

Sequenzielle Mehrkomponenten-Synthesen auf Basis der CAL-B-katalysierten Propargylaminolyse

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Angelo Altavilla

aus Bergisch Gladbach

Düsseldorf, Februar 2022

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie,
Lehrstuhl I: Organische 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: 29.04.2022

Ich versichere eidesstattlich, dass die Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht und ich habe bisher keinen erfolglosen Promotionsversuch unternommen.

Düsseldorf, den 23.02.2022

Altavilla, Angelo

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2018 bis Dezember 2021 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Lehrstuhl I: Organische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. T. J. J. Müller angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden zur Publikation vorbereitet oder in Form von Postern auf Fachtagungen präsentiert.

Publikationen:

In Vorbereitung:

- 1) A. Altavilla, B. G. Kasper, J. Meisner, T. J. J. Müller „*Sequential one-pot reaction based on lipase CAL-B: A Novel Three-Component Aminolysis-Click CAL-B-Catalyzed Dominoreaction and Kinetic Fluorine NMR Study starting from easily accessible propargylamine*“ (**Arbeitstitel**)
- 2) A. Altavilla, T. J. J. Müller „*Preparation of novel triazole-based: 2H-1,4-benzoxazin-3-ones, N-heterocyclus-phenoxyacetamides and alkynyl-phenoxyacetamides based on a three-component CAL-B catalyzed Dominoreaction starting from easily accessible propargylamine*“. (**Arbeitstitel**)

Posterpräsentationen auf Fachtagungen:

A. Altavilla, T. J. J. Müller, „*Sequential multicomponent synthesis based on CAL-B catalyzed processes*“ *7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry, 2018*, Düsseldorf, Deutschland.

Betreute Bachelorarbeiten und Forschungspraktika

Zwei Bachelorarbeiten und zwei Forschungspraktika wurden basierend auf den der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Promotionsstudien von mir konzipiert und betreut. Die Betreuung belief sich jeweils auf die Anleitung zum praktischen Arbeiten und die Unterstützung bei der Interpretation der Ergebnisse. Diese Ergebnisse wurden daher zum Teil in dieser Arbeit übernommen und sind im Verlauf der Dissertation kenntlich gemacht.

1. V. A. Baltieri, Bachelorarbeit, *Optimization study of a 4-component one-pot reaction*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Università degli studi di Ferrara, Düsseldorf, **2018**. Beiträge von Optimierungsstudien zur weiteren Untersuchung für eine *Aminolyse-Click-Ullmann-Kupplungs-4-Komponenten Ein-Topf-Reaktion*.
2. C. Fohrer, Bachelorarbeit, *Konzeption einer konsekutiven chemoenzymatischen Smiles-Umlagerungsreaktion*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2019**. Versuche zur Optimierung der ACSr-3CR Sequenz und NMR-spektroskopie Untersuchung der Glykolsäureabspaltung während der *Smiles-Umlagerungsreaktion*
3. W. Pisetsky M. Sc., Praktikumsbericht, *Synthese 1,2,3-triazolsubstituierter 2H-1,4-Benzoxazin-3-one als potenzielle Wirkstoffe für die Krebstherapie*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2019**. Beiträge zur Optimierung der ACSrAn-3CR Sequenz
4. D. A. Lopez Guerrero M. Sc., Praktikumsbericht, *Versuche zur Optimierung einer Synthese zu 1,2,3-triazolsubstituierter 2H-1,4-Benzoxazin-3-one*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, **2020**. Versuche einer Optimierungsstudie als Zugang zur ACSrAn-3CR Sequenz

Meiner Tochter Solviven Eliana Altavilla gewidmet

„You place too much importance on the so-called purity of blood! You fail to recognize that it matters not what someone is born, but what they grow to be!“

A. P. W. B. Dumbledore (1881; † 1997)*

Headmaster of Hogwarts School of Witchcraft and Wizardry

Danksagung

Zunächst möchte ich mich (hoffentlich) bei all denjenigen bedanken, die mich beim Anfertigen dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Ich danke meinem Mentor und Doktorvater Prof. Dr. Thomas J. J. Müller für die Gelegenheit im Rahmen dieses Promotionsvorhaben an einem sehr spannenden Thema forschen zu dürfen. Besonders bedanke ich mich für die vielen Diskussionen und die ermöglichten Freiheiten im wissenschaftlichen Arbeiten. Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Jörg Pietruszka für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Besonders danke ich den *CEO, CFO und COO* des *Chaotischen Quartetts* und besten Freunden Dr. Peter Brüggemann, Dr. Bernd G. Kasper, und Dr. Mirko M. Lindic. Ich danke Dr. Lars May, für seine motivierenden Worte und vor allem für seine humoristische Interpretation von SSIO, Dr. Tobias Deden, für seine tatkräftige Unterstützung bei der Ausarbeitung von Musikwünschen sowie über wechselseitige Gespräche über unsere Rolle als Familienväter, Wladislaw Pisetsky, M. Sc., sowie Burak Kürsat Menekse, M. Sc. für die überragende finale Zeit im Labor, die spannenden Gesprächsthemen über die Vorteile von vitaminhaltigen Fruchtsäften, sowie die fundierte und verstörende Textanalyse von deutsch-türkisch-stämmigen Sprechgesang. Ein angenehmes und erfolgreiches Arbeitsklima ist auf Gedeih und Verderb abhängig von motivierten und unersetzlichen Laborpartnern. Ich bedanke mich bei den Mitgliedern meiner Nachbarlabore und beim restlichen Arbeitskreis in sämtlichen Variationen der letzten Jahre für das freundliche Arbeitsklima.

Für die Aufnahmen der NMR- Spektren danke ich ganz besonders Mohanad Aian, B. Sc. Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitgliedern der MS-Abteilung Ralf Bürgel und Dr. Peter Tommes. Herrn Dr. Bernhard Mayer, Heidi Webers, Dagmar Riedl, Dagmar Koschel, Anja Beineke, Michael Webers, Erik Schönstein und PD Dr. Klaus Schaper danke ich für die stetige Versorgung mit Verbrauchsmaterialien und die technische Unterstützung. Für die Anfertigung der Elementaranalysen bedanke ich mich beim Institut für Pharmazeutische Chemie. Für die Berechnungen der kinetischen Auswertung bedanke ich mich bei Juniorprofessor Dr. Jan Meisner und Dr. Bernd G. Kasper.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen Eltern für ihre Unterstützung. Ich danke in besonderem Maße meiner Tochter Solviven Eliana Altavilla für die Motivation und unendliche Liebe, welche sie mir täglich mit auf dem Weg gibt. Ein großer Dank gilt meiner Gefühlsmentorin, besten Freundin, IHK-geprüften Shishatronikerin und geliebten Partnerin Sina Becker, B. Sc. für ihre emotionale Intelligenz, ihren auffangenden Hafen in der finalen Phase dieser Arbeit, für die vielen Tage und Wochen der Motivation und für die Entlastung im Alltag während der Fertigstellung. DANKE

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XVII
1 ZUSAMMENFASSUNG UND SUMMARY	1
1.1 Zusammenfassung.....	1
1.2 Summary	8
2 EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG.....	15
2.1 Einleitung	15
2.2 Aufgabenstellung	18
3 ALLGEMEINER TEIL.....	22
3.1 Literaturübersicht.....	22
3.1.1 Die Lipase CAL-B	22
3.1.1.1 Die Aminolyse mit Lipasen	28
3.1.2 Kreuzkupplungsreaktionen	30
3.1.2.1 <i>Ullmann</i> -Reaktionen	32
3.1.3 <i>Meldal-Sharpless-Click</i> -Reaktion	36
3.1.4 Multikomponentenreaktionen	41
3.1.4.1 Vierkomponenten <i>Ugi</i> -Reaktion	43
3.1.5 Reaktionskinetik und Reaktionsordnung	45
3.1.5.1 Reaktionen erster Ordnung	47
3.1.5.2 Reaktionen zweiter Ordnung	48
3.1.5.3 Michaelis-Menten Kinetik	50
3.1.6 Umlagerungsreaktionen	53
3.1.6.1 Die <i>Smiles</i> -Umlagerung	54
3.1.7 Benzoxazinone: Synthesen und Anwendungen	57
3.1.8 <i>2H</i> -1,4-Benzoxazin-3-one	58
4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION	60
4.1 Kinetische Untersuchung der AC-3CDR: Live-¹⁹F{¹H}-NMR-Studie	60
4.1.1 Kinetische Untersuchung der CAL-B-gestützten Amidierungsreaktion des Phenoxyacetates 1a mit Propargylamin	65

4.1.2 Kinetische Untersuchung der <i>AC-3CDR</i> von Phenoxyacetat 1a mit 4-Fluorbenzylazid (2b) und Propargylamin	70
4.1.3 Numerische Auswertung der untersuchten enzymatischen Reaktionen im Hinblick auf die Kinetik	74
4.2 Untersuchung von Substituenten in Bezug auf die Kompatibilität in der CAL-B-katalysierten <i>AC-3CDR</i>.....	79
4.2.1 Darstellung der Edukte zur Untersuchung der Substituenten-Kompatibilität in der <i>AC-3CDR</i>	80
4.2.2 CAL-B-katalysierte Aminolyse- <i>Click</i> -Dreikomponenten-Dominoreaktion zur Darstellung von Alkyloxy- und Allyloxy-substituierte Triazolderivate 4	84
4.2.3 Strukturaufklärung der über <i>AC-3CDR</i> dargestellten Alkyloxy- und Allyloxy-substituierten Triazolderivate 4	87
4.3 Untersuchung und Etablierung einer Vierkomponenten-Aminolyse-<i>Click-Ullmann</i>-Ein-Topf-Reaktion (<i>ACU-4CR</i>) zur Darstellung von <i>N</i>-substituierten Triazolderivate 7.....	89
4.3.1 Untersuchung einer <i>Ullmann</i> -Typ-Reaktion im Sinne der sequenziellen Katalyse in einer Ein-Topf-Methodik	89
4.3.2 Optimierungsstudie zur Vierkomponenten-Aminolyse- <i>Click-Ullmann</i> -Reaktion (<i>ACU-4CR</i>) im Ein-Topf-Verfahren	94
4.3.3 Strukturaufklärung der synthetisierten 1,2,3-Triazol-substituierter Verbindungen 6	102
4.4 Untersuchung einer Aminolyse-<i>Click-Smiles</i>-Umlagerung von Phenoxyacetat-Derivaten im Ein-Topf-Verfahren	104
4.4.1 Optimierungsstudie einer <i>Smiles</i> -Umlagerung mit dem iodierten Zwischenprodukt aus der <i>AC-3CDR</i> und Untersuchung der zugrundeliegenden Glykolsäurespaltung	104
4.4.2 Strukturaufklärung des synthetisierten Triazols 5a	110
4.4.3 Optimierungsstudie zur <i>ACSr-3CR</i> nach dem Ein-Topf Verfahren	113
4.5 Entwicklung und Etablierung einer neuartigen Aminolyse-<i>Click-Smiles</i>-Umlagerung-Anellierungsreaktion (<i>ACSrAn-3CR</i>) zur Darstellung von 2<i>H</i>-1,4-Benzoxazin-3-one und seinen Derivaten	117
4.5.1 Untersuchung des zugrundeliegenden basenvermitteltem Ringschlussmechanismus des 1,2,3-triazolsubstituierten Amids 3d	117
4.5.2 Optimierungsstudie zur <i>ACSrAn-3CR</i>	119
4.5.3 Strukturaufklärung anhand des 1,2,3-triazolsubstituierten 2 <i>H</i> -1,4-Benzoxazin-3-ons 7d	128
5 FAZIT UND AUSBLICK	131

6 EXPERIMENTELLER TEIL	135
6.1 Allgemeine Informationen zur Arbeitstechnik	135
6.2 Synthesen	137
6.2.1 Vorstufensynthesen	137
6.2.1.1 (1 <i>E</i> ,1' <i>E</i>)- <i>N,N'</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-Cyclohexan-1,2-diyl]bis[1-(pyridin-2-yl)methanimin] (Salen1) ¹⁸⁰	137
6.2.1.2 2'-[(1 <i>E</i> ,1' <i>E</i>)-{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-Cyclohexan-1,2-diyl]bis(azaneylylidene)}-bis(methaneylyliden)]diphenol (Salen2) ¹⁸⁰	138
6.2.1.3 Methyl diazoacetat (E1) ¹⁷⁵	139
6.2.1.4 5-(Hydroxymethyl)-2-iodphenol (E2) ^{181,182}	140
6.2.1.5 5-(Bromomethyl)-2-iodphenol (E3) ¹⁸³	141
6.2.1.6 <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)ethyl]acetamid (N7) ¹⁸⁴	142
6.2.1.7 2,4-Diiodphenol (E4) ¹⁸⁵	143
6.3.1 Edukte: Methylacetate (1)	144
6.3.1.1.1 Methyl 2-(4-Fluorophenoxy)acetat (1a) ¹⁸⁶	145
6.3.1.1.2 Methyl 2-(4-Iodphenoxy)acetat (1b) ¹⁸⁷	145
6.3.1.1.3 Methyl 2-(2-Iodphenoxy)acetat (1c) ¹⁸⁸	146
6.3.1.1.4 Methyl 2-(2-methoxy-2-oxoethoxy)benzoat (1d)	146
6.3.1.1.5 Methyl 2-(2,4-Diiodphenoxy)acetat (1e) ¹⁹⁰	147
6.3.1.2 Allgemeine Vorschrift (AV2) zur Herstellung der Methylacetate (1)	148
6.3.1.2.1 Methyl 2-(hexyloxy)acetat (1f) ¹⁷⁵	149
6.3.1.2.2 Methyl 2-(allyloxy)acetat (1g) ¹⁷⁵	150
6.3.1.2.3 Methyl 2-(cyclohexyloxy)acetat (1h) ¹⁷⁵	151
6.3.1.2.4 Methyl 2-(<i>tert.</i> -butoxy)acetat (1i) ¹⁷⁵	151
6.3.1.2.5 Methyl 2-[(2-decyltetradecyl)oxy]acetat (1j) ¹⁷⁵	152
6.3.1.2.6 Dimethyl 2,2'-oxydiacetat (1k) ¹⁷⁵	152
6.4 Allgemeine Vorschrift (AV3) zur Herstellung der Azide (2)	153
6.4.1 Edukte: Azide (2)	154
6.4.1.1 1-(Azidomethyl)-4-fluorbenzol (2a) ¹¹¹	154
6.4.1.2 1-(Azidomethyl)-4-chlorbenzol (2b) ¹⁹²	154
6.4.1.3 1-(Azidomethyl)-4-brombenzol (2c) ^{193,194}	155
6.4.1.4 1-(Azidomethyl)-4-iodbenzol (2d) ¹⁹⁵	155
6.4.1.5 1-(Azidomethyl)-2-fluorbenzol (2e) ¹⁹⁶	156
6.4.1.6 1-(Azidomethyl)-4-methylbenzol (2f) ¹⁹⁷	156
6.4.1.7 1-(Azidomethyl)-4-(<i>tert.</i> -butyl)benzol (2g) ¹⁹⁸	157
6.4.1.8 1-(Azidomethyl)-4-(trifluormethylbenzol) (2h) ¹⁹⁹	157
6.4.1.9 4-(Azidomethyl)-benzonnitril (2i) ²⁰⁰	158
6.4.1.10 2-(Azidomethyl)naphthalen (2j) ²⁰¹	158

6.4.1.11	3-(Azidopropyl)benzol (2k) ²⁰²	159
6.4.1.12	(Azidomethyl)cyclohexan (2l) ²⁰³	159
6.4.1.13	11-(Azidomethyl)tricosan (2m)	160
6.4.1.14	2-(2-Azidoethyl)-1,3-dioxolan (2n) ²⁰⁴	160
6.4.1.15	4-Bis-(azidomethyl)benzol (2o) ²⁰⁵	161
6.4.1.16	4-Methylbenzoesulfonylazid (2p) ²⁰⁶	161
6.4.1.17	5-(Azidomethyl)-2-iodphenol (2q)	162
6.5	Zwischenstufen und fluorierte Derivate für die kinetische Untersuchung	163
6.5.1	2-(4-Fluorphenoxy)- <i>N</i> -(prop-2-in-1-yl)acetamid (3a)	163
6.5.2	[1-(4-Fluorbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]methanamin (3b) ²⁰⁷	164
6.5.3	<i>N</i> -[[1-(4-Fluorbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]methyl]-2-(4-fluorphenoxy)-acetamid (3c)	165
6.5.4	<i>N</i> -[[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(2-iodphenoxy)]acetamid (3d)	166
6.6	Allgemeine Vorschrift 4 (AV4) zur Herstellung der Triazolderivate 4	167
6.6.1	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-hydroxyacetamid (4a)	169
6.6.2	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-methoxyacetamid (4b)	170
6.6.3	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(hexyloxy)acetamid (4c)	171
6.6.4	2-(Allyloxy)- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (4d)	172
6.6.5	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(cyclohexyloxy)acetamid (4e)	173
6.6.6	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[(2-decyltetradecyl)oxy]-acetamid (4g)	174
6.7	Smiles-Umlagerungsprodukte	175
6.7.1	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-4-iodanilin (5a)	175
6.7.2	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)anilin (5b)	177
6.8	Allgemeine Vorschrift 5 (AV5) zur Herstellung <i>N</i>-heterocyclisch-substituierter Triazol-Derivate 6	179
6.8.1	2-[4-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6a)	182
6.8.2	2-[4-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6b)	183
6.8.3	2-[4-(4-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6c)	184
6.8.4	2-[4-(2-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6d)	185
6.8.5	2-[4-(4-Phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6e)	186
6.8.6	Methyl 1-[4-(2-[[[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino]-2-oxoethoxy]-phenyl]-1 <i>H</i> - imidazol-4-carboxylat (6f)	187
6.8.7	2-[4-[4-(2-Acetamidoethyl)-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl]phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4- yl)methyl]acetamid (6g)	188

Inhaltsverzeichnis

6.8.8	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(4-formyl-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)phenoxy]acetamid (6h)	189
6.8.9	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-[4-(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl]phenoxy]acetamid (6i)	190
6.8.10	2-[4-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6j)	191
6.8.11	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)phenoxy]acetamid (6k)	192
6.8.12	<i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(4-oxochinazolin-3(4 <i>H</i>)-yl)phenoxy]acetamid (6l)	193

6.9 Allgemeine Vorschrift 6 (AV6) zur Synthese Triazol-substituierter Benzoxazinon-Derivate 7 .

.....		194
6.9.1	4-[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7a) ²⁰⁸	197
6.9.2	4-[(1-(4-Fluorbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7b)	198
6.9.3	4-[(1-(4-Chlorbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7c) ²⁰⁸	199
6.9.4	4-[(1-(4-Brombenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7d)	200
6.9.5	4-[(1-(4-Iodbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7e)	201
6.9.6	4-[(1-(2-Fluorbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7f)	202
6.9.7	4-[(1-(4-Methylbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7g)	203
6.9.8	4-[(1-(4-(<i>tert.</i> -Butyl)benzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7h)	204
6.9.9	4-[(1-(4-(Trifluormethyl)benzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)- on (7i)	205
6.9.10	4-[(1-(4-Cyanobenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7j)	206
6.9.11	4-[(1-(Naphthalen-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7k)	207
6.9.12	4-[(1-(3-Phenylpropyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7l)	208
6.9.13	4-[(1-Hexyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7m) ^{165,208}	209
6.9.14	4-[(1-(Cyclohexylmethyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7n)	210
6.9.15	4-[1-(2-Decyltetradecyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7o)	211
6.9.16	4-[(1-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)- on (7p) ^{165,208}	212
6.9.16	4-[(1-[4-(Azidomethyl)benzyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7q)	213

7 ANHANG	214
7.1 NMR-Spektren von nicht-veröffentlichen Strukturen	214
7.1.1 5-(Hydroxymethyl)-2-iodphenol (E2)	214
7.1.2 5-(Brommethyl)-2-iodphenol (E3) und 5-(Azidomethyl)-2-iodphenol (2q)	217
7.1.3 <i>N</i> -Acetylhistamin (N7)	218
7.1.4 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-hydroxyacetamid (4a)	219
7.1.4 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-methoxyacetamid (4b)	220
7.1.5 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(hexyloxy)acetamid (4c)	221
7.1.6 2-(Allyloxy)- <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (4d)	222
7.1.7 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(cyclohexyloxy)-acetamid (4e)	223
7.1.8 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[(2-decyltetradecyl)oxy]-acetamid (4g)	224
7.1.9 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-4-iodanilin (5a)	225
7.1.10 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)anilin (5b)	227
7.1.12 2-[4-(1 <i>H</i> -Imidazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6b)	229
7.1.13 2-[4-(4-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6c)	230
7.1.15 2-[4-(4-Phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6e)	232
7.1.16 Methyl 1-[4-(2-[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino)-2-oxoethoxy]-phenyl]-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxylat (6f)	234
7.1.17 2-[4-[4-(2-Acetamidoethyl)-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl]phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6g)	235
7.1.18 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(4-formyl-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)phenoxy]acetamid (6h)	236
7.1.19 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-[4-(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl]phenoxy]acetamid (6i)	237
7.1.20 2-[4-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)phenoxy]- <i>N</i> -[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6j)	238
7.1.21 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(2-oxopyridin-1(2 <i>H</i>)-yl)phenoxy]acetamid (6k)	239
7.1.22 <i>N</i> -[(1-Benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(4-oxochinazolin-3(4 <i>H</i>)-yl)phenoxy]acetamid (6l)	242
7.1.23 4-[(1-(4-Fluorbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7b)	243
7.1.24 4-[(1-(4-Brombenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7d)	244
7.1.25 4-[(1-(4-Fluorbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7e)	245
7.1.26 4-[(1-(2-Fluorbenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7f)	246
7.1.27 4-[(1-(4-(Trifluormethyl)benzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7i)	247
7.1.28 4-[(1-(4-Cyanobenzyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]-[1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7j)	248

Inhaltsverzeichnis

7.1.29	4-[(1-(Naphthalen-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]-[1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7k)	249
7.1.30	4-[(1-(3-Phenylpropyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]-[1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7l)	250
7.1.31	4-[(1-(Cyclohexylmethyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]-[1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7n)	251
7.1.32	4-[1-(2-Decyltetradecyl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]-[1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7o)	252
7.1.33	4-({1-[4-(Azidomethyl)benzyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl}-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]-[1,4]oxazin-3(4 <i>H</i>)-on (7q)	253
7.2	Molekülverzeichnis	254
7.3	Differentialgleichungen aus der numerischen Berechnung mit <i>DynaFit4.0</i>.....	260
8	LITERATURVERZEICHNIS	262

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
a.u.	engl. <i>arbitrary unit</i> (beliebige Einheit)
Å	Längeneinheit (1 Ångstrom = 1×10^{-10} m)
abs.	absoluiert/ Absorption
AC-3CDR	Dreikomponenten-Aminolyse- <i>Click</i> -Domino-Reaktion
ACN	Acetonitril
ACSr-3CR	Dreikomponenten-Aminolyse- <i>Click-Smiles</i> - Umlagerungs-Ein-Topf-Reaktion
ACSrAn-3CR	Dreikomponenten-Aminolyse- <i>Click</i> -Anellierungs-Ein- Topf-Reaktion
ACU-4CR	Vierkomponenten-Aminolyse- <i>Click-Ullmann</i> -Ein-Topf- Reaktion
Ala	Alanin
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
Asp	Aspartat
ATR	Attenuated Total Reflection
ATRP	radikalische Atomtransfer-Polymerisation (<i>atom transfer radical polymerisation</i>)
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	Berechnet
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
Cal	<i>Candida antarctica</i> lipase
COSY	correlation spectroscopy
CuAAC	Kupfer-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition

Abkürzungsverzeichnis

d	Dublett
DCM	Dichlormethan
DEE	Diethylether
DE	<i>differential evolution algorithm</i>
dd	Dublett von einem Dublett
ddd	Dublett von einem Dublett von einem Dublett
DEPT	Signalverstärkung durch Polarisationstransfer (<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>)
DFT	klassische Dichtefunktionaltheorie
DGL	Differentialgleichung
DIMBOA	2,4-Dihydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-on
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenionisation
Enz	Enzym
ESI	Elektrospray-Ionisation
FAD	Flavin-Adenin-Dinucleotid
FMN	Flavinmononucleotid
gef.	Gefunden
Gg	Geschwindigkeitsgesetz
GGW	Gleichgewicht
GK	Geschwindigkeitskonstante
Gly	Glycin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom

His	Histidin
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HR-MS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie (<i>high-resolution mass spectrometry</i>)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz (Einheit, 1 Hz = 1 s ⁻¹)
IR	Infrarot(spektroskopie)
<i>J</i>	NMR Kopplungskonstante [Hz]
K2CT	Kalium-Glucose Co-Transporter
L	Ligand
Lm	Laufmittel
MM	<i>Michaelis-Menten</i>
MCR	Multikomponentenreaktion (<i>Multi-component reaction</i>)
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
NaAsc	Natriumascorbat
NAD	Nicotinamidadenindinucleotid
NADP	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
<i>n-Hex</i>	<i>n</i> -Hexan
NMR	engl. <i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernspinresonanz)
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhanced Spectroscopy</i>
PCR	Polymerase Kettenreaktion (<i>Polymerase chain reaction</i>)
PDB	Protein Database

Abkürzungsverzeichnis

PEG	Polythylenglycol
Phen	1,10-Phenanthrolin
PG	Schutzgruppe (protection group)
PLC	Phosphoinositid-Phospholipase C
PPL	Schweinepankreaslipase (<i>porcine pancreas lipase</i>)
qd	Quintett eines Dubletts
<i>quart.</i>	Quartär
RG	Reaktionsgeschwindigkeit
RO	Reaktionsordnung
RT	Raumtemperatur
s	Singulett; stark (strong)
Salox	Salicylaldoxim
Salen 1	(1E,1'E)-N,N'-[(1S,2S)-Cyclohexan-1,2-diyl]bis[1-(pyridin-2-yl)methanimin]
Salen 2	2,2'-((1E,1'E)-(((1S,2S)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(azaneylylidene))bis(methaneylyliden))diphenol
Ser	Serin
Sw	Schwalbenschwanz (Swallowtail)
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TPP	Thiaminpyrophosphat
UV	Ultraviolett

1 Zusammenfassung und Summary

1.1 Zusammenfassung

Enzymkatalyse ermöglicht es zum Teil Reaktionen unter milderen Bedingungen, in höheren Ausbeuten und auch unter Beachtung von Regio-, Chemo- und Stereoselektivität durchzuführen. Durch den Einsatz von Enzymen in organischen Reaktionen können komplizierte Schutzgruppenstrategien umgangen werden, da Enzyme spezifisch in ihren Reaktionen sind. Die Kombination von Enzymkatalyse gekoppelt mit Metallkatalyse und weiteren Bindungsknüpfungs- und Umlagerungsreaktionen bietet derzeit ein großes Repertoire an neuen Transformationssequenzen und eröffnet neue Synthesewege zu schwer zugänglichen Strukturen.

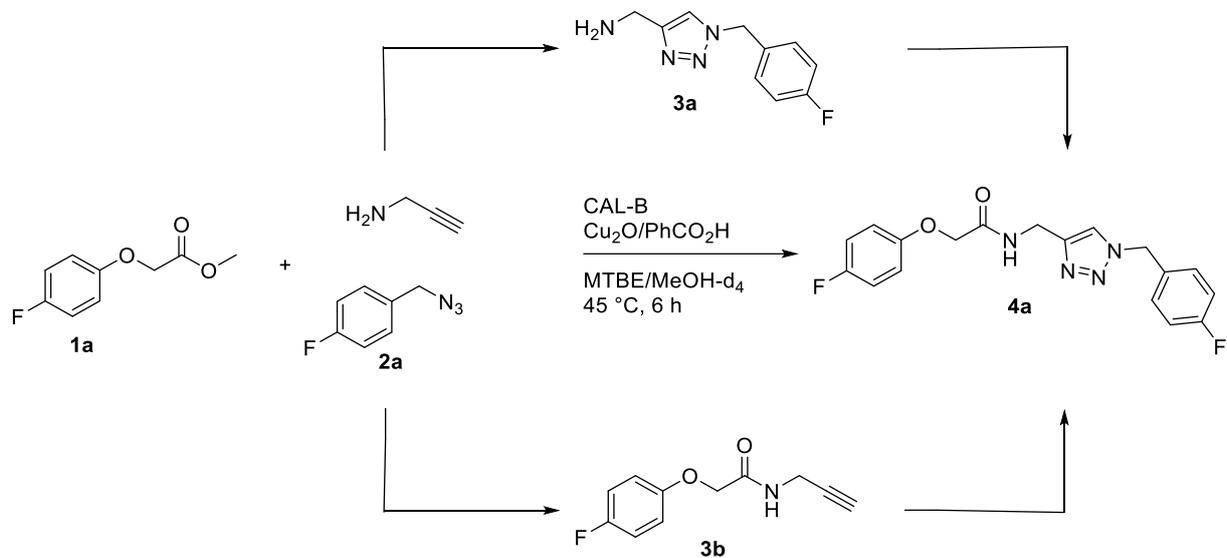
Diese Arbeit befasst sich mit der Untersuchung und dem Ausbau eines *Candida Antarctica Lipase B* (CAL-B) enzymatischen *Aminolyse-Click*-Dominoprozesses gefolgt von weiteren Bindungsknüpfungs-, Umlagerungs- sowie Anellierungsreaktionen in der Ein-Topf Methodik und lässt sich in fünf Subthemen gliedern:

- Untersuchung der zugrundeliegenden Reaktionskinetik des Dominoprozesses mit Hilfe von $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie.
- Ausbau der *Aminolyse-Click*-3-Komponentne Dominosequenz (*AC-3CDR*) in Hinblick auf die Variation von Substituenten, vor allem aliphatische und allylische Substituenten.
- Entwicklung einer Vierkomponenten-*Aminolyse-Click-Ullmann*-Reaktion (*ACU-4CR*).
- Beiträge zu einer Dreikomponenten- *Aminolyse-Click-Smiles*-Umlagerungs- und Vierkomponenten- *Aminolyse-Click-Ullmann-Typ-Kupplung-Smiles*-Umlagerungs-Ein-Topf Reaktion (*ACSr-3CR* und *ACUSr-4CR*).
- Entwicklung einer Dreikomponenten-*Aminolyse-Click-Smiles*-Umlagerungs-Anellierungs-Ein-Topf-Reaktion (*ACSrAn-3CR*) zur Darstellung von Benzoxazinonderivaten.

Zunächst wurde die Reaktionskinetik der *AC-3CDR* mit Hilfe von ^{19}F -NMR-Spektroskopie umfassend untersucht. Dabei wurden die Einzelreaktionen sowie die Gesamtreaktion kontinuierlich durch NMR-Messungen verfolgt und ausgewertet. Hierzu wurden Edukte (**1a** und **2a**), Zwischen- und Nebenprodukte (**3a** und **3b**) und das Produkt **4a** als fluorierte Derivate dargestellt. Die Reaktion wurde im NMR-Spektrometer bei 45 °C durchgeführt. Im 3 - 4 Minutentakt wurden Spektren aufgezeichnet, integriert und graphisch ausgewertet. Nachfolgend ist die zu untersuchende Reaktion dargestellt (*Schema 1*). Hierbei war einerseits

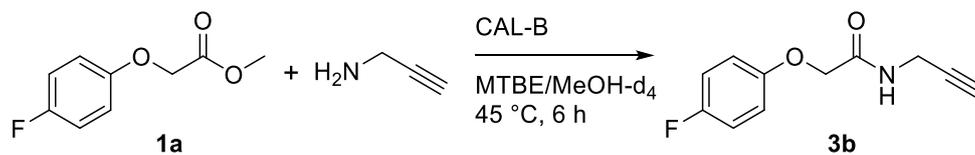
1 Zusammenfassung und Summary

zu untersuchen, welcher Reaktionspfad eingeschlagen wird, andererseits welche vermutete Reaktionsordnung zugrunde liegt.



Schema 1: Mögliche Reaktionspfade und Zwischenstufen der AC-3CDR.

In ersten Studien wurde die Aminolyse sowie die *Click*-Reaktion im Einzelnen untersucht und ausgewertet (*Schema 2*).



Schema 2: CAL-B-katalysierte Aminolyse von Methyl-2-(4-Fluorphenoxy)acetat (1a).

Die Auswertung in *Abbildung 1* zeigt, dass die Aminolyse sehr langsam und unvollständig abläuft. Mit dieser Erkenntnis in der Hand wurde die Studie im Hinblick auf die Dominoreaktion hin untersucht.

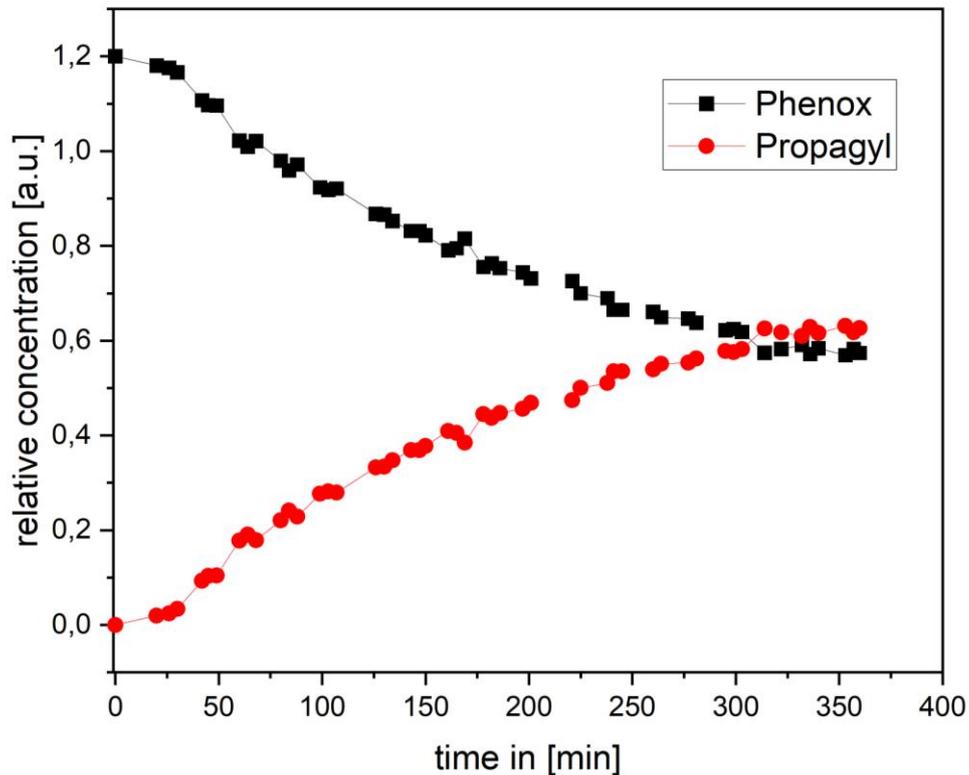


Abbildung 1: Reaktionskinetische Untersuchung der CAL-B-katalysierten Amiderungsreaktion. Schwarze Kurve: Verbrauch des Phenoxyacetates (**1a**, Phenox). Rote Kurve Bildung des Propargylamids (**3b**, Propargyl). Gleichgewichtseinstellung bei ca. 60 %-Umsatz und 370 min. Leicht-sigmoidaler Kurvenverlauf.

Der zweite Aspekt befasste sich mit der Untersuchung der Dominoreaktion. Es zeigt sich, dass die Dominoreaktion im Vergleich zur Einzelreaktion deutlich beschleunigt ist (vgl. *Abbildung 2*). Des Weiteren zeigt sich, dass der Prozess über das Amid als Zwischenstufe abläuft. Die Bildung des Triazols **3a** (vgl. *Schema 1*) wird in keiner Reaktion und in keinem der Spektren beobachtet.

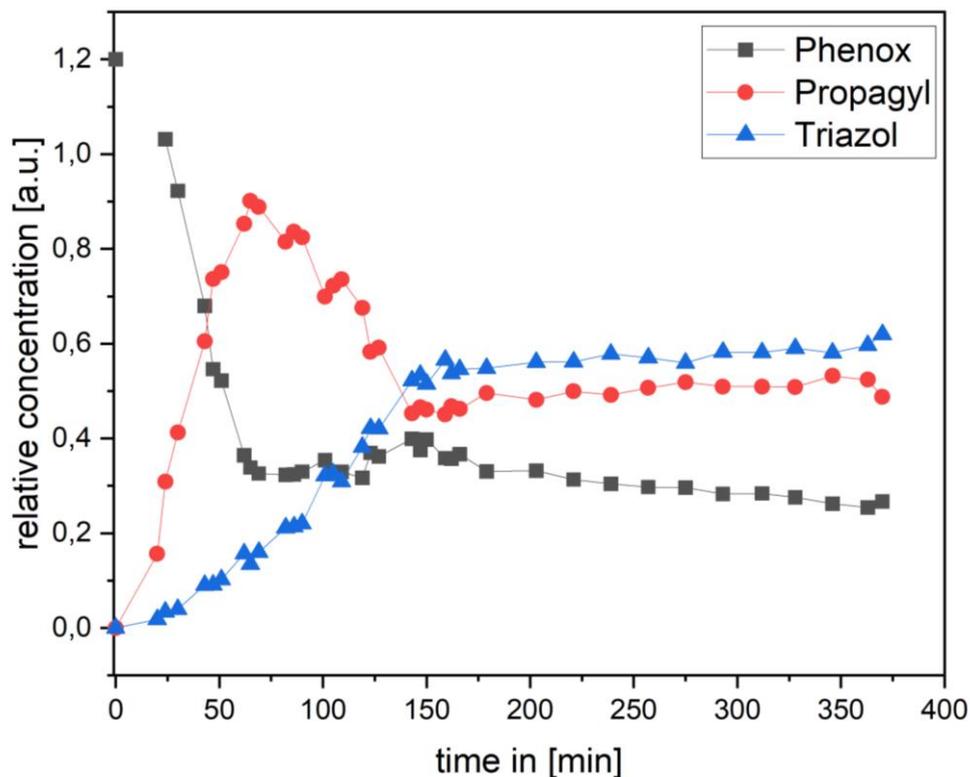
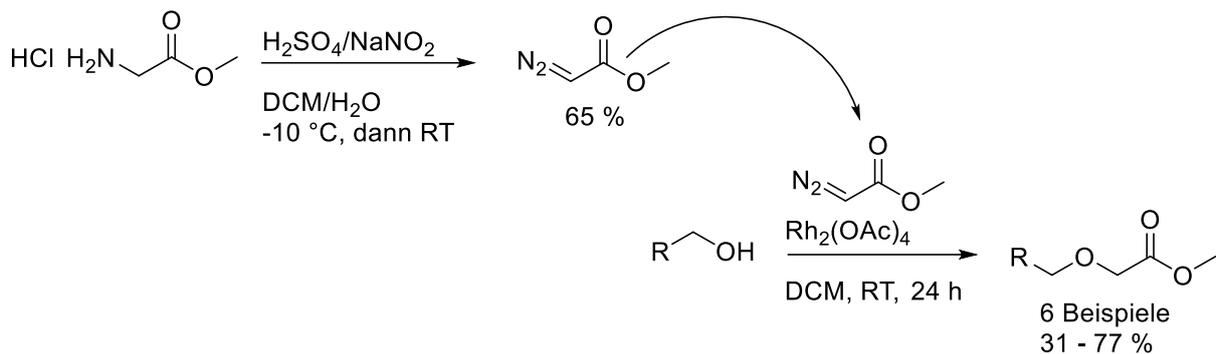


Abbildung 2: Reaktionskinetische Untersuchung der Amidierungs-Click-3-Komponenten Dominoreaktion (AC-3CDR). Schwarze Kurve: Verbrauch des Phenoxyacetates (**1a**, Phenox). Rote Kurve: Bildung und Zersetzung des Propargylamids (**3b**, Propargyl). Blaue Kurve: Bildung des Triazols (**4a**, Triazol). Gleichgewichtseinstellung der CAL-B-katalysierten Reaktion bei ca 60 %-Umsatz jedoch nach nur 50 min.

Im Anschluss an die Messungen und die graphische Auswertung, wurden verschiedene Geschwindigkeitsgesetze an die Reaktion angepasst. Es zeigte sich, dass eine Mischkinetik vorliegt, die durch zwei separat-ablaufende Reaktionen vorgegeben wird. Die erste Reaktion beinhaltet eine CAL-B-katalysierte Reaktion. Es stellt sich heraus, dass die Reaktion eine Induktionsphase beinhaltet, da Lipase-katalysierte Reaktionen nicht der *Michaelis-Menten*-Kinetik folgen. Zusätzlich kann die Kinetik aufgrund eines dauerhaft-besetzten aktiven Zentrums im ersten Reaktionsschritt auf eine Kinetik 2. Ordnung angepasst werden. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist daher sowohl von der Anwesenheit des Propargylamins als auch der des Phenoxyacetates abhängig. Des Weiteren zeigte sich, dass die Durchführung innerhalb eines Dominoprozesses die Geschwindigkeit der CAL-B-katalysierten Reaktion zu einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit führte. Grund hierfür lag darin, dass das gebildete Zwischenprodukt (**3b**) simultan verbraucht wird, wodurch sich die Gleichgewichtslage zu Gunsten des Endproduktes (**4a**) verschob. Durch die Anpassung mit Hilfe eines numerischen Fit-Programmes konnten diverse Geschwindigkeitskonstanten der zugrundeliegenden Reaktion erhalten werden. Die Kinetik des Click-Prozesses wird auch auf

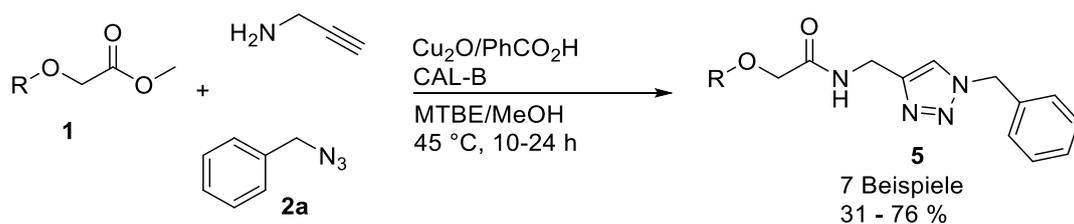
eine Kinetik 2. Ordnung vermutet, was die numerische Anpassung an die experimentell ermittelten Werte wiedergibt.

Weiterhin wurde die *AC-3CDR* auf ihre Substratspezifität hin untersucht. Aufbauend auf die Arbeiten von *S. Hassan* und der vorangehenden Masterarbeit wurden neben aromatischer Derivate auch aliphatische und allylische Derivate untersucht. Für die Eduktsynthese der eingesetzten Methoxyderivate wurden mehrere Methoden untersucht. Schließlich konnten die Edukte unter Zuhilfenahme einer Rhodium-katalysierten Carbeninsertionsreaktion einer Diazoverbindung dargestellt werden (*Schema 3*).



Schema 3: Rhodium-katalysierte Carbeninsertion zur Darstellung der gewünschten Startmaterialien.

Die synthetisierten Startmaterialien wurden in einer *AC-3CDR*, wie in *Schema 4* zu sehen, umgesetzt. Hierbei konnten sieben Beispiele in moderater bis sehr guter Ausbeute nach der *AC-3CDR*-Methodik dargestellt werden.

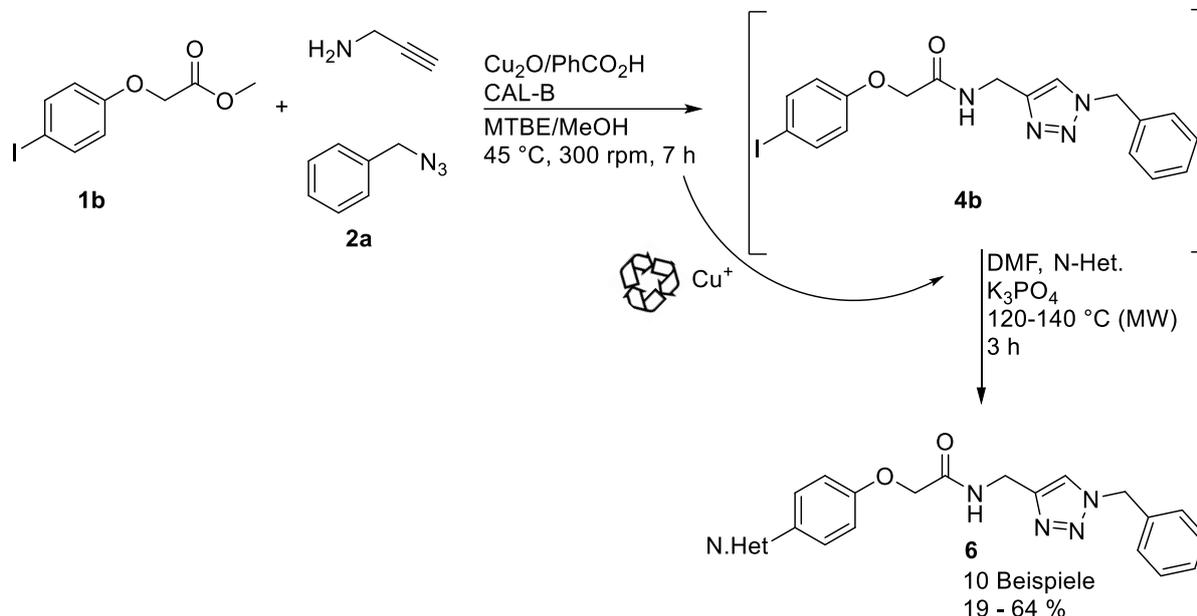


Schema 4: Untersuchung der Substratspezifität der CAL-B im Hinblick auf allylische und aliphatische Reste.

In der vorangehenden Masterarbeit²³ konnte im Anschluss an die *AC-3CDR* eine *Sonogashira*-Kreuzkupplungsreaktion zu einer *Aminolyse-Click-Sonogashira*-Vierkomponenten Ein-Topf-Reaktion entwickelt werden.

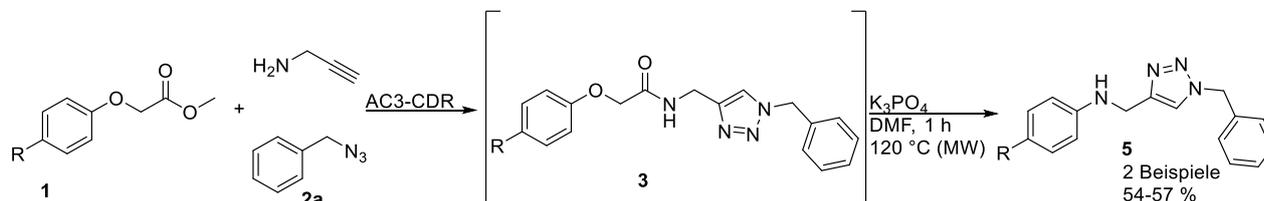
1 Zusammenfassung und Summary

Mit diesen Ergebnissen in der Hand wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit eine Aminolyse-*Click-Ullmann*-Vierkomponenten- Ein-Topf-Reaktion (*ACU-4CR*) entwickelt und konnte durch die Darstellung von 10 Derivaten innerhalb einer sequenziellen Katalyse etabliert werden (*Schema 5*).



Schema 5: Übersichtsreaktion für die etablierte *ACU-4CR* zur Darstellung der Verbindungen 6.

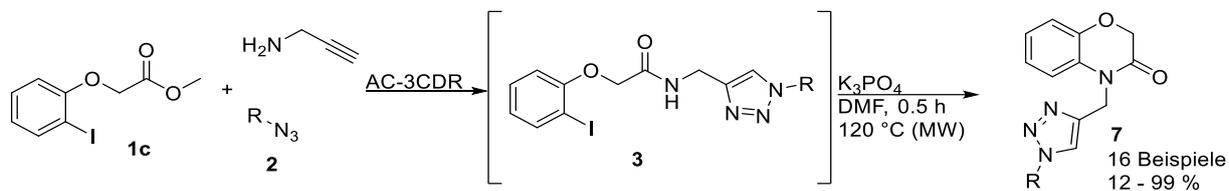
Anfängliche Versuche zeigten jedoch, dass die *Ullmann*-Kupplung nicht mit sämtlichen Aminen reagiert, sondern lediglich mit aciden-NH-Verbindungen, welche sterisch nicht sehr anspruchsvoll sind und einen pK_S -Wert aufweisen, welcher niedriger als der pK_S -Wert des Amids der Zwischenstufe 4b ist. Durch die Zugabe einer Base für die *Ullmann*-Kupplung kommt es zu einer *ipso*-Umlagerung nach *Smiles* als Konkurrenzprozess, welche zu nachfolgenden Toluidin-Derivaten 5 in *Schema 6* führte.



Schema 6: Aminolyse-*Click-Smiles*-Umlagerungs-Dreikomponenten Ein-Topf-Reaktion (*ACSr-3CR*) zur Synthese der Verbindungen 5.

Mit der Erkenntnis der erhöhten Acidität des Amids der Zwischenstufe (3) und dessen Vermögen zur Umlagerung, wurde anschließend eine Aminolyse-*Click*-Anellierungs-Dreikomponenten-Ein-Topf-Reaktion untersucht und durch die Darstellung von

16 Benzoxazinon-Derivaten **7** etabliert. Hierbei wurde Methyl-2-(2-iodphenoxy)acetat (**3c**) statt Methyl-2-(4-iodphenoxy)acetat (**3d**) für die AC-3CDR eingesetzt (Schema 7).



Schema 7: Übersichtsreaktion zur Synthese der Benzoxazinon-Derivate **7** in einer Aminolyse-Click-Anellierungs-Dreikomponentenreaktion (ACAn-3CR) nach der Ein-Topf-Methodik.

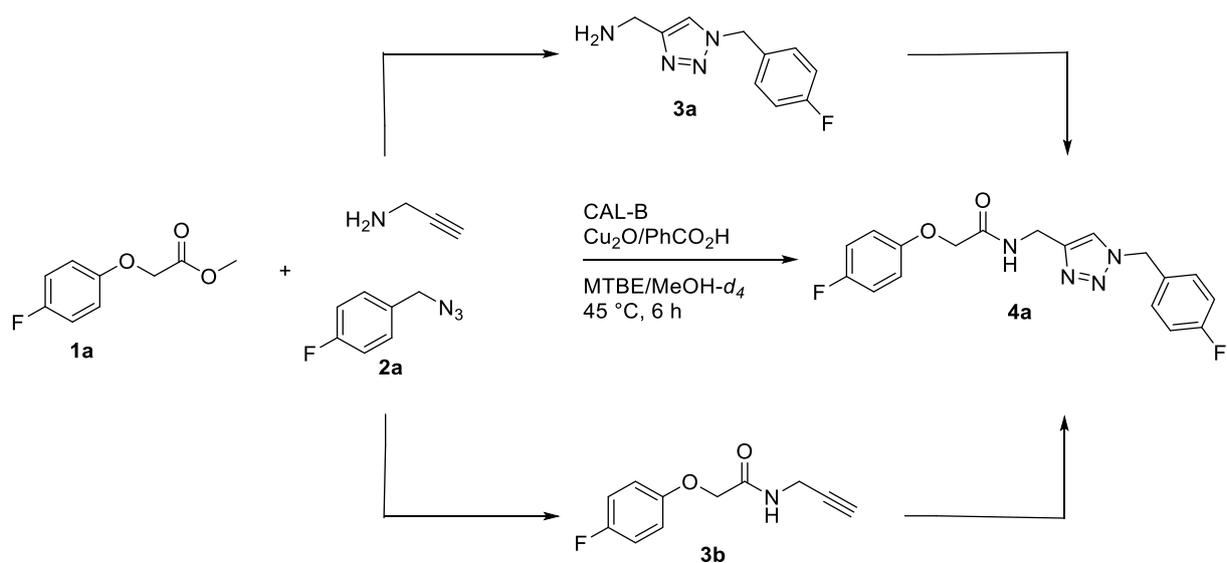
1.2 Summary

Enzyme catalysis partly enables reactions to be carried out under milder conditions, in higher yields and with regard to regio-, chemo- and stereoselectivity. By using enzymes in organic reactions, complicated protective group strategies can be circumvented, since enzymes are very specific in their reactions. The combination of enzyme catalysis coupled with metal catalysis currently offers a large repertoire of new transformations and opens new synthetic routes for structures that are difficult to access by conventional synthesis.

This work deals with the investigation and extension of a *Candida antarctica lipase B* (CAL-B) enzymatic aminolysis-*click* domino process followed by further binding, rearrangement as well as annulation reactions in the one-pot fashion and can be divided into five subtopics:

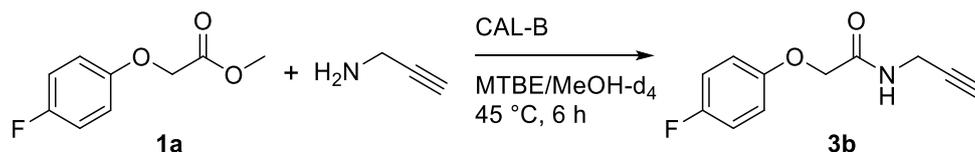
- Investigation of the underlying reaction-kinetics of the domino process using $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR spectroscopy.
- Expansion of the three-component aminolysis-*click* domino sequence (*AC-3CDR*) with respect to the variation of substituents. Especially aliphatic and allylic substituents.
- Development of a four-component aminolysis-*click-Ullmann* reaction (*ACU-4CR*).
- Investigation of a three-component aminolysis-*click-Smiles* and four-component aminolysis-*click-ullmann-type-coupling-smiles-rearrangement* one-pot reaction (*ACSr-3CR* and *ACUSr-4CR*).
- Development of a three-component aminolysis-*click-annulation* one-pot reaction (*ACAn-3CR*) to novel benzoxazinone derivatives.

First, the reaction kinetics of *AC-3CDR* were comprehensively investigated using $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR spectroscopy. In the process, the individual reactions as well as the overall reaction were followed and evaluated live by NMR-measurements and put into a scientific context. For this purpose, reactants (**1a** and **2a**), intermediates and byproducts (**3a** and **3b**) and the product **4a** were synthesized as fluorinated derivatives. The reaction was carried out inside the NMR spectrometer at 45 °C. Spectra were recorded in 3–4 minute intervals, integrated and evaluated graphically. The reaction to be investigated is shown below (*Scheme 1*). On the one hand it was necessary to investigate which reaction path was taken and on the other hand, which reaction order was the basis for this.



Scheme 1: Possible reaction pathways and intermediates of AC-3CDR.

During initial studies, the aminolysis and the *click* reaction were investigated and evaluated in detail (Scheme 2).



Scheme 2: CAL-B-catalyzed aminolysis of methyl 2-(4-fluorophenoxy)acetate (**1a**).

Under these conditions, the evaluation shows that the aminolysis proceeds very slowly and incompletely, as shown in Figure 1.

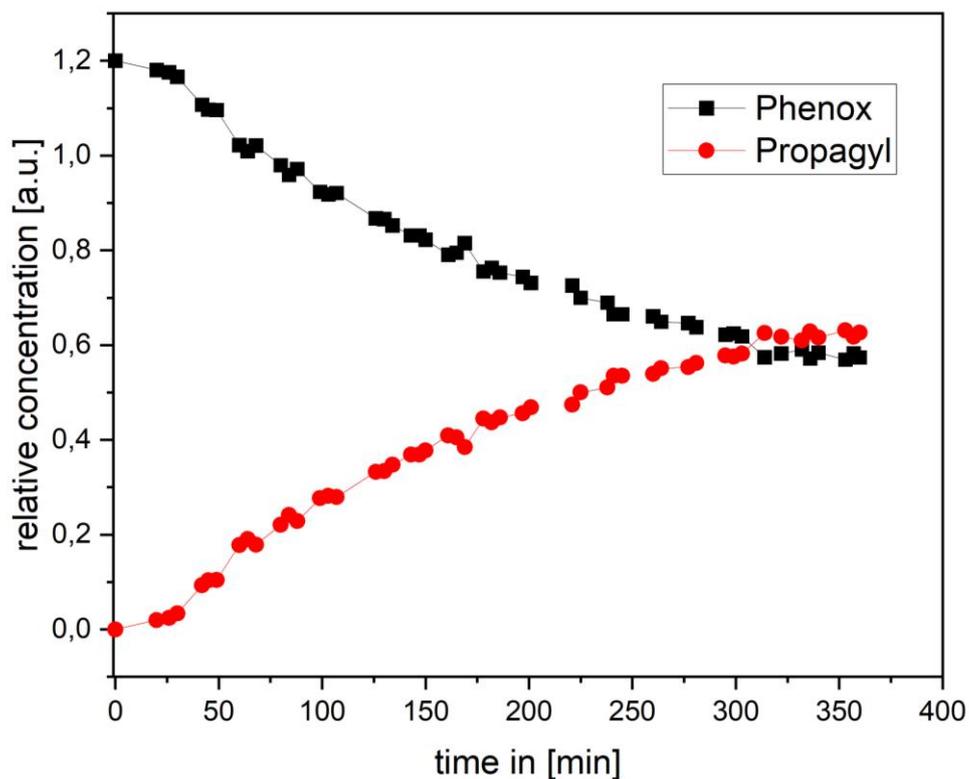


Figure 1: Reaction kinetics study of the CAL-B-catalyzed amidation reaction. Black curve: Consumption of the phenoxycetate (**1a**, Phenox). Red curve: formation of propargylamide (**3b**, Propargyl). Equilibrium setting at approx. 60% conversion and 370 min. Slightly sigmoidal curve.

Subsequently, the reaction kinetics of the *AC-3CDR* were investigated. It is shown that the domino reaction is significantly accelerated compared to the single reaction. Furthermore, it is shown that the process proceeds *via* the amide as an intermediate. The formation of the triazole **3a** (cf. *Scheme 1*) is not observed.

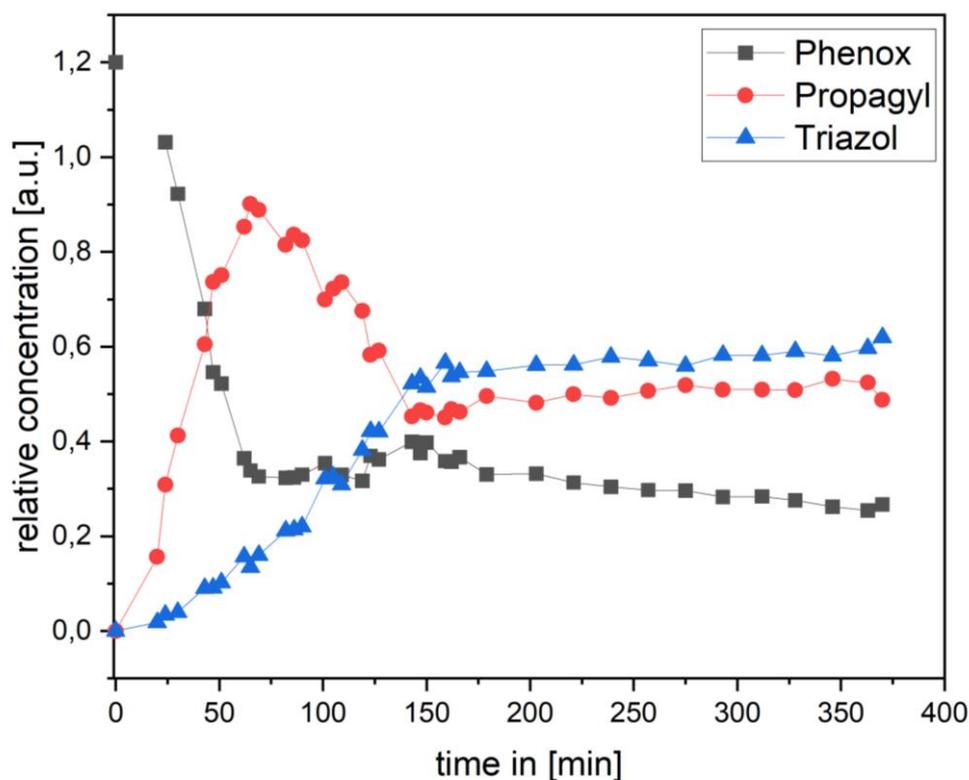
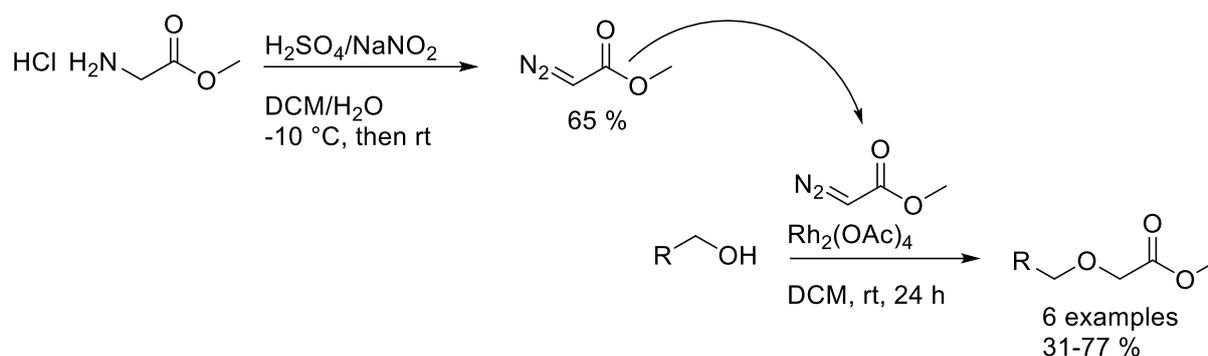


Figure 2: Reaction kinetics study of the aminolysis-*click* 3-component domino reaction (AC-3CDR). Black curve: consumption of the phenoxyacetate (**1a**, Phenox). Red curve: formation and consumption of the propargylamide (**3b**, propagyl). Blue curve: formation of the triazole (**4a**, Triazol). Equilibrium setting of the CAL-B catalyzed reaction at approx. 60% conversion but only 50 min.

Following the measurements and graphical evaluation, various rate laws were adapted to the reaction. It was found that mixed kinetics are present, dictated by two separate-process reactions. The first reaction involves an CAL-B-catalyzed reaction. It turns out that the reaction involves an induction phase, since lipase-catalyzed reactions do not follow *Michaelis-Menten* kinetics. In addition, the kinetics can be adjusted to 2nd order kinetics due to a permanently-occupied active site of the CAL-B in the first reaction step. Therefore, the reaction rate is dependent on both the presence of the propargylamine and the phenoxy acetate. Furthermore, it was found that performing within a domino process increased the rate of the CAL-B catalyzed reaction. The reason for this was that the intermediate **3b** formed was consumed simultaneously, which shifted the equilibrium position in favor of the final product **4a**. By fitting numerical calculations using a fit program, various rate constants of the underlying reaction could be obtained. The kinetics of the click process is also assumed to be 2nd order kinetics, reflecting the numerical fit to the experimentally determined values.

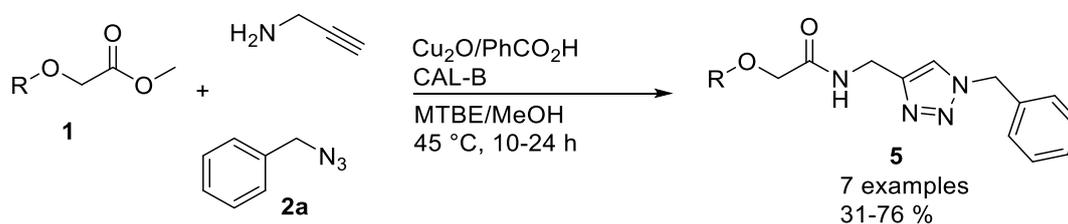
1 Zusammenfassung und Summary

Furthermore, *AC-3CDR* was investigated for its substrate specificity. Based on the work of *S. Hassan* and the previous *master's thesis*, alkyl and allyl derivatives were investigated in addition to aromatic derivatives. Several methods were investigated for the synthesis of starting material of the used methoxy derivatives. Finally, the educts were synthesized with the aid of a rhodium-catalyzed carbene insertion reaction of a diazo compound (view *Scheme 3*).



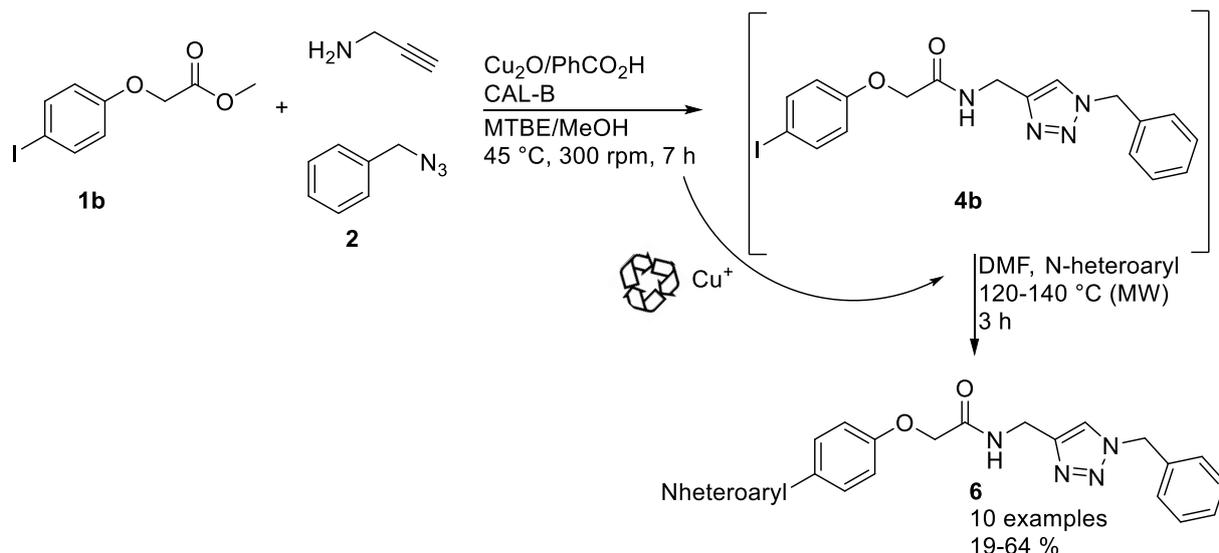
Scheme 3: Rhodium-catalyzed carbene insertion to produce the desired starting materials.

The synthesized starting materials were converted in an *AC-3CDR*. Seven examples could be presented, as shown in *scheme 4*, in moderate to very good yields according to the *AC-3CDR* methodology.



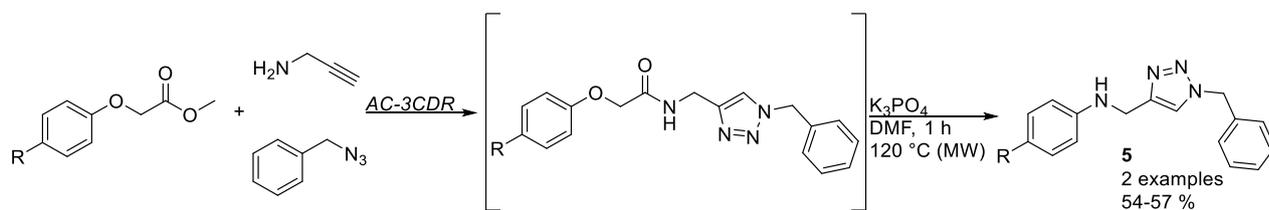
Scheme 4: Investigation of the substrate specificity of CAL-B regarding to allylic and alkylic substituents.

In the previous *master's thesis*, following the *AC-3CDR*, a one-pot *Sonogashira* cross-coupling reaction to an aminolysis-*click*-*Sonogashira*-four-component one-pot reaction could be developed. With these results in hand, an aminolysis-*click*-*Ullmann*-four-component one-pot reaction (*ACU-4CR*) was developed by using sequential catalysis in this work and could be established by the preparation of 10 derivatives of the products **6** (*Scheme 5*).



Scheme 5: Overview reaction for the established *ACU-4CR* to synthesize products **6**.

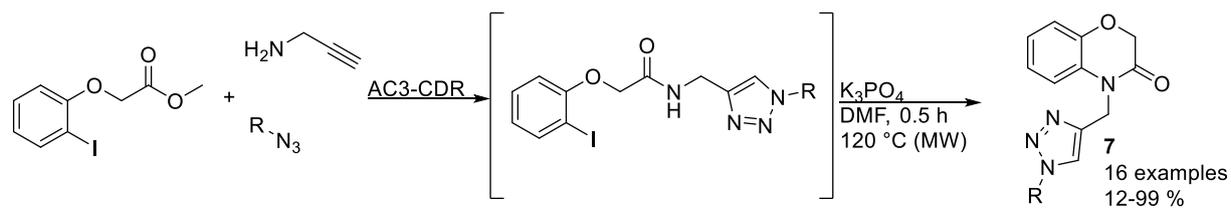
However, initial experiments showed that the *Ullmann* coupling does not work with all amines, but only with acidic NH compounds, which do not have too much steric hindrance and have a $\text{p}K_{\text{A}}$ value lower than the $\text{p}K_{\text{A}}$ value of the amide of the intermediate **4b**. The addition of a base for the *Ullmann* coupling leads to competition with an *ipso* rearrangement according to *Smiles*, which resulted in the following toluidine derivatives **5** in *Scheme 6*.



Scheme 6: Investigation of an aminolysis-*click-smiles* rearrangement three-component one-pot reaction (*ACSR-3CR*).

With the cognition of the increased acidity of the amide and its ability to rearrange, an aminolysis-*click-anellation* three-component one-pot reaction was envisioned next and established by the preparation of 16 benzoxazinone derivatives **7**. Here, methyl 2-(2-iodophenoxy)acetate (**1c**) was used instead of methyl 2-(4-iodophenoxy)acetate (**1b**) (*Scheme 7*).

1 Zusammenfassung und Summary



Scheme 7: Overview reaction of an aminolysis-click-annulation three-component reaction (ACAn-3CR) according to the one-pot methodology.

2 Einleitung und Aufgabenstellung

2.1 Einleitung

Das große Anliegen der Chemie ist die tiefgründige Erforschung von Materie, Materialien und neuartigen Strukturen, unter anderem auf den Gebieten Gesundheit, Energieversorgung, Ernährung. Vor dem Hintergrund einer stetig anwachsenden Bevölkerung und dem Bedarf an neuen Molekülen wie Naturstoffen, Pharmazeutika, Agrochemikalien und organischer Elektronik, ist eine intensivere Forschung von großem Belang. Ressourcenknappheit, Verschmutzung der Weltmeere und die Folgen des Klimawandels, wie z.B. die Erderwärmung und der daraus folgenden Polkappenschmelzung, Luftverschmutzung, Dürre und Ernteausfällen oder das Aussterben vieler Tierarten sind bereits deutlich spürbare und vor allem messbare Phänomene, die auf den Menschen zurückzuführen sind.¹⁻⁴ Daher ist die Bereitstellung neuer Substanzbibliotheken für die pharmazeutische Industrie, sowie die Umsetzung unter milden und vor allem „grünen“ Bedingungen von hoher Wichtigkeit. Im Zuge dessen werden seit einiger Zeit vermehrt Biokatalysatoren in pharmazeutischen und großtechnischen Prozessen eingesetzt, um solche Substanzbibliotheken unter dem Umweltaspekt bereitzustellen.⁵ Idealerweise sind die daraus resultierenden Reaktionen präparativ einfach zugänglich und liefern in kurzen Syntheserouten das gewünschte Motiv mit hoher molekularer Komplexität und Diversität.⁶

Enzyme sind potente und sehr gut angepasste Biokatalysatoren. Die Umsatzrate einer enzymkatalysierten Reaktion ist im Vergleich zur nicht-katalysierten Reaktion um den Faktor 10^9 größer.⁷ Ihre Reaktionen reichen dabei von einfachen Hydrierungsreaktionen bis hin zur Replikation von ganzen Chromosomen.⁸ Für sämtliche metabolische Prozesse, sind Enzyme unentbehrlich und im gleichen Maße wichtig für das Leben.⁹ Für viele Naturstoffe wie Peptide, Terpene oder Polyketide nutzt die Natur lineare Mehrstufen-Biosynthesen, anders als in der Organischen Synthese, die sich oft der konvergenten Synthese bedient.

Seit einiger Zeit nimmt die Bedeutung an enzymkatalysierten Reaktionen in der Organischen Chemie immer weiter zu.¹⁰ Dabei ist die Transformation organischer Verbindungen mit Hilfe von Biokatalysatoren nichts Neues. Die Ganzzellbiotransformation wird schon seit dem Altertum in der Bier- und Weinherstellung genutzt. Dabei dienen Hefen oder andere Organismen als Biokatalysatoren, indem die vorhandenen Kohlenhydrate, meist Glucose, durch den Metabolismus in Ethanol umgewandelt werden. Dieser Prozess ist besser bekannt als alkoholische Gärung.¹¹ Erstmals wurde 1815 ein enzymkatalysierter Prozess in der Industrie zur Darstellung von Essigsäure ohne die genauen Kenntnisse der Reaktion im sogenannten Fesselprozess eingesetzt.^{12,13}

2 Einleitung und Aufgabenstellung

Nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern auch in der Industrie hat sich die Biokatalyse etabliert. In einigen industriellen Verfahren hat sich, aufgrund der simplen Durchführbarkeit, die Ein-Topf-Methodik mit Biokatalysatoren, bei der Reinigungs- und Aufarbeitungsschritte umgegangen werden, manifestiert. Gründe dafür sind die Effizienz und die Selektivität eines Biokatalysators.⁶ Weitere Gründe sind neue Möglichkeiten um Reaktionen durchzuführen und deren Produkte, sowie der oft damit verbundene geringere Arbeitsaufwand oder auch der geringere Energieverbrauch. Die Biokatalyse bringt weitere Vorteile wie die Umweltverträglichkeit der eingesetzten Enzyme, da diese oftmals biologisch-abbaubar sind, die höhere Raum-Zeit-Ausbeute oder die hohe Stereo- bzw. Enantioselektivität mit sich.¹³ In der Biotechnologie und der chemischen Industrie besteht ein erhöhter Bedarf an organischen Estern. Deshalb gehören Lipase-katalysierte Veresterungen zu einem der wichtigsten Prozesse in der Biotechnologie.^{14,15}

Seit etwa 1990 ist es auch möglich Enzyme gezielt durch Enzyme-Engineering zu manipulieren.¹⁶ Durch die sogenannte Error-Prone-PCR oder auch evolutionäres Proteindesign (gerichtete Evolution) ist es möglich gewünschte Enzymeigenschaften einzustellen. So auch die Substratspezifität oder auch Stereo- und Enantioselektivität.^{17,18} Dazu ist es aber nötig die genaue Aminosäuresequenz zu kennen. Außerdem sind Informationen über die dreidimensionale Struktur des Enzyms notwendig.¹⁹

Nachteilig an Biokatalysatoren ist meist die Substratspezifität. Enzyme können oftmals nur wenige Strukturelemente umsetzen. Weiterhin ist eine enzymatisch-katalysierte Reaktion in vielen Fällen auf ein wässriges Medium und einen neutralen pH-Bereich beschränkt.²⁰ Enzyme sind sehr empfindliche Strukturen und in isolierter Form kaum stabil. Daher werden Enzyme in der Ganzzellbiotransformation eingesetzt oder vor ihrem Einsatz auf Trägern, z.B. Acrylharz, immobilisiert, wodurch sie stabilisiert werden. Durch die Immobilisierung wird das Recycling von Enzymen deutlich vereinfacht.²¹ Aus diesen Gründen werden verstärkt neue Reaktionen untersucht, die es ermöglichen die Organische Chemie mit der Biokatalyse zu koppeln.

Beispielhaft für diese Kopplung sind solche Reaktionen die vorangestellt oder im Anschluss an eine organisch-chemische Reaktion eine biokatalytische Reaktion durchführen. Dabei spielt zunächst die Art der Reaktion keine Rolle. *Abbildung 4* zeigt die verschiedenen Reaktionspfade für solche Kopplungen.

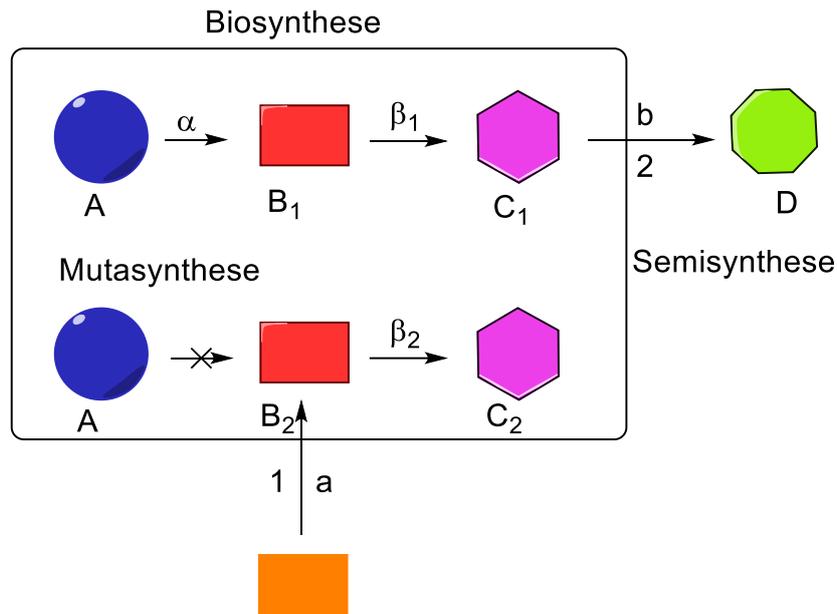


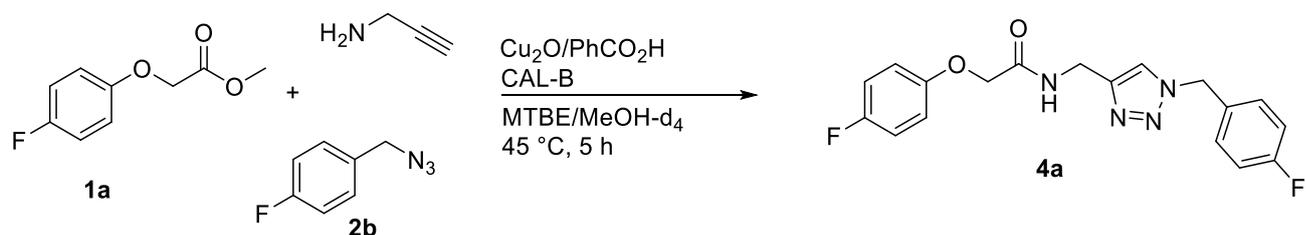
Abbildung 4: Darstellung über verschiedene Synthesekopplungen. a–b = chemische Stoffe. α und β Enzyme bzw. biologische Katalysatoren. 1–2 = chemische Katalysatoren.²²

Die Semisynthese beinhaltet die bioenzymatische Synthese einer Vorstufe mit anschließender chemischer Umsetzung. Dabei wird beispielsweise eine Vorstufe (B_1) mit einem Biokatalysator (β_1) zu einer Zwischenstufe (C_1) umgesetzt. Anschließend folgt der Umsatz mit einem Reaktionspartner (b) und einem chemischen Katalysator (2) zum Produkt (D). Die Mutasynthese hingegen wandelt ein chemisch-dargestelltes Intermediat (B_2) in einer Biosynthese durch den Einsatz eines Biokatalysators (β_2) zum gewünschten Produkt (C_2) um. Es können weitere Schritte folgen. So sind vorstufen-dirigierte Biosynthesen oder Mutasynthesen gefolgt von Semisynthesen möglich. Auch die Semisynthese gefolgt von einer Biosynthese zur Modifizierung, ist denkbar.

2.2 Aufgabenstellung

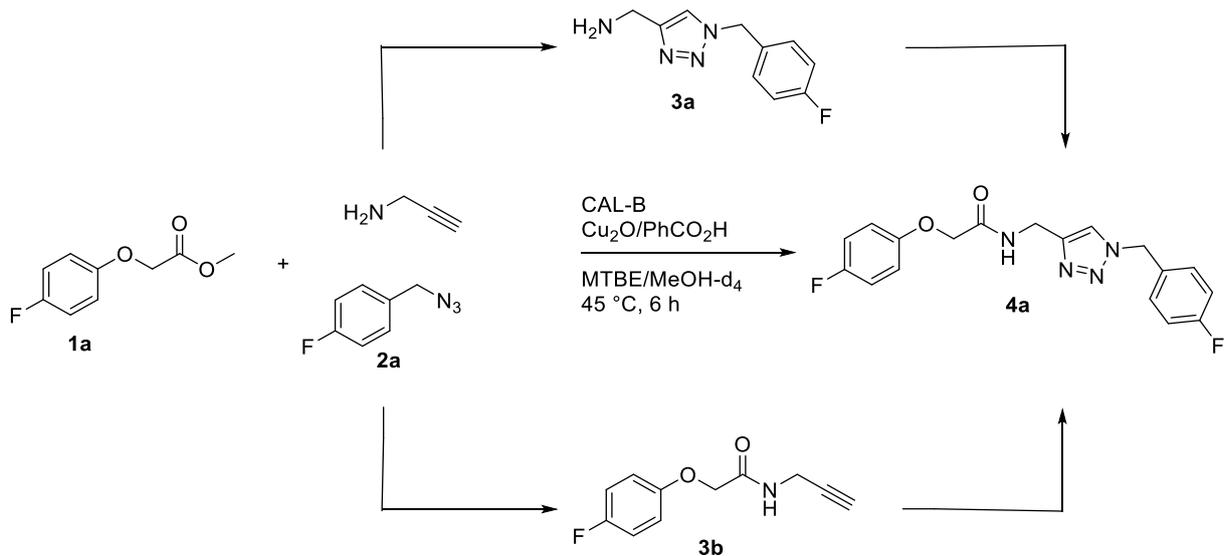
Diese Arbeit befasst sich mit der Untersuchung und dem Ausbau eines *Candida antarctica* Lipase B (CAL-B) enzymatischen *Aminolyse-Click*-Dominoprozesses gefolgt von weiteren Bindungsknüpfungs-, Umlagerungs- sowie Anellierungsreaktionen in der Ein-Topf-Methodik. Basierend auf der vorangegangenen Masterarbeit²³ und vorhergehenden Arbeiten von *Dr. Sidra Hassan*²⁴ soll das Enzym auf seine Aktivität hin untersucht werden. Weiterhin sollen diverse sequenzielle und Domino-Ein-Topf-Sequenzen sowie deren mechanistischer Hintergrund untersucht werden. Auf Grundlage der Arbeiten von *Dr. Sidra Hassan* sollen verschiedene Syntheserouten mit der Lipase CAL-B nach der Ein-Topf-Methode untersucht werden. Die Synthesen sollen diversitätsorientiert und ressourcenschonend sein.

Der erste Gesichtspunkt dieses Forschungsvorhaben befasst sich mit der kinetischen Untersuchung des entwickelten und etablierten Domino-Prozesses (*AC-3CDR*). Hierbei soll die Reaktion mit Hilfe einer kontinuierlichen-¹⁹F{¹H}-NMR-spektroskopischen Untersuchung verfolgt werden. Das nachfolgende *Schema 8* illustriert die Reaktionssequenz.



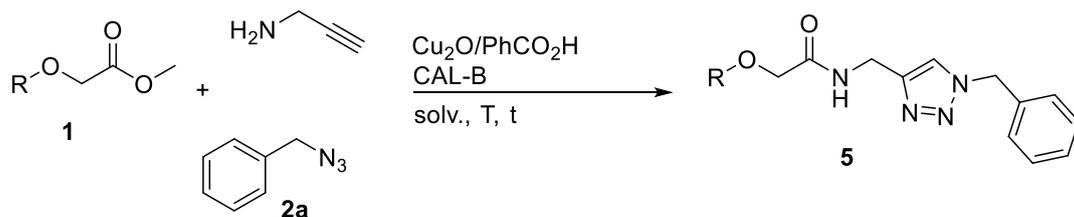
Schema 8: Übersichtsreaktion einer fluorierten Dreikomponenten-Domino-Reaktion (*AC-3CDR*).

Mittels eines ¹⁹F{¹H}-NMR-Experiments soll die Reaktion des Domino-Prozesses in einer Live-Übertragung verfolgt werden. Die Reaktion wird zunächst auf das beteiligte Intermediat hin untersucht (*Schema 9*).



Schema 9: Mögliche Reaktionspfade und Zwischenstufen der AC-3CDR.

Der zweite Aspekt befasst sich mit dem Ausbau der Dominosequenz in Hinblick auf die Variation der Substituenten. Das nachfolgende *Schema 10* soll einen Überblick verschaffen.

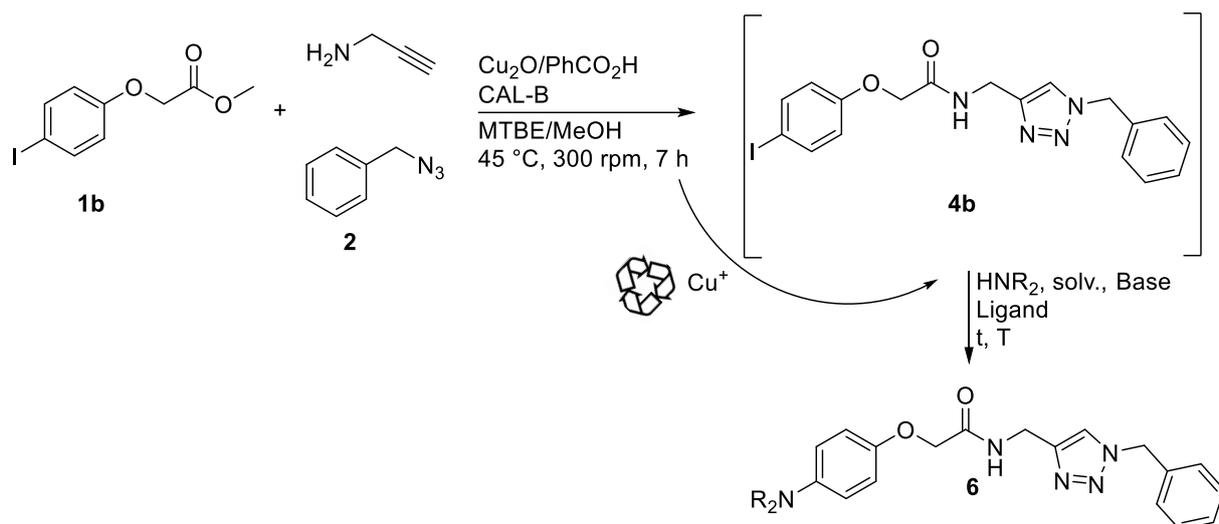


Schema 10: Übersichtsreaktion zum Ausbau der Dominosequenz (AC-3CDR).

Hierbei soll untersucht werden in welchen Bereichen die CAL-B für diese Art von Reaktion noch nutzbar ist und hohe Umsetzungsraten erzielt. Die Methoxyacetat-Vorstufen **1** sollen hierfür in isolierter Form eingesetzt werden.

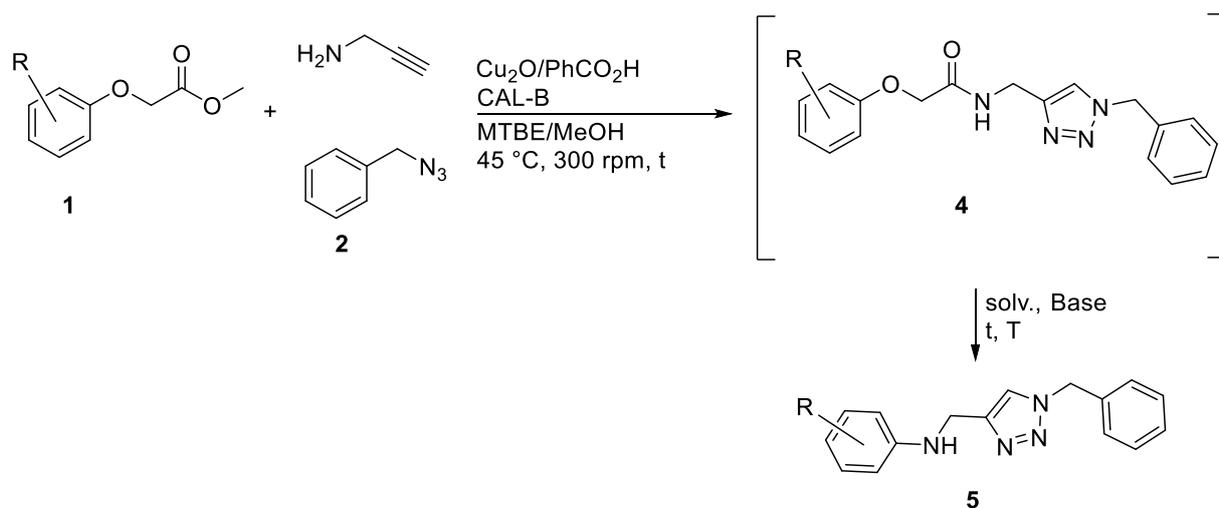
Im Anschluss an die Dreikomponenten-Reaktion mit Aryliodid **1b** soll nach der sequenziellen Methode eine *Ullmann*-Kreuzkupplung angeschlossen werden (*Schema 11*). Schwerpunkt bei diesem Forschungspunkt soll die Wiederverwendung und somit das Recycling des eingesetzten Kupfers für eine sequenzielle Katalyse für die Folgereaktion sein.

2 Einleitung und Aufgabenstellung



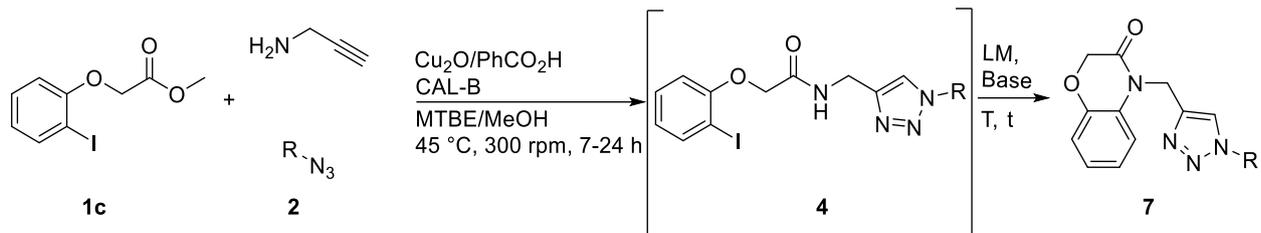
Schema 11: Übersichtsreaktion einer Vierkomponenten-Aminolyse-Click-Ullmann-Reaktion (ACU-4CR).

Im Anschluss an die Dominosequenz soll im Rahmen der Bachelorarbeit von Cedric Fohrer eine Smiles-Umlagerung angeschlossen werden (vgl. Schema 12).



Schema 12: Übersichtsreaktion einer Dreikomponenten Aminolyse-Click-Smiles-Ein-Topf Reaktion (ACSr-3CR).

Ausgehend vom *ortho*-Iod-substituiertem Phenoxyacetat **1d** in der AC-3CDR, soll mit den Ergebnissen aus der ACSr-3CR eine Ringschlussreaktion zum Benzoxazinon (**7**) untersucht und etabliert werden (vgl. Schema 13).



Schema 13: Übersichtsreaktion einer Dreikomponenten-Amidierungs-Click-Smiles-Umlagerungs-Anellierungs-Ein-Topf Reaktion (ACSrAn-3CR).

3 Allgemeiner Teil

3.1 Literaturübersicht

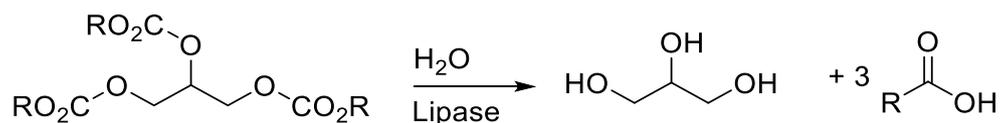
3.1.1 Die Lipase CAL-B

Lipasen (EC 3.1.1.3) gehören zu der Enzymklasse der Serin-Hydrolasen (EC 3). Im Allgemeinen werden sechs Enzymklassen unterschieden:

- Oxidoreduktasen (EC 1) katalysieren Oxidations-Reduktionsreaktionen, die Oxygenierung von C-H- oder C-C-Einfachbindungen sowie von C=C-Doppelbindungen. Beispielhafte Vertreter: Dehydrogenasen, Hydrogenasen, Oxydasen, Oxygenasen, Hydroxylasen. Cofaktoren: NAD⁺, NADP⁺, FAD, FMN, Liponsäure.
- Transferasen (EC 2) katalysieren den Transfer ganzer Gruppen: Aldehyde, Ketone, Acyle, Zucker uvm. Beispielhafte Vertreter: Phosphotransferasen, Aminotransferasen. Cofaktoren: S-Adenosylmethionin, Biotin, cAMP, ATP, TPP, Tetrahydrofolsäure.
- Hydrolasen (EC 3) katalysieren Hydrolysereaktionen oder äquivalente Reaktionen: Ester, Amide, Lactone, Lactame, Epoxide, Nitrile, Anhydride, Glycoside uvm. Beispielhafte Vertreter: Esterasen, Lipasen, Phosphatasen, Peptidasen. Cofaktoren: meist nicht benötigt.
- Lyasen (EC 4) katalysieren die Addition bzw. die Eliminierung von kleinen Molekülen auf C=C-, C=N- oder C=O-Doppelbindungen. Beispielhafte Vertreter: Decarboxylasen, Aldolasen, Synthasen. Cofaktoren: TPP, Pyridoxalphosphat.
- Isomerasen (EC 5) katalysieren Isomerisierungsreaktionen wie z.B. Racemisierungen, Epimerisierungen oder Umlagerungsreaktionen. Beispielhafte Vertreter: Racemasen, Mutasen. Cofaktoren: Glucose-1,6-bisphosphat, Cobalamin.
- Ligasen (EC 6) katalysieren die Bildung bzw. die Spaltung von C-O, C-S, C-N, C-C-Einfachbindungen. Beispielhafte Vertreter: Synthetasen, Carboxylasen. Cofaktoren: NAD⁺, ATP.

Viele der oben genannten Enzyme sind für einige Synthesen sofort einsetzbar, andere wiederum nur mit einem damit verbundenen diffizilen Cofaktor-Recycling.²⁵

Lipasen sind ubiquitäre Enzyme, welche Triglyceride in Fettsäuren und Glycerin hydrolysieren können (*Schema 14*).²⁶



Schema 14: Übersichtsreaktion einer Lipase-katalysierten Hydrolyse von Triglyceriden. Die Reaktion verläuft über ein Diglycerid zum Monoglycerid bis hin zum Glycerin.

Bislang wurden mehr als 50 Lipasen entdeckt, die aus natürlichen Quellen stammen.²⁷ Abgesehen von ihrer biologischen Bedeutung werden Lipasen nicht nur in der Fett- und Ölindustrie eingesetzt, sondern auch bei der Darstellung von beispielsweise chiralen Zwischenstrukturen für die Synthese.²⁸ Lipasen sind im Allgemeinen nicht in der Lage Substrate unterhalb einer bestimmten Konzentration (kritische Mizellbildungskonzentration) zu hydrolysieren. Dennoch weisen sie eine erhöhte Aktivität in diesem Bereich auf. Diese Beobachtung ist als Grenzflächenaktivierung bekannt.³⁰ Der Mechanismus der Grenzflächenaktivierung ist wichtig für die Aktivität des Enzyms. An der Grenzfläche wird der sogenannte *lid* (Deckel) des aktiven Zentrums geöffnet. Diese Aktivierung ist einer Konformationsänderung des Enzyms aufgrund der Bindung an der Lipidgrenzschicht geschuldet. Deshalb sollten Lipase-katalysierte Reaktionen häufig in zweiphasigen Systemen durchgeführt werden.³¹ Die Tatsache, dass Lipasen die Fähigkeit besitzen Ester oder Glyceride zu hydrolysieren, macht sie zu einem nützlichen Werkzeug in der organisch-chemischen Synthese.³²

Die Lipase CAL (*Candida Antarctica Lipase*) ist eine der meistverwendeten Lipasen für die präparative Biotransformation. Sie wird aus einer basidiomyceten Hefe gewonnen, welche ihren Ursprung in der Antarktis findet.³³ Wie viele Organismen auch, wird die *Candida Antarctica Lipase* in zwei Isoenzymen CAL-A und CAL-B dargestellt. Sie unterscheiden sich dennoch in einem bestimmten Umfang. Bei der in dieser Arbeit verwendeten CAL-B handelt es sich um eine auf Polyacrylharz immobilisierte CAL-B mit dem Handelsnamen Novozyme435®.

Die CAL-B ist zwar im Vergleich zur CAL-A thermolabiler, besitzt aber eine höhere Toleranz gegenüber Metallionen. Des Weiteren ist sie vielseitiger in ihrem Einsatz, denn die CAL-B setzt ein breites Substanzspektrum um. Sie kann beispielsweise für Aldol- bzw. *Henry-Nitroaldol*-Reaktionen eingesetzt werden. Weiterhin können mit der CAL-B *Knoevenagel*-Reaktionen unter Decarboxylierung ablaufen, *Michael*-Additionen, die *Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion, Epoxidierungen, Dihydroxylierungen, *Baeyer-Villiger*-Oxidationen, Polymerisationen und viele weitere, essenzielle Reaktionen katalysiert werden.³⁴ Aufgrund ihrer breitgefächerten Anwendungsmöglichkeiten wird sie in der Literatur oft als polygyenes Enzym deklariert. Die

3 Allgemeiner Teil

CAL-B wird kommerziell von vielen Anbietern vertrieben. Vorteilhaft für die CAL-B (und auch weiteren Vertretern der Lipasen) ist, dass sie keinen Cofaktor benötigt, um katalytisch aktiv zu sein. Deshalb steigt der Einsatz der CAL-B bei der industriellen Produktion von Chemikalien stetig an.³⁵

Die immobilisierte Struktur der CAL-B wurde erstmals 1994 durch Röntgenstrukturanalyse am Einkristall von *Uppenberg et al.* entschlüsselt (PDB-Dateien 1TCA).³⁶ Dabei konnten die Aminosäuresequenz sowie die Struktur des katalytisch aktiven Zentrums aufgeklärt werden. Die CAL-B besteht aus 327 Aminosäuren und besitzt eine Molekülmasse von 34 kDa.³⁷ Das aktive Zentrum wird durch die Triade aus Ser¹⁰⁵-Asp¹⁸⁷-His²²⁴ gebildet (*Abbildungen 4a und 4b*).

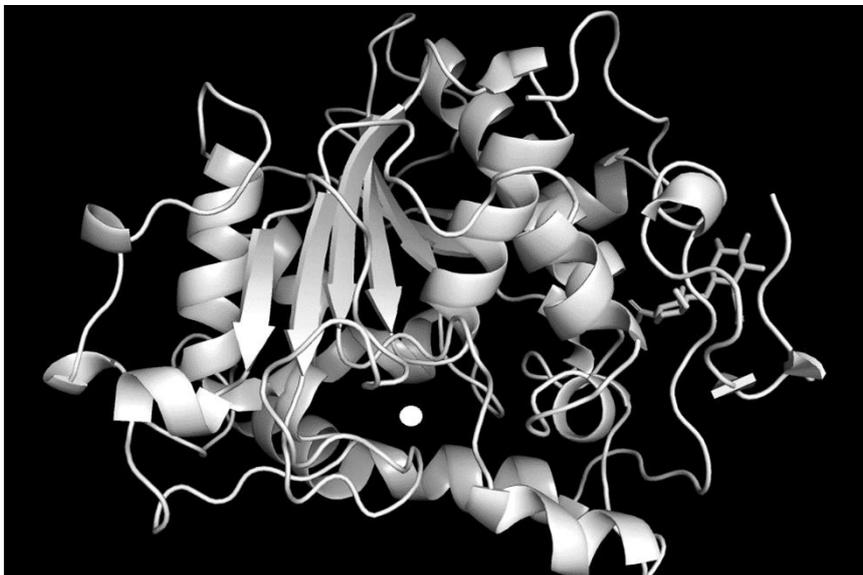


Abbildung 3: Struktur der CAL-B. {Generiert mit *PyMol* (PDB-Datei 1TCA)}. Aktives Zentrum ist mit weißem Punkt angedeutet.

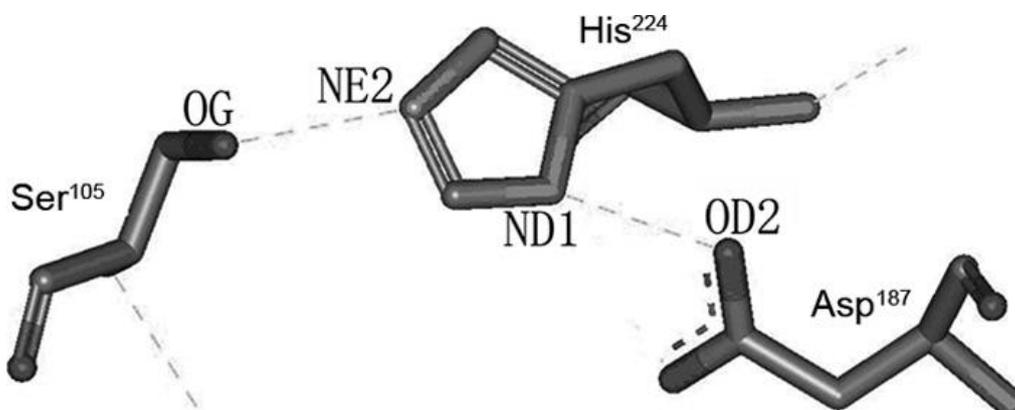


Abbildung 4a: Vergrößerte Ansicht des aktiven Zentrums. Die Triade besteht aus Ser¹⁰⁵-His²²⁴-Asp¹⁸⁷. His²²⁴ dient als Base, Asp¹⁸⁷ als Säure und Ser¹⁰⁵ als Nucleophil.³⁸

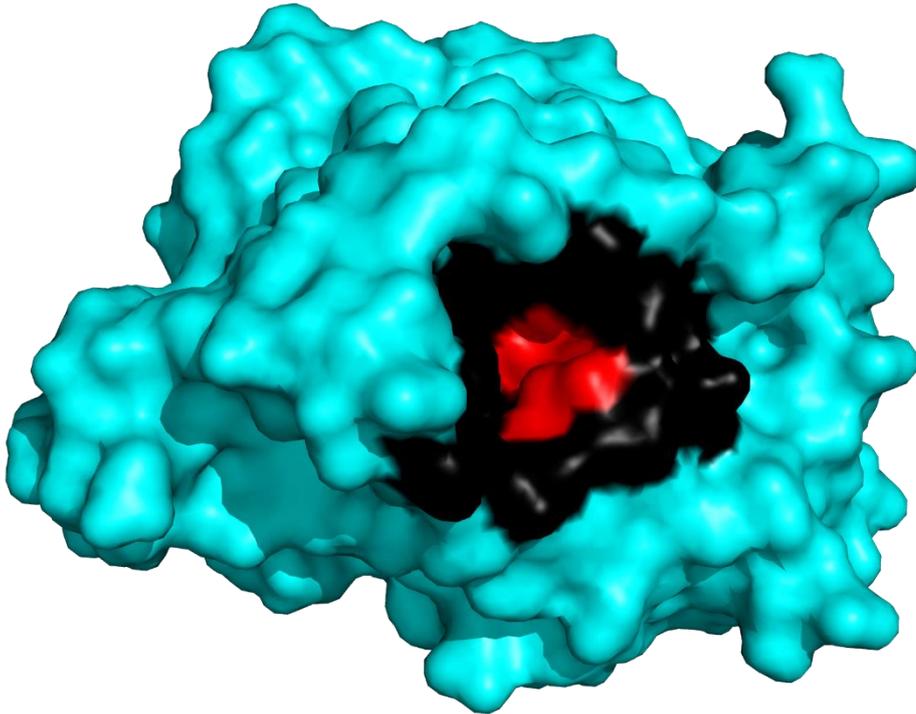
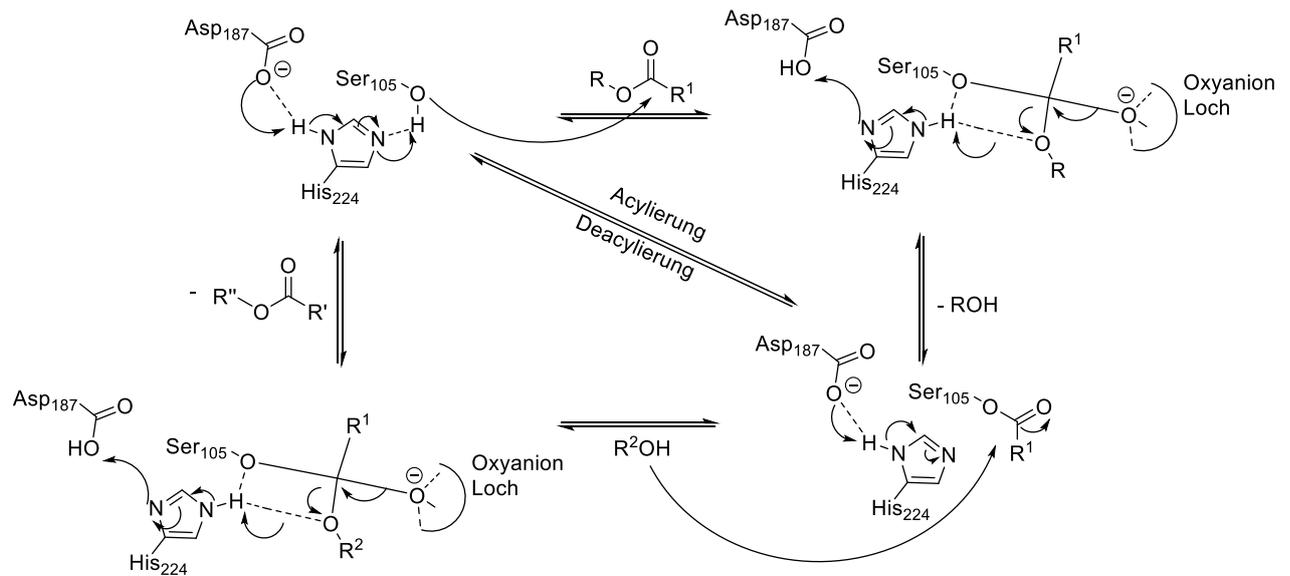


Abbildung 4b: {Erstellt mit *PyMol*} Kristallstruktur der CAL-B. (Bereich um die Enzymmulde: schwarz; aktives Zentrum: rot).

Im aktiven Zentrum der CAL-B befindet sich eine sogenannte große Hydrophil-Tasche, in der ein Acylrest angeordnet werden kann und eine kleine Hydrophil-Tasche in der das Substrat und die Fluchtgruppe angeordnet werden.³⁹ Der katalytische Mechanismus läuft im Allgemeinen im aktiven Zentrum ab. Die katalytische Triade läuft bei Serin-Hydrolasen wie in *Schema 15* dargestellt ab.

3 Allgemeiner Teil



Schema 15: Der katalytische Mechanismus der CAL-B. Allgemeiner Hydrolysemechanismus für Serin-Hydrolasen. Das Oxyanion-Loch (*oxyanion hole*) wird bei der CAL-B durch Alanin und Glycin gebildet. Generell kann die Katalyse der CAL-B als Acylierungs-Deacylierungs-Mechanismus bezeichnet werden.

Der katalytische Mechanismus beginnt beim Asp₁₈₇, welches als Base fungiert. Dabei wird das His₂₂₄, welches hier die Säure darstellt, am Stickstoff (vgl. *Schema 15*) durch die freie Hydroxygruppe des Ser₁₀₅ protoniert. Es bildet sich ein stark nucleophiles Alkoholat aus. Anschließend erfolgt ein nucleophiler Angriff nach S_N2_i am Carbonyl des Esters. Im tetraedrisch angeordneten Enzym-Substrat-Komplex bildet sich mit Ser₁₀₅ über Alanin sowie Glycin ein sogenanntes Oxyanionen-Loch, in welches Alkoholate oder weitere negativgeladene Sauerstofffunktionen, wie die tetraedrische Zwischenstufe, stabilisiert werden können. Durch diverse Wechselwirkungen (z.B. Wasserstoffbrückenbindungen) mit den vorhandenen Aminosäuren wie Alanin, Glycin oder Serin wird der ausgebildete Enzym-Substrat-Komplex stabilisiert. Das Oxyanionen-Loch kommt in den meisten Dehydrogenasen, Esterasen und unter anderem in Lipasen vor.⁴⁰ Aufgrund der genannten Gründe stellt die Ausbildung des Oxyanionen-Lochs die Triebkraft für einen nucleophilen Angriff dar. Im Enzym-Substrat-Komplex wird die Fluchtgruppe über Elektronenumlagerungen abgespalten, wodurch sich das acylierte Enzym bildet. Im weiteren Verlauf der Reaktion kommt es zum nucleophilen Angriff der acylierten Carbonylgruppe. Erneut bildet sich das stabilisierte Oxyanionen-Loch. Das neu gebildete Produkt wird abgespalten, wobei der tetraedrische Enzym-Substrat-Komplex zerfällt und das Enzym in seinen Ausgangszustand zurückkehrt. Das Enzym steht ab diesem Zeitpunkt für einen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung.⁴¹ Die eingesetzten Nucleophile können stark variiert werden. Wenn die

Wasserkonzentration in der Reaktionslösung gering ist, dienen andere Substrate als Nucleophil, sodass interessante und nützliche Strukturen gebildet werden können (Abbildung 6).

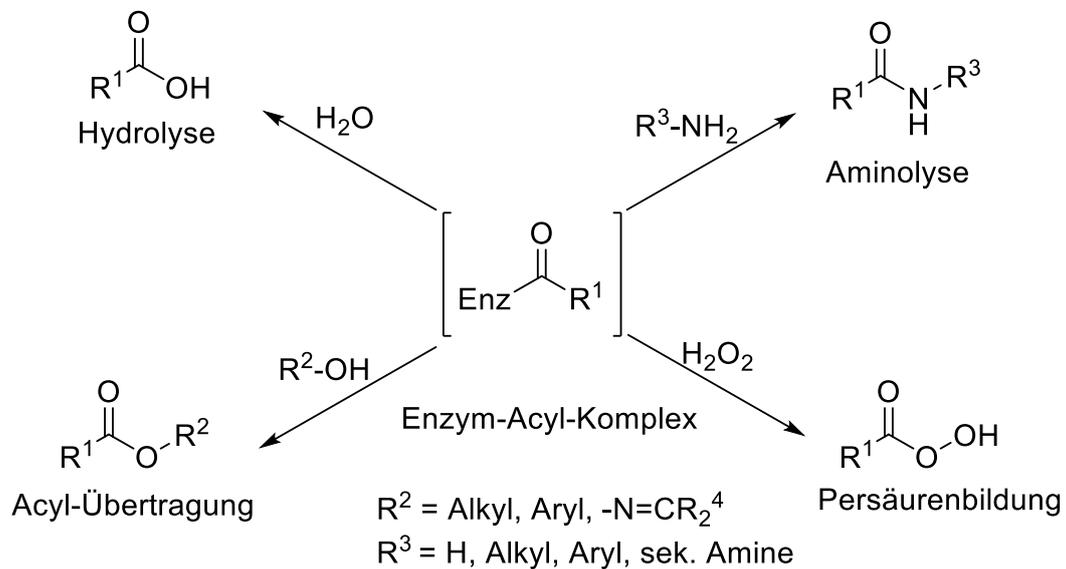


Abbildung 6: Unterschiedliche Reaktionspfade der Enzym-Acyl-Zwischenstufe. Durch die Variation der Nucleophile unter Ausschluss von Wasser können verschiedene Reaktionspfade eingeschlagen werden.⁶

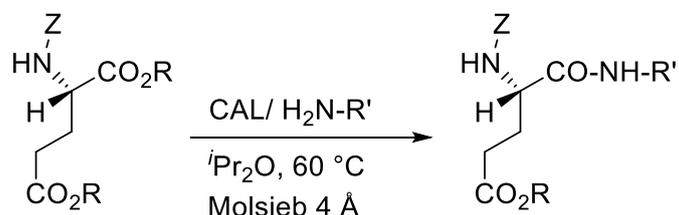
Wenn bei einem enzymatischen Katalysezyklus zunächst das Substrat bindet, dann das Produkt freigesetzt wird und ein weiteres Substrat im aktiven Zentrum des Enzyms bindet, dann werden solche Mechanismen auch als „Ping-Pong“-Mechanismen deklariert. Hingegen binden die Substrate beim sequenziellen Mechanismus nacheinander an das Enzym. Wenn alle Substrate gebunden sind, liegt ein Hauptkomplex vor, in welchem die Umwandlung der Substrate stattfindet. Anschließend werden die Produkte nacheinander aus dem Enzym-Substrat-Komplex freigegeben.⁴²

3.1.1.1 Die Aminolyse mit Lipasen

Erste Arbeiten zu Lipasen-katalysierten Aminolyse in organischen Lösungsmitteln wie Benzol, Toluol oder 1,4-Dioxan wurden bereits 1984 veröffentlicht. Hierbei wurde die lipoprotein-Lipase aus *Pseudomonas* verwendet.⁴³ Des Weiteren wurde 1987 eine Lipase-katalysierte Peptidsynthese von *Blair et al.* vorgestellt.⁴⁴ Später folgten dann Arbeiten zur CAL-B-gestützten Aminolyse und Ammonolyse von β -Ketoestern in 1,4-Dioxan, sowie Amidierungen zur Darstellung von chiralen Acrylamiden.^{45–47}

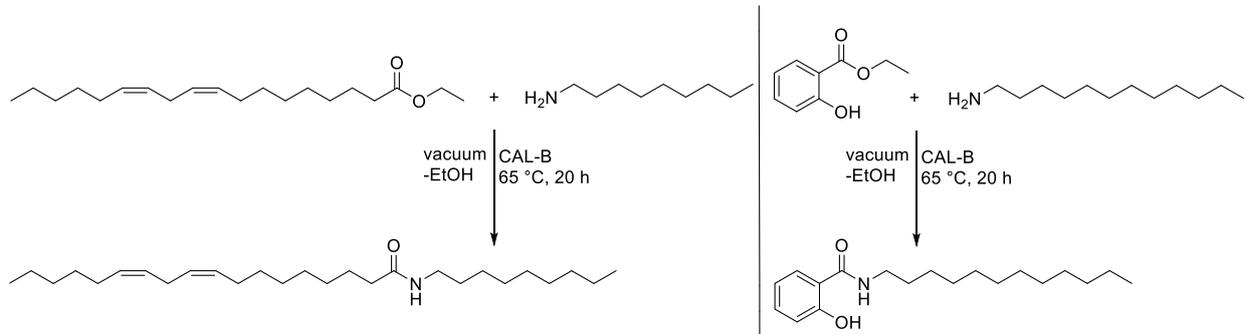
Amidierungen und Aminolysen sind in der Organischen Chemie an experimentelle Voraussetzungen gebunden. Amine sind reaktive und meist basische Verbindungen und daher nicht einfach handhabbar. Solche Reaktionen werden häufig durch das Einführen bzw. Abspalten von Schutzgruppen an der Stickstofffunktionalität durchgeführt. Weiterhin können viele Nebenprodukte entstehen, da die Stereo- bzw. Chemoselektivität häufig nicht gewährleistet ist. Dennoch sind solche Struktur motive in Naturstoffen und Pharmazeutika sowie Agrarprodukten elementar und von großem Belang. Vorteilhaft für die Lipase-katalysierten Aminolysen ist, dass sie auch in wasserfreien Milieus und organischen Lösungsmitteln besonders gut ablaufen.

Die CAL-B ist in der Lage chemoselektiv Ester umzusetzen. Ein Beispiel dafür sind die Arbeiten von *Gotor et al.* im Jahr 1995.^{47,48} Des Weiteren konnte 1994 gezeigt werden, dass α - β -ungesättigte Carbonsäureester mit Ammoniak und CAL-B als Katalysator zu α - β -ungesättigten Carbonsäureamiden oder dass Ethylpropiolatderivaten zu Propargylderivaten umgesetzt werden können.⁴⁹ Auch regioselektive Reaktionen mit der CAL-B wurden früh untersucht. 1995 wurde erstmals die Regioselektivität der CAL-B untersucht. Hierbei konnten Z-Glutamindiester nur an der α -Position des (S)-Esters zur Aminolyse umgesetzt werden der (R)-Ester hingegen nicht (*Schema 16*).⁵⁰



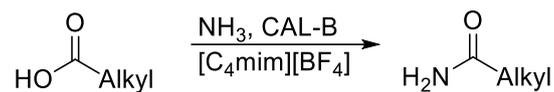
Schema 16: Chemoenzymatische Umsetzung eines α - β -ungesättigten Carbonsäureesters mit $\text{R}' = \text{H}$ und CAL-B als Katalysator zu α - β -ungesättigten Carbonsäureamiden.⁵⁰

Der Trend der CAL-B-gestützten Aminolysen geht dahin, dass die Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten oder sogar lösungsmittelfrei ablaufen. Arbeiten von 2016 zeigen die lösungsmittelfreie Aminolyse mit der CAL-B von Linolsäure und Salicylsäurederivate (Schema 17).⁵¹



Schema 17: Lösungsmittelfreie Variante der CAL-B-katalysierten Aminolyse.⁵¹

Auch Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten wurden bereits vorgestellt. Im Jahr 2000 konnte die Aminolyse von Caprylsäure mit Ammoniak zum Octanamid in 1-Butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborat in sehr guten Ausbeuten realisiert werden.⁵² 2013 untersuchten *He Huang et al.* die Aktivität der CAL-B in Imidazolium-funktionalisierten ionischen Flüssigkeiten. Vorteilhaft an ionischen Flüssigkeiten ist das erhöhte Lösungsvermögen von hochpolaren Substraten, die bei Amidierungsreaktionen häufig auftreten können. Dabei konnte die Aktivität der CAL-B durch Variation der Reste im Imidazoliumgerüst deutlich erhöht werden.⁵³



Schema 18: Beispiel für eine CAL-B-katalysierten Aminolyse in ionischen Flüssigkeiten.

3.1.2 Kreuzkupplungsreaktionen

1855 fanden *Wurtz et al.*, dass Alkylhalogenide eine C-C-Bindungsknüpfung in Gegenwart von Natrium eingehen und dadurch langkettige Alkane bilden können.⁵⁴ Die seitdem als *Wurtz'sche* Synthese bekannte Reaktion ist aber meist von Nebenreaktionen begleitet. Eine analoge Kupplung wurde vom französischen Chemiker *Victor Grignard* mit Magnesiumorganyle 1900 vorgestellt.⁵⁵ Er erhielt für seine Arbeiten 1912 zusammen mit *Paul Sabatier* den Nobelpreis für Chemie. Die Schlüsseleigenschaft in dieser Sequenz ist die Umpolung der Reaktivität des Kohlenstoffs, sodass auch hier C-C-Bindungsknüpfungen möglich sind. Die gezielten Verknüpfungen zweier verschiedener Kohlenstoffreste wurde als Kreuzkupplung deklariert. Es folgten 1972 die *Heck*-⁵⁶ und *Kumada*-Kreuzkupplung⁵⁷ und 1975 die Pd-katalysierte Variante der *Kumada*-Kreuzkupplung, welche als *Murahashi*-Kreuzkupplung⁵⁸ bekannt ist. Das Zeitalter der Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen begann. In kurzen Abständen folgten viele weitere Pd-katalysierte Kreuzkupplungen. 1975 veröffentlichten *Sonogashira et al.*⁵⁹ ihre Alkin-Arylhalogenid Kreuzkupplung. 1976 und 1979 folgten dann auch *Negishi*⁶⁰, *Suzuki*⁶¹ und *Stille*⁶² mit den entsprechenden Namensreaktionen. Schließlich wurde 1988 die Siliziumorganyl-basierte Kreuzkupplung von *Hiyama et al.*⁶³ publiziert. Mitte der 1990er publizierten *Buchwald*⁶⁴ und *Hartwig*⁶⁵ eine Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion, um Amine mit Arylhalogeniden zu kuppeln.

Tabelle 1 enthält eine Auflistung wichtiger Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen. Palladium hat sich in der Folge nicht nur aufgrund des Preises, sondern auch wegen der erhöhten Luftstabilität und die große Toleranz bezüglich funktioneller Gruppen als Katalysatormetall der Wahl durchgesetzt. Zu den hier genannten Pd-katalysierten Reaktionen gesellen sich unzählige weitere. Besondere Vertreter sind hier die Kupfer-katalysierte *Ullmann*-Typ Reaktion, bei der Arylhalogenide mit Aminen oder Phenolaten umgesetzt werden können⁶⁶, die *Stephens-Castro*-Kupplung⁶⁷, bei der Arylalkine aus Aryliodiden und terminalen Alkinen dargestellt werden können und die *Cadiot-Chodkiewicz*-Kupplung⁶⁸ zur Darstellung konjugierter Diene aus einem terminalen Alkin und Bromalkinen.

Tabelle 1: Wichtige C-C- bzw. C-N-(Kreuz)kupplungsreaktionen.⁶¹

Metall	Jahr	Publizist:in
Cu	1869	<i>Glaser</i> ⁶⁹
Cu	1885	<i>Jourdan</i> ⁷⁰ / <i>Ullmann</i> / <i>Goldberg</i> ⁷¹
Cu	1913	<i>Rosenmund-von-Braun</i> ^{72,73}

Cu	1957	<i>Chodkiewicz</i> ⁷⁴
Cu	1963	<i>Castro/Stephens</i> ⁶⁷
Mg/Ni	1972	<i>Kumada</i> ⁵⁷
Li	1975	<i>Murahashi</i> ⁵⁸
Cu/Pd	1975	<i>Sonogashira</i> ⁵⁹
Zn/Ni	1976/77	<i>Negishi</i> ⁶⁰
Li/Ni/Cr	1977	<i>Nozaki/Hiyama/Kishi</i> ⁶³
B/Pd	1979	<i>Suzuki</i> ⁶¹
Sn/Pd	1979	<i>Stille</i> ⁶²
Si	1988	<i>Hiyama</i>
B/Pd	1995	<i>Buchwald-Hartwig</i> ^{64,65}
Zn/Pd	1998	<i>Fukuyama</i> ⁷⁵
Cu	1998	<i>Chan/Evans/Lam</i> ⁷⁶⁻⁷⁸
B/Pd	2000	<i>Liebeskind-Srogl</i> ⁷⁹
Mg/Fe	2002	<i>Fürstner</i> ⁸⁰

Der Mechanismus der Kreuzkupplungen ist für die meisten Pd-katalysierten Kreuzkupplungen analog. Zunächst wird durch Ligandenabspaltung einer PdL₄-Spezies der eigentliche Katalysator freigesetzt. Im nächsten Schritt erfolgt die oxidative Addition. Dabei addiert R-X, oft ein Aryl- oder Vinylhalogenid, an die Pd(0)-Spezies, wodurch eine Pd(II)-Spezies generiert wird. Der gebildete Komplex liegt als *cis*-Isomer vor, welches im nächsten Schritt zum *trans*-Isomer umlagert. Dieser Schritt ist in der Literatur als *cis-trans*-Isomerisierung bekannt. Während der Transmetallierung wird ein Organylrest R' vom Hauptgruppenelement (Ausnahme bei der *Negishi*-Kupplung, da dort Zink verwendet wird) [M] auf die Palladiumspezies übertragen. In Kreuzkupplungen ist meist die oxidative Addition oder die Transmetallierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Letztlich folgt die reduktive Eliminierung wodurch die neue C-C-Bindung geknüpft wird. Es bildet sich wieder der PdL₂-Komplex zurück, welcher ab diesem Zeitpunkt den nächsten Katalysezyklus einleiten kann (*Abbildung 7*).

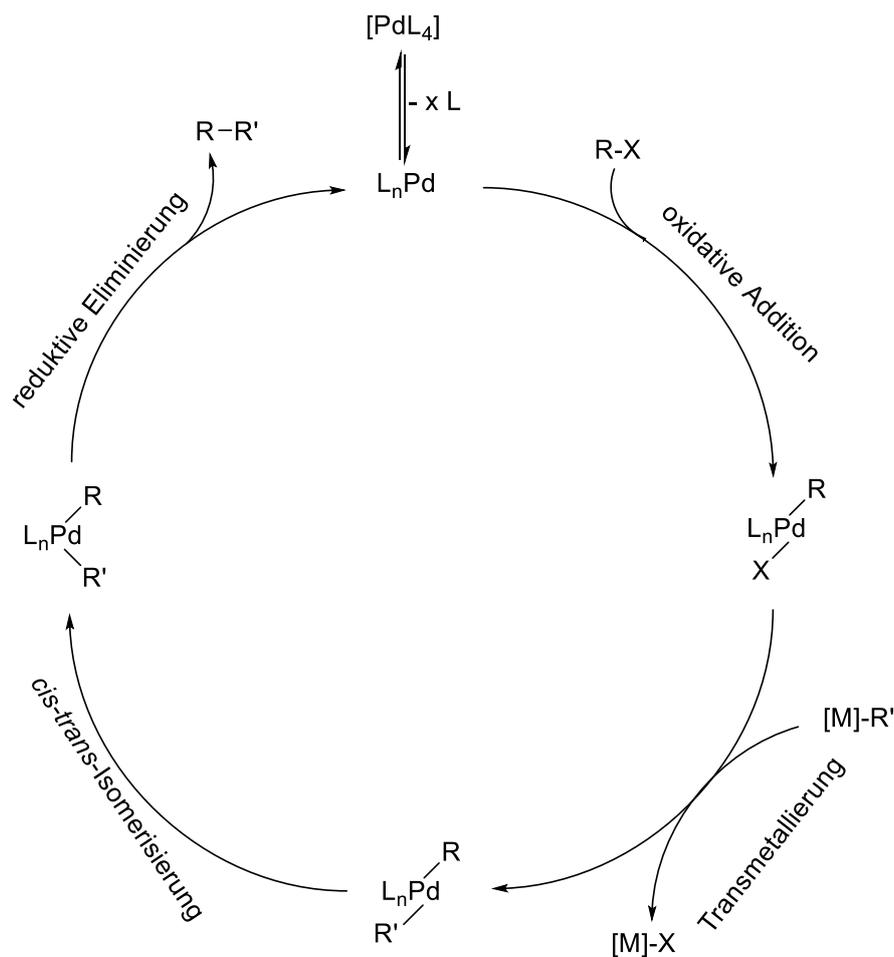


Abbildung 7: Allgemeiner Katalysezyklus einer Pd-katalysierten Kreuzkupplung.⁸²

3.1.2.1 Ullmann-Reaktionen

Bereits Jahrzehnte vor den zahlreichen Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen wurde die Kupfer-gestützte Arylierung von Phenolen, Aminen, Carbamate, Amiden, Methylenverbindungen und viele weitere etabliert. Die wichtigsten Vertreter sind die *Ullmann*-Reaktionen und diverse *Ullmann*-Kondensationen. Die mit diesen Reaktionen erhältlichen Motive sind essenziell für Materialforschungen und für die Untersuchung biologischer Systeme. *Ullmann*-Reaktionen stellten mehr als sieben Jahrzehnte lang die nützlichsten Methoden zur Darstellung von C-C, C-N und C-O Bindungen. Auch die Darstellung von C-S Bindungen sind über Kupfer-Mercaptide möglich.⁸³

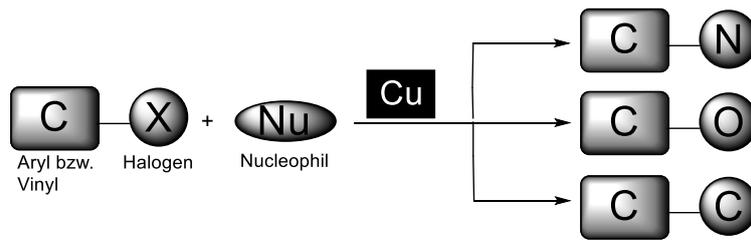


Abbildung 8: Illustrative Darstellung für die Spezifität von *Ullmann*-typ Reaktionen.

In industriellen Prozessen haben Kupfer-vermittelte Arylierungsreaktionen breite Anwendung gefunden: nicht nur bei der Darstellung von Polymeren, sondern auch bei der Erstellung biologisch-aktiver Substanzbibliotheken. Das große Potenzial der *Ullmann*-Reaktionen blieb jedoch aufgrund drastischer Reaktionsbedingungen und moderater Ausbeuten lange Zeit unentdeckt. Üblicherweise wurden stöchiometrische Mengen Kupfer benötigt und die Reaktionstemperaturen betragen teilweise weit über 200 °C. Ein großer Fortschritt wurde 2001 berichtet. Effiziente Ligandensysteme wurden auf die Kupferkatalyse angepasst. Die Reaktionstemperaturen und Katalysatorbeladungen konnten drastisch gesenkt werden und somit wieder eine echte Alternative zur *Chan-Lam*-Kupplung und zur *Buchwald-Hartwig*-Kupplung darstellen.^{84–86} *Ullmann*-Reaktionen, die mit Nucleophilen durchgeführt werden, werden vermutlich durch ein Kupfer(I)-Intermediat angetrieben. Nachfolgende *Abbildung 9* zeigt den Katalysezyklus der *Ullmann*-Reaktion. Der Mechanismus blieb lange Zeit diskutiert. In neueren Arbeiten konnten jedoch einige Kupfer(III)-Verbindungen (vgl. oxidative Addition, *Abbildung 9*) simuliert werden⁸⁷.

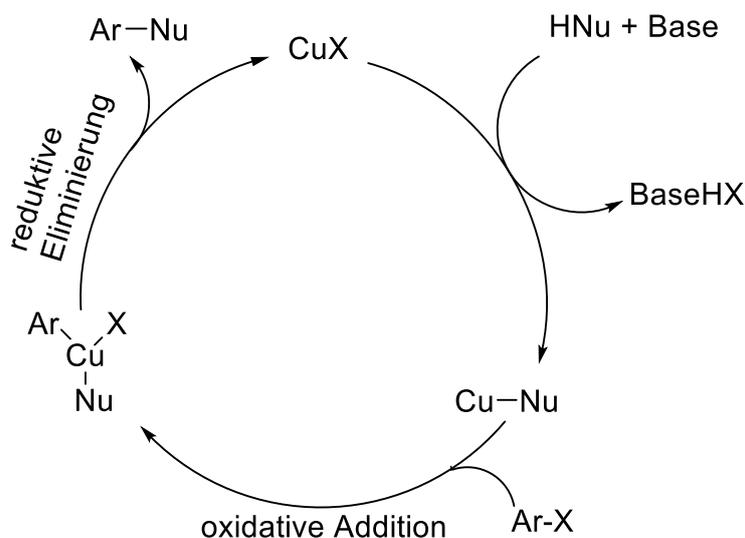
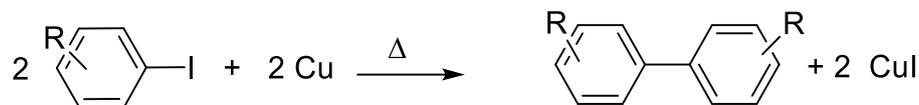


Abbildung 9: Allgemeiner Katalysezyklus einer Kupfer-katalysierten Kupplungsreaktion.⁸⁸

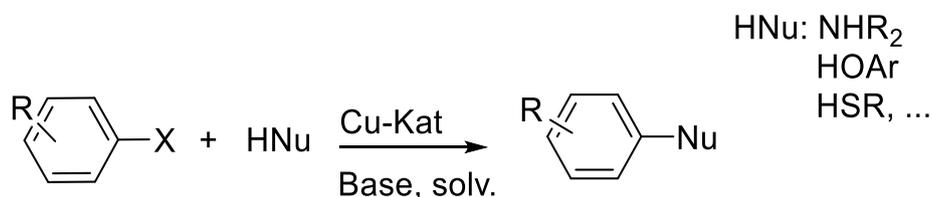
3 Allgemeiner Teil

Bei der *Ullmann*-Synthese werden zwei Arylhalogenide, meist Aryliodide, unter stöchiometrischer Menge Kupfer(0) zu Biarylen umgesetzt.



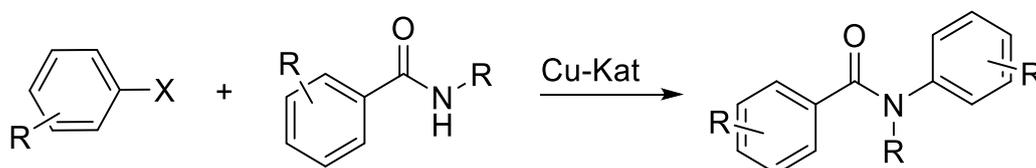
Schema 19: Kupfer-gestützte *Ullmann*-Synthese von Biarylen ausgehend von Aryliodiden.⁸⁹

Bei der Cu-vermittelten Arylierung von Aminen und Phenolen (*Ullmann*-Kondensation auch *Ullmann*-Typ-Reaktion oder *Jourdan-Ullmann*-Reaktion⁷⁰) werden Arylhalogenide mit Aminen und (Thio-)Phenolen meist zu Mono-/Di-/Triarylaminen und Diaryl(thio-)ethern umgesetzt. Dabei wird die Reaktivität durch elektronenziehende Substituenten der Arylhalogenide erhöht.



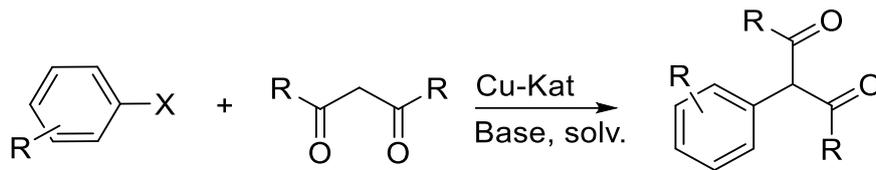
Schema 20: Kupfer-vermittelte Arylierung von Aminen und (Thio-)Phenolen. Bekannt als *Ullmann*-Kondensation.

Bei der Kupfer-katalysierten Arylierung von Amiden (*Ullmann-Goldberg*) werden Arylhalogenide mit Amiden meist zu funktionalisierten-aromatischen Amiden umgesetzt, welche als wichtiges Strukturmotiv in der pharmazeutischen Industrie genutzt werden.⁷¹



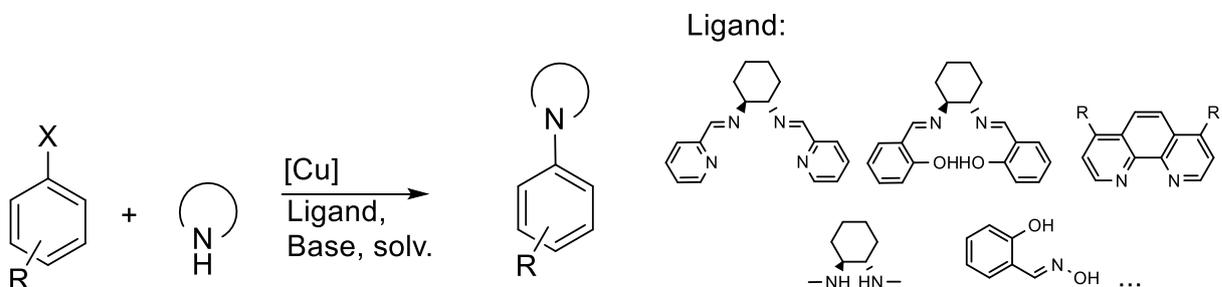
Schema 21: *Ullmann-Goldberg*-Reaktion zur Darstellung aromatischer Amide.

Bei der Kupfer-katalysierten Arylierung von aktivierten Methylenverbindungen, häufig 1,3-Diketone, werden Arylhalogenide umgesetzt. Diese Form der Arylierung ist auch als *Hurtley*-Reaktion bekannt.



Schema 22: Kupfer-gestützte C-C-Bindungsknüpfung von aktivierten Methylenverbindungen nach *Hurtley*.⁹⁰

Durch die Optimierung der Liganden sind effiziente Syntheserouten unter milden Bedingungen (zum Teil bei Raumtemperatur möglich), mit hoher Diversität und sehr guten Ausbeuten etabliert worden. So ist es auch möglich stickstoffhaltige Heterocyclen in einer Kupfer-katalysierten *Ullmann*-Typ Reaktion umzusetzen. Dabei können einfache, kleine Heterocyclen, wie Pyrrol, Pyrazol oder Imidazol, umgesetzt werden, jedoch auch größere wie z.B. Benzotriazol oder Indol-Derivate und auch cyclische Amide. Es hat sich bewährt, dass zweizählige Liganden, einen besonders effektiven Kupfer-Komplex ausbilden. Unter anderem auch Diaminocyclohexan-Derivate, Oxim-Derivate und einige Aminosäuren, wie auch Prolin und seine Derivate. Auch konnte durch intensive Optimierungen der Liganden die Katalysatorbeladung teilweise auf unter 1 mol% gebracht werden, was für eine sehr effektive Katalyse spricht.^{91–93}



[Cu]: Cu₂O, CuBr, CuI, CuCl, CuCN, ...

Schema 23: Beispiel einer *Ullmann*-Typ Reaktion mit cyclischen Aminen. Auswahl wichtiger Liganden.⁹⁴

3.1.3 *Meldal-Sharpless-Click-Reaktion*

Unter den Begriff der „Click“-Reaktionen fallen mehrere Reaktionen. Im Allgemeinen laufen *Click*-Reaktionen schnell ab, liefern hohe Ausbeuten und sind experimentell häufig sehr einfach durchzuführen. Oftmals ist damit die Kupfer-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition (CuAAC) nach *Meldal* und *Sharpless* gemeint. Die *Meldal-Sharpless-Click-Reaktion* ist mit der 1,3-dipolaren Cycloaddition nach *Huisgen* verwandt. Solche Reaktionen nach *Huisgen* oder *Meldal-Sharpless* liefern substituierte Triazolderivate, welche für die Biochemie aber auch Pharma- und Agrarindustrie ubiquitär sind, da sie Eigenschaften wie Substituentenabstände von peptidischen Bindungen simulieren können. Sie werden daher als Peptidomimetika in der Literatur deklariert. Weiterhin gelten sie als Gycolipidmimetika, Nucleotidmimetika und Gycopeptidomimetika.^{95,96} 1*H*-1,2,3-Triazole werden in der HIV-, Pilz-, Krebsforschung uvm. auf ihre Aktivität hin untersucht.^{97–99}

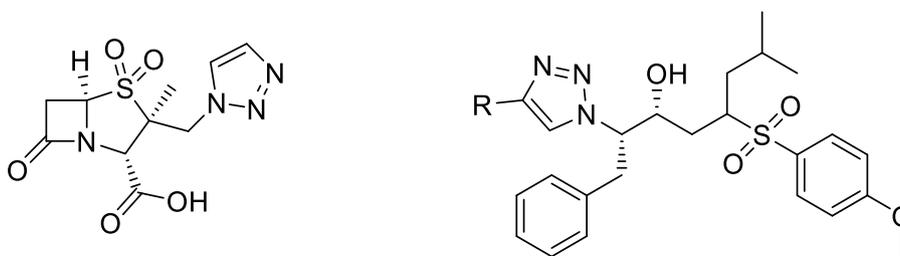
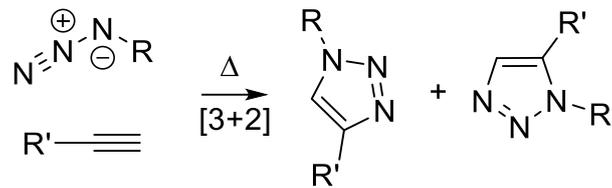


Abbildung 10: Wichtige Triazolderivate in Pharmazeutika. β -Lactamase-Inhibitor (Klasse der Pename, links) und HIV-Protease-Inhibitor (rechts).^{100,101}

Des Weiteren nimmt die Attraktivität von Triazolgerüsten in den Materialwissenschaften, in supramolekularen Verbänden oder in der Pharmaforschung aufgrund der einfachen Handhabung weiter zu.^{102–105} Aktuelle Forschungen zeigen, dass diverse Triazole antimikrobielle Aktivität und analgetische Wirkung, sowie antineoplastische, Anti-adipöse, anti-Parkinson, krampflösende, anti-depressive Wirkung und viele weitere aufweisen.¹⁰⁶

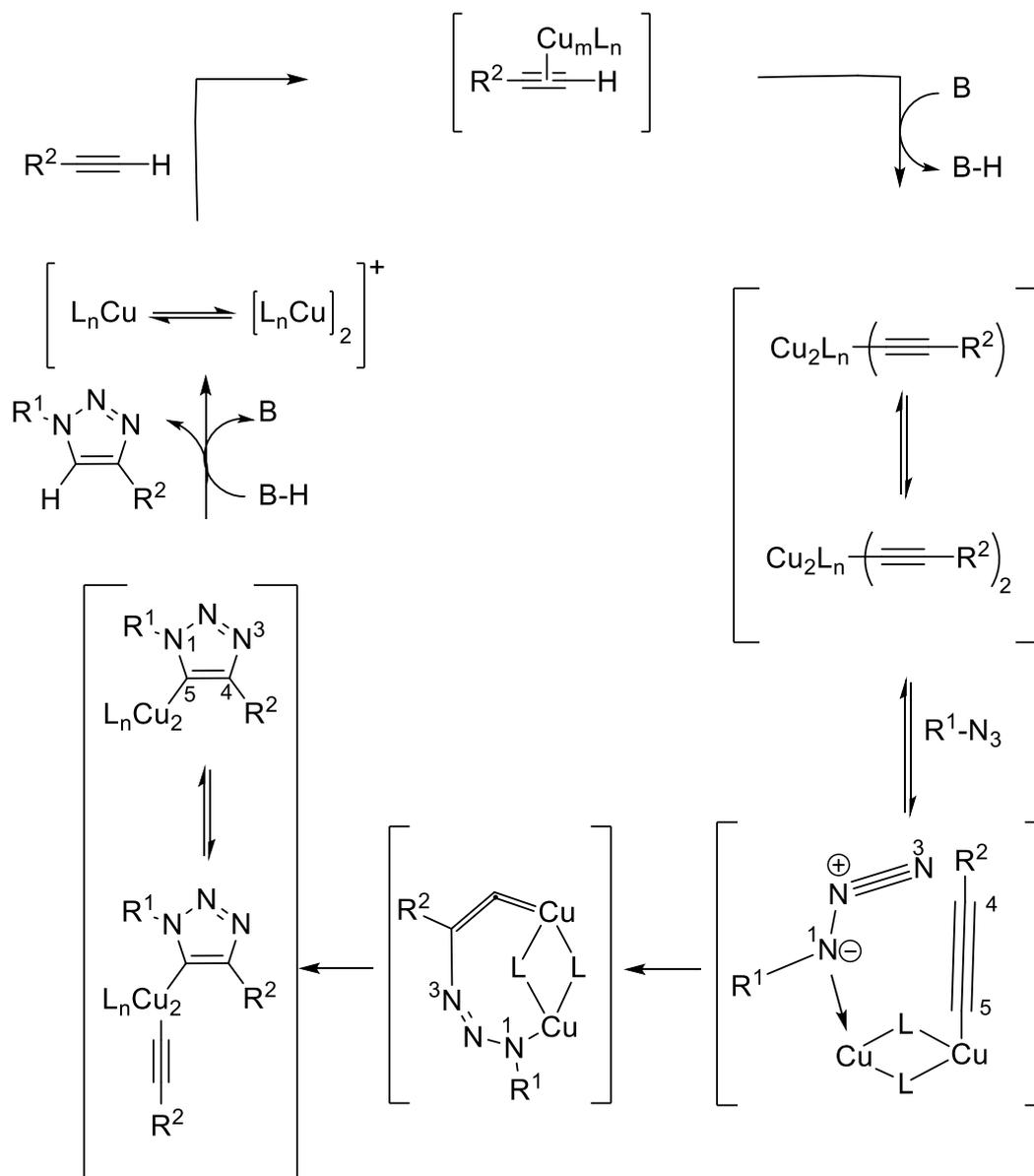
Die 1,3-dipolare *Huisgen*-Cyclisierung läuft thermisch unter der Bildung zweier Konstitutionsisomere als konzertierte [3+2]-Cycloaddition ab (*Schema 24*).¹⁰⁷



Schema 24: Reaktionsübersicht der 1,3-dipolaren thermischen *Huisgen*-Cyclisierung von substituierten Triazolderivaten.

2002 wurde die Reaktion nach *Meldal* und *Sharpless* publiziert und liefert ausschließlich das 1,4-Isomer des Triazols, wobei es sich hierbei um eine nicht-konzertierte Cycloaddition handelt.⁹⁶ Die Cu(I)-katalysierte Reaktion ist im Vergleich zur thermischen Variante nach *Huisgen* 10^7 -mal schneller.¹⁰⁸

Der Mechanismus wird in *Schema 25* illustriert. Dieser konnte 2006 durch DFT-Rechnungen und kinetischen Messungen weitestgehend aufgeklärt werden.¹⁰⁹



Schema 25: Katalysemechanismus der Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition zur Darstellung von 1,4-substituierten Triazolderivaten.¹⁰⁹

Zunächst koordiniert die carbophile Cu(I)-Spezies an die elektronenreiche π -Bindung des Alkins und bildet einen π -Komplex aus. Dadurch wird der pK_S -Wert des Alkins deutlich herabgesenkt. Durch die Einwirkung einer Base, kann der terminale Wasserstoff des Alkins abstrahiert werden und es bildet sich ein dimeres Kupferacetylid (vgl. *Sonogashira*-Kupplung). Dieses reagiert mit einem Azid zu dem gezeigten Komplex, wobei Kohlenstoff 4 mit Stickstoff 3 eine σ -Bindung eingeht. Es bildet sich ein cyclisches Intermediat. Das Intermediat arrangiert sich zum Triazolvorläufer um und reagiert unter Abspaltung des 1,2,3-Triazols mit der protonierten Base. Dadurch wird der Kupferkatalysator zurückgewonnen und ein neuer Cyclus kann begonnen werden.

Auch in chemoenzymatischen Reaktionen findet die *Meldal-Sharpless-Click-Reaktion* ihren Einsatz. In einer Multikomponenten-Polymerisations-Reaktion konnten in einer Vierkomponentenreaktion bestehend aus einer ATRP, einer Novozyme435®-katalysierten Hydrolyse und anschließender *Click*-Reaktion funktionalisierte Polymere dargestellt werden. Eine Übersicht der Reaktion ist in *Abbildung 11* dargestellt.¹¹⁰

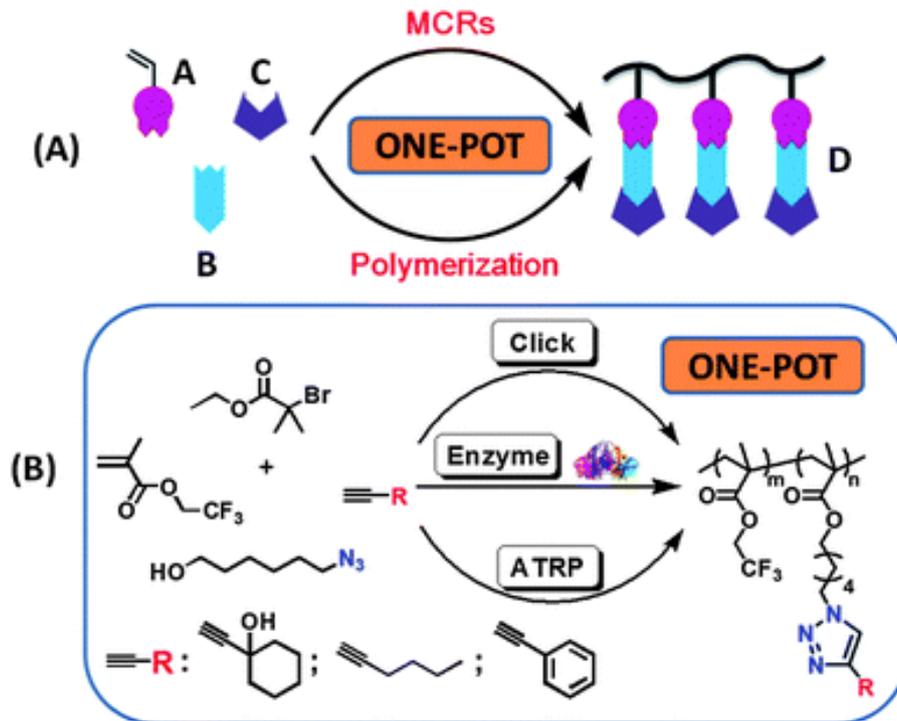
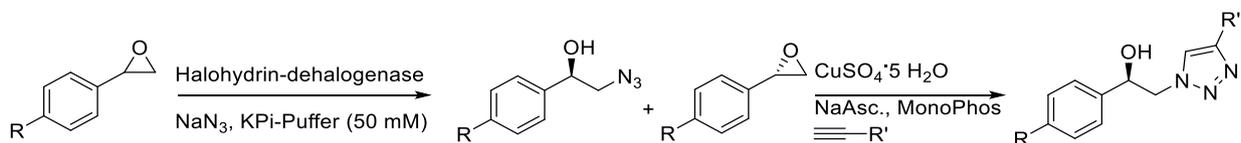


Abbildung 11: Übersichtsreaktion einer chemoenzymatischen Vierkomponentenreaktion bestehend aus ATRP, Lipase-katalysierter Hydrolyse und anschließender Azid-Alkin-Click-Reaktion.¹¹⁰

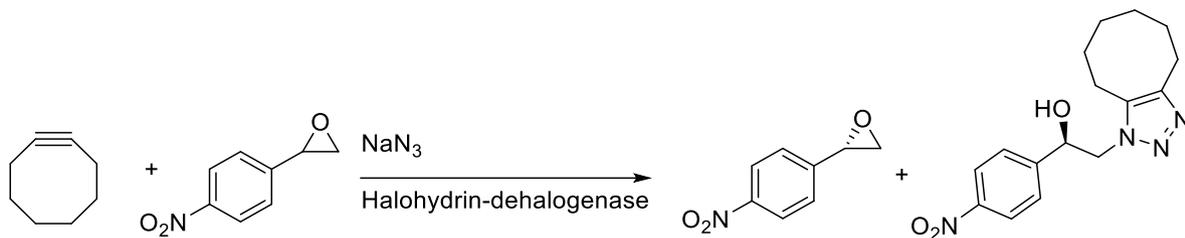
Ein weiteres Beispiel ist die Halohydrindehalogenase-unterstützte enantioselektive Azidolyse von racemischen aromatischen Epoxiden um enantiomerenreine substituierte 1,2-Azidoalkohole darzustellen (*Schema 26*).¹¹¹



Schema 26: Enantioselektive Azidolyse von racemischen Epoxiden durch den Einsatz der Halohydrinhalogenase.¹¹¹

3 Allgemeiner Teil

Auch die kupferfreie thermische [3+2]-Cycloaddition von Cyclooctinen nach *Huisgen* ist mit dieser Methode möglich. Die Reaktion ist im folgendem *Schema 27* dargestellt.



Schema 27: Übersichtsreaktion der chemoenzymatischen kupferfreien Cyclisierung von Cyclooctinen zur Darstellung von enantiomerenreinen Triazolen.¹¹¹

3.1.4 Multikomponentenreaktionen

Multikomponentenreaktionen stehen derzeit im Mittelpunkt der modernen Synthesechemie. Aufgrund der hohen Diversität werden MCRs auch im industriellen Maßstab angewandt. Komplexe Syntheserouten werden hierbei idealerweise atomökonomischer und ressourcenschonender in einer Ein-Topf-Methodik realisiert. Mit Hilfe dieser Verfahren können in kürzester Zeit große Substanzbibliotheken synthetisiert werden, da Isolations- und Reinigungsschritte eingespart werden. Aus diesem Grund sind die Ausbeuten im Vergleich zu den klassischen Synthesen oft deutlich höher. Prinzipiell werden klassische Reaktionen (lineare Synthesen, konvergente Synthesen und divergente Synthesen), sowie die MCR unterschieden.¹¹²

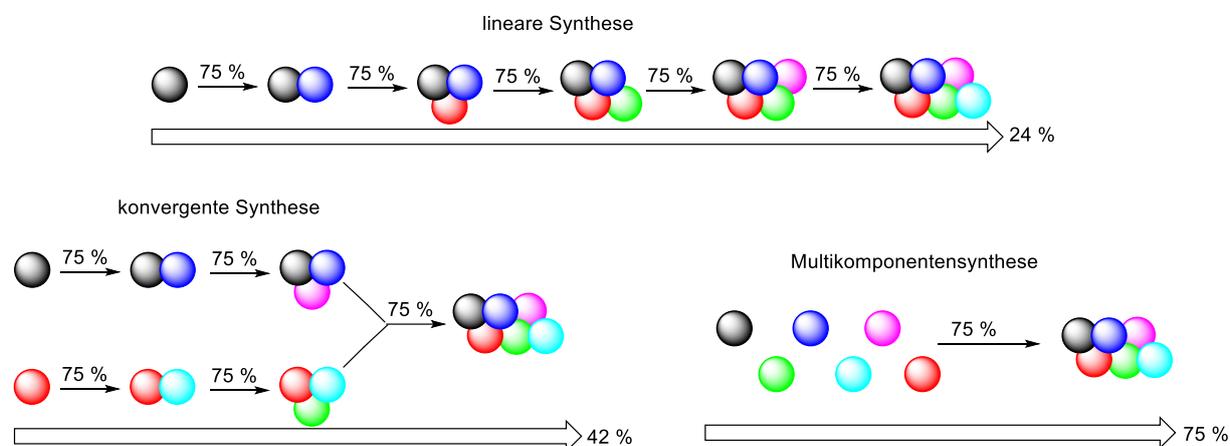
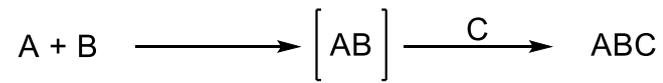


Abbildung 12: Lineare Synthese, konvergente Synthese und MCR. Arbeitsschritte und Gesamtausbeuten.

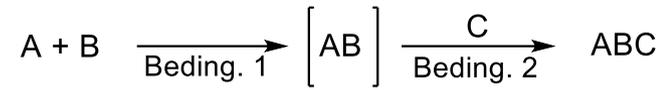
Wie in *Abbildung 12* zu sehen ist der präparative Aufwand und die Gesamtausbeute bei der Multikomponentenreaktionsführung vorteilhafter als eine konvergente Route oder gar ein linearer Syntheseverlauf.

Bei der MCR werden drei verschiedene Reaktionsführungen unterschieden. Die sequenzielle Ein-Topf-Methode, die konsekutive Reaktionsdurchführung und die Dominoreaktion. Die Dominoreaktion stellt dabei die eleganteste Form dar. Hier werden alle Reaktionspartner von vornherein zugegeben und auf Grund der verschiedenen Reaktivitäten von funktionellen Gruppen laufen die Reaktionen nach einem bestimmten Muster, oft irreversibel, ab. Zwischenprodukte lassen sich häufig nur bei der konsekutiven und sequenziellen Variante isolieren. Eine Reaktion wird erst als MCR bezeichnet, wenn sie aus mindestens drei Komponenten besteht. *Abbildung 13* enthält die drei grundlegenden Varianten der MCR-Durchführung.^{112,113}

sequenziell:



konsekutiv:



Dominoreaktion:

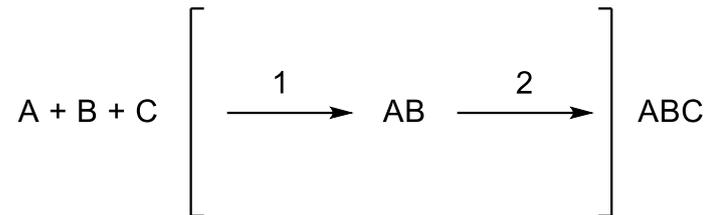
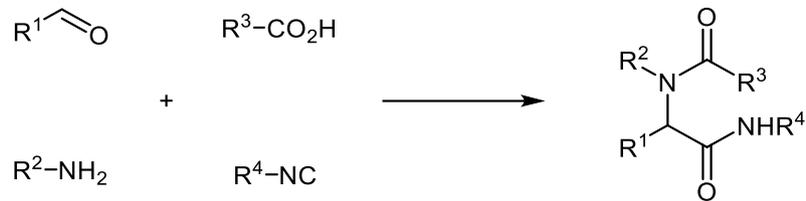


Abbildung 13: Allgemeine Darstellung von möglichen Ein-Topf-Verfahren. A,B,C = Edukte; AB = Zwischenprodukt, ABC = synthetisiertes Produkt.

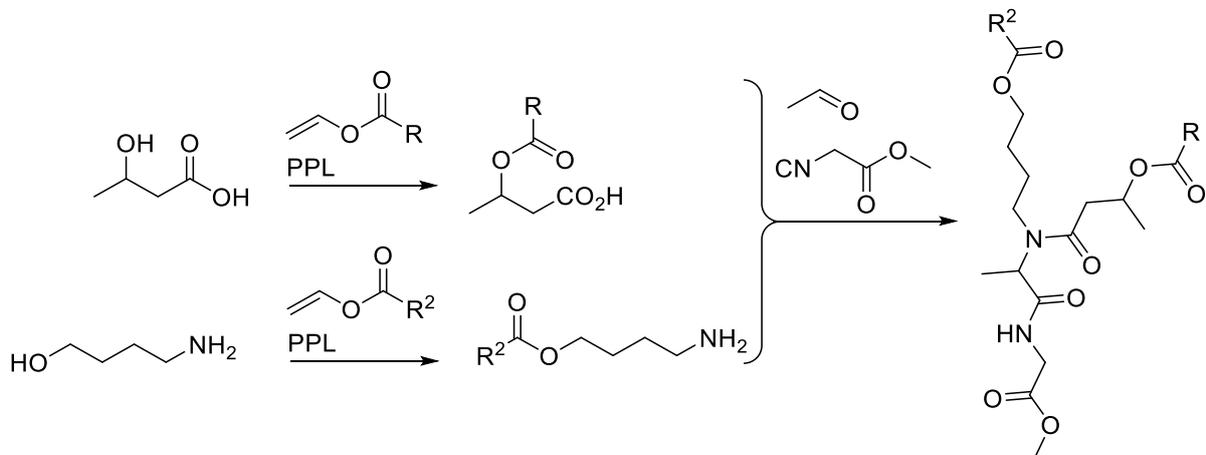
3.1.4.1 Vierkomponenten *Ugi*-Reaktion

Die Vierkomponenten-*Ugi*-Reaktion ist unter anderem die bekannteste und häufig angewandte MCR, bei der ein Aldehyd mit einem Amin, einer Carbonsäure und einem Isonitril zu einem Bisamid umgesetzt wird (*Schema 28*).



Schema 28: Allgemeine Reaktionsgleichung einer Vierkomponenten-*Ugi*-Reaktion.¹¹⁴

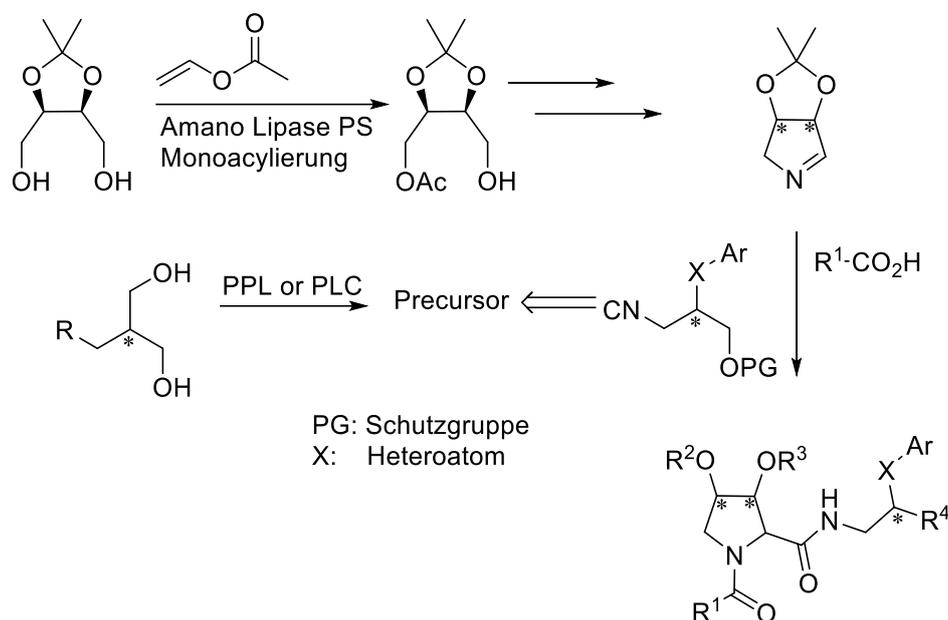
Die erste chemoenzymatische *Ugi*-Reaktion wurde 2000 von *Liu et al.* vorgestellt. Ausgehend von 3-Hydroxybuttersäure und 4-Amino-1-butanol konnte durch PPL-gestützte Hydrolyse die benötigte Carbonsäure und das primäre Amin dargestellt werden. Anschließend erfolgte im Ein-Topf-Verfahren die Vierkomponenten-*Ugi*-Reaktion zum Bisamid (*Schema 29*).¹¹⁵



Schema 29: Chemoenzymatische Vierkomponenten-*Ugi*-Reaktion. Carbonsäure und Amin werden durch PPL-gestützte Hydrolyse dargestellt. Die Umsetzung zum Bisamid erfolgt im Ein-Topf-Verfahren.

3 Allgemeiner Teil

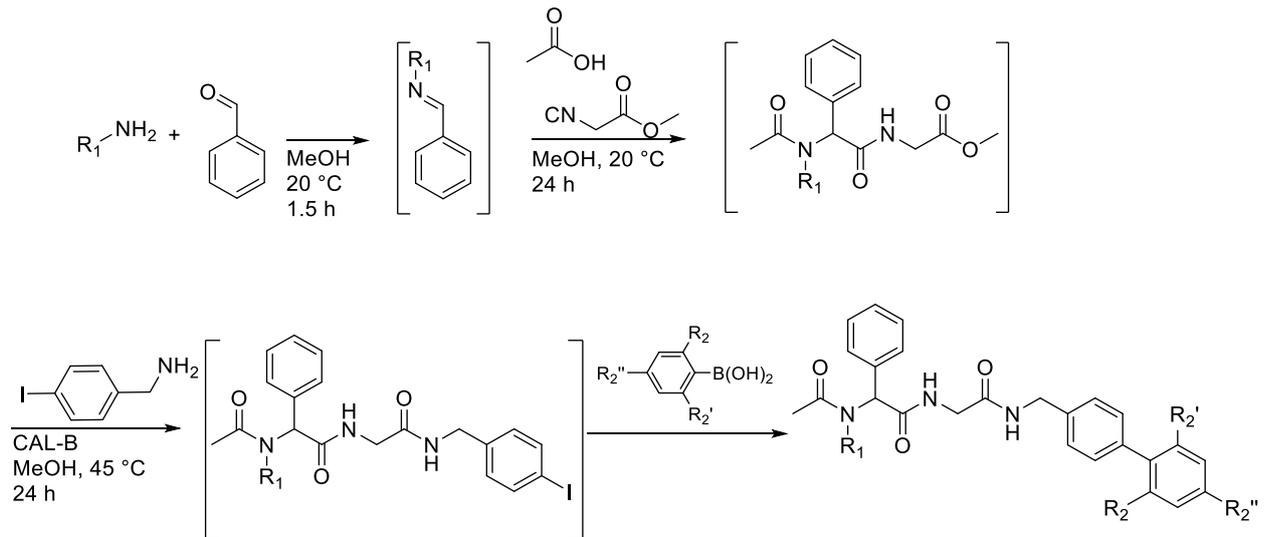
Auch weitere chemoenzymatische Varianten dieser Reaktion sind literaturbekannt. 2012 publizierte die Arbeitsgruppe um *Renata Riva* die chemoenzymatische Darstellung von funktionalisierten Pyrrolidinen durch eine stereoselektive *Ugi-Joullié*-Reaktion (*Schema 30*).



Schema 30: Übersichtsreaktion einer chemoenzymatischen Vierkomponenten *Ugi-Joullié*-Reaktion zur Darstellung von enantiomerenreinen Pyrrolidinen. Die Konfiguration der Stereozentren wird durch die Vorstufe (Acetal) vorgegeben.¹¹⁶

Die korrespondierenden Dirole, welche als Vorläufer für die Isonitrilspezies dienen, werden mit einer effizienten Monoacetylierung in Anwesenheit einer Lipase (Schweinepancreas oder *Pseudomonas cepacia*) mit einem hohen Enantiomerenüberschuss dargestellt.¹¹⁶ Auch die Iminspezies konnte in einer chemoenzymatischen Reaktion dargestellt werden. Durch die Amano Lipase PS aus *Burkholderia cepacia* konnte die Vorläuferstruktur in hohem Enantiomerenüberschuss dargestellt werden (vgl. *Schema 30*)

Eine CAL-B-gestützte Postmodifikation eines *Ugi*-Produktes konnten *Müller et al.* 2019 in einer 6-Komponentensynthese auf Basis von *Ugi*-Vierkomponenten-CAL-B-Aminolyse-Ein-Topf Sequenz elegant unter Ausbildung mehrerer Derivate darstellen (vgl. *Schema 31*).¹¹⁷



Schema 31: Konsekutive 6-Komponenten-*Ugi*-4CR-CAL-B-katalysierte-Aminolyse-Suzuki-Ein-Topf-Sequenz.

3.1.5 Reaktionskinetik und Reaktionsordnung

Die Reaktionskinetik beschreibt die Geschwindigkeit und die zugrunde liegenden Gesetze chemischer Reaktionen. Ausschlaggebend hierfür ist die zeitliche Änderung der Konzentration der Reaktanden. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird durch mehrere Faktoren beeinflusst, unter anderem auch Druck, Temperatur, Konzentration, Katalysatoren und die Reaktionsbeschaffenheit (heterogen, mehrphasig, homogen). Viele chemische Reaktionen zeigen außerdem, dass es keinen einfachen Zusammenhang zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Gleichgewichtslage gibt.

Die Reaktionsgeschwindigkeit (RG) hängt oft von der Zusammensetzung und der Temperatur ab. Deshalb ist es wichtig, die Temperatur bei der Bestimmung der RG konstant zu halten. Die RG einer Reaktion der Form



ist nach folgender *Gleichung 1* definiert.

$$v_A = -\frac{d[A]}{dt} \quad (1)$$

3 Allgemeiner Teil

Wobei die Bildungskonstante von c als

$$v_c = \frac{d[C]}{dt} \quad (2)$$

definiert ist (*Gleichung 2*).

Häufig sind RG 's proportional zu einer Potenz der Eduktkonzentrationen. Wenn die Reaktion beispielhaft proportional zu den Konzentrationen beider Edukte ist, dann gilt gemäß *Gleichung 3*:

$$v = k \cdot [A]^n \cdot [B]^m \quad (3)$$

mit k : Geschwindigkeitskonstante (GK) und m bzw. n : Potenzen der Konzentration.

Die GK k hängt nicht von der Konzentration der Reaktanden ab, jedoch von der Temperatur. Bestimmt man solch eine Gleichung experimentell, wird sie als Geschwindigkeitsgesetz (Gg) der Reaktion bezeichnet. Die Bereitstellung von Geschwindigkeitsgesetzen ist sehr wichtig, da es die Möglichkeit erteilt die Reaktionsgeschwindigkeit einer Reaktion zu jedem Zeitpunkt zu bestimmen, sobald die Geschwindigkeitskonstante bestimmt ist. Auch für die theoretische Betrachtung sind diese Gesetze sehr nützlich. Sie können beispielsweise Rückschlüsse zu den zugrundeliegenden Reaktionsmechanismen geben, denn ein vorgeschlagener Mechanismus, muss mit den experimentell-ermittelten Geschwindigkeitsgesetz im Einklang stehen.

Die Ordnung einer Reaktion ist die Summe der Potenzen, in welcher die Konzentrationen der Reaktanden in das Geschwindigkeitsgesetz der Reaktion eingeht. So gilt z.B. für die in *Gleichung 3* gezeigte Reaktion eine sogenannte Reaktion $(n+m)$ ter Ordnung. Die Ordnung einer Reaktion muss nicht zwingend ganzzahlig sein. Häufig weisen Gasphasenreaktionen oder Reaktionen mit unpassender Stöchiometrie gebrochene Reaktionsordnungen. Für die Reaktion von z.B. Wasserstoff mit Brom ist eine Bestimmung der Reaktionsordnung nicht aus der Reaktionsgleichung bestimmbar. Auch wenn die Reaktion simpel und die Stöchiometrie einfach ist, so ist das Geschwindigkeitsgesetz der Reaktion sehr komplex (vgl. *Gleichung 4*).

$$v = \frac{k \cdot [H_2] \cdot [Br_2]^{\frac{3}{2}}}{[Br_2] + k' \cdot [HBr]} \quad (4)$$

Um kompliziertere Reaktionsordnungen untersuchen zu können, werden sogenannte pseudo-Ordnungen eingeführt, welche eine Reaktion dennoch ausreichend beschreiben

können. So kann für das in *Gleichung 4* beschriebene Gesetz unter Annahme eines Überschusses Brom folgende Behauptung aufgestellt werden (*Gleichung 5*).

$$v = k \cdot [A]^2 \text{ mit } k = \frac{k_1 \cdot [B]_0^{\frac{1}{2}}}{k_2 + k_3[B]_0} \quad (5)$$

Somit vereinfacht sich die Reaktionsordnung, wie in *Gleichung 5* zu erkennen, zu einer Reaktion *pseudo-zweiter Ordnung*.^{118,119}

3.1.5.1 Reaktionen erster Ordnung

Für Reaktionen erster Ordnung gilt

$$\frac{d[A]}{dt} = -k \cdot [A] \quad (6)$$

Durch Umformung von *Gleichung 6* zu

$$\frac{d[A]}{[A]} = -k \cdot dt \quad (7)$$

und integrieren zu

$$\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = - \int_0^t k dt \quad (8)$$

kann folgende Lösung (*Gleichung 9*) der DGL formuliert werden, da das Integral von $1/x$ zu $\ln(x)$ ergibt

$$\ln\left(\frac{[A]}{[A]_0}\right) = -k \cdot t \quad (9)$$

bzw.

$$[A] = [A]_0 \cdot e^{-kt} . \quad (10)$$

3 Allgemeiner Teil

Nachfolgende illustrierte *Abbildung 14* zeigt den graphischen Verlauf von Reaktionen 1. Ordnung.

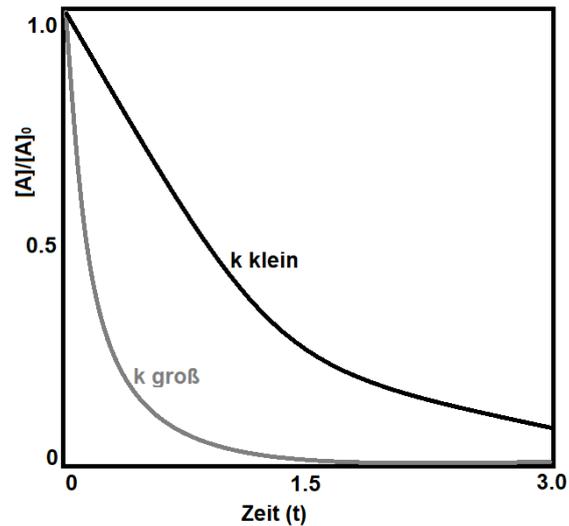


Abbildung 14: Exponentielle Abnahme der Reaktionskonzentration einer beliebigen Reaktion 1. Ordnung. Mit steigender Reaktionskonstante k , nimmt die Konzentration schneller ab.^{118,119}

3.1.5.2 Reaktionen zweiter Ordnung

Für Reaktionen zweiter Ordnung gilt

$$\frac{d[A]}{dt} = -k \cdot [A]^2 \quad (11)$$

Durch Umformung von *Gleichung 11* und Integrieren zu

$$-\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]^2} = \int_0^t k dt \quad (12)$$

kann folgende Lösung (*Gleichung 13*) der DGL formuliert werden, da das Integral von $1/x^2$ zu $-1/x$ ergibt

$$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0} = k \cdot t \quad (12)$$

bzw.

$$[A] = \frac{[A]_0}{1 + k \cdot t \cdot [A]_0} \quad (13)$$

Nachfolgende illustrierte *Abbildung 15* zeigt den graphischen Verlauf von Reaktionen 2. Ordnung.

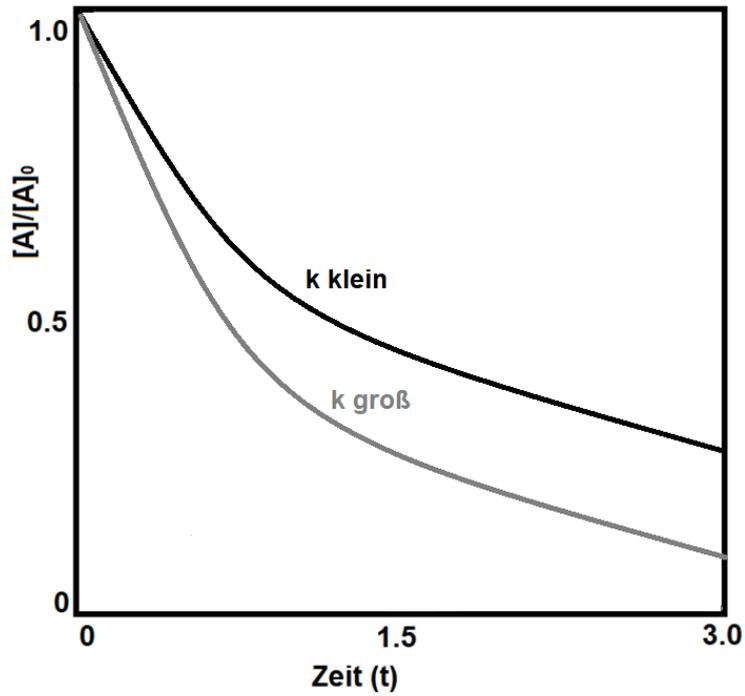
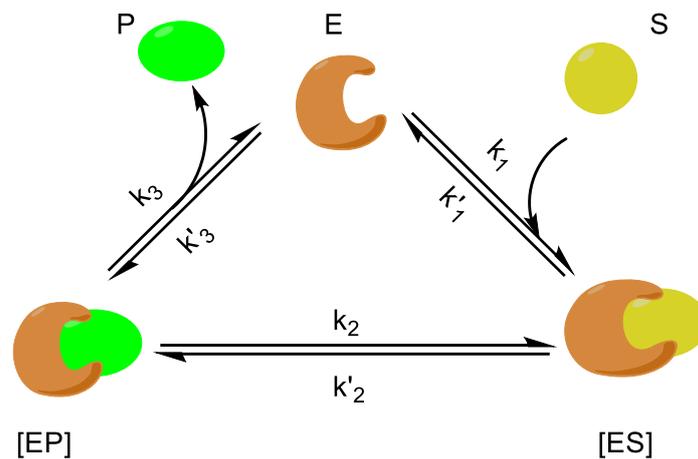


Abbildung 15: Zeitlicher Konzentrationsverlauf von A einer Reaktion zweiter Ordnung.^{118,119}

3.1.5.3 Michaelis-Menten Kinetik

Die *Michaelis-Menten* (MM) Kinetik, welche durch *Leonor Michaelis* und *Maud Menten* 1913 postuliert wurde, befasst sich mit enzymatisch-katalysierten Prozessen.¹²⁰ Der zugrundeliegende *Michaelis-Menten-Mechanismus*, beschreibt die Enzymkatalyse im Hinblick auf die Enzymkonzentration. Dabei läuft die Katalyse nach folgendem *Schema 32* ab.



Schema 32: Grundlage des *MM*-Mechanismus von enzymatischen Katalysen.⁷

Dabei bezeichnet E das Enzym, S das Substrat und P das Produkt. Mit [ES] und [EP] werden die jeweiligen Komplexe bezeichnet. Der allgemeine Verlauf ist in nachfolgender *Abbildung 16* gezeigt.

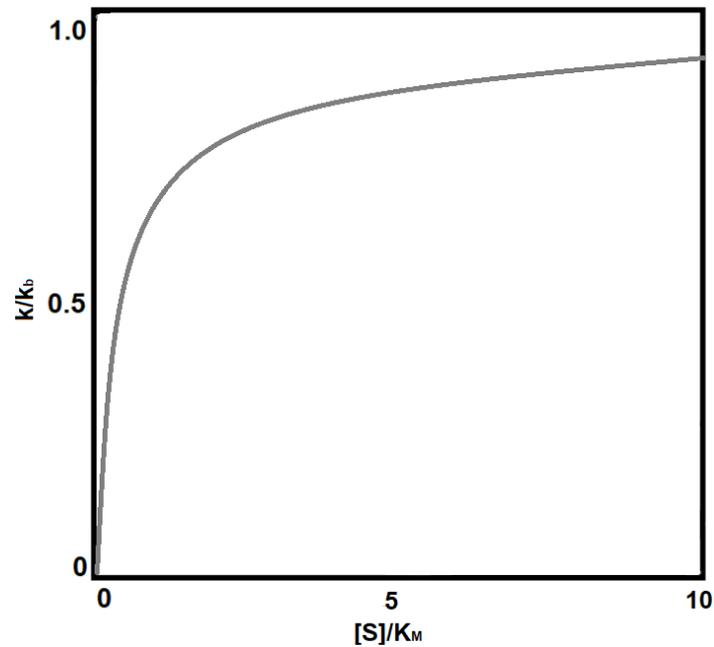


Abbildung 16: Michaelis-Menten-Mechanismus. Abhängigkeit der eff. GK von Substratkonzentration.¹²¹

Bei enzymatisch-katalysierten Reaktionen handelt es sich um Gleichgewichtsreaktionen. Bei Annäherung der Konzentration an die Gleichgewichtslage für eine Reaktion verändert sich auch die kinetische Betrachtung. Allgemein kann bei einer Anfangskonzentration von S gleich $[S]_0$ behauptet werden, dass $[S] + [ES] = [S]_0$, wenn zu Beginn kein $[ES]$ in der Reaktion vorhanden ist. Damit wird allgemein nach Integrieren

$$[S] = \frac{k' + k e^{-(k+k')t}}{k + k'} [S]_0 \quad (14)$$

erhalten.

Für $t \rightarrow \infty$ gilt bei Gleichgewichtseinstellung

$$[S]_\infty = \frac{k'}{k + k'} [S]_0 \quad \& \quad [ES]_\infty = [S]_0 - [S]_\infty = \frac{k}{k + k'} [S]_0 \quad (15)$$

Daraus folgt für die Gleichgewichtskonstante der Reaktion

$$K = \frac{[ES]_\infty}{[S]_\infty} = \frac{k}{k'} \quad (16)$$

3 Allgemeiner Teil

Für die Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes ergibt sich mit Kenntnis der Gleichungen 14-16 nachfolgender Zusammenhang in Gleichung 17

$$[ES] = \frac{k_a \cdot [E] \cdot [S]}{k'_a + k_b} \quad (17)$$

Mit $[E] + [ES] = [E]_0$ und der Tatsache, dass die Enzymkonzentration normalerweise sehr klein ist, ist die Menge des freien Substrats ähnlich zu der der Gesamtmenge und dadurch vernachlässigt werden kann. Demnach gilt

$$[ES] = \frac{k_a \cdot ([E]_0 - [ES]) \cdot [S]}{k'_a + k_b} \quad (18)$$

Nach Umformen von Gleichung 18 wird für die Bildungsgeschwindigkeit des Produktes nachfolgendes erhalten (Gleichung 19)

$$v = \frac{d[P]}{dt} = k \cdot [E]_0 \quad \text{mit} \quad k = \frac{k_b [S]}{K_M + [S]} \quad (19)$$

Die MM-Konstante K_M ist als folgende Gleichung 20 definiert.

$$K_M = \frac{k_b + k'_a}{k_a} \quad (20)$$

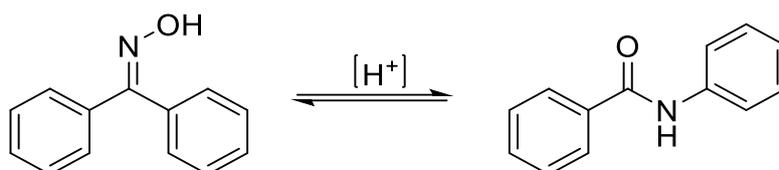
Und durch Vereinfachung ergibt sich für $[S] \gg K_M$

$$v = \frac{d[P]}{dt} = k_b \cdot [E]_0 \quad (21)$$

Dieser Fall beschreibt das Szenario, dass das Enzym dauerhaft mit Substrat gesättigt ist. Die Reaktion ist bezüglich Substrat S nullter Ordnung. Dadurch ergibt sich die Bildungsgeschwindigkeit des Produkts nur durch die Zerfallsgeschwindigkeit des Enzym-Substrat-Komplexes bestimmt wird. Die Geschwindigkeit ist an diesem Punkt maximal und wird daher auch als Maximalgeschwindigkeit v_{max} bezeichnet.¹¹⁹

3.1.6 Umlagerungsreaktionen

Als Umlagerungsreaktionen werden in der Organischen Chemie Reaktionen bezeichnet, bei welchen es zu einer sogenannten Wanderung von Atomen oder Substituenten kommt. Dabei entstehen durch eine Neuordnung von Bindungen neue chemische Moleküle.¹²² Umlagerungsreaktionen werden häufig nach deren Wanderung bezeichnet. *Schema 33* zeigt anhand eines geeigneten Beispiels den Prozess.

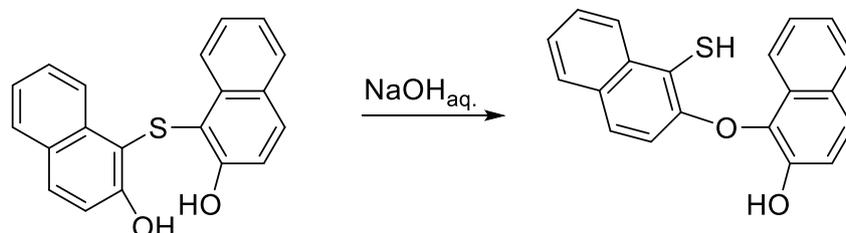


Schema 33: Oxim-Amid-Umlagerung nach *Beckmann* zur Darstellung von Carbonsäureamiden.¹²³

So wird eine Umlagerung, bei welcher ein Atom oder Substituent um eine Position wandert, als [1,2]-Umlagerung bezeichnet. Zu den bekanntesten Vertretern zählen unter anderem die *Arndt-Eistert-Homologisierung*,¹²² die *Corey-Fuchs-Reaktion*,¹²⁴ die *Wolff-Umlagerung*,^{125,126} die *Pinacol-Umlagerung*,¹²⁷ die *Baeyer-Villiger-Oxidation*,¹²⁸ die *Wagner-Meerwein-Umlagerung*,^{129,130} der *Curtius-Abbau*,¹³¹ die *Tiffeneau-Demjanow-Umlagerung* unter Ringerweiterung,^{132,133} die *1,2-Wittig-Umlagerung*, wobei diese über einen radikalischen Mechanismus abläuft¹³⁴ und unzählige weitere Umlagerungsreaktionen. Des Weiteren sind auch [1,3]-, [1,5]-, [1,7]- oder auch [2,3]-, sowie [3,3] und [5,5]-Umlagerungen bekannt. Bekannte Vertreter hierfür sind unter anderem die *Sommelet-Hauser-Umlagerung* zur Darstellung von Aminen aus quaternären Ammoniumsalzen^{135,136} und die *Claisen-Umlagerungsreaktion*.¹³⁷ Unter den Umlagerungsreaktionen gesellen sich zudem auch intramolekulare ipso-Substitutionsreaktionen, wie z.B. die *Chapman-Umlagerung* (auch *Chapman-Mumm*), bei der eine Aryliminoester unter thermischer Kontrolle zu einem Carbonsäureamid umlagert.^{138,139} Oder auch die *Smiles-Umlagerung*.

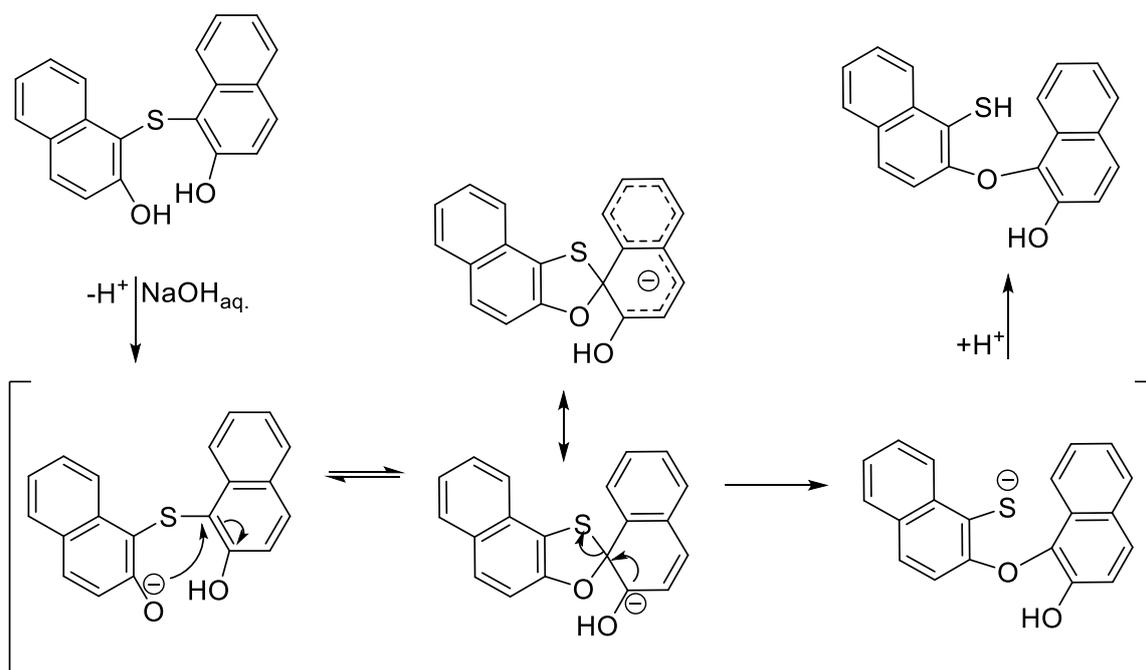
3.1.6.1 Die *Smiles*-Umlagerung

Bereits 1930 entdeckten *Warren* und *Smiles*, dass aromatische Hydroxysulfidverbindungen unter Hitzeeinwirkung in wässriger Natronlauge zu den korrespondierenden Mercaptanen umlagern.^{140,141}



Schema 34: Untersuchte Umlagerungsreaktion nach *Smiles* und *Warren*.

Durch weitere Untersuchungen des Mechanismus, wurde festgestellt, dass die Wanderung über einen ipso-Substitutionsmechanismus abläuft, bei dem eine spirocyclische Zwischenstufe durchlaufen wird.



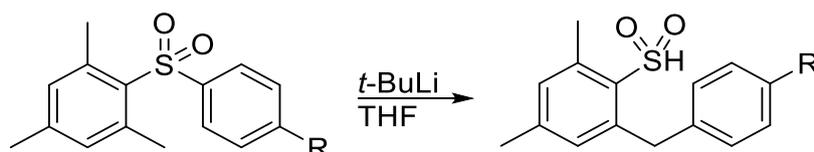
Schema 35: Postulierter Mechanismus für die beobachtete Umlagerungsreaktion.

Weitere Arbeiten zeigten, dass durch die Einführung von Nitro-, Sulfonyl, Halogenen und weiterer elektronenziehender Gruppen, die *Smiles*-Umlagerung bevorzugt und beschleunigt wird.¹⁴² Die *Smiles*-Umlagerung lässt sich in folgende Umlagerungen unterteilen:

- N-O-, N-S-, O-S- und C-S-Umlagerungen, sowie
- N-N'-, O-O'- und C-N'-Umlagerungen

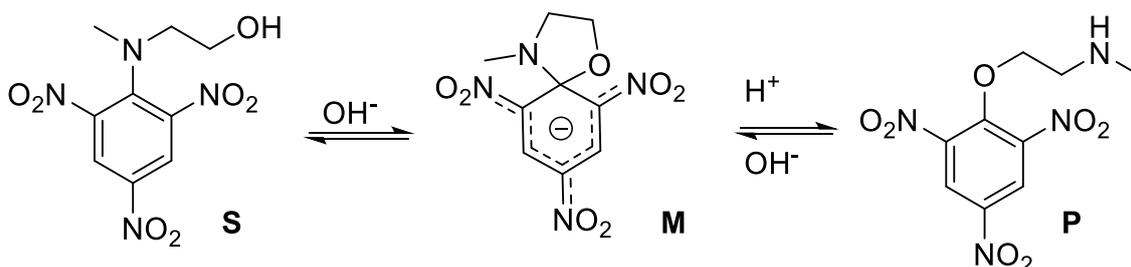
So sind der Austausch von Kohlenstoff-Sauerstoff- durch Kohlenstoff-Stickstoff- bzw. Stickstoff-Sauerstoff-Bindungen, Kohlenstoff-Schwefel- durch Kohlenstoff-Stickstoff- bzw. Stickstoff-Schwefel-Bindungen und Kohlenstoff-Schwefel- durch Kohlenstoff-Sauerstoff bzw. Sauerstoff-Schwefel-Bindungen möglich.^{143,144}

Auch im Bereich der Carbanionen-Chemie wurde diese Art der Umlagerung ausgeweitet. *Truce et al.* stellten fest, dass die Einwirkung von *t*-BuLi auf Mesitylsulfone unter *Smiles*-Umlagerung und Ausbildung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung führte.¹⁴⁵



Schema 36: C-C-Bindungsknüpfung mit Hilfe einer *Smiles*-Umlagerung durch Einwirkung von *t*-BuLi nach *Truce et al.*

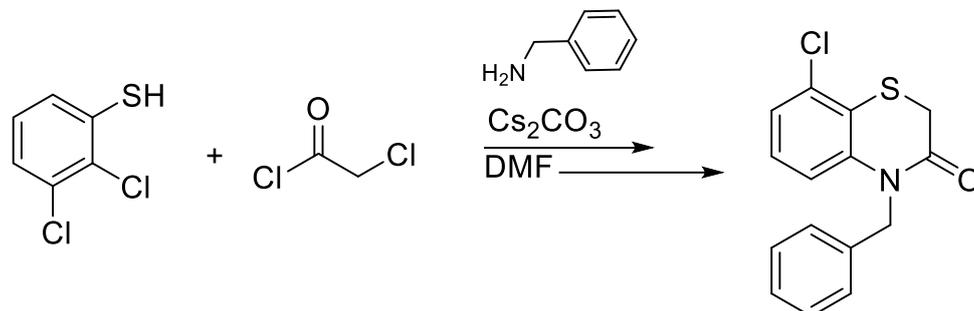
Dass die *Smiles*-Umlagerung über ein spirocyclisches Intermediat verläuft, konnte durch die Isolierung eines *Meisenheimer*-Komplexes postuliert werden.¹⁴⁶



Schema 37: Darstellung des *Meisenheimer*-Komplexes (M). Postuliert durch *Bernasconi et al.* Beispiel einer N-O-Umlagerung.

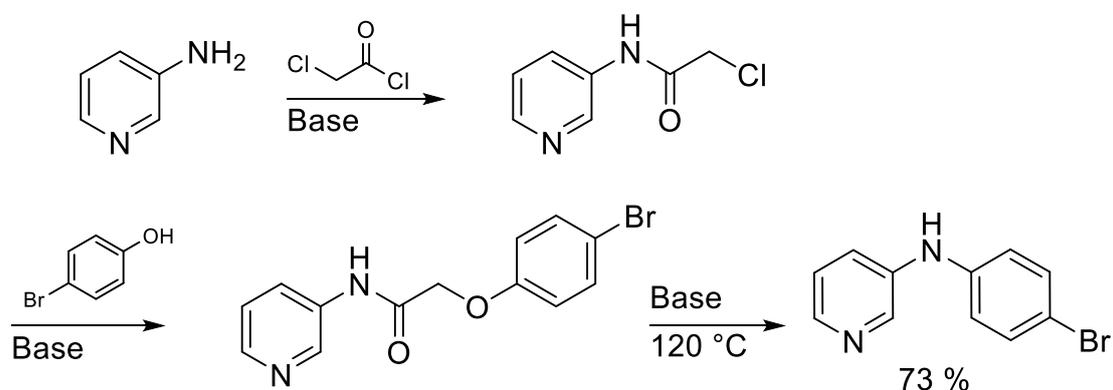
Mittlerweile zählt die *Smiles*-Umlagerung zu einer wichtigen Schlüsselreaktion in der Heterocyclen- und Olefinchemie. Die Darstellung von neuartigen Olefinen lässt sich mit Hilfe der *Julia-Kocienski*-Reaktion bewerkstelligen.¹⁴²

Auch die Darstellung von Heterocyclen, wie z.B. Benzthiazinon-Derivate sind mit Hilfe einer *Smiles-Umlagerung* zugänglich.¹⁴⁷



Schema 38: Darstellung eines Benzthiazinon-Derivats mit Hilfe einer *Smiles-Umlagerung* nach *Zuo et al.*

Auch der Zugang zu neuartigen Toluidin- und Anilin-Derivaten ist durch die *Smiles-Umlagerung* möglich. So konnten 2012 die Arbeitsgruppe um *Shin et al.* *N*-Azaaryl Anilin-Derivate durch die Einwirkung einer Base auf zuvor synthetisierten Phenoxyacetamide dargestellt werden.



Schema 39: Lineare Synthese nach *Shin et al.* zur Darstellung eines *N*-Azaaryl Anilin. Die Ausbeute bezieht sich lediglich auf den letzten Reaktionsschritt. Aus der Originalliteratur sind keine weiteren Angaben zu entnehmen.¹⁴⁸

3.1.7 Benzoxazinone: Synthesen und Anwendungen

Benzoxazinone und seine Derivate werden in der synthetischen und pharmazeutischen Industrie als Grundgerüst für biologisch-aktive Moleküle eingesetzt. Seit der ersten Entdeckung von 2,4-Dihydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-on (DIMBOA) in Mais im Jahre 1962, wurde das Interesse der Phytochemiker geweckt, da diese Substanz eine starke antibiotische Wirkung aufweist. DIMBOA ist natürlich in Mais, Weizen und anderen Süßgräser (*Gramineae*) enthalten und sorgt für den süßlichen, Saccharin-ähnlichen Geschmack.^{149,150} Zudem wirkt es in den Pflanzen als natürliches Insektizid beispielsweise gegen den Maiszünsler (*Ostrinia nubilalis*), die Zuckerrübeneule (*Spodoptera exigua*) oder auch die Maisblattlaus (*Rhopalosiphum maidis*).^{151–153}

Benzoxazinone werden zudem noch in therapeutisch-nützlichen Pharmazeutika eingesetzt und untersucht. Die folgende *Abbildung 17* enthält einen kleinen Ausschnitt pharmazeutisch-wirksamer Benzoxazinon-Derivate.

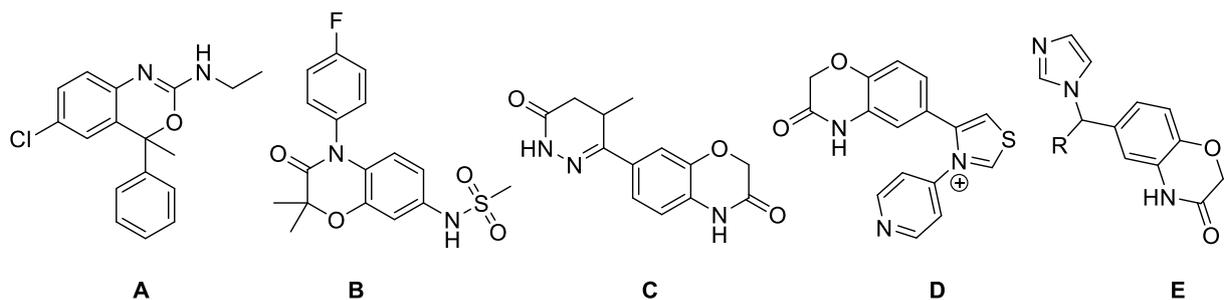
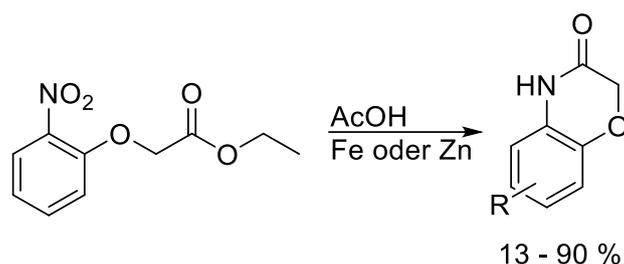


Abbildung 17: Beispiele pharmazeutisch-aktiver Benzoxazinon-Derivate: **A** Anxiolytikum & Antikonvulsivum (*Hoechst*, 1971),¹⁵⁴ **B** Diabetische Nephropathie (*Mitsubishi-Tanabe Pharma*, 2017),^{155,156} **C** karditonische Aktivität (*Bell et al.*, 1990),¹⁵⁷ **D** anti-cancer (*Sibley et al.*, 2003),¹⁵⁸ **E** antifungale Aktivität (*Fringuelli et al.*, 2002).¹⁵⁹

Die Synthesen erfolgen meist über lineare Syntheserouten. Der einfachste Vertreter für die Darstellung von Benzoxazinon ist die Umsetzung von 2-Hydroxyanilin mit Chloressigsäurechlorid unter Einwirkung einer Base. Diese wurde erstmals 1976 von *Ruefenacht et al.* publiziert.¹⁶⁰

Des Weiteren ist die Darstellung über eine Ringschlussreaktion durch ein 2-Nitrophenoxyethylacetat möglich. Dabei wird die Nitro-Gruppe durch den Einsatz von Eisen oder Zink in Essigsäure reduziert (*Béchamp*-Reduktion) und anschließend durch Deprotonierung in einer nucleophilen Substitution zum Ringschluss geführt.

Durch diese Methode wurden erstmals 1960 Benzoxazinon-Derivate dargestellt.¹⁶¹



Schema 40: Beispiel einer Benzoxazinon-Synthese durch *Béchamp*-Reduktion und nucleophiler Substitution unter Ringschluss.

3.1.8 2H-1,4-Benzoxazin-3-one

Die 2H-1,4-Benzoxazin-3-one gehören zu der Klasse der stickstoff- und sauerstoffhaltigen Heterocyclen. Formal handelt es sich im Fall des 2H-1,4-Benzoxazin-3-ons um ein sogenanntes Lactam.

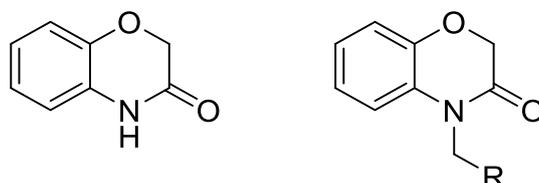
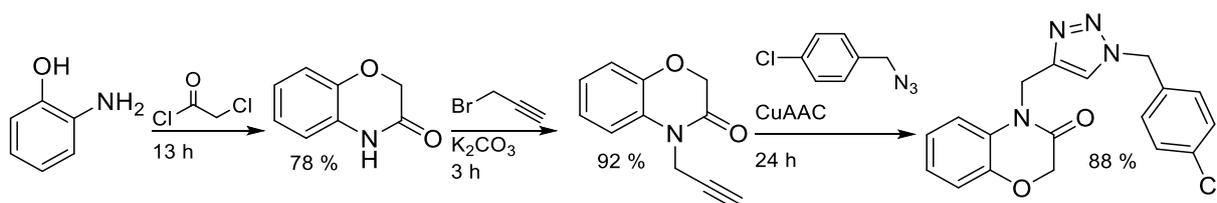


Abbildung 18: 2H-1,4-Benzoxazin-3-on, sowie N-substituierte Derivate.

Für die Darstellung solcher Benzoxazinon-Derivate, wie sie in *Abbildung 18* zu sehen sind, gibt es diverse Methoden. Diese erfolgen in den meisten Fällen durch lineare Synthesen. Im ersten Schritt wird bei *Bollu et al.* der Benzoxazinon-Grundkörper ausgehend von Aminophenolen und substituierten Vertretern über einen Ringschluss erhalten. Anschließend folgt die Einführung der Propargyleinheit durch nucleophile Substitution, welche später durch eine *Meldal-Sharpless-Click* Reaktion modifiziert werden kann.^{162,163}



Schema 41: Lineare Synthese für 1,2,3-Triazol-substituierte 2H-1,4-Benzoxazin-3-one nach *Bollu et al.* Gesamtausbeute beläuft sich hierbei auf 62 %.

Aufgrund ihrer biologischen und medizinischen Eigenschaften werden 2*H*-1,4-Benzoxazin-3-one als Antiinflammatorika, Antihypertensiva, Antipyretika, Antirheumatika uvm. verwendet. Weiterhin zeigen 2*H*-1,4-Benzoxazin-3-one antimykotische Eigenschaften gegenüber *Candida albicans* auf. Von *Borate et al.* konnte gezeigt werden, dass Triazol-haltige 2*H*-1,4-Benzoxazin-3-one eine neuartige Klasse von Anti-Candida-Mitteln darstellen.¹⁶⁴ Triazol-haltige 2*H*-1,4-Benzoxazin-3-one werden zudem als Antidiabetika eingesetzt. Dabei fungieren sie als hoch selektive KCT2 (Kalium-Glucose Co-Transporter) Inhibitoren. Ausgehend von der Erkenntnis, dass Antidiabetika in hohen Konzentrationen hohe biologische Aktivitäten gegen viele Krebszellen zeigen, wurde die Verwendung von 2*H*-1,4-Benzoxazin-3-onen, mit einem 1,2,3-Triazolrückgrat, als potenzielle Antitumormittel untersucht. Dabei wurde der Fokus auf Leberzellkarzinomen (hepatozelluläres Karzinom, HCC) gesetzt. Hierfür wurde eine Reihe 2*H*-1,4-Benzoxazin-3-onen mit Triazolrückgrat synthetisiert. Anschließend wurde die Bioaktivität untersucht und mit der Bioaktivität des *Sorafenibs*[®] (bis 2016 dem einzigen von der FDA zugelassenen Präparat) untersucht. Hierzu wurde die Connectivity Map (C-Map) als geeignetes Verfahren genutzt, also eine Datenbank bestehend aus vier Krebszellen, die mit über 1000 Wirkstoffen behandelt wurden. Der programmierte Zelltod erfolgte über Apoptose (Typ 1) sowie Autophagozytose (Typ 2). Beide Prozesse sind Teil des Stoffwechsels der Zellen und verhindern somit die Schädigung der Zellen in naher Umgebung. Durch die Untersuchungen von *Su et al.* konnte gezeigt werden, dass das Benzoxazinon (vgl. *Abbildung 19*) von allen untersuchten Heterocyclen die höchste Bioaktivität im Hinblick auf die Wirksamkeit gegen HCC aufweist.¹⁶⁵

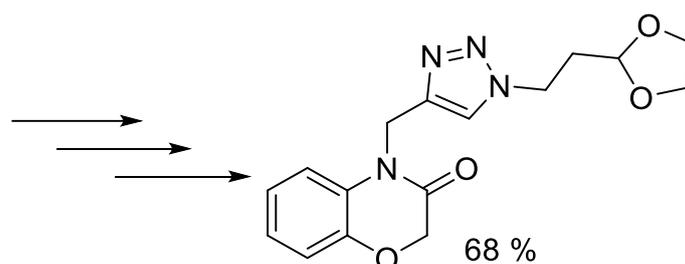


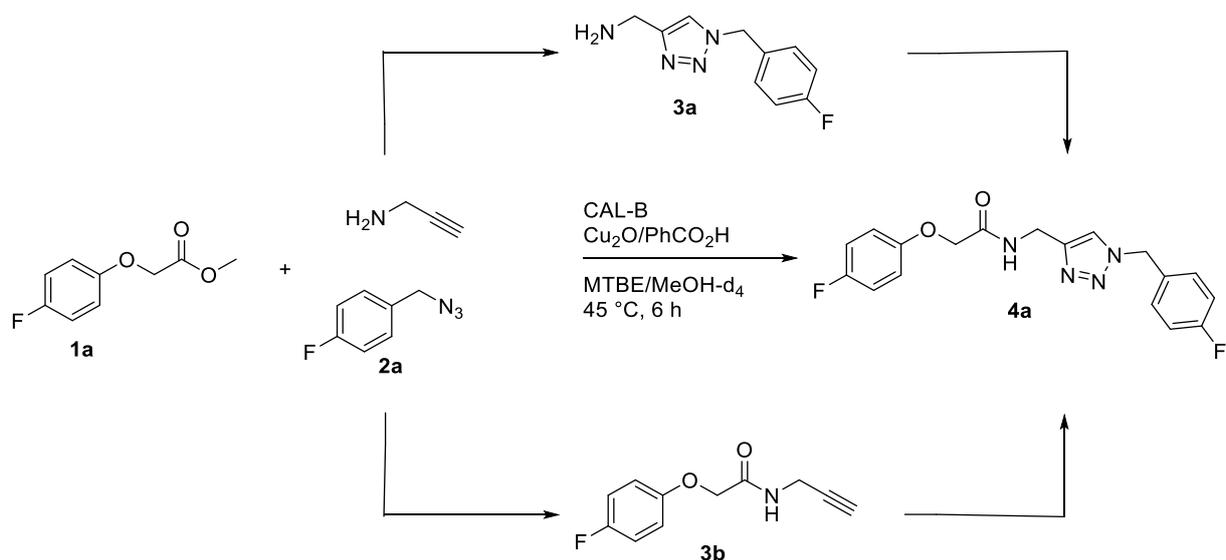
Abbildung 19: Benzoxazinon-Derivat von *Su et al.* mit der höchsten cytotoxischen Aktivität.

Für einen direkten Vergleich zwischen dem Benzoxazinon-Derivat aus *Abbildung 19* und *Sorafenib*[®], wurden die IC₅₀-Werte miteinander verglichen. Hierbei wurde deutlich, dass das in *Abbildung 19* gezeigte Derivat eine höhere Cytotoxizität bei einer geringeren Konzentration und einer kurzer Behandlungszeit von 24 h aufwies. Die Toxizität des Derivates in *Abbildung 19* ist, bislang in den durchgeführten Studien, für gesunde Zelle deutlich geringer als die des *Sorafenibs*[®].¹⁶⁵

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Kinetische Untersuchung der AC-3CDR: Live- $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Studie

Das Hauptziel der Untersuchung und Auswertung ist es die kinetischen Reaktionskonstanten der zugrundeliegenden Domino-Reaktion aus den Messwerten zu bestimmen. Die Reaktion besteht aus einer CAL-B-katalysierten Amidierungsreaktion und einer Kupfer-katalysierten *Meldal-Sharpless-Click*-Reaktion. Für die kinetische Untersuchung der zugrundeliegenden Dominoreaktion des AC-3CDR Prozesses, wurden zunächst sämtliche Edukte, Zwischenstufen und das Produkt als fluoridierte Derivate dargestellt und durch $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie untersucht. Das nachfolgende *Schema 42* zeigt die zu untersuchenden Reaktionspfade.



Schema 42: Mögliche Reaktionspfade für die AC-3CDR. Produkt **4a** kann über **3a** oder **3b** entstehen. Untersuchung erfolgt mit $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR -Spektroskopie.

Sämtliche Derivate wurden sowohl bei RT als auch bei 45 °C NMR-spektroskopisch untersucht. Hierbei wurden in ersten Untersuchungen die nötige Relaxationszeit (d1-Zeit) bestimmt. Die Relaxationszeit (d1-Zeit) wurde auf 10 Sekunden festgelegt.

Als Standard für sämtliche Messungen wurde Trichlorfluormethan (CFCl_3) eingesetzt. Dabei wurden wenige Milliliter des Standards in dem deuterierten Lösungsmittel gelöst. Anschließend wurden jeweils 10 mg der Proben in MTBE/MeOH- d_4 -Gemischen gelöst und bei 45 °C mittels $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie untersucht. Als Null-Punkt diente dabei das Signal des CFCl_3 .

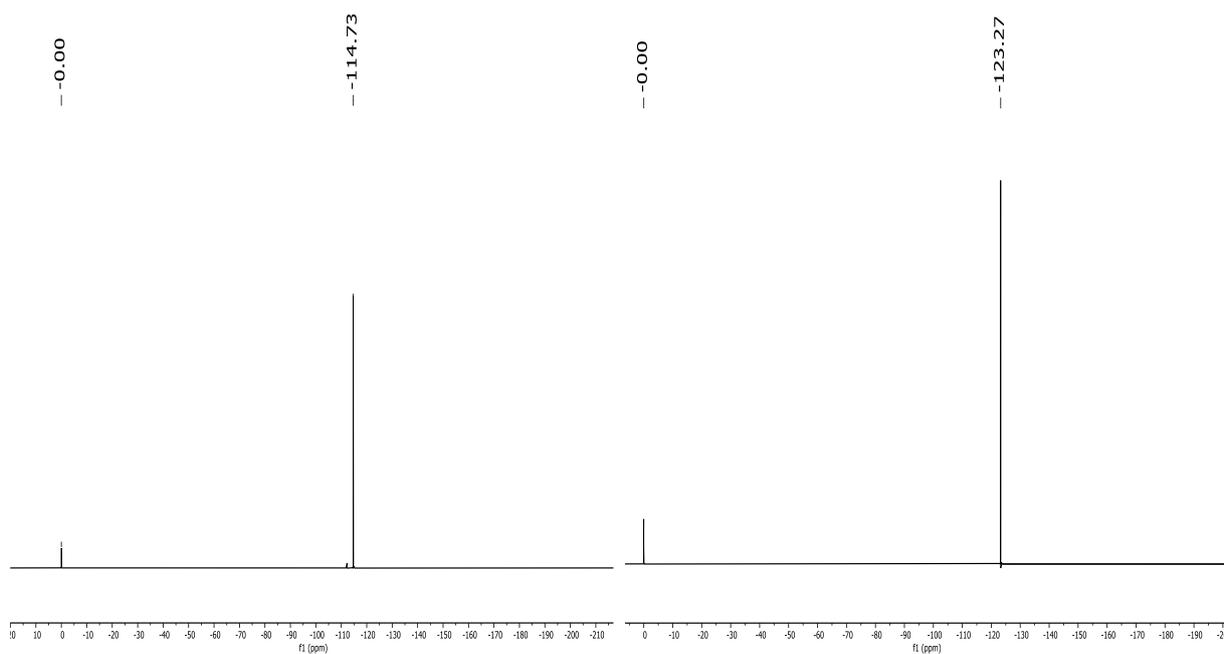


Abbildung 20: $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von **3b** (links) und **2a** (rechts) bei 45 °C in MTBE/MeOH- d_4 . CFCl_3 -Signal bei 0 ppm.

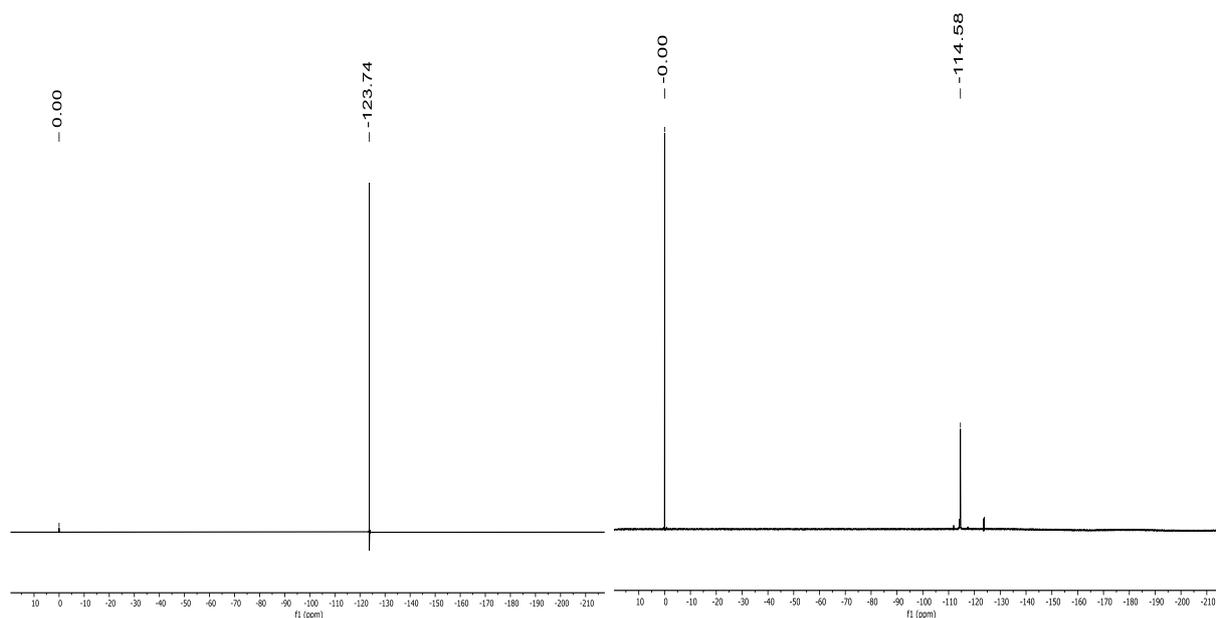


Abbildung 21: $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von **1a** (links) und **3a** (rechts) bei 45 °C in MTBE/MeOH- d_4 . CFCl_3 -Signal bei 0 ppm.

4 Ergebnisse und Diskussion

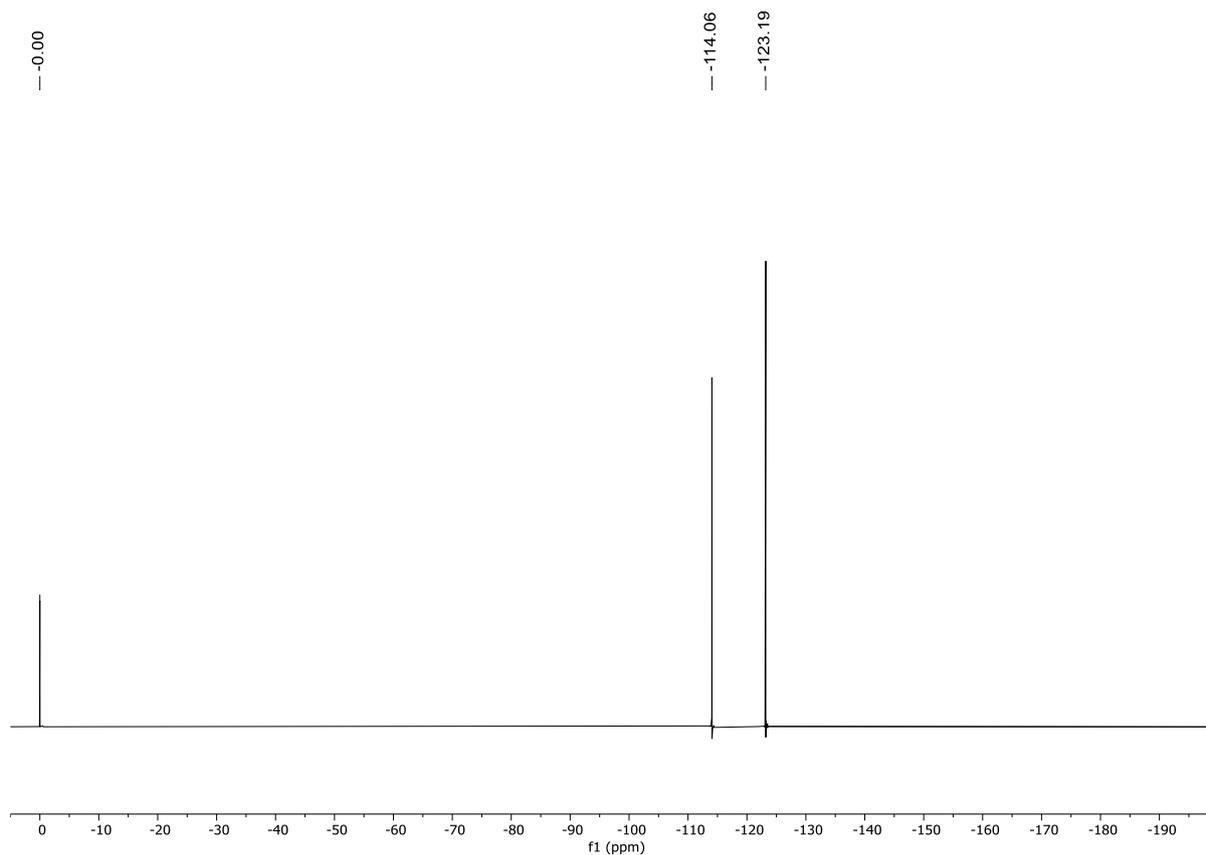


Abbildung 22: $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von **4a** bei 45 °C in MTBE/MeOH- d_4 . CFCl_3 -Signal bei 0 ppm.

Bei Überlagerung der Spektren, wird ersichtlich, dass es bei zwei Signalen zu Überschneidungen kommen könnte und hierfür eine zweifelsfreie kinetische Untersuchung erschwert werden würde.

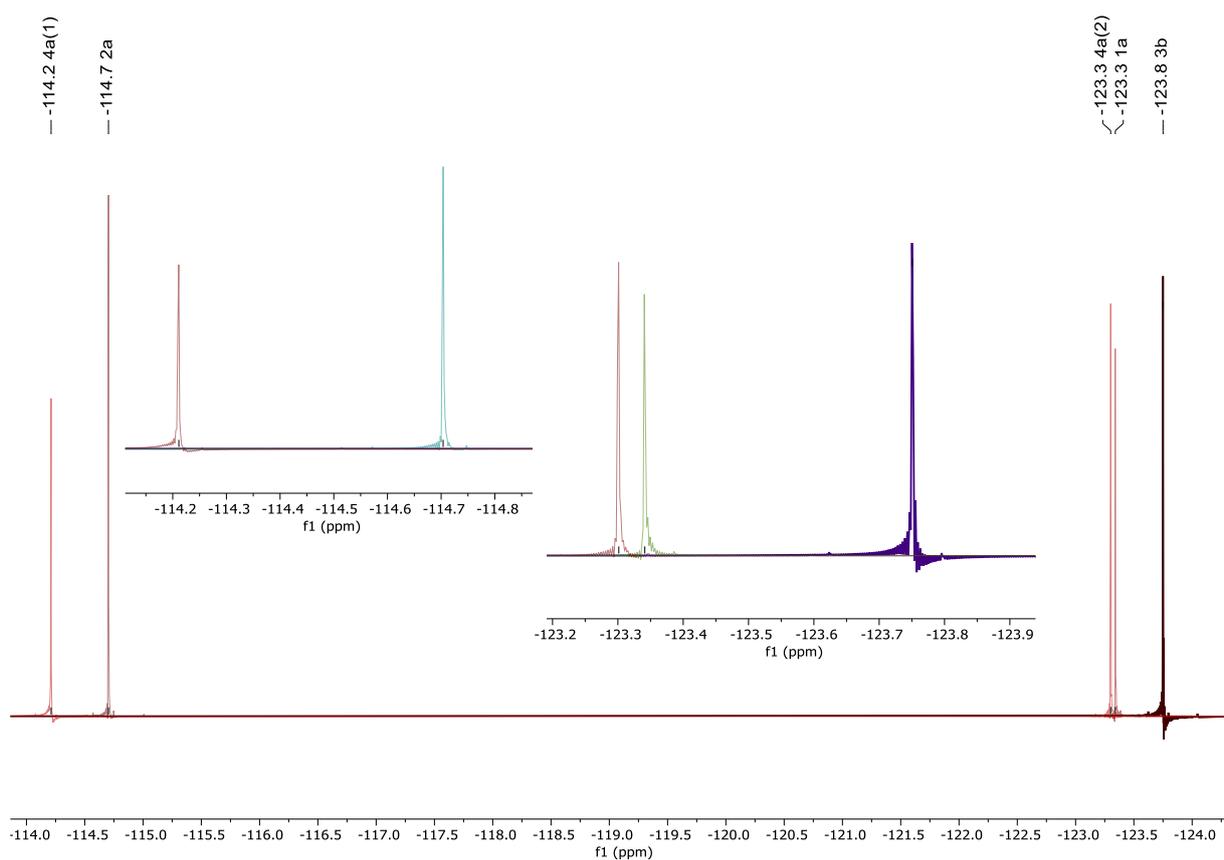


Abbildung 23: Überlagerte $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von **1a**, **2a**, **3a**, **3b** und **4a** bei 45 °C in MTBE/MeOH- d_4 . CFCl_3 -Signal bei 0 ppm.

4 Ergebnisse und Diskussion

Im weiteren Verlauf wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Folgende Reaktionen können am Dominoprozess beteiligt sein.

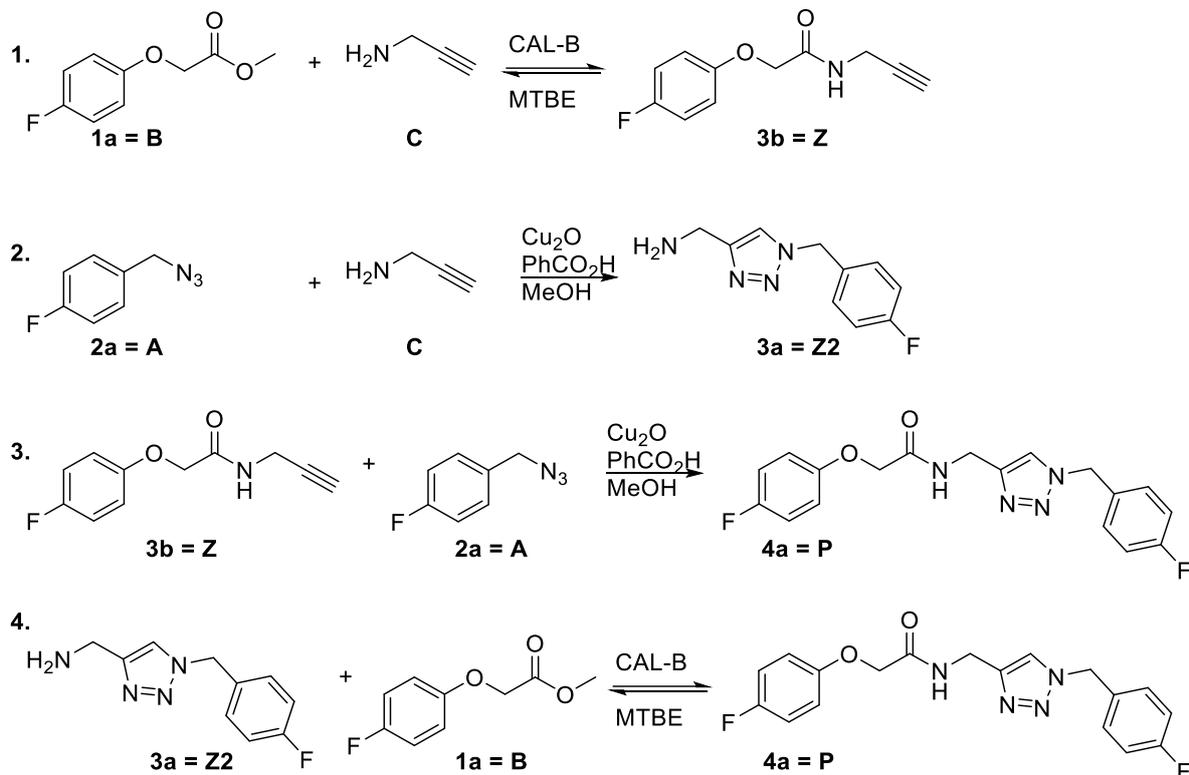


Abbildung 24: Mögliche Reaktionen und Zwischenstufen der AC-3CDR.

Reaktion 1 und 2 zeigen die beiden möglichen Startreaktionen der AC-3CDR. Hingegen geben die Reaktionen 3 und 4 zwei mögliche Reaktionspfade für die Folgereaktion wieder. Für die Untersuchung der zugrundeliegenden Reaktionskinetik wurden mehr als 400 NMR-Spektren aufgenommen und ausgewertet. Bei der Untersuchung der Reaktionskinetik der AC-3CDR wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt. Die Einzelreaktionen wurden sowohl unter Standard-Bedingungen als auch unter AC-3CDR-Bedingungen vermessen. Jede Reaktion wurde kontinuierlich im NMR-Spektrometer untersucht. Dabei wurde das NMR-Rohr sekuriert und im Stickstoffgegenstrom befüllt. Die inerte Reaktionslösung wurde in das auf 45 °C vorgeheizte NMR-Spektrometer eingepflegt. Nach Einstellung sämtlicher Geräte- und Reaktionsparameter (Lock und Shim) wurden im 4-Minuten-Takt NMR-Spektren aufgenommen. Nach jeder dritten Messung wurde das NMR-Rohr aus dem Spektrometer ausgeworfen, durch Schwenken geschüttelt, um eine bessere Durchmischung zu gewährleisten, und wieder eingeführt. Jede Reaktionssequenz wurde mit diesem Verfahren sechs Stunden lang spektroskopisch verfolgt. Durch diese Methode konnte eine zeitaufgelöste Reaktionsuntersuchung durchgeführt werden. Durch die Bestimmung der Integrale der auftretenden Signale und Normierung auf einen gemeinsamen Faktor, konnten diverse Konzentrationskurven dargestellt werden.

4.1.1 Kinetische Untersuchung der CAL-B-gestützten Amidierungsreaktion des Phenoxyacetates 1a mit Propargylamin

In früheren Untersuchungen wurde für Lipase-katalysierte Reaktionen immer eine *Michaelis-Menten*-Kinetik angenommen. Eine zugrundeliegende Annahme der MM-Kinetik ist, dass die Lipase-Reaktion in einem isotropen Medium stattfinden muss. Hier kann diese Theorie nicht in ihrer ursprünglichen Form angewandt werden.¹⁶⁶ Daher wird für Lipase ein modifiziertes Modell angewandt, welches aus zwei Teilschritten aufgebaut wird. Der erste Teilschritt beinhaltet die Anlagerung des Enzyms an die Grenzfläche und die Anlagerung des Substrats zur Ausbildung eines Enzym-Substrat-Komplexes, welches anschließend durch Hydrolyse (hier Aminolyse) transformiert wird. Dieser Teilschritt kann daher auch als *Pseudo-Michaelis-Menten*-Mechanismus deklariert werden.¹⁶⁷ Wird nun die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Substratkonzentration aufgetragen, so lässt sich eine Fermifunktion (S-förmiger Graph) erhalten. Vergleicht man diese mit der MM-Kinetik, so lässt sich beobachten, dass zunächst die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Substratkonzentration stärker steigt. Nach Erreichen eines Maximums, nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit wieder ab.¹⁶⁸

4 Ergebnisse und Diskussion

Zunächst wurde die Amidierung von Methyl 2-(4-Fluorphenoxy)acetat (**1a**) untersucht. Dabei wurde die Reaktion auf zwei Aspekte hin untersucht. Der erste beinhaltet die zugrundeliegende Reaktionskinetik des Systems ohne die Anwesenheit von Kupfer(I)oxid und Benzoesäure. Beispielhaft wird im Folgenden ein NMR-Spektrum gezeigt, vergrößert und ausgewertet (*Abbildungen 25, 26*).

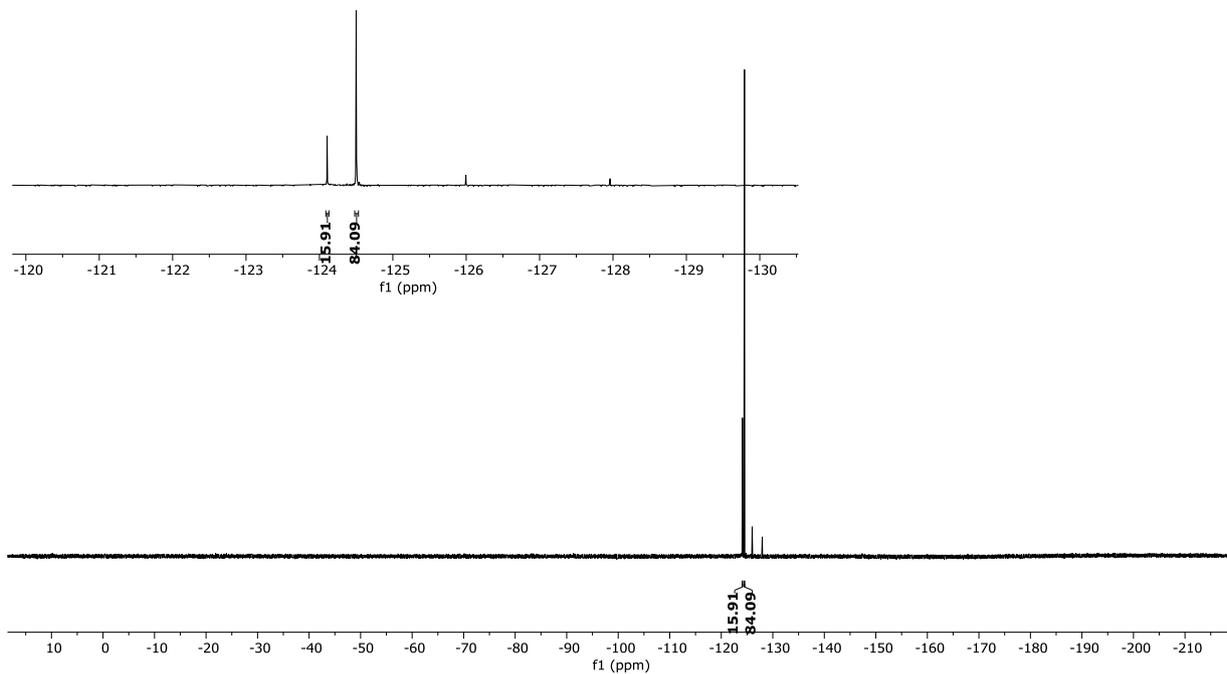


Abbildung 25: $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von *Tabelleneintrag 9*, 64 min. (vgl. *Tabelle 2*)

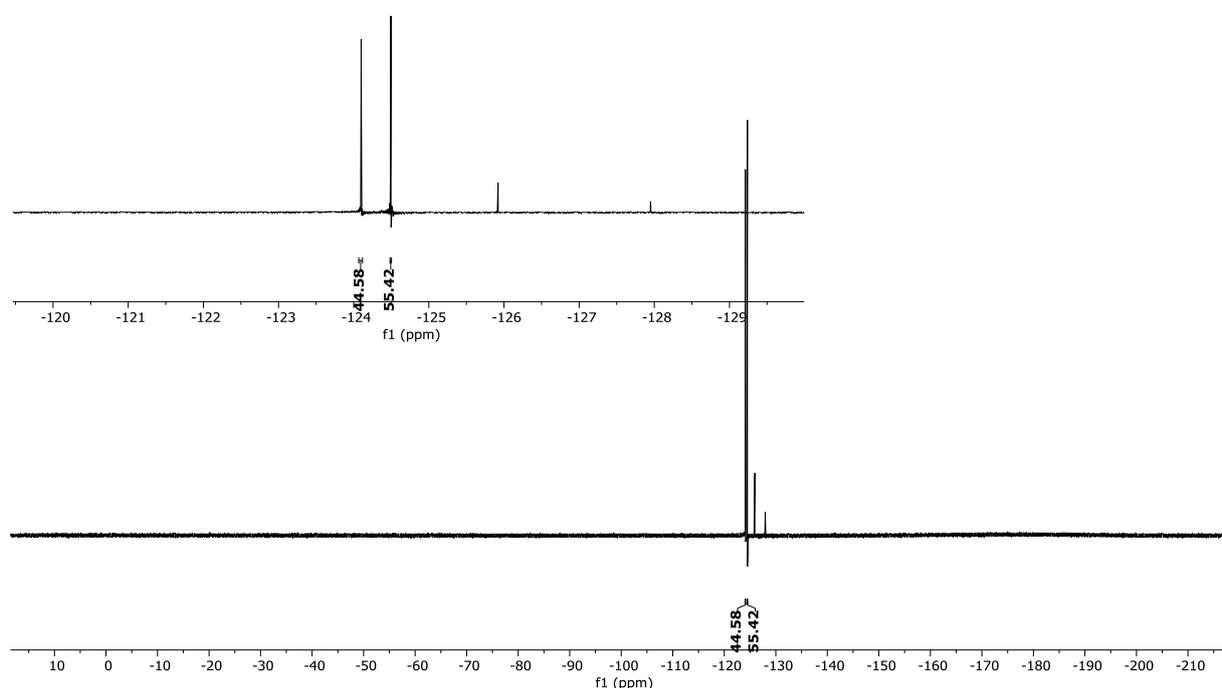


Abbildung 26: $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von *Tabelleneintrag 35*, 245 min. (vgl. *Tabelle 2*)

Nachfolgende *Tabelle 2* enthält die experimentell-ermittelten Werte der Substratkonzentrationen mittels $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie.

Tabelle 2: Ermittelte Konzentration der CAL-B-katalysierten Amidierungsreaktion von Phenylacetaten durch Bestimmen der Signalintegrale der jeweiligen NMR-Spektren.

Eintrag	Zeit/min	Integral (absolut)*		Konzentration (relativ)	
		Reaktant	Produkt	Reaktant	Produkt
1	0	100	0	1,2	0
2	20	98.36	1.64	1.18032	0.01968
3	26	97.96	2.04	1.17552	0.02448
4	30	97.17	2.83	1.16604	0.03396
5	42	92.24	7.76	1.10688	0.09312
6	45	91.41	8.59	1.09692	0.10308
7	49	91.32	8.68	1.09584	0.10416
8	60	85.15	14.85	1.0218	0.1782
9	64	84.09	15.91	1.00908	0.19092
10	68	85.08	14.92	1.02096	0.17904
11	80	81.64	18.36	0.97968	0.22032
12	84	79.9	20.1	0.9588	0.2412
13	88	80.96	19.04	0.97152	0.22848
14	99	76.94	23.06	0.92328	0.27672
15	103	76.52	23.48	0.91824	0.28176

4 Ergebnisse und Diskussion

16	107	76.73	23.27	0.92076	0.27924
17	126	72.27	27.73	0.86724	0.33276
18	130	72.14	27.86	0.86568	0.33432
19	134	71.03	28.97	0.85236	0.34764
20	143	69.27	30.73	0.83124	0.36876
21	147	69.27	30.73	0.83124	0.36876
22	150	68.52	31.48	0.82224	0.37776
23	161	65.88	34.12	0.79056	0.40944
24	165	66.24	33.76	0.79488	0.40512
25	169	67.94	32.06	0.81528	0.38472
26	178	62.93	37.07	0.75516	0.44484
27	182	63.56	36.44	0.76272	0.43728
28	186	62.75	37.25	0.753	0.447
29	197	61.98	38.02	0.74376	0.45624
30	201	60.93	39.07	0.73116	0.46884
31	221	60.46	39.54	0.72552	0.47448
32	225	58.31	41.69	0.69972	0.50028
33	238	57.45	42.55	0.6894	0.5106
34	241	55.42	44.58	0.66504	0.53496
35	245	55.43	44.57	0.66516	0.53484
36	260	55.04	44.96	0.66048	0.53952
37	264	54.08	45.92	0.64896	0.55104
38	277	53.87	46.13	0.64644	0.55356
39	281	53.13	46.87	0.63756	0.56244
40	295	51.83	48.17	0.62196	0.57804
41	299	52.04	47.96	0.62448	0.57552
42	303	51.53	48.47	0.61836	0.58164
43	314	47.84	52.16	0.57408	0.62592
44	322	48.52	51.48	0.58224	0.61776
45	332	49.2	50.8	0.5904	0.6096
46	336	47.62	52.38	0.57144	0.62856
47	340	48.65	51.35	0.5838	0.6162
48	353	47.43	52.57	0.56916	0.63084
49	357	48.51	51.49	0.58212	0.61788
50	360	47.83	52.17	0.57396	0.62604

**die absoluten Integrale sind an die Normierung des Gesamtintegrals angepasst. Die Auswertung aller Spektren erfolgte wie in Abbildung 25 & 26 dargestellt.*

Die Konzentration wurde in absoluten Einheiten bestimmt, indem das Gesamtintegral aller Signale auf 100 normiert wurde. Aus diesen Werten wurde dann bei der relativen Konzentration auf den höchsten Wert normiert und durch den Faktor 1.2 dividiert. Mit diesem Faktor wurde dividiert, da das eingesetzte Phenoxyacetat (**1a**) mit 1.2 Äq. eingesetzt worden ist. Mit diesen experimentell ermittelten Werten konnte nachfolgender Reaktionsverlauf rekonstruiert werden, um einen genauen Aufschluss, der zugrundeliegenden Reaktionskinetik liefern zu können. Dabei gibt der rote Kurvenverlauf die Zunahme bzw. die Bildung des

Amidierungsproduktes (**3b**) wieder, wobei der schwarze Kurvenverlauf die Abnahme bzw. die Zersetzung des Eduktes (**1a**) wiedergibt. Weitere Details sind in *Abbildung 27* dargestellt.

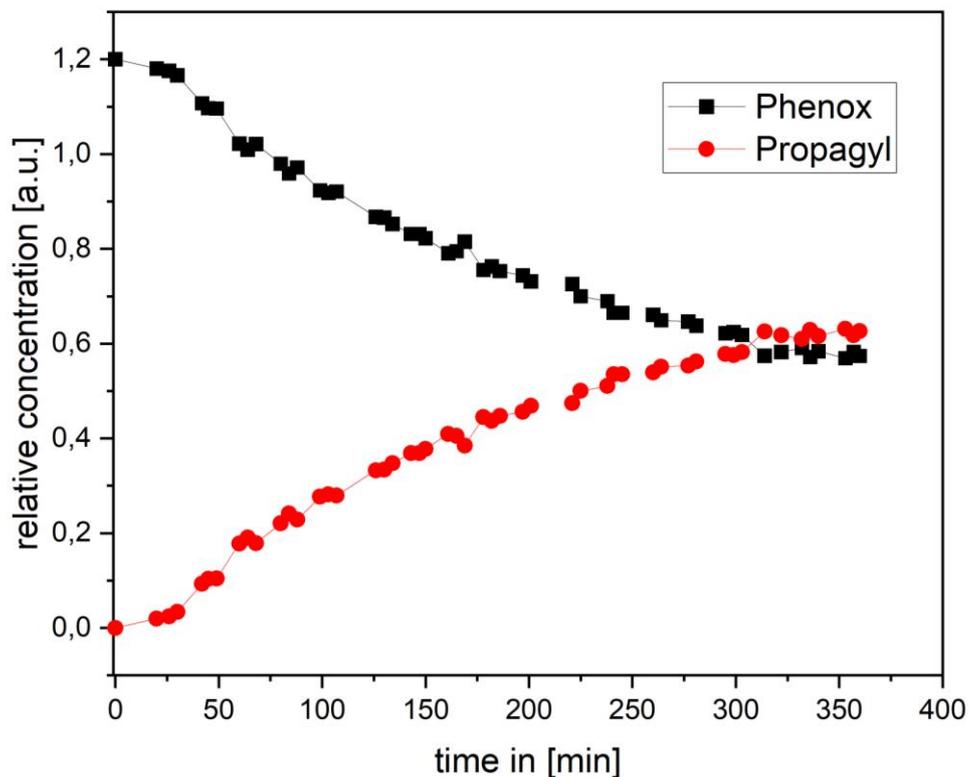


Abbildung 27: Reaktionskinetische Untersuchung der CAL-B-katalysierten Amidierungsreaktion. Schwarze Kurve: Verbrauch des Phenoxyacetates (**1a**, Phenox). Rote Kurve: Bildung des Propargylamids (**3b**, Propargyl). Gleichgewichtseinstellung bei ca. 60 %-Umsatz und 370 min. Leicht-sigmoidaler Kurvenverlauf.

4.1.2 Kinetische Untersuchung der AC-3CDR von Phenoxyacetat (1a) mit 4-Fluorbenzylazid (2b) und Propargylamin

Der zweite und letzte Schritt der kinetischen Untersuchung beinhaltet die AC-3CDR. Hierbei wurde durch die gleiche Methode, wie in **Kap. 4.1.1**, angewandt. Nachfolgende *Tabelle 3* beinhaltet die Integrale der jeweiligen Signale.

Tabelle 3: Ermittelte Konzentration AC3-CDR von Phenoxyacetat (1a) mit Propargylamin und Benzylazid (2a).

Eintrag	Zeit min	Integral (absolut)*			Integral (relativ)		
		Produkt	Reaktant	Intermediat	Reaktant	Intermediat	Produkt
1	0	0	0	0	1.2	0	0
2	0	0	0	0	1.2	0	0
3	20	1.32	87.31	11.37	1.10156789	0.15627076	0.01814225
4	24	2.49	75.05	22.46	1.03149696	0.30869316	0.03422288
5	30	2.88	67.13	30	0.92264345	0.4123239	0.03958309
6	43	6.56	49.45	44	0.67964723	0.60474172	0.09016149
7	47	6.66	39.74	53.61	0.54619173	0.73682282	0.09153591
8	51	7.42	37.98	54.6	0.52200206	0.7504295	0.10198145
9	62	11.44	26.5	62.06	0.36421945	0.85296071	0.15723285
10	65	9.78	24.62	65.59	0.33838048	0.90147749	0.13441759
11	69	11.62	23.7	64.68	0.32573588	0.88897034	0.15970679
12	82	15.4	23.5	59.3	0.32298706	0.81502692	0.2116596
13	86	15.58	23.56	60.86	0.32381171	0.83646776	0.21413355
14	90	16	24	60	0.32985912	0.82464781	0.21990608
15	101	23.39	25.75	50.86	0.35391135	0.69902646	0.3214752
16	105	23.68	23.8	52.52	0.3271103	0.72184171	0.3254610
17	109	22.47	23.98	53.55	0.32958424	0.73599817	0.3088306
18	119	27.79	23.04	49.17	0.31666476	0.67579888	0.38194938
19	123	30.69	26.89	42.42	0.36957966	0.583026	0.42180735
20	127	30.63	26.34	43.03	0.36202039	0.59140992	0.42098271
21	143	38.02	29.03	32.95	0.3989921	0.45286909	0.52255183
22	147	38.84	27.31	33.86	0.37535219	0.46537625	0.53382201
23	150	37.5	28.94	33.55	0.39775513	0.46111557	0.51540488
24	159	41.15	26.08	32.77	0.35844691	0.45039514	0.56557095
25	162	39.09	25.95	34.06	0.35666018	0.46812507	0.53725805
26	166	39.7	26.67	33.63	0.36655595	0.4622151	0.54564197
27	179	39.89	24.04	36.07	0.33040889	0.49575077	0.54825335
28	203	40.82	24.14	35.05	0.3317833	0.48173176	0.56103539
29	221	40.88	22.79	36.32	0.31322873	0.49918681	0.56186004
30	239	42.09	22.13	35.78	0.3041576	0.49176498	0.57849044
31	257	41.51	21.64	36.86	0.29742298	0.50660864	0.57051884
32	275	40.71	21.54	37.75	0.29604856	0.51884091	0.55952354
33	293	42.36	20.58	37.06	0.2828542	0.50935746	0.58220135
34	312	42.3	20.65	37.05	0.28381629	0.50922002	0.5813767
35	328	42.95	20.06	36.99	0.27570725	0.50839537	0.59031039
36	346	42.25	19.06	38.69	0.26196312	0.53176039	0.5806895

37	363	43.39	18.5	38.11	0.25426641	0.5237888	0.59635781
38	370	45.11	19.42	35.48	0.26691101	0.48764174	0.61999771

*die Auswertung aller Spektren erfolgte wie in *Abbildung 25 & 26* dargestellt.

Die Normierung der Integrale erfolgte, wie bereits bei *Tabelle 2* erläutert. Mit den so erhaltenen Werten konnte nachfolgender Reaktionsverlauf graphisch dargestellt werden. Dabei zeigt der schwarze Kurvenverlauf den Abbau von Methyl-2-(4-Fluorphenoxy)acetat (**1a**, Phenox), der rote Kurvenverlauf gibt den Auf- und Abbau des Zwischenproduktes **3b** und der blaue Kurvenverlauf gibt die Bildung des Endproduktes **4a** wieder (vgl. *Abbildung 28*).

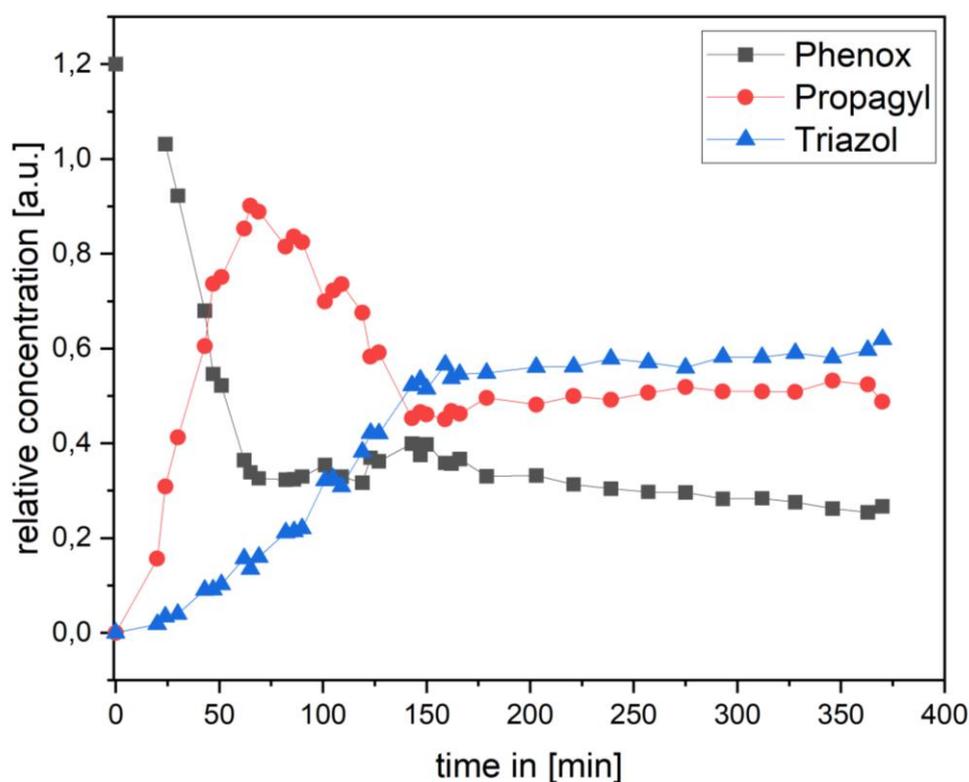
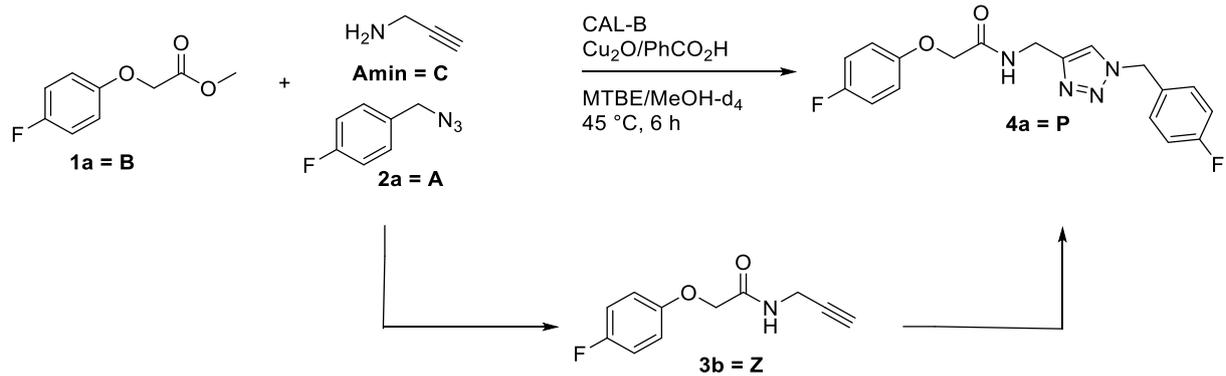


Abbildung 28: Reaktionskinetische Untersuchung der Amidierungs-Click-3-Komponenten Dominoreaktion (AC-3CDR). Schwarze Kurve Verbrauch des Phenoxyacetates (**1a**, Phenox). Rote Kurve: *Bildungs* des Propargylamids (**3b**, Propargyl). Blaue Kurve: Bildung des Triazols (**4a**, Triazol). Gleichgewichtseinstellung der CAL-B-katalysierten Reaktion bei ca 60 %-Umsatz jedoch nur 50 min.

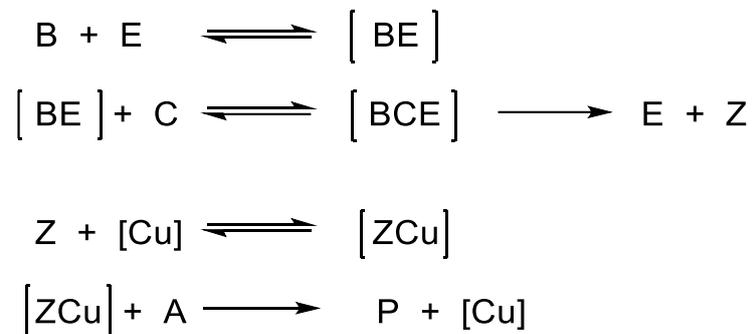
Anhand der aufgenommenen Spektren, konnte zweifelsfrei gezeigt werden, dass die AC-3CDR über die Zwischenstufe **3b** abläuft, da das Fluor-Signal von **3a** nicht detektiert werden konnte. Die Reaktion läuft über Pfad **1** und **3** ab. So vereinfacht sich das Reaktionsschema aus *Schema 42* wie folgt (*Schema 43*):

4 Ergebnisse und Diskussion



Schema 43: Reaktionsschema des vermuteten Dominoprozesses für die AC-3CDR.

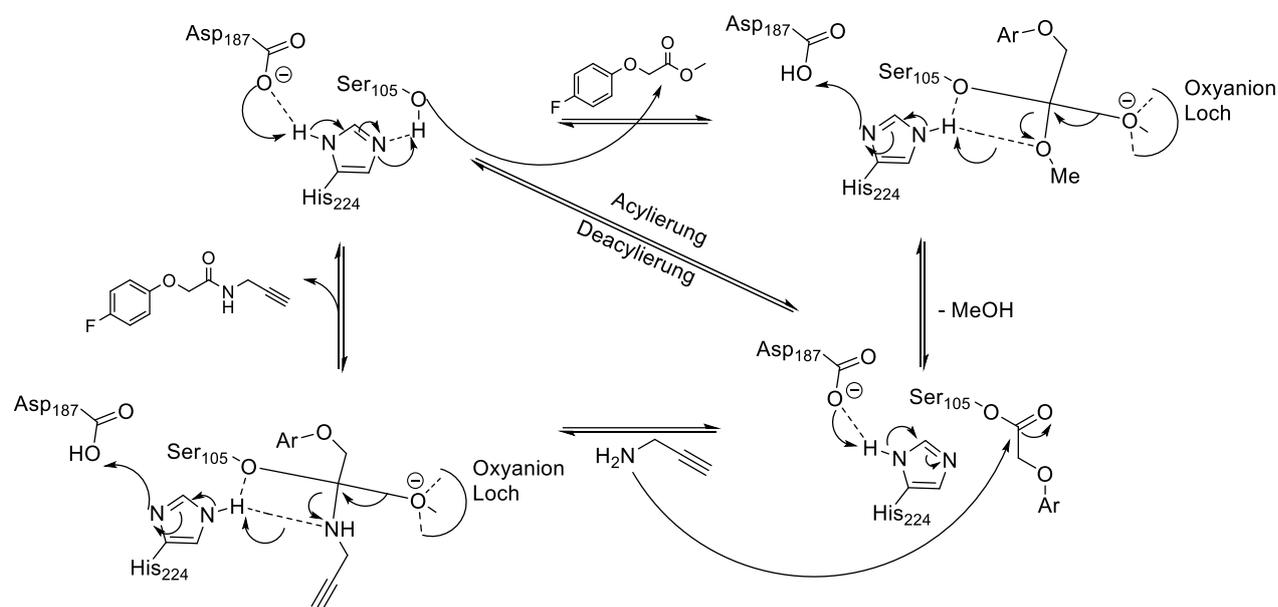
Mit dieser Erkenntnis in der Hand konnte nachfolgende theoretische Betrachtung für den kinetischen Prozess der AC-3CDR postuliert werden. Substrate, Enzyme, Intermediate und Produkte, sowie etwaige Komplexe, werden vereinfacht dargestellt.



Schema 44: AC-3CDR in Einzelreaktionen dargestellt. **E** beschreibt das Enzym. Eckige Klammer geben ein Enzym-Substrat- bzw. Kupfer-Substrat-Komplex an.

Der erste Reaktionspunkt zeigt die Gleichgewichtseinstellung und Bildung eines Enzym-Substrat-Komplexes [BE], wobei **B** als Substrat fungiert. Im nächsten Schritt lagert sich **C** an das aktive Zentrum des Komplexes an, welches unter Abspaltung des Produktes **Z** und Rückbildung des Enzyms zerfällt.

Dieser Prozess wird durch einen triadischen Serin-Hydrolase-Mechanismus vermittelt, welcher bereits in **Kapitel 3.1.1** ausführlich diskutiert worden ist.



Schema 45: Der katalytische Mechanismus der CAL-B. Hydrolysemechanismus für Serin-Hydrolasen mit fluoriertem Phenoxyacetat-Derivat (**1a**). Das Oxyanion-Loch (*oxyanion hole*) wird bei der CAL-B durch Alanin und Glycin gebildet. Generell kann die Katalyse der CAL-B als Acylierungs-Deacylierungs-Mechanismus bezeichnet werden.³⁹

Das nun gebildete Propargylamid wird in einer *Meldal-Sharpless-Click-Reaktion* umgesetzt. Dabei dient Kupfer(I)-oxid mit Benzoesäure als Katalysatorsystem der Wahl. Das gebildete Zwischenprodukt bildet mit Kupfer einen Kupfer-Alkin-Komplex, wie von *Meldal* und *Sharpless* postuliert wird (vgl. **Kap. 3.1.3**). Anschließend wird mit 4-Fluorbenzylazid (**2a**) das Produkt **4a** gebildet. Die Bestimmung der zugrundeliegenden Reaktionskinetik, erweist sich jedoch komplexer als zunächst vermutet. Es sind mehr als zehn Reaktionskonstanten zu bestimmen. Daher ist eine analytische Auswertung der Reaktionsdaten nicht möglich. Stattdessen wurde eine numerische Auswertung der Daten untersucht.

4.1.3 Numerische Auswertung der untersuchten enzymatischen Reaktionen im Hinblick auf die Kinetik

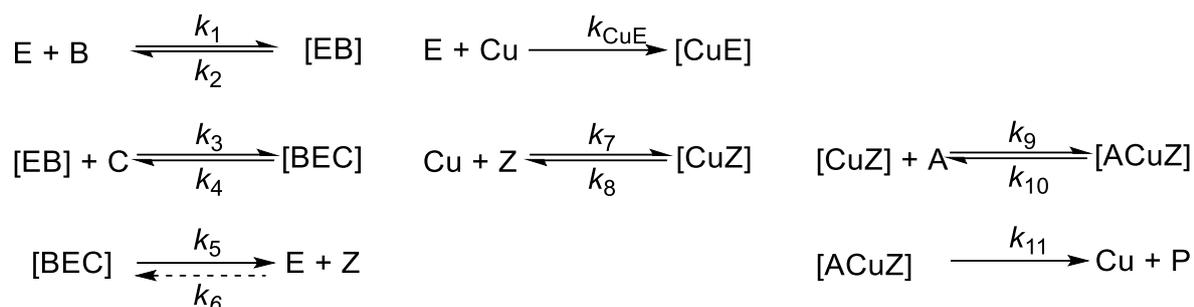
Für die kinetische Auswertung der erhaltenen Reaktionsdaten, wurde ein numerisches Verfahren verwendet, da eine analytische Beschreibung bei der Untersuchung von mehr als 10 Reaktionskonstanten nicht möglich ist. Hierbei wurde das Programm *DynaFit4.0* benutzt, welches 1996 von *P. Kuzmic* entwickelt worden ist.¹⁶⁹ Für die Auswertung vorhandener Daten nutzt dieses Programm die sogenannte lineare *least squares* Methode. Um die Ergebnisse zu verfeinern, ist es möglich den Differential-Evolutionsalgorithmus (DE) zu verwenden, welcher erstmals 1997 von *Price et al.* vorgestellt worden ist.¹⁷⁰ Dieser findet das globale Minimum mit höchster Wahrscheinlichkeit, wobei dies sehr rechenzeitintensiv sein kann. Sämtliche hier genutzten Rechnungen wurden durch *Dr. Bernd G. Kasper* in der Arbeitsgruppe Theorie und Simulation komplexer Systeme durchgeführt.

Der große Vorteil dieses Algorithmus‘ besteht darin, dass er mit höchster Wahrscheinlichkeit das globale Minimum einer Funktion bzw. einer DGL findet. Nachteilig an dieser Methode ist jedoch die lange Berechnungszeit im Vergleich zu anderen bekannten Methoden.

Im Grunde optimiert dieser Algorithmus Fit-Funktionen der Form:

$$S(t) = S_0 + \sum_{i=1}^n r_i c_i(t) \quad (22)$$

Die Fit-Funktion (*Gleichung 22*), beschreibt ein Szenario, bei dem durch den Algorithmus ein globales Minimum erzeugt wird. So werden z.B. in der Wirtschaft Kostenfunktionen aufgestellt, bei der mit der DE-Methode die Kosten bei maximaler Beschäftigung minimiert werden.¹⁷¹ Während S_0 ein einfacher Achsenabschnitt ist, beschreibt $S(t)$ die resultierende Fit-Funktion. n steht für die Anzahl der beteiligten Teilchen, c ist die zeitabhängige Konzentration der Teilchen, während r die Reaktion der i -ten Art beschreibt. Der hier angenommene vollständige Mechanismus kann durch *DynaFit4.0* folgendermaßen dargestellt werden:

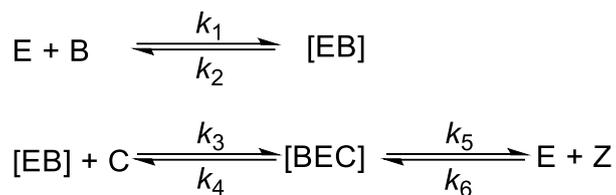


Schema 46: Angenommener Reaktionsmechanismus der AC-3CDR, welcher für die Berechnung mit *DynaFit* benutzt wurde.

Für den hier beschriebenen Fall ist die Zahl für die zu bestimmenden Reaktionskonstanten $n = 11$. Die beteiligten Spezies sind folgendermaßen gegeben:

B: Methyl-2-(4-Fluorphenoxy)acetat (**1a**), *[EB]*: Enzym-B-Komplex, *C*: Propargylamin, *[BEC]*: B-Enzym-C-Komplex, *Z*: Zwischenprodukt (**3b**), *[CuE]*: Kupfer-Enzym-Komplex, *[CuZ]*: Kupfer-Z-Komplex, *A*: 4-Fluorbenzylazid (**2a**), *[ACuZ]*: A-Kupfer-Z-Komplex, *P*: Produkt **4a**.

Die Konzentrationen dieser Spezies zum Zeitpunkt t werden aus ihren Anfangskonzentrationen (zum Zeitpunkt Null, $t = 0$) berechnet, indem ein Anfangswertproblem gelöst wird, das durch ein System von *simultanen Differentialgleichungen erster Ordnung* (ODEs) definiert ist. Die erhaltenen DGLs sind im Anhang abgebildet (*Gleichung 24 – 35*). Um das Problem unter verschiedenen Reaktionsannahmen anzugehen, wurden verschiedene Berechnungsszenarien verwendet. Nach beendeter Rechnung wurden die optimierten Konstanten genutzt, um die Rechnung besser an die experimentell ermittelten Werte anzupassen. So konnten diverse Szenarien schließlich zum am besten angepassten *reduzierten Modell* (Szenario G) gefittet werden. Im *Modell der Enzymreaktion* (Szenario D) konnte die enzymatische Reaktion aus **Kap. 4.1.1** angepasst werden, mit dem Hintergrund, die Konstanten k_1 - k_5 für die nächste Berechnung mit der DE-Methode festzulegen. Der angenommene Mechanismus hierfür ergibt sich zu nachfolgendem.



Schema 45: Angenommener Reaktionsmechanismus der CAL-B katalysierten Amidierungsreaktion von Methyl-4-Fluorphenoxyacetat (**1a**) mit Propargylamin.

Im allgemeinen Mechanismus kommt die Konstante k_6 nicht vor, da das gebildete Zwischenprodukt mit dem Kupfer(I)-oxid in einer *Meldal-Sharpless-Click* Reaktion simultan verbraucht wird. Nachfolgende *Abbildung 32* zeigt den graphischen Verlauf der Reaktion. Auffallend genau passt der Fit, was sich anhand der Residuen erkennen lässt.

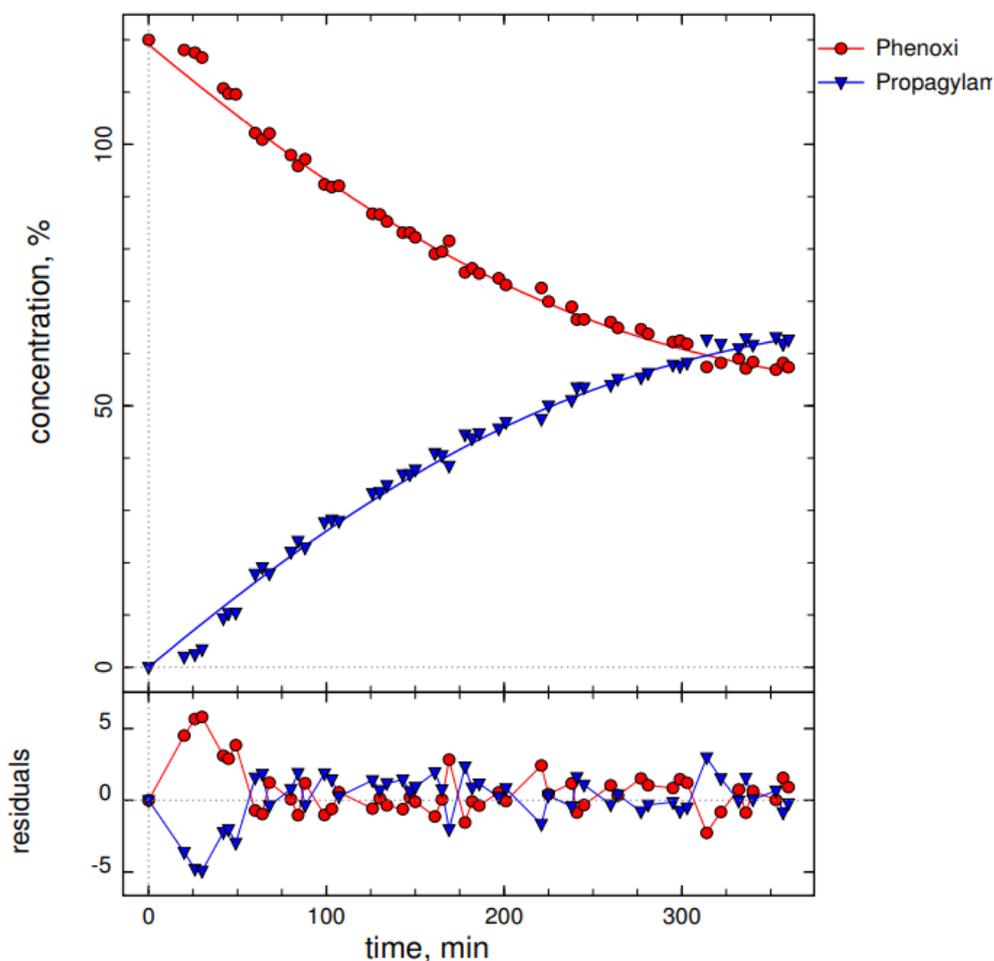


Abbildung 32: Anpassung und Residuen von Szenario D. Algorithmus: DE-Methode. Berechnungszeit: 5h 02 min. Hinweis: bemerkenswerte Übereinstimmung der experimentell ermittelten Werte mit dem Fit. Rote Kurve: Abbau des Phenoxyacetats **1b** (Phenoxi); blaue Kurve: Bildung des Propargylamids **3b** (Propargylam)

Die Residuen geben die Abweichung des echten Messwertes im Bezug zum mathematisch-berechneten Wert. Je kleiner ein Residual ist, desto besser passt das berechnete Modell auf das untersuchte System und desto kleiner zu zugrundeliegende Fehler. Prinzipiell geben Residuen an, wie gut Experiment und Modell übereinstimmen.

Im nachfolgenden und letzten Szenario G wurde als Ausgangssituation die zuvor ermittelten Konstanten gewählt. Einige Datenpunkte wurden vor der Berechnung entfernt, da diese den Trend des Kurvenverlaufes nicht wiedergeben konnten und der Messfehler zu groß war. Dieses Szenario gibt bislang den besten Fit an die experimentell ermittelten Daten (vgl. *Abbildung 35*).

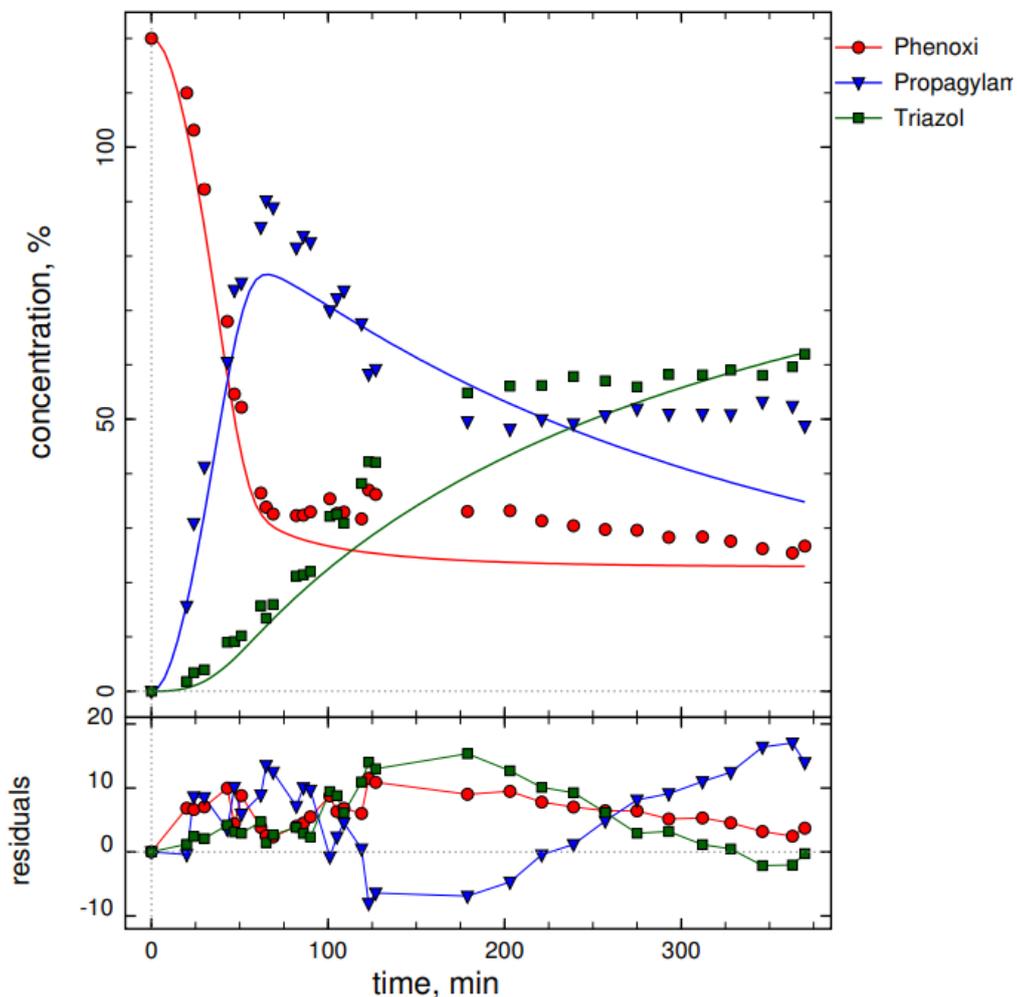


Abbildung 35: Anpassung und Residuen von Szenario G. Algorithmus: DE-Methode. Berechnungszeit: 7h 31 min. Hinweis: Bislang liefert diese Auswertung die besten Ergebnisse. Rote Kurve: Abbau des Phenoxyacetats **1b** (Phenoxi); blaue Kurve: Bildung und Verbrauch des Propargylamids **3b** (Propargylam); grüne Kurve: Bildung des Triazols **4a** (Triazol).

4 Ergebnisse und Diskussion

Abschließend konnten aus den berechneten Fits die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten extrahiert werden. Nachfolgende *Tabelle 4* enthält die bestimmten Konstanten, welche anschließend diskutiert werden.

Tabelle 4: Gesamtübersicht der berechneten Werte für die kinetischen Konstanten.

Konstante	Szenario						
	A	B	C	D	E	F	G
k_1	$6.3 \cdot 10^{-3}$	$1.1 \cdot 10^1$	$8.4 \cdot 10^{12}$	$8.4 \cdot 10^1$	-	$7.2 \cdot 10^{12}$	$8.4 \cdot 10^7$
k_2	$9.4 \cdot 10^{-2}$	$1.0 \cdot 10^5$	$6.6 \cdot 10^{17}$	$1.4 \cdot 10^7$	-	$1.1 \cdot 10^{16}$	$6.6 \cdot 10^{12}$
k_3	$4.5 \cdot 10^{-1}$	$5.5 \cdot 10^3$	$1.6 \cdot 10^{16}$	$3.7 \cdot 10^5$	-	$8.1 \cdot 10^{14}$	$1.6 \cdot 10^{11}$
k_4	$1.0 \cdot 10^{-7}$	$7.3 \cdot 10^{-4}$	$1.4 \cdot 10^5$	$4.9 \cdot 10^3$	-	$4.5 \cdot 10^5$	$1.4 \cdot 10^4$
k_5	$1.5 \cdot 10^0$	$1.4 \cdot 10^0$	$8.6 \cdot 10^5$	$3.2 \cdot 10^{-1}$	-	$7.1 \cdot 10^0$	$8.6 \cdot 10^0$
k_6	-	-	-	$8.2 \cdot 10^{-3}$	-	-	-
k_7	$2.4 \cdot 10^{-3}$	$9.5 \cdot 10^{-1}$	$3.2 \cdot 10^5$	-	$4.0 \cdot 10^5$	$3.8 \cdot 10^0$	$3.2 \cdot 10^0$
k_8	$4.0 \cdot 10^{-1}$	$1.0 \cdot 10^5$	$2.3 \cdot 10^{11}$	-	$2.3 \cdot 10^{11}$	$2.3 \cdot 10^{11}$	$2.3 \cdot 10^6$
k_9	$5.5 \cdot 10^{-3}$	$9.2 \cdot 10^{-1}$	$3.8 \cdot 10^3$	-	$5.0 \cdot 10^4$	$6.4 \cdot 10^0$	$6.5 \cdot 10^0$
k_{10}	$1.7 \cdot 10^{-1}$	$4.7 \cdot 10^{-5}$	$3.3 \cdot 10^{11}$	-	$6.4 \cdot 10^{-1}$	$8.1 \cdot 10^{-4}$	$3.8 \cdot 10^3$
k_{11}	$5.80 \cdot 10^{-1}$	$9.9 \cdot 10^4$	$1.1 \cdot 10^{-2}$	-	$6.5 \cdot 10^9$	$9.2 \cdot 10^{13}$	$1.1 \cdot 10^{-2}$
k_{CuE}	-	-	$3.8 \cdot 10^5$	-	-	$3.4 \cdot 10^2$	$3.8 \cdot 10^2$
Ber.zeit	2.1 s	5h23min	3h26min	5h02min	2h43min	6h33min	7h31min

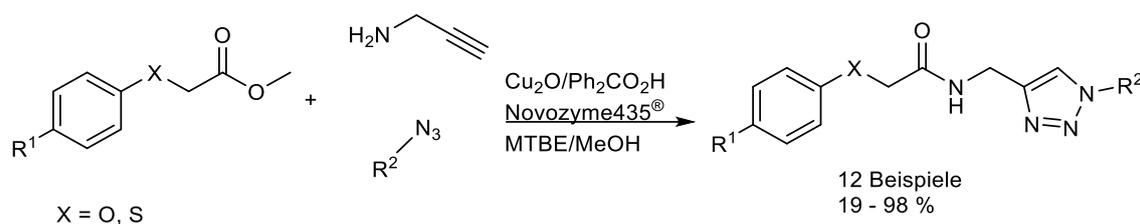
Szenario A: least square; Szenario B-G: DE.

Die Werte aus Tabelle 4 zeigen die Geschwindigkeitskonstanten der jeweiligen Einzelreaktionen innerhalb einer angenommenen Dominoreaktion. Die bisherigen experimentell-ermittelten Ergebnisse wie auch die Bestimmung der kinetischen Konstanten weisen darauf hin, dass in den meisten Szenarien der geschwindigkeitsbestimmende und somit langsamste Schritt bei der *Meldal-Sharpless-Click-Reaktion* bzw. bei der Bildung und Freisetzung des Triazols (k_{11}) liegt.

Es wird ersichtlich, dass die Reaktionskonstante der Amidierung (k_5), für die Dominoreaktion im Vergleich zur Einzelreaktion um den Faktor 26 größer ist (vgl. Szenario D & Szenario G). Eine Erklärung hierfür könnte der simultane Verbrauch des Intermediates **3b** und somit die Gleichgewichtsverschiebung der Reaktion zu Gunsten des Produktes **4a** mit sich bringen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine umfassenderen Ergebnisse produziert. Stattdessen wurde die genauere Betrachtung der Kinetik auf zukünftige Kooperationen abgelegt, um genauere Aussagen bezüglich der zugrundeliegenden Reaktionskinetik führen zu können.

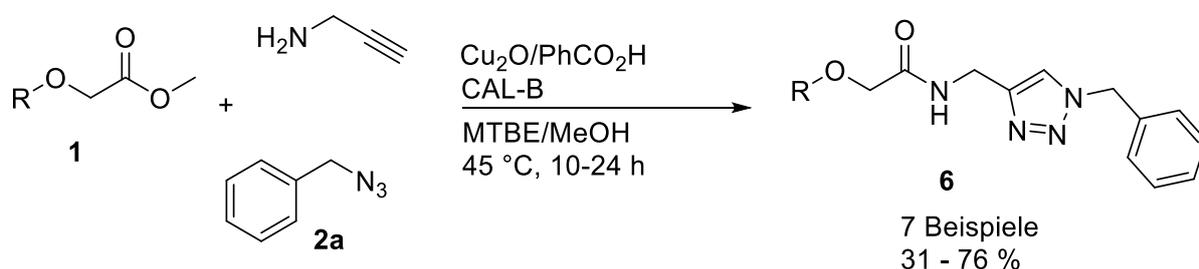
4.2 Untersuchung von Substituenten in Bezug auf die Kompatibilität in der CAL-B-katalysierten AC-3CDR.

Die dreistufige Synthese von substituierten Triazolderivaten **3** mittels CAL-B-gestützter Aminolyse, anschließender Azid-Alkin-Click-Reaktion basieren teilweise auf vorhergehenden Arbeiten von *Dr. Sidra Hassan*. Als Enzym wurde die Lipase B aus *Candida Antarctica* immobilisiert auf Acrylharz verwendet (Novozyme435®). Die Reaktionssequenz konnte während vorangehender Arbeiten als Dominoprozess etabliert werden (vgl. *Schema 47*).²³



Schema 47: Übersichtsreaktion für die AC-3CDR.

In **Kap. 4.1** wurde die Kinetik, mit Hilfe eines kontinuierlich-gemessenen-Fluor-NMR-Experiments verfolgt und durch die Anwendung von *DynaFit4.0* und dem *differential evolution algorithm* (DE-Methode) ausgewertet. Im Weiteren wurde die CAL-B Reaktion auf aliphatische und allylische sowie sterisch anspruchsvolle Reste im Ausgangssubstrat Methyl ester **1** untersucht. Hierzu stellte sich die Eduktsynthese zunächst als Herausforderung dar. Die klassischen Synthesen für die Darstellung von Methyl-2-Alkyl- und Allyloxyacetate **1** schlugen fehl oder lieferten nur sehr wenig Substanz. Nachfolgendes *Schema 48* zeigt die Darstellung von Triazol-Derivaten **6** mit diversen Resten.



Schema 48: Übersichtsreaktion der AC-3CDR mit Variation des Methyl esters **1** im Hinblick auf Alkyl- und Allylreste.

4.2.1 Darstellung der Edukte zur Untersuchung der Substituenten-Kompatibilität in der AC-3CDR

Anfängliche Versuche zur Synthese von *Alkyloxyacetat 1* stellten sich als schwierig heraus. Hierbei wurden diverse Reaktionen zur Darstellung der Edukte untersucht. Substitutionen, Kondensationsreaktionen, Ethersynthesen und einige mehr schlugen fehl. Zunächst wurde im Rahmen eines Forschungsprojektes von *Burak Kürsat Menekse*, M. Sc., die Synthese klassisch, wie in *Abbildung 36* dargestellt, untersucht. Dabei wurde Bromessigsäuremethylester mit dem entsprechenden Alkohol und diversen Basen in DMF umgesetzt.

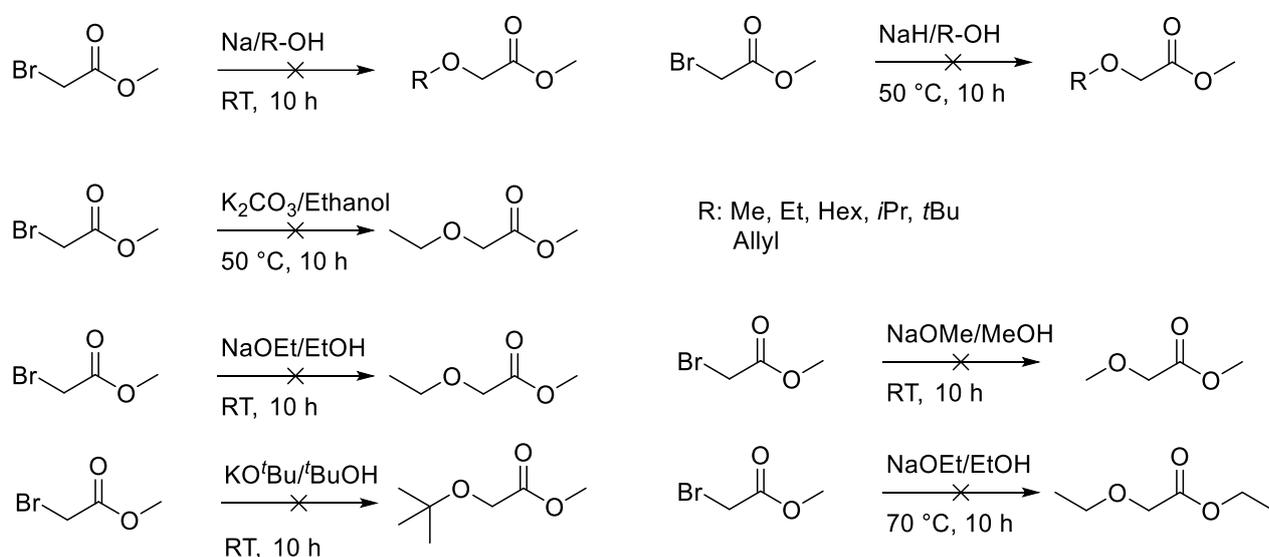
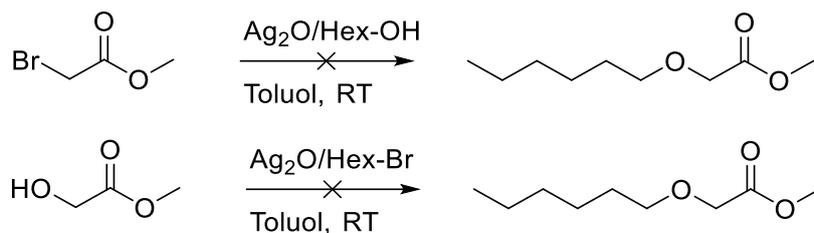


Abbildung 36: Übersichtsreaktionen zu fehlgeschlagenen Eduktsynthesen.

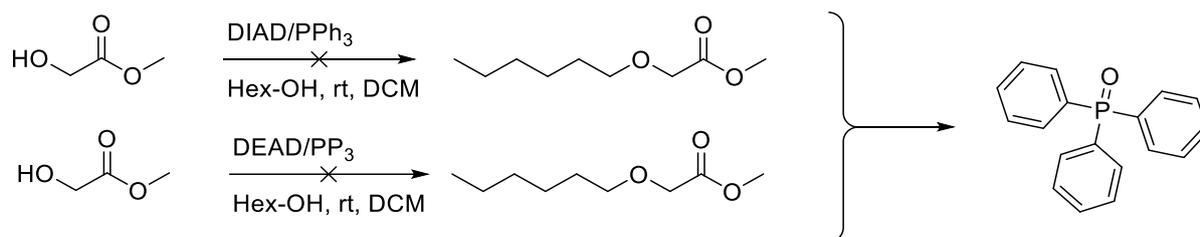
In keinem der durchgeführten Ansätze konnte ein Reaktionsumsatz festgestellt werden. Bei den in *Abbildung 36* gezeigten Synthesen wird vermutet, dass es zu einer internen Kondensation des β -Ketoesters kommt, zusätzlich liefert die Umesterung eine Konkurrenzreaktion.

Mit den erhaltenen Ergebnissen des Forschungsprojektes, wurde eine Silber-gestützte *Williamson*-Ether-Synthese^{172,173} zur Darstellung der gewünschten Substrate untersucht. Auch hier (vgl. *Schema 49*) konnte kein erfolgreicher Umsatz beobachtet werden.



Schema 49: Versuch zur Eduktsynthese mit Hilfe einer Silber-gestützten *Williamson*-Ethersynthese.

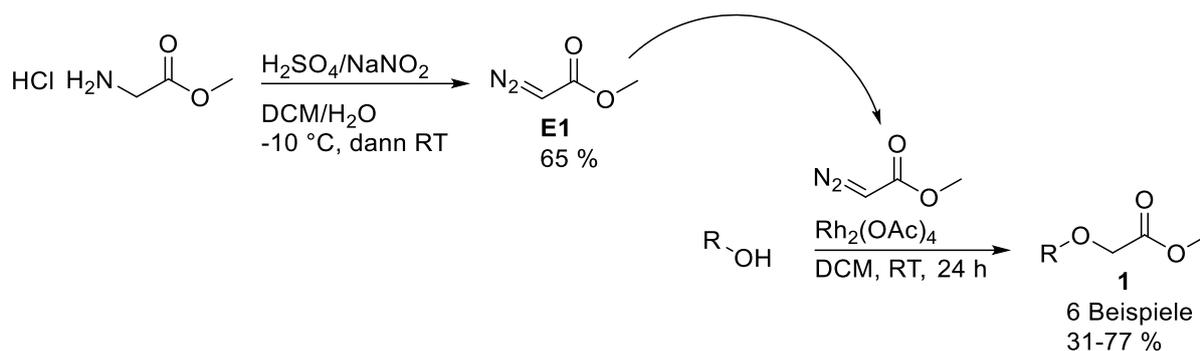
Im Anschluss wurde zur Darstellung der Substrate eine *Mitsunobu*-Reaktion untersucht.¹⁷⁴ Hierbei wurden die eingesetzten Alkohole in verschiedenen Reihenfolgen eingesetzt, um die evtl. vorliegenden Reaktivitätsunterschiede auszunutzen. Auch hier konnte kein Erfolg in der Reaktionsführung dokumentiert werden, obwohl das dabei entstehende Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid quantitativ isoliert werden konnte. Nachfolgendes *Schema 50*, soll Weiteres illustrieren.



Schema 50: Darstellung des Eduktes mit Hilfe einer *Mitsunobu*-Reaktion (fehlgeschlagen).

Letztlich konnten mit Hilfe einer *Rh*-katalysierten Carbeninsertionsreaktion sechs Beispielsubstrate dargestellt werden. Hierbei wurde zunächst eine Diazospezies **E1** für die Carbeninsertion synthetisiert.¹⁷⁵ Aufgrund der hohen und explosiven Reaktivität von Diazoverbindungen, wurde die Verbindung verdünnt in DCM, unter Kühlung und Stickstoff gelagert (vgl. *Schema 51*).

4 Ergebnisse und Diskussion



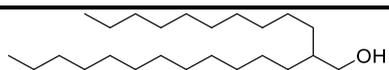
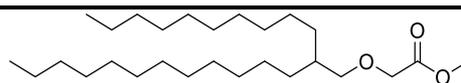
Schema 51: Rhodium-katalysierte Carbeninsertionsreaktion mit Methyl-2-diazoacetat **E1** zur Darstellung von Methyl-Alkyoxyderivate **1** als Startmaterial für die AC-3CDR.

Mit dem in *Schema 51* gezeigten Syntheseweg, konnten sechs Methyl-Alkyoxyderivate **1** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden (vgl. *Tabelle 5*) und wurden im weiteren Verlauf als Edukte für die AC-3CDR eingesetzt.

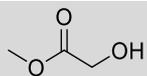
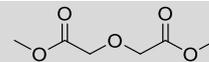
Tabelle 5: Auflistung der dargestellten Beispielverbindungen **1** mit Hilfe der Rh-katalysierten Carbeninsertionsreaktion und deren isolierten Ausbeuten.

Eintrag	Alkohol A	Alkyoxyacetat 1
1	 1-Hexanol A1	 1f , 55 %
2	 Allylalkohol A2	 1g , 31 %
3	 Cyclohexanol A3	 1h , 77 %
4	 <i>tert.</i> -Butanol A4	 1i , 39 %

5

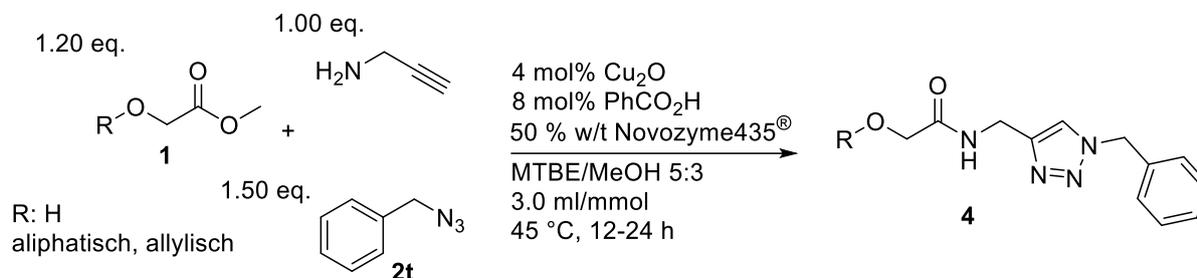
2-Decyl-1-tetradecanol **A5****1j**, 64 %

6

Methyl 2-Hydroxyacetat **A6****1k**, 60 %

4.2.2 CAL-B-katalysierte Aminolyse-Click-Dreikomponenten-Dominoreaktion zur Darstellung von Alkyloxy- und Allyloxy-substituierte Triazololderivate 4

Mit den Ergebnissen aus **Kap. 4.2.1** in der Hand, wurde nun eine Substanzbibliothek nach der AC-3CDR Methode dargestellt. Die allgemeine Reaktionssequenz ist in *Schema 52* illustriert.

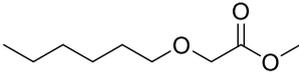
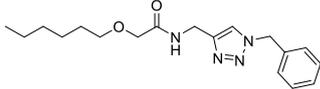
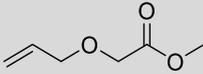
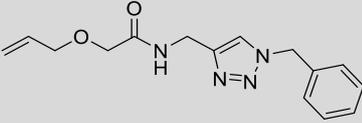
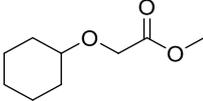
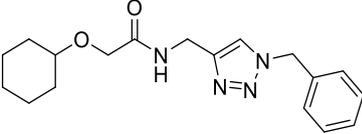
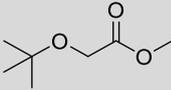
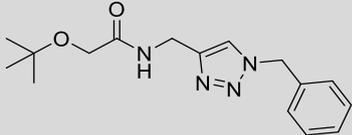
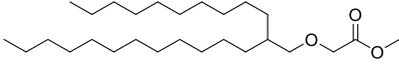
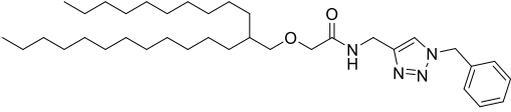
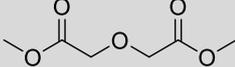
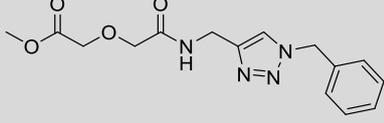
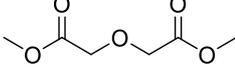
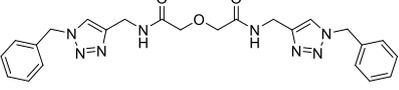


Schema 52: Übersichtsreaktion der AC-3CDR mit Variation des Methylesters **1** im Hinblick auf Alkyl- und Allylreste.

Die erhaltenen Produkte **4** (vgl. *Tabelle 6*) konnten weitestgehend mit Hilfe von MS(ESI) und NMR-Experimenten zweifelsfrei identifiziert werden. Eine Optimierungsstudie wurde für diese Untersuchung nicht weiter durchgeführt. Stattdessen wurden die bereits optimierten Bedingungen für die AC-3CDR mit Phenoxyacetat-Derivaten verwendet.

Tabelle 6: Übersicht der synthetisierten Beispielverbindungen mit Hilfe der AC-3CDR. Untersuchung der Enzymspezifität im Hinblick auf aliphatische und allylische Derivate.

Nr	Substrate 1	Reaktionszeit*	Produkte 4
1	 1k	12 h	 4a, 46 %
2	 1l	12 h	 4b, 64 %

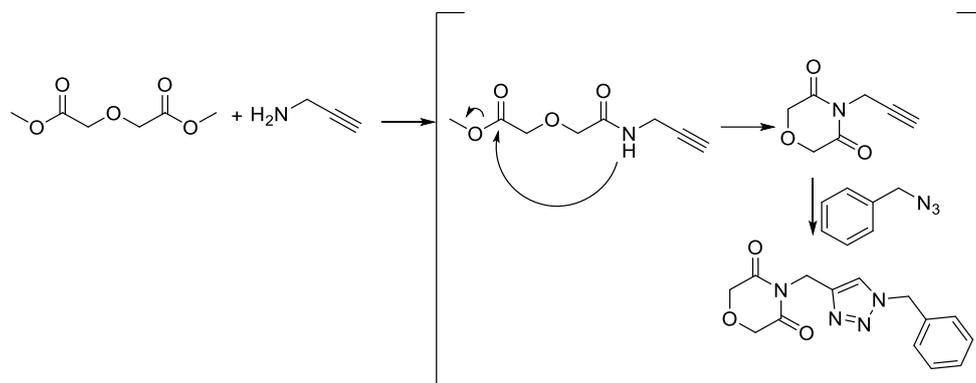
3		20 h	
	1f		4c, 73 %
4		18 h	
	1g		4d, 31 %
5		15 h	
	1h		4e, 66 %
6		24 h	
	1i		4f, 31 %
7		20 h	
	1j		4g, 40 %
8		24 h	
	1k		4l, 0 %
9		24 h	
	1k		4ll, 0 %

*sämtliche Reaktionen wurden im Inkubationsschüttler bei 45 °C durchgeführt.

Tabelle 6 zeigt die synthetisierten Beispiolverbindungen **4** für die Untersuchung von Alkyl- und Allylreste in der AC-3CDR. Eine dünnschichtchromatographische Untersuchung während der Reaktion von *Tabelleneintrag 8* und *9* zeigte die Bildung eines neuen Spots. Die Produkte **4l** und **4ll** aus *Tabelleneintrag 8* und *9* konnten jedoch nicht isoliert werden.

4 Ergebnisse und Diskussion

Eine Nebenreaktion könnte durch die Bildung eines Morpholindion-Derivates hervorgerufen werden.



Schema 52: Mögliche Nebenreaktion für die Reaktionen aus *Tabelleneintrag 8* und *9*.

Auch die mehrfache Wiederholung der Reaktion und Variation im Reinigungsprozess führten zu keinem positiven Ergebnis. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit die Untersuchung für die Beispiele **4I** und **4II** in *Tabelleneintrag 8* und *9* nicht weiterverfolgt.

4.2.3 Strukturaufklärung der über AC-3CDR dargestellten Alkyloxy- und Allyloxy-substituierten Triazolderivate 4

Die synthetisierten Triazole **4** wurden in den meisten Fällen in Form von Harzen erhalten. Für die genaue Strukturaufklärung wurden neben MS(ESI) und IR Spektren auch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie DEPT-135-Spektren aufgenommen. Exemplarisch soll hier das ^1H -NMR-Spektrum von der Verbindung **4a** (Abbildung 37) diskutiert werden.

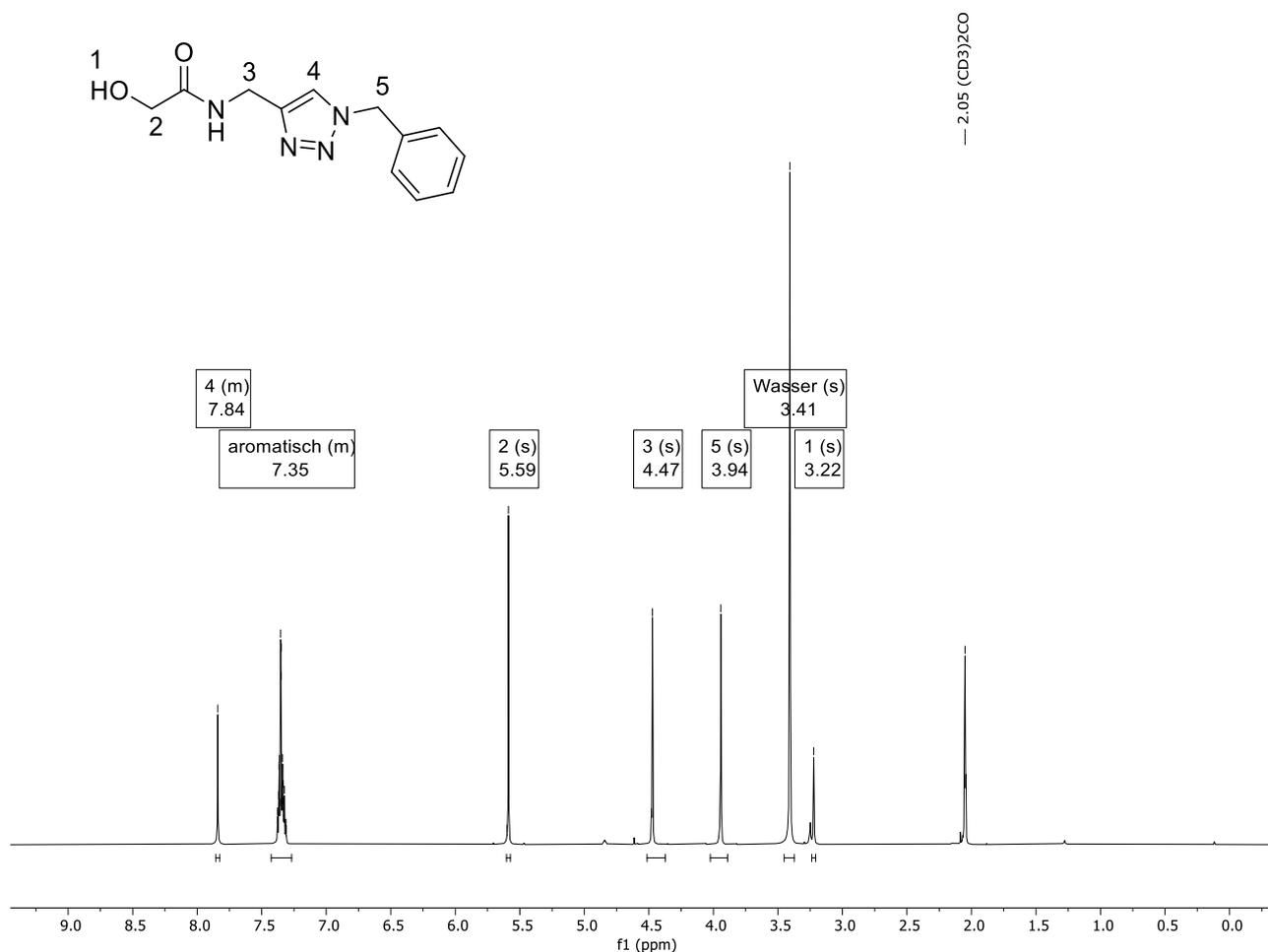


Abbildung 37: Lokantensatz der Verbindung **4a** mit zugehörigem ^1H -NMR-Spektrum (Aceton- d_6 , RT, 600 MHz).

Abbildung 37 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **4a**. Das am meisten tieffeldverschobene Signal 4 des Triazol-Wasserstoffs zeigt, wie zu erwarten, ein Singulett bei δ 7.84. Die aromatischen Wasserstoffkerne spalten in ein Multiplett bei 7.35 auf. Das am weitesten hochfeldverschobene Signal 1 bei δ 3.22 zeigt ein Singulett mit einem Integral von einem Wasserstoffkern. Dieses Signal kann zweifelsfrei der Hydroxygruppe 1 zugeordnet

4 Ergebnisse und Diskussion

werden. Das Signal bei δ 3.94 wird durch die beiden Protonen 5 der benzylichen Position gebildet. Das Singulett mit dem Integral von zwei Protonen bei δ 4.47 kann durch den Einsatz von Inkrementrechnung den Wasserstoffkernen 3 zugeordnet werden. Das Singulett bei δ 5.59 wird den Protonen 2 zugeordnet. Zur besseren Charakterisierung der erhaltenen Strukturen, wurden neben ^1H - auch ^{13}C sowie DEPT-135-Spektren aufgenommen und ausgewertet. Nachfolgend soll das ^{13}C -Spektrum für Verbindung **4a** beispielhaft diskutiert werden.

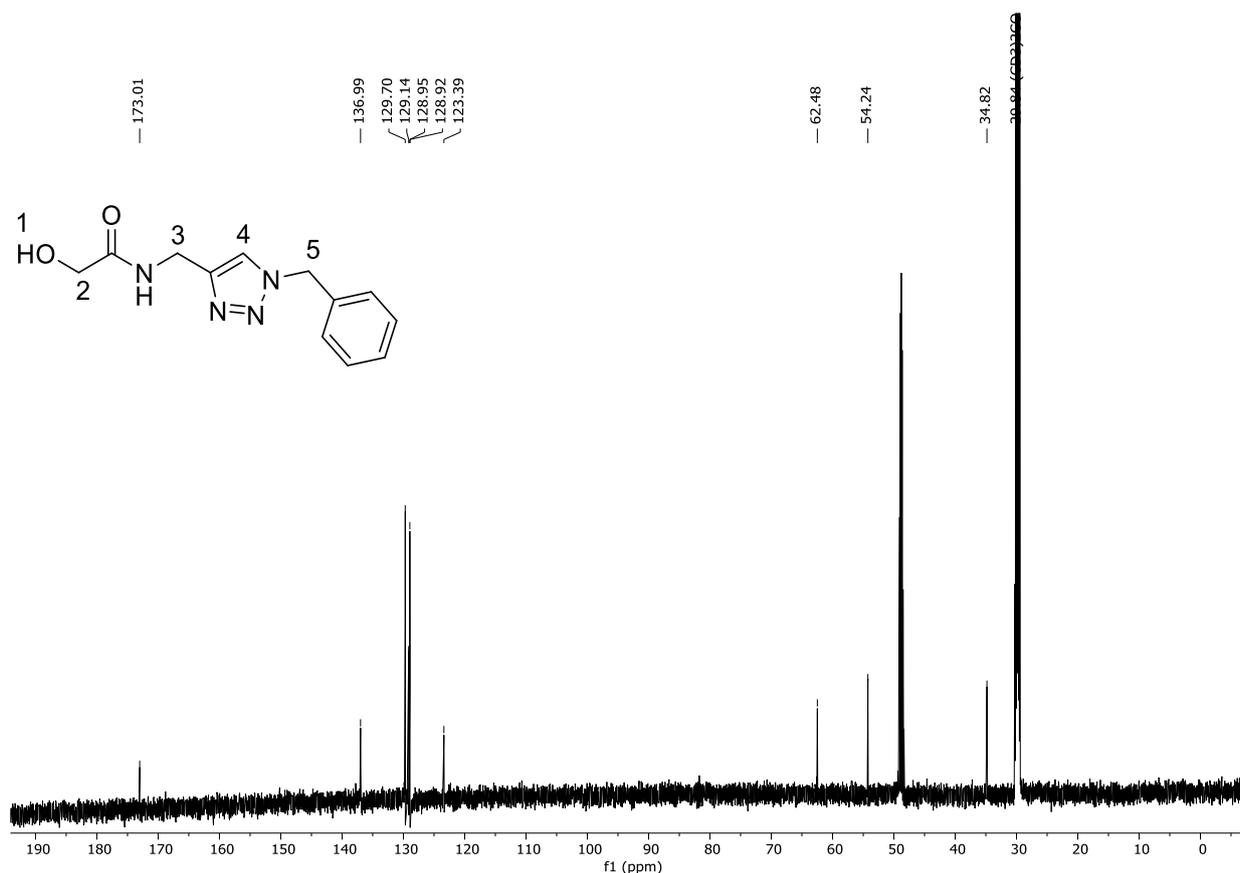


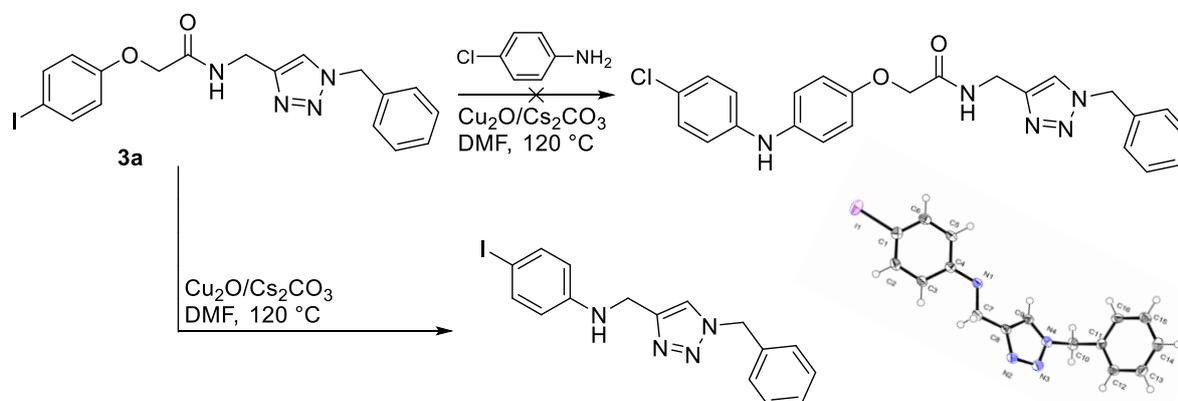
Abbildung 38: Lokantensatz der Verbindung **4a** mit zugehörigem ^{13}C -NMR-Spektrum (Aceton- d_6 + MeOH- d_4 RT, 125 MHz).

Abbildung 38 zeigt das ^{13}C -Spektrum von Verbindung **4a**. Auch das ^{13}C -NMR- sowie DEPT-135-Spektrum liefern wichtige Informationen zur Strukturaufklärung. So können die drei hochfeldverschobenen Signale den drei sekundären Kohlenstoffkernen der drei Methylengruppen (C2, C3 und C5) von **4a** zugeordnet werden. Des Weiteren werden Signale für drei quartäre Kohlenstoff-Kerne erwartet. Diese lassen sich bei δ 123.4, 136.9 und 173.0 identifizieren. Die verbleibenden Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum lassen sich auf die tertiären Kohlenstoff-Kerne der Verbindung zurückführen. Die insgesamt sechs Methin-Kohlenstoff-Kerne führen zu drei Signalen, da je zwei Kohlenstoffkerne im Benzolring der Benzylgruppe chemisch und magnetisch äquivalent sind.

4.3 Untersuchung und Etablierung einer Vierkomponenten-Aminolyse-Click-Ullmann-Ein-Topf-Reaktion (ACU-4CR) zur Darstellung von N-substituierten Triazololderivate 7

4.3.1 Untersuchung einer Ullmann-Typ-Reaktion im Sinne der sequenziellen Katalyse in einer Ein-Topf-Methodik

In der AC-3CDR wurde gezeigt, dass Kupfer(I)-oxid, in diesem Fall, besonders gut für die Click-Reaktion geeignet ist. Sie ist biokompatibel und stört die Enzymreaktion im Dominoprozess nicht. Das Kupfer verliert offenbar nicht an katalytischer Aktivität. Weitere Recherchen zeigten, dass Kupfer(I)-oxid auch für eine Ullmann-Typ-Kupplung eingesetzt werden kann. Mit dieser Recherche, sollte nun eine Ullmann-Typ-Kupplung an die AC-3CDR innerhalb einer sequenziellen Katalyse angeschlossen werden. Es stellte sich anfänglich dabei heraus, dass die eingesetzten Stickstoffverbindungen recht acide sein müssen, damit die Ullmann-Kupplung am Iodid **3e** stattfinden kann. Grund hierfür ist vermutlich die hohe Azidität am Amid des Zwischenproduktes (pK_s ca. 15). Aufschluss darüber gibt die auftretende Nebenreaktion. Beim Einsatz von Anilinderivaten kommt es ausschließlich zu einer Smiles-Umlagerung nach folgendem Schema 53.

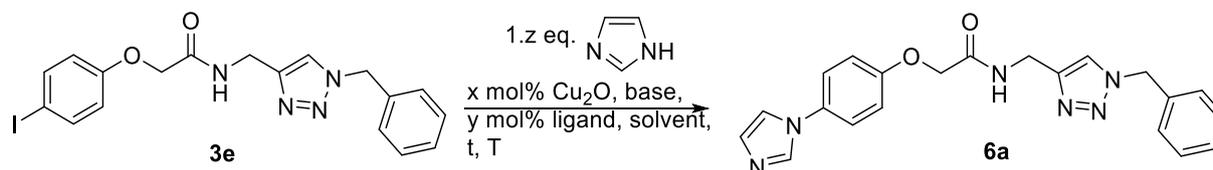


Schema 53: Erste Versuche der Ullmann-Kupplung mit Anilinderivaten am Iodid **3e** schlugen fehl. Grund hierfür ist die hohe Acidität des Amidstickstoffs. Es kommt stattdessen zur Smiles-Umlagerung.

Aus diesem Grund wurde nach acideren stickstoffhaltigen Verbindungen gesucht, die für die Ullmann-Kupplung geeignet sind. Es zeigte sich, dass cyclische Amine gut geeignet sind. Als Modellreaktion diente hier die Kupplung von **3e** mit 1H-Imidazol. Anfängliche Untersuchungen dieses Reaktionssystems zeigten, dass das Substrat für diese Reaktion besonders geeignet

4 Ergebnisse und Diskussion

ist. Aus diesem Grund wurde eine Optimierungsstudie unter Einsatz von 1*H*-Imidazol durchgeführt. Das Hauptaugenmerk während der Optimierungen wurde dabei auf die Katalysatorbeladung, Basenauswahl, Liganden und Ligandenbeladung, Lösungsmittel, Reaktionszeit und Reaktionstemperatur sowie auf verschiedenen Heizarten (Ölbad, Inkubator und Mikrowelle) gelegt.



Schema 54: Durchgeführte Optimierungsreaktion der Verbindung **3e** mit 1*H*-Imidazol und verschiedenen Reaktionsparameter.

In der nachfolgenden *Tabelle 7* werden die untersuchten Reaktionsparameter tabellarisch dargestellt und anschließend einige wichtige Tabelleneinträge diskutiert.

Tabelle 7: Optimierungsparameter für die *Ullmann*-Kupplung mit 1*H*-Imidazol als Nucleophil.

Nr.	3e [Äq.]	Imidazol [Äq.]	Cu ₂ O [mol%]	Base [Äq.]	t [h]	T [°C]	Ligand [mol%]	Ausbeute (isoliert)
1 ^a	1.0	1.5	10	Cs ₂ CO ₃	2	120	TMEDA	kein
				2.2			20	Umsatz
2 ^a	1.0	1.5	10	K ₂ CO ₃	2	120	TMEDA	kein
				2.0			20	Umsatz
3 ^a	1.0	1.5	10	K ₂ CO ₃	2	120	Salox	kein
				2.0			20	Umsatz
4 ^a	1.0	1.5	10	K ₂ CO ₃	2	120	Phen	kein
				2.0			20	Umsatz
5 ^b	1.0	1.5	5	Cs ₂ CO ₃	8	120	Salox	4 %
				2.0			20	
6 ^c	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃	24	100	Phen	67 %
				2.0			10	
7^d	1.2	1.0	5	Cs₂CO₃	20	100	Phen	81 %
				2.0			10	
8 ^e	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃	20	100	Phen	44 %
				1.3			10	
9 ^e	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃	20	100	Phen	45 %
				2.0			10	

10 ^e	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃ 2.0	20	100	Salox 20	36 %
11 ^e	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃ 2.0	20	100	TMEDA 10	46 %
12 ^e	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃ 2.0	20	100	Salen 1 10	17 %
13 ^e	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃ 2.0	20	100	Salen 2 10	62 %
14 ^f	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃ 2.0	20	100	Salen 2 15	64 %
15 ^g	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃ 2.0	20	100	Phen 10	31 %
16 ^g	1.2	1.0	5	Cs ₂ CO ₃ 2.0	20	100	Salen 2 15	35 %
17 ^h	1.2	1.0	5	K ₃ PO ₄ 2.0	20	100	Phen 20	88 %
18 ^h	1.2	1.0	5	CsF 2.0	20	100	Phen 20	73 %
19 ^h	1.2	1.0	5	K ₂ CO ₃ 2.0	20	100	Phen 20	52 %
20 ^h	1.2	1.0	5	NaOH 2.0	20	100	Phen 20	52 %
21 ⁱ	1.2	1.0	5	K ₃ PO ₄ 2.0	20	100	Phen 20	85 %
22 ⁱ	1.2	1.0	5	CsF 2.0	20	100	Phen 20	73 %
23 ⁱ	1.2	1.0	5	K ₂ CO ₃ 2.0	20	100	Phen 20	52 %
24 ⁱ	1.2	1.0	5	NaOH 2.0	20	100	Phen 20	52 %
25 ⁱ	1.2	1.0	5	K ₃ PO ₄ 1.0	20	100	Phen 20	41 %
26 ⁱ	1.2	1.0	5	K ₃ PO ₄ 2.0	20	100	Salen 2 15	86 %
27 ⁱ	1.2	1.0	5	CsF 2.0	20	100	Salen 2 15	62 %

4 Ergebnisse und Diskussion

28 ⁱ	1.2	1.0	5	K ₂ CO ₃	20	100	Salen 2	19 %
				2.0			15	
29 ⁱ	1.2	1.0	5	NaOH	20	100	Salen 2	7 %
				2.0			15	
30 ⁱ	1.2	1.0	5	K ₃ PO ₄	24	80*	Salen 2	58 %
				2.0			15	
31 ⁱ	1.2	1.0	5	K ₃ PO ₄	24	80*	Bipyridin	35 %
				2.0			10	
32 ⁱ	1.2	1.0	5	K ₃ PO ₄	24	80*	Pyrrolidinmethanol	-
				2.0			10	
33 ⁱ	1.2	1.0	5	K ₃ PO ₄	24	80*	R-BINOL	15 %
				2.0			15	

a: Methanol; b: Acetonitril; c: Butyronitril; d: PrCN + PEG 200 mg/mmol; e: Zusatz MeOH zu d; f: DMF/MeOH 3:1; g: PrCN/Pyridin 3:1 + PEG 200 mg/mmol; h: DMF/MeOH 4:1 + PEG 200 mg/mmol; i: DMF/MeOH 4:1 + PEG 200 mg/mmol; *Schüttelinkubator

In der oben aufgeführten *Tabelle 7* sind die wichtigsten Schlüsselreaktionen der Optimierungsstudie gezeigt. Dabei wurden Lösungsmittel und Lösungsmittelverhältnisse variiert, Liganden und Ligandenbeladung untersucht, Katalysatorbeladung sowie Temperatur und Heizquellen geändert. Unter allen Reaktionen stellte sich heraus, dass sich Kaliumphosphat als beste Base für diese Reaktion eignet (*Tabelleneintrag 17, 21 und 26*). Andere Basen wie Cäsiumfluorid oder Natriumhydroxid sowie Kaliumcarbonat zeigten teilweise keinen wünschenswerten Fortschritt während der Reaktion (*Eintrag 2, 3, 18, 24 und 29*). Anfängliche Studien zeigten, dass reines Methanol sowie TMEDA für diese Reaktion nicht geeignet sind (*Tabelleneintrag 1-3*). In *Tabelleneintrag 5* wurde das Stoffmengenverhältnisse der Edukte umgekehrt. Hier wurde das Aryliodid **3e** im Überschuss eingesetzt. Die Katalysatormenge konnte hier auf die Hälfte reduziert werden. Phenanthrolin zeigte sich hier als Ligand der Wahl. Erste Untersuchungen zeigten hier auch eine gute Realisierbarkeit (*Tabelleneintrag 7*). Bei der *Ullman*-Kupplung in reinem Methanol, kommt es vermutlich zur Konkurrenzreaktion zwischen Imidazol und Methanol.

Da das Methanol unter Umständen durch Kaliumphosphat oder Cäsiumcarbonat als Methanolat vorliegen kann, kann es während der *Ullmann-Kupplung* nicht nur als Solvens, sondern auch als nucleophiles Agens, wie in *Abbildung 39* schematisch illustriert, fungieren.

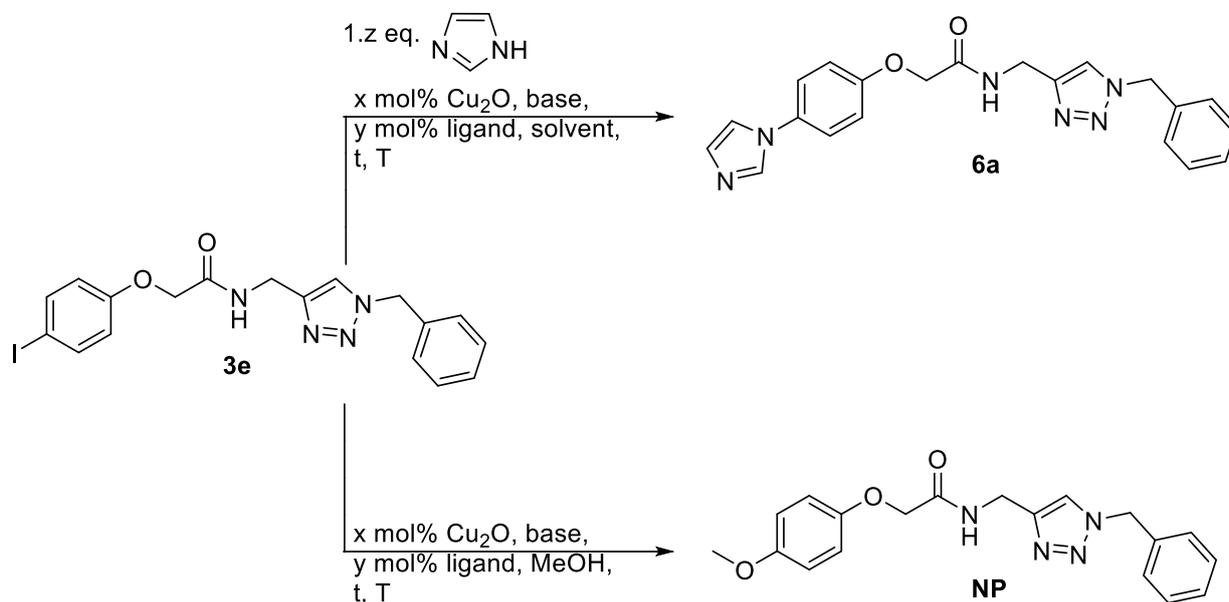
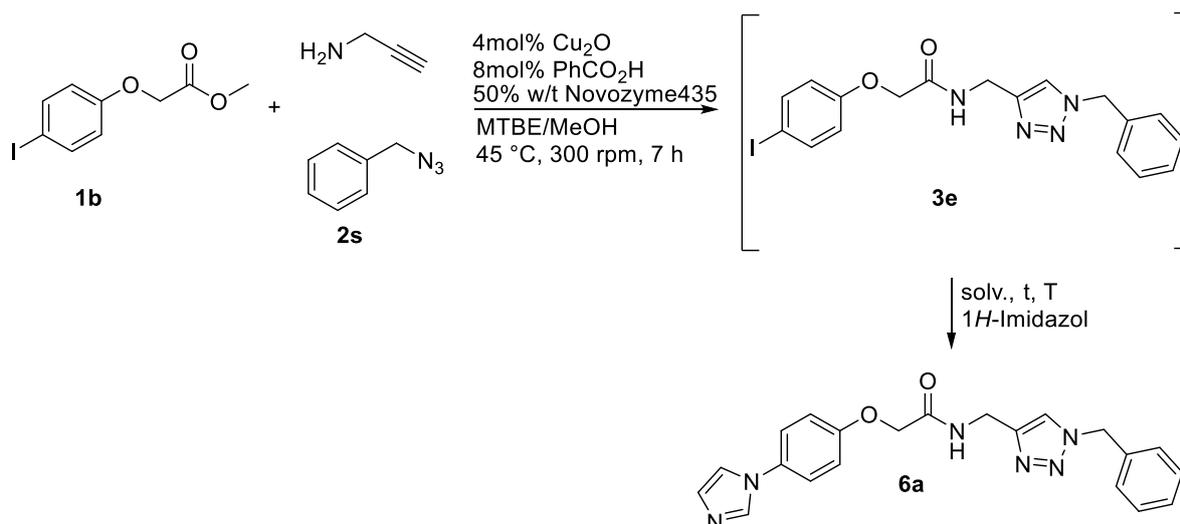


Abbildung 39: Mögliche Nebenreaktion mit Methanolat als nucleophiles Agens für die *Ullmann-Kupplung*.

Der gezeigte Methylether (**NP**), konnte in sämtlichen Beispielreaktionen weder spektroskopisch noch massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Daher wurde diese Nebenreaktion nicht weiter untersucht und konnte vernachlässigt werden.

4.3.2 Optimierungsstudie zur Vierkomponenten-Aminolyse-Click-Ullmann-Reaktion (ACU-4CR) im Ein-Topf-Verfahren

Mit den Ergebnissen aus **Kap. 4.3.1** in der Hand wurden die optimierten Bedingungen der *Ullmann*-Typ-Reaktion in die Ein-Topf-Methodik übergeführt. Dabei sollte zunächst die *AC-3CDR* ablaufen und im Anschluss, nach der sequenziellen Methode, die *Ullmann*-Kupplung unter sequenzieller Katalyse durchgeführt werden. Am Anfang zeigte sich bereits, dass Methanol störend für die *Ullmann*-Kupplung ist, jedoch notwendig für die *AC-3CDR*. Daher wurde am Anfang der Studie die minimal benötigte Menge Methanol herausgefunden. Es konnte gezeigt werden, dass mit der Erhöhung der Reaktionszeit der *AC-3CDR* auch die Menge des Methanols verringert werden kann. Bei einer Erhöhung der Reaktionszeit von 7 auf 18 h, konnte das MTBE-Methanol-Verhältnis von 1.4/1.0 auf 4.0/1.0 herabgesenkt werden. Für die bessere Solubilisierung des *Ullmann*-Produktes **6a** wurden daher weitere Lösemittel zugesetzt (vgl. *Schema 54*).



Schema 54: Übersichtsreaktion der Aminolyse-Click-Ullmann-Vierkomponenten Ein-Topf-Reaktion (ACU-4CR) mit 1*H*-Imidazol als NH-acide Verbindung.

Während der Reaktion wurden Lösungsmittel, Katalysatorbeladung und Liganden untersucht. Des Weiteren wurden Reaktionszeit und -temperatur optimiert, sowie die Heizart (Silikonölbad, Schüttelinkubator, Mikrowellenstrahlung) variiert. In der nachfolgenden *Tabelle 8* sind die wichtigsten Schlüsselreaktionen für die Untersuchung der Optimierungsparameter aufgelistet.

Tabelle 8: Untersuchte Reaktionsparameter für die *ACU-4CR* nach der Ein-Topf Methodik.

Nr.	Cu ₂ O	Solv.	t	T [°C]	Ligand	Ausbeute (isoliert)
1	5 mol%	DMF	20 h	100	Salen II 15 mol%	17 %
2	5 mol%	Pyridin	24 h	100	Salen II 15 mol%	31 %
3	5 mol%	DMF	24 h	100	Salen II 15 mol%	48 %
4	5 mol%	DME	24 h	100	Salen II 15 mol%	46 %
5	5 mol%	DMF	24 h	100	Prolin 30 mol%	22 %
6	10 mol%	DMF	24 h	100	Salen II 15 mol%	50 %
7	5 mol%	DMF	24 h	80*	Salen II 10 mol%	58 %
8	5 mol%	DMF	24 h	80*	Bipyridin 10 mol%	35 %
9	5 mol%	DMF	90 h	80*	Ohne	65 %
10	5 mol%	DMF	48 h	80*	Ohne	49 %
11 ^a	5 mol%	DMF	48 h	80*	Ohne	33 %
12	5 mol%	DMF	2 h	120**	Ohne	-
13	5 mol%	DMF	1 h	120**	Ohne	39 %
14	10 mol%	DMF	1 h	120**	Ohne	58 %
15	5 mol%	DMF	30 min	120**	Ohne	60 %
16	5 mol%	DMF	10 min	120**	Ohne	15 %
17	5 mol%	DMF	20 min	120**	Ohne	28 %
18 ^b	5 mol%	DMF	30 min	120**	Ohne	18 %

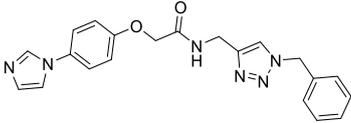
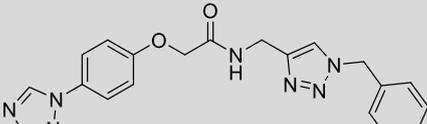
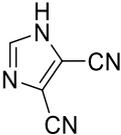
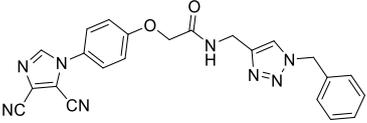
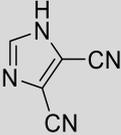
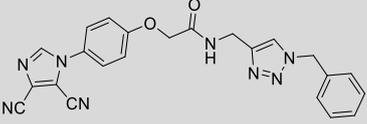
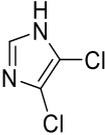
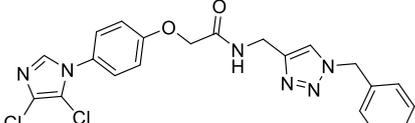
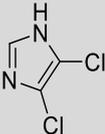
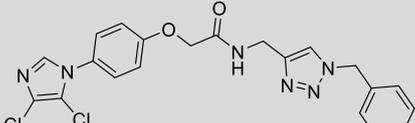
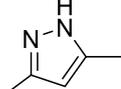
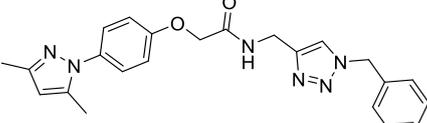
a: DMF:MeOH 2:1; b: DMF/MeOH 2.5:1; *Schüttelinkubator, **Mikrowelle; Solv. 2.50 ml/mmol.

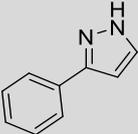
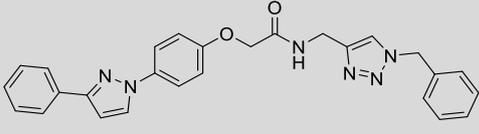
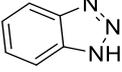
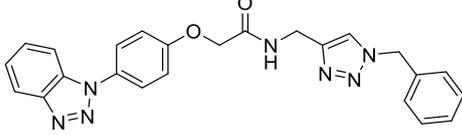
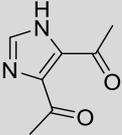
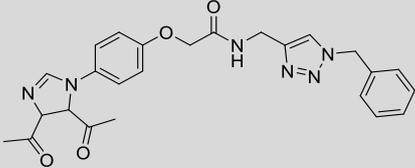
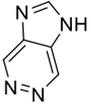
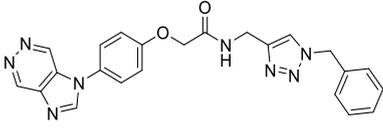
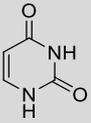
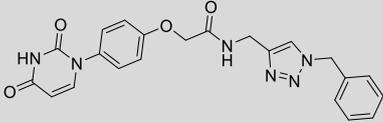
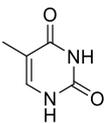
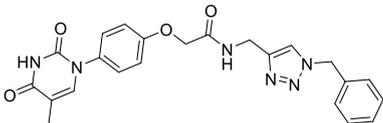
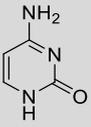
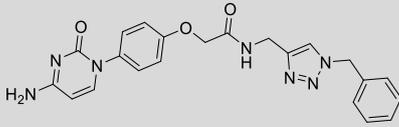
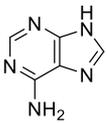
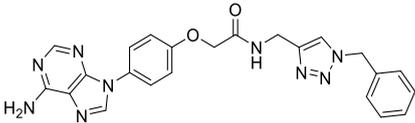
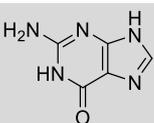
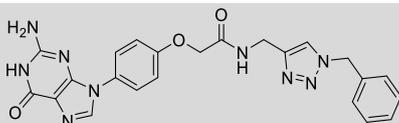
Während der Optimierungsschritte stellte sich heraus, dass die *Ullmann*-Kupplung in diesem Kasus auch ohne Liganden gut abläuft (*Tabelleneintrag 9* und folgende); vermutlich dienen diverse Aminosäuren der CAL-B (z.B. Prolin) hierbei als Liganden. Die Annahme konnte jedoch bislang nicht untersucht und bestätigt werden. Es zeigt sich jedoch, dass eine Umsetzung ohne Liganden oder CAL-B zu keinem nennenswerten Reaktionsfortschritt in der *Ullmann*-Kupplung führte. Mit herkömmlichen Heizmethoden sind die Reaktionszeiten zu lange (*Tabelleneintrag 1-11*). Aus diesem Grund wurde eine Methode entwickelt, um die anschließende *Ullmann*-Kupplung nach dem Mikrowellenverfahren im Ein-Topf durchzuführen. Dafür wurde für die Reaktionsführung das zuvor genutzte Schlenkrohr durch ein Mikrowellenröhrchen ersetzt. Hier konnte die Reaktionszeit von 48 h bzw. 90 h (*Tabelleneintrag 9-11*) auf 30 min (*Tabelleneintrag 15*) reduziert werden. Geringere Reaktionszeiten (*Tabelleneintrag 16-17*) und eine geringere Konzentration der

4 Ergebnisse und Diskussion

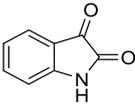
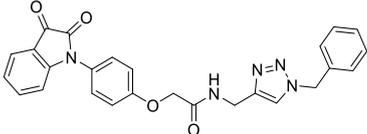
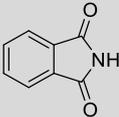
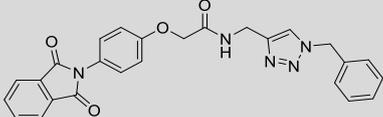
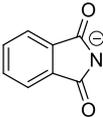
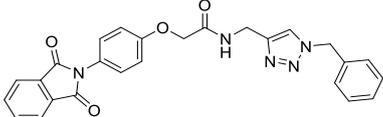
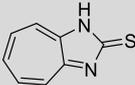
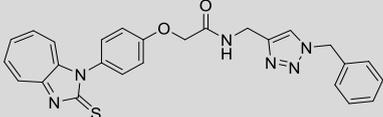
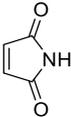
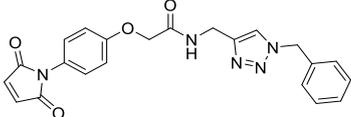
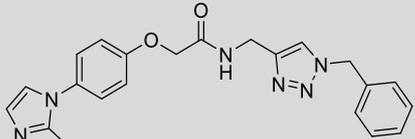
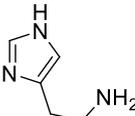
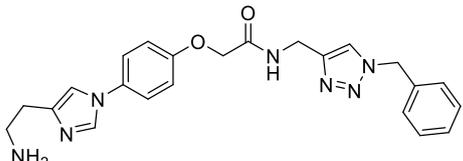
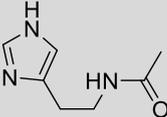
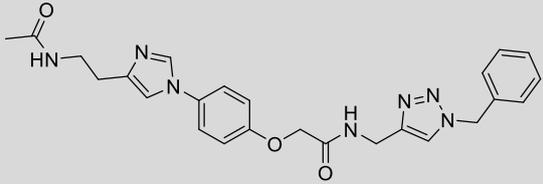
Reaktionslösung (*Tabelleneintrag 18*) führten zu schlechteren Umsätzen. Mit diesen Ergebnissen und Reaktionsbedingungen in der Hand wurde, mit Hilfe dieser nun etablierten Methode, eine Substanzbibliothek, nach den in *Tabelle 9* gezeigten Beispielen, dargestellt.

Tabelle 9: Dargestellte Beispielverbindungen für substituierte Triazolderivate **6** und deren Ausbeuten.

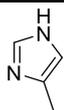
Nr.	Substrat-Ullmann	Reaktionszeit	Ausbeute (isoliert)
1		30 min	 6a (68 %)
2		120 min	 6b (60 %)
3a		60 min	 Kein Umsatz/viele Beiprodukte
3b		180 min	 Kein Umsatz/viele Beiprodukte
4a		60 min	 Kein Umsatz
4b		180 min	 Kein Umsatz
5		120 min	 Kein Umsatz

6		120 min		Kein Umsatz
7		120 min		Kein Umsatz
8		120 min		Kein Umsatz/Zersetzung
9		180 min		Kein Umsatz
10		180 min		Kein Umsatz
11		180 min		Kein Umsatz
12		180 min		Kein Umsatz
13		180 min		Kein Umsatz
14		180 min		Kein Umsatz

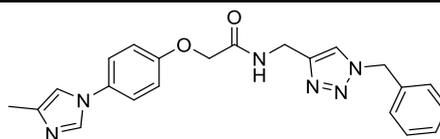
4 Ergebnisse und Diskussion

15		180 min		Kein Umsatz/Zersetzung/Oxidation
16		180 min		Kein Umsatz
17		180 min		Kein Umsatz/Zersetzung
18		180 min		Kein Umsatz/Zersetzung
19		180 min		Kein Umsatz
20		180 min		6d (19 %)
21		180 min		Nicht isolierbar
22		180 min		6g (68 %)

23

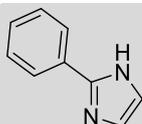


120 min

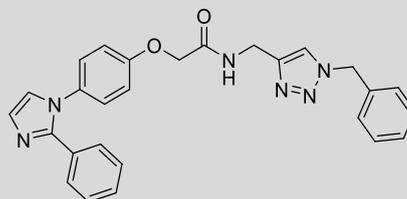


6c (58 %)

24

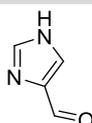


180 min

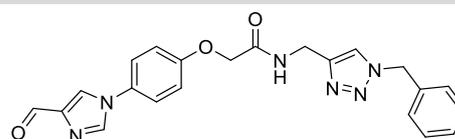


Spuren

25

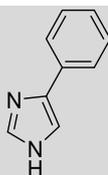


180 min

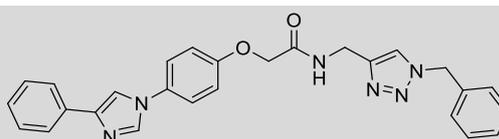


6h (42 %)

26

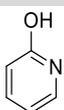


180 min

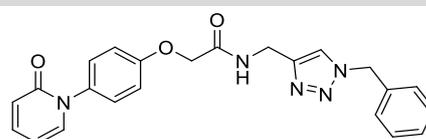


6e (62 %)

27

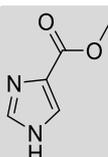


180 min

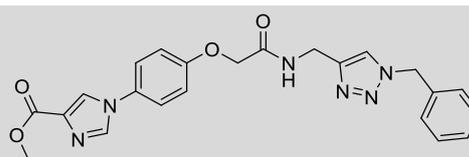


6k (45 %)

28

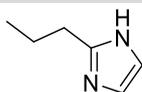


180 min

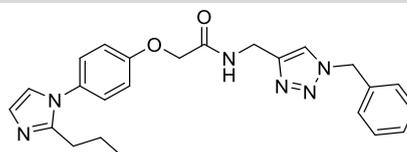


6f (54 %)

29

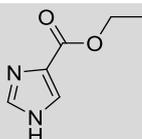


180 min

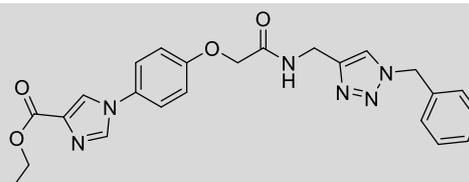


Spuren

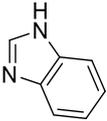
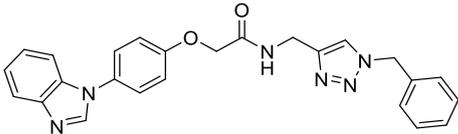
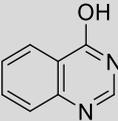
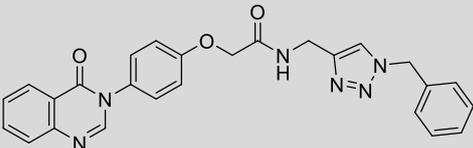
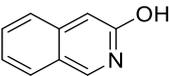
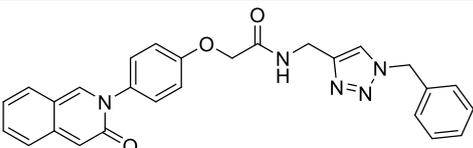
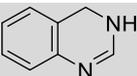
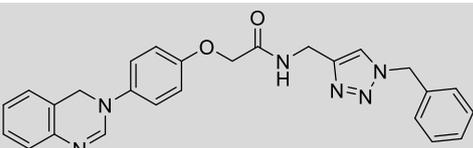
30



180 min



Zersetzung/Umesterung

31		180 min		6j (23 %)
32		180 min		6l (21 %)
33		180 min		Spuren
34		180 min		Zersetzung

Die oben aufgeführte *Tabelle 9* zeigt die synthetisierten Verbindungen nach der *ACU-4CR*-Methode. Es hat sich herausgestellt, dass sterisch anspruchsvolle *N*-Heterocyclen zu niedrigeren Ausbeuten führten (vgl. *Tabelleneintrag 20, 24, 29*). Demnach ist die *Ullmann*-Typ-Kupplung für diese etablierte Methode nicht für alle Derivate zugänglich. Das freie NH- am Heterocyclen scheint offensichtlich in beiden *ortho*-Positionen keinen Substituenten tragen zu dürfen. Ausnahmen gelten augenscheinlich für amidische Derivate (vgl. *Tabelleneintrag 27, 32 und 33*). Hier konnte über diverse 1D- und 2D-NMR-Spektren von Verbindung (**6k**) gezeigt werden, dass es zu einer C-N-Kupplung während der *Ullmann*-Typ-Reaktion kommt (vgl. *Tabelleneintrag 27*). Die Grenzen für amidische Derivate liegt jedoch bei einem Sauerstoffatom (vgl. *Tabelleneintrag 15-19*). Bei der Reaktion mit Isatin konnte keine positive Reaktionsführung beobachtet werden (vgl. *Tabelleneintrag 15*). Stattdessen kam es bei jeder durchgeführten Reaktionsführung zur Oxidation. Die Oxidation zeigte sich durch die intensive violett-blau-Färbung der zuvor gelb-roten Lösung. Da die *Ullmann*-Typ-Reaktion mit Isatin literaturbekannt ist,¹⁷⁶ wurde auch hier wiederum eine Optimierungsstudie durchgeführt. Eine erneute Optimierungsstudie mit Isatin als Substrat konnte zu keinem Reaktionsumsatz führen (vgl. *Tabelle 10*).

Tabelle 10: Optimierungsstudie zur Reaktion von **3e** mit Isatin nach der ACU-4CR.

Nr.	Isatin	K ₃ PO ₄	Solv.*	t [h]	T [°C](**)	Ausbeute
1	2.0 Äq.	2.0 Äq.	DMF	10	120 (MW)	-
2	2.0 Äq.	2.0 Äq.	DMF	12 + 6	140 (MW)	-
3	2.0 Äq.	2.0 Äq.	DMF	24	130 (Silikonöl)	-
4	2.0 Äq.	2.0 Äq.	DMF	48	130 (Silikonöl)	-
5	2.0 Äq.	2.0 Äq.	DMSO	48	130 (Silikonöl)	-
6	2.0 Äq.	2.0 Äq.	DMSO	72	130 (Silikonöl)	-
7	1.2 Äq.	1.1 Äq.	DMSO	48	130 (Silikonöl)	-
8	1.2 Äq.	1.0 Äq.	DMSO	48	130 (Silikonöl)	-
9	1.5 Äq.	1.5 Äq.	DMF	2.0	140 (MW)	-
10 ^a	1.5 Äq.	1.5 Äq.	DMF	1.0	150 (MW)	Zersetzung
11	1.5 Äq.	1.5 Äq.	DMF	0.5	150 (MW)	-
12	1.50 Äq.	1.50 Äq.	DMSO	0.5	160 (MW)	-
13 ^b	1.50 Äq.	1.50 Äq.	DMSO	1	160 (MW)	Zersetzung

*2.50 mmol; **Heizmethode; a: DC zeigt die Bildung von sehr vielen Zersetzungs- und Nebenprodukte. Eine Aufreinigung war hier nicht möglich; b: Lösung färbt sich schwarz. Es bildet sich ein unlöslicher Niederschlag aus. Stark schwefelähnlicher Geruch feststellbar.

Sämtliche Reaktionen, welche in der Optimierungsstudie durchgeführt worden sind, führten zu keinem positiven Reaktionsverlauf. Daher wurde dieser Aspekt für die ACU-4CR nicht weiter untersucht.

4.3.3 Strukturaufklärung der synthetisierten 1,2,3-Triazol-substituierter Verbindungen 6

Die synthetisierten Triazole **6** wurden in den meisten Fällen in Form von farblosen Feststoffen erhalten. Für die genaue Strukturaufklärung wurden neben MS(ESI) und IR-Spektren auch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie DEPT-135-Spektren aufgenommen. Exemplarisch soll hier das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **6a** (Abbildung 40) diskutiert werden.

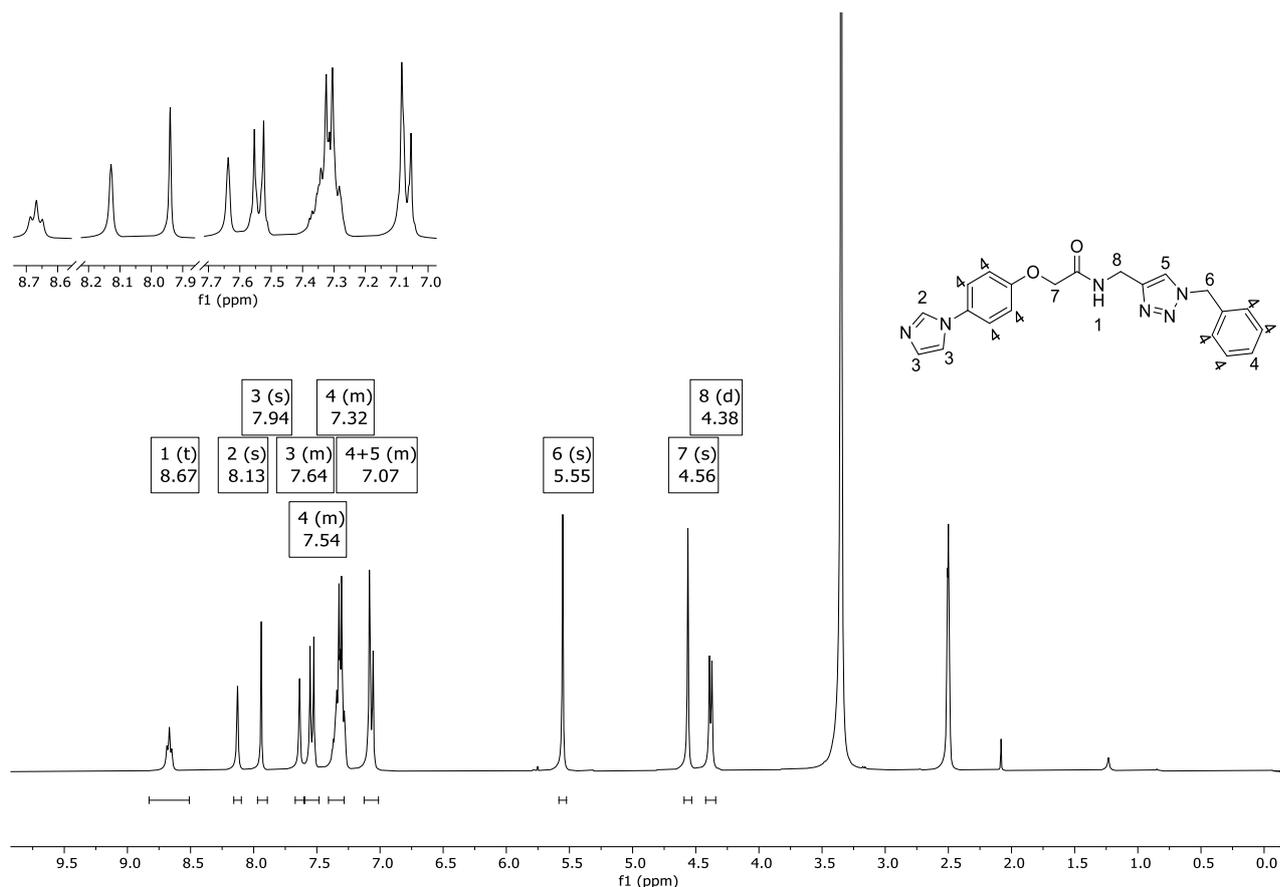


Abbildung 40: Lokantensatz der Verbindung **6a** mit zugehörigem ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO-}d_6$, RT, 300 MHz). Signal bei δ 3.30 wird durch Wasserverunreinigungen aus dem deuterierten Lösungsmittel hervorgerufen.

Abbildung 40 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **6a**. Das am meisten tieffeldverschobene Signal 1 des Amid-Wasserstoffs zeigt, wie zu erwarten, ein Triplet bei δ 8.67 mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{H-H}} = 5.9$ Hz. Dabei koppelt das Proton von mit den beiden Protonen der benachbarten Methylengruppe 8 bei δ 4.38, welches, wie zu erwarten, in ein Dublett ($^3J_{\text{H-H}} = 5.9$ Hz) aufspaltet. Die aromatischen Wasserstoffkerne 4 spalten in drei Multipletts bei δ 7.54, 7.32 und 7.07 auf. Das Signal vom Triazol-Wasserstoffkern 5, spaltet zu einem Singulett bei δ 7.07 auf und überlagert somit mit einem der aromatischen

Wasserstoffkerne 4. Durch die Verwendung von Inkrementberechnungen, kann das Proton 2 des Imidazols bei δ 8.13 charakterisiert werden. Bei den chemischen Verschiebungen δ 7.94 und 7.64 finden sich zu je einem Singulett die Wasserstoffkerne 3 des Imidazols wieder. Zur besseren Charakterisierung der erhaltenen Strukturen, wurden neben ^1H - auch ^{13}C sowie DEPT-135-Spektren aufgenommen und ausgewertet. Nachfolgend soll das ^{13}C -Spektrum für Verbindung **6a** beispielhaft diskutiert werden.

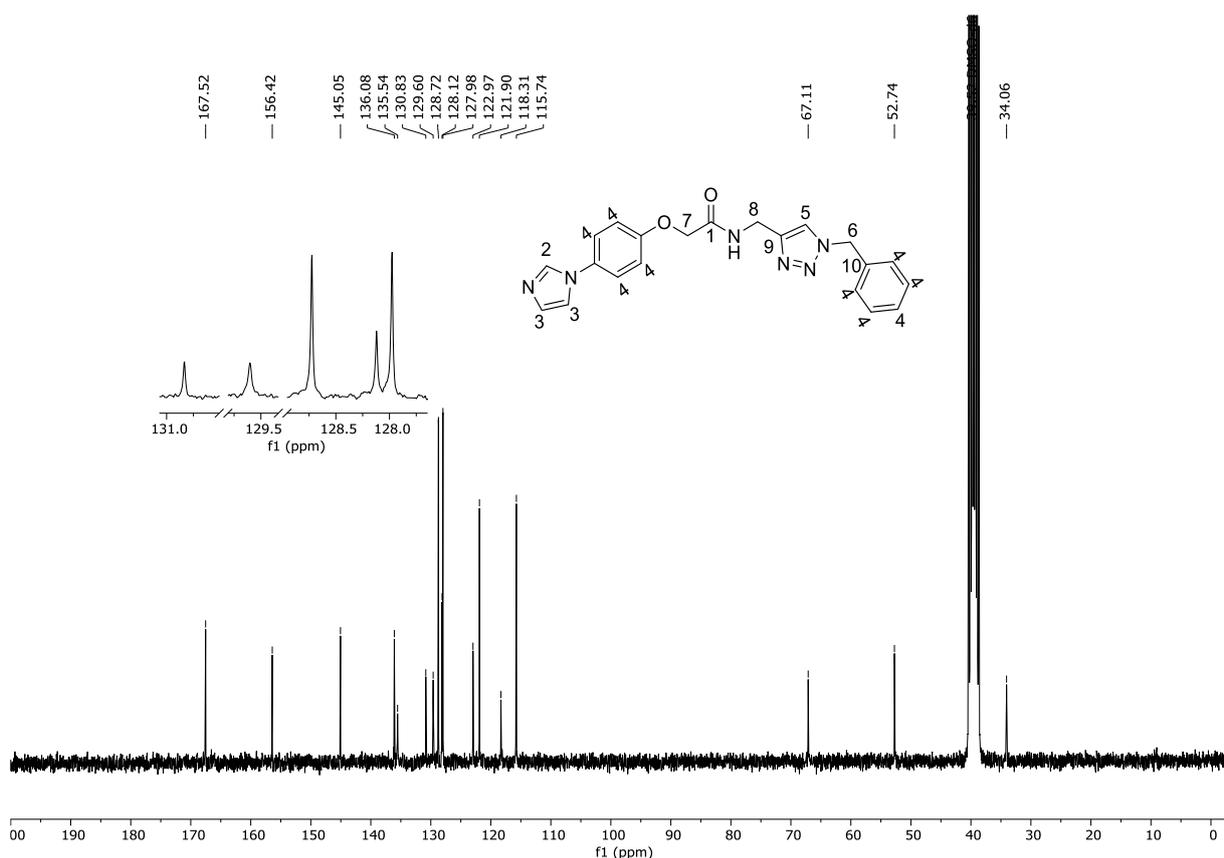


Abbildung 41: Lokantensatz der Verbindung **6a** mit zugehörigem ^{13}C -NMR-Spektrum (DMSO- d_6 RT, 75 MHz).

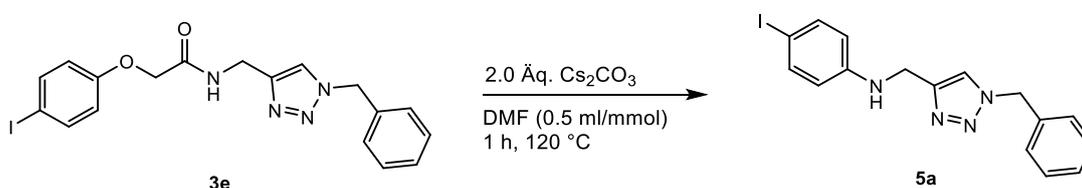
Abbildung 41 zeigt das ^{13}C -Spektrum von Verbindung **6a**. Auch das ^{13}C -NMR- sowie DEPT-Spektrum liefern wichtige Informationen zur Strukturaufklärung. So können die drei hochfeldverschobenen Signale bei δ 35.1, 52.7 und 67.7 den drei sekundären Kohlenstoffkerne der drei Methylengruppen (C6, C7 und C8) von **6a** zugeordnet werden. Des Weiteren werden Signale für fünf quartäre Kohlenstoff-Kerne erwartet. Diese lassen sich bei δ 130.1, 136.1, 145.0, 156.4 und 167.5 identifizieren. Die verbleibenden Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum lassen sich auf die tertiären Kohlenstoff-Kerne der Verbindung **6a** zurückführen. Die insgesamt 13 Methin-Kohlenstoff-Kerne (2-4, 9 und 10) führen zu neun Signalen bei δ 115.7, 118.3, 121.9, 122.9, 127.9, 128.1, 128.7, 129.6 und 135.5, da je zwei Kohlenstoffkerne im Benzolring der Benzylgruppe chemisch und magnetisch äquivalent sind. Zusätzlich zu den

soeben diskutierten Spektren, bestätigen noch alle anderen analytischen Daten ohne Zweifel auf die diskutierte Struktur der Verbindung **6a**.

4.4 Untersuchung einer Aminolyse-Click-Smiles-Umlagerung von Phenoxyacetat-Derivaten im Ein-Topf-Verfahren

4.4.1 Optimierungsstudie einer Smiles-Umlagerung mit dem iodierten Zwischenprodukt aus der AC-3CDR und Untersuchung der zugrundeliegenden Glykolsäurespaltung

Ausgehend von der AC-3CDR (vgl. Kap. 3.1.3) sollte im Rahmen eines weiteren Forschungsvorhaben, eine Smiles-Umlagerung nach Schema 55 untersucht werden. Hierbei wurde das Hauptaugenmerk auf den Einfluss der Reaktionstemperatur und Reaktionszeit gelegt.



Schema 55: Ausgangsreaktionsschema der zugrundeliegenden Smiles-Umlagerung für die Untersuchung und Optimierung.

Der erste Untersuchungspunkt betrachtet die Reaktionstemperatur. Das Triazol **3e** wurde dazu bei unterschiedlichen Temperaturen bis einschließlich 120 °C im Ölbad mit Caesiumcarbonat umgesetzt. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Reaktionstemperaturen sind in der nachfolgenden Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Optimierungsstudie zur Auswirkung einer Verringerung der Reaktionstemperatur auf die *Smiles*-Umlagerung von **3e**.

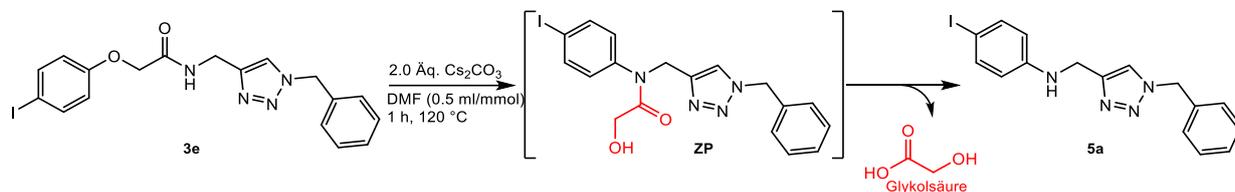
Eintrag	Temperatur [°C]	Zeit [h]*	Ausbeute 5a (isoliert)
1	25	1	Keine
2	25	24	Keine
3	45	1	Keine
4	45	24	Keine
5	80	1	15 %
6	100	1	22 %
7	100	24	29 %
8	120	1	42 %
9	140	1	41 %
10	140	24	43 %

*Konnte nach einer Stunde kein Umsatz per DC festgestellt werden, wurde die Reaktionszeit auf 24 h erhöht.

Entsprechend der niedrigeren Reaktionstemperatur (vgl. *Tabelleneintrag 1-4*) reduzierte sich auch die Ausbeute des Triazols **5a**. Sowohl bei 25 als auch bei 45 °C wurde nach 24 h Reaktionszeit durch ESI-Massenspektrometrie kein Umsatz festgestellt. Ab einer Temperatur von 80 °C konnte nach einer Stunde das Triazol **5a** isoliert werden (vgl. *Tabelleneintrag 5*). Ein Temperaturanstieg um 20 °C auf 100 °C verdoppelte nahezu die Ausbeute, im Vergleich zum *Tabelleneintrag 5*, des isolierten Triazols **5a** (vgl. *Tabelleneintrag 6*). Letztlich zeigt sich, dass eine weitere Temperaturerhöhung auf 120 °C, für die Reaktion nochmal eine Verdopplung der Ausbeute mit sich brachte (vgl. *Tabelleneintrag 8*). Weitere Temperaturerhöhungen lieferten keinen nennenswerten Anstieg der Ausbeute (vgl. *Tabelleneintrag 9-10*). Unter den hier optimierten und gezeigten Bedingungen ist das Erreichen ähnlicher Ausbeuten bei niedrigeren Temperaturen nicht möglich. Aus diesem Grund wurden für weitere Optimierungsstudien die Reaktionsparameter aus *Tabelleneintrag 8* verwendet und angepasst.

4 Ergebnisse und Diskussion

Im weiteren Verlauf dieser Optimierungsstudie sollte die Abspaltung der Glykolsäure (vgl. *Schema 56*) auf eine thermische Kontrolle hin untersucht werden.



Schema 56: Darstellung der Glykolsäureabspaltung nach der eigentlichen *Smiles*-Umlagerung.

Um die thermisch-induzierte Abspaltung der Glykolsäure zu untersuchen, wurden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von den Produkten der Ansätze bei 25 bzw. 45 °C aufgenommen und untersucht. Um das *Smiles*-Produkt mit noch nicht abgespaltenem Glykolsäurerest nachzuweisen, wurden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der jeweiligen Produkte aufgenommen. Diese stammen aus den Ansätzen, welche bei 25 oder 45 °C für jeweils 24 h durchgeführt worden sind. Zunächst wurde versucht die aufgenommenen Spektren dem *Smiles*-Edukt **3e** zuzuweisen. Bei Abweichungen wurden diese Spektren mit den Spektren der Struktur des *Smiles*-Spaltproduktes verglichen, um so eine tatsächliche Glykolsäureabspaltung auszuschließen. In *Abbildung 42* ist nun das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Ansatzes bei 25 °C dargestellt.

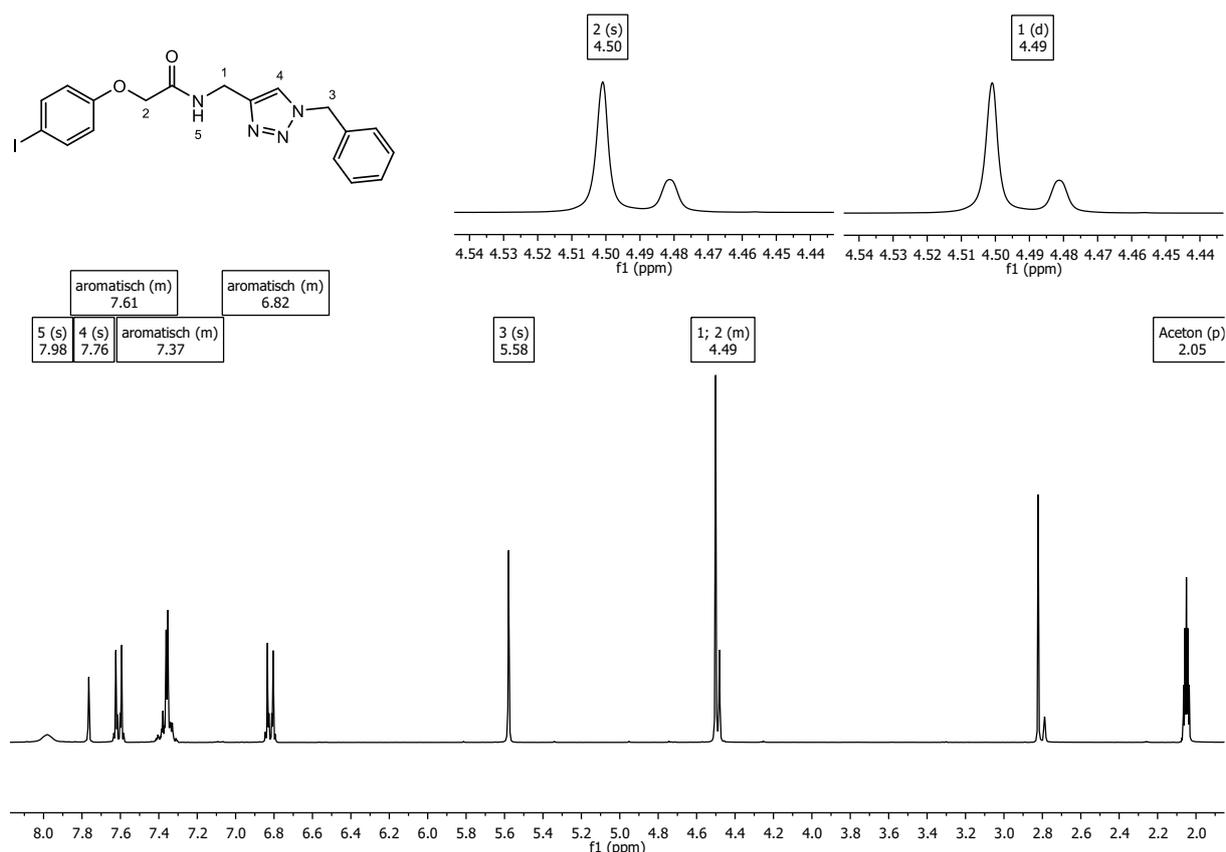


Abbildung 42: ¹H-NMR-Spektrum (Aceton-*d*₆, RT, 300 MHz) des Ansatzes bei 25 °C und einer Reaktionszeit von 24 Stunden. Die Peaks zwischen δ 2.70 und δ 3.00 resultieren aus minimalen DMF-Rückständen der Reaktionslösung und Wasser aus dem verwendeten deuterierten Lösungsmittel.

Das Dublett bei δ 4.49 weist eine Kopplungskonstante von ${}^3J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz auf und scheint durch eine Kopplung zwischen den Methylenwasserstoffkernen 1 und dem Amidproton 5 zu entstehen. Dieses Dublett überlagert ein Singulett bei δ 4.50, welches den Methylenwasserstoffkernen 2 zwischen Ether und Amid zugeordnet werden kann. Bei δ 5.58 liegt ein Singulett, passend zu den beiden Protonen der Methylengruppe 3 neben dem Triazolgerüst. Die Multipletts bei δ 6.72-6.94 (2H), 7.23-7.51 (5H) und 7.49-7.71 (2H) lassen sich den aromatischen Wasserstoffkernen zuordnen. Weiter im Tieffeld bei δ 7.76 befindet sich ein Singulett, welches durch den Wasserstoffkern 4 des Triazolgerüsts erzeugt wird. Zuletzt erscheint noch ein Singulett bei δ 7.98, das anhand der chemischen Verschiebung dem Amidproton 5 zugeordnet werden kann. Zu erwarten wäre hier eine Aufspaltung des Signals zu einem Triplet mit einer ähnlichen Kopplungskonstante wie die des Signals der Methylenwasserstoffe 1. Somit lässt das ¹H-NMR-Spektrum des 25 °C-Ansatzes nicht vermuten, dass überhaupt ein Umsatz stattgefunden haben könnte. Das dargestellte Spektrum entspricht zweifelsfrei dem des Edukts **3e**.

4 Ergebnisse und Diskussion

Mit dieser Erkenntnis wurde die oben gezeigte Reaktion noch einmal 24 h lang bei 45 °C durchgeführt. Das $^1\text{H-NMR}$ des gereinigten Produktes wurde zum besseren Vergleich mit dem $^1\text{H-NMR}$ des 25 °C-Ansatzes überlagert (vgl. *Abbildung 43*).

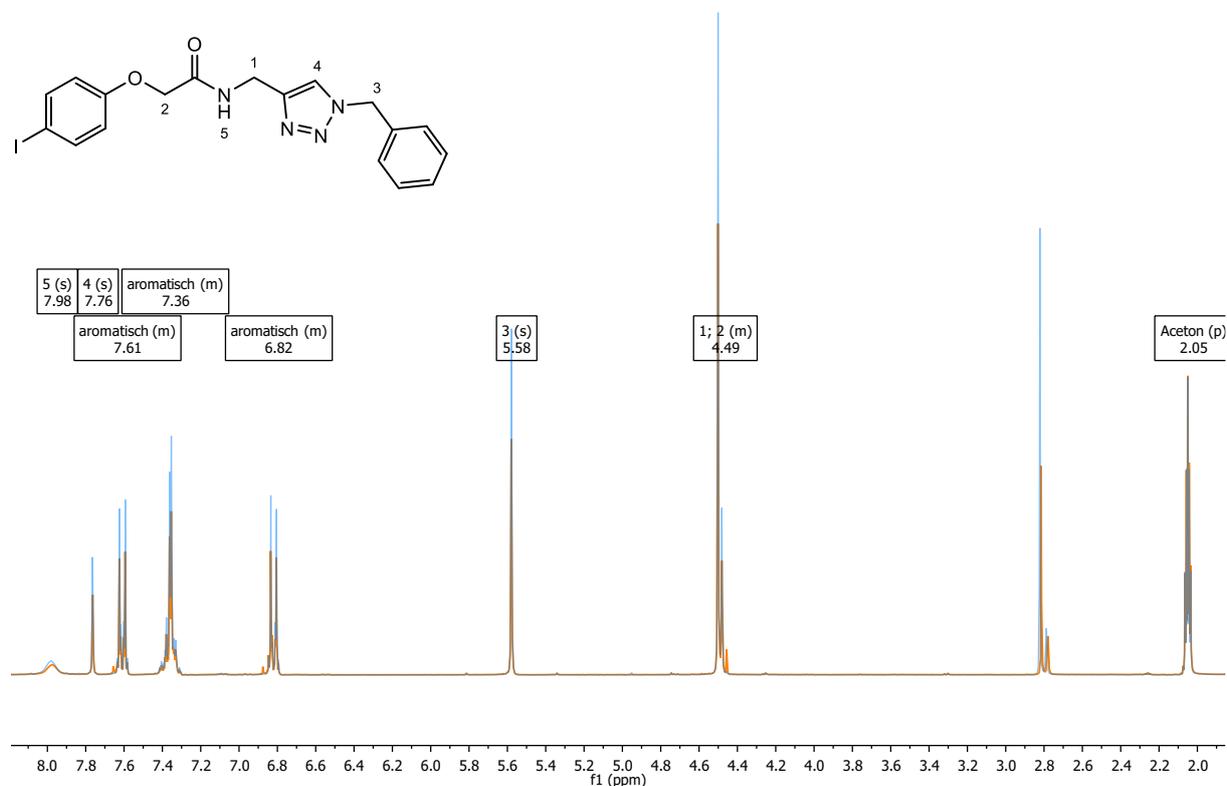
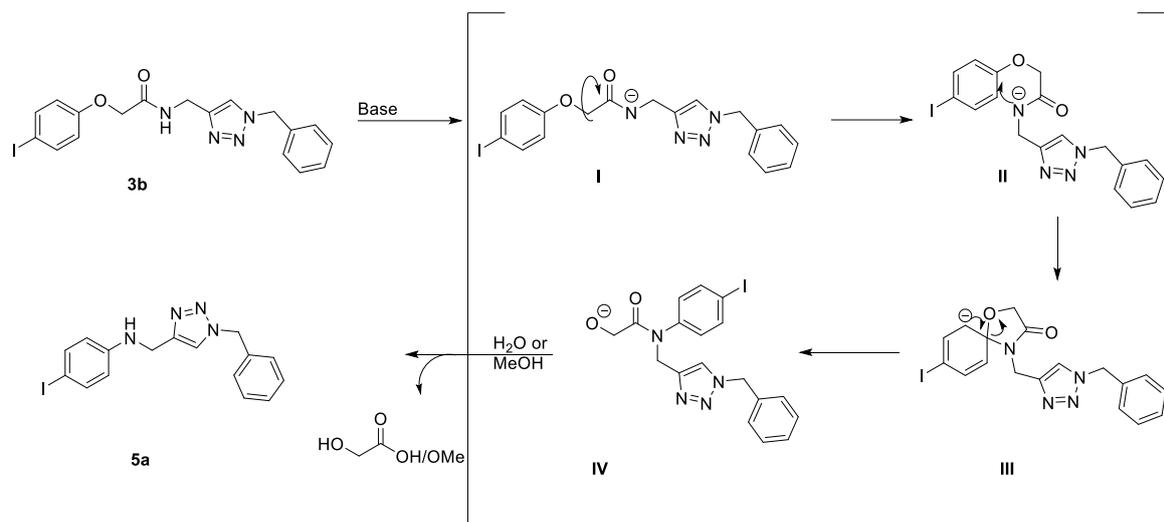


Abbildung 43: Darstellung der beiden überlagerten $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Aceton- d_6 , RT, 300 MHz): Orange: 45 °C-Ansatz. Blau: 25 °C-Ansatz. Die Peaks zwischen δ 2.70 und δ 3.00 resultieren aus minimalen DMF-Rückständen der Reaktionslösung und Wasser aus dem verwendeten deuterierten Lösungsmittel.

Erkennbar ist, dass sich beide Spektren sehr gut decken und keine signifikanten Unterschiede erkennbar sind, welche weder auf einen Umsatz mit noch ohne Glykolsäureabspaltung nach 24 h bei 45 °C rückschließen lassen. Diese lieferten nur Signale des Triazols **3e** und keine Hinweise auf das *Smiles*-Produkt, welches noch den Glykolsäurerest **ZP** trägt. Da sich ab 80 °C nur das Spaltprodukt **5a** und verbliebenes Edukt **3e** analytisch beobachten ließ, scheint eine thermische Kontrolle unter den gegebenen Bedingungen nicht zum Erhalt der Glykolsäure am *Smiles*-Produkt zu führen.

Mit dieser Erkenntnis in Händen lässt sich demnach die *Smiles*-Umlagerung des Triazols **5a** nach folgendem *Schema 56* beschreiben.



Schema 56: Vermuteter und plausibler Reaktionsmechanismus für die *Smiles*-Umlagerung von **3e** unter Zusatz von Base und Hitze, der sich an die durchgeführte NMR-Studie stützt.

Im ersten Schritt der Reaktion wird, durch den Einsatz einer Base, das amidische Proton des Triazolderivates **3e** abstrahiert. Hierbei entsteht ein mesomer-stabilisiertes Amidanion **I**, welches durch einen nucleophilen Angriff der arylischen Etherbindung **II** zu einem spirocyclischen Lactamanion **III** umlagert. Das zuvor gebildete spirocyclische Intermediat zerfällt, unter Ausbildung einer neuen Aryl-*N*-Bindung, zum Amid **IV** und schließlich wird durch Hydrolyse die Glykolsäure(ester) abgespalten und liefert das *Smiles*-Umlagerungsprodukt **5a**.

4.4.2 Strukturaufklärung des synthetisierten Triazols **5a**

Die Struktur von **5a** wurde mithilfe von MS(ESI) und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren untersucht. Zur weiteren Analytik und Strukturaufklärung konnte eine Elementaranalyse, eine Röntgenkristallstrukturanalyse und ein IR-Spektrum zusammen mit $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren und DEPT-135-, HSQC- und HMBC-Spektren verwendet werden. Die zweidimensionalen Spektren dienen der Bestimmung der präzisen Konnektivität der Wasserstoffkerne und bzw. der Kohlenstoffkerne. Vorerst soll anhand des Triazolderivates **5a** die Struktur der Verbindungsklasse **5** beispielhaft diskutiert werden (vgl. *Abbildung 44*).

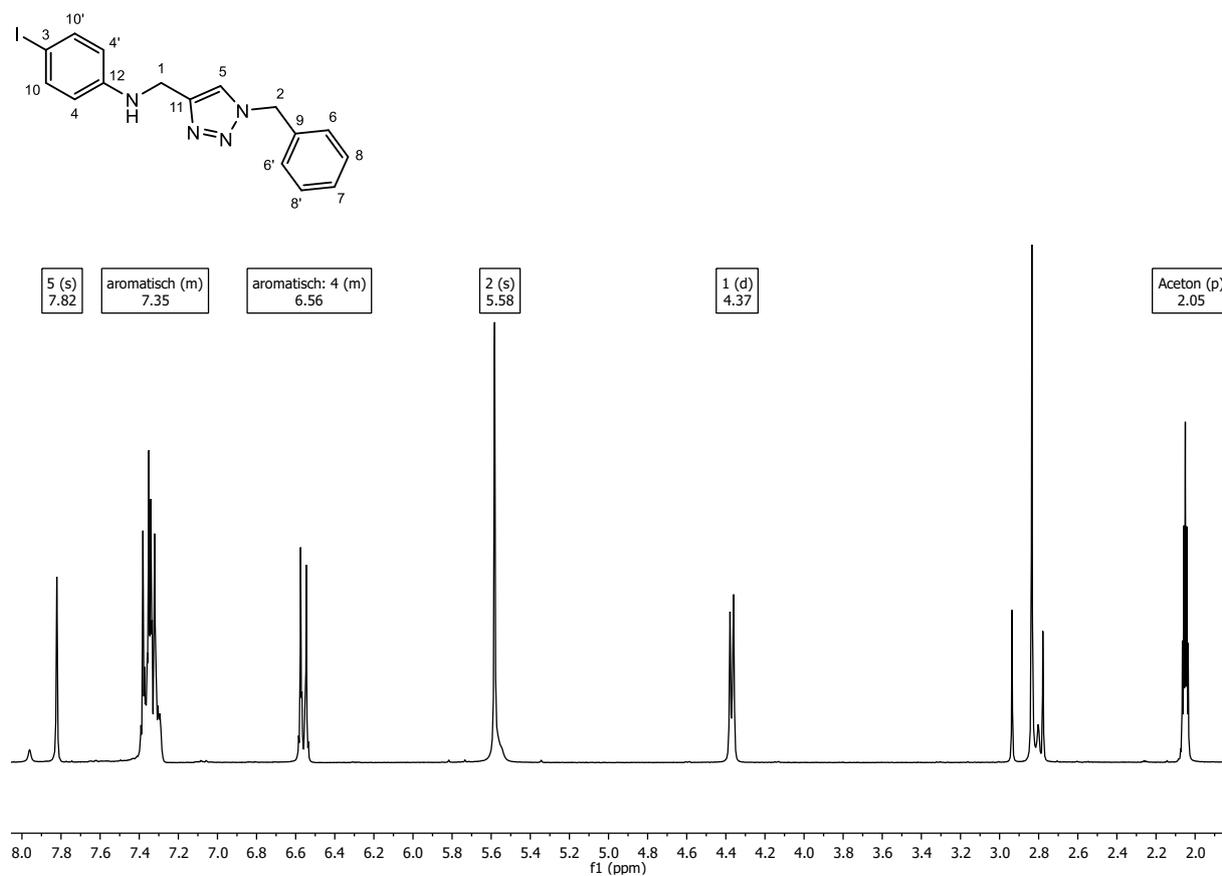


Abbildung 44: Lokantensatz der Verbindung **5a** mit zugehörigem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Aceton- d_6 , RT, 300 MHz). Die Peaks zwischen δ 2.70 und δ 3.00 resultieren aus minimalen DMF-Rückständen der Reaktionslösung und Wasser aus dem verwendeten deuterierten Lösungsmittel.

Das $^1\text{H-NMR}$ von **5a** lässt sich folgendermaßen diskutieren. Das Dublett bei δ 4.37 mit der Kopplungskonstante $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$ Hz entsteht durch die Kopplung der Methylenwasserstoffkerne **1** mit dem benachbarten Aminproton. Bei einer chemischen Verschiebung von δ 5.58 findet sich ein Singulett, welches den Wasserstoffkernen der Methylengruppe **2** neben dem Triazolgerüst zugeordnet werden kann. Die aromatischen

Wasserstoffkerne liefern zwei Multipletts mit einer chemischen Verschiebung von δ 6.23-6.86 (4) und 7.08-7.64 (6-8 und 10). Weiterhin findet sich ein Singulett bei δ 7.82, das zu dem Wasserstoffkern 5 des Triazolgerüsts gehört. Zuletzt zeigt sich noch ein kleiner Peak bei ca. δ 7.95, welcher vermutlich dem Aminproton zugeordnet werden könnte, wobei keine passende Kopplungskonstante zum Dublett bei δ 4.37 festgestellt werden konnte.

Zur besseren Charakterisierung der erhaltenen Strukturen, wurden neben ^1H - auch ^{13}C - sowie DEPT-135-Spektren aufgenommen und ausgewertet. Anhand der nachfolgenden *Abbildung 45*, soll das ^{13}C -Spektrum für Verbindung **5a** beispielhaft diskutiert werden.

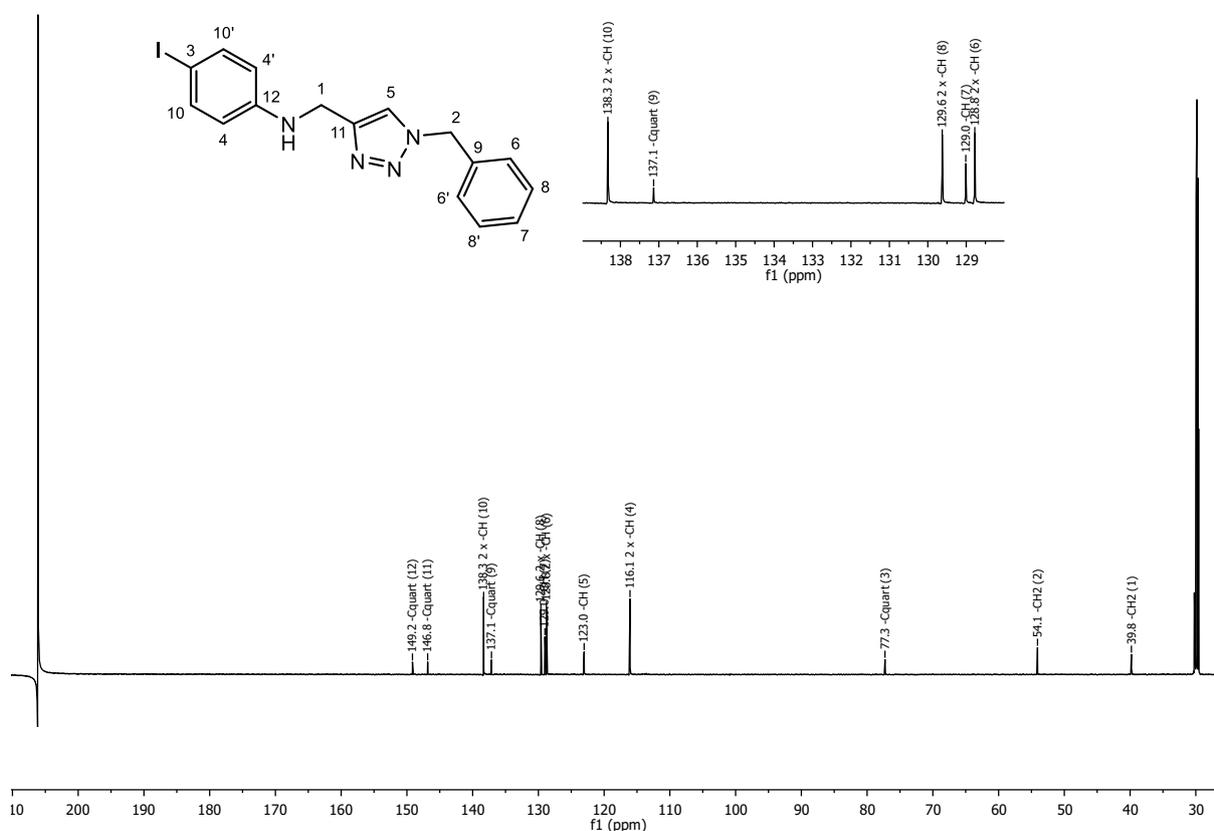


Abbildung 45: Lokantensatz der Verbindung **5a** mit zugehörigem ^{13}C -NMR-Spektrum (Aceton- d_6 , RT, 75 MHz).

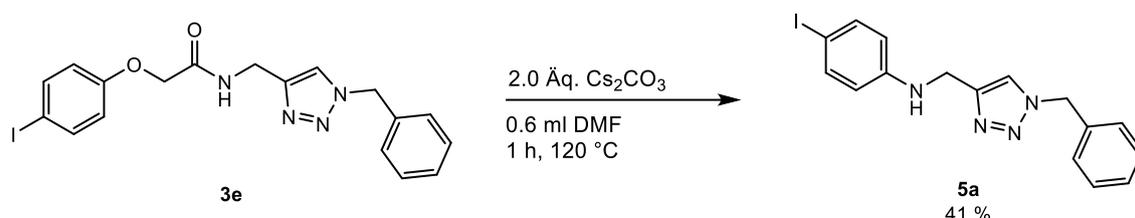
Für die Verbindung **5a** werden vier quaternäre Kohlenstoffkerne erwartet. Diese erzeugen die Signale bei δ 77.3 (3), 137.1 (9), 146.8 (11) und 149.2 (12). Bei δ 39.8 befindet sich das Signal des Methylenkohlenstoffkerns 1, welcher neben dem Aminstickstoff liegt. Weiter im Tieffeld bei δ 54.1 erscheint der Peak des zweiten Methylenkohlenstoffkerns 2. Die neun aromatischen Methin-Kohlenstoffkerne erzeugen die Signale, welche bei δ 116.1 (4), 128.8 (6), 129.0 (7), 129.6 (8) und 138.3 (10) vorzufinden sind. Schließlich lässt sich noch der Kohlenstoffkern 5

4 Ergebnisse und Diskussion

des Triazols dem Signal bei δ 123.0 zuordnen. Dank der HMBC und HSQC-Experimente konnten die Wasserstoffkerne (vgl. *Abbildung 45*) und die Kohlenstoffkerne (vgl. *Abbildung 46*) richtig zugeordnet werden. Die chemische Verschiebung des ^1H -Spektrums wurde dazu auf die x- und die chemische Verschiebung des ^{13}C -Spektrums auf die y-Achse aufgetragen. So lassen sich im HSQC-Spektrum direkt gebundene C-Hx ($x \neq 0$) durch ihre 1J -Kopplungen sichtbar machen. Das HMBC-Spektrum zeigt dagegen noch weitere C-H-Kopplungen (2J , 3J , nJ) an, wodurch weitere strukturelle Informationen erhalten werden konnten. Die 2D-Spektren sind im Anhang dieser Arbeit abgebildet. Zusätzlich zu den soeben diskutierten Spektren, bestätigen noch alle anderen analytischen Daten ohne Zweifel auf die diskutierte Struktur der Verbindung **5a**.

4.4.3 Optimierungsstudie zur ACSr-3CR nach dem Ein-Topf Verfahren

Um die *Smiles*-Umlagerung an die AC-3CDR anzuknüpfen, sollte zuerst die Ausbeute der *Smiles*-Umlagerung maximiert werden. Dazu wurde eine Optimierungsstudie ausgehend von der nochmal in *Schema 56* dargestellten Reaktion samt den dort angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt.



Schema 56: Übersicht über die Ausgangsreaktion der Optimierungsstudie.

Für die Optimierungsstudie für eine Amidierungs-*Click-Smiles*-Umlagerungs-Dreikomponenten Ein-Topf-Reaktion (ACSr-3CR) wurde von jedem Rohprodukt ein ESI-Massenspektrum aufgenommen. Ausbeuten und Produkt wurden daraufhin nur von den Ansätzen der Rohprodukte bestimmt und isoliert, denen mittels Massenspektrum eindeutig der beste Umsatz zugeordnet werden konnte. Zunächst wurden die Basenmenge und die Konzentration der Base optimiert (vgl. *Tabelle 12*).

Tabelle 12: Optimierungsstudie der Basenmenge und der Basenkonzentration. Wenn der Ansatz (anhand des zuvor gemessenen Massenspektrums) verworfen wurde, sind keine Ausbeuten angegeben.

Eintrag	Basenmenge [Äq.]	Konzentration in DMF	Ausbeute 5a (isoliert)
1	1.0	0.33 mmol/ml	-
2	1.5	0.33 mmol/ml	-
3	4.0	0.33 mmol/ml	67 %
4	4.0	0.80 mmol/ml	22 %
5	4.0	0.50 mmol/ml	72 %
6	4.0	0.20 mmol/ml	10 %
7	3.0	0.50 mmol/ml	42 %

Aus dieser Studie konnte erschlossen werden, dass die Verdopplung der Basenmenge auf 4.0 Äq. mit einem starken Anstieg der Ausbeute einhergeht (vgl. *Tabelleneintrag 3*). Das Verringern der Basenäquivalente führte zu deutlichen Ausbeuteeinbußen (vgl. *Tabelleneintrag 1-2*). Trotz der hohen Basenmenge, was dem Konzept der Umweltverträglichkeit und ressourcensparendem Forschen widerspricht, ist die

4 Ergebnisse und Diskussion

Ausbeutesteigerung rentabel, weshalb dieser Aspekt der Optimierung für die weitere Betrachtung beibehalten wurde. Eine Verringerung der Lösungsmittelmenge auf 0.50 mmol/ml steigerte die Ausbeute auf 72 % (vgl. *Tabelleneintrag 5*). Ein weiteres Senken oder gar eine Erhöhung des Lösungsmittelvolumens resultierte in massiven Ausbeuteverlusten (vgl. *Tabelleneintrag 4 und 6*).

Neben der Basenmenge und -konzentration wurden diverse Basen untersucht. Dazu wurden, wie zuvor in der Optimierungsstudie festgestellt, immer 4.00 Äq. Base in 0.60 mL trockenem DMF verwendet (s. *Tabelle 13*).

Tabelle 13: Untersuchung diverser Basen für die ACSr-3CR.

Eintrag	Untersuchte Base	Ausbeute 5a (isoliert)
1	1,1,3,3-Tetramethylguanidin	-
2	Natriumhydrid	(80 %)*
3	Trikaliumphosphat	72 %
4	Kaliumcarbonat	42 %

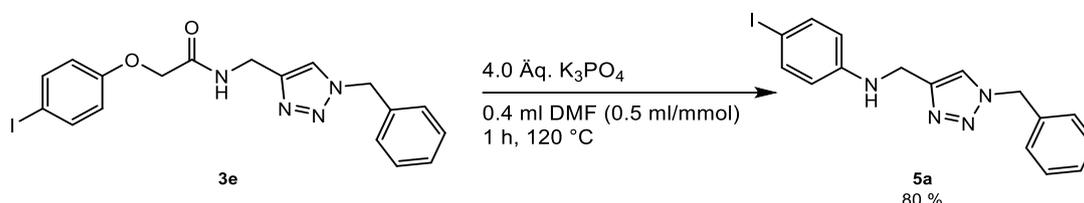
**Erhaltenes Produkt stark verunreinigt. Eine exakte Bestimmung der Ausbeute war somit nicht möglich.*

Mit 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (kurz: TMG) konnte kein Umsatz festgestellt werden, weshalb TMG für weitere Betrachtungen und Studien nicht weiter berücksichtigt wurde (vgl. *Tabelleneintrag 1*). Die Reaktion mit Natriumhydrid lieferte dagegen einen sehr guten Umsatz, der jedoch durch starke Verunreinigungen begleitet wurde, sodass sich eine Aufreinigung als schwierig gestaltete (vgl. *Tabelleneintrag 2*). Trotz des vermeintlich höheren Umsatzes, wurde auch Natriumhydrid für weitere Studien ausgeschlossen. Auch diverse Untersuchungen mit Kaliumcarbonat als Base lieferten keine gewünschte Erhöhung der Ausbeute (vgl. *Tabelleneintrag 4*). Zuletzt war es mit Trikaliumphosphat möglich, einen sehr guten Umsatz zu erreichen, welcher bei 72 % lag und dabei keine allzu starken Verunreinigungen aufwies, sodass eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes gut realisierbar war (vgl. *Tabelleneintrag 3*). Weitere Versuche die Basenmenge zu verringern schlugen fehl. Daher wurden hier keine weiteren Optimierungsversuche unternommen.

Das ESI-Massenspektrum des NaH-Ansatzes, lässt vermuten, dass die Verunreinigungen unter anderem aus dem deiodiertem *Smiles*-Produkt resultieren könnte. Die Entstehung dieses Nebenproduktes könnte mit einer Protodeiodierung begründet werden. Auffällig ist noch, dass die Verwendung von Trikaliumphosphat die Ausbeute im selben Maß erhöht, wie es zuvor auch die Verringerung der Lösemittelmenge tat. Beide Optimierungsstrategien sind

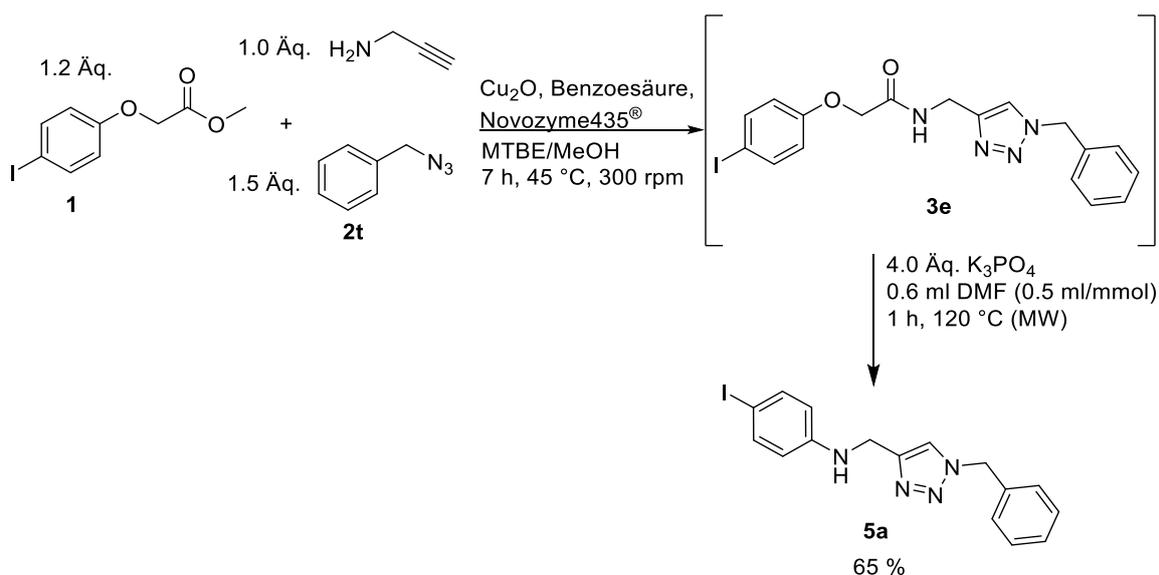
unter dem Konzept der Nachhaltigkeit vertretbar und sollten in einem gemeinsamen Ansatz zusammengefasst werden.

Diese zusammengefasste Reaktionsvorschrift für die *Smiles*-Umlagerung an *Smiles*-Produkt **5a** ist in *Schema 57* dargestellt.



Schema 57: Übersichtsreaktion der optimierten *Smiles*-Umlagerung.

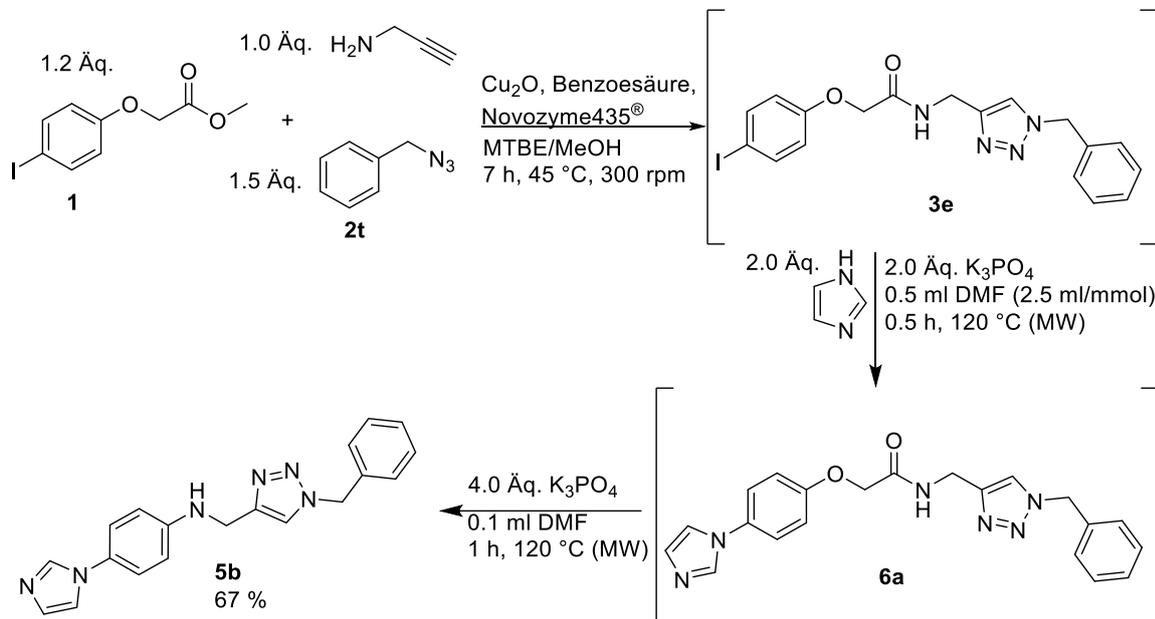
Somit konnte die isolierte Ausbeute von ehemals 41 % auf 80 % weitestgehend verdoppelt werden. Im Weiteren wurde eine Ein-Topf Methodik für das Produkt **5a**, bestehend aus einer *Amidierungs-Click*-Dominoreaktion gefolgt von einer *Smiles*-Umlagerung ausgehend von einfach zugänglichem Propargylamin, etabliert. Durch die Überführung in einer Ein-Topf Methodik, wurde zunächst ein Abnehmen des Umsatzes (Gesamtausbeute vom *Smiles*-Produkt **5a** 41 %) festgestellt. Nach einigen Optimierungsuntersuchungen bezüglich Lösungskonzentration, während der *Smiles*-Umlagerung, konnte die Gesamtausbeute, durch die Erhöhung der DMF-Menge von 0.4 ml auf 0.6 ml, auf 65 % gesteigert werden. Nachfolgendes *Schema 58* zeigt die Gesamtreaktion.



Schema 58: Untersuchte Ein-Topf-Sequenz bestehend aus *Amidierungs-Click-Smiles*-Umlagerungs Reaktion.

4 Ergebnisse und Diskussion

Mit dieser etablierten Methode und der *ACU-4CR* (s. **Kap. 4.3.2**) wurde nach der *Ullmann-Kupplung* eine *Smiles-Umlagerung* angeschlossen. Dadurch konnte eine *Amidierungs-Click-Ullmann-Kupplung-Smiles-Umlagerungs-4-Komponenten Ein-Topf-Reaktion* mit *1H-Imidazol* nach folgendem *Schema 59* dargestellt werden.



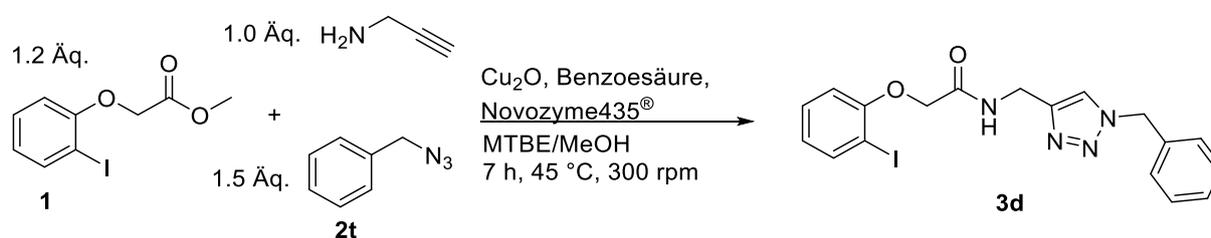
Schema 59: Reaktionsübersicht einer *Amidierungs-Click-Ullmann-Kupplung-Smiles-Umlagerungs Ein-Topf-Reaktion* zur Darstellung von **5b** ausgehend von Propargylamin.

Für den in *Schema 59* gezeigten Reaktionsweg wurden im Rahmen dieser Arbeit keine weiteren Forschungen unternommen. Dadurch, dass keine weiteren Optimierungen durchgeführt worden sind, ist eine Ausbeute von 67 % bei einer Vierstufigen-Eintopf Synthese bemerkenswert. Somit ergibt sich ein Umsatz von fast 91 % pro Reaktionsstufe. Auch bei diesem Beispiel wird ersichtlich, welche Vorteile Multikomponentenreaktionen mit sich bringen.

4.5 Entwicklung und Etablierung einer neuartigen Aminolyse-*Click-Smiles*-Umlagerung-Anellierungsreaktion (*ACSrAn-3CR*) zur Darstellung von *2H*-1,4-Benzoxazin-3-one und seinen Derivaten

4.5.1 Untersuchung des zugrundeliegenden basenvermitteltem Ringschlussmechanismus des 1,2,3-triazolsubstituierten Amids **3d**

Bei der Verwendung von *ortho*-Iod-substituiertem Phenoxyderivat **1c** anstelle des *para*-Iod-substituiertem Derivates in der *ACSr-3CR* (s. Kap. 4.4) wurde, anders als erwartet, zusätzlich eine Ringschlussreaktion zum *2H*-1,4-Benzoxazin-3-on-Derivat statt der angenommenen *Smiles*-Umlagerung beobachtet. Nun galt es diese Reaktion weiter und detaillierter zu erforschen, da Benzoxazinone und seine Derivate nicht nur für die pharmazeutische Industrie wertvolle Motive liefern. Die für den Aufbau des Benzoxazinons benötigte Vorstufe **3d** wurde in Anlehnung an die *AC-3CDR* durchgeführt. Da zunächst unklar war, ob sich der nachfolgende Ringschluss zum jeweiligen Benzoxazinon **7** als Ein-Topf-Sequenz realisieren lässt, wurde die Vorstufe **3d** zunächst elementaranalysenrein isoliert (s. Schema 60).

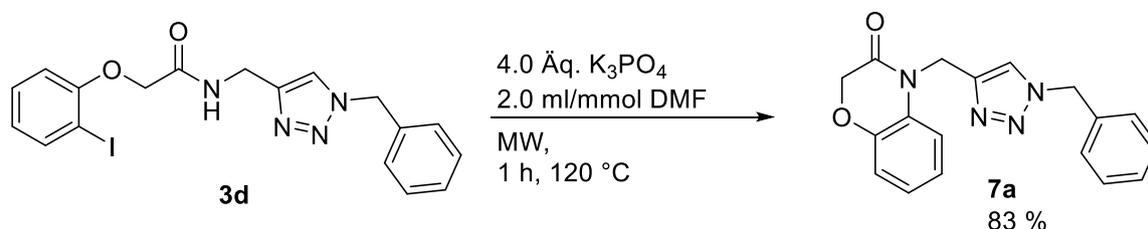


Schema 60: Chemoenzymatische Dreikomponenten-Domino-Amidierungs-*Click*-Ein-Topf Sequenz für die Darstellung des 1,2,3-triazolsubstituierten Amids **3d**.

Ausgehend von dem über die Dreikomponenten-Domino-Amidierungs-*Click*-Reaktion erhaltenen Substrat **3d** wurde versucht den basenvermittelten Ringschluss zum gewünschten Benzoxazinon **7a** im Ein-Topf zu realisieren. Der Ansatz dafür wurde bereits im Rahmen eines vorherigen Forschungsvorhaben geschaffen. In dem Forschungsvorhaben wurde die Dreikomponenten-Domino-Amidierungs-*Click*-Reaktion zunächst mit dem entsprechenden *para*-Iodphenolester durchgeführt. Die nachfolgende Umsetzung mit Trikaliumphosphat führte hier zum *Smiles*-Umlagerungsprodukt. Die Wiederholung der Reaktionssequenz mit dem *ortho*-Iodphenolester **1c** führte jedoch zum Ringschluss. Um das Produkt **7a** zu erhalten, wurde die Reaktion wie in Kap 4.5 beschrieben durchgeführt. Allerdings wurde die Reaktion in Mikrowellengefäßen durchgeführt, um den basenvermittelten Ringschluss im Ein-Topf unter

4 Ergebnisse und Diskussion

Mikrowellenstrahlung zu realisieren. Ausgehend vom Amid **3d** wurde die Reaktionslösung mit 4.0 Äq. Trikaliumphosphat in 0.4 ml DMF versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1 h bei 120 °C in der Mikrowelle konnte das Rohprodukt des gewünschten Benzoxazinons isoliert werden. Die Reinigung des Rohprodukts gelang säulenchromatographisch über Kieselgel. Das Produkt **7a** konnte schlussendlich elementaranalysenrein mit einer Ausbeute von 83 % isoliert werden.



Schema 61: Basenvermittelter Ringschluss des triazolsubstituierten Amids **3d** zum Benzoxazinon **7a**.

Als Nächstes wurde versucht die Reaktionsparameter für die durchgeführte Synthese von **7a** zu variieren und so die idealen Bedingungen zu finden. Dabei sollte getestet werden, ob eine Verringerung der Basenmenge ebenfalls zum gewünschten Ringschluss führt, oder ob es gegebenenfalls zur Bildung des *Smiles*-Produkts kommt. Neben der angesprochenen Basenmenge wurde die Konzentration der Reaktionslösung, die Reaktionszeit und die Temperatur variiert. Die durchgeführten Optimierungen können mit den jeweiligen Ausbeuten aus nachfolgender *Tabelle 14* entnommen werden.

Tabelle 14: Übersicht der durchgeführten Optimierungsversuche für die Synthese des Benzoxazinons **7a**.

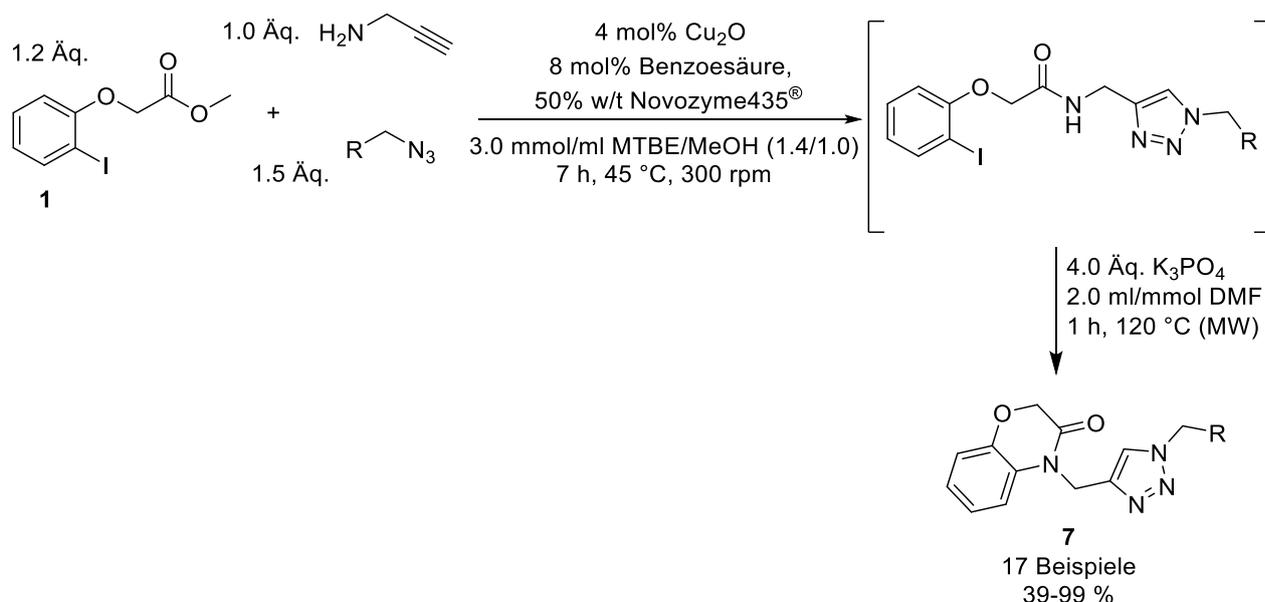
Eintrag	K_3PO_4 [Äq.]	Reaktionszeit [min]	Temperatur [°C]*	Ausbeute [%]
1	4	60	120	83
2	2	60	120	99
3	4	60	120	99
4	4	30	120	99
5	4	30	100	56
6	2	15	140	99
7	2	15	120	78
8	2	60	80	15
9	2	60	100	35

*sämtliche Reaktionen wurden im Mikrowellenreaktor durchgeführt.

Die Optimierungsversuche (vgl. *Tabelle 14*) zeigen, dass die gewünschte Reaktion größtenteils zu quantitativen Umsätzen führt. Dies gilt sowohl bei Verringerung der Basenmenge als auch bei Verkürzung der Reaktionszeit. Allerdings wird für die Reaktion eine ausreichend hohe Temperatur benötigt, bevor es zum Umsatz kommt (vgl. *Tabelleneintrag 8-9*). Daneben konnte festgestellt werden, dass sich die Reinheit des erhaltenen Produkts von den gewählten Reaktionsparametern beeinflussen lässt. So war, im Falle von kürzeren Reaktionszeiten, eine zusätzliche Umkristallisation erforderlich. Jedoch konnte NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, dass in allen durchgeführten Experimenten lediglich das gewünschte Ringschluss-Produkt gebildet wurde. Die Bildung des *Smiles*-Produkts konnte weder massenspektrometrisch noch NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

4.5.2 Optimierungsstudie zur ACSrAn-3CR

Mit den Ergebnissen aus **Kap. 4.5.1** in der Hand wurde nun eine CAL-B-katalysierte Amiderungs-*Click*-Anellierungs-Reaktion im Ein-Topf Verfahren, ausgehend von einfach zugänglichen Propargylamin, untersucht und etabliert. Hierzu wurden die AC3-CDR-Bedingungen aus vorherigen Forschungen übernommen und ein basenvermittelter Ringschluss wurde nach der sequenziellen Methode angefügt (s. *Schema 62*).



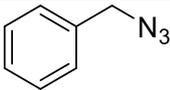
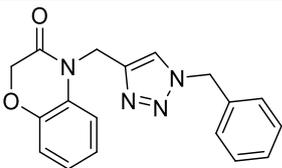
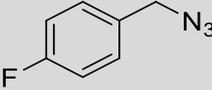
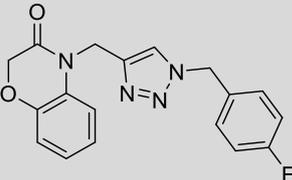
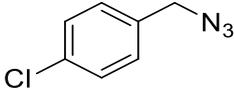
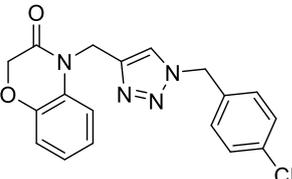
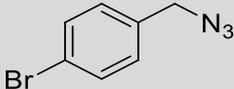
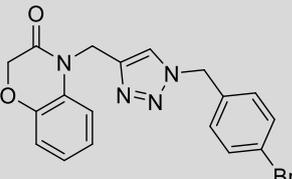
Schema 61: Übersichtsreaktion zur untersuchten ACSrAn-3CR nach der Ein-Topf Methodik.

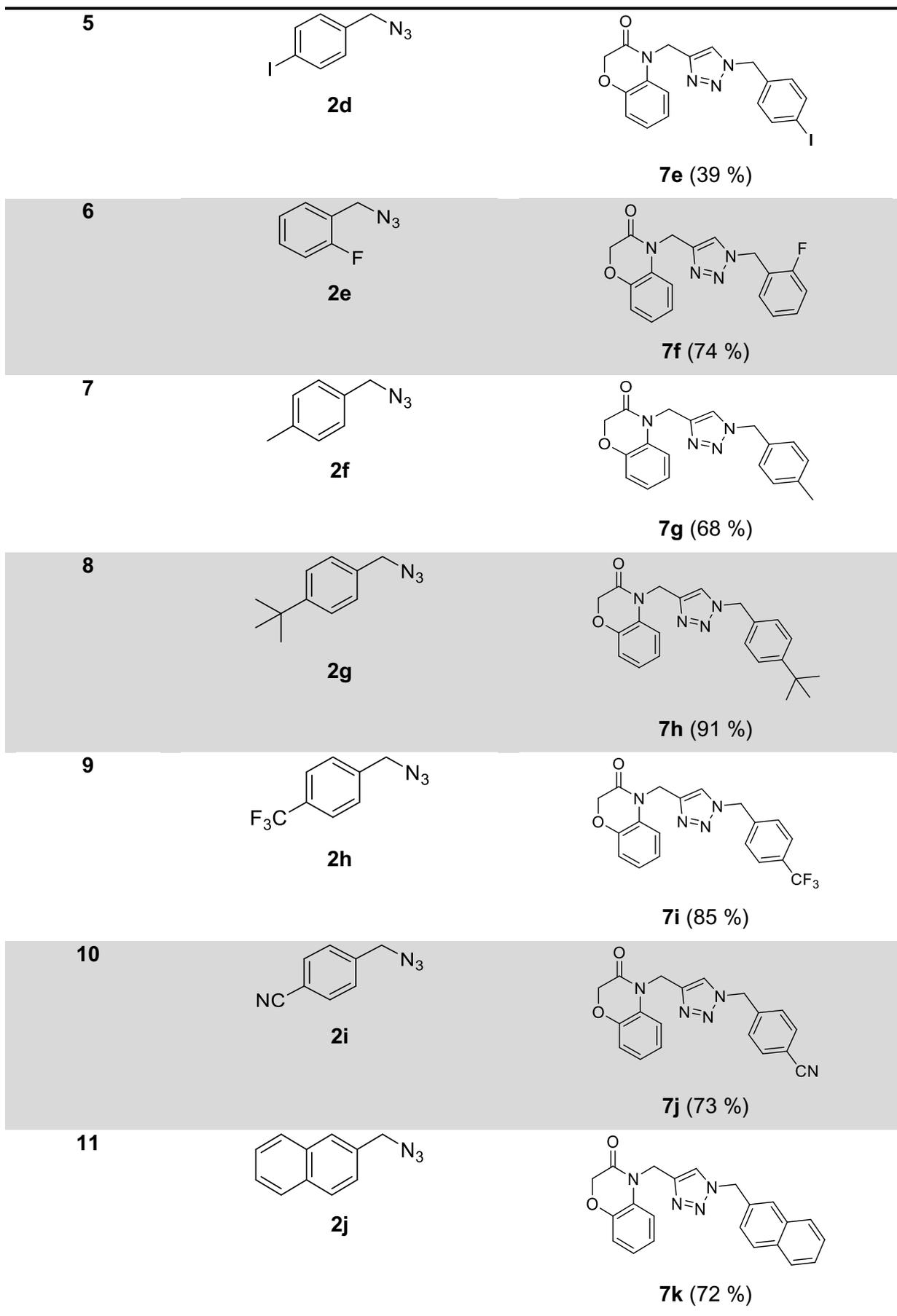
4 Ergebnisse und Diskussion

Nach einigen untersuchten Parameter, während der Ein-Topf-Sequenz konnte festgestellt werden, dass die bereits optimierten Bedingungen für die zuvor optimierten Einzelreaktion auch ideal für die hier untersuchte Gesamtreaktion verwendet werden konnte.

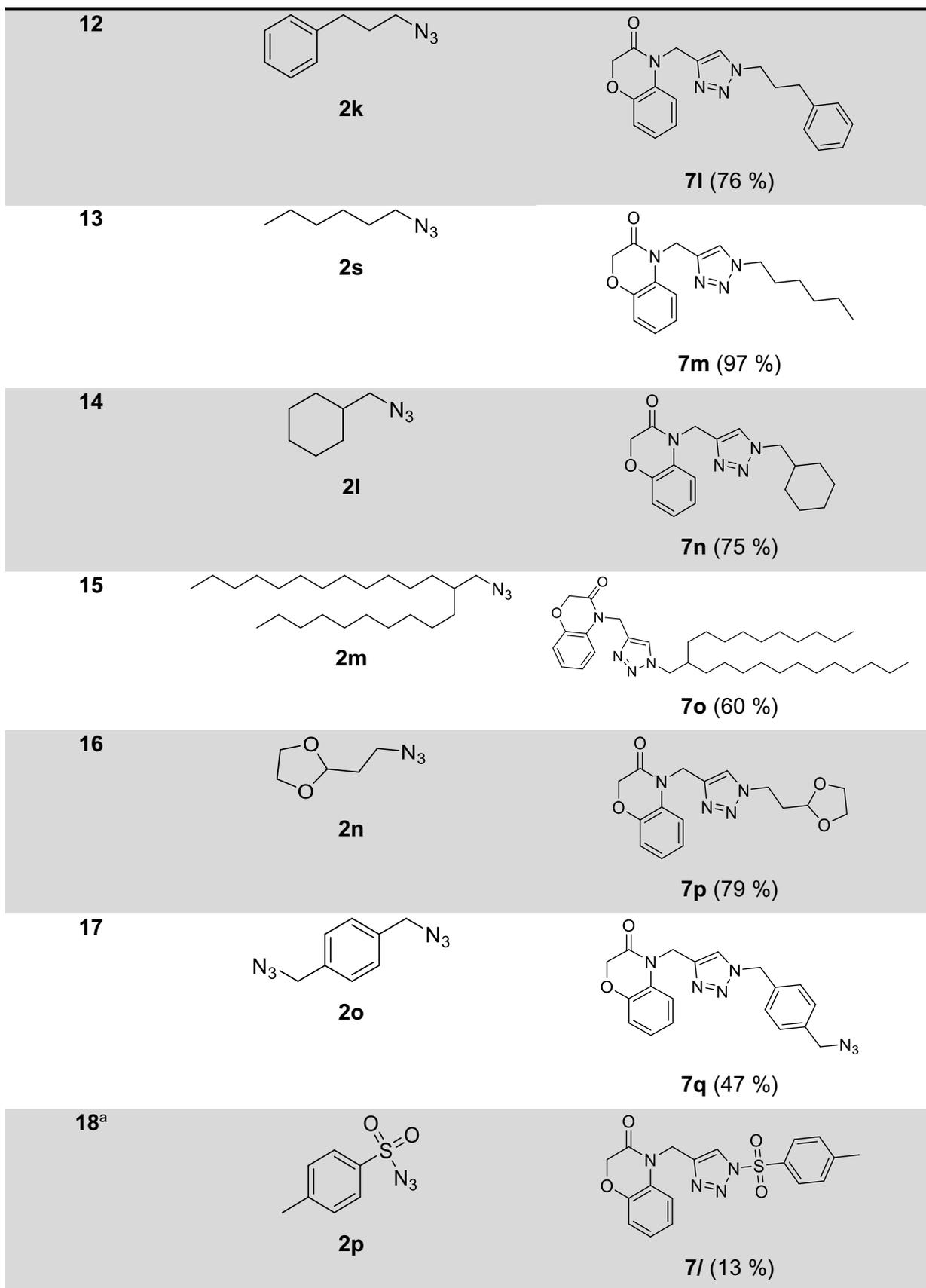
Nach der gewonnenen Erkenntnis, dass die untersuchte Multikomponenten-Domino-Reaktion in quantitativen Umsätzen zum gewünschten Benzoxazinon führt, wurde versucht die zur Darstellung von **7a** verwendete Reaktionssequenz für die Synthese weiterer zusätzlich substituierter Benzoxazinone **7** anzuwenden. Aus diesem Grund wurden verschieden Azide **2** synthetisiert. Neben aromatischen, wurden auch eine Vielzahl von aliphatischen und sterisch anspruchsvollen Aziden dargestellt, um ein breites Anwendungsspektrum innerhalb der Ein-Topf-Sequenz zu realisieren. Dadurch konnte eine breite Substanzbibliothek synthetisiert werden (s. *Tabelle 15*).

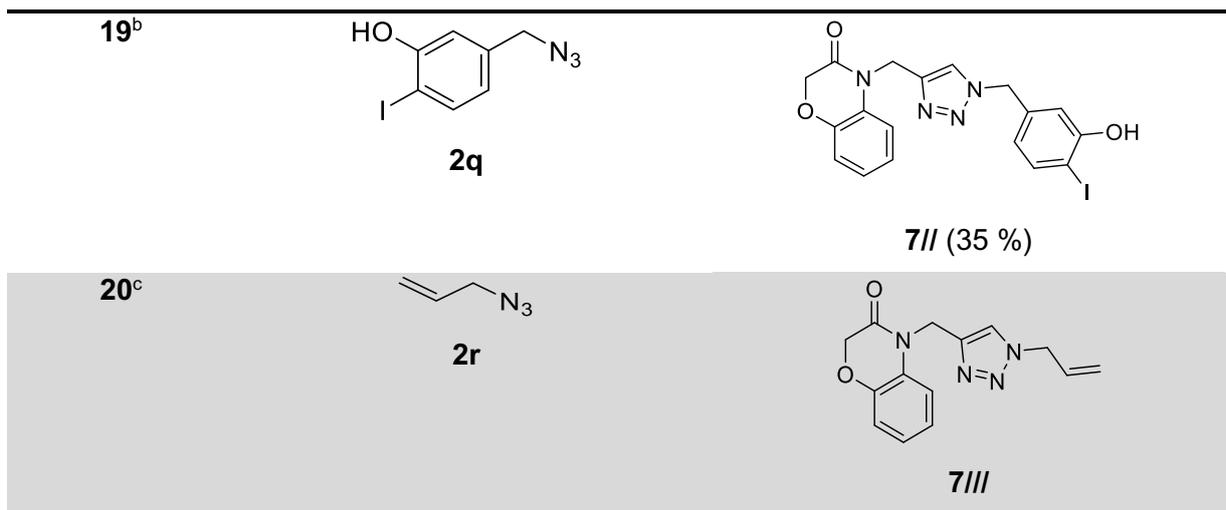
Tabelle 15: Synthetisierte Substanzbibliothek und gescheiterte Versuche innerhalb der ACSrAn-3CR.

Eintrag	Azid 2	Ausbeute 7
1	 2t	 7a (99 %)
2	 2a	 7b (64 %)
3	 2b	 7c (99 %)
4	 2c	 7d (75 %)



4 Ergebnisse und Diskussion



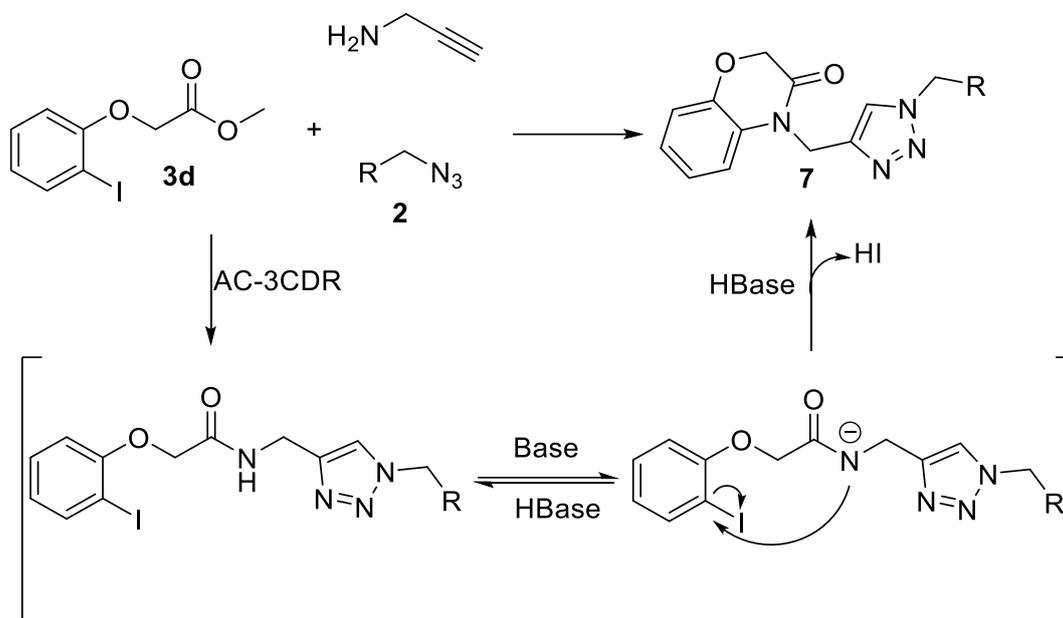


a, b: Die jeweiligen Produkte konnte nicht in entsprechender Reinheit isoliert werden. Auch nach mehrfacher Wiederholung der Versuchsansätze, sowie verschiedener Möglichkeiten der Reinigung (Säulenchromatographie, Umkristallisation, Ausfällung oder Suspendieren), konnten die Produkte nicht aufgereinigt werden. c: das Produkt konnte nicht isoliert werden, auch wenn ein Umsatz per DC festgestellt werden konnte. Eine Bestimmung der Ausbeute war nicht möglich.

In der oben gezeigten Tabelle 15 sind die dargestellten Verbindungen für die untersuchte Ein-Topf-Reaktion zu Benzoxazinonen **7** dargestellt. Wie an den Ausbeuten ersichtlich wird, ist diese Reaktion für eine große Anzahl verschiedener Azide zugänglich. Sowohl benzyliche Aromaten mit Halogenen (Tabelleneintrag 2-6) und elektronenziehenden Substituenten (vgl. Tabelleneintrag 9-10), als auch sterisch anspruchsvollen Resten (vgl. Tabelleneintrag 8 und 11) konnten hier zum entsprechenden, gewünschten 2H-1,4-Benzoxazin-3-on **7** in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten dargestellt werden. Auch aliphatische Reste (vgl. Tabelleneintrag 12-16) konnte hier problemlos eingesetzt werden. Selbst exotische Reste, wie in Tabelleneintrag 15 und 16 dargestellt, waren problemlos einsetzbar. Vor allem das 2H-1,4-Benzoxazin-3-on **7p** hat einen besonderen Stellenwert, denn dieses Derivat ist bereits für seine cytotoxische Aktivität bekannt (vgl. **Kap 3.1.8**). Die Bioaktivität von **7p** wurde bereits tiefer untersucht und mit der Bioaktivität des Sorafenibs[®] vergleichend gegenübergestellt. Die Untersuchungen wurden zuvor bereits von *Su et al.* durchgeführt. Hier konnte gezeigt werden, dass das Benzoxazinon **7p** eine höhere Bioaktivität im Hinblick auf die Wirksamkeit gegen HCC aufweist als Sorafenib[®].¹⁶⁵

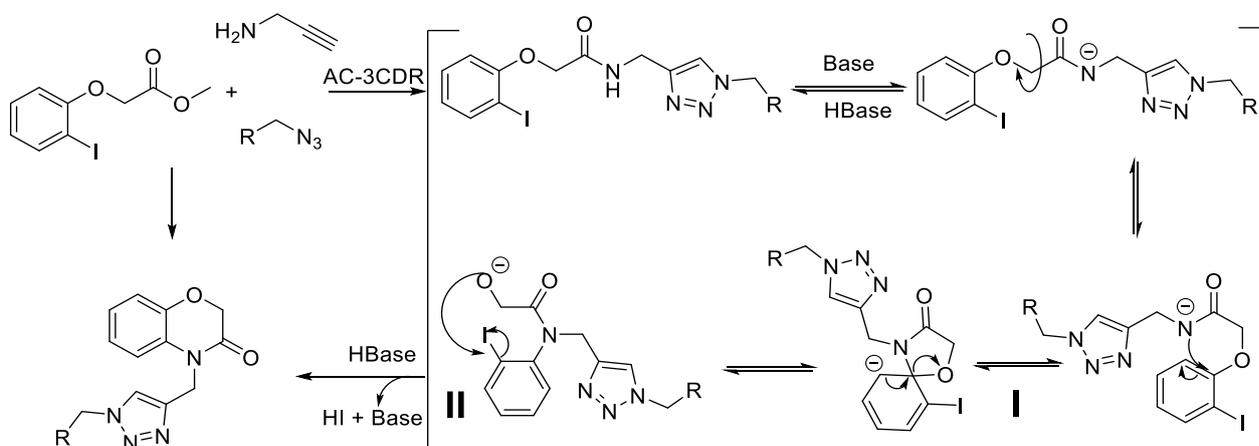
Die Ausbeute mit der hier gezeigten Methode beläuft sich auf mindesten 93 % pro Reaktionsschritt im Ein-Topf Verfahren für die Verbindung **7p** und 79 % für die Gesamtausbeute. In den zuvor gezeigten Untersuchungen, für die Darstellung solcher Derivate, sind häufig niedrigere Ausbeuten erzielt worden. Des Weiteren sind die eingesetzten Chemikalien und Methoden oft drastischer und die Reaktions- und Aufarbeitungszeiten deutlich länger, da dort ineffiziente, lineare Syntheserouten gewählt worden sind.

Für die etablierte Reaktion zur Darstellung der 1,2,3-Triazol-substituierten Benzoxazinone **7** können zwei plausible Mechanismen postuliert werden. Anfänglich wurde nachfolgender Mechanismus angenommen (s. *Schema 63*).



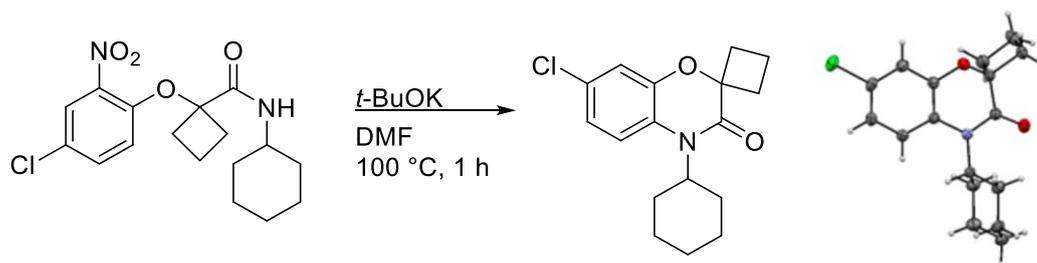
Schema 62: Übersicht der Amidierungs-Click-Anellierungs-Reaktion zur Darstellung der Benzoxazinone **7**.

In *Schema 63* ist einer der möglichen Mechanismen zur Darstellung der Benzoxazinone gezeigt. Hierbei handelt es sich nach der *AC-3CDR* um eine intramolekulare nucleophile aromatische Substitution. Dabei fungiert das, durch den Einsatz einer Base, dargestellte Amid-Anion als Nucleophil und das Iod als Nucleofug. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass zunächst das *Smiles*-Intermediat gebildet wird, wodurch im Anschluss der Ringschluss realisiert wird (s. *Schema 63*).



Schema 63: Übersichtsreaktion einer Amidierungs-Click-Smiles-Umlagerungs-nucleophiler-Ringschluss Ein-Topf Reaktion zur Darstellung der Benzoxazinone **7**.

Im zuvor dargestellten *Schema 64* wird zunächst, nach einer basenvermittelten Deprotonierung des Amids, eine *ipso*-Substitution nach *Smiles* durchgeführt (I), bevor es schließlich zur intramolekularen aromatischen Substitution unter Ringschluss zum Benzoxazinon **7** kommt (II). Grund für diese Annahme sind vorangehende Arbeiten von *Retailleau et al.* Hierbei konnte zweifelsfrei, anhand einer Kristallstrukturanalyse, die Synthese eines Benzoxazinons nach dem in *Schema 63* diskutierten Mechanismus postuliert werden. *Schema 64* soll weitere Aufschlüsse geben.¹⁷⁷



Schema 64: *Smiles*-Umlagerungsprodukt zur Darstellung von Benzoxazinon-Derivaten.¹⁷⁷

Aus diesem Grund lässt sich der in diesem Kapitel diskutierte Mechanismus als CAL-B-katalysierte Amiderungs-*Click-Smiles*-Umlagerungs-Anellierungs-3-Komponenten Ein-Topf Reaktion (*ACSrAn-3CR*), zur Darstellung 1,2,3-Triazol-verbrückter Benzoxazinone **7** ausgehend von einfach zugänglichem Propargylamin, beschreiben.

4 Ergebnisse und Diskussion

Die dargestellten Benzoxazinone **7** weisen augenscheinlich unter UV-Licht bei 365 nm eine ausgeprägte Fluoreszenz, wie nachfolgende *Abbildung 46* symbolisiert.



Abbildung 46: Benzoxazinonderivate **7a-7m** in Aceton (links, konzentriert); Derivat **7i** (rechts, verdünnte Lösungen), Feststoff, Aceton, DCM, DEE, Toluol & Cyclohexan.

Das augenscheinlich am stärksten fluoreszierende Derivat **7i**, wurde spektroskopisch unter Aufnahme eines Absorptionsspektrum untersucht. Anfängliche Untersuchungen der photophysikalischen Eigenschaften, des am stärksten fluoreszierenden Derivats **7i**, zeigten schnell, dass die Quantenausbeute für dieses Fluoreszenz-Systems innerhalb einer ausgewählten Verdünnungsreihe in DCM sehr gering ausfällt. Teilweise lagen diese bei unter 1 %. Somit wurde diese Eigenschaft im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht. Nachfolgende *Abbildung 47* zeigt das Absorptionsspektrum von **7i** mit den zugehörigen Exstinktionskoeffizienten innerhalb einer Verdünnungsreihe in DCM.

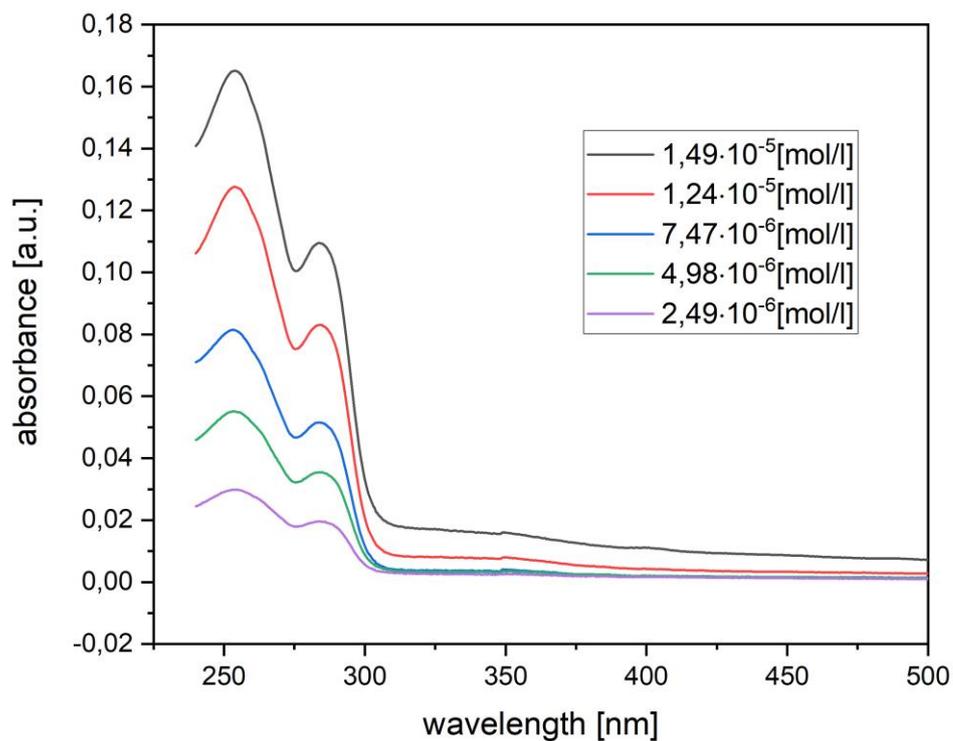


Abbildung 47: Verdünnungsreihe und Absorptionsdiagramm von Benzoxazinon-Derivat **7i** in DCM und 293 K. Zwei Absorptionsmaxima. Erstes Maximum 253.5 nm. Zweites Maximum 283.8 nm. $\epsilon_{253nm} = 1.078 \cdot 10^3 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{m}^2$; $\epsilon_{283nm} = 7.054 \cdot 10^2 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{m}^2$.

4.5.3 Strukturaufklärung anhand des 1,2,3-triazolsubstituierten 2H-1,4-Benzoxazin-3-ons 7d

Die Struktur von **7d** wurde mithilfe von MS(ESI) und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren untersucht. Zur weiteren Analytik und Strukturaufklärung konnten eine Elementaranalyse, und ein IR-Spektrum zusammen mit $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren und DEPT-135-Spektren verwendet werden. Vorerst soll anhand des Triazolderivates **7d** die Struktur der Verbindungsklasse **7** beispielhaft diskutiert werden (vgl. *Abbildung 48*).

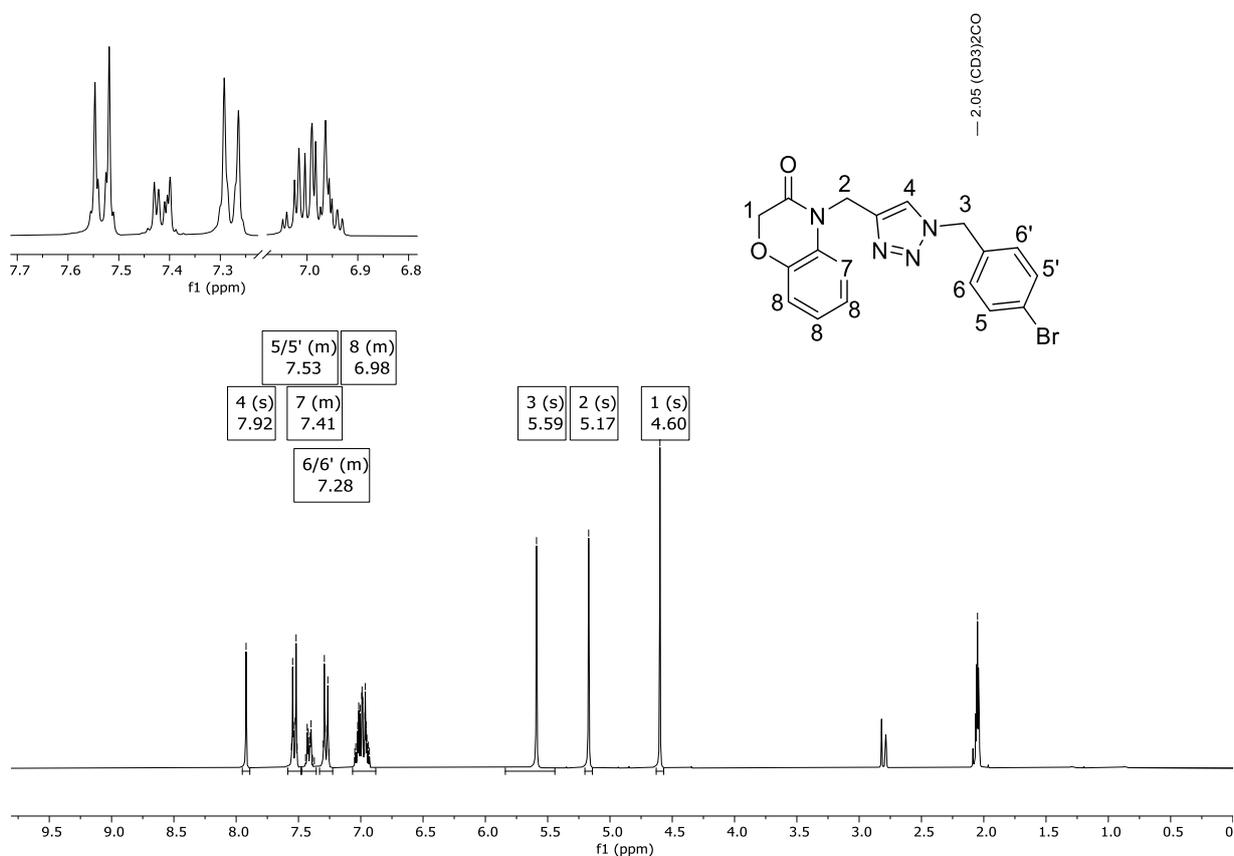


Abbildung 48: Lokantensatz von Verbindung **7d** mit zugehörigem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Aceton- d_6 , RT, 300 MHz). Die Peaks zwischen δ 2.70 und δ 3.00 resultieren aus minimalen DMF-Rückständen der Reaktionslösung und Wasser aus dem verwendeten deuterierten Lösungsmittel.

Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum können sieben Produktsignale der Verbindung **7d** entnommen werden. Die acht aromatischen Protonen können den vier Multipletts 5/5', 6/6', 7 und 8 bei den chemischen Verschiebungen δ 7.53, δ 7.41, δ 7.28 und δ 6.98 zugeordnet werden. Die Signale finden sich folgerichtig im für aromatische Protonen charakteristischen Tieffeld wieder. Eine genaue Zuordnung der Protonen zu den Multipletts ist mit Hilfe der Inkrementrechnung möglich. Das Singulett bei δ 7.92 lässt sich dem Wasserstoffkern des Triazolrings zuordnen.

Durch die drei Stickstoffatome in unmittelbarer Nähe zum Wasserstoffkern ist das Signal stark tieffeldverschoben. Die fehlenden drei Signale der Verbindung **7d** lassen sich jeweils einer Methylengruppe zuordnen. Folglich treten sie in Form eines Singulett auf. Aufgrund der elektronischen Situation in der Umgebung der Protonen können die Signale den Protonen über die chemische Verschiebung zugeordnet werden. Die von den beiden Sauerstoffatomen umgebenden Protonen können dem Singulett bei δ 4.60 zugeordnet werden. Das etwas tieffeldverschobene Singulett bei δ 5.17 lässt sich auf die beiden H-Kerne neben dem Lactam zurückführen. Folglich wird das Signal bei δ 5.58 durch die H-Kerne der Benzylbrücke verursacht.

Zur besseren Charakterisierung der erhaltenen Strukturen, wurden neben ^1H - auch ^{13}C sowie DEPT-135-Spektren aufgenommen und ausgewertet. Anhand der nachfolgenden *Abbildung 49*, soll das ^{13}C -Spektrum für Verbindung **7d** beispielhaft diskutiert werden.

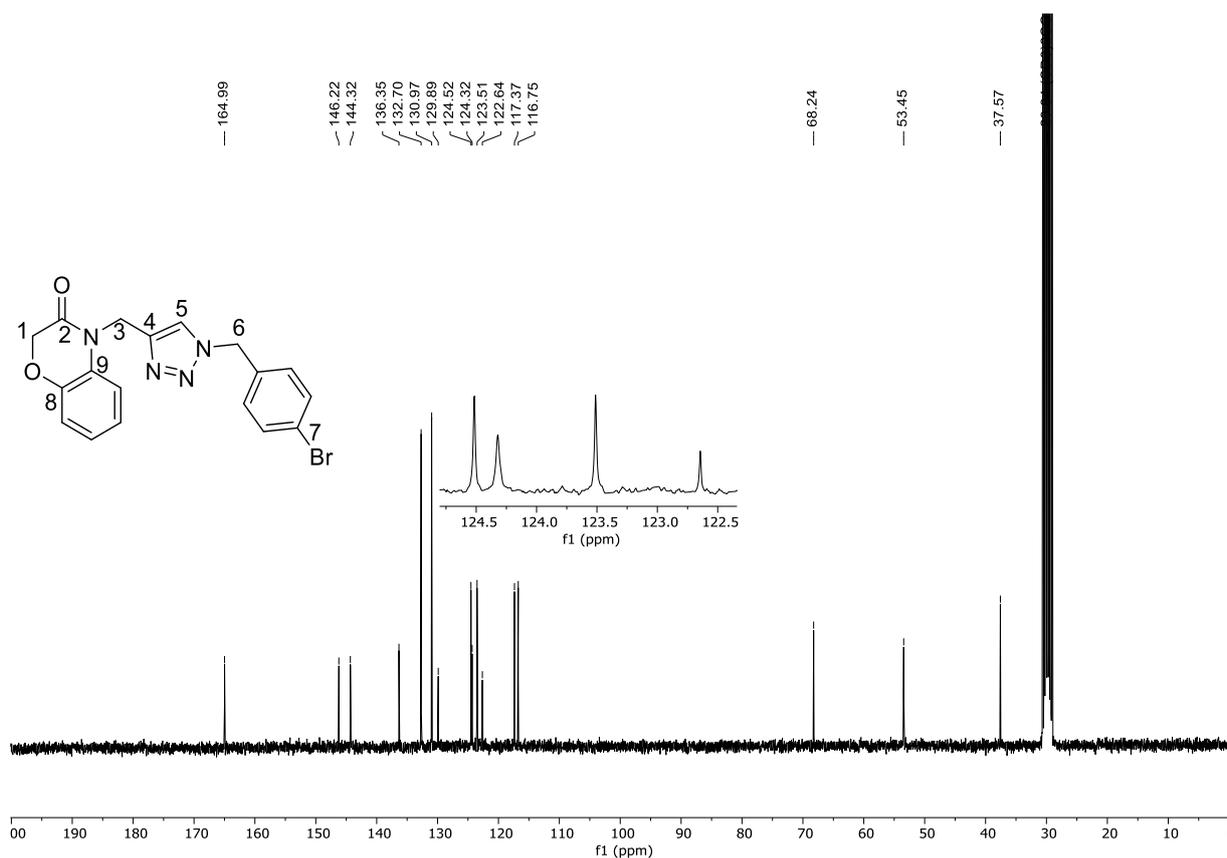


Abbildung 49: Lokantensatz der Verbindung **7d** mit zugehörigem ^{13}C -NMR-Spektrum (Aceton- d_6 , RT, 75 MHz).

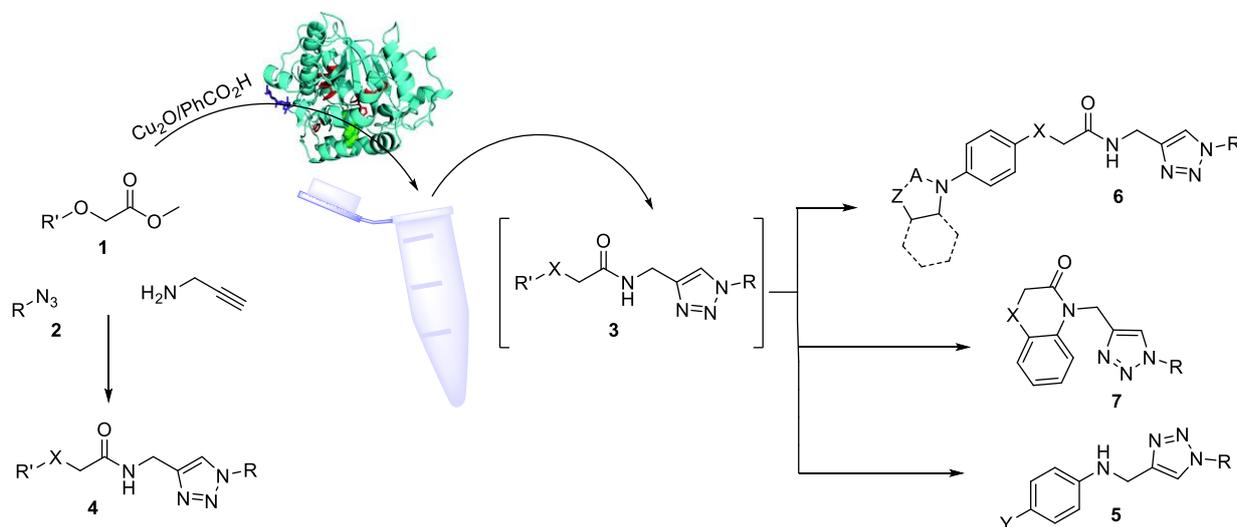
Auch das ^{13}C -NMR- und das DEPT-135-Spektrum liefern wichtige Informationen zur Strukturaufklärung. So können die drei hochfeldverschobenen Signale bei δ 37.6, 53.5 und 68.2 den drei sekundären Kohlenstoffkernen der drei Methylengruppen (C1, C3 und C6) von **7d** zugeordnet werden. Des Weiteren werden Signale für sechs quartäre Kohlenstoff-Kerne

4 Ergebnisse und Diskussion

erwartet, diese werden zum einen von den vier am weitesten hochfeldverschobenen Signalen bei δ 136.4, 144.3, 146.2 und 165.0 und zum anderen von den beiden Signalen bei δ 122.8 und 129.9 dargestellt. Die verbleibenden Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum lassen sich auf die tertiären Methin-Kohlenstoffkerne der Verbindung **7d** zurückführen. Die insgesamt sieben tertiären Kohlenstoff-Kerne führen zu sechs Signalen, da je zwei Kohlenstoff-Kerne im Benzolring der Benzylgruppe chemisch und magnetisch äquivalent sind. Zusätzlich zu den soeben diskutierten Spektren, bestätigen noch alle anderen analytischen Daten ohne Zweifel auf die diskutierte Struktur **7d**.

5 Fazit und Ausblick

Der Einsatz von Domino- und Multikomponentenreaktionen ist mittlerweile ein gut genutztes Konzept auch innerhalb der großtechnischen Industrie und bietet, ähnlich wie ein Werkzeugkoffer, nach Bedarf und Belieben die nötige Zielstruktur in teilweise unaufwändigen Reaktionen. Die Entwicklung neuartiger und eleganter Domino- sowie Multikomponentenreaktionen mittels CAL-B-katalysierte Amidierungsreaktion, anschließender *Meldal-Sharpleess-Click-Reaktion*, gefolgt von einer *Ullmann-Typ-Kupplung* unter sequenzieller Katalyse und/oder *Smiles-Umlagerungsreaktionen*, ermöglichte erstmals den Zugang zu pharmazeutisch und industriell wichtigen Heterocyclen, wie 1,2,3-Triazole und Benzoxazinone ausgehend von kommerziell leicht erhältlichen Propargylamin und Aziden **2**. Die synthetischen Ergebnisse lassen sich mit Hilfe des nachfolgenden *Schemas 66* illustrieren.

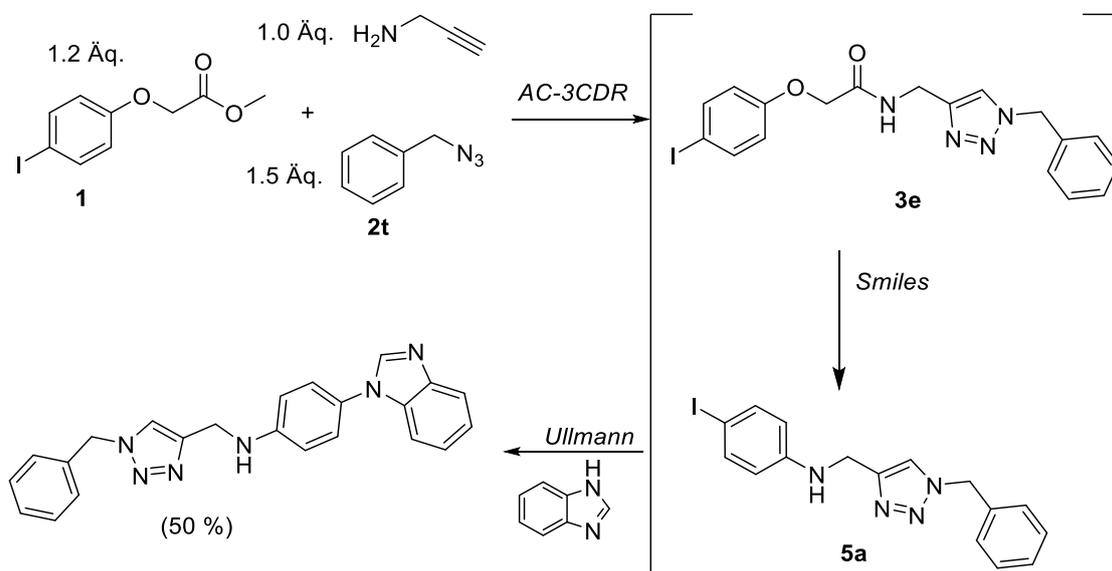


Schema 65: Schematische Übersichtsreaktionen der untersuchten und etablierten Ein-Topf-Reaktionen. Das abgebildete Eppendorf Tube[®] soll illustrativ den Ein-Topf-Prozess darstellen.

Die anfänglich angesetzte Motivation und Ziel dieser Arbeit konnten erreicht werden. Der zugrundeliegende Mechanismus der Amidierungs-*Click*-3-Komponenten-Dominoreaktion (*AC-3CDR*) konnte durch die Untersuchung mittels kontinuierlicher-¹⁹F{¹H}-NMR-Spektroskopie aufgedeckt werden. Hier zeigte sich, dass bei einer Dominoreaktionsführung die Reaktionszeit der CAL-B-katalysierten Amidierungsreaktion von 360 min bei der Einzelreaktion auf weit unter 100 min im Dominoprozess herabsank. Zudem konnten in nahezu quantitativer Ausbeute Verbindungen unter hoher Reinheit isoliert werden. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt und somit der langsamste Reaktionsschritt in der gesamten *AC-3CDR*, konnte auf die *Meldal-Sharpleess-Click-Reaktion* zurückgeführt

werden (vgl. Geschwindigkeitskonstanten **Kap. 4.1.3**). Des Weiteren konnten ausbaufähige, aber sehr nützliche und elegante Drei- bzw. Vierkomponenten Ein-Topf-Reaktionen ausgehend von einfach zugänglichen Propargylamin zur Darstellung komplexer Heterocyclen etabliert werden. Einige Methoden bieten neuartige, diversitätsorientierte, durch den Einsatz von Enzymen und unaufwändigen Lösemitteln, wie Methanol, DMF oder DMSO, nachhaltige und atomökonomische Methoden, substituierte Triazole nach der Ein-Topf-Methode darzustellen.

Die Amidierungs-*Click-Ullmann*-4-Komponenten-Ein-Topf-Reaktion bedarf vermutlich noch einiger Untersuchungen, um die Substanzbibliothek noch weiter auszubauen. Hier konnte das Problem der sterischen Hinderung nicht gelöst werden. Ein Lösungsansatz hierin könnte jedoch die weitere Untersuchung und Etablierung der *Smiles*-Umlagerung innerhalb der Sequenz. Es zeigte sich, dass die *Smiles*-Umlagerung mit Imidazol als Substituent auch unter Erhalt sehr guter Ausbeuten nach der Ein-Topf-Sequenz abläuft (vgl. Produkt **5b ACUSr-4CR**). Hier ist eine erweiterte Untersuchung der Sequenz nötig, um eine zweifelsfreie Aussage in Bezug auf die Kompatibilität im Ein-Topf-Verfahren treffen zu können. Während der Optimierungsstudien für die *ACU-4CR*, zeigte sich, dass durch das Entfernen des Problems der Acidität während der *Ullmann*-Reaktion, auch bessere Ausbeuten und auch weniger acide Substrate für die *Ullmann*-Kupplung denkbar und einsetzbar wären.

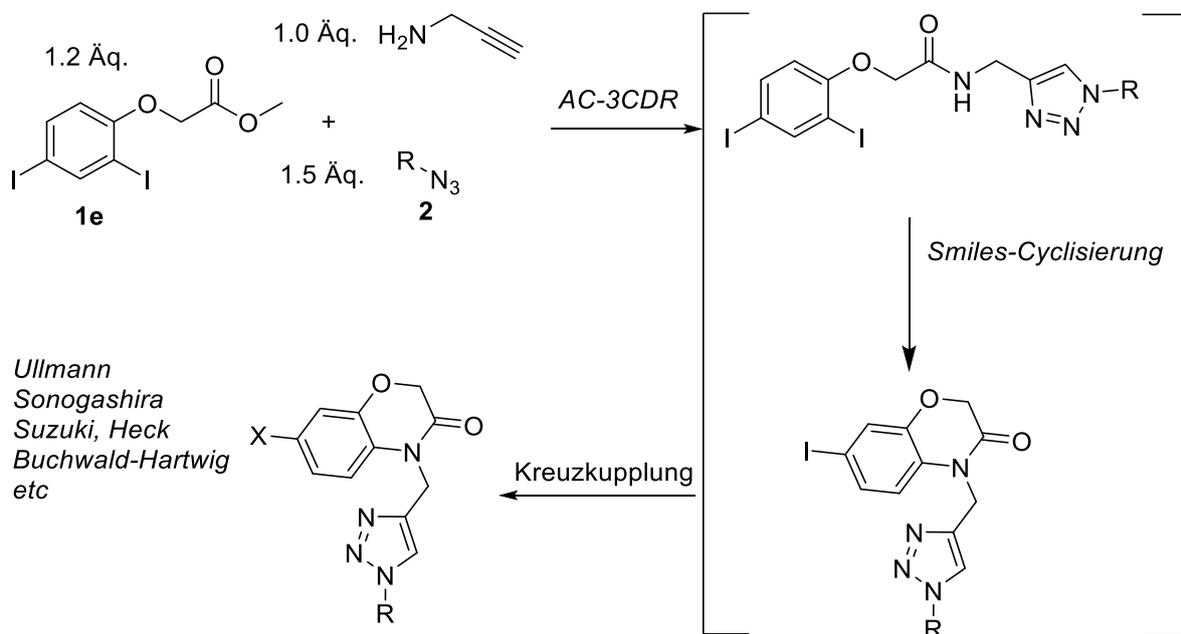


Schema 66: Erste Versuche zur Etablierung einer *Amidierungs-Click-Smiles-Umlagerungs-Ullmann*-Kupplungs-4-Komponenten-Ein-Topf-Reaktion.

Das *Reaktionsschema 66*, zeigt erste Versuche zur Etablierung einer *Amidierungs-Click-Smiles-Umlagerungs-Ullmann*-Kupplungs-4-Komponenten-Ein-Topf-Reaktion. Das Produkt wurde erstmals nach mehrfachen gescheiterten Versuchen während der *ACU-4CR* im

Massenspektrum detektiert. Nach der gezielten Darstellung im Ein-Topf-Verfahren, nach in dieser Arbeit erarbeiteten Methoden, konnte das Kupplungs-Produkt zwar erhalten werden, jedoch zeigte sich ein erhöhtes Reinigungsproblem, welches innerhalb dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden konnte.

Die Darstellung der 16 Benzoxazinon-Derivate **7** zeigte, dass der Ein-Topf-Prozess für diese Methode sehr gut etabliert worden ist. Auch konnten im Vergleich zu bereits bekannten Synthesen, Reaktionszeiten und Reaktionsbedingungen bezüglich Temperatur gesenkt werden und zugleich wurden deutliche höhere Gesamtausbeuten erzielt. Die Kombination einer Ringschluss- und anschließender Bindungsknüpfungsreaktion nach dem Ein-Topf-Verfahren, kann sicher für die Darstellung molekular diverser und hochkomplexer Benzoxazinone führen, die bislang sehr interessante Eigenschaften aufwiesen.

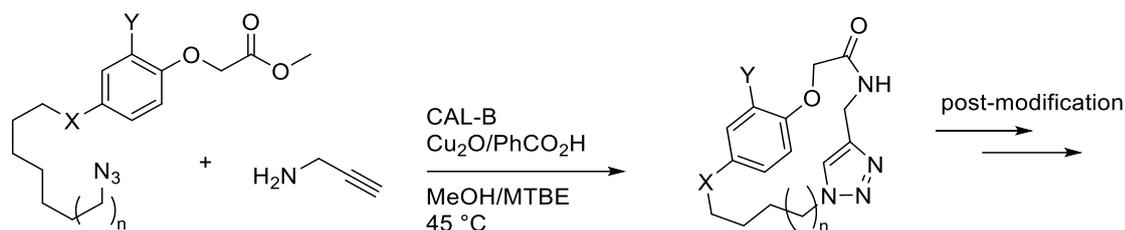


Schema 67: Möglicher Ansatz zur Etablierung einer *Amiderungs-Click-Smiles-Cyclisierungs-Kreuz-Kupplungs-4-Komponenten Ein-Topf-Reaktion* zur Darstellung hochdiverser Benzoxazinon-Derivate.

Mit dem in *Schema 67* gezeigten Syntheseweg, wäre es möglich, die photophysikalischen Eigenschaften und somit der Fluoreszenzquantenausbeuten der dargestellten Benzoxazinone **7** zu erhöhen und sie als leicht detektierbare Fluoreszenz-Target-Moleküle für die Pharmaforschung einzusetzen.

5 Fazit und Ausblick

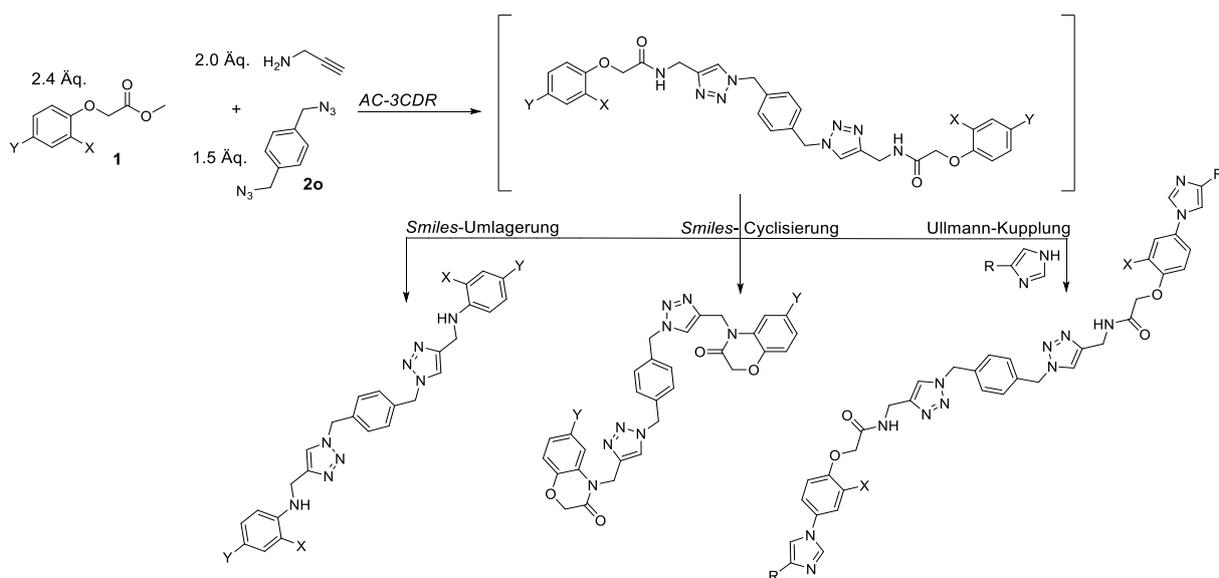
Ein weiteres Forschungsgebiet könnte die Darstellung von Makrocyclen mit Hilfe der AC-3CDR und anschließender Postmodifizierung nach der Ein-Topf-Methodik mit sich bringen.



Schema 68: Möglicher Ansatz zur Etablierung einer *Amiderungs-intramolekularen-Click-Cyclisierungs-3-Komponenten-Domino*reaktion und anschließender Postmodifizierung zur Darstellung substituierter 1,2,3-Triazol-verbrückte Makrocyclen.

Für den in *Schema 68* gezeigten Reaktionsverlauf wäre es von Vorteil vor Beginn der Untersuchung die optimale und stabilste Ringgröße des Makromoleküls durch DFT-Rechnungen herauszukristallisieren.

Ein weiterer Ansatz wäre die Variation mit dem Azid **2o**. Hier könnte das Azid als verbrückendes Element fungieren und dadurch den Zugang zu interessanten Strukturen eröffnen (*Schema 69*). Erste Untersuchungen zeigten bereits, dass die AC-3CDR mit Methyl 4-Iodphenoxyacetat (**1b**) und dem Diazid **2o** mit geringer Ausbeute und starker Verunreinigung abläuft.



Schema 69: Übersichtsreaktionen zu einem Benzyl-verbrückten Dimer-Ansatz zur Darstellung von Toluidin-, Benzoxazin- und weiterer Triazol-Derivaten.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Informationen zur Arbeitstechnik

Sämtliche Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, in sekurierten und stickstoffgefluteten Schlenkrohren durchgeführt. Die verwendeten trockenen Lösungsmittel wurden mit Hilfe der Lösungsmitteltrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma *M. Braun* absolutiert. MTBE, DMF und MeOH wurden gemäß literaturbekannten Methoden¹⁷⁸ getrocknet und über Molsieb (4 Å bzw. 3 Å) sowie unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

Die säulenchromatographischen Reinigungen erfolgten über Kieselgel M60 (mesh 230-400) der Firma Macherey-Nagel, Düren. Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit *Flash*-Technik bei einem Überdruck von ca. 1.50 bar Druckluft durchgeführt. Die genauen Angaben und Verhältnisse der Laufmittel sind in den jeweiligen Reaktionsvorschriften angegeben. Für die Realisierung der Dünnschichtchromatographie kamen kieselgelbeschichtete Aluminiumfertigplatten (60 F254 Merck, Darmstadt) zum Einsatz. Die Detektion geschah durch Verwendung von UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ bzw. 366 nm). Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden von Sigma Aldrich, Acros, Merck, Maybridge, Alfa Aesar, Grüssing, VWR, Appli Chem, Fluorochem, Macherey-Nagel, BLD-Pharma, sowie Roth erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Jegliche ^1H -, ^{13}C -, 135-DEPT-, HMBC und HSQC-NMR-Spektren wurden mit Hilfe der Geräte Avance AV III 600 und AV III 300 der Firma Bruker erstellt. Als Standard dienten immer die Signale des nicht deuterierten Anteils der Lösungsmittel. Zum Einsatz kamen hier Aceton- d_6 (^1H δ 2.04, ^{13}C δ 29.8, 206.0), sowie DMSO- d_6 (^1H δ 2.50, ^{13}C δ 39.51) und Methanol- d_4 (^1H δ 3.31, 4.78 ^{13}C δ 49.2). Die Spinmultiplizitäten wurden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), dd (Dublett von einem Dublett), ddd (Dublett von einem Dublett von einem Dublett) und m (Multiplet) abgekürzt. Die Zuordnung von Methyl- (CH_3), Methylen- (CH_2), Methin- (CH) und quartären Kohlenstoffkernen (C_{quart}) wurde unter Verwendung von DEPT-135-Spektren vorgenommen.

IR-Spektren wurden mit dem Gerät IRAffinity-1 der Firma Shimadzu aufgenommen. Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind in s (strong), m (medium) und w (weak) unterteilt. Die Messungen erfolgten über eine Einfachreflexions-ATR-Einheit mit Diamant ATR-Kristall. Sämtliche Schmelzpunkte wurden mittels eines Büchi Melting Point B-545 nach der Methode von *Kofler et al.* gemessen.¹⁷⁹

6 Experimenteller Teil

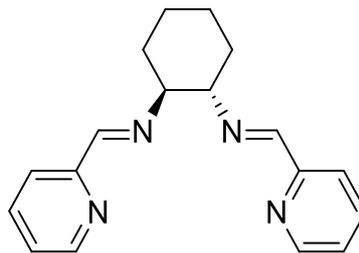
Die Elementaranalysen wurden im Institut für Pharmazeutische Chemie und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit dem Gerät VarioCube der Firma Analysensysteme GmbH gemessen.

Die EI- sowie ESI-Massenspektren wurden im CeMSA@HHU aufgenommen, wobei die Geräte Varian MAT 311 A bzw. Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca der Firma Thermo Quest verwendet wurden. Angegeben sind alle Peaks mit einer Intensität >10 % des Basispeaks, der Molekülpeak und eventuell charakteristische Fragment-Peaks mit einer Intensität <10 %. Die hochaufgelösten Massenspektren wurden ebenfalls in der massenspektrometrischen Abteilung des Instituts aufgenommen, wobei das Gerät UHR-QTOF maXis 4G von Bruker DALTONICS zum Einsatz kam.

6.2 Synthesen

6.2.1 Vorstufensynthesen

6.2.1.1 (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-[(1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl]bis[1-(pyridin-2-yl)methanimin] (Salen1)¹⁸⁰



Salen1
 $C_{18}H_{20}N_4$
 [292.38]

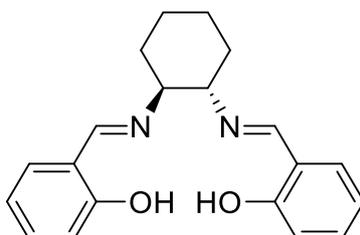
In einem Mörser werden *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (230 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und Pyridin-2-carbaldehyd (430 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äq.) vorgelegt und bei RT 15 min lang mit dem Pistill kräftig vermengt. Der entstandene, harzartige Feststoff wird aus wenig DCM/EtOH 1:9 umkristallisiert. Das Produkt (543 mg, 1.86 mmol, 93 %) konnte in Form brauner Kristalle isoliert werden.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 1.44 – 1.64 (m, 2 H), 1.72 – 1.92 (m, 6 H), 3.43 – 3.58 (m, 2 H), 7.25 – 7.36 (m, 2 H), 7.68 – 7.79 (m, 2 H), 7.89 – 7.97 (m, 2 H), 8.25 (s, 2 H), 8.50 (d, ³*J*_{H-H} = 4.9 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 25.0 (2x CH₂), 33.5 (2x CH₂), 74.4 (2x CH), 121.1 (2x CH), 125.5 (2x CH), 137.1 (2x CH), 150.1 (2x CH), 155.8 (2x C_{quart.}), 162.2 (2x CH).

MS(ESI): 292.3 ([M+H]⁺, 100%).

6.2.1.2 2,2'-[(1*E*,1'*E*)-{[(1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl]bis(azaneylylidene)}]-bis(methaneylyliden)diphenol (Salen2)¹⁸⁰

**Salen2**C₂₀H₂₂N₂O₂

[322.40]

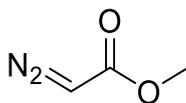
In einem Mörser werden *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (230 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) und Salicylaldehyd (488 mg, 4.00 mmol, 2.00 Äq.) vorgelegt und bei RT 15 min lang mit dem Pistill kräftig vermengt. Der entstandene, harzartige Feststoff wird aus wenig DCM/EtOH 1:9 umkristallisiert. Das Produkt (566 mg, 1.76 mmol, 88 %) konnte in Form gelber Kristalle isoliert werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.38 – 1.58 (m, 2 H), 1.65 – 2.06 (m, 6 H), 3.25 - 3.40 (m, 2 H), 6.79 (td, ³J_{H-H} = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 2 H), 6.89 (dd, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, 1.1 Hz, 2 H), 7.15 (dd, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 2 H), 7.20 – 7.28 (m, 2 H), 7.68 – 7.79 (m, 2 H), 7.89 - 7.97 (m, 2 H), 8.26 (s, 2 H), 13.30 (s, 2 OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.3 (2x CH₂), 33.2 (2x CH₂), 72.8 (2x CH), 116.9 (2x CH), 118.7 (2x CH), 131.6 (2x CH), 132.2 (2x CH), 161.1 (4x C_{quart.}), 162.2 (2x CH).

MS(ESI): 323.5 ([M+H]⁺, 100%).

6.2.1.3 Methyl diazoacetat (E1)¹⁷⁵

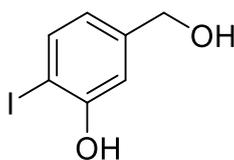


E1
C ₃ H ₄ N ₂ O ₂
[100.07]

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Tropftrichter und Kältethermometer wurde Glycinmethylester Hydrochlorid (6.30 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und in 30.0 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde mit Stickstoff durchflutet und mit Hilfe eines Aceton-Eis-Bades auf etwa -5 °C gekühlt. Zu der rührenden Lösung wurde eine eisgekühlte Natriumnitrit-Lösung (4.14 g, 60.0 mmol, 1.20 Äq. in 12.5 ml dest. Wasser) gegeben und weiter gerührt. Mit Hilfe des Tropftrichters wurde nun verdünnte Schwefelsäure (25 ml, 5 %ig) so hinzugegossen, dass die Reaktionstemperatur 1 °C nicht übersteigt. Sobald die Temperatur wieder herabgesunken ist (nach ca. 30 min), ist die Reaktion beendet. Nun wurde die Reaktionslösung in einem eisgekühlten Scheidetrichter übergeführt. Die grünliche Dichlormethan-Phase wurde in 50 ml kalter und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung überführt, um die restliche Schwefelsäure zu neutralisieren. Die wässrige Phase wurde nun mit 5 ml kaltem Dichlormethan versetzt und erneut in den Scheidetrichter überführt und solange extrahiert, bis keine Säure mehr mit Hilfe eines Indikatorpapiers zu vernehmen war. Die goldgelbe organische Phase wurde nun in einem Erlenmeyerkolben überführt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei maximal 30 °C entfernt. Das Produkt (65 %, 3.42 g) konnte als gelbe Flüssigkeit erhalten werden. Lagerung erfolgt, aufgrund der hohen Reaktivität und Explosionsfähigkeit, unter Stickstoff und Dichlormethan bei maximal 8 °C.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:2): 0.30.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.75 (s, 3H), 4.74 (s, 1H).

6.2.1.4 5-(Hydroxymethyl)-2-iodophenol (E2)^{181,182}

E2
C ₇ H ₇ IO ₂
[250.03]

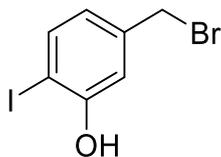
In einem 1L-Dreihalskolben mit Magnetrührstab wird 3-(Hydroxymethyl)phenol (12.5 g, 100 mmol, 1.00 Äq.), Ammoniumperoxodisulfat (56.5 g, 250 mmol, 2.50 Äq.) und Kaliumiodid (16.6 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und in einem Gemisch aus MeOH/H₂O (6:1, 715 ml) gelöst. Die Lösung wurde bei RT über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:3). Das Produkt wurde als gelb-brauner Feststoff isoliert (2.35 g, 10.1 mmol, 10 %).

R_f(EE/*n*-Hexan 1:3): 0.39.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.38 (d, ³*J*_{H-H} = 5.6 Hz, 2 H), 5.19 (t, ³*J*_{H-H} = 5.7 Hz, 1 OH), 6.48 – 6.58 (m, 1 H), 6.84 – 6.94 (m, 1 H), 7.56 (d, ³*J*_{H-H} = 8.0 Hz, 1 H), 10.20 (s, 1 OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 62.2 (CH₂), 81.8 (C_{quart.}), 113.0 (CH), 119.1 (CH), 138.3 (CH), 144.6 (C_{quart.}), 156.4 (C_{quart.}).

MS(EI) (m/z (%)): 250 ([M]⁺, 100), 232 ([C₇H₆IO]⁺, 20), 123 ([C₇H₇O₂]⁺, 20), 105 ([C₇H₆O]⁺, 25), 77 ([C₆H₅]⁺, 45).

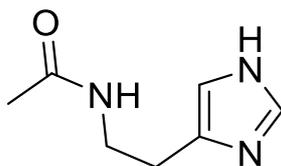
6.2.1.5 5-(Bromomethyl)-2-iodphenol (E3)¹⁸³

E3 C_7H_6BrIO [250.03]

In einem 100 ml Zweihalskolben mit aufgesetztem Trockenrohr gefüllt mit wasserfreiem $CaCl_2$ wurde 5-(Hydroxymethyl)-2-iodphenol (2.10 g 9.00 mmol, 2.00 Äq.) vorgelegt und in DEE (30 ml) gelöst. Phosphortribromid (440 μ l, 4.60 mmol, 1.00 Äq.) wurde langsam zugetropft. Der Ansatz wurde bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DEE (30 ml) verdünnt und anschließend mit dest. Wasser (20 ml), ges. $NaHCO_3$ (15 ml) und ges. Kochsalz-Lösung (15 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt als blass-gelber Feststoff isoliert (1.60 g, 5.13 mmol, 57 %).

R_f (EE/*n*-Hexan 1:3): 0.45.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 4.35 (s, 2 H), 6.59 (dd, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, $^4J_{H-H} = 2.0$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $^4J_{H-H} = 2.0$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 OH).

6.2.1.6 **N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid (N7)**¹⁸⁴

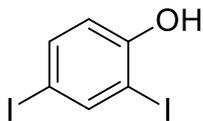
N7 $C_7H_{11}N_3O$ [162.14]
--

In einem sekurierten Schlenkrohr wurde Histamin (350 mg, 3.15 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und in Essigsäureanhydrid (700 mg, 6.87 mmol, 2.18 Äq.) gelöst. Der Reaktionsansatz wurde 1 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden 30 ml EE zum Ansatz zugegeben, in einen Scheidetrichter überführt und das Produkt mit 3x 20 ml dest. Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der zurückgebliebene ölige Rückstand wird mit einem Glasstab und drei Tropfen Aceton an der Kolbenwand verrieben. Es bildet sich ein harzartiger Feststoff, welcher aus Aceton umkristallisiert wird. Das Produkt **N7** (229 mg, 1.41 mmol, 45 %, **Smp.**: 149.3 °C) konnte in Form farbloser Nadeln erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:9): 0.1

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.92 (s, 3 H), 2.76 (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 2 H), 3.40 (t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H).

EA: ber. für [C₇H₁₁N₃O]: C 54.89, H 7.24, N 27.43; **gef.:** C 53.78, H 7.02, N 26.98.

6.2.1.7 2,4-Diiodphenol (**E4**)¹⁸⁵

P5 $C_6H_4I_2O$ [345.83]

2-Iodphenol (1.10 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.), Natriumiodid (0.75 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) und Natriumhydroxidplättchen (0.20 g, 5.00 mmol, 1.00 mmol) wurden in wasserfreiem MeOH (13 ml) gelöst und die Reaktionslösung wurde mit Hilfe eine Eis-Bades auf 0 °C gekühlt. Zu der gekühlten Lösung wurde nun NaOCl (3.00 g einer 12 %igen wässrigen Lösung) tropfenweise über einen Zeitraum von ca. 30 min zugegeben. Anschließend wurde die Lösung eine Stunde lang gerührt und durch das Hinzufügen einer 15 %igen wässrigen Natriumthiosulfat-Lösung abgebrochen. Mit einer 1.00 M HCl-Lösung wurde das Reaktionsgemisch neutralisiert (pH 7) und der ausfallende, farblose Feststoff konnte filtriert und unter vermindertem Druck getrocknet werden. Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (25:1), konnte 2,4-Diiodphenol (**E4**) in Form eines farblosen Feststoffs (1.12 g, 3.25 mmol, 65 %, **Smp.**: 70.0 °C) erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:7) = 0.45.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (s, 1 H), 6.78 – 7.47 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H).

6.3.1 Edukte: Methylacetate (1)

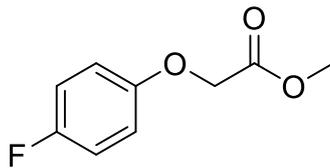
6.3.1.1 Allgemeine Vorschrift (AV1) zur Herstellung der Phenoxyacetate (1)

In einem *Schlenk*-Rohr wurde das Phenolderivat (10.0 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und in 30.0 ml DMF gelöst. Anschließend wurden Bromessigsäuremethylester (1.56 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (2.10 g, 15.0 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 80 °C 24 h lang gerührt. Zum Rohprodukt wurden 30 ml dest. Wasser gegeben. Anschließend wurde das Rohprodukt filtriert und mit Ethylacetat (3 x 20.0 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Rohprodukt wurde auf Celite® 545 adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Nachfolgende *Tabelle 16* enthält Einwaagen und Ausbeuten der gereinigten Stoffe.

Tabelle 16: Übersicht zu den Einwaagen und Ausbeuten bei der Synthese der Phenoxyacetate 1.

Eintrag	Einwaage Phenol	Ausbeute Phenoxyacetat
1	4-Fluorphenol P1 (1.12 g, 10.0 mmol)	1a (1.69 g, 9.27 mmol, 91 %)
2	4-Iodphenol P2 (2.30 g, 10.0 mmol)	1b (2.12 g, 9.26 mmol, 90 %)
3	2-Iodphenol P3 (2.30 g, 10.0 mmol)	1c (1.79 g, 7.80 mmol, 78 %)
4	Methyl 2-hydroxybenzoat P4 (1.52 g, 10.0 mmol)	1d (0.72 g, 3.21 mmol, 32 %)
5	2,4-Diiodphenol P5 (3.45 g, 10.0 mmol)	1e (1.88 g, 4.50 mmol, 45 %)

6.3.1.1.1 Methyl 2-(4-Fluorophenoxy)acetat (**1a**)¹⁸⁶



1a
C₉H₉FO₃
[184.16]

Die Verbindung **1a** wurde nach **AV1** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 10:1), konnte das Produkt **1a** als farbloser Feststoff (1.69 g, 9.27 mmol, 91 %, **Smp.**: 39.2 °C) erhalten werden.

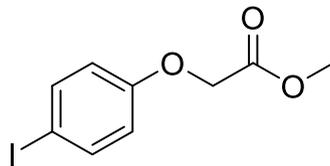
R_f (EE/*n*-Hexan 1:4): 0.70.

Dichte ρ: 1.214 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (s, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 6.83 – 6.91 (m, 4 H).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -123.33 (s).

6.3.1.1.2 Methyl 2-(4-Iodphenoxy)acetat (**1b**)¹⁸⁷



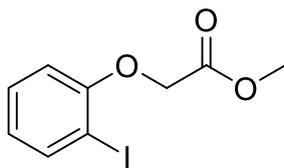
1b
C₉H₉IO₃
[229.07]

Die Verbindung **1b** wurde nach **AV1** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/Aceton 10:1), konnte das **1b** als farbloser Feststoff (1.69 g, 9.26 mmol, 90 %, **Smp.**: 73.3 °C) erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:4): 0.85.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (s, 3 H), 4.75 (s, 2 H), 6.67 – 6.94 (m, 2 H)

6.3.1.1.3 Methyl 2-(2-Iodphenoxy)acetat (**1c**)¹⁸⁸



1c
C₉H₉IO₃
[229.07]

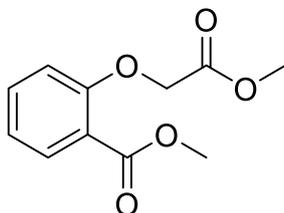
Die Verbindung **1c** wurde nach **AV1** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/Aceton 10:1), konnte **1c** als blass-orangen Öl (1.78 g, 7.80 mmol, 78 %) erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:4): 0.85.

Dichte ρ: 1.301 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (s, 3 H), 4.75 (s, 2 H), 6.67 – 6.94 (m, 2 H), 7.51 – 7.60 (m, 2 H).

6.3.1.1.4 Methyl 2-(2-methoxy-2-oxoethoxy)benzoat (**1d**)



1d¹⁸⁹
C₁₁H₁₂O₅
[224.21]

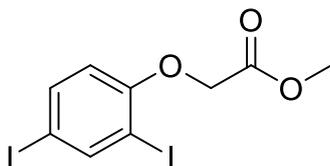
Die Verbindung **1d** wurde nach **AV1** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/Aceton 10:1), konnte **1d** in Form eines farblosen Feststoffs (0.72 g, 3.21 mmol, 31 %, **Smp.**: 54.5 °C) erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.05.

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-*d*₆): δ 3.74 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 7.03 – 7.11 (m, 1 H), 7.46 – 7.53 (m, 1 H), 7.69 – 7.74 (m, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, Aceton-*d*₆): δ 52.1 (CH₃), 52.2 (CH₃), 66.6 (CH₂), 115.0 (CH), 122.0 (CH), 122.5 (C_{quart.}), 131.9 (CH), 133.9 (CH), 158.13 (C_{quart.}), 167.0 (C_{quart.}), 169.6 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 471 ([2M+Na]⁺, 100).

6.3.1.1.5 Methyl 2-(2,4-Diodphenoxy)acetat (1e)¹⁹⁰

1e
C₉H₈I₂O₃
[417.96]

Die Verbindung **1e** wurde nach **AV1** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/Aceton 10:1), konnte **1e** als farbloser Feststoff (1.88 g, 4.50 mmol, 45 %, **Smp.**: 74.1 °C) erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:4): 0.85.

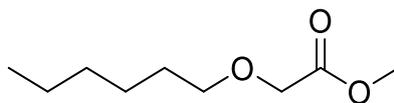
¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 3.74 (s, 3 H), 4.86 (s, 2 H), 6.79 (d, ³*J*_{H-H} = 8.7 Hz, 1 H), 7.65 (ddd, ^{3,4}*J*_{H-H} = 8.7, 2.2, 0.6 Hz, 1 H), 8.10 (dd, ^{3,4}*J*_{H-H} = 2.2, 0.6 Hz, 1 H),

6.3.1.2 Allgemeine Vorschrift (AV2) zur Herstellung der Methylacetate (1)

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurde der Alkohol (10 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und in 14.5 ml DCM gelöst. Im Stickstoffgegenstrom wurde nun Dirhodium-tetracetat (**Rh**) (45 mg, 0.1 mmol, 0.01 Äq.) zugegeben. Über eine Spritzenpumpe wurde Methyl diazoacetat **E1** (0.7 ml in 14.5 ml DCM, 10 mmol, 1.0 Äq.) über einen Zeitraum von ca. 3 h zu getropft. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung bei RT über Nacht weiter gerührt. Die grünblaue Reaktionslösung wurde an Kieselgel (ca. 5 cm) filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® 545 adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Nachfolgende *Tabelle 17* enthält Einwaagen und Ausbeuten der gereinigten Stoffe.

Tabelle 17: Übersicht zu den Einwaagen und Ausbeuten bei der Synthese der Alkyl- und Allyloxyacetate **1**.

Eintrag	Einwaage Alkohol	Ausbeute Alkyloxyacetat
1	1-Hexanol A1 (1.25 ml, 10.0 mmol)	1f (0.96 g, 5.50 mmol, 55 %)
2	Allylalkohol A2 (1.52 ml, 10.0 mmol)	1g (2.12 g, 9.26 mmol, 90 %)
3	Cyclohexanol A3 (1.10 ml, 10.0 mmol)	1h (1.33 g, 7.70 mmol, 77 %)
4	<i>tert.</i> -Butanol A4 (0.93 ml, 10.0 mmol)	1i (0.57 g, 3.90 mmol, 39 %)
5	2-Decyl-1-tetradecanol A5 (3.55 g, 10 mmol)	1j (2.74 g, 6.40 mmol, 64 %)
6	Methyl 2-Hydroxyacetat A6 (0.90 g, 10.0 mmol)	1k (0.90 g, 6.00 mmol, 60 %)

6.3.1.2.1 Methyl 2-(hexyloxy)acetat (1f)¹⁷⁵**1f**C₉H₁₈O₃

[174.24]

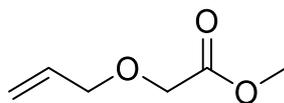
Die Verbindung **1f** wurde nach **AV2** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 5:1) des Rohprodukts, konnte Methyl 2-(hexyloxy)acetat (**1f**) (958 mg, 55 %, 5.5 mmol) als farbloses Öl erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.70.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 0.97 – 0.82 (m, 3 H), 1.45 – 1.21 (m, 8 H), 1.64 – 1.48 (m, 2 H), 3.49 (t, ³*J*_{H-H} = 6.5 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 4.05 (s, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 14.3 (CH₃), 23.3 (CH₂), 26.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 32.4 (CH₂), 51.6 (CH₃), 68.5 (CH₂), 72.0 (CH₂), 171.5 (C_{quart.}).

6.3.1.2.2 Methyl 2-(allyloxy)acetat (1g)¹⁷⁵



1g
C₆H₁₀O₃
[130.14]

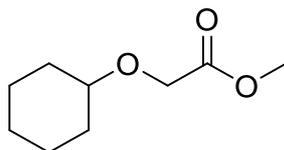
Das Produkt **1g** wurde nach **AV2** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 5:1) des Rohprodukts, konnte Methyl 2-(allyloxy)acetat (**1g**) (403 mg, 31 %, 3.1 mmol) als farbloses Öl erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.65.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.67 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 5.27 (m, 2 H), 5.91 (ddt, ³*J*_{HH} = 5.86, 5.86, 10.3, 17.9 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 51.6 (CH₃), 66.6 (CH₂), 72.1 (CH₂), 118.0 (CH₂), 133.2 (CH), 170.3 (C_{quart}).

6.3.1.2.3 Methyl 2-(cyclohexyloxy)acetat (**1h**)¹⁷⁵



1h
 $C_9H_{16}O_3$
 [172.22]

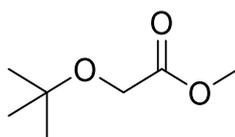
Das Produkt **1h** wurde nach **AV2** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 5:1) des Rohprodukts, konnte Methyl 2-(cyclohexyloxy)acetat (**1h**) (1.33 g, 7.7 mmol, 77 %) als farbloses Öl erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.75.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.14 – 1.40 (m, 5 H), 1.49 – 1.57 (m, 1 H), 1.70 – 1.80 (m, 2 H), 1.89 – 1.90 (m, 2 H), 3.27 – 3.38 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.12 (s, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton- d_6): δ 24.5 (2x CH_2), 26.5 (CH_2), 32.6 (2x CH_2), 51.6 (CH_3), 65.8 (CH_2), 78.4 (CH_3), 171.8 ($C_{quart.}$).

6.3.1.2.4 Methyl 2-(*tert.*-butoxy)acetat (**1i**)¹⁷⁵



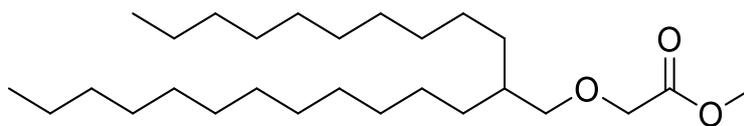
1i
 $C_7H_{14}O_3$
 [146.16]

Das Produkt **1i** wurde nach **AV2** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 5:1) des Rohprodukts, konnte Methyl 2-(*tert.*-butoxy)acetat (**1i**) (570 mg, 39 %, 3.9 mmol) als farbloses Öl erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.75

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 9 H), 1 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.03 (s, 2 H).

¹³C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 27.3 (3x CH_3), 52.0 (CH_3), 60.6 (CH_2), 74.8 (CH), 172.0 ($C_{quart.}$).

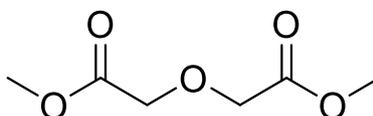
6.3.1.2.5 Methyl 2-[(2-decyltetradecyl)oxy]acetat (**1j**)¹⁷⁵

1j
 $C_{27}H_{54}O_3$
 [426.72]

Das Edukt **1j** wurde nach **AV2** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 5:1) des Rohprodukts, konnte Methyl 2-[(2-decyltetradecyl)oxy]acetat (**1j**) (2.74 g, 6.40 mmol, 64 %) als farbloses Öl erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.60.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85 – 0.91 (s, 6 H), 1.25 (s, 42 H), 3.39 (d, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.06 (s, 2 H).

6.3.1.2.6 Dimethyl 2,2'-oxydiacetat (**1k**)¹⁷⁵

1k
 $C_6H_{10}O_5$
 [162.14]

Die Verbindung **1k** wurde nach **AV2** hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 5:1) des Rohprodukts, konnte Dimethyl 2,2'-oxydiacetat (**1k**) (0.90 g, 6.00 mmol, 60 %, **Smp.**: 40.1 °C) als farbloser Feststoff erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.30.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.76 (s, 6 H), 4.24 (s, 4 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 52.0 (CH₂), 68.3 (CH₃), 170.2 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 346 ([2M+Na]⁺, 100), 185 ([M+Na]⁺, 7), 163 ([M+H]⁺, 25).

6.4 Allgemeine Vorschrift (AV3) zur Herstellung der Azide (2)

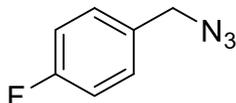
In einem *Schlenk*-Rohr wurde Natriumazid (0.49 g, 7.50 mmol, 1.50 Äq.) in wasserfreiem DMF (10.0 ml) gelöst. Zu der Lösung wurde ein Bromderivat **BR** (5.00 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und anschließend bei RT 24 h lang gerührt. Zum Ansatz wurde DEE (10.0 ml) zugegeben. Anschließend wurde die organische Phase mit dest. Wasser (3x 15.0 ml) extrahiert. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Evaporieren des Lösungsmittels konnte das Produkt **2** isoliert werden.¹⁹¹ *Tabelle 18* enthält Einwaagen sowie Ausbeuten der synthetisierten Beispielverbindungen.

Tabelle 18: Übersicht zu den Einwaagen und Ausbeuten bei der Synthese der Azide **2**.

Eintrag	Bromderivat	Ausbeute
1	BR2 (1.90 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.)	2a 64 % (0.96 g)
2	BR3 (1.03 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2b 92 % (0.77 g)
3	BR4 (1.25 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2c 99 % (1.05 g)
4	BR5 (1.48 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2d 99 % (1.28 g)
5	BR6 (0.95 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2e 88 % (0.66 g)
6	BR7 (0.93 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2f 86 % (0.64 g)
7	BR8 (1.13 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2g 91 % (0.86 g)
8	BR9 (1.20 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2h 96 % (0.97 g)
9	BR10 (0.98 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2i 98 % (0.77 g)
10	BR11 (1.10 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2j 99 % (0.92 g)
11	BR12 (0.99 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2k 100 % (0.82 g)
12	BR13 (0.88 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2l 95 % (0.68 g)
13	BR14 (2.09 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2m 93 % (1.76 g)
14	BR15 (0.91 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2n 70 % (0.50 g)
15	BR16 (1.32 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2o 74 % (0.53 g)
16	E3 (1.25 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.)	2q 95 % (1.33 g)

6.4.1 Edukte: Azide (2)

6.4.1.1 1-(Azidomethyl)-4-fluorbenzol (2a)¹¹¹



2a
C₇H₆FN₃
[151.14]

Das Azid **2a** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2a** (958 mg, 6.34 mmol, 64 %) konnte in Form eines blassgelben Öls erhalten.

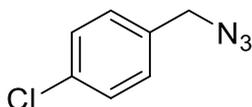
R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.50.

Dichte ρ: 1.18 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.25 (s, 2 H), 7.05 – 7.11 (m, 2 H), 7.19 – 7.30 (m, 2 H).

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -112.23 (s).

6.4.1.2 1-(Azidomethyl)-4-chlorbenzol (2b)¹⁹²



2b
C₇H₆ClN₃
[167.59]

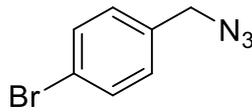
Das Azid **2b** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2b** (770 mg, 4.60 mmol, 92 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.50.

Dichte ρ: 1.21 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.47 (s, 2 H), 7.89 – 7.08 (m, 4 H).

6.4.1.3 1-(Azidomethyl)-4-brombenzol (**2c**)¹⁹³



2c
C₇H₆BrN₃
[212.05]

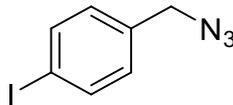
Das Azid **2c** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2c** (1.05 g, 4.95 mmol, 99 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.48.

Dichte ρ: 1.42 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.46 (s, 2 H), 7.43 – 7.31 (m, 2 H), 7.65 – 7.54 (m, 2 H).

6.4.1.4 1-(Azidomethyl)-4-iodbenzol (**2d**)¹⁹⁵



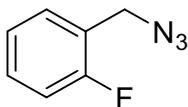
2d
C₇H₆IN₃
[259.05]

Das Azid **2d** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2d** (1.28 g, 4.95 mmol, 99 %, Smp.: 37.2 °C) konnte in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.45.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.44 (s, 2 H), 7.28 – 7.17 (m, 2 H), 7.84 – 7.74 (m, 2 H).

6.4.1.5 1-(Azidomethyl)-2-fluorbenzol (2e)¹⁹⁶



2e
C₇H₆FN₃
[151.44]

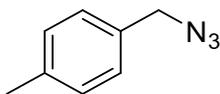
Das Azid **2e** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2e** (660 mg, 4.40 mmol, 88 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.50.

Dichte ρ: 1.17 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.51 (s, 2 H), 7.30 – 7.14 (m, 2 H), 7.55 – 7.37 (m, 2 H).

6.4.1.6 1-(Azidomethyl)-4-methylbenzol (2f)¹⁹⁷



2f
C₈H₉N₃
[147.18]

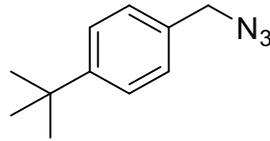
Das Azid **2f** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2f** (643 mg, 4.36 mmol, 87 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.59.

Dichte ρ: 1.06 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 2.33 (s, 3 H), 4.37 (s, 2 H), 7.25 (q, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 4 H).

6.4.1.7 1-(Azidomethyl)-4-(tert.-butyl)benzol (**2g**)¹⁹⁸



2g
C₁₁H₁₅N₃
[189.26]

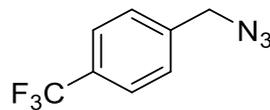
Das Azid **2g** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2g** (859 mg, 4.54 mmol, 91 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.62.

Dichte ρ: 0.955 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 1.32 (s, 9 H), 4.39 (s, 2 H), 7.37 – 7.27 (m, 2 H), 7.50 – 7.41 (m, 2 H).

6.4.1.8 1-(Azidomethyl)-4-(trifluormethyl)benzol (**2h**)¹⁹⁹



2h
C₈H₆F₃N₃
[201.15]

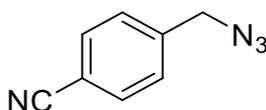
Das Azid **2h** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2h** (970 mg, 4.82 mmol, 96 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.41.

Dichte ρ: 1.25 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.61 (s, 2 H), 7.64 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 2 H), 7.76 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 2 H).

6.4.1.9 4-(Azidomethyl)-benzonitril (**2i**)²⁰⁰



2i
C₈H₆N₄
[158.16]

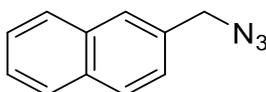
Das Azid **2i** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2i** (775 mg, 4.9 mmol, 98 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.43.

Dichte ρ: 1.14 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.62 (s, 2 H), 7.61 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 2 H), 7.81 (d, ³J_{H-H} = 8.0 Hz, 2 H).

6.4.1.10 2-(Azidomethyl)naphthalen (**2j**)²⁰¹

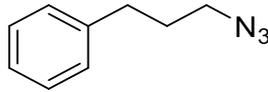


2j
C₁₁H₉N₃
[183.21]

Das Azid **2j** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2j** (919 mg, 4.99 mmol, 99 %, Smp.: 45.3 °C) konnte in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.49.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.62 (s, 2 H), 7.61 – 7.47 (m, 3 H), 8.00 – 7.87 (m, 4 H).

6.4.1.11 3-(Azidopropyl)benzol (2k)²⁰²

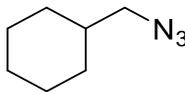
2k $C_9H_{11}N_3$ [161.20]

Das Azid **2k** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2k** (820 mg, 5.00 mmol, 100 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.51.

Dichte ρ: 1.02 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 1.98 – 1.82 (m, 2 H), 2.71 (t, ³*J*_{H-H} = 6.7 Hz, 2 H), 3.35 (t, ³*J*_{H-H} = 6.8 Hz, 2 H), 7.35 – 7.13 (m, 5 H).

6.4.1.12 (Azidomethyl)cyclohexan (2l)²⁰³

2l $C_7H_{13}N_3$ [139.11]

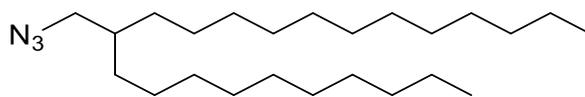
Das Azid **2l** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2l** (682 mg, 4.9 mmol, 95 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.90.

Dichte ρ: 1.03 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 1.32 – 0.87 (m, 6 H), 1.60 – 1.45 (m, 1 H), 1.80 – 1.61 (m, 4 H), 3.09 (d, ³*J*_{H-H} = 6.7 Hz, 2 H).

6.4.1.13 11-(Azidomethyl)tricosan (2m)



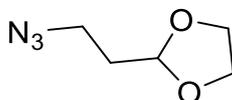
2m
 $C_{24}H_{49}N_3$
 [379.36]

Das Azid **2m** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2m** (1.76 g, 4.64 mmol, 93 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.98.

Dichte ρ : 0.87 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 0.84 (m, 6 H), 1.26 (m, 40 H), 1.57 (m, 2 H), 3.23 (d, ³*J*_{H-H} = 5.9 Hz, 1 H).

6.4.1.14 2-(2-Azidoethyl)-1,3-dioxolan (2n)²⁰⁴

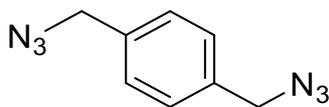
2n
 $C_5H_9N_3O_2$
 [143.14]

Das Azid **2n** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2n** (500 mg, 3.50 mmol, 70 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.63.

Dichte ρ : 1.14 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.96 (td, ³*J*_{H-H} = 6.9, 4.5 Hz, 2 H), 3.48 – 3.37 (m, 2 H), 4.06 – 3.79 (m, 4 H), 4.97 (t, ³*J*_{H-H} = 4.5 Hz, 1 H).

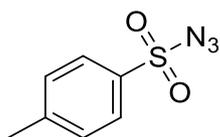
6.4.1.15 4-Bis-(azidomethyl)benzol (2o)²⁰⁵

2o
C ₈ H ₈ N ₆
[143.14]

Das Azid **2o** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2o** (529 mg, 3.70 mmol, 74 %, **Smp.:** 39.2 °C) konnte in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.35.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.35 (s, 4 H), 7.54 – 7.29 (m, 4 H).

6.4.1.16 4-Methylbenzoesulfonlazid (2p)²⁰⁶

2p
C ₇ H ₇ N ₃ O ₂ S
[197.21]

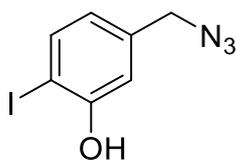
In einem 50 ml Rundkolben wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.91 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und in einer Aceton-Wasser-Mischung (21 ml/6 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C gekühlt. Zur gekühlten Lösung wurde Natriumazid (975 mg, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) portionsweise zugegeben. Der Ansatz wurde über Nacht im auftauenden Eisbad gerührt. Das Rohprodukt wurde mit EE (3 x 25 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **2p** (1.76 g, 8.80 mmol, 88 %) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

R_f: (EE/*n*-Hexan 1:2): 0.63.

Dichte ρ: 1.28 g/ml.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.50 (s, 3 H), 7.84 – 7.45 (m, 4 H).

6.4.1.17 5-(Azidomethyl)-2-iodphenol (2q)



2q
 $C_7H_6IN_3$
[274.04]

Das Azid **2q** wurde nach **AV3** synthetisiert. Das Produkt **2q** (1.33 g, 4.84 mmol, 95 %, **Smp.**: 31.9 °C) konnte in Form eines blass-gelben Feststoffs erhalten werden.

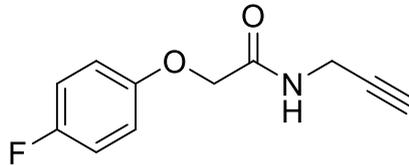
R_f (EE/*n*-Hexan 1:3): 0.50.

¹H-NMR (MHz, CDCl₃): δ 3.81 (s, 3 H), 3.89 (s, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 50.5 (CH), 52.8 (CH₂), 169.0 (C_{quart.}).

6.5 Zwischenstufen und fluorierte Derivate für die kinetische Untersuchung

6.5.1 2-(4-Fluorphenoxy)-*N*-(prop-2-in-1-yl)acetamid (**3a**)



3a
 $C_{11}H_{10}FNO_2$
 [207.20]

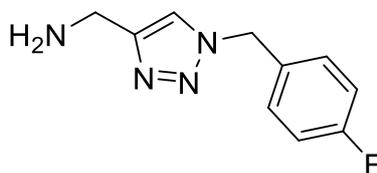
In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurde Methyl 2-(4-Fluorphenoxy)acetat **1a** (0.045 g, 0.24 mmol, 1.20 Äq.) vorgelegt und in wasserfreiem MTBE (0.35 ml) gelöst. Anschließend wurden 0.023 g Novozyme435® (50 %w/t) im N_2 -Gegenstrom zugegeben. Zusätzlich wurden 0.25 ml wasserfreiem MeOH zugetropft. Im N_2 -Gegenstrom wurde Propargylamin (0.012 g, 0.20 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 45 °C und 300 rpm 7 h lang inkubiert. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC verfolgt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 5:1), konnte das Produkt **3a** als farbloser Feststoff (37 mg, 0.178 mmol, 89 %, **Smp.**: 112.4 °C) erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.08.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.75 (s, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 6.83 – 6.91 (m, 4 H).

¹⁹F-NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -124.91 (s).

MS(ESI) (*m/z* (%)): 208.1 ($[M+H]^+$, 100).

6.5.2 [1-(4-Fluorbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methanamin (**3b**)²⁰⁷

3b
 $C_{10}H_{11}FN_4$
 [206.22]

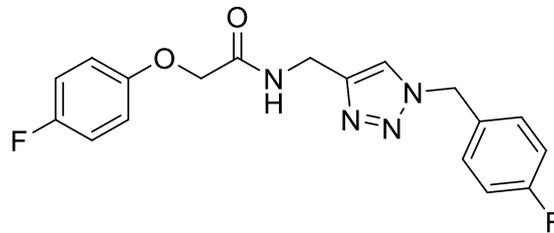
In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurde 1-(Azidomethyl)-4-fluorbenzol **2a** (0.045 g, 0.30 mmol, 1.50 Äq.) vorgelegt und in wasserfreiem MTBE/MeOH (0.35 ml/0.25 ml) gelöst. Anschließend wurden Kupfer(I)oxid (0.80 mg, 2.00 mol%) und Benzoesäure (1.00 mg, 4.00 mol%) im N_2 -gegenstrom zugegeben. Im N_2 -Gegenstrom folgte die Zugabe von Propargylamin (0.012 g, 0.20 mmol, 1.00 Äq.). Die Reaktionslösung wurde bei 45 °C und 300 rpm 5 h lang inkubiert. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC verfolgt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 5:1) des Rohprodukts, konnte das Produkt **3b** (15 mg, 0.08 mmol, 25 %) als braunes Harz erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:5): 0.13.

^{19}F -NMR (282 MHz, Aceton- d_6): δ -114.6 (s).

MS(ESI) (*m/z* (%)): 249.3 ($[M+Na]^+$, 12), 207.1 ($[M+H]^+$, 100).

6.5.3 *N*-{[1-(4-Fluorbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]methyl}-2-(4-fluorphenoxy)-acetamid (**3c**)

**3c**C₁₈H₁₆F₂N₄O₂

[358.35]

In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurde Methyl 2-(4-Fluorphenoxy)acetat **1a** (45.0 mg/55.0 μ l, 0.24 mmol, 1.20 Äq.) in wasserfreiem 0.35 ml MTBE/0.25 ml MeOH gelöst. Im N₂-Gegenstrom wurde nun Novozyme435® (23.0 mg, 50 %w/t), Kupfer(I)oxid (0.70 mg, 0.004 mmol, 2.00 mol%), Benzoesäure (1.00 mg, 0.008 mmol, 4.00 mol%) und Propargylamin (12.0 mg/15.0 μ l, 0.20 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 6 h lang bei 45 °C und 300 rpm inkubiert. Der Reaktionsfortschritt wurde per DC verfolgt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 1:1, dann 1:9), konnte das Produkt **3c** (51.0 mg, 0.142 mmol, 71 %, **Smp.**: 136.1 °C) als farbloser Feststoff erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:1): 0.07.

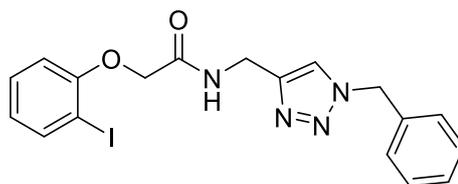
¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 4.43 (s, 2 H), 4.59 (d, ³J_{H-H} = 5.9 Hz, 2H), 5.46 (s, 2 H), 6.87 – 6.79 (m, 2 H), 7.02 – 6.92 (m, 2 H), 7.11 – 7.02 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.31 - 7.22 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOH-*d*₄): δ 34.0 (CH₂), 51.9 (CH₂), 64.4 (CH₂), 114.5 (CH), 115.7 (2x CH), 116.0 (2x CH), 116.1 (CH), 122.9 (CH), 130.3 (C_{quart.}), 130.4 (CH), 132.2 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz, C_{quart.}), 145.1 (C_{quart.}), 154.0 (C_{quart.}), 167.6 (C_{quart.}), 167.6 (C_{quart.}).

¹⁹F-NMR (282 MHz, MeOH-*d*₄, 25 °C): δ -113.89 (s), -123.15 (s).

MS(ESI) (m/z (%)): 739.3 ([2M+Na]⁺, 35), 359.3 ([M+H]⁺, 100).

EA: ber. für [C₁₈H₁₆F₂N₄O₂]: C 60.33, H 4.50, N 15.64; **gef.:** C 59.95, H 4.51, N 15.33.

6.5.4 *N*-[[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(2-iodphenoxy)]acetamid (**3d**)**3d**C₁₈H₁₇IN₄O₂

[448,26]

In ein sekuriertes *Schlenk*-Rohr wurde zunächst Methyl 2-(2-iodphenoxy)acetat **1c** (0.18 ml, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) vorgelegt und in wasserfreiem 1.46 ml MTBE gelöst. Zu der Lösung wurden dann 75.0 mg (50 %w/t) CAL-B, Kupfer(I)oxid (2.00 mg, 0.017 mmol, 2.00 mol%) sowie Benzoesäure (4.00 mg, 0.034 mmol, 4.00 mol%) gegeben. Abschließend wurde die Lösung mit Propargylamin (53.0 µl, 0.83 mmol, 1.00 Äq.), Benzylazid (156 µl, 1.25 mmol, 1.50 Äq.) sowie wasserfreiem 1.05 ml Methanol versetzt. Die Lösung wurde bei 45 °C und 300 rpm 18 h lang inkubiert. Das Lösungsmittel wurde daraufhin unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt an Celite® 545 adsorbiert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1). Abschließend wurde aus einem *n*-Hexan/Aceton-Gemisch (5:1) umkristallisiert. Das Produkt **3d** (0.37 g, 0.80 mmol, 99 %, **Smp.**: 128.5 °C) konnte in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:1): 0.06.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.56 (d, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 6.81 (td, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz, 1 H), 6.98 (dd, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz, 1 H), 7.30 - 7.44 (m, 6 H), 7.64 (s, 1 H), 7.80 (dd, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.6 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 35.4 (CH₂), 54.2 (CH₂), 69.0 (CH₂), 86.7 (C_{quart.}), 113.9 (CH), 123.2 (CH), 124.4 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 130.8 (CH), 137.1 (C_{quart.}), 140.2 (CH), 145.9 (C_{quart.}), 157.3 (C_{quart.}), 167.8 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 449 ([M+H]⁺, 100), 896 ([2M+H]⁺, 25).

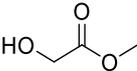
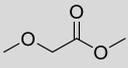
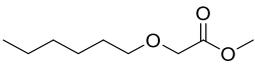
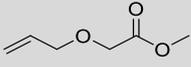
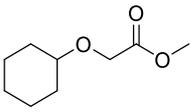
EA: ber. für [C₁₈H₁₇IN₄O₂]: C 48.23, H 3.82, N 12.50; **gef.:** C 48.41, H 3.82, N 12.32.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3401 (s), 3130 (w), 3078 (w), 3030 (w), 2982 (w), 2922 (w), 2857 (w), 1680 (s), 1572 (w), 1530 (s), 1495 (w), 1476 (s), 1460 (w), 1439 (s), 1418 (w), 1398 (w), 1366 (w), 1333 (w), 1279 (s), 1246 (s), 1225 (s), 1184 (w), 1136 (w), 1125 (s), 1101 (w), 1061 (s), 1013 (s), 991 (w), 937 (w), 839 (s), 799 (w), 758 (s), 741 (s), 718 (s), 696 (s), 671 (w).

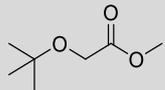
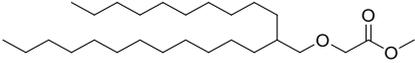
6.6 Allgemeine Vorschrift 4 (AV4) zur Herstellung der Triazolderivate 4

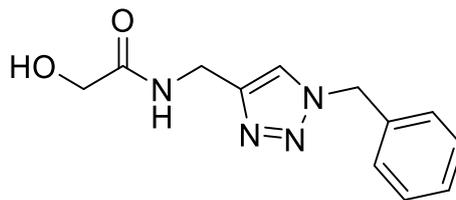
In einem sekurierten *Schlenk*-Rohr wurde der Methylester **1** (0.24 mmol, 1.20 Äq.) vorgelegt und in wasserfreiem MTBE (0.35 ml) gelöst. Im N₂-Gegenstrom wurde die Lipase Novozyme435® (50 %w/t bzgl. **1**) Propargylamin (15.0 µl, 0.20 mmol, 1.00 Äq.), wasserfreies MeOH (0.25 ml), Kupfer(I)oxid (0.60 mg, 2.00 mol%), Benzoesäure (1.00 mg, 4.00 mol% Äq.) und Benzylazid (**2t**) (38.0 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 45°C und 300 rpm inkubiert. Der Reaktionsfortschritt wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® 545 aufgetragen und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hexan/EE 1:5) gereinigt. Das Produkt **4** wurde gegebenenfalls aus Aceton/*n*-Hexan (1:5) umkristallisiert. Nachfolgende *Tabelle 19* enthält Einwaagen sowie Ausbeuten der synthetisierten Beispielverbindungen.

Tabelle 19: Übersicht zu den Einwaagen und Ausbeuten der synthetisierten Triazolderivate **4**.

Eintrag	Methylester 1	Zeit t	Novozyme435®	Ausbeute
1	<p>1k</p>  <p>(21.6 mg, 0.24 mmol)</p>	12 h	12.0 mg	4a (23.0 mg, 47 %)
2	<p>1l</p>  <p>(54.0 mg, 0.24 mmol)</p>	12 h	27.0 mg	4b (35.4 mg, 64 %)
3	<p>1e</p>  <p>(42.0 mg, 0.24mmol)</p>	20 h	21.0 mg	4c (45.0 mg, 68 %)
4	<p>1f</p>  <p>(35.0 mg, 0.24 mmol)</p>	18 h	17.0 mg	4d (20.0 mg, 35 %)
5	<p>1g</p>  <p>(41.0 mg, 0.24 mmol)</p>	15 h	21.0 mg	4e (43.4 mg, 66 %)

6 Experimenteller Teil

6	1h  (35.0 mg, 0.24 mmol)	15 h	17.0 mg	4f (18.7 mg, 31 %)
7	1i  (102 mg, 0.24 mmol)	15 h	52.0 mg	4g (46.7 mg, 40 %)

6.6.1 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-hydroxyacetamid (**4a**)**4a**C₁₂H₁₄N₄O₂

[246.27]

Das Triazol **4a** wurde nach **AV4** hergestellt. Der Reaktionsansatz wurde bei 45°C und 300 rpm 12 h lang inkubiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 5:1) gereinigt. Das Produkt **4a** (47 %, 23.0 mg, 0.094 mmol) konnte als farbloses Harz isoliert werden.

R_f (DCM/MeOH 20:1): 0.25.

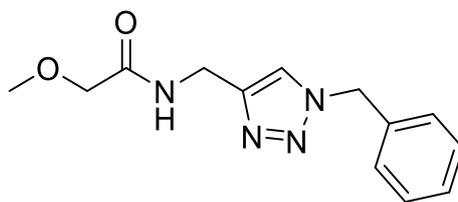
¹H-NMR (600 MHz, Aceton-*d*₆): δ 3.22 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.31 – 7.39 (m, 5 H), 7.59 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34.8 (CH₃), 54.2 (CH₂), 62.5 (CH₂), 72.8 (CH₂), 123.4 (CH₂), 128.9 (2x CH), 129.1 (CH), 129.7 (2x CH), 137.0 (C_{quart.}), 173.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (*m/z* (%)): 515 ([2M+Na]⁺, 30), 247 ([M+H]⁺, 100).

HRMS: ber. für [C₁₂H₁₄N₄O₂-H]⁺:247.1190; **gef.:** 247.1191.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3272 (w), 3065 (w), 1621 (m), 1541 (m), 1455 (m), 1349 (w), 1222 (w), 1137 (w), 1073 (m), 1036 (m), 1010 (w), 989 (w), 866 (w), 756 (m), 721 (s), 700 (s), 665 (m), 639 (m), 579 (m).

6.6.2 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-methoxyacetamid (**4b**)**4b**C₁₃H₁₆N₄O₂

[260.29]

Das Triazol **4b** wurde nach **AV4** hergestellt. Der Reaktionsansatz wurde bei 45 °C und 300 rpm 12 h lang inkubiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 5:1) gereinigt. Das Produkt **4b** (47 %, 23.0 mg, 0.094 mmol) konnte als farbloses Harz isoliert werden.

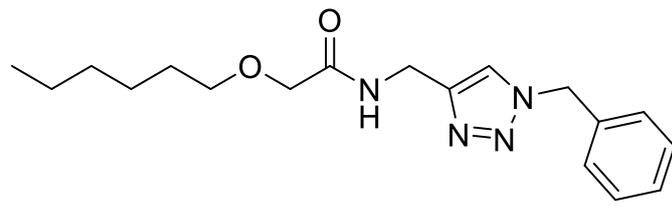
R_f (EE/*n*-Hexan 1:1): 0.20.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 3.34 (s, 3 H), 3.81 (s, 2 H), 4.40 – 4.52 (m, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.27 – 7.44 (m, 5 H), 7.56 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 35.0 (CH₂), 54.2 (CH₂), 59.3 (CH₃), 72.8 (CH₂), 123.2 (CH), 128.9 (2x CH), 129.1 (CH), 129.7 (2x CH), 137.2 (C_{quart.}), 146.4 (C_{quart.}), 169.8 (C_{quart.}).

HRMS: ber. für [C₁₃H₁₆N₄O₂-H]⁺: 261.1346; **gef.:** 261.1341.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2948 (w), 1699 (s), 1580 (m), 1483 (w), 1449 (s), 1408 (w), 1390 (w), 1361 (m), 1340 (s), 1301 (m), 1262 (s), 1215 (m), 1187 (s), 1172 (s), 1160 (m), 1149 (m), 1131 (w), 1087 (s), 1010 (m), 1000 (m), 988 (m), 961 (s), 912 (w), 881 (m), 841 (m), 742 (s), 699 (m), 658 (m), 594 (w).

6.6.3 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(hexyloxy)acetamid (**4c**)**4c**C₁₈H₂₆N₄O₂

[330.43]

Das Triazol **4c** wurde nach **AV4** hergestellt. Der Reaktionsansatz wurde bei 45 °C und 300 rpm 20 h lang inkubiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 5:1) gereinigt. Das Produkt **4c** (68 %, 45.0 mg, 0.14 mmol) konnte als farbloses Harz isoliert werden.

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

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 0.83 – 0.90 (m, 3 H), 1.22 – 1.40 (m, 6 H), 1.50 – 1.62 (m, 2 H), 3.48 (t, ³*J*_{H-H} = 6.6 Hz, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 4.45 (d, ³*J*_{H-H} = 5.9 Hz, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.30 – 7.43 (m, 5 H), 7.56 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H).

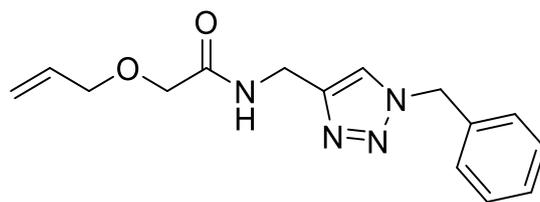
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 34.9 (CH₃), 54.1 (CH₂), 70.9 (C_{quart.}), 72.2 (CH₂), 1123.0 (CH), 128.8 (3x CH), 128.9 (2x CH), 129.6 (CH), 137.0 (C_{quart.}), 146.3 (C_{quart.}), 169.9 (C_{quart.}).

MS(ESI) (*m/z* (%)): 683 ([2M+Na]⁺, 50), 331 ([M+H]⁺, 100).

HRMS: ber. für [C₁₈H₂₅N₄O₂-H]⁺: 331.2129; **gef.:** 331.2131.

EA: ber. für [C₁₈H₂₆N₄O₂]: C 65.43, H 7.93, N 16.96; **gef.:** C 64.39, H 7.18, N 16.51.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953 (w), 1702 (s), 1587 (m), 1493 (w), 1439 (s), 1418 (w), 1393 (w), 1366 (m), 1345 (s), 1308 (m), 1267 (s), 1219 (m), 1194 (s), 1179 (s), 1164 (m), 1153 (m), 1137 (w), 1094 (s), 1020 (m), 1009 (m), 991 (m), 968 (s), 919 (w), 889 (m), 847 (m), 748 (s), 706 (m), 659 (m), 593 (w).

6.6.4 2-(Allyloxy)-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (**4d**)**4d**C₁₅H₁₈N₄O₂

[286.33]

Das Triazol **4d** wurde nach **AV4** hergestellt. Der Reaktionsansatz wurde bei 45 °C und 300 rpm 18 h lang inkubiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 5:1) gereinigt. Das Produkt **4d** (35 %, 20 mg, 0.07 mmol) konnte als farbloses Harz isoliert werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:1): 0.50.

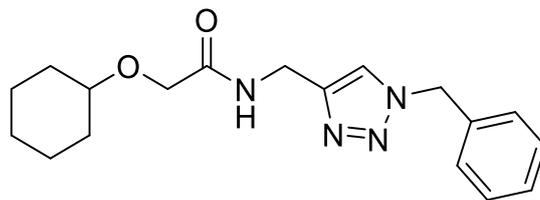
¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 3.88 (s, 2 H), 4.03 (dt, ³*J*_{H-H} = 5.5 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1.5 Hz, 2 H), 1.50 – 1.62 (m, 2 H), 4.45 – 4.48 (s, 2 H), 5.12 – 5.18 (m, 1 H), 5.27 (dq, ³*J*_{H-H} = 17.3 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1.7 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.82 (ddt, ³*J*_{H-H} = *J* = 17.3, 10.4, 5.5 Hz, 1 H), 7.29 – 7.43 (m, 5 H), 7.62 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34.9 (CH₂), 35.1 (CH₂), 54.2 (CH₂), (CH₂) 72.8 (C_{quart.}), 117.5 (CH), 123.2 (CH), 128.9 (2x CH), 129.1 (2x CH), 129.7 (C_{quart.}) 135.2 (CH), 137.2 (C_{quart.}).

MS(ESI) (*m/z* (%)): 287 ([M+H]⁺, 100).

HRMS: ber. für [C₁₅H₁₈N₄O₂-H]⁺: 287.1503; **gef.:** 287.1498.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3073 (w), 3010 (w), 2950 (w), 1705 (s), 1520 (m), 1443 (w), 1419 (s), 1398 (w), 1345 (s), 1262 (s), 1225 (m), 1152 (m), 1139 (s), 1121 (w), 1077 (m), 1016 (m), 1000 (m), 978 (s), 951 (m), 902 (w), 871 (m), 841 (m), 732 (m), 689 (w), 648 (m), 584 (w).

6.6.5 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(cyclohexyloxy)acetamid (**4e**)**4e**C₁₈H₂₄N₄O₂

[328.41]

Das Triazol **4e** wurde nach **AV4** hergestellt. Der Reaktionsansatz wurde bei 45 °C und 300 rpm 15 h lang inkubiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 5:1) gereinigt. Das Produkt **4e** (44.0 mg, 0.13 mmol, 66 %) konnte als farbloses Harz isoliert werden.

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

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 1.18 – 1.37 (m, 5 H), 1.44 – 1.54 (m, 1 H), 1.63 – 1.72 (m, 2 H), 1.82 – 1.91 (m, 2 H), 3.28 – 3.37 (m, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 4.45 (d, ³*J*_{H-H} = 5.9 Hz, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.30 – 7.46 (m, 5 H), 7.58 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 14.0 (CH₂), 23.0 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 32.1 (CH₂), 34.5 (CH₂), 52.1 (CH), 72.0 (CH₂), 112.1 (CH), 128.7 (3 x CH), 127.9 (2 x CH), 129.3 (CH), 137.0 (C_{quart}), 146.3 (C_{quart}), 169.9 (C_{quart}).

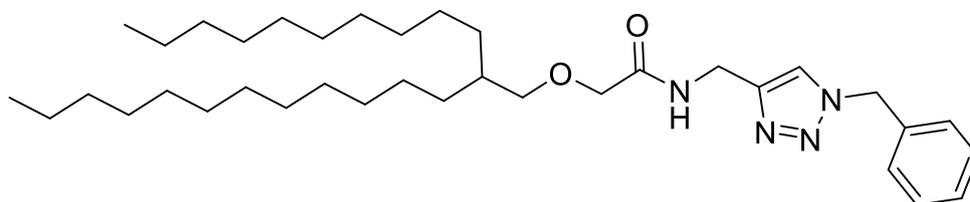
MS(ESI) (*m/z* (%)): 679 ([2M+Na]⁺, 20), 329 ([M+H]⁺, 100).

HRMS: ber. für [C₁₈H₂₄N₄O₂-H]⁺: 329.1972; **gef.:** 329.1971.

EA: ber. für [C₁₈H₂₄N₄O₂]: C 65.83, H 7.37, N 17.06; **gef.:** C 64.36, H 7.37, N 16.25.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2963 (w), 1699 (s), 1577 (m), 1483 (w), 1429 (s), 1408 (w), 1383 (w), 1356 (m), 1335 (s), 1298 (m), 1257 (s), 1209 (m), 1184 (s), 1189 (s), 1154 (m), 1143 (m), 1127 (w), 1084 (s), 1010 (m), 999 (m), 981 (m), 958 (s), 909 (w), 879 (m), 837 (m), 741 (m), 701 (w), 639 (w), 599 (w).

6.6.6 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[(2-decyltetradecyl)oxy]-acetamid (**4g**)

**4g**C₃₆H₆₂N₄O₂

[582.92]

Das Triazol **4g** wurde nach **AV4** hergestellt. Der Reaktionsansatz wurde bei 45 °C und 300 rpm 15 h lang inkubiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 5:1) gereinigt. Das Produkt **4g** (44.0 mg, 0.13 mmol, 66 %) konnte als farbloses Harz isoliert werden.

R_f (EE/*n*-Hexan 1:1): 0.70.

¹H-NMR (600 MHz, Aceton-*d*₆): δ 0.88 (t, ³*J*_{H-H} = 6.9 Hz, 6 H), 1.28 (s, 42 H), 1.57 – 1.63 (m, 1 H), 3.40 (d, ³*J*_{H-H} = 5.8 Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 4.45 (d, ³*J*_{H-H} = 5.8 Hz, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 7.32 – 7.40 (m, 5 H), 7.50 (t, ³*J*_{H-H} = 6.6 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H).

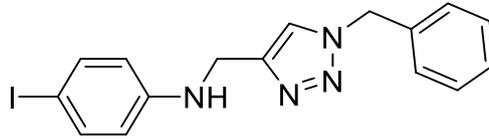
¹³C-NMR (150 MHz, Aceton-*d*₆): δ 14.4 (2x CH₃), 23.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.3 (8x CH₂), 30.7 (2x CH₂), 31.9 (2x CH₂), 32.6 (2x CH₂), 34.9 (CH₂), 38.8 (CH), 54.1 (CH₂), 71.3 (CH₂), 75.3 (CH₂), 123.1 (CH), 128.9 (2 x CH), 129.1 (CH), 129.7 (2 x CH), 137.1 (C_{quart.}), 146.3 (C_{quart.}), 170.0 (C_{quart.}).

HRMS: ber. für [C₃₆H₆₂N₄O₂-H]⁺: 583.4946; **gef.:** 583.4943.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3354 (w), 3078 (w), 3001 (w), 2950 (w), 1737 (m), 1708 (s), 1682 (s), 1601 (m), 1581 (w), 1541 (m), 1493 (m), 1454 (m), 1431 (m), 1365 (w), 1245 (s), 1176 (m), 1131 (w), 1082 (s), 1055 (m), 1028 (m), 1012 (w), 962 (w), 872 (w), 848 (w), 813 (w), 795 (w), 754 (s), 715 (m), 702 (m), 693 (m), 676 (m), 652 (m), 630 (m), 589 (w), 576 (m).

6.7 Smiles-Umlagerungsprodukte

6.7.1 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-4-iodanilin (**5a**)

**5a**C₁₆H₁₅IN₄

[390.22]

In einem sekurierten Mikrowellengefäß mit Magnetrührfisch wurde das Phenoxyacetatderivat **1b** (71.0 mg, 0.24 mmol, 1.20 Äq.) vorgelegt und in wasserfreiem MTBE (0.35 ml) gelöst. Im N₂-Gegenstrom wurde die Lipase Novozyme435[®] (35.0 mg, 50 %w/t bzgl. **1b**) Propargylamin (15.0 µl, 0.20 mmol, 1.00 Äq.), wasserfreies MeOH (0.25 ml), Kupfer(I)oxid (0.60 mg, 0.004 mmol, 2.00 mol%), Benzoesäure (1.00 mg, 0.008 mmol, 4.00 mol%) und Benzylazid (**2t**) (39.9 mg, 38 µl), 1.50 mmol, 0.30 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 45 °C und 300 rpm 7 h lang inkubiert. Nach Abkühlen auf RT wurden im N₂-Gegenstrom wasserfreies DMF (0.60 ml) sowie Trikaliumphosphat (170 mg, 0.80 mmol, 4.00 Äq.) in das Gefäß gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter starkem Rühren bei 140 °C 1 h lang im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Das Rohprodukt wurde auf Celite[®] 545 adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/*n*-Hexan 1:4). Das Produkt **5a** wurde in Form eines farblosen Feststoffs isoliert (50.7 mg, 0.13 mmol, 65 %, **Smp.**: 114.4 °C).

R_f (EE/*n*-Hexan 9:1): 0.60.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.37 (d, ³J_{H-H} = 5.6 Hz, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 6.52 – 6.62 (m, 2 H), 7.28 – 7.40 (m, 7 H), 7.82 (s, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, RT, Aceton-*d*₆): δ 39.8 (CH₂), 54.1 (CH₂), 116.1 (CH), 123.0 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 138.3 (CH), 77.3 (C_{quart.}), 137.1 (C_{quart.}), 146.8 (C_{quart.}), 149.2 (C_{quart.}).

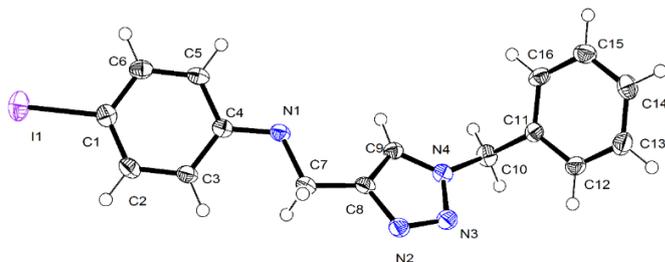
MS(ESI) (m/z(%)): 391 ([M+H]⁺, 100).

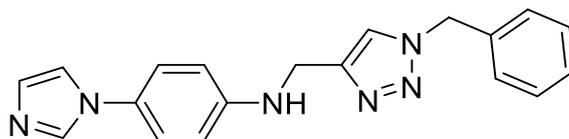
EA: ber. für [C₁₆H₁₅IN₄]: C 49.25, H 3.87, N 14.36; **gef.:** C 48.99, H 4.01, N 14.11.

6 Experimenteller Teil

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3217 (w), 3136 (w), 3102 (w), 2988 (w), 2891 (w), 1661 (s), 1514 (s), 1489 (w), 1452 (m), 1435 (m), 1344 (w), 1300 (m), 1271 (s), 1221 (s), 1184 (m), 1132 (w), 1119 (m), 1080 (m), 1061 (s), 1049 (s), 1028 (m), 1007 (m), 962 (w), 910 (m), 827 (s), 791 (m), 758 (m), 723 (s), 698 (m), 658 (m), 617 (m).

Röntgenkristallstrukturanalyse:



6.7.2 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-4-(1*H*-imidazol-1-yl)anilin (**5b**)**5b**C₁₉H₁₈N₆

[330.39]

In einem sekurierten Mikrowellengefäß mit Magnetrührfisch wurde das Phenoxyacetatderivat **1b** (36.0 mg, 0.12 mmol, 1.20 Äq.) vorgelegt und in wasserfreiem MTBE (0.18 ml) gelöst. Im N₂-Gegenstrom wurde die Lipase Novozyme435® (17.0 mg, 50 %w/t bzgl. **1b**) Propargylamin (8.00 µl, 0.10 mmol, 1.00 Äq.), wasserfreiem MeOH-*d*₄ (0.13 ml), Kupfer(I)oxid (0.30 mg, 0.002 mmol, 2.00 mol%), Benzoesäure (0.50 mg, 0.004 mmol, 4.00 mol%) und Benzylazid **2t** (20 mg, 19 µl, 0.15 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 45 °C und 300 rpm 7 h lang inkubiert. Des Weiteren wurden im N₂-Gegenstrom wasserfreies DMF (0.25 ml), PEG (20.0 mg, 200 mg/mmol), Trikaliumphosphat (44.0 mg, 0.20 mmol, 2.00 Äq.) und 1*H*-Imidazol (**N1**) (12.0 mg, 0.15 mmol, 1.50 Äq.). Der Reaktionsansatz wurde bei 120 °C 0.5 h lang im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Nach Abkühlen auf RT wurde im N₂-Gegenstrom erneut Trikaliumphosphat (44.0 mg, 0.20 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde nun unter starkem Rühren 1 h lang bei 140 °C im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® 545 adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (EE/*n*-Hexan 1:4). Das Produkt **5b** wurde in Form eines farblosen Feststoffs isoliert (22.0 mg, 0.07 mmol, 67 %, **Smp.**: 121.0 °C).

R_f (DCM/MeOH 20:1): 0.30.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.44 (d, ³*J*_{H-H} = 5.7 Hz, 2 H), 5.70 – 5.54 (m, 2 H), 6.81 (d, ³*J*_{H-H} = 8.6 Hz, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.57 – 7.20 (m, 8 H), 7.87 (s, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, RT, Aceton-*d*₆): δ 39.8 (CH₂), 54.1 (CH₂), 116.1 (CH), 123.0 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 138.3 (CH), 77.3 (C_{quart.}), 137.1 (C_{quart.}), 146.8 (C_{quart.}), 149.2 (C_{quart.}).

6 Experimenteller Teil

HRMS: ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_6]^+$: 331.1666 **gef.:** 331.1670; **ber. für** $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{DN}_6]^+$: 332.1728 **gef.:** 332.1730.

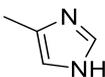
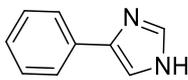
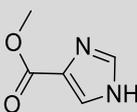
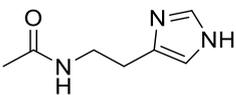
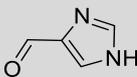
EA: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6$: C 69.07, H 5.49, N 25.44; **gef.:** C 68.61, H 5.20, N 24.99.

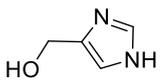
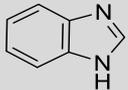
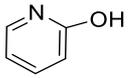
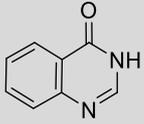
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3459 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 2125 (w), 1739 (w), 1615 (m), 1522 (m), 1435 (m), 1365 (s), 1228 (m), 1216 (m), 1136 (m), 1117 (m), 1092 (m), 1060 (m), 1052 (w), 907 (m), 816 (m), 737 (m), 711 (m), 694 (m), 658 (w), 624 (w).

6.8 Allgemeine Vorschrift 5 (AV5) zur Herstellung *N*-heterocyclisch-substituierter Triazol-Derivate 6

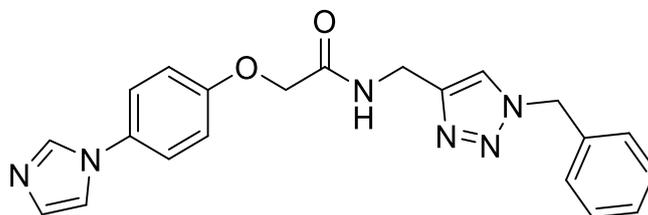
In einem sekurierten Mikrowellenrohr mit Magnetrührstäbchen wurde Methyl 2-(4-iodphenoxy)acetat (**1b**) (70.0 mg, 0.24 mmol, 1.20 Äq.) vorgelegt und in wasserfreiem MTBE (0.45 ml), sowie wasserfreiem MeOH (0.15 ml) gelöst. Im N₂-Gegenstrom wurde die Lipase Novozyme435[®] (35 mg, 50 w/t% bzgl. **1b**), Kupfer(I)oxid (2.00 mg, 0.011 mmol, 8mol%), Benzoessäure (1.00 mg, 0.008 mmol, 4 mol%) und Propargylamin (15.0 µl, 0.20 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde nun bei 45 °C und 300 rpm 7 h lang inkubiert. Der Fortschritt wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Abkühlen auf RT wurde im Stickstoffgegenstrom wasserfreies DMF (0.50 ml), PEG (40.0 mg, 200 mg/mmol bzgl. Propargylamin), Trikaliumphosphat (87.0 mg, 0.40 mmol, 2.00 Äq.) und Stickstoffheterocyclus **N** (0.30 mmol, 1.50 Äq.) hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei 120 bzw. 140 °C 0.5 – 3 h lang im Mikrowellenreaktor gerührt. Das Rohprodukt wurde auf Celite[®] 545 aufgetragen und anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das Produkt **6** wurde gegebenenfalls aus Aceton/*n*-Hexan (1:2) umkristallisiert. Nachfolgende *Tabelle 20* enthält Einwaagen sowie Ausbeuten der synthetisierten Beispielverbindungen.

Tabelle 20: Übersicht zu den Einwaagen und Ausbeuten der synthetisierten Triazolderivate **6**

Eintrag	N-Heterocyclus	T [°C]	Zeit	Ausbeute
1	N1  (20.5 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120	0.50 h	6a (53.0 mg, 0.14 mmol, 68 %)
2	N2  (21.0 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120	0.50 h	6b (47.0 mg, 0.12 mmol, 60 %)
3	N3  (25.0 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120	2.00 h	6c (45.0 mg, 0.11 mmol 56 %)
4	N4  (25.0 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120	2.00 h	6d (17.0 mg, 0.04 mmol, 21 %)
		+	+	
5	N5  (43.3 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120	2.00 h	6e (48.0 mg, 0.10 mmol, 52 %)
		+	+	
6	N6  (38.0 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120	2.00 h	6f (38.0 mg, 0.09 mmol, 40 %)
		+	+	
7	N7  (46.1 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120	2.00 h	6g (59.0 mg, 0.12 mmol, 62 %)
		+	+	
8	N8  (29.0 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120	2.00 h	6h (36.0 mg, 0.09 mmol, 43 %)
		+	+	

9	N9  (29.0 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120 +	2.00 h +	6i (32.0 mg, 0.08 mmol, 38 %).
10	N10  (36.0 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120 +	2.00 h +	6j (18.0 mg, 0.04 mmol, 21 %)
11	N11  (29.0 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	140	1.00 h	6j (37.0 mg, 0.09 mmol, 45 %)
12	N12  (44.0 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	120 +	2.00 h +	6k (22.0 mg, 0.05 mmol, 23 %)

6.8.1 2-[4-(1*H*-Imidazol-1-yl)phenoxy]-*N*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (**6a**)

**6a**C₂₁H₂₀N₆O₂

[388.43]

Das Triazolderivat **6a** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1) konnte das Produkt **6a** als farbloser Feststoff (53.0 mg, 0.136 mmol, 68 %, **Smp.**: 153.6 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.20.

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 4.38 (d, ³*J*_{H-H} = 5.8 Hz, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 7.01 – 7.13 (m, 3 H), 7.25 – 7.33 (m, 5 H), 7.48 – 7.60 (m, 2 H), 7.60 – 7.67 (m, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.67 (t, ³*J*_{H-H} = 5.9 Hz, 1 H).

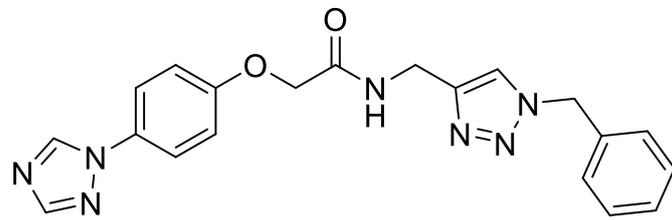
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 35.1 (CH₂), 52.7 (CH₂), 67.1 (CH₂), 115.7 (2x CH), 118.3 (CH), 121.9 (2x CH), 122.9 (CH), 127.9 (2x CH), 128.1 (2x CH), 128.7 (2x CH), 129.6 (CH), 130.1 (C_{quart.}), 135.5 (CH), 136.1 (C_{quart.}), 145.0 (C_{quart.}), 156.4 (C_{quart.}), 167.5 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 777.9 ([2M+H]⁺, 9%), 389.3 ([M+H]⁺, 100%).

EA: ber. für C₂₁H₂₀N₆O₂: C 64.94, H 5.19, N 21.64; **gef.:** C 64.75, H 5.20, N 21.35.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3224 (w), 3196 (w), 3101 (w), 3076 (w), 3051 (w), 1660 (s), 1651 (s), 1514 (m), 1496 (m), 1485 (m), 1452 (m), 1435 (m), 1344 (m), 1300 (w), 1271 (m), 1220 (s), 1184 (m), 1132 (m), 1118 (m), 1060 (s), 1049 (m), 1006 (m), 910 (m), 844 (m), 792 (m), 758 (s), 723 (s), 700 (s), 657 (m), 642 (m), 617 (m).

6.8.2 2-[4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)phenoxy]-*N*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (**6b**)



6b
 $C_{20}H_{19}N_7O_2$
 [389.41]

Das Triazolderivat **6b** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1), konnte das Produkt **6b** als farbloser Feststoff (47.0 mg, 0.12 mmol, 60 %, **Smp.:** 164.3 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.20.

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 4.53 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 7.09 – 7.17 (m, 2 H), 7.25 – 7.38 (m, 5 H), 7.67 – 7.74 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H).

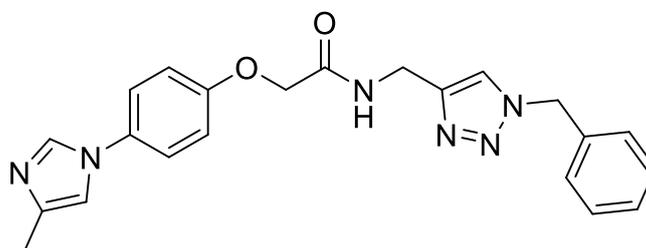
¹³C-NMR (75 MHz, MeOH-*d*₄): 35.3 (CH₂), 54.9 (CH₂), 68.4 (CH₂), 112.8 (C_{quart.}), 116.9 (2x CH), 122.9 (2x CH), 124.2 (C_{quart.}), 129.1 (3x CH), 129.6 (CH), 130.0 (3x CH), 142.9 (C_{quart.}), 152.7 (CH), 158.9 (C_{quart.}), 170.7 (C_{quart.}).

HRMS: ber. für ([C₂₀H₁₉N₇O₂-H]⁺): 390.1673 **gef.:** 390.1676.

EA: ber. Für C₂₀H₁₉N₇O₂: C 61.69, H 4.92, N 25.18; **gef.:** C 59.66, H 4.53, N 23.91.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3647 (w), 3113 (w), 3034 (w), 2989 (w), 2953 (w), 2900 (w), 2510 (w), 2306 (w), 2146 (w), 1946 (w), 1654 (s), 1616 (w), 1597 (w), 1521 (s), 1490 (w), 1473 (m), 1456 (w), 1425 (m), 1408 (w), 1355 (w), 1332 (w), 1278 (m), 1251 (m), 1240 (s), 1219 (m), 1170 (w), 1159 (m), 1132 (m), 1105 (m), 1068 (s), 1055 (s), 1031 (m), 1008 (w), 981 (m), 962 (m), 920 (w), 898 (m), 831 (s), 798 (m), 765 (m), 721 (s), 696 (m), 669 (s), 637 (m).

6.8.3 2-[4-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)phenoxy]-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (**6c**)



6c
 $C_{22}H_{22}N_6O_2$
 [402.45]

Das Triazolderivat **6c** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1), konnte das Produkt **6c** als farbloser Feststoff (45 mg, 0.112 mmol 56 %, **Smp.**: 152.4 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.22.

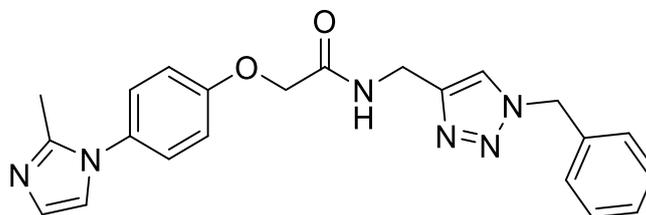
¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 2.43 (s, 3 H), 4.38 (d, ³J_{H-H} = 5.9 Hz, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 7.01 – 7.13 (m, 3 H), 7.25 – 7.40 (m, 5 H), 7.50 – 7.57 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.67 (t, ³J_{H-H} = 5.9 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOH-*d*₄): δ 22.4 (CH₃), 35.2 (CH₂), 55.0 (CH₂), 68.8 (CH₂), 112.7 (C_{quart.}), 117.0 (2x CH), 122.7 (2x CH), 124.2 (C_{quart.}), 129.0 (3x CH), 129.8 (CH), 130.2 (3x CH), 143.0 (C_{quart.}), 152.8 (C_{quart.}), 158.8 (C_{quart.}), 170.9 (C_{quart.}).

HRMS: ber. für [C₂₂H₂₂N₆O₂-H]⁺: 403.1877 gef.: 403.1881; ber. für [C₂₂H₂₁DN₆O₂-H]⁺: 404.1940 gef.: 404.1944; ber. für [C₂₂H₂₀D₂N₆O₂-H]⁺: 405.2003; gef.: 405.2003.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3459 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 1719 (m), 1664 (w), 1512 (m), 1434 (m), 1365 (s), 1228 (s), 1216 (s), 1091 (w), 1071 (w), 1027 (w), 889 (w), 820 (w), 720 (w), 695 (w), 602 (w).

6.8.4 2-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-1-yl)phenoxy]-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6d)



6d
 $C_{22}H_{22}N_6O_2$
 [402.45]

Das Triazolderivat **6d** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1), konnte das Produkt **6c** als farbloser Feststoff (17 mg, 0.04 mmol 21 %, **Smp.:** 109.4 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.22.

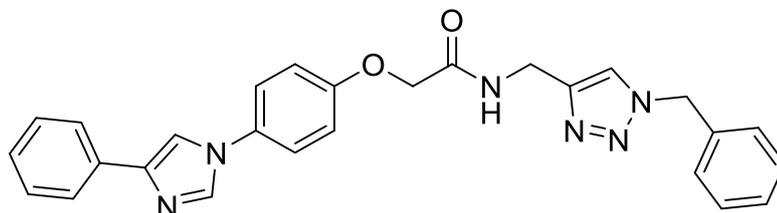
¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 2.42 (s, 3 H), 4.40 (d, $^3J_{H-H} = 5.9$ Hz, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.99 – 7.10 (m, 3 H), 7.21 – 7.38 (m, 5 H), 7.48 – 7.54 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.63 (t, $^3J_{H-H} = 5.9$ Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOH-*d*₄): δ 22.3 (CH₃), 35.3 (CH₂), 55.2 (CH₂), 68.7 (CH₂), 112.7 (C_{quart.}), 115.0 (2x CH), 122.9 (2x CH), 124.0 (C_{quart.}), 128.9 (3x CH), 129.8 (CH), 130.4 (3x CH), 142.8 (C_{quart.}), 153.0 (C_{quart.}), 157.9 (C_{quart.}), 170.2 (C_{quart.}).

HRMS: ber. für [C₂₂H₂₂N₆O₂-H]⁺: 403.1877 **gef.:** 403.1874.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3459 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 1719 (m), 1664 (w), 1512 (m), 1434 (m), 1365 (s), 1228 (s), 1216 (s), 1091 (w), 1071 (w), 1027 (w), 889 (w), 820 (w), 720 (w), 695 (w), 602 (w).

6.8.5 2-[4-(4-Phenyl-1H-imidazol-1-yl)phenoxy]-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (**6e**)

**6e**C₂₇H₂₄N₆O₂

[464.52]

Das Triazolderivat **6e** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1) konnte das Produkt **6e** als farbloser Feststoff (48 mg, 0.104 mmol, 52 %, **Smp.:** 174.5 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.21.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.39 (d, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 7.05 – 7.16 (m, 2 H), 7.17 – 7.46 (m, 8 H), 7.56 – 7.68 (m, 2 H), 7.80 – 7.86 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.15 – 8.24 (m, 2 H), 8.68 (t, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34.1 (CH₂), 52.7 (CH₂), 67.1 (CH₂), 115.8 (3x CH), 121.7 (3x CH₂), 123.0 (CH), 124.4 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (2x CH), 128.1 (CH₂), 128.5 (2x CH), 128.7 (3x CH), 134.1 (C_{quart.}), 135.9 (C_{quart.}), 136.1 (C_{quart.}), 141.6 (C_{quart.}), 145.0 (C_{quart.}), 156.5 (C_{quart.}), 167.5 (C_{quart.}).

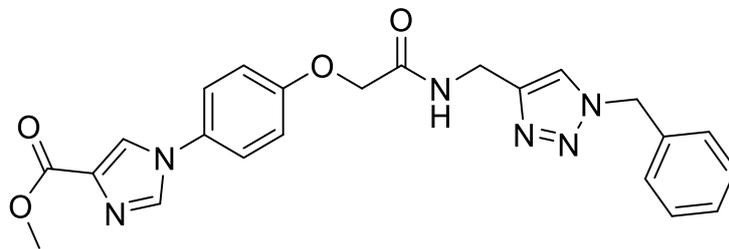
MS(ESI) (m/z (%)): 465 ([M+H]⁺, 100%).

HRMS: ber. für [C₂₇H₂₄N₆O₂-H]⁺: 465.2035 **gef.:** 465.2038.

EA: ber. für C₂₇H₂₄N₆O₂: C 69.51, H 5.21, N 18.01; **gef.:** C 68.64, H 5.09, N 17.65.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3236 (w), 3132 (w), 3105 (w), 3076 (w), 3059 (w), 3030 (w), 2935 (w), 2908 (w), 2845 (w), 2804 (w), 1662 (m), 1651 (w), 1608 (w), 1554 (w), 1514 (s), 1487 (w), 1487 (w), 1433 (w), 1423 (w), 1321 (w), 1300 (w), 1282 (w), 1267 (m), 1247 (s), 1240 (m), 1219 (m), 1193 (w), 1174 (w), 1159 (w), 1132 (w), 1112 (w), 1051 (m), 1037 (m), 1026 (w), 993 (w), 950 (w), 864 (w), 833 (s), 808 (w), 796 (w), 765 (w), 725 (s), 690 (s), 665 (m).

6.8.6 Methyl 1-[4-(2-[[1-(benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino]-2-oxoethoxy)-phenyl]-1*H*-imidazol-4-carboxylat (6f**)**

**6f**C₂₃H₂₂N₆O₄

[446.46]

Das Triazolderivat **6f** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1) konnte das Produkt **6f** als farbloser Feststoff (38 mg, 0.086 mmol, 40 %, **Smp.**: 204.1 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.15.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.10 (s, 3 H), 3.07 (s, 2 H), 4.38 (d, ³*J* = 5.8 Hz, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 7.03 – 7.14 (m, 2 H), 7.23 – 7.43 (m, 5 H), 7.58 – 7.71 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.67 (t, ³*J*_{H-H} = 5.8 Hz, 1 H).

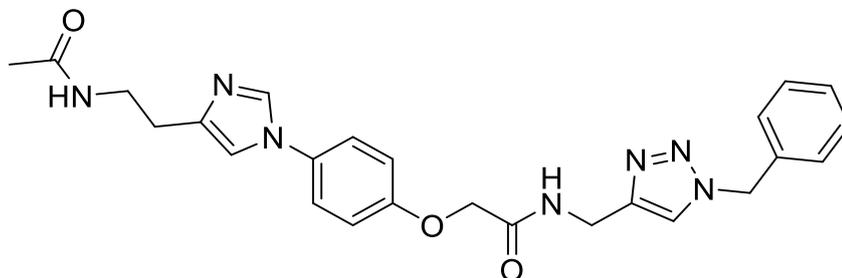
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34.1 (CH₂), 52.7 (CH₂), 67.1 (CH₂), 115.8 (3x CH), 121.7 (3x CH₂), 123.0 (CH), 124.4 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (2x CH), 128.1 (CH₂), 128.5 (2x CH), 128.7 (3x CH), 134.1 (C_{quart.}), 135.9 (C_{quart.}), 136.1 (C_{quart.}), 141.6 (C_{quart.}), 145.0 (C_{quart.}), 156.5 (C_{quart.}), 167.5 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 434 ([M-Me+D]⁺, 100%), 447 ([M+D]⁺, 60).

EA: ber. Für C₂₃H₂₂N₆O₄: C 61.60, H 5.39, N 18.74; **gef.:** C 61.46, H 5.28, N 18.58.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3456 (w), 3384 (w), 2970 (w), 2946 (w), 2574 (w), 2126 (w), 1728 (s), 1675 (m), 1517 (m), 1435 (m), 1366 (s), 1216 (s), 1165 (w), 1146 (w), 1091 (w), 1074 (m), 1053 (w), 967 (w), 902 (m), 829 (w), 773 (w), 722 (w), 691 (w), 661 (w).

6.8.7 2-{4-[4-(2-Acetamidoethyl)-1H-imidazol-1-yl]phenoxy}-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6g)

**6g**C₂₅H₂₅N₇O₃

[473.53]

Das Triazolderivat **6g** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1) konnte das Produkt **6g** als farbloser Feststoff (59 mg, 0.124 mmol, 62 %, **Smp.:** > 260 °C (Zersetzung)) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.12.

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-*d*₄): δ 1.93 (s, 3 H), 2.79 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.73 (d, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, 1 H), 7.04 – 7.13 (m, 2 H), 7.22 (d, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, 1 H), 7.25 – 7.37 (m, 5 H), 7.42 (d, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H).

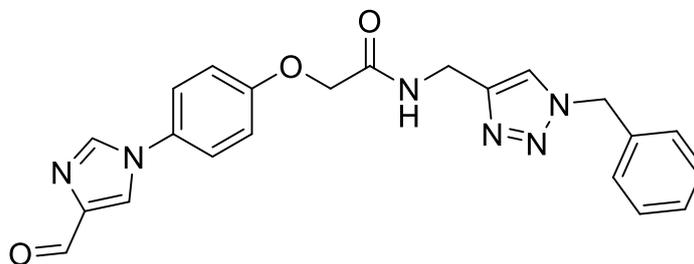
¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-*d*₄): δ 22.5 (CH₃), 35.3 (CH₂), 40.1 (CH₂), 40.3 (CH₂), 54.9 (CH₂), 68.5 (CH₂), 114.6 (CH), 117.1 (2x CH), 123.7 (CH), 129.0 (2x CH), 129.1 (CH), 130.0 (CH), 136.7 (C_{quart.}), 136.8 (C_{quart.}), 158.4 (C_{quart.}), 170.9 (C_{quart.}), 173.3 (C_{quart.}), 210.1 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 474 ([M+H]⁺, 70), 475 ([M+D]⁺, 70), 476 ([MD+D]⁺, 100), 477 ([MD₂+D]⁺, 80), 478 ([MD₃+D]⁺, 80), 479 ([MD₄+D]⁺, 60).

HRMS: ber. für [C₂₅H₂₄N₇O₃-H]⁺: 474.2249 **gef.:** 474.2253.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3456 (w), 3264 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 2574 (w), 2126 (w), 1744 (m), 1649 (w), 1521 (m), 1435 (m), 1366 (s), 1228 (m), 1216 (m), 1092 (m), 1047 (w), 970 (w), 899 (m), 819 (m), 768 (m), 718 (m), 695 (m), 611 (m).

6.8.8 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(4-formyl-1*H*-imidazol-1-yl)phenoxy]acetamid (**6h**)



6h
 $C_{22}H_{20}N_6O_3$
 [416.44]

Das Triazolderivat **6h** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1) konnte das Produkt **6h** als farbloser Feststoff (36 mg, 0.086 mmol, 43 %, **Smp.:** 179.9 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.21.

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-*d*₄): δ 4.53 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 7.06 – 7.16 (m, 2 H), 7.27 – 7.37 (m, 5 H), 7.49 – 7.55 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H).

¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-*d*₄): δ 30.7 (CH), 35.3 (CH₂), 54.9 (CH₂), 68.4 (CH₂), 116.4 (CH), 117.2 (2x CH), 124.2 (CH), 124.4 (2x CH), 129.1 (2x CH), 129.6 (CH), 130.0 (2x CH), 131.7 (C_{quart.}), 136.8 (C_{quart.}), 146.5 (C_{quart.}), 159.2 (C_{quart.}), 170.7 (C_{quart.}), 186.1 (C_{quart.}).

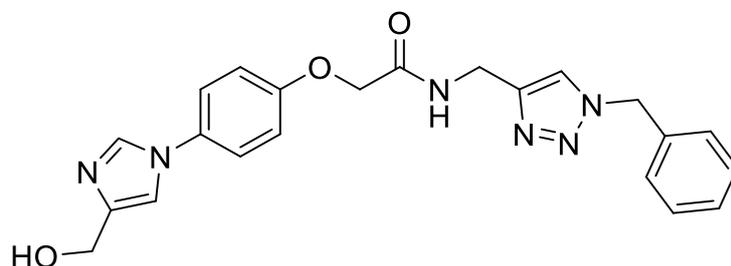
MS(ESI) (m/z (%)): 417 ([M+H]⁺, 100), 423 ([M+NH₄]⁺, 30).

HRMS: ber. für [C₂₂H₂₀N₆O₃-H]⁺: 417.1670 gef.: 417.1670, ber. für [C₂₂H₁₉DN₆O₃-H]⁺: 418.1732; gef.: 418.1731, ber. für [C₂₂H₁₈D₂N₆O₃-H]⁺: 419.1795; gef.: 419.1790.

EA: ber. Für C₂₂H₂₀N₆O₃: C 63.45, H 4.84, N 20.18; gef.: C 62.93, H 4.87, N 19.67.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3455 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 2125 (w), 1724 (m), 1680 (m), 1661 (m), 1536 (m), 1514 (m), 1434 (m), 1365 (s), 1216 (s), 1114 (m), 1092 (m), 1073 (m), 1052 (w), 993 (m), 968 (w), 896 (m), 830 (m), 767 (m), 724 (m), 693 (m), 664 (w), 624 (w), 592 (w).

6.8.9 N-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-[4-(hydroxymethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phenoxy]acetamid (6i**)**

**6i**C₂₂H₂₂N₆O₃

[418.45]

Das Triazolderivat **6i** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1) konnte das Produkt **6i** als farbloser Feststoff (32 mg, 0.076 mmol, 38 %, **Smp.:** 166.0 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.17.

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 4.46 – 4.67 (m, 6 H), 5.55 (s, 2 H), 7.05 – 7.14 (m, 2 H), 7.23 -- 7.56 (m, 10 H), 7.80 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H).

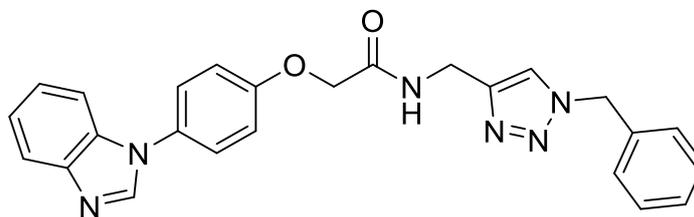
¹³C-NMR (75 MHz, MeOH-*d*₄): δ 35.3 (CH₂), 54.9 (CH₂), 57.5 (CH₂), 68.5 (CH₂), 116.4 (CH), 117.2 (2x CH), 124.2 (CH), 124.4 (2x CH), 129.1 (2x CH), 129.6 (CH), 130.0 (2x CH), 131.7 (C_{quart.}), 136.8 (C_{quart.}), 146.5 (C_{quart.}), 159.2 (C_{quart.}), 170.7 (C_{quart.}), 186.1 (C_{quart.}).

HRMS: ber. für [C₁₉H₂₂N₆O₃-H]⁺: 419.1826; **gef.:** 419.1829, **ber. für [C₁₉H₂₁DN₆O₃-H]⁺:** 420.1889; **gef.:** 420.1892, **ber. für [C₂₂H₂₀D₂N₆O₃-H]⁺:** 421.1952; **gef.:** 421.1951.

EA: ber. Für C₂₂H₂₂N₆O₃: C 63.15, H 5.30, N 20.08; **gef.:** C 62.54, H 5.10, N 19.36.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3327 (w), 3151 (w), 2962 (w), 1737 (w), 1681 (m), 1620 (w), 1518 (s), 1495 (m), 1455 (m), 1421 (m), 1388 (w), 1369 (w), 1308 (w), 1250 (s), 1216 (m), 1177 (w), 1145 (w), 1113 (w), 1078 (m), 1064 (m), 1052 (m), 1027 (m), 999 (w), 971 (w), 891 (w), 836 (s), 792 (m), 736 (m), 723 (m), 692 (m), 639 (w), 572 (w).

6.8.10 2-[4-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-yl)phenoxy]-*N*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6j**)**

**6j**C₂₅H₂₂N₆O₂

[438.18]

Das Triazolderivat **6j** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1) konnte das Produkt **6j** als farbloser Feststoff (18 mg, 0.042 mmol, 21 %, **Smp.**: 184.2 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.21.

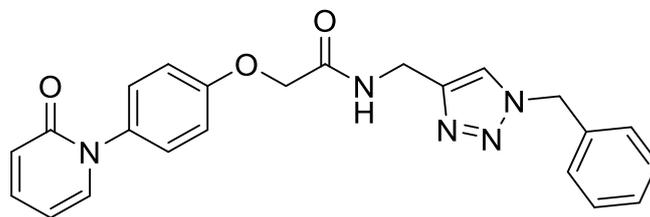
¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 4.40 (d, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, 2 H), 4.62 (s, 2 H),

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34.1 (CH₂), 52.7 (CH₂), 67.1 (CH₂), 116.0 (2x CH), 122.2 (CH), 123.0 (CH), 123.4 (CH), 125.3 (2x CH), 128.0 (3x CH), 128.1 (2x CH), 128.7 (3x CH), 136.1 (3x C_{quart.}), 157.1 (3x C_{quart.}), 165.5 (C_{quart.}).

HRMS: ber. für [C₂₅H₂₂N₆O₂-H]⁺: 439.1887 **gef.:** 439.1888.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3456 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 2125 (w), 1738 (m), 1680 (m), 1660 (m), 1536 (m), 1515 (m), 1434 (m), 1365 (s), 1228 (s), 1216 (m), 1114 (m), 1092 (m), 1075 (m), 1052 (w), 968 (w), 899 (m), 829 (m), 770 (m), 724 (m), 698 (m), 664 (w), 625 (w), 593 (w).

6.8.11 N-[(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)phenoxy]acetamid (6k)

**6k**C₂₃H₂₁N₅O₃

[415.45]

Das Triazolderivat **6k** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1) konnte das Produkt **6k** als farbloser Feststoff (37 mg, 0.09 mmol, 45 %, **Smp.**: 191.9 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.23.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.34 (d, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 6.29 (t, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 1 H), 6.46 (d, ³J_{H-H} = 9.2 Hz, 1 H), 7.03 (d, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, 2 H), 7.23 – 7.41 (m, 4 H), 7.49 (ddd, ³J_{H-H} = 8.9, 6.5 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.0 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.09 (t, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, 1 H).

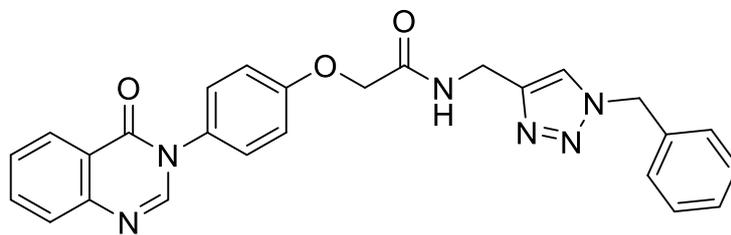
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34.1 (CH₂), 52.7 (CH₂), 67.0 (CH₂), 105.5 (CH), 114.9 (2x CH), 120.4 (CH₂), 123.0 (C_{quart.}), 127.8 (2x CH), 128.0 (2x CH), 128.1 (CH₂), 128.7 (3x CH), 134.2 (C_{quart.}), 136.1 (C_{quart.}), 136.1 (C_{quart.}), 139.3 (C_{quart.}), 140.5 (CH), 157.1 (C_{quart.}), 161.4 (C_{quart.}), 167.5 (C_{quart.}).

MS(ESI): 416 ([M+H]⁺, 100%), 434 ([M+NH₄]⁺, 55), 478 ([M+Isoprop+H]⁺, 10).

EA: ber. für C₂₃H₂₂N₆O₄: C 66.49, H 5.10, N 16.86; gef.: C 66.46, H 5.09, N 16.80.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3583 (w), 3500 (w), 3232 (w), 3142 (w), 2910 (w), 1654 (s), 1610 (w), 1581 (s), 1570 (m), 1554 (m), 1529 (s), 1510 (s), 1496 (w), 1456 (w), 1438 (m), 1429 (w), 1294 (m), 1251 (m), 1226 (m), 1182 (m), 1156 (w), 1134 (m), 1056 (s), 856 (m), 839 (m), 827 (m), 796 (w), 769 (s), 727 (s), 694 (w), 667 (w).

6.8.12 N-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(4-oxochinazolin-3(4*H*)-yl)phenoxy]acetamid (6I**)**



6I
 $C_{26}H_{22}N_6O_3$
 [466.50]

Das Triazolderivat **6I** wurde nach **AV5** dargestellt. Die Reaktionskontrolle erfolgte per DC. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (DCM/MeOH 30:1, dann 20:1) konnte das Produkt **6I** als farbloser Feststoff (22 mg, 0.046 mmol, 23 %, **Smp.**: 201.9 °C) erhalten werden.

R_f (DCM/MeOH 15:1): 0.12.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.39 (d, $^3J_{H-H} = 5.8$ Hz, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.97 – 7.22 (m, 2 H), 7.27 – 7.48 (m, 6 H), 7.57 – 7.78 (m, 2 H), 7.84 – 8.01 (m, 2 H), 8.20 (dd, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, $^4J_{H-H} = 1.5$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.71 (t, $^3J_{H-H} = 5.8$ Hz, 1 N-H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 34.1 (CH₂), 52.8 (CH₂), 67.1 (CH₂), 115.2 (2x CH), 122.0 (C_{quart.}), 123.0 (CH), 126.5 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (2x CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2x CH), 130.9 (C_{quart.}), 134.7 (CH), 136.2 (C_{quart.}), 145.1 (C_{quart.}), 147.5 (CH), 147.8 (C_{quart.}), 157.8 (C_{quart.}), 160.3 (C_{quart.}), 167.8 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 234 ([M+2H]⁺, 12), 296 ([M+ACN+2H]⁺, 13), 467 ([M+H]⁺, 100), 546 ([M+DMSO+H]⁺, 15).

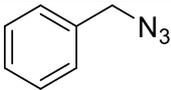
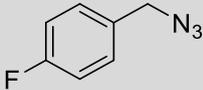
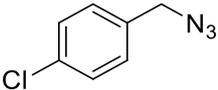
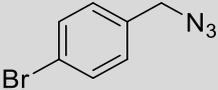
HRMS: ber. für [C₂₆H₂₂N₆O₃-H]⁺: 467.1827 **gef.:** 467.1830.

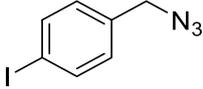
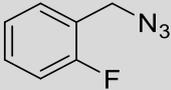
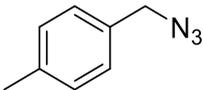
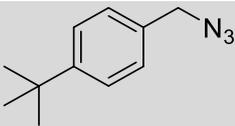
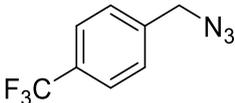
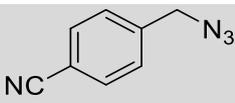
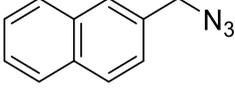
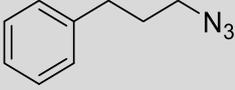
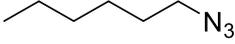
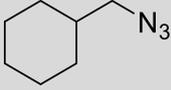
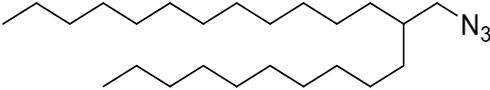
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970 (w), 2159 (w), 2026 (w), 1975 (w), 1738 (s), 1672 (s), 1616 (w), 1517 (m), 1470 (w), 1455 (m), 1434 (w), 1374 (m), 1324 (w), 1291 (w), 1264 (m), 1231 (m), 1216 (m), 1169 (w), 1113 (w), 1070 (w), 1051 (w), 1023 (w), 915 (w), 845 (w), 828 (w), 811 (w), 797 (w), 778 (w), 770 (w), 758 (w), 725 (m), 706 (w), 642 (w), 617 (w).

6.9 Allgemeine Vorschrift 6 (AV6) zur Synthese Triazol-substituierter Benzoxazinon-Derivate 7.

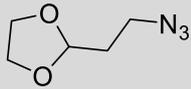
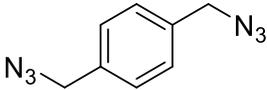
In einem sekurierten Mikrowellenrohr mit Magnetrührstäbchen wurde zunächst Methyl 2-(2-iodphenoxy)acetat (**1c**) (71.0 mg, 0.24 mmol, 1.20 Äq.) vorgelegt und in 0.35 ml MTBE (1.4 ml/mmol bezogen auf Propargylamin) gelöst. Zu der Lösung wurden dann 35.0 mg (50 %w/t bezogen auf **1c**) CAL-B, 1.00 mg (0.008 mmol, 0.04 Äq.) Kupfer(I)oxid sowie 1.00 mg (0.008 mmol, 0.04 Äq.) Benzoesäure gegeben. Abschließend wurde die Lösung mit 0.015 ml (0.20 mmol, 1.00 Äq.) Propargylamin, (0.30 mmol, 1.50 Äq.) des jeweiligen Benzylazids **2** sowie 0.25 ml (1ml/mmol) Methanol versetzt. Die Lösung wurde bei 45 °C und 300 rpm über Nacht (mindestens 7 h) inkubiert. Zur auf RT abgekühlten Reaktionslösung wurden im Stickstoffgegenstrom anschließend 0.40 ml DMF zugegeben und mit 86.0 mg (0.40 mmol, 2.00 Äq.) Kaliumphosphat versetzt. Anschließend wurde die Lösung bei 120 °C 30 min lang im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® 545 adsorbiert und säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus *n*-Hexan/EE (1:1) gereinigt. Das erhaltene Produkt **7** wurde gegebenenfalls aus einem Hexan/Aceton-Gemisch (5:1) umkristallisiert. Nachfolgende *Tabelle 21* enthält Einwaagen und Ausbeuten der synthetisierten Benzoxazinon-Derivate **7**.

Tabelle 21: Übersicht zu den Einwaagen und Ausbeuten der synthetisierten Benzoxazinonderivate **7**.

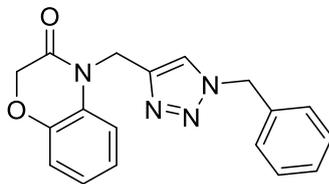
Eintrag	Azid 2	Ausbeute 7
1	 2t (38 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	7a (64 mg, 0.198 mmol, 99 %)
2	 2a (39 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	7b (42 mg, 0.124 mmol, 64 %)
3	 2b (42 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	7c (70 mg, 0.198 mmol, 99 %)
4	 2c (45 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	7d (60 mg, 0.150 mmol, 75 %)

5		7e (38 mg, 0.070 mmol, 39 %)
	2d (78 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
6		7f (50 mg, 0.147 mmol, 74 %)
	2e (39 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
7		7g (45 mg, 0.135 mmol, 68 %)
	2f (42 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
8		7h (68 mg, 0.181 mmol, 91 %)
	2g (60 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
9		7i (65 mg, 0.170 mmol, 85 %)
	2h (49 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
10		7j (51 mg, 0.146 mmol, 73 %)
	2i (42 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
11		7k (54 mg, 0.144 mmol, 72 %)
	2j (55 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
12		7l (53 mg, 0.152 mmol, 76 %)
	2k (48 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
13		7m (61 mg, 0.190 mmol, 97 %)
	2s (41 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
14		7n (49 mg, 0.150 mmol, 75 %)
	2l (41 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
15		7o (68 mg, 0.120 mmol, 60 %)
	2m (131 µl, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	

6 Experimenteller Teil

16		7p (53 mg, 0.158 mmol, 79 %)
	2n (38 μ l, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	
17		7q (35 mg, 0.094 mmol, 47 %)
	2o (43 mg, 0.30 mmol, 1.50 Äq.)	

6.9.1 4-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7a)²⁰⁸

**7a**C₁₈H₁₆N₄O₂

[320.35]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7a** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt **7a** in Form eines farblosen Feststoffs (64.0 mg, 0.198 mmol, 99 %, **Smp.**: 135.6 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.45.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.60 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 6.91 – 7.06 (m, 3 H), 7.28 – 7.38 (m, 5 H), 7.39 – 7.48 (m, 1 H), 7.89 (s, 1 H).

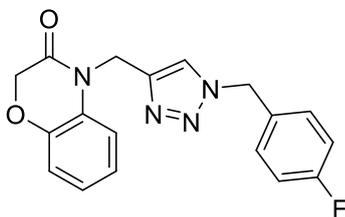
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 54.2 (CH₂), 68.2 (CH₂), 116.8 (CH), 117.3 (CH), 123.5 (CH), 124.2 (CH), 124.5 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (C_{quart.}), 136.9 (C_{quart.}), 144.2 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 321 ([M+H]⁺, 95), 343 ([M+Na]⁺, 48).

EA: ber. für [C₁₈H₁₆N₄O₂]: C 67.49, H 5.03, N 17.49; **gef.:** C 67.50, H 4.92, N 17.48.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400 (w), 3150 (w), 3059 (w), 3032 (w), 2986 (w), 2884 (w), 2851 (w), 1672 (s), 1595 (w), 1503 (s), 1497 (s), 1470 (s), 1437 (s), 1404 (s), 1368 (w), 1344 (w), 1327 (w), 1287 (s), 1244 (s), 1221 (w), 1196 (w), 1186 (w), 1171 (w), 1128 (s), 1105 (w), 1076 (w), 1057 (s), 1045 (s), 1028 (w), 1018 (w), 1005 (w), 937 (w), 885 (w), 851 (w), 827 (w), 816 (w), 797 (w), 756 (s), 739 (s), 729 (s), 716 (s), 656 (s).

6.9.2 4-[(1-(4-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (**7b**)

**7b**C₁₈H₁₅FN₄O₂

[338,34]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7b** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt **7b** (42.0 mg, 0.124 mmol, 62 %, **Smp.**: 131.9 °C) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.48.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.60 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 6.92 – 7.06 (m, 3 H), 7.07 – 7.17 (m, 2 H), 7.33 – 7.48 (m, 3 H), 7.90 (s, 1 H).

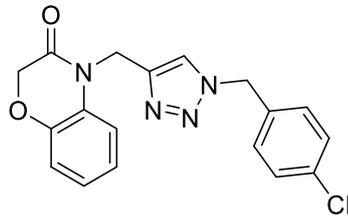
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 53.4 (CH₂), 68.2 (CH₂), 116.4 (d, *J*_{C-F} = 21.8 Hz, CH), 116.8 (2x CH), 117.4 (2x CH), 123.5 (CH), 124.2 (C_{quart.}), 124.5 (2x CH), 129.9 (C_{quart.}), 131.2 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz, CH), 144.3 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 161.8 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 122 ([M+2H+Na]⁺, 12), 339 ([M+H]⁺, 100), 378 ([M+K]⁺, 15), 699 ([2M+Na]⁺, 35).

EA: ber. für [C₁₈H₁₅FN₄O₂]: C 63.90, H 4.47, N 16.56; **gef.:** C 63.98, H 4.53, N 16.67.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3017 (w), 2975 (w), 2910 (w), 2115 (w), 1670 (s), 1635 (w), 1615 (w), 1610 (w), 1600 (w), 1521 (m), 1483 (w), 1466 (m), 1410 (w), 1398 (m), 1352 (w), 1318 (s), 1280 (m), 1218 (s), 1209 (s), 1200 (w), 1166 (m), 1112 (s), 1101 (m), 1090 (w), 1042 (w), 1010 (w), 889 (m), 841 (w), 790 (w), 767 (w), 751 (w), 740 (w), 699 (w).

6.9.3 4-[(1-(4-Chlorbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7c)²⁰⁸

**7c**C₁₈H₁₅ClN₄O₂

[354,79]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7c** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt **7c** (70.0 mg, 0.198 mmol, 99 %, **Smp.:** 131.8 °C) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.48.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.60 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 6.91–7.06 (m, 3 H), 7.30–7.46 (m, 5 H), 7.92 (s, 1 H).

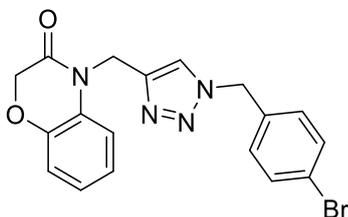
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 53.4 (CH₂), 68.2 (CH₂), 116.7 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 129.7 (2x CH), 129.9 (C_{quart.}), 130.7 (2x CH), 134.5 (C_{quart.}), 135.9 (C_{quart.}), 144.3 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 125 ([M+H+Na]⁺, 100), 355 ([M+H]⁺, 65), 357 ([M+Isoprop+H]⁺, 40).

EA: ber. für [C₁₈H₁₅ClN₄O₂]: C 60.94, H 4.26, N 15.79; **gef.:** C 60.75, H 4.26, N 15.57.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3459 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2947 (w), 2105 (w), 1738 (w), 1677 (m), 1497 (w), 1436 (m), 1404 (m), 1365 (s), 1301 (w), 1277 (w), 1228 (s), 1216 (s), 1121 (w), 1090 (w), 1055 (w), 1045 (w), 1018 (w), 930 (w), 884 (w), 842 (w), 785 (w), 749 (m), 684 (w).

6.9.4 4-[(1-(4-Brombenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7d)

**7d**C₁₈H₁₅BrN₄O₂

[399,24]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7d** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt **7d** (60.0 mg, 0.15 mmol, 75 %, **Smp.**: 137.6 °C) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.48.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.60 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 6.90 – 7.09 (m, 3 H), 7.23 – 7.33 (m, 2 H), 7.34 – 7.47 (m, 1 H), 7.59 – 7.48 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H).

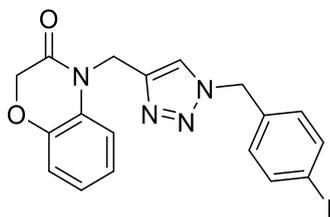
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 53.5 (CH₂), 68.2 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 122.8 (C_{quart.}), 123.5 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 129.9 (C_{quart.}), 131.0 (2x CH), 132.7 (2x CH), 136.4 (C_{quart.}), 144.3 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 399 ([M+H]⁺, 50), (461 [M+ACN+H]⁺, 12).

EA: ber. für [C₁₈H₁₅BrN₄O₂]: C 54.12, H 3.79, N 14.03; **gef.:** C 54.32, H 3.81, N 13.83.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3459 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 2105 (w), 1739 (w), 1686 (m), 1673 (m), 1501 (w), 1467 (w), 1435 (m), 1403 (m), 1365 (m), 1281 (w), 1253 (w), 1228 (s), 1216 (s), 1127 (w), 1092 (w), 1072 (w), 1054 (w), 1016 (w), 1009 (w), 970 (w), 849 (w), 823 (w), 805 (w), 783 (w), 751 (m), 685 (w), 620 (w).

6.9.5 4-[(1-(4-Iodbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (7e)

**7e**C₁₈H₁₅IN₄O₂

[446,24]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7e** wurde nach der **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt (38.0 mg, 0.07 mmol, 39 %, **Smp.:** 152.6 °C) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.48.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.60 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 6.93 – 7.08 (m, 3 H), 7.11 – 7.16 (m, 2 H), 7.39 – 7.44 (m, 1H), 7.70 – 7.76 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H).

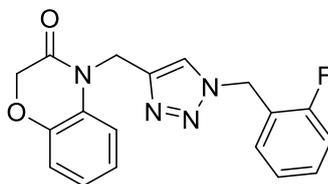
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 53.6 (CH₂), 68.2 (CH₂), 94.3 (C_{quart.}), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 129.9 (C_{quart.}), 131.1 (2x CH), 136.9 (C_{quart.}), 138.8 (2x CH), 144.3 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 447 ([M+H]⁺, 100).

EA: ber. für [C₁₈H₁₅IN₄O₂]: C 48.45, H 3.39, N 12.56; **gef.:** C 48.68, H 3.38, N 12.42.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3456 (w), 3016 (w), 2970 (w), 2946 (w), 2610 (w), 2105 (w), 1740 (w), 1678 (m), 1500 (w), 1467 (w), 1434 (m), 1403 (m), 1365 (s), 1279 (w), 1228 (s), 1216 (s), 1127 (w), 1092 (w), 1058 (w), 1008 (w), 889 (w), 836 (w), 823 (w), 768 (w), 750 (m), 685 (w).

6.9.6 4-[(1-(2-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (7f)

**7f**C₁₈H₁₅FN₄O₂

[338,34]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7f** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt **7f** (50.0 mg, 0.147 mmol, 74 %, **Smp.**: 110.8 °C) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.50.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.60 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 6.90 – 7.07 (m, 3 H), 7.11 – 7.24 (m, 2 H), 7.30 (td, ³J_{H-H} = 7.8 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.9 Hz, 1 H), 7.35 – 7.47 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H).

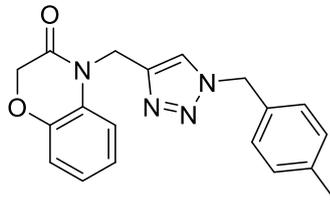
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 48.0 (d, CH₂, J_{C-F} = 4.4 Hz), 68.2 (CH₂), 116.4 (d, CH, J_{C-F} = 21 Hz), 116.8 (2x CH) 117.4 (2x CH), 123.5 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 125.6 (d, CH, J_{C-F} = 3.6 Hz), 123.8 (d, C_{quart.}, J_{C-F} = 14.8 Hz), 129.9 (C_{quart.}), 144.9 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 161.5 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 122 ([M+2H+Na]⁺, 10), 339 ([M+H]⁺, 100), 378 ([M+K]⁺, 10), 699 ([2M+Na]⁺, 20).

EA: ber. für [C₁₈H₁₅FN₄O₂]: C 63.90, H 4.47, N 16.56; gef.: C 63.64, H 4.48, N 16.32.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3016 (w), 2985 (w), 2900 (w), 2125 (w), 1680 (s), 1645 (w), 1625 (w), 1620 (w), 1600 (w), 1525 (m), 1483 (w), 1466 (m), 1408 (w), 1398 (m), 1350 (w), 1316 (s), 1282 (m), 1228 (s), 1216 (s), 1202 (w), 1166 (m), 1118 (s), 1107 (m), 1092 (w), 1052 (w), 1010 (w), 899 (m), 846 (w), 797 (w), 777 (w), 757 (w), 743 (w), 700 (w).

6.9.7 4-[(1-(4-Methylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7g)



7g²⁰⁸

C₁₉H₁₈N₄O₂

[334.37]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7g** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:2). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (6:1), konnte das Produkt **7g** in Form eines farblosen Feststoffs (45.0 mg, 0.135 mmol, 68 %, **Smp.**: 141.5 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.65.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 2.29 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 6.90 – 7.08 (m, 3 H), 7.21 – 7.26 (m, 4 H), 7.37 – 7.40 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H).

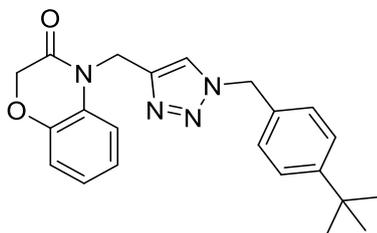
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 21.1 (CH₃), 37.6 (CH₂), 54.0 (CH₂), 68.2 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 124.0 (CH), 124.5 (CH), 128.9 (2x CH), 129.9 (C_{quart.}), 130.2 (2x CH), 133.9 (C_{quart.}), 138.9 (C_{quart.}), 144.2 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 335 ([M+H]⁺, 100), 398 ([M+ACN+Na]⁺, 20), 563 ([2M+H]⁺, 70), 691 ([2M+Na]⁺, 20).

EA: ber. für [C₁₉H₁₈N₄O₂]: C 68.25, H 5.43, N 16.76; **gef.:** C 68.05, H 5.32, N 16.50.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3815 (w), 3109 (w), 3064 (w), 2956 (w), 2920 (w), 2862 (w), 1683 (s), 1668 (m), 1600 (w), 1498 (m), 1467 (w), 1427 (w), 1404 (s), 1332 (m), 1296 (w), 1278 (w), 1250 (w), 1242 (m), 1211 (w), 1157 (w), 1130 (w), 1083 (w), 1055 (s), 1042 (w), 1006 (w), 893 (w), 860 (w), 850 (w), 827 (w), 752 (s), 732 (w), 686 (w).

6.9.8 4-[(1-(4-(*tert.*-Butyl)benzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7h)



7h²⁰⁸
 C₂₂H₂₄N₄O₂
 [376.46]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7h** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:2). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (8:1), konnte das Produkt **7h** in Form eines farblosen Feststoffs (68.0 mg, 0.18 mmol, 91 %, **Smp.**: 116.9 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.73.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 1.28 (s, 9 H), 4.60 (s, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 6.90 – 7.08 (m, 4 H), 7.21 – 7.31 (m, 2 H), 7.34 – 7.49 (m, 2H), 7.88 (s, 1 H).

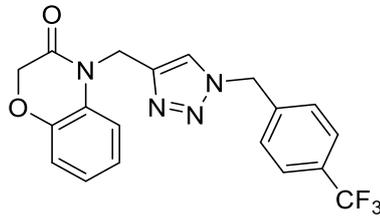
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 31.5 (3x CH₃), 35.1 (C_{quart.}), 37.6 (CH₂), 53.9 (CH₂), 68.2 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 124.2 (CH), 124.5 (CH), 126.5 (2x CH), 128.7 (2x CH), 129.9 (C_{quart.}), 133.9 (2x CH), 144.2 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 152.0 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 377 ([M+H]⁺, 65), 399 ([M+Na]⁺, 30), 775 ([2M+Na]⁺, 20).

EA: ber. für [C₂₂H₂₄N₄O₂]: C 70.19, H 6.43, N 14.88; gef.: C 70.14, H 6.64, N 14.66.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2964 (w), 2954 (w), 2868 (w), 1681 (s), 1604 (w), 1593 (w), 1502 (m), 1465 (w), 1400 (m), 1361 (w), 1346 (m), 1321 (w), 1305 (w), 1278 (m), 1255 (w), 1242 (s), 1222 (w), 1197 (w), 1163 (w), 1126 (w), 1116 (w), 1068 (w), 1049 (s), 1037 (m), 1018 (w), 993 (w), 929 (w), 879 (w), 835 (w), 823 (m), 792 (m), 758 (s), 752 (s), 738 (w), 725 (w), 709 (w), 677 (w), 646 (w).

6.9.9 4-[(1-(4-(Trifluormethyl)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7i)

**7i**C₁₉H₁₅F₃N₄O₂

[388.35]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7i** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt **7i** in Form eines farblosen Feststoffs (65.0 mg, 0.17 mmol, 85 %, **Smp.**: 147.5 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.45.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.60 (s, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 5.73 (s, 2 H), 6.90 – 7.08 (m, 4 H), 7.38 – 7.48 (m, 1 H), 7.52 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 2 H), 7.98 (s, 1 H).

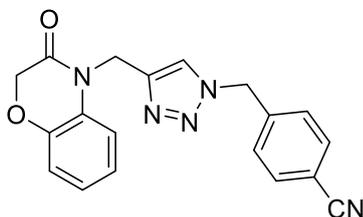
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 53.5 (CH₂), 68.3 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 124.5 (CH), 124.6 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 127.0 (C_{quart.}), 129.5 (2x CH), 129.9 (C_{quart.}), 130.6 (d, J_{C-F} = 34.5 Hz, C_{quart.}), 141.5 (C_{quart.}), 144.4 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 212 ([M+H+K]⁺, 65), 389 ([M+H]⁺, 100), 428 ([M+K]⁺, 25).

EA: ber. für [C₁₉H₁₅F₃N₄O₂]: C 58.76, H 3.89, N 14.43; **gef.:** C 58.78, H 3.98, N 14.22.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3142 (w), 2985 (w), 2900 (w), 1680 (s), 1645 (w), 1622 (w), 1608 (w), 1593 (w), 1502 (m), 1467 (w), 1436 (w), 1421 (w), 1404 (m), 1357 (w), 1325 (s), 1305 (w), 1282 (m), 1255 (w), 1238 (w), 1228 (w), 1219 (w), 1205 (w), 1166 (m), 1118 (s), 1107 (m), 1066 (s), 1053 (m), 1018 (m), 1001 (w), 943 (w), 898 (w), 862 (w), 819 (m), 790 (w), 742 (s), 719 (w), 686 (w), 611 (m).

6.9.10 4-[(1-(4-Cyanobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7j)



7j
 $C_{19}H_{15}N_5O_2$
 [345.36]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7j** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt **7j** in Form eines farblosen Feststoffs (51.0 mg, 0.15 mmol, 73 %, **Smp.**: 96.6 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.35.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.60 (s, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 5.74 (s, 2 H), 6.91 – 7.09 (m, 3 H), 7.36 – 7.45 (m, 1 H), 7.48 (d, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, 2 H), 7.72 – 7.82 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

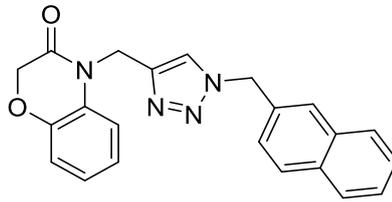
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 53.5 (CH₂), 68.3 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 119.0 (C_{quart.}), 123.5 (CH), 124.6 (CH), 124.6 (CH), 124.7 (CH), 126.6 (CH), 129.6 (2x CH), 129.8 (2x CH), 133.5 (2x CH), 142.3 (C_{quart.}), 144.4 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 116 ([M+3H]⁺, 68), 346 ([M+H]⁺, 100), 385 ([M+K]⁺, 45), 406 ([M+Isoprop+H]⁺, 25).

EA: ber. für [C₁₉H₁₅N₅O₂]: C 66.08, H 4.38, N 20.28; **gef.:** C 66.28, H 4.35, N 19.98.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970 (w), 2226 (w), 1738 (m), 1668 (s), 1607 (w), 1500 (m), 1471 (m), 1434 (m), 1410 (m), 1348 (m), 1280 (m), 1298 (m), 1239 (m), 1217 (m), 1163 (w), 1125 (m), 1071 (w), 1057 (m), 1047 (m), 1039 (m), 926 (w), 885 (w), 866 (w), 826 (m), 815 (m), 784 (s), 762 (m), 739 (s), 697 (w), 686 (m), 665 (w), 649 (w), 574 (m), 555 (w).

6.9.11 4-[(1-(Naphthalen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7k)

**7k**C₂₂H₁₈N₄O₂

[370.41]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7k** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt **7k** in Form eines farblosen Feststoffs (54.0 mg, 0.14 mmol, 72 %, **Smp.**: 138.9 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.64.

¹H-NMR: (600 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.59 (s, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 5.76 (s, 2 H), 6.92 – 7.04 (m, 3 H), 7.43 (ddd, ³*J*_{H-H} = 9.6, 8.2 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1.8 Hz, 2 H), 7.49 – 7.55 (m, 2 H), 7.81 – 7.92 (m, 4 H), 7.94 (s, 1 H).

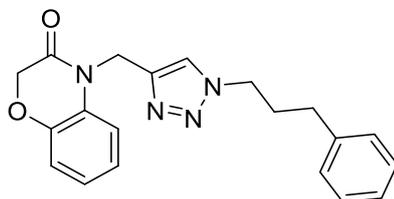
¹³C-NMR: (125 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 54.4 (CH₂), 68.2 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 129.9 (C_{quart.}), 134.0 (C_{quart.}), 134.2 (C_{quart.}), 134.4 (C_{quart.}), 144.3 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 371 ([M+H]⁺, 100), 393 ([M+Na]⁺, 25), 763 ([2M+Na]⁺, 15).

EA: ber. für [C₂₂H₁₈N₄O₂]: C 71.34, H 4.90, N 15.13; **gef.:** C 71.25, H 4.96, N 14.97.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3118 (w), 1664 (s), 1651 (w), 1597 (w), 1500 (m), 1469 (w), 1435 (w), 1404 (s), 1367 (w), 1323 (m), 1305 (w), 1284 (m), 1242 (m), 1219 (w), 1170 (w), 1128 (w), 1116 (w), 1076 (w), 1056 (m), 1047 (w), 1022 (w), 962 (w), 923 (w), 908 (w), 887 (w), 866 (w), 842 (w), 825 (m), 790 (s), 773 (w), 748 (s), 731 (m), 686 (m), 624 (w).

6.9.12 4-[(1-(3-Phenylpropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-on (7I)



7I
 $C_{20}H_{20}N_4O_2$
 [348.40]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7I** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:2). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (6:1), konnte das Produkt **7I** in Form eines farblosen Feststoffs (53.0 mg, 0.15 mmol, 76 %, **Smp.**: 97.2 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.52.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 2.19 (p, ³J_{H-H} = 6.5 Hz, 2 H), 2.60 (t, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, 2 H), 4.39 (t, ³J_{H-H} = 6.6 Hz, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 6.91 – 7.08 (m, 3 H), 7.13 – 7.32 (m, 4 H), 7.38 – 7.48 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H).

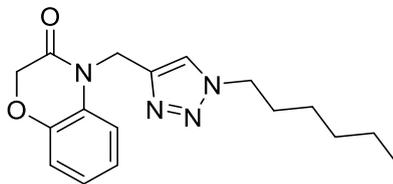
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 32.6 (CH₂), 33.1 (CH₂), 37.6 (CH₂), 50.1 (CH₂), 68.3 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 124.0 (CH), 124.5 (CH), 126.9 (CH₂), 129.3 (4x CH), 129.9 (C_{quart.}), 141.8 (C_{quart.}), 143.8 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 172 ([M+2H]⁺, 60), 349 ([M+H]⁺, 100), 371 ([M+Na]⁺, 35), 388 ([M+K]⁺, 15), 697 ([2M+H]⁺, 10), 719 ([2M+Na]⁺, 20).

EA: ber. für [C₂₀H₂₀N₄O₂]: C 68.95, H 5.79, N 16.08; **gef.:** C 68.88, H 5.86, N 15.95.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3134 (w), 3061 (w), 2953 (w), 2933 (w), 2854 (w), 1683 (s), 1602 (w), 1593 (w), 1500 (s), 1467 (m), 1435 (m), 1402 (s), 1352 (w), 1328 (m), 1307 (w), 1276 (m), 1257 (w), 1238 (m), 1211 (w), 1197 (w), 1157 (w), 1066 (w), 1053 (m), 1026 (w), 1006 (w), 970 (w), 889 (w), 846 (w), 823 (w), 781 (w), 752 (s), 744 (s), 702 (s), 686 (m), 663 (w).

6.9.13 4-[(1-Hexyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on
(7m)^{165,208}

**7m**C₁₇H₂₂N₄O₂

[314.38]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7m** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:2). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (9:1), konnte das Produkt **7m** in Form eines farblosen Feststoffs (61.0 mg, 0.19 mmol, 97 %, **Smp.**: 78.1 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 4:1): 0.32.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 0.79 – 0.90 (m, 3 H), 1.27 (s, 6 H), 1.85 (h, ³J_{H-H} = 7.0 Hz, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 4.36 (d, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 6.91 – 7.08 (m, 3 H), 7.38 – 7.50 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H).

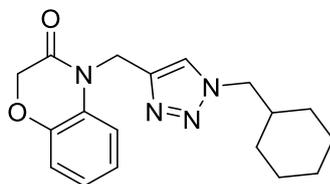
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 14.2 (CH₃), 23.1 (CH₂), 26.7 (CH₂), 30.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 37.6 (CH₂), 50.6 (CH₂), 68.3 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 123.9 (CH), 124.5 (CH), 129.9 (C_{quart.}), 143.8 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 315 ([M+H]⁺, 100), 337 ([M+Na]⁺, 15), 355 ([M+K]⁺, 25).

EA: ber. für [C₁₇H₂₂N₄O₂]: C 64.95, H 7.05, N 17.82; **gef.:** C 65.12, H 7.10, N 17.74.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2925 (w), 2863 (w), 1674 (s), 1608 (w), 1508 (m), 1461 (w), 1442 (w), 1405 (m), 1338 (w), 1309 (m), 1283 (w), 1269 (m), 1222 (w), 1206 (w), 1158 (w), 1118 (w), 1072 (s), 1010 (w), 1001 (w), 959 (w), 888 (m), 830 (w), 810 (w), 745 (m), 702 (w), 680 (m).

6.9.14 4-[(1-Cyclohexylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7n)

**7n**C₁₈H₂₂N₄O₂

[326.40]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7n** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:2). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (9:1), konnte das Produkt **7n** in Form eines farblosen Feststoffs (49.0 mg, 0.15 mmol, 75 %, **Smp.**: 149.1 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 4:1): 0.31.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 1.00 (pd, ³J_{H-H} = 11.4 Hz, ⁴J_{H-H} = 3.3 Hz, 2 H), 1.10 – 1.31 (m, 3 H), 1.49 – 1.74 (m, 5 H), 1.85 (ttt, ³J_{H-H} = 10.8, 7.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 3.5 Hz, 1 H), 4.16 (d, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 6.91 – 7.08 (m, 3 H), 7.38 – 7.47 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H).

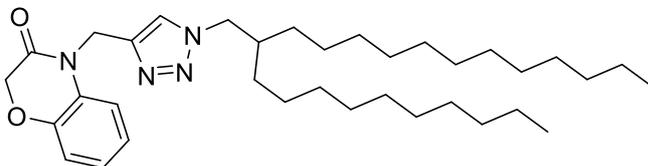
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 29.2 (2x CH₂), 26.8 (CH₂), 31.0 (2x CH₂), 37.6 (CH₂), 39.5 (CH₂), 56.6 (CH₂), 68.3 (CH₂), 116.8 (CH), 117.3 (CH), 123.5 (CH), 124.45 (CH), 124.47 (CH), 129.9 (C_{quart.}), 143.6 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 327 ([M+H]⁺, 100), 349 ([M+Na]⁺, 20), 367 ([M+ACN+H]⁺, 12), 653 ([2M+H]⁺, 10), 675 ([2M+Na]⁺, 12).

EA: ber. für [C₁₈H₂₂N₄O₂]: C 66.24, H 6.79, N 17.17; **gef.:** C 66.10, H 6.81, N 16.95.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2921 (w), 2853 (w), 1684 (s), 1603 (w), 1500 (m), 1469 (w), 1439 (w), 1403 (m), 1331 (w), 1305 (m), 1278 (w), 1259 (m), 1232 (w), 1216 (w), 1150 (w), 1128 (w), 1081 (s), 1018 (w), 1005 (w), 961 (w), 895 (m), 827 (w), 813 (w), 758 (s), 707 (w), 686 (m), 645 (w), 590 (w).

6.9.15 4-[1-(2-Decyltetradecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7o)



7o
 $C_{35}H_{58}N_4O_2$
 [566.45]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7o** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:4). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (15:1), konnte das Produkt **7o** in Form eines farblosen Feststoffs (68.0 mg, 0.12 mmol, 60 %, **Smp.**: 66.2 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 5:1): 0.30.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 0.83 – 0.93 (m, 6 H), 1.12 – 1.42 (s, 40 H), 1.89 – 1.99 (m, 1 H), 4.29 (d, ³*J*_{H-H} = 6.9 Hz, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 6.91 – 7.08 (m, 3 H), 7.36 – 7.46 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H).

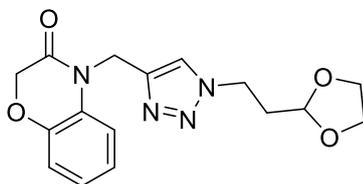
¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 14.4 (2x CH₃), 23.3 (3x CH₂), 26.9 (3x CH₂), 30.1 (2x CH₂), 30.2 (2x CH₂), 30.3 (2x CH), 30.4 (2x CH₂), 30.5 (2x CH₂), 30.6 (CH₂), 37.6 (CH₂), 39.7 (CH), 54.3 (CH₂), 68.3 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 124.5 (2x CH), 129.9 (C_{quart.}), 143.7 (C_{quart.}), 146.3 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 567 ([M+H]⁺, 100).

EA: ber. für [C₃₅H₅₈N₄O₂]: C 74.16, H 10.31, N 9.88; **gef.:** C 73.93, H 10.37, N 9.49.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952 (s), 2849 (s), 1739 (w), 1671 (s), 1606 (w), 1595 (w), 1502 (s), 1469 (s), 1438 (m), 1408 (s), 1381 (m), 1355 (w), 1335 (w), 1306 (m), 1282 (m), 1252 (m), 1235 (m), 1212 (m), 1202 (m), 1162 (w), 1152 (w), 1129 (w), 1081 (w), 1059 (m), 1053 (m), 1016 (w), 933 (w), 892 (w), 826 (m), 794 (w), 771 (m), 757 (s), 749 (m), 718 (m), 686 (m), 641 (w), 589 (w).

6.9.16 4-({1-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl}-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (7p)^{165,208}



7p
 $C_{16}H_{18}N_4O_4$
 [330.34]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7p** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:2). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (10:1), konnte das Produkt **7p** in Form eines farblosen Feststoffs (53.0 mg, 0.16 mmol, 79 %, **Smp.**: 94.1 °C) erhalten werden.

R_f (*n*-Hexan/EE 4:1): 0.13.

¹H-NMR: (600 MHz, Aceton-*d*₆): δ 1.91 (dt, ³*J*_{H-H} = 4.1 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2.1 Hz, 4 H), 3.61 – 3.70 (m, 2 H), 3.73 – 3.81 (m, 2 H), 4.29 – 4.35 (m, 2 H), 4.47 (d, ⁴*J*_{H-H} = 3.4 Hz, 2 H), 4.72 (q, ³*J*_{H-H} = 4.1 Hz, 1 H), 5.03 (d, ⁴*J*_{H-H} = 3.2 Hz, 2 H), 6.75 – 6.92 (m, 3 H), 7.26 – 7.31 (m, 1 H), 7.73 (d, ⁴*J*_{H-H} = 3.1 Hz, 1 H).

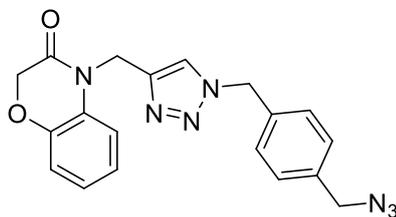
¹³C-NMR: (150 MHz, Aceton-*d*₆): δ 34.9 (CH₂), 37.6 (CH₂), 45.9 (CH₂), 65.60 (2x CH₂), 68.3 (CH₂), 102.3 (CH), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 123.5 (CH), 124.2 (CH), 124.5 (CH), 129.9 (C_{quart.}), 143.8 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

HRMS: ber. für [C₁₆H₁₉N₄O₄]⁺: 330.1401 **gef.:** 330.1401.

EA: ber. für [C₁₆H₁₈N₄O₄]: C 58.17, H 5.46, N 16.96; **gef.:** C 57.91, H 5.42, N 16.80.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3346 (w), 3331 (w), 3143 (w), 3091 (w), 2958 (w), 2962 (w), 2887 (w), 2873 (w), 2771 (w), 1681 (s), 1645 (w), 1602 (w), 1593 (w), 1558 (w), 1500 (s), 1489 (w), 1467 (m), 1435 (m), 1404 (s), 1361 (w), 1342 (w), 1327 (m), 1305 (w), 1278 (m), 1255 (w), 1234 (m), 1217 (m), 1178 (m), 1126 (s), 1072 (m), 1051 (s), 1033 (s), 1022 (s), 972 (m), 945 (m), 894 (m), 871 (w), 850 (w), 827 (m), 813 (m), 796 (m), 758 (s), 727 (w), 707 (m), 686 (m), 650 (m).

6.9.16 4-({1-[4-(Azidomethyl)benzyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}methyl)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7q)

**7q**C₁₉H₁₇N₇O₂

[375.39]

Das Benzoxazin-3-on-Derivat **7q** wurde nach **AV6** dargestellt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (EE/*n*-Hexan 1:1). Nach Umkristallisation aus *n*-Hexan/Aceton (5:1), konnte das Produkt **7q** in Form farbloser Nadeln (35.0 mg, 0.09 mmol, 47 %, **Smp.**: 129.5 °C) erhalten werden.

Rf (*n*-Hexan/EE 1:1): 0.45.

¹H-NMR: (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.60 (s, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 5.74 (s, 2 H), 6.91 – 7.09 (m, 3 H), 7.36 – 7.45 (m, 1 H), 7.48 (d, ³J_{H-H} = 8.3 Hz, 2 H), 7.72 – 7.82 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

¹³C-NMR: (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ 37.6 (CH₂), 53.5 (CH₂), 68.3 (CH₂), 116.8 (CH), 117.4 (CH), 119.0 (C_{quart.}), 123.5 (CH), 124.6 (CH), 124.6 (CH), 124.7 (CH), 126.6 (CH), 129.6 (2x CH), 129.8 (2x CH), 133.5 (2x CH), 142.3 (C_{quart.}), 144.4 (C_{quart.}), 146.2 (C_{quart.}), 165.0 (C_{quart.}).

MS(ESI) (m/z (%)): 376 ([M+H]⁺, 100), 399 ([M+Na]⁺, 15), 416 ([M+K]⁺, 5), 751 ([2M+H]⁺, 10), 773 ([2M+Na]⁺, 30).

HRMS: ber. für [C₁₉H₁₈N₇O₂]⁺: 376.1517 **gef.:** 376.1518.

IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3120 (w), 3077 (w), 2086 (m), 1681 (s), 1607 (w), 1500 (m), 1457 (m), 1468 (m), 1457 (m), 1444 (m), 1401 (m), 1366 (m), 1354 (m), 1327 (m), 1301 (m), 1279 (w), 1235 (m), 1211 (m), 1167 (m), 1125 (m), 1108 (m), 1069 (m), 1050 (m), 1043 (w), 1021 (w), 1004 (m), 970 (w), 927 (m), 884 (m), 850 (m), 836 (m), 823 (m), 794 (m), 767 (m), 750 (s), 724 (m), 710 (m), 688 (m), 660 (m), 670 (m), 595 (m), 563 (m).

7 Anhang

7.1 NMR-Spektren von nicht-veröffentlichen Strukturen

7.1.1 5-(Hydroxymethyl)-2-iodphenol (E2)

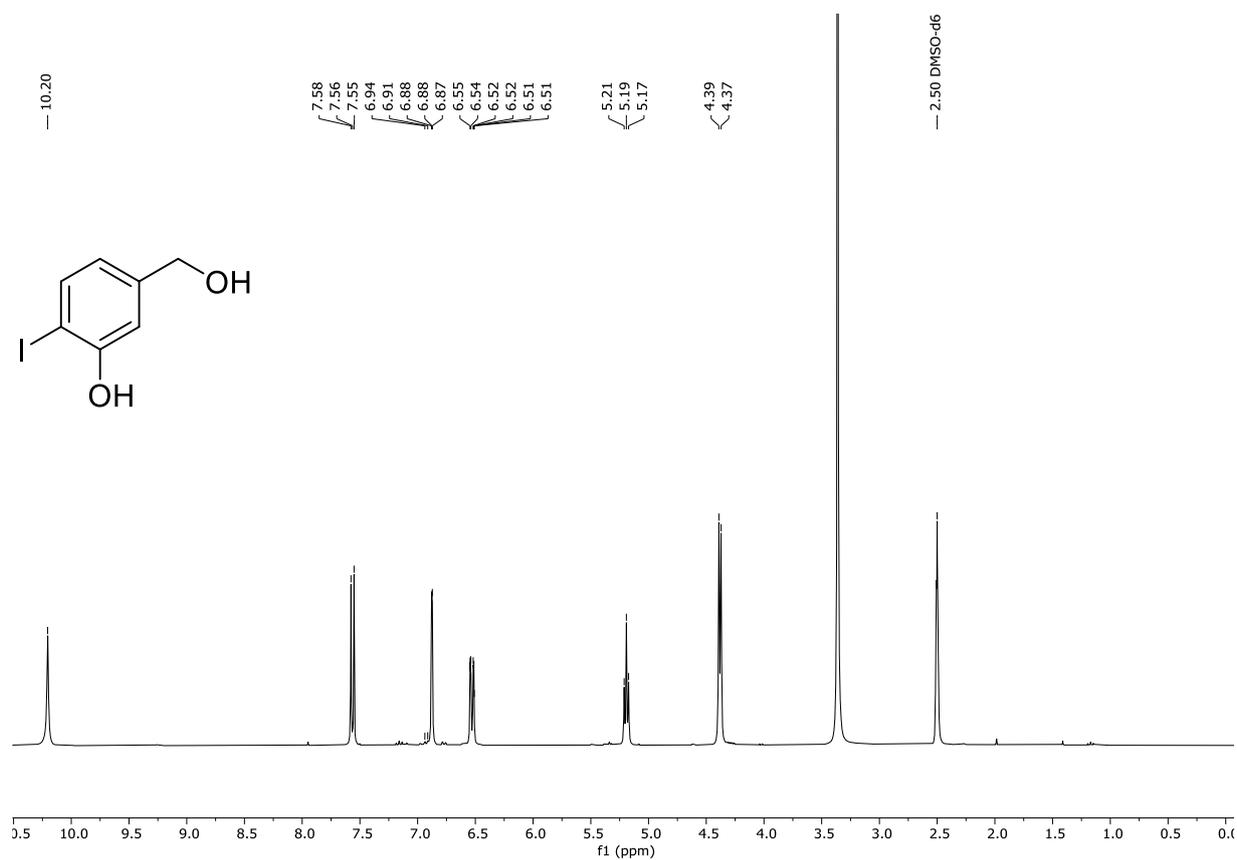


Abbildung 50: 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von Verbindung **E2** aufgezeichnet in $\text{DMSO-}d_6$ bei $T = 298\text{ K}$.

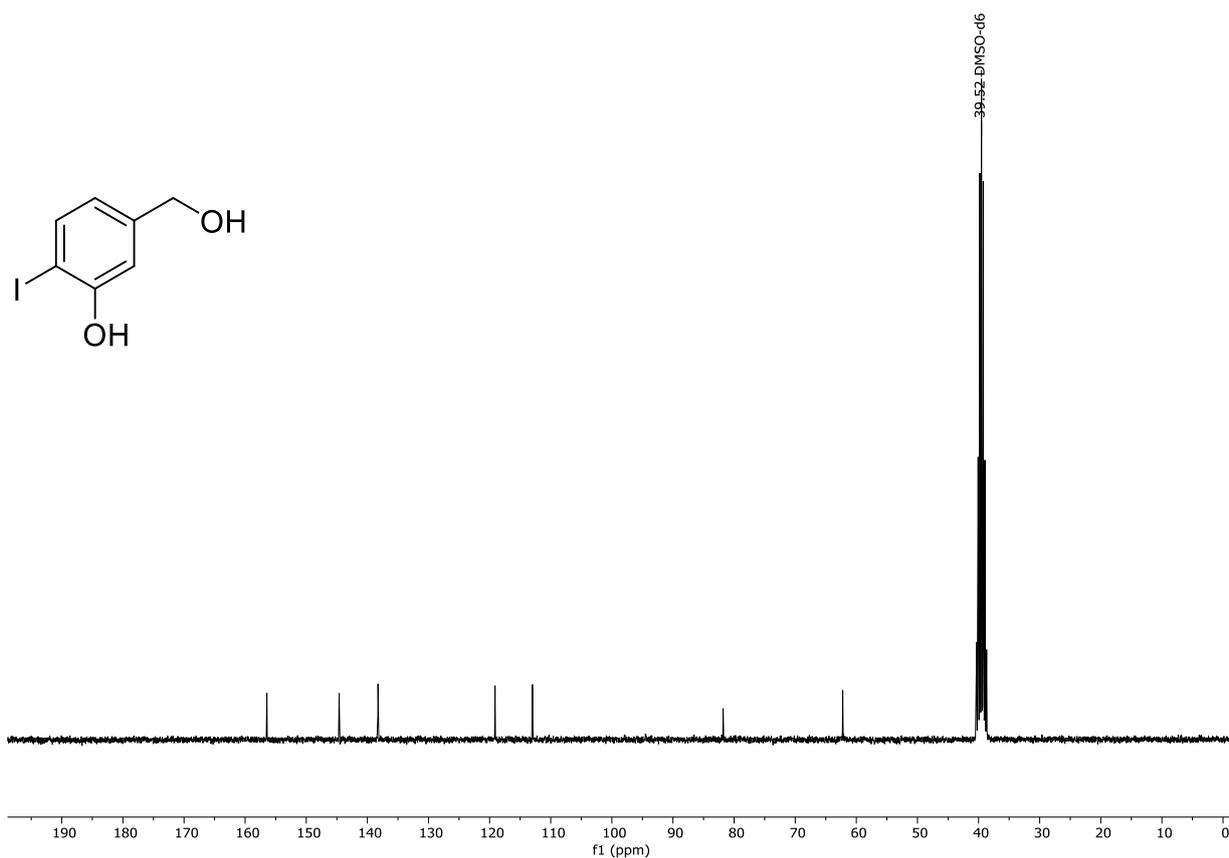


Abbildung 51: 75 MHz ^{13}C -NMR Spektrum von Verbindung **E2** aufgezeichnet in DMSO- d_6 bei $T = 298$ K.

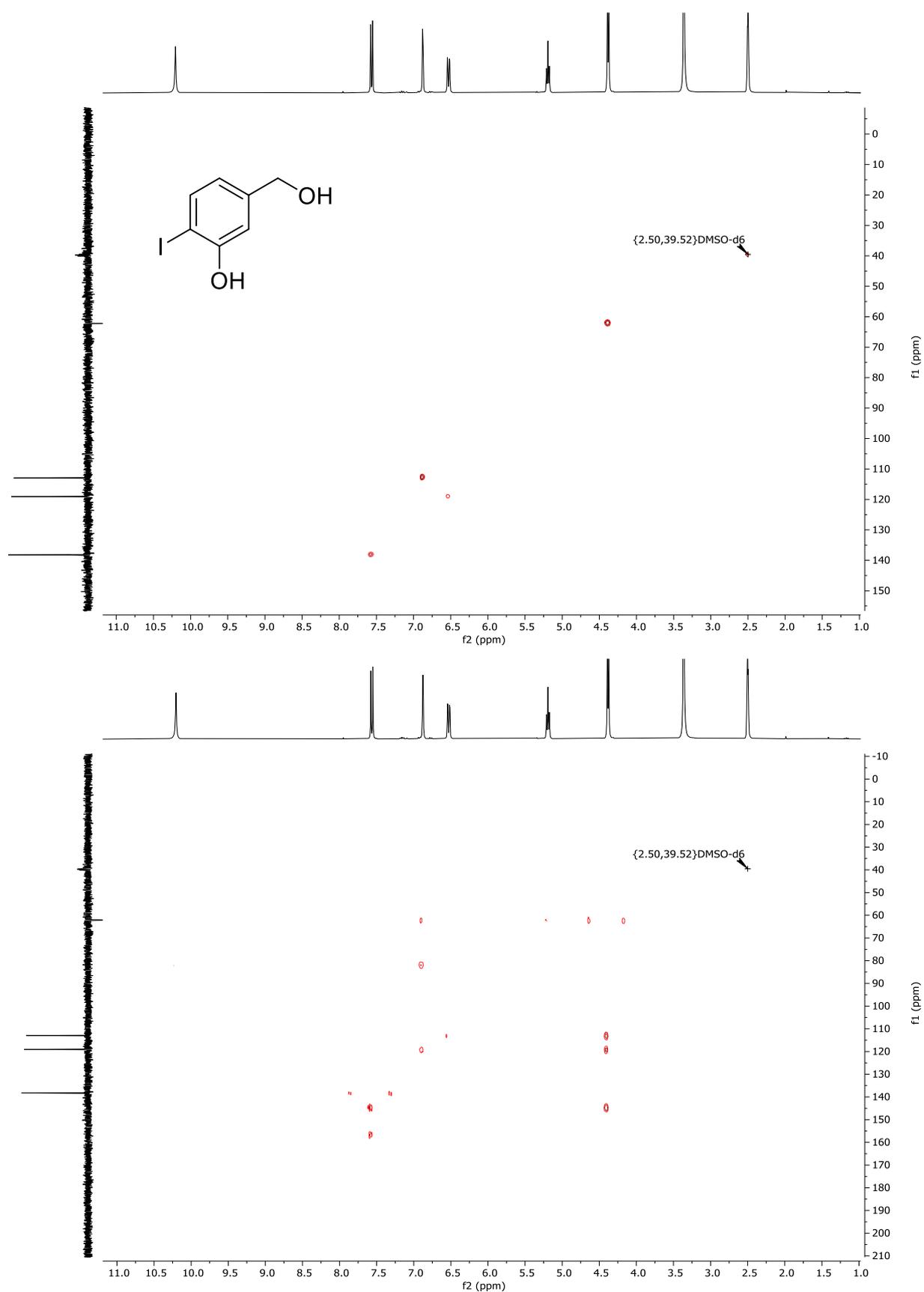
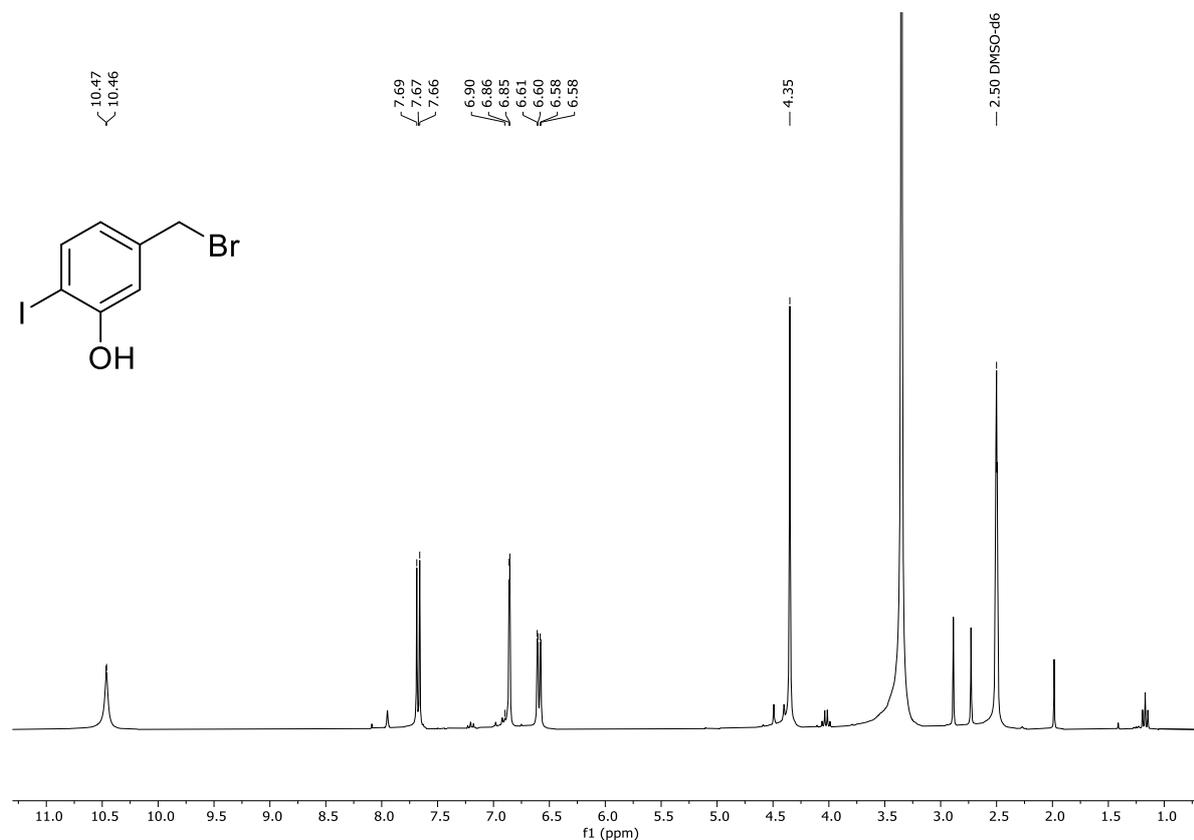
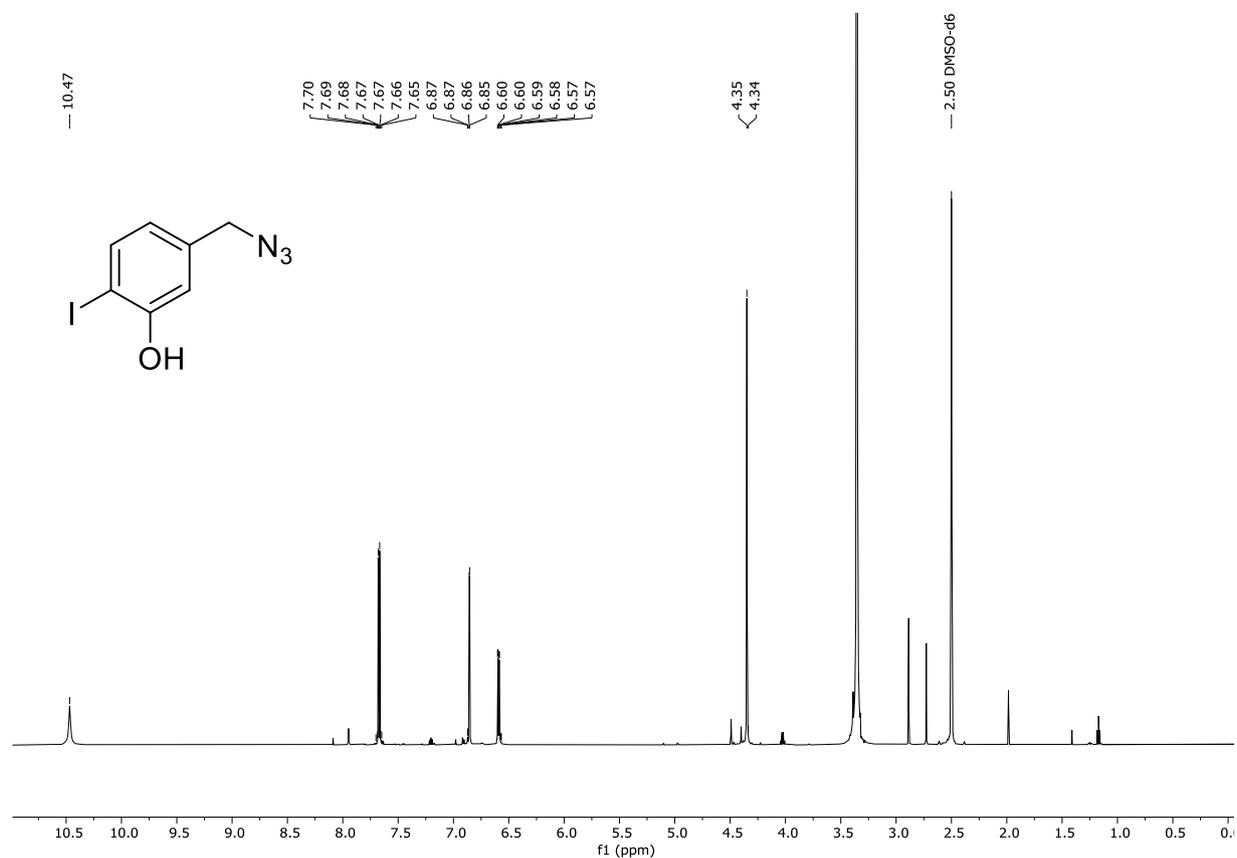


Abbildung 52: 300 MHz HSQC- und HMBC-NMR Spektrum von **E3** in DMSO-d_6 bei $T = 298 \text{ K}$.

7.1.2 5-(Brommethyl)-2-iodphenol (E3) und 5-(Azidomethyl)-2-iodphenol (2q)

Abbildung 53: 300 MHz ^1H -NMR-Spektrum von E3 in DMSO- d_6 bei $T = 298$ K.Abbildung 44: 600 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 2q in DMSO- d_6 bei $T = 298$ K.

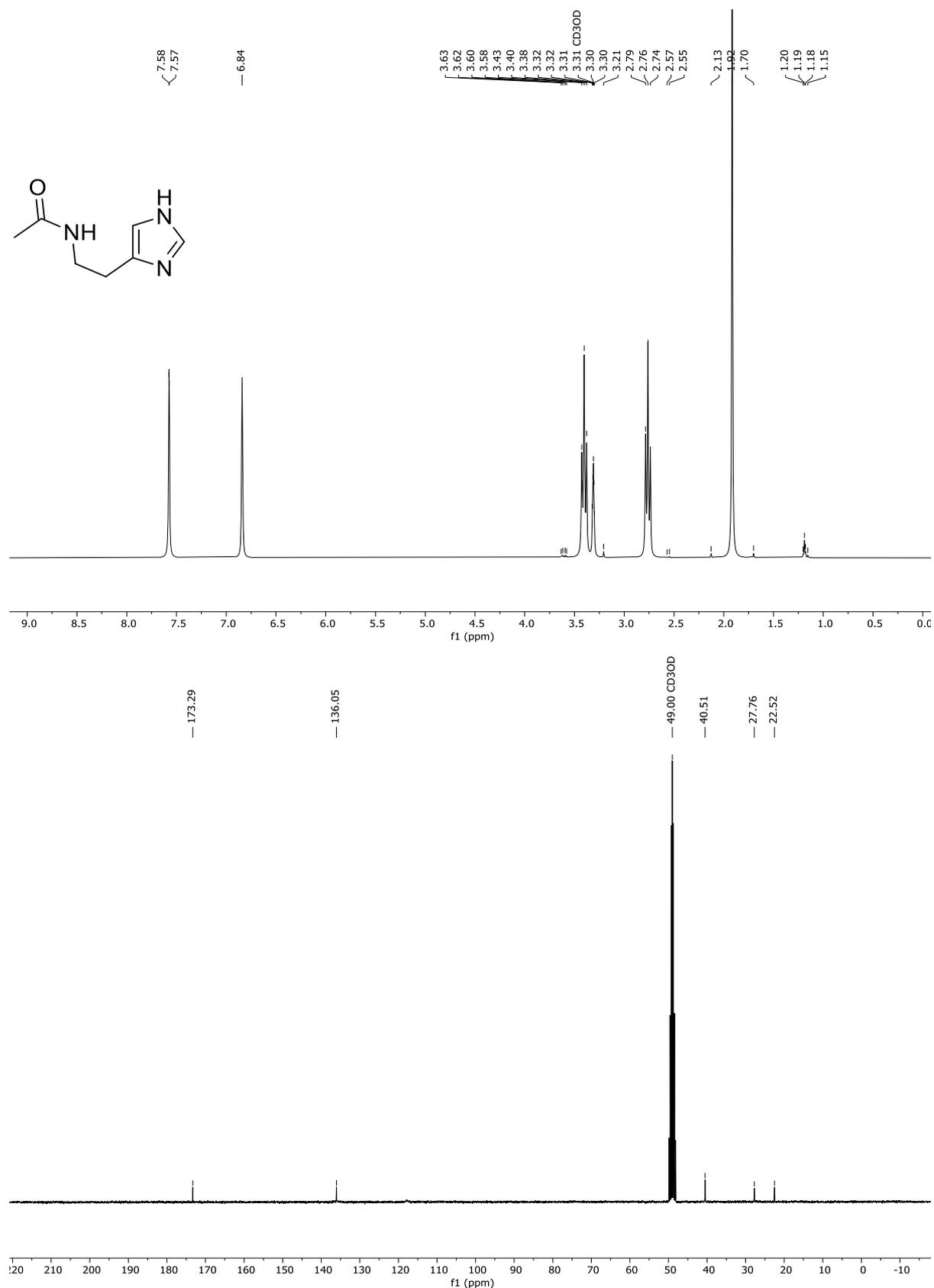
7.1.3 *N*-Acetylhistamin (N7)

Abbildung 55: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von N7 in Methanol-*d*₄ bei *T* = 298 K.

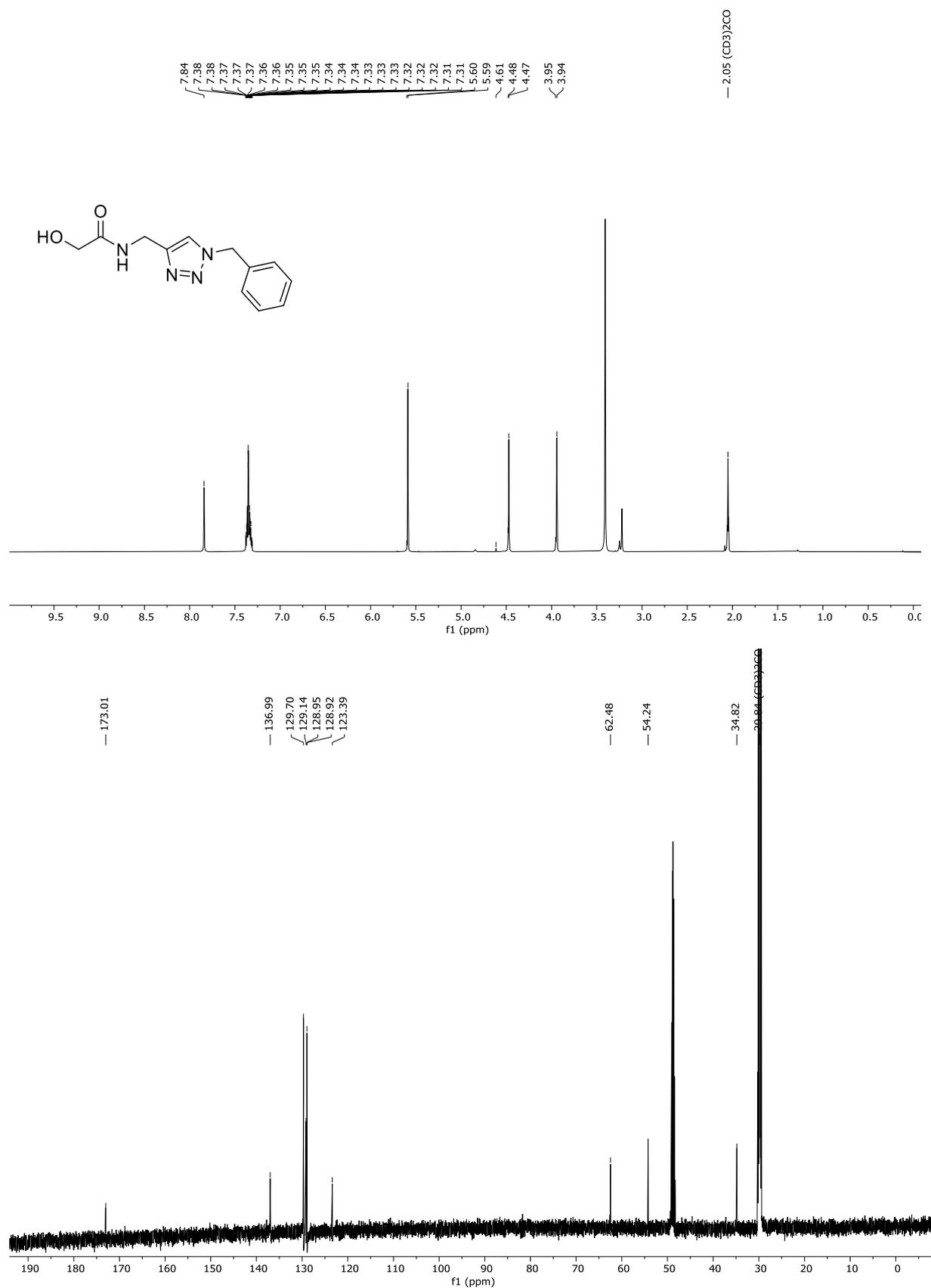
7.1.4 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-hydroxyacetamid (**4a**)

Abbildung 56: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **4a** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

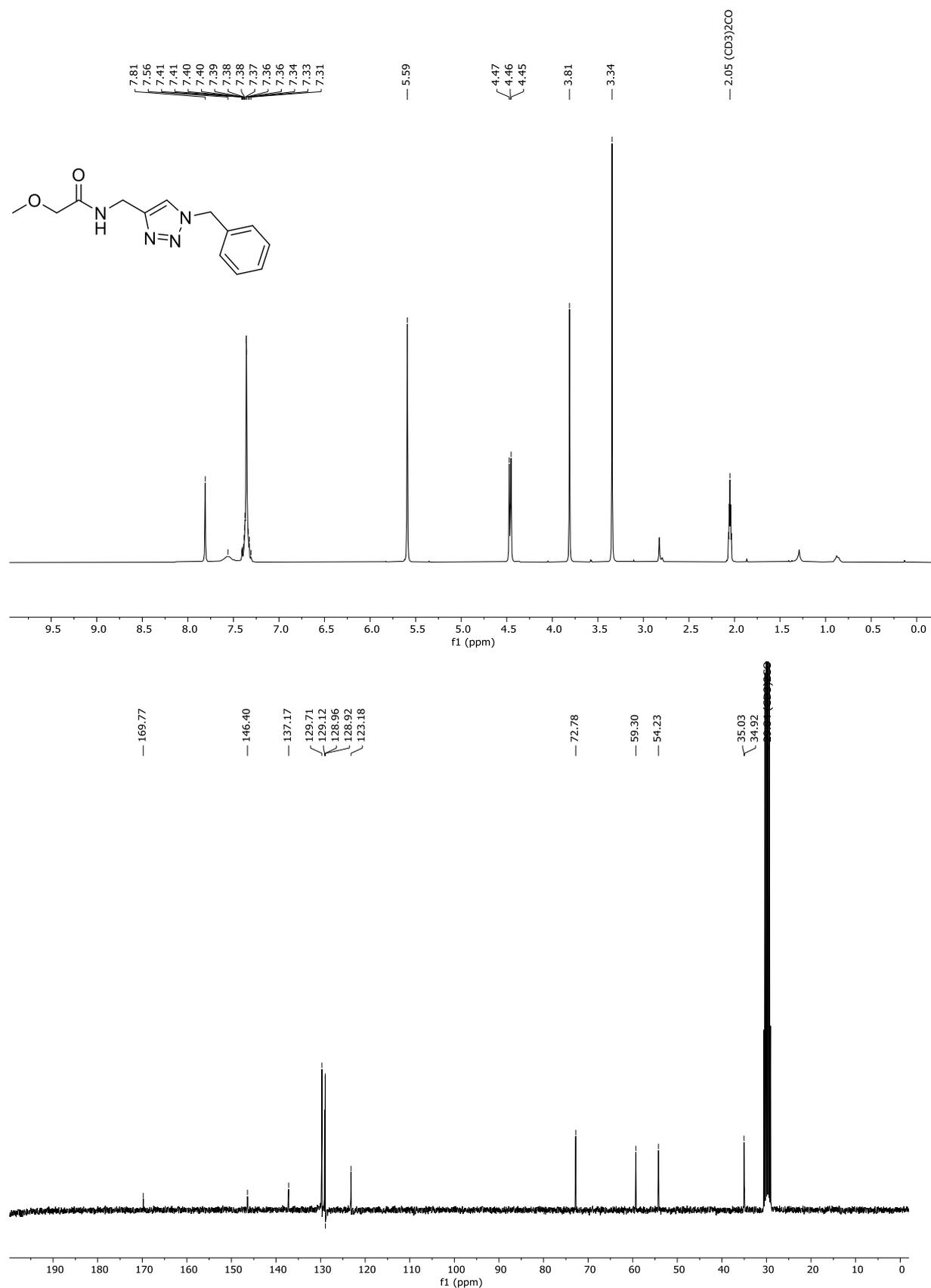
7.1.4 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-methoxyacetamid (**4b**)

Abbildung 57: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **4b** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

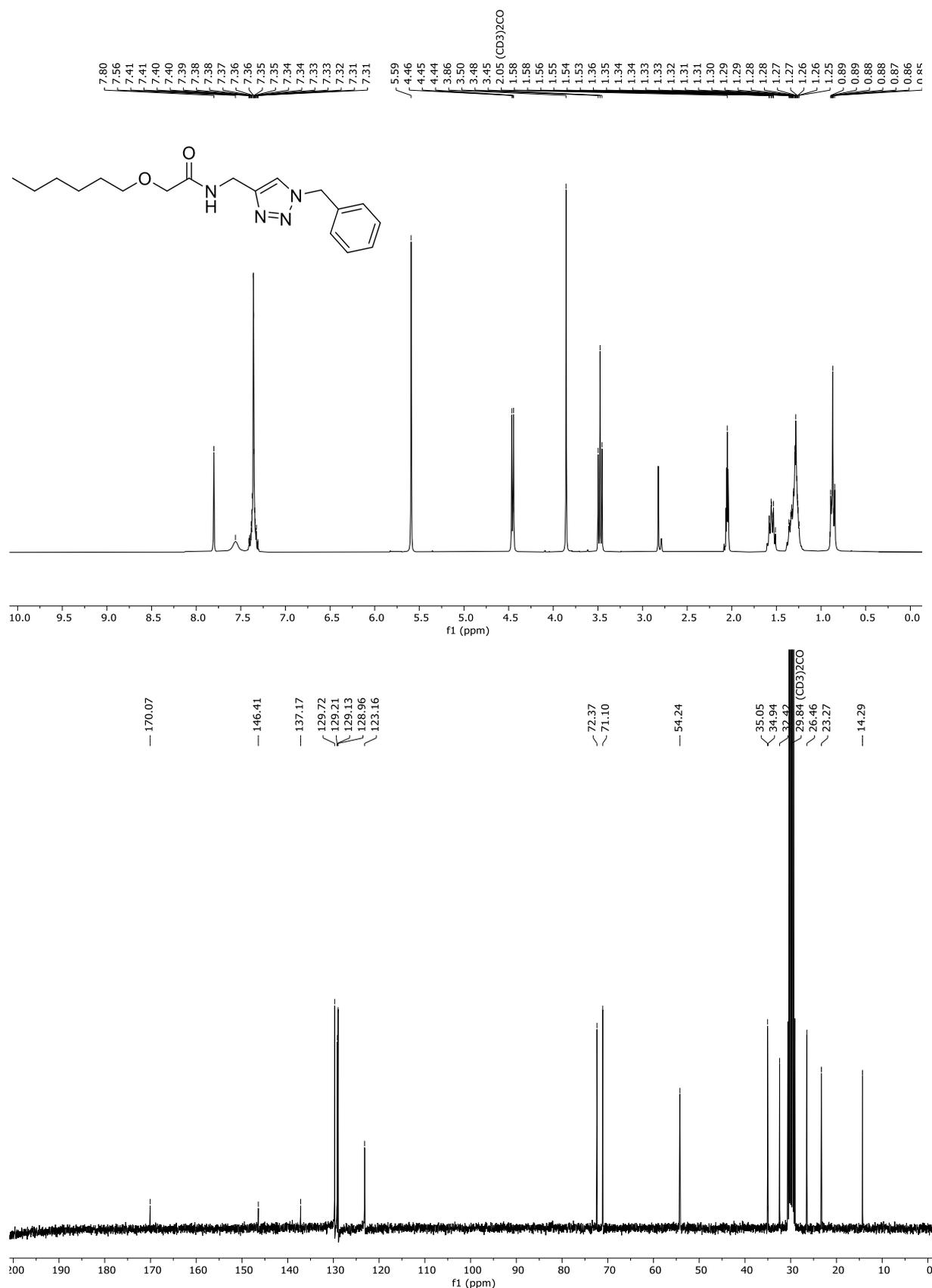
7.1.5 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(hexyloxy)acetamid (**4c**)

Abbildung 58: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C (75 MHz)-Spektren von **4c** in Aceton-d₆ bei *T* = 298 K.

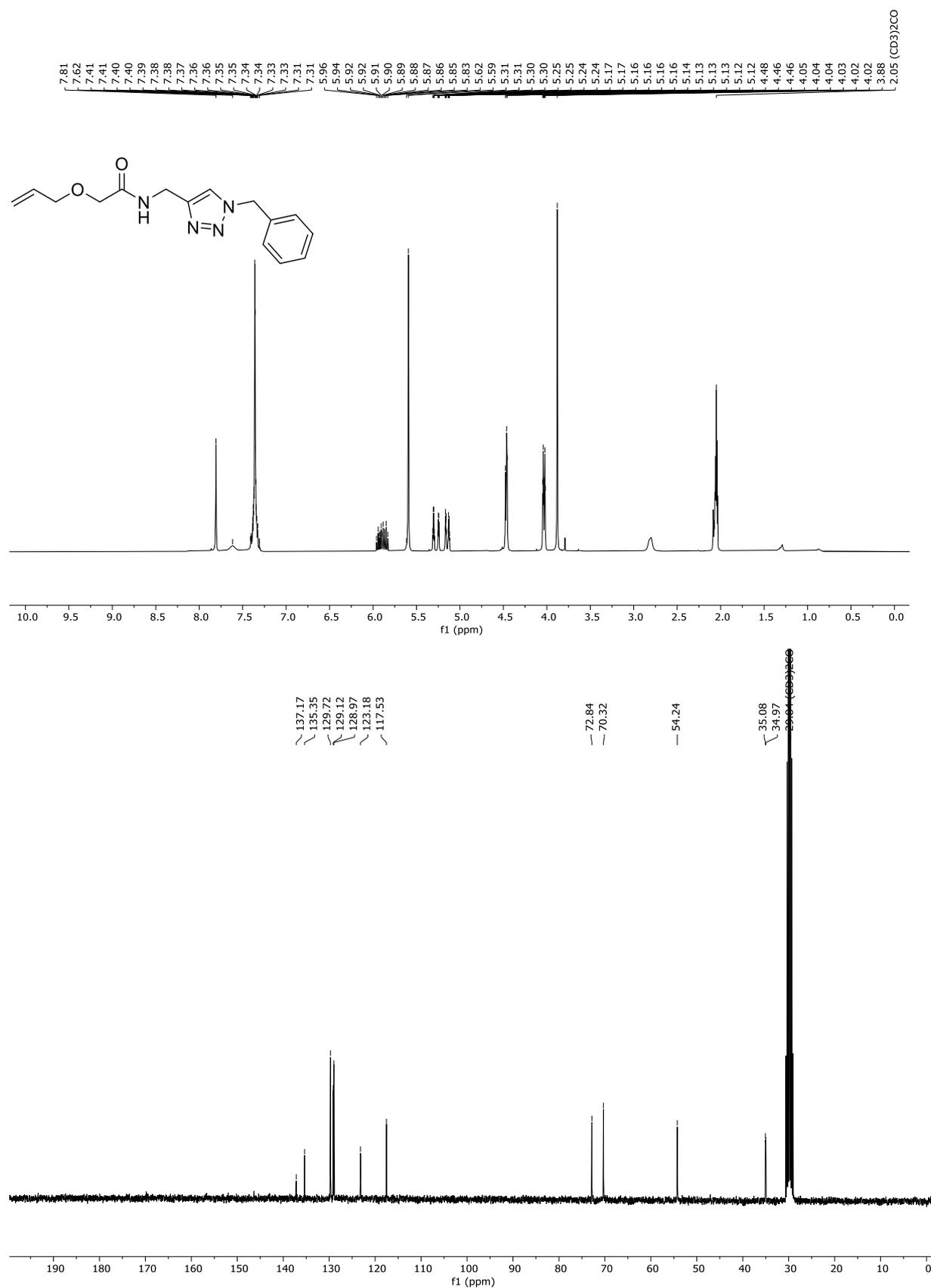
7.1.6 2-(Allyloxy)-*N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (**4d**)

Abbildung 59: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **4d** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

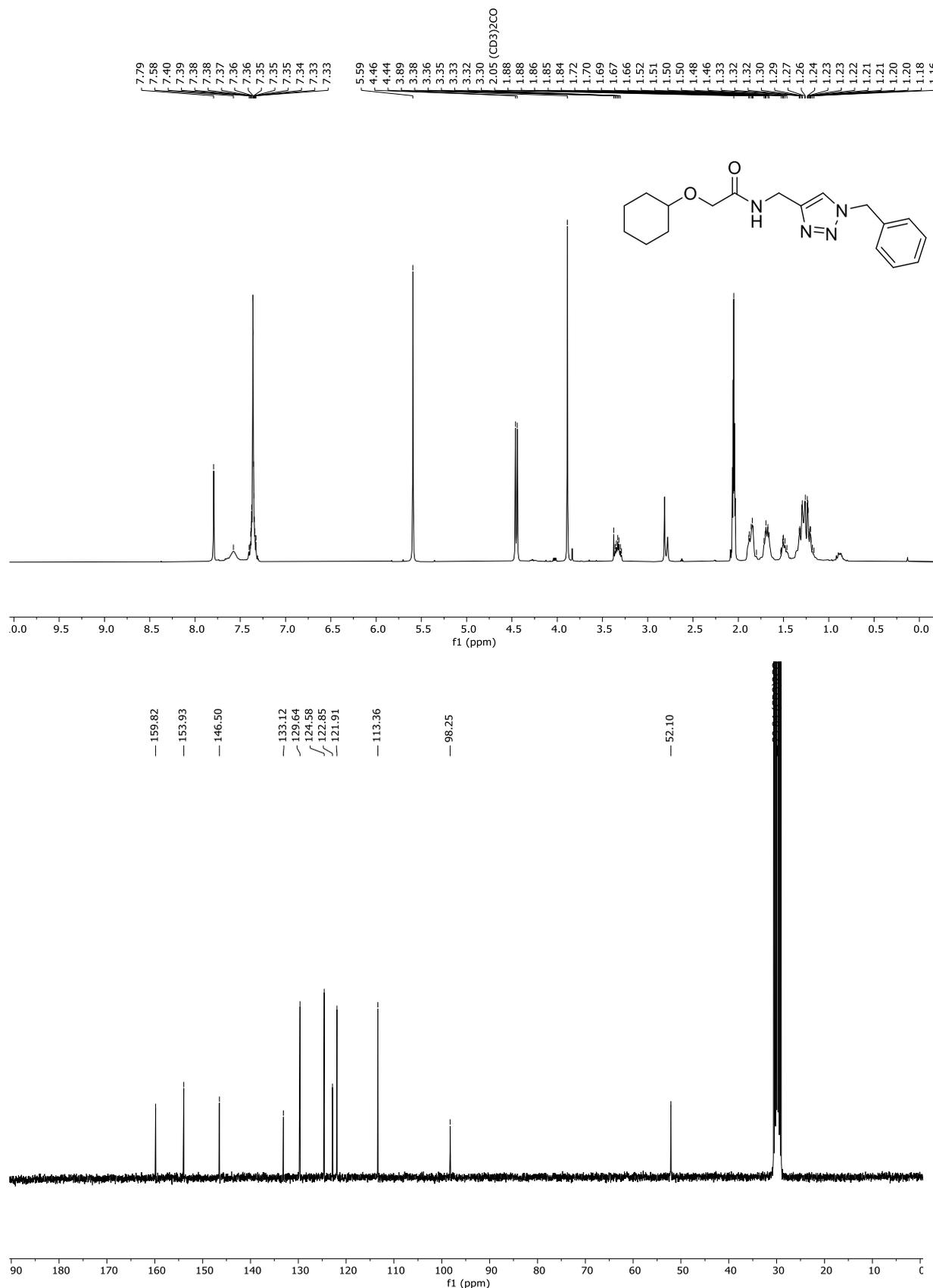
7.1.7 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-(cyclohexyloxy)-acetamid (**4e**)

Abbildung 60: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C (75 MHz)-Spektren von **4e** in Aceton-d₆ bei *T* = 298 K.

7.1.8 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[(2-decyltetradecyl)oxy]-acetamid (4g)

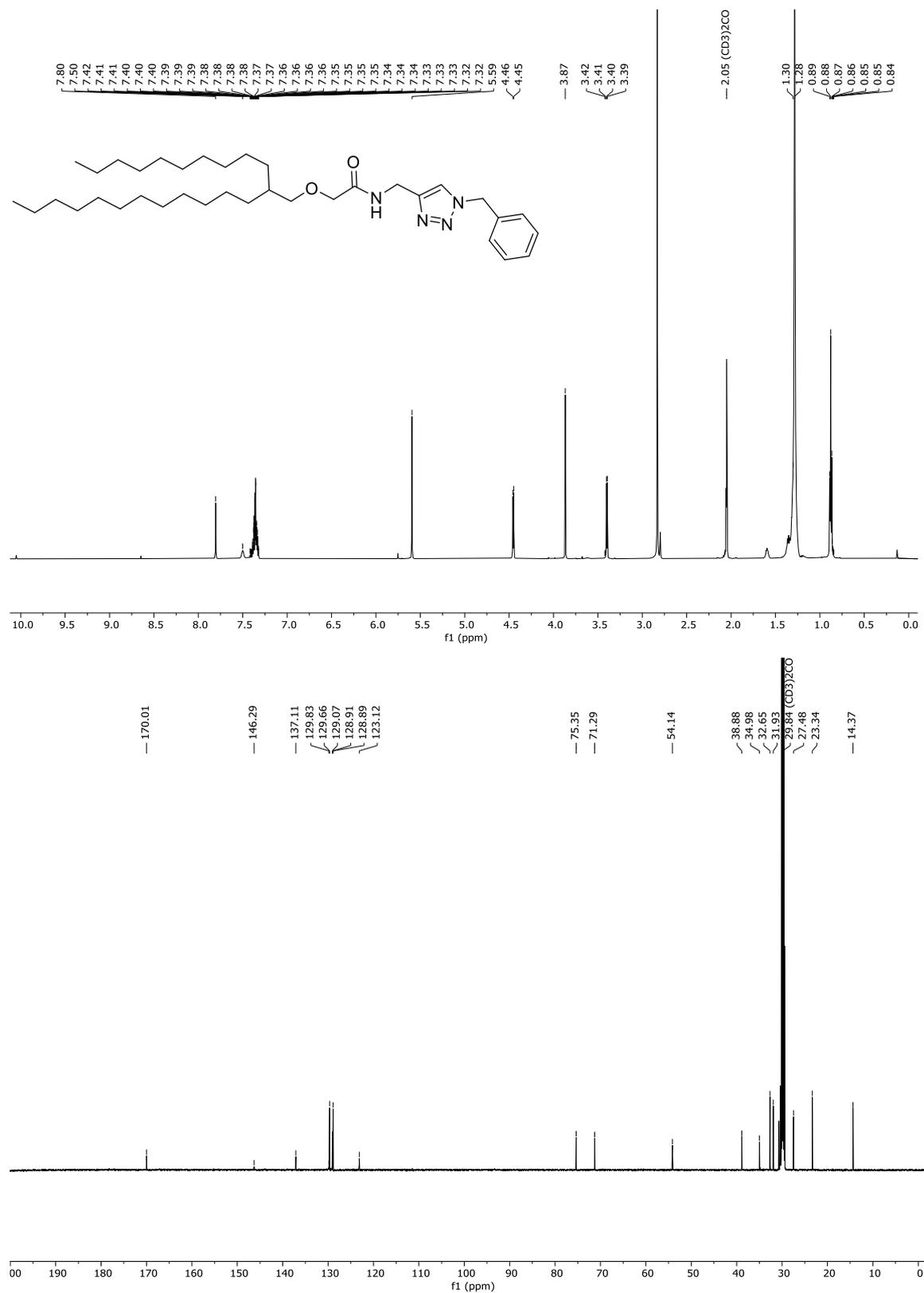


Abbildung 61: ^1H -NMR (600 MHz) und ^{13}C -NMR (150 MHz)-Spektren von **4g** in Aceton- d_6 bei $T = 298$ K.

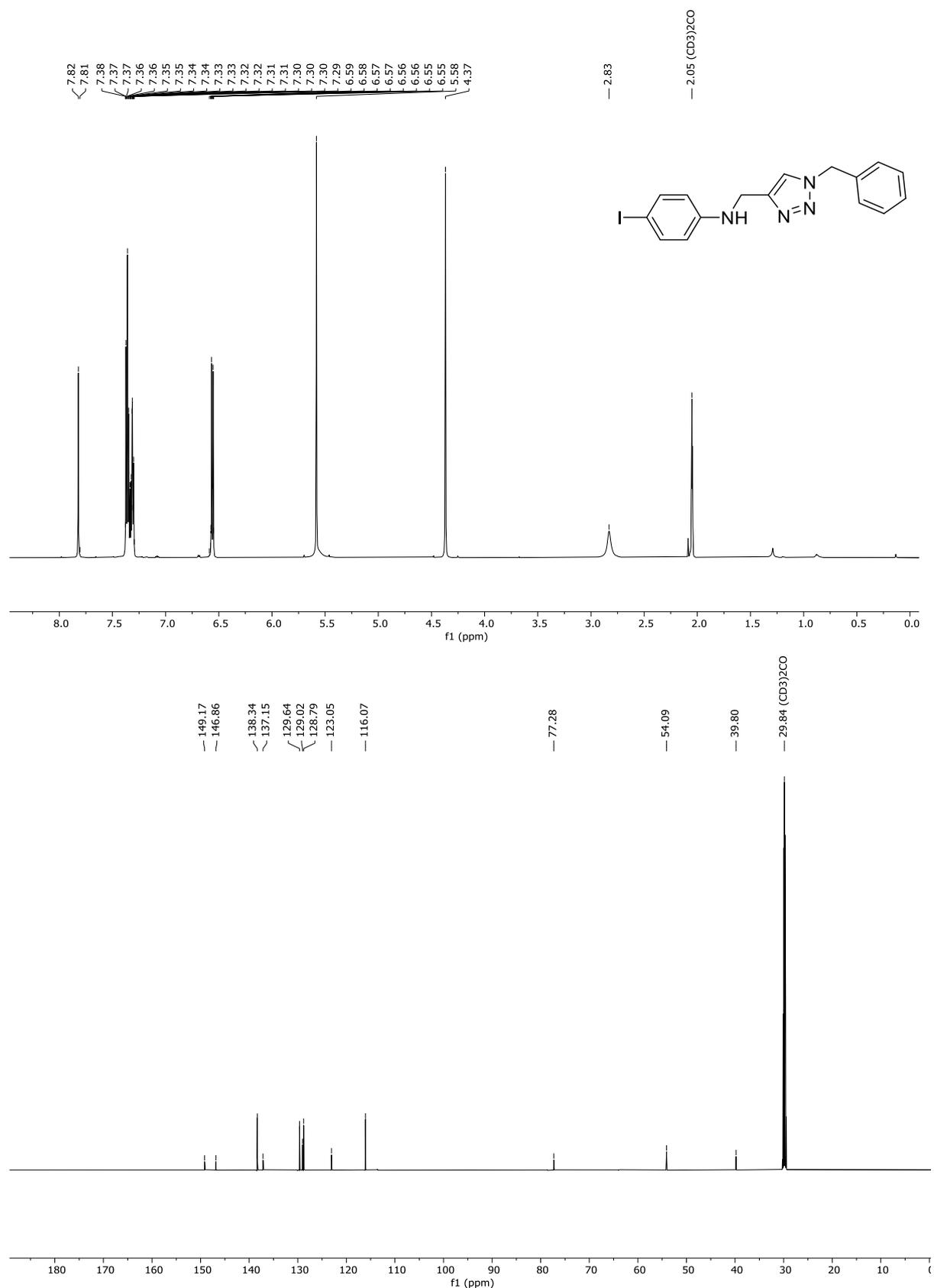
7.1.9 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-4-iodanilin (**5a**)

Abbildung 62: ¹H-NMR (600 MHz) und ¹³C-NMR (150 MHz)-Spektren von **5a** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

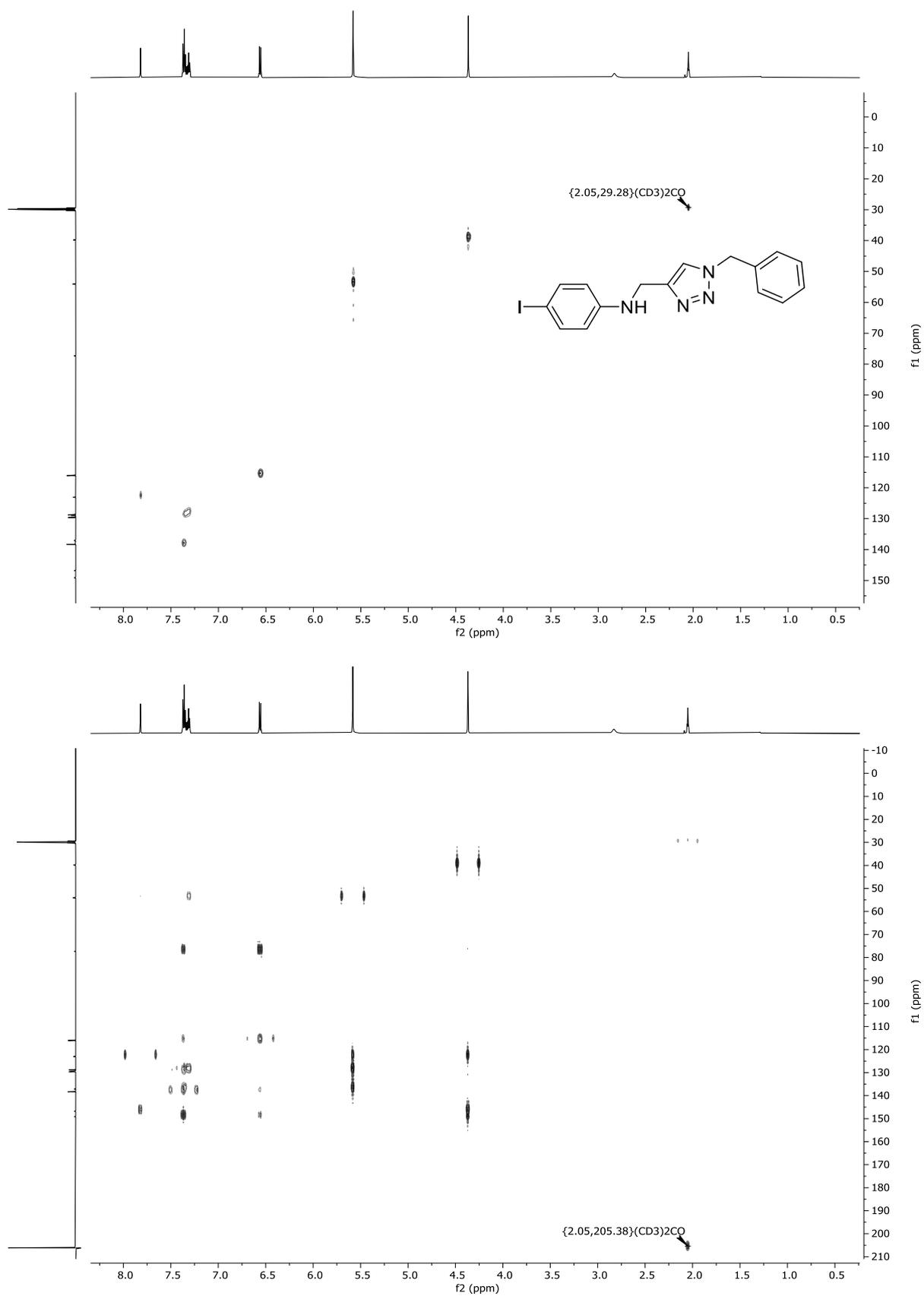


Abbildung 63: HMBC- und HSQC-Spektren von **5a** in $\text{Aceton-}d_6$ bei $T = 298 \text{ K}$.

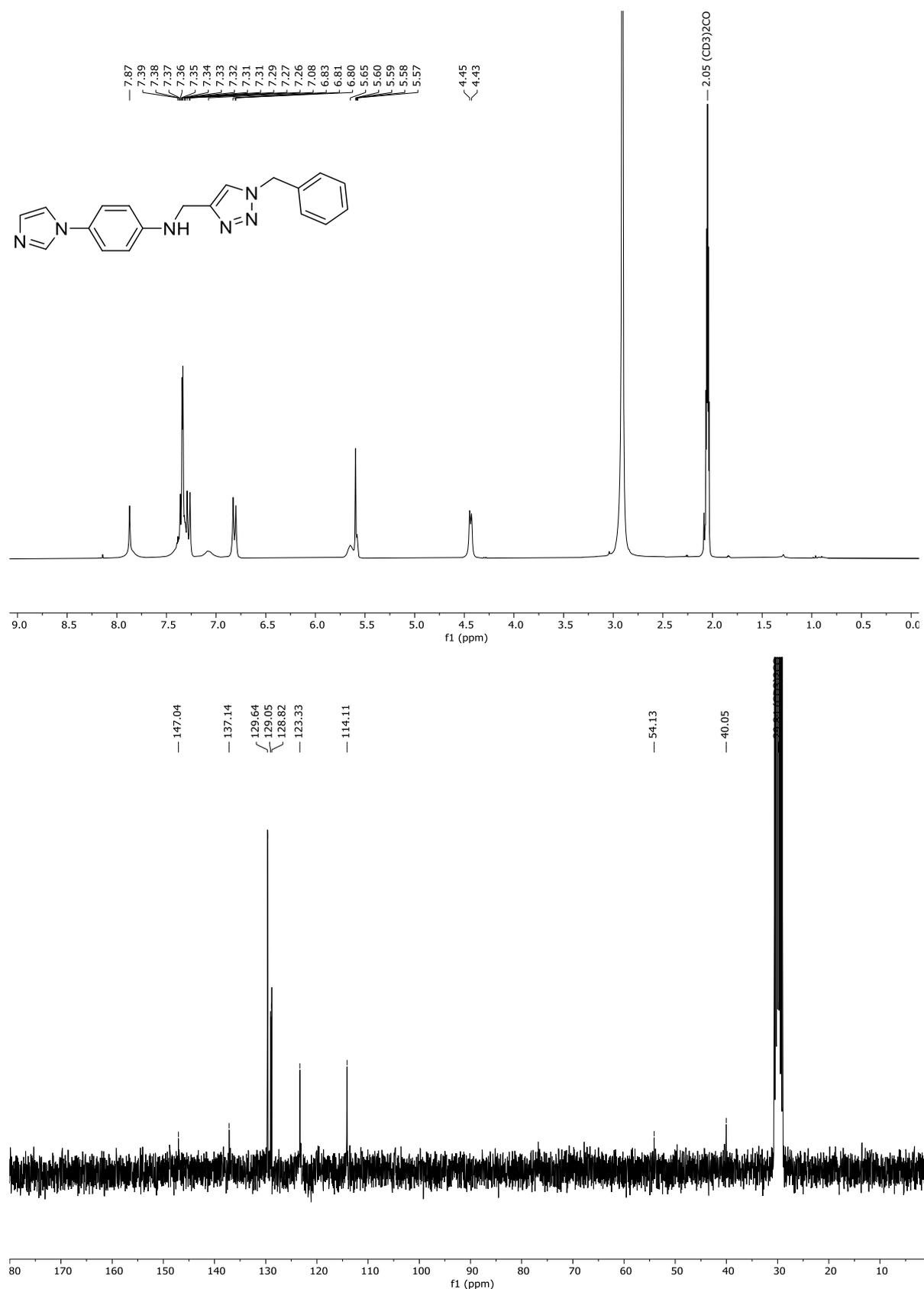
7.1.10 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-4-(1*H*-imidazol-1-yl)anilin (**5b**)

Abbildung 64: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **5b** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

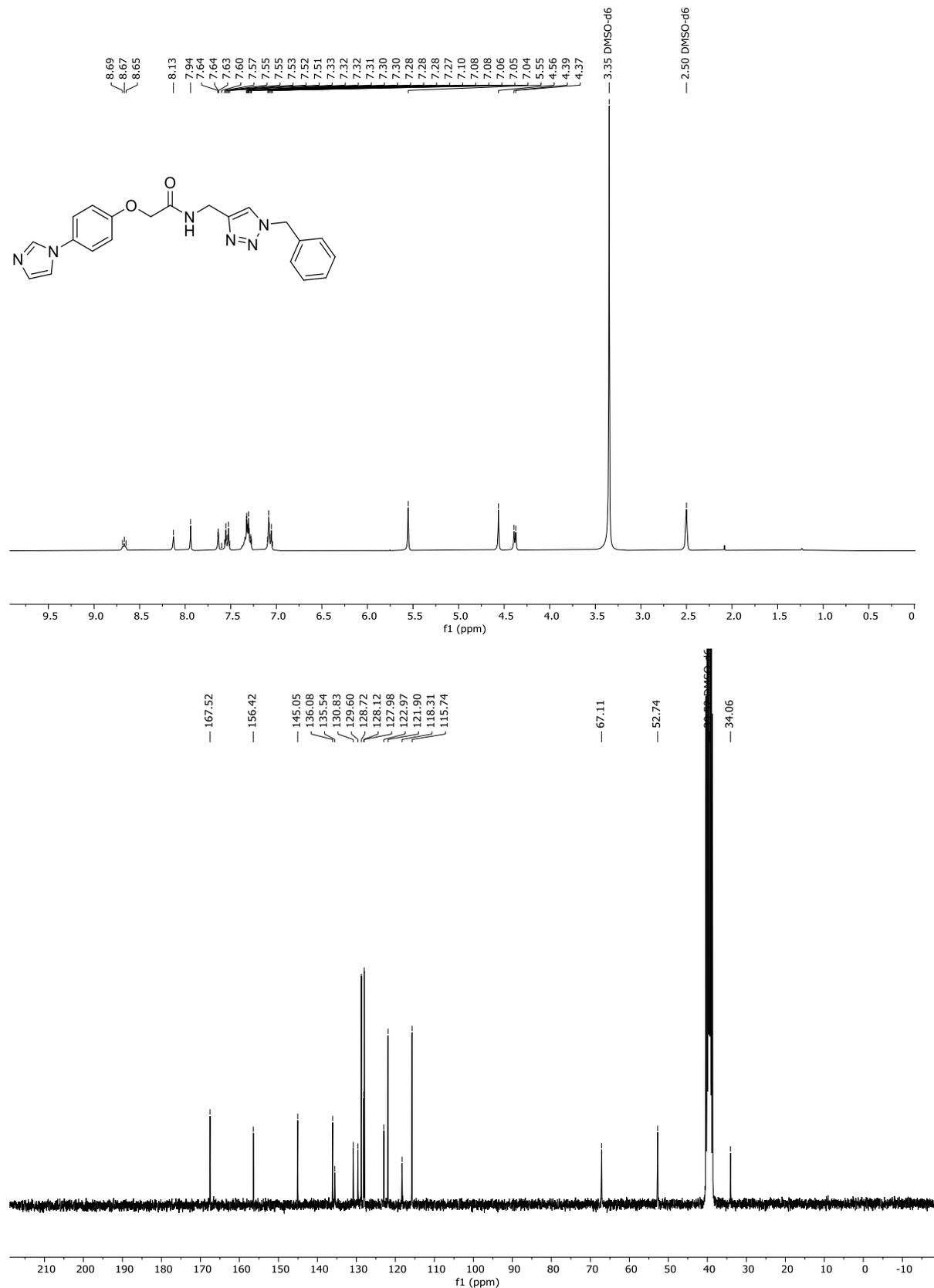
7.1.11 2-[4-(1*H*-Imidazol-1-yl)phenoxy]-*N*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-acetamid (6a)

Abbildung 65: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6a** in DMSO-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.122-[4-(1*H*-Imidazol-1-yl)phenoxy]-*N*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-acetamid (6b)

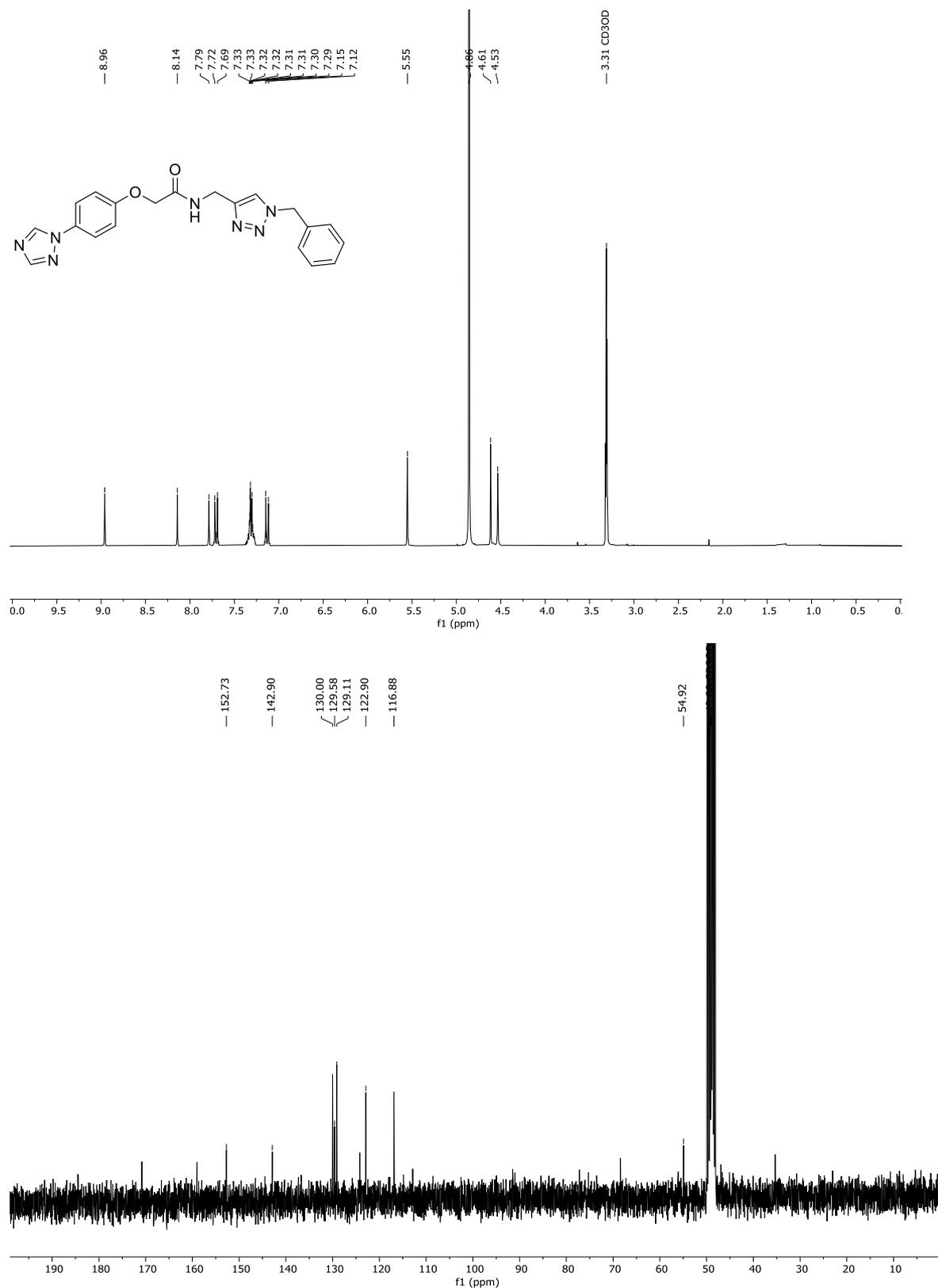


Abbildung 66: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6b** in Methanol-*d*₄ bei *T* = 298 K.

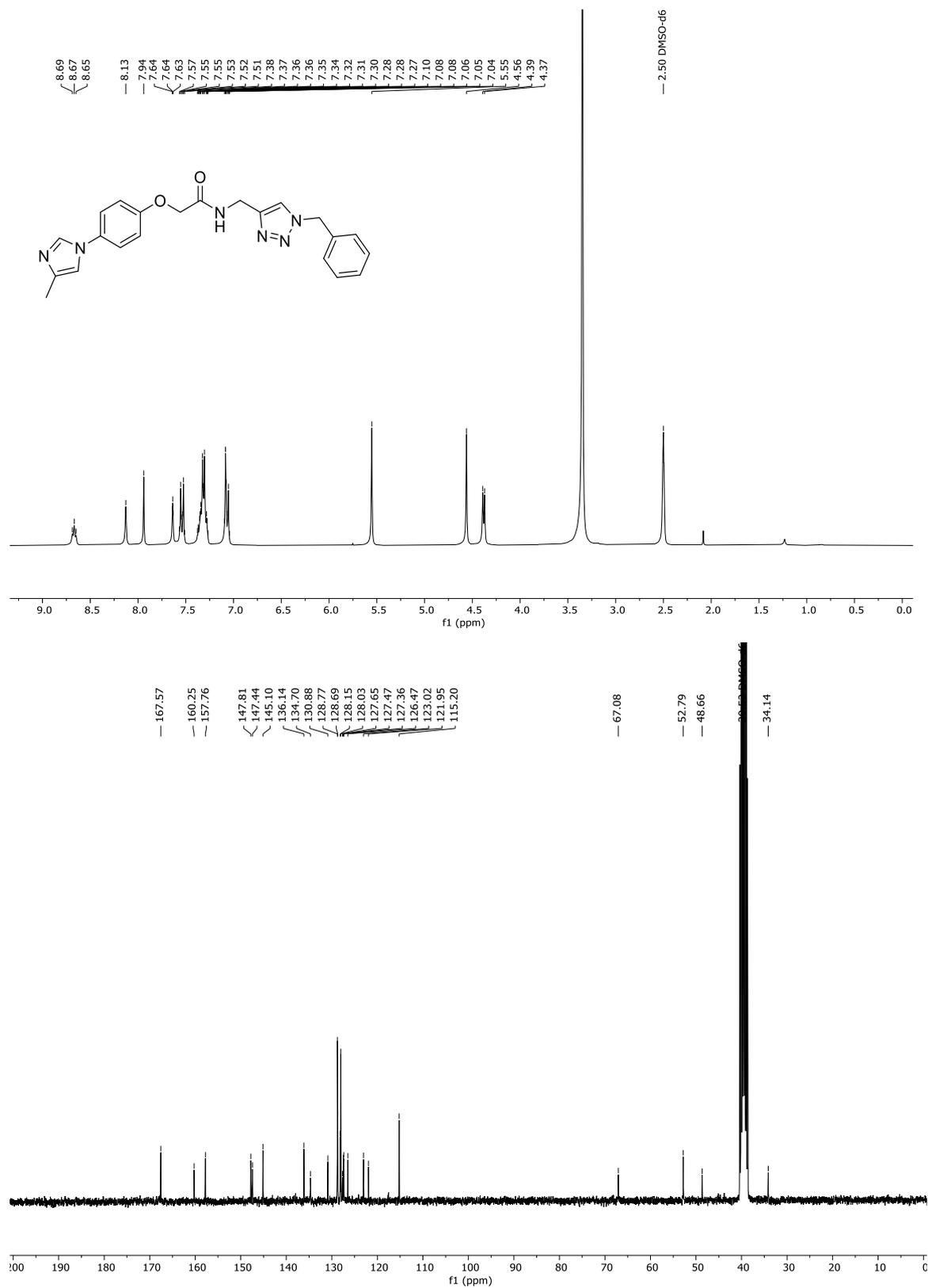
7.1.13 2-[4-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)phenoxy]-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6c)

Abbildung 67: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6c** in DMSO-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.14 2-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-1-yl)phenoxy]-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6d)

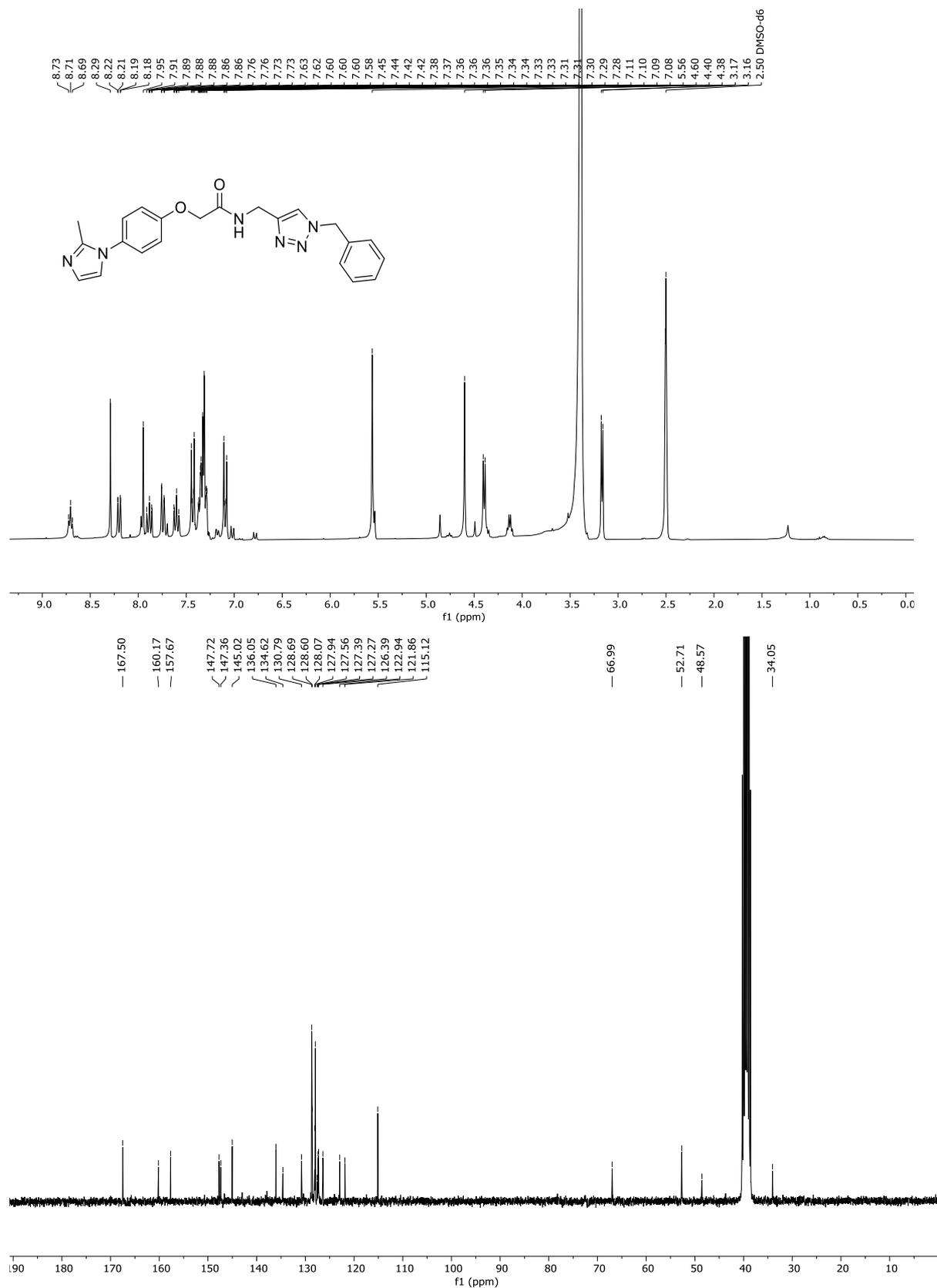


Abbildung 68: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6d** in DMSO-*d*₆ bei *T* = 298 K.

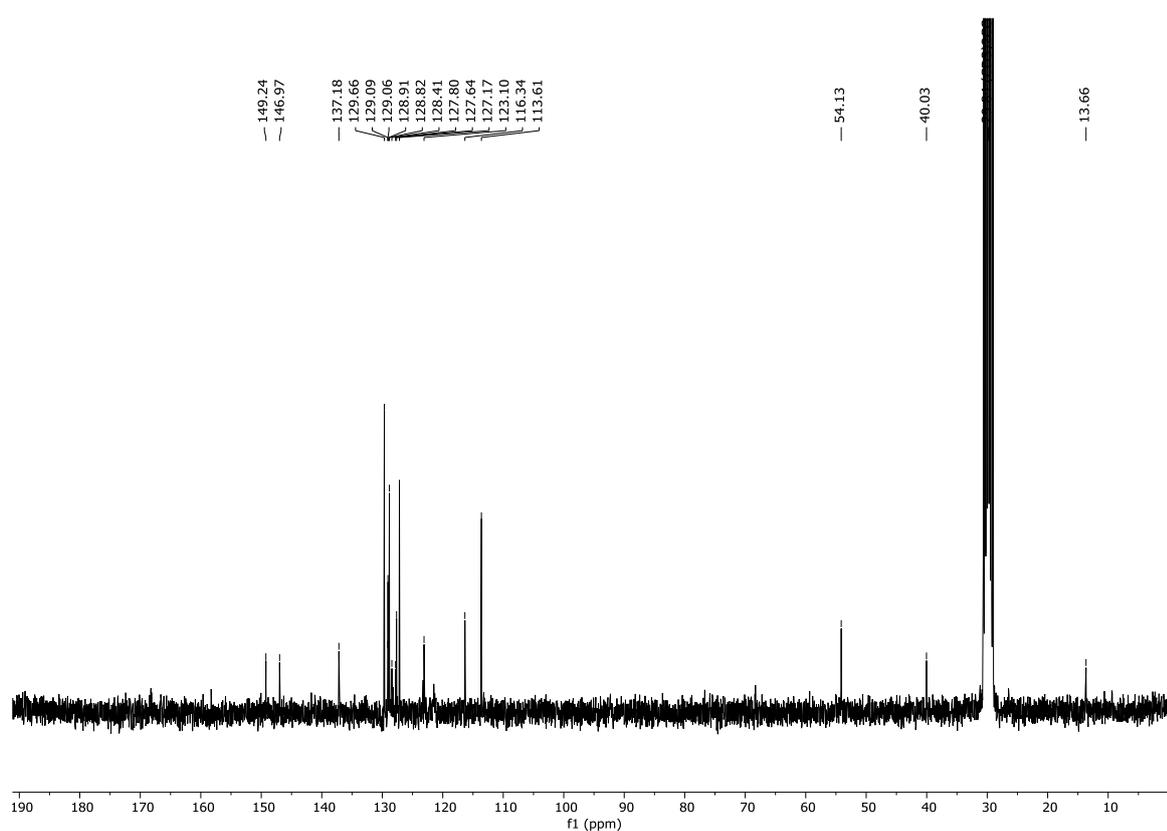
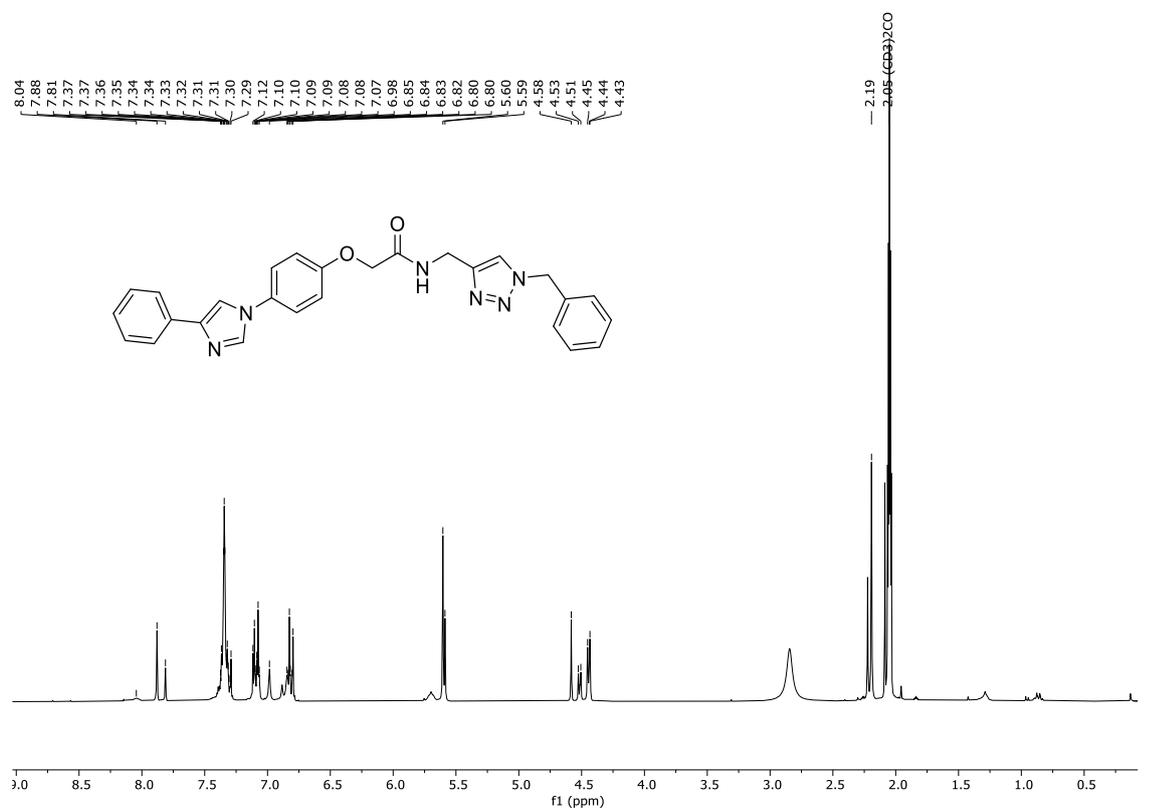
7.1.15 2-[4-(4-Phenyl-1H-imidazol-1-yl)phenoxy]-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6e)

Abbildung 69: ^1H -NMR (300 MHz) und ^{13}C -NMR (75 MHz)-Spektren von **6e** in $\text{DMSO-}d_6$ bei $T = 298 \text{ K}$.

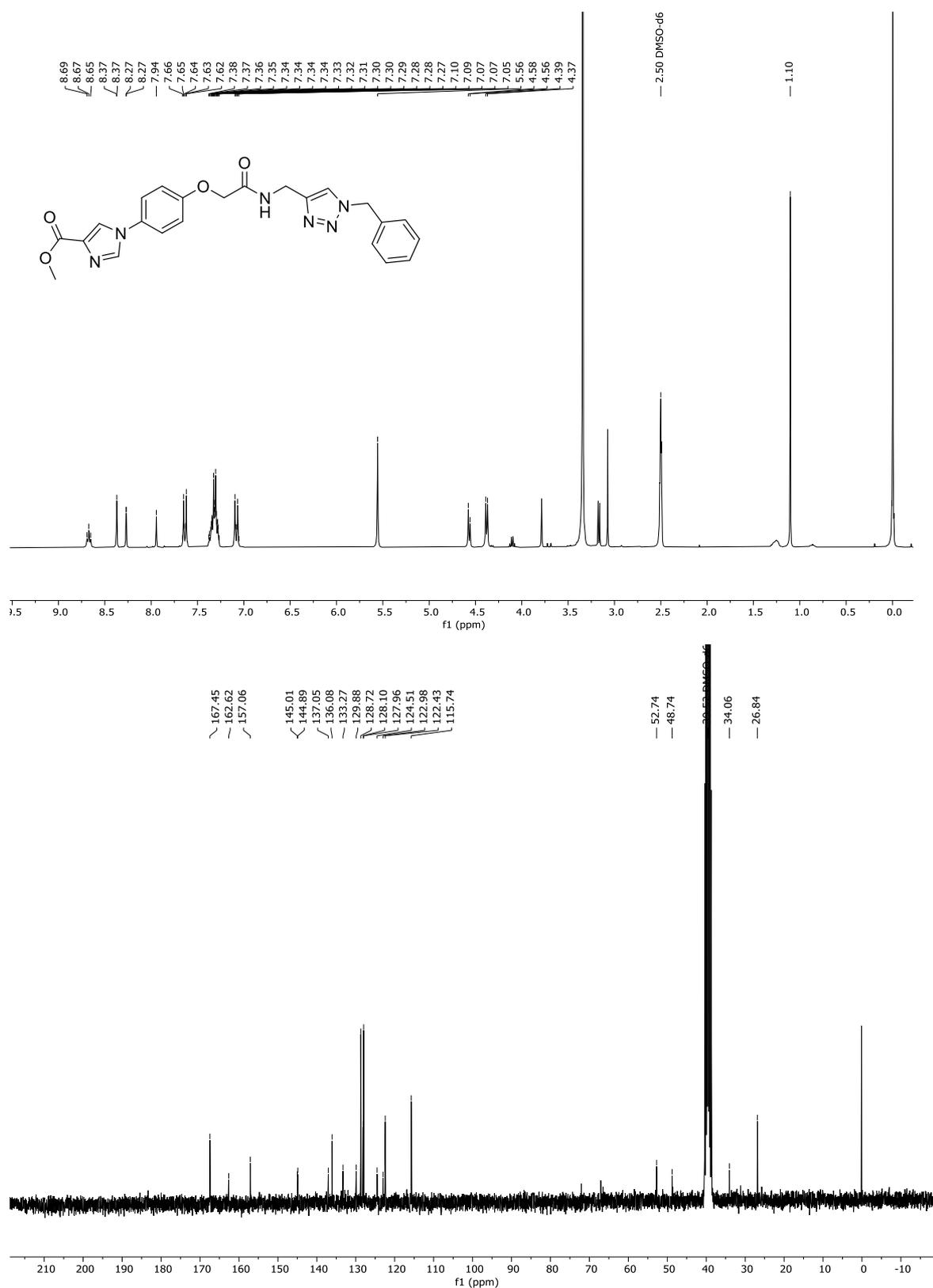
7.1.16 Methyl 1-[4-(2-[[1-(benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amino]-2-oxoethoxy)-phenyl]-1*H*-imidazol-4-carboxylat (6f)

Abbildung 70: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6f** in DMSO-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.17 2-[4-[4-(2-Acetamidoethyl)-1H-imidazol-1-yl]phenoxy]-N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (6g)

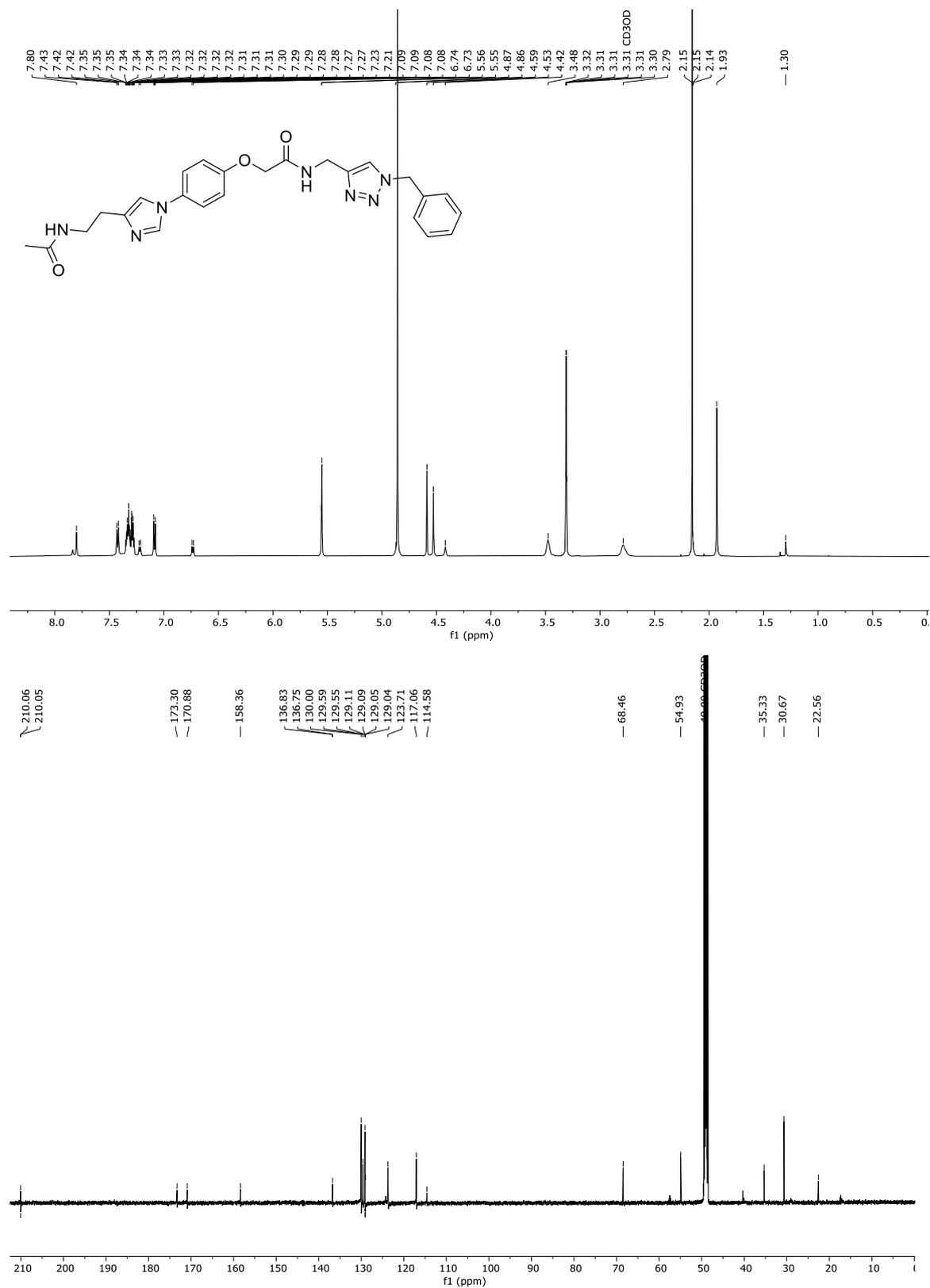


Abbildung 71: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6g** in Methanol-*d*₄ bei *T* = 298 K.

7.1.18 N-[(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(4-formyl-1H-imidazol-1-yl)phenoxy]acetamid (6h)

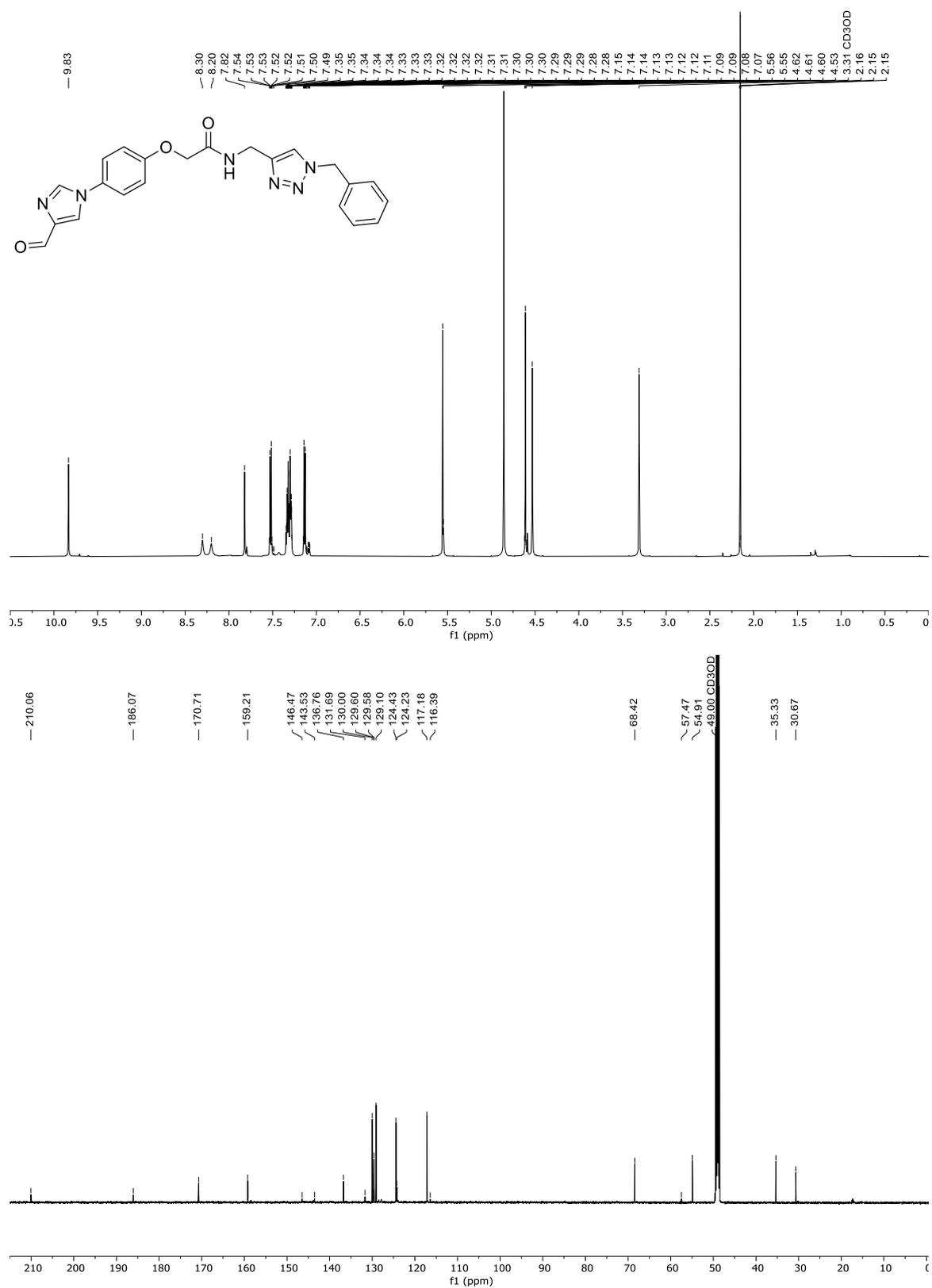


Abbildung 72: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6h** in Methanol-*d*₄ bei *T* = 298 K.

7.1.19 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-{4-[4-(hydroxymethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phenoxy}acetamid (**6i**)

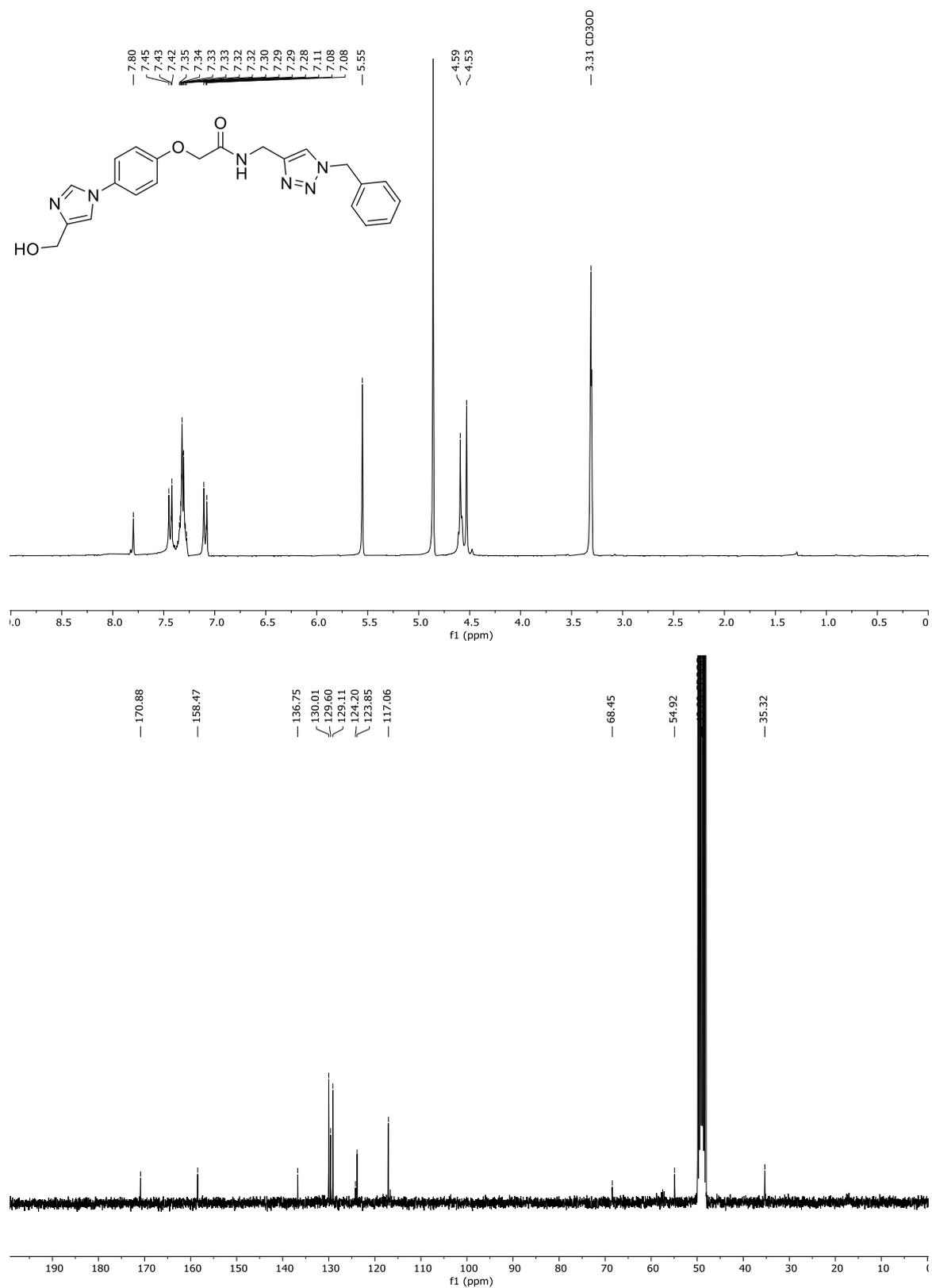


Abbildung 73: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6i** in Methanol-*d*₄ bei *T* = 298 K.

7.1.20 2-[4-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-1-yl)phenoxy]-*N*-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]acetamid (**6j**)

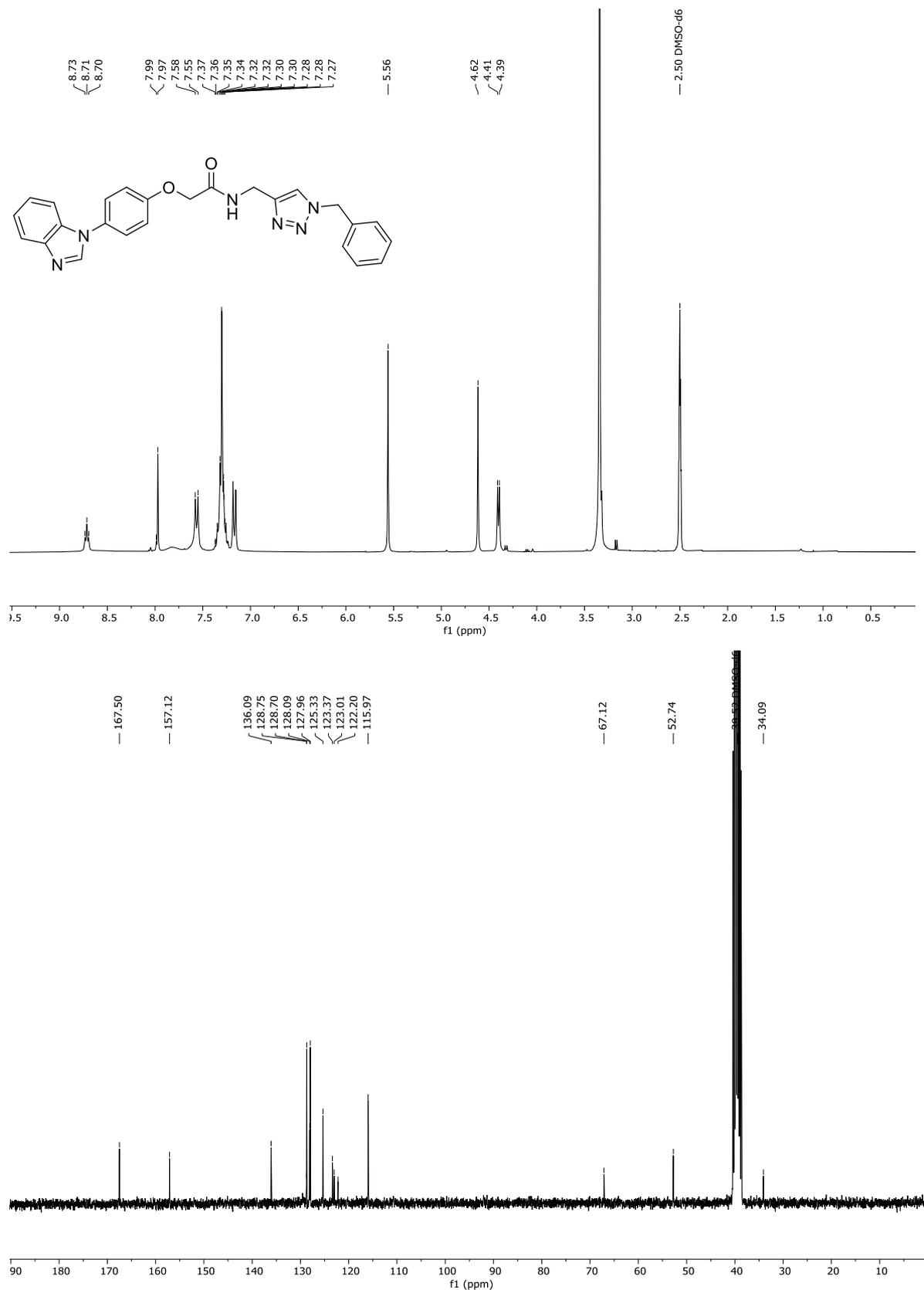


Abbildung 74: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6j** in DMSO-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.21 *N*-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)phenoxy]acetamid (**6k**)

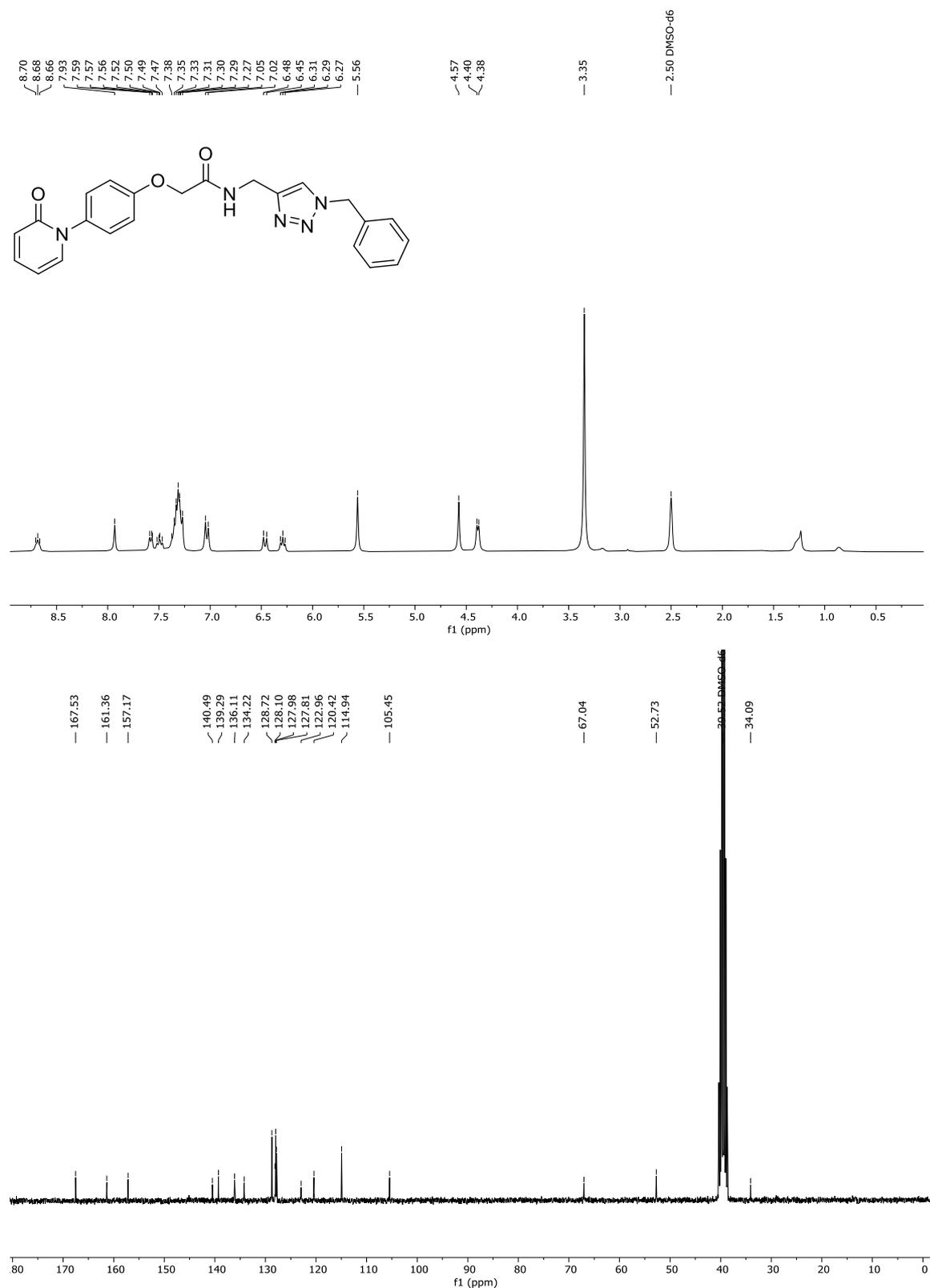


Abbildung 75: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6k** in DMSO-*d*₆ bei *T* = 298 K.

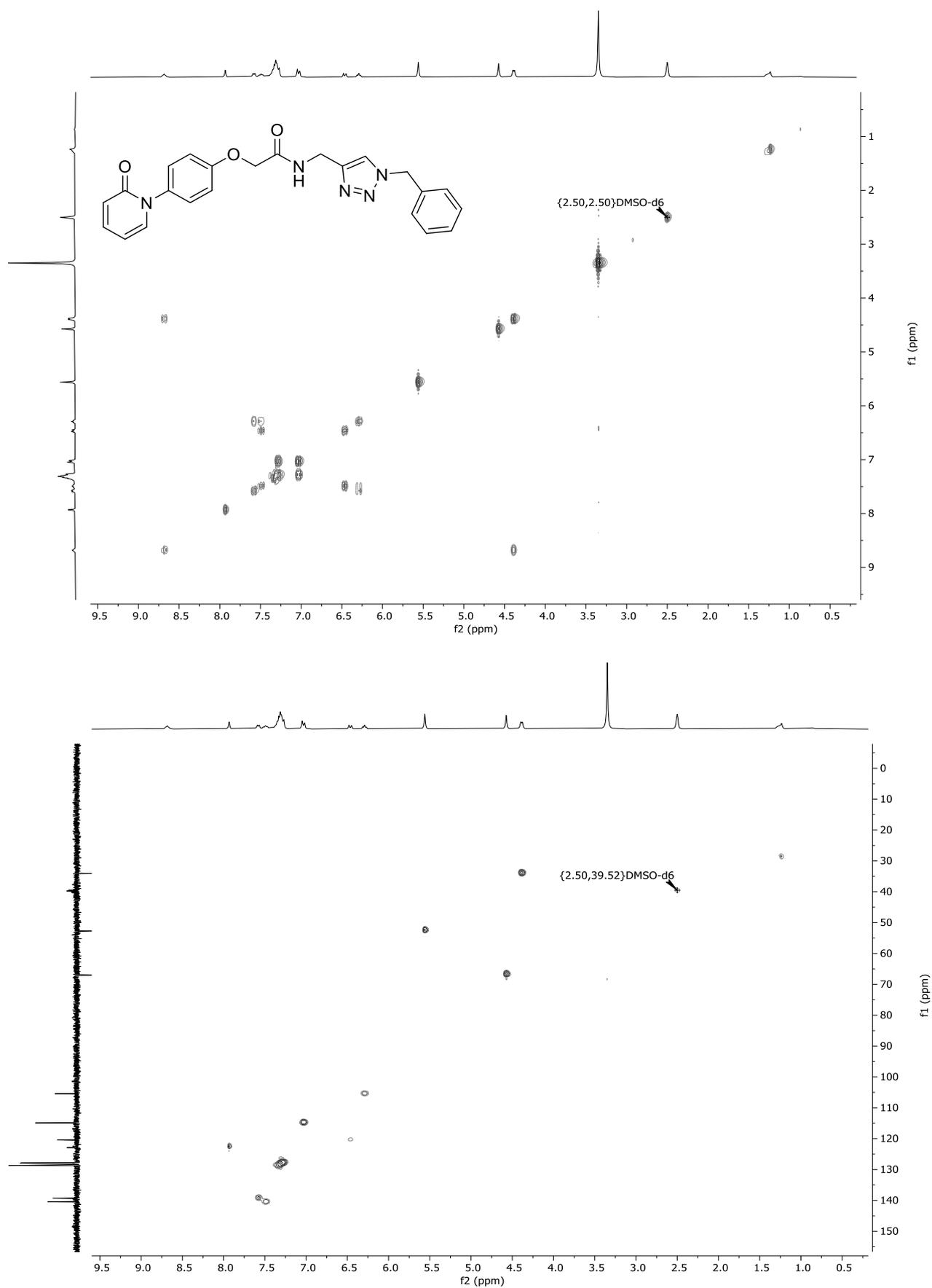


Abbildung 76: COSY- und HSQC-Spektren von **6k** in DMSO- d_6 bei $T = 298$ K.

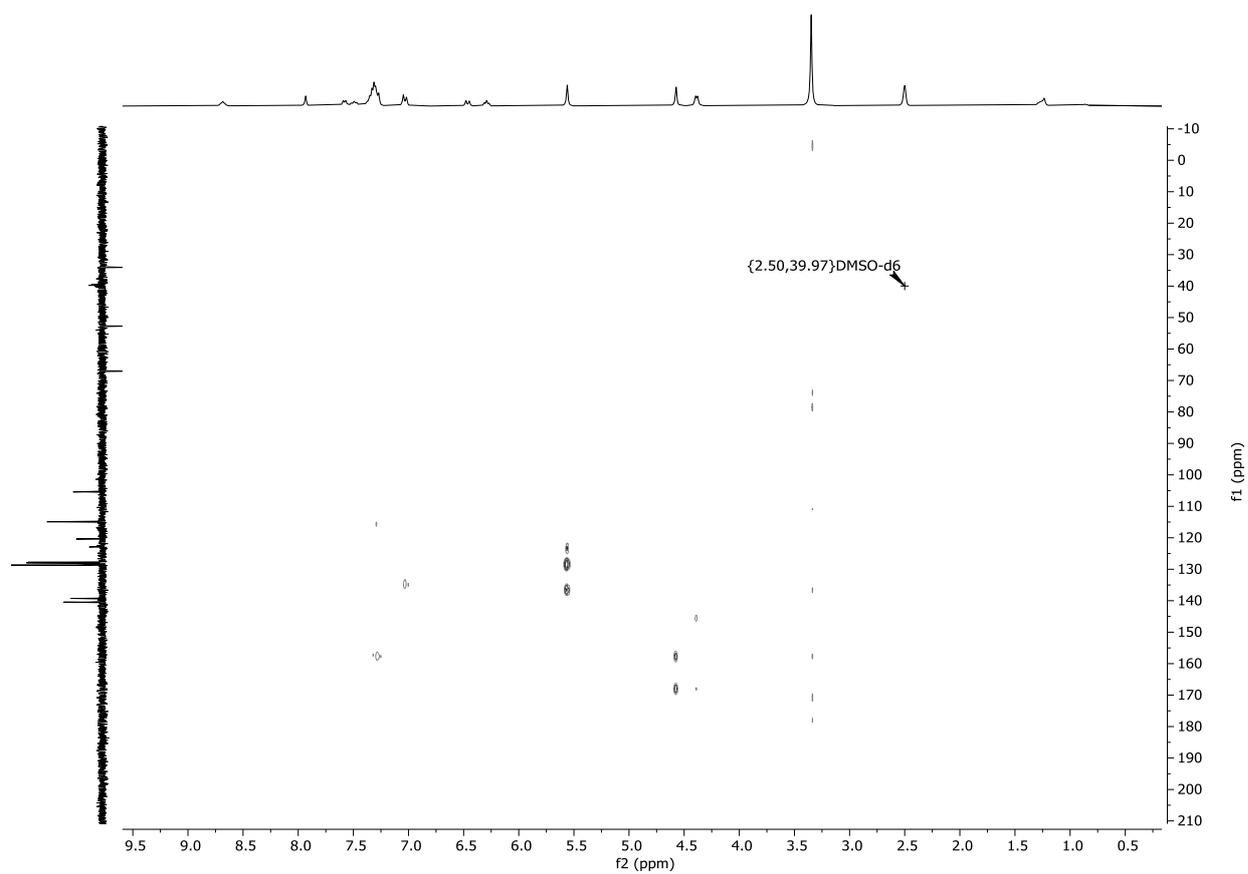


Abbildung 77: HMBC-Spektrum von **6k** in DMSO- d_6 bei $T = 298$ K.

7.1.22 N-[(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2-[4-(4-oxochinazolin-3(*4H*)-yl)phenoxy]acetamid (6I)

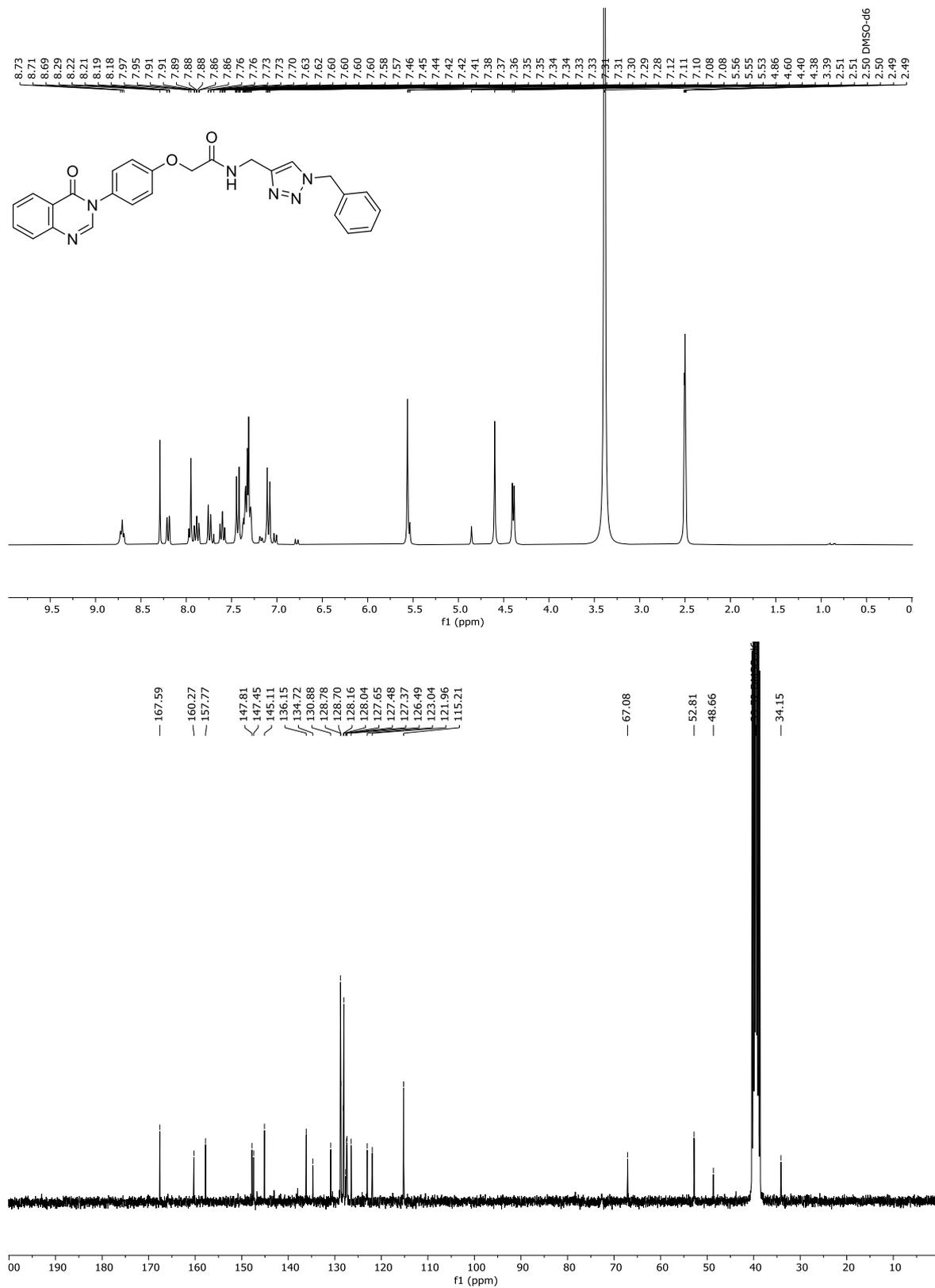


Abbildung 78: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **6I** in DMSO-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.23 4-[(1-(4-Fluorbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7b)

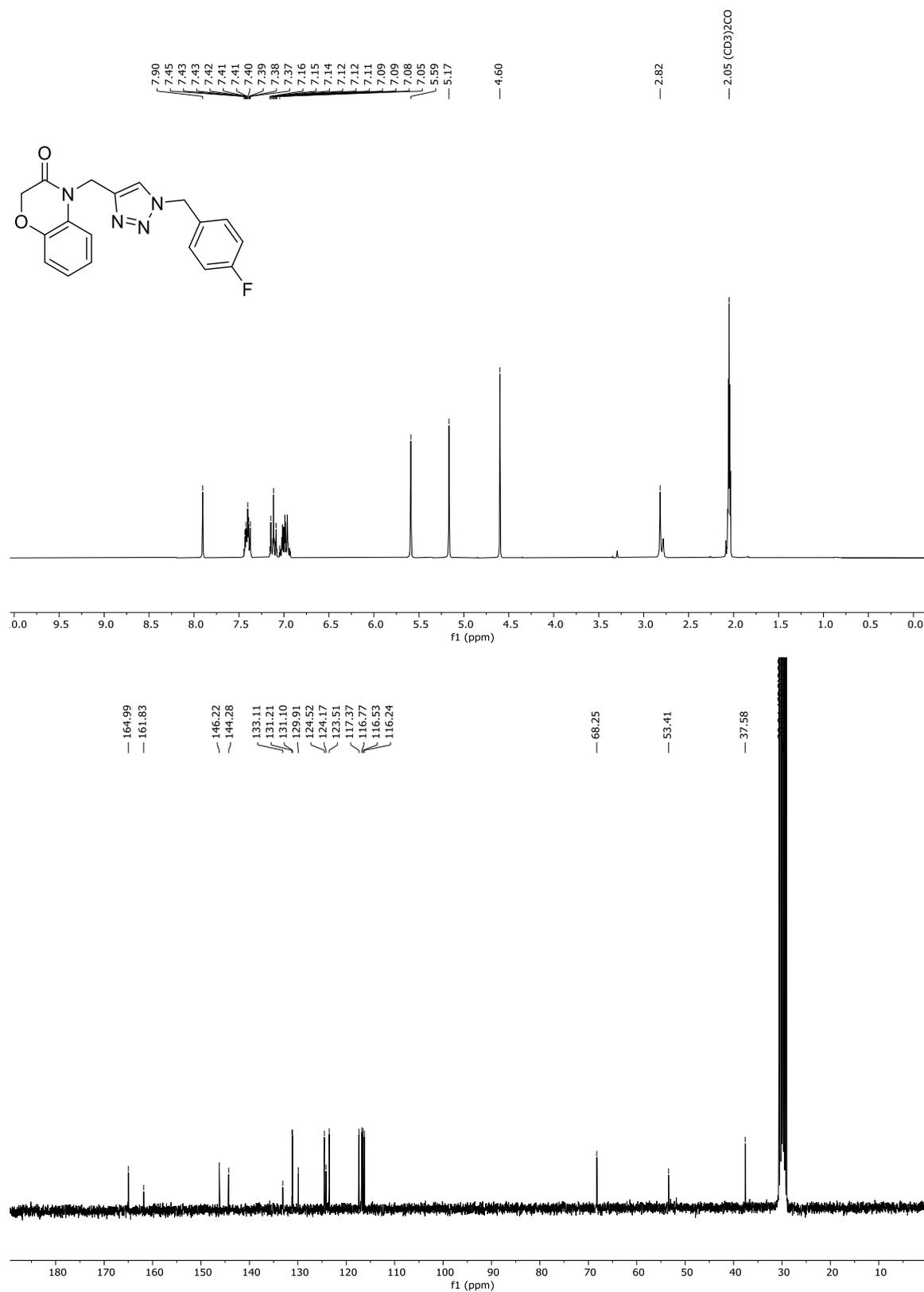


Abbildung 79: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **7b** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

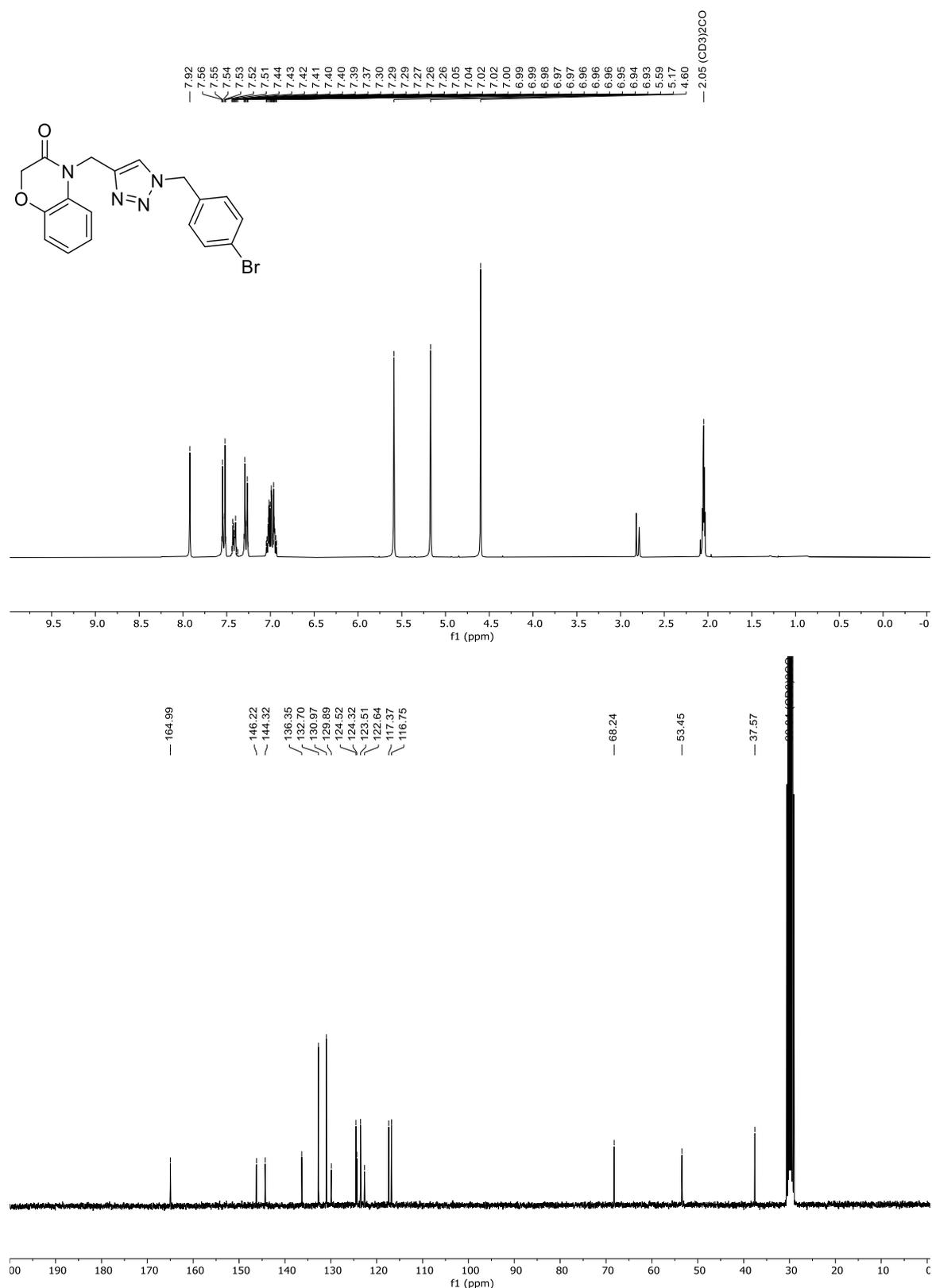
7.1.24 4-[(1-(4-Brombenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7d)

Abbildung 80: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **7d** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.25 4-[(1-(4-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (7e)

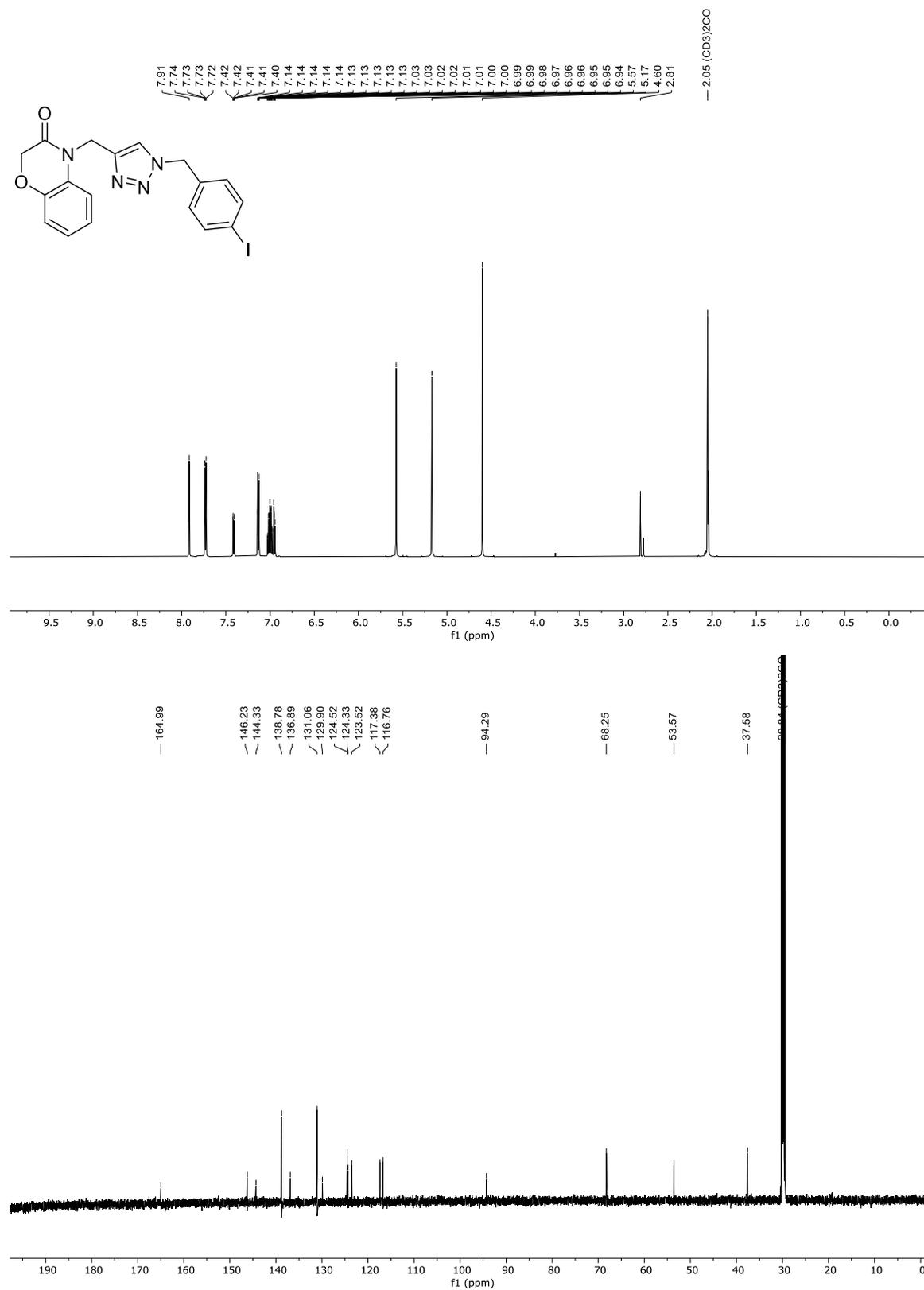


Abbildung 81: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von 7e in Aceton-d₆ bei T = 298 K.

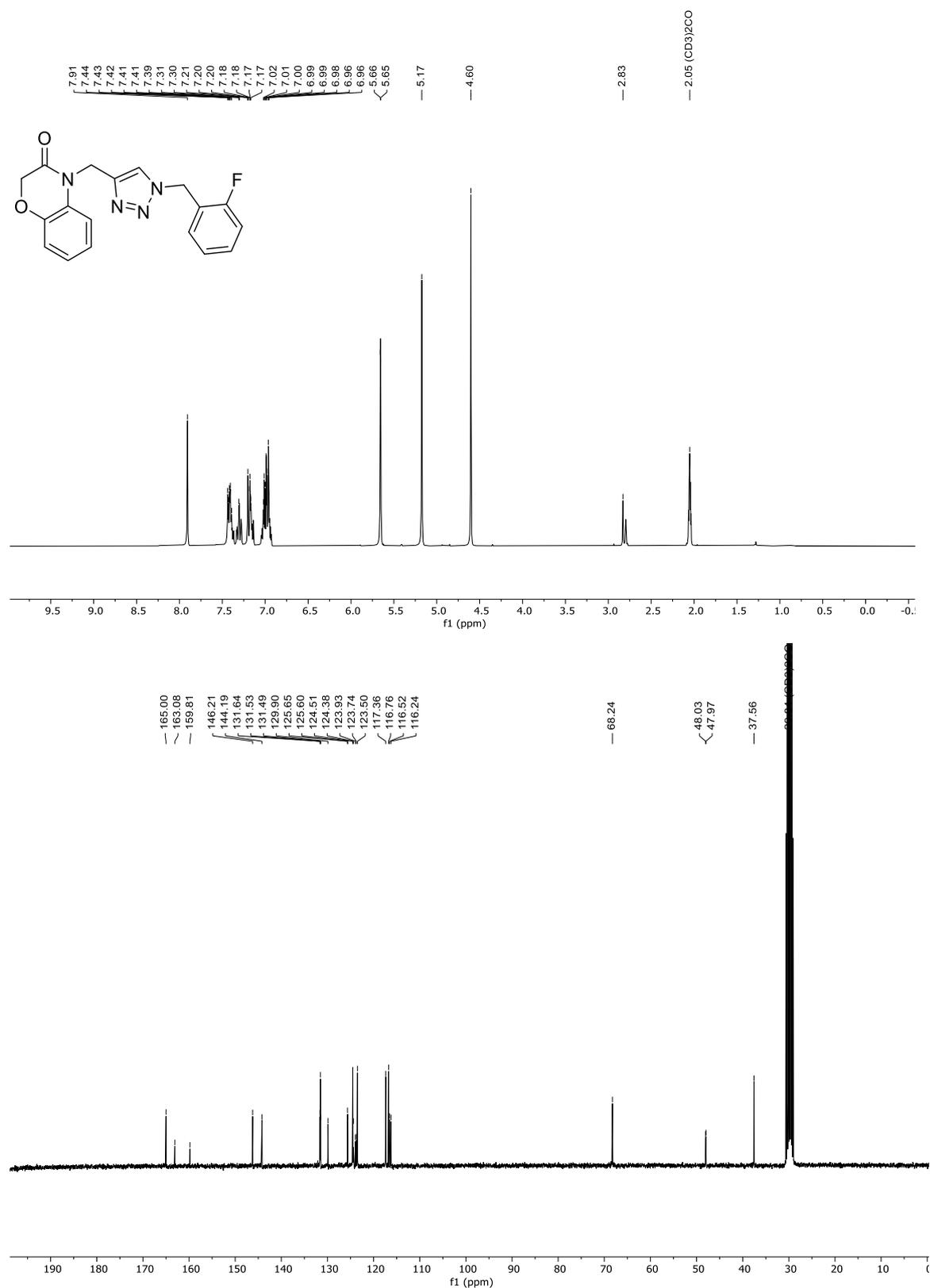
7.1.26 4-[(1-(2-Fluorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (7f)

Abbildung 82: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **7f** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.27 4-[(1-(4-(Trifluormethyl)benzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7i)

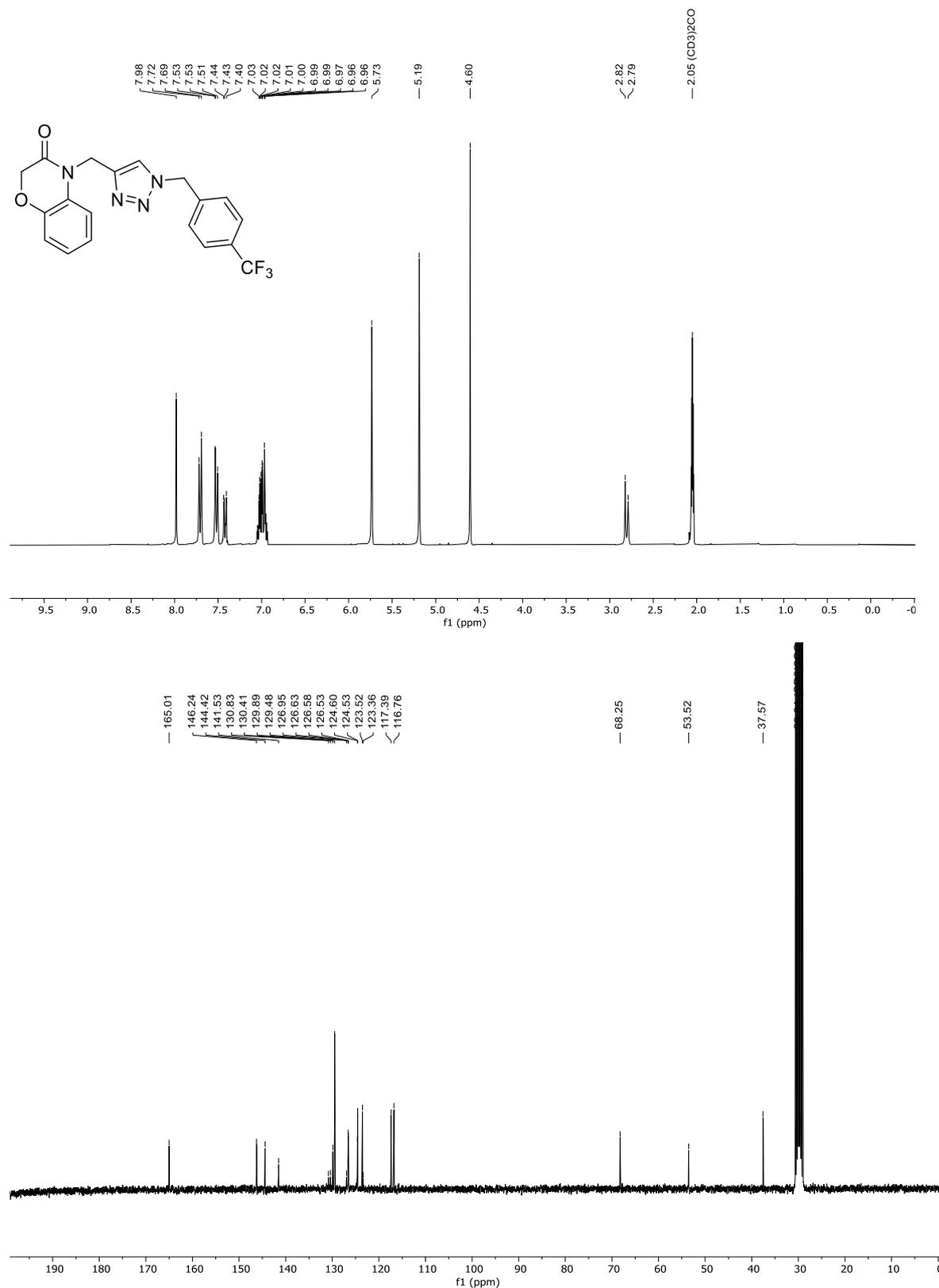


Abbildung 83: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von 7i in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

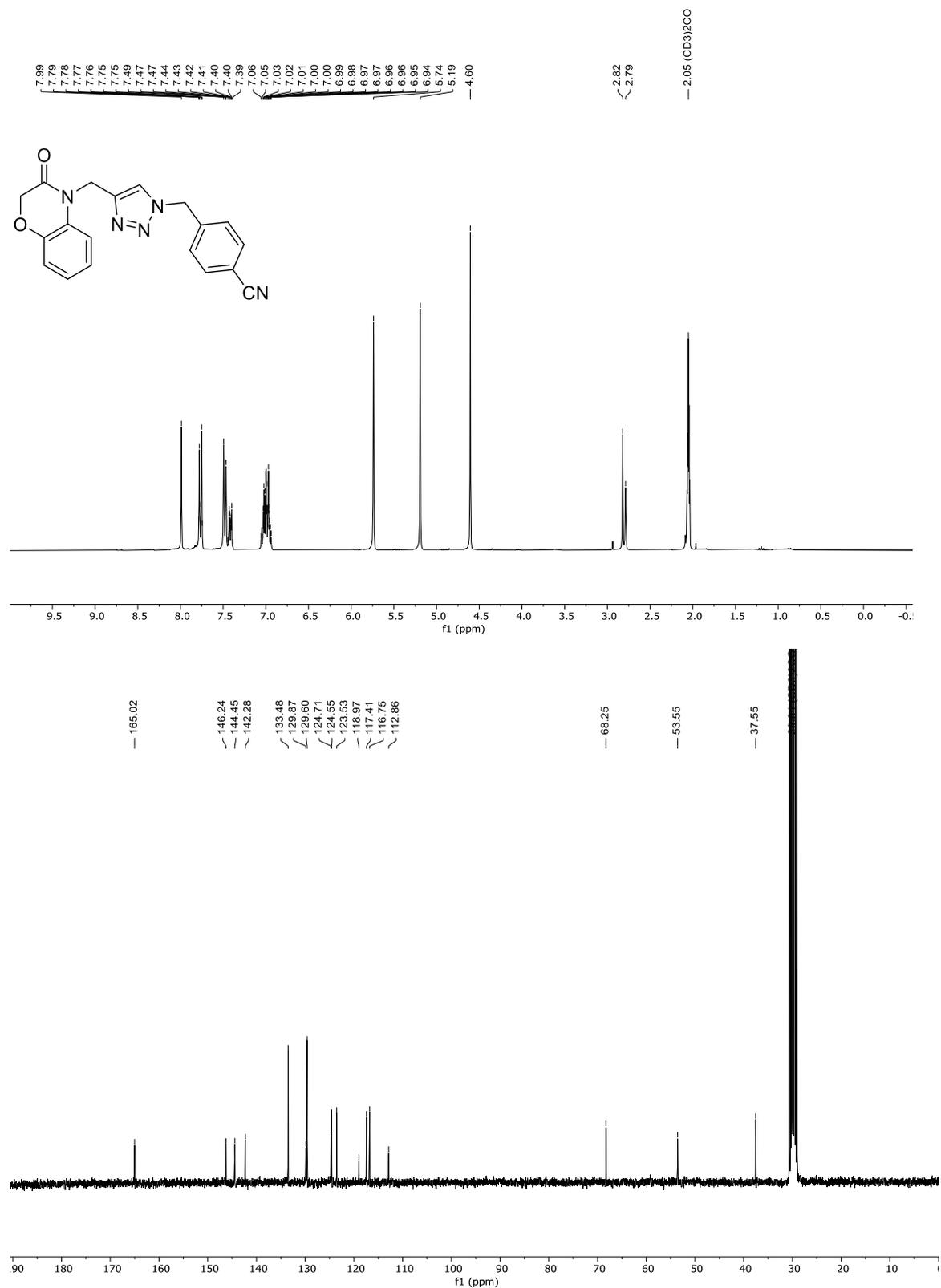
7.1.28 4-[(1-(4-Cyanobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*]-[1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7j)

Abbildung 84: ^1H -NMR (300 MHz) und ^{13}C -NMR (75 MHz)-Spektren von 7j in Aceton- d_6 bei $T = 298\text{ K}$.

7.1.29 4-[(1-(Naphthalen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*]-
[1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7k)

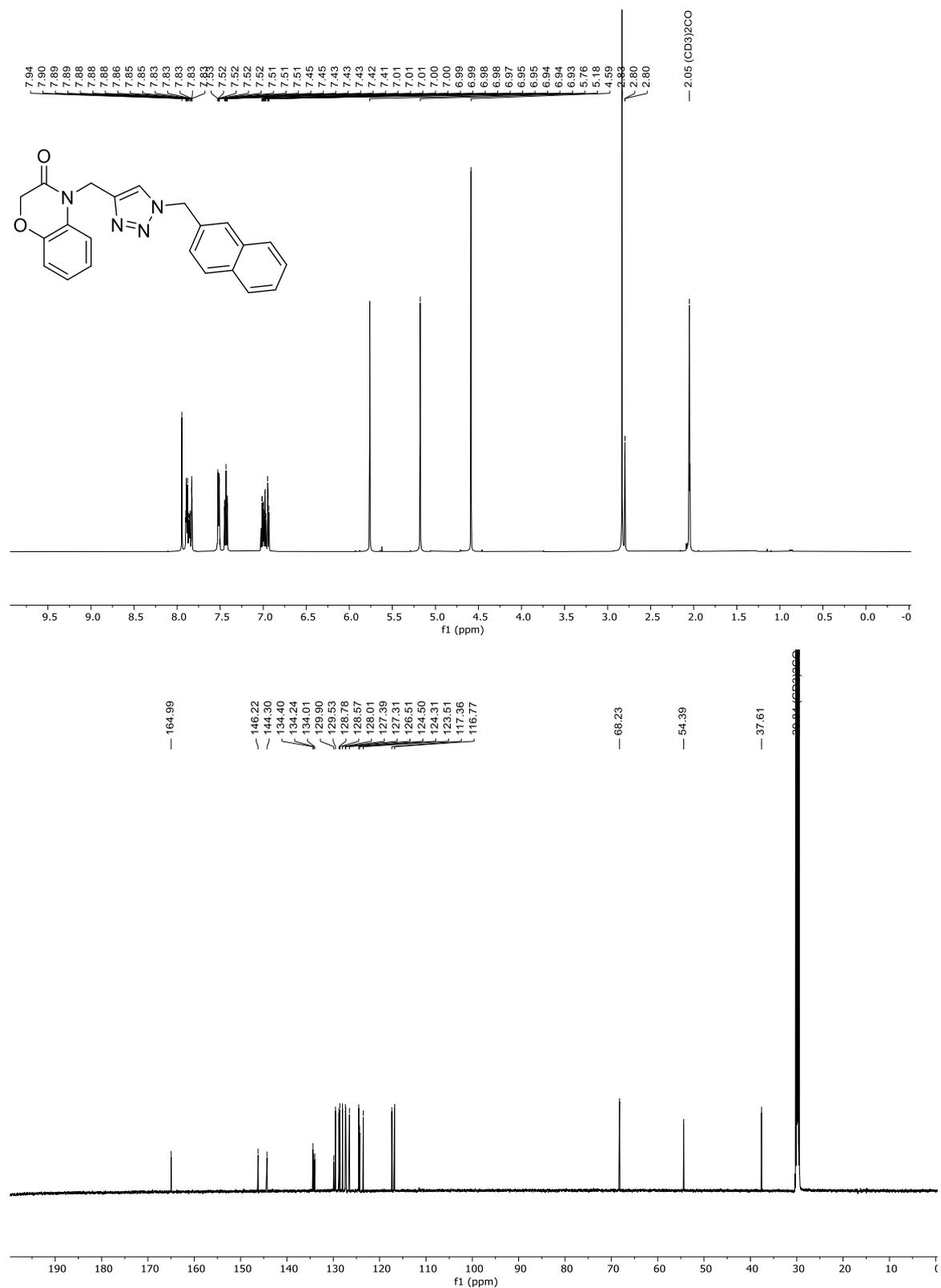


Abbildung 85: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **7k** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.30 4-[(1-(3-Phenylpropyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*]-[1,4]oxazin-3(4*H*)-on (71)

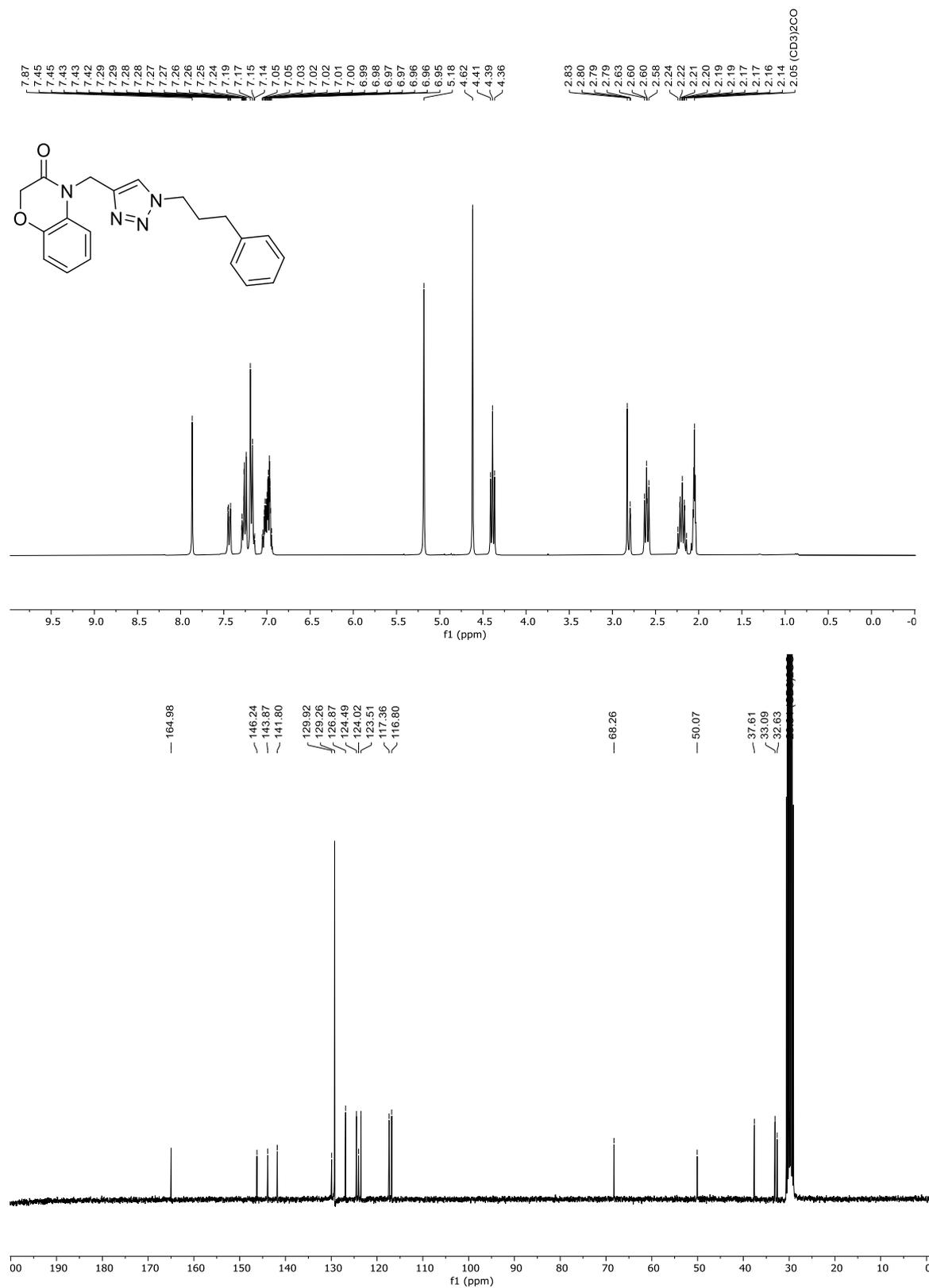


Abbildung 86: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **71** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

**7.1.31 4-[(1-Cyclohexylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*]-
[1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7n)**

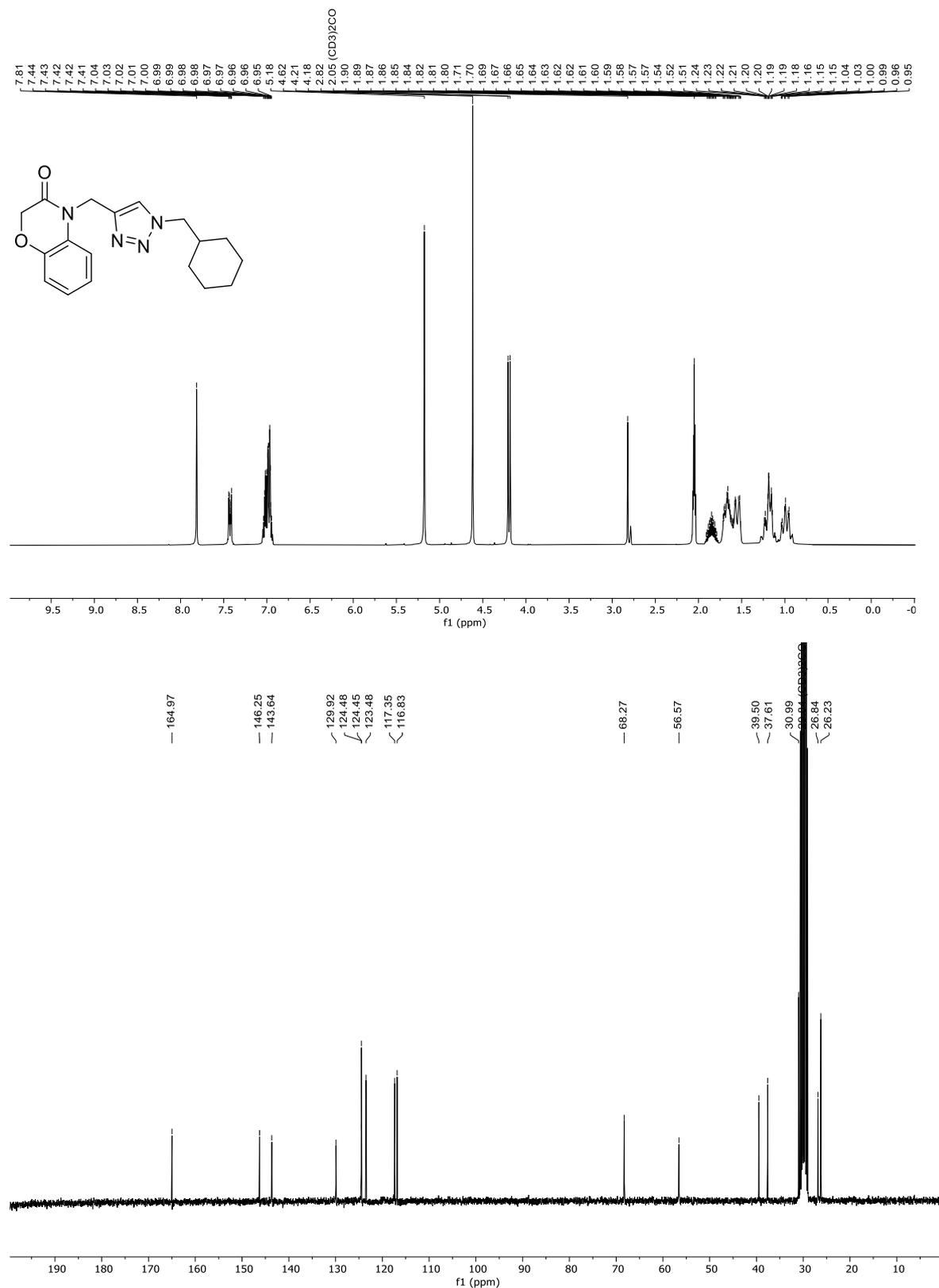


Abbildung 87: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von **7n** in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.32 4-[1-(2-Decyltetradecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-2*H*-benzo[*b*]-
[1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7o)

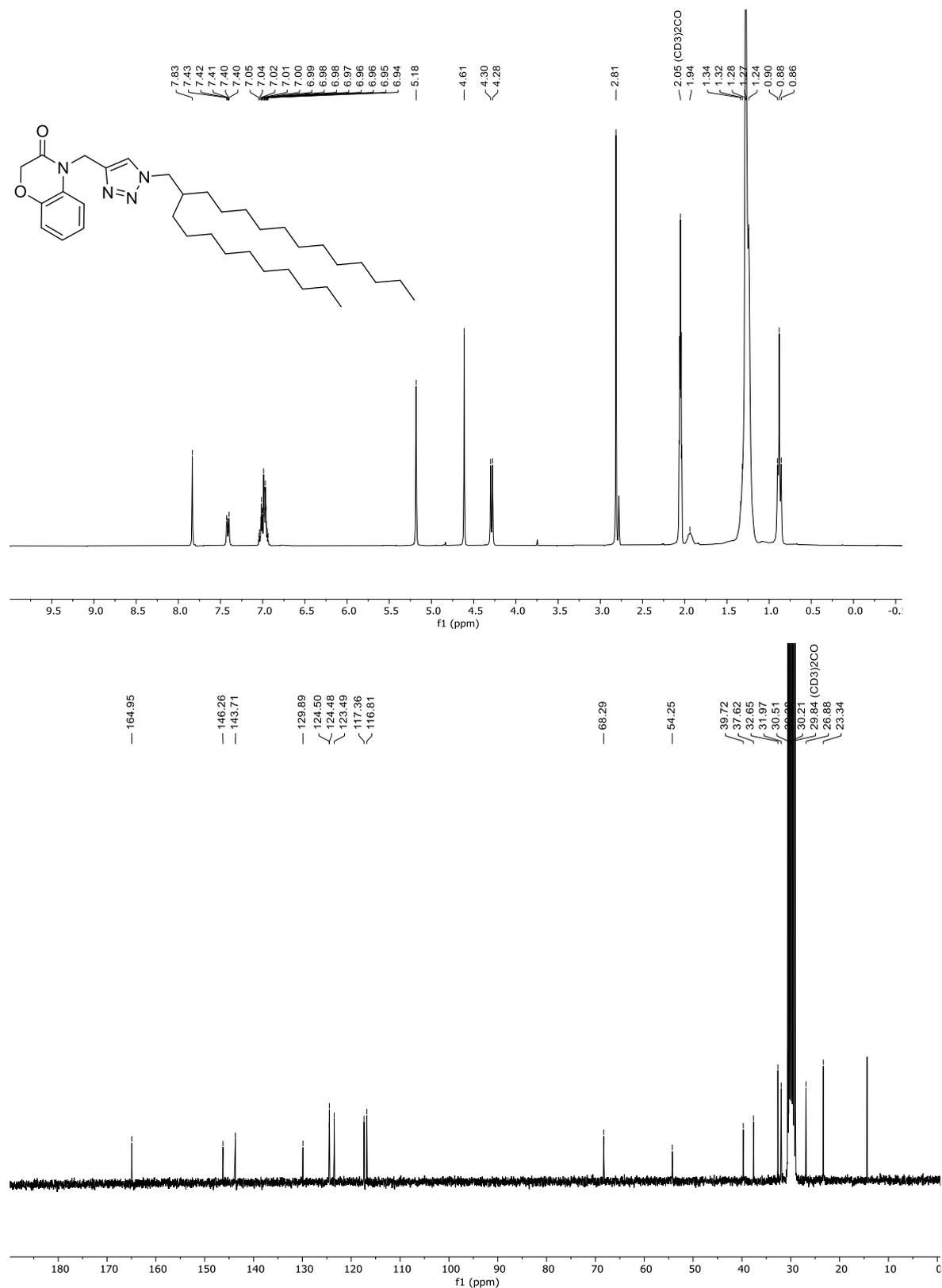


Abbildung 88: ¹H-NMR (300 MHz) und ¹³C-NMR (75 MHz)-Spektren von 7o in Aceton-*d*₆ bei *T* = 298 K.

7.1.33 4-({1-[4-(Azidomethyl)benzyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2*H*-benzo[*b*]-[1,4]oxazin-3(4*H*)-on (7q)

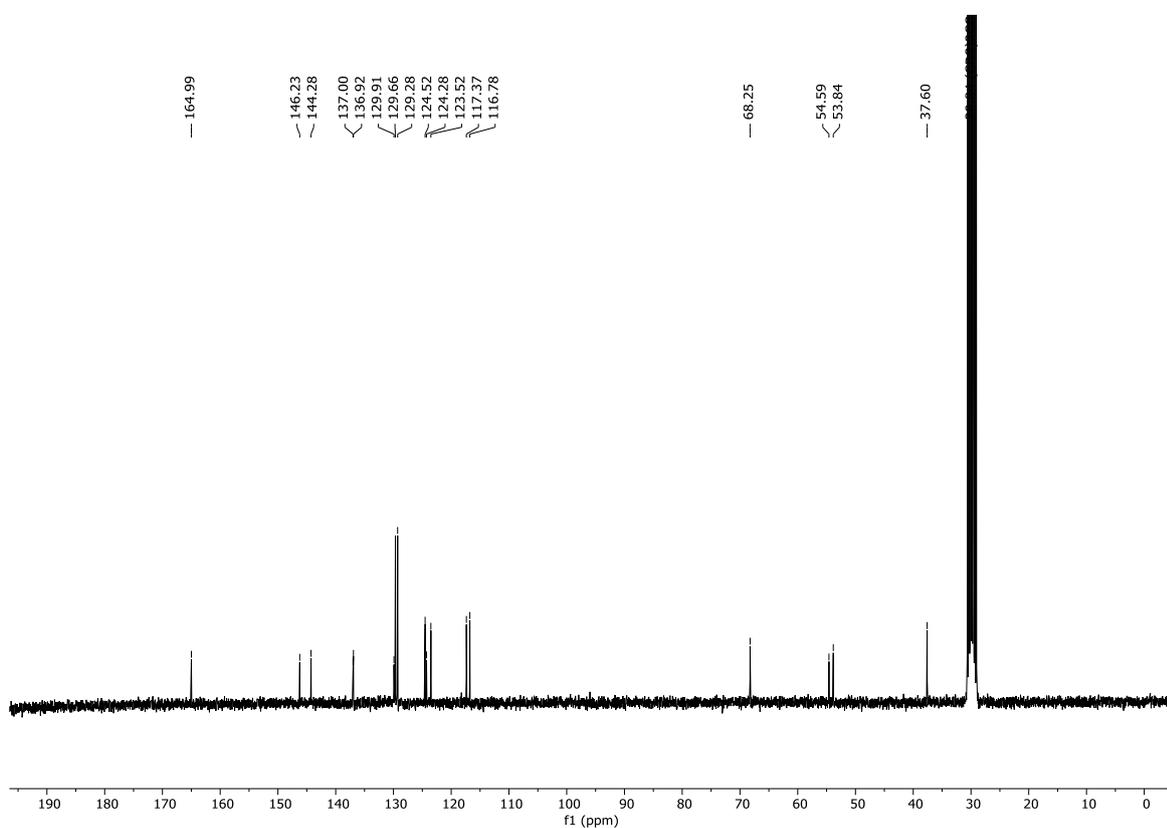
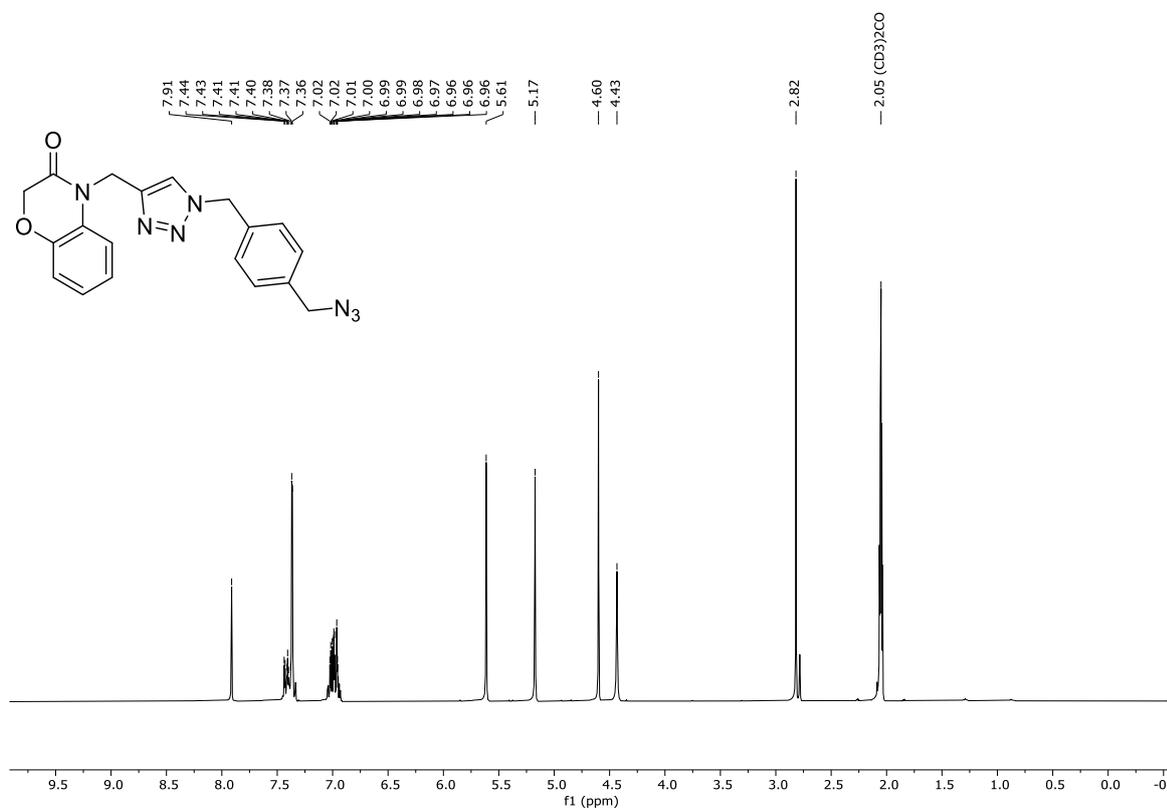
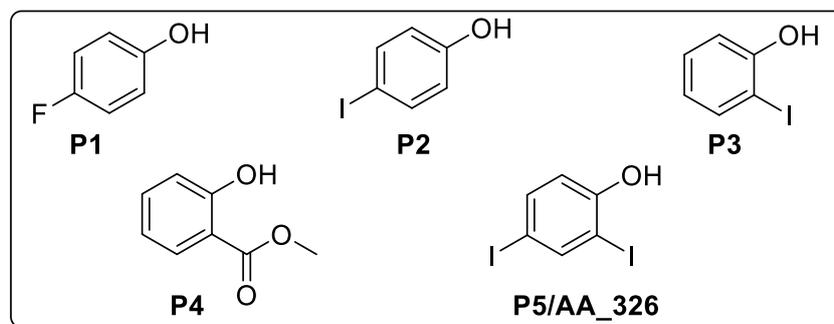
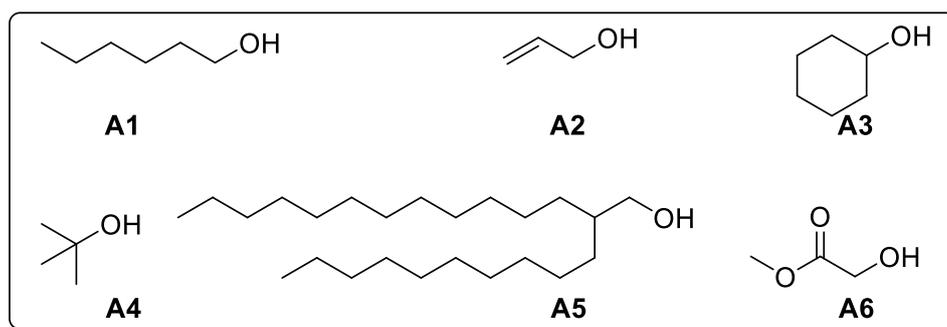
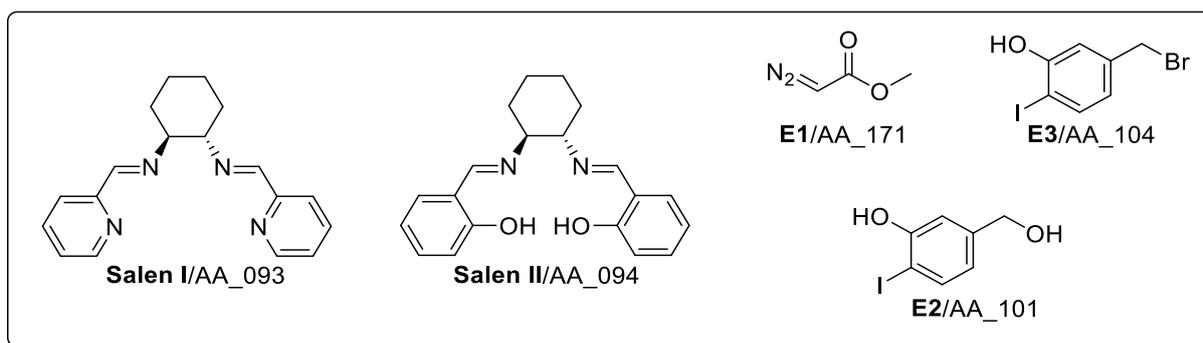
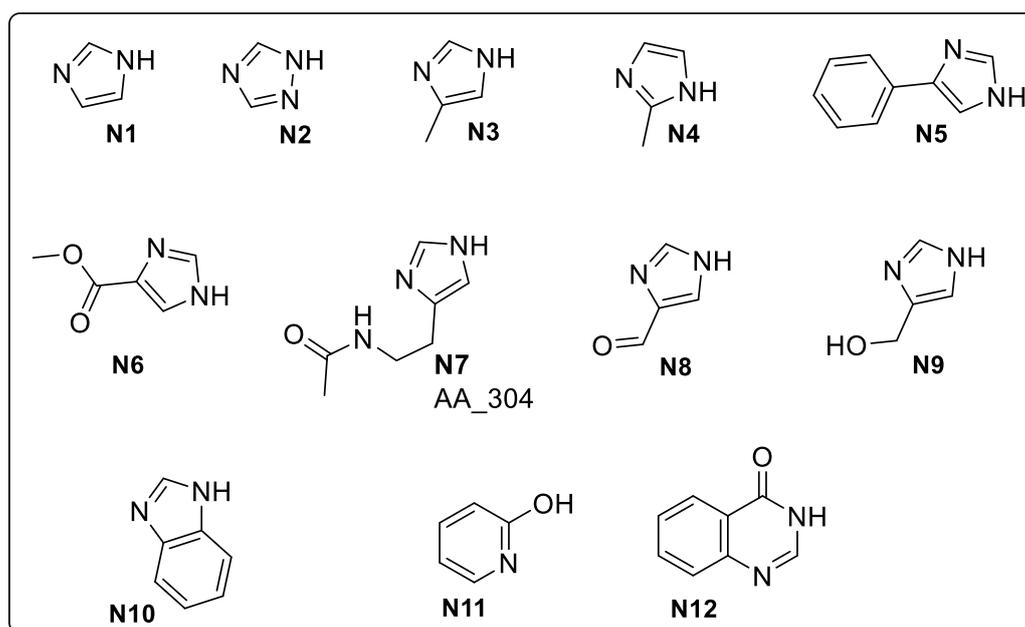
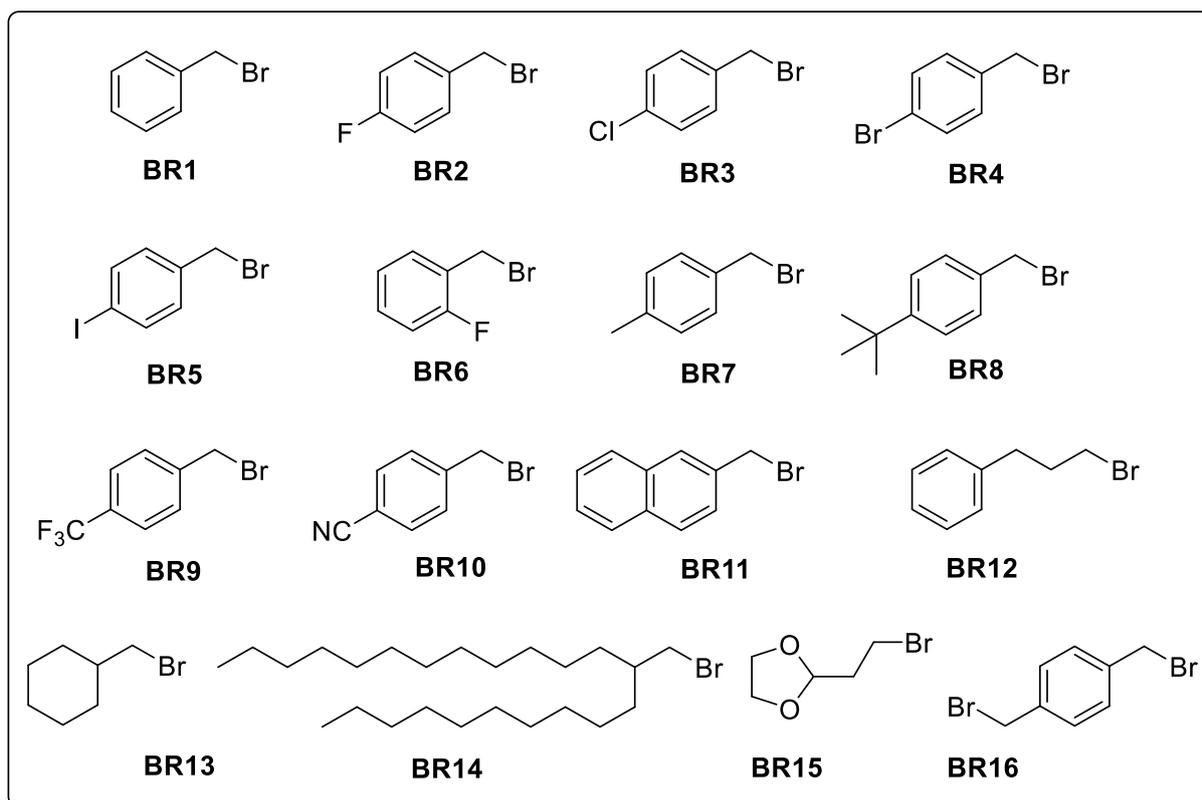


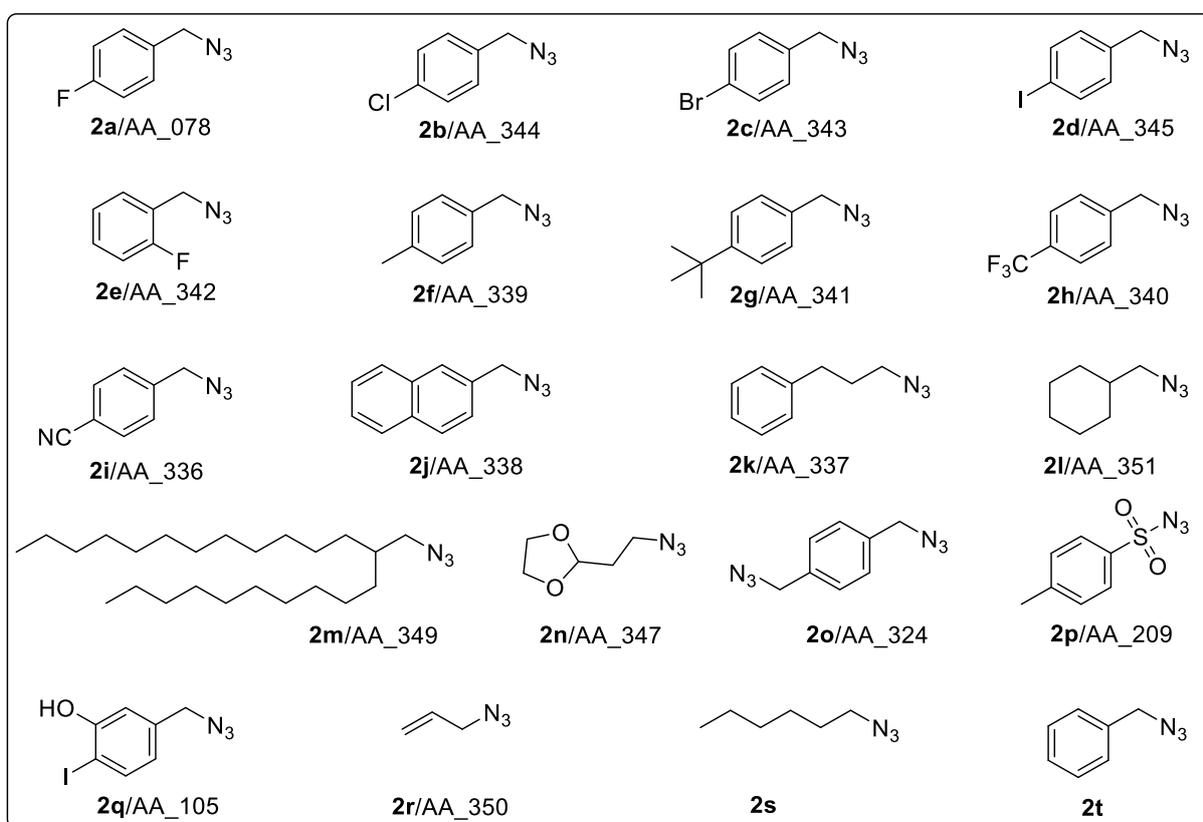
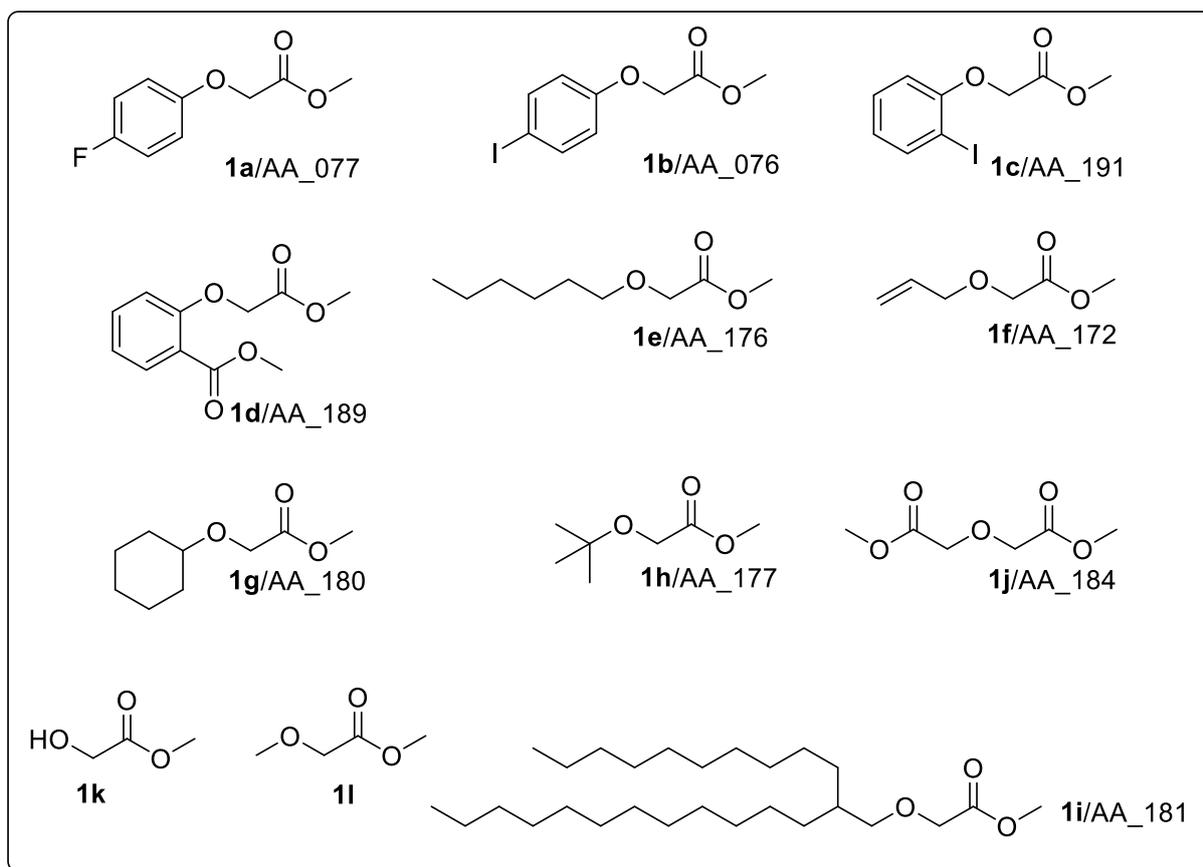
Abbildung 89: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) und $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz)-Spektren von **7q** in Aceton- d_6 bei $T = 298\text{ K}$.

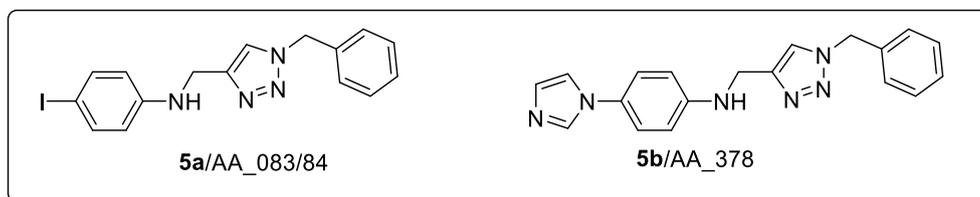
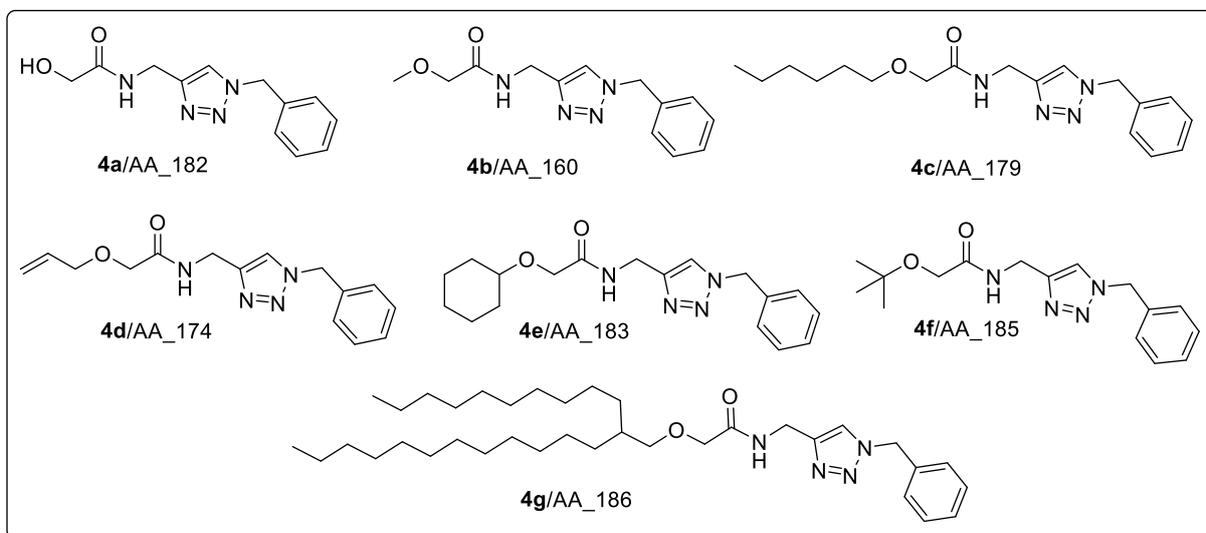
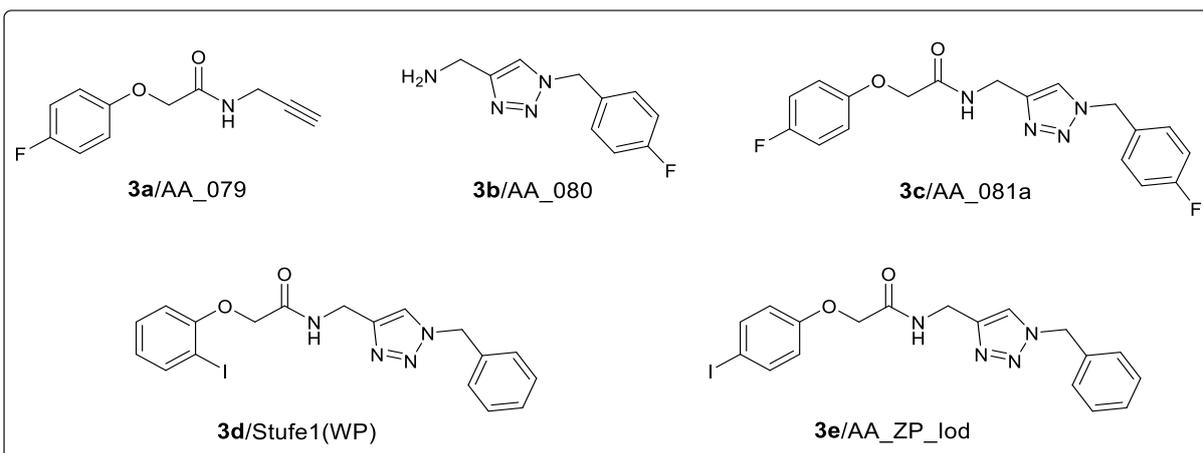
7.2 Molekülverzeichnis

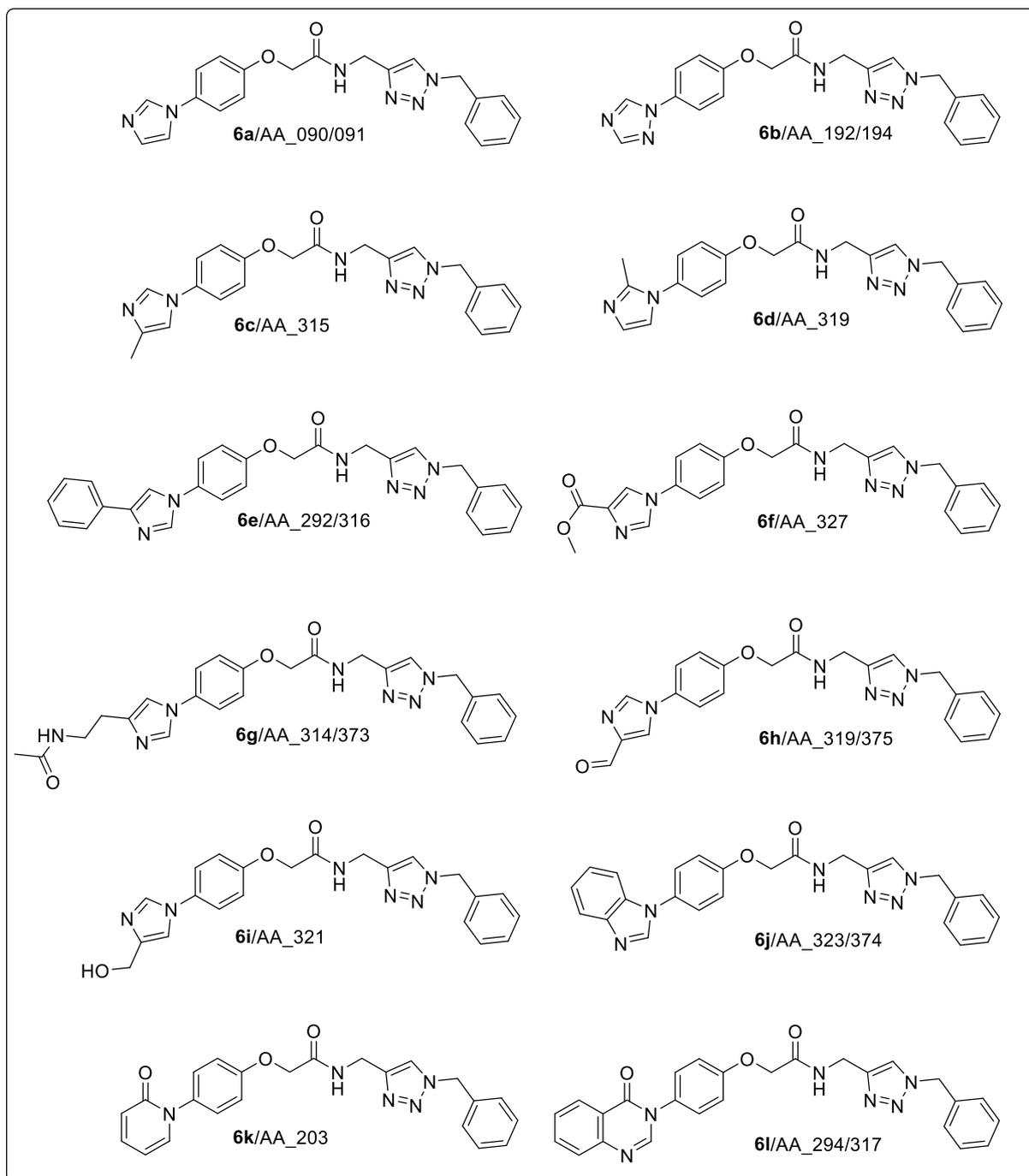
Die hier gewählte Nummerierung für die eingesetzten, hergestellten und zum Teil kommerziell erworbenen Verbindung ist im Rahmen dieser Dissertation fett gedruckt. Des Weiteren werden die eigen dargestellten Verbindungen in diesem Molekülverzeichnis mit der zugehörigen Laborbuchbenennung mit Akronym (AA) bezeichnet. Entsprechend werden die im Rahmen von Forschungsprojekte dargestellten Verbindungen mit den Akronymen der Forschenden benannt (WP: *Wladislaw Pisetsky*). Die in dieser Arbeit gewählte Nummerierung steht in keinem Zusammenhang mit der Nummerierung aus dem Laborbuch. Kommerziell erworbene oder bereits vom *AK Müller* hergestellte Moleküle werden nicht nummeriert, sondern erhalten für eine bessere Übersicht eine zuvor definierte Bezifferung.

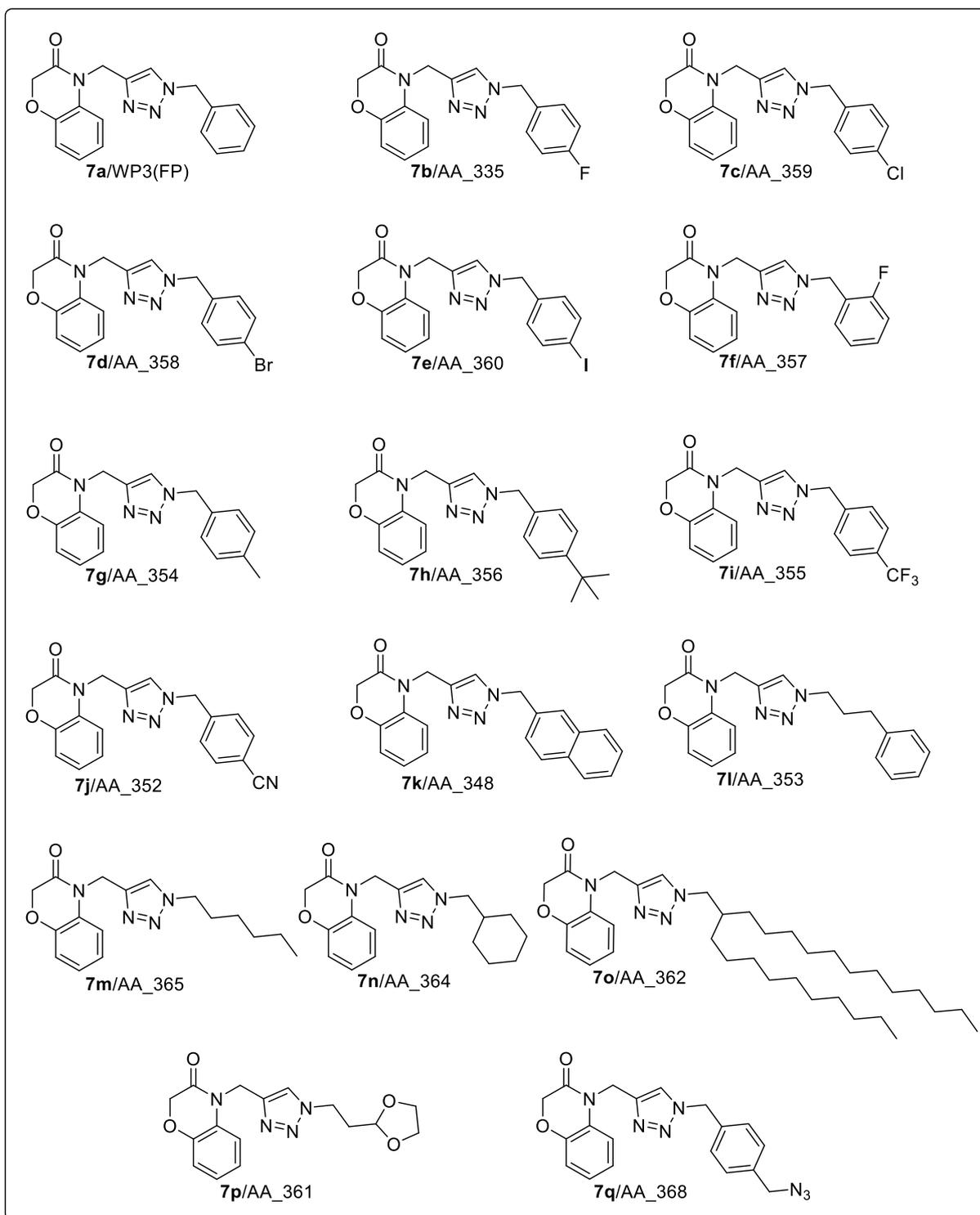












7.3 Differentialgleichungen aus der numerischen Berechnung mit DynaFit4.0

Nachfolgend sind die 12 Differentialgleichungen zu den gesuchten Konstanten der Reihe nach aufgelistet.

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[E][B] + k_2[EB] + k_5[BEC] - k_{CuE}[E][Cu] \quad (24)$$

$$\frac{d[B]}{dt} = -k_1[E][B] + k_2[EB] \quad (25)$$

$$\frac{d[EB]}{dt} = +k_1[E][B] - k_2[EB] - k_3[EB][C] + k_4[BEC] \quad (26)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = -k_3[EB][C] + k_4[BEC] \quad (27)$$

$$\frac{d[BEC]}{dt} = +k_3[EB][C] - k_4[BEC] - k_5[BEC] \quad (28)$$

$$\frac{d[Z]}{dt} = +k_5[BEC] - k_7[Z][Cu] + k_8[CuZ] \quad (29)$$

$$\frac{d[Cu]}{dt} = -k_{CuE}[E][Cu] - k_7[Z][Cu] + k_8[CuZ] + k_{11}[ACuZ] \quad (30)$$

$$\frac{d[CuE]}{dt} = +k_{CuE}[E][Cu] \quad (31)$$

$$\frac{d[CuZ]}{dt} = +k_7[Z][Cu] - k_8[CuZ] - k_9[CuZ][A] + k_{10}[ACuZ] \quad (32)$$

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_9[CuZ][A] + k_{10}[ACuZ] \quad (33)$$

$$\frac{d[ACuZ]}{dt} = +k_9[CuZ][A] - k_{10}[ACuZ] - k_{11}[ACuZ] \quad (34)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = +k_{11}[ACuZ] \quad (35)$$

8 Literaturverzeichnis

- (1) M. Voss, *Der Klimawandel*, VS Verlag, Wiesbaden, **2010**, 1. Auflage, <https://doi.org/10.1007/978-3-531-92258-4>.
- (2) J. Bijma, H. O. Pörtner, C. Yesson, A. D. Rogers, *Climate Change and the Oceans - What Does the Future Hold? Mar. Pollut. Bull.* **2013**, *74*, 495–505, <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2013.07.022>.
- (3) R. B. Norgaard, *Economic Indicators of Resource Scarcity: A Critical Essay**. *J. Environ. Econ. Manag.* **1990**, *19*, 19–25, [https://doi.org/10.1016/0095-0696\(90\)90057-6](https://doi.org/10.1016/0095-0696(90)90057-6).
- (4) A. Hüther, A. Geißelmann, H. Hahn, *Prozessintensivierung -Eine Strategische Option für die Chemische Industrie. Chem. Ing. Tech.* **2005**, *77*, 1829–1837, <https://doi.org/10.1002/cite.200500144>.
- (5) T. Itoh, U. Hanefeld, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis. Green Chem.* **2017**, *19*, 331–332. <https://doi.org/10.1039/c6gc90124g>.
- (6) K. Faber. *Biotransformations in Organic Chemistry*, 6th ed., Springer: Heidelberg, **2011**, <https://doi.org/10.1007/978-3-642-17393-6>.
- (8) N. E. Schore, K. P. C Vollhardt, *Organische Chemie*, 5. Ausgabe, Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.
- (9) J. Monod, *Biosynthese Eines Enzyms: Information, Induktion, Repression. Angew. Chem.* **1959**, *71*, 685–691, <https://doi.org/10.1002/ange.19590712202>.
- (10) G. Torrelo, U. Hanefeld, F. Hollmann, *Biocatalysis. Catal. Lett.* **2015**, *145*, 309–345, <https://doi.org/10.1007/s10562-014-1450-y>.
- (11) E. Racker, *History of the Pasteur Effect and Its Pathobiology. Mol. Cell. Biochem.* **1974**, *5*, 17–23, <https://doi.org/10.1007/BF01874168>.
- (12) C. Syldat, B. Hauer, O. May, *Biokatalyse in Der Chemischen Industrie. VAAM-Nachrichten* **2001**, *2.01*, 145–147.
- (13) B. Mahro, V. Kaschke, *Industrial Ecology: Erfolgreiche Wege zu nachhaltigen industriellen Systemen*, Vieweg+Teubner: Wiesbaden, 1. Auflage, **2008**, 97-109, https://doi.org/10.1007/978-3-8351-9225-6_9.
- (14) J. Polaina, A. P. MacCabe, *Industrial Enzymes : Structure, Function and Applications*, Springer: Berlin, Heidelberg, **2007**, 1st. ed., <https://doi.org/10.5860/choice.45-1470>.

- (15) G. Hills, *Industrial Use of Lipases to Produce Fatty Acid Esters*. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2003**; 105, 601–607, <https://doi.org/10.1002/ejlt.200300853>.
- (16) F. H. Arnold, *Design by Directed Evolution*. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 125–131, <https://doi.org/10.1021/ar960017f>.
- (17) M. S. Packer, D. R. Liu, *Methods for the Directed Evolution of Proteins*. *Nat. Rev. Genet.* **2015**, 16, 379–394, <https://doi.org/10.1038/nrg3927>.
- (18) M. T. Reetz, J. D. Carballeira, *Iterative Saturation Mutagenesis (ISM) for Rapid Directed Evolution of Functional Enzymes*. *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 891–903, <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.72>.
- (19) H. W. Hellinga, *Rational Protein Design: Combining Theory and Experiment*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, 94, 10015–10017, <https://doi.org/10.1073/pnas.94.19.10015>.
- (20) A. Schellenberger, *Enzymkatalyse – Einführung in die Chemie, Biochemie und Technologie der Enzyme*, Springer: Berlin, Heidelberg, 1. Auflage, **1989**, <https://doi.org/10.1002/star.19900420615>.
- (21) P. Villeneuve, J. M. Muderhwa, J. Graille, M. J. Haas, *Customizing Lipases for Biocatalysis: A Survey of Chemical, Physical and Molecular Biological Approaches*. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2000**, 9, 113–148, [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(99\)00107-1](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(99)00107-1).
- (22) T. Fischer, J. Pietruszka, *Key Building Blocks via Enzyme-Mediated Synthesis*. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 297, 1–43, https://doi.org/10.1007/128_2010_62.
- (23) A. Altavilla. *Masterarbeit: Sequenzielle Ein-Topf-Synthesen mit der Lipase CAL-B*, HHU Düsseldorf, **2017**.
- (24) S. Hassan. *Dissertation: Lipase Catalyzed Aminolysis as An Entry to Consecutive Multicomponent Reactions*, HHU Düsseldorf, **2014**.
- (25) K. Faber. *Biotransformations in Organic Chemistry*, 6th ed., Springer: Heidelberg, **2011**, <https://doi.org/10.1007/978-3-642-17393-6>.
- (26) P. Desnuelle, *The Enzymes*, Academic Press, **1972**, 7, 575–616. [https://doi.org/10.1016/S1874-6047\(08\)60463-1](https://doi.org/10.1016/S1874-6047(08)60463-1).
- (27) K. E. Jaeger, S. Ransac, B. W. Dijkstra, C. Colson, M. van Heuvel, O. Misset, *Bacterial Lipases*. *FEMS Microbiol. Rev.* **1994**, 15, 29–63, <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1994.tb00121.x>.

- (28) R. D. Schmid, R. Verger, *Lipasen: Grenzflächen-Enzyme Mit Attraktiven Anwendungen*. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1694–1720, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3757\(19980619\)110:12<1694::AID-ANGE1694>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3757(19980619)110:12<1694::AID-ANGE1694>3.0.CO;2-3). *Lipases: Interfacial Enzymes with Attractive Applications*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1608–1633, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980703\)37:12<1608::AID-ANIE1608>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980703)37:12<1608::AID-ANIE1608>3.0.CO;2-V).
- (30) R. Verger, 'Interfacial Activation' of Lipases: Facts and Artifacts. *Trends Biotechnol.* **1997**, *15*, 32–38, [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(96\)10064-0](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(96)10064-0).
- (31) R. Verger, G. H. de Haas, *Interfacial Enzyme Kinetics of Lipolysis*. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **1976**, *5*, 77–117, <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.05.060176.000453>.
- (32) F. Theil, *Lipase-Supported Synthesis of Biologically Active Compounds*. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2203–2227, <https://doi.org/10.1021/cr00038a017>.
- (33) J. Uppenberg, S. Patkar, T. Bergfors, T. A. Jones, *Crystallization and Preliminary X-Ray Studies of Lipase B from Candida Antarctica*. *J. Mol. Bio.* **1994**, *235*, 790–792, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1994.1035>.
- (34) E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *Hydrolases: Catalytically Promiscuous Enzymes for Non-Conventional Reactions in Organic Synthesis*. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4504, <https://doi.org/10.1039/c003811c>.
- (35) A. J. J. Straathof, S. Panke, A. Schmid, *The Production of fine chemicals by biotransformations*. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 548–556. [https://doi.org/10.1016/S0958-1669\(02\)00360-9](https://doi.org/10.1016/S0958-1669(02)00360-9).
- (36) J. Uppenberg, S. Patkar, T. Bergfors, T. A. Jones, *Crystallization and Preliminary X-Ray Studies of Lipase B from Candida Antarctica*. *J. Mol. Bio.* **1994**, *235*, 790–792, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1994.1035>.
- (37) Y. Xie, J. An, G. Yang, G. Wu, Y. Zhang, L. Cui, Y. Feng, *Enhanced Enzyme Kinetic Stability by Increasing Rigidity within the Active Site*. *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 7994–8006, <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.536045>.
- (38) B. Stauch, S. J. Fisher, M. Cianci, *Open and Closed States of Candida Antarctica Lipase B: Protonation and the Mechanism of Interfacial Activation*. *J. Lip. Res.* **2015**, *56*, 2348–2358, <https://doi.org/10.1194/jlr.M063388>.

- (39) A. M. Rauwerdink, R. J. Kazlauskas, *How the Same Core Catalytic Machinery Catalyzes Seventeen Different Reactions: The Ser-His-Asp Catalytic Triad of α/β -Hydrolase Fold Enzymes*. *ACS Catal.* **2015**, 5, 6153–6176, <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b01539>.
- (40) S. Canaan, A. Roussel, R. Verger, C. Cambillau, *Gastric Lipase: Crystal Structure and Activity*. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*, **1999**, 1441, 197–204, [https://doi.org/10.1016/S1388-1981\(99\)00160-2](https://doi.org/10.1016/S1388-1981(99)00160-2).
- (41) R. J. Kazlauskas, H. K. Weber, *Improving Hydrolases for Organic Synthesis*. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 121–126, [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(98\)80043-4](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(98)80043-4).
- (42) D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th. ed., Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, **2009**.
- (43) T. Nishio, K. Takahashi, T. Yoshimoto, Y. Kodera, Y. Saito, Y. Inada, *Terpene Alcohol Ester Synthesis by Polyethylene Glycol-Modified Lipase in Benzene*. *Biotechnol. Lett.* **1987**, 9, 187–190, <https://doi.org/10.1007/BF01024562>.
- (44) J. B. West, C. H. Wong, *Use of Nonproteases in Peptide Synthesis*. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1629–1632, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95377-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95377-2).
- (45) H. Kitaguchi, P. A. Fitzpatrick, J. E. Huber, A. M. Klivanov, *Enzymic Resolution of Racemic Amines: Crucial Role of the Solvent*. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3094–3095, <https://doi.org/10.1021/ja00190a070>.
- (46) 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. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89914-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89914-2).
- (47) M. J. García, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chemoenzymatic Aminolysis and Ammonolysis of Beta-Ketoesters*. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6141–6142, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)61751-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)61751-3).
- (48) S. Puertas, F. Rebolledo, V. Gotor, *Selective Ammonolysis and Aminolysis of Dimethyl Succinate. Synthesis of Optically Active N-Alkylsuccinimides*. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1495–1502, [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(94\)01043-Y](https://doi.org/10.1016/0040-4020(94)01043-Y).
- (49) V. Sánchez, F. Rebolledo, V. Gotor. *Highly Efficient Enzymatic Ammonolysis of α,β -Unsaturated Esters*. *Synlett* **1994**, 7, 529–530. <https://doi.org/10.1055/s-1994-22916>.

- (50) C. Chamorro, R. González-Muñiz, S. Conde, *Regio- and Enantioselectivity of the Candida Antarctica Lipase Catalyzed Amidations of Cbz-l- and Cbz-d-Glutamic Acid Diesters. Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2343–2352, [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00310-L](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00310-L).
- (51) A. M. Mouad, D. Taupin, L. Lehr, F. Yvergnaux, A. L. M. Porto, *Aminolysis of Linoleic and Salicylic Acid Derivatives with Candida Antarctica Lipase B: A Solvent-Free Process to Obtain Amphiphilic Amides for Cosmetic Application. J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2016**, 126, 64–68, <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2016.01.002>.
- (52) R. Madeira Lau, F. van Rantwijk, K. R. Seddon, R. A. Sheldon, *Lipase-Catalyzed Reactions in Ionic Liquids. Org. Lett.* **2000**, 2, 4189–4191, <https://doi.org/10.1021/ol006732d>.
- (53) R. Jia, Y. Hu, L. Liu, L. Jiang, H. Huang, *Chemical Modification for Improving Activity and Stability of Lipase B from Candida Antarctica with Imidazolium-Functional Ionic Liquids. Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7192, <https://doi.org/10.1039/c3ob41076e>.
- (54) A. Wurtz, *Ueber Eine Neue Klasse Organischer Radicale. Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 96, 364–375, <https://doi.org/10.1002/jlac.18550960310>.
- (55) V. Grignard, *Sur Quelques Nouvelles Combinaisons Organométalliques Du Magnésium et Leur Application à Des Synthèses d'alcools et d'hydrocarbures. C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1900**, 130, 1322–1324.
- (56) K. F. Heck, J. P. Nolley, *Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322, <https://doi.org/10.1021/jo00979a024>.
- (57) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *Selective Carbon-Carbon Bond Formation by Cross-Coupling of Grignard Reagents with Organic Halides. Catalysis by Nickel-Phosphine Complexes. J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374–4376, <https://doi.org/10.1021/ja00767a075>.
- (58) M. Yamamura, I. Moritani, S. I. Murahashi, *The Reaction of σ -Vinylpalladium Complexes with Alkylolithiums. Stereospecific Syntheses of Olefins from Vinyl Halides and Alkylolithiums. J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, 39–42, [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)89636-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)89636-9).
- (59) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. A. Hagihara, *Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3).

- (60) E. Ichi Negishi, D. E. van Horn, *Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis. 4. A Novel Approach to Cross-Coupling Exemplified by the Nickel-Catalyzed Reaction of Alkenylzirconium Derivatives with Aryl Halides*. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168–3170, <https://doi.org/10.1021/ja00451a055>.
- (61) Miyaura, N. A. S. Stereoselective Synthesis of Arylated (E)-Alkenes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867, <https://doi.org/10.1039/C39790000866>.
- (62) D. Milstein, J. K. Stille, *Palladium-Catalyzed Coupling of Tetraorganotin Compounds with Aryl and Benzyl Halides. Synthetic Utility and Mechanism*. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992–4998, <https://doi.org/10.1021/ja00511a032>.
- (63) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Cross-Coupling of Organosilanes with Organic Halides Mediated by Palladium Catalyst and Tris(Diethylamino)Sulfonium Difluorotrimethylsilicate*. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918–920, <https://doi.org/10.1021/jo00239a056>.
- (64) A. Guram, S. Buchwald, *Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in Situ Generated Aminostannanes*. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901–7902, <https://doi.org/10.1021/ja00096a059>.
- (65) J. Louie, J. F. Hartwig, *Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to Coupling in the Absence of Tin Reagents*. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612, [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)00605-C](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00605-C).
- (66) F. Ullmann, *Ueber Eine Neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten*. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 2382–2384, <https://doi.org/10.1002/cber.190303602174>.
- (67) R. D. Stephens, C. E. Castro, *The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics*. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315, <https://doi.org/10.1021/jo01047a008>.
- (68) J. J. Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications. Cadiot–Chodkiewicz Coupling*. 6th. ed., Springer: International Publishing, **2021**, 67–69, https://doi.org/10.1007/978-3-030-50865-4_22.
- (69) C. Glaser, *Beiträge Zur Kenntniss Des Acetylnylbenzols*. *Chem. Ber.* **1869**, *2*, 422–424, <https://doi.org/10.1002/cber.186900201183>.
- (70) F. Jourdan, *Neue Synthesen von Derivaten Des Hydroacridins Und Acridins*. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 1444–1456, <https://doi.org/10.1002/cber.188501801312>.
- (71) I. Goldberg, *Ueber Phenylirung Bei Gegenwart von Kupfer Als Katalysator*. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 1691–1692, <https://doi.org/10.1002/cber.19060390298>.

- (72) J. von Braun, J. Gottfried, *Fluoranthren Und Seine Derivate. Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 488, 111–126, <https://doi.org/10.1002/jlac.19314880107>.
- (73) K. W. Rosenmund, E. Struck, *Das Am Ringkohlenstoff Gebundene Halogen Und Sein Ersatz Durch Substituenten. Chem. Ber.* **1919**, 52, 1749–1756, <https://doi.org/10.1002/cber.19190520840>.
- (74) W. Chodkiewicz, Synthesis of Acetylenic Compounds. *Ann. Chim. Phys.* **1957**, 2, 819.
- (75) T. Fukuyama, H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, *A Novel Ketone Synthesis by a Palladium-Catalyzed Reaction of Thiol Esters and Organozinc Reagents. Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3189–3192, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00456-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00456-0).
- (76) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *New N- and O-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate. Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933–2936, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00503-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00503-6).
- (77) D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper-Promoted Arylation of Phenols with Arylboronic Acids. An Expedient Synthesis of Thyroxine. Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937–2940, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00502-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00502-4).
- (78) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *New Aryl/Heteroaryl C-N Bond Cross-Coupling Reactions via Arylboronic Acid/Cupric Acetate Arylation. Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941–2944, [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00504-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00504-8).
- (79) L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Thiol Ester-Boronic Acid Coupling. A Mechanistically Unprecedented and General Ketone Synthesis. J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11260–11261. <https://doi.org/10.1021/ja005613q>.
- (80) A. Fürstner, A. Leitner, *Eisenkatalysierte Kreuzkupplungen von Alkyl-Grignard-Verbindungen mit Arylchloriden, -Tosylaten und -Triflaten. Angew. Chem.* **2002**, 114, 632–635, [https://doi.org/10.1002/1521-3757\(20020215\)114:4%3C632::AID-ANGE632%3E3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1521-3757(20020215)114:4%3C632::AID-ANGE632%3E3.0.CO;2-M). *Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Alkyl-Grignard Reagents with Aryl Chlorides, Tosylates, and Triflates. Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 609–612, [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020215\)41:4<609::AID-ANIE609>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020215)41:4<609::AID-ANIE609>3.0.CO;2-M).

- (82) R. Chincilla, C. Nájera, *Recent advances in Sonogashira reactions*, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121, <https://doi.org/10.1039/C1CS15071E>.
- (83) R. Adams, W. Reifschneider, A. Ferretti, A. 1,2-Bis(n-butylthio)benzene. *Org. Synth.* **1962**, *42*, 22, <https://doi.org/10.15227/orgsyn.042.0022>.
- (84) S. L. Buchwald, A. Klapars, J. C. Antilla, G. E. Job, M. Wolter, F. Y. Kwong, G. Nordmann, E. J. Hennessy, *Patent: WO2002085838A1*, **2002**.
- (85) J.-F. Spindler, M. Taillefer, P. P. C. H.-J. Cristau, P. P. Cellier, A. Ouali, *Patent: WO2005023731A3*, **2005**.
- (86) P. P. C. H.-J. Cristau, J.-F. Spindler; M. Taillefer. *Mild Conditions for Copper-Catalyzed N-Arylation of Pyrazoles*. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 695–709, <https://doi.org/10.1002/chem.200400582>.
- (87) S. J. Li, Y. Lan, Y. Lan, *Is Cu(III) a Necessary Intermediate in Cu-Mediated Coupling Reactions? A Mechanistic Point of View*. *Chem. Comm.* **2020**, *56*, 6609–6619, <https://doi.org/10.1039/d0cc01946a>.
- (88) C. Sambigioglio, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development*, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525–3550, <https://doi.org/10.1039/C3CS60289C>.
- (89) F. Ullmann, *Ueber Symmetrische Biphenyl-derivate*. *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *332*, 1–2, <https://doi.org/10.1002/jlac.19043320104>.
- (90) W. R. H. Hurtley, *CCXLIV.—Replacement of Halogen in Orthobromo-Benzoic Acid*. *J. Chem. Soc. Res.* **1929**, *0*, 1870–1873, <https://doi.org/10.1039/JR9290001870>.
- (91) J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Copper-Diamine-Catalyzed N-Arylation of Pyrroles, Pyrazoles, Indazoles, Imidazoles, and Triazoles*. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578–5587, <https://doi.org/10.1021/jo049658b>.
- (92) F. Monnier, M. Taillefer, *Katalytische C-C-, C-N- Und C-O-Ullmann-Kupplungen*. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7088–7105, <https://doi.org/10.1002/ange.200804497>. *Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971, <https://doi.org/10.1002/anie.200804497>.
- (93) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Copper in Cross-Coupling Reactions: The Post-Ullmann Chemistry*. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337–2364, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.09.014>.

- (94) R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Cu-Catalyzed Goldberg and Ullmann Reactions of Aryl Halides Using Chelating *n*- and *o*-Based Ligands*. *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 2474–2478, <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.364>.
- (95) 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, <https://doi.org/10.1039/C3RA42482K>.
- (96) 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, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.06.028>.
- (97) N. S. Vatmurge, B. G. Hazra, V. S. Pore, F. Shirazi, P. S. Chavan, M. V. Deshpande, *Synthesis and Antimicrobial Activity of β -Lactam–Bile Acid Conjugates Linked via Triazole*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2043–2047, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.102>.
- (98) M. J. Fray, D. J. Bull, C. L. Carr, E. C. L. Gautier, C. E. Mowbray, A. Stobie, *Structure–Activity Relationships of 1, 4-Dihydro-(1H, 4H)-Quinoxaline-2, 3-Diones as *N*-Methyl-*d*-Aspartate (Glycine Site) Receptor Antagonists. 1. Heterocyclic Substituted 5-Alkyl Derivatives*. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1951–1962, <https://doi.org/10.1021/jm001124p>.
- (99) M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson, M. R. Barbachyn, D. E. Emmert, S. A. Garmon, D. R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, *Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen–Carbon-Linked (Azolyphenyl) Oxazolidinones with Expanded Activity against the Fastidious Gram-Negative Organisms *Haemophilus Influenzae* and *Moraxella C Atarrhalis**. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 953–970, <https://doi.org/10.1021/jm990373e>.
- (100) C. L. Gegö, Patent: EP1686131A2 *Process for Preparation of Penam Derivatives*, **2006**.
- (101) H. J. Roth, M. Schubert-Zsilavec, D. Steinhilber, *Medizinische Chemie: Targets Und Arzneistoffe*. 1. Auflage, *Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart*, **2005**.
- (102) P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Voit Scheel, B. Pyun, K. B. Sharpless, V. V. Fokin. *Angew. Chem* **2004**, 116, 4018–4022, <https://doi.org/10.1002/ange.200454078>. <https://doi.org/10.1002/ange.200454078>.
Efficiency and Fidelity in a Click-chemistry Route to Triazole Dendrimers by the Copper (I)-catalyzed Ligation of Azides and Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3928–3932, <https://doi.org/10.1002/anie.200454078>.

- (104) P. Wu, M. Malkoch, J. N. Hunt, R. Vestberg, E. Kaltgrad, M. G. Finn, V. V. Fokin, KB. Sharpless, C.J. Hawker, *Multivalent, bifunctional dendrimers prepared by click chemistry. Chem. Commun* **2005**, 5775. <https://doi.org/10.1039/B512021G>.
- (105) E.-H. Ryu, Y. Zhao, *Efficient Synthesis of Water-Soluble Calixarenes Using Click Chemistry. Org. Lett.* **2005**, 7, 1035–1037, <https://doi.org/10.1021/ol047468h>.
- (106) R. Kharb, P. C. Sharma, M. S. Yar, *Pharmacological Significance of Triazole Scaffold. J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, 26, 1–21, <https://doi.org/10.3109/14756360903524304>.
- (107) R. Huisgen, R. Knorr, L. Möbius, G. Szeimies, *1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXIII. Einige Beobachtungen zur Addition organischer Azide an CC-Dreifachbindungen, Chem. Ber.* **1965**, 98, 4014–4021, <https://doi.org/10.1002/cber.19650981228>.
- (108) M. Meldal, C. W. Tornøe, *Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952–3015, <https://doi.org/10.1021/cr0783479>.
- (109) 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, <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500483>.
- (110) Y. Zhang, C. Fu, C. Zhu, S. Wang, L. Tao, Y. A. Wei, *Multicomponent Polymerization System: Click–Chemoenzymatic–ATRP in One-Pot for Polymer Synthesis. Polym. Chem.* **2013**, 4, 466–469, <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C2PY21039H>.
- (111) 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. Comm.* **2010**, 46, 898–90, <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B919434G>.
- (112) T. J. J. Müller, *Multicomponent Reactions. Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 960–961, <https://doi.org/https://doi.org/10.3762/bjoc.7.107>.
- (113) J. Zhu, .H Bienaymé, *Multicomponent Reactions, 1st. ed.*, John Wiley & Sons, London, **2006**.
- (114) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Über ein neues Kondensationsprinzip, Angew. Chem.* **1960**, 72, 7–8, <https://doi.org/10.1002/ange.19600720709>.
- (115) X. Liu, D. S. Clark, J. S. Dordick, *Chemoenzymatic Construction of a Four-component Ugi Combinatorial Library. Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 69, 457–460, [https://doi.org/10.1002/1097-0290\(20000820\)69:4<457::AID-BIT12>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0290(20000820)69:4<457::AID-BIT12>3.0.CO;2-L).

- (116) 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, <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/C1OB06632C>.
- (117) 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, <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900198>.
- (118) G. Wedler, H.-J. Freund, *Lehrbuch der Physikalischen Chemie*; VCH, Weinheim, 2. Auflage, **1985**.
- (119) P. W. Atkins, J. de Paula, *Physikalische Chemie*; VCH, Weinheim, 2. Auflage, **1996**.
- (120) L. Michaelis, M. L. Menten, *Die Kinetik Der Invertinwirkung*. *Biochem. Z.* **1913**, *49* 333–369.
- (121) J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*. New York: WH Freeman. **2002**.
- (122) F. Arndt, B. Eistert, R. Gompper, W. Walter, *Über Die Reaktion Tautomerer oder potentiell tautomerer Substanzen mit Diazoalkanen, insbesondere Diazomethan*. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2125–2131, <https://doi.org/10.1002/cber.19610940827>.
- (123) E. Beckmann, *Zur Kenntniss Der Isonitrosoverbindungen*. *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 988–993, <https://doi.org/10.1002/cber.188601901222>.
- (124) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *A Synthetic Method for Formyl→ethynyl Conversion (RCHO→RC=CH or RC≡CR')*. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772, [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94157-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94157-7).
- (125) L. Wolff, R. Krüche, *Über Diazoanhydride (1, 2, 3-Oxydiazole Oder Diazoxyde) und Diazoketone*. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 23–59, <https://doi.org/10.1002/jlac.19123940104>.
- (126) L. Wolff, *Ueber Diazoanhydride*. *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 129–195, <https://doi.org/10.1002%252Fjlac.19023250202.pdf>.
- (127) A. Butlerow, *Ueber die Structur des Pinacolins*. *Liebigs Ann. Chem.* **1874**, *174*, 125–128, <https://doi.org/10.1002/jlac.18741740112>.
- (128) A. Baeyer, V. Villiger, *Einwirkung Des Caro'schen Reagens Auf Ketone*. *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 3625–3633, <https://doi.org/10.1002/cber.189903203151>.

- (129) G. Wagner, W. Brickner, *Ueber Die Beziehung Der Pinenhaloidhydrate Zu Den Haloïdanhydriden Des Borneols*. *Chem. Ber.* **1899**, 32, 2302–2325, <https://doi.org/10.1002/cber.189903202168>.
- (130) H. Meerwein, *Über Den Reaktionsmechanismus Der Umwandlung von Borneol in Camphen, Dritte Mitteilung Über Pinakolinumlagerungen*. *Liebigs Ann. Chem.* **1914**, 405, 129–175, <https://doi.org/10.1002/jlac.19144050202>.
- (131) T. Curtius, *Ueber Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) N₃H*. *Chem. Ber.* **1890**, 23, 3023–3033, <https://doi.org/10.1002/cber.189002302232>.
- (132) N. J. Demjanov, M. I. Luschnikov, *Über die Einwirkung von salpetriger Säure auf Tetramethylenmethylamin und über ein Dibromid des Tetramethylenmethans*. *J. Russ. physik.-chem. Ges.* **1901**, 33, 279.
- (133) M. Tiffeneau, P. Weill, B. Tchoubar, *Isomérisation de l'oxyde de Méthylène Cyclohexane et Désamination de l'aminoalcool Correspondant En Cycloheptanone*. *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **1937**, 205, 54–56.
- (134) G. Wittig, L. Löhmann, *Über Die Kationtrophe Isomerisation Gewisser Benzyläther Bei Einwirkung von Phenyl-lithium*. *Ann. Chem.* **1942**, 550, 260–268, <https://doi.org/10.1002/jlac.19425500117>.
- (135) M. Sommelet, *On a Particular Mode of Intramolecular Rearrangement*. *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **1937**, 205, 56.
- (136) S. W. Kantor, C. R. Hauser, *Rearrangements of Benzyltrimethylammonium Ion and Related Quaternary Ammonium Ions by Sodium Amide Involving Migration into the Ring 1, 2, 3*. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4122–4131, <https://doi.org/10.1021/ja01153a022>.
- (137) L. Claisen, *Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole*. *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157–3166, <https://doi.org/10.1002/cber.19120450348>.
- (138) A. W. Chapman, *CCLXIX.—Imino-Aryl Ethers. Part III. The Molecular Rearrangement of N-Phenylbenziminophenyl Ether*. *J. Chem. Soc., Trans.* **1925**, 127, 1992–1998, <https://doi.org/ct9252701992>.
- (139) O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz, *Zur Kenntnis Der Diacylamide*. *Chem. Ber.* **1915**, 48, 379–391, <https://doi.org/10.1002/cber.19150480154>.
- (140) L. A. Warren, S. Smiles, *CXVII.—Iso-β-Naphthol Sulphide*. *J. Chem. Soc. (Res.)* **1930**, 956–963, <https://doi.org/jr9300000956>.

- (141) L. A.; Warren, S. Smiles, CLXXI.—Dehydro-2-Naphtholsulphone. *J. Chem. Soc. (Res.)* **1930**, 1327–1331, <https://doi.org/jr9300001327>.
- (142) K. Plesniak, A. Zarecki, J. Wicha, *The Smiles Rearrangement and the Julia–Kocienski Olefination Reaction. Sulfur-Mediated Rearrangements II*; E. Schaumann, Springer Berlin Heidelberg: **2007**, 163–250, https://doi.org/10.1007/128_049.
- (143) J. F. Bunnett, R. Zahler, Nucleophilic Substitution Reactions: The Smiles Rearrangement. *Chem. Rev.* **1951**, 49, 362–372, https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7315-3_3.
- (144) W. E. Truce, T. C. Klingler, *Synthesis and Configurational Assignments of Diastereomeric. Beta.-Hydroxy Sulfones.* *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1834–1838, <https://doi.org/10.1021/jo00831a026>.
- (145) W. E. Truce, C. R. Robbins, E. M. Kreider, *Rearrangement of Mesityl Naphthyl Sulfones via a Novel Nucleophilic Addition- β -Elimination-Sequence.* *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4027–4033, <https://doi.org/10.1021/ja00969a024>.
- (146) C. F. Bernasconi, R. H. DeRossi, *Intermediates in Nucleophilic Aromatic Substitution. VIII. Temperature-Jump and Equilibrium Study of the Spiro Meisenheimer Complex of N-2-Hydroxyethyl-N-Methyl-2, 4-Dinitroaniline.* *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 500–507, <https://doi.org/10.1021/jo00943a020>.
- (147) H. Zuo, Z.-B. Li, F.-K. Ren, J. R. Falck, M. Lijuan, C. Ahn, D.-S. Shin, *Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Benzo [b][1,4] Thiazin-3(4H)-Ones via Smiles Rearrangement.* *Tetrahedron* **2008**, 64 (41), 9669–9674, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.07.059>.
- (148) S. Xia, L.-Y. Wang, H.-Z. Sun, H. Yue, X.-H. Wang, J.-L. Tan, Y. Wang, D. Hou, X.-Y. He, K.-C. Mun, *Synthesis of N-Azaaryl Anilines: An Efficient Protocol via Smiles Rearrangement.* *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2013**, 34, 394–398, <https://doi.org/10.5012/bkcs.2013.34.2.394>.
- (149) H. M. Niemeyer, *Hydroxamic Acids (4-Hydroxy-1, 4-Benzoxazin-3-Ones), Defence Chemicals in the Gramineae.* *Phytochemistry* **1988**, 27, 3349–3358, [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)80731-3](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)80731-3)
- (150) R. H. Hamilton, R. S. Bandurski, W. H. Reusch, *Isolation and Characterization of a Cyclic Hydroxamate from Zea Mays.* *Cereal Chem.* **1962**, 39, 107.

- (151) J. A. Klun, W. D. Guthrie, A. R. Hallauer, W. A. Russell, *Genetic Nature of the Concentration of 2, 4-dihydroxy-7-methoxy 2H-I, 4-benzoxazin-3 (4H)-one and Resistance to the European Corn Borer in a Diallel Set of Eleven Maize Inbreds*. *Crop Sci.* **1970**, 10, 87–90, <https://doi.org/10.2135/cropsci1970.0011183X001000010032x>.
- (152) V. Tzin, Y. Hojo, S. R. Strickler, L. J. Bartsch, C. M. Archer, K. R. Ahern, S. Zhou, S. A. Christensen, I. Galis, L. A. Mueller, *Rapid Defense Responses in Maize Leaves Induced by Spodoptera Exigua Caterpillar Feeding*. *J. Exp. Bot.* **2017**, 68 (16), 4709–4723, <https://doi.org/10.1093/jxb/erx274>.
- (153) M. Betsiashvili, K. R. Ahern, G. Jander, *Additive Effects of Two Quantitative Trait Loci That Confer Rhopalosiphum Maidis (Corn Leaf Aphid) Resistance in Maize Inbred Line Mo17*. *J. Exp. Bot.* **2015**, 66, 571–578, <https://doi.org/10.1093/jxb/eru379>.
- (154) H. Kuch, K. Schmitt, G. Seidl, I. Hoffmann, *Hoechst, Patent: US3725404*, **1973**.
- (155) P. Kolkhof, C. Nowack, F. Eitner, *Nonsteroidal Antagonists of the Mineralocorticoid Receptor*. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **2015**, 24, 417–424, <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000147>.
- (156) J. Yang, M. J. Young, *Mineralocorticoid Receptor Antagonists—Pharmacodynamics and Pharmacokinetic Differences*. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2016**, 27, 78–85, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.02.005>.
- (157) D. W. Combs, M. S. Rampulla, S. C. Bell, D. H. Klaubert, A. J. Tobia, R. Falotico, B. Haertlein, C. Lakas-Weiss, J. B. Moore, *6-Benzoxazinylpyridazin-3-Ones: Potent, Long-Acting Positive Inotrope and Peripheral Vasodilator Agents*. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 380–386, [https://doi.org/833-0380\\$02.50/0](https://doi.org/833-0380$02.50/0).
- (158) D. Bierer, A. McCluze, W. Fu, A. Furahi, H. L. Gaetan, M. J. Burke, B. Cheng, H. Barry, D. Jacques, R. Sibley, *Preparation of 3-Pyridyl or 4-Isoquinoliny Thiazole as C 17, 20 Lyase Inhibitors*. *Patent: WO 0327085*. *Chem. Abstr*, **2003**, 138, 287663v, <https://doi.org/10.1515/hc-2013-0124>.
- (159) R. Fringuelli, D. Pietrella, F. Schiaffella, A. Guarraci, S. Perito, F. Bistoni, A. Vecchiarelli, *Anti-Candida Albicans Properties of Novel Benzoxazine Analogues*. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1681–1686, [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00038-X](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00038-X).

- (160) K. Rüfenacht, H. Kristinsson, G. Mattern, *Arbeiten Über Phosphorsäure-und Thiophosphorsäureester Mit Einem Heterocyclischen Substituenten. 10. Und Letzte Mitteilung. Aza-Analogie II: Derivate von Oxazolo [4,5-b] Pyridin-2(3H)-on, Einem Aza-Analogen von Benzoxazol-2 (3H)-on. Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1593–1612, <https://doi.org/10.1002/hlca.19760590519>.
- (161) E.; Honkanen, A. I. Virtanen, Synthesis of Some 1, 4-Benzoxazine Derivatives and Their Antimicrobial Activity. *Acta Chem. Scand.* **1960**, *14*, 1214–1217, <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.14-1214>.
- (162) R. Bollu, S. Banu, S. Kasaboina, R. Bantu, L. Nagarapu, S. Polepalli, N. Jain, *Potential Anti-Proliferative Agents from 1,4-Benzoxazinone-Quinazolin-4(3H)-One Templates. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 5481–5484, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.044>.
- (163) R. Bollu, S. Banu, R. Bantu, A. G. Reddy, L. Nagarapu, K. Sirisha, C. G. Kumar, S. K. Gunda, K. Shaik. *Potential Antimicrobial Agents from Triazole-Functionalized 2H-Benzo [b][1, 4] Oxazin-3 (4H)-Ones. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 5158–5162, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.061>.
- (164) H. B. Borate, S. R. Maujan, S. P. Sawargave, M. A. Chandavarkar, S. R. Vaiude, V. A. Joshi, R. D. Wakharkar, R. Iyer, R. G. Kelkar, S. P. Chavan, S. S. Kunte, *Fluconazole Analogues Containing 2H-1,4-Benzothiazin-3(4H)-One or 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-One Moieties, a Novel Class of Anti-Candida Agents. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 722–725, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.11.071>.
- (165) W. Hou, Z. Luo, G. Zhang, D. Cao, D. Li, H. Ruan, B. H. Ruan, L. Su, H. Xu, *Click Chemistry-Based Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of Novel C-14 1,2,3-Triazole Dehydroabiatic Acid Hybrids. Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 1042–1052, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.049>.
- (166) S. Ransac, F. Carrière, E. Rogalska, R. Verger, F. Marguet, G. Buono, E. P. Melo, J. M. S. Cabral, M.-P. E. Eglhoff, H. van Tübeurgh, *The Kinetics, Specificities and Structural Features of Lipases. Molecular Dynamics of Biomembranes: Springer*, **1996**, 265–304, https://doi.org/10.1007/978-3-642-61126-1_22.
- (167) A. L. Paiva, V. M. Balcão, F. X. Malcata, *Kinetics and Mechanisms of Reactions Catalyzed by Immobilized Lipases. Enzyme Microb. Technol.* **2000**, *27*, 187–204, [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0141-0229\(00\)00206-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0141-0229(00)00206-4).

- (168) A. Ghanem, *Trends in Lipase-Catalyzed Asymmetric Access to Enantiomerically Pure/Enriched Compounds*. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1721–1754, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.110>.
- (169) P. Kuzmič, *Program DYNAFIT for the Analysis of Enzyme Kinetic Data: Application to HIV Proteinase*. *Anal. Biochem.* **1996**, 237, 260–273, <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0238>.
- (170) R. Storn, K. Price, *Differential Evolution—a Simple and Efficient Heuristic for Global Optimization over Continuous Spaces*. *J. Glob. Optim.* **1997**, 11, 341–359. <https://doi.org/10.1023/A:1008202821328>.
- (171) L. E. Preston, E. C. Keachie, *Cost Functions and Progress Functions: An Integration*. *Am. Econ. Rev.* **1964**, 54, 100–107. <https://doi.org/10.2307/1810902>.
- (172) H. G. O. Becker, *Organikum*, 16. Auflage. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1986**.
- (173) M. Tanabe, R. H. Peters, *(R, S)-Mevalonolactone-2-13C: 2H-Pyran-2-one-13C, Tetrahydro-4-hydroxy-4-methyl*. *Org. Synth.* **2003**, 60, 92, <https://doi.org/10.1002/0471264180.os060.20>.
- (174) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Preparation of Esters of Carboxylic and Phosphoric Acid via Quaternary Phosphonium Salts*. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1967**, 40, 2380–2382, <https://doi.org/10.1246/bcsj.40.2380>.
- (175) A. F. Noels, A. Demonceau, N. Petiniot, A. J. Hubert, Ph. Teyssié, *Transition-Metal-Catalyzed Reaction of Diazocompounds, Efficient Synthesis of Functionalized Ethers by Carbene Insertion into the Hydroxylic Bond of Alcohols*. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2733–2739, [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0040-4020\(82\)80031-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0040-4020(82)80031-8).
- (176) P. Zhao, Y. Li, G. Gao, S. Wang, Y. Yan, X. Zhan, Z. Liu, Z. Mao, S. Chen, L. Wang, *Design, Synthesis and Biological Evaluation of N-Alkyl or Aryl Substituted Isoindigo Derivatives as Potential Dual Cyclin-Dependent Kinase 2 (CDK2)/Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK-3 β) Phosphorylation Inhibitors*. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 165–174, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.049>.
- (177) E. Martinand-Lurin, A. dos Santos, E. Robineau, P. Retailleau, P. Dauban, L. Grimaud, L. el Kaïm, *Optimized Conditions for Passerini-Smiles Reactions and Applications to Benzoxazinone Syntheses*. *Molecules* **2016**, 21, 1257. <https://doi.org/10.3390/molecules21091257>.

- (178) P. Kreitmeier. *Einführung in Die Apparativen Methoden in Der Organischen Chemie*, Universität Regensburg, **2001**.
- (179) A. Kofler, J. Kolšek, *Beitrag Zur Mikroskopischen Identifizierung Organischer Stoffe Nach L. Kofler. IV. Microchim. Acta* **1970**, 58, 1063–1088, <https://doi.org/10.1007/BF01225745>.
- (180) J. F. Civicos, J. S. M. Coimbra, P. R. R. Costa, *Solvent-Free Synthesis of Salen Ligands and Pd (II)–and Cu (II)–Salen Complexes: Their Use in the Oxidation of α -Tetralones to α -Naphthols*. *Synthesis* **2017**, 49, 3998–4006, <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588446>.
- (181) N. C. Ganguly, S. K. Barik, S. Dutta, *Ecofriendly Iodination of Activated Aromatics and Coumarins Using Potassium Iodide and Ammonium Peroxodisulfate*. *Synthesis* **2010**, 2010, 1467–1472, <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258441>.
- (182) T. Yamashita, A. Kina, M. Amano, M. Kamata. *Bicyclic Compound, Patent: US8501804B2*, **2011**.
- (183) S. Yaping, D. L. Burgoyne, R. W. Lauener, Y. Zhou, P. L. Rebstein, S. D. M. Abraham, *Substituted gamma-phenyl-delta-lactams and uses related thereto*, Patent: CA2500675C, **2003**.
- (184) P. van der Merwe, *Über Einige Neue Derivate Des Histamins*. *Biol. Chem.* **1928**, 177, 5–6, <https://doi.org/10.1515/bchm2.1928.177.5-6.301>.
- (185) K. J. Edgar, S. N. Falling, *An Efficient and Selective Method for the Preparation of Iodophenols*. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5287–5291, <https://doi.org/10.1021/jo00305a026>.
- (186) H. Mudduluru, R. M. Hindupur, P. K. Dubey, S. Madhavaram, L. Tatini, G. V. Subbaraju, *Synthesis of (\pm) Travoprost and Its Analogs*. *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 234–241, <https://doi.org/10.2174/157017811795371485>.
- (187) R. Gurumurthy, N. Balakrishnan, *Applicability of Hammett Equation to Insulated Systems-Kinetics of Alkaline Hydrolysis of Ortho-Substituted Methyl Phenoxyacetates*. *Ind. J. Chem.* **1981**, 20a, 1114–1115.
- (188) S. P. Green, A. D. Whiting, *New Carbon Radical Chemistry as a Model for the Biogenesis of the Interiorin/Kadsulignan Type of Dibenzocyclooctadiene Lignan*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2, 193–202, <https://doi.org/10.1039/A706589B>.
- (189) C. F. Carvalho, M. v. Sargent, *Naturally Occurring Dibenzofurans. Part 4. Synthesis of Dibenzofurandiols by Annulation of Benzofurans*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1605–1612, <https://doi.org/10.1039/P19840001605>.

- (190) Z. Eckstein, J. Tolak, *On properties and fungicidal activity of aryloxyalkanehydroxamic acids. 6. Influence of iodine as substituent.* *Bull. Pol. Acad. Sci.*, **1963**, 11, 671-675.
- (191) G. C. Brandao, F. C. R. Missias, L. M. Arantes, L. F. Soares, K. K. Roy, R. J. Doerksen, A. B. de Oliveira, G. R. Pereira, *Antimalarial Naphthoquinones. Synthesis via Click Chemistry, in Vitro Activity, Docking to PfDHODH and SAR of Lapachol-Based Compounds.* *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 145, 191–205, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.051>.
- (192) A. J. Hubert, *The Oxidation of N-Substituted V-triazole: (A Meisenheimer-Rearrangement).* *Bull. Soc. Chim. Bel.* **1970**, 79, 195–202, <https://doi.org/10.1002/bscb.19700790303>.
- (193) A. Hassner, M. Stern, *Synthese von Alkylaziden Mit Einem Polymeren Reagens.* *Angew. Chem.* **1986**, 98, 479–480, <https://doi.org/10.1002/ange.19860980534>. *Synthesis of Alkyl Azides with a Polymeric Reagent.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 478–479, <https://doi.org/10.1002/anie.198604781>.
- (195) J. Lee, S.-U. Kang, J.-O. Lim, H.-K. Choi, M. Jin, A. Toth, L. V. Pearce, R. Tran, Y. Wang, T. Szabo, P. M. Blumberg, *N-[4-(Methylsulfonylamino)Benzyl]Thiourea Analogues as Vanilloid Receptor Antagonists: Analysis of Structure–Activity Relationships for the ‘C-Region.’* *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 371–385, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.10.047>.
- (196) X. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Versatile Pd(OTf)₂·2H₂O-Catalyzed Ortho-Fluorination Using NMP as a Promoter.* *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7520–7521, <https://doi.org/10.1021/ja901352k>.
- (197) V. Ruffato, U. Miotti, *Oxygen-exchange between sulfoxides and sulfides-reaction between aryl alkyl sulfoxides and dialkyl sulfides.* *Gazz. Chim. Ital.* **1978**, 108, 91–96
- (198) Y.-S. Lee, S. M. Park, H. M. Kim, S.-K. Park, K. Lee, C. W. Lee, B. H. Kim, *C5-Modified Nucleosides Exhibiting Anticancer Activity.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4688–4691, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.06.072>.
- (199) J.-F. Lamarque, C. Lamarque, S. Lassara, M. Médebielle, J. Molette, E. David, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, E. Okada, D. Shibata, G. Pilet, *Copper Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azides with N-(2-Trifluoroacetylaryl)Propargylamines: A Mild Entry to Novel 1,4-Disubstituted-[1,2,3]-Triazole Derivatives.* *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 788–798, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.05.015>.
- (200) K. Nishiyama, H. Karigomi, *Reaction of Trimethylsilyl azide with Organic Halides.* *Chem. Lett.* **1982**, 11, 1477–1478, <https://doi.org/10.1246/cl.1982.1477>.

- (201) G. Papeo, H. Posterl, P. Vianello, M. Varasi, *Nicotinoyl Azide (NCA)-Mediated Mitsunobu Reaction: An Expedient One-Pot Transformation of Alcohols into Azides. Synthesis* **2004**, 2004, 2886–2892, <https://doi.org/10.1055/s-2004-831254>.
- (202) J. H. Boyer, L. R. Morgan, *Acid-Catalyzed Reactions between Carbonyl Compounds and Organic Azides. III. Aromatic Ketones. J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3369–3372, <https://doi.org/10.1021/ja01522a054>.
- (203) H. Kolb, C. Cavallaro, Z.-C. Shi, A. Gontcharov, Z.-M. Wang, P. Richardson, R. Kanamarlapudi, *Patent: US2003135050 (A1)- One Step Synthesis of 1,2,3-Triazole Carboxylic Acids*, **2003**.
- (204) G. W. Gribble, F. L. A Switzer, *Practical Synthesis of (±)-Elaeocarpidine. Synth. Commun.* **1987**, 17, 377–383, <https://doi.org/10.1080/00397918708063914>.
- (205) H. A. Sommers, D. J. Barnes, *The Preparation of Some Organic Diazides. J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3491–3492, <https://doi.org/10.1021/ja01570a050>.
- (206) T. Curtius, W. Klavehn, *Über Die Einwirkung von P-Toluolsulfonazid Auf Malonester Und Alkylierte Malonester. J. Prak. Chem.* **1926**, 112, 65–87, <https://doi.org/10.1002/prac.19261120105>.
- (207) Y. Wang, C. Cong, W. C. Chai, R. Dong, L. Jia, D. Song, Z. Zhou, S. Ma, *Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 4"-O-(1-Aralkyl-1,2,3-Triazol-4-Methyl-Carbamoyl) Azithromycin Analogs. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 3872–3877, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.06.044>.
- (208) C.-L. Su, C.-L. Tseng, C. Ramesh, H.-S. Liu, C.-Y. F. Huang, C.-F. Yao, *Using Gene Expression Database to Uncover Biology Functions of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazole Analogues Synthesized via a Copper (I)-Catalyzed Reaction. Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 132, 90–107, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.034>.