Elektronenzug ausübt als der Phenylrest neben der CH_2 -Gruppe **20**. Bei $\delta 3.19$ und $\delta 3.70$ befinden sich zwei Dubletts mit einem Integral von 2. Diese beiden Dubletts gehören zu der CH_2 -Gruppe **5** und der CH_2 -Gruppe **1**. Bei beiden Gruppen befindet sich ein Amidwasserstoffkern in der Nachbarschaft, sodass eine Kopplung mit diesem möglich ist. Die CH_2 -Gruppe **1** ist im Vergleich zur CH_2 -Gruppe **5** weiter ins Tieffeld verschoben, da sich bei dieser eine Carbonylgruppe in der Nähe befindet, die einen stärkeren Elektronenzug ausübt als die benachbarte Dreifachbindung. Die CH_2 -Gruppe **31** erscheint im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Singulett mit einem Integral von 2 bei $\delta 4.59$. Bei $\delta 6.75$ bis 7.01 befindet sich ein Multiplett mit einem Integral von 10. Dieses gehört zu den Wasserstoffkernen der beiden Phenylringe **CH22** bis **CH26** und **CH33** bis **CH37**. Die beiden Dubletts bei $\delta 7.04$ und $\delta 7.34$ gehören zu den Wasserstoffkernen des Phenylringes **CH9** und **CH13** bzw. **CH10** und **CH12**. Die Wasserstoffkerne spalten auf, da zwei unterschiedliche Substituenten auf den Phenylring jeweils in *para*-Position einwirken. Die Wasserstoffkerne **CH10** und **CH12** sind hierbei weiter tieffeldverschoben, da hier der Triazolring einen stärkeren elektronenziehenden Effekt ausübt als die Dreifachbindung. Das Triplett des Amidwasserstoffkernes **4** befindet sich bei $\delta 8.0$. Das Triplett kommt durch Kopplung mit den Wasserstoffkernen der CH_2 -Gruppe zu Stande. Bei $\delta 8.12$ befindet sich ein Singulett, das durch den Wasserstoffkern **18** verursacht wird. Dieser Wasserstoffkern besitzt keine benachbarten Wasserstoffkerne und wird durch den Ringstromeffekt stark ins Tieffeld verschoben.⁶

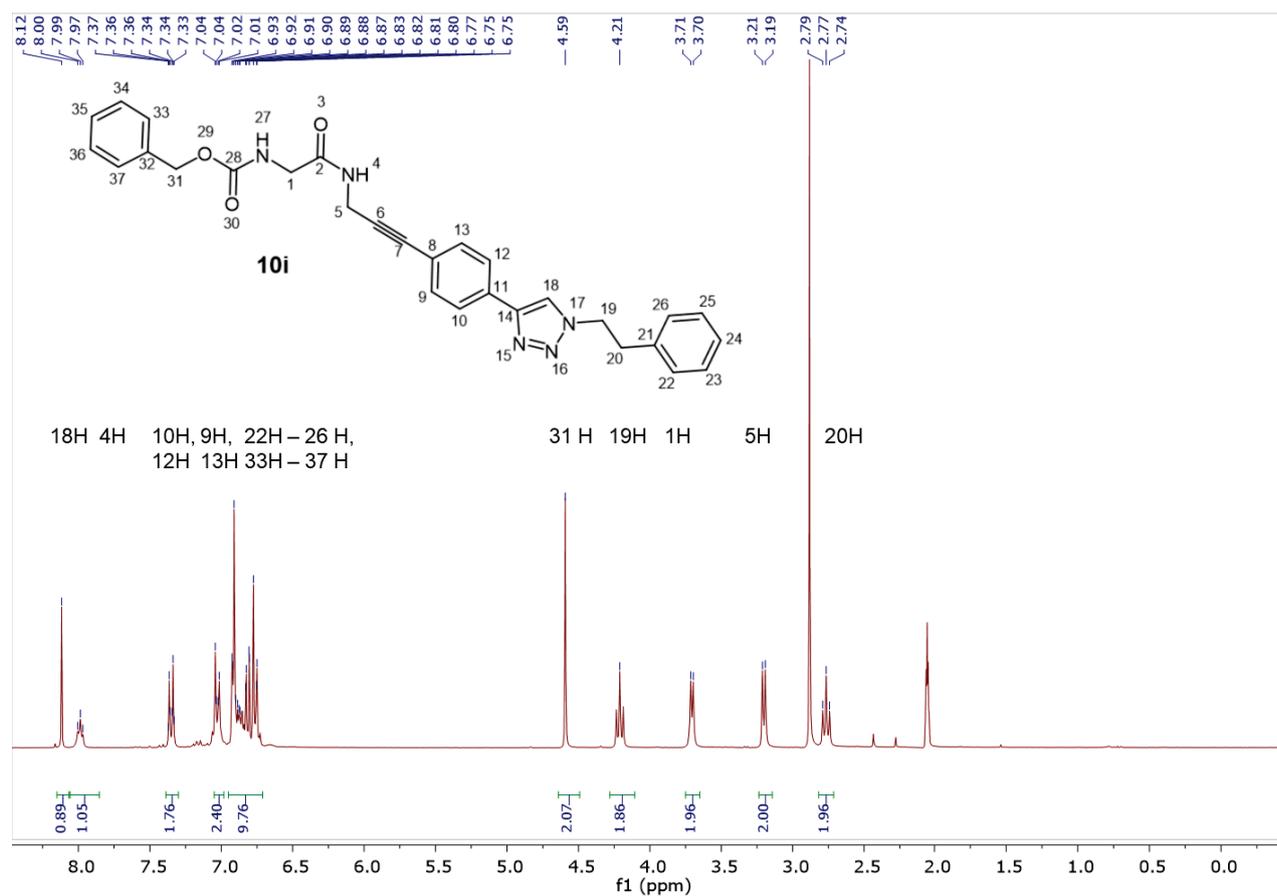
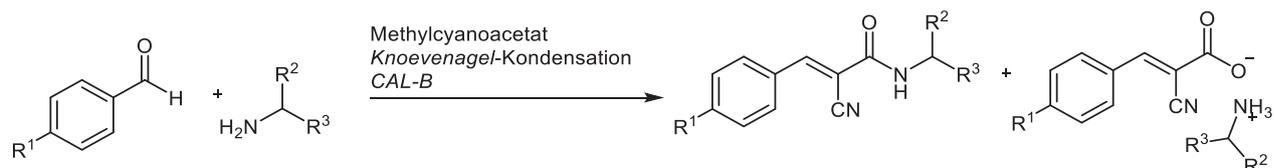


Abbildung 18: ^1H -NMR-Spektrum des Triazols **10i** (300 MHz, aufgenommen in DMSO- d_6 , $T = 298\text{ K}$).

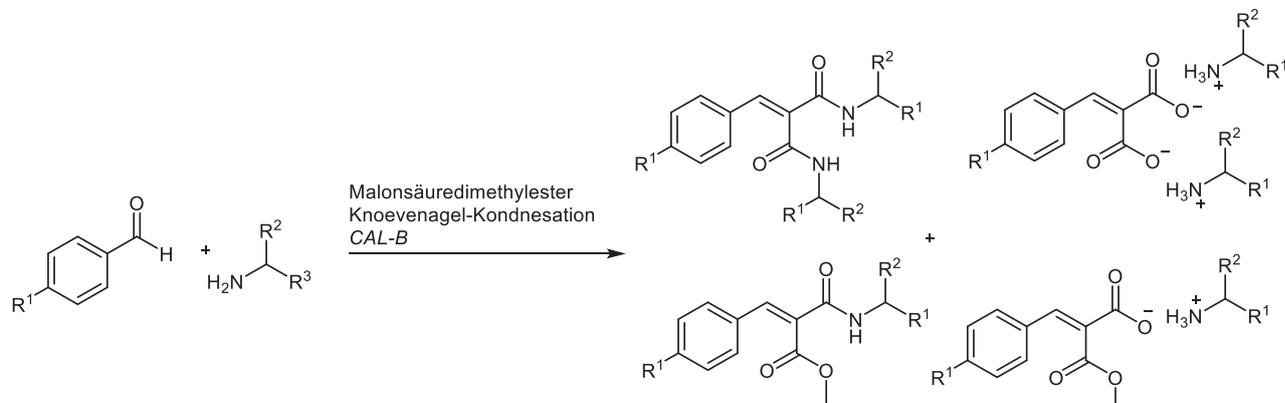
3.3 Ausblick

Die Dominoreaktion aus *Knoevenagel*-Kondensation und chemoenzymatischer Amidierung bzw. Hydrolyse könnte weiter optimiert werden. Die entstandenen Salze **5** könnten bezüglich ihrer Eigenschaften zur Anwendung in Grätzel-Zellen untersucht werden.⁴ Außerdem könnten weitere Beispiele mit chiralen Aminen synthetisiert werden, die optoelektronische Eigenschaften aufweisen (Schema 90).^{60,61}



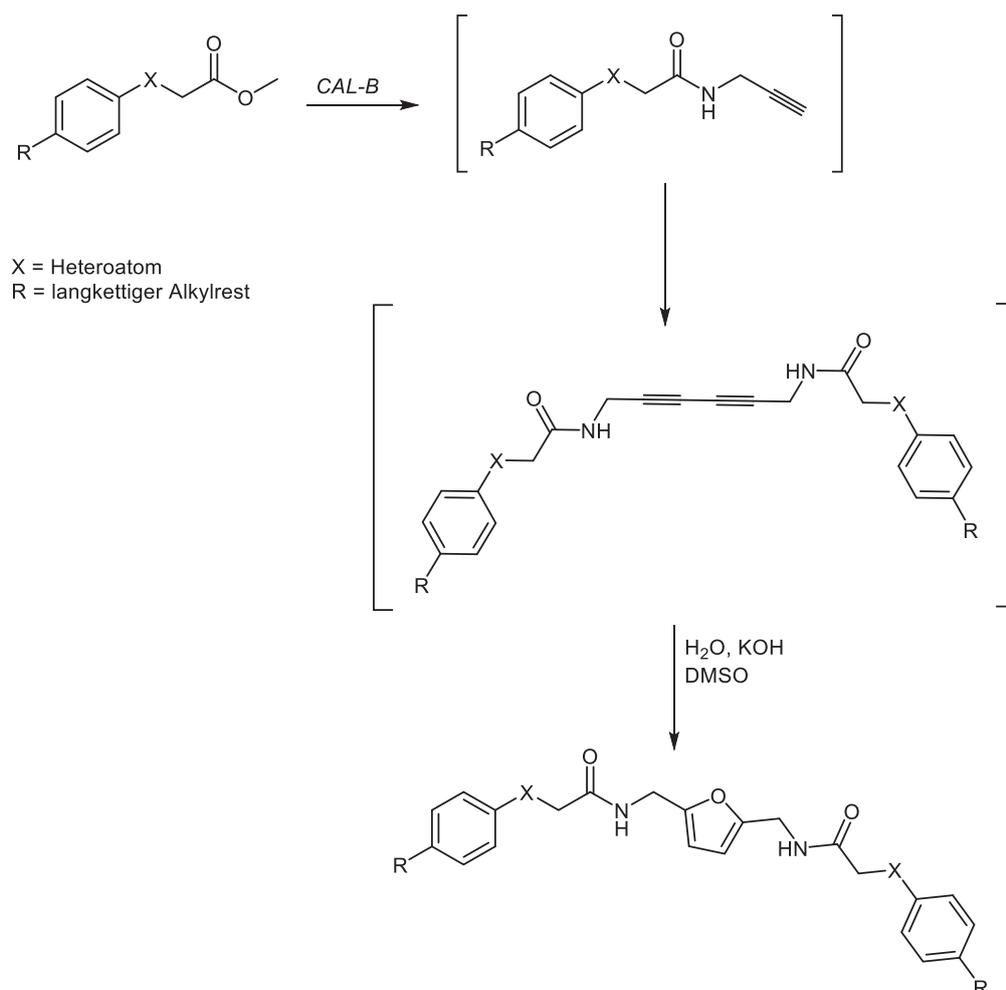
Schema 90: *Knoevenagel*-Kondensation und chemoenzymatische Amidierung bzw. Hydrolyse in einer Dominoreaktion mit chiralen Aminen.

Zusätzlich könnte diese Dominoreaktion mit anderen Edukten durchgeführt werden wie z.B. mit Malonsäuredimethylester (Schema 91). Hierbei kann auch untersucht werden, ob die Lipase für die Verbindung regioselektiv ist und ob hier das Amid, Diamid bzw. das Salz oder Disalz entsteht.



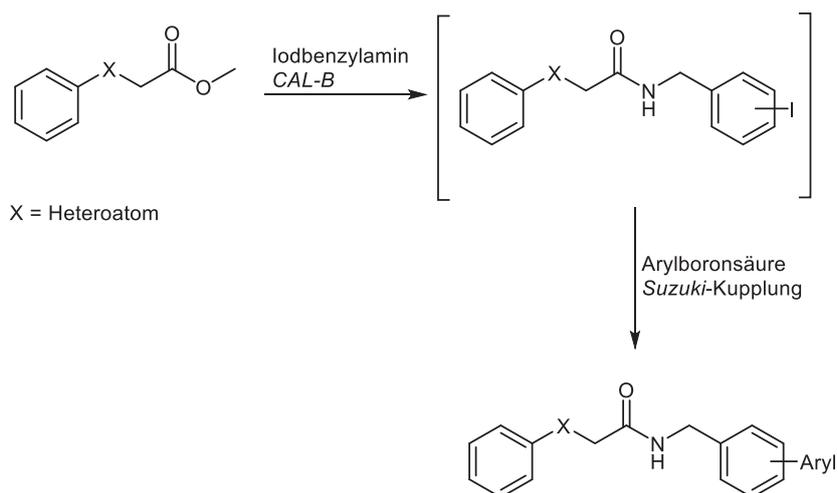
Schema 91: *Knoevenagel*-Kondensation und chemoenzymatische Amidierung bzw. Hydrolyse in einer Dominoreaktion mit anderen Edukten.

Die Amidierung und anschließende *Glaser*-Kupplungssequenz könnte mit Estern durchgeführt werden, die einen aliphatischen Rest aufweisen, um die Löslichkeit zu verbessern. Die so entstandenen *Glaser*-Produkte können entweder direkt topochemisch polymerisiert werden oder zu Furanen umgesetzt werden (Schema 92).¹⁶⁴ Hierbei könnte allerdings statt Furanbildung Hydrolyse auftreten, da die Reaktionsbedingungen harsch sind.



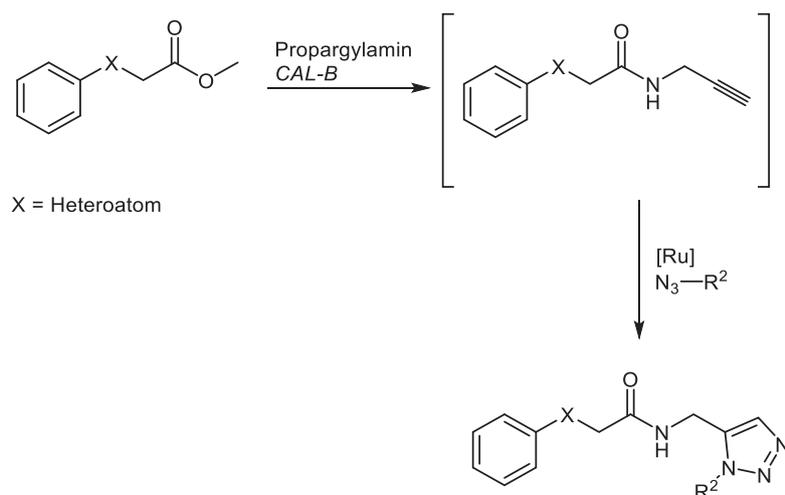
Schema 92: Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung, *Glaser*-Kupplung und Furanbildung.¹⁶⁴

Außerdem könnten chemoenzymatische Amidierungen mit Aminen durchgeführt werden, die einen Iodsubstituenten besitzen. Hier könnte dann nach der chemoenzymatischen Amidierung eine *Suzuki*-Kupplung im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt werden (Schema 93).¹⁵³



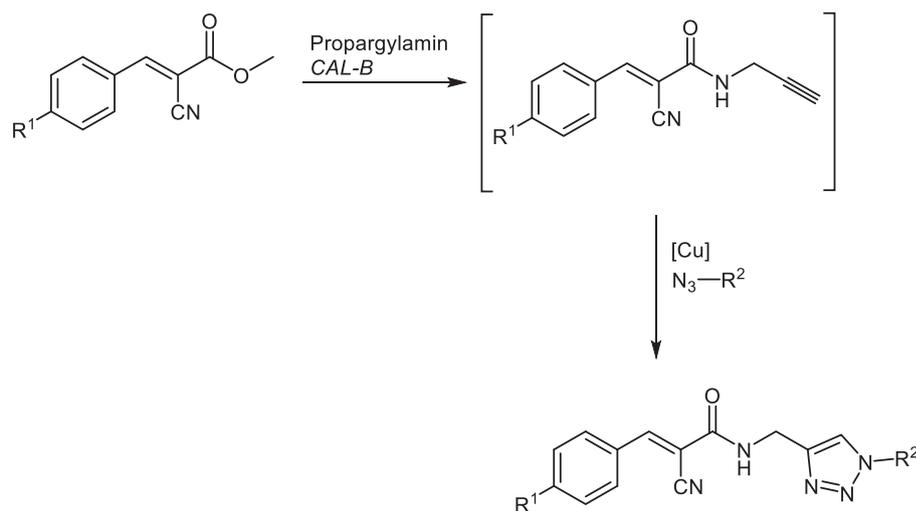
Schema 93: Sequenz aus chemoenzymatischer Amidierung und *Suzuki*-Kupplung.¹⁵³

Statt 1,4-disubstituierter 1,2,3-Triazole können auch 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazole über Ruthenium-Katalyse synthetisiert werden. Diese Reaktion könnte mit der chemoenzymatischen Amidierung verknüpft werden (Schema 94).¹⁶⁵



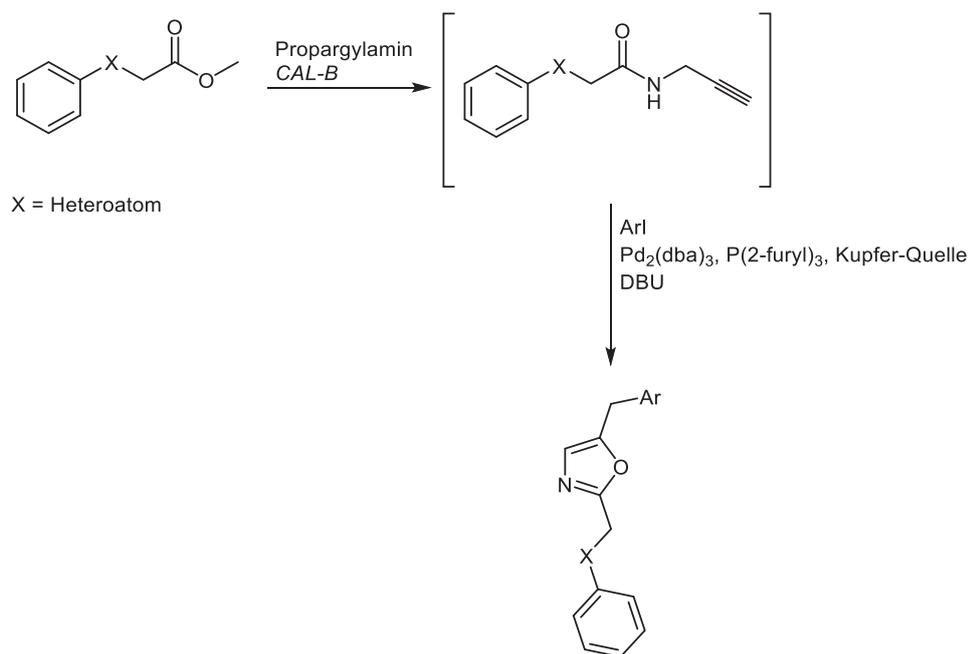
Schema 94: Chemoenzymatische Amidierung und Ruthenium-Katalyse zur Darstellung 1,5-disubstituierter 1,2,3-Triazole.¹⁶⁵

Mit Ester, die durch Knoevenagel-Kondensation entstanden sind, könnten nach chemoenzymatischer Amidierung ebenfalls zu Tirazolen umgesetzt werden (Schema 95).¹⁴²



Schema 95: Chemoenzymatische Amidierung und Click-Reaktion im Ein-Topf-Verfahren.¹⁴²

Außerdem könnte ein weiterer Versuch unternommen werden, die chemoenzymatische Amidierung mit einer Oxazolsynthese zu verknüpfen. Für die Oxazolsynthese könnten die Bedingungen von *Cacchi et al.* verwendet werden (Schema 96).^{1,166} Die Reaktion könnte auch mit zusätzlicher Kupferquelle und DBU als Base durchgeführt werden.



Schema 96: Chemoenzymatische Amidierung und anschließende Oxazolsynthese.^{1,166}

4 Experimenteller Teil

4.1 Angaben zur Analytik

Alle Umsetzungen wurden, wenn nicht anders vermerkt, in einem Schlenkrohr mittels Septum- und Kanülentechnik durchgeführt. Hierbei wurden als Schutzgase Stickstoff oder Argon verwendet.

Die für die Säulenchromatographie verwendeten Lösungsmittel wurden destillativ gereinigt. Wurden für die Reaktion trockene Lösungsmittel benötigt, wurden diese der Lösungsmittel-Trocknungsanlage *MB-SPS 800* der Firma MBraun entnommen. Das für die Lipase-katalysierten Amidierungen benötigte MTBE wurde mit Natriumhydrid getrocknet und durch Destillation gereinigt. Das so getrocknete Lösungsmittel wurde über Molekularsieb 4 Å unter Inertgasatmosphäre gelagert.

Alle Chemikalien wurden selbst synthetisiert, aus dem Bestand des Arbeitskreises entnommen oder von den Herstellern *Sigma Aldrich*, *Alfa-Aesar*, *Acros* oder *Fluka* bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die auf Polyacrylharz immobilisierte Lipase B aus *Candida antarctica* (Novozym 435) wurde von *Sigma-Aldrich* bezogen.

Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firma *Macherey-Nagel* als stationäre Phase durchgeführt. Die Korngröße betrug 0.04 bis 0.063 mm. Die säulenchromatographische Trennung erfolgte über die Flash-Technik, bei der Druckluft mit einem Überdruck von 2.0 bar verwendet wurde. Als Laufmittel wurden unterschiedliche Gemische von destilliertem n-Hexan mit ebenfalls destilliertem Ethylacetat oder Aceton eingesetzt. Vor der Säulenchromatographie wurden die Reaktionsprodukte auf Celite® 545 mit einer Korngröße 0.02 bis 0.1 mm der Firma *Roth* aufgezogen.

Für die Beobachtung des Reaktionsverlaufes und für Säulenchromatographien wurden Dünnschichtchromatographien (DC) auf kieselgelbeschichteten Aluminiumfolien TLC Silica gel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck* durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht der Wellenlängen 254 und 365 nm.

Alle Schmelzpunkte wurden mit dem *Melting Point B-540* der Firma *Büchi* bestimmt.

Alle ^1H -, ^{13}C - und 135-DEPT-NMR-Spektren wurden mit Hilfe der Geräte *Avance III 300*, *Avance III 500* und *Avance III 600* des Herstellers *Bruker* aufgenommen.

Die NMR-Spektren wurden in Chloroform- d_1 , Aceton- d_6 und Dimethylsulfoxid- d_6 als Lösungsmittel aufgenommen. Die Signale des nicht deuterierten Lösungsmittelanteils wurden hierbei als interner Standard verwendet (Chloroform- d_1 : ^1H : δ 7.26, ^{13}C : δ 77.2, Aceton- d_6 : ^1H : δ 2.84, ^{13}C : δ 206.3 und δ 29.8, Dimethylsulfoxid- d_6 : ^1H : δ 2.50, ^{13}C : δ 39.52).

Die Spinmultiplizitäten bei ^1H -NMR-Spektren wurden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), dd (Dublett eines Dubletts) und m (Multipllett) abgekürzt. Bei ^{13}C -NMR-Spektren wurden primäre Kohlenstoffkerne mit CH_3 , sekundäre mit CH_2 , tertiäre mit CH und quartäre mit C_{quart} abgekürzt. Die Zuordnung der quartären Kohlenstoffkerne, Methylen- und Methylgruppen erfolgte an Hand von DEPT-135-Spektren.

Die GC-Messungen wurden entweder im Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie mit Hilfe des Gerätes *GCMS-QP2010S* des Herstellers *Shimadzu* oder in der Abteilung Massenspektrometrie des Institutes für Anorganische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Elektroionisationsspektren wurden auf dem Gerät *Finnigan MAT* aufgenommen. Für MALDI-Massenspektren wurde das Gerät *Bruker-Ultraflex I* und für Hochaufgelöste Massenspektren das Gerät *UHR-QTOF maXis 4G Bruker Daltronics* verwendet.

Die IR-Spektren wurden auf dem Gerät *IRAffinity-1* der Firma *Shimadzu* aufgenommen, wobei die Feststoffe als solche direkt aufgetragen und vermessen wurden. Die Intensitäten der Absorptionsbanden wurden mit s (stark bzw. strong), m (mittel bzw. medium) und w (schwach bzw. weak) angegeben.

Die Elementaranalysen wurden am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Hierbei wurde mit dem Gerät *Perkin-Elmer „Series II Analyser 2400“* der Gehalt der Elemente Wasserstoff, Kohlenstoff und Stickstoff und mit dem Gerät *Vario Micro Cube* der Firma *Analysensysteme GmbH* der Gehalt der Elemente Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff und Schwefel bestimmt.

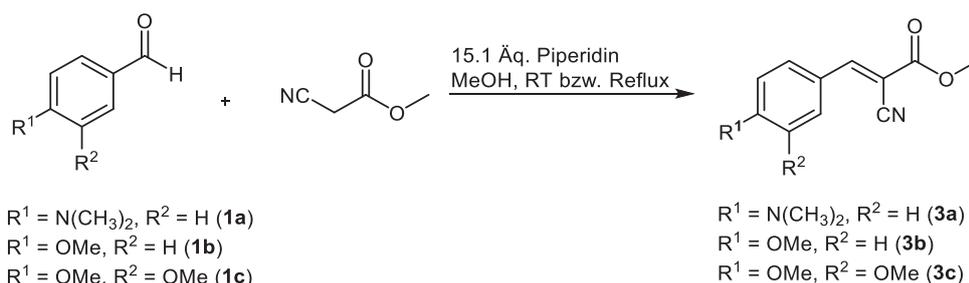
Die Röntgenstrukturanalysen und die DSC/TGA-Analysen wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. W. Frank an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Die Röntgestrukturdaten wurden mit dem D8-Kappa-Vierkreis-Diffraktometer mit APEX2 Detektor der Firma Bruker aufgenommen und die DSC/TGA-Analysen erfolgten mit dem Gerät DSC1 der Firma Mettler-Toledo GmbH.

Die Bestrahlung der Glaser-Produkte **6a** und **6e** erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm durch die Quecksilberdampflampe der Firma Gräntzel im Arbeitskreis von PD Dr. Klaus Schaper.

4.2 Synthesen

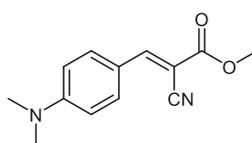
4.2.1 Allgemeine Vorschrift zur Knoevenagel-Kondensation AV1

In einen 50 mL Rundkolben wurden 10.1 mmol Benzaldehyd, 938 mg (9.47 mmol) Methylcyanoacetat vorgelegt und in 20 mL MeOH gelöst. Dann wurden 1.5 mL (15.2 mmol) Piperidin hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3.5 h lang bei RT gerührt oder 10 min lang zum Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde mittels Umkristallisation gereinigt. Diese Verbindungen wurden in Kooperation mit *A.-L. Elsner B. Sc.* synthetisiert.^{2,56}



4.2.1.1 Synthese von Ester 3a

Gemäß **AV1** wurden 1.50 g (10.1 mmol) 4-(Dimethylamino)benzaldehyd (**1a**) in Methanol gelöst. Dann Methylcyanoacetat und Piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 min lang unter Rückfluss erhitzt. Das nach Abkühlen auskristallisierte Rohprodukt wurde abgesaugt und der Filterkuchen mit *n*-Hexan gewaschen. Nach Umkristallisation aus Aceton konnten 1.36 g (5.91 mmol, 63 %) eines orangenen Feststoffes isoliert werden.



3a

$C_{13}H_{14}N_2O_2$

[230.27]

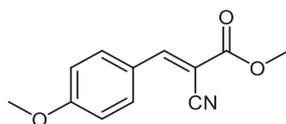
Smp.: 144 °C (Lit. 145 °C).¹⁶⁷

¹H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 3.15 (s, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 6.84 (d, $^3J_H = 9.1$ Hz, 2 H), 7.96 – 8.03 (m, 2 H), 8.07 (t, $^3J_H = 0.5$ Hz, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CD_3COCD_3): δ 40.1 (CH₃), 52.9 (CH₃), 94.0 (C_{quart.}), 112.5 (2 CH), 118.0 (C_{quart.}), 120.0 (C_{quart.}), 134.7 (CH), 154.9 (C_{quart.}), 155.0 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

4.2.1.2 Synthese von Ester 3b

Gemäß **AV1** wurden 1.37 g (10.1 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd (**1b**) in Methanol gelöst. Dann wurden Methylcyanoacetat und Piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch 3.5 h lang bei RT gerührt. Das auskristallisierte Rohprodukt wurde abgesaugt und der Filterkuchen mit *n*-Hexan gewaschen. Nach Umkristallisation aus 15 mL Methanol konnten 1.26 g (5.80 mmol, 61 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.



3b

C₁₂H₁₃NO₃

[217.22]

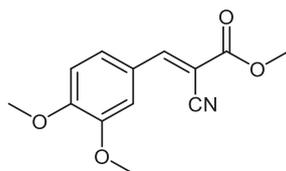
Smp.: 105 °C (Lit. 103 – 104 °C).¹⁶⁸

¹H-NMR (600 MHz, CD₃COCD₃): δ 3.88 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 7.13 – 7.17 (m, 2 H), 8.0 – 8.14 (m, 2 H), 8.26 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 53.4 (CH₃), 56.2 (CH₃), 99.9 (C_{quart.}), 115.7 (CH), 116.7 (C_{quart.}), 125.3 (C_{quart.}), 134.4 (CH), 155.05 (CH), 163.9 (C_{quart.}), 164.9 (C_{quart.}).

4.2.1.3 Synthese von Ester **3c**

Gemäß **AV1** wurden 1.67 g (10.1 mmol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**1c**) in Methanol gelöst. Dann Methylcyanoacetat und Piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch 3.5 h lang bei RT gerührt. Das auskristallisierte Rohprodukt wurde abgesaugt und der Filterkuchen mit *n*-Hexan gewaschen. Nach Umkristallisation aus 16 mL Methanol konnten 1.50 g (6.07 mmol, 64 %) eines gelben Feststoffes isoliert werden.



3c

C₁₃H₁₃NO₄

[247.25]

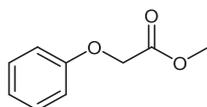
Smp.: 123 °C (Lit. 123 °C).¹⁶⁹

¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 3.88 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.16 (d, ³J_H = 8.5 Hz, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 53.4 (CH₃), 56.2 (CH₃), 99.7 (C_{quart.}), 112.5 (CH), 113.5 (CH), 117.0 (C_{quart.}), 125.4 (C_{quart.}), 128.1 (CH), 150.4 (C_{quart.}), 155.1 (C_{quart.}), 155.5 (CH), 164.0 (C_{quart.}).

4.2.2 Synthese von Methylphenoxyacetat (3d)

In einem ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Schlenkrohr wurden 942 mg (10.0 mmol) Phenol, 2.07 g (15.0 mmol) Kaliumcarbonat und 1.52 g (10.0 mmol) Bromessigsäuremethylester in 30 mL DMF eingewogen und das Reaktionsgemisch 23 h lang bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1) konnten 1.33 g (8.01 mmol, 80 %) eines gelben Öls isoliert werden.¹⁷⁰

**3d** $C_9H_{10}O_3$

[166.06]

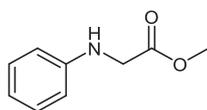
R_f (*n*-Hexan:Aceton = 4:1) = 0.41.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.77 (s, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 6.82 – 6.92 (m, 2 H), 6.93 – 7.04 (m, 1 H), 7.17 – 7.36 (m, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 52.3 (CH_3), 65.3 (CH_2), 114.6 (CH), 121.8 (CH), 129.6 (CH), 157.8 ($C_{quart.}$), 169.4 ($C_{quart.}$).

4.2.3 Synthese von Methylphenylglycinat (3e)

In einem ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Schlenkrohr wurden 931 mg (10.0 mmol) Anilin in 9.00 mL Aceton gelöst. Dann wurden 2.08 g (15.0 mmol) Kaliumcarbonat hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 1 h lang bei 60 °C gerührt. Danach wurden 1.67 g (10.9 mmol) Methylbromacetat tropfenweise hinzugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 22 h lang bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat mit 20 mL Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 10 mL Wasser und 10 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:Ethylacetat = 4:1) konnten 1.28 g (7.75 mmol, 77 %) eines gelben Öls isoliert werden.¹⁷¹

**3e**C₉H₁₁NO₂

[165.08]

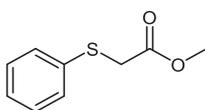
R_f (*n*-Hexan:Ethylacetat = 5:1) = 0.27.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (s, 3 H), 3.93 (s, 2 H), 6.63 (m, 2 H), 6.71 – 6.84 (m, 1 H), 7.12 – 7.27 (m, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 45.9 (CH₂), 52.4 (CH₃), 113.2 (CH), 118.5 (CH), 129.5 (CH), 147.0 (C_{quart.}), 171.7 (C_{quart.}).

4.2.4 Synthese von Methyl 2-(phenylthio)acetat (3h)

In einem 50 mL Rundkolben wurden 1.11 g (10.0 mmol) Thiophenol, 13.0 mL Benzol, 1.01 g (10.0 mmol) Triethylamin und 1.53 g (10.0 mmol) Methylbromacetat eingewogen. Es wurde 5 h lang bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1) konnten 1.07 g (5.86 mmol, 59 %) eines gelben Öls isoliert werden.¹⁷²

**3h**C₉H₁₀O₂S

[182.04]

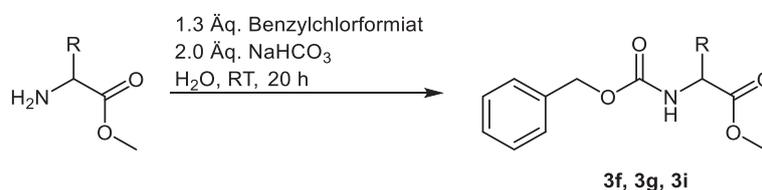
R_f (*n*-Hexan:Ethylacetat = 10:1) = 0.4.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (s, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 7.13 – 7.27 (m, 3 H), 7.31 – 7.37 (m, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 36.6 (CH₂), 52.7 (CH₃), 127.1 (CH), 129.2 (CH), 130.0 (CH), 135.0 (C_{quart.}), 170.3 (C_{quart.}).

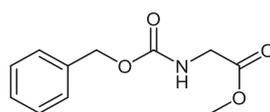
4.2.5 Allgemeine Vorschrift zur Synthese von CBZ-geschützten Aminosäuremethylestern AV 2

In einem mit Stickstoff gefluteten Schlenkrohr wurden 1.00 Äq. Aminosäuremethylesterhydrochlorid in 2.10 mL dest. Wasser gelöst. Dann wurden 2.00 Äq. Natriumhydrogencarbonat in 4.20 mL dest. Wasser und anschließend 1.30 Äq. Benzylchlorformiat tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h lang bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Ethylacetat beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt.¹⁷³



4.2.5.1 Synthese von Methyl((benzyloxy)carbonyl)glycinat (3f)

Gemäß **AV2** wurden 628 mg (5.00 mmol) Glycinmethylesterhydrochlorid, 841 mg (10.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 1.11 g (6.50 mmol) Benzylchlorformiat eingewogen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1) konnten 1.02 g (4.57 mmol, 91 %) eines gelben Öls isoliert werden.



3f

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

[223.08]

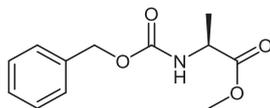
R_f (*n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1) = 0.7.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.76 (s, 3 H), 3.99 (d, $^3J_H = 5.6$ Hz, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 7.28 – 7.41 (m, 5 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 42.8 (CH_2), 52.5 (CH), 67.3 (CH_2), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 136.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 156.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 170.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

4.2.5.2 Synthese von Methyl((benzyloxy)carbonyl)-L-alanin (3g)

Gemäß **AV1** wurden 698 mg (5.00 mmol) *L*-Alaninmethylesterhydrochlorid, 841 mg (10.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 1.11 g (6.50 mmol) Benzylchlorformiat eingewogen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:Ethylacetat = 2:1) konnten 739 mg (3.11 mmol, 62 %) eines gelben Öls isoliert werden.

**3g** $C_{12}H_{15}NO_4$

[237.10]

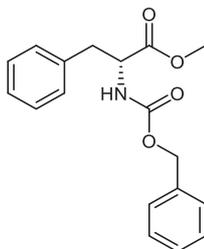
R_f (*n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1) = 0.64.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40 (d, $^3J_H = 7.2$ Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.39 (m, 1 H), 5.11 (d, $^3J_H = 1.5$ Hz, 2 H), 5.41 (d, $^3J_H = 8.2$ Hz, 1 H), 7.35 (m, 5 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 18.7 (CH₃), 49.7 (CH), 52.5 (CH₃), 67.0 (CH₂), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 136.4 (C_{quart.}), 155.7 (C_{quart.}), 173.6 (C_{quart.}).

4.2.5.3 Synthese von Methyl((benzyloxy)carbonyl)-*D*-phenylalaninat (**3i**)

Gemäß **AV2** wurden 987 mg (4.57 mmol) *D*-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid, 773 mg (9.15 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 1.01 g (5.94 mmol) Benzylchlorformiat eingewogen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:Ethylacetat = 2:1) konnten 1.19 g (3.80 mmol, 83 %) eines gelben Öls isoliert werden.

**3i** $C_{18}H_{19}NO_4$

[313.13]

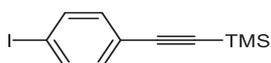
R_f (*n*-Hexan:Ethylacetat = 1:1) = 0.8.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.97 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 4.44 – 4.59 (m, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 5.11 (d, $^3J_H = 8.3$ Hz, 1 H), 6.87 – 6.99 (m, 2 H), 7.04 – 7.29 (m, 8 H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 38.3 (CH_2), 52.4 (CH_3), 54.9 (CH), 67.0 (CH_2), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 135.8 ($C_{quart.}$), 136.4 ($C_{quart.}$), 155.7 ($C_{quart.}$), 172.1 ($C_{quart.}$).

4.2.6 Synthese von ((4-Iodophenyl)ethynyl)trimethylsilan (7)

In einem ausgeheizten und mit Stickstoff gefluteten Schlenkrohr wurden 75.1 mg (2.14 mol%) Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid, 40.8 mg (4.28 mol%) Kupfer(I)iodid und 2.71 g (8.21 mmol) 1,4-Diiodbenzol eingewogen und in 17.8 mL trockenem THF gelöst. Dann wurden 490 mg (5.00 mmol) TMSA in 3.60 mL trockenem THF über einen Zeitraum von 20 min hinzugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 22 h lang bei 40 °C gerührt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan) konnten 843 mg (2.81 mmol, 56 %) eines gelben Feststoffes erhalten werden.¹⁷⁴



7

C₁₁H₁₃ISi

[299.98]

Smp.: 67 °C (Lit. 68 – 70 °C).¹⁷⁵

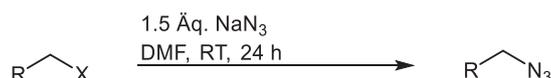
R_f (*n*-Hexan) = 0.5.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.24 (s, 9 H), 7.18 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 0.0 (CH₃), 94.6 (C_{quart.}), 96.0 (C_{quart.}), 104.1 (C_{quart.}), 122.8 (C_{quart.}), 133.6 (CH), 137.5 (CH).

4.2.7 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Azide **9 AV3**

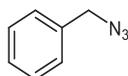
In einem mit Stickstoff gefluteten Schlenkrohr wurden 488 mg (7.50 mmol) Natriumazid eingewogen und in 4.80 mL DMF gelöst. Dann wurden 5.00 mmol des Aryl- bzw. Alkylhalogenides hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 24 h lang bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether versetzt und die organische Phase dreimal mit Wasser und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.¹⁷⁶



X = Br, Cl
R = Ph (**9a**), COOMe (**9b**), *p*-Cl-Ph (**9c**)

4.2.7.1 Synthese von Benzylazid (**9a**)

Gemäß **AV3** wurden 855 mg (5.00 mmol) Benzylbromid eingewogen. Es konnten 543 mg (4.10 mmol, 82 %) eines farblosen Öls isoliert werden.



9a

C₇H₇N₃

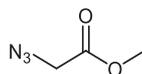
[133.06]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.35 (s, 2 H), 7.29 – 7.44 (m, 5 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 55.0 (CH₂), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 135.5 (C_{quart.}).

4.2.7.2 Synthese von Methyl-2-azidoacetat (**9b**)

Gemäß **AV3** wurden 765 mg (5.00 mmol) Bromessigsäuremethylester eingewogen. Es konnten 411 mg (3.60 mmol, 72 %) eines gelben Öls isoliert werden.

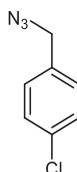
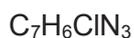
**9b**

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.80 (s, 3 H), 3.89 (s, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 50.4 (CH_3), 52.7 (CH_2), 168.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

4.2.7.3 Synthese von 1-(Azidomethyl)-4-chlorbenzen (**9c**)

Gemäß **AV3** wurden 805 mg (5.00 mmol) 4-Chlorbenzylchlorid eingewogen. Es konnten 678 mg (4.06 mmol, 81 %) eines farblosen Öls isoliert werden.

**9c**

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.33 (s, 2 H), 7.20 – 7.31 (m, 2 H), 7.33 – 7.42 (m, 2 H).

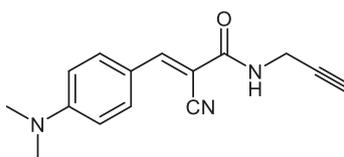
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 54.2 (CH_2), 129.2 (2CH), 129.6 (2CH), 134.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 134.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

4.2.8 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Amide 4 AV4

In einem ausgeheizten und mit Argon geflutetem Schlenkrohr wurden 1.20 mmol Ester **3**, 1.00 mmol Amin **2** und 50 % w/w Ester *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 45 °C und 300 rpm im Schüttler inkubiert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Amid **4a** wurde in Kooperation mit *Anna-Lena Elsner B. Sc.* synthetisiert.²

4.2.8.1 Synthese von Amid **4a**

Gemäß **AV4** wurden 276 mg (1.20 mmol) Ester **3a**, 55.1 mg (1.00 mmol) Propargylamin (**2a**) und 138 mg *CAL-B* eingewogen und in 1.7 mL MTBE und 0.3 mL Methanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 25 h lang im Schüttler inkubiert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 2:1) gereinigt. Es wurden 62.5 mg (0.25 mmol, 25 %) eines orangenen Feststoffes isoliert.



4a

C₁₅H₁₅N₃O

[253.31]

Smp.: 181 °C.

R_f (*n*-Hexan:EE =2:1) = 0.62.

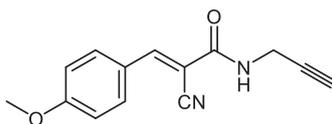
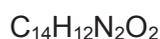
¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 2.67 (t, ³J_H = 2.5 Hz, 1 H), 3.13 (s, 6 H), 4.12 – 4.20 (m, 2 H), 6.80 – 6.87 (m, 2 H), 7.90 – 7.98 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 40.04 (CH₃), 71.91 (CH₂), 81.24 (C_{quart.}), 96.92 (C_{quart.}), 112.45 (CH), 118.71 (C_{quart.}), 120.21 (C_{quart.}), 133.96 (CH), 152.48 (CH), 154.39 (C_{quart.}), 162.50 (C_{quart.}).

HRMS (ESI): *m/z* gef. 254.1291, ber. 254.1288 (C₁₅H₁₆N₃O [M+H⁺]).

4.2.8.2 Synthese von Amid 4b

Gemäß **AV4** wurden 261 mg (1.20 mmol) Ester **3b**, 55.1 mg (1.00 mmol) Propargylamin (**2a**) und 130 mg *CAL-B* eingewogen und in 1.7 mL MTBE und 0.3 mL Methanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 25 h lang im Schüttler inkubiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 2:1) konnten 57.7 mg (0.24 mmol, 24 %) eines gelben Feststoffes isoliert werden.

**4b**

Smp.: 141 °C.

R_f (*n*-Hexan:EE = 2:1) = 0.39.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.17 (t, ³J_H = 2.4 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.03 (dd, ³J_H = 5.5, 2.5 Hz, 2 H), 7.12 – 7.22 (m, 2 H), 7.97 – 8.07 (m, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.82 (t, ³J_H = 5.5 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃SOCD₃): δ 29.5 (CH₂), 56.0 (CH₃), 73.5 (CH), 81.1 (CH), 102.6 (C_{quart.}), 115.2 (CH), 117.1 (C_{quart.}), 124.7 (C_{quart.}), 132.9 (CH), 150.9 (CH), 161.7 (C_{quart.}), 163.1 (C_{quart.}).

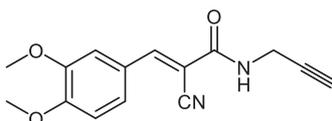
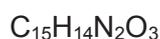
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 197 (100) [C₁₂H₉N₂O⁺]

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 604 (s), 629 (w), 662 (s), 687 (w), 725 (w), 741 (w), 802 (m), 831 (s), 874 (w), 916 (m), 953 (m), 982 (w), 995 (w), 1028 (s), 1074 (w), 1111 (w), 1130 (w), 1180 (s), 1211 (s), 1252 (s), 1285 (m), 1315 (m), 1348 (m), 1395 (w), 1412 (m), 1425 (m), 1468 (w), 1504 (m), 1566 (m), 1587 (m), 1641 (w), 1666 (s), 2210 (m), 2563 (w), 2762 (w), 2841 (w), 2901 (w), 2932 (w), 2970 (w), 3011 (w), 3283 (m), 3368 (m)

EA ber. für C₁₄H₁₂N₂O₂ (240.3): C 69.99, H 5.03, N 11.66; gef.: C 69.74, H 5.25, N 11.40.

4.2.8.3 Synthese von Amid 4c

Gemäß **AV4** wurden 297 mg (1.20 mmol) Ester **3c**, 55.1 mg (1.00 mmol) Propargylamin (**2a**) und 148 mg *CAL-B* eingewogen und in 1.7 mL MTBE und 0.3 mL Methanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 25 h lang im Schüttler inkubiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 2:1) konnten 112 mg (0.41 mmol, 41 %) eines gelben Feststoffes isoliert werden.

**4c**

[270.29]

Smp.: 204 °C.

R_f (*n*-Hexan:EE = 2:1) = 0.24.

¹H NMR (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.16 (t, ³J_H = 2.5 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.00 (dd, ³J_H = 5.5, 2.5 Hz, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 7.56 – 7.64 (m, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.81 (t, J = 5.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 29.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 55.8 (CH₃), 73.1 (C_{quart.}), 80.7 (CH), 101.9 (C_{quart.}), 111.8 (CH), 112.3 (CH), 116.9 (C_{quart.}), 124.3 (C_{quart.}), 125.6 (CH), 148.6 (C_{quart.}), 150.99 (CH), 152.6 (C_{quart.}), 161.3 (C_{quart.}).

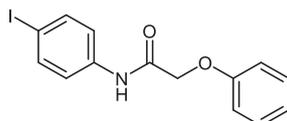
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 196 (100) [C₁₂H₈N₂O⁺].

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 604 (m), 627 (s), 679 (m), 710 (m), 746 (m), 762 (w), 779 (m), 806 (s), 851 (s), 897 (w), 920 (m), 947 (w), 968 (m), 993 (m), 1022 (s), 1053 (w), 1150 (s), 1165 (m), 1202 (w), 1238 (m), 1258 (w), 1333 (w), 1346 (w), 1418 (m), 1437 (w), 1506 (s), 1574 (m), 1587 (m), 1676 (s), 2212 (m), 2841 (w), 2916 (w), 2934 (w), 2965 (w), 3013 (w), 3256 (m), 3312 (w), 3345 (m), 3381 (w).

EA ber. für C₁₅H₁₄N₂O₃ (270.3): C 66.66, H 5.22, N 10.36; gef.: C 66.91, H 5.50, N 10.54.

4.2.8.4 Synthese von *N*-(4-Iodophenyl)-2-phenoxyacetamid (**4d**)

Gemäß **AV4** wurden 199 mg (1.20 mmol) Methylphenoxyacetat (**3d**), 219 mg (1.00 mmol) 4-Iodanilin (**2b**) und 99.7 mg *CAL-B* eingewogen und in 2 mL MTBE gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h lang im Schüttler inkubiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Elution gestartet mit *n*-Hexan:EE = 10:1; Produkt erhalten mit *n*-Hexan:EE = 5:1) konnten 77.1 mg (0.21 mmol, 21 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

**4d** $C_{15}H_{14}INO_2$

[367.19]

Smp.: 129 °C.

R_f (*n*-Hexan:EE = 5:1) = 0.40.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 4.61 (s, 2 H), 6.93 – 7.04 (m, 2 H), 7.04 – 7.17 (m, 1 H), 7.30 – 7.49 (m, 4 H), 7.59 – 7.74 (m, 2 H), 8.26 (s, 1 H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 67.6 (CH₂), 88.2 (C_{quart.}), 114.8 (CH), 121.9 (CH), 122.6 (CH), 130.0 (CH), 136.6 (C_{quart.}), 138.1 (CH), 156.87 (C_{quart.}), 166.30 (C_{quart.}).

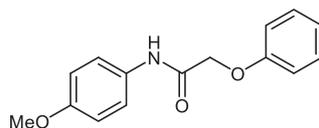
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 77 (34) [C₆H₅⁺], 107 (25) [C₇H₇O⁺], 232 (55) [C₇H₇IN⁺], 353 (100) [M⁺].

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 602 (m), 660 (m), 691 (s), 750 (s), 814 (s), 870 (w), 885 (w), 939 (w), 966 (w), 1005 (m), 1061 (s), 1082 (m), 1101 (w), 1115 (w), 1171 (m), 1236 (m), 1288 (w), 1310 (w), 1348 (w), 1368 (w), 1393 (s), 1418 (w), 1439 (m), 1385 (m), 1516 (s), 1582 (m), 1668 (s), 2301 (w), 2328 (w), 2355 (w), 2856 (w), 2910 (w), 3100 (w), 3364 (w).

EA ber. für C₁₅H₁₄INO₂ (367.2): C 47.61, H 3.43, N 3.97; gef.: C 47.36, H 3.47, N 4.04.

4.2.8.5 Synthese von *N*-(4-Ethoxyphenyl)-2-phenoxyacetamid (**4e**)

Gemäß **AV4** wurden 199 mg (1.20 mmol) Methylphenoxyacetat (**3d**), 123 mg (1.00 mmol) Anisidin (**2c**) und 99.7 mg *CAL-B* eingewogen und in 2 mL MTBE gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h lang im Schüttler inkubiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Elution gestartet mit *n*-Hexan:EE = 10:1; Produkt erhalten mit *n*-Hexan:EE = 2:1) konnten 138 mg (0.53 mmol, 53 %) eines gelben Feststoffes isoliert werden.

**4e**

Smp.: 109 °C.

R_f (*n*-Hexan:EE = 2:1) = 0.44.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.80 (s, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 6.89 (m, 2 H), 6.95 – 7.03 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 7.30 – 7.40 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 55.5 (CH₃), 67.6 (CH₂), 114.3 (CH), 114.8 (CH), 122.0 (CH), 122.4 (CH), 129.8 (C_{quart.}), 129.9 (CH), 156.9 (C_{quart.}), 157.1 (C_{quart.}), 166.1 (C_{quart.}).

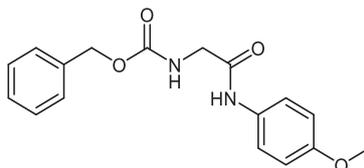
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 77 (19) [C₆H₅⁺], 108 (20) [C₇H₈O⁺], 122 (21) [C₇H₈NO⁺], 136 (55) [C₈H₈O₂⁺], 257 (100) [M⁺].

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 633 (w), 656 (m), 692 (m), 710 (w), 754 (s), 775 (w), 812 (m), 825 (s), 874 (w), 889 (w), 926 (s), 953 (w), 995 (w), 1013 (w), 1032 (m), 1059 (m), 1084 (m), 1111 (m), 1111 (m), 1132 (w), 1159 (m), 1175 (m), 1225 (m), 1238 (m), 1265 (w), 1294 (w), 1333 (w), 1371 (w), 1416 (m), 1443 (w), 1458 (w), 1468 (w), 1483 (m), 1497 (m), 1508 (s), 1521 (s), 1587 (m), 1639 (w), 1470 (m).

EA ber. für C₁₅H₁₅NO₃ (257.3): C 70.02, H 5.88, N 5.44; gef.: C 69.95, H 6.02, N 5.48.

4.2.8.6 Synthese von Benzyl-(2-((4-methoxyphenyl)amino)-2-oxoethyl)carbamat (4g)

Gemäß **AV4** wurden 268 mg (1.20 mmol) Ester **3f**, 123 mg (1.00 mmol) Anisidin (**2b**) und 134 mg *CAL-B* eingewogen und in 2 mL MTBE gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h lang im Schüttler inkubiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 1:1) konnten 287 mg (0.91 mmol, 91 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

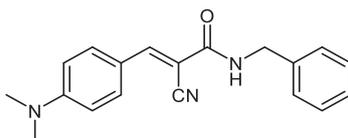
**4g** $C_{17}H_{18}N_2O_4$

[314.34]

Smp.: 161 °C.**R_f** (*n*-Hexan:EE = 1:1) = 0.27.**¹H NMR** (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 3.76 (s, 3 H), 3.94 (d, ³J_H = 6.0 Hz, 3 H), 5.10 (s, 3 H), 6.86 (d, ³J_H = 9.1 Hz, 2 H), 7.27 – 7.43 (m, 7 H), 7.54 (d, ³J_H = 9.1 Hz, 2 H).**¹³C NMR** (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 45.4 (CH₂), 55.6 (CH₃), 66.9 (CH₂), 114.6 (CH), 121.8 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 133.0 (C_{quart.}), 138.2 (C_{quart.}), 156.9 (C_{quart.}), 157.6 (C_{quart.}), 168.1 (C_{quart.}).**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 91 (100) [C₇H₇⁺], 123 (88) [C₇H₉NO⁺], 108 (30) [C₇H₈O⁺], 314 (6) [M⁺].**IR** (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 601 (m), 637 (m), 694 (s), 735 (m), 766 (m), 783 (w), 824 (s), 856 (w), 895 (w), 924 (w), 959 (m), 984 (m), 1011 (m), 1028 (m), 1055 (m), 1082 (w), 1109 (w), 1161 (m), 1200 (m), 1215 (m), 1242 (m), 1275 (m), 1290 (m), 1350 (w), 1373 (w), 1410 (w), 1441 (w), 1458 (m), 1497 (m), 1508 (s), 1599 (w), 1616 (w), 1636 (w), 1647 (w), 1665 (s), 1690 (s), 2835 (w), 2930 (w), 2951 (w), 3013 (w), 3038 (w), 3063 (w), 3312 (m), 3329 (m).**EA** ber. für C₁₇H₁₈N₂O₄ (314.3): C 64.96, H 5.77, N 8.91; gef.: C 64.86, H 5.76, N 8.76.

4.2.8.7 Synthese von Amid 4l

Gemäß **AV4** wurden 176 mg (1.20 mmol) Ester **3a**, 107 mg (1.00 mmol) Benzylamin (**2d**) und 138 mg *CAL-B* eingewogen und in 1.7 mL MTBE und 0.3 mL Methanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h lang im Schüttler inkubiert. Das Reaktionsprodukt wurde in Aceton gelöst und die Lipase abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus 4 mL Aceton konnten 198 mg (0.65 mmol, 65 %) eines gelben Feststoffes isoliert werden.

**4l** $C_{19}H_{19}N_3O$

[305.38]

Smp.: 176 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 3.12 (s, 6 H), 4.58 (m, 2 H), 6.83 (m, 2 H), 7.15 – 7.42 (m, 3 H), 7.87 – 7.97 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 40.0 (CH₃), 44.4 (CH₂), 97.48, 112.4 (CH), 118.9 (C_{quart.}), 120.3 (CH_{quart.}), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 133.8 (CH), 140.4 (C_{quart.}), 152.2 (CH), 154.3 (C_{quart.}), 162.7 (C_{quart.}).

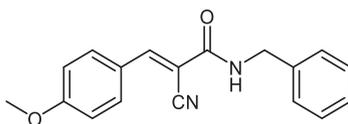
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 91 (17) [C₇H₇⁺], 121 (24) [C₈H₁₁N⁺], 134 (67) [C₈H₈NO⁺], 171 (42) [C₁₁H₁₁N₂⁺], 199 (30) [C₁₂H₁₁N₂O⁺], 305 (100) [M⁺].

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 660 (m), 679 (m), 704 (s), 723 (m), 746 (s), 808 (s), 820 (m), 849 (m), 870 (m), 914 (m), 945 (m), 970 (m), 914 (m), 945 (m), 966 (m), 976 (m), 999 (m), 1032 (m), 1067 (m), 1082 (m), 1109 (m), 1130 (m), 1152 (s), 1173 (s), 1188 (s), 1221 (s), 1238 (s), 1271 (s), 1238 (s), 1271 (m), 1306 (m), 1323 (s), 1360 (s), 1375 (s), 1416 (m), 1427 (s), 1439 (s), 1470 (s), 1495 (s), 1503 (s), 1520 (s), 1566 (s), 1607 (s), 1651 (s), 1661 (s), 2187 (s), 2785 (w), 2814 (w), 2828 (w), 2916 (w), 2938 (w), 3007 (w), 3030 (w), 3397 (m).

EA ber. für C₁₉H₁₉N₃O (305.4): C 74.73, H 6.27, N 13.76; gef.: C 74.50, H 6.03, N 13.89.

4.2.8.8 Synthese von Amid 4m

Gemäß **AV4** wurden 261 mg (1.20 mmol) Ester **3b**, 107 mg (1.00 mmol) Benzylamin (**2d**) und 130 mg *CAL-B* eigewogen und in 1.7 mL MTBE und 0.3 mL Methanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h lang im Schüttler inkubiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 2:1) konnten 217 mg (0.74 mmol, 74 %) eines gelben Feststoffes isoliert werden.

**4I**

Smp.: 144 °C.

R_f (*n*-Hexan:EE = 2:1) = 0.46.

¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ = 3.91 (s, 3 H), 4.58 (d, ³J_H = 6.1 Hz, 2 H), 6.99 – 7.18 (m, 2 H), 7.21 – 7.43 (m, 5 H), 7.99 – 8.07 (m, 2 H), 8.21 (s, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃) δ = 44.5 (CH₂), 56.1 (CH₃), 102.9 (C_{quart.}), 115.6 (CH), 117.7 (C_{quart.}), 125.8 (C_{quart.}), 127.9 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 133.6 (CH), 140.1 (C_{quart.}), 151.9 (CH), 161.8 (C_{quart.}), 164.15 (C_{quart.}).

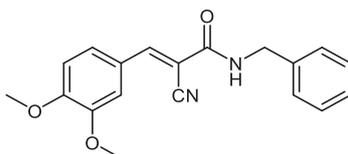
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 77 (19) [C₆H₅⁺], 91 (57) [C₇H₇⁺], 106 (47) [C₇H₈N⁺], 158 (31) [C₁₀H₈NO⁺], 186 (41) [C₁₁H₁₀N₂O⁺], 261 (36) [C₁₇H₁₃N₂O⁺], 277 (100) [C₁₇H₁₃N₂O₂⁺], 292 (42) [M⁺].

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 617 (s), 700 (s), 719 (s), 746 (s), 770 (w), 787 (w), 799 (w), 984 (m), 1057 (w), 1111 (w), 1128 (w), 1175 (s), 1213 (m), 1234 (m), 1248 (m), 1265 (s), 1308 (m), 1354 (w), 1364 (w), 1418 (w), 1452 (w), 1466 (w), 1495 (m), 1510 (s), 1526 (s), 1585 (m), 1667 (s), 2208 (w), 2833 (w), 2897 (w), 3059 (w), 3296 (w), 3321 (w), 3372 (w).

EA ber. für C₁₈H₁₆N₂O₂ (292.3): C 73.95, H 5.52, N 9.58; gef.: C 73.83, H 5.81, N 9.55.

4.2.8.9 Synthese von Amid 4n

Gemäß **AV4** wurden 297 mg (1.20 mmol) Ester **3c**, 107 mg (1.00 mmol) Benzylamin (**2d**) und 148 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h lang im Schüttler inkubiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 2:1) konnten 125 mg (0.39 mmol, 39 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.



4n

$C_{19}H_{18}N_2O_3$

[322.36]

Smp.: 154 °C

R_f (*n*-Hexan:EE = 2:1) = 0.25.

¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 3.91 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.46 – 4.75 (m, 2 H), 7.16 (m, 1 H), 7.23 – 7.50 (m, 4 H), 7.63 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 44.5 (CH₂), 56.1 (CH₃), 56.3 (CH₃), 102.8 (C_{quart.}), 112.4 (CH), 113.3 (CH), 117.9 (C_{quart.}), 125.8 (C_{quart.}), 126.9 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 140.1 (C_{quart.}), 150.3 (C_{quart.}), 152.4 (CH), 154.3 (C_{quart.}), 161.8 (C_{quart.}).

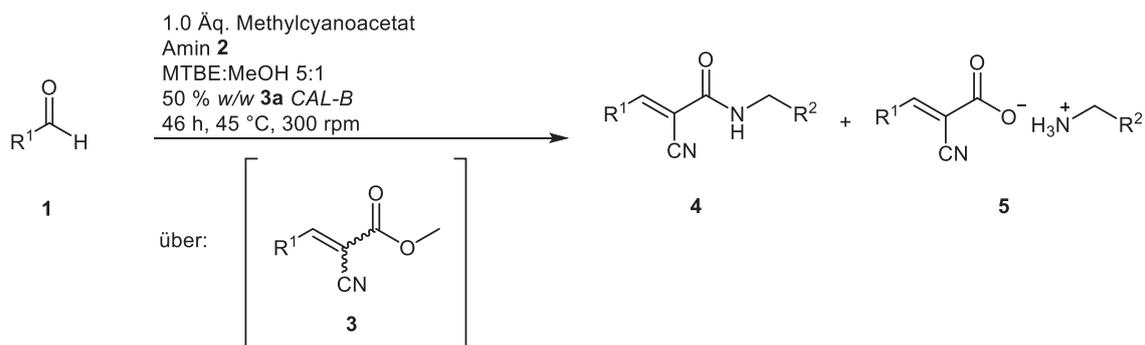
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 91 (25) [C₇H₇⁺], 151 (53) [C₉H₁₁O₂⁺], 175 (31) [C₁₀H₁₁N₂O⁺] 191 (85) [C₁₁H₁₁O₃⁺], 206 (51) [C₁₁H₁₂NO₃⁺], 322 (8) [M⁺].

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 611 (m), 631 (s), 694 (m), 723 (m), 746 (m), 781 (m), 810 (s), 851 (s), 903 (w), 934 (w), 949 (w), 964 (w), 988 (w), 1018 (s), 1078 (w), 1150 (s), 1165 (s), 1202 (m), 1238 (s), 1260 (s), 1331 (w), 1364 (w), 1422 (m), 1456 (m), 1489 (m), 1504 (s), 1584 (m), 1691 (w), 1674 (w), 2210 (w), 1837 (w), 2891 (w), 2911 (w), 2926 (w), 2999 (w), 3084 (w), 3341 (w), 3368 (w).

EA ber. für C₁₉H₁₈N₂O₃ (322.4): C 70.79, H 5.63, N 8.69; gef.: C 71.09, H 5.86, N 8.40.

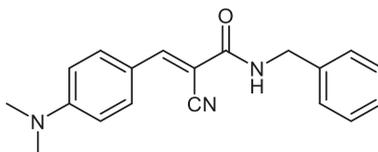
4.2.9 Allgemeine Vorschrift für die Domino-Dreikomponentensynthese der Amide **4**/Salze **5** AV5

In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkrohr wurden 99.1 mg (1.00 mmol) Methylcyanoacetat in 1.7 mL trockenem MTBE und 0.3 mL Methanol gelöst. Dann wurden 1.00 mmol Aldehyd **1**, 1.20 mmol Arylmethylamin/*n*-Butylamin **2** und 50 % *w/w* bezüglich des Esterintermediates **3** CAL-B hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 46 h lang bei 300 rpm im Schüttler inkubiert. In einigen Fällen wurden vor der Inkubation 100 mg/mL 4 Å Molekularsieb hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde entweder mit Ethylacetat verdünnt und der Überstand durch abdekantieren von der Lipase getrennt oder das Reaktionsgemisch mit Aceton verdünnt und die Lipase durch abfiltriert. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit heißem Ethylacetat gewaschen und in manchen Fällen aus Ethanol oder Aceton umkristallisiert.⁴



4.2.9.1 Synthese von Amid 4k

Gemäß **AV5** wurden 149 mg (1.00 mmol) 4-(Dimethylamino)benzaldehyd (**1a**), 129 mg (1.20 mmol) Benzylamin (**2d**), 115 mg *CAL-B* und 200 mg Molekularsieb 4 Å eingewogen. Nach Umkristallisation aus 6 mL Aceton konnten 83 mg (0.27 mmol, 27 %) eines orangenen Feststoffes isoliert werden.



4k

$C_{19}H_{19}N_3O$

[305.38]

Smp.: 174 °C.

1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 3.12 (s, 6 H), 4.58 (s, 2 H), 6.83 (m, 2 H), 7.10 – 7.57 (m, 5 H), 7.94 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H).

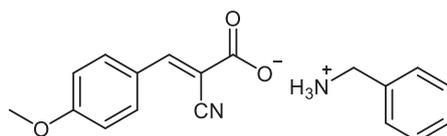
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3COCD_3): δ 40.0 (CH₃), 44.2 (CH₂), 97.5 (C_{quart.}), 112.4 (CH), 118.9 (C_{quart.}), 120.3 (C_{quart.}), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 133.8 (CH), 140.4 (C_{quart.}), 152.2 (CH), 154.3 (C_{quart.}), 162.6 (C_{quart.}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 134 (65) [C₉H₁₂N⁺⁺], 171 (48) [C₁₁H₁₁N₂⁺⁺], 200 (27) [C₁₂H₁₂N₂O⁺⁺], 216 (11) [C₁₂H₁₂N₂O₂⁺⁺], 305 (100) [M**4k**+H⁺].

HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₉H₂₀N₃O [M+H⁺]: 306.1602; gef. 306.1601; ber. für C₁₉H₂₀N₃O [M+Na⁺]: 328.1420; gef. 328.1420.

4.2.9.2 Synthese von Salz 5b

Gemäß **AV5** wurden 136 mg (1.00 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd (**1b**), 129 mg (1.20 mmol) Benzylamin (**2d**) und 109 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat und *n*-Hexan konnten 155 mg (0.55 mmol, 55 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

**5b** $C_{18}H_{18}N_2O_3$

[310.35]

Smp.: 154 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.87 (s, 3 H), 4.12 (s, 2 H), 6.74 – 7.18 (m, 2 H), 7.22 – 7.59 (m, 4 H), 7.77 – 7.97 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 44.4 (CH₂), 56.0 (CH₃), 108.4 (C_{quart.}), 115.4 (CH), 119.7 (C_{quart.}), 126.8 (C_{quart.}), 129.9 (CH), 130.10 (CH), 130.2 (CH), 133.30 (CH), 134.6 (C_{quart.}), 151.2 (CH), 163.9 (C_{quart.}), 168.9 (C_{quart.}).

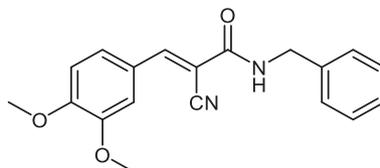
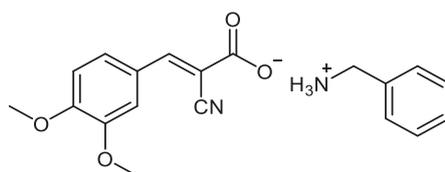
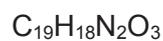
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 106 (16) [C₇H₈N⁺], 203 (100) [C₁₁H₉NO₃⁺].

IR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 687 (w), 698 (s), 723 (w), 743 (m), 789 (m), 812 (m), 829 (s), 968 (w), 980 (m), 1032 (m), 1178 (s), 1213 (m), 1267 (s), 1308 (s), 1339 (s), 1352 (s), 1381 (m), 1423 (w), 1441 (w), 1512 (s), 1546 (m), 1549 (m), 1597 (s), 1642 (m), 2210 (w), 2344 (w), 2363 (w), 2434 (w), 2444 (w), 2477 (w), 2532 (w), 2556 (w), 2575 (w), 2611 (m), 2646 (m), 2706 (w), 2770 (w), 2774 (w), 2843 (w), 2933 (w), 2937 (w), 3016 (w), 3034 (w).

EA ber. für C₁₈H₁₈N₂O₃ (310.4): C 69.66, H 5.85, N 9.03; **gef.:** C 69.89, H 5.82, N 8.95.

4.2.9.3 Synthese von Amid **4m** und Salz **5c**

Gemäß **AV5** wurden 166 mg (1.00 mmol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**1c**), 129 mg (1.20 mmol) Benzylamin (**2d**) und 161 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat konnte eine nicht trennbare Mischung von Amid **4m** und Salz **5c** im Verhältnis 1:9 als farblosen Feststoff isoliert werden.^a

**4m****5c**

^aDas Verhältnis **4m/5c** wurde durch Integration der Signale der Protonen an der β -Doppelbindung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt.

Signale für das Hauptprodukt **5c**:

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.88 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.11 (s, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 7.24–7.59 (m, 6 H), 7.76 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H); zusätzliche Signale für **4m**: δ 3.92 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 8.12 (s, 1 H).

Signale für das Hauptprodukt **5c**:

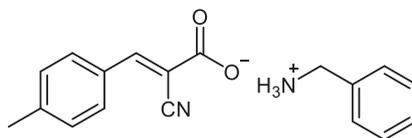
¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 44.4 (CH₂), 56.4 (CH₃), 108.5 (C_{quart.}), 112.4 (CH), 112.8 (CH), 119.9 (C_{quart.}), 127.04 (CH), 128.6 (CH), 129.6 (CH), 130.2 (CH), 130.3 (CH), 134.6 (C_{quart.}), 150.5 (C_{quart.}), 151.5 (C_{quart.}), 153.7 (C_{quart.}), 168.8 (C_{quart.}); zusätzliche Signale für **4m**: δ 112.6 (CH), 128.6 (CH), 129.6 (CH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 91 (27) [C₇H₇⁺], 106 (29) [C₇H₈N⁺], 189 (25) [C₁₁H₁₁NO₂⁺], 233 (100) [C₁₂H₁₁NO₄⁺], 322 [M⁺ (**4m**)].

HRMS (ESI): m/z ber. für C₇H₇ [M(**5c**)-C₁₂H₁₀NO₄-NH₃]: 91.0542; gef. 91.0542; ber. für C₇H₁₀N [M(**5c**)-C₁₂H₁₀NO₄]: 108.0808; gef. 108.0809; ber. für C₁₉H₁₉N₂O₃ [M(**4m**)+H⁺]: 323.1390; gef. 323.1392.

4.2.9.4 Synthese von Salz 5d

Gemäß **AV5** wurden 120 mg (1.00 mmol) 4-Methylbenzaldehyd (**1d**), 129 mg (1.20 mmol) Benzylamin (**2d**) und 101 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat konnten 218 mg (0.74 mmol, 74 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.



5d

$C_{18}H_{18}N_2O_2$

[294.35]

Smp.: 170 °C.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.40 (s, 3 H), 4.12 (s, 2 H), 7.18 – 7.36 (m, 2 H), 7.36 – 7.58 (m, 5 H), 7.72 – 7.92 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 21.6 (CH₃), 44.4 (CH₂), 110.6 (C_{quart.}), 119.3 (C_{quart.}), 129.9 (CH), 130.2 (CH), 130.2 (CH), 130.7 (CH), 131.2 (CH), 131.6 (C_{quart.}), 134.6 (C_{quart.}), 143.6 (C_{quart.}), 151.4 (CH), 168.5 (C_{quart.}).

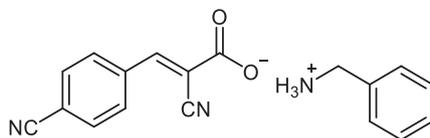
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 106 (66) [C₇H₈N⁺], 115 (35) [C₉H₉⁺], 172 (81) [C₁₁H₈NO⁺], 187 (100) [C₁₁H₉NO₂⁺].

IR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 698 (s), 742 (s), 752 (s), 787 (m), 2968 (m), 816 (s), 866 (w), 1020 (w), 1037 (w), 1076 (w), 1107 (w), 1128 (w), 1170 (w), 1186 (m), 1213 (m), 1290 (m), 1313 (m), 1350 (s), 1379 (m), 1411 (w), 1456 (m), 1501 (w), 1512 (w), 1549 (s), 1564 (s), 1602 (m), 1622 (s), 2140 (w), 2210 (w), 2320 (w), 2339 (w), 2351 (w), 2416 (w), 2439 (w), 2530 (w), 2650 (m), 2773 (m), 2829 (m), 2868 (m), 2893 (m), 2924 (m).

EA ber. für C₁₈H₁₈N₂O₂ (294.4): C 73.45, H 6.16, N 9.52; gef.: C 73.25, H 6.35, N 9.63.

4.2.9.5 Synthese von Salz **5e**

Gemäß **AV5** wurden 131 mg (1.00 mmol) 4-Cyanobenzaldehyd (**1e**), 129 mg (1.20 mmol) Benzylamin (**2d**) und 106 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL Ethylacetat konnten 77 mg (0.25 mmol, 25 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.



5e

$C_{18}H_{15}N_3O_2$

[305.34]

Smp.: 173 °C.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.12 (s, 2 H), 7.23 – 7.53 (m, 5 H), 7.84 (m, 2 H), 7.92 – 8.16 (m, 3 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 44.4 (CH_2), 115.2 ($C_{quart.}$), 115.9 ($C_{quart.}$), 118.4 ($C_{quart.}$), 119.2 ($C_{quart.}$), 129.9 (CH), 130.2 (CH), 131.0 (CH), 131.4 (CH), 133.7 (CH), 134.5 ($C_{quart.}$), 138.8 ($C_{quart.}$), 148.6 (CH), 167.1 ($C_{quart.}$).

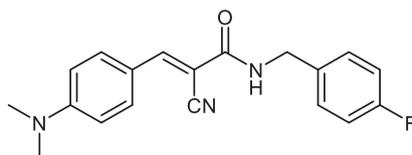
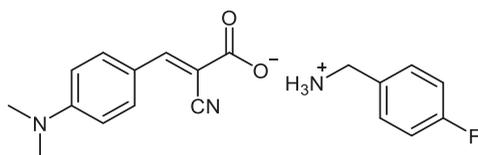
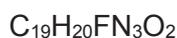
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 106 (100) [$C_7H_8N^+$], 127 (35) [$C_9H_5N^+$], 154 (43) [$C_{10}H_6N_2^{++}$], 198 (75) [$C_{11}H_5N_2O_2^{++}$].

IR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 687 (w), 700 (s), 717 (w), 754 (s), 785 (w), 797 (w), 810 (m), 833 (m), 862 (w), 1123 (w), 1165 (w), 1207 (w), 1281 (w), 1290 (w), 1315 (m), 1329 (m), 1341 (m), 1358 (m), 1377 (w), 1456 (m), 1535 (m), 1541 (m), 1570 (m), 1630 (s), 2236 (w), 2324 (w), 2361 (w), 2434 (w), 2532 (w), 2650 (w), 2745 (w), 2776 (w), 2828 (w), 3042 (w).

EA ber. für $C_{18}H_{15}N_3O_2$ (305.3): C 70.81, H 4.95, N 13.76; gef.: C 70.60, H 4.65, N 13.80.

4.2.9.6 Synthese von Amid **4p** und Salz **5f**

Gemäß **AV5** wurden 149 mg (1.00 mmol) 4-(Dimethylamino)benzaldehyd (**1a**), 150 mg (1.20 mmol) 4-Fluorbenzylamin (**2e**), 115 mg *CAL-B* und 200 mg Molekularsieb 4 Å eingewogen. Nach Waschen mit 6 mL heißem Ethylacetat konnten 212 mg (0.62 mmol, 62 %) eines untrennbaren Gemisches aus Amid **4p** und Salz **5f** im Verhältnis von 4:1 als orangenen Feststoff isoliert werden.^b

**4p****5f**

Signale für das Hauptprodukt **4p**:

¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 3.11 (s, 6 H), 4.55 (d, 2 H), 6.83 (m, 2 H), 6.98 – 7.19 (m, 2 H), 7.86–8.03 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H); zusätzlich Signale für das Produkt **5f**: δ 3.14 (s, 6 H), 4.43 (s, 2 H), 7.98 (m, 2 H).

Signale für das Hauptprodukt **4p**:

¹³C NMR (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 40.0 (CH₃), 43.6 (CH₂), 97.3 (C_{quart.}), 112.4 (CH), 115.6 (CH), 115.9 (CH), 118.9 (C_{quart.}), 120.3 (C_{quart.}), 130.5 (CH), 130.6 (CH), 133.9 (CH), 152.3 (CH), 154.3 (C_{quart.}), 161.2 (C_{quart.}), 162.6 (C_{quart.}), 164.4 (C_{quart.}); zusätzliche Signale für das Produkt **5f**: δ 112.5 (CH), 134.4 (CH), 136.5 (C_{quart.}), 136.6 (C_{quart.}).

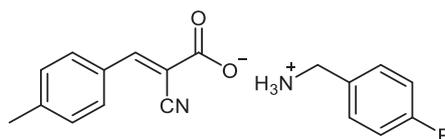
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 109 (25) [C₇H₆F⁺], 134 (68) [C₉H₁₂N⁺], 171 (66) [C₁₁H₁₁N₂⁺], 200 (29) [C₁₂H₁₂N₂O⁺], 216 (100) [C₁₂H₁₄N₂O₂⁺], 323 (100) [M⁺].

^bDas Verhältnis **4p/5f** wurde durch Integration der aromatischen Signale bei δ 7.86 ppm und 7.98 ppm im ¹H NMR-Spektrum bestimmt.

HRMS (ESI): m/z ber. für C_7H_6F $[M(5f)-C_{12}H_{14}N_3O+H]$: 109.0448; gef. 109.0445; ber. für $C_{12}H_{13}N_2O_2$ $[M(5f)-C_7H_9FN+2H]$: 217.0967; gef. 217.0972; ber. für $C_{19}H_{18}FN_3O$ $[M(4p) + H^+]$: 324.1507; gef. 324.1504.

4.2.9.7 Synthese von Salz 5g

Gemäß **AV5** wurden 120 mg (1.00 mmol) 4-Methylbenzaldehyd (**1d**), 150 mg (1.20 mmol) 4-Fluorbenzylamin (**2e**) und 101 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat konnten 93 mg (0.30 mmol, 30 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.



5g

$C_{18}H_{17}FN_2O_2$

[312.34]

Smp.: 160 °C.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.40 (s, 3 H), 4.11 (s, 2 H), 7.00 – 7.25 (m, 2 H), 7.23 – 7.39 (m, 2 H), 7.43–7.60 (m, 2 H), 7.76–7.89 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H).

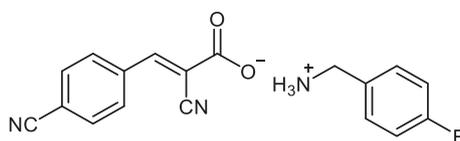
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 21.6 (CH_3), 43.6 (CH_2), 101.4 ($C_{quart.}$), 110.5 ($C_{quart.}$), 116.8 (CH), 117.1 (CH), 119.3 ($C_{quart.}$), 130.7 (CH), 131.2 (CH), 131.5 ($C_{quart.}$), 132.3 (CH), 132.4 (CH), 143.7 ($C_{quart.}$), 151.4 (CH), 162.9 ($C_{quart.}$), 166.2 ($C_{quart.}$), 168.5 ($C_{quart.}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 105 (46) $[C_7H_7N^{+}]$, 124 (100) $[C_7H_7FN^{+}]$, 172 $[C_{11}H_9NO^{+}]$, 187 (89) $[C_{11}H_9NO_2^{+}]$, 279 (1) $[M-CH_3^{+}]$.

HRMS (ESI): m/z ber. für C_7H_9FN $[M(5g)-C_{11}H_8NO_2]$: 126.0714; gef. 126.0711.

4.2.9.8 Synthese von Salz 5h

Gemäß **AV5** wurden 131 mg (1.00 mmol) 4-Cyanobenzaldehyd (**1e**), 150 mg (1.20 mmol) 4-Fluorbenzylamin und 106 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat konnten 18 mg (0.06 mmol, 6 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.



5h

$C_{18}H_{14}FN_3O_2$

[323.33]

Smp.: 172 °C.

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.18 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.84 (s, 2 H), 7.96 – 8.14 (m, 3 H).

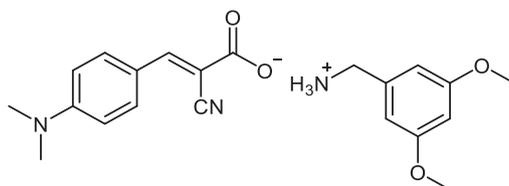
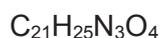
^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD): δ 44.1 (CH_2), 115.6 ($C_{quart.}$), 116.4 ($C_{quart.}$), 117.3 (CH), 117.5 (CH), 118.8 ($C_{quart.}$), 119.6 ($C_{quart.}$), 131.0 ($C_{quart.}$), 313.0 ($C_{quart.}$), 131.8 (CH), 132.6 (CH), 132.7 (CH), 134.1 ($C_{quart.}$), 139.3 ($C_{quart.}$), 148.9 (CH), 164.0 ($C_{quart.}$), 166.0 ($C_{quart.}$), 167.4 ($C_{quart.}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 105 (47) [$C_7H_4N^{+}$], 109 (36) [$C_7H_6F^{+}$], 124 (100) [$C_7H_7FN^{+}$], 198 (80) [$C_{11}H_5N_2O_2^{+}$], 154 (37) [$C_{10}H_5N_2^{+}$], 305 (4) [$M-F^{+}$].

HRMS (ESI): m/z ber. für C_7H_9FN [$M(5h)-C_{11}H_5N_2O_2$]: 126.0714; gef. 126.0712.

4.2.9.9 Synthese von Salz 5i

Gemäß **AV5** wurden 149 mg (1.00 mmol) 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**1a**), 201 mg (1.20 mmol) 3,5-Dimethoxybenzylamin (**2f**) und 115 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat und Umkristallisation aus 10 mL Ethanol konnten 107 mg (0.28 mmol, 28 %) gelbe Nadeln isoliert werden.

**5i**

[383.45]

Smp.: 184 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 3.06 (s, 6 H), 3.79 (s, 6 H), 4.03 (s, 2 H), 6.50 (m, 1 H), 6.61 (m, 2 H), 6.77 (m, 2 H), 7.72 – 7.90 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD): δ 40.5 (CH₃), 44.9 (CH₂), 56.4 (CH₃), 102.1 (CH), 103.8 (C_{quart.}), 108.1 (CH), 113.0 (CH), 121.1 (C_{quart.}), 122.0 (C_{quart.}), 133.9 (CH), 137.3 (C_{quart.}), 152.7 (CH), 154.7 (C_{quart.}), 163.4 (C_{quart.}), 170.4 (C_{quart.}).

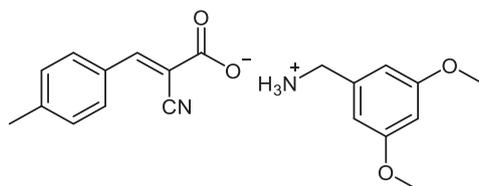
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 171 (23) [C₁₁H₁₁N₂⁺], 216 (100) [C₁₂H₁₂N₂O₂⁺].

IR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3838 (w), 3117 (w), 2990 (w), 2932 (w), 2899 (w), 2860 (w), 2839 (w), 2823 (w), 2619 (w), 2612 (w), 2575 (w), 2428 (w), 2401 (w), 2359 (w), 2342 (w), 2328 (w), 2205 (w), 1589 (s), 2558 (s), 1506 (m), 1456 (m), 1431 (m), 1375 (m), 1339 (s), 1321 (s), 1296 (m), 1258 (w), 1232 (w), 1203 (m), 1190 (s), 1153 (s), 1126 (m), 1088 (w), 1028 (w), 1062 (s), 1001 (w), 989 (w), 980 (w), 962 (w), 947 (w), 935 (m), 916 (w), 866 (m), 818 (s), 804 (m), 787 (m), 760 (m), 710 (m), 704 (m).

EA ber. für C₂₁H₂₅N₃O₄ (383.5): C 65.78, H 6.57, N 10.97; gef.: C 65.99, H 6.75, N 10.80.

4.2.9.10 Synthese von Salz 5j

Gemäß **AV5** wurden 120 mg (1.00 mmol) 4-Methylbenzaldehyd (**1d**), 201 mg (1.20 mmol) 3,5-Dimethoxybenzylamin (**2f**) und 101 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 6 mL heißem Ethylacetat konnten 207 mg (0.58 mmol, 58 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

**5j** $C_{20}H_{22}N_2O_4$

[354.41]

Smp.: 167 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 2.40 (s, 3 H), 3.79 (s, 6 H), 4.04 (s, 2 H), 6.50 (m, 1 H), 6.61 (m, 2 H), 7.23 – 7.40 (m, 2 H), 7.82 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD): δ 22.0 (CH₃), 44.9 (CH₂), 56.4 (CH₃), 102.1 (CH), 108.2 (CH), 111.1 (C_{quart.}), 119.7 (C_{quart.}), 131.0 (CH), 131.6 (CH), 132.0 (C_{quart.}), 137.0 (C_{quart.}), 143.9 (C_{quart.}), 151.8 (CH), 163.4 (C_{quart.}), 168.8 (C_{quart.}).

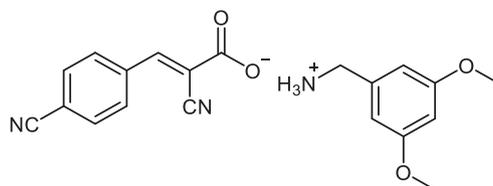
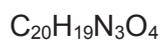
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 115 (34) [C₉H₇⁺], 136 (28) [C₈H₈O₂⁺], 151 (24) [C₉H₁₁O₂⁺], 166 (100) [C₉H₁₂NO₂⁺], 172 (66) [C₁₁H₁₀NO⁺], 187 (92) [C₁₁H₉NO₂⁺].

IR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 679 (w), 700 (s), 743 (s), 764 (m), 783 (m), 814 (s), 854 (w), 901 (w), 901 (w), 935 (m), 962 (w), 989 (w), 1018 (w), 1057 (s), 1123 (m), 1152 (s), 1186 (m), 1204 (s), 1259 (w), 1277 (w), 1296 (m), 1312 (m), 1341 (s), 1375 (w), 1412 (w), 1431 (m), 1450 (m), 1510 (m), 1562 (m), 1595 (m), 1612 (m), 1634 (m), 1661 (w), 2209 (w), 2361 (w), 2602 (w), 2625 (w), 2691 (w), 2700 (w), 2716 (w), 2847 (w), 2899 (w), 2914 (w), 2924 (w), 2945 (w), 2972 (w).

EA ber für C₂₀H₂₂N₂O₄ (354.4): C 67.78, H 6.26, N 7.90; gef.: C 67.60, H 6.25, N 7.69.

4.2.9.11 Synthese von Salz 5k

Gemäß **AV5** wurden 131 mg (1.00 mmol) 4-Cyanobenzaldehyd (**1e**), 201 mg (1.20 mmol) 3,5-Dimethoxybenzylamin (**2f**) und 106 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat konnten 56 mg (0.15 mmol, 15 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

**5k**

[365.39]

Smp.: 157 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 3.80 (s, 6 H), 4.04 (s, 2 H), 6.51 (m, 1 H), 6.60 (m, 2 H), 7.84 (m, 2 H), 7.96 – 8.13 (m, 3 H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD): δ 44.9 (CH₂), 56.4 (CH₃), 102.1 (CH), 108.2 (CH), 115.5 (C_{quart.}), 116.5 (C_{quart.}), 118.8 (C_{quart.}), 119.6 (C_{quart.}), 131.8 (CH), 134.1 (CH), 136.9 (C_{quart.}), 139.3 (C_{quart.}), 148.9 (CH), 163.4 (C_{quart.}), 167.4 (C_{quart.}).

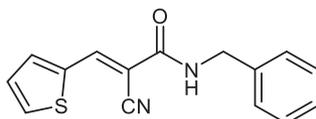
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 136 (27) [C₈H₁₀NO⁺] 151 (23) [C₉H₇⁺], 166 (100) [C₉H₁₂NO₂⁺].

IR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 679 (m), 696 (m), 716 (w), 739 (w), 758 (m), 781 (m), 810 (m), 862 (w), 891 (w), 922 (w), 978 (w), 991 (w), 1028 (s), 1057 (s), 1117 (s), 1151 (s), 1205 (s), 1256 (m), 1298 (m), 1315 (m), 1335 (s), 1341 (s), 1377 (m), 1412 (w), 1429 (w), 1460 (m), 1473 (w), 1506 (w), 1545 (m), 1553 (m), 1597 (s), 1635 (m), 2222 (w), 2756 (w), 2823 (w), 2837 (w), 2881 (w), 2895 (w), 3039 (w), 3039 (w), 3973 (w).

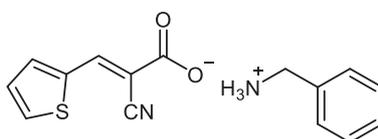
EA ber. für C₂₀H₁₉N₃O₄ (365.4): C 65.74, H 5.24, N 11.50; gef.: C 65.52, H 5.22, N 11.21.

4.2.9.12 Synthese von Amid **4v** und Salz **5l**

Gemäß **AV5** wurden 112 mg (1.00 mmol) 2-Thiophencarboxaldehyd (**1f**), 129 mg (1.20 mmol) Benzylamin (**2d**) und 96.6 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat konnten 84 mg (0.29 mmol, 29 %) eines untrennbaren Gemisches aus Amid **4v** und Salz **5l** im Verhältnis 5:1 isoliert werden.^c

**4v**C₁₅H₁₂N₂OS

[268.33]

**5l**C₁₅H₁₄N₂O₂S

[286.35]

Signale für das Hauptprodukt **4v**:

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.12 (s, 2 H), 7.21 (m, 3.8 Hz, 1 H), 7.34 – 7.54 (m, 5 H), 7.65 – 7.85 (m, 2 H), 8.19 (m, 1 H); zusätzlich Signale für Produkt **5l**: δ 7.92 (m, 2 H), 8.07 (m, 1 H).

Signale für das Hauptprodukt **4v**:

¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD): δ 44.9 (CH₂), 108.8 (C_{quart.}), 119.7 (C_{quart.}), 129.4 (CH), 130.3 (CH), 130.6 (CH), 130.6 (CH), 133.7 (CH), 135.0 (C_{quart.}), 136.3 (CH), 138.8 (C_{quart.}), 144.1 (CH), 168.6 (C_{quart.}); zusätzliche Signale für Salz **5l**: δ 130.4 (CH), 131.4 (CH), 132.9 (CH), 151.7 (CH).

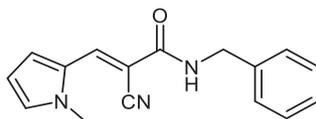
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 106 (81) [C₇H₈N⁺], 134 (31) [C₇H₄NS⁺], 178 (100) [C₈H₄NO₂S⁺], 268 (4) [M⁺ (**4f**)].

HRMS (ESI) *m/z* ber. für C₇H₁₀N [M(**5l**)-C₈H₄NO₂S]: 108.0808; gef. 108.0808; ber. für C₁₅H₁₃N₂OS [M(**4v**)+H⁺]: 269.0743; gef. 269.0741.

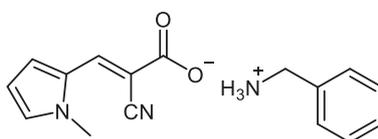
^cDas Verhältnis **4v/5l** wurde durch Integration des Protonsingals an der β-Doppelbindung im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

4.2.9.13 Synthese von Amid **4w** und Salz **5m**

Gemäß **AV5** wurden 109 mg (1.00 mmol) 1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-carboxaldehyd (**1g**), 129 mg (1.20 mmol) Benzylamin (**2d**) und 95.1 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat konnten 151 mg (0.53 mmol, 53 %) eines Gemisches aus Amid **4w** und Salz **5m** im Verhältnis 1:1 als gelber Feststoff isoliert werden.^d

**4w**C₁₆H₁₅N₃O

[265.32]

**5m**C₁₆H₁₇N₃O₂

[283.33]

Signale für das Hauptprodukt **4w**:

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.79 (s, 3 H), 4.11 (s, 2 H), 6.32 – 6.40 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.20 – 7.62 (m, 6 H), 8.16 (m, 1 H); zusätzliche Signale für das Produkt **5m**: δ 3.76 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 6.25 – 6.29 (m, 1 H), 8.06 (m, 1 H).

Signale für das Hauptprodukt **4w**:

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): δ 34.2 (CH₃), 44.4 (CH₂), 102.1 (C_{quart.}), 112.2 (CH), 118.6 (C_{quart.}), 118.8 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (C_{quart.}), 129.5 (CH), 130.2 (CH), 132.5 (CH), 138.8 (CH), 140.0 (C_{quart.}), 170.0 (C_{quart.}); zusätzliche Signale für das Produkt **5m**: δ 34.1 (CH₃), 44.8 (CH₂), 95.7 (C_{quart.}), 111.2 (CH), 117.0 (CH), 120.4 (C_{quart.}), 128.8 (C_{quart.}), 129.5 (CH), 130.2 (CH), 130.2 (CH), 130.4 (CH), 134.6 (C_{quart.}), 138.2 (CH), 164.9 (C_{quart.}).

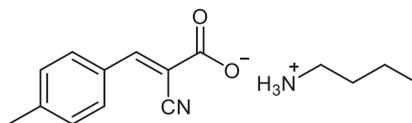
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 91 (36) [C₇H₇⁺], 106 (65) [C₇H₈N⁺], 132 (100) [C₈H₈N₂⁺], 160 (22) [C₈H₄N₂O₂⁺], 176 (33) [C₉H₈N₂O₂⁺], 265 (67) [M⁺ (**4e**)].

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₇H₁₀N [M(**5m**)-C₉H₇N₂O₂]: 108.0808; gef. 108.0808; ber. für C₁₆H₁₆N₃O [M(**4w**)+H⁺]: 266.1288; gef. 266.1290.

^dDas Verhältnis **4w/5m** wurde durch Integration des Protonensignals der β-Doppelbindung im ¹H NMR-Spektrum bestimmt.

4.2.9.14 Synthese von Salz 5p

Gemäß **AV5** 120 mg (1.00 mmol) 4-Methylbenzaldehyde (**d**), 87.8 mg (1.20 mmol) *n*-Butylamin (**2g**) und 101 mg *CAL-B* eingewogen. Nach Waschen mit 4 mL heißem Ethylacetat konnten 110 mg (0.42 mmol, 42 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

**5p** $C_{15}H_{20}N_2O_2$

[260.34]

Smp.: 151 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 0.98 (t, ³J_H = 7.3 Hz, 3 H), 1.31–1.51 (m, 2 H), 1.55 – 1.74 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.84–3.01 (m, 2 H), 7.31 (d, ³J_H = 8.1 Hz, 2 H), 7.83 (d, ³J_H = 8.2 Hz, 2 H), 8.03 (s, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ = 13.9 (CH₃), 20.7 (CH₂), 21.6 (CH₃), 30.6 (CH₂), 40.5 (CH₂), 110.6 (C_{quart.}), 119.4 (C_{quart.}), 130.7 (CH), 131.2 (CH), 131.6 (C_{quart.}), 148.7 (C_{quart.}), 151.4 (CH), 168.5 (C_{quart.}).

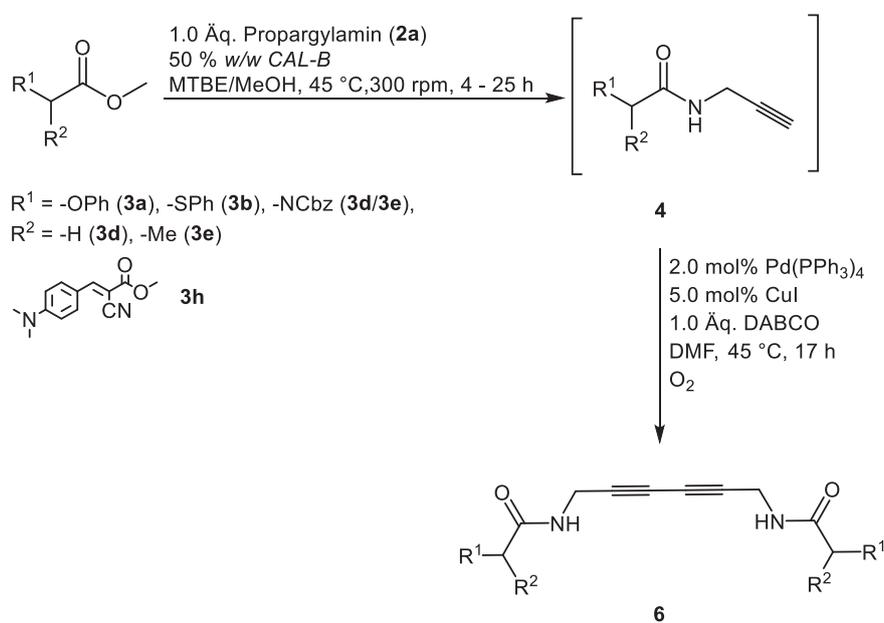
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 246 (22) [C₁₄H₁₈N₂O₂⁺], 187 (100) [C₁₁H₉NO₂⁺], 172 (85) [C₁₀H₆NO₂⁺], 154 (44) [C₁₁H₈N⁺], 143 (55) [C₁₀H₉N⁺], 115 (46) [C₉H₇⁺].

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₁H₉NNaO₂ ([M-C₄H₁₂N+H+Na]: 210.0525; gef. 210.0523.

4.2.10 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Glaser-Produkte 6 AV6 unter Palladium/Kupfer-Katalyse

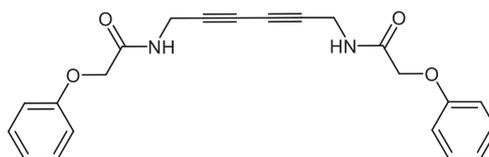
In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkrohr wurden 1.20 mmol Ester **3** in MTBE bzw. einer Mischung aus MTBE und Methanol gelöst. Dann wurden 55.1 mg (1.00 mmol) Propargylamin (**2c**) und 50 % w/w Ester CAL-B eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde 4 – 25 h lang bei 45 °C und 300 rpm im Schüttler inkubiert. Das Schlenkrohr wurde geöffnet, 2.00 mL DMF hinzugefügt und 9.52 mg (5.00 mmol%) Kupfer(I)iodid, 23.1 mg (2.00 mmol%) Pd(PPh₃)₄ und 112 mg (1.00 mmol) DABCO eingewogen. Dann wurde der Ansatz mit Sauerstoff geflutet und der Ansatz weitere 17 h lang im Schüttler unter Lichtausschluss inkubiert.

Sämtliche Verbindungen wurden in Kooperation mit A.-L. Elsner B. Sc. synthetisiert.²



4.2.10.1 Synthese von *Glaser*-Produkt 6a

Gemäß **AV6** wurden 199 mg (1.20 mmol) Ester **3d** in 2 mL MTBE gelöst und 99.7 mg Lipase eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde im ersten Schritt 4 h lang im Schüttler inkubiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 1:1) konnten 105 mg (0.28 mmol, 56 %) eines zunächst farblosen Feststoffes isoliert werden, der sich bei Lichteinstrahlung rosa färbte.

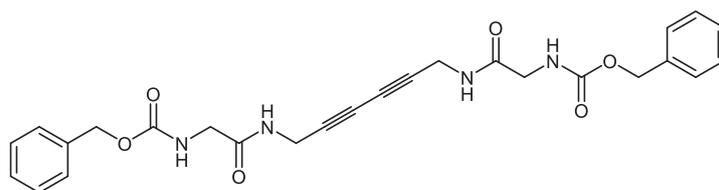
**6a** $C_{22}H_{20}N_2O_4$

[376.14]

Smp.: 140 °C.**R_f** (*n*-Hexan:EE = 1:2) = 0.51.**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.23 (d, ³J_H = 5.5 Hz, 4 H), 4.50 (s, 4 H), 6.75 (s, 2 H), 6.86 – 6.95 (m, 4 H), 7.03 (m, 2 H), 7.28 – 7.38 (m, 4 H).**¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 29.6 (CH₂), 67.6 (CH₂), 68.3 (C_{quart.}), 74.4 (C_{quart.}), 115.0 (CH), 122.7 (CH), 130.2 (CH), 157.4 (C_{quart.}), 167.9 (C_{quart.}).**MALDI-MS:** m/z = 376 [M⁺].**IR** (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 646 (w), 687 (s), 750 (s), 787 (m), 824 (w), 839 (m), 910 (w), 939 (w), 1001 (m), 1026 (m), 1067 (m), 1080 (w), 1101 (m), 1152 (w), 1169 (w), 1177 (w), 1219 (s), 1246 (s), 1277 (w), 1312 (w), 1333 (m), 1362 (w), 1383 (w), 1410 (w), 1437 (w), 1443 (m), 1479 (w), 1495 (m), 1522 (w), 1555 (w), 1589 (m), 1599 (m), 1663 (s), 2860 (w), 2899 (w), 2926 (w), 2974 (w), 2988 (w), 3067 (w), 3283 (m).**EA** ber. für C₂₂H₂₀N₂O₄ (376.1): C 70.20, H 5.36, N 7.44; gef. C 70.29, H 5.27, N 7.45.

4.2.10.2 Synthese von *Glaser-Produkt 6c*

Gemäß **AV6** wurden 268 mg (1.20 mmol) Ester **3f** in 2 mL MTBE gelöst und 134 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde im ersten Schritt 4 h lang im Schüttler inkubiert. Die Lipase wurde vom Rohprodukt abdekantiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Aceton aufgenommen und fünf min. im Ultraschallbad inkubiert. Das Lösungsmittel wurde abdekantiert und der Lösungsmittelrückstand unter vermindertem Druck entfernt. Es konnten 117 mg (0.24 mmol, 48 %) eines blauen Feststoffes isoliert werden.

**6c** $C_{26}H_{26}N_4O_6$

[490.52]

Smp.: 328 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.60 (d, ³J_H = 6.2 Hz, 4H), 3.98 (d, ³J_H = 5.4 Hz, 4 H), 5.03 (s, 4 H), 7.23 – 7.41 (m, 10 H), 7.48 (t, ³J_H = 6.2 Hz, 2 H), 8.39 (t, ³J_H = 5.3 Hz, 2 H).

¹³C NMR (126 MHz, CD₃SOCD₃): δ 28.9 (CH₂), 43.8 (CH₂), 65.9 (CH₂), 66.3 (C_{quart.}), 76.6 (C_{quart.}), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 137.4 (C_{quart.}), 156.8 (C_{quart.}), 169.5 (C_{quart.}).

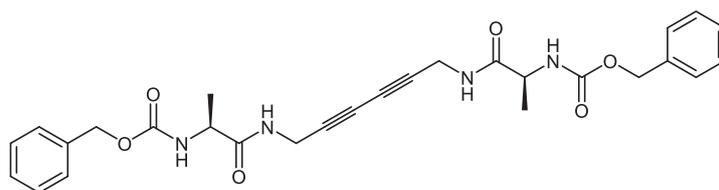
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 44 (100) [CO₂], 77 (38) [C₆H₅⁺], 91 (60) [C₇H₇⁺], 107 (45) [C₇H₇O⁺].

EA ber für C₂₆H₂₆N₄O₆ (460.5): C 63.66, H 5.34, N 11.42; gef.: C 63.11, H 4.83, N 11.45.

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₆H₂₇N₄O₆ [M+H⁺]: 491.1925; gef. 491.1922.

4.2.10.3 Synthese von *Glaser-Produkt 6d*

Gemäß **AV6** wurden 285 mg (1.20 mmol) Ester **3g** in 2 mL MTBE gelöst und 142 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde im ersten Schritt 4 h lang im Schüttler inkubiert. Die Lipase wurde vom Rohprodukt abdekantiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Aceton aufgenommen und fünf min. im Ultraschallbad inkubiert. Das Lösungsmittel wurde abdekantiert und der Lösungsmittelrückstand unter vermindertem Druck entfernt. Nach Waschen mit 5 mL heißem Ethanol konnten 53.5 mg (0.10 mmol, 21 %) eines braunen Feststoffes isoliert werden.



6d

C₂₈H₃₀N₄O₆

[518.57]

Smp.: 160 °C.

¹H NMR (600 MHz, CD₃SOCD₃): δ 1.19 (d, ³J_H = 7.1 Hz, 6 H), 3.94 – 4.06 (m, 6 H), 4.96 – 5.06 (m, 4 H), 7.28 – 7.32 (m, 2 H), 7.33 – 7.39 (m, 8 H), 7.48 (d, ³J_H = 7.7 Hz, 2 H), 8.39 (t, ³J_H = 5.3 Hz, 2 H).

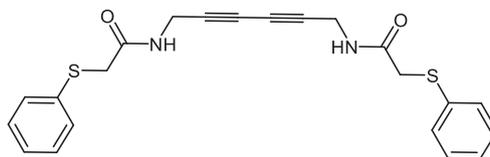
¹³C NMR (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 18.9 (CH₃), 29.5 (CH₂), 50.8 (CH), 66.3 (CH₂), 66.7 (C_{quart.}), 77.0 (C_{quart.}), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 137.8 (C_{quart.}), 156.6 (C_{quart.}), 173.3 (C_{quart.}).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 91 (100) [C₇H₇⁺], 134 (18) [C₈H₆O₂⁺].

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₈H₃₁N₄O₆ [M+H⁺]: 519.2238; gef. 519.2242.

4.2.10.4 Synthese von Glaser-Produkt 6e

Gemäß **AV6** wurden 219 mg (1.20 mmol) Ester **3h** in 2 mL MTBE gelöst und 109 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde im ersten Schritt 4 h lang im Schüttler inkubiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 1:1) konnten 53.51 mg (0.13 mmol, 26 %) eines rosafarbenen Feststoffes isoliert werden.

**6e**

Smp.: 140 °C.

R_f (*n*-Hexan:EE) = 0.36.

¹H NMR (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.66 (s, 4 H), 3.99 (d, ³J_H = 5.4 Hz, 4 H), 7.15 – 7.24 (m, 2 H), 7.26 – 7.39 (m, 8 H), 8.64 (t, ³J_H = 5.2 Hz, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 28.87 (CH₂), 36.08 (CH₂), 65.88 (C_{quart.}), 75.88 (C_{quart.}), 125.95 (CH), 127.96 (CH), 128.94 (CH), 135.79 (C_{quart.}), 167.90 (C_{quart.}).

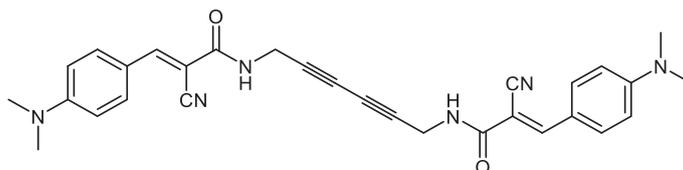
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 122.9 (100) [C₇H₇S⁺].

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 608 (w), 660 (m), 687 (s), 733 (s), 750 (w), 785 (w), 799 (w), 854 (w), 891 (w), 957 (w), 988 (w), 1007 (m), 1024 (m), 1069 (w), 1086 (w), 1119 (w), 1165 (m), 1207 (s), 1238 (w), 1261 (w), 1304 (m), 1339 (w), 1354 (w), 1373 (w), 1402 (m), 1437 (m), 1479 (m), 1526 (s), 1585 (w), 1609 (w), 1632 (s), 2737 (w), 2835 (w), 2911 (w), 2961 (w), 3076 (w), 3186 (w), 3281 (m).

EA ber. für C₂₂H₂₀N₂O₂S₂ (408.5): C 64.68, H 4.93, N 6.86, S 15.70; gef. C 64.87, H 4.94, N 6.66, S 15.40.

4.2.10.5 Synthese von *Glaser-Produkt 6f*

Gemäß **AV6** wurden 276 mg (1.20 mmol) Ester **3a** in 1.7 mL MTBE und 0.3 mL Methanol und 138 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde im ersten Schritt 25 h lang im Schüttler inkubiert. Die Lipase wurde vom Rohprodukt abdekantiert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Aceton aufgenommen und fünf min. im Ultraschallbad inkubiert. Das Lösungsmittel konnten 92.8 mg (0.37 mmol, 37 %) eines orangebraunen Feststoffes erhalten werden.

**6f** $C_{30}H_{28}N_6O_2$

[504.59]

Smp.: 234 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.06 (s, 12 H), 4.09 (d, ³J_H = 5.1 Hz, 4 H), 6.82 (d, ³J_H = 8.8 Hz, 4 H), 7.87 (d, ³J_H = 8.7 Hz, 4 H), 7.99 (s, 2 H), 8.63 (t, ³J_H = 5.3 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃SOCD₃): δ 30.17 (CH₂), 66.32 (CH₃), 76.59 (C_{quart.}), 96.33 (C_{quart.}), 112.12 (CH), 118.41 (C_{quart.}), 119.07 (C_{quart.}), 133.36 (CH), 151.50 (CH), 153.58 (C_{quart.}), 162.75 (C_{quart.}).

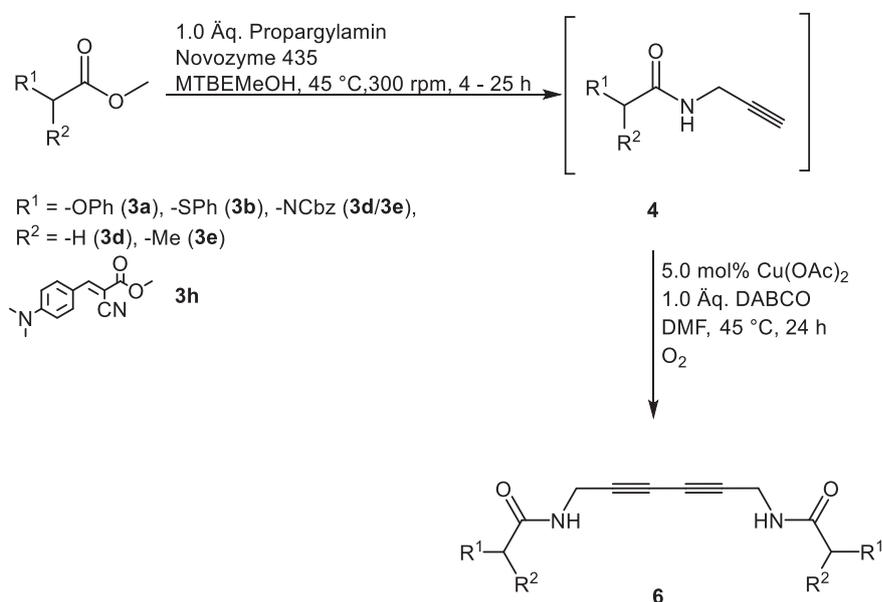
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 215.1 (100) [C₁₂H₁₃N₃O⁺], 214 (87) [C₁₂H₁₂N₃O⁺].

EA ber. für C₃₀H₂₈N₆O₂ (504.6): C 71.41, H 5.59, N 16.66; gef.: C 64.05, H 5.48, N 15.94.

HRMS (ESI): m/z ber. für C₃₀H₂₉N₆O₂ [M+H⁺]: 505.2347; gef. 505.2345.

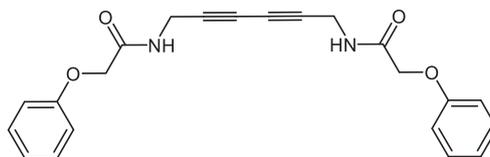
4.2.11 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Glaser-Produkte **6** unter Kupfer-Katalyse AV7

In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkrohr wurden 1.20 mmol Ester **3** in 2 mL MTBE bzw. einer Mischung aus 1.7 mL MTBE und 0.3 mL Methanol gelöst. Dann wurden 55.1 mg (1.00 mmol) Propargylamin und 50 % w/w *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h lang bei 45 °C und 300 rpm im Schüttler inkubiert. Das Schlenkrohr wurde geöffnet, 2.00 mL DMF hinzugefügt und 9.08 mg (5.00 mol%) wasserfreies Kupfer(II)acetat und 112 mg (1.00 mmol) DABCO eingewogen. Dann wurde der Ansatz mit Sauerstoff geflutet und der Ansatz weitere 24 h lang im Schüttler inkubiert.



4.2.11.1 Synthese von *Glaser-Produkt 6a*

Gemäß **AV7** wurden 199 mg (1.20 mmol) Ester **3d** in 2 mL MTBE gelöst und 99.7 mg Lipase eingewogen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 1:1) konnten 110 mg (0.30 mmol, 59 %) eines zunächst farblosen Feststoffes isoliert werden, der sich bei Lichteinstrahlung rosa färbte.

**6a**
$$[376.14]$$

Smp.: 138 °C

R_f (*n*-Hexan:EE = 1:2) = 0.51.

¹H NMR (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 4.05 (d, ³J_H = 5.6 Hz, 4 H), 4.51 (s, 4 H), 6.88 – 7.02 (m, 6 H), 7.25 – 7.37 (m, 4 H), 8.64 (t, ³J_H = 5.6 Hz, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 28.4 (CH₂), 65.7 (C_{quart.}), 66.7 (CH₂), 76.0 (C_{quart.}), 114.7 (CH), 121.2 (CH), 129.5 (CH), 157.5 (C_{quart.}), 167.8 (C_{quart.}).

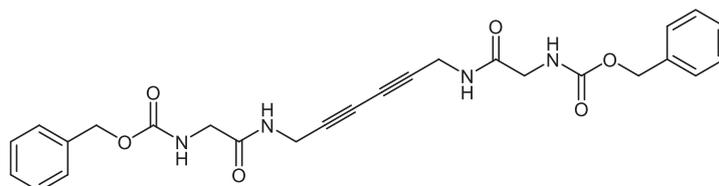
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 77 (100) [C₆H₅⁺], 94 (50) [C₆H₆O⁺], 107 (78) [C₇H₇O⁺], 120 (26) [C₇H₇NO⁺], 132 (52) [C₈H₄O₂⁺], 150 (95) [C₈H₈NO₂⁺], 189 (47) [C₁₁H₁₁NO₂⁺], 283 (88) [C₁₆H₁₅N₂O₃⁺], 376 (16) [M⁺].

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 646 (w), 687 (s), 750 (s), 787 (w), 839 (w), 887 (w), 910 (w), 939 (w), 1001 (w), 1026 (w), 1067 (w), 1080 (w), 1101 (w), 1152 (w), 1169 (w), 1177 (w), 1219 (s), 1246 (s), 1301 (w), 1312 (w), 1332 (w), 1362 (w), 1383 (w), 1410 (w), 1435 (w), 1443 (w), 1443 (w), 1385 (w), 1495 (m), 1533 (m), 1549 (m), 1589 (w), 1662 (s), 2855 (w), 2912 (w), 2926 (w), 3069 (w), 3219 (w), 3248 (w).

EA ber. für C₂₂H₂₀N₂O₄ (376.1): C 70.20, H 5.36, N 7.44; gef. C 70.05, H 5.27, N 7.26.

4.2.11.2 Synthese von *Glaser*-Produkt **6c**

Gemäß **AV7** wurden 268 mg (1.20 mmol) Ester **3f** in 2 mL MTBE gelöst und 134 mg Lipase eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Aceton versetzt und die Lipase wurde vom Rohprodukt abdekantiert. Das Rohprodukt wurde filtriert. Es konnten 116 mg (0.24 mmol, 47 %) eines blauen Feststoffes isoliert werden.



6c

$C_{26}H_{26}N_4O_6$

[490.52]

Smp.: 330 °C.

1H NMR (300 MHz, CD_3SOCD_3): δ 3.60 (d, $^3J_H = 6.2$ Hz, 4 H), 3.98 (d, $^3J_H = 5.4$ Hz, 4 H), 5.03 (s, 4 H), 7.20 – 7.42 (m, 10 H), 7.48 (t, $^3J_H = 6.2$ Hz, 2 H), 8.39 (t, $^3J_H = 5.3$ Hz, 2 H).

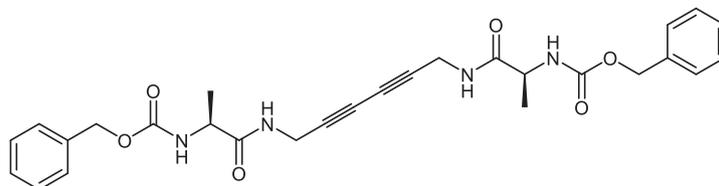
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3SOCD_3): δ 28.5 (CH_2), 43.3 (CH_2), 65.5 (CH_2), 65.8 ($C_{quart.}$), 76.2 ($C_{quart.}$), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 136.9 ($C_{quart.}$), 156.4 ($C_{quart.}$), 169.1 ($C_{quart.}$).

ESI-MS (m/z): 491.5 ($[M+H^+]$), 508.5 ($[M+NH_4^+]$), 513.5 ($[M+Na^+]$).

HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{26}H_{27}N_4O_6$ $[M+H^+]$: 491.1925; gef. 491.1921.

4.2.11.3 Synthese von *Glaser*-Produkt 6d

Gemäß **AV7** wurden 285 mg (1.20 mmol) Ester **3g** in 2 mL MTBE gelöst und 142 mg Lipase eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Aceton versetzt und die Lipase vom Rohprodukt abdekantiert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert. Nach Waschen mit 5 mL heißem Ethanol konnten 18.0 mg (0.04 mmol, 7 %) eines braunen Feststoffes isoliert werden.



6d

C₂₈H₃₀N₄O₆

[518.57]

Smp.: 163 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 1.18 (d, ³J_H = 7.2 Hz, 5 H), 3.87 – 4.08 (m, 5 H), 4.89 – 5.10 (m, 4 H), 7.18 – 7.41 (m, 9 H), 7.48 (d, ³J_H = 7.6 Hz, 2 H), 8.39 (s, 1 H).

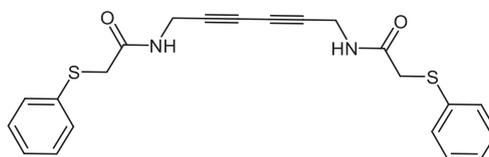
¹³C NMR (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 18.0 (CH₃), 28.6 (CH₂), 49.9 (CH₃), 65.4 (CH₂), 65.8 (C_{quart.}), 76.1 (C_{quart.}), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 136.9 (C_{quart.}), 155.6 (C_{quart.}), 172.3 (C_{quart.}).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 79 (85) [C₆H₅⁺], 91 (95) [C₇H₇⁺], 108 (100) [C₇H₈O⁺].

HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₈H₃₁N₄O₆ [M+H⁺]: 519.2225; gef. 519.2235; ber. für C₂₈H₃₄N₅O₆ [M+NH₄⁺]: 536.2504; gef. 536.2504; ber. für C₂₈H₃₀N₄NaO₆ [M+Na⁺]: 541.2052; gef. 541.2052.

4.2.11.4 Synthese von *Glaser-Produkt 6e*

Gemäß **AV7** wurden 219 mg (1.20 mmol) Ester **3h** in 2 mL MTBE gelöst und 109 mg Lipase eingewogen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 1:1) konnten 60.1 mg (0.15 mmol, 29 %) eines rosafarbenen Feststoffes isoliert werden.

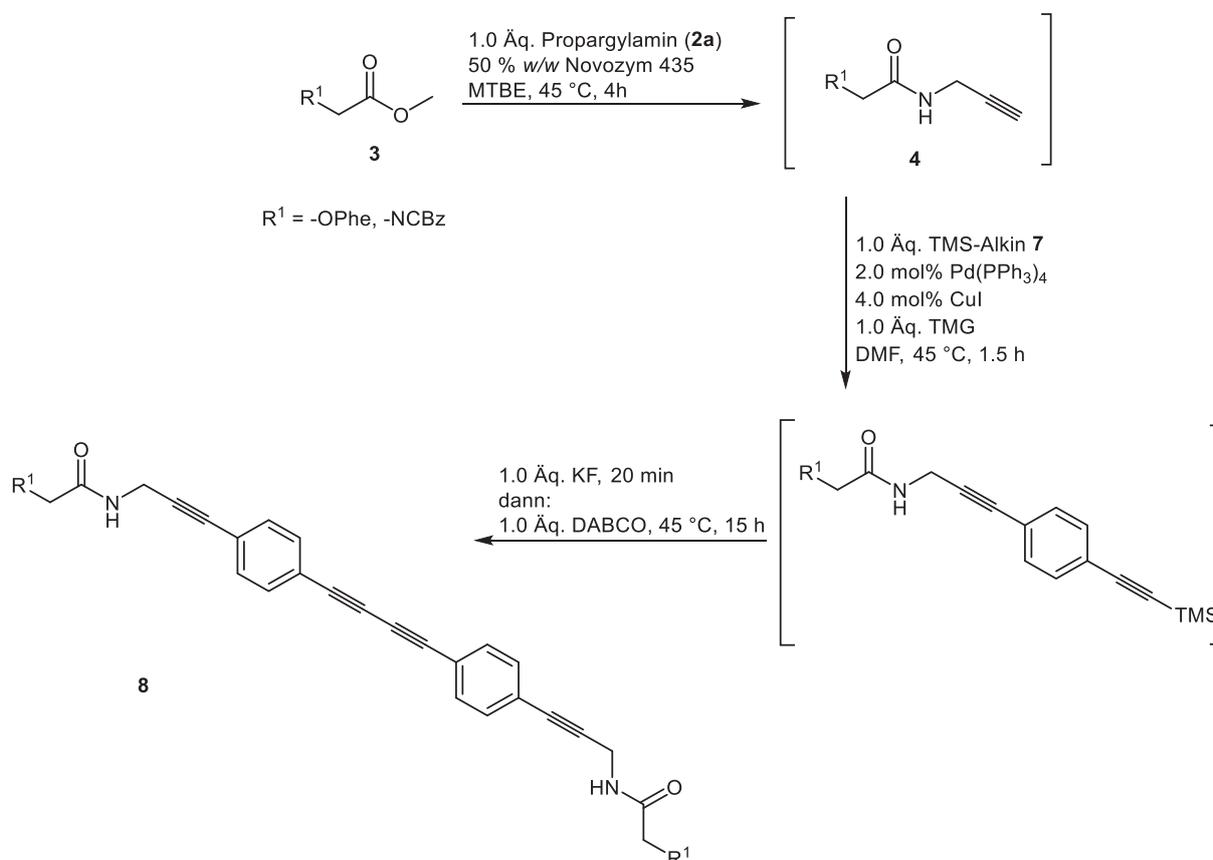
**6e** $C_{22}H_{20}N_2O_2S_2$

[408.53]

Smp.: 141 °C.**R_f** (*n*-Hexan:EE = 1:1) = 0.36.**¹H NMR** (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 3.68 (s, 4 H), 3.93 – 4.23 (m, 4 H), 7.09 – 7.45 (m, 10 H), 7.83 (s, 2 H).**¹³C NMR** (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 37.9 (CH₂), 67.0 (C_{quart.}), 76.0 (C_{quart.}), 127.2 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 136.7 (C_{quart.}), 168.7 (C_{quart.}).**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 77 (33) [C₆H₅⁺], 110 (58) [C₆H₆S⁺], 123 (100) [C₇H₇S⁺], 132 (40) [C₇H₄N₂O⁺], 189 (71) [C₁₀H₉N₂O₂⁺], 299 (90) [C₁₆H₁₅N₂O₂S⁺], 408 (10) [M⁺].**IR** (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 617 (w), 662 (m), 687 (s), 733 (s), 750 (m), 785 (w), 799 (w), 876 (w), 891 (w), 916 (w), 957 (w), 986 (w), 995 (w), 1007 (m), 1024 (m), 1069 (w), 1088 (w), 1111 (w), 1165 (m), 1207 (s), 1263 (w), 1304 (m), 1354 (w), 1402 (m), 1437 (m), 1479 (m), 1530 (s), 1632 (s), 1718 (w), 2328 (w), 2358 (w), 2739 (w), 2837 (w), 2852 (w), 2910 (w), 2961 (w), 2991 (w), 3050 (w), 3076 (w), 3169 (w), 3181 (w), 3281 (m).**EA** ber. für C₂₂H₂₀N₂O₂S₂ (408.5): C 64.68, H 4.93, N 6.86, S 15.70; gef. C 64.58, H 4.78, N 6.66, S 15.42.

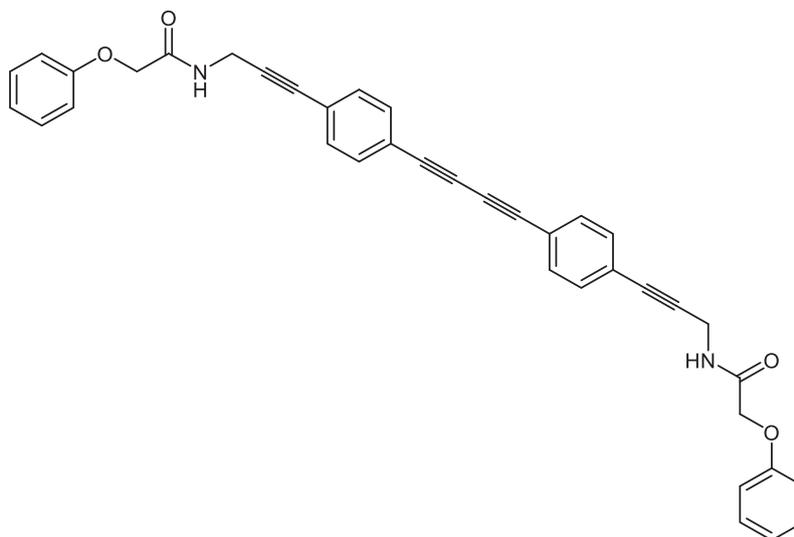
4.2.12 Allgemeine Synthesevorschrift zur Amidierung mit anschließender *Sonogashira*-Kupplung und *Glaser*-Kupplung (ASGK) AV8

In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkrohr wurden 1.20 mmol der Ester **3**, 55.1 mg (1.00 mmol) Propargylamin (**2a**) und 50 % w/w Ester **3** CAL-B eingewogen und in 2 mL MTBE gelöst und das Reaktionsgemisch bei 45 °C und 300 rpm 4 h lang im Schüttler inkubiert. Dann wurden 2 mL DMF hinzugefügt und die Reaktionsmischung 8 min lang mit Argon begast. Dann wurden 23.1 mg (2.00 mmol%) Pd(PPh₃)₄ eingewogen und die Reaktionsmischung weitere 7 min lang mit Argon begast. Danach wurden 7.62 mg (4.00 mmol%) CuI, 300 mg des TMS-geschützten Alkins **7** und 115 mg (1.00 mmol) TMG hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 1.5 h lang bei 300 rpm und 45 °C im Schüttler inkubiert. Dann wurden 58.1 mg (1.00 mmol) Kaliumfluorid eingewogen und das Reaktionsgemisch weitere 20 min lang im Schüttler inkubiert. Zum Schluss wurden 116 mg (1.00 mmol) DABCO hinzugefügt, die Reaktionslösung mit Sauerstoff geflutet und das Reaktionsgemisch 15 h lang bei 45 °C und 300 rpm inkubiert. Das Rohprodukt wurde nacheinander mit *n*-Hexan und Aceton überschichtet und im Ultraschallbad gereinigt. Diese beiden Verbindungen wurden in Kooperation mit A.-L. *Elsner B. Sc.* synthetisiert.^{1,2,5}



4.2.12.1 Synthese von *Glaser*-Produkt **8a** mittels ASGK-Syntheseroute

Gemäß **AV8** wurden 199 mg (1.20 mmol) Ester **3a** und 99.7 mg *CAL-B* eingewogen. Abweichend von der Vorschrift wurde nach der Zugabe von Pd(PPh₃)₄ keine 7 min lang mit Argon begast. Nach der Reinigung des Rohprodukts konnten 125 mg (0.22 mmol, 44 %) eines beigen Feststoffes isoliert werden.



8a

C₃₈H₂₈N₂O₄

[576.65]

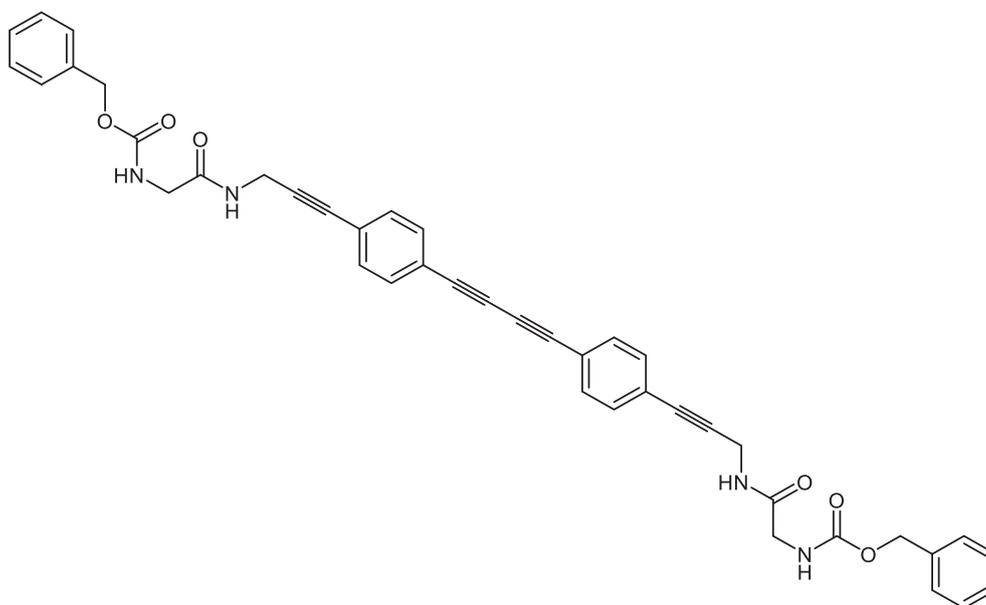
¹H-NMR (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 4.22 (d, ³J_H = 5.7 Hz, 4 H), 4.54 (s, 4 H), 6.93 – 7.03 (m, 6 H), 7.26 – 7.37 (m, 4 H), 7.41–7.51 (m, 4 H), 7.57 – 7.65 (m, 4 H), 8.70 (t, ³J_H = 5.7 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 28.50 (CH₂), 66.75 (CH₂), 75.01 (C_{quart.}), 90.21 (C_{quart.}), 114.68 (CH), 120.16 (C_{quart.}), 121.20 (CH), 123.74 (C_{quart.}), 129.45 (CH), 131.73 (CH), 132.66 (CH), 157.57 (C_{quart.}), 167.68 (C_{quart.}).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 483.2 (100) [M-OPh⁺].

4.2.12.2 Synthese von Glaser-Produkt 8b mittels ASGK-Syntheseroute

Gemäß **AV8** wurden 268 mg (1.20 mmol) Ester **3f** und 134 mg Lipase eingewogen. Nach der Reinigung des Rohprodukts konnten 272 mg (0.40 mmol, 80 %) eines braunen Feststoffes isoliert werden.



8b

C₄₂H₃₄N₄O₆

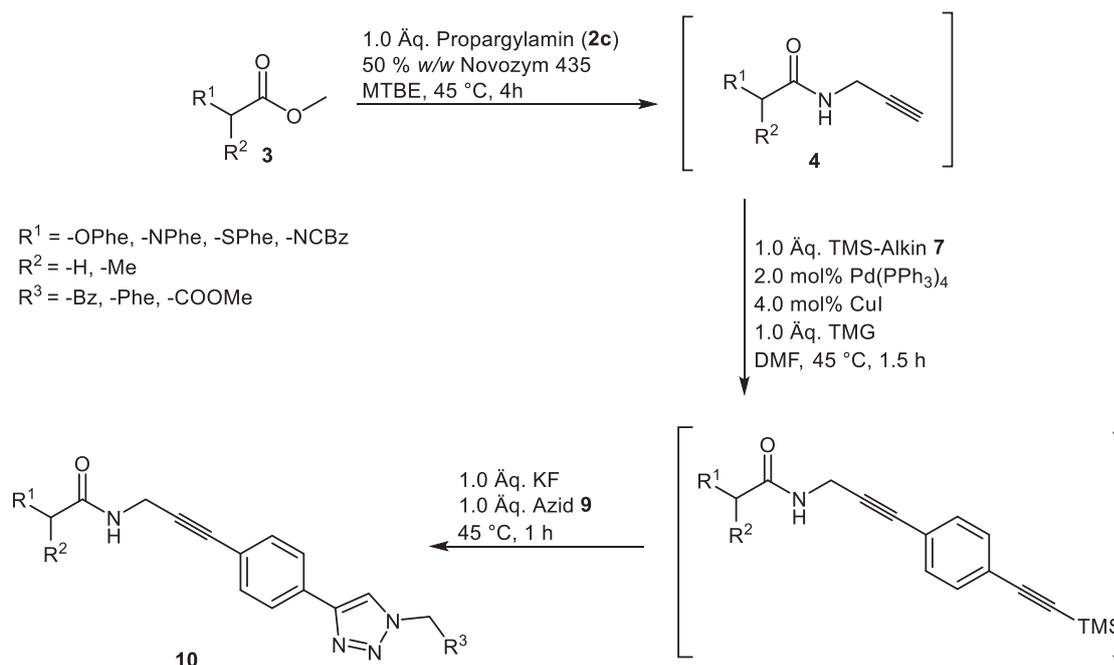
[690.76]

¹H-NMR (300 MHz CD₃SOCD₃): δ 2.87 (s, 4 H), 3.64 (d, $^3J_H = 6.1$ Hz, 4 H), 4.17 (d, $^3J_H = 5.4$ Hz, 4 H), 5.04 (s, 4 H), 7.36 (d, $J = 4.7$ Hz, 8 H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 4 H), 7.61 (dd, $^3J_H = 8.4$, 2.2 Hz, 4 H), 8.45 (t, $^3J_H = 5.5$ Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 28.7 (CH₂), 43.4 (CH₂), 65.5 (CH₂), 75.0 (C_{quart.}), 80.9 (C_{quart.}), 82.1 (C_{quart.}), 90.3 (C_{quart.}), 120.2 (C_{quart.}), 123.8 (C_{quart.}), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 131.7 (CH), 132.7 (CH), 136.9 (C_{quart.}), 156.4 (C_{quart.}), 169.0 (C_{quart.}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 91 (100) [C₇H₇⁺].

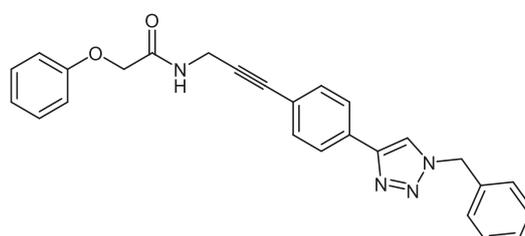
4.2.13 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Triazolderivate 10 AV9



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Schlenkrohr wurden 1.20 mmol Methylester **3** in 2 mL MTBE gelöst. Dann wurden 55.1 mg (1.00 mmol) Propargylamin (**2a**) und 50 % w/w *CAL-B* hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 – 24 h lang im Schüttler bei 45 °C und 300 rpm inkubiert. Danach wurden 2 mL DMF und das Reaktionsgemisch 8 min lang mit Argon begast. Dann wurden 7.61 mg (4.00 mmol%) Kupfer(I)iodid und 23.1 mg (2.00 mmol%) Pd(PPh₃)₄ hinzugefügt und das Reaktionsgemisch weitere 7 min lang entgast. Danach wurden 300 mg (1.00 mmol) 4-Iodophenylethynyltrimethylsilan (**7**) und 116 mg (1.00 mmol) TMG hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 1.5 – 18 h lang bei 45 °C und 300 rpm im Schüttler inkubiert. Im Anschluss wurden 58.1 mg (1.00 mmol) Kaliumfluorid zugefügt und weitere 20 min lang bei 45 °C und 300 rpm im Schüttler inkubiert. Danach wurden 1.00 mmol Azid **9** hinzugefügt und eine weitere Stunde lang bei 45 °C und 300 rpm im Schüttler inkubiert. Die nachfolgenden Triazole wurden in Kooperation mit *M. Krajnc B.Sc.* synthetisiert.^{1,6,143}

4.2.13.1 Synthese von Triazol 10a

Gemäß **AV9** wurden 199 mg (1.20 mmol) Methylphenoxyacetat (**3d**), 133 mg (1.00 mmol) Benzylazid (**9a**) und 99.7 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei der Amidierung 4 h lang und bei der *Sonogashira*-Kupplung 1.5 h lang im Schüttler inkubiert. Die *CAL-B* wurde abfiltriert und das Reaktionsgemisch mit ges. Natriumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Elution mit *n*-Hexan:EE = 4:1 gestartet; Produkt mit *n*-Hexan:EE = 1:1 erhalten) konnten 201 mg (0.48 mmol, 48 %) eines gelben Feststoffes erhalten werden.

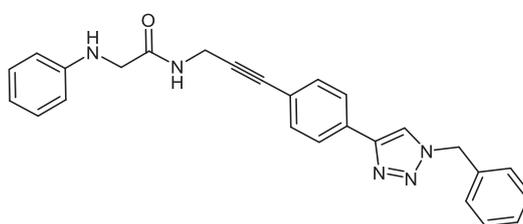
**10a** $C_{26}H_{22}N_4O_2$

[422.17]

Smp.: 150 °C (Lit. 147 °C).¹**R_f** (*n*-Hexan:EE = 1:2) = 0.53.**¹H NMR** (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 4.20 (d, ³J_H = 5.7 Hz, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 6.98 (m, 3 H), 7.20 – 7.42 (m, 7 H), 7.44 – 7.53 (m, 2 H), 7.77 – 7.89 (m, 2 H), 8.69 (s, 1 H).**¹³C NMR** (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 28.5 (CH₂), 53.1 (CH₂), 66.8 (CH₂), 81.3 (C_{quart.}), 87.7 (C_{quart.}), 114.7 (CH), 121.2 (CH), 121.5 (C_{quart.}), 122.1 (CH), 125.3 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 130.6 (C_{quart.}), 132.0 (CH), 135.9 (C_{quart.}), 145.9 (C_{quart.}), 157.6 (C_{quart.}), 167.7 (C_{quart.}).**MALDI-MS:** *m/z* = 423 ([M+H]⁺).

4.2.13.2 Synthese von Triazol 10b

Gemäß **AV9** wurden 198 mg (1.20 mmol) Methylphenylglycinat (**3e**), 133 mg (1.00 mmol) Benzylazid (**9a**) und 99.1 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei der Amidierung 4 h lang und bei der *Sonogashira*-Kupplung 18 h lang im Schüttler inkubiert. Die Lipase wurde abfiltriert und das Reaktionsgemisch mit ges. Natriumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Elution gestartet mit *n*-Hexan:EE = 4:1; Produkt erhalten mit *n*-Hexan:EE = 1:1) und Umkristallisation aus EE:*n*-Hexan (1:10) und aus Aceton konnten 125 mg (0.29 mmol, 29 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

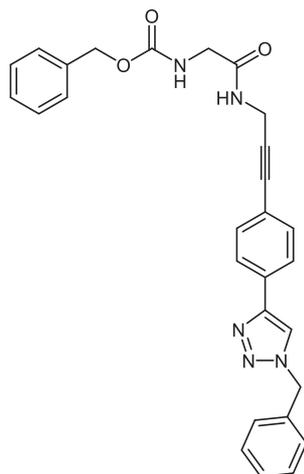
**10b** $C_{26}H_{23}N_5O$

[421.19]

Smp.: 155 °C**R_f** (*n*-Hexan:EE = 1:1) = 0.53.**¹H NMR** (600 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.69 (d, ³J_H = 5.5 Hz, 2 H), 4.16 (d, ³J_H = 5.7 Hz, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 6.48 – 6.63 (m, 2 H), 7.10 (dd, ³J_H = 8.4, 7.0 Hz, 2 H), 7.25 – 7.42 (m, 5 H), 7.46 (d, ³J_H = 8.1 Hz, 2 H), 7.86 (d, ³J_H = 8.1 Hz, 2 H), 8.70 (s, 1 H).**¹³C NMR** (151 MHz, CD₃SOCD₃): δ 29.2 (CH₂), 47.4 (CH₂), 53.6 (CH₂), 81.8 (C_{quart.}), 88.3 (C_{quart.}), 112.8 (CH), 116.9 (CH), 122.05 (C_{quart.}), 122.5 (CH), 125.7 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 129.3 (CH), 131.0 (C_{quart.}), 132.4 (CH), 136.4 (C_{quart.}), 146.4 (C_{quart.}), 148.8 (C_{quart.}).**MALDI-MS:** *m/z* = 422 ([M+H]⁺).**IR** (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 615 (w), 662 (w), 692 (s), 716 (s), 746 (s), 788 (w), 883 (s), 876 (w), 891 (w), 978 (m), 993 (w), 1018 (m), 1055 (m), 1078 (m), 1090 (m), 1139 (w), 1180 (w), 1199 (w), 1213 (w), 1223 (m), 1242 (m), 1267 (m), 1317 (m), 1344 (m), 1364 (w), 1381 (w), 1411 (w), 1431 (w), 1452 (w), 1494 (w), 1504 (m), 1541 (w), 1583 (w), 1605 (w), 1670 (s).**EA** ber. für C₂₆H₂₃N₅O (421.2): C 74.09, H 5.50, N 16.62; gef.: C 74.00, H 5.55, N 16.73.

4.2.13.3 Synthese von Triazol 10c

Gemäß **AV9** wurden 268 mg (1.20 mmol) Methyl((benzyloxy)carbonyl)glycinat (**3f**), 133 mg (1.00 mmol) Benzylazid (**9a**) und 134 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei der Amidierung 4 h lang und bei der *Sonogashira*-Kupplung 1.5 h lang im Schüttler inkubiert. Das Reaktionsgemisch wurde abfiltriert und mit Ethylacetat versetzt. Der hierbei ausgefallene Feststoff wurde filtriert und mit 6 mL heißem Aceton gewaschen. Es konnten 51.7 mg (0.11 mmol, 11 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

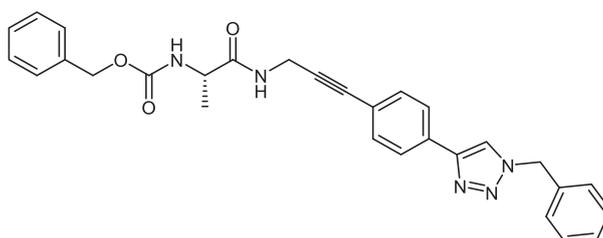
**10c** $C_{28}H_{25}N_5O_3$

[479.20]

Smp.: 201 °C.**R_f** (*n*-Hexan:EE = 1:1) = 0.08.**¹H NMR** (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.65 (d, ³J_H = 6.2 Hz, 2 H), 4.15 (d, ³J_H = 5.4 Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 7.15 – 7.43 (m, 10 H), 7.48 (d, ³J_H = 7.7 Hz, 2 H), 7.85 (d, ³J_H = 8.3 Hz, 2 H), 8.43 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H).**¹³C NMR** (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 28.7 (CH₂), 43.8 (CH₂), 53.0 (CH₂), 65.5 (CH₂), 81.4 (C_{quart.}), 87.7 (C_{quart.}), 122.1 (CH), 125.2 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 130.6 (C_{quart.}), 131.9 (CH), 135.9 (C_{quart.}), 137.0 (C_{quart.}), 145.9 (C_{quart.}), 156.4 (C_{quart.}), 168.9 (C_{quart.}).**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 84 (100) [C₃H₃NO₂⁺], 98 (35) [C₃H₄N₂O₂⁺], 277 (43) [C₁₈H₁₄N₃⁺].**HRMS (ESI):** *m/z* ber. für C₂₈H₂₆N₅O₃ [M+H⁺]: 480.2030; gef. 480.2035.

4.2.13.4 Synthese von Triazol 10d

Gemäß **AV9** wurden 285 mg (1.20 mmol) Methyl((benzyloxy)carbonyl)-L-alaninat (**3g**), 133 mg (1.00 mmol) Benzylazid (**9a**) und 142 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei der Amidierung 4 h lang und bei der *Sonogashira*-Kupplung 1.5 h lang im Schüttler inkubiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat versetzt und von der Lipase durch abdekantieren getrennt. Das Reaktionsprodukt wurde mit *n*-Hexan im Filtrat gefällt und erneut abfiltriert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aus 4 mL Aceton umkristallisiert. Es konnten 49.6 mg (0.10 mmol, 10 %) eines farblosen Feststoffes erhalten werden, der im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine Verunreinigung aufweist.



10d

$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$

[493.21]

Smp.: 181 °C.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3SOCD_3): δ 1.22 (d, $^3J_{\text{H}} = 7.1$ Hz, 3 H), 4.05 (q, $^3J_{\text{H}} = 7.3$ Hz, 1 H), 4.10 – 4.19 (m, 2 H), 4.98 – 5.05 (m, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 7.24 – 7.43 (m, 10 H), 7.47 (d, $^3J_{\text{H}} = 8.1$ Hz, 2 H), 7.85 (d, $^3J_{\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H), 8.69 (s, 1 H).

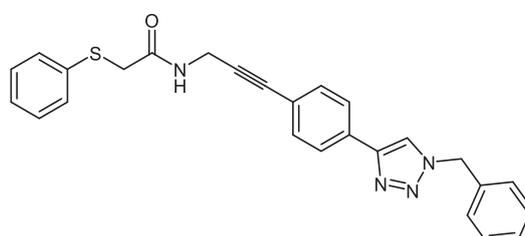
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CD_3SOCD_3): δ 18.14 (CH_3), 28.9 (CH_2), 50.0 (CH), 53.1 (CH_2), 65.4 (CH_2), 81.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 87.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 121.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 122.1 (CH), 125.3 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 130.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 132.0 (CH), 135.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 145.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 155.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 172.4 ($\text{C}_{\text{quart.}}$).

MALDI-MS: $m/z = 494.5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 494.2187; gef. 494.2188.

4.2.13.5 Synthese von Triazol 10e

Gemäß **AV9** wurden 219 mg (1.20 mmol) Methyl 2-(phenylthio)acetat (**3h**), 133 mg (1.00 mmol) Benzylazid (**9a**) und 110 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei der Amidierung 4 h lang und bei der *Sonogashira*-Kupplung 1.5 h lang im Schüttler inkubiert. Die Lipase wurde abfiltriert und das Reaktionsgemisch mit ges. Natriumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Elution mit *n*-Hexan:EE = 4:1 gestartet; Produkt mit *n*-Hexan:EE = 1:1 erhalten) konnten 108 mg (0.25 mmol, 25 %) eines gelben Feststoffes erhalten werden.

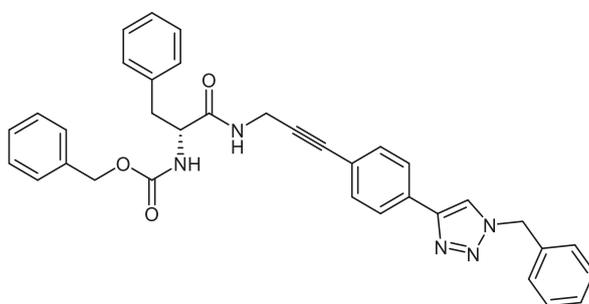
**10e** $C_{26}H_{22}N_4OS$

[438.15]

Smp.: 166 °C.**R_f** (*n*-Hexan:EE = 2:1) = 0.28.**¹H NMR** (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.70 (s, 2H), 4.15 (d, ³J_H = 5.4 Hz, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 7.10 – 7.24 (m, 1 H), 7.26 – 7.42 (m, 9 H), 7.43 – 7.50 (m, 2 H), 7.76 – 7.91 (m, 2 H), 8.70 (s, 1 H).**¹³C NMR** (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 29.1 (CH₂), 36.1 (CH₂), 53.04 (CH₂), 81.6 (C_{quart.}), 87.4 (C_{quart.}), 121.4 (C_{quart.}), 122.1 (CH), 125.2 (CH), 125.9 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.6 (C_{quart.}), 131.9 (CH), 135.9 (C_{quart.}), 135.9 (C_{quart.}), 145.9 (C_{quart.}), 167.8 (C_{quart.}).**MALDI-MS:** *m/z* = 439 ([M+H]⁺), 663 ([M+H+DIT]).**HRMS (ESI):** *m/z* gef. 439.1588, ber. 439.1587 (C₂₆H₂₃N₄OS [M+H]⁺).**EA** ber. für C₂₆H₂₂N₄OS (328.2): C 71.21, H 5.06, N 12.78, S 7.31; gef. C 70.91, H 5.06, N 12.11, S 7.30.

4.2.13.6 Synthese von Triazol 10f

Gemäß **AV9** wurden 376 mg (1.20 mmol) Methyl((benzyloxy)carbonyl)-*D*-phenylalaninat (**3i**), 133 mg (1.00 mmol) Benzylazid (**9a**) und 99.1 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei der Amidierung 24 h lang und bei der *Sonogashira*-Kupplung 1.5 h lang im Schüttler inkubiert. Die Lipase wurde abfiltriert und das Reaktionsgemisch mit ges. Natriumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Elution mit *n*-Hexan:EE = 4:1 gestartet; Produkt mit *n*-Hexan:EE = 1:1 erhalten) konnten 22.2 mg (0.04 mmol, 4 %) eines weißgelben Feststoffes erhalten werden, das im ¹H-NMR Verunreinigungen aufweist.

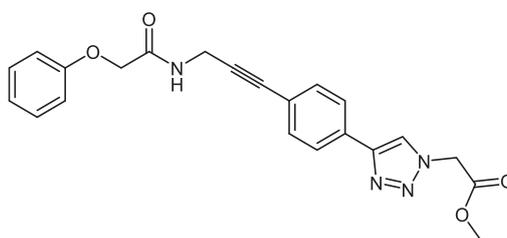
**10f** $C_{35}H_{31}N_5O_3$

[569.24]

Smp.: 170 °C.**R_f** (*n*-Hexan:EE = 1:1) = 0.14.**¹H NMR** (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 4.16 (m, 2 H), 4.19 – 4.38 (m, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 7.15 – 7.41 (m, 13 H), 7.44 – 7.56 (m, 2 H), 7.62 (m, 1 H), 7.86 (m, 3 H), 8.70 (s, 1 H).**¹³C NMR** (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 28.8 (CH₂), 38.6 (CH₂), 53.0 (CH₂), 56.2 (CH₂), 65.2 (CH), 81.6 (C_{quart.}), 87.6 (C_{quart.}), 121.5 (C_{quart.}), 122.1 (CH), 125.2 (CH), 126.2 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 130.6 (C_{quart.}), 131.9 (CH), 135.9 (C_{quart.}), 137.0 (C_{quart.}), 138.0 (C_{quart.}), 145.9 (C_{quart.}), 155.8 (C_{quart.}), 162.2 (C_{quart.}), 171.3 (C_{quart.}).**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 79 (100) [C₃NH₃⁺], 108 (98) [C₇H₇O⁺].**HRMS (ESI):** *m/z* ber. für C₃₅H₃₂N₅O₃ [M+H⁺]: 570.2500; gef. 570.2497.

4.2.13.7 Synthese von Triazol 10g

Gemäß **AV9** wurden 199 mg (1.20 mmol) Methylphenoxyacetat (**3d**), 115 mg (1.00 mmol) Azid **9b** und 99.7 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei der Amidierung 4 h lang und bei der *Sonogashira*-Kupplung 1.5 h lang im Schüttler inkubiert. Die Lipase wurde abfiltriert und das Reaktionsgemisch mit ges. Natriumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan:EE = 1:1) und Waschen mit 6 mL Aceton konnten 121 mg (0.30 mmol, 30 %) eines farblosen Feststoffes erhalten werden.

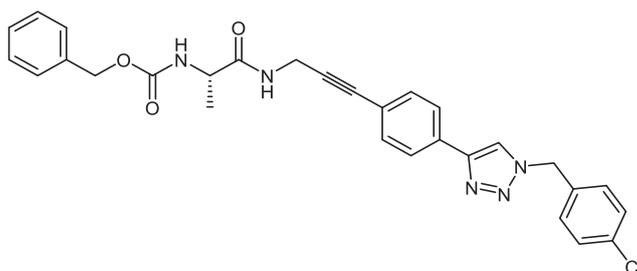
**10g** $C_{22}H_{20}N_4O_4$

[404.43]

Smp.: 161 °C.**R_f** (*n*-Hexan:EE = 1:1) = 0.31.**¹H NMR** (600 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.74 (s, 3H), 4.22 (d, ³J_H = 5.8, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.99 (dd, ³J_H = 7.4, 1.5 Hz, 3H), 7.24 – 7.36 (m, 2H), 7.50 (d, ³J_H = 8.3 Hz, 2H), 7.82 – 7.90 (m, 2H), 8.62 (s, 1H).**¹³C NMR** (151 MHz, CD₃SOCD₃): δ 29.0 (CH₂), 51.0 (CH₂), 53.1 (CH₃), 67.3 (CH₂), 81.8 (C_{quart.}), 88.2 (C_{quart.}), 115.2 (CH), 121.7 (CH), 122.1 (C_{quart.}), 123.8 (CH), 125.8 (CH), 130.0 (CH), 131 (C_{quart.}), 132.5 (CH), 146.1 (C_{quart.}), 158.1 (C_{quart.}), 168.1 (C_{quart.}), 168.1 (C_{quart.}).**MALDI-MS:** *m/z* = 405 ([M+H]⁺).**HRMS (ESI):** *m/z* gef. 405.1563, ber. 405.14557 (C₂₂H₂₁N₄O₄ [M+H]⁺).

4.2.13.8 Synthese von Triazol 10h

Gemäß **AV9** wurden 285 mg (1.20 mmol) Ester **3g**, 167 mg (1.00 mmol) Azid **9c** und 143 mg *CAL-B* eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei der Amidierung 4 h lang und bei der *Sonogashira*-Kupplung 1.5 h lang im Schüttler inkubiert. Das Reaktionsprodukt wurde mit Ethylacetat versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde mit *n*-Hexan versetzt und erneut filtriert. Es konnten 91.0 mg (0.17 mmol, 17 %) eines farblosen Feststoffes erhalten werden.



10h



[527.17]

Smp.: 198 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 1.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.92 – 4.22 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 7.18 – 7.45 (m, 7H), 7.45 (m, 5H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 18.1 (CH₃), 28.8 (CH₂), 49.9 (CH), 52.2 (CH₂), 65.4 (CH₂), 81.5 (C_{quart.}), 87.7 (C_{quart.}), 121.6 (C_{quart.}), 122.0 (CH), 125.3 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 129.8 (CH), 130.5 (C_{quart.}), 131.9 (CH), 132.9 (C_{quart.}), 134.8 (C_{quart.}), 137.0 (C_{quart.}), 145.9 (C_{quart.}), 155.6 (C_{quart.}), 172.3 (C_{quart.}).

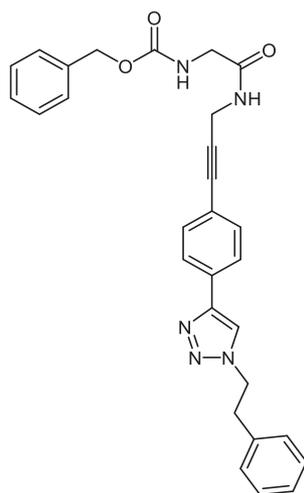
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 79 (100) [C₃NH₃⁺], 108 (98) [C₇H₇O⁺].

EA ber. für C₂₉H₂₆ClN₅O₃ (527.2): C 65.97, H 4.96, N 13.26; gef.: C 65.75, H 5.17, N 12.66.

HRMS (ESI): *m/z* gef. 528.1797, ber. 528.1797 (C₂₉H₂₇ClN₅O₃ [M+H⁺]).

4.2.13.9 Synthese von Triazol 10i

Gemäß **AV9** wurden 268 mg (1.20 mmol) Ester **3f**, 134 mg Lipase und 147 mg (1.00 mmol) Azid **9d** eingewogen. Das Reaktionsgemisch wurde bei der Amidierung 4 h lang und bei der *Sonogashira*-Kupplung 1.5 h lang im Schüttler inkubiert. Das präzipitierte Reaktionsprodukt wurde filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Es konnten 236 mg (0.48 mmol, 48 %) eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

**10i** $C_{29}H_{27}N_5O_3$

[493.21]

Smp.: 189 – 190 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃SOCD₃): δ 3.21 (t, ³J_H = 7.2 Hz, 2 H), 3.65 (d, ³J_H = 6.1 Hz, 2 H), 4.15 (d, ³J_H = 5.3 Hz, 2 H), 4.66 (t, ³J_H = 7.2 Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 7.15 – 7.32 (m, 5 H), 7.32 – 7.43 (m, 5 H), 7.43 – 7.54 (m, 2 H), 7.70 – 7.87 (m, 2 H), 8.57 (s, 1 H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃SOCD₃): δ 28.7 (CH₂), 35.5 (CH₂), 43.4 (CH₂), 50.6 (CH₂), 65.5 (CH₂), 81.4 (C_{quart.}), 87.6 (C_{quart.}), 121.4 (C_{quart.}), 121.8 (CH), 125.1 (CH), 126.6 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 130.8 (C_{quart.}), 131.9 (CH), 137.0 (C_{quart.}), 137.5 (C_{quart.}), 145.3 (C_{quart.}), 156.4 (C_{quart.}), 168.9 (C_{quart.}).

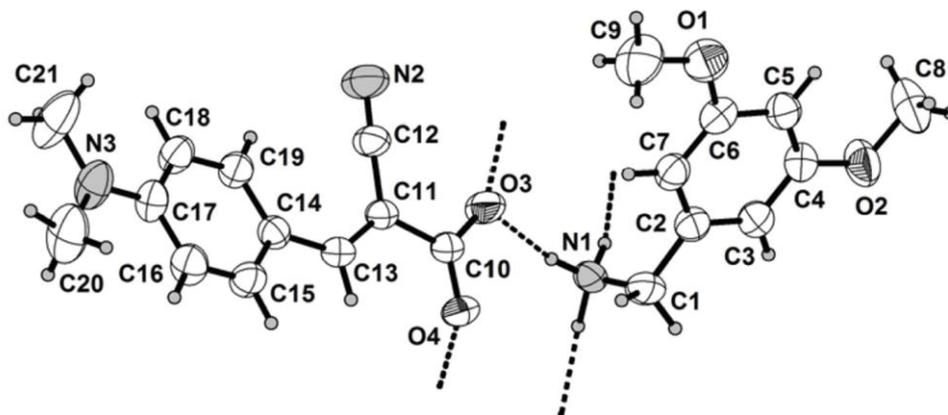
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 79 (100) [C₃NH₃⁺], 108 (98) [C₇H₇O⁺].

IR (neat), $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 623 (m), 673 (w), 696 (s), 727 (m), 732 (m), 783 (w), 833 (m), 868 (w), 939 (w), 959 (w), 977 (m), 1018 (w), 1028 (w), 1056 (w), 1072 (m), 1153 (m), 1198 (w), 1227 (s), 1264 (s), 1277 (m), 1344 (w), 1377 (w), 1401 (w), 1422 (w), 1441 (w), 1452 (m), 1472 (m), 1491 (w), 1537 (s), 1651 (w), 1672 (s), 1697 (s), 3030 (w), 3062 (w), 3111 (w), 3125 (w), 3335 (m).

EA ber. für C₂₉H₂₇N₅O₃ (493.6): C 70.57, H 5.51, N 14.19; gef.: C 70.67, H 5.45, N 13.91.

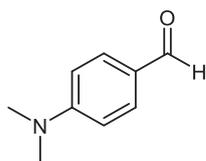
4.3 Röntgenstrukturdaten

Salz 5i⁴

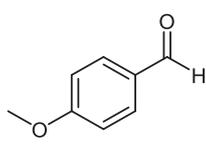


Summenformel	$C_{21}H_{25}N_3O_4$
Molekulargewicht	383.45 g/mol
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1$
Gitterkonstanten	$a = 11.488(2) \text{ \AA}$ $b = 6.7138(12) \text{ \AA}$ $\beta = 96.222(9)^\circ$ $c = 13.842(3) \text{ \AA}$
Zellvolumen	$1061.4(3) \text{ \AA}^3$
Z	2
gemessene Reflexe bis $2\theta = 55^\circ$	32654
Parameter	270
Vollständigkeit	99.8%
$R_{gt}(F)$	0.0407
$wR_{ref}(F^2)$	0.0803
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$	$0.12/-0.12 \text{ e\AA}^{-3}$
Geometrische Parameter	$C10 - C11 = 1.508(3) \text{ \AA}$, $C11 - C12 = 1.429(4) \text{ \AA}$, $C11 - C13 = 1.340(3) \text{ \AA}$, $C13 - C14 = 1.449(3) \text{ \AA}$, $C12 - C11 - C13 = 0.1(4)^\circ$, $O3 - C10 - C11 - C12 = -0.9(3)^\circ$

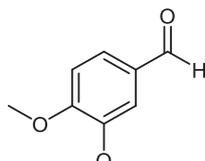
5 Molekülverzeichnis



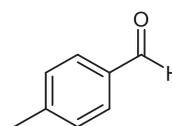
1a



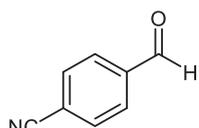
1b



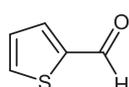
1c



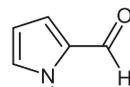
1d



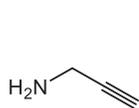
1e



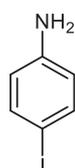
1f



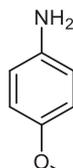
1g



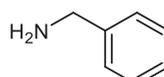
2a



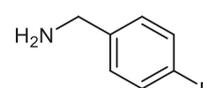
2b



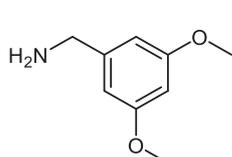
2c



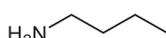
2d



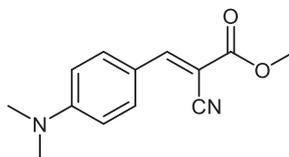
2e



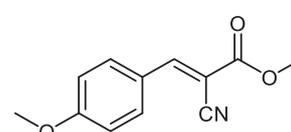
2f



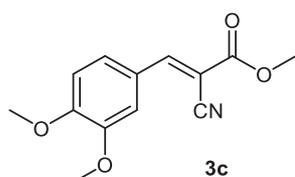
2g



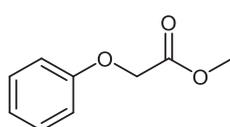
3a



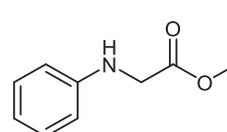
3b



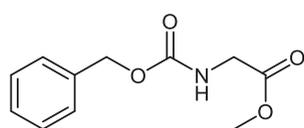
3c



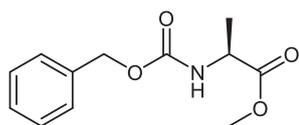
3d



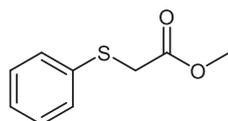
3e



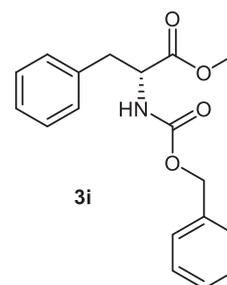
3f



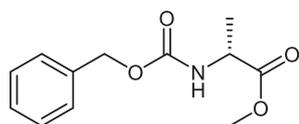
3g



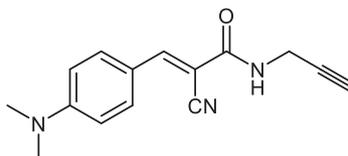
3h



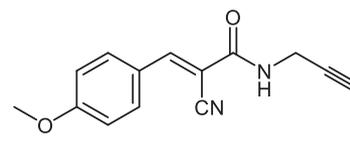
3i



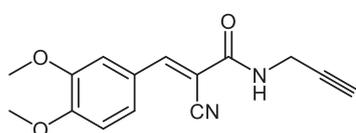
3j



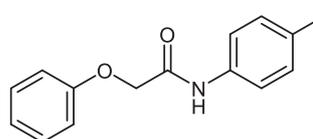
4a



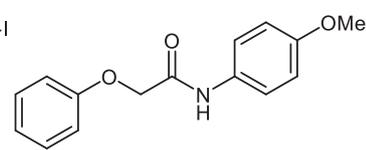
4b



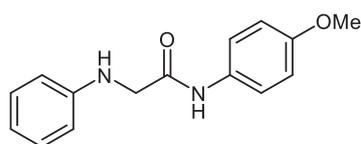
4c



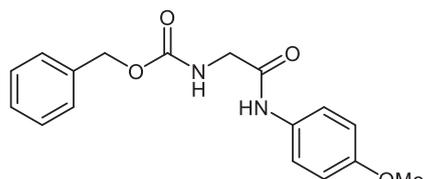
4d



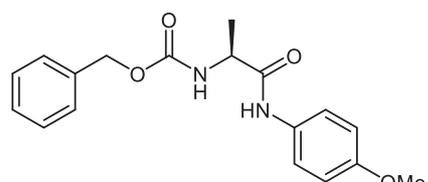
4e



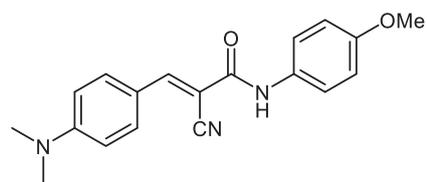
4f



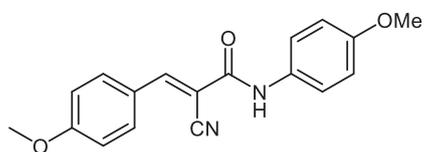
4g



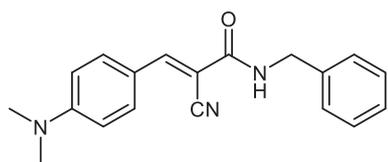
4h



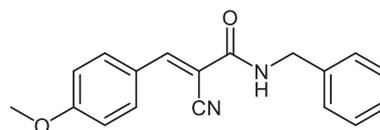
4i



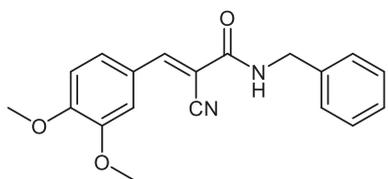
4j



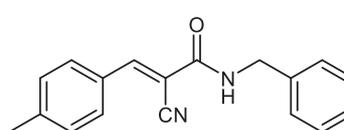
4k



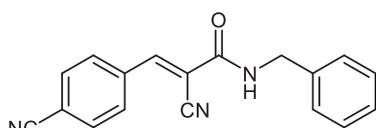
4l



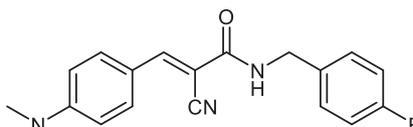
4m



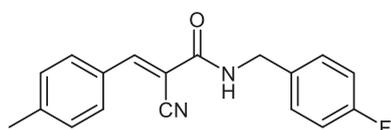
4n



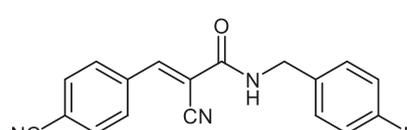
4o



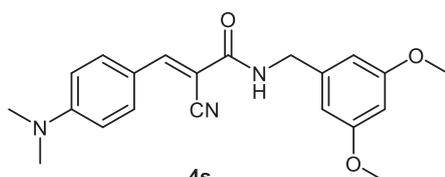
4p



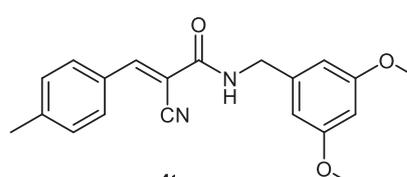
4q



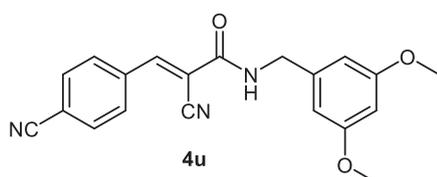
4r



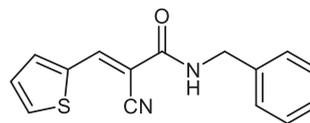
4s



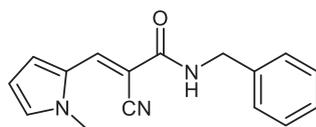
4t



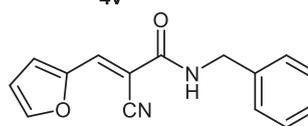
4u



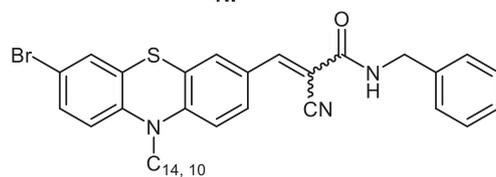
4v



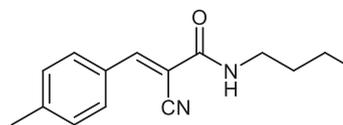
4w



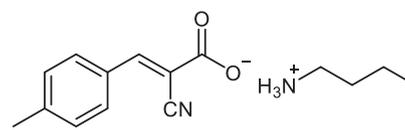
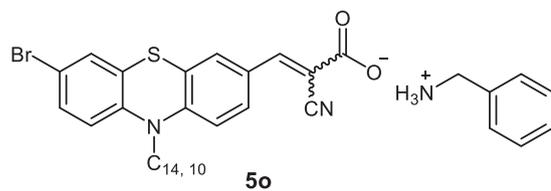
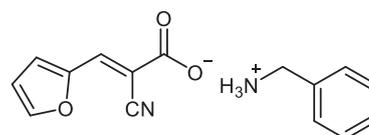
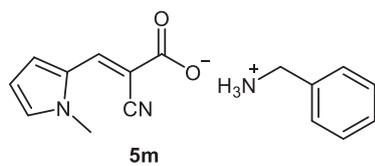
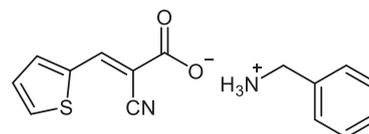
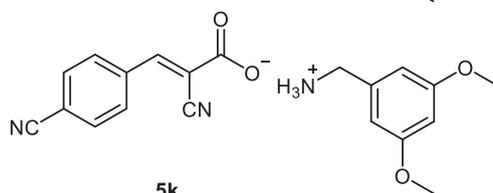
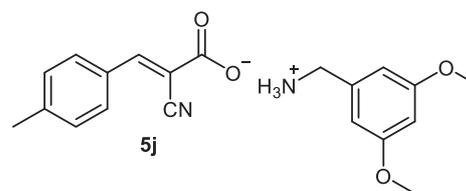
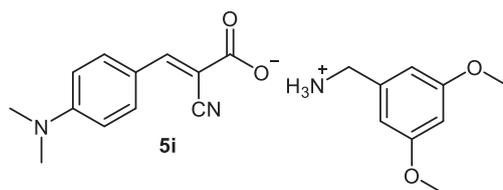
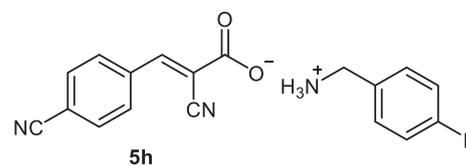
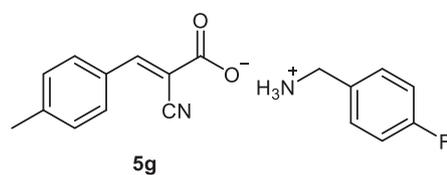
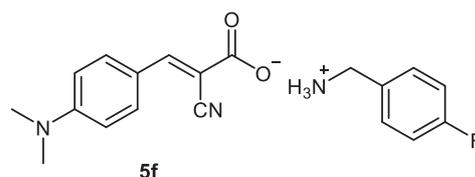
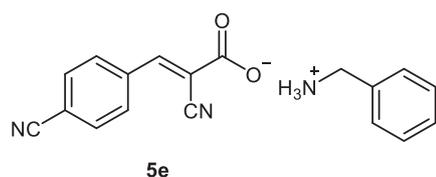
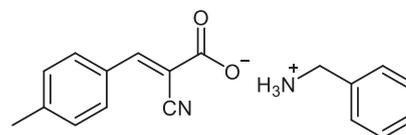
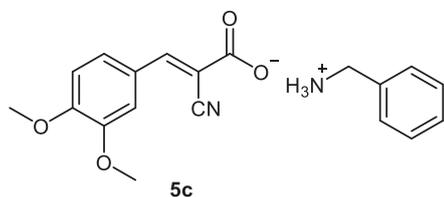
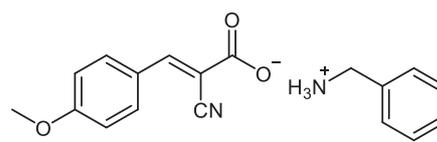
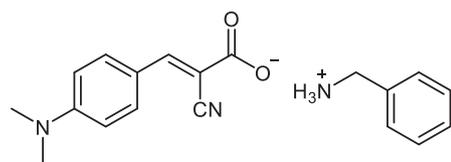
4x

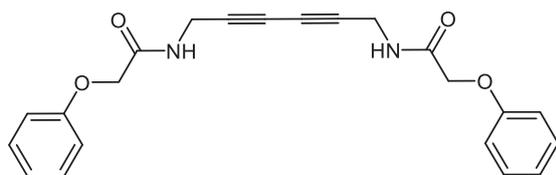


4y

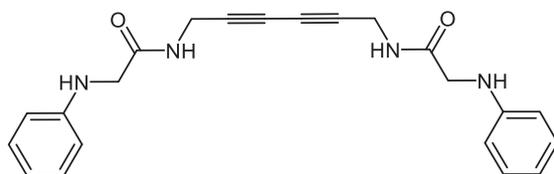


4z

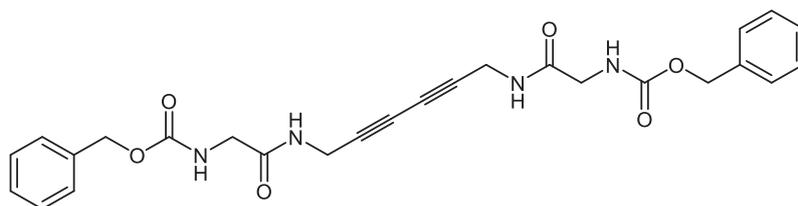




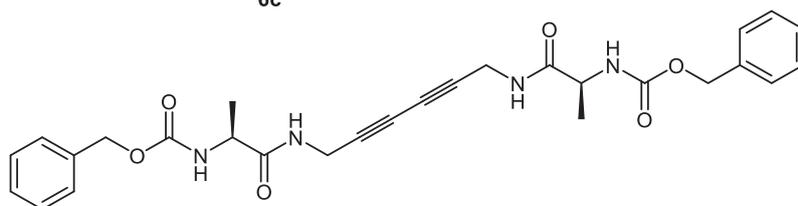
6a



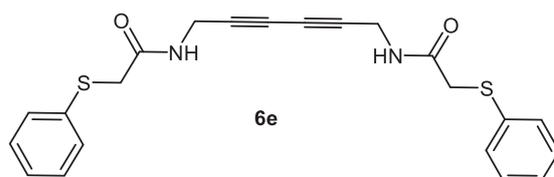
6b



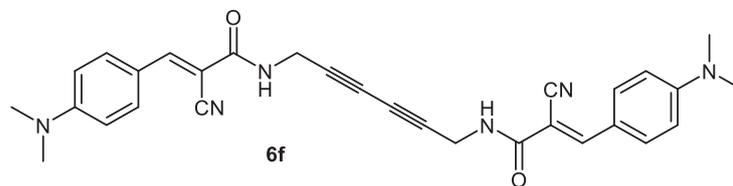
6c



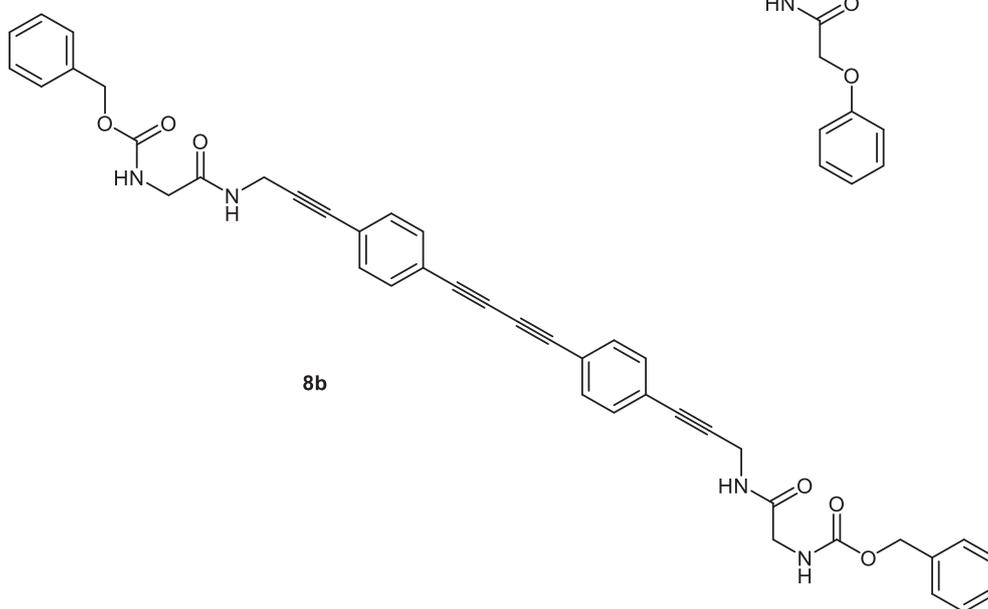
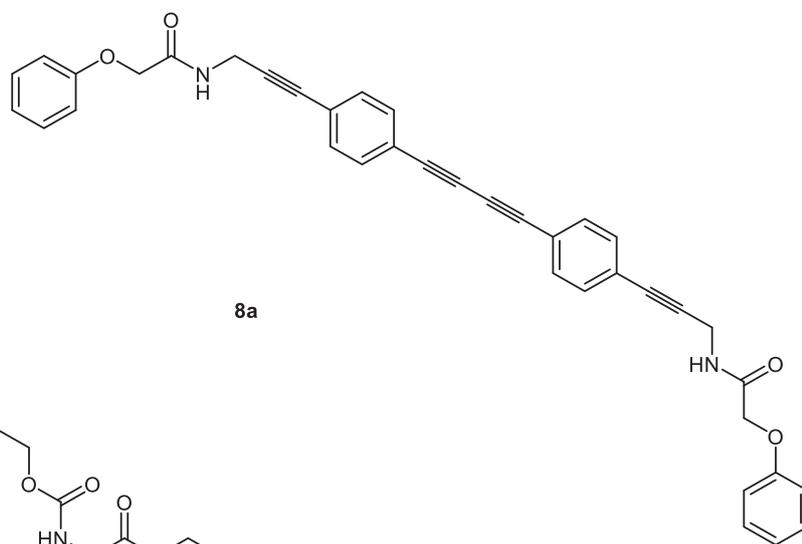
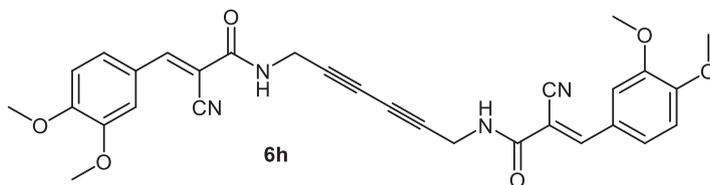
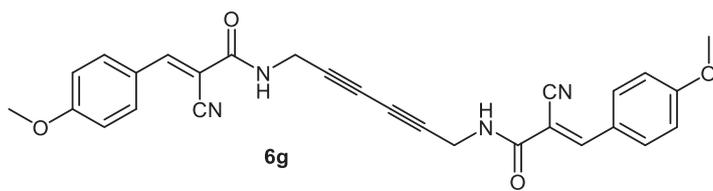
6d

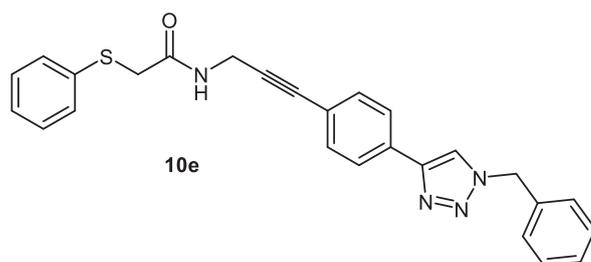
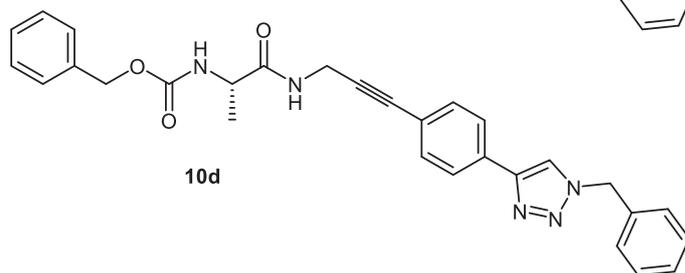
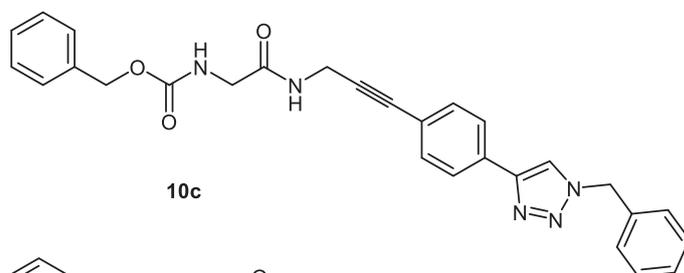
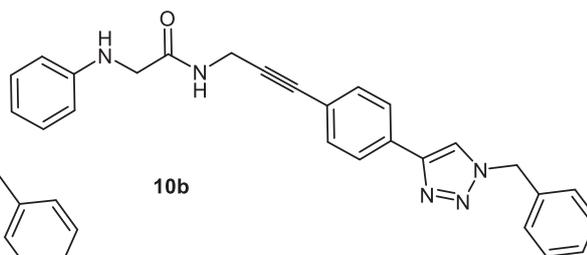
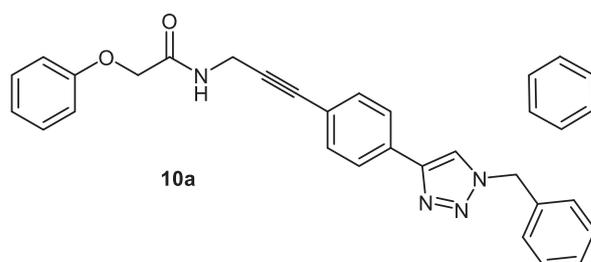
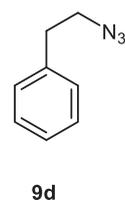
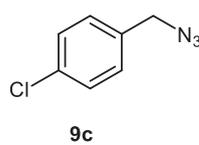
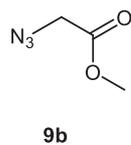
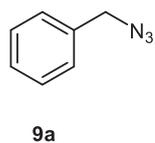
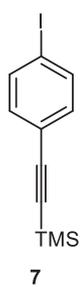


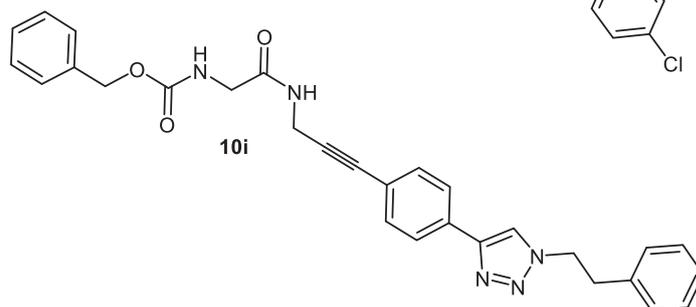
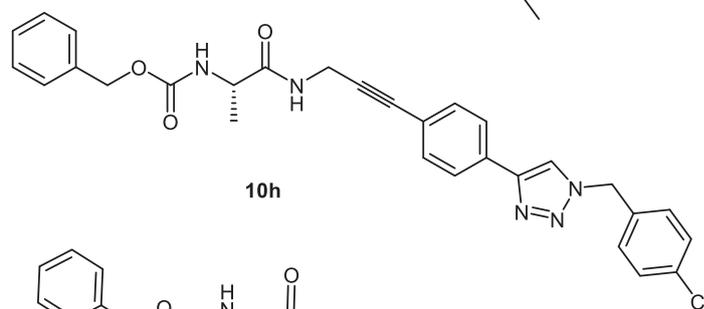
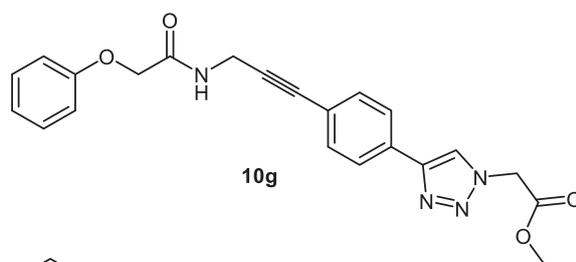
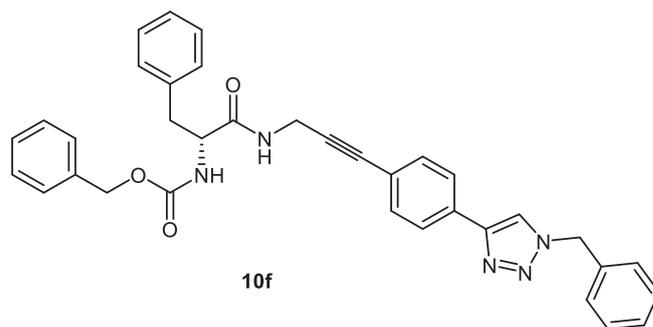
6e



6f







6 Literaturverzeichnis

- ¹ S. Hassan, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2014**.
- ² A.-L. Elsner, *Bachelorarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf **2016**.
- ³ K. C. Badgujar, K. P. Dhake, B. M. Bhanage, *Process Biochemistry* **2013**, *48*, 1335 – 1347.
- ⁴ B. Remberg, G. J. Reiß, T. J. J. Müller, *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 1 – 10.
- ⁵ E. Merkul, D. Urselmann, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 238 – 242.
- ⁶ M. Krajnc, *Bachelorarbeit* **2015**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- ⁷ a) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, *10*, 1477 – 1489; b) T. Hudlicky, J. W. Reed
In „The Way of Synthesis”, Wiley-VCH, **2007**.
- ⁸ Ł. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8642 – 8666;
Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, *50*, 8492 – 8509.
- ⁹ A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300 – 3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*,
3168 – 3210.
- ¹⁰ T. J. J. Müller, Palladium-Copper Catalyzed Alkyne Activation as An Entry to Multicomponent
Syntheses of Heterocycles. (In „Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions
II”, Springer, **2010**.)
- ¹¹ C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422 – 424.
- ¹² C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.*
2012, *124*, 5150–5174; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062 – 5082.
- ¹³ a) A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* **1855**, *44*, 275 – 312; b) A. Wurtz, *Ann. Chem. Pharm.* **1855**,
96, 364 – 375.
- ¹⁴ a) B. Tollens, R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 303 – 323;
b) B. Tollens, R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *129*, 369 – 370.
- ¹⁵ Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467 – 4470.
- ¹⁶ A. O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, *0*, 683 – 684.
- ¹⁷ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, *0*, 866 – 867.
- ¹⁸ H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083 – 1090.
- ¹⁹ T. Lessing, T. J. J. Müller, *Appl. Sci.* **2015**, *5*, 1803 – 1835.
- ²⁰ G. Carrea, S. Riva, *Angew. Chem.* **2000**, *16*, 2312 – 2341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**,
39, 2226 – 2254.
- ²¹ A. Ullrich, *Masterarbeit* **2014**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- ²² T. Classen, J. Pietruszka, *J. Bioorg. Med. Chem.* **2017**,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2017.06.045>

- ²³ L. Mancuso, G. Jurjens, J. Hermene, K. Harmrolfs, S. Eichner, J. Fohrer, W. Collisi, F. Sasse, A. Kirschning, *Org Lett.* **2013**, *15*, 4442 – 4445.
- ²⁴ A. Kirschning, F. Hahn, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4086 – 4096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4012 – 4022.
- ²⁵ A. S. Eustáquio, B. S. Moore, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4000 – 4002; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3936 – 3938.
- ²⁶ S. Eichner, H. G. Floss, F. Sasse, A. Kirschning, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1801 – 1805.
- ²⁷ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056 – 2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004 – 2021.
- ²⁸ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. Barry Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210 – 216.
- ²⁹ M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952 – 3015.
- ³⁰ V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250 – 2255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210 – 2215.
- ³¹ B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2007**, 3868 – 3870.
- ³² O. Baltzer, H. v. Pechmann, *Liebigs Ann.* **1891**, *262*, 302 – 313.
- ³³ I. C. T. Loos, *Dissertation 2013*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- ³⁴ a) J. A. Bladin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 545 – 546;
b) J. A. Bladin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2736 – 2738.
- ³⁵ Y. Yang, B. A. Rasmussen, B. M. Shlaes, *Pharmacol. Ther.* **1999**, *83*, 141 – 151.
- ³⁶ A. Brik, J. Alexandratos, Y.-C. Lin, J. H. Elder, A. J. Olson, A. Wlodawer, D. S. Goodsell, C. - H. Wong, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1167 – 1169.
- ³⁷ A. E. Siegrist, C. Eckhardt, J. Kaschig, E. Schmidt, *Optical Brighteners* **2012**, *25*, 427 – 449.
- ³⁸ A. Oestreich, P. Schmid, C. Schlatter, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **1997**, *33*, 329 – 335.
- ³⁹ a) D. Schweinfurth, N. Deibel, F. Weisser, B. Sarkar, *Nachr. Chem.* **2011**, *59*, 937-941;
b) J. Crowley, D. McMorrán, In „Click Triazoles“, Springer, **2012**, S. 1 – 53;
c) H. Struthers, T. L. Mindt, R. Schibli, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 675 – 696.
- ⁴⁰ M. Collot, A. Lasoroski, A.I. Zamaleeva, A. Feltz, R. Vuilleumier, J.-M. Mallet, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10482 – 10487.
- ⁴¹ R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357– 396.
- ⁴² S. Hassan, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 617 – 666.
- ⁴³ a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708 – 2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596 – 2599;
b) C. W. Torne, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057 – 3064.

- ⁴⁴ B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923 – 8930.
- ⁴⁵ A. K. Feldman, B. Colasson, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897 – 3899.
- ⁴⁶ K. A. Dururgkar, R. G. Gonnade, C. V. Ramana, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3974 – 3979.
- ⁴⁷ K. Barral, A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1809 – 1811.
- ⁴⁸ G. Kumaraswamy, K. Ankamma, A. Pitchaiah, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9822 – 9825.
- ⁴⁹ Z.-Y. Yan, Y.-B. Zhao, M.-J. Fan, W.-M. Liu, Y.-M. Liang, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9331 – 9337.
- ⁵⁰ E. Merkul, F. Klukas, D. Dorsch, U. Grädler, H. E. Greiner, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5129 – 5136.
- ⁵¹ a) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172.
b) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 738.
c) L. F. Tietze, U. Beifuss, In „*Comprehensive Organic Synthesis*” (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, **1991**.
d) B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *10*, 1774 – 1779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730 – 1734.
- ⁵² Hann and Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1904**, *85*, 46.
- ⁵³ E. P. Kohler, B. B. Corson, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 1975 – 1986.
- ⁵⁴ A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2327 – 2330.
- ⁵⁵ F. H. Westheimer, H. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 90.
- ⁵⁶ H. Kampfer, H. Öhlschläger, W. Gesierich, *ger. Offl.* 1 497 118, 1969.
- ⁵⁷ A. McCluskey, P. J. Robinson, T. Hill, J. L. Scott, J. K. Edwards, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3117 – 3120.
- ⁵⁸ T. Hill, L. R. Odell, J. K. Edwards, M. E. Graham, A. B. McGeachie, Jenny Rusak, A. Quan, R. Abagyan, J. L. Scott, P. J. Robinson, A. McCluskey, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7781 – 7788.
- ⁵⁹ Y. Taketani, A. Shouji, K. Iwata, *Nonlinear Opt., Proc. Toyota Conf. Nonlinear Opt. Mater.* **1992**, *5*, 249 – 254.
- ⁶⁰ a) Y. Takeya, H. Matsuzawa, K. Iwata, *From Jpn. Kokai Tokkyo*, JP 02254425 A 19901015, 1990;
b) Y. Taketani, H. Matsuzawa, K. Iwata, EP 335641 A2 19891004, 1989;
c) Y. Takeya, JP 05002199 A 19930108, 1993; d) Y. Takeya, H. Matsuzawa, K. Iwata, JP 02193954 A 19900731, 1990;
e) Y. Taketani, H. Matsuzawa, K. Iwata, EP 335641 A2 19891004.

-
- ⁶¹ S. P. Anthony, C. Delaney, S. Varughese, L. Wang, S. M. Draper, *CrystEngComm* **2011**, *13*, 6706 – 6711.
- ⁶² T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature* **2011**, *473*, 470 – 477.
- ⁶³ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874 – 922.
- ⁶⁴ H. A. Diek, F. R. J. Heck, *Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- ⁶⁵ L. J. Cassar, *Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.
- ⁶⁶ B. Remberg, *Masterarbeit*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf **2014**.
- ⁶⁷ J. J. Li, In "Name Reactions", Springer-Verlag, 3. Ed., **2006**, S. 559.
- ⁶⁸ D. Steinborn, In „Grundlagen der metallorganischen Komplexkatalyse“, Vieweg+Teubner, Wiesbaden, 2. Ed., **2007**, S. 235 – 242.
- ⁶⁹ a) C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422 – 424;
b) C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *154*, 137 – 171.
- ⁷⁰ P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2740 – 2767;
Angew. Chem. Int. Ed. **2000**, *39*, 2632 – 2657.
- ⁷¹ a) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 50 – 56;
b) A. Baeyer, B. Landsberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 57 – 61.
- ⁷² M. D. Cameron, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 557 – 558.
- ⁷³ F. J. Brockmann, *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 507 – 510.
- ⁷⁴ H. H. Schlubach, V. Wolf, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1950**, *568*, 141 – 159.
- ⁷⁵ a) N. A. Milas, O. L. Mageli, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5970 – 5971;
b) L. Camici, P. Dembech, A. Ricci, G. Seconi, M. Taddei, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4197 – 4206.
- ⁷⁶ Q. Liu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371 – 4374.
- ⁷⁷ G. Eglinton, R. Galbraith, *Chem. Ind. (London)* **1956**, 737 – 738.
- ⁷⁸ a) F. Sondheimer, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 363 – 388;
b) F. Sondheimer, R. Wolovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1771;
- ⁷⁹ A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320 – 3321.
- ⁸⁰ K. Yin, C. Li, J. Lia, X. Jia, *Green Chem.* **2011**, *13*, 591.
- ⁸¹ M. C. N. Brauer, R. A. W. Neves Filho, B. Westermann, R. Heinke, L. A. Wessjohann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 25 – 30.
- ⁸² D. Urselmann, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf **2013**.
- ⁸³ R. Rossi, A. Carpita, C. Bigelli, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 523 – 526.
- ⁸⁴ a) W. Chodkiewicz, P. Cadiot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, *241*, 1055 – 1057;
b) W. Chodkiewicz, *Ann. Chim. (Paris)* **1957**, *2*, 819 – 869.
- ⁸⁵ G. Wegner, *Makromol. Chem.* **1972**, *154*, 35 – 48.

- ⁸⁶ G. Wegner, E. W. Fischer, A. Muñoz-Escalona, *Makromol. Chem.* **1975**, *1*, 521 – 558.
- ⁸⁷ W. Schermann, G. Wegner, *Makromol. Chem.* **1974**, *175*, 667 – 674.
- ⁸⁸ E. Jahnke, I. Lieberwirth, N. Severin, J. P. Rabe, H. Frauenrath, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5510 – 5513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5383 – 5386.
- ⁸⁹ Nelson, Cox, In „*Lehninger Biochemie*“, Springer, 4. Ed., **2011**, S. 32.
- ⁹⁰ Nelson, Cox, In „*Lehninger Biochemie*“, Springer, 4. Ed., **2011**, S. 244 – 246.
- ⁹¹ Marco Teiber, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf **2013**.
- ⁹² M. Bocola, *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg **2002**.
- ⁹³ R. D. Schmid, R. Verger, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1694 – 1720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1608 – 1633.
- ⁹⁴ P. Trodler, *Dissertation*, Universität Stuttgart, Stuttgart **2008**.
- ⁹⁵ D. Rotticci, J. Ottosson, T. Norin, K. Hult, *Methods Biotechnol* **2001**, *15*, 261 – 276.
- ⁹⁶ E. M. Anderson, K. M. Larsson, O. Kirk, *Biocatalysis Biotransformation* **1997**, *16*, 181 – 204.
- ⁹⁷ Nelson, Cox, In „*Lehninger Biochemie*“, Springer, 4. Ed., **2011**, S. 278 – 279.
- ⁹⁸ H. Gröger, Y. Asano, In „*Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*“, K. Drauz, H. Gröger and O. May eds., Wiley-VCH, 3. Ed., **2012**, *1*, S. 3 – 17.
- ⁹⁹ M. T. Reetz, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 145 – 150.
- ¹⁰⁰ P. Villeneuve, *Biotechnol. Adv.* **2007**, *25*, 515 – 536.
- ¹⁰¹ P. Adlercreutz, In „*Organic Synthesis with Enzymes in Non-Aqueous Media*“, G. Carrea, S. Riva eds., Wiley-VCH, **2008**, S. 12 – 22.
- ¹⁰² Y. Duan, Z. Du, Y. Yao, R. Li, D. Wu, *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 6219 – 6225.
- ¹⁰³ S. Gayot, X. Santarelli, D. Coulon, *J. Biotechnol.* **2003**, *101*, 29 – 36.
- ¹⁰⁴ A. Kumar, S. S. Kanwar, *Enzyme Research* **2011**, ID 718949.
- ¹⁰⁵ S. Karboune, M. Safari, B. Lue, F. K. Yeboah, S. Kermasha, *J. Biotechnol.* **2005**, *119*, 281 – 290.
- ¹⁰⁶ U. T. Bornscheuer, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3458 – 3459; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3336 – 3337.
- ¹⁰⁷ a) T. Boller, C. Meier, S. Menzler, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 509 – 519;
b) J. Lalonde, A. Margolin in „*Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*“, Wiley-VCH, 2. Ed., **2002**, S. 163 – 184.
- ¹⁰⁸ A. G. Cunha, G. Fernández-Lorente, J. V. Bevilaqua, J. Destain, L. M. C. Paiva, D. M. G. Freire, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2008**, *146*, 49 – 56.
- ¹⁰⁹ S. F. D'Souza, *Curr. Sci.* **1998**, *77*, 69 – 79.
- ¹¹⁰ Q. Shena, R. Yanga, X. Huaa, F. Yea, W. Zhanga, W. Zhaoa, *Process Biochem.* **2011**, *46*, 1565 – 1571.

- ¹¹¹ R.A. Sheldon, *Biochem. Soc. Trans.* **2007**, *35*, 1583 – 1587.
- ¹¹² C. Garcia-Galan, A. Berenguer-Murcia, R. Fernandez-Lafuente, R. C. Rodrigues, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2885 – 2904.
- ¹¹³ O. Miyawaki, L. B. Wingard, *Biotechnol. Bioeng.* **1984**, *26*, 1364 – 1371.
- ¹¹⁴ W. Krakowiak, M. Jach, J. Korona, H. Sugier, *Starch* **1984**, *36*, 396 – 398.
- ¹¹⁵ a) A. Petri, P. Marconcini, P. Salvadori, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2005**, *32*, 219 – 224;
b) H. Takahashi, B. Li, T. Sasaki, C. Mayazaki, T. Kajino, S. Inagaki, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2001**, *755*, 44 – 45.
- ¹¹⁶ H. R. Luckarift, J. C Spain, R. R. Naik, M. O. Stone, *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 211 – 213.
- ¹¹⁷ A. X. Yan, X. W. Li, Y. H. Ye, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2002**, *101*, 113 – 129.
- ¹¹⁸ J. Wiegel, M. Dykstra, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1984**, *20*, 59 – 64.
- ¹¹⁹ X. J. Huang, P. C. Chen, F. Huang, Y. Ou, M. R. Chen, Z. K. Xu, *J. Mol. Catal B-Enzym.* **2011**, *70*, 95 – 100.
- ¹²⁰ B. Kopka, M. Diener, A. Wirtz, M. Pohl, K.-E. Jaeger, U. Krauss, *Biotechnol. J.* **2015**, *10*, 811 – 819.
- ¹²¹ T. Kato, K. Horikoshi, *Biotechnol. Bioeng.* **1984**, *26*, 595 – 598.
- ¹²² K. Faber in "Biotransformations in Organic Chemistry", Springer, 6. Ed., **2011**.
- ¹²³ M. D. Toscano, K. J. Woycechowsky, D. Hilvert, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3274 – 3300;
Angew. Chem. Int. Ed. **2007**, *46*, 3212 – 3236.
- ¹²⁴ U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6156 – 6165;
Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, *43*, 6032 – 6040.
- ¹²⁵ O. P. Ward, A. Singh, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2000**, *11*, 520 – 526.
- ¹²⁶ C. Branneby, P. Carlqvist, A. Magnusson, K. Hult, T. Brinck, P. Berglund, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 874 – 875.
- ¹²⁷ Y. Ding, X. Ni, M. Gu, S. Li, H. Huang, Y. Hu, *Catal. Commun.* **2015**, *64*, 101 – 104.
- ¹²⁸ X.-W. Feng, C. Li, Na Wang, K. Li, W.-W. Zhang, Z. Wang, X. Q. Yu, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1933 – 1936.
- ¹²⁹ A. S. Evitt, U. T. Bornscheuer, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1141 – 1142.
- ¹³⁰ Y.-F. Lai, H. Zheng, S.-J. Chai, P.-F. Zhang, X.-Z. Chen, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1917 – 1918.
- ¹³¹ Y. A. Sonawane, S. B. Phadtare, B. N. Borse, A. R. Jagtap, G. S. Shankarling, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1456 – 1459.
- ¹³² Q. Yang, L.-H. Zhou, W.-X. Wu, W. Zhang, N. Wang, X.-Q. Yu, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 78927 – 78932.
- ¹³³ L. Zhang, F. Li, C. Wang, L. Zheng, Z. Wang, R. Zhao, L. Wang, *Catalysts* **2017**, *7*, 1 – 9.

- ¹³⁴ a) J.S. Fruton, *Adv. Enzymol.* **1982**, 53, 239 – 291; J.D. Glass, *Enzyme Microb. Technol.* **1981**, 3, 2 – 8.
b) I.M. Chaiken, K. Komoriya, M. Ohno, F. Widmer, *Appl. Biochem. Biotech.* **1982**, 7, 385 – 399;
c) W. Kullman, *Biochem. J.* **1984**, 220, 405 – 416; H-D. Jakubke, P. Kuhl, A. Konnecke, *Angew. Chem.* **1985**, 2, 79 – 87; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24, 85 – 93; P.L. Luisi, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 449 – 460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24, 439 – 450;
d) J. Markussen, K. Schaumberg in *K. Blaha, P. Malon: Peptides*, Walter de Gruyter and Co. **1983**, 387; K. Oyama, S. Nishimura, Y. Nonaka, K. Kihara, T. Hashimo, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5241 – 5242.
- ¹³⁵ J. B. West, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1629 – 1632.
- ¹³⁶ V. Gotor, *Biocatal. Biotransformation* **2000**, 18, 87 – 103.
- ¹³⁷ M. J. Garcia, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6141 – 6142.
- ¹³⁸ I. Alfonso, C. Astorga, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Commun.* **1996**, 2471 – 2471.
- ¹³⁹ M. Weiß, H. Gröger, *Synlett* **2009**, 8, 1251 – 1254.
- ¹⁴⁰ V. Sanchez, F. Rebolledo, V. Gotor, *Synlett* **1994**, 529 – 530.
- ¹⁴¹ S. Bonte, I. O. Ghinea, I. Baussane, J.-P. Xuereb, R. Dinica, M. Demeunynck, *Tetrahedron* **2013**, 69, 5495–5500.
- ¹⁴² S. Hassan, R. Tschersich, T. J. J. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4641 – 4644.
- ¹⁴³ S. Hassan, A. Ullrich, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1571 – 1576.
- ¹⁴⁴ J. H. Schrittwieser, J. Sattler, V. Resch, F. G. Mutti, W. Kroutil, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, 15, 249 – 256.
- ¹⁴⁵ a) K. Han, C. Kim, J. Park, M. J. Kim, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 3105 – 3108.
b) H. Nemoto, K. Tanimoto, Y. Kanao, S. Omura, Y. Kita, S. Akai, *Tetrahedron* **2012**, 68, 7295 – 7301.
c) X. Y. Sun, X. Y. Tian, Z. W. Li, X. S. Peng, H. N. Wong, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5874 – 5880.
d) P. Gupta, N. Mahajan, S. C. Taneja, *Cat. Sci. Technol.* **2013**, 3, 2462 – 2480.
- ¹⁴⁶ P. Bongen, J. Pietruszka, R. C. Simon, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 11063 – 11070.
- ¹⁴⁷ a) J. Pietruszka, R. C. Simon, F. Kruska, M. Braun, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 6217–6224.
b) J. Pietruszka, R. C. Simon, *Chem. Cat. Chem.* **2010**, 2, 505 – 508.
- ¹⁴⁸ O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, 14, 407 – 413.
- ¹⁴⁹ F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J. E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 321 – 331.

- ¹⁵⁰ P. M. Dinh, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 7623 – 7626.
- ¹⁵¹ B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. Le Ray, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645 – 1650.
- ¹⁵² A. Berkessel, M. L. Sebastian-Ibarz, T. N. Müller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6717 – 6720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6567 – 6570.
- ¹⁵³ E. Burda, W. Hummel, H. Gröger, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9693 – 9696; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9551 – 9554.
- ¹⁵⁴ A. Caiazzo, P. M. L. Garcia, R. Wever, J. C. M. van Hest, A. E. Rowan, J. N. H. Reek, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2926 – 2932.
- ¹⁵⁵ V. de la Sovera, A. Bellomo, J. M. Pena, D. Gonzalez, H. A. Stefani, *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 163 – 172.
- ¹⁵⁶ L. S. C. Verduyn, W. Szymanski, C. P. Postema, R. A. Dierckx, P. H. Elsinga, D. B. Janssen, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 898 – 900.
- ¹⁵⁷ A. Cuetos, F. R. Bisogno, I. Lavandera, V. Gotor, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2625 – 2627.
- ¹⁵⁸ C. S. Oliveira, K. T. Andrade, A. T. Omori, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *91*, 93 – 97.
- ¹⁵⁹ Y. Zhang, C. Fu, C. Zhu, S. Wang, L. Tao, Y. Wei, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 466 – 469.
- ¹⁶⁰ R. S., Yalagala, N. Zhou, H. Yan, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1883 – 1885.
- ¹⁶¹ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, S. Bienz, L. Bigler, T. Fox, In „*Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*“, Thieme, 8. Ed., **2012**, S. 145.
- ¹⁶² T. J. J. Müller, J. Blümel, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *683*, 354 – 367.
- ¹⁶³ E. Merkul, *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf **2011**.
- ¹⁶⁴ F. Klukas, A. Grunwald, F. Menschel, T. J. J. Müller, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 672 – 679.
- ¹⁶⁵ L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *46*, 15998 – 15999.
- ¹⁶⁶ A. Arcadi, S. Cacchi, L. Cascia, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2501 – 2504.
- ¹⁶⁷ V. K. Gupta, R. A. Singh, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 38591 – 38600.
- ¹⁶⁸ H. K. Maurya, A. Gupta, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 22106 – 22114.
- ¹⁶⁹ K. Ishikawa, G. W. Griffin, I. J. Lev, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3747 – 3762.
- ¹⁷⁰ N. Toyooka, M. Mizuguchi, T. Obita, S. Hirono, H. Goda, EP. Offl. 2 808 014 A1, 2013.
- ¹⁷¹ G. Hattori, K. Sakata, H. Matsuzawa, Y. Tanabe, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10592 – 10608.
- ¹⁷² K. Miura, N. Fujisawa, H. Saito, D. Wang, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2591 – 2594.

-
- ¹⁷³ a) T. Nemoto, T. Harada, T. Matsumoto, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6304 – 6307.
b) K. Makino, N. Okamoto, O. Hara, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1757 – 1762. c) B. Seashore-Ludlow, P. Villo, P. Somfai, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7219 – 7223.
- ¹⁷⁴ A. Lembo, P. Tagliatesta, D. M. Guldi, M. Wielopolski, M. Nuccetelli, *J. Phys. Chem. A* **3** **2009**, *113*, 1779 – 1793.
- ¹⁷⁵ Q. Li, A. V. Rukavishnikov, P. A. Petukhov, T. O. Zaikova, C. Jin, J. F. W. Keana, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4862 – 4869.
- ¹⁷⁶ F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1434 – 1948.