
**Konsequente 5-, 6- und 7-
Komponentensynthesen auf Basis von Ugi-
Vierkomponenten-CALB-Aminolyse-Ein-Topf-
Sequenzen**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Pascal Gesse
aus Mülheim an der Ruhr

Düsseldorf, Oktober 2019

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: 17.12.2019

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2013 bis September 2019 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Anleitung von Prof. Dr. Thomas J. J. Müller angefertigt.

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Düsseldorf, den 29.01.2020

Pascal Gesse

Meinen Eltern, meiner Familie und meiner Freundin gewidmet

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert oder in Form von Vorträgen oder Postern auf Fachtagungen präsentiert.

Publikationen in Fachzeitschriften

P. Gesse, T. J. J. Müller, *Consecutive Five-Component Ugi-4CR-CAL B-Catalyzed Aminolysis Sequence and Concatenation with Transition Metal Catalysis in a One-Pot Fashion to Substituted Triamides*. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 2150-2157. DOI: 10.1002/ejoc.201900198

Mündliche Präsentationen

- „Chemoenzymatic synthesis of multichromophore ligations for the preparation of hybrid materials“, *CLIB-GC Seventh Annual Retreat 2016*, Herdecke.

Poster Präsentationen

- „Chemoenzymatic synthesis of multichromophore ligations for the preparation of hybrid materials“, *CLIB-GC Fifth Annual Retreat 2014*, Lünen.
- „Chemoenzymatic synthesis of multichromophore ligations for the preparation of hybrid materials“, *CLIB-GC Sixth Annual Retreat 2015*, Wermelskirchen.
- „Chemoenzymatic synthesis of multichromophore ligations for the preparation of hybrid materials“, *CLIB-GC Seventh Annual Retreat 2016*, Herdecke.

Die folgenden Schemata, Tabellen und Abbildungen sind inhaltlich bereits in englischer Sprache veröffentlicht. Für die Verwendung in dieser Arbeit wurden sie teilweise erheblich verändert und/oder in die deutsche Sprache übersetzt.

Schemata: Schema 1.1, Schema 1.3, Schema 1.4, Schema 4.1, Schema 4.2, Schema 4.3, Schema 4.4, Schema 4.5, Schema 4.7, Schema 4.8, Schema 4.9, Schema 4.10, Schema 4.11.

Schemes: Scheme 1.1, Scheme 1.3, Scheme 1.4.

Tabellen: Tabelle 4.2, Tabelle 4.3, Tabelle 4.4, Tabelle 4.5, Tabelle 4.6, Tabelle 4.7, Tabelle 4.8.

Abbildungen: Abbildung 4.8, Abbildung 4.9, Abbildung 4.10, Abbildung 4.11, Abbildung 4.12, Abbildung 4.13, Abbildung 4.14.

Zudem wurde ein Großteil der experimentellen Daten aus **Kapitel 7** mit der Struktur der zugehörigen Verbindung in der Supporting Information der obigen Publikation veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas J.J. Müller für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis sowie für die interessante und herausfordernde Aufgabenstellung. Insbesondere danke ich für die fachliche Betreuung sowie für eine stets offene Tür, ein stets offenes Ohr und die ständige Möglichkeit zur konstruktiven Diskussion von Ergebnissen und Ideen.

Herrn Prof. Dr. Jörg Pietruszka danke ich für die Begutachtung dieser Dissertation, fachliche Anregungen in Gesprächen während der Retreats und sein Engagement im CLIB.

Bei Herrn Dr. Bernhard Mayer möchte ich mich für die Unterstützung in technischen und chemischen Fragestellungen, sein immenses Engagement und seinen fundamentalen Beitrag zur reibungslosen Funktionsfähigkeit des Arbeitskreises und der gesamten OCI bedanken. Er hat uns allen immer einen neugierigen, fragenden, wissbegierigen und wachen Verstand vorgelebt.

Herrn PD Dr. Klaus Schaper danke ich für zahlreiche, interessante Gespräche über allgemein chemische und NMR-spezifische Themen, insbesondere jedoch für die Aufnahme in sein Team zur Entwicklung spezieller chemischer e-Learning Module (scheLm) und der Möglichkeit meine Kompetenzen dabei fachübergreifend zu erweitern.

Großen Dank möchte ich auch den Mitarbeitern der Abteilung für Organische Chemie, der Abteilung für Kernresonanzspektroskopie und der Abteilung für Massenspektrometrie gegenüber zum Ausdruck bringen. Frau Maria Beuer danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren, Frau Dagmar Koschel für die Aufnahme der IR-Spektren meiner Verbindungen. Herrn Dr. Peter Tommes und Herrn Ralf Bürgel danke ich für die massenspektrometrischen Untersuchungen meiner Verbindungen. Für die Durchführung der Elementaranalysen danke ich Frau Gaby Zerta. Bei Frau Heidi Webers, Frau Dagmar Riedl, Frau Anja Beineke und Herrn Eric Schönstein bedanke ich mich für die ständige Unterstützung bei technischen Problemen und für die ständige Versorgung mit Laborgeräten und Verbrauchsmaterialien.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises, die mich während des Promotionsstudiums begleitet haben, möchte ich für die offene Kommunikation, die gute Arbeitsatmosphäre und den freundschaftlichen Umgang sowohl während als auch außerhalb der Arbeitszeit meinen Dank aussprechen. Insbesondere danke ich Herrn Dr. Markus Börgardts, Herrn M. Sc. Dragutin Antovic, Frau Dr. Bettina Remberg, Herrn Dr. Tim Meyer und Frau Dr. Lucilla Levi für die ehrlichen und konstruktiven Diskussionen, die Hilfsbereitschaft und den unkomplizierten Wissenstransfer bei unmittelbar themenspezifischen Problemstellungen. Frau Dr. Lucilla Levi danke ich außerdem und außerordentlich für die selbstlose und gewissenhafte Übernahme der Korrektur dieser Dissertation.

Meinem Laborpartner Herrn Dr. Julian Papadopoulos danke ich für die zahlreichen, fachlichen Dispute, die heitere Laboratmosphäre, den seelischen Beistand, die ein oder andere musische Inspiration und die peinliche Aufrechterhaltung der Laborordnung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern für die kontinuierliche und zuverlässige Unterstützung während meines gesamten Wirtschaftschemie- und Promotionsstudiums.

Großer Dank gebührt auch meiner Freundin Jacky für die gewaltige Geduld und die liebevolle Motivation, Unterstützung und Aufmunterung während dieser intensiven Lebensphase.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Abstract	4
2	Einleitung und Zielsetzung.....	7
3	Literaturübersicht	11
3.1	Multikomponenten Reaktionen (MCRs)	11
3.1.1	Ideale Synthese und MCRs	11
3.1.2	Definition, Eigenschaften und Anwendungen von Multikomponentenreaktion.....	12
3.2	Die Ugi-Reaktion.....	15
3.2.1	Grundlagen und Mechanismus	15
3.2.2	Reaktionsbedingungen und Reaktionsführung der Ugi-Reaktion	17
3.2.3	Die vier Komponenten.....	17
3.2.3.1	Die Oxo-Komponente	17
3.2.3.2	Die Amin-Komponente	17
3.2.3.3	Die Isocyanid-Komponente	18
3.2.3.4	Die Säure-Komponente	19
3.2.4	Stereokontrolle in Ugi-Reaktionen.....	19
3.2.5	Modifikationen der Ugi-Reaktion – multidiversitäts- und komplexitätsgenerierende Synthesemethoden	20
3.2.6	Die Ugi-Reaktion in der Wirkstoffforschung	24
3.3	Lipase-Katalyse in der Organischen Chemie	26
3.3.1	Vorkommen, natürliche Funktion und Produktion von Lipasen	26
3.3.2	Struktur der Lipasen	26
3.3.3	Mechanismus der Lipase-Katalyse	28
3.3.4	Betrachtungen zur Kinetik und Thermodynamik von lipasekatalysierten Reaktionen .	30
3.3.5	Vorteile der Lipasen.....	31
3.3.6	Promiskuität	32
3.3.6.1	Grundlagen der Promiskuität	32
3.3.6.2	Promiskuität von Lipasen	33
3.3.7	Lipase-Katalyse in organischen Lösungsmitteln	34
3.3.7.1	Vorteile der Biokatalyse in organischen Solvenzien.....	34
3.3.7.2	Das Verhalten von Enzymen in organischen Solvenzien	35

3.3.7.3	Immobilisierung und Löslichkeitssteigerung	36
3.3.7.4	Steigerung der Löslichkeit von Lipasen in organischen Lösungsmitteln	37
3.3.8	Anwendungsfelder der Lipasen in der Organischen Chemie	38
3.3.9	Lipasekatalysierte Aminolyse	38
3.3.9.1	<i>N</i> -Nucleophile und Acyl-Donoren in der lipasekatalysierten Aminolyse	39
3.3.9.2	Chemo- und Regioselektivität der lipasekatalysierten Aminolyse	39
3.3.9.3	Enantioselektivität der lipasekatalysierten Aminolyse	40
3.3.10	CAL-B	42
3.3.11	Novozym 435	43
3.4	Die Cu-katalysierte Alkin-Azid-Cyclisierung (CuAAC)	44
3.4.1	Einleitung zur CuAAC	44
3.4.2	CuAAC mit Cu(0) als Präkatalysator	45
3.4.3	CuAAC mit Cu(II)-Salzen als Präkatalysatoren	45
3.4.4	CuAAC mit Cu(I)-Salzen als Präkatalysatoren	47
3.4.5	Mechanismus der CuAAC	49
3.4.6	Anwendungsfelder der CuAAC	52
3.5	Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion (SMCC).....	54
3.5.1	Einleitung zur SMCC	54
3.5.2	Grundlagen der SMCC	56
3.5.2.1	Der Katalysezyclus der SMCC	56
3.5.2.2	Chemoselektive SMCC.....	57
3.5.2.3	Base, Lösungsmittel und Temperaturbereich der SMCC.....	58
3.5.3	Substrate der SMCC.....	58
3.5.4	Organoborverbindungen.....	59
3.5.5	Substratkombinationen (Organoborderivat-Organo(Pseudo-)halogenid) der SMCC...	63
3.5.5.1	Vinyl-Vinyl- und Vinyl-Aryl-Kupplungen	63
Bei einer Vinyl-Vinyl-Kupplung		63
3.5.5.2	Aryl-Aryl-Kupplungen	63
3.5.5.3	Alkyl-Vinyl- und Alkyl-Aryl-Kupplungen.....	64
3.5.5.4	Kupplungen mit Alkinylboranen	64
3.5.6	Palladium-(Prä-)Katalysatoren der SMCC.....	64
3.5.6.1	Phosphorbasierte Präkatalysatoren	65
3.5.6.2	Nicht phosphorbasierte und gemischte Präkatalysatoren.....	66
3.5.6.3	Palladacyclen	66
3.5.6.4	NHC-Liganden	67

3.5.6.5	Ligandenfreie Prækatalysatoren.....	67
3.5.6.6	Homogene versus heterogene Katalyse in SMCC	68
3.5.7	Mikrowellengestützte SMCC	70
3.5.8	Nickelkatalysierte SMCC.....	70
3.6	Verkettungen der Reaktionen	72
3.6.1	Verkettung von U-MCR und Aminolysen	72
3.6.1.1	Aminolysen als Postkondensationsreaktionen der Ugi-Reaktion	72
3.6.1.2	Aminolysen als Prämodifikationsreaktionen der Ugi-Reaktion.....	80
3.6.2	Verkettung von U-4CR und CuAAC.....	82
3.6.3	Verkettung von U-4CR und SMCC	88
3.6.4	Verkettungen von U-4CR und Biokatalyse	90
3.6.4.1	Biokatalyse-U-4CR-Sequenzen	90
3.6.4.2	U-4CR-Biokatalyse-Sequenzen und biokatalysierte Ugi-Reaktionen	95
3.6.5	Verkettung von Biokatalyse und Metallkatalyse.....	98
3.6.5.1	Verkettung von Biokatalyse und CuAAC.....	98
3.6.5.2	Verkettung von Biokatalyse und SMCC	103
4	Ergebnisse und Diskussion.....	107
4.1	Ugi-4CR	107
4.1.1	Ermittlung eines geeigneten U-4CR-Modellsystems.....	107
4.1.2	Versuche zur Optimierung der U-4CR – Modifikation des Standardprotokolls (Protokoll A)	110
4.2	Aminolysen	111
4.2.1	CAL-B katalysierte Aminolyse	111
4.2.2	Mikrowellengestützte Aminolyse.....	115
4.2.3	Vergleich der Aminolysen.....	117
4.3	Konsequente 5-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz	118
4.3.1	Konsequente 5-Komponenten-Ugi-4-CR-CALB-katalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz	118
4.3.2	Konsequente mikrowellengestützte-5-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz	122
4.3.3	Konsequente 5-Komponenten-Aminolyse-Ugi-4CR-Ein-Topf-Sequenz	123
4.4	6-Komponenten-Ein-Topf-Sequenzen	124
4.4.1	Konsequente 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz	124
4.4.2	Konsequente 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Suzuki-Kupplungs-Ein-Topf-Sequenz	127
4.5	7-Komponenten-Ein-Topf-Sequenz.....	129

4.6	Strukturaufklärung	130
4.6.1	Strukturaufklärung der Produkte der U-4CR.....	130
4.6.1.1	Strukturaufklärung der Verbindung 1e	130
4.6.1.2	Strukturaufklärung der Verbindung 2b	133
4.6.2	Strukturaufklärung der Produkte der konsekutiven 5-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz.....	135
4.6.2.1	Strukturaufklärung der Verbindung 3a	135
4.6.2.2	Strukturaufklärung der Verbindung 3b	137
4.6.3	Strukturaufklärung der Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz am Beispiel von Verbindung 5a	139
4.6.4	Strukturaufklärung der Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-SMCC-Ein-Topf-Sequenz am Beispiel von Verbindung 6a	140
4.6.5	Strukturaufklärung des Produkts der konsekutiven 7-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-CuAAC-SMCC-Ein-Topf-Sequenz (Verbindung 7)	142
4.6.6	Strukturaufklärung der Verbindung 4	143
5	Schlussfolgerung	145
6	Ausblick.....	147
7	Experimenteller Teil	149
7.1	Allgemeine Angaben zu Versuchsbedingungen und Analytik.....	149
7.2	Ugi-4CR	151
7.2.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese und Reinigung der Ugi Produkte (Protokoll A)...	151
7.2.2	Ugi-Produkte.....	152
7.3	Aminolyse	174
7.3.1	CAL-B katalysierte Aminolyse	174
7.3.1.1	Allgemeine Vorschrift zur CAL-B katalysierten Aminolyse (Protokoll B).....	174
7.3.1.2	Thermische Deaktivierung von Novozym 435.....	174
7.3.2	Mikrowellengestützte Aminolyse.....	174
7.3.3	Vergleich der unterschiedlichen Aminolysemethoden	175
7.4	Konsekutive 5-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenzen	176
7.4.1	Konsekutive 5-Komponenten-Ugi-4CR-CALB-katalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz.	176
7.4.1.1	Allgemeine Vorschrift zur Synthese und Reinigung der Produkte der konsekutiven 5-Komponenten-Ugi-4CR-CALB-katalysierten-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz (Protokoll D).....	176
7.4.1.2	Produkte der konsekutiven 5-Komponenten-Ugi-4CR-CALB-katalysierten-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz.....	177

7.4.2	Konsequente mikrowellengestützte 5-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz	210
7.4.3	Konsequente 5-Komponenten-Aminolyse-Ugi-4CR-Ein-Topf-Sequenz	211
7.5	Konsequente 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz	215
7.5.1	Konsequente 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz	215
7.5.1.1	Testreaktionen zu <i>N</i> -(2-(((1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-(<i>N</i> -benzylacetamido)-2-phenylacetamid (5a)	215
7.5.1.2	Allgemeine Vorschrift zur Synthese und Reinigung der Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-Ugi-4-CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz (Protokoll E).....	217
7.5.1.3	Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-Ugi-4-CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz	218
7.5.2	Konsequente 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Suzuki-Kupplung-Ein-Topf-Sequenz ..	223
7.5.2.1	Testreaktion zu 2-(<i>N</i> -benzylacetamido)- <i>N</i> -(2-(((4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (6a) durch SMCC von 3ag	223
7.5.2.2	Allgemeine Vorschrift zur Synthese und Reinigung der Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-Ugi-4-CR-Aminolyse-Suzuki-Ein-Topf-Sequenz (Protokoll F)	224
7.5.2.3	Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-Ugi-4-CR-Aminolyse-Suzuki-Ein-Topf-Sequenz	225
7.6	Konsequente 7-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-CuAAC-Suzuki-Kupplung-Ein-Topf-Sequenz	229
8	Molekülverzeichnis	231
9	Konkordanz der Verbindungsnummern	241
10	Anhang.....	243
11	Literaturverzeichnis.....	267

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
AAC	Alkin-Azid-Cyclisierung
AAM	Anthranilamid
acac	Acetylaceton
BFI	bond forming index
BIOS	biology oriented synthesis, biologeorientierte Synthese
bmim	1-Butyl-3-methyl-imidazolium-
Boc	<i>tert</i> Butyloxycarbonyl
BTAA	2-(4-((Bis((1-(<i>tert</i> -butyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl)ethansäure
BTES	3-[4-({Bis[(1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl]ethylhydrogensulfat
BTTP	3-[4-({Bis[(1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl]propanol
BTTPS	3-[4-({Bis[(1- <i>tert</i> -butyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino)methyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl]propylhydrogensulfat
CAL-B	Candida antarctica Lipase B
CLEA	cross-linked enzyme aggregates
COSY	correlation spectroscopy
CuAAC	kupferkatalysierte Alkin-Azid-Cyclisierung
d.r.	diastereomeric ratio
DAADH	D-amino-acid-dehydrogenase
DAN	1,8-Diaminonaphthalin
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIPEA	Diisopropylethylamin
DKP	Diketopiperazin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DOS	diversity oriented synthesis, diversitätsorientierte Synthese
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphano)ferrocen
Dps	DNA binding protein from starved cells
e.r.	enantiomeric ratio
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ESI	Elektrosprayionisation
G-3CR	Gewald-3-Komponentenreaktion
IMCR	isocyanidbasierte Multikomponentenreaktion
UJ-3CR	Ugi-Joullie-3-Komponentenreaktion
M-3CR	Mannich-3-Komponentenreaktion
MALDI	matrix-assisted laser desorption/ionisation
MAO-N	Monoaminoxidase-N
MAOS	microwave assisted organic synthesis
MCR	multicomponent reaction, Multikomponentenreaktion

MeOH	Methanol
MIDA	<i>N</i> -Methyliminodiessigsäureboronsäureester
MOF	metal organic framework
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MUPS	Monoaminoxidase- <i>N</i> -Ugi-4-Komponentenreaktion-Pictet-Spengler-Reaktionssequenz
MW	Mikrowellenreaktor
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
P-3CR	Passerini-3-Komponentenreaktion
PAL	Phenylalanin-Ammonium-Lyase
PEG	Polyethylenglycol
PEO	Polyethylenoxid
PPL	Porcine pancreas Lipase
PS-Lipase	<i>Pseudomonas cepia</i> Lipase
Py	Pyridin
PZA	2-(Pyrazol-5-yl)anilin
SAR	structure-activity-relation
SDS	Sodiumdodecylsulfonat
SMCC	Suzuki-Miyaura-Cross-Coupling
S _N 2	nucleophile Substitution 2. Ordnung
S _N Ar	nucleophile, aromatische Substitution
TBA	Tributylamin
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumbromid
TBTA	Tris[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amin
TCEP	Tris(2-carboxyethyl)phosphan
TEA	Triethylamin
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyradikal
Tf	Triflyl-Gruppe
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THPTA	Tris(3-hydroxypropyltriazolylmethyl)amin
TMS-N ₃	Trimethylsilylazid
TOF	time of flight
TOS	target-oriented-synthesis
TPA	Tripropylamin
U-3CR	Ugi-3-Komponentenreaktion
U-4C-3CR	Ugi-4-Zentren-3-Komponentenreaktion
U-4CR	Ugi-4-Komponentenreaktion
U-5C-4CR	Ugi-5-Zentren-4-Komponentenreaktion
UAC	Ugi-Activation-Cyclization (Condensation)
UDAC	Ugi-Deprotection-Activation-Cyclization (Condensation)
UDC	Ugi-Deprotection-Cyclization (Condensation)
U-MCR	Ugi-Multikomponentenreaktion

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Entwicklung einer neuen konsekutiven 5-Komponenten-U-4CR-lipasekatalysierten-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz. Dazu sollte die Ugi-4CR mit einer anschließenden, lipasekatalysierten Aminolyse im Ein-Topf-Verfahren verknüpft werden.

Im ersten Schritt wurde eine geeignete Modellverbindung für die Untersuchung der lipasekatalysierten Aminolyse von Ugi-Produkten ermittelt (**Kapitel 4.1.1**). Diese sollte über die U-4CR synthetisiert werden, aus kostengünstigen Edukten bestehen, leicht zu reinigen sein, hohe Ausbeuten liefern und das Strukturelement eines Methylesters als funktionelle Gruppe für die lipasekatalysierte Aminolyse aufweisen. Als geeignete Modellverbindung wurde das Ugi-Produkt **2b** identifiziert (**Abbildung 1.1**). Infolgedessen wurden die Aminolyse mittels dieses Modellsystems optimiert (**Kapitel 4.2.1**).

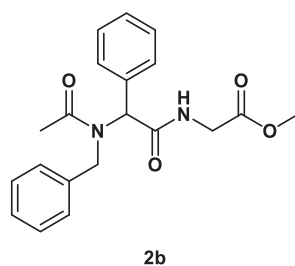
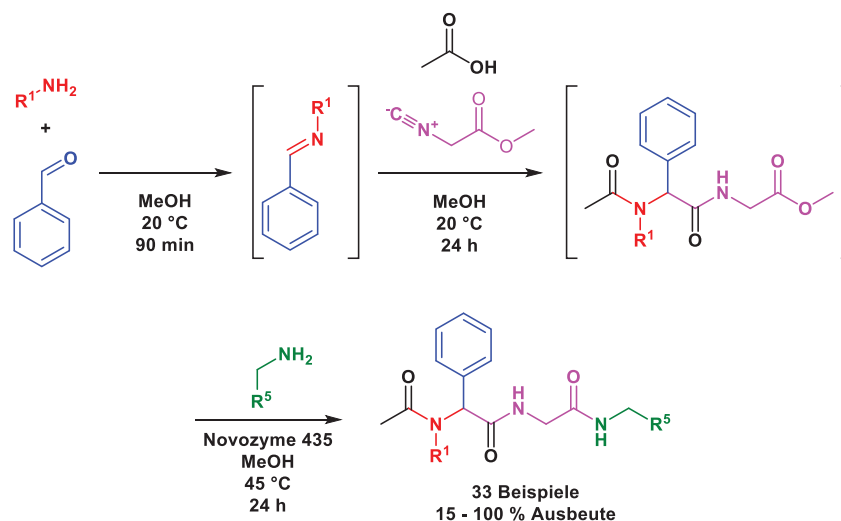


Abbildung 1.1: Verbindung **2b**, die Modellverbindung der Untersuchung der lipasekatalysierten Aminolyse von U-4CR Produkten.

Im zweiten Schritt wurde überprüft, ob die Reaktionsbedingungen der U-4CR mit denen der lipasekatalysierten Aminolyse kompatibel sind und sich beide Reaktionen in einem Ein-Topf-Prozess kombinieren lassen (**Kapitel 4.3.1**). Durch die erfolgreiche Ein-Topf-Verkettung beider Reaktionen konnte eine neue, konsekutive 5-Komponenten-Ein-Topf-Reaktion etabliert werden (**Schema 1.1**).

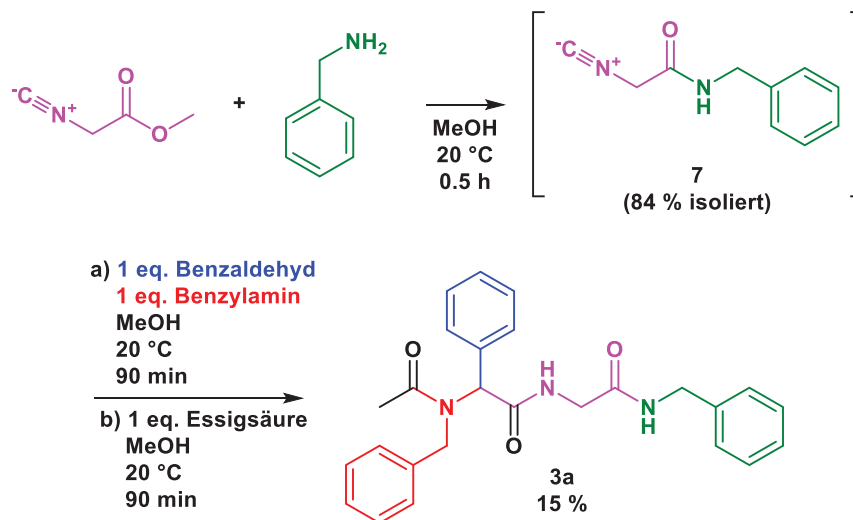


Schema 1.1: Konsekutive 5-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz.

Des Weiteren wurde festgestellt, dass eine mikrowellengestützte Aminolyse des gereinigten Ugi-Produkts **2b** quantitative Ausbeuten liefern kann (**Kapitel 4.2.2**). Daher wurde untersucht, ob auch eine 5-Komponenten-U-4CR-mikrowellengestützte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz möglich ist. Die Ein-Topf-

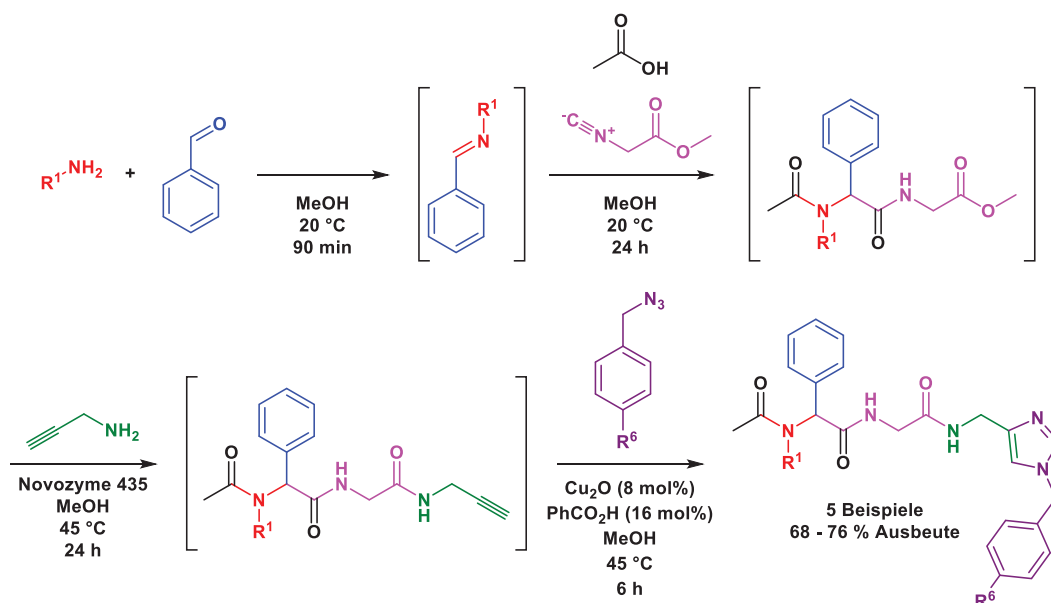
Verkettung von U-4CR und mikrowellengestützter Aminolyse führte jedoch im Vergleich zu einer schrittweisen Reaktionsführung unter sonst gleichen Bedingungen zu einem drastischen Ausbeuteeinbruch von 75 auf 8 %. Sie ist daher keine methodische Alternative und wurde nicht weiterverfolgt (**Kapitel 4.3.2**).

Ferner wurde untersucht, ob eine Aminolyse-U-4CR-Ein-Topf-Sequenz realisierbar ist, bei der zuerst die Aminolyse stattfindet und das entstandene Isocyanoacetamid in der U-4CR reagiert (**Schema 1.2, Kapitel 4.3.3**). Die Aminolyse des Methyl-2-isocyanoacetats zum Isocyanoacetamid erfolgte bereits bei 20 °C mit Ausbeuten von bis zu 84 %. Bei Verwendung des Isocyanoacetamids in der U-4CR wurden jedoch nur Ausbeuten von 14 – 17 % erzielt. Damit ist auch diese Sequenz keine Alternative und wurde nicht weiterverfolgt.

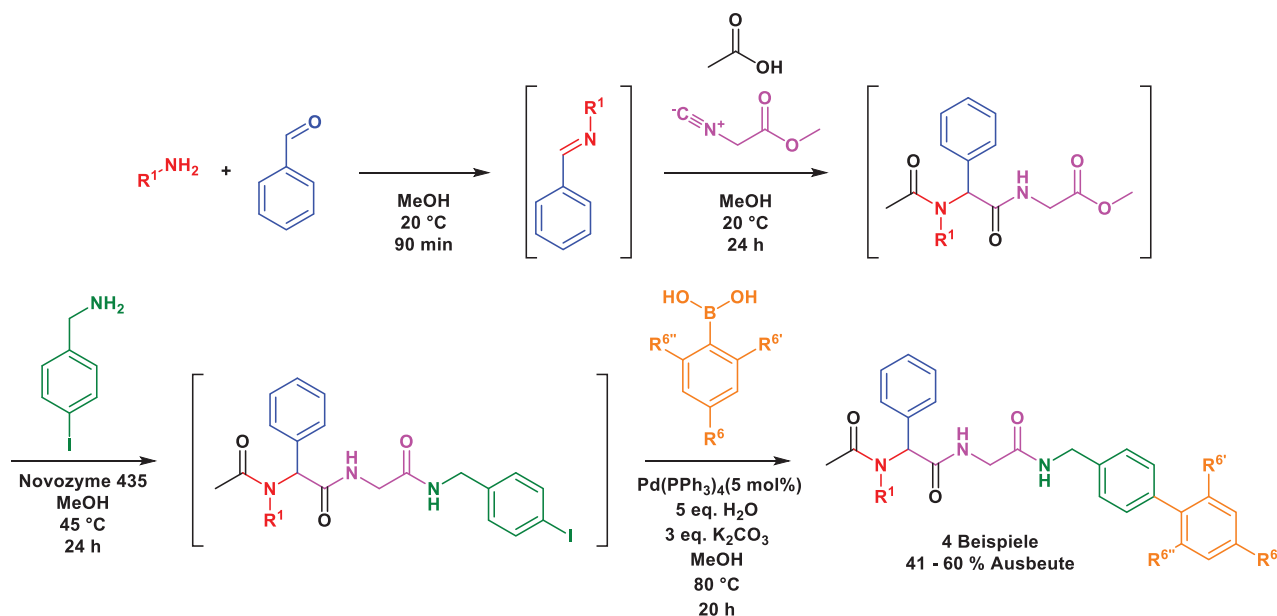


Schema 1.2: Konsekutive 5-Komponenten-Aminolyse-U-4CR-Ein-Topf-Sequenz.

Nachdem eine konsekutive 5-Komponenten-U-4CR-lipasekatalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz erfolgreich etabliert werden konnte, sollte eine weitere Reaktion konsekutiv integriert werden. Als potenzielle Folgereaktionen wurden aufgrund der resultierenden Strukturen und der Robustheit der Reaktionen die CuAAC und die SMCC ausgewählt. Beide Reaktionen konnten erfolgreich in die Ein-Topf-Sequenz integriert werden. Es resultierten eine neue konsekutive 6-Komponenten-U-4CR-lipasekatalysierte-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz (**Schema 1.3, Kapitel 4.4.1**) und eine neue konsekutive 6-Komponenten-U-4CR-lipasekatalysierte-Aminolyse-SMCC-Ein-Topf-Sequenz (**Schema 1.4, Kapitel 4.4.2**). In einem ersten Ansatz konnte gezeigt werden, dass auch eine konsekutive 7-Komponenten-U-4CR-lipasekatalysierte-Aminolyse-CuAAC-SMCC-Ein-Topf-Sequenz realisiert werden kann (**Kapitel 4.5**).



Schema 1.3: Konsekutive 6-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz.



Schema 1.4: Konsekutive 6-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-SMCC-Ein-Topf-Sequenz.

Diese neuen Sequenzen stellen zielführende Ein-Topf-Verkettungen von MCR, Biokatalyse und ggf. Übergangsmetallkatalyse dar, die Tripeptide bzw. Tripeptide und somit Peptidomimetika und ggf. weitere privilegierte Strukturen, wie 1,2,3-Triazole und Biaryle, erzeugen. Sie ermöglichen innerhalb eines präparativen Schritts eine Diversifizierung der Produkte an bis zu sechs Positionen und haben somit, insbesondere bezüglich der Substituentendiversität, ein hohes multidiversitätsgenerierendes Potenzial. Eine Gerüstdiversifizierung könnte durch die Verwendung geeigneter Säure- oder Aminsubstitute in der U-4CR erzeugt werden. Intramolekulare U-4CR, Aminolysen, CuAAC und/oder SMCC würden zu komplexen, cyclisch konformationsrigiden Peptidomimetika führen. Aufgrund ihrer Eigenschaften eignen sich die neuen Synthesesequenzen perfekt für die DOS und die Wirkstoffforschung.

1.2 Abstract

The aim of the present work was the development of a new consecutive 5-component-U-4CR-lipase-catalyzed-aminolysis one-pot sequence. To design such a sequence, the U-4CR had to be concatenated with a subsequent, lipase catalyzed aminolysis in a one-pot fashion.

At first a proper model compound for the investigation of lipase catalyzed aminolysis of U-4CR products was identified (**chapter 4.1.1**). This model compound should be synthesized by U-4CR from inexpensive starting materials. It should be easy to purify, deliver high yields and feature a methylester moiety as a functional group for the lipase catalyzed aminolysis. Compound **2b** was determined to fulfill these prerequisites (**Figure 1.1**). Thus, first lipase catalyzed aminolyses have been conducted with compound **2b** and confirmed that methylester functionalized U-4CR products can undergo lipase catalyzed aminolyses. Hence, compound **2b** served as model compound to optimize the biocatalytic aminolysis (**chapter 4.2.1**).

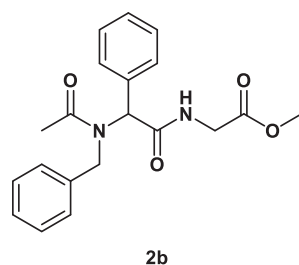
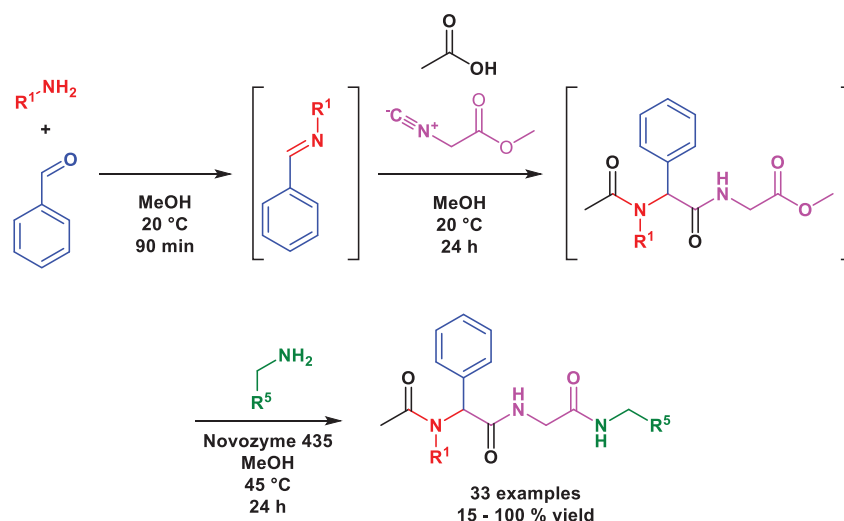


Figure 1.1: Compound **2b**, the model compound for the investigation and optimization of lipase catalyzed aminolysis of U-4CR products.

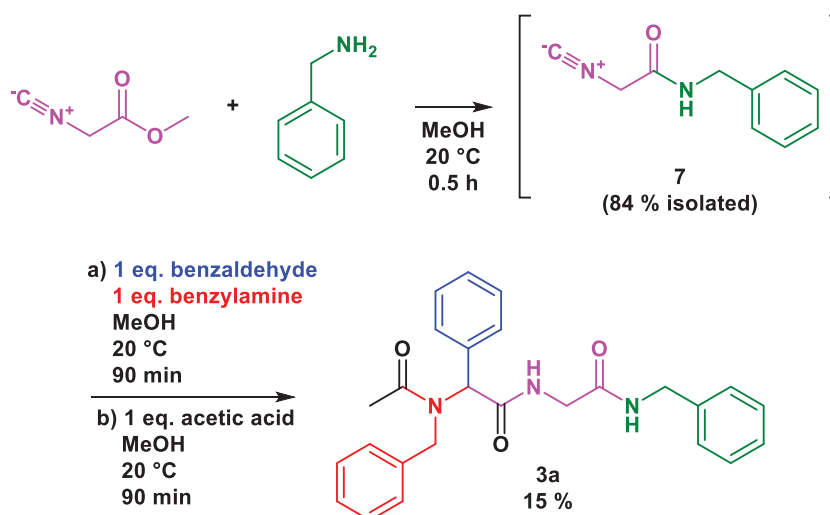
Thereafter, it was examined whether or not the reaction conditions of U-4CRs are compatible to those of the lipase catalyzed aminolysis and if both reactions can be combined in a one-pot process (**chapter 4.3.1**). By a successful one-pot concatenation of both reactions a new, consecutive 5-component one-pot reaction was established (**Scheme 1.1**).



Scheme 1.1: Consecutive 5-component-U-4CR-CALB-catalyzed-aminolysis one-pot sequence.

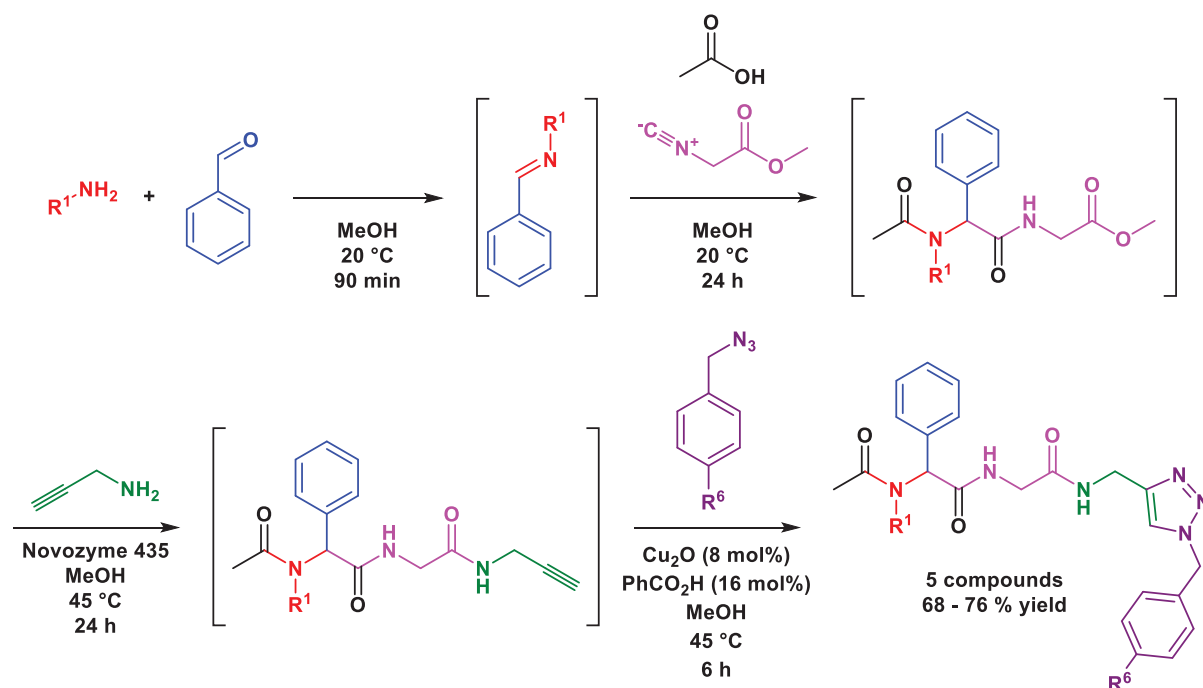
During the investigations, it was ascertained that a microwave assisted aminolysis of purified product **2b** provided quantitative yields (**chapter 4.2.2**). Therefore, the practicability of a 5-component-U-4CR-microwave-assisted-aminolysis one-pot sequence was tested (**chapter 4.3.2**). However, the one-pot concatenation of U-4CR and microwave assisted aminolysis led to a dramatical yield decrease compared to a stepwise procedure under otherwise identical conditions from 75 to 8 %. Thus, this concatenation was not studied further.

Furthermore, it was examined whether an aminolysis-U-4CR one-pot sequence can be realized, where at first the aminolysis takes place and secondly the created isocyanoacetic amide undergoes a U-4CR to form the final triamide (**chapter 4.3.3**). The aminolysis of methyl-2-isocyanoacetate to isocyanoacetic amide already occurs at 20 °C with yields up to 84 %. Employing isocyanoacetic amide as starting material in the U-4CR only yielded 14 – 17 % of triamide **3a** (**Scheme 1.2**). Consequently, this sequence is no option either. 5-Aminooxazoles that also could have been built, could not be identified.

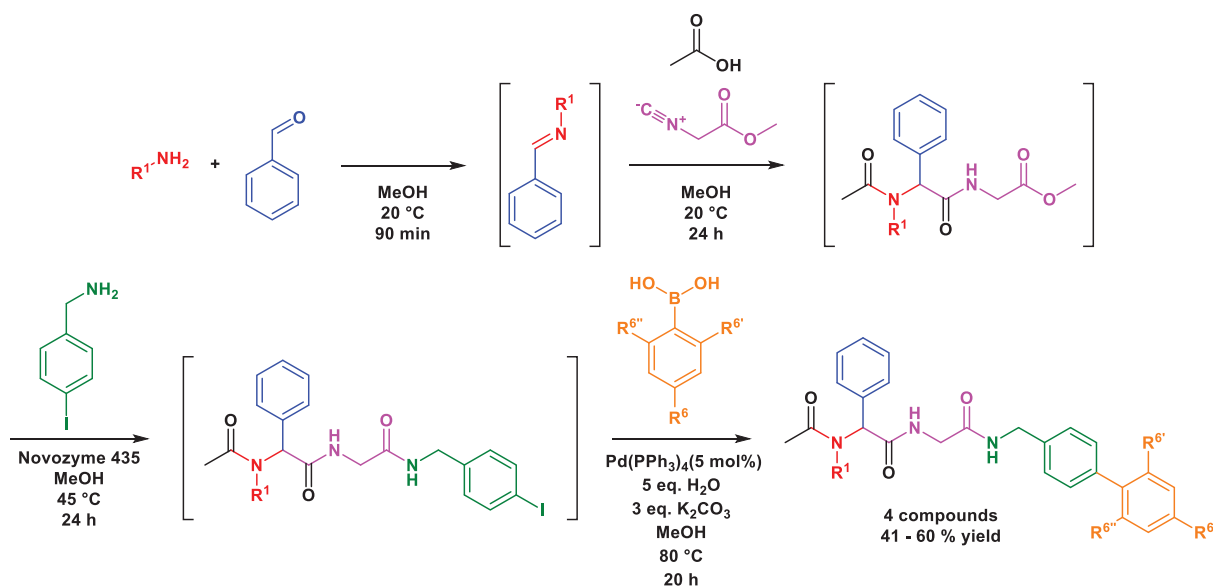


Scheme 1.2: Consecutive 5-component-aminolysis-U-4CR one-pot sequence.

After the successful implementation of a consecutive-5-component-U-4CR-lipase-catalyzed-aminolysis one-pot sequence a further reaction should be integrated into this one-pot sequence. Due to the accessible structures and the robustness the CuAAC and the SMCC were chosen as potential subsequent reactions. Both of them could be integrated successfully into the one-pot sequence leading to a new, consecutive 6-component-U-4CR-CAL-B-catalyzed-aminolysis-CuAAC one-pot sequence (**Scheme 1.3, chapter 4.4.1**) and a new, consecutive 6-component-U-4CR-CAL-B-catalyzed-aminolysis-SMCC one-pot sequence (**Scheme 1.4, chapter 4.4.2**). In a further approach the practicability of a consecutive 7-component-U-4CR-lipase-catalyzed-aminolysis-CuAAC-SMCC one-pot sequence was attested (**chapter 4.5**).



Scheme 1.3: Consecutive 6-component-U-4CR-CAL-B-catalyzed-aminolysis-CuAAC one-pot sequence.



Scheme 1.4: Consecutive 6-component-U-4CR-CAL-B-catalyzed-aminolysis-SMCC one-pot sequence.

These newly developed sequences constitute productive, useful and convenient one-pot concatenations of MCR, biocatalysis and possibly transition metal catalysis, forming tripeptides or peptoids and thus peptidomimetics and potentially further privileged structures such as triazoles and biaryls. They offer the option to diversify the products at up to six positions within one preparative step and thus feature a high multidiversity generating potential, especially concerning substituent diversity. A scaffold diversification could be achieved employing appropriate acid and/or amine substitutes. Intramolecular U-4CR, aminolysis, CuAACs and/or SMCC would create complex, cyclic constrained peptidomimetics. Due to their characteristics these new sequences are perfectly suited for DOS and drug research and development.

2 Einleitung und Zielsetzung

Die Implementierung von Hochdurchsatz-Screening-Verfahren in der Biologischen und Pharmazeutischen Chemie ermöglicht es Forschern, in kurzer Zeit eine Vielzahl potenzieller Wirkstoffe auf ihre biologische Aktivität hin zu untersuchen. Zur Entdeckung und Entwicklung neuer und zur Modifikation bekannter Wirkstoffe ist daher eine ebenso schnelle und zugleich ökonomische Bereitstellung von Substanzbibliotheken geeigneter Verbindungen eine der zentralen Herausforderungen dieser Disziplinen.¹

Grundsätzlich existieren in der Wirkstoffforschung drei strategische Konzepte im Schnittstellengeflecht Ermittlung therapeutischer Ziele (Proteine/Targets) – Ermittlung chemischer Zielstrukturen (Wirkstoffe, z.B. Inhibitoren) – Synthese der Zielstrukturen. Diese drei Konzepte sind die zielorientierte Synthese (TOS), die diversitätsorientierte Synthese (DOS) und die biologieorientierte Synthese (BIOS) (**Kapitel 3.2.6**).^{2, 3} Insbesondere die DOS und die BIOS haben ein enormes exploratives Potenzial. Sie erfordern jedoch effiziente Synthesemethoden, die innerhalb von 3 – 5 Schritten einen Zugang zu molekularer Komplexität und Diversität (Gerüst-/Substituenten-/Stereodiversität) eröffnen.² Idealerweise sind diese Synthesen präparativ simpel und können im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt werden, was sie dann auch in der Kombinatorischen Chemie einsatzfähig macht. Zudem sollen sie eine hohe Atomökonomie aufweisen.⁴

Isocyanidbasierte Multikomponentenreaktionen (IMCRs), wie die Passerini- (P-3CR) und die Ugi-Reaktion (U-MCR), erfüllen diese Anforderungen.^{4, 5} Obwohl sie die kleinste Untergruppe der MCRs repräsentieren, spannen die mit ihnen erzeugbaren Produkte im Vergleich zu den restlichen MCRs den größten chemischen Raum auf. Im Gegensatz zur P-3CR ist die U-MCR mit all ihren Varianten sowohl bezüglich der Gerüst- als auch der Substituentendiversität nochmals deutlich vielseitiger. Die Ursache dafür sind die Verwendbarkeit verschiedener Säuren und Säuresubstitute sowie die vierte Komponente, das Amin.^{1, 6, 7}

Diversität und Komplexität wird in Ugi-Reaktionen mithilfe einer Zwei-Ebenen-Strategie erzeugt, bei der bifunktionale Edukte und unterschiedliche Säure-Komponenten verwendet werden (**Kapitel 3.2.5**).⁸ Über den bifunktionalen Ansatz können direkt cyclische Verbindungen synthetisiert werden, da beide Funktionalitäten an der U-MCR teilnehmen.⁹ Im Postmodifikationsansatz ist die zweite Funktionalität orthogonal zur U-MCR oder liegt geschützt vor und wird in einer der U-4CR nachgelagerten Transformation eingesetzt.¹⁰ In den meisten Fällen ist das Ziel dieser Methoden die Synthese cyclisch verformungsgehemmter Peptidomimetika. Oft handelt es sich dabei um mono- oder oligocyclische Heterocyclen, die im Vergleich zu ihren natürlichen Analoga eine erhöhte biologische Aktivität aufweisen.¹⁰

In diesem Kontext ist die Aminolyse eine der nützlichsten Postmodifikationen der U-MCR (**Kapitel 3.6.1**). Sie ermöglicht den Zugang zu einer Vielzahl wirkstoffrelevanter Stoffklassen, wie Lactamen,¹¹⁻¹⁸ (Benzo-)Diazepinen,¹⁹⁻³⁴ α -(α -Amidoamino)amiden³⁵ und (Diketo-)Piperazinen.^{13, 20, 36-57} In Ugi-Prämodifikationen wird die Aminolyse zur Synthese bifunktionaler Edukte verwendet, die anschließend in Macrocyklisierungen⁵⁸⁻⁶⁰ oder im Falle der α -Isocynoacetamide zur Erzeugung von 5-Aminooxazolen eingesetzt werden.⁶¹

Neben diesen eher klassischen Aminolyseprotokollen werden auch biokatalysierte Aminolysen durchgeführt. Sie profitieren von den allgemeinen Vorteilen der Enzymkatalyse, wie z.B. milden Reaktionsbedingungen und hoher Selektivität. Lipasen, wie CAL-B und PPL, insbesondere ihre

immobilisierten Varianten, sind hervorragend für diese Zwecke geeignet. Sie finden breite Verwendung in der Wirkstoffsynthese, der Polymerchemie und der (dynamisch) kinetischen Racematspaltung.⁶²⁻⁶⁷ Hinsichtlich der U-MCR werden Enzyme prämodifikatorisch zur Desymmetrisierung von prochiralen Substraten verwendet, um chirale Edukte für substratkontrollierte, diastereoselektive Ugi-Reaktionen bereitzustellen. In postmodifikatorischen Transformationen dienen sie der enantioselektiven Hydrolyse von Ugi-Produkten (**Kapitel 3.6.4**).⁶⁸

Ein weiteres, bislang unerforschtes Gebiet ist die Verwendung von Lipasen bzw. Enzymen als Katalysatoren für U-MCRs (**Kapitel 3.6.4.2**). Dies wäre ein erster bedeutender Schritt in Richtung einer bislang unbekannt enantioselektiven U-MCR. 2013 und 2016 gelang es Ostaszewski und Mitarbeitern eine U-3CR mit anschließender Aminolyse im Ein-Topf-Verfahren durchzuführen und einen plausiblen Mechanismus zu postulieren. Dabei wurden sowohl die U-3CR als auch die Aminolyse parallel von der Lipase katalysiert. Weder eine Enantio- noch eine Diastereoselektivität wurden beobachtet.^{69, 70} Dies sind die einzigen Beispiele für eine lipasekatalysierte, postmodifikatorische Aminolyse einer U-MCR. Ihre Untersuchung beschränkt sich bislang auf eine U-3CR und erzeugt α -Aminodiamide.

Neben den Ugi-Prä- und Postmodifikationen durch Aminolysen oder Enzymreaktionen existiert eine Vielzahl an metallkatalysierten Postmodifikationen.⁵ Insbesondere mithilfe der CuAAC und der SMCC lassen sich weitere privilegierte Strukturen, wie Triazole^{71, 72} und Biaryle,^{73, 74} erzeugen und in die Endprodukte einbringen. Es ist daher nicht abwegig, dass einige Kombinationen von U-MCR und CuAAC (**Kapitel 3.6.2**) und von U-MCR und SMCC (**Kapitel 3.6.3**) vorliegen. U-MCR-CuAAC-Sequenzen dienen dem Aufbau von linearen oder cyclischen Peptoid-Strukturen und finden Verwendung beim fragmentbasierten Zusammenfügen von Diversitätselementen. Einige dieser Sequenzen wurden im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt. U-MCR-SMCC-Sequenzen dienen gänzlich der Synthese von Wirkstoffen. Keine der bekannten Sequenzen wurde im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt.

Im Gegensatz zur breiten Anwendung von Biokatalysen, CuAACs und SMCCs existieren nur wenige Verkettungen von Biokatalyse und CuAAC oder Biokatalyse und SMCC. In diesen Verkettungen übernimmt die Biokatalyse neben der Gewinnung optisch reiner Edukte oder Produkte auch die Aufgabe, eine zentrale Reaktion, teilweise regioselektiv, zu katalysieren. Noch weniger Beispiele gibt es für die Verkettung von Lipase-Katalyse und CuAAC⁷⁵⁻⁷⁹ und nur ein Beispiel gibt es für die Verkettung von Lipase-Katalyse und SMCC.⁸⁰

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich IMCR, insbesondere die U-MCR, in Verbindung mit ihren Postmodifikationen hervorragend für die DOS und den Aufbau komplexer Strukturen eignen. Sind präparativ simple Ein-Topf-Verkettungen von MCR und Postmodifikation möglich, so kann die betroffene Sequenz mithilfe automatisierter Verfahren in der kombinatorischen Chemie eingesetzt werden. In diesem Fall können ganze Substanzbibliotheken schnell und ökonomisch aufgebaut werden. Besonders nützlich sind Verkettungen von Reaktionen, die zu Kombinationen von privilegierten Strukturen führen. In diesem Zusammenhang sind Verkettungen von U-MCR und Aminolyse, CuAAC oder SMCC hochinteressant. Insbesondere aufgrund der oft milden Reaktionsbedingungen und der Selektivität weisen Biokatalysen ein enormes Potenzial für solche Sequenzen auf. Es existieren jedoch nur drei Beispiele für U-MCR-Biokatalyse-Sequenzen, bei denen die Biokatalyse postmodifikatorisch erfolgt. Ebenfalls selten sind Verkettungen von Biokatalyse und CuAAC oder SMCC.

Inspiziert durch den komplexitäts- und diversitätsgenerierenden Charakter der U-MCR, die Vielzahl an Substanzklassen, die über postmodifikatorische Aminolysen zugänglich sind, die milden, umweltfreundlichen Bedingungen der lipasekatalysierten Aminolyse und die zahlreichen Vorteile von Ein-Topf-Reaktionen, ist das Ziel dieser Dissertation die Entwicklung einer konsekutiven 5-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierten-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz zur Erzeugung von Tripeptiden. Diese Sequenz soll aufgrund der erzeugbaren, privilegierten Strukturmuster um eine CuACC oder eine SMCC erweitert werden. Ein Indiz für die Realisierbarkeit solcher Sequenzen liefern die am Arbeitskreis entwickelten, CAL-B-katalysierten Aminolyse-CuAAC-,⁷⁵ Aminolyse-Sonogashira-Kreuzkupplungs⁷⁶- und Aminolyse-Knoevenagel-Kondensations⁸¹-Ein-Topf-Reaktionen.

Konzeptionell ansprechend an den Zielsequenzen der vorliegenden Arbeit sind die Ein-Topf-Verkettung von MCR, Biokatalyse und/oder Übergangsmetallkatalyse, ggf. der Ablauf von zwei katalytischen Ereignissen in einem „Topf“, die parallele Erzeugung und Verknüpfung von mindestens zwei privilegierten Strukturen (Triamid und 1,2,3-Triazol und/oder Biaryl) im Ein-Topf-Verfahren sowie die Möglichkeit einer Multikomponenten-post-Transformation einer MCR.

3 Literaturübersicht

3.1 Multikomponenten Reaktionen (MCRs)

3.1.1 Ideale Synthese und MCRs

Die ideale Synthese liefert das Zielprodukt in hohen Ausbeuten und verwendet leicht zugängliche Reaktanden. Die Reaktanden, Produkte und Reaktionsbedingungen sind zudem umweltverträglich. Darüber hinaus ist sie einfach und sicher durchzuführen und läuft in so wenig präparativen Schritten wie möglich, idealerweise im Ein-Topf-Verfahren, ab. Charakteristisch ist auch, dass wenig bis keine Nebenprodukte erzeugt werden, dass also fast alle Atome der Edukte in das Produkt eingebaut werden, woraus eine hohe Atomökonomie resultiert. Diese Eigenschaften zeichnen sie als ökonomisch und ökologisch optimierte, ressourceneffiziente Methode aus (**Abbildung 3.1**).⁶

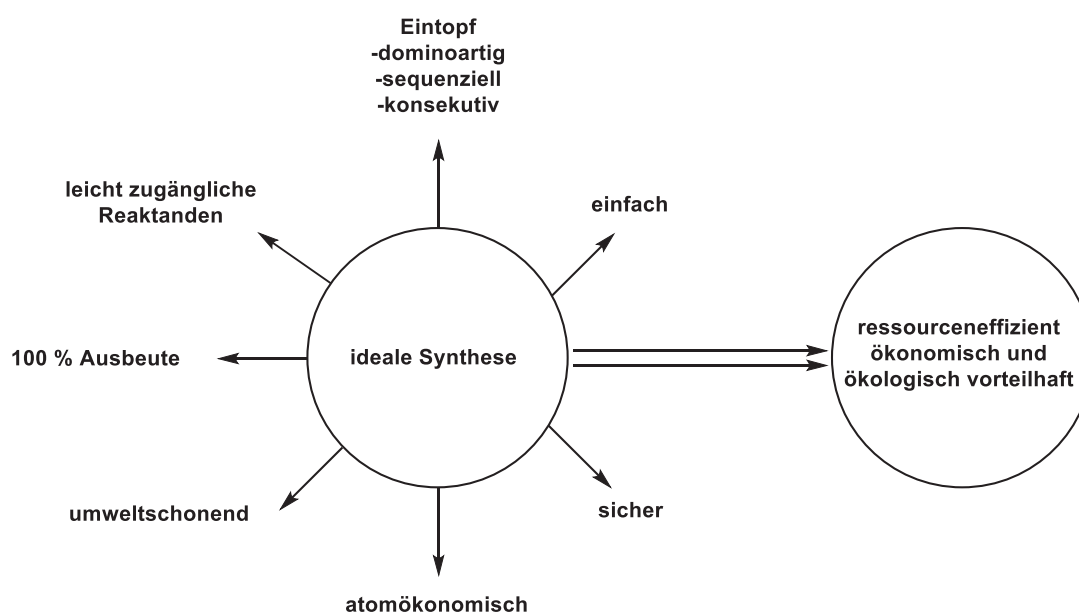
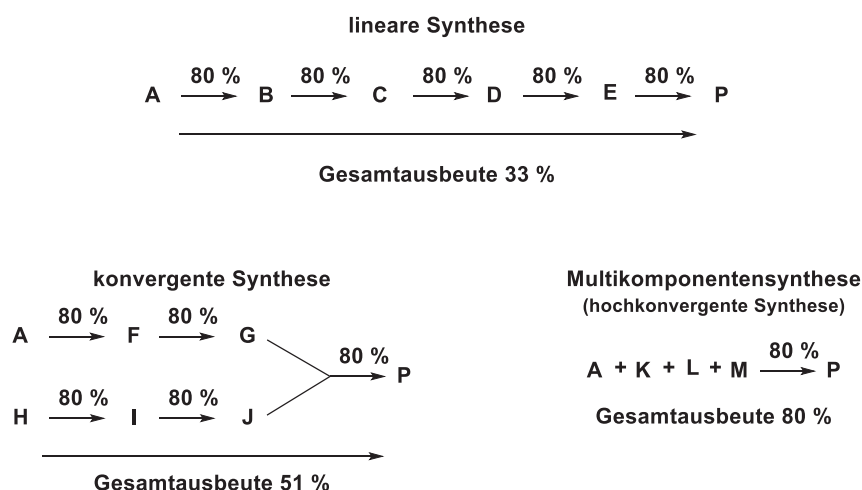


Abbildung 3.1: Die ideale Synthese.⁶

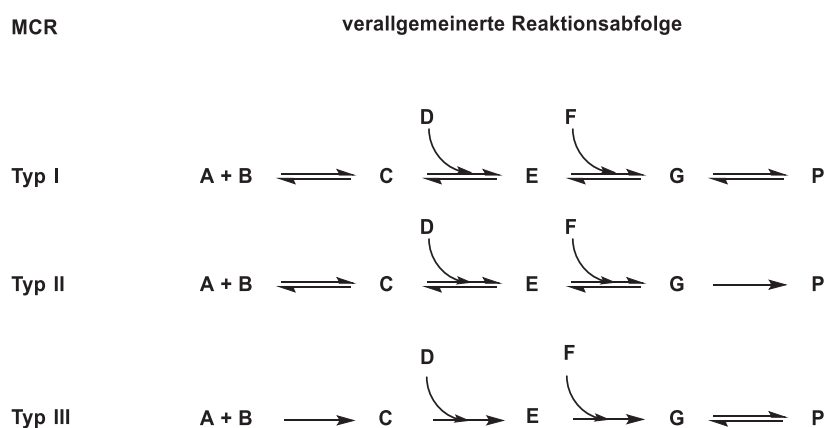
Zur Synthese komplexer chemischer Strukturen stehen dem Chemiker prinzipiell drei Kategorien von Synthesestrategien zur Verfügung, die lineare Synthese, die konvergente Synthese und die Multikomponentensynthese. Bei der linearen Synthese wird das Zielprodukt stufenweise über einen Synthesezweig dargestellt. Bei der konvergenten Synthese erfolgt die Darstellung ebenfalls stufenweise, jedoch über mehrere Synthesezweige. Sie benötigt grundsätzlich gleich viele Schritte wie die lineare Synthese, erzielt aber theoretisch eine höhere Gesamtausbeute.⁸² Noch günstiger sind MCRs, die das Zielprodukt in einem Schritt bereitstellen (**Schema 3.1**). MCRs können in diesem Kontext auch als hochkonvergente Reaktionen aufgefasst werden.⁸ Es sei angemerkt, dass hier mit „Stufe“ oder „Schritt“ ein präparativer Schritt, im Normalfall gefolgt von einer Reinigung, gemeint ist. Dabei bedeutet „präparativer Schritt“ im strengen Sinn, dass die Reaktanden in einem Reaktionsgefäß, ohne zwischenzeitliche Reaktionsunterbrechung, umgesetzt werden.



Schema 3.1: Prinzip der linearen, konvergenten und Multikomponentensynthese und Vergleich der Anzahl präparativer Stufen und der Ausbeute.⁸²

3.1.2 Definition, Eigenschaften und Anwendungen von Multikomponentenreaktion

Multikomponentenreaktionen (MCRs) sind Ein-Topf-Reaktionen in denen mehr als zwei Edukte in einem präparativen Schritt miteinander zu einem Produkt reagieren, welches einen Großteil der Atome der Edukte aufweist.⁸ Diese erste grobe Definition ermöglicht die Abgrenzung von MCRs zu klassischen Zwei-Komponentenreaktionen und uni- oder bimolekularen Dominoreaktionen. Weiter kann festgestellt werden, dass in MCRs die Edukte nicht simultan in einer einzigen Elementarreaktion, sondern in einer Sequenz von Elementarreaktionen, entsprechend einem Programm, ablaufen. Dabei treten Intermediate auf. Edukte, Intermediate und Produkte befinden sich dabei im chemischen Gleichgewicht. Je nach Lage dieser Gleichgewichte bzw. Reversibilität oder Irreversibilität der einzelnen Reaktionen wird zwischen drei Typen von MCR unterschieden (**Schema 3.2:** Die drei Reaktionstypen der MCR). Beim Typ I befinden sich alle Spezies im reversiblen Gleichgewicht zur vor- oder nachgelagerten Spezies. Beim Typ II ist die letzte Elementarreaktion irreversibel. Dieser Reaktionstyp ist besonders günstig, da das Gesamtgleichgewicht auf die Produktseite verlagert wird. Ursache dafür ist normalerweise eine stark exotherme letzte Reaktion. Sind alle Einzelreaktionen irreversibel, so handelt es sich um eine MCR vom Typ III. Solche Reaktionen treten in der präparativen Chemie eher selten auf, sind jedoch Grundlage vieler biochemischer Prozesse in der lebendigen Welt.⁶



Schema 3.2: Die drei Reaktionstypen der MCR.⁶

Des Weiteren wird definiert, dass Domino- und Multikomponentenreaktionen dadurch charakterisiert werden, dass eine reaktive Funktionalität, die dazu notwendig ist, den nächsten Reaktionsschritt zu initiieren bzw. durchzuführen, das Produkt einer unmittelbar zuvor im selben Reaktionsgefäß abgelaufenen Transformation ist.⁸³ Entsprechend der Reaktionsführung lassen sich Multikomponentenreaktionen dominowise, sequenziell und konsekutiv durchführen. Dominowise bedeutet, dass von Beginn der Reaktion an alle Reaktanden präsent sind und die Reaktionsbedingungen nicht verändert werden. In sequenziellen MCRs werden die Reaktanden schrittweise, unter Beibehaltung der Reaktionsbedingungen zugegeben. In konsekutiven MCRs können die Reaktanden schrittweise zugegeben werden und die Reaktionsbedingungen werden schrittweise verändert.⁸³

MCRs zeichnen sich durch einige nützliche Eigenschaften aus:

1. MCRs sind atomökonomisch, da substanzielle Anteile der Ausgangsverbindungen im Produkt enthalten sind.⁶
2. MCRs sind hochkonvergent und damit effizient.⁸
3. MCRs sind ökonomisch und ökologisch vorteilhaft. Sie erzeugen das Produkt im Ein-Topf-Verfahren anstatt über mehrere, präparative Einzelschritte. Das führt zu einer Kostenreduktion und Ressourcenschonung durch Verminderung des Zeit-, Energie- und Materialeinsatzes.⁶
4. Die Ein-Topf-Verfahren sind präparativ simpel. Dies macht sie zum einen relativ sicher, zum anderen ermöglicht es ihren Einsatz in automatisierten Verfahren und somit in der kombinatorischen Chemie.⁶
5. MCRs weisen einen hohen Bindungsbildungsindex (BFI, bond-forming-index) auf, da viele Bindungen in einem präparativen Schritt gebildet werden.^{8, 84}
6. MCRs erzeugen aufgrund des hohen BFI eine hohe molekulare Komplexität.¹
7. Die Edukte für MCRs sind leicht verfügbar, da viele MCRs auf archetypischen funktionellen Gruppen basieren. Substanzen mit diesen funktionellen Gruppen liegen in großer Vielzahl und Vielfalt vor oder können einfach hergestellt werden.⁶
8. MCRs sind diversitätsgenerierend:
 - a. Gerüstdiversität (= Strukturdiversität): MCRs können eine Gerüstdiversität bereitstellen.^{5, 6, 8-10, 85}
 - i. MCRs liefern ein bestimmtes molekulares Grundgerüst. Dieses kann in einigen Fällen, wie z.B. der Ugi-Reaktion (**Kapitel 3.2.3**), durch Wahl der Reaktanden stark variiert werden.
 - ii. Eine weitere Möglichkeit zur Erzeugung von Gerüstdiversität ist der Einsatz bifunktionaler Edukte, wodurch cyclische Produkte entstehen (**Kapitel 3.2.5**).
 - iii. MCRs sind oft kompatibel mit orthogonal funktionalisierten Gruppen. Die Produkte können dann in intramolekularen Folgereaktionen cyclisiert werden, wodurch weitere molekulare Gerüste zugänglich sind (**Kapitel 3.2.5** und **Kapitel 3.6**).
 - b. Substituentendiversität: Für jede einzelne Komponente kann eine Vielzahl an entsprechend funktionalisierten Substraten eingesetzt werden.²
 - c. Stereodiversität:⁸⁶⁻⁸⁹ Für die gebildeten Produkte sind mehrere/alle Stereoisomere selektiv zugänglich. Es existieren zwei Methoden, mit denen ggf. eine Stereokontrolle erlangt werden kann:
 - i. Diastereoselektive MCRs

- ii. Katalytisch enantioselektive MCRs
 - 1. Organokatalyse
 - 2. Biokatalyse
 - 3. Metallkatalyse

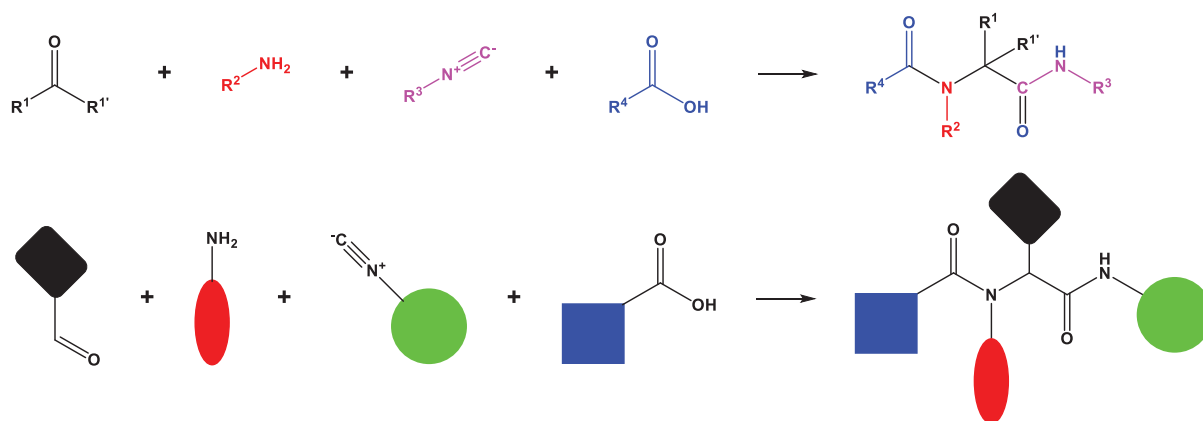
Aufgrund ihrer Eigenschaften erfüllen MCRs viele Anforderungen an eine ideale Synthese. Zudem eignen sie sich für den schnellen Aufbau von Substanzbibliotheken und somit für die diversitätsorientierte (DOS) und die biologischeorientierte Synthese (BIOS).² Die verfügbare Literatur zu Anwendungen und Beispielen von MCRs ist enorm. Deshalb sei hier auf einige Übersichtsartikel zu den folgenden Themen verwiesen. Viele der über MCRs zugänglichen Substanzklassen weisen wirkstoffähnliche Strukturen auf. Daher finden MCRs breite Verwendung in der Wirkstoffforschung, der pharmazeutischen, der biologischen und der medizinischen Chemie sowie in der Agrochemie.^{1, 2, 6, 8} Ausgehend von der Struktur der Produkte können die Anwendungen auch in die Synthese von Heterocyclen,⁹⁰⁻⁹⁷ Macrocyclen^{98, 99} und Peptidomimetika^{6, 9, 10, 93} unterteilt werden. Weitere Übersichtsartikel beschäftigen sich mit asymmetrischen MCRs und fokussieren sich auf die Stereokontrolle.⁸⁶⁻⁸⁹ Wieder andere fassen Möglichkeiten zusammen, durch Postkondensationen cyclische Strukturen zu generieren.^{4, 5, 9, 10, 85, 93}

Eine Untergruppe der MCRs sind isocyanidbasierte MCRs (IMCRs). Sie sind nach ihren Entdeckern Mario Passerini und Ivar Ugi benannt.⁴ Sie heben sich von allen anderen MCRs ab, da sie am vielseitigsten sind und ein höheres Maß an Diversität und Komplexität ermöglichen. Sie eröffnen von allen MCRs den größten chemischen Raum.¹ Insbesondere bei der Synthese von Peptidomimetika gelten sie als bedeutendste MCRs, da sie einen direkten Zugang zu depsi- bzw. dipeptidähnlichen Strukturen bieten.¹⁰ Ursache für diese Alleinstellungsmerkmale ist zum einen die Isocyanid-Funktionalität. Keine andere funktionelle Gruppe (mit Ausnahme der Carbene und des Kohlenstoffmonoxids) reagiert mit Nucleophilen und Elektrophilen am selben Atom und bildet ein α -Addukt. Zum anderen sind der Natur der Nucleophile und Elektrophile nahezu keine Grenzen gesetzt.¹ Neben der U-4CR und der P-3CR existieren noch einige IMCRs, die keiner dieser beiden Reaktionen zugeordnet werden können.⁶

3.2 Die Ugi-Reaktion

3.2.1 Grundlagen und Mechanismus

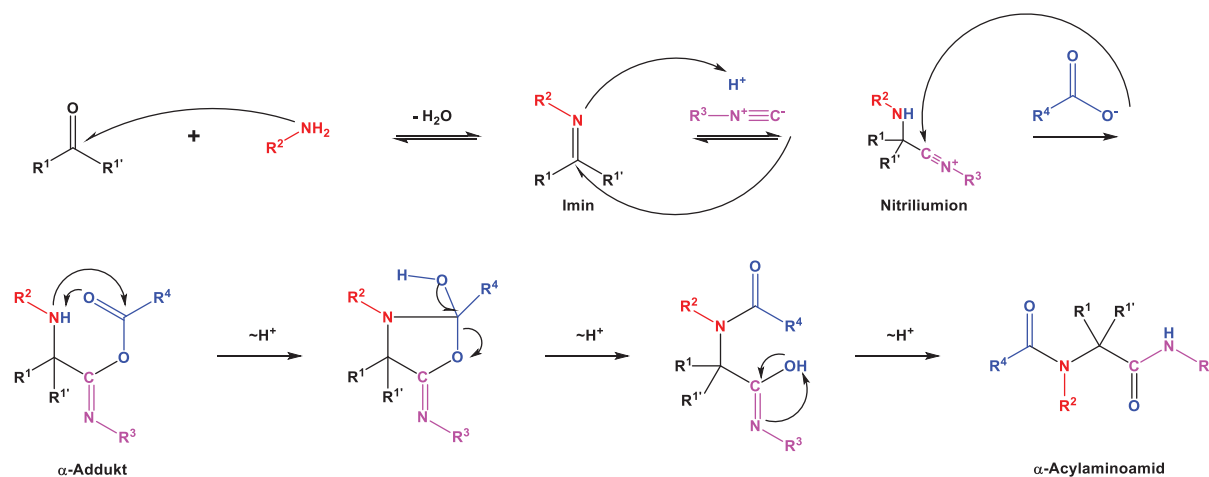
Die Ugi-Reaktion ist eine Multikomponentenreaktion, bei der im Standardfall vier Komponenten in einem präparativen Schritt zum Produkt reagieren. Präziser gesagt, reagieren vier funktionelle Gruppen und die daran gebundenen Reste in einer Reaktionsabfolge zum Zielprodukt. Dieses Verständnis bezieht auch Varianten mit bi- oder trifunktionellen Edukten mit ein. In der archetypischen Ugi-Reaktion sind diese Komponenten ein primäres Amin, ein Aldehyd oder Keton, eine Carbonsäure und ein Isocyanid, die ein α -Acylaminoamid bilden (**Schema 3.3**). Es können jedoch auch andere Säuren und Säureanaloge sowie andere Aminspezies eingesetzt werden (siehe unten). Die U-4CR bietet also eine hervorragende und vielseitige Möglichkeit, ein relativ komplexes Molekül aus vier einzelnen, oftmals leicht verfügbaren Komponenten im Ein-Topf-Verfahren zu synthetisieren.



Schema 3.3: Reaktionsgleichung der archetypischen U-4CR. Oben: Mit Fokus auf die funktionellen Gruppen/die Reaktivität. Unten: Mit Fokus auf das Synthesepotenzial und die Verknüpfung von vier Komponenten.

Abgekürzt wird die Ugi-4-Komponentenreaktion als U-4CR. Dabei steht der erste Buchstabe als Namenskürzel für den Entdecker der MCR und die Zahl für die Anzahl der reagierenden Substrate (4CR = four component reaction). In einer U-3CR reagieren nur drei Substrate. Dies kann z.B. der Fall sein, wenn bifunktionelle Edukte beteiligt sind. Eine noch genauere Schreibweise gibt die Anzahl der beteiligten funktionellen Gruppen mit an. So bedeutet z.B. U-4C-3CR, dass vier funktionelle Gruppen und drei Substrate an der Reaktion beteiligt sind. Die Reaktion läuft an vier Zentren (4C = four centers) ab. Dies wiederum bedeutet, dass in diesem Fall eines der Edukte bifunktionalisiert ist. Eine Besonderheit ist die U-5C-4CR. Hier reagieren α -Aminosäuren als bifunktionelle Edukte. Solvensmoleküle dienen als fünfte funktionelle Gruppe und greifen ein Intermediat der Ugi-Reaktion nucleophil an.³⁵

Der Mechanismus der U-4CR wurde in den 1960er Jahren aufgeklärt. Für die archetypische U-4CR ist er in **Schema 3.4** abgebildet. Er verdeutlicht die wechselnde Reaktivität der einzelnen Komponenten bzw. die der daraus hervorgehenden Spezies zwischen Elektrophilie und Nucleophilie während der Reaktion sowie die hohe Anzahl der neu geknüpften Bindungen.⁶



Schema 3.4: Mechanismus der U-4CR bei Reaktion einer Oxo-Verbindung, eines primärenamins, einer Carbonsäure und eines Isocyanids.⁶

Im ersten Schritt kondensieren die Oxo-Komponente und das Amin zu einem Imin. Die Reaktivität dieses Imins kann durch Protonierung mithilfe der Säure-Komponente oder durch Zugabe von Lewis-Säuren wie TiCl₄ oder BF₃ erhöht werden. Dies hat sich besonders bei elektronenreichen, schwach elektrophilen Iminen bewährt. Das Imin reagiert im nächsten Schritt als Elektrophil und wird vom Isocyanid nucleophil angegriffen, wobei ein Nitriliumion entsteht. Dies reagiert nun als Elektrophil und wird unmittelbar vom Carboxylat nucleophil attackiert. Diese beiden Schritte stellen die α-Addition des Imins und der Säure an das Isocyanid dar. Es bildet sich das α-Addukt, das als Heteroanalog eines Säureanhydrids aufgefasst werden darf und als starkes Acylierungsmittel reagiert. Die räumlich nächste acylierbare Funktionalität ist das sekundäre Amin der ehemaligen Iminspezies, welches jetzt intramolekular das Kohlenstoffatom der ehemaligen Säure angreift, wobei sich ein fünfgliedriger Heterocyclus bildet. Dieser Heterocyclus lagert sich, durch einen intramolekularen Acyltransfer, zu einem Hydroxylimin um. Dieser Vorgang wird auch als Mumm-Umlagerung bezeichnet. Im Anschluss erfolgt eine Hydroxylimin-Amid-Umlagerung zum stabilen Ugi-Produkt, dem α-Acylaminoamid. In dieser Abfolge von Elementarreaktionen wurden alle Schritte, bis auf die deutlich exotherme, irreversible Mumm-Umlagerung, als reversibel postuliert. Triebkraft ist die thermodynamisch günstige Bildung zweier Amidbindungen bzw. die Oxidation des Isocyanid-C^{+II}-Atoms zum Amid-C^{+III}-Atom.⁶ Neuere quantenmechanische DFT Berechnungen haben das Bild des Mechanismus weiter verfeinert.¹⁰⁰ Sie sagen aus, dass bereits die Addition der Carbonsäure an das Nitriliumion, also die Bildung des α-Addukts, ein irreversibler, stark exothermer Schritt ist. Die dann folgende Mumm-Umlagerung verläuft ebenfalls irreversibel und stark exotherm. Der Energiegewinn beider Reaktionsschritte ist in etwa gleich groß. Beide Reaktionen zeichnen sich durch sehr geringe Aktivierungsenergien aus. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Bildung des Nitriliumions. Sie verläuft endotherm und mit deutlich höherer Aktivierungsenergie als alle anderen Schritte. Die Bildung des Imins ist mit einem moderaten Energiegewinn verbunden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Protonierungs- und Deprotonierungsreaktionen in dipolar-protischen Lösungsmitteln über Solvensmoleküle verlaufen, in aprotischen-unpolaren Lösungsmitteln jedoch über weitere Säuremoleküle.¹⁰⁰

3.2.2 Reaktionsbedingungen und Reaktionsführung der Ugi-Reaktion

Die Bandbreite an verwendbaren Solvenzien für die U-4CR ist groß. Als besonders vorteilhaft haben sich dipolar-protische Lösungsmittel, wie niedermolekulare Alkohole (Methanol, Ethanol, Trifluorethanol), erwiesen. Dipolar-aprotische Lösungsmittel, wie DMF, Chloroform, Dichlormethan, THF und Dioxan, werden ebenfalls erfolgreich verwendet. Dabei wird die Aktivität der Komponenten viel stärker von der Reaktandenkonzentration als vom Lösungsmittel selbst bestimmt. Hohe Reaktandenkonzentrationen (0.5 – 2 M) verursachen eine besonders schnelle Reaktion und hohe Umsätze. U-4CRs können auch in wässrigen Zweiphasensystemen oder als Festphasenreaktion durchgeführt werden.⁶

Die U-4CR läuft häufig bereits bei Raumtemperatur ab. Da sie exotherm und oft schnell verläuft, muss gegebenenfalls extern gekühlt werden. Es wurde aber auch über reaktionsgeschwindigkeitssteigernde Effekte beim zusätzlichen Heizen des Reaktionsgemisches und bei Durchführung der U-4CR im Mikrowellenreaktor berichtet.⁶

Die Präkondensation von Amin und Oxo-Verbindung zum Imin hat gewöhnlich einen ausbeutesteigernden Einfluss. Daher werden Ugi-Reaktionen meistens sequenziell durchgeführt.⁶

3.2.3 Die vier Komponenten

3.2.3.1 Die Oxo-Komponente

Über die Oxo-Komponente in U-4CRs können nicht viele spezifische Aussagen getroffen werden. Als Oxo-Reagenzien dienen Aldehyde oder Ketone. Sie haben keinen Einfluss auf die Strukturdiversität der Ugi-Produkte.⁶

3.2.3.2 Die Amin-Komponente

Neben der Säure-Komponente hat die Amin-Komponente Einfluss auf die Strukturdiversität der Ugi-Produkte. Die Struktur des Ugi-Produktes wird hier durch den Mechanismus der intramolekularen Acylierung bzw. der Mumm-Umlagerung bestimmt (**Abbildung 3.2**). Als Amine können primäre und sekundäre Amine, Hydrazine, Hydrazide, Hydroxylamine, Ammoniak und Harnstoff eingesetzt werden. Primäre Amine und Ammoniak reagieren über eine intramolekulare 1,4-*O,N*-Acylierung und liefern das α -Acylaminoamid. Bei der Verwendung von sekundären Aminen kann das Amin-*N*-Atom nach der Bildung des α -Adduktes nicht mehr acyliert werden. Stattdessen wird das vormalige Isocyanid-*C*-Atom acyliert (1,3-*O,N*-Acylierung) und ein α,α' -Diacylimid gebildet. In diesen Fällen hat die Enaminpräkondensation eine stark beschleunigende Auswirkung auf die Reaktion. Hydrazine können, je nach Substitutionsmuster, sowohl einfach oder mehrfach als auch in einer 1,3- oder 1,4-*O,N*-Acylierung reagieren, wodurch eine Vielzahl an Produkten entstehen können. Solche Reaktionen sind hinsichtlich der Produktverteilung schwer kontrollierbar. Hydrazide hingegen reagieren nur ein einziges Mal zum erwarteten Produkt. Hydroxylamine reagieren, falls unsubstituiert, zu α -Acylhydroxylaminoamiden (Hydroxamsäuren) und, falls einfach substituiert, zu 2-Hydroxylaminoamiden. Harnstoff reagiert analog den primären Aminen zum mono- oder bis-Produkt.

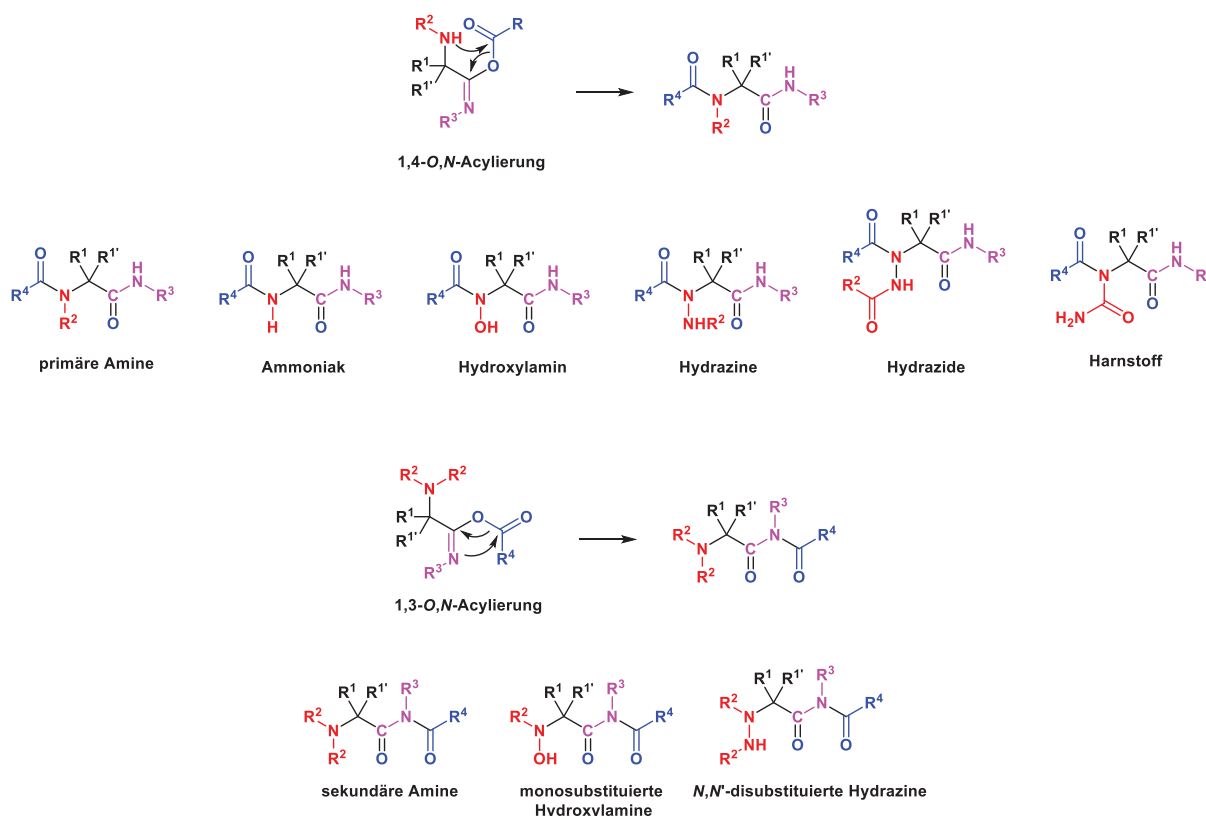


Abbildung 3.2: Strukturdiversität der Ugi-Produkte vermittelt durch die Amin-Komponente. Unter den Produktverbindungen ist die ursprüngliche Amin-Komponente aufgeführt.

3.2.3.3 Die Isocyanid-Komponente

Isocyanide zeichnen sich durch drei reaktive Eigenschaften aus. Sie sind α -acide, bilden leicht Radikale und tendieren zu α -Additionen. Die synthetisch wichtigste Eigenschaft ist die Fähigkeit zur α -Addition (1,1-Addition), bei der das Isocyanid C-Atom sowohl als Nucleophil sowie auch als Elektrophil reagiert und ein α -Addukt entsteht. Grundsätzlich weisen diese Eigenschaft sonst nur Carbene und das Kohlenmonoxid auf. Eine besonders hohe Bedeutung erfahren Isocyanide daher in der Heterocyclensynthese.^{1,6}

Die Fähigkeit der Isocyanide zur α -Addition ist auch in der U-4CR von zentraler, strukturbestimmender Bedeutung. Sie ermöglicht den Zusammenschluss von Imin, Isocyanid und Säure zu einem Molekül. Vergleichsstudien zur Reaktivität der Isocyanide in U-4CRs haben gezeigt, dass ihre Reaktivität hauptsächlich von induktiven und mesomeren Effekten, jedoch wenig von sterischen Effekten, determiniert wird.⁶

Es sind eine Reihe abspaltbarer Isocyanide bekannt. Charakteristisch für sie ist ihre Abspaltbarkeit aus dem Ugi-Produkt, wodurch das α -Acylaminoamid in einen α -Acylaminoester oder eine α -Acylaminosäure transformiert wird. Somit verbleibt von der Isocyanid-Komponente lediglich das Isocyanid-C-Atom im Produkt. Breite Anwendung finden polymergebundene, abspaltbare Isocyanide in der Festphasensynthese von Ugi-Produkten.⁶

3.2.3.4 Die Säure-Komponente

Die Strukturdiversität der Ugi-Produkte wird in erster Linie durch die Säurekomponente und die daraus resultierenden Strukturelemente und Umlagerungsmöglichkeiten des α -Adduktes bestimmt. Als Säurekomponente können Carbonsäuren, Stickstoffsäure (bzw. TMS-N₃ oder NaN₃, da weniger explosionsgefährlich und weniger giftig), Cyanate (Isocyan Säure), Thiocyanate (Isothiocyan Säure), Kohlensäuremonoester, Salze sekundärer Amine, wässrige Mineralsäuren (Wasser), Hydrogensulfid (muss in situ aus Na₂S₂O₃ erzeugt werden), Hydrogenselenid, Thiocarbonsäuren, Phosphonsäuren und Phenole verwendet werden. Diese bilden mit den entsprechenden anderen drei Komponenten in der U-4CR die in **Abbildung 3.3** dargestellten Produkte.⁶

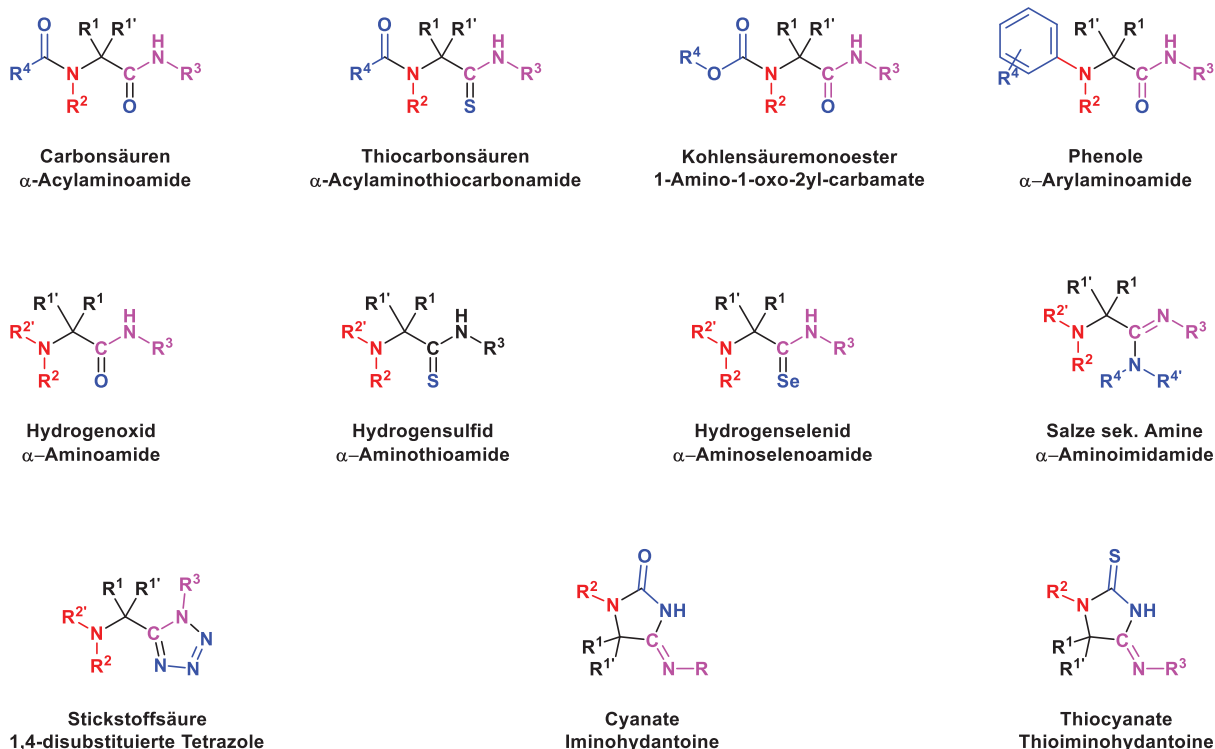


Abbildung 3.3: Strukturdiversität der Ugi-Produkte vermittelt durch die Säure-Komponente. Unter den Verbindungen sind die Säure-Komponente und die daraus resultierende Stoffklasse angegeben.

3.2.4 Stereokontrolle in Ugi-Reaktionen

Während der U-4CR wird ein stereogenes Zentrum am ehemaligen Carbonyl-C-Atom der Oxo-Komponente gebildet. Der traditionelle Ansatz, die Konfiguration dieses Stereozentrums zu kontrollieren, ist die diastereoselektive Methode, also der Einsatz chiraler Edukte. Ugi fand mithilfe theoretischer Betrachtungen und experimenteller Untersuchungen heraus, dass die beste Option zur Stereokontrolle die Verwendung chiraler Amine ist. Die anderen Komponenten verursachen keine oder lediglich eine geringe Stereoiduktion oder benötigen zusätzlich ein chirales Amin.¹ Insbesondere die Kombination chiraler Amine und chiraler Säuren ist günstig.⁸⁶ Auch wenn in den letzten Jahren einige Beispiele für diastereoselektive Reaktionen mit chiralen Isocyaniden und axial-chiralen bifunktionellen (Säure-Aldehyd) Edukten gefunden wurden, hat diese Aussage weiterhin Bestand.⁸⁷ Des Weiteren konnten chirale Imine erfolgreich in U-3CR zur Diastereokontrolle eingesetzt werden (**Kapitel 3.6.4.1**).⁸⁷⁻⁸⁹

Eine katalytisch enantioselektive Variante der Ugi-Reaktion ist bisher nicht bekannt. Sie gilt als heiliger Gral der Stereodiversität bzw. -kontrolle in Ugi-Reaktionen. Grundproblem ist, dass die Ugi-Reaktion im Allgemeinen unkatalysiert verläuft. Die Entwicklung eines Katalysators für die U-4CR wäre ein erster Schritt.^{2, 87, 88}

Da die Stereokontrolle in Ugi-Reaktionen kein Thema dieser Dissertation ist, sei für weitere Informationen auf die entsprechenden, bereits zitierten Übersichtsartikel verwiesen.⁸⁷⁻⁸⁹

3.2.5 Modifikationen der Ugi-Reaktion – multidiversitäts- und komplexitätsgenerierende Synthesemethoden

Die klassischen Produkte der MCRs bzw. der kombinatorischen Chemie sind flache, lineare, oftmals aromatische, heterocyclische Produkte. Biologisch aktive Substanzen, die aus natürlichen Quellen isoliert wurden, weisen demgegenüber jedoch häufig macrocyclische und diverse polycyclische Ringstrukturen sowie eine komplexe, dreidimensionale Struktur auf. In diesem Zusammenhang kommt der Begriff der molekularen Komplexität zum Tragen. Im Gegensatz zur molekularen Diversität, die relativ leicht anhand der Strukturformel und physikochemischen Eigenschaften beschrieben werden kann, ist die molekulare Komplexität weniger „griffig“. Sie umfasst sowohl Informationen über die Anzahl und Art der verknüpften Atome als auch über ihre Konnektivität und beinhaltet die gesamte 3D-Strukturinformation. Zudem bestehen Interdependenzen zwischen der Komplexität und der Strukturdiversität. Stark vereinfacht kann festgehalten werden, dass die molekulare Komplexität mit der Anzahl der Heteroatome, der Cyclen und zunehmender 3D-Gestalt bzw. 3D-Information des Moleküls steigt. In Bezug auf MCRs als Methode der chemischen Biologie sind die Steigerung der Strukturdiversität, der Stereokontrolle und damit der Komplexität die zentralen Herausforderungen.²

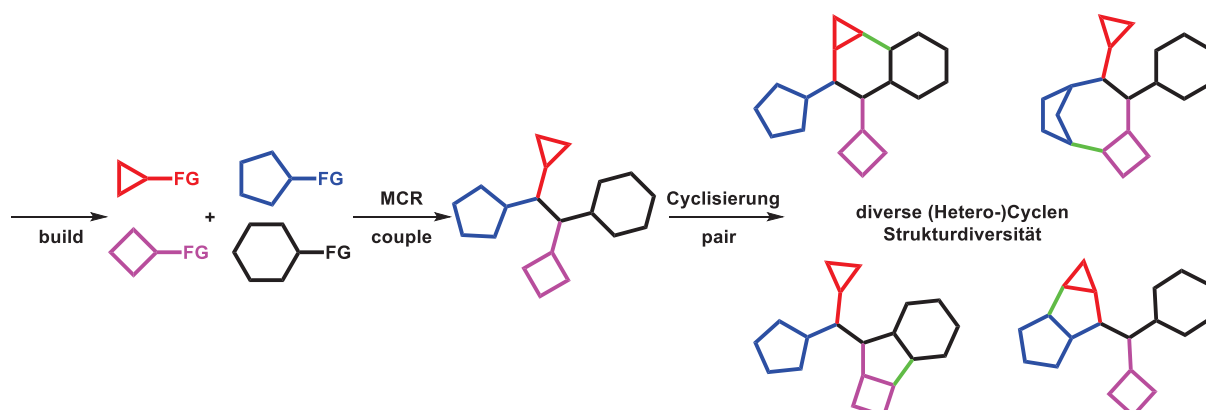
Es gibt grundsätzlich drei Methoden, um die Strukturdiversität und Komplexität von MCRs zu erhöhen:

1. Die Entwicklung neuer MCRs^{2, 101}
2. Die Kombination bzw. Vereinigung bekannter MCRs^{6, 102}
3. Die Kombination von MCRs mit komplexitätssteigernden Reaktionen, also Cyclisierungen (Build-Couple-Pair-Strategie)²

Vor diesem Hintergrund können MCRs auch als multidiversitäts- und komplexitätsgenerierende Reaktionen aufgefasst werden. In ein bis drei Syntheseschritten können komplexe Strukturen erzeugt werden. Dies macht MCRs zu einem idealen Werkzeug der diversitätsorientierten Synthese und der kombinatorischen Chemie.^{4, 8}

Bei der Erzeugung von Komplexität und Diversität mithilfe der Ugi-Reaktion findet die Build-Couple-Pair-Strategie breite Verwendung. In dieser Reaktionssequenz werden zunächst geeignete Substrate für die Ugi-Reaktion synthetisiert (build) und dann in der U-4CR eingesetzt (couple). Danach erfolgt in einer weiteren Reaktion eine Cyclisierung (pair) (**Schema 3.5**). Eine Besonderheit der U-4CR ist, dass eine Strukturdiversität bereits während der U-4CR erzeugt werden kann und nicht erst postmodifikatorisch erfolgen muss, wodurch die Build-Couple-Pair-Strategie mithilfe der Zwei-Ebenen-Strategie (Two-Layer-Strategy) weiter verfeinert werden kann (**Abbildung 3.4**). Die Strukturdiversität wird in der U-4CR in erster Linie durch die Säure-Komponente und die daraus resultierenden Umlagerungsmöglichkeiten des α -Adduktes bestimmt (**Kapitel 3.2.3.4**). Weitere Diversifizierung kann

über die Amin-Komponente erfolgen (**Kapitel 3.2.3.2**).⁶ Solche Diversifizierungen werden als Diversifizierungen der ersten Ebene definiert. Sie legen das molekulare Grundgerüst fest.⁸



Schema 3.5: Build-Couple-Pair-Strategie zur Erzeugung diverser und komplexer Strukturen durch die Kombination von MCRs mit Postkondensationsreaktionen.²

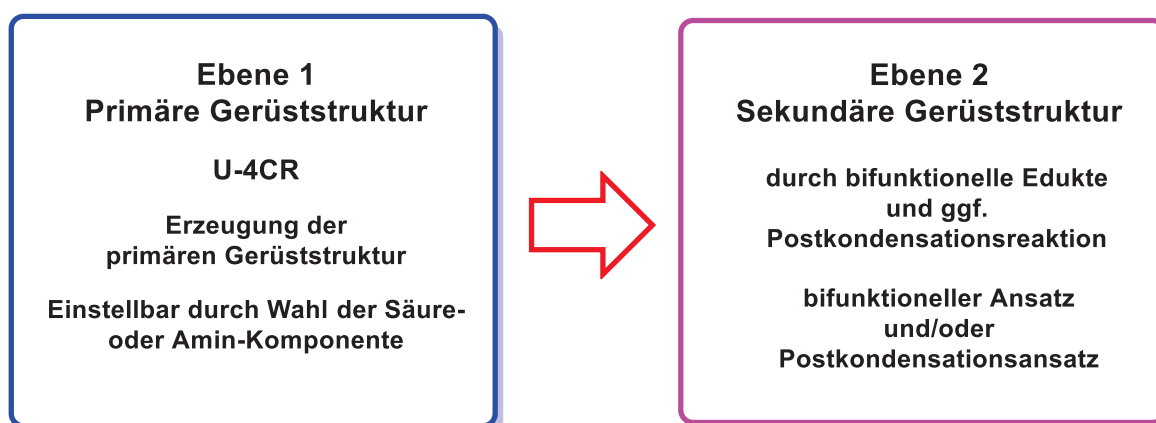


Abbildung 3.4: Zwei-Ebenen-Strategie zur Erzeugung diverser und komplexer Strukturen mithilfe von MCRs und ggf. Postkondensationsreaktionen.

Auf einer zweiten Ebene kann die Diversität und insbesondere die Komplexität weiter gesteigert werden. Dies kann wiederum mithilfe zweier Methoden erfolgen. Die erste Methode wird als bifunktionaler Ansatz (bi-functional approach) bezeichnet (**Abbildung 3.5**). Dabei werden bifunktionelle Edukte verwendet, bei denen beide Funktionalitäten an der Ugi-Reaktion partizipieren. Daher werden solche Reaktionen auch intramolekulare Ugi-Reaktionen genannt. Das Ergebnis sind unmittelbar cyclische Ugi-Produkte. Zur Generierung einer cyclischen Verbindung muss mindestens ein Edukt bifunktional sein. Es sind auch Varianten mit trifunktionalen oder zwei bifunktionalen Edukten bekannt, die entsprechend zu Bicyclen führen. Beispiele für über diese Methode zugängliche Stoffklassen sind Piperazine, 2,6-Piperazindione, Diazepine, 2,5-Benzodiazepindione, Aziridine, β -Lactame, γ -Lactame, Oxazepine, Oxazocine, Thiazepinone und cyclische Aminophosphonate.^{6,9}

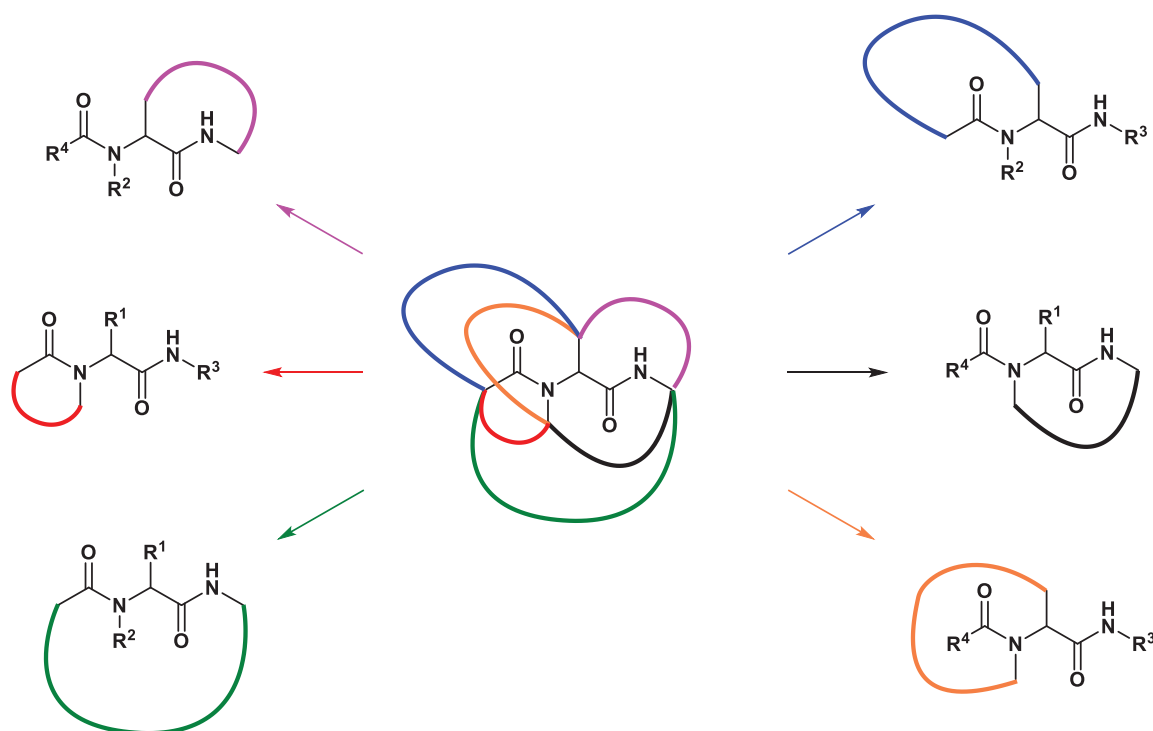
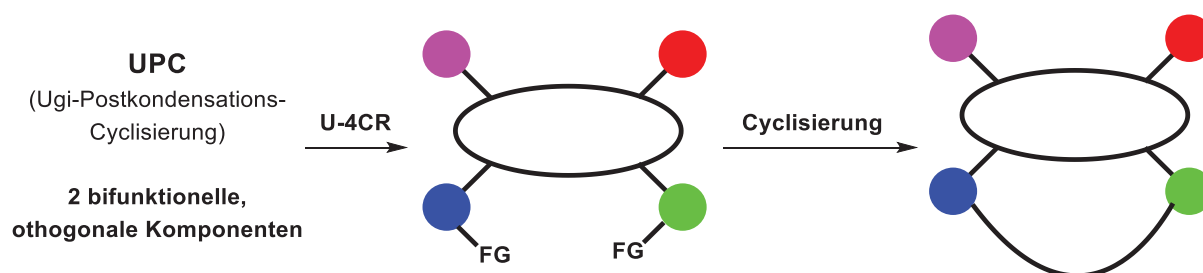


Abbildung 3.5: Direkte Cyclisierungsmöglichkeiten der Ugi-Produkte mithilfe des BIFA.^{6,9}

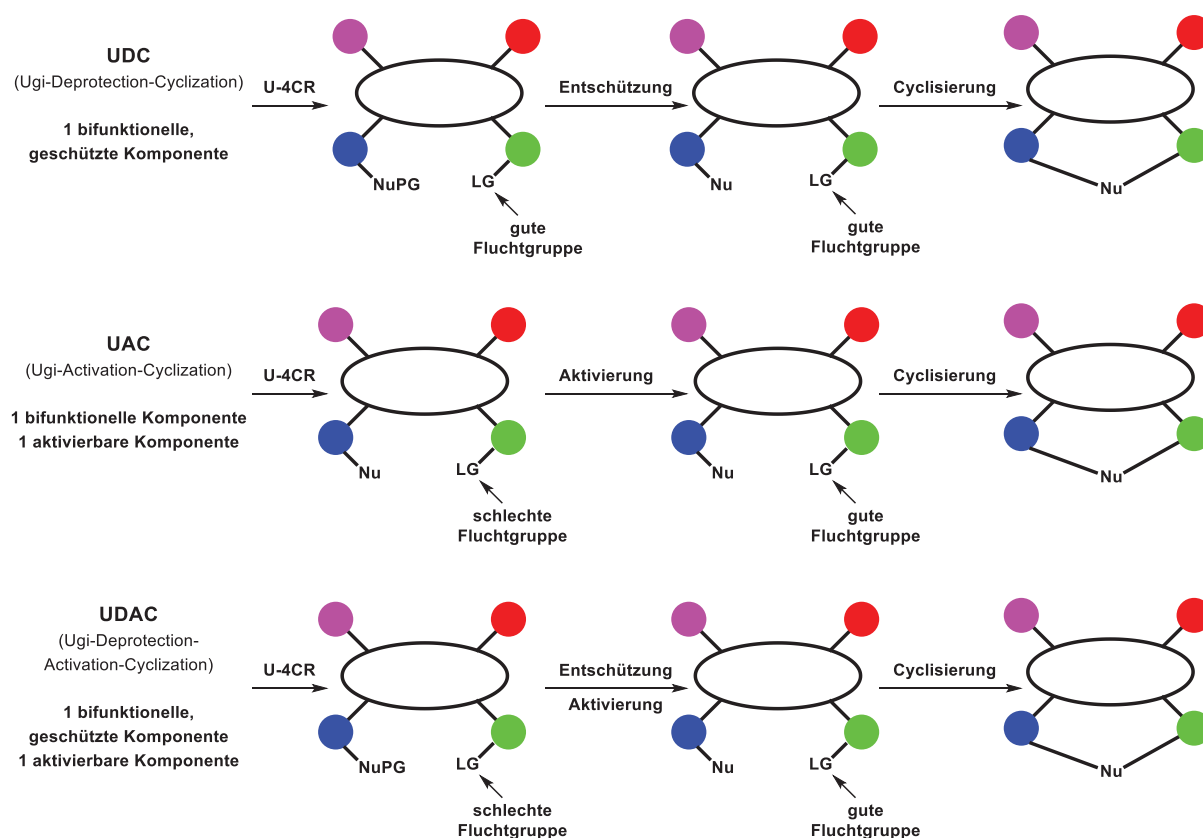
Die zweite Methode wird als Postmodifikations- oder Postkondensationsansatz bezeichnet. Im Postkondensationsansatz werden ebenfalls bifunktionelle Edukte verwendet. Die zweite Funktionalität ist jedoch orthogonal zu den U-4CR-Reaktivitäten oder aber geschützt. Sie nimmt nicht an der U-4CR teil. Erst in einer der U-4CR nachgelagerten Reaktion findet der Ringschluss oder eine weitere Modifikation statt. Zur Generierung einer cyclischen Verbindung müssen mindestens zwei Edukte bifunktional sein. Beispiele für orthogonale Funktionalitäten sind Alkene, Alkine, Azide und (halogenierte) Aromaten. Sie werden für postmodifikatorische Cycloadditionen, Kreuzkupplungsreaktionen, Ringschlussmetathesen, S_NAr und CuAAC (**Kapitel 3.6**) verwendet (**Schema 3.6**). In einigen Fällen kann die Chemo- oder Regioselektivität der Postmodifikation durch die Wahl des Metalls oder der Liganden gesteuert werden.⁵ Eine Übersicht über Postkondensationen mit orthogonalfunktionalisierten Edukten bietet der Übersichtsartikel von van der Eycken.⁵



Schema 3.6: Ugi-Postkondensationscyclisierungsstrategie mit orthogonalen Funktionalitäten zur Erzeugung komplexer, cyclischer Strukturen.

Werden bifunktionelle Edukte verwendet, deren zweite Funktionalität ebenfalls in der Ugi-Reaktion reagieren könnte, so müssen diese Funktionalitäten für die Ugi-Reaktion geschützt und für die Postmodifikation entschützt werden. Diese Methode wird als UDC-Sequenz (Ugi-deprotection-cyclization) bezeichnet (**Schema 3.7**). Ein Beispiel wäre die Boc-Schätzung des *N*-Terminus einer Aminosäure. Des Weiteren können über ein Edukt ein weiteres Nucleophil und über ein zweites Edukt

eine schlechte Fluchtgruppe in das Ugi-Produkt eingebracht werden. In der Postkondensation erfolgen dann die Aktivierung der Fluchtgruppe und eine intramolekulare S_N -Reaktion (UAC, Ugi-activation-cyclization). Einen Sonderfall dieser Methode stellt die Verwendung abspaltbarer Isocyanide dar. Diese werden durch die Ugi-Reaktion in situ zu guten Fluchtgruppen transformiert und als Amin abgespalten, wodurch nur das Isocyanid-C-Atom im Ugi-Produkt verbleibt. Daneben sind auch Kombinationen von Entschützungen und Aktivierungen bekannt (UDAC, Ugi-deprotection-activation-cyclization). Eine Übersicht vermitteln die drei hier zitierten Reviews.^{4, 10, 93} Über die UDC/UAC/UDAC-Sequenzen sind viele wirkstoffrelevante Stoffklassen wie z.B. Benzimidazole, Benzodiazepindione, Tetrazolobenzodiazepinone, Chinoxalinone, γ -Lactame und Piperazine zugänglich.⁸ In einigen Fällen wurde der bifunktionelle Ansatz mit dem Postkondensationsansatz kombiniert.⁹



Schema 3.7: Ugi-Postkondensationscyclisierungsstrategie mit geschützten und/oder aktivierbaren Funktionalitäten zur Erzeugung komplexer, cyclischer Strukturen.

Die zuvor beschriebenen und ineinandergreifenden Synthesestrategien und die damit erzeugten, meist cyclischen Strukturmuster finden breite Anwendung in der kombinatorischen Chemie sowie in der diversitätsorientierten Synthese und in der Wirkstoffforschung. Typischerweise können mit nur ein bis drei Syntheseschritten komplexe, wirkstoffähnliche Substanzen aufgebaut werden.⁸ Die erzeugten Ringsysteme haben eine Größe von 4 bis über 30 Gliedern.^{9, 10} Durch den Einsatz automatisierter Verfahren und kombinatorischer Methoden können zudem schnell ganze Substanzbibliotheken erstellt werden.⁸

3.2.6 Die Ugi-Reaktion in der Wirkstoffforschung

Für die erfolgreiche Entdeckung, Entwicklung und Herstellung von Wirkstoffen müssen drei fundamentale Bedingungen erfüllt werden. Erstens muss ein therapeutisches Ziel, ein Protein, ein Target ermittelt werden. Zweitens muss eine chemische Zielstruktur, die biologisch aktive Verbindung, der eigentliche Wirkstoff, z.B. ein Inhibitor, ermittelt werden. Drittens muss ein Syntheseweg entwickelt werden, der die Zielverbindung zugänglich macht. Grundsätzlich existieren drei strategische Konzepte, die Wege und Methoden zur Erfüllung der Bedingungen bereitstellen. Diese drei Konzepte sind die zielorientierte Synthese (TOS), die diversitätsorientierte Synthese (DOS) und die biologeorientierte Synthese (BIOS).^{2,3}

Bei der TOS werden zunächst mithilfe biologischer Methoden ein therapeutisches Ziel und danach ein chemisches Ziel ermittelt. Die Zielstruktur wird dann retrosynthetisch analysiert, synthetisiert und ggf. modifiziert. Auch bei der TOS kann es zu einem Aufbau von Substanzbibliotheken kommen. Die Diversität dieser Bibliotheken ist jedoch deutlich geringer als bei den anderen Methoden und orientiert sich eng an der Zielstruktur bzw. die Substanzen der Bibliothek stellen leicht veränderte Strukturen der Zielstruktur dar.³

Bei der DOS wird zunächst eine Substanzbibliothek mit hoher Diversität und ggf. Komplexität aufgebaut. Dabei wird nicht auf die unmittelbare, strukturelle Ähnlichkeit zu einem Naturstoff geachtet, sondern auf eine ähnliche molekulare Komplexität, was z.B. die Anzahl der Verzweigungen, (Hetero-)Cyclen und Stereozentren betrifft. Dann wird untersucht, welches therapeutische Ziel durch welchen Vertreter der Bibliothek beeinflusst wird. Die Identifikation des Targets und der Zielstruktur erfolgen quasi simultan. Im Anschluss können dann weitere Modifikationen vorgenommen werden.³

Bei der BIOS wird davon ausgegangen, dass die bekannten Natur- bzw. Wirkstoffe eine evolutionär von der Natur bestimmte Auswahl von Substanzen des chemischen Raumes darstellen. Proteine werden aus einer begrenzten Anzahl an Domänen und Faltungsmustern aufgebaut, weshalb auch die Anzahl möglicher Funktionen bzw. Reaktivitäten begrenzt ist. Daher steigt die Wahrscheinlichkeit in einer Substanzbibliothek, die auf Naturstoffstrukturen basiert, biologisch aktive Substanzen zu finden. Außerdem ist es deshalb möglich, dass Proteine, die evolutionär eng, jedoch nicht zwingend funktional miteinander verwandt sind, auf strukturell ähnliche Substanzen reagieren. Die Interaktion zwischen Protein und Substanz findet nicht zwangsläufig am reaktiven Zentrum statt, sondern kann sich auch in anderen Regionen ereignen, wie beispielsweise an Orten, die für Protein-Protein-Interaktionen relevant sind.^{2,103}

Insbesondere die DOS und die BIOS haben ein enormes exploratives Potenzial. Sie erfordern jedoch Synthesemethoden, die innerhalb von ca. fünf oder weniger Schritten einen Zugang zu molekularer Komplexität und Diversität (Gerüst-/Substituenten/Stereodiversität) eröffnen. Idealerweise sind diese Synthesen präparativ simpel und können im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt werden, was sie dann auch in der Kombinatorischen Chemie einsetzbar macht.²

Ein Grundpfeiler in jedem der drei Konzepte ist die Ermittlung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen (SAR, structure-activity-relations). Ausgangspunkt der Ermittlung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen beim small molecule approach (Molekulargewicht der Zielverbindungen ist kleiner als 500 g/mol) ist normalerweise die Identifikation einer wirksamen Substanz durch verschiedene Screeningverfahren. Ist die Wirksamkeit einer Substanz nachgewiesen, so wird die Substanz strukturell modifiziert und erneut gescreent. Nachdem dieser Prozess einige Male durchlaufen wurde, können

erste Hypothesen über die Zusammenhänge zwischen Struktur und Eigenschaft bzw. Wirksamkeit getroffen werden. Im nächsten Schritt werden diese Hypothesen durch gezielte Strukturmodifikationen und weitere Screenings überprüft, bis konkrete Aussagen möglich sind. Die Ermittlung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen ist somit ein iterativer Prozess. Ein Schlüsselement zur Steigerung der Ökonomie der Wirkstoffforschung ist daher die Steigerung der iterativen Effizienz, also die Senkung des Ressourceneinsatzes, insbesondere der Zeit, bei der Ermittlung von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen. Die iterative Effizienz kann in zwei Bereichen gesteigert werden. Erstens durch schnelle, ökonomische Screening-Verfahren, zweitens durch schnelle, ökonomische Methoden zum Aufbau von Substanzbibliotheken.

In diesem Zusammenhang sind solche Synthesemethoden von besonderer Bedeutung, die in ein bis fünf Schritten komplexe, wirkstoffähnliche Substanzen erzeugen und eine Struktur-, Substituenten- und/oder Stereodiversifikation der Zielverbindungen an mehreren Stellen ermöglichen.⁹ Die U-MCR und einige eng verwandte IMCRs sowie die im vorherigen Kapitel beschriebenen Synthesestrategien und Postmodifikationen erfüllen diese Bedingungen. Durch den Einsatz automatisierter Verfahren und kombinatorischer Methoden können zudem schnell ganze Substanzbibliotheken erstellt werden.⁸ IMCRs haben daher ein inhärentes, iteratives Effizienzpotential.⁹ Seit den 1990er Jahren wurden zudem immer bessere high-throughput Screening-Verfahren entwickelt, die eine schnelle Untersuchung ganzer Substanzbibliotheken ermöglichen. Diese Symbiose aus Screening-Verfahren und Substanzsynthese hat in den letzten 25 Jahren eine extreme Steigerung der iterativen Effizienz und damit der Gesamteffizienz in der Wirkstoffforschung verursacht.⁶

Die zu Cyclen führenden Varianten und Postmodifikationen der U-MCR sind aus zwei Gründen besonders bedeutend. Zum einen führen sie zu bestimmten wirkstoffrelevanten Stoffklassen oder eventuell zu neuen Strukturen, womit sie den chemischen Raum erweitern. Zum anderen zeigen cyclische Verbindungen, im Vergleich zur offenkettigen Basisstruktur, häufig eine erhöhte biologische Wirksamkeit. Grund dafür ist eine erhöhte strukturelle Rigidität und damit eine Reduzierung der Flexibilität und Zunahme der 3D-Information, die entropische Barrieren im Zusammenhang mit der Rezeptor-Liganden-Interaktion senkt und somit die Affinität des Substrats zum Rezeptor erhöht. Außerdem kann durch Cyclisierungen die Stabilität gegenüber Proteasen und Seren sowie die Membranpermeabilität erhöht werden.^{9, 10, 93}

3.3 Lipase-Katalyse in der Organischen Chemie

In den letzten Jahrzehnten haben Enzyme eine zunehmende Bedeutung für die Organische Chemie erlangt. Sie sind nützliche Biokatalysatoren, die eine breite Verwendung finden. Die Hauptgründe für die starke Zunahme der Enzymverwendung und -erforschung in der Biochemie, der Biotechnologie und der Organischen Chemie sind unter anderem die milden Bedingungen unter denen Biokatalysen ablaufen. Diese Bedingungen sind charakterisiert durch moderate Temperaturen, oft reichen 20–50 °C bereits aus, moderate pH-Werte, die nahe am Neutralbereich liegen, normalen Druck und den Verzicht auf weitere Additive oder Katalysatoren, die (Schwer-)Metalle oder andere umweltgefährdende Stoffe enthalten können.⁶² Zudem sind Enzymreaktionen häufig chemo-, regio- und stereoselektiv, was z.B. aufwendige Schützungs- und Entschützungsreaktionen überflüssig machen kann. Außerdem sind Biokatalysen meistens atomökonomisch.⁶⁶ Sie nehmen somit eine Schlüsselrolle beim Übergang von der stöchiometrischen zur katalytischen Transformation ein. Das Potenzial der Enzymkatalyse eröffnet sich der Organischen Chemie vor allem dann, wenn das natürliche Reaktionsmedium Wasser durch organische Solvenzien ersetzt werden kann und/oder das Enzym eine Promiskuität zeigt. Dies sind zugleich oft die grundlegenden Bedingungen für die breite Verwendung einer Biokatalyse in der Organischen Chemie.⁶²

3.3.1 Vorkommen, natürliche Funktion und Produktion von Lipasen

Lipasen sind ubiquitäre Enzyme. Sie gehören zur Familie der Serin-Hydrolasen und kommen in Tieren, Pflanzen, Pilzen und Bakterien vor. Ihre natürliche Aufgabe besteht in der Hydrolyse der mit der Nahrung aufgenommenen Lipide, die hauptsächlich aus Triacylglycerolen bestehen. Diese Glycerole können die Intertestinalbarriere nicht durchschreiten, sondern müssen dafür zunächst gespalten werden. Daher finden sich Lipasen bei höheren Lebewesen hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt.¹⁰⁴ Aufgrund dieses Zusammenhangs wurden die ersten Lipasen aus Schlachtabfällen von Schweinen (Pancreas), Kälbern (Magen) und Lämmern (Magen) isoliert. Auch in der Industrie wurden diese Wirte und ihre Organe als Lipasequellen verwendet. In der modernen Industrie erfolgt die Produktion von Lipasen in der Regel über Mikroorganismen, wie Hefen, Pilze, Bakterien oder Actinomycyten. Diese Produktionsmethode bietet eine Reihe von Vorteilen gegenüber der Isolation aus Schlachtabfällen. Sie hat eine sehr kurze Erzeugungsdauer, hohe Ausbeuten und weist ein gutes Verhältnis zwischen eingesetzten Ressourcen und gewonnener Lipasemenge auf. Zudem sind die verwendeten Mikroorganismen leicht zu kultivieren und leicht genetisch zu manipulieren. Diese Eigenschaften macht die Erzeugung von Lipasen über Mikroorganismen aktuell zur ökonomischsten Produktionsmethode.¹⁰⁵

3.3.2 Struktur der Lipasen

Die 3-D-Struktur aller Lipasen ist durch eine α/β -Hydrolysefaltung charakterisiert. Dabei wird jeweils eine zentrale β -Faltblattstruktur auf beiden Seiten von einer variierenden Anzahl an α -Helices umgeben. Allen Lipasen ist gemein, dass sie eine katalytische Triade aufweisen. Diese besteht aus den Substituenten von drei Aminosäuren: Serin, Asparagin oder Glutamin und Histidin.^{62, 63, 106, 107} Die katalytische Triade bildet zusammen mit unterschiedlichen, meist zwei, anderen oxyanionen-

stabilisierenden Aminosäuren das aktive Zentrum. Die Oxyanionenstabilisierung erfolgt über H-Brücken zwischen den Peptid N-Hs der zur Hauptkette gehörenden Aminosäuren mit dem Oxyanion.¹⁰⁶

Das Serin der katalytischen Triade unterteilt das aktive Zentrum in zwei Bereiche bzw. Taschen: die Acyl-Bindungstasche und die Nucleophil-Bindungstasche. Diese räumliche Gestaltung ist die Ursache der Stereoselektivität der Lipasen (**Kapitel 3.3.4**).^{104, 106}

Das aktive Zentrum wird im Normalfall durch einen sogenannten Deckel oder Lappen, der aus einer α -Helix besteht, blockiert. Er spielt eine zentrale Rolle bei der Grenzflächenaktivierung der Lipasen. Seine zum Medium hinzeigende Seite ist hydrophob. Die dem reaktiven Zentrum zugewandte Seite ist hydrophil. Der Deckel verschließt somit in hydrophilen Medien das aktive Zentrum. Kommt er jedoch mit hydrophoben Substanzen bzw. Phasen, wie beispielsweise Lipiden, in Kontakt, so öffnet er sich und die Substrate gelangen zur katalytischen Triade.^{104, 106, 107} Eine schematische Darstellung des aktiven Zentrums zeigt **Abbildung 3.6**.

Lipasen unterscheiden sich hauptsächlich in der Größe bzw. der Anzahl ihrer Aminosäuren sowie in ihrer tertiären und quartären Struktur. So besteht CAL-B z.B. aus 317 Aminosäuren, *Candida rugosa* hingegen aus 500.¹⁰⁴

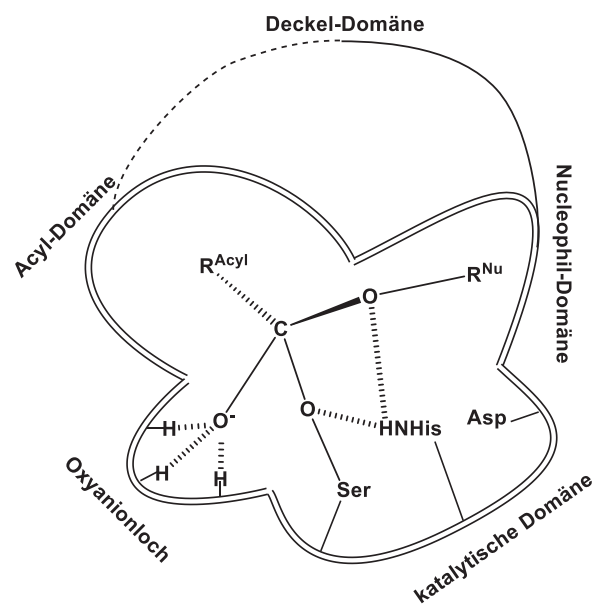
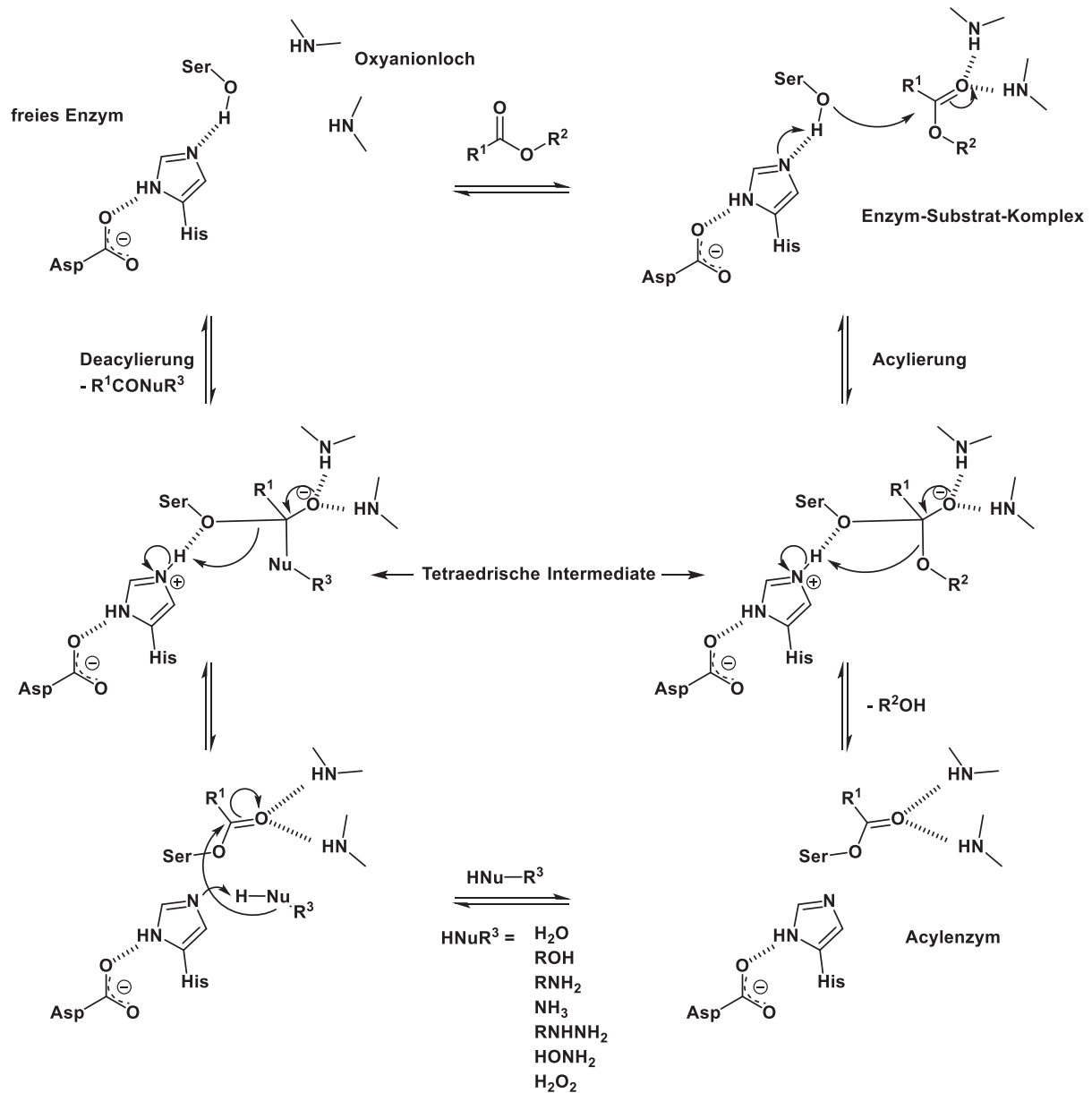


Abbildung 3.6: Schematische Darstellung des aktiven Zentrums der Lipasen.¹⁰⁶

3.3.3 Mechanismus der Lipase-Katalyse

Der Mechanismus, nach dem die Lipase-Katalyse abläuft, wird als Serin-Hydrolase-Mechanismus bezeichnet (**Schema 3.8**). Aufgrund des Wechselspiels der Aminosäuresubstituenten der katalytischen Triade wird er auch Ping-Pong-Mechanismus genannt.⁶² Er läuft folgendermaßen ab^{104, 106, 107}:

1. Die Anordnung der drei Aminosäuren der katalytischen Triade führt zu einer Abnahme des pKs-Wertes der Hydroxy-Gruppe des Serins und ermöglicht dieser den nucleophilen Angriff auf die Carbonyl-Gruppe des Estersubstrats. Dabei wird die Hydroxy-Gruppe des Serins deprotoniert und das Proton auf das Histidin transferiert. Das nun formal protonierte und positiv geladene Histidin wird wiederum über eine H-Brücke zum Aspartat stabilisiert. Das Serin bildet mit dem Ester ein tetraedrisches Intermediat. Das Sauerstoffanion dieses Intermediates wird über ein sogenanntes Oxyanionenloch stabilisiert.
2. Der Alkoxy-Rest des Esters wird durch Rückbildung der π -Bindung zwischen carbonylischem C-Atom und carbonylischem Sauerstoffatom aus dem Intermediat eliminiert, vom Histidin protoniert und diffundiert als Alkohol ab. Gleichzeitig bildet sich ein Acyl-Enzym-Intermediat, bei dem der Alkohol durch das Serin substituiert wurde (Acyl-Enzym-Ester).
3. Im nächsten Schritt erfolgt erneut ein Angriff eines Nucleophils auf das Carbonyl-C-Atom. Dabei bildet sich wieder ein über ein Oxyanionenloch stabilisiertes, tetraedrisches Intermediat und das Histidin wird erneut protoniert.
4. Nun wird der Serin-Rest des Intermediates durch Rückbildung der π -Bindung zwischen carbonylischem C-Atom und carbonylischem Sauerstoffatom aus dem Intermediat eliminiert und vom Histidin protoniert. Der neu gebildete Ester ist noch über Wasserstoffbrücken schwach an das aktive Zentrum gebunden, diffundiert aber alsbald ab und das freie Enzym steht für den nächsten Durchlauf zur Verfügung.



Schema 3.8: Katalysemechanismus der Lipasen.¹⁰⁶

Als Nucleophile dienen in diesem Mechanismus klassischerweise Wasser und Alkohole. Heutzutage sind jedoch auch Reaktionen mit Aminen (**Kapitel 3.3.9**), Wasserstoffperoxid, Hydrazin, Hydroxylamin und Ammoniak bekannt. Zu beachten ist, dass alle Nucleophile, die sich im Reaktionsgemisch befinden, miteinander konkurrieren.¹⁰⁴

3.3.4 Betrachtungen zur Kinetik und Thermodynamik von lipasekatalysierten Reaktionen

Lipasekatalysierte Reaktionen folgen nicht der Michaelis-Menten-Kinetik. Eine Auftragung der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Substratkonzentration ergibt einen Graphen mit sigmoidalem Verlauf. Das bedeutet, dass mit zunehmender Substratkonzentration die Reaktionsgeschwindigkeit zunächst stärker ansteigt als bei einer Michaelis-Menten-Kinetik. Dann durchläuft die Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit ein Maximum und nimmt danach bei höheren Substratkonzentrationen wieder ab.¹⁰⁴

Ein Vergleich der Reaktionskinetik einer Vielzahl von Lipasereaktionen hat gezeigt, dass die Bildung des Enzym-Substrat-Komplexes keine signifikante Stereoselektivität aufweist. Eine chirale Diskriminierung findet erst beim Übergang vom Enzym-Substrat-Komplex zu Produkt und Enzym statt. Die Enantioselektivität gründet dabei vermutlich auf einer stark reduzierten Aktivität des Enzyms bezüglich des langsamer reagierenden Enantiomers und nicht auf einer gesteigerten Aktivität bezüglich des schneller reagierenden Enantiomers.¹⁰⁴

Eine Vorhersage der Stereoselektivität bei Verwendung von sekundären Alkoholen und Aminen mit Stereozentrum in α -Position kann mithilfe der Kazlauskas-Regel getroffen werden. In dem dieser Regel zugrunde liegenden Modell besteht der Bereich des reaktiven Zentrums der Lipase, in den das Nucleophil vordringen muss, aus einer großen und einer kleinen Tasche. Das schneller reagierende Stereoisomer hat eine Konfiguration, bei der sein größerer Substituent in die große Tasche ragt. Beim entgegengesetzt konfigurierten Stereoisomer verhindern ungünstige sterische Wechselwirkung eine effektive Interaktion der funktionellen Gruppe mit der katalytischen Triade (**Abbildung 3.7**).¹⁰⁴

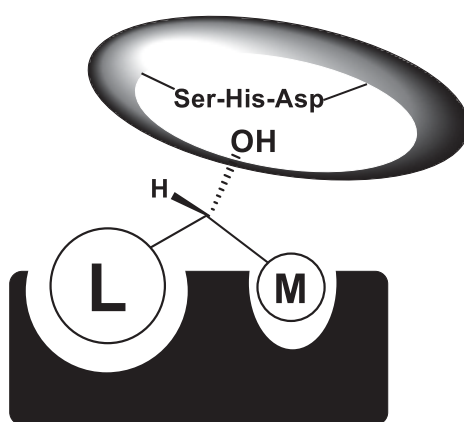


Abbildung 3.7: Sterisches Modell der Kazlauskas-Regel (hier für *R*-selektives aktives Zentrum). Die katalytische Triade befindet sich hinter der Zeichenebene.¹⁰⁴

Eine ähnliche Aussage trifft auch das Modell von Orrenius et al., das speziell für CAL-B entwickelt wurde.¹⁰⁴ Mithilfe von Strukturanalysen wurde festgestellt, dass das aktive Zentrum der Lipasen eine sehr tiefe, schmale Kavität ist. Im innersten Bereich befindet sich ein freies Volumen, welches als Selektivitätstasche bezeichnet wird. Das Enantiomer, dessen kleinerer Substituent in diese Tasche ragt, ist das bevorzugte. Der größere Substituent ragt aus der Gesamtkavität heraus. Nach diesem Modell ist das *R*-Enantiomer das bevorzugte. Tatsächlich wird bei Experimenten überwiegend eine *R*-Selektivität der Lipasen festgestellt. Es existieren aber auch etliche Beispiele für eine Bevorzugung des *S*-Enantiomers. Diese Abweichungen vom Modell von Orrenius et al. liegen darin begründet, dass das Modell ausschließlich enthalpische Effekte berücksichtigt und die Entropie vernachlässigt. So wird z.B.

oft eine Selektivitätsabnahme mit steigender Reaktionstemperatur beobachtet. Ein Modell, das auch entropische Beiträge berücksichtigt, könnte die Selektivität vollständig erklären.¹⁰⁴

3.3.5 Vorteile der Lipasen

Unter den zahlreichen Biokatalysatoren stellen die Lipasen die dominierende Enzymklasse bezüglich der Anwendungen in der Organischen Chemie dar.⁶⁷ Der Grund dafür sind die zahlreichen vorteilhaften Eigenschaften, die Lipasen häufig gegenüber Organo-, Metall- oder anderen Biokatalysatoren besitzen.^{62, 63, 67, 104, 105, 108}

1. Lipasen sind chemo-, regio- und enantioselektiv.
2. Lipasen sind substratspezifisch.
3. Lipasen haben eine breite Substrattoleranz.
4. Lipasen sind relativ temperaturstabil.
5. Lipasen besitzen eine hohe Solvensstabilität/Solvenstoleranz. Sie sind in vielen organischen Lösungsmitteln ausreichend stabil und aktiv.
6. Lipase-Katalysen erfordern oft lediglich milde Reaktionsbedingungen.
7. Lipasen benötigen, wie Hydrolasen im Allgemeinen, keine Co-Faktoren.
8. Lipasen katalysieren einige für die Organische Chemie relevante Reaktionen.
9. Lipasen zeigen Promiskuität.
10. Lipasen sind einfach handzuhaben.
11. Im Vergleich zu vielen chemischen Katalysatoren sind Lipasen nicht empfindlich gegen Wasser und Sauerstoff, wodurch auf sogenannte Safeguards verzichtet werden kann.
12. Lipasen lassen sich, falls sie immobilisiert sind, leicht vom Produkt trennen
13. Lipasen können gegebenenfalls wiederverwendet werden.
14. Die Kombination aus einfacher Handhabung und milden Reaktionsbedingungen macht Lipasen zu einem sicheren Werkzeug.
15. Lipasen werden industriell mithilfe von Mikroorganismen produziert. Daher sind sie gut verfügbar, kommerziell erhältlich und relativ preiswert.
16. Lipasen sind umweltfreundlich und vollständig biologisch abbaubar.

Unter dieser Vielzahl von Eigenschaften sind die Promiskuität sowie die Stabilität und Aktivität von Lipasen in organischen Lösungsmitteln von besonderer Bedeutung. Auch die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Synthesen sind erst durch diese Eigenschaften möglich.

3.3.6 Promiskuität

3.3.6.1 Grundlagen der Promiskuität

Die Promiskuität bestimmter Enzyme bzw. Enzymklassen ist die Ursache für die Anwendbarkeit und breite Verwendung von Enzymen in der Organischen Chemie. Die Promiskuität wird ca. seit dem Jahr 2000 genauer erforscht.⁶⁶ Unter Promiskuität wird die Fähigkeit eines Enzyms verstanden, eine unerwartete, von der natürlichen Funktion abweichende Aktivität aufzuweisen. Es werden drei Arten von Promiskuität unterschieden.^{67, 109, 110}

1. Konditionspromiskuität: Das Enzym zeigt Aktivitäten unter nicht natürlichen Bedingungen.
2. Substratpromiskuität: Das Enzym setzt unerwartete Substrate um.
3. katalytische Promiskuität: Das Enzym katalysiert eine oder mehrere Reaktionen, die von der in der Natur katalysierten Reaktion abweichen. Als Ursache für die katalytische Promiskuität gilt das Phänomen, dass alternative bzw. neue Substrate an andere Aminosäurereste im reaktiven Zentrum oder an einer anderen Stelle des Enzyms binden als in der natürlichen Reaktion oder dass die Reihenfolge der Reaktionsschritte vom natürlichen Ablauf abweicht.⁶⁷ Es wird zwischen spezifischer und unspezifischer Promiskuität unterschieden. Bei der spezifischen Promiskuität arbeiten die Aminosäurereste des katalytischen Zentrums zusammen, um die Reaktion zu katalysieren. Bei der unspezifischen Promiskuität wirken ein oder mehrere Aminosäurereste außerhalb des natürlichen reaktiven Zentrums zusammen, um die Reaktion zu katalysieren. Um den Ursprung der Promiskuität festzustellen, ist es daher wichtig, auch Versuche mit inhibierten und denaturierten Enzymen durchzuführen.⁶⁶

Es wird angenommen, dass die Promiskuität das Ergebnis zufälliger Variation in der Aminosäure- bzw. DNA-Sequenz im Laufe der Evolution ist.⁶⁷ Heute kann durch Verfahren der gerichteten Evolution und des „protein engineering“ eine gezielte Variation vorgenommen und eine enorme Steigerung in der Aktivität, Selektivität und Stabilität von Enzymen erzielt werden. Dennoch sind bisher die meisten unkonventionellen Reaktionen nicht stereoselektiv. Die Ermöglichung stereoselektiver unkonventioneller Methoden ist daher eines der großen, zukünftigen Ziele.⁶⁶

3.3.6.2 Promiskuität von Lipasen

In den letzten Jahren wurde neben der Aminolyse eine Reihe weiterer Reaktionen identifiziert, die durch Lipasen katalysiert werden können. Es wird unterschieden zwischen natürlichen Reaktionen, konventionelle promiskuitiven Reaktionen und unkonventionell promiskuitiven Reaktionen. Natürliche Reaktionen sind Reaktionen, die die Lipase in der Natur durchführt sowie auch ihre Rückreaktion. Im Falle der Lipasen sind dies die Hydrolyse und die Veresterung. Zu den konventionell promiskuitiven Reaktionen zählen etablierte, seit mehreren Jahren angewandte promiskuitive Reaktionen. Im Falle der Lipasen sind dies die Umesterung (Alkoholyse, Acidolyse), die Aminolyse, die Transamidierung sowie die Amidhydrolyse. Zu den unkonventionell promiskuitiven Reaktionen zählen die in neuerer Zeit entdeckten promiskuitiven Reaktionen. Prinzipiell sind dies alle promiskuitiven Reaktionen außer den konventionell promiskuitiven.⁶⁷ Die promiskuitiven Reaktionen können in mehrere Gruppen unterteilt werden, die hier der Übersichtlichkeit halber in Listenform aufgeführt sind. Die Liste soll lediglich einen Eindruck von der Vielfalt der Promiskuität der Lipasen vermitteln, jedoch in keiner Weise die Reaktivität, die Katalyse etc. erläutern.

1. C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen⁶⁴
 - a. Aldol-Reaktion⁶⁴ und Tandem Aldol-Reaktion⁶⁶
 - b. Henry-Reaktion bzw. Nitroaldol-Reaktion
 - c. Decarboxylative Aldol-Reaktion (β -Ketoester und aromatische Aldehyde)
 - d. Decarboxylative Knoevenagel-Reaktion
 - e. Michael-Addition⁶⁴ und Tandem Michael-Reaktion⁶⁶
 - f. Mannich-Reaktion
 - g. Morita-Baylis-Hillman
2. C-Heteroatom- und Heteroatom-Heteroatom-Bindungsknüpfungsreaktionen⁶⁴
 - a. Michael-Typ-Reaktionen (verwendet Nucleophil mit Heteroatom statt C-Atom)
 - i. Einzelreaktion
 - ii. Domino-Reaktion (mit β -Ketoestern, erst Michael, dann Aminolyse)
 - b. Enantioselektive Epoxidöffnung (Hydrolyse von Nitrostyroloxid)
 - c. Siloxan-Bindungsbildung ($\text{SiR}_2(\text{OEt})_2$ reagiert zu $\text{SiR}_2\text{OEtOR}'$)
3. Oxidative Prozesse (Wasserstoffperoxid wird in lipasekatalysierter Reaktion zur Alkoholyse verwendet, die Peroxosäuren reagieren dann in Folgereaktionen)⁶⁴
 - a. Epoxidierung von Alkenen (via Peroxosäuren)
 - b. Dihydroxylierung von Alkenen
 - c. Oxidation von C=N-Bindungen zur Synthese von Oxaziridinen mit Antitumor-Aktivität (Verwendung von Iminen statt Alkenen)
 - d. Bayer-Villiger-Oxidation
 - e. Oxidation von Arylalkoholen
 - f. Cannizzaro-Reaktion
4. Aminolyse, Transamidierung und Amidhydrolyse⁶⁴
5. Multikomponentenreaktionen⁶⁶
 - a. Ugi-CR,
 - b. Hantzsch-3CR,
 - c. Mannich-3CR

3.3.7 Lipase-Katalyse in organischen Lösungsmitteln

3.3.7.1 Vorteile der Biokatalyse in organischen Solvenzien

Die natürliche Funktion der Lipasen ist die Hydrolyse von Lipiden, insbesondere Triglyceriden, zu Alkoholen (Glycerin) und Fettsäuren. Wie im Katalysemechanismus (**Kapitel 3.3.3**) dargestellt, können neben Wasser auch andere Substanzen als Nucleophile dienen.¹⁰⁸ Festzustellen ist, dass alle diese Reaktionen Gleichgewichtsreaktionen sind und die Lipase lediglich Auswirkungen auf die Geschwindigkeit hat, mit der sich das Gleichgewicht einstellt. Sie verlagert es jedoch nicht.¹⁰⁴ In wässrigen Lösungen wird ein Ester daher zu einem großen Teil hydrolysiert, worin kein oder lediglich geringes synthetisches Potenzial besteht. Kann Wasser als Lösungsmittel jedoch durch andere (unreaktive) Solvenzien ersetzt werden, eröffnen sich viele Syntheserouten, wie Veresterungen, Umesterungen (Alkoholysen, Acidolysen), Aminolysen, Ammonolysen, Hydrazinolysen, Hydroxylaminolysen und Peroxyhydrolysen.^{108, 111} Diesen Syntheserouten wohnt das eigentliche Potenzial der Lipasen für die präparative Organische Chemie inne.

Dieses Synthesepotenzial beruht auf einer Reihe von Vorteilen, welche die Anwendung von Biokatalyse bzw. Lipase-Katalyse in organischen Lösungsmitteln hervorrufen können.^{105, 108}

1. Die Verwendung organischer Lösungsmittel verschiebt das thermodynamische Gleichgewicht der betrachteten Reaktion von der Hydrolyseseite auf die Produkt- bzw. Syntheseseite und ermöglicht somit Reaktionen, die in Wasser nicht möglich wären.^{105, 111}
2. Die Verwendung organischer Lösungsmittel ermöglicht den Einsatz polarer sowie unpolarer Substrate. Der größte Teil aller organischen Substrate mit mehr als vier Kohlenstoffatomen ist nicht oder nur schlecht in Wasser löslich und kann somit nicht effizient in wässrigen Medien eingesetzt werden.^{105, 111}
3. Es können Substrate eingesetzt und Produkte erzeugt werden, die in wässrigen Lösungen instabil sind.¹¹¹ Fast alle industriell relevanten Anwendungen finden in organischen Lösungsmitteln statt, da die Substrate und Produkte meist nicht wasserlöslich oder in Wasser instabil sind.
4. Leichtere Reinigung.
 - Das Lösungsmittel lässt sich häufig leichter oder kostengünstiger von den restlichen Reaktanden trennen.¹¹¹ Wasser hat im Vergleich zu vielen organischen Lösungsmitteln einen hohen Siedepunkt und niedrigen Dampfdruck. Daher ist dessen Abtrennung, falls sie destillativ erfolgt, sehr energieaufwendig und teuer.¹⁰⁴
 - Das Enzym lässt sich oft leicht abtrennen, da es nicht gelöst bzw. immobilisiert ist.¹⁰⁵
5. Oftmals können Nebenreaktionen, wie Hydrolyse, Racemisierung, Zersetzung oder Polymerisation unterdrückt werden.
6. In vielen Fällen zeigen die Lipasen in organischen Lösungsmitteln eine höhere Stabilität, Selektivität und Aktivität. Es kann jedoch auch genau das Gegenteil eintreten. Aus der Fragestellung, wie mit welchem Biokatalysator und welchen geeigneten Lösungsmitteln die Stabilität, Selektivität und/oder Aktivität modifiziert und gesteuert werden können, hat sich das „solvent engineering“ oder „medium engineering“ entwickelt.^{105, 111}
7. In einigen Anwendungen kann eine Substrat- oder Produktinhibition unterdrückt werden. Oft gelingt dies jedoch nicht mehr bei zu hoher Substrat- oder Produktkonzentration.¹⁰⁴
8. Falls lebendige Zellen eingesetzt werden, können durch Verwendung organischer Lösungsmittel mikrobielle Verunreinigungen vermieden werden.¹⁰⁴

3.3.7.2 Das Verhalten von Enzymen in organischen Solvenzien

Ein Schlüsselschritt bei der Realisierung all dieser potenziellen Vorteile ist ein Verständnis vom Verhalten eines Enzyms in einem entsprechenden Lösungsmittel, ein Verständnis der auftretenden Kräfte und Wechselwirkungen und deren Auswirkungen auf die Stabilität, Selektivität und Aktivität des Enzyms. Fakt ist, dass jedes Lösungsmittel Einfluss auf die Stabilität, Aktivität und Selektivität eines Enzyms hat und diese verändert. Ob diese Größen dadurch gesteigert oder verringert werden, ist jedoch meistens zunächst ungewiss.¹⁰⁸ Eine Reihe von Lösungsmiteleigenschaften, wie logP-Werte, die Dielektrizitätskonstante, das Dipolmoment/die Polarität, die Polarisierbarkeit und die Fähigkeit zur H-Brückenbildung, wurden untersucht, um eine Größe zu finden, die valide Prognosen über das Verhalten eines Enzyms im entsprechenden Lösungsmittel zulässt. Bisher erwies sich keine Größe als ausreichend valide.¹⁰⁸

Dennoch sind viele Wirkungszusammenhänge bekannt und einige Regeln konnten formuliert werden, die bei der Verwendung von Enzymen, insbesondere Lipasen, in organischen Lösungsmitteln zu beachten sind. Die gesamte Reaktivität eines Enzyms beruht letztlich auf dessen Struktur. Daher ist die Veränderung der Struktur in Abhängigkeit vom Solvens die Ursache für die Veränderung der Reaktivität. Dabei hat das Solvens einen starken Einfluss auf die Tertiär- und Quartärstruktur der Enzyme. Die Sekundärstruktur bleibt hingegen fast vollständig, die Primärstruktur gänzlich unberührt.¹⁰⁸

Die Tertiär- und Quartärstruktur von Enzymen beruhen auf H-Brückenbindungen, Disulfidbrücken, elektrostatischen Wechselwirkungen und van-der-Waals-Wechselwirkungen. Diese Kräfte wirken einerseits zwischen den Aminosäureresten der Proteinsequenz untereinander und andererseits zwischen den Aminosäureresten und den Solvensmolekülen. Zudem benötigen viele Enzyme eine essenzielle Menge Wasser, um ihre Struktur zu erhalten. Dieses Wasser ist über H-Brücken an das Enzym gebunden und definiert so dessen 3D-Struktur mit. Wird ein anderes Solvens als Wasser verwendet, werden diese Wechselwirkungen gestört bzw. verändert, was eine Veränderung der Enzymstruktur nach sich zieht und in Extremfällen zur Denaturierung des Enzyms führen kann. Besonders kritisch wirken sich Strukturveränderungen aus, falls das aktive Zentrum des Enzyms betroffen ist.¹⁰⁸

Für Lipasen gilt, dass sie allgemein in unpolaren organischen Lösungsmitteln stabiler und oft aktiver sind als in dipolaren. Der Grund dafür ist, dass die meist polaren Reste der Aminosäuren stärker mit anderen polaren Molekülen und nur schwach oder gar nicht mit unpolaren Molekülen wechselwirken. Dipolare Solvenzien stören folglich die gegebenen Wechselwirkungsverhältnisse und somit die natürliche Konformation bzw. Tertiärstruktur stärker als unpolare und verursachen eine stärkere Verformung, die bis zu einer Denaturierung führen kann. In extremen Fällen können polare, hydrophile Moleküle dem Enzym das essenzielle Wasser durch Herauslösen entziehen und so deren Tertiärstruktur zerstören.¹⁰⁸

Im Gegensatz dazu kann in unpolaren Lösungsmitteln aufgrund der relativ starken intramolekularen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten der Aminosäuresequenz und der kaum vorhandenen intermolekularen Wechselwirkungen dieser Substituenten mit unpolaren Solvensmolekülen eine bestimmte Konformation energetisch deutlich begünstigt sein. Das Ergebnis ist eine Verringerung der konformativen Mobilität und somit eine Versteifung der Tertiärstruktur. Dieser Effekt führt häufig zu einer erhöhten thermischen Stabilität und einer gesteigerten Aktivität.¹⁰⁸ Modellierungsstudien postulieren, dass die Struktur eines Enzymes in unpolaren Solvenzien der Struktur dieses Enzyms im

Vakuum sehr ähnlich ist. In dipolaren Solvenzien ist die Struktur ähnlich der Enzymstruktur in Wasser, da die Solvensmoleküle mit den Aminosäureresten des Enzyms wechselwirken und Wassermoleküle substituieren können. Daraus resultiert eine gewisse konformative Flexibilität und das Enzym liegt mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in unterschiedlichen Konformationen vor.¹⁰⁵

Daneben hat das Lösungsmittel, wie bei anderen Reaktionen auch, Einfluss auf die Stabilisierung oder Destabilisierung der Substrate, der Übergangszustände und der Produkte und kann somit das thermodynamische Gleichgewicht verschieben. Ferner hat es Einfluss auf die thermodynamischen Aktivitätskoeffizienten. So können z.B. unpolare, viskose Solvenzien die Substrat-Enzym-Interaktion durch eine Verringerung der Stoßhäufigkeit behindern. Das Solvens beeinflusst demnach die Lage des Gleichgewichts und die Geschwindigkeit, mit der es sich einstellt. Das Enzym beeinflusst ausschließlich die Einstellungsgeschwindigkeit.¹⁰⁸

Weiteren Einfluss auf Struktur und Reaktivität hat der pH-Wert der Lösung.¹⁰⁸ Für die Struktur bzw. die Aktivität eines Enzyms kann es von Bedeutung sein, dass ein bestimmter Protonierungsgrad der Seitenketten bzw. des reaktiven Zentrums vorliegt. Dieser kann über den pH-Wert eingestellt werden. Der Protonierungsgrad des Enzyms kann auch im Vorbereitungsprozess mithilfe einer Pufferlösung eingestellt werden. Anschließend wird das Enzym gefriergetrocknet. Der Protonierungsgrad des gefriergetrockneten Enzyms und damit der des später im organischen Solvens vorliegenden Enzyms entspricht dem des Enzyms in Pufferlösung. Dieses Phänomen wird auch als pH-Gedächtnis bezeichnet.¹⁰⁵

Eine ähnliche Methode macht sich das Formgedächtnis von Enzymen zunutze. Dabei wird das Enzym mit einem bestimmten Additiv, z.B. einem Substrat, gefriergetrocknet. In einem Medium, in dem das Enzym konformativ gehemmt ist, kann so dessen Aktivität stark erhöht werden.¹⁰⁵

Eine Entwicklung, die über die Verwendung organischer Lösungsmittel hinausgeht, ist die Verwendung anderer Lösungsmittel, die noch mehr oder andere Vorteile bieten. So werden heutzutage neben den organischen Lösungsmitteln, die oft Nachteile wie Toxizität, Volatilität, Entflammbarkeit und die Fähigkeit zur Bildung explosionsfähiger Gemische aufweisen, ionische Flüssigkeiten und superkritische Fluide sowie Fluorcarbonsäuren eingesetzt.¹⁰⁴

3.3.7.3 Immobilisierung und Löslichkeitssteigerung

Um die Thermo- und Solvensstabilität und/oder die Aktivität der Enzyme in organischen Lösungsmitteln zu erhöhen und ihr Anwendungsspektrum zu erweitern, wurden weitere Techniken entwickelt. Die bedeutendsten sind die Immobilisierung von Enzymen und die Steigerung deren Löslichkeit.

Freie Enzyme bzw. Lyophilisate von Enzymen sind teilweise instabil in den gewünschten Medien oder unter den gewünschten Bedingungen. Die Enzymherstellung mit Erzeugung, Isolierung, Reinigung und weiteren Präparationen ist zu kostenintensiv, um Enzyme nur einmal zu verwenden oder nur einen Bruchteil der eingesetzten Enzyme zu nutzen, weil der Rest zu schnell denaturiert. Zudem lassen sich freie Enzyme oft nur schwer vom Produkt trennen.¹⁰⁵ Daher wurden Methoden entwickelt, um die Enzyme stabiler und recycelbar zu machen. Diese Methoden werden als Immobilisierung bezeichnet, da die einzelnen Enzyme miteinander oder mit einem Trägermaterial verknüpft werden. Ein weiteres häufig beobachtetes Phänomen beim Einsatz freier Enzyme ist die Bildung von Enzymaggregaten und

somit Dispersionen, in denen ein Großteil der Enzyme dem Reaktionsmedium unzugänglich sind. Auch hier kann die Immobilisierung Abhilfe schaffen.⁶² Zusammenfassend erhöht die Immobilisierung die Enzymstabilität, macht die Enzyme leichter abtrennbar, recycelbar und ermöglicht mehr Enzymen den Zugang zum Reaktionsmedium.

Für die Immobilisierung von Enzymen existieren die folgenden Methoden:

1. Immobilisierung durch Bindung an ein Trägermaterial. Dabei wird das Enzym durch Adsorption an ein hydrophobes organisches Polymer oder ein hydrophobes anorganisches Material gebunden. Die Adsorption kann dabei durch Physisorption oder Chemisorption erfolgen. In den meisten Fällen ist sie reversibel.¹⁰⁸ In vielen Fällen wird die Chemisorption mithilfe eines Linkers durchgeführt, der an einem Ende kovalent an das Enzym und am anderen Ende kovalent an das Trägermaterial bindet.¹⁰⁵ Bei diesen Formen der Immobilisierung ist zu beachten, dass sich durch die veränderten Bindungsverhältnisse die Struktur des Enzyms und damit seine Reaktivität ändern können. Außerdem kann durch den Einbau des Enzyms in eine Trägermatrix der Zugang des Substrates zum reaktiven Zentrum behindert werden, was die Aktivität verringern kann.⁶²
2. Immobilisierung durch Entrapment. Dabei wird das Enzym physikalisch in einer Matrix, z.B. einem Polymer oder Silicagel, eingefangen. Diese Matrix bildet mit dem Lösungsmittel eine Art Gel, in dem Substrat und Produkte diffundieren können.¹⁰⁵
3. Immobilisierung durch Mikroverkapselung. Dabei wird das Enzym in eine semipermeable Polymermembran eingebracht, die von Substrat und Produkt, aber nicht vom Enzym, passiert werden kann.¹⁰⁵
4. Immobilisierung durch Vernetzung (Cross-Linking). Dabei werden die Enzyme über bifunktionelle Linker direkt miteinander Verknüpft. In einem solchen Verband sind alle Enzyme kovalent aneinandergebunden (cross-linked enzyme crystals). Diese Art der Immobilisierung führt zu besonders hoher thermischer, mechanischer, pH- und Solvensstabilität, ist jedoch auch sehr kostenintensiv. Eine günstigere, aber deutlich instabilere Variante stellt die kovalente Verknüpfung von physikalischen Enzymaggregaten dar.¹⁰⁵

3.3.7.4 Steigerung der Löslichkeit von Lipasen in organischen Lösungsmitteln

Grundsätzlich sind Lipasen in ihrer natürlichen Form in organischen Lösungsmitteln unlöslich und neigen, wie bereits beschrieben, zur Bildung von Aggregaten, in denen ein Großteil der Enzyme keinen Kontakt zum Reaktionsmedium hat. Eine Lösung dieses Problems ist die Steigerung der Löslichkeit der Lipasen. Dabei werden kovalente und nicht-kovalente Modifikationen der Lipasen verwendet.¹⁰⁵

Kovalente Modifikationen werden mithilfe von Polyethylenglycol, Poly-N-vinylpyrrolidon, Polystyrol, Polymethylmethacrylat und Nitrocellulose erreicht. Diese Modifikationen haben einen starken Einfluss auf die Stabilität, Aktivität, Selektivität und Wiederverwendbarkeit der Lipasen.¹⁰⁵

Nicht-kovalente Modifikationen bestehen meist aus einer Beschichtung der Lipasen mit oberflächenaktiven Substanzen. Der entstehende Lipase-Tensid-Komplex ist in organischen Lösungsmitteln löslich. Es existieren zwei Methoden zur Herstellung dieser Lipase-Tensid-Komplexe. Bei der ersten Methode werden die Lipase und das Tensid in wässriger Lösung vermischt. Die hydrophilen Enden der Tenside lagern sich an der hydrophilen Oberfläche der Lipasen an, sodass ihre

hydrophoben Reste nach außen ins Medium ragen. Der gebildete Komplex ist wasserunlöslich und fällt aus der Lösung aus. Bei der zweiten Methode werden Wasser-Öl-Emulsionen und Tenside verwendet, wobei sich inverse Micellen bilden. Die Lipase lagert sich in diesen Micellen ein. Dann wird der Emulsion das Wasser entzogen und der Lipase-Tensid-Komplex entsteht. Mit dieser Methode kann besonders die Aktivität gesteigert werden.¹⁰⁵

3.3.8 Anwendungsfelder der Lipasen in der Organischen Chemie

Aufgrund der vielen vorteilhaften Eigenschaften, insbesondere der Chemo-, Regio-, und Stereoselektivität, der Promiskuität und der Stabilität in organischen Lösungsmitteln, finden Lipasen zahlreiche industrielle und akademische Verwendungen. Werden die Anwendungsbereiche nach Reaktionen geordnet, so werden Lipasen zur Hydrolyse, Veresterung, Umesterung (Alkoholyse, Acidolyse), Aminolyse, Transamidierung, Ammonolyse, Hydrazinolyse, Perhydrolyse (Hydroperoxid), Alkoxy-carbonylierung und Aminocarbonylierung eingesetzt.⁶⁴

Unter stereochemischen Gesichtspunkten sind die asymmetrische Synthese, die kinetische und dynamisch-kinetische Racematspaltung sowie die Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen von Alkoholen, Carbonsäuren, Estern und Aminen die Hauptanwendungsgebiete. Unter allen Hydrolasen haben die Lipasen den höchsten Nutzen für die asymmetrische Synthese.^{63, 111}

Regioselektive Transformationen werden im Kontext mit Polyhydroxyverbindungen und in der Peptidsynthese genutzt, um selektiv zu schützen oder zu entschützen oder um auf Schützungs-Entschützungssequenzen zu verzichten.¹¹¹

Industrielle Verwendung finden Lipasen in der Nahrungsmittelindustrie, der Waschmittelindustrie, der Textilindustrie, der Pharmaindustrie, der Agrochemikalienindustrie, der Kosmetikindustrie, der Papierindustrie, der Polyesterindustrie und der Biodieselproduktion. Zielprodukte sind oft chirale Wirkstoffe oder Feinchemikalien.^{64, 65, 105}

3.3.9 Lipasekatalysierte Aminolyse

Die Verwendung von Lipasen zur Katalyse von Aminolysen wurde erstmals in den Jahren 1984/85 erwähnt und seither vielfach beschrieben.⁶² Es existiert eine Reihe an Reviews zu diesem Thema, sodass im Folgenden keine Einzelbeispiele erläutert werden, sondern ausschließlich die grundlegenden Prinzipien und Gesetzmäßigkeiten.^{62, 63, 111-114}

Zur biokatalytischen Synthese von Peptiden wurden in der Organischen Chemie zunächst Proteasen verwendet. Dies ist logisch, da ihre natürliche Funktion die Hydrolyse von Peptidbindungen ist. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass Proteasen bei Verwendung organischer Solvenzien und einer so herbeigeführten Verschiebung des thermodynamischen Gleichgewichts die Bildung von Amidbindungen katalysieren. Ihre Einsatzmöglichkeiten sind jedoch aufgrund ihrer *L*-Selektivität bezüglich der Aminosäuren, der Nichtverwendbarkeit unnatürlicher Aminosäuren und ihrer limitierten Stabilität und Aktivität in organischen Solvenzien begrenzt. Daher wurde die Verwendbarkeit von Esterasen, insbesondere Lipasen, für diese Reaktion erforscht.¹¹⁵ Heutzutage ist die lipasekatalysierte Aminolyse eine etablierte Methode die, wie auch die Alkoholyse, besonders in der pharmazeutischen

Industrie bei der Synthese chiraler Wirkstoffe verwendet wird.¹¹¹ Sie zählt zu den gebräuchlichsten Methoden der Amidsynthese.⁶²

3.3.9.1 *N*-Nucleophile und Acyl-Donoren in der lipasekatalysierten Aminolyse

Als Stickstoffnucleophile können in der Aminolyse Amine, Ammoniak, Hydroxylamine und Hydrazine eingesetzt werden.⁶³ Als Amine haben sich Alkyl-, Allyl- und Benzylamine bewährt.¹¹⁶ Aniline reagieren aufgrund ihrer geringeren Nucleophilie nur schlecht oder gar nicht.^{62, 117} Ammoniak wird meist über ein mit Ammoniak gesättigtes Reaktionsmedium (Alkohollösung)¹¹⁸ oder in Form von Ammoniumcarbamat^{119, 120} oder Ammoniumbicarbonat¹²¹ bereitgestellt. Hydroxylamine reagieren, wie zu erwarten, mit ihrer Aminfunktion und nicht als Alkohol.^{122, 123} Hydrazine reagieren oft schneller und mit höheren Ausbeuten, da sie durch den α -Effekt stärkere Nucleophile als „normale“ Amine sind. Beide Verbindungsklassen benötigen allerdings mindestens 1 Äquivalent Wasser, um eine irreversible Inhibition der Lipase zu vermeiden.^{62, 124}

Als Acylverbindungen dienen Carbonsäureester, Carbonsäuren und Carbonate. Die Verwendung von Carbonsäuren anstelle ihrer Ester ist jedoch weniger gebräuchlich, da Carbonsäuren dazu tendieren, mit Aminen unreaktive Ammoniumsalze zu bilden.¹²⁵ Zudem können sie die Lipase deaktivieren. Daher sollten Carbonsäure und Amin nur im Verhältnis 1:1 eingesetzt werden.⁶² Carbonate bilden mit Aminen Carbamate. Carbamide werden nicht gebildet, da die Carbamate grundsätzlich reaktionsträge sind und zudem die Lipase reversibel hemmen können.^{62, 119}

Des Weiteren ist zu beachten, dass es sich bei den betrachteten Reaktionen um Gleichgewichtsreaktionen handelt. Im Allgemeinen ist die Bildung des Amids aufgrund dessen thermodynamischer Stabilität nahezu irreversibel und Wassermengen können meist ignoriert werden. Nur in wenigen Fällen führt die Gegenwart von Wasser zur Hydrolyse und zu Ausbeuteverlusten. In diesen Fällen kann wasserfrei gearbeitet werden, indem dem Medium ein Trocknungsmittel zugegeben wird. Die Aminolyse eines Amids, die Transamidierung, tritt prinzipiell nie auf, außer wenn hochreaktive *N*-2,2,2-Trifluorethylamide als Acyl-Donor eingesetzt werden.⁶²

3.3.9.2 Chemo- und Regioselektivität der lipasekatalysierten Aminolyse

Viele lipasekatalysierte Aminolysen verlaufen chemo- und regioselektiv. Befinden sich eine Alkoholfunktion und eine Aminfunktion im selben Molekül, so kann die Chemo- und Regioselektivität über den pH-Wert der Lösung eingestellt werden. Wird eine Carbonsäure als Acyl-Donor verwendet, so erfolgt bei einem Säureüberschuss eine Alkohololyse, bei einem Aminüberschuss eine Aminolyse. Allgemein führt in diesem Fall ein niedriger pH-Wert zur Alkohololyse, ein hoher pH-Wert zur Aminolyse.⁶² Regioselektivität wurde bei der Acylierung von 3',5'-Diaminpyrimidinnucleosidderivaten beobachtet. Durch Wahl der Lipase konnte gezielt die gewünschte Position acyliert werden.^{126, 127}

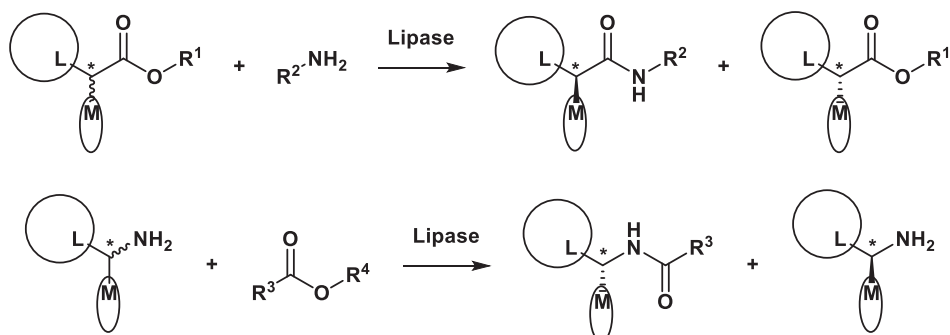
Die Chemo- und Regioselektivität bezüglich verschiedener Acyl-Donoren wurde ebenfalls untersucht. So können α,β -ungesättigte Carbonsäureester und β -Ketoester verwendet werden, ohne dass eine Reaktion an einer anderen Funktion als dem Ester eintritt.^{128, 129} Ethylpropiolat reagiert mit Alkylaminen zum Michael-Addukt, mit Anilin und Ammoniak jedoch zum entsprechenden Amid.^{117, 130} Diethylsuccinat reagiert in hydrophilen Solvenzien zum Monoamid, in *n*-Hexan jedoch zum Succinimid.

4- und-5-Aminosäureester reagieren bereitwillig zu den entsprechenden Lactamen, 6-Aminosäureester jedoch nicht.¹³¹ Bei *N*-geschützten α -Aminosäurediestern (z.B. Glutaminsäurediester) erfolgt eine regioselektive Monoaminolyse in Abhängigkeit von der Konfiguration des α -C-Atoms.¹³²⁻¹³⁴

Aufgrund ihrer Chemo- und Regioselektivität finden Lipasen breite Verwendung in der Peptidsynthese. Aufwendige Schützungs-Entschützungsprozesse können so umgangen werden.^{62, 63}

3.3.9.3 Enantioselektivität der lipasekatalysierten Aminolyse

Die enantioselektive Aminolyse kann unterteilt werden in die enantioselektive Aminolyse eines Acyl-Donors (achirales Amin, chiraler Acyl-Donor) und in die enantioselektive Acylierung einesamins (chirales Amin, achiraler Acyl-Donor) (**Schema 3.9**). Das größte Anwendungsgebiet dieser Reaktionen ist die kinetische Racematspaltung von Estern und Aminen. Im Gegensatz zur Hydrolyse und Alkoholyse existieren für die Aminolyse nur wenige Beispiele für die dynamisch-kinetische Racematspaltung und die enantioselektive Desymmetrisierung von *meso*-Verbindungen.^{62, 63} Bei der enantioselektiven Alkoholyse werden oft aktivierte Ester, wie Halogenethyl-/Halogenmethylester, Vinylester, insbesondere Vinylacetat, Anhydride oder Oximester verwendet. Für die enantioselektive Aminolyse eignen sich solche Ester nicht, da sie ohne die Lipase und somit ohne Stereokontrolle mit Aminen reagieren.¹¹¹



Schema 3.9: oben: enantioselektive Aminolyse eines chiralen Esters; unten: enantioselektive Acylierung eines chiralen Amins. L = großer Substituent mit höherer Priorität nach CIP. M = mittlerer Substituent mit geringerer Priorität nach CIP als L.

3.3.9.3.1.1 Enantioselektive Aminolyse von chiralen Acyl-Donoren

Bei der Racematspaltung von Estern ist die enantioselektive Aminolyse der enantioselectiven Alkoholyse und Hydrolyse meist sowohl bezüglich der Aktivität als auch der Selektivität überlegen.⁶³ Die Selektivität dieser Reaktionen hängt stark von den Reaktionsbedingungen, insbesondere der Temperatur und dem Solvens, ab. So kann in einigen Fällen die Variation des Solvens eine Inversion der Stereoselektivität herbeiführen. Weiteren Einfluss hat die katalysierende Lipase. Eine gegebene Lipase bevorzugt fast immer dasselbe Enantiomer. Auch die Natur des chiralen Acyl-Donors und des achiralen Acyl-Akzeptors, des Amins, haben Einfluss auf die Enantioselektivität. So wird mit 2-substituierten Acyl-Donoren die höchste Selektivität erreicht. Beinahe genauso selektiv reagieren 3-substituierte Acyl-Gruppen. Bei 4-substituierten Acyl-Donoren ist nur noch eine schwache Selektivität

feststellbar. Außerdem steigert die Verwendung von Benzylamin anstelle von aliphatischen Aminen oft die Enantioselektivität.⁶²

Neben den zahlreichen Beispielen für die Racematspaltung von Molekülen mit zentraler Chiralität existieren auch Beispiele für Racematspaltungen von Verbindungen mit axialer Chiralität, wie beispielsweise Binaphthylester.^{135, 136}

Ein Anwendungsbeispiel für die enantioselektive Aminolyse von chiralen Estern aus der pharmazeutischen Industrie ist die Synthese von Ibuprofen.⁶²

3.3.9.3.1.2 Enantioselektive Acylierung von chiralen Aminen

Auch die enantioselektive Acylierung bzw. Alkoxyacetylierung von chiralen Aminen wird im Multikilogramm-Maßstab durchgeführt.¹³⁷ Dabei ist Ethylacetat der meist verwandteste Acyl-Donor und dient gleichzeitig als Solvens. Neben Ethylacetat werden Methoxyalkanoate oft als Solvens verwendet. Auch der Einsatz von ionischen Flüssigkeiten^{138, 139} und solvensfreien Bedingungen¹⁴⁰ ist bekannt. Gespalten werden standardmäßig Racemate von primären Aminen sowie von β -Aminoestern.⁶³ Auch hier hängt die Enantioselektivität stark vom Solvens und vom Acyl-Donor ab. Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen lässt sich jedoch beinahe jedes chirale primäre Amin enantioselektiv acylieren. Wie bei der Acylierung von Alkoholen folgen die Lipasen auch bei der Acylierung von Aminen alle demselben sterischen Modell. Sie bevorzugen das *R*-konfigurierte Enantiomer. Dabei haben α -Substituenten bzw. Stereozentren in α -Position eine extrem dirigierende Wirkung. Der Einfluss von β -Substituenten bzw. Stereozentren in β -Position ist sehr gering.⁶²

Ein Anwendungsbeispiel aus der pharmazeutischen Chemie ist die Racematspaltung von chiralen 1-Aryl-2-propinylaminen, die wichtige Synthons in der Synthese zahlreicher Wirkstoffe sind.^{141, 142}

3.3.10 CAL-B

Da in den experimentellen Arbeiten der vorliegenden Dissertation ausschließlich CAL-B als Lipase verwendet wurde, soll hier kurz auf die spezifischen Charakteristika dieser Lipase eingegangen werden:

1. CAL-B besteht aus 317 Aminosäuren und hat eine Masse von 33kDa.
2. Der Deckel über dem reaktiven Zentrum ist dauerhaft geöffnet. CAL-B zeigt daher keine Grenzflächenaktivierung, sondern ist quasi ständig im Aktivmodus.^{63, 104}
3. Lipasen weisen im Allgemeinen eine Gly-X-Ser-X-Gly-Sequenz um das Serin der katalytischen Triade auf. Bei der CAL-B ist das erste Glycin durch ein Threonin substituiert.¹⁰⁴ Die OH-Gruppe dieses Threonins (Thr40) wirkt im Oxyanionenloch als dritter H-Brücken-Donor.¹⁰⁶
4. Das aktive Zentrum der CAL-B besteht aus:^{63, 106}
 - a. Der katalytischen Triade, die durch die Aminosäuren Asp187, His-224 und Ser105 gebildet wird.
 - b. Einer großen hydrophoben Tasche, der Acyl-Tasche, in der sich der Acylrest anordnet.
 - c. Einer kleinen hydrophilen Tasche, der Hydrophil-Tasche, in die sich die Fluchtgruppe und anschließend das Nucleophil anordnen. Diese Tasche kann lediglich einen Substituenten in Größe eines Propyl-Rests aufnehmen, der Rest der Fluchtgruppe oder des Nucleophil ragt aus der Tasche heraus.
 - d. Dem Oxyanionenloch, das aus drei Aminosäuren gebildet wird.
5. Die räumlich enge und klare Definition des reaktiven Zentrums ist die Ursache für die im Vergleich zu anderen Lipasen häufig erhöhte Enantioselektivität der CAL-B.⁶³
6. CAL-B ist einer der effektivsten Katalysatoren zur Aminolyse in organischen Medien und zur Racematspaltung von primären Aminen und sekundären Alkoholen.¹¹¹
7. CAL-B ist in vielen organischen Lösungsmitteln stabil.

Für die experimentellen Arbeiten der vorliegenden Dissertation ist die Stabilität bzw. Aktivität von CAL-B in dipolaren organischen Lösungsmitteln, insbesondere Methanol, besonders wichtig gewesen. Experimentell wurde die Aktivität von CAL-B bei der Alkohololyse und Aminolyse von Estern in unpolaren organischen Lösungsmitteln untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass bei sehr geringer Alkoholkonzentration die Aktivität hoch ist und dann mit steigender Alkoholkonzentration sinkt. Begründet wurde dieses Phänomen mit einer Substratinhibition der CAL-B durch den Alkohol. Er bindet an die Acetatbindestelle und blockiert diese für den Ester. Daher ist zu erwarten, dass für hohe Alkoholkonzentrationen die Lipaseaktivität gegen Null geht.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Andere Experimente zeigten, dass die Aktivität zunächst hoch ist (solange $c_{\text{Alkohol}} < 1 \text{ \% (Vol/Vol)}$), dann mit steigender Alkoholkonzentration abnimmt (bis $c_{\text{Alkohol}} = 10 \text{ \% (Vol/Vol)}$) und dann bei steigender Alkoholkonzentration konstant bleibt. Begründet wurde dies mit Abweichungen der thermodynamischen Aktivität des Alkohols vom Wert 1 und dessen unproportionaler Veränderung im Verhältnis zur Konzentration bzw. mit der Tatsache, dass sich das Reaktionsgemisch nicht wie eine ideale Lösung verhält. Demnach ist eine Alkohololyse bzw. Aminolyse bei hohen Alkoholkonzentrationen immer noch möglich.¹⁴⁶

Simulationsstudien zur Stabilität und Flexibilität von CAL-B zeigen, dass die Gesamtkonformation bzw. 3D-Struktur von CAL-B in dipolaren und unpolaren Lösungsmitteln stabil ist und nur geringe Abweichungen von der Kristallstruktur aufweist. Die Flexibilität, die Konformationsänderung einzelner, kurzer Peptidsequenzen nimmt in dipolaren Lösungsmitteln jedoch zu, in unpolaren nicht. Von dieser Flexibilitäts-/Konformationsveränderung ist auch das aktive Zentrum betroffen. In dipolaren,

hydrophilen Lösungsmitteln können die Solvensmoleküle so in das aktive Zentrum gelangen und die H-Brückeninteraktion zwischen Serin105 und Histidin224 stören. Dadurch steigt die Aktivierungsenergie des Katalysemechanismus und die Aktivität der CAL-B nimmt ab.^{147, 148}

3.3.11 Novozym 435

CAL-B wurde in den der vorliegenden Dissertation zugrunde liegenden experimentellen Arbeiten in Form von Novozyme 435 eingesetzt. Novozyme 435 ist eine kommerziell erhältliche immobilisierte Form der CAL-B. CAL-B ist hier an makroporöses Polymethylmethacrylat-co-divinylbenzol, auch Lewatit genannt, gebunden. Dieses Polymer hat eine durchschnittliche Partikelgröße von 315 bis 1000 μm , eine Oberfläche von ca. 130 m^2/g und einen Porendurchmesser von ca. 100 nm. Die Porengröße ist somit zehnmal größer als das CAL-B-Molekül. Es wird vermutet, dass CAL-B hauptsächlich durch Physisorption, durch hydrophobe Wechselwirkungen zwischen Enzymoberfläche und Polymer, an das Polymer bindet. Novozyme 435 hat eine Kern-Schale-Struktur, bei der sich die CAL-B in einer Pore befindet und von einer 80 bis 100 μm dicken Lewatit-Schale umschlossen wird. Die thermische Stabilität von CAL-B kann durch diese Immobilisierung gegenüber der freien Lipase extrem erhöht werden. Ein Problem stellt die Bindung der CAL-B an das Polymer dar. Da sie nicht kovalent gebunden ist, desorbiert sie über die Zeit und kann nicht für mehrere Reaktionszyklen verwendet werden.¹⁴⁹

In der wasserfreien Ammonolyse von Estern tritt bei Verwendung von Novozyme 435 zu einem geringfügigen Teil Hydrolyse auf, da das Lewatit Spuren von Wasser einlagert, die durch das Ammoniak verdrängt und freigesetzt werden.¹⁴⁹

Großtechnisch wird Novozyme 435 bei der Synthese von Polyestern eingesetzt.¹⁴⁹

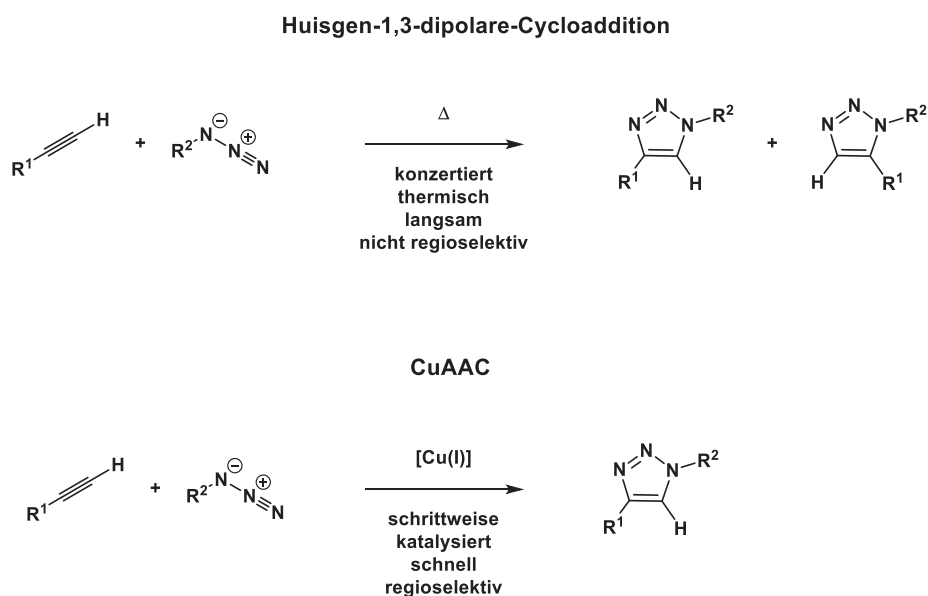
3.4 Die Cu-katalysierte Alkin-Azid-Cyclisierung (CuAAC)

3.4.1 Einleitung zur CuAAC

Die verfügbare Literatur zur kupferkatalysierten Alkin-Azid-Cyclisierung ist beachtlich. Sie kann thematisch in Bereiche unterteilt werden, die sich mit dem Katalysemechanismus beschäftigen und in Bereiche, deren Fokus auf der synthetischen Anwendung liegt. Zu beiden Bereichen liegen Reviewartikel vor, auf denen die folgenden Ausführungen basieren.^{71, 150-152}

In den 1960er Jahren wurde die Huisgen-Cycloaddition entdeckt. In einer thermischen 1,3-dipolaren Cycloaddition reagieren Organoazide mit terminalen Alkinen zu 1,2,3-Triazolen. Dieser Reaktionstyp verläuft auch bei hohen Temperaturen sehr langsam und nicht regioselektiv. Es werden sowohl 1,4- als auch 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazole gebildet.¹⁵⁰

Im Gegensatz zur Huisgen-1,3-dipolaren Cycloaddition ist die CuAAC eine kupferkatalysierte Cyclisierungsreaktion, die regioselektiv 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole erzeugt (**Schema 3.10**). Sie ist eine der meistverwendeten Reaktionen der Organischen Chemie und zeichnet sich durch eine einfache Durchführbarkeit, eine einfache Produktreinigung, hohe Ausbeuten, milde Bedingungen und hohe Reaktionsgeschwindigkeiten aus. Außerdem weist sie eine große Toleranz gegenüber Lösungsmitteln und funktionellen Gruppen auf und es werden kaum Nebenreaktionen beobachtet. Damit erfüllt sie die Anforderungen an die „Click“-Chemie. Zudem existiert sowohl die Möglichkeit der homogenen als auch der heterogenen Katalyse.^{71, 150, 151}



Schema 3.10: Gegenüberstellung von CuAAC und Huisgen-1,3-dipolarer Cycloaddition.

Entdeckt wurde die CuAAC im Jahr 2002 unabhängig von Sharpless und Meldal. Meldal führte sie als Festphasensynthese in organischen Lösungsmitteln mit polymergebundenen Alkinen und Cu(I)-Salzen als Katalysatoren aus. Sharpless führte eine homogene Katalyse in wässrigen Alkohollösungen mit sowohl Cu(II)- als auch Cu(I)-Salzen als Katalysatoren aus. Die Kupfersalze sind Präkatalysatoren der katalytisch aktiven Spezies. Die genaue Struktur der katalytischen Spezies sowie der exakte Katalysemechanismus sind umstritten und nicht vollständig aufgeklärt. Allgemein akzeptiert ist, dass die katalytische Spezies immer auf Kupfer in der Oxidationsstufe (I) basiert. Als Präkatalysatoren dienen Cu(I)- und Cu(II)-Salze sowie elementares Kupfer (Cu(0)).^{71, 150, 153, 154}

3.4.2 CuAAC mit Cu(0) als Präkatalysator

Cu(0) wird in Form von Draht, Spänen, Pulver oder Nanopartikeln für die CuAAC verwendet. Die Patina auf der Kupferoberfläche und die in situ Oxidation mit Sauerstoff reichen aus, um die Katalyse zu starten. Die Reaktion läuft jedoch langsamer ab als bei der Verwendung von Cu(I)- und Cu(II)-Salzen. Eine Beschleunigung kann durch Bestrahlung mit Mikrowellen, durch Zugabe von Cu(II)-Salzen oder durch Verwendung von Cu-Nanopartikeln erfolgen. Der Vorteil der Verwendung von elementarem Kupfer ist die hohe Reinheit der gebildeten Produkte.¹⁵⁰

3.4.3 CuAAC mit Cu(II)-Salzen als Präkatalysatoren

Bei der Verwendung von Cu(II)-Salzen als Präkatalysatoren wird die katalytische Spezies in situ erzeugt, indem Cu(II) zu Cu(I) reduziert wird und gegebenenfalls Liganden zugegeben werden. Als Cu(II)-Salze werden standardmäßig Kupfersulfat oder Kupferacetat eingesetzt. Reaktionen bei denen Cu(II)-Acetat statt Cu(II)-Sulfat eingesetzt wird, verlaufen teilweise deutlich schneller.¹⁵⁰ Dieser Effekt beruht vermutlich auf dem basischeren Charakter des Carboxylats im Vergleich zum Sulfat, wodurch die Deprotonierung des π -koordinierten Alkinsubstrats begünstigt wird. Denselben Effekt haben basische Reduktionsmittel wie Natriumascorbat und dipolare, protische Lösungsmittel.¹⁵⁵

Die Reduktion des Cu(II) zum Cu(I) erfolgt durch Zugabe von Ascorbinsäure oder Natriumascorbat und in weniger Fällen durch Zugabe von TCEP. Da diese Redox-Systeme mit Sauerstoff und Wasser verträglich sind, sind keine inerten Bedingungen erforderlich. Zudem treten im Normalfall keine Nebenprodukte auf. Mögliche Nebenprodukte sind Dialkine, die durch eine Cu(II) katalysierte Glaser-Kupplung entstehen könnten. Dies wird jedoch durch einen Reduktionsmittelüberschuss vermieden. Des Weiteren zeichnen sich CuAAC, die mit Cu(II)-Salzen als Präkatalysator ablaufen, durch einfache Reinigungsprozesse und hohe Ausbeuten aus. Durch diese Eigenschaften eignen sie sich für die „Click-Chemie“, sind jedoch auf wasser- bzw. alkoholstabile Edukte beschränkt.^{150, 156}

Mit den Zielen eine Disproportionierung oder Reoxidation der katalytischen aktiven Cu-Spezies zu vermeiden, die katalytische Aktivität zu erhöhen, das Substrat- und Lösungsmittelspektrum zu erweitern und Biokompatibilität zu erreichen, werden Liganden verwendet.^{153, 154} Typische Liganden sind Tris(triazolylmethyl)amine, Tris(heteroaryl-methyl)amine, 2,2'-Bipyridine, 1,10'-Phenanthroline, Phosphoramidite und Phosphane (**Abbildungen 3.8 – 3.10**).^{150, 152}

Tris(triazolylmethyl)amine und Tris(heteroaryl-methyl)amine dienen als tetradente Liganden, die alle Koordinationsstellen des Cu(I) blockieren und somit das Cu(I) vor einer Oxidation schützen (**Abbildung 3.8**). Das tertiäre Aminstickstoffatom soll dabei permanent an das Kupfer koordinieren.¹⁵⁰ Die Triazol- bzw. -Heteroarylgruppen koordinieren vermutlich temporär, dissoziieren und assoziieren kontinuierlich, wodurch die Bildung des Cu-Acetylids möglich wird.¹⁵⁷ Tris(heteroaryl-methyl)amine weisen häufig eine stärkere katalytische Wirkung als Tris(triazolylmethyl)amine auf. Die Wirksamkeit der Tris(heteroaryl-methyl)amine wird sowohl durch den Heterocyclus als auch durch die Substituenten beeinflusst. Notwendig ist die Gegenwart eines Benzimidazols im Liganden. Die anderen Benzimidazole können dann durch Benzothiazole ersetzt werden. Außerdem sind viele dieser Reaktionen pH-sensibel.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

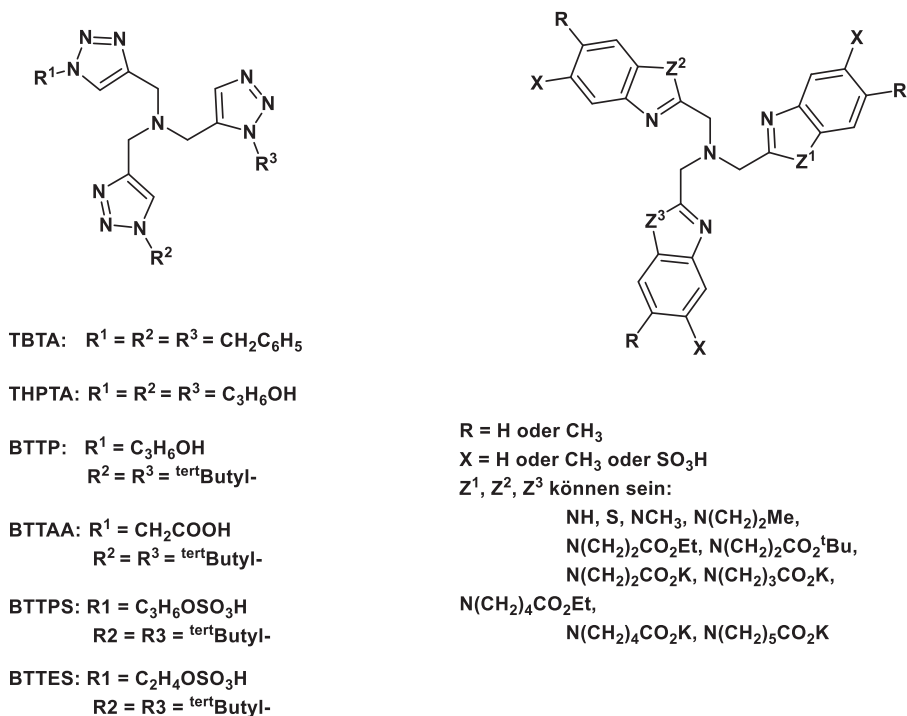


Abbildung 3.8: Strukturen der Tris(triazolylmethyl)amin- und Tris(heteroarylmethyl)amin-Liganden.¹⁵⁰

2,2'-Bipyridine und 1,10'-Phenanthroline steigern die Reaktionsgeschwindigkeit um das Zwei- bis Dreifache (**Abbildung 3.9**). Dabei hat sich ein Ligand-Cu-Verhältnis von 2:1 als beste Alternative erwiesen. Bei einem größeren Verhältnis erfolgt ein starker Geschwindigkeitseinbruch. Grund dafür ist eine zu starke Bindung der chelatisierenden Liganden, die zu einer Inhibition führt.^{158, 161}

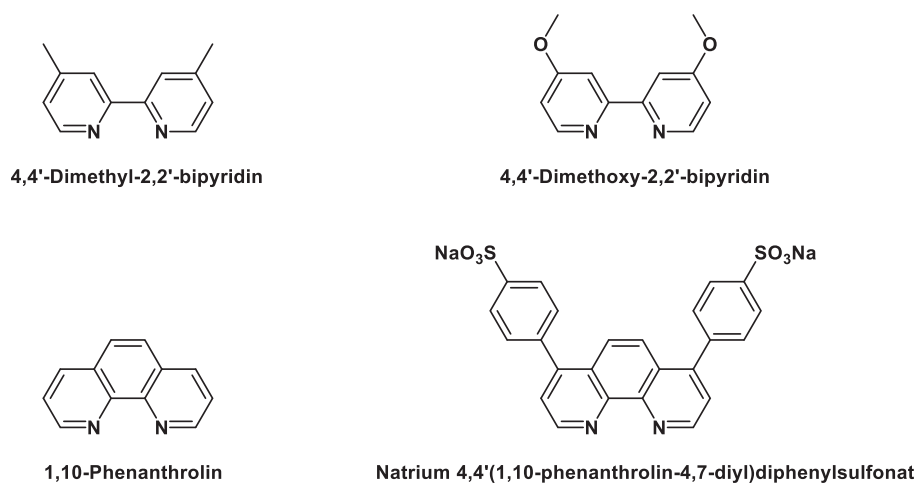


Abbildung 3.9: Strukturen der 2,2'-Bipyridin- und 1,10'-Phenanthroplinliganden.¹⁵⁰

Neben den *N*-Donorliganden werden auch Phosphorliganden, wie Triphenylphosphan¹⁶², Phosphoramidit¹⁶³ und TCEP¹⁵⁰, eingesetzt (**Abbildung 3.10**). Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Liganden auch als Reduktionsmittel für das Cu(II) dienen können. Außerdem besteht in wässrigem Medium die Möglichkeit einer Staudinger-Reduktion zwischen Azid, Wasser und Phosphorspezies. Beide Reaktionen könnten die Konzentration dieser Liganden und damit auch die Konzentration der reaktiven Spezies verringern. Triphenylphosphan eignet sich zur Steigerung der Löslichkeit der Cu-Spezies in organischen Solvenzien. TCEP darf nur in sehr geringen Konzentrationen verwendet werden, da es so stark an die Cu-Ionen bindet, dass es inhibierend wirkt.¹⁵⁰

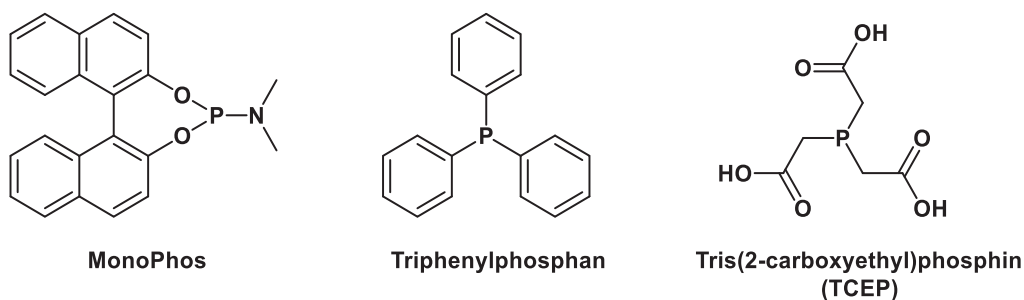


Abbildung 3.10: Strukturen der Phosphorliganden.¹⁵⁰

Die tatsächlich katalytisch aktive Spezies in allen aufgeführten Beispielen konnte bisher nicht experimentell bestimmt bzw. isoliert und charakterisiert werden. Als sicher gilt nur, dass die katalytische Spezies Kupfer in der Oxidationsstufe (+I) enthält.¹⁵⁰

3.4.4 CuAAC mit Cu(I)-Salzen als Präkatalysatoren

Bei der Verwendung von Cu(I)-Salzen als Präkatalysatoren entfällt die in situ Reduktion des Cu(II) zum Cu(I). Als Cu(I)-Salze werden CuI, CuBr, CuCl, CuCN, CuOTf, [Cu(CH₃CCN)₄][BF₄] und [Cu(CH₃CCN)₄][PF₆] verwendet. Diese Methode ist jedoch störungsanfälliger als die Verwendung von Cu(II)-Präkatalysatoren und erfordert grundsätzlich inerte Bedingungen und wasserfreie Lösungsmittel.^{150, 152} Außerdem weisen CuI und CuBr relativ stabile Clusterstrukturen auf, welche die Konzentration des tatsächlichen Katalysators verringern.⁷¹

Bei der Verwendung von Cu(I)-Salzen werden zudem Stickstoffbasen wie TEA, TPA, TBA, DIPEA, 2,6-Lutidin oder Pyridin benötigt. Diese erfüllen zwei Aufgaben. Zum einen dienen sie als Base zur Deprotonierung des Alkylsubstrats. Dies ist in aprotischen Lösungsmitteln essenziell. In protischen, insbesondere wässrigen Lösungsmitteln bildet sich das Cu-Acetylid auch ohne Base.¹⁵⁰ Zum anderen wirken die Stickstoffbasen als Liganden und komplexieren die Cu(I)-Ionen. Somit dienen sie der Bildung katalytisch aktiver Komplexe. Des Weiteren bewahren sie so die Cu(I)-Ionen vor Oxidation, Disproportionierung und Aggregation.^{164, 165}

Neben den Stickstoffbasen können auch Dimethylsulfid und Thioanisol als Liganden verwendet werden. In dipolaren Lösungsmitteln wird dann keine zusätzliche Base benötigt.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

Triphenylphosphan kann in Kombination mit Cu(I)-Salzen als Ligand verwendet werden. Vermutlich beruht die schnellere Reaktion auf einer gesteigerten Löslichkeit der Cu(I)-Spezies. Die höhere Löslichkeit gründet aus der Komplexbildung des Cu(I) mit Phosphan. Durch Zugabe von Kalium-, Natrium- oder Cu(I)-carboxylaten kann die Reaktivität weiter gesteigert werden.¹⁶² Ferner können auch Phosphoramidite genutzt werden.¹⁶³

Bei den bisher beschriebenen Katalysatorsystemen werden Cu(I)-Salz und Liganden dem Reaktionsmedium separat zugeführt. Die katalytisch aktive Spezies wird dann in situ erzeugt. Ihre genaue Struktur ist in allen Fällen unbekannt.¹⁵⁰

Daneben existieren auch Cu(I)-Präkatalysatoren mit definierter molekularer Struktur. Dabei bedeutet „definierte molekulare Struktur“, dass die Struktur des Präkatalysatorkomplexes bekannt ist. Es handelt sich bei diesen Verbindungen für gewöhnlich um Komplexsalze, die dem Reaktionsmedium

zugeführt werden. Normalerweise entfällt in diesen Fällen die Zugabe weiterer Liganden oder Basen.¹⁵⁰ Es existieren aber auch Beispiele, bei denen die Reaktivität durch die Zugabe weiterer Liganden erhöht werden konnte.¹⁶⁹ Die Struktur der katalytisch aktiven Spezies ist jedoch auch hier unbekannt. Beispiele für solche Präkatalysatoren sind $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{BF}_4, \text{PF}_6$), $[\text{CuP}(\text{OEt})_3]\text{I}$, $[\text{CuTris}(2\text{-dioctadecylaminoethyl)amin}]\text{Br}$, $[\text{CuTris}(1\text{-benzyl-}1\text{H-}1,2,3\text{-triazol-}4\text{-yl)methanol}]\text{Cl}$, $[\text{Cu}_2\text{TBTA}][\text{BF}_4]$, $\text{Cu(I)-}2\text{-Aminoarenthiolate}$, Cu(I)phosphanite , Cu(I)phosphonite und Komplexe von Cu(I) mit N -heterocyclischen Carbenen (NHCs) ($[\text{CuNHC}]\text{X}$ und $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]\text{X}$) (**Abbildung 3.11**).¹⁵⁰

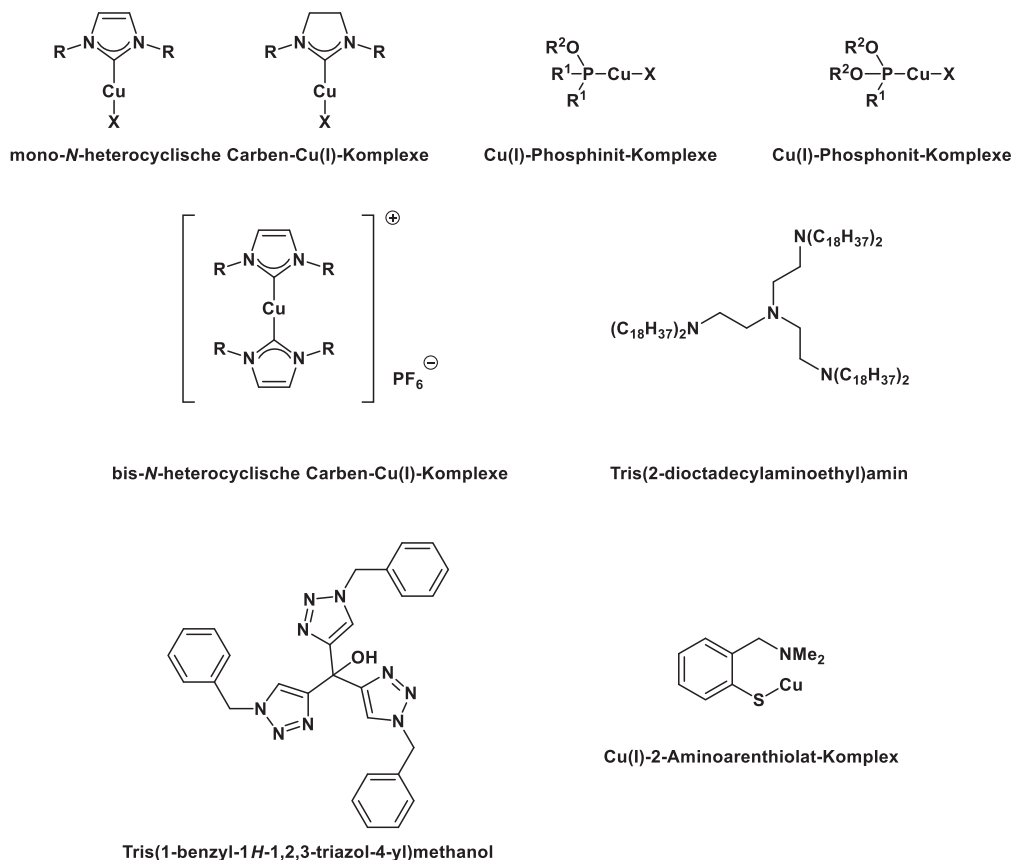


Abbildung 3.11: Strukturen der Liganden von Präkatalysatoren mit definierter molekularer Struktur.¹⁵⁰

3.4.5 Mechanismus der CuAAC

Der Mechanismus der CuAAC ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. In der Literatur finden sich voneinander abweichende Mechanismen. Zurzeit wird ein Mechanismus, der über dinucleare Cu-Komplexe verläuft, weithin anerkannt.^{150, 151} Er harmonisiert mit den meisten experimentellen Befunden und quantenchemischen Berechnungen, die im Folgenden kurz skizziert werden sollen. Aus Gründen der Prägnanz sind ausschließlich die anschaulichsten und eindeutigsten Ergebnisse dargestellt.

Erste DFT-Rechnungen beschreiben einen mononuclearen Mechanismus.¹⁷⁰ Sie legen dar, dass der pK_a -Wert von Propin ($pK_a \approx 25$) durch die π -Koordination des Propins an den Cu(I)-Komplex stark gesenkt wird ($pK_a \approx 15$). Die Bildung dieses Cu-Alkin- π -Komplexes steht mit allen mechanistischen Untersuchungen im Konsens. Eine konzertierte Reaktion dieses Komplexes mit dem Azid ist aufgrund der hohen Aktivierungsenthalpie (116.4 kJ/mol) unwahrscheinlich. Stattdessen erfolgt eine Deprotonierung, die zum σ -Cu(I)-Acetylid-Komplex führt. Dieser Komplex ist in wässrigen Lösungen auch unter sauren Bedingungen stabil. Der σ -Cu(I)-Acetylid-Komplex reagiert ebenfalls aufgrund einer hohen Aktivierungsenthalpiebarriere (99.2 kJ/mol) nicht konzertiert mit dem Azid. Das Azid ersetzt jedoch ein Solvensmolekül in der Koordinationssphäre des Cu(I)-Acetylids-Komplexes und koordiniert über eine σ -Bindung an das Cu(I). Das Donoratom ist dabei das Stickstoffatom neben dem Kohlenstoff. Aus diesem Komplex bildet sich dann ein stark gespannter Cu(III)-Metallacyclus. Diese Reaktion ist endotherm (≈ 34.3 kJ/mol). Ihre Aktivierungsenthalpie (≈ 62.4 kJ/mol) ist jedoch deutlich geringer als die der Huisgen-Cycloaddition (107.6 kJ/mol). Der Metallacyclus kontrahiert dann ohne signifikante Aktivierungsbarriere zum Cu-Triazolid. Dieser wird durch Protonierung zum Triazol umgesetzt.¹⁷⁰ Experimentell unterstützt wird dieser Mechanismus durch die Isolation und Charakterisierung von NHC-Cu(I)-Acetylid- und NHC-Cu(I)-Triazolid-Komplexen.^{171, 172} Er erklärt die Deprotonierung des Alkins, die Bildung des Cu(I)-Acetylids, die Regioselektivität und den schrittweisen Ablauf der CuAAC sowie die höhere Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur Huisgen-1,3-dipolaren-Cycloaddition. Er ist jedoch nicht mit den meisten kinetischen Messungen vereinbar. Außerdem konnte gezeigt werden, dass mononucleare Cu(I)-Acetylid-Komplexe nicht mit Benzylaziden reagieren.¹⁷¹

In kinetischen Studien wurde festgestellt, dass die CuAAC einem Geschwindigkeitsgesetz 2. Ordnung bezüglich der Konzentration des Cu(I)-Komplexes folgt (**Formel 1**) und somit zwei Cu(I)-Ionen an der geschwindigkeitsbestimmenden Elementarreaktion beteiligt sind.¹⁶¹ Dieses Geschwindigkeitsgesetz konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden.¹⁵⁹

$$v(\text{CuAAC}) = k * c(\text{BnN}_3) * c(\text{PhC} \equiv \text{CH}) * c^2([\text{Cu} - \text{Ligand}])$$

Formel 1: Geschwindigkeitsgesetz der CuAAC nach Fokin und Finn.¹⁵⁹

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien wurde ein dinuclearer Mechanismus, bei dem zwei Cu-Zentren an der Bildung der C-N-Bindung beteiligt sind, postuliert. Dabei bindet das Azid an das Cu(I) des Cu(I)-Acetylids und ein zweites Cu(I)-Ion π -koordiniert mit der Dreifachbindung des Acetylids.¹⁶¹ Die Vermutung eines dinuclearen Mechanismus wird durch eine Reihe experimenteller Befunde^{150, 173, 174} und quantenchemischer Berechnungen gestützt.^{175, 176}

Erstens wurde festgestellt, dass Cu(I)-Acetylide polynucleare Strukturen aufweisen, in denen der Acetylid an zwei Cu(I)-Ionen koordiniert. Die Koordination erfolgt entweder symmetrisch über σ, σ -Koordination oder asymmetrisch über σ, π -Koordination. Das Gleichgewicht zwischen Alkin-Cu(I)- π -

Komplex, mono-Cu(I)-Acetylid und bis-, oligo- oder poly-Cu(I)-Acetylid ist stark vom pH-Wert des Mediums, von Halogen-Ionen und anderen Liganden im Medium abhängig.^{150, 173, 174}

Zweitens existieren experimentelle Hinweise für die Beteiligung von dinuclearen Cu(I)-Alkynyl-Komplexen in CuAAC.¹⁵⁵ Alkyl- und Arylethynyl-Cu(I)-Komplexe bilden schlecht lösliche, polymere Aggregate der Form $[(RC\equiv CCu)_n]$. In diesen Strukturen herrscht zwischen Cu(I)-Ionen und Alkinen das gleiche Bindungsverhältnis.¹⁵⁰ Gleichzeitig weisen die Cu(I)-Ionen in diesen Strukturen Abstände und Anordnungen auf, die sich in sehr gutem Einklang mit berechneten katalytisch aktiven Spezies befinden, was als Hinweis auf ihre katalytische Aktivität gewertet wird.¹⁷⁷ CuAACs, in denen diese Komplexe als (Prä-)Katalysatoren eingesetzt wurden, verliefen mit exzellenter Ausbeute und Reaktivität.¹⁵⁵

Drittens wurde mithilfe von Isotopenmarkierungen nachgewiesen, dass zwei Cu(I)-Zentren an der C-N-Bindungsbildung zwischen Alkin und Azid beteiligt sind. Es wurde vermutet, dass diese beiden Cu(I)-Zentren extrem schnell Liganden untereinander austauschen können, nachdem die erste C-N-Bindung gebildet wurde und dass die Bildung der C-N-Bindung die geschwindigkeitsbestimmende Elementarreaktion der CuAAC darstellt.¹⁷⁸ Ferner konnte experimentell nachgewiesen werden, dass Alkine die Protonenquelle bei der Protonierung des Cu(I)-Triazolids sind.¹⁵⁵

Des Weiteren konnte aus kinetischen Studien, welche die katalytische Aktivität in Abhängigkeit des Cu(I)-Liganden-Verhältnisses untersuchten, geschlussfolgert werden, dass die katalytisch aktive Cu(I)-Spezies Teil eines komplexen Gefüges von Gleichgewichtsreaktionen zwischen Cu(I)-Ionen, Liganden und Alkin-Substrat ist.^{158, 159} Starken Einfluss auf diese Gleichgewichte hat die Affinität bzw. Donorstärke der Liganden zu Cu(I)-Ionen. Entsprechend dieser Affinität lassen sich Liganden in drei Klassen unterteilen. Liganden der Klasse 1 haben eine geringe Donorstärke. Ein Überschuss der Liganden (z.B. ein Liganden-Cu(I)-Verhältnis von 2:1 oder 4:1) führt zu keiner Verringerung der katalytischen Aktivität, da diese Liganden das Cu(I)-Zentrum relativ schwach koordinieren. Probleme können in sehr dipolaren Lösungsmitteln auftreten. Solvensmoleküle können dann die Liganden aus der Koordinationssphäre verdrängen und die Bildung der katalytischen Spezies verhindern. Liganden der Klasse 2 binden relativ stark an das Cu(I)-Zentrum. Ein Überschuss an Liganden führt zu einer Blockade sämtlicher Koordinationsstellen des Cu(I)-Ions, wodurch die katalytische Aktivität stark einbricht. Günstige Liganden-Cu(I)-Verhältnisse liegen hier zwischen 0.5:1 und 1:1. Liganden der Klasse 3 bilden unabhängig vom Liganden-Cu(I)-Verhältnis katalytisch inaktive Komplexe.^{158, 159} In diesem Zusammenhang wurde auch beobachtet, dass die Affinität von Alkinen und Acetylid zu Cu(I)-Zentren deutlich stärker ist als die von Aziden.¹⁵⁸

Neuere DFT-Rechnungen und Mechanismuspostulate berücksichtigen diese Befunde und verwenden tetra- oder dinucleare Cu(I)-Acetylide als katalytisch aktive Spezies.^{175, 176, 179} Die Rechnungen zeigen, dass der mononucleare Reaktionsweg aufgrund seiner deutlich höheren Aktivierungsenergie unvorteilhaft ist. Seine hohe Aktivierungsenergie resultiert hauptsächlich aus der extremen Ringspannung des sechsgliedrigen Cu(III)-Metallacyclus. Der ideale Cu-C-C-Winkel läge hier bei 180°, was in einem Sechsring unmöglich ist. Der berechnete Cu-C-C-Winkel liegt bei 134° und kann gut realisiert werden, falls der Acetylid an zwei Cu(I)-Zentren bindet, wodurch die Cu=C-Doppelbindung durch zwei Cu-C-Einfachbindungen ersetzt wird.¹⁷⁶ In Abhängigkeit der Liganden des zweiten Cu(I)-Ions konnte errechnet werden, dass dieses Cu(I)-Ion stärker mit dem C-1-Atom des Acetylid wechselwirken kann als mit dem C-2-Atom.¹⁷⁵ Der resultierende, ebenfalls sechsgliedrige Cu-Metallacyclus ist instabil. Abhängig vom Rechenmodell wird er als Intermediat oder Übergangszustand formuliert. Der

Metallacyclus relaxiert unmittelbar unter Ringkontraktion und reduktiver Eliminierung zum fünfgliedrigen Cu(I)-Triazolid. Dieser geht unter Protonierung und Dissoziation des Cu(I)-Komplexes in das Triazol über. Cantillo et al. berechneten, dass die Energiebarriere bei der Bildung des 1,5-Regioisomers ca. 15 kJ/mol größer ist als diejenige der Bildung des 1,4-Triazols, was die Regioselektivität erklärt.¹⁷⁹

Der dinucleare Mechanismus lässt sich den DFT-Rechnungen gemäß wie folgt zusammenfassen (**Abbildung 3.12**):

1. Bildung eines π -Addukts zwischen der Cu(I)-Spezies und dem Alkin. Dabei sinkt der pK_a -Wert des Alkins von ≈ 25 auf ≈ 15 .
2. Deprotonierung des Alkin-Cu(I)- π -Addukts durch eine Base, Solvensmoleküle oder Cu(I)-Triazolide.
3. Bildung eines di- oder polynuclearen Cu(I)-Acetylids. Je nach Art der (verschiedenen) vorhandenen Cu(I)-Spezies und des Rechenmodells bildet der Acetylid zu beiden Cu(I)-Zentren σ -Bindungen aus oder eine σ - und eine π -Bindung.
4. Koordination des Azids an eines der Cu(I)-Zentren und Bildung eines ternären Acetylid-Azid-Cu(I)-Komplexes. Das vom Azid koordinierte Cu(I)-Zentrum variiert je nach Art der (verschiedenen) vorhandenen Cu(I)-Spezies und des Rechenmodells.
5. Bildung eines sechsgliedrigen Metallacyclus. Dabei ändert eines der Cu-Ionen die Oxidationsstufe von +I auf +III. Abhängig vom Rechenmodell wird er als Intermediat oder Übergangszustand formuliert.
6. Reduktive Ringkontraktion des Metallacyclus zum Cu(I)-Triazolid. Dieser ist abhängig vom Rechenmodell mono- oder dinuclear.
7. Bildung des Triazols. Zunächst erfolgt eine Protonierung des Cu(I)-Triazolids durch ein Solvensmolekül, eine protonierte Base (7a), oder ein Alkin (7b). In beiden Fällen dissoziiert der Cu(I)-Triazolid-Komplexe unter Freisetzung des Triazols. Im Fall (7b) wird sofort wieder ein Cu(I)-Acetylid gebildet.

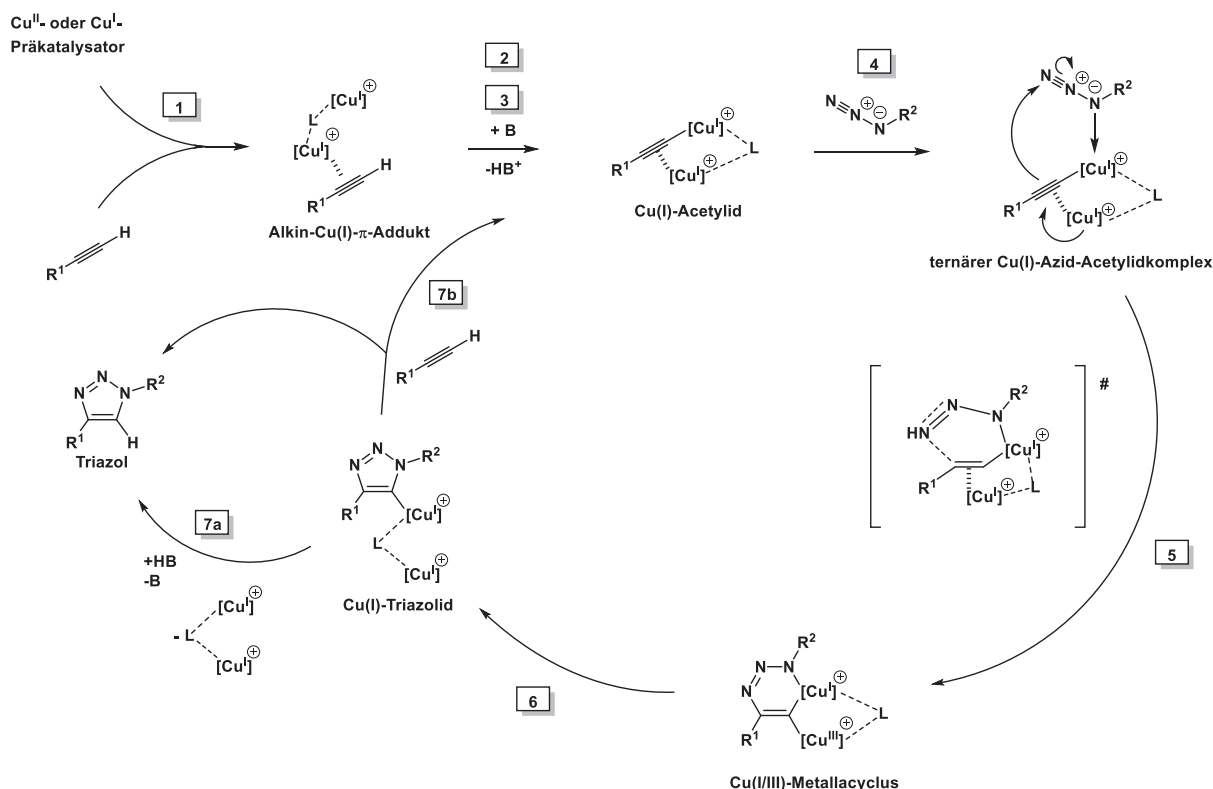


Abbildung 3.12: Katalysezyklus der CuAAC.^{150, 151}

Offen bleibt die Frage nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Bekannt ist, dass eine dinucleare Cu(I)-Spezies beteiligt ist. In DFT-Rechnungen weist die Bildung des sechsgliedrigen Metallacyclus meist die höchste Aktivierungsenergie auf.^{150, 180} Demnach wäre dies die geschwindigkeitsbestimmende Elementarreaktion. Oft wird aber die Bildung der Alkin-Cu(I)- π -Addukte, die Deprotonierung des Alkins und die Bildung des Cu(I) Acetylids nicht dargestellt. Andererseits deutet der Mangel an identifizierten Cu(I)-Azid-Acetylid-Komplexen und Metallacyclen darauf hin, dass die Reaktionsschritte 5 und 6 schnell verlaufen. Es existieren zunehmend Hinweise darauf, dass die Bildung des Cu-Acetylids oder die Bindung des Azids an den Cu-Acetylid geschwindigkeitsbestimmend sind.^{151, 181, 182}

3.4.6 Anwendungsfelder der CuAAC

Die CuAAC erzeugt regioselektiv 1,2,3-Triazole. Sie zeichnet sich durch eine einfache Durchführbarkeit, eine einfache Produktreinigung, hohe Ausbeuten, milde Reaktionsbedingungen und hohe Reaktionsgeschwindigkeiten aus. Außerdem weist sie eine große Toleranz gegenüber Lösungsmitteln und funktionellen Gruppen auf. Darüber hinaus werden kaum Nebenreaktionen beobachtet. Damit erfüllt sie die Anforderungen an die „Click“-Chemie. Aufgrund dieser Eigenschaften ist sie eine der meistverwendeten Reaktionen in der Organischen Chemie.^{71, 150, 151} Zur Verwendung der CuAAC finden sich einige umfassende Review-Artikel in der Literatur.^{71, 72, 183, 184} Eine Wiedergabe aller Anwendungen der CuAAC würde hier zu weit führen. Konkrete Beispiele zu den Kombinationen von U-4CR und CuAAC sowie von Biokatalyse und CuAAC finden sich in den entsprechenden Kapiteln. Zusammenfassend sollen nur die folgenden, konzeptionellen Ansätze festgehalten werden (**Abbildung 3.13**):

1. Die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und Lösungsmitteln sowie die milden Reaktionsbedingungen prädestinieren die CuAAC für Kombinationen mit weiteren (Multikomponenten-)Reaktionen und Ein-Topf-Synthesen.⁷² Dieser Vorteil wird auch in der kombinatorischen Chemie und beim Aufbau von Substanzbibliotheken genutzt.^{185, 186, 187}
2. Das Strukturmuster des Triazols dient als Peptidomimetikum (**Kapitel 3.6.2**), d.h. es imitiert Peptidbindungen bzw. kann diese ersetzen. Im Gegensatz zu natürlichen Peptiden und der Amidbindung ist die Triazoleinheit stabil gegenüber einer Hydrolyse bzw. Proteolyse. Die Wirksamkeit und Stabilität vieler natürlicher Wirkstoffe konnte durch eine Modifikation mit Triazolstrukturen erhöht werden. Aufgrund dieser Eigenschaften hat die Wirkstoffforschung ein besonderes Interesse an der CuAAC.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰
3. Auch die Polymerchemie profitiert in hohem Maße von der CuAAC. So findet die CuAAC sowohl Verwendung bei der Monomersynthese als auch als Polyadditionsreaktion.^{71, 72, 183, 184, 191-193}

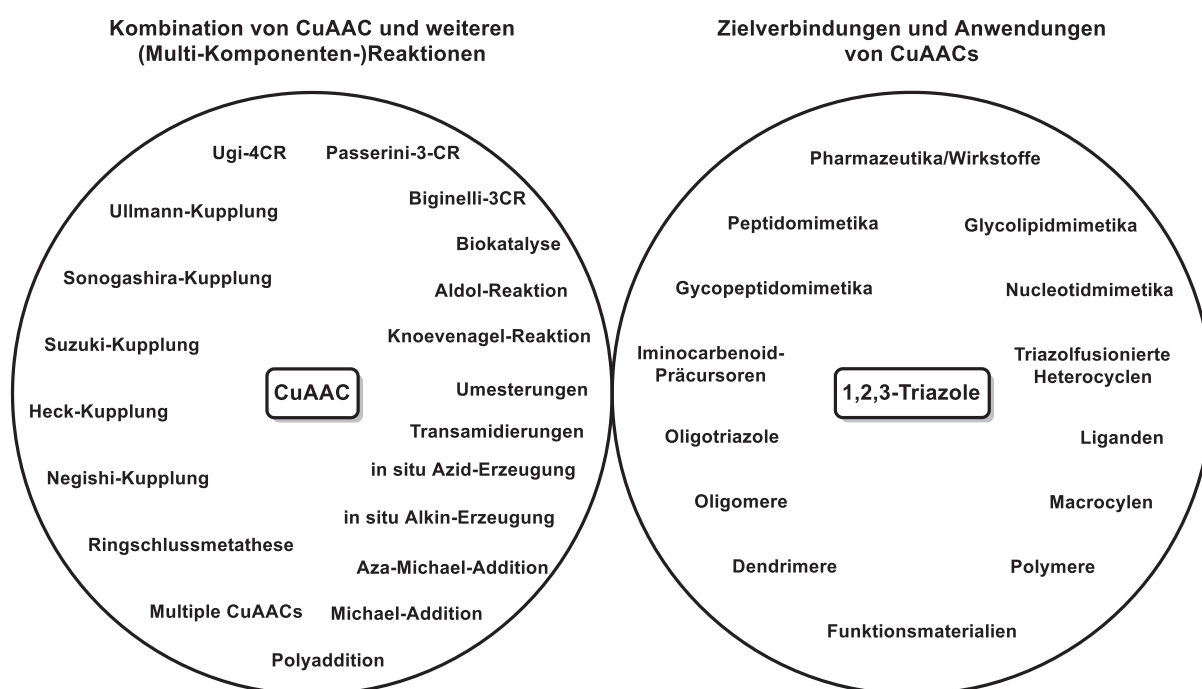


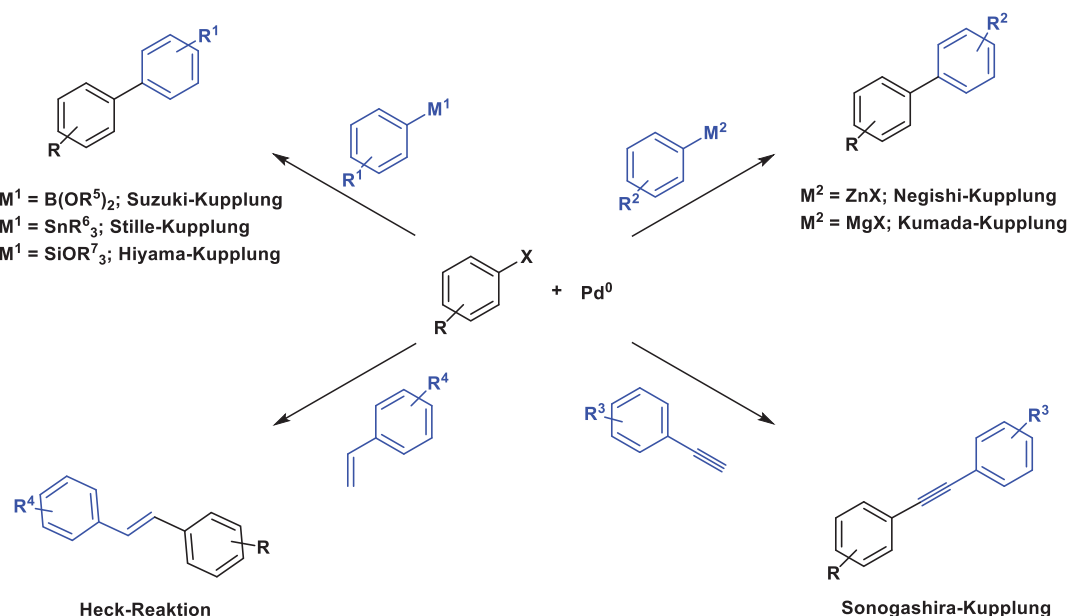
Abbildung 3.13: Zusammenfassung bekannter Kombinationen von CuAAC und weiteren (Multikomponenten-)Reaktionen sowie Zielverbindungen und Anwendungsfelder der Produkte solcher Sequenzen.^{71, 72, 183, 184}

3.5 Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion (SMCC)

3.5.1 Einleitung zur SMCC

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen dienen der Bindungsbildung zwischen wenig reaktiven organischen Elektrophilen, wie Arylhalogeniden, und diversen Nucleophilen. Sie zählen zu den bedeutendsten Methoden zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen. Die populärsten Vertreter zeigt **Schema 3.11**. Charakteristisch ist, dass sie auf der Katalyse durch eine Palladiumspezies beruhen.⁷⁴

Die Bildung solcher Bindung ist oft ein entscheidender Schritt beim Aufbau komplexer organischer Moleküle. Daher stellen Kreuzkupplungen zentrale Methoden bei der Entwicklung von Medikamenten und Agrochemikalien dar. Außerdem eröffnen sie einen Zugang zu Materialien mit speziellen mechanischen, optischen oder elektronischen Eigenschaften, wodurch ein enormes Potenzial für Anwendungen in der Nanotechnologie besteht.⁷³ Eine Folge ist, dass diese Methoden nicht nur im Labormaßstab, sondern auch industriell Verwendung finden.

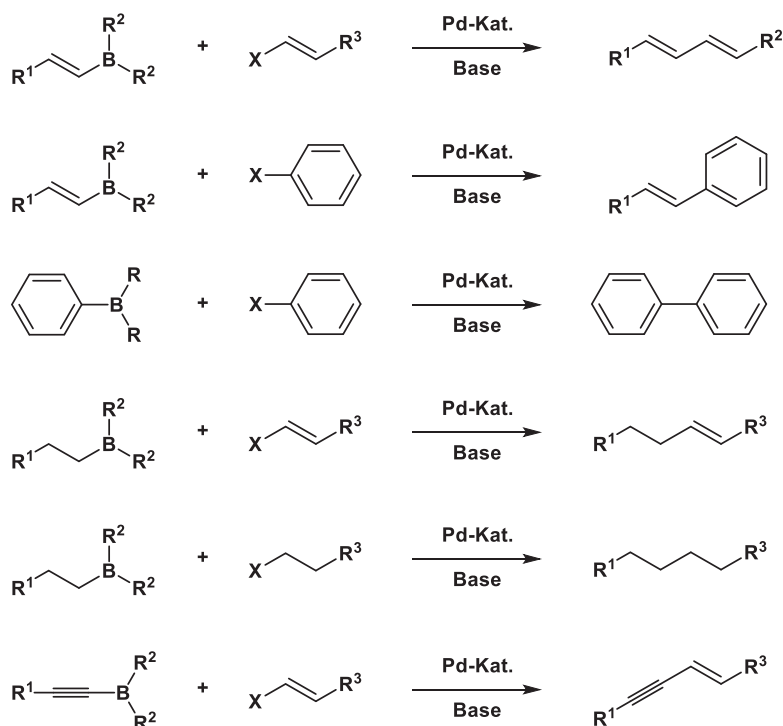


Schema 3.11: Bedeutende palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen.⁷⁴

Ähnliche Kreuzkupplungen können auch über kostengünstigere Nickelspezies verlaufen. Palladiumspezies weisen jedoch eine höhere Reaktivität, Selektivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf. Diese Vorteile können durch die gezielte Entwicklung von Liganden und Co-Katalysatoren noch weiter ausgeschöpft werden. Daher hat in den letzten 25 Jahren keine andere metallorganische Methode so oft den Schritt vom Gramm- zum Tonnenmaßstab in der pharmazeutischen, agrochemischen und Feinchemikalienindustrie geschafft wie die Pd-katalysierten Kreuzkupplungen.^{74, 194, 195}

Die 1979 von Suzuki, Miyaura und Yamada veröffentlichte Reaktion zur Knüpfung von C-C-Bindungen legte den Grundstein für die außergewöhnlich erfolgreiche Entwicklung der heute als Suzuki- oder Suzuki-Miyaura-Kupplung bekannten Kreuzkupplungsreaktion.¹⁹⁶ Sie stellt die wohl wichtigste Methode zur Synthese von symmetrischen oder unsymmetrischen Biarylen dar. Diese sind ein weitverbreitetes Strukturelement in Naturstoffen, Pharmazeutika, Agrochemikalien und

elektronischen Materialien. Mit dieser Reaktion können jedoch weitaus mehr Spezies als ausschließlich Aryle gekoppelt werden (**Schema 3.12**).⁷⁴



Schema 3.12: Bandbreite möglicher Bor- und Halogenidderivate als Reaktanden der Suzuki-Kupplung.

Die Suzuki-Kupplung besitzt eine Reihe von Vorteilen, welche sie als eine leistungsfähige, universelle Methode auszeichnen:⁷³

- 1) Die Reaktanden sind leicht verfügbar und relativ stabil.
- 2) Die Reaktion verläuft unter milden Bedingungen.
- 3) Die Reaktion verläuft mit hohen Ausbeuten.
- 4) Die Reaktanden sind luft- und feuchtigkeitsstabil.
- 5) Die Reaktion ist sowohl unter wässrigen als auch heterogenen Bedingungen anwendbar.
- 6) Die Reaktion ist mit einer Bandbreite von funktionellen Gruppen verträglich.
- 7) Die Reaktion verläuft mit hoher Regio- und Stereoselektivität.
- 8) Sterische Hinderungen haben einen geringen Einfluss.
- 9) Es werden lediglich geringe Katalysatormengen benötigt (1-3 mol%)
- 10) Eine Anwendung in Ein-Topf-Synthesen ist möglich.
- 11) Die Reaktanden und Produkte weisen meistens eine geringe Toxizität auf.
- 12) Anorganische Borverbindungen können leicht abgetrennt werden.
- 13) Der Gesamtprozess ist relativ umweltschonend.

Die C-C-Knüpfung erfolgt zwischen einer nucleophilen Organoborverbindung mit polarisierbarem C-Atom und einem organischen Elektrophil unter Palladiumkatalyse in Gegenwart einer Base.⁷³ Sie folgt dem in **Abbildung 3.14** dargestellten Katalysezyklus.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

3.5.2 Grundlagen der SMCC

3.5.2.1 Der Katalysezyklus der SMCC

Der Katalysezyklus der Suzuki-Kupplung (**Abbildung 3.14**) wird hier am Beispiel der Reaktion eines Arylhalogenids mit einem Arylboronsäureester beschrieben.

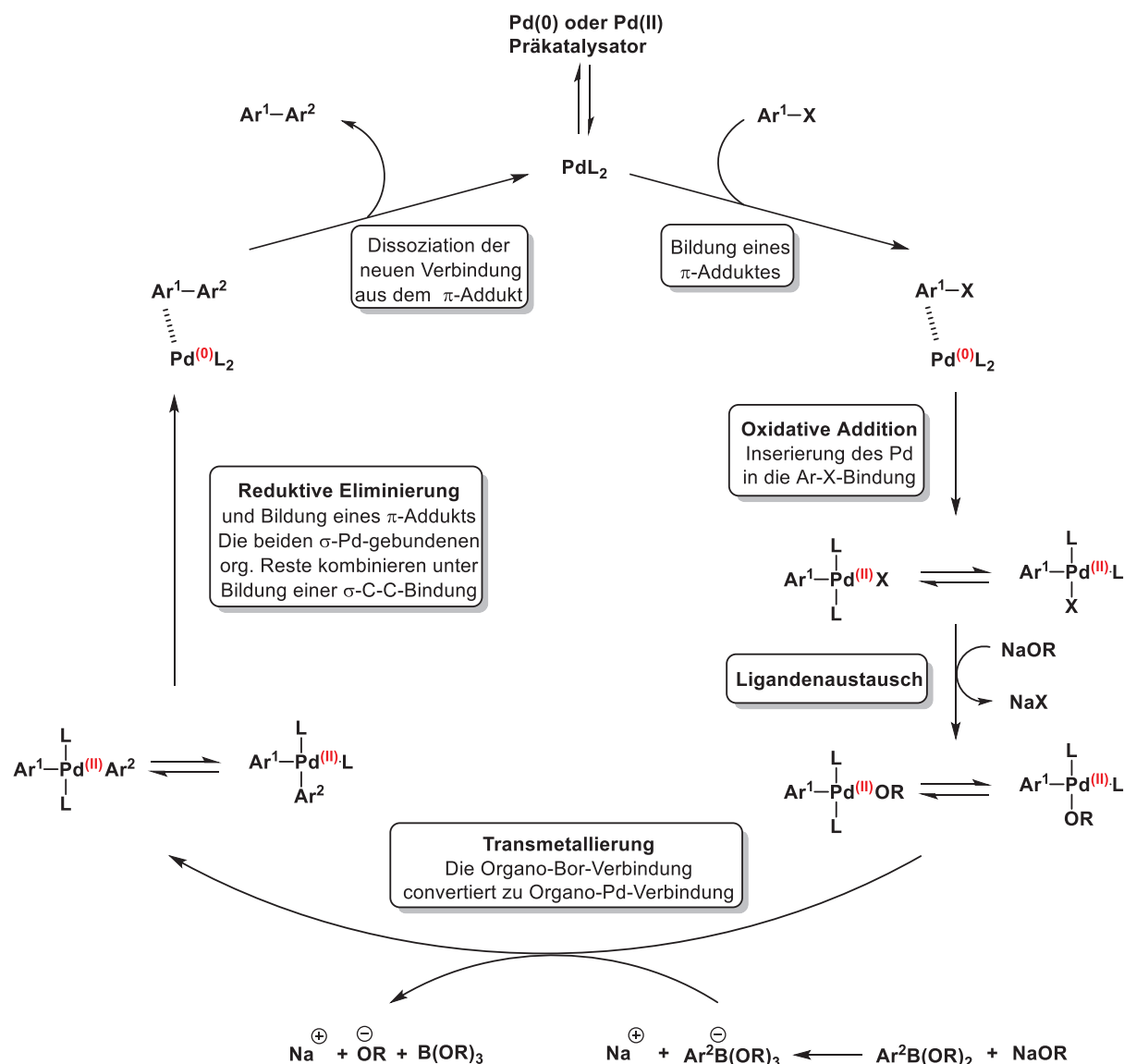


Abbildung 3.14: Allgemeiner Katalysezyklus der Suzuki-Kupplung.

Vor Beginn des eigentlichen Katalysezyklus wird der Katalysator gebildet. Der (Prä-)Katalysator ist ein PdL_x -Komplex, wie z.B. das Tetrakis(triphenylphosphan)palladium $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$. In Lösung dissoziieren ein bis zwei Liganden aus der Koordinationssphäre des Palladiums in das Lösungsmittel ab. Die so gebildeten Elektronendefizit-Komplexe (PdL_3 und PdL_2) stehen im Gleichgewicht miteinander. Die PdL_2 -Spezies initiiert die Reaktion und stellt den eigentlichen Katalysator dar.¹⁹⁷

Im ersten Schritt komplexieren das Arylhalogenid und PdL_2 zu einem instabilen π -Addukt. Im zweiten Schritt erfolgt die Insertion des Palladiums in die ArX -Bindung. Dabei steigt die Oxidationszahl des Palladiums von Pd^0 auf Pd^{II} . Daher wird dieser Schritt als oxidative Addition bezeichnet.¹⁹⁷ Die oxidative Addition wird als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt postuliert.²⁰⁰

Laut Suzuki erfolgt nun ein Ligandenaustausch zwischen Ar-Pd-X und NaOR zu Ar-Pd-OR und NaX. Dieser wird kontrovers diskutiert. Für diesen Austausch spricht, dass eine Pd-OR-Bindung stabiler als eine Pd-X-Bindung ist. Der Ligandenaustausch ist demnach thermodynamisch begünstigt. Außerdem ist eine Pd-OR-Bindung polarer als eine Pd-X-Bindung, wodurch eine Steigerung der Elektrophilie des Arylrests bzw. des Pd-Zentrums durch Aufnahme eines elektronegativeren Liganden in den Komplex erfolgt. Dies erhöht die Reaktivität des Komplexes für die Transmetallierung.¹⁹⁹ Weitere Indizien sind die Notwendigkeit von Basen für eine erfolgreiche Suzuki-Kupplung und die Tatsache, dass Komplexe vom Typ Ar-Pd-OR auch in Abwesenheit einer Base mit Organoboronsäurederivaten ($\text{BR}^1(\text{OR}^2)_2$) reagieren.⁷³ Drei weitere Studien aus dem Jahr 2011 belegen experimentell, dass diese Oxo-Palladium-Route kinetisch bevorzugt ist und Boronate um vier Größenordnungen langsamer reagieren als Boronsäuren oder Boronsäureester.²⁰¹⁻²⁰³ Dagegen spricht, dass bei massenspektrometrischen Untersuchungen der Suzuki-Kupplung keine Ar-Pd-OR-Komplexe identifiziert werden konnten.¹⁹⁸

Der dritte Schritt ist die Transmetallierung. Der organische Rest der Borverbindung wird auf das Palladiumzentrum übertragen, indem das schwach carbanionische Organoborat das Palladium nucleophil angreift.⁷⁴ Die Transmetallierung entspricht einer Ligandenaustauschreaktion am Palladium und erfolgt nach vielfach vertretener Auffassung basenunterstützt über die sogenannte Boronat-Route. Durch die Addition einer Base wird das Organoboronsäurederivat zu einem Boronatanion transformiert. Dieses wird laut Theorie schneller transmetalliert, da das tetravalente Boronatanion nucleophiler als ein Borat ist und das (Pseudo-) Halogenid im Pd(II) Komplex schneller ersetzt.¹⁹⁷ Diese Theorie wurde durch Rechenstudien unterstützt.²⁰⁴⁻²⁰⁷

Im vierten Schritt erfolgt die reduktive Eliminierung. Die beiden σ -Pd-gebundenen organischen Reste kombinieren zum Zielprodukt, welches zunächst noch ein π -Addukt mit dem Palladium bildet, aber dann schnell abdissoziiert. Während der reduktiven Eliminierung sinkt die Oxidationszahl des Palladiums von Pd^{II} auf Pd⁰. Der valenzungesättigte Pd⁰L₂-Komplex wird somit regeneriert und steht für einen weiteren Katalysezyclus zur Verfügung.¹⁹⁷

3.5.2.2 Chemoselektive SMCC

Die Reaktivität von Aryl(pseudo-)halogeniden in der oxidativen Addition folgt der Reihenfolge I > Br > Tf. Diese Abfolge läuft genau entgegen der Bindungsenergien (C-I = 51 kcal/mol, C-Br = 68 kcal, C-Tf = 85 kcal/mol) und kann mithilfe des Hammond Postulats erklärt werden, wonach die schwächste Bindung (C-I) am schnellsten bricht (eine Ausnahme stellen die Chloride dar, deren Suzuki-Kupplung oft problematisch ist). Dadurch ist es möglich, chemoselektive Kupplungssequenzen mit disubstituierten Arenen, wie z.B. 1-Brom-3-iodbenzol, und zwei verschiedenen Boronaten (A und B) durchzuführen. Dazu wird das 1-Brom-3-iodbenzol zunächst mit dem Boronat A umgesetzt, wobei nur eine Reaktion zwischen dem iodsubstituierten C-3 des Benzols und dem Boronat A stattfindet. Im nächsten Schritt kann das Boronat B im Überschuss zugegeben werden und eine weitere C-C-Bindung, diesmal zwischen dem bromsubstituierten C-1 des Benzols und dem organischen Rest des Boronats B, erfolgt.¹⁹⁷

3.5.2.3 Base, Lösungsmittel und Temperaturbereich der SMCC

Wie bereits bei der Diskussion des Katalysezyklus beschrieben, ist die Gegenwart einer Base für die Suzuki-Kupplung unabdingbar. Als Basen werden unter anderem Hydroxide, Alkoholate, Carbonate und Hydrogencarbonate von zumeist Alkalimetallen, Kaliumphosphat, Caesiumcarbonat, Caesiumfluorid, Tetrabutylammoniumfluorid, Bariumhydroxid und Thallium(I)carbonat verwendet.⁷³

Typische Lösungsmittel sind Benzol, Toluol, THF, Dioxan, DME, DMF, Acetonitril, Aceton, Ethanol und Isopropanol sowie wässrige Gemische dieser Lösungsmittel.^{73, 208} Es sind auch Suzuki-Kupplungen in reinem Wasser bekannt. Dann jedoch in Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators oder eines Katalysators, dessen Liganden mit Sulfonat-Gruppen dekoriert sind und den Katalysator wasserlöslich machen.²⁰⁸⁻²¹¹ Außerdem kommen hyperkritische Fluide, wie hyperkritisches CO₂ und ionische Flüssigkeiten, wie [bmim][BF₄], [bmim][PF₆], [bmim][Tf₂N], [Py(CH₂)₃CN][Tf₂N] und [n-BuPy][Tf₂], zum Einsatz. Ionische Flüssigkeiten beteiligen sich teilweise an der Komplexierung des Palladiums.²⁰⁸

Die Reaktionstemperaturen umfassen einen Bereich von 20 bis über 150 °C. Im Großteil der Reaktionen wird auf deutlich über 20 °C erhitzt.^{73, 196, 208}

3.5.3 Substrate der SMCC

Die Substrate der Suzuki-Kupplung können in eine elektrophile und eine nucleophile Komponente unterteilt werden (**Abbildung 3.15**). Je nach Struktur des organischen Rests und der Hybridisierung des reaktiven C-Atoms kann weiter differenziert werden.

Als Elektrophile können Alkyl- (sp³), Alkenyl- und Arylhalogenide (sp²) und -pseudohalogenide, wie Triflate, Tosylate, Mesylate, Carbonate und Phosphate, verwendet werden.⁷³ Weitere Elektrophile sind 1-Alkenylpyridinium- oder 1-Alkenyltrialkylammoniumtetrafluoroborate, Aryldiazoniumtetrafluoroborate, Aryltriazene, Arylsulfonylchloride und Diaryltellur(IV)dihalogenide.^{73, 208} Ferner wird zwischen aktivierten und nicht aktivierten Alkyl(Pseudo-)Halogeniden unterschieden. Aktivierte (Pseudo-)Halogenide sind Allyl- oder Benzylhalogenide sowie α-Halosulfoxide.²¹²

Die Nucleophile der Suzuki-Kupplung bestehen aus Organoborverbindungen. Es kann zwischen Aryl- und 1-Alkenylboderivaten (sp²), Alkylboderivaten (sp³) und Alkinylboderivaten (sp) differenziert werden. Die unterschiedlichen Organoborverbindungen wurden deutlich genauer bezüglich ihrer Reaktivität in Suzuki-Kupplungen untersucht als die (Pseudo-)Halogenide. Daher sind sie hier in einzelnen Abschnitten aufgeführt.^{73, 208, 213}

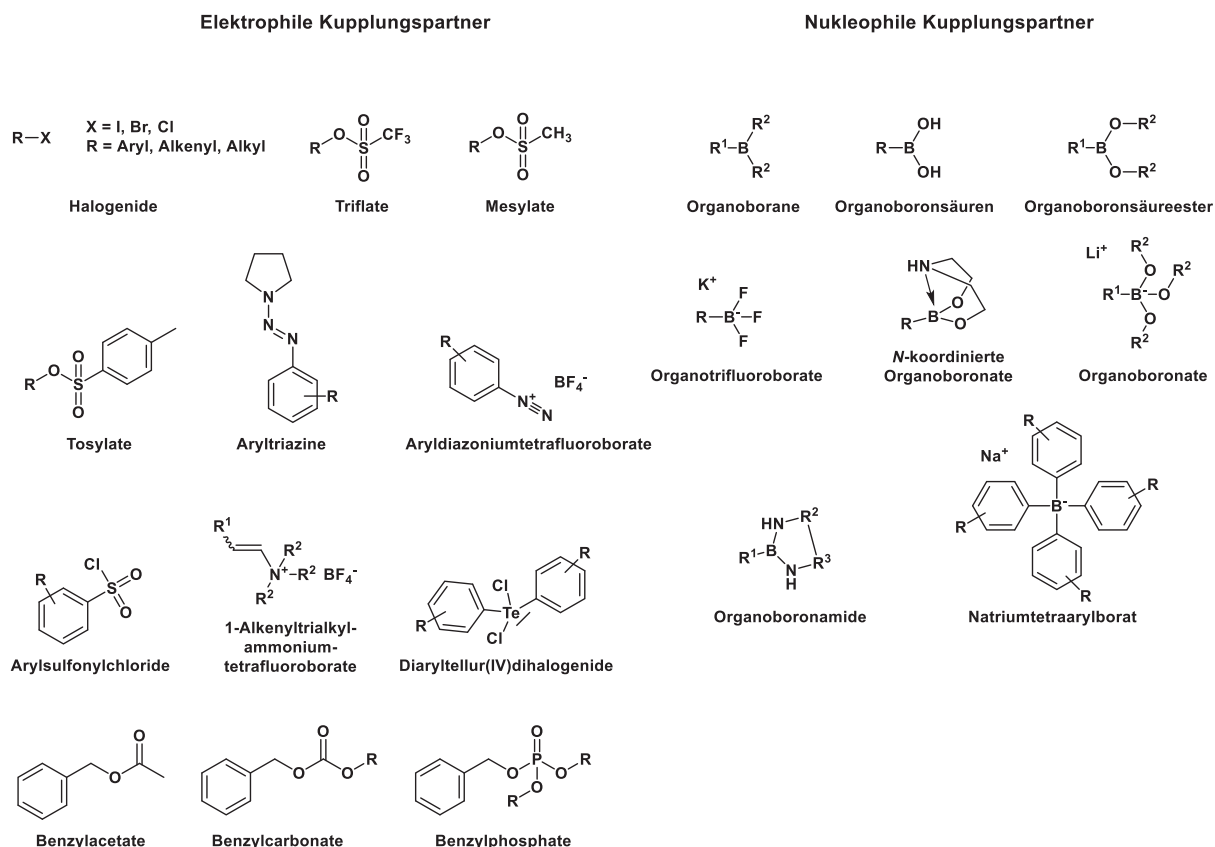


Abbildung 3.15: Verbreitete elektrophile und nucleophile Kupplungspartner der Suzuki-Kupplung.

3.5.4 Organoborverbindungen

3.5.4.1.1 Organoborane

Die in der Suzuki-Kupplung am meisten verwendeten Organoborane basieren auf 9-borabicyclo[3.3.1]nonan- (9-BBN), Disiamylboran- (sia) und Dicyclohexylboranderivaten (**Abbildung 3.16**).²¹⁴ Ein Vorteil dieser Substanzklasse ist die einfache Darstellbarkeit ihrer Vertreter durch die Hydroborierung von Alkenen oder Alkinen. Nachteilig ist ihre Neigung, unter aeroben Bedingungen zu oxidieren, und ihre Anfälligkeit gegenüber einer hydrolytischen Deborierung. Bezüglich der Reaktivität ist festzuhalten, dass sekundäre Alkylgruppen schneller und vollständiger reagieren als primäre Alkyl- oder Alkenylgruppen. So kann in Konkurrenzreaktionen bei Einsatz zweier Boranspezies eine Chemospezifität während der Transmetallierung beobachtet werden. Eine besonders große Selektivität kann aufgrund der Sperrigkeit und Rigidität mit 9-BBN erreicht werden.²¹³

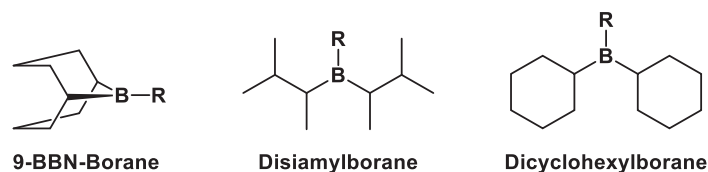


Abbildung 3.16: Bedeutende Organoborane.

3.5.4.1.2 Boronsäuren

Boronsäuren erfahren eine breite Anwendung in der Suzuki-Kupplung. Ihre Wirkung als Brønsted-Säure ist vom Medium abhängig. In nichtwässrigen Medien kann ein Proton von der Hydroxy-Gruppe übertragen werden. In wässrigen Medien erfolgt die Abgabe eines Protons als Ergebnis der Aufnahme eines Wassermoleküls in die Koordinationssphäre des Bors und der anschließenden Abspaltung eines Protons aus dem Bor-Wasser-Addukt, wobei sich das Boronat bildet. Boronsäuren lösen sich besser in organischen Solvenzien als in wässrigen Lösungen. In organischen Medien bilden sich aus drei Boronsäuremolekülen trimere Anhydride (Boroxine). Diese Boroxine werden durch einen partiell aromatischen Charakter stabilisiert. Außerdem ist der Prozess entropisch begünstigt, da drei Äquivalente Wasser abgespalten werden. Die Einstellung einer genauen Stöchiometrie ist daher schwierig, weshalb die Boronsäuren oft im Überschuss zugegeben werden. Boronsäuren weisen im Vergleich zu Organoboranen eine höhere Stabilität gegenüber Sauerstoff auf, sind leichter und kostengünstiger zu synthetisieren und sind reaktivere Transmetallierungsreagenzien.²¹³

3.5.4.1.3 Boronsäureester

Aufgrund des +I-Effektes der σ -C-Bindungen der Alkoholatsubstituenten können die freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome besser in das elektronendefizitäre Borzentrum konjugieren. Dies senkt ihre Lewis-Acidität und führt, verglichen mit den Boronsäuren, zu einer geringeren Reaktivität. Boronsäureester lösen sich gut in unpolaren Lösungsmitteln und neigen, da sie keine Wasserstoffbrückendonoren sind, im Vergleich zu den Boronsäuren nicht zur Di- oder Oligomerisierung und liegen in Lösung als Monomere vor. Die in der Suzuki-Kupplung am häufigsten genutzten Boronsäureester sind Pinacol-, Neopentyl- und Catecholboronsäureester (**Abbildung 3.17**). Sie weisen eine vorteilhafte Kombination aus Stabilität, Reaktivität, Kostengünstigkeit und einfacher Herstellbarkeit auf.²¹³

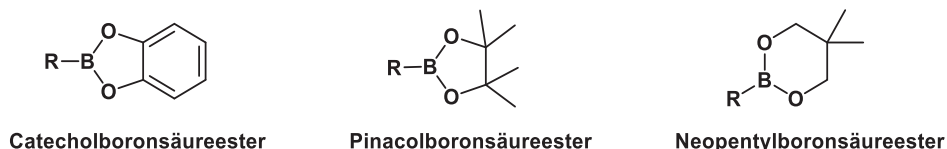


Abbildung 3.17: Bedeutende Boronsäureester.

3.5.4.1.4 Organotrifluoroborate

Im Vergleich zu Boranen, Boronsäuren und Boronsäureestern sind Organotrifluoroborate nicht Lewis-acide und haben wegen des zusätzlichen Liganden am Borzentrum eine tetraedrische Geometrie. Aus dieser Quaternisierung, den sehr starken B-F-Bindungen und der salzähnlichen Struktur resultieren einige vorteilhafte physikalisch-chemische Eigenschaften, wie hohe Schmelz- und Zersetzungstemperaturen, hohe Luft- und Feuchtigkeitsstabilität, Stabilität gegen hydrolytische Deborierung und das Vorliegen von Monomeren in Lösung.²¹³ In aprotischen Solvenzien ist die Trifluoroboratstruktur stabil. In protischen Solvenzien unterliegt sie jedoch einer teilweisen bis vollständigen Solvolyse, bei der die entsprechenden Boronsäuren oder Boronsäureester gebildet werden und formal Flusssäure entsteht, die durch Zugabe einer Base neutralisiert werden muss.²¹⁵

Untersuchungen haben gezeigt, dass das vollständig solvolysierte Produkt die reaktive Spezies für die Transmetallierung ist und nicht das eigentliche Trifluoroborat oder eine partiell solvolysierte Spezies. Trotzdem sind die Ausbeuten von Suzuki-Kupplungen, in denen Trifluoroborate anstelle der entsprechenden Boronsäuren oder -ester verwendet werden, in vielen Fällen höher. Der Grund dafür ist, dass die Bildung von Nebenprodukten durch (I) die Oxidation der Boronsäure durch Sauerstoff zu Phenolderivaten, (II) die oxidative Homo-Kupplung zum Biaryl und Phenolderivat, (III) die Aktivierung des Präkatalysators und (IV) die hydrolytische Deborierung, unterdrückt wird.²¹⁶ Dies wiederum gründet in der im Vergleich zur Transmetallierung langsam verlaufenden Solvolyse, wodurch zu einem willkürlichen Zeitpunkt nur sehr wenig reaktive Boronsäure, aber viel Ar-Pd-X vorliegt. Dadurch wird eine Transmetallierung empirisch wahrscheinlich. Eine Homo-Kupplung, eine Oxidation, eine Präkatalysatoraktivierung oder Deborierung werden hingegen empirisch unwahrscheinlich.²¹⁷

3.5.4.1.5 N-koordinierte Boronate

Diese Gruppe wird durch ein stickstoffatomhaltiges Boronsäureestergerüst charakterisiert. Die bekanntesten Vertreter sind Diethanolamin-, *N*-Methyldiethanolamin-, *N*-Phenyldiethanolamin- und *N*-Methyliminodiessigsäureboronsäureester (MIDA) (**Abbildung 3.18**). Durch die dative Bindung zwischen Stickstoff und Bor liegt eine sp^3 -Hybridisierung des Bors und damit eine tetraedrische Geometrie vor. In Lösung liegen *N*-koordinierte Boronate als Monomere vor.²¹³ Insbesondere MIDA-Boronsäureester sind extrem luft- und feuchtigkeitsstabil und ihre Lagerung ist unkompliziert.²¹⁸ In wasserfreien, aprotischen Solvenzien gehen sie, aufgrund des nichtvorhandenen freien p-Orbitals am Bor, keine Transmetallierung ein.²¹⁹ In dipolar-protischen Solvenzien findet eine Solvolyse statt, die durch erhöhte Temperatur oder Basezugabe stark beschleunigt wird und eine reaktive Spezies für die Transmetallierung erzeugt.²²⁰ Dies ermöglicht eine selektive Kupplung in konsekutiven Suzuki-Sequenzen. Zusätzlich eignen sich MIDA-Boronsäureester für iterative Suzuki-Kupplungssequenzen, da sie durch Zugabe von Hydroxiden leicht in die entsprechende Boronsäure oder durch basekatalysierte Reaktion mit Iod in das entsprechende Halogenid umgewandelt werden können.²²¹

Außerdem können instabile Substrate, wie Heteroarylboronsäuren, die häufig einer hydrolytischen Deborierung unterliegen, durch Maskierung mit Diethanolamin oder *N*-Methyl- oder *N*-Phenyldiethanolamin stabilisiert werden.²²²⁻²²⁴

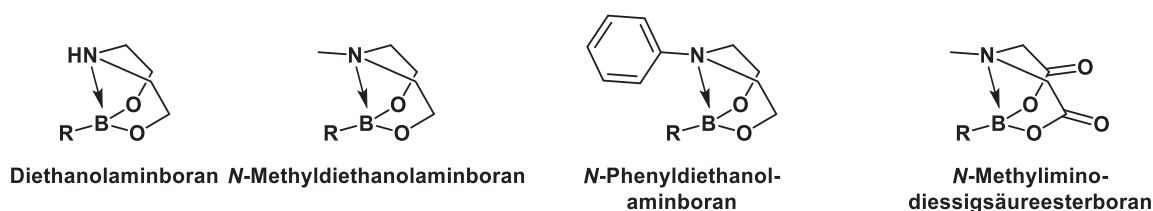


Abbildung 3.18: Bedeutende *N*-koordinierte Boronate.

3.5.4.1.6 Boronate

Die in Suzuki-Kupplungen meistverwendeten Boronate sind Trihydroxyboronate, cyclische Triolboronate und Triisopropylboronate (**Abbildung 3.19**). Sie sind ebenfalls tetraedrische Komplexe, die in wasserfreien Lösungsmitteln als Monomere vorliegen und luftstabil sind. In wässrigen Lösungen reagieren sie formal basefrei.²¹³

Obwohl Natriumalkyl- und aryltrihydroxyboronate unter formal basefreien Bedingungen kuppeln, wird jedoch vermutet, dass in Lösung ein Gleichgewicht zwischen Boronat- und Boronsäurespezies vorliegt und die Transmetallierung über die Oxo-Palladium-Route verläuft.²²⁵ Als besonders umweltfreundlich gelten Suzuki-Kupplungen dieser Spezies mit Pd(OAc)₂ in Wasser bei Raumtemperatur.²²⁶

Bei den cyclischen Triolboronaten kann durch Wahl des Substituenten am verbrückenden C-Atom die Löslichkeit eingestellt werden. Eine Methylgruppe erhöht die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln, eine Sulfonatgruppe die in wässrigen Lösungen.²²⁷ Cyclische Triolboronate finden breite Anwendung in der Aryl-Aryl-Kupplung, insbesondere bei der Kupplung sterisch anspruchsvoller, *ortho*-disubstituierter Arene, die zur Bildung bis-*ortho*-disubstituierter Biaryle führt.^{228, 229}

Lithiumtriisopropylboronate werden oft als Ersatz für Heteroarylboronsäuren verwendet, da sie stabiler gegenüber einer hydrolytischen Deborierung und somit besser zu lagern sind.²³⁰

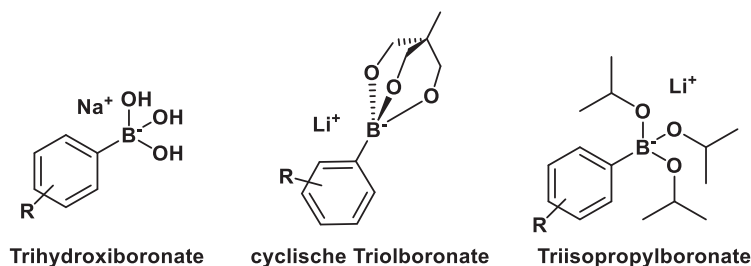


Abbildung 3.19: Bedeutende Boronate.

3.5.4.1.7 Boronamide

Bei den Boronamiden ist das sp^2 -hybridisierte Boratom an zwei Stickstoffatome gebunden (**Abbildung 3.20**). Der bedeutendste Ligand dieser Klasse ist das 1,8-Diaminonaphthalin (DAN). Die Organoborverbindungen dieses Liganden sind sehr stabil gegenüber einer Hydrolyse, da die Lewis-Acidität des Bors aufgrund der Lewis-Basizität der Stickstoffatome stark reduziert wird. Sie sind stabil gegenüber basischen Reaktionsbedingungen, können jedoch unter milden, protisch aciden Bedingungen leicht abgespalten werden.²¹³ Dies macht sie zu idealen Reagenzien für chemoselektive oder iterative Suzuki-Kupplungen.^{231, 232} Organoborverbindungen anderer Vertreter dieser Klasse, wie Anthranilamid (AAM) oder 2-(Pyrazol-5-yl)anilin (PZA), zeigen dieses Verhalten nicht.²³³

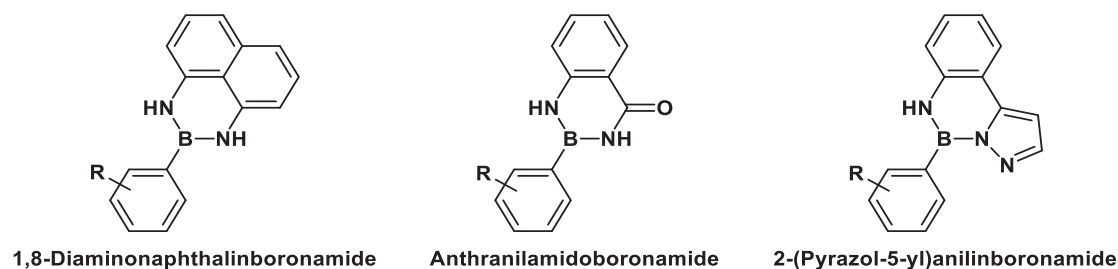


Abbildung 3.20: Bedeutende Boronamide.

3.5.5 Substratkombinationen (Organoborderivat-Organo(Pseudo-)halogenid) der SMCC

3.5.5.1 Vinyl-Vinyl- und Vinyl-Aryl-Kupplungen

Bei einer Vinyl-Vinyl-Kupplung bleibt die Konfiguration (E oder Z) des Vinylhalogenids sowie die des Vinyl-Boronates erhalten. Durch die Wahl der entsprechenden Edukte sind somit alle vier Diastereomere zugänglich. Kuppeln Arylhalogenide mit Vinyl-Boronaten, werden ausschließlich Kopf-Kopf-Knüpfungen, unter Erhaltung der Konfiguration, gewonnen. Auch heteroaromatische Arylhalogenide und *ortho*-, *meta*-, *para*-substituierte Verbindungen kuppeln bereitwillig. Eine sterische Hinderung durch *ortho*-Substituenten findet nicht statt. Chloride hingegen weisen eine geringe Reaktivität auf, sodass lediglich die reaktiven Allyl- und Benzylchloride kuppeln.⁷³

3.5.5.2 Aryl-Aryl-Kupplungen

Im Gegensatz zur Ullmann-Kupplung, die klassischerweise symmetrische Biaryle erzeugt, lassen sich mit der Suzuki-Kupplung durch die Verwendung von aromatischen Boraten und aromatischen Halogeniden unsymmetrische Biaryle synthetisieren. Solche Kupplungen funktionieren auch zwischen aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen hervorragend. Bezüglich sterischer Effekte sind *ortho*-substituierte Arylhalogenide und Arylborate unproblematisch. Die Verwendung *ortho*-disubstituierter Arylboronsäuren kann jedoch mit einer Verlängerung der Reaktionszeit und/oder einer Reduzierung der Ausbeute einhergehen, da der Transmetallierungsschritt verlangsamt wird.⁷³

Als unerwünschte und ausbeutesenkende Nebenreaktion kann eine hydrolytische Deborierung auftreten. Diese kann durch Verwendung „wasserfreier“ Basen und wasserfreier, möglichst aprotischer Lösungsmittel unterdrückt werden. Begünstigt wird sie jedoch durch elektronenziehende

Gruppen in *ortho*-Position. Elektronenziehende Gruppen in *meta*- und *para*-Position haben nur einen geringen Einfluss. Die Wahl der Base hat ebenfalls einen Einfluss auf die Deborierung. Starke Basen beschleunigen die Kupplungsreaktion, wodurch die Borverbindung im Idealfall kuppelt, bevor sie hydrolytisch deboriert wird.⁷³

Suzuki-Kupplungen mit Arylchloriden, die aus ökonomischer Perspektive hochinteressant sind, benötigen reaktivere Katalysatorsysteme, wie $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}^{\text{tert}}\text{Bu}_3/\text{KF}$ oder $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PCy}_3/\text{KF}$ oder $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2(\text{BuPAD}_2)/\text{K}_3\text{PO}_4$.²³⁴⁻²³⁶

3.5.5.3 Alkyl-Vinyl- und Alkyl-Aryl-Kupplungen

Die Kupplung von Alkylboranderivaten ist vorteilhaft, da solche Borane durch Hydroborierung von Alkenen leicht zugänglich sind. Ein besonders nützliches Reagenz in diesem Zusammenhang ist das 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, das mit Alkenen zu *B*-Alkyl-9-Borabicyclo[3.3.1]nonanen reagiert, wobei ausschließlich das Anti-Markownikow-Produkt gebildet wird. Diese werden in der Suzuki-Kupplung eingesetzt und reagieren hervorragend mit einer Vielzahl von Aryl- und Alkenylhalogeniden. Ein weiterer Vorteil ist eine hohe Toleranz beider Komponenten gegenüber funktionellen Gruppen. Anwendungen finden diese Kupplungen in der stereoselektiven Synthese von Wirkstoffen. Zu berücksichtigen ist, dass hier zumeist $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ als Katalysator eingesetzt wird, da $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ versagt.^{237, 238}

3.5.5.4 Kupplungen mit Alkinyllboranen

Alkinyllborane werden leicht durch Basen hydrolysiert und somit für Suzuki-Kupplungen unbrauchbar. Dieses Problem kann umgangen werden, indem in einer Vorreaktion *B*-Methoxy-9-BBN mit polaren metallorganischen Substraten (z.B. 1-Alkynyllithium, 1-Alkynylnatrium, 1-Alkynylkalium) umgesetzt wird, wobei sich ein stabiler Komplex bildet. Dieser Komplex kann in der eigentlichen SMCC ohne Zugabe einer weiteren Base umgesetzt werden.^{73, 239, 240} Eine andere Möglichkeit besteht im Einsatz von Kaliumalkynyltrifluoroboraten, die problemlos mit Arylhalogeniden kuppeln. Sie sind zudem luft- und feuchtigkeitsstabile kristalline Feststoffe, die sicher gelagert und gehandhabt werden können.²⁴¹

3.5.6 Palladium-(Prä-)Katalysatoren der SMCC

Ein Großteil der SMCC wird homogen durch Palladiumkomplexe mit unterschiedlichen Liganden katalysiert. Über die genaue Struktur der tatsächlich katalytisch aktiven Spezies herrscht oft Ungewissheit. Bei der im Laboralltag als Katalysator bezeichneten und bei der präparativen Arbeit eingewogenen Spezies handelt es sich daher strenggenommen um den Präkatalysator. Die Liganden werden gemäß ihren Strukturen und/oder Eigenschaften in phosphorbasierte, nicht phosphorbasierte und gemischte Liganden, in monodente-, bidente-, tridente-, tetradente usw. Liganden, in chirale und achirale Liganden, in PC-, NC-, SC- und Pincer-Palladacyclen und in *N*-heterocyclische Carbene (NHCs) unterteilt. Daneben existieren sogenannte ligandenfreie Katalysatorsysteme. Eine Übersicht gibt **Abbildung 3.21**.²⁴² Die Auswirkung der Liganden auf die SMCC wird maßgeblich durch ihre elektronischen Eigenschaften, ihre Bindung zum Palladium und ihren sterischen Anspruch bestimmt.²⁰⁰

Durch das gezielte Design des Ligandensystems kann daher die Reaktivität, die Selektivität und die Stabilität des Pd-Katalysatorkomplexes stark erhöht werden.¹⁹⁶ Beispielsweise kann durch die Verwendung elektronenreicher Trialkylphosphane, Triarylphosphane oder NHCs eine sehr hohe Katalysatoraktivität und damit Reaktionsgeschwindigkeit erzielt werden.²⁰⁰ Grundsätzlich sind die Ausbeuten der Suzuki-Kupplung stark vom Zusammenspiel von Katalysatorsystem, Base, Lösungsmittel und Temperatur abhängig.⁷³

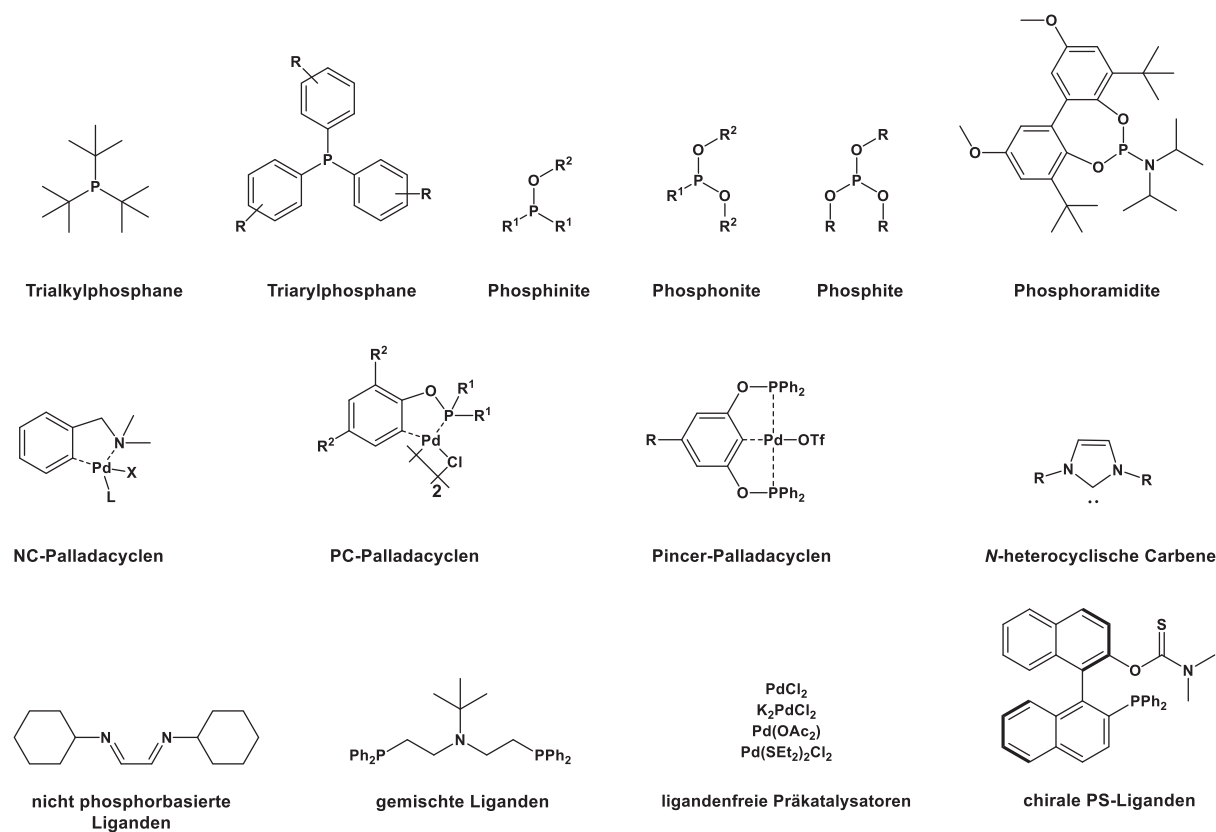


Abbildung 3.21: Beispiele für unterschiedliche Ligandenklassen und Präkatalysatoren.

3.5.6.1 Phosphorbasierte Präkatalysatoren

Zur Gruppe der phosphorbasierten Präkatalysatoren zählen unter anderem Pd-Komplexe mit Phosphan- (PR_3), Phosphinit- ($\text{P(OR)}_2\text{R}$), Phosphonit- ($\text{P(OR)}_2\text{R}$), Phosphit- (P(OR)_3) und Phosphoramidit- ($\text{P(OR)}_2\text{NR}_2$) Liganden.²⁴²

In der homogenen SMCC-Katalyse werden Pd-Phosphankomplexe besonders häufig verwendet.²⁴³ Den eigentlichen Katalysator stellt vermutlich eine PdL_1 -Spezies dar. Hinweise geben die gute Aktivität bei einem Pd:P-Verhältnis von 1:1 und eine zunehmende Unterdrückung der Aktivität bei steigendem Phosphoranteil sowie spektroskopische Untersuchungen. Sterisch anspruchsvolle Liganden fördern dabei die Bildung dieser PdL_1 -Spezies, wohingegen weniger raumgreifende Liganden eher zur Bildung einer unreaktiven PdL_2 -Spezies tendieren. Im Allgemeinen binden Phosphor-Liganden stark genug an Pd^0 -Intermediate, um eine Palladiumaggregation oder -präzipitation und somit eine Reduzierung der katalytisch aktiven Spezies zu verhindern. Phosphane begünstigen die oxidative Addition, da sie elektronenreich sind und dem Komplex Elektronendichte für die Addition der RX-Verbindung zur Verfügung stellen. Sterisch anspruchsvolle Phosphane fördern zudem die reduktive Eliminierung der

zu koppelnden Substrate, da durch die Eliminierung die sterische Spannung im Komplex stark gesenkt wird.

Als besonders vorteilhaft hat sich die Verwendung von phosphorbasierten Komplexen bei Temperaturen unter 100 °C erwiesen. Höhere Temperaturen führen zu einem stärkeren Abbau der wohldefinierten Katalysatorkomplexe hin zu schlecht definierten diffusen Spezies.²⁴² Dennoch sind phosphorbasierte Palladiumkatalysatoren relativ stabil gegenüber langem Erhitzen, was als großer Vorteil dieser Katalysatorklasse gilt. Insbesondere Triarylphosphane gelten als exzellente Stabilisatoren für die Pd-Spezies.

Nachteilig sind die Toxizität und die Luft- und Feuchtigkeitssensibilität vieler Vertreter, Probleme bei der Reinigung, die nicht mögliche Rückgewinnung sowie die Störung konsekutiver Reaktionen. Außerdem kann es zu unerwünschten Austauschreaktionen zwischen den palladium- und phosphorgebundenen Arylen kommen, die zur Kupplung zwischen ArX und einem der Liganden führen.²⁰⁸ Insbesondere die Abtrennung und Entsorgung stellen eine Herausforderung bei der Verwendung in industriellen Maßstäben dar.²⁰⁰

3.5.6.2 Nicht phosphorbasierte und gemischte Präkatalysatoren

Nicht phosphorbasierte Liganden weisen andere σ -Donoratome als Phosphor auf, z.B. Stickstoff oder Schwefel. Vertreter dieser Klasse sind z.B. Thioether ($\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$), Diazabutadiene (DABs), Bis(2-pyridyl)methylamine) und *N,N,N*-bis(oxazolinyl)pyrrole. Gemischte Liganden weisen neben dem Phosphoratom mindestens noch ein weiteres σ -Donor-Heteroatom auf. Je nach Art der koordinierenden Atome werden sie weiter in NP-, PO-, PS-, oder PNP-Liganden usw. unterteilt. Über die katalytisch aktive Spezies dieser Präkatalysatoren und die Anzahl der an diese Spezies gebundenen Liganden ist wenig bekannt.

3.5.6.3 Palladacyclen

In palladacyclischen Komplexen (Palladacyclen) koordiniert der Ligand sowohl über ein Heteroatom als auch über ein C-Atom an das Palladiumzentrum. In Pincer-Komplexen bindet ein tridentater Ligand über ein C-Atom und zwei Heteroatome an das Zentralteilchen. Das Palladium hat in diesen Komplexen im Normalfall die Oxidationszahl +2. Palladacyclen weisen eine hervorragende Luft- und Thermostabilität, Aktivität und Langlebigkeit auf. Es wird vermutet, dass diese Präkatalysatoren vor der eigentlichen Reaktion transformiert werden und Pd⁰-Spezies freisetzen, die dann katalytisch aktiv sind und nach dem Pd⁰/Pd^{II}-Cyclus ablaufen.

3.5.6.4 NHC-Liganden

NHC-Liganden haben mittlerweile eine fast ebenso große Bedeutung in SMCCs wie phosphanbasierte Liganden. Gründe dafür sind die hohe Stabilität der Pd-NHC-Bindung sowie der sterische Anspruch der NHC-Liganden. Beide Eigenschaften helfen dabei, die aktive Katalysatorspezies zu stabilisieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von NHC-Liganden im Vergleich zu Phosphanliganden die Bildung von schwarzem Palladium deutlich unterdrückt. Als katalytisch aktive Spezies wurden Pd⁰-mono-NHC-Komplexe postuliert.^{242, 243} Die sterischen und elektronischen Eigenschaften der NHC unterscheiden sich deutlich von denen der Phosphane. Phosphanliganden nehmen laut Tolmans Näherung im Pd-Komplex eine trichterförmige Anordnung an, bei der sich die an den Phosphor gebundenen, sterisch anspruchsvollen Reste vom Pd-Zentrum weg ausbreiten. Bei den NHCs weist der Imidazolring vom Pd-Zentrum weg nach außen. Die an die Stickstoffatome gebundenen Reste sind allerdings so angeordnet, dass sie deutlich in die Koordinationssphäre des Palladiums hineinragen. Dieser hohe sterische Anspruch innerhalb der Koordinationssphäre des Palladiums führt zu einer Begünstigung von mono-Carben-Pd-Komplexen und zu einer erleichterten reduktiven Eliminierung. Die Pd-NHC-Bindungswechselwirkung setzt sich aus drei Komponenten zusammen. Den Hauptteil verursacht eine dative L → Pd σ-Bindung. NHCs sind stärkere σ-Donoren als die elektronenreichsten Phosphane. Daraus resultiert, dass die Pd-NHC-Bindung stärker als die Pd-PR₃-Bindung ist und die oxidative Addition begünstigt wird. Diese σ-Bindung macht Abschätzungen zufolge ca. 80 % – 85 % der gesamten Bindungsenergie aus. Die restlichen 15 % – 20 % werden durch π-Wechselwirkungen verursacht und zwar zu ca. 75 % durch eine Pd → L π*-Rückbindung und zu 25 % durch eine L → Pd π-Donorbindung.^{243, 244}

3.5.6.5 Ligandenfreie Präkatalysatoren

Die meisten SMCCs erfordern ein Katalysatorsystem mit Liganden und laufen zudem in organischen Lösungsmitteln ab. Dadurch werden viel organische Abfälle erzeugt. Dies kann in gewissem Maß durch die Entwicklung und Verwendung ligandenfreier Systeme umgangen werden.²⁰⁸ Zudem ermöglichen ligandenfreie Systeme eine effizientere Syntheseführung, da sie häufig unter mildereren Bedingungen und schneller reagieren und phosphanverursachte Nebenreaktionen, wie die Aryl-Aryl-Kupplung und die Bildung von Phosphoniumsalzen, vermieden werden.²⁴⁴

Ein weiterer Vorteil dieser ligandenfreien Systeme ist, dass sie teilweise in wässrigen Medien bzw. in reinem Wasser eingesetzt werden können. Ausgangsverbindung dieser ligandenfreien Spezies sind prinzipiell PdCl₂, K₂PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dba)₂ und Pd(acac)₂. Diese werden in rein organischen (z.B. Toluol, Methanol, Pyridin, PEG) oder wässrigen Lösungsmitteln (z.B. H₂O und Ethanol oder Diisopropylamin oder Triethylamin oder PEG) gelöst. Als Basen finden Na₂CO₃, K₂CO₃, KOH, K₃PO₄ Verwendung. Basefreie Reaktionen sind mit in situ aus Arylaminen und *tert*-Butylnitrit oder Silbernitrit erzeugten Diazoniumionen bekannt.^{200, 208} Reaktionen in Wasser als einzigem Lösungsmittel erfordern häufig die Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators, wie z.B. TBAB.²⁴⁴

Die Identifikation der tatsächlichen Katalysatorstruktur steht noch aus. Es wird vermutet, dass Pd^(+II) zu Pd⁽⁰⁾ reduziert wird. Dabei entstehen molekulare mono und dimere Pd⁰-Spezies und Pd⁰-Nanopartikel. Katalytisch aktiv sind die molekularen monomeren Pd⁰-Spezies. Sie stehen im Gleichgewicht mit den Pd⁰-Nanopartikeln und den Dimeren. Nanopartikel und Dimere dienen somit als Reservoir für den eigentlichen Katalysator.^{242, 244}

3.5.6.6 Homogene versus heterogene Katalyse in SMCC

Homogene katalytische Systeme haben den Vorteil, dass alle Reagenzien im selben Medium gelöst vorliegen und frei diffundieren können. Die Bandbreite an verwendbaren Substraten ist gewaltig. Die meisten homogenen Katalysatorsysteme weisen eine hohe Aktivität und Selektivität auf. Zudem lässt sich der Maßstab der Reaktion quasi beliebig variieren, was sich in zahlreichen industriellen Anwendungen widerspiegelt. Nachteilig sind ihre eingeschränkte thermische Stabilität, was die Reaktionstemperatur und Einsatzzeit bzw. Produktivität begrenzt, ihre mehrstufige, oft kostenintensive Synthese, zum Teil eine Empfindlichkeit gegenüber Luft und Feuchtigkeit sowie eine aufwendige, ressourcenintensive Abtrennung von den Produkten. Außerdem können sie im Allgemeinen nicht wiederverwendet werden.^{200, 208}

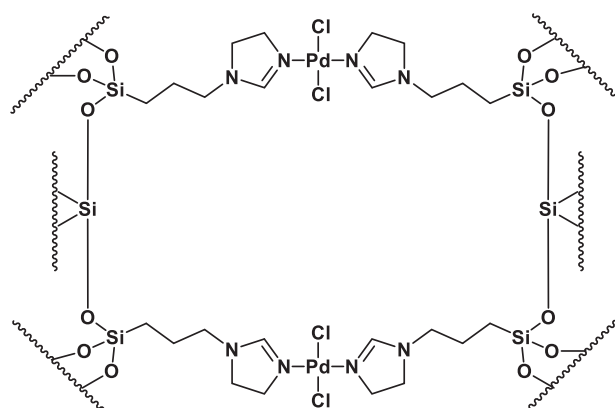
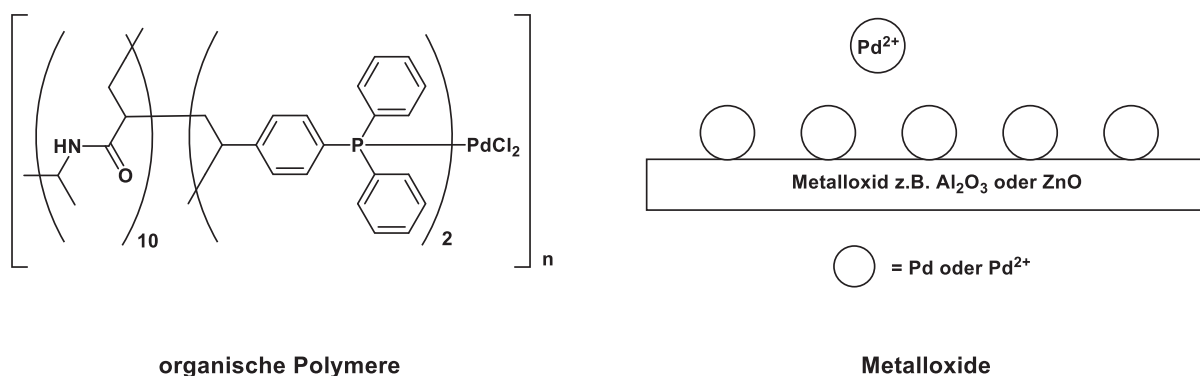
Die heterogene Katalyse hat gegenüber der homogenen Katalyse einige Vorteile. Der Katalysator kann leicht und ressourcenökonomisch abgetrennt werden. Er ist stabiler und kann wesentlich mehr Katalysezyklen durchlaufen, was seine Produktivität steigert. Er ist recyclebar bzw. kann direkt, ohne großen Aktivitätsverlust weiterverwendet werden. Diese Vorteile machen die heterogene Katalyse zu einer ökonomisch und ökologisch vorteilhaften Alternative, insbesondere für die Industrie.^{200, 208}

Palladiumbasierte heterogene Katalysatoren können in die folgenden Kategorien unterteilt werden:^{208, 245}

1. Metallisches Palladium
2. Palladiumoxid
3. Palladium auf Übergangsmetall- oder Seltenerdmetalloxiden oder Mischoxiden (z.B. Pd-CeO₂, Pd-ZnO)
4. Palladium auf s-oder-p-Block Metalloxiden oder Mischoxiden (z.B. Pd-Al₂O₃, Pd-MgO)
5. Palladium auf Kohlenstoff
6. Palladiumkomplexe auf anorganischen Materialien
 - a. Silikate/Alumosilikate (z.B. Zeolithe)
 - b. Tonmaterial und Schichtsilikate
 - c. Metallchalkogenide
 - d. Schichtförmige Doppelhydroxide
7. Palladiumkomplexe auf organischen Polymeren
 - a. Synthetische Polymere
 - b. Biopolymere
8. Palladiumenthaltende Hybridmaterialien (metal organic frameworks, MOFs)
9. Metall/Palladium-Kern/Schale-Nanopartikel
 - a. Paramagnetisch (z.B. γ -Fe₂O₃, Fe₃O₄)
 - b. Diamagnetisch (z.B. TiO₂)
10. Palladiumlegierungen

Zurzeit wird von der Fachwelt diskutiert, welche Natur die tatsächlich reaktive Palladium-Spezies besitzt. Findet die oxidative Addition von RX an der Oberfläche des Trägermaterials (heterogene Katalyse) oder an ausgewaschenen, in Lösung gegangenen Palladiumatomen bzw. -ionen (homogene Katalyse) statt? Für metallisches Palladium, Palladiumoxid und Palladium, das an Metalloxide von Übergangsmetallen oder Seltenerdmetallen gebunden ist, wurde nachgewiesen, dass der vermeintlich heterogene Katalysator als Reservoir für die löslichen, tatsächlich katalytisch aktiven Palladiumspezies dient. Diese bestehen vermutlich aus vom Trägermaterial gelösten Pd²⁺-Ionen, die in Lösung, ggf. unter vorheriger Reduktion, wohldefinierte, molekulare, mononukleare Strukturen annehmen. Die Pd²⁺-Ionen stammen von amorphem oder kristallinem PdO ab. PdO ist, wenn auch nur in geringer Menge, an jeder mit Palladium behandelten Oberfläche anzutreffen. Geringste Katalysatormengen (ppm- oder ppb-Bereich) reichen jedoch aus, um eine SMCC effektiv zu katalysieren. Es handelt sich somit um eine homogene Katalyse, die über Pd⁰ oder Pd²⁺-Spezies abläuft und einen heterogenen Präkatalysator verwendet. In den untersuchten Reaktionslösungen, gleichgültig ob von löslichen Pd^{II}-Salzen oder Pd⁰- oder Pd^{II}-Komplexen oder von festen Präkatalysatoren ausgegangen wurde, wurden sowohl kolloidale Pd-Nanopartikel als auch mononukleare Pd-Komplexe identifiziert. Durch heterogene Chelatisierung der Pd⁰-Atome und Pd²⁺-Ionen konnte gezeigt werden, dass ausschließlich die Pd-Komplexe katalytisch aktiv sind. Welche Oxidationsstufe das Palladium dabei besitzt, ist noch nicht abschließend geklärt. Pd-Nanopartikel dienen demnach als Pd-Reservoir und nicht als Katalysator.²⁴⁵

Bei den Pd-Komplexen, die an organische Polymere oder anorganische Materialien gebunden sind, sowie bei Kern-Schale-Nanopartikeln, kann eine Betrachtungsweise herangezogen werden, die aus der Struktur der Trägermaterial-Pd-Komplex-Verbindung gründet. Sie bestehen aus den vier Komponenten Trägermaterial, Linker, Liganden und Palladiumspezies. Die Liganden sind über den Linker mit dem Trägermaterial verbunden. Die Palladiumspezies ist an diese Liganden gebunden und die eigentliche Reaktion läuft am entstandenen Palladiumkomplex ab. Hergestellt werden diese heterogenen Katalysatoren mithilfe zweier Methoden. Bei der ersten Methode werden die Liganden auf dem Trägermaterial immobilisiert. Im Anschluss erfolgt die Komplexierung des Palladiums. Bei der zweiten Methode werden die Liganden mit Linkern bestückt, das Palladium wird komplexiert und diese Palladium-Liganden-Linker-Spezies wird danach auf das Trägermaterial aufgebracht. **Abbildung 3.22** zeigt einige Beispiele.^{200, 208, 245}



Silicate

Abbildung 3.22: Beispiele für den Aufbau heterogener Katalysatoren.^{200, 208, 245}

3.5.7 Mikrowellengestützte SMCC

Das Potenzial von mikrowellengestützten Suzuki-Kupplungen konnte an einigen Beispielen gezeigt werden. Die Verwendung eines Mikrowellenreaktors als Heizquelle resultierte in diesen Fällen in einer höheren Ausbeute und/oder einer geringeren Reaktionszeit.¹⁹⁶ Van der Eycken und Mitarbeiter beschrieben die positive Auswirkung der MAOS (microwave assisted organic synthesis) bei der Biaryl-Kopplung elektronenreicher Arylhalogenide und argumentierten, dass eine beschleunigte oxidative Addition eine Deborierung der Organoborverbindungen verhindere und somit die Ausbeute steigere.²⁴⁶

3.5.8 Nickelkatalysierte SMCC

Die Übergangsmetalle der vierten Periode kommen im Gegensatz zu denen der fünften und sechsten Periode wesentlich häufiger auf der Erde vor und sind kostengünstiger zu beschaffen. Komplexe dieser Elemente weisen ebenfalls oft katalytische Wirkung auf. Daher wurde in den letzten 30 Jahren, insbesondere in den letzten 10 Jahren, die Etablierung von Nickelkatalysatoren für die Suzuki-Kupplung fokussiert. Nickel liegt zumeist in den Oxidationsstufen Ni⁽⁰⁾/Ni^(II) oder Ni^(I)/Ni^(III) vor und gilt als

nucleophiler als Palladium, das typischerweise die Oxidationsstufen Pd⁽⁰⁾/Pd^(II) aufweist. Es hat bestimmte katalytische Eigenschaften, die es vom Palladium unterscheiden. Tatsächlich existiert eine Reihe nickelbasierter Katalysatoren, die eine größere Bandbreite an Elektrophilen akzeptieren und stärker katalytisch wirken als ihre Pd-Pendants. Nickel stellt jedoch keinen Ersatz für das Palladium dar, sondern vielmehr eine Ergänzung. So erlaubt die Verwendung von Nickelkatalysatoren den Einsatz von Phenolen, Phenylethern, -estern, -carbonaten, -carbamaten, sulfamaten, -phosphaten, -nitrilen und -fluoriden als Elektrophile. Außerdem können Arylchloride, die elektronenziehende Gruppen, elektronenschiebende Gruppen oder *ortho*-Substituenten tragen, sowie heterocyclische Arylchloride gekuppelt werden. Dies hat einen enormen ökonomischen Vorteil, da Arylchloride weitaus kostengünstiger und besser verfügbar sind als Arylbromide oder -iodide. Eine so umfangreiche Kupplung von Arylchloriden mit Pd-Katalysatoren ist bisher nicht möglich.²⁴⁷

3.6 Verkettungen der Reaktionen

3.6.1 Verkettung von U-MCR und Aminolysen

3.6.1.1 Aminolysen als Postkondensationsreaktionen der Ugi-Reaktion

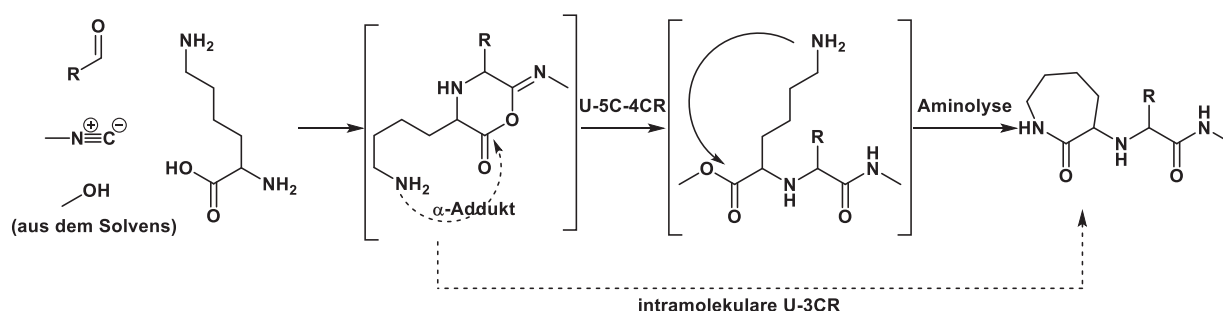
Eine der nützlichsten und weitverbreitetsten Postmodifikationen der Ugi-Reaktion ist die Aminolyse. Ugi-Aminolyse-Sequenzen ermöglichen einen Zugang zu vielen wirkstoffrelevanten Stoffklassen, wie beispielsweise Lactamen,¹¹⁻¹⁸ (Benzo-)Diazepinen,¹⁹⁻³⁴ (Diketo-)Piperazinen^{13, 20, 36-57} und α -(α -Amidoamino)amiden.³⁵ Sie folgen als Postmodifikationen grundsätzlich der UDC, UAC oder UDAC-Strategie (**Kapitel 3.2.5**) und in den meisten Fällen dient die Postmodifikation der Cyclisierung. Einige Synthesen benötigen keine Schützung/Entschützung und/oder Aktivierung. Dies sind jedoch Ausnahmen. Des Weiteren werden in diesem Kapitel ausschließlich enzymfreie Aminolysen behandelt. Enzymkatalysierte Aminolysen finden sich in den **Kapiteln 3.6.4** und **3.6.5**.

Aminolysen sind Reaktionen zwischen einem Amin und einer Säure, einem Ester, einem Amid oder einem Säurehalogenid. Um über UDC-Aminolyse-Sequenzen modifizierte Ugi-Produkte zu erhalten, muss mindestens eine Komponente bifunktional sein und neben der primären Ugi-Funktionalität eine geschützte Säure enthalten. Eine Ausnahme stellen konvertierbare Isonitrile dar. Für cyclische Produkte werden eine geschützte Säure oder ein konvertierbares Isonitril und ein geschütztes Amin benötigt. Die Säure wird dabei standardmäßig als Methyl-, Ethyl-, *tert*Butyl- oder Benzylester geschützt und mit der entsprechenden Methode entschützt. Das Amin wird standardmäßig mit einer *tert*Butyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Fluorenylmethylenoxycarbonylgruppe geschützt und mit der entsprechenden Methode entschützt. Die am häufigsten verwendete Kombination bilden ein Boc-geschütztes Amin und ein Säuremethyl- oder -ethylester. Die Entschützung desamins erfolgt mit TFA in MeOH, THF oder DCE oder mit Acetylchlorid in MeOH. Eine separate Entschützung der Säure entfällt dann, da das Amin den Säureester nucleophil attackiert. Beim Einsatz konvertierbarer Isonitrile liegt in gewisser Weise eine UDAC-Sequenz vor, da die entsprechenden Isonitrile durch die α -Addition und die Umlagerung zum Amid reaktionsinhärent und in situ zu einer Austrittsgruppe umgewandelt und somit aktiviert werden. Eine weitere Aktivierung erfolgt dann durch die Protonierung des Amid-N-Atoms während der Entschützung desamins. Nach der Abspaltung verbleibt nur das ehemalige Isonitril-C-Atom im Produkt (siehe z.B. **Schema 3.14, Kapitel 3.6.1.1.1** und **Schema 3.20, Kapitel 0**). Die Verwendung polymergebundener Substrate ermöglicht den Einsatz vorteilhafter Festphasenreaktionen. Im Normalfall wird dabei ein polymergebundenes konvertierbares Isonitril oder eine über den C-Terminus polymergebundene Aminosäure verwendet.^{13, 14, 20, 40, 42, 48, 49, 54}

Die in diesem Abschnitt dargestellten Synthesesequenzen stellen eine Auswahl an Möglichkeiten zur Verfügung, um die Grundprinzipien der Ugi-Aminolyse-Sequenzen zu verdeutlichen und aufzuzeigen, auf welche Weise mit dieser Methode schnell relativ komplexe Moleküle zugänglich sind. Zudem soll die Relevanz solcher Sequenzen für die Wirkstoffforschung verdeutlicht werden. Für detailliertere und umfassendere Informationen kann die zitierte Literatur konsultiert werden. Einige Syntheserouten, die ebenfalls zu den aufgeführten Stoffklassen führen, folgen dem bifunktionellen Ansatz. Dabei findet keine postmodifikatorische Aminolyse statt. Die Aminolyse erfolgt hier im Rahmen einer intramolekularen Ugi-Reaktion als Ergebnis der Umlagerung des α -Addukts. Daher werden solche Beispiele in diesem Abschnitt nicht behandelt.

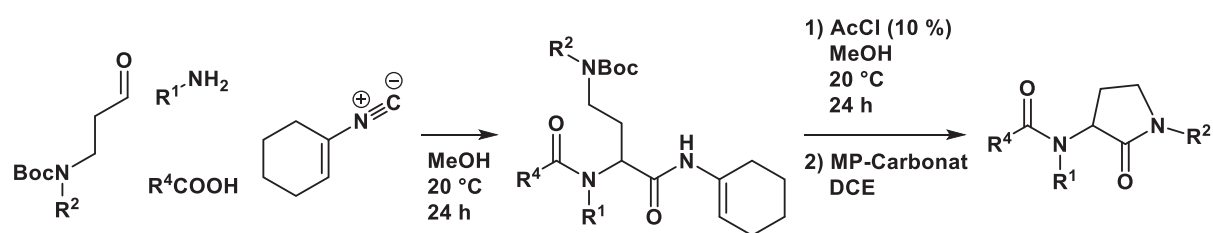
3.6.1.1.1 Lactame

Lactame finden breite Anwendung als Peptidomimetika und erfüllen eine Vielzahl biologischer Funktionen.¹³ Eine Synthese von ϵ -Lactamen bedient sich der trifunktionalen Aminosäure L-Lysin (**Schema 3.13**). In einer U-5C-4CR bildet sich vermutlich zunächst das lineare Ugi-Produkt durch einen nucleophilen Angriff der Solvensmoleküle auf das α -Addukt. Dann erfolgt die Aminolyse durch einen Angriff des verbliebenen Amins des Lysins auf die Esterfunktion des Ugi-Produkts. Dieser Angriff könnte auch schon im α -Addukt auf die Säurefunktion erfolgen. Bei diesem Mechanismus würde es sich dann um eine intramolekulare U-3CR handeln.¹¹ U-5C-4CR-Aminolysesequenzen sind auch mit α -Aminosäuren ohne weitere, intramolekulare Nucleophile bekannt. Dabei führt die U-5C-4CR zunächst zum linearen Ugi-Produkt mit Esterfunktion, welches dann einer Aminolyse unterzogen wird, wobei ein α -(α -Amidoamino)amid gebildet wird. Durch intramolekulare Varianten dieser Sequenz sind weitere Stoffklassen zugänglich.³⁵



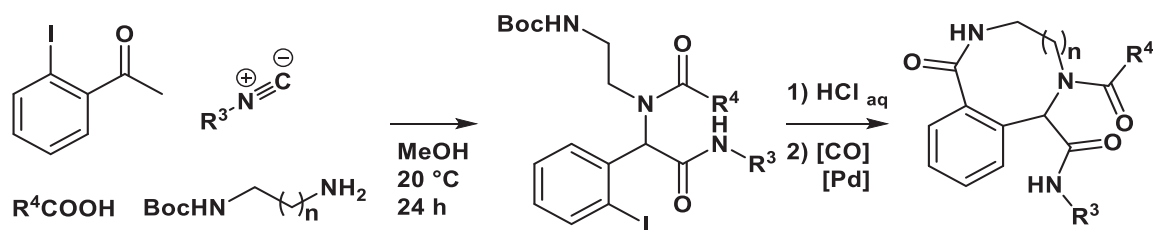
Schema 3.13: Synthese von ϵ -Lactamen über eine postmodifikatorische Aminolyse.¹¹

γ -Lactame konnten elegant mithilfe polymergebundener, abspaltbarer Isonitrile über eine Festphasensynthese erzeugt werden (**Schema 3.14**). Die Synthese stellt ein Beispiel für eine besonders geschickte Form der UDAC dar. Das Isonitril wird durch die α -Addition und Umlagerung zum Amid reaktionsinhärent und in situ zu einer Austrittsgruppe umgewandelt. Durch die Entfernung der Boc-Schutzgruppe kann dann die Cyclisierung erfolgen.¹³



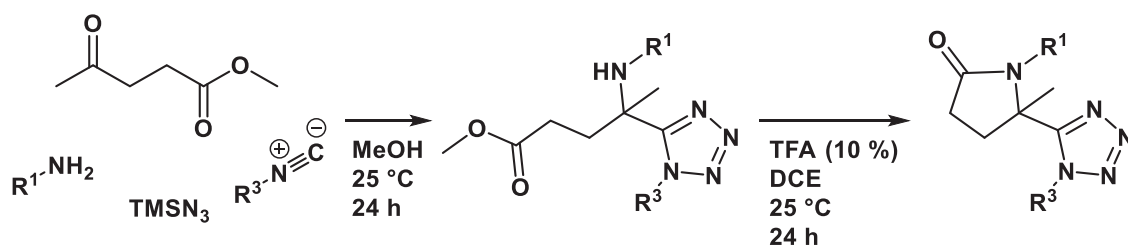
Schema 3.14: Synthese von γ -Lactamen über eine UDAC-Sequenz.¹³

Sieben- bis zehngliedrige Lactame sind nützliche Peptidomimetika, Bestandteile von Naturstoffen und Inhibitoren des Zellsignalweges. Sie sind durch eine UDC-Carbonylierungssequenz zugänglich (**Schema 3.15**). Nach der Entschützung des Amins erfolgt am Aromaten eine Pd-katalysierte Carbonylierung gefolgt von einer Aminolyse.¹⁶



Schema 3.15: Synthese sieben- bis zehngliedriger Lactame über eine UDC-Carboxylierungssequenz.¹⁶

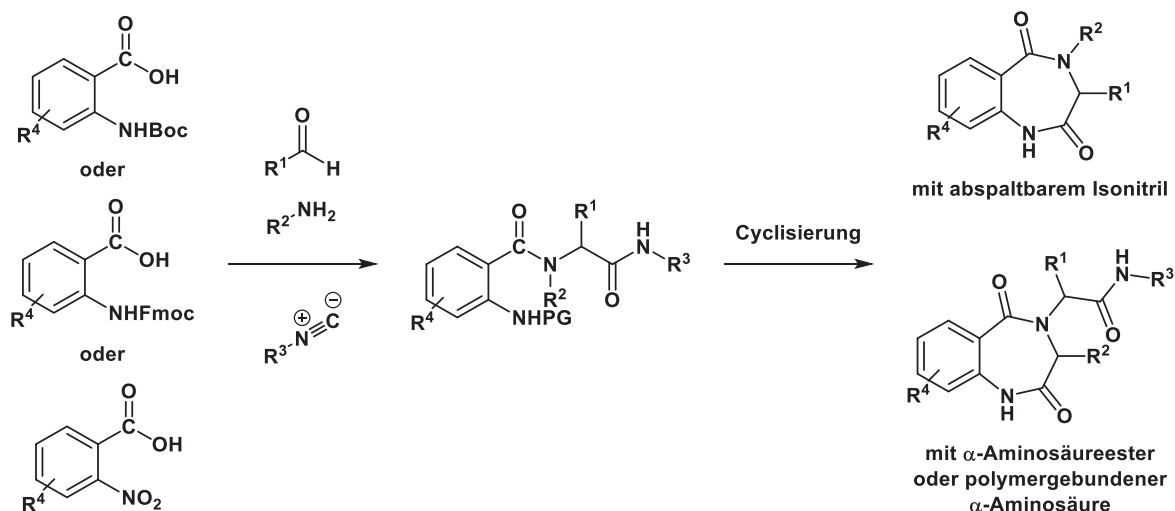
1,5-disubstituierte- δ - und ϵ -Lactamtetrazole sind ebenfalls über UDC-Sequenzen zugänglich. Dabei wird TMSN₃ oder NaN₃ als Säurekomponente in der U-4CR eingesetzt (**Schema 3.16**). 1,5-disubstituierte Tetrazole dienen als β -Turn-Mimetika, als Inhibitoren oder Antagonisten für bestimmte Canabinoidrezeptoren, Hormonrezeptoren, Kinasen, Transcriptasen und Hydrolasen.^{17, 18}



Schema 3.16: Synthese von 1,5-disubstituierten Lactamtetrazolen über eine UDC-Sequenz.^{17, 18}

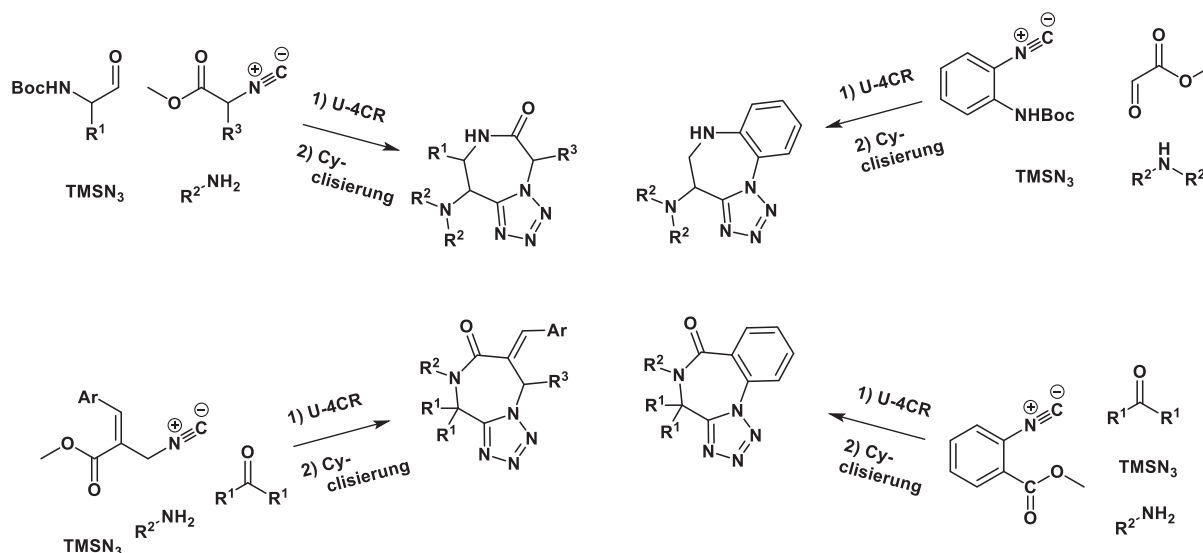
3.6.1.1.2 Diazepine, Diazepinone, Benzodiazepine und Benzodiazepinone

1,4-Benzodiazepin-2,5-dione sind ein verbreitetes Strukturelement biologisch aktiver Substanzen. Sie finden u.a. Verwendung in Antikonvulsanten, Anxiolytika, in Antitumor- und Anti-HIV-Medikamenten.^{19, 26} Ihre Synthese basiert auf dem Einsatz 1,2-disubstituierter Benzole in der U-4CR. Die Cyclisierung erfolgt postmodifikatorisch. Die meistverwendeten Substrate sind Anthranilsäurederivate (**Schema 3.17**).^{14, 19-21, 26, 29, 248-250} Diese Sequenzen können zum Teil um weitere Reaktionen erweitert werden, wodurch die Komplexität und/oder Diversität der Produkte weiter gesteigert werden kann.^{25, 26, 29}



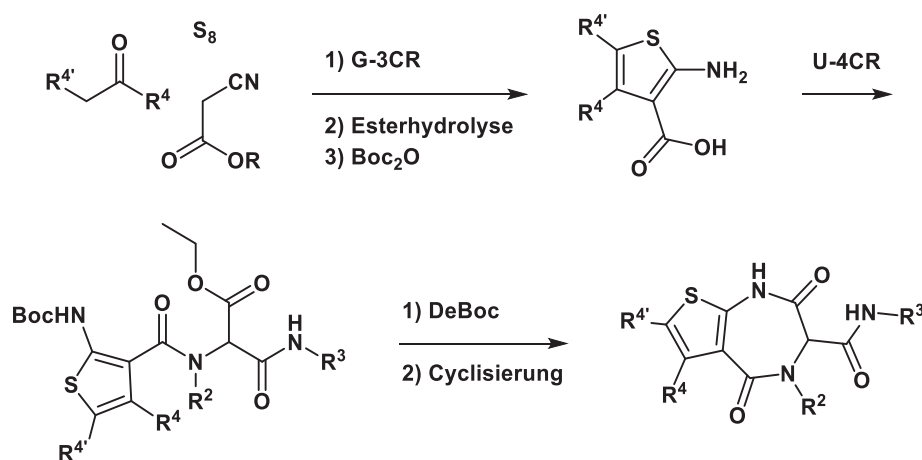
Schema 3.17: Synthesestrategie zur Synthese von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen.

Des Weiteren sind über postmodifikatorische Aminolysen Tetrazolodiazepinone sowie Tetrazolobenzodiazepine und -diazepinone zugänglich (**Schema 3.18**). In diesen Synthesen wird in der U-4CR die Carbonsäure durch TMSN_3 oder NaN_3 ersetzt. Vertreter dieser Substanzklasse dienen der Inhibition der Aggregation von Thrombozyten sowie der Inhibition von Cholecystokin, einem Neurotransmitter und Peptidhormon.³² Bei der Synthese von Tetrazolobenzodiazepinen wird Boc-geschütztes 2-Isocyanoanilin als Substrat verwendet,³¹ wohingegen bei der Synthese von Tetrazolobenzodiazepinonen Methyl-2-isocyanobenzoat benutzt wird.³² Bei Verzicht auf 1,2-disubstituierte Benzylderivate können Tetrazolodiazepinone synthetisiert werden.^{22, 27}



Schema 3.18: Syntheserouten zur Synthese von Tetrazolobenzodiazepinonen, Tetrazolobenzodiazepinen und Tetrazolodiazepinonen.

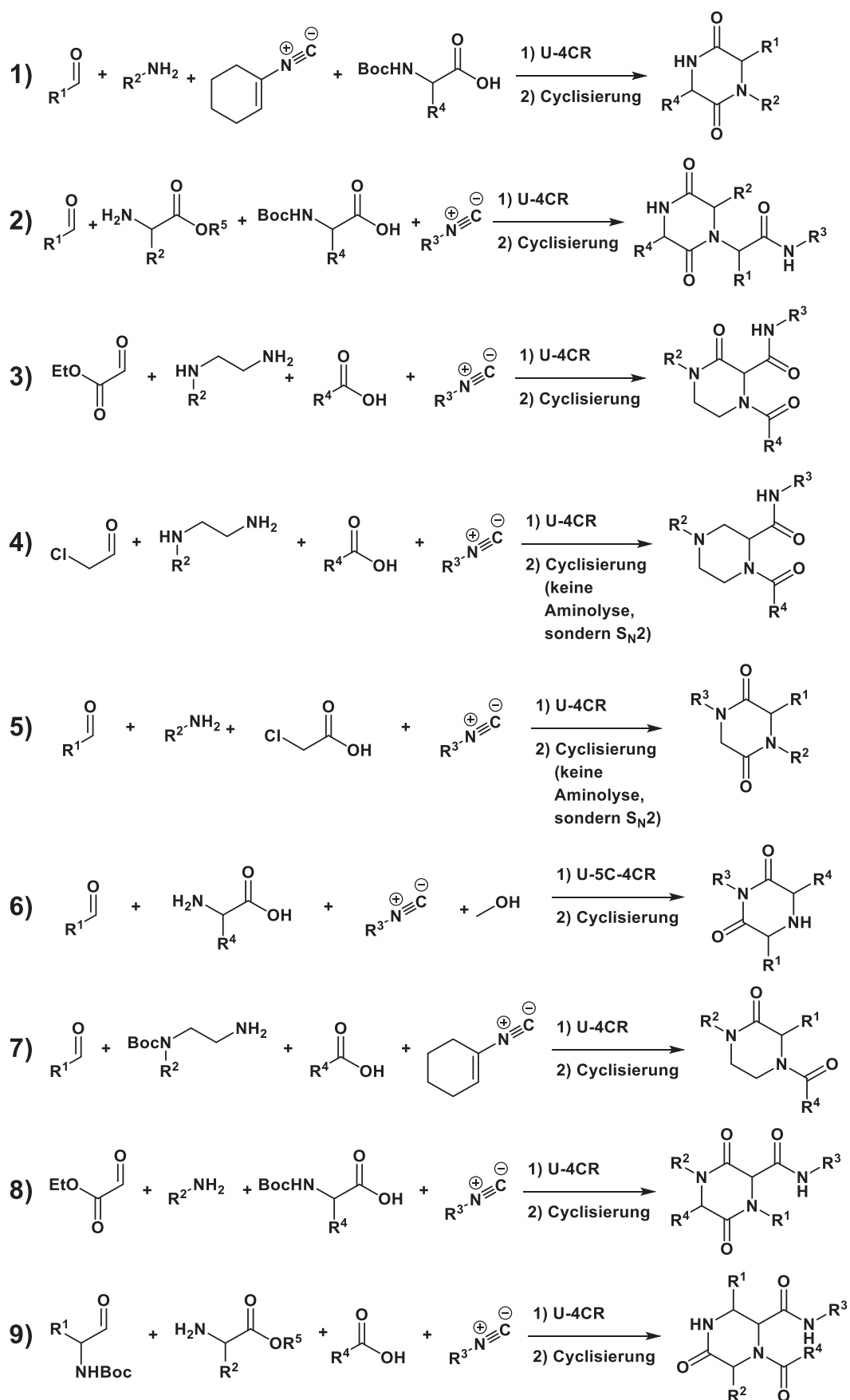
Durch Ersetzen des Benzols durch das dem Phenol isostere 2-Aminothiophen können 1,4-Thienodiazepin-2,5-dione gewonnen werden. Diese wechselwirken mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, Ionenkanälen und einigen Enzymen. Einige haben antibiotische Wirkung. Ihre Synthese stellt eine zielführende Kombination von Gewalt-3CR, Ugi-4CR und postmodifikatorischer Aminolyse dar (**Schema 3.19**).²⁸



Schema 3.19: G-3CR-U-4CR-Cyclisierungssequenz zur Synthese von 1,4-Thienodiazepin-2,5-dionen.²⁸

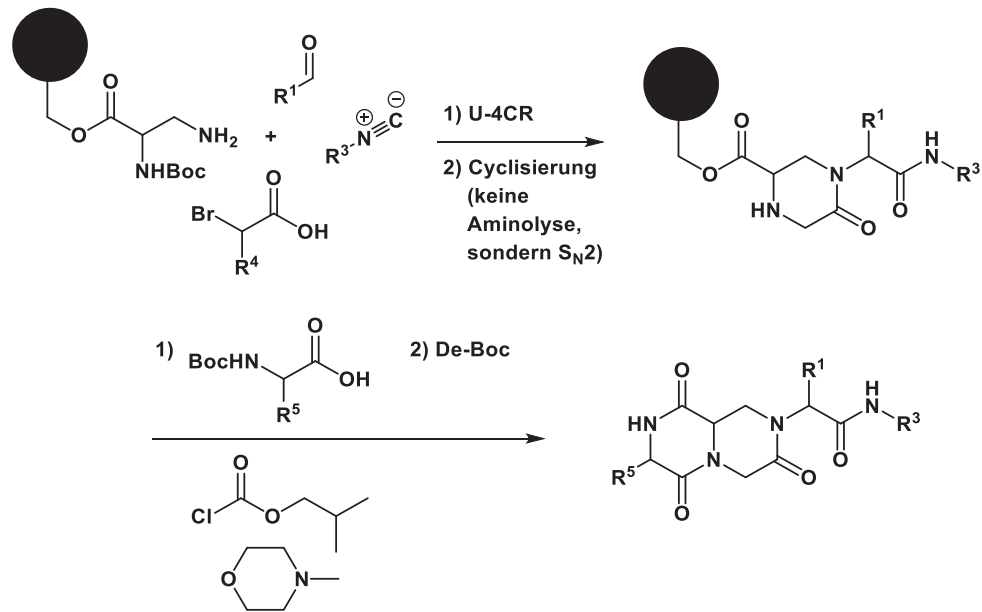
3.6.1.1.3 Piperazine und Piperazinone

Diketopiperazine (DKPs) sind ein wichtiges Strukturelement in natürlichen und synthetischen, biologisch aktiven Substanzen. Diese Substanzen weisen eine Reihe medizinisch relevanter Eigenschaften, wie antifungale, antibakterielle, antivirale, antikonvulsante und antitumorale Aktivitäten, auf. Darüber hinaus sind einige DKPs selektive Liganden für nichtmedizinische, biologische Rezeptoren.⁵⁵ Sie sind z.B. Antagonisten des Thrombozytenglycoproteins IIa/IIb, Serin-Protease Inhibitoren und Botenstoffe im zentralen Nervensystem.^{56, 251} Mithilfe der UDC-, UAC- und UDAC-Strategie ist es möglich, eine Vielzahl unterschiedlich substituierter Piperazine, Ketopiperazine und Diketopiperazine mittels postkondensatorischer Aminolyse zu synthetisieren. Eine Übersicht gibt **Schema 3.20** (siehe nächste Seite). Der Vollständigkeit halber sind auch zwei Synthesen aufgeführt, die keine Aminolysen, sondern S_N2-Reaktionen darstellen.



Schema 3.20: Neun gängige Methoden zur Synthese von Piperazinen und Piperazinonen mittels UDC-Sequenzen (Methode 1,^{14, 36, 40, 42, 47, 49, 54, 55, 251} Methode 2,^{39, 44, 51, 53, 56} Methode 3,^{38, 43} Methode 4,⁴⁶ Methode 5,^{11, 52} Methode 6,^{13, 41, 42, 54} Methode 7,⁴³ Methode 8,²⁰ Methode 9⁵⁷).

Mithilfe fusionierter (Diketo-)Piperazine können β -Schleifenmimetika synthetisiert werden.^{45, 48} Die Mimikry der Sekundärstrukturen von Peptiden ist ein häufiges Ziel von Synthesen in der medizinischen Chemie. Auch hier ist eine UDC-Sequenz das Schlüsselement der Synthese. Zunächst wird eine Festphasen-UDC-Sequenz durchgeführt, auf die zwei Aminolysen folgen. Bei der zweiten Aminolyse wird zugleich das Zielprodukt vom Polymer abgespalten (**Schema 3.21**).



Schema 3.21: Synthese von β -Schleifenmimetika mittels UDC-Sequenzen.⁴⁸

3.6.1.2 Aminolysen als Prämodifikationsreaktionen der Ugi-Reaktion

Neben den zahlreichen postmodifikatorischen Verkettungen von Aminolyse und U-MCR existieren auch einige prämodifikatorische Beispiele. Diese dienen entweder der Synthese von Macrocyclen oder der Erzeugung von 5-Aminooxazolen.

5-Aminooxazole werden in einer intramolekularen U-3CR mithilfe von Aldehyden, Aminen und 2-Isocyanoacetamiden erzeugt. Sie sind elektronenreiche, cyclische Azadiene, die zur Reaktion mit elektronenarmen Dienophilen neigen. Durch Reaktionssequenzen von U-3CR, anschließender Cycloaddition und weiterer Modifikationen ist eine Vielzahl von Gerüststrukturen zugänglich (**Abbildung 3.23**).^{6, 61}

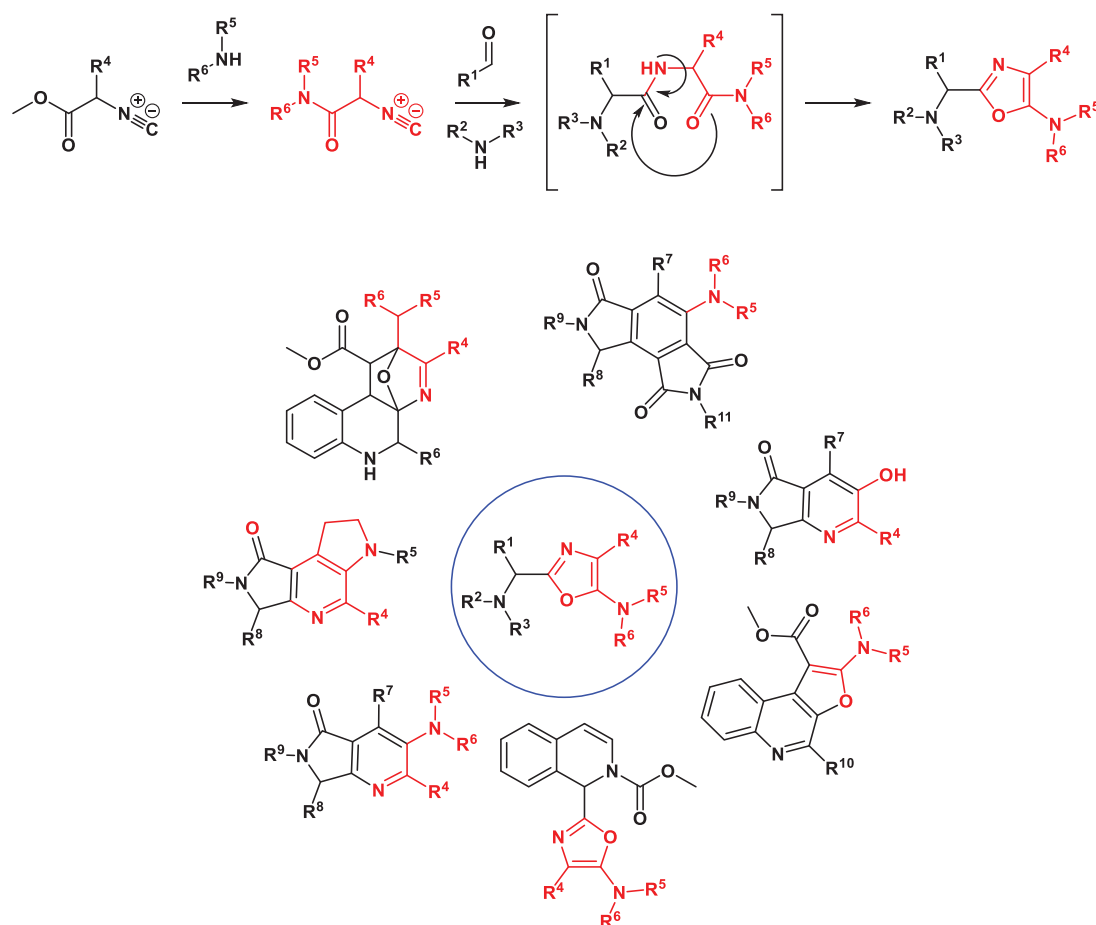
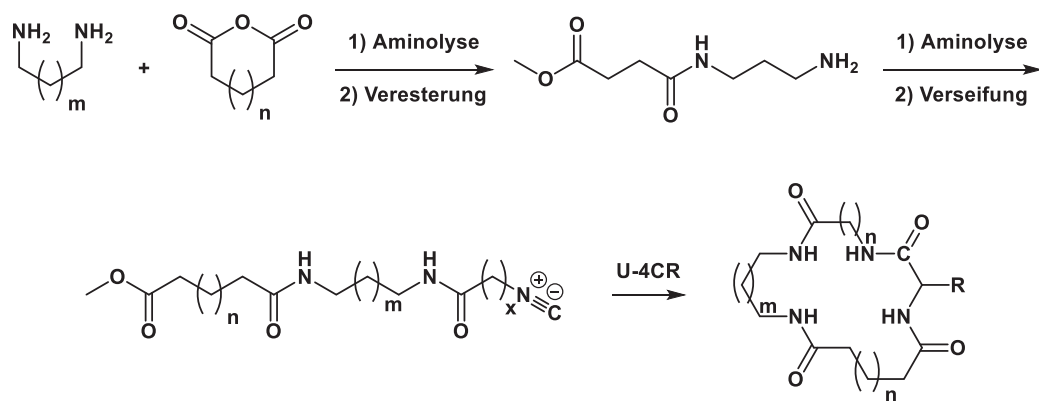


Abbildung 3.23: 5-Aminooxazol-Synthese über eine U-3CR und mögliche Gerüststrukturen durch weitere Postmodifikationen.^{1, 61}

Die erzeugten Macrocyclen zählen zur Stoffklasse der artifizellen, nicht peptidabgeleiteten Macrocyclen. Sie dienen als Ionentransporter, Gelbildner und potenzielle Wirkstoffe. Ihr Wirkstoffpotential beruht auf ihrer Fähigkeit, in Arealen an Proteine zu binden, die der Protein-Protein Interaktion dienen, weshalb sie als Antibiotika genutzt werden könnten. Zur Synthese sind z.T. nur zwei Schritte notwendig. Die Sequenzen bestehen aus Aminolyse, ggf. Veresterung, ggf. weiterer Modifikationen, ggf. Verseifung und der U-4CR (**Schema 3.22**).⁵⁸⁻⁶⁰



Schema 3.22: Beispiel für eine Aminolyse-U-4CR-Sequenz zur Synthese von Macrocyclen.⁵⁸

3.6.2 Verkettung von U-4CR und CuAAC

Die Kombination von U-4CR und CuAAC wird hauptsächlich zur Synthese von Peptoiden verwendet. Diese dienen der Imitation der Primärstruktur natürlicher Peptide.²⁵² Die U-4CR liefert dabei ein Dipeptid, das durch eine angeschlossene CuAAC modifiziert wird. Die CuAAC erzeugt ein 1,2,3-Triazol. Dieses Triazol stellt ein Bioisoster der Amidbindung dar.²⁵³ Es ist eine starre, planare Bindungseinheit, die ungefähr denselben Raum wie eine Peptidbindung ausfüllt und vergleichbare elektronische Eigenschaften (z.B. Dipolmoment, H-Brücken-Bildung) hat. Der Vorteil ist, dass 1,2,3-Triazole nicht von Proteasen gespalten werden können, hydrolysestabil sind und somit eine höhere biologische Stabilität aufweisen.^{252, 254} Das Produkt von U-4CR und CuAAC kann daher als Biohybrid aus Amid und Triazol und als Tripeptid- bzw. Oligopeptidanaloga aufgefasst werden (**Abbildung 3.24**).²⁵⁵ Vertreter dieser Substanzklasse werden als nichtnatürliche Moleküle in der Wirkstoffentwicklung verwendet. Sie eignen sich aufgrund ihrer oft beobachteten biologischen Aktivität, ihrer einfachen Synthetisierbarkeit und der Variierbarkeit nichtnatürlicher Funktionen durch Modifikation der Seitenketten hervorragend für diesen Zweck. Ein besonderer Fokus liegt häufig auf der Untersuchung von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen und biomolekularen Interaktionen.²⁵²

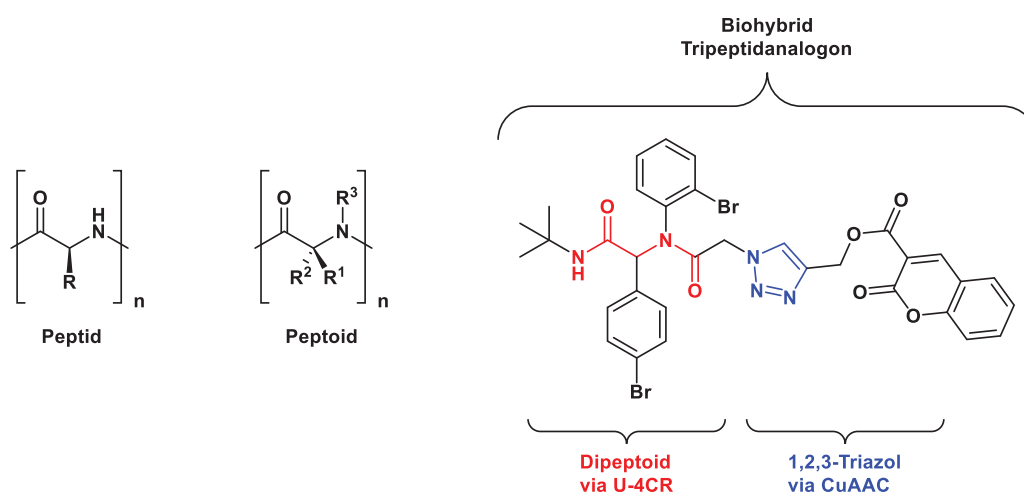
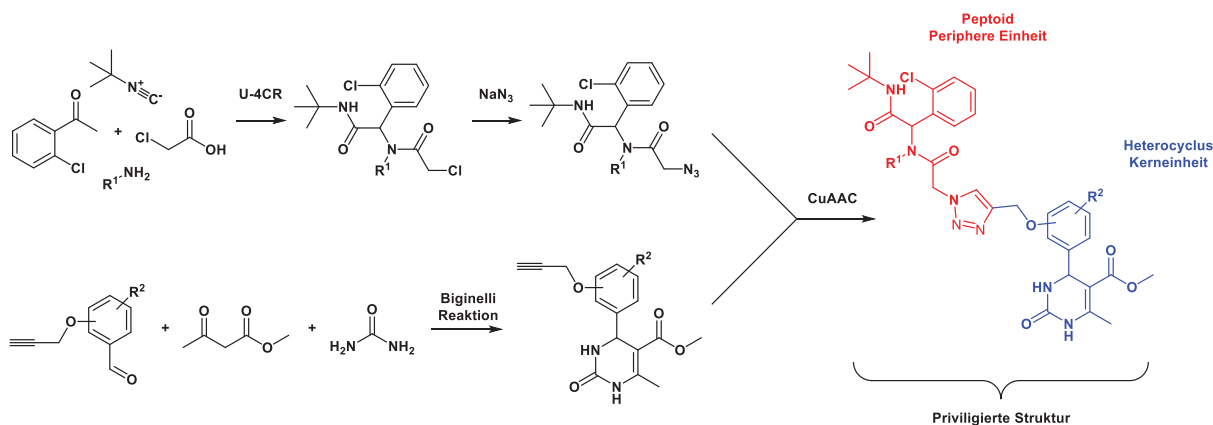


Abbildung 3.24: Struktur und Nomenklatur der Biohybrid-Peptidanaloga.^{252, 255}

In diesem Kontext dienen U-4CR-CuAAC-Sequenzen als Instrument des fragmentbasierten Zusammenfügens von Diversitätselementen.²⁵³ Dabei werden privilegierte Strukturen erzeugt, die aus einem Heterocyclus und einem Peptid oder Peptoid bestehen. Die beiden molekularen Bausteine werden über eine kurze Synthesesequenz, häufig eine MCR, erzeugt und dann mithilfe einer milden Reaktion zusammengefügt. Der Heterocyclus wird auch als Kerneinheit bezeichnet, da er die biologische Aktivität verursacht. Das Peptid/Peptoid wird als periphere Einheit bezeichnet. Es kann die biologische Aktivität stark beeinflussen und idealerweise verstärken. Mit dieser Methode werden beispielsweise Oxazolone- und Dihydropyrimidinon-Peptidomimetika dargestellt.^{253, 256} Im ersten Fall wird zunächst ein Azid-funktionalisiertes Oxazolone synthetisiert und dann mit einem Alkin-funktionalisierten U-4CR-Produkt umgesetzt. Im zweiten Fall wird ein Alkin-funktionalisiertes Dihydropyrimidinon durch eine Biginelli-Reaktion synthetisiert und danach mit einem Azid-funktionalisierten U-4CR-Produkt in einer CuAAC umgesetzt (**Schema 3.23**). Diese Sequenz ist zugleich ein schönes Beispiel für die Verknüpfung von MCRs. Oxazolone können antimikrobiell, antifungal, anticancerogen und sedativ wirken.²⁵³ Dihydropyrimidinone finden als antivirale, antitumorale, antibakterielle, entzündungshemmende und antihypertensive Wirkstoffe Verwendung.²⁵⁶



Schema 3.23: Synthese von Dihydropyrimidinon-Peptidomimetika über eine konvergente U-4CR-Biginelli-CuAAC-Sequenz.²⁵⁶

Ein weiteres Beispiel für diese Methode ist die Synthese von *N*-substituierten Tetrahydro- γ -carbolinpeptidkonjugaten, die als Neuroprotektiva in der Therapie von Alzheimerdemenz und Parkinson eingesetzt und erforscht werden (**Abbildung 3.25 A**).²⁵⁷ Des Weiteren wurden Macrocyclen synthetisiert, die ein Indol, ein 1,2,3-Triazol und ein Peptoid enthalten. Sie sollten biologisch aktive, tryptophan- und tryptaminbasierte, indolhaltige Alkaloide imitieren (**Abbildung 3.25 B**).²⁵⁸

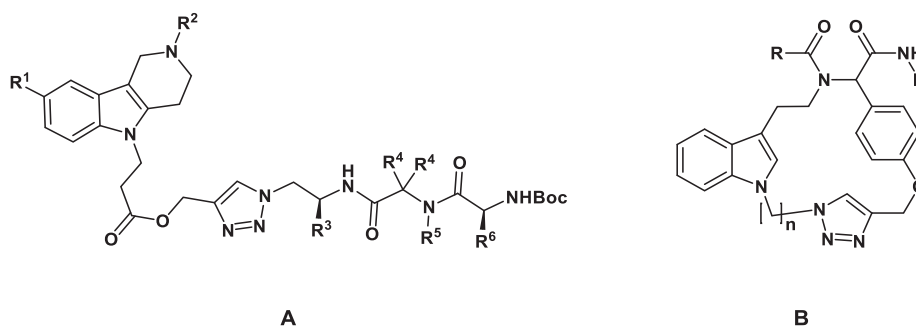


Abbildung 3.25: Strukturen von A: *N*-substituierten Tetrahydro- γ -carbolinpeptidkonjugaten und B: Tryptamin-Alkaloidmimetika.^{257, 258}

Ferner sind Verknüpfungen von azid-funktionalisierten U-4CR-Produkten mit alkin-funktionalisierten Coumarinen bekannt (**Abbildung 3.26**). Coumarin und dessen Derivate weisen antibakterielle, antifugale, antitumorale sowie gerinnungs- und entzündungshemmende Wirkung auf. Einige Vertreter dienen als Anti-HIV Agenten sowie als Anti-Tuberkulose- oder Anti-Alzheimermittel.²⁵⁵

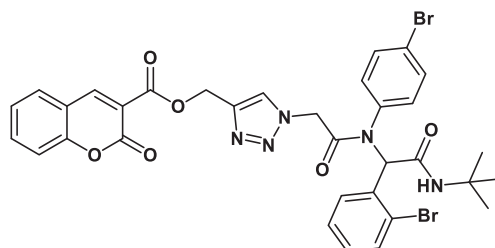
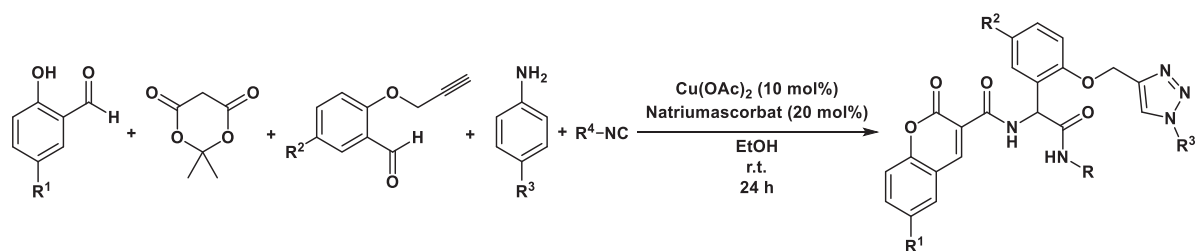


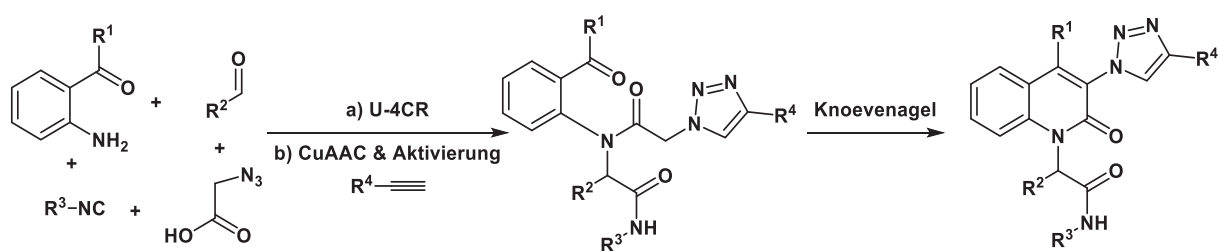
Abbildung 3.26: Coumarinhaltiges Peptidomimetikum aus der CuAAC von Coumarineinheit und Tripeptoid.²⁵⁵

Besonders eindrucksvoll vor diesem Hintergrund ist eine Sechs-Komponenten-Ein-Topf-Knoevenagel-U-4CR-CuAAC-Sequenz, bei der zunächst in der Knoevenagel-Reaktion ein Carboxycoumarin entsteht, das im Anschluss über die U-4CR und die CuAAC modifiziert wird (**Schema 3.24**).¹⁸⁷



Schema 3.24: 6-Komponenten-Ein-Topf-Knoevenagel-U-4CR-CuAAC-Sequenz.¹⁸⁷

3-Triazolyl-chinolin-2(1H)-one können ebenfalls im Ein-Topf-Verfahren über eine U-4CR-CuAAC-Knoevenagel-Sequenz synthetisiert werden (**Schema 3.25**). Interessant ist hier, dass erst durch Bildung des 1,2,3-Triazols die Aktivierung der benachbarten CH₂-Gruppe zum Nucleophil erfolgt. In der folgenden intramolekularen Knoevenagel-Kondensation wird dann das Chinolinon gebildet.²⁵⁹



Schema 3.25: 5-Komponenten-Ein-Topf-U-4CR-CuAAC-Knoevenagel-Sequenz.²⁵⁹

Es existiert auch eine Ein-Topf-U-4CR-CuAAC-Sequenz zur fragmentbasierten Synthese künstlicher Biopolymere. Mithilfe eines chiralen Isocyanoazids wird über die U-4CR ein Peptidfragment erzeugt und dann über eine CuAAC mit einem alkintragenden, biologisch aktiven Molekül, hier Cholesterol, verknüpft. Durch diese Triazolverknüpfung änderten sich die Eigenschaften des Biomoleküls drastisch.²⁶⁰

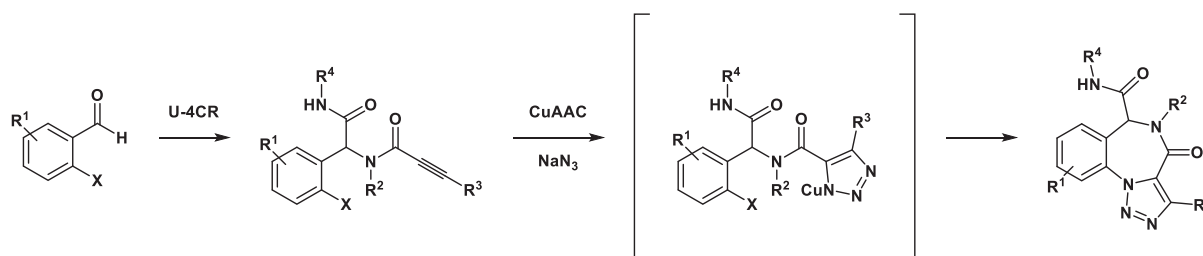
Andere Quellen berichten von einer Ein-Topf-U-4CR-CuAAC-Sequenz, in der 1,2,3-Triazole gezielt in terminaler Position oder an Seitenketten des Peptids eingefügt wurden.^{186, 261}

Bei der Synthese von fluorierten oder phosphonierten Tetrapeptidomimetika dient die CuAAC der Verknüpfung von U-4CR-Produkt mit Alkin-funktionalisierten, Trifluormethyl-enthaltenden (CF₃ in α -Position) Aminosäuren oder Aminophosphonaten. Viele bisher bekannte Tri- und Tetrapeptide zeigen eine Bandbreite biologischer Funktionen, die sich durch die Einführung der Trifluormethyl- bzw. Phosphonsäuregruppe und des Triazols verstärken lassen.²⁵⁴

Tubulysine stellen ebenfalls eine Gruppe von Tetrapeptiden dar. Sie weisen eine hohe Cytotoxizität gegenüber vielen Tumorzelllinien auf. Die chemische Synthese von Prä-tubulysin-derivaten erfolgt über eine U-4CR und die Modifikation der Seitenketten u.a. über eine CuAAC.²⁶²

Eine weitere wirkstoffrelevante Stoffklasse, die über eine U-4CR-CuAAC-Sequenz zugänglich ist, sind Triazolobenzodiazepine. 1,4-Benzodiazepine wirken als Beruhigungs- oder Schlafmittel sowie als Antikonvulsant und Antidepressiva. Durch die Fusion der Benzodiazepine mit Triazolen konnte die Wirksamkeit und das Anwendungsspektrum erhöht werden. Bei der Synthese wird zunächst eine U-4CR durchgeführt und über die Säurekomponente eine Alkinfunktion in das Produkt eingebracht. Im nächsten Schritt findet dann eine CuAAC des U-4CR-Produkts mit Natriumazid, gefolgt von einer intramolekularen Ullmann-Kupplung, statt (**Schema 3.26**).²⁶³ Eine nahezu identische Synthese konnte

auch kupferfrei durchgeführt werden.²⁶⁴ Triazolobenzodiazepine können auch durch Cu-freie U-4CR-AAC-Sequenzen erzeugt werden, dann jedoch mit anderer Regioselektivität.²⁶⁵



Schema 3.26: Synthese von Triazolobenzodiazepinen über eine U-4CR-CuAAC-Sequenz.²⁶³

Ein anderes Anwendungsfeld ist die Synthese und Cyclisierung von pharmakologisch nützlichen Glycopeptidomimetika. Dabei wird die Glyco-Einheit über die Amin-Komponente der U-4CR in das Zielmolekül integriert. Azid und Alkin werden über die Säure- bzw. Isocyanid-Komponente eingebracht. Der Ringschluss erfolgt über eine intramolekulare CuAAC (**Abbildung 3.27 A**).¹⁸⁵ Auf ähnlichem Weg wurden Heptapeptide mit hypothetischem Einfluss auf die Genexpression modifiziert bzw. cyclisiert. Ausschließlich die erzeugten, cyclischen Peptide mit Triazol-Einheit verursachten eine Apoptose in spezifischen Krebszellen (**Abbildung 3.27 B**).²⁶⁶

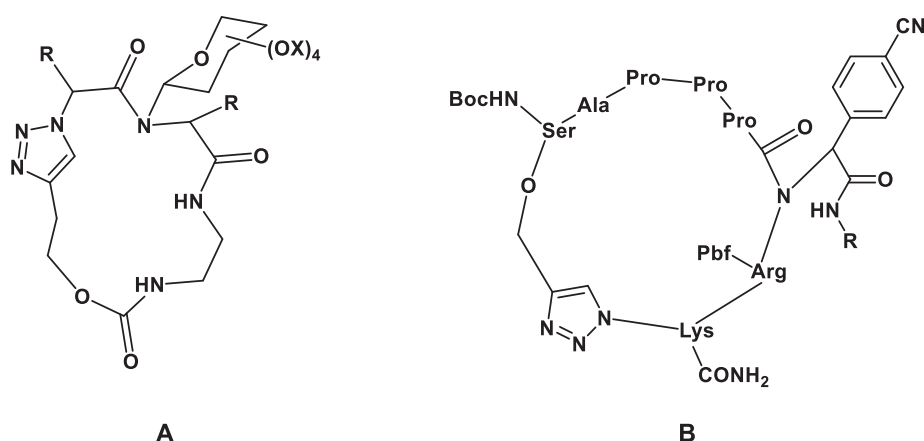
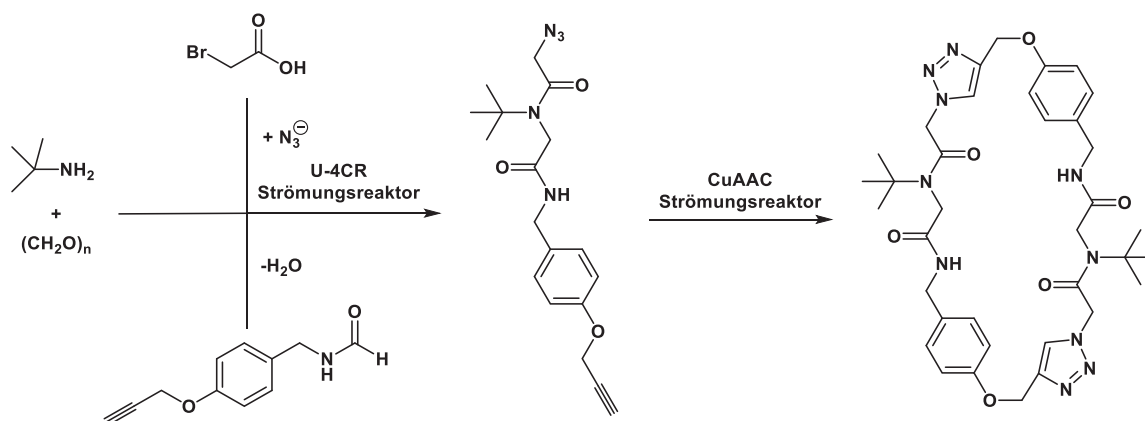


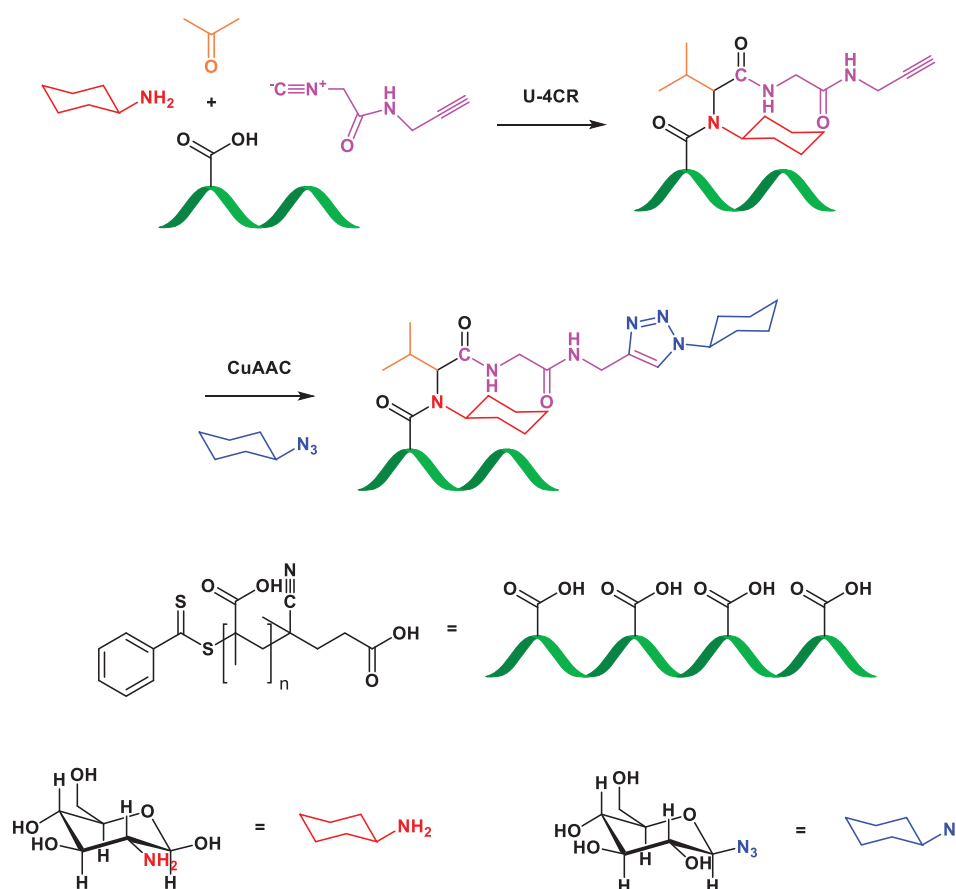
Abbildung 3.27: A: Struktur der Glycopeptidomimetika¹⁸⁵, B: Struktur der Heptapeptide²⁶⁶.

Darüber hinaus existieren erste Sequenzen im Continuous-Flow-Reaktor, bei denen, ausgehend von einem Alkinformamid, 2-Bromessigsäure, *tert*-Butylamin und Paraformaldehyd, innerhalb von 25 min das entsprechende U-4CR-Produkt gebildet wird (**Schema 3.27**). Im kontinuierlichen Fluss finden die Dehydratisierung eines Formamids zum Isocyanid, die Substitution der 2-Bromessigsäure zur 2-Azidessigsäure sowie die U-4CR statt. Im Anschluss erfolgt die intramolekulare CuAAC in einem Coil-Reaktor aus Kupfer ohne Zugabe weiterer Additive und ebenfalls innerhalb von 25 min.¹⁹⁰



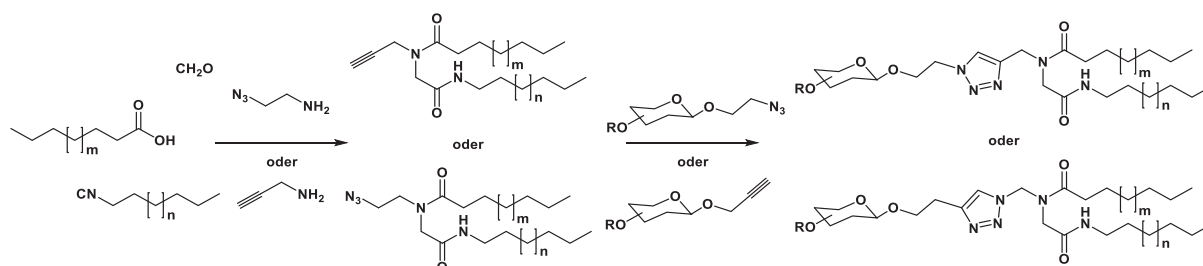
Schema 3.27: Continuous-Flow-Sequenz zur Synthese cyclischer Peptide.¹⁹⁰

Glycopolymere können über eine Methacrylsäure-Polymerisierungs-U-4CR-CuAAC-Sequenz synthetisiert werden (**Schema 3.28**). Diese dienen als Mimetika von Oligosacchariden und Glycoproteinen. Mit ihrer Hilfe werden Interaktionsmechanismen von Oligosacchariden bzw. Glycoproteinen und Lektinen aufgeklärt. Bei der Synthese wird zunächst ein Polymethacrylsäurestrang erzeugt, der dann mit Aceton, Glucosamin- oder Mannosaminhydrochlorid und Propargylisocyanacetamid in einer U-4CR umgesetzt wird. Im Anschluss erfolgt dann die CuAAC mit einer weiteren Azid-funktionalisierten Kohlenhydrateinheit.²⁶⁷



Schema 3.28: Synthese von Glycoproteinmimetika.²⁶⁷

Neue Glycolipide mit Kohlenhydrat-Triazol-Lipid-Hybridarchitektur sind ebenfalls durch U-4CR-CuAAC-Sequenzen generierbar (**Schema 3.29**).²⁶⁸ Dabei werden zunächst Paraformaldehyd, lipidische Amine, lipidische Isocyanide und lipidischen Säuren in einer U-4CR umgesetzt. Eine der lipidischen Komponenten wird dabei systematisch durch einen zusätzlich als Alkin oder Azid funktionalisierten Baustein ersetzt. Im zweiten Schritt erfolgt die CuAAC mit einem Azid- oder Alkin-funktionalisierten Mono- oder Trisaccharid. Die erzeugten Doppellipidmuster imitieren Glycosphingolipide, die in Zellmembranen vorkommen und dienen der Erforschung von Signalfunktionen der Zelle und Interaktionen der Zelle mit externen Reagenzien, wie Toxinen, Viren oder Bakterien.²⁶⁸



Schema 3.29: Synthese von Glycosphingopeptidmimetika.²⁶⁸

Im Zusammenhang mit der Synthese polyfunktionaler, organischer Konjugate werden U-4CR-CuAAC-Sequenzen verwendet, um Calixarene mit Peptiden bzw. U-4CR-Produkten zu verbinden. Die Bindung erfolgt dabei über eine 1,2,3-Triazolbrücke. Die Zielverbindungen dienen als multitope Liganden und Ionenfänger. Es wurde beobachtet, dass Cu^{II} -Ionen vorzugsweise an die Triazoleinheiten und Pb^{II} -Ionen vorzugsweise an die Amidbindungen binden (**Abbildung 3.28**).²⁶⁹

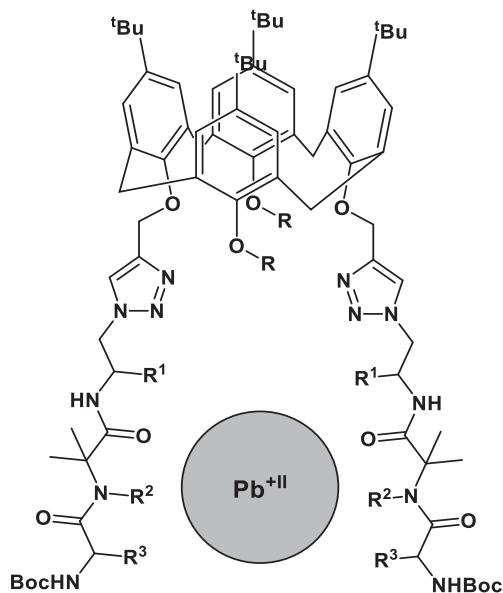
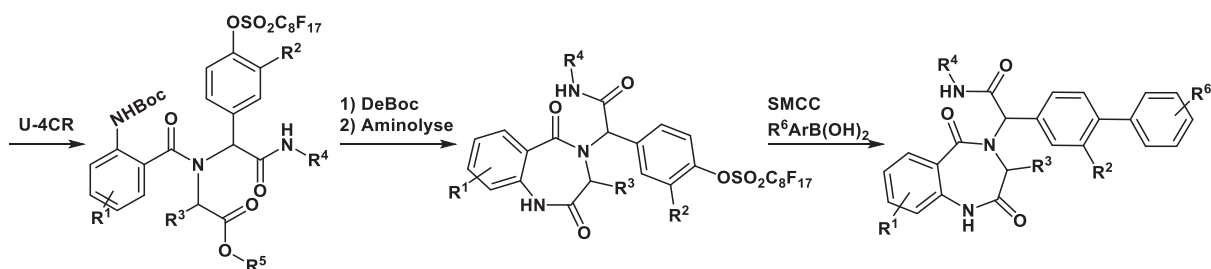


Abbildung 3.28: Calixaren-PeptiDOlde als multitope Liganden bzw. Ionenfänger.²⁶⁹

3.6.3 Verkettung von U-4CR und SMCC

Potenziell vielversprechend ist die Verkettung von U-4CR und SMCC, da sowohl die über die U-4CR erzeugten Amidbindungen als auch die über die SMCC gewonnenen Biaryle häufig Strukturelemente in biologisch aktiven Substanzen sind.^{1, 8, 74} Es ist daher nicht abwegig, dass die bekannten Kombinationen dieser Reaktionen sämtlich der Wirkstoffsynthese dienen.

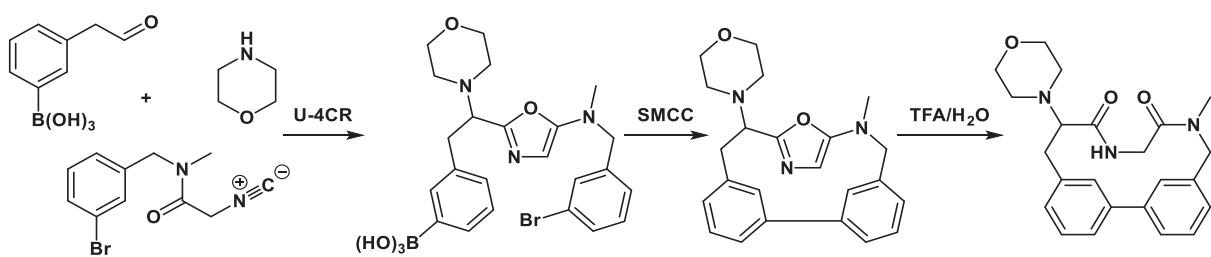
Beispiele, bei denen neben der U-4CR und der SMCC auch eine Aminolyse durchgeführt wird, sind die Synthese und Modifizierung von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen (**Schema 3.30**). Diese Substanzklasse findet Anwendung in Antitumormedikamenten, Anti-HIV-Medikamenten, Anxiolytika und Antikonvulsiva. Bei der Synthese wird zunächst eine U-4CR durchgeführt, worauf eine Entschützung und intramolekulare Aminolyse folgen und das Benzodiazepindion entsteht. Im Anschluss erfolgt die SMCC zur weiteren Diversifizierung. Eine weitere Besonderheit dieser Sequenz ist, dass sie sich polyfluorierte Alkylreste in zweierlei Hinsicht zu Nutze macht. Erstens ermöglichen sie eine bequeme Reinigung der U-4CR- und Aminolyseprodukte mithilfe einer Festphasenextraktion. Zweitens dient der polyfluorierte Alkylrest als Pseudohalogenid in der SMCC. Er ermöglicht also die SMCC und wird gleichzeitig aus dem Endprodukt entfernt.^{26, 29}



Schema 3.30: Synthese und Modifizierung von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen durch U-4CR-SMCC-Sequenzen.^{26, 29}

Des Weiteren existieren Kombinationen, bei denen über die Amin-Komponente eine Boronsäurefunktionalität in das U-4CR-Produkt eingebracht und im Anschluss eine SMCC durchgeführt wird. Ziel ist die Untersuchung des Einflusses von Seitenketten auf die Konformation, Faltung und Funktionalität von Peptoiden.²⁷⁰

Daneben ist eine Macrocyclisierungssequenz bekannt, bei der Arylboronsäurealdehyde mit Morpholin und Bromarylisocyanacetamiden in einer U-3CR zunächst ein Oxazol bilden, das dann unter intramolekularer SMCC zu einem Macrocyclus reagiert, der ein Biphenyl enthält. Durch Behandlung des Produktes mit Trifluoressigsäure und Wasser konnte unter Ringexpansion durch Umwandlung der Oxazol-Einheit ein entsprechendes Biarylcylopeptid erhalten werden (**Schema 3.31**).²⁷¹

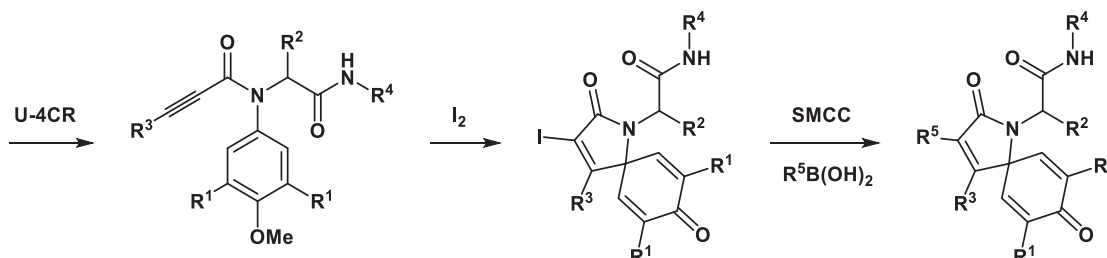


Schema 3.31: Intramolekulare U-3CR-SMCC-Sequenz mit anschließender Ringexpansion.²⁷¹

In einer anderen Anwendung wird die Boronsäurefunktionalität über den Aldehyd in das U-4CR-Produkt eingebracht und anschließend eine SMCC durchgeführt.²⁷² Diese Methode wird zum Aufbau

von Bibliotheken potenzieller Wirkstoffe gegen das multiple Myelom, einer Krebserkrankung des blutbildenden Systems, verwendet.

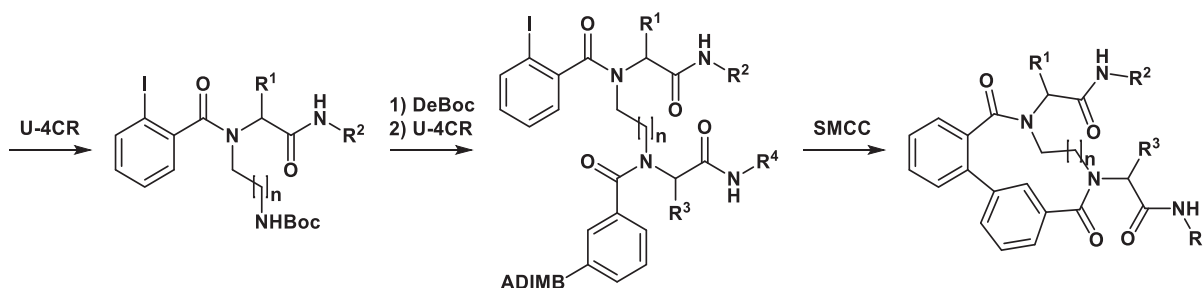
Ein weiteres Beispiel ist die Synthese von Azaspiro[4.5]trienonen, die als Wirkstoff gegen Brustkrebszellen eingesetzt werden. Hier findet im ersten Schritt in einer Ein-Topf-Sequenz zunächst eine U-4CR, gefolgt von einer ipso-Iodocyclisierung, statt. Das Produkt wird dann mittels SMCC weiter modifiziert (**Schema 3.32**).²⁷³



Schema 3.32: Synthese von Aza[4.5]trienonen durch U-4CR-ipso-Iodierungs-SMCC-Sequenz.²⁷³

Durch SMCCs von Arylboronsäuren mit Boc-geschützten Benzylaminhalogeniden und anschließende Entschützung können Biaryle über die Amin-Komponente in U-4CR-Produkte eingeführt werden.²⁷⁴ Das Endprodukt sind modifizierte Isoindoline. Diese werden zur Entwicklung von Wirkstoffen gegen das Vorhofflimmern, der häufigsten Störung des Herzrhythmus, benötigt.

Ferner können über eine vierstufige Synthesesequenz, bestehend aus U-4CR, Entschützung, U-4CR und intramolekularer SMCC, Macrocyclen erhalten werden, die sowohl ein Biaryl als auch zwei Amidbindungen enthalten und eine Cytotoxizität gegen Leukämie-, Glioblastom und Lungenkrebszellen aufweisen (**Schema 3.33**).²⁷⁵



Schema 3.33: Synthese von Macrocyclen durch U-4CR-U-4CR-SMCC-Sequenzen.

In keiner der bisher bekannten Kombinationssequenzen wurden die U-4CR und die SMCC im Ein-Topf-Verfahren verkettet.

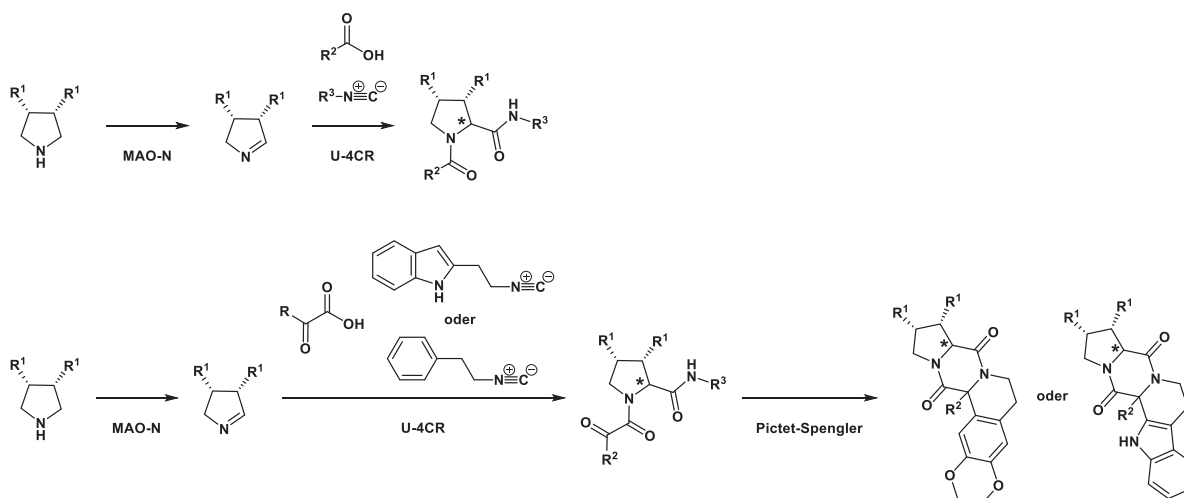
3.6.4 Verkettungen von U-4CR und Biokatalyse

Es existieren einige Kombinationen von U-4CR und Biokatalyse. Diese lassen sich anhand der Reaktionsabfolge in biokatalytische Prämodifikationen von Substraten der U-4CR und in biokatalytische Postmodifikationen von Produkten der U-4CR unterteilen. Die Enzymreaktion dient als Prämodifikation meistens der kinetischen Racematspaltung oder stereoselektiven Acylierung oder Hydrolyse von *meso*-Verbindungen und liefert enantiomerenreine Substrate. Diese enantiomerenreinen Substrate sollen dann in einer diastereoselektiven U-4CR eine Stereokontrolle ermöglichen.^{88, 89} Als Postmodifikation wird die Biokatalyse zur kinetischen Racematspaltung und Gewinnung enantiomerenreiner Produkte verwendet.⁶⁸ In zwei Sequenzen katalysiert das Enzym eine postmodifikatorische Aminolyse und zugleich eine U-3CR.^{69, 70} Fünf Kombinationen von Ugi-Reaktion und Biokatalyse konnten im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt werden.^{69, 70, 276-278}. Bisher existieren keine U-4CR-Biokatalyse-Sequenzen, in denen eine U-4CR mit einer biokatalysierten Aminolyse verknüpft wurde.

3.6.4.1 Biokatalyse-U-4CR-Sequenzen

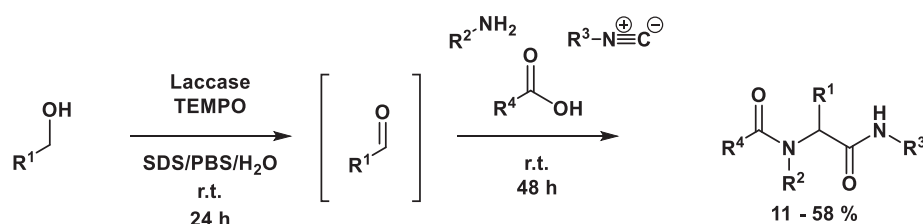
Es sind Biokatalyse U-4CR Sequenzen mit Monoaminoxidasen (MAO-N)^{279, 280}, Laccasen²⁷⁸ und Lipasen^{276, 277, 281-287} bekannt. In fast allen Fällen dient die Enzymreaktion der Erzeugung enantiomerenreiner Substrate für die U-4CR.^{276, 277, 279, 280, 283-285, 287} Diese Substrate sollen dann eine Diastereoselektivität in der U-4CR verursachen. In anderen Fällen wurde die Chemo²⁸¹ oder Regioselektivität²⁸⁶ der Enzymkatalyse genutzt.

In einer MAO-N-U-4CR-Sequenz wurde die MAO-N verwendet, um aus fünfgliedrigen, cyclischen, 3,4-disubstituierten *meso*-Aminen enantiomerenreine, 3,4-disubstituierte 1-Pyrroline als Edukt für eine Ugi-Joullié-3CR zu erzeugen (**Schema 3.34**). Ziel der Synthese war die Herstellung optisch reiner Prolylpeptide, die sowohl als Protease-Inhibitoren des Hepatitis C Virus in der Medizinischen Chemie als auch als Organokatalysatoren Anwendung finden.²⁷⁹ Diese Sequenz konnte, bei Wahl entsprechender Substrate, um eine Pictet-Spengler Reaktion erweitert werden. Mit dieser MUPS-Sequenz wurden 2,5-Diketopiperazine erzeugt.²⁸⁰ In beiden Sequenzen erfolgte eine diastereoselektive UJ-3CR. Dies ist eine Besonderheit, da die Stereokontrolle in U-4CRs nicht trivial ist.¹



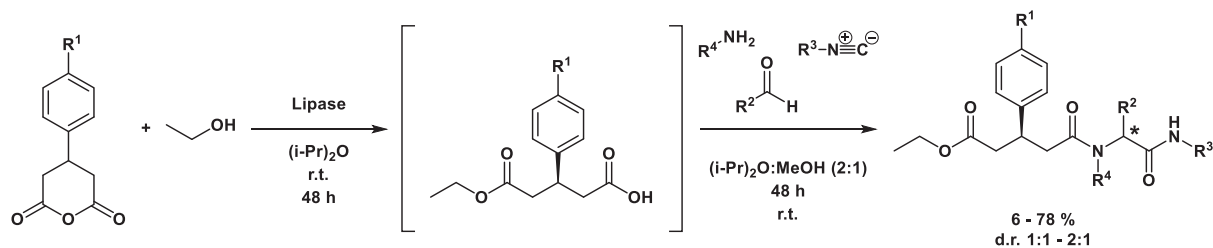
Schema 3.34: Verkettung von MAO-N-Oxidation und U-4CR (oben), MUPS-Sequenz (unten).^{279, 280}

In einer anderen Sequenz wurde Laccase verwendet, um Aldehyde in situ aus Alkoholen zu erzeugen (**Schema 3.35**).²⁷⁸ Diese Aldehyde reagierten dann problemlos in einer U-4CR weiter. Dieses Protokoll weist drei Vorteile auf. Die Oxidation des Alkohols erfolgte enzymatisch mit Luftsauerstoff. Das eingesetzte TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyradikal) dient lediglich als Mediator. Es wurden keine zusätzlichen Kupfer- oder Rutheniumverbindungen, wie sie auf einem rein chemischen Weg notwendig gewesen wären, benötigt, die das Produkt hätten verunreinigen können. Zwar enthält die Laccase Cu-Ionen, diese sind jedoch so stabil gebunden, dass sie mit dem Enzym abgetrennt werden. Als Lösungsmittel diente Wasser in Kombination mit Detergenzien wie SDS (Natriumdodecylsulfonat). Somit stellt das Protokoll eine sehr umweltverträgliche Methode dar. Zudem ist es eines der sehr seltenen Beispiele für eine Biokatalyse-U-4CR-Sequenz, die im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt wurde und bei der das Enzym nicht aus stereochemischen Gründen genutzt wurde.



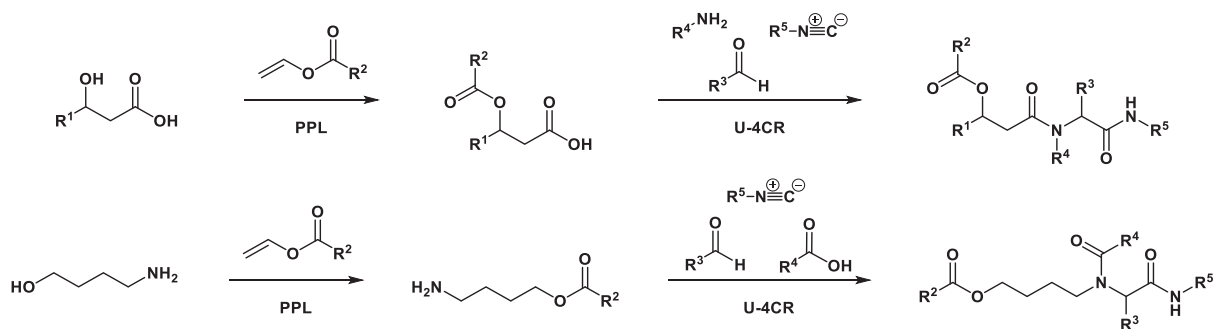
Schema 3.35: Laccase-Oxidations-U-4CR-Ein-Topf-Sequenz.²⁷⁸

Den größten Anteil an Biokatalyse-U-4CR-Sequenzen bilden Sequenzen, die durch lipasekatalysierte Veresterungen eingeleitet werden. Ein Beispiel stellt die Desymmetrisierung von *meso*-Anhydriden zu chiralen Monoestern dar (**Schema 3.36**). So konnten 3-Arylglytarsäureanhydride stereoselektiv in die entsprechenden mono-Ester umgewandelt werden. Diese wiederum wurden erfolgreich in U-4CR und P-3CR eingesetzt.^{276, 277} Die Autoren schreiben von einer Ein-Topf-Verknüpfung. Das zugehörige Protokoll weist jedoch eine Filtration und eine Einengung des Reaktionsgemisches nach der Desymmetrisierung auf und ist daher kein Ein-Topf-Verfahren im strengen Sinn.



Schema 3.36: Lipasekatalysierte Desymmetrisierungs-U-4CR-Sequenz.²⁷⁷

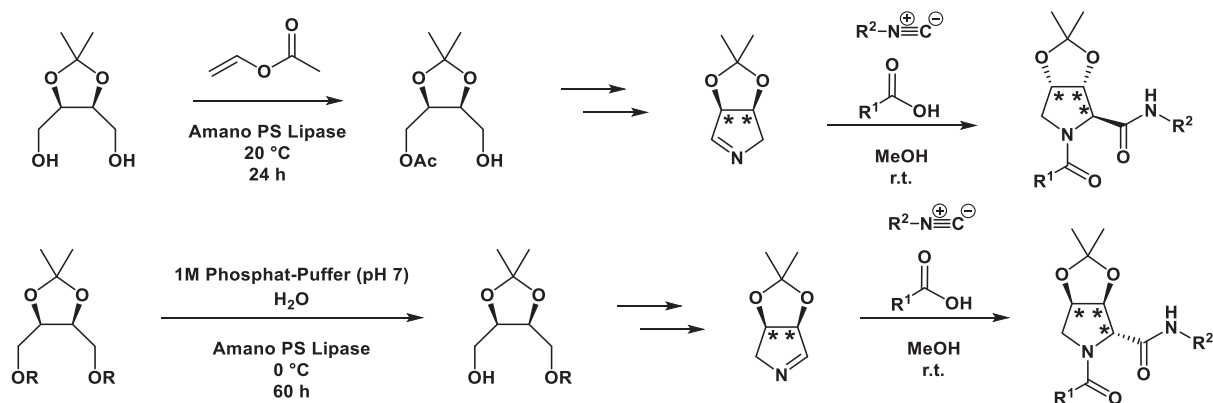
Die erste Veröffentlichung über die Verkettungen von Biokatalyse und U-4CR stammt aus dem Jahr 1999.²⁸¹ PPL wurde verwendet, um 4-Aminobutan-1-ol und 3-Hydroxybutansäure chemoselektiv mit Carbonsäurevinylestern zu acylieren (**Schema 3.37**). Diese Reaktionssequenz hat keinen stereochemischen Hintergrund. Sie stellt jedoch nicht nur die erste Biokatalyse-U-4CR-Sequenz dar, sondern auch die erste Anwendung einer solchen Sequenz in der kombinatorischen Chemie.²⁸¹



Scheme 3.37: Erste Biokatalyse-U-4CR-Sequenzen.²⁸¹

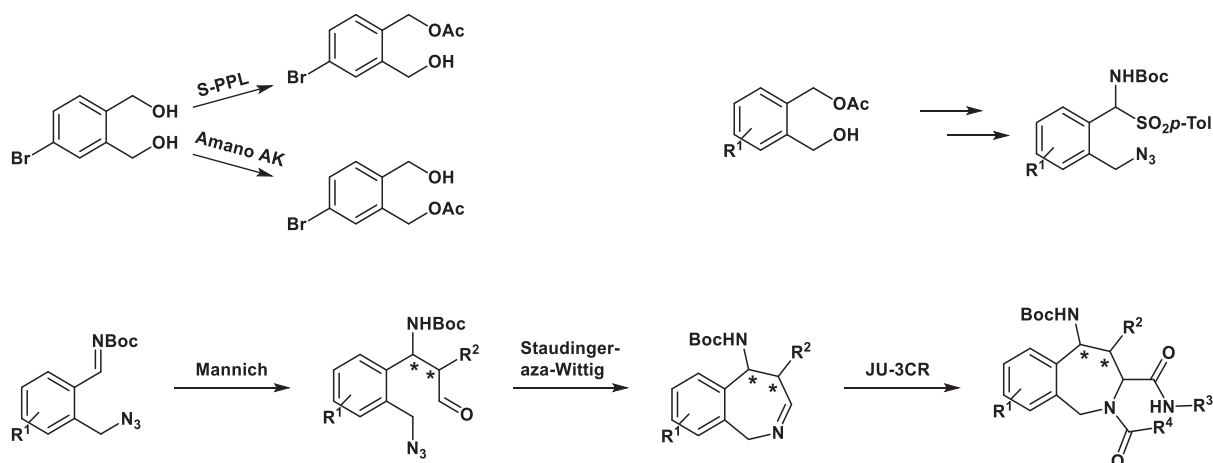
Bei der neunstufigen Synthese von 3-Amino-4-amido-1*H*-isochromen wurde bei der zweiten Stufe eine Lipase (PPL) zur Monoacylierung von 1,2-Bis(hydroxymethyl)benzol verwendet (**Scheme 3.39**). Im weiteren Verlauf der Synthese (Stufe 4) wurden auch eine U-4CR durchgeführt.²⁸² Hier wurden mit der Biokatalyse keine stereochemischen Absichten verfolgt.

Eine große Herausforderung ist die Durchführung stereoselektiver U-4CRs. In diesem Zusammenhang sind zwei diastereoselektive U-4CR bzw. UJ-3CR erwähnenswert. In diesen Sequenzen wurden chirale, cyclische Imine eingesetzt (**Scheme 3.38**, **Scheme 3.39**). Ein Enantiomerenpaar chiraler, cyclischer Imine konnte über eine mehrstufige Synthese gewonnen werden, indem der Diol in **Scheme 3.38** entweder lipasekatalysiert, stereoselektiv acyliert oder zunächst unselektiv und vollständig verestert und dann lipasekatalysiert, stereoselektiv hydrolysiert wurde. Die cyclischen *cis*-konfigurierten Imine dienten danach in einer UJ-3CR als stereochemisch dirigierende Substrate für *cis*-verbrückte Pyrrolidine.²⁸³



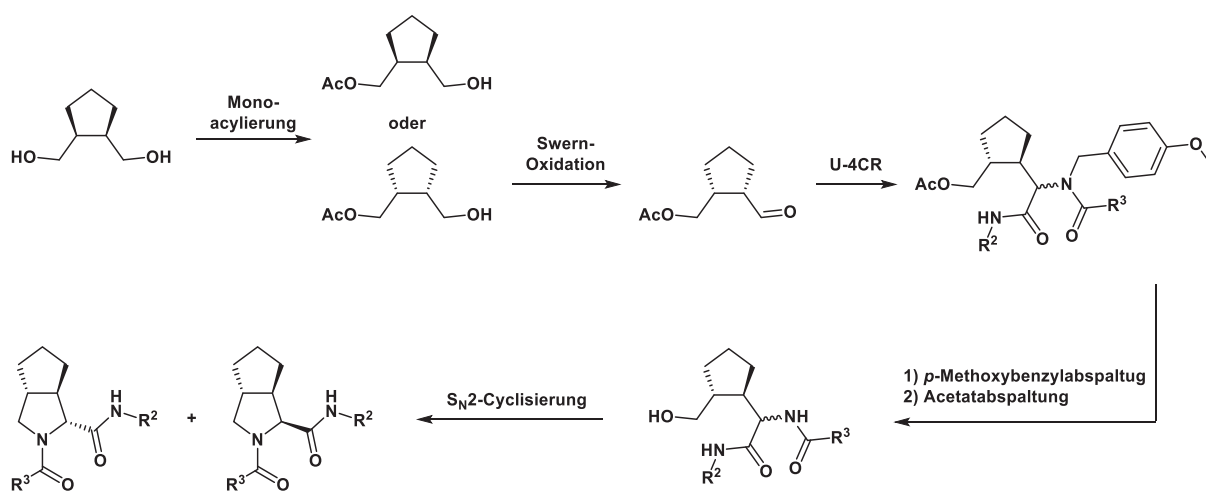
Scheme 3.38: Diastereoselektive UJ-3CR mit chiralen, cyclischen Iminen.²⁸³

Auch bei der Synthese von enantiomerenreinen 4,5-Dihydro-1*H*-benzo[*c*]azepinen wurden Lipasen verwendet (**Scheme 3.39**).²⁸⁶ Die Synthesesequenz besteht aus einer asymmetrischen, organokatalytischen Mannich-Reaktion (M-3CR), einer Staudinger-aza-Wittig-Reaktion und einer UJ-3CR. Die Lipasen wurden zur Monoacylierung von 1,2-Bis(hydroxymethyl)benzol verwendet. Bei Einsatz von 4-Bromo-bis(hydroxymethyl)benzol konnte durch Wahl der Lipase die Regioselektivität der Acylierung gesteuert werden und es wurden 5-Bromo-2-(hydroxymethyl)benzylacetat und 4-Bromo-2-(hydroxymethyl)benzylacetat erhalten. Diese dienen als Vorstufen eines Edukts der M-3CR. Die sterische Information wurde nicht biokatalytisch, sondern organokatalytisch während der M-3CR in das Molekül eingebracht. In einer Ein-Topf-Sequenz erfolgten dann die Staudinger-aza-Wittig-Reaktion und diastereoselektiv die UJ-3CR.



Schema 3.39: Synthese von 4,5-Dihydro-1H-benzoc[azepin]. Oben: Regioselektive Acylierung und Bromo-2-(hydroxymethyl)benzylacetat als Vorstufe eines Edukts der Mannich-Reaktion. Unten: Mannich-Staudinger-aza-Wittig-UJ-3CR-Sequenz.²⁸⁶

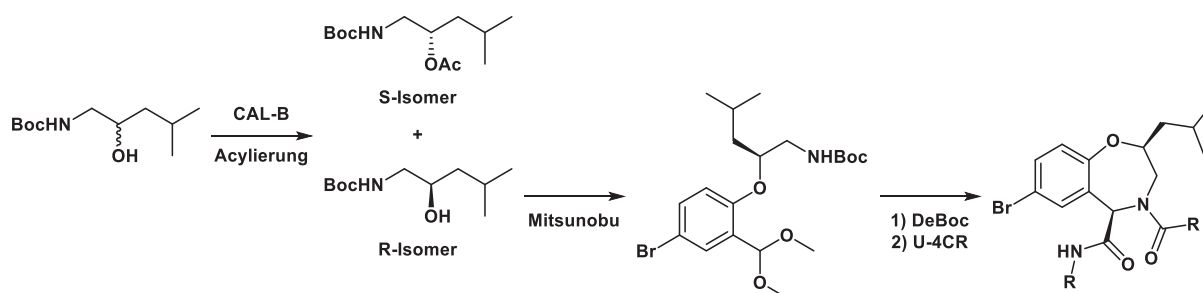
In einer weiteren Sequenz konnten, ausgehend von *meso*-1,2-Cyclopentandimethanol, *trans*-verbrückte Cyclopentylpyrrolidine erzeugt werden (**Schema 3.40**).²⁸⁷ Dazu wurde das *meso*-1,2-Cyclopentandimethanol zunächst mittels Amano-PS-Lipase stereoselektiv monoacyliert. Je nach Wahl der Bedingungen waren beide Enantiomere zugänglich. Im nächsten Schritt wurde die Hydroxyfunktion des monoacylierten Cyclopentanderivats zum Aldehyd oxidiert und dieser Aldehyd dann in einer U-4CR eingesetzt. Während der U-4CR epimerisierte das gebildete Imin vollständig von der *cis*- in die *trans*-Konfiguration, sodass sich ein Ugi-Produkt mit *trans*-verbrücktem Cyclopentan bildete. Die U-4CR verlief unselektiv bezüglich der Konfiguration des ehemaligen Carbonyl-Kohlenstoffs. Nach Abspaltung der *p*-Methoxybenzyl-Gruppe und des Acetats erfolgte dann eine regioselektive S_N2 -Cyclisierung durch den Angriff des ehemaligen Amin-Stickstoffs auf die Alkoholfunktionalität und die beiden möglichen, *trans*-verbrückten Cyclopentylpyrrolidindiastereomere wurden gebildet. Mithilfe dieser Sequenz konnte der antivirale Wirkstoff Telaprevir hergestellt werden.



Schema 3.40: Synthese von Cyclopentylpyrrolidinen.²⁸⁷

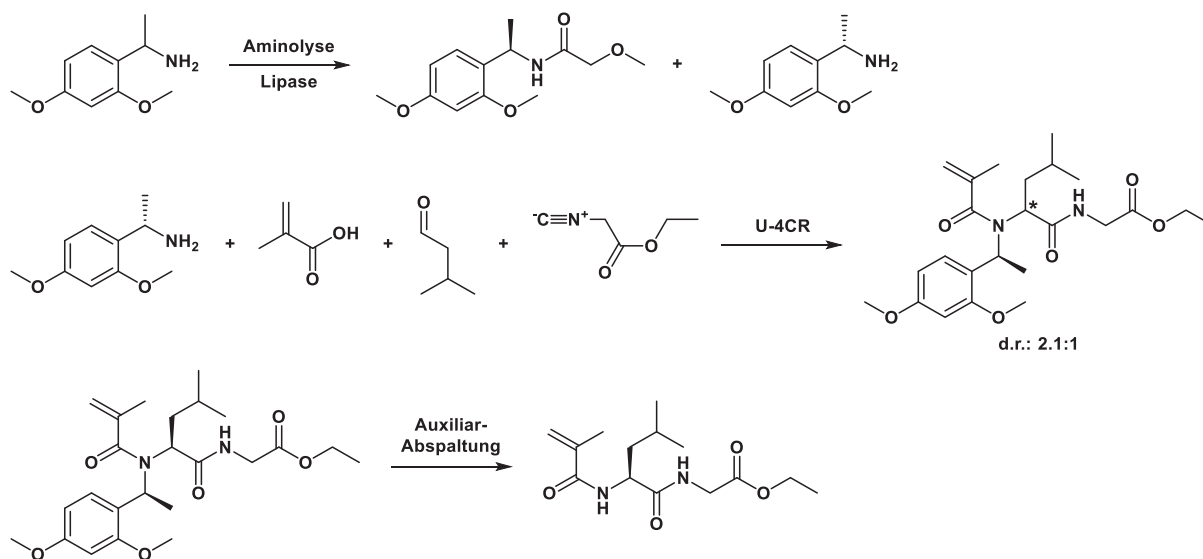
In einer anderen Sequenz wurde ein Alkohol mithilfe von CAL-B stereoselektiv acyliert (**Schema 3.41**). Durch anschließende Hydrolyse des acylierten *S*-Isomers konnten beide Enantiomere gewonnen werden. Das *R*-Isomer wurde danach in einer stereoselektiven Sequenz aus Mitsunobu-Reaktion und U-4CR eingesetzt, um Tetrahydro[f][1,4]oxazepine zu synthetisieren. Diese sind für die medizinische

Chemie von Interesse. In dieser Sequenz konnte durch die Konfiguration des Alkohols sowohl die Konfiguration des Intermediates als auch des Ugi-Produkts gesteuert werden.²⁸⁴



Schema 3.41: Diastereoselektive U-4CR. Chirale Alkohole dienen als Edukte in situ erzeugter, chiraler, cyclischer Imine.²⁸⁴

Neben den prämodifikatorischen, lipasekatalysierten Veresterungen weist die Literatur auch eine prämodifikatorische, lipasekatalysierte Aminolyse auf (**Schema 3.42**).²⁸⁵ Sie wurde zur kinetischen Racematspaltung verwendet. Dabei wurde ein Racemat aus α -(2,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin einer stereoselektiven, lipasekatalysierten Aminolyse unterzogen. Die höchste Ausbeute (49 %) und der größte Enantiomerenüberschuss (>90%) wurde mit Novozym 435 erzielt. Das *R*-Isomer wurde amidiert. Das *S*-Isomer verblieb als freies Amin. Es wurde als chirales Auxiliar in der U-4CR eingesetzt und lieferte Diastereomerenverhältnisse von 1.6:1 bis 2.1:1 und Ausbeuten von bis zu 87 %. Die Diastereomere ließen sich gut trennen. Der Vorteil von α -(2,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin ist, dass es leicht mithilfe von Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur als 2,4-Dimethoxyphenylethen vom Zielprodukt abgespalten werden kann. Als Zielprodukte wurden Dipeptide mit Michael-Akzeptorfunktionalität mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 99% erhalten. Die Michael-Akzeptorfunktionalität erforderte milde Bedingungen für die Abspaltung des chiralen Auxiliars.

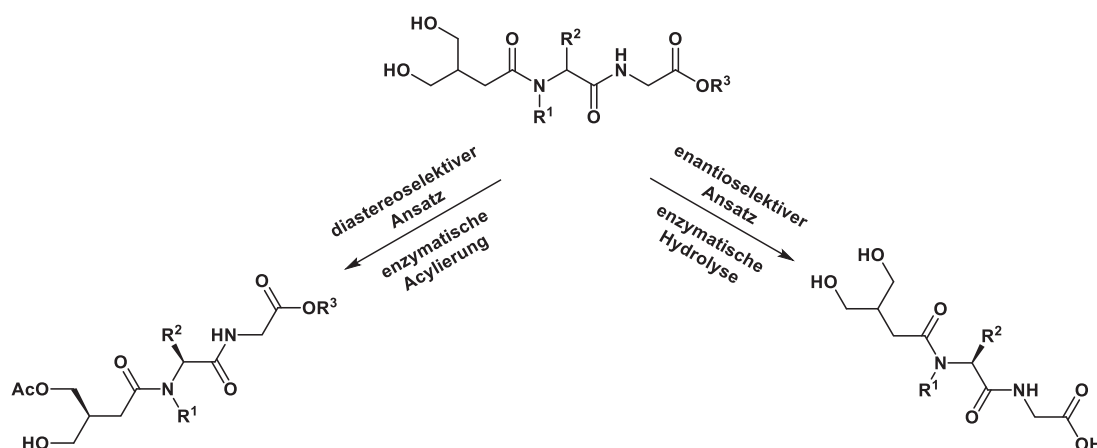


Schema 3.42: Kinetische Racematspaltung durch lipasekatalysierte Aminolyse zur Gewinnung enantiomerenreiner Amine und Verwendung dieser Amine als chirale Auxiliare in U-4CR.²⁸⁵

3.6.4.2 U-4CR-Biokatalyse-Sequenzen und biokatalysierte Ugi-Reaktionen

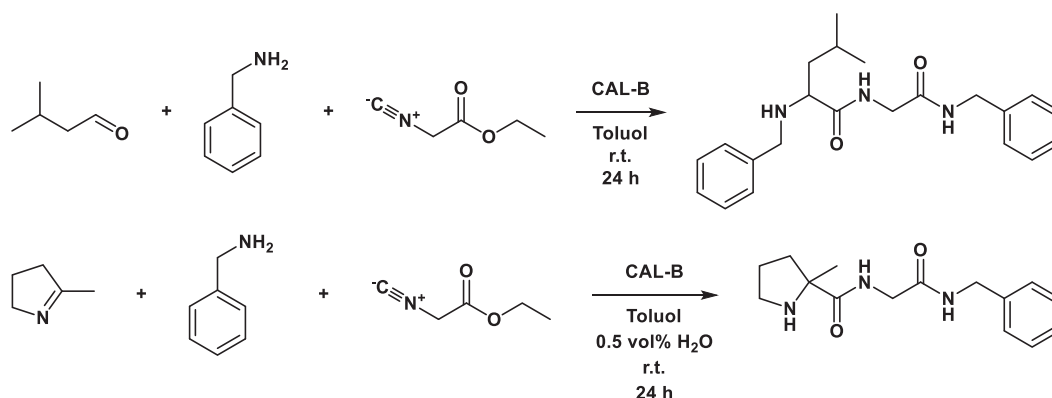
Neben den Biokatalyse-U-4CR-Sequenzen, bei denen die Biokatalyse eine Prämodifikation eines der Ugi-Substrate darstellt, existieren Ugi-Biokatalyse-Sequenzen, bei denen die Biokatalyse der Postmodifikation eines Ugi-Produktes dient.⁶⁸⁻⁷⁰ In zwei Fällen wird nicht nur die postmodifikatorische Aminolyse, sondern auch die Ugi-Reaktion selbst durch das Enzym katalysiert.^{69, 70}

Bei dem Versuch racemische 1,3-Diolpeptidomimetika, die über U-4CR erzeugt wurden und Strukturelement einiger Wirkstoffe sind, zu trennen, wurden Lipasen sowohl in einem diastereoselektiven als auch in einem enantioselektiven Ansatz verwendet.⁶⁸ Beim diastereoselektiven Ansatz wurde versucht, die 1,3-Diolpeptidomimetika diastereoselektiv zu acylieren. Beim enantioselektiven Ansatz wurde versucht, die 1,3-Diolpeptidomimetika enantioselektiv zu hydrolysieren (**Schema 3.43**). Der diastereoselektive Ansatz lieferte im besten Fall einen Diastereomerenüberschuss von 48 %. Der enantioselektive Ansatz lieferte im besten Fall einen Enantiomerenüberschuss von über 99.9 % und konnte somit als effiziente Methode zur kinetischen Racematspaltung verwendet werden.



Schema 3.43: Diastereoselektiver und enantioselektiver Ansatz zur Racematspaltung von 1,3-Diolpeptidomimetika.

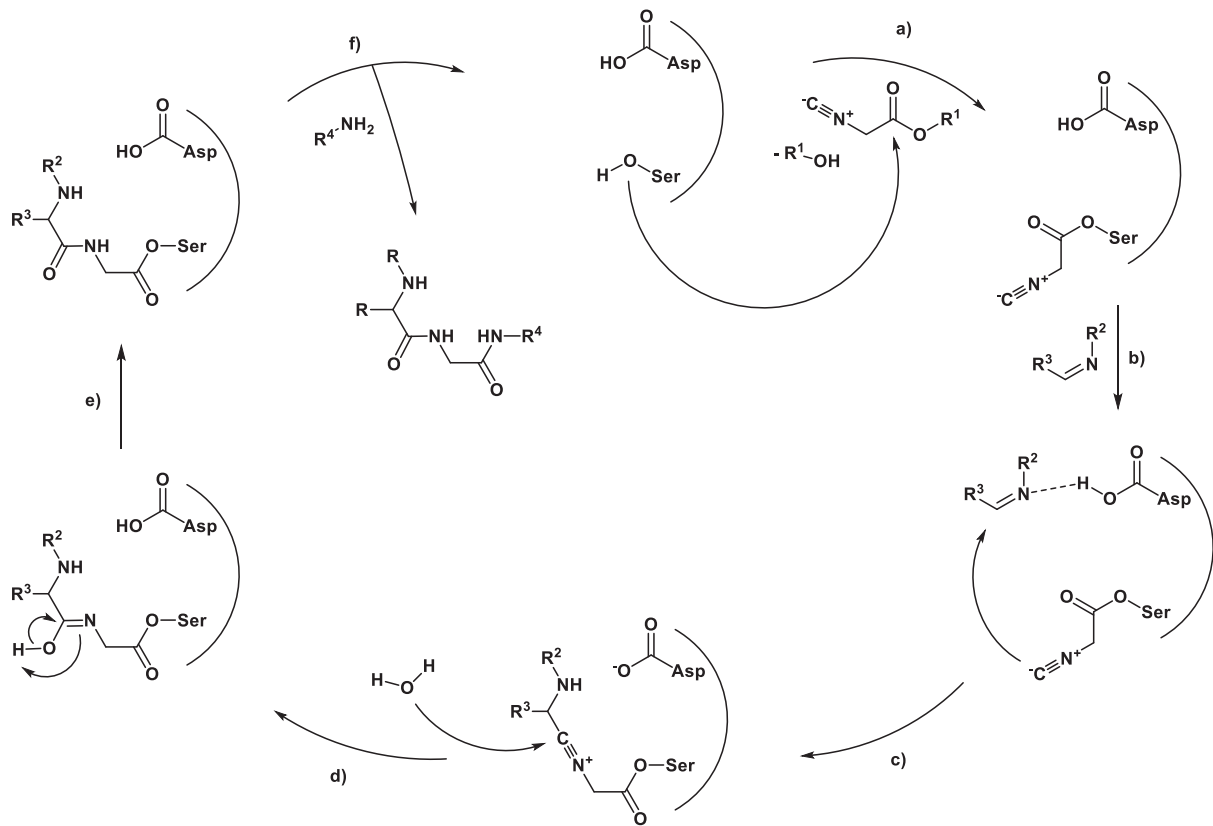
Sehr interessant sind zwei Veröffentlichungen, in denen das Enzym nicht nur eine postmodifikatorische Aminolyse, sondern auch die Ugi-Reaktion selbst katalysiert. Folglich konnten beide Sequenzen im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt werden. Die erste Sequenz stellt eine U-3CR zur Synthese von α -Aminodiamiden dar.⁶⁹ In diesen Reaktionen muss das präformierte Imin grundsätzlich mit Hilfe eines Katalysators, wie Lewis- oder Brønsted-Säuren, zum Ugi-Produkt umgesetzt werden. Die Autoren konnten zeigen, dass Lipasen, insbesondere Novozym 435, solche U-3CR ebenfalls katalysieren. In der zweiten Sequenz wurden keine offenkettigen Imine vorgebildet, sondern direkt cyclische Imine eingesetzt.⁷⁰ Als Produkte bildeten sich α -Cycloaminodiamide. Da bei der Verwendung cyclischer Imine, anders als bei Verwendung von Aldehyden und Aminen und anschließender Präformation der Imine, kein Wasser freigesetzt wird, musste Wasser separat als vierte Komponente zugegeben werden. Ansonsten verliefen die Reaktionen gleich (**Schema 3.44**). Eine Enantioselektivität sowie eine Diastereoselektivität bei Verwendung chiraler Edukte konnte nicht festgestellt werden.



Schema 3.44: Lipasekatalysierte U-3CR-Sequenzen.^{69, 70}

Auf Grundlage der folgenden Beobachtungen und Schlussfolgerungen postulierten die Autoren einen Katalysecyclus (**Schema 3.45**):

1. Die betrachteten Ugi-Reaktionen liefen nur in Gegenwart von Lipasen ab. Ohne Lipase fand keine Ugi-Reaktion statt. Folglich war eine Lipase notwendig.
2. Mit denaturierten Lipasen fand ebenfalls keine Ugi-Reaktion statt. Folglich musste die Lipase eine intakte natürliche bzw. immobilisierte Tertiär- bzw. Quartärstruktur aufweisen. Zudem wurden bei der Untersuchung der Sequenz mit den cyclischen Iminen Inhibitoren eingesetzt, welche die katalytische Triade hemmen. Auch hier wurde die Reaktion unterdrückt. Beide Beobachtungen wurden als Indizien für eine Beteiligung der katalytischen Triade an der Katalyse gewertet.
3. Die betrachteten Ugi-Reaktionen liefen nur ab, wenn die Isocyanid-Komponente eine Estergruppe aufwies. Folglich musste diese Estergruppe an der Katalyse beteiligt sein.
4. In der zweiten Sequenz konnte mit isotopenmarkiertem Sauerstoff, der über das Wasser eingebracht wurde, gezeigt werden, dass Wasser als Säurekomponente reagiert.
5. Als Ergebnis wurde der folgende Katalysecyclus postuliert:
 - a. Die Serin-Einheit greift den Isocyanoester an und wird acyliert.
 - b. Das vorgebildete Imin wird vom Asparaginsäurerest protoniert und für einen nucleophilen Angriff durch das Isocyanid-C-Atom aktiviert.
 - c. Das Isocyanid greift an und das Nitrilium-Ion wird gebildet.
 - d. Das bei der Bildung des Imins entstandene Wasser greift das Isocyanid-C nucleophil an. Die α -Addition erfolgt. Der Asparaginsäurerest wird reprotoniert.
 - e. Das α -Addukt isomerisiert zum Amid.
 - f. Ein freies Amin attackiert das Carboxy-C-Atom des Isocyanids und der Katalysecyclus läuft auf dem bekannten Hydrolyse-/Alkoholyse-/Aminolyse-Weg zu Ende ab.



Schema 3.45: Katalysezyklus der lipasekatalysierten U-3CR.⁶⁹

3.6.5 Verkettung von Biokatalyse und Metallkatalyse

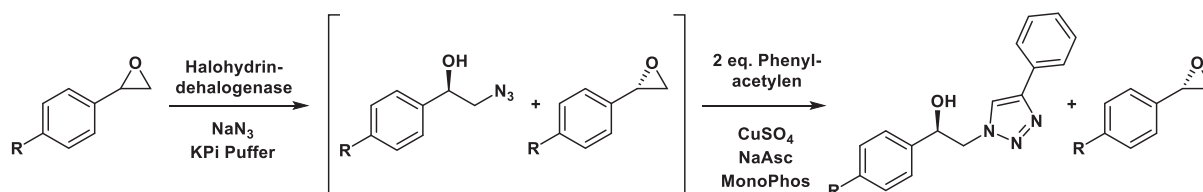
Es sei einleitend angemerkt, dass eine Vielzahl von Kombinationen aus metallkatalysierten und biokatalysierten Reaktionen existiert. Solche Kombinationen werden hauptsächlich in der dynamisch-kinetischen Racematspaltung eingesetzt. Dabei dient der Metallkatalysator der schnellen Racemisierung der Substrate. Er gewährleistet die schnelle Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts zwischen den Enantiomeren. Der Biokatalysator hingegen führt die kinetische Racematspaltung durch.²⁸⁸⁻²⁹⁰ Beispiele für echte Syntheseanwendungen bzw. Synthesekonzepte, in denen die erzeugbaren Strukturen im Vordergrund stehen, sind jedoch deutlich seltener. In diesen Reaktionssequenzen wird die Biokatalyse ebenfalls bevorzugt zur stereoselektiven Erzeugung des gewünschten Enantiomers verwendet.

3.6.5.1 Verkettung von Biokatalyse und CuAAC

In Verkettungen von Biokatalyse und CuAAC dient die Enzymreaktion entweder zur Synthese optisch reiner Edukte²⁹¹⁻²⁹³ oder als Katalysator für eine Aminolyse.^{75-78, 294} In letzteren Anwendungen wird mit dem Einsatz des Enzyms in erster Linie eine Steigerung des Umsatzes bzw. eine Verringerung der Reaktionszeit unter milden Bedingungen und/oder eine Regioselektivität verfolgt, ohne dass eine Stereoinduktion erzielt werden soll. Es sind 5 Beispiele für Ein-Topf-Verkettungen bekannt. Dabei handelt es sich in drei Fällen um Polykondensationen,⁷⁷⁻⁷⁹ zwei Fälle stellen konsekutive Ein-Topf-Reaktionen dar.^{75, 76}

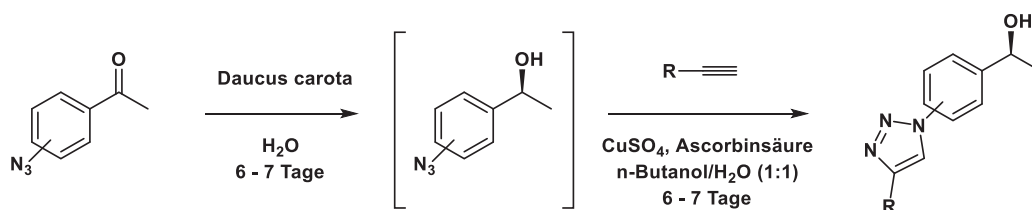
Ein Anwendungsfeld von Biokatalyse-CuAAC-Sequenzen ist die Synthese von optisch reinen, disubstituierten 1,2,3-Triazolderivaten mit Alkoholfunktionalität. Diese dienen als Blocker für β -adrenerge Rezeptoren. In solchen Sequenzen dient die Enzymreaktion immer der stereoselektiven Erzeugung eines Alkohols aus Oxiranen oder Ketonen.²⁹¹⁻²⁹³

Ein Beispiel ist die enantioselektive Ein-Topf-Synthese aromatischer Hydroxytriazole (**Schema 3.46**). Dabei wurden racemische, aromatische Epoxide in einer halohydrindehalogenasekatalysierten Azidolyse enantioselektiv zu 1,2-Azidoalkoholen umgesetzt. Diese Alkohole reagierten dann mit Phenylacetylen in einer CuAAC zu optisch reinen Hydroxy-1,2,3-triazolen weiter.²⁹¹



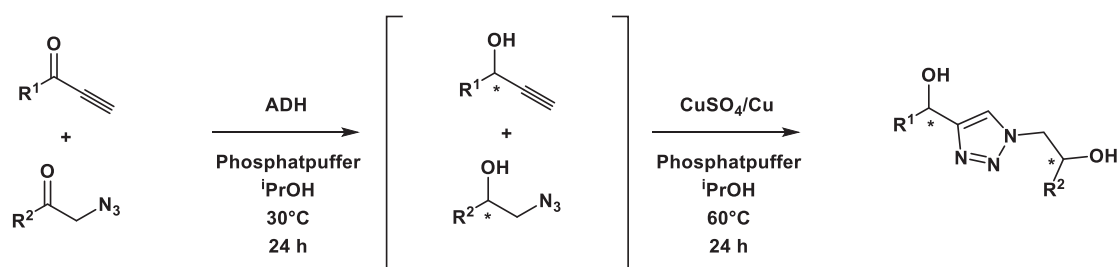
Schema 3.46: Enantioselektive Azidolyse-CuAAC-Sequenz zur Synthese optisch reiner Hydroxytriazole.²⁹¹

In einer weiteren Syntheseroute wurden zunächst Azidoacetophenone mit Wasser zu den entsprechenden sekundären Alkoholen reduziert. Als Katalysator dienten zerkleinerte Wurzeln der *Daucus carota*. Im zweiten Schritt erfolgte die CuAAC mit den entsprechenden Alkinen (**Schema 3.47**).²⁹²



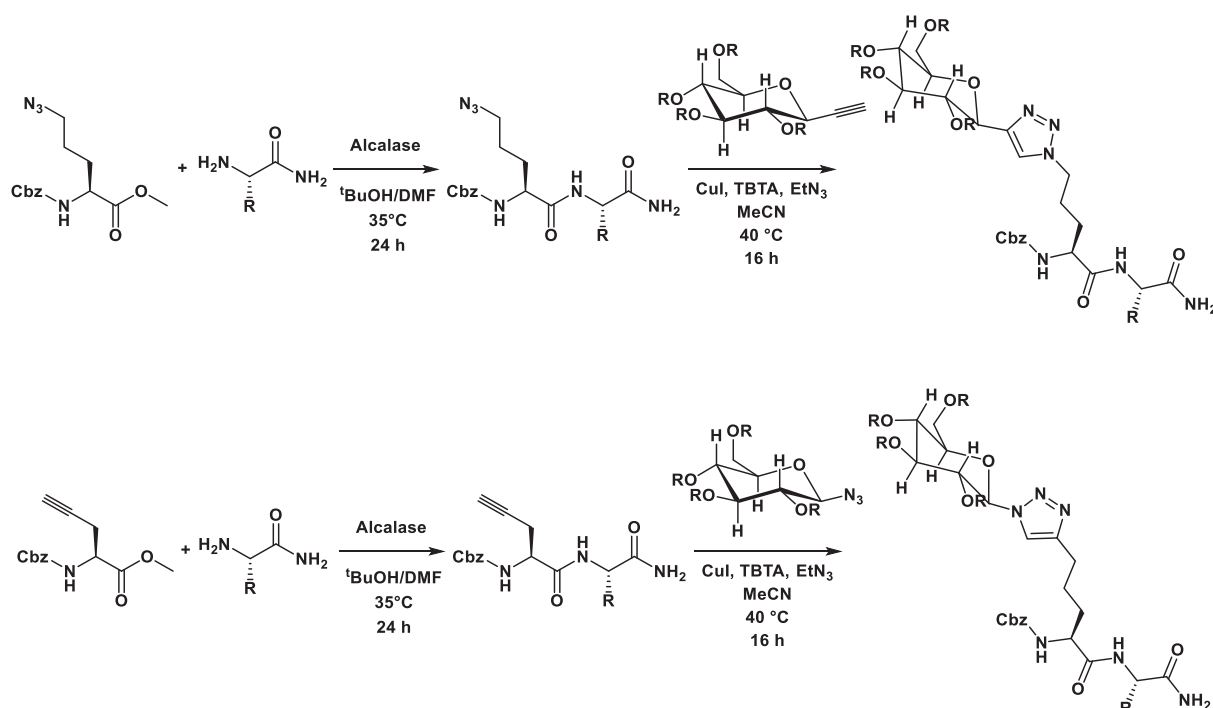
Schema 3.47: Kombination von Biokatalyse und CuAAC zur Synthese von (*S*)-1-(4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)ethan-1-ol.²⁹²

Auch disubstituierte 1,2,3-Triazoldiole können über eine Biokatalyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz mit hohen Ausbeuten und hervorragender Enantio- bzw. Diastereoselektivität hergestellt werden (**Schema 3.48**). Bei der Synthese wurden α -Azido- und α -Alkynylketone als prochirale Edukte eingesetzt und parallel von einer Alkoholdehydrogenase zu chiralen α -Azido- und α -Alkynylalkoholen reduziert. Diese chiralen Bausteine wurden mittels CuAAC zum entsprechenden 1,2,3-Triazoldiol umgesetzt.²⁹³



Schema 3.48: Diastereoselektive 1,2,3-Triazoldiol-Ein-Topf-Synthese durch ADH-katalysierte Reduktions-CuAAC-Sequenz.²⁹³

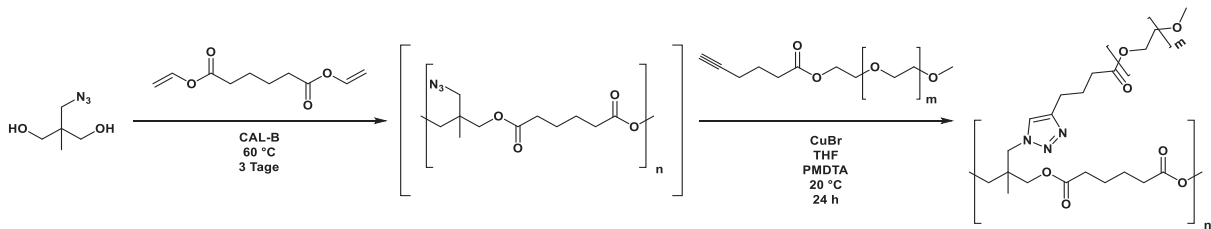
Biokatalyse-CuAAC-Sequenzen dienen zudem der Synthese metabolisch stabiler Isostere von *N*-Glycopeptiden (**Schema 3.49**). Dabei wurde ein *N*-geschützter und acetylen- oder azid-funktionalisierter Aminosäuremethylester mit einem proteinogenen Aminosäureamid in einer alcalasekatalysierten Aminolyse zu einem Dipeptid umgesetzt. Dieses acetylen- oder azid-funktionalisierte Dipeptid wurde einer CuAAC mit einem azid- oder acetylen-funktionalisierten Monosaccharid unterzogen. Dabei entstand das entsprechende Triazol. Die inverse Syntheseroute, bei der zuerst die Synthese einer Glycoaminosäure über eine CuAAC zwischen einer *N*-geschützten Aminosäure und einem Monosaccharid erfolgte und danach die alcalasekatalysierte Aminolyse mit einem proteinogenen Aminosäureamid zum Dipeptid durchgeführt wurde, erwies sich als weniger erfolgreich.²⁹⁴



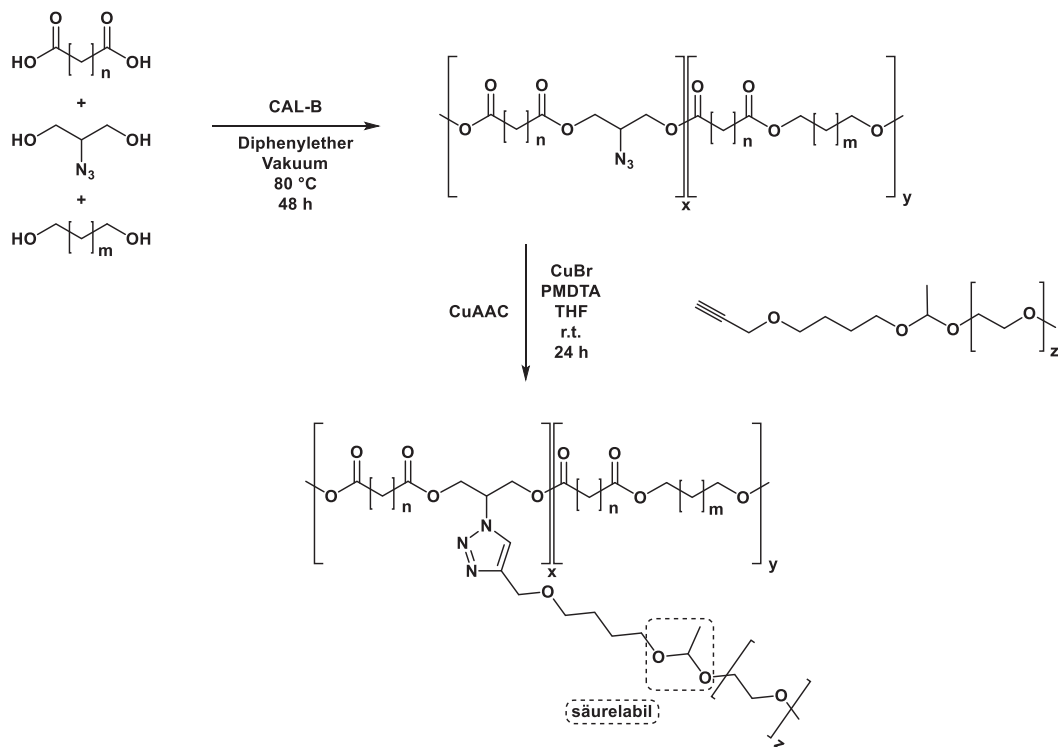
Schema 3.49: Synthese von Glycoproteinen über eine biokatalytische Aminolyse-CuAAC-Sequenz.²⁹⁴

Kombinationen von CAL-B-katalysierten Ver- bzw. Umesterungen und CuAAC finden in der Synthese von Pfropfpolymeren Anwendung. Es existieren sowohl Beispiele für Ein-Topf-Synthesen^{77, 79} als auch für schrittweise Reaktionen.⁷⁸ Die CuAAC dient dabei immer der Pfropfung bzw. der Modifikation der Seitenketten. Die enzymatisch katalysierte Reaktion wird im Falle der Polymerisation mittels Kettenreaktionen zur Pfropfung oder im Falle von Stufenreaktionen als Polykondensationsreaktion verwendet. Die CAL-B bzw. Enzymkatalyse von Polykondensationen weist gegenüber unkatalysierten oder metallkatalysierten Polykondensationen einige Vorteile auf, die besonders bei industrieller Anwendung relevant werden. Die Selektivität garantiert, dass bei Verwendung von Glycerin oder verzweigten Alkoholen als Diol-Komponente fast ausschließlich lineare Polymere erzeugt werden, da primäre Alkoholgruppen bevorzugt umgesetzt werden. Milde Reaktionsbedingungen schützen vor einem Abbau der Polyesterketten, reduzieren Nebenreaktionen und mindern die Explosionsgefahr der Azide. Außerdem hat CAL-B eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und ist ungiftig.^{77, 78}

Interessante Anwendungen stellen die Synthesen linearer, aliphatischer, hydrophober Polyester dar (**Schema 3.50**, **Schema 3.51**).^{77, 78} Auf die Polyesterketten wurden mittels CuAAC hydrophile Seitenketten aus PEO aufgepfropft. Das Ergebnis sind amphiphile, biokompatible, nicht oder nur schwach cytotoxische, biologisch abbaubare Pfropfpolymere. Diese bilden selbstorganisierte Mizellen und finden in der Biomedizin Verwendung. Ein elegantes Beispiel ist die Pfropfung mit acetalgruppentragenden Seitenketten.⁷⁸ Die Acetale der untersuchten Polymere waren bei physiologischem pH-Wert stabil, wurden jedoch bei saurem pH-Wert gespalten. Ein solches Polymer könnte als Wirkstofftransporter mit pH-selektivem Freisetzungsmechanismus verwendet werden.

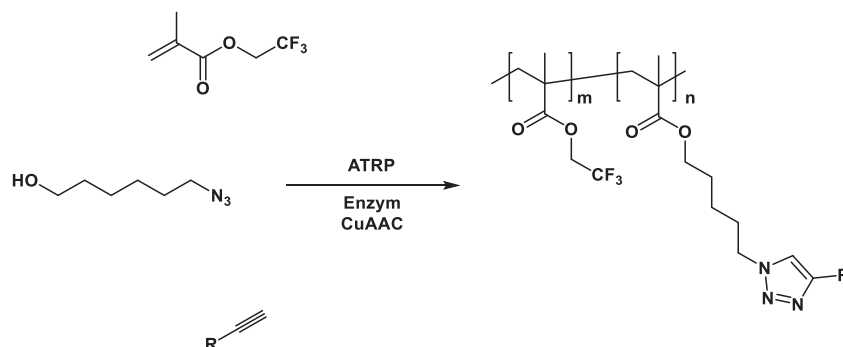


Schema 3.50: CAL-B-katalysierte Polyestersynthese mit CuAAC-Pfropfreaktion zur Synthese amphiphiler Copolymere.⁷⁷



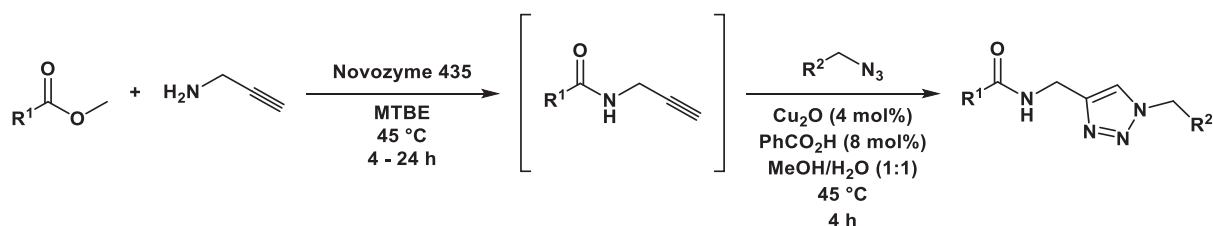
Schema 3.51: CAL-B-katalysierte Polykondensations-CuAAC-Pfropfreaktionssequenz zur Synthese potenzieller Wirkstofftransporter mit hydrophilen, säurelabilen Seitenketten.⁷⁸

Konzeptionell relevant ist die Multikomponenten-Polymerisation. Dabei laufen radikalische Atomtransferpolymerisation, CAL-B-katalysierte Umesterung und CuAAC parallel ab (**Schema 3.52**). Nach drei Stunden Reaktionszeit waren 85 % des Esters und 70 % des Alkins und Azids umgesetzt. Der Umsatz der Polymerisation betrug nach drei Stunden 13 % und nach 24 Stunden 68 %. Folglich ließen sich auch die „neugebildeten“ Monomere gut polymerisieren.⁷⁹

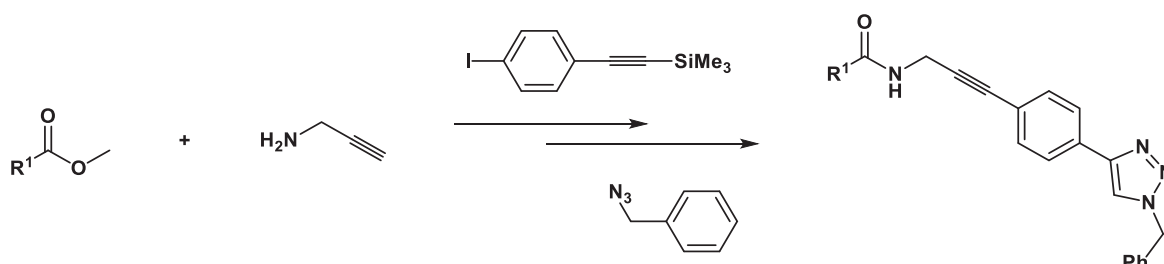


Schema 3.52: Multikomponenten-ATR-Polymerisationssequenz von Zhang und Fu.⁷⁹

Abgesehen von zwei der drei beschriebenen Polymerisationsreaktionen finden sich in der Literatur nur zwei weitere Ein-Topf-Multikomponenten-Enzym-CuAAC-Sequenzen. Sie stellen zugleich die einzigen bekannten Ein-Topf-Multikomponenten-Enzym-CuAAC-Sequenzen dar, bei denen eine Aminolyse statt einer Alkoholyse erfolgt. Diese wurden von Hassan am Arbeitskreis von Müller entwickelt.^{75, 76} Dabei wurden Methylcarboxylate mit Propargylamin unter CAL-B-Katalyse zu den entsprechenden Propargylamiden umgesetzt. Im Anschluss erfolgte die CuAAC mit entsprechenden Aziden zu amiddekorierten 1,2,3-Triazolen (**Schema 3.53**). Somit ließen sich Amidbindung und Amidbindungsmimetikum im Ein-Topf-Verfahren in ein Molekül einbringen.⁷⁵ Diese 3-Komponentensequenz konnte durch Einschub einer Sonogashira-Kupplung um eine vierte Komponente erweitert werden. Gleichzeitig wurde auch die erste chemoenzymatische 3-Komponenten-Ein-Topf-Aminolyse-Sonogashira-Kupplungssequenz entwickelt (**Schema 3.54**).⁷⁶



Schema 3.53: Chemoenzymatische 3-Komponenten-Ein-Topf-Aminolyse -CuAAC-Sequenz.⁷⁵

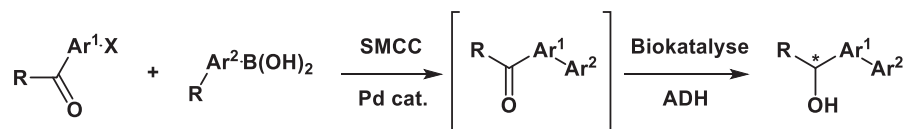


Schema 3.54: Chemoenzymatische 4-Komponenten-Ein-Topf-Aminolyse-Sonogashira -CuAAC-Sequenz.⁷⁶

3.6.5.2 Verkettung von Biokatalyse und SMCC

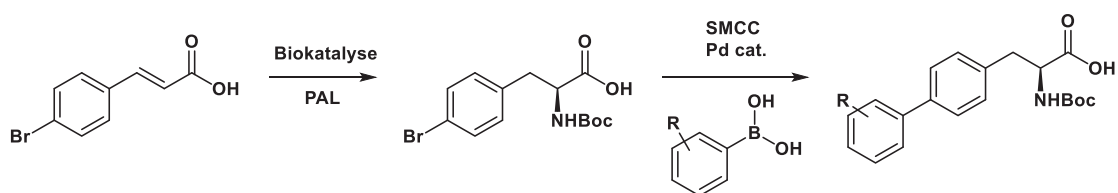
In der Literatur finden sich einige Sequenzen, in denen eine SMCC mit einer Biokatalyse verknüpft wurde. Diese Sequenzen sowie die Aufgabe der Enzyme werden im folgenden Abschnitt erläutert.

Durch die SMCC erzeugte oder modifizierte Intermediate werden mithilfe der Biokatalyse stereoselektiv oder stereospezifisch zum Produkt umgesetzt. Als Enzyme werden Aminosäure-Oxidasen,²⁹⁵ Alkohol-Dehydrogenasen,²⁹⁶⁻³⁰⁰ Transaminasen³⁰¹⁻³⁰³ und Iminreduktasen oder reduktive Aminasen verwendet.³⁰² Diese Sequenzen wurden mit zwei Ausnahmen³⁰² im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt (**Schema 3.55**).



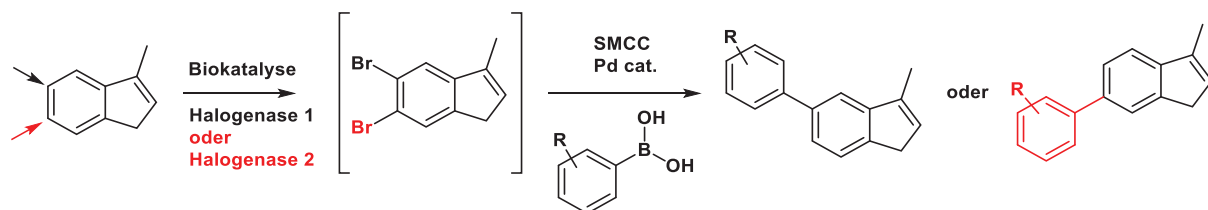
Schema 3.55: Beispiel für eine SMCC-Biokatalyse-Sequenz.²⁹⁹

Mithilfe der von Enzymen, wie Phenylalanin-Ammonium-Lyase (PAL)³⁰³, D-Aminosäure-Dehydrogenase (DAADH)³⁰³ und ω -Transaminasen³⁰² werden aus prochiralen Substraten chirale Edukte für die SMCC erzeugt und dann gekuppelt. Diese Methode erfordert mehrere Schritte und wurde nicht im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt (**Schema 3.56**).



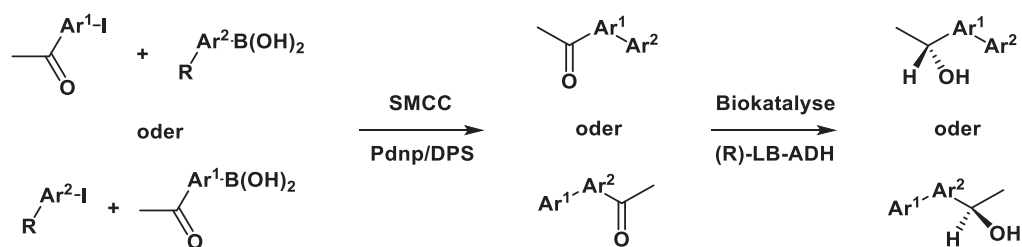
Schema 3.56: Beispiel für eine Biokatalyse-SMCC-Sequenz.³⁰³

Durch das Enzym (Halogenasen) werden Halogenfunktionalitäten regioselektiv in ein Substrat eingebracht, das dann in einer SMCC weiter umgesetzt wird.³⁰⁴⁻³⁰⁶ Diese Methoden wurden im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt (**Schema 3.57**).



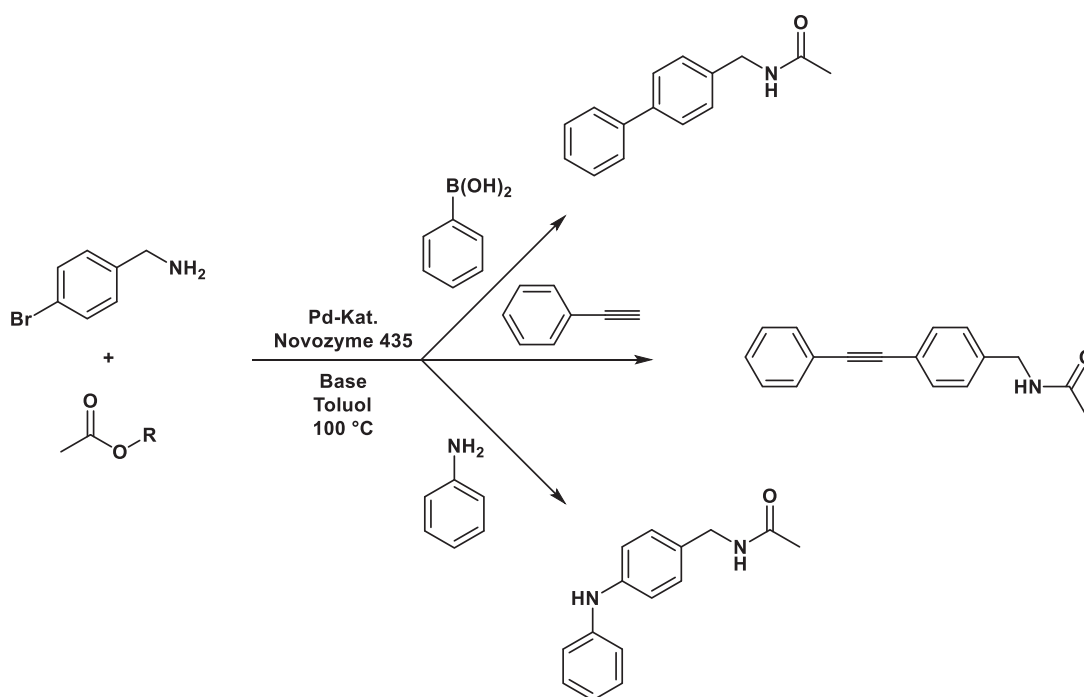
Schema 3.57: Beispiel für eine regioselektive biokatalytische Halogenierungs-SMCC-Sequenz.³⁰⁵

Das Enzym (CAL-B) dient als Trägermaterial und Stabilisator für Pd-Nanopartikel. Es fungiert nicht als Katalysator im eigentlichen Sinn. Sein aktives Zentrum beteiligt sich nicht an der Reaktion. Es findet nur eine SMCC statt.³⁰⁷ Darüber hinaus ist auch eine Sequenz bekannt, bei der Dps (DNA binding protein from starved cells) als Trägermaterial dient und in einer Folgereaktion ein weiteres Enzym (Alkohol-Dehydrogenase) zum stereospezifischen Umsatz des SMCC-Produktes eingesetzt wurde. Dies geschah im Ein-Topf-Verfahren (**Schema 3.58**).³⁰⁸



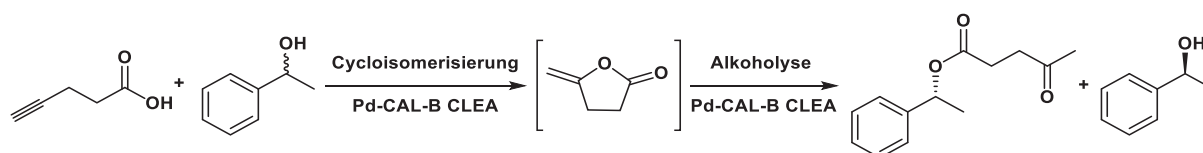
Schema 3.58: Beispiel für eine SMCC-Biocatalyse-Sequenz, in der ein Enzym als Trägermaterial der Pd-Nanopartikel (Pdnp) dient und ein weiteres Enzym als Biokatalysator agiert.³⁰⁸

Im Rahmen der Untersuchung von Synergien zwischen Chemo- und Biokatalyse bzw. Palladium- und Lipase-Katalyse in mehrstufigen Transformationen wurde 4-Brombenzylamin mit Essigsäureethylester, Novozym 435, Phenylboronsäure und einem entsprechenden Pd-Katalysatorsystem erfolgreich umgesetzt.⁸⁰ Neben dieser SMCC-Aminolyse-Kaskade konnten auch Sonogashira-Aminolyse-Kaskaden und Buchwald-Hartwig-Aminolyse-Kaskaden erfolgreich durchgeführt werden. In diesen Sequenzen finden die Pd- und die Biokatalyse parallel statt (**Schema 3.59**).



Schema 3.59: Parallele Palladium- und Lipase-Katalyse im Ein-Topf-Verfahren.⁸⁰

Zudem existiert eine Ein-Topf-Cycloisomerisierungs-Alkoholysesequenz, in der mit Pd-Nanopartikeln beladene CAL-B als Metall/Biohybridkatalysator fungiert.³⁰⁹ Hier katalysiert zunächst die CAL-B-gebundene Pd-Spezies die Cycloisomerisierung und im Anschluss katalysiert das eigentliche aktive Zentrum der CAL-B, die katalytische Triade, die Alkoholyse. Zur Herstellung dieses Pd/Biohybridkatalysators wurde die CAL-B zunächst vernetzt (CLEA; cross-linked enzyme aggregates) und anschließend mit Pd-Nanopartikeln beladen (**Schema 3.60**).



Schema 3.60: Pd-katalysierte-Cycloisomerisierungs-CAL-B-katalysierte-Alkoholyse-Sequenz. CAL-B dient hier sowohl als Trägermaterial für Pd-Nanopartikel als auch als Katalysator der Alkoholyse.³⁰⁹

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ausschließlich die in **Schema 3.59** aufgeführte Sequenz CAL-B als katalytische Spezies in Kombination mit einer SMCC verwendet. Bei der in **Schema 3.58** aufgeführten Synthese diente die CAL-B lediglich als Trägermaterial für Pd-Nanopartikel, war aber selbst nicht katalytisch aktiv. In dem in **Schema 3.60** aufgeführten Beispiel verläuft die Cycloisomerisierung zwar Pd-katalysiert, stellt aber keine SMCC dar.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Ugi-4CR

4.1.1 Ermittlung eines geeigneten U-4CR-Modellsystems

Der erste Schritt der Entwicklung einer konsekutiven 5-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz war die Identifikation eines geeigneten Ugi-Modellsystems, anhand dessen die Aminolyse studiert werden konnte. Dies sollte aus kostengünstigen Edukten und in hohen Ausbeuten synthetisiert werden können. Zudem sollte es einfach zu reinigen, gut handzuhaben und stabil sein. Des Weiteren musste es eine Estergruppe als Strukturelement aufweisen, damit eine enzymkatalysierte Aminolyse angeschlossen werden konnte. Die Esterfunktionalität wurde über die Isocyanid-Einheit in das Zielprodukt eingebracht, da diese erfolgreich als Linker oder Spacer in anderen, im Arbeitskreis von Müller entwickelten Anwendungen verwendet und daher als geeignet erachtet wurde.³¹⁰⁻³¹² Methyl-2-isocyanoacetat wurde als Isocyanid-Komponente gewählt, da Methylester laut Literatur zu höheren Ausbeuten bei der Aminolyse führen als Ethyl- oder längerkettige Ester.³¹³ Zusätzlich weist das Methyl-2-isocyanoacetat ein Stickstoffatom in β -Position auf, das die Esterreaktivität bezüglich einer CAL-B katalysierten Aminolyse zusätzlich erhöht.⁷⁵

Auf der Suche nach geeigneten Ugi-Systemen, die hohe Ausbeuten liefern, wurde aus Kostengründen zunächst das *tert*-Butylisocyanid anstelle des Methyl-2-isocyanoacetats verwendet. Die Verbindungen **1a** – **1g** wurden dargestellt (**Abbildung 4.1**).

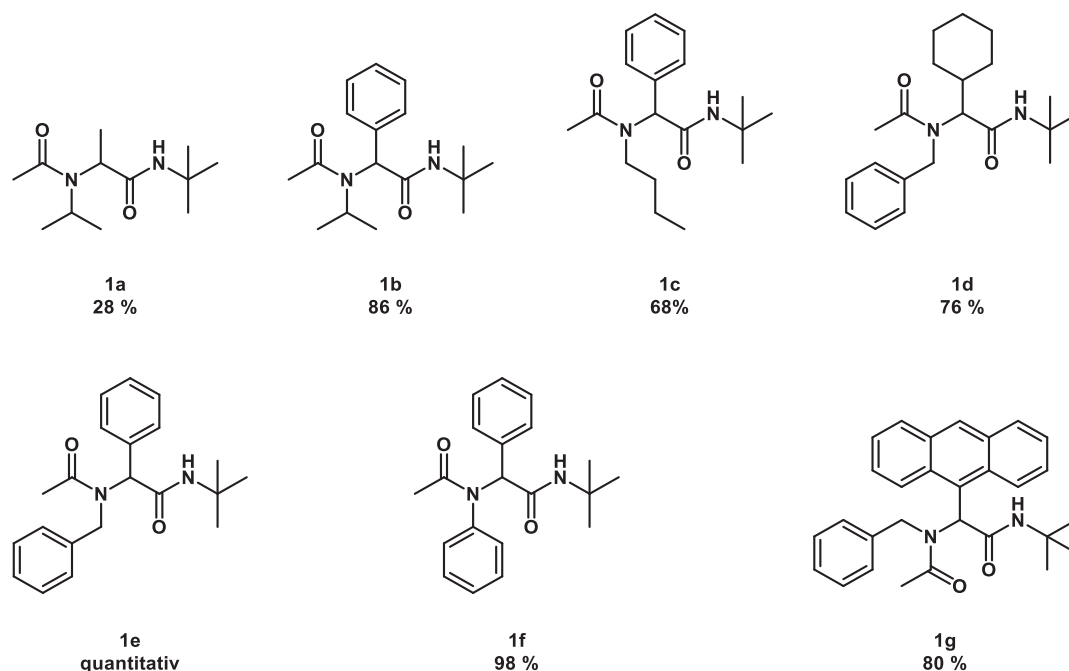


Abbildung 4.1: Produkte der U-4CR mit *tert*-Butylisocyanid als Isocyanid-Komponente.

Die so erhaltenen Produkte ließen sich alle durch Extraktion und anschließende Umkristallisation reinigen. Aufgrund der hohen Ausbeuten und der leichten Handhabbarkeit wurden für den nächsten Schritt die Verbindungen **1c**, **1e** und **1f** ausgewählt und strukturell modifiziert. Bei der Synthese wurde das *tert*-Butylisocyanid durch das Methyl-2-isocyanoacetat ersetzt, wodurch das Strukturelement des Methylesters in die entsprechenden Ugi-Produkte eingebracht wurde (**Abbildung 4.2**).

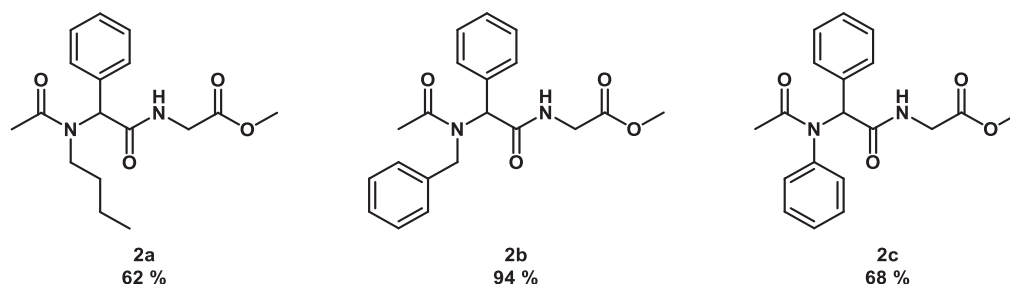
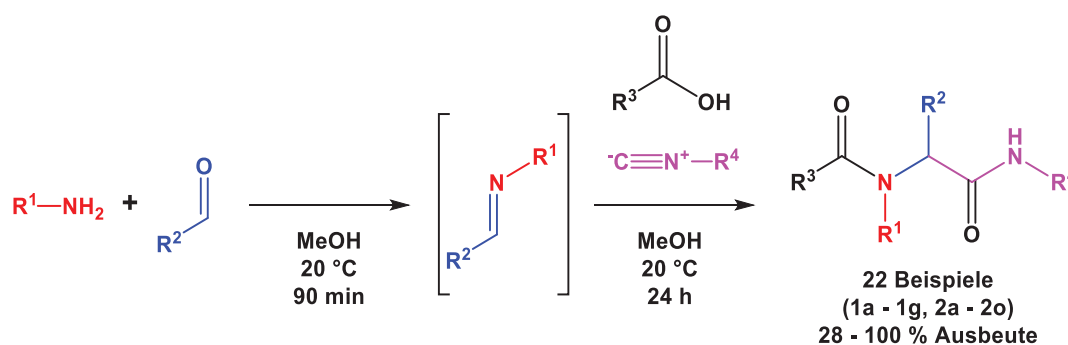


Abbildung 4.2: Produkte der U-4CR mit Methylsterfunktionalität durch Verwendung von Methyl-2-isocyanoacetat.

Die Verbindungen **2a** – **2c** waren ebenfalls leicht handhabbar. Es erwies sich jedoch als vorteilhaft, die Ugi-Produkte säulenchromatographisch zu reinigen, da eine Umkristallisation ohne vorherige Säulenchromatographie zu hohen Ausbeuteverlusten führte. Dies ist vermutlich auf das Methyl-2-isocyanoacetat oder daraus hervorgehende Verunreinigungen zurückzuführen, die eine Kristallisation der Ugi-Produkte stören. Diese Verunreinigungen konnten mittels Chromatographie leicht abgetrennt werden. Verbindung **2b** wurde als Modellsystem für die Untersuchung der Aminolyse ausgewählt, da sie die erforderlichen Kriterien am besten erfüllte.

Bei der Synthese aller beschriebenen Ugi-Produkte wurde nach einem am Arbeitskreis etablierten und bewährten Protokoll verfahren (**Schema 4.1**, Protokoll A). Nach diesem Protokoll wurden für die vorliegende Arbeit 22 Beispiele (**1a** – **1f** und **2a** – **2o**) mit Ausbeuten zwischen 28 und 100 % synthetisiert.



Schema 4.1: Ugi-4-Komponentenreaktion gemäß Protokoll A.

Die Verbindungen **2d** – **2o** (**Abbildung 4.3**) stellen Intermediate der in **Kapitel 4.3.1** beschriebenen konsekutiven 5-Komponenten-Ugi-4CR-CALB-katalysierten-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz dar. Durch die Verwendung halogensubstituierter Anilin- und Benzylaminderivate konnte das Reaktivitäts- und Diversitätspotenzial der Ugi-Verbindungen gesteigert werden, da sie als Kreuzkupplungsreaktanden agieren können.

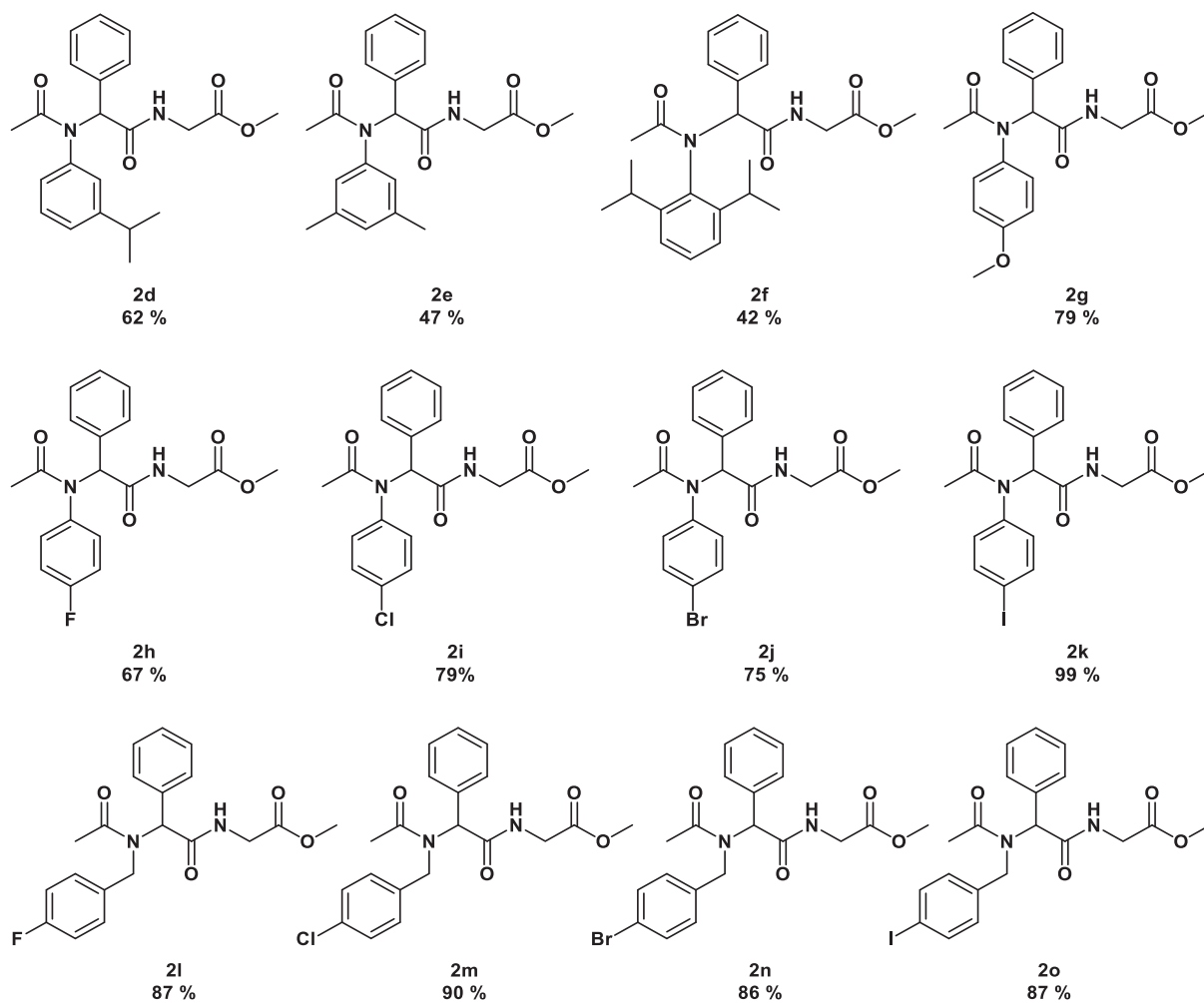


Abbildung 4.3: Weitere Produkte der U-4CR mit Methylesterfunktionalität

4.1.2 Versuche zur Optimierung der U-4CR – Modifikation des Standardprotokolls (Protokoll A)

Des Weiteren wurde untersucht, ob die Synthese der Verbindungen **2b** mit vergleichbaren Ausbeuten in anderen Lösungsmitteln durchgeführt werden konnte. Die Ugi-Reaktion präferiert grundsätzlich dipolare, protische Solvenzien, weshalb Methanol als Standardsolvens selektiert wurde. Methanol könnte jedoch in der späteren Aminolyse das Enzym deaktivieren oder als Konkurrenz-nucleophil agieren. Um diese Gefahr zu umgehen, wurden Trifluorethanol und Tetrahydrofuran als dipolare, jedoch schwach nucleophile Lösungsmittel getestet (**Tabelle 4.1**, Ansätze 6 und 7). In beiden Fällen wurde eine deutlich geringere Ausbeute (78 % für Trifluorethanol und 53 % für THF) erhalten.

Bei der Synthese von Verbindung **2b** konnte die Reaktionszeit ohne Ausbeuteverluste von 24 auf 12 h reduziert werden (**Tabelle 4.1**, Ansatz 9). Für die Verbindungen **2a** und **2c** war dies nicht möglich (**Tabelle 4.1**, Ansätze 2 und 12). Bei einer Reaktionszeit von 12 h fiel die Ausbeute bei Verbindung **2a** auf 51 % und bei Verbindung **2c** auf 56 %. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 48 h führte bei allen drei Verbindungen zu keiner signifikanten Ausbeutesteigerung (**Tabelle 4.1**, Ansätze 3, 8 und 13). Daher wurde eine Reaktionszeit von 24 h für alle Ugi-Reaktionen beibehalten.

Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C konnte die Ausbeute in keinem der Fälle steigern (**Tabelle 4.1**, Ansätze 4, 10 und 14). Daher wurden alle weiteren Ugi-Reaktionen bei 20 °C durchgeführt.

Es sei zudem erwähnt, dass die Reaktanden in einer Konzentration von 1 mol/L eingesetzt wurden. Eine Erhöhung der Konzentration führte zur Präzipitation des Produktes, bevor ein vollständiger Umsatz erreicht wurde, und verursachte somit Ausbeuteeinbrüche.

Das Protokoll A erwies sich somit als zielführendste Synthesevorschrift.

Tabelle 4.1: Optimierungsansätze zur U-4CR.

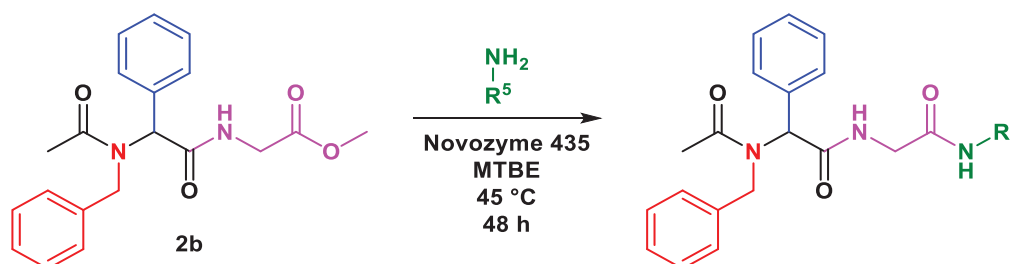
Ansatz	Verbindung	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Ausbeute (%)
1	2a	MeOH	20	24	62
2	2a	MeOH	20	12	51
3	2a	MeOH	20	48	65
4	2a	MeOH	50	24	59
5	2b	MeOH	20	24	100
6	2b	CF ₃ CH ₂ OH	20	24	78
7	2b	THF	20	24	53
8	2b	MeOH	20	48	100
9	2b	MeOH	20	12	100
10	2b	MeOH	50	24	100
11	2c	MeOH	20	24	69
12	2c	MeOH	20	12	56
13	2c	MeOH	20	48	68
14	2c	MeOH	50	24	66

4.2 Aminolysen

4.2.1 CAL-B katalysierte Aminolyse

Im zweiten Schritt der Entwicklung der konsekutiven 5-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz wurde ermittelt, ob Ugi-Verbindungen einer CAL-B katalysierten Aminolyse unterzogen werden können. Dazu wurde die enzymkatalysierte Aminolyse von Verbindung **2b** untersucht. Aufgrund der literaturbekannten Vorteile^{63, 65} und der Ergebnisse früherer Studien zur biokatalysierten Aminolyse am Arbeitskreis⁷⁵ wurde die kommerziell erhältliche, immobilisierte CAL-B (Novozym 435) als geeignetster Biokatalysator ausgewählt. Als Aminolysereagenzien wurden Benzylamin und Propargylamin eingesetzt. Das Benzylamin diente als Referenz für halogenierte Benzylamine, die weitere Reaktionspfade, wie beispielsweise Kreuzkupplungsreaktionen, eröffnen. Mit dem Propargylamin wurde ein Strukturelement eingebracht, das eine CuAAC ermöglicht. Das Reaktivitäts- und Diversitätspotenzial der entsprechenden Produkte sollte somit erhöht werden und weitere Folgereaktionen ermöglichen.

In einer ersten Studie wurde das Substrat **2b**, nach einer am Arbeitskreis entwickelten Methode,^{75, 76} in einem Ansatz mit Benzylamin und in einem anderen Ansatz mit Propargylamin umgesetzt (**Schema 4.2**). Die entsprechenden Aminolyseprodukte wurden mit moderaten Ausbeuten gebildet (**Abbildung 4.4**). Grundsätzlich ist demnach eine CAL-B-katalysierte Aminolyse von Ugi-Produkten möglich.



Schema 4.2: CAL-B katalysierte Aminolyse von Verbindung **2b**.

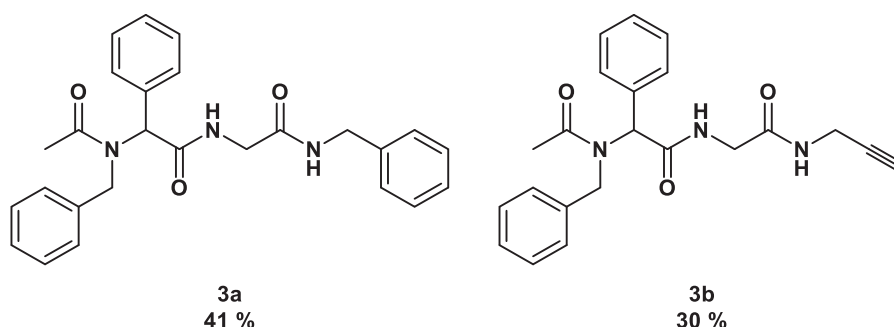


Abbildung 4.4: Produkte der CAL-B katalysierten Aminolyse von Verbindung **2b** mit Benzylamin und Propargylamin.

In einer weiteren Studie sollte festgestellt werden, ob CAL-B Methanol als Cosolvens akzeptiert. Dies war für die beabsichtigte Ein-Topf-Verknüpfung von Ugi-Reaktion und Aminolyse notwendig, da die Ugi-Reaktion idealerweise in Methanol durchgeführt wird.^{314, 315} Andere Solvenzien, wie THF oder Trifluorethanol, führten zu starken Ausbeuteverlusten (**Tabelle 4.1**). Die Verwendung von Methanol als Solvens für die Enzymreaktion ist dabei nicht trivial, da literaturbekannt ist, dass die

Enzymreaktivität durch Methanol gemindert oder ganz unterdrückt werden kann und Methanol daher oft durch die Verwendung weniger dipolarer Solvenzien umgangen wird.^{75, 146, 147, 313} Zudem könnte es als schwaches Nucleophil, das jedoch in starkem Überschuss vorliegt, in Konkurrenz zum Amin treten und die Ausbeute mindern bzw. die Reaktionszeit extrem erhöhen. Um diese Aussagen zu überprüfen wurde Verbindung **2b** mit Benzylamin in MTBE mit Methanol als Cosolvens umgesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Aminolyseprodukt bildete. Interessanterweise wurde eine Steigerung der Ausbeute festgestellt (**Tabelle 4.2**, Ansätze 1 und 2).

Da CAL-B sowohl die Substrate (Ugi-Produkt und Benzylamin) als auch das Cosolvens (Methanol) akzeptierte, sollte eine Ein-Topf-Verknüpfung von Ugi-Reaktion und enzymkatalysierter Aminolyse prinzipiell möglich sein. Aufgrund der lediglich moderaten Ausbeute der Aminolyse nach dem bekannten Protokoll wurde eine Optimierungsstudie zur CAL-B katalysierten Aminolyse von Verbindung **2b** durchgeführt (**Tabelle 4.2**).

Tabelle 4.2: Optimierungsstudie der CAL-B katalysierten Aminolyse von Verbindung **2b** mit Benzylamin; a) inerte Bedingungen.

Ansatz	Solvens	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Äquivalente Benzylamin	Novozym 435 Menge (g)	Ausbeute (%)
1	MTBE	45	48	1	0.177	41
2	MTBE/MeOH 5:1	45	48	1	0.177	49
3	MTBE/MeOH 5:1	45	48	2	0.177	64
4	MTBE/MeOH 5:1	45	48	4	0.177	75
5	MTBE/MeOH 5:1	45	48	6	0.177	78
6	MTBE/MeOH 5:1	45	48	10	0.177	82
7	MTBE/MeOH 2:1	45	48	6	0.177	78
8	MTBE/MeOH 1:1	45	48	6	0.177	81
9	MTBE/THF 2:1	45	48	6	0.177	85
10	MTBE/CF ₃ CH ₂ OH 2:1	45	48	6	0.177	67
11	MTBE:THF 1:1	45	48	6	0.177	83
12	THF	45	48	6	0.177	68
13	Trifluorethanol	45	48	6	0.177	30
14	Methanol	45	48	6	0.177	85
15	Methanol	45	48	6	0.177	87
16	Methanol	45	48	6	0.354	83
17	Methanol	45	48	6	0.090	63
18	Methanol	45	24	6	0.177	86
19	Methanol	45	12	6	0.177	43
20	Methanol	45	120	6	0.177	86
21 ^a	Methanol	45	24	6	0.177	84
22	Methanol	45	24	1	0.177	54

Die Optimierung zeigte, dass CAL-B Methanol nicht nur als Cosolvens, sondern auch als reines Lösungsmittel akzeptiert (**Tabelle 4.2**, Ansatz 14). Methanol störte die Aminolyse nicht, sondern begünstigte sie im Vergleich zu MTBE (**Tabelle 4.2**, Ansätze 1 und 22). Die höchsten Ausbeuten wurden in reinem Methanol erhalten (**Tabelle 4.2**, Ansatz 15). Die Lösungsmittel THF und Trifluoressigsäure verursachten einen Ausbeuteeinbruch (**Tabelle 4.2**, Ansätze 12 und 13). THF konnte ohne das

Auftreten eines Ausbeuteverlustes lediglich als Cosolvens verwendet werden (**Tabelle 4.2**, Ansätze 9 und 11).

Die Zugabe mehrerer Äquivalente des Amins konnte die Ausbeute deutlich steigern. Bei Zugabe von mehr als vier Äquivalenten nahm dieser Effekt stark ab (**Tabelle 4.2**, Ansätze 2 – 6). Diese Beobachtung bestätigte den vermuteten Effekt, den die Steigerung der Konzentration eines Reaktanden in einer Reaktion mit einer Kinetik 2. Ordnung auf die Ausbeute hat. Bereits ein Überschuss von 6 Äq. des Amins verursachte in der Aminolyse von **2b** einen Umsatz von 86 % (**Tabelle 4.2**, Ansatz 8).

Eine Erhöhung der Enzymmenge führte zu keiner Steigerung der Ausbeute. Die Reduzierung der Enzymmenge führte zu einem Ausbeuteverlust (**Tabelle 4.2**, Ansätze 15 – 17).

Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 120 h hatte keine Auswirkung auf die Ausbeute, die Verringerung der Reaktionszeit auf 24 h ebenfalls nicht. Eine weitere Verringerung auf 12 h verursachte jedoch einen Ausbeuteverlust von 86 auf 43 % (**Tabelle 4.2**, Ansätze 15 und 18 – 20).

Die Synthese unter inerten Bedingungen führte zu keiner Ausbeutesteigerung (**Tabelle 4.2**, vgl. Ansätze 18 und 21). Daher wurde auf eine Synthese unter Schutzgasatmosphäre verzichtet.

Für das Standardprotokoll der CAL-B katalysierten Aminolyse (Protokoll B) wurden die Reaktionsbedingungen von Ansatz 18 (**Tabelle 4.2**) gewählt. Die Menge des Amins wurde jedoch gelegentlich variiert. Damit wurde das Ziel verfolgt, nach der abgeschlossenen Aminolyse weniger freies Amin vorliegen zu haben und somit geplante Folgereaktionen weniger zu stören.

Die Grundaussagen der Optimierungsstudie zur Verbindung **3a** treffen auch für die Verbindung **3b** zu (**Tabelle 4.3**).

Tabelle 4.3: Optimierungsstudie der CAL-B katalysierten Aminolyse von Verbindung **2b** mit Propargylamin; a) inerte Bedingungen.

Ansatz	Solvens	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Äquivalente Propargylamin	Novozym 435 Menge (g)	Ausbeute (%)
1 ^a	MTBE	45	48	1	0.177	28
2	MTBE	45	48	1	0.177	30
3	MTBE/MeOH 5:1	45	48	1	0.177	33
4	MeOH	45	48	1	0.177	38
5	MeOH	45	24	1	0.177	39
6	MeOH	45	24	6	0.177	89

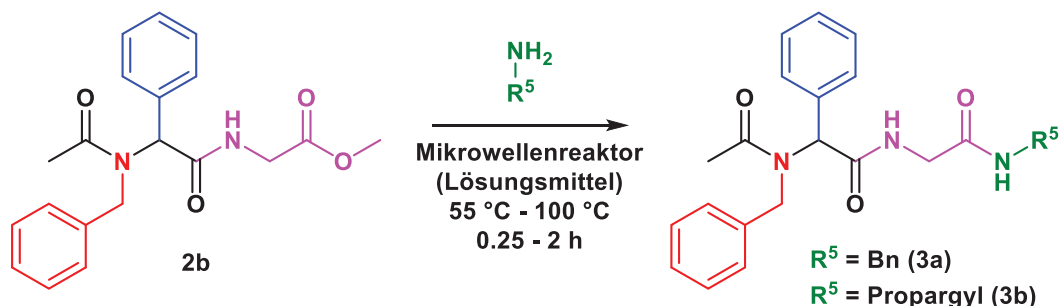
Obwohl Aminolysen von Methylestern exergonisch verlaufen, ist es prinzipiell möglich, dass eine basenvermittelte Katalyse der Aminolyse mithilfe der vorhandenen Amine erfolgt. Um auszuschließen, dass eine Aminolyse auch ohne Enzym stattfindet, wurden Blindproben durchgeführt (**Tabelle 4.4**). Diese belegten, dass unter den gegebenen Bedingungen ohne Enzym keine Aminolyse erfolgte (**Tabelle 4.4**, Ansätze 1 – 6). Auch bei der Verwendung von thermisch deaktiviertem Novozym 435 fand kein Umsatz statt, womit eine unspezifische Katalyse ausgeschlossen werden konnte (**Tabelle 4.4**, Ansätze 7 und 8).

Tabelle 4.4: Blindproben der CAL-B katalysierten Aminolyse der Verbindung **2b**; a: thermisch deaktiviertes Novozym 435.

Ansatz	Solvens	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Äquivalente		Ausbeute (%)
				Amin	Amin	
1	MTBE	45	24	2	Benzylamin	0
2	MTBE/MeOH 5:1	45	24	2	Benzylamin	0
3	MeOH	45	24	2	Benzylamin	0
4	MTBE	45	24	2	Propargylamin	0
5	MTBE/MeOH 5:1	45	24	2	Propargylamin	0
6	MeOH	45	24	2	Propargylamin	0
7 ^a	MeOH	45	24	2	Benzylamin	0
8 ^a	MeOH	45	24	2	Propargylamin	0

4.2.2 Mikrowellengestützte Aminolyse

Des Weiteren wurde untersucht, ob es möglich ist, die Aminolyse auch ohne (enzymatische) Katalyse mithilfe einer mikrowellengestützten Reaktion durchzuführen. Dazu wurden die Verbindung **3a** und **3b** unter verschiedenen Bedingungen im Mikrowellenreaktor synthetisiert (**Schema 4.3**, Protokoll C).



Schema 4.3: Mikrowellengestützte Aminolyse von Verbindung **2b** mit Benzylamin und Propargylamin.

Tabelle 4.5: Optimierung der mikrowellengestützten Aminolyse von Verbindung **2b** mit Benzylamin.

Ansatz	Solvens	T (°C)	t (h)	Äquivalente Benzylamin	Ausbeute
1	-	100	1	2	70
2	-	65	1	2	96
3	Methanol	65	1	1	44
4	Methanol	65	1	2	75
5	Methanol	65	1	4	100
6	Methanol	65	1	6	100
7	Methanol	65	0.5	2	66
8	Methanol	65	0.25	2	61
9	Methanol	65	2	2	99
10	Methanol	65	2	1	63
11	Methanol	55	1	2	52
12	Methanol	45	1	2	18
13	Methanol	75	1	2	65
14	Methanol	85	1	2	68
15	Methanol	95	1	2	71
16	Methanol	100	1	2	70
17	Trifluorethanol	65	1	2	61
18	THF	65	1	2	67

Die Optimierungsstudie der mikrowellengestützten Aminolyse der Verbindung **3a** hatte die folgenden Ergebnisse. Eine lösungsmittelfreie Reaktionsführung lieferte die höchsten Ausbeuten (**Tabelle 4.5**, Ansatz 2). Sobald Methanol als Lösungsmittel verwendet wurde, erfolgte ein Ausbeuteeinbruch um 21 % (**Tabelle 4.5**, vgl. Ansätze 2 und 4). Soll der Aminolyse eine Ugi-Reaktion vorausgehen, ist jedoch eine Reaktion in Methanol unumgänglich. Daher wurden die Aminolyse unter Verwendung von Methanol optimiert. Die Zugabe mehrerer Äquivalente Benzylamins steigerte die Ausbeute stark (**Tabelle 4.5**, Ansätze 3 – 6). Auch eine Verdopplung der Reaktionszeit hat eine starke Ausbeutesteigerung zur Folge (**Tabelle 4.5**, Ansätze 4 und 9). Dagegen resultiert eine Reduzierung der

Reaktionszeit in einem Ausbeuteverlust (**Tabelle 4.5**, Ansätze 4, 7 und 8). Ein Absenken oder Erhöhen der Reaktionstemperatur führt ebenfalls zu Ausbeuteverlusten bzw. zu keiner signifikanten Veränderung (**Tabelle 4.5**, Ansätze 4 und 11 – 16). Die Lösungsmittel THF und Trifluorethanol erwiesen sich gegenüber Methanol als ungeeigneter (**Tabelle 4.5**, Ansätze 17 und 18). Die besten Reaktionsbedingungen wurden mit den Ansätzen 5 und 9 (**Tabelle 4.5**) realisiert, je nachdem, ob eine Reduzierung des Reaktandenverbrauchs oder der Zeit angestrebt wird.

Vergleichbare Aussagen lieferten auch die mikrowellengestützten Synthesen von Verbindung **3b**. Hier sind die Ausbeuten jedoch grundsätzlich geringer und das Propargylamin weist eine Intoleranz gegenüber höheren Temperaturen auf (**Tabelle 4.6**).

Tabelle 4.6: Überprüfung der allgemeinen Ergebnisse der mikrowellengestützten Aminolyse von Verbindung **2b** mit Benzylamin bei Verwendung von Propargylamin.

Ansatz	Solvens	T (°C)	t (h)	Äquivalente Propargylamin	Ausbeute
1	-	100	1	4	48
2	-	100	2	4	0
3	-	65	2	4	79
4	-	65	1	4	66
5	Methanol	65	1	1	3
6	Methanol	65	2	1	14
7	Methanol	65	2	4	43

4.2.3 Vergleich der Aminolysen

Durch den Vergleich von enzymkatalysierter, mikrowellengestützter und konventioneller Aminolyse konnten Aussagen über die Konkurrenzfähigkeit der einzelnen Methoden getroffen werden (**Tabelle 4.7**). Die Methoden sollten in ihrer gängigen Durchführung verglichen werden, weshalb sich die Reaktionszeiten und Temperaturen unterscheiden. Der Vorteil von Enzymkatalysen sind z.B. die milden Reaktionsbedingungen, weshalb es keinen Sinn ergibt, hohe Temperaturen zu verwenden. Der Vorteil der MAOS ist z.B. die kurze Reaktionsdauer, weshalb es keinen Sinn ergibt, die Reaktionszeit auf 24 h zu erhöhen.

Verbindung **3a** konnte sowohl enzymkatalysiert als auch mikrowellengestützt dargestellt werden (**Tabelle 4.7**, Ansätze 1 – 3). Für Verbindung **3b**, also bei Verwendung von Propargylamin als Reaktand, war die Enzymkatalyse unter den betrachteten Bedingungen die einzig zielführende Methode (**Tabelle 4.7**, Ansätze 5 – 6). Hier zeigte sich der Vorteil milder Reaktionsbedingungen bei Verwendung temperaturempfindlicher Reaktanden. Eine konventionelle Synthese schied in beiden Fällen aufgrund der schlechten Ausbeute aus. Die enzymatische Aminolyse ist somit eine durchaus konkurrenzfähige Methode.

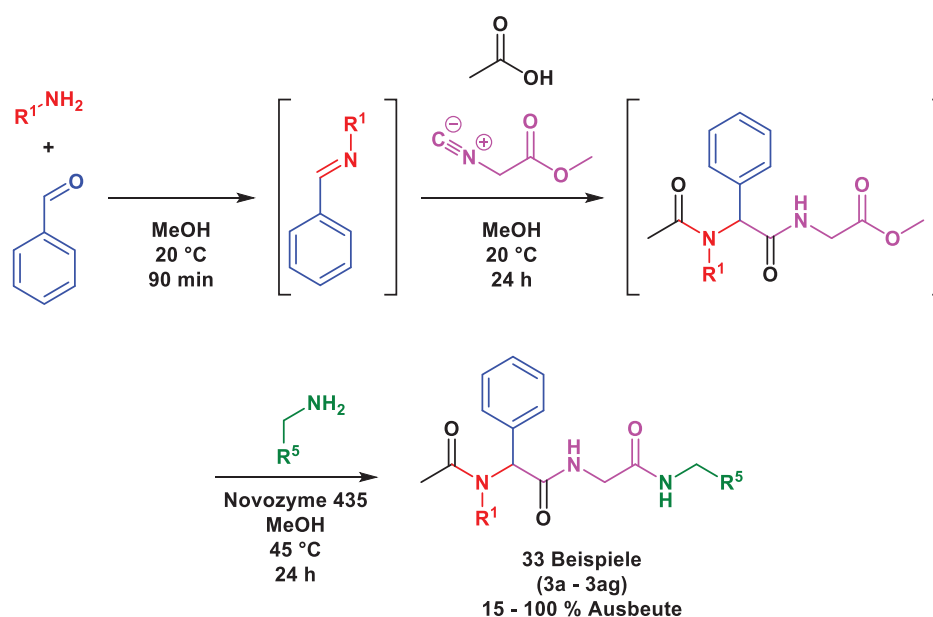
Tabelle 4.7: Vergleich der CAL-B katalysierten, der mikrowellengestützten und einer konventionellen Aminolyse.

Ansatz	Verbindung	Reaktor	T (°C)	t (h)	Solvens	Katalysator	Äquivalente Amin	Ausbeute (%)
1	3a	Inkubator	45	24	Methanol	Novozym 435	1	54
2	3a	Mikrowelle	65	2	Methanol	-	1	63
3	3a	Mikrowelle	65	2	Methanol	Triethylamin	1	65
4	3a	Ölbad	65	2	Methanol	-	1	14
5	3b	Inkubator	45	24	Methanol	Novozym 435	1	39
6	3b	Mikrowelle	65	2	Methanol	-	1	14
7	3b	Mikrowelle	65	2	Methanol	Triethylamin	1	21
8	3b	Ölbad	65	2	Methanol	-	1	4

4.3 Konsekutive 5-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz

4.3.1 Konsekutive 5-Komponenten-Ugi-4-CR-CALB-katalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz

Nachdem die CAL-B-katalysierte Aminolyse der Verbindung **2b** erfolgreich implementiert wurde, sollte diese mit einer Ugi-4CR verkettet werden, um eine 5-Komponenten-Ugi-4-CR-CALB-katalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz zu etablieren. Dazu wurde zunächst die Ugi-Reaktion durchgeführt und im Anschluss die CAL-B-katalysierte Aminolyse. Für beide Reaktionen wurden die zuvor ermittelten Optimalbedingungen verwendet. Da diese miteinander kompatibel waren, ist das Standardprotokoll (Protokoll D) für die 5-Komponenten-Ugi-4-CR-CALB-katalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Reaktion die additive Kombination der Standardprotokolle (Protokoll A und Protokoll B) der Einzelreaktionen (**Schema 4.4**).



Schema 4.4: Konsekutive 5-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz.

Eine Optimierungsstudie zur konsekutiven 5-Komponenten-U-4CR-CALB-katalysierten-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz führte zu keiner weiteren Verbesserung, sondern lediglich zu der Erkenntnis, dass die Aminmenge bei der Ein-Topf-Sequenz einen noch stärkeren Einfluss auf die Ausbeute hat als bei der isolierten Aminolyse (**Tabelle 4.8**). So konnte die Ausbeute von Verbindung **3a** von 31 % bei Verwendung von einem Äquivalent Benzylamin auf 77 % bei Verwendung von sechs Äquivalenten Benzylamin gesteigert werden (**Tabelle 4.8**, Ansätze 1 und 4). Bei Verbindung **3b** konnte die Ausbeute von 39 % bei Verwendung von einem Äquivalent Propargylamin auf 71 % bei Verwendung von sechs Äquivalenten Propargylamin gesteigert werden (**Tabelle 4.8**, Ansätze 10 und 13).

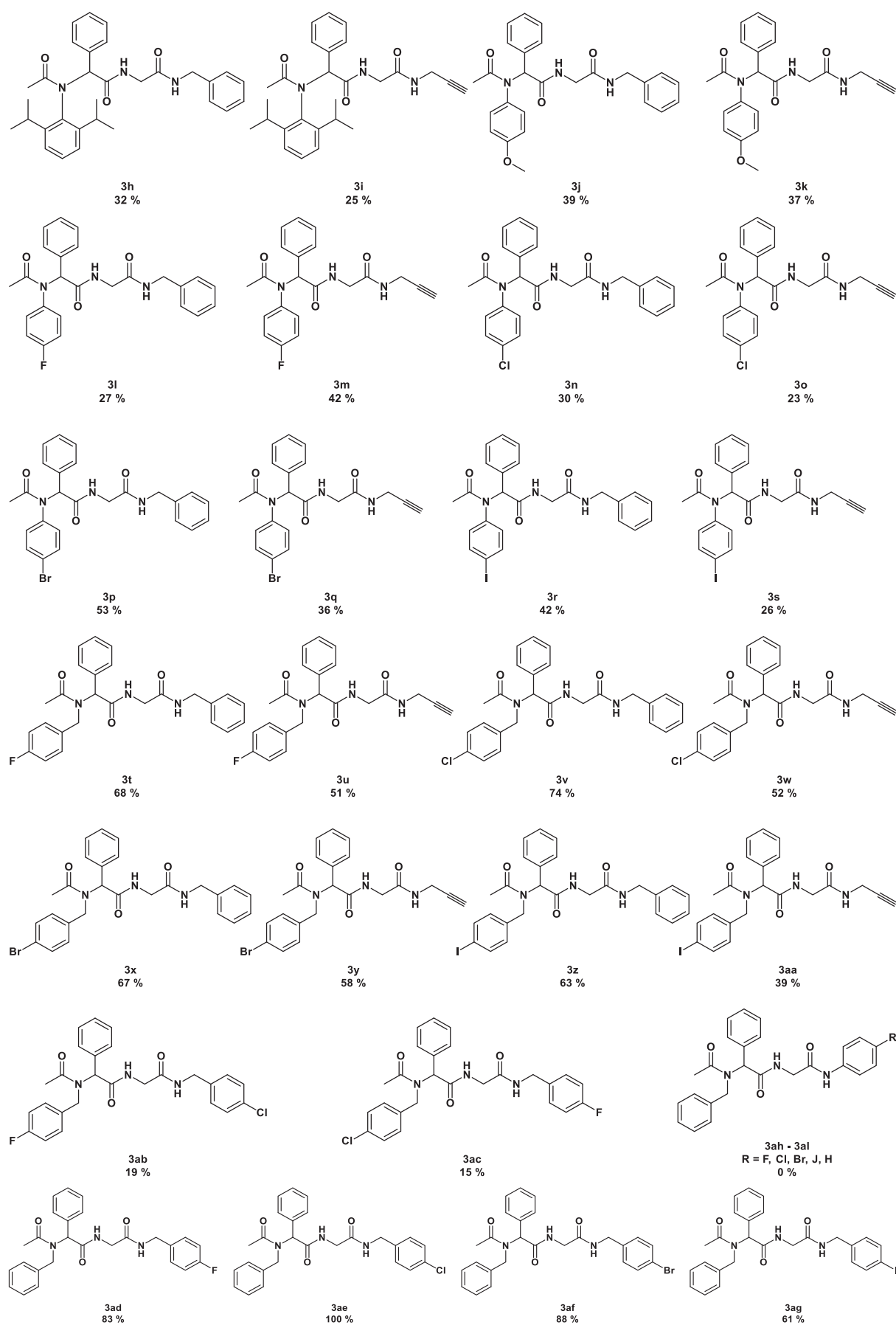


Abbildung 4.5: Produkte der konsekutiven 5-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierten-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz.

Die große Bandbreite der Ausbeuten ist der unterschiedlichen Menge des Amins geschuldet, die bei der Synthese im Aminolyseschritt verwendet wurde. Grundsätzlich ließ sich durch die Verwendung von sechs Äquivalenten Amin eine Ausbeute von über 50 % erzielen. Bei Verwendung nur eines Äquivalents sanken die Ausbeuten auf zwischen 20 und 40 %. Wird berücksichtigt, dass in der vorliegenden Reaktionssequenz vier neue, strukturelevante Bindungen geknüpft wurden, liegt die durchschnittliche Ausbeute pro Bindungsbildung zwischen 66 und 88 %.

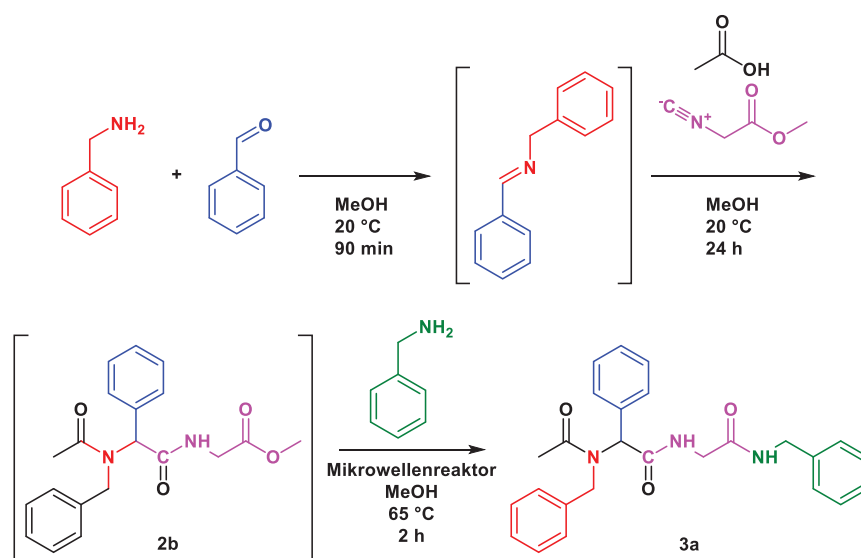
Der einzige Nachteil der neuen konsekutiven Syntheseführung ist der hohe Aminverbrauch. Er ist zwingend erforderlich, um hohe Ausbeuten zu erzielen, erfordert aber in den Folgereaktionen eine Erhöhung der Menge anderer Reaktanden und mindert somit die Ökonomie der Methode.

Bedenken, das bei der Ugi-Reaktion gebildete Wasser könne während der Enzymreaktion zur Hydrolyse des Ugi-Produktes statt zu einer Aminolyse führen, erwiesen sich als unbegründet. In allen Reaktionen konnte kein Hydrolyseprodukt isoliert oder identifiziert werden. Bei unvollständigem Umsatz wurde neben dem Aminolyseprodukt das Ugi-Produkt isoliert. Darüber hinaus konnten keine Produktgemische, also gemischte Amide, beobachtet werden, die aus einer Reaktion der Amin-Komponente der U-4CR in der Aminolyse resultiert hätten.

Die Verwendung von Halogenbenzylaminen und Propargylamin eröffnete die Möglichkeit zur weiteren Modifizierung der Ugi- bzw. Aminolyseprodukte durch Kreuzkupplungen bzw. CuAAC. Halogenaniline konnten nicht erfolgreich eingesetzt werden.

4.3.2 Konsekutive mikrowellengestützte-5-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz

Die mikrowellengestützte Aminolyse lieferte hohe Ausbeuten. Daher sollte ihr eine Ugi-Reaktion vorgeschoben werden, um eine mikrowellengestützte 5-Komponentensynthese zu etablieren. Dazu wurde im ersten Schritt die Ugi-Reaktion zur Synthese von Verbindung **2b** durchgeführt. Dann wurden dem Reaktionsgemisch 2 Äquivalente Benzylamin zugeführt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h lang bei 65 °C im Mikrowellenreaktor digeriert (**Schema 4.5**). Danach wurde es gereinigt und die Produkte analysiert.

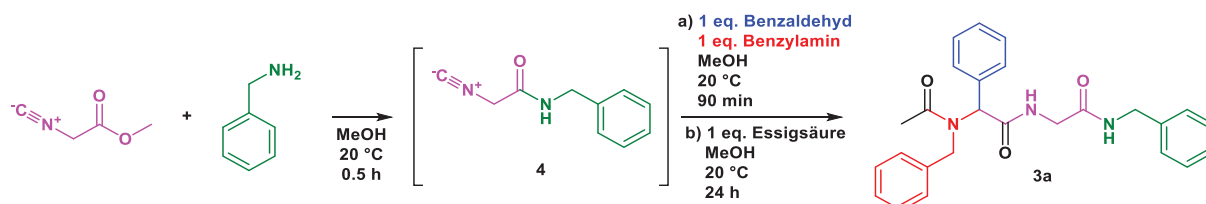


Schema 4.5: Konsekutive 5-Komponenten-U-4CR-mikrowellengestützte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz.

Die Zielverbindung **3a** konnte mit einer Ausbeute von 9 % isoliert werden. Des Weiteren wurde die Verbindung **2b** mit einer Ausbeute von 82 % erhalten. Vergleichbare Aminolysen im Mikrowellenreaktor mit gereinigtem Ugi-Produkt **2b** als Edukt lagen bei 99 % (vgl. **Tabelle 4.2**). Da die Ein-Topf-Verknüpfung von Ugi-Reaktion und mikrowellengestützter Aminolyse mit einem extremen Ausbeuteverlust einherging, wurde diese Synthesestrategie nicht weiterverfolgt.

4.3.3 Konsekutive 5-Komponenten-Aminolyse-Ugi-4CR-Ein-Topf-Sequenz

Des Weiteren wurde überprüft, ob auch eine umgekehrte Reaktionssequenz möglich ist, die sowohl auf eine Enzymkatalyse als auch auf eine Mikrowellenstützung verzichten kann. Dabei sollte zuerst die Aminolyse des Methyl-2-isocyanoacetats erfolgen und das Produkt dann in der Ugi-Reaktion eingesetzt werden. Diese Sequenz sollte wiederum im Ein-Topf-Verfahren erfolgen (**Schema 4.6**).



Schema 4.6: Konsekutive 5-Komponenten-Aminolyse-U-4CR-Sequenz.

Zunächst wurde die Aminolyse vom Methyl-2-isocyanoacetat mit Benzylamin untersucht (**Tabelle 4.9**). Die Aminolyse des Methyl-2-isocyanoacetats verlief bereits bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten und erforderte keine Katalyse oder zusätzliche Energiezufuhr (Heizbad, MW). Dieses Ergebnis deckt sich mit Literaturangaben.⁶¹

Tabelle 4.9: Untersuchung der Aminolyse von Methyl-2-isocyanoacetat mit Benzylamin.

Ansatz	Reaktor	T (°C)	t (h)	Solvens	Katalysator	Äquivalente Amin	Ausbeute (%)
1	Inkubator	45	24	MTBE	Novozym 435	1	65
2	Mikrowelle	65	2	-	-	1	65
3	Kolben	20	0.5	Dichlormethan	-	1	72
4	Kolben	20	0.5	-	-	1	67
5	Kolben	20	0.5	Methanol	-	1	84
6	Kolben	20	1	Methanol	-	1	83

Das gereinigte Aminolyseprodukt (Verbindung 4) wurde in der Ugi-Reaktion eingesetzt, wobei sehr geringe Ausbeuten erzielt wurden. Auch die unmittelbare Ein-Topf-Synthese erzielte keine besseren Ergebnisse (**Tabelle 4.10**). Die schlechte Reaktivität von amidiertem Methyl-2-isocyanoacetat in Ugi-Reaktionen ist ebenfalls literaturbekannt.⁶¹ 5-Aminooxazole, die bei der Reaktion prinzipiell auch hätten entstehen können, konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 4.10: Konsekutive 5-Komponenten-Aminolyse-U-4CR-Ein-Topf-Reaktion.

Ansatz	Methode	Ausbeute (%)
1	Schrittweise: Aminolyse, Reinigung, U-4CR	17
2	Ein-Topf: Aminolyse, U4CR	15
3	Ein-Topf: Aminolyse, U4CR	14
4	Ein-Topf: Aminolyse im Inkubator (CAL-B katalysiert), U-4CR	14

Durch den Ausschluss dieser inversen Ein-Topf-Sequenz und der mikrowellengestützten Ein-Topf-Aminolyse wurde die Vorteilhaftigkeit der enzymkatalysierten Ein-Topf-Sequenz belegt.

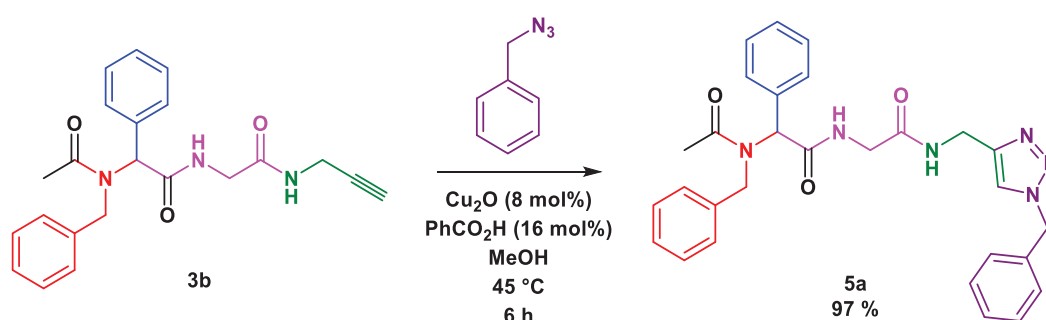
4.4 6-Komponenten-Ein-Topf-Sequenzen

Die erfolgreiche Entwicklung einer konsekutiven 5-Komponenten-Ugi-4CR-CAL-B-katalysierten-Aminolyse-Sequenz legte die Überlegung nahe, weitere Reaktionen anzuschließen. Dies sollte zum einen die CuAAC sein, da der damit erzeugte Triazol-Ring eine stabile Verbindung und zugleich ein Mimetikum der Peptidbindung darstellt. Zum anderen sollte die Suzuki-Kupplung, als eine der robustesten Kreuzkupplungen, stellvertretend für diese Reaktionsklasse verwendet werden. Die Suzuki-Kupplung kann zudem das wirkstoffrelevante Strukturmuster des Biaryls zur Verfügung stellen.

4.4.1 Konsekutive 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz

Das Konzept der Ein-Topf-Verknüpfung von CAL-B-katalysierter Aminolyse und CuAAC wurde bereits am Arbeitskreis erforscht.⁷⁵ Offen war die Frage, ob eine Ein-Topf-Sequenz von Ugi-Reaktion, CAL-B-katalysierter Aminolyse und CuAAC möglich ist und ob ein mit Propargylamin amidiertes Ugi-Produkt eine CuAAC eingeht.

Zur Entwicklung dieser neuen Methode wurde die Verbindung **3b** zunächst einer CuAAC mit Benzylazid unterzogen. Dabei wurde Verbindung **5a** mit einer Ausbeute von 97 % erhalten (**Schema 4.7**). Eine CuAAC von amidierten Ugi-Produkten ist demzufolge mit exzellenten Ausbeuten möglich.

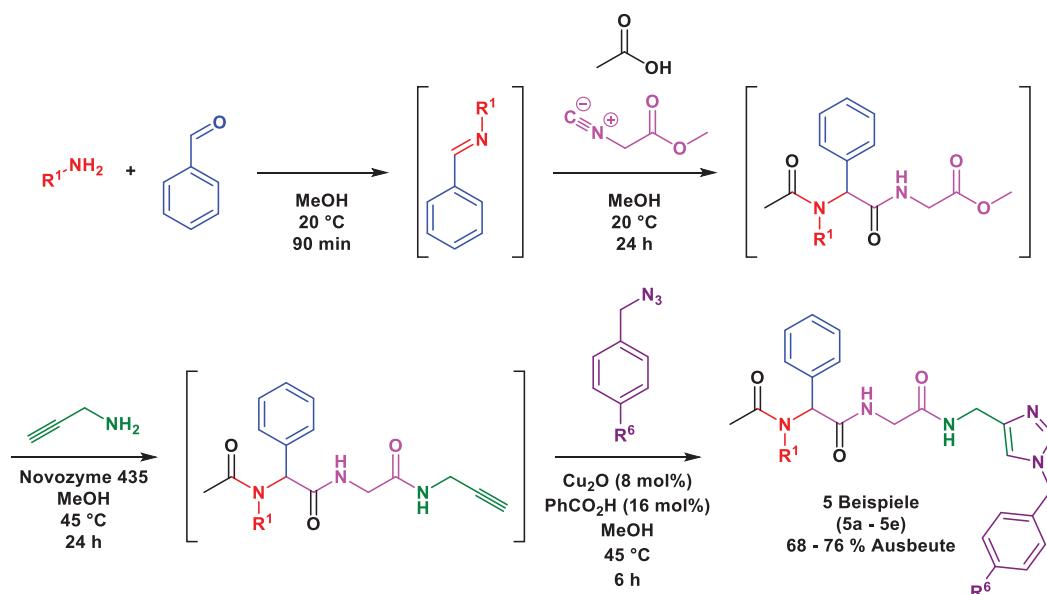


Schema 4.7: CuAAC von Verbindung **3b** mit Benzylazid.

Im zweiten Schritt wurde, ausgehend von Verbindung **2b**, im Ein-Topf-Verfahren zunächst eine CAL-B-katalysierte Aminolyse mit Propargylamin, gefolgt von einer CuAAC mit Benzylazid, vorgenommen. Diese erzielte bei Verwendung von zwei Äquivalenten Propargylamin eine Ausbeute von 14 %. Bei Verwendung von sechs Äquivalenten Propargylamin wurde eine Ausbeute von 73 % erzielt.

Im dritten Schritt wurde dieser Reaktionsabfolge, ebenfalls im Ein-Topf-Verfahren, eine Ugi-Reaktion vorangestellt. Diese Reaktionssequenz verlief mit einer Ausbeute von 76 % und zeigte, dass eine vorangestellte Ugi-Reaktion für den weiteren Reaktionsverlauf unproblematisch ist und eine konsekutive 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz mit guten Ausbeuten möglich ist. In einem weiteren Ansatz erfolgte die Zugabe der Reaktanden für Aminolyse und CuAAC zum selben Zeitpunkt. Dabei fiel die Ausbeute auf 58 %. Auch die Pufferung des hohen Aminüberschusses durch Zugabe von Essigsäure nach der Aminolyse führte zu einem Ausbeuteeinbruch auf 65 %.

Die Erkenntnisse dieser Untersuchung führten letztlich zum Protokoll E (**Schema 4.8**). Es kombiniert die optimierten Bedingungen der Einzelreaktionen miteinander und stellt eine neue konsekutive 6-Komponenten-U-4CR-CALB-katalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz dar.



Schema 4.8: Konsekutive 6-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz.

Mithilfe von Protokoll E wurden fünf Verbindungen synthetisiert (**Abbildung 4.6**). Sie belegen die Anwendbarkeit der Synthesestrategie. Der einzige Nachteil ist der hohe Aminbedarf der Aminolyse. Er ist zwingend erforderlich, um hohe Ausbeuten zu erzielen, führt aber auch zu einem höheren Azidbedarf in der CuAAC. Die CuAACs selbst liefen mit exzellenten Ausbeuten ab. Dies belegt der Vergleich der Ausbeute der 5-Komponenten-Ein-Topf-Synthesen der Verbindung **3b** (78 %) mit den Ausbeuten der 6-Komponenten-Ein-Topf-Synthese der Verbindungen **5a** bis **5e** (68 - 76 %). Die CuAAC lief demzufolge mit Ausbeuten zwischen 87 und 97 % ab. Ein weiterer Beleg ist die Ausbeute (97 %) der CuAAC von Verbindung **3b** mit Benzylazid. Durch den Vergleich der Gesamtausbeute der schrittweisen Reaktion mit der der Ein-Topf-Reaktion wird deutlich, dass die Ein-Topf-Sequenz der schrittweisen Reaktionsführung überlegen ist. Sie liefert ohne Reinigung und Isolierung der Zwischenprodukte ziemlich genau die gleiche Ausbeute. Wird berücksichtigt, dass in der vorliegenden Reaktionssequenz sechs neue, strukturelevante Bindungen geknüpft wurden, liegt die durchschnittliche Ausbeute pro Bindungsbildung zwischen 94 und 96 %.

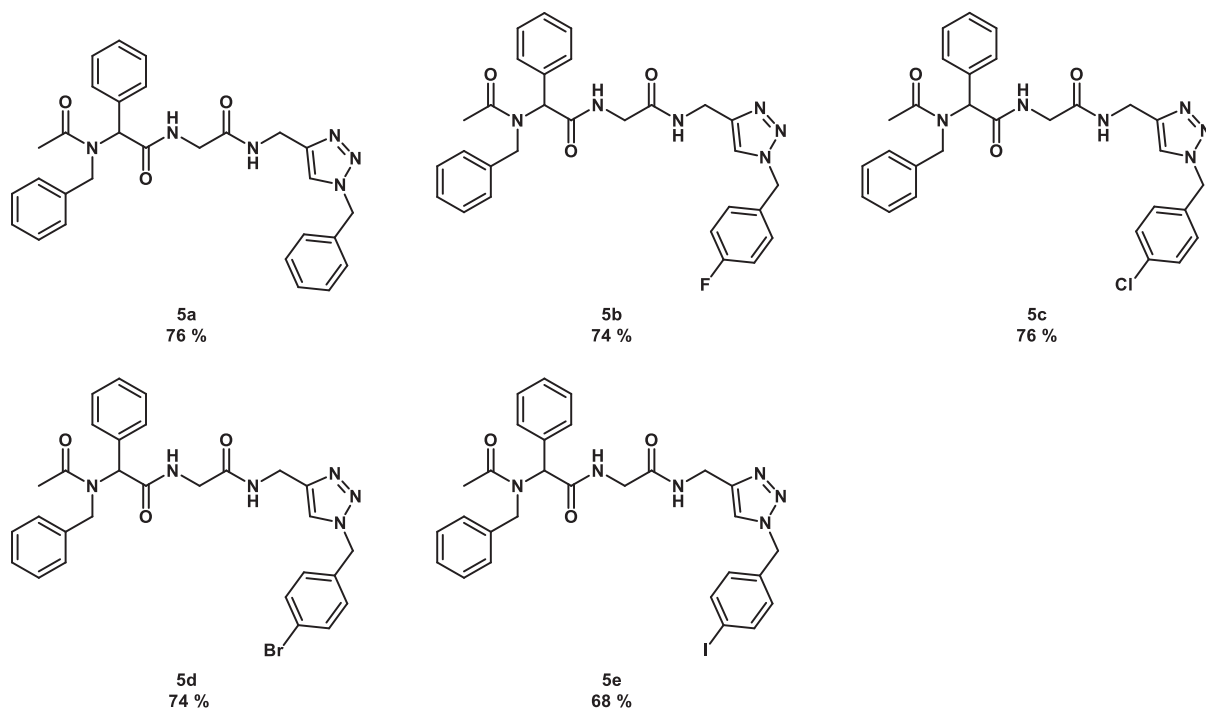
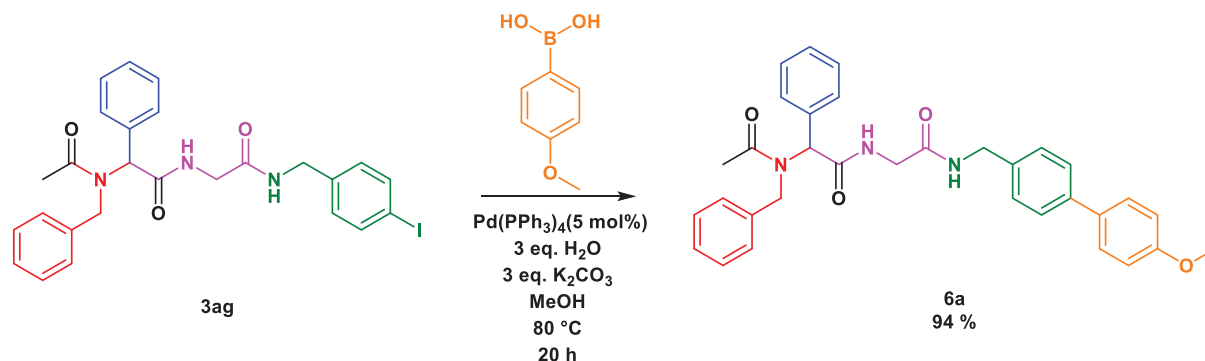


Abbildung 4.6: Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierten-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz.

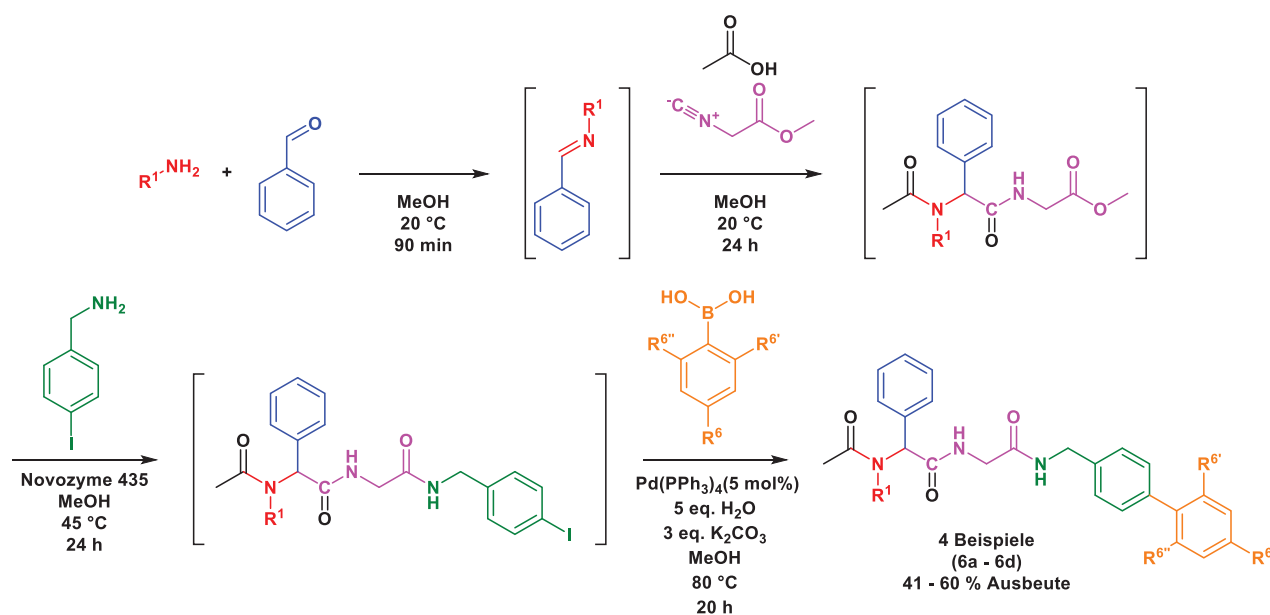
4.4.2 Konsekutive 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Suzuki-Kupplungs-Ein-Topf-Sequenz

Auch die Suzuki-Kupplung ließ sich in das Synthesekonzept einer konsekutiven 6-Komponenten-Ein-Topf-Reaktion integrieren. Hierfür wurde die Verbindung **3ag** in einer Suzuki-Kupplung eingesetzt, wobei eine Ausbeute von 94 % erzielt wurde (**Schema 4.9**).



Schema 4.9: Suzuki-Kupplung von Verbindung **3ag**.

Daher wurde die konsekutive 5-Komponenten-Ugi-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-Sequenz um eine Suzuki-Kupplung erweitert, woraus das Protokoll F resultierte (**Schema 4.10**). Mit Protokoll F wurden die Verbindungen **5a** – **5d** synthetisiert, welche die Sachdienlichkeit der Methode validieren (**Abbildung 4.7**). Auch hier ist der hohe Aminbedarf der Aminolyse der einzige Nachteil der Synthesemethode. Er war zwingend erforderlich, um hohe Ausbeuten zu erzielen, führte aber auch zu einem höheren Reaktandenbedarf in der SMCC. Die SMCCs selbst liefen mit guten Ausbeuten ab. Dies belegt der Vergleich der Ausbeuten der 5-Komponenten-Ein-Topf-Synthesen der Verbindung **3ag** (61 %) mit den Ausbeuten der 6-Komponenten-Ein-Topf-Synthese der Verbindungen **6a** – **6d**. Die Suzuki-Kupplungen liefen demzufolge mit Ausbeuten zwischen 67 und 98 % ab. Wird berücksichtigt, dass in der vorliegenden Reaktionssequenz fünf neue, strukturelevante Bindungen geknüpft wurden, liegt die durchschnittliche Ausbeute pro Bindungsbildung zwischen 84 und 90 %.



Schema 4.10: Konsekutive 6-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-SMCC-Ein-Topf-Sequenz.

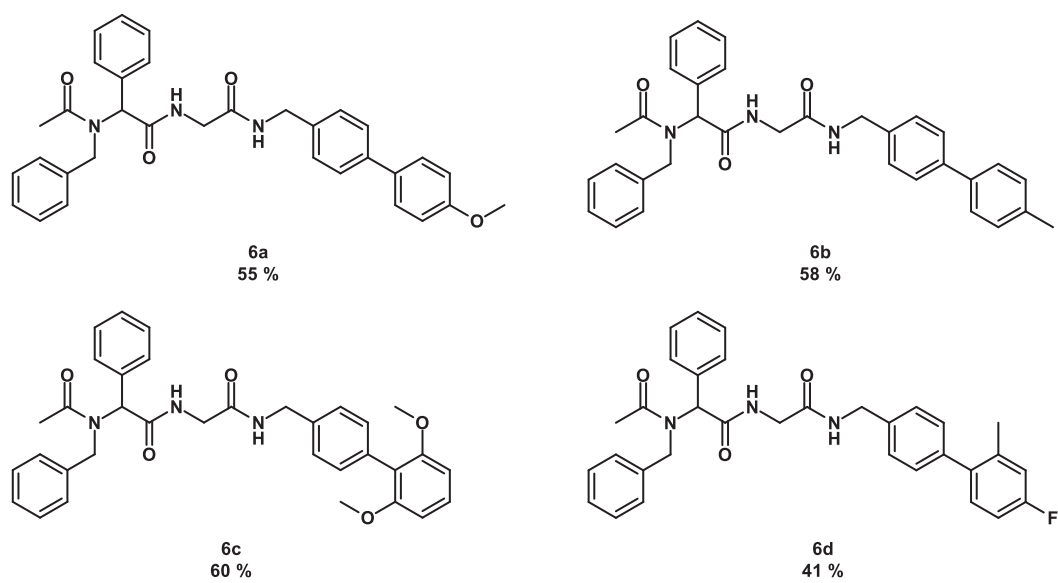
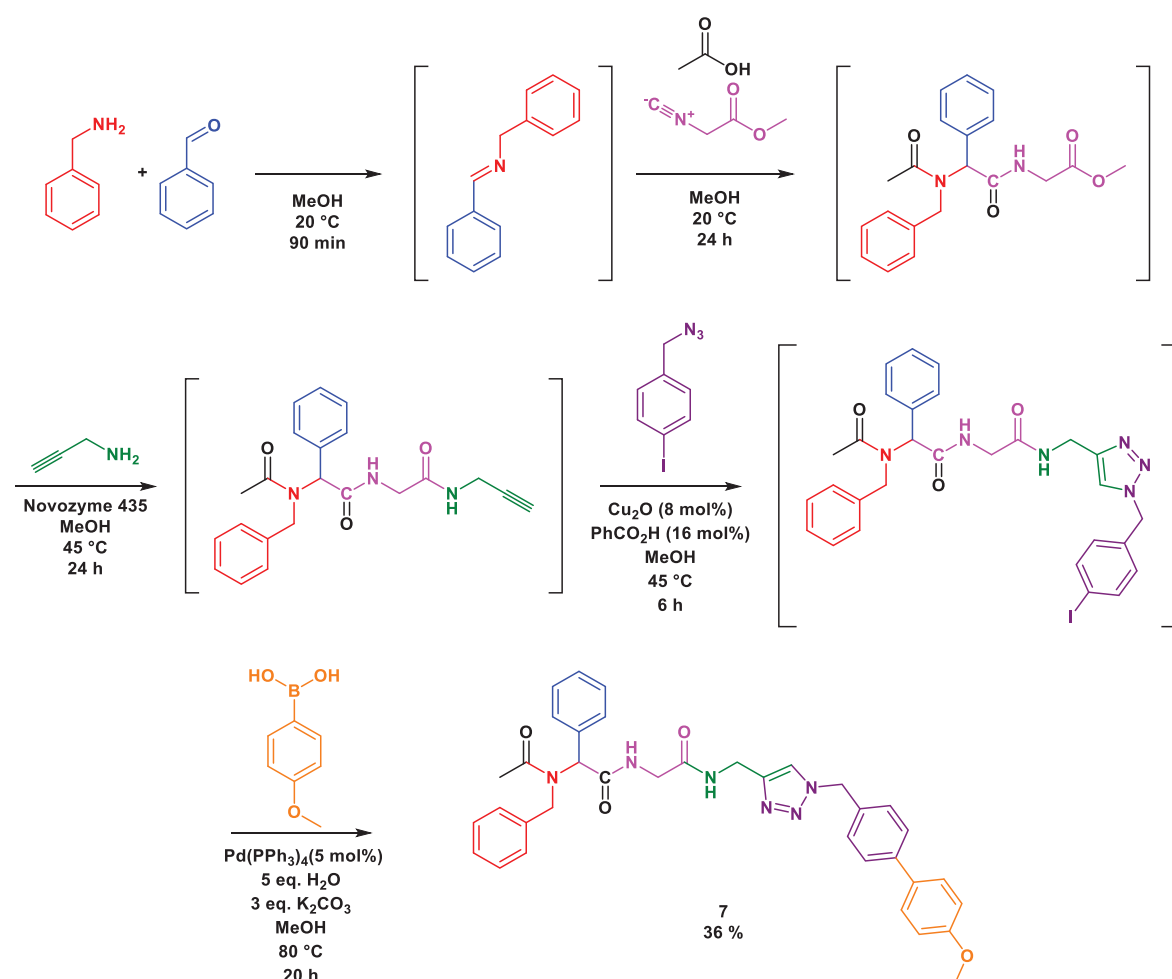


Abbildung 4.7: Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierten-Aminolyse-Suzuki-Ein-Topf-Sequenz.

4.5 7-Komponenten-Ein-Topf-Sequenz

Zuletzt wurde ein erster Schritt zur Entwicklung einer konsekutiven 7-Komponenten-Ein-Topf-Synthese unternommen. Dabei wurde zunächst nach Protokoll E verfahren und dann direkt im Ein-Topf-Verfahren eine Suzuki-Kupplung angeschlossen (**Schema 4.11**). Mit dieser Sequenz konnte Verbindung **7** synthetisiert werden. Die grundsätzliche Realisierbarkeit einer solchen Syntheseroute besteht demnach, bedarf aber aufgrund des hohen Propargylamin-, Iodbenzylazid- und Boronsäurebedarfs weiterer Optimierungen. Wird berücksichtigt, dass in der vorliegenden Reaktionssequenz sieben neue, strukturelevante Bindungen geknüpft wurden, liegt die durchschnittliche Ausbeute pro Bindungsbildung bei 86 %.



Schema 4.11: Konsekutive 7-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-CUAAC-Suzuki-Ein-Topf-Sequenz.

4.6 Strukturaufklärung

Die Strukturen der in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden mithilfe der NMR-Spektroskopie ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, (DEPT)- $^{13}\text{C-NMR}$) der IR-Spektroskopie, der Massenspektrometrie und der Elementaranalyse aufgeklärt. Die Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgte soweit möglich anhand der Verwendung der Gesetzmäßigkeiten für Spektren erster Ordnung. Die Identifikation von quartären C-Kernen, von Methin-, Methylen- und Methyl-C-Kernen wurde auf Grundlage von 135-DEPT-Experimenten getroffen. Da eine Beschreibung aller Verbindungen zu weit führen würde, wird in diesem Kapitel die Strukturaufklärung anhand geeigneter Vertreter der jeweiligen Substanzklassen (Synthesestufen) dargelegt. Für jede Synthesestufe bzw. Synthesesequenz wurde eine Verbindung ausgewählt und ihre Struktur exemplarisch aufgeklärt. Da die Synthesestufen und somit die erzeugten Strukturen aufeinander aufbauen, finden sich viele NMR-Signale der Struktur einer Stufe auch im NMR-Spektrum der Struktur der nächsten Stufe. Solche Signale werden einmal anhand der Grundstruktur zugeordnet und diskutiert, jedoch nicht für jede Stufe erneut erläutert. Ebenso verhält es sich mit den Absorptionsbanden der IR-Spektren. Aufgrund des diagnostischen Wertes werden keine Signale unterhalb von 1500 cm^{-1} diskutiert.

4.6.1 Strukturaufklärung der Produkte der U-4CR

4.6.1.1 Strukturaufklärung der Verbindung 1e

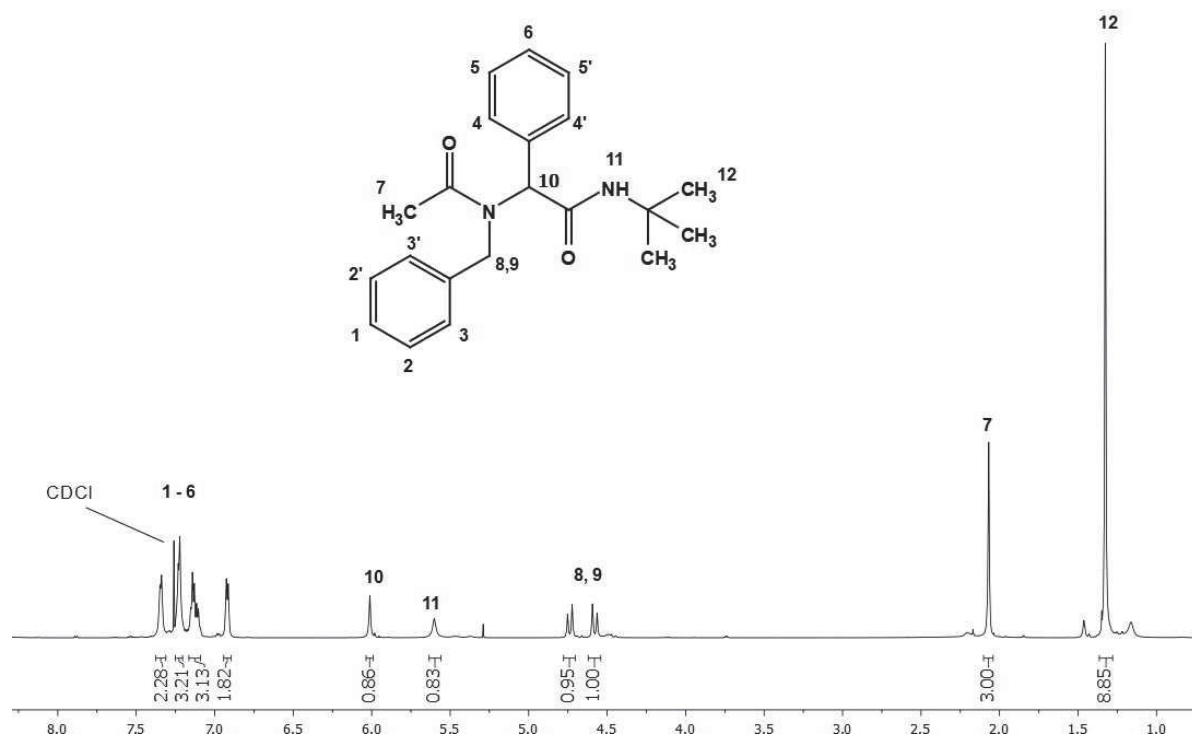


Abbildung 4.8: 600 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **1e**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298\text{ K}$.

Die erste Verbindungsklasse bilden die über die U-4CR erzeugten Dipeptide. Eine Struktur, die sich gut mit weiteren dargestellten Strukturen vergleichen lässt, weist Verbindung **1e** auf.

Das ^1H -Spektrum von Verbindung **1e** (**Abbildung 4.8**) weist ein Dublett und drei Multipletts im Bereich zwischen δ 6.92 und 7.41 auf. Diese Signale liegen in einem für aromatische Protonen typischen Bereich. Sie werden von den aromatischen Protonen 1 – 6 verursacht. Die Protonen 1 – 6 sind größtenteils nicht chemisch äquivalent und koppeln teilweise miteinander. Daher verursachen sie komplexe Kopplungsmuster und somit Multipletts bzw. Dubletts. Eine Zuordnung der Signale zu einzelnen aromatischen Protonen ist nicht möglich. Die Summe der Intensitäten der Signale zwischen δ 6.92 und 7.41 hat einen Wert von zehn. Dies entspricht der Anzahl der aromatischen Protonen im Molekül.

Bei einer chemischen Verschiebung von δ 6.01 befindet sich ein scharfes Singulett mit einer Intensität von eins. Dieses Signal kann dem Proton 10 zugeordnet werden. Proton 10 hat keinen Kopplungspartner und verursacht daher ein Singulett mit einem Integral von eins. Es wird durch die räumliche Nähe zu zwei Amidbindungen und einem Arylrest relativ stark entschirmt, weshalb sein Signal bei δ 6.01 und nicht im höheren Feld lokalisiert ist.

Das Proton 11 hat keinen Kopplungspartner und sollte daher ein Singulett mit einer Intensität von eins verursachen. Ein entsprechendes Signal befindet sich bei δ 5.60. Es weist die für an Stickstoffatome gebundene Protonen typische Signalverbreiterung auf. Da es durch die *tert*-Butylgruppe abgeschirmt wird, hat es eine chemische Verschiebung von lediglich δ 5.60, was für Amid-Protonen relativ gering ist.

Die Protonen 8 und 9 sind diastereotop. Dies führt zu einem zu jeweils einem einzelnen Signal für jedes Proton bei ähnlicher chemischer Verschiebung (δ 4.58 und 4.74, $\Delta\delta = 0.16$) und zum anderen zu einer geminalen Kopplung zwischen den beiden Protonen und damit zu einer Dublettaufspaltung der Einzelsignale. Bestätigt wird dies durch die identische Kopplungskonstante ($^2J = 17.7$ Hz) beider Dubletts. Ein weiteres Indiz ist der zu beobachtende Dacheffekt beider Signale. Dieser ist zu erwarten, da $|v_9 - v_8| / |^2J_{9,8}| = 93.3 \text{ Hz} / 17.7 \text{ Hz} = 5.30 < 10$ ist.

Die Protonen 7 sind aufgrund der Rotation der Methylgruppe um die Einfachbindung zum Carbonyl-C chemisch äquivalent. Sie haben keinen Kopplungspartner in Reichweite. Daher erzeugen sie ein Singulett mit einer Intensität von drei. Typische chemische Verschiebungen von Methylprotonen, bei denen sich die Methylgruppe in α -Position zu einem Ester oder Amid befindet, liegen zwischen δ 1.9 und 2.4. Daher kann das Singulett, das sich im Spektrum bei δ 2.07 befindet, diesen Protonen zugeordnet werden.

Bei δ 1.33 liegt ein Singulett mit einer Intensität von 9 vor. Dieses Signal kann nur von den Protonen der *tert*-Butylgruppe (12) stammen. Die *tert*-Butylgruppe weist drei Methylgruppen auf, deren Protonen aufgrund der Rotation der Methylgruppen um die C–C-Einfachbindungen und der *tert*-Butylgruppe um die C–N-Einfachbindung chemisch äquivalent sind. Daneben liegen keine weiteren Protonen vor, mit denen eine Kopplung möglich wäre, weshalb ein Singulett mit einer Intensität von 9 zu erwarten ist. Die chemische Verschiebung des Signals entspricht den üblichen chemischen Verschiebungen für Methylprotonen, die sich in β -Position zu einem Heteroatom befinden.

Auch die Signale des ^{13}C -Spektrums von Verbindung **1e** harmonisieren mit der postulierten Struktur. So befinden sich bei δ 172.9, 169.1, 137.8, 135.4 und 51.8 Signale quartärer C-Kerne. Diese können anhand ihrer chemischen Verschiebung den quartären C-Kernen der Amidbindungen (δ 172.9, 169.1), den quartären C-Kernen der Phenylreste (δ 137.8, 135.4) und dem quartären C-Kern der *tert*-Butylgruppe zugeordnet werden. Die quartären Amid-C-Kerne haben aufgrund der starken

Entschirmung durch die O- und N-Kerne eine größere chemische Verschiebung als die quartären aromatischen C-Kerne. Das quartäre C-Atom der *tert*-Butyl-Gruppe wird durch die Methyl-Gruppen und vor allem durch die sp^3 -Hybridisierung besser abgeschirmt als alle anderen quartären C-Kerne, welche sämtlich eine sp^2 -Hybridisierung aufweisen. Daher liegt sein Signal bei der deutlich geringeren chemischen Verschiebung von δ 51.8.

Signale von Methin-C-Kernen finden sich bei δ 62.7 und zwischen δ 126.1 und 129.9 (sechs Signale). Die Signale zwischen δ 126.1 und 129.9 können aufgrund ihrer charakteristischen chemischen Verschiebung den aromatischen Methin-C-Kernen zugeordnet werden. Das Signal bei δ 62.7 stammt vom asymmetrischen, tertiären C-Atom. Dies ist entgegen den aromatischen Methin-C-Kernen, die alle eine sp^2 -Hybridisierung aufweisen, sp^3 -hybridisiert und daher weniger stark entschirmt. Dem entsprechend befindet sich sein Signal auch bei einer geringeren chemischen Verschiebung. Gegenüber den Methyl-C-Kernen ist es aufgrund der Elektronegativität seiner Bindungspartner jedoch stärker entschirmt.

Die Signale der C-Kerne der Methyl-Gruppen befinden sich bei δ 22.7 und 28.8. Ein Vergleich mit dem ^{13}C -Spektrum von Verbindung **2b** legt nahe, dass das Signal bei δ 22.7 dem Methyl-C-Kern des Essigsäurerests zugeordnet werden darf. Bei einer chemischen Verschiebung von δ 50.7 befindet sich das Signal eines sekundären C-Atoms. Dieses kann nur durch das einzige vorhandene Methylen-C-Atom verursacht und diesem somit eindeutig zugeordnet werden.

Des Weiteren kann anhand der Absorptionsbanden im IR-Spektrum von Verbindung **1e** das Vorliegen charakteristischer Strukturelemente nachgewiesen werden. Charakteristische Strukturelemente von Verbindung **1e** sind die Phenylgruppen und die Carbonyl- bzw. Amidgruppen. Bei 3076 cm^{-1} befindet sich eine schwache Absorptionsbande. Sie wird durch die aromatischen C-H-Valenzschwingungen verursacht und weist auf die Existenz der Phenylgruppen hin. Bei 1680 , 1633 und 1556 cm^{-1} befinden sich drei starke Banden. Diese entstammen den C=O-Valenzschwingungen der beiden Amidgruppen. Insbesondere die Banden bei 1633 und 1556 cm^{-1} sind charakteristisch für die Existenz zweier Amidgruppen im Molekül.

4.6.1.2 Strukturaufklärung der Verbindung 2b

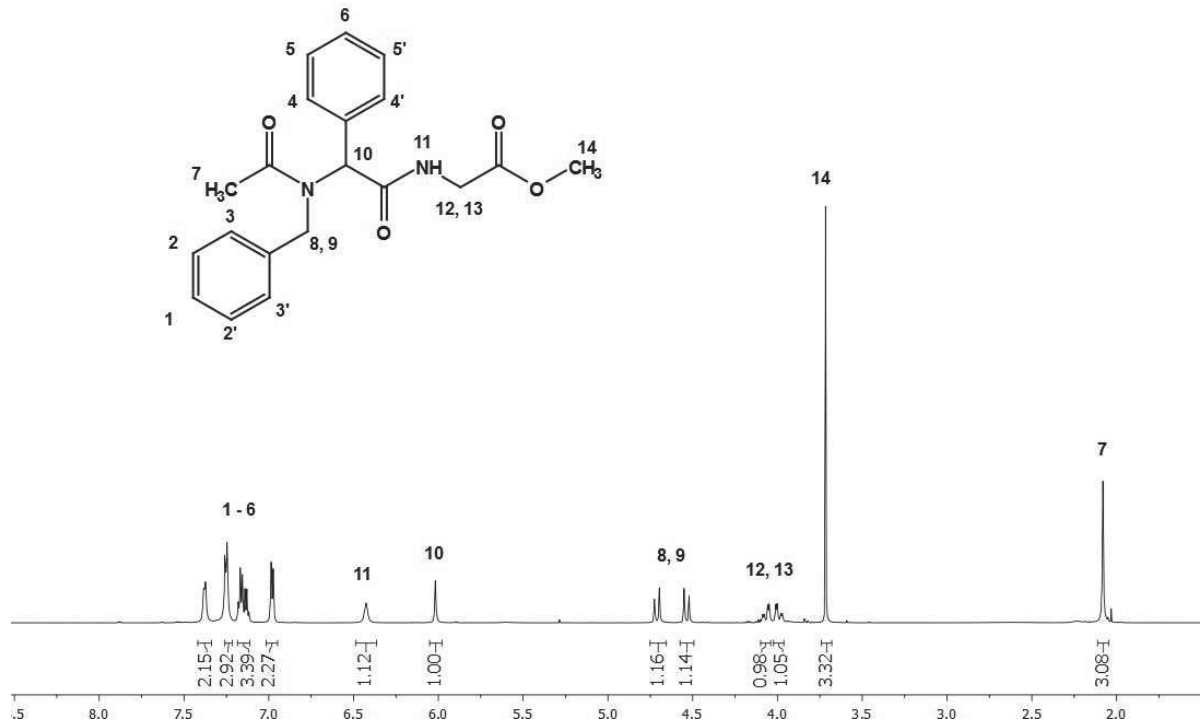


Abbildung 4.9: 600 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2b**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

In der Struktur von Verbindung **2b** (**Abbildung 4.9**) ist im Vergleich zur Struktur von Verbindung **1e** die *tert*-Butylgruppe formal durch einen Essigsäuremethylester substituiert. Dies führt im ¹H-NMR-Spektrum von **2b** zu zwei signifikanten Veränderungen gegenüber dem Spektrum von **1e**. Zum einen fällt das Signal der *tert*-Butylgruppe weg und wird durch die Signale der Essigsäuremethylestergruppe ersetzt, zum anderen wird das Signal des Amid-Protons **11** tieffeldverschoben. Da sich der Rest des Moleküls nicht verändert hat, treffen die Aussagen zu den übrigen Signalen von Verbindung **1e** auch auf die entsprechenden Signale von Verbindung **2b** zu.

Bei einer chemischen Verschiebung von δ 6.43 befindet sich ein Triplet mit einer Intensität von eins und einer Kopplungskonstante von 5.4 Hz. Dieses Signal kann dem Amid-Proton **11** zugeordnet werden. Dieses Triplet resultiert aus der Überlagerung zweier Dubletts, die durch die Kopplung des Protons **11** mit den diastereotopen Protonen **12** und **13** entstehen. Da das Proton **11** zu den Protonen **12** und **13** eine ähnliche Kopplungskonstante aufweist, ergibt die Überlagerung der beiden Dubletts das beobachtete Triplet. Dieses Triplet ist im Gegensatz zum Signal des entsprechenden Protons von Verbindung **1e** (δ 5.60) tieffeldverschoben, da die abschirmende *tert*-Butylgruppe in α -Position durch einen entschirmenden Essigsäuremethylester substituiert wurde. Bei δ 3.99 und 4.07 liegt jeweils ein Dublett von Dubletts mit der Intensität eins und den Kopplungskonstanten 18.2 und 5.3 Hz. Diese Signale werden durch die beiden diastereotopen Methylenprotonen **12** und **13** verursacht. Sie entstehen durch geminale Kopplungen der Methylenprotonen miteinander (zwei Dubletts) und vicinale Kopplungen dieser Protonen mit dem Amid-Proton **11** (jeweils ein Dublett von Dubletts). Zudem ist ein charakteristischer Dacheffekt zu beobachten, da $|v_{12} - v_{13}| / |^2J_{12,13}| = 46.8 \text{ Hz} / 18.2 \text{ Hz} = 2.57 < 10$. Die chemische Verschiebung des Signals ist größer als die der endständigen Methyl-

Protonen 7 (δ 2.08). Dies liegt hauptsächlich an der entschirmenden Wirkung der Amidgruppe (bzw. an deren *N*-Atom), deren *N*-Terminus sich in α -Position zu den betrachteten Methylen-Protonen befindet. Weiteren entschirmenden Einfluss hat die ebenfalls in α -Position befindliche Estergruppe. Verglichen mit dem Signal des Protons 10, ist das betrachtete Signal hochfeldverschoben, da eine Entschirmung durch die Phenylgruppe entfällt. Das Signal der Methyl-Protonen 14 der Essigsäuremethylestergruppe ergibt aufgrund ihrer Anzahl und nicht vorhandener Kopplungspartner ein Singulett mit einer Intensität von drei. Seine chemische Verschiebung beträgt δ 3.72 und liegt damit in einem für Methylester typischen Bereich.

Wie schon bei den Signalen der ^1H -Spektren diskutiert, finden sich aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Verbindung **1e** und **2b** die ^{13}C -Signale der Grundstruktur von Verbindung **1e** auch im ^{13}C -Spektrum von Verbindung **2b** wieder. Die beiden Signale der *tert*-Butylgruppe entfallen. Dafür sind die Signale des Essigsäuremethylestersubstituenten hinzugekommen. Im für Ester charakteristischen Bereich befindet sich daher das zusätzliche Signal eines quartären C-Kerns. Dies wird durch den Ester-C-Kern verursacht. Bei δ 52.4 befindet sich das Signal eines Methyl-C-Kerns. Dies kann dem Methyl-C-Kern des Methylesters zugeordnet werden. Er ist durch die Bindung zum deutlich elektronegativeren O-Atom wesentlich stärker entschirmt als der Methyl-C-Kern der ehemaligen Säure-Komponente und somit dieser gegenüber tieffeldverschoben. Des Weiteren befindet sich bei δ 41.5 das Signal eines Methylen-C-Atoms. Eine eindeutige Zuordnung der Signale der Methylen-C-Kerne bei δ 41.5 und 50.9 zur benzyllischen oder aliphatischen CH_2 -Gruppe ist anhand der isolierten Betrachtung des ^{13}C -Spektrums von Verbindung **2b** nicht möglich. Durch den Vergleich mit dem ^{13}C -Spektrum von Verbindung **1e** wird jedoch deutlich, dass das Signal bei δ 41.5 durch den C-Kern der Methylengruppe der ehemaligen Isocyanid-Komponente hervorgerufen wird.

Verbindung **2b** weist zwei Amidbindungen, einen Ester und zwei Phenylgruppen als charakteristische Strukturelemente auf. Die entsprechenden Signale können im IR-Spektrum identifiziert werden. Bei 3061 und 3034 cm^{-1} befinden sich zwei schwache Absorptionsbanden der Aryl-C-H-Valenzschwingungen. Bei 1753 und 1752 cm^{-1} liegen zwei mittelstarke Absorptionsbanden der Ester-C=O-Valenzschwingung. Bei 1680 und 1614 cm^{-1} befinden sich zwei starke Absorptionsbanden. Diese Signale sind charakteristisch für die Existenz zweier Amidgruppen im Molekül.

4.6.2 Strukturaufklärung der Produkte der konsekutiven 5-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz

4.6.2.1 Strukturaufklärung der Verbindung **3a**

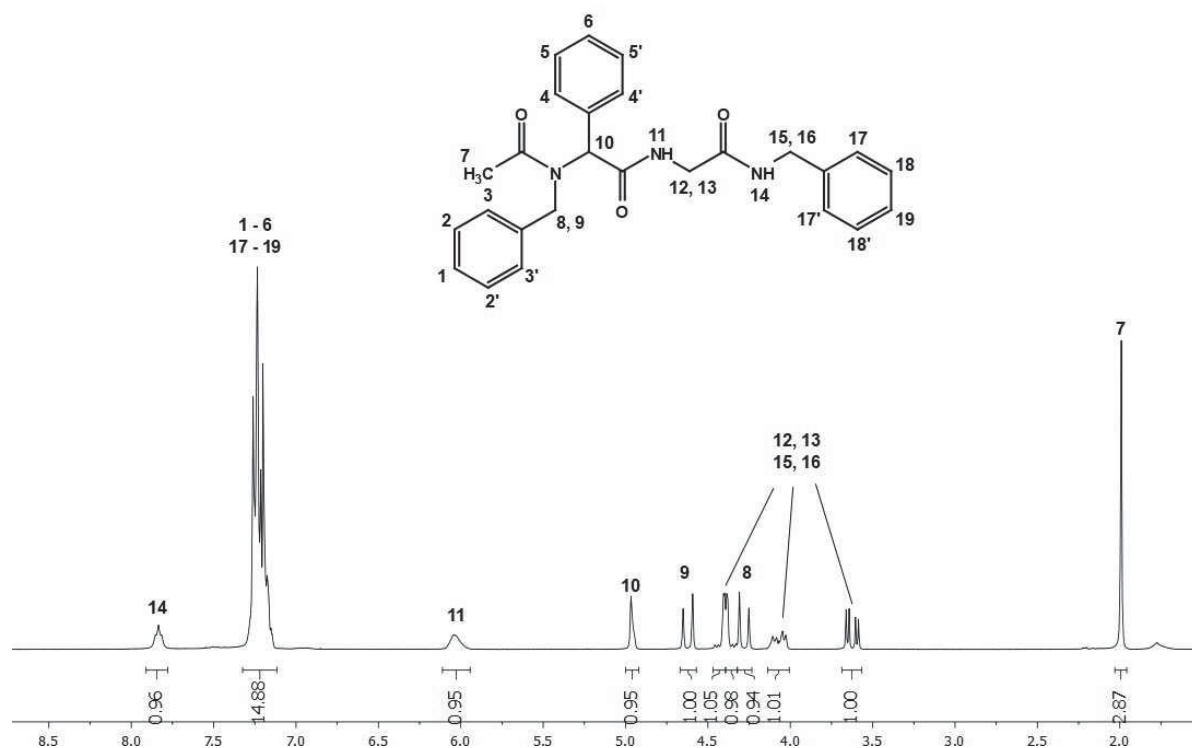


Abbildung 4.10: 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **3a**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298\text{ K}$.

Verbindung **3a** ist das Produkt der Aminolyse von Verbindung **2b** mit Benzylamin. Dementsprechend entfällt im ^1H -Spektrum von **3a** (Abbildung 4.10) das Signal für die Methylgruppe des Methylesters und die Signale für das Benzylamid kommen hinzu. Das neue Amid-Proton 14 verursacht ein Triplet mit einer Intensität von eins bei δ 7.83. Das Triplet ist vermutlich das Ergebnis der Überlagerung zweier Dubletts, die durch die vicinale Kopplung von 14 mit den Methylen-Protonen 15 und 16 der Benzylgruppe verursacht werden. Die Kopplungskonstante beträgt 5.8 Hz.

Die Kopplungen der aromatischen Protonen, die größtenteils nicht chemisch äquivalent sind, verursachen eine komplexe Signalaufspaltung. Aufgrund der ähnlichen chemischen Verschiebungen der entsprechenden Signale erfolgt zudem eine Überlagerung selbiger, sodass für die 15 aromatischen Protonen lediglich ein breites Multiplett bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.12 bis 7.32 angegeben werden kann. Dessen Intensität von 15 stimmt jedoch mit der Anzahl der Protonen, die es verursachen, überein.

Analog den Spektren der Verbindungen **1e** und **2b** finden sich bei einer chemischen Verschiebung von δ 4.28 und 4.62 die beiden Dubletts der benzylichen Methylen-Protonen 8 und 9 mit einer Kopplungskonstante von 17.3 Hz bzw. 17.2 Hz. Ebenfalls analog wird bei δ 1.99 das Singulett der Methyl-Protonen 7 und bei δ 6.04 ein breites Singulett des Amid-Protons 11 gefunden. Das breite Singulett ist vermutlich das Ergebnis der Überlagerung zweier Dubletts, die durch die vicinale Kopplung von 11 mit den diastereotopen Methylen-Protonen (12, 13) verursacht werden.

Interessant ist, dass das Signal des Protons 10 bei δ 4.96 im Vergleich zum Proton 10 der Verbindung **2b** (δ 6.01) hochfeldverschoben ist, obwohl keine strukturellen Änderungen in der direkten Umgebung dieses Protons stattfanden. Diese Hochfeldverschiebung und damit Abschirmung des Protons tritt bei allen Verbindungen auf, die ein Folgeprodukt von Verbindung **2b** sind.

Des Weiteren finden sich vier Dubletts von Dubletts im Spektrum von **3a**. Sie haben die chemischen Verschiebungen δ 3.62, 4.07, 4.36 und 4.43 und die Kopplungskonstanten 17.0 und 5.5 Hz, 17.4 und 6.4 Hz, 16.4 und 6.1 Hz sowie 17.0 und 5.7 Hz. Jedes Dublett von Dubletts wird von einem der chemisch nicht äquivalenten Methylen-Protonen 12, 13, 15, 16 durch eine geminale Kopplung zu einem benachbarten Methylen-Proton und durch eine vicinale Kopplung zu einem der Amid-Protonen (11, 14) verursacht. Da die Kopplungskonstanten leicht voneinander abweichen, kann keine eindeutige Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Protonen durchgeführt werden.

Im ^{13}C -Spektrum von Verbindung **3a** findet sich aufgrund der strukturellen Nähe ein Großteil der Signale, die bereits für die Spektren der Verbindungen **1e** und **2b** diskutiert wurden. Im Vergleich zum ^{13}C -Spektrum von Verbindung **2b** entfällt das Signal der Methoxygruppe und wird durch die fünf Signale des terminalen Benzylsubstituenten ersetzt. Dessen aromatische C-Kerne verursachen drei Signale im Bereich zwischen δ 126.6 und 129.5 sowie ein Signal eines quartären, aromatischen C-Kerns zwischen δ 134.3 und 138.7. Die Anzahl der Signale der entsprechend substituierten und hybridisierten C-Kerne ist im Vergleich zum ^{13}C -Spektrum von Verbindung **2b** um drei bzw. eins gestiegen. Zusätzlich findet sich noch das Signal des neuen benzylichen Methylen-C-Kerns neben dem des aliphatischen Methylen-C-Kerns (δ 43.5 und 43.8).

Das IR-Spektrum von Verbindung **3a** weist zwischen 3084 und 3009 cm^{-1} vier Absorptionsbanden auf. Diese stammen von den Aryl-C-H-Valenzschwingungen der Phenylgruppen. Die C=O-Valenzschwingungen der drei Amidbindungen verursachen starke Absorptionsbanden bei 1690, 1649, 1620 und 1530 cm^{-1} .

4.6.2.2 Strukturaufklärung der Verbindung 3b

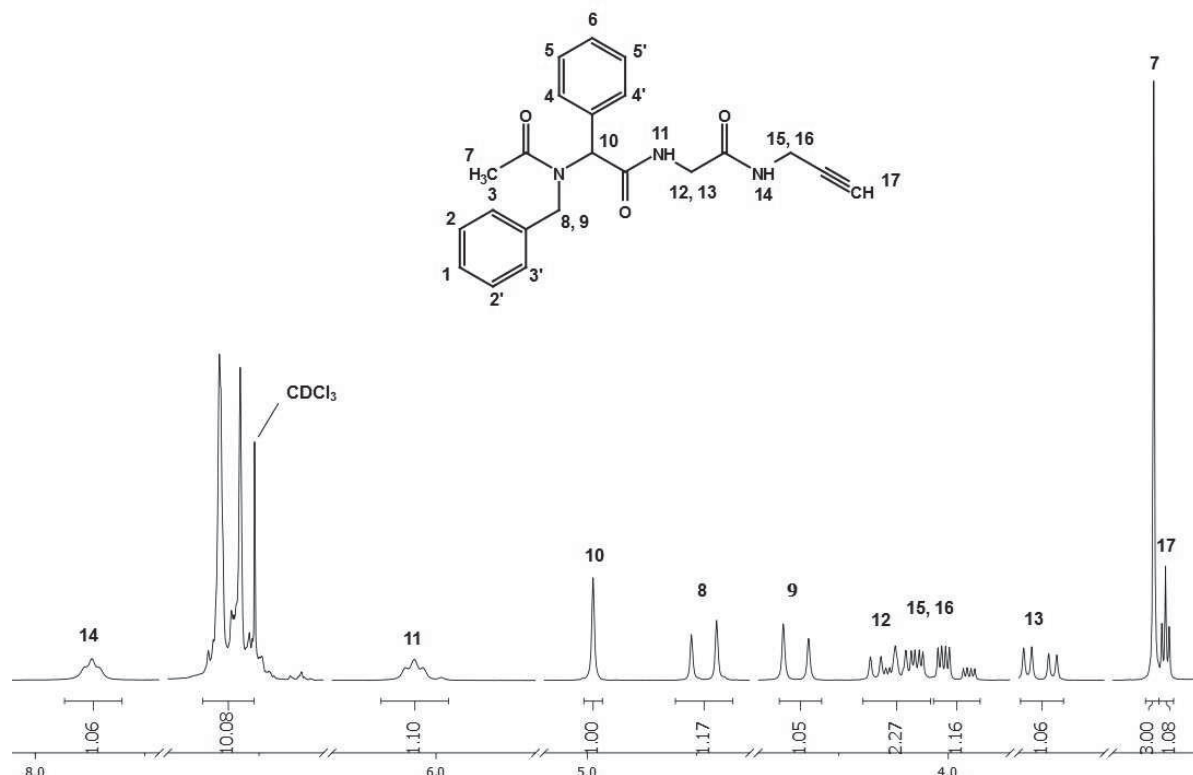


Abbildung 4.11: 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **3b**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298\text{ K}$.

Verbindung **3b** ist, wie Verbindung **3a**, ein Produkt der Aminolyse von Verbindung **2b**. Im Gegensatz zu Verbindung **3a** wurde jedoch kein Benzylamin, sondern Propargylamin zur Aminolyse verwendet. Dem entsprechend verursacht Verbindung **3b** (**Abbildung 4.11**) prinzipiell die gleichen Signale wie Verbindung **3a**. Lediglich die Signale des terminalen Benzylamids entfallen und werden durch Signale des Propargylamids ersetzt. Die neuen Signale sind ein Triplet bei δ 7.87, zwei Dubletts von Dubletts bei δ 4.01 und 4.07 und ein Triplet bei δ 2.19. Das Triplet bei δ 7.87 hat eine Intensität von eins und eine Kopplungskonstante von 5.4 Hz. Das Signal ist das Ergebnis der vicinalen Kopplung des Amid-Protons 14 mit den Methylenprotonen 15 und 16 des Propargylamids. Die beiden Signale bei δ 3.98 und 4.10, beide mit einer Intensität von eins, werden durch die Methylen-Protonen 15 und 16 verursacht. Die Signale beider Protonen sind zu je einem Dublett von Dublett von Dubletts aufgespalten. Die Aufspaltung ist das Ergebnis der geminalen Kopplung der beiden Methylenprotonen 15 und 16 untereinander ($^2J = 17.5\text{ Hz}$) sowie der vicinalen Kopplung der Methylen-Protonen mit dem Amid-Proton 14 ($^3J = 5.5\text{ Hz}$ bzw. $^3J = 5.3\text{ Hz}$). Die weitere Aufspaltung resultiert aus einer allylischen Kopplung der Methylen-Protonen mit dem Alkin-Proton 17. Diese Kopplungen werden durch eine Kopplungskonstante von 2.5 Hz belegt. Dementsprechend spaltet das Signal von Proton 17 in ein Triplet mit einer Kopplungskonstanten von 2.5 Hz und einer Intensität von eins auf.

Das ^{13}C -Spektrum von Verbindung **3b** weist im Vergleich zum ^{13}C -Spektrum von Verbindung **2b** kein Signal einer Methoxygruppe auf, dafür jedoch drei Signale, die durch den Propargylsubstituenten verursacht werden. Das erste Signal stammt von einem Methylen-C-Kern und befindet sich bei δ 29.2. Es kann der Methylengruppe des Propargylsubstituenten zugeordnet werden. Die chemische Verschiebung bzw. Abschirmung seines Methylen-C-Kerns unterscheidet sich aufgrund von

Anisotropieeffekten deutlich von den Signalen des benzyllischen und des aliphatischen Methylen-C-Kerns (δ 52.5 und 43.6). Das zweite Signal stammt von einem quartären C-Kern und befindet sich bei δ 70.9. Es kann eindeutig dem quartären, acetylenischen C-Atom des Propargylamids zugeordnet werden, da im Molekül keine weiteren quartären C-Kerne existieren, deren charakteristische chemische Verschiebungen in diesem Bereich liegen. Das dritte Signal stammt von einem Methin-C-Kern und befindet sich bei δ 80.0. Es kann eindeutig dem acetylenischen Methin-C-Atom des Propargylamids zugeordnet werden, da im Molekül keine weiteren Methin-C-Kerne existieren, deren charakteristische chemische Verschiebungen in diesem Bereich liegen.

Im IR-Spektrum von Verbindung **3b** findet sich eine mittelstarke Absorptionsbande bei 3287 cm^{-1} . Sie ist charakteristisch für die Propargyl-C-H-Valenzschwingung. Außerdem befinden sich drei starke Absorptionsbanden bei 1659 , 1618 und 1557 cm^{-1} . Diese resultieren aus der Anregung der Amid-C=O-Valenzschwingungen.

4.6.3 Strukturaufklärung der Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz am Beispiel von Verbindung **5a**

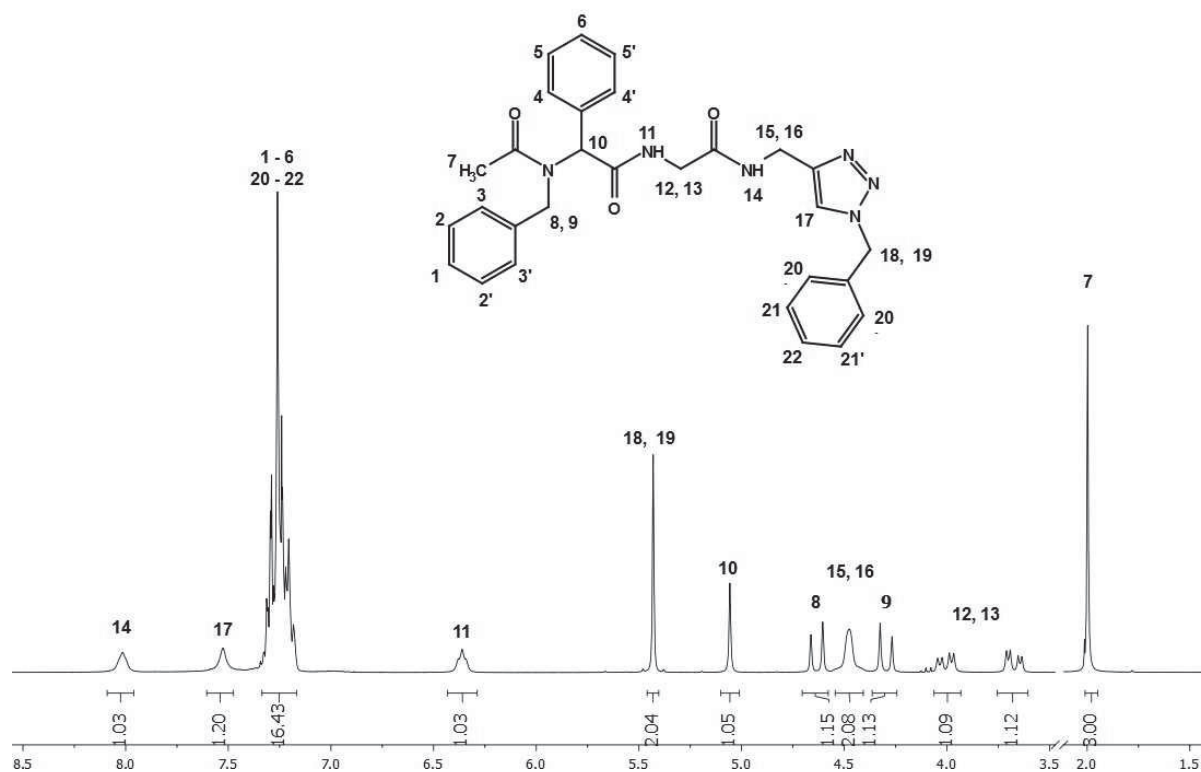


Abbildung 4.12: 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **5a**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298\text{ K}$.

Verbindung **5a** ist das Produkt der CuAAC von Verbindung **3b** mit Benzylazid. Auch das Spektrum von Verbindung **5a** weist die für den Stammkörper charakteristischen Signale mit entsprechenden chemischen Verschiebungen, Signalaufspaltungen und Kopplungskonstanten auf (**Abbildung 4.12**). Die durch die zusätzliche Benzylgruppe hinzugekommenen, aromatischen Protonen erhöhen die Intensitäten der entsprechenden Signale auf 15. Neu ist das Signal des Tetrazol-Protons 17. Da sich kein Kopplungspartner in Reichweite befindet, erzeugt es bei δ 7.53 ein Singulett mit einer Intensität von eins. Die starke Tieffeldverschiebung des Signals resultiert aus der stark entschirmenden Wirkung des Tetrazolrings. Die benzylichen Methylen-Protonen 18 und 19 erzeugen trotz ihrer Diastereotopie ein Singulett mit der Intensität zwei bei δ 5.43.

Im ^{13}C -Spektrum von Verbindung **5a** sind im Vergleich zum ^{13}C -Spektrum von Verbindung **3b** zusätzliche Signale für die Tetrazolgruppe und den Benzylrest zu erwarten. Zudem sollten die Signale des Alkinrests entfallen. Der Benzylrest erhöht die Anzahl der Signale aromatischer Methin-C-Kerne um drei, sodass insgesamt neun entsprechende Signale identifiziert werden können. Außerdem erhöht er die Anzahl der Signale quartärer aromatischer C-Kerne um eins, sodass insgesamt vier entsprechende Signale identifiziert werden können. Das Signal des gesättigten Methylen C-Kerns des ehemaligen Propargylamins bei δ 35.3 ist aufgrund der Entschirmung durch den Tetrazolring im Vergleich zum entsprechenden Signal der Verbindung **3b** (δ 29.2) tieffeldverschoben. Insgesamt fehlen ein Signal für einen aromatischen quartären C-Kern und ein Signal für einen aromatischen Methin-C-Kern. Das Fehlen eines oder beider Signale ist charakteristisch für die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Verbindungen mit dem Strukturelement eines Triazols (Verbindungen **5a**, **5b**, **5c**, **5d**,

5e, 7). Lediglich Verbindung **5e** weist einen vollständigen Signalsatz auf. Das Fehlen der Signale könnte einer Signalüberlagerung geschuldet sein.

Das IR-Spektrum von Verbindung **5a** weist typische, schwache Absorptionsbanden für Aryl-C-H-Valenzschwingungen bei 3065 und 3036 cm^{-1} auf. Außerdem finden sich die charakteristischen starken Absorptionsbanden für Amid-C=O-Valenzschwingungen bei 1161, 1614, 1558 cm^{-1} wieder. Sie resultieren aus den drei Amidgruppen. Da die Triazolgruppe kein charakteristisches Signal außerhalb des Fingerprintbereichs generiert, lässt sie sich mithilfe der IR-Spektroskopie nicht leicht nachweisen.

4.6.4 Strukturaufklärung der Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-SMCC-Ein-Topf-Sequenz am Beispiel von Verbindung **6a**

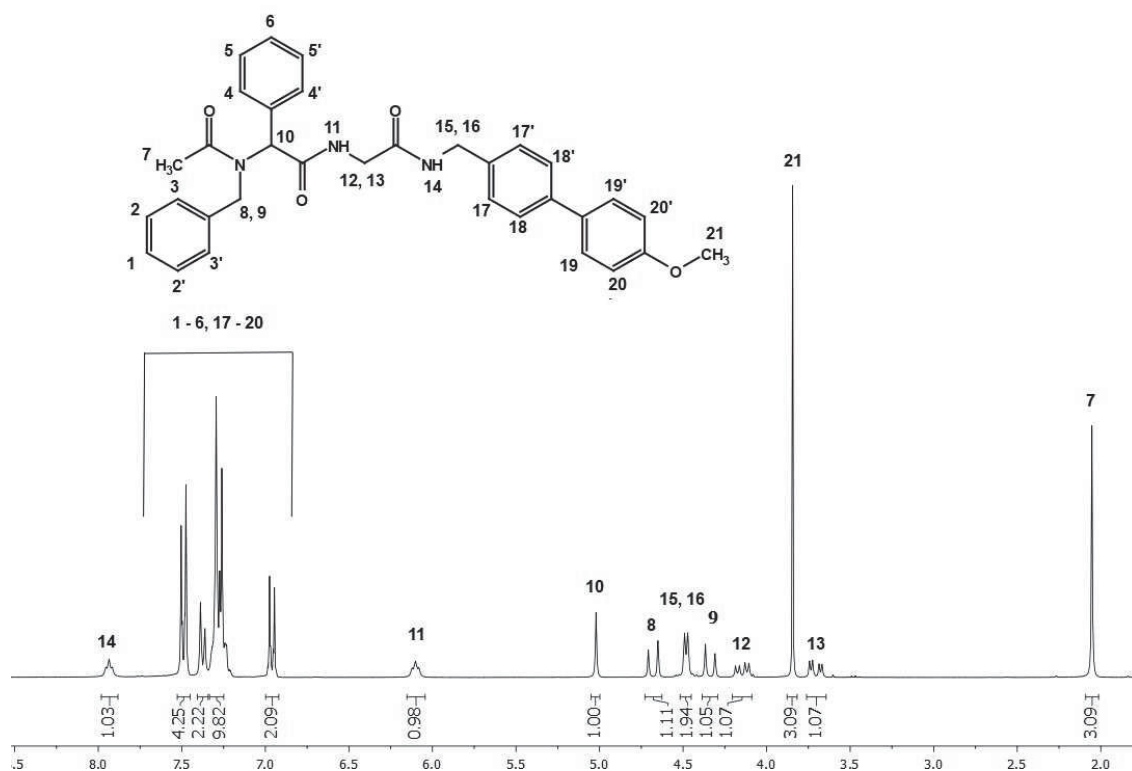


Abbildung 4.13: 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **6a**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298 \text{ K}$.

Verbindung **6a** ist das Produkt der SMCC von Verbindung **3ag** mit 4-Methoxyphenylboronsäure. Das Spektrum von Verbindung **6a** weist die für den Stammkörper charakteristischen Signale mit den entsprechenden chemischen Verschiebungen, Signalaufspaltungen und Kopplungskonstanten auf (**Abbildung 4.13**). Die Methylen-Protonen 15 und 16 verursachen bei δ 4.48 ein Dublett mit einer Intensität von zwei und einer Kopplungskonstanten von 5.7 Hz. Sie ist das Resultat der vicinalen Kopplung dieser Protonen mit dem Amid-Proton 14. Entsprechend ist das Signal des Protons 14 in ein Triplet mit einer Kopplungskonstante von 5.9 Hz und einer Intensität von eins bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.94 aufgespalten. Im Gegensatz zu Verbindung **3a** ist keine geminale Kopplung dieser Protonen zu beobachten. Möglicherweise ist diese Kopplung aufgrund einer Signalüberlagerung nicht erkennbar, weshalb das Dublett bei δ 4.48 auch als Multiplett aufgefasst werden darf. Die chemisch äquivalenten Methyl-Protonen der Methoxygruppe erzeugen das bei δ 3.84 lokalisierte

Singulett mit einer Intensität von drei. Die aromatischen Protonen der im Vergleich zu Verbindung **2b** zusätzlich vorliegenden, beiden Phenylgruppen erzeugen unterscheidbare Signale, die nicht in einem breiten Multiplett untergehen, wie es bei Verbindung **3a** zu beobachten ist. Sie verursachen als Ergebnis der Überlagerung der tatsächlichen Kopplungen ein Multiplett bei δ 6.96 mit einer Intensität von zwei, ein Multiplett bei δ 7.38 mit einer Intensität von zwei und ein Multiplett bei δ 7.49 mit einer Intensität von vier. Die Summe der Intensitäten stimmt mit der Anzahl der verantwortlichen Protonen überein.

Im ^{13}C -Spektrum der Verbindung **6a** müssen sich im Vergleich zum ^{13}C -Spektrum der Verbindung **3a** die Signale von zwei zusätzlichen und somit insgesamt 10 aromatischen Methin-C-Kernen sowie von zwei zusätzlichen und somit insgesamt sechs quartären aromatischen C-Kernen finden. Diese Signale befinden sich im Bereich der jeweiligen charakteristischen chemischen Verschiebungen, also zwischen δ 114.3 und 129.5 bzw. 133.7 und 159.2. Bei δ 55.5 befindet sich zudem das Signal eines Methyl-C-Kerns. Dies kann dem Methyl-C-Kern der Methoxygruppe zugeordnet werden. Er ist durch die Bindung zum deutlich elektronegativeren O-Atom wesentlich stärker entschirmt als der Methyl-C-Kern der ehemaligen Säure-Komponente und daher diesem gegenüber tieffeldverschoben.

Das IR-Spektrum von Verbindung **6a** enthält drei starke Absorptionsbanden bei 1684, 1632 und 1499 cm^{-1} . Diese sind charakteristisch für die C=O-Valenzschwingungen der drei Amidgruppen. Eine schwache Absorptionsbande bei 3065 cm^{-1} ist ein Indiz für das Strukturelement einer Phenylgruppe.

4.6.5 Strukturaufklärung des Produkts der konsekutiven 7-Komponenten-U-4CR-Aminolyse-CuAAC-SMCC-Ein-Topf-Sequenz (Verbindung 7)

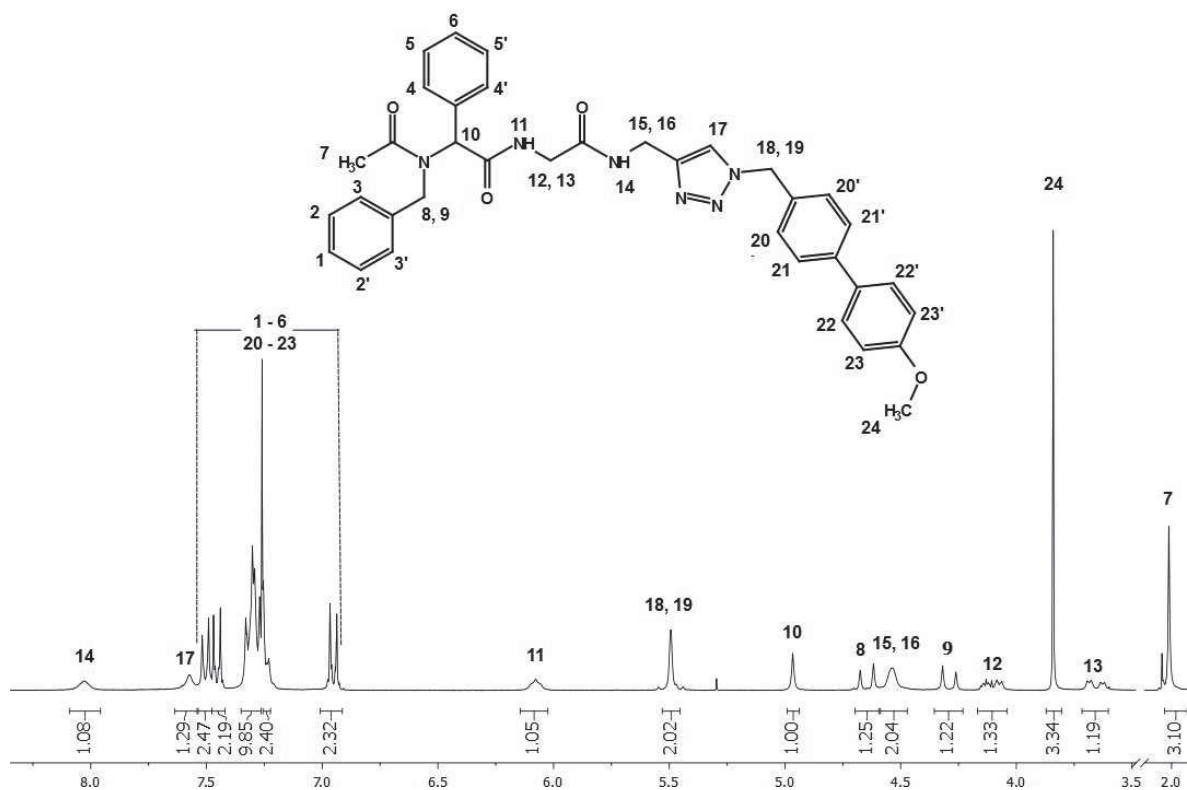


Abbildung 4.14: 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **6a**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298\text{ K}$.

Verbindung **6** ist formal das Produkt der CuAAC von Verbindung **3b** mit 4-Iodobenzylazid und anschließender SMCC des Zwischenproduktes mit 4-Methoxyphenylboronsäure. Das Spektrum von Verbindung **6** (**Abbildung 4.14**) weist die für den Stammkörper (**3b**) charakteristischen und bereits diskutierten Signale mit den entsprechenden chemischen Verschiebungen, Signalaufspaltungen und Kopplungskonstanten auf. Zusätzlich entfällt das Signal des Alkin-Protons (Tripletts bei δ 2.19) des Propargylamidrests und einige neue Signale kommen hinzu. So befindet sich bei δ 7.57 ein Singulett mit der Intensität eins, welches durch das Tetrazol-Proton 17, das keinen Kopplungspartner sieht, verursacht wird (vgl. Verbindung **4a**). Des Weiteren finden sich zusätzliche Multipletts im aromatischen Bereich, die durch die zusätzlichen Phenylgruppen erzeugt werden (vgl. Verbindung **5a**). Die Summe der Signalintensitäten stimmt mit der Anzahl der aromatischen Protonen überein. Eine genaue Zuordnung der Signale zu einzelnen aromatischen Protonen ist ohne weitere NMR-Experimente nicht möglich. Die zwei Methylen-Protonen 18 und 19 sind für das Singulett mit der Intensität zwei bei δ 5.49 verantwortlich (vgl. Verbindung **4a**). Das letzte zusätzliche Signal ist das Singulett mit einer Intensität von drei bei δ 3.84, welches von den Protonen 24 der Methoxygruppe der ehemaligen Boronsäure stammt (vgl. Verbindung **5a**).

Im ^{13}C -Spektrum von Verbindung **6** sind zusätzlich zu den Signalen, die bereits bei der Diskussion des ^{13}C -Spektrums von Verbindung **4a** behandelt wurden, die Signale des 4-Methoxyphenylrests zu finden. Es handelt sich dabei um die Signale von zwei zusätzlichen aromatischen Methin-C-Kernen sowie zwei zusätzlichen quartären aromatischen C-Kernen. Diese Signale befinden sich im Bereich der jeweiligen charakteristischen chemischen Verschiebungen, hier also zwischen δ 114.4 und 129.4 bzw. 132.9 und

159.5. Bei δ 55.5 befindet sich zudem das Signal eines Methyl-C-Kerns. Dies kann dem Methyl-C-Kern der Methoxygruppe zugeordnet werden. Er ist durch die Bindung zum deutlich elektronegativeren O-Atom wesentlich stärker entschirmt als der Methyl-C-Kern der ehemaligen Säure-Komponente und daher diesem gegenüber tieffeldverschoben. Das Fehlen der Signale eines aromatischen quartären C-Kerns und eines aromatisch Methin-C-Kerns wurde bereits in **Kapitel 4.6.3** erörtert.

Das IR-Spektrum von Verbindung **6** weist charakteristische Absorptionsbanden für Phenylgruppen (3061 cm^{-1} , schwach) und Amidgruppen (1667 , 1628 und 1501 cm^{-1} , alle stark) auf. Da Triazole keine IR-Signale mit hohem diagnostischem Wert erzeugen, kann, wie auch bei Verbindung **5a**, die Existenz des Triazols nicht mithilfe des IR-Spektrums nachgewiesen werden.

4.6.6 Strukturaufklärung der Verbindung **4**

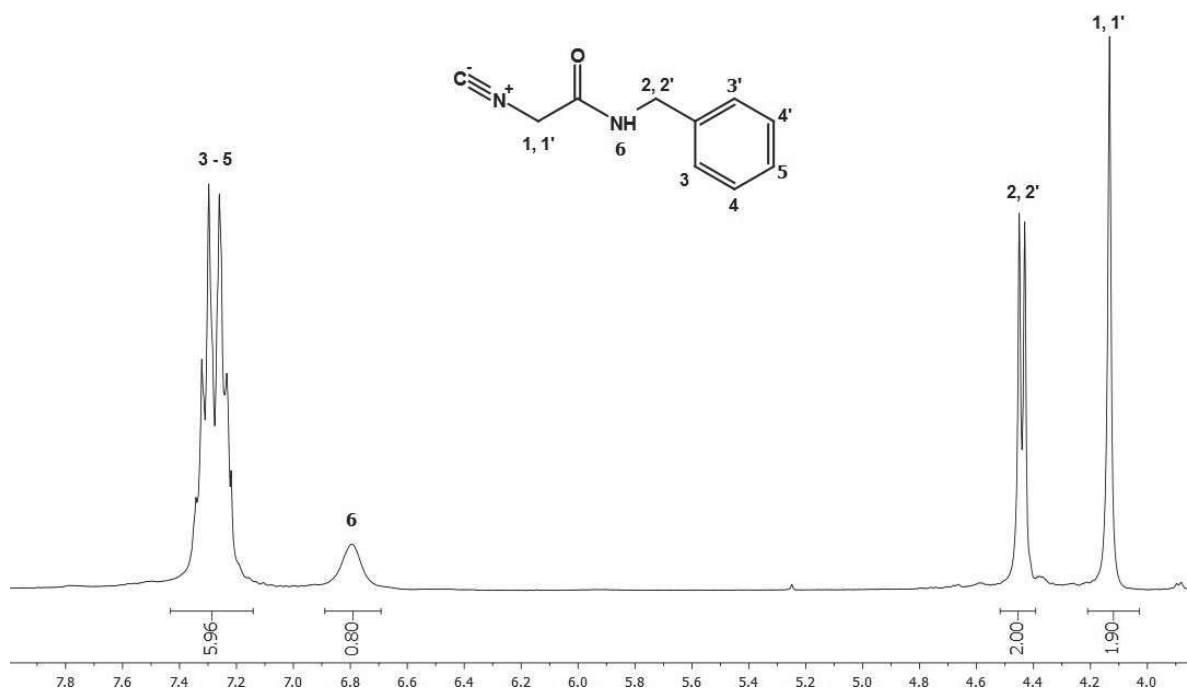


Abbildung 4.15: 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **7**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298\text{ K}$.

Die Struktur von Verbindung **4** konnte u.a. mithilfe ihres ^1H -Spektrums (**Abbildung 4.15**) nachgewiesen werden. Zwischen δ 7.12 und 7.47 befindet sich ein Multiplett mit einer Intensität von sechs. Es wird durch die Überlagerung der Signale der fünf aromatischen Protonen erzeugt. Zudem überlagern sich deren Signale mit dem Signal des Solvens (CDCl_3), weshalb die Intensität des Multipletts um eins höher ist, als bei einer alleinigen Verursachung durch die aromatischen Protonen zu erwarten wäre. Bei δ 6.80 befindet sich ein breites Singulett bzw. ein extrem unscharfes Triplet mit einer Intensität von eins. Es wird durch das Amid-Proton **6** erzeugt. Das Dublett bei δ 4.44 mit einer Intensität von zwei zeigt das Vorhandensein der beiden enantiotopen Methylen-Protonen **2** und **2'** und deren Kopplung mit dem Amid-Proton **6** an. Bei δ 4.13 liegt ein Singulett mit einer Intensität von zwei, das von den enantiotopen Methylen-Protonen **1** und **1'** hervorgerufen wird. Da diese keinen Kopplungspartner in

Reichweite haben, verursachen sie ein Singulett. Aufgrund ihrer Position im Molekül sind sie weniger stark entschirmt als die Methylen-Protonen 2 und 2'. Deshalb liegt ihr Signal in höherem Feld als das der Methylen-Protonen 2 und 2'.

Im ^{13}C -Spektrum von Verbindung **4** finden sich die Signale von zwei quartären, drei Methin- und zwei Methylen C-Kernen. Die Signale der quartären Kerne liegen bei δ 162.4 und 137.0 und können aufgrund ihrer chemischen Verschiebungen dem Amid-C-Kern (δ 162.4) und dem aromatischen quartären C-Kern (δ 137.0) zugeordnet werden. Die Signale der Methin-C-Kerne finden sich bei δ 128.0, 128.1 und 129.0 und können aufgrund ihrer chemischen Verschiebung den aromatischen Methin-C-Kernen zugeordnet werden. Die Signale der Methylen-C-Kerne finden sich bei δ 44.0 und 45.4 und können aufgrund ihrer chemischen Verschiebung den beiden Methylen-C-Kernen zugeordnet werden. Ein Signal, das durch den C-Kern der Isocyanidgruppe verursacht würde, konnte nicht identifiziert werden.

Das IR-Spektrum von Verbindung **4** weist drei charakteristische Absorptionsbanden auf. Die Erste ist schwach und liegt bei 3032 cm^{-1} . Sie resultiert aus einer Aryl-C-H-Valenzschwingung. Die Zweite ist mittelstark und liegt bei 2162 cm^{-1} . Sie resultiert aus der Isonitril-C \equiv N-Valenzschwingung. Die Dritte ist stark und liegt bei 1655 cm^{-1} . Sie resultiert aus der Amid-C=O-Valenzschwingung. Die IR-Signale weisen demnach auf die Strukturelemente Phenyl, Isonitril und Amid hin.

5 Schlussfolgerung

Wie in den **Kapiteln 3.6.1** und **3.6.4** dargestellt, ist die Aminolyse eine sehr gut etablierte Postmodifikationsreaktion der U-MCR. Enzymkatalysierte Postmodifikationen der U-4CR sind hingegen unbekannt. Es existieren nur zwei Beispiele für eine U-3CR mit enzymkatalysierter Postaminolyse. Der Grund dafür mag die Tatsache sein, dass in den bekannten Sequenzen die Aminolyse bereits bei Raumtemperatur oder einfachem Erhitzen, oft unter Zugabe einer Base, erfolgt oder aber durch Auxiliare, wie EDCI oder DCC, mit guten Ausbeuten vermittelt wird. Das Problem dieser Sequenzen ist jedoch, dass die Aminolysen häufig mit Reaktionsbedingungen einhergehen, die keine Ein-Topf-Verknüpfung von U-MCR und Aminolyse ermöglichen. Dies ist meistens der Entschützung des Amins, der Aktivierung einer Austrittsgruppe oder der zugefügten Base geschuldet. Die Aminolysen werden also grundsätzlich mit gereinigten Ugi-Produkten durchgeführt. Da die postmodifikatorische Aminolyse von Ugi-Produkten sehr relevant ist und das explorative Potenzial der U-MCR u.a. auf dem Einsatz dieser Synthesen in der kombinatorischen Chemie beruht, bislang jedoch kaum U-MCR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenzen bekannt sind, ist die Entwicklung eines U-MCR-Aminolyse-Ein-Topf-Verfahrens von hohem Interesse. Die Entwicklung einer solchen Sequenz war das Ziel der vorliegenden Promotion. Dieses Ziel wurde erreicht.

Während der präparativen Arbeiten, die dieser Dissertation zugrunde liegen, wurde festgestellt, dass unter den verwendeten Bedingungen eine thermisch vermittelte U-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz nicht realisierbar ist (**Kapitel 4.2.3** und **4.3.2**). Das saubere Ugi-Produkt konnte hingegen hervorragend einer thermisch vermittelten Aminolyse unterzogen werden, ohne dass weitere Additive erforderlich waren (**Kapitel 4.2.2**). Zur Entwicklung einer U-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz musste folglich ein neuer Weg beschritten werden. Daher wurde untersucht, ob die Aminolyse enzymkatalysiert durchgeführt werden kann und mit den Reaktionsbedingungen der U-4CR kompatibel ist. Beides konnte experimentell bestätigt werden, sodass auch die beabsichtigte Ein-Topf-Sequenz realisiert werden konnte (**Kapitel 4.2.1** und **4.3.1**). Die neu entwickelte Sequenz stellt die erste U-4CR-enzymkatalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz dar. Zudem ist sie auch die erste U-MCR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz, die zu linearen Tripeptiden führt. Außerdem eröffnet sie an fünf Positionen die Möglichkeit zur Substituentendiversifizierung. Darüber hinaus ist sie mit weiteren Reaktionen kompatibel. Die bekannten U-5C-4CRs, bei denen zusätzlich eine Aminolyse stattfindet, liefern Lactame (z.B. **Schema 3.13**). Die beiden bekannten U-MCR-enzymkatalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenzen von Ostaszewski erzeugen α -Aminodiamide und sind auf drei Komponenten in der Ugi-Reaktion beschränkt.

Die in den **Kapiteln 3.6.2** und **3.6.3** dargestellten Verkettungen von U-MCR mit der CuAAC oder der SMCC zeigen, wie elegant jeweils zwei verschiedene Reaktionstypen, MCR und übergangsmetallkatalysierte Reaktion, die jeweils beide eine privilegierte Struktur, Dipeptid bzw. -peptoid und Triazol oder Biaryl, generieren, gemeinsam in einer Sequenz genutzt werden, um diese Strukturmuster miteinander zu verknüpfen und weitere (potenzielle) Wirkstoffe zu erzeugen. Im Fall der U-MCR-CuAAC-Sequenzen gelang dies sogar im Ein-Topf-Verfahren. U-MCR-SMCC-Sequenzen erfolgten bislang ausschließlich schrittweise. Die in der vorliegenden Dissertation entwickelte 6-Komponenten U-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-SMCC-Ein-Topf-Sequenz stellt inhärent ein erstes Beispiel für eine Ein-Topf-Verkettung von U-MCR und SMCC dar.

Auch die Verkettung von einer Biokatalyse mit einer U-MCR, CuAAC oder SMCC stellen nützliche Synthesemethoden dar. Dabei dient die enzymkatalysierte Reaktion oft der Desymmetrisierung von

meso-Verbindungen oder der kinetischen Racematspaltung und Bereitstellung optisch reiner Produkte oder optisch reiner Edukte für stereoselektive Synthesen. Ferner sind Sequenzen bekannt, in denen die Regio- oder Chemoselektivität des Enzyms verwendet wird. In wenigen Sequenzen dient das Enzym ausschließlich als Katalysator, um den Umsatz zu steigern bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen oder die Reaktion überhaupt zu ermöglichen. In einigen Fällen wird das Enzym verwendet, um die zur Folgereaktion notwendige Funktionalität zu erzeugen. In einem Fall diente es lediglich als Trägermaterial für den eigentlichen Katalysator. Für die Verkettung von Biokatalyse und CuAAC oder SMCC und insbesondere für die Ein-Topf-Verkettung von Biokatalyse mit U-MCR, CuAAC oder SMCC liegen nur wenig Protokolle vor. Unter Berücksichtigung der Vorteile von Ein-Topf-Prozessen und enzymkatalysierten Reaktionen sowie der mit der U-MCR, der CuAAC und der SMCC erzeugbaren Strukturmuster liegt der Nutzen der Entwicklung solcher Ein-Topf-Sequenzen klar auf der Hand und darf als interessant und lohnenswert eingestuft werden. Daher wurden im Rahmen der vorliegenden Dissertation zwei Ein-Topf-Sequenzen entwickelt, die jeweils aus einer U-4CR-CAL-B-katalysierten-Aminolyse-Sequenz bestehen, die um eine CuAAC oder SMCC erweitert wurde. Die durchschnittliche Ausbeute pro neu geknüpfter Bindung lag dabei zwischen 84 und 96 % und unterstreicht die Effizienz der Ein-Topf-Sequenzen. In lediglich einer der literaturbekannten SMCC-Biokatalyse-Sequenzen handelte es sich bei der biokatalysierten Reaktion um eine Aminolyse und es wurde nur eine einzige Verbindung synthetisiert. Die Reaktionsabfolge verlief im Ein-Topf-Verfahren. Die in der vorliegenden Dissertation neu entwickelte U-4CR-CAL-B-katalysierten-Aminolyse-SMCC-Sequenz stellt demzufolge inhärent das zweite Beispiel für eine Verkettung von biokatalysierter Aminolyse und SMCC dar.

Die erfolgreiche Durchführung einer 7-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierten-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz zeugt von der Ausbaufähigkeit solcher Ein-Topf-Sequenzen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die neuentwickelten Ein-Topf-Sequenzen konzeptionell fünf Themenfelder tangieren und miteinander verknüpfen sowie die entsprechenden Vorteile miteinander kombinieren:

1. Die Sequenzen greifen das diversitätsgenerierende Potenzial von MCR und deren Postmodifikationen auf und ermöglichen eine Substituentendiversifizierung an fünf bis sieben Stellen.
2. Die Sequenzen sind Ein-Topf-Reaktionen. Sie sind relativ simpel durchzuführen und benötigen weder inerte noch drastische Reaktionsbedingungen. Sie eignen sich theoretisch für kombinatorische Verfahren.
3. Sie erzeugen privilegierte Strukturen und vereinigen diese in einem Molekül. Die U-4CR erzeugt ein Dipeptid, die Aminolyse ein Amid, die CuAAC ein 1,4-Triazol und die SMCC ein Biaryl. Die U-4CR-Aminolyse-Sequenz erzeugt demnach ein Tripeptid. Durch anschließende CuAAC kann ein 1,4-Triazol zugefügt werden, sodass die U-4CR-Aminolyse-CuAAC-Sequenz ein Pseudo-Tetrapeptid generiert.
4. Sie kombinieren die Ereignisse unkatalysierte MCR, Biokatalyse und Übergangsmetallkatalyse in einer Synthese und schöpfen somit ein enormes Reaktivitätspotenzial aus.
5. Die 6- und 7-Komponentensequenzen stellen Multikomponenten-post-Transformationen dar. Eine U-MCR wird mit einer Multikomponentensequenz post transformiert.

Potenzielle Anwendungsfelder dieser neuen Ein-Topf-Sequenzen sind aufgrund der aufgeführten Charakteristika die DOS und die Wirkstoffforschung.

6 Ausblick

Aufgrund der zahlreichen Schnittstellen der entwickelten Ein-Topf-Sequenzen mit den Themenfeldern Ein-Topf-Reaktion, multidiversitäts- und komplexitätsgenerierende Reaktionen, Wirkstoffsynthese, Biokatalyse und Übergangsmetallkatalyse existieren einige interessante Aufgaben für die weitere Entwicklung des in dieser Dissertation beschriebenen Synthesekonzepts:

1. Diversifizierung der an der Sequenz beteiligten Reaktionen. Es wäre äußerst nützlich, die Sequenz zu einem Werkzeug des modularen Aufbaus von Substanzen zu entwickeln. Das Ein-Topf-Verfahren wäre dann vergleichbar mit einem schweizer Taschenmesser bzw. Werkzeugkoffer, in den je nach Bedarf, je nach Zielstruktur die benötigten Werkzeuge, die entsprechenden Reaktionen gelegt werden könnten. In diesem Kontext wäre es nützlich, die grundlegenden Bedingungen unterschiedlicher Reaktionen zu vergleichen und Kombinationspotenziale zu identifizieren. Konzeptionell könnte dann jede der verwendeten Reaktionen durch eine andere ersetzt werden. Aufgrund des Multidiversitätspotenzials der U-MCR ist es jedoch sinnvoll, die Sequenz mit dieser oder einer anderen diversitätsgenerierenden MCR zu starten. Konkret könnte die Sequenz z.B. zunächst mit einer intramolekularen U-MCR gestartet werden, was direkt cyclische Produkte erzeugen würde. Außerdem könnte die Säure- oder Aminkomponente variiert werden. So würden ohne eine Veränderung in der Reaktionssequenz völlig andere Strukturen entstehen. Arbeiten am Arbeitskreis von Müller legen nahe, die CuAAC oder SMCC versuchsweise durch eine Glaser-Kupplung und/oder Knoevenagel-Kondensation zu ersetzen. Interessant wäre es auch zu untersuchen, welche weiteren Biokatalysen oder Übergangsmetallkatalysen in die Sequenz eingebaut werden können bzw. welche Reaktionen der Sequenz durch sie ersetzt werden können.
2. Ausbau der Reaktionssequenz auf sieben bzw. acht Komponenten. Die erfolgreiche Durchführung einer 7-Komponenten-U-4CR-CAL-B-katalysierten-Aminolyse-CuAAC-SMCC-Ein-Topf-Sequenz zeigt, dass ein Ausbau möglich ist.
3. Aus Sicht der Wirkstoffentwicklung ist es interessant, intramolekulare Varianten der Sequenz zu implementieren, die cyclische Produkte hervorbringen würden. Hier sei auf das Konzept der cyclischen Verformungshemmung verwiesen (**Kapitel 3.2.6**). Außerdem wäre es im Rahmen eines „proof of principle“ zielführend, einen bekannten Wirkstoff oder ein entscheidendes Strukturelement eines solchen mit der vorliegenden Methode zu synthetisieren.
4. Zur Steigerung der Ökonomie der Sequenzen ist es wichtig, eine Möglichkeit zu finden, die den Aminbedarf der Aminolyse und damit auch den Bedarf an weiteren Reaktanden in den Folgereaktionen reduziert. Zudem kann die Sequenz bezüglich der Reaktionsführung noch weiter optimiert werden, sodass sie als Methode der kombinatorischen Chemie etabliert werden kann.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben zu Versuchsbedingungen und Analytik

Alle Reaktionen wurden in ausgeheizten Schlenkrohren, Mikrowellenphiolen oder Rundkolben durchgeführt. Experimente unter inerten Bedingungen wurden mit trockenen Lösungsmitteln unter Schutzgas durchgeführt. Als Schutzgas wurde Stickstoff verwendet. Die Trockenheit der Lösungsmittel wurde durch Destillation und anschließende Lagerung mit 3 Å Molekularsieb unter Schutzgas sichergestellt.

Die Rohprodukte wurden auf Celite® 545 (0.02 mm – 0.20 mm) der Carl Roth GmbH & Co. KG adsorbiert und mit der Flash-Technik bei einem Überdruck von 2 bar säulenchromatographisch gereinigt. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (mesh 230 – 400, Korngröße 0.04 mm – 0.063 mm) der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG verwendet. Dünnschichtchromatographien wurden mit kieselgelbeschichteten Aluminiumplatten (60, F₂₅₄) der Firma Merck KGaA durchgeführt.

Zur Synthese verwendete Chemikalien, die nicht selbst hergestellt wurden, wurden mit dem Reinheitsgrad „zur Synthese“ von den Firmen Sigma-Aldrich Inc., Alfa Aesar by Thermo Fisher Scientific Inc., Thermo Fischer GmbH und Acros Organics b.v.b.a. erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Novozym® 435 (auf Acrylharz immobilisierte CAL-B) wurde von der Firma Sigma-Aldrich Inc. erworben und ohne weitere Reinigung verwendet.

Alle Enzymreaktionen wurden im Inkubationsschüttler KS 4000i der Firma IKA®-Werke GmbH & Co. KG durchgeführt. Mikrowellengestützte Reaktionen wurden im Mikrowellenreaktor Discover System der Firma CEM Co. bei einer Strahlung von 2455 MHz durchgeführt.

Die ¹H, ¹³C, DEPT und COSY NMR-Spektren wurden mit Geräten der Firma Bruker aufgenommen. Für Messungen bei 300 MHz wurde ein Bruker Avance III 300 verwendet. Für Messungen bei 600 MHz wurde ein Bruker Avance III 600 verwendet. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Chloroform verwendet. Das Signal des nicht deuterierten Anteils des Lösungsmittels diente als Standard. Die Spinmultiplizitäten wurden mit s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett vom Dublett), ddd (Dublett vom Dublett vom Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quin (Quintett), hept (Heptett) und m (Multipllett) abgekürzt. Die Signalzuordnungen der Kerne der quartären Kohlenstoffatome, der Methin-, Methylen- und Methylgruppen wurden auf Grundlage von 135-DEPT-Spektren getroffen. Bei der Beschreibung der ¹³C-NMR-Spektren wurden quartäre Kohlenstoffkerne mit C_{quart}, tertiäre mit CH, sekundäre mit CH₂ und primäre mit CH₃ beschrieben.

IR-Spektren wurden mit einem Shimadzu IR Affinity-1 mit ATR-Technik aufgenommen. Die Intensitäten der IR-Absorptionsbanden wurden wie folgt abgekürzt: s (strong/stark), m (medium), w (weak/schwach).

Die Massenanalyse wurde mittels unterschiedlicher Verfahren durchgeführt. EI-Massenspektren wurden mit dem Triple-Quadropol Massenspektrometer TSQ 7000 der Firma Finnigan MAT gemessen. ESI-Massenspektren wurden mit dem Ion-Trap-API Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca der Firma Thermo Quest gemessen. MALDI-TOF-Massenspektren wurden mit dem UltrafleXtreme Massenspektrometer der Firma Bruker Daltonics gemessen. Hochauflösende Massenspektren wurden mit dem UHR-QTOF maXis 4G der Firma Bruker Daltonics gemessen.

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) oder Zersetzungstemperaturen wurden mit einem Reichert ThermoVar Schmelzpunktmikroskop bestimmt.

Die Elementaranalysen wurden auf einem Perkin Elmer Series II Analyser 2400 am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gemessen. Bestimmt wurde der Gehalt der Elemente Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff und Schwefel.

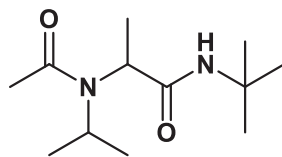
Die Menge der in den Experimenten eingesetzten Reaktanden wurden mittels Einwaage bestimmt. Das bei der Einwaage von Flüssigkeiten aufgeführte Volumen in mL diente lediglich als Anhaltspunkt beim Befüllen der Spritzen.

7.2 Ugi-4CR

7.2.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese und Reinigung der Ugi Produkte (Protokoll A)

In einem Rundkolben wurden der Aldehyd (1.0 Äquivalente) und das Amin (1.0 Äquivalente) in Methanol gelöst und 90 min lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden das Isocyanid (1.0 Äquivalente) und die Säure (1.0 Äquivalente) zugegeben. Es wurde weitere 24 h lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Danach wurde die Reaktionslösung mit 15 mL Dichlormethan verdünnt und mit 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 15 mL), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 15 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 15 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Der organischen Phase wurde unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Die organischen Rückstände wurden auf Celite adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluenten wurden n-Hexan, Ethylacetat oder Mischungen aus n-Hexan und Ethylacetat oder Ethylacetat und Methanol verwendet. Einige Produkte mussten umkristallisiert werden, um elementaranalysenreine Substanzen zu erhalten. Falls keine säulenchromatographische Reinigung notwendig war, wurde ausschließlich umkristallisiert. Als Lösungsmittel wurden dazu Ethylacetat, Diethylether, Methanol oder Mischungen aus n-Hexan und Ethylacetat oder Diethylether und Ethylacetat verwendet. Genaue Informationen sind bei den entsprechenden Verbindungen aufgeführt.

7.2.2 Ugi-Produkte

***N*-(*tert*-Butyl)-2-(*N*-isopropylacetamido)propanamid (1a)**

1a

$C_{12}H_{24}N_2O_2$
228.34 g/mol

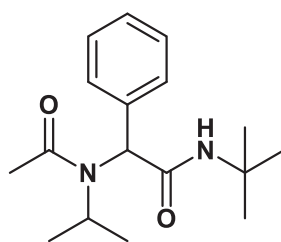
Isopropylamin:	0.118 g, 2.00 mmol, 0.171 mL
Acetaldehyd:	0.088 g, 2.00 mmol, 0.112 mL
<i>tert</i> -Butylisocyanid:	0.166 g, 2.00 mmol, 0.225 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	2 mL Ethylacetat, überschichtet mit 6 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.128 g (0.560 mmol, 28 %), farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.25 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.49 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.87 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 1H), 3.96 (p, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 16.1 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.4 (CH_3), 23.4 (CH_3), 28.7 (CH_3), 50.1 (CH), 50.8 (C_{quart}), 55.2 (CH), 170.9 (C_{quart}), 171.9 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 229.2 (100) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 156.2 (81) [$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2^+ + \text{H}$].

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.23.

***N*-(*tert*-Butyl)-2-(*N*-isopropylacetamido)-2-phenylacetamid (1b)**

1b

$C_{17}H_{26}N_2O_2$
290.41 g/mol

Isopropylamin:	0.118 g, 2.00 mmol, 0.171 mL
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
<i>tert</i> -Butylisocyanid:	0.166 g, 2.00 mmol, 0.225 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	2 mL Ethylacetat, überschichtet mit 3 mL Diethylether.
Ausbeute:	0.502 g (1.72 mmol, 86 %), farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.10 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.40 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.04 – 4.28 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.27 – 7.38 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 21.4 (CH_3), 21.4 (CH_3), 23.1 (CH_3), 28.7 (CH_3), 50.9 (C_{quart}), 51.2 (CH), 63.4 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 137.5 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 170.8 (C_{quart}).

MALDI-TOF: m/z : 291.2 [M^+H], 148.3 [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}^+\text{H}$].

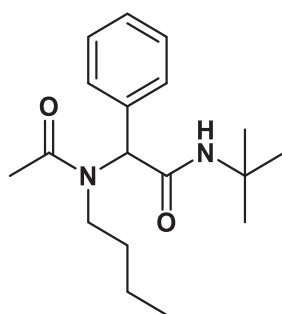
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (w), 3034 (w), 1685 (s), 1684 (s), 1601 (s), 1549 (s), 1454 (m), 1435 (m), 1418 (m), 1360 (s), 1273 (m), 1227 (m), 1202 (m), 1173 (s), 719 (s), 694 (m), 679 (m), 621 (m).

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (290.4) **ber.:** C 70.31, H 9.02, N 9.65; **gef.:** C 70.61, H 9.02, N 9.44.

Smp.: 130 °C.

R_f (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.26.

***N*-(*tert*-Butyl)-2-(*N*-butylacetamido)-2-phenylacetamid (**1c**)**



1c

$C_{18}H_{28}N_2O_2$
304.43 g/mol

n-Butylamin:	0.146 g, 2.00 mmol, 0.197 mL
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
<i>tert</i> -Butylisocyanid:	0.166 g, 2.00 mmol, 0.225 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	2 mL Ethylacetat, überschichtet mit 3 mL Diethylether.
Ausbeute:	0.413 g (1.35 mmol, 68 %), farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.70 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H), 0.78 – 0.94 (m, 1H), 0.96 – 1.14 (m, 2H), 1.15 – 1.23 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 3.28 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.29 – 7.43 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH_3), 20.1 (CH_2), 22.0 (CH_3), 28.7 (CH_3), 31.8 (CH_2), 47.5 (CH_2), 51.6 (C_{quart}), 62.5 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 136.0 (C_{quart}), 169.3 (C_{quart}), 171.5 (C_{quart}).

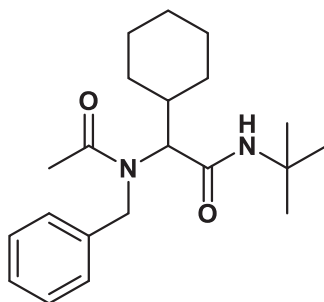
MALDI-TOF: m/z : 305.2 [$\text{M}^+\text{+H}$], 263.2 [$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}^+\text{+2H}$], 162.3 [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}^+\text{+H}$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3067 (w), 3030 (w), 1682 (s), 1622 (s), 1549 (s), 1452 (m), 1422 (s), 1358 (m), 1279 (m), 1260 (w), 1227 (m), 1196 (m), 760 (m), 725 (m), 700 (s), 660 (w).

EA: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (304.4) **ber.:** C 71.02, H 9.27, N 9.20; **gef.:** C 71.31, H 9.11, N 9.12.

Smp.: 144 °C.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.45.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(*tert*-butyl)-2-cyclohexylacetamid (1d)

1d
 $C_{21}H_{32}N_2O_2$
 344.50

Benzylamin:	0.428 g, 4.00 mmol, 0.436 mL
Cyclohexancarboxaldehyd:	0.448 g, 4.00 mmol, 0.483 mL
<i>tert</i> -Butylisocyanid:	0.332 g, 4.00 mmol, 0.452 mL
Essigsäure:	0.240 g, 4.00 mmol, 0.228 mL
Lösungsmittel:	2 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	2 mL Ethylacetat
Ausbeute:	1.05 g (3.05 mmol, 76 %), farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 0.85 – 0.98 (m, 2H), 1.06 – 1.21 (m, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.52 – 1.58 (m, 1H), 1.65 (d, $^3J = 12.3$ Hz, 1H), 1.70 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.02 – 2.12 (m, 1H), 4.49 (d, $^3J = 17.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $^3J = 17.1$ Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.15 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2H), 7.21 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 22.7 (CH_2), 25.8 (CH_3), 26.5 (CH_3), 28.5 (CH_2), 28.7 (CH_2), 29.3 (CH), 30.1 (CH), 36.6 (C_{quart}), 51.4 (CH_2), 126.4 (CH), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 137.9 (C_{quart}), 169.2 (C_{quart}), 173.2 (C_{quart}).

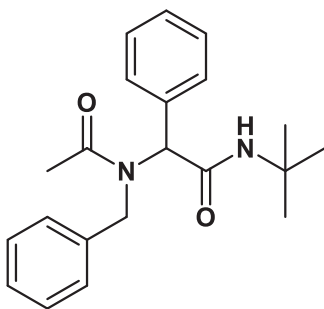
ESI-MS: m/z (%): 345.3 (100) [$\text{M}+\text{H}$], 272.3 (31) [$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1676 (m), 1628 (s), 1537 (s), 1452 (m), 1414 (m), 1362 (m), 1329 (m), 1302 (m), 1227 (m), 1204 (m), 725 (s), 696 (s), 652 (m), 619 (m).

EA: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (344.5) **ber.:** C 73.22, H 9.36, N 8.13; **gef.:** C 72.99, H 9.14, N 7.94.

Smp.: 151 °C.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.80.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(*tert*-butyl)-2-phenylacetamid (**1e**)

1e

C₂₁H₂₆N₂O₂
338.45 g/mol

Benzylamin:	0.472 g, 4.40 mmol, 0.480 mL
Benzaldehyd:	0.466 g, 4.39 mmol, 0.443 mL
<i>tert</i> -Butylisocyanid:	0.366 g, 4.40 mmol, 0.497 mL
Essigsäure:	0.264 g, 4.39 mmol, 0.251 mL
Lösungsmittel:	3 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	3 mL Methanol, überschichtet mit 8 mL n-Hexan.
Ausbeute:	1.48 g (3.39 mmol, 100 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 4.58 (d, ²J = 17.7 Hz, 1H), 4.74 (d, ²J = 17.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.92 (d, ³J = 7.3 Hz, 2H), 7.06 – 7.19 (m, 3H), 7.19 – 7.26 (m, 3H), 7.31 – 7.41 (m, 2H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.7 (CH₃), 28.8 (CH₃), 50.7 (CH₂), 51.8 (C_{quart}), 62.7 (CH), 126.1 (CH), 126.9 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.9 (CH), 135.4 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 169.1 (C_{quart}), 172.9 (C_{quart}).

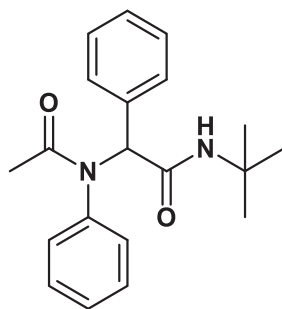
MALDI-TOF: m / z: 338.9 [M⁺], 265.6 (C₁₇H₁₆NO₂).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (w), 3076 (w), 1680 (s), 1633 (s), 1556 (s), 1463 (m), 1452 (m), 1408 (m), 1357 (m), 1274 (m), 1224 (m), 1207 (m), 1188 (m), 754 (m), 721 (s), 707 (s), 694 (s).

EA: C₂₁H₂₆N₂O₄ (338.2) **ber.:** C 74.53, H 7.74, N 8.28; **gef.:** C 74.68, H 8.02, N 8.17.

Smp.: 136 °C.

R_f(n-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.25.

***N*-(*tert*-Butyl)-2-phenyl-2-(*N*-phenylacetamido)acetamid (1f)**

1f

 $C_{20}H_{24}N_2O_2$
 324.42 g/mol

Anilin:	0.409 g, 4.40 mmol, 0.401 mL
Benzaldehyd:	0.466 g, 4.39 mmol, 0.443 mL
<i>tert</i> -Butylisocyanid:	0.366 g, 4.40 mmol, 0.497 mL
Essigsäure:	0.264 g, 4.39 mmol, 0.251 mL
Lösungsmittel:	Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	keine, Niederschlag 5-mal mit 10 mL Wasser gewaschen.
Ausbeute:	1.39 g (4.29 mmol, 98 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (s, 9H), 1.85 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.02 – 7.23 (m, 10H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.4 (CH₃), 28.8 (CH₃), 51.7 (C_{quart}), 65.6 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 130.4 (CH), 130.5 (CH), 135.0 (C_{quart}), 140.9 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 171.2 (C_{quart}).

MALDI-TOF: m / z: 347.3 [M⁺+Na], 325.3 [M⁺+H], 283.4 [C₁₈H₂₁N₂O⁺+2H], 252.5 [C₁₆H₁₄NO₂⁺].

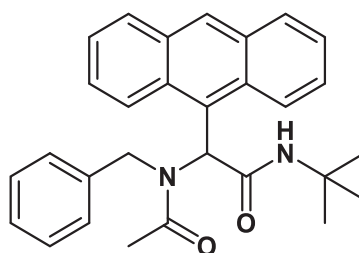
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3313 (w), 3061 (w), 1688 (m), 1643 (s), 1541 (m), 1389 (m), 760 (m), 696 (s).

EA: C₂₀H₂₄N₂O₂ (324.4) **ber.:** C 74.05, H 7.46, N 8.63; **gef.:** C 74.07, H 7.43, N 8.52.

Smp.: 172 °C.

R_f(n-Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.30.

2-(Anthracen-9-yl)-2-(*N*-benzylacetamido)-*N*-(*tert*-butyl)acetamid (1g)



1g
 $C_{29}H_{30}N_2O_2$
 438.57 g/mol

Anthrachinon-9-carbaldehyd:	0.206 g, 1.00 mmol
Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.111 mL
<i>tert</i> -Butylisocyanid:	0.0831 g, 1.00 mmol, 0.113 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	keine, Niederschlag mit 3-mal 20 mL Wasser und 3-mal 5 mL Methanol gewaschen.
Ausbeute:	0.352 g (0.800 mmol, 80 %), farbloser Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 4.56 – 4.85 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 6.27 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 6.58 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 6.70 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1H), 7.39 – 7.51 (m, 2H), 7.56 (ddd, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.91 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.40 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 22.7 (CH₃), 28.7 (CH₃), 50.6 (CH₂), 52.0 (C_{quart}), 57.2 (CH), 124.7 (CH), 125.1 (CH), 125.2 (CH), 125.8 (C_{quart}), 126.2 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 129.6 (CH), 130.5 (CH), 131.5 (C_{quart}), 132.2 (C_{quart}), 137.3 (C_{quart}), 170.9 (C_{quart}), 172.2 (C_{quart}).

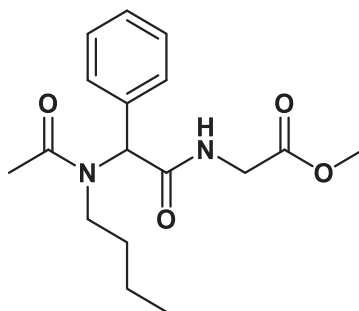
MALDI-TOF: m / z: 461.2 [M⁺+Na], 439.2 [M⁺+H], 366.2 [C₂₅H₂₀NO₂⁺], 339.2 [C₂₄H₂₀NO⁺+H], 290.2 [C₂₀H₂₀NO⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3051 (w), 3032 (w), 1674 (m), 1634 (s), 1526 (m), 1408 (m), 1265 (m), 894 (m), 849 (m), 744 (m), 721 (s), 692 (m).

EA: C₂₉H₃₀N₂O₂ (438.2) **ber.:** C 79.42, H 6.90, N 6.39; **gef.:** C 79.37, H 7.03, N 6.29.

Smp.: 245 °C.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 3:1) = 0.17.

Methyl (2-(*N*-butylacetamido)-2-phenylacetyl)glycinate (2a)

2a

$C_{17}H_{24}N_2O_4$
320.39 g/mol

n-Butylamin:	0.0731 g, 1.00 mmol, 0.0986 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (2:1)
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.199 g (0.621 mmol, 62 %), farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.71 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H), 0.86 – 1.01 (m, 1H), 1.00 – 1.15 (m, 2H), 1.30 – 1.47 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.17 – 3.34 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.01 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.64 (d, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.37 (m, 3H), 7.38 – 7.44 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (CH_3), 20.1 (CH_2), 21.9 (CH_3), 31.6 (CH_2), 41.4 (CH_2), 47.8 (CH_2), 52.4 (CH_3), 62.5 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 135.2 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 170.3 (C_{quart}), 171.7 (C_{quart}).

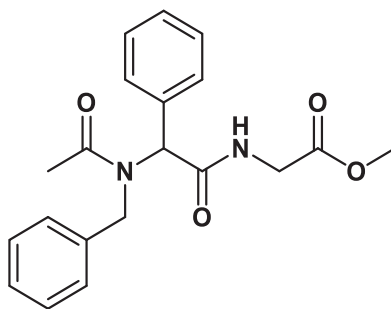
ESI-MS: m/z (%): 343.16 (27) [M^+Na], 321.2 (38) [M^+H], 232.1 (100) [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3003 (w), 1749 (s), 1651 (s), 1336 (s), 1533 (m), 1408 (s), 1369 (m), 1292 (s), 1202 (s), 1177 (m), 748 (m), 702 (s).

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (320.3) **ber.:** C 63.73, H 7.55, N 8.74; **gef.:** C 63.51, H 7.62, N 8.53.

Smp.: 97 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) = 0.10.

Methyl-(2-(*N*-benzylacetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2b)

2b

$C_{20}H_{22}N_2O_4$
354.41 g/mol

Benzylamin:	0.944 g, 8.81 mmol, 0.960 mL
Benzaldehyd:	0.932 g, 8.79 mmol, 0.887 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.872 g, 8.80 mmol, 0.800 mL
Essigsäure:	0.528 g, 8.79 mmol, 0.502 mL
Lösungsmittel:	2 mL Methanol, weitere 2 mL Methanol vor der Isocyanidzugabe.
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:1)
Umkristallisation:	2.5 mL Ethylacetat
Ausbeute:	2.93 g (8.27 mmol, 94 %), farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.99 (d, $^2J = 18.2$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H), 4.07 (d, $^2J = 18.2$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H), 4.54 (d, $^2J = 17.6$ Hz, 1H), 4.71 (d, $^2J = 17.6$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.43 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 1H), 6.93 – 7.02 (m, 2H), 7.09 – 7.21 (m, 3H), 7.22 – 7.28 (m, 3H), 7.34 – 7.41 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (CH_3), 41.5 (CH_2), 50.9 (CH_2), 52.4 (CH_3), 62.8 (CH), 126.2 (CH), 127.1 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.0 (CH), 134.6 (C_{quart}), 137.3 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 172.8 (C_{quart}).

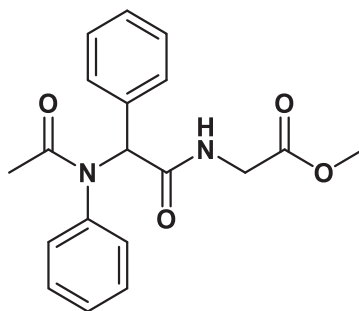
MALDI-TOF: m/z : 377.1 [M^+Na], 355.1 [M^+H], 266.1 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061 (w), 3034 (w), 1753 (m), 1742 (m), 1680 (s), 1614 (s), 1435 (m), 1412 (m), 1221 (m), 1198 (m), 1182 (m), 951 (m), 758 (m), 700 (s).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (354.1) **ber.:** C 67.78, H 6.26, N 7.90; **gef.:** C 67.72, H 6.03, N 7.88.

Smp.: 125 °C.

R_f(Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) = 0.24.

Methyl-(2-phenyl-2-(*N*-phenylacetamido)acetyl)glycinat (2c)

2c

C₁₉H₂₀N₂O₄

340.38 g/mol

Anilin:	0.186 g, 2.00 mmol, 0.182 mL
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.222 mL
Methyl-2-isocynoacetat:	0.198 g, 2.00 mmol, 0.181 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.0114 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 10 mL Diethylether.
Ausbeute:	0.466 g (0.136 mmol, 68 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.92 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.14 (d, ³J = 5.1 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.38 – 7.07 (m, 10H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.3 (CH₃), 41.5 (CH₂), 52.4 (CH₃), 65.0 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 130.3 (CH), 130.6 (CH), 134.2 (C_{quart}), 140.7 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 171.5 (C_{quart}).

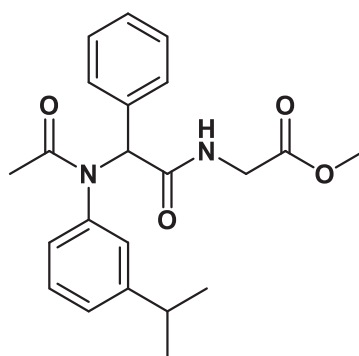
MALDI-TOF: *m/z*: 341.1 [M⁺+H], 252.0 [C₁₆H₁₄NO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3099 (w), 3065 (w), 3034 (w), 1736 (s), 1655 (s), 1651 (s), 1574 (m), 1493 (m), 1379 (m), 1373 (m), 1337 (m), 1300 (s), 1285 (m), 1240 (s), 1032 (m), 1007 (m), 772 (m), 731 (m), 706 (s), 694 (s).

EA: C₁₉H₂₀N₂O₄ (340.3) **ber.:** C 67.05, H 5.92, N 8.23; **gef.:** C 66.77, H 5.70, N 8.05.

Smp.: 144 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) = 0.32.

Methyl (2-(*N*-(3-isopropylphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2d)

2d

C₂₂H₂₆N₂O₄

382.46 g/mol

3-Isopropylanilin:	0.135 g, 1.00 mmol, 0.137 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 10 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.235 g (0.615 mmol, 62 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.01 – 1.14 (m, 6H), 1.88 (s, 3H), 2.73 (p, ³J = 6.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.09 (d, ³J = 5.3 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.41 (t, ³J = 5.2 Hz, 1H), 7.01 – 7.08 (m, 2H), 7.10 – 7.22 (m, 7H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.3 (CH₃), 23.8 (CH₃), 24.0 (CH₃), 33.8 (CH), 41.6 (CH₂), 52.4 (CH₃), 65.0 (CH), 126.3 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 130.7(CH), 134.3 (C_{quart}), 140.5 (C_{quart}), 150.1 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 170.3 (C_{quart}), 171.6 (C_{quart}).

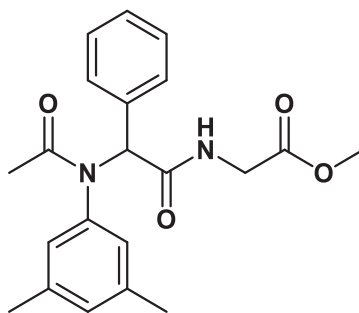
MALDI-TOF: m / z: 405.1 [M⁺+Na], 383.1 [M⁺+H], 294.0 [C₁₉H₂₀NO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3456 (w), 3277 (m), 3065 (w), 3034 (w), 2891 (w), 1755 (s), 1740 (m), 1692 (s), 1628 (s), 1601 (m), 1585 (m), 1553 (m), 1487 (m), 1456 (m), 1431 (m), 1396 (s), 1381 (m), 1368 (m), 1350 (m), 1339 (m), 1244 (m), 1217 (s), 1200 (s), 1184 (m), 974 (m), 893 (w), 696 (s), 656 (m), 606 (m).

EA: C₂₂H₂₆N₂O₄ (382.4) **ber.:** C 69.09, H 6.85, N 7.32; **gef.:** C 69.15, H 6.72, N 7.26.

Smp.: 102 °C.

R_f(Ethylacetat) = 0.53.

Methyl (2-(*N*-(3,5-dimethylphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2e)

2e

 $C_{21}H_{24}N_2O_4$
 368.43 g/mol

3,5-Dimethylanilin:	0.121 g, 1.00 mmol, 0.124 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat 1:1
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.172 g (0.467 mmol, 47 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.88 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 4.08 (dd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 5.0 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.47 (t, ³J = 5.4 Hz, 1H), 6.60 – 6.80 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.13 – 7.26 (m, 5H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.1 (CH₃), 23.3 (CH₃), 41.5 (CH₂), 52.4 (CH₃), 65.9 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.8 (CH), 130.4 (CH), 134.4 (C_{quart}), 138.8 (C_{quart}), 141.0 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 171.5 (C_{quart}).

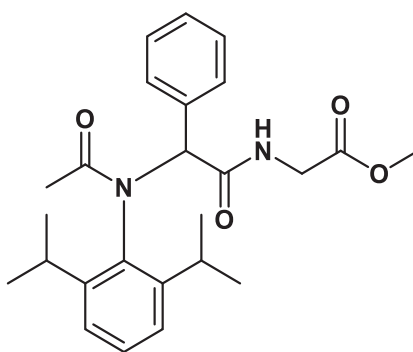
MALDI-TOF: m / z: 369.0 [M⁺+H], 279.9 [C₁₈H₁₈NO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3067 (w), 1748 (s), 1680 (s), 1626 (s), 1593 (m), 1553 (m), 1393 (m), 1288 (m), 1231 (m), 1198 (m), 847 (m), 719 (s), 698 (s), 673 (m).

EA: C₂₁H₂₄N₂O₄ (368.4) **ber.:** C 68.46, H 6.57, N 7.60; **gef.:** C 68.26, H 6.49, N 7.39.

Smp.: 130 °C.

R_f(Ethylacetat) = 0.46.

Methyl (2-(*N*-(2,6-diisopropylphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2f)

2f

 $C_{25}H_{32}N_2O_4$
424.54 g/mol

2,6-Diisopropylanilin:	0.354 g, 2.00 mmol, 0.376 mL
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.198 g, 2.00 mmol, 0.181 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol, weitere 0.5 mL Methanol bei der Isocyanidzugabe.
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (5:1)
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.365 g (0.849 mmol, 42 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.47 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H), 0.96 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H), 1.02 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.12 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.82 (hept, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.67 – 3.76 (m, 1H), 3.97 (dd, $^2J = 18.4$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $^2J = 18.4$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 6.54 (t, $^3J = 4.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 7.21 – 7.31 (m, 3H), 7.35 – 7.45 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.9 (CH₃), 24.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 24.6 (CH₃), 25.0 (CH₃), 27.3 (CH), 28.4 (CH), 41.7 (CH₂), 52.4 (CH₃), 70.1 (CH), 124.9 (CH), 125.3 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 131.0 (CH), 135.1 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 147.4 (C_{quart}), 147.6 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 170.3 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

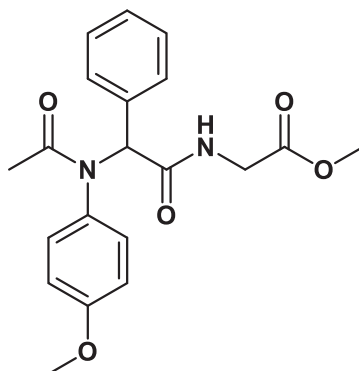
ESI-MS: m/z (%): 425.5 (100) [M^+H], 336.5 (28) [$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1751 (m), 1668 (s), 1651 (s), 1633 (m), 1603 (w), 1585 (w), 1558 (m), 1456 (m), 1437 (m), 1385 (m), 1362 (m), 1323 (s), 1254 (m), 1248 (m), 1211 (s), 1177 (m), 1032 (m), 993 (m), 795 (m), 746 (s), 731 (w), 718 (s), 702 (s), 677 (m), 644 (m), 622 (m), 603 (m).

EA: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ (424.5) **ber.:** C 70.73, H 7.60, N 6.60; **gef.:** C 70.63, H 7.88, N 6.59.

Smp.: 137 °C.

R_f(Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) = 0.30.

Methyl-(2-(N-(4-methoxyphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2g)

2g
 $C_{20}H_{22}N_2O_5$
 370.41 g/mol

4-Methylanilin:	0.123 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	keine, Feststoff in n-Hexan erhitzt und 3-mal mit 5 mL Diethylether gewaschen.
Ausbeute:	0.294 g (0.794 mmol, 79 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.06 (d, $^3J = 5.4$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.41 (t, $^3J = 5.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 – 7.16 (m, 3H), 7.16 – 7.19 (m, 2H), 7.20 – 7.23 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23.3 (CH_3), 41.5 (CH_2), 52.4 (CH_3), 55.4 (CH_3), 64.6 (CH), 114.1 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 130.7 (CH), 131.3 (CH), 133.2 (C_{quart}), 134.3 (C_{quart}), 159.1 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 172.0 (C_{quart}).

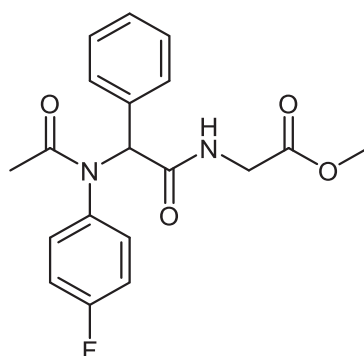
ESI-MS: m/z (%): 371.2 (69) [M^+H], 282.3 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_3$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3067 (w), 3011(w), 1742 (m), 1680 (m), 1626 (s), 1557 (m), 1510 (s), 1495 (m), 1395 (m), 1292 (m), 1248 (s), 1233 (s), 1204 (m), 1179 (m), 1165 (m), 1030 (m), 1003 (m), 841 (m), 737 (s), 698 (s).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (370.4) **ber.:** C 64.85, H 5.99, N 7.56; **gef.:** C 64.55, H 6.18, N 7.37.

Smp.: 141 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.40.

Methyl-(2-(N-(4-fluorphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2h)

2h

 $C_{19}H_{19}FN_2O_4$

358.37 g/mol

4-Fluoranilin:	0.222 g, 2.00 mmol, 0.189 mL
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.198 g, 2.00 mmol, 0.181 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol, weitere 0.5 mL Methanol bei Isocyanidzugabe.
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.480 g (1.34 mmol, 67 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (dd, $^3J = 5.4$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.35 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $^3J = 9.4$ Hz, 2H), 7.08 – 7.14 (m, 2H), 7.15 – 7.24 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23.3 (CH_3), 41.5 (CH_2), 52.5 (CH_3), 64.3 (CH), 115.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.5$ Hz, CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 130.7 (CH), 132.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.7$ Hz, CH), 134.0 (C_{quart}), 136.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz, C_{quart}), 162.1 (d, $^1J_{\text{CF}} = 248.5$ Hz, C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 171.5 (C_{quart}).

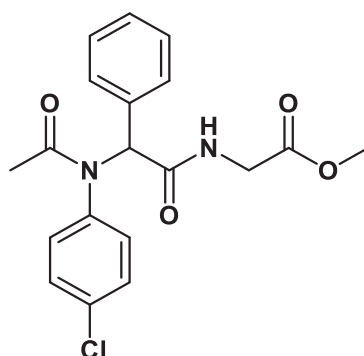
ESI-MS: m/z (%): 359.1 (65) [M^+H], 270.1 (100) [$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FNO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1740 (s), 1670 (m), 1647 (s), 1504 (s), 1456 (m), 1431 (m), 1375 (m), 1348 (m), 1339 (m), 1304 (m), 1296 (m), 1242 (m), 1225 (m), 1213 (s), 1184 (m), 1152 (m), 1036 (m), 1013 (m), 845 (m), 777 (m), 720 (m), 700 (m), 604 (m).

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$ (358.3) **ber.:** C 63.68, H 5.34, N 7.82; **gef.:** C 63.58, H 5.55, N 7.76.

Smp.: 156 °C.

R_f(Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) = 0.20.

Methyl-(2-(N-(4-chlorphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2i)

2i

$C_{19}H_{19}ClN_2O_4$
374.82 g/mol

4-Chloranilin:	0.255 g, 2.00 mmol
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.198 g, 2.00 mmol, 0.181 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.590 g (1.57 mmol, 79 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.06 (dd, ³J = 5.3 Hz, ⁴J = 3.0 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.31 (t, ³J = 5.1 Hz, 1H), 6.84 – 7.25 (m, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.3 (CH₃), 41.5 (CH₂), 52.5 (CH₃), 64.4 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 130.7 (CH), 131.9 (CH), 133.9 (C_{quart}), 134.2 (C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 171.2 (C_{quart}).

ESI-MS: *m/z* (%): 377.1 (24) [M⁺(³⁷Cl)+H], 375.1 (69) [M⁺(³⁷Cl)+H], 288.1 (33) [C₁₆H₁₃³⁷ClNO₂⁺], 286.1 (100) [C₁₆H₁₃³⁵ClNO₂⁺].

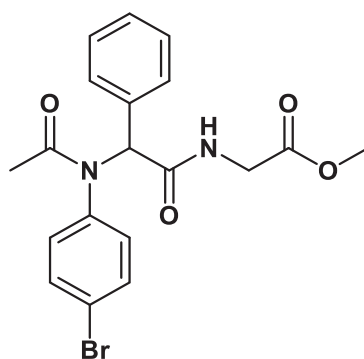
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3088 (w), 3065 (w), 1755 (s), 1684 (s), 1662 (m), 1632 (s), 1558 (m), 1489 (s), 1387 (m), 1371 (m), 1350 (m), 1236 (m), 1202 (s), 1179 (s), 1088 (m), 1022 (m), 745 (s), 727 (s), 698 (s).

EA: C₁₉H₁₉ClN₂O₄ (374.8) **ber.:** C 60.88, H 5.11, N 7.47; **gef.:** C 60.68, H 4.91, N 7.29.

Smp.: 160 °C.

R_f(Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) = 0.35.

Methyl-(2-(N-(4-bromphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2j)



2j

$C_{19}H_{19}BrN_2O_4$
419.28 g/mol

4-Bromanilin:	0.344 g, 2.00 mmol
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.198 g, 2.00 mmol, 0.181 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:1)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.626 g (1.49 mmol, 75 %), farbloser Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.03 – 4.09 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.29 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 6.86 – 7.06 (m, 2H), 7.08 – 7.15 (m, 2H), 7.16 – 7.26 (m, 3H), 7.28 – 7.35 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 23.3 (CH_3), 41.5 (CH_2), 52.5 (CH_3), 64.3 (CH), 122.4 (C_{quart}), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 130.6 (CH), 132.2 (CH), 133.8 (C_{quart}), 139.5 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 171.1 (C_{quart}).

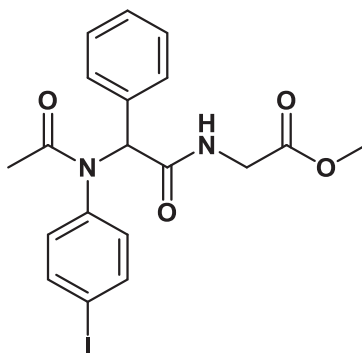
ESI-MS: m/z (%): 443.4 (15) [$M^+(^{81}Br)+Na$], 441.4 (15) [$M^+(^{79}Br)+Na$], 421.2 (99) [$M^+(^{81}Br)+H$], 419.2 (97) [$M^+(^{79}Br)+H$], 332.3 (96) [$C_{16}H_{13}^{81}BrNO_2^+$], 330.3 (100) [$C_{16}H_{13}^{79}BrNO_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3086 (w), 3034 (w), 1736 (s), 1684 (m), 1666 (s), 1657 (s), 1649 (s), 1634 (m), 1489 (m), 1373 (m), 1279 (m), 1263 (m), 1016 (m), 1007 (m), 741 (s), 723 (m), 698 (s).

EA: $C_{19}H_{19}BrN_2O_4$ (419.2) **ber.:** C 54.43, H 4.57, N 6.68; **gef.:** C 54.24, H 4.84, N 6.53.

Smp.: 164 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.55.

Methyl-(2-(N-(4-iodphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2k)

2k

 $C_{19}H_{19}IN_2O_4$
 466.28 g/mol

4-Iodanilin:	0.219 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	0.5 mL Methanol
Ausbeute:	0.214 g (0.999 mmol, 99 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.94 – 4.22 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.27 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 1H), 6.69 – 6.95 (m, 2H), 7.07 – 7.17 (m, 2H), 7.18 – 7.30 (m, 3H), 7.52 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23.3 (CH_3), 41.6 (CH_2), 52.5 (CH_3), 64.4 (CH), 94.1 (C_{quart}) 128.7 (CH), 128.9 (CH), 130.6 (CH), 132.5 (CH), 133.9 (C_{quart}), 138.3 (CH), 140.3 (C_{quart}), 169.4 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 171.1 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 467.2 (100) [M^+H], 378.3 (47) [$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{INO}_2^+$].

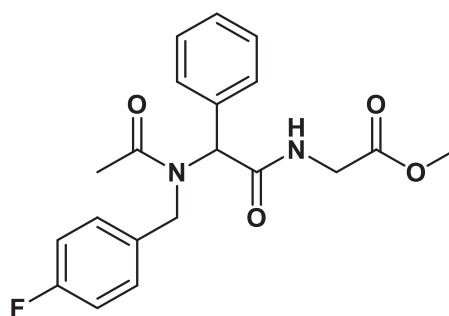
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3078 (w), 3049 (w), 1734 (s), 1667 (s), 1651 (s), 1541 (m), 1485 (m), 1373 (m), 1350 (m), 1337 (m), 1329 (m), 1302 (m), 1277 (s), 1263 (s), 1238 (m), 1030 (m), 1007 (s), 739 (s), 700 (s), 667 (m).

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_4$ (466.2) **ber.:** C 48.94, H 4.11, N 6.01; **gef.:** C 49.04, H 4.11, N 5.92.

Smp.: 176 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) = 0.38.

Methyl-(2-(N-(4-fluorbenzyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2I)



2I

$C_{20}H_{21}FN_2O_4$
372.40 g/mol

4-Fluorbenzylamin:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.0972 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:1)
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.322 g (0.865 mmol, 87 %), farbloser Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.08 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 2H), 4.49 (d, $^2J = 17.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $^2J = 17.7$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.34 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 1H), 6.85 (t, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91 – 6.99 (m, 2H), 7.22 – 7.30 (m, 3H), 7.32 – 7.42 (m, 2H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 22.5 (CH_3), 41.5 (CH_2), 50.3 (CH_2), 52.5 (CH_3), 62.8 (CH), 115.4 (d, $^2J = 21.5$ Hz, CH), 127.8 (d, $^3J = 8.7$ Hz, CH), 129.0 (CH), 130.0 (CH), 130.1 (CH), 133.1 (d, $^4J = 3.4$ Hz, C_{quart}), 134.5 (C_{quart}), 161.9 (d, $^1J = 245.4$ Hz, C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

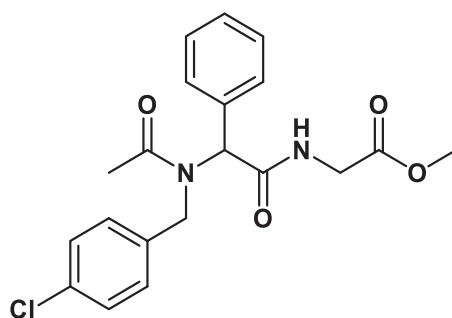
EI-MS (70 eV): m/z (%): 341.0 (1) [$C_{19}H_{18}N_2O_3F^+$], 329.1 (2) [$C_{18}H_{18}N_2O_3F^+$], 284.1 (3) [$C_{17}H_{15}NO_2F^+$], 256.1 (14) [$C_{16}H_{15}NOF^+$], 214.1 (38) [$C_{14}H_{12}NF^+$], 207.0 (27) [$C_{11}H_{12}NO_3^+$], 166.0 (7) [$C_9H_9NOF^+$], 118.0 (27) [$C_8H_6O^+$], 109.0 (100) [$C_7H_6F^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3073 (w), 3061 (w), 3009 (w), 1749 (s), 1680 (s), 1626 (s), 1603 (m), 1557 (m), 1510 (s), 1470 (m), 1412 (s), 1373 (m), 1244 (m), 1213 (s), 1188 (s), 1175 (m), 1161 (m), 1034 (m), 984 (m), 959 (m), 826 (m), 810 (s), 748 (s), 702 (s).

EA: $C_{20}H_{21}FN_2O_4$ (372.4) **ber.:** C 64.51, H 5.68, N 7.52; **gef.:** C 64.77, H 5.98, N 7.48

Smp.: 106 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.43.

Methyl (2-(N-(4-chlorbenzyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2m)

2m

 $C_{20}H_{21}ClN_2O_4$

388.85 g/mol

4-Chlorbenzylamin:	0.141 g, 1.00 mmol, 0.121 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:1)
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.348 g (0.896 mmol, 90 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.06 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.98 – 4.09 (m, 2H), 4.50 (d, $^2J = 17.9$ Hz, 1H), 4.68 (d, $^2J = 18.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.35 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 7.13 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 7.23 – 7.32 (m, 3H), 7.33 – 7.41 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (CH_3), 41.5 (CH_2), 50.2 (CH_2), 52.5 (CH_3), 62.5 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 130.0 (CH), 132.8 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 136.0 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

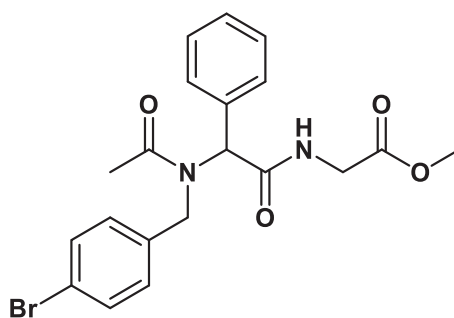
ESI-MS: m/z (%): 801.3 (37) [$(\text{M}_2\text{Na})^+ (^{37}\text{Cl})$], 799.3 (51) [$(\text{M}_2\text{Na})^+ (^{35}\text{Cl})$], 660.7 (81) [$(\text{M}_2\text{H})^+ (^{37}\text{Cl})$], 658.8 (100) [$(\text{M}_2\text{H})^+ (^{35}\text{Cl})$], 401.5 (6) [$\text{M}^+ (^{37}\text{Cl}) + \text{H}$], 389.5 (15) [$\text{M}^+ (^{35}\text{Cl}) + \text{H}$], 302.5 (14) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2 ^{37}\text{Cl}^+$], 300.5 (36) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2 ^{35}\text{Cl}^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059 (w), 1751 (s), 1684 (s), 1640 (s), 1522 (m), 1510 (m), 1493 (m), 1454 (m), 1437 (m), 1395 (s), 1369 (m), 1354 (m), 1202 (s), 1175 (s), 1159 (m), 1088 (m), 1036 (m), 1015 (m), 976 (m), 831 (m), 797 (m), 743 (m), 718 (s), 696 (s), 667 (s), 640 (m).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (388.8) **ber.:** C 61.78, H 5.44, N 7.20; **gef.:** C 61.97, H 5.38, N 7.26

Smp.: 113 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.45.

Methyl (2-(*N*-(4-brombenzyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2n)

2n

 $C_{20}H_{21}BrN_2O_4$

433.30 g/mol

4-BromBenzylamin:	0.186 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocynoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:1)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.373 g (0.861 mmol, 86 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 2.06 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.99 (dd, $^2J = 18.1$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $^2J = 18.4$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $^2J = 17.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $^2J = 17.9$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.29 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 – 7.31 (m, 5H), 7.35 – 7.39 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (CH_3), 41.5 (CH_2), 50.3 (CH_2), 52.5 (CH_3), 62.6 (CH), 120.9 (C_{quart}), 127.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 130.0 (CH), 131.6 (CH), 134.4 (C_{quart}), 136.6 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

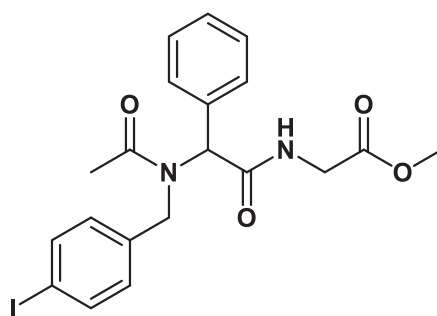
ESI-MS: m/z (%): 435.1 (31) [$\text{M}^{+}({}^{81}\text{Br})+\text{H}$], 433.1 (32) [$\text{M}^{+}({}^{79}\text{Br})+\text{H}$], 346.0 (94) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}{}^{81}\text{BrNO}_2^+$], 344.0 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}{}^{79}\text{BrNO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1755 (m), 1748 (m), 1647 (s), 1558 (m), 1489 (m), 1433 (m), 1395 (s), 1368 (m), 1206 (s), 1175 (s), 1011 (m), 795 (m), 700 (s).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (433.3) **ber.:** C 55.44, H 4.89, N 6.47; **gef.:** C 55.58, H 5.08, N 6.33.

Smp.: 130 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.5.

Methyl (2-(N-(4-iodbenzyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2o)

2o

$C_{20}H_{21}IN_2O_4$
480.30 g/mol

4-IodBenzylamin:	0.233 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:1)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.419 g (0.873 mmol, 87 %), farbloser Feststoff.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.05 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 – 4.16 (m, 2H), 4.47 (d, $^2J = 18.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $^2J = 18.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.33 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.42 (m, 2H), 7.48 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 22.5 (CH₃), 41.5 (CH₂), 50.3 (CH₂), 52.5 (CH₃), 62.5 (CH), 92.4 (C_{quart}), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 130.0 (CH), 134.4 (C_{quart}), 137.3 (CH), 137.5 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 170.1 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 503.0 (48) [$M^+ + Na$], 481.1 (67) [$M^+ + H$], 392.0 (100) [$C_{17}H_{15}INO_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3080 (w), 3061 (w), 3053 (w), 1738 (m), 1650 (s), 1645 (s), 1558 (s), 1526 (m), 1489 (m), 1410 (m), 1393 (m), 1205 (m), 1175 (m), 1007 (m), 789 (m), 700 (m).

EA: $C_{20}H_{21}IN_2O_4$ (480.3) **ber.:** C 50.01, H 4.41, N 5.83; **gef.:** C 50.14, H 4.52, N 5.76.

Smp.: 148 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.50.

7.3 Aminolyse

7.3.1 CAL-B katalysierte Aminolyse

7.3.1.1 Allgemeine Vorschrift zur CAL-B katalysierten Aminolyse (Protokoll B)

1 mmol (0.354 g) der Verbindung **2b** wurde im entsprechenden Lösungsmittel in einem 25 mL Schlenkrohr gelöst. Das Novozym 435 und das Amin wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in einen Inkubator überführt und bei einer Temperatur von 45 °C für den angegebenen Zeitraum orbital digeriert (300 rpm). Danach wurde sie mit 15 mL Dichlormethan verdünnt. Das Novozym 435 wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 15 mL), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 15 mL) und mit gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 15 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Der organischen Phase wurde unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Die organischen Rückstände wurden auf Celite adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluent wurde Ethylacetat verwendet. Die erhaltenen farblosen bis blass gelben Feststoffe wurden aus Ethylacetat umkristallisiert.

7.3.1.2 Thermische Deaktivierung von Novozym 435

In einem 25 mL Rundkolben wurden 0.177 g Novozym 435 in 12 mL Diphenylether suspensiert und 8 h lang bei einer Temperatur von 180 °C digeriert. Im Anschluss daran wurde das Novozym 435 abfiltriert und mit Diethylether (3 x 5 mL) und Methanol (3 x 5 mL) gewaschen. Danach wurde es unter reduziertem Druck getrocknet. Dann wurde es gemäß Protokoll B für die Blindproben verwendet.

7.3.2 Mikrowellengestützte Aminolyse

Allgemeine Vorschrift zur mikrowellengestützten Aminolyse (Protokoll C)

1 mmol (0.354 g) der Verbindung **2b** wurde in einer Mikrowellenphiole in 1 mL Methanol gelöst. Das Amin wurde zugegeben. Die Reaktionslösung wurde in den Mikrowellenreaktor überführt und bei der angegebenen Temperatur über den angegebenen Zeitraum digeriert. Danach wurde sie mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Die organischen Rückstände wurden unter reduziertem Druck auf Celite adsorbiert. Dann wurden sie säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluent wurde Ethylacetat verwendet. Die spezifischen Reaktionsbedingungen für die Reaktion von Verbindung **2b** mit Benzylamin bildet **Tabelle 4.5 (Kapitel Mikrowellengestützte Aminolyse 4.2.2)** ab. Die spezifischen Reaktionsbedingungen für die Reaktion von Verbindung **2b** mit Propargylamin bildet **Tabelle 4.6 (Kapitel 4.2.2)** ab.

7.3.3 Vergleich der unterschiedlichen Aminolysemethoden

Zum Vergleich der unterschiedlichen Aminolysemethoden wurden die Aminolysen im Inkubator gemäß Protokoll B und im Mikrowellenreaktor gemäß Protokoll C durchgeführt. Falls Triethylamin verwendet wurde, wurden 0.25 mmol Triethylamin vor der Zugabe von Benzylamin oder Propargylamin zugegeben. Die Reaktionen im Ölbad wurden wie folgt ausgeführt:

1 mmol (0.354 g) der Verbindung **2b** wurde in einem 10 mL Rundkolben in 1 mL Methanol gelöst. Das Amin wurde zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h lang bei 65 °C digeriert. Danach wurde sie mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und mit 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Die organischen Rückstände wurden unter reduziertem Druck auf Celite adsorbiert. Dann wurden sie säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluent wurde Ethylacetat verwendet. Die spezifischen Reaktionsbedingungen sind in **Tabelle 4.7 (Kapitel 4.2.3)** dargestellt.

7.4 Konsekutive 5-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenzen

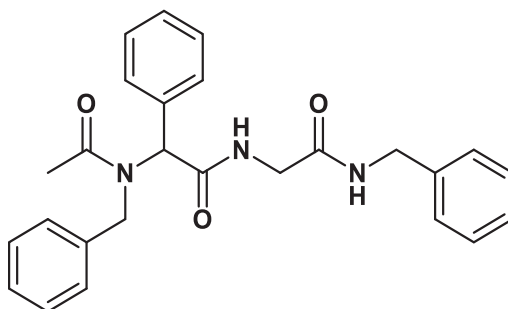
7.4.1 Konsekutive 5-Komponenten-Ugi-4CR-CALB-katalysierte-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz

7.4.1.1 Allgemeine Vorschrift zur Synthese und Reinigung der Produkte der konsekutiven 5-Komponenten-Ugi-4CR-CALB-katalysierten-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz (Protokoll D)

In einem 25 mL Schlenkrohr wurden der Aldehyd (1.0 Äquivalente) und das Amin (1.0 Äquivalente) in Methanol gelöst und 90 min lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden das Isocyanid (1.0 Äquivalente) und die Säure (1.0 Äquivalente) zugegeben. Es wurde weitere 24 h lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden 0.180 g Novozym 435 pro mmol des Amins der U-4CR und die entsprechende Menge des Benzylamins oder Propargylamins zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in einen Inkubator überführt und bei einer Temperatur von 45 °C 24 h lang orbital digeriert (300 rpm). Danach wurde sie mit 15 mL Dichlormethan verdünnt. Das Novozym 435 wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 15 mL), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 15 mL) und mit gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 15 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Der organischen Phase wurde unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Die organischen Rückstände wurden auf Celite adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluenten wurden Dichlormethan, Ethylacetat, Methanol oder Mischungen aus Ethylacetat und Methanol verwendet. Die erhaltenen farblosen bis blass gelben Feststoffe wurden aus Ethylacetat oder Mischungen aus Ethylacetat und n-Hexan oder Diethylether umkristallisiert. Spezifische Informationen sind bei den einzelnen Verbindungen aufgeführt.

7.4.1.2 Produkte der konsekutiven 5-Komponenten-Ugi-4CR-CALB-katalysierten-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (3a)



3a

$C_{26}H_{27}N_3O_3$
429.52 g/mol

Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.100 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0571 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Novozym 435:	0.175 g
Benzylamin:	0.642 g, 6.00 mmol, 0.648 mL
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	0.6 mL Ethylacetat, überschichtet mit 5 mL Diethylether.
Ausbeute:	0.332 g (0.773 mmol, 77 %), farbloser Feststoff.
Weitere Ansätze:	siehe Tabelle 8

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.99 (s, 3H), 3.62 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $^2J = 17.4$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H), 4.28 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $^2J = 16.4$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.12 – 7.32 (m, 15H), 7.83 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (CH_3), 43.5 (CH_2), 43.8 (CH_2), 52.4 (CH_2), 66.1 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 134.3 (C_{quart}), 136.2 (C_{quart}), 138.7 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

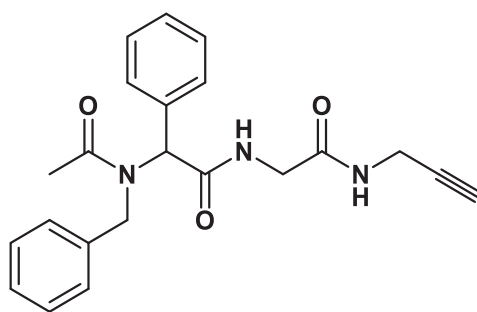
MALDI-TOF: m/z : 468.0 [$\text{M}^+ + \text{K}$], 430.1 [$[\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]$], 265.9 [$[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2]^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3084 (w), 3061 (w), 3034 (w), 3009 (w), 1690 (s), 1649 (s), 1620 (s), 1603 (m), 1530 (s), 1508 (m), 1497 (m), 1462 (m), 1452 (m), 1443 (m), 1414 (m), 1298 (m), 1258 (s), 1238 (s), 1198 (m), 1180 (m), 1117 (m), 1026 (s), 827 (m), 799 (m), 746 (m), 727 (m), 694 (s), 608 (m).

EA: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ (429.2) **ber.:** C 72.71, H 6.34, N 9.78; **gef.:** C 72.73, H 6.68, N 9.67.

Smp.: 149 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) = 0.13.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3b**)

3b

$C_{22}H_{23}N_3O_3$
377.44 g/mol

Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.100 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0571 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Novozym 435:	0.175 g
Propargylamin:	0.330 g, 6.00 mmol, 0.383 mL
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	0.5 mL Ethylacetat, überschichtet mit 5 mL Diethylether
Ausbeute:	0.268 g (0.711 mmol, 71 %), farbloser Feststoff.
Weitere Ansätze:	siehe Tabelle 8

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.19 (t, $^4J = 2.5$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.66 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $^2J = 17.5$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H), 4.73 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 6.04 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 7.22 – 7.40 (m, 10H), 7.87 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (CH_3), 29.2 (CH_2), 43.6 (CH_2), 52.5 (CH_2), 66.2 (CH), 70.9 (C_{quart}), 80.0 (CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 134.2 (C_{quart}), 136.0 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

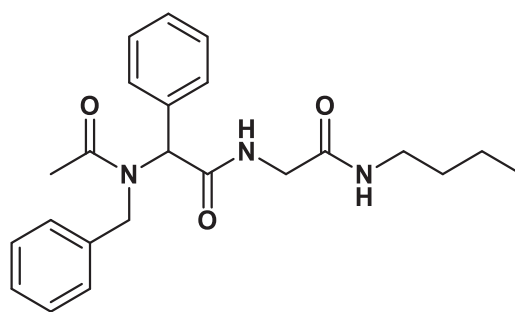
MALDI-TOF: m/z : 400.0 [M^+Na], 378.0 [M^+H], 265.9 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3287 (m), 1684 (m), 1659 (s), 1618(s), 1557 (s), 1495 (m), 1466 (m), 1450 (m), 1408 (s), 1240 (s), 1207 (s), 748 (m), 721 (s), 700 (s), 692 (s), 675 (m), 654 (s), 637 (s).

EA: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (377.4) **ber.:** C 70.01, H 6.14, N 11.13; **gef.:** C 69.97, H 6.42, N 11.30.

Smp.: 165 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) = 0.10.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(butylamino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (**3c**)

3c

C₂₃H₂₉N₃O₃

395.50 g/mol

Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
n-Butylamin:	0.146 g, 2.00 mmol, 0.591 mL
Novozym 435:	0.185 g
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (2:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.211 g (0.534 mmol, 53 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 – 1.35 (m, 2H), 1.47 (tt, ³J = 7.7 Hz, ³J = 6.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.17 (td, ³J = 7.2 Hz, ³J = 5.5 Hz, 2H), 3.56 (dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, ²J = 16.9 Hz, ³J = 7.1 Hz, 1H), 4.29 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 4.66 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 6.06 (t, ³J = 6.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.30 (m, 10H), 7.36 (t, ³J = 5.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 13.9 (CH₃), 20.2 (CH₂), 22.4 (CH₃), 31.3 (CH₂), 39.5 (CH₂), 43.7 (CH₂), 52.4 (CH₂), 66.2 (CH), 126.6 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 134.3 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.7 (C_{quart}), 172.4 (C_{quart}).

ESI-MS: *m/z* (%): 791.5 (100) [2*M⁺+H], 396.3 (51) [M⁺+H], 266.3 (42) [C₁₇H₁₆NO₂⁺].

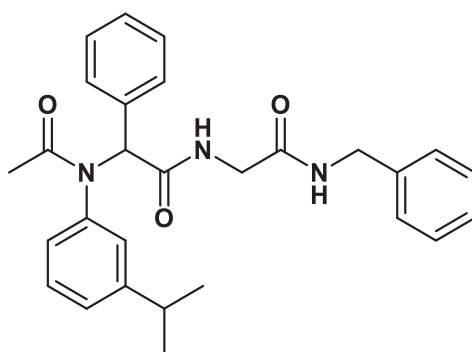
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3067 (w), 3049 (w), 1684 (s), 1647 (s), 1634 (s), 1545 (s), 1533 (m), 1506 (m), 1412 (s), 1238 (m), 1173 (m), 1115 (m), 1032 (m), 800 (m), 698 (s).

EA: C₂₃H₂₉N₃O₃ (395.5) **ber.:** C 69.85, H 7.39, N 10.62; **gef.:** C 69.65, H 7.47, N 10.32.

Smp.: 125 °C.

R_f(Ethylacetat) = 0.26.

***N*-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(*N*-(3-isopropylphenyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3d)**



3d

$C_{28}H_{31}N_3O_3$
457.57 g/mol

3-Isopropylanilin:	0.135 g, 1.00 mmol, 0.137 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocynoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Säulenchromatographie:	erst Dichlormethan, dann Dichlormethan/Ethylacetat (5:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	2 mL Ethylacetat, überschichtet mit 2 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.166 g (0.363 mmol, 36 %), farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (d, $^3J = 7.0$, 6H), 1.70 (s, 3H), 2.71 (h, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H), 4.40 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 6.35 (t, $^3J = 5.7$ Hz, 1H), 6.82 – 7.33 (m, 14H), 7.71 (t, $^3J = 5.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23.2 (CH_3), 23.8 (CH_3), 23.9 (CH_3), 34.0 (CH), 43.4 (CH_2), 43.8 (CH_2), 68.1 (CH), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (CH), 129.9 (CH), 134.1 (C_{quart}), 138.6 (C_{quart}), 141.6 (C_{quart}), 150.5 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 170.4 (C_{quart}), 172.0 (C_{quart}).

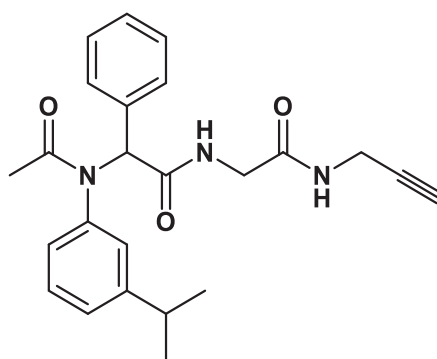
MALDI-TOF: m / z: 480.1 [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 458.1 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 293.8 [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065 (w), 3026 (w), 2891 (w), 1684 (m), 1626 (s), 1601 (m), 1537 (m), 1412 (m), 1391 (m), 1379 (m), 1337 (m), 1233 (m), 1028 (m), 738 (m), 725 (m), 706 (m), 694 (s), 683 (m).

EA: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ (457.5) **ber.:** C 73.50, H 6.83, N 9.18; **gef.:** C 73.33, H 7.12, N 8.94.

Smp.: 151 °C.

R_f(Ethylacetat) = 0.46.

2-(*N*-(3-Isopropylphenyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3e**)

3e

$C_{24}H_{27}N_3O_3$
405.50 g/mol

3-Isopropylanilin:	0.135 g, 1.00 mmol, 0.137 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.0550 g, 1.00 mmol, 0.0639 mL
Säulenchromatographie:	erst Dichlormethan, dann Dichlormethan/Ethylacetat (5:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	2 mL Ethylacetat, überschichtet mit 2 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.179 g (0.441 mmol, 44 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.12 (dd, $^3J = 7.0, 1.1$ Hz, 6H), 1.91 (s, 3H), 2.19 (t, $^3J = 2.5$ Hz, 1H), 2.79 (p, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $^3J = 5.4$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 2H), 4.06 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 6.36 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 1H), 6.95 – 7.05 (m, 2H), 7.05 – 7.12 (m, 1H), 7.13 – 7.21 (m, 1H), 7.22 – 7.31 (m, 5H), 7.74 (t, $^3J = 4.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23.4 (CH_3), 23.9 (CH_3), 23.9 (CH_3), 29.2 (CH_2), 33.9 (CH), 43.7 (CH_2), 68.4 (CH), 71.0 (C_{quart}), 79.9 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.8 (CH), 134.0 (C_{quart}), 141.7 (C_{quart}), 150.7 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 170.4 (C_{quart}), 172.1 (C_{quart}).

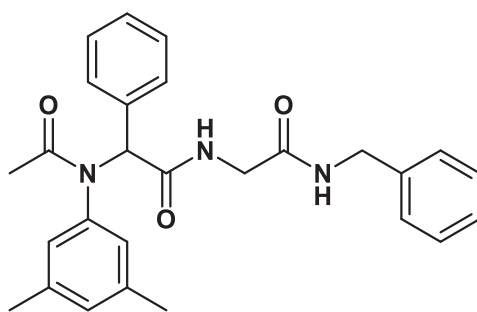
MALDI-TOF: m/z : 811.5 [$2^*M^+ + \text{Na}$], 428.1 [$M^+ + \text{Na}$], 406.5 [$M^+ + \text{H}$], 294.4 [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 1661 (m), 1651 (m), 1614 (m), 1607 (m), 1557 (m), 1506 (m), 1452 (s), 1238 (m), 1223 (m), 806 (m), 750 (m), 733 (m), 696 (s), 610 (m).

EA: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ (405.5) **ber.:** C 71.09, H 6.71, N 10.36; **gef.:** C 70.97, H 6.60, N 10.37.

Smp.: 138 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) = 0.20.

***N*-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(*N*-(3,5-dimethylphenyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3f)**

3f

 $C_{27}H_{29}N_3O_3$
443.55 g/mol

3,5-Dimethylanilin:	0.121 g, 1.00 mmol, 0.124 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	keine
Umkristallisation:	1.5 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.150 g (0.338 mmol, 34 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.71 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 3.71 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 4.29 – 4.50 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 6.23 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.12 – 7.30 (m, 10H), 7.82 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 21.1 (CH_3), 23.1 (CH_3), 43.4 (CH_2), 43.9 (CH_2), 69.1 (CH), 126.4 (CH), 127.1 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 130.0 (CH), 134.3 (C_{quart}), 138.6 (C_{quart}), 139.3 (C_{quart}), 142.3 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 172.0 (C_{quart}).

MALDI-TOF: m / z: 443.9 [M^+H], 279.5 [$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$].

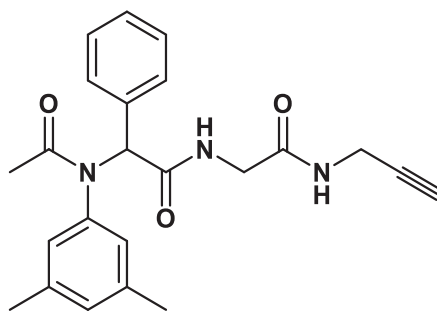
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (w), 3032 (w), 1692 (m), 1680 (m), 1667 (m), 1664 (m), 1620 (s), 1591 (m), 1533 (m), 1497 (m), 1410 (m), 1387 (m), 1379 (m), 1333 (m), 1234 (m), 725 (m), 698 (s).

EA: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ (443.5) **ber.:** C 73.11, H 6.59, N 9.47; **gef.:** C 72.89, H 6.52, N 9.37.

Smp.: 172 °C.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:2) = 0.20.

2-(*N*-(3,5-Dimethylphenyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (3g)



3g

C₂₃H₂₅N₃O₃

391.47 g/mol

3,5-Dimethylanilin:	0.121 g, 1.00 mmol, 0.124 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.0550 g, 1.00 mmol, 0.0639 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	erst Dichlormethan, dann Dichlormethan/Ethylacetat (5:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	Feststoff mit 5 mL Diethylether überschichtet, abdekantiert.
Ausbeute:	0.0810 g (0.207 mmol, 21 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.92 (s, 3H), 2.17 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 3.76 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H), 4.00 – 4.07 (m, 2H), 4.14 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 6.27 (t, ³J = 6.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.82 (t, ³J = 4.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.2 (CH₃), 23.3 (CH₃), 29.2 (CH₂), 43.7 (CH₂), 69.3 (CH), 70.9 (C_{quart}), 79.9 (CH), 126.3 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 130.1 (CH), 134.3 (C_{quart}), 139.4 (C_{quart}), 142.4 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 172.1 (C_{quart}).

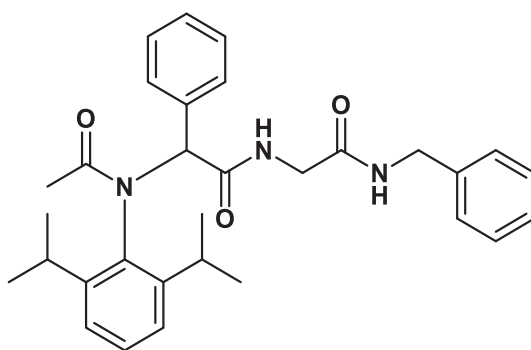
MALDI-TOF: m / z: 430.0 [M⁺+K], 391.8 [M⁺+H], 279.5 [C₁₈H₁₈NO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061 (w), 3036 (w), 1684 (s), 1651 (s), 1632 (s), 1593 (m), 1562 (m), 1533 (s), 1383 (s), 1242 (m), 733 (m), 704 (s), 677 (s), 644 (s).

EA: C₂₃H₂₅N₃O₃ (391.4) **ber.:** C 70.57, H 6.44, N 10.73; **gef.:** C 70.57, H 6.72, N 10.58.

Smp.: 166 °C.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:2) = 0.22.

N-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(N-(2,6-diisopropylphenyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3h)

3h

$C_{31}H_{37}N_3O_3$
499.65 g/mol

2,6-Diisopropylanilin:	0.176 g, 1.00 mmol, 0.188 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocynoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Lösungsmittel:	1.5 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (1:1)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 1 mL Diethylether.
Ausbeute:	0.158 g (0.316 mmol, 32 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.22 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H), 1.01 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.63 – 2.77 (m, 1H), 3.46 – 3.58 (m, 1H), 4.12 – 4.28 (m, 1H), 4.37 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H), 4.50 – 4.57 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 5.99 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.21 – 7.29 (m, 3H), 7.29 – 7.42 (m, 7H), 7.46 – 7.52 (m, 2H), 8.21 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (CH_3), 23.7 (CH_3), 24.4 (CH_3), 24.6 (CH_3), 25.0 (CH_3), 26.8 (CH), 28.5 (CH), 43.4 (CH_2), 44.1 (CH_2), 71.6 (CH), 124.9 (CH), 125.7 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (CH), 130.5 (CH), 135.6 (C_{quart}), 137.5 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 147.3 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 1021.8 (100) [$2^*M^+ + \text{Na}$], 999.9 (29) [$2^*M^+ + \text{H}$], 522.9 (18) [$M^+ + \text{Na}$], 500.7 (45) [$M^+ + \text{H}$], 336.6 (17) [$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_2^+$].

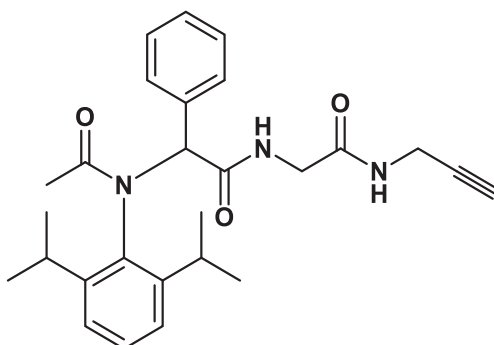
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059 (w), 3051 (w), 2872 (w), 1695 (m), 1651 (s), 1628 (s), 1541 (m), 1362 (s), 1333 (m), 1223 (m), 799 (m), 725 (m), 696 (s), 677 (m), 606 (m).

EA: $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$ (499.6) **ber.:** C 74.52, H 7.46, N 8.41; **gef.:** C 74.22, H 7.53, N 8.43.

Smp.: 283 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.18.

2-(*N*-(2,6-Diisopropylphenyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (3i)



3i
C₂₇H₃₃N₃O₃
447.58 g/mol

2,6-Diisopropylanilin:	0.176 g, 1.00 mmol, 0.188 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.0550 g, 1.00 mmol, 0.0639 mL
Lösungsmittel:	1.5 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (1:1)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 0.3 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.080 g (0.246 mmol, 25 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.11 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.10 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 1H), 2.63 (hept, ³J = 6.7 Hz, 1H), 3.39 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 4.9 Hz, 1H), 3.87 (ddd, ²J = 17.3 Hz, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H), 4.02 – 4.14 (m, 2H), 4.22 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 5.90 (dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 4.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 – 7.16 (m, 1H), 7.19 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.30 (m, 3H), 7.38 – 7.47 (m, 2H), 8.01 (t, ³J = 5.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.7 (CH₃), 23.7 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.6 (CH₃), 25.0 (CH₃), 26.8 (CH), 28.6 (CH), 29.3 (CH₂), 43.9 (CH₂), 70.8 (CH), 71.6 (CH), 80.2 (C_{quart}), 125.0 (CH), 125.8 (CH), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 130.6 (CH), 135.5 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}), 147.3 (C_{quart}), 168.8 (C_{quart}), 169.1 (C_{quart}), 172.7 (C_{quart}).

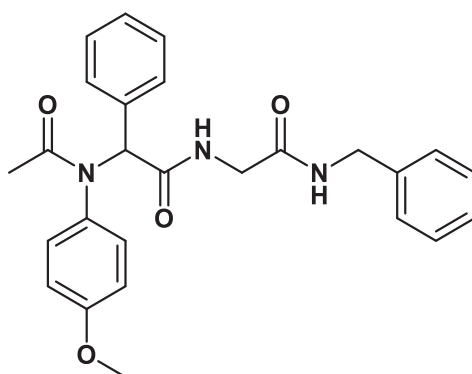
ESI-MS: *m/z* (%): 448.4 (100) [M⁺+H], 336.4 (46) [C₂₂H₂₆NO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1701 (m), 1653 (s), 1628 (s), 1584 (w), 1549 (m), 1533 (m), 1362 (m), 1331 (m), 1281 (m), 700 (m), 656 (m).

EA: C₂₇H₃₃N₃O₃ (447.5) **ber.:** C 72.46, H 7.43, N 9.39; **gef.:** C 72.37, H 7.73, N 9.14.

Smp.: 244 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.19.

***N*-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(*N*-(4-methoxyphenyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3j)**

3j

 $C_{26}H_{27}N_3O_4$
 445.52 g/mol

4-Methoxyanilin:	0.123 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	erst Dichlormethan, dann Dichlormethan/Ethylacetat (5:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 5 mL Diethylether.
Ausbeute:	0.173 g (0.388 mmol, 39 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.76 – 4.04 (m, 2H), 4.40 (d, ³J = 5.9 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 6.40 (t, ³J = 6.1 Hz, 1H), 6.64 – 6.71 (m, 2H), 6.95 – 7.06 (m, 2H), 7.11 – 7.20 (m, 6H), 7.21 – 7.30 (m, 4H), 7.67 (t, ³J = 6.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.1 (CH₃), 43.4 (CH₂), 43.8 (CH₂), 55.5 (CH₃), 68.0 (CH), 114.4 (CH), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 130.5 (CH), 134.1 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 138.6 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 170.5 (C_{quart}), 172.4 (C_{quart}).

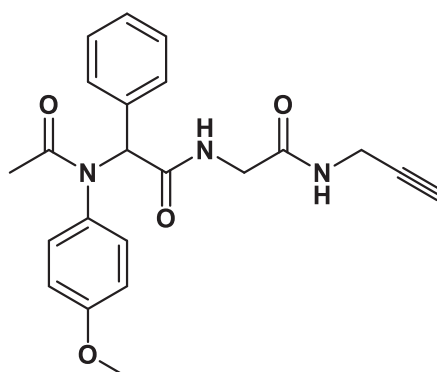
MALDI: *m/z*: 468.0 [M⁺+K], 446.0 [M⁺+H], 281.5 [C₁₇H₁₆NO₃⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3032 (w), 3003 (w), 1641 (s), 1551 (m), 1510 (s), 1497 (m), 1443 (m), 1383 (m), 1292 (m), 1236 (s), 1182 (m), 1026 (m), 839 (m), 779 (m), 733 (s), 696 (s), 679 (m), 640 (m), 615 (m).

EA: C₂₆H₂₇N₃O₄ (445.5) **ber.:** C 70.09, H 6.11, N 9.43; **gef.:** C 69.95, H 6.32, N 9.13.

Smp.: 166 °C.

R_f(Ethylacetat) = 0.40.

2-(*N*-(4-Methoxyphenyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3k**)

3k
 $C_{22}H_{23}N_3O_4$
 393.44 g/mol

4-Methylanilin:	0.123 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.0550 g, 1.00 mmol, 0.0639 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (2:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 5 mL Diethylether and 2 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.147 g (0.374 mmol, 37 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.89 (s, 3H), 2.19 (t, $^4J = 2.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.89 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $^3J = 5.4$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, 2H), 4.06 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.45 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 1H), 6.69 – 6.81 (m, 2H), 7.02 – 7.15 (m, 2H), 7.20 – 7.33 (m, 5H), 7.69 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23.3 (CH_3), 29.2 (CH_2), 43.6 (CH_2), 55.5 (CH_3), 68.2 (CH), 71.1 (C_{quart}), 79.9 (CH), 114.5 (CH), 129.0 (CH), 129.9 (CH), 130.4 (CH), 134.0 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 159.3 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 170.4 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

MALDI-TOF: m/z : 394.0 [M^+H], 281.8 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$].

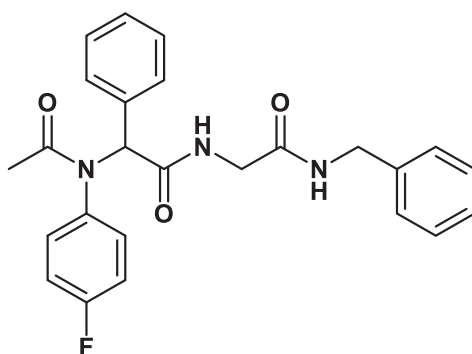
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061 (w), 3013 (w), 1686 (m), 1632 (s), 1541 (m), 1508 (s), 1383 (s), 1292 (m), 1246 (s), 1236 (m), 1030 (m), 696 (s), 667 (m), 635 (m).

EA: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (393.4) **ber.:** C 67.16, H 5.89, N 10.68; **gef.:** C 67.01, H 5.79, N 10.54.

Smp.: 167 °C.

R_f(Ethylacetat) = 0.35.

N-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(N-(4-fluorphenyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3I)



3I

$C_{25}H_{24}FN_3O_3$
433.48 g/mol

4-Fluoranilin:	0.111 g, 1.00 mmol, 0.945 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocynoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (2:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	keine, Feststoff 3-mal mit 4 mL Diethylether gewaschen.
Ausbeute:	0.118 g (0.272 mmol, 27 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.69 (s, 3H), 3.90 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 2H), 4.40 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.52 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 1H), 6.85 (t, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 6.96 – 7.32 (m, 12H), 7.55 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23.1 (CH_3), 43.5 (CH_2), 43.7 (CH_2), 67.3 (CH), 116.2 (d, $^2J = 22.6$ Hz, CH), 127.3 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 130.0 (CH), 131.5 (d, $^3J = 8.6$ Hz, CH), 133.6 (C_{quart}), 137.2 (d, $^4J = 3.1$ Hz, C_{quart}), 138.4 (C_{quart}), 162.1 (d, $^1J = 248.8$ Hz, C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 170.4 (C_{quart}), 172.0 (C_{quart}).

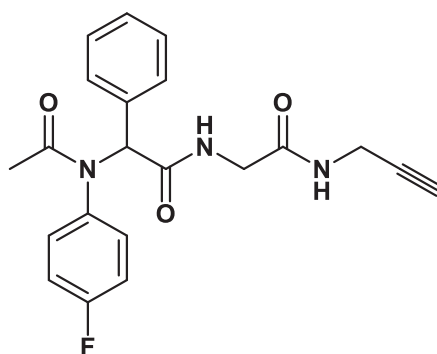
ESI-MS: m/z (%): 867.3 (88) [$2^*M^+ + H$], 434.3 (100) [$M^+ + H$], 270.3 (30) [$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FNO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1684$ (m), 1624 (s), 1541 (m), 1533 (m), 1508 (s), 1497 (m), 1410 (m), 1391 (m), 1335 (m), 1238 (m), 1215 (s), 737 (s), 698 (m), 669 (m), 615 (m).

EA: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$ (433.4) **ber.:** C 69.27, H 5.58, N 9.69; **gef.:** C 69.20, H 5.79, N 9.40.

Smp.: 145 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) = 0.08.

2-(*N*-(4-Fluorphenyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3m**)

3m

C₂₁H₂₀FN₃O₃

381.41 g/mol

4-Fluoranilin:	0.111 g, 1.00 mmol, 0.945 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocynoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.0550 g, 1.00 mmol, 0.0639 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (2:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	0.6 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.161 g (0.422 mmol, 42 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.88 (s, 3H), 2.18 (t, ³J = 2.5 Hz, 1H), 3.96 (d, ³J = 6.1 Hz, 2H), 4.00 – 4.07 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 6.54 (t, ³J = 6.1 Hz, 1H), 6.86 – 6.98 (m, 2H), 7.10 – 7.30 (m, 7H), 7.55 (t, ³J = 5.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.4 (CH₃), 29.2 (CH₂), 43.6 (CH₂), 71.2 (CH), 79.8 (C_{quart}), 116.3 (d, ²J = 22.6 Hz, CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 130.0 (CH), 131.5 (d, ³J = 8.7 Hz, CH), 133.6 (C_{quart}), 137.3 (d, ⁴J = 3.3 Hz, C_{quart}), 162.1 (d, ¹J = 248.9 Hz, C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 170.4 (C_{quart}), 172.1 (C_{quart}).

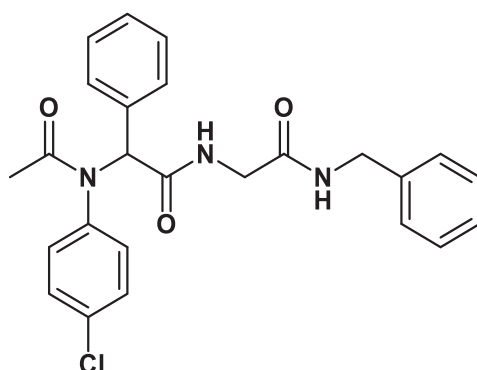
ESI-MS: *m/z* (%): 763.3 (62) [2*M⁺+H], 382.3 (100) [M⁺+H], 270.3 (97) [C₁₆H₁₃FNO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063 (w), 1684 (s), 1636 (s), 1603 (w), 1537 (m), 1506 (s), 1495 (m), 1379 (s), 1346 (m), 1331 (m), 1288 (m), 1238 (m), 1221 (m), 721 (w), 696 (s), 667 (m), 637 (s).

EA: C₂₁H₂₂FN₃O₃ (381.4) **ber.:** C 66.13, H 5.29, N 11.02; **gef.:** C 66.07, H 5.50, N 10.86.

Smp.: 158 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) = 0.08.

N-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(N-(4-chlorphenyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3n)

3n

 $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$
 449.94 g/mol

4-Chloranilin:	0.127 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.099 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.060 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (2:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.134 g (0.298 mmol, 30 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.70 (s, 3H), 3.91 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H), 4.41 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.53 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 1H), 7.00 – 7.34 (m, 14H), 7.53 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23.2 (CH_3), 43.5 (CH_2), 43.7 (CH_2), 67.3 (CH), 127.3 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 129.9 (CH), 131.1 (CH), 133.6 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 138.4 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 170.3 (C_{quart}), 171.8 (C_{quart}).

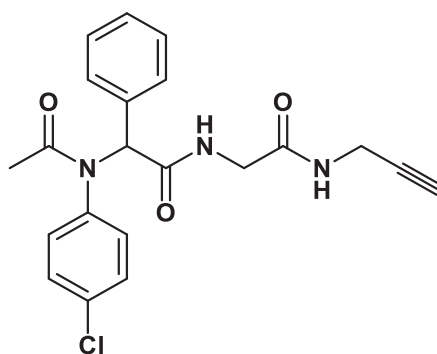
ESI-MS: m/z (%): 901.3 (79) [$(\text{M}_2\text{H})^+$ (^{37}Cl)], 899.5 (100) [$(\text{M}_2\text{H})^+$ (^{35}Cl)], 452.3 (33) [M^+ (^{37}Cl)+H], 450.3 (94) [M^+ (^{35}Cl)+H], 288.3 (42) [$\text{C}_{16}\text{H}_{13}^{37}\text{ClNO}_2^+$], 286.3 (42) [$\text{C}_{16}\text{H}_{13}^{35}\text{ClNO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3057 (w), 1692 (m), 1932 (s), 1547 (m), 1489 (m), 1452 (m), 1408 (m), 1366 (m), 1342 (m), 1310 (m), 1292 (m), 1277 (m), 1248 (m), 1225 (m), 1088 (m), 1018 (m), 841 (m), 737 (s), 719 (m), 698 (s), 683 (m), 667 (m).

EA: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (449.9) **ber.:** C 66.74, H 5.38, N 9.34; **gef.:** C 66.68, H 5.68, N 9.18.

Smp.: 143 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) = 0.20.

2-(*N*-(4-Chlorphenyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3o**)

3o

C₂₁H₂₀ClN₃O₃

397.86 g/mol

4-Chloranilin:	0.127 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.0550 g, 1.00 mmol, 0.0639 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (2:1), dann Ethylacetat
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.091 g (0.23 mmol, 23 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.88 (s, 3H), 2.18 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, ³J = 6.1, ⁴J = 2.5 Hz, 2H), 3.99 – 4.06 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 6.52 (t, ³J = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 – 7.29 (m, 7H), 7.52 (t, ³J = 4.9 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.4 (CH₃), 29.2 (CH₂), 43.6 (CH₂), 67.5 (CH), 71.2 (C_{quart}), 79.7 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 131.0 (CH), 133.5 (C_{quart}), 134.4 (C_{quart}), 139.9 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 170.4 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

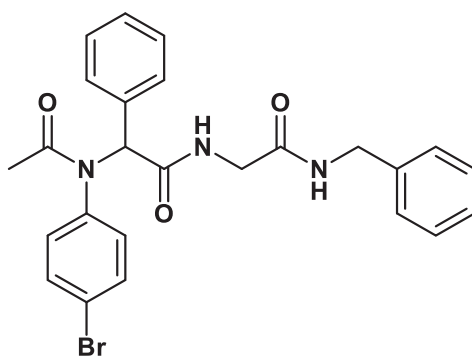
ESI-MS: *m/z* (%): 400.2 (34) [M⁺(³⁷Cl)+H], 398.2 (100) [M⁺(³⁵Cl)+H], 288.2 (21) [C₁₆H₁₃³⁷ClNO₂⁺], 286.2 (65) [C₁₆H₁₃³⁵ClNO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3059 (w), 1686 (m), 1649 (s), 1654 (s), 1628 (s), 1558 (m), 1535 (m), 1491 (m), 1383 (m), 1344 (m), 1329 (m), 739 (m), 698 (s), 673 (s), 638 (s).

EA: C₂₁H₂₀ClN₃O₃ (397.8) **ber.:** C 63.40, H 5.07, N 10.56; **gef.:** C 63.10, H 5.37, N 10.29.

Smp.: 148 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) = 0.05.

N-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(N-(4-bromphenyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3p)

3p

C₂₅H₂₄BrN₃O₃

494.39 g/mol

4-Bromanilin:	0.344 g, 2.00 mmol
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.198 g, 2.00 mmol, 0.181 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.217 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.520 g (1.05 mmol, 53 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.73 (s, 3H), 3.82 – 4.01 (m, 2H), 4.43 (d, ³J = 5.9 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.49 (t, ³J = 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 – 7.18 (m, 2H), 7.20 – 7.25 (m, 3H), 7.27 – 7.31 (m, 5H), 7.32 – 7.37 (m, 2H), 7.54 (t, ³J = 5.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.2 (CH₃), 43.5 (CH₂), 43.7 (CH₂), 67.3 (CH), 122.5 (C_{quart}), 127.3 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 131.4 (CH), 132.5 (CH), 133.6 (C_{quart}), 138.5 (C_{quart}), 140.4 (C_{quart}), 168.8 (C_{quart}), 170.3 (C_{quart}), 171.7 (C_{quart}).

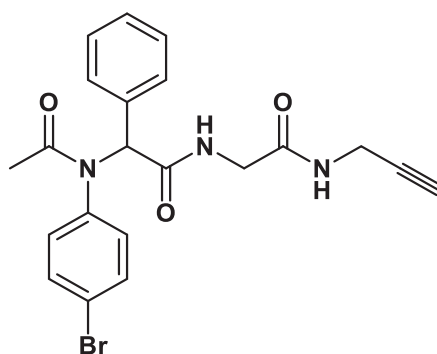
ESI-MS: *m/z* (%): 518.5 (23) [M⁺(⁸¹Br)+Na], 516.5 (26) [M⁺(⁷⁹Br)+Na], 496.3 (100) [M⁺(⁸¹Br)+H], 494.3 (93) [M⁺(⁷⁹Br)+H], 332.3 (35) [C₁₆H₁₃⁸¹BrNO₂⁺], 330.3 (36) [C₁₆H₁₃⁷⁹BrNO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061 (w), 3038 (w), 1654 (s), 1649 (s), 1643 (s), 1632 (s), 1545 (m), 1485 (m), 1452 (m), 1369 (m), 1337 (m), 1323 (m), 1244 (m), 1070 (m), 1016 (m), 839 (m), 737 (s), 696 (s), 602 (m).

EA: C₂₅H₂₄BrN₃O₃ (494.3) **ber.:** C 60.74, H 4.89, N 8.50; **gef.:** C 61.03, H 4.63, N 8.43.

Smp.: 163 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.30.

2-(*N*-(4-Bromphenyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3q**)

3q

C₂₁H₂₀BrN₃O₃

442.31 g/mol

4-Bromanilin:	0.344 g, 2.00 mmol
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.198 g, 2.00 mmol, 0.181 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.110 g, 2.00 mmol, 0.127 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 1.5 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.321 g (0.726 mmol, 36 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.89 (s, 3H), 2.19 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 6.1 Hz, 2H), 4.04 (dd, ³J = 5.4 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 6.39 (t, ³J = 6.2 Hz, 1H), 7.07 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 – 7.24 (m, 2H), 7.26 – 7.31 (m, 3H), 7.33 – 7.41 (m, 2H), 7.50 (t, ³J = 5.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.4 (CH₃), 29.3 (CH₂), 43.6 (CH₂), 67.7 (CH), 71.2 (C_{quart}), 79.7 (CH), 122.6 (C_{quart}), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.9 (CH), 131.3 (CH), 132.7 (CH), 133.5 (C_{quart}), 140.5 (C_{quart}), 168.8 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 171.8 (C_{quart}).

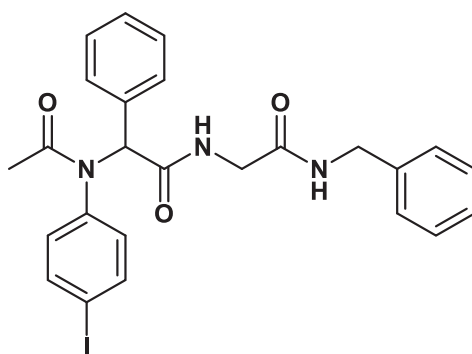
ESI-MS: *m/z* (%): 466.5 (27) [M⁺(⁸¹Br)+Na], 464.5 (29) [M⁺(⁷⁹Br)+Na], 444.3 (96) [M⁺(⁸¹Br)+H], 442.3 (100) [M⁺(⁷⁹Br)+H], 332.3 (91) [C₁₆H₁₃⁸¹BrNO₂⁺], 330.3 (97) [C₁₆H₁₃⁷⁹BrNO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3084 (w), 3059 (w), 3038 (w), 3005 (w), 1655 (s), 1651 (s), 1526 (m), 1487 (m), 1379 (m), 1333 (m), 1256 (m), 1238 (m), 1018 (m), 739 (m), 723 (m), 698 (s), 671 (m), 654 (m).

EA: C₂₁H₂₀BrN₃O₃ (442.3) **ber.:** C 57.03, H 4.56, N 9.50; **gef.:** C 57.04, H 4.67, N 9.29.

Smp.: 185°C.

R_f (Ethylacetat) = 0.40.

N-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(N-(4-iodphenyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3r)

3r

C₂₅H₂₄IN₃O₃

541.39 g/mol

4-Iodanilin	0.219 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocynoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435	0.180 g
Benzylamin	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Lösungsmittel	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (2:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	0.5 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.227 g (0.419 mmol, 42 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.72 (s, 3H), 3.91 (d, ³J = 6.1 Hz, 1H), 3.95 (d, ³J = 6.2 Hz, 1H), 4.43 (d, ³J = 5.9 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 6.49 (t, ³J = 6.1 Hz, 1H), 6.89 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 – 7.38 (m, 12H), 7.49 – 7.58 (m, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 23.2 (CH₃), 43.5 (CH₂), 43.7 (CH₂), 67.4 (CH), 94.1 (C_{quart}), 127.3 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 131.6 (CH), 133.6 (C_{quart}), 138.5 (CH), 138.6 (C_{quart}), 141.1 (C_{quart}), 168.8 (C_{quart}), 170.3 (C_{quart}), 171.6 (C_{quart}).

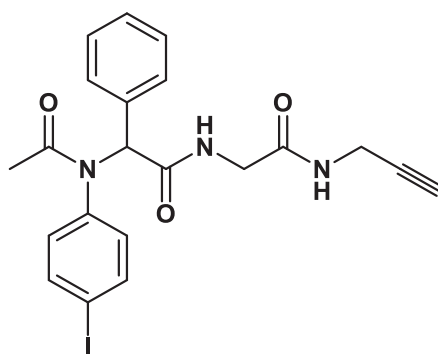
ESI-MS: *m/z* (%): 542.3 (100) [M⁺+H], 378.3 (24) [C₁₆H₁₃INO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3053 (w), 3034 (w), 1695 (m), 1635 (s), 1632 (s), 1549 (m), 1481 (m), 1454 (m), 1365 (m), 1342 (m), 1308 (m), 1292 (m), 1250 (m), 1223 (m), 1013 (m), 837 (m), 737 (s), 698 (s), 656 (m).

EA: C₂₅H₂₄IN₃O₃ (541.3) **ber.:** C 55.46, H 4.47, N 7.76; **gef.:** C 55.73, H 4.49, N 7.76.

Smp.: 160 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) = 0.15.

2-(*N*-(4-Iodphenyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3s**)

3s

$C_{21}H_{20}IN_3O_3$
489.31g/mol

4-Iodanilin:	0.219 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocynoacetat:	0.0990 g, 1.0 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.0 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.0550 g, 1.0 mmol, 0.0639 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Dichlormethan/Ethylacetat (2:1), dann Ethylacetat.
Umkristallisation:	0.5 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.129 g (0.263 mmol, 26 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.78 (s, 3H), 2.12 (t, $^4J = 2.5$ Hz, 1H), 3.85 – 3.93 (m, 2H), 3.94 – 4.02 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.31 (t, $^4J = 5.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 7.01 – 7.09 (m, 1H), 7.11 – 7.19 (m, 3H), 7.19 – 7.25 (m, 3H), 7.40 – 7.49 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23.3 (CH_3), 29.2 (CH_2), 43.6 (CH_2), 67.6 (CH), 71.2 (C_{quart}), 79.8 (CH), 94.2 (C_{quart}), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 131.5 (CH), 133.6 (C_{quart}), 138.7 (CH), 140.2 (C_{quart}), 168.8 (C_{quart}), 170.2 (C_{quart}), 171.7 (C_{quart}).

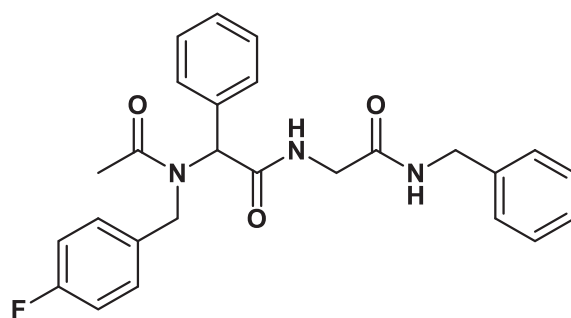
ESI-MS: m/z (%): 490.2 (97) [M^+H], 378.3 (100) [$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{INO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (w), 3034 (w), 1655 (s), 1647 (s), 1632 (m), 1605 (w), 1512 (m), 1485 (m), 1379 (m), 1331 (m), 1271 (m), 1554 (m), 1238 (m), 1012 (m), 735 (m), 721 (m), 696 (s), 681 (m), 646 (m), 606 (m).

EA: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}_3$ (489.3) **ber.:** 51.55n H 4.12, N 8.59; **gef.:** C 51.73, H 4.36, N 8.43.

Smp.: 179 °C.

R_f (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) = 0.13.

N-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(N-(4-fluorbenzyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3t)

3t

 $C_{26}H_{26}FN_3O_3$
 447.51 g/mol

4-Fluorbenzylamin:	0.125 g, 1.00 mmol, 0.0972 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.643 g, 6.00 mmol, 0.654 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.303 g (0.677 mmol, 68 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.01 (s, 3H), 3.66 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $^2J = 16.9$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H), 4.28 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H), 4.38 – 4.44 (m, 2H), 4.60 (d, $^2J = 17.1$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.11 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 6.84 – 7.00 (m, 2H), 7.10 – 7.38 (m, 12 H), 7.81 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (CH_3), 43.5 (CH_2), 43.7 (CH_2), 51.7 (CH_2), 66.0 (CH), 115.8 (d, $^2J = 21.6$ Hz, CH), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (d, $^3J = 8.1$ Hz, CH), 128.5 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 131.9 (d, $^4J = 3.0$ Hz, C_{quart}), 134.1 (C_{quart}), 138.6 (C_{quart}), 162.3 (d, $^1J = 246.4$ Hz, C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.4 (C_{quart}).

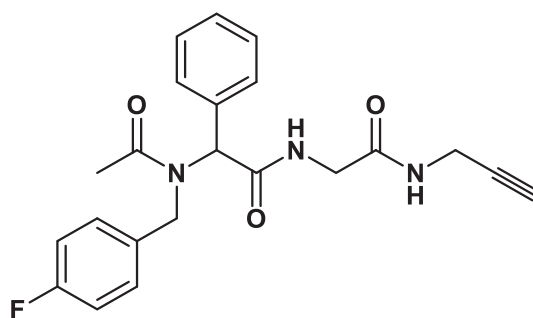
EI-MS (70 eV): m/z (%): 429.1 (1) [M^+], 284.1 (19) [$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FNO}_2^+$], 282.1 (23) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$], 256.1 (21) [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FNO}^+$], 214.1 (63) [$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}^+$], 175.0 (11) [$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}^+$], 148.0 (10) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}^+$], 118.0 (26) [$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}^+$], 109.0 (100) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{F}^+$], 106.0 (17) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}^+$], 91.0 (28) [C_7H_7^+].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059 (w), 3034 (w), 1682 (m), 1659 (s), 1614 (s), 1603 (s), 1557 (s), 1508 (s), 1495 (m), 1469 (m), 1454 (m), 1408 (m), 1377 (m), 1273 (m), 1238 (m), 1221 (s), 1198 (s), 1155 (m), 1032 (m), 920 (m), 810 (s), 741 (s), 723 (m), 704 (s), 604 (m).

EA: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$ (447.5) **ber.:** C 69.78, H 5.86, N 9.39; **gef.:** C 69.93, H 6.04, N 9.09.

Smp.: 161 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.25.

2-(*N*-(4-Fluorbenzyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3u**)**3u**

$C_{22}H_{22}FN_3O_3$
395.43 g/mol

4-Fluorbenzylamin:	0.125 g, 1.00 mmol, 0.0972 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.330 g, 6.00 mmol, 0.383 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	keine
Ausbeute:	0.202 g (0.511 mmol, 51 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.11 (t, $^4J = 2.5$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.63 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H), 3.85 – 4.01 (m, 1H), 4.02 (dd, $^2J = 17.2$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 2H), 4.27 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H), 4.62 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.18 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 6.91 (t, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 7.12 – 7.22 (m, 3H), 7.22 – 7.32 (m, 4H), 7.75 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.4 (CH_3), 29.2 (CH_2), 43.6 (CH_2), 51.7 (CH_2), 65.9 (CH), 71.0 (C_{quart}), 79.9 (CH), 115.8 (d, $^2J = 21.6$ Hz, CH), 128.2 (CH), 128.3 (d, $^3J = 8.0$ Hz, CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 131.8 (d, $^4J = 3.0$ Hz, C_{quart}), 134.0 (C_{quart}), 162.3 (d, $^1J = 246.2$ Hz, C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 813.4 (57) [$2^*\text{M}^+\text{Na}$], 791.4 (53) [$2^*\text{M}^+\text{H}$], 396.3 (60) [M^+H], 284.3 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FNO}_2^+$].

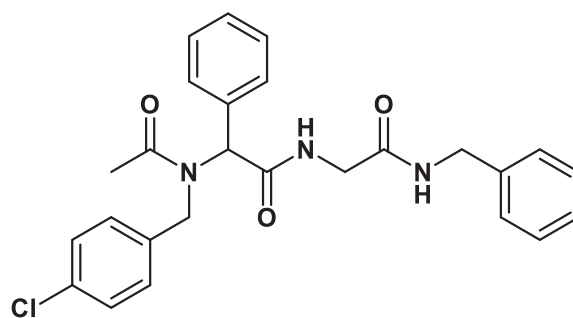
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3057 (w), 1680 (m), 1655 (s), 1618 (s), 1603 (m), 1555 (s), 1508 (s), 1497 (m), 1468 (m), 1410 (s), 1379 (m), 1275 (m), 1240 (s), 1222 (s), 1204 (s), 1157 (m), 922 (m), 808 (s), 748 (s), 702 (s), 675 (m), 656 (s), 637 (s).

EA: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ (395.4) **ber.:** C 66.82, H 5.61, N 10.63; **gef.:** C 66.79, H 5.47, N 10.33.

Smp.: 167 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.30.

***N*-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(*N*-(4-chlorbenzyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3v)**



3v

$C_{26}H_{26}ClN_3O_3$
463.96 g/mol

4-Chlorbenzylamin:	0.141 g, 1.00 mmol, 0.121 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.643 g, 6.00 mmol, 0.654 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.342 g (0.738 mmol, 74 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.99 (s, 3H), 3.69 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H), 4.29 (d, $^2J = 17.5$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $^3J = 5.9$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 2H), 4.59 (d, $^2J = 17.6$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 6.24 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.31 (m, 10H), 7.76 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (CH_3), 43.5 (CH_2), 43.7 (CH_2), 51.5 (CH_2), 65.8 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 133.5 (C_{quart}), 134.0 (C_{quart}), 134.9 (C_{quart}), 138.5 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

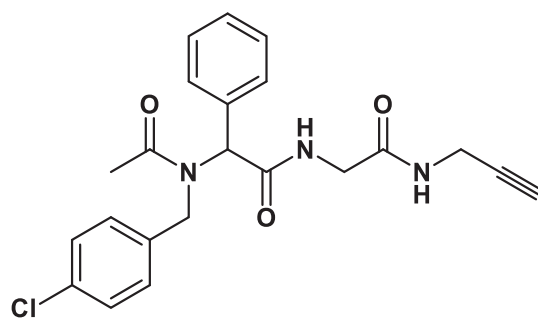
ESI-MS: m/z (%): 466.3 (36) [$\text{M}^+(\text{Cl}^{37})+\text{H}$], 464.3 (100) [$\text{M}^+(\text{Cl}^{35})+\text{H}$], 302.3 (21) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{37}\text{ClNO}_2^+$], 300.3 (60) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{35}\text{ClNO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3030$ (w), 1697 (m), 1651 (s), 1622 (s), 1564 (m), 1531 (m), 1495 (m), 1406 (m), 1254 (m), 1227 (m), 1086 (m), 1030 (m), 737 (m), 702 (s), 658 (m), 640 (m), 613 (m).

EA: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (463.9) **ber.:** C 67.31, H 5.65, N 9.06; **gef.:** C 67.30, H 5.40, N 9.01.

Smp.: 174 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.25.

2-(*N*-(4-Chlorbenzyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3w**)

3w

C₂₂H₂₂ClN₃O₃

411.89 g/mol

4-Chlorbenzylamin:	0.141 g, 1.00 mmol, 0.121 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.330 g, 6.00 mmol, 0.383 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.212 g (0.515 mmol, 52%), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.18 (t, ⁴J = 2.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.70 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H), 3.98 – 4.02 (m, 1H), 4.08 (dd, ²J = 17.3 Hz, ³J = 7.4 Hz, 2H), 4.33 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.20 (t, ³J = 6.1 Hz, 1H), 7.20 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 – 7.29 (m, 3H), 7.29 – 7.37 (m, 4H), 7.77 (t, ³J = 5.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.4 (CH₃), 29.2 (CH₂), 43.6 (CH₂), 51.7 (CH₂), 66.0 (CH), 71.0 (CH), 79.9 (C_{quart}), 128.0 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 133.6 (C_{quart}), 133.9 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

EI-MS (70 eV): *m/z* (%): 272.0 (25) [C₁₆H₁₅NOCl⁺], 230.1 (99) [C₁₄H₁₂NCl⁺], 175.0 (27) [C₁₀H₉NO₂⁺], 148.0 (11) [C₉H₉NO⁺], 125.0 (100) [C₇H₆Cl⁺], 118.0 (34) [C₈H₆O⁺], 106.0 (14) [C₇H₆N⁺], 43.0 (10) [C₂H₃O⁺].

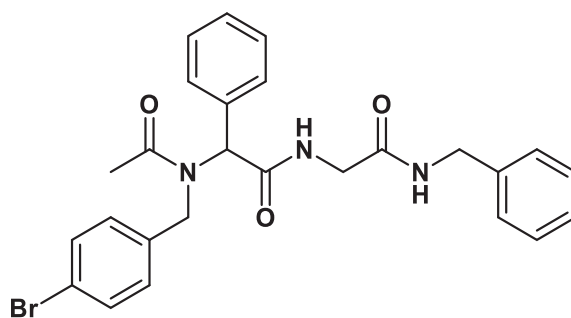
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3059 (w), 1684 (m), 1657 (s), 1614 (s), 1558 (s), 1491 (m), 1468 (m), 1435 (m), 1408 (s), 1381 (m), 1242 (s), 1200 (m), 1015 (m), 926 (m), 802 (m), 748 (m), 704 (s), 667 (m), 640 (s).

EA: C₂₂H₂₂ClN₃O₃ (411.8) **ber.:** C 64.15, H 5.38, N 10.20; **gef.:** C 64.15, H 5.68, N 10.05.

Smp.: 182 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.33.

***N*-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(*N*-(4-brombenzyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3x)**



3x

$C_{26}H_{26}BrN_3O_3$
508.42 g/mol

4-BromBenzylamin:	0.186 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.643 g, 6.00 mmol, 0.654 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 0.5 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.341 g (0.673 mmol, 67 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.02 (s, 3H), 3.69 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 4.29 (d, $^2J = 17.5$ Hz, 1H), 4.36 – 4.50 (m, 2H), 4.60 (d, $^2J = 17.6$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.17 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 – 7.35 (m, 10H), 7.40 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H), 7.79 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (CH_3), 43.5 (CH_2), 43.7 (CH_2), 51.6 (CH_2), 65.9 (CH), 121.6 (C_{quart}), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 131.9 (CH), 134.0 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 138.6 (C_{quart}), 168.8 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.4 (C_{quart}).

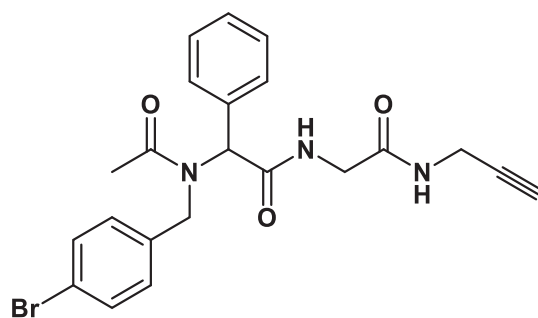
ESI-MS: m/z (%): 532.1 (20) [$\text{M}^+(\text{}^{81}\text{Br})+\text{Na}$], 530.1 (19) [$\text{M}^+(\text{}^{79}\text{Br})+\text{Na}$], 510.1 (54) [$\text{M}^+(\text{}^{81}\text{Br})+\text{H}$], 508.1 (53) [$\text{M}^+(\text{}^{79}\text{Br})+\text{H}$], 346.0 (57) [$\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{81}\text{BrNO}_2^+$], 344.0 (61) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1697$ (m), 1651 (s), 1626 (s), 1531 (m), 1495 (m), 1452 (m), 1402 (m), 1258 (m), 1200 (m), 1030 (m), 1009 (m), 793 (m), 739 (s), 700 (s), 644 (m).

EA: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_3$ (508.4) **ber.:** C 61.42, H 5.15, N 8.27; **gef.:** C 61.67, H 4.92, N 8.32.

Smp.: 165 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.25.

2-(*N*-(4-Brombenzyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3y**)**3y**C₂₂H₂₂BrN₃O₃

456.34 g/mol

4-Brombenzylamin:	0.186 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.330 g, 6.00 mmol, 0.383 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 1 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.263 g (0.578 mmol, 58 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.17 (s, 3H), 2.18 (t, ⁴J = 2.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H), 3.99 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 4.08 (m, 1H), 4.09 – 4.15 (m, 1H), 4.31 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H), 4.65 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.18 (t, ³J = 6.1 Hz, 1H), 7.15 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 – 7.38 (m, 5H), 7.41 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (t, ³J = 5.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.4 (CH₃), 29.2 (CH₂), 43.6 (CH₂), 51.7 (CH₂), 66.0 (CH), 71.0 (C_{quart}), 79.9 (CH), 121.7 (C_{quart}), 128.3 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 131.9 (CH), 132.0 (CH), 133.9 (C_{quart}), 135.3 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

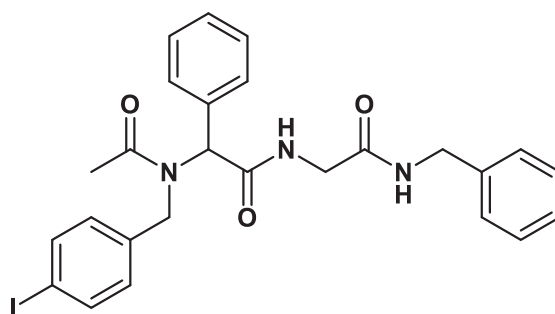
ESI-MS: *m/z* (%): 480.1 (21) [M⁺(⁸¹Br)+Na], 478.1 (21) [M⁺(⁷⁹Br)+Na], 458.1 (37) [M⁺(⁸¹Br)+H], 456.1 (37) [M⁺(⁷⁹Br)+H], 346.0 (95) [C₁₇H₁₅⁸¹BrNO₂⁺], 344.0 (100) [C₁₇H₁₅⁷⁹BrNO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061 (w), 1684 (m), 1657 (s), 1618 (s), 1560 (s), 1470 (m), 1435 (m), 1410 (m), 1240 (m), 1200 (m), 1011 (m), 799 (m), 748 (m), 721 (w), 704 (s), 669 (m), 662 (m), 642 (m), 617 (m).

EA: C₂₂H₂₂BrN₃O₃ (456.3) **ber.:** C 57.90, H 4.86, N 9.21; **gef.:** C 58.02, H 4.87, N 9.31.

Smp.: 182 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.30.

N-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-(N-(4-iodbenzyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3z)

3z

 $C_{26}H_{26}IN_3O_3$
 555.42 g/mol

4-Iodbenzylamin:	0.233 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Benzylamin:	0.643 g, 6.00 mmol, 0.654 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.352 g (0.634 mmol, 63 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.97 (s, 3H), 3.66 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H), 4.24 (d, $^2J = 17.5$ Hz, 1H), 4.35 – 4.43 (m, 2H), 4.54 (d, $^2J = 17.5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.16 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H), 7.16 – 7.31 (m, 10H), 7.56 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 7.73 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (CH_3), 43.5 (CH_2), 43.7 (CH_2), 51.7 (CH_2), 65.9 (CH), 93.1 (C_{quart}), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 134.0 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 137.9 (CH), 138.6 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

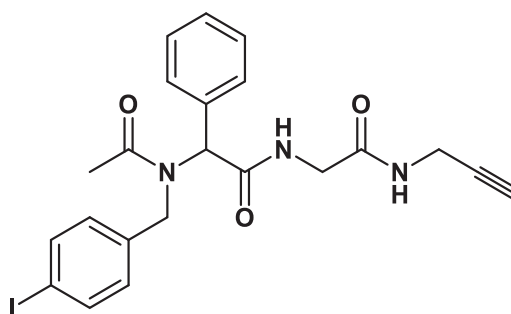
ESI-MS: m/z (%): 1111.2 (32) [$2^*M^+ + H$] 556.1 (100) [$M^+ + H$], 392.0 (90) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{INO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (w), 3030(w), 1695 (m), 1651 (s), 1622 (s), 1553 (s), 1531 (m), 1495 (m), 1418 (s), 1402 (m), 1260 (m), 1198 (m), 1005 (m), 791 (m), 741 (m), 727 (m), 700 (s), 667 (m), 644 (m), 606 (m).

EA: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_3$ (555.4) **ber.:** C 56.23, H 4.72, N 7.57; **gef.:** C 56.46, H 4.69, N 7.48.

Smp.: 166 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.30.

2-(*N*-(4-Iodbenzyl)acetamido)-*N*-(2-oxo-2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)-2-phenylacetamid (**3aa**)

3aa

$C_{22}H_{22}IN_3O_3$
503.34 g/mol

4-Iodbenzylamin:	0.233 g, 1.00 mmol
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.101 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.180 g
Propargylamin:	0.330 g, 6.00 mmol, 0.383 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat, überschichtet mit 1mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.197 g (0.391 mmol, 39 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.16 (s, 3H), 2.18 (t, $^4J = 2.6$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 3.92 – 4.13 (m, 2H), 4.08 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H), 4.30 (d, $^2J = 17.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $^2J = 17.6$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.22 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 7.28 – 7.38 (m, 5H), 7.61 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 7.75 (t, $^3J = 5.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.4 (CH_3), 29.2 (CH_2), 43.6 (CH_2), 51.7 (CH_2), 65.9 (CH), 71.0 (CH), 79.9 (C_{quart}), 93.1 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 133.9 (C_{quart}), 136.0 (C_{quart}), 137.9 (CH), 168.9 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 526.1 (18) [M^+Na], 504.1 (59) [M^+H], 392.0 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{INO}_2^+$].

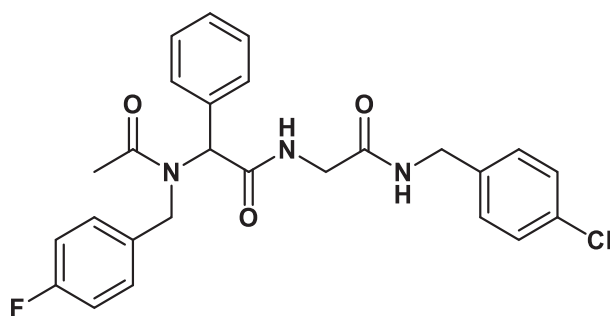
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061 (w), 2932 (w), 1676 (s), 1642 (s), 1624 (s), 1560 (m), 1654 (m), 1518 (m), 1485 (m), 1460 (m), 1416 (m), 1398 (s), 1369 (w), 1254 (m), 1240 (m), 1007 (m), 986 (m), 785 (m), 752 (m), 702 (s), 646 (m).

EA: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_3$ (503.3) **ber.:** C 52.50, H 4.41, N 8.35; **gef.:** C 52.77, H 4.71, N 8.25.

Smp.: 117 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.33.

***N*-(2-((4-Chlorbenzyl)amino)-2-oxoethyl)-2-(*N*-(4-fluorbenzyl)acetamido)-2-phenylacetamid (3ab)**



3ab
 $C_{26}H_{25}ClFN_3O_3$
 481.95 g/mol

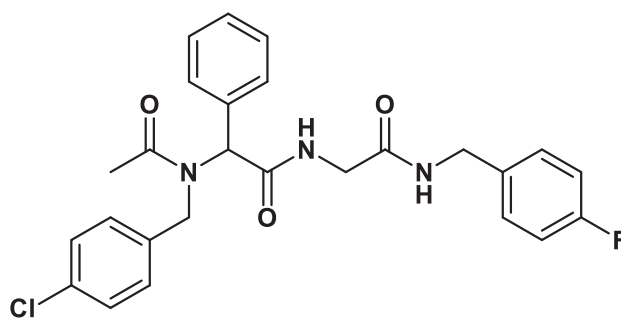
4-Fluorbenzylamin:	0.250 g, 2.00 mmol, 0.229 mL
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.198 g, 2.00 mmol, 0.181 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Novozym 435:	0.180 g
4-Chlorbenzylamin:	0.566 g, 4.00 mmol, 0.487 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1.5 mL Ethylacetat, überschichtet mit 1 mL n-Hexan
Ausbeute:	0.183 g (0.380 mmol, 19 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.06 (s, 3H), 3.66 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $^3J = 5.9$ Hz, 2H), 4.65 (d, $^2J = 17.1$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 6.09 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 1H), 6.94 – 7.07 (m, 3H), 7.18 – 7.43 (m, 10H), 7.99 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (CH_3), 42.8 (CH_2), 43.8 (CH_2), 51.9 (CH_2), 66.3 (CH), 115.8 (d, $^2J = 21.7$ Hz, CH), 128.4 (d, $^3J = 8.1$ Hz, CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (CH), 131.7 (d, $^4J = 3.1$ Hz, C_{quart}), 132.9 (C_{quart}), 134.1 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 162.4 (d, $^1J = 246.4$ Hz, C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.4 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 987.4 (38) [$(\text{M}_2\text{Na})^+ (^{37}\text{Cl})$], 985.4 (51) [$(\text{M}_2\text{Na})^+ (^{35}\text{Cl})$], 965.4 (36) [$(\text{M}_2\text{H})^+ (^{37}\text{Cl})$], 963.4 (43) [$(\text{M}_2\text{H})^+ (^{35}\text{Cl})$], 506.6 (7) [$\text{M}^+(^{37}\text{Cl})+\text{Na}$], 504.6 (20) [$\text{M}^+(^{35}\text{Cl})+\text{Na}$], 484.3 (33) [$\text{M}^+(^{37}\text{Cl})+\text{H}$], 482.3 (86) [$\text{M}^+(^{35}\text{Cl})+\text{H}$], 284.3 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FNO}_2^+$].

R_f (Ethylacetat) = 0.13.

2-(*N*-(4-Chlorbenzyl)acetamido)-*N*-(2-((4-fluorbenzyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (**3ac**)**3ac**C₂₆H₂₅ClFN₃O₃

481.95 g/mol

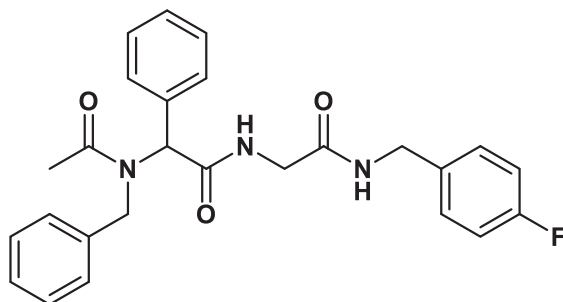
4-Chlorbenzylamin:	0.283 g, 2.00 mmol, 0.243 mL
Benzaldehyd:	0.212 g, 2.00 mmol, 0.201 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.198 g, 2.00 mmol, 0.181 mL
Essigsäure:	0.120 g, 2.00 mmol, 0.114 mL
Novozym 435:	0.180 g
4-Fluorbenzylamin:	0.500 g, 4.00 mmol, 0.458 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1.5 mL Ethylacetat, überschichtet mit 1 mL n-Hexan.
Ausbeute:	0.142 g (0.295 mmol, 15 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.96 (s, 3H), 3.62 (dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 5.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H), 4.24 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H), 4.31 (d, ³J = 5.9 Hz, 2H), 4.55 (d, ²J = 17.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 6.24 (t, ³J = 6.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.94 (m, 3H), 7.07 – 7.13 (m, 3H), 7.13 – 7.18 (m, 3H), 7.20 – 7.32 (m, 4H), 7.83 (t, ³J = 6.0 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.2(CH₃), 42.7 (CH₂), 43.7 (CH₂), 51.6 (CH₂), 65.9 (CH), 115.2 (d, ²J = 21.3 Hz, CH), 127.9 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (d, ³J = 8.0 Hz, CH), 133.5 (C_{quart}), 133.9 (C_{quart}), 134.4 (d, ⁴J = 3.1 Hz, C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 162.1 (d, ¹J = 244.8 Hz, C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: *m/z* (%): 987.4 (66) [(M₂Na)⁺ (³⁷Cl)], 985.5 (79) [(M₂Na)⁺ (³⁵Cl)], 965.5 (82) [(M₂H)⁺ (³⁷Cl)], 963.6 (88) [(M₂H)⁺ (³⁵Cl)], 484.4 (45) [M⁺(³⁷Cl)+H], 482.5 (100) [M⁺(³⁵Cl)+H], 302.4 (25) [C₁₇H₁₅³⁷ClNO₂⁺], 300.4 (64) [C₁₇H₁₅³⁵ClNO₂⁺].

R_f (Ethylacetat) = 0.10.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-((4-fluorbenzyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (**3ad**)

3ad

C₂₆H₂₆FN₃O₃

447.51 g/mol

Benzylamin:	0.0535 g, 0.500 mmol, 0.0544 mL
Benzaldehyd:	0.0530 g, 0.500 mmol, 0.0509 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0275 g, 0.500 mmol, 0.0319 mL
Essigsäure:	0.0300 g, 0.500 mmol, 0.0283 mL
Novozym 435:	0.0800g
4-Fluorbenzylamin:	0.375 g, 3.00 mmol, 0.344 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Ausbeute:	0.185 g (0.413 mmol, 83 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H), 3.59 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H), 4.26 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H), 4.35 (d, ²J = 5.8 Hz, 2H), 4.63 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.97 (d, ³J = 6.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.96 (m, 2H), 7.17 – 7.30 (m, 12H), 7.93 (t, ³J = 5.8 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.3 (CH₃), 42.7 (CH₂), 43.8 (CH₂), 52.6 (CH₂), 66.4 (CH), 115.2 (d, ²J = 21.4 Hz, CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.7 (d, ²J = 8.0 Hz, CH), 134.2 (C_{quart}), 134.5 (d, ⁴J = 3.3 Hz, C_{quart}), 136.0 (C_{quart}), 162.1 (d, ¹J = 244.6 Hz, C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

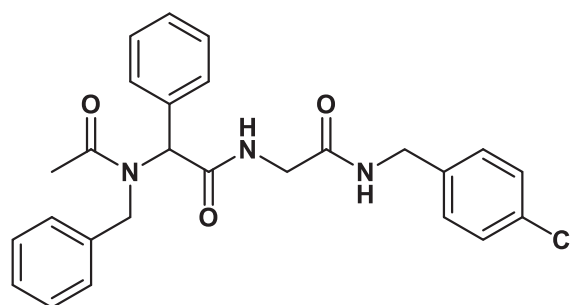
ESI-MS: *m/z* (%): 917.5 (100) [2*M⁺+Na], 895.5 (46) [2*M⁺+H], 470.7 (22) [M⁺+N], 448.5 (50) [M⁺+H], 266.3 (67) [C₁₇H₁₆NO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1688 (s), 1662 (s), 1618 (s), 1603 (m), 1553 (m), 1508 (m), 1466 (m), 1414 (m), 1366 (m), 1238 (s), 1223 (s), 752 (m), 733 (m), 723 (m), 696 (s).

EA: C₂₆H₂₆FN₃O₃ (447.5) **ber.:** C 69.78, H 5.86, N 9.39; **gef.:** C 69.53, H 5.81, N 9.37.

Smp.: 138 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.35.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-((4-chlorbenzyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (**3ae**)**3ae**C₂₆H₂₆ClN₃O₃

463.96 g/mol

Benzylamin:	0.0535 g, 0.500 mmol, 0.0544 mL
Benzaldehyd:	0.0530 g, 0.500 mmol, 0.0509 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0275 g, 0.500 mmol, 0.0319 mL
Essigsäure:	0.0300 g, 0.500 mmol, 0.0283 mL
Novozym 435:	0.0800 g
4-Chlorbenzylamin:	0.425 g, 3.00 mmol, 0.365 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Ausbeute:	0.232 g (0.501 mmol, 100 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.07 (s, 3H), 3.64 (d, ²J = 15.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, ²J = 15.1 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H), 4.41 (d, ³J = 5.4 Hz, 2H), 4.68 (d, ²J = 17.1 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.21 – 7.37 (m, 14H), 8.03 (s, 1H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 22.3 (CH₃), 42.8 (CH₂), 43.9 (CH₂), 52.8 (CH₂), 66.6 (CH), 126.7 (CH), 127.9 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 132.9 (C_{quart}), 134.2 (C_{quart}), 135.9 (C_{quart}), 137.3 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: *m/z* (%): 951.5 (82) [(M₂Na)⁺ (³⁷Cl)], 949.6 (100) [(M₂Na)⁺ (³⁵Cl)], 929.6 (67) [(M₂H)⁺ (³⁷Cl)], 927.6 (87) [(M₂H)⁺ (³⁵Cl)], 488.6 (4) [M⁺(³⁷Cl)+Na], 486.7 (13) [M⁺(³⁵Cl)+Na], 466.4 (20) [M⁺(³⁷Cl)+H], 464.4 (65) [M⁺(³⁵Cl)+H], 266.3 (60) [C₁₇H₁₆NO₂⁺].

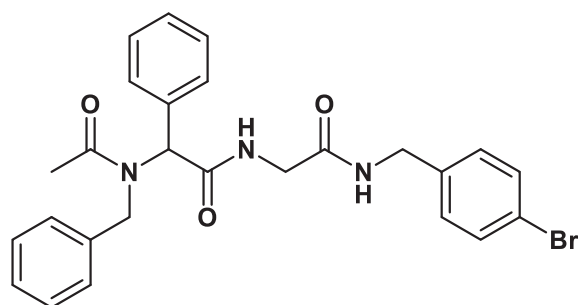
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3065 (w), 1686 (m), 1647 (s), 1628 (s), 1558 (m), 1525 (m), 1491 (m), 1452 (m), 1412 (s), 1260 (m), 1236 (m), 1202 (m), 1016 (m), 799 (m), 746 (m), 727 (m), 696 (s).

EA: C₂₆H₂₆ClN₃O₃ (463.9) **ber.:** C 67.31, H 5.65, N 9.06; **gef.:** C 67.01, H 5.49, N 8.95.

Smp.: 110 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.30.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-((4-brombenzyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (3af)



3af

$C_{26}H_{26}BrN_3O_3$

508.42 g/mol

Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.100 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.150 g
4-Brombenzylamin:	0.744 g, 4.00 mmol, 0.505 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Ausbeute:	0.445 g (0.876 mmol, 88 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 2.07 (s, 3H), 3.65 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 4.32 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H), 4.68 (d, $^2J = 17.1$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 6.06 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 – 7.36 (m, 10H), 7.42 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H), 8.04 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 22.3 (CH), 42.8 (CH_2), 43.8 (CH_2), 52.6 (CH_2), 66.4 (CH), 121.0 (C_{quart}), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 131.5 (CH), 134.2 (C_{quart}), 136.0 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 169.1 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

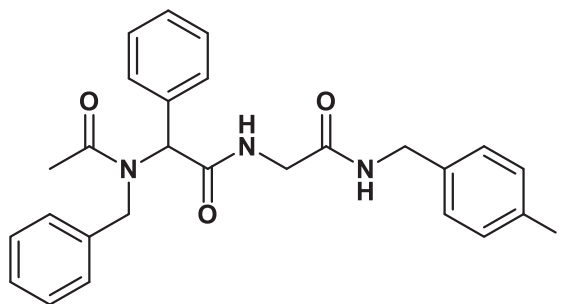
ESI-MS: m/z (%): 532.5 (16) [$\text{M}^+(\text{}^{81}\text{Br})+\text{Na}$], 530.5 (17) [$\text{M}^+(\text{}^{79}\text{Br})+\text{Na}$], 510.3 (51) [$\text{M}^+(\text{}^{81}\text{Br})+\text{H}$], 508.3 (50) [$\text{M}^+(\text{}^{79}\text{Br})+\text{H}$], 266.3 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065 (w), 1684 (m), 1645 (s), 1628 (s), 1557 (m), 1531 (m), 1410 (s), 1238 (m), 1013 (m), 795 (m), 729 (m), 696 (s).

EA: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_3$ (508.4) **ber.:** C 61.42, H 5.15, N 8.27; **gef.:** C 61.29, H 5.03, N 8.21.

Smp.: 127 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.40.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-((4-iodbenzyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (**3ag**)

3ag
 $C_{26}H_{26}IN_3O_3$
 555.42 g/mol

Benzylamin:	0.107 g, 1.00 mmol, 0.108 mL
Benzaldehyd:	0.106 g, 1.00 mmol, 0.100 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0990 g, 1.00 mmol, 0.0908 mL
Essigsäure:	0.0600 g, 1.00 mmol, 0.0566 mL
Novozym 435:	0.150 g
4-Iodbenzylamin:	0.699 g, 3.00 mmol
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Ausbeute:	0.336 g (0.605 mmol, 61 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.07 (s, 3H), 3.65 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $^2J = 16.9$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 4.32 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $^2J = 5.8$ Hz, 2H), 4.69 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.00 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (m, 10H), 7.62 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 8.04 (t, $^3J = 5.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.3 (CH_3), 42.9 (CH_2), 43.8 (CH_2), 52.7 (CH_2), 66.5 (CH), 92.5 (C_{quart}), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 130.1 (CH), 134.2 (C_{quart}), 135.9 (C_{quart}), 137.5 (CH), 138.5 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 578.6 (30) [$\text{M}^+\text{+Na}$], 556.3 (87) [$\text{M}^+\text{+H}$], 266.3 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$].

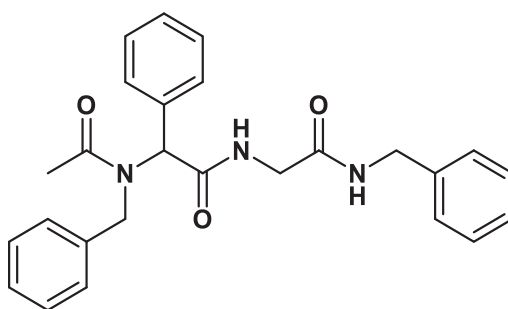
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061 (w), 1684 (m), 1624 (s), 1560 (m), 1412 (m), 1398 (m), 1238 (m), 1007 (m), 789 (m), 746 (m), 727 (m), 694 (m).

EA: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_3$ (555.4) **ber.:** C 56.23, H 4.72, N 7.57; **gef.:** C 56.25, H 4.64, N 7.32.

Smp.: 136 °C.

R_f (Ethylacetat) = 0.45.

7.4.2 Konsekutive mikrowellengestützte 5-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz



3a

C₂₆H₂₇N₃O₃
429.52 g/mol

1.00 mmol (0.106 g, 0.101 mL) Benzaldehyd und 1.00 mmol (0.107 g, 0.108 mL) Benzylamin wurden in einer Mikrowellenphiole in 1 mL Methanol gelöst und 90 min lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden 1.0 mmol (0.060 g, 0.057 mL) Essigsäure und 1.0 mmol (0.099 g, 0.090 mL) Methyl-2-isocyanoacetat zugegeben. Diese Lösung wurde weitere 24 h lang bei 20 °C digeriert. Danach wurden 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin zugegeben. Die Phiole wurde in den Mikrowellenreaktor überführt. Die Lösung wurde 2 h lang bei 65 °C unter dielektrischem Heizen digeriert. Anschließend wurde sie mit 15 mL Dichlormethan verdünnt und mit 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 15 mL), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 15 mL) und mit gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 15 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Der organischen Phase wurde unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Dabei wurden die organischen Rückstände auf Celite adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluent wurde Ethylacetat verwendet.

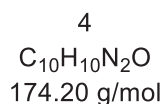
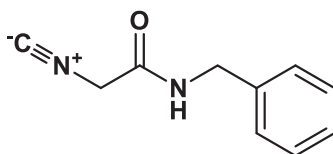
Ausbeute: 0.039 g (0.090 mmol, 9 %), farbloser Feststoff.

Analytik siehe **Kapitel 7.4.1.2** Verbindung **3a**.

Eine weitere Fraktion enthielt 0.290 g (0.819 mmol, 82 %) farblose Kristalle, die als Verbindung **2b** (Ugi-Produkt) identifiziert werden konnten.

7.4.3 Konsekutive 5-Komponenten-Aminolyse-Ugi-4CR-Ein-Topf-Sequenz

N-Benzyl-2-isocyanoacetamid (4)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.13 (s, 2H), 4.44 (d, ³J = 5.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.12 – 7.47 (m, 5H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 44.0 (CH₂), 45.4 (CH₂), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 137.0 (C_{quart}), 162.4 (C_{quart}).

ESI-MS: m / z = 175.1 ([C₁₀H₁₀N₂O] + H)⁺

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3298 (m), 3032 (w), 2162 (m), 1655 (s), 1549 (m), 1454 (m), 1254 (m), 1234 (m), 1067 (m), 752 (s), 698 (s).

EA: C₁₀H₁₀N₂O (174.2) **ber.:** C 68.95, H 5.79, N 16.08; **gef.:** C 68.88, H 5.96, N 16.12.

Smp.: 124 °C.

R_f(Ethylacetat) = 0.80.

Ansatz 1: In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 2.00 mmol (0.198 g, 0.181 mL) Methyl-2-isocyanoacetat in 5 mL MTBE gelöst. Dann wurden 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin und 0.180 g Novozym 435 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h lang bei 45 °C im Inkubator orbital digeriert (300 rpm). Dann wurde es in 20 mL Dichlormethan gelöst. Die Enzyme wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0.1 N HCl-Lösung (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Das Rohprodukt wurde aus 0.3 mL Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 0.226 g (1.29 mmol, 65 %), farblose Kristalle.

Ansatz 2: 2.00 mmol (0.198 g, 0.181 mL) Methyl-2-isocyanoacetat und 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin wurden in einen Mikrowellenflakon gegeben. Dieser wurde in den Mikrowellenreaktor überführt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei 65 °C digeriert. Ein braun-schwarzes Harz bildete sich. Dies wurde in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 0.1 N HCl-Lösung (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether (3 x 2 mL) gewaschen und aus 0.3 mL Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 0.225 g (1.29 mmol, 65 %), farblose Kristalle.

Ansatz 3: In einem 10 mL Einhalskolben wurden 2.00 mmol (0.198 g, 0.181 mL) Methyl-2-isocyanoacetat und 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin in 5 mL Dichlormethan gelöst und 30 min lang bei 20 °C digeriert. Danach wurde dieses Gemisch in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 0.1 N HCl-Lösung (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether (3 x 2 mL) gewaschen und aus 0.3 mL Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 0.249 g (1.43 mmol, 72 %), farblose Kristalle.

Ansatz 4: In einem 5 mL Einhalskolben wurden 2.00 mmol (0.198 g, 0.181 mL) Methyl-2-isocyanoacetat und 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin 30 min lang bei 20 °C digeriert, wobei ein braun-schwarzes Harz entstand. Dies wurde in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 0.1 N HCl-Lösung (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether (3 x 2 mL) gewaschen und aus 0.3 mL Ethylacetat umkristallisiert.

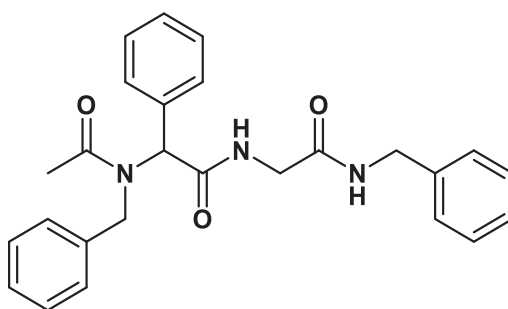
Ausbeute: 0.233 g (1.33 mmol, 67 %), farblose Kristalle.

Ansatz 5: In einem 5 mL Einhalskolben wurden 2.00 mmol (0.198 g, 0.181 mL) Methyl-2-isocyanoacetat und 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin in 1 mL Methanol gelöst und 30 min lang bei 20 °C digeriert, wobei ein braun-schwarzer Feststoff entstand. Dieser wurde in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 0.1 N HCl-Lösung (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether (3 x 2 mL) gewaschen und aus 0.3 mL Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 0.291 g (1.67 mmol, 84 %), farblose Kristalle.

Ansatz 6: In einem 5 mL Einhalskolben wurden 2.00 mmol (0.198 g, 0.181 mL) Methyl-2-isocyanoacetat und 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin in 1 mL Methanol gelöst und 30 min lang bei 20 °C digeriert, wobei ein braun-schwarzer Feststoff entstand. Dieser wurde in 20 mL Dichlormethan gelöst und mit 0.1 N HCl-Lösung (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether (3 x 2 mL) gewaschen und aus 0.3 mL Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 0.289 g (1.66 mmol, 83 %), farblose Kristalle.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(Benzylamino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (3a)

3a

 $C_{26}H_{27}N_3O_3$
 429.52 g/mol

Ugi-Reaktion mit *N*-Benzyl-2-isocyanoacetamid (4): In einen 10 mL Kolben wurden 2.00 mmol (0.212 g, 0.201 mL) Benzaldehyd und 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin in 1 mL Methanol gelöst und 90 min lang bei 20 °C digeriert. Es wurden 2.00 mmol (0.120 g, 0.114 mL) Essigsäure und 2.00 mmol (0.348 g) *N*-Benzyl-2-isocyanoacetamid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h lang bei 20 °C digeriert. Dann wurde sie in 20 mL Dichlormethan gelöst, mit 0.1 N HCl-Lösung (3 x 30 mL) und gesättigter Natriumcarbonatlösung (1 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Das Rohprodukt wurde auf Celite adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 0.146 g (0.341 mmol, 17 %), farblose Kristalle.

Katalysatorfreie Ein-Topf-Reaktion: In einen 10 mL Kolben wurden 2.00 mmol (0.198 g, 0.181 mL) Methyl-2-isocyanoacetat und 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin gegeben und 1 h lang bei 20 °C digeriert. Danach wurden 2.00 mmol (0.212 g, 0.201 mL) Benzaldehyd und 2.00 mmol (0.214 g, 0.217 mL) Benzylamin zugegeben. Es wurde 90 min lang bei 20 °C digeriert. Es wurden 2.00 mmol (0.120 g, 0.114 mL) Essigsäure zugegeben. Dann wurde 24 h lang bei 20 °C digeriert. Das Reaktionsgemisch wurde in 20 mL Dichlormethan gelöst, mit 0.1 N HCl-Lösung (3 x 30 mL) und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (1 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Das Rohprodukt wurde auf Celite adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 0.125 g (0.291 mmol, 15 %), farblose Kristalle.

Ein-Topf-Reaktion in Gegenwart von Novozym 435: In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 2.00 mmol (0.198 g, 0.181 mL) Methyl-2-isocyanoacetat in 5 mL MTBE gelöst. Dann wurden 4.00 mmol (0.428 g, 0.435 mL) Benzylamin und 0.180 g Novozym 435 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h lang bei 45 °C im Inkubator orbital digeriert (300 rpm). Danach wurden 2.00 mmol (0.212 g, 0.201 mL) Benzaldehyd zugegeben. Es wurde 2 h lang bei 20 °C digeriert. Dann wurden 2.00 mmol (0.120 g, 0.114 mL) Essigsäure zugegeben und es wurde 48 h lang bei 20 °C digeriert. Anschließend wurde die Reaktionslösung in 20 mL Dichlormethan gelöst. Die Enzyme wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0.1 N HCl-Lösung (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet.

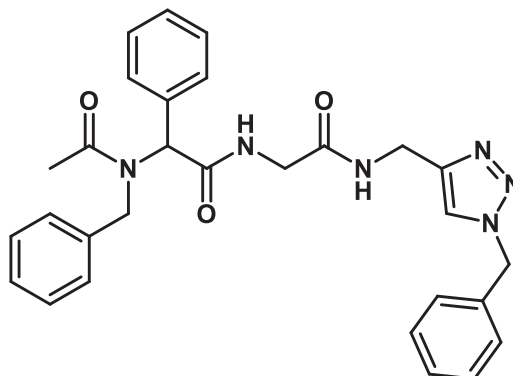
Anschließend wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Das Rohprodukt wurde auf Celite adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 0.122 g (0.284 mmol, 14 %), farblose Kristalle.

7.5 Konsekutive 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Ein-Topf-Sequenz

7.5.1 Konsekutive 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz

7.5.1.1 Testreaktionen zu *N*-(2-(((1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-(*N*-benzylacetamido)-2-phenylacetamid (**5a**)



5a

$C_{29}H_{30}N_6O_3$
510.60 g/mol

Verbindung **4a** wurde über verschiedene Ansätze hergestellt (Analytik siehe **Kapitel 7.5.1.2**).

Ansatz 1 (Verwendung von Verbindung **3b als Edukt):** In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 0.368 mmol (0.139 g) der Substanz **3b** in 1 mL Methanol gelöst. Dann wurden 0.560 mmol (0.0744 g) Benzylazid, 0.030 mmol (0.0042 g) Kupfer(I)oxid und 0.050 mmol (0.0061 g) Benzoesäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in den Inkubator überführt und 6 h lang bei 45 °C und 300 rpm orbital digeriert. Dann wurde es mit 15 mL Ethylacetat verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter Kochsalzlösung (3 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Der erhaltene, farblose Niederschlag wurde aus 1.5 mL Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 0.183 g (0.358 mmol, 97 %), farbloser Feststoff.

Ansatz 2 (Verwendung von Verbindung 2b als Edukt): In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 1.00 mmol (0.354 g) der Verbindung **2b** in 1 mL Methanol gelöst. Dann wurden 0.177 g Novozym 435 und 2.00 mmol (0.110 g, 0.128 mL) Propargylamin zugegeben. Diese Reaktionslösung wurde dann 24 h lang bei 45 °C und 300 rpm im Inkubator orbital digeriert. Dann wurden 2.00 mmol (0.266 g) Benzylazid, 0.160 mmol (0.0228 g) Kupfer(I)oxid und 0.320 mmol (0.0390 g) Benzoessäure zugegeben. Diese Reaktionslösung wurde weitere 6 h lang bei 45 °C und 300 rpm im Inkubator orbital digeriert. Danach wurde sie mit 20 mL Dichlormethan verdünnt, filtriert und mit 0.1 molarer Salzsäure (3 x 20 mL) und mit gesättigter Kochsalzlösung (1 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde ihr unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen und das Reaktionsprodukt auf Celite adsorbiert. Es erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Ethylacetat/Aceton 3:1). Die produktenthaltenen Fraktionen wurden vereinigt. Danach wurde ihnen unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Der so erhaltene farblose Feststoff wurde aus 0.5 mL Ethylacetat umkristallisiert. In einer anderen Fraktion wurde Verbindung **2b** (0.215 g, 0.607 mmol, 61 %) isoliert.

Ausbeute: 0.183 g (0.358 mmol, 36 %), farbloser Feststoff.

Ansatz 3 (wie Ansatz 2, aber Zugabe von 6 Äq. Propargylamin):

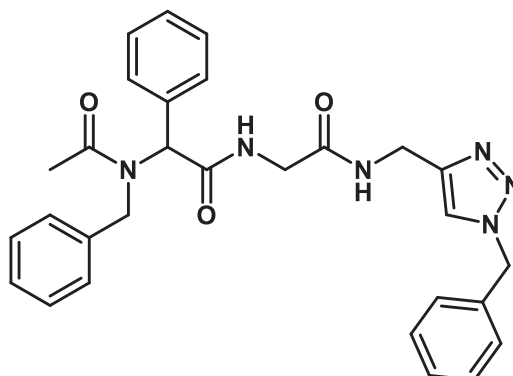
Verbindung 2b :	0.354 g, 1.00 mmol
Novozym 435:	0.177 g
Propargylamin:	0.330 g, 6.00 mmol, 0.384 mL
Lösungsmittel:	1 mL Methanol
Benzylazid:	0.798 g, 6.00 mmol
Kupfer(I)oxid:	0.033 g, 0.48 mmol
Benzoessäure:	0.057 g, 0.96 mmol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat/Aceton (3:1)
Ausbeute:	0.373 g (0.732 mmol, 73 %), farbloser Feststoff.

In einer weiteren Fraktion wurde Verbindung **2b** (0.077 g, 0.21 mmol, 21 %) isoliert.

7.5.1.2 Allgemeine Vorschrift zur Synthese und Reinigung der Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-Ugi-4-CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz (Protokoll E)

In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 1 Äquivalent Benzaldehyd und 1 Äquivalent Benzylamin in Methanol gelöst und 90 min lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden 1 Äquivalent Methyl-2-isocyanoacetat und 1 Äquivalent Essigsäure zugegeben. Es wurde weitere 24 h lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden 0.180 g Novozym 435 pro mmol Benzylamin und das Propargylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in einen Inkubator überführt und bei einer Temperatur von 45 °C 24 h lang orbital digeriert (300 rpm). Danach wurden das Benzylazid, das Kupfer(I)oxid und die Benzoesäure zugegeben. Diese Suspension wurde weitere 6 h lang bei 45 °C im Inkubator orbital digeriert. Im Anschluss wurde sie mit 20 mL Dichlormethan verdünnt. Das Novozym 435 wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 20 mL), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 20 mL) und mit gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Der organischen Phase wurde unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Die organischen Rückstände wurden auf Celite adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluenten wurden Ethylacetat, Aceton oder Mischungen aus Ethylacetat und Aceton verwendet. Die erhaltenen farblosen bis blass gelben Feststoffe wurden aus Ethylacetat umkristallisiert. Spezifische Informationen sind bei den einzelnen Verbindungen aufgeführt.

7.5.1.3 Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-Ugi-4-CR-Aminolyse-CuAAC-Ein-Topf-Sequenz

***N*-(2-(((1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-(*N*-benzylacetamido)-2-phenylacetamid (5a)**

5a

$C_{29}H_{30}N_6O_3$
510.60 g/mol

Benzylamin:	0.0642 g, 0.600 mmol, 0.0653 mL
Benzaldehyd:	0.0637 g, 0.600 mmol, 0.0612 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0594 g, 0.600 mmol, 0.0544 mL
Essigsäure:	0.0360 g, 0.600 mmol, 0.0339 mL
Novozym 435:	0.0900 g
Propargylamin:	0.198 g, 3.60 mmol
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
Benzylazid:	0.718 g, 5.39 mmol
Kupfer(I)oxid:	0.0414 g, 0.290 mmol
Benzoessäure:	0.0708 g, 0.580 mmol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat/Aceton (3:1)
Ausbeute:	0.233 g (0.456 mmol, 76 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.00 (s, 3H), 3.67 (dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H), 4.30 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 4.43 – 4.53 (m, 2H), 4.63 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.36 (t, ³J = 5.9 Hz, 1H), 7.15 – 7.36 (m, 15H), 7.53 (s, 1H), 8.01 (t, ³J = 5.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.2 (CH₃), 35.3 (CH₂), 43.6 (CH₂), 52.2 (CH₂), 54.2 (CH₂), 65.9 (CH), 126.6 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 134.1 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 136.3 (C_{quart}), 169.4 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

ESI-MS: *m/z* (%): 533.7 (10) [M⁺+Na], 511.5 (100) [M⁺+H].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3065 (w), 3036 (w), 1661 (s), 1614 (s), 1568 (m), 1553 (m), 1452 (m), 1416 (s), 1244 (m), 1229 (m), 754 (s), 719 (s), 692 (s), 677 (m).

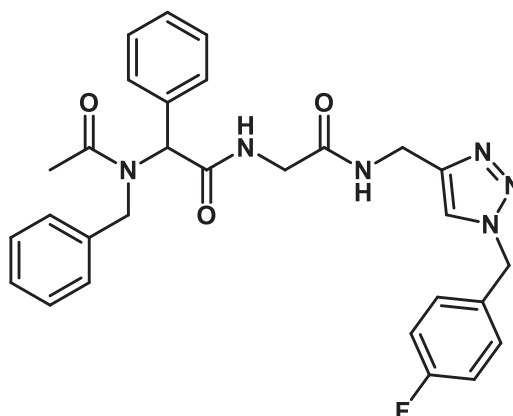
HR-ESI-MS: C₂₉H₃₁N₆O₃ **ber.:** 511.2452; **gef.:** 511.2461.

Smp.: 160 °C.

R_f (Ethylacetat/Aceton 2:1) = 0.20.

R_f (Ethylacetat) = 0.10.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(((1-(4-fluorbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (5b)



5b

$C_{29}H_{29}FN_6O_3$
528.59 g/mol

Benzylamin:	0.0535 g, 0.500 mmol, 0.0544 mL
Benzaldehyd:	0.0530 g, 0.500 mmol, 0.0509 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0495 g, 0.500 mmol, 0.0454 mL
Essigsäure:	0.0300 g, 0.500 mmol, 0.0283 mL
Novozym 435:	0.0900 g
Propargylamin:	0.165 g, 3.00 mmol, 0.191 mL
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
4-Fluorbenzylazid:	0.680 g, 4.500 mmol
Kupfer(I)oxid:	0.0514 g, 0.360 mmol
Benzoessäure:	0.0549 g, 0.450 mmol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat/Aceton (3:1)
Ausbeute:	0.197 g (0.373 mmol, 74 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.01 (s, 3H), 3.64 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H), 4.29 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.64 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.22 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 1H), 6.93 – 7.04 (m, 2H), 7.17 – 7.33 (m, 12H), 7.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (CH_3), 35.4 (CH_2), 43.7 (CH_2), 52.3 (CH_2), 53.4 (CH_2), 66.1 (CH), 116.1 (d, $^2J = 21.8$ Hz, CH), 126.6 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 130.0 (CH), 130.1 (d, $^3J = 8.3$ Hz, CH), 130.8 (d, $^4J = 3.3$ Hz, C_{quart}), 134.2 (C_{quart}), 136.2 (C_{quart}), 162.9 (d, $^1J = 247.9$ Hz, C_{quart}), 169.4 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 551.7 (11) [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 529.5 (100) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 266.3 (10) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3071 (w), 1690 (m), 1670 (s), 1622 (s), 1608 (m), 1558 (m), 1551 (m), 1510 (s), 1416 (m), 1221 (s), 1207 (m), 1032 (m), 725 (m), 698 (m), 692 (s).

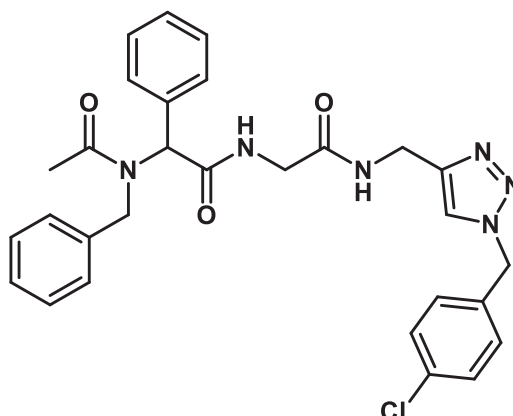
HR-ESI-MS: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_3$ **ber.:** 529.2358; **gef.:** 529.2358.

Smp.: 174 °C.

R_f (Ethylacetat/Aceton 2:1) = 0.20.

R_f (Ethylacetat) = 0.10.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(((1-(4-chlorbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (5c)



5c

C₂₉H₂₉ClN₆O₃

545.04 g/mol

Benzylamin:	0.0535 g, 0.500 mmol, 0.0544 mL
Benzaldehyd:	0.0530 g, 0.500 mmol, 0.0509 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0495 g, 0.500 mmol, 0.0454 mL
Essigsäure:	0.0300 g, 0.500 mmol, 0.0283 mL
Novozym 435:	0.0900 g
Propargylamin:	0.165 g, 3.00 mmol, 0.191 mL
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
4-Chlorbenzylazid:	0.754 g, 4.500 mmol
Kupfer(I)oxid:	0.0514 g, 0.360 mmol
Benzoessäure:	0.0549 g, 0.450 mmol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat/Aceton (3:1)
Ausbeute:	0.207 g (0.379 mmol, 76 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H), 3.65 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.64 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.20 (t, ³J = 5.7 Hz 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.19 – 7.33 (m, 12H), 7.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.2 (CH₃), 35.4 (CH₂), 43.7 (CH₂), 52.4 (CH₂), 53.4 (CH₂), 66.1 (CH), 126.6 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 133.4 (C_{quart}), 134.1 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 169.4 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: *m/z* (%): 569.6 (5) [M⁺(³⁷Cl)+Na], 567.6 (20) [M⁺(³⁵Cl)+Na], 547.4 (39) [M⁺(³⁷Cl)+H], 545.4 (100) [M⁺(³⁵Cl)+H], 266.3 (11) [C₁₇H₁₆NO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3065 (w), 1667 (s), 1618 (s), 1551 (m), 1493 (m), 1414 (m), 1244 (m), 1223 (m), 1207 (m), 1030 (m), 810 (m), 787 (m), 752 (m), 725 (m), 691 (s).

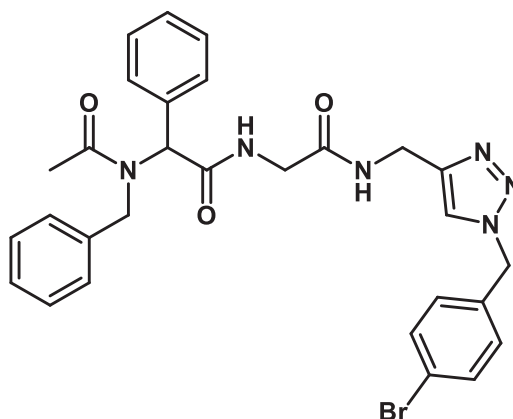
HR-ESI-MS: C₂₉H₃₀³⁵ClN₆O₃ **ber.:** 545.2062; **gef.:** 545.2068.

Smp.: 182 °C.

R_f (Ethylacetat/Aceton 2:1) = 0.20.

R_f (Ethylacetat) = 0.10.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(((1-(4-brombenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (5d)



5d

C₂₉H₂₉BrN₆O₃

589.49 g/mol

Benzylamin:	0.0535 g, 0.500 mmol, 0.0544 mL
Benzaldehyd:	0.0530 g, 0.500 mmol, 0.0509 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0495 g, 0.500 mmol, 0.0454 mL
Essigsäure:	0.0300 g, 0.500 mmol, 0.0283 mL
Novozym 435:	0.0900 g
Propargylamin:	0.165 g, 3.00 mmol, 0.191 mL
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
4-Brombenzylazid:	0.954 g, 4.50 mmol
Kupfer(I)oxid:	0.0514 g, 0.360 mmol
Benzoessäure:	0.0549 g, 0.450 mmol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat/Aceton (3:1)
Ausbeute:	0.218 g (0.371 mmol, 74 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.03 (s, 3H), 3.66 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, ²J = 17.2 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.67 (d, ²J = 17.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.18 (t, ³J = 5.2 Hz, 1H), 7.13 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 – 7.40 (m, 10H), 7.45 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.2 (CH₃), 35.4 (CH₂), 43.7 (CH₂), 52.4 (CH₂), 53.5 (CH₂), 66.2 (CH), 122.7 (C_{quart}), 122.9 (C_{quart}), 126.6 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.8 (CH), 132.3 (CH), 134.0 (C_{quart}), 134.2 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 169.4 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: *m/z* (%): 613.7 (5) [M⁺(⁸¹Br)+Na], 611.7 (6) [M⁺(⁷⁹Br)+Na], 591.5 (96) [M⁺(⁸¹Br)+H], 589.6 (100) [M⁺(⁷⁹Br)+H], 266.3 (16) [C₁₇H₁₆NO₂⁺].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3067 (w), 3030 (w), 1667 (s), 1618 (s), 1557 (m), 1489 (m), 1414 (m), 1244 (m), 1229 (m), 1207 (m), 1032 (m), 752 (m), 725 (m), 691 (s).

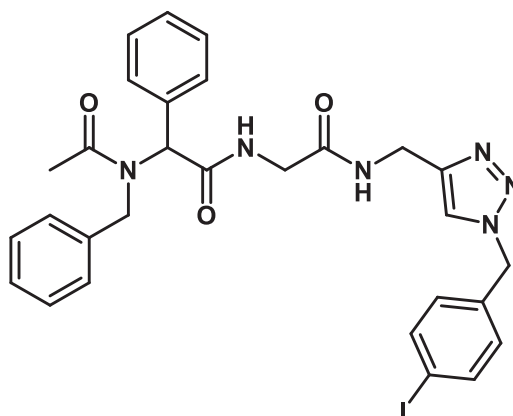
HR-ESI-MS: C₂₉H₃₀⁷⁹BrN₆O₃ **ber.:** 589.1557; **gef.:** 589.1555.

Smp.: 179 °C.

R_f (Ethylacetat/Aceton 2:1) = 0.20.

R_f (Ethylacetat) = 0.10.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(((1-(4-iodbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (5e)



5e

$C_{29}H_{29}IN_6O_3$
636.49 g/mol

Benzylamin:	0.0535 g, 0.500 mmol, 0.0544 mL
Benzaldehyd:	0.0530 g, 0.500 mmol, 0.0509 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0495 g, 0.500 mmol, 0.0454 mL
Essigsäure:	0.0300 g, 0.500 mmol, 0.0283 mL
Novozym 435:	0.0900 g
Propargylamin:	0.165 g, 3.00 mmol, 0.191 mL
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
4-Iodbenzylazid:	1.165 g, 4.500 mmol
Kupfer(I)oxid:	0.0514 g, 0.360 mmol
Benzoessäure:	0.0549 g, 0.450 mmol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat/Aceton (3:1)
Ausbeute:	0.215 g (0.338 mmol, 68 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.03 (s, 3H), 3.67 (dd, $^2J = 17.4$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $^2J = 17.1$, $^3J = 6.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.51 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 2H), 4.67 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.23 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19 – 7.38 (m, 10H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 8.05 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (CH_3), 35.4 (CH_2), 43.7 (CH_2), 52.4 (CH_2), 53.6 (CH_2), 66.1 (CH), 94.5 (C_{quart}), 122.7 (CH), 126.6 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 130.0 (CH), 134.1 (C_{quart}), 134.6 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 138.3 (CH), 138.4 (quart), 169.4 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 659.6 (6) [$\text{M}^+\text{+Na}$], 637.5 (100) [$\text{M}^+\text{+H}$], 266.3 (10) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2990 (m), 2972 (m), 2901 (m), 1481 (s), 1310 (m), 1285 (m), 1267 (m), 1067 (s), 1057 (m), 816 (m).

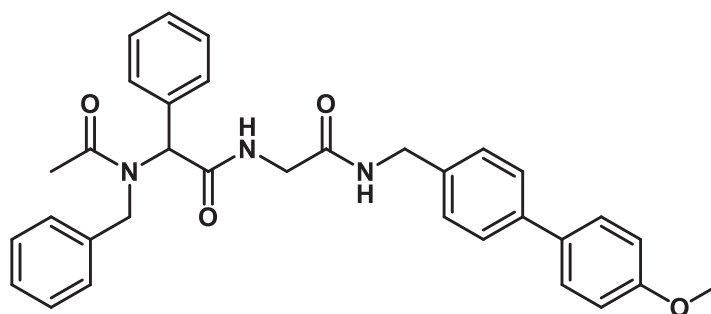
HR-ESI-MS: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{IN}_6\text{O}_3$ **ber.:** 637.1419; **gef.:** 637.1422.

Smp.: 169 °C.

R_f (Ethylacetat/Aceton 2:1) = 0.20.

R_f (Ethylacetat) = 0.10.

7.5.2 Konsekutive 6-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-Suzuki-Kupplung-Ein-Topf-Sequenz

7.5.2.1 Testreaktion zu 2-(*N*-benzylacetamido)-*N*-(2-(((4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (**6a**) durch SMCC von **3ag**

6a

$C_{33}H_{33}N_3O_4$
535.64 g/mol

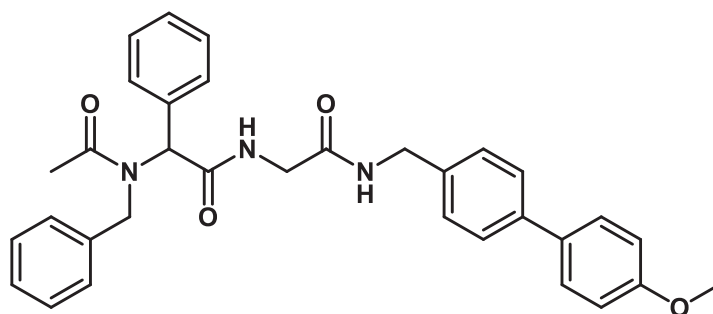
3ag	0.161 g, 0.300 mmol
Lösungsmittel	4 mL Methanol
Kaliumcarbonat	0.124 g, 0.900 mmol
Tetrakis(triphenylphosphan)palladium	0.0173 g, 0.0150 mmol
4-Methoxyphenylboronsäure	0.0683 g, 0.450 mmol
Wasser	0.0162 g, 0.900 mmol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:5)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.151 g (0.282 mmol, 94 %), farbloser Feststoff.
Analytik	siehe Verbindung 6a

Die Reaktionsbedingungen wurden entsprechend den Bedingungen einer Reaktion von Iodphenol mit 4-Methylphenylboronsäure gewählt.³¹⁶ In einem 25 mL Schlenkrohr wurde Verbindung **3ag** in 4 mL Methanol gelöst. Kaliumcarbonat, Tetrakis(triphenylphosphan)palladium, die Boronsäure and Wasser wurden zugegeben. Diese Lösung wurde 20 h lang bei einer Temperatur von 80 °C digeriert. Im Anschluss wurde sie mit 20 mL Dichlormethan verdünnt und mit 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 20 mL), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 20 mL) und mit gesättigter Natriumchloridlösung (3 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Der organischen Phase wurde unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Die organischen Rückstände wurden auf Celite adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluent wurde eine 1:5 Mischung von n-Hexan und Ethylacetat verwendet. Das erhaltene Produkt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert.

7.5.2.2 Allgemeine Vorschrift zur Synthese und Reinigung der Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-Ugi-4-CR-Aminolyse-Suzuki-Ein-Topf-Sequenz (Protokoll F)

In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 1 Äquivalent Benzaldehyd und 1 Äquivalent Benzylamin in Methanol gelöst und 90 min lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden 1 Äquivalent Methyl-2-isocyanoacetat und 1 Äquivalent Essigsäure zugegeben. Es wurde weitere 24 h lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden 0.180 g Novozym 435 pro mmol Benzylamin und das 4-Iodobenzylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in einen Inkubator überführt und bei einer Temperatur von 45 °C 24 h lang orbital digeriert (300 rpm). Danach wurden Methanol, Kaliumcarbonat, Tetrakis(triphenylphosphan)palladium, die Boronsäure und Wasser zugegeben. Diese Lösung wurde 20 h lang bei einer Temperatur von 80 °C digeriert. Im Anschluss wurde sie mit 20 mL Dichlormethan verdünnt. Das Novozym 435 wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 20 mL), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 20 mL) und mit gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Der organischen Phase wurde unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Die organischen Rückstände wurden auf Celite adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluenten wurde eine 1:5 Mischung von n-Hexan und Ethylacetat verwendet. Die erhaltenen farblosen bis blass gelben Feststoffe wurden aus Ethylacetat umkristallisiert. Spezifische Informationen sind bei den einzelnen Verbindungen aufgeführt.

7.5.2.3 Produkte der konsekutiven 6-Komponenten-Ugi-4-CR-Aminolyse-Suzuki-Ein-Topf-Sequenz

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(((4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (6a)

6a

$C_{33}H_{33}N_3O_4$
535.64 g/mol

Benzylamin:	0.0642 g, 0.600 mmol, 0.0653 mL
Benzaldehyd:	0.0637 g, 0.600 mmol, 0.0612 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0594 g, 0.600 mmol, 0.0544 mL
Essigsäure:	0.0360 g, 0.600 mmol, 0.0339 mL
Novozym 435:	0.0900 g
4-Iodobenzylamin:	0.419 g, 1.80 mmol
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
Kaliumcarbonat:	0.745 g, 5.40 mmol
Tetrakis(triphenylphosphan)palladium:	0.104 g, 0.0900 mmol
4-Methoxyphenylboronsäure:	0.410 g, 2.71 mmol
Wasser:	0.0972 g, 5.40 mmol
Lösungsmittel:	2 mL Methanol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:5)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.176 g (0.329 mmol, 55 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.05 (s, 3H), 3.71 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.15 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1H), 4.34 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 2H), 4.68 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.10 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 – 7.34 (m, 10H), 7.38 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 4H), 7.94 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.3 (CH_3), 43.2 (CH_2), 43.8 (CH_2), 52.4 (CH_2), 55.5 (CH_3), 66.2 (CH), 114.3 (CH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (CH), 133.7 (C_{quart}), 134.2 (C_{quart}), 136.2 (C_{quart}), 137.1 (C_{quart}), 139.7 (C_{quart}), 159.2 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 558.7 (20) [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 536.5 (100) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 266.3 (86) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$].

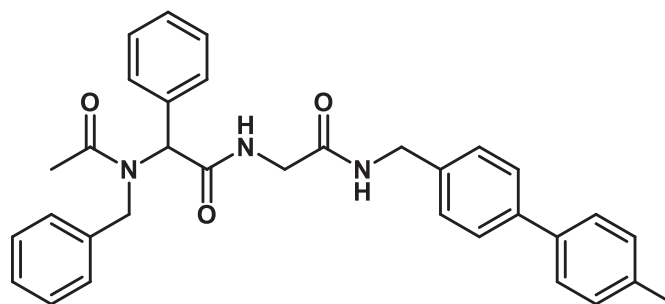
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065 (w), 1684 (s), 1632 (s), 1526 (m), 1499 (s), 1456 (m), 1404 (s), 1242 (s), 1175 (s), 1036 (m), 810 (m), 752 (m), 733 (m), 698 (s), 671 (s).

EA: $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ (535.6) **ber.:** C 74.00, H 6.21, N 7.84; **gef.:** C 73.75, H 6.26, N 7.81.

Smp.: 156 °C.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:5) = 0.15

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(((4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (6b)



6b

$C_{33}H_{33}N_3O_3$
519.65 g/mol

Benzylamin:	0.0535 g, 0.500 mmol, 0.0544 mL
Benzaldehyd:	0.0530 g, 0.500 mmol, 0.0509 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0495 g, 0.500 mmol, 0.0454 mL
Essigsäure:	0.0300 g, 0.500 mmol, 0.0283 mL
Novozym 435:	0.0900 g
4-Iodobenzylamin:	0.349 g, 1.50 mmol
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
Kaliumcarbonat:	0.207 g, 1.50 mmol
Tetrakis(triphenylphosphan)palladium:	0.0288 g, 0.0250 mmol
4-Methylphenylboronsäure:	0.303 g, 2.25 mmol
Wasser:	0.0972 g, 5.40 mmol
Lösungsmittel:	2 mL Methanol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:5)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.151 g (0.292 mmol, 58 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.01 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.66 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H), 4.39 – 4.52 (m, 2H), 4.64 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 6.02 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 1H), 7.16 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.25 (m, 4H), 7.25 – 7.28 (m, 5H), 7.32 – 7.38 (m, 2H), 7.39 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.51 (m, 2H), 7.91 (t, $^3J = 5.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 21.2 (CH_3), 22.2 (CH_3), 43.2 (CH_2), 43.8 (CH_2), 52.5 (CH_2), 66.3 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 134.3 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 137.1 (C_{quart}), 137.5 (C_{quart}), 138.2 (C_{quart}), 140.0 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 542.7 (20) [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 520.3 (100) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 266.3 (91) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$].

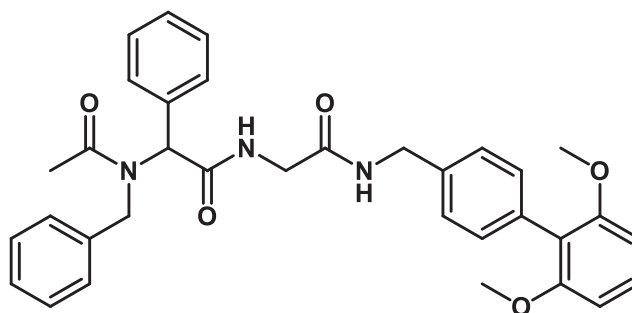
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (w), 3032 (w), 1688 (m), 1643 (s), 1632 (s), 1533 (m), 1501 (m), 1412 (s), 1261 (m), 988 (m), 802 (m), 791 (m), 748 (m), 729 (m), 700 (s), 669 (m).

EA: $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ (519.6) **ber.:** C 76.28, H 6.40, N 8.09; **gef.:** C 75.98, H 6.18, N 7.84.

Smp.: 138 °C.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:5) = 0.15

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(((2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (6c)



6c

C₃₄H₃₅N₃O₅

565.67 g/mol

Benzylamin:	0.0535 g, 0.500 mmol, 0.0544 mL
Benzaldehyd:	0.0530 g, 0.500 mmol, 0.0509 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0495 g, 0.500 mmol, 0.0454 mL
Essigsäure:	0.0300 g, 0.500 mmol, 0.0283 mL
Novozym 435:	0.0900 g
4-Iodbenzylamin:	0.349 g, 1.50 mmol
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
Kaliumcarbonat:	0.207 g, 1.50 mmol
Tetrakis(triphenylphosphan)palladium:	0.0288 g, 0.0250 mmol
2,6-Dimethoxyphenylboronsäure:	0.407 g, 2.25 mmol
Wasser:	0.0972 g, 5.40 mmol
Lösungsmittel:	2 mL Methanol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:5)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.171 g (0.302 mmol, 60 %), farbloser Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.04 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.69 (dd, ²J = 17.0 Hz ³J = 5.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, ²J = 17.0 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (d, ²J = 17.4 Hz, 1H), 4.46 (t, ³J = 5.1 Hz, 2H), 4.65 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.11 (t, ³J = 5.8 Hz, 1H), 6.61 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 – 7.37 (m, 15H), 7.75 (t, ³J = 5.5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.2 (CH₃), 43.4 (CH₂), 43.7 (CH₂), 52.2 (CH₂), 56.0 (CH₃), 65.9 (CH), 77.6, 104.3 (CH), 119.4 (C_{quart}), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 131.1 (CH), 133.0 (C_{quart}), 134.3 (C_{quart}), 136.3 (C_{quart}), 136.8 (C_{quart}), 157.8 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

ESI-MS: *m/z* (%): 588.8 (44) [M⁺+Na], 566.5 (100) [M⁺+H], 266.3 (47) [C₁₇H₁₆NO₂⁺].

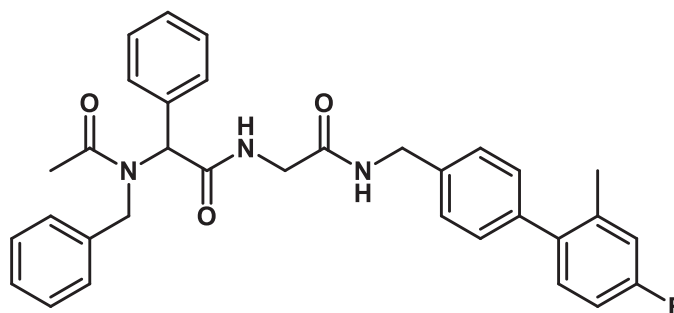
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063 (w), 1647 (s), 1622 (m), 1587 (m), 1549 (m), 1472 (m), 1464 (m), 1412 (m), 1398 (m), 1385 (m), 1244 (s), 1207 (m), 1171 (m), 1105 (s), 775 (m), 746 (m), 716 (s), 698 (s), 673 (m).

EA: C₃₄H₃₅N₃O₅ (565.6) **ber.:** C 72.19, H 6.24, N 7.43; **gef.:** C 72.05, H 6.23, N 7.23.

Smp.: 172 °C.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:5) = 0.15

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(((4'-fluor-2'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (6d)



6d

$C_{33}H_{32}FN_3O_3$
537.64 g/mol

Benzylamin:	0.0535 g, 0.500 mmol, 0.0544 mL
Benzaldehyd:	0.0530 g, 0.500 mmol, 0.0509 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0495 g, 0.500 mmol, 0.0454 mL
Essigsäure:	0.0300 g, 0.500 mmol, 0.0283 mL
Novozym 435:	0.0900 g
4-Iodbenzylamin:	0.349 g, 1.50 mmol
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
Kaliumcarbonat:	0.207 g, 1.50 mmol
Tetrakis(triphenylphosphan)palladium:	0.0288 g, 0.0250 mmol
4-Fluor-2-methylphenylboronsäure:	0.344 g, 2.25 mmol
Wasser:	0.0972 g, 5.40 mmol
Lösungsmittel:	2 mL Methanol
Säulenchromatographie:	n-Hexan/Ethylacetat (1:5)
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.111 g (0.206 mmol, 41 %), farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.04 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.65 (dd, $^2J = 17.0$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $^2J = 17.1$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $^2J = 17.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H), 4.65 (d, $^2J = 17.2$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 6.00 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 1H), 6.80 – 6.94 (m, 2H), 7.03 – 7.10 (m, 1H), 7.14 – 7.35 (m, 14H), 7.94 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 20.8 (CH_3), 22.3 (CH_3), 43.2(CH_2), 43.8(CH_2), 52.6(CH_2), 66.3 (CH), 112.6 (d, $^2J = 20.9$ Hz, CH), 116.7 (CH), 117.0 (CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH), 129.5 (CH), 131.3 (d, $^3J = 8.2$ Hz, CH), 134.3 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 137.8 (d, $^4J = 1.3$ Hz, C_{quart}), 137.9 (d, $^4J = 3.2$ Hz, C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 169.8 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}).

ESI-MS: m/z (%): 560.8 (14) [$\text{M}^+ + \text{Na}$], 538.5 (88) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 266.3 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$].

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3076 (w), 3030 (w), 2887 (w), 1645 (s), 1553 (s), 1489 (s), 1404 (s), 1273 (m), 1250 (m), 1223 (m), 1206 (m), 746 (m), 719 (s), 694 (s).

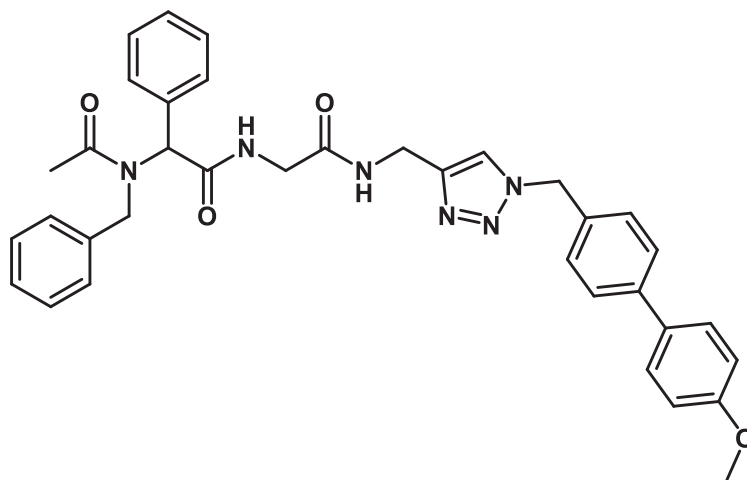
EA: $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3$ (537.6) **ber.:** C 73.72, H 6.00, N 7.82; **gef.:** C 73.55, H 6.24, N 7.56.

Smp.: 178 °C.

R_f (n-Hexan/Ethylacetat 1:5) = 0.15

7.6 Konsekutive 7-Komponenten-Ugi-4CR-Aminolyse-CuAAC-Suzuki-Kupplung-Ein-Topf-Sequenz

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(2-(((1-((4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)-2-phenylacetamid (7)



7

$C_{36}H_{36}N_6O_4$
616.72 g/mol

Benzylamin:	0.0642 g, 0.600 mmol, 0.0653 mL
Benzaldehyd:	0.0637 g, 0.600 mmol, 0.0612 mL
Methyl-2-isocyanoacetat:	0.0594 g, 0.600 mmol, 0.0544 mL
Essigsäure:	0.0360 g, 0.600 mmol, 0.0339 mL
Novozym 435:	0.0900 g
Propargylamin:	0.198 g, 3.60 mmol
Lösungsmittel:	0.5 mL Methanol
4-Iodbenzylazid:	0.932 g, 3.60 mmol
Kupfer(I)oxid:	0.0414 g, 0.290 mmol
Benzoessäure:	0.0708 g, 0.580 mmol
Kaliumcarbonat:	1.493 g, 10.80 mmol
Tetrakis(triphenylphosphan)palladium:	0.312 g, 0.270 mmol
4-Methoxyphenylboronsäure:	0.821 g, 5.40 mmol
Wasser:	0.180 g, 10.0 mmol
Lösungsmittel:	2 mL Methanol
Säulenchromatographie:	Ethylacetat
Umkristallisation:	1 mL Ethylacetat
Ausbeute:	0.132 g (0.214 mmol, 36 %), farbloser Feststoff.

In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 1 Äquivalent Benzaldehyd und 1 Äquivalent Benzylamin in Methanol gelöst und 90 min lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden 1 Äquivalent Methyl-2-isocyanoacetat und 1 Äquivalent Essigsäure zugegeben. Es wurde weitere 24 h lang bei einer Temperatur von 20 °C digeriert. Dann wurden 0.180 g Novozym 435 pro mmol Benzylamin und das Propargylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in einen Inkubator überführt und bei einer Temperatur von 45 °C 24 h lang orbital digeriert (300 rpm). Danach wurden das 4-Iodobenzylazid, das Kupfer(I)oxid und die Benzoesäure zugegeben. Diese Suspension wurde weitere 6 h lang bei 45 °C im Inkubator orbital digeriert. Anschließend wurden Methanol, Kaliumcarbonat, Tetrakis-(triphenylphosphan)palladium, die Boronsäure und Wasser zugegeben. Diese Lösung wurde 20 h lang bei einer Temperatur von 80 °C digeriert. Im Anschluss wurde sie mit 20 mL Dichlormethan verdünnt. Das Novozym 435 wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 0.1 N Salzsäurelösung (3 x 20 mL), mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (3 x 20 mL) und mit gesättigter (3 x 20 mL) Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet. Das Natriumsulfat wurde abfiltriert. Der organischen Phase wurde unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entzogen. Die organischen Rückstände wurden auf Celite adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluenten wurde Ethylacetat verwendet. Der erhaltene farblose Feststoff wurde aus Ethylacetat umkristallisiert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.01 (s, 3H), 3.66 (dd, ²J = 17.1 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.10 (dd, ²J = 17.8 Hz, ³J = 5.9 Hz, 1H), 4.29 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.65 (d, ²J = 17.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.89 – 7.00 (m, 2H), 7.20 – 7.36 (m, 12H), 7.43 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.53 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.2 (CH₃), 35.5 (CH₂), 43.7 (CH₂), 52.4 (CH₂), 54.0 (CH₂), 55.5 (CH₃), 66.2 (CH), 114.4 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 129.4 (CH), 132.9 (C_{quart}), 133.2 (C_{quart}), 134.2 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 141.3 (C_{quart}), 159.5 (C_{quart}), 169.3 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}), 172.4 (C_{quart}).

ESI-MS: *m/z* (%): 639.7 (9) [M⁺+Na], 617.5 (100) [M⁺+H]⁺, 266.3 (7) [C₁₇H₁₆NO₂⁺].

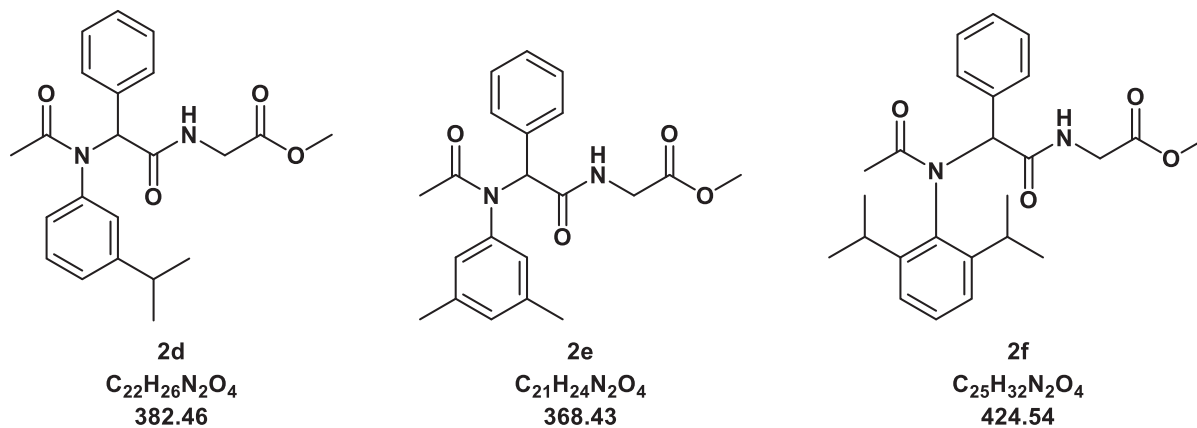
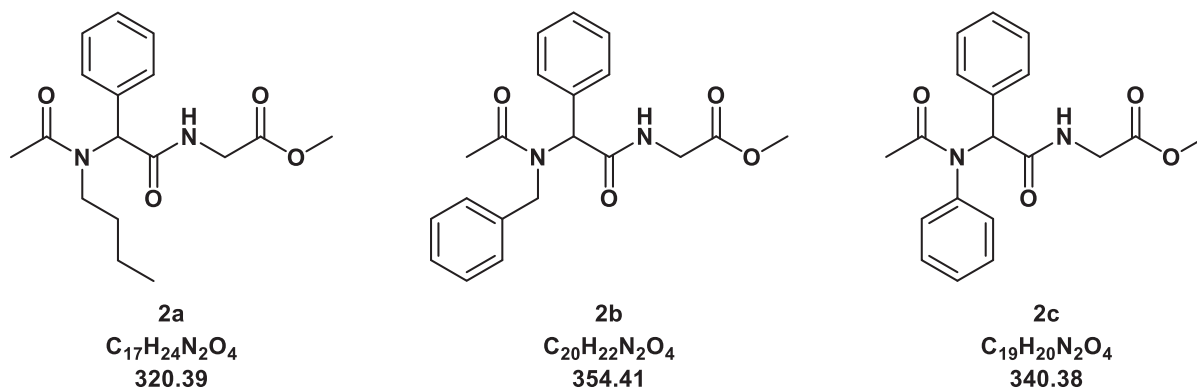
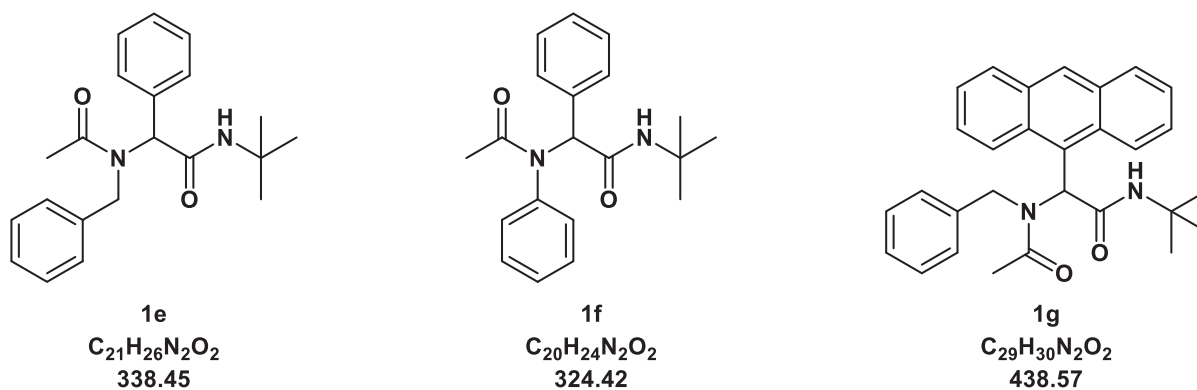
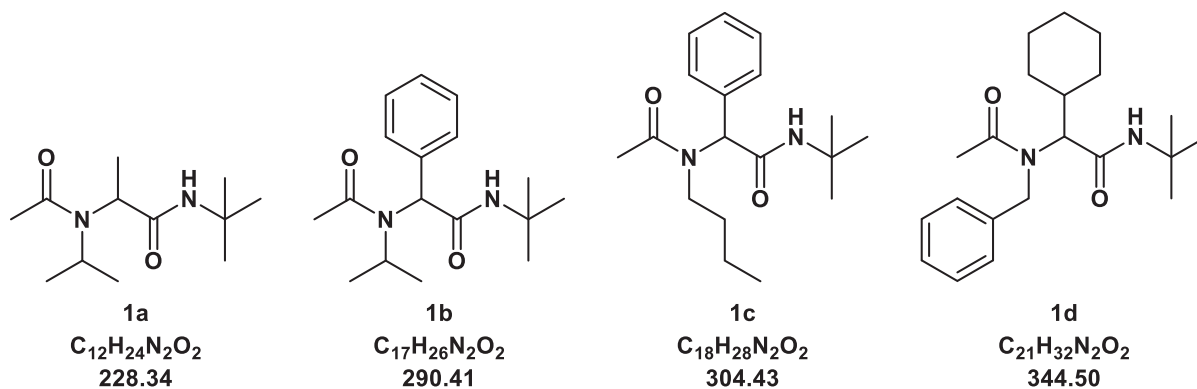
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061 (w), 2886 (w), 1667 (s), 1628 (s), 1611 (m), 1553 (m), 1501 (s), 1452 (m), 1400 (m), 1360 (m), 1290 (m), 1275 (m), 1229 (s), 1211 (m), 1180 (m), 1038 (m), 827 (m), 793 (m), 772 (m), 754 (m), 723 (s), 698 (s), 671 (m).

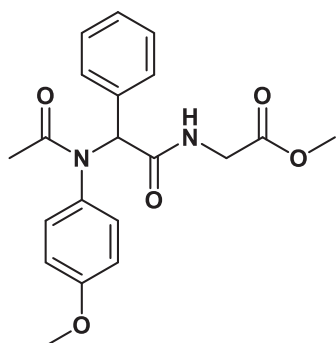
HR-ESI-MS: C₃₆H₃₇N₆O₄ **ber.:** 617.2871; **gef.:** 617.2877.

Smp.: 200 °C.

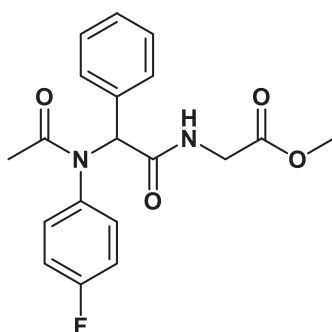
R_f (Ethylacetat) = 0.10

8 Molekülverzeichnis

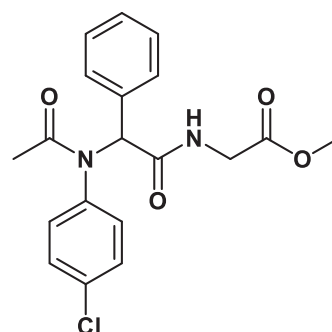




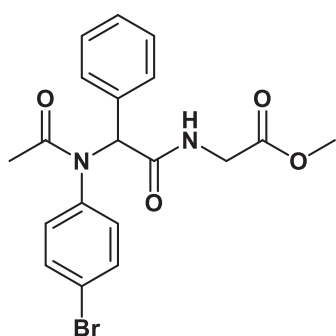
2g
 $C_{20}H_{22}N_2O_5$
 370.41



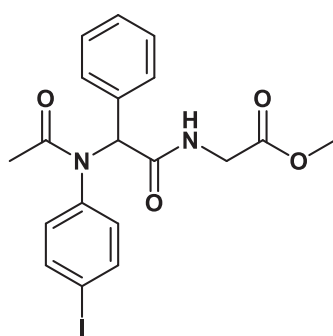
2h
 $C_{19}H_{19}FN_2O_4$
 358.37



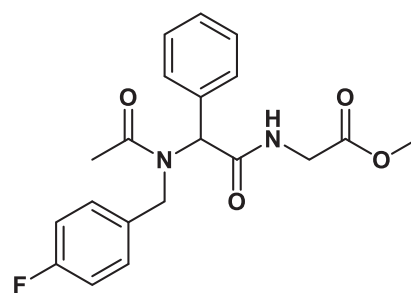
2i
 $C_{19}H_{19}ClN_2O_4$
 374.82



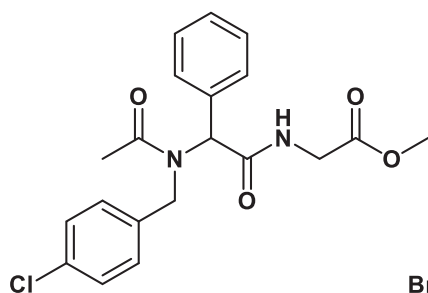
2j
 $C_{19}H_{19}BrN_2O_4$
 419.28



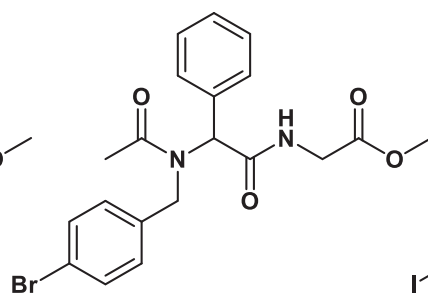
2k
 $C_{19}H_{19}IN_2O_4$
 466.28



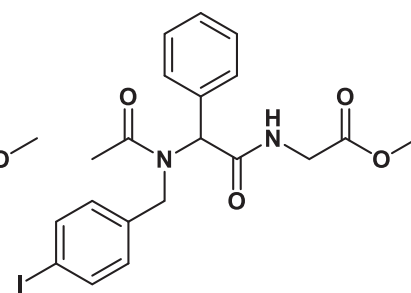
2l
 $C_{20}H_{21}FN_2O_4$
 372.40



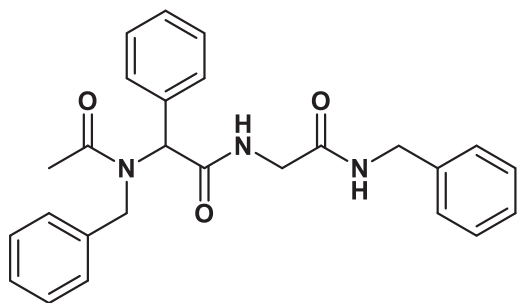
2m
 $C_{20}H_{21}ClN_2O_4$
 388.85



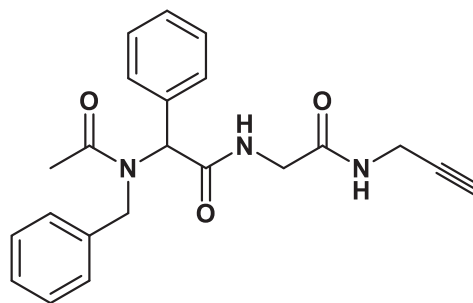
2n
 $C_{20}H_{21}BrN_2O_4$
 433.30



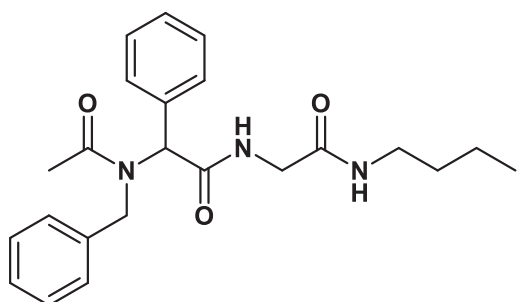
2o
 $C_{20}H_{21}IN_2O_4$
 480.30



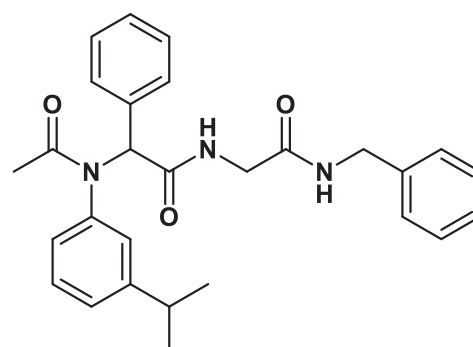
3a
 $C_{26}H_{27}N_3O_3$
429.52



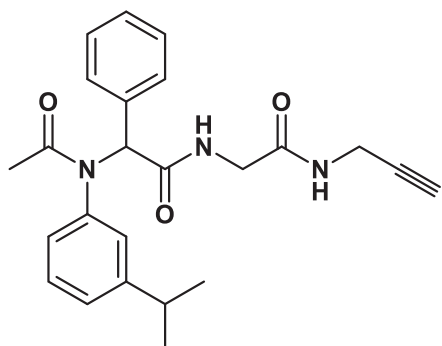
3b
 $C_{22}H_{23}N_3O_3$
377.44



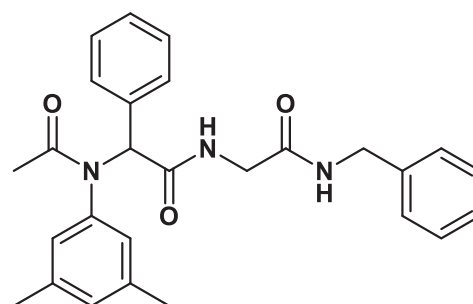
3c
 $C_{23}H_{29}N_3O_3$
395.50



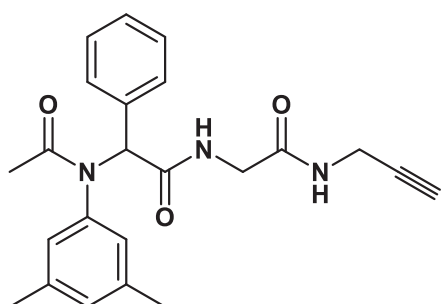
3d
 $C_{28}H_{31}N_3O_3$
457.57



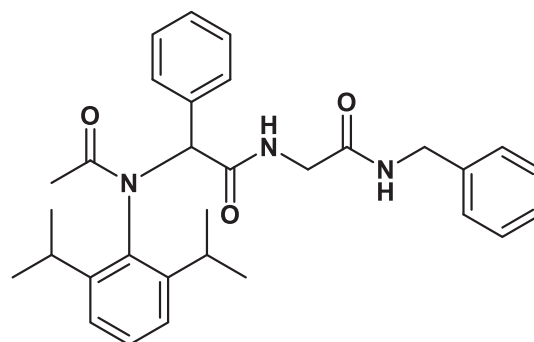
3e
 $C_{24}H_{27}N_3O_3$
405.50



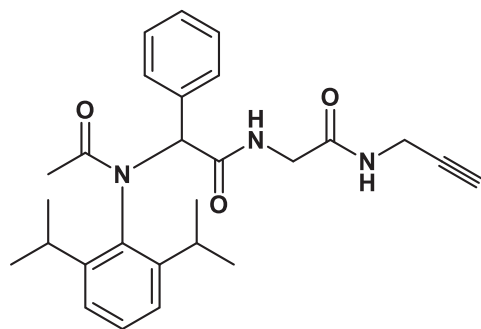
3f
 $C_{27}H_{29}N_3O_3$
443.55



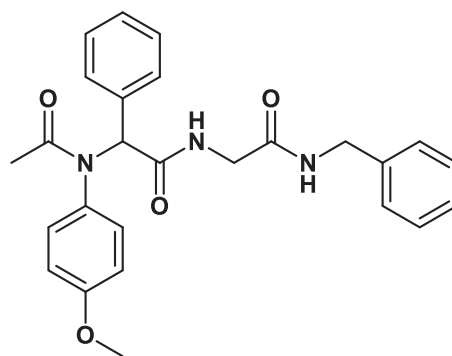
3g
 $C_{23}H_{25}N_3O_3$
391.47



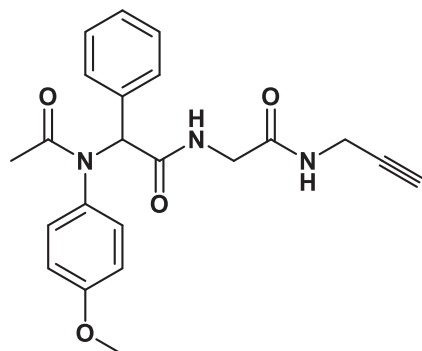
3h
 $C_{31}H_{37}N_3O_3$
499.66



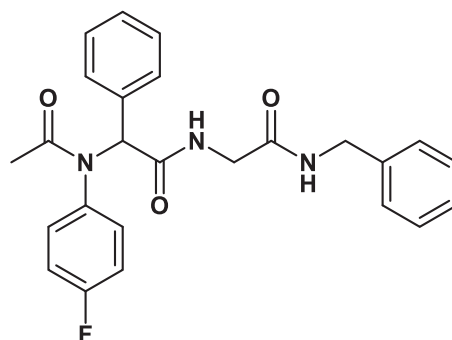
3i
 $C_{27}H_{33}N_3O_3$
 447.58



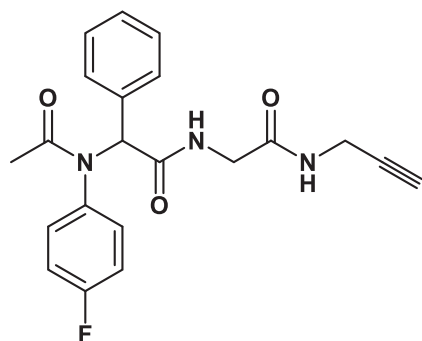
3j
 $C_{26}H_{27}N_3O_4$
 445.52



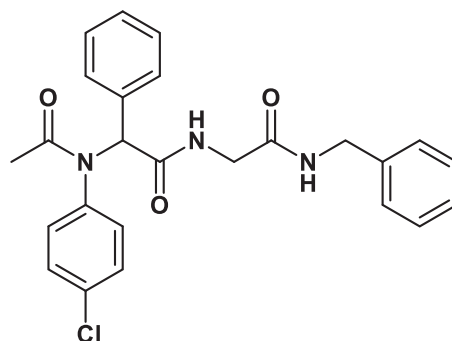
3k
 $C_{22}H_{23}N_3O_4$
 393.44



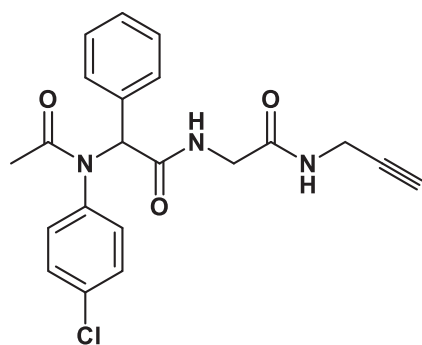
3l
 $C_{25}H_{24}FN_3O_3$
 433.48



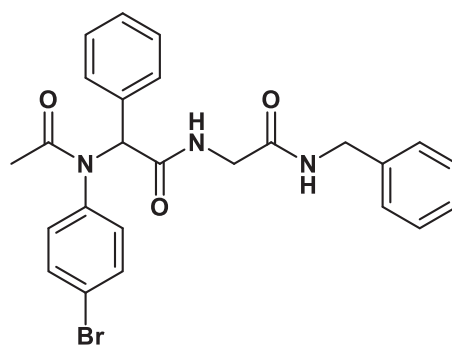
3m
 $C_{21}H_{20}FN_3O_3$
 381.41



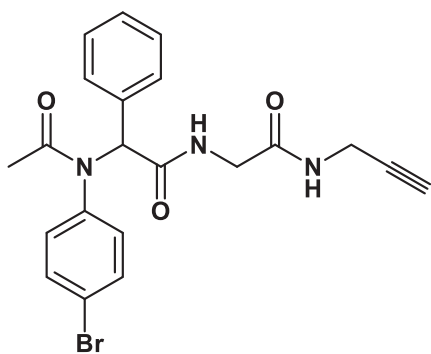
3n
 $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$
 449.94



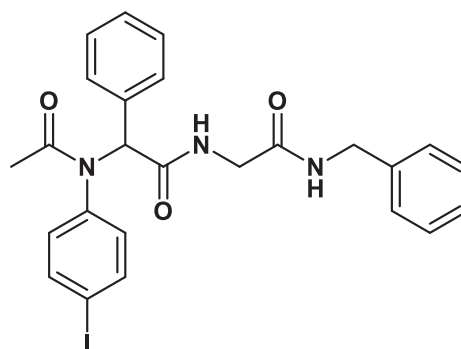
3o
 $C_{21}H_{20}ClN_3O_3$
 397.86



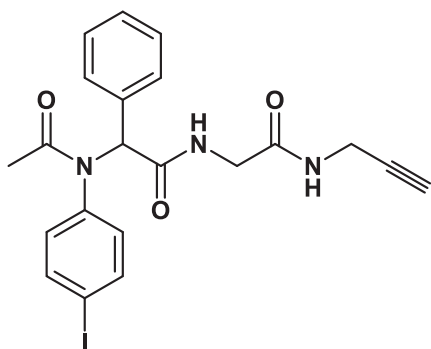
3p
 $C_{25}H_{24}BrN_3O_3$
 494.39



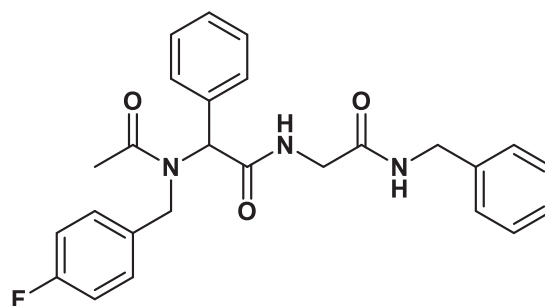
3q
 $C_{21}H_{20}BrN_3O_3$
442.31



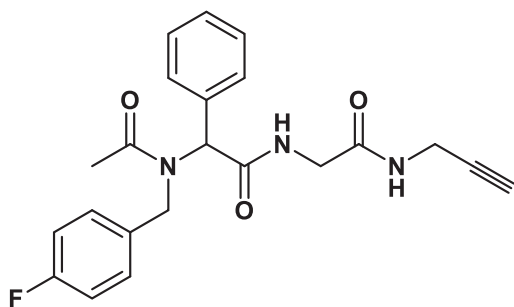
3r
 $C_{25}H_{24}IN_3O_3$
541.39



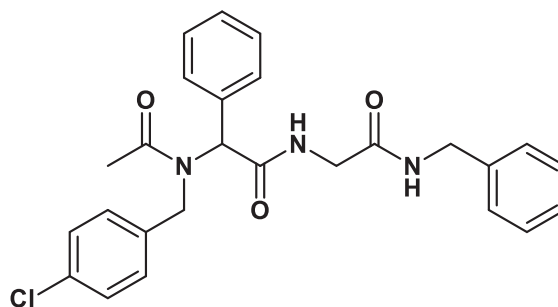
3s
 $C_{21}H_{20}IN_3O_3$
489.31



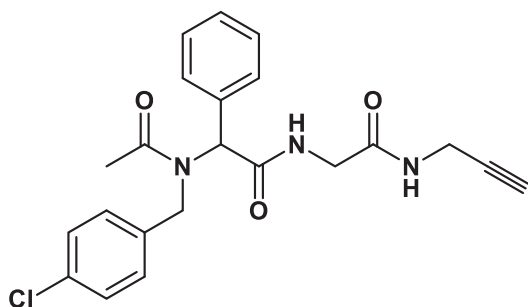
3t
 $C_{26}H_{26}FN_3O_3$
447.51



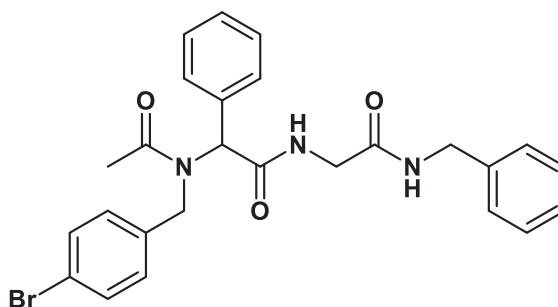
3u
 $C_{22}H_{22}FN_3O_3$
395.43



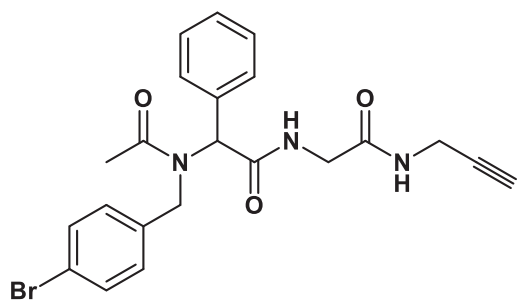
3v
 $C_{26}H_{26}ClN_3O_3$
463.96



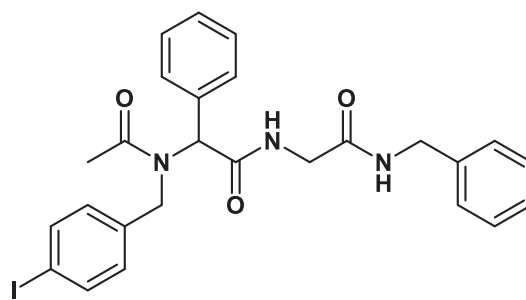
3w
 $C_{22}H_{22}ClN_3O_3$
411.89



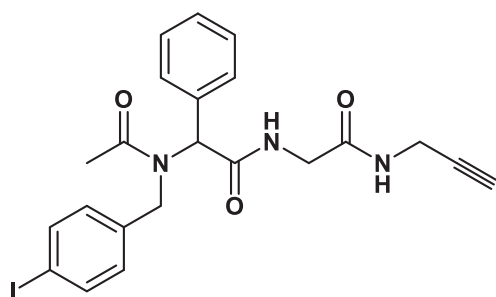
3x
 $C_{26}H_{26}BrN_3O_3$
508.42



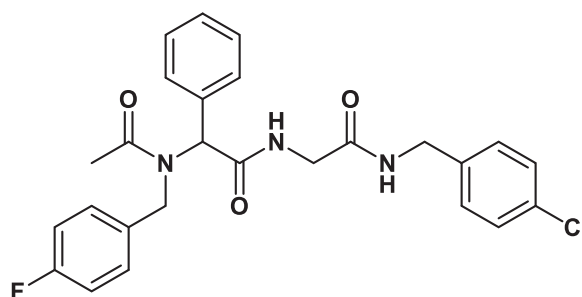
3y
 $C_{22}H_{22}BrN_3O_3$
 456.34



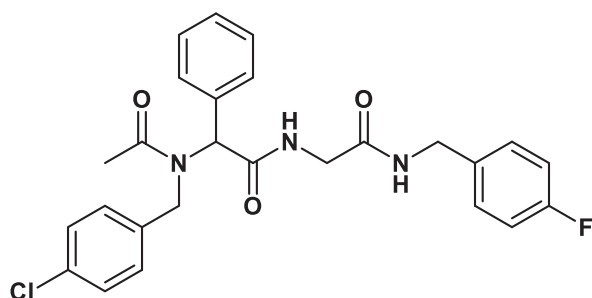
3z
 $C_{26}H_{26}IN_3O_3$
 555.42



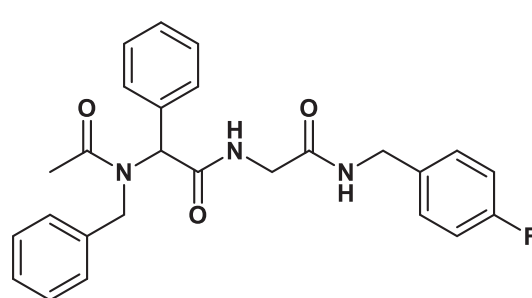
3aa
 $C_{22}H_{22}IN_3O_3$
 503.34



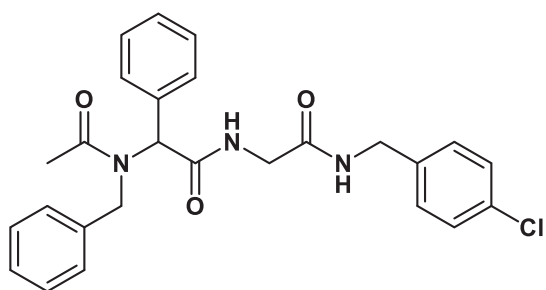
3ab
 $C_{26}H_{25}ClFN_3O_3$
 481.95



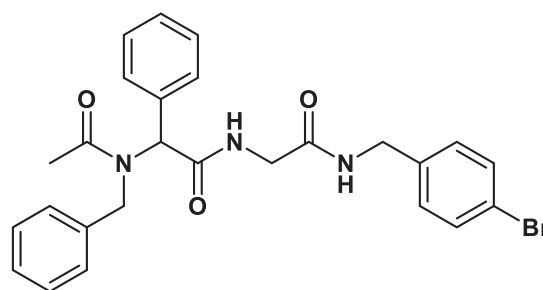
3ac
 $C_{26}H_{25}ClFN_3O_3$
 481.95



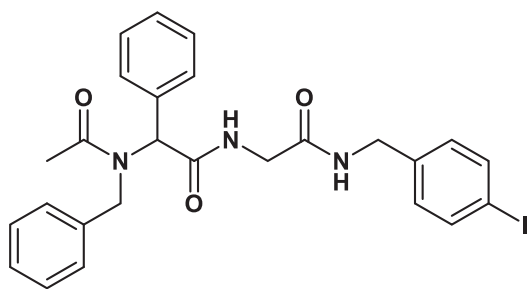
3ad
 $C_{26}H_{26}FN_3O_3$
 447.51



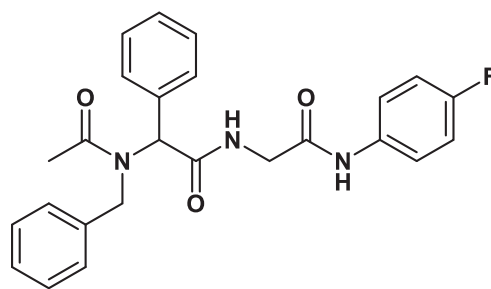
3ae
 $C_{26}H_{26}ClN_3O_3$
 463.96



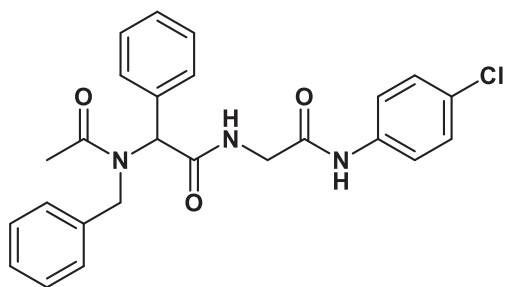
3af
 $C_{26}H_{26}BrN_3O_3$
 508.42



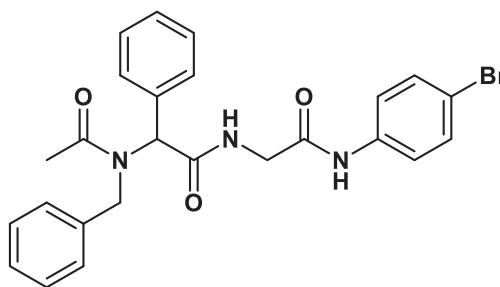
3ag
 $C_{26}H_{26}IN_3O_3$
555.42



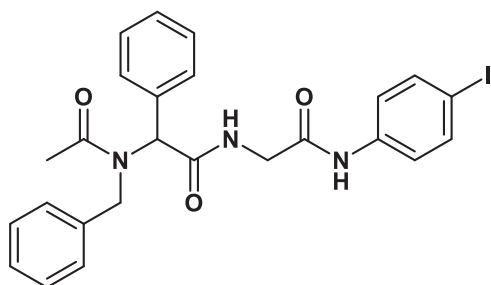
3ah
 $C_{25}H_{24}FN_3O_3$
433.48



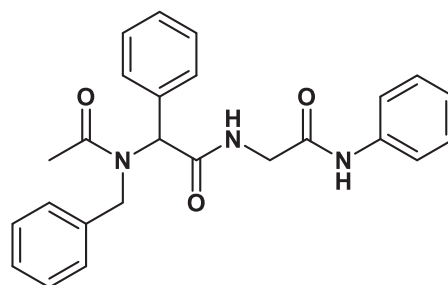
3i
 $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$
449.94



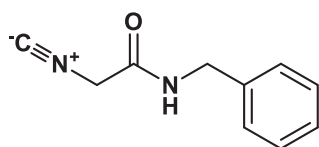
3j
 $C_{25}H_{24}BrN_3O_3$
494.39



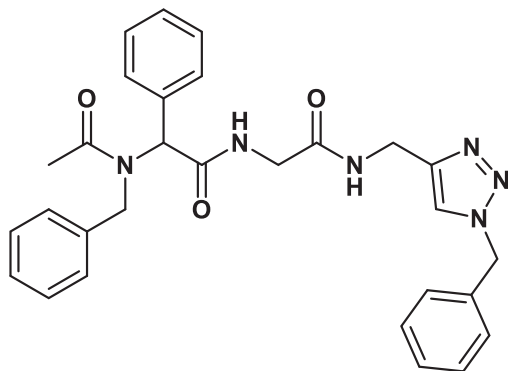
3k
 $C_{25}H_{24}IN_3O_3$
541.39



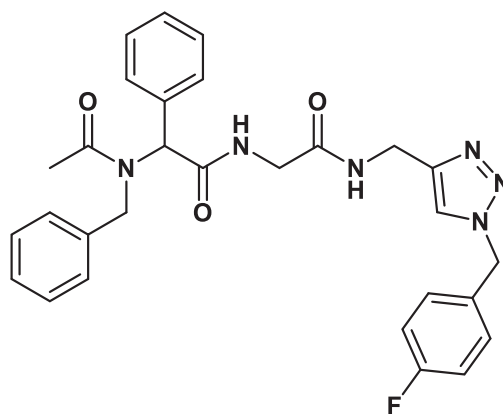
3l
 $C_{25}H_{25}N_3O_3$
415.49



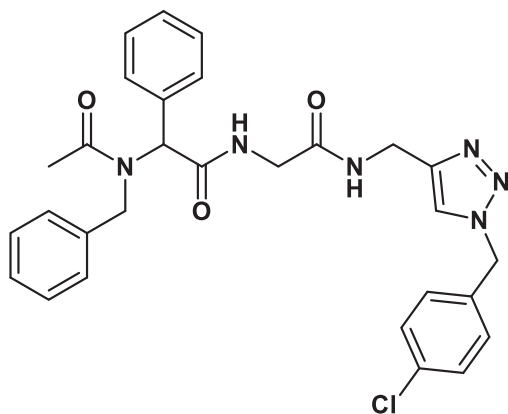
4
 $C_{10}H_{10}N_2O$
174.20



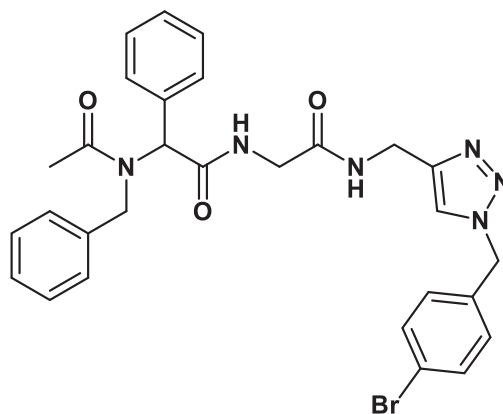
5a
 $C_{29}H_{30}N_6O_3$
 510.60



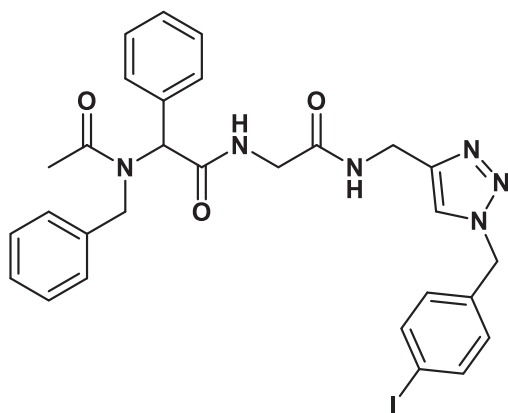
5b
 $C_{29}H_{29}FN_6O_3$
 528.59



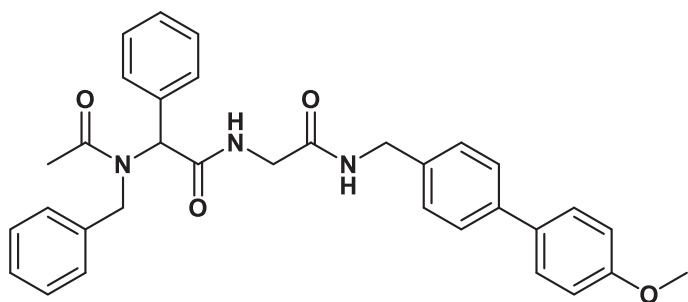
5c
 $C_{29}H_{29}ClN_6O_3$
 545.04



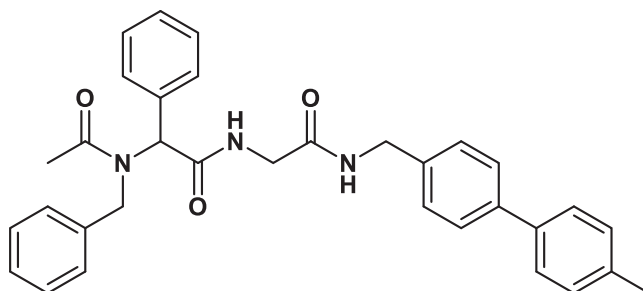
5d
 $C_{29}H_{29}BrN_6O_3$
 589.49



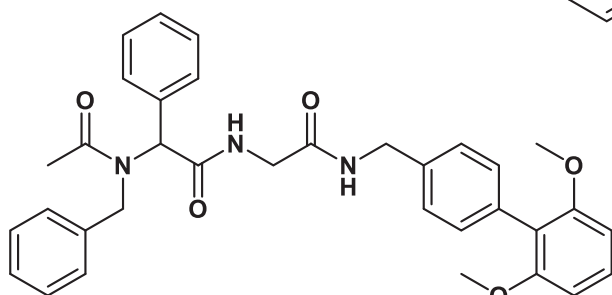
5e
 $C_{29}H_{29}IN_6O_3$
 636.49



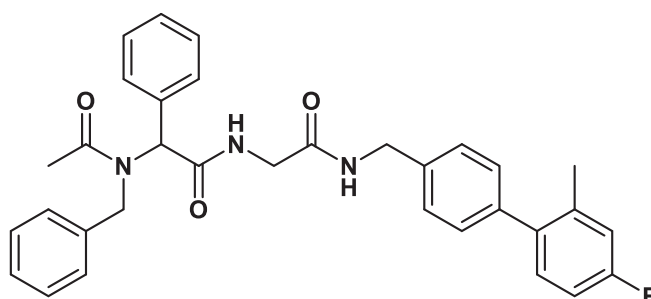
6a
 $C_{33}H_{33}N_3O_4$
535.64



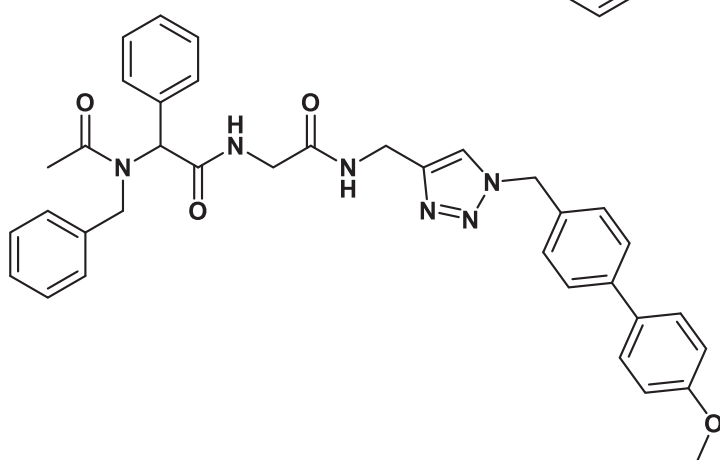
6b
 $C_{33}H_{33}N_3O_3$
519.65



6c
 $C_{34}H_{35}N_3O_5$
565.67



6d
 $C_{33}H_{32}FN_3O_3$
537.64



7
 $C_{36}H_{36}N_6O_4$
616.72 g/mol

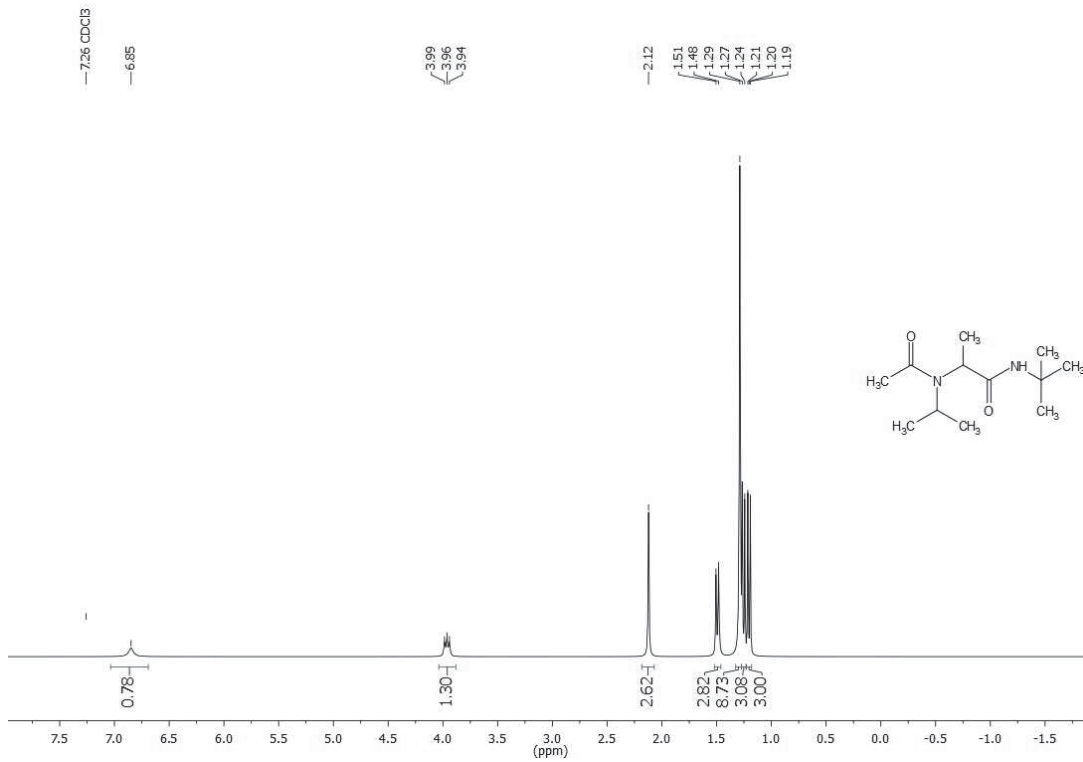
9 Konkordanz der Verbindungsnummern

Dissertation	Publikation	Laborjournal
1a	13a	UT22
1b	13b	UT21
1c	13c	UT20
1d	13d	UT2
1e	13e	UT5
1f	13f	UT6
1g	13g	PG003
2a	5b	UT25
2b	5a	UT4
2c	5c	UT7
2d	5d	EUT11
2e	5e	EUT12
2f	5f	EUT13
2g	5g	EUT14
2h	5h	EUT15
2i	5i	EUT16
2j	5j	EUT24
2k	5k	EUT17
2l	5l	EUT18
2m	5m	EUT19
2n	5n	EUT20
2o	5o	EUT21
3a	7a	EUT2 UU2-I, UU2-II EUT41
3b	7b	EUT1
3c	7c	UE10
3d	7r	EUT11a
3e	7s	EUT11b
3f	7t	EUT12a
3g	7u	EUT12b
3h	7v	EUT13a
3i	7w	EUT13b
3j	7x	EUT14a
3k	7y	EUT14b
3l	7z	EUT15a
3m	7aa	EUT15b
3n	7ab	EUT16a
3o	7ac	EUT16b
3p	7ad	EUT24a
3q	7ae	EUT24b
3r	7af	EUT17a
3s	7ag	EUT17b
3t	7d	EUT18a

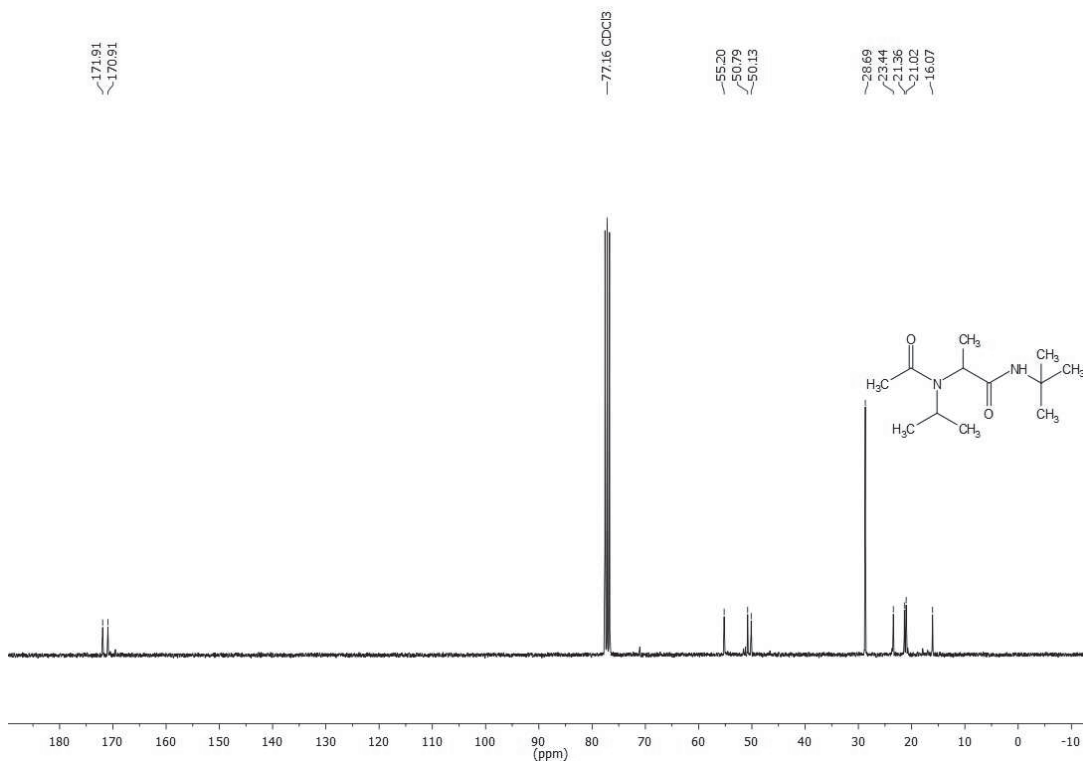
Dissertation	Publikation	Laborjournal
3u	7e	EUT18b
3v	7f	EUT19a
3w	7g	EUT19b
3x	7h	EUT20a
3y	7i	EUT20b
3z	7j	EUT21a
3aa	7k	EUT21b
3ab	7l	EUT22
3ac	7m	EUT23
3ad	7n	PGF1
3ae	7o	PGF2
3af	7p	PGF3
3ag	7q	PGF4
3ah	-	PGF5
3ai	-	PGF6
3aj	-	PGF7
3ak	-	PGF8
3al	-	PGF9
4	14	EUT40, EUT41 - EUT45
5a	9a	PGB1, PGB2, PGB3, PGB7, PGB9, PGB10, PGB11
5b	9b	PGB14
5c	9c	PGB13
5d	9d	PGB5
5e	9e	PGB6
6a	11a	PGG1, PGG2, PGG5
6b	11b	PGG4
6c	11c	PGG6
6d	11d	PGG7
7	12	PGH1

10 Anhang

Im folgenden Abschnitt sind die ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren der Verbindungen abgebildet, die bislang nicht Inhalt einer Publikation sind.

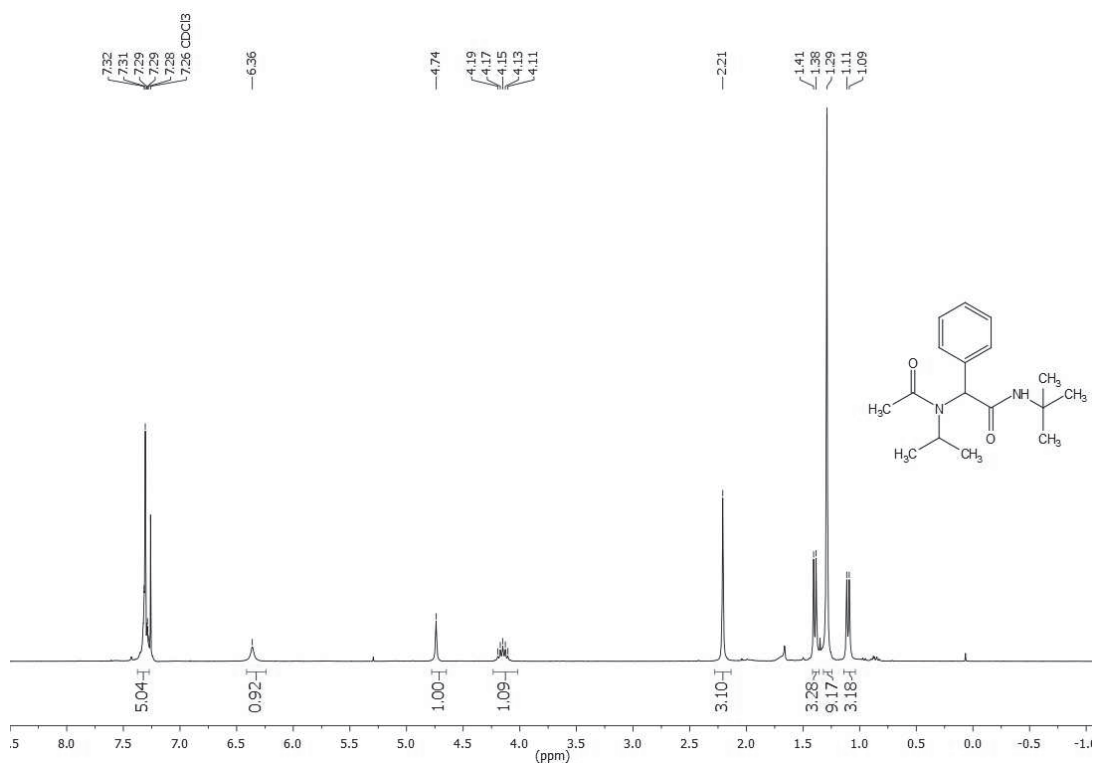
***N*-(*tert*-Butyl)-2-(*N*-isopropylacetamido)propenamid (**1a**)**

300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **1a**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

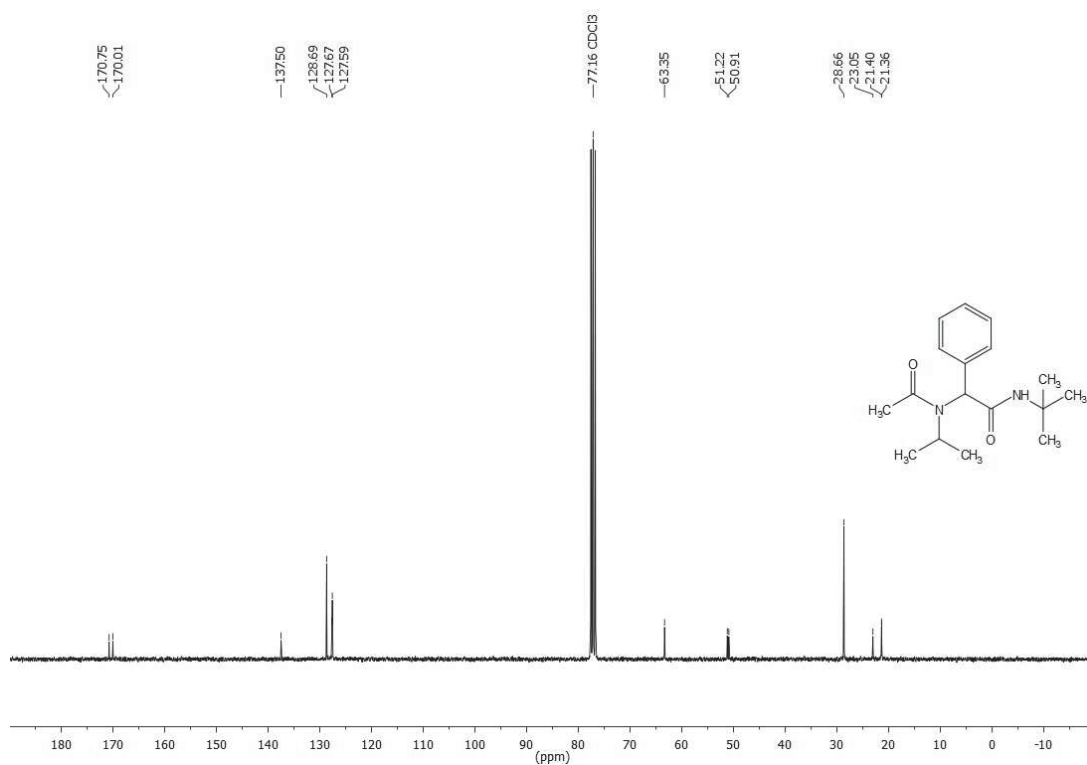


75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **1a**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

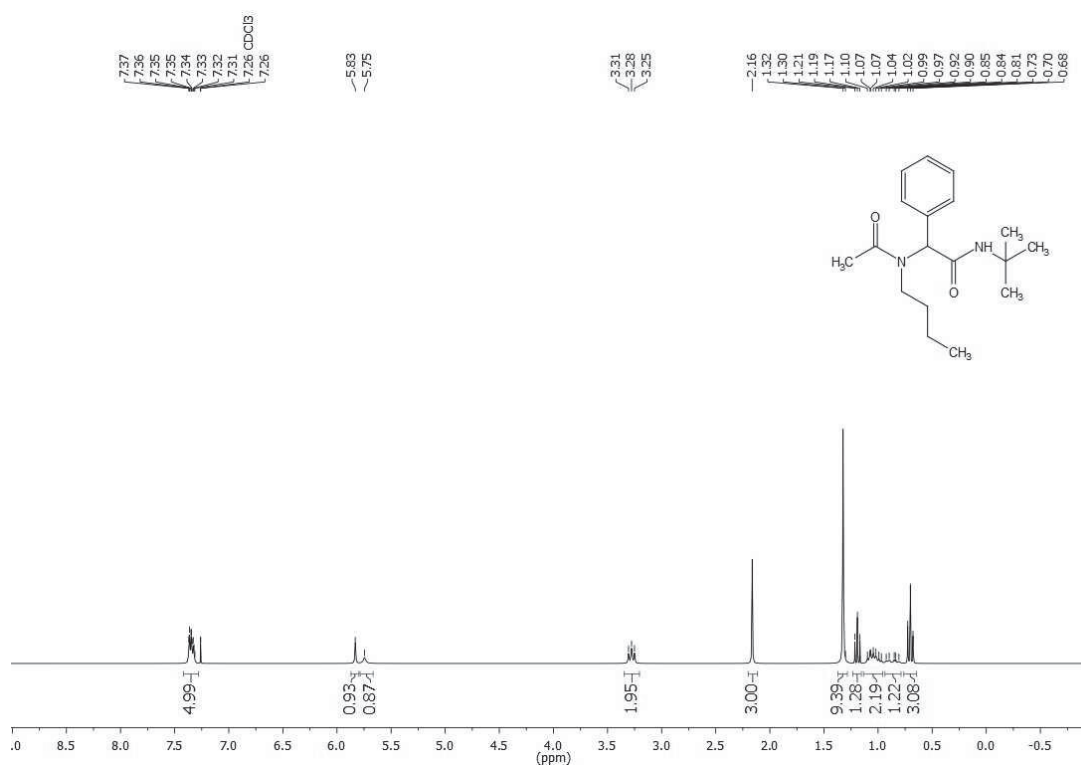
***N*-(*tert*-Butyl)-2-(*N*-isopropylacetamido)-2-phenylacetamid (**1b**)**



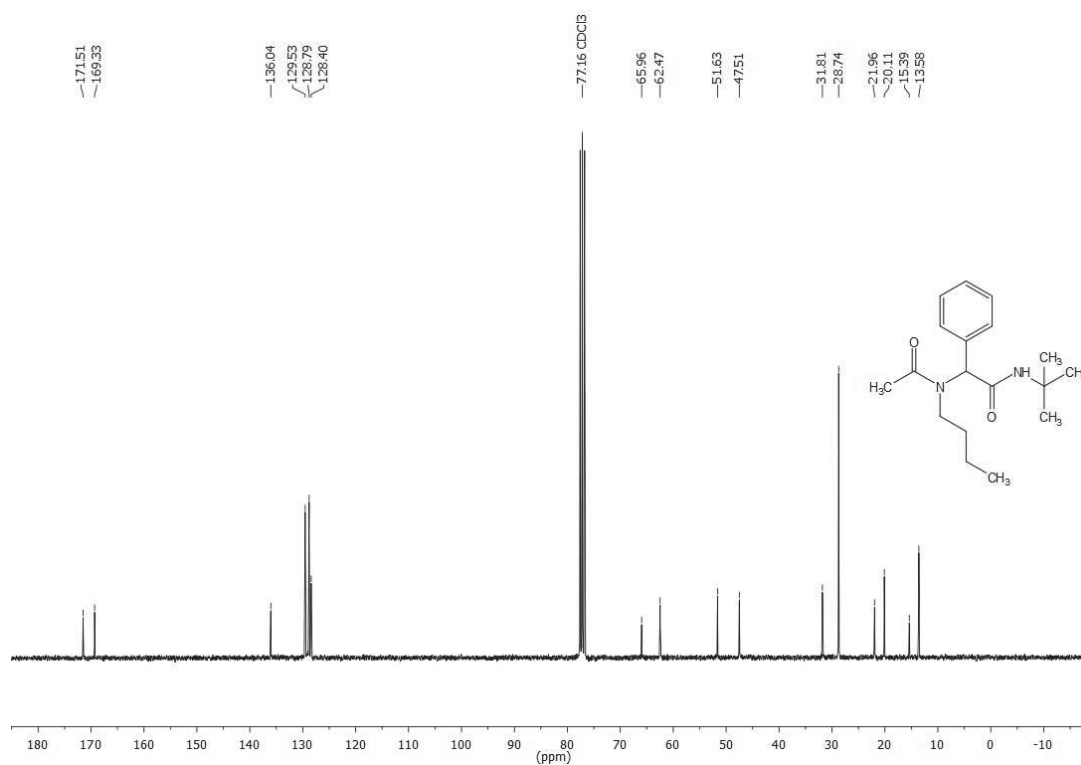
300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **1b**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298$ K.



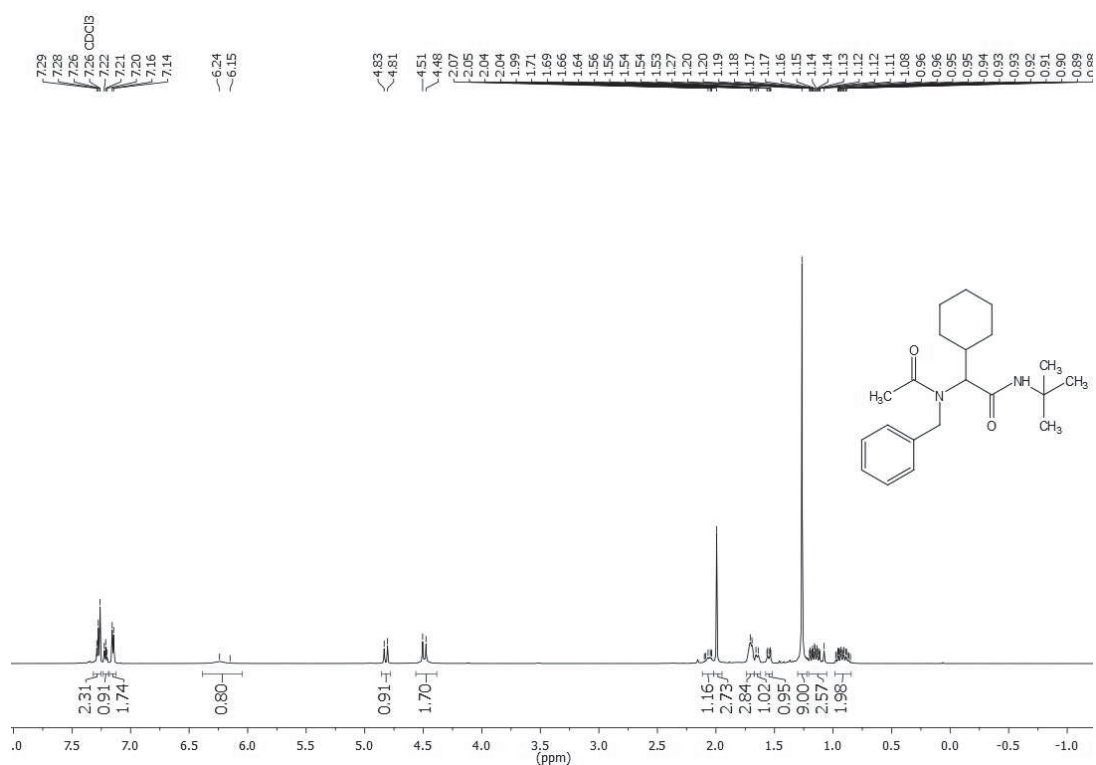
75 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **1b**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298$ K.

***N*-(*tert*-Butyl)-2-(*N*-butylacetamido)-2-phenylacetamid (**1c**)**

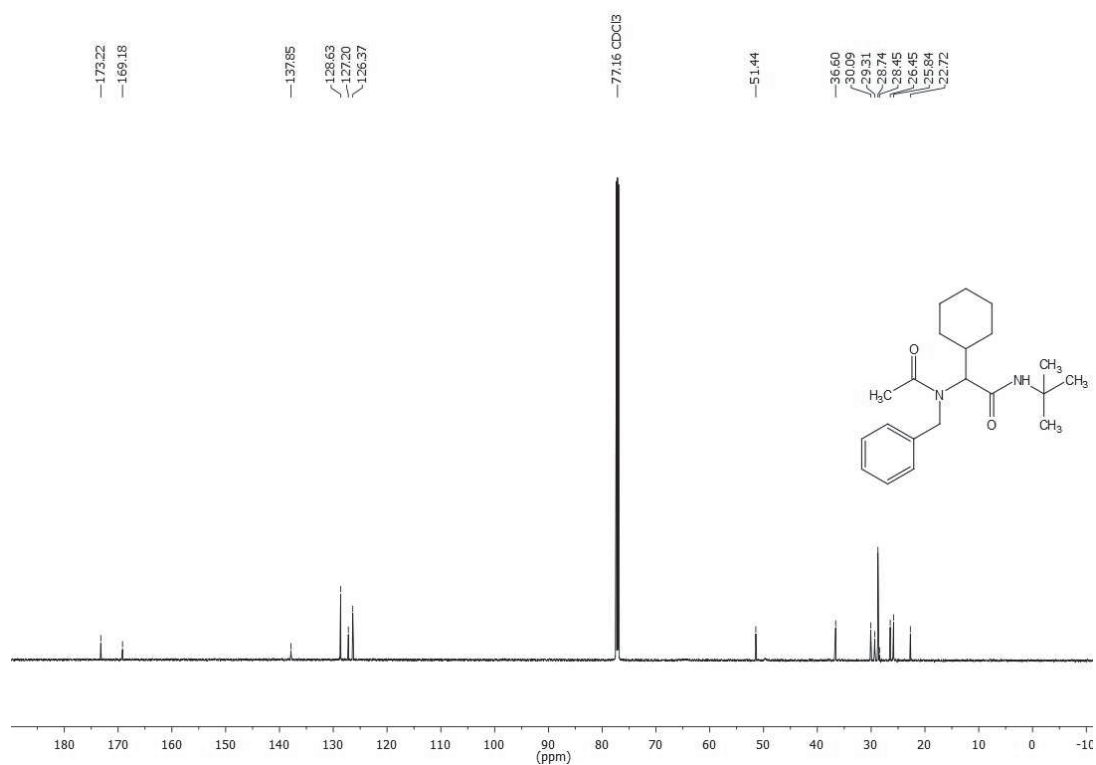
300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **1c**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



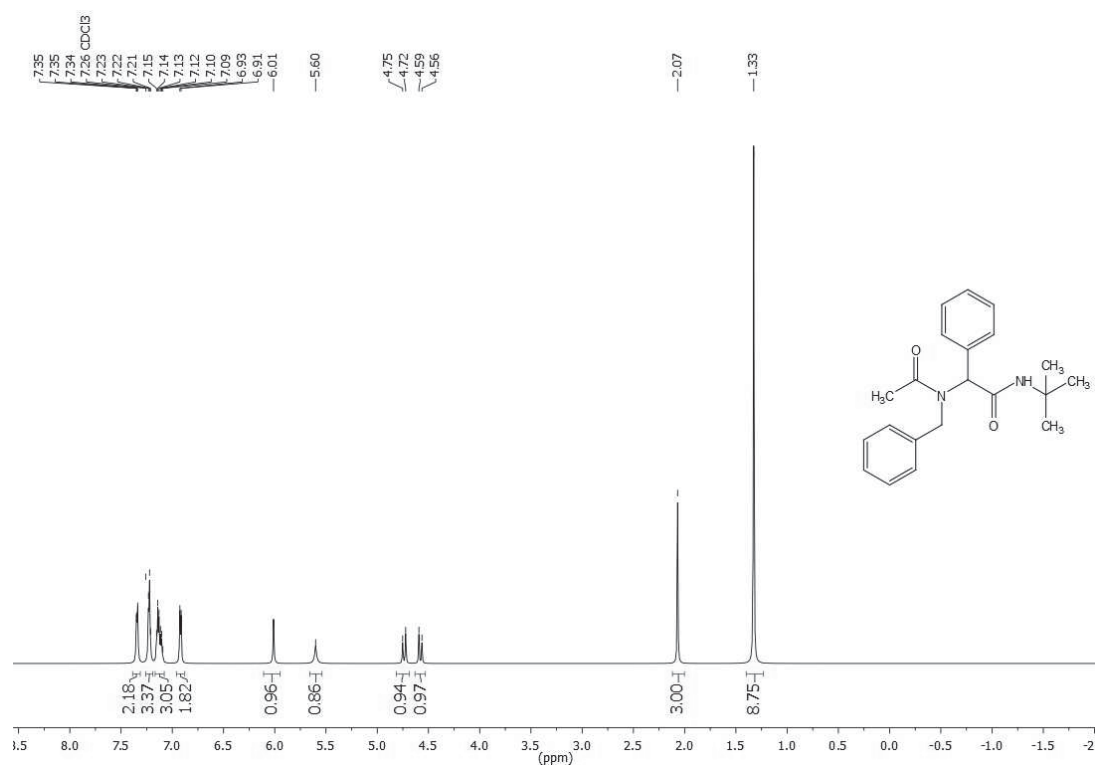
75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **1c**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(*tert*-butyl)-2-cyclohexylacetamid (**1d**)

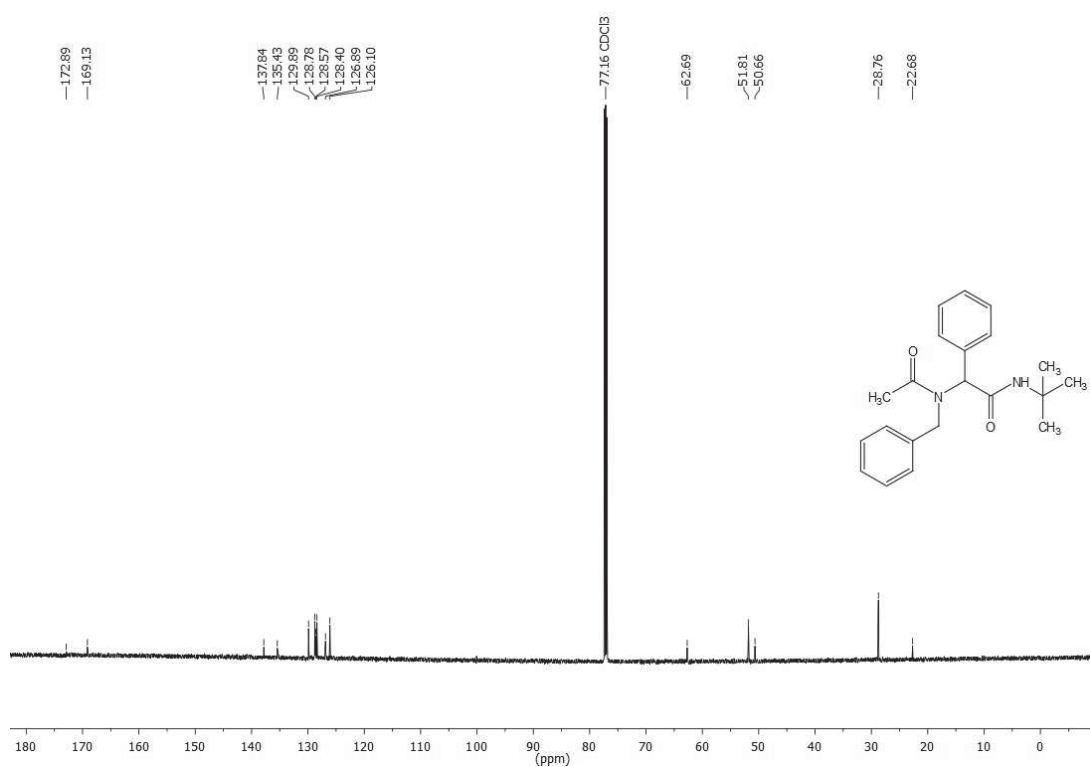
600 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **1d**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



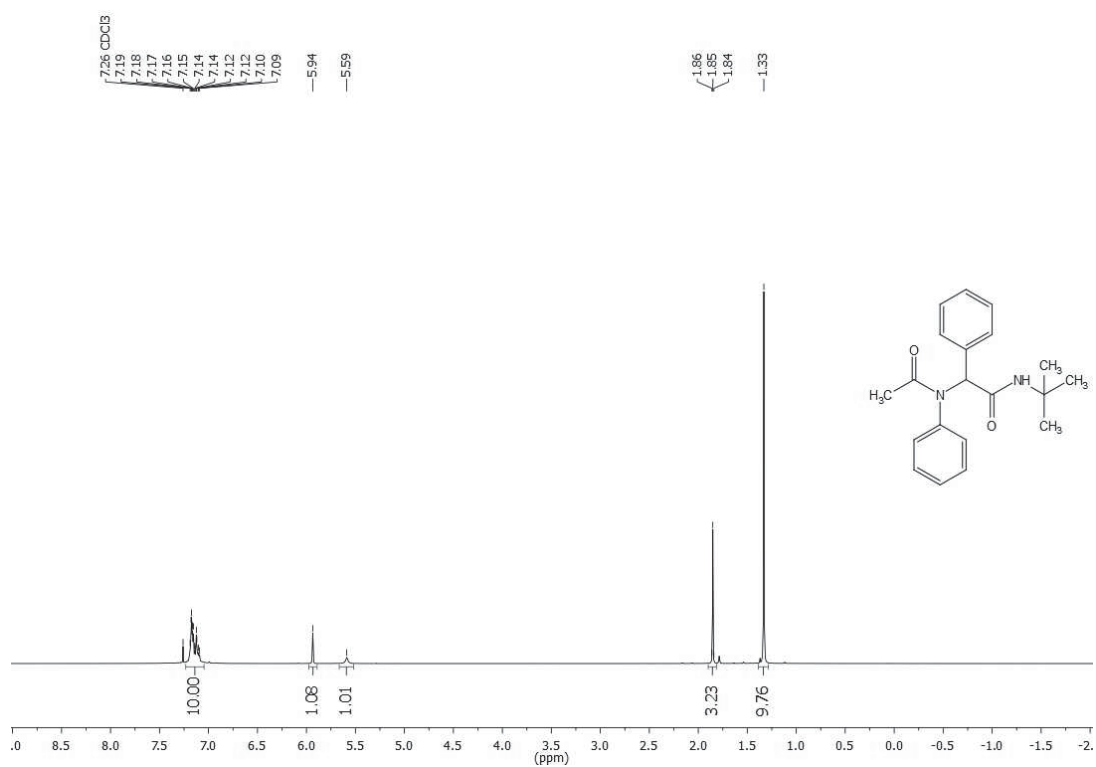
150 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **1d**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

2-(*N*-Benzylacetamido)-*N*-(*tert*-butyl)-2-phenylacetamid (**1e**)

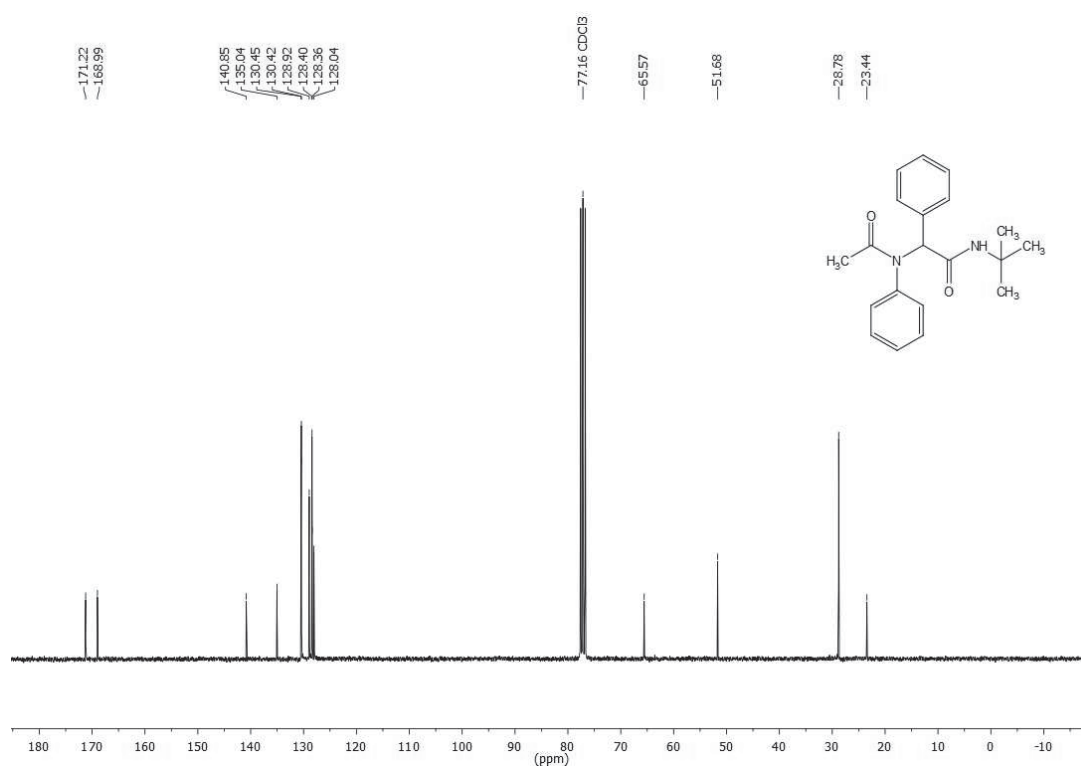
600 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **1e**, aufgenommen in CDCl₃ bei *T* = 298 K.



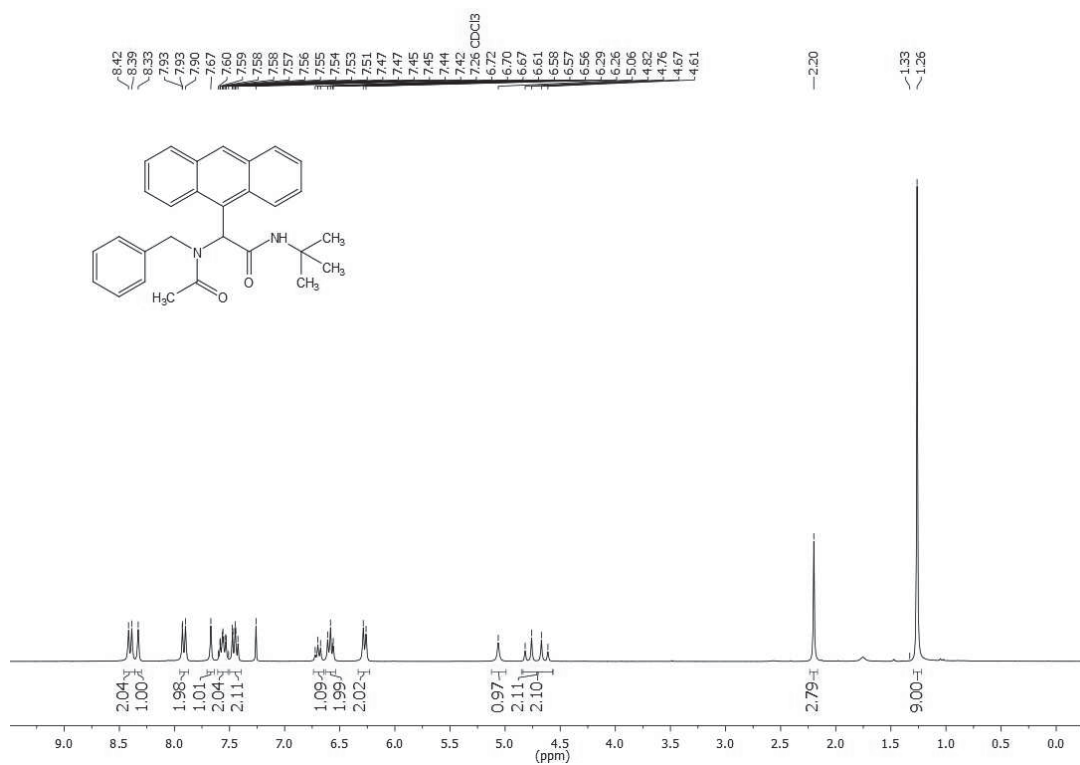
150 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **1e**, aufgenommen in CDCl₃ bei *T* = 298 K.

***N*-(*tert*-Butyl)-2-phenyl-2-(*N*-phenylacetamido)acetamid (**1f**)**

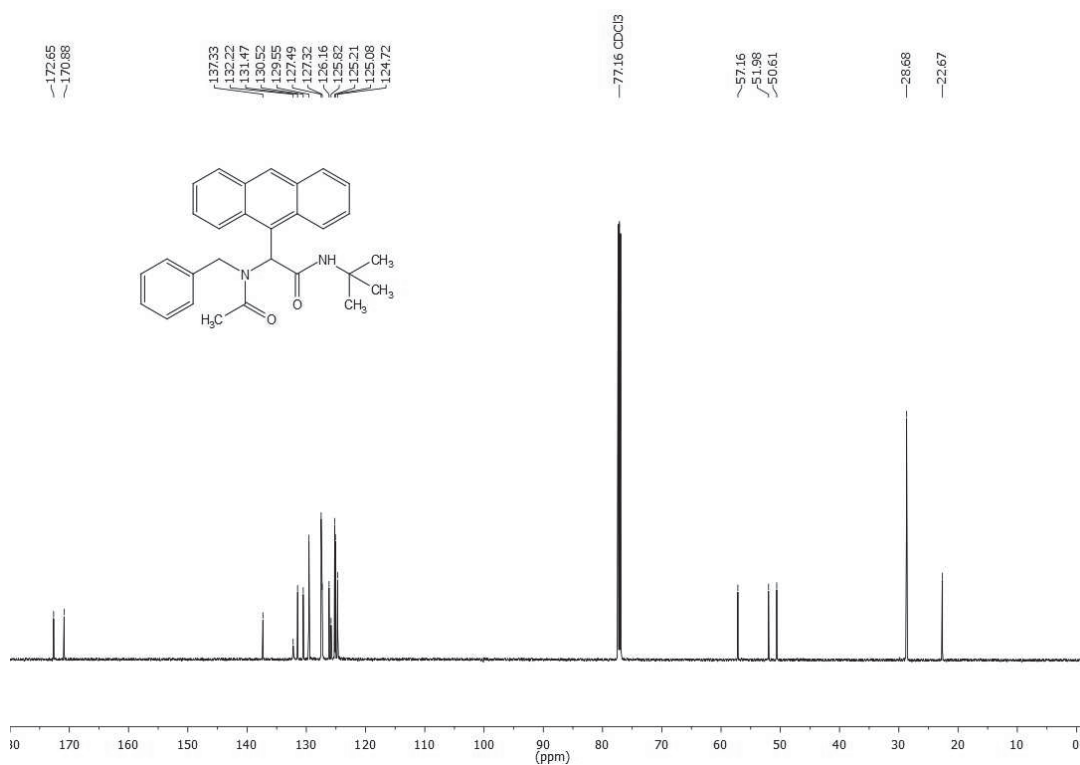
300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **1f**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



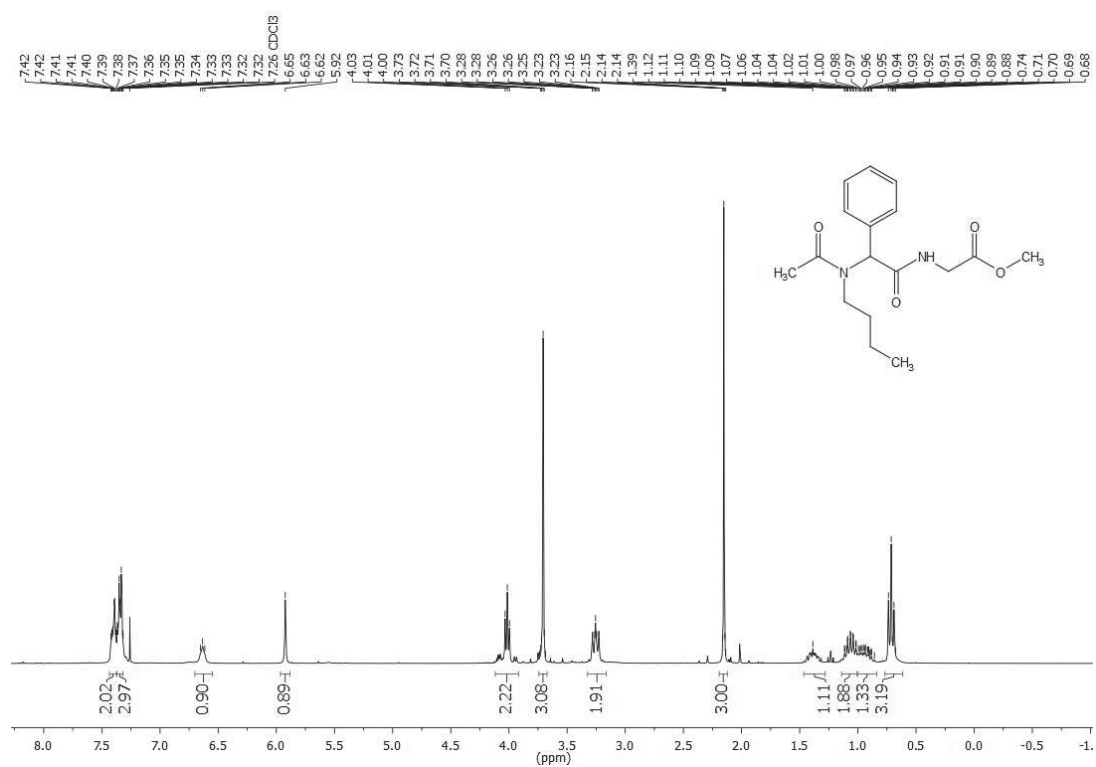
75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **1f**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

***N*-(*tert*-Butyl)-2-phenyl-2-(*N*-phenylacetamido)acetamid (**1g**)**

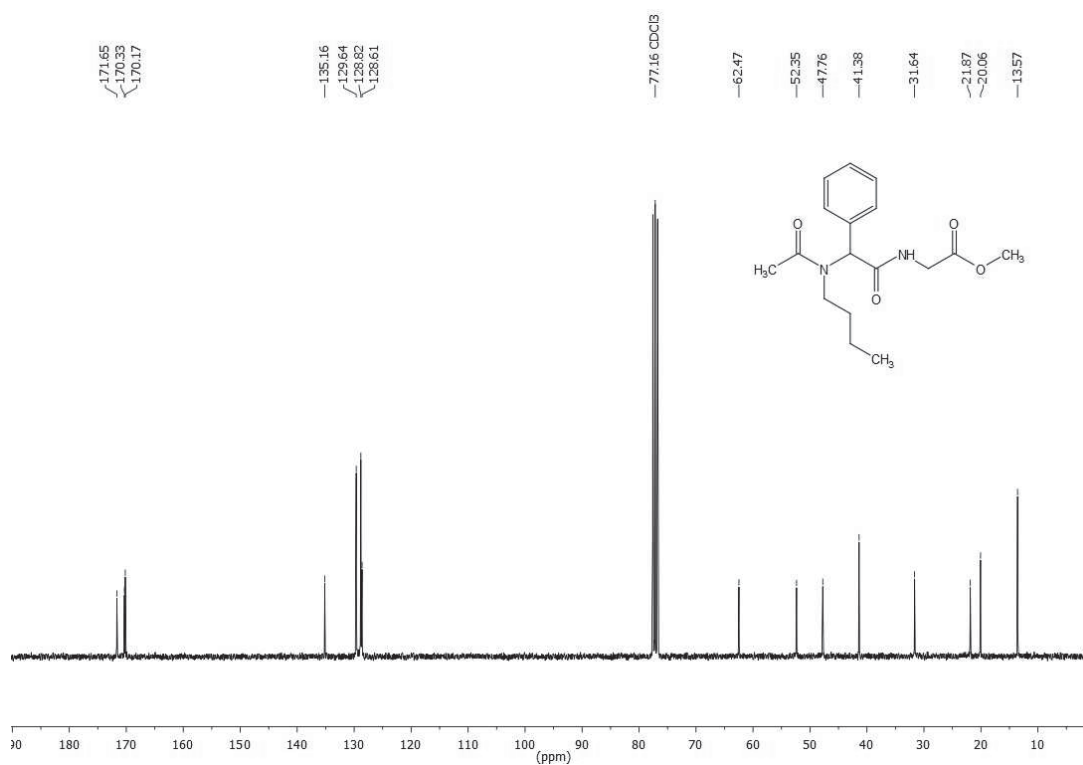
600 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **1a**, aufgenommen in CDCl₃ bei *T* = 298 K.



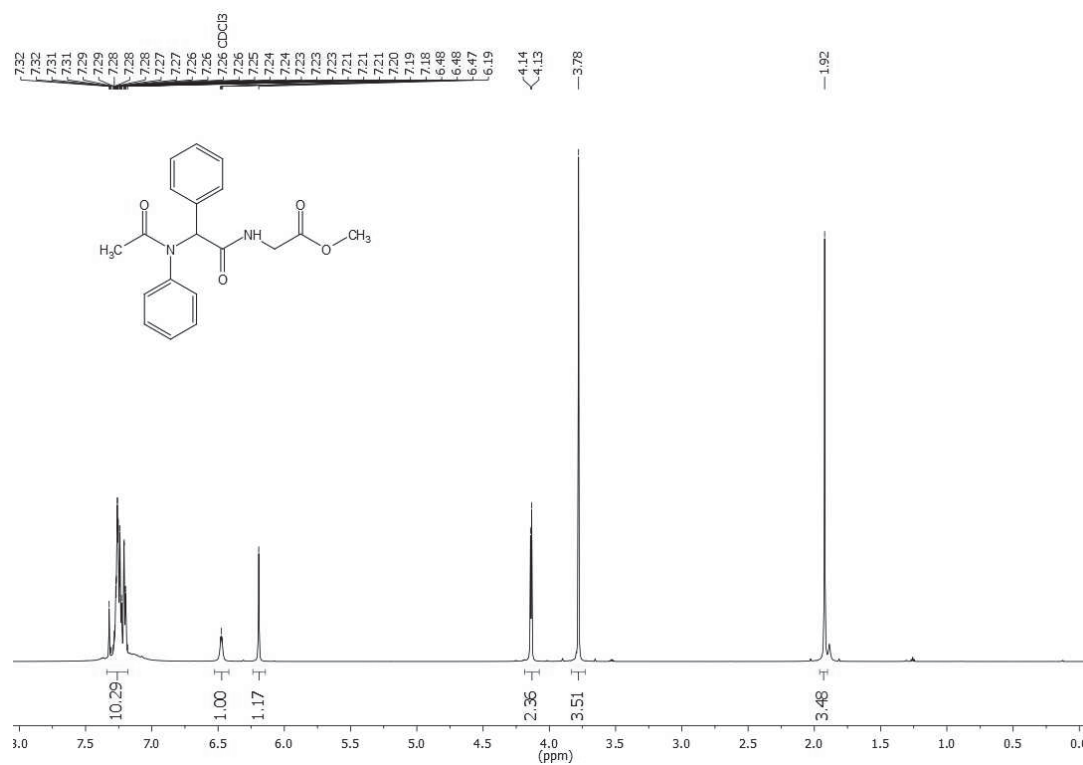
150 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **1g**, aufgenommen in CDCl₃ bei *T* = 298 K.

Methyl-(2-(*N*-butylacetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2a)

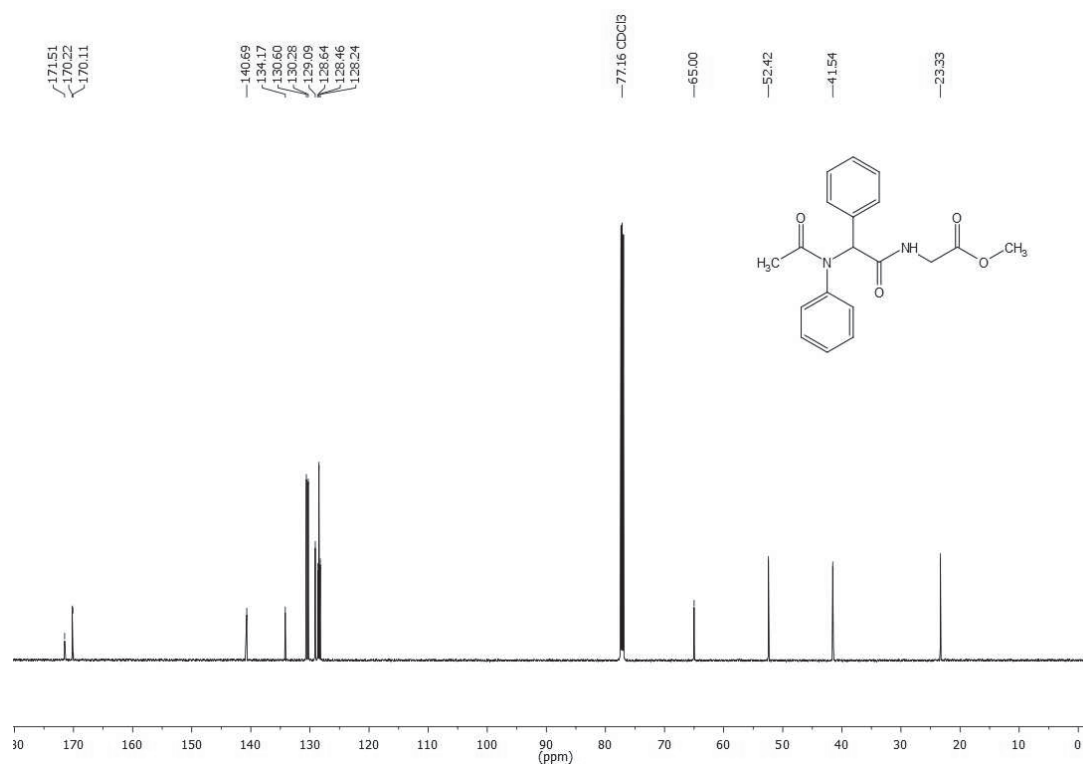
300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2a**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2a**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

Methyl-(2-phenyl-2-(*N*-phenylacetamido)acetyl)glycinat (**2c**)

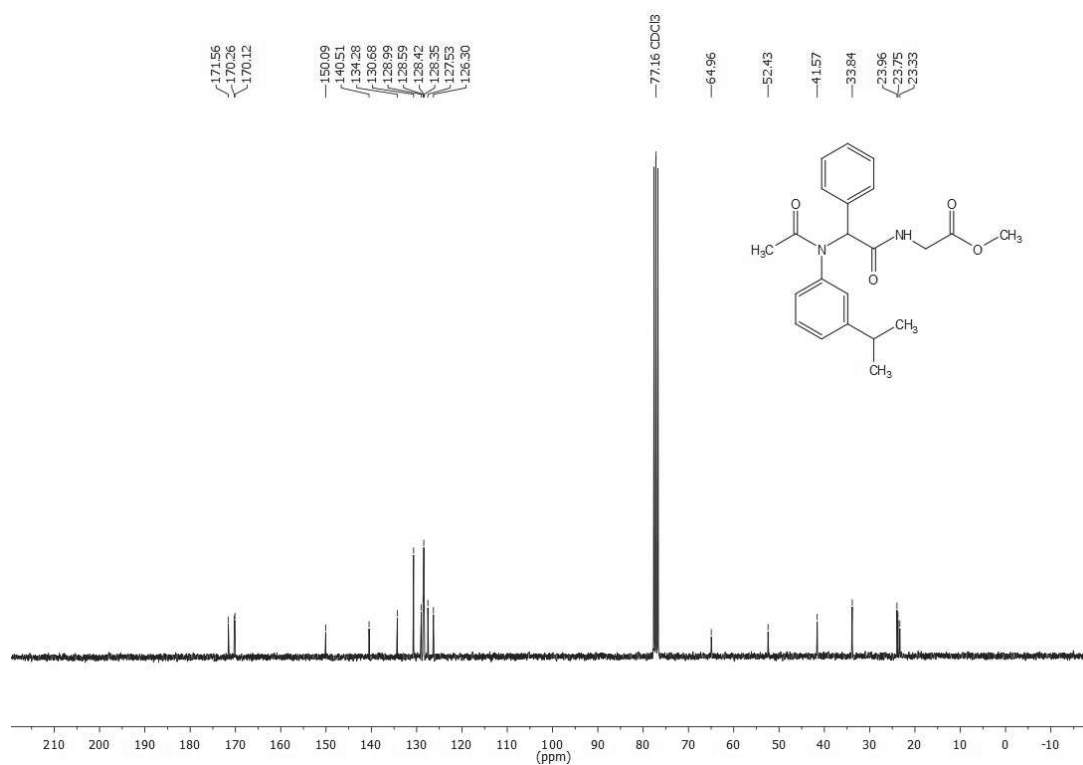
600 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2c**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



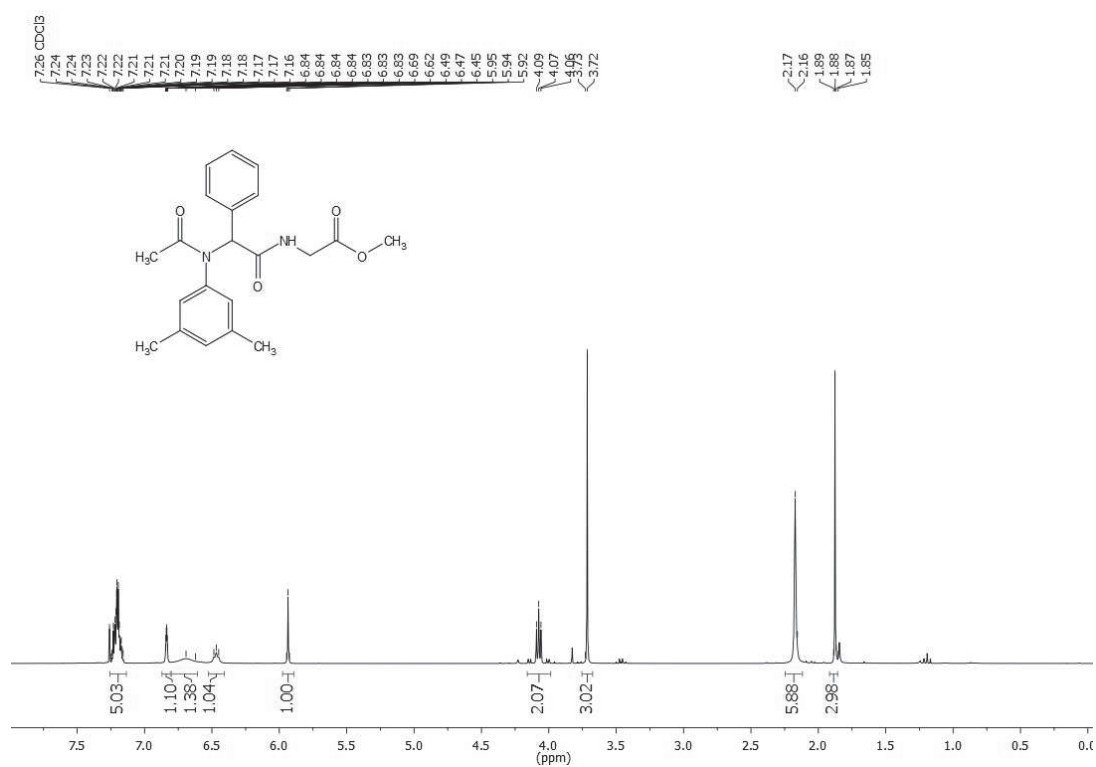
150 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2c**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

Methyl (2-(*N*-(3-isopropylphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (**2d**)

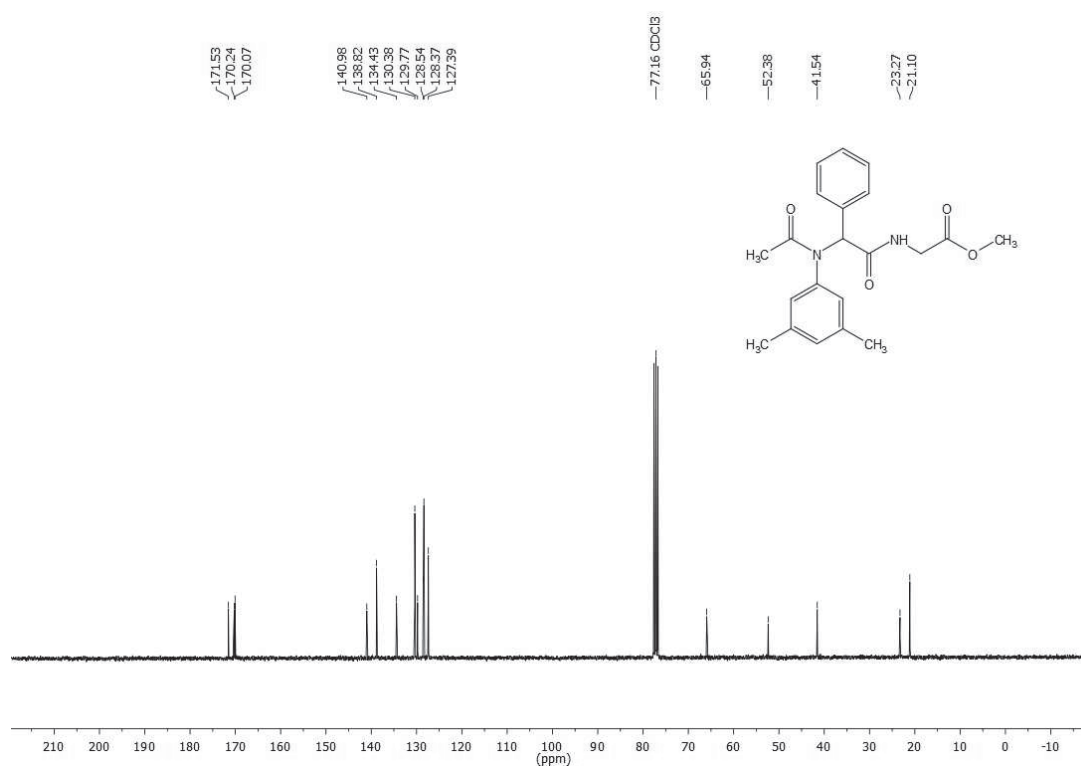
300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2d**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2d**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

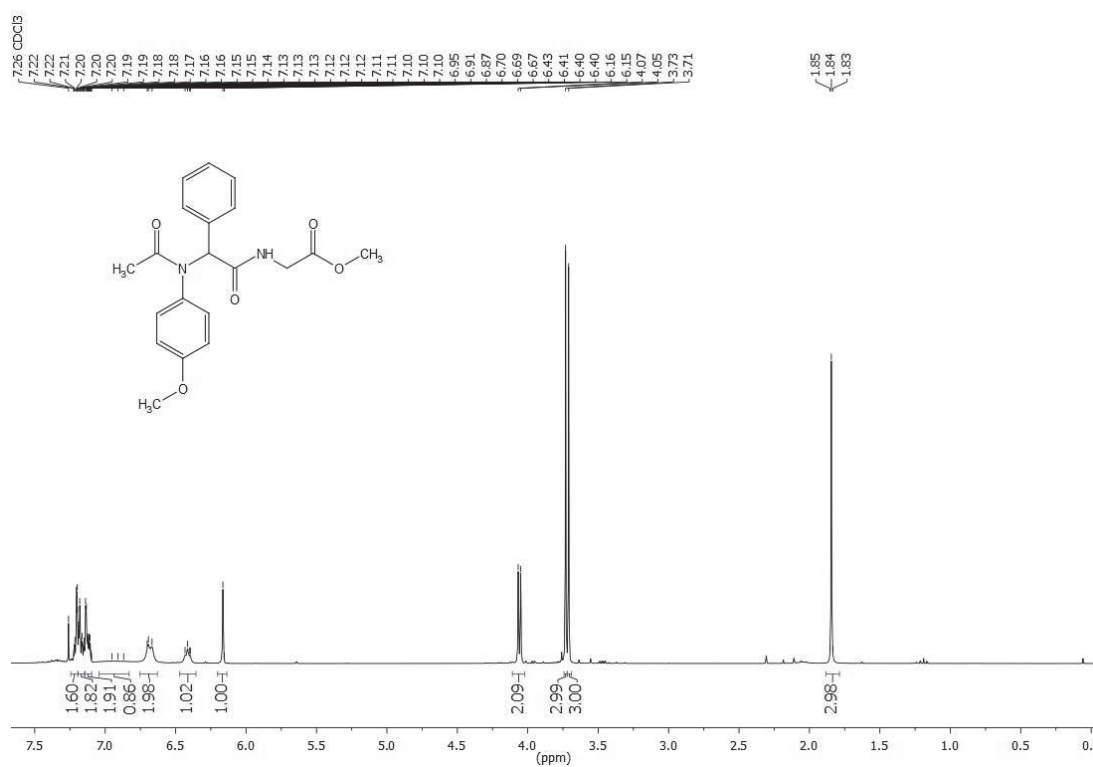
Methyl (2-(*N*-(3,5-dimethylphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (**2e**)

300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2e**, aufgenommen in CDCl₃ bei *T* = 298 K.

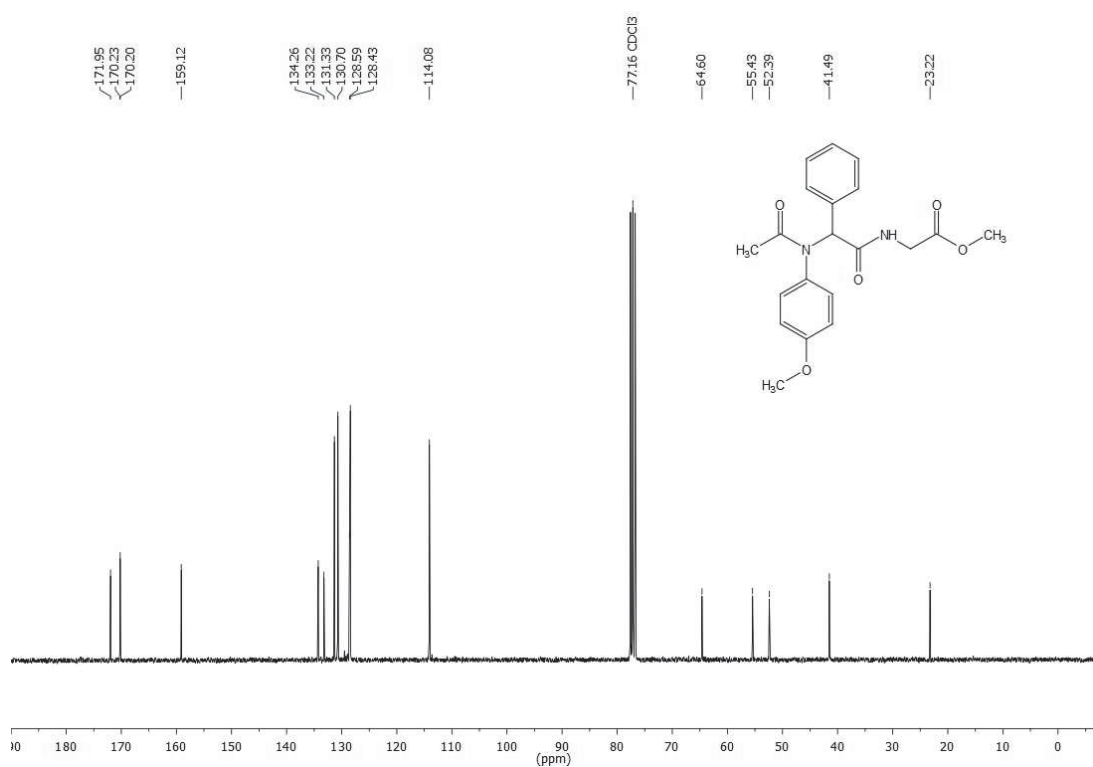


75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2e**, aufgenommen in CDCl₃ bei *T* = 298 K.

Methyl-(2-(N-(4-methoxyphenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2g)



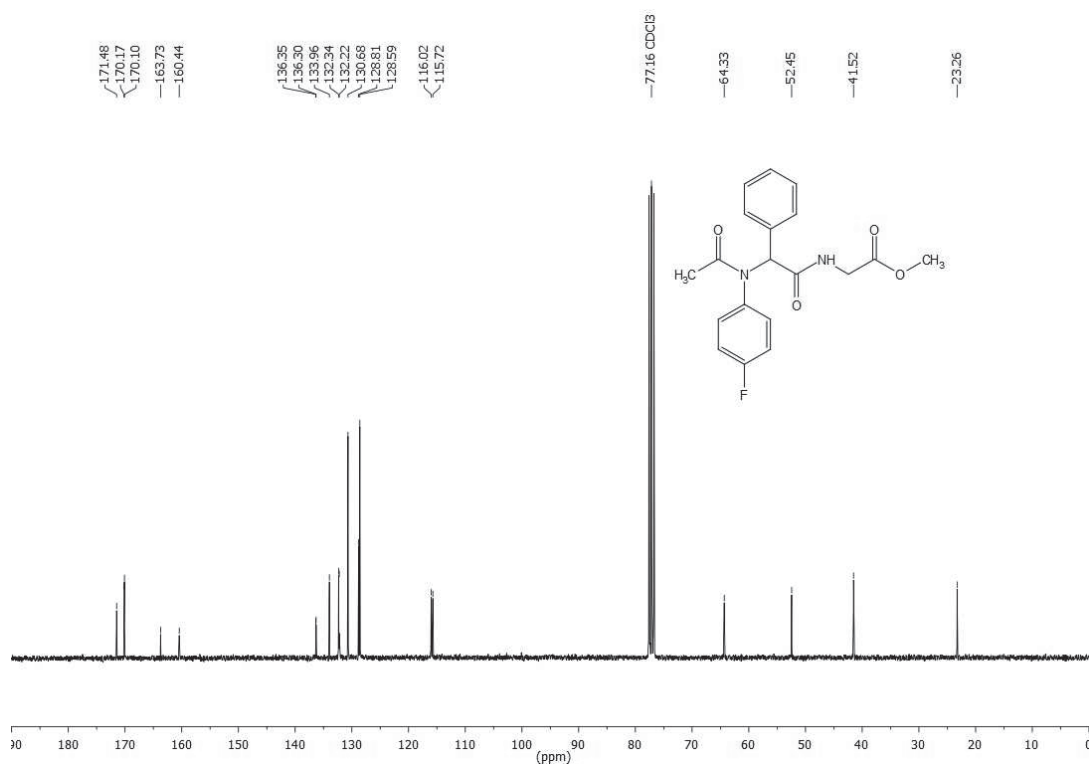
300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2g**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



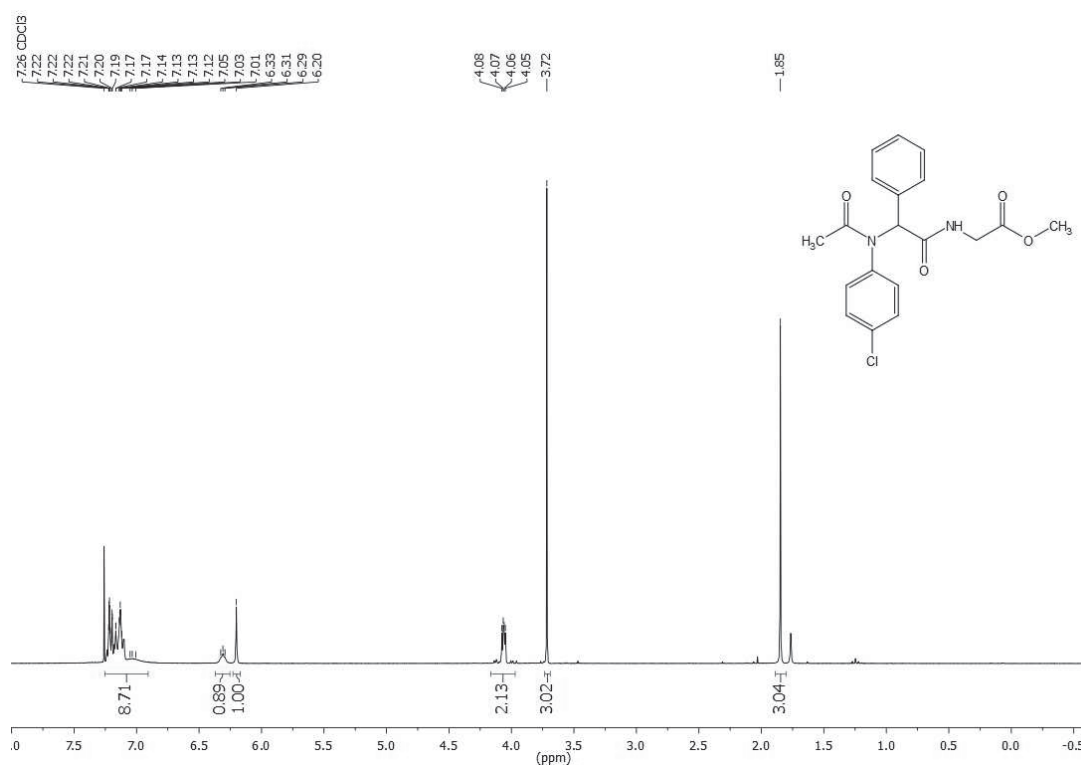
75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2g**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

Methyl-(2-(*N*-(4-fluorophenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (**2h**)

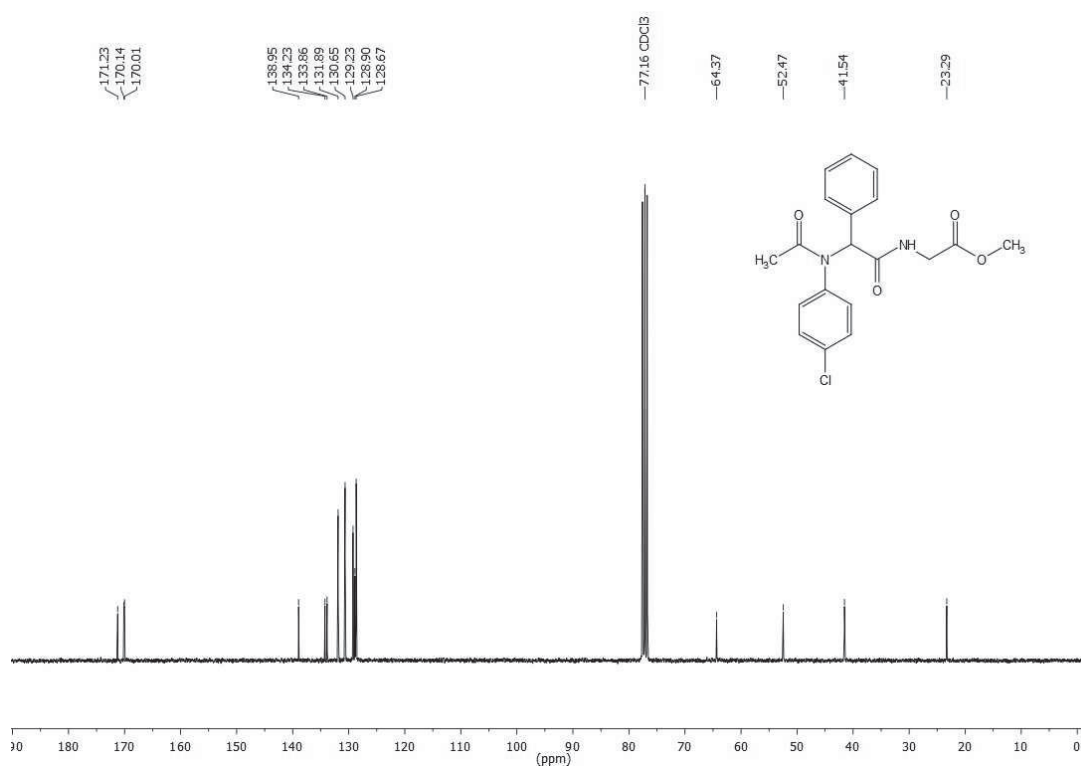
300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2h**, aufgenommen in CDCl₃ bei *T* = 298 K.



75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2h**, aufgenommen in CDCl₃ bei *T* = 298 K.

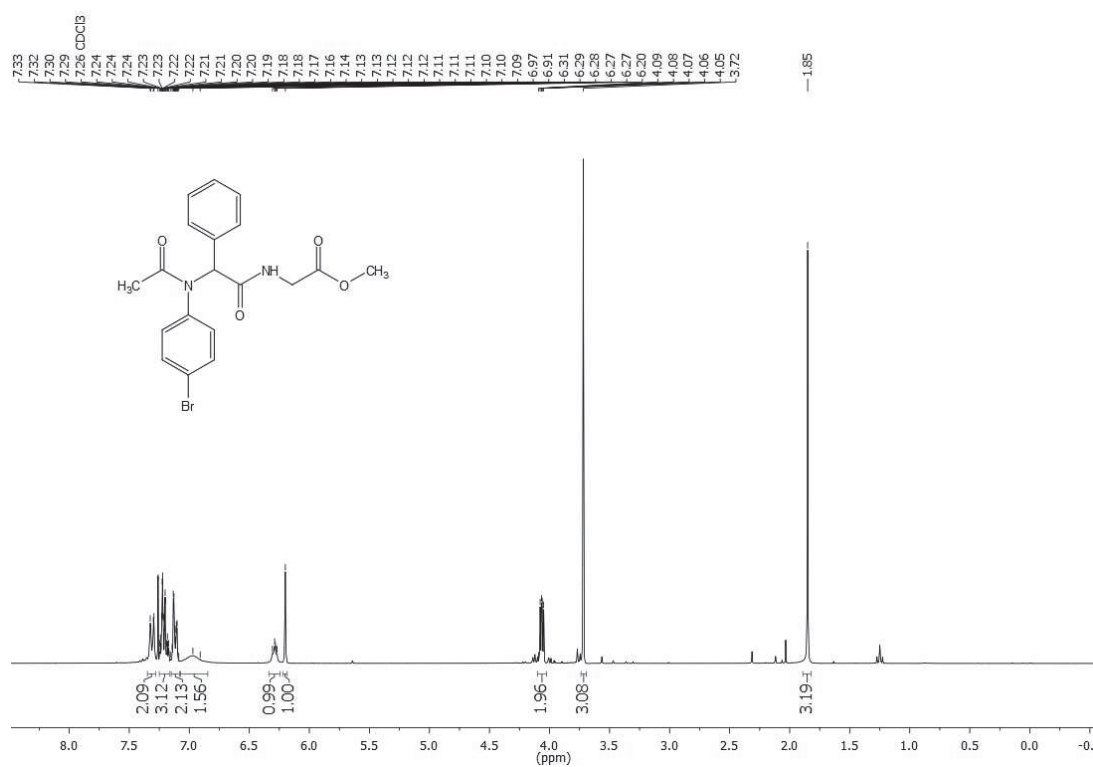
Methyl-(2-(*N*-(4-chlorophenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (**2i**)

300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **2i**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298$ K.

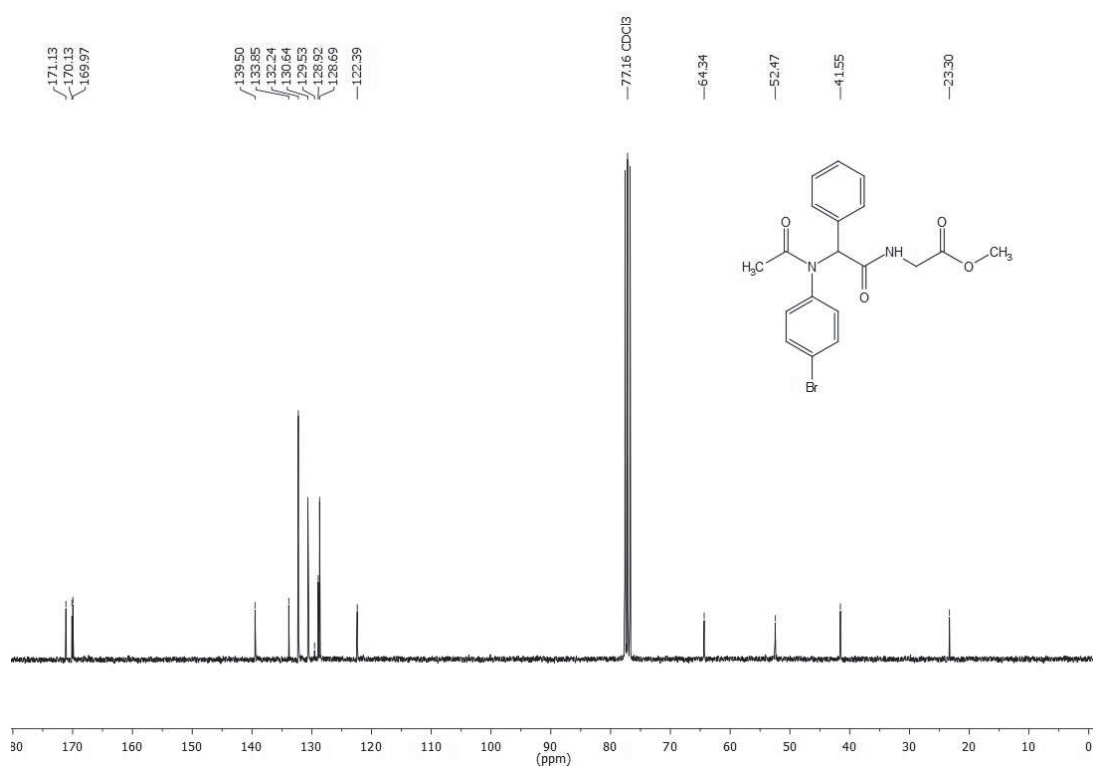


75 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **2i**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298$ K.

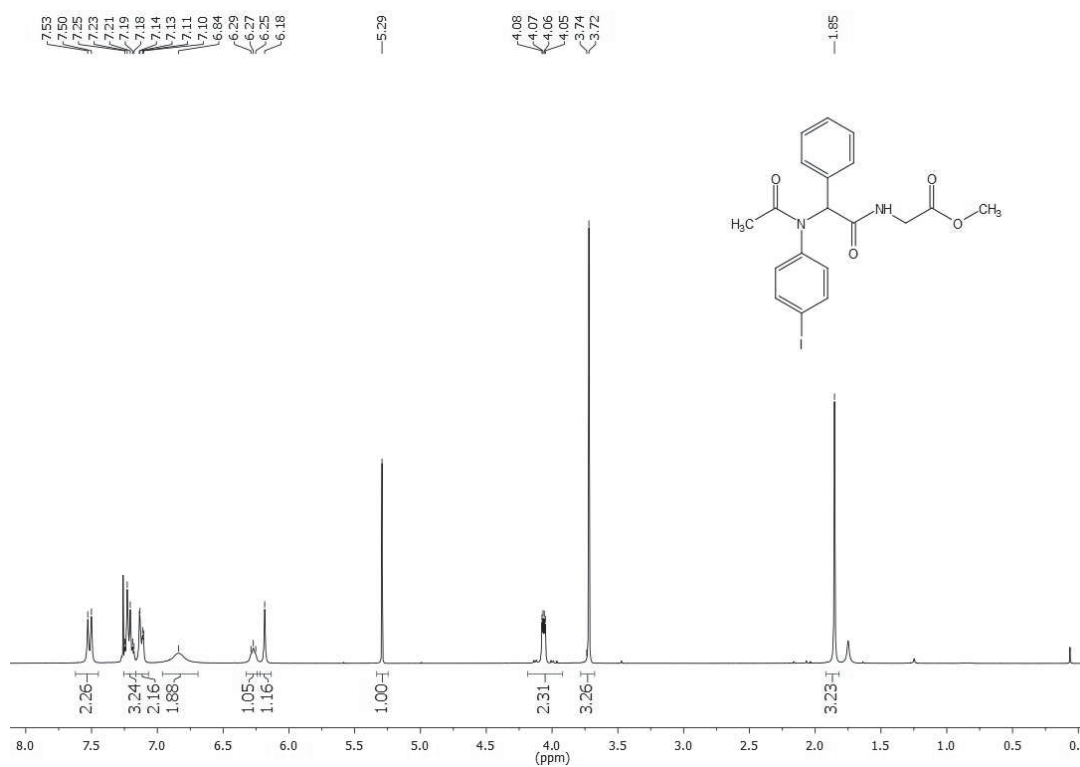
Methyl-(2-(N-(4-bromophenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2j)



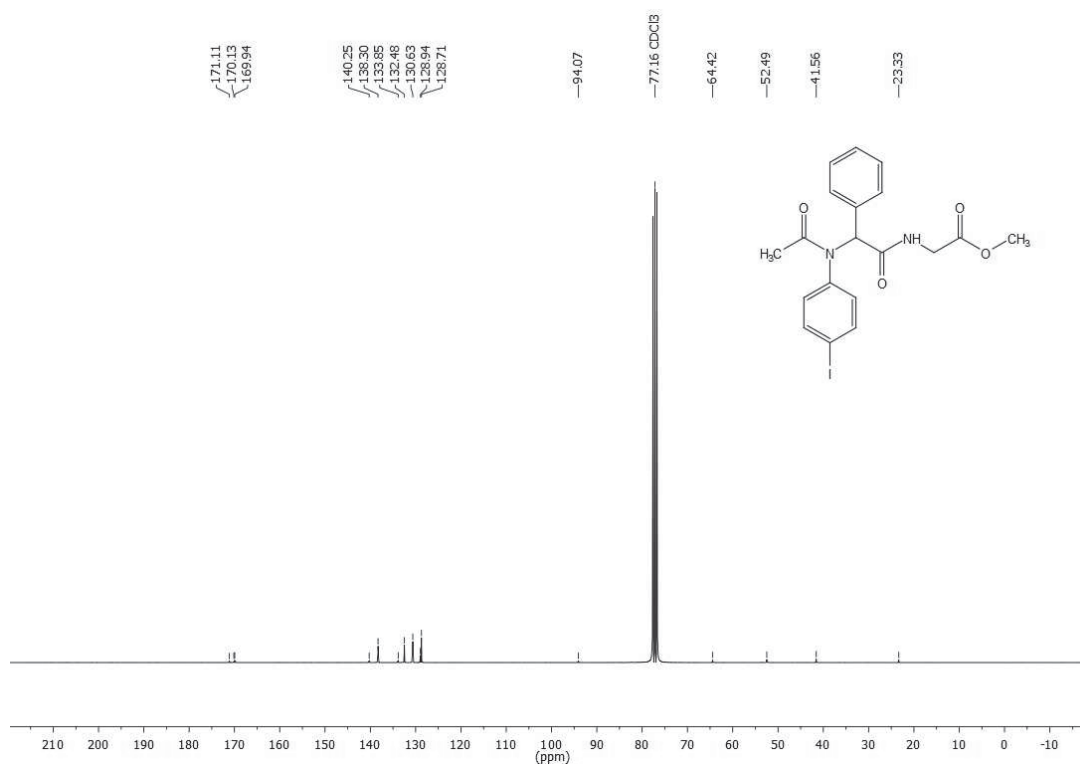
300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2j**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



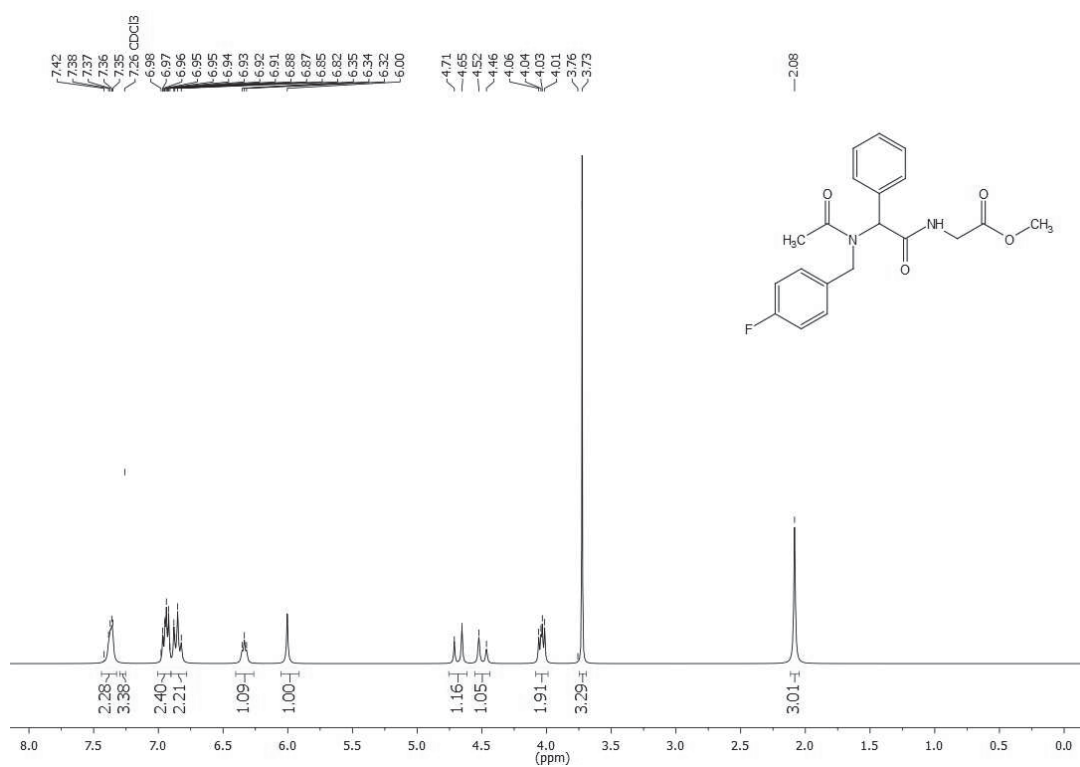
75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2j**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

Methyl-(2-(*N*-(4-iodophenyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (**2k**)

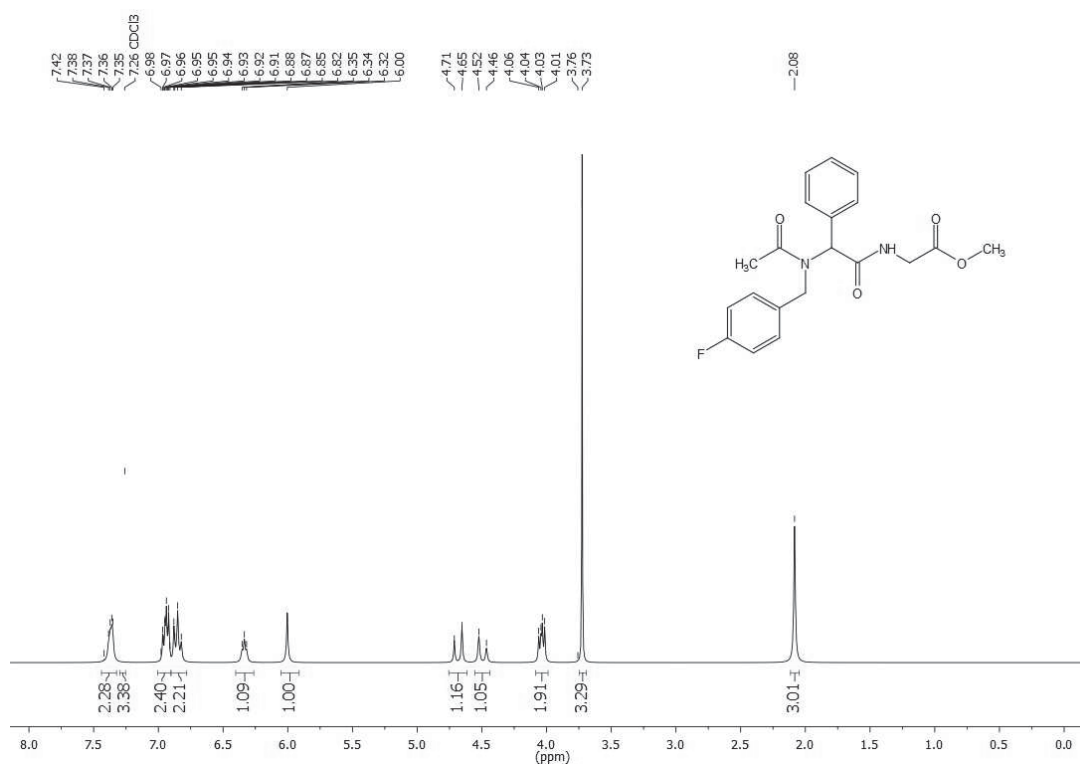
300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2k**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2k**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

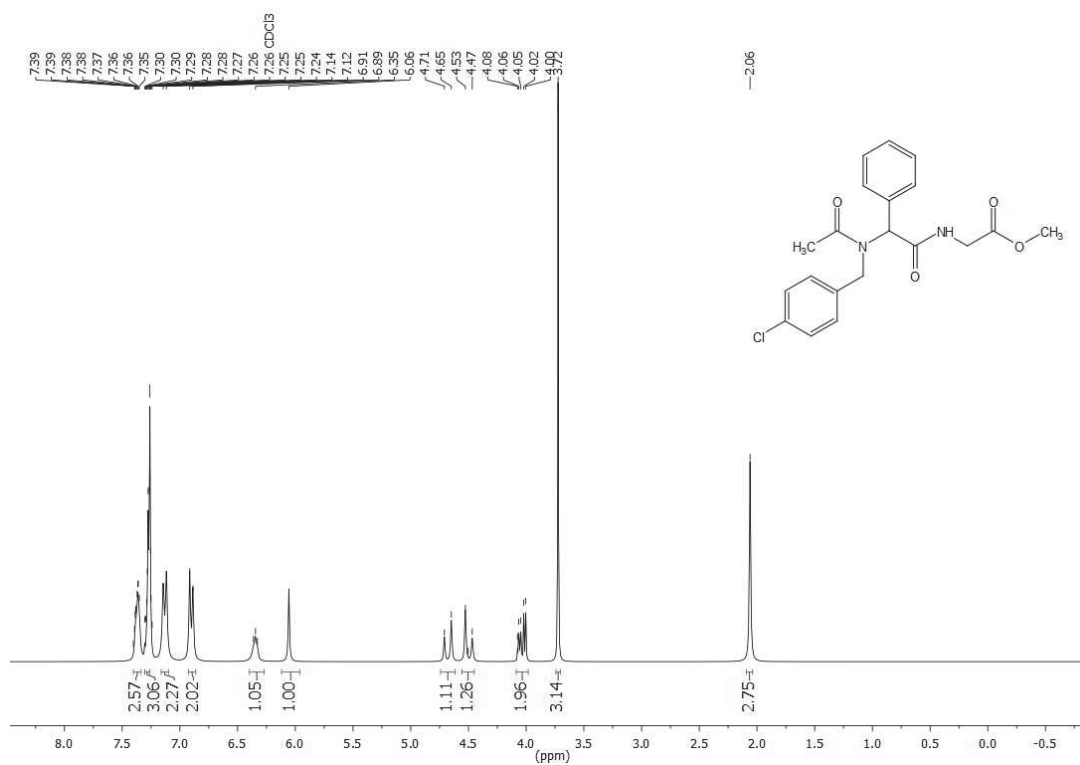
Methyl-(2-(N-(4-fluorobenzyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (**21**)

300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **21**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

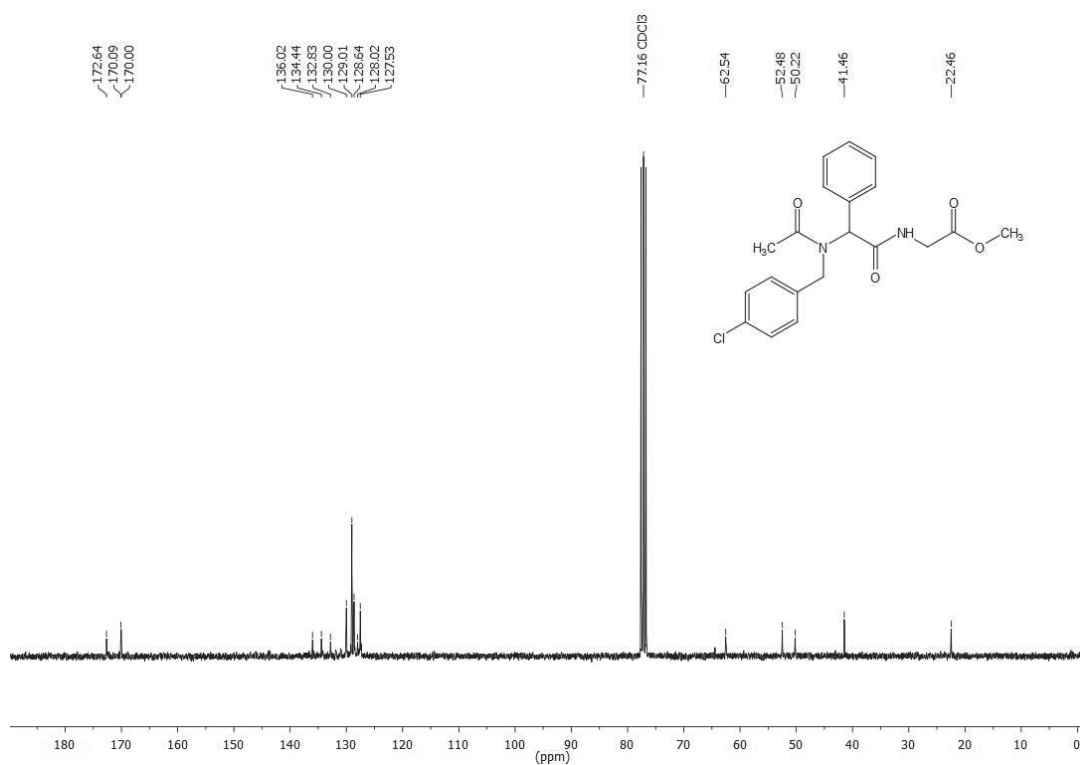


75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **21**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

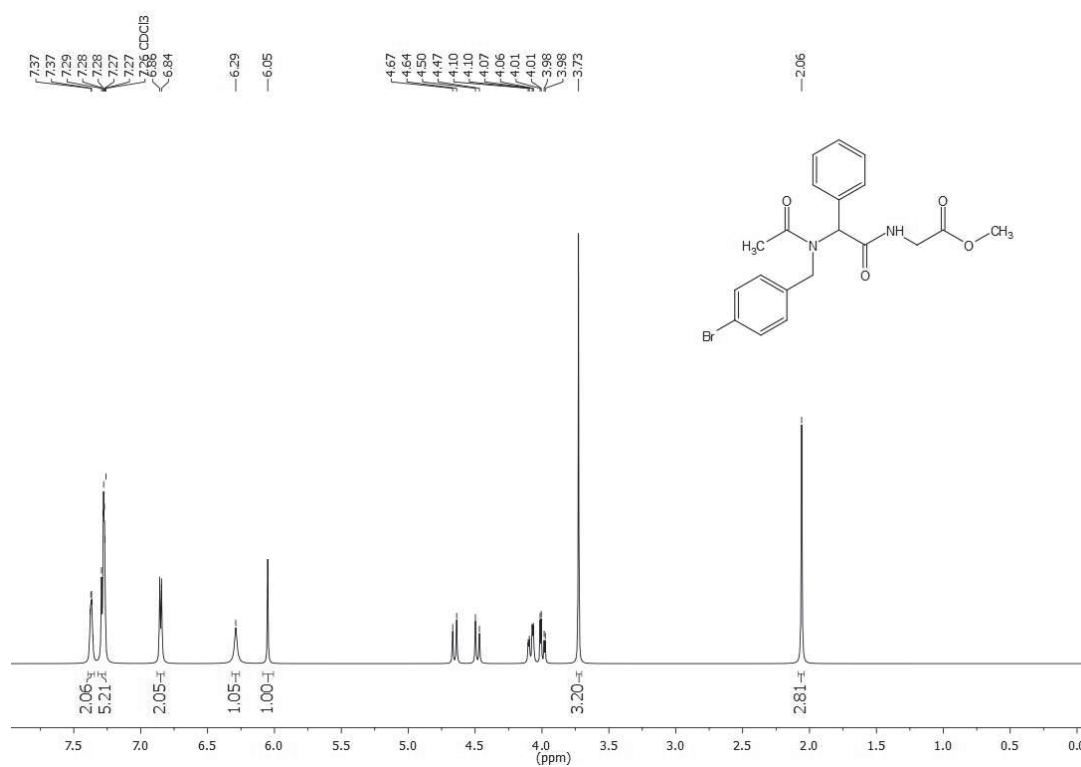
Methyl-(2-(N-(4-chlorobenzyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2m)



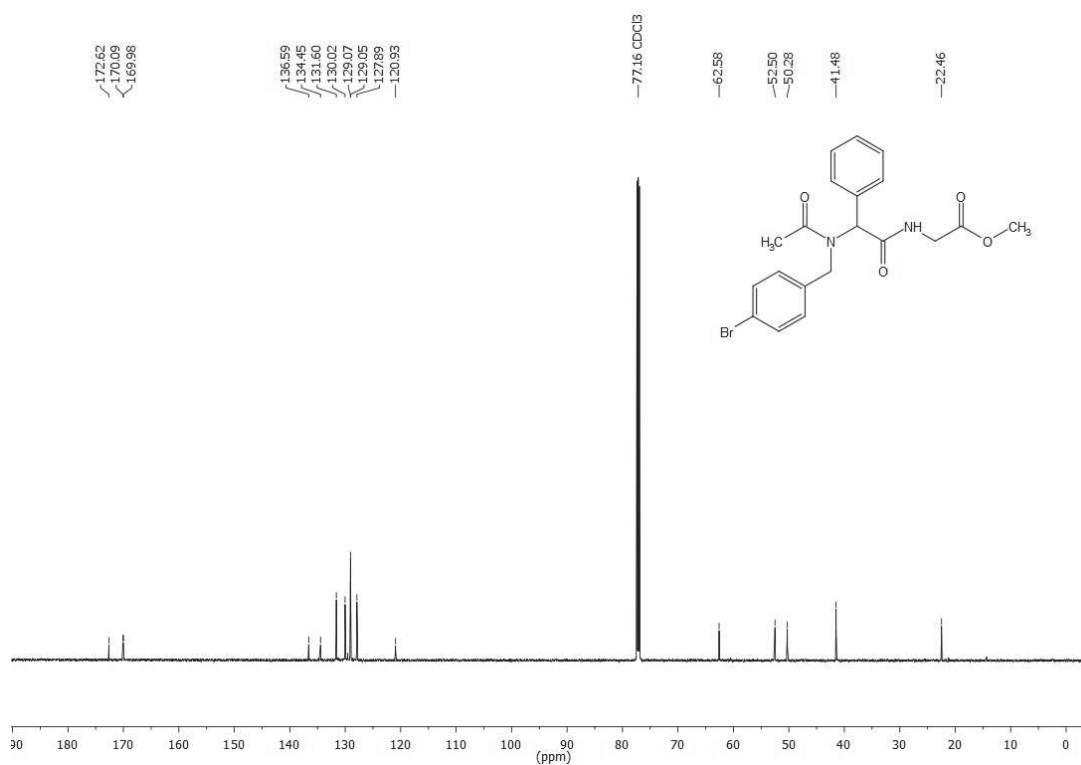
300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2m**, aufgenommen in CDCl₃ bei $T = 298$ K.



75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2m**, aufgenommen in CDCl₃ bei $T = 298$ K.

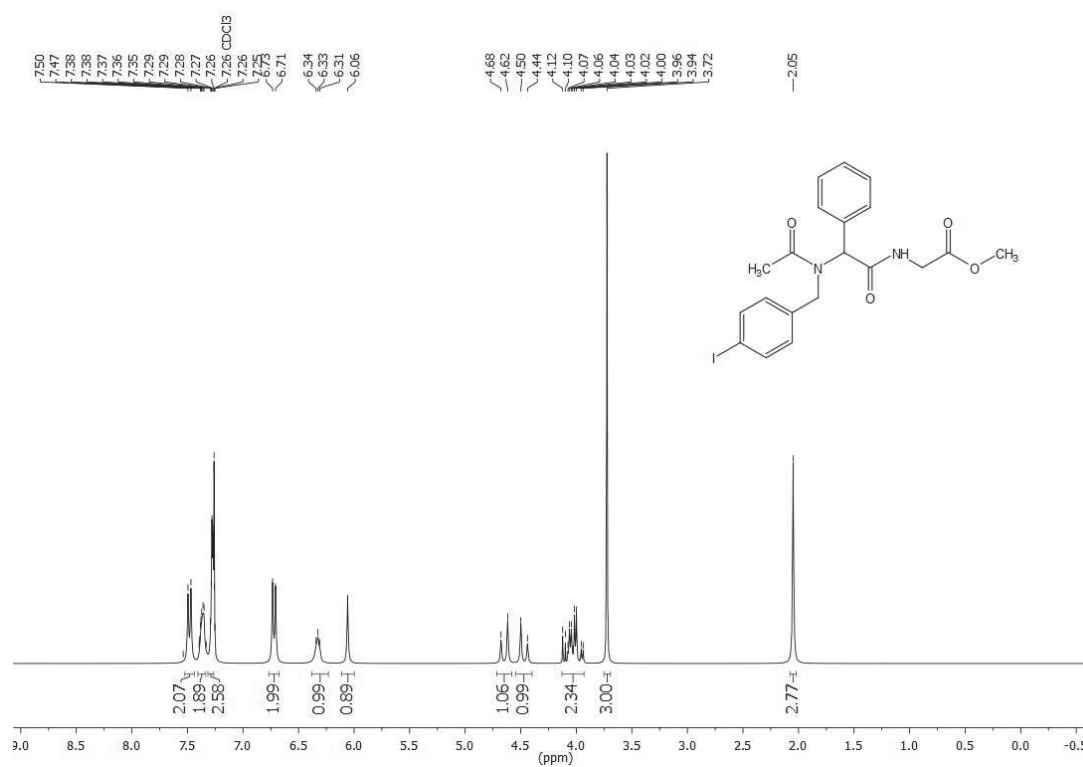
Methyl-(2-(*N*-(4-bromobenzyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (**2n**)

600 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **2n**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298\text{ K}$.

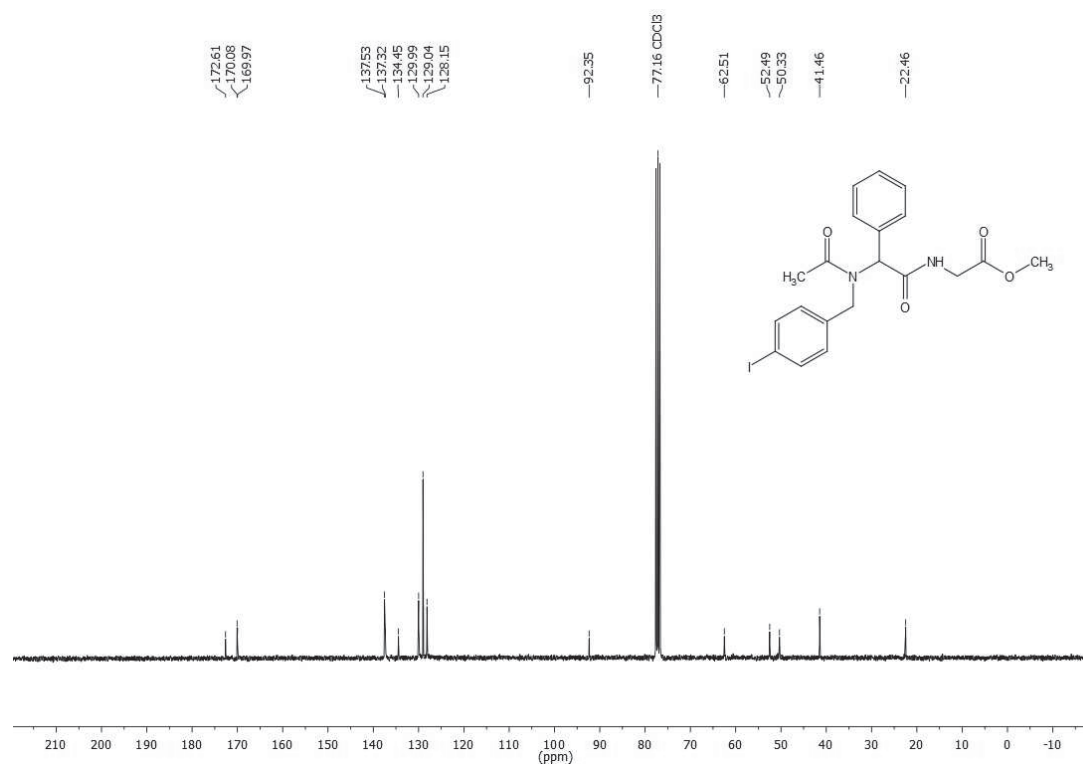


150 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **2n**, aufgenommen in CDCl_3 bei $T = 298\text{ K}$.

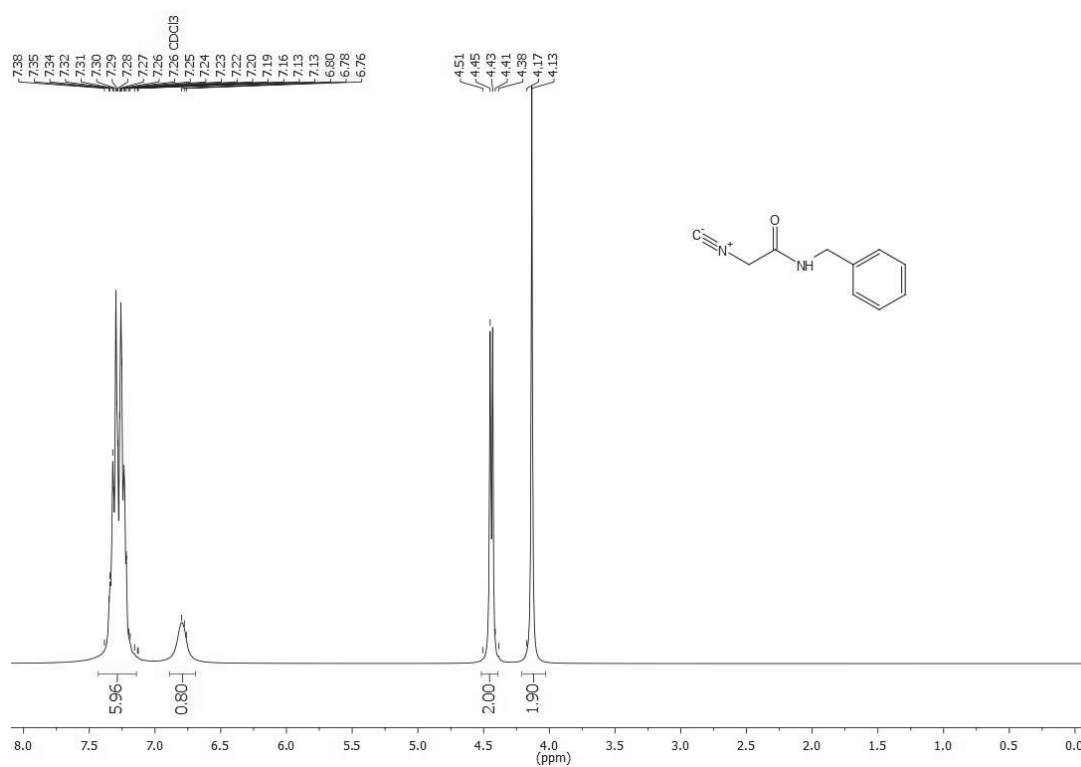
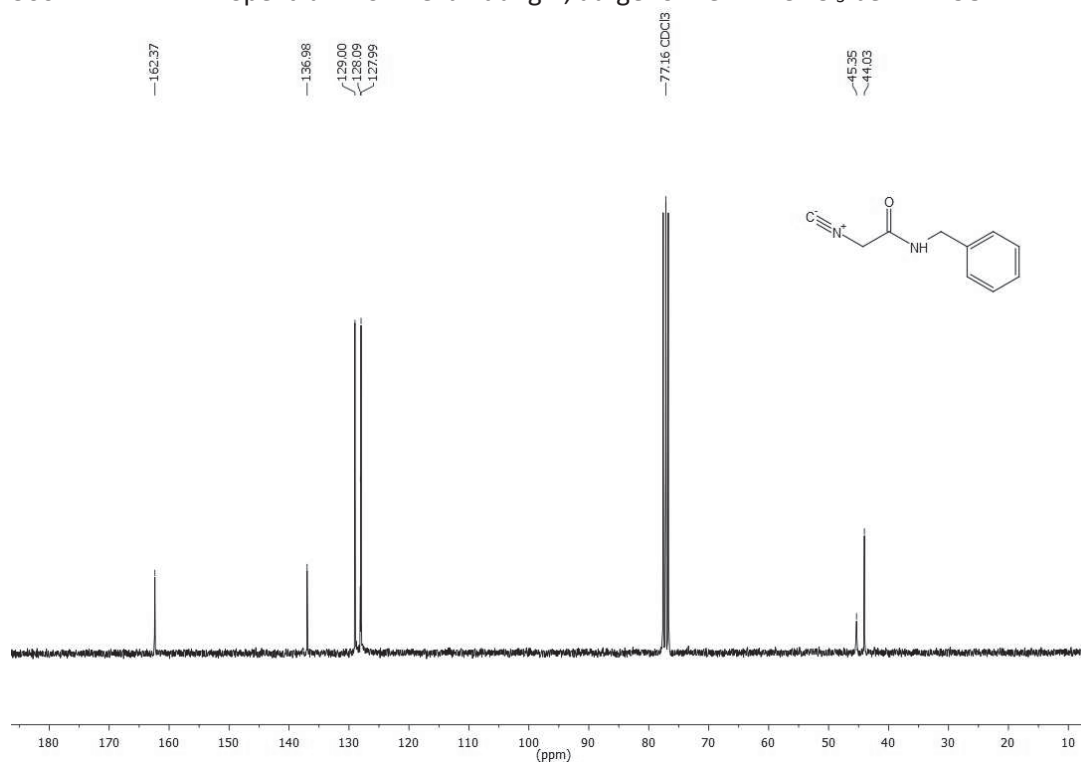
Methyl-(2-(N-(4-iodobenzyl)acetamido)-2-phenylacetyl)glycinat (2o)



300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **2o**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.



75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **2o**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

N-Benzyl-2-isocyanoacetamid (4)300 MHz ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **4**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.75 MHz ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **4**, aufgenommen in CDCl₃ bei T = 298 K.

11 Literaturverzeichnis

- 1 A. Dömling, *Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry*. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. DOI: 10.1021/cr0505728
- 2 E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234-6246. DOI: 10.1002/anie.201006515
- 3 E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Mehrkomponentenreaktionen als Weg zu molekularer Komplexität und Diversität*. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6358-6371. DOI: 10.1002/ange.201006515
- 4 S. L. Schreiber, *Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery*. *Science* **2000**, *287*, 1964. DOI: 10.1126/science.287.5460.1964
- 5 L. Banfi, R. Riva, A. Basso, *Coupling Isocyanide-Based Multicomponent Reactions with Aliphatic or Acyl Nucleophilic Substitution Processes*. *Synlett* **2010**, *2010*, 23-41. DOI: 10.1055/s-0029-1218527
- 6 U. K. Sharma, N. Sharma, D. D. Vachhani, E. V. Van der Eycken, *Metal-mediated post-Ugi transformations for the construction of diverse heterocyclic scaffolds*. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1836-1860. DOI: 10.1039/C4CS00253A
- 7 A. Dömling, I. Ugi, *Multicomponent Reactions with Isocyanides*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210. DOI: 10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U
- 8 A. Dömling, I. Ugi, *Multikomponentenreaktionen mit Isocyaniden*. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300-3344. DOI: 10.1002/1521-3757(20000915)112:18<3300::AID-ANGE3300>3.0.CO;2-Z
- 9 J. Lei, J.-P. Meng, D.-Y. Tang, B. Frett, Z.-Z. Chen, Z.-G. Xu, *Recent advances in the development of polycyclic skeletons via Ugi reaction cascades*. *Mol. Diversity* **2018**, *22*, 503-516. DOI: 10.1007/s11030-017-9811-2
- 10 A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions*. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135. DOI: 10.1021/cr100233r
- 11 C. Hulme, J. Dietrich, *Emerging molecular diversity from the intra-molecular Ugi reaction: iterative efficiency in medicinal chemistry*. *Mol. Diversity* **2009**, *13*, 195. DOI: 10.1007/s11030-009-9111-6
- 12 G. Koopmanschap, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 544-598. DOI: 10.3762/bjoc.10.50
- 13 I. Ugi, A. Demharter, W. Hörl, T. Schmid, *Ugi reactions with trifunctional α -amino acids, aldehydes, isocyanides and alcohols*. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657-11664. DOI: 10.1016/0040-4020(96)00647-3
- 14 C. Hanusch-Kompa, I. Ugi, *Multi-component reactions 13: Synthesis of γ -lactams as part of a multiring system via Ugi-4-centre-3-component reaction*. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725-2728. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00428-6
- 15 C. Hulme, L. Ma, M.-P. Cherrier, J. J. Romano, G. Morton, C. Duquenne, J. Salvino, R. Labaudiniere, *Novel applications of convertible isonitriles for the synthesis of mono and bicyclic γ -lactams via a UDC strategy*. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1883-1887. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)00052-6
- 16 J. J. Chen, A. Golebiowski, S. R. Klopfenstein, L. West, *The universal Rink-isonitrile resin: applications in Ugi reactions*. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4083-4085. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00700-1
- 17 L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Application of tandem Ugi reaction/ring-closing metathesis in multicomponent synthesis of unsaturated nine-membered lactams*. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7655-7658. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.08.027
- 18 A. Vasudevan, M. K. Verzal, *A post-Ugi carbonylation/intramolecular amidation approach toward the synthesis of macrolactams*. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1697-1701. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.01.063
- 19 S. Gunawan, K. Keck, A. Laetsch, C. Hulme, *Synthesis of peptidomimetics, δ - and ϵ -lactam tetrazoles*. *Mol. Diversity* **2012**, *16*, 601-606. DOI: 10.1007/s11030-012-9373-2
- 20 S. Gunawan, J. Petit, C. Hulme, *Concise One-Pot Preparation of Unique Bis-Pyrrolidinone Tetrazoles*. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 160-163. DOI: 10.1021/co200209a
- 21 T. A. Keating, R. W. Armstrong, *A Remarkable Two-Step Synthesis of Diverse 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones Using the Ugi Four-Component Condensation*. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935-8939. DOI: 10.1021/jo961517p
- 22 C. Hulme, L. Ma, N. V. Kumar, P. H. Krolkowski, A. C. Allen, R. Labaudiniere, *Novel applications of resin bound α -amino acids for the synthesis of benzodiazepines (via Wang resin) and ketopiperazines (via hydroxymethyl resin)*. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1509-1514. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)00052-6
- 23 C. Faggi, S. Marcaccini, R. Pepino, M. Cruz Pozo, *Studies on Isocyanides and Related Compounds; Synthesis of 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones via Ugi Four-Component Condensation*. *Synthesis* **2002**, *2002*, 2756-2760. DOI: 10.1055/s-2002-35987
- 24 T. Nixey, M. Kelly, D. Semin, C. Hulme, *Short solution phase preparation of fused azepine-tetrazoles via a UDC (Ugi/de-Boc/cyclize) strategy*. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3681-3684. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00636-6

- 23 L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Enantio- and diastereoselective synthesis of 2,5-disubstituted pyrrolidines through a multicomponent Ugi reaction and their transformation into bicyclic scaffolds. Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6637-6640. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.07.015
- 24 L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, S. Merlo, C. Repetto, R. Riva, *A convergent synthesis of enantiopure bicyclic scaffolds through multicomponent Ugi reaction. Tetrahedron* **2008**, *64*, 1114-1134. DOI: 10.1016/j.tet.2007.10.058
- 25 C. Hulme, S. Chappeta, C. Griffith, Y.-S. Lee, J. Dietrich, *An efficient solution phase synthesis of triazadibenzoazulenones: 'designer isonitrile free' methodology enabled by microwaves. Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1939-1942. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.02.099
- 26 A. Liu, H. Zhou, G. Su, W. Zhang, B. Yan, *Microwave-Assisted Fluorous Synthesis of a 1,4-Benzodiazepine-2,5-dione Library. J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1083-1093. DOI: 10.1021/cc900109e
- 27 M. Nayak, S. Batra, *Isonitriles from the Baylis-Hillman adducts of acrylates: viable precursor to tetrazolo-fused diazepinones via post-Ugi cyclization. Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 510-516. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.11.051
- 28 Y. Huang, S. Wolf, M. Bista, L. Meireles, C. Camacho, T. A. Holak, A. Dömling, *1,4-Thienodiazepine-2,5-diones via MCR (I): Synthesis, Virtual Space and p53-Mdm2 Activity. Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *76*, 116-129. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2010.00989.x
- 29 H. Zhou, W. Zhang, B. Yan, *Use of Cyclohexylisocyanide and Methyl 2-Isocyanoacetate as Convertible Isocyanides for Microwave-Assisted Fluorous Synthesis of 1,4-Benzodiazepine-2,5-dione Library. J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 206-214. DOI: 10.1021/cc900157w
- 30 Y. Huang, A. Dömling, *The Gewald multicomponent reaction. Mol. Diversity* **2011**, *15*, 3-33. DOI: 10.1007/s11030-010-9229-6
- 31 S. Gunawan, M. Ayaz, F. De Moliner, B. Frett, C. Kaiser, N. Patrick, Z. Xu, C. Hulme, *Synthesis of tetrazolo-fused benzodiazepines and benzodiazepinones by a two-step protocol using an Ugi-azide reaction for initial diversity generation. Tetrahedron* **2012**, *68*, 5606-5611. DOI: 10.1016/j.tet.2012.04.068
- 32 S. G. Yerande, K. M. Newase, B. Singh, A. Boltjes, A. Dömling, *Application of cyclic ketones in MCR: Ugi/amide coupling based synthesis of fused tetrazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepines. Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3263-3266. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.04.040
- 33 L. Banfi, A. Basso, V. Cerulli, G. Guanti, R. Riva, *Polyfunctionalized Pyrrolidines by Ugi Multicomponent Reaction Followed by Palladium-Mediated SN2' Cyclizations. J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1608-1611. DOI: 10.1021/jo702087x
- 34 Y. Huang, A. Dömling, *1,4-Thienodiazepine-2,5-diones via MCR (II): Scaffold Hopping by Gewald and Ugi-Deprotection-Cyclization Strategy. Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *76*, 130-141. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2010.00990.x
- 35 W. Wang, A. Dömling, *Efficient Synthesis Of Arrays Of Amino Acid Derived Ugi Products With Subsequent Amidation. J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 403-409. DOI: 10.1021/cc9000136
- 36 J. C. Boehm, W. D. Kingsbury, *Rapid and convenient syntheses of polyoxin peptides containing N-methylated peptide bonds. J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2307-2314. DOI: 10.1021/jo00362a027
- 37 I. Ugi, M. Goebel, B. Gruber, M. Heilingbrunner, C. Heiß, W. Hörl, O. Kern, M. Starnecker, A. Dömling, *Molecular libraries in liquid phase via UGI-MCR. Res. Chem. Intermed.* **1996**, *22*, 625-644. DOI: 10.1163/156856796x00115
- 38 K. Rossen, J. Sager, L. M. DiMichele, *An efficient and versatile synthesis of piperazine-2-carboxamides. Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183-3186. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)00607-2
- 39 A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, H. H. Lu, D. W. Tien, D. A. Campbell, *A simple procedure for the solid phase synthesis of diketopiperazine and diketomorpholine derivatives. Tetrahedron* **1997**, *53*, 6573-6593. DOI: 10.1016/S0040-4020(97)00218-4
- 40 C. Hulme, M. M. Morrisette, F. A. Volz, C. J. Burns, *The solution phase synthesis of diketopiperazine libraries via the Ugi reaction: Novel application of Armstrong's convertible isonitrile. Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1113-1116. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)10795-X
- 41 C. Hulme, J. Peng, B. Louridas, P. Menard, P. Krolikowski, N. V. Kumar, *Applications of N-BOC-diamines for the solution phase synthesis of ketopiperazine libraries utilizing a Ugi/De-BOC/Cyclization (UDC) strategy. Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8047-8050. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)01770-5
- 42 C. Hulme, J. Peng, G. Morton, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Novel safety-catch linker and its application with a Ugi/De-BOC/Cyclization (UDC) strategy to access carboxylic acids, 1,4-benzodiazepines, diketopiperazines, ketopiperazines and dihydroquinoxalinones. Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7227-7230. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)01593-7
- 43 C. Hulme, M. P. Cherrier, *Novel applications of ethyl glyoxalate with the Ugi MCR. Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295-5299. DOI: 10.1016/S0040-4039(99)00960-0

- 44 A. K. Szardenings, V. Antonenko, D. A. Campbell, N. DeFrancisco, S. Ida, L. Shi, N. Sharkov, D. Tien, Y. Wang, M. Navre, *Identification of Highly Selective Inhibitors of Collagenase-1 from Combinatorial Libraries of Diketopiperazines*. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1348-1357. DOI: 10.1021/jm980475p
- 45 A. Golebiowski, S. R. Klopfenstein, X. Shao, J. J. Chen, A.-O. Colson, A. L. Grieb, A. F. Russell, *Solid-Supported Synthesis of a Peptide β -Turn Mimetic*. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2615-2617. DOI: 10.1021/ol006145s
- 46 S. Marcaccini, R. Pepino, M. C. Pozo, *A facile synthesis of 2,5-diketopiperazines based on isocyanide chemistry*. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2727-2728. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)00232-5
- 47 A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama, *Total Synthesis of Ecteinascidin 743*. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554. DOI: 10.1021/ja026216d
- 48 A. Golebiowski, J. Jozwik, S. R. Klopfenstein, A.-O. Colson, A. L. Grieb, A. F. Russell, V. L. Rastogi, C. F. Diven, D. E. Portlock, J. J. Chen, *Solid-Supported Synthesis of Putative Peptide β -Turn Mimetics via Ugi Reaction for Diketopiperazine Formation*. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 584-590. DOI: 10.1021/cc020029u
- 49 A. L. Kennedy, A. M. Fryer, J. A. Josey, *A New Resin-Bound Universal Isonitrile for the Ugi 4CC Reaction: Preparation and Applications to the Synthesis of 2,5-Diketopiperazines and 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones*. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1167-1170. DOI: 10.1021/ol0256015
- 50 K. Kobayashi, K. Yoneda, T. Mizumoto, H. Umakoshi, O. Morikawa, H. Konishi, *Synthesis of 3-methoxyquinolines via cyclization of 1-isocyano-2-(2-lithio-2-methoxyethenyl)benzenes*. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4733-4736. DOI: 10.1016/S0040-4039(03)01040-2
- 51 A. D. Borthwick, D. E. Davies, A. M. Exall, D. G. Livermore, S. L. Sollis, F. Nerozzi, M. J. Allen, M. Perren, S. S. Shabbir, P. M. Woollard, P. G. Wyatt, *2,5-Diketopiperazines as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Oxytocin Antagonists. 2. Synthesis, Chirality, and Pharmacokinetics*. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6956-6969. DOI: 10.1021/jm050557v
- 52 S. L. Sollis, *Short and Novel Stereospecific Synthesis of Trisubstituted 2,5-Diketopiperazines*. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4735-4740. DOI: 10.1021/jo0501137
- 53 P. G. Wyatt, M. J. Allen, A. D. Borthwick, D. E. Davies, A. M. Exall, R. J. D. Hatley, W. R. Irving, D. G. Livermore, N. D. Miller, F. Nerozzi, S. L. Sollis, A. K. Szardenings, *2,5-Diketopiperazines as potent and selective oxytocin antagonists 1: identification, stereochemistry and initial SAR*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2579-2582. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.03.045
- 54 C. Hulme, S. Chappeta, J. Dietrich, *A simple, cheap alternative to 'designer convertible isonitriles' expedited with microwaves*. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4054-4057. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.04.095
- 55 C. R. B. Rhoden, D. G. Rivera, O. Kreye, A. K. Bauer, B. Westermann, L. A. Wessjohann, *Rapid Access to N-Substituted Diketopiperazines by One-Pot Ugi-4CR/Deprotection+Activation/Cyclization (UDAC)*. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1078-1082. DOI: 10.1021/cc900106u
- 56 S. Pandey, S. Khan, A. Singh, H. M. Gauniyal, B. Kumar, P. M. S. Chauhan, *Access to Indole- And Pyrrole-Fused Diketopiperazines via Tandem Ugi-4CR/Intramolecular Cyclization and Its Regioselective Ring-Opening by Intermolecular Transamidation*. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10211-10227. DOI: 10.1021/jo3018704
- 57 M. Ghandi, F. Sherafat, M. Sadeghzadeh, B. Alirezapour, *One-pot synthesis and sigma receptor binding studies of novel spirocyclic-2,6-diketopiperazine derivatives*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2676-2679. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.04.010
- 58 E. M. M. Abdelraheem, S. Khaksar, A. Doemling, *Concise synthesis of macrocycles by multicomponent reactions*. *Synthesis* **2018**, *50*, 1027-1038. DOI: 10.1055/s-0036-1590946
- 59 E. M. M. Abdelraheem, S. Khaksar, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tłuścik, S. Shaabani, A. Dömling, *Two-Step Macrocycle Synthesis by Classical Ugi Reaction*. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1441-1447. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02984
- 60 R. Madhavachary, E. M. M. Abdelraheem, A. Rossetti, A. Twarda-Clapa, B. Musielak, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tłuścik, T. A. Holak, A. Dömling, *Two-Step Synthesis of Complex Artificial Macrocyclic Compounds*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10725-10729. DOI: 10.1002/anie.201704426
- R. Madhavachary, E. M. M. Abdelraheem, A. Rossetti, A. Twarda-Clapa, B. Musielak, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tłuścik, T. A. Holak, A. Dömling, *Two-Step Synthesis of Complex Artificial Macrocyclic Compounds*. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 10865-10869. DOI: 10.1002/ange.201704426
- 61 A. Dömling, B. Beck, T. Fuchs, A. Yazbak, *Parallel Synthesis of Arrays of Amino-Acid-Derived Isocynoamides Useful As Starting Materials in IMCR*. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 872-880. DOI: 10.1021/cc060068w
- 62 F. van Rantwijk, M. A. P. J. Hacking, R. A. Sheldon, *Lipase-Catalyzed Synthesis of Carboxylic Amides: Nitrogen Nucleophiles as Acyl Acceptor*. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 549-569. DOI: 10.1007/s007060070086
- 63 V. Gotor-Fernandez, E. Busto, V. Gotor, *Candida antarctica lipase B: an ideal biocatalyst for the preparation of nitrogenated organic compounds*. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 797-812. DOI: 10.1002/adsc.200606057

- 64 E. Busto, V. Gotor-Fernandez, V. Gotor, *Hydrolases: catalytically promiscuous enzymes for non-conventional reactions in organic synthesis*. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4504-4523. DOI: 10.1039/C003811C
- 65 A. Khan, S. K. Sharma, A. Kumar, A. C. Watterson, J. Kumar, V. S. Parmar, *Novozym 435-Catalyzed Syntheses of Polyesters and Polyamides of Medicinal and Industrial Relevance*. *ChemSusChem.* **2014**, *7*, 379-390. DOI: 10.1002/cssc.201300343
- 66 M. López-Iglesias, V. Gotor-Fernández, *Recent Advances in Biocatalytic Promiscuity: Hydrolase-Catalyzed Reactions for Nonconventional Transformations*. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 743-759. DOI: 10.1002/tcr.201500008
- 67 B. P. Dwivedee, S. Soni, M. Sharma, J. Bhaumik, J. K. Laha, U. C. Banerjee, *Promiscuity of Lipase-Catalyzed Reactions for Organic Synthesis: A Recent Update*. *ChemistrySelect.* **2018**, *3*, 2441-2466. DOI: 10.1002/slct.201702954
- 68 S. Klossowski, A. Redzej, S. Szymkuc, R. Ostaszewski, *Studies towards enzymatic kinetic resolutions of 1,3-diol peptidomimetics obtained via the Ugi reaction*. *ARKIVOC (Gainesville, FL, U. S.)*. **2013**, *2013*, 134-143. DOI: 10.3998/ark.5550190.p008.122
- 69 S. Klossowski, B. Wiraszka, S. Berlozecki, R. Ostaszewski, *Model Studies on the First Enzyme-Catalyzed Ugi Reaction*. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 566-569. DOI: 10.1021/ol3033829
- 70 A. Zadło-Dobrowolska, S. Klossowski, D. Koszelewski, D. Paprocki, R. Ostaszewski, *Enzymatic Ugi Reaction with Amines and Cyclic Imines*. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 16684-16689. DOI: 10.1002/chem.201603412
- 71 M. Meldal, C. W. Tornøe, *Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015. DOI: 10.1021/cr0783479
- 72 S. Hassan, T. J. J. Müller, *Multicomponent Syntheses based upon Copper-Catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition*. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 617-666. DOI: 10.1002/adsc.201400904
- 73 A. Suzuki, *Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture)*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737. DOI: 10.1002/anie.201101379
A. Suzuki, *Kreuzkupplungen von Organoboranen: ein einfacher Weg zum Aufbau von C-C-Bindungen (Nobel-Aufsatz)*. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854-6869. DOI: 10.1002/ange.201101379
- 74 X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *From Noble Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047-9050. DOI: 10.1002/anie.201006374
X. F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Vom Edelmetall zum Nobelpreis: Palladiumkatalysierte Kupplungen als Schlüsselmethode in der organischen Synthese*. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9231-9234. DOI: 10.1002/ange.201006374
- 75 S. Hassan, R. Tschersich, T. J. J. Müller, *Three-component chemoenzymatic synthesis of amide ligated 1,2,3-triazoles*. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4641-4644. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.06.051
- 76 S. Hassan, A. Ullrich, T. J. J. Müller, *Consecutive three-component synthesis of (hetero)arylated propargyl amides by chemoenzymatic aminolysis-Sonogashira coupling sequence*. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1571-1576. DOI: 10.1039/C4OB02386B
- 77 T. Naolou, K. Busse, J. Kressler, *Synthesis of Well-Defined Graft Copolymers by Combination of Enzymatic Polycondensation and "Click" Chemistry*. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 3660-3667. DOI: 10.1021/bm1011085
- 78 W.-X. Wu, N. Wang, B.-Y. Liu, Q.-F. Deng, X.-Q. Yu, *Lipase-catalyzed synthesis of azido-functionalized aliphatic polyesters towards acid-degradable amphiphilic graft copolymers*. *Soft Matter.* **2014**, *10*, 1199-1213. DOI: 10.1039/C3SM52496E
- 79 Y. Zhang, C. Fu, C. Zhu, S. Wang, L. Tao, Y. Wei, *A multicomponent polymerization system: click-chemoenzymatic-ATRP in one-pot for polymer synthesis*. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 466-469. DOI: 10.1039/C2PY21039H
- 80 A. Caiazza, P. M. L. Garcia, R. Wever, J. C. M. van Hest, A. E. Rowan, J. N. H. Reek, *Synergy between chemo- and bio-catalysts in multi-step transformations*. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2926-2932. DOI: 10.1039/B901592B
- 81 B. Remberg, G. Reiss, J. , T. J. J. Müller, *A Bifurcating Chemoenzymatic Domino Knoevenagel-acylation/Hydrolysis- Protonolysis Three-component Synthesis of α -Cyano (Hetero)aryl Acrylates and/or Amides*. *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 276-285. DOI: 10.2174/1385272821666170620110830
- 82 E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie*. 5. überarbeitete Auflage, **2005**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, ISBN: 3-13-541505-8.
- 83 T. J. J. Müller, K. Deilhof, *Alkynes in Multicomponent Synthesis of Heterocycles*. *12*, 333-378. J. Zhu, Q. Wang and M. X. Wang, *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. First Edition, **2015**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69469 Weinheim, Germany, ISBN: 978-3-527-67817-4. DOI: 10.1002/9783527678174.ch12

- 84 L. F. Tietze, *Domino Reactions in Organic Synthesis*. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. DOI: 10.1021/cr950027e
- 85 C. Hulme, H. Bienaymé, T. Nixey, B. Chenera, W. Jones, P. Tempest, A. L. Smith, *Library Generation via Postcondensation Modifications of Isocyanide-Based Multicomponent Reactions*. 469-496. *Methods Enzymol.* **2003**, Academic Press, ISBN: 0076-6879, DOI: 10.1016/S0076-6879(03)69024-5
- 86 D. J. Ramón, M. Yus, *Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs): The New Frontier*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634. DOI: 10.1002/anie.200460548
D. J. Ramón, M. Yus, *Neue Entwicklungen in der asymmetrischen Mehrkomponenten-Reaktion*. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1628-1661. DOI: 10.1002/ange.200460548
- 87 S. S. van Berkel, B. G. M. Bögels, M. A. Wijdeven, B. Westermann, F. P. J. T. Rutjes, *Recent Advances in Asymmetric Isocyanide-Based Multicomponent Reactions*. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3543-3559. DOI: 10.1002/ejoc.201200030
- 88 C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Recent developments in asymmetric multicomponent reactions*. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969-4009. DOI: 10.1039/C2CS15361K
- 89 L. Banfi, A. Basso, L. Moni, R. Riva, *The Alternative Route to Enantiopure Multicomponent Reaction Products: Biocatalytic or Organocatalytic Enantioselective Production of Inputs for Multicomponent Reactions*. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2005-2015. DOI: 10.1002/ejoc.201301715
- 90 D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis*. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1095-1108. DOI: 10.1039/B608235C
- 91 J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds*. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 1300-1308. DOI: 10.1002/chem.200802140
- 92 G. Masson, L. Neuville, C. Bughin, A. Fayol, J. Zhu, *Multicomponent Syntheses of Macrocycles*. **2010**, Springer Berlin Heidelberg, ISBN: 978-3-642-15455-3. DOI: 10.1007/7081_2010_47
- 93 L. A. Wessjohann, C. R. B. Rhoden, D. G. Rivera, O. E. Vercillo, *Cyclic Peptidomimetics and Pseudopeptides from Multicomponent Reactions*. 199-226. R. V. A. Orru, E. Ruijter, *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*. **2010**, Springer Berlin Heidelberg, ISBN: 978-3-642-12675-8. DOI: 10.1007/7081_2009_25
- 94 H. Eckert, *Diversity oriented syntheses of conventional heterocycles by smart multi component reactions (MCRs) of the last decade*. *Molecules* **2012**, *17*, 1074-1102. DOI: 10.3390/molecules17011074
- 95 S. Sadjadi, M. M. Heravi, N. Nazari, *Isocyanide-based multicomponent reactions in the synthesis of heterocycles*. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 53203-53272. DOI: 10.1039/C6RA02143C
- 96 A. Váradí, T. Palmer, R. Notis Dardashti, S. Majumdar, *Isocyanide-Based Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles*. *Molecules* **2016**, *21*, 19. DOI: 10.3390/molecules21010019
- 97 I. A. Ibarra, A. Islas-Jácome, E. González-Zamora, *Synthesis of polyheterocycles via multicomponent reactions*. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1402-1418. DOI: 10.1039/C7OB02305G
- 98 L. A. Wessjohann, E. Ruijter, *Macrocycles rapidly produced by multiple multicomponent reactions including bifunctional building blocks (MiBs)*. *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159-169. DOI: 10.1007/s11030-005-1313-y
- 99 L. A. Wessjohann, D. G. Rivera, O. E. Vercillo, *Multiple Multicomponent Macrocyclizations (MiBs): A Strategic Development Toward Macrocycle Diversity*. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 796-814. DOI: 10.1021/cr8003407
- 100 N. Chéron, R. Ramozzi, L. E. Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *Challenging 50 Years of Established Views on Ugi Reaction: A Theoretical Approach*. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361-1366. DOI: 10.1021/jo2021554
- 101 M. M. Heravi, V. Zadsirjan, M. Dehghani, T. Ahmadi, *Towards click chemistry: Multicomponent reactions via combinations of name reactions*. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3391-3457. DOI: 10.1016/j.tet.2018.04.076
- 102 T. Zarganes-Tzitzikas, A. L. Chandgude, A. Dömling, *Multicomponent Reactions, Union of MCRs and Beyond*. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981-996. DOI: 10.1002/tcr.201500201
- 103 A. Nören-Müller, I. Reis-Corrêa, H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *Discovery of protein phosphatase inhibitor classes by biology-oriented synthesis*. *PNAS.* **2006**, *103*, 10606. DOI: 10.1073/pnas.0601490103
- 104 A. Ghanem, *Trends in lipase-catalyzed asymmetric access to enantiomerically pure/enriched compounds*. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1721-1754. DOI: 10.1016/j.tet.2006.09.110
- 105 S. Sharma, S. S. Kanwar, *Organic Solvent Tolerant Lipases and Applications*. *Sci. World J.* **2014**, *2014*, 625258. DOI: 10.1155/2014/625258
- 106 A. Rauwerdink, R. J. Kazlauskas, *How the Same Core Catalytic Machinery Catalyzes 17 Different Reactions: the Serine-Histidine-Aspartate Catalytic Triad of α/β -Hydrolase Fold Enzymes*. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6153-6176. DOI: 10.1021/acscatal.5b01539
- 107 S. Dasetty, M. A. Blenner, S. Sarupria, *Engineering Lipases: walking the fine line between activity and stability*. *Mater. Res. Express* **2017**, *4*, 114008. DOI: 10.1088/2053-1591/aa9946

- 108 A. Kumar, K. Dhar, S. S. Kanwar, P. K. Arora, *Lipase catalysis in organic solvents: advantages and applications*. *Biol. Proced. Online* **2016**, *18*, 2. DOI: 10.1186/s12575-016-0033-2
- 109 M. S. Humble, P. Berglund, *Biocatalytic Promiscuity*. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3391-3401. DOI: 10.1002/ejoc.201001664
- 110 M. Kapoor, M. N. Gupta, *Lipase promiscuity and its biochemical applications*. *Process Biochem.* **2012**, *47*, 555-569. DOI: 10.1016/j.procbio.2012.01.011
- 111 V. Gotor-Fernández, R. Brieva, V. Gotor, *Lipases: Useful biocatalysts for the preparation of pharmaceuticals*. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2006**, *40*, 111-120. DOI: 10.1016/j.molcatb.2006.02.010
- 112 V. Gotor, *Non-conventional hydrolase chemistry: amide and carbamate bond formation catalyzed by lipases*. *Biorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2189-2197. DOI: 10.1016/S0968-0896(99)00150-9
- 113 V. Gotor, *Pharmaceuticals Through Enzymatic Transesterification and Enzymatic Aminolysis Reactions*. *Biocatal. Biotransform.* **2000**, *18*, 87-103. DOI: 10.3109/10242420009015239
- 114 V. Gotor-Fernandez, V. Gotor, *Enzymatic Aminolysis and Ammonolysis Processes in the Preparation of Chiral Nitrogenated Compounds*. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1125-1143. DOI: 10.2174/138527206777698084
- 115 J. B. West, C.-H. Wong, *Use of nonproteases in peptide synthesis*. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1629-1632. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)95377-2
- 116 M. J. García, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chemoenzymatic aminolysis and ammonolysis of β -ketoesters*. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6141-6142. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)61751-3
- 117 S. Puertas, R. Brieva, F. Robledo, V. Gotor, *Lipase catalyzed aminolysis of ethyl propiolate and acrylic esters. Synthesis of chiral acrylamides*. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4007-4014. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)89914-2
- 118 M. C. de Zoete, A. C. Kock-van Dalen, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Lipase-catalysed ammoniolysis of lipids. A facile synthesis of fatty acid amides*. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1996**, *2*, 141-145. DOI: 10.1016/S1381-1177(96)00025-2
- 119 M. A. P. J. Hacking, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Lipase catalyzed reactions of aliphatic and arylaliphatic carbonic acid esters*. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2000**, *9*, 201-208. DOI: 10.1016/S1381-1177(99)00097-1
- 120 W. E. Levinson, T. M. Kuo, C. P. Kurtzman, *Lipase-catalyzed production of novel hydroxylated fatty amides in organic solvent*. *Enzyme Microb. Technol.* **2005**, *37*, 126-130. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2005.02.001
- 121 M. J. J. Litjens, A. J. J. Straathof, J. A. Jongejan, J. J. Heijnen, *Synthesis of primary amides by lipase-catalyzed amidation of carboxylic acids with ammonium salts in an organic solvent*. *Chem. Commun.* **1999**, 1255-1256. DOI: 10.1039/A904060I
- 122 V. Gotor, R. Brieva, F. Rebolledo, *Enantioselective acylation of amino alcohols by porcine pancreatic lipase*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 957-958. DOI: 10.1039/C39880000957
- 123 S. Fernández, R. Brieva, F. Rebolledo, V. Gotor, *Lipase-catalysed enantioselective acylation of N-protected or unprotected 2-aminoalkan-1-ols*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1992**, 2885-2889. DOI: 10.1039/P19920002885
- 124 M. A. P. J. Hacking, H. Akkus, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Lipase and esterase-catalyzed acylation of hetero-substituted nitrogen nucleophiles in water and organic solvents*. *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, *68*, 84-91. DOI: 10.1002/(sici)1097-0290(20000405)68:1<84::Aid-bit10>3.0.Co;2-5
- 125 M. J. J. Litjens, A. J. J. Straathof, J. A. Jongejan, J. J. Heijnen, *Exploration of lipase-catalyzed direct amidation of free carboxylic acids with ammonia in organic solvents*. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12411-12418. DOI: 10.1016/S0040-4020(99)00724-3
- 126 I. Lavandera, S. Fernández, M. Ferrero, V. Gotor, *First Regioselective Enzymatic Acylation of Amino Groups Applied to Pyrimidine 3',5'-Diaminonucleoside Derivatives. Improved Synthesis of Pyrimidine 3',5'-Diamino-2',3',5'-trideoxynucleosides*. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4079-4082. DOI: 10.1021/jo010048a
- 127 I. Lavandera, S. Fernández, J. Magdalena, M. Ferrero, R. J. Kazlauskas, V. Gotor, *An Inverse Substrate Orientation for the Regioselective Acylation of 3',5'-Diaminonucleosides Catalyzed by Candida antarctica lipase B*. *ChemBioChem.* **2005**, *6*, 1381-1390. DOI: 10.1002/cbic.200400422
- 128 M. J. García, F. Rebolledo, V. Gotor, *Lipase-catalyzed aminolysis and ammonolysis of β -ketoesters. Synthesis of optically active β -ketoamides*. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6935-6940. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)81346-6
- 129 V. Sánchez, F. Rebolledo, V. Gotor, *Highly Efficient Enzymatic Ammonolysis of α,β -Unsaturated Esters*. *Synlett.* **1994**, *1994*, 529-530. DOI: 10.1055/s-1994-22916
- 130 F. Rebolledo, R. Brieva, V. Gotor, *Enzymatic synthesis of propargylamides*. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5345-5346. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)93782-7
- 131 A. L. Gutman, E. Meyer, X. Yue, C. Abell, *Enzymatic formation of lactams in organic solvents*. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3943-3946. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)74825-8

- 132 S. Conde, P. López-Serrano, A. Martínez, *Regioselective lipase-catalysed γ -monoamidation of d-glutamic acid diesters: effect of the N-protecting group*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2537-2545. DOI: 10.1016/S0957-4166(00)00210-X
- 133 A. Martínez, C. Lanot, C. Perez, A. Castro, P. López-Serrano, S. Conde, *Lipase-catalysed synthesis of new acetylcholinesterase inhibitors: N-benzylpiperidine aminoacid derivatives*. *Biorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 731-738. DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00020-1
- 134 S. Conde, P. López-Serrano, *Regioselective Lipase-Catalysed Amidation of N-Blocked L- and D-Aspartic Acid Diesters*. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 922-929. DOI: 10.1002/1099-0690(200203)2002:5<922::Aid-ajoc922>3.0.Co;2-e
- 135 N. Aoyagi, T. Izumi, *Kinetic resolution of 1,1'-binaphthylamines via lipase-catalyzed amidation*. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5529-5531. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)01162-0
- 136 N. Aoyagi, S. Kawachi, T. Izumi, *Different recognitions of (E)- and (Z)-1,1'-binaphthyl ketoximes using lipase-catalyzed reactions*. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5189-5192. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.05.051
- 137 M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Industrial Methods for the Production of Optically Active Intermediates*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824. DOI: 10.1002/anie.200300599
M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Industrielle Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Zwischenprodukten*. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806-843. DOI: 10.1002/ange.200300599
- 138 R. Irimescu, K. Kato, *Investigation of ionic liquids as reaction media for enzymatic enantioselective acylation of amines*. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *30*, 189-194. DOI: 10.1016/j.molcatb.2004.05.003
- 139 R. Irimescu, K. Kato, *Lipase-catalyzed enantioselective reaction of amines with carboxylic acids under reduced pressure in non-solvent system and in ionic liquids*. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 523-525. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.10.210
- 140 A. K. Prasad, M. Husain, B. K. Singh, R. K. Gupta, V. K. Manchanda, C. E. Olsen, V. S. Parmar, *Solvent-free biocatalytic amidation of carboxylic acids*. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4511-4514. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.04.121
- 141 F. Messina, M. Botta, F. Corelli, C. Mugnaini, *Chiralazole derivatives, 3. Synthesis of the enantiomers of the potent aromatase inhibitor 1-[2-benzofuranyl(4-chlorophenyl)methyl]-1H-imidazole*. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7289-7292. DOI: 10.1016/S0040-4039(99)01569-5
- 142 F. Messina, M. Botta, F. Corelli, M. P. Schneider, F. Fazio, *Resolution of (\pm)-1-Aryl-2-propynylamines via Acyltransfer Catalyzed by *Candida antarctica* Lipase*. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3767-3769. DOI: 10.1021/jo982513i
- 143 G. C. Sandoval, A. Marty, J.-S. Condoret, *Thermodynamic activity-based enzyme kinetics: Efficient tool for nonaqueous enzymology*. *AIChE J.* **2001**, *47*, 718-726. DOI: 10.1002/aic.690470318
- 144 G. Sandoval, J. S. Condoret, P. Monsan, A. Marty, *Esterification by immobilized lipase in solvent-free media: Kinetic and thermodynamic arguments*. *Biotechnol. Bioeng.* **2002**, *78*, 313-320. DOI: 10.1002/bit.10224
- 145 S. Strompen, M. Weiß, T. Ingram, I. Smirnova, H. Gröger, L. Hilterhaus, A. Liese, *Kinetic investigation of a solvent-free, chemoenzymatic reaction sequence towards enantioselective synthesis of a β -amino acid ester*. *Biotechnol. Bioeng.* **2012**, *109*, 1479-1489. DOI: 10.1002/bit.24422
- 146 T. Kulschewski, *Modellierung der *Candida antarctica* Lipase B unter nicht-natürlichen Bedingungen*. Dissertation **2015**, Universität Stuttgart
- 147 C. Li, T. Tan, H. Zhang, W. Feng, *Analysis of the conformational stability and activity of *Candida antarctica* lipase B in organic solvents: insight from molecular dynamics and quantum mechanics/simulations*. *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28434-28441. DOI: 10.1074/jbc.M110.136200
- 148 P. Trodler, *Untersuchung von Lipasen - Elektrostatik, Selektivität und Einfluss von Lösungsmitteln auf Struktur und Dynamik*. Dissertation **2008**, Universität Stuttgart
- 149 Y. Poojari, S. J. Clarson, *Thermal stability of *Candida antarctica* lipase B immobilized on macroporous acrylic resin particles in organic media*. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* **2013**, *2*, 7-11. DOI: 10.1016/j.bcab.2012.10.002
- 150 R. Berg, B. F. Straub, *Advancements in the mechanistic understanding of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2715-2750. DOI: 10.3762/bjoc.9.308
- 151 L. Zhu, C. J. Brassard, X. Zhang, P. M. Guha, R. J. Clark, *On the Mechanism of Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1501-1517. DOI: 10.1002/tcr.201600002
- 152 E. Haldón, M. C. Nicasio, P. J. Pérez, *Copper-catalysed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC): an update*. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528-9550. DOI: 10.1039/C5OB01457C

- 153 V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599. DOI: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4
V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes*. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708-2711. DOI: 10.1002/1521-3757(20020715)114:14<2708::AID-ANGE2708>3.0.CO;2-0
- 154 C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides*. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064. DOI: 10.1021/jo011148j
- 155 B. R. Buckley, S. E. Dann, H. Heaney, *Experimental Evidence for the Involvement of Dinuclear Alkynylcopper(I) Complexes in Alkyne-Azide Chemistry*. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 6278-6284. DOI: 10.1002/chem.201000447
- 156 H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021. DOI: 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5
H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Click-Chemie: diverse chemische Funktionalität mit einer Handvoll guter Reaktionen*. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075. DOI: 10.1002/1521-3757(20010601)113:11<2056::AID-ANGE2056>3.0.CO;2-W
- 157 T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis*. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855. DOI: 10.1021/ol0493094
- 158 V. O. Rodionov, S. I. Presolski, S. Gardinier, Y.-H. Lim, M. G. Finn, *Benzimidazole and Related Ligands for Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696-12704. DOI: 10.1021/ja072678l
- 159 V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. Díaz Díaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report*. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705-12712. DOI: 10.1021/ja072679d
- 160 S. I. Presolski, V. Hong, S.-H. Cho, M. G. Finn, *Tailored Ligand Acceleration of the Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction: Practical and Mechanistic Implications*. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14570-14576. DOI: 10.1021/ja105743g
- 161 W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Discovery and Characterization of Catalysts for Azide-Alkyne Cycloaddition by Fluorescence Quenching*. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152-9153. DOI: 10.1021/ja048425z
- 162 Z. Gonda, Z. Novák, *Highly active copper-catalysts for azide-alkyne cycloaddition*. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 726-729. DOI: 10.1039/B920790M
- 163 L. S. Campbell-Verduyn, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, P. H. Elsinga, B. L. Feringa, *Phosphoramidite accelerated copper(i)-catalyzed [3 + 2] cycloadditions of azides and alkynes*. *Chem. Commun.* **2009**, 2139-2141. DOI: 10.1039/B822994E
- 164 V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *CuI-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective*. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 51-68. DOI: 10.1002/ejoc.200500483
- 165 J. E. Hein, L. B. Krasnova, M. Iwasaki, V. V. Fokin, *Cu-CATALYZED AZIDE-ALKINE CYCLOADDITION: PREPARATION OF TRIS((1-BENZYL-1H-1,2,3-TRIAZOLYL)METHYL)AMINE*. *Org. Synth.* **2011**, *88*, 238-246. DOI: 10.15227/orgsyn.088.0238
- 166 F. Wang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Quick and highly efficient copper-catalyzed cycloaddition of aliphatic and aryl azides with terminal alkynes "on water"*. *Green Chem.* **2008**, *10*, 452-456. DOI: 10.1039/B718051A
- 167 Y. Liu, D. D. Díaz, A. A. Accurso, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Click chemistry in materials synthesis. III. Metal-adhesive polymers from Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 5182-5189. DOI:10.1002/pola.22262
- 168 H. Isobe, T. Fujino, N. Yamazaki, M. Guillot-Nieckowski, E. Nakamura, *Triazole-Linked Analogue of Deoxyribonucleic Acid (TLDNA): Design, Synthesis, and Double-Strand Formation with Natural DNA*. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3729-3732. DOI: 10.1021/ol801230k
- 169 M.-L. Teyssot, A. Chevy, M. Traïkia, M. El-Ghozzi, D. Avignant, A. Gautier, *Improved Copper(I)-NHC Catalytic Efficiency on Huisgen Reaction by Addition of Aromatic Nitrogen Donors*. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 6322-6326. DOI: 10.1002/chem.200900727
- 170 F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates*. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216. DOI: 10.1021/ja0471525

- 171 C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Isolation of a Copper(I) Triazolide: A "Click" Intermediate*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101-2103. DOI: 10.1002/anie.200604444
C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Isolierung des Kupfertriazolid-Intermediats einer Klickreaktion*. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2147-2149. DOI: 10.1002/ange.200604444
- 172 L. A. Goj, E. D. Blue, C. Munro-Leighton, T. B. Gunnoe, J. L. Petersen, *Cleavage of X-H Bonds (X = N, O, or C) by Copper(I) Alkyl Complexes To Form Monomeric Two-Coordinate Copper(I) Systems*. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8647-8649. DOI: 10.1021/ic0517624
- 173 B. M. Mykhalichko, O. N. Temkin, M. G. Mys'kiv, *Polynuclear complexes of copper(I) halides: coordination chemistry and catalytic transformations of alkynes*. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 957-984. DOI: 10.1070/rc2000v069n11abeh000609
- 174 J. Diez, M. P. Gamasa, J. Gimeno, E. Lastra, A. Aguirre, S. Garcia-Granda, *Synthesis and characterization of triangulo copper(I) complexes containing mono- and bicapping systems of asymmetric μ_3 -eta-1-acetylide ligands: molecular structures of $[\text{Cu}_3(\mu_3\text{-}\eta^1\text{-C}\text{-tplbond.CPh})(\mu\text{-dppm})_3][\text{BF}_4]_2$, $[\text{Cu}_3(\mu_3\text{-}\eta^1\text{-C}\text{-tplbond.CPh})_2(\mu\text{-dppm})_3][\text{BF}_4]$, and $[\text{Cu}_3(\mu_3\text{-}\eta^1\text{-C}\text{-tplbond.CPh})(\mu_3\text{-Cl})(\mu\text{-dppm})_3][\text{BF}_4]$ [dppm = bis(diphenylphosphino)methane]*. *Organometallics.* **1993**, *12*, 2213-2220. DOI: 10.1021/om00030a035
- 175 M. Ahlquist, V. V. Fokin, *Enhanced Reactivity of Dinuclear Copper(I) Acetylides in Dipolar Cycloadditions*. *Organometallics.* **2007**, *26*, 4389-4391. DOI: 10.1021/om700669v
- 176 B. F. Straub, μ -Acetylide and μ -alkenylidene ligands in "click" triazole syntheses. *Chem. Commun.* **2007**, 3868-3870. DOI: 10.1039/B706926J
- 177 B. R. Buckley, S. E. Dann, D. P. Harris, H. Heaney, E. C. Stubbs, *Alkynylcopper(i) polymers and their use in a mechanistic study of alkyne-azide click reactions*. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2274-2276. DOI: 10.1039/B924649E
- 178 B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions*. *Science* **2013**, *340*, 457. DOI: 10.1126/science.1229506
- 179 D. Cantillo, M. Ávalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, *Assessing the whole range of CuAAC mechanisms by DFT calculations—on the intermediacy of copper acetylides*. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2952-2958. DOI: 10.1039/C0OB01001D
- 180 I. Kalvet, J. Tammiku-Taul, U. Mäeorg, K. Tämm, P. Burk, L. Sikk, *NMR and DFT Study of the Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition Reaction: H/D Scrambling of Alkynes and Variable Reaction Order of the Catalyst*. *ChemCatChem.* **2016**, *8*, 1804-1808. DOI: 10.1002/cctc.201600176
- 181 G.-C. Kuang, P. M. Guha, W. S. Brotherton, J. T. Simmons, L. A. Stanke, B. T. Nguyen, R. J. Clark, L. Zhu, *Experimental Investigation on the Mechanism of Chelation-Assisted, Copper(II) Acetate-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition*. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13984-14001. DOI: 10.1021/ja203733q
- 182 L. Jin, D. R. Tolentino, M. Melaimi, G. Bertrand, *Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne "click reaction"*. *Sci. Adv.* **2015**, *1*, e1500304-e1500304. DOI: 10.1126/sciadv.1500304
- 183 L. Liang, D. Astruc, *The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and its applications. An overview*. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933-2945. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.028
- 184 N. V. Sokolova, V. G. Nenajdenko, *Recent advances in the Cu(i)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: focus on functionally substituted azides and alkynes*. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16212-16242. DOI: 10.1039/C3RA42482K
- 185 M. Samarasingharedy, H. P. Hemantha, V. V. Sureshbabu, *A simple protocol for the synthesis of triazole-linked cyclic glycopeptidomimetics: a sequential Ugi-MCR and azide-alkyne cycloaddition approach*. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3104-3107. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.04.034
- 186 T. F. Niu, C. Cai, L. Yi, *A One-Pot Tandem Ugi Multicomponent Reaction (MCR)/Click Reaction as an Efficient Protecting-Group-Free Route to 1H-1,2,3-Triazole-Modified α -Amino Acid Derivatives and Peptidomimetics*. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, *95*, 87-99. DOI:10.1002/hlca.201100253
- 187 S. Shaabani, A. Shaabani, S. W. Ng, *One-Pot Synthesis of Coumarin-3-carboxamides Containing a Triazole Ring via an Isocyanide-Based Six-Component Reaction*. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 176-183. DOI: 10.1021/co4001259
- 188 C. W. Wu, T. J. Sanborn, K. Huang, R. N. Zuckermann, A. E. Barron, *Peptoid Oligomers with α -Chiral, Aromatic Side Chains: Sequence Requirements for the Formation of Stable Peptoid Helices*. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6778-6784. DOI: 10.1021/ja003154n
- 189 C. W. Wu, K. Kirshenbaum, T. J. Sanborn, J. A. Patch, K. Huang, K. A. Dill, R. N. Zuckermann, A. E. Barron, *Structural and Spectroscopic Studies of Peptoid Oligomers with α -Chiral Aliphatic Side Chains*. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13525-13530. DOI: 10.1021/ja037540r

- 190 C. E. M. Salvador, B. Pieber, P. M. Neu, A. Torvisco, C. Kleber Z. Andrade, C. O. Kappe, *A Sequential Ugi Multicomponent/Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Approach for the Continuous Flow Generation of Cyclic Peptoids*. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4590–4602. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00445
- 191 J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *The growing applications of click chemistry*. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1262. DOI: 10.1039/B613014N
- 192 P. L. Golas, K. Matyjaszewski, *Marrying click chemistry with polymerization: expanding the scope of polymeric materials*. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338–1354. DOI: 10.1039/B901978M
- 193 B. S. Sumerlin, A. P. Vogt, *Macromolecular Engineering through Click Chemistry and Other Efficient Transformations*. *Macromolecules* **2010**, *43*, 1–13. DOI: 10.1021/ma901447e
- 194 K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Cover Picture: Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis / Metathesis Reactions in Total Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4413–4413. DOI:10.1002/anie.200590098
- K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen in der Totalsynthese*. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563. DOI: 10.1002/ange.200500368
- 195 C. Torborg, M. Beller, *Recent Applications of Palladium-Catalyzed Coupling Reactions in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fine Chemical Industries*. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027–3043. DOI:10.1002/adsc.200900587
- 196 V. P. Mehta, E. V. Van der Eycken, *Microwave-assisted C–C bond forming cross-coupling reactions: an overview*. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4925–4936. DOI: 10.1039/C1CS15094D
- 197 R. Bruckner, K. Beifuss, M. Harmata, *Organic Mechanisms - Reactions, Stereochemistry and Synthesis*. 3rd edition, **2010**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, ISBN: 978-3-642-03650-7, DOI: 10.1007/978-3-642-03651-4
- 198 A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *Observation of Catalytic Intermediates in the Suzuki Reaction by Electrospray Mass Spectrometry*. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985–6986. DOI: 10.1021/ja00094a083
- 199 N. Miyaura, A. Suzuki, *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483. DOI: 10.1021/cr00039a007
- 200 I. Hussain, J. Capricho, M. A. Yawer, *Synthesis of Biaryls via Ligand-Free Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions: A Review of Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Developments*. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3320–3349. DOI:10.1002/adsc.201600354
- 201 C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Kinetic Data for the Transmetalation/Reductive Elimination in Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Reactions: Unexpected Triple Role of Hydroxide Ions Used as Base*. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503. DOI:10.1002/chem.201001911
- 202 B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *Distinguishing Between Pathways for Transmetalation in Suzuki–Miyaura Reactions*. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116–2119. DOI: 10.1021/ja1108326
- 203 A. F. Schmidt, A. A. Kurokhtina, E. V. Larina, *Role of a base in Suzuki–Miyaura reaction*. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1573. DOI: 10.1134/s1070363211070334
- 204 A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras, *A DFT Study of the Full Catalytic Cycle of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling on a Model System*. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647–3658. DOI: 10.1021/om060380i
- 205 A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *Computational Characterization of the Role of the Base in the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction*. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298–9307. DOI: 10.1021/ja050583i
- 206 A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, A. Lledós, F. Maseras, *Computational study of the transmetalation process in the Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryls*. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4459–4466. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2006.02.015
- 207 R. Glaser, N. Knotts, *Coordinate Covalent C → B Bonding in Phenylborates and Latent Formation of Phenyl Anions from Phenylboronic Acid*. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 1295–1304. DOI: 10.1021/jp053658d
- 208 F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Non-conventional methodologies for transition-metal catalysed carbon–carbon coupling: a critical overview. Part 2: The Suzuki reaction*. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047–3101. DOI: 10.1016/j.tet.2007.12.036
- 209 S. Bhattacharya, A. Srivastava, S. Sengupta, *Remarkably facile Heck and Suzuki reactions in water using a simple cationic surfactant and ligand-free palladium catalysts*. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3557–3560. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.03.118
- 210 C.-L. Chen, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-T. Liu, *An efficient catalyst for Suzuki–Miyaura coupling reaction in aqueous medium under aerobic conditions*. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 521–523. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.10.177
- 211 K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *General Catalysts for the Suzuki–Miyaura and Sonogashira Coupling Reactions of Aryl Chlorides and for the Coupling of Challenging Substrate Combinations in Water*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173–6177. DOI: 10.1002/anie.200502017

- K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *General Catalysts for the Suzuki–Miyaura and Sonogashira Coupling Reactions of Aryl Chlorides and for the Coupling of Challenging Substrate Combinations in Water*. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6329–6333. DOI: 10.1002/ange.200502017
- 212 N. Kambe, T. Iwasaki, J. Terao, *Pd-catalyzed cross-coupling reactions of alkyl halides*. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937–4947. DOI: 10.1039/C1CS15129K
- 213 A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling*. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412–443. DOI: 10.1039/C3CS60197H
- 214 S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *The B-Alkyl Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544–4568. DOI: 10.1002/1521-3773(20011217)40:24<4544::AID-ANIE4544>3.0.CO;2-N
- S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Die B-Alkyl-Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung: Entwicklung, Untersuchungen zum Mechanismus und Anwendungen in der Naturstoffsynthese*. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676–4701. DOI: 10.1002/1521-3757(20011217)113:24<4676::Aid-ange4676>3.0.Co;2-b
- 215 A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Organotrifluoroborate Hydrolysis: Boronic Acid Release Mechanism and an Acid–Base Paradox in Cross-Coupling*. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441. DOI: 10.1021/ja300236k
- 216 M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, P. M. Murray, *Aryl Trifluoroborates in Suzuki–Miyaura Coupling: The Roles of Endogenous Aryl Boronic Acid and Fluoride*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5156–5160. DOI: 10.1002/anie.201001522
- M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, P. M. Murray, *Aryl Trifluoroborates in Suzuki–Miyaura Coupling: The Roles of Endogenous Aryl Boronic Acid and Fluoride*. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5282–5286. DOI: 10.1002/ange.201001522
- 217 W. Ren, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction of potassium 2-pyridyl trifluoroborate with aryl (heteroaryl) halides*. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1351–1358. DOI: 10.1016/j.tet.2011.12.036
- 218 E. P. Gillis, M. D. Burke, *Iterative Cross-Coupling with MIDA Boronates: Towards a General Platform for Small Molecule Synthesis*. *Aldrichimica acta* **2009**, *42*, 17–27. DOI: nicht vorhanden
- 219 E. P. Gillis, M. D. Burke, *A Simple and Modular Strategy for Small Molecule Synthesis: Iterative Suzuki–Miyaura Coupling of B-Protected Haloboronic Acid Building Blocks*. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716–6717. DOI: 10.1021/ja0716204
- 220 E. P. Gillis, M. D. Burke, *Multistep Synthesis of Complex Boronic Acids from Simple MIDA Boronates*. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084–14085. DOI: 10.1021/ja8063759
- 221 M. Tobisu, N. Chatani, *Devising Boron Reagents for Orthogonal Functionalization through Suzuki–Miyaura Cross-Coupling*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3565–3568. DOI: 10.1002/anie.200900465
- M. Tobisu, N. Chatani, *Borreagentien für die orthogonale Funktionalisierung mithilfe von Suzuki–Miyaura-Kreuzkupplungen*. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3617–3620. DOI: 10.1002/ange.200900465
- 222 M. K. Reilly, S. D. Rychnovsky, *DABO Boronates: Stable Heterocyclic Boronic Acid Complexes for Use in Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions*. *Synlett.* **2011**, *2011*, 2392–2396. DOI: 10.1055/s-0030-1261218
- 223 A. Bouillon, J.-C. Lancelot, J. Sopkova de Oliveira Santos, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Synthesis of novel halopyridinylboronic acids and esters. Part 4: Halopyridin-2-yl-boronic acids and esters are stable, crystalline partners for classical Suzuki cross-coupling*. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10043–10049. DOI: 10.1016/j.tet.2003.10.020
- 224 P. B. Hodgson, F. H. Salingue, *The preparation of a stable 2-pyridylboronate and its reactivity in the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction*. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 685–687. DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.11.068
- 225 A. N. Cammidge, V. H. M. Goddard, H. Gopee, N. L. Harrison, D. L. Hughes, C. J. Schubert, B. M. Sutton, G. L. Watts, A. J. Whitehead, *Aryl Trihydroxyborates: Easily Isolated Discrete Species Convenient for Direct Application in Coupling Reactions*. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4071–4074. DOI: 10.1021/ol061564w
- 226 B. Basu, K. Biswas, S. Kundu, S. Ghosh, *Highly effective alternative aryl trihydroxyborate salts for a ligand-free, on-water Suzuki–Miyaura coupling reaction*. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1734–1738. DOI: 10.1039/C0GC00122H
- 227 D. S. Matteson, H.-W. Man, *Hydrolysis of Substituted 1,3,2-Dioxaborolanes and an Asymmetric Synthesis of a Differentially Protected syn,syn-3-Methyl-2,4-hexanediol*. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6047–6051. DOI: 10.1021/jo960684m
- 228 Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Cyclic Triolborates: Air- and Water-Stable Ate Complexes of Organoboronic Acids*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 928–931. DOI: 10.1002/anie.200704162

- Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Cyclic Triolborates: Air- and Water-Stable Ate Complexes of Organoboronic Acids*. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 942-945. DOI: 10.1002/ange.200704162
- 229 G.-Q. Li, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Synthesis of Tetra-ortho-Substituted Biaryls Using Aryltriolborates*. *Synlett.* **2011**, *2011*, 1769-1773. DOI: 10.1055/s-0030-1260932
- 230 M. A. Oberli, S. L. Buchwald, *A General Method for Suzuki–Miyaura Coupling Reactions Using Lithium Triisopropyl Borates*. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4606-4609. DOI: 10.1021/ol302063g
- 231 H. Noguchi, K. Hojo, M. Suginome, *Boron-Masking Strategy for the Selective Synthesis of Oligoarenes via Iterative Suzuki–Miyaura Coupling*. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 758-759. DOI: 10.1021/ja067975p
- 232 H. Noguchi, T. Shioda, C.-M. Chou, M. Suginome, *Differentially Protected Benzenediboronic Acids: Divalent Cross-Coupling Modules for the Efficient Synthesis of Boron-Substituted Oligoarenes*. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 377-380. DOI: 10.1021/ol702420x
- 233 H. Ihara, M. Koyanagi, M. Suginome, *Anthranilamide: A Simple, Removable ortho-Directing Modifier for Arylboronic Acids Serving also as a Protecting Group in Cross-Coupling Reactions*. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2662-2665. DOI: 10.1021/ol200764g
- 234 A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *Versatile Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under Mild Conditions*. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028. DOI: 10.1021/ja0002058
- 235 J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions*. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561. DOI: 10.1021/ja992130h
- 236 A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *A New Highly Efficient Catalyst System for the Coupling of Nonactivated and Deactivated Aryl Chlorides with Arylboronic Acids*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153-4155. DOI: 10.1002/1521-3773(20001117)39:22<4153::AID-ANIE4153>3.0.CO;2-T
- A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Ein neues hocheffizientes Katalysatorsystem für die Kupplung von nichtaktivierten und desaktivierten Arylchloriden mit Arylboronsäuren*. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315-4317. DOI: 10.1002/1521-3757(20001117)112:22<4315::Aid-ange4315>3.0.Co;2-I
- 237 N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Sato, A. Suzuki, *Palladium-catalyzed inter- and intramolecular cross-coupling reactions of B-alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane derivatives with 1-halo-1-alkenes or haloarenes. Syntheses of functionalized alkenes, arenes, and cycloalkenes via a hydroboration-coupling sequence*. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314-321. DOI: 10.1021/ja00183a048
- 238 N. Miyaura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of B-alkyl-9-BBN or trialkylboranes with aryl and 1-alkenyl halides*. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369-6372. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)87811-9
- 239 J. A. Soderquist, K. Matos, A. Rane, J. Ramos, *Alkynylboranes in the Suzuki–Miyaura coupling*. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401-2402. DOI: 10.1016/0040-4039(95)00322-4
- 240 A. Fürstner, G. Seidel, *Palladium-catalyzed arylation of polar organometallics mediated by 9-methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonane: Suzuki reactions of extended scope*. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165-11176. DOI: 10.1016/0040-4020(95)00677-Z
- 241 G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *Development of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction: Use of Air-Stable Potassium Alkynyltrifluoroborates in Aryl Alkynylations*. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416-8423. DOI: 10.1021/jo0262356
- 242 N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, *On the Nature of the Active Species in Palladium Catalyzed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura Couplings – Homogeneous or Heterogeneous Catalysis, A Critical Review*. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609-679. DOI: 10.1002/adsc.200505473
- 243 G. C. Fortman, S. P. Nolan, *N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union*. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151-5169. DOI: 10.1039/C1CS15088J
- 244 F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Palladium Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling Reaction: An Overview of Recent Advances*. *Synthesis* **2004**, *2004*, 2419-2440. DOI: 10.1055/s-2004-831223
- 245 A. Del Zotto, D. Zuccaccia, *Metallic palladium, PdO, and palladium supported on metal oxides for the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction: a unified view of the process of formation of the catalytically active species in solution*. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 3934-3951. DOI: 10.1039/C7CY01201B
- 246 T. Beryozkina, P. Appukkuttan, N. Mont, E. Van der Eycken, *Microwave-Enhanced Synthesis of New (–)-Steganacin and (–)-Steganone Aza Analogues*. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 487-490. DOI: 10.1021/ol052766f
- 247 F.-S. Han, *Transition-metal-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions: a remarkable advance from palladium to nickel catalysts*. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270-5298. DOI: 10.1039/C3CS35521G
- 248 C. Hulme, J. Peng, S.-Y. Tang, C. J. Burns, I. Morize, R. Labaudiniere, *Improved Procedure for the Solution Phase Preparation of 1,4-Benzodiazepine-2,5-dione Libraries via Armstrong's Convertible Isonitrile and the Ugi Reaction*. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8021-8023. DOI: 10.1021/jo980622r

- 249 D. J. Parks, L. V. LaFrance, R. R. Calvo, K. L. Milkiewicz, V. Gupta, J. Lattanze, K. Ramachandren, T. E. Carver, E. C. Petrella, M. D. Cummings, D. Maguire, B. L. Grasberger, T. Lu, *1,4-Benzodiazepine-2,5-diones as small molecule antagonists of the HDM2–p53 interaction: discovery and SAR*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 765-770. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.11.009
- 250 J. J. Marugan, K. Leonard, P. Raboisson, J. M. Gushue, R. Calvo, H. K. Koblish, J. Lattanze, S. Zhao, M. D. Cummings, M. R. Player, C. Schubert, A. C. Maroney, T. Lu, *Enantiomerically pure 1,4-benzodiazepine-2,5-diones as Hdm2 antagonists*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3115-3120. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.03.067
- 251 F. Ji, W.-B. Yi, C. Cai, *Synthesis of 2,5-Diketopiperazine Derivatives Using 2-Isocyanophenyl 4-Methylbenzoate as a Fragrant Convertible Isocyanide*. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1287-1292. DOI: 10.1002/jhet.1684
- 252 A. d. F. S. Barreto, O. E. Vercillo, M. A. Birkett, J. C. Caulfield, L. A. Wessjohann, C. K. Z. Andrade, *Fast and efficient microwave-assisted synthesis of functionalized peptoids via Ugi reactions*. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5024-5027. DOI: 10.1039/C1OB05471F
- 253 B. Balan, D. Bahulayan, *A Copper-Catalyzed Multicomponent Reaction and 'Click Strategy' for the Stereoselective Synthesis of a New Series of Oxazolone Peptidomimetics with α -Acylamino Amide and β -Amido Ketone Structures*. *Helv. Chim. Acta.* **2013**, *96*, 2251-2266. DOI:10.1002/hlca.201300057
- 254 D. V. Vorobyeva, N. V. Sokolova, V. G. Nenajdenko, A. S. Peregudov, S. N. Osipov, *Synthesis of CF₃-containing tetrapeptide surrogates via Ugi reaction/dipolar cycloaddition sequence*. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 872-877. DOI: 10.1016/j.tet.2011.11.037
- 255 P. Pramitha, D. Bahulayan, *Stereoselective synthesis of bio-hybrid amphiphiles of coumarin derivatives by Ugi–Mannich triazole randomization using copper catalyzed alkyne azide click chemistry*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2598-2603. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.01.111
- 256 B. Balan, D. Bahulayan, *A novel green synthesis of α/β -amino acid functionalized pyrimidinone peptidomimetics using triazole ligation through click-multi-component reactions*. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 227-231. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.11.002
- 257 N. V. Sokolova, V. G. Nenajdenko, V. B. Sokolov, D. V. Vinogradova, E. F. Shevtsova, L. G. Dubova, S. O. Bachurin, *Synthesis and biological activity of N-substituted-tetrahydro- γ -carbolines containing peptide residues*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 155-162. DOI: 10.3762/bjoc.10.13
- 258 L. Chavez-Acevedo, L. D. Miranda, *Synthesis of novel tryptamine-based macrocycles using an Ugi 4-CR/microwave assisted click-cycloaddition reaction protocol*. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4408-4412. DOI: 10.1039/C5OB00067J
- 259 W. Qian, D. Wang, H. Wang, P. Yu, S. Liu, S. Chen, *One-pot synthesis of 3-triazolyl-quinolin-2-(1H)-ones via sequential Ugi-“click”-Knoevenagel condensations*. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2167-2169. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.04.050
- 260 Nenajdenko, V. Nenajdenko, A. Gulevich, N. Sokolova, A. Mironov, E. Balenkova, *Chiral Isocyanoozides: Efficient Bifunctional Reagents for Bioconjugation*. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 1445-1449. DOI: 10.1002/ejoc.200901326
- 261 T. f. Niu, L. Gu, L. Wang, W. b. Yi, C. Cai, *Chemoselective Preparation of Unsymmetrical Bis(1,2,3-triazole) Derivatives and Application in Bis(1,2,3-triazole)-Modified Peptidomimetic Synthesis*. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6767-6776. DOI:10.1002/ejoc.201201096
- 262 J. Hoffmann, J. Gorges, L. Junk, U. Kazmaier, *Synthesis of pretubulysin-derivatives via the TubUgi-approach*. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6010-6020. DOI: 10.1039/C5OB00587F
- 263 D. D. Vachhani, A. Kumar, S. G. Modha, S. K. Sharma, V. S. Parmar, E. V. V. d. Eycken, *Diversely Substituted Triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepinones: A Post-Ugi Copper-Catalyzed Tandem Azide–Alkyne Cycloaddition/Ullmann C–N Coupling Approach*. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1223-1227. DOI: 10.1002/ejoc.201201587
- 264 S. Balalaie, A. Vaezghaemi, N. Zarezadeh, F. Rominger, H. R. Bijanzadeh, *Catalyst-Free Synthesis of Fused Triazolo-Diazepino[5,6-b]Quinoline Derivatives via a Sequential Ugi-4CR–Nucleophilic Substitution–Intramolecular Click Reaction*. *Synlett.* **2018**, *29*, 1095-1101. DOI: 10.1055/s-0036-1591531
- 265 I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, S. W. Djuric, *A versatile synthesis of fused triazolo derivatives by sequential Ugi/alkyne-azide cycloaddition reactions*. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8439-8441. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.09.117
- 266 F. Tahoori, S. Balalaie, R. Sheikhnejad, M. Sadjadi, P. Bolori, *Design and synthesis of anti-cancer cyclopeptides containing triazole skeleton*. *Amino Acids* **2014**, *46*, 1033-1046. DOI: 10.1007/s00726-013-1663-1

- 267 L. Xue, X. Xiong, K. Chen, Y. Luan, G. Chen, H. Chen, *Modular synthesis of glycopolymers with well-defined sugar units in the side chain via Ugi reaction and click chemistry: hetero vs. homo*. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 4263-4271. DOI: 10.1039/C6PY00734A
- 268 K. Pérez-Labrada, I. Brouard, I. Méndez, C. S. Pérez, J. A. Gavín, D. G. Rivera, *Combined Ugi-4CR/CuAAC Approach to Triazole-Based Neoglycolipids*. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3671-3683. DOI:10.1002/ejoc.201402117
- 269 A. Gorbunov, N. Sokolova, E. Kudryashova, V. Nenajdenko, V. Kovalev, I. Vatsouro, *Chiral Heteroditopic Baskets Designed from Triazolated Calixarenes and Short Peptides*. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 12415-12423. DOI: 10.1002/chem.201601818
- 270 S.-H. Chung, T.-J. Lin, Q.-Y. Hu, C.-H. Tsai, P.-S. Pan, *Synthesis of Boron-Containing Primary Amines*. *Molecules* **2013**, *18*, 12346. DOI: 10.3390/molecules181012346
- 271 V. Lobrégat, G. Alcaraz, H. Bienaymé, M. Vaultier, *Application of the 'resin-capture–release' methodology to macrocyclisation intramolecular Suzuki–Miyaura coupling*. *Chem. Commun.* **2001**, 817-818. DOI: 10.1039/B101156L
- 272 C.-Y. Hsiao, S.-Q. Huang, W.-H. Lien, C.-Y. Hsu, K.-I. Hsieh, M.-H. Lin, M.-J. Wu, C.-C. Fu, H.-C. Chen, H.-P. Fang, C.-J. Li, P.-S. Pan, *Synthesis of Ugi-4CR boronate analogues via microwave irradiation*. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 3585-3597. DOI: 10.1007/s11164-016-2433-y
- 273 D. Yugandhar, A. K. Srivastava, *Efficient Construction of Azaspiro[4.5]trienone Libraries via Tandem Ugi 4CC/Electrophilic ipso-Iodocyclization in One-Pot*. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 474-481. DOI: 10.1021/acscombsci.5b00065
- 274 J. Kajanus, I. Jacobson, A. Åstrand, R. I. Olsson, U. Gran, A. Björe, O. Fjellström, Ö. Davidsson, H. Emtenäs, A. Dahlén, B. Löfberg, Z.-Q. Yuan, J. Sundell, J. Cassel, J. Gyll, T. Iliefski, Å. Högberg, E. Lindhardt, J. Malmberg, *Isoindolinone compounds active as Kv1.5 blockers identified using a multicomponent reaction approach*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2023-2029. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.02.081
- 275 L. Pérez, K. Pérez Labrada, M. Cruz Mendoza, A. Chávez Riveros, E. Hernández Vázquez, T. Torroba, L. Miranda, *Diversity-oriented synthesis and cytotoxic activity evaluation of biaryl-containing macrocycles*. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2450-2458. DOI: 10.1039/C6OB02726A
- 276 R. Ostaszewski, D. E. Portlock, A. Fryszkowska, K. Jeziorska, *Combination of enzymic procedures with multicomponent condensations*. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 413-419. DOI: 10.1351/pac200375020413
- 277 A. Fryszkowska, J. Frelek, R. Ostaszewski, *One-pot enzymatic desymmetrization and Ugi MCR*. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6064-6072. DOI: 10.1016/j.tet.2005.04.032
- 278 A. Madej, D. Koszelewski, D. Paprocki, A. Brodzka, R. Ostaszewski, *The sustainable synthesis of peptidomimetics via chemoenzymatic tandem oxidation–Ugi reaction*. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 28405-28413. DOI: 10.1039/C8RA04583F
- 279 A. Znabet, E. Ruijter, F. J. J. de Kanter, V. Köhler, M. Helliwell, N. J. Turner, R. V. A. Orru, *Highly Stereoselective Synthesis of Substituted Prolyl Peptides Using a Combination of Biocatalytic Desymmetrization and Multicomponent Reactions*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5289-5292. DOI: 10.1002/anie.201001592
- A. Znabet, E. Ruijter, F. J. J. de Kanter, V. Köhler, M. Helliwell, N. J. Turner, R. V. A. Orru, *Highly Stereoselective Synthesis of Substituted Prolyl Peptides Using a Combination of Biocatalytic Desymmetrization and Multicomponent Reactions*. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5417-5420. DOI: 10.1002/ange.201001592
- 280 A. Znabet, J. Zonneveld, E. Janssen, F. J. J. De Kanter, M. Helliwell, N. J. Turner, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Asymmetric synthesis of synthetic alkaloids by a tandem biocatalysis/Ugi/Pictet–Spengler-type cyclization sequence*. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7706-7708. DOI: 10.1039/C0CC02938F
- 281 X. C. Liu, D. S. Clark, J. S. Dordick, *Chemoenzymatic construction of a four-component Ugi combinatorial library*. *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, *69*, 457-460. DOI: 10.1002/1097-0290(20000820)69:4<457::AID-BIT12>3.0.CO;2-L
- 282 L. Banfi, A. Basso, F. Casuscelli, G. Guanti, F. Naz, R. Riva, P. Zito, *Synthesis of Novel Isochromene Derivatives by Tandem Ugi Reaction/Nucleophilic Substitution*. *Synlett.* **2010**, *2010*, 85-88. DOI: 10.1055/s-0029-1218553
- 283 V. Cerulli, L. Banfi, A. Basso, V. Rocca, R. Riva, *Diversity oriented and chemoenzymatic synthesis of densely functionalized pyrrolidines through a highly diastereoselective Ugi multicomponent reaction*. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1255-1274. DOI: 10.1039/C1OB06632C
- 284 B. Luca, B. Alessandro, B. Andrea, D. S. Carlo, R. Renata, R. Federico, *Long-Range Diastereoselectivity in an Ugi Reaction: Stereocontrolled and Diversity-Oriented Synthesis of Tetrahydrobenzoxazepines*. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5064-5075. DOI:10.1002/ejoc.201300541

- 285 S. Klossowski, A. Brodzka, M. Zysk, R. Ostaszewski, *Chemoenzymatic synthesis and application of a new, easily chiral auxiliary for the synthesis of peptidomimetics via an Ugi reaction*. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 435-442. DOI: 10.1016/j.tetasy.2014.01.016
- 286 L. Moni, L. Banfi, A. Basso, A. Galatini, M. Spallarossa, R. Riva, *Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Highly Substituted Benzazepines by a Multicomponent Strategy Coupled with Organocatalytic and Enzymatic Procedures*. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 339-351. DOI: 10.1021/jo402527w
- 287 L. Moni, L. Banfi, A. Basso, L. Carcone, M. Rasparini, R. Riva, *Ugi and Passerini Reactions of Biocatalytically Derived Chiral Aldehydes: Application to the Synthesis of Bicyclic Pyrrolidines and of Antiviral Agent Telaprevir*. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3411-3428. DOI: 10.1021/jo502829j
- 288 O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Combination of Enzymes and Metal Catalysts. A Powerful Approach in Asymmetric Catalysis*. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3262. DOI: 10.1021/cr020029g
- 289 H. Pilar, P. Vittorio, A. A. R., *Dynamic Kinetic Resolution via Hydrolase-Metal Combo Catalysis in Stereoselective Synthesis of Bioactive Compounds*. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2585-2611. DOI:10.1002/adsc.201200365
- 290 L. J. Hee, H. Kiwon, K. Mahn-Joo, P. Jaiwook, *Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols and Amines*. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 999-1015. DOI: 10.1002/ejoc.200900935
- 291 L. S. Campbell-Verduyn, W. Szymański, C. P. Postema, R. A. Dierckx, P. H. Elsinga, D. B. Janssen, B. L. Feringa, *One pot 'click' reactions: tandem enantioselective biocatalytic epoxide ring opening and [3+2] azide alkyne cycloaddition*. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 898-900. DOI: 10.1039/B919434G
- 292 C. de Souza de Oliveira, K. T. de Andrade, A. T. Omori, *One-pot chemoenzymatic synthesis of chiral disubstituted 1,2,3-triazoles in aqueous media*. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *91*, 93-97. DOI: 10.1016/j.molcatb.2013.03.004
- 293 A. Cuetos, F. R. Bisogno, I. Lavandera, V. Gotor, *Coupling biocatalysis and click chemistry: one-pot two-step convergent synthesis of enantioenriched 1,2,3-triazole-derived diols*. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2625-2627. DOI: 10.1039/C3CC38674K
- 294 S. Groothuys, B. H. M. Kuijpers, P. J. L. M. Quaedflieg, H. C. P. F. Roelen, R. W. Wiertz, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Chemoenzymatic Synthesis of Triazole-Linked Glycopeptides*. *Synthesis* **2006**, *2006*, 3146-3152. DOI: 10.1055/s-2006-942509
- 295 G. J. Roff, R. C. Lloyd, N. J. Turner, *A Versatile Chemo-Enzymatic Route to Enantiomerically Pure β -Branched α -Amino Acids*. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098-4099. DOI: 10.1021/ja049499d
- 296 E. Burda, W. Hummel, H. Gröger, *Modular Chemoenzymatic One-Pot Syntheses in Aqueous Media: Combination of a Palladium-Catalyzed Cross-Coupling with an Asymmetric Biotransformation*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9551-9554. DOI: 10.1002/anie.200801341
- E. Burda, W. Hummel, H. Gröger, *Modulare chemoenzymatische Eintopfsynthesen im wässrigen Medium: Kombination einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung mit einer asymmetrischen Biotransformation*. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9693-9696. DOI: 10.1002/ange.200801341
- 297 E. Burda, W. Bauer, W. Hummel, H. Gröger, *Enantio- and Diastereoselective Chemoenzymatic Synthesis of C2-Symmetric Biaryl-Containing Diols*. *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 67-72. DOI: 10.1002/cctc.200900156
- 298 V. Gauchot, W. Kroutil, A. R. Schmitzer, *Highly Recyclable Chemo-/Biocatalyzed Cascade Reactions with Ionic Liquids: One-Pot Synthesis of Chiral Biaryl Alcohols*. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 6748-6751. DOI: 10.1002/chem.201000302
- 299 J. Paris, N. Ríos-Lombardía, F. Morís, H. Gröger, J. González-Sabín, *Novel Insights into the Combination of Metal- and Biocatalysis: Cascade One-Pot Synthesis of Enantiomerically Pure Biaryl Alcohols in Deep Eutectic Solvents*. *ChemCatChem.* **2018**, *10*, 4417-4423. DOI:10.1002/cctc.201800768
- 300 S. Borchert, E. Burda, J. Schatz, W. Hummel, H. Gröger, *Combination of a Suzuki cross-coupling reaction using a water-soluble palladium catalyst with an asymmetric enzymatic reduction towards a one-pot process in aqueous medium at room temperature*. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2012**, *84*, 89-93. DOI: 10.1016/j.molcatb.2012.03.006
- 301 A. W. H. Dawood, J. Bassut, R. O. M. A. de Souza, U. T. Bornscheuer, *Combination of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction with Engineered Transaminases*. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 16009-16013. DOI:10.1002/chem.201804366
- 302 S. P. France, G. A. Aleku, M. Sharma, J. Mangas-Sanchez, R. M. Howard, J. Steflík, R. Kumar, R. W. Adams, I. Slabu, R. Crook, G. Grogan, T. W. Wallace, N. J. Turner, *Biocatalytic Routes to Enantiomerically Enriched Dibenz[c,e]azepines*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15589-15593. DOI: 10.1002/anie.201708453
- S. P. France, G. A. Aleku, M. Sharma, J. Mangas-Sanchez, R. M. Howard, J. Steflík, R. Kumar, R. W. Adams, I. Slabu, R. Crook, G. Grogan, T. W. Wallace, N. J. Turner, *Biocatalytic Routes to Enantiomerically Enriched Dibenz[c,e]azepines*. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 15795-15799. DOI: 10.1002/ange.201708453

- 303 S. T. Ahmed, F. Parmeggiani, N. J. Weise, S. L. Flitsch, N. J. Turner, *Chemoenzymatic Synthesis of Optically Pure l- and d-Biarylalanines through Biocatalytic Asymmetric Amination and Palladium-Catalyzed Arylation*. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5410-5413. DOI: 10.1021/acscatal.5b01132
- 304 M. Frese, C. Schnepel, H. Minges, H. Voß, R. Feiner, N. Sewald, *Modular Combination of Enzymatic Halogenation of Tryptophan with Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions*. *ChemCatChem.* **2016**, *8*, 1799-1803. DOI:10.1002/cctc.201600317
- 305 J. Latham, J.-M. Henry, H. H. Sharif, B. R. K. Menon, S. A. Shepherd, M. F. Greaney, J. Micklefield, *Integrated catalysis opens new arylation pathways via regiodivergent enzymatic C–H activation*. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11873. DOI: 10.1038/ncomms11873
- 306 C. Schnepel, H. Minges, M. Frese, N. Sewald, *A High-Throughput Fluorescence Assay to Determine the Activity of Tryptophan Halogenases*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14159-14163. DOI: 10.1002/anie.201605635
- C. Schnepel, H. Minges, M. Frese, N. Sewald, *Ein Hochdurchsatz-Fluoreszenz-Assay zur Bestimmung der Aktivität von Tryptophan-Halogenasen*. *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 14365-14369. DOI: 10.1002/ange.201605635
- 307 T. Cuenca, M. Filice, J. M. Palomo, *Palladium nanoparticles enzyme aggregate (PANEA) as efficient catalyst for Suzuki–Miyaura reaction in aqueous media*. *Enzyme Microb. Technol.* **2016**, *95*, 242-247. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2016.01.014
- 308 A. Prastaro, P. Ceci, E. Chiancone, A. Boffi, R. Cirilli, M. Colone, G. Fabrizi, A. Stringaro, S. Cacchi, *Suzuki–Miyaura cross-coupling catalyzed by protein-stabilized palladium nanoparticles under aerobic conditions in water: application to a one-pot chemoenzymatic enantioselective synthesis of chiral biaryl alcohols*. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1929-1932. DOI: 10.1039/B915184B
- 309 T. Görbe, K. P. J. Gustafson, O. Verho, G. Kervefors, H. Zheng, X. Zou, E. V. Johnston, J.-E. Bäckvall, *Design of a Pd(0)-CalB CLEA Biohybrid Catalyst and Its Application in a One-Pot Cascade Reaction*. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1601-1605. DOI: 10.1021/acscatal.6b03481
- 310 S. Bay, T. Villnow, G. Ryseck, V. Rai-Constapel, P. Gilch, T. J. J. Müller, *The Ugi Four-Component Reaction Route to Photoinducible Electron-Transfer Systems*. *ChemPlusChem.* **2013**, *78*, 137-141. DOI: 10.1002/cplu.201200279
- 311 S. Bay, G. Makhloufi, C. Janiak, T. J. J. Müller, *The Ugi four-component reaction as a concise modular synthetic tool for photo-induced electron transfer donor-anthraquinone dyads*. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1006-1016. DOI: 10.3762/bjoc.10.100
- 312 S. Bay, T. Müller, *Phenothiazine-Aromatic Hydrocarbon Acceptor Dyads as Photo-induced Electron Transfer Systems by Ugi Four-Component Reaction*. *Z. Naturforsch.* **2014**, *96b*, 541-543. DOI: 10.5560/ZNB.2014-4060
- 313 S. Hassan, *Lipase Catalyzed Aminolysis as an Entry to Consecutive Multicomponent Reactions*. Dissertation **2014**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- 314 J. Sitzley, *Neue Homo-Multichromophore auf Basis der Ugi-Reaktion*. Dissertation **2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- 315 S. Bay, *Photosensibilisierbare Donor-Akzeptor und Donor-Akzeptor-Chromophor-Systeme mittels Ugi-Reaktion*. Dissertation **2012**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- 316 Y. M. A. Yamada, Y. Maeda, Y. Uozumi, *Novel 3D Coordination Palladium–Network Complex: A Recyclable Catalyst for Suzuki–Miyaura Reaction*. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4259-4262. DOI: 10.1021/ol0615026