

**ENTWICKLUNG UND SYNTHESE NEUARTIGER
SILICIUM-BASIERTER FLUORID-AKZEPTOREN FÜR
ANWENDUNGEN ALS RADIOTRACER IN DER
POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE**

DISSERTATION

zur Erlangung des Akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt
der Fakultät Chemie und Chemische Biologie
der Technischen Universität Dortmund
von

M. Sc. Matthias Mawick

aus Werl

Dortmund, 2023

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2019 bis Juni 2023 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von HERRN PROF. DR. NORBERT KRAUSE erstellt.

Erstgutachter: PROF. DR. NORBERT KRAUSE

Zweitgutachter: PROF. DR. KLAUS JURKSCHAT

Eingereicht am 16.10.2023

Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn PROF. DR. NORBERT KRAUSE, für die interessante, anwendungsbezogene Themenstellung der Promotion bedanken. Danke für die wertvollen Gespräche sowie das entgegengebrachte Vertrauen, das eine sehr freie Bearbeitung des Themas zuließ. Ebenfalls möchte ich mich für die Ermöglichung der unvergesslichen Konferenzteilnahmen bedanken.

Herrn PROF. DR. KLAUS JURKSCHAT danke ich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens und dem großen Interesse an dieser Dissertation. Vielen Dank für die wissenschaftlichen Diskussionen und Ihre Expertisen zu den behandelten Themen.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Kooperationspartnern, Herrn PROF. DR. RALF SCHIRRMACHER, CAROLIN JAWORSKI und YINGLAN PU von der *University of Alberta* bedanken, ohne die eine Evaluation der Verbindungen unter den Bedingungen einer Radiomarkierung nicht möglich gewesen wäre. Ebenso sei ein Dank an Frau PROF. DR. CARMEN WÄNGLER und Herrn PROF. DR. BJÖRN WÄNGLER von der *Universität Heidelberg* für das Interesse an der Arbeit ausgesprochen.

Frau DR. LJUBA IOVKOVA danke ich besonders für die immerwährende Diskussionsbereitschaft sowie das Messen und Verfeinern der Kristallstrukturen.

Den Mitarbeitern der NMR-Abteilung, BASTIAN GRABE, BENJAMIN KISSEL, THOMAS MANTEUFEL und JAN SCHONERT, unter der Leitung von Herrn PROF. DR. WOLF HILLER, danke ich für die Vielzahl an Standard- und Spezialmessungen. Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich SYLVIA MARZIAN und STEPHANIE SCHULZ sowie EVA SANDBOTHE aus dem Zentrum für Massenspektrometrie unter der Leitung von DR. SEBASTIAN ZÜHLKE. MARKUS HÜFFNER danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Ein großer Dank geht an HEIDI AUER, DR. ALEXANDRA BEHLER, ANDREA BOKELMANN, CHRISTOPHER HAMELMANN, ANDREAS HAMMER, KERSTIN HAMMERSCHMIDT-AßMANN, DR. LJUBA IOVKOVA, SILVIA LESSING, DR. DAVID TYMANN, KIM-ALEXANDER VOGT und KATJA WEBER für die Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten und den (nicht) wissenschaftlichen Gesprächen.

Natürlich danke ich auch meinen Studenten, JENS BITTERMANN und DANIEL LUFT sowie meinem Auszubildenden TIMO SCHÖNIG für die vielfältigen präparativen Beiträge zu dieser Arbeit.

Für die angenehme Arbeitsatmosphäre, sowohl im Labor als auch im Büro, sowie die stete Hilfs- und Diskussionsbereitschaft danke ich meinen Laborkollegen JENS BITTERMANN, DR. MARTIN KÖRNER, VJOSA SHABANI, DR. INDRE VERSINSKAITE und DR. YANG ZHANG. Ebenso ein großes Dankeschön an die aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises KRAUSE: SEHER ALTUNTAS, DR. MONIKA BALLMANN, CHRISTIAN BÖHM, DUYGU BUGA, DR. MAXIMILIAN DÜSER, KERSTIN HAMMERSCHMIDT-ARßMANN, DR. NICHOLAS JANKOWSKI, JOHANNES RATH, LAURA SASSENSCHIEDT, DR. JUSTIN SCHIEVEN, DR. KATHARINA TERHORST und KIM-ALEXANDER VOGT. Mit dem einmaligen Arbeitsklima habt ihr alle zu einer unvergesslichen Zeit innerhalb und außerhalb des Labors beigetragen. Mit euch war es nie langweilig. Den Korrekturlesern JENS BITTERMANN und LAURA SASSENSCHIEDT danke ich für ihre detaillierte Arbeit.

Meinen Freunden, besonders CHRISTIAN HEIDER und EMRE CIVELEK, danke ich für die tolle Zeit, Motivation und Abwechslung auch außerhalb des Studiums.

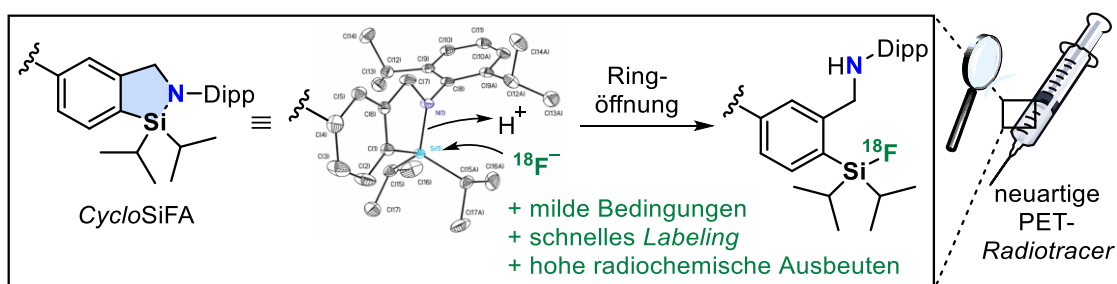
Meinen Eltern, SABINE und MARTIN MAWICK, meiner Schwester KATRIN MAWICK und meiner Oma HERTA DRÖLLNER gebührt der größte Dank. Ihr habt mich während des gesamten Studiums pausenlos unterstützt und motiviert.

Kurzfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie zählt zu den wichtigsten diagnostischen Methoden der Nuklearmedizin. In Kombination mit der Computertomographie ermöglicht sie eine nichtinvasive Bildgebung zur morphologischen und funktionellen Darstellung von Gewebe. Für die Aufnahme der Bilder werden den behandelten Personen Radiopharmazeutika verabreicht, die einen radioaktiv markierten *Tracer* enthalten und die Aufnahme der Schnittbilder erst ermöglichen. Abhängig vom jeweiligen Einsatzgebiet kann eine Vielzahl von Verbindungsklassen als *Radiotracer* eingesetzt werden. Eine noch relativ neue, aber bereits klinisch eingesetzte Variante stellen die Silicium-basierten Fluorid-Akzeptoren (SiFA-Verbindungen) dar. Diese enthalten eine ^{19}F -Si-Bindung, die unter milden Reaktionsbedingungen durch einen Isotopenaustausch mit radioaktivem ^{18}F markiert werden kann.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Erweiterung des Spektrums einsetzbarer Markierungsvorläufer. Zunächst wurde versucht, die bekannten SiFA-Verbindungen durch Konjugation an wasserlösliche, bifunktionalisierte Cyclodextrine hydrophiler zu machen, um die Anwendbarkeit *in vivo* zu vereinfachen. Anschließend konnten SiFA-Derivate mit bisher unbekanntem Substitutionsmuster am Siliciumatom synthetisiert, sowie einige ihrer experimentellen und theoretischen hydrolytischen Halbwertszeiten ermittelt werden.

Schließlich gelang die Synthese neuartiger *CycloSiFA*-Derivate als Weiterentwicklung der klassischen [^{19}F]SiFA-Markierungsvorläufer. Diese enthalten eine Si-N-Bindung und lassen sich unter Ringöffnung markieren. Dabei werden Gleichgewichtsreaktionen umgangen, sodass idealerweise *Radiotracer* mit hohen Aktivitäten zugänglich sind. Zusätzlich konnte eine kleine Bibliothek funktionalisierter *CycloSiFA*-Verbindungen aufgebaut werden, die eine effiziente *On-Demand*-Kupplung an biologisch aktive Moleküle ermöglichen sollte. Neben Experimenten zu Folgereaktionen sowie Testreaktionen zur Kupplung an kleinere Moleküle, konnte durch eine Kooperation mit der Forschungsgruppe SCHIRRMACHER auch ein Protokoll zur Radiomarkierung der *CycloSiFA*-Derivate mit ^{18}F erarbeitet werden.

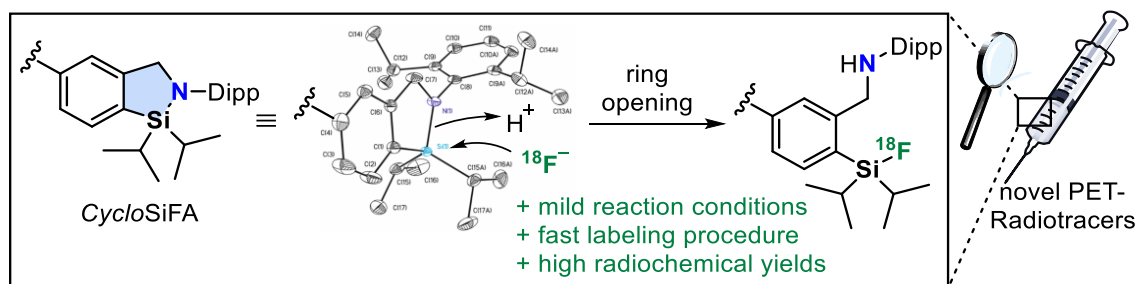


Abstract

Positron emission tomography is one of the most important diagnostic methods in nuclear medicine. In combination with computed tomography, it enables non-invasive imaging for morphological and functional visualization of tissue. For the acquisition of the images, radiopharmaceuticals containing a radioactively labeled tracer are administered to the patients, which is what makes the acquisition of the cross-sectional images possible in the first place. Depending on the specific application, a variety of compound classes can be used as radiotracers. Silicon-based fluoride acceptors (SiFA-compounds) represent a relatively new but already clinically used variant. These contain a ^{19}F -Si-bond that can be labeled under mild reaction conditions by isotopic exchange with radioactive ^{18}F .

The focus of this work is to broaden the spectrum of applicable labeling precursors. First, attempts were made to render the known SiFA-compounds more hydrophilic by conjugation to water-soluble, bifunctionalized cyclodextrins to simplify their application in vivo. Subsequently, SiFA-derivatives with hitherto unknown substitution pattern at the silicon atom were synthesized, and some of their experimental and theoretical hydrolytic half-lives were determined.

Finally, the synthesis of novel *Cyclo*SiFA-derivatives as advancement of the classical [^{19}F]SiFA labeling precursors was successful. These contain a Si-N-bond and can be labeled by ring opening. Equilibrium reactions are avoided in this process, so that ideally radiotracers with high activities are accessible. In addition, a small library of functionalized *Cyclo*SiFA-compounds could be built, which should enable efficient on-demand coupling with biologically active molecules. In addition to experiments on follow-up reactions as well as test reactions for coupling to smaller molecules, a protocol for radiolabeling of the *Cyclo*SiFA-derivatives with ^{18}F could also be developed through a cooperation with the SCHIRRMACHER research group.



Erläuterungen

Hochgestellte arabische Ziffern im Text bezeichnen Literaturverweise. Die im experimentellen Teil verwendeten Abkürzungen (MM-X.X, JB-X.X und DL-X.X) stehen für Versuchsnummern im Laborjournal. Im Text und in den Formelzeichnungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

%	Prozent	Å	Ångström
[¹⁸F]APF	4-Azidophen-acyl-[¹⁸ F]fluorid	AAC	Azid-Alkin-Cycloaddition
[¹⁸F]FBA	4-[¹⁸ F]Fluorbenzaldehyd	AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
[¹⁸F]FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-2-desoxy-D-glucose	AB	AB-Spinsystem
[¹⁸F]-FDPA	<i>N,N</i> -Diethyl-2-(2-(4-[¹⁸ F]fluorphenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-acetamid	Ac	Acetyl
[¹⁸F]FIMX	4-[¹⁸ F]Fluor- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(4-(6-(methylamino)pyrimidin-4-yl)thiazol-2-yl)benzamid	Akt.	Aktivität
[¹⁸F]-FPyMe	1-(3-(2-[¹⁸ F]Fluorpyridin-3-yloxy)propyl)pyrrol-2,5-dion	Alox	Aluminiumoxid
[¹⁸F]rh-PSMA-7	komplexer <i>Radiotracer</i>	APCI	chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>)
[¹⁸F]SFB	<i>N</i> -Succinimidyl-4-[¹⁸ F]fluorbenzoat	aq.	wässrig (<i>aqua</i>)
[¹⁸F]-SiTATE	komplexer <i>Radiotracer</i>	Äq.	Äquivalente
{¹H}	¹ H-Entkopplung	Ar	Aryl
∅	Durchmesser (Säulenchromatographie)	ATP	Adenosintriphosphat (Adenosin-5'-trihydrogentriphosphat))
°	Grad	A-Wert	WINSTEIN-HOLNESS A-Werte
°C	Grad Celsius	AX	AX-Spinsystem
1,2-DME	1,2-Dimethoxyethan	AZT	Azidothymidin (1-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Azido-5-hydroxymethyl-oxolan-2-yl]-5-methylpyrimidin-2,4-dion)
18-Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan	BBBPY	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
1D	eindimensional	BCF	Tris(pentafluorphenyl)boran
2D	zweidimensional	BCN-OH	(1 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-Bicyclo[6.1.0]non-4-in-9-ylmethanol
a	axial (bei Chiralität)	BEMP	2- <i>tert</i> -Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorin

Bn	Benzyl	def2	<i>default 2</i>
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>
br	breit (<i>broad</i>)	DFT	Dichtefunktionaltheorie
Bu	Butyl	DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
c	Lichtgeschwindigkeit	DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
CBz	Benzoyloxycarbonyl	DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
CCD	ladungsgekoppeltes Bauteil (<i>charge-coupled device</i>)	Dipp	2,6-Diisopropylphenyl
CD	Cyclodextrin	DMEA	<i>N,N</i> -Dimethylethanolamin
CGTase	Cyclodextrin-Glycosyltransferase	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
CH	Cyclohexan	DMP	DESS-MARTIN-Periodinan ((1,1,1-Triacetoxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on) oder 2,6-Dimethylphenyl
cm	Zentimeter	DMSO	Dimethylsulfoxid
cod	1,5-Cyclooctadien	DoM	Dirigierte <i>ortho</i> -Metallierung
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>	DOPA	2-Amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propansäure
Cp*	1,2,3,4,5-Pentamethylcyclopentadienyl	DOTA	2-[4,7,10-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl]essigsäure
CT	Computertomographie	DS	Substitutionsgrad (<i>degree of substitution</i>)
CuAAC	kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition	DTT	Dithiothreitol (1,4-Dimercapto-2,3-butandiol)
D	L-Asparaginsäure ((<i>S</i>)-2-Aminobutandisäure)	E	Energie oder „entgegen“ (Diastereomer)
d	Tag oder Dublett (bei NMRs) oder deuteriert (bei Lösungsmitteln)	e	Eulersche Zahl
d	Abstand oder Durchmesser	e⁻	Elektron
D	rechtsdrehend (<i>dex-</i> , <i>dextro-</i>)	e⁺	Positron
δ	chemische Verschiebung	EDCI	3-(Ethyliminomethylidenamino)- <i>N,N</i> -dimethylpropan-1-amin
Δ	Heizen (in Schemata) oder Änderung	EDG	elektronenschiebender Substituent (<i>electron donating group</i>)
∠	Winkel	endo	„innen“ (Isomerie)
DAD	Diodenarray-Detektor	ESI	Elektrosprayionisation
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en		
DC	Dünnschichtchromatographie		
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid		

Et	Ethyl		<i>mass spectrometry</i>)
et al.	und andere (<i>et alia</i>)	HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
EWG	elektronenziehender Substituent (<i>electron withdrawing group</i>)	Hz	Hertz
exo	„außen“ (Isomerie)	I	Kernspin oder innenzentriert
FDA	US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (<i>U. S. Food and Drug Administration</i>)	i	<i>ipso-</i> (Präfix) oder <i>Iso-</i> (Präfix, in Schemata)
FG	Fluchtgruppe	IBX	2-Iodoxybenzoesäure (1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on-1-oxid)
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl	IE	Isotopenaustausch (<i>isotopic exchange</i>)
Freon-11	Trichlorfluormethan	IEDDA	DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (<i>inverse electron demand DIELS-ALDER reaction</i>)
FT	FOURIER-Transformation	INEPT	<i>insensitive nuclear enhancement by polarization transfer</i>
G	Glycin (Aminoethansäure) oder GIBBS-Energie	IR	Infrarot
g	Gramm	IUCr	<i>International Union of Crystallography</i>
GBq	Gigabecquerel	<i>n</i>J	Kopplungskonstante über <i>n</i> Bindungen
GC	Gaschromatographie	K	Kelvin
ges.	gesättigt	k	Geschwindigkeitskonstante
GMP	Gute Herstellungspraxis (<i>Good Manufacturing Practice</i>)	K222	Kryptofix® 2.2.2 (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diaza-bicyclo[8.8.8]-hexacosan)
h	Stunde	kat.	katalytisch
HESI	beheizte Elektrospray-ionisation (<i>heated electrospray ionization</i>)	keV	Kiloelektronenvolt
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus	kJ	Kilojoule
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>	konz.	konzentriert
HMQC	<i>heteronuclear multiple quantum coherence</i>	kPa	Kilopascal
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> (Grenzorbital)	L	Liter oder Ligand (in Schemata)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)	l	linksdrehend (<i>lev-</i> , <i>levo-</i>)
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie (<i>high-resolution</i>	λ	Wellenlänge

LADME	Freisetzung, Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung, Ausscheidung (<i>liberation, absorption, distribution, metabolism, excretion</i>)	nbd	Norbornadien (Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien)
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> (Grenzorbital)	neoPe	Neopentyl
M	molar oder Molekülmasse (bei Massenspektren)	NET	Neuroendokriner Tumor
m	Meter oder Milli- (Präfix) oder Multipllett (bei NMRs)	NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
m	Masse (in Formeln) oder Spiegelebene oder <i>meta</i> - (Präfix)	NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid (1-Hydroxy-2,5-pyrrolidindion)
μ	Mikro- (Präfix)	NMI	<i>N</i> -Methylimidazol (1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol)
μ	Absorptionskoeffizient	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis	NMR	Kernspinresonanz (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
Me	Methyl	NOC	[1-Nal ³]-Ocreotid
Me₄phen	3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthrolin	NOESY	<i>nuclear OVERHAUSER enhancement and exchange spectroscopy</i>
Mes	Mesityl (2,4,6-Trimethylphenyl)	NOTA	1,4,7-Triazacyclononan-1,4,7-triyllessigsäure
MHz	Megahertz	NRTI	Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
min	Minute	NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
mPEG	methyliertes PEG	o	<i>ortho</i> - (Präfix)
MRT	Magnetresonanztomographie	org.	organische
Ms	Methansulfonyl (Mesyl)	ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
MW	Mikrowelle	P	Primitiv
n	Nano- (Präfix) oder Anzahl der Wiederholungseinheiten oder Anzahl der Versuche	p	Proton oder <i>para</i> - (Präfix)
n	Neutron oder normal- (Präfix)	PCC	Pyridiniumchlorochromat (COREY-Reagenz)
NaAsc	Natriumascorbat (Natrium (2 <i>R</i>)-2-[(1 <i>S</i>)-1,2-Dihydroxyethyl]-4-hydroxy-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-3-olat)	PDC	Pyridiniumdichromat (CORNFORTH-Reagenz)
Nal	3-(2-Naphthyl)-L-Alanin ((2 <i>S</i>)-2-Amino-3-(naphthalen-2-yl)-propansäure)	PEG	Polyethylenglycol
		PET	Positronen-Emissions-Tomographie
		Ph	Phenyl
		pH	Potenzial des Wasserstoffs (<i>pondus hydrogenii</i>)

PIDA	Diacetoxiodbenzol (Bis(acetoxy)(phenyl)- λ^3 -iodan)	RP	Umkehrphase (<i>reversed phase</i>)
pK_s	Negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante	RT	Raumtemperatur
PM	permethyliert	RuAAC	rutheniumkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
Por.	Porosität	S	linksdrehend (<i>Sinister</i> -)
ppm	Millionstel (<i>parts per million</i>)	s	Sekunde oder Singulett (bei NMRs)
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat	s	linksdrehend (<i>Sinister</i> -, bei Pseudochiralität)
Pr	Propyl	s. u.	Standardunsicherheit (<i>standard of uncertainty</i>)
PRRT	Radionuklidtherapie (<i>peptide receptor radionuclide therapy</i>)	sept	Septett (bei NMRs)
PTFE	Polytetrafluorethylen	SiFA	Silicium-basierter Fluorid-Akzeptor
py	Pyridin (<i>pyridine</i>)	S_N2	Nucleophile Substitution 2. Ordnung
pyTz	3,6-Di-2-pyridyl-1,2,4,5-tetrazin	SpAAC	ringspannungsinduzierte Azid-Alkin-Cycloaddition (<i>strain-promoted AAC</i>)
\oplus	Torsionswinkel	SpANC	ringspannungsinduzierte Alkin-Nitron-Cycloaddition (<i>strain-promoted alkyne-nitrone cycloaddition</i>)
q	Quartett (bei NMRs)	SPE	Festphasenextraktion (<i>solid phase extraction</i>)
QTOF	Quadrupol-Flugzeit (<i>Quadrupole Time-of-Flight</i>)	SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (<i>single photon emission computed tomography</i>)
quant.	quantitativ	SSTR	Somatostatin-Rezeptor
quin	Quintett (bei NMRs)	SuFEx	Schwefel(VI)-Fluorid-Austausch (<i>sulfur(VI) fluoride exchange</i>)
R	Rest oder L-Arginin ((<i>S</i>)-2-Amino-5-guanidin-pentansäure)	T	Temperatur oder Transmission (bei Kristallstrukturen)
R	rechtsdrehend (<i>Rectus</i> -) oder Diskrepanzindex (bei Kristallstrukturen)	t	Triplett (bei NMRs)
ρ	röntgenographische Dichte	t	Zeit oder <i>tert</i> - (Präfix)
RCC	Radiochemischer Umsatz (<i>radiochemical conversion</i>)	t_{1/2}	(hydrolytische) Halbwertszeit
RCY	radiochemische Ausbeute (<i>radiochemical yield</i>)	TATE	[Tyr ³ ,Thr ⁸]-Ocretid
R_f	Retentionsfaktor (<i>retarding-front</i>)		
RGD	Arginin-Glycin-Asparaginsäure-Peptid		
RI	<i>resolution of identity</i>		

TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid	TPSS	TAO-PERDEW-STAROVEROV-SCUSERIA
TBAT	Tetrabutylammonium-Difluortriphenylsilicat	Tr	Triphenylmethyl, Trt, Trityl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl (Tosyl)
TCO	<i>trans</i> -Cycloocten	Tyr	L-Tyrosin (2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)propionsäure)
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl	TZVP(P)	<i>triple-zeta valence polarization</i> (mit zwei Sets Polarisationsfunktionen)
<i>tert</i>	<i>tertiär</i> - (Präfix)	UV	Ultraviolett
TES	Triethylsilyl	ÜZ	Übergangszustand
Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflyl)	V	Volumen
TFA	Trifluoressigsäure (<i>trifluoroacetic acid</i>)	$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
THF	Tetrahydrofuran	ν_e	Elektron-Neutrino
THP	2-Tetrahydropyranyl	vgl.	vergleiche
Thr	L-Threonin (2-Amino-3-hydroxybutansäure)	VIS	sichtbar (<i>visible</i>)
TIPS	Triisopropylsilyl	W	Watt
TMAF	Tetramethylammoniumfluorid	w/w	Massenanteil (<i>weight by weight</i>)
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin	X	Halogenid oder Gegenion
TMS	Trimethylsilyl	x	Abszisse
TOC	[Tyr ³]-Ocreotid	y	Ordinate
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumper-ruthenat	Z	Anzahl Formeleinheiten oder „zusammen“ (Diastereomer)

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 – Einleitung	11
1.1 Bildgebende medizinische Diagnostik und Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie	2
1.2 Synthese relevanter Radioisotope für die PET	7
1.3 ¹⁸ F-Markierungsmethoden von Organofluorverbindungen	12
1.4 Alternative ¹⁸ F-Markierungsmethoden und SiFA-Verbindungen	25
Kapitel 2 – Synthese Cyclodextrin-basierter bifunktionalisierter [¹⁹F]SiFA-Verbindungen	41
2.1 Einführung.....	42
2.2 Zielsetzung	51
2.3 Kenntnisstand.....	52
2.4 Ergebnisse und Diskussion	56
2.5 Zusammenfassung und Ausblick	74
2.6 Experimenteller Teil.....	76
2.6.1 Allgemeine Vorbemerkungen.....	76
2.6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	81
2.6.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten.....	83
Kapitel 3 – Synthese substituierter [¹⁹F]SiFA-Verbindungen und Untersuchungen zur hydrolytischen Stabilität	109
3.1 Einführung.....	110
3.2 Zielsetzung	114
3.3 Ergebnisse und Diskussion	116
3.4 Zusammenfassung und Ausblick	145
3.5 Experimenteller Teil.....	148
3.5.1 DFT-Berechnungen und experimentelle Hydrolysedaten	148
3.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	149
3.5.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten.....	151
Kapitel 4 – Konzeptionierung und erste Darstellungsversuche neuartiger <i>CycloSiFA</i>- Verbindungen	175
4.1 Einführung und Kenntnisstand.....	176
4.2 Zielsetzung und Konzept der <i>CycloSiFA</i> -Verbindungen	181

4.3 Ergebnisse und Diskussion	183
4.4 Zusammenfassung und Ausblick	218
4.5 Experimenteller Teil	222
4.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	222
4.5.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten	224
4.5.3 Kristallographische Daten	258
Kapitel 5 – Aufbau einer Bibliothek funktionalisierter, Click-fähiger CycloSiFA-Verbindungen und Studien zu Folgereaktionen des Systems	259
5.1 Einführung	260
5.2 Zielsetzung	271
5.3 Ergebnisse und Diskussion	272
5.4 Zusammenfassung und Ausblick	331
5.5 Experimenteller Teil	338
5.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	338
5.5.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten	340
5.5.3 Kristallographische Daten	442
Kapitel 6 – Studien zur Radiomarkierung von CycloSiFA-Verbindungen	445
6.1 Einführung	446
6.2 Zielsetzung	447
6.3 Ergebnisse und Diskussion	448
6.4 Zusammenfassung und Ausblick	454
Kapitel 7 – Resüme	457

Kapitel 1 – Einleitung

1.1 Bildgebende medizinische Diagnostik und Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie

Nichtinvasive bildgebende Verfahren sind in der Medizin von enormer diagnostischer Bedeutung. Allem voran die Generierung von Schnittbildern durch Tomographie erlaubt genaue Lokalisationen im untersuchten Areal. Laut der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamts wurden im Jahr 2021 in Deutschland über 13.8 Millionen Untersuchungen allein an vollstationären Patienten mittels bildgebender Diagnostik durchgeführt. Den größten Anteil daran trugen die Computertomographie (CT) mit über 6.7 Millionen und die Magnetresonanztomographie (MRT) mit 1.9 Millionen. Verfahren der nuklearmedizinischen Diagnostik, zu denen auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zählt, fanden fast 300.000-mal Anwendung.^[1]

Bei der Computertomographie wird durch schichtweises Röntgen eine morphologische Darstellung des Organismus erhalten, basierend auf der unterschiedlichen Absorption von Photonen.^[2] Im Kontrast dazu kann in der Magnetresonanztomographie neben der morphologischen auch eine funktionale Darstellung von Geweben und Organen erhalten werden.^[3,4] Dabei werden die Prinzipien der Kernspinresonanz (*nuclear magnetic resonance*, NMR) verwendet, um die unterschiedliche Verteilung von hauptsächlich Wassermolekülen im Körper zu visualisieren. Wenn sich das fragliche Gewebe nicht ausreichend stark von der Umgebung abgrenzt, können Kontrastmittel verabreicht werden.^[5] Für diese Kontrastverstärkung werden zumeist paramagnetische Metallionen verwendet, die zu einer Verkürzung der Relaxationszeit der Wassermoleküle in räumlicher Nähe zum Kontrastmittel führen. Die umliegenden Bereiche werden dadurch in der Regel heller dargestellt.^[6] Abbildung 1.1 zeigt das gängige MRT-Kontrastmittel Gadobutrol, das ein chelatisiertes Gadolinium(III)-Atom enthält und als *Gadovist*® 1.1 von BAYER vertrieben wird.^[7]

^[1] *Gesundheit / Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) / Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) 2021*, Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, **2022**.

^[2] F. F. Alqahtani, *Saudi Pharm. J.* **2023**, *31*, 312–328.

^[3] K. Wienhard, R. Wagner, W.-D. Heiss, *PET – Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1989**.

^[4] M. Rudin, R. Weissleder, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 123–131.

^[5] V. P. B. Grover, J. M. Tognarelli, M. M. E. Crossey, I. J. Cox, S. D. Taylor-Robinson, M. J. W. McPhail, *J. Clin. Exp. Hepatol.* **2015**, *5*, 246–255.

^[6] P. Caravan, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 512–523.

^[7] S. Aime, P. Caravan, *J. Magn. Reson. Imaging* **2009**, *30*, 1259–1267.

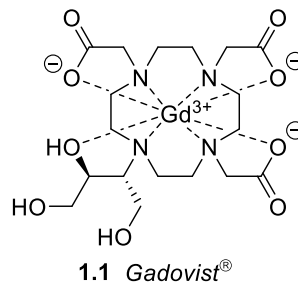


Abbildung 1.1: Strukturformel des MRT-Kontrastmittels *Gadovist*®.^[7]

Die Entwicklung der Positronen-Emissions-Tomographie zu Beginn der 1970er Jahre durch TER-POGOSSIAN und PHELPS gilt als einer der wichtigsten Fortschritte in den modernen, bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin.^[8,9] Die hiermit ermöglichte rein funktionale Darstellung der Anatomie kommt vor allem in Bereichen der Onkologie, Neurologie oder Kardiologie zum Einsatz. So können beispielsweise Stoffwechselstörungen diagnostiziert oder der Schweregrad von Krebsleiden, inklusive Veränderungen während der Therapie, möglichst exakt eingestuft werden.^[10,11]

Im Gegensatz zur CT und MRT müssen zwangsläufig kontrastmittelähnliche Verbindungen verabreicht werden. Diese sogenannten *Radiotracer* bestehen aus einem biologisch aktiven Molekül, in das ein Radionuklid inkorporiert ist. Als Radionuklide werden synthetische Neutronenmangel-Nuklide verwendet, deren Radioaktivität aus dem β^+ -Zerfall stammt. Je nach Anwendungsgebiet werden die *Radiotracer* zumeist *intravenös* appliziert und verteilen sich daraufhin im Organismus. Nach der Anreicherung in bestimmten Geweberegionen oder an Rezeptoren kann die eigentliche Bildgebung stattfinden.^[12,13] Das Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie ist im Folgenden schematisch dargestellt (Abbildung 1.2).^[10,13,14]

^[8] a) M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani, M. M. Ter-Pogossian, *J. Nucl. Med.* **1975**, *16*, 210–224; b) M. M. Ter-Pogossian, M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani, *Radiology* **1975**, *114*, 89–98.

^[9] R. L. Wahl, J. W. Buchanan, *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, **2002**.

^[10] C. Wängler, A. Kostikov, J. Zhu, J. Chin, B. Wängler, R. Schirmacher, *Appl. Sci.* **2012**, *2*, 277–302.

^[11] S. G. Nerella, P. Singh, T. Sanam, C. S. Digwal, *PET Molecular Imaging in Drug Development: The Imaging and Chemistry Perspective*, *Front. Med.* **2022**, *9*.

^[12] Z. Li, P. S. Conti, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2010**, *62*, 1031–1051.

^[13] M. Mawick, *Masterarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2019**.

^[14] J. J. Vaquero, P. Kinahan, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2015**, *17*, 385–414.

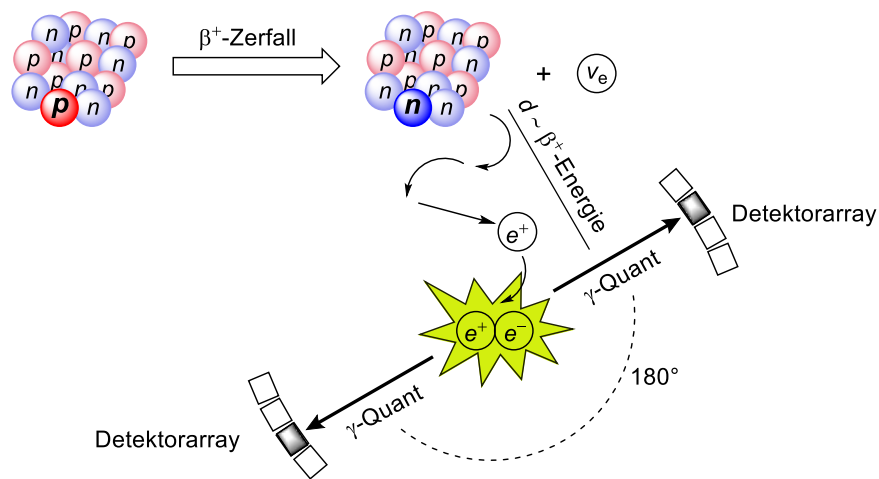


Abbildung 1.2: Schematischer β^+ -Zerfall eines Radionuklids und Detektion in der Positronen-Emissionstomographie (n = Neutron, p = Proton, d = mittlere freie Weglänge, ν_e = Elektron-Neutrino, e^+ = Positron, e^- = Elektron).^[10,13,14]

Die in der PET eingesetzten Radionuklide sind aufgrund ihres Neutronenmangels instabil und zerfallen spontan durch β^+ -Zerfall. Dabei wird ein Proton p aus dem Atomkern in ein Neutron n und ein Elektron-Neutrino ν_e umgewandelt. Aufgrund der Notwendigkeit zur Ladungserhaltung wird dabei außerdem ein Positron e^+ frei. Dieses kann von seinem Entstehungsort eine gewisse Distanz zurücklegen, die als mittlere freie Weglänge d bezeichnet wird, und von der β^+ -Energie des eingesetzten Radionuklids abhängt. Auf diesem Weg kann das Positron mit Atomen in der Umgebung wechselwirken und verliert durch zufällige Streuungen den Großteil seiner kinetischen Energie. Daraufhin trifft es auf sein Antiteilchen, ein Elektron e^- , das aus dem umliegenden Gewebe stammt. Es bildet sich ein instabiles Wasserstoffatom-artiges System, das Positronium, bei dem das Positron den Atomkern darstellt. Dieses besitzt eine Halbwertszeit von 0.1 ns und zerfällt spontan, wobei die gesamte Masse beider Teilchen in Energie umgewandelt wird.^[15] Dieser Vorgang wird als Anihilation bezeichnet und gibt die freiwerdende Energie zumeist als Vernichtungsstrahlung in Form zweier hochenergetischer γ -Quanten in einem Winkel von nahezu 180° zueinander ab. Aufgrund der Äquivalenz von Masse und Energie (vgl. Formel 1.1) beträgt ihre Energie jeweils 511 keV und entspricht damit der Frequenz langwelliger Gammastrahlung.^[10,12–14]

$$E = m \cdot c^2$$

Formel 1.1: Äquivalenz von Masse und Energie nach EINSTEIN
(E = Energie, m = Masse, c = Lichtgeschwindigkeit).

^[15] J. Bleck-Neuhaus, *Elementare Teilchen*, Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, 2013.

Die Energie reicht aus, um die meisten Materialien zu durchdringen. So gelingt es, den Reaktionsort zu verlassen und das umliegende lebende Gewebe mit geringer Wechselwirkungswahrscheinlichkeit zu passieren. Außerhalb des Körpers können beide Photonen mittels Koinzidenzdetektion innerhalb weniger Nanosekunden voneinander nachgewiesen werden. Durch die ringförmige Anordnung der Detektoren um den Patienten kann die räumliche und zeitliche Verteilung der Zerfallsereignisse ermittelt werden. Diese Aufzeichnung erlaubt es, mit Hilfe von computergestützten Berechnungen dreidimensionale Schnittbilder zu generieren, die direkt mit der Verteilung des *Radionuclids* im Organismus korrelieren.^[10,12–14]

Generell bietet die Bildgebung mittels PET sehr hohe Sensitivitäten und ermöglicht eine zuverlässige Quantifizierung. Oftmals reichen bereits picomolare Mengen des *Radionuclids* für eine erfolgreiche Messung aus. Dadurch können auch komplexe biologische Prozesse untersucht werden, ohne diese zu beeinflussen.^[12,13] Dies wird sich auch in der Zulassung neuer Arzneimittel zunutze gemacht, da sich die Pharmakokinetik radioaktiv markierter Medikamente im gesamten Körper nachverfolgen lässt.^[11,16] Die Bilder zeichnen sich durch eine gute räumliche Auflösung von 1–2 mm aus, abhängig vom eingesetzten Radionuklid und der Anzahl und Sensitivität der Detektoren im verwendeten Tomographen.^[4]

Im Normalfall wird die PET in Kombination mit der CT als PET/CT durchgeführt. Dadurch kann die morphologische mit der funktionalen Darstellung des Gewebes überlagert werden, und eine klare Abgrenzung zum umliegenden Gewebe wird unter Betrachtung der gesamten Anatomie möglich.^[17] Unabhängig von der verbesserten Darstellung ist eine Kombination beider Bildgebungen äußerst wichtig bei der Verwendung von unspezifischen Radiopharmaka, da nur so das Stellen von Fehldiagnosen vermieden werden kann.^[17]

Andere nuklearmedizinische Bildgebungen wie die Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) sind in der Durchführung deutlich kostengünstiger, kommen jedoch nicht an die Leistungsmerkmale der PET heran.^[4] Die in der SPECT eingesetzten Radionuklide zerfallen nicht β^+ -artig und emittieren nicht simultan zwei Photonen. Eine Koinzidenzdetektion ist somit nicht möglich. Das am häufigsten in der Nuklearmedizin verwendete Radioisotop, das auch in der SPECT Verwendung findet, ist das metastabile ^{99m}Tc mit einer Halbwertszeit von 6.03 Stunden. Es zerfällt unter Emission von Gammastrahlung

^[16] J. M. Hooker, R. E. Carson, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2019**, *51*, 551–581.

^[17] W. Wadsak, M. Mitterhauser, *Eur. J. Radiol.* **2010**, *73*, 461–469.

durch einen Isomerieübergang in ^{99m}Tc .^[2,18] Um dennoch eine räumliche Auflösung zu bieten, werden Kollimatoren vor den Detektoren benötigt, um den Strahlengang physikalisch gleichzurichten. Da durch die Gleichrichtung ca. 99.99% aller Photonen blockiert werden, sind die erzeugten Bilder durch die verminderte Sensitivität qualitativ eher minderwertiger als in der PET. Es werden größere Mengen an *Radiotracer*n benötigt und die Messzeiten sind deutlich länger.^[2,13,19]

^[18] A. Rahmim, H. Zaidi, *Nucl. Med. Commun.* **2008**, 29, 193–207.

^[19] B. J. Krause, A. K. Buck, M. Schwaiger, *Nuklearmedizinische Onkologie*, ecomed, Landsberg, **2007**.

1.2 Synthese relevanter Radioisotope für die PET

Im Vergleich zur SPECT sind die Radionuklide in der PET deutlich kurzlebiger. In Tabelle 1.1 sind die am weitesten verbreiteten Radionuklide dargestellt, zusammen mit ihren Halbwertszeiten $t_{1/2}$, den maximalen β^+ -Energien $E_{\max}(\beta^+)$ und der Herstellungsmethode.^[12,13,20]

Tabelle 1.1: Auswahl in der PET verwendeter Radionuklide mit charakteristischen Parametern.^[12,13,20]

Radionuklid	$t_{1/2}$	$E_{\max}(\beta^+)$ [keV]	Methode
^{11}C	20.3 min	961	Cyclotron
^{13}N	9.97 min	1190	Cyclotron
^{15}O	2.1 min	1732	Cyclotron
^{18}F	110 min	634	Cyclotron
^{64}Cu	12.7 h	656	Cyclotron
^{68}Ga	67.6 min	1899	Generator
^{82}Rb	76 s	3150	Generator
^{124}I	4.17 d	2100	Cyclotron

Die meisten Radioisotope verfügen über sehr kurze Halbwertszeiten im Minuten- bis Stundenbereich. Zudem werden sie zentral in einem Cyclotron durch den Beschuss eines *Targets* mit hochenergetischen Teilchen synthetisiert, und müssen vor Gebrauch an ein Biomolekül gebunden werden. Der fertige *Radiotracer* muss anschließend zum Einsatzort transportiert werden. Bis zur Applikation an einem Patienten geht also viel Zeit verloren, in der die markierte Verbindung an Aktivität verliert. So ist es umso wichtiger, das *Labeling* der Biomoleküle mit Radionukliden über schnelle Synthesemethoden oder Komplexbildungsreaktionen durchzuführen.^[13,20]

Das Isotop ^{18}F ist das in der PET am weitesten verbreitete.^[20] Es bietet mit einer Halbwertszeit von 110 min einen guten Kompromiss zwischen Synthese- und Messzeit. Gleichzeitig wird die Strahlenbelastung für die Patienten möglichst gering gehalten. Die niedrige β^+ -Energie von 634 keV sorgt für eine geringe mittlere freie Weglänge der Positronen im Gewebe und damit zu einer gesteigerten Auflösung der Bilder verglichen mit den anderen Radionukliden. Bei Verwendung kurzlebigerer Isotope wie ^{11}C ($t_{1/2} = 20.3$ min)

^[20] M. R. Kilbourn, M. E. Rodnick, M. Clark, *Production of Short Half-Life PET Radionuclides*, in: Handbook of Radiopharmaceuticals: Methodology and Application (Hrsg.: M. R. Kilbourn, P. J. H. Scott), John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2021.

können trotz schneller Reaktionen und Reinigung des *Radiotracers* mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) etwa 80% der ursprünglichen Aktivität verloren gehen.^[12,13,21]

Die Synthese von ^{18}F in Cyclotronen geschieht heutzutage fast ausschließlich durch den effizientesten $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Prozess. Hierbei wird ein *Target* aus ^{18}O -angereichertem Wasser mit hochenergetischen Protonen beschossen. Unter Abgabe eines Neutrons entsteht das ^{18}F auf diese Weise in Form einer wässrigen Fluorid-Lösung. In der Vergangenheit wurden auch andere Kernreaktionen zur Synthese von ^{18}F Fluorid oder ^{18}F Fluor verwendet, die jedoch aufgrund von mangelnder Wirtschaftlichkeit oder deutlich geringeren radiochemischen Aktivitäten kaum noch Anwendung finden.^[20,22] Eine Synthese aus ^{18}O -markierten Vorläufern der *Radiotracer* anstelle des Wassers ist im Cyclotron nicht direkt möglich. Die eingestrahelten hochenergetischen Protonen würde zur Radiolyse der Substanzen führen und sie dadurch zerstören. Beim Zerfall von ^{18}F entsteht wieder das unbedenkliche Sauerstoffisotop ^{18}O .

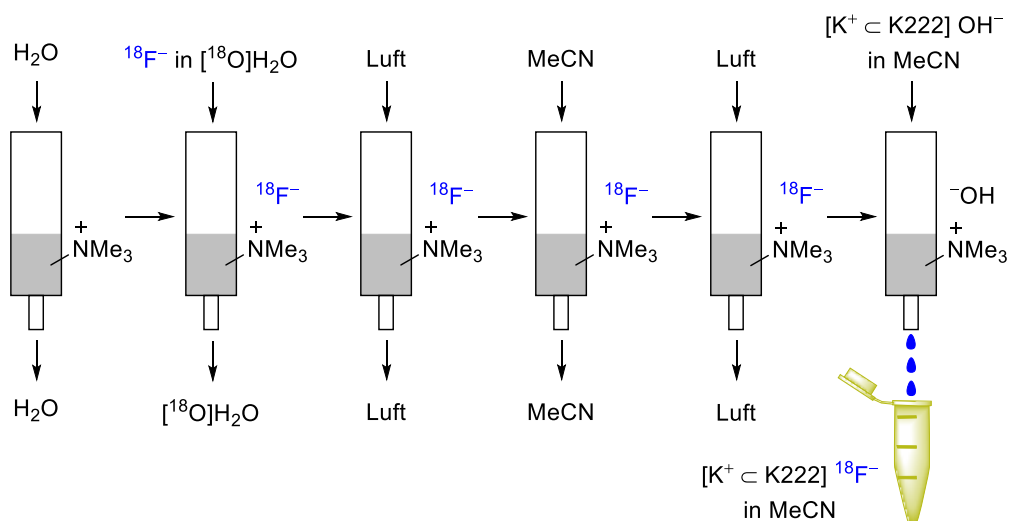
Die erhaltenen wässrigen Fluorid-Lösungen werden in der Regel nicht direkt für das *Labeling* von Biomolekülen verwendet. Es existieren verschiedene Protokolle zur Extraktion des Fluorids aus wässriger Lösung. Beispielhaft sollen im Folgenden zwei Methoden vorgestellt werden. Die gängigste Methode nutzt das azeotrope Trocknen als Schlüsselschritt. Dabei wird zunächst eine Festphasenkartusche, die ein quartäres Methylammoniumharz als Ionenaustauscher enthält, mit wässriger Carbonat- oder Bicarbonatlösung konditioniert. Daraufhin wird das ^{18}F Fluorid auf der Kartusche immobilisiert und das ^{18}O -angereicherte Wasser kann eluiert werden. Durch Behandlung mit wässriger K_2CO_3 -Lösung wird ^{18}F KF generiert, das im nächsten Schritt mit dem Phasentransferreagenz *Kryptofix*[®] 2.2.2 (K222) in Acetonitril kombiniert wird. Abschließendes azeotropes Trocknen liefert das Kryptat $[\text{K}^+ \subset \text{K222}]^{18}\text{F}^-$, welches ein hervorragendes ^{18}F -Übertragungsreagenz darstellt. Durch die Komplexierung der Kalium-Kationen durch den Kryptanden liegt das Fluorid in polaren, aprotischen Lösungsmitteln als starkes Nucleophil vor.^[23]

^[21] K. Serdons, A. Verbruggen, G. M. Bormans, *Methods* **2009**, *48*, 104–111.

^[22] M. Guillaume, A. Luxen, B. Nebeling, M. Argentini, J. C. Clark, V. W. Pike, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. Appl. Radiat. Isot.* **1991**, *42*, 749–762.

^[23] A. F. Brooks, K. J. Makaravage, J. Wright, M. S. Sanford, P. J. H. Scott, *Fluorine-18 Radiochemistry*, in: *Handbook of Radiopharmaceuticals: Methodology and Application* (Hrsg.: M. R. Kilbourn, P. J. H. Scott), John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2021**.

Schema 1.1 zeigt eine im Jahr 2012 von WESSMANN *et al.* publizierte und als „Münchener Methode“ bekannte Weiterentwicklung ohne azeotrope Trocknung.^[24,25]



Schema 1.1: Schematischer Ablauf der „Münchener Methode“ zum Trocknen von ^{18}F Fluorid.^[24,25]

Bei dieser sehr ähnlich ablaufenden Methode wird das Fluorid bereits auf der Festphasenkartusche mit Luft getrocknet. Die Elution erfolgt durch komplexiertes KOH und liefert eine für Folgereaktionen einsatzbereite Lösung des Kryptats **1.2** in Acetonitril innerhalb von nur drei bis fünf Minuten.^[26] Wird Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat zur Elution des Fluorids verwendet, ist auf ähnliche Weise ^{18}F TBAF **1.3** zugänglich. Die Strukturen dieser beiden wichtigen ^{18}F -Transferreagenzien sind in nachfolgender Abbildung 1.3 dargestellt.

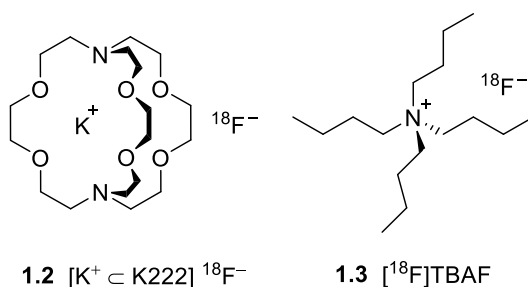


Abbildung 1.3: Strukturformeln häufig verwendeter ^{18}F -Transferreagenzien.^[13,27]

^[24] S. H. Wessmann, G. Henriksen, H.-J. Wester, *Nuklearmedizin* **2012**, *51*, 1–8.

^[25] S. Lindner, C. Wängler, J. J. Bailey, K. Jurkschat, P. Bartenstein, B. Wängler, R. Schirmacher, *Nat. Protoc.* **2020**, *15*, 3827–3843.

^[26] V. Bernard-Gauthier, C. Wängler, E. Schirmacher, A. Kostikov, K. Jurkschat, B. Wängler, R. Schirmacher, *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 454503.

^[27] G. E. Smith, H. L. Sladen, S. C. G. Biagini, P. J. Blower, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6196–6205.

Langlebigere Radioisotope wie ^{64}Cu ($t_{1/2} \approx 13$ h) oder ^{124}I ($t_{1/2} \approx 4$ d) werden nur eingesetzt, falls langsame Stoffwechselprozesse beobachtet werden und sich zunächst ein Gleichgewicht im Patienten einstellen muss.^[21,28]

Werden statt ^{18}F kurzlebige Radionuklide wie ^{82}Rb ($t_{1/2} \approx 1$ min), ^{13}N ($t_{1/2} \approx 10$ min) oder ^{15}O ($t_{1/2} \approx 2$ min) verwendet, die unmittelbar nach der Produktion verabreicht werden müssen, beschränkt sich die Anwendung meist auf die Synthese einfacher *Tracer*-Moleküle wie $^{13}\text{N}[\text{NH}_3]$ oder $^{15}\text{O}[\text{H}_2\text{O}]$. Eingesetzt werden diese zur Visualisierung der Myokardperfusion zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit oder in funktionellen PET-Studien am Gehirn.^[29] Ein Vorteil von ^{82}Rb ist, dass es dezentral aus Radionuklidgeneratoren gewonnen werden kann, und kein Cyclotron direkt am Einsatzort benötigt wird.

Den gleichen Vorteil bietet ^{68}Ga , das mit einer Halbwertszeit von 67.6 Minuten als Ersatz für ^{18}F in der PET verwendet werden kann. In den Radionuklidgeneratoren ist eine radioaktive Muttersubstanz, in diesem Fall ^{68}Ge , das eine deutlich höhere Halbwertszeit besitzt ($t_{1/2} \approx 271$ d), auf einer festen Phase immobilisiert. Durch Elektroneneinfang zerfällt dieses kontinuierlich in das gewünschte Tochternuklid ^{68}Ga , das mit niedrig konzentrierter Salzsäure als $^{68}\text{GaCl}_3$ eluiert werden kann. In Folgereaktionen kann das Ga^{3+} -Kation als relativ harte LEWIS-Säure mit Sauerstoff- und Stickstoffdonor-haltigen Chelatoren zum *Radiotracer* komplexiert werden. Nach der Entnahme stellt sich im Generator erneut ein Gleichgewicht zwischen Mutter- und Tochternuklid ein, sodass aus dem Generator etwa alle vier bis fünf Stunden eluiert werden kann.^[20]

Neben der Verwendung von ^{68}Ga bei Abwesenheit eines Cyclotrons in annehmbarer Entfernung zum Einsatzort wird es auch in der Theranostik bei Krebserkrankungen eingesetzt. Hierbei kommt ein multifunktionaler *Radiotracer* zum Einsatz, der im ersten Schritt als ^{68}Ga -Komplex zur Diagnostik genutzt wird. Zeigt dieser eine ausreichend hohe Anreicherung in Tumorgewebe, wird im zweiten Schritt das gleiche Radiopharmakon als Komplex mit einem langlebigeren Radionuklid (häufig: ^{177}Lu) zur Therapie verabreicht, um den Tumor gezielt zu bestrahlen.^[30]

^[28] A. M. S. Braghirolli, W. Waissmann, J. B. da Silva, G. R. dos Santos, *Appl. Rad. Isot.* **2014**, *90*, 138–148.

^[29] a) P. Slomka, D. S. Berman, E. Alexanderson, G. Germano, *Clin. Transl. Imaging* **2014**, *2*, 343–358; b) S. T. Grafton, J. C. Mazziotta, S. Presty, K. J. Friston, R. S. J. Frackowiak, M. E. Phelps, *J. Neurosci.* **1992**, *12*, 2542–2548.

^[30] J. R. Ballinger, *Br. J. Radiol.* **2018**, *91*, 20170969.

Trotz des großen Vorteils der dezentralen Verfügbarkeit von ^{68}Ga gegenüber ^{18}F ergibt sich als Nachteil eine schlechtere Auflösung der erhaltenen PET-Bilder. Aufgrund der deutlich höheren maximalen β^+ -Energie von 1899 keV ergeben sich mittlere freie Weglängen der Positronen von 3.5 mm, verglichen mit 0.6 mm für ^{18}F .^[31] Die Verwendung von ^{18}F ist häufig das Mittel der Wahl in der Produktion von *Radiotracer*n für die Positronen-Emissions-Tomographie, auch bei Verfügbarkeit beider Systeme.

^[31] M. Conti, L. Eriksson, *EJNMMI Phys.* **2016**, 3, 8.

1.3 ¹⁸F-Markierungsmethoden von Organofluorverbindungen

Sowohl in der Arzneimittelentwicklung, der Agro- als auch der Materialchemie spielt Fluor eine große Rolle.^[32] Obwohl es in den meisten biologischen Systemen nicht vorkommt, lassen sich durch die Einführung von C–F-Bindungen die Eigenschaften von Molekülen gezielt verändern. So können zum Beispiel der Metabolismus im biologischen System, die Konformation, die Membrangängigkeit oder die Pharmakokinetik modelliert werden.^[33,34,35] Eine Betrachtung der relevanten physikalisch-chemischen Eigenschaften von Kohlenstoff-Einfachbindungen zu andern Elementen zeigt, dass Fluoratome hervorragend an Stelle von Wasserstoffatomen oder Hydroxygruppen in biologisch aktive Moleküle eingebaut werden können (vgl. Tabelle 1.2).

Tabelle 1.2: Physikalisch-chemische Eigenschaften von C–Element-Einfachbindungen.^[35]

Element	Elektronegativität (PAULING)	Bindungslänge CH ₂ –X (Å)	VAN-DER-WAALS- Radius (Å)	Bindungsdissozia- tionsenergie (kJ·mol ⁻¹)
H	2.1	1.09	1.20	414
F	4.0	1.39	1.35	485
O (OH)	3.5	1.43	1.40	356

Da der VAN-DER-WAALS-Radius eines Fluoratoms mit 1.35 Å ähnlich zu dem eines Wasserstoffatoms mit 1.20 Å ist, werden in biologisch aktiven Molekülen häufig Wasserstoffatome gegen Fluor substituiert. Neben diesem ähnlichen Raumbedarf kann Fluor auch an Stelle von Hydroxygruppen eingebaut werden, da beide eine ähnliche Ladungsdichte und C–Element-Bindungslänge aufweisen und in der Lage sind, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden.^[35,36]

Über 20% aller Arzneimittel machen sich diese Eigenschaften zunutze und enthalten mindestens ein Fluoratom.^[33] Einige Beispiele für fluorhaltige Pharmazeutika sind in Abbildung 1.4 dargestellt.

^[32] C. A. Challener, *Pharm. Technol.* **2015**, *38*, 48–51.

^[33] C. Zhang, *ACS Omega* **2022**, *7*, 18206–18212.

^[34] H. Mei, J. Han, K. D. Klika, K. Izawa, T. Sato, N. A. Meanwell, V. A. Soloshonok, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 111826.

^[35] B. K. Park, N. R. Kitteringham, P. M. O'Neill, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443–470.

^[36] D. O'Hagan, H. S. Rzepa, *Chem. Commun.* **1997**, 645–652.

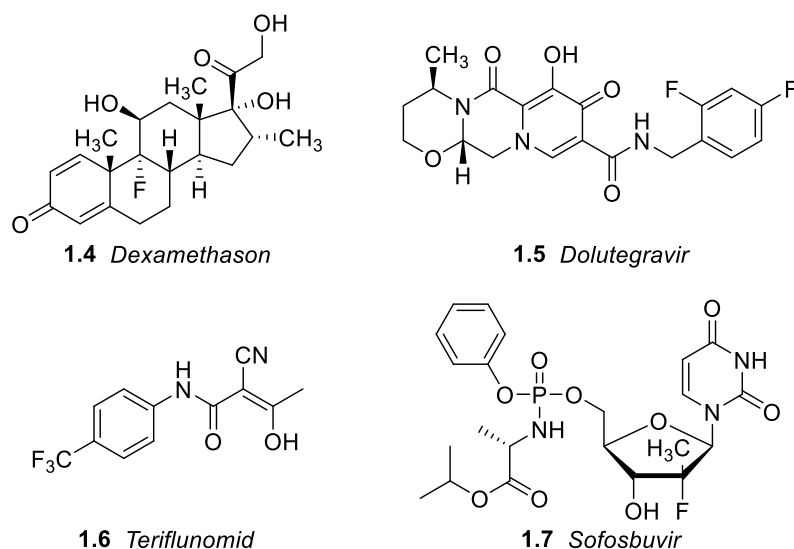


Abbildung 1.4: Strukturformeln der fluorhaltigen Pharmazeutika *Dexamethason* **1.4**, *Dolutegravir* **1.5**, *Teriflunomid* **1.6** und *Sofosbuvir* **1.7**.^[37,38]

Dexamethason **1.4** wirkt als synthetisches Glucocorticoid unter anderem entzündungshemmend und ist dem körpereigenen Cortisol sehr ähnlich, wirkt jedoch 25-Fach stärker.^[38] *Dolutegravir* **1.5** wird als virostatisch wirksamer Arzneistoff im Rahmen der Kombinationstherapie bei der Behandlung von HIV verwendet. *Teriflunomid* **1.6** wirkt immunomodulatorisch und *Sofosbuvir* **1.7** wird bei der Behandlung von Hepatitis C eingesetzt. Die letzten drei genannten gehörten in den Jahren 2018/2019 zu den *Blockbuster Drugs* mit einem jährlichen Umsatz von über einer Milliarde US-Dollar.^[37]

Das Fluor lässt sich dabei durch verschiedene Fluorierungsreaktionen im Laufe der Synthese in die Moleküle einbauen. Klassische Beispiele sind die SWARTS-Reaktion, die BALZ-SCHIEMANN-Reaktion oder die elektrochemische Fluorierung.^[39] Die organischen Synthesereaktionen für die Herstellung ¹⁸F-markierter Radiopharmaka müssen in erster Linie zügig ablaufen und können nur zum Ende der Synthese eingesetzt werden. Dieses Konzept wird als *Late-Stage-Fluorierung* bezeichnet. Für die radioaktive Markierung von *Radiotracer*n über ¹⁸F–C-Bindungen gibt es grundsätzlich drei Möglichkeiten: die elektrophile oder nucleophile Fluorierung und die Fluorierung über prosthetische Gruppen.^[12]

^[37] J. Han, A. M. Remete, L. S. Dobson, L. Kiss, K. Izawa, H. Moriwaki, V. A. Soloshonok, D. O'Hagan, *J. Fluor. Chem.* **2020**, *239*, 109639.

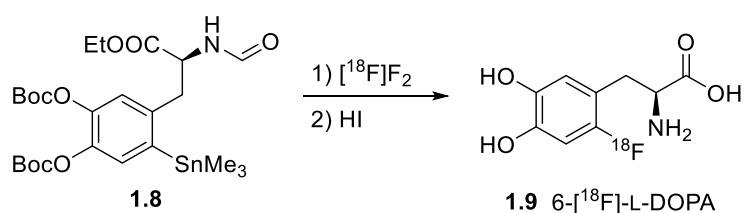
^[38] T. J. Cole, *Biotechnol. Annu. Rev.* **2006**, *12*, 269–300.

^[39] a) D. Albanese, D. Landini, M. Penso, *J. Org. Chem.* **1998**, *25*, 9587–9589; b) G. Balz, G. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 1186–1190; c) J. H. Simons, *J. Electrochem. Soc.* **1949**, *95*, 47–52.

Direkte elektrophile Fluorierung

Bei der elektrophilen Fluorierung können elektronenreiche Moleküle direkt markiert werden. Als Reagenz wird zumeist [^{18}F]Fluor benutzt, das aufgrund seiner hohen Reaktivität zu stark exothermen Reaktionen bei der Addition an Mehrfachbindungen führt. Die Reaktionsführung muss demnach stark angepasst werden, indem niedrige Temperaturen, hohe Verdünnungen und gegen Fluor inerte Lösungsmittel wie HF, Freon-11 oder CCl_4 eingesetzt werden.^[12,13,40] Produktionsbedingt ist im [^{18}F]Fluor nur eines der beiden Fluoratome das gewünschte Radioisotop, sodass nur maximale radiochemische Ausbeuten von 50% erzielt werden können und die resultierenden molaren Aktivitäten für viele Anwendungen nicht ausreichend hoch sind. Aus synthetischer Perspektive treten außerdem viele Nebenreaktionen auf, wie Mehrfachfluorierungen, radikalische Nebenreaktionen oder Reaktionen mit Verunreinigungen im Lösungsmittel durch die hohe Verdünnung.^[13,40,41]

Um Probleme mit der Regioselektivität bei der Addition an Mehrfachbindungen zu umgehen, können Demetallierungsreaktionen von Organosilicium-, Organogermanium-, Organozinn- oder Organoquecksilberverbindungen herangezogen werden.^[12] Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von 6- ^{18}F -L-DOPA (*Fluorodopa*, **1.9**), das in der Diagnostik von Morbus Parkinson Anwendung findet (Schema 1.2). Im ersten Schritt wird das Zinnorganyl **1.8** fluoriert und nachfolgend werden alle Schutzgruppen abgespalten.^[42] Über eine andere Synthesemethode dargestelltes *Fluorodopa* wurde 2019 von der *Food and Drug Administration* (FDA) zur klinischen Anwendung am Menschen zugelassen.^[43]



Schema 1.2: Direkte elektrophile Fluorierung zur Synthese von 6- ^{18}F -L-DOPA **1.9**.^[42]

^[40] T. Tierling, Berichte des Forschungszentrums Jülich **2002**, 3952.

^[41] S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501–1516.

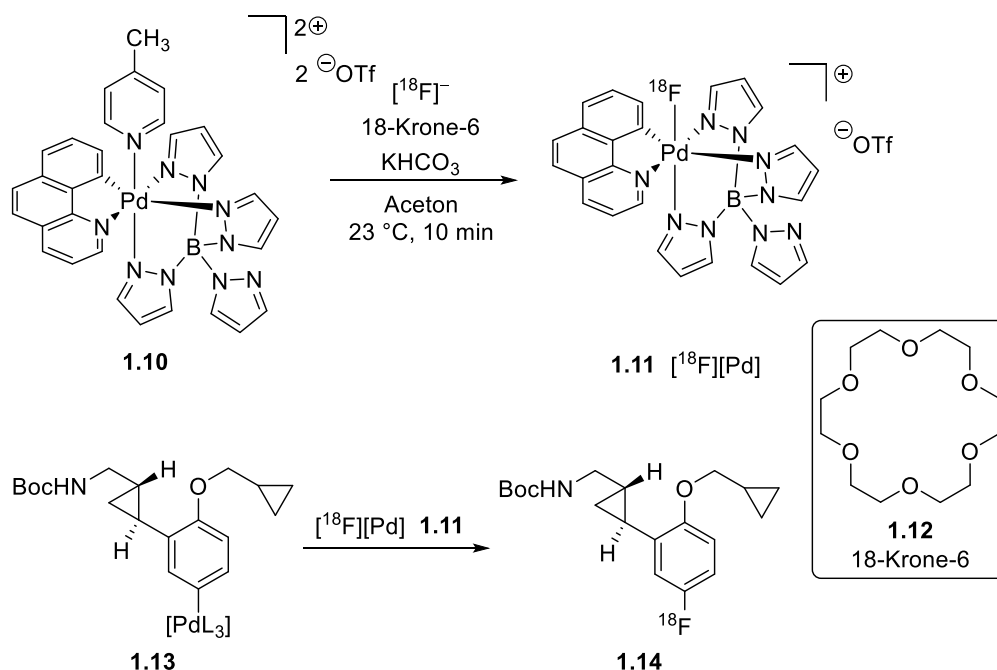
^[42] A. Luxen, M. Guillaume, W. P. Melega, V. W. Pike, O. Solin, R. Wagner, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. Nucl. Med. Biol.* **1992**, *19*, 149–158.

^[43] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ASC Omega* **2020**, *5*, 10633–10640.

Alternativ können aus dem ^{18}F Fluor zunächst etwas weniger elektrophile Reagenzien synthetisiert werden, wie beispielsweise Acetylhypofluorit $^{18}\text{F}\text{CH}_3\text{COOF}$, oder $^{18}\text{F}\text{XeF}_2$, die eine einfachere Handhabung bei besseren Selektivitäten bieten.^[44]

Da insgesamt die Limitierungen überwiegen, und weil ^{18}F Fluor nur durch eine wenig effiziente Kernreaktion zugänglich ist, werden elektrophile Fluorierungen mit diesen Reagenzien, im Gegensatz zur Anfangszeit der PET, nicht mehr zur Synthese von *Radiotracer*n im klinischen Umfeld eingesetzt.^[23]

In den vergangenen Jahren gab es immer wieder Bestrebungen, elektrophile Fluorierungsreagenzien durch eine Umpolung der Reaktivität aus ^{18}F Fluorid zu erzeugen. Den Arbeitsgruppen um HOOKER und RITTER gelang es 2011, auf diese Weise einen Palladiumkomplex **1.11** zu synthetisieren, der elektrophile Fluorierungen von Pd-Aryl-Komplexen unter milden Reaktionsbedingungen ermöglicht (Schema 1.3). Das markierte Produkt **1.14** konnte in einer radiochemischen Ausbeute (RCY) von $18\pm 5\%$ über zwei Schritte erhalten werden.^[45]



Schema 1.3: Synthese des Pd(IV)-Komplexes **1.11** und nachfolgende elektrophile Fluorierung zur Synthese des Arylfluorids **1.14** (L = Ligand).^[45]

^[44] a) R. Chirakal, G. Firnaue, J. Cousee, E. S. Garnett, *Int. J. App. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 651–653; b) R. Chirakal, G. Firnaue, G. J. Schrobilgen, J. Mckay, E. S. Garnett, *Int. J. App. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 401–404.

^[45] E. Lee, A. S. Kamlet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Furuya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter, *Science* **2011**, *334*, 639–642.

Direkte Nucleophile Fluorierung

Die heute fast ausschließlich genutzte Methode zur Synthese von *Radiotracer*n für die PET ist die nucleophile Fluorierung. Die hierdurch gewonnen Radiopharmaka weisen höhere spezifische Aktivitäten auf und eignen sich auch für die gezielte Darstellung von Hirnrezeptoren.^[46] Hier kann das aus der Festphasenextraktion (SPE) erhaltene komplexierte [¹⁸F]Fluorid eingesetzt werden. Die Komplexierung mit Phasentransferreagenzien wie *Kryptofix*[®] 2.2.2 wurde 1986 von Stöcklin *et al.* publiziert und hat den Weg für die bis *dato* mit vielen Komplikationen verbundene Radiofluorierung mit [¹⁸F]Fluorid geebnet.^[47] Es ist dabei nicht nur zur Erhöhung der Nucleophilie von Nöten. Ohne diesen Zusatz kann es durch die hohe Elektronendichte des Fluorid-Ions zu unerwünschten Nebenreaktionen wie der Eliminierung von Fluorwasserstoff, der Komplexierung anwesender Metallionen oder der Ausbildung einer stark reaktivitätsmindernden Hydrathülle kommen.^[13,40]

Durch umfangreiche Forschung auf dem Gebiet der nucleophilen *Late-Stage*-Fluorierungen werden ständig neue Methoden entdeckt, die sich für eine ¹⁸F-Markierung eignen. Eine Anwendung der direkten nucleophilen aromatischen Substitution gelingt nur, wenn mindestens ein aktivierender Substituent in *ortho*- oder *para*-Position zur Abgangsgruppe Elektronendichte aus dem Ring zieht. Dafür eignen sich vor allem –CN, –CHO, –NO₂, –COOR oder –COR-Gruppen. Bei elektronenarmen Heterocyclen wie Pyridinen kann häufig auf eine weitere Aktivierung des Aromaten verzichtet werden. Die ungefähre Reihenfolge zur Fähigkeit der ¹⁸F-Fluorierung typischer Abgangsgruppen ist: I < Br < Cl < ¹⁹F < NO₂ ≈ +NMe₃.^[12,13,41] Für gewöhnlich werden die nucleophilen Substitutionen in polar-aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N'*-Dimethylformamid (DMF) oder Sulfolan durchgeführt, da hier die Nucleophilie des Fluorids am größten ist.^[48] Trotzdem werden oftmals harsche Reaktionsbedingungen wie Temperaturen von 120–180 °C oder Mikrowellenbestrahlung (MW) benötigt, sodass größere Biomoleküle wie Proteine oder Peptide nicht direkt markiert werden können.^[12]

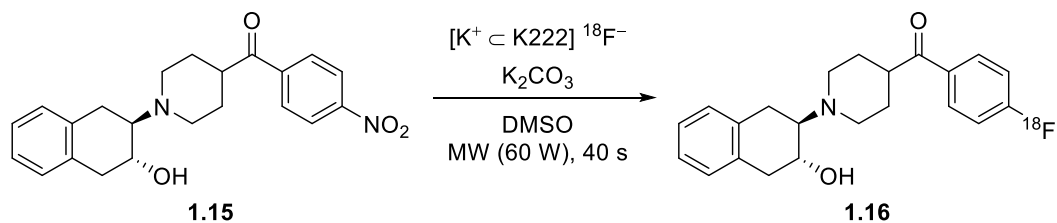
Das Beispiel einer direkten nucleophilen aromatischen Fluorierung der Arbeitsgruppe MACH ist in Schema 1.4 gezeigt. Der *Tracer* **1.16** kann in nur 40 Sekunden in der Mikrowelle bei 60 Watt synthetisiert werden und bietet Potenzial zur Erkennung von Morbus Alzheimer,

^[46] S. L. Pimlott, A. Sutherland, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 149–162.

^[47] K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stöcklin, *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 235–238.

^[48] D. D. Nolting, M. L. Nickels, N. Guo, W. Pham, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *2*, 273–306.

indem er spezifisch an Membrantransportproteine für Neurotransmitter dockt. Der gesamte Markierungsprozess vom ^{18}F -Fluorid bis zum gereinigten *Radiotracer* dauerte etwa zwei Stunden und lieferte radiochemische Ausbeuten von 50–60%.^[49]



Schema 1.4: Synthese eines *Radiotracer*s **1.16** zur Erkennung von Morbus Alzheimer durch direkte nucleophile Fluorierung.^[49]

Durch weitere Methoden der direkten nucleophilen Fluorierung können auch nicht oder nur schwach aktivierte Aromaten umgesetzt werden. So bietet die 1995 publizierte Reaktion von Diaryliodoniumsalzen mit ^{18}F Fluorid den Vorteil einer erhöhten Toleranz funktioneller Gruppen im Molekül bei gleichzeitiger Zugänglichkeit sonst nur schlecht oder gar nicht markierbarer Verbindungen.^[50] Bei unsymmetrisch substituierten Salzen kann durch die Nutzung des *ortho*-Effekts selektiert werden, welcher der beiden Aromaten bevorzugt fluoriert wird. Dieser besagt, dass der Aromat, der einen Substituenten in *ortho*-Position zum Iodatom trägt, zuerst fluoriert wird. Dabei erhöht das Vorhandensein weiterer Substituenten im selben Ring die radiochemische Ausbeute. Bei Abwesenheit von *ortho*-Substituenten können die elektronischen Eigenschaften der Aromaten so verändert werden, dass einer sehr elektronenreich wird. Das *Labeling* findet dann am elektronenärmeren Substituenten statt.^[12,23,51]

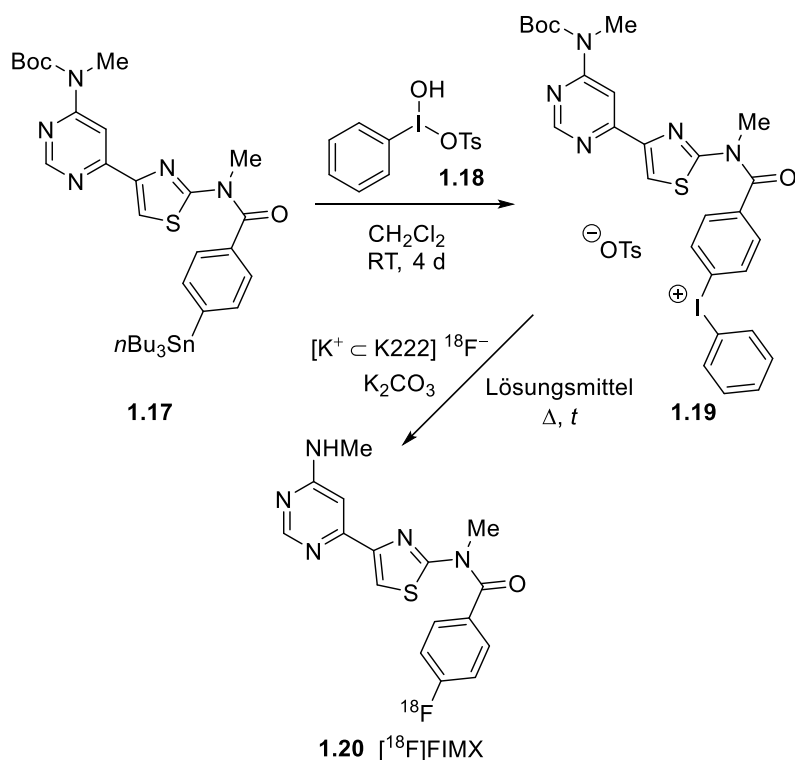
Ein Beispiel dieser Methode ist die Synthese von ^{18}F FIMX **1.20** der Arbeitsgruppe PIKE, das entweder für fünf Minuten bei 100 °C in DMF im Ölbad oder für 2–4 Minuten bei 90 °C in DMSO unter Mikrowellenbestrahlung (90 W) hergestellt werden kann. Zugänglich ist das Diaryliodoniumsalz **1.19** durch Umsetzung des Tributylstannans **1.17** mit KOSER'S Reagenz **1.18** (Schema 1.5). Potenzial bietet der *Tracer* für die Bildgebung von

^[49] Z. Tu, S. M. N. Efang, J. Xu, S. Li, L. A. Jones, S. M. Parsons, R. H. Mach, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1358–1369.

^[50] V. W. Pike, F. I. Aigbirhio, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2215–2216.

^[51] a) K. M. Lancer, G. H. Wiegand, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3360–3364; b) J.-H. Chun, S. Lu, Y.-S. Lee, V. W. Pike, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3332–3338; c) T. L. Ross, J. Ermert, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018–8025.

Hirnrezeptoren, die mit verschiedenen neuropsychiatrischen Störungen wie motorischen Dysfunktionen oder Epilepsie in Verbindung stehen.^[52]



Schema 1.5: Synthese von $[\text{18F}]\text{FIMX}$ **1.20** durch direkte nucleophile Fluorierung von Diaryliodoniumsalzen.^[52]

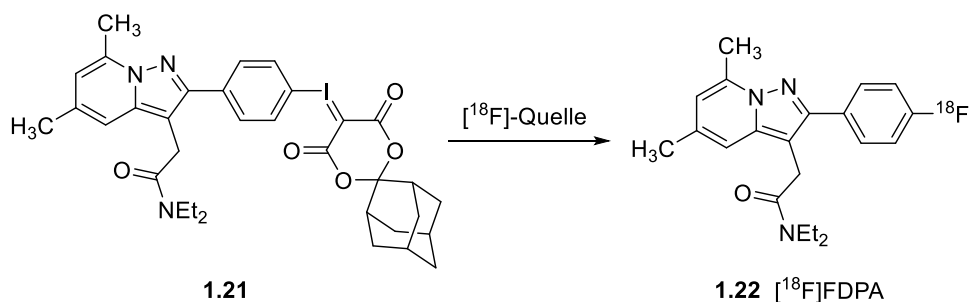
Synthetische Limitierungen stellen die Feuchtigkeits- oder Luftempfindlichkeit, die Photosensitivität und das Auftreten von Nebenreaktionen durch Iodradikale der Vorläufer dar.^[23,53] Neben der *in situ*-Generierung von Iodoniumsalzen hat zum Beispiel die Arbeitsgruppe LIANG Iodoniumsalze mit einem Auxiliar anstelle des zweiten Arens entwickelt, um einige dieser Probleme zu adressieren.^[23,54] Durch den Einsatz eines spirocyclischen Iodoniumsalzes **1.21** gelang die Synthese von $[\text{18F}]\text{FDPA}$ **1.22** mit gutem radiochemischem Umsatz von $63 \pm 5\%$ (Schema 1.6). Alternative Methoden ergaben nur Werte unter 3%, was für eine Bildgebung von entzündetem Nervengewebe nicht ausreicht.^[55]

^[52] R. Xu, P. Zanotti-Fregonara, S. S. Zoghbi, R. L. Gladding, A. E. Woock, R. B. Innis, V. W. Pike, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9146–9155.

^[53] H. Irving, R. W. Reid, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2078–2081.

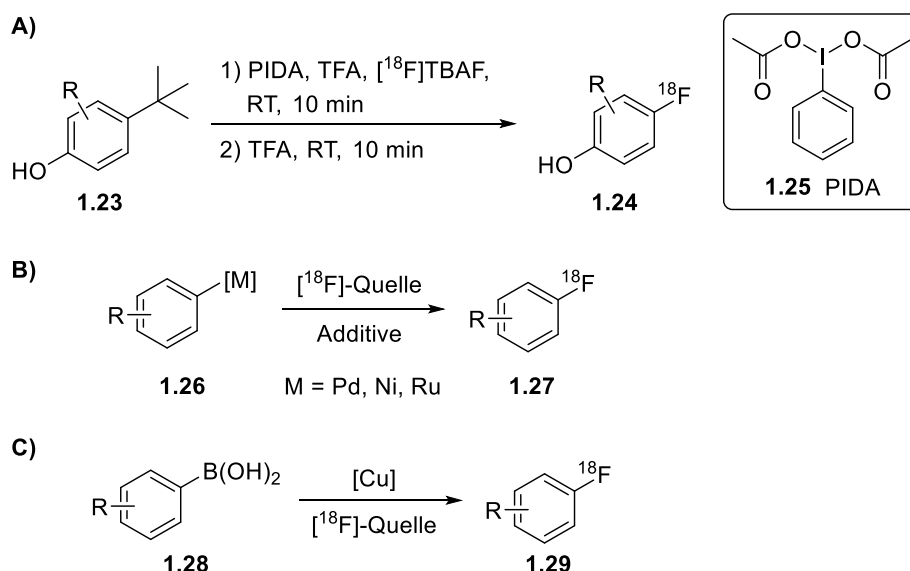
^[54] B. H. Rotstein, N. A. Stephenson, N. Vasdev, S. H. Liang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4365.

^[55] L. Wang, R. Cheng, M. Fujinaga, J. Yang, Y. Zhang, A. Hatori, K. Kumata, J. Yang, N. Vasdev, Y. Du, C. Ran, M.-R. Zhang, S. H. Liang, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5222–5227.



Schema 1.6: Synthese von $[^{18}\text{F}]\text{FDPA}$ **1.22** durch direkte nucleophile Fluorierung spirocyclischer Iodoniumsalze.^[55]

Es existieren viele weitere Methoden zur nucleophilen aromatischen Fluorierung in der Synthese von PET-*Radio-tracern*. Darunter die Radiofluorierung einfacher Phenole und Aniline (**A**), Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen unter Anwendung von Palladium-, Kupfer-, Nickel- oder Ruthenium-Komplexen (**B**) und die kupferkatalysierte Aktivierung von C–B-Bindungen (**C**). Einige allgemeine Beispiele sind in Schema 1.7 abgebildet.^[23,56]



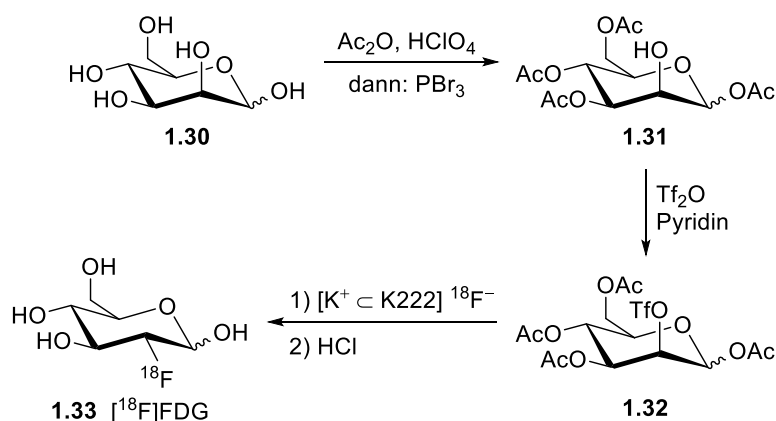
Schema 1.7: Weitere Methoden zur direkten nucleophilen Fluorierung aromatischer Substrate.^[23,56]

Die Reaktivität in der Synthese aliphatischer ^{18}F -markierter *Radio-tracer* folgt dem Muster typischer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen. Reaktionen an primären Kohlenstoffatomen werden vor sekundären bevorzugt und ergeben in der Regel gute Ausbeuten, wobei bei sekundären

^[56] a) Z. Gao, Y. H. Lim, M. Tredwell, L. Li, S. Verhoog, M. Hopkinson, W. Kaluza, T. L. Collier, J. Passchier, M. Huiban, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6837–6841; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6733–3737; b) J. Cardinale, J. Ermert, F. Kügler, A. Helfer, M. R. Brandt, H. H. Coenen, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 450–453; c) E. Lee, J. M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456–17458; d) H. Beyzavi, D. Mandal, M. G. Streb, C. N. Neumann, E. M. D'Amato, J. Chen, J. M. Hooker, T. Ritter, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 944–948; e) A. V. Mossine, A. F. Brooks, K. J. Makaravage, J. M. Miller, N. Ichiishi, M. S. Sanford, P. J. H. Scott, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5780–5783; f) T. Truong, K. Klimovica, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342–9345.

Substraten die Eliminierung als typische Nebenreaktion eintreten kann. Als gute Abgangsgruppen kommen vor allem Halogenide wie Chloride, Bromide oder Iodide und Sulfonate in Form von Triflaten, Mesylaten, Tosylaten oder Nosylaten zum Einsatz. Bei Anwesenheit eines Stereozentrums wird nach der WALDEN-Umkehr das fluorierten Produkte unter Inversion der Konfiguration erhalten. Ähnlich wie bei den direkten aromatischen nucleophilen Fluorierungen werden die Reaktionen zumeist in polaren aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt. Neben Sulfolan, DMSO und DMF eignen sich zur Reaktionsführung Acetonitril, Tetrahydrofuran (THF), Nitrobenzol, *ortho*-Dichlorbenzol oder Dichlormethan. Gerade Acetonitril wird gerne verwendet, da es leicht entfernbar ist und zugleich mit vielen Substraten gute Ausbeuten liefert. Ähnlich wie bei den zuvor vorgestellten direkten elektrophilen und nucleophilen Fluorierungen, müssen reaktive Funktionalitäten wie Alkohole, Amine und Säuregruppen vor der Reaktion geschützt werden, was nachfolgende Reaktionsschritte mit sich ziehen kann.^[12,13]

Der mit großem Anstand meistgenutzte *Radiotracer* in der Positronen-Emissions-Tomographie ist das Zuckerderivat [¹⁸F]FDG **1.33**. Neben weiteren Indikationen wird es vorwiegend in der klinischen Onkologie verwendet, um im gesamten Körper schnell wachsende Tumore darzustellen und Metastasen zu erkennen.^[57] Erste Synthesemethoden in den 1970er Jahren nutzten die elektrophile Fluorierung einer C=C-Doppelbindung.^[58] Heutzutage wird es ausgehend von D-Mannose **1.30** in drei Schritten durch Anwendung einer direkte nucleophile Fluorierung produziert (Schema 1.8).^[46,47]



Schema 1.8: Synthese von [¹⁸F]FDG **1.33** ausgehend von D-Mannose **1.30** mittels nucleophiler aliphatischer Substitution.^[46,47]

^[57] K. A. Wood, P. J. Hoskin, M. I. Saunders, *Clin. Oncol.* **2007**, *19*, 237–255.

^[58] a) T. Ido, C.-N. Wan, V. Casella, J. S. Fowler, A. P. Wolf, M. Reivich, D. E. Kuhl, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1978**, *14*, 175–183; b) M. Reivich, D. Kuhl, A. Wolf, J. Greenberg, M. Phelps, T. Ido, V. Casella, J. Fowler, E. Hoffman, A. Alavi, P. Som, L. Sokoloff, *Circ. Res.* **1979**, *44*, 127–137.

Mit dem *Tracer* lässt sich der Grad der Glykolyse in den Zellen darstellen. Als Glykolyse wird der zentrale Vorgang des Energiestoffwechsels im Organismus bezeichnet, der in fast allen Lebewesen vorkommt.^[57] Dabei werden vorwiegend Monosaccharide zur Gewinnung von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) metabolisiert. [¹⁸F]FDG stellt ein Mimetikum der D-Glucose dar, und wird auf gleichem Wege in die Zellen transportiert. Jedoch kann es durch den Fluor-Substituenten an der C2-Position nicht auf die gleiche Weise verstoffwechselt werden und reichert sich so im Gewebe an. Da cancerogene Zellen aufgrund der erhöhten Zellteilung einen erheblich höheren Energieumsatz besitzen, können diese vom umliegenden Gewebe differenziert werden.^[59] Erst nach dem radioaktiven Zerfall von ¹⁸F kann die nun ¹⁸O-markierte Glucose metabolisiert werden. [¹⁸F]FDG gilt als unspezifischer *Radiotracer*, da auch einige Organe wie das Gehirn oder die Blase naturgemäß einen höheren Energieverbrauch aufweisen. Langsam wachsende Tumore werden nicht erkannt und entzündliche Veränderungen können die Diagnostik stören, was die Forschung auf dem Gebiet spezifischer *Radiotracer* für die Onkologie weiter vorantreibt.^[46,57]

Obwohl protische Lösungsmittel klassischerweise bei nucleophilen Reaktionen nicht zum Einsatz kommen, lassen sich durch den Zusatz tertiärer Alkohole oder definierter Mengen Wasser in einigen Fällen die Ausbeuten erhöhen und die Bildung von Nebenprodukten unterdrücken. So wird beispielsweise angenommen, dass zu trockene Reaktionsbedingungen tendenziell die Adsorption von Fluorid-Ionen an die Wände der Reaktionsgefäße begünstigen und die maximale radiochemische Ausbeute gemindert wird. Bei der Verwendung reaktiver Substrate kann durch den Zusatz geringer Mengen Wasser die Adsorption reduziert werden, bei gleichzeitiger Wahrung einer adäquaten Nucleophilie.^[12,13,39a,60]

Es existieren eine Vielzahl weiterer Fluorierungsmethoden zur Bildung aliphatischer C-¹⁸F-Bindungen, wie die Nutzung von Mangan(Salen)-Komplexen oder die photokatalytische Radiofluorierung Redox-aktiver Phthalimid-Ester, die an dieser Stelle aber nicht weiter behandelt werden.^[23,61]

^[59] S. S. Gambhir, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 683–693.

^[60] D. W. Kim, C.-S. Ahn, Y.-H. Oh, S. Lee, H. S. Kil, S. J. Oh, S. J. Lee, J. S. Kim, J. S. Ryu, D. H. Moon, D. Y. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16394–16397.

^[61] a) I. N.-M. Leibler, S. S. Gandhi, M. A. Tekle-Smith, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 9928–9950;
b) X. Huang, W. Liu, H. Ren, R. Neelamegam, J. M. Hooker, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*,

Fluorierung über prosthetische Gruppen

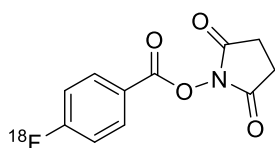
Neben den Methoden zur direkten elektrophilen und nucleophilen Fluorierung biologisch aktiver Moleküle können auch in einem zweistufigem Markierungsverfahren prosthetische Gruppen eingesetzt werden. Dabei werden im ersten Schritt niedermolekulare Markierungsvorläufer durch direkte Methoden ^{18}F -fluoriert. In einem zweiten Schritt können die markierten prosthetischen Gruppen über unterschiedliche Funktionalitäten an ein Biomolekül geknüpft werden, welches dann als *gelabelter Radiotracer* appliziert werden kann. Dieses Verfahren bietet sich vor allem für sensitive Moleküle wie Proteine, Peptide, Oligonukleotide oder Antikörper an, die anfällig für Denaturierung sind. So können die oftmals harschen oder unzureichend selektiven Reaktionsbedingungen der C- ^{18}F -Bindungsbildung für den instabilen Molekülteil umgangen werden. Ebenso ist die räumliche Konzentration der reaktiven funktionellen Gruppen in Makromolekülen oftmals so gering, dass bei direkten Fluorierungen lange Reaktionszeiten nötig sind, wodurch die Aktivität des fertigen *Radiotracers* durch unproduktiven Zerfall gemindert wird. Das *Labeling* über prosthetische Gruppen findet auch Anwendung bei Substanzen mit funktionellen Gruppen, die durch erhöhte Reaktivitäten nicht mit den direkten Fluorierungsmethoden kompatibel sind, oder wenn zuvor viele Schutzgruppen eingeführt werden müssten, was Folgereaktionen und komplizierte Reinigungsschritte mit sich bringen kann.^[12,41]

Als prosthetische Gruppen können unterschiedlichste kleine Moleküle mit einer Bandbreite an Reaktivitäten eingesetzt werden. Am häufigsten werden Amin-, Carbonsäure- oder Thiolreaktive Substrate eingesetzt, da sich die entsprechenden Gegenstücke in praktisch allen höhermolekularen biologisch aktiven Molekülen wiederfinden. Für das *Labeling* definierter Positionen im Molekül wird sich häufig der Click-Chemie bedient, die es ermöglicht, durch selektive Reaktionen unter milden Reaktionsbedingungen möglichst hohe Ausbeuten zu erzielen. Dabei werden zum Beispiel mit Alkinen oder Aziden modifizierte Makromoleküle eingesetzt, die durch kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) markiert werden.^[12,23] Einige ^{18}F -markierte prosthetische Gruppen sind in Abbildung 1.5 abgebildet.^[12,23,62]

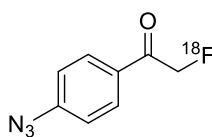
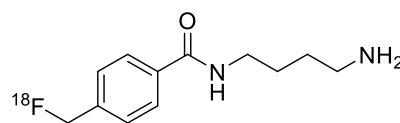
6842–6845; c) E. W. Webb, J. B. Park, E. L. Cole, D. J. Donnelly, S. J. Bonacorsi, W. R. Ewing, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9493–9500.

^[62] C. Wängler, R. Schirmmacher, P. Bartenstein, B. Wängler, *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1092–1116.

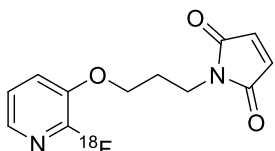
Amin-Reaktiv:

**1.34** [¹⁸F]SFB

Carbonsäure-Reaktiv:

**1.35** [¹⁸F]APF**1.36** [¹⁸F]FMBA

Thiol-Reaktiv:

**1.37** [¹⁸F]FPyMe

Weitere Reaktivitäten:

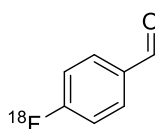
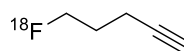
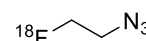
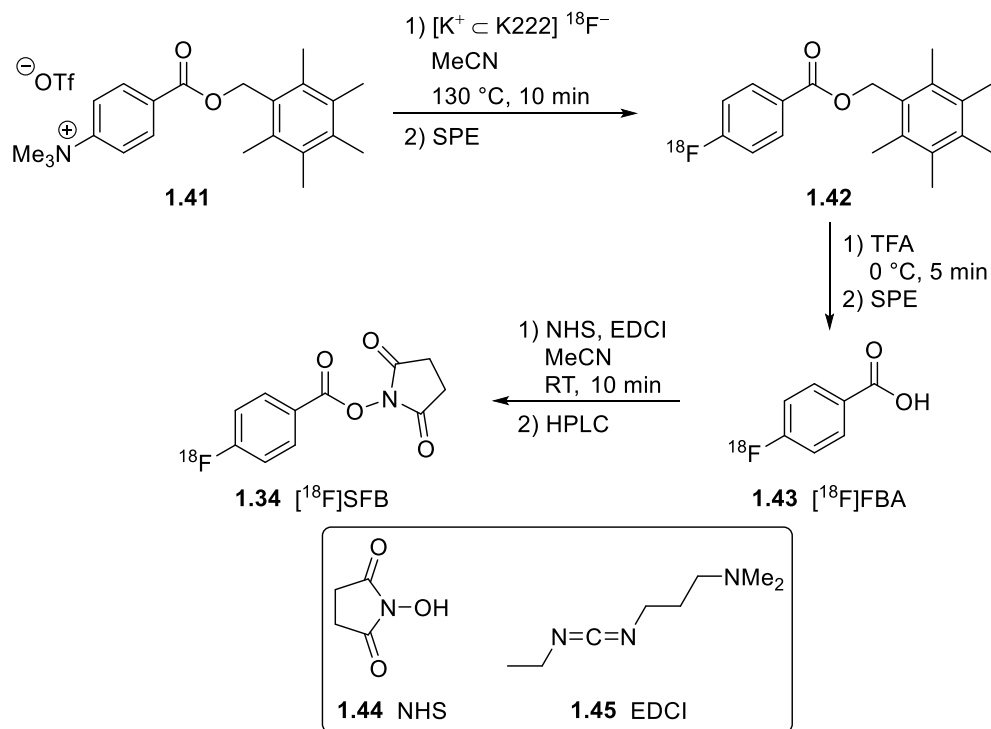
**1.38** [¹⁸F]FBA**1.39****1.40**

Abbildung 1.5: Strukturformeln ausgewählter prosthetischer Gruppen zum ¹⁸F-Labeling von Makromolekülen.^[12,23,62]

Der Aktivester [¹⁸F]SFB **1.34** ist die am häufigsten verwendete prosthetische Gruppe und bildet mit Aminen *in vivo*-stabile Amide. Ebenfalls mit Aminen kann das Arylazid [¹⁸F]APF **1.35** durch Photoaffinitätsmarkierung reagieren. Hierbei bildet sich aus dem Azid durch Photolyse ein sehr reaktives Arylnitren, das photochemische Konjugationen mit Proteinen eingehen kann. Für das *Labeling* von Carbonsäuren können Amine wie [¹⁸F]FMBA **1.36** eingesetzt werden, wobei freie Aminogruppen im Molekül zuvor geschützt werden sollten. Die Markierung von Thiol-Funktionen bietet eine höhere Chemoselektivität verglichen mit Aminen und Carbonsäuren, da freie Thiolgruppen nur in cysteinhaltigen Peptiden oder Proteinen vorkommen. Reaktionen mit MICHAEL-Akzeptoren, wie dem Maleimid [¹⁸F]FPyMe **1.37** können hier genutzt werden. Mit dem Benzaldehyd-Derivat [¹⁸F]FBA **1.38** lassen sich hervorragend Oxime oder Hydrazone bilden. Für die CuAAC eignen sich zum Beispiel das niedermolekulare Alkin **1.39** oder das Azid **1.40**.^[12,23,62,63]

Nachteilig bei dem *Labeling* mit prosthetischen Gruppen ist der frühe Einbau des [¹⁸F]Fluorids in der Synthesesequenz. Es sind oftmals viele Syntheseschritte nötig, bis ein Radiopharmakon zur Anwendung bereit steht. Ein Beispiel ist die Synthese des Aktivesters [¹⁸F]SFB **1.34** ausgehend vom Trimethylammoniumtriflat **1.41** (Schema 1.11).^[63a]

^[63] a) K. J. Guenther, S. Yoganathan, R. Garofalo, T. Kawabata, T. Strack, R. Labiris, M. Dolovich, R. Chirakal, J. F. Valliant, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1466–1474; b) H.-J. Wester, K. Hamacher, G. Stöcklin, *Nucl. Med. Biol.* **1996**, *23*, 365–372; c) Y. Shai, K. L. Kirk, M. A. Channing, B. B. Dunn, M. A. Lesniak, R. C. Eastman, R. D. Finn, J. Roth, K. A. Jacobson, *Biochem.* **1989**, *28*, 4801–4806; d) B. de Bruin, B. Kuhnast, F. Hinnen, L. Yaouancq, M. Amessou, L. Johannes, A. Samson, R. Boisgard, B. Tavitian, F. Dollé, *Bioconjug. Chem.* **2005**, *16*, 406–420; e) T. Poethko, M. Schottelius, G. Thumshirn, U. Hersel, M. Herz, G. Henriksen, H. Kessler, M. Schwaiger, H.-J. Wester, *J. Nucl. Med.* **2004**, *45*, 892–902; f) S. H. Hausner, J. Marik, M. K. J. Gagnon, J. L. Sutcliffe, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5901–5904; g) M. Glaser, E. Årstad, *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18*, 989–993.



Schema 1.11: Synthese von $[^{18}\text{F}]\text{SFB}$ **1.34** über $[^{18}\text{F}]\text{FBA}$ **1.43**.^[63a]

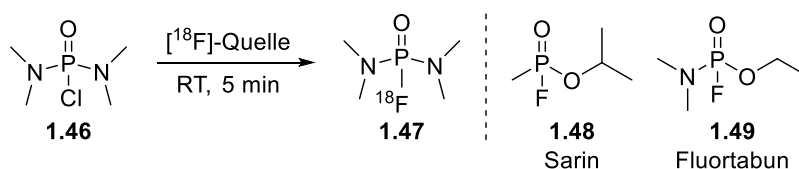
Erst nach drei Reaktionsschritten, inklusive Festphasenextraktionen und Reinigung mittels HPLC, wird der Aktivester **1.34** erhalten. Da dieser nachfolgend noch an das Biomolekül geknüpft werden muss, wird eine lange Synthesezeit benötigt in der viel unproduktiver Zerfall stattfindet. Mit dieser Reaktionssequenz wurde schlussendlich Insulin in radiochemischen Ausbeuten von $9 \pm 5\%$ erfolgreich markiert, das zur Visualisierung der Insulinverteilung im Körper genutzt werden kann.^[63a]

1.4 Alternative ^{18}F -Markierungsmethoden und SiFA-Verbindungen

Neben den vielen Methoden zur Radiofluorierung über C– ^{18}F -Bindungen wurden in den vergangenen Jahren alternative Verfahren entwickelt, die sich auf die Knüpfung von Heteroatom- ^{18}F -Bindungen fokussieren. Dieses Forschungsgebiet wird auch Fluor-Akzeptor-Chemie genannt und nutzt stabile Bindungen zwischen Fluor und Phosphor, Aluminium, Schwefel, Bor oder Silicium. Dabei sollen mehrstufige Synthesen und harsche Reaktionsbedingungen vermieden werden, und die Aufreinigung der *Tracer* sollte möglichst einfach mittels Festphasenextraktion geschehen.

^{18}F -Markierung von Phosphorverbindungen

Für die Synthese von P– ^{18}F -Bindungen existierte lange nur ein Beispiel von STUDENOV aus dem Jahr 2005, bei dem ein chlorierter Vorläufer des Pestizids *Dimefox* **1.46** markiert wurde.^[64] Vermutlich gab es keine weitergehenden Untersuchungen aufgrund mangelnder hydrolytischer Stabilität unter *in vivo*-Bedingungen. Auch die Toxizität der *gelabelten* Verbindungen könnte, durch die strukturelle Ähnlichkeit zu Nervenkampfstoffen wie Sarin **1.48** oder Fluortabun **1.49**, problematisch gewesen sein (Schema 1.12).^[65]



Schema 1.12: Radiofluorierung eines *Dimefox*-Vorläufers **1.46** und strukturelle Ähnlichkeit zu einigen Nervenkampfstoffen.^[64,65]

Im Jahr 2019 beschrieben NIE und LI *et al.* die erfolgreiche Radiofluorierung mit einem sterisch abgeschirmten Phosphoratom. Die *Radiotracer* ließen sich an Biomoleküle knüpfen und die Markierung musste nicht unter trockenen Bedingungen durchgeführt werden. Der limitierende Faktor ist hier die Erwärmung der Reaktion, da für hohe radiochemische

^[64] A. R. Studenov, M. J. Adam, J. S. Wilson, T. J. Ruth, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 497–500.

^[65] E. Fischer, M.-M. Blum, W. S. Alwan, J. E. Forman, *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 249–258.

Ausbeuten Temperaturen von 75 °C benötigt wurden. Der zum *Labeln* verwendete Aktivester **1.50** ist in Abbildung 1.6 dargestellt.^[66]

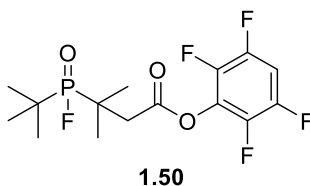


Abbildung 1.6: Strukturformeln eines sterisch anspruchsvollen Aktivesters **1.50** zur Markierung von Biomolekülen.^[66]

¹⁸F-Markierung von Aluminiumverbindungen

Eine Methoden zum *Labeln* über Al–¹⁸F-Bindungen wurde 2009 von McBRIDE *et al.* entwickelt, bei der die hohe Bindungsdissoziationsenergie von mehr als 670 kJ·mol⁻¹ genutzt wird.^[67,68] Dabei werden Peptide mit mehrzähligen Liganden wie 1,4,7-Triazacyclononan-*N,N',N''*-Triessigsäure (NOTA) funktionalisiert, welches [¹⁸F]AlF²⁺-Komplexe chelatisieren kann. Durch den Zusatz von [¹⁸F]Fluorid zu wässrigen Al³⁺-Lösungen können die Hydroxygruppen verdrängt werden, um stabilere Al–F-Bindungen zu erzeugen und die für die Bildung nötigen [¹⁸F]AlF²⁺-Komplexe zu erhalten. Der limitierende Aspekt bei diesem Verfahren ist erneut die nötige hohe Temperatur in der Synthese, sodass nur hitzestabile Proteine direkt markiert werden können. *Radiotracer*, die durch dieses Verfahren hergestellt wurden, fanden bereits klinische Anwendung zur Detektion von Tumoren.^[68,69] Die Struktur eines geeigneten NOTA-Chelators **1.51** ist in Abbildung 1.7 dargestellt.^[67]

^[66] H. Hong, L. Zhang, F. Xie, R. Zhuang, D. Jiang, H. Liu, J. Li, H. Yang, X. Zhang, L. Nie, Z. Li, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 989.

^[67] W. J. McBride, R. M. Sharkey, H. Karacay, C. A. D'Souza, E. A. Rossi, P. Laverman, C.-H. Chang, O. C. Boerman, D. M. Goldenberg, *J. Nucl. Med.* **2009**, *50*, 991–998.

^[68] V. Bernard-Gauthier, M. L. Lepage, B. Wängler, J. J. Bailey, S. H. Liang, D. M. Perrin, N. Vasdev, R. Schirmacher, *J. Nuc. Med.* **2018**, *59*, 568–572.

^[69] a) W. J. McBride, C. A. D'Souza, R. M. Sharkey, H. Karacay, E. A. Rossi, C.-H. Chang, D. M. Goldenberg, *Bioconjug. Chem.* **2010**, *21*, 1331–1340; b) S. Gao, H. Wu, W. Li, S. Zhao, X. Teng, H. Lu, X. Hu, S. Wang, J. Yu, S. Yuan, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2015**, *42*, 2029–2037.

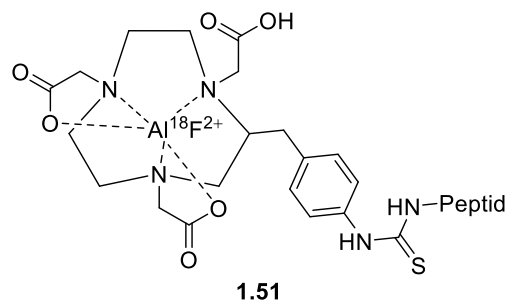


Abbildung 1.7: Strukturformeln eines $[^{18}\text{F}]\text{AlF}^{2+}$ -NOTA-Chelat-Komplexes **1.51**.^[67]

In den Folgejahren gab es weitere Studien, sodass 2017 auch ein Ligand gefunden wurde, der Markierungen bei Raumtemperatur ermöglicht.^[70]

^{18}F -Markierung von Schwefelverbindungen und Isotopenaustauschreaktionen

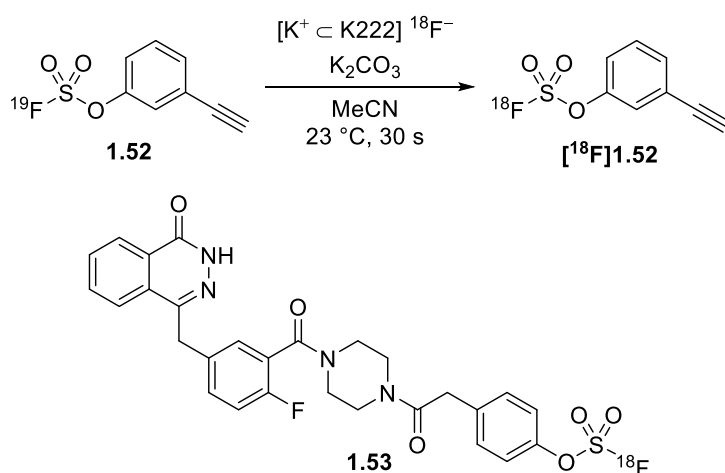
Die Radiofluorierung von Schwefel-, Bor- und Silicium-haltigen Verbindungen kann durch Isotopenaustauschreaktionen (*isotopic exchange*, IE) vollzogen werden. Dabei haben die Markierungsvorläufer das natürlich vorkommende Isotop ^{19}F an ein Heteroatom gebunden, das unter milden Reaktionsbedingungen äußerst effizient durch ^{18}F substituiert werden kann. Da sich die Vorläufer und die markierten *Radiotracer* strukturell nicht unterscheiden, ist bei sonst Nebenprodukt-freien Reaktionen die Aufarbeitung sehr einfach durch Festphasenextraktion möglich. Es kann auf den Einsatz prosthetischer Gruppen verzichtet werden, da sich die Vorläufer bereits unmarkiert in die Biomoleküle einbauen lassen. Die Reaktionen tolerieren die Anwesenheit vieler funktioneller Gruppen, sodass nachfolgende Entschützungs-schritte entfallen. Die dadurch eingesparte Syntheszeit erlaubt höhere relative Aktivitäten verglichen mit mehrstufigen Reaktionen markierter Verbindungen. Ein Isotopenaustausch von Kohlenstoff-Fluor-Bindungen ist ebenfalls möglich, doch werden hier wieder harsche Reaktionsbedingungen benötigt, sodass sich diese Alternative in der Praxis kaum anbietet.^[10,13,71]

Als Vorläufer für die ersten *Radiotracer* mit S- ^{18}F -Bindung dienten im Jahr 2012 Arylsulfonylchloride. Durch Halogenaustausch am Schwefelatom gelang eine erfolgreiche Markierung verschiedener Substrate. Als problematisch erwies sich die Labilität der S-F-Bindung unter physiologischen Bedingungen und die zu hohe Reaktivität der

^[70] F. Cleeren, J. Lecina, M. Ahamed, G. Raes, N. Devoogdt, V. Caveliers, P. McQuade, D. J. Rubins, W. Li, A. Verbruggen, C. Xavier, G. Bormans, *Theranostics* **2017**, *7*, 2924–2939.

^[71] F. Cacace, M. Speranza, A. P. Wolf, J. S. Fowler, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1981**, *18*, 1721–1730.

Sulfonylfluoride.^[72] Erst die 2021 publizierte Entdeckung der SuFEx-Chemie (Schwefel-Fluorid-Austausch) zur Radiosynthese über arylsubstituierte Fluorosulfonate von SHARPLESS, YANG und WU ermöglicht die Synthese hydrolysestabiler *Tracer*. Die hier verwendeten Schwefel(VI)-Vorläufer enthalten ¹⁹F-Atome, die durch einen sehr schnell verlaufenden Isotopenaustausch markiert werden können. Die radiochemischen Ausbeuten der untersuchten Modellsubstrate sind mit mindestens 83% als sehr gut bis hervorragend einzustufen. Exemplarische Reaktionsbedingungen für einen Alkynyl-funktionalisierten *Linker* [¹⁸F]**1.52** und der erste *in vivo* getestete *Radiotracer* **1.53** mit entsprechendem Strukturmotiv sind in Schema 1.13 dargestellt.^[73]



Schema 1.13: Radiofluorierung arylsubstituierter Fluorosulfonate **1.52** durch SuFEx-Chemie und erster *in vivo* untersuchter *Radiotracer* **1.53** mit [¹⁸F]Fluorosulfonat-Motiv.^[73]

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse müssen aufgrund der Aktualität dieser Forschung weitere Untersuchungen zeigen, inwieweit sich die SuFEx-Chemie auch zum Markieren komplexerer Makromoleküle eignet.

¹⁸F-Markierung von Borverbindungen

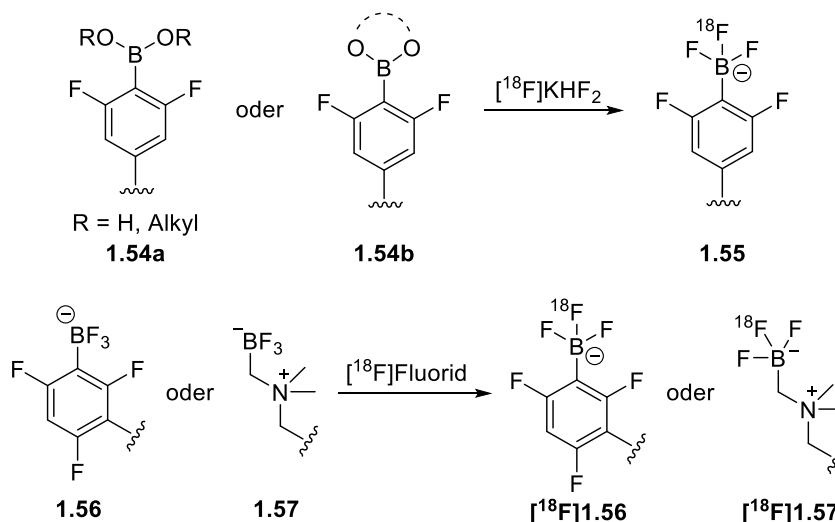
Methoden zur Synthese von PET-*Tracern* mit B-¹⁸F-Bindungen wurden von PERRIN *et al.* ab dem Jahr 2005 entwickelt.^[74] Mit einer Bindungsdissoziationsenergie zwischen Bor und Fluor von > 730 kJ·mol⁻¹ gehören die Bindungen zu den thermodynamisch stabilsten kovalenten

^[72] J. A. H. Inkster, K. Liu, S. Ait-Mohand, P. Schaffer, B. Guérin, T. J. Ruth, T. Storr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11079–11087.

^[73] Q. Zheng, H. Xu, H. Wang, W.-G. H. Du, N. Wang, H. Xiong, Y. Gu, L. Noodleman, K. B. Sharpless, G. Yang, P. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3753–3763.

^[74] R. Ting, M. J. Adam, T. J. Ruth, D. M. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13094–13095.

Bindungen überhaupt. Als Markierungsvorläufer dienen entweder Arylboronsäuren und ihre Ester **1.54a** und **1.54b**, die unter wässrigen Bedingungen zu [^{18}F]Aryltrifluorboraten **1.55** substituiert werden können, oder [^{19}F]Aryl- und [^{19}F]Alkyltrifluorborate **1.56** und **1.57**, die durch Isotopenaustauschreaktionen markiert werden. Ein Überblick über einige verwendete Bausteine und allgemeine Markierungsbedingungen ist in Schema 1.14 abgebildet.^[75]



Schema 1.14: Allgemeine Reaktionsbedingungen zur Radiofluorierung von Bor-Verbindungen nach PERRIN *et al.*^[75]

Für die hydrolytische Stabilität der B–F-Bindungen sind die elektronischen Eigenschaften der Moleküle maßgeblich. So werden Aryltrifluorborate durch elektronenziehende Substituenten stabilisiert, indem Elektronendichte aus dem Aryl- π -System abgezogen wird und so weniger Delokalisation ins σ^* -Orbital der benachbarten B–F-Bindung stattfinden kann, was die Bindung schwächen würde.^[75]

Für die Markierung der Arylboronsäureester durch [^{18}F]KHF₂ werden pH-Werte im Bereich von pH = 2 und Temperaturen von etwa 80 °C benötigt, was die Verwendung von hitzelabilen Biomolekülen erschwert. Das Isotopenaustausch mit [^{18}F]Fluorid gelingt unter milderen Reaktionsbedingungen. So konnten mit den stabilen *Linkern* bereits viele verschiedene nieder- und höhermolekulare Radiopharmaka synthetisiert werden, die vor allem in der Tumordiagnostik eingesetzt werden können. Neben cyclischen RGD-Peptiden konnten auch lineare Peptide wie das funktionalisierte Kallidin-Derivat **1.58** synthetisiert werden, das an

^[75] V. Bernard-Gauthier, J. J. Bailey, Z. Liu, B. Wängler, C. Wängler, K. Jurkschat, D. M. Perrin, R. Schirmacher, *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27*, 267–279.

Rezeptoren binden kann, die in entzündeten Geweben überexprimiert werden (Abbildung 1.8).^[75,76,77]

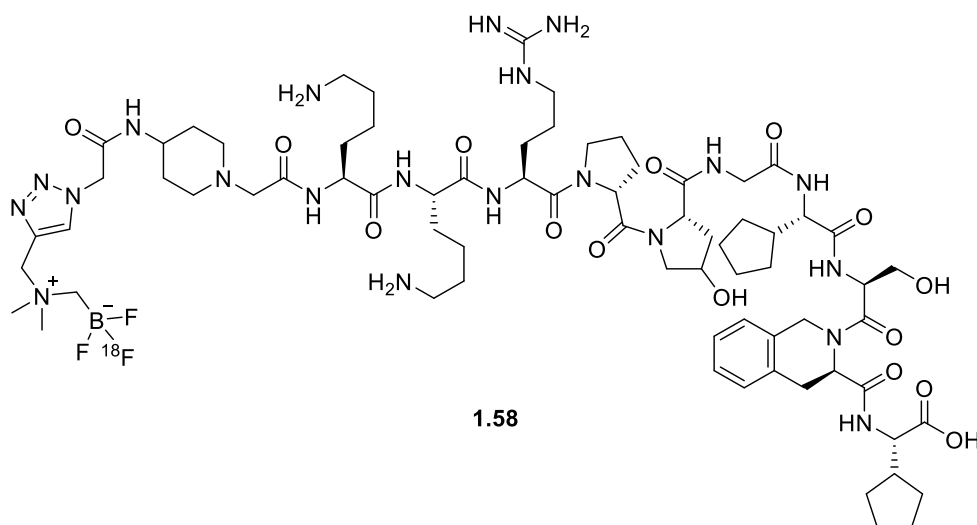


Abbildung 1.8: Strukturformel eines $[^{18}\text{F}]\text{BF}_3$ -Kallidin-Derivats **1.58**.^[77]

^{18}F -Markierung von Siliciumverbindungen

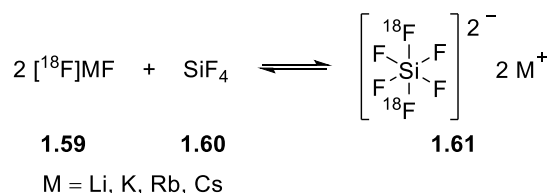
Eine weitere Möglichkeit zur Knüpfung einer Halbmetail– ^{18}F -Bindung ist mit Silicium-basierten Markierungsvorläufern möglich. Die dabei gebildete Bindung ist mit $570 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ Bindungsdissoziationsenergie thermodynamisch um etwa $90 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ stabiler als C–F-Bindungen ($480 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Allerdings hat sich früh gezeigt, dass wenig abgeschirmte Bindungen sehr anfällig gegenüber Hydrolyse sind. Die zum Kohlenstoffatom erhöhte Größe des Siliciumatoms und die starke Polarisierung der Si–F-Bindung macht sie kinetisch sehr anfällig.^[10,13] Um die nötige hydrolytische Stabilität für *in vivo*-Anwendungen zu gewährleisten, waren also einige Optimierungen nötig.

Erste radiochemische Experimente an Silicium-Fluor-Systemen wurden bereits 1958 von BROSI *et al.* durchgeführt. Hier wurde zum Beispiel für die Herstellung von Hexafluorosilicaten gasförmiges Siliciumtetrafluorid **1.60** über ^{18}F -markierte Alkalimetallfluoride **1.59** geleitet (Schema 1.15). Noch vor der Bildung des antizipierten Reaktionsproduktes kam es zur Zunahme der Radioaktivität im Gasstrom – ein Zeichen für den Isotopenaustausch am

^[76] Z. Liu, N. Hundal-Jabal, M. Wong, D. Yapp, K.-S. Lin, F. Bénard, D. M. Perrin, *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 171–179.

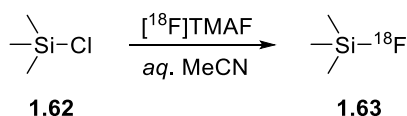
^[77] Z. Liu, G. Amouroux, Z. Zhang, J. Pan, N. Hundal-Jabal, N. Colpo, J. Lau, D. M. Perrin, F. Bénard, K.-S. Lin, *Mol. Pharmaceutics*, **2015**, 12, 974–982.

Siliciumatom durch die markierten Fluoride. Die eindrucksvollsten Ergebnisse konnten mit $[^{18}\text{F}]\text{LiF}$ erhalten werden, da hier die Bildung des Hexafluorosilicats **1.61** ausblieb und nur ein Isotopenaustausch stattfand.^[13,78]



Schema 1.15: Isotopenaustauschreaktion zur Synthese von $[^{18}\text{F}]\text{Hexafluorosilicaten}$ **1.61** nach BROSI *et al.*^[13,78]

Probleme mit dem Abbau der Si– ^{18}F -Bindung unter physiologischen Bedingungen erkannten schon ROSENTHAL *et al.* im Jahr 1985. Nach der erfolgreichen Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{Trimethylsilylfluorid}$ **1.63** aus Trimethylsilylchlorid (TMSCl, **1.62**) und $[^{18}\text{F}]\text{Tetramethylammoniumfluorid}$ ($[^{18}\text{F}]\text{TMAF}$) durch nucleophile Substitution mit einer radiochemischen Ausbeute von 80% wurde das Reaktionsprodukt *in vivo* an Ratten getestet (Schema 1.16). Nach Inhalation wurde eine rasch einsetzende Hydrolyse zum Silanol unter Freisetzung des Fluoridions festgestellt. Da Fluorid eine hohe Affinität zu Calcium aufweist, akkumuliert es sich im Knochengewebe und verhindert damit die Bildgebung spezifischer Regionen durch zu viele Störsignale in PET-Aufnahmen.^[13,79]



Schema 1.16: Synthese von $[^{18}\text{F}]\text{Trimethylsilylfluorid}$ **1.63** durch Halogenaustausch.^[79]

Kurz nach der Einführung markierter Bor-Verbindungen zur Bildgebung in der PET konnten SCHIRRMACHER und JURKSCHAT *et al.* im Jahr 2006 die ersten Verbindungen synthetisieren, die durch eine sterisch anspruchsvolle Umgebung am Siliciumatom hydrolysestabil waren und durch Isotopenaustausch markiert werden konnten. Aufgrund ihrer Strukturen und Eigenschaften wurden die Verbindungen als Silicium-basierte Fluorid-Akzeptoren (SiFA-Verbindungen) bezeichnet. In ersten Studien wurden verschiedene Substituenten am

^[78] T. A. Gens, J. W. Wethington Jr., A. R. Brosi, *J. Phys. Chem.* **1958**, *62*, 1593–1593.

^[79] M. S. Rosenthal, A. L. Bosch, R. J. Nickles, S. J. Gatley, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1985**, *36*, 318–319.

Siliciumatom angebracht und die hydrolytischen Stabilitäten *in vitro* und *in vivo* evaluiert (Abbildung 1.9).^[80]

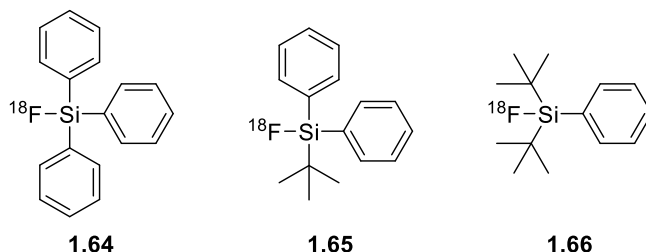


Abbildung 1.9: Strukturformeln der ersten untersuchten SiFA-Verbindungen.^[80]

Die erste der evaluierten Strukturen mit drei sterisch anspruchsvolleren Phenylsubstituenten am Siliciumatom **1.64** zeigte eine schlechte hydrolytische Beständigkeit, mit ähnlichen Problemen wie bei dem [¹⁸F]Trimethylsilylfluorid **1.63**. Die Halbwertszeit von etwa sechs Minuten reicht nicht aus, um *in vivo* Verwendung zu finden. Durch den Austausch eines Phenylrestes durch den sterisch noch anspruchsvolleren *tert*-Butyl-Substituenten **1.65** konnte die Stabilität *in vitro* signifikant erhöht werden. Doch erst das Substitutionsmuster mit zwei *tert*-Butyl-Gruppen **1.66** lieferte Beständigkeiten, die durch Unterdrückung der Defluorierung auch *in vivo* verlässliche Ergebnisse ergaben.^[80] Basierend auf diesen Ergebnissen wurden viele unterschiedliche SiFA-Derivate synthetisiert, die ähnlich wie die prosthetischen Gruppen durch verschiedene Reaktionen an biologisch aktive Moleküle binden können (Abbildung 1.10).^[81]

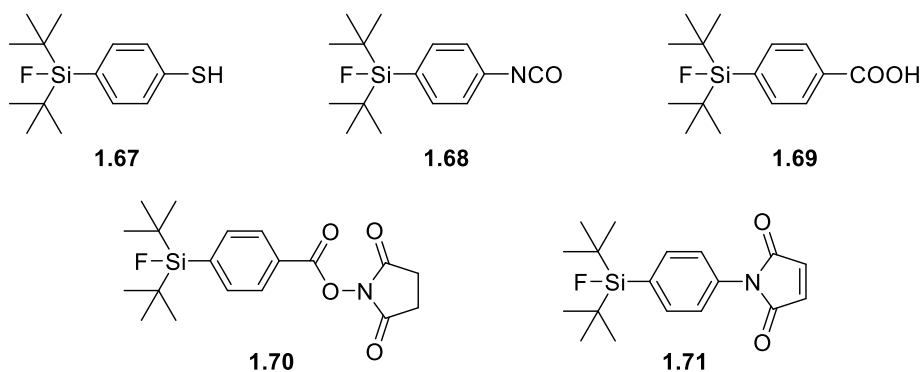


Abbildung 1.10: Strukturformeln einiger funktionalisierbarer, hydrolysestabiler SiFA-Verbindungen.^[81]

^[80] R. Schirmmayer, G. Brandtmöller, E. Schirmmayer, O. Thews, J. Tillmanns, T. Siessmeier, H. G. Buchholz, P. Bartenstein, B. Wängler, C. M. Niemeyer, K. Jurkschat, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6193–6197; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6047–6050.

^[81] L. Iovkova, B. Wängler, E. Schirmmayer, R. Schirmmayer, G. Quandt, G. Boening, M. Schürmann, K. Jurkschat, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2140–2147.

Auch die Reinigung des *Radiotracers* gestaltet sich aufwendiger. So müssen oftmals Additive wie Essigsäure oder Kaliumcarbonat zugesetzt werden, was zu mehr Nebenprodukten führt. Des Weiteren sind die chemischen Strukturen von Produkt und Edukt nicht identisch. Die dadurch nötige Chromatographie dauert länger als eine Festphasenextraktion, die beim Isotopenaustausch angewendet werden kann, sodass eine längere Synthesezeit resultiert, während der die Aktivität des *Tracers* sinkt.^[13,82,83]

Der Unterschied in den benötigten Reaktionstemperaturen lässt sich durch unterschiedliche Aktivierungsenergien erklären (Abbildung 1.11). DFT-Rechnungen (Dichtefunktionaltheorie) in Acetonitril zeigen, dass bei den analysierten Modellverbindungen $[\text{R}_3\text{Si}^{18}\text{FX}]^-$ ($\text{X} = {}^{19}\text{F}, \text{OH}$) die Energiebarriere zur Bildung eines trigonal-bipyramidalen Siliconat-Anions für den Isotopenaustausch bei nur $\Delta G^\ddagger = 21\text{--}42 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ liegt. Edukt und Produkt sind energetisch in etwa vergleichbar ($\Delta G \approx 0$). Für Substitutionen an den exemplarisch dargestellten Silanolen sind nicht nur die Intermediate instabiler, auch gibt es eine Energiedifferenz zwischen Edukt und Produkt, weshalb das *Labeling* hier endergon ($\Delta G > 0$) verlaufen sollte.^[18,84]

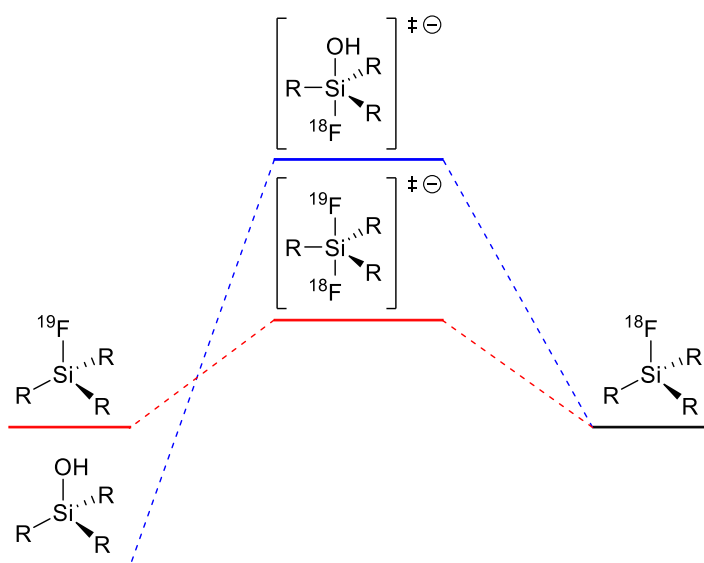


Abbildung 1.11: Vergleich der vereinfachten Reaktionskoordinaten für die Radiofluorierung am Siliciumatom über Isotopenaustausch (rot) und Abgangsgruppenmethode (blau).^[18]

^[84] a) E. Schirmmayer, B. Wängler, M. Cypryk, G. Brandtmöller, M. Schäfer, M. Eisenhut, K. Jurkschat, R. Schirmmayer, *Bioconj. Chem.* **2007**, *18*, 2085–2089; b) A. P. Kostikov, L. Iovkova, J. Chin, E. Schirmmayer, B. Wängler, C. Wängler, K. Jurkschat, G. Cosa, R. Schirmmayer, *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 27–34.

Alternative Si-¹⁸F-Markierungsmethoden in Anlehnung an die geladenen Trifluorborate, wie die Synthese von Alkyltetrafluorosilicaten aus Triethoxysilanen, ergeben nur sehr hydrolyseanfällige Produkte.^[74]

Trotz der vorteilhaften Markierungsbedingungen durch IE und der Stabilität der erhaltenen *Radiotracer* haben SiFA-Verbindungen einen erheblichen strukturbedingten Nachteil. Durch die beiden für die hydrolytische Stabilität notwendigen *tert*-Butyl-Substituenten am Siliciumatom erhöht sich die Lipophilie der Verbindungen stark. Dadurch ergeben sich vor allem bei niedermolekularen *Radiotracer* einige nachteilige pharmakokinetische Effekte, die über die LADME-Parameter (*Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*) beschrieben werden können. Da Radiopharmaka für die PET in der Regel intravenös verabreicht werden, sollten sie eine ausreichende Wasserlöslichkeit besitzen, um sich über den Blutkreislauf im Organismus zu verteilen (*Distribution*). Durch die aliphatischen Reste der SiFA-Derivate ist dies vor allem bei kleineren markierten Biomolekülen nur bedingt möglich. Diese unterliegen dem *First-Pass*-Effekt und werden im Körper bei ihren ersten Leberpassage mit hoher Wahrscheinlichkeit in das Gewebe eingelagert und mit der Zeit metabolisiert. Ebenfalls kann durch die gute Fettlöslichkeit eine Kumulation im Fettgewebe stattfinden. Durch beide Effekte wird der Anteil des für die beabsichtigte Bildgebung verfügbaren *Radiotracer* gemindert und der Anteil der Störsignale durch Fehlverteilung erhöht. Neben der gesunkenen Bioverfügbarkeit könnten aber weitere Probleme entstehen. Auch bei erfolgreicher Passage durch die Leber könnten die Radiopharmaka etwa bei der Bildgebung von Rezeptoren im Gehirn nicht an ihren Bestimmungsort gelangen. Dafür muss zunächst die Blut-Hirn-Schranke passiert werden, eine den Flüssigkeitsraum des Gehirns abgrenzende Membran. Für eine Passage ist ein gewisses Maß an Lipophilie nötig, doch können zu hydrophobe Moleküle die Membran nicht durchdringen und werden in der Lipidschicht immobilisiert. Werden große Proteine als biologisch aktives Molekül im *Radiotracer* gewählt, können diese Effekte aufgrund des im Gesamtbild kleinen Einflusses des SiFA-Restes auf die Polarität eines deutlich größeren Moleküls, vernachlässigbar gering sein.^[10,13]

Um die Limitierungen durch die geringen Hydrophilie zu umgehen, wurden viele Versuche unternommen, die Löslichkeit der Verbindungen in wässrigen Medien durch Modifizierung mit verschiedenen *Linkern* zu erhöhen. So synthetisierten AMETAMEY *et al.* ein mit

Cysteinsäuren modifiziertes SiFA-Bombesin-Derivat **1.75**, das zur Diagnose von Prostatakrebs dienen sollte (Abbildung 1.12).^[82,85]

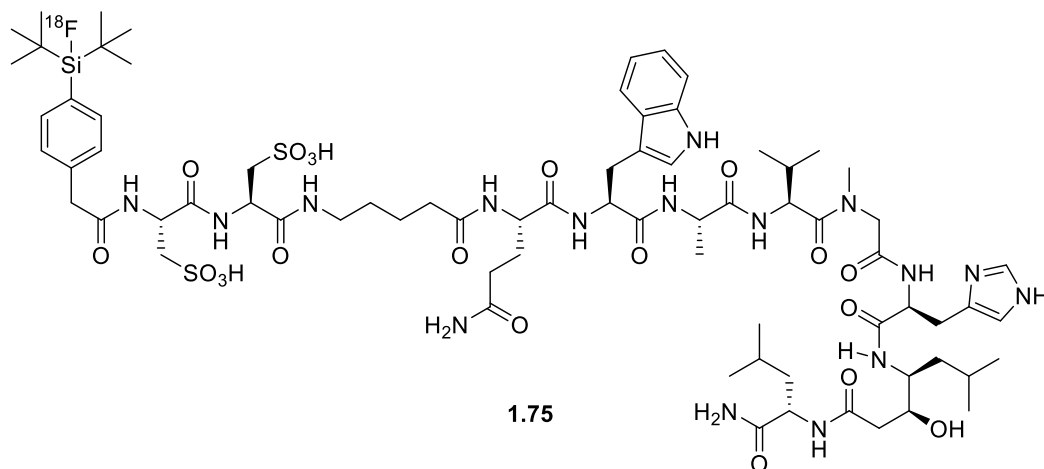


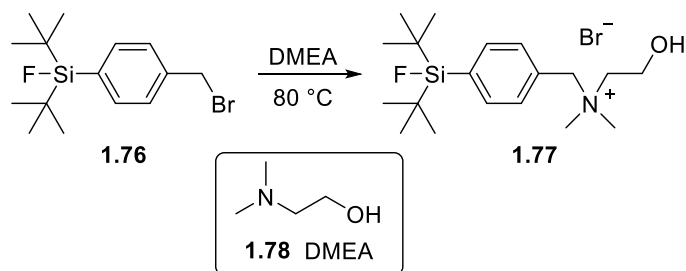
Abbildung 1.12: Strukturformel eines mit polaren Auxiliaren modifizierten [¹⁸F]SiFA-Bombesin-Derivats **1.75**.^[82,85]

Obwohl die Eigenschaften gegenüber eines Derivats ohne polares Auxiliar verbessert werden konnte, zeigten sich weiterhin eine Anreicherung in der Leber und ein schlechtes Tumor-zu-Blut-Verhältnis.^[82,86]

Neben der Verwendung modifizierter Aminosäuren in der Peptidsynthese wurde von SCHIRRMACHER *et al.* auch die Substanzklasse der SiFAlin-Verbindungen zur Verbesserung der Löslichkeit geschaffen. Dabei handelt es sich um positiv geladenen quartäre Ammoniumsalze, die aufgrund ihrer Ladung die Wasserlöslichkeit verbessern sollen. Synthetisiert werden können sie durch die Reaktion eines SiFA-Benzylbromids **1.76** mit einem substituierten *N,N*-Dimethylamin. In Schema 1.19 ist die Reaktion zur Synthese des ersten [¹⁹F]SiFAlin-Derivats **1.77** dargestellt. Die Reaktion wurde bei 80 °C in *N,N*-Dimethylethanolamin (DMEA, **1.78**) durchgeführt und ergab das Produkt in einer Ausbeute von 56%. Das Produkt zeigte Löslichkeit in gängigen polaren Lösungsmitteln und konnte in radiochemischen Ausbeuten von bis zu 90% markiert werden.^[13,84b]

^[85] L. O. Dialer, S. V. Selivanova, C. J. Müller, A. Müller, T. Stellfeld, K. Graham, L. M. Dinkelborg, S. D. Krämer, R. Schibli, M. Reiher, S. M. Ametamey, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7552–7563.

^[86] A. Höhne, L. Mu, M. Horner, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, K. Graham, T. Stellfeld, S. Borkowski, D. Berndorff, U. Klar, U. Voigtmann, J. E. Cyr, M. Friebe, L. Dinkelborg, A. Srinivasan, *Bioconjug. Chem.* **2008**, *19*, 1871–1879.



Schema 1.19: Synthese des ersten SiFAlin-Derivats **1.77** nach SCHIRRMACHER *et al.*^[13,84b]

Einen anderen Weg zur Verbesserung der Löslichkeit wurde 2019 von SCHIRRMACHER, JURKSCHAT und KRAUSE *et al.* publiziert. Durch Konjugation der SiFA-Bausteine an Mono- und Disaccharide konnten mehrere hydrophile Derivate erhalten werden, die über Azid- oder Alkin-Funktionalitäten mittels Click-Chemie an Biomoleküle geknüpft werden könnten. Die erfolgreich synthetisierten Derivate auf Glucose- und Lactose-Basis (**1.79a–1.80**) mit einem SiFA-Substituenten sind in Abbildung 1.13 dargestellt und konnten in Gesamtausbeuten von bis zu 51% über fünf Schritte erhalten werden.^[13,87]

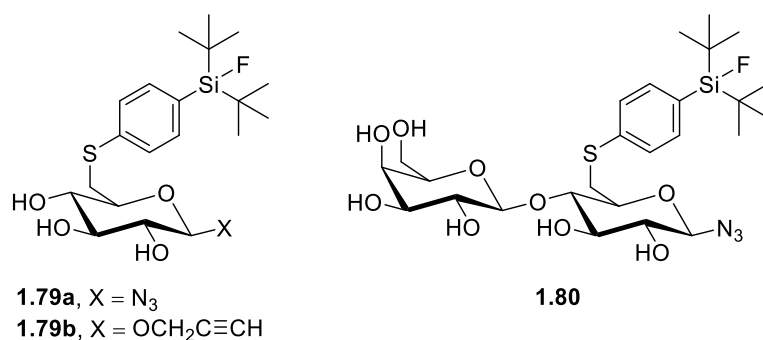


Abbildung 1.13: Strukturformeln der GlucoSiFA-Derivate **1.79a** und **1.79b** sowie von LactoSiFA **1.80**.^[13,87]

Das wohl bekannteste Beispiel für die Anwendung von SiFA-Verbindungen ist in der Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren (NETs) in der Onkologie. Dabei dienen als biologisches Ziel *in vivo* die Somatostatin-Rezeptoren (SSTRs), die an den Zelloberflächen der meisten neuroendokrinen Tumore überexprimiert werden. Somatostatin ist ein cyclisches Peptidhormon, das in der Bauchspeicheldrüse gebildet wird und im Körper als Neurotransmitter fungiert. Durch die Häufung der Somatostatin-Rezeptoren an Tumoren findet hier eine Akkumulation des Neurotransmitters statt.^[88] Markiertes Somatostatin eignet sich jedoch nicht für die Bildgebung in der PET, da dieses mit einer geringen biologischen Halbwertszeit von weniger als drei Minuten zu labil ist. Um dieses Problem zu

^[87] A. Wiegand, V. Wiese, B. Glowacki, L. Iovkova, R. Schirmacher, K. Jurkschat, N. Krause, *Synthesis* **2019**, *51*, 1196–1206.

^[88] E. Pauwels, F. Cleeren, G. Bormans, C. M. Deroose, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *20*, 311–331.

umgehen, wurden mehrere Somatostatin-Analoga auf Basis von Ocreotid entwickelt, die bei unveränderter Biodistribution eine bessere biologische Stabilität ($t_{1/2} \approx 72\text{--}98\text{ min}$) aufweisen. Die bekanntesten Analoga sind das strukturell sehr ähnlichen Tyr³-Ocreotat (TATE), Tyr³-Ocreotid (TOC) und 1-Nal³-Ocreotid (NOC), die allesamt klinisch eingesetzt werden. Ein vom TATE abgeleitetes Derivat, das zur Markierung mit ¹⁸F die SiFA-Methode verwendet, ist [¹⁸F]SiTATE **1.81**. Abbildung 1.14 zeigt die Strukturformel des zur dritten Generation optimierten vielversprechenden *Radiotracer* [¹⁸F]SiTATE von SCHIRRMACHER und WÄNGLER *et al.*^[82,88,89]

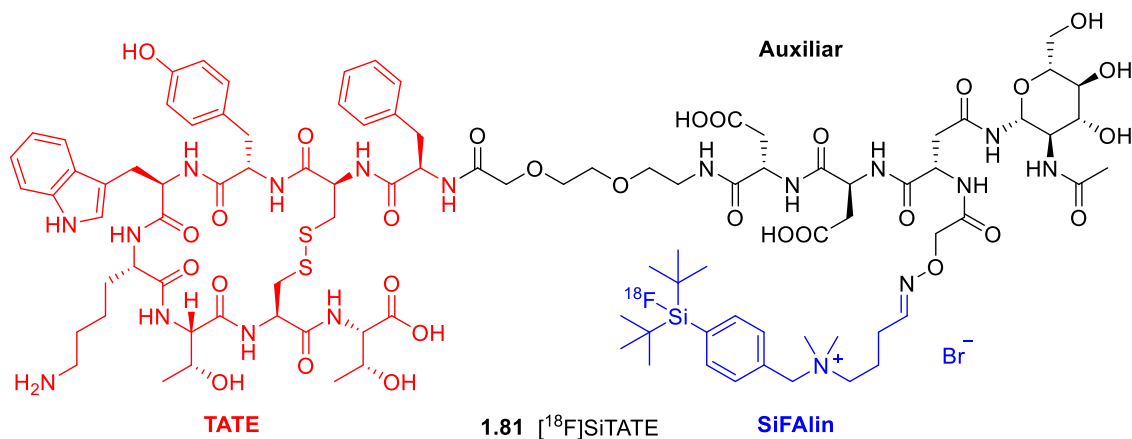


Abbildung 1.14: Strukturformel der dritten Generation von [¹⁸F]SiTATE **1.81**.^[82,89]

In der Struktur ist eindeutig eine Kombination der Auxiliare zu erkennen, um die ausgeprägte Lipophilie des SiFA-Bausteins zu kompensieren und die Löslichkeit des *Tracers* im wässrigen System zu erhöhen. Es wurde eine Kombination aus einem PEG-*Spacer* (Polyethylen glycol), zwei Einheiten der polaren Asparaginsäure, einer Glucose-modifizierte Aminosäure und dem SiFalin verwendet. Das *Labeling* der Verbindung über einen Schritt liefert nach 20 bis 25 Minuten Syntheszeit den fertigen *Radiotracer* in hoher radiochemischer Ausbeute von $49.8 \pm 5.9\%$.^[89] Es konnte ein Synthese- und Markierungsprotokoll von [¹⁸F]SiTATE erstellt werden, welches die Anwendung in der klinischen Umgebung ermöglicht.^[25]

Nach erfolgreichen *in vitro*- und *in vivo*-Studien an Kleintieren konnten auch mehrere klinische Studien am Menschen durchgeführt werden.^[89,90] Ein direkter Vergleich von [¹⁸F]SiTATE **1.81** mit dem FDA-zugelassenen [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC zur Bildgebung eines

^[89] S. Niedermoser, J. Chin, C. Wängler, A. Kostikov, V. Bernard-Gauthier, N. Vogler, J.-P. Soucy, A. J. McEwan, R. Schirmacher, B. Wängler, *J. Nucl. Med.* **2015**, *56*, 1100–1105.

^[90] a) H. Ilhan, S. Lindner, A. Todica, C. C. Cyran, R. Tilling, C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Boeck, M. Unterrainer, F. J. Gildehaus, G. Böning, K. Jurkschat, C. Wängler, B. Wängler, R. Schirmacher, P. Bartenstein, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47*, 870–880; b) H. Ilhan *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2021**, *48*, 3571–3581; c) L. Beyer *et al.*, *Front. Oncol.* **2023**, *13*, 992316.

Meningeoms in Falschfarbendarstellung zeigt eine bessere Auflösung unter Verwendung des SiFA-*Radiotracers*, das in einer höheren Bildqualität resultiert.^[82,91] Das Potenzial des SiFA-basierten Systems, im Vergleich zu den als Goldstandard geltenden *Tracern* auf Gallium-Basis zur Diagnostik bei neuroendokrinen Tumoren, ist hierbei eindeutig erkennbar gewesen. Gegenstand aktueller Forschung sind weitere klinische Studien mit [¹⁸F]SiTATE.^[82,91]

Neben [¹⁸F]SiTATE wurden weitere *Radiotracer* mit dem SiFA-Baustein synthetisiert. Ein weiteres bekanntes Beispiel ist [¹⁸F]rhPSMA-7 **1.82**, das sich zurzeit in klinischen Phase III-Studien befindet (Abbildung 1.15).^[92] Durch Kombination der SiFA- und DOTA-Bausteine kann es als Radiohybridligand in der Theranostik angewandt werden. Im Rahmen der Radionuklidtherapie (*peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT) kann der *Radiotracer* sowohl über den SiFA-Baustein zur Bildgebung in der PET als auch über die Chelatisierung langlebigerer Radioisotope wie ¹⁷⁷Lutetium in den DOTA-Baustein zur Behandlung eingesetzt werden. Ist alternativ kein Cyclotron für die Produktion von [¹⁸F]Fluorid verfügbar, kann ⁶⁸Ga zur Markierung des *Tracers* benutzt werden.^[82,92]

^[91] M. Unterrainer, S. Lindner, L. Beyer, F. J. Gildehaus, A. Todica, L. M. Mittlmeier, K. Jurkschat, C. Wängler, B. Wängler, R. Schirmacher, J. C. Tonn, N. L. Albert, P. Bartenstein, H. Ilhan, *Clin. Nucl. Med.* **2021**, *46*, 667–668.

^[92] a) A. Wurzer, D. D. Carlo, A. Schmidt, R. Beck, M. Eiber, M. Schwaiger, H.-J. Wester, *J. Nucl. Med.* **2020**, *61*, 735–742; b) A. Wurzer, D. D. Carlo, M. Herz, A. Richter, S. Bobu, R. Schirmacher, A. Mascarin, W. Weber, M. Eiber, M. Schwaiger, H.-J. Wester, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2021**, *6*, 4.

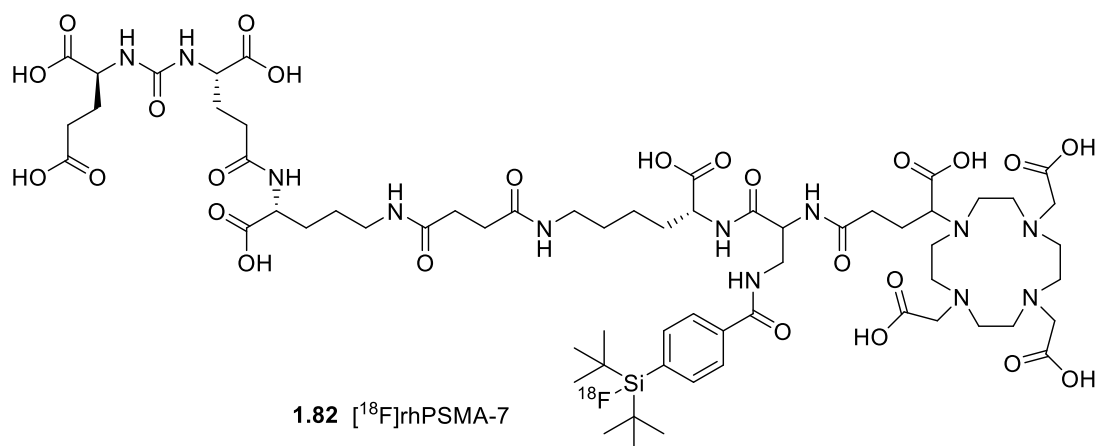


Abbildung 1.15: Strukturformel von [¹⁸F]rhPSMA-7 **1.82**.^[82,92]

Weitere Forschungsgebiete zur Anwendung der SiFA-Chemie in der PET-Diagnostik finden sich etwa in der Funktionalisierung von Nanopartikeln, Proteinen oder einiger *small molecules*.^[81,82,93]

^[93] a) J. Zhu, J. Chin, C. Wängler, B. Wängler, R. B. Lennox, R. Schirmacher, *Bioconjug. Chem.* **2014**, *25*, 1143–1150; b) M. Glaser, P. Iveson, S. Hoppmann, B. Indrevoll, A. Wilson, J. Arukwe, A. Danikas, R. Bhalla, D. Hiscock, *J. Nucl. Med.* **2013**, *54*, 1981–1988; c) P. P. Hazari, J. Schulz, D. Vimont, N. Chadha, M. Allard, M. Szlosek-Pinaud, E. Fouquet, A. K. Mishra, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 337–349.

Kapitel 2 – Synthese Cyclodextrin-basierter bifunktionalisierter [¹⁹F]SiFA-Verbindungen

2.1 Einführung

Um das fortwährende Problem der schlechten Wasserlöslichkeit von SiFA-Verbindungen zu adressieren und weitere Kohlenhydrat-basierte Auxiliare zu entwickeln, könnten Konjugate mit wasserlöslichen Cyclodextrinen (CD) gebildet werden.

Bereits im Jahr 1891 wurde von VILLIERS eine Synthese aus Kartoffelstärke beschrieben, die mit Hilfe des *Bacillus Amylobacter* Cyclodextrine lieferte.^[94] Die Struktur der Verbindungen war zu dem Zeitpunkt noch unbekannt. Erst 1936 stellten FREUDENBERG *et al.* die Vermutung auf, dass es sich um cyclische Oligosaccharide handeln muss, was einige Jahre später durch Röntgenstrukturanalysen bestätigt werden konnte.^[13,95] In Abbildung 2.1 sind die Strukturformeln der gängigsten Cyclodextrine abgebildet.^[96]

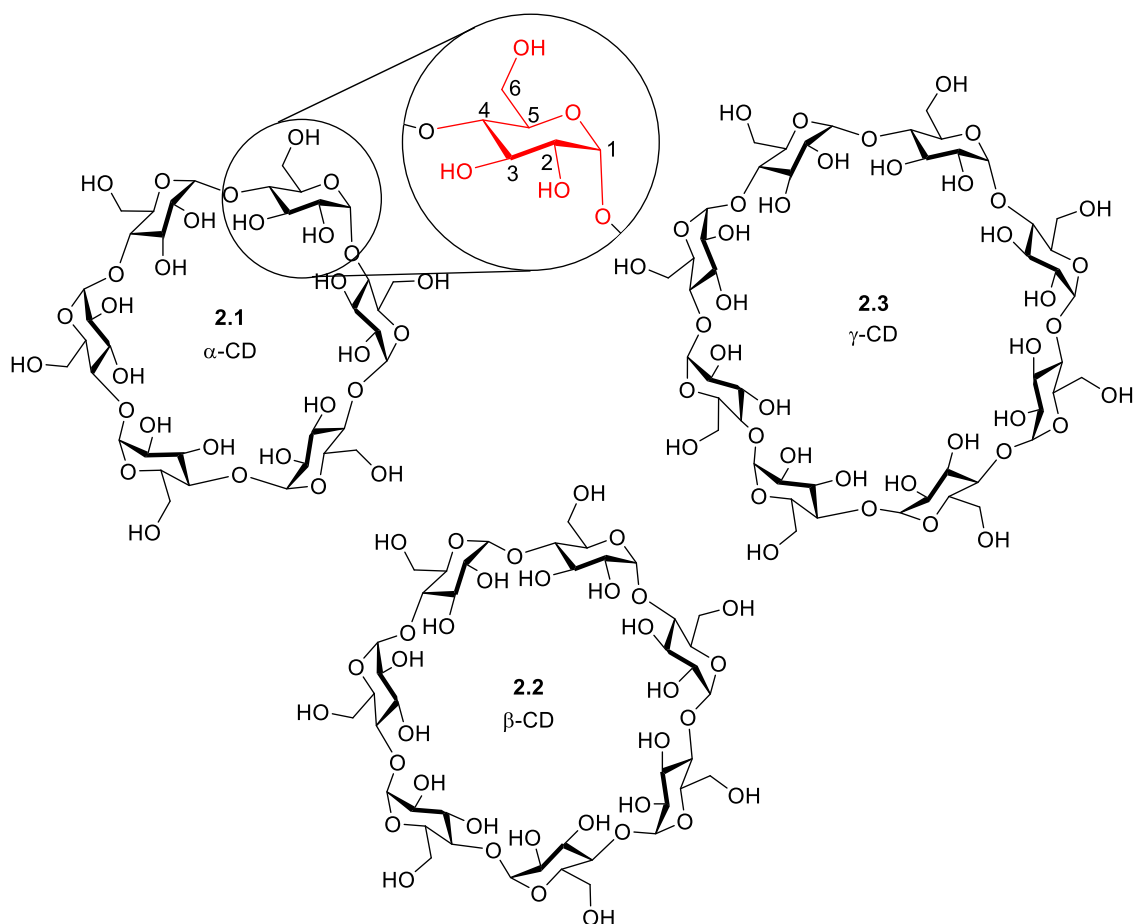


Abbildung 2.1: Strukturformeln von α-, β- und γ-Cyclodextrin und der Glucopyranose-Monomereinheit.^[96]

^[94] A. Villiers, *Bull. Soc. Chim. Paris* **1891**, 45, 468.

^[95] a) K. Freudenberg, G. Blomqvist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 1258–1266; b) O. Kratky, G. Porod, *J. Colloid Sci.* **1949**, 4, 35–70.

^[96] G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 10940–10975.

Cyclodextrine sind homochirale Moleküle, die aus α -D-Glucopyranose-Monomeren bestehen, die über α -1,4-glycosidische Bindungen miteinander verknüpft sind. Abhängig von der Anzahl der Monomereinheiten wird zwischen den industriell relevanten α -, β -, und γ -Cyclodextrin unterschieden, mit jeweils 6, 7 oder 8 Glucoseeinheiten.^[13,96]

Die industrielle Produktion von Cyclodextrinen geschieht auch heute noch ähnlich wie die erste Synthese von VILLIERS aus nachwachsenden Rohstoffen, wobei der enzymatische Abbau von Stärke in einem biotechnologischen Prozess die unterschiedlichen Cyclodextrine liefert. Die dabei hauptsächlich gebildete Ringgröße der Produkte lässt sich durch Modifikationen der verwendeten Enzyme kontrollieren. Dabei werden die langkettigen Amylosen und Amylopektine der Stärke durch Einwirkung von Cyclodextrin-Glycosyltransferasen (CGTasen) in ähnlich große Abschnitte zerteilt und cyclisiert. Zur Trennung der verschiedenen Oligomere wird deren Löslichkeitsverhalten in wässrigen Lösungen genutzt. In Tabelle 2.1 sind einige Eigenschaften der gängigen Cyclodextrine aufgezeigt.^[13,97]

Tabelle 2.1: Eigenschaften der nativen Cyclodextrine.^[98]

Cyclodextrin	Löslichkeit in Wasser [g·L ⁻¹] ^[a]	$d_{\text{primär}}$ [Å]	$d_{\text{sekundär}}$ [Å]	$V_{\text{Kavität}}$ [Å ³]
α (2.1)	145	4.7	5.2	174
β (2.2)	18.5	6.0	6.4	262
γ (2.3)	232	7.5	8.3	427

^[a] Ermittelt bei Raumtemperatur.

Mit nur 18.5 g·L⁻¹ weist β -Cyclodextrin **2.2** die geringste Löslichkeit in Wasser auf. Aufgrund dieses Unterschieds zu den anderen beiden bedeutenden Cyclodextrinen ist es kommerziell am günstigsten erhältlich. Dieser Löslichkeitsunterschied liegt in der dreidimensionalen Struktur der Cyclodextrine begründet. Abbildung 2.2 zeigt die allgemeine Kegelstumpf-artige Struktur der Cyclodextrine, die eine unpolare Kavität ausbilden, in der sich andere Moleküle einlagern können.^[99]

^[97] Q. Qi, W. Zimmermann, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *66*, 475–485.

^[98] a) W. Saenger, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 343–361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 344–362; b) J. Szejtli, *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 575–587; c) D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, E. Norberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 353–356.

^[99] a) A. Biber, G. Antranikian, E. Heinzle, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *59*, 609–617; b) M. Mawick, *Bachelorarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2016**.

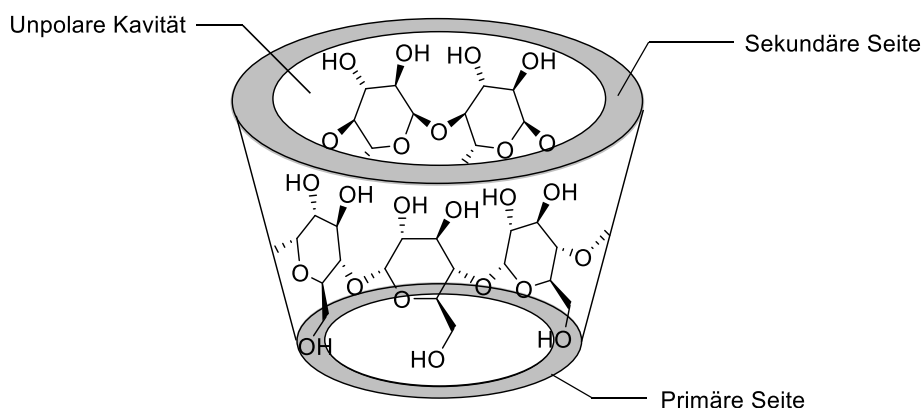


Abbildung 2.2: Unpolare Kavität und polare Außenfläche der Cyclodextrine.^[99]

Die Durchmesser an der primären und sekundären Seite, und damit auch die Größe der Kavität, variiert mit der Anzahl der Glucoseeinheiten. Die Höhe der Kegelstümpfe ist mit 7.9 bis 8.0 Å nahezu konstant.^[98] Durch die ideale Größe der Kavität im β -Cyclodextrin ist es nur hier möglich, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxygruppen an C2- und C3-Position auf der gesamten sekundären Seite auszubilden. Daher werden Wechselwirkungen zu umgebenden Wassermolekülen, die zur Solvatisierung beitragen, verringert. Die daraus resultierende geringe Löslichkeit in wässrigem Medium kann durch gezielte Derivatisierung wie Per- oder *Random*-Methylierungen ($> 500 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ für Substitutionsgrad DS = 9.7–13.6) erheblich gesteigert werden.^[100] Im nativen α - und γ -Cyclodextrin ist die dreidimensionale Ringstruktur leicht verdreht, sodass Wechselwirkungen mit umliegenden Wassermolekülen die Solvatisation erleichtern.^[13,101]

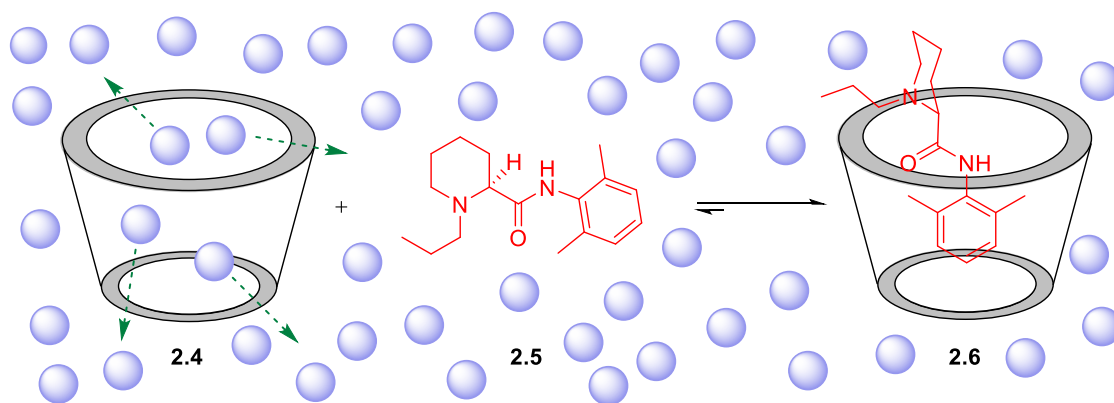
Durch sorgfältige Wahl der Reaktionsbedingungen lassen sich die unterschiedlich reaktiven Hydroxygruppen gezielt derivatisieren. Die Hydroxygruppen an der C2-Position sind am acidesten, da eine negative Ladung am Sauerstoffatom durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird und die elektronenziehenden Acetalfunktion am anomeren Zentrum benachbart ist. Die Hydroxygruppen auf der primären Seite der Cyclodextrine besitzen die höchste Nucleophilie. Die C3-Position ist die am wenigsten reaktive, da sie am schlechtesten zugänglich ist. Durch eine Nutzung dieser Reaktivitäten ist es nicht nur möglich, per- oder *randomly*-substituierte Cyclodextrine zu generieren, sondern auch die einzelnen Hydroxypositionen an C2, C3 oder C6 des gesamten Moleküls selektiv zu dekorieren. Die primären Hydroxygruppen bieten zusätzlich die Möglichkeit, durch Tosylierung

^[100] P. Saokham, C. Muankaew, P. Jansook, T. Loftsson, *Molecules* **2018**, *23*, 1131.

^[101] S. Hbaieb, R. Kalfat, Y. Chevalier, N. Amdouni, H. Parrot-Lopez, *Mat. Sci. Eng. C* **2008**, 697–704.

monosubstituierte Cyclodextrine zu erzeugen.^[102] Perbenzylierte Cyclodextrine können nach einer von SINAÿ *et al.* entwickelten Methode regioselektiv an zumeist einer oder zwei definierten Positionen debenzyliert werden, und erlauben somit die Synthese einheitlicher, bisubstituierter Verbindungen.^[103] Im Jahr 2021 gelang es SOLLUGOUB *et al.* durch Erweiterung dieser Strategie ein auf der primären Seite heptadifferenziertes β-Cyclodextrin darzustellen.^[104]

Durch die Eigenschaft kleinere, unpolare Moleküle oder Molekülfragmente einlagern zu können, wird die Stoffklasse der Cyclodextrine zu den Käfigmolekülen gezählt. Sie sind, wie auch die Kronenether, Calixarene, Cucurbiturile, Cryptophane, Pillararene oder anorganische Zeolithe, in der Lage, Wirt-Gast-Komplexe zu bilden. Die durch die Lage der Hydroxygruppen polare Außenfläche ermöglicht es, auch in Wirt-Gast-Komplexen gute Löslichkeiten in wässrigen Medien zu erhalten. Die Triebkraft für die Bildung der Wirt-Gast-Komplexe ist ein Entropiegewinn bei der Einlagerung der Gastmoleküle, der als hydrophober Effekt bezeichnet wird. Ein Beispiel hierfür ist in Schema 2.1 dargestellt, bei der das Lokalanästhetikum *Ropivacain* **2.5** in wässrigem Medium einen Komplex mit modifiziertem β-Cyclodextrin **2.4** bildet.^[105]



Schema 2.1: Gleichgewichtsreaktion zur Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes (1:1) zwischen (2-Hydroxypropyl)-β-Cyclodextrin **2.4** und dem Lokalanästhetikum *Ropivacain* **2.5** in wässrigem Medium.^[105]

^[102] M. Řezanka, *Environ. Chem. Lett.* **2019**, *17*, 49–63.

^[103] A. J. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3756–3758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3610–3612.

^[104] J. Liu, B. Wang, C. Przybylski, O. Bistri-Aslanoff, M. Ménand, Y. Zhang, M. Sollogoub, *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 12197–12203; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 12090–12096.

^[105] D. R. de Araujo, S. S. Tsuneda, C. M. S. Cereda, F. Del G. F. Carvalho, P. S. C. Preté, S. A. Fernandes, F. Yokaichiya, M. K. K. D. Franco, I. Mazzaro, L. F. Fraceto, A. de F. A. Braga, E. de Paula, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, *33*, 60–71.

Im wässrigem Medium ist das Cyclodextrin von einer Hydrathülle umgeben. Auch im Inneren der hydrophoben Kavität befinden sich Wassermoleküle, die mit den Hydroxygruppen des Cyclodextrins und dem Rückgrat über Wasserstoffbrückenbindungen wechselwirken. Bei Anwesenheit kleiner hydrophober Moleküle oder Molekülteile können diese durch hydrophob-hydrophob-Wechselwirkungen in die Kavität transportiert werden und die dort immobilisierten Solvensmoleküle verdrängen. Die freiwerdenden Wassermoleküle führen zu einem Entropiegewinn des Wirt-Gast-Systems. Die Einschlussverbindung hat im Vergleich zu der nicht komplexierten Verbindung eine geringere Toxizität bei gleichzeitiger Erhöhung der Wirkungsdauer und wird durch Wasserstoffbrückenbindungen und VAN-DER-WAALS-Kräfte zwischen Wirt und Gast stabilisiert.^[13,105] Neben dem abgebildeten partiellen 1:1-Komplex kann eine Vielzahl weiterer Einschlussverbindungen generiert werden, abhängig von den verwendeten Substraten und Stöchiometrien.

Cyclodextrin-Einschlusskomplexe finden in vielen weiteren pharmazeutischen Formulierungen Anwendung. So enthalten etwa NICORETTE Sublingualtabletten zur Entwöhnung von Rauchern einen Nikotinkomplex, und die Augentropfen INDOCID enthalten das schmerzstillende nichtsteroidale Antirheumatikum (NSAR) *Indometacin* **2.8**. In beiden Fällen wird durch die Komplexierung die Bioverfügbarkeit verbessert und die Handhabung vereinfacht. Die Strukturen beider Gastmoleküle sind in Abbildung 2.3 dargestellt.^[106]

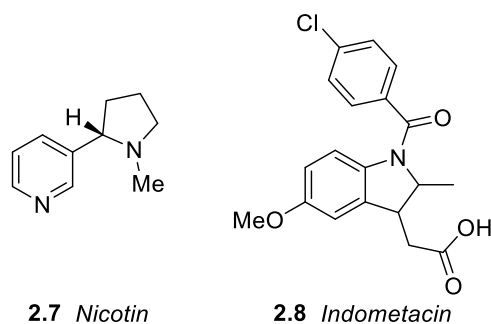


Abbildung 2.3: Strukturformeln von *Nicotin* **2.7** und *Indometacin* **2.8**.^[106]

Das wohl bekannteste in der Medizin eingesetzte Cyclodextrin-Derivat, das selbst als nebenwirkungsarmer Wirkstoff fungiert, ist SUGAMMADEX **2.9**, das als Antidot gegen verschiedene Narkosemittel vom Aminosteroid-Typ Verwendung findet. Als Muskelrelaxans-Reversor kann es durch Verkapselung die narkotisierende Wirkung zügig aufheben und inhibiert dabei keine Enzyme.^[99b,107] Auch konnten Kontrastmittel für die MRT erfolgreich

^[106] T. Loftsson, M. E. Brewster, *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *62*, 1607–1621.

^[107] I. Brandariz, E. Iglesias, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 3050–3063.

synthetisiert werden. Dafür wurden Cyclodextrine mit gadoliniumhaltigen Chelatkomplexen modifiziert, die dadurch eine erhöhte Löslichkeit und Empfindlichkeit in der Bildgebung im Vergleich zu einigen kommerziellen Präparaten zeigten.^[99b,108] Die Strukturformeln beider Verbindungen sind in Abbildung 2.4 abgebildet.

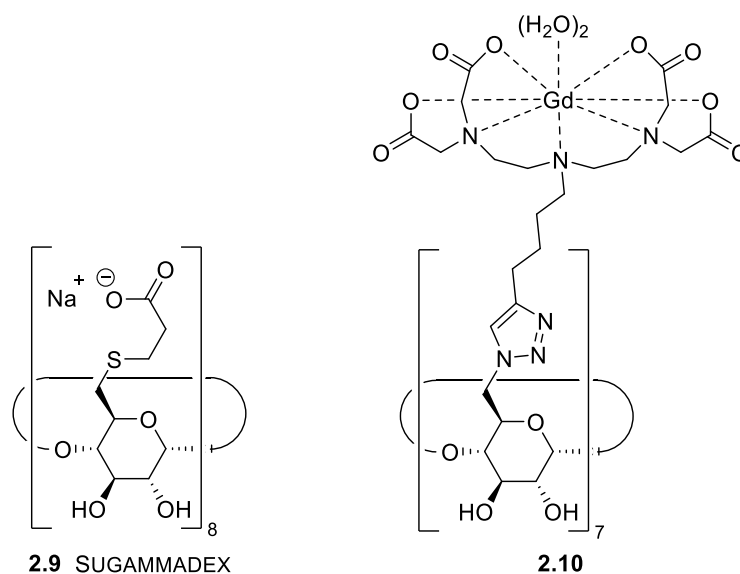


Abbildung 2.4: Strukturformeln von SUGAMMADEX **2.9** und eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels auf β-Cyclodextrin-Basis **2.10**.^[99b,107,108]

Cyclodextrine stellen für die menschliche Ernährung wertvolle Ballaststoffe dar, und finden in der Industrie häufig Anwendung aufgrund ihrer komplexbildenden Eigenschaften.^[109] Die Verkapselung kleinerer Moleküle kann nicht nur die Eigenschaften von Arzneimitteln hinsichtlich Löslichkeit, Pharmakokinetik und Toxizität verändern. Weitere Einsatzgebiete umfassen etwa die Verwendung als stationäre Phase in der Chromatographie zur Enantiomerentrennung und die Mikroverkapselung in der Nahrungsmittel- sowie Kosmetikindustrie.^[100,110] So gelingt es beispielsweise aus fetthaltigen Lebensmitteln wie Sahne den Großteil des Cholesterins zu entfernen.^[111]

In Waschmitteln oder Raumluftsprays wie *Febreze*[®] sind Cyclodextrine enthalten, die mit Duftmolekülen beladen sind. Diese sind in der Lage, das Gastmolekül abzugeben und

^[108] J. M. Bryson, W.-J. Chu, J.-H. Lee, T. M. Reineke, *Bioconjug. Chem.* **2008**, *19*, 1505–1509.

^[109] J. M. López-Nicolás, P. Rodríguez-Bonilla, F. García-Carmona, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2014**, *54*, 251–276.

^[110] a) B. G. Poulson, Q. A. Alsulami, A. Sharfalddin, E. F. El Agammy, F. Mouffouk, A.-H. Emwas, L. Jaremko, M. Jaremko, *Polysaccharides* **2022**, *3*, 1–31; b) V. Schurig, *Ann. Pharm. Fr.* **2010**, *68*, 82–98; c) L. Szente, J. Szejtli, *Trends Food Sci. Technol.* **2004**, *15*, 137–142; d) H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*, 185–191.

^[111] A. Behr, T. Seidensticker, *Einführung in die Chemie nachwachsender Rohstoffe: Vorkommen, Konversion, Verwendung*, Springer Spektrum, Berlin, **2018**.

gleichzeitig ungewollte Gerüche aufzunehmen.^[96] Polymere mit Cyclodextrin-Bausteinen eignen sich zur Maskierung ungewollter Gerüche auf Textilfasern, zur Adsorption von Schadstoffen aus Gasen und Abwässern oder als selbstheilende Materialien.^[112] Erst kürzlich stellten LIU und STODDART *et al.* eine Möglichkeit vor, aus metallhaltigen Lösungen im Elektroschrott-Recycling durch eine Additiv-induzierte supramolekulare Polymerisation von β -Cyclodextrin selektiv die Gold-Ionen als $[\text{AuBr}_4]^-$ auszufällen.^[113]

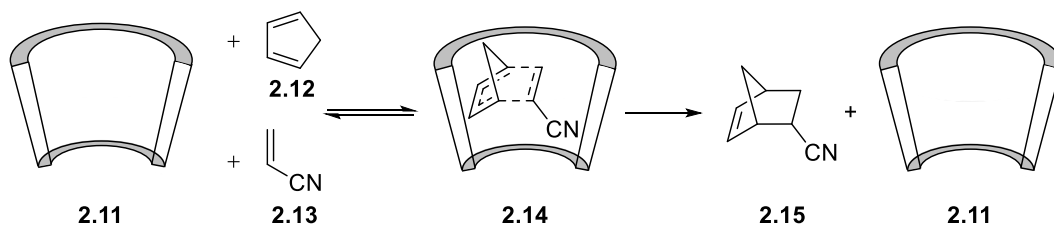
Weitere Anwendungen der Cyclodextrine finden sich in der Katalyse. So können sie in zweiphasigen chemischen Reaktionen als Phasentransfer-Katalysatoren eingesetzt werden, um die Produktbildung zu beschleunigen. Diese Eigenschaft wurde zum Beispiel von LIM *et al.* benutzt, um CuAAC-Reaktionen in Wasser durchzuführen, oder von MONFLIER *et al.* zur zweiphasigen katalytischen Hydrierung wasserunlöslicher Aldehyde.^[114] Ebenso können Cyclodextrine mit ihrer hydrophoben Kavität die Bindungstasche von Enzymen imitieren. Ein typisches Beispiel hierfür ist die von RIDEOUT und BRESLOW publizierte DIELS-ALDER-Reaktion zwischen Cyclopentadien **2.12** und Acrylnitril **2.13**. In unpolaren Lösungsmitteln wie Isooctan läuft die Reaktion nur sehr langsam ab, wobei sich die Reaktionszeit um das 30-Fache verkürzt, wenn die Reaktion in Wasser durchgeführt wird. Grund hierfür ist die hohe Konzentration der beiden wasserunlöslichen Reaktanden in der gebildeten Dispersion. Wird natives β -Cyclodextrin zugesetzt, beschleunigt das die [4+2]-Cycloaddition nochmal um das 10-Fache. Diese Steigerung der Effizienz wird durch die Vororganisation der Reaktionspartner innerhalb der Kavität erklärt. Nebenreaktionen wie die Dimerisierung des Cyclopentadiens werden durch den begrenzten Raum vermieden (Schema 2.2). Der Zusatz von α -Cyclodextrin hingegen inhibiert die Reaktion durch den gezielten Einschluss des Cyclopentadien-Moleküls in der kleineren Kavität, und die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt im Vergleich zur Reaktion in Wasser ab.^[13,115]

^[112] a) M. Mohamadhoseini, Z. Mohamadnia, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *432*, 213711; b) É. Euvrard N. Morin-Crini, C. Druart, J. Bugnet, B. Martel, C. Cosentino, V. Moutarlier, G. Crini, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1826–1838.

^[113] H. Wu, Y. Wang, C. Tang, L. O. Jones, B. Song, X.-Y. Chen, L. Zhang, Y. Wu, C. L. Stern, G. C. Schatz, W. Liu, J. F. Stoddart, *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 1284.

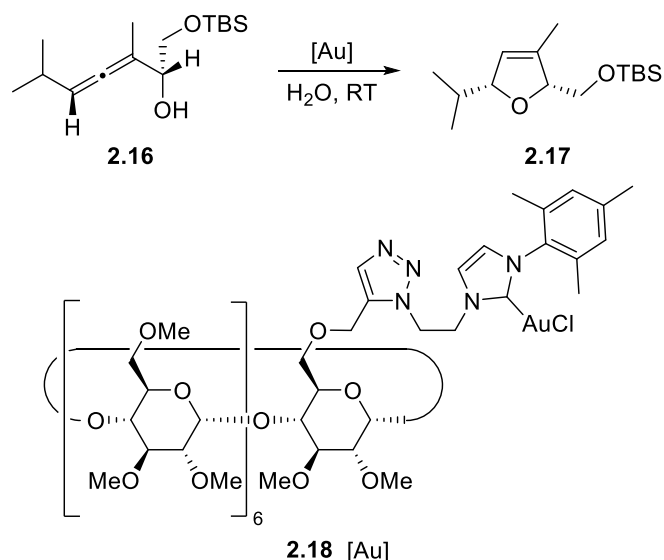
^[114] a) J.-A. Shin, Y.-G. Lim, K.-H. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4117–4122; b) S. Tilloy, H. Bricout, E. Monflier, *Green Chem.* **2002**, *4*, 188–193.

^[115] a) M. Zengerle, *Dissertation*, Technische Universität Kaiserslautern, **2013**; b) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7817–7818.



Schema 2.2: DIELS-ALDER-Reaktion im Hohlraum von β-Cyclodextrinen **2.11**.^[13,115]

Katalysatoren auf Cyclodextrin-Basis können neben der Löslichkeitsverbesserung in wässrigen Medien auch Auswirkungen auf die Selektivität der katalysierten Reaktionen oder die Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren haben. So konnten zum Beispiel KRAUSE *et al.* mehrere β-Cyclodextrin-NHC-Gold(I)-Komplexe synthetisieren, die unter anderem zur Cycloisomerisierung von α-Hydroxyallenen **2.16** in Wasser eingesetzt wurden und über mehrere Durchläufe ihre Reaktivität behielten (Schema 2.3).^[116]



Schema 2.3: Cycloisomerisierung eines α-Hydroxyallens **2.16** mit einem β-Cyclodextrin-NHC-Gold(I)-Komplex **2.18** nach KRAUSE *et al.*^[116]

Neben den gezeigten Anwendungsgebieten dienen Cyclodextrine auch zum Schutz eingeschlossener Gastmoleküle vor Oxidation oder Licht, zur supramolekularen Erkennung von Biomolekülen oder zur Synthese zuckerbasierter Tenside, die eine gute biologische Abbaubarkeit aufweisen.^[117] Selbst im Bereich der erneuerbaren Energien gibt es Forschung

^[116] H. Sak, M. Mawick, N. Krause, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5821–5829.

^[117] a) H. Dodziuk, *Cyclodextrins and their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**; b) Y. Guo, S. Guo, J. Ren, Y. Zhai, S. Dong, E. Wang, *ACS Nano* **2010**, *4*, 4001–4010; c) A. Ul Alam, Y. Qin, M. Catalano, L. Wang, M. J. Kim, M. M. R. Howlader, N.-X. Hu, M. J. Deen, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 21411–21427.

zur Verwendung von Cyclodextrinen als Bestandteil elektrochemischer Superkondensatoren in Solarzellen.^[118]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einsatz von Cyclodextrinen aus nachwachsenden Rohstoffen in der Industrie sowohl einen ökonomischen als auch ökologischen Nutzen aufweist.^[119] Produkte mit Cyclodextrinen sind aus dem heutigen Leben wohl kaum wegzudenken.

^[118] S. Selvam, B. Balamuralitharan, S. N. Karthick, A. D. Savariraj, K. V. Hemalatha, S.-K. Kim, H.-J. Kim, *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 10225–10232.

^[119] M. Sollogoub, *Synlett* **2013**, *24*, 2629–2640.

2.2 Zielsetzung

Im ersten Teil der Dissertation geht es um das Fortführen der Synthese bifunktionalisierter Cyclodextrin-SiFA-Verbindungen als Markierungsvorläufer aus der Masterarbeit und die Übertragung der Synthesestrategie von β - auf α -Cyclodextrin.^[13]

Zur Sicherstellung der hydrolytischen Stabilität der Si–F-Bindung in wässrigen Umgebungen müssen für die Bildgebung geeignete SiFA-Verbindungen mit sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Substituenten am Siliciumatom dekoriert sein. Diese führen jedoch zu einem enormen Anstieg der Lipophilie, sodass *Radiotracer* mit diesem Strukturmotiv nicht ohne Verbesserung der Löslichkeit *in vivo* eingesetzt werden können. Um die Hydrophilie der SiFA-Bausteine zu erhöhen, sollten wasserlösliche Cyclodextrin-basierte Auxiliare entworfen werden, die neben der SiFA-Funktionalität eine weitere funktionelle Gruppe besitzen, um erfolgreich an Biomoleküle geknüpft werden zu können.

Zur Derivatisierung wurde das SiFA-Thiol **1.67** gewählt, das nach bekannten Methoden synthetisiert werden kann und durch nucleophile Substitution an präfunktionalisierte Cyclodextrin-Verbindungen gekoppelt werden sollte.^[87] Als Schnittstelle für die Markierung von Biomolekülen wurde eine als 1,3-Dioxolan geschützte Aldehyd-Funktionalität gewählt, die bei Bedarf nach einer Entschützung durch Oxim- oder Hydrasonbildung eine Markierung biologisch aktiver Moleküle ermöglichen kann. Die Strukturformel der möglichen Zielmoleküle und eine vereinfachte Darstellungsweise ist in Abbildung 2.5 abgebildet.

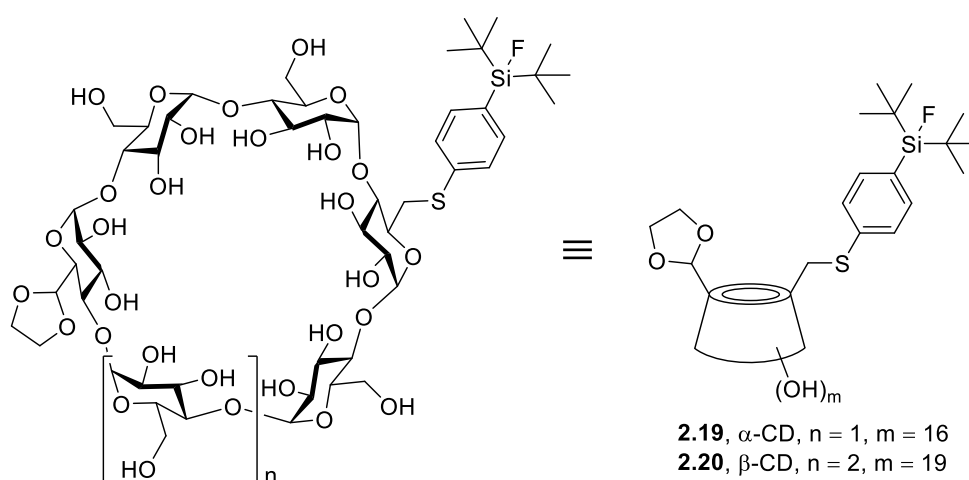
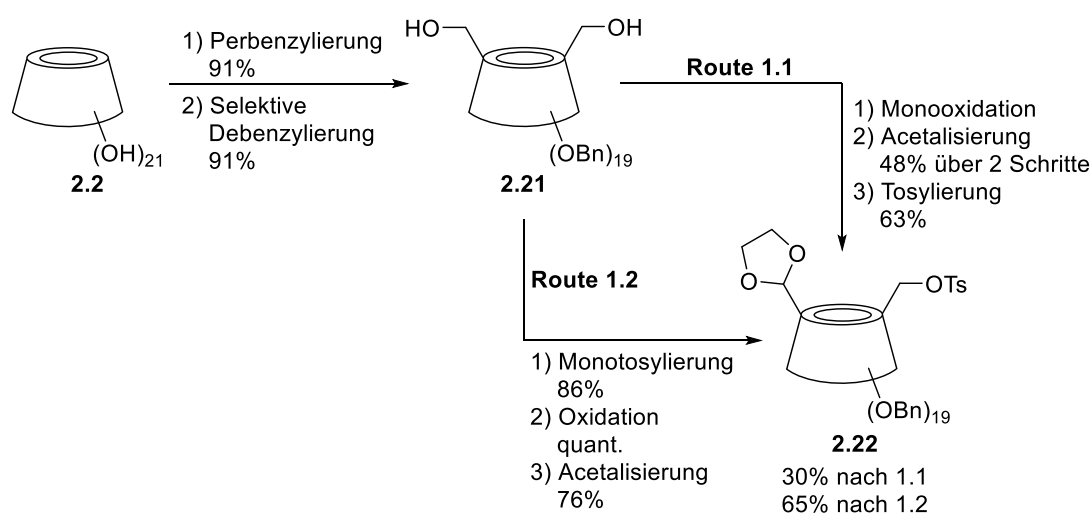


Abbildung 2.5: Strukturformeln und vereinfachte Darstellungsweisen möglichen Zielverbindungen.

2.3 Kenntnisstand

Im Folgenden soll ein kurzer Kenntnisstand zur Synthese Cyclodextrin-basierter bifunktionalisierter [¹⁹F]-SiFA-Verbindungen aufgezeigt werden. Im Rahmen meiner Masterarbeit konnten bereits geringe Mengen der Zielverbindung **2.20** auf β -Cyclodextrin-Basis erhalten werden. Dementsprechend enthalten einige der in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse Daten aus dieser, die im jeweiligen Fall mit einer Literaturquelle gekennzeichnet sind. Ausgehend von nativem β -Cyclodextrin **2.2** wurden mehrere Reaktionswege getestet und die Reaktionen optimiert, um Gesamtausbeuten von bis zu 25% unter Berücksichtigung reisolierter Edukte über sieben Schritte zu erhalten.^[13]

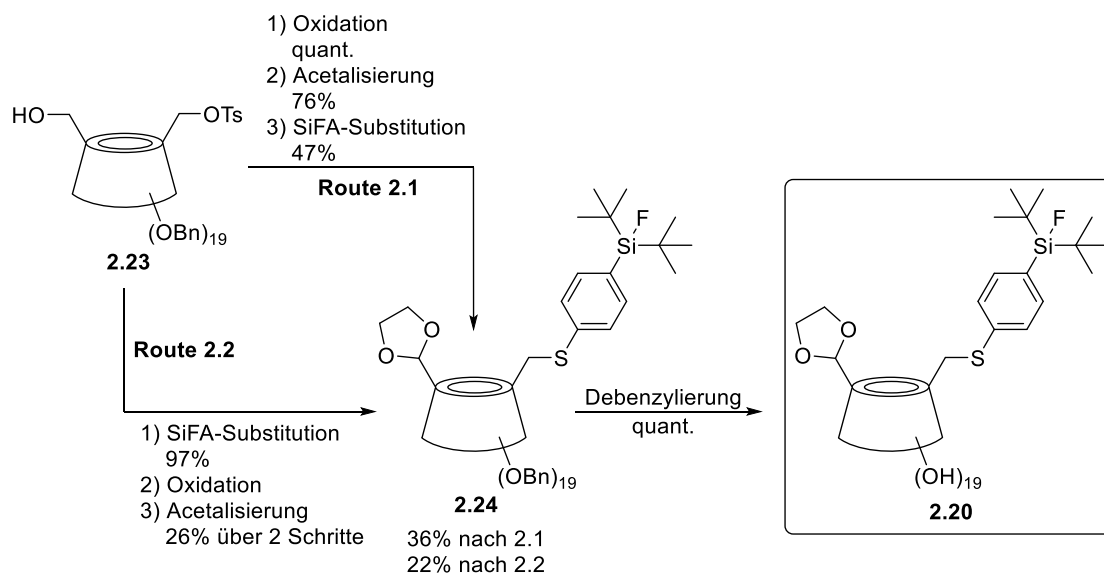
Die grundlegenden bereits erprobten Synthesewege zur bifunktionalisierten Schlüsselverbindung **2.22** sind in Schema 2.4 abgebildet.



Schema 2.4: Verfolgte Syntheserouten zur Darstellung des perbenzylierten, monotosylierten β -Cyclodextrin Acetals **2.22** ausgehend von nativem β -Cyclodextrin **2.2**.^[13]

Ausgehend von der selektiv debenzylierten Verbindung **2.21** konnte über die erste Syntheseroute (1.1) eine Ausbeute von 30% erzielt werden. Eine Änderung in der Reaktionsfolge erlaubte höhere Ausbeuten von 65% (Route 1.2). Durch die Zugänglichkeit eines monotosylierten β -Cyclodextrins **2.23** über den zweiten Syntheseweg konnte ein weiteres *Screening* durchgeführt werden, welches den perbenzylierten Vorläufer der bifunktionalisierte Zielverbindung **2.24** ergab (Schema 2.5). Dabei zeigte sich die erste Route (2.1), bei der die SiFA-Verbindung erst im letzten Reaktionsschritt eingeführt wurde, mit einer Ausbeute von 36% über drei Schritte der zweiten Route (2.2) überlegen, in der nur Ausbeuten von 22% möglich waren. Eine nachfolgende Testreaktion zur vollständigen

Debenzylierung des Cyclodextrins war in quantitativer Ausbeute möglich, wobei sich im Endprodukt noch nicht abtrennbare partiell benzylierte Zwischenprodukte befanden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit könnte hier vermutlich zu einem einheitlichen Produkt führen. Das debenzilyerte Reaktionsprodukt besaß durch die hydrophilen Eigenschaften eine verbesserte Löslichkeit in Wasser, da HRMS-Messungen des Produkts in Wasser möglich waren.^[13] Die Verwendung von α -Cyclodextrin sollte die Löslichkeit im wässrigem Medium noch einmal deutlich erhöhen.



Schema 2.5: Verfolgte Syntheserouten zur Darstellung der debenzilyerten Zielverbindung **2.20** ausgehend von dem perbenzilyerten Monotosylat **2.23**.^[13]

Weitergehend konnte bei der Synthese des monotosylierten Cyclodextrins **2.23** vermutlich die Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes zwischen dem selektiv debenzilyerten Oligosaccharid und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (*p*-TsCl) im Verhältnis 1:1 beobachtet werden. Eine Tosylierung konnte bei Verwendung äquimolarer Mengen beider Verbindungen nicht beobachtet werden. Erst ein Überschuss von drei bis vier Äquivalenten *p*-TsCl führte zu ausreichender Produktbildung. Eine plausible Struktur des Wirt-Gast-Komplexes ist in Abbildung 2.6 dargestellt und wird durch Literaturangaben zur Komplexierung ähnlicher unpolarer Gastmoleküle in Cyclodextrinen bekräftigt.^[13,120]

^[120] A. R. Mauri-Aucejo, M. Llobat-Estellés, M. G. Egea, C. Guillem, P. Amorós, *Analyst* **2012**, *137*, 1275–1283.

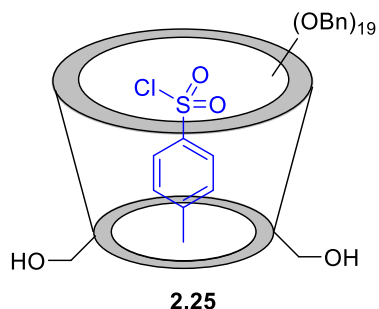
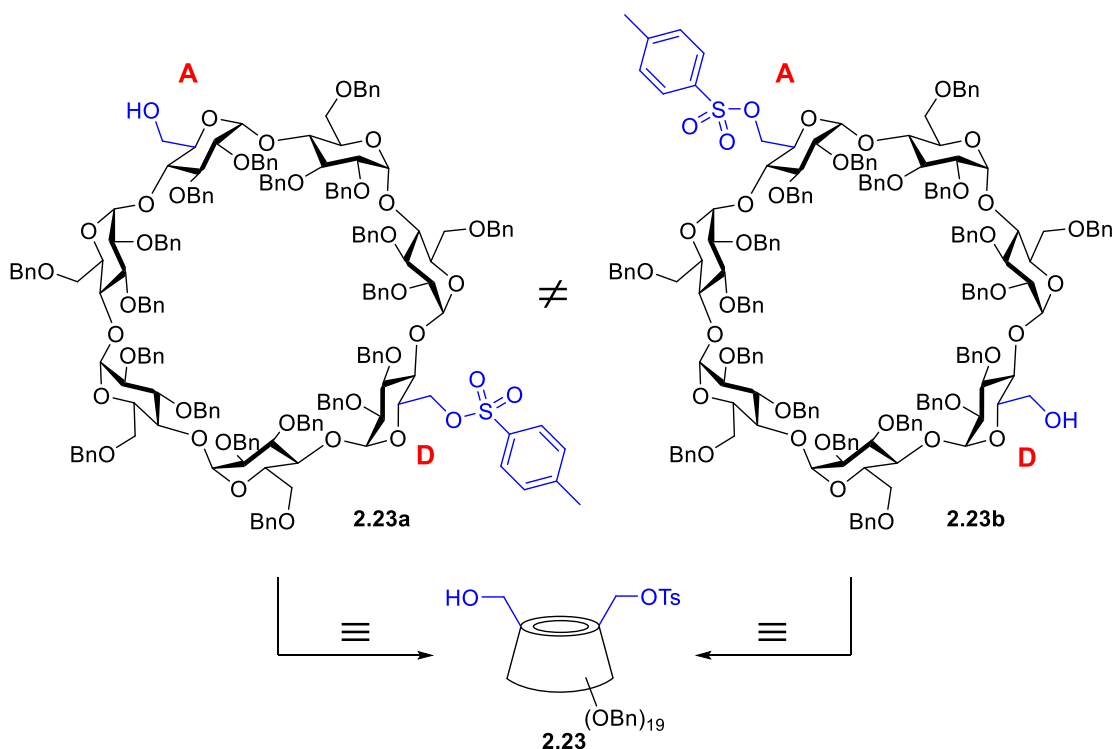


Abbildung 2.6: Plausibler 1:1-Wirt-Gast-Komplex zwischen dem perbenzylierten β -Cyclodextrin-Diol **2.21** und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid.^[13]

Zur Darstellung der Cyclodextrin-Derivate in diesem Kapitel wird zur Vereinfachung die Abbildung des Kegelstumpfes verwendet, da keine Kenntnis über das genaue Substitutionsmuster vorliegen muss. Aufgrund der ungeraden Anzahl der monomeren Zuckereinheiten im β -Cyclodextrin wird bei der selektiven Debenzylierung ein Gemisch zweier Diastereomere oder topographischer Isomere erhalten. Sie liegen nebeneinander vor und verhalten sich in Folgereaktionen gleich. Beispielhaft ist diese Darstellungsweise für das monotosylierte β -Cyclodextrin **2.23** in Schema 2.6 abgebildet.^[13] Auch bei den α -Cyclodextrin-Derivaten wird diese Darstellung zur Kohärenz beibehalten, obwohl hier ein definiertes Produkt entsteht.



Schema 2.6: Zwei mögliche Diastereomere bifunktionalisierter β -Cyclodextrine mit der in dieser Arbeit gewählten Darstellungsweise am Beispiel des Monotosylats **2.23**.^[13]

In der Literatur gibt es keine weiteren Beispiele für modifizierte Cyclodextrine für die Positronen-Emissions-Tomographie, die direkt mit einem ¹⁸F-tragenden Baustein modifiziert sind.^[121] Eingesetzt wurden Cyclodextrine bisher nur zur Löslichkeitsverbesserung durch Komplexierung^[122] oder als monofunktionalisierte Konjugate mit chelatisierenden Gruppen für die Radioisotope ⁶⁴Cu und ⁶⁸Ga.^[123] Bifunktionalisierte Cyclodextrine, die neben einem radioaktiven *Label* weitere Substituenten tragen können, sind nicht bekannt.

^[121] Y. Shepelytskyi, C. J. Newman, V. Grynko, L. E. Seveney, B. DeBoef, F. T. Hane, M. S. Albert, *Molecules* **2020**, *25*, 5576.

^[122] Q. Liu, M. Chen, Y. Sun, G. Chen, T. Yang, Y. Gao, X. Zhang, F. Li, *Biomaterials* **2011**, *32*, 8243–8253.

^[123] a) S. Hou, J. Choi, M. A. Garcia, Y. Xing, K.-J. Chen, Y.-M. Chen, Z. K. Jiang, T. Ro, L. Wu, D. B. Stout, J. S. Tomlinson, H. Wang, K. Chen, H.-R. Tseng, W.-Y. Lin, *ACS Nano* **2016**, *10*, 1417–1424; b) G. Yu, Z. Yang, X. Fu, B. C. Yung, J. Yang, Z. Mao, L. Shao, B. Hua, Y. Liu, F. Zhang, Q. Fan, S. Wang, O. Jacobson, A. Jin, C. Gao, X. Tang, F. Huang, X. Chen, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 766; c) T. Schlupe, J. Hwang, L. J. Hildebrandt, J. Czernin, C. H. J. Choi, C. A. Alabi, B. C. Mack, M. E. Davis, *PNAS* **2009**, *106*, 11394–11399; d) I. Hajdu, J. Angjal, D. Szikra, I. Kertész, M. Malanga, É. Fenyvesi, L. Sente, M. Vecsernyés, I. Bácskay, J. Váradi, P. Fehér, Z. Ujhelyi, G. Vasvári, Á. Ruzsnyák, G. Trencsényi, F. Fenyvesi, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2019**, *128*, 202–208.

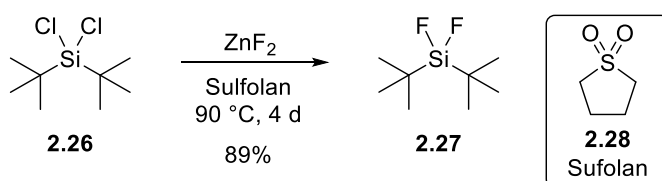
2.4 Ergebnisse und Diskussion

Im ersten Ergebnisteil dieser Dissertation sollten hydrophile, bifunktionalisierte Cyclodextrin-SiFA-Konjugate synthetisiert werden. Diese könnten als Markierungsvorläufer in der Positronen-Emissions-Tomographie eingesetzt werden, um die Wasserlöslichkeit der Radiopharmaka zu erhöhen. Als polare Kopplungskomponente wurden Cyclodextrine gewählt, da ihre Verwendung als Bestandteile der Biomasse einen ökologischen Nutzen mit sich bringen würde.

In Anknüpfung an die Ergebnisse aus meiner Masterarbeit sollen die Reaktionen der β -Cyclodextrin-Derivate im größeren Maßstab wiederholt und auf α -Cyclodextrin übertragen werden. Obwohl α -Cyclodextrine eine bessere Löslichkeit in wässrigen Medien aufweisen, wurden die ersten Untersuchungen an β -Cyclodextrinen durchgeführt, da diese erfahrungsgemäß eine einfachere Funktionalisierung zulassen und bereits erste Ergebnisse der Forschungsgruppe zur Derivatisierung dieser Verbindungen vorlagen.^[124]

Synthese des [¹⁹F]SiFA-Thiol-Bausteins

Neben dem Cyclodextrin-Baustein, der als polares Auxiliar dient, wird als eigentlicher Markierungsvorläufer eine [¹⁹F]SiFA-Verbindung benötigt. Das für die Darstellung der SiFA-Komponente benötigte Di-*tert*-butyldifluorsilan **2.27** wurde ausgehend vom entsprechenden Dichlorsilan **2.26** gebildet (vgl. Schema 2.7).

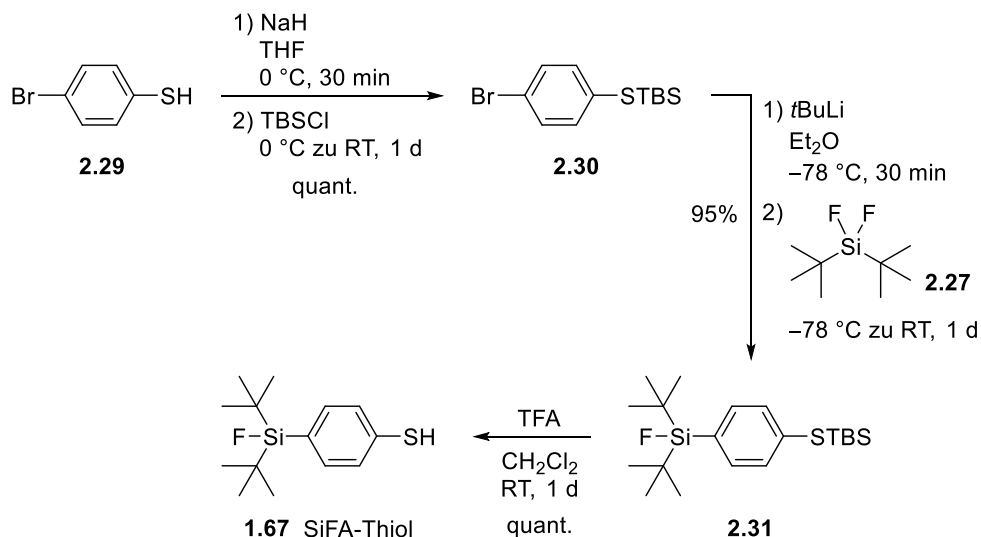


Schema 2.7: Synthese von Di-*tert*-butyldifluorsilan **2.27** durch Transhalogenierung.

Die Transhalogenierung wurde mit wasserfreiem Zink(II)-fluorid in Sulfolan **2.28** als polar-aprotisches Lösungsmittel durchgeführt und ergab eine Ausbeute von 89%. Zur einfachen Aufarbeitung der Reaktion konnte das zweiphasige Reaktionsgemisch mehrere Tage ruhig stehen gelassen werden. Das Difluorsilan setzte sich als obere Phase ab und konnte sauber abgetrennt werden, ohne dass eine destillative Reinigung nötig wäre.

^[124] H. Sak, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2018**.

Das verwendete SiFA-Thiol **1.67** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von JURKSCHAT *et al.* ausgehend von 4-Bromthiophenol **2.29** in drei Schritten synthetisiert.^[81] Die durchgeführte Reaktionssequenz ist in Schema 2.8 dargestellt.



Schema 2.8: Reaktionsschema zur Darstellung des SiFA-Thiols **1.67** aus 4-Bromthiophenol **2.29**.

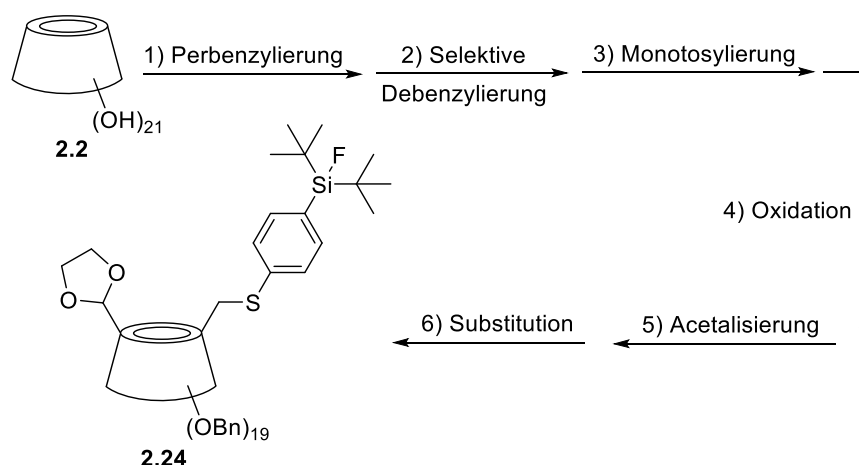
Im ersten Reaktionsschritt wurde das freie Thiol als Silyl-Thioether geschützt. Dafür wurde das Thiol **2.29** zunächst durch Natriumhydrid deprotoniert. Die anschließende Zugabe von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) erlaubte einen nucleophilen Angriff des Thiolats unter Bildung des TBS-geschützten Thiols **2.30**. Nach einer Kugelrohrdestillation konnte das Produkt in quantitativer Ausbeute isoliert werden.

Die nachfolgende Substitution wurde nach der verbesserten Methode von SCHIRRMACHER, JURKSCHAT und KRAUSE *et al.* durchgeführt.^[87] Dazu wurde zunächst ein Halogen-Lithium-Austausch zwischen dem Bromaren **2.30** und *tert*-Butyllithium (*t*BuLi) durchgeführt. Dabei wurden zwei Äquivalente des Lithierungsreagenzes zugegeben, um Konkurrenzreaktionen wie die WURTZ-Kupplung zu unterbinden. Während der Reaktion bildet das erste Äquivalent die gewünschte lithiierte Spezies, und das Zweite reagiert mit dem dabei *in situ* gebildeten *tert*-Butylbromid, um die Bildung von Kopplungsprodukten zu verhindern. Die dabei entstehenden Endprodukte sind Lithiumbromid, Isobutan und Isobuten. Anschließend wurde das Di-*tert*-butyldifluorsilan **2.27** unverdünnt zur Suspension getropft. Ein Transfer des lithiierten Aryls in eine Lösung des Silans ist nicht nötig, da bei der sterisch anspruchsvollen Umgebung am Siliciumatom keine doppelte Substitution eintritt. Weitere Reinigungsschritte entfielen durch das Ausbleiben von Nebenprodukten, wobei die Ausbeute der Reaktion mit 95% um 7% höher lag als in der Literatur.^[87]

Das für die Funktionalisierungen benötigte freie Thiol konnte im letzten Reaktionsschritt durch eine Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit einem Überschuss an Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan erhalten werden. Die Gesamtausbeute des SiFA-Thiols **1.67** über drei Reaktionsschritte betrug 95%.

Synthese der β -Cyclodextrin-¹⁹F-SiFA-Konjugate

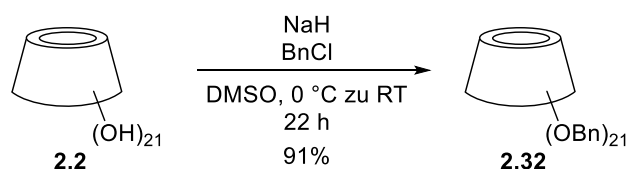
Bei der Synthese der bifunktionalisierten β -Cyclodextrin-Verbindungen wurden die Reaktionen aus meiner Masterarbeit verwendet. Dabei wurden teilweise weitere *Screening*-Reaktionen und Optimierungsschritte durchgeführt, um die perbenzylierte Schlüsselkomponente **2.24** zu erhalten, die den Vorläufer einer finalen SiFA-Verbindung darstellt. Die Reihenfolge der Reaktionsführung ist in Schema 2.9 abgebildet und entspricht der bereits optimierten Syntheseroute, die in den Schemata 2.4 und 2.5 beschrieben wurde.^[13]



Schema 2.9: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung der β -Cyclodextrin-basierten Schlüsselverbindung **2.24** aus nativem β -Cyclodextrin **2.2**.

Im ersten Schritt der Synthese des Auxiliars wurde natives β -Cyclodextrin **2.2** in einer WILLIAMSON-Ethersynthese perbenzyliert. Dazu wurden die Hydroxygruppen deprotoniert und anschließend durch Benzylchlorid in einer S_N2 -Reaktion zu den Benzylethern geschützt. Die Ausbeute der Reaktion lag mit 91% im Bereich der Literaturwerte (Schema 2.10).^[125]

^[125] J. Bjerre, T. H. Fenger, L. G. Marinescu, M. Bols, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4, 704–710.



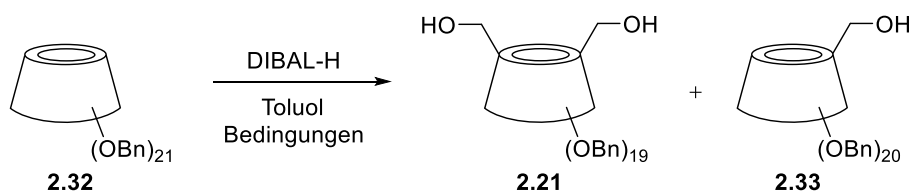
Schema 2.10: Perbenzylierung von nativem β -Cyclodextrin **2.2**.

Der Einsatz von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) erlaubt eine regioselektive Debenzylierung der vollständig geschützten Cyclodextrine. Bei der von SINAÏ *et al.* entwickelten Methode wird ein großer Überschuss des Reagenzes benutzt, um zwei gegenüberliegende Benzylgruppen auf der primären Seite des Cyclodextrin-Moleküls abzuspalten (Position 6).^[103,126] Es wird angenommen, dass die Selektivität durch die intermediär gebildeten Cyclodextrin-DIBAL-Addukte zustande kommt, die aus sterischen Gründen nur eine De-*O*-Benzylierung an gegenüberliegenden Positionen erlauben, wie bereits im Kenntnisstand kurz erläutert wurde. So entsteht bei Verwendung von α -Cyclodextrin als alleiniges Produkt eine an den Glucopyranose-Einheiten A und D debenzylierte Verbindung. Aufgrund des unsymmetrischen Aufbaus des β -Cyclodextrins mit sieben Monomereinheiten wird hier ein Produktgemisch aus A,D- und A,E-debenzylierten Verbindungen erhalten, die sich in Folgereaktionen aber analog verhalten. Eine Erweiterung dieses Syntheseschrittes auf γ -Cyclodextrin ist auch möglich, doch werden hier sehr komplexe Produktgemische gebildet. Eine Isomerentrennung ist in dem Fall mit erheblichem Aufwand verbunden, sodass im Rahmen dieser Arbeit auf die Synthese γ -Cyclodextrin-basierter Derivate verzichtet wurde.

^[126] T. Lecourt, A. Herault, A. J. Pearce, M. Sollogoub, P. Sinaï, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2960–2971.

In Tabelle 2.2 sind die gewählten Reaktionsbedingungen dargestellt.

Tabelle 2.2: Bedingungen und *Scale-Up* der selektiven Debenzylierung von perbenzyliertem β -Cyclodextrin **2.32**.



Eintrag	DIBAL-H [Äq.]	Ansatzgröße	T [°C]	t	Ausbeute [%]	
					2.21	2.33
1	48.0	1.65 mmol	50	1 d	91	–
2 ^[a]	48.0	6.61 mmol	50 / 60	2 d / 2 d	28	17
3	22.0	6.61 mmol	60	2.5 h	48	46

^[a] 3-Fach und 4-Fach debenzylierte Verbindungen erhalten.

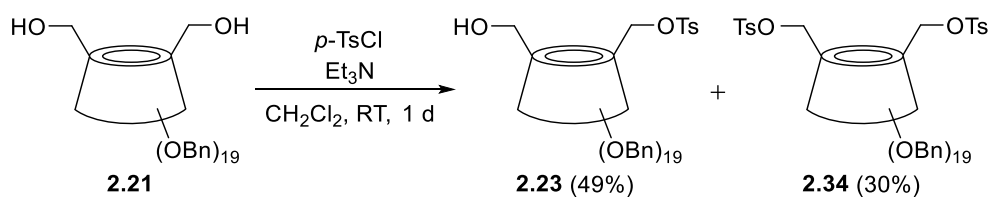
Eintrag 1 zeigt die Reaktion mit den optimierten Reaktionsbedingungen aus der Masterarbeit.^[13] Es wurden 48 Äquivalente DIBAL-H verwendet und die Reaktionslösung wurde einen Tag bei 50 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über eine sehr niedrig gepackte Kieselgel-Säule konnte das gewünschte Diol **2.21** in einer Ausbeute von 91% erhalten werden. Die Bildung größerer Mengen an Nebenprodukten sowie nicht umgesetztes Edukt wurden nicht direkt beobachtet.

Da für die Folgereaktionen eine größere Menge der doppelt entschützten Verbindung nötig war, wurde nachfolgend ein *Scale-Up* der Reaktion um den Faktor 4 durchgeführt (Eintrag 2). Bei einer identischen Durchführung zeigten sich bei einer Ansatzgröße von 20 g jedoch unerwartete Probleme, da eine Produktbildung mittels Dünnschichtchromatographie (DC) nach einem Tag bei 50 °C kaum beobachtet werden konnte. Deshalb wurde die Reaktionszeit zunächst verdoppelt und anschließend zwei weitere Tage bei 60 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit zeigte sich noch immer ein sehr unvollständiger Umsatz. Sehr gut war jedoch die Zunahme unerwünschter mehrfach debenzylierter Nebenprodukte bei längeren Reaktionszeiten zu beobachten, woraufhin beschlossen wurde, die Reaktion zu beenden. Es konnte nur eine geringe Ausbeute von 28% der zweifach debenzylierten Verbindung **2.21** erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde noch zu 17% das einfach debenzylierte β -Cyclodextrin **2.33** erhalten, das durch einen nochmaligen Debenzylierungsschritt in das gewünschte Produkt überführt werden könnte.

In Eintrag 3 sind angepasste Reaktionsbedingungen dargestellt, die im *Scale-Up* ein besseres Ergebnis zeigten. Mit nur 22 Äquivalenten DIBAL-H konnte bereits nach 2.5 Stunden bei 60 °C das gewünschte Diol **2.21** in einer Ausbeute von 48% isoliert werden. Obwohl weniger Reagenz zugesetzt wurde, zeigte sich ein nahezu vollständiger Umsatz des Startmaterials, und als alleiniges Nebenprodukt fiel erneut der Alkohol **2.33** in einer Ausbeute von 46% an. Weitere Parameter, die in dieser Reaktion im Vergleich zu der Vorherigen in Eintrag 2 verändert wurden, sind eine stark verminderte Lösungsmittelmenge und damit gestiegene Konzentration der Reaktionspartner, sowie eine veränderte und vereinfachte Durchführung der Aufarbeitung.

Bei den durchgeführten Reaktionen bestätigte sich ein Trend, der auch während der Masterarbeit beobachtet werden konnte. So ist eine Reproduzierbarkeit der Debenzylierungsreaktion nur eingeschränkt gegeben. Bei der parallelen Durchführung zweier exakt gleich angesetzter Reaktionen verhalten sich beide nicht zwangsläufig gleich. Es konnten teilweise signifikante Schwankungen im Umsatz-Zeit-Verlauf und in den isolierten Ausbeuten beobachtet werden. Obwohl mit den ersten Reaktionsbedingungen insgesamt die besten Ausbeuten erzielt werden konnten, bietet sich im *Scale-Up* die Durchführung mit reduzierter Lösungsmittel- und DIBAL-H-Menge an.

Das erhaltene β-Cyclodextrin-Diol **2.21** wurde im nächsten Reaktionsschritt an nur einer der beiden Alkoholfunktionalitäten tosyliert (Schema 2.11).



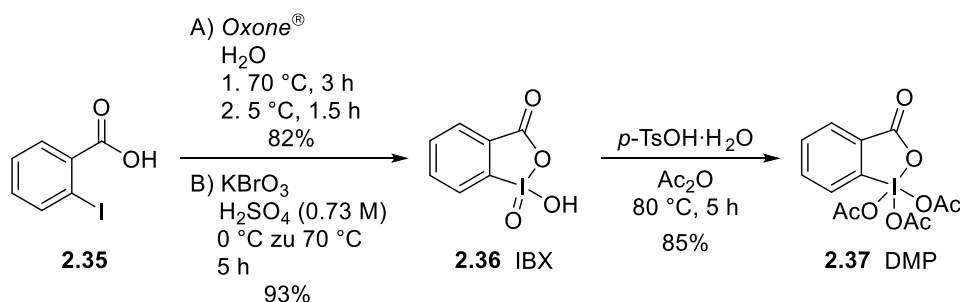
Schema 2.11: Monotosylierung des β-Cyclodextrin-Diols **2.21**.

Die Tosylgruppe dient in den nächsten Reaktionen zunächst als Schutzgruppe und fungiert bei der Substitutionsreaktion mit dem SiFA-Thiol **1.67** im späteren Verlauf als Abgangsgruppe. Wie bereits im Kenntnisstand beschrieben, mussten bei der Umsetzung die Äquivalente der verwendeten Reagenzien genau angepasst werden. Bei Verwendung von nur 1.1 Äquivalenten *p*-TsCl und Triethylamin konnte durch die Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes keine Produktbildung beobachtet werden (Abbildung 2.6). Bei einem zu großen Überschuss wird hingegen die doppelte Tosylierung favorisiert. Bei der abgebildeten Monotosylierung wurden vier Äquivalente eingesetzt, wodurch das gewünschte

monotosylierte Cyclodextrin **2.23** in einer Ausbeute von 49% erhalten werden konnte. Als Nebenprodukt entstand das Bitosylat **2.34** zu 30%.

In einer weiteren Reaktion zeigte sich bei einer Reduzierung der Reagenz-Äquivalente auf drei eine Ausbeute des Monotosylats von 31%. Das Bitosylat wurde nicht gebildet und nicht umgesetztes Edukt-Diol **2.21** konnte in Summe quantitativ (69%) reisoliert werden. So ergibt sich für eine einmalige Durchführung der Monotosylierung mit 49% eine bessere Ausbeute mit vier Äquivalenten der Reagenzien. Bei wiederholter Synthese unter Berücksichtigung reisolierter Edukte, die bei erneuter Tosylierung als Startmaterial wiederverwendet werden können, ist mit 31% Umsatz eine quantitative Ausbeute der Zielverbindung **2.23** mit drei Reagenz-Äquivalenten möglich.

Der nächste Reaktionsschritt in der Synthesesequenz ist die Oxidation des freien primären Alkohols zum Aldehyd. Als mildes Oxidationsmittel wurde für diesen Reaktionsschritt DESS-MARTIN-Periodinan (DMP, **2.37**) eingesetzt, welches in einer zweistufigen Synthese ausgehend von 2-Iodbenzoesäure **2.35** dargestellt wurde (Schema 2.12).^[13]



Schema 2.12: Zweistufige Synthese von DMP **2.37** über IBX **2.36**.^[13]

In dem ersten Schritt wurde durch Oxidation 2-Iodoxybenzoesäure (IBX, **2.36**) gebildet. Während der Masterarbeit wurde dafür eine vereinfachte Synthese nach FRIGERIO *et al.* herangezogen, in der das Oxidationsmittel Kaliumperoxomonosulfat in der Form des Tripelsalzes Oxone[®] Verwendung fand (Methode A).^[127] Trotz apparativ einfacher Durchführbarkeit der Reaktion mit einer Ausbeute von 82% zeigte sich das aus diesem Zwischenprodukt synthetisierte DMP als nicht lange lagerfähig. Deshalb wurde das IBX im Rahmen dieser Dissertation nach der Originalvorschrift von DESS und MARTIN hergestellt, das nach Weiterreaktion stabileres DMP liefern sollte (Methode B).^[128] Der apparative Aufwand der Reaktion war deutlich größer, da als Oxidationsmittel Kaliumbromat in Schwefelsäure

^[127] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019–8022.

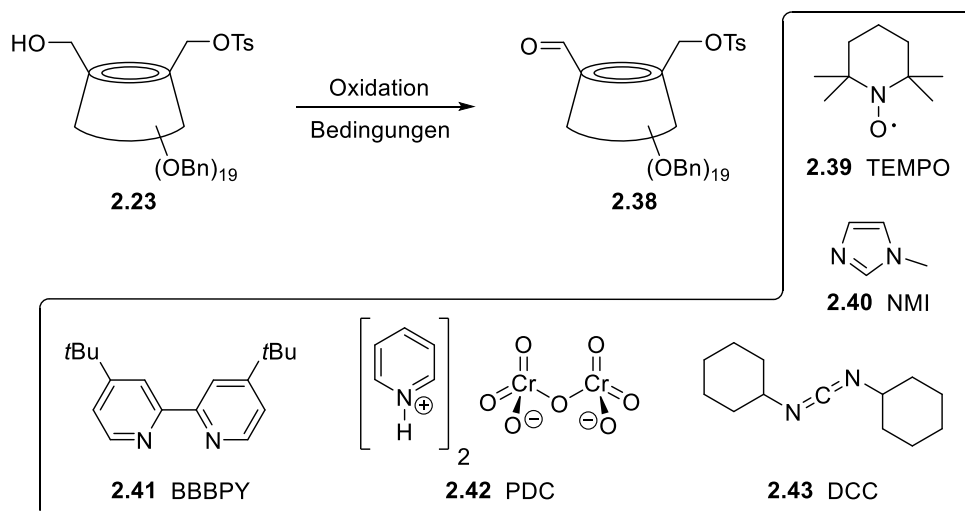
^[128] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.

eingesetzt wurde und entstehende Bromdämpfe im schwachen Argonstrom aus der Apparatur geleitet und neutralisiert werden mussten. Durch diese Methode ergab sich nach 5 Stunden Reaktionszeit bei 70 °C eine bessere Ausbeute von 93% IBX **2.36**.^[13]

Eine anschließende Acetylierung in Anlehnung an eine Vorschrift von SCHIEBERLE *et al.* in Essigsäureanhydrid mit katalytischen Mengen *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (*p*-TsOH·H₂O) ergab das DESS-MARTIN-Periodinan **2.37** in einer Ausbeute von 85%.^[129] Das erhaltene Produkt wies auch nach einer längeren Lagerzeit im Gefrierschrank von mehreren Monaten noch eine gute Oxidationsfähigkeit auf.

Neben der Verwendung von DMP als Oxidationsmittel wurden weitere milde Reaktionsbedingungen getestet, die nach der Oxidation von primären Alkoholen Aldehyde liefern. Eine Überoxidation zur Carbonsäure sollte dabei vermieden werden, da diese die Ausbeute schmälert und die Reinigung des Produktgemisches erschwert. In Tabelle 2.3 sind die verschiedenen Reaktionsbedingungen aufgelistet, die von JENS BITTERMANN im Rahmen seines Wahlpflichtpraktikums durchgeführt wurden. Alle Reaktionsprodukte wurden ohne eine säulenchromatographische Reinigung als Rohprodukte analysiert. Durch eine Veränderung der Oxidationsmethode könnte vor allem die Atomökonomie der Oxidation gesteigert werden, da bei der DMP-Oxidation überstöchiometrische Mengen an Koppelprodukten entstehen.

^[129] I. Sellami, V. Mall, P. Schieberle, *J. Agric. Food. Chem.* **2018**, *66*, 7428–7440.

Tabelle 2.3: Reaktionsscreening zur Oxidation des primären β -Cyclodextrin-Alkohols **2.23** zum Aldehyd **2.38**.


Eintrag	Reaktionsname	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	DESS-MARTIN-Oxidation	DMP, CH ₂ Cl ₂ , RT, 23 h	98
2	ALBRIGHT-GOLDMAN-Oxidation	Ac ₂ O, DMSO, RT, 20 h	quant.
3	PFITZNER-MOFFATT-Oxidation	DCC, Pyridin, TFA, DMSO/Toluol 1:1, RT, 20 h	— ^[a]
4	HOOVER-STAHL-Oxidation	Cu(MeCN) ₄ OTf, BBBPY, TEMPO, NMI, MeCN, Luftatmosphäre, RT, 5 d	—
5	HOOVER-STAHL-Oxidation	Cu(MeCN) ₄ (BF ₄), BBBPY, TEMPO, NMI, MeCN, Luftatmosphäre, RT, 5 d	—
6	COREY-SCHMIDT-Oxidation	PDC, CH ₂ Cl ₂ , RT, 20 h	Spuren
7	TEMPO-Oxidation	TEMPO, PIDA, CH ₂ Cl ₂ , RT, 19 h	—
8	OPPENAUER-Oxidation	Cyclohexanon, Al(O <i>i</i> Pr) ₃ , Toluol, 110 °C, 1 d	—

^[a] Stark verunreinigtes Rohprodukt.

In Eintrag 1 ist die bereits optimierte DESS-MARTIN-Oxidation abgebildet, die nach einer Reaktionszeit von 23 Stunden bei Raumtemperatur den gewünschten Aldehyd **2.38** in einer Ausbeute von 98% lieferte. Das DESS-MARTIN-Periodinan **2.37** wurde in einem Überschuss von 2.5 Äquivalenten zugesetzt, um den vollständigen Ablauf der Reaktion zu gewährleisten.^[13] In einer Testreaktion mit einem großen Überschuss an IBX **2.36** in Ethylacetat bei 70 °C, das bei der Synthese von DMP als Zwischenprodukt gebildet wurde,

konnte das Produkt nur stark verunreinigt und mit unvollständigem Umsatz erhalten werden.

Eintrag 2 zeigt die Durchführung der ALBRIGHT-GOLDMAN-Oxidation. Hierbei wird DMSO mit Essigsäureanhydrid zunächst zu einem Sulfonium-Ion aktiviert. An dieses kann der primäre Alkohol unter Abspaltung von Essigsäure angreifen. Diese Zwischenstufe reagiert unter Abspaltung von Dimethylsulfid und einem weiteren Äquivalent Essigsäure zum Aldehyd. Nach 20 Stunden Reaktionszeit konnte der Aldehyd **2.38** in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Das Gelingen dieser Reaktion war unerwartet, da in vorausgegangenen *Screenings* bereits die mechanistisch ähnliche SWERN-Oxidation als Reaktion über Sulfonium-Ionen getestet wurde, mit der kein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden konnte. Obwohl die Atomökonomie der Reaktion nicht pauschal besser ist, könnte sie als Alternative eingesetzt werden, da der Syntheseaufwand für das DMP vermieden werden kann.

Durch die PFITZNER-MOFFATT-Oxidation, in der ebenfalls aktiviertes DMSO zur Oxidation verwendet wird, konnte nur ein stark verunreinigtes Rohprodukt erhalten werden (Eintrag 3). Zur Aktivierung des Sulfonium-Ions wurde hier *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid **2.43** (DCC) eingesetzt. Eine Produkttrennung könnte säulenchromatographisch durchgeführt werden, doch wäre die isolierte Ausbeute weit niedriger als bei der ALBRIGHT-GOLDMAN-Oxidation.

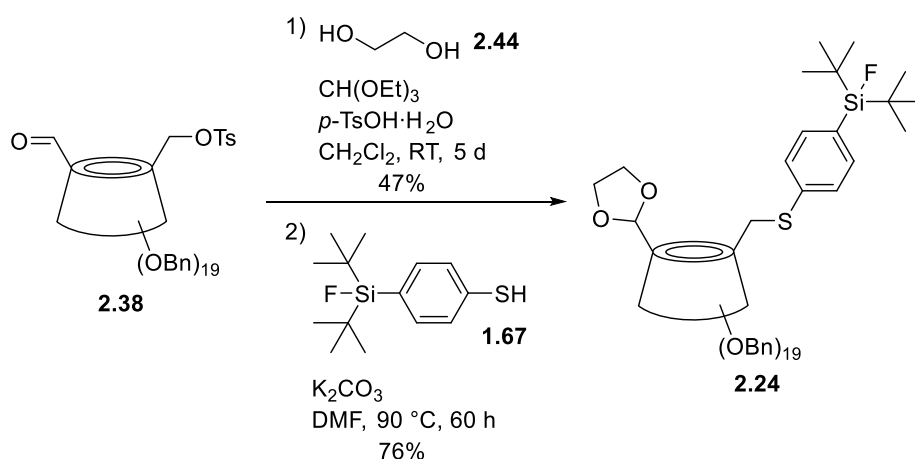
Die nachfolgenden Einträge 4 und 5 zeigen die Kupfer(I)-katalysierte HOOVER-STAHN-Oxidation, bei der Luftsauerstoff als Oxidationsmittel eingesetzt wird. Die Beladung des Katalysatorsystems bestehend aus einem Präkatalysator, 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin **2.41** (BBBPY) als Liganden und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl **2.39** (TEMPO) als Radikalquelle betrug in beiden Reaktionen 5 mol%. *N*-Methylimidazol **2.40** (NMI) wurde als weiterer Ligand mit 10 mol% zugesetzt. Lediglich das Gegenion des Katalysator-Vorläufers wurde zwischen Triflat und Tetrafluoroborat variiert. Oxidationsprodukte konnten in beiden Fällen selbst nach fünf Tagen Reaktionszeit nicht beobachtet werden.

Spuren des Aldehyds **2.38** konnten durch eine COREY-SCHMIDT-Oxidation mit drei Äquivalenten des CORNFORTH-Reagenzes Pyridiniumdichromat **2.42** (PDC) erhalten werden (Eintrag 6). Aufgrund der geringen Menge des Oxidationsproduktes lohnte sich eine weitergehende Reinigung nicht.

In den Einträgen 7 und 8 sind die Bedingungen einer TEMPO- und OPPENAUER-Oxidation dargestellt, die beide kein Produkt lieferten. Bei der TEMPO-Oxidation wird der Alkohol

durch ein stabilisiertes Radikal oxidiert. Als Co-Oxidator wird in stöchiometrischer Menge Diacetoxyiodbenzol **1.25** (PIDA) eingesetzt, das den Katalysator reaktiviert. Bei der OPPENAUER-Oxidation wird der Alkohol aluminiumkatalysiert oxidiert. Dabei wird ein Keton zugesetzt, das zeitgleich zum Alkohol reduziert wird. Die Rückreaktion ist auch als MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY-Reduktion bekannt. In dieser Testreaktion wurden ein Äquivalent Aluminiumisopropoxid und 20 Äquivalente Cyclohexanon verwendet. Nach einem Tag Reaktionszeit bei 110 °C konnte kein Oxidationsprodukt erhalten werden.

Um den perbenzylierten Vorläufer der β -Cyclodextrin-SiFA-Verbindung **2.24** zu erhalten, musste der Aldehyd im nächsten Schritt geschützt werden. Dazu wurde als Strukturmotiv ein 1,3-Dioxolan gewählt, da dieses unten den nachfolgenden Reaktionsbedingungen stabil war und bei Bedarf in BRØNSTED-saurer Umgebung abgespalten werden kann. Anschließend konnte die Substitutionsreaktion der Tosylatgruppe mit dem SiFA-Thiol **1.67** durchgeführt werden. Die Reaktionsbedingungen sind in Schema 2.13 dargestellt.^[13]



Schema 2.13: Acetalisierung und nucleophile Substitution zur Synthese der Schlüsselkomponente **2.24**.

Das Acetal **2.22** wurde mit 15 Äquivalenten Ethylenglycol **2.44**, 7.5 Äquivalenten Triethylorthoformiat und *p*-TsOH·H₂O als BRØNSTED-sauren Katalysator gebildet. Das bei der Reaktion freigesetzte Wasser wird durch Umsetzung mit dem Triethylorthoformiat entfernt und das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite der Produkte verschoben. Allerdings konnte selbst nach fünf Tagen Reaktionszeit nur eine Ausbeute von 47% erzielt werden. Es gelang jedoch einen Teil des nicht umgesetzten Edukts **2.38** (38%) zu reisolieren. Unter Berücksichtigung des reisolierten Aldehyds lag die Ausbeute des Dioxolans **2.22** bei 76%.^[13]

Die nucleophile Substitution des Tosylats mit dem SiFA-Thiol **1.67** wurde in DMF durchgeführt. Zur Deprotonierung des Thiols wurde Kaliumcarbonat verwendet und das

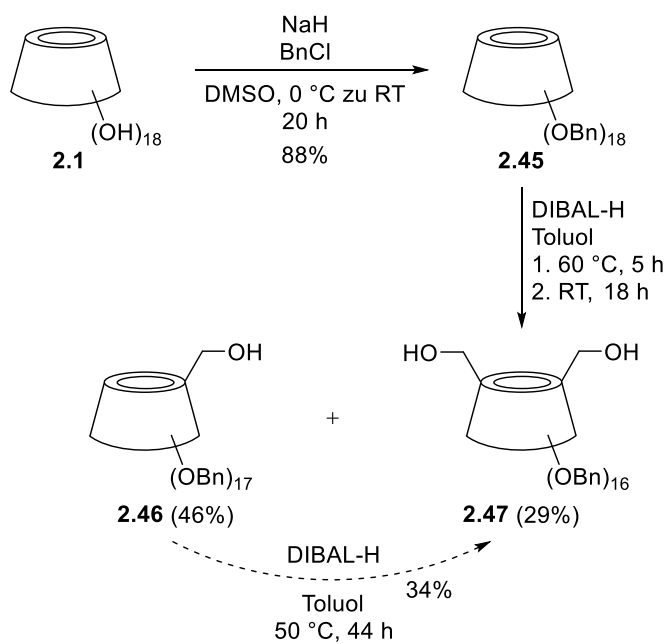
Reaktionsgemisch 60 Stunden bei 90 °C gerührt. Mit einem großen Überschuss von zehn Äquivalenten des Thiols konnte eine Ausbeute von 76% des SiFA-Konjugats **2.24** erreicht werden. Ein nicht quantifizierter Teil des überschüssigen Thiols konnte nach der Reaktion als Rohprodukt reisoliert werden. Bei der Durchführung der Substitution in der Masterarbeit konnten aufgrund begrenzter Verfügbarkeit nur fünf Äquivalente der SiFA-Verbindung **1.67** verwendet werden. Die Ausbeute fiel mit 47% deutlich geringer aus, was die Wichtigkeit großer Überschüsse in der Cyclodextrin-Chemie weiter verdeutlicht.^[13]

Die Gesamtausbeute der bifunktionalisierten SiFA-Verbindung **2.24** ausgehend von nativem β-Cyclodextrin **2.2** über sechs Reaktionsschritte betrug 25%. Unter Berücksichtigung reisolierter Edukte und wiederverwendbarer Nebenprodukte steigert sich diese Ausbeute auf 54%.

Synthese der α-Cyclodextrin-[¹⁹F]SiFA-Konjugate

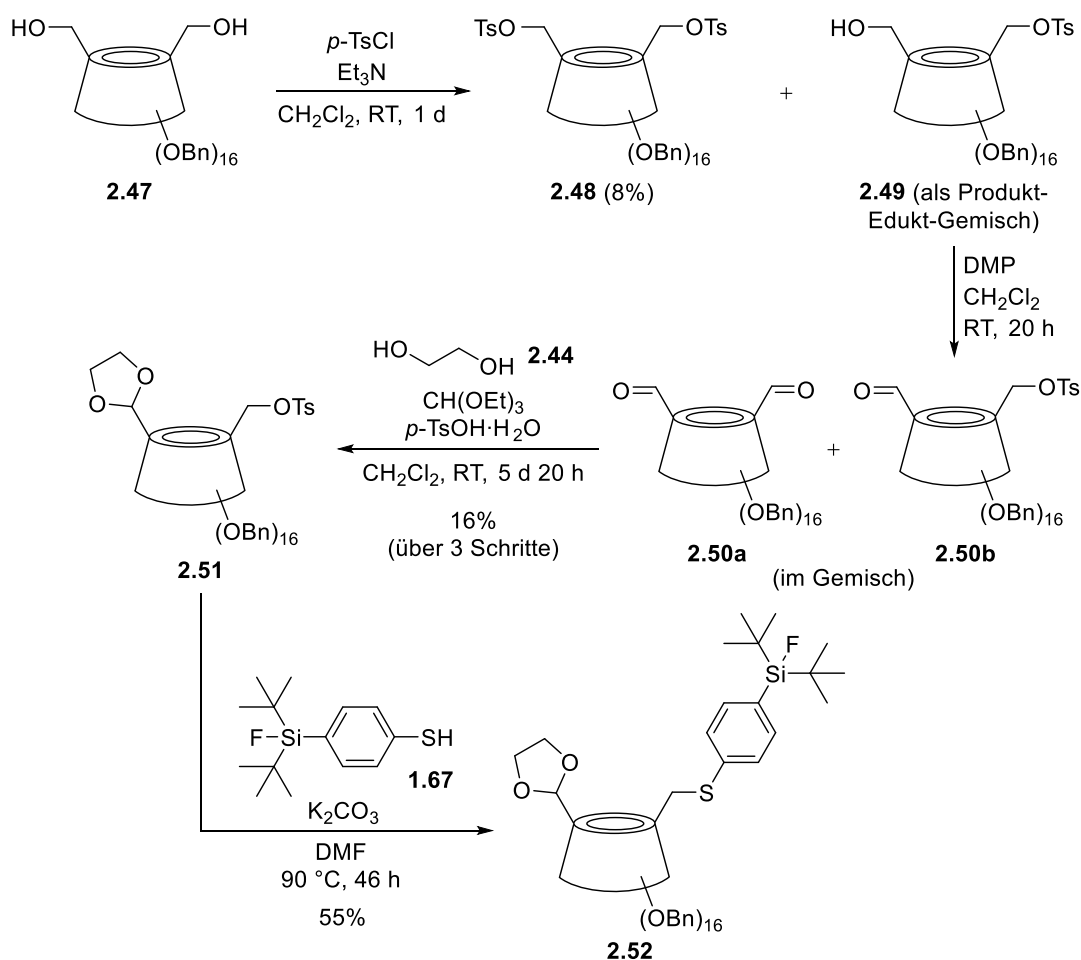
Der verwendete Syntheseweg wurde im Folgenden analog auf α-Cyclodextrin übertragen. Ausgehend von nativem α-Cyclodextrin **2.1** wurde über sechs Reaktionsschritte die entsprechende perbenzylierte [¹⁹F]SiFA-Verbindung gebildet, ohne die Reaktionsschritte erneut zu optimieren.

Im ersten Reaktionsschritt wurde das cyclische Oligosaccharid **2.1** perbenzyliert und ergab das Produkt **2.45** in einer Ausbeute von 88%. Für die selektive Debenzylierung mit DIBAL-H wurden 20 statt 22 Äquivalente des Reagenzes verwendet. Nach fünf Stunden bei 60 °C und weiteren 18 Stunden bei Raumtemperatur konnte das Diol **2.47** nur in einer Ausbeute von 29% isoliert werden. Als Nebenprodukt wurden 46% des Alkohols **2.46** erhalten. Trotz ähnlicher Reaktionstemperaturen und verlängerter Reaktionszeit bildete sich demnach deutlich weniger des doppelt entschützten α-Cyclodextrins, verglichen mit den β-Cyclodextrin-Derivaten. Der Anteil an Nebenprodukten stieg dabei kontinuierlich an, sodass die Reaktion schließlich in einem frühen Stadium beendet wurde. Der gewonnene Alkohol **2.46** konnte in einer erneut durchgeführten Debenzylierungsreaktion bei unvollständigem Umsatz zu 34% in das Diol **2.47** überführt werden (Schema 2.14).



Schema 2.14: Darstellung des α-Cyclodextrin-Diols **2.47** aus nativem α-Cyclodextrin **2.1**.

Im nachfolgenden Schema 2.15 sind die verbliebenen Syntheseschritte dargestellt. Begründet durch sehr ähnliche Polaritäten der Verbindungen gelang dabei eine vollständige Reinigung des Produkts erst nach den ersten drei Reaktionsschritten.



Schema 2.15: Vierstufige Synthese der α -Cyclodextrin-basierten Schlüsselverbindung **2.52**.

Bei der Monotosylierung des Diols **2.47** wurden drei Äquivalente *p*-TsCl und Triethylamin eingesetzt, um die Bildung des Bitosylats **2.48** weitestgehend zu unterbinden. Nach einem Tag bei Raumtemperatur wurde ein nur schwer säulenchromatographisch trennbares Produkt-Edukt-Gemisch und wenig Bitosylat (8%) erhalten. Daraufhin wurde entschieden, das Produktgemisch **2.49** im nächsten Schritt ohne weitere Reinigungsversuche zu verwenden und zur Gewährleistung eines vollständigen Umsatzes im Oxidationsschritt einen größeren Überschuss von vier Äquivalenten DESS-MARTIN-Periodinan einzusetzen. Da sich hier die Polaritäten beider Edukte gleichmäßig änderten, wurde erneut auf Versuche zur Separation des Dialdehyds **2.50a** und des gewünschten monooxidierten Cyclodextrins **2.50b** verzichtet. In der anschließenden Acetalbildung wurde von einer 100%igen Reinheit des Startsubstrats ausgegangen, da ohnehin ein großer Überschuss der Reagenzien mit 15 Äquivalenten Ethylenglycol **2.44** und 7.5 Äquivalenten Triethylorthoformiat zugesetzt wurde. Nach einer Reaktionszeit von fast sechs Tagen konnte das gewünschte 1,3-Dioxolan **2.51** in einer Ausbeute von 16% über drei Schritte erhalten werden. Ein Teil des Edukt-Aldehyd-Gemisches **2.50** zeigte trotz langer Reaktionszeit und Überschüssen an

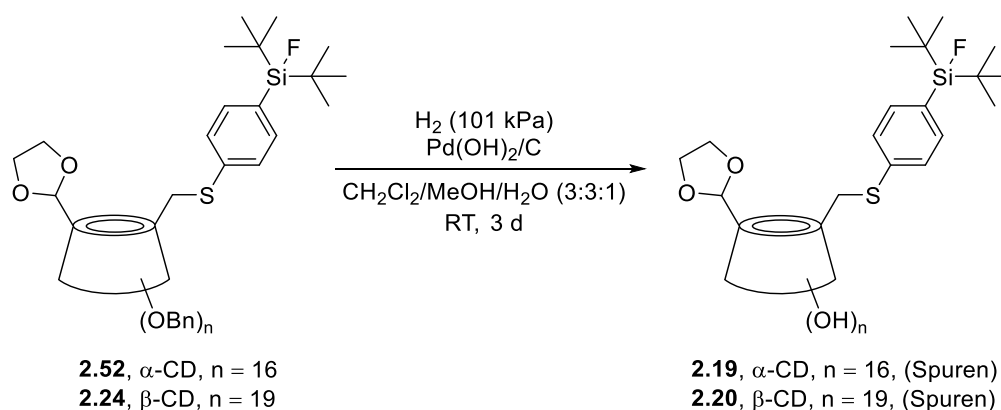
Reagenzien keine Reaktion und konnte mit 19% über drei Schritte reisoliert werden. Eine Wiederverwendung wäre hier möglich.

Die Substitution mit dem SiFA-Thiol **1.67** zur Darstellung der perbenzylierten α -Cyclodextrin-SiFA-Schlüsselverbindung **2.52** konnte in einer Ausbeute von 55% durchgeführt werden. Die Gesamtausbeute über dem zum β -Cyclodextrin analogen, nicht auf α -Cyclodextrin optimierten Syntheseweges, belief sich auf 2%. Unter Berücksichtigung der isolierten, wiederverwendbaren Nebenprodukte und Edukte kann die Ausbeute mit 13% beziffert werden, was die Notwendigkeit zur erneuten Optimierung beim Wechsel von β - auf α -Cyclodextrine unterstreicht, da bei den β -Cyclodextrin-Derivaten bereits eine Gesamtausbeute von 25% ohne Einbezug der wiederverwendbaren Reaktanten möglich war.

Testreaktionen zur hydrogenolytischen Debenzylierung

Den Abschluss in der Synthese bifunktionalisierter Cyclodextrin-basierter SiFA-Verbindungen sollte die Abspaltung der Benzylschutzgruppen darstellen, um die wasserlöslichen Hydroxygruppen freizulegen. Dafür wurde die palladiumkatalysierte hydrogenolytische Debenzylierung als Standardreaktion zur Entschützung perbenzylierter Cyclodextrine gewählt, in der molekularer Wasserstoff eingesetzt wird. Während der Masterarbeit konnte durch diese Reaktion im Mikromolmaßstab erfolgreich das β -Cyclodextrin-basierte Reaktionsprodukt **2.20** erhalten werden, das aber noch Verunreinigungen durch unvollständige Debenzylierung aufwies.^[13] Um diesem entgegenzuwirken, wurde in den vorliegenden Debenzylierungsversuchen eine kräftigere Durchmischung der Reaktionsgemische gewährleistet und eine größere Menge Palladiumhydroxid auf Aktivkohle als Katalysator zugegeben.

Die Reaktionen sind in Schema 2.16 dargestellt.



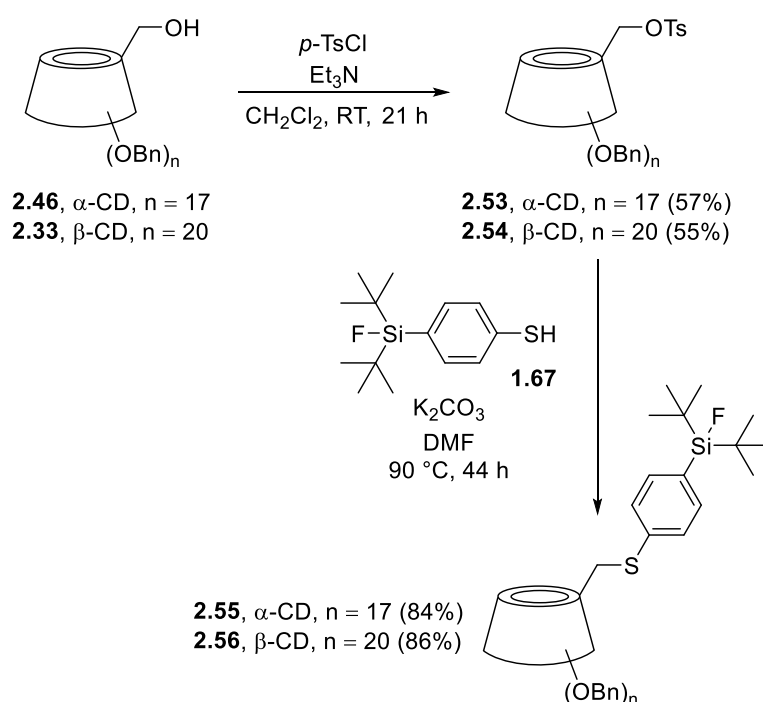
Schema 2.16: Testreaktionen zur hydrogenolytischen Debenzylierung der perbenzylierten Derivate, um die hydrophilen Zielmoleküle **2.19** und **2.20** zu erhalten.

Als Reaktionsmedium wurde ein Gemisch aus den drei Lösungsmitteln Dichlormethan, Methanol und Wasser gewählt, das in der Lage sein sollte, die unterschiedlich stark debenzylierten Zwischenprodukte zu lösen. Das Edukt sowie die anfänglich noch zu einem Großteil benzylierten Intermediate zeigten eine gute Löslichkeit in Dichlormethan, sind jedoch unlöslich in Wasser. Mit Fortschreiten der Reaktion wurden die Produkte immer besser wasserlöslich, sowie weniger löslich in Dichlormethan. In beiden Reaktionen wurde eine sehr hohe Katalysatorbeladung des PEARLMAN-Katalysators $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ von 10.6 oder 12.6 g/mmol eingesetzt, da pro Molekül 16 beziehungsweise 19 Benzylgruppen abgespalten werden mussten.

In den Debenzylierungsreaktionen beider Cyclodextrin-Derivate konnten nach einer Reaktionszeit von drei Tagen bei Raumtemperatur nur Spuren der Zielverbindungen **2.19** und **2.20** massenspektrometrisch nachgewiesen werden. In den NMR-Spektren zeigte sich eine fast vollständige Zersetzung des Cyclodextrin-Rückgrats. Ebenfalls erwies sich die Si–F-Bindung unter den leicht basischen Reaktionsbedingungen als nicht hinreichend stabil und hydrolysierte teilweise. Selbst bei Erhalt der Cyclodextrin-Einheit wäre eine Trennung der debenzylierten Verbindungen mittels präparativer Säulenchromatographie auf Normalphase nicht möglich, da die Verbindungen durch ihre ausgeprägte Polarität nicht mit den üblichen Lösungsmitteln eluieren würden. Eine *Reversed-Phase*-Chromatographie wäre in diesem Fall möglicherweise zielführend. Die Zersetzung des Cyclodextrins war unerwartet, zumal diese während der Testreaktion in der Masterarbeit im kleineren Maßstab (23 μmol gegen 80 μmol) kaum beobachtet werden konnte.^[13]

Bei anderen Beispielen zur vollständigen Debenzylierung von Cyclodextrin-Derivaten wird zur Beschleunigung der Reaktion häufig ein BRØNSTED-saurer Co-Katalysator wie Trifluoressigsäure zugesetzt. In diesen Reaktionen bot sich ein derartiger Zusatz jedoch nicht an, da die Acetal-Schutzgruppe unter wässrig-sauren Bedingungen abgespalten werden würde. Der freiwerdende Aldehyd könnte unter den reduzierenden Bedingungen in den Alkohol umgewandelt werden, welches das Ziel der definierten Bifunktionalisierung von Cyclodextrin-SiFA-Derivaten untergraben würde.

Um Fehler in der Reaktionsdurchführung auszuschließen, sollte eine weitere Debenzylierungsreaktion durchgeführt werden. Da in den vorherigen Reaktionen die gesamten Mengen der vorhandenen perbenzylierten SiFA-Vorläufer eingesetzt werden mussten, und eine erneute Synthese sehr zeitaufwändig gewesen wäre, wurde zur Wiederholung der Reaktion ein einfacheres Substrat gewählt. Der Syntheseweg ist in Schema 2.17 abgebildet.



Schema 2.17: Darstellung strukturell vereinfachter Cyclodextrin-[¹⁹F]SiFA-Konjugate.

Ausgehend von den als Nebenprodukten erhaltenen monodebenzylierten Cyclodextrinen **2.46** und **2.33** wurde in einer Tosylierungsreaktion das Monotosylat gebildet. Es wurden fünf Äquivalente der Reagenzien eingesetzt, wodurch Ausbeuten von 57% (**2.53**, α -Cyclodextrin) und 55% (**2.54**, β -Cyclodextrin) erzielt werden konnten. Nicht umgesetzte Edukte konnten jeweils reisoliert werden. Die anschließende Substitution der Tosylatgruppe

2.5 Zusammenfassung und Ausblick

Das erste Projekt der Dissertation behandelte die Synthese bifunktionalisierter Cyclodextrin-basierter SiFA-Verbindungen zur Steigerung der Löslichkeit von Markierungsvorläufern in wässrigen Medien. Dabei gelang es, die bereits im Rahmen der Masterarbeit erarbeitete Synthese von β -Cyclodextrin-Derivaten weiter zu optimieren. So konnte, neben einem Protokoll zum *Scale-Up* der selektiven Debenzylierungsreaktion mit DIBAL-H, auch ein *Screening* milder Oxidationsbedingungen zur Synthese von Aldehyden aus primären Alkoholen an β -Cyclodextrinen erarbeitet werden. Hier stellte sich die ALBRIGHT-GOLDMAN-Oxidation als Alternative zur DESS-MARTIN-Oxidation heraus.

Schließlich wurde die Synthese auf α -Cyclodextrin übertragen, das im nicht funktionalisierten Zustand eine deutlich höhere Wasserlöslichkeit als β -Cyclodextrin aufweist und eine isomerenreine Zielverbindung liefern sollte. Die erfolgreich synthetisierten perbenzylierten Markierungsvorläufer sind in Abbildung 2.7 dargestellt.

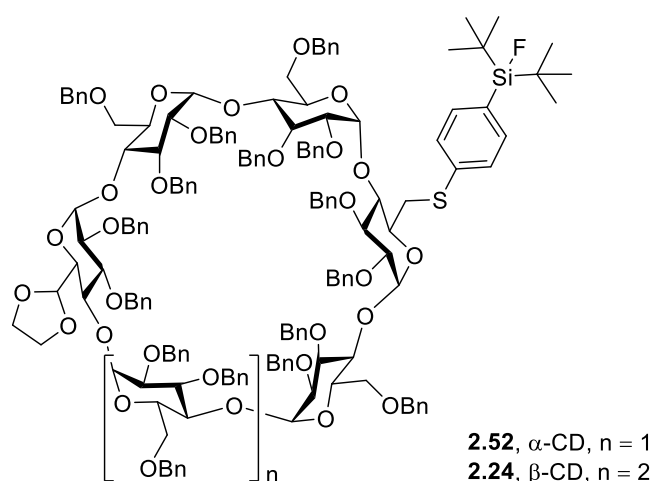
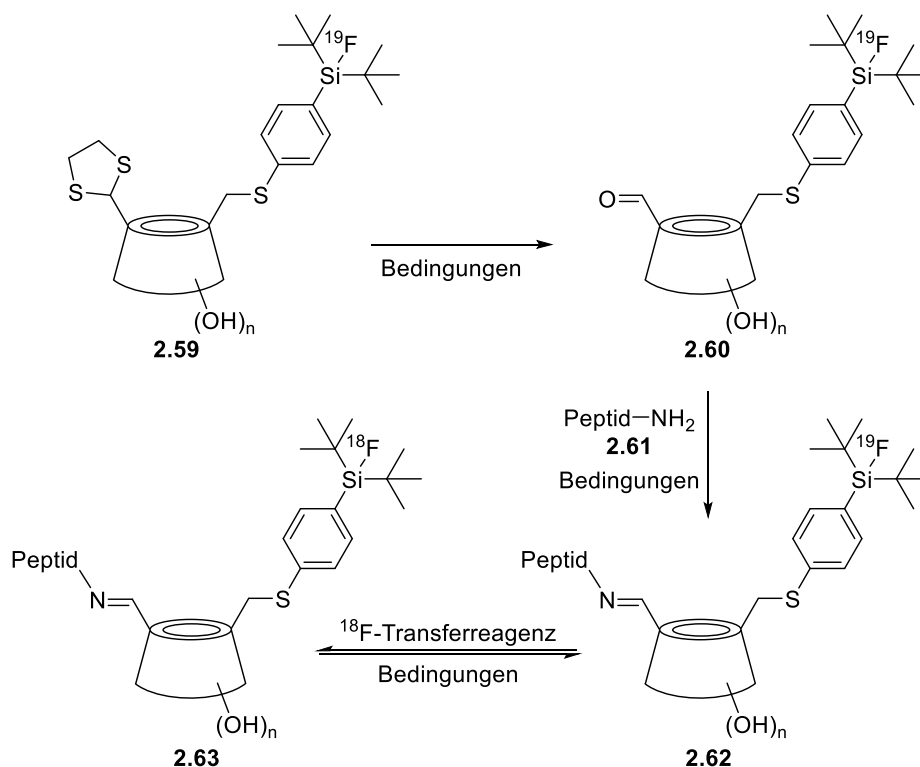


Abbildung 2.7: Erfolgreich dargestellte Schlüsselverbindungen auf α - und β -Cyclodextrin-Basis.

Ausgehend von den nativen Cyclodextrinen konnte für das α -Cyclodextrin-Derivat **2.52** eine Gesamtausbeute von 2% über sechs Schritte erzielt werden. Das β -Cyclodextrin-Derivat **2.24** konnte in einer Gesamtausbeute von 25% isoliert werden. Unter Berücksichtigung reisolierter Edukte und isolierter Nebenprodukte, die erneut den Reaktionen zugeführt werden können, stiegen die Ausbeuten auf 13% respektive 54%.

Eine vollständige Debenzylierung der Verbindungen zur Erzielung der Wasserlöslichkeit konnte jedoch nicht erreicht werden, da die Cyclodextrine unter den gegebenen Reaktionsbedingungen zur Zersetzung neigten.

Um in Zukunft eine erfolgreiche Debenzylierung unter Zusatz eines BRØNSTED-sauren Co-Katalysators zu ermöglichen, könnte eine andere Schutzgruppe für den Aldehyd eingeführt werden. Hierfür könnte ein 1,3-Dithiolan eingesetzt werden, da dieses unter allen nachfolgenden Reaktionsbedingungen stabil sein sollte und gleichzeitig vielfältig entschützt werden kann.^[130] Sollte so eine zuverlässige Synthese der bifunktionalisierten Cyclodextrin-Derivate möglich sein, könnte die Aldehyd-Funktionalität nach Spaltung des Dithiolans **2.59** für die Reaktion mit Biomolekülen zur Verfügung stehen (Schema 2.19).



Schema 2.19: Allgemeiner Syntheseweg zur potenziellen Darstellung Cyclodextrin-basierter ¹⁸F-Radiotracer **2.63** für Anwendungen in der Positronen-Emissions-Tomographie über 1,3-Dithiolane.

Der Vorläufer eines Radiopharmakons **2.62** könnte bei Bedarf durch den Einsatz eines ¹⁸F-Transferreagenzes markiert werden, um als wasserlöslicher *Tracer* **2.63** in der Positronen-Emissions-Tomographie zu dienen.

^[130] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, USA, **2007**.

2.6 Experimenteller Teil

2.6.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Präparative Verfahren

Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen unter Ausschluss von Feuchtigkeit und Sauerstoff in ausgeheizten, sekurierten und mit Septen verschlossenen Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die benötigten trockenen Lösungsmittel CH₂Cl₂, Et₂O, MeCN, THF und Toluol wurden einem *Solvent Purification System* der Firma MBRAUN des Typs *SPS-500* entnommen. Alle übrigen trockenen Lösungsmittel wurden über Molekularsieb getrocknet kommerziell erworben. Das Einfüllen der Substanzen in die Apparaturen erfolgte bei Flüssigkeiten mit Einwegspritzen. Feststoffe und geringe Flüssigkeitsmengen in Mikroliterpipetten wurden im leichten Argon-Gegenstrom durch Entfernen des Septums eingefüllt. Während der Reaktion wurde ein leichter Überdruck an Inertgas, beziehungsweise ein Druckausgleich in der Apparatur durch Anlegen eines mit Argon gefüllten Ballons sichergestellt. Bei Verwendung von entgasten Lösungsmitteln wurden diese mittels der *Freeze-Pump-Thaw*-Methode durch Wiederholung in mindestens vier Cyclen entgast. Lösungen von synthetisierten GRIGNARD-Reagenzien wurden vor Gebrauch mit Iod und LiCl in THF nach KNOCHEL^[131] titriert. Die eingesetzten Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, ACROS ORGANICS, ALFA AESAR, BIOSYNTH, BLDPHARM, CARBOLUTION, CHEMPUR, DEUTERO, EURISOTOP, FISHER SCIENTIFIC, FLUOROCHEM, GELEST, GRÜSSING, J&K SCIENTIFIC, MERCK, RIEDEL-DE HAËN, SIGMA-ALDRICH, TCI und THERMO SCIENTIFIC bezogen.

Reaktionskontrolle

Die Reaktionskontrolle und Bestimmung der R_f-Werte erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (DC). Dabei wurde in der Regel Kieselgel auf einem Aluminiumträger als stationäre Phase (*ALUGRAM® Xtra Sil G UV₂₅₄* der Firma MACHEREY-NAGEL) verwendet. Bei Verwendung von neutralem Aluminiumoxid auf Polyester (*POLYGRAM® Alox N UV₂₅₄* der Firma MACHEREY-NAGEL) als stationäre Phase ist darauf hingewiesen. Als mobile Phase wurden die jeweils angegebenen Lösungsmittelgemische verwendet. Die DC-Chromatogramme wurden zuerst

^[131] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 5, 890–891.

unter UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) untersucht und schließlich durch Eintauchen in eine Anfärbereagenz-Lösung und Trocknen mit einem Heißluftföhn permanent eingefärbt.

Ammoniummolybdatlösung: 2.00 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 4.20 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$,
20.0 mL konz. H_2SO_4 , 200 mL demineralisiertes H_2O .

Anisaldehydlösung: 12.8 mL *p*-Anisaldehyd, 4.80 mL Eisessig, 13.2 mL
konz. H_2SO_4 , 440 mL EtOH.

Kaliumpermanganatlösung: 9.00 g KMnO_4 , 12.6 g K_2CO_3 , 15.0 mL *aq.* NaOH-Lösung
(5%ig), 900 mL demineralisiertes H_2O .

Ninhydrinlösung: 300 mg Ninhydrin, 200 mL Aceton.

Säulenchromatographie und Filtrationen

Die präparative säulenchromatographische Reinigung der Produkte erfolgte an unterschiedlichen stationären Phasen der Firma MACHEREY-NAGEL und den jeweils angegebenen Eluentengemischen bei leicht erhöhtem Druck. Folgende stationäre Phasen wurden verwendet:

- Kieselgel 60 (Porenweite: 60 Å, 230–400 mesh, Partikelgröße: 40–63 μm)
- Aluminiumoxid neutral (Alox N, Porenweite: 90 Å, Partikelgröße: 50–200 μm)
- Aluminiumoxid basisch (Alox B, Porenweite: 90 Å, Partikelgröße: 50–200 μm)

Nach der Reinigung wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Produkte am Feinvakuum getrocknet. Die Verwendung von neutralem oder basischen Aluminiumoxid ist in der Regel frei wählbar. Sollte die Stabilität der Verbindungen vom pH-Wert des verwendeten Aluminiumoxids abhängig sein, so wird darauf durch Unterstreichen in der Vorschrift hingewiesen. Sofern nicht anders darauf hingewiesen, wurde das Alox mindestens zwei Stunden vor Beginn der Benutzung durch den Zusatz von 6% w/w Wasser und kräftigem Schütteln auf Aktivität III aktiviert.

Bei Filtrationen über *Celite*[®] wurde *Hyflo Super Cel*[®] der Firma CARL ROTH eingesetzt.

Für Filtrationen durch Spritzenfilter wurden *CHROMAFIL*[®] *Xtra PTFE-45/25* der Firma MACHEREY-NAGEL verwendet.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an FT-NMR-Geräten der Firmen AGILENT und BRUKER der Typen DD2 (500 MHz), Avance III HD NanoBay (400 MHz), und Avance III HD Spektrometern (500, 600 und 700 MHz) bei Raumtemperatur aufgenommen. Die ¹³C- und ³¹P-Spektren wurden ¹H-Breitband-entkoppelt gemessen. ²⁹Si-Spektren wurden mittels INEPT-Pulssequenz aufgenommen und erscheinen somit ¹H-entkoppelt. Die chemische Verschiebung δ wurde in ppm und die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Die Signale wurden in ¹H-NMR-Spektren auf das Restprotonensignal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels referenziert. In ¹³C-NMR-Spektren wurde das Kohlenstoffsignal des Lösungsmittels verwendet. Als Lösungsmittel dienten bei den Messungen Benzol-d₆ (C₆D₆: $\delta(^1\text{H}) = 7.16$, $\delta(^{13}\text{C}) = 128.06$), Chloroform-d₁ (CDCl₃: $\delta(^1\text{H}) = 7.26$, $\delta(^{13}\text{C}) = 77.16$), Dimethylsulfoxid-d₆ (DMSO-d₆: $\delta(^1\text{H}) = 2.50$, $\delta(^{13}\text{C}) = 39.52$) und Methanol-d₄ (MeOH-d₄: $\delta(^1\text{H}) = 3.31$, $\delta(^{13}\text{C}) = 49.00$).^[132]

In ¹⁵N-, ¹⁹F-, ²⁹Si- und ³¹P-NMR-Spektren wurden die Signale relativ zu externen Standards angegeben. Als externe Standards dienten: flüssiger Ammoniak (NH₃, $\delta(^{15}\text{N}) = 0.00$), Trichlorfluormethan (CFCl₃, $\delta(^{19}\text{F}) = 0.00$), Tetramethylsilan (SiMe₄, $\delta(^{29}\text{Si}) = 0.00$) und Phosphorsäure (H₃PO₄, $\delta(^{31}\text{P}) = 0.00$).

Die Spinmultiplizitäten der Signale in den NMR-Spektren sind wie folgt gekennzeichnet:

s	Singulett	d	Dublett
t	Triplet	q	Quartett
quin	Quintett	sept	Septett

Komplexere Signale sind durch Kombinationen der dargestellten Abkürzungen oder als Multipllett (m) kenntlich gemacht. Breite Singuletts sind zusätzlich mit (br) gekennzeichnet. Signale aus Kopplungssystemen zweiter Ordnung wurden mit Ausnahme von klar differenzierten AB- und AX-Systemen nicht separat kenntlich gemacht und als eigenständige Signale behandelt.

^[132] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. G. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179.

Die Zuordnung der Signale erfolgte durch die Auswertung von DEPT135-NMR-Spektren und diverser 2D-NMR-Messungen wie ¹H-¹H-COSY, ¹H-¹³C-HMBC, ¹H-¹³C-HSQC, ¹H-¹⁵N-HMBC, oder ¹H-¹H-NOESY.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme von hochaufgelösten Massenspektren (HRMS), der in MeCN oder MeOH (HPLC-grade) gelösten und Schwebstoff-freien Proben, erfolgte an folgenden Geräten:

BRUKER *compact QTOF* gekoppelt mit einem AGILENT *1260 HPLC*-System mit einem UV-VIS-DAD/Fluoreszenz-Detektor

THERMO FISHER SCIENTIFIC *LTQ Orbitrap* gekoppelt mit einem *Accela HPLC*-System (HPLC-Säule *Hypersil GOLD*, Länge 50 mm, Innendurchmesser 1 mm, 1.9 µm Partikelgröße)

Die Ionisierung der Proben erfolgte mittels *beheizter* Elektrosprayionisation (HESI) im positiven oder negativen Modus oder durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) im positiven Modus.

Simulationen von Massenspektren wurden mit dem Programm *Xcalibur 3.0.63* der Firma THERMO FISHER SCIENTIFIC generiert.

Infrarot-Spektroskopie

Die Messung der IR-Spektren erfolgte an zwei FT-IR-Spektrometern:

Spectrum Two UATR der Firma PERKIN ELMER und *Tensor 27* der Firma BRUKER

Feste Analytikproben wurden mit einem fixierten Stempel angedrückt und flüssige Proben als Film aufgetragen. Die Lage der Absorptionsbanden wurde in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] angegeben.

Einkristall-Röntgenstrukturanalyse

Die Intensitätswerte geeigneter Einkristalle wurden auf einem BRUKER *APEX-II* CCD-Diffraktometer mit durch Graphit monochromatisierter Mo_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å) oder Cu_{Kα}-Strahlung ($\lambda = 1.54178$ Å) bei $T = 100(2)$ aufgenommen. Die Molekülstrukturen

wurden mit direkten Methoden unter Verwendung von *SHELXT-2014/7* gelöst und Verfeinerungen wurden gegen F2 mit Hilfe von *SHELXL-2018/3* durchgeführt.^[133] Die C–H-Wasserstoffatome wurden mit idealisierter Geometrie positioniert und verfeinert. Für das Runden der Dezimalwerte numerischer Parameter und s. u.-Werte wurden die Regeln der IUCr angewandt.^[134] Die Abbildungen wurden mit *ORTEP III* oder dem Programm *Mercury 2022.3.0* erstellt.^[135]

Weitere analytische Methoden

Die Messung der Elementaranalysen wurde mit einem LECO *CHNS-932* und O-Analysator *VTF-900* ausgeführt. Diese wurden mindestens zweimal durchgeführt, um die Richtigkeit der Messwerte sicherzustellen. Die jeweils angegebenen Werte sind das arithmetische Mittel aus beiden Messungen.

Schmelzpunkte und Schmelzbereiche wurden an einem BÜCHI *Melting Point B-540* oder KRÜSS *KSP1N* gemessen und in °C angegeben.

^[133] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3–8.

^[134] W. Clegg, *Acta Cryst.* **2003**, *E59*, e2–e5.

^[135] a) L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565; b) L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849–854; c) C. F. Macrae, I. Sovago, S. J. Cottrell, P. T. A. Galek, P. McCabe, E. Pidcock, M. Platings, G. P. Shields, J. S. Stevens, M. Towler, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.* **2020**, *53*, 226–235.

2.6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 2.1: Perbenzylierung von Cyclodextrinen

In Anlehnung an eine Vorschrift von BOLS^[13,125] wird zu einer Lösung des Cyclodextrins (1.0 Äq.) in trockenem DMSO bei Raumtemperatur portionsweise NaH (60% in Mineralöl) zugegeben. Unter intervallweiser Eisbadkühlung wird über 1 h eine Lösung von Benzylchlorid in trockenem DMSO so zugetropft, dass sich die Reaktionsmischung nicht durch zu viel Kälte verfestigt. Die Suspension wird bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von MeOH und H₂O bei 0 °C beendet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 7:1 zu 3:1).

AAV 2.2: Selektive Debenzylierung von Cyclodextrinen

In Anlehnung an eine Vorschrift von SOLLOGOUB und SINAY^[126] wird perbenzyliertes oder monodebenzyliertes Cyclodextrin (1.0 Äq.) in trockenem Toluol gelöst. Anschließend wird bei Raumtemperatur DIBAL-H (1.2 M in Toluol) hinzugegeben, erhitzt und gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionslösung vorsichtig auf ein 1:1-Gemisch aus 1 M HCl-Lösung und Eis gegeben und mit EtOAc verdünnt. Nach 1 h Rühren werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2.3: Tosylierung von Cyclodextrinen

Nach einer optimierten Vorschrift aus meiner Masterarbeit^[13,124] wird das Cyclodextrin-Derivat (1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (30.0 mL/mmol) gelöst. Anschließend werden *p*-TsCl und trockenes Et₃N zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2.4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetalbildung

In Anlehnung an eine Vorschrift von Yu und Hui^[13,136] wird der Cyclodextrin-Aldehyd (1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (25.0 mL/mmol) gelöst. Nacheinander werden Ethylenglycol **2.44** (15 Äq.), Triethylorthoformiat (7.5 Äq.) und *p*-TsOH·H₂O zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von trockenem Et₃N (500 µL) beendet. Nach Zugabe von ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung wird die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wird mehrmals mit ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2.5: Nucleophile Substitution von Cyclodextrin-Tosylaten mit SiFA-Thiolen

In Anlehnung an eine Vorschrift aus meiner Masterarbeit^[13,124] werden das Cyclodextrin-Tosylat (1.0 Äq.) und das SiFA-Thiol **1.67** in trockenem DMF (45.0 mL/mmol) gelöst. Zur Reaktionslösung wird trockenes K₂CO₃ (1.3 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch bei 90 °C gerührt. Nach fertiger Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch eine kurze Filtersäule filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2.6: Vollständige hydrogenolytische Debenzylierung von Cyclodextrinen

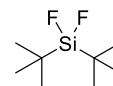
In Anlehnung an eine Vorschrift von Ley^[13,137] wird das benzylierte Cyclodextrin-Derivat (1.0 Äq.) in CH₂Cl₂ (200 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung werden nacheinander MeOH (200 mL/mmol), H₂O (70.0 mL/mmol) und Pd(OH)₂/C zugegeben. Durch die erhaltene Suspension wird bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren Wasserstoff geleitet, bis ein vollständiger Reaktionsumsatz mittels DC-Kontrolle festgestellt werden kann. Nach dem Ende der Reaktion wird die Reaktionslösung über *Celite*[®] filtriert und mit einem MeOH-H₂O-Gemisch (1:1) nachgespült. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in CH₂Cl₂ suspendiert und die Lösung nach Absetzen des Feststoffs dekantiert. Der Rückstand wird am Feinvakuum getrocknet.

^[136] S. Deng, B. Yu, Y. Lou, Y. Hui, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 202–208.

^[137] A. Düffels, L. G. Green, S. V. Ley, A. D. Miller, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1416–1430.

2.6.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

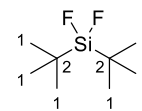
Di-*tert*-butyldifluorsilan (2.27, MM-D10)



In Anlehnung an eine Vorschrift von OBERHAMMER^[138] wurden Di-*tert*-butyldichlorsilan **2.26** (5.00 mL, 23.7 mmol, 1.0 Äq.) und wasserfreies Zink(II)-fluorid (4.89 g, 47.3 mmol, 2.0 Äq.) in Sulfolan **2.28** (10.7 mL, 450 µL/mmol) suspendiert und 4 d bei 90 °C kräftig gerührt. Nachdem ²⁹Si{¹H}-NMR-Kontrolle vollständigen Umsatz zeigte, wurde das Reaktionsgemisch 3 d bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die obere Produktphase wurde vorsichtig mit einer Spritze abgetrennt. Das gewünschte Difluorsilan **2.27** (3.81 g, 21.1 mmol, 89%) wurde als farblose Flüssigkeit isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.98 (t, ⁴J_{HF} = 1.04 Hz, ¹J_{HC} = 126 Hz, 18H, H1).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, C₆D₆): δ = 26.1 (s, C1), 19.2 (t, ²J_{CF} = 13.6 Hz, C2).



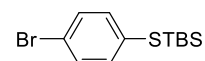
¹⁹F-NMR (377 MHz, C₆D₆): δ = -156.6 (s, ¹J_{F_{Si}} = 326 Hz, SiF₂).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, C₆D₆): δ = -7.9 (t, ¹J_{SiF} = 326 Hz, SiF₂).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2965, 2939, 2866, 1473, 1394, 1369, 1325, 1151, 1005, 939, 888, 848, 831, 812 667 cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[139]

(4-Bromphenylsulfanyl)-*tert*-butyldimethylsilan (2.30, MM-D5)



Nach einer Vorschrift von Morin^[13,140] wurde *p*-Bromthiophenol **2.29** (10.0 g, 52.9 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (52.9 mL, 1.00 mL/mmol) gelöst. Anschließend wurde unter Eisbadkühlung portionsweise NaH (60% in Mineralöl, 2.33 g, 58.2 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Nach 30 min Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit TBSCl (12.0 g, 79.3 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Es wurde 1 d bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend über *Celite*[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Eine Kugelrohrdestillation (200 °C, 200 mbar) ergab das TBS-geschützte Thiol **2.30** (16.0 g, 52.7 mmol, quant.) als leicht gelbes Öl, das zu einem weißen Feststoff kristallisierte.

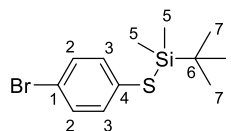
^[138] B. Rempfer, H. Oberhammer, N. Auner, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3893–3897.

^[139] P. D. Lickiss, R. Lucas, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *510*, 167–172.

^[140] A. Brikh, C. Morin, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 82–86.

$R_f = 0.55$ (CH, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37\text{--}7.28$ (m, 4H, H_{2,3}), 0.97 (s, 9H, H₇), 0.17 (s, 6H, H₅).



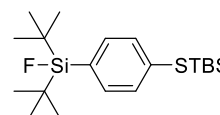
¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.2$ (s, C₂), 131.9 (s, C₃), 131.0 (s, C₄), 121.3 (s, C₁), 26.5 (s, C₇), 19.1 (s, C₆), -3.2 (s, C₅).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.5$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2953, 2928, 2857, 1902, 1642, 1571, 1470, 1350, 1248, 1086, 1006, 820, 800, 773, 683, 577, 504, 495, 458$ cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[13,140]

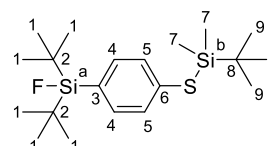
1-(*tert*-Butyldimethylsilylsulfanyl)-4-(di-*tert*-butylfluorsilyl)benzol (**2.31**, MM-D4)



Nach einer Vorschrift von SCHIRRMACHER, JURKSCHAT und KRAUSE^[13,87] wurde das TBS-geschützte Thiol **2.30** (3.00 g, 9.89 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Et₂O (64.3 mL, 6.50 mL/mmol) gelöst. Bei -78 °C wurde langsam eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 10.4 mL, 19.8 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde Di-*tert*-butyldifluorsilan **2.27** (1.96 g, 10.9 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft, aufgetaut und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren gemessen und die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. *aq.* NaCl-Lösung (64.3 mL, 6.50 mL/mmol) beendet. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt am Feinvakuum getrocknet. Das geschützte SiFA-Thiol **2.31** (3.60 g, 9.35 mmol, 95%) wurde als gelbes Öl erhalten, das partiell kristallisierte.

$R_f = 0.61$ (CH, Anisaldehyd).

¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): $\delta = 7.52\text{--}7.48$ (m, 4H, H_{4,5}), 1.03 (d, ⁴J_{HF} = 0.94 Hz, 18H, H₁), 0.95 (s, 9H, H₉), 0.13 (s, 6H, H₇).



¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, C₆D₆): $\delta = 135.2$ (s, C₅), 134.62 (s, C₆), 134.58 (d, ³J_{CF} = 4.1 Hz, C₄), 132.2 (d, ²J_{CF} = 13.6 Hz, C₃), 27.5 (s, C₁), 26.6 (s, C₉), 20.4 (d, ²J_{CF} = 12.4 Hz, C₂), 19.2 (s, C₈), -3.0 (s, C₇).

¹⁹F-NMR (565 MHz, C₆D₆): $\delta = -188.1$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 298$ Hz, FSi^a).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, C₆D₆): $\delta = 24.6$ (s, Si^b), 13.9 (d, $^1J_{\text{SiF}} = 298$ Hz, Si^a).

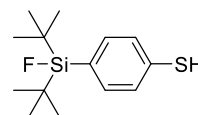
IR: $\tilde{\nu} = 2932, 2894, 2859, 1581, 1471, 1389, 1364, 1250, 1119, 1080, 1012, 937, 835, 815, 801, 773, 741, 722, 670, 646, 601, 580, 519, 501, 469$ cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₀H₃₈FSSi₂⁺: 385.2211, gefunden: 385.2215.

Elementaranalyse berechnet (%) für C₂₀H₃₇FSSi₂ (384.74): C 62.4, H 9.7; gefunden: C 62.6, H 10.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[13]

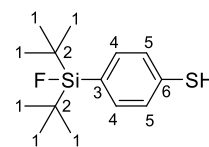
4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)thiophenol (**1.67**, MM-52)



Nach einer Vorschrift von WÄNGLER und JURKSCHAT^[13,81] wurde das geschützte SiFA-Thiol **2.31** (1.00 g, 2.60 mmol, 1.0 Äq.) bei Raumtemperatur in trockenem CH₂Cl₂ (3.90 mL, 1.50 mL/mmol) gelöst. TFA (1.99 mL, 26.0 mmol, 10.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung 1 d gerührt. Nach fertiger Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Nach 3 d am Feinvakuum konnte die entschützte SiFA-Verbindung **1.67** (702 mg, 2.60 mmol, quant.) als gelbes Öl isoliert werden, das sich nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem hellbeigen Feststoff verfestigte.

R_f = 0.71 (CH/EtOAc 10:1, Anisaldehyd).

Schmelzbereich: 47.5–48.7 °C.



¹H-NMR (600 MHz, C₆D₆): $\delta = 7.40$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.89$ Hz, 2H, H₅), 6.98 (d,

$^3J_{\text{HH}} = 7.90$ Hz, 2H, H₄), 3.01 (s, 1H, SH), 1.03 (d, $^4J_{\text{HF}} = 1.17$ Hz, 18H, H₁).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, C₆D₆): $\delta = 134.9$ (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.2$ Hz, C₄), 134.2 (s, C₆), 130.2 (d,

$^2J_{\text{CF}} = 13.8$ Hz, C₃), 128.5 (s, C₅), 27.4 (s, C₁), 20.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 12.4$ Hz, C₂).

¹⁹F-NMR (565 MHz, C₆D₆): $\delta = -188.2$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 298$ Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, C₆D₆): $\delta = 13.9$ (d, $^1J_{\text{SiF}} = 298$ Hz, SiF).

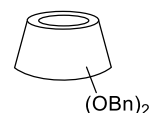
IR: $\tilde{\nu} = 3424, 2932, 2856, 2563, 1681, 1580, 1470, 1387, 1080, 1012, 935, 825, 812, 804, 740, 647, 600, 520, 498$ cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M–H][–] berechnet für C₁₄H₂₂FSSi[–]: 269.1190, gefunden: 269.1210.

Elementaranalyse berechnet (%) für C₁₄H₂₃FSSi (270.48): C 62.2, H 8.6; gefunden: C 62.0, H 8.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[13,81]

2^{A–G},3^{A–G},6^{A–G}-Heneicosa-*O*-benzyl-β-cyclodextrin (2.32, MM-A1)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.1 mit β-Cyclodextrin 2.2 (10.0 g, 8.81 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMSO (220 mL, 25.0 mL/mmol) durchgeführt. Es wurden NaH (60% in Mineralöl, 14.1 g, 352 mmol, 40 Äq.) und Benzylchlorid (40.6 mL, 352 mmol, 40 Äq.) in trockenem DMSO (30.0 mL, 3.40 mL/mmol) zugegeben. Die Suspension wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von MeOH (50.0 mL, 5.67 mL/mmol) und H₂O (150 mL, 17.0 mL/mmol) bei 0 °C wurde die Reaktion beendet. Das perbenzylierte β-Cyclodextrin 2.32 (24.3 g, 8.01 mmol, 91%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.47 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.22–7.06 (m, 105H, CH_{Ar}), 5.15 (d, ³J_{HH} = 3.15 Hz, 7H, CD-C¹H), 5.03 (d, AX, ²J_{AX} = 10.90 Hz, 7H, CH₂Ph), 4.74 (d, AX, ²J_{AX} = 10.97 Hz, 7H, CH₂Ph), 4.46, 4.43 (2d, AB, ²J_{AB} = 12.44 Hz, 14H, CH₂Ph), 4.36, 4.32 (2d, AB, ²J_{AB} = 12.12 Hz, 14H, CH₂Ph), 4.02–3.92 (m, 28H, CD-C³H, CD-C⁴H, CD-C⁵H, CD-C⁶H₂^a), 3.51 (d, ³J_{HH} = 10.60 Hz, 7H, CD-C⁶H₂^b), 3.45 (dd, ³J_{HH} = 9.41, 3.34 Hz, 7H, CD-C²H).

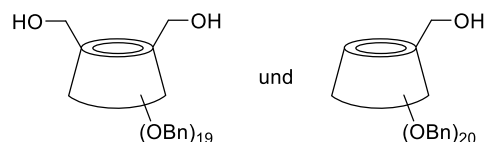
¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 139.4, 138.5, 138.3 (3s, C_{i,Ar}), 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 127.0 (8s, CH_{Ar}), 98.6 (s, CD-C¹H), 81.0 (s, CD-C²H), 78.9, 78.8 (2s, CD-C⁴H, CD-C⁵H), 75.5, 73.4, 72.8 (3s, CH₂Ph), 71.6 (s, CD-C³H₂), 69.4 (s, CD-C⁶H₂).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3028, 2864, 1496, 1453, 1355, 1207, 1091, 1025, 908, 731, 694, 620, 555, 462 cm^{–1}.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+NH₄]⁺ berechnet für C₁₈₉H₂₀₀NO₃₅⁺: 3043.3895, gefunden: 3043.3954.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[13,125]

**2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^E,6^F,6^G-Nonadecakis-O-benzyl-
 β-cyclodextrin (2.21) und
 2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-Eicosa-O-benzyl-β-cyclodextrin
 (2.33)**



a. (MM-12)

Nach den optimierten Reaktionsbedingungen aus meiner Masterarbeit^[13] wurde perbenzyliertes β-Cyclodextrin **2.32** (5.00 g, 1.65 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (230 mL, 139 mL/mmol) gelöst. Anschließend wurde bei Raumtemperatur DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 66.1 mL, 79.3 mmol, 48 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung 1 d bei 50 °C gerührt. Nach fertiger Reaktion wurde unter Eisbadkühlung mit H₂O (200 mL, 121 mL/mmol) hydrolysiert, 30 min gerührt, und das Reaktionsgemisch mit EtOAc (200 mL, 121 mL/mmol) verdünnt. Nachfolgend wurde über *Celite*[®] filtriert und die wässrige Phase des Filtrats mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EtOAc 10:1 zu 5:1) gereinigt. Das gewünschte zweifach debenzylierte Produkt **2.21** (4.26 g, 1.50 mmol, 91%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

Analytische Daten für die zweifach debenzylierte Verbindung **2.21**:

$R_{f,Diol} = 0.28$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR_{Diol} (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29–7.03 (m, 95H, CH_{Ar}), 5.50 (d, $J_{HH} = 3.68$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J_{HH} = 3.83$ Hz, 1H), 5.21–5.10 (m, 4H), 4.98–4.89 (m, 5H), 4.81–4.35 (m, 35H), 4.05–3.35 (m, 44H), 2.55 (br s, 2H, OH).

¹³C{¹H}-NMR_{Diol} (101 MHz, CDCl₃): δ = 139.5–137.9 (s, C_{i,Ar}), 128.5–126.9 (s, CH_{Ar}), 99.3, 99.2, 98.6, 98.4, 97.8, 97.6 (6s, CD-C¹H), 81.4–78.9 (s, CD-CH), 76.3–74.5, 73.5–71.7, 69.4–68.9 (3s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph), 61.7 (s, CH₂-OH).

IR_{Diol}: $\tilde{\nu} = 3464, 3029, 2923, 2866, 1496, 1453, 1355, 1207, 1092, 1025, 909, 732, 694, 621, 505, 555, 461$ cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z)_{Diol}: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇₅H₁₈₄NaO₃₅⁺: 2868.2510, gefunden: 2868.2808.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[13,125]

b. (MM-A3)

In Anlehnung an die optimierten Reaktionsbedingungen aus meiner Masterarbeit^[13] wurde perbenzyliertes β-Cyclodextrin **2.32** (20.0 g, 6.61 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (925 mL, 140 mL/mmol) gelöst. Anschließend wurde bei Raumtemperatur DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 264 mL, 317 mmol, 48 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 d bei 50 °C und 2 d bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde unter Eisbadkühlung mit H₂O (793 mL, 120 mL/mmol) hydrolysiert, 30 min gerührt, und das Reaktionsgemisch mit EtOAc (793 mL, 120 mL/mmol) verdünnt. Nachfolgend wurde über *Celite*[®] filtriert und die wässrige Phase des Filtrats mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EtOAc 10:1 zu 5:1) gereinigt. Das gewünschte zweifach debenzylierte Produkt **2.21** (5.21 g, 1.83 mmol, 28%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde das monodebenzylierte Cyclodextrin **2.33** (3.32 g, 1.13 mmol, 17%) als weißer Feststoff erhalten.

Analytische Daten für die monodebenzylierte Verbindung **2.33**:

R_f, Nebenprodukt = 0.44 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR_{Nebenprodukt} (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.03 (m, 100H, CH_{Ar}), 5.39 (d, *J*_{HH} = 3.62 Hz, 1H), 5.30 (d, *J*_{HH} = 3.26 Hz, 1H), 5.27 (d, *J*_{HH} = 3.46 Hz, 1H), 5.20–5.13 (m, 3H), 5.12 (d, *J*_{HH} = 3.30 Hz, 1H), 5.03–4.96 (m, 4H), 4.93 (d, *J*_{HH} = 3.27 Hz, 1H), 4.78–4.65 (m, 9H), 4.53–4.32 (m, 25H), 4.06–3.80 (m, 28H), 3.70 (d, *J*_{HH} = 9.76 Hz, 1H), 3.63–3.45 (m, 13H), 3.40 (dd, *J*_{HH} = 9.41, 3.31 Hz, 1H), 2.47 (br s, 1H, OH).

¹³C{¹H}-NMR_{Nebenprodukt} (151 MHz, CDCl₃): δ = 139.5–138.0 (s, C_{i,Ar}), 128.5–127.0 (s, CH_{Ar}), 99.0, 98.8, 98.6, 98.5, 98.4, 98.3, 98.1 (7s, CD-C¹H), 81.2–77.7 (s, CD-CH), 76.1–74.9, 73.5–71.4, 69.4–68.9 (3s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph), 61.6 (s, CH₂-OH).

IR_{Nebenprodukt}: $\tilde{\nu}$ = 3475, 3028, 2866, 1496, 1453, 1355, 1207, 1092, 1025, 909, 731, 694, 621, 555, 461 cm⁻¹.

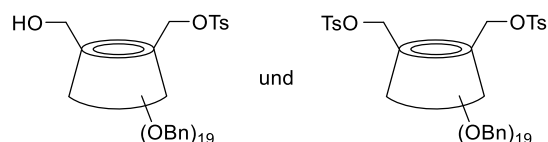
HRMS-ESI (*m/z*)_{Nebenprodukt}: [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₈₂H₁₉₈N₂O₃₅²⁺: 1485.6882, gefunden: 1485.6892.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[103]

c. (MM-JB-A2)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.2 mit perbenzyliertem β -Cyclodextrin **2.32** (20.0 g, 6.61 mmol, 1.0 Äq.) und DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 121 mL, 145 mmol, 22 Äq.) in trockenem Toluol (99.1 mL, 15.0 mL/mmol) durchgeführt. Es wurde 2.5 h bei 60 °C gerührt und anschließend auf ein 1:1-Gemisch aus 1 M HCl-Lösung und Eis (528 mL, 80.0 mL/mmol) gegeben und mit EtOAc (528 mL, 80.0 mL/mmol) verdünnt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 7:1 zu 5:2) konnte das gewünschte zweifach debenzylierte Produkt **2.21** (8.94 g, 3.14 mmol, 48%) als weißer Feststoff erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde das monodebenzylierte Cyclodextrin **2.33** (8.87 g, 3.02 mmol, 46%) als weißer Feststoff erhalten.

2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^E,6^F,6^G-Nonadecakis-O-benzyl-6^D-O-*p*-toluolsulfonyl- β -cyclodextrin (2.23) und



2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^E,6^F,6^G-Nonadecakis-O-benzyl-6^A,6^D-Bis-(O-*p*-toluolsulfonyl)- β -cyclodextrin (2.34, MM-47)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.3 mit zweifach debenzyliertem β -Cyclodextrin **2.21** (1.00 g, 351 μ mol, 1.0 Äq.), *p*-TsCl (268 mg, 1.40 mmol, 4.0 Äq.) und trockenem Et₃N (195 μ L, 1.40 mmol, 4.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (10.5 mL) durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH/EtOAc 10:1 zu 7:1) konnte das gewünschte Monotosylat **2.23** (518 mg, 172 μ mol, 49%) als weißer Feststoff erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde das Bitosylat **2.34** (332 mg, 105 μ mol, 30%) als weißer Feststoff isoliert.

Analytische Daten für das Monotosylat **2.23**:

$R_{f, \text{Monotosylat}} = 0.44$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR_{Monotosylat} (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.63\text{--}7.59$ (m, 2H, CH_{Ar,OTs}), 7.33–6.98 (m, 97H, CH_{Ar,Ph}, CH_{Ar,OTs}), 5.63 (d, ²J_{HH} = 3.68 Hz, 0.5H, CH₂OTs^{a1}), 5.44 (d, ²J_{HH} = 3.82 Hz, 0.5H, CH₂OTs^{b1}), 5.36–5.18 (m, 4H), 5.09–4.87 (m, 6H), 4.82–4.62 (m, 11H), 4.59–4.31 (m, 22H), 4.27–3.81 (m, 29H), 3.75–3.32 (m, 13H), 3.26–3.19 (m, 1H), 2.30 (s, 1.5H, CH₃^a), 2.23 (s, 1.5H, CH₃^b), 2.00 (br s, 1H, OH).

¹³C{¹H}-NMR_{Monotosylat} (101 MHz, CDCl₃): δ = 144.9, 144.7 (2s, SC_{Ar,OTs}), 139.7–138.0 (s, C_{i,Ar,Ph}), 133.3, 133.1 (2s, CH₃C_{Ar,OTs}), 130.0, 129.9 (2s, CH_{Ar,OTs}), 128.4–126.7 (s, CH_{Ar}), 99.7–98.1 (s, CD-C¹H), 81.1–78.1 (s, CD-CH), 76.4–75.9, 73.6–71.7, 69.9, 69.3, 69.0 (5s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph, CH₂OTs), 61.7 (s, CH₂OH), 21.7, 21.6 (2s, CH₃).

IR_{Monotosylat}: $\tilde{\nu}$ = 3489, 3029, 2923, 2866, 1599, 1496, 1453, 1361, 1208, 1092, 1026, 732, 694, 666, 620, 553, 460 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z)_{Monotosylat}: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈₂H₁₉₀NaO₃₇S⁺: 3022.2599, gefunden: 3022.2775.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[13]

Analytische Daten für das Bitosylat **2.34**:

R_f_{Bitosylat} = 0.49 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR_{Bitosylat} (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (d, ³J_{HH} = 8.23 Hz, 2H, CH_{Ar,OTs}^a), 7.63 (d, ³J_{HH} = 8.05 Hz, 2H, CH_{Ar,OTs}^b), 7.33–7.07 (m, 99H, CH_{Ar,Ph}, CH_{Ar,OTs}), 5.60 (d, J_{HH} = 3.65 Hz, 1H), 5.37 (d, J_{HH} = 10.58 Hz, 1H), 5.31 (d, J_{HH} = 10.49 Hz, 1H), 5.26–5.23 (m, 2H), 5.16 (d, J_{HH} = 10.60 Hz, 1H), 5.08 (d, J_{HH} = 10.84 Hz, 2H), 5.01–4.99 (m, 2H), 4.90–4.68 (m, 12H), 4.62–4.38 (m, 21H), 4.23–3.87 (m, 31H), 3.82–3.69 (m, 4H), 3.55–3.40 (m, 7H), 3.24 (dd, J_{HH} = 9.75, 3.21 Hz, 1H), 3.19 (dd, J_{HH} = 9.63, 3.11 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H, CH₃^a), 2.21 (s, 3H, CH₃^b).

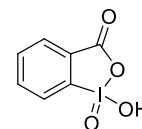
¹³C{¹H}-NMR_{Bitosylat} (126 MHz, CDCl₃): δ = 144.7, 144.6 (2s, SC_{Ar,OTs}), 139.5–138.1 (s, C_{i,Ar,Ph}), 133.3, 133.2 (2s, CH₃C_{Ar,OTs}), 129.9 (s, CH_{Ar,OTs}), 128.4–126.6 (s, CH_{Ar}), 98.9–98.0 (s, CD-C¹H), 81.2–78.1 (s, CD-CH), 76.5–75.1, 74.2–72.6, 72.2–71.3, 70.5–69.0 (4s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph, CH₂OTs), 21.7, 21.6 (2s, CH₃).

IR_{Bitosylat}: $\tilde{\nu}$ = 3029, 2923, 2866, 1599, 1496, 1453, 1361, 1208, 1092, 1026, 732, 694, 663, 621, 553, 461 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z)_{Bitosylat}: [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈₉H₁₉₆NaO₃₉S₂⁺: 3176.2687, gefunden: 3176.2677.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[141]

^[141] S. Peroche, H. Parrot-Lopez, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 241–245.

1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid, IBX (2.36, MM-A10)

In Anlehnung an eine Vorschrift von MARTIN^[128] wurde 2-Iodbenzoesäure **2.35** (17.2 g, 69.3 mmol, 1.0 Äq.) in H₂SO₄ (0.73 M in H₂O, 173 mL, 2.50 mL/mmol)

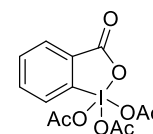
suspendiert. Unter kräftigem Rühren wurde bei 0 °C portionsweise Kaliumbromat (15.1 g, 90.2 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und Rückstände mit H₂SO₄ (0.73 M in H₂O, 69.3 mL, 1.0 mL/mmol) von der Kolbenwand gespült. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 65–70 °C gerührt, bis keine Bromdämpfe mehr entstanden. Während der Reaktion wurden entstehende Bromdämpfe durch einen leichten Druckluftstrom aus dem Reaktionsgefäß geleitet. Anschließend wurde 1 h auf 0 °C gekühlt und über eine Glasfritte (Por. III) filtriert. Der Rückstand wurde mit H₂O (1 x 200 mL), EtOH (2 x 20 mL) und Et₂O (3 x 50 mL) gewaschen. Trocknen des Rückstands am Feinvakuum ergab das gewünschte Produkt IBX **2.36** (18.1 g, 64.5 mmol, 93%) als weißen Feststoff.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.14 (d, ³J_{HH} = 7.88 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.03 (dd, J_{HH} = 7.47, 1.15 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.02–7.99 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.70 (dt, J_{HH} = 7.36, 0.70 Hz, 1H, CH_{Ar}).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ = 167.5 (s, C=O), 146.6 (s, C_{Ar}), 133.4, 133.0 (2s, CH_{Ar}), 131.4 (s, C_{Ar}), 130.1, 125.0 (2s, CH_{Ar}).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3082, 3059, 2827, 2400, 1600, 1556, 1440, 1338, 1301, 1149, 810, 740, 693, 649, 580, 543, 474 cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[127]

(1,1,1-Triacetoxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on, DMP (2.37, MM-A11)

In Anlehnung an eine Vorschrift von SCHIEBERLE^[129] wurden IBX **2.36** (16.9 g, 60.4 mmol, 1.0 Äq.) und *p*-TsOH·H₂O (104 mg, 604 μmol, 1.0 mol%) in frisch destilliertem Essigsäureanhydrid (34.2 mL, 362 mmol, 6.0 Äq.) suspendiert und 5 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde die erhaltene Lösung auf 0 °C gekühlt und der ausgefallene Feststoff inert filtriert. Mehrmaliges Waschen mit trockenem Et₂O (5 x 50 mL) und Trocknen des Feststoffs am Feinvakuum ergab DMP **2.37** (21.8 g, 51.5 mmol, 85%) als weißen Feststoff.

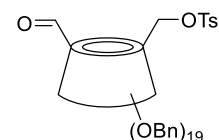
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.31–8.27 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.10–8.05 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.90 (dt, J_{HH} = 7.43, 0.80 Hz, 1H, CH_{Ar}), 2.32 (s, 3H, CH_{3,OAc}^a), 1.99 (s, 6H, CH_{3,OAc}^b).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 175.8, 174.1 (2s, C=O_{OAc}), 166.2 (s, C=O_{C_{Ar}}), 142.4 (s, C_{Ar}), 135.9, 133.9, 131.9, 126.6 (4s, CH_{Ar}), 126.1 (s, C_{Ar}), 20.5, 20.4 (2s, CH_{3,OAc}).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3071, 1697, 1669, 1437, 1363, 1214, 1093, 1043, 1005, 900, 818, 746, 663, 596, 504, 482 cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[128]

**2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^E,6^F,6^G-Nonadecakis-O-benzyl-6^A-oxo-6^D-
O-*p*-toluolsulfonyl- β -cyclodextrin (2.38)**



a. (MM-A12)

In Anlehnung an eine Vorschrift von BOL_S^[13,125] wurde β -Cyclodextrin-Monosylat **2.23** (2.50 g, 833 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (108 mL, 130 mL/mmol) gelöst und DESS-MARTIN-Periodinan **2.37** (883 mg, 2.08 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde es mit Et₂O (108 mL, 130 mL/mmol) verdünnt und mit ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (83 mL, 100 mL/mmol), in der Natriumthiosulfat-Pentahydrat (5.37 g, 21.7 mmol, 26.0 Äq.) gelöst war, versetzt. Nach 1 h Rühren wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mehrmals mit ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄, Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck und Trocknen des Produkts am Feinvakuum konnte das Oxidationsprodukt **2.38** (2.45 g, 816 μ mol, 98%) als weißer Feststoff erhalten werden.

R_f = 0.44 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.64–9.61 (m, 1H, CH=O), 7.59 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.21 Hz, 2H, CH_{Ar,OTs}), 7.33–7.03 (m, 97H, CH_{Ar,Ph}, CH_{Ar,OTs}), 5.54–5.52 (m, 1H, CH₂OTs^{a1,b1}), 5.38–3.92 (m, 70H), 3.73–3.35 (m, 13H), 3.25–3.19 (m, 1H), 2.30 (s, 1.5H, CH₃^a), 2.22 (s, 1.5H, CH₃^b).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 197.3 (s, CH=O), 144.7 (s, SC_{Ar,OTs}), 139.8–138.0 (s, C_{i,Ar,Ph}), 133.2, (2s, CH₃C_{Ar,OTs}), 129.9 (s, CH_{Ar,OTs}), 128.4–126.7 (s, CH_{Ar}), 100.0–97.7 (s, CD-C¹H),

81.3–78.2 (s, CD-CH), 76.1–74.4, 73.5–71.4, 69.8–69.0 (3s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph, CH₂OTs), 21.7, 21.6 (2s, CH₃).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3029, 2921, 2852, 1736, 1604, 1496, 1453, 1362, 1208, 1092, 1026, 807, 732, 695, 553, 462 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+MeCN]⁺ berechnet für C₁₈₄H₁₉₁NO₃₇S⁺: 3038.2810, gefunden: 3038.2588.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[13]

b. (MM-JB-Ox2)

In Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift von Tojo und FERNÁNDEZ^[142] wurde β -Cyclodextrin-Monotosylat **2.23** (100 mg, 33.3 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem DMSO (2.67 mL, 78.0 mL/mmol) gelöst und frisch destilliertes Essigsäureanhydrid (1.67 mL, 50.0 mL/mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in H₂O (10 mL) gelöst. Die Lösung wurde mehrmals mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen des Produkts am Feinvakuum konnte das Oxidationsprodukt **2.38** (100 mg, 33.2 μ mol, quant.) als weißer Feststoff erhalten werden.

c. (MM-JB-Ox5)

In Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift von Tojo und FERNÁNDEZ^[142] wurde β -Cyclodextrin-Monotosylat **2.23** (100 mg, 33.3 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem DMSO (2.17 mL, 65.0 mL/mmol) gelöst und trockenes Toluol (2.17 mL, 65.0 mL/mmol) zugegeben. Nacheinander wurden Pyridin (5.38 μ L, 66.6 μ mol, 2.0 Äq.), TFA (1.28 μ L, 16.7 μ mol, 0.5 Äq.) und DCC **2.43** (20.6 mg, 99.9 μ mol, 3.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Oxalsäure (1 m in MeOH, 2 mL) zugegeben und für 10 min gerührt. Nach Filtration und Entfernen des

^[142] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer Science+Business Media, New York, **2006**.

Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte das Produkt **2.38** stark verunreinigt als Rohprodukt isoliert werden.

d. (MM-JB-Ox3-1)

In Anlehnung an eine Vorschrift von STAHL^[143] wurde β -Cyclodextrin-Monotosylat **2.23** (100 mg, 33.3 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (4.33 mL, 130 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden Cu(MeCN)₄OTf (628 μ g, 1.67 μ mol, 5 mol%), BBBPY **2.41** (260 μ g, 1.67 μ mol, 5 mol%), TEMPO **2.39** (260 μ g, 1.67 μ mol, 5 mol%) und *N*-Methylimidazol **2.40** (266 nL, 3.33 μ mol, 0.1 Äq.) in Form ihrer Stammlösungen (je 10 mg Reagenz in 10 mL MeCN) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 d bei Raumtemperatur unter Luftatmosphäre gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit CH₂Cl₂ (15 mL) verdünnt und über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck konnte das gewünschte Produkt **2.38** nicht erhalten werden.

e. (MM-JB-Ox3-2)

In Anlehnung an eine Vorschrift von STAHL^[143] wurde β -Cyclodextrin-Monotosylat **2.23** (100 mg, 33.3 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (4.33 mL, 130 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden Cu(MeCN)₄(BF₄) (524 μ g, 1.67 μ mol, 5 mol%), BBBPY **2.41** (260 μ g, 1.67 μ mol, 5 mol%), TEMPO **2.39** (260 μ g, 1.67 μ mol, 5 mol%) und *N*-Methylimidazol **2.40** (266 nL, 3.33 μ mol, 0.1 Äq.) in Form ihrer Stammlösungen (je 10 mg Reagenz in 10 mL MeCN) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 d bei Raumtemperatur unter Luftatmosphäre gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit CH₂Cl₂ (15 mL) verdünnt und über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck konnte das gewünschte Produkt **2.38** nicht erhalten werden.

f. (MM-JB-Ox4)

In Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift von TOJO und FERNÁNDEZ^[142] wurde β -Cyclodextrin-Monotosylat **2.23** (100 mg, 33.3 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (4.33 mL, 130 mL/mmol) gelöst und PDC **2.42** (37.6 mg, 99.9 μ mol, 3.0 Äq.) zugegeben. Das

^[143] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.

Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte das gewünschte Produkt **2.38** nur in Spuren erhalten werden.

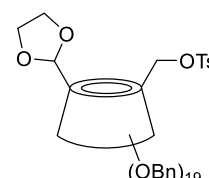
g. (MM-JB-Ox6)

In Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift von TOJO und FERNÁNDEZ^[142] wurde β -Cyclodextrin-Monosylat **2.23** (100 mg, 33.3 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (4.33 mL, 130 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurden TEMPO **2.39** (0.5 mg, 3.33 μ mol, 0.1 Äq.) und PIDA **1.25** (11.8 mg, 36.6 μ mol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit CH₂Cl₂ (15 mL) verdünnt und mit ges. *aq.* Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte das gewünschte Produkt **2.38** nicht erhalten werden.

h. (MM-JB-Ox7)

In Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift von TOJO und FERNÁNDEZ^[142] wurden zu einer Lösung des β -Cyclodextrin-Monosylats **2.23** (100 mg, 33.3 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (4.33 mL, 130 mL/mmol) Cyclohexanon (68.8 μ L, 666 μ mol, 20 Äq.) und Al(*O*iPr)₃ (6.8 mg, 33.3 μ mol, 1.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 d bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde mit ges. *aq.* Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte das gewünschte Produkt **2.38** nicht erhalten werden.

2^{A-G},3^{A-G},6^B,6^C,6^E,6^F,6^G-Nonadecakis-*O*-benzyl-5^A-dehydroxymethyl-5^A-(1,3-dioxolan-2-yl)-6^D-*O*-*p*-toluolsulfonyl- β -cyclodextrin
(**2.22**, MM-74)



Die Reaktion wurde gemäß AAV **2.4** mit dem β -Cyclodextrin-Monoaldehyd **2.38** (92.0 mg, 32.3 μ mol), trockenem CH₂Cl₂ (808 μ L), Ethylenglycol **2.44** (27.1 μ L, 485 μ mol), Triethylorthoformiat (40.2 μ L, 243 μ mol) und *p*-TsOH·H₂O (0.3 mg, 1.29 μ mol, 4 mol%) durchgeführt. Nach der Reaktionszeit von 5 d bei Raumtemperatur wurde der Rückstand

säulenchromatographisch (SiO₂, CH/EtOAc 15:1 zu 5:1) gereinigt. Das Dioxolan **2.22** (46.2 mg, 15.2 μmol, 47%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden. Ein Teil des Edukts **2.38** (34.8 mg, 12.2 μmol, 38%) konnte reisoliert werden.

$R_f = 0.55$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.63\text{--}7.59$ (m, 2H, CH_{Ar,OTs}), $7.30\text{--}7.05$ (m, 97H, CH_{Ar,Ph}, CH_{Ar,OTs}), 5.57 (d, $J_{\text{HH}} = 3.53$ Hz, 0.5H, CH_{2OTs}^{a1}), 5.46 (d, $J_{\text{HH}} = 3.60$ Hz, 0.5H, CH_{2OTs}^{b1}), 5.41–5.39 (m, 1H), 5.24–4.90 (m, 11H), 4.81–4.68 (m, 8H), 4.59–4.28 (m, 27H), 4.14–3.82 (m, 26H), 3.71–3.39 (m, 15H), 3.24–3.11 (m, 1H), 2.26 (s, 1.5H, CH₃^a), 2.23 (s, 1.5H, CH₃^b).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 144.7, 144.4$ (2s, SC_{Ar,OTs}), 139.5–138.1 (s, C_{i,Ar,Ph}), 133.3 (s, CH₃C_{Ar,OTs}), 130.0, 129.8, 129.6 (3s, CH_{Ar,OTs}), 128.4–126.8 (s, CH_{Ar}), 101.6, 101.5 (2s, CH_{Dioxolan}), 98.9–97.8 (s, CD-C¹H), 81.3–78.6 (s, CD-CH), 76.3–75.7, 75.0, 73.6–71.5, 70.7, 69.5–69.0 (5s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph, CH₂OTs), 67.2, 61.1 (2s, CH_{2,Dioxolan}), 21.7, 21.6 (2s, CH₃).

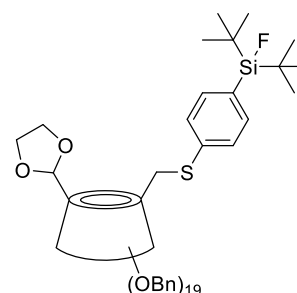
IR: $\tilde{\nu} = 3029, 2923, 2867, 1729, 1599, 1496, 1453, 1360, 1208, 1129, 1092, 1026, 814, 732, 695, 553, 462$ cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈₄H₁₉₂NaO₃₈S⁺: 3064.2705, gefunden: 3064.2457.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[13]

2^{A–G},3^{A–G},6^B,6^C,6^E,6^F,6^G-Nonadecakis-O-benzyl-5^A-

dehydroxymethyl-5^A-(1,3-dioxolan-2-yl)-6^D-desoxy-6^D-((4-(di-tert-butylfluorsilyl)phenyl)thio)-β-cyclodextrin (**2.24**, MM-A17)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.5 mit dem monotosylierten β-Cyclodextrin **2.22** (384 mg, 126 μmol), dem SiFA-Thiol **1.67** (341 mg, 1.26 mmol, 10 Äq.) und trockenem K₂CO₃ (22.7 mg, 164 μmol) in trockenem DMF (5.68 mL) durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 60 h bei 90 °C. Nach Filtration durch eine Filtersäule (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 1:1) und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 5:1) wurde die β-Cyclodextrin-SiFA-Verbindung **2.24** (299 mg, 95.3 μmol, 76%) als gelblicher Feststoff isoliert. Überschüssiges SiFA-Thiol **1.67** konnte als Rohprodukt reisoliert werden.

$R_f = 0.74$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.43\text{--}7.40$ (m, 2H, CH_{Ar,SiFA}), 7.28–6.98 (m, 97H, CH_{Ar,Ph}, CH_{Ar,SiFA}), 5.50–5.35 (m, 2H), 5.22–3.43 (m, 87H), 1.05–0.98 (m, 18H, CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.8\text{--}138.2$ (s, C_{i,Ar,Ph}, C_{p,Si,Ar}), 134.5–134.4 (s, CH_{Ar,SiFA}), 130.3–130.1, 128.6–126.8 (2s, CH_{Ar,Ph}, CH_{Ar,SiFA}, C_{i,Si,Ar}), 101.6 (s, CH_{Dioxolan}), 99.8–97.8 (s, CD-C¹H), 84.6, 82.5–69.3 (s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph, CH₂S), 65.4, 65.3 (2s, CH_{2,Dioxolan}), 27.4 (s, CH₃), 20.4 (s, C(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): $\delta = -188.6$ (s, ¹J_{FSi} = 297 Hz, SiF^a), -188.7 (s, ¹J_{FSi} = 297 Hz, SiF^b).

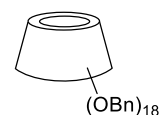
²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.0$ (d, ¹J_{SiF} = 297 Hz, SiF^a), 13.9 (d, ¹J_{SiF} = 297 Hz, SiF^b).

IR: $\tilde{\nu} = 3029, 2926, 2858, 1583, 1496, 1453, 1355, 1261, 1207, 1093, 1026, 910, 813, 732, 695, 648, 602, 555, 505, 461$ cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₉₁H₂₁₅FN₂O₃₅SSi²⁺: 1587.7284, gefunden: 1587.7245.

Schlechte Signalaufspaltung im ¹H-NMR-Spektrum. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[13]

2^{A-F},3^{A-F},6^{A-F}-Octadecakis-O-benzyl- α -cyclodextrin (2.45, MM-B2)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.1 mit α -Cyclodextrin 2.1 (10.0 g, 10.3 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMSO (216 mL, 21.0 mL/mmol) durchgeführt. Es wurden NaH (60% in Mineralöl, 14.4 g, 360 mmol, 35 Äq.) und Benzylchlorid (41.4 mL, 360 mmol, 35 Äq.) in trockenem DMSO (33.9 mL, 3.30 mL/mmol) zugegeben. Die Suspension wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von MeOH (50.0 mL, 4.86 mL/mmol) und H₂O (150 mL, 14.6 mL/mmol) bei 0 °C wurde die Reaktion beendet. Das perbenzylierte α -Cyclodextrin 2.45 (23.4 g, 9.02 mmol, 88%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.69$ (*n*Pentan/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.23\text{--}7.09$ (m, 90H, Ph), 5.16 (d, AX, ²J_{AX} = 10.98 Hz, 6H, CH₂Ph), 5.07 (d, ³J_{HH} = 3.34 Hz, 6H, CD-C¹H), 4.85 (d, AX, ²J_{AX} = 10.98 Hz, 6H, CH₂Ph), 4.46, 4.43 (2d, AB, ²J_{AB} = 12.55 Hz, 12H, CH₂Ph), 4.37, 4.29 (2d, AB, ²J_{AB} = 12.08 Hz, 12H, CH₂Ph),

4.14–4.10 (m, 6H, CD-C³H), 4.04–3.96 (m, 12H, CD-C⁴H, CD-C⁶H₂^a), 3.89–3.87 (m, 6H, CD-C⁵H), 3.47–3.43 (m, 12H, CD-C²H, CD-C⁶H₂^b).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 139.5, 138.5, 138.3 (3s, C_{i,Ar}), 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.72, 127.70, 127.5, 127.4, 127.0 (9s, CH_{Ar}), 98.7 (s, CD-C¹H), 81.1 (s, CD-C²H), 79.4, 79.1 (2s, CD-C⁴H, CD-C⁵H), 75.7, 73.5, 72.9 (3s, CH₂Ph), 71.7 (s, CD-C³H₂), 69.2 (s, CD-C⁶H₂).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3028, 2863, 1496, 1452, 1353, 1207, 1091, 1025, 731, 694, 620, 552, 461 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₆₂H₁₇₆N₂O₃₀²⁺: 1314.6148, gefunden: 1314.6157.

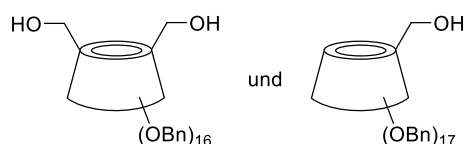
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[126]

2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-Hexadecakis-O-benzyl-

α-cyclodextrin (2.47) und

2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-Heptadecakis-O-benzyl-

α-cyclodextrin (2.46)



a. (MM-B3)

Die Reaktion wurde gemäß AAV **2.2** mit perbenzyliertem α-Cyclodextrin **2.45** (20.0 g, 7.71 mmol, 1.0 Äq.) und DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 128 mL, 154 mmol, 20 Äq.) in trockenem Toluol (77.0 mL, 10.0 mL/mmol) durchgeführt. Es wurde 5 h bei 60 °C und 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf ein 1:1-Gemisch aus 1 M HCl-Lösung und Eis (424 mL, 55.0 mL/mmol) gegeben und mit EtOAc (424 mL, 55.0 mL/mmol) verdünnt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 7:1 zu 2:1) konnte das gewünschte zweifach debenzylierte Produkt **2.47** (5.37 g, 2.22 mmol, 29%) als weißer Feststoff erhalten werden. Als Nebenprodukt wurde das monodebenzylierte Cyclodextrin **2.46** (8.79 g, 3.51 mmol, 46%) als weißer Feststoff erhalten.

Analytische Daten für die zweifach debenzylierte Verbindung **2.47**:

$R_{f,Diol}$ = 0.35 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR_{Diol} (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30–7.04 (m, 80H, CH_{Ar}), 5.70 (d, *J*_{HH} = 3.90 Hz, 2H), 5.43 (d, *J*_{HH} = 10.41 Hz, 2H), 5.16 (d, *J*_{HH} = 10.69 Hz, 2H), 4.89–4.85 (m, 4H), 4.78–4.68 (m, 10H),

4.56–4.28 (m, 19H), 4.21–4.17 (m, 2H), 4.11–3.88 (m, 17H), 3.78–3.62 (m, 10H), 3.55 (dd, $J_{\text{HH}} = 9.72, 3.86$ Hz, 2H, CD-C²H), 3.41–3.38 (m, 4H, CD-C²H), 3.24 (br s, 2H, OH).

¹³C{¹H}-NMR_{Diol} (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.4, 139.3, 138.7, 138.4, 138.08, 138.06, 137.9$ (7s, C_{i,Ar}), 128.5–126.4 (s, CH_{Ar}), 98.4, 97.9, 97.8 (3s, CD-C¹H), 81.9 (s, CD-C⁴H), 81.7 (s, CD-C³H), 81.1 (s, CD-C⁴H), 81.0, 80.7 (2s, CD-C³H), 79.9, 79.2, 77.8 (3s, CD-C²H), 76.6, 76.2 (2s, CH₂Ph), 74.4 (s, CD-C⁴H), 74.1, 73.51, 73.49, 73.4, 73.1, 72.4, (6s, CH₂Ph), 72.1, 71.8, 71.4 (3s, CD-C⁵H), 69.8, 69.7 (2s, CD-C⁶H₂), 61.8 (s, CH₂-OH).

IR_{Diol}: $\tilde{\nu} = 3419, 3029, 2866, 1496, 1453, 1354, 1207, 1092, 1025, 909, 732, 694, 620, 552, 462$ cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*)_{Diol}: [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₄₈H₁₆₄N₂O₃₀²⁺: 1224.5679, gefunden: 1224.5670.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[103]

Analytische Daten für die monodebenzylierte Verbindung **2.46**:

R_{f,Nebenprodukt} = 0.48 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR_{Nebenprodukt} (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33$ –7.09 (m, 85H, CH_{Ar}), 5.52 (d, $J_{\text{HH}} = 3.72$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J_{\text{HH}} = 3.67$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J_{\text{HH}} = 10.61$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J_{\text{HH}} = 10.62$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J_{\text{HH}} = 10.67$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J_{\text{HH}} = 10.93$ Hz, 1H), 4.97–4.82 (m, 12H), 4.71–4.68 (m, 2H), 4.56–4.30 (m, 21H), 4.23–4.19 (m, 2H), 4.15–3.88 (m, 21H), 3.75–3.65 (m, 3H), 3.58–3.55 (m, 3H), 3.50–3.41 (m, 6H), 2.70 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.66$ Hz, OH).

¹³C{¹H}-NMR_{Nebenprodukt} (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.51, 139.46, 139.43, 139.40, 139.35, 139.33, 138.7, 138.6, 138.5, 138.4, 138.35, 138.33, 138.23, 138.22, 138.18, 138.1, 138.0$ (17s, C_{i,Ar}), 128.5–126.8 (s, CH_{Ar}), 98.9, 98.5, 98.22, 98.16, 98.14, 98.08 (6s, CD-C¹H), 81.5–78.2 (s, CD-CH), 76.6–75.8, 74.75, 74.73, 73.8–73.0, 72.5, 72.0–71.4 (6s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph), 69.6, 69.5, 69.4, 69.3, 69.1 (5s, CD-C⁶H₂), 61.6 (s, CH₂-OH).

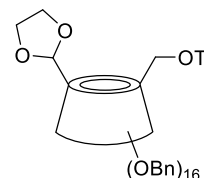
IR_{Nebenprodukt}: $\tilde{\nu} = 3474, 3029, 2865, 1496, 1453, 1354, 1207, 1092, 1025, 908, 732, 694, 621, 553, 461$ cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[103]

b. (MM-B5)

Die Reaktion wurde gemäß AAV **2.2** mit monodebenzyliertem α -Cyclodextrin **2.46** (8.33 g, 3.21 mmol, 1.0 Äq.) und DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 66.9 mL, 80.2 mmol, 25 Äq.) in trockenem Toluol (209 mL, 65.0 mL/mmol) durchgeführt. Es wurde 44 h bei 50 °C gerührt und anschließend auf ein 1:1-Gemisch aus 1 M HCl-Lösung und Eis (225 mL, 70.0 mL/mmol) gegeben und mit EtOAc (225 mL, 70.0 mL/mmol) verdünnt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 7:1 zu 2:1) konnte das gewünschte zweifach debenzylierte Produkt **2.47** (2.62 g, 1.08 mmol, 34%) als weißer Feststoff erhalten werden. Ein Teil des Edukts **2.46** (1.99 g, 767 μ mol, 24%) konnte als weißer Feststoff reisoliert werden.

2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-Hexadecakis-O-benzyl-5^A-dehydroxymethyl-5^A-(1,3-dioxolan-2-yl)-6^D-O-*p*-toluolsulfonyl- α -cyclodextrin
(**2.51, MM-B7**)



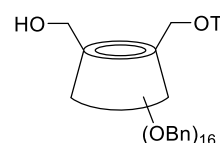
(1. Schritt: Monotosylierung, **2.49**, MM-B4)

Die Reaktion wurde gemäß AAV **2.3** mit zweifach debenzyliertem α -Cyclodextrin **2.47** (4.95 g, 2.05 mmol, 1.0 Äq.), *p*-TsCl (1.17 g, 6.15 mmol, 3.0 Äq.) und trockenem Et₃N (852 μ L, 6.15 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (61.5 mL) durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in EtOAc gelöst, filtriert, und das Lösungsmittel aus dem Filtrat erneut unter vermindertem Druck entfernt. Nachfolgende säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 4:1) des Rückstands ergab das gewünschte Monotosylat **2.49** nur im Gemisch mit dem Edukt-Diol **2.47** (4.14 g) als weißen Feststoff. Als Nebenprodukt wurde das Bitosylat **2.48** (465 mg, 170 μ mol, 8%) als weißer Feststoff isoliert.

Analytische Daten für das Monotosylat **2.49**:

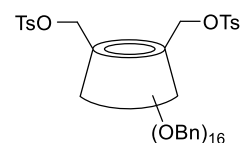
$R_{f, \text{Monotosylat}} = 0.39$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

$IR_{\text{Monotosylat}}$: $\tilde{\nu} = 3439, 2865, 1496, 1453, 1354, 1207, 1092, 1025, 732, 694, 620, 553, 462 \text{ cm}^{-1}$.



Die NMR-spektroskopischen Daten sind aufgrund der Komplexität des Produktgemisches nicht beigefügt.

Analytische Daten für das Bitosylat **2.48**:



R_f _{Bitosylat} = 0.45 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR_{Bitosylat} (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (d, ³J_{HH} = 8.29 Hz, 4H, CH_{Ar,OTs}), 7.32–7.11 (m, 80H, CH_{Ar,Ph}), 7.06 (d, ³J_{HH} = 8.07 Hz, 4H, CH_{Ar,OTs}), 5.26 (d, J_{HH} = 11.03 Hz, 2H), 5.15 (d, J_{HH} = 10.83 Hz, 2H), 5.07 (d, J_{HH} = 11.28 Hz, 2H), 5.01–4.99 (m, 4H), 4.94 (d, J_{HH} = 3.27 Hz, 2H), 4.91 (d, J_{HH} = 11.05 Hz, 2H), 4.85–4.80 (m, 4H), 4.54–4.35 (m, 20H), 4.23–3.93 (m, 24H), 3.69–3.63 (m, 4H), 3.54–3.42 (m, 6H), 3.27 (dd, J_{HH} = 9.80, 3.25 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H, CH₃).

¹³C{¹H}-NMR_{Bitosylat} (101 MHz, CDCl₃): δ = 144.6 (s, SC_{Ar,OTs}), 139.50, 139.46, 138.62, 138.55, 138.4, 138.3, 138.2 (7s, C_{i,Ar,Ph}), 133.6 (s, CH₃C_{Ar,OTs}), 129.8 (s, CH_{Ar,OTs}), 128.4–127.0 (s, CH_{Ar}), 99.9, 99.7, 98.4 (3s, CD-C¹H), 81.0, 80.7, 80.6, 80.5, 80.4, 79.8, 79.09, 79.05, 78.6 (9s, CD-CH), 75.9, 75.8, 75.4, 73.6, 73.4, 72.9, 72.8, 72.5 (8s, CH₂Ph), 72.1, 71.5 (2s, CD-CH), 70.2 (s, CH₂OTs), 70.0 (s, CD-CH), 69.2, 69.1 (2s, CH₂OBn), 21.7 (s, CH₃).

IR_{Bitosylat}: $\tilde{\nu}$ = 3029, 2921, 1598, 1496, 1453, 1358, 1208, 1189, 1075, 1092, 1026, 925, 814, 732, 695, 663, 621, 553, 461 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*)_{Bitosylat}: [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₆₂H₁₇₆N₂O₃₄S₂²⁺: 1378.5767, gefunden: 1378.5755.

(2. Schritt: Oxidation, **2.50**, MM-B6)

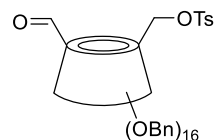
In Anlehnung an eine Vorschrift von BOLS^[125] wurde das als Produktgemisch erhaltene α -Cyclodextrin-Monosylat **2.49** (100% Reinheit für Berechnung angenommen, 4.10 g, 1.60 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (47.9 mL, 30.0 mL/mmol) gelöst und DESS-MARTIN-Periodinan **2.37** (2.71 g, 6.38 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde es mit Et₂O (47.9 mL, 30.0 mL/mmol) verdünnt und mit ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (95.8 mL, 60.0 mL/mmol), in der Natriumthiosulfat-Pentahydrat (6.34 g, 25.5 mmol, 16 Äq.) gelöst war, versetzt. Nach 1 h Rühren wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mehrmals mit ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen des Produkts am Feinvakuum konnte das Oxidationsprodukt **2.50b** im Gemisch mit dem Dialdehyd **2.50a** (3.79 g) als weißer Feststoff erhalten werden.

Analytische Daten für den Monoaldehyd **2.50b**:

$R_f = 0.56$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

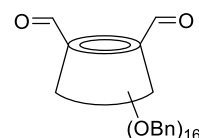
IR: $\tilde{\nu} = 3029, 2865, 1736, 1677, 1496, 1453, 1355, 1207, 1093, 1026, 732, 695, 620, 553, 461 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (m/z)_{Monoaldehyd}: $[M+2NH_4]^{2+}$ berechnet für $C_{155}H_{168}N_2O_{32}S^{2+}$: 1300.5645, gefunden: 1300.5641.



Analytische Daten für den Dialdehyd **2.50a**:

HRMS-ESI (m/z)_{Dialdehyd}: $[M+2NH_4]^{2+}$ berechnet für $C_{148}H_{160}N_2O_{30}^{2+}$: 1222.5523, gefunden: 1222.5520.

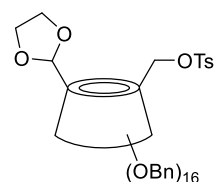


(3. Schritt: Acetalisierung, **2.51**, MM-B7)

Die Reaktion wurde gemäß AAV **2.4** mit dem als Produktgemisch erhaltenen α -Cyclodextrin-Monoaldehyd **2.50** (100% Reinheit für Berechnung angenommen, 3.67 g, 1.43 mmol), trockenem CH_2Cl_2 (35.7 mL), Ethylenglycol **2.44** (1.20 mL, 21.4 mmol), Triethylorthoformiat (1.78 mL, 10.7 mmol) und *p*-TsOH·H₂O (22.0 mg, 114 μ mol, 8 mol%) durchgeführt. Nach der Reaktionszeit von 5 d 20 h bei Raumtemperatur wurde der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 15:1 zu 3:1) gereinigt. Das Dioxolan **2.51** (834 mg, 319 μ mol, 16% über 3 Schritte) konnte als weißer Feststoff erhalten werden. Ein Teil des Edukt-Aldehyds **2.50b** (958 mg, 373 μ mol, 19% nach 3 Schritten) konnte reisoliert werden.

$R_f = 0.59$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 144.5$ (s, $SC_{Ar,OTs}$), 139.6–139.3, 138.8–138.2 (s, $C_{i,Ar,Ph}$), 134.1 (s, $CH_3C_{Ar,OTs}$), 129.6 (s, $CH_{Ar,OTs}$), 128.5–126.9, 126.8, 126.6 (3s, CH_{Ar}), 101.7, 101.6 (2s, $CH_{Dioxolan}$), 99.2, 99.0, 98.9, 98.62, 98.56, 98.34, 98.33, 98.0 (8s, $CD-C^1H$), 81.5–80.7, 80.0–78.2 (2s, $CD-CH$), 76.4–75.7, 75.0, 74.6, 74.5, 73.5–71.1, 69.6–68.9, 65.8, 65.75, 65.69, 65.3 (10s, $CD-CH$, $CD-CH_2$, CH_2Ph , CH_2OTs , $CH_{2,Dioxolan}$), 21.7 (s, CH_3).

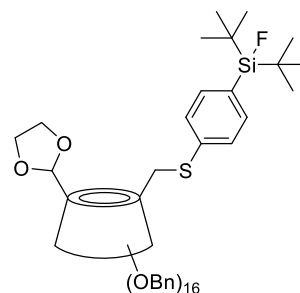


IR: $\tilde{\nu} = 2867, 1496, 1453, 1354, 1207, 1092, 1026, 732, 695, 621, 553, 461 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₅₇H₁₇₂N₂O₃₃S²⁺: 1322.5776, gefunden: 1322.5767.

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten sind aufgrund der Komplexität nicht beigefügt.

2^{A-F},3^{A-F},6^B,6^C,6^E,6^F-Hexadecakis-O-benzyl-5^A-dehydroxymethyl-5^A-(1,3-dioxolan-2-yl)-6^D-desoxy-6^D-((4-(di-tert-butylfluorsilyl)phenyl)thio)-α-cyclodextrin (2.52, MM-B8)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.5 mit dem monotosylierten α-Cyclodextrin **2.51** (750 mg, 287 μmol), dem SiFA-Thiol **1.67** (777 mg, 2.87 mmol, 10 Äq.) und trockenem K₂CO₃ (51.6 mg, 373 μmol) in trockenem DMF (12.9 mL) durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 46 h bei 90 °C. Nach Filtration durch eine Filtersäule (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 1:1) und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 15:1 zu 3:1) wurde die α-Cyclodextrin-SiFA-Verbindung **2.52** (430 mg, 159 μmol, 55%) als weißer Feststoff isoliert. Überschüssiges SiFA-Thiol **1.67** konnte als Rohprodukt reisoliert werden.

R_f = 0.58 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (d, ³J_{HH} = 8.09 Hz, 2H, CH_{Ar,SiFA}), 7.34 (d, ³J_{HH} = 8.15 Hz, 2H, CH_{Ar,SiFA}), 7.28–7.08 (m, 80H, CH_{Ar,Ph}), 5.45 (s, 1H), 5.36–5.22 (m, 5H), 5.10 (d, ³J_{HH} = 3.37 Hz, 1H), 5.05 (d, ³J_{HH} = 3.41 Hz, 1H), 5.00–4.96 (m, 2H), 4.93–4.82 (m, 8H), 4.61–3.85 (m, 43H), 3.71–3.37 (m, 16H), 1.02 (d, ⁴J_{HF} = 0.55 Hz, 18H, CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 139.8–139.4, 138.7–138.2 (2s, C_{i,Ar,Ph}, C_{p,Si,Ar}), 134.4 (d, ³J_{CF} = 4.1 Hz, CH_{o,Si,Ar}), 130.6 (d, ²J_{CF} = 13.8 Hz, C_{i,Si,Ar}), 128.4–126.8 (s, CH_{Ar,Ph}, CH_{m,Si,Ar}), 101.7 (s, CH_{Dioxolan}), 100.6–98.6 (s, CD-C¹H), 81.3–80.8, 79.7–78.6 (2s, CD-CH), 76.2–74.9, 73.5–73.1, 72.5, 72.4 (4s, CD-CH₂, CH₂Ph), 71.9–71.5, 70.2 (s, CD-CH), 69.6, 69.4, 69.1, 68.9 (4s, CD-CH₂), 65.7, 65.3 (2s, CH_{2,Dioxolan}), 36.2 (s, CH₂S_{SiFA}), 27.4 (d, ³J_{CF} = 4.1 Hz, CH₃), 20.4–20.3 (m, C(CH₃)₃).

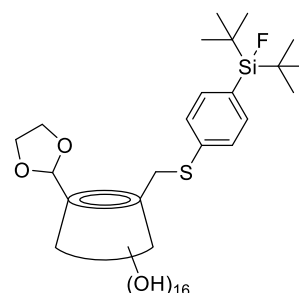
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -188.6 (s, ¹J_{Fsi} = 298 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (d, ¹J_{SiF} = 297 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3029, 2859, 1582, 1496, 1453, 1354, 1207, 1093, 1026, 813, 731, 695, 647, 602, 553, 505, 461 cm^{-1} .

HRMS-ESI (*m/z*): $[\text{M}+2\text{NH}_4]^{2+}$ berechnet für $\text{C}_{164}\text{H}_{187}\text{FN}_2\text{O}_{30}\text{SSi}^{2+}$: 1371.6316, gefunden: 1371.6299.

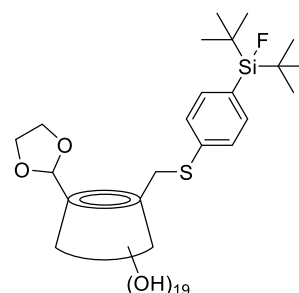
5^A-Dehydroxymethyl-5^A-(1,3-dioxolan-2-yl)-6^D-desoxy-6^D-((4-(di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)thio)- α -cyclodextrin
(2.19, MM-B12)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.6 mit dem perbenzylierten α -Cyclodextrin-SiFA 2.52 (350 mg, 134 μmol) und $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20% w/w, angefeuchtet, 1.42 g, 10.6 g/mmol) in CH_2Cl_2 (26.8 mL), MeOH (26.8 mL) und H_2O (9.38 mL) durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 3 d bei Raumtemperatur. Nach dem Trocknen am Feinvakuum wurde nur ein Gemisch aus Reaktionsprodukten und Nebenprodukten mit unterschiedlichem Debenzylierungsgrad erhalten. Das Cyclodextrin-Rückgrat hat sich fast vollständig zersetzt und die Si–F-Bindung wurde unter den gegebenen Reaktionsbedingungen teilweise hydrolysiert.

R_f = 0.00 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

5^A-Dehydroxymethyl-5^A-(1,3-dioxolan-2-yl)-6^D-desoxy-6^D-((4-(di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)thio)- β -cyclodextrin
(2.20, MM-A21)

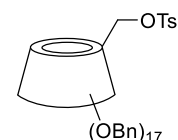


Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.6 mit dem perbenzylierten β -Cyclodextrin-SiFA 2.24 (250 mg, 79.6 μmol) und $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20% w/w, angefeuchtet, 1.00 g, 12.6 g/mmol) in CH_2Cl_2 (15.9 mL), MeOH (15.9 mL) und H_2O (5.57 mL) durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 3 d bei Raumtemperatur. Nach dem Trocknen am Feinvakuum wurde nur ein Gemisch aus Reaktionsprodukten und Nebenprodukten mit unterschiedlichem Debenzylierungsgrad erhalten. Das Cyclodextrin-Rückgrat hat sich fast vollständig zersetzt und die Si–F-Bindung wurde unter den gegebenen Reaktionsbedingungen teilweise hydrolysiert. Massenspektrometrisch konnten nur Spuren der Zielverbindung nachgewiesen werden.

$R_f = 0.00$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

HRMS-ESI (m/z): $[M-2H+2D+Na]^+$ berechnet für $C_{58}H_{91}D_2FNaO_{35}SSi^+$: 1453.4989, gefunden: 1453.5143.

2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-Heptadecakis-O-benzyl-6^A-O-*p*-toluolsulfonyl- α -cyclodextrin (2.53, MM-B9)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.3 mit einfach debenzyliertem α -Cyclodextrin **2.46** (5.00 g, 2.00 mmol, 1.0 Äq.), *p*-TsCl (1.90 g, 9.98 mmol, 5.0 Äq.) und trockenem Et₃N (1.38 mL, 9.98 mmol, 5.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (59.9 mL) durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in EtOAc gelöst, filtriert, und das Lösungsmittel aus dem Filtrat erneut unter vermindertem Druck entfernt. Nachfolgende säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 4:1) des Rückstands ergab das gewünschte Monotosylat **2.53** (3.00 g, 1.13 mmol, 57%) als weißen Feststoff. Nicht umgesetztes Edukt **2.46** konnte als Rohprodukt reisoliert werden.

$R_f = 0.59$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.54$ (d, ³ $J_{HH} = 8.27$ Hz, 2H, CH_{Ar,OTs}), 7.27–7.08 (m, 85H, CH_{Ar,Ph}), 7.11 (d, ³ $J_{HH} = 7.98$ Hz, 2H, CH_{Ar,OTs}), 5.24 (d, $J_{HH} = 10.90$ Hz, 1H), 5.25–5.09 (m, 5H), 5.06–4.98 (m, 5H), 4.91 (d, $J_{HH} = 3.30$ Hz, 1H), 4.88–4.77 (m, 6H), 4.54 (d, $J_{HH} = 12.49$ Hz, 1H), 4.45–4.32 (m, 20H), 4.24 (d, $J_{HH} = 11.88$ Hz, 1H), 4.15–3.89 (m, 24H), 3.62–3.54 (m, 3H), 3.50–3.41 (m, 8H), 3.23 (dd, $J_{HH} = 9.82, 3.30$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H, CH₃).

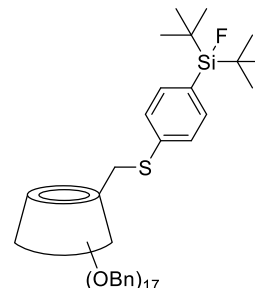
¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 144.7$ (s, SC_{Ar,OTs}), 139.6, 139.5, 139.41, 139.37, 138.6, 138.5, 138.42, 138.40, 138.37, 138.36, 138.3, 138.2 (12s, C_{i,Ar,Ph}), 133.4 (s, CH₃C_{Ar,OTs}), 129.8 (s, CH_{Ar,OTs}), 128.5–127.0 (s, CH_{Ar,OTs}, CH_{Ar,Ph}), 99.4, 99.1, 99.0, 98.8, 98.2 (5s, CD-C¹H), 81.20, 81.16, 81.1, 81.0, 80.9, 80.5, 79.92, 79.90, 79.86, 79.7, 79.43, 79.39, 79.3, 79.2, 79.14, 79.09, 78.9, 78.6 (18s, CD-CH), 75.9, 75.83, 75.76, 75.7, 75.6, 75.4, 73.6, 73.54, 73.47, 73.4, 73.0, 72.9, 72.84, 72.81, 72.77, 72.6, 72.1, 71.7, 71.61, 71.59, 71.5, 70.2, 70.0, 69.21, 69.17, 69.1, 69.0 (27s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph, CH₂OTs), 21.6 (s, CH₃).

IR: $\tilde{\nu} = 3029, 2865, 1496, 1453, 1358, 1207, 1092, 1026, 815, 732, 694, 664, 621, 553, 462$ cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₆₂H₁₇₆N₂O₃₂S²⁺: 1346.5958, gefunden: 1346.5951.

2^{A-F},3^{A-F},6^{B-F}-Heptadecakis-*O*-benzyl-6^A-desoxy-6^A-((4-(di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)thio)- α -cyclodextrin (2.55, MM-B10)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.5 mit dem monotosylierten α -Cyclodextrin **2.53** (2.00 g, 752 μ mol), dem SiFA-Thiol **1.67** (509 mg, 1.88 mmol, 2.5 Äq.) und trockenem K₂CO₃ (135 mg,



978 μ mol) in trockenem DMF (33.9 mL) durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 44 h bei 90 °C. Nach Filtration durch eine Filtersäule (SiO₂, EtOAc) und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 5:1) wurde die α -Cyclodextrin-SiFA-Verbindung **2.55** (1.74 g, 630 μ mol, 84%) als weißer Feststoff isoliert. Überschüssiges SiFA-Thiol **1.67** konnte als Rohprodukt reisoliert werden.

R_f = 0.57 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (d, ³J_{HH} = 8.10 Hz, 2H, CH_{Ar,SiFA}), 7.28–7.12 (m, 87H, CH_{Ar,Ph}, CH_{Ar,SiFA}), 5.25–5.10 (m, 10H), 5.06–5.05 (m, 2H), 4.92–4.85 (m, 6H), 4.58 (d, J_{HH} = 12.53 Hz, 1H), 4.54–4.32 (m, 20H), 4.26 (d, J_{HH} = 11.96 Hz, 1H), 4.21–4.13 (m, 8H), 4.10–4.00 (m, 14H), 3.83 (t, J_{HH} = 8.65 Hz, 1H), 3.66 (d, J_{HH} = 10.35 Hz, 1H), 3.59–3.45 (m, 11H), 3.39 (dd, J_{HH} = 12.94, 6.32 Hz, 1H), 1.05 (s, 18H, CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 139.6, 139.50, 139.47, 139.43, 139.40, 138.54, 138.52, 138.48, 138.47, 138.44, 138.36, 138.33, 138.30, 138.20, 138.17 (15s, C_{p,Si,Ar}, C_{i,Ar,Ph}), 134.5 (d, ³J_{CF} = 4.2 Hz, CH_{o,Si,Ar}), 130.4 (d, ²J_{CF} = 13.8 Hz, C_{i,Si,Ar}), 128.4–127.0 (s, CH_{Ar,Ph}, CH_{m,Si,Ar}), 99.4, 99.1, 98.91, 98.87, 98.7, 98.6 (6s, CD-C¹H), 83.5, 81.22, 81.19, 81.16, 81.1, 81.0, 80.5, 79.9, 79.8, 79.6, 79.5, 79.3, 79.24, 79.18, 79.12, 79.05, 78.8 (17s, CD-CH), 75.82, 75.76, 75.7, 75.63, 75.58, 75.5, 73.6, 73.54, 73.46, 73.4, 73.0, 72.91, 72.90, 72.87, 72.8, 72.7 (16s, CD-CH₂, CH₂Ph), 71.9, 71.7, 71.64, 72.62, 70.8 (5s, CD-CH), 69.35, 69.29, 69.26, 69.2 (4s, CD-CH₂), 35.7 (s, CH₂S_{SiFA}), 27.4 (d, ³J_{CF} = 1.0 Hz, CH₃), 20.3 (d, ²J_{CF} = 12.4 Hz, C(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = –188.7 (s, ¹J_{Fsi} = 298 Hz, SiF).

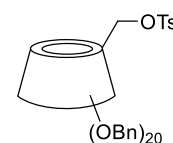
²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (d, ¹J_{SIF} = 298 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3029, 2859, 1582, 1496, 1453, 1354, 1207, 1093, 1026, 908, 813, 731, 694, 648, 602, 553, 505, 461 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₆₉H₁₉₁FN₂O₂₉SSi²⁺: 1395.6498, gefunden: 1395.6486.

2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-Eicosa-O-benzyl-6^A-O-*p*-toluolsulfonyl-β-cyclodextrin

(2.54, MM-A18)



Die Reaktion wurde gemäß AAV **2.3** in Anlehnung an eine Vorschrift von SAK^[124] mit einfach debenzylisiertem β-Cyclodextrin **2.33** (5.00 g, 1.70 mmol, 1.0 Äq.), *p*-TsCl (1.62 g, 8.51 mmol, 5.0 Äq.) und trockenem Et₃N (1.18 mL, 8.51 mmol, 5.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (51.1 mL) durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 3:1) konnte das gewünschte Monotosylat **2.54** (2.91 g, 942 μmol, 55%) als weißer Feststoff erhalten werden. Nicht umgesetztes Edukt **2.33** konnte als Rohprodukt reisoliert werden.

R_f = 0.42 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, ³J_{HH} = 8.14 Hz, 2H, CH_{Ar,OTs}), 7.33–6.98 (m, 102H, CH_{Ar,Ph}, CH_{Ar,OTs}), 5.51 (d, ²J_{HH} = 3.60 Hz, 1H, CH₂OTs^a), 5.32 (2d, ²J_{HH} = 3.58 Hz, 1H, CH₂OTs^b), 5.26–5.22 (m, 3H), 5.16–5.14 (m, 3H), 5.08–4.89 (m, 5H), 4.82–4.72 (m, 8H), 4.66–4.61 (m, 2H), 4.54–4.34 (m, 23H), 4.29–4.26 (m, 2H), 4.20–3.90 (m, 27H), 3.77 (d, J_{HH} = 10.91 Hz, 1H), 3.69 (d, J_{HH} = 10.11 Hz, 1H), 3.60–3.45 (m, 11H), 3.23 (dd, J_{HH} = 9.58, 3.26 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H, CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 144.8 (s, SC_{Ar,OTs}), 139.6–138.0 (s, C_{i,Ar,Ph}), 133.1 (s, CH₃C_{Ar,OTs}), 129.9 (s, CH_{Ar,OTs}), 128.4–126.8 (s, CH_{Ar,OTs}, CH_{Ar,Ph}), 99.5–97.8 (s, CD-C¹H), 81.6–78.0 (s, CD-CH), 76.1–75.7, 74.9, 74.8, 73.6–72.3, 72.0–71.2, 70.1–69.2 (6s, CD-CH, CD-CH₂, CH₂Ph, CH₂OTs), 21.7 (s, CH₃).

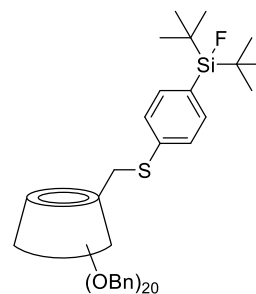
IR: $\tilde{\nu}$ = 3029, 2866, 1496, 1453, 1362, 1208, 1092, 1026, 814, 732, 694, 666, 620, 553, 462 cm⁻¹.

HRMS-ESI (*m/z*): [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₈₉H₂₀₄N₂O₃₇S²⁺: 1562.6926, gefunden: 1562.6900.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[124]

2^{A-G},3^{A-G},6^{B-G}-Eicosa-O-benzyl-6^A-desoxy-6^A-((4-(di-tert-butylfluorsilyl)phenyl)thio)-β-cyclodextrin (2.56, MM-A19)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 2.5 mit dem monotosylierten β-Cyclodextrin 2.54 (2.00 g, 647 μmol), dem SiFA-Thiol 1.67 (437 mg, 1.62 mmol, 2.5 Äq.) und trockenem K₂CO₃ (116 mg, 841 μmol) in trockenem DMF (29.1 mL) durchgeführt. Die



Reaktionszeit betrug 44 h bei 90 °C. Nach Filtration durch eine Filtersäule (SiO₂, EtOAc) und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 4:1) wurde die β-Cyclodextrin-SiFA-Verbindung 2.56 (1.78 g, 557 μmol, 86%) als weißer Feststoff isoliert. Überschüssiges SiFA-Thiol 1.67 konnte als Rohprodukt reisoliert werden.

R_f = 0.65 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (d, ³J_{HH} = 8.11 Hz, 2H, CH_{Ar,SiFA}), 7.24–7.04 (m, 102H, CH_{Ar,Ph}, CH_{Ar,SiFA}), 5.30 (d, J_{HH} = 3.33 Hz, 1H), 5.22 (d, J_{HH} = 3.15 Hz, 1H), 5.19 (d, J_{HH} = 3.46 Hz, 1H), 5.15–5.12 (m, 5H), 5.09 (d, J_{HH} = 3.56 Hz, 1H), 5.05–4.94 (m, 5H), 4.77–4.70 (m, 7H), 4.54–4.34 (m, 23H), 4.28–4.25 (m, 3H), 4.21–4.15 (m, 2H), 4.10–3.91 (m, 24H), 3.73–3.62 (m, 3H), 3.59–3.55 (m, 4H), 3.50–3.44 (m, 8H), 3.27 (dd, J_{HH} = 12.91, 7.59 Hz, 1H), 1.01 (s, 18H, CH₃).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 139.7, 139.4, 139.3, 139.2, 138.6–138.2 (5s, C_{p,Si,Ar}, C_{i,Ar,Ph}), 134.6 (d, ³J_{CF} = 4.2 Hz, CH_{o,Si,Ar}), 130.2 (d, ²J_{CF} = 13.9 Hz, C_{i,Si,Ar}), 128.4–127.0 (s, CH_{Ar,Ph}, CH_{m,Si,Ar}), 99.5–98.2 (s, CD-C¹H), 83.4, 81.2–78.0 (2s, CD-CH), 75.8–75.2, 73.5–73.3, 72.9–72.6 (3s, CD-CH₂, CH₂Ph), 71.8–71.2 (s, CD-CH), 69.6–69.4 (s, CD-CH₂), 35.4 (s, CH₂S_{SiFA}), 27.4 (d, ³J_{CF} = 1.9 Hz, CH₃), 20.4 (d, ²J_{CF} = 12.4 Hz, C(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = –188.7 (s, ¹J_{F_{Si}} = 298 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (d, ¹J_{SiF} = 298 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3029, 2859, 1583, 1496, 1453, 1355, 1207, 1092, 1026, 813, 731, 695, 602, 555, 505, 461 cm⁻¹.

HRMS-ESI (m/z): [M+2NH₄]²⁺ berechnet für C₁₉₆H₂₁₉FN₂O₃₄SSi²⁺: 1611.7466, gefunden: 1611.7475.

Kapitel 3 – Synthese substituierter [^{19}F]SiFA-
Verbindungen und Untersuchungen zur
hydrolytischen Stabilität

3.1 Einführung

Die hydrolytische Stabilität der SiFA-Verbindungen hängt maßgeblich von dem Substitutionsmuster am Siliciumatom ab, das die kinetisch labile Si–F-Bindung vor äußeren Einflüssen abschirmt. Wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1.4) gezeigt, werden für *in vivo* stabile Anwendungen in der Regel zwei *tert*-Butyl-Gruppen und ein aromatischer Rest benötigt.

In den ersten Jahren nach Publikation der SiFA-Verbindungen wurden viele weitere Substitutionsmuster auf ihre Stabilität hin untersucht. So gelang es zum Beispiel REIHER und AMETAMEY *et al.* sowie BISCHOFF, FRUIT und VERA *et al.* eine Reihe fluorierter *Radiotracer*-Vorläufer zu synthetisieren und die Hydrolyse unter physiologischen Bedingungen zu evaluieren. In Abbildung 3.1 sind einige der Verbindungen mit ihren hydrolytischen Halbwertszeiten dargestellt.^[85,144,145]

Die SiFA-Derivate lassen sich grob in zwei Klassen einteilen. Klasse A beinhaltet die Strukturen, die unter physiologischen Bedingungen eine ausreichende hydrolytische Stabilität besitzen. Neben den klassischen Derivaten mit zwei *tert*-Butyl-Substituenten **3.1** finden sich hier auch Isopropyl-substituierte SiFA-Verbindungen mit mindestens einer Methylgruppe in *ortho*-Position am Phenylring **3.2** und **3.3**.

In Substanzklasse B sind die weniger stabilen Verbindungen dargestellt. Ein Vergleich des Tetrahydropyranyl-Ethers **3.4** (THP) mit dem freien Alkohol **3.5** zeigt eindrucksvoll, dass auch die Peripherie der Moleküle die Stabilität beeinflussen kann. So ist der Ether mit einer Halbwertszeit von 79 Stunden fast doppelt so stabil wie die entschützte Verbindung **3.5** mit 43 Stunden. Die sterisch weniger hindernden Isobutyl-Gruppen, sowie aliphatische Reste an Stelle des Phenyl-Substituenten, ergeben hydrolytisch sehr anfällige Verbindungen. Werden zwei Naphthyl-Reste eingebaut, kann eine Stabilität der Si–F-Bindung von 125 Minuten erreicht werden (Verbindung **3.11**). Mit drei aromatischen Substituenten am Siliciumatom wurden hingegen nur Halbwertszeiten von sechs Minuten berichtet (Verbindung **3.10**).

^[144] A. Höhne, L. Yu, L. Mu, M. Reiher, U. Voigtmann, U. Klar, K. Graham, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3736–3743.

^[145] P. Bohn, A. Deyine, R. Azzouz, L. Bailly, C. Fiol-Petit, L. Bischoff, C. Fruit, F. Marsais, P. Vera, *Nucl. Med. Biol.* **2009**, *36*, 895–905.

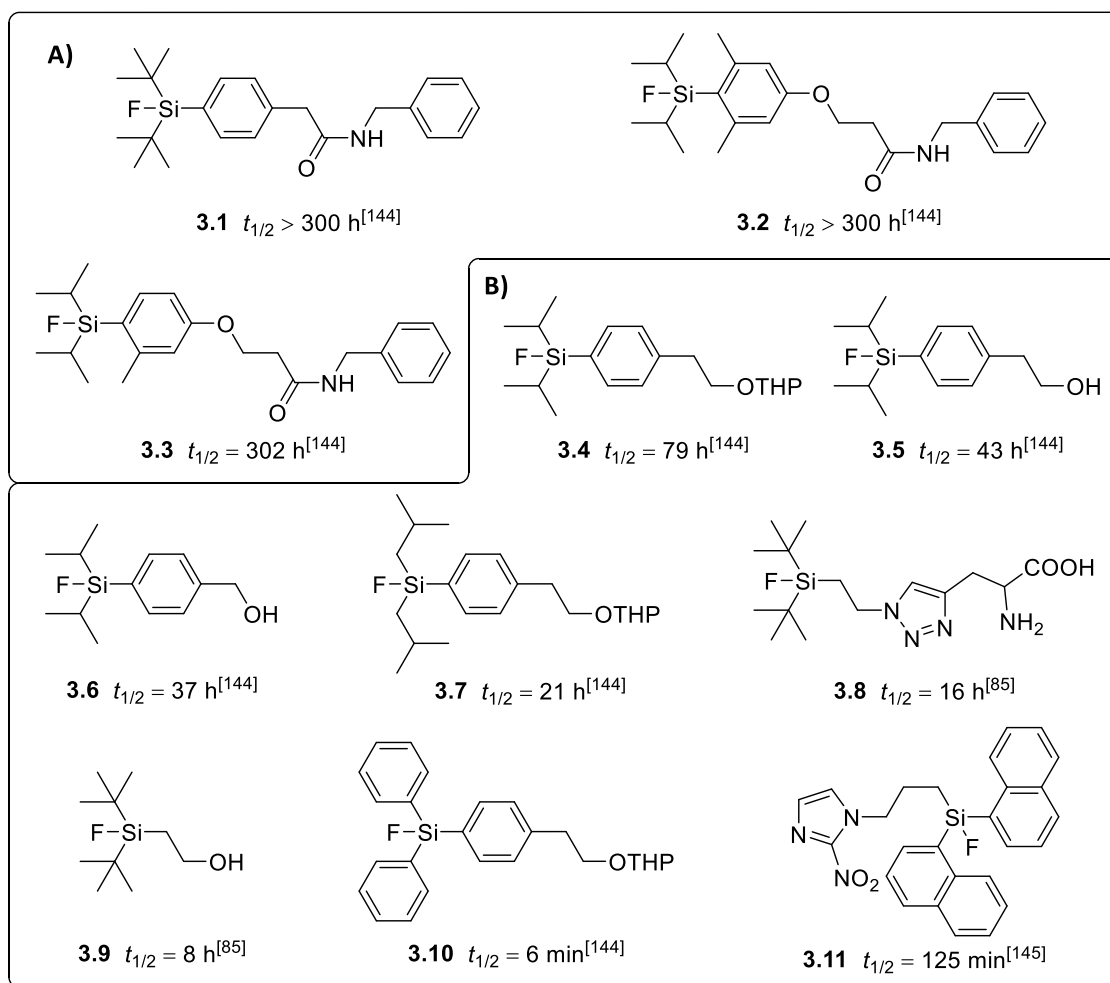
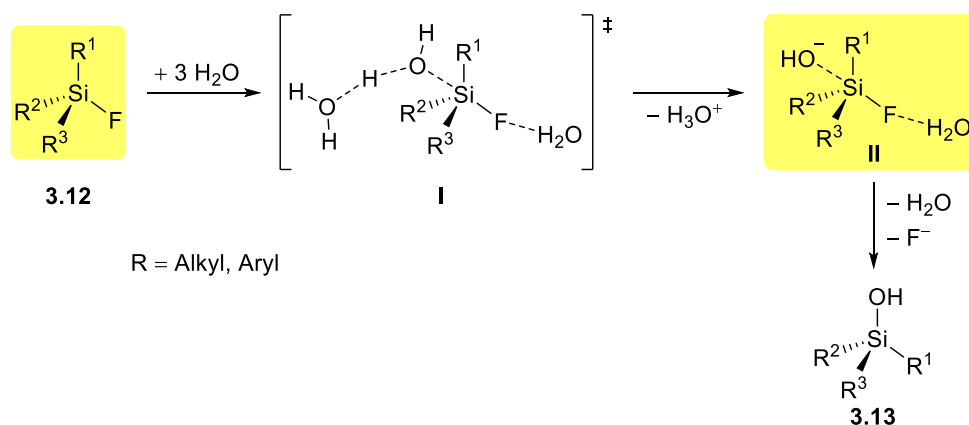


Abbildung 3.1: Strukturformeln und hydrolytische Halbwertszeiten ausgewählter SiFA-Vorläufer.^[85,144,145]

Die Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeiten erfolgte mit den ¹⁹F- oder ¹⁸F-markierten Verbindungen bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Acetonitril oder Ethanol und wässriger Pufferlösung bei pH = 7. Zu definierten Zeitpunkten wurden Aliquote aus der Reaktionslösung entnommen und mittels HPLC analysiert. Aus der Abnahme an Startmaterial und der Zunahme an Hydrolyseprodukt (bei ¹⁹F: Silanol mittels RP-HPLC, bei ¹⁸F: [¹⁸F]Fluorid mittels Radio-HPLC) konnten durch exponentielle Regression näherungsweise die Zerfallsparameter bestimmt werden.^[85,144]

Neben der experimentellen Messung der Halbwertszeiten konnten auch DFT-Berechnungen zur Vorhersage der Stabilitäten verwendet werden. Dabei wurden die Molekülstrukturen der Ausgangsverbindungen und der pentakoordinierten Übergangszustände (ÜZ) geometrieoptimiert. Die Wahl des verwendeten Dichtefunktional und des Basissatzes wurde zuvor anhand einer Struktur mit bekannter Bindungssituation getroffen. Schema 3.1 zeigt die optimierten Strukturen in allgemeiner Darstellung.^[144]



Schema 3.1: Allgemeiner S_N2-Mechanismus der Hydrolyse von Organofluorsilanen mit Wasser als Spektator-Molekül (gelb: optimierte Strukturen).^[144]

Der Berechnung liegt ein S_N2-artiger Mechanismus mit Inversion der Konfiguration am Siliciumatom zugrunde. Die Differenz der Si–F-Bindungslängen im Fluorsilan **3.12** und dem korrespondierenden pentakoordinierten Fluorsilanol-Intermediat (**II**) lässt Rückschlüsse auf die Stabilität zu. Dabei zeigten sich Verbindungen mit einer Differenz von etwa $\Delta_{(\text{Si}-\text{F})} \leq 0.19 \text{ \AA}$ als hydrolytisch stabil. In Tabelle 3.1 sind die berechneten Werte für die zuvor abgebildeten SiFA-Verbindungen mit den Bindungslängen und experimentell bestimmten hydrolytischen Halbwertszeiten dargestellt.^[85,144]

Tabelle 3.1: Mit TPSS/R1/TZVP(P) berechnete Bindungslängen und experimentelle Halbwertszeiten für die Hydrolyse von Organofluorsilanen.^[85,141,145]

Eintrag	Verbindung	$d_{(\text{Si}-\text{F})}$ Edukt [Å]	$d_{(\text{Si}-\text{F})}$ ÜZ [Å]	$\Delta_{(\text{Si}-\text{F})}$ [Å]	$t_{1/2}$ [h]
1 ^[144]	3.1	1.644	1.827	0.183	> 300
2 ^[144]	3.2	1.648	1.817	0.169	> 300
3 ^[144]	3.3	1.644	1.831	0.187	302
4 ^[144]	3.4	–	–	–	79
5 ^[144]	3.5	1.641	1.855	0.214	43
6 ^[144]	3.6	1.641	1.859	0.218	37
7 ^[144]	3.7	–	–	–	21
8 ^[85]	3.8	–	–	0.21	16
9 ^[85]	3.9	–	–	0.21	8
10 ^[144]	3.10	–	–	–	6 min
11 ^[145]	3.11	–	–	–	125 min

Die stabilen Verbindungen zeigen Änderungen in der Si–F-Bindungslänge von 0.169 bis 0.187 Å (Einträge 1–3). Tendenziell wird die betrachtete Differenz größer, je anfälliger die

Verbindung für Hydrolyse ist. Die Aryl-substituierten SiFA-Derivate **3.10** und **3.11** wurden nicht quantenchemisch betrachtet.

Durch die gezeigten Untersuchungen konnten neben den klassischen SiFA-Motiven **3.1** weitere mögliche Verbindungen synthetisiert werden, die eine ausreichende hydrolytische Stabilität unter *in vivo*-Bedingungen besitzen (**3.2** und **3.3**). Zusätzlich ist durch DFT-Rechnungen eine Vorhersage zur hydrolytischen Stabilität der Si–F-Bindung neuartiger SiFA-Verbindungen möglich.

3.2 Zielsetzung

Es wurden bereits viele verschieden substituierte SiFA-Verbindungen synthetisiert und auf ihre hydrolytische Stabilität hin untersucht. In diesem Kapitel sollen weitere Verbindungen mit unterschiedlichen Substituenten am Siliciumatom hergestellt werden, um das bestehende Stabilitätsranking zu ergänzen. Wenn die Substitutionsmuster eine ausreichende Stabilität unter wässrigen Bedingungen zeigen, könnten diese Strukturen als mögliche alternative Markierungsvorläufer zu den bekannten stabilen SiFA-Verbindungen mit *tert*-Butyl-Substituenten verwendet werden.

Die Verbindungen sollen ähnlich zu den von REIHER und AMETAMEY *et al.* evaluierten Verbindungen aufgebaut sein, um einen direkten Vergleich der Stabilitäten zu ermöglichen.^[144] Als sterisch anspruchsvolle, noch nicht untersuchte Substituenten am Siliciumatom sollten Neopentyl- (*neoPe*) und Mesitylgruppen (Mes) verwendet werden. Mögliche [¹⁹F]SiFA-Verbindungen sind in Abbildung 3.2 dargestellt.

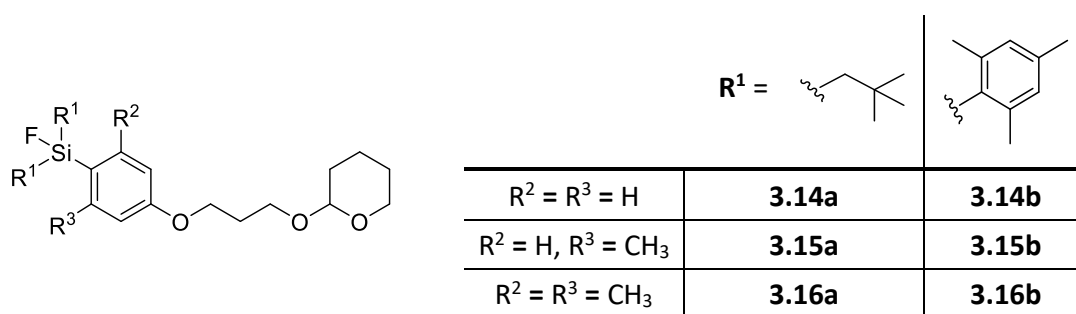


Abbildung 3.2: Mögliche [¹⁹F]SiFA-Zielverbindungen zur Evaluierung der hydrolytischen Stabilität.

Es wird erwartet, dass die Neopentyl-Substituenten durch ihre geringere sterische Hinderung im Vergleich zu den *tert*-Butyl-Substituenten ($t_{1/2} > 300$ h) weniger stabil sind. Unter Umständen ergeben sich durch die *ortho*-Funktionalisierung am Arylrest aber ähnlich stabile Verbindungen wie mit Isopropyl-Substituenten ($t_{1/2} > 79$ h).^[144] Die Stabilitäten der Mesityl-SiFA-Derivate sind interessant im Vergleich zu dem Diphenyl- und Dinaphthylderivaten, die unter wässrigen Bedingungen sehr schnell hydrolysieren ($t_{1/2} < 125$ min).^[145]

Für die Synthese werden die entsprechenden Difluordiorganosilane verwendet, die zuvor hergestellt werden müssen (Abbildung 3.3).

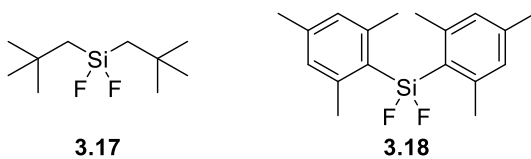


Abbildung 3.3: Strukturformeln der benötigten Difluordiorganosilane **3.17** und **3.18**.

Nach erfolgter Synthese sollen die Verbindungen idealerweise experimentell auf ihre hydrolytische Stabilität hin untersucht werden.

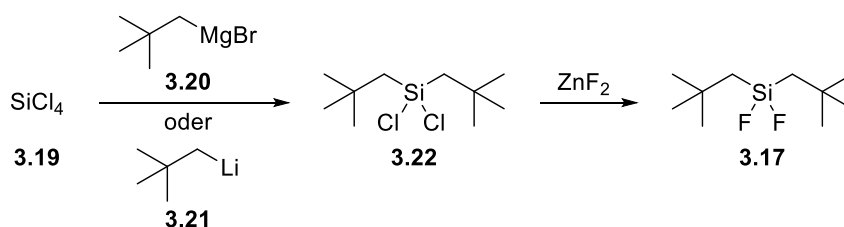
3.3 Ergebnisse und Diskussion

Im nachfolgenden Teil der Dissertation sollten unterschiedlich substituierte SiFA-Derivate synthetisiert werden. Der Fokus lag dabei auf der Synthese von nicht literaturbekannten Dimesityl- und Dineopentyl-Verbindungen. Idealerweise sollte durch die Bestimmung der hydrolytischen Stabilitäten eine Aussage zur potenziellen *in vivo*-Anwendbarkeit der Verbindungen getroffen werden.

Synthese der Difluordiorganosilane

Da die Synthese auf der Verwendung von Difluordiorganosilanen beruht, musste zunächst ein Zugang zu entsprechenden Derivaten mit Mesityl- und Neopentyl-Resten gefunden werden. Während das Difluordimesitylsilan literaturbekannt ist, musste für das Difluordineopentylsilan eine Syntheseroute erarbeitet werden. Die Verwendung von Siliciumtetrafluorid (SiF₄) oder Dichlorsilan (H₂SiCl₂) als Ausgangsstoffe war dabei nicht möglich, da es sich bei beiden Stoffen um stark korrosive Gase handelt, die mit der gegebenen Laborausrüstung nicht handhabbar wären. Eine kommerziell erhältliche Lösung von Dichlorsilan in Heptan wäre in einem Druckzylinder geliefert worden, bei dem für die Entnahme ebenfalls ein System aus korrosionsbeständigen Legierungen benötigt worden wäre. Großtechnisch wäre eine Synthese aus SiF₄ vermutlich am einfachsten.

Bei den ersten Testreaktionen im Labormaßstab wurde eine Route ausgehend von Siliciumtetrachlorid **3.19** (SiCl₄) gewählt, in der zunächst ein Dichlorsilan **3.22** entstehen sollte. Dieses könnte dann, in Analogie zur Synthese des Di-*tert*-butyldifluorsilans **2.27** der klassischen SiFA-Verbindungen, mit ZnF₂ in Sulfolan fluoriert werden (Schema 3.2).

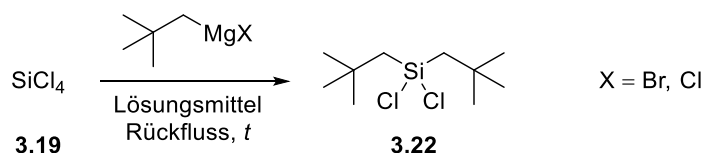


Schema 3.2: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von Difluordineopentylsilan **3.17**.

Als Nucleophile für die Synthese des Zwischenproduktes **3.22** würden sich Neopentylmagnesiumhalogenide **3.20** oder Neopentyllithium **3.21** anbieten. Zunächst wurde ein *Screening* verschiedener Reaktionsführungen und Aufarbeitungen durchgeführt,

in denen GRIGNARD-Reagenzien benutzt wurden. Diese wurden direkt aus Neopentylbromid oder Neopentylchlorid und elementarem Magnesium synthetisiert und als Lösungen in THF verwendet. Dabei sprang die Reaktion mit dem Alkylbromid als schon bei leichter Wärmezufuhr an und war während der Addition des übrigen Neopentylbromids selbsterhaltend. Unter Verwendung des Neopentylchlorids mussten neben Iodkristallen zum Anspringen der Reaktion auch geringe Mengen Neopentylbromid zugesetzt werden, da sich das Chloralkan allein, auch bei Rückfluss in THF, nicht selbsterhaltend umsetzen ließ. In den Testreaktionen wurde daher, mit einer Ausnahme, die Lösung des Neopentylmagnesiumbromids in THF verwendet. Die durchgeführten Reaktionen zur Synthese des substituierten Dichlorsilans **3.22** sind in Tabelle 3.2 dargestellt.

Tabelle 3.2: Testreaktionen zur Darstellung von Dichlordineopentylsilan **3.22** durch GRIGNARD-Reaktionen.



Eintrag	Halogenid X	Lösungsmittel	t [h]	Allgemeine Aufarbeitungsschritte	Ausbeute [%]
1	Br	THF	1	Destillation; wässrige Aufarbeitung	–
2	Br	nHeptan, THF	2	Inerte Filtration; Destillation	Spuren
3	Br	THF	2	Destillation; Extraktion mit CH ₂ Cl ₂ ; inerte Filtration	–
4 ^[a]	Cl	THF	20	Feinvakuum; Extraktion mit nHexan; inerte Filtration	–

^[a] Kein Rückfluss: Zugabe von NeoPeMgCl bei 0 °C, dann Erwärmung auf Raumtemperatur.

Alle abgebildeten Reaktionen wurden mit einem Äquivalent SiCl₄ und 2.0–2.2 Äq. des GRIGNARD-Reagenzes durchgeführt, um eine zweifache Substitution am Siliciumatom zu gewährleisten. Eintrag 1 zeigt eine Reaktion, bei der die Reaktionslösung eine Stunde unter Rückfluss erhitzt wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel THF unter Normaldruck abdestilliert und der Rückstand weitere zwei Stunden auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Diethylether zugegeben und bei 0 °C mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung hydrolysiert, um die Salze zu entfernen. Nach Entfernung des Lösungsmittels aus der organischen Phase unter vermindertem Druck konnte ein öliger Rückstand erhalten werden, dessen NMR-Spektrum keine Produktbildung zeigte. Eine Kugelrohrdestillation des Rohprodukts führte zu weiterer Zersetzung. Selbst wenn das Produkt **3.22** während der

Reaktion gebildet wurde, ist es wahrscheinlich zu instabil, um die wässrigen Bedingungen der Aufarbeitung zu überstehen. Die sterische Abschirmung beider Si–Cl-Bindungen durch die Neopentyl-Substituenten war zu gering, und es könnte eine Vielzahl an Hydrolyse- und Polykondensationsprodukten entstanden sein, die eine weitere Analyse des Produktgemisches erschwerten.

In den weiteren Testreaktionen wurde ein Kontakt mit Wasser vermieden. So ist in Eintrag 2 eine Reaktion in Anlehnung an ein Patent von BANNOU^[146] gezeigt, in der nach erfolgter Reaktion eine inerte Filtration durchgeführt wurde, um die als Koppelprodukt entstandenen Magnesiumsalze abzutrennen. Nach destillativer Entfernung von THF und *n*Heptan unter Normaldruck wurde der Rückstand zweimal unter vermindertem Druck destilliert. Das gewünschte Dichlorsilan **3.22** konnte nur in Spuren mit *n*Heptan-Resten verunreinigt isoliert werden.

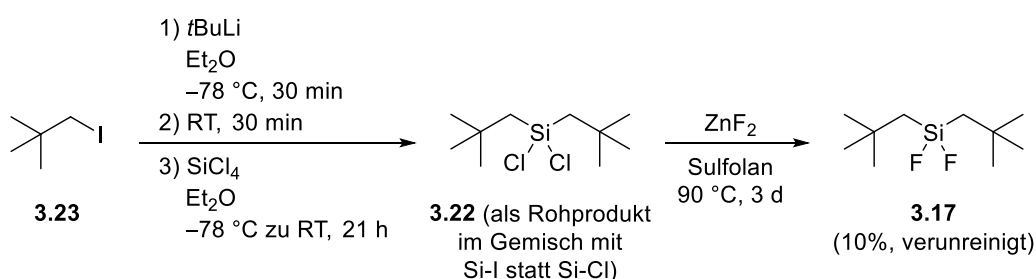
Nach einer weiteren Reaktion wurde zunächst das Lösungsmittel entfernt und bei 0 °C zum Rückstand trockenes Dichlormethan gegeben (Eintrag 3). Zur Entfernung der Salze wurde das Gemisch inert filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Da nicht alle Salze entfernt werden konnten, wurde trockenes *n*Pentan zugesetzt und erneut inert filtriert. Während des Versuches einer Kugelrohrdestillation des Rückstands stieg die Viskosität stark an, was auf eine Reaktion, wie zum Beispiel einer Polymerisation, während des Erwärmens schließen ließ.

Abschließend wurde eine Reaktion getestet, bei der nicht refluxiert wurde (Eintrag 4). Bei 0 °C wurde das GRIGNARD-Reagenz zum Siliciumtetrachlorid **3.19** zugetropft. Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und Entfernung des Lösungsmittels am Feinvakuum wurde trockenes *n*Hexan zugegeben und das Gemisch inert filtriert. Um weitere Salz-Reste zu entfernen, wurde eine erneute inerte Filtration mit trockenem *n*Pentan durchgeführt. Eine Vakuumdestillation des Rohprodukts ergab auch in diesem Fall nicht das gewünschte Dichlorsilan **3.22**.

Da keine der bisher getesteten Methoden zur Synthese des Zwischenprodukts vielversprechend verlief und stets große Mengen an Nebenprodukten anfielen, wurde im Anschluss eine Testreaktion mit Neopentyllithium **3.21** durchgeführt. Im größeren Maßstab kann Neopentyllithium mittels Direktsynthese aus Neopentylchlorid und Lithium erhalten

^[146] T. Bannou, S. Masaoka, Y. Hayakawa, US2005/0070730A1, **2005**.

werden.^[147] Da diese Reaktion aber mindestens eine Woche refluxieren muss, wurde das Reagenz durch einen Halogen-Lithium-Austausch synthetisiert. Dafür wurde Neopentyljodid **3.23** zunächst mit *t*BuLi umgesetzt (Schema 3.3). Anschließend wurde das Lithiumalkyl in eine Lösung von SiCl₄ in Diethylether getropft. Es wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten, das auch das gewünschte Produkt **3.22** enthielt. Dabei können die Halogenide am Siliciumatom zwischen Chlor und Iod variieren, da das im ersten Teilschritt entstehende Koppelprodukt Lithiumiodid zu einem Halogentransfer am Siliciumatom führen kann. Dies konnte durch zeitlich zunehmende Verfärbungen im Reaktionsprodukt auch beobachtet werden, da sich Si–I-Bindungen unter Lichteinfluss zersetzen können.

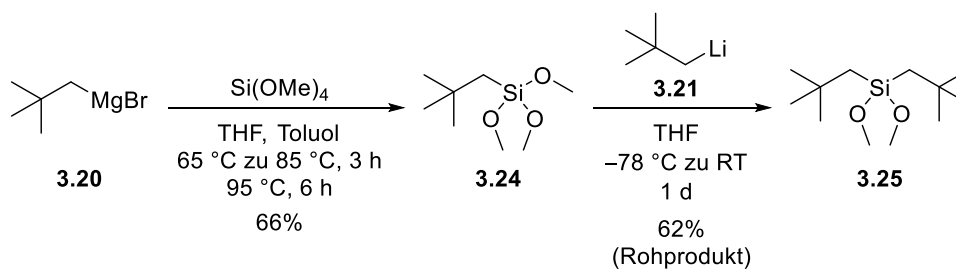


Schema 3.3: Zweistufige Synthese des Difluorsilans **3.17** über Lithiumorganyle.

Zur Vermeidung von weiterer Zersetzung wurde das Rohprodukt am Ende der Reaktion direkt einer Fluorierung mit ZnF₂ in Sulfolan unterzogen. Nach drei Tagen Reaktionszeit und destillativer Reinigung konnte das gewünschte Difluorsilan **3.17** im Gemisch mit etwas Trineopentylfluorsilan in einer Ausbeute von 10% erhalten werden.

Um die Synthese größerer Mengen des gewünschten Difluorsilans in höherer Reinheit zu ermöglichen, wurden Reaktionswege getestet, die nicht von Siliciumtetrachlorid **3.19** ausgingen. Basierend auf der möglichen Weiterreaktion von Methoxysilanen zu Fluorsilanen wurden zunächst Neopentyl-substituierte Methoxysilane gebildet. Der erste Reaktionsversuch über zwei Schritte ausgehend von Neopentylmagnesiumbromid **3.20** und Tetramethylorthosilicat (Si(OMe)₄) als preisgünstige Siliciumquelle ist in Schema 3.4 dargestellt.

^[147] R. R. Schrock, J. D. Fellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3359–3370.

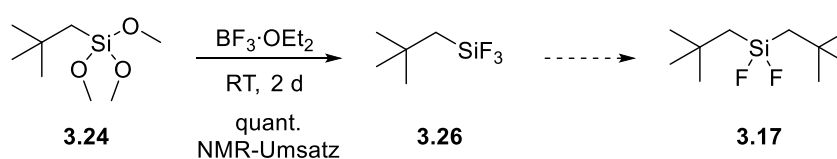


Schema 3.4: Testreaktionen zur Darstellung des Dimethoxysilans **3.25** als Fluorierungsvorläufer.

Dazu wurde das Silicat über 30 Minuten in eine auf 65 °C erwärmte, frisch hergestellte Lösung des GRIGNARD-Reagenzes in einem 1:1-Gemisch aus THF und Toluol getropft. Nach der Zugabe wurde die Temperatur für 3 h auf 85 °C und schließlich für 6 h auf 95 °C erhöht. Nach destillativer Entfernung des Tetrahydrofurans wurde der Rückstand bei 0 °C wässrig aufgearbeitet. Ein ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektrum des Rohproduktes in CDCl₃ zeigte hauptsächlich ein Signal bei $\delta = -42.8$, das auf eine Monosubstitution am Siliciumatom hindeutete. Nach fraktionierter Destillation konnte das monosubstituierte Produkt **3.24** in einer Ausbeute von 66% erhalten werden. Das zweifach substituierte Produkt **3.25** wurde während der Reaktion zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

Um dennoch eine Zweitsubstitution zu erzielen, wurde das Monoorganosilan **3.24** mit 1.05 Äquivalenten Neopentyllithium **3.21** umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und destillativer Trennung der Reaktionsprodukte konnte das gewünschte Difluordineopentylsilan **3.25** nur im Gemisch mit weiteren Verunreinigungen erhalten werden. Die Ausbeute dieses Rohproduktgemisches betrug 62%. Eine Fluorierung der Produktfraktion hätte auch die Verunreinigungen mit fluoriert und weitere Nebenprodukte erzeugt.

Um zu testen, ob aus der sauber isolierten monosubstituierten Verbindung nicht doch das gewünschte Difluorsilan **3.17** mit guter Reinheit im Labormaßstab erzeugt werden könnte, wurde die Reihenfolge der Reaktionsschritte geändert. Zunächst erfolgte die Fluorierung des Neopentylsilans **3.24** zum Trifluorneopentylsilan **3.26**. Nachfolgend könnte die Substitution eines Fluorids die gewünschte Diorganosilanverbindung liefern. In Schema 3.5 sind die gewählten Reaktionsbedingungen abgebildet.



Schema 3.5: Fluorierung von Trimethoxy(neopentyl)silan **3.26**.

Das Edukt **3.24** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von TANAKA und UNNO^[148] bei Raumtemperatur ohne Lösungsmittel mit einem Überschuss Bortrifluorid-Diethyletherat versetzt. Nach zwei Tagen wurde ein ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektrum der Reaktionslösung in C₆D₆ gemessen, das nur ein Quartett zeigte, und damit vollständigen Umsatz zum Produkt **3.26** signalisierte. Ausschnitte der NMR-Spektren der Reaktionslösung sowie des Edukts **3.24** sind in Abbildung 3.4 dargestellt. Dabei ist das Signal des Edukts **3.24** rot eingefärbt und das Quartett des Produkts **3.26** blau.

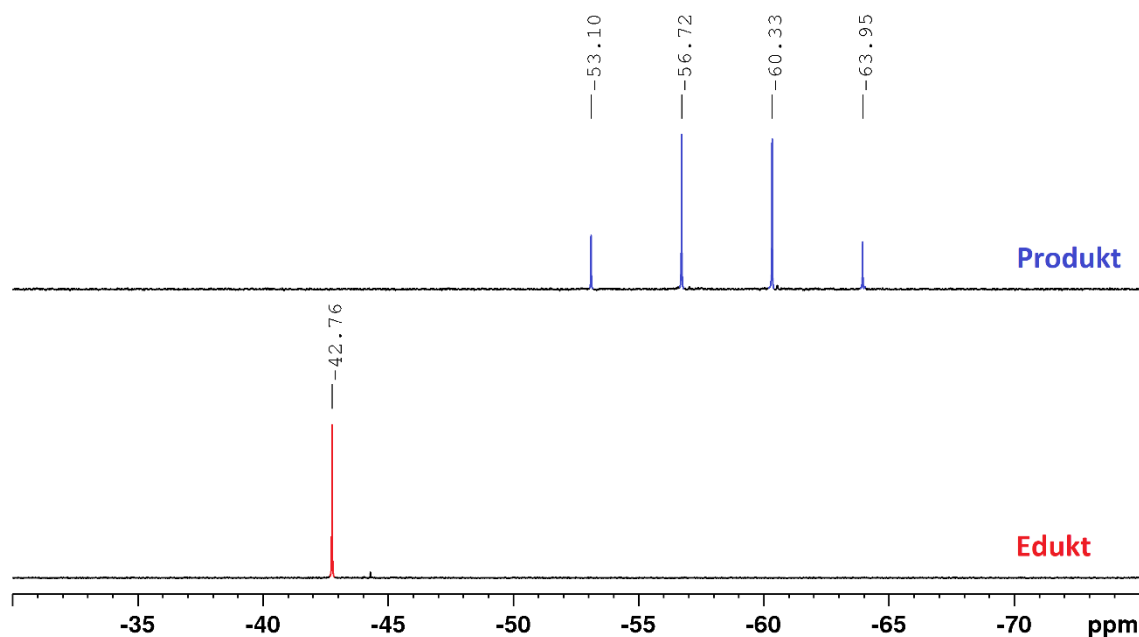


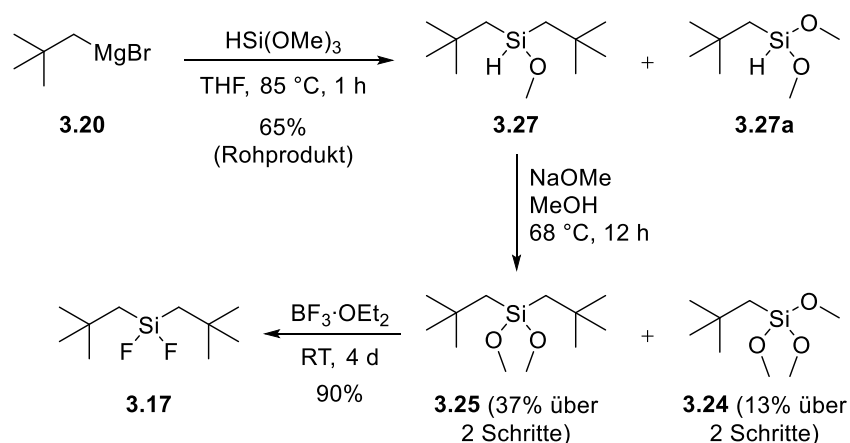
Abbildung 3.4: Darstellung der ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren des Edukts **3.24** (rot) und des Reaktionsgemisches (blau) am Ende der Reaktionszeit von zwei Tagen, das nur das Produkt **3.26** der Fluorierungsreaktion zeigt.

Trotz des Gelingens der Reaktion stellte sich die Isolierung des gewünschten Produkts **3.26** als problematisch dar, da bei der Reaktion viele ähnlich niedrig siedende Koppelprodukte entstanden. Mögliche Koppelprodukte sind neben Borsäuretrimethylester (B(OMe)₃), dessen Siedepunkt unter Normaldruck bei 69 °C liegt, auch unvollständig substituierte Borfluoride. Nach zweifacher Kugelrohrdestillation der Reaktionslösung bis zu einer Temperatur von 72 °C konnte das gewünschte Trifluorneopentylsilan **3.26** in einer Ausbeute von 71% als farblose, leicht flüchtige, und an Luft rauchende Flüssigkeit isoliert werden. Die Reinheit betrug dabei lediglich 55%, wobei die Verunreinigungen Diethylether und Borsäuretrimethylester darstellten. Eine wässrige Aufarbeitung der isolierten

^[148] T. Tanaka, Y. Hasegawa, T. Kawamori, R. Kunthom, N. Takeda, M. Unno, *Organometallics* **2019**, *38*, 743–747.

Produktfraktion führte zur sofortigen Hydrolyse des Trifluorsilans. Eine Weiterreaktion zur zweifach Neopentyl-substituierten Verbindung **3.17** bot sich daher nicht an.

In einem japanischen Patent von Toru *et al.*^[149] wurde eine Synthese von Dimethoxydineopentylsilan **3.25** ausgehend von Trimethoxysilan (143 € für 25 mL) in einer zweistufigen Reaktion beschrieben, die an dieser Stelle wiederholt wurde. Interessant ist hier, dass mit drei Methoxygruppen am Siliciumatom die zweifache Substitution beobachtet wird, während diese mit Si(OMe)₄ nicht stattfand. Eine vollständige Reaktionsübersicht bis zum finalen Difluorsilan **3.17** ist in Schema 3.6 abgebildet.



Schema 3.6: Erfolgreiche dreistufige Synthese von Difluordineopentylsilan **3.17** aus Neopentylmagnesiumbromid **3.20** und Trimethoxysilan.

In dem ersten Schritt wurde Trimethoxysilan bei Raumtemperatur über eine Stunde in eine Lösung des GRIGNARD-Reagenzes **3.20** in THF (2.0 Äquivalente) getropft, um die doppelte Substitution zu ermöglichen. Nachdem das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde bei 85 °C gerührt wurde, konnte das Methoxydineopentylsilan **3.27** als Rohprodukt isoliert werden. Die Ausbeute des Rohprodukts von etwa 65% fiel gering aus, da während der Aufarbeitung mehrmals inert filtriert werden musste, wobei einmal nicht mit Lösungsmitteln nachgespült werden konnte. Ebenfalls wurde das Rohprodukt vor dem Wiegen durch einen HPLC-Spritzenfilter filtriert, um es von verbliebenen Salzresten zu befreien, bei dem ein Teil des Produktes zurückblieb.

Anschließend wurde das Rohprodukt **3.27** über 90 Minuten bei 68 °C in eine Lösung von Natriummethanolat in Methanol getropft und weitere 10.5 Stunden gerührt. Dabei wurden alle Si–H-Bindungen der anwesenden Silane einer Alkoholyse unterzogen und unter Freisetzung von gasförmigem Wasserstoff die vollständig methoxylierten Derivate generiert.

^[149] K. Toru, E. Mikio, N. Kazutoshi (Shin-Etsu Chemical Co.), JPH08157482A, 1996.

Das disubstituierte Produkt **3.25** konnte mit einer Ausbeute von 37% über zwei Schritte ohne Verunreinigungen isoliert werden. Als Nebenprodukt wurde die monosubstituierte Verbindung **3.24** mit einer Ausbeute von 13% über zwei Schritte gebildet. Von allen getesteten Reaktionssequenzen war nur durch diese Reaktion ein nicht verunreinigtes Vorläufermolekül des Difluorsilans **3.17** im Labormaßstab zugänglich.

Die Synthese des Difluorsilans wurde analog zur Testreaktion mit Verbindung **3.24** (vgl. Schema 3.5) durchgeführt. Lediglich die Reaktionszeit verdoppelte sich auf vier Tage für einen vollständigen ²⁹Si{¹H}-NMR-Umsatz. In Abbildung 3.5 sind neben den ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren des Edukts **3.25** (rot) und Produkts **3.17** (blau) auch die Spektren des zeitlichen Verlaufs der Reaktion dargestellt, in denen die Bildung einer monofluorierten Verbindung (grün) als Intermediat nachvollzogen werden kann. Die Spektren nach einer Reaktionszeit von zwei Tagen und des Produkts wurden bei 80 MHz gemessen, alle anderen bei 119 MHz, was die unterschiedlichen Signalbreiten erklärt.

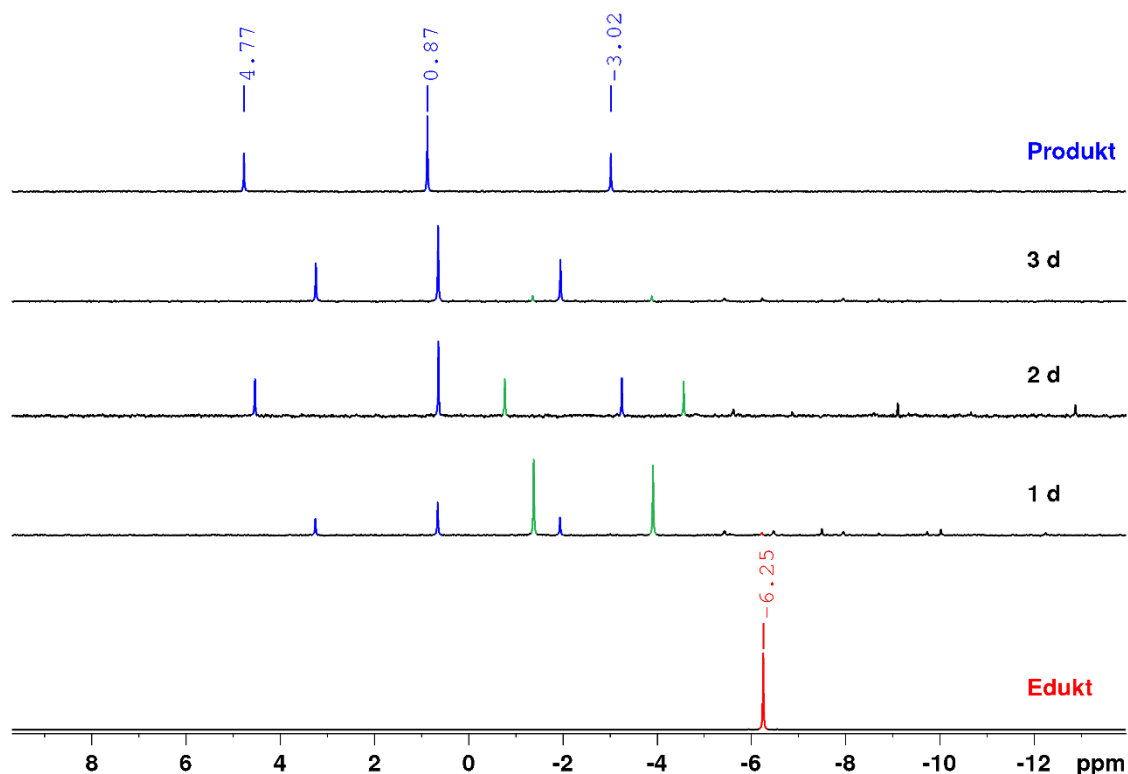


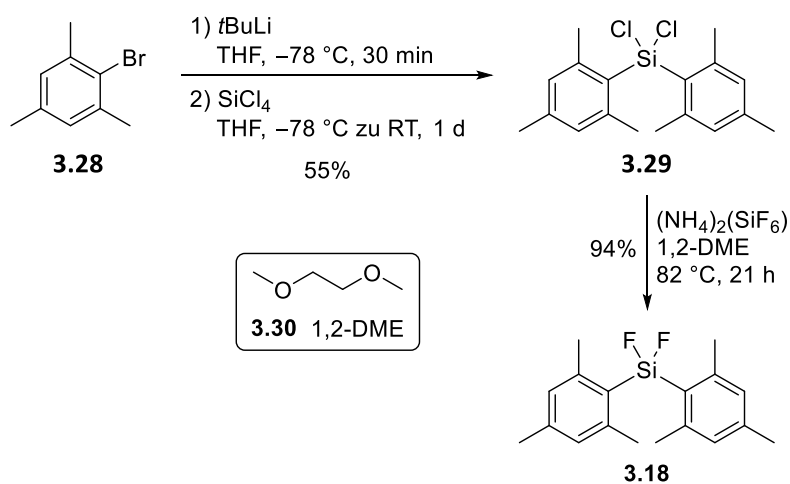
Abbildung 3.5: Darstellung des zeitlichen Reaktionsfortschritts in der Fluorierung des Dimethoxysilans **3.25** durch ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren (rot: Edukt **3.25**, grün: monofluoriertes Zwischenprodukt, blau: Difluorsilan **3.17**).

Bereits nach einer Reaktionszeit von einem Tag ist fast das gesamte Edukt mindestens einmal fluoriert. Die monofluorierte Verbindung bildet durch die Si–F-Kopplung ein Dublett und dominiert nach einem Tag die Produktverteilung. Im Verlauf der Reaktion nimmt der Anteil

stetig weiter ab, bis nach drei Tagen fast nur noch ein Triplett im Spektrum zu sehen ist, das der SiF₂-Zielverbindung **3.17** zuzuschreiben ist.

Die Reaktion wurde auf zwei Arten aufgearbeitet. Eine Ausbeute von 82% wurde erzielt, indem das Reaktionsgemisch nach dem Ende der Reaktionszeit zunächst wässrig aufgearbeitet wurde und im Anschluss einer Kugelrohrdestillation unterzogen wurde. Das gewünschte Reaktionsprodukt **3.17** hat sich unter wässrigen Bedingungen als stabil erwiesen, wohingegen überschüssiges Reagenz entfernt werden konnte. Eine mit 90% etwas höhere Ausbeute war möglich, indem zunächst zwei konsekutive Kugelrohrdestillationen der Reaktionslösung durchgeführt wurden. So konnten, mit Ausnahme von Bortrifluorid-Diethyletherat, alle Verunreinigungen entfernt werden. Durch nachfolgende wässrige Aufarbeitung konnte das Produkt in sehr hoher Reinheit isoliert werden. Die Gesamtausbeute über drei Schritte belief sich auf 33%.

Die literaturbekannte Synthese von Difluordimesitylsilan **3.18** gestaltete sich deutlich einfacher. Hier war es möglich, das Produkt aus dem Dichlorsilan-Derivat **3.29** darzustellen, das wiederum aus Siliciumtetrachlorid **3.19** zugänglich war. In Schema 3.7 sind die Reaktionen abgebildet.



Schema 3.7: Zweistufige Synthese von Difluordimesitylsilan **3.18**.

Zunächst wurde Mesitylbromid **3.28** in einem Halogen-Lithium-Austausch lithiiert. Zur erhaltenen Suspension von Mesityllithium wurde die LEWIS-Säure SiCl₄ zugegeben, woraufhin eine zweifache nucleophile Substitution am Siliciumatom stattfand. Das Dichlorsilan-Derivat **3.29** konnte in einer Ausbeute von 55% erhalten und im anschließenden Schritt fluoriert werden. Als Fluoridquelle kamen zwei Äquivalente Ammoniumhexafluorosilicat zum Einsatz. Um eine Reaktion zwischen dem Organosilan und

dem Salz zu ermöglichen, wurde 1,2-Dimethoxyethan **3.30** (1,2-DME) als aprotisch, polares Lösungsmittel verwendet. Ähnlich wie Tetrahydrofuran ist es in der Lage, geringe Mengen an Salzen zu lösen, besitzt aber gleichzeitig einen höheren Siedepunkt von 84 °C, verglichen mit 64 °C bei THF. Nach 21 Stunden Reaktionszeit, wässriger Aufarbeitung und Umkristallisation aus Aceton konnte das gewünschte Difluordimesitylsilan **3.18** mit einer Ausbeute von 94% isoliert werden.

Darstellung der Neopentyl- und Mesityl-substituierten Markierungsvorläufer

Für die Synthese von unterschiedlich substituierten [¹⁹F]SiFA-Verbindungen wurde neben den erfolgreich dargestellten Difluorsilanen noch eine Auswahl an Brombenzol-Derivaten als zweiter Baustein benötigt.

In der nachfolgenden Abbildung 3.6 sind die fünf Verbindungen dargestellt, aus denen die neuen SiFA-Verbindungen hergestellt werden sollten. Bei der Auswahl der Kopplungspartner wurde sich an einer Publikation von REIHER und AMETAMEY *et al.*^[144] orientiert, in der viele Isopropyl-substituierte SiFA-Derivate erzeugt wurden. Die dabei publizierten hydrolytischen Halbwertszeiten würden einen genauen Vergleich zu den Neopentyl- und Mesityl-substituierten Derivaten zulassen. Interessant wäre gleichermaßen, ob ebenfalls ein Unterschied in der hydrolytischen Beständigkeit der Si–F-Bindung beobachtet werden kann, wenn die Substituenten am Arylring in *ortho*-Position zum Siliciumatom verändert werden.

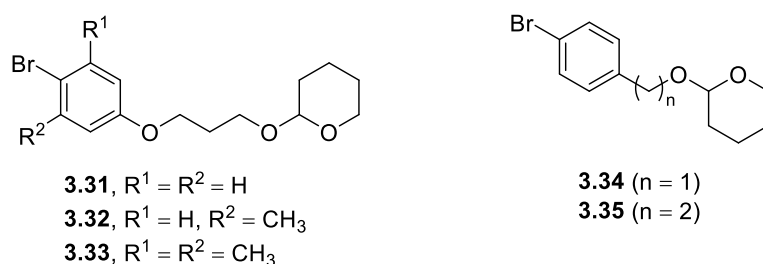
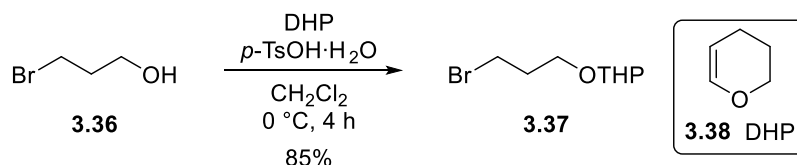


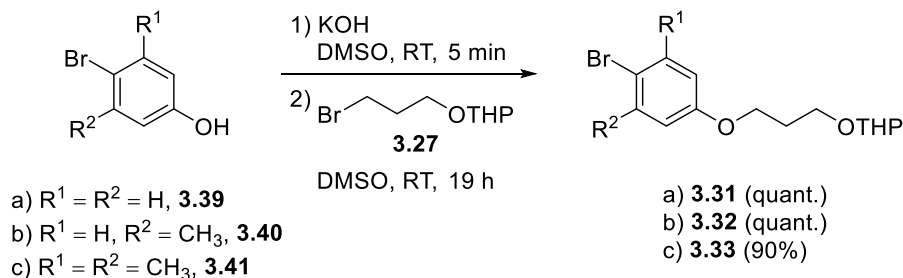
Abbildung 3.6: Strukturformeln der ausgewählten Bromaryle als Vorstufen der neuen [¹⁹F]SiFA-Verbindungen.

Die Synthese der Bausteine stellten sich als einfach heraus. Für die Verbindungen **3.31**, **3.32** und **3.33** konnte der gleiche Syntheseweg gewählt werden. Zunächst wurde in das 3-Brompropan-1-ol **3.36** eine Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe eingeführt (Schema 3.8). Die Umsetzung des Alkohols erfolgte unter leicht BRØNSTED-sauren Bedingungen (0.15 mol% *p*-TsOH·H₂O) mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran **3.38** (DHP) und ergab den geschützten Alkohol **3.37** in 85%iger Ausbeute.



Schema 3.8: THP-Schützung des primären Alkohols **3.36**.

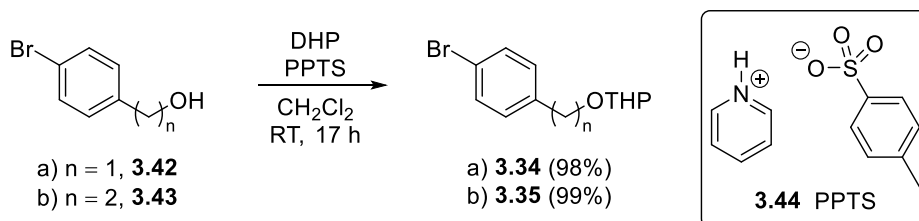
Es folgten WILLIAMSON-Ethersynthesen, bei denen die phenolischen Ausgangsverbindungen variiert wurden. Die Reaktionen sind in Schema 3.9 dargestellt.



Schema 3.9: WILLIAMSON-Ethersynthesen zur Darstellung von Alkylarylethern.

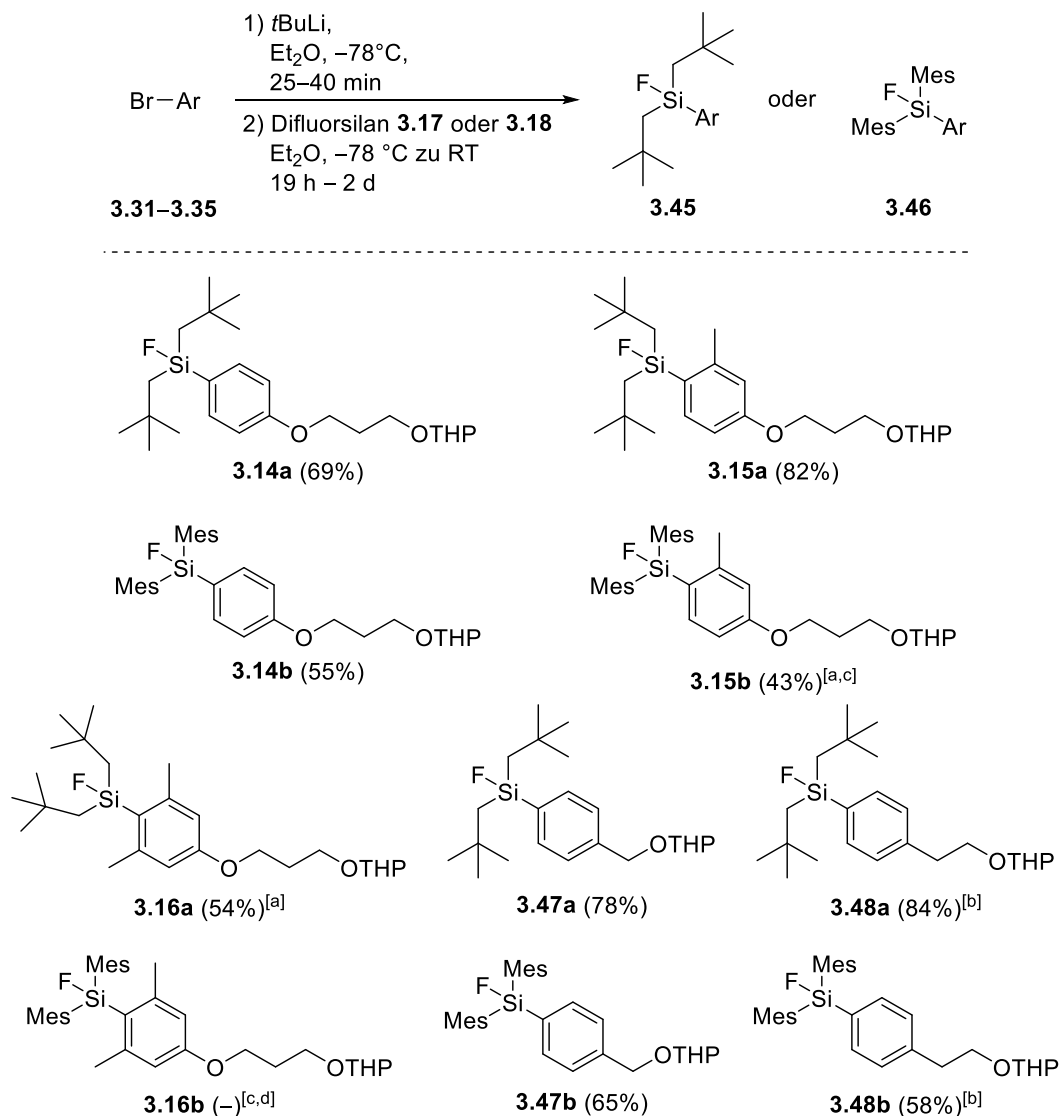
Die Reaktionsführung war in allen Fällen gleich. Zunächst wurde das Phenol-Derivat mit Kaliumhydroxid in polar, aprotischem Dimethylsulfoxid deprotoniert. Anschließend wurde das Tetrahydropyranyl-Acetal **3.27** zugegeben und die Mischung 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung der Rohprodukte konnten die Ether **3.31** und **3.32** in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Lediglich die Verbindung mit zwei Methylgruppen in *ortho*-Position zum Bromsubstituenten **3.33** ergab eine geringere Ausbeute von 90%, da durch die Ähnlichkeit der Polaritäten des Alkylbromid-Edukts und des Produkts etwas Mischfraktion anfiel.

Um zu den Benzyl- und Phenethyl-Derivaten zu gelangen, war ebenfalls eine THP-Schützung der Alkohole nötig. In diesem Fall wurden die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat **3.44** (PPTS) als Katalysator verwendet. Die Acetale **3.34** und **3.35** wurden in sehr guten Ausbeuten von 98% und 99% erhalten (Schema 3.10).



Schema 3.10: THP-Schützen des Benzylalkohols **3.42** und des 2-Phenylethanol **3.43**.

Da nun alle nötigen Difluorsilane und Brombenzol-Derivate für die Synthese neuartiger SiFA-Verbindungen vorhanden waren, konnten Reaktionen zu deren Herstellung erprobt werden. In Schema 3.11 sind die allgemeinen Reaktionsbedingungen sowie alle Produkte abgebildet.



Schema 3.11: Synthese der neuartig derivatisierten Markierungsvorläufer durch Halogen-Lithium-Austausch und nucleophile Substitution. ^[a] Nur als Gemisch mit Nebenprodukten erhalten; ^[b] Geringe Verunreinigungen in ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren; ^[c] Reaktion in THF; ^[d] Keine Produktbildung detektierbar.)

Die Reaktionen wurden in Anlehnung an eine Vorschrift von WÄNGLER und JURKSCHAT^[81] ähnlich zur klassischen SiFA-Synthese durchgeführt. Dabei wird zunächst durch Verwendung von *t*BuLi aus den Brombenzol-Derivaten eine Lösung des Lithiumaryls hergestellt. Die Reaktion wurde mit *t*BuLi statt *n*BuLi durchgeführt, da der Fortschritt der Lithiierung durch den in Diethylether ausfallenden Feststoff während der Reaktion gut visuell bestimmt werden konnte. Im Anschluss wurde die Lösung des Lithiumaryls bei -78°C in eine Lösung des Difluordiorganosilans **3.17** oder **3.18** (1.1 Äquivalente) getropft. Nach dem Ende der

Reaktionszeit wurde wässrig aufgearbeitet und eine säulenchromatographische Reinigung auf Kieselgel durchgeführt. Die Ausbeuten der erfolgreichen Reaktionen schwankten zwischen 43% für Verbindung **3.15b** und 84% für Verbindung **3.48a**, wobei in einigen Ansätzen kein sauberes Produkt isoliert werden konnte. Mit Ausnahme des Derivats **3.14a** wurden die Ausbeuten bei zunehmendem sterischen Anspruch in *ortho*-Position des Arylsubstituenten geringer. Während das einfach methylierte Neopentyl-SiFA **3.15a** eine Ausbeute von 82% ergab, sank diese auf 54% bei doppelter Methylierung (**3.16a**) ab. Zusätzlich konnte letztere Verbindung nur im Gemisch mit einem kleinen Anteil von nicht identifizierbaren Nebenprodukten isoliert werden.

Stärker war dieser *ortho*-Einfluss bei den Mesityl-SiFA-Verbindungen ausgeprägt. Während das unsubstituierte Derivat **3.14b** eine Ausbeute von 55% lieferte, konnte die monomethylierte Verbindung **3.15b** nur noch zu 43% und verunreinigt erhalten werden. Von der doppelt methylierten Verbindung **3.16b** bildeten sich nicht einmal Spuren, was wahrscheinlich mit der zu starken sterischen Abschirmung der Reaktionspartner zusammenhängt. Vielleicht könnte dies durch einen Tausch des Lösungsmittels, zum Beispiel Benzol, Toluol oder 1,4-Dioxan, und höhere Reaktionstemperaturen geändert werden.

Eine zweifache Substitution am Siliciumatom konnte bei keiner der Reaktionen durch ²⁹Si{¹H}-NMR-Kontrolle beobachtet werden. In den ¹⁹F-NMR-Spektren der Reaktionsgemische der Mesityl-SiFA-Derivate waren nur Edukt- und Produktsignale zu sehen. Die tendenziell geringeren Ausbeuten der Mesityl-SiFA-Vorläufer können durch einen unvollständigen Umsatz erklärt werden, der sich auch bei längeren Reaktionszeiten konstant verhielt. Dies könnte ebenfalls mit der im Vergleich zur Neopentyl-Gruppe größeren sterischen Hinderung durch die Mesityl-Reste am Siliciumatom zusammenhängen, die eine Substitution unwahrscheinlicher macht und damit die Reaktionsgeschwindigkeit herabsetzt.

Ein Neopentyl-Substituent besitzt einen A-Wert von 2.0, was in etwa vergleichbar ist mit einem Isopropyl-Substituenten (A-Wert: 2.15). Dieser Wert gibt einen generellen sterischen Raumbedarf an, und wird normalerweise zur Konformationsanalyse verwendet. Ein exakter A-Wert lässt sich für die Mesitylgruppe nicht finden, doch liegt selbst eine Phenylgruppe schon bei einem A-Wert von 3.0.^[150]

^[150] J. A. Hirsch, *Table of Conformational Energies—1967*, in: *Topics in Stereochemistry* (Hrsg.: N. L. Allinger, E. L. Eliel), John Wiley & Sons Inc., New York, London, Sydney, **1967**.

Trotz höherer Reaktionsausbeuten finden sich in den NMR-Spektren der Reaktionsgemische der Neopentyl-SiFA-Derivate neben Edukt- und Produkt-Signalen auch noch Signale der bereits angesprochenen Nebenprodukte. Beispielspektren des Reaktionsgemischs von Verbindung **3.48a** sind in Abbildung 3.7 dargestellt.

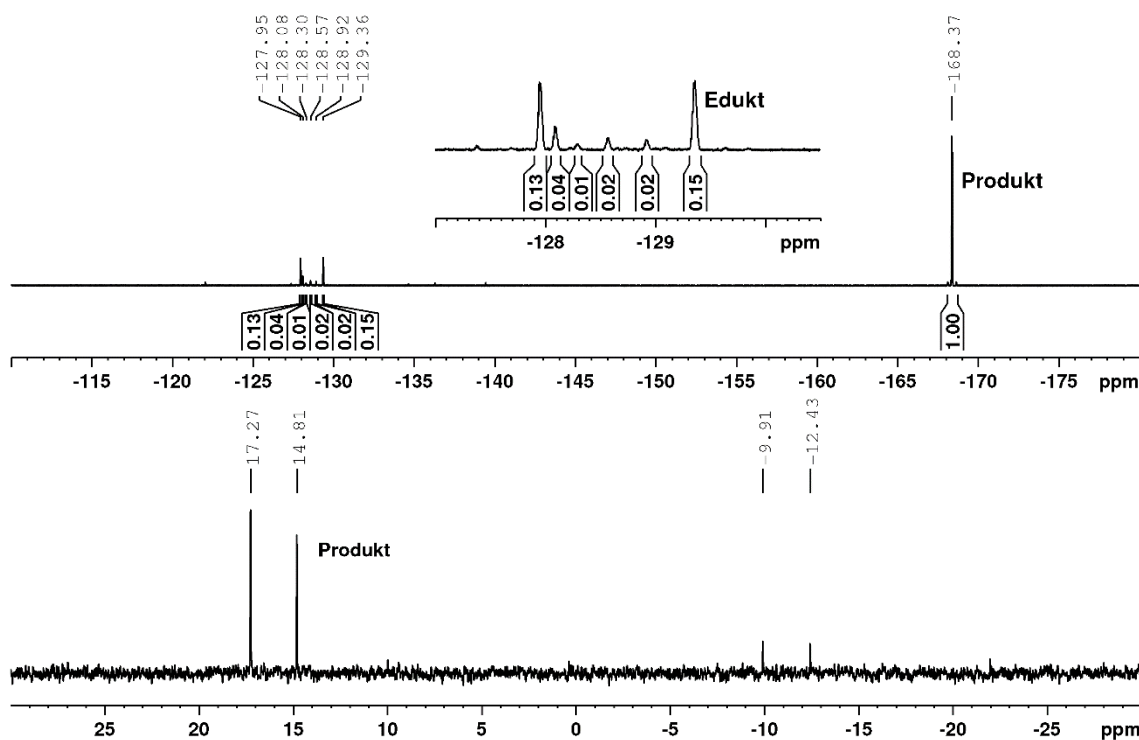


Abbildung 3.7: Ausschnitte der ^{19}F - und $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren aus dem Reaktionsgemisch zur Synthese der Neopentyl-SiFA-Verbindung **3.48a** mit Kennzeichnung der Edukt- und Produktsignale (**3.17** und **3.48a**).

Im oberen Spektrum ist das ^{19}F -NMR-Spektrum abgebildet, in dem als intensivstes Signal bei $\delta = -168$ das gewünschte Produkt **3.48a** zu finden ist. Neben Resten des Edukts Difluordineopentylsilan **3.17**, das im Überschuss eingesetzt wurde, sind noch mindestens fünf weitere Resonanzen sichtbar. Das unten dargestellte $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum zeigte ebenfalls ein Dublett für das Hauptprodukt der Reaktion. Das siliciumhaltige Edukt ist durch zu geringe Signalintensitäten im Triplet nicht mehr zu erkennen. Zusätzlich ist ein zweites Dublett zu sehen, das auf ein Nebenprodukt hindeutet, welches ebenfalls eine Si–F-Bindung enthält. Genauere Aussagen über die Struktur der Nebenprodukte konnten jedoch nicht getroffen werden, da eine Isolierung nicht möglich war. Denkbare Nebenreaktionen, wie etwa die Substitution eines Fluorids aus dem Difluorsilan durch einen *tert*-Butyl-Rest aus nicht abreagiertem *t*BuLi, passen nicht zu den chemischen Verschiebungen.

Ermittlung der experimentellen und theoretischen hydrolytischen Halbwertszeiten

Die neu synthetisierten [¹⁹F]SiFA-Verbindungen mit Neopentyl- und Mesityl-Substituenten sollten nachfolgend im Hinblick auf ihre hydrolytische Stabilität untersucht werden. Dadurch könnten Rückschlüsse auf die *in vivo*-Stabilität der Derivate gezogen werden, wodurch Aussagen über die Anwendbarkeit des Systems möglich wären. Der zugrundeliegende Mechanismus der Hydrolyse von Si–F-Bindungen wurde bereits in der Einführung erklärt (vgl. Schema 3.1). Dabei reagiert das Fluorsilan **3.12** mit einem Wassermolekül zum korrespondierenden Silanol **3.13** unter formeller Freisetzung von Fluorwasserstoff.

Zur Messung der hydrolytischen Stabilität von SiFA-Verbindungen wurden bisher hauptsächlich hochleistungsflüssigkeitschromatographische Methoden (HPLC) verwendet. Beispielsweise haben REIHER und AMETAMEY *et al.*^[144] für ihre Datenreihen ein Aliquot der Testsubstanzen in einem 2:1-Gemisch von Acetonitril und wässriger Pufferlösung (pH = 7) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde zu mehreren Zeitpunkten die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches bestimmt. Die Hydrolyse konnte dabei durch die Verringerung des Anteils des Startmaterials und Erhöhung des Silanols als Hydrolyseprodukt zeitlich beobachtet werden. Die Zerfallsparameter konnten aus den Messwerten mittels exponentieller Regression bestimmt werden.

Eine Übertragung dieser Methode auf die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen war nicht möglich. Schon in geringsten Mengen von 100 Mikrogramm pro Milliliter fiel das Edukt bei Zugabe kleinster Mengen wässriger Pufferlösung aus. Somit war die Homogenität der Proben nicht gegeben und die Proben konnten durch HPLC-Analytik nicht zuverlässig vermessen werden. Ebenfalls hätten die Proben vor der Messung zur Entfernung der Schwebstoffe filtriert werden müssen, was die Zusammensetzung der Messprobe weiter verfälschen würde. Eine Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeiten mittels HPLC wäre demnach nur mit wasserlöslicheren Verbindungen möglich. Da in der Publikation aber strukturell sehr ähnliche Verbindungen in mindestens 10-Fach höheren Konzentrationen charakterisiert wurden, stellt sich die Frage, wie dort mit diesem Problem umgegangen wurde.

Eine andere Methode stellt die Bestimmung der Zerfallsparameter mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie dar. Dabei wird nicht das Silanol als Hydrolyseprodukt betrachtet, sondern das solvatisierte Fluorid-Ion. Im Laufe der Reaktionszeit wird das Signal des Edukts weniger intensiv und ein Signal, das dem freiem Fluorid-Ion zuzuschreiben ist, wird erst gebildet und

schließlich vom Integralwert immer größer. Beispielhaft für die Messmethode durch ¹⁹F-NMR-Spektroskopie sei eine Publikation von MALACEA-KABBARA und JUGÉ *et al.* genannt.^[151] In dieser wurde die zu untersuchende Substanz in einem 4:1-Gemisch von wässrigem Phosphatpuffer (pH = 7.2) und deuteriertem Acetonitril gelöst. Mehrfache Aufnahmen von NMR-Spektren einer sehr stabilen Verbindung über 10 Tage zeigten das Auftreten eines neuen Fluorid-Signals. Quantifizierungen und Aussagen über hydrolytische Halbwertszeiten wurden in diesem Beispiel nicht getroffen, da diese das schon bekannte Substitutionsmuster mit zwei *tert*-Butyl-Gruppen am Siliciumatom aufwies (ähnlich Verbindung **3.1**).

Bei den vorliegenden Verbindungen wurde demnach entschieden, ebenfalls NMR-spektroskopische Messungen durchzuführen. Für die Reaktionskontrolle bot sich nur die Aufnahme von ¹⁹F-Spektren an, da die natürliche Häufigkeit des ¹⁹F-Isotops 100% beträgt und der für Messungen ideale Kernspin von $I = 1/2$ sehr kurze Messzeiten ermöglicht. Durch die Anwesenheit vieler nicht deuterierter Bestandteile wie Lösungsmittelmolekülen und Puffersubstanzen würden in ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren keine auswertbaren Datensätze generiert werden. Eine sinnvolle Verlaufskontrolle mittels ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektroskopie bot sich durch die niedrigen Konzentrationen der Proben und den damit verbundenen langen Messzeiten, um ein akzeptables Signal-zu-Rauschen-Verhältnis zu erhalten, nicht an.

Im Rahmen der Masterarbeit von JENS BITTERMANN wurden Testreihen an ähnlichen SiFA-Verbindungen durchgeführt, um geeignete Bedingungen zur experimentellen Verfolgung der Hydrolyse zu finden.^[152] Das organische Co-Solvens musste dabei mit der wässrigen Pufferlösung kompatibel sein und sich vollständig mischen lassen. Einige der untersuchten Lösungsmittelgemische und Beobachtungen sind in Tabelle 3.3 aufgelistet, wobei das gesamte Volumen bei $V_{\text{ges}} = 0.7$ mL konstant gehalten wurde. Alle Proben wurden dreimal im Abstand von jeweils 24 Stunden gemessen.

^[151] B. Rugeri, H. Audi, P. Jewula, R. Koudih, R. Malacea-Kabbara, B. Vimont, J. Schulz, P. Fernandez, S. Jugé, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5399–5409.

^[152] J. Bittermann, *Masterarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2021**.

Tabelle 3.3: Auswahl getesteter Lösungsmittelgemische zur NMR-spektroskopischen Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeiten und festgehaltene Beobachtungen.

Eintrag	Lösungsmittelgemisch	Beobachtungen
1 ^[a]	MeCN / Pufferlösung / D ₂ O (1:1:3 Tropfen)	Sofortiger Ausfall des Edukts
2	DMSO-d ₆ / Pufferlösung (1:1)	Konstante Trübung über gesamten Messverlauf
3	Aceton-d ₆ / Pufferlösung (1:1)	Dispersion innerhalb der Pufferlösung
4	THF / Pufferlösung / D ₂ O (2:1:3 Tropfen)	Kurz nach Zugabe zweiphasiges Gemisch

^[a] Mit internem Standard Fluorbenzol.

Die Testreaktion mit Acetonitril im Lösungsmittelgemisch ergab das gleiche Löslichkeitsproblem wie bei den HPLC-Messungen (Eintrag 1). Hier wurde ein 1:1-Gemisch aus MeCN und der wässrigen Phosphat-Pufferlösung (pH = 7) eingesetzt. Die Verwendung einer Pufferlösung an Stelle von Wasser ist wichtig, um den physiologischen pH-Wert während der Reaktion aufrecht zu erhalten. Es wurden drei Tropfen D₂O zugesetzt, um das *tunen*, *locken* und *shimmen* des NMR-Spektrometers zu ermöglichen. Zusätzlich wurde versucht, einen internen Standard zuzusetzen, der als Referenz zum Integrieren der erhaltenen Signale dienen sollte. Als interner Standard wurden 5.0 mg Fluorbenzol gewählt, da dieses in der Reaktionsmischung löslich war und ein alleinstehendes Signal bei $\delta = 113.1$ ergeben würde. Durch das Ausfallen des Analyten aus dem Reaktionsgemisch veränderte sich jedoch die Zusammensetzung der Probe bei unveränderter Menge des gelösten Standards. Die hierdurch hervorgerufene Diskrepanz verhindert eine genaue Analyse und würde die Integralwerte nachhaltig verfälschen. In weiteren Tests wurde deshalb auf die Zugabe eines internen Standards verzichtet. Auch ohne Referenzsubstanz ließ sich die Hydrolyse durch den Vergleich der Integralwerte von SiFA-Verbindung und Fluorid quantifizieren. Da mit Acetonitril aber ein fast vollständiger Ausfall des Edukts beobachtbar war, konnten auch ohne internen Standard keine Messungen durchgeführt werden.

Anschließend wurde eine Lösung von deuteriertem DMSO und der wässrigen Pufferlösung (1:1) untersucht. Diese zeigte eine leichte Trübung, die aber über den gesamten Messzeitraum konstant blieb und sich nicht am Boden des NMR-Röhrchens absetzte (Eintrag 2).

In Eintrag 3 ist die Testreaktion in deuteriertem Aceton und der Pufferlösung (1:1) abgebildet. Hier bildete sich kurz nach Zugabe der wässrigen Lösung eine klare Dispersion. Kleine ölige Tropfen benetzten die Glaswand und ließen sich nicht wieder in Lösung bringen. Diese Inhomogenität führt zu ungleichmäßigem Kontakt zwischen organischen Analyten und wässrigem Medium, wodurch auch hier keine robusten Ergebnisse erhalten werden konnten. Die NMR-Spektren zeigten ebenfalls nur sehr schwache Signale, was auf die schlechte Löslichkeit zurückzuführen ist.

Ein abschließender Test wurde in einem Gemisch von THF, Pufferlösung und D₂O (2:1:3 Tropfen) durchgeführt. Selbst mit dieser reduzierten Menge an Pufferlösung konnte keine homogene Reaktionslösung erhalten werden. Stattdessen bildete sich etwa 30 Sekunden nach Zugabe des wässrigen Puffers ein klares, zweiphasiges Gemisch aus. Auch in diesem Testansatz konnte demnach keine zufriedenstellende Durchmischung gewährleistet werden.

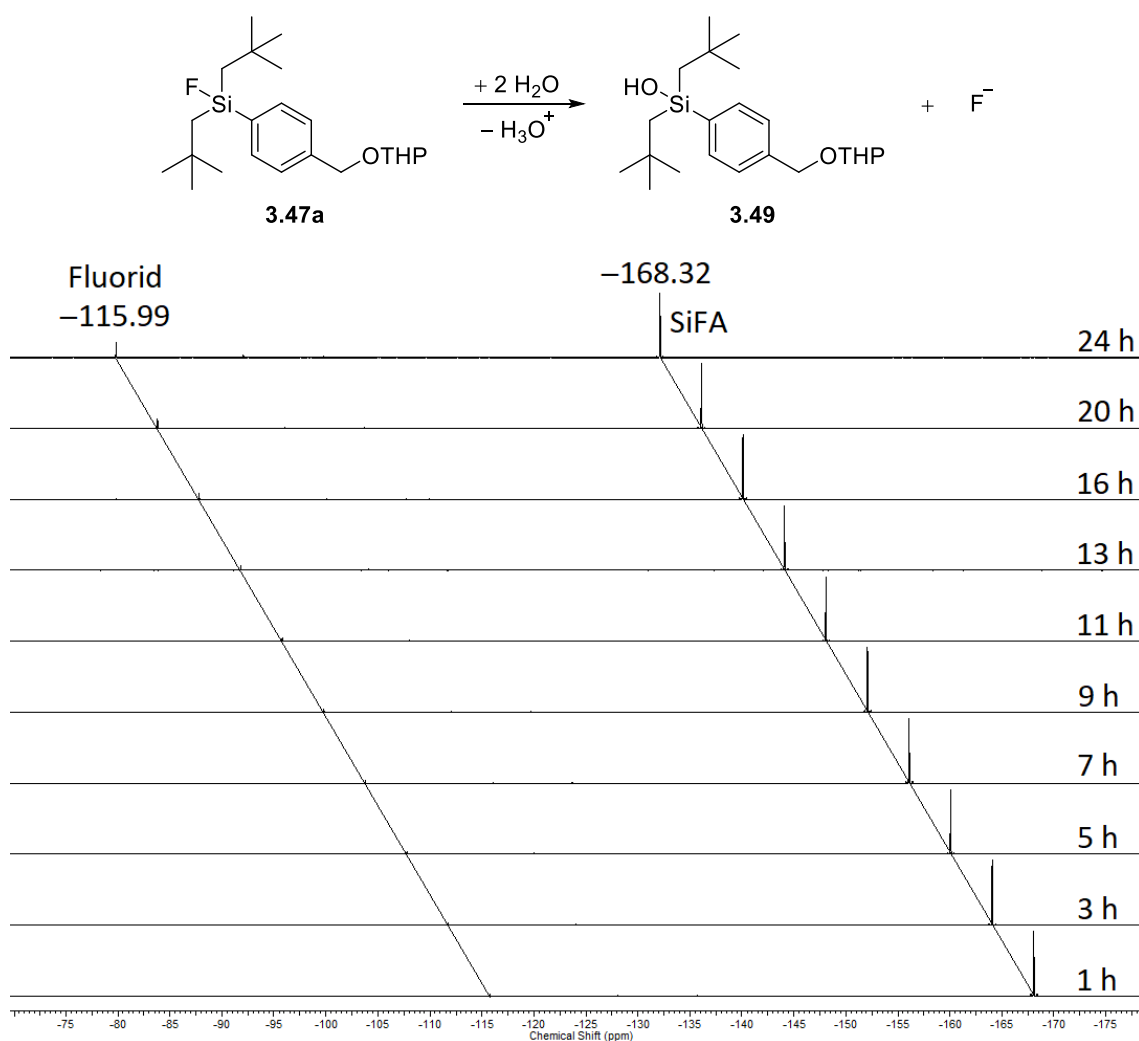
Zusammenfassend bleibt nur die Reaktionsführung in DMSO-d₆ zur Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeiten übrig, da sich die in der Testmessung gezeigte Trübung im Reaktionsverlauf nicht veränderte und sich keine Ablagerungen während des Reaktionsverlaufs bildeten. Mit einer konstanten Trübung sollte eine Analyse der NMR-Spektren mit ähnlicher Genauigkeit möglich sein.

Die hydrolytischen Stabilitätsmessungen der neu hergestellten Verbindungen wurden schließlich wie nachfolgend beschrieben durchgeführt. Zunächst wurden jeweils 25 µmol (9.5–13.4 mg) der Analyten in 0.4 mL deuteriertem DMSO gelöst. Anschließend wurde zu den klaren Lösungen 0.2 mL der Pufferlösung zugesetzt, sodass ein 2:1-Gemisch der Lösungsmittel entstand und die Trübung durch den größeren Anteil des DMSO weiter minimiert wurde. Eine Aufnahme der ¹⁹F-NMR-Spektren erfolgte am gleichen Gerät zu den Zeitpunkten $t = 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 20$ und 24 Stunden.

Leider zeigten alle Messungen mit Mesityl-Substituenten keine brauchbaren Spektren. Die Löslichkeit war selbst mit höherer DMSO-Konzentration so schlecht, dass so gut wie keine Signale in den ¹⁹F-Spektren erkennbar waren. Die Zugabe eines Tropfens der wässrigen Lösung resultierte in einer sofortigen milchigen Suspension. Eine Quantifizierung war somit für die Verbindungen **3.14b**, **3.15b**, **3.47b** und **3.48b** nicht möglich. Aufgrund des größeren Raumbedarfs der Mesitylgruppen in seinen Derivaten, im Vergleich zu den literaturbekannten Phenyl- und Naphthyl-SiFA-Verbindungen ($t_{1/2} = 6$ min und 125 min, **3.10**

und **3.11**), sollten die neu synthetisierten SiFA-Markierungsvorläufer durch die bessere Abschirmung der Si–F-Bindung etwas stabiler sein.

Die Messungen der Neopentyl-substituierten SiFA-Verbindungen waren zum Teil erfolgreich. Nur die Derivate **3.14a** und **3.48a** konnte nicht sinnvoll gemessen werden, da Fehler in der Messung auftraten. Für Verbindung **3.47a**, die eine sterisch äquivalente Umgebung an der beobachteten Si–F-Bindung besitzt, konnten realistische Werte erhalten werden. Eine Abbildung der zeitlichen NMR-spektroskopischen Verläufe ist in Schema 3.12 zu sehen. Ein Spektrum der Ausgangsverbindung, die den Zeitpunkt $t = 0$ h darstellt und kein Fluorid-Signal zeigte, ist aufgrund einer anderen Spektrometerfrequenz nicht abgebildet.



Schema 3.12: ¹⁹F-NMR-spektroskopischer Verlauf der betrachteten Hydrolysereaktion des [¹⁹F]SiFA-Derivats **3.47a** zum Silanol **3.49** und freien Fluorid-Ionen in DMSO-d₆/pH7-Phosphatpuffer (2:1) bei $T = 26$ °C.

Es ist gut zu erkennen, dass das Signal der Fluorid-Ionen bei $\delta = -115.99$ mit der Zeit größer wird. Das kleiner werdende Signal der SiFA-Verbindung **3.47a** bei $\delta = -168.32$ ist durch die

Vergrößerung nur an der Zunahme des Rauschens zu sehen. Beim Erreichen der hydrolytischen Halbwertszeit müssten beide Signale den gleichen Integralwert besitzen. Für die graphische Auswertung wurde das Signal der SiFA-Verbindung auf Eins normiert.

Aus den ermittelten Integralwerten konnten die prozentualen Anteile der Ausgangsverbindung **3.47a** in der Reaktionslösung ermittelt werden. Die Messwerte sind in Tabelle 3.7 in Kapitel 3.5.1 abgebildet. Eine Auftragung der Anteile der SiFA-Verbindung gegen die Zeit erlaubte durch exponentielle Regression die experimentelle Bestimmung der Halbwertszeit. Die graphische Auftragung ist in Abbildung 3.8 zu sehen.

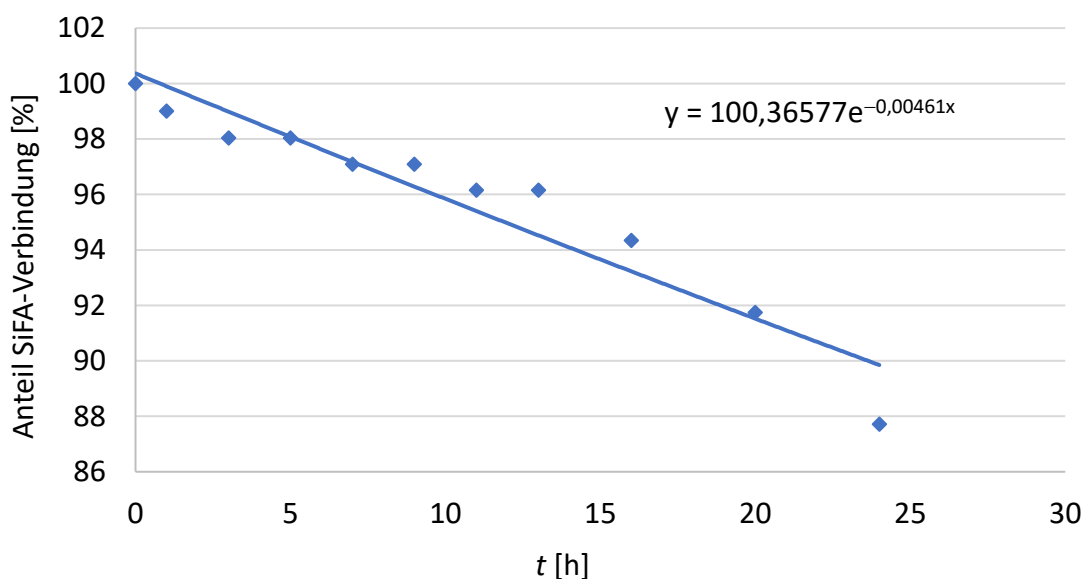


Abbildung 3.8: Graphische Auftragung des Anteils der SiFA-Verbindung **3.47a** gegen die Zeit aus den experimentell erhaltenen NMR-spektroskopischen Daten der Hydrolysemessung zur Ermittlung der hydrolytischen Halbwertszeit $t_{1/2}$.

Die Gleichung der exponentiellen Trendlinie kann nach $y = 50$ aufgelöst werden, was einen Wert auf der Abszisse von $t_{1/2} = 151$ h ergibt. Dieser Wert entspricht der experimentell ermittelten hydrolytischen Halbwertszeit. Zum Vergleich mit den Literaturdaten zu Isobutyl- und Isopropyl-substituierten SiFA-Verbindungen (**3.7** und **3.4**) sind diese noch einmal in Abbildung 3.9 dargestellt.

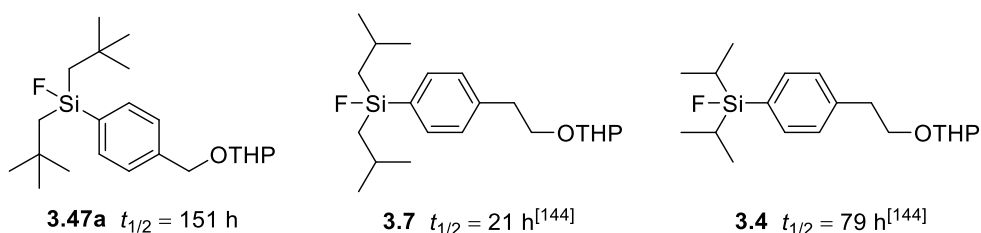


Abbildung 3.9: Vergleich der experimentellen hydrolytischen Halbwertszeiten ausgewählter Markierungsvorläufer.^[144]

Bei einem Vergleich der Werte muss stets berücksichtigt werden, dass die experimentellen Daten in unterschiedlichen Lösungsmittelgemischen und mit verschiedenen Messmethoden generiert wurden. Wie aber eindeutig zu erkennen, ist das Neopentyl-SiFA-Derivat **3.47a** mit einer Halbwertszeit von 151 h deutlich stabiler als die strukturell sehr ähnlichen Isobutyl- und Isopropyl-Derivate. Die Erklärung hierfür wird die größere sterische Hinderung an der Si–F-Bindung sein. Durch die zusätzlichen Methylgruppen an den Substituenten, verglichen mit SiFA-Verbindung **3.7**, könnte schon in der Peripherie die Koordination von Wassermolekülen eingeschränkt werden, sodass Reaktionen unwahrscheinlicher werden. Obwohl die A-Werte von Neopentyl-Substituenten etwas geringer ausfallen als die der Isopropyl-Gruppen (2.0 gegen 2.15) könnte auch hier der größere sterische Anspruch „in den Raum hinein“ eine Reaktion hemmen. Im Vergleich zu den klassischen *tert*-Butyl-substituierten SiFA-Derivaten ($t_{1/2} > 300$ h) zeigt sich jedoch, dass eine größtmögliche sterische Hinderung unmittelbar an der Si–F-Bindung weiterhin vorzuziehen ist.

Um diese bei den Neopentyl-SiFA-Derivaten zu erhöhen, wurden auch die Verbindungen **3.15a** und **3.16a** mit jeweils einer oder zwei Methylgruppen am Arylring in *ortho*-Position zum Siliciumatom untersucht. Für beide Verbindungen sind jeweils nur die ¹⁹F-NMR-Spektren nach einer und nach 48 Stunden in Abbildung 3.10 dargestellt, da in allen anderen kein signifikanter Unterschied zu erkennen ist.

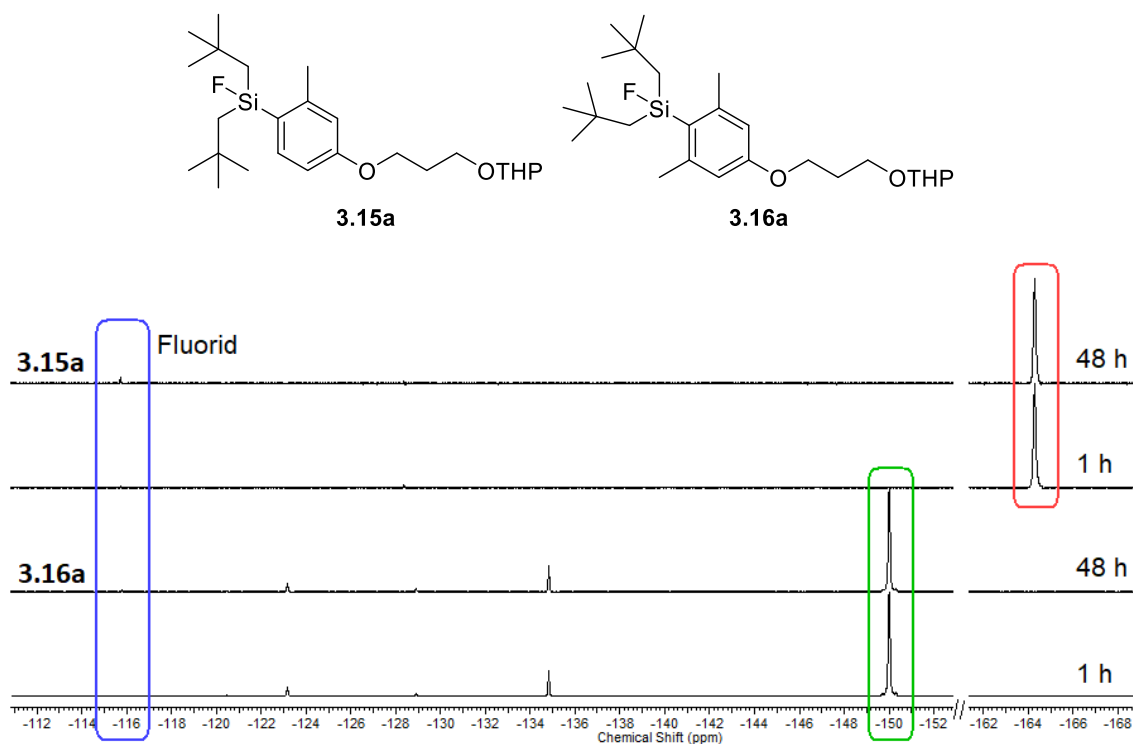


Abbildung 3.10: ¹⁹F-NMR-Spektren der Hydrolysereaktionen der [¹⁹F]SiFA-Derivate **3.15a** und **3.16a** in DMSO-*d*₆/pH7-Phosphatpuffer (2:1) bei $T = 26$ °C nach 1 h und 2 d (blau: Fluorid, rot: **3.15a**, grün: **3.16a**).

Die oberen beiden Spektren zeigen die ¹⁹F-NMR-Spektren der Verbindung **3.15a**. Es ist gut zu erkennen, dass selbst nach 48 Stunden kaum Zersetzung stattgefunden hat. Hier waren lediglich 1% Fluorid-Ionen detektierbar. Bei der zweifach Methyl-substituierten SiFA-Verbindung **3.16a**, die im unteren Teil abgebildet ist, ist die Stabilität vergleichbar. Auch hier hat sich nach 48 Stunden Reaktionszeit ein minimales Signal der Fluorid-Ionen ausgebildet. Bei dieser Verbindung sind deutlich die Verunreinigungen sichtbar, die durch Säulenchromatographie nicht entfernt werden konnten und weder unter UV-Licht noch durch unterschiedliche Anfärbereagenzien visualisierbar waren. Eine direkt die Messung beeinflussende Zersetzung dieser Nebenprodukte konnte aber nicht beobachtet werden.

Beide Verbindungen wiesen in diesen Testreaktionen demnach eine ausgesprochen gute Stabilität in wässriger Umgebung auf. Verglichen zur Signalintensität der Edukte (rotes und grünes Kästchen) ist die Menge an gebildetem Fluorid (blaues Kästchen) marginal. Die resultierende hydrolytischen Halbwertszeiten von > 300 h sind vergleichbar mit den publizierten Werten der Isopropyl-substituierten Verbindungen **3.2** und **3.3** und im direkten Vergleich der methylierten Derivate fand bei den Neopentyl-SiFA-Derivaten sogar etwas weniger Zerfall statt (vgl. Abbildung 3.11).

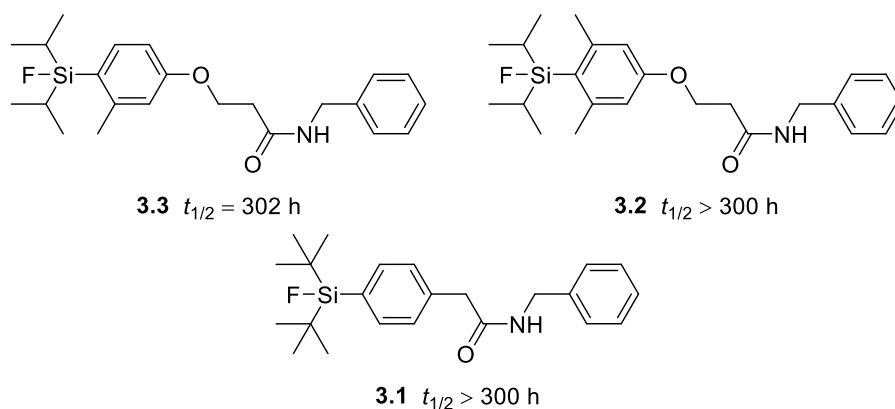


Abbildung 3.11: Vergleich der experimentellen hydrolytischen Halbwertszeiten stabiler Markierungsvorläufer.^[144]

Nur die stabilsten SiFA-Verbindungen mit *tert*-Butyl-Substituenten am Siliciumatom **3.1** sind noch weniger anfällig für Hydrolyse. In den bereits publizierten ¹⁹F-NMR-Messungen konnte erst nach 10 Tagen Spuren von Fluorid-Ionen nachgewiesen werden.^[151] Für eine potenzielle *in vivo*-Anwendung der SiFA-Derivate wäre eine hydrolytische Halbwertszeit in der hier vorliegenden Größenordnung aber ausreichend.

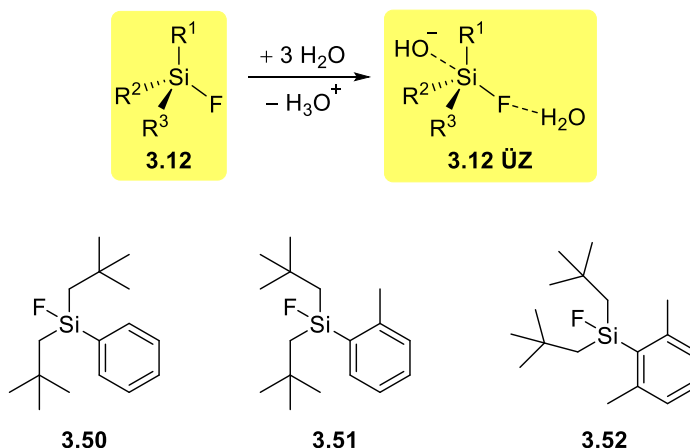
In den NMR-Messreihen von MALACEA-KABBARA und JUGÉ *et al.* konnte, für sich tendenziell schneller zersetzende Verbindungen, die Bildung eines Hochfeld-verschobenen Signals

neben dem Edukt beobachtet werden. Dieses konnte einem hypervalenten Intermediat der Hydrolysereaktion zugeordnet werden, in dem das Siliciumatom bereits mit Wassermolekülen interagiert.^[151] In keiner der drei in dieser Arbeit durchgeführten Messreihen wurde eine vergleichbare Resonanz beobachtet, was eine eher langsamen Bindungsspaltung bekräftigt.

Um auch für die Mesityl-substituierten SiFA-Verbindungen erfolgreiche Messreihen durchführen zu können, müssten diese zuvor deutlich hydrophiler gemacht werden. Am einfachsten und mit großer Wahrscheinlichkeit zielführend wäre die Konjugation an einfach zugängliche Peptide, die eine sehr gute Wasserlöslichkeit besitzen. Eine Messung sollte dann mittels der ¹⁹F-NMR-spektroskopischen Methode oder der HPLC-Methode möglich sein.

Neben den experimentellen Daten zu den hydrolytischen Halbwertszeiten der neu synthetisierten Neopentyl-SiFA-Verbindungen wurde abschließend noch eine theoretische Betrachtung der Bindungssituation durch quantenchemische Berechnungen durchgeführt. Die Berechnungen wurden entsprechend der Vorgehensweise von REIHER und AMETAMEY *et al.* ausgeführt.^[144] Es wurde jeweils eine Geometrieoptimierung der Ausgangsverbindungen und der pentakoordinierten Intermediate der Hydrolyse durchgeführt (vgl. Abbildung 3.13). Die Differenzen der berechneten Si–F-Bindungslängen lassen für zwei aliphatische Gruppen am Siliciumatom Rückschlüsse auf die Stabilitäten der Derivate zu. Berechnungen mit mehr als einem Arylrest am Siliciumatom ergeben dabei keine sinnvollen Ergebnisse, da das Modell nicht dafür vorgesehen ist. Somit konnte auch durch diese theoretische Betrachtung keine Aussagen bezüglich der Mesityl-SiFA-Derivate getroffen werden.

Bei den Berechnungen mittels Dichtefunktionaltheorie (DFT) wurde wie folgt vorgegangen. Als Ausgangsstrukturen wurden die in Abbildung 3.13 gezeigten vereinfachte Verbindungen **3.50**, **3.51** und **3.52** gewählt, die die Bindungssituation am Siliciumatom hinreichend genau beschreiben. Es wurden jeweils die THP-geschützten *Linker* weggelassen, da die Berechnungen so beschleunigt werden konnte und keine Stereozentren mehr in den Molekülen vorhanden waren.



Schema 3.13: Strukturformeln der vereinfachten Ausgangsstrukturen zur Ermittlung der theoretischen hydrolytischen Halbwertszeiten sowie Abbildung des jeweils zu berechnenden Übergangszustandes.

Die Geometrien wurden in dem Programm AVOGADRO^[153] gezeichnet und die Struktur für einen geeigneten Input energieminiert. Um sicherzustellen, dass im Input die energieärmste Anordnung der Atome gewährleistet, wurden für jede Verbindung alle denkbaren Geometrien optimiert und diejenige mit der niedrigsten Energie als Startpunkt für die Berechnung gewählt. So wurde gewährleistet, dass das globale Minimum und keine lokalen Minima erreicht werden. Alternativ hätten für die Berechnungen auch Daten aus Kristallstrukturen verwendet werden können, doch waren alle Verbindungen entweder Flüssigkeiten oder wachsartige Feststoffe, sodass keine Einkristalle vorhanden waren.

Die erhaltenen Strukturen wurden anschließend mit dem Quantenchemieprogramm ORCA 5.0.2 geometrieoptimiert.^[154] Das Funktional und die Basissätze wurden entsprechend der Literatur gewählt.^[144] Zum Einsatz kam das TPSS-Funktional^[155] (TAO-PERDEW-STAROVEROV-SCUSERIA) mit der RI-Näherung (*Resolution of Identity*). Verglichen mit Hybridfunktionalen konnten so bei deutlich kürzerer Rechenzeit ähnliche Ergebnisse erhalten werden. Für alle Atome außer Silicium wurde der def2-TZVP-Basissatz (*default 2 – triple-zeta valence polarization*) gewählt. Zur genaueren Beschreibung der Bindungssituation am Siliciumatom wurde hier der etwas größere def2-TZVPP-Basissatz angewendet, in dem zwei Sets Polarisationsfunktionen enthalten sind.^[156] Als auxiliärer Basissatz für die RI-Näherung

^[153] a) Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool, Version 1.2.0, <https://avogadro.cc>; b) M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G. R. Hutchison, *J. Cheminformatics* **2012**, *4*, 17.

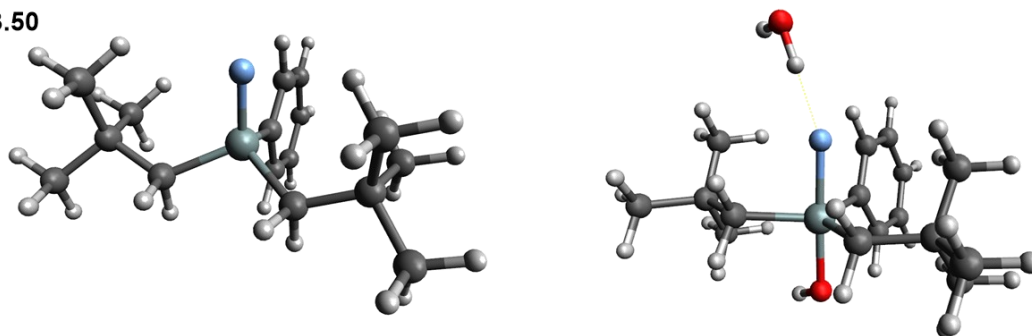
^[154] a) F. Neese, *WIREs Comp. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73–78; b) F. Neese, *WIREs Comp. Mol. Sci.* **2022**, *12*, e1606.

^[155] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.

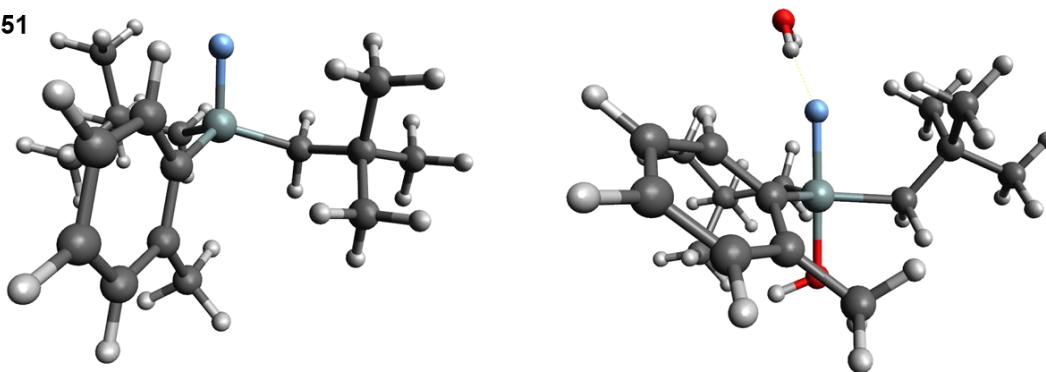
^[156] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.

wurde def2/J verwendet.^[157] Die berechneten Molekülstrukturen wurden durch das Programm AVOGADRO^[153] visualisiert und sind in nachfolgender Abbildung 3.12 dargestellt.

3.50



3.51



3.52

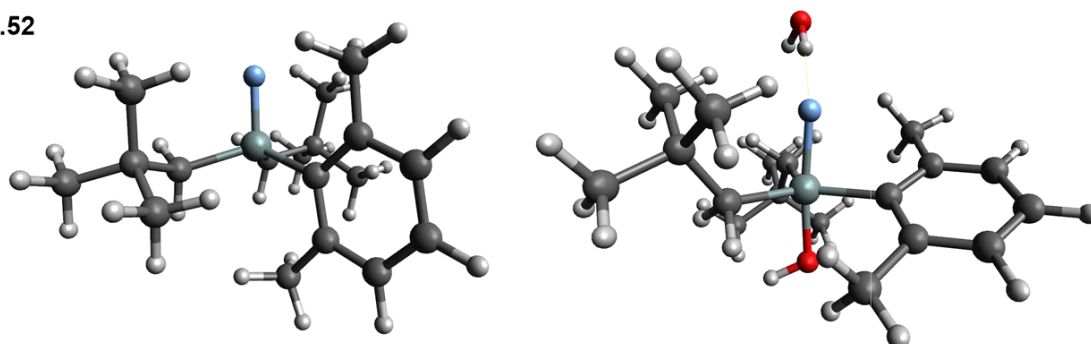


Abbildung 3.12: Optimierte Molekülstrukturen mit TPSS/RI/TZVP(P) für die Neopentyl-substituierten Modellverbindungen **3.50**, **3.51** und **3.52**. (links: Fluorsilane, rechts: Übergangszustände, schwarz: Kohlenstoffatome, weiß: Wasserstoffatome, türkis: Siliciumatome, hellblau: Fluoratome, rot: Sauerstoffatome)

Auf der linken Seite sind jeweils die Ausgangsverbindungen abgebildet. Die rechte Seite zeigt die dazugehörigen Übergangszustände. Bei allen Startmaterialien liegt eine ähnliche Geometrie zugrunde. Die Neopentyl-Substituenten sind nahezu spiegelbildlich zueinander angeordnet, mit der Spiegelebene entlang der Fläche des Arylrestes. Diese Anordnung ist besonders gut bei Verbindung **3.50** erkennbar.

^[157] F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057–1065.

Zum Vergleich der Edukte untereinander sind ausgewählte Bindungsparameter in Tabelle 3.4 aufgeführt.

Tabelle 3.4: Ausgewählte Bindungsparameter der optimierten Ausgangsstrukturen der Fluorsilane.

Eintrag	Verbindung	$d_{(\text{Si}-\text{C}_{\text{Ar}})}$ [Å]	$d_{(\text{Si}-\text{CH}_2)}$ [Å]	$\angle_{(\text{F}-\text{Si}-\text{C}_{\text{Ar}})}$ [°]	$\angle_{(\text{CH}_2-\text{Si}-\text{C}_{\text{Ar}})}$ [°]
1	3.50	1.881	1.892	105.1	112.9, 113.0
2	3.51	1.887	1.895	104.0	116.6, 117.0
3	3.52	1.902	1.898	108.2	116.5, 116.6

Der steigende Platzbedarf des aromatischen Substituenten von **3.50** nach **3.52** spiegelt sich in den Änderungen der Bindungsparameter um das idealerweise tetraedrisch koordinierte Siliciumatom wider. Mit steigender Anzahl der Methylgruppen verlängern sich die Bindungen der drei sterisch anspruchsvollen Substituenten. So erfolgen geringe Aufweitungen der Si–C_{Ar}-Bindung von 1.881 Å auf 1.902 Å und der Si–CH₂-Bindung von 1.892 Å auf 1.898 Å. Während sich der F–Si–C_{Ar}-Winkel dabei dem idealen tetraedrischen Bindungswinkel von etwa 109.5 ° immer weiter annähert, entfernt er sich immer mehr bei Betrachtung der CH₂–Si–C_{Ar}-Winkel, wobei es bei Letzteren keinen Unterschied mehr zwischen **3.51** und **3.52** mit ein- oder zwei Methylsubstituenten in *ortho*-Position des Arylrings gibt.

Auch bei der Betrachtung der pentakoordinierten Übergangszustände fallen einige Unterschiede auf. Die nachfolgende Tabelle 3.5 zeigt einige der wichtigsten Bindungsparameter.

Tabelle 3.5: Ausgewählte Bindungsparameter der optimierten Übergangszustände.

Eintrag	Verbindung	3.50 ÜZ	3.51 ÜZ	3.52 ÜZ
1	$d_{(\text{F}\cdots\text{HO})}$ [Å]	1.739	1.760	1.773
2	$\angle_{(\text{F}-\text{Si}-\text{O})}$ [°]	177.6	178.9	173.5
3	$\angle_{(\text{O}-\text{Si}-\text{CH}_2)}$ [°]	89.8, 93.6	86.8, 92.1	90.7, 98.9
4	$\Delta(\angle_{(\text{O}-\text{Si}-\text{CH}_2)})$ [°]	3.8	5.3	8.2
5	$\angle_{(\text{CH}_2-\text{Si}-\text{CH}_2)}$ [°]	113.1	111.3	109.6
6	$\Theta_{(\text{F}-\text{Si}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C})}$ [°]	10.0	45.9	63.8

Hier lässt sich ebenfalls der sterische Einfluss der Methyl-Substituenten auf die Geometrie der Moleküle erkennen. Neben einer Änderung der Bindungslängen fällt vor allem die wachsende Länge der Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Wassermolekül und dem

Fluoratom auf. Mit steigender Abschirmung der Si–F-Bindung wächst dieser Wert 1.739 Å (**3.50 ÜZ**) auf 1.773 Å (**3.52 ÜZ**) an. Diese Beobachtung könnte auch Rückschlüsse auf die Hydrolysegeschwindigkeit zulassen, da eine Schwächung der Si–F-Bindung so geringer ausfällt. Auch die Bindungswinkel der idealerweise trigonal-bipyramidalen Struktur, mit Winkeln von 180 ° und 90 °, werden zunehmend verzerrt (Einträge 2, 3 und 5). Gerade die Winkel zwischen den O–Si–CH₂-Gruppen ändern sich drastisch. Da die Neopentyl-Substituenten in den Übergangszuständen nicht mehr nahezu spiegelbildlich zueinander angeordnet sind, resultieren unterschiedliche Bindungswinkel bei Betrachtung beider O–Si–CH₂-Winkel. Eine Zunahme der Verzerrung ist eindeutig an der Differenz dieser beiden Winkel zu erkennen, die von 3.8 ° auf 8.2 ° ansteigt. Gleichzeitig wird der Winkel, den die beiden CH₂-Gruppen am Siliciumatom aufspannen, immer spitzer (Eintrag 5). In Eintrag 6 ist der Torsionswinkel dargestellt, den die Si–F-Bindung und die Ebene des Arylringes entlang der Si–C_{Ar}-Bindung aufspannen. Wie auch in den Abbildungen zu erkennen ist, dreht sich der Arylring mit zunehmender sterischer Hinderung immer weiter von einer beinahe parallelen Position (Torsionswinkel $\Theta = 10^\circ$) in Richtung einer orthogonalen Position (Torsionswinkel $\Theta = 63.8^\circ$).

Um aus den berechneten Daten eine Voraussage über die theoretischen hydrolytischen Halbwertszeiten treffen zu können, sind die in Tabelle 3.6 dargestellten Daten nötig.

Tabelle 3.6: Bindungslängen der Si–F-Bindungen in den berechneten Strukturen und Differenzen zur Bestimmung der theoretischen hydrolytischen Halbwertszeiten.

Eintrag	Verbindung	$d_{(\text{Si-F})}$ Edukt [Å]	$d_{(\text{Si-F})}$ ÜZ [Å]	$\Delta_{(\text{Si-F})}$ [Å]
1	3.50	1.630	1.830	0.200
2	3.51	1.632	1.823	0.191
3	3.52	1.630	1.818	0.188

Die Längen der Si–F-Bindungen der Edukte unterscheiden sich praktisch nicht. Bei den Übergangszuständen hingegen nimmt die Bindungslänge mit zunehmendem sterischem Anspruch der umliegenden Substituenten, und der daraus resultierenden stärkeren Abschirmung, die eine weniger ausgeprägte Koordination von Wassermolekülen zulässt, ab. Die Differenz in der Bindungslänge beträgt für die Verbindung **3.50** 0.200 Å, für das *ortho*-monomethylierte SiFA-Derivat **3.51** 0.191 Å und für die doppelt *ortho*-methylierte SiFA-Verbindung **3.52** 0.188 Å.

Zum Vergleich mit einigen literaturbekannten Werten sind diese mit ihren experimentell bestimmten hydrolytischen Halbwertszeiten in Abbildung 3.13 abgebildet. Eine erweiterte Übersicht ist in der Einführung des Kapitels in Tabelle 3.1 aufgeführt.

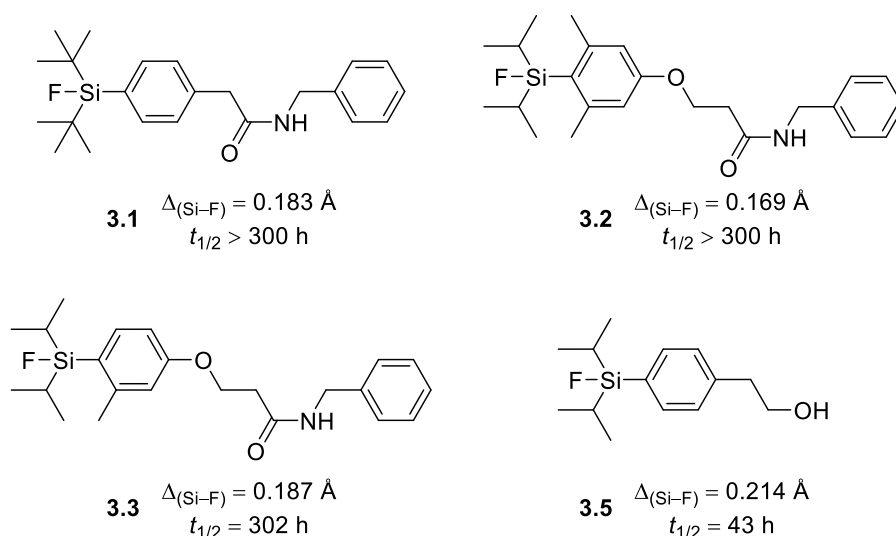


Abbildung 3.13: Auswahl hydrolytischer Halbwertszeiten und Differenzen der Si-F-Bindungslängen literaturbekannter SiFA-Verbindungen.^[144]

Ein Vergleich mit den publizierten Werten untermauert die experimentellen Ergebnisse. Es ist ersichtlich, dass das Neopentyl-SiFA-Derivat **3.50** mit einer Differenz von 0.200 Å wohl nicht hinreichend stabil ist. Die Verbindung **3.5** mit einer Halbwertszeit von 43 Stunden zeigte eine höhere Differenz mit 0.214 Å. Die stabileren SiFA-Verbindungen besitzen allerdings allesamt Werte unter 0.190 Å. Da der in dieser Arbeit ermittelte Wert von 0.200 Å genau in der Mitte zwischen 0.187 Å und 0.214 Å liegt, sollte dieser demnach eine Halbwertszeit um $t_{1/2} = 177 \text{ h}$, mittig zwischen 43 h und 302 h, aufweisen. Der experimentell bestimmte Wert von 151 h für das SiFA-Derivat **3.47a** passt demnach ziemlich gut auf die theoretische Vorhersage.

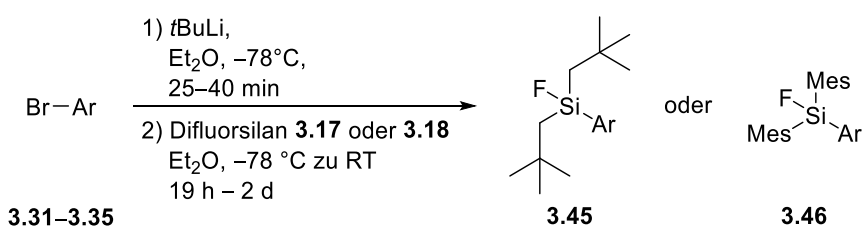
Die beiden stabileren Neopentyl-SiFA-Verbindungen **3.15a** und **3.16a** ergaben experimentelle Werte von $t_{1/2} > 300 \text{ h}$. Eine Betrachtung der berechneten Werte legte jedoch nahe, dass diese eher am unteren Ende der *in vivo* anwendbaren SiFA-Bausteine anzusiedeln wären. Bei diesen hier vorliegenden niedrigeren Werten der Bindungsdifferenz könnte das Modell aber auch unzureichend genau sein. So wurde etwa für die Diisopropyl-Verbindung **3.2** der niedrigste Wert von 0.169 Å berechnet und das *tert*-Butyl-SiFA-Derivat **3.1** ergab einen Wert von 0.183 Å. Dies würde implizieren, dass das *tert*-Butyl-Derivat deutlich instabiler wäre, was aber nicht der experimentellen Wahrheit entsprach. Die Autoren in dieser Studie berichteten, dass experimentell nach 170 Stunden keine

Hydrolyse des *tert*-Butyl-Derivats beobachtet werden konnte, jedoch durchaus eine messbare Hydrolyse der Isopropyl-Verbindung eintrat.^[144]

Diese Erkenntnisse legen nahe, dass sich das Modell wohl nur zuverlässig eignet, um eine grobe Aussage über die Beständigkeit treffen zu können, und experimentelle Messreihen weiterhin vorzuziehen sind.

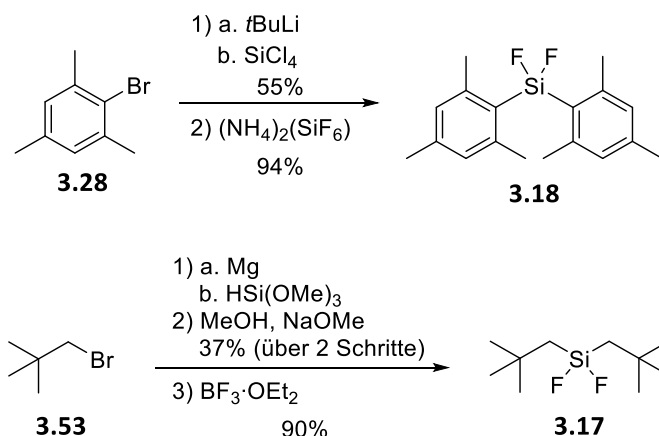
3.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im zweiten Projekt der Dissertation ging es um die Synthese neuer [¹⁹F]SiFA-Verbindungen mit Neopentyl- und Mesityl-Substituenten am Siliciumatom. Im Anschluss konnten hydrolytischen Halbwertszeiten der PET-Vorläufer ermittelt werden, um eine Aussage über die Anwendbarkeit der Systeme im lebenden Organismus treffen zu können. Der Schlüsselschritt der Synthese ist in Schema 3.14 abgebildet, bei dem die SiFA-Derivate aus unterschiedlichen Arylbromiden durch Lithiierung und anschließende nucleophile Substitution an Difluorsilane zugänglich waren.



Schema 3.14: Allgemeine Darstellung des Schlüsselschritts in der Synthese neuer [¹⁹F]SiFA-Derivate.

Das für die Synthese benötigte Difluordimesitylsilan **3.18** konnte über einen bekannten Syntheseweg dargestellt werden, während für das Difluordineopentylsilan **3.17** eine Synthese im Labormaßstab erarbeitet werden musste. Dabei wurde ein Reaktionsscreening ausgehend von Siliciumtetrachlorid, Tetramethylorthosilicat oder Trimethoxysilan durchgeführt, um eine erfolgreiche Syntheseroute zu erarbeiten, die das Produkt in akzeptabler Ausbeute und guter Reinheit generierte. In Schema 3.15 sind die jeweils besten Reaktionsverläufe mit den Reagenzien zur Synthese der Difluordiorganosilane aufgelistet.



Schema 3.15: Optimierte Synthesen von Difluordimesitylsilan **3.18** und Difluordineopentylsilan **3.17**.

Das Difluordimesitylsilan **3.18** war nach einem Halogen-Lithium-Austausch mit nucleophiler Substitution und Transhalogenierung in einer Gesamtausbeute von 52% über zwei Schritte

erhältlich. Die Gesamtausbeute des Neopentyl-Derivats **3.17** belief sich auf 33% über drei Schritte, bestehend aus der GRIGNARD-Reaktion, Alkohololyse und Fluorierung. Der Reaktionsfortschritt der Fluorierung konnte mittels ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektroskopie verfolgt werden.

Ausgehend von den Difluorsilanen gelang es, neun Abwandlungen der klassischen [¹⁹F]SiFA-Derivate herzustellen, die ein neues Substitutionsmuster am Siliciumatom aufwiesen (Abbildung 3.14).

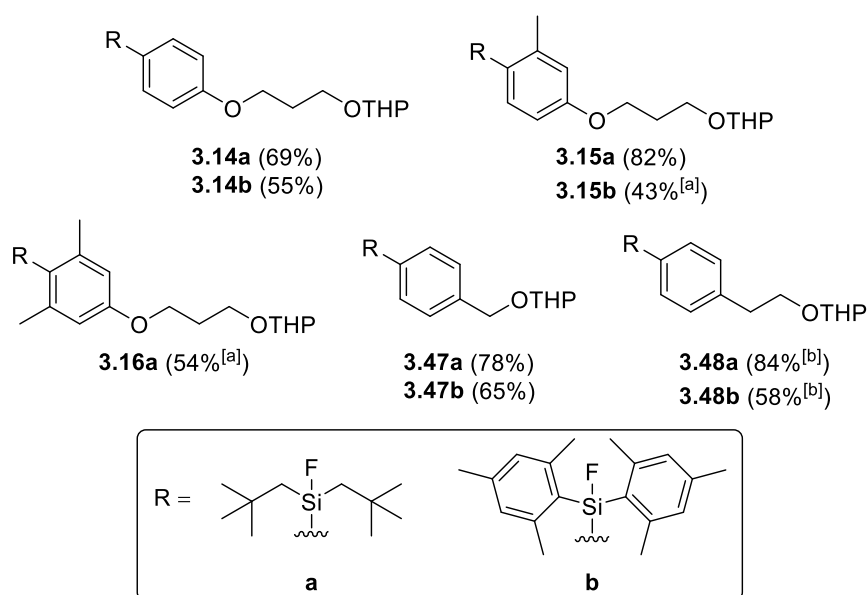


Abbildung 3.14: Strukturformeln der neu synthetisierten PET-Markierungsvorläufer. ^[a] Nur als Gemisch mit Nebenprodukten erhalten; ^[b] Geringe Verunreinigungen in ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren)

Die Verbindungen konnten mit Ausbeuten von 43% bis 84% isoliert werden, wobei die Neopentyl-Derivate aufgrund etwas geringerer sterischer Hinderung am Siliciumatom im direkten Vergleich immer höhere Ausbeuten lieferten. Im Anschluss gelang eine experimentelle Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeiten für einige der Neopentyl-SiFA-Verbindungen. Dafür wurden ¹⁹F-NMR-Messreihen durchgeführt, die für das SiFA-Derivat **3.47a** einen Wert von $t_{1/2} = 151$ h ergaben. Die noch stärker abgeschirmten SiFA-Verbindungen **3.15a** und **3.16a** zeigten auch nach zwei Tagen kaum Zersetzungsprodukt, sodass hier Werte von $t_{1/2} > 300$ h angenommen werden können. Dieser Wert deutet auf eine hinreichende Stabilität für *in vivo*-Anwendungen hin, auch wenn die Stabilität klassischer *tert*-Butyl-Derivate nicht übertroffen werden konnte.^[144,151]

Um die experimentell erhaltenen Werte weiter zu bekräftigen, wurden DFT-Berechnungen mit Modellsubstraten durchgeführt. Dabei wurden zunächst Geometrieoptimierungen von Startsubstanzen und Intermediaten der Hydrolysereaktion durchgeführt. Die Differenz der

Si–F-Bindungslängen ließ durch den Vergleich mit Literaturdaten Rückschlüsse auf die theoretischen hydrolytischen Halbwertszeiten zu.^[85,144,145] So wurde für ein Modell der Verbindung **3.47a** ein theoretischer Wert von $t_{1/2} = 177$ h ermittelt, der sehr nah am experimentellen Wert von 151 Stunden liegt. Für die beiden stabileren Verbindungen **3.15a** und **3.16a** wurden theoretische Werte erhalten, die eine etwas geringere als die experimentell ermittelte hydrolytische Halbwertszeit nahelegen würden. Doch gab es hier im Literaturvergleich mit sehr stabilen SiFA-Verbindungen schon andere Derivate, bei denen die Unterschiede in der Bindungslänge nicht exakt mit den experimentellen Daten übereinstimmten.^[144] Insgesamt eignete sich das theoretische Modell aber sehr gut für eine erste Einordnung.

Für die Mesityl-substituierten SiFA-Derivate gelang es weder experimentell noch theoretisch eine Aussage über die hydrolytische Stabilität zu treffen. NMR-spektroskopische Untersuchungen waren aufgrund von Löslichkeitsproblemen nicht möglich, und das theoretische Modell über DFT-Rechnungen ergibt für Moleküle mit mehr als einem aromatischen Substituenten am Siliciumatom keine sinnvollen Werte. Um eine Messung dennoch vornehmen zu können, könnten Konjugate mit hydrophilen Biomolekülen wie Proteinen oder Peptiden gebildet werden, die eine für experimentelle Bestimmungen ausreichende Wasserlöslichkeit besitzen. Trotz der stark abschirmenden Wirkung der Mesityl-Substituenten auf die Si–F-Bindung werden die resultierenden SiFA-Derivate wohl keine ausreichende Stabilität aufweisen, da andere aromatische Substituenten wie Phenyl- oder Naphthylgruppen, die ebenfalls einen großen Platzbedarf aufweisen, keine hydrolytisch stabilen SiFA-Bausteine darstellen.^[144,145]

Aus den als hinreichend stabil erwiesenen Neopentyl-[¹⁹F]SiFA-Systemen könnten ebenfalls Biokonjugate erzeugt werden, die nach dem Isotopenaustausch mit [¹⁸F]Fluorid als *Radiotracer* in der *in vivo*-Bildgebung evaluiert werden könnten.

3.5 Experimenteller Teil

3.5.1 DFT-Berechnungen und experimentelle Hydrolysedaten

Bei den computergestützten Berechnungen mittels Dichtefunktionaltheorie (DFT) wurde die Ausgangsstrukturen zunächst in dem Programm AVOGADRO^[153] gezeichnet und in allen denkbaren Geometrien energetisch minimiert, um die Berechnung lokaler Minima möglichst auszuschließen. Die energetisch günstigste Struktur wurde als Input für die quantenchemischen Berechnungen verwendet. Alle Berechnungen wurden mit dem Quantenchemieprogramm ORCA 5.0.2 optimiert.^[154] Als Kombination aus Funktional und Basissatz wurde TPSS/def2-TZVP(P) gewählt.^[155,156] Dabei kam für das Siliciumatom der genauere TZVPP-Basissatz zum Einsatz, und für alle anderen der TZVP-Basissatz. In den Berechnungen wurde mit der RI-Approximation gearbeitet, die den Basissatz def2/J nutzte.^[157] Die optimierten Geometrien wurden mit dem Programm AVOGADRO visualisiert und ausgewertet.

In Tabelle 3.7 sind die Messdaten abgebildet, die für die experimentelle Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeit von Verbindung **3.47a** verwendet wurden.

Tabelle 3.7: Messwerte zur experimentellen Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeiten von Verbindung **3.47a**.

Eintrag	t [h]	Integralwert Hydrolyseprodukt	Anteil Fluorid- Ion [%]	Anteil SiFA- Verbindung 3.47a [%]
1	0	0	0	100
2	1	0.01	0.99	99.01
3	3	0.02	1.96	98.04
4	5	0.02	1.96	98.04
5	7	0.03	2.91	97.09
6	9	0.03	2.91	97.09
7	11	0.04	3.85	96.15
8	13	0.04	3.85	96.15
9	16	0.06	5.66	94.34
10	20	0.09	8.26	91.74
11	24	0.14	12.28	87.72

3.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 3.1: WILLIAMSON-Ethersynthese mit Phenolischen Edukten

Nach einer Vorschrift von REIHER und AMETAMEY^[144] wird das Phenol-Derivat (1.0 Äq.) in trockenem DMSO (2.50 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wird KOH (4.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 5 min gerührt. Anschließend wird das Tetrahydropyran **3.37** (1.55 Äq.) zugegeben und 19 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in H₂O (90 mL) gegeben und einige Minuten gerührt. Zur Lösung wird CH₂Cl₂ (90 mL) gegeben und die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ (2 x 75 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. *aq.* NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel unter verminderte Druck entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, ø: 5 cm, Packungshöhe: 16 cm, *n*Pentan/EtOAc 40:1 zu 20:1).

AAV 3.2: THP-Schätzung von Alkoholen

Nach einer Vorschrift von REIHER und AMETAMEY^[144] wird der Alkohol (1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (4.00 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur werden nacheinander 3,4-Dihydro-2H-pyran **3.38** (7.4 Äq.) und PPTS **3.44** (0.15 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (3.00 mL/mmol) zugegeben. Die organische Phase wird mit H₂O (3.00 mL/mmol) und ges. *aq.* NaCl-Lösung (3.00 mL/mmol) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographisch gereinigt.

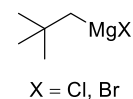
AAV 3.3: Synthese von SiFA-Verbindungen durch Lithiierung und nucleophile Substitution

In Anlehnung an eine Vorschrift von WÄNGLER und JURKSCHAT^[81] wird das Brombenzol-Derivat (1.0 Äq.) in trockenem Lösungsmittel gelöst. Bei –78 °C wird eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (2.0 Äq.) zugetropft und einige Minuten gerührt. Parallel dazu wird die Lösung eines Difluorsilans (1.1 Äq.) in trockenem Lösungsmittel auf –78 °C gekühlt. Die Suspension des lithiierten Aryls wird tropfenweise zur Lösung des Silans gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wird die Reaktion durch Zugabe von ges. *aq.* NaCl-Lösung beendet. Die

wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

3.5.3 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

Neopentylmagnesiumhalogenid in THF (3.20 und 3.20a)



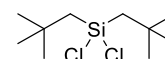
a. (X = Br, MM-E8)

Frisch gemörserte Magnesiumspäne (965 mg, 39.7 mmol, 1.0 Äq.) wurden mit trockenem THF (3.00 mL) überschichtet. Unter Rühren wurde tropfenweise Neopentylbromid (5.00 mL, 39.7 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion zeitgleich durch Wärmezufuhr gestartet. Nach dem Anspringen der Reaktion wurde die Wärmezufuhr gestoppt, das verbleibende Neopentylbromid mit trockenem THF (28.8 mL, THF_{ges}: 800 µL/mmol) verdünnt und langsam der Reaktion zugeführt. Danach wurde die Reaktionsmischung 1 h auf Rückfluss erhitzt. Abkühlen auf Raumtemperatur ergab eine Lösung von Neopentylmagnesiumbromid **3.20** in THF, die vor Gebrauch titriert wurde.

b. (X = Cl, MM-E30)

Frisch gemörserte Magnesiumspäne (2.07 g, 85.3 mmol, 1.05 Äq.) wurden mit trockenem THF (3.00 mL) überschichtet. Unter Rühren wurde tropfenweise Neopentylchlorid (10.0 mL, 81.2 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben, und die Reaktion zeitgleich durch Wärmezufuhr, sowie die Zugabe eines Iodkristalls und weniger Tropfen Neopentylbromid gestartet. Das verbleibende Neopentylchlorid wurde mit trockenem THF (28.8 mL, THF_{ges}: 400 µL/mmol) verdünnt und langsam der Reaktion bei Rückfluss zugeführt. Danach wurde die Reaktionsmischung weitere 2 h auf Rückfluss erhitzt. Abkühlen auf Raumtemperatur ergab eine Lösung von Neopentylmagnesiumchlorid **3.20a** in THF, die vor Gebrauch titriert wurde.

Dichlordineopentylsilan (3.22)



a. (MM-E9)

Siliciumtetrachlorid **3.19** (950 µL, 8.28 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (9.10 mL, 1.10 mL/mmol) gelöst. Eine Lösung von Neopentylmagnesiumbromid in THF **3.20** (0.6 M, 27.6 mL, 16.6 mmol, 2.0 Äq.) wurde langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bis zur Trockene bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand weitere 2 h bei 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf

Raumtemperatur wurde trockener Et₂O (60.4 mL, 7.30 mL/mmol) zugegeben und das erhaltene Gemisch auf 0 °C gekühlt. Es wurde mit ges. *aq.* NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Von der erhaltenen öligen Flüssigkeit wurde ein ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektrum gemessen, welches keine Produktbildung zeigte. Eine Kugelrohrdestillation (6·10⁻¹ mbar) führte nur zur Zersetzung.

b. (MM-E16)

In Anlehnung an ein Patent von BANNOU^[146] wurde Siliciumtetrachlorid **3.19** (10.4 mL, 90.2 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem *n*Heptan (99.2 mL, 1.10 mL/mmol) gelöst. Eine Lösung von Neopentylmagnesiumbromid in THF **3.20** (2.5 M, 79.4 mL, 198 mmol, 2.2 Äq.) wurde langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch inert filtriert und der Rückstand mehrmals mit trockenem *n*Heptan (3 x 40 mL) gewaschen. Die Lösungsmittel wurden bei Normaldruck abdestilliert (Ölbad: 130 °C, Kopftemperatur: 100 °C) und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert (7·10⁻¹ mbar, Ölbad: bis 180 °C). Das gewünschte Dichlorsilan **3.22** konnte nur in Spuren erhalten werden.

c. (MM-E27)

Siliciumtetrachlorid **3.19** (2.27 mL, 19.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (21.8 mL, 1.10 mL/mmol) gelöst. Eine Lösung von Neopentylmagnesiumbromid in THF **3.20** (1.25 M, 31.6 mL, 39.5 mmol, 2.0 Äq.) wurde langsam zugetropft. Anschließend wurde das Lösungsmittel bis zur Trockene bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand weitere 2 h bei 95 °C erhitzt. Nach Kühlen des Rückstands auf 0 °C wurde langsam trockenes CH₂Cl₂ zugegeben und das erhaltene Gemisch filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der dabei erhaltene Rückstand mit trockenem *n*Pentan versetzt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels aus dem Filtrat unter vermindertem Druck wurde eine Kugelrohrdestillation durchgeführt, bei der das Rohprodukt wahrscheinlich polymerisierte.

d. (MM-E31)

In Anlehnung an eine Vorschrift von IWAMOTO^[158] wurde Siliciumtetrachlorid **3.19** (4.55 mL, 39.6 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (59.5 mL, 1.50 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurde langsam Neopentylmagnesiumchlorid in THF **3.20a** (2.5 M, 32.5 mL, 81.3 mmol, 2.05 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 20 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und trockenes *n*Hexan (100 mL, 2.52 mL/mmol) zum Rückstand gegeben. Das Gemisch wurde inert filtriert und das Lösungsmittel aus dem Filtrat unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in trockenem *n*Pentan gelöst und die inerte Filtration wiederholt. Eine Vakuumdestillation (5.6 mbar) des Rohproduktes ergab mehrere Fraktionen, die das gewünschte Produkt **3.22** nicht enthielten.

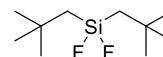
e. (MM-E52)

In Anlehnung an eine Vorschrift von NEGISHI^[159] wurde Neopentyljodid **3.23** (5.00 g, 25.2 mmol, 2.1 Äq.) in trockenem Et₂O (25.2 mL, 2.10 mL/mmol) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Zur Lösung wurde tropfenweise *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 26.6 mL, 50.5 mmol, 4.2 Äq.) gegeben und 30 min bei –78 °C gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und weitere 30 min gerührt. Die erhaltene Lösung von Neopentyllithium **3.21** wurde in eine auf –78 °C gekühlte Lösung von Siliciumtetrachlorid **3.19** (1.38 mL, 12.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Et₂O (24.0 mL, 2.00 mL/mmol) getropft und 15 min gerührt. Es wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und nach einer Reaktionszeit von 21 h ein ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches gemessen. Das Lösungsmittel wurde unter Normaldruck abdestilliert (Ölbad: bis 70 °C, für 30 min halten) und der abgekühlte Rückstand mit trockenem *n*Pentan (40.0 mL, 3.33 mL/mmol) versetzt. Nachdem die Lösung durch einen HPLC-Filter filtriert wurde, wurde das Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert (Ölbad: bis 70 °C). Aufgrund des komplexen Produktgemisches wurde das Dichlordineopentylsilan **3.22** enthaltende Rohprodukt direkt im nächsten Schritt einer Fluorierung unterzogen, um das Gemisch besser voneinander trennen zu können.

^[158] T. Iwamoto, D. Tsushima, E. Kwon, S. Ishida, H. Isobe, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2390–2394; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2340–2344.

^[159] E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406–5409.

Difluordineopentylsilan (3.17)



a. (MM-E53)

In Anlehnung an eine Vorschrift von OBERHAMMER^[138] wurden das Rohprodukt Dineopentyl-dichlorsilan **3.22** (2.75 g, 11.4 mmol, 1.0 Äq.) und wasserfreies Zink(II)-fluorid (2.35 g, 22.8 mmol, 2.0 Äq.) in Sulfolan **2.28** (5.13 mL, 450 µL/mmol) suspendiert und 3 d bei 90 °C kräftig gerührt. Nachdem ²⁹Si{¹H}-NMR-spektroskopische Kontrolle vollständigen Umsatz zeigte, wurde das Reaktionsgemisch 3 d bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die obere Produktphase wurde vorsichtig mit einer Spritze abgetrennt und durch eine Kugelrohrdestillation unter Normaldruck (175–215 °C) fraktioniert destilliert. Es wurde eine Fraktion erhalten, die das Produkt **3.17** (246 mg, 1.18 mmol, 10%) in einem Produktgemisch mit etwas Trineopentylfluorsilan als farblose Flüssigkeit enthielt.

b. (MM-E88)

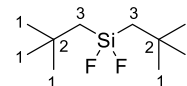
In Anlehnung an eine Vorschrift von TANAKA und UNNO^[148] wurde Bortrifluorid-Diethyletherat (BF₃·OEt₂, 3.27 mL, 25.8 mmol, 1.5 Äq.) bei Raumtemperatur langsam zu Dimethoxydineopentylsilan **3.25** (4.00 g, 17.2 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Ein ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektrum nach 4 d Reaktionszeit zeigte vollständigen Umsatz zum Produkt. Eine zweifache Kugelrohrdestillation der Reaktionslösung bei Normaldruck (140–235 °C) ergab mehrere Fraktionen, die das gewünschte Difluorsilan **3.17** und überschüssiges BF₃·OEt₂ enthielten. Die Rohprodukt-Fractionen wurden in Et₂O (40 mL) gelöst und mit ges. aq. NH₄Cl-Lsg. (30 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (30 mL) extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das gewünschte Difluorsilan **3.17** (3.23 g, 15.5 mmol, 90%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 18H, H1), 0.88–0.85 (m, 4H, H3).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 32.6 (s, C1), 31.2 (t, ²J_{CF} = 13.3 Hz, C3), 30.1 (s, C2).

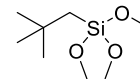
¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = –129.6 (quin, ¹J_{F_{Si}} = 310 Hz, ³J_{FH} = 7.18 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (79 MHz, CDCl₃): δ = 0.8 (t, ¹J_{F_{Si}} = 310 Hz, SiF).



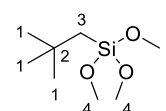
IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2869, 1469, 1388, 1367, 1268, 1235, 1169, 1116, 1016, 938, 890, 860, 793, 528, 511 cm⁻¹.

Trimethoxy(neopentyl)silan (3.24, MM-E62)



In Anlehnung an eine Vorschrift von BANNO^[160] wurde eine Lösung von Neopentylmagnesiumbromid in THF **3.20** (2.5 M, 66.2 mL, 166 mmol, 2.2 Äq.) mit trockenem Toluol (66.2 mL, 880 µL/mmol) versetzt und auf 65 °C erhitzt. Über 30 min wurde Tetramethoxysilan (11.1 mL, 75.2 mmol, 1.0 Äq.) zur Lösung getropft und 3 h bei 85 °C und 6 h bei 95 °C gerührt. Anschließend wurde das THF bei Normaldruck abdestilliert (Ölbad: bis 123 °C, Kopftemperatur: 70–95 °C) und die Temperatur 1 h gehalten. Der Rückstand wurde bei 0 °C mit ges. *aq.* NH₄Cl-Lösung (80 mL) hydrolysiert. Die organische Phase wurde mit Eiswasser (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, durch eine Glasfritte (Por. III) filtriert und mit *n*Pentan nachgespült. Nach Entfernung des *n*Pentans unter vermindertem Druck wurde ein ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektrum gemessen. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck fraktionell destilliert (80 mbar, Ölbad: 80–147 °C, Kopftemperatur: 70–110 °C). Das Neopentylsilan **3.24** (9.60 g, 49.9 mmol, 66%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.55 (s, 9H, H4), 1.01 (s, 9H, H1), 0.73 (s, 2H, H3).

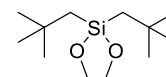


¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 50.4 (s, C4), 32.5 (s, C1), 29.5 (s, C2), 25.5 (s, C3).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = -42.8 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2945, 2866, 2840, 1474, 1365, 1267, 1190, 1081, 1015, 940, 812, 782, 727, 636, 497 cm⁻¹.

Dimethoxydineopentylsilan (3.25)



a. (MM-E71)

Neopentylbromid (688 µL, 5.46 mmol, 1.05 Äq.) wurde in trockenem THF (10.9 mL, 2.10 mL/mmol) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zur Lösung wurde tropfenweise *t*BuLi in

^[160] S. Masaoka, T. Banno, M. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 182–192.

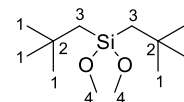
Pentan (1.9 M, 6.02 mL, 11.4 mmol, 2.2 Äq.) gegeben und 1 h bei –78 °C gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Trimethoxy(neopentyl)silan **3.24** (1.00 g, 5.20 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (10.4 mL, 2.00 mL/mmol) auf –78 °C gekühlt. Die Suspension des Lithiumalkyls **3.21** wurde tropfenweise zur Lösung des Silans gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und 1 d gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde die Suspension auf 0 °C gekühlt und durch Zugabe von ges. *aq.* NH₄Cl-Lösung beendet. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Eine Kugelrohrdestillation des Rückstands (5·10⁻¹ mbar, bis 183 °C) ergab das disubstituierte Produkt **3.25** (745 mg, 3.20 mmol, 62%) mit Verunreinigungen als farblose Flüssigkeit.

b. (MM-E79)

Nach einem Patent von TORU^[149] wurde Natriummethanolat (179 mg, 3.31 mmol, 2 mol%) in trockenem MeOH (13.4 mL, 331 mmol, 2.0 Äq.) gelöst und auf 68 °C erhitzt. Über 1.5 h wurde bei dieser Temperatur Methoxydineopentylsilan **3.27** (33.5 g, 166 mmol, 1.0 Äq.) als Rohprodukt zugetropft. Die Reaktionslösung wurde weitere 10.5 h bei 68 °C gerührt. Das erhaltene zweiphasige Reaktionsgemisch wurde anschließend unter vermindertem Druck destilliert (48 mbar, Ölbad: 99–150 °C, Kopftemperatur: 74–113 °C), um eine Mischfraktion mit dem Produkt **3.25** und dem Nebenprodukt Trimethoxy(neopentyl)silan **3.24** zu erhalten. Diese wurde unter vermindertem Druck (45 mbar, Ölbad: 125–140 °C, Kopftemperatur: 109 °C) fraktioniert destilliert und ergab das disubstituierte Produkt **3.25** (14.2 g, 61.1 mmol, 37%) und das monosubstituierte Nebenprodukt **3.24** (4.15 g, 21.6 mmol, 13%) als farblose Flüssigkeiten.

R_f = 0.35 (*n*Pentan, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.51 (s, 6H, H₄), 1.02 (s, 18H, H₁), 0.73 (s, 4H, H₃).



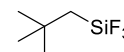
¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 50.2 (s, C₄), 33.0 (s, C₁), 30.7 (s, C₃), 30.2 (s, C₂).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = –6.3 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2949, 2866, 2836, 1466, 1386, 1363, 1264, 1236, 1189, 1084, 1014, 939, 797, 774, 752, 723, 505 \text{ cm}^{-1}$.

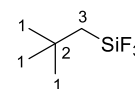
Der Siedepunkt stimmt mit den Literaturangaben überein.^[149]

Trifluor(neopentyl)silan (3.26, MM-E70)



In Anlehnung an eine Vorschrift von TANAKA und UNNO^[148] wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.48 mL, 11.7 mmol, 2.25 Äq.) bei Raumtemperatur langsam zu Trimethoxy(neopentyl)silan **3.24** (1.00 g, 5.20 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum nach 2 d Reaktionszeit zeigte vollständigen Umsatz zum Produkt. Eine zweifache Kugelrohrdestillation der Reaktionslösung bei Normaldruck (bis 72 °C) ergab das gewünschte Trifluorsilan **3.26** (577 mg, 3.70 mmol, 71%, Reinheit: 55%) als farblose, rauchende Flüssigkeit im Gemisch mit Et_2O und Borsäuretrimethylester.

^1H -Rohprodukt-NMR (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.77$ (s, 9H, H1), 0.48 (q, $^3J_{\text{HF}} = 3.52$ Hz, 2H, H3).

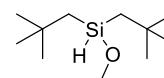


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -Rohprodukt-NMR (151 MHz, C_6D_6): $\delta = 31.8$ (m, C1), 28.5 (s, C2), 23.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 15.9$ Hz).

^{19}F -Rohprodukt-NMR (565 MHz, C_6D_6): $\delta = -131.7$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 288$ Hz, SiF).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -Rohprodukt-NMR (119 MHz, C_6D_6): $\delta = -58.6$ (q, $^1J_{\text{FSi}} = 288$ Hz, SiF).

Methoxydineopentylsilan (3.27, MM-E78)

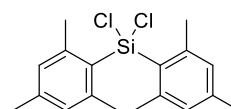


Nach einem Patent von TORU^[149] wurde zu einer Lösung von Neopentylmagnesiumbromid in THF **3.20** (2.0 M, 166 mL, 331 mmol, 2.0 Äq.) bei Raumtemperatur über 1 h Trimethoxysilan (21.1 mL, 166 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 1 h auf 85 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsgemisch inert über eine Glasfritte (Por. III) filtriert. Ein Großteil des Lösungsmittel wurde durch eine Destillation unter Normaldruck aus dem Filtrat entfernt, wobei viel Feststoff ausfiel. Der Rückstand der Destillation wurde erneut inert filtriert, jedoch ohne den Rückstand mit THF nachzuspülen. Aus dem Filtrat wurden die Lösungsmittelreste durch eine weitere Destillation unter Normaldruck entfernt (Ölbad:

99–198 °C, Kopftemperatur: 68–73 °C). Nach Filtration des Rückstands durch einen HPLC-Spritzenfilter wurde als Rohprodukt das Silan **3.27** (21.6 g, 107 mmol, 65%) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2952, 2865, 2108, 1466, 1387, 1364, 1260, 1235, 1189, 1161, 1087, 1014, 936, 857, 782, 498 cm⁻¹.

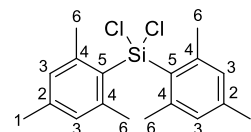
Dichlordimesitylsilan (**3.29**, MM-E60)



Nach einer Vorschrift von NAPOLITANO^[161] wurde Mesitylbromid **3.28** (10.0 g, 50.2 mmol, 2.0 Äq.) in trockenem THF (136 mL, 5.40 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde tropfenweise eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 52.9 mL, 100 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und 30 min gerührt. Zur Suspension wurde über 10 min bei –78 °C eine Lösung von Siliciumtetrachlorid **3.19** (2.88 mL, 25.1 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (37.7 mL, 1.50 mL/mmol) zugetropft. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in trockenem *n*Hexan (40 mL) aufgenommen. Die Suspension wurde durch einen HPLC-Filter filtriert und das Filtrat partiell unter vermindertem Druck eingengt. Kühlen der Lösung auf 0 °C ergab einen weißen Niederschlag, der abfiltriert wurde. Trocknen des Niederschlags am Feinvakuum ergab das gewünschte Dichlorsilan **3.29** (4.67 g, 13.9 mmol, 55%) als weiße, nadelförmige Kristalle.

R_f = 0.84 (Alox, CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 120 °C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.85 (s, 4H, H₃), 2.45 (s, 12H, H₆), 2.28 (s, 6H, H₁).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 143.4 (s, C₄), 141.0 (s, C₂), 130.3 (s, C_{3,5}), 24.4 (s, C₆), 21.2 (s, C₁).

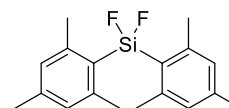
²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 2.5 (s, Si).

^[161] C. Chiappe, G. Imperato, D. Lenoir, E. Napolitano, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8893–8895.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2965, 2922, 1603, 1548, 1446, 1406, 1286, 1070, 1028, 958, 883, 850, 633, 615, 559, 541, 521, 510, 488 cm⁻¹.

Der Schmelzpunkt stimmt mit den Literaturangaben überein.^[161]

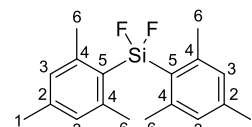
Difluordimesitylsilan (3.18, MM-E87)



Nach einer Vorschrift von DAMRAUER^[162] wurde Dimesityldichlorsilan **3.29** (3.00 g, 8.89 mmol, 1.0 Äq.) in 1,2-Dimethoxyethan **3.30** (71.1 mL, 8.00 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Ammoniumhexafluorosilicat (3.17 g, 17.8 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die erhaltene Suspension wurde auf 82 °C erhitzt und 21 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension auf eine ges. *aq.* NH₄Cl-Lösung (100 mL) geschüttet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Rekristallisation aus Aceton und Trocknen des Produkts am Feinvakuum lieferte das Difluorsilan **3.18** (2.54 g, 8.35 mmol, 94%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.35 (*n*Pentan, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 143.0–145.2 °C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.85 (d, ⁵J_{HF} = 0.47 Hz, 4H, H₃), 2.38 (t, ⁵J_{HF} = 1.99 Hz, 12H, H₆), 2.29 (s, 6H, H₁).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 144.9 (s, C₄), 141.6 (s, C₂), 129.4 (s, C₃), 126.4 (t, ²J_{CF} = 17.5 Hz, C₅), 23.0 (t, ⁴J_{CF} = 2.3 Hz, C₆), 21.4 (s, C₁).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -124.0 (s, ¹J_{F_{Si}} = 299 Hz, SiF).

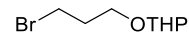
²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = -23.5 (t, ¹J_{SiF} = 299 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2920, 1605, 1550, 1454, 1415, 1377, 1290, 1237, 1182, 1086, 1075, 1031, 960, 880, 835, 717, 647, 550, 541 cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[162]

^[162] R. Damrauer, R. A. Simon, *Organometallics* **1988**, *7*, 1161–1164.

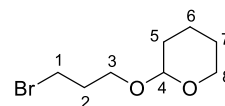
2-(3-Brompropoxy)tetrahydro-2H-pyran (3.37, MM-E114)



Nach einer Vorschrift von ASANO und MATSUBARA^[163] wurde 3-Brompropan-1-ol **3.36** (5.00 g, 36.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (54.0 mL, 1.50 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden 3,4-Dihydro-2H-pyran **3.38** (3.92 mL, 43.2 mmol, 1.2 Äq.) und *p*-TsOH·H₂O (10.3 mg, 54.0 μmol, 0.15 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei 0 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (40 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde mit H₂O (45 mL) und ges. *aq.* NaCl-Lösung (45 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, ø: 5 cm, Packungshöhe: 11 cm, *n*Pentan/Et₂O 100:1 zu 20:1) und Trocknung bei > 100 mbar ergab den THP-geschützten Alkohol **3.37** (6.86 g, 30.8 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.45 (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.60 (t, ³J_{HH} = 3.42 Hz, 1H, H₄), 3.88–3.84 (m, 2H, H₃^a, H₈^a), 3.54–3.49 (m, 4H, H₁, 3^b, 8^b), 2.13 (quin, ³J_{HH} = 6.31 Hz, 2H, H₂), 1.83–1.79 (m, 1H, H₆^a), 1.73–1.69 (m, 1H, H₅^a), 1.59–1.50 (m, 4H, H₅^b, 6^b, 7).

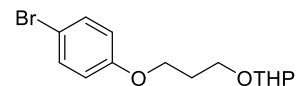


¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 99.0 (s, C₄), 65.0 (s, C₃), 62.4 (s, C₈), 33.0 (s, C₂), 30.8 (s, C₅), 30.7 (s, C₁), 25.6 (s, C₇), 19.6 (s, C₆).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2940, 2870, 1440, 1352, 1283, 1257, 1201, 1133, 1117, 1076, 1029, 983, 931, 889, 869, 815, 553, 651, 563 cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[163]

2-(3-(4-Bromphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran (3.31, MM-F5)



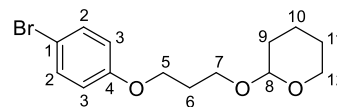
Die Reaktion wurde gemäß AAV **3.1** mit *p*-Bromphenol **3.39** (1.50 g, 8.67 mmol), KOH (2.19 g, 39.0 mmol) und dem Tetrahydropyran **3.27** (3.00 g, 13.4 mmol) in trockenem DMSO (21.7 mL) durchgeführt. Der Ether **3.31** (2.72 g, 8.63 mmol, quant.) wurde als farblose

^[163] N. Yoneda, Y. Fukata, A. Asano, S. Matsubara, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15717–15720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15497–15500.

Flüssigkeit isoliert, die nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.48$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 28 °C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36$ (d, ³J_{HH} = 9.05 Hz, 2H, H₂), 6.78 (d, ³J_{HH} = 9.04 Hz, 2H, H₃), 4.60–4.58 (m, 1H, H₈), 4.05 (t, ³J_{HH} = 6.36 Hz, 2H, H₅), 3.91 (dt, ²J_{HH} = 9.88 Hz, ³J_{HH} = 6.19 Hz, 1H, H₇^a), 3.83 (ddd, J_{HH} = 11.44, 8.11, 3.31 Hz, 1H, H₁₂^a), 3.56 (dt, ²J_{HH} = 9.88 Hz, ³J_{HH} = 6.22 Hz, 1H, H₇^b), 3.52–3.47 (m, 1H, H₁₂^b), 2.06 (quin, ³J_{HH} = 6.25 Hz, 2H, H₆), 1.85–1.76 (m, 1H, H₁₀^a), 1.74–1.67 (m, 1H, H₉^a), 1.61–1.47 (m, 4H, H₉^b, H₁₀^b, H₁₁).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 158.3$ (s, C₄), 132.3 (s, C₂), 116.5 (s, C₃), 112.8 (s, C₁), 99.1 (s, C₈), 65.3 (s, C₅), 64.0 (s, C₇), 62.5 (s, C₁₂), 30.8 (s, C₉), 29.7 (s, C₆), 25.6 (s, C₁₁), 19.7 (s, C₁₀).

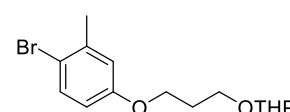
IR: $\tilde{\nu} = 2950, 2891, 1590, 1490, 1467, 1439, 1385, 1352, 1324, 1283, 1238, 1201, 1183, 1172, 1141, 1121, 1069, 1048, 1039, 1006, 979, 955, 916, 892, 880, 867, 832, 802, 774, 640, 574, 505, 434$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₄H₂₀BrO₃⁺: 315.0590, gefunden: 315.0587.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[144]

2-(3-(4-Brom-3-methylphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran

(3.32, MM-F6)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 3.1 mit 4-Brom-3-methylphenol 3.40 (1.60 g, 8.55 mmol), KOH (2.16 g, 38.5 mmol) und dem Tetrahydropyran 3.27 (2.96 g, 13.3 mmol) in trockenem DMSO (21.4 mL) durchgeführt. Der Ether 3.32 (2.82 g, 8.55 mmol, quant.) wurde als farblose Flüssigkeit isoliert.

$R_f = 0.53$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.38$ (d, ³J_{HH} = 8.72 Hz, 1H, H₆), 6.80 (d, ⁴J_{HH} = 2.90 Hz, 1H, H₃), 6.61 (dd, ³J_{HH} = 8.71 Hz, ⁴J_{HH} = 2.97 Hz, 1H, H₅), 4.60–4.58 (m, 1H, H₁₁), 4.04 (td, ³J_{HH} = 6.38 Hz, J = 0.70 Hz, 2H, H₈), 3.91 (dt, ²J_{HH} = 9.87 Hz, ³J_{HH} = 6.19 Hz, 1H, H₁₀^a), 3.84 (ddd, J_{HH} = 11.34, 7.98, 3.30 Hz, 1H,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.56 (dt, $^2J_{\text{HH}} = 9.87$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.24$ Hz, 1H, H_{10}^b), 3.52–3.47 (m, 1H, H_{15}^b), 2.35 (s, 3H, H_7), 2.06 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.25$ Hz, 2H, H_9), 1.85–1.77 (m, 1H, H_{13}^a), 1.74–1.68 (m, 1H, H_{12}^a), 1.61–1.48 (m, 4H, $H_{12}^b, 13^b, 14$).

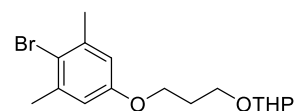
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 158.4 (s, C4), 138.9 (s, C2), 132.9 (s, C6), 117.3 (s, C3), 115.4 (s, C1), 113.7 (s, C5), 99.1 (s, C11), 65.2 (s, C8), 64.0 (s, C10), 62.5 (s, C15), 30.8 (s, C12), 29.8 (s, C9), 25.6 (s, C14), 23.3 (s, C7), 19.8 (s, C13).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2940, 1573, 1470, 1383, 1288, 1240, 1200, 1171, 1122, 1066, 1020, 903, 867, 811, 693, 638, 573, 443 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrO}_3^+$: 329.0747, gefunden: 329.0745.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[144]

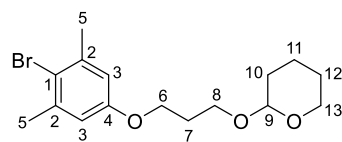
2-(3-(4-Brom-3,5-dimethylphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran (3.33, MM-F7)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 3.1 mit 4-Brom-3,5-dimethylphenol **3.41** (1.75 g, 8.70 mmol), KOH (2.20 g, 39.2 mmol) und dem Tetrahydropyran **3.27** (3.01 g, 13.5 mmol) in trockenem DMSO (21.8 mL) durchgeführt. Der Ether **3.33** (2.70 g, 7.86 mmol, 90%) wurde als farblose Flüssigkeit isoliert.

$R_f = 0.54$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.65 (s, 2H, H_3), 4.60–4.58 (m, 1H, H_9), 4.03 (td, $^3J_{\text{HH}} = 6.37$ Hz, $J = 1.19$ Hz, 2H, H_6), 3.91 (dt,



$^2J_{\text{HH}} = 9.87$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.18$ Hz, 1H, H_8^a), 3.85 (ddd, $J_{\text{HH}} = 11.39, 7.89, 3.20$ Hz, 1H, H_{13}^a), 3.56 (dt, $^2J_{\text{HH}} = 9.87$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.27$ Hz, 1H, H_8^b), 3.53–3.47 (m, 1H, H_{13}^b), 2.37 (s, 6H, H_5), 2.05 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.26$ Hz, 2H, H_7), 1.86–1.78 (m, 1H, H_{11}^a), 1.75–1.69 (m, 1H, H_{10}^a), 1.62–1.48 (m, 4H, $H_{10}^b, 11^b, 12$).

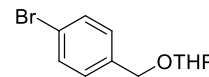
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 157.6 (s, C4), 139.1 (s, C2), 118.2 (s, C1), 114.6 (s, C3), 99.1 (s, C9), 65.1 (s, C6), 64.1 (s, C8), 62.5 (s, C13), 30.8 (s, C10), 29.8 (s, C7), 25.6 (s, C12), 24.2 (s, C5), 19.8 (s, C11).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2940, 1583, 1465, 1320, 1200, 1166, 1122, 1073, 1032, 1018, 903, 853, 813, 693, 660, 571 cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₁₆H₂₄BrO₃⁺: 343.0903, gefunden: 343.0897.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[144]

2-((4-Brombenzyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**3.34**, MM-F3)



Die Reaktion wurde gemäß AAV **3.2** mit 4-Brombenzylalkohol **3.42**

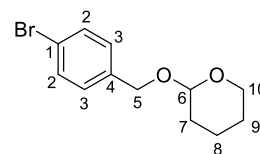
(7.00 g, 37.4 mmol), 3,4-Dihydro-2H-pyran **3.38** (25.1 mL, 277 mmol) und PPTS **3.44** (14.1 mg, 56.1 μmol) in trockenem CH₂Cl₂ (150 mL) durchgeführt. Für die Aufarbeitung wurden ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (112 mL), H₂O (112 mL) und ges. *aq.* NaCl-Lösung (112 mL) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, ∅: 8 cm, Packungshöhe: 12 cm, *n*Pentan/Et₂O 30:1 zu 15:1) wurde der THP-geschützte Alkohol **3.34** (9.95 g, 36.7 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.66 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 (d, ³J_{HH} = 8.38 Hz, 2H, H₂), 7.24

(d, ³J_{HH} = 8.47 Hz, 2H, H₃), 4.73 (d, AX, ²J_{HH} = 12.25 Hz, 1H, H₅^a), 4.69

(t, ³J_{HH} = 3.54 Hz, 1H, H₆), 4.46 (d, AX, ²J_{HH} = 12.25 Hz, 1H, H₅^b), 3.89 (ddd, J_{HH} = 11.26, 8.28, 2.88 Hz, 1H, H₁₀^a), 3.57–3.52 (m, 1H, H₁₀^b), 1.89–1.82 (m, 1H, H₈^a), 1.77–1.71 (m, 1H, H₇^a), 1.67–1.52 (m, 4H, H₇^b, H₈^b, H₉).

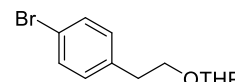


¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 137.5 (s, C₄), 131.6 (s, C₂), 129.6 (s, C₃), 121.5 (s, C₁), 97.9 (s, C₆), 68.2 (s, C₅), 62.3 (s, C₁₀), 30.6 (s, C₇), 25.6 (s, C₉), 19.4 (s, C₈).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2940, 1487, 1386, 1349, 1261, 1201, 1183, 1120, 1068, 1031, 1010, 973, 905, 869, 799, 641, 530, 481, 428 cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[144]

2-(4-Bromphenethoxy)tetrahydro-2H-pyran (**3.35**, MM-F2)



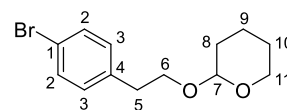
Die Reaktion wurde gemäß AAV **3.2** mit

2-(4-Bromphenyl)ethan-1-ol **3.43** (3.02 g, 15.0 mmol), 3,4-Dihydro-2H-pyran **3.38** (10.1 mL, 111 mmol) und PPTS **3.44** (5.7 mg, 22.5 μmol) in trockenem CH₂Cl₂ (60.1 mL) durchgeführt. Für die Aufarbeitung wurden ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (45.1 mL), H₂O (45.1 mL) und ges. *aq.* NaCl-Lösung (45.1 mL) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂,

∅: 5 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/Et₂O 50:1 zu 15:1) wurde der THP-geschützte Alkohol **3.35** (4.23 g, 14.8 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.65 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (d, ³J_{HH} = 8.36 Hz, 2H, H₂), 7.12



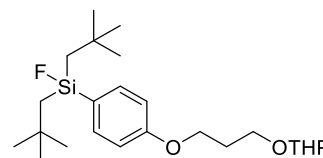
(d, ³J_{HH} = 8.40 Hz, 2H, H₃), 4.57 (t, ³J_{HH} = 3.55 Hz, 1H, H₇), 3.92 (dt, ²J_{HH} = 9.73 Hz, ³J_{HH} = 7.03 Hz, 1H, H₆^a), 3.73 (ddd, *J*_{HH} = 11.14, 8.55, 3.22 Hz, 1H, H₁₁^a), 3.58 (dt, ²J_{HH} = 9.72 Hz, ³J_{HH} = 6.95 Hz, 1H, H₆^b), 3.47–3.43 (m, 1H, H₁₁^b), 2.86 (t, ³J_{HH} = 7.00 Hz, 2H, H₅), 1.83–1.75 (m, 1H, H₉^a), 1.71–1.66 (m, 1H, H₈^a), 1.59–1.47 (m, 4H, H₈^b, H₉^b, H₁₀).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 138.4 (s, C₄), 131.4 (s, C₂), 130.9 (s, C₃), 120.1 (s, C₁), 98.9 (s, C₇), 68.0 (s, C₆), 62.3 (s, C₁₁), 35.9 (s, C₅), 30.8 (s, C₈), 25.6 (s, C₁₀), 19.6 (s, C₉).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2940, 1488, 1351, 1260, 1199, 1119, 1071, 1029, 1011, 971, 906, 869, 813, 773, 713, 601, 529, 504 cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[164]

Fluordineopentyl(4-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)-phenyl)silan (**3.14a**, MM-F8)



Gemäß AAV **3.3** wurde das Brombenzol **3.31** (500 mg, 1.59 mmol) in trockenem Et₂O (12.7 mL, 8.00 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 1.67 mL, 3.17 mmol) zugetropft und 40 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Difluordineopentylsilan **3.17** (364 mg, 1.74 mmol) in trockenem Et₂O (4.76 mL, 3.00 mL/mmol) auf –78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 22 h gerührt. Vor der Aufarbeitung der Reaktion wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren gemessen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, ∅: 3 cm, Packungshöhe: 18 cm, *n*Pentan/EtOAc 50:1 zu 40:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.14a** (464 mg, 1.09 mmol, 69%) als farbloses Öl isoliert werden, das nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

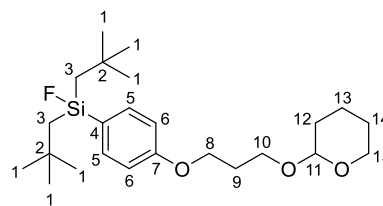
^[164] C. Quinton, V. Alain-Rizzo, C. Dumas-Verdes, G. Clavier, P. Audebert, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 49728–49738.

$R_f = 0.45$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: < 30 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.47$ (d, ³J_{HH} = 8.57 Hz, 2H, H5), 6.92 (d, ³J_{HH} = 8.46 Hz, 2H, H6), 4.61–4.59 (m, 1H,

H11), 4.13–4.07 (m, 2H, H8), 3.93 (dt, ²J_{HH} = 9.88 Hz, ³J_{HH} = 6.20 Hz, 1H, H10^a), 3.84 (ddd, J_{HH} = 11.19, 8.38, 3.12 Hz, 1H, H15^a), 3.59 (dt, ²J_{HH} = 9.88 Hz, ³J_{HH} = 6.27 Hz, 1H, H10^b), 3.51–3.47 (m, 1H, H15^b), 2.08 (quin, ³J_{HH} = 6.28 Hz, 2H, H9), 1.84–1.78 (m, 1H, H13^a), 1.73–1.68 (m, 1H, H12^a), 1.60–1.48 (m, 4H, H12^b, 13^b, 14), 1.06–0.94 (m, 4H, H3), 0.93 (s, 18H, H1).



¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.4$ (s, C7), 134.8 (d, ³J_{CF} = 3.1 Hz, C5), 128.7 (d, ²J_{CF} = 15.6 Hz, C4), 114.3 (s, C6), 99.1 (s, C11), 64.8 (s, C8), 64.1 (s, C10), 62.5 (s, C15), 33.4 (d, ²J_{CF} = 12.9 Hz, C3), 33.0 (d, ⁴J_{CF} = 1.4 Hz, C1), 31.0 (s, C2), 30.8 (s, C12), 29.8 (s, C9), 25.6 (s, C14), 19.7 (s, C13).

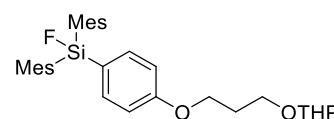
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): $\delta = -167.8$ (m, ¹J_{F_{Si}} = 291 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.6$ (d, ¹J_{SiF} = 291 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 2953, 2867, 1597, 1563, 1505, 1466, 1386, 1365, 1275, 1248, 1201, 1184, 1164, 1119, 1072, 1042, 1022, 968, 914, 869, 836, 819, 783, 662, 643, 537, 506, 480, 467, 409$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₄H₄₁FN₃NaO₃Si⁺: 447.2701, gefunden: 447.2699.

Fluordimesityl(4-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)-phenyl)silan (3.14b, MM-F13)

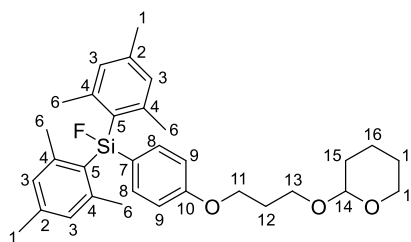


Gemäß AAV 3.3 wurde das Brombenzol **3.31** (500 mg, 1.59 mmol) in trockenem Et₂O (15.9 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde eine Lösung von tBuLi in Pentan (1.9 mL, 1.67 mmol, 3.17 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Suspension von Difluordimesitylsilan **3.18** (531 mg, 1.74 mmol) in trockenem Et₂O (4.76 mL, 3.00 mL/mmol) auf –78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 19 h gerührt. Vor der Aufarbeitung der Reaktion wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren gemessen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 21 cm, *n*Pentan/EtOAc

50:1 zu 30:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.14b** (456 mg, 875 μmol, 55%) als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.37 (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, ³J_{HH} = 8.42 Hz, 2H, H₈), 6.90 (d, ³J_{HH} = 8.61 Hz, 2H, H₉), 6.82 (s, 4H, H₃), 4.61–4.60 (m, 1H, H₁₄), 4.13–4.08 (m, 2H, H₁₁), 3.93 (dt, ²J_{HH} = 9.88 Hz, ³J_{HH} = 6.20 Hz, 1H, H_{13^a}), 3.84 (ddd,



J_{HH} = 11.22, 8.37, 3.25 Hz, 1H, H_{18^a}), 3.59 (dt, ²J_{HH} = 9.88 Hz, ³J_{HH} = 6.26 Hz, 1H, H_{13^b}), 3.51–3.47 (m, 1H, H_{18^b}), 2.28 (s, 6H, H₁), 2.16 (d, ⁵J_{HF} = 2.26 Hz, 12H, H₆), 2.09 (quin, ³J_{HH} = 6.28 Hz, 2H, H₁₂), 1.85–1.78 (m, 1H, H_{16^a}), 1.74–1.69 (m, 1H, H_{15^a}), 1.60–1.49 (m, 4H, H_{15^b}, H_{16^b}, H₁₇).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 161.0 (s, C₁₀), 144.8 (s, C₄), 140.2 (s, C₂), 136.1 (d, ³J_{CF} = 1.9 Hz, C₈), 130.0 (d, ²J_{CF} = 15.1 Hz, C₅), 129.4 (s, C₃), 128.5 (d, ²J_{CF} = 18.3 Hz, C₇), 114.7 (s, C₉), 99.1 (s, C₁₄), 64.8 (s, C₁₁), 64.1 (s, C₁₃), 62.5 (s, C₁₈), 30.8 (s, C₁₅), 29.8 (s, C₁₂), 25.6 (s, C₁₇), 24.0 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz, C₆), 21.3 (s, C₁), 19.7 (s, C₁₆).

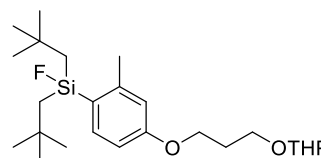
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -151.8 (s, ¹J_{F_{Si}} = 281 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = -2.2 (d, ¹J_{SiF} = 281 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2927, 1740, 1594, 1562, 1503, 1450, 1412, 1276, 1246, 1201, 1181, 1115, 1075, 1033, 974, 904, 816, 721, 673, 640, 628, 598, 567, 552, 540, 511, 478, 447 cm⁻¹.

ESI-HRMS (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₂H₄₁FN₃O₃Si⁺: 543.2701, gefunden: 543.2703.

Fluor(2-methyl-4-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)-phenyl)dineopentylsilan (**3.15a**, MM-F9)

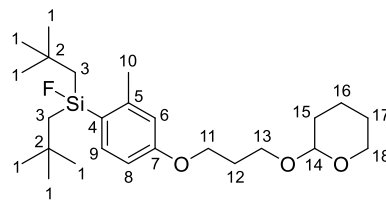


Gemäß AAV **3.3** wurde das Brombenzol **3.32** (500 mg, 1.52 mmol) in trockenem Et₂O (12.1 mL, 8.00 mL/mmol) gelöst. Bei -78 °C wurde eine Lösung von tBuLi in Pentan (1.9 M, 1.60 mL, 3.04 mmol) zugetropft und 25 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Difluordineopentylsilan **3.17** (348 mg, 1.67 mmol) in trockenem Et₂O (4.56 mL, 3.00 mL/mmol) auf -78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 23 h gerührt. Vor der Aufarbeitung der Reaktion wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-

Spektren gemessen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, ø: 3 cm, Packungshöhe: 18 cm, *n*Pentan/EtOAc 50:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.15a** (546 mg, 1.24 mmol, 82%) als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f = 0.40$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.52$ (d, ³*J*_{HH} = 8.15 Hz, 1H, *H*9), 6.76 (dd, ³*J*_{HH} = 8.24 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2.36 Hz, 1H, *H*8), 6.71 (d, ⁴*J*_{HH} = 2.12 Hz, 1H, *H*6), 4.60–4.59 (m, 1H, *H*14),



4.12–4.06 (m, 2H, *H*11), 3.92 (dt, ²*J*_{HH} = 9.88 Hz, ³*J*_{HH} = 6.21 Hz, 1H, *H*13^a), 3.84 (ddd, *J*_{HH} = 11.23, 8.30, 3.08 Hz, 1H, *H*18^a), 3.58 (dt, ²*J*_{HH} = 9.88 Hz, ³*J*_{HH} = 6.29 Hz, 1H, *H*13^b), 3.51–3.47 (m, 1H, *H*18^b), 2.39 (s, 3H, *H*10), 2.07 (quin, ³*J*_{HH} = 6.29 Hz, 2H, *H*12), 1.84–1.78 (m, 1H, *H*16^a), 1.73–1.69 (m, 1H, *H*15^a), 1.60–1.49 (m, 4H, *H*15^b, 16^b, 17), 1.07–0.98 (m, 4H, *H*3), 0.92 (s, 18H, *H*1).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.6$ (s, *C*7), 144.2 (d, ³*J*_{CF} = 2.9 Hz, *C*5), 135.8 (d, ³*J*_{CF} = 5.7 Hz, *C*9), 127.4 (d, ²*J*_{CF} = 12.9 Hz, *C*4), 116.7 (s, *C*6), 111.1 (s, *C*8), 99.1 (s, *C*14), 64.7 (s, *C*11), 64.2 (s, *C*13), 62.5 (s, *C*18), 33.4 (d, ²*J*_{CF} = 13.1 Hz, *C*3), 32.7 (d, ⁴*J*_{CF} = 1.4 Hz, *C*1), 31.2 (d, ³*J*_{CF} = 1.1 Hz, *C*2), 30.8 (s, *C*15), 29.9 (s, *C*12), 25.6 (s, *C*17), 23.4 (s, *C*10), 19.8 (s, *C*16).

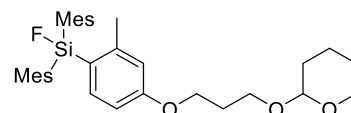
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): $\delta = -164.7$ (s, ¹*J*_{F_{Si}} = 288 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.0$ (d, ¹*J*_{SiF} = 289 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 2948, 2867, 1595, 1562, 1472, 1365, 1299, 1262, 1231, 1201, 1163, 1123, 1075, 1035, 1021, 936, 868, 841, 771, 588, 515, 411$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₅H₄₃FN₃O₃Si⁺: 461.2858, gefunden: 461.2855.

Fluordimesityl(2-methyl-4-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)phenyl)silan (3.15b, MM-F18)



Gemäß AAV **3.3** wurde das Brombenzol **3.32** (250 mg, 759 μ mol) in trockenem THF (7.59 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 0.80 mL, 1.52 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Suspension von Difluordimesitylsilan **3.18** (254 mg, 835 μ mol) in trockenem THF (2.28 mL, 3.00 mL/mmol) auf –78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 40 h gerührt. Vor der

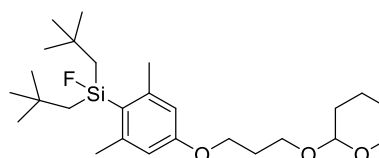
Aufarbeitung der Reaktion wurde ein ¹⁹F-NMR-Spektrum gemessen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, ø: 2 cm, Packungshöhe: 17 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:1 zu 50:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.15b** (176 mg, 329 µmol, 43%) nur als farbloses Öl im Gemisch mit Nebenprodukten isoliert werden.

$R_f = 0.38$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

IR: $\tilde{\nu} = 2928, 1740, 1594, 1559, 1449, 1412, 1298, 1234, 1179, 1124, 1074, 1033, 848, 817, 720, 667, 637, 601, 569, 553, 519, 455, 438 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-HRMS (m/z): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₃H₄₃FNaO₃Si⁺: 557.2858, gefunden: 557.2852.

(2,6-Dimethyl-4-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propoxy)-phenyl)fluordineopentylsilan
(3.16a, MM-F10)



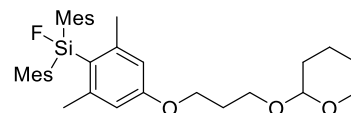
Gemäß AAV **3.3** wurde das Brombenzol **3.33** (500 mg, 1.46 mmol) in trockenem Et₂O (11.7 mL, 8.00 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 mL, 1.53 mL, 2.91 mmol) zugetropft und 25 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Difluordineopentylsilan **3.17** (334 mg, 1.60 mmol) in trockenem Et₂O (4.37 mL, 3.00 mL/mmol) auf –78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 23 h gerührt. Vor der Aufarbeitung der Reaktion wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren gemessen. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, ø: 2 cm, Packungshöhe: 14 cm, *n*Pentan/EtOAc 50:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.16a** (353 mg, 780 µmol, 54%) nur als farbloses Öl im Gemisch mit Nebenprodukten isoliert werden.

$R_f = 0.32$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

IR: $\tilde{\nu} = 2948, 2867, 1594, 1467, 1364, 1303, 1262, 1233, 1201, 1166, 1121, 1090, 1034, 1021, 841, 784, 769, 657, 575, 513, 414 \text{ cm}^{-1}$.

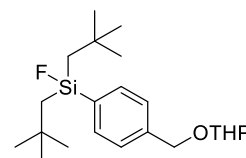
ESI-HRMS (m/z): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₆H₄₅FNaO₃Si⁺: 475.3014, gefunden: 475.3012.

**(2,6-Dimethyl-4-(3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-
propoxy)phenyl)fluordimesitylsilan (3.16b, MM-F19)**



Gemäß AAV 3.3 wurde das Brombenzol **3.33** (250 mg, 728 μ mol) in trockenem THF (7.28 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei -78 °C wurde eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 0.77 mL, 1.46 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Suspension von Difluordimesitylsilan **3.18** (244 mg, 801 μ mol) in trockenem THF (2.18 mL, 3.00 mL/mmol) auf -78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 40 h gerührt. Vor der Aufarbeitung der Reaktion wurde ein ¹⁹F-NMR-Spektrum gemessen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 17 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:1 zu 50:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.16b** nicht erhalten werden.

**Fluordineopentyl(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-
phenyl)silan (3.47a, MM-F15)**

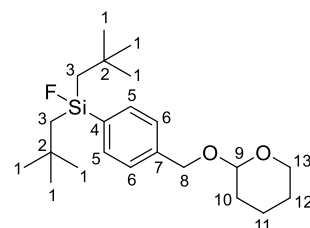


Gemäß AAV 3.3 wurde das Brombenzol **3.34** (500 mg, 1.84 mmol) in trockenem Et₂O (18.4 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei -78 °C wurde eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 1.94 mL, 3.69 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Difluordineopentylsilan **3.17** (423 mg, 2.03 mmol) in trockenem Et₂O (5.53 mL, 3.00 mL/mmol) auf -78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 22 h gerührt. Vor der Aufarbeitung der Reaktion wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren gemessen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 17 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:1 zu 60:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.47a** (548 mg, 1.44 mmol, 78%) als leicht gelbliches Öl isoliert werden, das sich bei Lagerung im Gefrierschrank über Nacht zu einem weißen Feststoff verfestigte.

$R_f = 0.57$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: < 30 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.55$ (d, ³J_{HH} = 7.99 Hz, 2H, H5), 7.37 (d, ³J_{HH} = 7.79 Hz, 2H, H6), 4.81 (d, AX, ²J_{HH} = 12.35 Hz, 1H, H8^a), 4.72 (t, ³J_{HH} = 3.50 Hz, 1H, H9), 4.51 (d, AX, ²J_{HH} = 12.36 Hz, 1H, H8^b), 3.95–3.89 (m, 1H, H13^a), 3.57–3.52 (m, 1H, H13^b), 1.93–1.84 (m, 1H, H11^a), 1.80–1.51 (m, 5H, H10, H11^b, H12), 1.10–0.96 (m, 4H, H3), 0.94 (s, 18H, H1).



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 139.9 (s, C7), 137.1 (d, ²J_{CF} = 15.1 Hz, C4), 133.4 (d, ³J_{CF} = 3.4 Hz, C5), 127.2 (s, C6), 98.1 (s, C9), 68.9 (s, C8), 62.3 (s, C13), 33.3 (d, ²J_{CF} = 13.4 Hz, C3), 33.0 (d, ⁴J_{CF} = 1.2 Hz, C1), 31.1 (s, C2), 30.7 (s, C10), 25.6 (s, C12), 19.5 (s, C11).

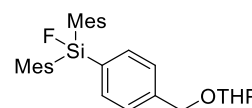
¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -168.3 (m, ¹J_{F_{Si}} = 293 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 16.5 (d, ¹J_{SiF} = 293 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2951, 2867, 1464, 1385, 1364, 1263, 1237, 1200, 1168, 1117, 1056, 1027, 1016, 974, 942, 902, 872, 834, 812, 785, 764, 748, 668, 642, 546, 520, 482, 416 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+K]⁺ berechnet für C₂₂H₃₇FKO₂Si⁺: 419.2178, gefunden: 419.2175.

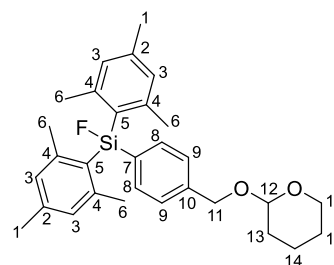
Fluordimesityl(4-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-phenyl)silan (3.47b, MM-F16)



Gemäß AAV 3.3 wurde das Brombenzol **3.34** (500 mg, 1.84 mmol) in trockenem Et₂O (18.4 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei -78 °C wurde eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 mL, 1.94 mmol, 3.69 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Suspension von Difluordimesitylsilan **3.18** (618 mg, 2.03 mmol) in trockenem Et₂O (5.53 mL, 3.00 mL/mmol) auf -78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 22 h gerührt. Vor der Aufarbeitung der Reaktion wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren gemessen. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, ø: 3 cm, Packungshöhe: 17 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:1 zu 70:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.47b** (568 mg, 1.19 mmol, 65%) als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.48 (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (d, ³J_{HH} = 7.97 Hz, 2H, H8), 7.36 (d, ³J_{HH} = 7.85 Hz, 2H, H9), 6.82 (s, 4H, H3), 4.82 (d, AX, ²J_{HH} = 12.51 Hz, 1H, H11^a), 4.72 (t, ³J_{HH} = 3.56 Hz, 1H, H12), 4.53 (d, AX, ²J_{HH} = 12.51 Hz, 1H, H11^b), 3.94–3.89 (m, 1H, H16^a), 3.57–3.52 (m, 1H, H16^b), 2.28 (s, 6H, H1), 2.16 (d, ⁵J_{HF} = 2.25 Hz, 12H, H6), 1.92–1.84 (m, 1H, H14^a), 1.79–1.51 (m, 5H, H13,14^b,15).



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 144.8 (s, C4), 140.7 (s, C10), 140.3 (s, C2), 136.9 (d, ²J_{CF} = 17.7 Hz, C7), 134.6 (d, ³J_{CF} = 2.0 Hz, C8), 129.7 (d, ²J_{CF} = 14.4 Hz, C5), 129.4 (s, C3), 127.4

(s, C9), 98.1 (s, C12), 68.8 (s, C11), 62.3 (s, C16), 30.7 (s, C13), 25.6 (s, C15), 24.1 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C6), 21.3 (s, C1), 19.5 (s, C14).

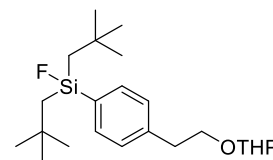
¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -152.5 (s, ¹J_{F_{Si}} = 281 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = -2.3 (d, ¹J_{SiF} = 281 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2924, 1741, 1604, 1548, 1449, 1412, 1236, 1201, 1181, 1110, 1077, 1031, 975, 906, 870, 848, 822, 720, 668, 642, 632, 600, 569, 552, 512, 445 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₀H₃₇FNaO₂Si⁺: 499.2439, gefunden: 499.2447.

Fluordineopentyl(4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)-phenyl)silan (3.48a, MM-F14)

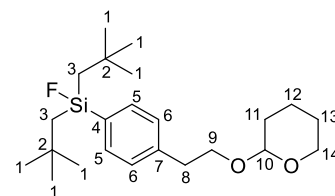


Gemäß AAV 3.3 wurde das Brombenzol **3.35** (500 mg, 1.75 mmol) in trockenem Et₂O (17.5 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei -78 °C wurde eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 1.85 mL, 3.51 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Difluordineopentylsilan **3.17** (402 mg, 1.93 mmol) in trockenem Et₂O (5.26 mL, 3.00 mL/mmol) auf -78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 19 h gerührt. Vor der Aufarbeitung der Reaktion wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren gemessen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, ø: 3 cm, Packungshöhe: 17 cm, *n*Pentan/EtOAc 50:1 zu 40:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.48a** (584 mg, 1.48 mmol, 84%) als farbloses Öl isoliert werden, das nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte. In den ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren sind noch Verunreinigungen sichtbar, die nicht entfernt werden konnten.

R_f = 0.62 (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: < 30 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, ³J_{HH} = 7.99 Hz, 2H, H5), 7.26 (d, ³J_{HH} = 7.73 Hz, 2H, H6), 4.58 (t, ³J_{HH} = 3.52 Hz, 1H, H10), 3.94 (dt, ²J_{HH} = 9.68 Hz, ³J_{HH} = 7.33 Hz, 1H, H9^a), 3.68–3.61 (m, 2H, H9^b,14^a), 3.42–3.39 (m, 1H, H14^b), 2.91 (t, ³J_{HH} = 7.06 Hz, 2H, H8), 1.82–1.75 (m, 1H, H12^a), 1.70–1.65 (m, 1H, H11^a), 1.60–1.43 (m, 4H, H11^b,12^b,13), 1.08–0.96 (m, 4H, H3), 0.93 (s, 18H, H1).



¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 140.9 (s, C7), 135.3 (d, ²J_{CF} = 15.2 Hz, C4), 133.3 (d, ³J_{CF} = 3.2 Hz, C5), 128.8 (s, C6), 98.7 (s, C10), 68.1 (s, C9), 62.1 (s, C14), 36.6 (s, C8), 33.3 (d, ²J_{CF} = 12.8 Hz, C3), 33.0 (d, ⁴J_{CF} = 1.4 Hz, C1), 31.1 (s, C2), 30.8 (s, C11), 25.6 (s, C13), 19.5 (s, C12).

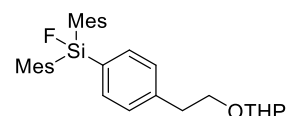
¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): δ = -168.3 (m, ¹J_{F_{Si}} = 292 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 16.6 (d, ¹J_{SiF} = 292 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2945, 2865, 1604, 1465, 1387, 1366, 1261, 1235, 1198, 1162, 1120, 1077, 1029, 992, 968, 937, 920, 871, 836, 816, 793, 771, 744, 702, 660, 614, 544, 521, 508, 453, 431 cm⁻¹.

ESI-HRMS (m/z): [M+K]⁺ berechnet für C₂₃H₃₉FKO₂Si⁺: 433.2335, gefunden: 433.2345.

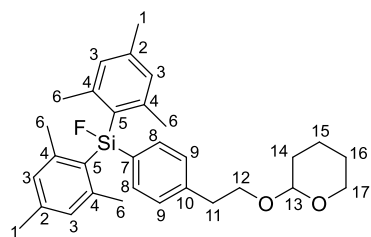
Fluordimesityl(4-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)ethyl)-phenyl)silan (3.48b, MM-F17)



Gemäß AAV 3.3 wurde das Brombenzol **3.35** (500 mg, 1.75 mmol) in trockenem Et₂O (17.5 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei -78 °C wurde eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 mL, 1.85 mmol, 3.51 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Suspension von Difluordimesitylsilan **3.18** (587 mg, 1.93 mmol) in trockenem Et₂O (5.26 mL, 3.00 mL/mmol) auf -78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 23 h gerührt. Vor der Aufarbeitung der Reaktion wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren gemessen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, ø: 3 cm, Packungshöhe: 17 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:1 zu 30:1) konnte die gewünschte SiFA-Verbindung **3.48b** (503 mg, 1.03 mmol, 58%) als farbloses Öl isoliert werden.

R_f = 0.48 (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, ³J_{HH} = 7.95 Hz, 2H, H8), 7.24 (d, ³J_{HH} = 7.92 Hz, 2H, H9), 6.82 (s, 4H, H3), 4.59–4.58 (m, 1H, H13), 3.95 (dt, ²J_{HH} = 9.65 Hz, ³J_{HH} = 7.26 Hz, 1H, H12^a), 3.71–3.60 (m, 2H, H12^b, 17^a), 3.45–3.40 (m, 1H, H17^b), 2.93 (t, ³J_{HH} = 7.05 Hz, 2H, H11), 2.28 (s, 6H, H1), 2.15 (d, ⁵J_{HF} = 2.27 Hz, 12H, H6), 1.83–1.73 (m, 1H, H15^a), 1.71–1.64 (m, 1H, H14^a), 1.61–1.43 (m, 4H, H14^b, 15^b, 16).



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 144.8 (s, C4), 141.7 (s, C10), 140.3 (s, C2), 135.2 (d, ²J_{CF} = 17.7 Hz, C7), 134.6 (d, ³J_{CF} = 1.7 Hz, C8), 129.9 (d, ²J_{CF} = 15.0 Hz, C5), 129.4 (s, C3), 129.2 (s, C9), 98.7 (s, C13), 68.1 (s, C12), 62.1 (s, C17), 36.6 (s, C11), 30.8 (s, C14), 25.6 (s, C16), 24.0 (d, ⁴J_{CF} = 3.0 Hz, C6), 21.3 (s, C1), 19.5 (s, C15).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -152.5 (s, ¹J_{F_{Si}} = 281 Hz, SiF).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = -2.2 (d, ¹J_{SiF} = 281 Hz, SiF).

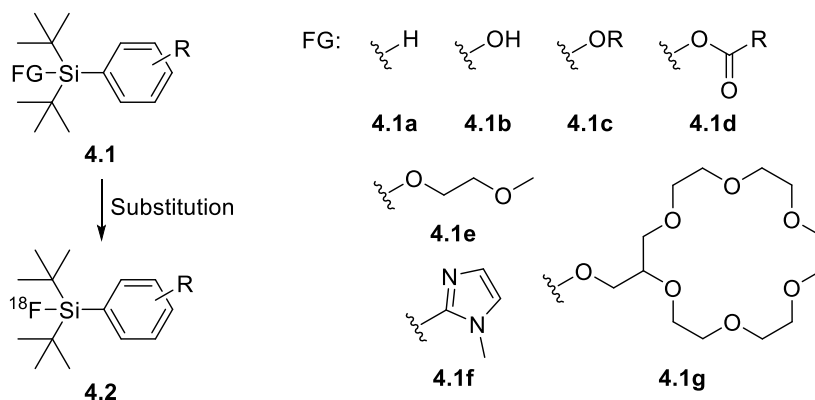
IR: $\tilde{\nu}$ = 2940, 1604, 1549, 1449, 1412, 1235, 1199, 1112, 1075, 1029, 971, 907, 870, 848, 817, 720, 642, 632, 597, 567, 551, 517, 446 cm⁻¹.

ESI-HRMS (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₃₉FNaO₂Si⁺: 513.2596, gefunden: 513.2594.

Kapitel 4 – Konzeptionierung und erste
Darstellungsversuche neuartiger
CycloSiFA-Derivate

4.1 Einführung und Kenntnisstand

Bei der Radiomarkierung über Abgangsgruppen gibt es keine Beispiele, in denen Amine vom Siliciumatom abgespalten wurden. Die bisher benutzten Fluchtgruppen sind in Schema 4.1 dargestellt und bestehen überwiegend aus Alkoholaten.



Schema 4.1: Übersicht bisher verwendeter Fluchtgruppen in der Abgangsgruppenmethode.^[82,83]

Cyclische aminhaltige Moleküle, die *CycloSiFA*-Verbindungen, könnten einen geeigneten SiFA-Vorläufer darstellen. Derartige Verbindungen mit einer Si–N-Bindung im Ringsystem mit ähnlichen Strukturmotiven sind publiziert. Zu den entfernteren, zuerst berichteten Vertretern gehören die von KLINGEBIEL *et al.* synthetisierten 1,3-Diaza-2-silacyclopentane **4.4**, die von CORRIU *et al.* untersuchten pentakoordinierten Silicium-Spezies **4.5** oder die von WANNAGAT und SCHRADER publizierten Strukturanaloga **4.7** des Saccharins **4.6** (Abbildung 4.1).^[165]

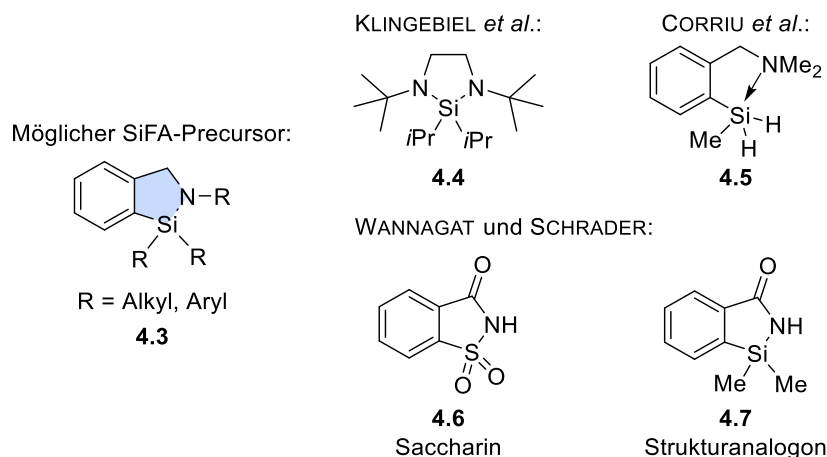
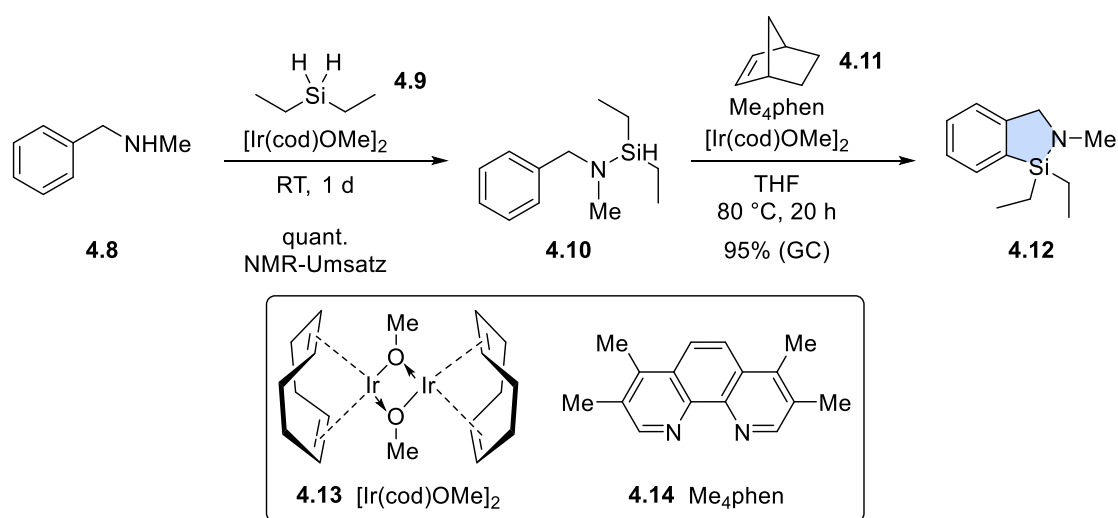


Abbildung 4.1: Auswahl literaturbekannter Verbindungen mit cyclischen Si–N-Ringsystemen und möglicher cyclischer SiFA-Vorläufer.^[165]

^[165] a) F. Diedrich, C. Ekber, U. Klingebiel, C. Reiche, T. Labahn, J. Magull, M. Noltemeyer, *Z. Naturforsch.* **2002**, 57b, 99–106; b) R. J. P. Corriu, D. Leclercq, P. H. Mutin, J. M. Planeix, A. Vioux, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 406, C1–C4; c) U. Wannagat, R. Schrader, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 341, 95–108.

In den Folgejahren wurde weitere Forschung auf dem Gebiet betrieben. So wurde 2014 von HARTWIG *et al.* eine Möglichkeit zur iridiumkatalysierten intramolekularen Silylierung aromatischer und benzyliischer C–H-Bindungen postuliert, die den *CycloSiFA*-Bausteinen entsprechende Strukturen liefern kann.^[166] Dabei wurden im ersten Reaktionsschritt unter Lösungsmittel-freien Bedingungen sekundäre Amine des Typs **4.8** mit Diethylsilan **4.9** umgesetzt, um unter Abspaltung von Wasserstoff die Silylamine des Typs **4.10** zu liefern. Die Rohprodukte wurden im zweiten Schritt direkt zu den cyclischen 1,2-Azasilolen, zum Beispiel **4.12**, umgesetzt. Neben dem Iridium-Katalysator **4.13** wurden hier 3,4,7,8-Tetramethylphenanthrolin **4.14** (Me_4phen) als Ligand und Norbornen **4.11** zugesetzt, das im Laufe der Reaktion durch den gebildeten Wasserstoff zu gesättigtem Norbornan hydriert wird.^[167] Eine durchgeführte Reaktion ist in Schema 4.2 abgebildet.^[166]



Schema 4.2: Synthese von Azasilolen durch iridiumkatalysierte intramolekulare Silylierung aromatischer C–H-Bindungen nach HARTWIG *et al.* (cod = 1,5-Cyclooctadien, GC = Gaschromatographie).^[166]

Obwohl die Reaktionen auch mit substituierten aromatischen Aminen erfolgreich durchgeführt werden konnte, blieb eine Untersuchung anderer Silane aus. Die erhaltenen Diethylsilan-Derivate wären nach erfolgter Radiofluorierung *in vivo* nicht stabil.

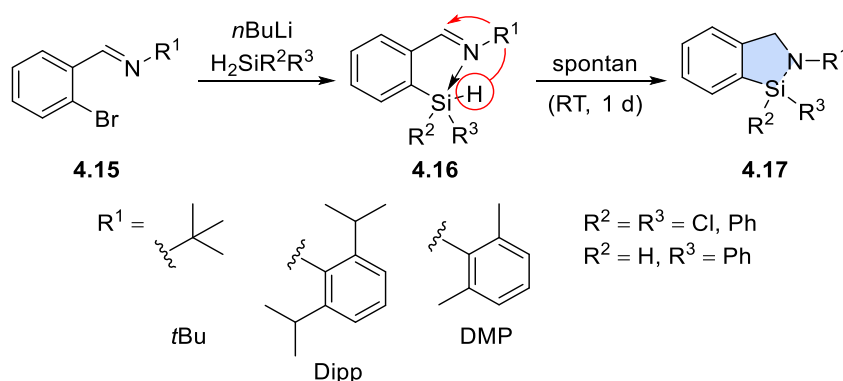
Ein strukturell ähnliches Azasilol auf Basis von Dimethylsilan wurde bereits für die Verwendung in Lithium-Ionen-Batterien und Akkumulatoren erprobt. Da viele dieser Energiespeicher metallisches Lithium beinhalten oder intermediär bilden, sind sie besonders wasserempfindlich. Auch die eingesetzten Elektrolyte wie LiPF_6 können durch Spuren von

^[166] Q. Li, M. Driess, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8611–8614; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8471–8474.

^[167] B. Su, T.-G. Zhou, X.-W. Li, X.-R. Shao, P.-L. Xu, W.-L. Wu, J. F. Hartwig, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 1112–1116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1092–1096.

Wasser inaktiviert werden. Wasserfreie Lösungsmittel sind mitunter schwer herzustellen und zu verarbeiten, und gerade in Lösungsmittelgemischen weisen die einzelnen Komponenten ein sehr unterschiedliches Reaktionsvermögen gegenüber Trocknungsmitteln auf. Wasseranteile von > 100 ppm sind für diese Anwendung nicht tragbar. Das Azasilol kann der Elektrolytlösung als Additiv beigemischt werden und als Trocknungsmittel dienen, in dem es mit dem Restwasser reagiert. Dabei ist es anderen Si–N-haltigen Verbindungen wie Organosilazanen und Organodisilazanen überlegen, da diese bei der Reaktion mit Wasser Ammoniak und andere leicht flüchtige Amine freisetzen können, die das Batteriematerial schädigen.^[168]

Eine weitere vielversprechende Synthesestrategie wurde ebenfalls im Jahr 2014 von DE PROFT und JAMBOR *et al.* beschrieben. Sie konnten eine spontan einsetzende intramolekulare Hydrosilylierung von Organosilanen beobachten, die eine Iminfunktion trugen. Induziert wird diese durch die Koordination des Imin-Stickstoffatoms an das Siliciumatom. Durch diese katalysatorfreie Reaktion konnten verschiedene fünfgliedrige Ringe **4.17** aufgebaut werden, von denen einige in Schema 4.3 dargestellt sind.^[169]



Schema 4.3: Synthese von Azasilolen durch spontane intramolekulare Hydrosilylierung nach DE PROFT und JAMBOR *et al.*^[169,170]

Es konnten auch weitere Derivate mit Substituenten am Arylrückgrat erhalten werden. Die getesteten Substituenten beinhalteten neben Methyl- und *tert*-Butyl-Gruppen nur strukturell einfache Methylether und ein Benzodioxol.^[170] Die Produkte sind sterisch etwas

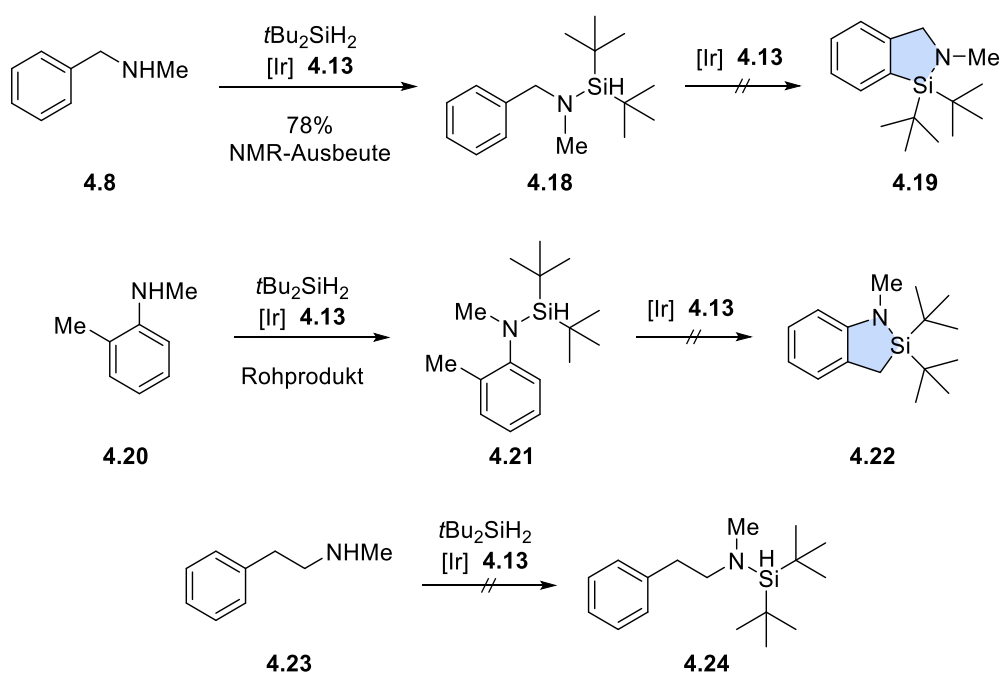
^[168] S. Schrödle, J. K. Lampert, M. Schulz-Dobrick, I. M. Malkowsky, A. Garsuch, K. Leitner, O. Kutzki (BASF Se), WO2013083475A1, **2013**.

^[169] M. Novák, L. Dostál, M. Alonso, F. De Proft, A. Růžička, A. Lyčka, R. Jambor, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2542–2550.

^[170] Z. Růžičková, R. Jambor, M. Novák, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 3335–3342.

anspruchsvoller als die der Forschungsgruppe um HARTWIG, doch stellt selbst das Diphenylderivat keinen geeigneten Markierungsvorläufer für die Anwendung in der PET dar.

Im Rahmen meiner Masterarbeit wurde bereits versucht, sterisch anspruchsvollere Azasilole mit *tert*-Butyl-Resten am Siliciumatom **4.19** und **4.22** zu synthetisieren. Dafür wurde der Weg über die Iridiumkatalyse gewählt, da alle hierfür nötigen Chemikalien kommerziell erhältlich waren und der Zeitaufwand für die Synthese von Vorläufern so minimiert wurde. Eine allgemeine Übersicht über die durchgeführten Reaktionen ist in Schema 4.4 abgebildet.^[13]

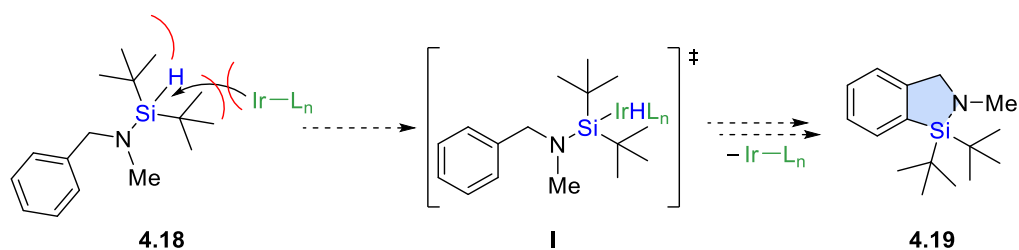


Schema 4.4: Zuvor durchgeführte iridiumkatalysierte Reaktionen zur Darstellung neuartiger cyclischer SiFA-Vorläufer.^[13]

Die gewählten sekundären Amine sollten in der Lage sein, entsprechende Markierungsvorläufer zu bilden. Eine erfolgreiche Synthese der cyclischen Zielverbindungen blieb jedoch aus. Das Silylamin als Reaktionsprodukt des ersten Schrittes konnte im Falle des Benzylamins **4.8** und des Toluidins **4.20** erhalten werden, wobei das Toluidin weniger reaktiv war. Aus dem aliphatischen Phenethylamin **4.23**, das zu einem Sechsring cyclisiert werden sollte, konnte das Zwischenprodukt **4.24** nicht gebildet werden. Vor allem für den Cyclisierungsschritt des benzylichen Silylamins **4.18** wurden intensive *Screenings* durchgeführt. Dabei wurden als Parameter die Liganden, Lösungsmittel, Temperatur und Reaktionszeit verändert. Weder unter den Literaturbedingungen noch zum Beispiel in Tetrahydrofuran bei 150 °C, in γ -Butyrolacton bei 200 °C oder 1,4-Dioxan bei 140 °C unter

Mikrowellenbestrahlung konnte das gewünschte Reaktionsprodukt nachweislich gebildet werden. Es wurden nur Zersetzungsprodukte oder nicht umgesetzte Edukte erhalten.^[13]

Vermutlich ist dies mit der sterischen Abschirmung der Si–H-Bindung durch die *tert*-Butyl-Substituenten zu erklären, die eine oxidative Addition des katalytisch aktiven Iridium-Komplexes verhindert. Die mögliche sterische Abschirmung des Silylamins **4.18** im ersten Schritt eines potenziellen Katalysezyklus^[167] ist in Schema 4.5 dargestellt.^[13]

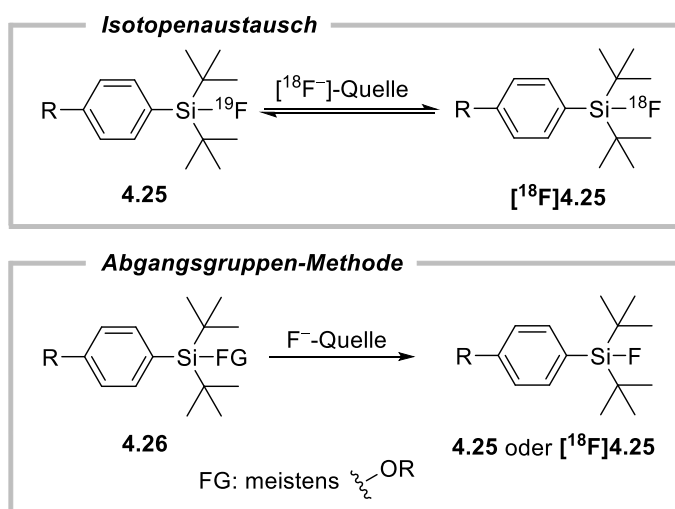


Schema 4.5: Mögliche sterische Abschirmung der Si–H-Bindung durch die *tert*-Butyl-Substituenten in der Synthese des Azasilols **4.19**.^[13]

Um diese Vermutung zu bestätigen, müssten jedoch komplexe quantenchemische Berechnungen durchgeführt werden.

4.2 Zielsetzung und Konzept der *CycloSiFA*-Verbindungen

Der Fokus dieser Dissertation soll auf der Synthese neuartiger cyclischer SiFA-Verbindungen liegen, die als ^{18}F -Markierungsvorläufer verwendet werden können. Die klassischen SiFA-Verbindungen **4.25** nutzen zur Markierung den Isotopenaustausch von natürlich vorkommendem ^{19}F mit radioaktivem ^{18}F (Schema 4.6). Diese Methode bietet viele Vorteile, wie die Markierung in nur einem Schritt, die Durchführbarkeit unter milden Reaktionsbedingungen, die es auch erlaubt labile Moleküle zu markieren, oder die einfache Reinigung der Produkte. Problematisch ist einzig die fehlende Triebkraft der Gleichgewichtsreaktion. So wird für hohe Aktivitäten ein großer Überschuss einer ^{18}F -Quelle benötigt, um einen möglichst hohen Anteil ^{18}F -gelabelten *Radiotracers* zu erhalten. Die unmarkierte Verbindung kann aufgrund ihrer chemisch äquivalenten Struktur nicht abgetrennt werden und die aktiven Bindungsstellen im Organismus für die *gelabelten* Moleküle blockieren. Sie steht somit für die eigentliche Bildgebung nicht zur Verfügung und könnte je nach Anteil im Radiopharmazeutikum die Aussagekraft der Bilder mindern.

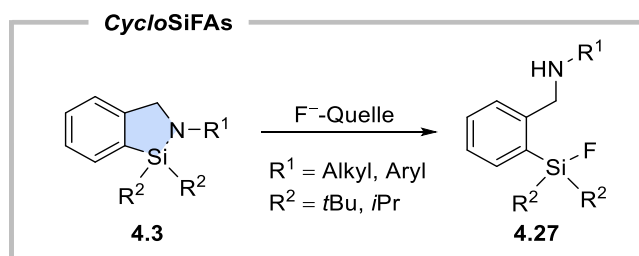


Schema 4.6: Bekannte Methoden zur Fluorierung von SiFA-Verbindungen.

Die Verwendung von Abgangsgruppen am Siliciumatom zur Markierung bei der Abgangsgruppen-Methode stellt oftmals keine Alternative dar, obwohl hier das Reaktionsgleichgewicht umgangen werden kann. Wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1.4) erwähnt, werden zumeist harsche Reaktionsbedingungen wie Temperaturen von $90\text{ }^\circ\text{C}$ oder mehr benötigt. Hitzelabile Verbindungen können demnach oftmals nicht *gelabelt* werden. Ebenfalls fallen stöchiometrische Mengen an Koppelprodukten an, die aufwändig abgetrennt werden müssen und Nebenreaktionen begünstigen. Ein Einsatz anderer

Halogenide als Fluchtgruppen an Stelle von Fluorid ist nicht möglich, da die resultierenden Markierungsvorläufer chemisch zu instabil wären.

Um diese Probleme zu umgehen, soll eine weitere Klasse von SiFA-Markierungsvorläufern entwickelt werden, mit der die bestehende Problematik umgangen werden kann. Das Ziel ist es, cyclische Verbindungen zu synthetisieren, die eine Si–N-Bindung aufweisen (*CycloSiFA*-Derivate **4.3**). Diese Bindung könnte unter milden Reaktionsbedingungen durch Fluorid gespalten werden. Dabei entsteht die entsprechende SiFA-Verbindung **4.27** und ein Amin wird freigesetzt, das aufgrund der cyclischen Struktur des Vorläufers im finalen Molekül verbleibt. Somit kann bei direktem *Labeling* mit ^{18}F im Idealfall das Isotopengleichgewicht umgangen werden, unter gleichzeitiger Vermeidung der Bildung von Koppelprodukten und einfacher Reinigung der markierten Verbindung. Die so erhaltenen *Radiotracer* könnten theoretisch nahezu quantitative radiochemische Ausbeuten mit hohen Aktivitäten erzielen, bei gleichzeitiger Verwendung geringerer Mengen radioaktiver Verbindung im *Labeling*-Cocktail. Alternativ sollte es möglich sein, die Vorläufer auch durch nicht radioaktives ^{19}F zu öffnen, und klassisch durch die Isotopenaustauschreaktion zu markieren. Das Konzept zur Markierung der *CycloSiFA*-Verbindungen ist in Schema 4.7 abgebildet.



Schema 4.7: Konzept der Fluorierung von *CycloSiFA*-Verbindungen **4.3** durch Ringöffnung mit Fluoridquellen.

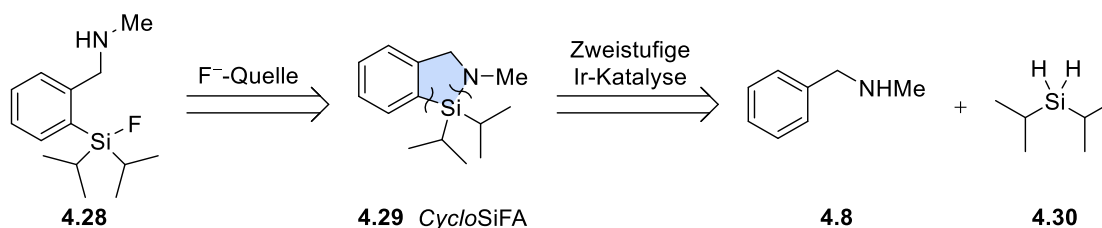
Um nach dem Markierungsschritt auch hydrolytisch stabile PET-*Tracer* zu erhalten, sollten die Substituenten am Siliciumatom sterisch möglichst anspruchsvoll sein. Bei der vorliegenden Produktstruktur sollten sich demnach vor allem *tert*-Butyl- und Isopropyl-Gruppen eignen. Um die Lipophilie des SiFA-Bausteins nicht weiter zu erhöhen, sollte der Rest am Amin-Stickstoffatom möglichst klein gewählt werden.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

Erste Syntheseversuche durch Iridiumkatalyse, dirigierte *ortho*-Lithiierung (DoM) und geschützte Amine

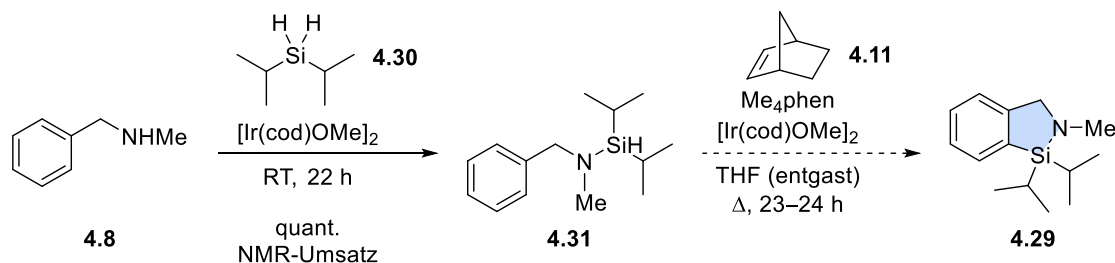
Zur Synthese der *CycloSiFA*-Verbindungen wurden verschiedene Methoden getestet. Zunächst wurde versucht, geeignete Verbindungen in Anknüpfung an die Masterarbeit mittels Iridiumkatalyse zu erhalten. Bei der Wahl einer möglichen Zielverbindung wurde das Augenmerk auf die Stabilität und Eigenschaften der resultierenden *Radiotracer* gelegt. So kamen vor allem die Substitutionsmuster am Siliciumatom in Frage, aus denen eine hinreichend hydrolysestabile Si–F-Bindung resultiert. Neben den *tert*-Butyl-Gruppen eignen sich auch Isopropyl-Reste, wenn mindestens ein weiterer Substituent in *ortho*-Position am Arylrückgrat gebunden ist.^[144] Da die Testreaktionen mit Di-*tert*-butylsilan während der Masterarbeit nicht erfolgreich verliefen, wurde hier Diisopropylsilan verwendet, da bei den Zielverbindungen ein stabilitätsgarantierender Substituent in *ortho*-Position enthalten wäre. Um das Problem der Lipophilie nicht weiter zu erhöhen, wurde eine Methylgruppe als möglichst kleiner Amin-Substituent gewählt.

Im nachfolgenden Schema 4.8 ist eine retrosynthetische Betrachtung cyclischer SiFA-Verbindungen dargestellt.



Schema 4.8: Retrosynthetische Betrachtung der Fluorierung und Synthese des *CycloSiFA*-Derivats **4.29** durch Iridiumkatalyse.

Der in den CycloSiFA-Verbindungen **4.29** vorhandene Heterocyclus würde ein vom Pyrrol abgeleitetes 1,2-Azasilol-Derivat bilden. Die ersten Reaktionen wurden in Anlehnung an Li und HARTWIG *et al.*^[166] durchgeführt und sind in Schema 4.9 dargestellt.



Schema 4.9: Iridiumkatalysierte Synthese des Silylamins **4.31** und Reaktionsbedingungen zur versuchten Darstellung des Azasilols **4.29**.

Im ersten Reaktionsschritt wurde das sekundäre Amin *N*-Benzylmethylamin **4.8** (1.0 Äq.) unter Lösungsmittel-freien Bedingungen mit Diisopropylsilan **4.30** (2.0 Äq.) umgesetzt. Als dimerer Katalysator wurde $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ **4.13** (0.5 mol%) eingesetzt, der die Kupplung zum Silylamin **4.31** unter Wasserstoffabspaltung ermöglichte. Nach unter einem Tag Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde das Kopplungsprodukt in quantitativem ^1H -NMR-Umsatz erhalten. Der Umsatz konnte durch eine Betrachtung des Signals der Methylgruppen am Amin-Stickstoffatom zwischen Edukt und Produkt ermittelt werden, das sich im Laufe der Reaktion in den tieffeldigeren Bereich des NMR-Spektrums verschob.

Nach der Entfernung des überschüssigen Silans **4.30** am Feinvakuum verblieb der Katalysator im Rohprodukt und wurde im zweiten Reaktionsschritt mit verwendet. Zusätzlich zu weiterem Katalysator **4.13** (1.5 mol%) wurden der Ligand Me_4phen **4.14** (4.5 mol%), Norbornen **4.11** (1.2 Äq.) und trockenes, entgastes THF zugegeben. Das Norbornen diente bei der Reaktion als *Scavenger*, der entstehenden molekularen Wasserstoff durch eine irreversible Hydrierung zum Norbornan binden und so eine mögliche Rückreaktion verhindern sollte. Zugleich wird einem zu starken Druckaufbau im Reaktionsgefäß durch gasförmigen Wasserstoff entgegengewirkt.

Bei der iridiumkatalysierten regioselektiven Silylierung einer C–H-Bindung am benzylichen Substituenten konnte Reaktionsumsatz im $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum beobachtet werden. Bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C fand sich nach 23 Stunden neben dem Edukt **4.31** ($\delta = 5.3$) noch ein weiteres Signal bei $\delta = 14.5$, etwa im Verhältnis 1:2 (Abbildung 4.2).

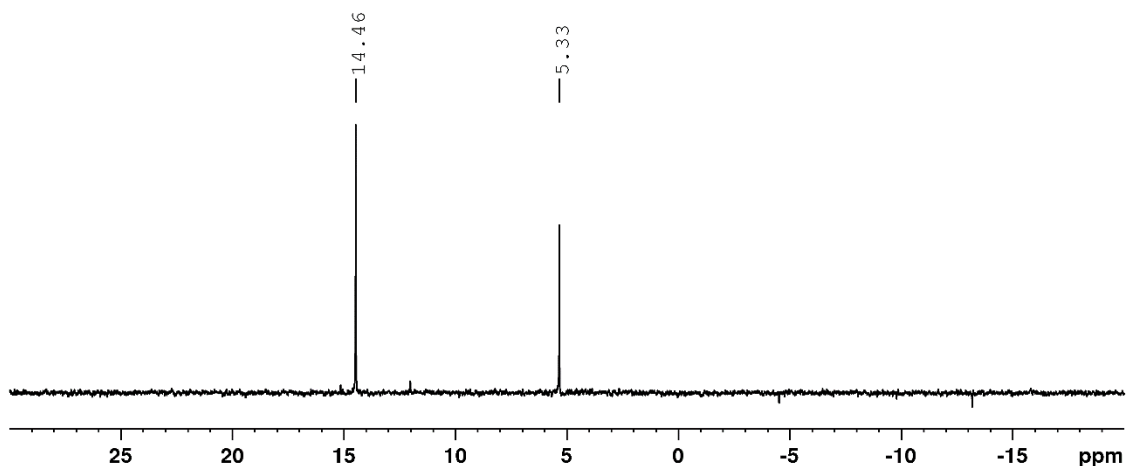
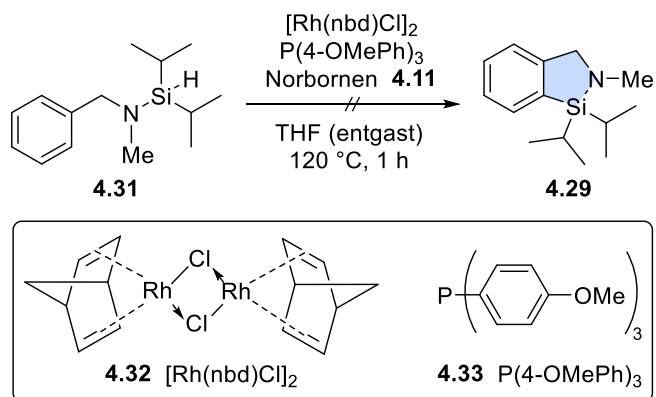


Abbildung 4.2: $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches der Iridiumkatalysierten Synthese des Azasilols **4.29** aus dem Silylamin **4.31**.

Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C führte nicht zu vollständigem Umsatz, sondern zur Bildung von Zersetzungsprodukten. Bei dem neuen Signal könnte es sich um das cyclische Produkt **4.29** handeln, jedoch konnte es nicht zur weiteren Charakterisierung isoliert werden. Bei einer Kugelrohrdestillation des Rückstands unter vermindertem Druck wurde nur das Silylamin-Edukt **4.31** erhalten. Auch hier kam es zur Zersetzung des Rückstands im Destillationssumpf.

Über eine alternative Reaktionsführung zur C–H-Aktivierung durch Rhodiumkomplexe wurden von JEON *et al.* bereits cyclische, fünfgliedrige Silylacetale erhalten.^[171] Eine Übertragung der Reaktionsbedingungen auf Silylamine könnte ebenfalls das erwünschte Cyclisierungsprodukt liefern. Bei einer besseren Ausbeute könnte die Reinigung vereinfacht und eine Charakterisierung ermöglicht werden. Die Reaktionsbedingungen sind in Schema 4.10 abgebildet.

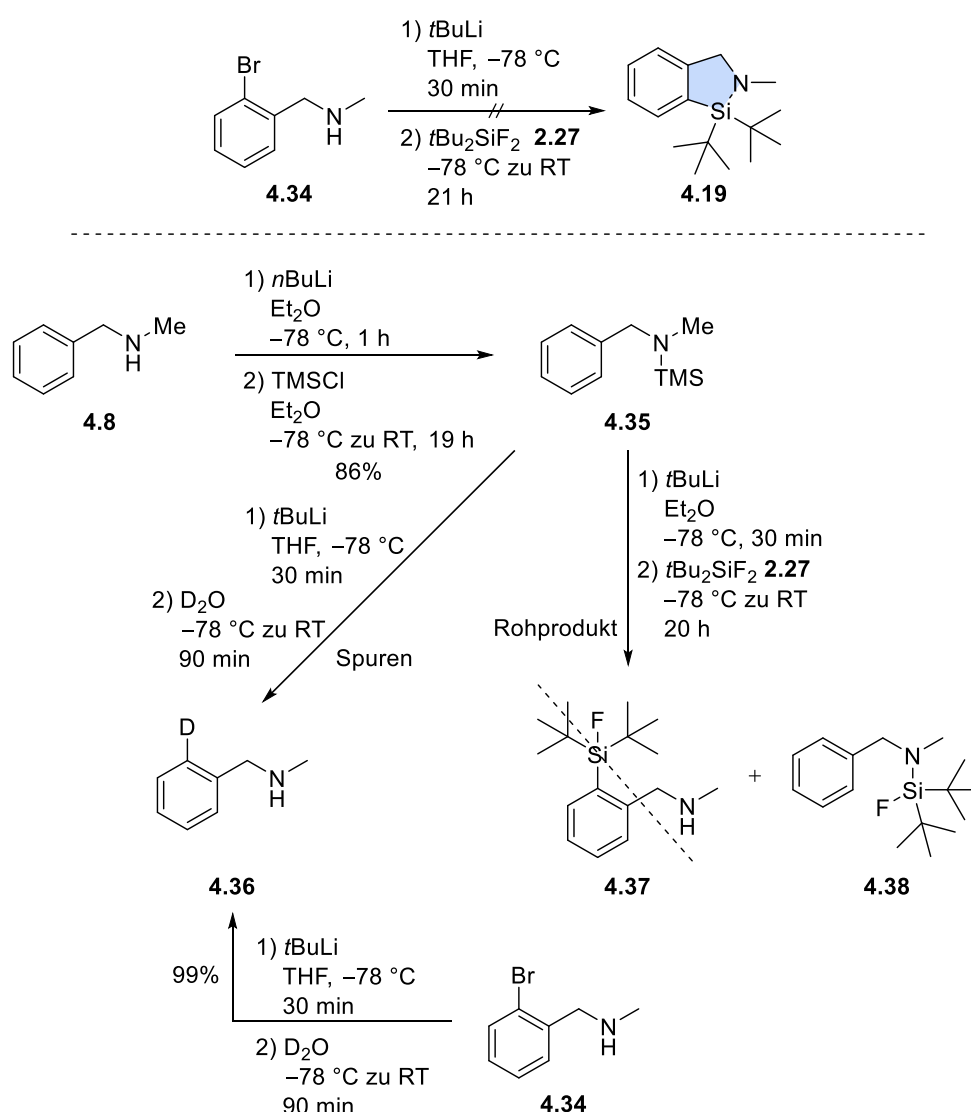


Schema 4.10: Testreaktion zur rhodiumkatalysierten Synthese des *CycloSiFA*-Derivats **4.29**.

^[171] Y. Hua, P. Asgari, U. S. Dakarapu, J. Jeon, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3778–3781.

Das $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches zeigte neben Signalen für Edukt **4.31** und vermutetem Produkt **4.29** noch dutzende weitere Resonanzen, die für eine Vielzahl an Nebenreaktionen sprechen. Eine Reinigung des komplexen Gemisches war erneut unmöglich.

Im weiteren Verlauf des Methodenscreenings wurden viele weitere Synthesewege getestet. Dabei wurde weiter versucht, die *tert*-Butyl- oder Isopropyl-substituierten *CycloSiFA*-Vorläufer zu erhalten. Im Schema 4.11 ist eine kleine Auswahl an Testbedingungen für den Halogen-Lithium-Austausch und die dirigierte *ortho*-Metallierung dargestellt, die durchgeführt wurden.



Schema 4.11: Testreaktionen zur Darstellung cyclischer 1,2-Azasilole durch Halogen-Lithium-Austausch und dirigierte *ortho*-Lithiierung sowie Experimente zur Deuterierung.

Zunächst wurde getestet, ob die Zielverbindungen über einen einzigen Reaktionsschritt gebildet werden könnten. Dabei wurde das (2-Brombenzyl)methylamin **4.34** mit

3.1 Äquivalenten *t*BuLi zugleich am Aromaten, als auch am Amin lithiiert. Daraufhin folgte die Umsetzung mit Di-*tert*-butyldifluorsilan **2.27**, bei der das gewünschte Produkt **4.19** nicht erhalten werden konnte. Das $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches zeigte die Präsenz geringer Mengen von Produkten mit nur einer Si–F-Bindung, was für einen partiellen Reaktionsumsatz sprechen könnte. Doppelte Substitution unter Freisetzung von zwei Äquivalenten Lithiumfluorid konnte nicht beobachtet werden. Eine ähnliche Reaktion mit dem entsprechenden Dichlorsilan war ebenfalls nicht erfolgreich. Zusätzlich ließ sich diese Reaktion schlechter NMR-spektroskopisch beobachten, da mangels Si–F-Kopplungen keine charakteristischen Multipletts und Satelliten in den Spektren erkennbar waren. Eine Reinigung des Reaktionsgemisches wurde säulenchromatographisch über Kieselgel und Aluminiumoxid getestet, führte aber in beiden Fällen zu visuell sehr gut erkennbarer Zersetzung der Reaktionsprodukte. Beispielhaft sind in Abbildung 4.3 zwei Bilder dargestellt, bei denen leicht gelbliche Rohprodukte binnen Sekunden nach der Auftragung zu Verfärbungen an der stationären Phase führten. Eine Elution war nur noch teilweise möglich.

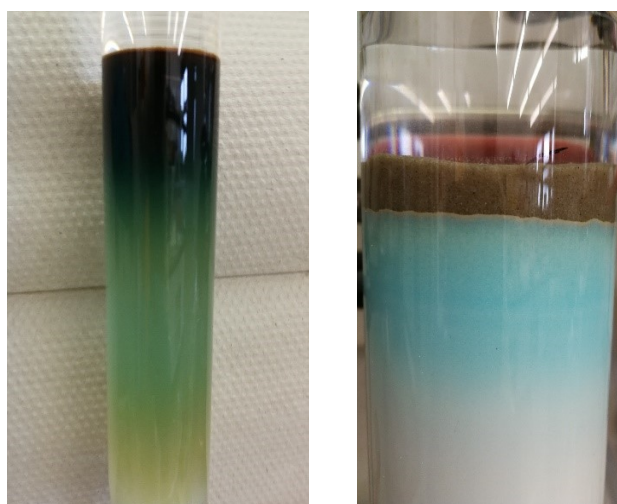


Abbildung 4.3: Beispielbilder aus säulenchromatographischen Reinigungen einiger sich zersetzender Rohprodukte auf Kieselgel (links) und Aluminiumoxid (rechts).

Anschließend wurde versucht, die Verbindungen durch DoM zu erhalten. Dafür wurden die Amine zunächst mit Silylschutzgruppen geschützt, die nach erfolgter Substitution des Silans am Aromaten wieder unter milden Bedingungen abgespalten werden könnten. Nach der Entschützung könnte eine Cyclisierung durch Zusatz einer Base wie Natriumhydrid oder Butyllithium erfolgen, indem das Amin nach Deprotonierung nucleophil am Siliciumatom angreifen könnte. Dieser Syntheseweg kehrt sinngemäß die Reihenfolge der Reaktionen aus der Iridiumkatalyse um.

Das TMS-geschützte Amin **4.35** konnte durch Deprotonierung des freienamins **4.8** mit *n*BuLi und nachfolgender Substitution an Trimethylsilylchlorid (TMSCl) in einer Ausbeute von 86% erhalten werden. Nach der destillativen Reinigung war das silylierte Amin unter inerten Bedingungen mehrere Tage bei –20 °C stabil. Die TMS-Schutzgruppe wurde gewählt, da sie schon bei wässriger Aufarbeitung abgespalten wurde und ein separater Reaktionsschritt somit entfiel.

Es folgte ein *Screening* von Reaktionsbedingungen zur dirigierten *ortho*-Metallierung und anschließender Substitution. Neben der hier dargestellten Reaktion mit *t*BuLi in Diethylether wurden weitere Kombinationen aus den Lösungsmitteln Diethylether und THF und den Reagenzien *n*- und *tert*-Butyllithium untersucht. Auch der Einfluss von Tetramethylethyldiamin (TMEDA) zur Reaktivitätserhöhung durch Aufbrechen der in Lösung gebildeten Aggregate wurde betrachtet. In keiner der Reaktionen konnte hingegen die gewünschte *ortho*-Substitution beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass das sekundäre Amin **4.35** keine hinreichend *ortho*-dirigierende Wirkung besitzt. Stattdessen konnte durch NMR-Analytik des Rohproduktes nach wässriger Aufarbeitung herausgefunden werden, dass statt der Substitution am Aromaten eine Verdrängung der TMS-Schutzgruppe durch das Fluorsilan stattgefunden haben muss. Eine Isolierung des Reinproduktes **4.38** war erneut nicht möglich.

Abschließend konnte durch Deuterium-*Labeling*-Experimente gezeigt werden, dass auch hier das gewünschte *ortho*-deuterierte Produkt **4.36** nur in Spuren gebildet wurde. Ausgehend von dem ungeschützten bromierten Benzylamin **4.34** war eine Markierung mit 99% Ausbeute möglich. Wie bereits in der ersten Reaktion des Schemas 4.11 gezeigt, wurden hier zwei Positionen des Moleküls lithiiert. Durch die Zugabe von D₂O wurden beide Positionen deuteriert, wobei nur die gebildete C–D-Bindung bei der wässrigen Aufarbeitung stabil war. Die N–D-Bindung unterliegt im wässrigen Medium einer Austauschreaktion mit den umliegenden Protonen, sodass die Deuteronen statistisch gesehen aus dem Molekül abgegeben werden und ein nicht deuteriertes Amin resultiert.

Da sich die DoM-Reaktionen als nicht zielführend erwiesen haben, wurde bei allen weiteren Methoden ein Halogen-Lithium-Austausch angewandt. Dafür sollten zunächst stabilere Amin-Schutzgruppen eingeführt werden, die eine wässrige Aufarbeitung und Reinigung der Zwischenprodukte überstehen. Da diese trotzdem unter milden Reaktionsbedingungen spaltbar sein mussten, wurden verschiedene Silylamin-Derivate des

N-Benzylmethylamins **4.8** synthetisiert und auf ihre Stabilität in wässrigem Medium untersucht (Abbildung 4.4).

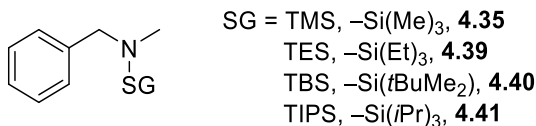


Abbildung 4.4: Synthetisierte Silylamin-Derivate des *N*-Benzylmethylamins **4.8**.

Für die verschiedenen Verbindungen konnte eine Stabilitätsreihenfolge (TMS \ll TES $<$ TBS \ll TIPS) ermittelt werden, die mit den erwarteten Ergebnissen übereinstimmte. In den Testreaktionen stellte sich lediglich das Triisopropylsilyl-Derivat **4.41** (TIPS) als stabil in wässriger Lösung heraus, bei dem selbst nach einer Stunde keine Hydrolyse eintrat. Da für die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe aber verhältnismäßig lange Reaktionszeiten oder aggressivere Reaktionsbedingungen nötig sind, wurde nach einer Alternative gesucht.

Neben der einfachen Einführung und Abspaltung der potenziellen Schutzgruppe musste diese vor allem während der Lithiierung und nucleophilen Substitution inert sein. Dadurch fiel eine Vielzahl klassischer Schutzgruppen für Amine wie Fluorenylmethoxycarbonyl- (Fmoc, **4.42**), Benzyloxycarbonyl- (Cbz, **4.43**) und *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppen (Boc, **4.44**) durch ihre für nucleophile Angriffe anfälligen Carbamatester weg. Eine geeignete Alternative stellte die Triphenylmethyl-Gruppe (Trityl, Tr, **4.45**) dar.

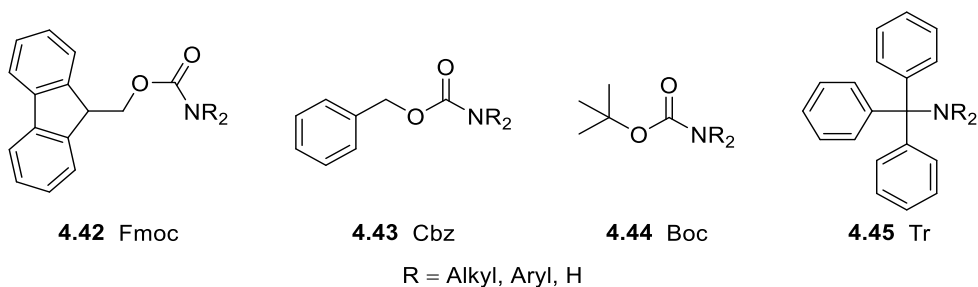
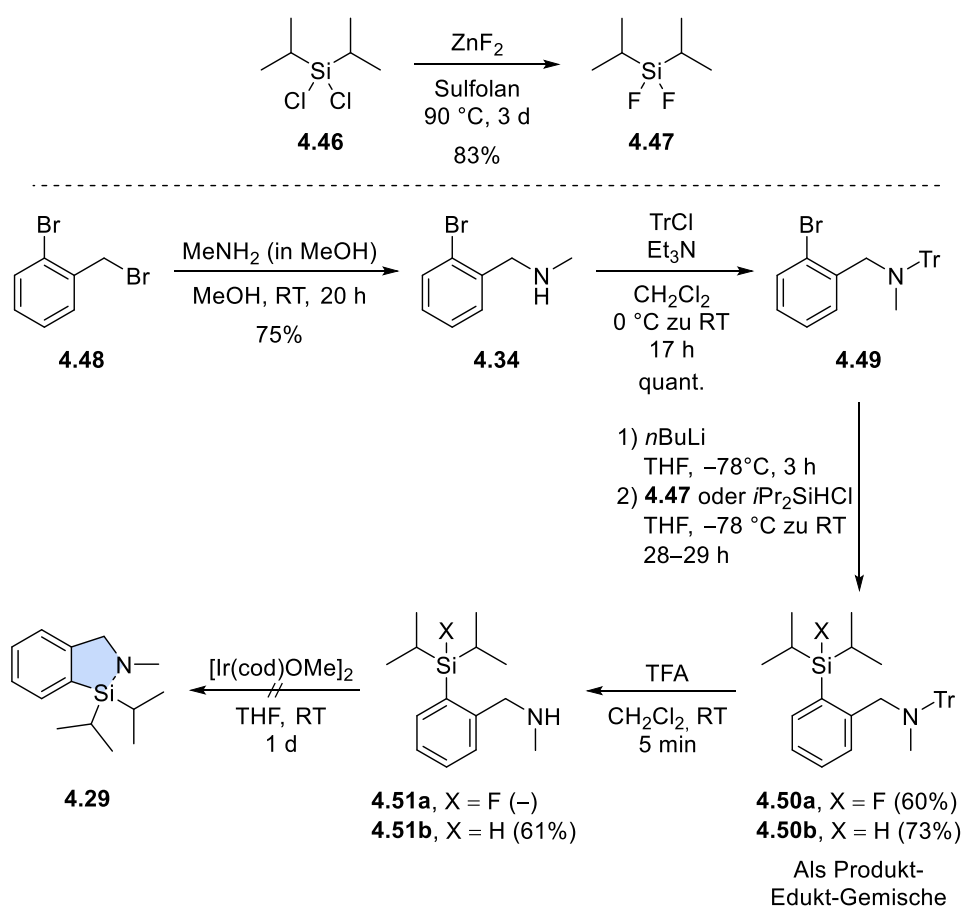


Abbildung 4.5: Auswahl gebräuchlicher Schutzgruppen für Amine.

Ähnlich wie bei den Reaktionen zur dirigierten *ortho*-Metallierung wurden viele Experimente zur Synthese der cyclischen Derivate durchgeführt. An Modellsubstraten wurden verschiedene Entschützungsbedingungen getestet, und mittels Deuterium-Labeling konnte der Halogen-Lithium-Austausch nachvollzogen sowie die Stabilität der Schutzgruppe in der Reaktion überprüft werden. Im Schema 4.12 sind die Reaktionen über die Schutzgruppen-Route dargestellt, die mögliche Vorläufer der *CycloSiFA*-Verbindung **4.29** lieferten.



Schema 4.12: Reaktionsschema zur Synthese des *CycloSiFA*-Derivats **4.29** durch Trityl-geschützte Amine.

Zunächst wurde das Difluordiisopropylsilan **4.47** entsprechend der Synthese des *tert*-Butyl-Derivats **2.27** in einer Transhalogenierung fluoriert. Das zweifach fluoriierte Produkt konnte durch eine Phasentrennung in einer Ausbeute von 83% isoliert werden.

Als Ausgangsverbindung zur Synthese der *SiFA*-Derivate wurde 2-Brombenzylbromid **4.48** gewählt, das im ersten Reaktionsschritt mit einer Lösung von Methylamin in Methanol (11 Äq.) umgesetzt wurde. Bei der ablaufenden Kondensationsreaktion zwischen dem reaktiven Benzylbromid und dem primären Amin wurde Bromwasserstoff freigesetzt, der mit überschüssigem Methylamin ein Hydrobromid bildete. Um die Bildung des tertiären Amins durch zweifache Substitution des Methylamins zu unterbinden, wurde eine Lösung des Edukts in eine im großen Überschuss vorliegende Lösung des Methylamins getropft. Das sekundäre Amin **4.34** konnte in einer Ausbeute von 75% isoliert werden. Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung dieses Amins wäre die reduktive Aminierung von 2-Brombenzaldehyd, die aber zwei Teilschritte erfordern würde.

Anschließend konnte das freie Amin in einer nucleophilen Substitutionsreaktion Trityl-geschützt werden. Dabei wurde Triethylamin zugesetzt um das Amin **4.34** zu deprotonieren

und entstehenden Chlorwasserstoff als Triethylammoniumchlorid zu binden. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene geschützte Amin **4.49** konnte nachfolgend durch einen Halogen-Lithium-Austausch lithiiert und mit verschiedenen Silanen zur Reaktion gebracht werden. Als Silane wurden hierbei das zuvor synthetisierte Difluordiisopropylsilan **4.47** und kommerziell erhältliches Chlordiisopropylsilan eingesetzt. Dabei konnten das entsprechende Fluorsilan **4.50a**, das bereits eine [¹⁹F]SiFA-Verbindung darstellt, respektive das Hydrosilan **4.50b** erhalten werden. Eine Trennung von dem Trityl-geschützten Edukt **4.49** war dabei aufgrund der geringen Polaritätsdifferenz, auch nach mehrfacher säulenchromatographischer Reinigung auf Aluminiumoxid, nicht möglich. Es konnten Ausbeuten der verunreinigten Rohprodukte von 60% (**4.50a**) und 73% (**4.50b**) erhalten werden.

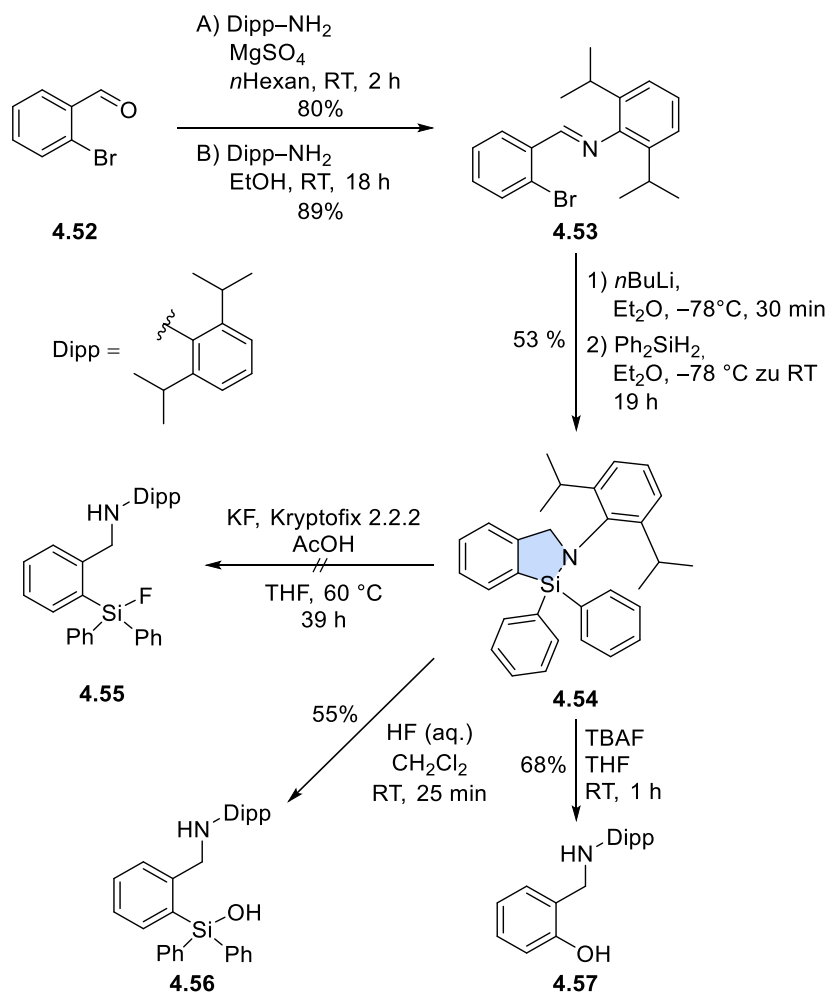
Eine Entschützung der Verbindungen mittels Trifluoressigsäure in Dichlormethan gelang nach nur fünf Minuten Reaktionszeit. Dabei konnte die SiFA-Verbindung **4.51a** nicht von der stationären Phase der Aluminiumoxid-Säule eluiert werden, da vermutlich eine Oberflächenreaktion stattgefunden hat. Für das Hydrosilan **4.51b** gelang eine Isolierung mit 61% Ausbeute. Festzuhalten ist hier, dass das hydridische Wasserstoffatom am Siliciumatom sowohl wässrige Aufarbeitungen als auch säulenchromatographische Reinigungen mit einer methanolischen Elutionslösung, und den daraus resultierenden protischen Bedingungen, ohne Zersetzung überstand. Die Gesamtausbeute der Verbindung **4.51b** über vier Reaktionsschritte betrug 33%.

Ein anschließender Cyclisierungsversuch mit dem Iridium-Katalysator [Ir(cod)OMe]₂ führte weder bei Raumtemperatur noch bei 80 °C zu einer Reaktion. Das Ausbleiben einer Reaktion könnte erneut mit der sterischen Hinderung am Siliciumatom zusammenhängen. So ist am Siliciumatom mit drei sterisch anspruchsvollen Substituenten nicht mehr genügend Platz für den Katalysator-Komplex.

Der Einsatz von Di-*tert*-Butylsilanen in der Reaktionssequenz war erneut nicht möglich. Hier scheiterte bereits die nucleophile Substitution an den Aromaten.

Darstellung der ersten *CycloSiFA*-Derivate durch intramolekulare Hydrosilylierung von Iminen

Der letzte Syntheseversuch, der unternommen wurde, um an cyclische 1,2-Azasilole zu gelangen, erfolgte gemäß Publikationen von JAMBOR *et al.*^[169,170] Dabei wurden entsprechende Derivate erfolgreich über Imine hergestellt, die spontan durch intramolekulare Hydrosilylierung cyclisierten. In dieser Arbeit wurde zunächst eines der literaturbekannten Substrate **4.54** als Modellverbindung synthetisiert und anschließend auf die Fähigkeit zur Öffnung der Si–N-Bindung durch verschiedene Fluoridquellen untersucht. Die dabei entstehenden [¹⁹F]SiFA-Verbindungen würden sich aufgrund einer zu geringen Stabilität jedoch nicht zur Anwendung in der Bildgebung eignen. Im Gegensatz zu den zuvor verfolgten Zielverbindungen (vgl. **4.29**) waren hier große aromatische oder aliphatische Reste am Amin gebunden, die die Wasserlöslichkeit der Verbindungen verringern. Die durchgeführten Reaktionen sind in Schema 4.13 abgebildet.



Schema 4.13: Reaktionen zur Synthese des 1,2-Azasilols **4.54** durch die Hydrosilylierung von Iminen und Testreaktionen zur Fluorierung.

Im ersten Reaktionsschritt wurde 2-Brombenzaldehyd **4.52** mit 2,6-Diisopropylanilin (Dipp-NH₂) in einer Kondensationsreaktion in das Imin **4.53** überführt. Dabei wurden zwei unterschiedliche Methoden getestet. Die erste Reaktion erfolgte mit äquimolaren Mengen beider Reaktionspartner in *n*Hexan. Zur Entfernung des als Koppelprodukt anfallenden Reaktionswassers wurde wasserfreies Magnesiumsulfat (0.2 Äq.) zugegeben, das ein Heptahydrat ausbilden kann. Nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert, um das Produkt **4.53** in einer Ausbeute von 80% zu erhalten.

Die Reaktion nach der zweiten Methode wurde in Ethanol als Lösungsmittel durchgeführt. Nach einer längeren Reaktionszeit von 18 Stunden wurde eine wässrige Aufarbeitung durchgeführt und das Rohprodukt **4.53** ebenfalls aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute lag mit 89% nur leicht über der ersten Methode.

Im nächsten Reaktionsschritt wurde das Bromaryl **4.53** mit *n*BuLi in einem Halogen-Lithium-Austausch lithiiert und durch Diphenylsilan substituiert. Als Koppelprodukte entstehen in der Reaktion *n*Butylbromid und Lithiumhydrid. Das Imin-Kohlenstoffatom wurde vom Carbanion des Butyllithiums nicht angegriffen. Stattdessen lief über den Zeitraum der Reaktion von 19 Stunden eine intramolekulare Hydrosilylierung des Imins statt. Ein einfaches Reaktionsschema hierzu ist im Kenntnisstand dieses Kapitels in Schema 4.3 abgebildet. Die dabei aufgebaute heterocyclische Verbindung **4.54** wurde in einer Ausbeute von 53% als kristalliner Feststoff isoliert. Die chemische Verschiebung des Siliciumatoms lag bei $\delta = -9.2$.

Anschließend wurde untersucht, ob sich der Heterocyclus **4.54** wie gewünscht durch Fluorid spalten lässt. Dabei wurden verschiedene [¹⁹F]-Fluorierungsmittel getestet, die auch als ¹⁸F-markierte Varianten für ein späteres *Labeling* in Frage kämen. Zunächst wurde eine Reaktionsbedingung überprüft, die häufig zur Synthese von *Radio-tracern* Anwendung findet. Eine Lösung von Kaliumfluorid und *Kryptofix*® 2.2.2 in THF war selbst mit dem Zusatz von Essigsäure und Temperaturerhöhung auf 60 °C nach zwei Tagen nicht in der Lage, die Ringöffnung zu vollziehen, um die [¹⁹F]SiFA-Verbindung **4.55** zu erhalten.

Die Reaktion mit wässriger konzentrierter Flusssäure (etwa 6.0 Äq.) in Dichlormethan ergab nach 25 Minuten bei Raumtemperatur ein Produkt, das einen an der korrekten Position geöffneten Ring aufwies. Allerdings handelte es sich bei der isolierten Verbindung nicht um das Fluorsilan, sondern um das Silanol **4.56**. Während der Reaktion muss sich also erst das

Fluorsilan **4.55** gebildet haben, das entweder während der Reaktion oder bei der nachfolgenden Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie hydrolysierte. Diese Beobachtung wird durch die literaturbekannten hydrolytischen Halbwertszeiten von Fluorsilanen mit entsprechendem Substitutionsmuster ($t_{1/2} < 6$ min für **3.10**) gestützt.^[144] Die Reaktion zeigte aber, dass eine Ringöffnung unter Fluorierungsbedingungen möglich ist und ebnete den Weg für die Synthese stabiler *CycloSiFA*-Derivate.

Eine Reaktion mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF, 1.3 Äq.) in trockenem THF führte nicht zur Bildung des Silanols **4.56**. In einer unerwarteten Reaktion kam es sowohl zur Spaltung der Si–N-Bindung als auch zur Spaltung der Si–C-Bindung am Arylrückgrat. Im Reaktionsprodukt befanden sich weder Silicium- noch Fluoratome. Die Auswertung der 1D- und 2D-NMR-Spektren sowie des IR-Spektrums ergab die mögliche Bildung verschiedener monomerer oder dimerer Reaktionsprodukte, die zunächst nicht zweifelsfrei zugeordnet werden konnten. So war es denkbar, dass neben einem viergliedrigen Azetidin **4.58**, einem achtgliedrigem Diazocin **4.59** oder einem Biphenyl **4.60** durch die Reaktion mit Wasser auch eine phenolische Verbindung **4.57** entstand (Abbildung 4.6).

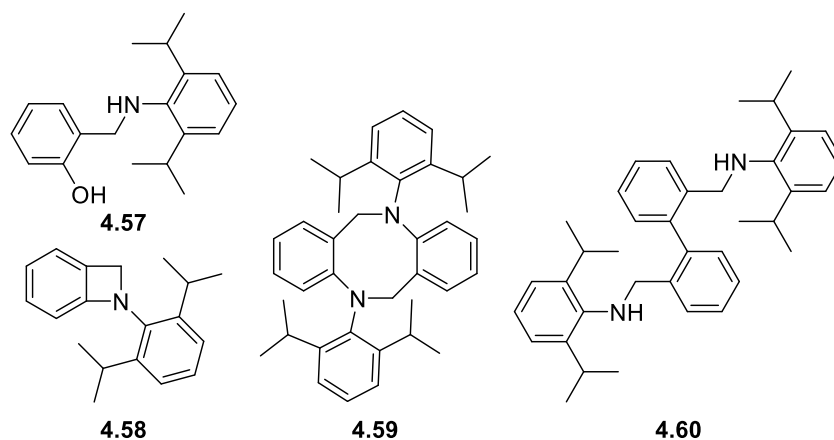


Abbildung 4.6: Denkbare isolierte Reaktionsprodukte aus der Umsetzung des Azasilols **4.54** mit wasserfreiem TBAF.

Tatsächlich konnte durch massenspektroskopische Analyse des Produkts das Phenol **4.57** nachgewiesen werden. Die Bildung des Phenols muss dabei während der präparativen Dünnschichtchromatographie durch Reaktion mit Luftfeuchtigkeit abgelaufen sein. Das gemessene Massenspektrum und eine Simulation für $[M+H]^+$ sind in Abbildung 4.7 dargestellt.

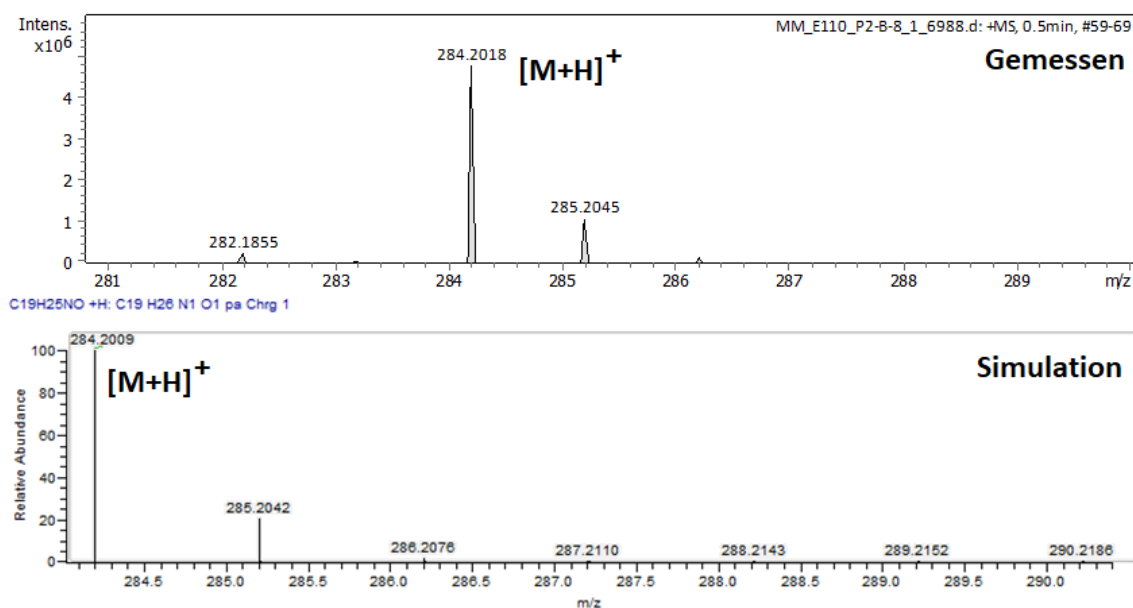


Abbildung 4.7: Gemessenes und simuliertes Massenspektrum des Phenols **4.57**.

Das Phenol-Derivat **4.57** wurde in einer Ausbeute von 68% isoliert. Um den Ablauf der Reaktion besser nachvollziehen zu können, wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum der Reaktionslösung nach einer Stunde Reaktionszeit gemessen.

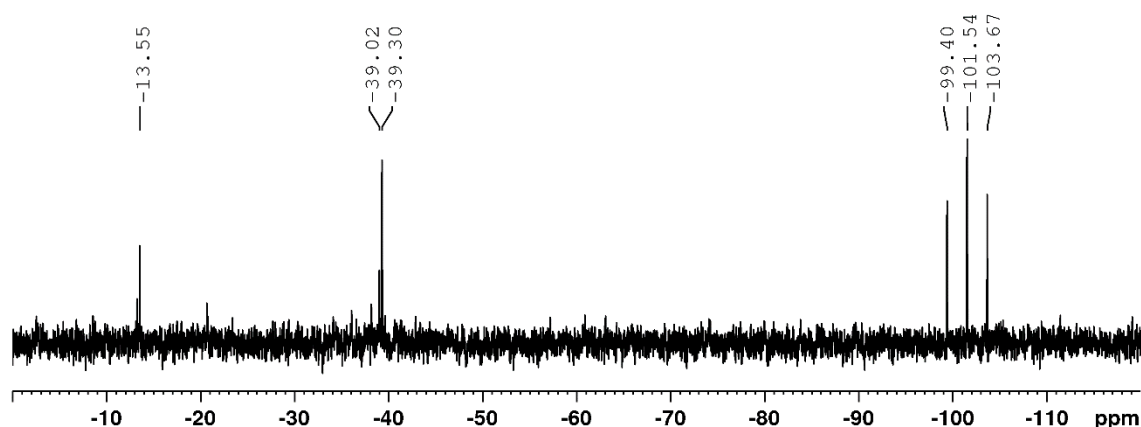
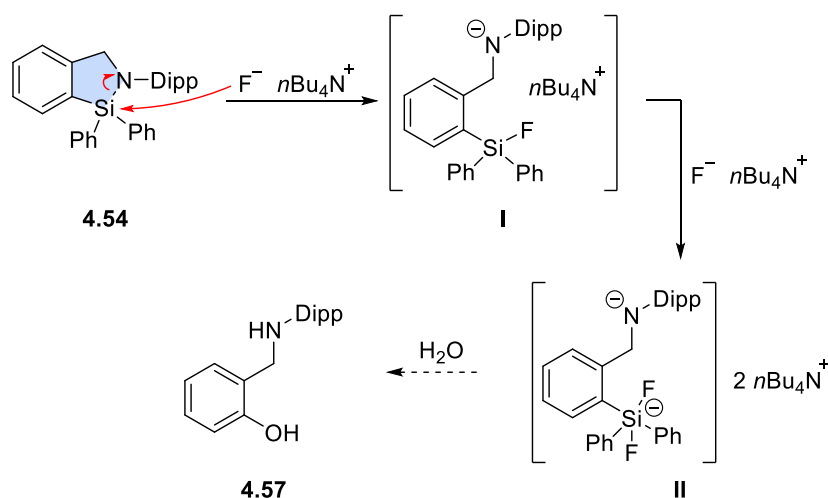


Abbildung 4.8: $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum der Reaktionslösung aus der Umsetzung des cyclischen Derivats **4.54** mit wasserfreiem TBAF.

Das Signal des cyclischen Edukts **4.54** bei $\delta = -9.2$ ist nicht mehr zu sehen. Stattdessen sind vier neue Signale entstanden. Für die drei Resonanzen bei $\delta = -13.6$, -39.0 und -39.3 konnten keine Zuordnung erfolgen. Es musste sich dabei um siliciumhaltige Nebenprodukte oder Intermediate handeln, die keine Si–F-Bindung aufweisen. Bei dem Triplett um $\delta = -101.5$ mit einer Kopplungskonstante von $^1J_{\text{SiF}} = 255$ Hz handelt es sich um ein SiF_2 -Signal. Im ^{19}F -NMR-Spektrum der Reaktionslösung ist hauptsächlich ein Singulett mit Siliciumsatelliten bei $\delta = -91.66$ erkennbar, das eine identische Kopplungskonstante aufweist. Aus der Kombination der beiden Signale aus dem $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ - und ^{19}F -NMR-Spektrum

konnte eine erste Mechanismushypothese aufgestellt werden, die in Schema 4.14 abgebildet ist.



Schema 4.14: Hypothetischer partieller Reaktionsmechanismus zur Synthese des Phenols **4.57** aus dem Diphenyl-Azasilol **4.54**.

Zunächst muss es während der Reaktion mit einem Äquivalent TBAF zur Ringöffnung gekommen sein. Durch den nucleophilen Angriff eines Fluorid-Ions an das fluorophile Siliciumatom des Azasilols **4.54** wurde das Stickstoffatom als Amid abgespalten. Das resultierende Intermediat I lag als Tetrabutylammoniumsalz vor. Entsprechende Verbindungen, die Salze zwischen negativ geladenen Amiden und positiv geladenen quartären Ammoniumverbindungen darstellen, sind bekannt.^[172]

Da das TBAF im Überschuss von 1.3 Äquivalenten vorhanden war, konnte eine weitere Koordination eines Fluorids an das Siliciumatom eintreten. Dabei wird das pentakoordinierte Silicat II gebildet, das zwei negative Ladungen im Molekül trägt. Bei dieser Verbindung müsste es sich um die in den NMR-Spektren nachgewiesene SiF_2 -Spezies handeln. Die chemische Verschiebung des Triplets bei $\delta = -101.5$ im $^{29}Si\{^1H\}$ -NMR-Spektrum liegt nicht im typischen Bereich für R_2SiF_2 -Verbindungen. So liegt zum Beispiel das Signal für Difluordiphenylsilan bei $\delta = -29.2$.^[148] Eine Übereinstimmung gibt es aber beim Vergleich des ermittelten Wertes mit Literaturdaten zu hypervalentem Tetrabutylammonium-Difluortriphenylsilicat ($nBu_4N^+ Ph_3SiF_2^-$, TBAT), das dem Strukturmotiv des Intermediats II

^[172] a) B. Brzezinski, G. Zundel, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1983**, 79, 1249–1257; b) G. M. Dulcevscaia, V. C. Kravtsov, F. Z. Macaev, G. G. Duca, E. P. Stingachi, S. I. Pogrebnoi, V. V. Boldescu, S. F. Clapco, J. P. Tiurina, A. A. Deseatnic-Ciloci, J. Lipkowski, S.-X. Liu, S. Decurtins, S. G. Baca, *Polyhedron* **2013**, 52, 106–114.

entspricht. DESHONG *et al.* berichteten von chemischen Verschiebungen im $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum bei $\delta = -106.3$ und im ^{19}F -NMR-Spektrum von $\delta = -96.0$.^[173]

Da ein plausibler Mechanismus nur bis zu diesem Reaktionsschritt postuliert werden konnte, bleiben viele Fragen zum weiteren Ablauf der Reaktion ungeklärt. Es ist bekannt, dass TBAT in der HIYAMA-Kreuzkupplung oder als Fluoridquelle zur Spaltung von Si–C-Bindungen genutzt werden kann.^[174] Allerdings entstehen bei den bekannten Spaltungen Carbanionen, aus denen weder unter den Reaktionsbedingungen noch bei Kontakt mit Feuchtigkeit ein Phenol-Derivat entstehen könnte. TBAT ist bei Kontakt mit BRØNSTED-Säuren labil, sodass es auch erst beim Kontakt mit dem sauren Kieselgel während der Reinigung zur finalen Bildung des Phenols gekommen sein könnte.^[173]

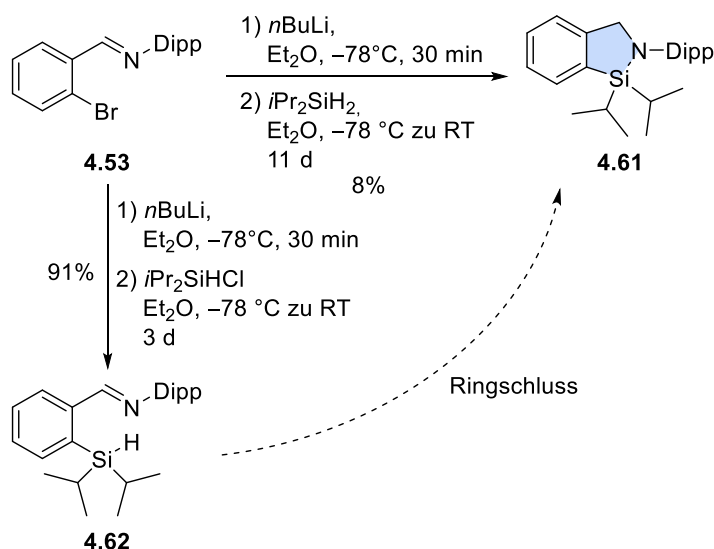
Demnach müsste in der durchgeführten Testreaktion eine bis *dato* unbekannte Reaktion eingetreten sein, die weiterer Studien zur Aufklärung des Mechanismus bedarf. Eine bekannte Variante zur Synthese von primären oder sekundären Alkoholen aus Organosilanen ist die FLEMING-TAMAO-Oxidation, bei der jedoch neben Fluoriden auch Persäuren oder Wasserstoffperoxid benötigt werden.^[175]

Die durchgeführten Testreaktionen mit der bekannten Verbindung **4.54** führten zu dem Ergebnis, dass die beabsichtigte Ringöffnung der *CycloSiFA*-Bausteine möglich war. Daraufhin wurde die Reaktion auf ein sterisch anspruchsvolleres Derivat **4.61** übertragen, das zwei Isopropyl-Substituenten am Siliciumatom trägt und mit einer theoretischen hydrolytischen Halbwertszeit von $t_{1/2} = 302$ h hinreichend stabil für *in vivo*-Anwendungen sein sollte (Schema 4.15).^[144] Die Synthese von *tert*-Butyl-SiFA-Verbindungen war durch die sterische Problematik nicht möglich.

^[173] C. J. Handy, Y.-F. Lam, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3542–3543.

^[174] a) M. Penso, D. Albanese, D. Landini, V. Lupi, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *204–205*, 177–185; b) A. S. Pilcher, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901–6905; c) H. Oda, M. Sato, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3257–3268.

^[175] I. Fleming, R. Henning, D. C. Parker, H. E. Plaut, P. E. Sanderson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 317–337.



Schema 4.15: Übertragung der Synthese cyclischer Markierungsvorläufer auf ein sterisch anspruchsvolleres Derivat **4.61**.

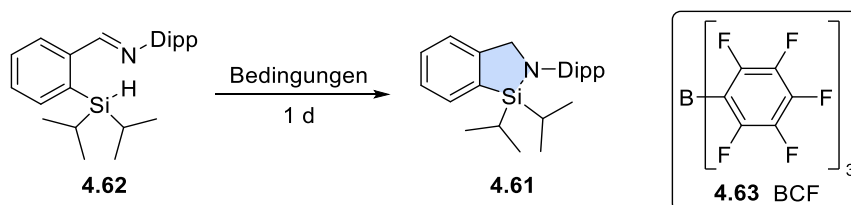
Eine direkte Übertragung der Reaktionsführung auf Diisopropylsilan an Stelle von Diphenylsilan führte nach drei Tagen Reaktionszeit nur zu einer Ausbeute der Zielverbindung **4.61** von 3%. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 11 Tage erhöhte die Ausbeute marginal auf 8%. Eine Reaktion im Lösungsmittel THF führte ebenfalls nicht zur Verbesserung der Ausbeute. Um das Reaktionsprodukt abzutrennen, musste eine Säulenchromatographie auf neutralem oder basischen Aluminiumoxid durchgeführt werden. Die Verwendung von saurem Kieselgel als stationäre Phase führte anteilig zur Hydrolyse der Si–N-Bindung und damit zur Bildung des Silanols. Eine Vorkonditionierung des Kieselgels sowie der Zusatz von Triethylamin ins Laufmittelgemisch verhinderte eine Zersetzung ebenfalls, doch verblieben Reste des Triethylamins im finalen Produkt. Auch eine tagelange Trocknung im Feinvakuum oder der Versuch einer Ausschleppung durch leichter flüchtige Lösungsmittel führte nicht zur vollständigen Entfernung des Additivs. Trotz Säurelabilität war das Azasilol **4.61** selbst bei Raumtemperatur, in Lösung oder bei längerem Kontakt mit wässrigen Lösungen stabil.

Um die Ausbeute zu erhöhen, wurde eine weitere Reaktion durchgeführt, in dem Chlordiisopropylsilan als siliciumhaltige Komponente Verwendung fand. Dabei sollte die Substitution an das Lithiumaryl vereinfacht werden, da die Bildung von Lithiumchlorid gegenüber der Bildung von Lithiumhydrid enthalpisch bevorzugt ist. Nach drei Tagen Reaktionszeit konnte das Substitutionsprodukt **4.62** in einer Ausbeute von 91% isoliert werden. Nach nur einem Tag Reaktionszeit konnte eine vergleichbare Ausbeute von 87% erhalten werden. Eine spontane intramolekulare Hydrosilylierung des Imins zum *CycloSiFA*-

Derivat **4.61** trat nicht ein, sodass ein anschließender Ringschluss nötig war. Mutmaßlich wird die Cyclisierung also durch das *in situ* gebildete Lithiumhydrid katalysiert oder ist nur bei geringer sterischer Hinderung möglich.

Im Anschluss wurde ein *Screening* verschiedener Reaktionsbedingungen zur Cyclisierung des Vorläufers **4.62** durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: *Screening* der Reaktionsbedingungen zur intramolekularen Hydrosilylierung des Imins **4.62**.



Eintrag	Katalysator	Ligand	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute [%]
1	–	–	Toluol	80	–
2	–	–	Toluol	100	–
3	–	–	Toluol	150	–
4 ^[a]	(C ₆ F ₅) ₃ B	–	Toluol	80	85
5	(PPh ₃) ₃ RhCl	–	Toluol	RT	–
6	(PPh ₃) ₃ RhCl	PPh ₃	Toluol	RT	–
7	(PPh ₃) ₃ RhCl	PPh ₃	Toluol	40	–
8	(PPh ₃) ₃ RhCl	PPh ₃	Toluol	60	–
9	[Ir(cod)OMe] ₂	–	Toluol	RT	–
10	[Ir(cod)OMe] ₂	Me ₄ phen	Toluol	RT	–
11	[Ir(cod)OMe] ₂	Me ₄ phen	Toluol	40	–
12	[Ir(cod)OMe] ₂	Me ₄ phen	Toluol	60	–
13	H ₂ PtCl ₆ ·6H ₂ O	–	THF	RT	– ^[b]
14	H ₂ PtCl ₆ ·6H ₂ O	–	THF	40	– ^[b]
15	H ₂ PtCl ₆ ·6H ₂ O	–	THF	60	– ^[b]

^[a] Reaktionszeit 90 min; ^[b] Umsatz erkennbar, aber nicht zum gewünschten Produkt.

Zunächst wurde versucht, die Cyclisierung durch Temperaturerhöhung zu erreichen (Einträge 1–3). Dabei wurde das Edukt **4.62** in Toluol als inertes Lösungsmittel gelöst und in Anlehnung an eine Vorschrift von JAMBOR *et al.* für einen Tag bei 80 bis 150 °C gerührt.^[176] Ein Umsatz des Startmaterials konnte nicht beobachtet werden.

^[176] H. Hošnová, M. Novák, L. Dostál, Z. Růžičková, R. Jambor, *Inorg. Chim. Acta* **2016**, 453, 457–462.

Basierend auf einer Publikation von PIERS *et al.* lieferte der Zusatz von 5 mol% einer sehr starken LEWIS-Säure wie Tris(pentafluorphenyl)boran **4.63** ($B(C_6F_5)_3$, BCF) nach 90 Minuten Reaktionszeit den gewünschten Markierungsvorläufer **4.61** in einer Ausbeute von 85% bei einer Ansatzgröße von 263 μmol .^[177] Ein *Scale-Up* der Reaktion auf etwa 4.0 mmol ergab mit einer Katalysatorbeladung von nur 1 mol% nach etwas längerer Reaktionszeit von 2.5 Stunden gleiche Ausbeuten. Nach intensiver Literaturrecherche kann davon ausgegangen werden, dass es sich hier um die erste intramolekulare BCF-katalysierte Hydrosilylierung eines Imins handelt, bei der 1,2-Azasilol-Ringsysteme aufgebaut wurden. Auf den Mechanismus der Reaktion wird nach der Diskussion der Tabelleneinträge eingegangen.

Im Anschluss wurden weitere übergangsmetallkatalysierte Reaktionen getestet, bei denen Reaktionsbedingungen verwendet wurden, die so oder so ähnlich zur Hydrosilylierung von C=C- oder C=Heteroatom-Doppelbindungen eingesetzt wurden. Es wurden der WILKINSON-Katalysator $(PPh_3)_3RhCl$, der zuvor eingesetzte Iridiumkomplex $[Ir(cod)OMe]_2$ und Hexachloroplatinsäure Hexahydrat ($H_2PtCl_6 \cdot 6H_2O$) eingesetzt.^[178] Dabei zeigten der Rhodium- und der Iridiumkomplex mit und ohne Zusatz eines Liganden keine Aktivität (Einträge 5–12).

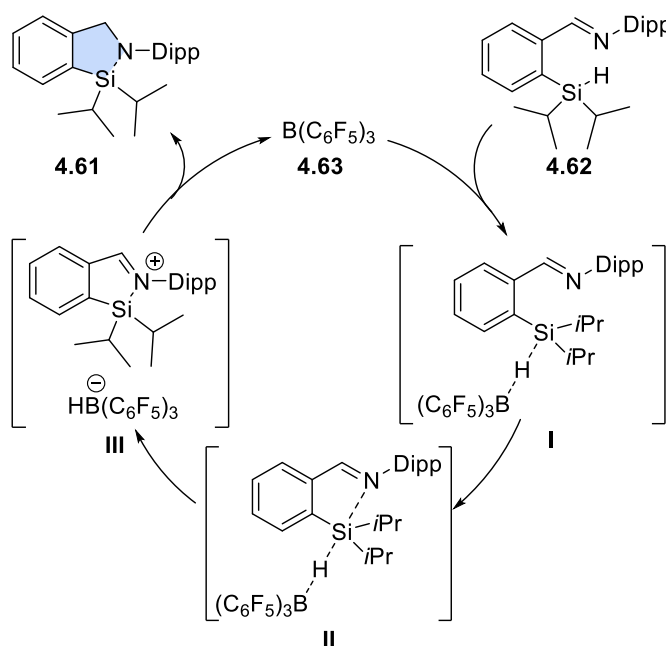
In den Einträgen 13 bis 15 sind die Reaktionen mit dem Platinkomplex dargestellt. Die Reaktionen wurden parallel in THF durchgeführt, wobei sich bereits bei Raumtemperatur vollständiger Umsatz des Eduktes **4.62** beobachten ließ. Neben der wahrscheinlichen Instabilität möglicher Cyclisierungsprodukte unter den Reaktionsbedingungen traten dabei eine Vielzahl von Nebenreaktionen ein.^[179] Durch eine säulenchromatographische Reinigung konnte nur eine Fraktion isoliert werden, dessen NMR-Spektren für eine Desilylierung am Arylrückgrat sprachen. So muss es hier ebenfalls zum Teil zu einer C–Si-Bindungsspaltung gekommen sein, doch wurde hier statt eines Phenols die zu erwartende C–H-Bindung aufgebaut. Da dieses Reaktionsprodukt jedoch nur in Spuren erhalten werden konnte, wurde auf weitere Testreaktionen mit dem Platin-Katalysator verzichtet.

^[177] D. J. Parks, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9440–9441.

^[178] a) A. J. Chalk, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 207–213; b) K. A. Andrianov, M. I. Filimonova, V. I. Sidorov, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *144*, 27–32; c) I. Takei, Y. Nishibayashi, Y. Arikawa, S. Uemura, M. Hidai, *Organometallics* **1999**, *18*, 2271–2274; d) J. L. Speier, J. A. Webster, G. H. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 974–979.

^[179] I. Ojima, T. Kogure, Y. Nagai, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *27*, 2475–2478.

Durch das *Screening* konnten Reaktionsbedingungen gefunden werden, die eine erfolgreiche Cyclisierung ermöglichten. Durch die zweistufige Reaktionsführung war es möglich, die Ausbeute des *CycloSiFA*-Derivats **4.61** aus dem Imin **4.53** von 8% auf 77% zu steigern. Die Gesamtausbeute für die Synthese des Dipp-substituierten Markierungsvorläufers **4.61** über drei Reaktionsschritte betrug 69%. Der Mechanismus der BCF-katalysierten intramolekularen Hydrosilylierung als Schlüsselschritt zur Darstellung der *CycloSiFA*-Verbindungen ist in Schema 4.16 abgebildet.^[180]



Schema 4.16: Reaktionsmechanismus der BCF-katalysierten intramolekularen Hydrosilylierung des Imins **4.62** zur Darstellung der *CycloSiFA*-Verbindung **4.61**.^[180]

Im ersten Schritt koordiniert der Bor-Katalysator **4.63** an das hydridische Wasserstoffatom des Silans **4.62**. Dabei wird die Si–H-Bindung aktiviert (**I**) und eine intramolekulare Koordination des Imin-Stickstoffatoms an das Siliciumatom ermöglicht (**II**). In der Folge ist das BCF als sehr starke LEWIS-Säure in der Lage, das Hydridion heterolytisch vom Siliciumatom abzuspalten. Dabei wird die Silylgruppe auf das LEWIS-basische Stickstoffatom übertragen. Es bildet sich ein Iminiumion, das als Ionenpaar **III** vorliegt und folglich durch einen Hydridtransfer zum Imin-Kohlenstoffatom in das hydrosilylierte Produkt **4.61** überführt wird. Dabei bildet sich der aktive Katalysator **4.63** zurück und steht der Reaktion erneut zur Verfügung.^[180]

^[180] a) M. Novák, H. Nošnová, L. Dostál, B. Glowacki, K. Jurkschat, A. Lyčka, Z. Ruzickova, R. Jambor, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3074–3083; b) D. J. Parks, J. M. Blackwell, W. E. Piers, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090–3098; c) S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6086–6089; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5997–6000.

Da die *CycloSiFA*-Verbindung **4.61** als kristalliner Feststoff vorlag, konnte die Molekülstruktur mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden. Die Verbindung kristallisierte in der monoklinen Raumgruppe $I_{2/m}$ mit vier Formeleinheiten pro Elementarzelle (Abbildung 4.9).

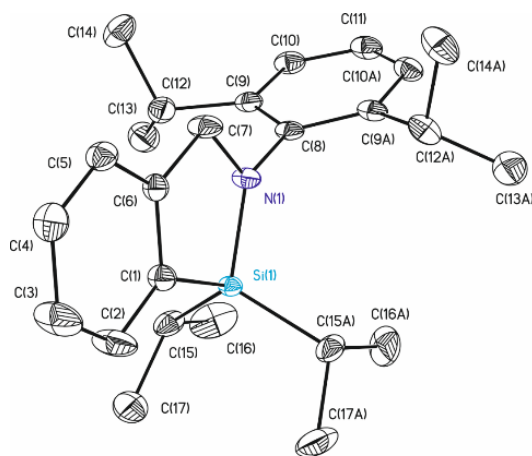


Abbildung 4.9: Molekülstruktur des *CycloSiFA*-Derivats **4.61**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die geometrischen Parameter um das Siliciumatom der *CycloSiFA*-Verbindung **4.61** sind vergleichbar mit dem von JAMBOR *et al.* publizierten Diphenyl-Azasilol **4.54**.^[169] Die Bindungswinkel am Siliciumatom weichen stark von einer idealen tetraedrischen Geometrie ab. So beträgt etwa der N(1)–Si(1)–C(1)-Winkel $91.55(8)^\circ$, wobei der C(15)–Si(1)–C(15A)-Winkel $113.43(9)^\circ$ beträgt. Weitere ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 4.2 dargestellt.

Tabelle 4.2: Ausgewählte Bindungsparameter des *CycloSiFA*-Derivats **4.61**.

Bindungslängen d [Å]		Bindungswinkel \angle [°]	
Si(1)–N(1)	1.7469(15)	C(1)–Si(1)–C(15)	111.60(6)
Si(1)–C(1)	1.8660(19)	C(1)–Si(1)–C(15A)	111.61(6)
Si(1)–C(15)	1.8842(14)	N(1)–Si(1)–C(15)	113.38(5)
Si(1)–C(15A)	1.8842(14)	N(1)–Si(1)–C(15A)	113.38(5)
		C(7)–N(1)–Si(1)	114.13(12)
		C(6)–C(7)–N(1)	109.05(15)
		C(1)–C(6)–C(7)	115.69(16)
		Si(1)–C(1)–C(6)	109.58(13)

Edukt **4.62** und Produkt **4.61** der Cyclisierungsreaktion sind trotz gleicher Summenformel gut voneinander unterscheidbar. Bei Reaktionskontrollen mittels Dünnschicht-

chromatographie nimmt die Polarität der Verbindung stark ab, sodass der R_f -Wert (*retarding-front*) des Produktpots ansteigt. Wird Aluminiumoxid als stationäre Phase gewählt, kann bei vollständigem Umsatz nur ein Spot beobachtet werden. Kommt stattdessen Kieselgel zum Einsatz, werden durch die Säurelabilität schwache Spots des geöffneten Silanols deutlich unterhalb des Produkts **4.61** beobachtet. Eine Produktcharakterisierung konnte nicht nur durch Änderungen im $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum durchgeführt werden, bei der sich der Wert der chemischen Verschiebung von $\delta = 3.2$ auf $\delta = 10.9$ veränderte. Auch in den ^1H - und $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren des Produkts ließ sich ein Verschwinden der Imin- und Si–H-Signale bei gleichzeitigem Auftauchen einer gesättigten CH_2 -Gruppe beobachten.

Zusätzlich konnte eine weitere Beobachtung gemacht werden, die sich bei allen in dieser Dissertation dargestellten *CycloSiFA*-Verbindungen mit Dipp-Substituenten widerspiegelte. So war es möglich, in den ^1H - und $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren eindeutig zwischen cyclisierter und offenkettiger Struktur zu unterscheiden. Dafür genügte eine Betrachtung der Signale der CH_3 -Gruppen aus den Isopropylsubstituenten des Diisopropylanilin-Restes. Im ^1H -NMR-Spektrum wird für diese Signale aufgrund der chemischen und magnetischen Äquivalenz sowie der Kopplung zur benachbarten CH-Einheit nur ein Dublett erwartet. Dies ist allerdings nur bei den geöffneten Verbindungen der Fall. Bei den *CycloSiFA*-Bausteinen zeigte sich eine Verdopplung des Signalsatzes der betrachteten CH_3 -Gruppen. Es wurden zwei benachbarte Dubletts sichtbar, die sich bei einigen Derivaten zu einem Pseudo-Triplett überlagerten. Ausschnitte aus ^1H -NMR-Spektren der cyclischen und offenkettigen Verbindungen **5.65** und **5.66**, die im nachfolgenden Kapitel 5 näher erläutert werden und in denen diese Unterschiede gut zu erkennen sind, sind exemplarisch in Abbildung 4.10 dargestellt.

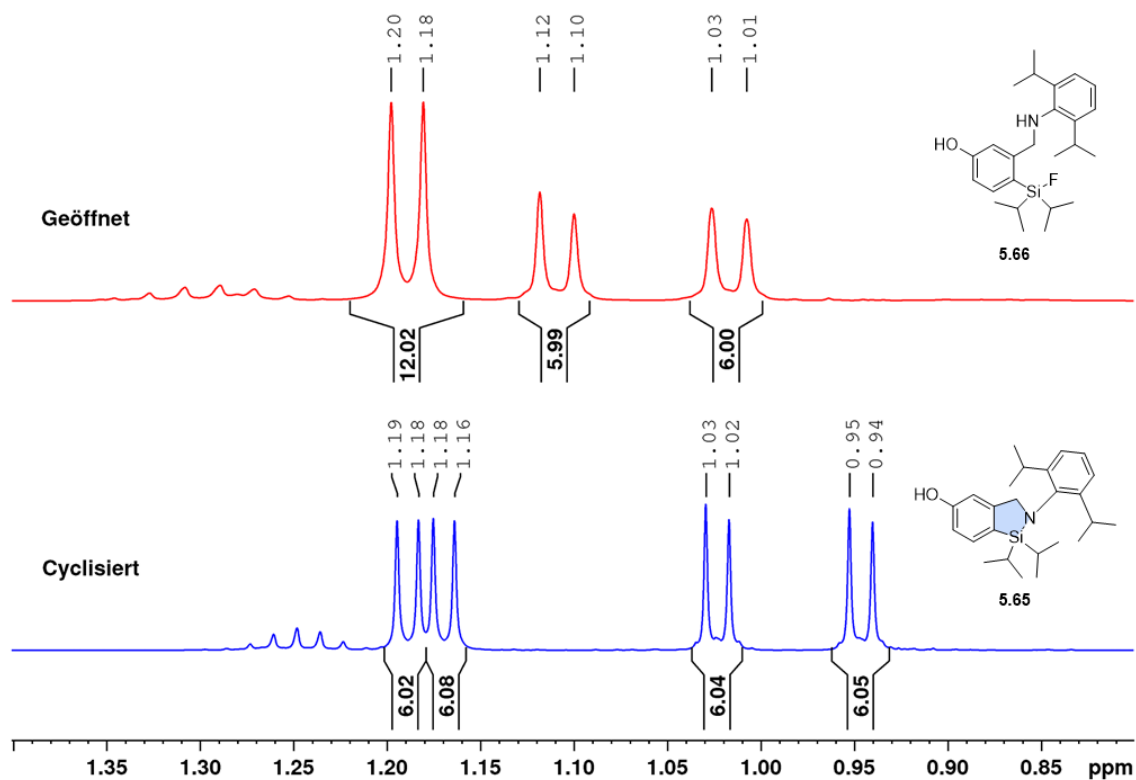


Abbildung 4.10: Ausschnitte der ¹H-NMR-Spektren des *CycloSiFA*-Derivats **5.65** (blau) und einer offenkettigen Verbindung **5.66** (rot).

Die beiden Signale im Hochfeld der abgebildeten Spektren sind den CH₃-Gruppen der Isopropylreste am Siliciumatom zuzuschreiben und zeigen bei geöffneter und cyclisierter Struktur zwei Signale. Sie können dementsprechend nicht als Indikator einer Cyclisierung dienen.

Im ¹H-entkoppelten ¹³C-NMR-Spektrum würde nach dem gleichen Grundsatz nur ein Singulett für die Gesamtheit der Dipp-CH₃-Gruppen zu sehen sein. Erneut lässt sich in den cyclisierten Verbindungen jedoch eine Verdopplung der Signale beobachten. Im ¹³C{¹H}-NMR-Spektrum entstanden zwei Singuletts, die den betrachteten CH₃-Gruppen zugeordnet werden konnten (Abbildung 4.11).

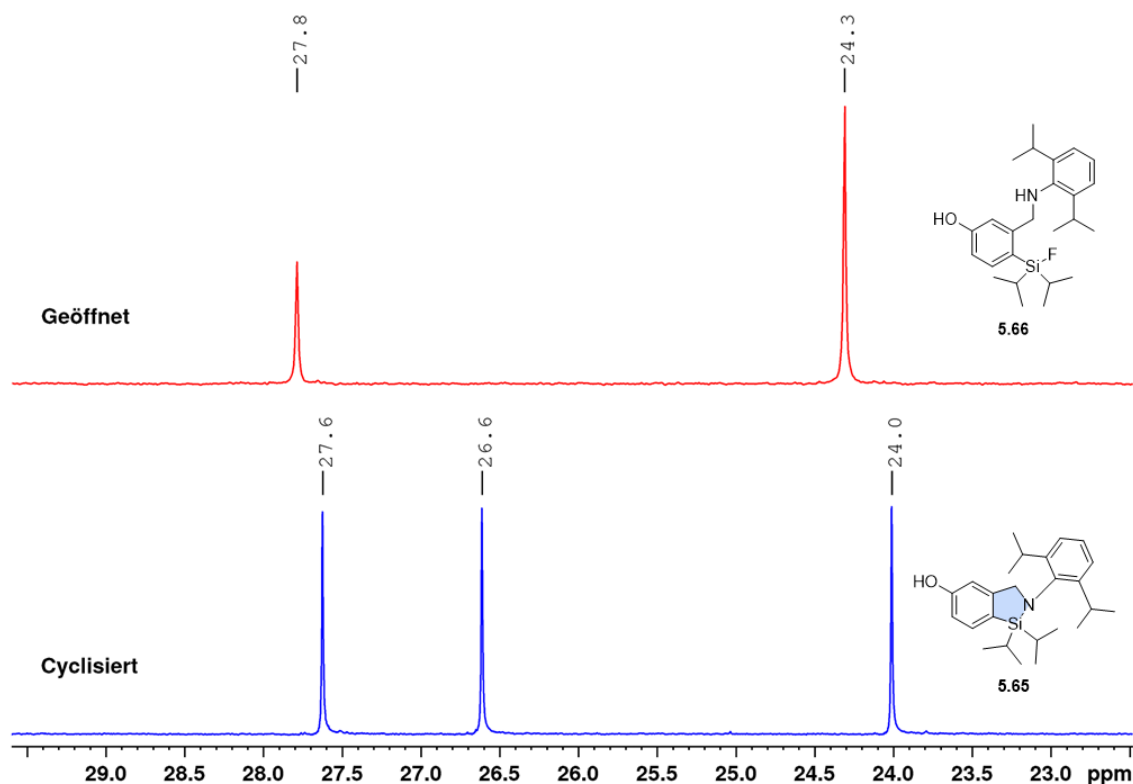


Abbildung 4.11: Ausschnitte der $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren des *CycloSiFA*-Derivats **5.65** (blau) und einer offenkettigen Verbindung **5.66** (rot).

Im dargestellten Beispiel wurden aus dem einen Signal bei $\delta = 24.3$ Signale bei $\delta = 26.6$ und 24.0 . Die tieffeldigen Signale bei $\delta = 27.8$ und 27.6 gehören zum den Kohlenstoffatomen der benachbarten CH-Gruppe an den Isopropylgruppen des Dipp-Restes und spalten nicht auf.

Diese Beobachtung lässt sich damit erklären, dass die CH_3 -Gruppen des Dipp-Substituenten nach der Cyclisierung nicht mehr äquivalent sind. Die freien Drehbarkeiten um die $\text{N}-\text{C}_{\text{Ar}}$ -Bindung und die $\text{HC}-\text{C}_{\text{Ar}}$ -Bindungen am Dipp-Substituenten sind durch die sterisch anspruchsvolle Umgebung dermaßen eingeschränkt, dass die beiden CH_3 -Gruppen an den jeweiligen Isopropyl-Fragmenten unterschiedliche chemische Umgebungen besitzen. Zwei der CH_3 -Gruppen zeigen in Richtung des sterisch anspruchsvoll substituierten Siliciumatoms (CH_3^{b}), wobei die beiden anderen von diesem abgewandt sind (CH_3^{a} , Abbildung 4.12).

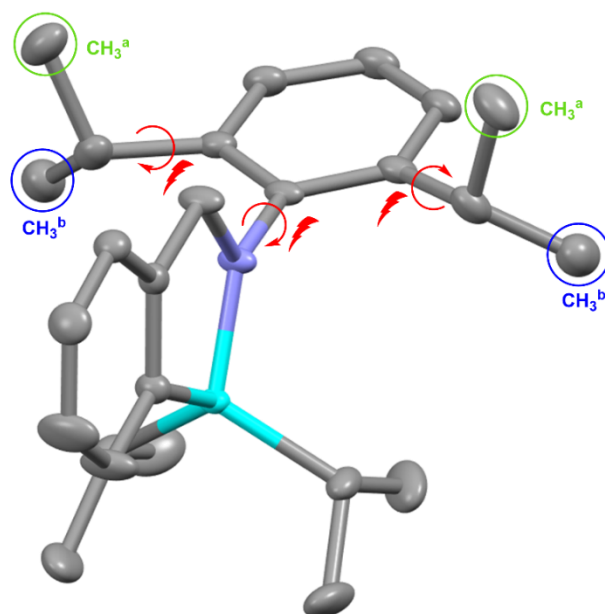


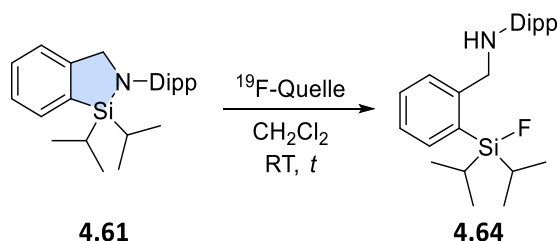
Abbildung 4.12: Darstellung der Molekülstruktur der *CycloSiFA*-Verbindung **4.61** mit eingeschränkter Rotation um Einfachbindungen und Markierung resultierender nicht äquivalenter CH₃-Gruppen des Dipp-Substituenten (grau: Kohlenstoffatome, türkis: Siliciumatom, mittelblau: Stickstoffatom).

Mittels NOESY-NMR-Spektroskopie (*nuclear OVERHAUSER enhancement and exchange spectroscopy*) gelingt sogar die Zuordnung der doppelten Signalsätze zu den einzelnen CH₃-Gruppen, indem die Kopplung über den Raum zwischen der CH₂-Gruppe am Azasilol-Rückgrat und den Dipp-CH₃-Gruppen betrachtet wird. Die genaue Zuordnung der Signale ist im experimentellen Teil dieses Kapitels aufgeführt. Bei einer ausreichend hohen Rotationsbarriere oberhalb von etwa 100 kJ·mol⁻¹, die hier erreicht sein sollte, wäre es möglich, bei Raumtemperatur stabile Atropisomere der *CycloSiFA*-Verbindungen zu isolieren, falls ein weiterer Substituent am Dipp-Rest eingeführt wird, sodass dieser selbst unsymmetrisch substituiert ist. Daraus würden zwei nicht identische Verbindungen mit einer Chiralitätsachse resultieren, die nur durch die eingeschränkte Drehbarkeit existieren.^[181]

^[181] K.-H. Hellwich, *Stereochemie Grundbegriffe*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **2002**.

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese des ersten *CycloSiFA*-Derivats **4.61** wurden Testreaktionen zur Optimierung der Fluorierung durchgeführt. Die Reaktionen wurden zum Großteil von JENS BITTERMANN während seiner Masterarbeit bei Raumtemperatur in Dichlormethan getestet und sind in Tabelle 4.3 aufgeführt.

Tabelle 4.3: *Screening* und Optimierung der Fluorierungsreaktion des Markierungsvorläufers **4.61**.



Eintrag	[¹⁹ F]-Quelle	Additiv	t	Ausbeute [%]
1	HF (aq.)	–	10 min	quant.
2	HF-py	–	10 min	quant.
3	Et ₃ N·3HF	–	2 h	95
4 ^[a]	BF ₃ ·OEt ₂	–	2 h	quant.
5 ^[b]	TBAF (1 M in THF)	–	23 h	–
6 ^[b]	TBAF (1 M in THF)	Essigsäure ^[c]	3 h	–
7 ^[b]	TBAF (1 M in THF)	Oxalsäure ^[c]	90 min	66
8 ^[b]	[K ⁺ < K222] ¹⁹ F ⁻	–	20 h	–
9 ^[b]	[K ⁺ < K222] ¹⁹ F ⁻	Essigsäure ^[c]	22 h	–
10 ^[b]	[K ⁺ < K222] ¹⁹ F ⁻	Essigsäure ^[d]	20 h	–
11 ^[b]	[K ⁺ < K222] ¹⁹ F ⁻	Oxalsäure ^[c]	2 h	–

^[a] Bei 30 °C; ^[b] Ultraschallbeschallung für 5 min nach Zugabe; ^[c] 0.5 M in H₂O; ^[d] Eisessig.

Alle gezeigten Reaktionen wurden im Anschluss an die Reaktion wässrig aufgearbeitet, wenn Umsatz beobachtet werden konnte. Dabei wurden zunächst HF-haltige Reagenzien getestet, da diese bereits bei der Modellverbindung **4.54** mit Phenylsubstituenten zur Ringöffnung führten, das Reaktionsprodukt jedoch unter den Bedingungen direkt zum Silanol **4.56** hydrolysierte. Eintrag 1 zeigt die Reaktion mit konzentrierter Flusssäure (2.0 Äq.), die nach erfolgreicher Ringöffnung keinerlei Koppelprodukte bilden sollte, die entfernt werden müssten. Dabei gelang es, die gewünschte [¹⁹F]SiFA-Verbindung **4.64** nach nur zehn Minuten Reaktionszeit in quantitativer Ausbeute zu erhalten. Die Reaktion lief ohne Bildung von Nebenprodukten ab und das Organofluorsilan war unter den wässrigen Reaktionsbedingungen und während der wässrigen Aufarbeitung hydrolytisch stabil.

Übertragen auf den Isotopenaustausch der klassischen SiFA-Verbindungen im *Labeling* bedeutet dieses Ergebnis, dass hier quantitativ ein *gelabelter Radiotracer* mit nur zwei Äquivalenten einer Fluoridquelle entstehen würde, während durch die Gleichgewichtsreaktion nur ein theoretisches Maximum von 67% erreicht werden könnte.

Durch zwei Äquivalente des Fluorwasserstoff-Pyridin Komplexes (HF·py) gelang ebenso eine Fluorierung quantitativ innerhalb von zehn Minuten (Eintrag 2), während bei der Verwendung von drei Äquivalenten Triethylamin-Trihydrofluorid (Et₃N·3HF) die Reaktionszeit auf zwei Stunden erhöht werden musste, um das Produkt **4.64** in einer Ausbeute von 95% zu generieren (Eintrag 3).

Bortrifluorid-Diethyletherat (BF₃·Et₂O) führte ebenfalls nach zwei Stunden zu quantitativer Ausbeute, wobei die Reaktionstemperatur auf 30 °C erhöht wurde. Jedoch war bei der Reaktion mit vier Äquivalenten ein größerer Überschuss des Reagenzes nötig, um vollständigen Umsatz zu erzielen (Eintrag 4).

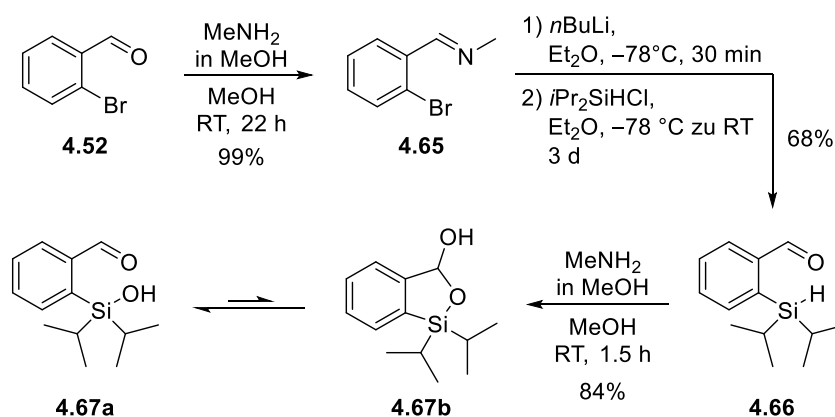
Im Anschluss wurden für gewöhnlich in der Radiofluorierung verwendete Bedingungen getestet.^[25,90a] Dabei konnte mit einem Äquivalent TBAF auch nach fast einem Tag Reaktionszeit kein Umsatz beobachtet werden. Der Zusatz verdünnter Essigsäure sowie die Beschallung mit Ultraschall zu Beginn der Reaktion zeigten ebenfalls keine Wirkung (Einträge 5, 6). Erst die Zugabe einer wässrigen Lösung von Oxalsäure mit Ultraschallbeschallung führte nach 90 min Reaktionszeit zu einer Produktbildung in einer Ausbeute von 66% der SiFA-Verbindung **4.64** (Eintrag 7).

In den Einträgen 8 bis 11 wurden Bedingungen getestet, in denen die Nucleophilie von Fluoridionen durch den Zusatz von *Kryptofix*[®] 2.2.2 gesteigert wurde. Es zeigte sich, dass neben dem Zusatz verdünnter Säuren selbst die Anwesenheit von Eisessig (4.0 Äq.) unter Ultraschallbeschallung nicht zur gewünschten Bindungsspaltung ausreichte. Die Stabilität des *CycloSiFA*-Derivats **4.61** unter den schwach sauren Bedingungen mit konzentrierter Essigsäure war unerwartet, berücksichtigt man die bereits auf schwach saurem Kieselgel einsetzende Ringöffnung.

Insgesamt konnte in den Testreaktionen gezeigt werden, dass sich die *CycloSiFA*-Verbindung **4.61** unter verschiedenen Bedingungen spalten lässt. Neben den Fluorwasserstoff-haltigen Reagenzien war eine Reaktion auch mit TBAF und Oxalsäure möglich, was eine Kompatibilität zu etablierten *Labeling*-Protokollen zeigte. Allerdings schien der Zusatz schwacher Säuren als Additiv dabei unabdingbar zu sein. Bemerkenswert

zeigte sich hier die Testreaktion mit TBAF allein. Im Unterschied zum Diphenyl-Azasilol **4.54** kam es hier zu keiner Reaktion. Weder die Si–N- noch die Si–C_{Ar}-Bindung konnte gespalten werden. Das Ausbleiben einer Reaktion lieferte den Hinweis, dass für die Phenolbildung **4.57** mehr als ein aromatischer Substituent am Siliciumatom vorhanden sein muss. Nicht zuletzt ebnete die Stabilität der *CycloSiFA*-Verbindung **4.61** mit TBAF den Weg für die Synthese substituierter Derivate, sodass eine weitere Funktionalisierung zur Synthese potenzieller Radiopharmaka ermöglicht wird. Auch das bei der Ringöffnung entstehende sekundäre Amin böte die Möglichkeit einer nachfolgenden Funktionalisierung.

Anschließend wurde versucht, weitere *CycloSiFA*-Derivate mit sterisch weniger anspruchsvollen Resten am Stickstoffatom herzustellen. Dafür wurde die optimierte Synthesestrategie auf weitere Imine übertragen. Das Ziel dabei war es, durch Verwendung kleinerer Reste die Wasserlöslichkeit der Azasilole nicht unnötig zu verringern und medizinische Anwendungen zu vereinfachen. In Schema 4.17 ist der dazugehörige Syntheseversuch einer Methyl-substituierten *CycloSiFA*-Verbindung **4.29**, entsprechend der zu Beginn verfolgten Zielverbindung **4.29**, dargestellt.



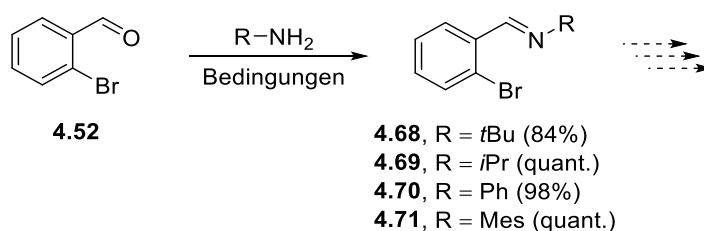
Schema 4.17: Testreaktionen zur Synthese des Methyl-substituierten *CycloSiFA*-Derivats **4.29**.

Im ersten Schritt wurde das Methylimin **4.65** aus der Ausgangsverbindung 2-Brombenzaldehyd **4.52** und einer Lösung von Methylamin in Methanol gewonnen. Nach 22 Stunden Reaktionszeit konnte das Produkt in einer Ausbeute von 99% isoliert werden. Die anschließende Lithiierung und Substitution mit Chlordiisopropylsilan führte zur Bildung eines Substitutionsproduktes. Bei der nötigen Aufreinigung auf neutralem Aluminiumoxid erwies sich das Methylimin jedoch als nicht stabil. Es kam zu einer Spaltung der Iminfunktion, wobei der silylierte Benzaldehyd **4.66** entstand und in einer Ausbeute von 68% isoliert werden konnte. Formell betrachtet diente das Imin in dieser Reaktion als Schutzgruppe für

den Aldehyd, welcher unter den Reaktionsbedingungen mit Butyllithium eine Additionsreaktion eingehen könnte.

Einen Versuch, aus dem Benzaldehyd **4.66** erneut ein Methylimin durch eine Wiederholung des ersten Reaktionsschrittes zu erzeugen, schlug fehl. Bei der Zugabe geringster Mengen der basischen Methylamin-Lösung setzte eine lebhafte Gasentwicklung ein. Durch die Reaktion der protischen Lösungsmittel mit dem hydridischen Wasserstoffatom am Silan wurde gasförmiger Wasserstoff freigesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel konnte das Silanol **4.67a** erhalten werden, das im Gleichgewicht mit dem cyclischen Silyl-Halbacetal **4.67b** etwa im Verhältnis 11:1 vorlag. Die Tautomere konnten innerhalb einer NMR-spektroskopischen Probe nachgewiesen werden und die spektroskopischen Daten deckten sich mit den Literaturdaten.^[171]

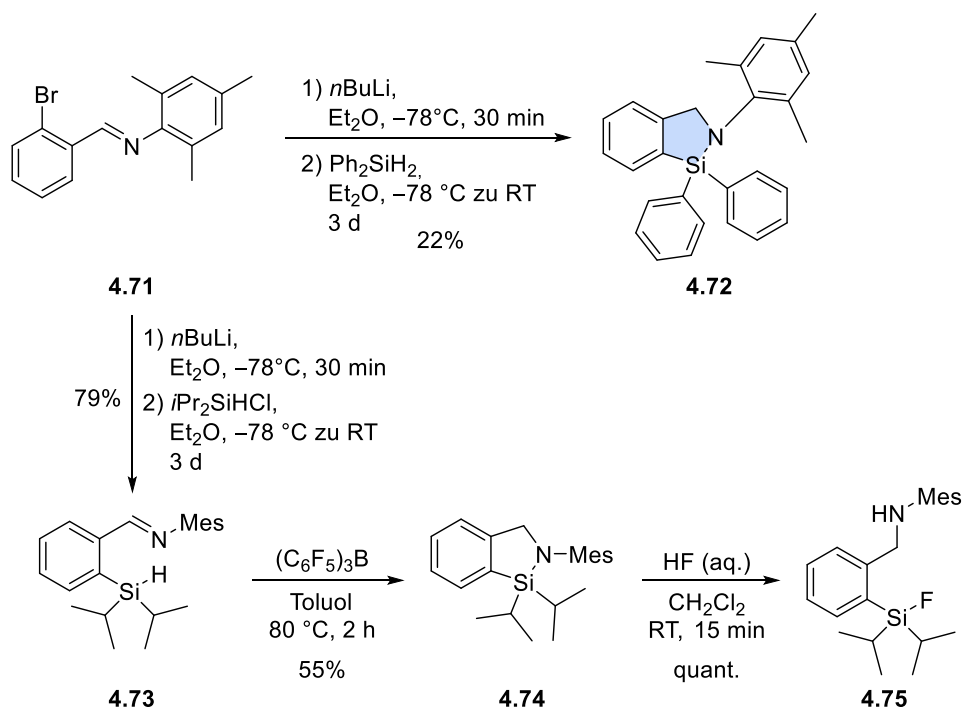
Schließlich wurden die Reaktionsschritte mit weiteren aromatischen und aliphatischen Imin-Substituenten durchgeführt. Die Synthese der *tert*-Butyl-, Isopropyl-, Phenyl- und Mesityl-substituierten Imine (**4.68–4.71**) gelang über ähnliche Reaktionsbedingungen in Ausbeuten von mindestens 84% (Schema 4.18).



Schema 4.18: Bildung aliphatisch- und aromatisch-substituierter Imine aus dem Benzaldehyd **4.52**.

Die Weiterreaktionen der *tert*-Butyl-, Isopropyl- und Phenyl-derivate verliefen dabei analog zum Methylimin **4.65**. Substitutionen am Aromaten waren möglich, doch trat bei der Reinigung der Rohprodukte stets Zersetzung zum Benzaldehyd **4.66** ein. Versuche, eine Cyclisierung ohne vorherige säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukt-Gemisches durchzuführen, führten nicht zur Bildung des Cyclisierungsprodukts, weshalb auf weitere Reaktionen verzichtet wurde.

Für das Mesitylimin **4.71** stellte sich eine Weiterreaktion als umsetzbar heraus. Es wurde sowohl das Diphenyl-Azasilol **4.72**, als auch eine weitere *CycloSiFA*-Verbindung **4.74** erhalten (Schema 4.19).



Schema 4.19: Reaktionssequenz zur Darstellung des Mesityl-*CycloSiFA*-Derivats **4.74** und anschließende Ringöffnungsreaktion.

Die Reaktionsausbeuten waren dabei, mit Ausnahme der Fluorierung, stets unterhalb der der Dipp-SiFA-Verbindung **4.61**, was vermuten lässt, dass sterisch anspruchsvolle, aromatische Substituenten am Amin-Stickstoffatom nötig sind, um stabile *CycloSiFA*-Derivate zu bilden.

Die Synthese des Diphenyl-Derivats **4.72** war in einer Ausbeute von 22% möglich, 31% niedriger verglichen mit dem Dipp-Analogon **4.54**. Die BCF-katalysierte Cyclisierung des Silans **4.73** ergab bei 80 °C über zwei Stunden eine Ausbeute von 55%. Durch eine Temperaturerhöhung um nur 5 °C auf 85 °C sank die Ausbeute des Mesityl-*CycloSiFA*-Derivats **4.74** drastisch auf 29% ab. Eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse der Verbindung war nicht möglich, da es sich um ein hochviskoses Öl handelte, das erst nach tagelanger Lagerung im Gefrierschrank zu einem Feststoff erstarrte. Diese Eigenschaft zeichnete auch alle fluorierten Derivate aus, die sich, wenn überhaupt, erst nach langer Zeit als Reinstoff im Gefrierschrank verfestigten.

Eine anschließende Fluorierung mit konzentrierter Flusssäure ergab nach 15 Minuten die fluorierte Verbindung **4.75** in quantitativer Ausbeute. Die Fähigkeit der *CycloSiFA*-Verbindung **4.74** zur Ringöffnung mit Fluoridquellen veränderte sich durch den veränderten Substituenten also nicht.

Drei weitere Reaktionsbedingungen zur Fluorierung des Mesityl-Derivats sind in Tabelle 4.4 dargestellt. Neben dem HF-Pyridin-Komplex zeigte sich die Kombination aus TBAF, Oxalsäure und Ultraschall erneut als Alternative zur Ringöffnung, auch wenn die Ausbeute an **4.75** mit 57% etwas geringer ausfiel (Einträge 1 und 2). Kaliumfluorid, *Kryptofix*[®] 2.2.2, Essigsäure und Ultraschall zeigten sich erneut wirkungslos (Eintrag 3).

Tabelle 4.4: Weitere getestete Fluorierungsbedingungen des Mesityl-*CycloSiFA*-Derivats **4.74**.

Eintrag	[¹⁹ F]-Quelle	Additiv	t	Ausbeute [%]
1	HF·py	–	10 min	quant.
2 ^[a]	TBAF (1 M in THF)	Oxalsäure ^[b]	2 h	57
3 ^[a]	[K ⁺ C K222] ¹⁸ F ⁻	Essigsäure ^[b]	22 h	–

^[a] Ultraschallbeschallung für 5 min nach Zugabe; ^[b] 0.5 M in H₂O.

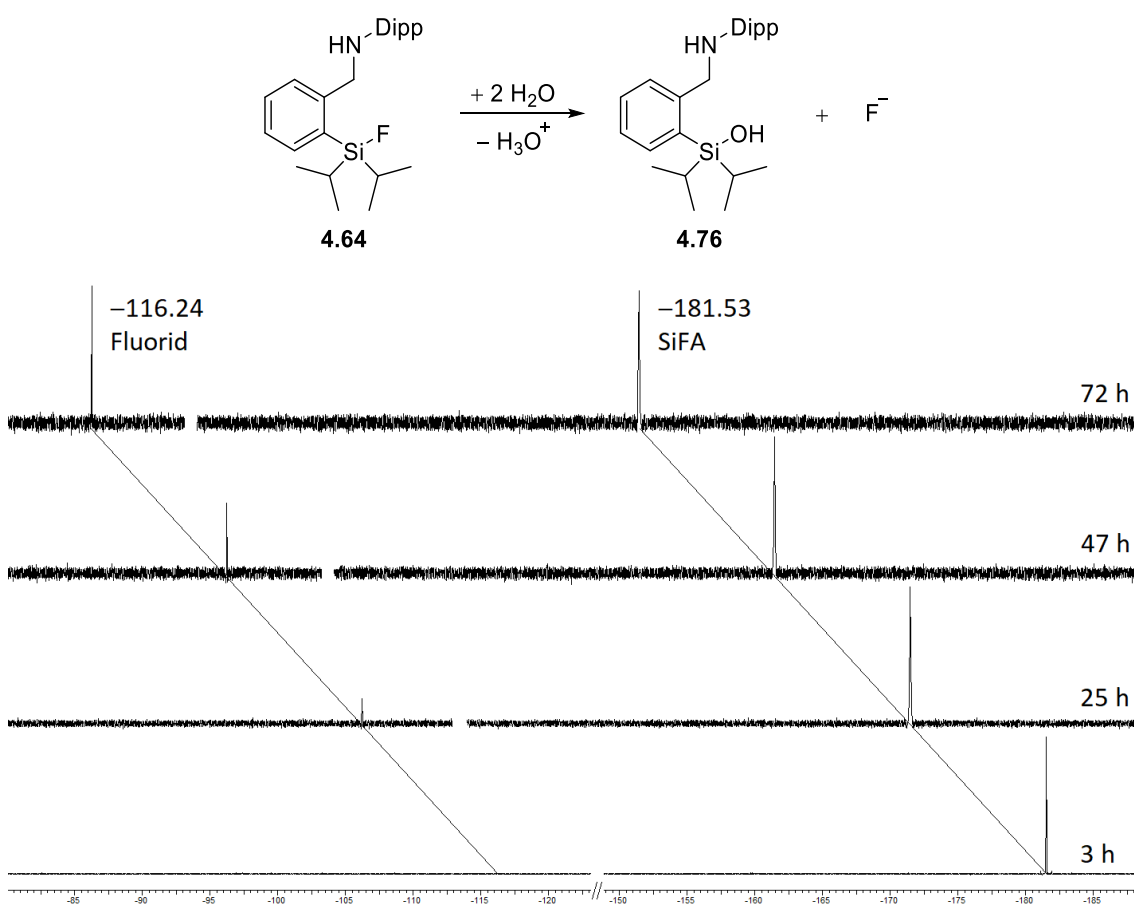
Das Mesityl-*CycloSiFA*-Derivat **4.74** konnte in einer Gesamtausbeute von 43% über drei Schritte synthetisiert werden, also 26% weniger als das Dipp-substituierte *CycloSiFA*-Derivat **4.61**. Da sich die Mesityl-Verbindungen als weniger stabil während der Synthese erwies, und sich gleichzeitig keine Verbesserung in der Ringöffnung durch Fluoridquellen herausstellte, wurden alle weiteren *CycloSiFA*-Derivate als Dipp-substituierte Verbindungen dargestellt.

Betrachtung der hydrolytischen Stabilität fluorierter *CycloSiFA*-Verbindungen

Versuche zur Messung der hydrolytischen Stabilität des Dipp-substituierten [¹⁹F]SiFA-Derivats **4.64** durch ¹⁹F-NMR-Messreihen wurden von JENS BITTERMANN durchgeführt. Dadurch sollte ein Vergleich zwischen dem Substitutionsmuster am geöffneten *CycloSiFA*-Derivat und der literaturbekannten Modellstruktur **3.3**, die eine Methylgruppe in *ortho*-Position des Arylrückgrats trägt, ermöglicht werden. Im Rahmen eines *Screenings* geeigneter Lösungsmittelkombinationen, wie bereits in Kapitel 3.3 gezeigt, eignete sich eine Lösung von deuteriertem DMSO und wässriger Phosphat-Pufferlösung mit pH = 7 im Verhältnis 2:1 am

besten für die Messungen. Bis auf eine leichte Trübung, die ihre Intensität während der Messzeit nicht veränderte, löste sich die Verbindung. Allerdings konnte am Ende der Messungen ein wenig Bodensatz beobachtet werden, bei dem es sich um den Anteil des während der Reaktion gebildeten hydrolysierten Silanols **4.76** handeln müsste.

Das Fortschreiten der Hydrolyse wurde im Abstand von etwa 24 Stunden ermittelt. Dabei zeigte sich die Hydrolyse, analog zu den Neopentyl-SiFA-Derivaten, an der Ausbildung eines Signals bei $\delta = -116.2$, welches der Region solvatisierter Fluoridionen entsprach. Zugleich nahm der Anteil der Ausgangsverbindung **4.64** bei $\delta = -181.5$ ab. Die Spektren der Messreihe sind in Schema 4.20 dargestellt.



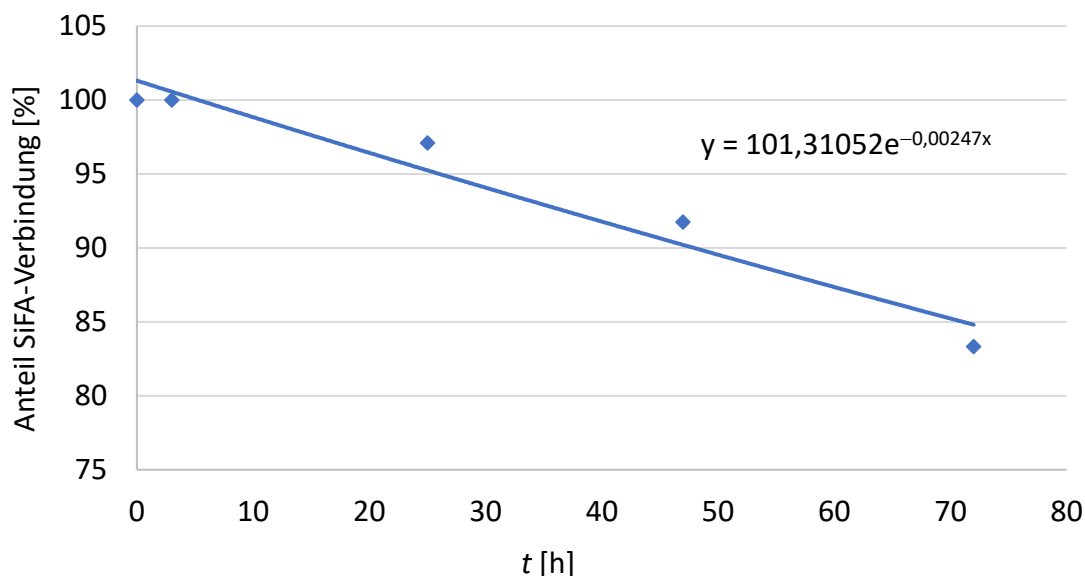
Schema 4.20: ^{19}F -NMR-spektroskopischer Verlauf der betrachteten Hydrolysereaktion des ^{19}F -SiFA-Derivats **4.64** zum Silanol **4.76** und freien Fluorid-Ionen in $\text{DMSO-d}_6/\text{pH7-Phosphatpuffer}$ (2:1) bei $T = 25^\circ\text{C}$.

Nach einer Normierung des SiFA-Integrals auf einen Wert von Eins konnte aus den Integralwerten der Signale die prozentuale Zusammensetzung für jedes Spektrum berechnet werden. Die Messwerte sind in Tabelle 4.5 aufgelistet.

Tabelle 4.5: Messwerte zur experimentellen Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeiten von Verbindung **4.64**.

Eintrag	t [h]	Integralwert Hydrolyseprodukt	Anteil Fluorid-Ion [%]	Anteil SiFA-Verbindung 4.64 [%]
1	0	0	0	100
2	3	0	0	100
3	25	0.03	2.91	97.09
4	47	0.09	8.26	91.74
5	72	0.20	16.67	83.33

Durch eine graphische Auftragung des Anteils der SiFA-Verbindung **4.64** gegen die Zeit und exponentieller Regression der Messwerte konnte die experimentelle Zerfallskurve bestimmt werden (Abbildung 4.13).


Abbildung 4.13: Graphische Auftragung des Anteils der SiFA-Verbindung **4.64** gegen die Zeit aus den experimentell erhaltenen NMR-spektroskopischen Daten der Hydrolysemessung zur Ermittlung der hydrolytischen Halbwertszeit $t_{1/2}$.

Zur Ermittlung der hydrolytischen Halbwertszeit wurde die Gleichung für $y = 50$ gelöst. Dabei wurde ein Wert von $x = t_{1/2} = 286$ h erhalten. Ein Vergleich mit den Literaturdaten für die SiFA-Verbindung **3.3** mit vergleichbarem Substitutionsmuster zeigt einen Wert in der gleichen Größenordnung von $t_{1/2} = 302$ h.^[144] Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Messmethoden (NMR- und HPLC-Analytik) und der verschiedenen Lösungsmittel (DMSO- d_6 und Acetonitril) passen die Werte sehr gut zusammen. Die fluorinierten *CycloSiFA*-Bausteine sollten demnach eine hinreichende hydrolytische Stabilität für *in vivo*-Anwendungen

besitzen, auch wenn die Werte der am Siliciumatom sterisch noch gehinderten Derivate **3.1** und **3.2**, wie zu erwarten war, nicht erreicht werden konnten (Abbildung 4.14).

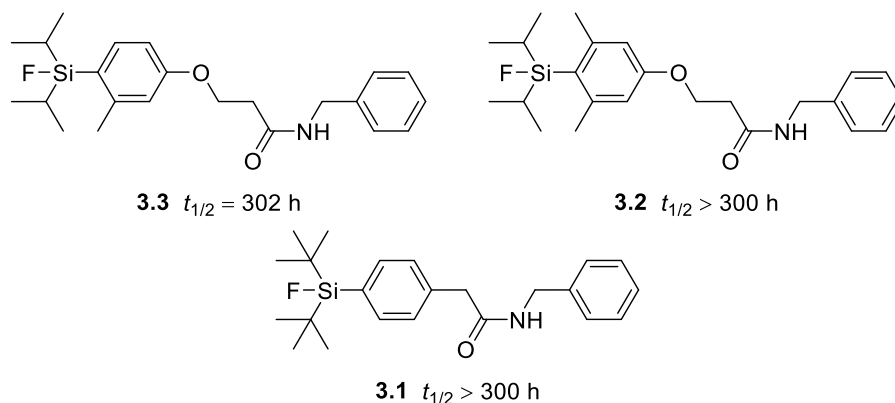


Abbildung 4.14: Vergleich der experimentellen hydrolytischen Halbwertszeiten stabiler Markierungsvorläufer.^[144]

Im Folgenden wurde, analog zum in Kapitel 3 gezeigten Verfahren, eine Geometrieoptimierung des fluorierten SiFA-Derivats **4.64** durch quantenchemische Methoden durchgeführt. Dafür wurden die Strukturen des potenziellen *Radiotracers* **4.64** und eines Intermediats der Hydrolyse **4.64 ÜZ** berechnet. Die Differenz in der Bindungslänge der Si–F-Bindung zwischen beiden Strukturen lässt dabei Rückschlüsse auf die theoretische hydrolytische Halbwertszeit zu.

Als Ausgangsstruktur für die Rechnung dienten Atomkoordinaten einer substituierten, fluorierten SiFA-Verbindung, die mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse gewonnen wurden. Der Substituent wurde dabei nicht übernommen, da sich dieser weit entfernt von der SiFA-Funktionalität befand und die Rechenzeit nur unnötig verlängern würde. So konnte auch eine bessere Vergleichbarkeit zum experimentell bestimmten Wert gewahrt werden. Die geometrischen Daten wurden nicht direkt aus der Kristallstruktur entnommen, da die Berechnung auf der Verwendung eines bestimmten Basissatzes zur Beschreibung der Geometrie fußt.

Die Berechnungen wurden, wie in Kapitel 3.5.1 beschrieben, unter Verwendung der Programme AVOGADRO und ORCA 5.0.2 durchgeführt.^[153,154] Dabei kamen zur Optimierung die Kombination aus Dichtefunktional und Basissatz TPSS/def2-TZVP(P) unter Verwendung der RI-Approximation mit dem auxiliären Basissatz def2/J zum Einsatz.^[155–157] Die optimierten Strukturen sind in Abbildung 4.15 dargestellt.

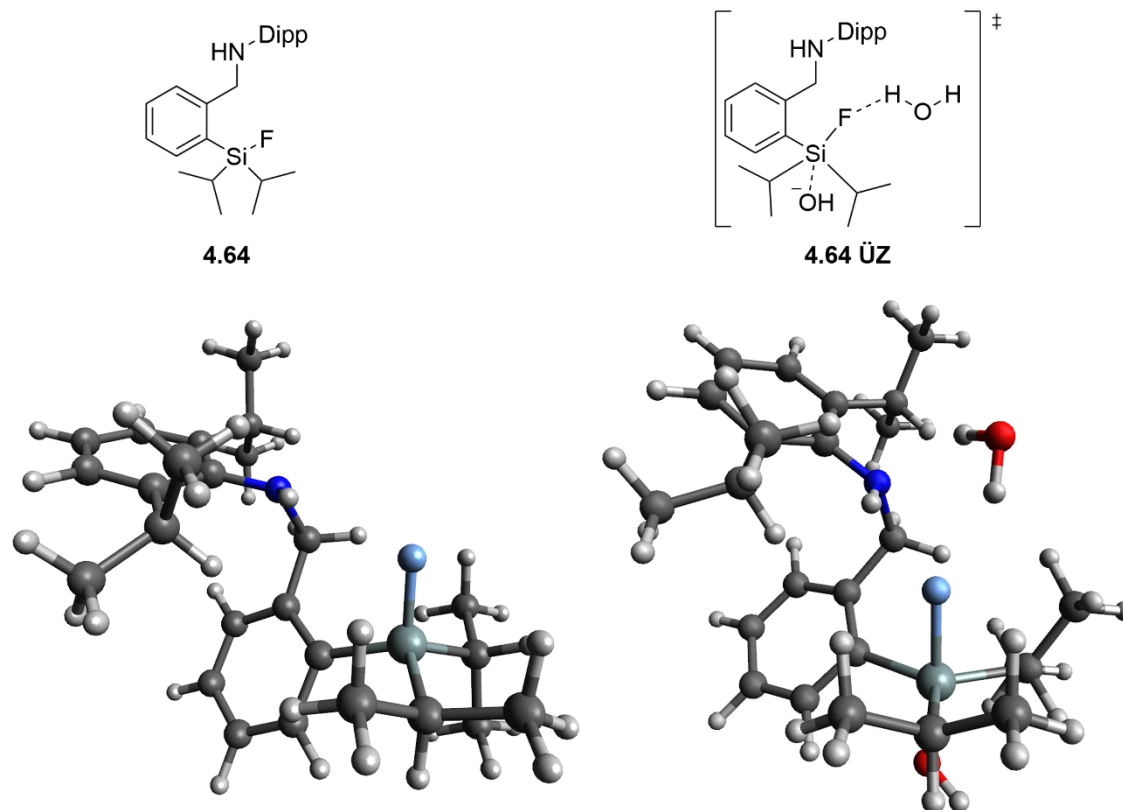


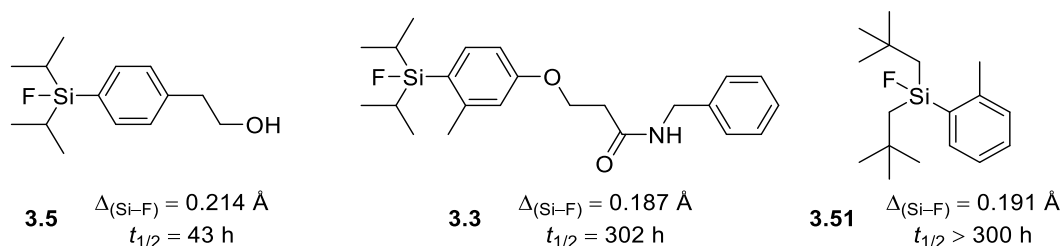
Abbildung 4.15: Optimierte Molekülstrukturen mit TPSS/RI/TZVP(P) für das geöffnete SiFA-Derivat **4.64**. (links: Fluorsilan, rechts: Übergangszustand, schwarz: Kohlenstoffatome, weiß: Wasserstoffatome, türkis: Siliciumatome, hellblau: Fluoratome, rot: Sauerstoffatome, ultramarin: Stickstoffatome)

Die linke Struktur zeigt die Ausgangsverbindung **4.64**, mit einer nahezu tetraedrischen Geometrie am Siliciumatom mit Winkeln von 105.5° ($\angle \text{CH-Si-F}$) bis 112.7° ($\angle \text{CH-Si-C}_{\text{Ar}}$). Die rechte Struktur zeigt die pentakoordinierte Zwischenstufe **4.64 ÜZ** in leicht verzerrter, trigonal-bipyramidaler Geometrie. Die Bindungswinkel liegen hier zwischen 87.2° ($\angle \text{O-Si-C}_{\text{Ar}}$ und $\angle \text{CH-Si-F}$) und 174.5° ($\angle \text{O-Si-F}$). Die Länge der Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Fluoratom und dem Wassermolekül beträgt $d(\text{F}\cdots\text{HO}) = 2.047 \text{ \AA}$, und ist dabei deutlich länger im Vergleich zu den Neopentyl SiFA-Verbindungen **3.50**, **3.51** und **3.52** mit Werten von 1.739 \AA bis 1.773 \AA . Weitere ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 4.6 abgebildet.

Tabelle 4.6: Ausgewählte Bindungsparameter der optimierten Strukturen.

Eintrag	Verbindung	4.64	4.64 ÜZ
1	$d_{(\text{Si}-\text{F})}$ [Å]	1.635	1.828
2	$d_{(\text{Si}-\text{C}_{\text{Ar}})}$ [Å]	1.887	1.955
3	$d_{(\text{Si}-\text{O})}$ [Å]	–	1.794
4	$\angle_{(\text{O}-\text{Si}-\text{CH})}$ [°]	–	92.0, 93.7
5	$\angle_{(\text{F}-\text{Si}-\text{C}_{\text{Ar}})}$ [°]	108.5	87.8
6	$\angle_{(\text{CH}-\text{Si}-\text{CH})}$ [°]	111.7	116.0

Die Differenz der Si–F-Bindungslängen beträgt $\Delta d_{(\text{Si}-\text{F})} = 0.193$ Å. Die Modellsubstanz **3.3** besaß einen theoretischen Wert von $\Delta d_{(\text{Si}-\text{F})} = 0.187$ Å bei einer experimentellen Halbwertszeit von $t_{1/2} = 302$ h. Damit sollten die geöffneten *CycloSiFA*-Derivate etwas weniger stabil sein als die Substanz mit einer Methylgruppe in *ortho*-Position. Eine Einordnung in diesem Bereich der Längendifferenz in das Modell gestaltet sich jedoch als schwierig, da die Werte für stabile SiFA-Vorläufer in einem größeren Bereich schwanken. Es scheint so, als wäre das synthetisierte Strukturmotiv hinreichend hydrolysestabil, aber eher am unteren Ende der Skala *in vivo* anwendbarer *Radiotracer* einzuordnen. Im Vergleich zu instabilen Verbindungen, wie dem SiFA-Derivat **3.5** mit $\Delta d_{(\text{Si}-\text{F})} = 0.214$ Å, ist die Differenz der Bindungslängen deutlich kleiner, was eine höhere Stabilität suggeriert. Sie besitzt einen vergleichbaren Wert mit der zuvor dargestellten Neopentyl-SiFA-Verbindung **3.51**, der theoretisch bei $\Delta d_{(\text{Si}-\text{F})} = 0.191$ Å lag. Dabei konnte eine experimentelle hydrolytische Halbwertszeit von $t_{1/2} > 300$ h ermittelt werden.

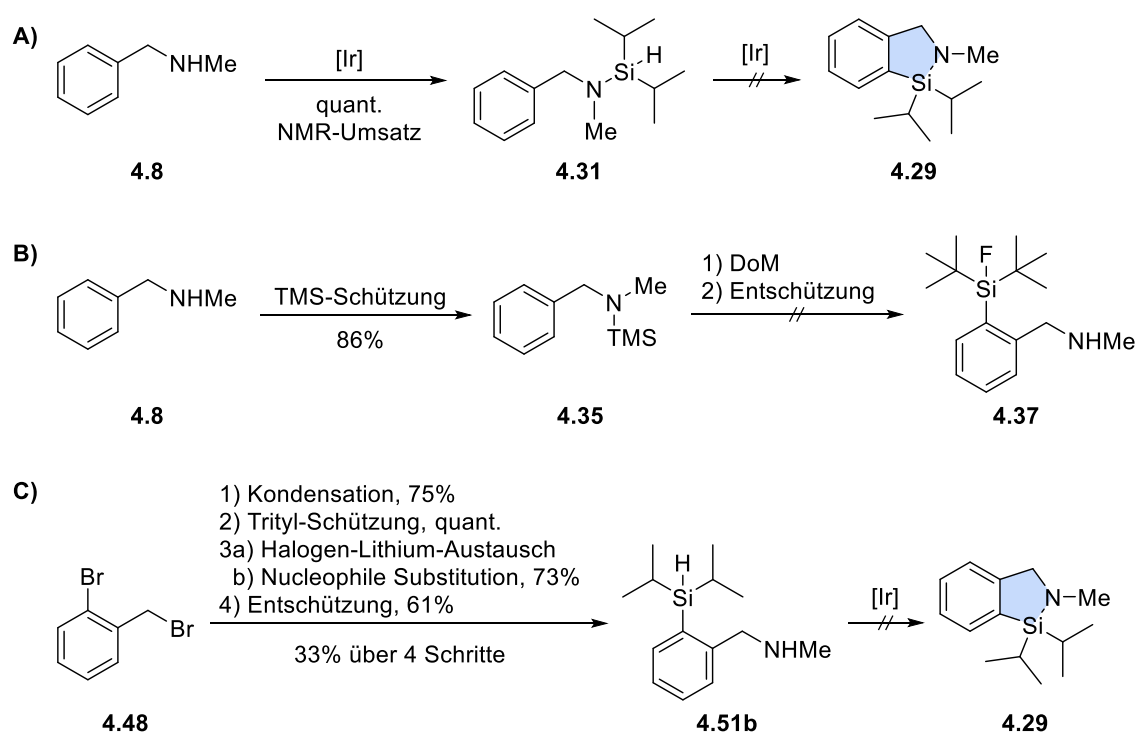

Abbildung 4.16: Auswahl hydrolytischer Halbwertszeiten und Differenzen der Si–F-Bindungslängen literaturbekannter und selbst berechneter SiFA-Verbindungen.^[144]

Insgesamt bestätigte die theoretische Berechnung der hydrolytischen Halbwertszeit der *CycloSiFA*-Derivate die experimentell durch eine NMR-Messreihe ermittelten Werte. Die fluorierten Verbindungen scheinen weiterhin eine ausreichende hydrolytische Stabilität für die Bildgebung in Organismen zu besitzen, auch wenn die Stabilität leicht unterhalb der literaturbekannten Modellverbindung **3.3** lag.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im dritten Projekt der Dissertation ging es um die Synthese der ersten *CycloSiFA*-Derivate, die eine neue Verbindungsklasse für die Radiofluorierung von PET-*Tracern* bilden. Dabei wurden verschiedene Synthesewege erprobt und Optimierungen sowie *Screenings* von Reaktionsbedingungen durchgeführt. Es gelang, die Molekülstruktur eines *CycloSiFA*-Derivats **4.61** mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse zu bestimmen und die hydrolytische Halbwertszeit fluorierter Derivate sowohl im Experiment als auch durch DFT-Rechnungen zu ermitteln.

In den Testreaktionen zur Synthese der cyclischen Verbindungen durch Iridiumkatalyse, dirigierte *ortho*-Metallierung und über Trityl-geschützte Amine konnten keine Produktbildungen respektive Isolierungen möglicher Produkte erzielt werden. Ausgewählte allgemeinen Reaktionsbedingungen dazu sind in Schema 4.20 abgebildet.

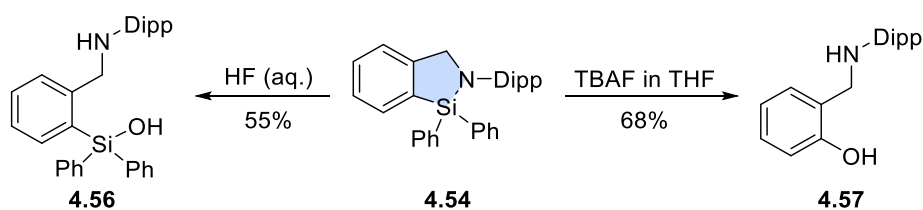


Schema 4.20: Allgemeine Reaktionsbedingungen nicht erfolgreicher Testreaktionen zur Synthese von *CycloSiFA*-Verbindungen durch **A)** Iridiumkatalyse, **B)** dirigierte *ortho*-Lithierung und **C)** Trityl-geschützte Amine.

In der iridiumkatalysierten Synthese konnte nur das Silylamin **4.31** erhalten werden. Eine Cyclisierung zum Azasilol **4.29** fand nicht statt (Methode A). In den Testreaktionen zur dirigierten *ortho*-Lithierung wurden TMS-geschützte Amine **4.35** verwendet, die unter sehr milden Bedingungen gespalten werden können (Methode B). Durch einen zu geringen *ortho*-

dirigierenden Effekt des Methylaminomethyl-Substituenten konnte jedoch unter verschiedensten Reaktionsbedingungen keine Produktbildung erzielt werden, was auch mit Experimenten durch Deuterium-Labeling nachvollzogen werden konnte. Anschließend wurde ein Reaktionsweg über Trityl-geschützte Amine getestet, bei dem ein Brom-Lithium-Austausch für die Einführung eines Silyl-Restes genutzt wurde (Methode C). Dadurch war das Aminosilan **4.51b** zugänglich, das jedoch ebenfalls nicht cyclisiert werden konnte.

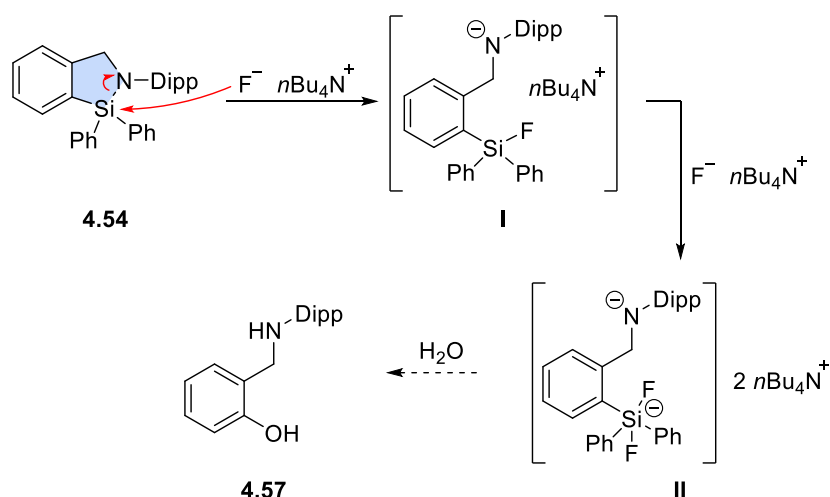
Als erfolgreiche Synthesestrategie wurde in Anlehnung an DE PROFT und JAMBOR ein Weg über Imine gewählt.^[169] Dabei wurde zunächst ein literaturbekanntes, nicht für die Anwendung als SiFA-Vorläufer geeignetes 1,2-Azasilol **4.54** synthetisiert und auf die Fähigkeit zur Ringöffnung durch Fluoridquellen untersucht. Während eine Kombination aus Kaliumfluorid, *Kryptofix*® 2.2.2 und Essigsäure nicht zur gewünschten Reaktion führte, zeigte sich sehr wohl eine Reaktivität mit konzentrierter Flusssäure und einer Lösung von TBAF in THF (Schema 4.21).



Schema 4.21: Testreaktionen zur Fluorierung des literaturbekannten Cyclo **4.54**.

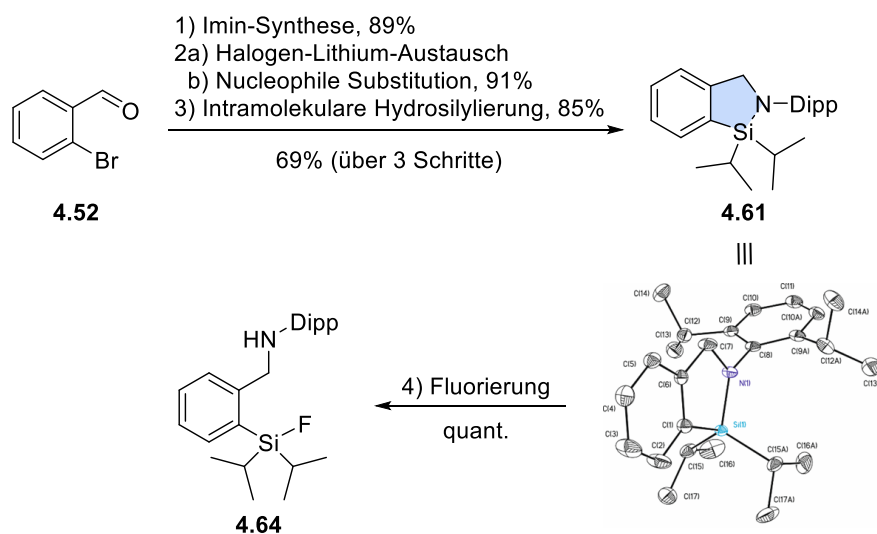
Während Flusssäure zur gewünschten Si–N-Bindungsspaltung führte, kam es durch das anwesende Wasser direkt zur Hydrolyse des gebildeten Fluorsilans **4.55**, aus der das Silanol **4.56** resultierte. Die Folgereaktion war zu erwarten, da die fluorierte Verbindung nur eine sehr geringe hydrolytische Stabilität besitzt.

Die Reaktion mit TBAF verlief dabei unerwartet. Es konnte neben einer Si–N- auch eine Si–C-Bindungsspaltung beobachtet werden, aus der das Phenol **4.57** hervorging. Diese Reaktivität war bisher unbekannt, da mögliche intermediär entstehende Carbanionen unter den Reaktionsbedingungen und während der Reinigung nicht zur Bildung eines Phenols führen würden. Da die Struktur des Produkts zweifelsfrei belegt werden konnte, wurde in der Folge ein Teil des hypothetischen Reaktionsmechanismus entworfen, der durch NMR-spektroskopische Untersuchungen des Reaktionsgemisches bekräftigt wurde (Schema 4.22).



Schema 4.22: Hypothetischer partieller Reaktionsmechanismus zur Synthese des Phenols **4.57** aus dem Diphenyl-Azasilol **4.54**.

Im Anschluss gelang es, die Synthese auf eine hydrolysestabile *CycloSiFA*-Verbindung **4.61** zu übertragen und die Reaktion weiter zu optimieren. Die optimierten Reaktionsbedingungen sind im nachfolgenden Schema 4.23 zusammengefasst. Dabei gelang es, die Molekülstruktur eindeutig zu definieren.



Schema 4.23: Allgemeines Reaktionsschema zur optimierten Synthese des *CycloSiFAs* **4.61** und erfolgreiche Ringöffnung durch Fluorierung.

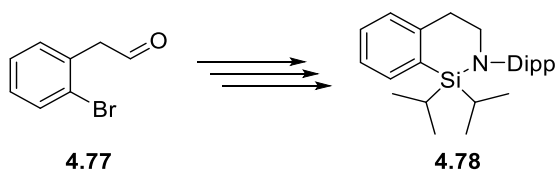
Die Möglichkeiten zur Fluorierung des *CycloSiFA*-Derivats **4.61** wurden in einem Reagensscreening erprobt und waren auch unter Bedingungen typischer Radiomarkierung erfolgreich. Die *CycloSiFA*-Verbindung **4.61** konnte von nicht cyclischen Derivaten anhand typischer Signalaufspaltungen in 1H - und $^{13}C\{^1H\}$ -NMR-Spektren unterschieden werden, was auf das Vorhandensein von Atropisomeren durch starke sterische Hinderung am Dipp-Substituenten des 1,2-Azasilols schließen ließ. Nähere Untersuchungen zur Bestimmung der

Rotationsbarrieren im Molekül könnten über quantenchemische Berechnungen oder temperaturabhängige NMR-Studien durchgeführt werden.^[182]

Des Weiteren gelang es, die Synthese mit Mesityl-Resten am Amin-Stickstoffatom durchzuführen, was jedoch zu weniger stabilen Verbindungen führte. Durch die experimentelle und theoretische Betrachtung der Hydrolyse in wässrigen Medien konnten die hydrolytischen Halbwertszeiten des fluorierten *CycloSiFA*-Motivs **4.64** bestimmt werden, dessen experimenteller Wert von $t_{1/2} = 286$ h auf eine hinreichende Stabilität für *in vivo*-Anwendungen hindeutete.

Die Stabilität des 1,2-Azasilol-Motivs **4.61** mit Isopropyl-Substituenten am Siliciumatom gegenüber TBAF ermöglicht die Synthese substituierter *CycloSiFA*-Derivate, die eine Bindungsstelle für biologisch aktive Moleküle besitzen, um maßgeschneiderte *Radotracer* zu erzeugen.

In Zukunft könnte die Synthesestrategie auch auf andere Derivate der *CycloSiFA*-Verbindungen übertragen werden, die statt eines fünfgliedrigen 1,2-Azasilols ein sechsgliedriges 1,2-Azasilin **4.78** als Strukturmotiv beinhalten (Schema 4.24).



Schema 4.24: Mögliche Synthese eines sechsgliedrigen 1,2-Azasilins **4.78** als Markierungsvorläufer.

^[182] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 237–253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 219–235.

4.5 Experimenteller Teil

4.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 4.1: Testreaktionen zur iridiumkatalysierte Synthese von Azasilolen

In Anlehnung an eine Vorschrift von HARTWIG^[166] werden zum Roh-Silan **4.31** (1.00 mmol, 1.0 Äq.) nacheinander Norbornen **4.11** (113 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.), [Ir(cod)OMe]₂ **4.13** (9.9 mg, 15.0 µmol, 1.5 mol%), 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthrolin **4.14** (10.6 mg, 45.0 µmol, 4.5 mol%) und trockenes, entgastes THF (2.00 mL, 2.00 mL/mmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird bei erhöhter Temperatur gerührt. Eine Umsatzkontrolle wird mittels ¹H-NMR-Spektroskopie durchgeführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

AAV 4.2: Abspaltung von Tritylgruppen

In Anlehnung an eine Vorschrift von LOVELY^[183] wird das Trityl-geschützte Amin (1.0 Äq.) als Rohprodukt in trockenem CH₂Cl₂ (12.5 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wird TFA (10.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 5 min gerührt. Die flüchtigen Komponenten werden unter vermindertem Druck aus der Reaktionslösung entfernt und der Rückstand erneut in CH₂Cl₂ (30 mL) aufgenommen. Die Lösung wird mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung (30 mL) gewaschen und die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 4.3: Synthese von Iminen durch Kondensation von Aldehyden und Aminen

In Anlehnung an eine Vorschrift von MAPOLIE^[184] werden der Aldehyd (1.0 Äq.) und das Amin in trockenem MeOH (1.00 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion werden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ aufgenommen und zweimal mit H₂O gewaschen. Die

^[183] M. R. Bhandari, M. Yousufuddin, C. L. Lovely, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1382–1385.

^[184] N. Mungwe, A. J. Swarts, S. F. Mapolie, G. Westman, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3527–3535.

organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

AAV 4.4: Silylierung von Iminen

Nach einer Vorschrift von DE PROFT und JAMBOR^[169] wird das Imin (1.0 Äq.) in trockenem Et_2O (6.50 mL/mmol) gelöst. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird eine Lösung von *n*BuLi in Hexan oder *t*BuLi in Pentan zugetropft und gerührt. Parallel dazu wird die Lösung eines Silans (1.0 Äq.) in trockenem Et_2O (6.50 mL/mmol) auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Die Suspension des lithiierten Imins wird tropfenweise zur Lösung des Silans gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, gerührt und nach dem Ende der Reaktion aufgearbeitet.

AAV 4.5: Synthese von Azasilolen durch intramolekulare Hydrosilylierung von Iminen

In Anlehnung an eine Vorschrift von LARSON und FRY^[185] wird das Imin (1.0 Äq.) in trockenem Toluol (10.0 mL/mmol) gelöst und Tris(pentafluorphenyl)boran **4.63** zugegeben. Die Reaktionslösung wird unter Wärmezufuhr gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*Pentan).

AAV 4.6: Fluorierung von *CycloSiFA*-Derivaten durch Fluoridquellen

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGAN^[186] wird das Azasilol (1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 gelöst. Bei Raumtemperatur wird eine Fluoridquelle zugegeben und das Reaktionsgemisch gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wird die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 (20 mL) verdünnt und ges. *aq.* NaHCO_3 -Lösung (20 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird erneut mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 oder MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen des Produkts am Feinvakuum ergeben die geöffneten SiFA-Verbindungen.

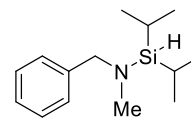
^[185] G. L. Larson, J. L. Fry, *Ionic and Organometallic-Catalyzed Organosilane Reductions*, Wiley, Hoboken, NJ, **2010**.

^[186] C. Huang, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1285–1305.

4.5.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

N-Benzyl-1,1-diisopropyl-*N*-methylsilylamin (**4.31**, MM-E5)

Nach einer Vorschrift von HARTWIG^[166] wurden *N*-Benzylmethylamin **4.8** (129 μ L, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Diisopropylsilan **4.30** (328 μ L, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) bei Raumtemperatur mit $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ **4.13** (3.3 mg, 5.00 μ mol, 0.5 mol%) versetzt und 22 h gerührt. Nach Umsatzkontrolle mittels ^1H -NMR-Spektroskopie wurde das überschüssige Silan am Feinvakuum entfernt, um das gewünschte Silylamin **4.31** (236 mg, 1.00 mmol, quant. NMR-Ausbeute) als Rohprodukt zu erhalten.

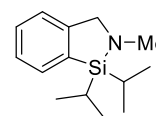


$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.3$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2942, 2891, 2864, 2789, 2098, 1495, 1462, 1384, 1365, 1242, 1084, 1055, 998, 919, 881, 821, 803, 731, 697, 666, 598, 470 \text{ cm}^{-1}$.

1,1-Diisopropyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (**4.29**)

a. (MM-E10)



Die Reaktion wurde gemäß AAV **4.1** mit dem Roh-Silan **4.31** (236 mg) durchgeführt und 23 h bei 80 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand einer Kugelrohrdestillation unterzogen (5.6 mbar, 140 °C) und ergab das gewünschte Azasilol **4.29** nicht.

b. (MM-E32)

Die Reaktion wurde gemäß AAV **4.1** mit dem Roh-Silan **4.31** (236 mg) durchgeführt und 1 d bei 100 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand einer Kugelrohrdestillation unterzogen (8 mbar, 145 °C) und ergab das gewünschte Azasilol **4.29** nicht, sondern führte zur Zersetzung.

c. (MM-E101)

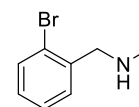
In Anlehnung an eine Vorschrift von JEON^[171] wurden $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ **4.32** (1.8 mg, 4.00 μ mol, 0.4 mol%), Tris(4-methoxyphenyl)-phosphin **4.33** (8.5 mg, 24.0 μ mol, 2.4 mol%) und Norbornen **4.11** (188 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) in trockenem, entgasten THF (1.00 mL,

1.00 mL/mmol) gelöst. Anschließend wurde das Roh-Silan **4.31** (236 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 1 h auf 120 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 17 cm, Gradient: *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu EtOAc zu CH₂Cl₂/MeOH 10:1). Das gewünschte Azasilol **4.29** konnte in keiner der Fraktionen nachgewiesen werden.

d. (MM-E119)

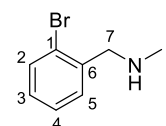
In Anlehnung an eine Vorschrift von HARTWIG^[166] wurde das Amino-Silan **4.51b** (22.1 mg, 93.9 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (939 μ L, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde [Ir(cod)OMe]₂ **4.13** (3.1 mg, 4.69 μ mol, 5 mol%) zugegeben und die Reaktionslösung 1 d gerührt. Nach der Zugabe zeigte sich keine H₂-Entwicklung und auch die DC-Kontrolle zeigte nur das Edukt. Das gewünschte Azasilol **4.29** konnte nicht erhalten werden.

(2-Brombenzyl)methylamin (**4.34**, MM-E28)



In Anlehnung an ein Patent von HERPIN^[187] wurde 2-Brombenzylbromid **4.48** (20.0 g, 80.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (136 mL, 1.70 mL/mmol) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde über 30 min bei Raumtemperatur in eine Lösung von Methylamin (40% in MeOH, 89.8 mL, 880 mmol, 11 Äq.) in trockenem MeOH (280 mL, 3.50 mL/mmol) getropft. Nach 20 h Rühren wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (220 mL, 2.75 mL/mmol) aufgenommen. Die erhaltene Lösung wurde mit ges. *aq.* Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Vakuumdestillation (8·10⁻¹ mbar, Ölbad: 82–130 °C, Kopftemperatur: 56–65 °C) ergab das Amin **4.34** (12.0 g, 60.0 mmol, 75%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.23$ (CH/EtOAc 1:1, Ninhydrin).



^[187] T. Herpin, G. S. Bisacchi, Z. Pi, E. S. Priestley, T. G. M. Dhar (Bristol-Myers Squibb Company), WO2004000214A2, **2003**.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.95 Hz, 1H, H2), 7.37–7.35 (m, 1H, H5), 7.27 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.42 Hz, 1H, H4), 7.11 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.66 Hz, 1H, H3), 3.82 (s, 2H, H7), 2.44 (d, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.84 Hz, 3H, H8), 1.54 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 139.1 (s, C6), 132.9 (s, C2), 130.4 (s, C5), 128.7 (s, C3), 127.5 (s, C4), 124.1 (s, C1), 55.8 (s, C7), 35.9 (s, C8).

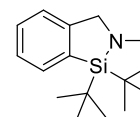
IR: $\tilde{\nu}$ = 3289, 3059, 2932, 2843, 2790, 1591, 1567, 1468, 1439, 1352, 1256, 1199, 1131, 1103, 1044, 1023, 943, 823, 745, 656, 603, 579 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}^+$: 200.0069, gefunden: 200.0067.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[188]

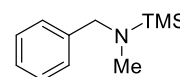
1,1-Di-*tert*-butyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol

(4.19, MM-E40)



(2-Brombenzyl)methylamin **4.34** (407 mg, 2.04 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (13.2 mL, 6.50 mL/mmol) gelöst. Bei -78°C wurde langsam eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 3.32 mL, 6.31 mmol, 3.1 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde Di-*tert*-butyldifluorsilan **2.27** (404 mg, 2.24 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft, aufgetaut und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 21 h Reaktionszeit wurden ^{19}F - und $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren gemessen, und das Reaktionsgemisch anschließend inert über *Celite*[®] filtriert. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt im Feinvakuum getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 15 cm, CH/EtOAc 15:1 zu 5:1) führte zur Zersetzung und das gewünschte Azasilol **4.19** konnte nicht isoliert werden.

N-(Trimethylsilyl)benzylmethylamin (4.35, MM-E1)



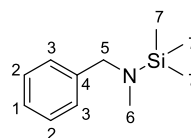
Nach einem Patent von COUTURIER^[189] wurde *N*-Benzylmethylamin **4.8** (10.0 mL, 77.5 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Et_2O (50.4 mL, 650 $\mu\text{L}/\text{mmol}$) gelöst. Bei -78°C wurde eine Lösung von *n*BuLi in Hexan (2.5 M, 34.1 mL, 85.2 mmol, 1.1 Äq.) langsam

^[188] N. Duangdee, W. Harnying, G. Rulli, J.-M. Neudörfl, H. Gröger, A. Berkessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11196–11205.

^[189] M. Couturier, A. L'Heureux (Omegachem Inc.), WO2010145037A1, **2010**.

zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde Trimethylsilylchlorid (11.8 mL, 93.0 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben, aufgetaut und 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch über *Celite*[®] filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer Vakuumdestillation des Rohprodukts ($2.6 \cdot 10^{-1}$ mbar, Ölbad: 67 °C, Kopftemperatur: 42 °C) konnte das TMS-geschützte Amin **4.35** (12.8 g, 66.3 mmol, 86%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36–7.32 (m, 2H, H_{2/3}), 7.29–7.22 (m, 3H, H_{1,2/3}), 3.90 (s, 2H, H₅), 2.39–2.38 (m, 3H, H₆), 0.16–0.15 (m, 9H, H₇).



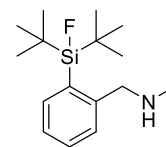
¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 141.7 (s, C₄), 128.3 (s, C₂), 127.7 (s, C₃), 126.5 (s, C₁), 54.3 (s, C₅), 34.4 (s, C₆), –0.5 (s, ¹J_{CSi} = 56.7 Hz, C₇).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 7.1 (s, ¹J_{CSi} = 57 Hz, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3026, 2953, 2891, 2795, 1604, 1493, 1474, 1452, 1356, 1327, 1249, 1204, 1141, 1073, 1008, 956, 853, 830, 759, 743, 729, 695, 618, 564, 464 cm⁻¹.

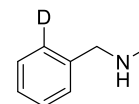
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[189]

***N*-(2-(di-*tert*-butylfluorsilyl)benzyl)-*N*,1,1,1-tetramethylsilylamin (4.37, MM-E17)**



In Anlehnung an eine Vorschrift von SCHIRRMACHER, JURKSCHAT und KRAUSE^[87]

wurde *N*-(Trimethylsilyl)benzylmethylamin **4.35** (500 mg, 2.59 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Et₂O (16.8 mL, 6.50 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde langsam eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 1.43 mL, 2.72 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde Di-*tert*-butyldifluorsilan **2.27** (513 mg, 2.84 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft, aufgetaut und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h Reaktionszeit wurden ¹⁹F- und ²⁹Si{¹H}-NMR-Spektren gemessen, und die Reaktion anschließend bei 0 °C durch Zugabe von ges. *aq.* NaCl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt im Feinvakuum getrocknet. Das substituierte Produkt **4.37** konnte nicht erhalten werden.

N-methyl-1-(phenyl-2-d)methanamin (4.36)


a. (MM-E33)

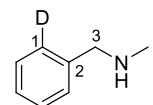
N-(Trimethylsilyl)benzylmethylamin **4.35** (500 mg, 2.59 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (16.8 mL, 6.50 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurde langsam eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 1.43 mL, 2.72 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde D₂O (5.17 mL, 2.00 mL/mmol) zugetropft, aufgetaut und 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **4.36** konnte nur in Spuren NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

b. (MM-E34)

(2-Brombenzyl)methylamin **4.34** (543 mg, 2.72 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (17.6 mL, 6.50 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde langsam eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 M, 4.43 mL, 8.42 mmol, 3.1 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Anschließend wurde D₂O (5.43 mL, 2.00 mL/mmol) zugetropft, aufgetaut und 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte deuterierte Amin **4.36** (329 mg, 2.69 mmol, 99%) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

$R_f = 0.17$ (CH/EtOAc 1:1, Ninhydrin).

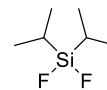
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35\text{--}7.30$ (m, 3H, CH_{Ar}), 7.27–7.23 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.75 (s, 2H, H₃), 2.45 (s, 3H, H₄), 1.67 (s, 1H, NH).



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 140.1$ (s, C₂), 128.5 (2s, CH_{Ar}), 128.4 (s, CH_{Ar}), 128.3 (s, CH_{Ar}), 127.1 (s, C₁), 56.1 (s, C₃), 36.1 (s, C₄).

IR: $\tilde{\nu} = 3283, 3062, 2934, 2843, 2789, 1598, 1475, 1443, 1361, 1226, 1103, 1045, 949, 909, 776, 734, 699, 632, 593, 469$ cm⁻¹.

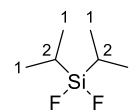
ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₈H₁₁DN⁺: 123.1027, gefunden: 123.1027.

Difluordiisopropylsilan (4.47, MM-E45)


In Anlehnung an eine Vorschrift von OBERHAMMER^[138] wurden Diisopropyldichlorsilan **4.46** (10.0 mL, 55.4 mmol, 1.0 Äq.) und wasserfreies Zink(II)-fluorid (11.4 g, 111 mmol, 2.0 Äq.) in Sulfolan (24.9 mL, 450 $\mu\text{L}/\text{mmol}$) suspendiert und 3 d bei 90 °C kräftig gerührt. Nachdem ²⁹Si{¹H}-NMR-spektroskopische Kontrolle vollständigen Umsatz zeigte, wurde das Reaktionsgemisch 3 d bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die obere Produktphase wurde vorsichtig mit einer Spritze abgetrennt. Das gewünschte Difluorsilan **4.47** (7.03 g, 46.1 mmol, 83%) wurde als farblose Flüssigkeit isoliert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.12–1.09 (m, 14H, H_{1,2}).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 15.9 (s, C₁), 11.2 (t, ²J_{CF} = 14.5 Hz, C₂).



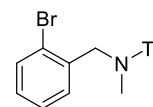
¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = –153.2 (s, ¹J_{FSi} = 317 Hz, FSi).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = –3.1 (t, ¹J_{SiF} = 317 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2952, 2873, 1465, 1416, 1300, 1276, 1258, 1147, 1108, 1005, 882, 839, 733, 698, 607, 568, 480 cm⁻¹.

Elementaranalyse berechnet (%) für C₆H₁₄F₂Si (152.26): C 47.3, H 9.3; gefunden: C 47.6, H 9.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[190]

N-(2-Brombenzyl)-N-methyl-1,1,1-triphenylmethanamin (4.49, MM-E58)


In Anlehnung an ein Patent von WALLBERG^[191] wurden das (2-Brombenzyl)methylamin **4.34** (2.72 g, 13.6 mmol, 1.0 Äq.) und Tritylchlorid (4.16 g, 14.9 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (54.3 mL, 4.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurde tropfenweise Et₃N (3.76 mL, 27.1 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde ges. aq. NaHCO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde

^[190] M. Weidenbruch, W. Schiffer, G. Hägele, W. Peters, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *90*, 145–157.

^[191] H. Wallberg, M. H. Xu, G. Q. Lin, X. S. Lei, P. Sun, K. Parkes, T. Johnson, B. Samuelsson (Medivir AB, Jiangsu Hengrui Medicine Company Limited), WO2007068474A1, **2007**.

in wenig CH₂Cl₂ gelöst, mit Alox versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*Dryload*, Alox neutral, \varnothing : 5 cm, Packungshöhe: 12 cm, *n*Pentan/Et₂O 100:0 zu 50:1) wurde das Trityl-geschützte Amin **4.49** (6.00 g, 13.6 mmol, quant.) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.69$ (*n*Pentan/Et₂O 8:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 153.8–154.4 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.20$ (dd, ³J_{HH} = 7.97 Hz,

⁴J_{HH} = 1.44 Hz, 1H, *H*2), 7.60 (d, ³J_{HH} = 7.41 Hz, 6H, *H*11), 7.53–7.49

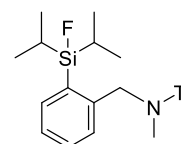
(m, 2H, *H*4,5), 7.31–7.27 (m, 6H, *H*12), 7.20–7.13 (m, 4H, *H*3,13), 3.48 (s, 2H, *H*7), 2.06 (s, 3H, *H*8).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 143.2$ (s, *C*6), 138.9 (s, *C*10), 132.8 (s, *C*2), 129.4 (s, *C*12), 129.1 (s, *C*5), 127.9 (s, *C*3), 127.8 (s, *C*11), 127.7 (s, *C*4), 126.3 (s, *C*13), 124.1 (s, *C*1), 78.1 (s, *C*9), 56.9 (s, *C*7), 37.6 (s, *C*8).

IR: $\tilde{\nu} = 2922, 1485, 1445, 1082, 1027, 1007, 971, 905, 762, 749, 738, 706, 696, 629, 565, 488$ cm⁻¹.

APCI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₇H₂₅BrN⁺: 442.1165, gefunden: 442.1175.

***N*-(2-(Fluordiisopropylsilyl)benzyl)-*N*-methyl-1,1,1-triphenylmethanamin (4.50a, MM-E67)**



In Anlehnung an eine Vorschrift von WÄNGLER und JURKSCHAT^[81] wurde das geschützte Amin **4.49** (500 mg, 1.13 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (3.96 mL, 3.50 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde langsam eine Lösung von *n*BuLi in Hexan (2.5 mL, 0.50 mL, 1.24 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und 3 h gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropyldifluorsilan **4.47** (207 mg, 1.36 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem THF (3.96 mL, 3.50 mL/mmol) auf –78 °C gekühlt. Die Suspension des lithiierten Edukts wurde tropfenweise zur kalten Lösung des Silans gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 28 h Reaktionszeit wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. *aq.* NaCl-Lösung (10 mL) bei 0 °C beendet. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert (2 x 10 mL) und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt im

Feinvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in wenig CH₂Cl₂ gelöst, mit Alox versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (*Dryload*, Alox neutral, \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 22 cm, *n*Pentan) um das SiFA-Amin **4.50a** im Gemisch mit dem Edukt-Amin **4.49** (335 mg, 675 μ mol, 60% Rohprodukt) als weißen Feststoff zu erhalten.

$R_f = 0.67$ (*n*Pentan/Et₂O 25:1, Ninhydrin).

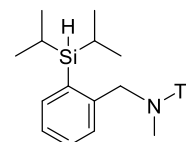
¹⁹F-Rohprodukt-NMR (377 MHz, CDCl₃): $\delta = -185.5$ (s, ¹J_{FSi} = 292 Hz, FSi).

²⁹Si{¹H}-Rohprodukt-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.8$ (d, ¹J_{SiF} = 293 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3056, 2946, 2865, 1594, 1488, 1447, 1361, 1116, 1011, 821, 743, 707, 697, 629$ cm⁻¹.

HESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₃₃H₃₉FNSi⁺: 496.2830, gefunden: 496.2826.

***N*-(2-(Diisopropylsilyl)benzyl)-*N*-methyl-1,1,1-triphenylmethanamin
(**4.50b**, MM-E68)**



In Anlehnung an eine Vorschrift von WÄNGLER und JURKSCHAT^[81] wurde das geschützte Amin **4.49** (500 mg, 1.13 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (3.96 mL, 3.50 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde langsam eine Lösung von *n*BuLi in Hexan (2.5 mL, 0.50 mL, 1.24 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und 3 h gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropylchlorsilan (204 mg, 1.36 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem THF (3.96 mL, 3.50 mL/mmol) auf –78 °C gekühlt. Die Suspension des lithiierten Edukts wurde tropfenweise zur kalten Lösung des Silans gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 29 h Reaktionszeit wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. *aq.* NH₄Cl-Lösung (10 mL) bei 0 °C beendet. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Et₂O extrahiert (2 x 10 mL), die vereinigten org. Phasen mit *aq.* NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt im Feinvakuum getrocknet. Ein NMR-Spektrum des Rückstands zeigte Produktbildung. Der Rückstand wurde in wenig CH₂Cl₂ gelöst, mit Alox versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (*Dryload*, Alox neutral, \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 22 cm, *n*Pentan) um den SiFA-Vorläufer **4.50b** im Gemisch mit dem Edukt-Amin **4.49** (397 mg, 830 μ mol, 73% Rohprodukt) als weißen Feststoff zu erhalten.

$R_f = 0.67$ (*n*Pentan/Et₂O 25:1, Ninhydrin).

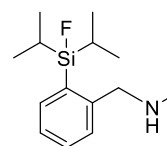
²⁹Si{¹H}-Rohprodukt-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.2$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 3056, 2940, 2861, 2799, 2104, 1595, 1488, 1461, 1447, 1211, 1114, 1003, 906, 742, 707, 697, 629$ cm⁻¹.

HESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₃₃H₄₀NSi⁺: 478.2925, gefunden: 478.2920.

1-(2-(Fluordiisopropylsilyl)phenyl)-*N*-methylmethanamin

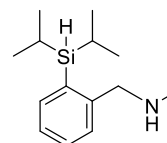
(4.51a, MM-E108)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.2 mit dem Trityl-geschützte Amin 4.50a

(200 mg, 403 μ mol) und TFA (309 μ L, 4.03 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (5.04 mL) durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 10 cm, CH₂Cl₂/MeOH 100:0 zu 60:1) und ergab das gewünschte entschützte Amin 4.51a nicht. Das Produkt hat sich auf der Alox-Säule zersetzt.

1-(2-(Diisopropylsilyl)phenyl)-*N*-methylmethanamin (4.51b, MM-E109)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.2 mit dem Trityl-geschützte Amin 4.50b

(360 mg, 754 μ mol) und TFA (577 μ L, 7.54 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (9.42 mL) durchgeführt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 10 cm, CH₂Cl₂/MeOH 100:0 zu 100:1) und ergab das gewünschte entschützte Amin 4.51b (109 mg, 462 μ mol, 61%) als gelbe Flüssigkeit.

$R_f = 0.35$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1, Ninhydrin).

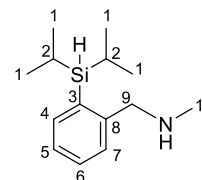
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.46$ (dd, ³J_{HH} = 7.26 Hz, ⁴J_{HH} = 0.88 Hz, 1H,

H4), 7.39 (d, ³J_{HH} = 7.51 Hz, 1H, H7), 7.34 (ddd, ³J_{HH} = 7.57, 7.31 Hz,

⁴J_{HH} = 1.36 Hz, 1H, H6), 7.22 (td, ³J_{HH} = 7.27 Hz, ⁴J_{HH} = 1.27 Hz, 1H, H5),

4.07 (t, ³J_{HH} = 3.54 Hz, 1H, SiH), 3.81 (s, 2H, H9), 2.46 (s, 3H, H10), 1.33–1.21 (m, 3H, H2, NH),

1.10 (d, ³J_{HH} = 7.24 Hz, 6H, H1^a), 0.97 (d, ³J_{HH} = 7.34 Hz, 6H, H1^b).



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.4$ (s, C8), 136.0 (s, C4), 133.7 (s, C3), 129.4 (s, C6), 128.7 (s, C7), 126.2 (s, C5), 56.5 (s, C9), 36.2 (s, C10), 19.2 (s, C1^a), 19.1 (s, C1^b), 11.5 (s, ¹J_{CSi} = 54.3 Hz, C2).

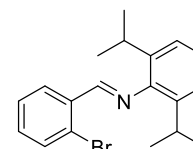
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.5$ (s, $^1J_{\text{CSi}} = 54$ Hz, SiH).

IR: $\tilde{\nu} = 3284, 2942, 2863, 2113, 1463, 1240, 1201, 1121, 1093, 1071, 992, 870, 843, 785, 757, 678, 657, 611, 499, 456, 410$ cm^{-1} .

HESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NSi}^+$: 236.1829, gefunden: 236.1830.

(E)-1-(2-Bromphenyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (4.53)

a. (MM-E75)

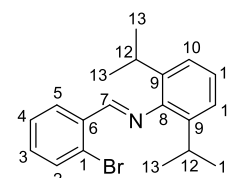


Nach einer Vorschrift von Mu^[192] wurden 2-Brombenzaldehyd **4.52**

(10.0 g, 54.0 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylanilin (10.2 mL, 54.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem *n*Hexan (32.4 mL, 600 $\mu\text{L}/\text{mmol}$) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde wasserfreies MgSO_4 (1.30 g, 10.8 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Gemisch filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde zur Kristallisation über Nacht im Gefrierschrank (-12 °C) gelagert. Umkristallisation aus HPLC-grade EtOH (30 mL), Lagerung der Lösung über Nacht im Gefrierschrank (-12 °C) und Trocknen des Feststoffs am Feinvakuum ergab das Imin **4.53** (14.9 g, 43.3 mmol, 80%) als gelben Feststoff.

$R_f = 0.76$ (CH/EtOAc 6:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 59.2–59.8 °C.



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.59$ (s, 1H, H7), 8.27 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.72$ Hz,

$^4J_{\text{HH}} = 1.80$ Hz, 1H, H5), 7.65 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.96$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.12$ Hz, 1H, H2), 7.46 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.32$ Hz, 1H, H4), 7.37 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.96$, 7.40 Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.84$ Hz, 1H, H3), 7.20–7.18 (m, 2H, H10), 7.16–7.12 (m, 1H, H11), 2.99 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 2H, H12), 1.21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 12H, H13).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.7$ (s, C7), 149.1 (s, C8), 137.7 (s, C9), 134.7 (s, C6), 133.4 (s, C2), 132.6 (s, C3), 129.0 (s, C5), 128.0 (s, C4), 125.9 (s, C1), 124.5 (s, C11), 123.2 (s, C10), 28.1 (s, C12), 23.7 (s, C13).

^[192] D. Zhao, W. Gao, Y. Mu, L. Ye, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4394–4401.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2959, 1627, 1584, 1561, 1466, 1433, 1362, 1272, 1176, 1023, 932, 869, 794, 751, 703, 662, 529 cm^{-1} .

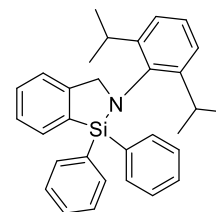
ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrN}^+$: 344.1008, gefunden: 344.1012.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[192]

b. (MM-E76)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.3 mit 2-Brombenzaldehyd 4.52 (10.0 g, 54.0 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylanilin (10.2 mL, 54.0 mmol, 1.0 Äq.) durchgeführt. Statt trockenem MeOH wurde EtOH (HPLC-grade, 59.4 mL, 1.10 mL/mmol) verwendet und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der ölige Rückstand zur Kristallisation über Nacht im Gefrierschrank gelagert. Umkristallisation aus HPLC-grade EtOH (50 mL), Lagerung der Lösung über Nacht im Gefrierschrank ($-12\text{ }^{\circ}\text{C}$) und Trocknen des Feststoffs am Feinvakuum ergab das Imin 4.53 (16.6 g, 48.3 mmol, 89%) als gelben Feststoff.

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diphenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol (4.54, MM-E80)

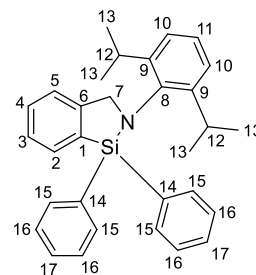


Gemäß AAV 4.4 wurde das Imin 4.53 (2.00 g, 5.81 mmol) in trockenem Et_2O (37.8 mL) gelöst. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine Lösung von $n\text{BuLi}$ in Hexan (2.5 M, 2.32 mL, 5.81 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diphenylsilan (1.07 g, 5.81 mmol) in trockenem Et_2O (37.8 mL) auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 19 h gerührt. Anschließend wurde die Suspension über eine Glasfritte (Por. III) filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert und das Konzentrat über Nacht im Gefrierschrank ($-12\text{ }^{\circ}\text{C}$) gelagert. Der Feststoff wurde abgesaugt und ergab nach Trocknung am Feinvakuum das Azasilol 4.54 (1.39 g, 3.10 mmol, 53%) als farblose Kristalle.

$R_f = 0.78$ (CH/EtOAc 25:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 141–142 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.68$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.34$ Hz, 1H, H2), 7.55 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.53$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.26$ Hz, 1H, H4), 7.48–7.45 (m, 6H, H3,5,15), 7.36 (tt, $^3J_{\text{HH}} = 7.38$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.38$ Hz, 2H, H17), 7.31–7.28 (m, 4H, H16), 7.19 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.67$ Hz, 1H, H11), 7.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.68$ Hz, 2H, H10), 4.65 (s, 2H, H7), 3.07 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 2H, H12), 1.07 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.89$ Hz, 6H, H13^a), 0.35 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.77$ Hz, 6H, H13^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.4$ (s, C6), 149.1 (s, C9), 140.0 (s, C8), 135.6 (s, C15), 135.3 (s, C14), 134.0 (s, C1), 133.3 (s, C2), 129.7 (s, C17), 129.6 (s, C4), 127.9 (s, C16), 127.0 (s, C3), 126.2 (s, C11), 123.9 (s, C10), 123.6 (s, C5), 61.2 (s, C7), 28.0 (s, C12), 26.5 (s, C13^a), 22.8 (s, C13^b).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = -9.2$ (s, Si).

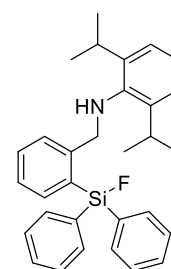
IR: $\tilde{\nu} = 2960, 2863, 2842, 2823, 1596, 1440, 1427, 1325, 1198, 1106, 1051, 944, 806, 745, 716, 701, 502$ cm^{-1} .

APCI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NSi}^+$: 448.2455, gefunden: 448.2453.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[169]

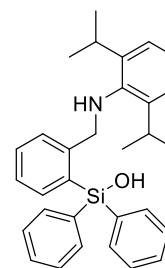
***N*-(2-(Fluordiphenylsilyl)benzyl)-2,6-diisopropylanilin (4.55, MM-E102)**

In Anlehnung an eine Vorschrift von REIHER und AMETAMEY^[144] wurde das Azasilol **4.54** (41.0 mg, 91.6 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem, entgastem THF (916 μL , 10.0 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden Essigsäure (15.7 μL , 275 μmol , 3.0 Äq.), *Kryptofix*[®] 2.2.2 (51.7 mg, 137 μmol , 1.5 Äq.) und wasserfreies Kaliumfluorid (8.0 mg, 137 μmol , 1.5 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 39 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig CH_2Cl_2 gelöst, mit SiO_2 versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (*Dryload*, SiO_2 , \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 19 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). Das gewünschte fluorierte Produkt **4.55** konnte nicht isoliert werden.



(2-(((2,6-Diisopropylphenyl)amino)methyl)phenyl)diphenylsilanol
(4.56, MM-E111)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das Azasilol **4.54** (50.0 mg, 112 μ mol, 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH₂Cl₂ (2.23 mL, 20.0 mL/mmol) gelöst.

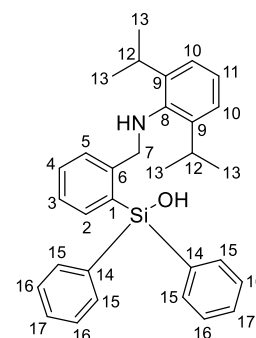


Bei Raumtemperatur wurde Flusssäure (48–51%, 22.3 μ L, 200 μ L/mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 25 min gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer DC (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 20:1) gereinigt. Nach Trocknen am Feinvakuum konnte das gewünschte fluorierte Produkt **4.55** nicht erhalten werden. Stattdessen konnte das geöffnete Silanol **4.56** (28.8 mg, 61.8 μ mol, 55%) als weißer Feststoff isoliert werden.

R_f = 0.31 (*n*Pentan/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 196.3–197.5 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.66–7.64 (m, 4H, H15), 7.48–7.39 (m, 7H, H4,16,17), 7.36–7.35 (m, 1H, H2), 7.31–7.28 (m, 2H, H3,5), 7.11 (s, 3H, H10,11), 3.99 (s, 2H, H7), 3.14 (sept, ³J_{HH} = 6.80 Hz, 2H, H12), 1.13 (d, ³J_{HH} = 6.81 Hz, 12H, H13).



¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 143.8 (s, C6), 142.1 (s, C9), 141.9 (s, C8), 137.8 (s, C1), 137.7 (s, C2), 136.1 (s, C14), 135.3 (s, C15), 130.8 (s, C4), 130.6 (s, C5), 130.1 (s, C17), 128.0 (s, C16), 127.6 (s, C3), 125.1 (s, C11), 124.1 (s, C10), 57.9 (s, C7), 28.2 (s, C12), 24.2 (s, C13).

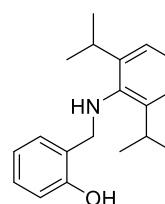
²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = –11.3 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3319, 2970, 1740, 1587, 1561, 1458, 1426, 1335, 1182, 1128, 1110, 1051, 862, 767, 740, 701, 512, 480 cm⁻¹.

HESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₃₁H₃₆NOSi⁺: 466.2561, gefunden: 466.2565.

2-(((2,6-Diisopropylphenyl)amino)methyl)phenol (4.57, MM-E110)

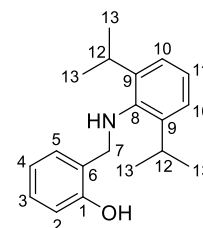
In Anlehnung an eine Vorschrift von MALACEA-KABBARA und JUGÉ^[151] wurde das Azasilol **4.54** (50.0 mg, 112 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (2.23 mL, 20.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde TBAF (1 M in THF,



145 μL , 145 μmol , 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 1 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels präparativer DC (SiO_2 , *n*Pentan/EtOAc 20:1) gereinigt. Das gewünschte fluoriierte Produkt **4.55** konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde das Phenol **4.57** (21.4 mg, 75.5 μmol , 68%) als gelblicher Feststoff isoliert.

$R_f = 0.23$ (*n*Pentan/EtOAc 25:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27\text{--}7.25$ (m, 1H, *H*3), 7.20 (s, 3H, *H*10,11), 7.08 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.32$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.92$ Hz, 1H, *H*5), 6.97 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.06$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.73$ Hz, 1H, *H*2), 6.87 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.02$ Hz, 1H, *H*4), 4.16 (s, 2H, *H*7), 3.31 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 2H, *H*12), 1.31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 12H, *H*13).



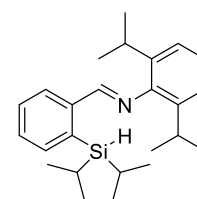
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.0$ (s, *C*1), 143.2 (s, *C*9), 140.5 (s, *C*8), 129.4 (s, *C*3), 128.6 (s, *C*5), 126.0 (s, *C*11), 124.2 (s, *C*10), 122.7 (s, *C*6), 119.7 (s, *C*4), 117.0 (s, *C*2), 56.1 (s, *C*7), 28.3 (s, *C*12), 24.4 (s, *C*13).

IR: $\tilde{\nu} = 3349, 2041, 2958, 2926, 2847, 2724, 1610, 1601, 1484, 1458, 1440, 1380, 1271, 1249, 1205, 1185, 1113, 1035, 979, 804, 748, 728, 678, 537, 575, 465$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): [*M*+*H*] $^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}^+$: 284.2009, gefunden: 284.2018.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[193]

**(*E*)-*N*-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-(2-diisopropylsilyl)phenyl)methanimin
(**4.62**, MM-E84)**



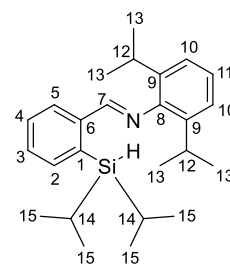
Gemäß AAV **4.4** wurde das Imin **4.53** (2.00 g, 5.81 mmol) in trockenem Et_2O (37.8 mL) gelöst. Bei -78 $^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung von *n*BuLi in Hexan (2.5 M, 2.32 mL, 5.81 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropylchlorsilan (876 mg, 5.81 mmol) in trockenem Et_2O (37.8 mL) auf -78 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 3 d gerührt. Anschließend wurde die Suspension über eine Glasfritte (Por. III) filtriert. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck aus dem Filtrat entfernt und der Rückstand

^[193] A. Maise-François, L. Azor, A.-L. Schmitt, A. Coquel, L. Brelot, R. Welter, S. Bellemin-Lapponnaz, S. Dagonne, *J. Organomet. Chem.* **2012**, 696, 4248–4256.

säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 5 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan). Das gewünschte silylierte Imin **4.62** (2.01 g, 5.29 mmol, 91%) wurde als gelbes Öl isoliert.

$R_f = 0.41$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.56$ (s, 1H, *H7*), 8.31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.74$ Hz, 1H, *H5*), 7.66 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.14$ Hz, 1H, *H2*), 7.54 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.24$ Hz, 1H, *H4*), 7.49 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.91$ Hz, 1H, *H3*), 7.20–7.19 (m, 2H, *H10*), 7.15–7.13 (m, 1H, *H11*), 4.20–4.18 (m, 1H, SiH), 3.01 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.75$ Hz, 2H, *H12*), 1.33–1.26 (m, 2H, *H14*), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 12H, *H13*), 1.09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.32$ Hz, 6H, *H15*^a), 0.97 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, *H15*^b).



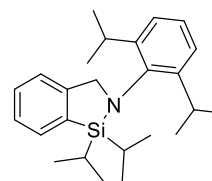
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.9$ (s, *C7*), 149.3 (s, *C8*), 141.7 (s, *C6*), 137.8 (s, *C9*), 136.9 (s, *C2*), 136.7 (s, *C1*), 130.2 (s, *C3*), 129.8 (s, *C4*), 127.8 (s, *C5*), 124.2 (s, *C11*), 123.2 (s, *C10*), 28.0 (s, *C12*), 23.8 (s, *C13*), 19.2 (s, *C15*), 11.6 (s, *C14*).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.2$ (s, *Si*).

IR: $\tilde{\nu} = 3056, 2957, 2863, 2111, 1630, 1584, 1461, 1382, 1362, 1179, 1117, 1002, 877, 789, 754, 659, 483 \text{ cm}^{-1}$.

APCI-HRMS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NSi}^+$: 380.2768, gefunden: 380.2767.

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (**4.61**)



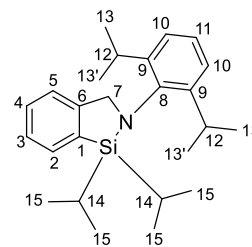
a. (MM-E96)

Gemäß AAV **4.4** wurde das Imin **4.62** (5.00 g, 14.5 mmol) in trockenem Et_2O (94.4 mL) gelöst. Bei -78°C wurde eine Lösung von *n*BuLi in Hexan (2.5 M, 5.81 mL, 14.5 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropylsilan (1.69 g, 14.5 mmol) in trockenem Et_2O (94.4 mL) auf -78°C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 11 d gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 5 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan). Das gewünschte Azasilol **4.61** (452 mg, 1.19 mmol, 8%) konnte als farblose Kristalle isoliert werden. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle eigneten sich zur Einkristall-Röntgenstrukturanalyse.

$R_f = 0.73$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 74.2–74.7 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 1H, *H2*), 7.39 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.42$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.35$ Hz, 1H, *H4*), 7.34–7.30 (m, 1H, *H3*), 7.26 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.53$ Hz, 1H, *H5*), 7.21–7.17 (m, 1H, *H11*), 7.14–7.12 (m, 2H, *H10*), 4.42 (s, 2H, *H7*), 3.31 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 2H, *H12*), 1.29 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.54$ Hz, 2H, *H14*), 1.20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.91$ Hz, 6H, *H13*), 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 6H, *H13'*), 1.04 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.46$ Hz, 6H, *H15^a*), 0.97 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.43$ Hz, 6H, *H15^b*).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.4$ (s, *C6*), 148.6 (s, *C9*), 142.5 (s, *C8*), 135.0 (s, *C1*), 132.8 (s, *C2*), 128.8 (s, *C4*), 126.1 (s, *C3*), 125.7 (s, *C11*), 124.0 (s, *C10*), 123.1 (s, *C5*), 62.0 (s, *C7*), 27.6 (s, *C12*), 26.6 (s, *C13'*), 24.0 (s, *C13*), 18.5 (s, *C15^a*), 18.1 (s, *C15^b*), 14.7 (s, *C14*).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, *Si*).

IR: $\tilde{\nu} = 3056, 2964, 2938, 2862, 1724, 1621, 1573, 1459, 1436, 1346, 1249, 1198, 1096, 1085, 1015, 940, 880, 803, 762, 749, 717, 669, 617, 563, 526, 506$ cm^{-1} .

APCI-HRMS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NSi}^+$: 380.2768, gefunden: 380.2766.

b. (MM-E90a)

In Anlehnung an eine Vorschrift von JAMBOR^[176] wurde das silylierte Imin **4.62** (250 mg, 658 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (6.58 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und auf 80 °C erhitzt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

c. (MM-E90b)

In Anlehnung an eine Vorschrift von JAMBOR^[176] wurde das silylierte Imin **4.62** (250 mg, 658 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (6.58 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und auf 100 °C erhitzt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

d. (MM-E90c)

In Anlehnung an eine Vorschrift von JAMBOR^[176] wurde das silylierte Imin **4.62** (250 mg, 658 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (6.58 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und auf 150 °C erhitzt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

e. (MM-E118)

Gemäß AAV **4.5** wurden das Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol), trockenes Toluol (2.63 mL) und Tris(pentafluorphenyl)boran (6.7 mg, 13.2 μmol , 5 mol%) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 90 min bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 20 cm, *n*Pentan). Das gewünschte Azasilol **4.61** (85.3 mg, 225 μmol , 85%) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

f. (MM-E123)

Gemäß AAV **4.5** wurden das Imin **4.62** (1.50 g, 3.95 mmol), trockenes Toluol (39.5 mL) und Tris(pentafluorphenyl)boran (20.2 mg, 39.5 μmol , 1 mol%) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 2.5 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 5 cm, Packungshöhe: 20 cm, *n*Pentan). Das gewünschte Azasilol **4.61** (1.29 g, 3.41 mmol, 86%) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

g. (MM-E91a)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem Toluol (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurde $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ (12.2 mg, 13.2 μmol , 5 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

h. (MM-E91b)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem Toluol (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurden $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ (12.2 mg, 13.2 μmol , 5 mol%) und PPh_3 (6.9 mg, 26.3 μmol , 10 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

i. (MM-E91c)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem Toluol (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurden $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ (12.2 mg, 13.2 μmol , 5 mol%) und PPh_3 (6.9 mg, 26.3 μmol , 10 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei 40 °C gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

j. (MM-E91d)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem Toluol (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurden $(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}$ (12.2 mg, 13.2 μmol , 5 mol%) und PPh_3 (6.9 mg, 26.3 μmol , 10 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei 60 °C gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

k. (MM-E92a)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem Toluol (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurde $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ **4.13** (3.5 mg, 5.27 μmol , 2 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

l. (MM-E92b)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem Toluol (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurden $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ **4.13** (3.5 mg, 5.27 μmol , 2 mol%) und 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthrolin **4.14** (3.7 mg, 15.8 μmol , 6 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

m. (MM-E92c)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem Toluol (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurden $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ **4.13** (3.5 mg, 5.27 μmol , 2 mol%) und 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthrolin **4.14** (3.7 mg, 15.8 μmol , 6 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei 40 °C gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

n. (MM-E92d)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem Toluol (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurden $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ **4.13** (3.5 mg, 5.27 μmol , 2 mol%) und 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthrolin **4.14** (3.7 mg, 15.8 μmol , 6 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei 60 °C gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde ein $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum gemessen, welches keinen Umsatz zeigte.

o. (MM-E93a)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurde Hexachloroplatinsäure-Hexahydrat (6.8 mg, 13.2 μmol , 5 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 d Reaktionszeit konnte das gewünschte Produkt **4.61** nicht erhalten werden.

p. (MM-E93b)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurde Hexachloroplatinsäure-Hexahydrat (6.8 mg, 13.2 μmol , 5 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei 40 °C gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit konnte das gewünschte Azasilol **4.61** nicht erhalten werden.

q. (MM-E93c)

Das silylierte Imin **4.62** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem THF (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurde Hexachloroplatinsäure-Hexahydrat (6.8 mg, 13.2 μmol , 5 mol%) gegeben und die Reaktionslösung bei 60 °C gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox neutral, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 21 cm, *n*Pentan) konnte das gewünschte Azasilol **4.61** nicht erhalten werden.

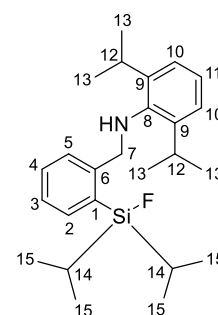
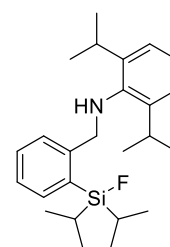
N-(2-(Fluordiisopropylsilyl)benzyl)-2,6-diisopropylanilin (**4.64**)

a. (MM-E143)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Azasilol **4.61** (126 mg, 331 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (6.62 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 22.3 μL , 67.4 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.64** (132 mg, 330 μmol , quant.) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

$R_f = 0.47$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.31$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.29$ Hz, 1H, *H2*), 7.46 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.61$ Hz, 1H, *H5*), 7.38 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.42$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.45$ Hz, 1H, *H4*), 7.29 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.30$ Hz, 1H, *H3*), 7.13–7.06 (m, 3H, *H10,11*), 4.18 (s, 2H, *H7*), 3.23 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 2H, *H12*), 1.39–1.30 (m, 2H, *H14*), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 12H, *H13*), 1.13 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.37$ Hz, 6H, *H15*^a), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.49$ Hz, 6H, *H15*^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 146.4 (s, C6), 142.9 (s, C9), 142.7 (s, C8), 134.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 6.1 Hz, C2), 131.6 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 13.9 Hz, C1), 130.2 (s, C4), 128.7 (s, C5), 126.4 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 1.1 Hz, C3), 123.9 (s, C11), 123.6 (s, C10), 56.0 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.7 Hz, C7), 27.8 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 1.2 Hz, C15^b), 17.0 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 13.5 Hz, C14).

^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3): δ = -181.5 (t, $^1J_{\text{FSi}}$ = 296 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ = 7.18 Hz, FSi).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): δ = 21.4 (d, $^1J_{\text{FSi}}$ = 296 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2867, 1589, 1461, 1383, 1363, 1247, 1190, 1128, 1081, 1054, 996, 922, 881, 753, 671, 615, 529, 498, 466 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{FNSi}^+$: 400.2830, gefunden: 400.2832.

b. (JB-A4-5)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Azasilol 4.61 (30.0 mg, 79.0 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (790 μL , 10.0 mL/mmol) und $\text{HF}\cdot\text{py}$ (70% HF, 4.11 μL , 158 μmol , 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und über MgSO_4 getrocknet. Die geöffnete SiFA-Verbindung 4.64 (31.5 mg, 78.8 μmol , quant.) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

c. (JB-A4-4)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Azasilol 4.61 (30.0 mg, 79.0 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (790 μL , 10.0 mL/mmol) und $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (38.6 μL , 237 μmol , 3.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und über MgSO_4 getrocknet. Die geöffnete SiFA-Verbindung 4.64 (30.0 mg, 75.1 μmol , 95%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

d. (JB-A4-3)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Azasilol 4.61 (30.0 mg, 79.0 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (790 μL , 10.0 mL/mmol) und $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (40.1 μL , 316 μmol , 4.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 2 h bei 30 °C gerührt und über MgSO_4 getrocknet. Die geöffnete SiFA-Verbindung 4.64 (31.5 mg, 78.8 μmol , quant.) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

e. (JB-A4-2)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das Azasilol **4.61** (30.0 mg, 79.0 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 (790 μL , 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde TBAF (1 M in THF, 79.0 μL , 79.0 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 5 min mit Ultraschall beschallt. Anschließend wurde weitere 23 h ohne Ultraschallbeschallung gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.64** konnte nicht erhalten werden.

f. (JB-A4-7)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das Azasilol **4.61** (30.0 mg, 79.0 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 (790 μL , 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden eine Lösung von Essigsäure in H_2O (0.5 M, 158 μL , 79.0 μmol , 1.0 Äq.) und TBAF (1 M in THF, 79.0 μL , 79.0 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 min mit Ultraschall beschallt. Anschließend wurde weitere 3 h ohne Ultraschallbeschallung gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.64** konnte nicht erhalten werden.

g. (JB-A4-10)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das Azasilol **4.61** (30.0 mg, 79.0 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 (790 μL , 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden eine Lösung von Oxalsäure in H_2O (0.5 M, 316 μL , 158 μmol , 2.0 Äq.) und TBAF (1 M in THF, 79.0 μL , 79.0 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 min mit Ultraschall beschallt. Anschließend wurde weitere 90 min ohne Ultraschallbeschallung gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , \varnothing : 1 cm, Packungshöhe: 10 cm, *n*Pentan). Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.64** (21.0 mg, 52.5 μmol , 66%) wurde als farbloses Öl erhalten.

h. (JB-A4-8)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das Azasilol **4.61** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden trockenes KF (15.3 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) und *Kryptofix*[®] 2.2.2 (198 mg, 527 μmol , 2.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 min mit Ultraschall beschallt. Anschließend wurde weitere 20 h ohne Ultraschallbeschallung gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.64** konnte nicht erhalten werden.

i. (MM-E144a)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das Azasilol **4.61** (30.0 mg, 79.0 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 (790 μL , 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden trockenes KF (9.2 mg, 158 μmol , 2.0 Äq.), *Kryptofix*[®] 2.2.2 (59.5 mg, 158 μmol , 2.0 Äq.) und eine Lösung von Essigsäure in H_2O (0.5 M, 474 μL , 237 μmol , 3.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 min mit Ultraschall beschallt. Anschließend wurde weitere 22 h ohne Ultraschallbeschallung gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.64** konnte nicht erhalten werden.

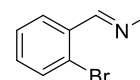
j. (MM-E144b)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das Azasilol **4.61** (100 mg, 263 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 (2.63 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden trockenes KF (30.6 mg, 527 μmol , 2.0 Äq.), *Kryptofix*[®] 2.2.2 (198 mg, 527 μmol , 2.0 Äq.) und Eisessig (60.3 μL , 1.05 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 min mit Ultraschall beschallt. Anschließend wurde weitere 20 h ohne Ultraschallbeschallung gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.64** konnte nicht erhalten werden.

k. (JB-A4-9)

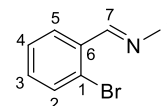
In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGAN^[186] wurde das Azasilol **4.61** (30.0 mg, 79.0 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 (790 μL , 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden trockenes KF (9.2 mg, 158 μmol , 2.0 Äq.), *Kryptofix*[®] 2.2.2 (59.5 mg, 158 μmol , 2.0 Äq.) und eine Lösung von Oxalsäure in H_2O (0.5 M, 474 μL , 237 μmol , 3.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 min mit Ultraschall beschallt. Anschließend wurde weitere 2 h ohne Ultraschallbeschallung gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.64** konnte nicht erhalten werden.

(E)-1-(2-Bromphenyl)-N-methylmethanimin (4.65, MM-E83)



Die Reaktion wurde gemäß AAV **4.3** mit 2-Brombenzaldehyd **4.52** (20.0 g, 108 mmol, 1.0 Äq.) und Methylamin (40% in MeOH, 22.1 mL, 216 mmol, 2.0 Äq.) in trockenem MeOH (108 mL) durchgeführt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung konnte das Methylimin **4.65** (21.1 g, 107 mmol, 99%) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten werden.

$R_f = 0.57$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.65$ (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.35$ Hz, 1H, H7), 7.96 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.79$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.74$ Hz, 1H, H5), 7.56 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.99$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.94$ Hz, 1H, H2), 7.34–7.31 (m, 1H, H4), 7.26–7.23 (m, 1H, H3), 3.56 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.63$ Hz, 3H, H8).

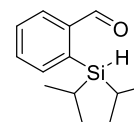
¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.6$ (s, C7), 134.7 (s, C6), 133.1 (s, C2), 131.8 (s, C3), 128.6 (s, C5), 127.7 (s, C4), 124.9 (s, C1), 48.5 (s, C8).

IR: $\tilde{\nu} = 3065, 2940, 2884, 2836, 2770, 1641, 1590, 1563, 1466, 1438, 1353, 1471, 1210, 1021, 1001, 957, 852, 750, 678$ cm^{-1} .

APCI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}^+$: 197.9913, gefunden: 197.9915.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[194]

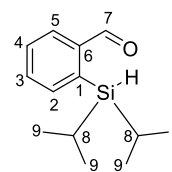
^[194] P. Song, Q. Li, C. Wang, W. Wu, X. Mao, J. Wang, X. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1208–1212.

2-(Diisopropylsilyl)benzaldehyd (4.66, MM-E85)


Gemäß AAV 4.4 wurde das Imin 4.65 (2.00 g, 10.1 mmol) in trockenem Et₂O (65.6 mL) gelöst. Bei –78 °C wurde eine Lösung von *n*BuLi in Hexan (2.5 M, 4.04 mL, 10.1 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropylchlorsilan (1.52 g, 10.1 mmol) in trockenem Et₂O (65.6 mL) auf –78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 3 d gerührt. Anschließend wurde die Suspension über eine Glasfritte (Por. III) filtriert. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck aus dem Filtrat entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, ø: 5 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/Et₂O 100:0 zu 100:1). Der silylierte Benzaldehyd 4.66 (1.51 g, 6.87 mmol, 68%) wurde als gelbe Flüssigkeit isoliert.

$R_f = 0.73$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.13$ (s, 1H, H7), 7.90–7.89 (m, 1H, H5), 7.75–7.74 (m, 1H, H2), 7.59–7.54 (m, 2H, H3,4), 4.04 (t, ³J_{HH} = 4.11 Hz, 1H, SiH), 1.41 (sept d, ³J_{HH} = 7.42, 4.10 Hz, 2H, H8), 1.13 (d, ³J_{HH} = 7.35 Hz, 6H, H9^a), 0.85 (d, ³J_{HH} = 7.44 Hz, 6H, H9^b).

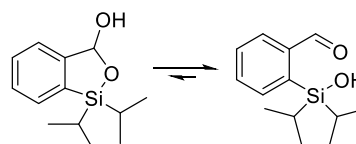


¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 193.8$ (m, C7), 141.4 (s, C6), 138.8 (s, C2), 138.5 (s, C1), 133.2 (s, C3), 132.2 (s, C5), 129.8 (s, C4), 19.61 (s, C9^a), 19.59 (s, C9^b), 11.4 (s, ¹J_{CSi} = 56.0 Hz, C8).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.8$ (s, ¹J_{CSi} = 56 Hz, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 3058, 2940, 2887, 2861, 2734, 2070, 1693, 1586, 1561, 1462, 1383, 1294, 1201, 1124, 1077, 1004, 878, 831, 787, 754, 716, 658, 500$ cm⁻¹.

APCI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₁₃H₂₁OSi⁺: 221.1356, gefunden: 221.1356.

1,1-Diisopropyl-1,3-dihydroxybenzo[c][1,2]oxasilol-3-ol (4.67b) und 2-(Hydroxydiisopropylsilyl)benzaldehyd (4.67a, MM-E89)


Der Benzaldehyd 4.66 (500 mg, 2.27 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem MeOH (2.27 mL, 1.00 mL/mmol) gelöst. Zur erhaltenen Lösung wurde Methylamin (40% in MeOH, 463 μ L, 4.54 mmol, 2.0 Äq.) gegeben, woraufhin eine starke Gasentwicklung einsetzte. Nach 90 min

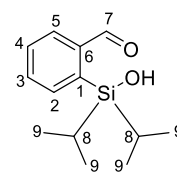
Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, ø: 3 cm, Packungshöhe: 11 cm, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 1:1). Das Silanol **4.67a** (452 mg, 1.91 mmol, 84%) wurde als hellgelbe Flüssigkeit isoliert.

Verhältnis Silanol **4.67a** zu Silyl-Halbacetal **4.67b** = 11:1.

R_f = 0.28 (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

Die NMR-spektroskopischen Daten beider Tautomere stammen aus einer NMR-Probe und wurden zur besseren Übersicht separat auf beide Verbindungen normiert zugeordnet.

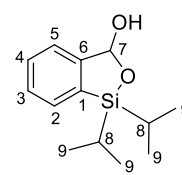
¹H-NMR_{Silanol} (600 MHz, CDCl₃): δ = 10.02 (s, 1H, H7), 7.90 (dd, ³J_{HH} = 7.29 Hz, ⁴J_{HH} = 1.24 Hz, 1H, H5), 7.82–7.80 (m, 1H, H2), 7.63 (ddd, ³J_{HH} = 7.38, 7.08 Hz, ⁴J_{HH} = 1.49 Hz, 1H, H3), 7.59 (td, ³J_{HH} = 7.44 Hz, ⁴J_{HH} = 1.44 Hz, 1H, H4), 3.39 (br s, 1H, SiOH), 1.34 (sept, ³J_{HH} = 7.47 Hz, 2H, H8), 1.08 (d, ³J_{HH} = 7.41 Hz, 6H, H9^a), 0.90 (d, ³J_{HH} = 7.51 Hz, 6H, H9^b).



¹³C{¹H}-NMR_{Silanol} (151 MHz, CDCl₃): δ = 196.1 (s, C7), 141.7 (s, C6), 138.9 (s, C1), 136.4 (s, C2), 135.6 (s, C5), 133.5 (s, C3), 129.7 (s, C4), 17.9 (s, C9^a), 17.6 (s, C9^b), 13.2 (s, ¹J_{CSi} = 64.7 Hz, C8).

²⁹Si{¹H}-NMR_{Silanol} (119 MHz, CDCl₃): δ = 7.9 (s, ¹J_{CSi} = 65 Hz, Si).

¹H-NMR_{Silyl-Halbacetal} (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d, ³J_{HH} = 7.19 Hz, 1H, H2), 7.51–7.49 (m, 1H, H5), 7.47 (ddd, ³J_{HH} = 7.68 Hz, 7.15 Hz, ⁴J_{HH} = 1.20 Hz, 1H, H4), 7.38 (td, ³J_{HH} = 7.15 Hz, ⁴J_{HH} = 0.84 Hz, 1H, H3), 2.93 (br s, 1H, OH), 1.30–1.20 (m, 2H, H8), 1.06 (d, ³J_{HH} = 7.50 Hz, 3H, H9^a), 1.04 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 3H, H9^b), 1.00 (d, ³J_{HH} = 7.47 Hz, 3H, H9^c), 0.98 (d, ³J_{HH} = 7.44 Hz, 3H, H9^d).



¹³C{¹H}-NMR_{Silyl-Halbacetal} (151 MHz, CDCl₃): δ = 151.3 (s, C6), 132.5 (s, C1), 131.9 (s, C2), 130.4 (s, C4), 128.8 (s, C3), 124.3 (s, C5), 98.8 (s, C7), 17.3 (s, C9^a), 17.2 (s, C9^b), 17.03 (s, C9^c), 17.00 (s, C9^d), 12.6 (s, C8^a), 12.4 (s, C8^b).

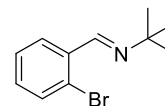
²⁹Si{¹H}-NMR_{Silyl-Halbacetal} (119 MHz, CDCl₃): δ = 27.8 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3440, 2944, 2864, 1681, 1586, 1561, 1463, 1295, 1254, 1202, 1126, 1076, 996, 920, 880, 844, 756, 713, 658, 611, 506, 445 cm⁻¹.

APCI-HRMS (*m/z*): $[M-H_2O+H]^+$ berechnet für $C_{13}H_{19}OSi^+$: 219.1200, gefunden: 219.1200.

Die spektroskopischen Daten der Tautomere stimmen mit den Literaturangaben überein.^[171]

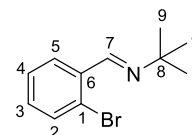
(*E*)-1-(2-Bromphenyl)-*N*-(*tert*-butyl)methanimin (4.68, MM-E82)



Nach einer Vorschrift von MU^[192] wurden 2-Brombenzaldehyd **4.52** (20.0 g, 108 mmol, 1.0 Äq.) und *tert*-Butylamin (13.6 mL, 130 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem *n*Hexan (64.9 mL, 600 μ L/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde wasserfreies $MgSO_4$ (3.90 g, 32.4 mmol, 0.3 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert (44 mbar, Ölbad: 160–178 °C, Kopftemperatur: 145–146 °C) und ergab das Imin **4.68** (21.9 g, 91.2 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.63$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.61$ (s, 1H, *H7*), 8.00 (dd, ³ $J_{HH} = 7.74$ Hz, ⁴ $J_{HH} = 1.64$ Hz, 1H, *H5*), 7.55 (dd, ³ $J_{HH} = 7.99$ Hz, ⁴ $J_{HH} = 1.08$ Hz, 1H, *H2*), 7.34–7.31 (m, 1H, *H4*), 7.23 (ddd, ³ $J_{HH} = 7.94$, 7.40 Hz, ⁴ $J_{HH} = 1.81$ Hz, 1H, *H3*), 1.32 (s, 9H, *H9*).



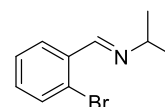
¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 154.9$ (s, *C7*), 135.7 (s, *C6*), 133.0 (s, *C2*), 131.4 (s, *C3*), 128.8 (s, *C5*), 127.7 (s, *C4*), 125.2 (s, *C1*), 58.1 (s, *C8*), 29.8 (s, *C9*).

IR: $\tilde{\nu} = 2966, 2929, 1700, 1634, 1587, 1563, 1465, 1437, 1370, 1272, 1204, 1044, 1025, 962, 909, 853, 750, 671$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{11}H_{15}BrN^+$: 240.0382, gefunden: 240.0383.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[192]

(*E*)-1-(2-Bromphenyl)-*N*-isopropylmethanimin (4.69, MM-E103)



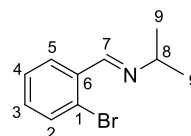
Die Reaktion wurde gemäß AAV **4.3** mit 2-Brombenzaldehyd **4.52** (20.0 g, 108 mmol, 1.0 Äq.) und Isopropylamin (37.0 mL, 432 mmol, 4.0 Äq.) in trockenem MeOH (108 mL) durchgeführt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung konnte das Imin **4.69** (24.4 g, 108 mmol, quant.) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten werden.

$R_f = 0.55$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.65$ (s, 1H, H7), 8.01 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.77$ Hz,

$^4J_{\text{HH}} = 1.76$ Hz, 1H, H5), 7.55 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.04$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.91$ Hz, 1H, H2),

7.32 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 1H, H4), 7.25–7.23 (m, 1H, H3), 3.63 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.29$ Hz, 1H, H8), 1.27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.34$ Hz, 6H, H9).



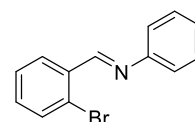
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.5$ (s, C7), 135.1 (s, C6), 133.1 (s, C2), 131.6 (s, C3), 129.0 (s, C5), 127.7 (s, C4), 125.0 (s, C1), 61.8 (s, C8), 24.3 (s, C9).

IR: $\tilde{\nu} = 3065, 2967, 2924, 2866, 1630, 1587, 1563, 1464, 1435, 1381, 1271, 1144, 1023, 963, 880, 751, 673, 619$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}^+$: 226.0226, gefunden: 226.0227.

(*E*)-1-(2-Bromphenyl)-*N*-phenylmethanimin (4.70, MM-E104)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.3 mit 2-Brombenzaldehyd 4.52 (20.0 g, 108 mmol, 1.0 Äq.) und Anilin (9.87 mL, 108 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem



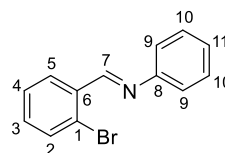
MeOH (108 mL) durchgeführt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung konnte das Imin 4.70 (27.5 g, 106 mmol, 98%) als bernsteinfarbene Flüssigkeit erhalten werden.

$R_f = 0.59$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.69$ (s, 1H, H7), 8.07 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.79$ Hz,

$^4J_{\text{HH}} = 1.73$ Hz, 1H, H5), 7.45 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.05$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.89$ Hz, 1H, H2),

7.26–7.23 (m, 3H, H4,10), 7.15 (td, $^3J_{\text{HH}} = 7.70$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.72$ Hz, 1H, H3), 7.11–7.08 (m, 3H, H9,11).



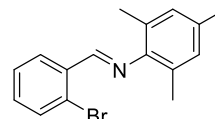
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4$ (s, C7), 151.8 (s, C8), 134.7 (s, C6), 133.4 (s, C2), 132.5 (s, C3), 129.3 (s, C10), 129.2 (s, C5), 127.9 (s, C4), 126.5 (s, C11), 126.2 (s, C1), 121.2 (s, C9).

IR: $\tilde{\nu} = 3059, 2912, 1934, 1697, 1616, 1585, 1560, 1486, 1438, 1362, 1191, 1025, 871, 760, 709, 691, 634, 546$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{13}H_{11}BrN^+$: 260.0069, gefunden: 260.0072.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[195]

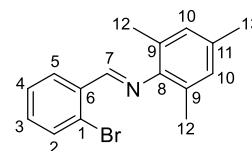
(*E*)-1-(2-Bromphenyl)-*N*-mesitylmethanimin (4.71, MM-E105)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.3 mit 2-Brombenzaldehyd 4.52 (20.0 g, 108 mmol, 1.0 Äq.) und Mesitylamin (15.2 mL, 108 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (108 mL) durchgeführt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung konnte das Imin 4.71 (32.7 g, 108 mmol, quant.) als gelbe Flüssigkeit erhalten werden, die über Nacht im Gefrierschrank zu einem gelben Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.73$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 50.3–50.7 °C.



1H -NMR (700 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.63$ – 8.62 (m, 1H, *H*7), 8.28 – 8.26 (m, 1H, *H*5), 7.63 (dd, $^3J_{HH} = 8.01$ Hz, $^4J_{HH} = 1.11$ Hz, 1H, *H*2), 7.45 – 7.43 (m, 1H, *H*4), 7.35 (t, $^3J_{HH} = 7.73$ Hz, 1H, *H*3), 6.92 (s, 2H, *H*10), 2.31 (d, $^4J_{HH} = 3.68$ Hz, 3H, *H*13), 2.16 (d, $^4J_{HH} = 5.10$ Hz, 6H, *H*12).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (176 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 162.3$ (s, *C*7), 148.6 (s, *C*8), 134.9 (s, *C*6), 133.5 (s, *C*11), 133.3 (s, *C*2), 132.5 (s, *C*3), 129.0 (s, *C*10), 128.8 (s, *C*5), 127.9 (s, *C*4), 127.2 (s, *C*9), 125.8 (s, *C*1), 20.9 (s, *C*13), 18.5 (s, *C*12).

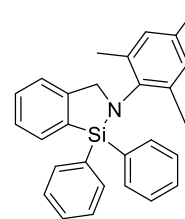
IR: $\tilde{\nu} = 2913, 1627, 1586, 1562, 1476, 1438, 1359, 1273, 1197, 1145, 1021, 872, 861, 749, 705, 668, 579$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{16}H_{17}BrN^+$: 302.0539, gefunden: 302.0542.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[196]

^[195] S. A. Orr, E. C. Border, P. C. Andrews, V. L. Blair, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11876–11882.

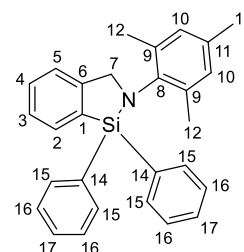
^[196] A. M. Preda, C. I. Rat, C. Silvestru, H. J. Breunig, H. Lang, T. Ruffer, M. Mehring, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1144–1158.

2-Mesityl-1,1-diphenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol**(4.72, MM-E125)**

Gemäß AAV 4.4 wurde das Imin 4.71 (2.00 g, 6.62 mmol) in trockenem Et₂O (43.0 mL) gelöst. Bei –78 °C wurde eine Lösung von *n*BuLi in Hexan (2.5 M, 2.65 mL, 6.62 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diphenylsilan (1.22 g, 6.62 mmol) in trockenem Et₂O (43.0 mL) auf –78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 3 d gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck aus der Suspension entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 5 cm, Packungshöhe: 19 cm, *n*Pentan) und das Azasilol 4.72 (577 mg, 1.42 mmol, 22%) wurde leicht verunreinigt als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.52 (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 159.6–161.4 °C.



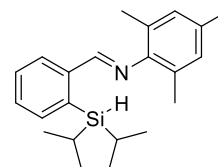
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, ³J_{HH} = 7.19 Hz, 1H, H₂), 7.51 (td, ³J_{HH} = 7.51 Hz, ⁴J_{HH} = 1.28 Hz, 1H, H₄), 7.47 (dd, ³J_{HH} = 7.99 Hz, ⁴J_{HH} = 1.34 Hz, 4H, H₁₅), 7.44–7.42 (m, 1H, H₃), 7.40 (d, ³J_{HH} = 7.70 Hz, 1H, H₅), 7.37–7.34 (m, 2H, H₁₇), 7.27 (t, ³J_{HH} = 7.62 Hz, 4H, H₁₆), 6.79 (s, 2H, H₁₀), 4.55 (s, 2H, H₇), 2.25 (s, 3H, H₁₃), 1.76 (s, 6H, H₁₂).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 149.7 (s, C₆), 140.1 (s, C₈), 138.3 (s, C₉), 136.0 (s, C₁₄), 135.2 (s, C₁₅), 134.8 (s, C₁₁), 133.7 (s, C₁), 133.3 (s, C₂), 129.61 (s, C₄), 129.60 (s, C₁₇), 129.3 (s, C₁₀), 127.7 (s, C₁₆), 126.8 (s, C₃), 123.7 (s, C₅), 58.5 (s, C₇), 21.0 (s, C₁₃), 18.7 (s, C₁₂).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = –11.1 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2917, 2838, 1476, 1444, 1427, 1344, 1304, 1264, 1240, 1202, 1107, 1091, 1065, 1027, 964, 920, 853, 815, 744, 716, 699, 682, 639, 609, 570, 511, 487, 469, 435 cm⁻¹.

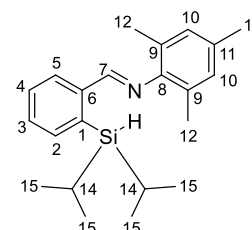
ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₈H₂₈NSi⁺: 406.1986, gefunden: 406.1969.

(E)-1-(2-Diisopropylsilyl)phenyl)-N-mesitylmethanimin
(4.73, MM-E124)


Gemäß AAV 4.4 wurde das Imin **4.71** (2.00 g, 6.62 mmol) in trockenem Et₂O (43.0 mL) gelöst. Bei –78 °C wurde eine Lösung von *n*BuLi in Hexan (2.5 M, 2.65 mL, 6.62 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropylchlorsilan (1.00 g, 6.62 mmol) in trockenem Et₂O (43.0 mL) auf –78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 3 d gerührt. Anschließend wurde die Suspension über eine Glasfritte (Por. III) filtriert. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck aus dem Filtrat entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, ø: 5 cm, Packungshöhe: 19 cm, *n*Pentan). Das gewünschte silylierte Imin **4.73** (1.77 g, 5.24 mmol, 79%) wurde als gelbes Öl isoliert.

$R_f = 0.28$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.52$ (s, 1H, H7), 8.22 (d, ³J_{HH} = 7.61 Hz, 1H, H5), 7.64 (d, ³J_{HH} = 7.20 Hz, 1H, H2), 7.51 (td, ³J_{HH} = 7.36 Hz, ⁴J_{HH} = 1.35 Hz, 1H, H4), 7.46 (td, ³J_{HH} = 7.32 Hz, ⁴J_{HH} = 1.29 Hz, 1H, H3), 6.90 (s, 2H, H10), 4.13 (t, ³J_{HH} = 3.76 Hz, 1H, SiH), 2.30 (s, 3H, H13), 2.12 (s, 6H, H12), 1.34–1.23 (m, 2H, H14), 1.07 (d, ³J_{HH} = 7.32 Hz, 6H, H15^a), 0.94 (d, ³J_{HH} = 7.38 Hz, 6H, H15^b).

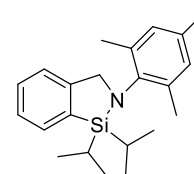


¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.8$ (s, C7), 149.1 (s, C8), 141.9 (s, C6), 137.1 (s, C2), 136.5 (s, C1), 133.0 (s, C11), 130.1 (s, C3), 129.7 (s, C4), 128.9 (s, C10), 128.0 (s, C5), 127.2 (s, C9), 20.9 (s, C13), 19.29 (s, C15^b), 19.25 (s, C15^a), 18.4 (s, C12), 11.7 (s, C14).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.0$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2940, 2861, 2107, 1701, 1632, 1585, 1462, 1377, 1286, 1196, 1143, 1116, 1077, 1002, 878, 850, 820, 787, 759, 725, 660, 634, 579, 504, 479$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₂H₃₂NSi⁺: 338.2299, gefunden: 338.2302.

1,1-Diisopropyl-2-mesityl-2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol
(4.74, JB-E32)


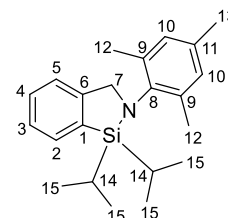
Gemäß AAV 4.5 wurden das Imin **4.73** (1.50 g, 4.44 mmol), trockenes Toluol (44.4 mL) und Tris(pentafluorphenyl)boran (114 mg, 222 μmol, 5 mol%) verwendet.

Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 4 cm, Packungshöhe: 30 cm, *n*Pentan). Das gewünschte Azasilol **4.74** (820 mg, 2.43 mmol, 55%) konnte als farblose Flüssigkeit isoliert werden, die bei längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.70$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 40.2 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.63$ (d, ³J_{HH} = 7.06 Hz, 1H, H₂), 7.36 (td, ³J_{HH} = 7.43 Hz, ⁴J_{HH} = 1.37 Hz, 1H, H₄), 7.30–7.24 (m, 2H, H_{3,5}), 6.87 (d, ⁴J_{HH} = 0.52 Hz, 2H, H₁₀), 4.38 (s, 2H, H₇), 2.25 (s, 3H, H₁₃), 2.23 (s, 6H, H₁₂), 1.31 (sept, ³J_{HH} = 7.57 Hz, 2H, H₁₄), 1.02 (d, ³J_{HH} = 7.48 Hz, 6H, H_{15^a}), 0.97 (d, ³J_{HH} = 7.44 Hz, 6H, H_{15^b}).



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 149.5$ (s, C₆), 142.6 (s, C₈), 137.4 (s, C₉), 135.4 (s, C₁), 134.1 (s, C₁₁), 132.6 (s, C₂), 129.3 (s, C₁₀), 128.7 (s, C₄), 126.0 (s, C₃), 123.2 (s, C₅), 59.4 (s, C₇), 20.9 (s, C₁₃), 19.0 (s, C₁₂), 18.3 (s, C_{15^a}), 18.2 (s, C_{15^b}), 15.0 (s, C₁₄).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.7$ (s, Si).

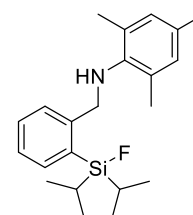
IR: $\tilde{\nu} = 2861, 1726, 1457, 1369, 1343, 1304, 1262, 1238, 1200, 1157, 1131, 1089, 1007, 985, 962, 918, 881, 850, 815, 710, 665, 652, 610, 586, 557, 513, 483, 458, 428$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₂H₃₂NSi⁺: 338.2299, gefunden: 338.2297.

N-(2-(Fluordiisopropylsilyl)benzyl)-2,4,6-trimethylanilin (4.75)

a. (MM-E142)

Die Reaktion wurde gemäß AAV **4.6** mit dem Azasilol **4.74** (30.0 mg, 88.9 μ mol), trockenem CH₂Cl₂ (1.78 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure

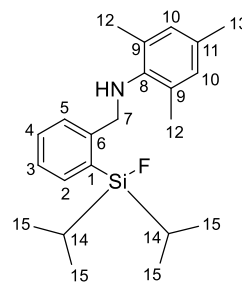


(48–51%, 5.99 μ L, 67.4 μ L/mmol, ca. 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na₂SO₄ getrocknet. Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.75** (31.7 mg, 88.6 μ mol, quant.) konnte als gelbes Öl erhalten werden, das bei längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem gelblichen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.72$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 41.2 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52\text{--}7.49$ (m, 2H, H2,5), 7.40 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.67, 7.44$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.39$ Hz, 1H, H4), 7.30 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, 1H, H3), 6.84 (d, $J = 0.28$ Hz, 1H, H10), 4.18 (d, $^5J_{\text{HF}} = 0.84$ Hz, 2H, H7), 3.09



(br s, 1H, NH), 2.25 (s, 3H, H13), 2.23 (s, 6H, H12), 1.34 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 2H, H14), 1.13 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.37$ Hz, 6H, H15^a), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.52$ Hz, 6H, H15^b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.8$ (s, C6), 143.4 (s, C8), 134.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5.9$ Hz, C2), 131.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.6$ Hz, C1), 131.5 (s, C11), 130.3 (s, C4), 130.1 (s, C9), 129.6 (s, C10), 129.2 (s, C5), 126.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.2$ Hz, C3), 53.2 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz, C7), 20.7 (s, C13), 18.6 (s, C12), 17.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.3$ Hz, C15^a), 17.0 (s, C15^b), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.4$ Hz, C14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.5$ (t, $^1J_{\text{FSi}} = 296$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 7.39$ Hz, SiF).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 296$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3393, 2952, 2862, 1463, 1369, 1206, 1158, 1125, 1080, 999, 883, 867, 774, 738, 711, 685, 668, 575, 500, 458$ cm^{-1} .

APCI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{FNSi}^+$: 358.2361, gefunden: 358.2368.

b. (JB-E4-12)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Azasilol 4.74 (30.0 mg, 88.9 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (889 μL , 10.0 mL/mmol) und HF·py (70% HF, 4.62 μL , 178 μmol , 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und über MgSO_4 getrocknet. Die geöffnete SiFA-Verbindung 4.75 (31.7 mg, 88.6 μmol , quant.) konnte als gelbes Öl erhalten werden, das bei längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem gelblichen Feststoff erstarrte.

c. (JB-E4-3)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das Azasilol 4.74 (30.0 mg, 88.9 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem

CH_2Cl_2 (889 μL , 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden eine Lösung von Oxalsäure in H_2O (0.5 M, 267 μL , 133 μmol , 1.5 Äq.) und TBAF (1 M in THF, 88.9 μL , 88.9 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 min mit Ultraschall beschallt. Anschließend wurde weitere 2 h ohne Ultraschallbeschallung gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , \varnothing : 1 cm, Packungshöhe: 10 cm, *n*Pentan). Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.75** (18.0 mg, 50.3 μmol , 57%) wurde als farbloses Öl erhalten.

d. (MM-E146)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das Azasilol **4.74** (30.0 mg, 88.9 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 (889 μL , 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden trockenes KF (10.3 mg, 178 μmol , 2.0 Äq.), *Kryptofix*[®] 2.2.2 (66.9 mg, 178 μmol , 2.0 Äq.) und eine Lösung von Essigsäure in H_2O (0.5 M, 533 μL , 267 μmol , 3.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 5 min mit Ultraschall beschallt. Anschließend wurde weitere 22 h ohne Ultraschallbeschallung gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die geöffnete SiFA-Verbindung **4.75** konnte nicht erhalten werden.

4.5.3 Kristallographische Daten

Tabelle 4.7: Kristallographische Daten für die Verbindung 4.61.

Empirische Formel	C ₂₅ H ₃₇ NSi
Molekulargewicht M [g·mol ⁻¹]	379.64
Kristallsystem	Monoklin
Kristallgröße [mm]	0.12 x 0.11 x 0.08
Raumgruppe	I_2/m
Zelldimensionen	a = 13.5772(6) Å; α = 90 ° b = 11.3994(5) Å; β = 91.755(4) ° c = 14.5460(8) Å; γ = 90 °
Zellvolumen V [Å ³]	2250.26(19)
Formeleinheiten pro Elementarzelle Z	4
Röntgenographische Dichte ρ [g·cm ⁻³]	1.121
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	0.144
$F(000)$	832
Messbereich 2θ [°]	3.612–26.091
Indexbereich	-16 ≤ h ≤ 15 -14 ≤ k ≤ 14 -17 ≤ l ≤ 17
Anzahl der Reflexe	15562
Anzahl unabhängiger Reflexe	2327
R_{int} ($I > 2\sigma(I)$)	0.0557
Absorptionskorrektur	multi-scan
Vollständigkeit zu θ_{max} [%]	95.5
Anzahl vereinfachter Parameter	143
Anpassungsgüte für F^2	1.068
Maximale Transmission T_{max}	0.742
Minimale Transmission T_{min}	0.697
R_1, wR_2 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0394, 0.0925
R_1, wR_2 (alle Werte)	0.0410, 0.0934
Größter Unterschied <i>peak</i> und <i>hole</i> [eÅ ⁻³]	0.406, -0.241
Temperatur T [K]	100(2)
Wellenlänge λ [Å]	0.71073

Kapitel 5 – Aufbau einer Bibliothek
funktionalisierter, Click-fähiger *CycloSiFA*-
Verbindungen und Studien zu
Folgereaktionen des Systems

5.1 Einführung

Der Nobelpreis für Chemie ging im Jahr 2022 an CAROLYN BERTOZZI, MORTEN P. MELDAL und K. BARRY SHARPLESS für die Entwicklung der Click-Chemie und der bioorthogonalen Chemie. Der Begriff der Click-Chemie wurde 2001 von KOLB, FINN und SHARPLESS geprägt. Er beschreibt einfache Bindungsbildungsreaktionen zwischen zwei Molekülen, die neben hoher Effizienz und guten Ausbeuten eine Reihe von Bedingungen erfüllen müssen, um als Click-Reaktionen zu gelten. Zu diesen Bedingungen gehören beispielsweise die Reaktionsführung unter milden Bedingungen, hohe Selektivitäten, die Entstehung nur geringer Mengen nichttoxischer Nebenprodukte oder die einfache Reinigung der Reaktionsprodukte. Im Hinblick auf die Kriterien der grünen Chemie sollten die Reaktionen idealerweise auch mit leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen in wässrigem Medium durchführbar sein.^[99b,197]

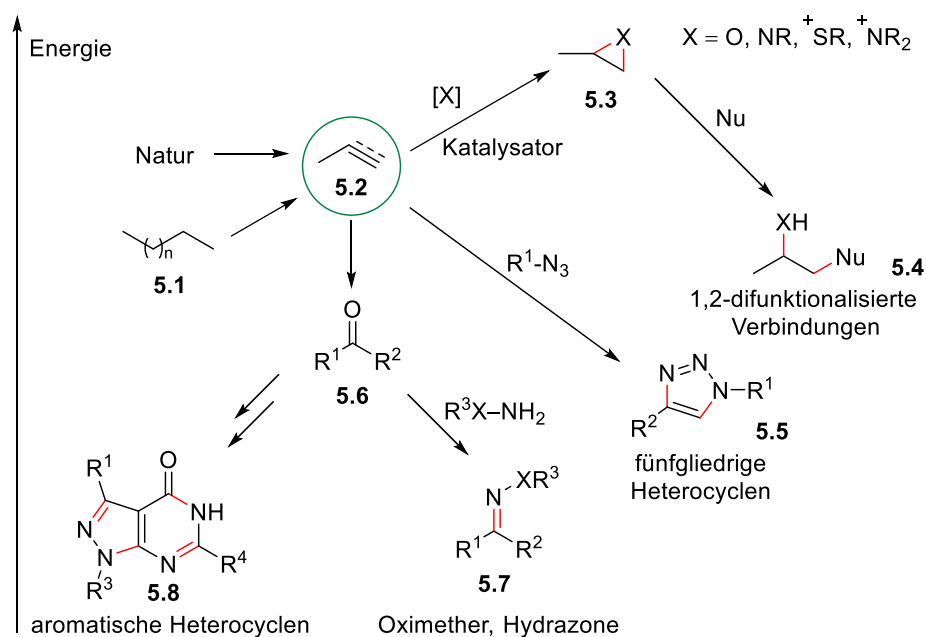
Nach dem Vorbild der Peptidbindungen aus der Natur wird durch die entstehenden Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen eine schnelle und zuverlässige Synthese komplexer Produkte ermöglicht. Die Reaktionen eignen sich demnach besonders gut zum *Screening* neuer pharmazeutisch aktiver Substanzen durch den Aufbau chemischer Bibliotheken.^[198] Einige Beispiele für Click-Reaktionen sind in Schema 5.1 abhängig von ihren Energieniveaus abgebildet. Die neu geknüpften Bindungen sind dabei rot dargestellt.^[99b,199]

Ausgehend von natürlichen Rohstoffen oder petrochemischen Plattformchemikalien **5.1** lassen sich großtechnisch vielseitige Ausgangsverbindungen **5.2** der Click-Chemie herstellen. Zu den Click-Reaktionen werden eine ganze Reihe von Transformationen gezählt. So können neben nucleophilen Ringöffnungen gespannter heterocyclischer Elektrophile wie Epoxiden, cyclischen Sulfaten oder Aziridinen **5.3** zu 1,2-difunktionalisierten Verbindungen **5.4** und den 1,3-dipolaren Cycloadditionen zur Darstellung fünfgliedriger Heterocyclen **5.5** auch Hetero-DIELS-ALDER-Reaktionen die Bedingungen der Click-Chemie erfüllen. Carbonyl-Reaktionen ausgehend von leicht zugänglichen Aldehyden oder Ketonen **5.6**, wie etwa die Synthesen von Oximethern, Hydrazonen **5.7** und aromatischen Heterocyclen **5.8**, sowie Epoxidierungen und Dihydroxylierungen als Additionsreaktionen an C=C-Mehrfachbindungen erfüllen ebenfalls die Kriterien.^[99b,199]

^[197] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.

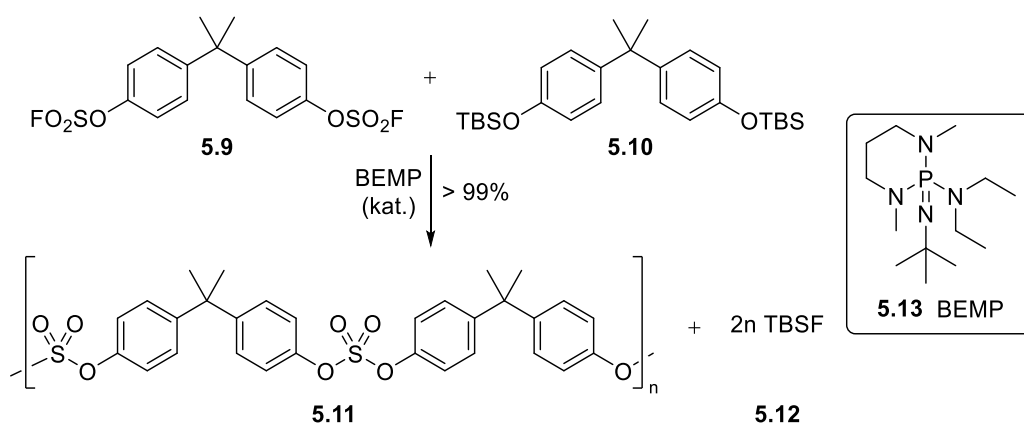
^[198] P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905–4979.

^[199] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *DDT* **2003**, *8*, 1128–1137.



Schema 5.1: Beispiele für Click-Reaktionen und deren Energieniveaus.^[99b, 199]

Eine der neuesten Click-Reaktionen ist der Schwefel(VI)-Fluorid-Austausch (SuFEx), der, neben der Markierung von *Radiotracer*n durch den Isotopenaustausch von ^{19}F mit ^{18}F , seit 2014 vor allem zur Reaktion von Sulfonylfluoriden (RSO_2F) oder ähnlichen Spezies mit aktivierten Alkoxiden oder Aryloxiden Verwendung findet.^[200] Eine Beispielreaktion ist in Schema 5.2 abgebildet, in der ein Bisphenol-A-Polysulfat 5.11 aus dem bifunktionalisiertem Silylether 5.10 und Fluorosulfat 5.9 gebildet wird.^[200,201]



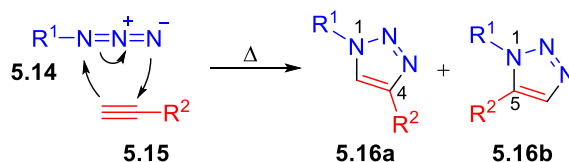
Schema 5.2: Synthese eines Bisphenol-A-Polysulfats 5.11 aus bifunktionalisierten Edukten mittels SuFEx-Reaktion nach SHARPLESS und FOKIN *et al.*^[200,201]

^[200] J. Dong, L. Krasnova, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9584–9603; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430–9448.

^[201] J. Dong, K. B. Sharpless, L. Kwisnek, J. S. Oakdale, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9620–9624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9466–9470.

Für die Polymerisationsreaktion wird der Katalysator BEMP **5.13** als starke, wenig nucleophile Phosphazene-Base eingesetzt. Als Koppelprodukt wird nur *tert*-Butyl-dimethylsilylfluorid **5.12** (TBSF) freigesetzt, das einfach abgetrennt werden kann. Die Polymerisation verläuft nahezu quantitativ und ergibt ein Polymer, das im Vergleich zu den Polycarbonat-Analoga resistenter gegenüber chemischer Zersetzung ist. Gleichzeitig besitzt es exzellente mechanische und optische Eigenschaften und kann eine für Sauerstoff undurchdringliche Barriere bilden.^[201]

Die wohl bekannteste Click-Reaktion ist die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC). Sie wurde 2002 unabhängig voneinander von SHARPLESS und MELDAL entwickelt und ermöglicht die Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen **5.16a** aus organischen Aziden **5.14** und Alkinen **5.15** unter milden Reaktionsbedingungen.^[202,203] Als pericyclische 1,3-dipolare Cycloaddition findet die Reaktion zwischen den 2 π -Elektronen des Dipolarophils (Alkin) und den 4 π -Elektronen des 1,3-Dipols (Azid) statt und generiert zwei neue σ -Bindungen. Die CuAAC stellt eine katalysierte Variante zur thermischen HUISGEN-1,3-dipolaren Cycloaddition dar, die bereits 1963 publiziert wurde.^[204] Die thermische Reaktion erfüllt dabei die Bedingungen für eine Click-Reaktion nicht, da unter harschen Reaktionsbedingungen Produktgemische aus 1,4- und 1,5-disubstituierten Triazolen entstehen (Schema 5.3).^[99b,203a]



Schema 5.3: Allgemeiner Mechanismus der thermischen HUISGEN-1,3-dipolaren Cycloaddition.^[99b,203a]

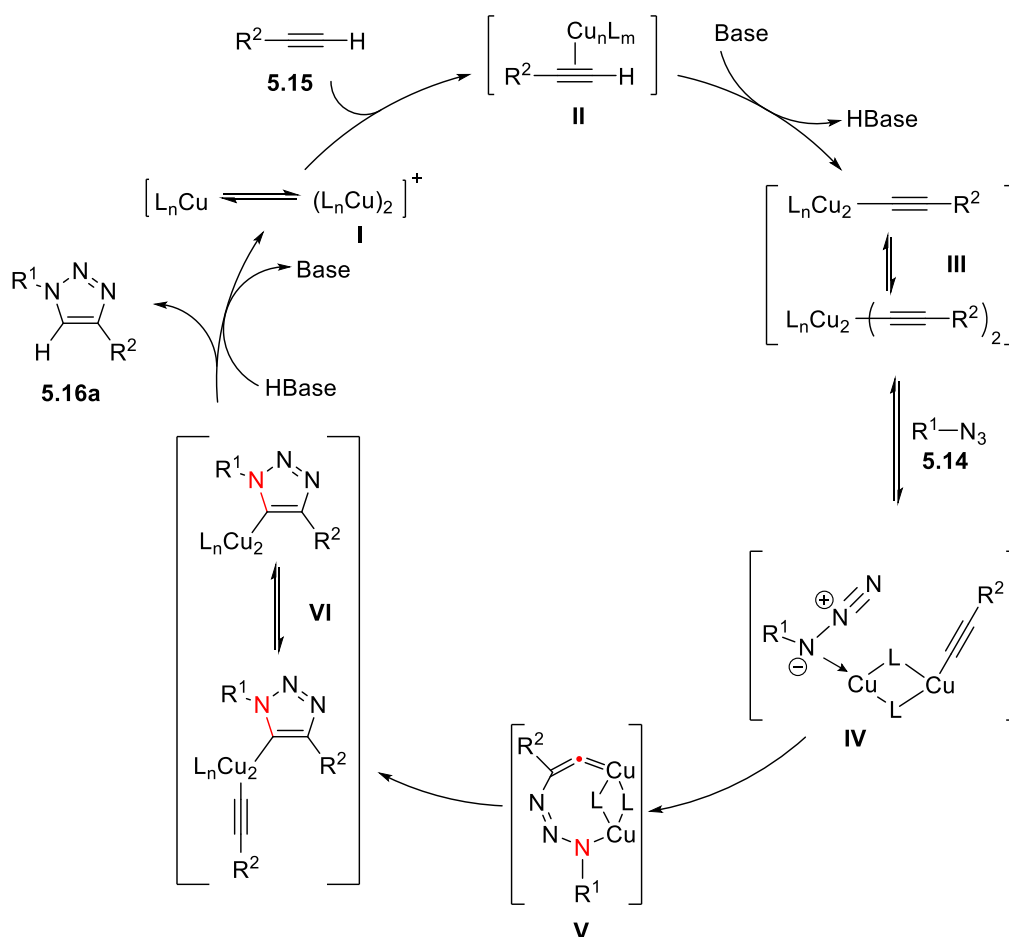
Bei der Verwendung der kupferkatalysierten Reaktion ist die Bildung des 1,5-disubstituierten Produktes **5.16b** nicht möglich, da der Mechanismus über Kupfer-Acetylid-Komplexe verläuft, die nur eine bestimmte Anordnung der Reaktionspartner für die Weiterreaktion zulassen. Der Mechanismus der CuAAC ist in Schema 5.4 dargestellt.^[99b,205]

^[202] B. L. Oliveira, Z. Guo, G. J. L. Bernardes, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4895–4950.

^[203] a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.

^[204] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.

^[205] a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250–2255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215; b) V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *1*, 51–68;



Schema 5.4: Hypothetischer Katalysezyklus für die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition.^[99b,205]

Als Kupfer(I)-Katalysator **I** werden neben verschiedenen Kupfer(I)-Salzen häufig *in situ* generierte Kupfer(I)-Spezies verwendet, die zumeist aus der Reduktion von Kupfer(II)-sulfat mit Natriumascorbat (NaAsc) stammen. Im ersten Schritt bildet sich aus dem Katalysator und einem terminalen Alkin **5.15** ein π -Komplex **II** aus, der durch Deprotonierung mit einer Base das entsprechende Kupfer(I)-acetylid **III** liefert. Als Base dienen hier Lösungsmittelmoleküle, da durch die Komplexbildung der pK_S-Wert des aciden Alkin-Protons um bis zu 9.8 gesenkt werden kann. Ein Zusatz stärkerer Basen ist somit nicht nötig.^[205c] Es wird davon ausgegangen, dass in Lösung verschiedene Kupfer(I)-acetylid-Spezies vorhanden sind, und sich vor allem bei höheren Kupfer-Konzentrationen weniger reaktive Metallaggregate bilden können, die die Reaktionsgeschwindigkeit herabsetzen.^[205a] Anschließend bildet das Acetylid mit einem Azid **5.14** und einem dimeren Kupferatom den Kupfer-Acetylid-Azid-Komplex **IV**. Es folgt der nucleophile Angriff des Alkins an das terminale Stickstoffatom des Azids unter Bildung des achtgliedrigen Metallocyclus **V**. Die Cyclisierung wird vereinfacht durch die

c) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.

mögliche π -Komplexierung des Alkins mit einem weiteren Kupferatom, welche die Elektronendichte am Alkin weiter verringert.^[203b,206] Die Triazol-Kupfer-Verbindung **VI** wird über eine Ringkontraktion durch transannulare Vereinigung des freien Elektronenpaares des Cu–N-Atoms mit dem Cu–C- π^* -Orbital gebildet (rot markierte Atome), wobei zusätzliche Acetylide als Liganden präsent sein können.^[205b] Durch abschließende Protonierung mit dem zuvor protonierten Lösungsmittelmolekül und Dissoziation entsteht das 1,4-disubstituierte Produkt **5.16a** und die katalytisch aktive Kupfer(I)-Spezies **I** wird freigesetzt.^[99b,205]

Die benötigten Azide und terminalen Alkine können einfach in Moleküle eingebracht werden und sind gegenüber Wasser, Sauerstoff und vielen Reaktionsbedingungen stabil, obwohl sie sehr energiereiche Gruppen darstellen.^[207] Durch ihre ausgeprägte Inertheit eignen sie sich besonders gut für Cycloadditionen an biologisch aktive Verbindungen mit einer großen Anzahl weiterer funktioneller Gruppen.

Die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition erfüllt nicht nur die Bedingungen für eine Click-Reaktion. Sie wird auch zur Gruppe der bioorthogonalen Reaktionen gezählt – ein Begriff, der 2003 von BERTOZZI geprägt wurde.^[208]

Als bioorthogonal zählen Reaktionen, die neben hohen Ausbeuten ausgesprochen chemoselektiv verlaufen, in wässrigen Systemen unter biokompatiblen Bedingungen (pH-Wert, Temperatur, nicht-toxische Reaktanten) durchgeführt werden können und ausgesprochen schnelle Reaktionskinetiken aufweisen. Die Reaktionspartner müssen biologisch inert sein und die gebildeten Bindungen im Organismus stabil. Damit ergibt sich eine große Schnittmenge zwischen der Click- und der bioorthogonalen Chemie.^[209]

In Schema 5.5 sind eher langsam verlaufende Beispiele für bioorthogonale Reaktionen zur Modifikation von Proteinen, Glycanen oder Lipiden mit ihren typischen Geschwindigkeitskonstanten abgebildet.^[202,210]

^[206] a) J. Bastide, O. Henri-Rousseau, *Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond* (Hrsg.: S. Patai), Interscience Publishers, London, **1978**; b) J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, *20*, 1051–1053.

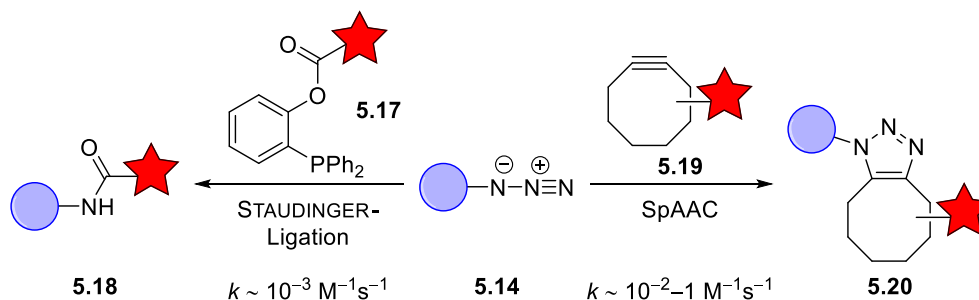
^[207] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007–2010.

^[208] H. C. Hang, C. Yu, D. L. Kato, C. R. Bertozzi, *PNAS* **2003**, *100*, 14846–14851.

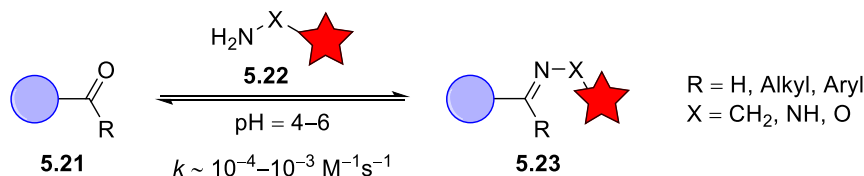
^[209] S. L. Scinto, D. A. Bilodeau, R. Hincapie, W. Lee, S. S. Nguyen, M. Xu, C. W. am Ende, M. G. Finn, K. Lang, Q. Lin, J. P. Pezacki, J. A. Prescher, M. S. Robillard, J. M. Fox, *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 30.

^[210] a) P. Crisalli, E. T. Kool, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1184–1189; b) S. S. van Berkel, M. B. van Eldijk, J. C. van Hest, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8968–8989; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8806–8827; c) Y. A. Lin, O. Boutoureira, L. Lercher, B. Bhushan, R. S. Paton, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12156–12159; d) J. Dommerholt, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 16.

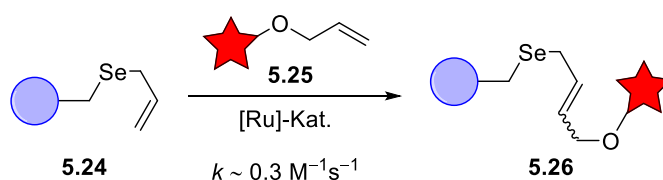
Spurlose STAUDINGER-Ligation und *Strain-promoted* Azid-Alkin-Cycloaddition (SpAAC):



Keton-/Aldehyd-Kondensation:



Metall-katalysierte Reaktionen:



Schema 5.5: Allgemeine Beispiele eher langsam ablaufender bioorthogonaler Reaktionen zur Biokonjugation zweier Reaktionspartner (blau: Biomolekül, rot: molekulare Sonde).^[202,210]

Das erste Beispiel zeigt die spurlose STAUDINGER-Ligation, bei der Azide **5.14** mit substituierten Triarylphosphinen **5.17** unter Bildung einer stabilen Amid-Bindung reagieren. Sie bildet die von RAINES *et al.* und BERTOZZI *et al.* simultan entdeckte Weiterentwicklung der STAUDINGER-Ligation, bei der das freigesetzte Phosphinoxid nach der Reaktion im Produktmolekül verbleibt.^[211] Aufgrund der langsamen Kinetik und der Oxidationsanfälligkeit des Phosphins kann die Reaktion jedoch nur bedingt in lebenden Zellen angewendet werden.^[202,210b]

Neben der CuAAC existieren weitere Reaktionen zur Bildung eines 1,2,3-Triazols. Bei der *strain-promoted* [3+2]-Azid-Alkin-Cycloaddition (SpAAC) werden Azide **5.14** mit gespannten Cyclooctinen **5.19** umgesetzt. Dabei ist die freiwerdende Ringspannung die Triebkraft der Reaktion, da im Cyclooctin kein idealer Bindungswinkel von 180° entlang der C–C-Dreifachbindung gegeben ist.^[212] Nachteilig bei der SpAAC ist die niedrige Geschwindigkeitskonstante der Reaktion von $k \sim 10^{-2}-1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ im Vergleich zur CuAAC mit $k \sim 10-100 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Ein großer Vorteil der Reaktion ist, dass sie metallfrei abläuft und kein

^[211] a) B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939–1941; b) E. Saxon, J. I. Armstrong, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2141–2143.

^[212] R. E. Bird, S. A. Lemmel, X. Yu, Q. A. Zhou, *Bioconjug. Chem.* **2021**, *32*, 2457–2479.

Katalysator zugesetzt werden muss, der zelltoxisch wirken kann. Bei der CuAAC werden Kupfer(I)-Komplexe eingesetzt, die *in vivo* reaktive Sauerstoffspezies bilden können. Bei biologisch unbedenklichen Konzentrationen der Kupferionen (< 500 μmol) läuft die Click-Reaktion nur sehr langsam ab.^[213] Zur Minimierung der Toxizität können wasserlösliche Liganden eingesetzt werden, und eine Beschleunigung der Reaktion kann durch die Anwendung chelatisierender Azide erreicht werden.^[202,209,210d]

Weitere eher langsam ablaufende bioorthogonale Reaktionen umfassen die Kondensationen von Aldehyden oder Ketonen **5.21** mit Aminen **5.22**. Vor allem die Synthese von Oximen und Hydrazonen **5.23** im leicht sauren Medium kann *in vitro* zur einfachen Modifikation von Biomolekülen verwendet werden.^[202,210a] Metallkatalysierte Reaktionen wie die abgebildete Kreuzmetathese von Allyl-Selenosystemen **5.24**, aber auch einige palladiumkatalysierte Kupplungen wie die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung, sind für die Biokonjugation von Nutzen.^[202,210c,214]

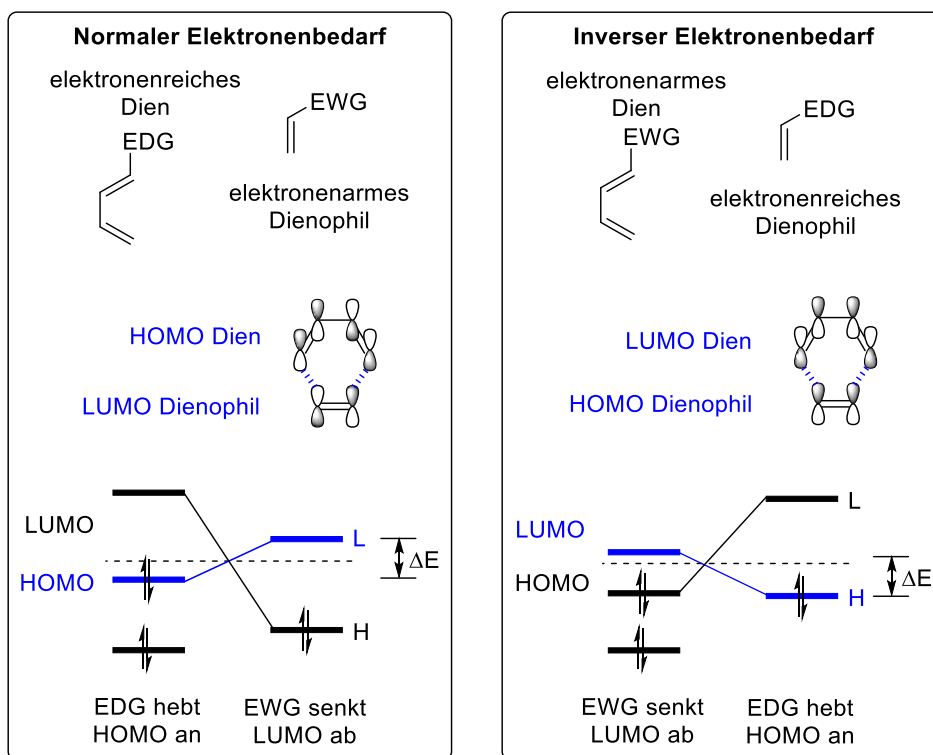
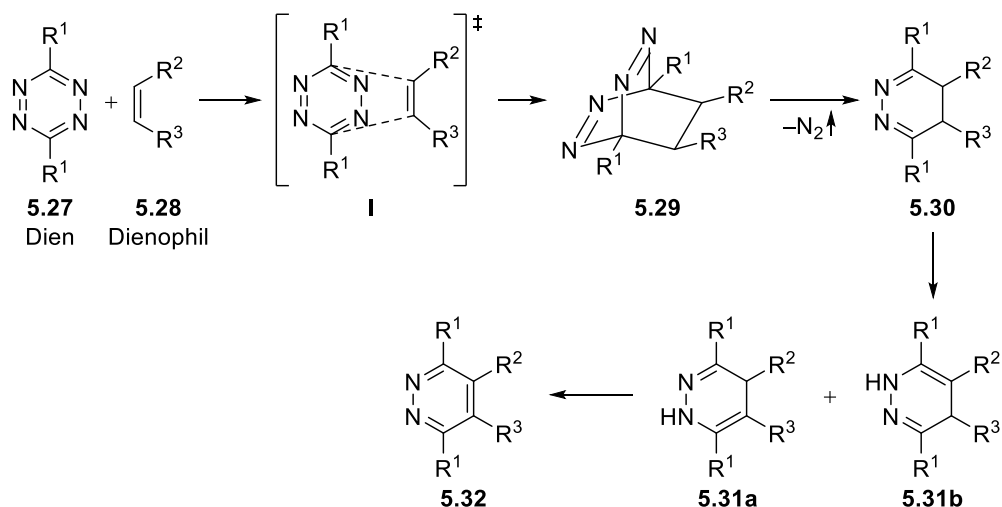
Gerade Reaktionen mit schneller Kinetik sind von großem Interesse, da diese in niedrigen Konzentrationen und in biologisch relevanten Zeiträumen durchführbar sind.^[209] Neben der CuAAC ist die DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (IEDDA) das Paradebeispiel für eine solche Reaktion. Dabei reagieren 1,2,4,5-Tetrazine **5.27** mit gespannten Alken- oder Alkin-Dienophilen **5.28**. Ein allgemeiner Mechanismus mit einer Betrachtung der Grenzorbitale sind in Schema 5.6 abgebildet.^[202]

Im Unterschied zur klassischen DIELS-ALDER-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf, in der ein elektronenreiches Dien mit einem elektronenarmen Dienophil reagiert, ist der Elektronenbedarf bei der IEDDA-Reaktion durch Modifikation der Substituenten invertiert. Zunächst reagiert ein elektronenarmes Tetrazin **5.27** mit einem elektronenreichen Alken **5.28** im Rahmen einer DIELS-ALDER [4+2]-Cycloaddition. Das hochgespannte bicyclische Zwischenprodukt **5.29**, das über den Übergangszustand **I** gebildet wurden, kann im nächsten Schritt durch eine Retro-DIELS-ALDER-Reaktion ein Äquivalent Stickstoff abspalten, das als einziges Koppelprodukt aus dem Reaktionsgemisch entweicht.^[209] Das dabei entstehende 4,5-Dihydropyridazin **5.30** kann spontan in die isomeren 1,4-Dihydropyridazine **5.31a** und **5.31b** isomerisieren. Eine optionale Oxidation, etwa durch Luftsauerstoff, ergibt das

^[213] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7108–7133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.

^[214] J. M. Chalker, C. S. C. Wood, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16346–16347.

aromatische Pyridazin-Endprodukt **5.32**. Werden Alkine als Dienophile verwendet, entsteht direkt das aromatische Pyridazin.^[202]

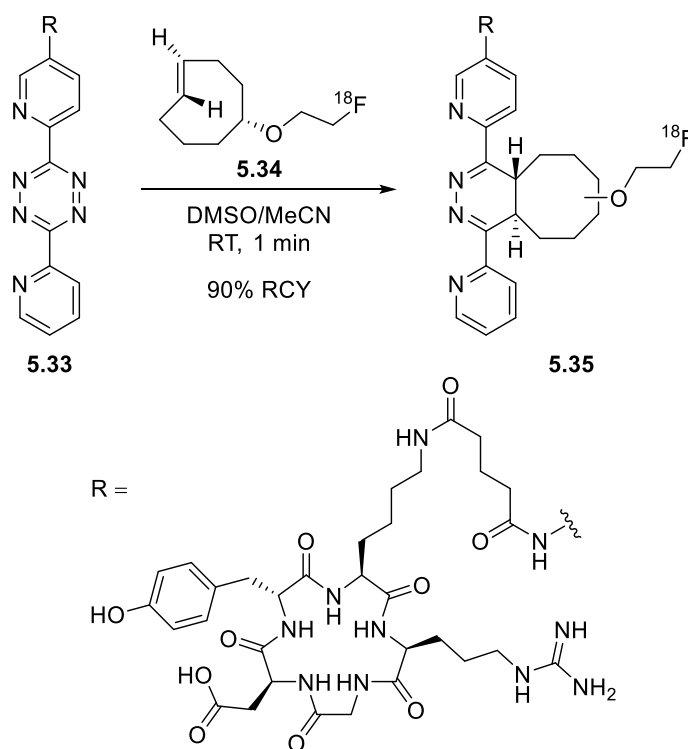


Schema 5.6: Allgemeiner Mechanismus der IEDDA-Reaktion und Betrachtung der Grenzorbitale für den normalen und inversen Elektronenbedarf (EDG = elektronenschiebender Substituent; EWG = elektronenziehender Substituent).^[202]

Je nach Reaktionspartnern beträgt die Geschwindigkeitskonstante $k \sim 1-10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Das bedeutet, dass die Reaktion etwa 10000-mal schneller als die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition verläuft.^[215] Die schnelle Kinetik und ausgesprochene Selektivität erlauben die

^[215] A. Darko, S. Wallace, O. Dmitrenko, M. M. Machovina, R. A. Mehl, J. W. Chin, J. M. Fox, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3770–3776.

Durchführung der Reaktion auch in hohen Verdünnungen *in vivo*, und ist oftmals das einzige Mittel, um Zellfunktionen und schnelle dynamische Prozesse zu untersuchen. Auch für die Synthese von *Radio-tracern* bietet sich die IEDDA-Reaktion an, da ^{18}F -markierte prosthetische Gruppen effektiv in Biomoleküle eingeführt werden können.^[202] Die erste Synthese eines ^{18}F -markierten RGD-Peptids **5.35** mittels IEDDA-Reaktion von Fox und Li *et al.* ist in Schema 5.7 abgebildet. Dabei konnte das Tetrazin-modifizierte Peptid **5.33** mit einem *gelabelten trans*-Cycloocten **5.34** (TCO) in einer Minute den *Tracer* **5.35** in einer radiochemischen Ausbeute von 90% bilden, der für die Erkennung von Tumorzellen genutzt werden kann.^[216]



Schema 5.7: Markierung eines Tetrazin-funktionalisierten RGD-Peptids **5.33** mit [^{18}F]TCO **5.34** nach Fox und Li *et al.*^[216]

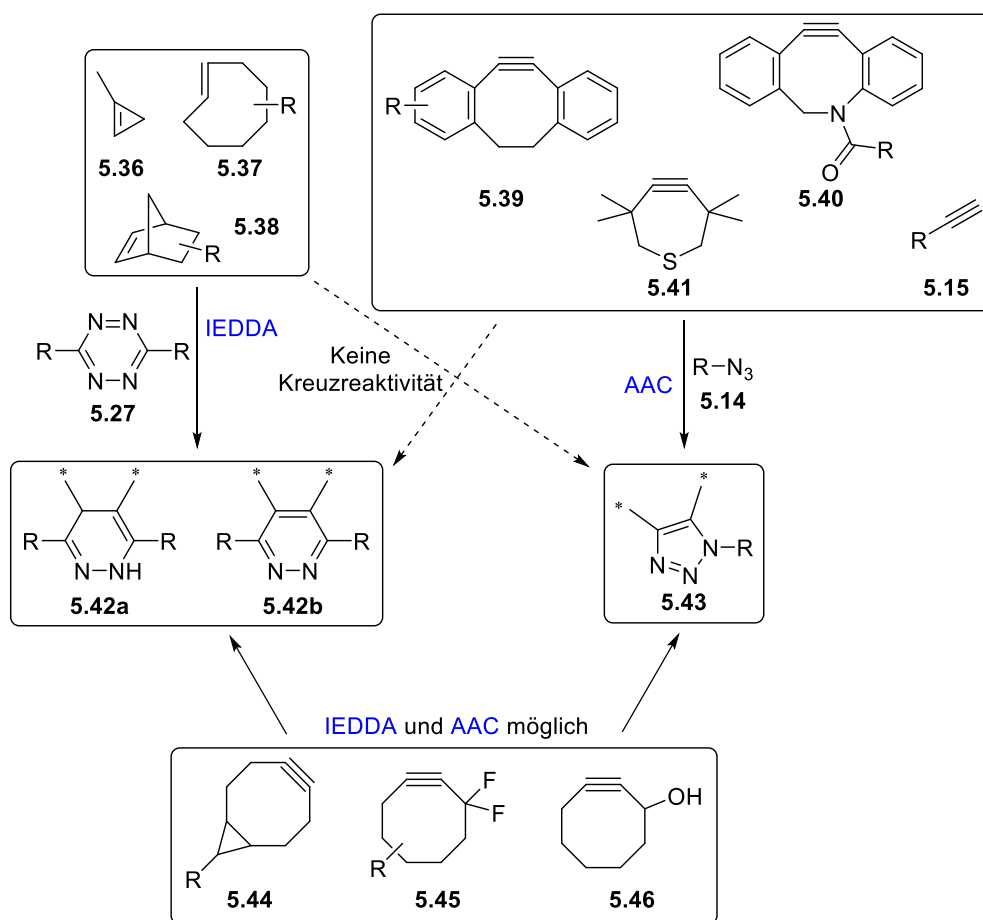
Es ist ebenfalls möglich, präfunktionalisierte Antikörper in den Organismus einzuschleusen, die sich über die Blutbahn im Organismus verteilen und in den gewünschten Arealen akkumulieren. Nachdem der Überschuss der Antikörper auf natürlichem Wege ausgeschieden wurde, können Moleküle, die das kurzlebige Radionuklid tragen, verabreicht werden und durch die sehr schnelle IEDDA-Reaktion an die zuvor bestimmten Positionen binden. Dieses Konzept wird als *pretargeting* oder *in vivo Labeling* bezeichnet.^[202,217]

^[216] R. Selvaraj, S. Liu, M. Hassink, C. Huang, L. Yap, R. Park, J. M. Fox, Z. Li, P. S. Conti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5011–5014.

^[217] J. C. Knight, B. Cornelissen, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *4*, 96–113.

Einfluss auf die Produktbildung bei der IEDDA-Reaktion haben neben elektronischen und sterischen Effekten der Reaktionspartner auch die Ringspannung des Dienophils, die Anzahl der Stickstoffatome im Dien (z. B. ist Tetrazin deutlich reaktiver als Triazin), das verwendete Lösungsmittel und der pH-Wert der Reaktionslösung.^[202]

Die in der IEDDA-Reaktion und bei Azid-Alkin-Cycloadditionen verwendeten Alkene und Alkine weisen teilweise Kreuzreaktivitäten zueinander auf, was die Synthese spezifischer *Linker* oder bireaktiver Verbindungen ermöglicht. Schema 5.8 zeigt einige der häufig verwendeten Bausteine und ihre Reaktivitätsbeziehungen.^[218]



Schema 5.8: Reaktivitätsbeziehung verschiedener Alkene und Alkine in IEDDA-Reaktionen und Azid-Alkin-Cycloadditionen (AAC).^[218]

Es existieren weitere Kreuzreaktivitäten der funktionellen Gruppen bioorthogonaler Reaktionen untereinander, die aber den Rahmen dieser Einführung sprengen würden.^[219] Bioorthogonale Reaktionen, die noch nicht genannt wurden aber ebenso Anwendungspotenzial besitzen, sind zum Beispiel die photoinduzierte 1,3-dipolare

^[218] A.-C. Knall, C. Slugovc, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5131–5142.

^[219] M. L. W. J. Smeenk, J. Agramunt, K. M. Bonger, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2021**, *60*, 79–88.

Cycloaddition zwischen einem 2,5-Diaryltetrazol und einem Alken,^[209,220] die *strain-promoted* Alkin-Nitron-Cycloaddition (SpANC),^[221] die Isocyanid-Click-Reaktion mit Tetrazinen,^[212,222] die nickelkatalysierte Quadricyclan-Ligation^[223] oder die Cyanobenzothiazol-Kondensation mit der Aminosäure Cystein.^[224]

Trotz des noch sehr neuen Forschungsfeldes der bioorthogonalen Chemie wurden neben der IEDDA-Reaktion schon fast alle der gezeigten bioorthogonalen Reaktionen zur Synthese von PET-*Tracern* in der Forschung verwendet, mit ständig steigenden Anwendungsgebieten.^[202]

^[220] a) R. K. V. Lim, Q. Lin, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 828–839; b) Z. Yu, Y. Pan, Z. Wang, J. Wang, Q. Lin, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10752–10756; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10600–10604.

^[221] D. A. MacKenzie, A. R. Sherratt, M. Chigrinova, L. L. W. Cheung, J. P. Pezacki, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *21*, 81–88.

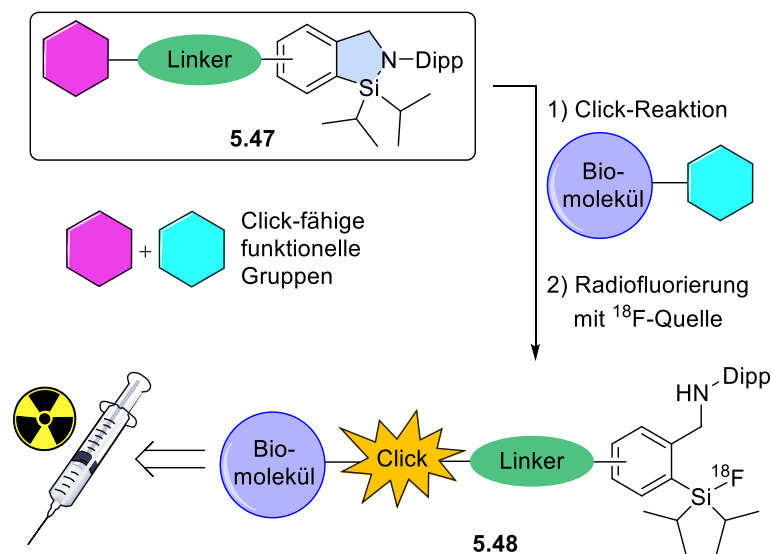
^[222] T. Kaur, P. Wadhwa, S. Bagchi, A. Sharma, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6958–6976.

^[223] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17570–17573.

^[224] D. P. Nguyen, T. Elliott, M. Holt, T. W. Muir, J. W. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11418–11421.

5.2 Zielsetzung

Nach der erfolgreichen Synthese der ersten *CycloSiFA*-Verbindung fehlt noch eine reaktive funktionelle Gruppe im Molekül, um die Konjugation an Biomoleküle zu ermöglichen. Das nach der Fluorierung entstehende sekundäre Amin stellt theoretisch eine solche Schnittstelle dar, doch sollte der *CycloSiFA*-Baustein im Idealfall vor dem *Labeling* gebunden an den applikationsfähigen *Radiotracer* vorliegen, um die Synthesezeit zu minimieren und bei der Anwendung eine ideale Bildqualität zu gewährleisten. Ausgehend von kommerziell erhältlichen Verbindungen soll eine Synthesestrategie entwickelt werden, mit der funktionalisierte Azasilole **5.47** zugänglich sind. Idealerweise sollte es sich dabei um eine Bibliothek Click-fähige *Linker* handeln, die eine effiziente Weiterreaktion ermöglichen. Für weitere Funktionalisierungen wurde das zuvor stabilste *CycloSiFA*-Derivat mit Isopropyl-Substituenten am Siliciumatom und einem 2,6-Diisopropylphenyl-Rest am Stickstoffatom gewählt (vgl. Schema 5.9).



Schema 5.9: Allgemeine Zielstruktur eines funktionalisierbaren *CycloSiFA*-Derivats **5.47** und Weiterreaktion zum *Radiotracer* **5.48**.

Aufgrund der Neuheit der sterisch anspruchsvollen cyclischen fünfgliedrigen 1,2-Azasilole soll die Si–N-Bindung unter den verschiedenen Reaktionsbedingungen im Hinblick auf ihre Stabilität untersucht werden. Mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse soll für kristalline Proben versucht werden, die Molekülstruktur der fluorierten SiFA-Verbindungen zweifelsfrei zu bestimmen.

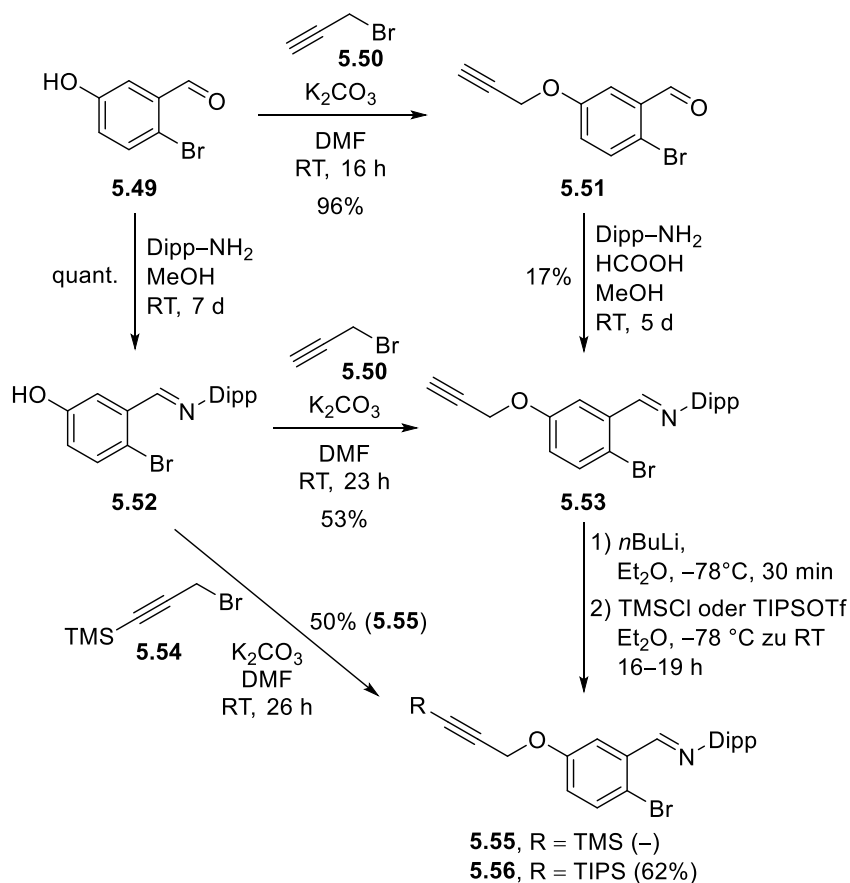
5.3 Ergebnisse und Diskussion

Aufbauend auf der erfolgreichen Darstellung stabiler *CycloSiFA*-Verbindungen ging es im abschließenden Syntheseprojekt dieser Dissertation um die Herstellung verschiedenster substituierter *CycloSiFA*-Derivate, die sich für das *Labeling* von Biomolekülen eignen könnten. Dabei wurde ein Augenmerk auf den Einbau Click-fähiger *Linker* gelegt, die im Idealfall auch bioorthogonale Eigenschaften aufweisen. Es wurde versucht, Reaktivitäten mit möglichst vielen funktionellen Gruppen in Biomolekülen zu ermöglichen, je nach Bedarf der potenziellen Anwendung.

Derivatisierung durch direkte Modifikationen der Ausgangsverbindung

Die ersten Reaktionen zur Synthese funktionalisierter Markierungsvorläufer wurden ausgehend von substituierten Ausgangsverbindungen durchgeführt, da die Beständigkeit der Si–N-Bindung gegenüber TBAF zu dem Zeitpunkt noch nicht bekannt war. JENS BITTERMANN führte dabei Testreaktionen zur Synthese einer Alkynyl-substituierten Verbindung durch, die in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit organischen Aziden, in Thiol-In-Reaktionen mit Thiolen oder in SONOGASHIRA-Kupplungen mit Arylhalogeniden eingesetzt werden könnte.

Schema 5.10 zeigt die durchgeführten Reaktionen und Optimierungsschritte ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Phenol **5.49**. Es wurde zunächst eine WILLIAMSON-Ethersynthese zwischen dem Phenol **5.49** und Propargylbromid **5.50** (1.1 Äq. in Toluol) durchgeführt. Dabei wurde das Phenolat mit Kaliumcarbonat (1.5 Äq.) in DMF durch Deprotonierung erzeugt, das anschließend nucleophil an das Alkylhalogenid angriff. Der dabei entstehende Bromwasserstoff wurde durch Kaliumcarbonat neutralisiert. Der Propargylether **5.51** konnte nach einer Reaktionszeit von 16 h bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 96% isoliert werden.



Schema 5.10: Reaktionsschema zur Synthese Alkynyl-substituierter CycloSiFA-Vorläufer.

Die Iminbildung gestaltete sich mit einer Ausbeute von nur 17% der Verbindung **5.53** jedoch als äußerst schwierig. Selbst die Zugabe katalytischer Mengen Ameisensäure konnte die Reaktion nicht beschleunigen und führte nach fünf Tagen zu unvollständigem Umsatz, sodass eine säulenchromatographische Reinigung nötig wurde.

Bei der Reaktionsführung in umgekehrter Reihenfolge konnte das Imin **5.52** hingegen ohne den Zusatz einer BRØNSTED-Säure nach sieben Tagen in quantitativer Ausbeute als sauberes Rohprodukt erhalten werden. Nachfolgende S_N2-Reaktion mit Propargylbromid ergab den Imin-Ether **5.53** in einer Ausbeute von 53%. Das Zwischenprodukt **5.53**, das durch die erste Methode in einer Gesamtausbeute von 16% isoliert werden konnte, war mit 53% Gesamtausbeute über die zweite Methode zugänglich.

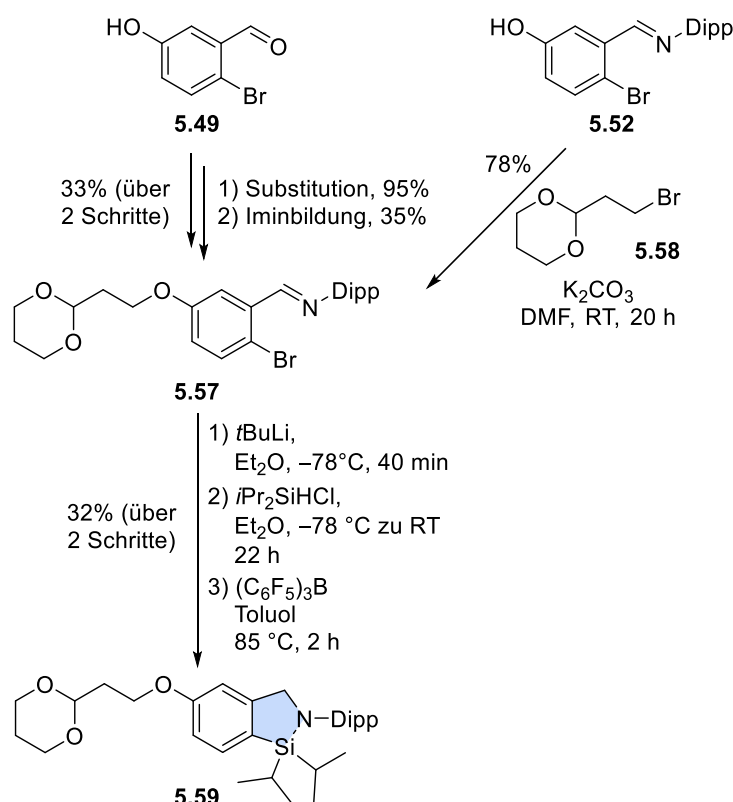
Im Anschluss musste eine Schutzgruppe am terminalen Alkin eingeführt werden, da es im nachfolgenden Halogen-Lithium-Austausch sonst zur Bildung von Nebenprodukten kommen würde. Dazu wurde das acide Alkin-Proton mit einem Äquivalent *n*BuLi deprotoniert und das Lithiumacetylid anschließend mit TMSCl oder TIPS-Triflat zur Reaktion gebracht. Dabei konnte das TMS-geschützte Alkin **5.55** durch eine säulenchromatographische Reinigung

nicht sauber isoliert werden. Eine Isolierung des TIPS-geschützten Alkins **5.56** gelang mit 62% Ausbeute, da sich dieses als deutlich unpolarer zeigte als das Edukt.

Die Synthese des TMS-Alkins **5.55** war dennoch möglich, indem eine Substitution zwischen dem phenolischem Imin **5.52** mit einem bereits TMS-geschütztem Propargylbromid **5.54** vollzogen wurde. Dabei traten merkliche Polaritätsunterschiede auf, und das Substitutionsprodukt war in einer Ausbeute von 50% erhältlich.

Im Anschluss wurden die geschützten Alkine lithiiert und mit Chlordiisopropylsilan umgesetzt. Dabei zeigte sich kaum Produktbildung und im Rohprodukt konnten nur Spuren der substituierten Verbindung nachgewiesen werden. Folglich wurde versucht, das Rohprodukt ohne vollständige Reinigung unter den zuvor optimierten Bedingungen mit BCF zu cyclisieren, was jedoch nicht gelang.

Ein aldehydisches *CycloSiFA*-Derivat wäre aus der Perspektive des biologischen *Labelings* interessant für die Reaktion mit Amin-Seitenketten von Proteinen. Ebenfalls könnten mit modifizierten Aminosäuren Hydrazone und Aldoxime gebildet werden, um den Vorläufer in biologisch aktive Verbindungen einzuführen. Reaktionen zur Synthese eines möglichen geschützten Aldehyds **5.59** sind in Schema 5.11 aufgeführt. Hierbei wurde ebenfalls untersucht, welche Reaktionsfolge die bessere Ausbeute der Verbindung **5.57** gibt. Als Vorläufer für den Aldehyd diente ein kommerziell erhältliches 1,3-Dioxan **5.58**, das in den weiteren Syntheseschritten stabil sein sollte. Die Durchführung einer Substitution mit dem Phenol **5.49**, gefolgt von der Iminbildung ergab das Produkt **5.57** in einer Ausbeute von 33%. Bei umgekehrter Reihenfolge konnte durch die Verwendung des quantitativ erhaltenen Imins **5.52** die Ausbeute auf 78% gesteigert werden. Somit zeigt sich auch in dieser Synthese ein Vorteil über die zweite Methode.



Schema 5.11: Synthese einer substituierten *CycloSiFA*-Verbindung **5.59** durch Funktionalisierung der Ausgangsverbindung **5.49**.

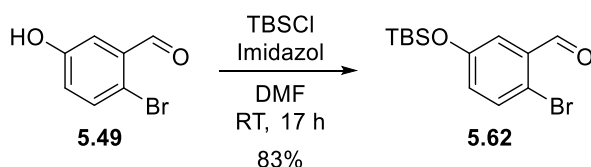
Für die Halogen-Lithium-Austausche wurde ab dieser Reaktion aufgrund mehrerer Vorteile nur noch eine Kombination aus *t*BuLi und Diethylether verwendet. Zum einen lief die Reaktion im Vergleich zu *n*BuLi etwas schneller ab, zum anderen konnte das Fortschreiten der Lithiierung besser beurteilt werden. Während sich die Farbe der Reaktion mit *n*BuLi nur wenig ins Gelbliche änderte und praktisch kein Feststoff ausfiel, zeigte sich mit *t*BuLi eine intensiv gelbe Farbe und die Bildung eines gelben Niederschlags. Nach der Substitution und intramolekularer BCF-katalysierter Hydrosilylierung konnte das *CycloSiFA*-Derivat **5.59** in einer Ausbeute von 32% über zwei Schritte isoliert werden.

Um das freie Aldehyd **5.60** zu erzeugen, fehlte nur noch die Spaltung des 1,3-Dioxans. Da Standardbedingungen wie die Behandlung mit wässrigen Säuren aufgrund der Instabilität des 1,2-Azasilols im BRØNSTED-sauren Milieu nicht in Frage kamen, wurde eine Methode mit Indium(III)-triflat in Aceton nach GREGG *et al.* getestet (Schema 5.12).^[225]

^[225] B. T. Gregg, K. C. Golden, J. F. Quinn, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5890–5893.

Neben Silylethern kämen keine anderen Schutzgruppen für das Phenol in Frage, da sich die Alternativen allesamt entweder zu instabil in den nachfolgenden Reaktionen zeigen würden oder bei ausreichender Stabilität nur unter sauren Bedingungen entschützen ließen.^[130]

Als Schutzgruppe wurde ein *tert*-Butyldimethylsilylether (TBS-Ether) verwendet, da dieser alle Anforderungen erfüllt und sich unter milden Bedingungen spalten lässt. Die Synthese des Silylethers **5.62** ist in Schema 5.13 abgebildet.

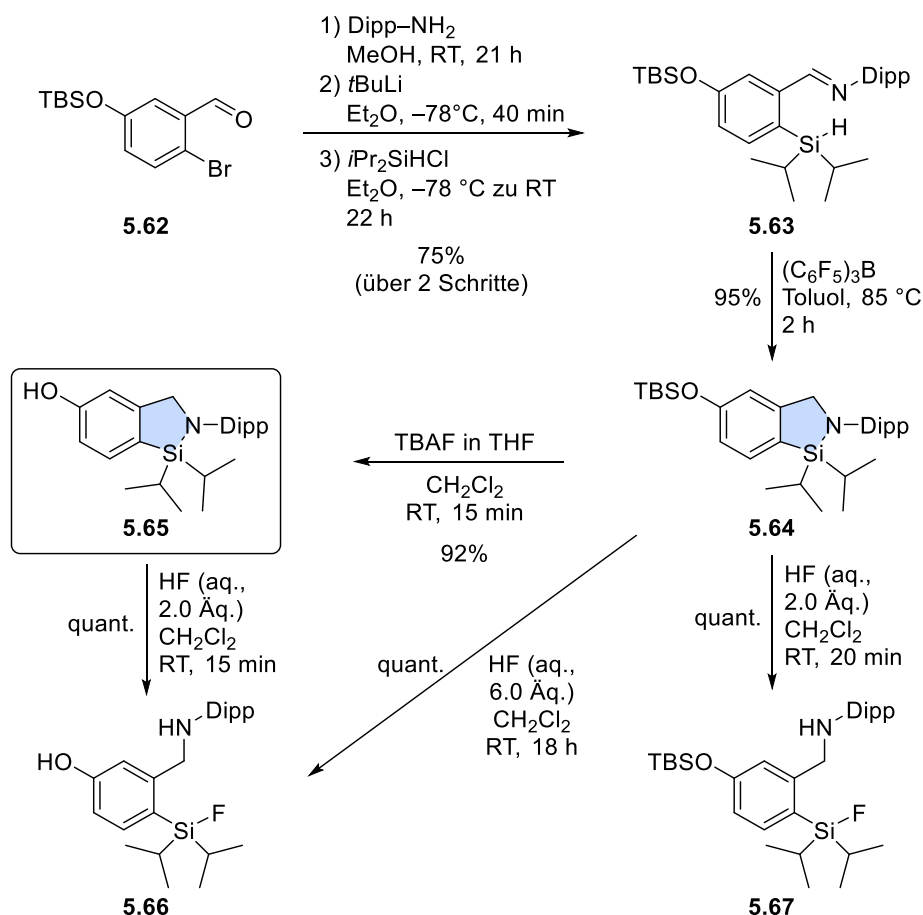


Schema 5.13: TBS-Schätzung des Phenols **5.49**.

Die Reaktion wurde unter den Reaktionsbedingungen nach COREY *et al.* mit Imidazol (2.4 Äq.) in DMF durchgeführt.^[226] Ein Äquivalent des Imidazols dient zur Deprotonierung des Phenols **5.49** und das zweite aktiviert TBS-Chlorid, um die Produktbildung erheblich zu beschleunigen. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 17 Stunden bei Raumtemperatur konnte das TBS-geschützte Phenol **5.62** in einer Ausbeute von 83% erhalten werden.

Im Anschluss wurde die bekannte Synthesesequenz zur Darstellung von *CycloSiFA*-Derivaten durchgeführt, bestehend aus Iminbildung, Halogen-Lithium-Austausch mit nucleophiler Substitution und intramolekularer Hydrosilylierung zur Cyclisierung des Silylimins. Im Anschluss an die Synthese konnte die Reaktivität des TBS-geschützten *CycloSiFA*-Derivats **5.64** gegenüber verschiedenen Fluoridquellen getestet werden. Alle Reaktionen sind in Schema 5.14 abgebildet.

^[226] E. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.



Schema 5.14: Reaktionsschema zur Synthese des universell funktionalisierbaren CycloSiFA-Bausteins **5.65** und besondere Reaktivität des TBS-geschützten Zwischenprodukts **5.64** gegenüber Fluoridquellen.

Die Synthese des Imin-Zwischenprodukts wurde dabei in Methanol durchgeführt und ergab eine quantitative Ausbeute. Die Farbe änderte sich im Laufe der Reaktionszeit von bräunlich zu gelb-orange, und aus der anfänglichen Lösung wurde ein zweiphasiges Gemisch, wobei die untere Phase das sirupartige Produkt darstellte. Die nachfolgende Substitution mit Chlordiisopropylsilan ergab das Silan **5.63** in einer Ausbeute von 75%. Eine Cyclisierung der Verbindung gelang im kleinen (59 μ mol, 30 mg) sowie im großen Maßstab (20 mmol, 10 g) und ergab die beste Ausbeute von 95% im *Scale-Up*. Im Reaktionsverlauf konnte eine weitgehende Entfärbung der zu Beginn gelben Reaktionslösung beobachtet werden, was mit einem sinkenden Anteil der Imin-Funktionalität korrelierte.

Das CycloSiFA-Derivat **5.64** zeigte in den Testreaktionen zur Fluorierung eine einzigartige Reaktivität. So gelang es mit TBAF, das erwünschte entschützte Phenol **5.65** nach nur 15 Minuten Reaktionszeit bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 92% zu erhalten. Das Strukturmotiv des 1,2-Azasilols blieb dabei, wie aus den Ergebnissen der ersten CycloSiFA-

Reaktionen erwartet wurde, stabil. Das neu hergestellte Derivat stellte eine wichtige Schlüsselverbindung in der Synthese weiterer substituierter Derivate dar.

Durch eine Umsetzung des freien Phenols **5.65** mit zwei Äquivalenten konzentrierter Flusssäure konnte die quantitative Spaltung des Ringes in eine [¹⁹F]SiFA-Verbindung **5.66** nach nur 15 Minuten erzielt werden. Diese Struktur stellt einen möglichen Markierungsvorläufer aus der Kategorie der klassischen SiFA-Derivate dar, der nach Funktionalisierung des freien Phenols durch eine Isotopenaustauschreaktion markiert werden könnte. Eine Substitution der Flusssäure durch einen HF-Pyridin-Komplex war ebenfalls möglich.

Das geöffnete SiFA-Phenol **5.66** war alternativ auch durch eine einstufige Umsetzung des geschützten Silylethers **5.64** mit sechs Äquivalenten konzentrierter Flusssäure zugänglich. Nach einer längeren Reaktionszeit von 18 Stunden kam es zu einer quantitativen Öffnung des Azasilols inklusive Abspaltung der TBS-Schutzgruppe. Wurden stattdessen nur zwei Äquivalente konz. HF in der Reaktion eingesetzt, und die Reaktionszeit auf 20 Minuten verkürzt, trat ausschließlich eine ebenfalls quantitativ verlaufende Ringöffnung ein. Der Silylether blieb vollständig intakt. Bei Anwesenheit geeigneter Fluoridquellen reagiert der CycloSiFA mit seiner Si–N-Bindung demnach schneller als die Si–O-Bindung des TBS-Ethers, was der Erwartung entsprach. Theoretisch könnte das so erhaltene TBS-geschützte [¹⁹F]SiFA-Derivat **5.67** nun am Stickstoffatom des Amins funktionalisiert werden. Im Anschluss könnte die TBS-Schutzgruppe abgespalten werden und eine weitere Funktionalisierung des Phenols erfolgen.

Alle Reaktionen wurden wässrig aufgearbeitet, was die hydrolytische Stabilität der Derivate weiter hervorhebt, da kein geöffnetes Silanol als Hydrolyseprodukt beobachtet werden konnte. In den Testreaktionen hat sich die besondere Reaktivität des geschützten *CycloSiFA*-Derivats **5.64** gegenüber unterschiedlichen Fluoridquellen gezeigt, die die Möglichkeit einer gezielten Funktionalisierung bietet. Die für weitere Funktionalisierungen geeignete phenolische Schlüsselverbindung **5.65** konnte über fünf Reaktionsschritte, ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Hydroxybenzaldehyd **5.49**, in einer Gesamtausbeute von 54% isoliert werden.

Durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse gelang es, die Molekülstruktur des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** zu ermitteln. Die Verbindung kristallisierte in der triklinen Raumgruppe *P*-1 mit zwei Formeleinheiten pro Elementarzelle (Abbildung 5.1).

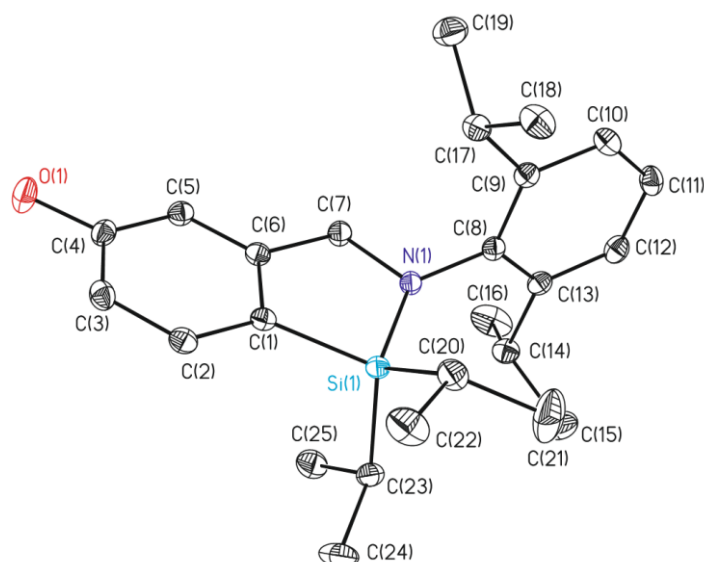


Abbildung 5.1: Molekülstruktur des *CycloSiFA*-Phenols **5.65**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die geometrischen Parameter um das Siliciumatom der *CycloSiFA*-Verbindung **5.65** sind vergleichbar mit denen des *CycloSiFA*-Derivats **4.61**. Die Bindungswinkel am Siliciumatom weichen stark von einer idealen tetraedrischen Geometrie ab. So beträgt etwa der N(1)–Si(1)–C(1)-Winkel $92.22(5)^\circ$, wobei der C(1)–Si(1)–C(20)-Winkel $117.45(6)^\circ$ beträgt. Ein Unterschied liegt in der nicht nahezu spiegelbildliche Anordnung der Isopropylgruppen am Siliciumatom zueinander sowie die Beugung des Dipp-Substituenten in Richtung einer Molekülseite. Diese Anordnung ist noch besser in Abbildung 5.2 zu erkennen, in der das Molekül aus der Rückgrat-Ebene betrachtet wird.

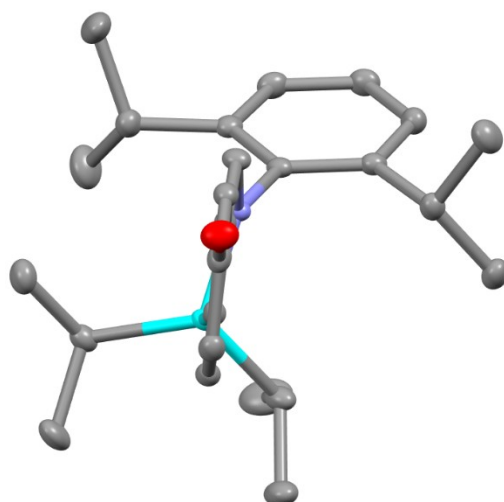


Abbildung 5.2: Betrachtung der Molekülstruktur von *CycloSiFA*-Verbindung **5.65** aus Sicht der Rückgrat-Ebene (grau: Kohlenstoffatome, türkis: Siliciumatom, mittelblau: Stickstoffatom, rot: Sauerstoffatom).

Dadurch kommt es zu merklichen Unterschieden der Bindungswinkel zwischen den Atomen der linken und der rechten Molekülseite. Weitere ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 5.1 dargestellt.

Tabelle 5.1: Ausgewählte Bindungsparameter des CycloSiFA-Phenols **5.65**.

Bindungslängen d [Å]		Bindungswinkel \angle [°]	
Si(1)–N(1)	1.7397(10)	C(1)–Si(1)–C(23)	109.10(6)
Si(1)–C(1)	1.8622(13)	N(1)–Si(1)–C(20)	111.08(5)
Si(1)–C(20)	1.8790(13)	N(1)–Si(1)–C(23)	113.01(5)
Si(1)–C(23)	1.8914(15)	C(20)–Si(1)–C(23)	112.49(6)
		C(7)–N(1)–Si(1)	113.10(8)
		C(6)–C(7)–N(1)	108.63(9)
		C(1)–C(6)–C(7)	115.94(11)
		Si(1)–C(1)–C(6)	107.69(9)

In der Molekülstruktur zeigt sich das phenolische Sauerstoffatom, das im Vergleich zu kristallinem Phenol jedoch keine intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbildet.^[227] Eine Gegenüberstellung der IR-Spektren des kristallinen Azasilols **5.65** und von kristallinem Phenol **5.68**, die auf dem gleichen IR-Spektrometer gemessen wurden, bestätigt diese Beobachtung. Während für Phenol **5.68** eine breite Absorption bei $\tilde{\nu}_{\text{OH}} = 3223 \text{ cm}^{-1}$ beobachtet werden kann, die auf O–H···O-Wasserstoffbrücken hindeutet, zeigt sich im CycloSiFA-Derivat **5.65** nur eine scharfe Absorptionsbande bei $\tilde{\nu}_{\text{OH}} = 3522 \text{ cm}^{-1}$, im Bereich freier Hydroxygruppen (Abbildung 5.3).

^[227] a) H. Gillier-Pandraud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1988; b) V. E. Zavodnik, V. K. Bel'skii, P. M. Zorkii, *J. Struct. Chem.* **1988**, 28, 793–795; c) C. Scherlinger, *Z. Kristallogr.* **1963**, 119, 273–283; d) D. R. Allan, S. J. Clark, A. Dawson, P. A. McGregor, S. Parsons, *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, 58, 1018–1024.

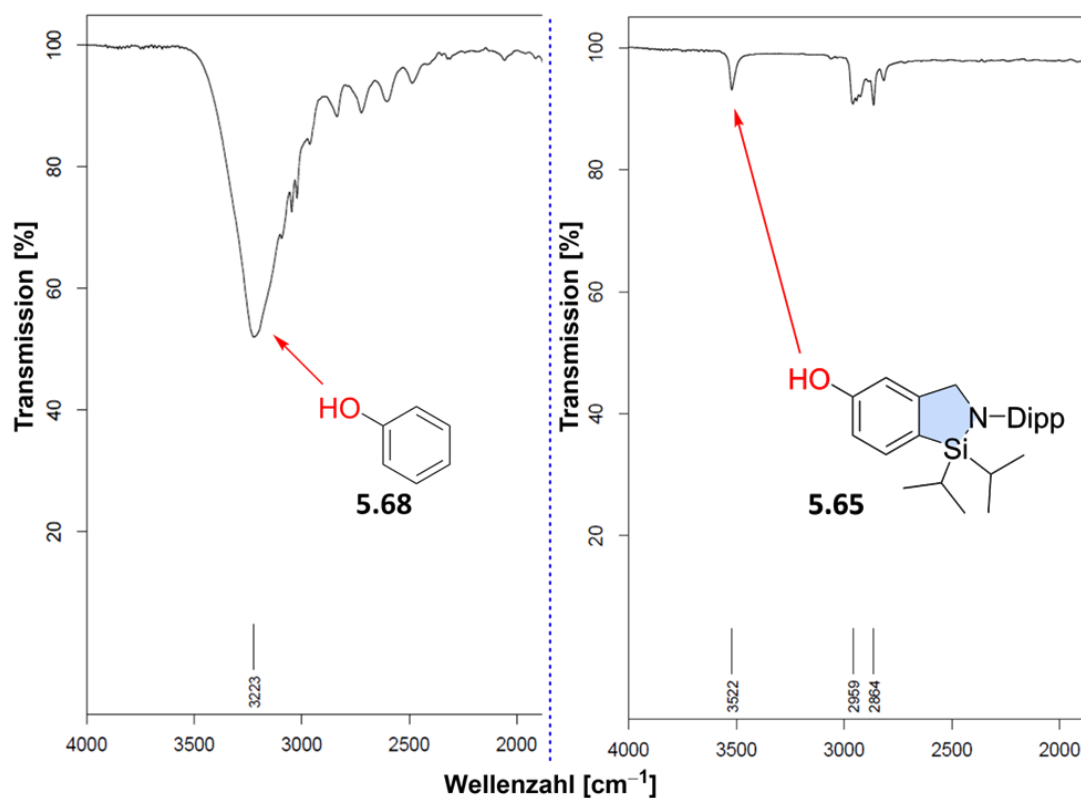


Abbildung 5.3: Ausschnitte der IR-Spektren von kristallinem Phenol **5.68** (links) und dem *CycloSiFA*-Phenol **5.65** (rechts).

In der Molekülstruktur kann stattdessen eine schwache H(1)⋯center C(11A)/C(12A)-Interaktion beobachtet werden, durch die sich ein zentrosymmetrisches *head-to-tail*-Dimer ausbildet (Abbildung 5.4). Der Abstand dieser Interaktion beträgt $d = 2.543(1)$ Å. Des Weiteren existiert eine O1⋯O1B-Interaktion zwischen zwei benachbarten Molekülen mit einer Distanz von $d = 2.870(1)$ Å. Diese ist somit kürzer als der zweifache VAN-DER-WAALS-Radius eines Sauerstoffatoms, der 1.52 Å beträgt.^[228] Der Torsionswinkel H1–O1⋯O1B–H1B beträgt $\Theta = 180^\circ$.

^[228] M. Mantina, A. C. Chamberlin, R. Valero, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 5806–5812.

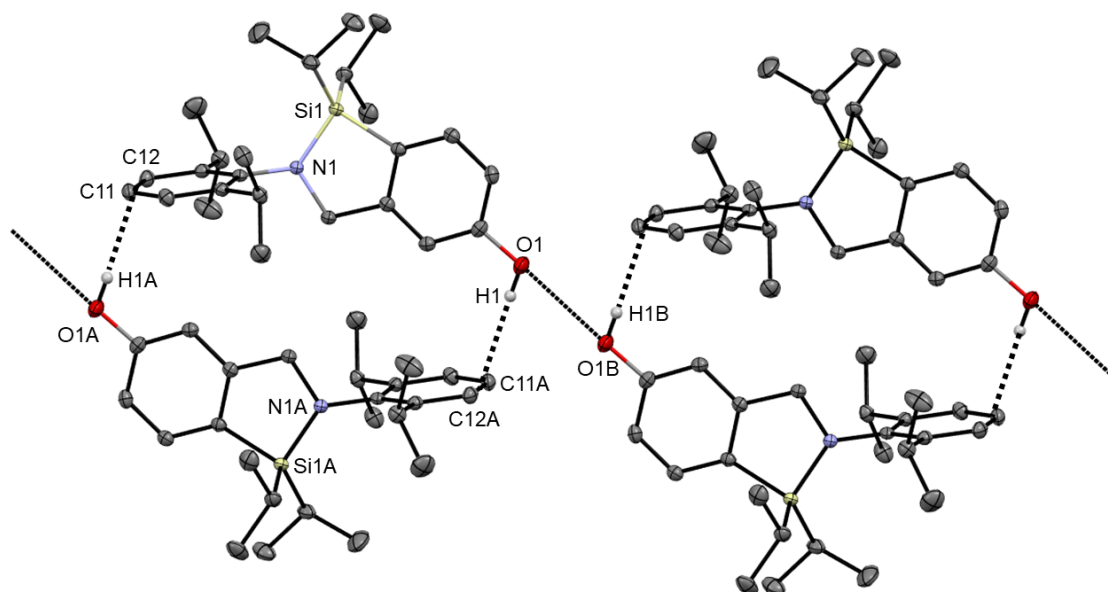


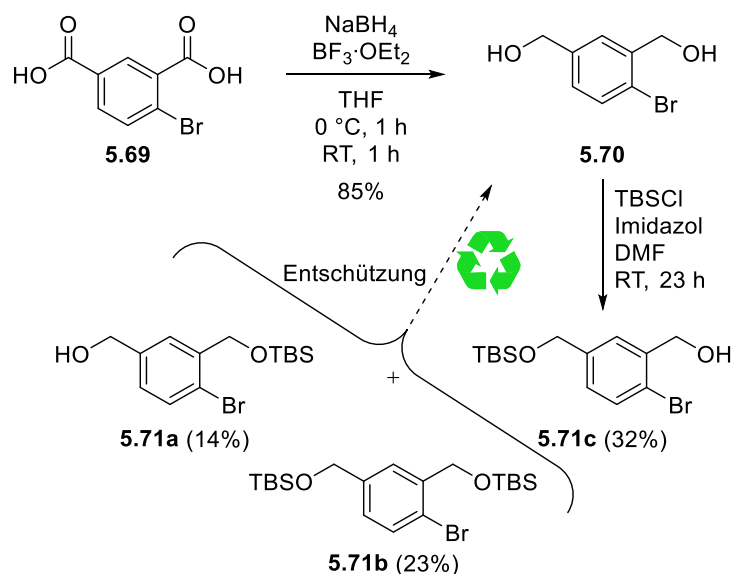
Abbildung 5.4: Erweiterte Molekülstruktur des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** zur Darstellung intermolekularer Wechselwirkungen. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit (Symmetrie-Codes: ^A 1-x, 1-y, -z; ^B -x, -y, -z).

Der ungewöhnlich kurze O...O-Abstand ähnelt der Situation in einer von BECKMANN *et al.* publizierten Molekülstruktur für $\{(F_3C)_3CO\}_3SiH$, die sehr kurze F...F-Interaktionen sowie keine intermolekularen Wechselwirkungen der Si-H-Gruppe zeigte. Der Grund hierfür sind wohl LONDON-dispersive Wechselwirkungen.^[229]

Übertragung der Synthesestrategie auf weitere universell einsetzbare *CycloSiFA*-Verbindungen

Nach der erfolgreichen Synthese des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** wurde die Synthese auf eine Hydroxymethyl-substituierte Verbindung übertragen, die statt eines Phenols ein Benzylalkohol-Motiv trägt, um eine Auswahl an Strukturen für weitere Funktionalisierungen zu bieten. Im Folgenden werden diese Derivate teilweise als benzyliche *CycloSiFA*-Derivate bezeichnet. Aus diesem ließen sich ebenfalls viele substituierte Verbindungen sowie eine Benzoessäure und ein Benzaldehyd synthetisieren. Die Synthese startete mit der Isophthalsäure **5.69** und ist in Schema 5.15 abgebildet.

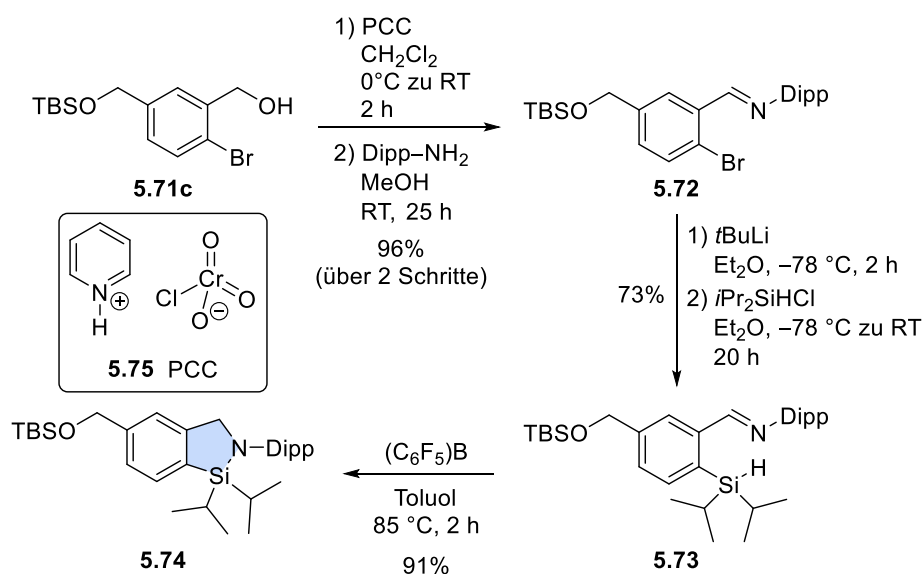
^[229] F. Feige, L. A. Malaspina, F. Kleemiss, J. F. Kögel, S. Ketkov, E. Hupf, S. Grabowsky, J. Beckmann, *Dalton Trans.* **2023**, 52, 5918–5925.



Schema 5.15: Synthese des Diols **5.70** und selektive TBS-Schützung.

Die Reduktion der Dicarbonsäure **5.69** zum literaturbekannten Diol **5.70** bildete den ersten Reaktionsschritt. Dabei wurde zu einer Suspension aus Edukt und Natriumborhydrid (3.5 Äq.) in THF über eine Stunde unter Eisbadkühlung Bortrifluorid-Diethyletherat (3.0 Äq.) getropft. Dabei bildete sich Diboran (B_2H_6) *in situ*, welches das aktive Reduktionsmittel darstellte. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde und anschließender BRØNSTED-basischer Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **5.70** in einer Ausbeute von 85% erhalten werden.

Es folgte die TBS-Schützung einer Hydroxygruppe in einer statistischen Reaktion. Dafür wurden erneut die zuvor verwendeten Bedingungen mit TBSCl und Imidazol in DMF herangezogen. Das TBSCl wurde im Überschuss von 1.5 Äquivalenten benutzt, da mit einem Äquivalent noch viel unreaktiertes Edukt **5.70** vorhanden war. Der Polaritätsunterschied der Reaktionsprodukte war groß genug, sodass eine Separation mittels säulenchromatographischer Reinigung erfolgreich war. Der gewünschte, an *para*-Position zum Brom-Substituenten geschützte Silylether **5.71c** konnte in einer Ausbeute von 32% erhalten werden. Durch den sterisch anspruchsvolleren Brom-Substituenten war eine Schützung in *ortho*-Position weniger vorteilhaft, sodass die geschützte Verbindung **5.71a** nur in 14% Ausbeute isoliert werden konnte. Zusätzlich wurden 23% als vollständig TBS-geschützter Bis-silylether **5.71b** erhalten. Nicht umgesetztes Edukt **5.70** wurde nicht isoliert. Die beiden unerwünschten Reaktionsprodukte gehen in der Reaktion nicht verloren und können nach Entschützung in einer erneuten Reaktion wiederverwendet werden. Der weitere Reaktionsverlauf ist in Schema 5.16 gezeigt.



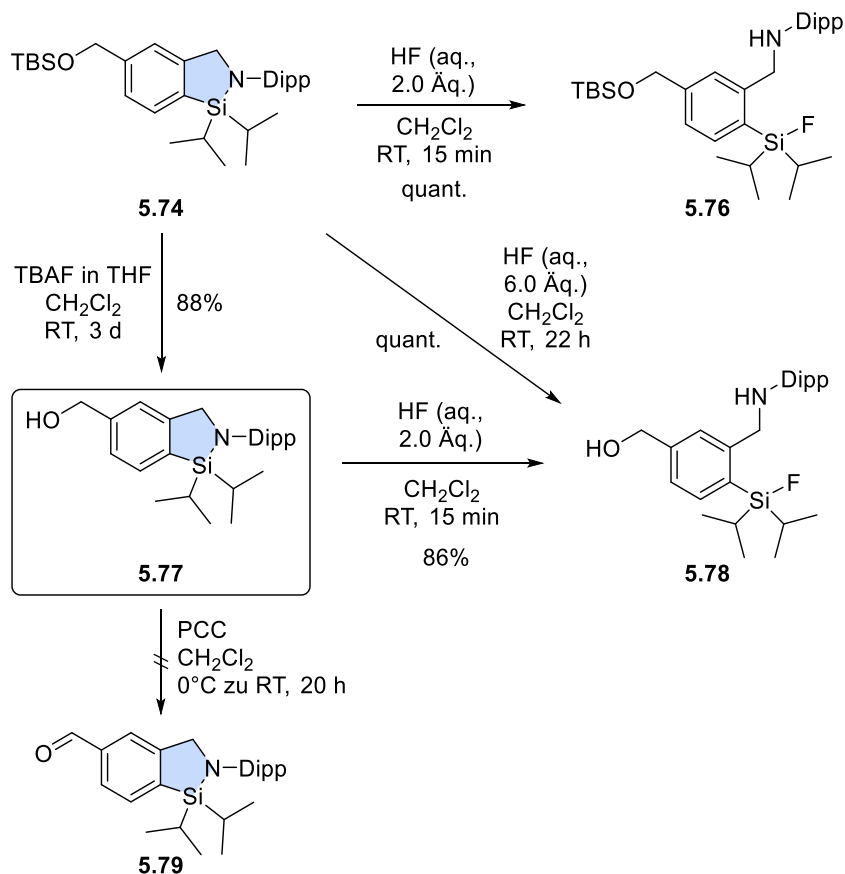
Schema 5.16: Darstellung des CycloSiFA-Derivats **5.74** als Vorläufer Hydroxymethyl-substituierter Derivate.

Es folgte eine COREY-SUGGS-Oxidation des Benzylalkohols **5.71c** zum Aldehyd. Als Oxidationsmittel wurde Pyridiniumchlorochromat **5.75** (PCC) gewählt, da dieses bereits in der Synthese benzylicher SiFA-Derivate verwendet wurde.^[230] Das Oxidationsprodukt konnte nach zwei Stunden in einer Ausbeute von 98% isoliert werden. Diese Reaktion eignet sich nur im Labormaßstab, da ein Überschuss toxischer Chrom(VI)-Reagenzien (3.0 Äq.) eingesetzt wird und große Mengen schwermetallhaltiger Koppelprodukte anfallen. Hier könnten ein weiteres Reaktionsscreening zur Optimierung durchgeführt werden. Häufig zur Oxidation von Benzylalkoholen eingesetztes Mangan(IV)-oxid zeigte bei ähnlichen Substraten schlechte Ausbeuten, sodass dieses nicht getestet wurde.

Nach anschließender Kondensation zur Bildung des Imins konnte das Zwischenprodukt **5.72** in einer Ausbeute von 96% über zwei Schritte erhalten werden. Ein folgender Halogen-Lithium-Austausch und die nucleophile Substitution des Lithiumaryls an das Chlorsilan ergab das Silanimin **5.73** in einer Ausbeute von 73%. Dabei dauerte der Lithierungsschritt durch *t*BuLi mit zwei Stunden dreimal länger als bei dem phenolischen Analogon **5.63**. Dieser Schritt konnte etwas beschleunigt werden, indem die Temperatur während der Lithierung nicht konstant bei -78 °C gehalten wurden. So zeigte sich bei intervallweisem Kühlen auf etwa -100 °C und Auftauen auf nicht über -60 °C eine schnellere Produktbildung.

^[230] L. Iovkova-Berends, C. Wängler, T. Zöller, G. Höfner, K. T. Wanner, C. Rensch, P. Bartenstein, A. Kostikov, R. Schirmacher, K. Jurtschat, B. Wängler, *Molecules* **2011**, *16*, 7458–7479.

Die Cyclisierung zum TBS-geschützten 1,2-Azasilol **5.74** war in zwei Stunden in sehr guter Ausbeute von 91% möglich. In der Folge wurden erneut Reaktionen mit einigen Fluoridquellen getestet (Schema 5.17).



Schema 5.17: Synthese des universell einsetzbaren Hydroxymethyl-*CycloSiFA*-Derivats **5.77** und besondere Reaktivität des TBS-geschützten Zwischenprodukts **5.74** gegenüber Fluoridquellen.

Die TBS-geschützte benzylische *CycloSiFA*-Verbindung **5.74** zeigte zum Phenol-Derivat **5.64** vergleichbare Reaktivitäten. Durch Benutzung unterschiedlicher Äquivalente Flusssäure und Variation der Reaktionszeiten war es möglich, entweder gezielt nur den Cyclus zu spalten oder zusätzlich die TBS-Schutzgruppe zu entfernen (Produkte **5.76** und **5.78**).

Die reine Entschützung des Benzylalkohols mit TBAF bedurfte einer Reaktionszeit von drei Tagen, um die Schlüsselverbindung **5.77** in einer Ausbeute von 88% zu erhalten. Dies stellte eine erheblich längere Reaktionszeit im Vergleich zu dem Phenol-Derivat **5.65** dar, das nach nur 15 Minuten höhere Ausbeuten ergab. Der fünfgliedrige Cyclus zeigte sich auch nach drei Tagen in Gegenwart der Fluoridionen unverändert stabil. Erst die Zugabe zwei Äquivalente konzentrierter Flusssäure zur entschützten Verbindung **5.77** führte zur Ringöffnung und damit ebenfalls zur Bildung des [¹⁹F]SiFA-Derivats **5.78**, das in einer Ausbeute von 86% erhalten wurde. Die Gesamtausbeute der Hydroxymethyl-substituierten *CycloSiFA*-

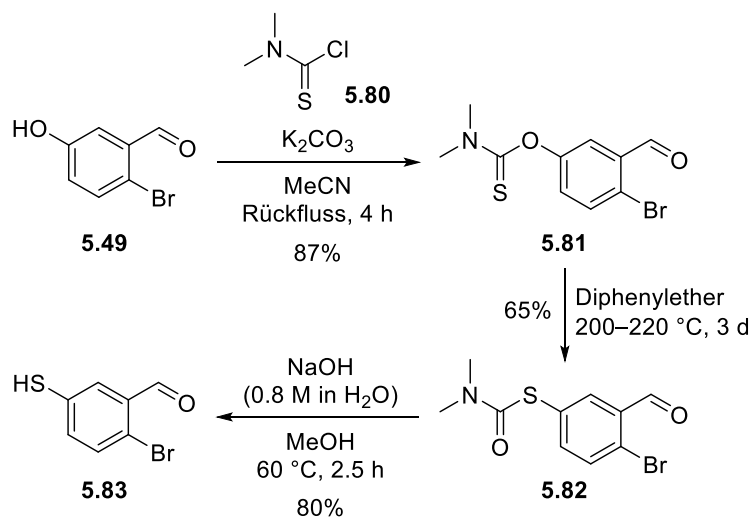
Verbindung **5.77** über alle sieben Reaktionsschritte belief sich ohne Berücksichtigung der recycelbaren Nebenprodukte auf 15%.

Eine Testreaktion zur Oxidation des Benzylalkohols **5.77** in das Benzaldehyd **5.79** mit einem Überschuss an Pyridiniumchlorochromat (3.0 Äq.) führte zur Bildung vieler Nebenprodukte, die eine säulenchromatographische Trennung unmöglich machten. Hier könnten mildere, nicht saure Oxidationsmethoden wie die LEY-GRIFFITH-Oxidation mit Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) erfolgreich sein. Weitere Reaktionen, die die Verwendung der benzylichen *CycloSiFA*-Derivate beinhalten, wurden nicht durchgeführt, sondern werden von JENS BITTERMANN im Rahmen seiner Dissertation bearbeitet.

Da die klassischen SiFA-Bausteine gerne in Form ihres Thiols eingesetzt werden, wurde auch die Synthese eines Thiol-funktionalisierten *CycloSiFA*-Derivats angestrebt. Die nachfolgenden Reaktionen zu Thiolen wurden von JENS BITTERMANN im Rahmen seiner Masterarbeit durchgeführt.

Da für die Einführung von Thiolen in aromatische organische Moleküle keine große Auswahl an Reaktionen existieren, und viele der verfügbaren Reaktionen sehr harsche Bedingungen benötigen, wurde die Thiol-Funktion zu Beginn der Synthese in das Molekül eingeführt. Als Zielmolekül wurde das Thiophenol-Analogen des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** gewählt. Nach der Einführung des freien Thiols zu Beginn der Synthese sollte sich durch die bereits etablierte Reaktionsabfolge demnach ein neues *CycloSiFA*-Derivat ergeben.

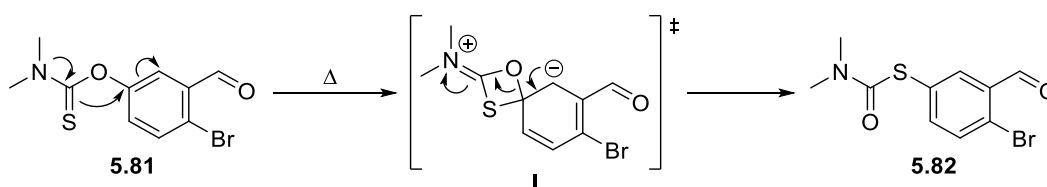
Die ersten Reaktionen zur Synthese eines Thiophenols **5.83** aus dem Phenol **5.49** durch eine NEWMAN-KWART-Umlagerung sind in Schema 5.18 abgebildet.



Schema 5.18: Dreistufige Synthese des Thiophenols **5.83**.

Die Umlagerungsreaktion ermöglicht eine Umwandlung eines Thionourethans in ein Thiouurethan, das anschließend in das freien Thiophenol überführt werden kann. Das dafür nötige Thionourethan **5.81** wurde aus dem Startmaterial **5.49** und *N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid **5.80** durch nucleophile Substitution synthetisiert. Kaliumcarbonat wurde als Base zum Deprotonieren des Alkohols sowie zum Binden des Koppelprodukts Chlorwasserstoff eingesetzt. Nach vier Stunden Erhitzen auf Rückfluss in trockenem Acetonitril wurde das Produkt **5.81** in einer Ausbeute von 87% erhalten.

Die nachfolgende Umlagerungsreaktion besitzt eine sehr hohe Aktivierungsenergie mit typischerweise $126\text{--}167\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, sodass hohe Reaktionstemperaturen von $200\text{--}300\text{ }^\circ\text{C}$ benötigt werden, die wiederum zahlreiche Nebenreaktionen begünstigen können.^[231,232] So wäre eine kurze Reaktionszeit bei den höchstmöglichen Temperaturen erstrebenswert. Der allgemeine Reaktionsmechanismus der NEWMAN-KWART-Umlagerung ist in Schema 5.19 abgebildet.^[232]



Schema 5.19: Mechanismus der NEWMAN-KWART-Umlagerung des Thionourethans **5.81**.^[232]

Der allgemein akzeptierte Mechanismus zeigt eine unimolekulare konzertierte Bindungsumorganisation im Stil einer intramolekularen nucleophilen aromatischen Substitution. Die Triebkraft der Reaktion mit einer Kinetik erster Ordnung, ist die Bildung einer C=O- aus einer C=S-Doppelbindung mit einem Enthalpiegewinn von etwa $54\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.^[232] Dieser ist begründet durch die Doppelbindungsregel, die besagt, dass Elemente der dritten Periode oder höher dazu neigen, keine Mehrfachbindungen zu bilden. Werden diese doch ausgebildet, sind sie durch geringe Orbitalüberlappung oftmals schwach.^[233]

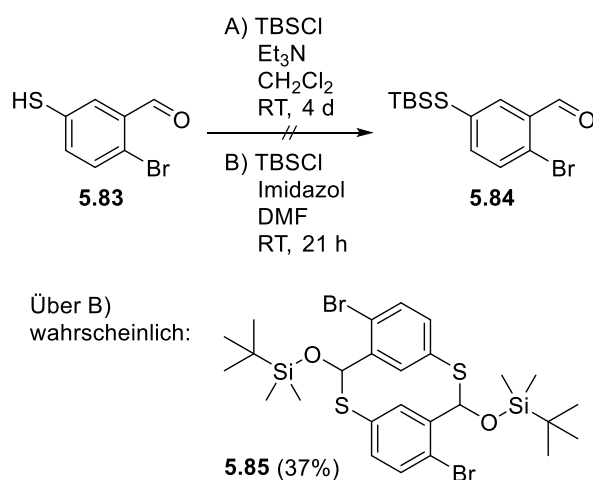
In diesem Projekt wurde die Reaktion sowohl lösungsmittelfrei als auch mit Diphenylether als hoch siedendem Lösungsmittel durchgeführt. Dabei zeigte sich die Reaktionsführung mit Lösungsmittel als deutlich überlegen und ergab nach drei Tagen bei $200\text{--}220\text{ }^\circ\text{C}$ eine

^[231] H. Jacobsen, J. P. Donahue, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1567–1574.

^[232] G. C. Lloyd-Jones, J. D. Moseley, J. S. Renny, *Synthesis* **2008**, *5*, 661–689.

^[233] P. Jutzi, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 269–283; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 232–245.

Ausbeute von 65% des Thiouurethans **5.82**. Die Temperatur stellte dabei das Maximum dar, das mit dem verwendeten Magnetrührer im Sandbad erzielt werden konnte. Die Abtrennung des Lösungsmittels gelang während der säulenchromatographischen Reinigung. Eine alkalische Hydrolyse des Zwischenprodukts **5.82** mit wässriger Natronlauge in Methanol ergab nach 2.5 Stunden bei 60 °C das gewünschte Thiol **5.83** in einer Ausbeute von 80%, mit dem nachfolgend die Synthesesequenz zur Bildung einer *CycloSiFA*-Verbindung durchlaufen werden sollte. Die TBS-Schätzung der freien Thiolfunktion stellte dabei den nächsten Reaktionsschritt dar. Schema 5.20 zeigt zwei der getesteten Reaktionsbedingungen.



Schema 5.20: Versuchte TBS-Schätzung des Thiophenols **5.83** und wahrscheinliches Reaktionsprodukt **5.85** über Methode B).

Eine Schätzung des Thiols **5.83** mit 1.1 Äquivalenten TBSCl und Triethylamin als Base (1.2 Äq.) in Dichlormethan ergab selbst nach einer Reaktionszeit von vier Tagen kaum Umsatz. Daraufhin wurde die Reaktion abgebrochen und das Reaktionsgemisch nicht weiter aufgereinigt.

Im Anschluss wurden die schon zuvor erfolgreich angewandten Reaktionsbedingungen mit TBSCl (1.2 Äq.) und Imidazol (2.4 Äq.) in DMF verwendet. Dabei kam es nach der Reaktionszeit von 21 Stunden zum erwarteten Reaktionsumsatz. Nach wässriger Aufarbeitung und Reinigung konnte der gewünschte Silylthioether **5.84** jedoch nicht erhalten werden. Stattdessen zeigten sich in den NMR-Spektren neue, unerwartete Signale, die nach intensiver Recherche auf die Bildung eines Monothioacetals hindeuteten.^[234] Die

^[234] A. Kamimura, H. Mitsudera, Y. Omata, K. Matsuura, M. Shirai, A. Kakehi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9817–9826.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Edukts **5.83** (oben, rot) und des wahrscheinlichen Produkts **5.85** (unten, blau) sind in Abbildung 5.5 zu sehen.

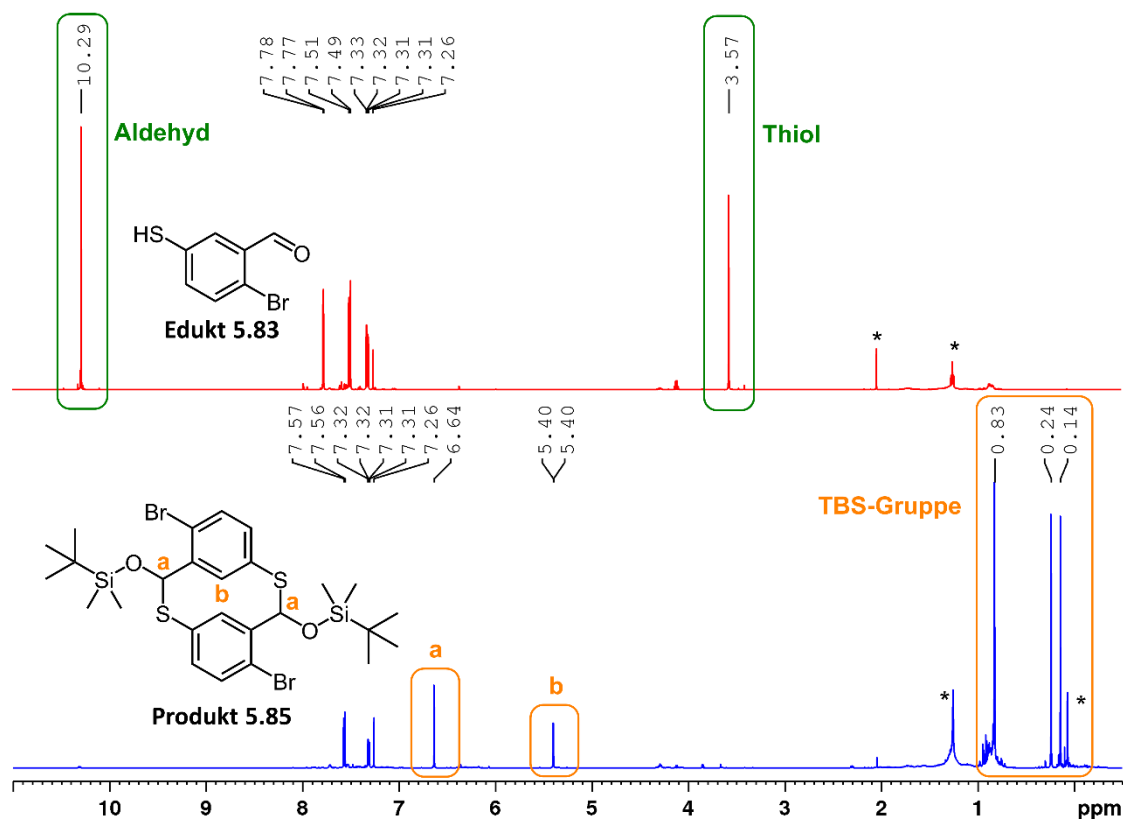


Abbildung 5.5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Edukts **5.83** (oben, rot) und Produkts **5.85** (unten, blau) der TBS-Schützung mit hervorgehobenen charakteristischen Signalen (* = Verunreinigungen).

Das Verschwinden der Signale des Aldehyds und des Thiol-Wasserstoffatoms deutet auf eine Reaktion beider funktioneller Gruppen hin. Zugleich finden sich im Produkt die Signale einer TBS-Schutzgruppe. Diese kann jedoch nicht am Schwefelatom gebunden sein, da eine Alleinreaktion des Aldehyds dann ausgeschlossen wäre. Besonders interessant sind die beiden kleineren, orange markierten Resonanzen des Produkts bei $\delta = 6.64$ (**a**) und 5.40 (**b**), die durch die Bildung eines *meta*-Heteraphan-artigen Dimers, in diesem Fall des *meta*-Thiaphans **5.85** erklärt werden können.^[235] Das Strukturmotiv würde eine neue Atomkonnektivität in der Thiaphan-Chemie darstellen, da in literaturbekannten, vom [2.2]Metacyclophan abgeleiteten Verbindungen mit zwei Schwefelatomen in den Aryl-verbrückenden Einheiten, beide Atome über nur eine Bindung an denselben der beiden Aromaten gebunden sind.

^[235] F. Vögtle, P. Neumann, *Tetrahedron* **1970**, 26, 5847–5873.

Mittels 2D-NMR-Spektroskopie konnte das tieffeldige der beiden Signale (**a**) den zentralen CH-Gruppen der Monothioacetale zugeordnet werden. Das hochfeldige Signal bei $\delta = 5.40$ (**b**) ist das Signal der beiden aromatischen Protonen inmitten der Phan-Struktur und deutet auf eine sehr starke Abschirmung der Kerne verglichen mit typischen Werten von Aromaten hin.

Durch eine monomere Produktstruktur könnten sich entsprechend verschobene Signale nicht ausbilden. Ebenfalls ist aus der Anzahl und Verteilung der Produktsignale abzuleiten, dass eine symmetrische Molekülstruktur vorliegen muss. Hätte beispielsweise nur auf einer Seite des Dimers die Bildung eines Monothioacetals stattgefunden, müssten sich trotzdem noch Signale von Aldehyd, Thiol oder weiterer möglicher Folgeprodukte finden.

Die Entstehung höherer Oligomere konnte durch eine HRMS-Analyse ausgeschlossen werden, ebenso wie eine Beteiligung der Bromatome in der Reaktion. Der relevante Ausschnitt des gemessenen Massenspektrums sowie eine Simulation der Isotopenverteilung für den Molekülpeak $[M]^+$ der Verbindung **5.85** ist in Abbildung 5.6 dargestellt.

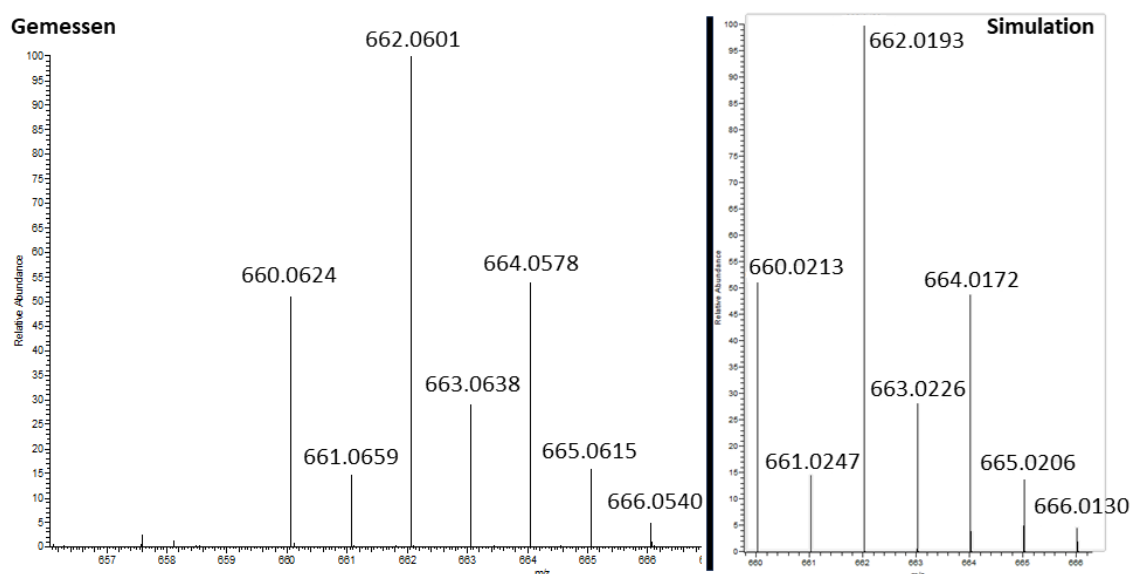
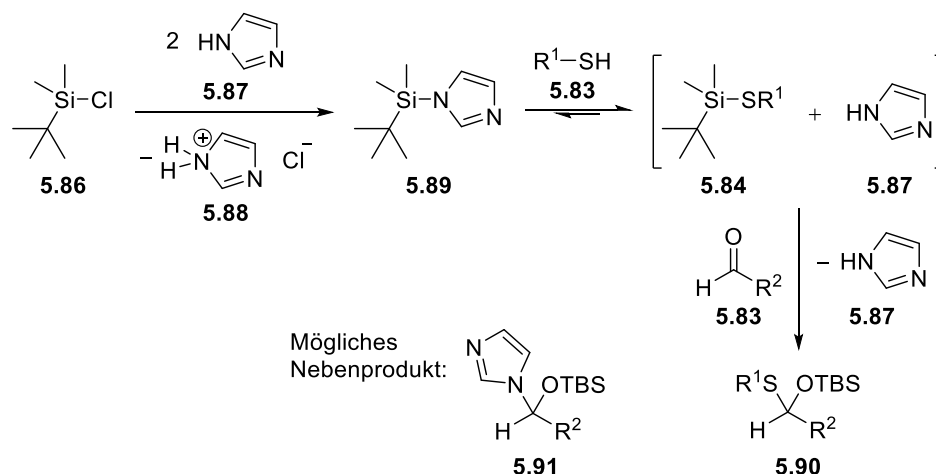


Abbildung 5.6: Vergleich des gemessenen (links) und simulierten (rechts) Massenspektrums inklusive Isotopenverteilung für dem Molekülpeak $[M]^+$ des *meta*-Thiaphans **5.85**.

Aus der Triplet-artigen Verteilung der drei intensivsten Peaks des Isotopenmusters kann eindeutig die Präsenz zweier Bromatome abgeleitet werden, da dieses mit einer natürlichen Häufigkeit von jeweils etwa 50% als ^{79}Br oder ^{81}Br vorliegt. Da das Experiment und die Simulation aber dennoch in der Lage der Peaks leicht voneinander abweichen, konnte nicht mit hundertprozentiger Sicherheit gesagt werden, dass die Verbindung **5.85** gebildet wurde, auch wenn alles darauf hindeutete. Eine Erklärung für die Abweichung könnte allerdings an

einer zum Messzeitpunkt nicht mehr aktuellen Kalibrierung des Massenspektrometers liegen, denn für andere, zum selben Zeitpunkt abgegebene Massenproben, wurden ebenfalls *shifts* in der *m/z*-Skala in derselben Größenordnung beobachtet, obwohl es sich um die korrekten Verbindungen handelte.

Tatsächlich existieren Reaktionen ähnlicher Verbindungen, in denen statt der TBS-geschützten Monothioacetale TMS-Analoga gebildet wurden.^[236] Dabei fand die Reaktion allerdings zwischen zwei monofunktionalisierten Molekülen statt, sodass keine Thiaphan-Strukturmotive zugänglich waren. Der wahrscheinlichste Mechanismus der Reaktion, mit Übertragung auf die verwendeten Bedingungen, ist in Schema 5.21 abgebildet.^[236a]



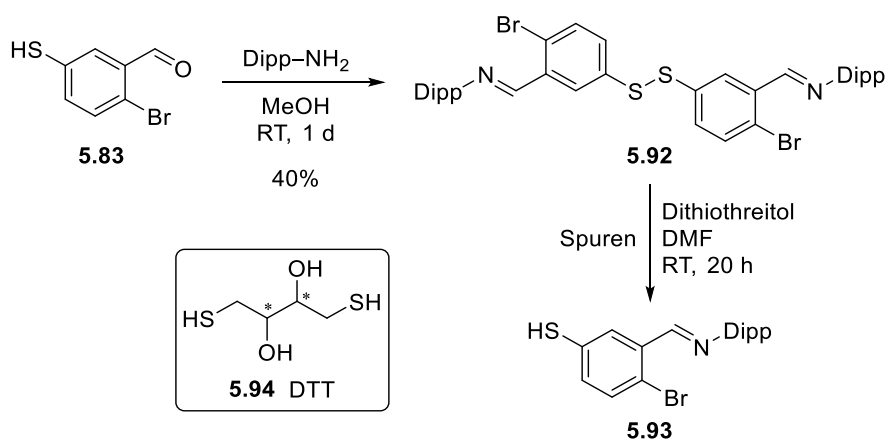
Schema 5.21: Wahrscheinlichster Reaktionsmechanismus zur Bildung eines Monothioacetals **5.90** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen.^[236a] Zweimalige Reaktion ergäbe das *meta*-Thiaphan **5.85**.

Im ersten Schritt wird das TBSCl **5.86** durch Imidazol **5.87** aktiviert. Dabei wird das entstehende HCl als Imidazolium-Hydrochlorid **5.88** abgefangen. Durch Reaktion mit dem Thiol der bifunktionalisierten Verbindung **5.83** wird dieses unter Freisetzung von Imidazol zum gewünschten Produkt **5.84** silyliert. Durch eine exotherme Carbonylinsertion in das Aldehyd **5.83** eines zweiten Eduktmoleküls, die durch das zuvor entstandene Imidazolium-Hydrochlorid katalysiert wurde, wird schließlich das Produkt erhalten. Die Ausbeute von nur 37% in der Reaktion kann damit erklärt werden, dass bei stöchiometrischer Verwendung eines Thiols durch Nebenreaktionen ein Imidazol-Addukt gebildet werden kann, welches die Ausbeute schmälert.^[236]

^[236] a) M. B. Sassaman, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Synthesis* **1990**, 2, 104–106; b) D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm, S. L. Nesbitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5009–5017.

In einem alternativen Reaktionsweg könnte das Thiol **5.83** zum Thiolat deprotoniert werden, das im Gegensatz zum Phenolat bei der Synthese des CycloSiFA-Phenols **5.65**, ein ausreichend starkes nucleophil ist, um das Carbonylkohlenstoffatom anzugreifen. Nach einer Silylierung des entstehende Hemithioacetal-Anions würde ebenfalls das Produkt entstehen. Dieser Reaktionsweg scheint nach EVANS *et al.* aber unwahrscheinlicher.^[236b]

Da eine TBS-Schätzung des Thiols zu Beginn der Syntheseroute demnach nicht durchgeführt werden konnte, wurde schließlich versucht, erst das Dipp-Imin durch eine Kondensationsreaktion des Aldehyds **5.83** zu erzeugen, um erst im Anschluss das freie Thiol zu schützen. Die Reaktionen sind in Schema 5.22 abgebildet.



Schema 5.22: Versuchte Syntheseroute über eine vorgezogene Iminsynthese.

Das Imin der Verbindung konnte erfolgreich erhalten werden, doch bildete sich unter den Reaktionsbedingungen eine Disulfidbrücke zwischen zwei Molekülen aus. Das Dimer **5.92**, das in einer Ausbeute von 40% isoliert werden konnte, könnte nicht in weiteren Reaktionen zur CycloSiFA-Synthese verwendet werden, da das Disulfid mit Nucleophilen wie Butyllithium reagieren würde. Demnach war eine Spaltung des symmetrischen Disulfids nötig, die aber unter definierten Reaktionsbedingungen ablaufen musste. Aufgrund der Anfälligkeit der Imin-Funktionalität gegenüber unterschiedlichen Reduktionsbedingungen musste auf eine milde Reaktionsführung geachtet werden. Als Reduktionsmittel wurde Dithiothreitol **5.94** (DTT) gewählt, da dieses selbst in der Biochemie in Gegenwart von Proteinen und Peptiden eingesetzt werden kann.^[237] Die Triebkraft der Reaktion ist die Bildung eines sechsgliedrigen Ringes durch Oxidation des Reagenzes. Das als Racemat

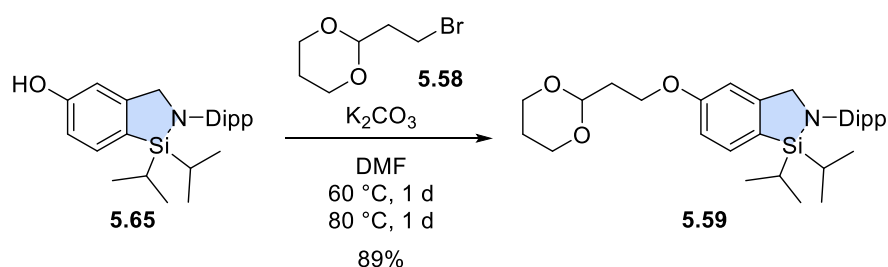
^[237] S. N. Mthembu, A. Sharma, F. Albericio, B. G. de la Torre, *ChemBioChem* **2020**, *21*, 1947–1954.

eingesetzte DTT war jedoch auch nach 20 Stunden nur in der Lage, Spuren des freien Thiols **5.93** zu erzeugen.

Durch die Probleme mit der Entstehung dimerer Verbindungen wurden keine weiteren Testreaktionen zur Synthese eines *CycloSiFA*-Thiols durchgeführt.

Funktionalisierungen und Folgereaktionen des *CycloSiFA*-Phenols **5.65**

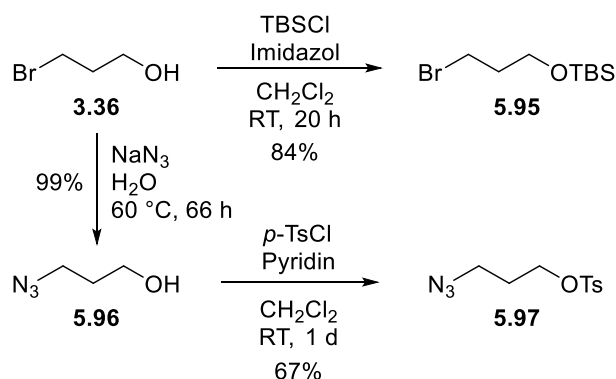
Folglich wurde sich darauf konzentriert, das *CycloSiFA*-Phenol **5.65** möglichst vielfältig zu funktionalisieren und dabei die Stabilität des Azasilol-Bausteins weiter zu testen. In der ersten Testreaktion wurde versucht, das bereits synthetisierte *CycloSiFA*-Dioxan **5.59** als möglichen Aldehyd-Vorläufer erneut zu erhalten. Dieses war bisher nur durch eine Variation der Ausgangsverbindung im ersten Schritt des kompletten Syntheseweges erhältlich. Die Reaktionsbedingungen sind in Schema 5.23 abgebildet.



Schema 5.23: Nucleophile Substitution des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** zur Synthese des Derivats **5.59**.

Deprotonierung und anschließende nucleophile Substitution ergaben die gewünschte Verbindung **5.59** in einer Ausbeute von 89%. Zur Deprotonierung des Phenols in DMF wurde erneut Kaliumcarbonat (1.5 Äq.) eingesetzt. Für einen hohen Umsatz musste die Temperatur auf 80 °C erhöht werden. Unter den leicht basischen, erwärmten Bedingungen in Anwesenheit von Phenolat-Ionen zeigte sich der Cyclus stabil. Zersetzungsprodukte konnten nicht beobachtet werden, wodurch die Idee der Erstellung einer Bibliothek verschiedener *CycloSiFA*-Derivate enorm erleichtert wurde.

Es folgte die Synthese niedermolekularer *Linker*, die ebenfalls durch eine WILLIAMSON-Ethersynthese in den Markierungsvorläufer eingebracht werden könnten. In Schema 5.24 sind Reaktionen zur Herstellung eines aliphatischen TBS-Ethers **5.95** und eines Azid-*Linkers* **5.97** dargestellt.

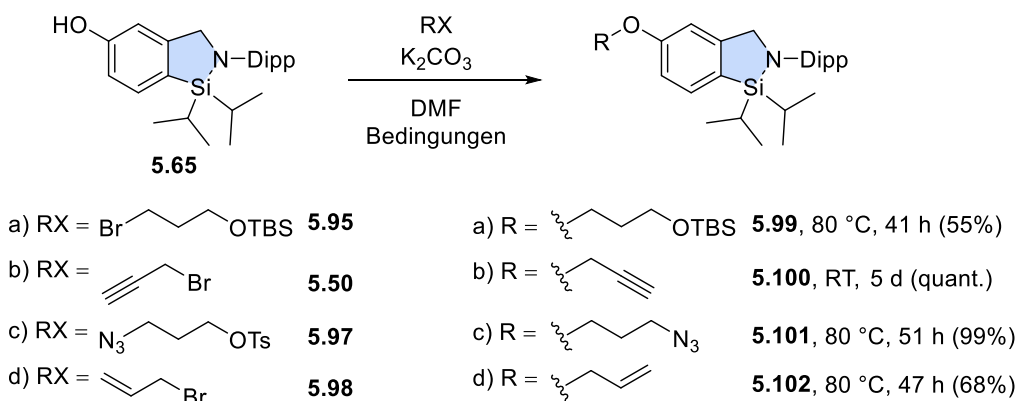


Schema 5.24: Darstellung eines geschützten Alkohols **5.95** und eines Azids **5.97** als substitutionsfähige *Linker*.

Ausgehend von 3-Brompropan-1-ol **3.36** ergab eine TBS-Schätzung in Dichlormethan den Silylether **5.95** in einer Ausbeute von 84%. Eine Umsetzung mit Natriumazid in Wasser führte nach 66 Stunden bei 60 °C und säulenchromatographischer Reinigung zu einer fast quantitativen Ausbeute von 99% des Azidopropanols **5.96**.

Die anschließende Tosylierung zur Überführung des Alkohols in eine geeignete Fluchtgruppe wurde mit einem geringen Überschuss von 1.1 Äquivalenten *p*-TsCl und Pyridin (1.2 Äq.) bei Raumtemperatur in Dichlormethan durchgeführt. Nach einem Tag Reaktionszeit wurde das Produkt **5.97** in einer Ausbeute von 67% isoliert.

Neben diesen beiden *Linkern* wurden weitere Verbindungen in der Synthese substituierter CycloSiFA-Derivate eingesetzt, die strukturell einfach sind und nicht extra synthetisiert werden mussten, gleichzeitig aber in Folgereaktionen nützlich sind. Die Substitutionsreaktionen sind im nachfolgenden Schema 5.25 dargestellt.



Schema 5.25: Synthese unterschiedlich funktionalisierter CycloSiFA-Derivate durch S_N2-Reaktionen.

Die Verwendung von 1.5 Äquivalenten des TBS-Ether-Bromids **5.95** ergab eine Ausbeute von 55% des Produkts **5.99** nach 41 Stunden Reaktionszeit bei 80 °C. Der Propargylether **5.100**

konnte in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Dabei wurde das Propargylbromid **5.50** als 80%ige Lösung in Toluol eingesetzt und die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur gesenkt bei gleichzeitiger Verlängerung der Reaktionszeit. Bei höheren Temperaturen zeigte sich die Bildung geringerer Mengen an Nebenprodukten, die wahrscheinlich durch Verunreinigungen im Propargylbromid hervorgerufen wurden.

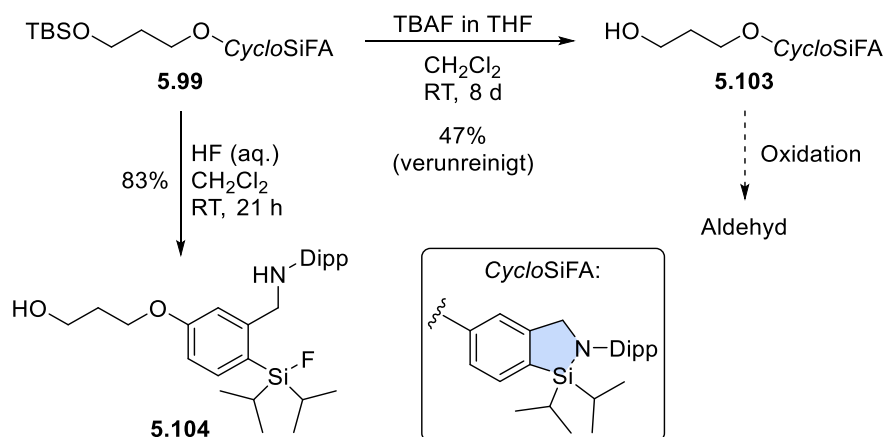
Die nächsten beiden Reaktionen wurden wieder bei 80 °C durchgeführt und für etwa zwei Tage gerührt. Eine Substitution mit dem Tosylat **5.97** war ebenso umsetzbar wie mit den aliphatischen Bromiden. So ergab eine Reaktion mit dem Azid-*Linker* eine Ausbeute von 99% des *CycloSiFA*-Azids **5.101**. Dabei zeigte sich eine Durchführung im *Scale-Up* (632 µmol, 84% gegen 2.53 mmol, 99%) als überlegen.

Die Reaktion mit 1.5 Äquivalenten Allylbromid **5.98** ergab eine Ausbeute des *CycloSiFA*-Derivats **5.102** von 68%. Dabei könnte der niedrige Siedepunkt des Reagenzes von 70 °C zu einem Ausbeuteverlust beigetragen haben. Während auf Folgereaktionen der ersten drei Substitutionsprodukte im Anschluss noch genauer eingegangen wird, könnte die allylische Verbindung **5.102** in Thiol-En-Reaktionen mit Cystein-Seitenketten von Proteinen reagieren. Ebenso wäre eine reversible Proteinmodifikation von *Se*-Allyl-Selenocystein-Seitenketten über Kreuzmetathesen oder eine photoinduzierte Tetrazol-Ligation durchführbar.^[210c,212,238]

Alle *CycloSiFA*-Derivate hatten gemeinsam, dass es sich um hochviskose, honigartige Pasten handelte, die nur durch langwieriges Trocknen am Feinvakuum von Lösungsmittelresten befreit werden konnten. Auch nach monatelanger Lagerung, ob in Lösung oder als Reinsubstanz, waren die Verbindungen stabil. Einige Derivate verfestigten sich nach langer Lagerung im Gefrierschrank, lagen aber nicht kristallin vor und eigneten sich somit nicht zur Röntgenstrukturanalyse.

Schließlich wurden einige Folgereaktionen der modifizierten *CycloSiFA*-Verbindungen getestet. Zuerst wurde versucht, die Schutzgruppe des TBS-Alkylethers **5.99** abzuspalten, um einen primären aliphatischen Alkohol **5.103** zu erhalten (Schema 5.26). Das wiederkehrende Strukturmotiv eines *CycloSiFA*-Bausteins ist in allen folgenden Schemata abgekürzt.

^[238] C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1584–1617; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540–1573.



Schema 5.26: Folgereaktionen des TBS-geschützten primären Alkohols **5.99**.

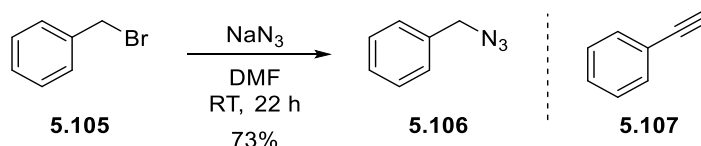
Diese Reaktion stellte sich als außerordentlich langsam dar. Selbst nach einer Reaktionszeit von acht Tagen konnte mit einem Äquivalent des Reagenzes nur geringer Umsatz erreicht werden. Im Gegensatz dazu konnte das geschützte *CycloSiFA*-Phenol **5.65** innerhalb von 15 Minuten entschützt werden und das benzyliche Derivat **5.74** nach drei Tage Reaktionszeit. Die Zugabe eines Überschusses der Fluoridquelle führte nicht zu einem schnelleren Reaktionsverlauf. Der primäre Alkohol **5.103** konnte in einer Ausbeute von 47% isoliert werden, wobei geringe Mengen nicht charakterisierbarer Verunreinigungen enthalten waren.

Dieser Alkohol könnte durch die Anwendung geeigneter Oxidationsmethoden in einen primären Aldehyd überführt werden, der die gleiche Molekülstruktur besäße, wie das entschützte Dioxan-Derivat **5.60** und entsprechend mit Biomolekülen reagieren könnte. Des Weiteren könnte durch die APPEL-Reaktion ein Bromalkan zugänglich sein.

Erneut war es möglich, durch Verwendung von sechs Äquivalenten konzentrierter Flusssäure die Abspaltung der TBS-Gruppe zeitgleich mit der Ringöffnung durchzuführen. Nach der Reaktionszeit von 21 Stunden konnte das [^{19}F]SiFA-Derivat **5.104** in einer Ausbeute von 83% erhalten werden. Während bei einer säulenchromatographischen Reinigung von *CycloSiFA*-Verbindungen aufgrund der Säurelabilität des 1,2-Azasilols neutrale oder basische Aluminiumoxide als stationäre Phasen eingesetzt werden mussten, war eine Reinigung der fluorierten Spezies nur mit Kieselgel möglich.

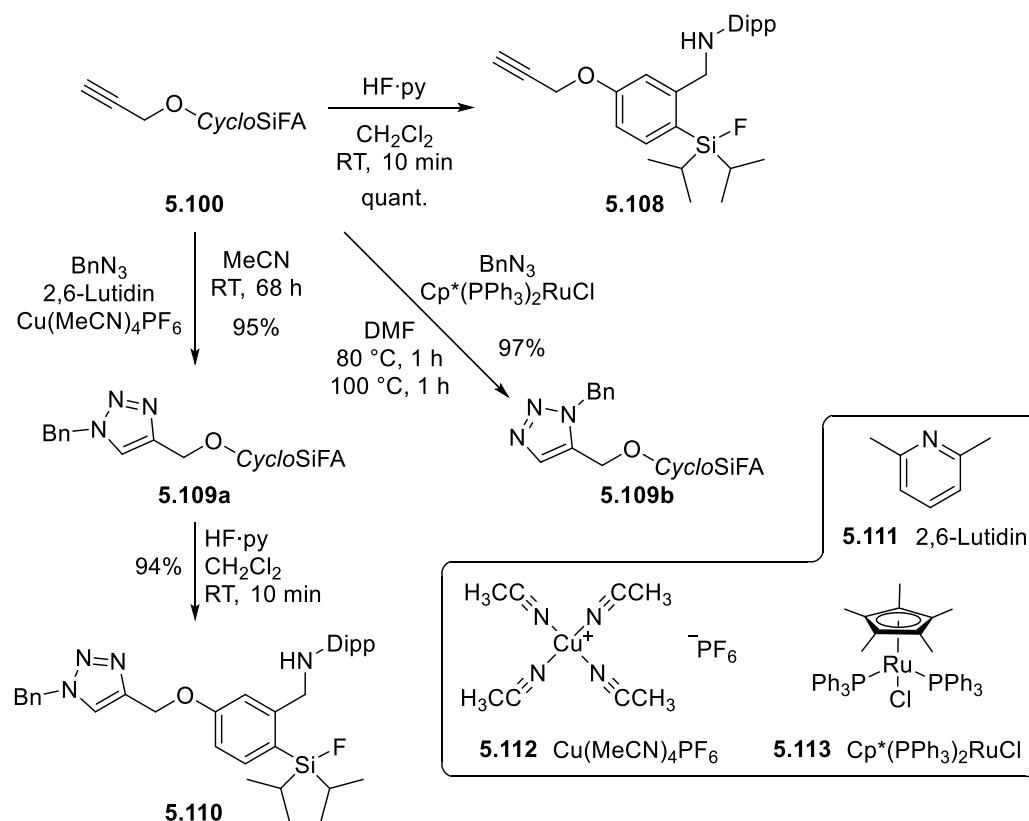
Die *CycloSiFA*-Derivate mit Alkin- und Azid-Funktionalitäten können in einer Vielzahl von Folgereaktionen zur Proteinmodifikation eingesetzt werden. Allen voran stehen dabei die kupfer- und rutheniumkatalysierten Azid-Alkin Cycloadditionen (CuAAC und RuAAC) als Paradebeispiele für die Click-Reaktionen, deren Durchführbarkeiten nun betrachtet wurden.

Als niedermolekularer Reaktionspartner für das CycloSiFA-Alkin **5.100** fiel die Wahl auf Benzylazid **5.106**, wobei für das Azid **5.101** Phenylacetylen **5.107** benutzt werden konnte. Das Benzylazid wurde zuvor aus Benzylbromid **5.105** und Natriumazid (3.0 Äq.) in DMF bei Raumtemperatur gewonnen und konnte in einer Ausbeute von 73% erhalten werden (Schema 5.27).



Schema 5.27: Eingesetzte niedermolekulare Reaktionspartner in Azid-Alkin-Cycloadditionen.

Die durchgeführten Click-Reaktionen sowie weitere Testreaktionen zur Funktionalisierung des CycloSiFA-Alkins **5.100** sind in Schema 5.28 abgebildet.



Schema 5.28: Folgereaktionen zur Funktionalisierung des CycloSiFA-Alkins **5.100**.

Wie erwartet, war die Fluorierung des CycloSiFA-Alkins **5.100** zum Fluorsilan **5.108** innerhalb von zehn Minuten sowohl mit HF·py als auch mit konz. HF in quantitativer Ausbeute möglich.

In der RuAAC-Reaktion können terminale sowie interne Alkine mit Aziden umgesetzt werden. Die entstehenden Produkte bei terminalen Alkinen sind dabei 1,4- oder 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazole, abhängig von den Substraten und dem eingesetzten

Katalysator. Bei dieser Durchführung wurde als Katalysator $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ **5.113** verwendet. Der Pentamethylcyclopentadienyl-Substituent des Katalysators sorgt dafür, dass dieser zumeist das 1,5-disubstituierte Produkt bildet.^[239] Mit 5 mol% des Ruthenium-Katalysators und 3.5 Äquivalenten Benzylazid **5.106** konnte als Reaktionsprodukt alleinig das 1,5-disubstituierte Triazol **5.109b** in einer Ausbeute von 97% erhalten werden, wobei der Si–N-Cyclus intakt blieb. Die dafür nötige Temperatur von 100 °C stellt die Limitierung dieser Reaktion in der Anwendung mit biologisch aktiven Molekülen dar, da hitzelabile Proteine und Peptide denaturieren könnten.

Die Anwendung der kupferkatalysierten Variante, der CuAAC, ermöglicht ausschließlich die Reaktion terminaler Alkine, wobei mechanistisch begründet nur das 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazol gebildet werden kann (vgl. Schema 5.4 in der Einführung des Kapitels 5). Da diese Reaktion bereits bei Raumtemperatur abläuft, wird sie häufig in der Proteinmodifikation eingesetzt. In dieser Testreaktion wurden Bedingungen von FOKIN *et al.*^[240] verwendet, in der Benzylazid **5.106** (3.5 Äq.), die Base 2,6-Lutidin **5.111** (1.0 Äq.) und der Kupfer(I)-Katalysator $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ **5.112** (2.5 mol%) verwendet wurden. Nach einer Reaktionszeit von 68 Stunden bei Raumtemperatur konnte das gewünschte *CycloSiFA*-Triazol **5.109a** in einer Ausbeute von 95% isoliert werden, was enorme Möglichkeit zur Synthese potenzieller *Radiotracer* schafft. Eine Fluorierung des Produkts zum Fluorsilan **5.110** gelang in einer Ausbeute von 94%.

Eine Zuordnung der Substitutionsmuster an den entstandenen 1,2,3-Triazolen war durch die Aufnahme von ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektren (*heteronuclear multiple bond correlation*) der Click-Produkte möglich. Im Folgenden folgt eine Zuordnung aller relevanten Signale, angefangen mit dem 1,4-disubstituiertem Produkt **5.109a** aus der Kupferkatalyse (Abbildung 5.7).

^[239] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.

^[240] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855.

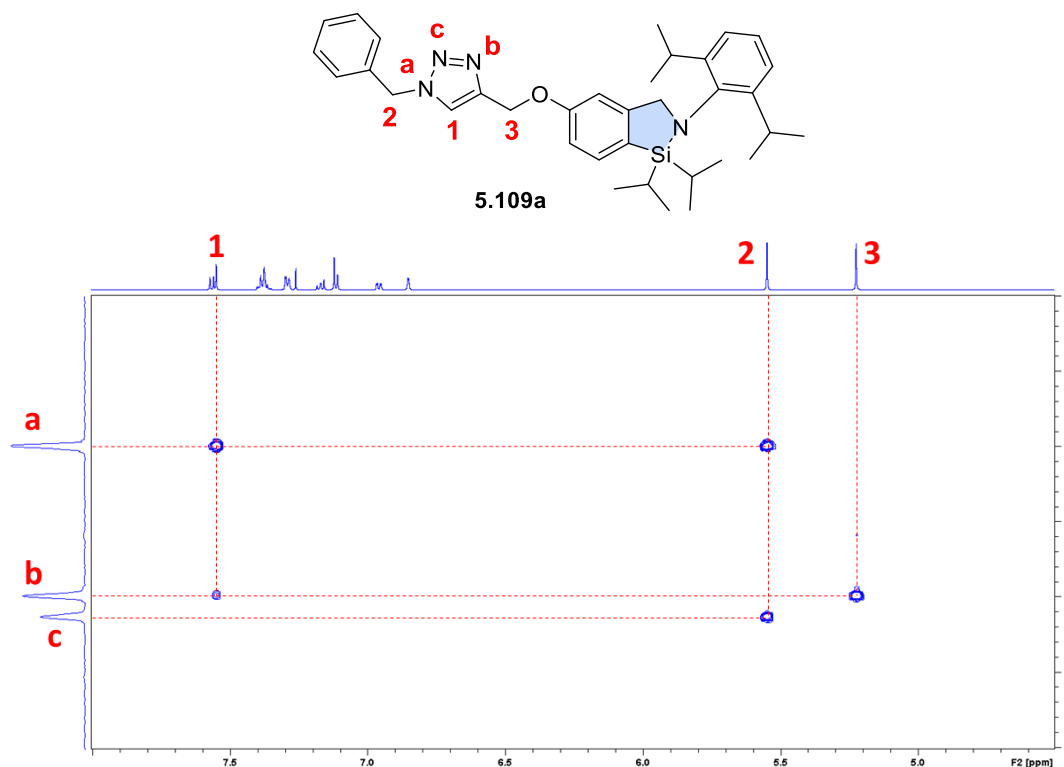


Abbildung 5.7: Struktur und ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrum des 1,4-disubstituierten Triazols **5.109a** mit Signalzuordnung.

In den ^1H - ^{15}N -HMBC-Spektren sind die Wechselwirkungen zwischen Stickstoff- und Wasserstoffatomen über drei Bindungen und teilweise auch über zwei und vier Bindungen beobachtbar. Das horizontale Spektrum zeigt dabei die chemische Verschiebung der Protonen, wobei die Signale der koppelnden Stickstoffatome auf der vertikalen Achse aufgetragen sind. Eine derartige Auftragung ermöglicht eine genaue Unterscheidung der beiden möglichen Substitutionsprodukte.^[241] Die drei sichtbaren Stickstoffsignale gehören allesamt zum Triazol. Das Stickstoffatom im CycloSiFA-Teil des Moleküls kann nicht beobachtet werden, da eine Kopplung nur zu den benachbarten CH_2 -Protonen über zwei Bindungen möglich ist.

Signal **a** zeigt das substituierte Stickstoffatom des Triazols. Hier treten Wechselwirkungen mit dem benachbarten Triazol-Proton **1** und der benzylichen CH_2 -Gruppe **2** über jeweils zwei Bindungen auf. Eine Kopplung mit den Methylenprotonen an Position **3** konnte nicht beobachtet werden. Das Signal **b** ist dem terminalen Stickstoffatom den früheren Azids zuzuordnen und zeigt Wechselwirkungen mit dem Triazol-Proton **1** und den Methylenprotonen **3**. Das zentrale Stickstoffatom des Triazols **c** zeigt lediglich

^[241] M. Corredor, J. Bujons, À. Messeguer, I. Alfonso, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7318–7325.

Wechselwirkungen zu den Protonen **2** der Benzylgruppe über drei Bindungen. Insgesamt entspricht das gemessene Kopplungsmuster dem eines 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazols.

Ein Vergleich mit dem 1,5-disubstituierten Produkt **5.109b** aus der rutheniumkatalysierten Reaktion zeigt sofort drastische Unterschiede (Abbildung 5.8).

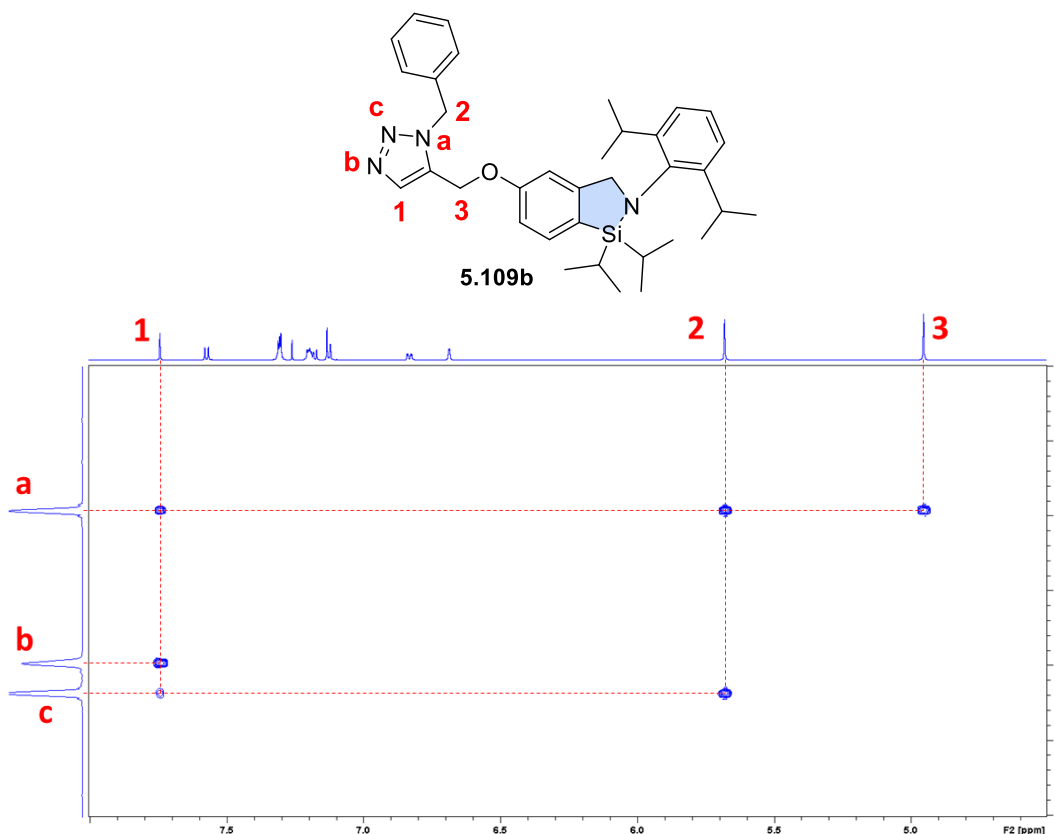


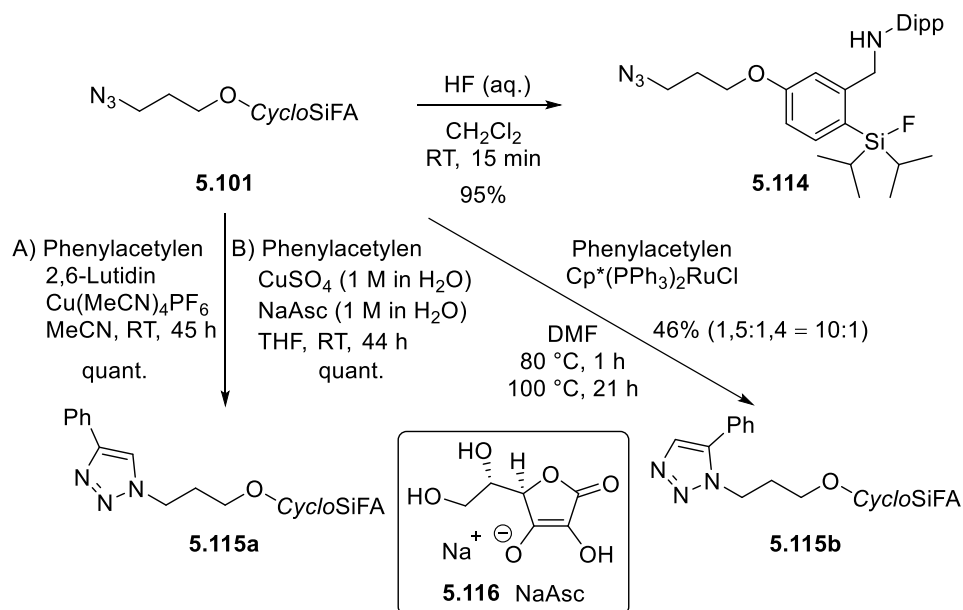
Abbildung 5.8: Struktur und ¹H-¹⁵N-HMBC-NMR-Spektrum des 1,5-disubstituierten Triazols **5.109b** mit Signalzuordnung.

Sehr charakteristisch für das Substitutionsmuster ist die Wechselwirkung des Stickstoffsignals **a** mit allen drei möglichen ¹H-Signalen. Das Triazol-Proton **1** und die CH₂-Gruppen des *Linkers* **3** wechselwirken über zwei Bindungen mit dem Stickstoffatom, während die benzylichen Protonen **2** über zwei Bindungen koppeln. Das terminale Stickstoffatom des früheren Azids **b** wechselwirkt ausschließlich mit der benachbarten CH-Gruppe des Triazols **1**. Für das zentrale Stickstoffatom **c** können diesmal zwei Wechselwirkungen erkannt werden, zum einen mit dem Triazol **1** über drei Bindungen, und zum andern mit den benzylichen Protonen **2**.

Ein direkter Vergleich zwischen beiden Spektren zeigt eindeutig die Unterschiede zwischen dem CuAAC- und RuAAC-Reaktionsprodukt. Zusätzlich kann gesagt werden, dass bei der

rutheniumkatalysierten Reaktion ausschließlich das 1,5-Produkt entstand. Signale für das ebenfalls mögliche 1,4-Produkt konnten nicht im Spektrum ausgemacht werden.

Es folgten Reaktionen der *CycloSiFA*-Azid-Verbindung **5.101**, die in Schema 5.29 abgebildet sind. Dabei wurden auch die entsprechenden CuAAC- und RuAAC-Reaktionen mit Phenylacetylen **5.107** in umgekehrter Anordnung der beiden reaktiven funktionellen Gruppen durchgeführt.



Schema 5.29: Folgereaktionen des *CycloSiFA*-Azids **5.101**.

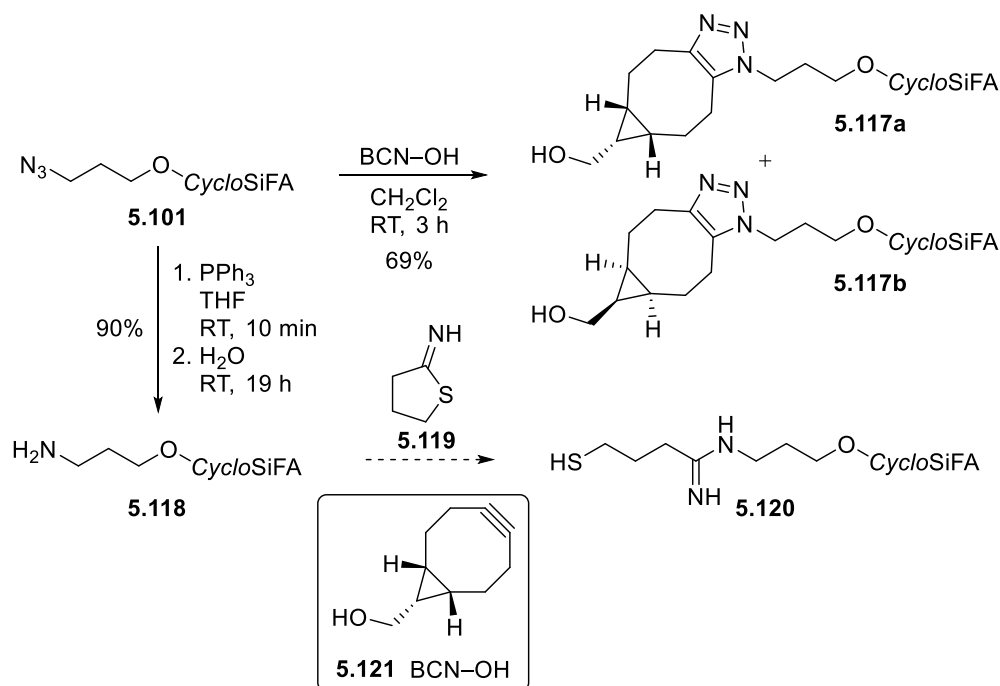
Eine Fluorierung der Ausgangsverbindung **5.101** mit konz. HF (2.0 Äq.) lieferte das Ringöffnungsprodukt **5.114** nach 15 Minuten in einer Ausbeute von 95%.

In den Click-Reaktionen wurde das Phenylacetylen **5.107** an Stelle des Benzylazids **5.106** im Überschuss von 3.5 Äquivalenten verwendet. Bei der Rutheniumkatalyse zeigten sich jedoch Probleme in der Produktbildung, wodurch die Katalysatormenge auf 10 mol% verdoppelt und die Reaktionszeit auf 21 Stunden erhöht wurde. Am Ende der Reaktion konnte das Click-Produkt **5.115b** nur in einer Ausbeute von 46% erhalten werden. In der Analyse des Produkts zeigte sich, dass die Verbindung als 10:1-Gemisch von 1,5- zu 1,4-disubstituiertem Regioisomer vorlag. Diese Beobachtung könnte in der längeren Reaktionszeit oder der Struktur der Edukte begründet liegen. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von SAK und VERSINSKAITE berichtet.^[124,242]

²⁴² I. Versinskaite, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, 2021.

Die CuAAC-Reaktion wurde zweimal durchgeführt. Dabei beschreibt Methode A die Bedingungen, die zuvor bei dem *CycloSiFA*-Alkin **5.100** angewendet wurden. Hier konnte nach etwa zwei Tagen eine quantitative Ausbeute des 1,4-Regioisomers **5.115a** erhalten werden. In der Methode B sind Standardbedingungen für das *Labeling* von Biomolekülen aufgeführt. Klassischerweise wird eine Lösung von Kupfer(II)-sulfat in Wasser als Präkatalysator durch eine wässrige Lösung von Natriumascorbat **5.116** (*NaAsc*) *in situ* zur aktiven Kupfer(I)-Spezies reduziert. Die Reaktion fand in einem Gemisch aus Wasser und THF statt. Das Phenylacetylen wurde in einem kleineren Überschuss von 1.5 Äquivalenten eingesetzt. Dafür wurden überstöchiometrische Mengen des „Katalysatorsystems“ aus CuSO_4 (3.5 Äq.) und *NaAsc* (15 Äq.) verwendet. Beide Lösungen besaßen eine ein molare Konzentration und waren damit zehnfach so konzentriert wie typischerweise in der Markierung von Peptiden verwendete Lösungen, um das Reaktionsvolumen nicht unnötig zu vergrößern. Auch unter diesen Bedingungen konnte eine quantitative Ausbeute zum gewünschten Produkt **5.115a** erzielt werden. Die Stabilität des 1,2-Azasilols war dabei sehr erfreulich, da eine entsprechende Reaktion für die erfolgreichen Biokonjugationen von Makromolekülen verwendet werden könnte.

Ausgehend vom *CycloSiFA*-Azid **5.101** sind weitere Reaktionen durchgeführt worden, die in Schema 5.30 zu sehen sind.

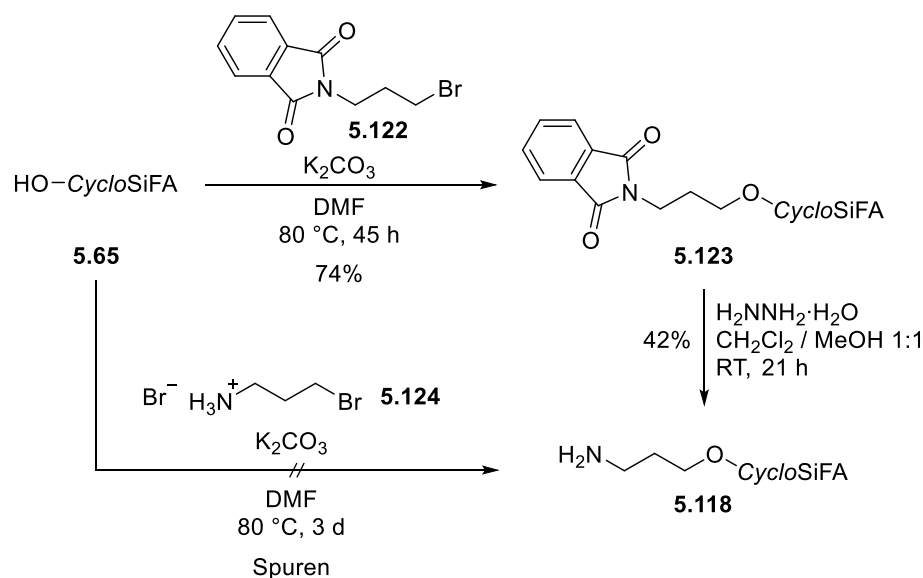


Schema 5.30: SpAAC und STAUDINGER-Reaktion des *CycloSiFA*-Azids **5.101**.

Die erste Reaktion zeigt die Bedingungen einer ringspannungsinduzierten Azid-Alkin-Cycloaddition (SpAAC). Dabei reagiert das *CycloSiFA*-Azid **5.101** mit einem gespannten Cyclooctin-Derivat unter metallfreien Bedingungen. Die Triebkraft ist der Verlust der hohen Ringspannung. Hier wurde ein kommerziell erhältliches Bicyclo[6.1.0]nonin **5.121** (BCN–OH) verwendet, das im leichten Überschuss von 1.05 Äquivalenten zugesetzt wurde. Nach einer Reaktionszeit von drei Stunden bei Raumtemperatur in Dichlormethan konnten die Cyclisierungsprodukte **5.117a** und **5.117b** der 1,3-dipolaren Cycloaddition als Regioisomerenmischung in einer Ausbeute von 68% isoliert werden.

Des Weiteren war es möglich, aus dem Azid durch die sehr milde und unter neutralen Bedingungen ablaufende STAUDINGER-Reaktion das *CycloSiFA*-Amin **5.118** zu erzeugen. Dazu wurde Triphenylphosphin als einfach handhabbares Phosphin zu einer Lösung des Edukts **5.101** gegeben und 10 Minuten gerührt. Dabei bildete sich über mehrere Zwischenstufen unter Abspaltung von molekularem Stickstoff ein Phosphazen. Dieses wurde durch Hydrolyse mit Wasser in das korrespondierende Amin und das Koppelprodukt Triphenylphosphinoxid überführt. Bei der säulenchromatographischen Reinigung musste basisches Aluminiumoxid verwendet werden, wodurch das Produkt **5.118** in einer Ausbeute von 90% isoliert werden konnte. Unter beiden Reaktionsbedingungen zeigte sich das Azasilol-Motiv stabil. Das gewonnene Amin könnten mit Aldehyden oder Ketonen zu Iminen reagieren, und so Modifikationen von Biomolekülen ermöglichen. Ebenso könnte es als Ausgangsverbindung für weitere Funktionalisierungen der *CycloSiFA*-Verbindungen, zum Beispiel mit Maleimiden, Isocyanaten oder Isothiocyanaten dienen. In der Biochemie wird 2-Iminothiolan **5.119** eingesetzt, um aus primären Aminen Thiole zu bilden. So wäre über diesen Umweg auch ein *CycloSiFA*-Thiol **5.120** zugänglich, das im Rahmen der Molekülmarkierung mit Maleimiden, Alkinen, Alkenen oder einem andern Thiol reagieren könnte.

Schließlich wurden alternative Reaktionen zur STAUDINGER-Reaktion getestet. Eine palladiumkatalysierte Testreaktion zur Hydrierung des Azids mit molekularem Wasserstoff führte nicht zur Bildung des gewünschten Produkts. Über einen zweistufigen Reaktionsweg war es jedoch möglich, aus dem Phenol-Derivat **5.65** durch nucleophile Substitution mit einem Phthalimid **5.122** und anschließende GABRIEL-Synthese das Amin **5.118** zu erhalten (Schema 5.31).

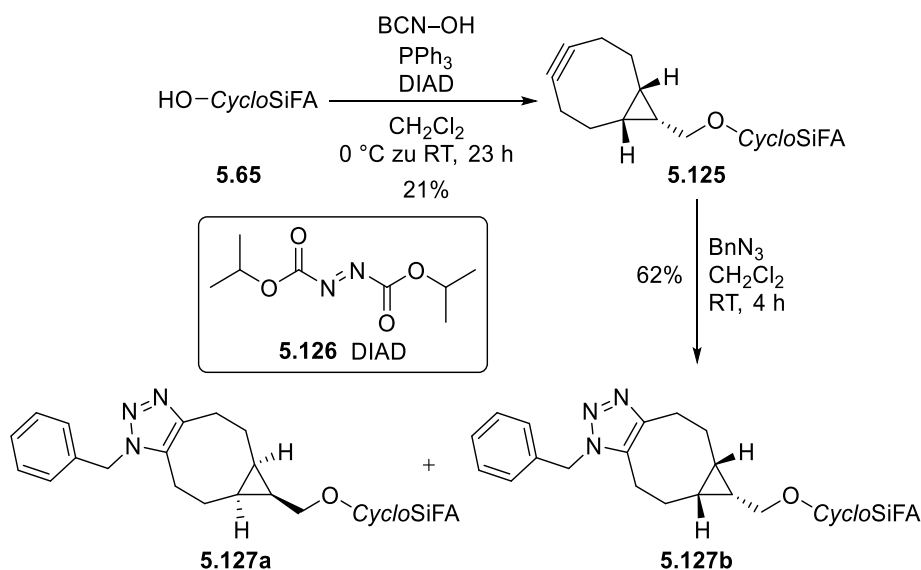


Schema 5.31: Alternative Synthesewege zum *CycloSiFA*-Amin 5.118.

Das Phthalimid-Substitutionsprodukt **5.123** wurde in einer Ausbeute von 74% erhalten. Die Hydrazinolyse des Phthalimids nach der ING-MANSKE-Variante ergab jedoch nur eine Ausbeute von 42%, weshalb die Synthese über das Azid vorzuziehen wäre. Als Koppelprodukt bildet sich bei der Abspaltung ein cyclisches Phenylhydrazid.

Eine Direktsynthese aus dem Phenol mit 3-Brompropylamin-Hydrobromid **5.124** (1.1 Äq.) und einem größeren Überschuss Kaliumcarbonat (2.6 Äq.), zur Bindung der zwei Äquivalente des freiwerdenden Bromwasserstoffs, ergab nach drei Tagen nur Spuren des Produktes **5.118**. Nach DC-Kontrolle des Reaktionsfortschritts wurde die Reaktion nicht weiter aufgearbeitet.

Da die DIELS-ALDER-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (IEDDA), wie bereits in der Einführung erwähnt, die wohl beste bioorthogonale Reaktion darstellt, wurde versucht, für die Reaktion geeignete *CycloSiFA*-Derivate zu synthetisieren. Neben der Einführung eines 1,2,4,5-Tetrazins eignen sich auch die Einführung gespannter cyclischer C–C-Doppel- und Dreifachbindungen. Bei der Einführung von internen Alkinen muss jedoch die Kreuzreaktivität mit Aziden in der SpAAC-Reaktion mit berücksichtigt werden. So wurde zunächst versucht, ein BCN-funktionalisiertes Derivat zu erhalten, da das Cyclooctin BCN–OH **5.121** hierfür bereits vorhanden war. Die Reaktionen sind in Schema 5.32 abgebildet.



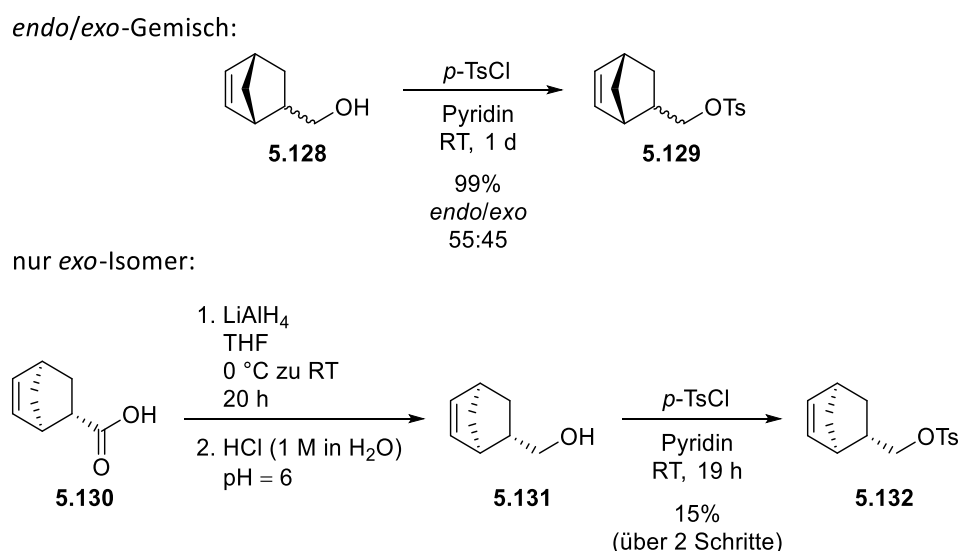
Schema 5.32: Synthese eines Cyclooctin-substituierten CycloSiFA-Derivats **5.125** und SpAAC mit Benzylazid.

Da das Cyclooctin als Alkohol vorlag, wurde für die Funktionalisierung eine MITSUNOBU-Reaktion gewählt. Dadurch konnte auf eine Tosylierung oder Bromierung des instabilen Achtringes verzichtet werden. Zur Synthese des Phenylethers **5.125** wurden das Phenol-Edukt **5.65** (1.0 Äq.), der zu koppelnde Alkohol **5.121** (1.2 Äq.) und Triphenylphosphin (2.0 Äq.) in trockenem Dichlormethan vorgelegt. Bei 0 °C wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten Diisopropylazodicarboxylat (DIAD, **5.126**) zugegeben. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 23 Stunden gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung wurde das CycloSiFA-Cyclooctin **5.125** in einer geringen Ausbeute von 21% erhalten. Als Koppelprodukte fielen bei der Reaktion Triphenylphosphinoxid und das zum Hydrazin-Derivat reduzierte DIAD an. Auch unter diesen Reaktionsbedingungen zeigte sich das Strukturmotiv des SiFA-Vorläufers stabil. Die Ausbeute ist gering, da die Reaktion normalerweise mit einem noch größeren Überschuss an Reagenzien durchgeführt wird, die hier jedoch nicht zur Verfügung standen. Ebenfalls könnte sich ein Teil des gespannten Ringsystems unter den Bedingungen zersetzt haben.

Zum Reaktivitätstest der gespannten Verbindung wurde die SpAAC-Reaktion mit Benzylazid **5.106** gewählt, da hier definiertere Produkte als bei der IEDDA-Reaktion entstehen und die Verbindung nur in sehr begrenzter Menge zur Verfügung stand. So führte die Umsetzung mit 1.5 Äquivalenten des Azids nach vier Stunden in Dichlormethan zu einer Ausbeute der Triazole **5.127a** und **5.127b** von 62% als Regioisomergemisch.

Für ausschließliche Reaktivitäten in der IEDDA-Cycloaddition werden häufig gespannte Alkene wie *trans*-Cyclooctene, Cyclopropene oder auch Norbornene eingesetzt.^[202] Aufgrund der besseren Stabilität und Zugänglichkeit wurde sich hier auf die Synthese von Norbornen-Derivaten beschränkt, auch wenn ihre Reaktionsgeschwindigkeit bei der Cycloaddition im Vergleich nicht so hoch ist. Trotzdem existieren auch Beispiele, in denen Norbornen-Derivate in der Radiomarkierung eingesetzt wurden und innerhalb von 30 Minuten reagierten.^[243]

Die für die Darstellung benötigten *Linker* wurden ausgehend von kommerziell erhältlichen Verbindungen synthetisiert. Es wurden sowohl ein *endo/exo*-Gemisch als auch das *exo*-Isomer in Reinform eingesetzt, um alle NMR-Signale beider Verbindungen im Gemisch zweifelsfrei zuordnen zu können. Die Reaktionen für die Bildung von Norbornenyl-Tosylaten sind in Schema 5.33 abgebildet.



Schema 5.33: Darstellung der Norbornenyl-Tosylate **5.129** und **5.132**.

Das als *endo/exo*-Gemisch vorliegende 5-Norbornen-2-methanol **5.128** konnte in einer Ausbeute von 99% tosyliert werden. Die Reaktion wurde mit 1.1 Äquivalenten *p*-TsCl in trockenem Pyridin als Base und Lösungsmittel durchgeführt. Eine Ermittlung der Anteile beider Isomere im Produkt geschah mittels ¹H-NMR-Spektroskopie. Das reine *exo*-Isomer **5.130** war nur in Form der Carbonsäure erhältlich. Diese musste zunächst zum primären Alkohol **5.131** reduziert werden. Als Reduktionsmittel kam Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄) im Überschuss zum Einsatz. Nach dem Ende der Reaktionszeit folgte eine saure Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure. Nach der

^[243] J. C. Knight, S. Richter, M. Wuest, J. D. Way, F. Wuest, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3817–3825.

Pyridazin **5.135** und Dihydropyridazinen, die nicht voneinander getrennt werden konnte. Eine NMR-spektroskopische Analyse des Produkts war demnach kaum möglich. Stattdessen wurde die Natur des Produkts durch HRMS-Spektren bestimmt.

Beide Reaktionsverläufe ließen sich sehr gut anhand der Farbe der Reaktionslösungen beobachten. Während das Edukt-Tetrazin **5.136** selbst in mikromolarer Konzentration ein intensives Magenta zeigte, verblasste diese Färbung in Laufe der Reaktion immer weiter, bis eine nur noch schwach gefärbte Lösung resultierte. Bei der Verwendung einer äquimolaren Menge des Tetrazins zeigte sich sogar ein komplettes Verschwinden eines rötlichen Farbstichs und eine blassgelbe Lösung wurde erhalten. Beispielbilder zu Beginn und am Ende der Reaktionszeit für die Verwendung eines leichten Überschusses des Tetrazins (0.1 Äq.) sind in Abbildung 5.9 gezeigt.

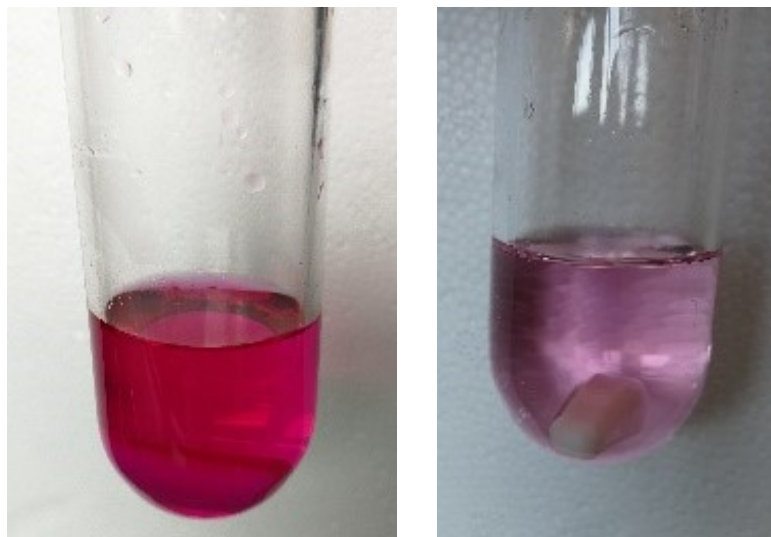
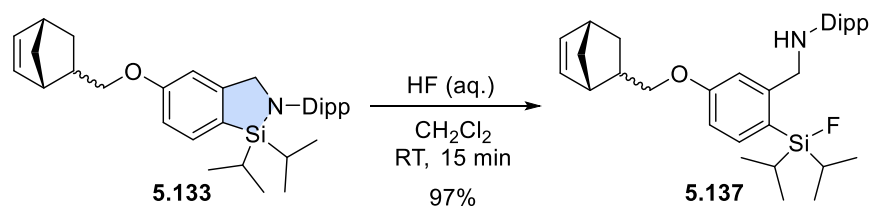


Abbildung 5.9: Verblasen der Reaktionslösung einer IEDDA-Reaktion zu Beginn (links) und am Ende der Reaktionszeit (rechts) mit geringem Überschuss von 0.1 Äquivalenten des Tetrazins **5.136**.

Dabei lief die Reaktion mit dem reinen *exo*-Norbornenyl-CycloSiFA-Derivat **5.134** schneller ab als mit dem Gemisch, auch wenn die gesamte Reaktionszeit etwas länger war. Diese Beobachtung ist auch in der Literatur zu finden, da das *exo*-Norbornen gegenüber dem *endo*-Isomer weniger Aktivierungsenergie aufbringen muss, um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zum Übergangszustand der DIELS-ALDER-Reaktion zu erreichen. Die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion zweiter Ordnung in einem Wasser/Methanol-Gemisch zwischen pyTz **5.136** und den *exo*-Alkohol **5.131** liegt bei

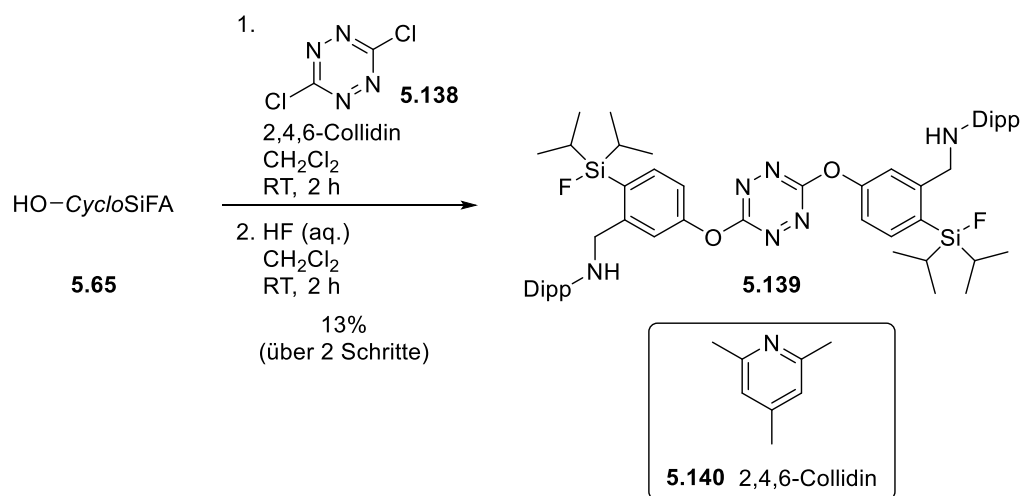
$k = 5.2 \pm 0.13 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ und mit dem entsprechenden *endo*-Alkohol bei
 $k = 1.76 \pm 0.013 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.^[244]

Eine testweise Fluorierung der Norbornenyl-CycloSiFA-Verbindung **5.133** wurde nur für das Gemisch durchgeführt, wobei nach 15 Minuten unter den üblichen Bedingungen eine Ausbeute von 97% des [¹⁹F]SiFA-Vorläufers **5.137** erzielt werden konnte (Schema 5.35). Das Isomerenverhältnis blieb unverändert bei *endo/exo* = 30:70.



Schema 5.35: Ringöffnung des *endo/exo*-Norbornenyl-CycloSiFA-Gemisches **5.133**.

Anschließend wurde versucht, ein CycloSiFA-substituiertes Tetrazin zu erhalten, um auch die zweite Komponenten für eine IEDDA-Reaktion verfügbar zu haben. Die Durchführung der Reaktionen erfolgte nach einer Vorschrift von ZHU, LENNOX und SCHIRRMACHER *et al.*, die nach dieser Methode bereits [¹⁸F]SiFA-Tetrazine erzeugten (Schema 5.36).^[245]



Schema 5.36: Darstellung eines bisubstituierten [¹⁹F]SiFA-Tetrazins **5.139**.

Das CycloSiFA-Phenol **5.65** wurde mit der Base 2,4,6-Collidin **5.140** (1.05 Äq.) in Dichlormethan deprotoniert. Die nucleophile aromatische Substitution an das

^[244] a) M. Vrabel, P. Kölle, K. M. Brunner, M. J. Gattner, V. López-Carrillo, R. de Vivie-Riedle, T. Carell, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13309–13312; b) R. Sen, D. Gahtory, J. Escorihuela, J. Firet, S. P. Pujari, H. Zuilhof, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13015–13022.

^[245] J. Zhu, S. Li, C. Wängler, B. Wängler, R. B. Lennox, R. Schirmacher, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12415–12418.

Dichlortetrazin **5.138** (1.1 Äq.) lieferte das Substitutionsprodukt mit intaktem Azasilol-Cyclus, das jedoch nicht isoliert werden konnte. Bei säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes auf Aluminiumoxid erfolgte eine Reaktion, bei der das Produkt auf der stationären Phase immobilisiert wurde und nicht eluiert oder extrahiert werden konnte (Abbildung 5.10). Bei einer präparativen Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel zeigten sich ähnliche Probleme, da am Ende die gesamte Platte pink eingefärbt war, ohne definierte Spots zu zeigen.

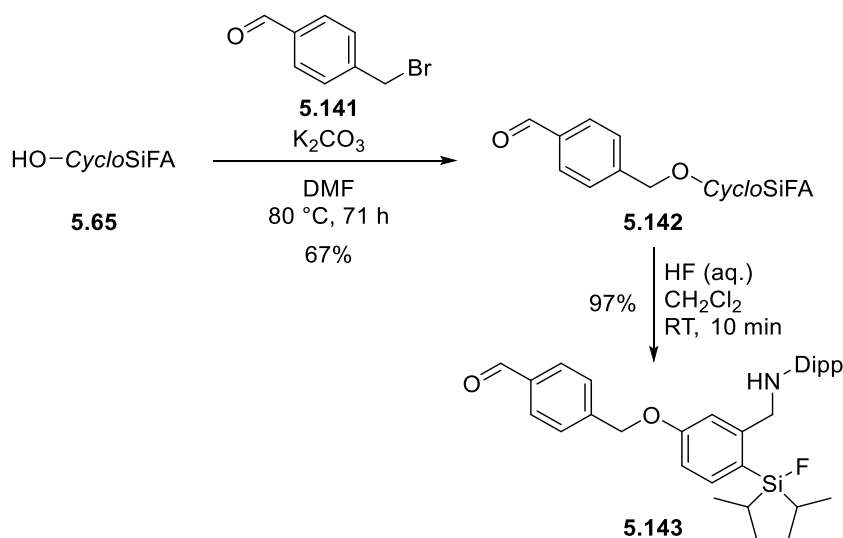


Abbildung 5.10: Immobilisierung eines Großteils der Tetrazin-Reaktionsprodukte auf Aluminiumoxid.

Der Fortschritt der Reaktion ließ sich erneut durch Farbwechsel beobachten. Während das Tetrazin-Edukt **5.138** eine orangefarbene Lösung bildete, änderte sich die Farbe schnell in ein intensives Violett. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde eine weitere Reaktion durchgeführt, bei der das Rohprodukt ohne Reinigung direkt mit einem Überschuss von sechs Äquivalenten konz. Flusssäure fluoriert wurde, um das geöffnete Derivat zu erzeugen. Hier konnte nach der Reinigung nur eine Bande eluiert werden, die dem doppelt substituierten Tetrazin **5.139** zuzuschreiben war. Dieses ist als Nebenprodukt in einer Ausbeute von 13% als pinkfarbendes Öl entstanden. Eingesetzt werden könnte die Verbindung jedoch auch in Folgereaktionen, wobei eine Radiomarkierung durch Isotopenaustausch durchgeführt werden müsste. Für die erfolgreiche Isolierung monosubstituierter Tetrazine müsste demnach mit einem andern Tetrazin-Edukt gearbeitet werden, damit Reaktionen mit der stationären Phase ausgeschlossen werden können.

Die Darstellung eines Aldehyd-substituierten *CycloSiFA*-Derivats gelang schließlich durch die Einführung eines Benzaldehyd-Derivats **5.141**. Die Reaktionen sind in Schema 5.37 abgebildet und ergaben den Benzylphenylether **5.142** in einer Ausbeute von 67% nach der Reaktionszeit von 71 Stunden. Eine Fluorierung der *CycloSiFA*-Verbindung konnte ebenfalls

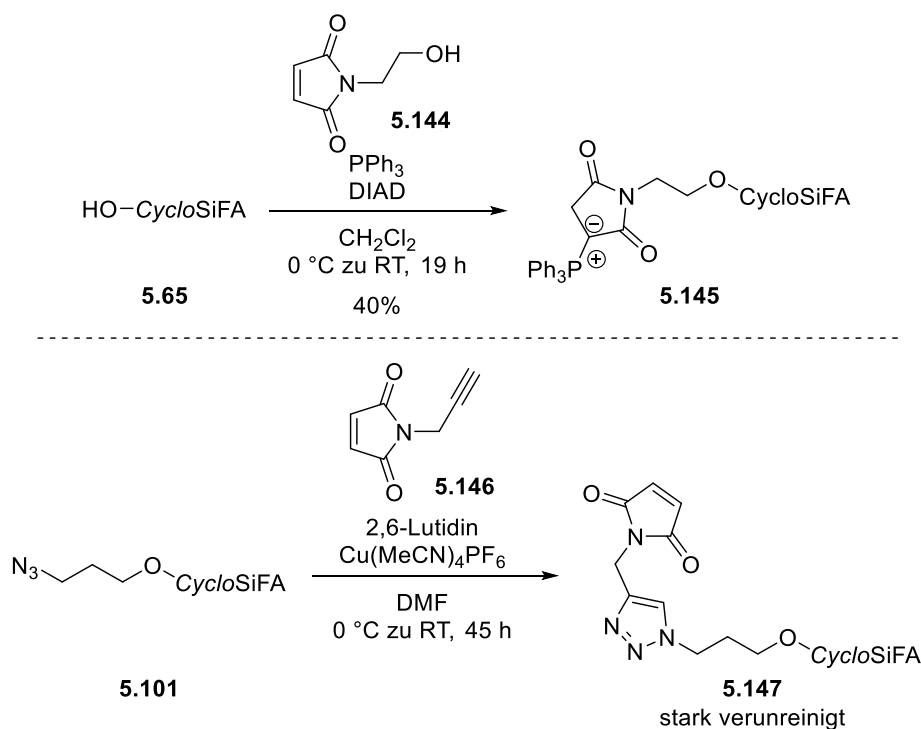
erfolgreich durchgeführt werden und ergab nach 10 Minuten das [¹⁹F]*SiFA*-Derivat **5.143** in einer Ausbeute von 97%.



Schema 5.37: Synthese und Fluorierung eines *CycloSiFA*-Aldehyds **5.142**.

Die Synthese einer Maleimid-funktionalisierten Verbindung, die Reaktivität gegenüber Thiolen besitzt, gestaltete sich als sehr schwierig. Typischerweise können Maleimide aus primären Aminen und Maleinsäureanhydrid gewonnen werden. Dabei entsteht jedoch intermediär eine Carbonsäure, die erst bei höheren Temperaturen zum Maleimid reagiert.^[246] Da diese Bedingungen das Risiko einer Ringöffnung des Azasilols bargen, wurden alternative Synthesewege getestet. In Schema 5.38 sind Bedingungen einer MITSUNOBU-Reaktion und einer CuAAC dargestellt.

^[246] E. Dolci, V. Froidevaux, C. Joly-Duhamel, R. Auvergne, B. Boutevin, S. Caillol, *Polym. Rev.* **2016**, *56*, 512–556.



Schema 5.38: Testreaktionen zur Darstellung Maleimid-funktionalisierter *CycloSiFA*-Bausteine.

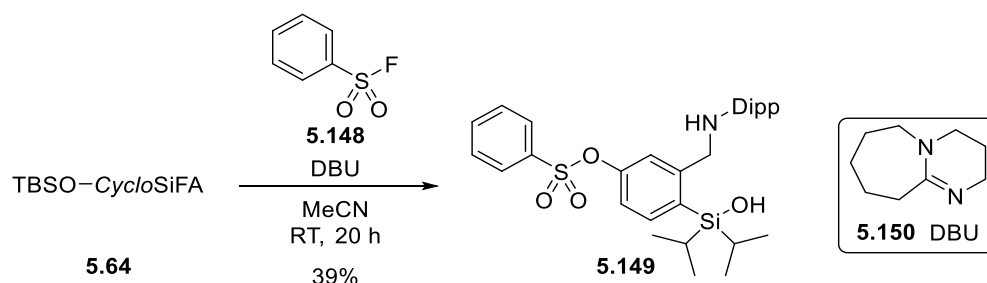
In der MITSUNOBU-Reaktion wurde das Hydroxyethylmaleimid **5.144** als Kopplungskomponente verwendet. Alle Reagenzien wurden mit drei Äquivalenten relativ zum SiFA-Vorläufer **5.65** eingesetzt. Nach 19 Stunden Reaktionszeit konnte das gewünschte Maleimid nicht isoliert werden. Stattdessen konnte neben der Substitution zusätzlich eine MICHAEL-Addition von Triphenylphosphin an das Maleimid beobachtet werden, aus der ein stabiles Phosphor-Ylid **5.145** resultierte, das auch eine säulenchromatographische Reinigung auf Aluminiumoxid überstand. Das Produkt konnte in einer Ausbeute von 40% isoliert und NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Wahrscheinlich kam es durch die Anwesenheit eines Überschusses des Phosphins ohne das Kupplungsreagenz DIAD zu Beginn der Reaktion zunächst zur Addition und erst danach zur Kupplung an das *CycloSiFA*-Phenol. Obwohl durch entsprechende Reaktionen schon erfolgreich Maleimide in Moleküle eingeführt wurden, finden sich auch Beispiele, in denen sich aus Maleimiden und Phosphinen spontan stabile Ylide bildeten. Diese können in Wittig-Reaktionen mit Aldehyden oder Sulfensäuren (R-S-OH) zur Reaktion gebracht werden und ermöglichen sogar die Biokonjugation an Proteine unter *in vitro*-Bedingungen.^[247] Ebenfalls ist es möglich,

^[247] a) G. Brackman, A. A. Al Quntar, C. D. Enk, I. Karalic, H. J. Nelis, S. Van Calenbergh, M. Srebnik, T. Coenye, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 660–667; b) R. W. Hartmann, M. Pijnappel, J. Nilvebrant, H. R. Helgudottir, A. Asbjarnarson, G. A. Traustadottir, T. Gudjonsson, P.-Å. Nygren, F. Lehmann, L. R. Odell, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 10417–10423; c) Y. Shi, L. Fu, J. Yang, K. S. Carroll, *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 1140–1150.

die Reaktionsprodukte der WITTIG-Reaktion in einer zweiten Reaktion mit Thiolen umzusetzen, um eine zeitgleiche Markierung mit zwei verschiedenen molekularen Sonden zu erzielen. Dabei findet eine MICHAEL-Addition an das α , β -ungesättigte Keton des WITTIG-Produkts statt.^[248]

Als Alternative zur MITSUNOBU-Reaktion wurde zur Darstellung eines Maleimids die CuAAC zwischen dem CycloSiFA-Azid **5.101** und *N*-Propargylmaleimid **5.146** durchgeführt. Aufgrund der schlechten Löslichkeit des Alkyls musste die Reaktion in DMF statt Acetonitril durchgeführt werden. Jedoch konnte das Reaktionsprodukt **5.147** nach der Reinigung nur stark verunreinigt erhalten werden, sodass eine Quantifizierung nicht möglich war. In den NMR-Spektren konnten die Signale nicht zweifelsfrei zugeordnet werden. Ein eindeutiger Nachweis zur Produktbildung war deshalb nur massenspektrometrisch möglich.

Als nächstes wurde die Fähigkeit zum Sulfonyl-Fluorid-Austausch (SuFEx) des TBS-geschützten CycloSiFA-Phenols **5.64** in Anlehnung an die Reaktionen von MOSES *et al.* getestet.^[249] Dabei wurde als Reaktionspartner das strukturell einfache Benzolsulfonsäurefluorid **5.148** gewählt, das in äquimolarer Menge zugegeben wurde. Als katalytisch aktive, nicht nucleophile Base wurden 20 mol% Diazabicycloundecen **5.150** (DBU) zugesetzt (Schema 5.39).



Schema 5.39: Versuchter Sulfonyl-Fluorid-Austausch zwischen dem TBS-geschützten CycloSiFA-Phenol **5.64** und Benzolsulfonsäurefluorid **5.148**.

Der Sulfonyl-Fluorid-Austausch unter Bildung des Produkts und TBS-Fluorid fand bei der Reaktion statt. Allerdings trat zeitgleich eine Öffnung und Hydrolyse des Azasilol-Ringes ein. Diese muss durch die anwesenden Fluoridionen ausgelöst worden sein, wobei die Hydrolyse

^[248] S. Parmar, S. P. Pawar, R. Iyer, D. Kalia, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14926–14929.

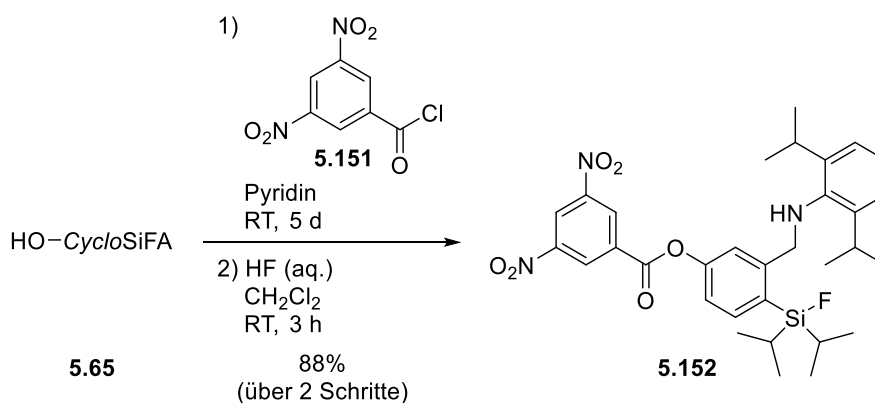
^[249] C. J. Smedley, G. Li, A. S. Barrow, T. L. Gialelis, M.-C. Giel, A. Ottonello, Y. Cheng, S. Kitamura, D. W. Wolan, K. B. Sharpless, J. E. Moses, *Angew. Chem.* **2020**, 132, 12560–12569; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12460–12469.

während der säulenchromatographischen Reinigung auf Aluminiumoxid eintrat. Das substituierte Silanol **5.149** konnte in einer Ausbeute von 39% erhalten werden.

Die Einführung von *Linkern* mit einem Sulfonylfluorid als funktionelle Gruppe gelang ebenfalls nicht. Somit kann gesagt werden, dass sich die *CycloSiFA*-Verbindungen nicht für die SuFEx-Click-Chemie eignen.

Kristallisation und Molekülstrukturen substituierter Markierungsvorläufer

Es folgten Reaktionen zur Derivatisierung, um kristalline *CycloSiFA*-Derivate und die [¹⁹F]fluorierten Verbindungen mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse zu untersuchen. Da die Kristallisation der substituierten *CycloSiFA*-Derivate mit Ausnahme des Phenols **5.65** und vor allem der geöffneten Produkte bisher nicht möglich war, wurden zur Kopplung etablierte, zuverlässig kristallisierende Verbindungen gewählt. Zuvor durchgeführte Versuche zur Erzeugung von Einkristallen, wie die Synthese von Hydrochloriden des Amins oder der *slow-evaporation* von Lösungen der Analyten in unterschiedlichen Lösungsmittelgemischen führten nicht zum Erfolg. Deshalb wurde zunächst versucht, einen 3,5-Dinitrobenzoesäure-Ester **5.152** zu erhalten. Die Reaktionen sind in Schema 5.40 abgebildet.



Schema 5.40: Zweistufige Synthese des 3,5-Dinitrobenzoesäure-Esters **5.152**.

Im ersten Reaktionsschritt wurde das Phenol **5.65** mit dem Benzoesäurechlorid **5.151** (5.0 Äq.) in trockenem Pyridin im Rahmen einer EINHORN-Acylierung umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von fünf Tagen konnte das substituierte Rohprodukt erhalten werden, das im Anschluss gleich einer Fluorierung mit sechs Äquivalenten konz. Fluorwasserstoffsäure unterzogen wurde. Da die Kontrolle des Reaktionsfortschritts im Produktgemisch nicht möglich war, wurde die Reaktion zur garantierten Vervollständigung drei Stunden gerührt. Nach

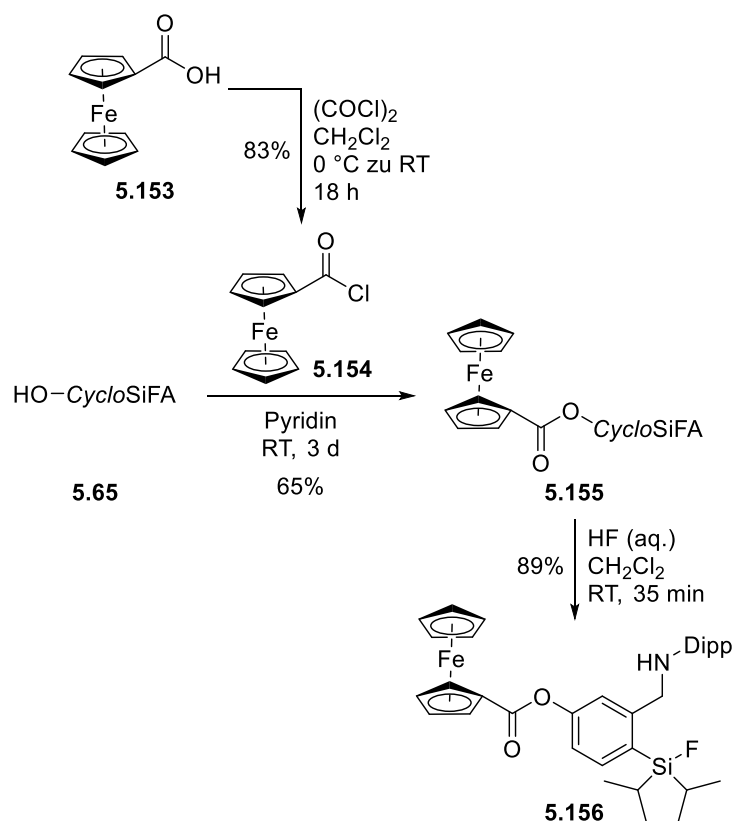
säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel wurde das Fluorsilan **5.152** in einer Ausbeute von 88% über zwei Schritte erhalten.

Entstehende HCl im ersten Reaktionsschritt wurde vom Pyridin gebunden und konnte nicht zu einer Öffnung des *CycloSiFA*-Azasilols führen. Die Reinigung des Rohprodukts war nicht möglich, da Kieselgel das 1,2-Azasilol öffnet und basisches Aluminiumoxid zu einer Esterhydrolyse führte. Neutrales Aluminiumoxid war zum Zeitpunkt der Reaktion nicht vorhanden, könnte aber für eine erfolgreiche Isolierung des Reinstoffes nach dem ersten Reaktionsschritt verwendet werden.

Wider Erwarten handelte es sich bei der fluorierten Verbindung um eine hochviskose, orangegelbe Paste, die selbst nach monatelanger Lagerung nicht kristallisierte. Somit musste eine andere Komponente in der Kopplungsreaktion getestet werden. Die Wahl fiel auf die Synthese eines Ferrocencarbonsäureesters, der die Kristallisation von nur schwer kristallisierbaren Verbindungen ermöglichen sollte (Schema 5.41).^[250]

Dabei wurde zunächst das Carbonsäurechlorid **5.154** aus der Carbonsäure **5.153** gebildet. In der Reaktion wurden neun Äquivalente Oxalylchlorid eingesetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt **5.154** konnte durch Entfernung der flüchtigen Bestandteile und Extraktion mit *n*Pentan in einer Ausbeute von 83% erhalten werden.

^[250] P. M. Holstein, J. J. Holstein, E. C. Escudero-Adán, O. Baudoin, A. M. Echavarren, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1321–1329.



Schema 5.41: Darstellung von Ferrocencarbonsäureestern um eine kristalline *CycloSiFA*-Verbindung **5.155** und eine kristalline fluorierte Verbindung **5.156** zu erhalten.

Die nachfolgende EINHORN-Acylierung mit zwei Äquivalenten des Säurechlorids lieferte nach drei Tagen das Substitutionsprodukt **5.155** in einer Ausbeute von 65%. Da hier wieder neutrales Aluminiumoxid zur Verfügung stand, war eine Reinigung des Rohprodukts möglich. Die Fluorierung des *CycloSiFA*-Derivats ergab den fluorierten Ester **5.156** nach 35 Minuten in einer Ausbeute von 89%. Da beide Verbindungen in Form eines kristallinen Feststoffs vorlagen, gelang es Einkristalle zu züchten, sodass die Bestimmung der Molekülstrukturen erfolgen konnte. Beide Verbindungen wurde mit $\text{Cu}_{K\alpha}$ -Strahlung gemessen.

Das CycloSiFA-Derivat **5.155** kristallisierte in der monoklinen Raumgruppe $P2_1$ mit zwei Formeleinheiten pro Elementarzelle (Abbildung 5.11).

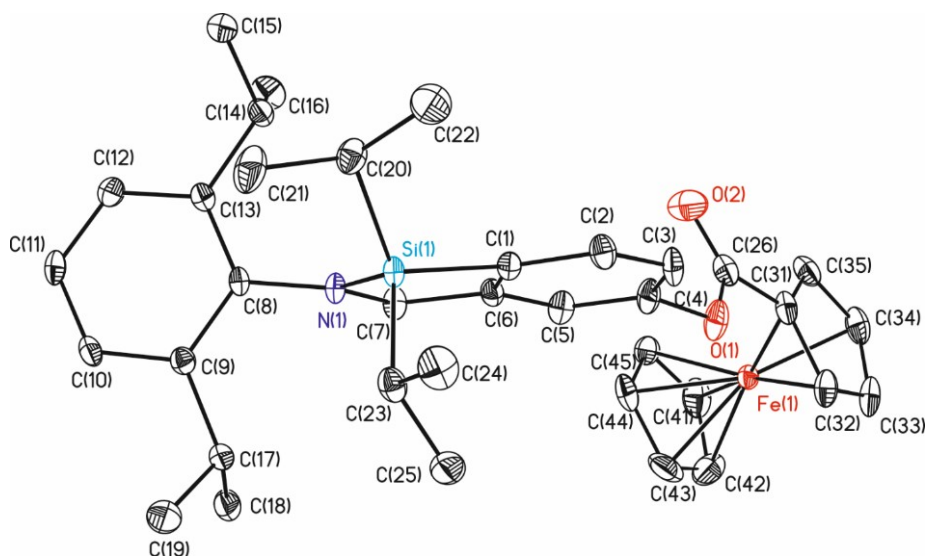


Abbildung 5.11: Molekülstruktur der CycloSiFA-Verbindung **5.155**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die geometrischen Parameter um das Siliciumatom der CycloSiFA-Verbindung **5.155** sind vergleichbar mit denen des CycloSiFA-Phenols **5.65**. Die Bindungswinkel am Siliciumatom weichen stark von einer idealen tetraedrischen Geometrie ab. So beträgt etwa der N(1)–Si(1)–C(1)-Winkel $91.96(10)^\circ$, wobei der C(1)–Si(1)–C(20)-Winkel $116.70(11)^\circ$ beträgt. Hier findet sich ebenfalls eine nicht spiegelbildliche Anordnung der Isopropylgruppen am Siliciumatom zueinander sowie die leichte Neigung des Dipp-Substituenten in Richtung einer Molekülseite. Weitere ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 5.2 dargestellt.

Tabelle 5.2: Ausgewählte Bindungsparameter des CycloSiFA-Derivats **5.155**.

Bindungslängen d [Å]		Bindungswinkel \angle [°]	
Si(1)–N(1)	1.740(2)	C(1)–Si(1)–C(23)	108.93(11)
Si(1)–C(1)	1.864(2)	N(1)–Si(1)–C(20)	112.01(11)
Si(1)–C(20)	1.890(3)	N(1)–Si(1)–C(23)	113.01(5)
Si(1)–C(23)	1.894(3)	C(20)–Si(1)–C(23)	112.83(11)
		C(7)–N(1)–Si(1)	114.62(15)
		C(6)–C(7)–N(1)	107.89(19)
		C(1)–C(6)–C(7)	116.2(2)
		Si(1)–C(1)–C(6)	108.12(17)

Ein Bild durch ein Polarisationsmikroskop der erhaltenen Kristalle des fluorierten [¹⁹F]SiFA-Esters **5.156** bei der Probenvorbereitung ist in Abbildung 5.12 abgebildet.

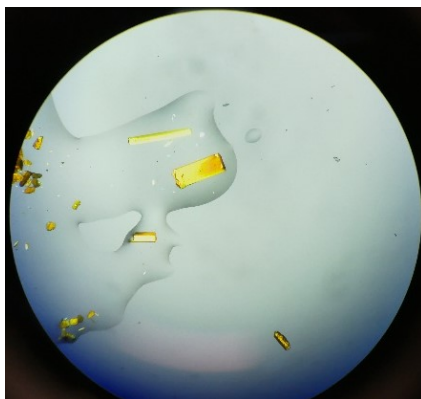


Abbildung 5.12: Verwendete Kristalle des SiFA-Esters **5.156** unter einem Polarisationsmikroskop während der Probenvorbereitung.

Die erhaltene Molekülstruktur ist in der nachfolgenden Abbildung 5.13 gezeigt. Dabei kristallisierte das Fluorsilan in der triklinen Raumgruppe *P*-1 mit zwei Formeleinheiten pro Elementarzelle.

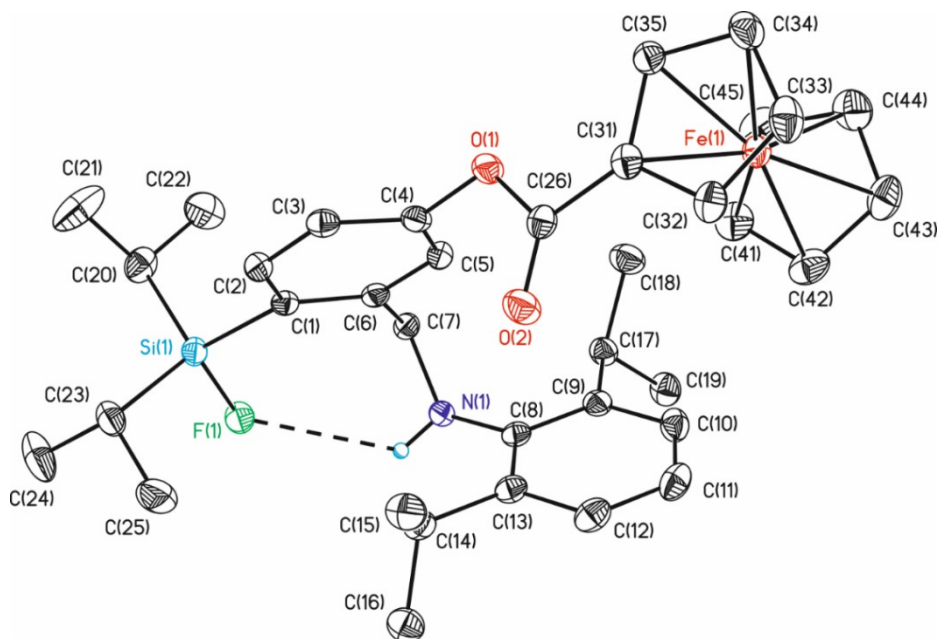


Abbildung 5.13: Molekülstruktur des geöffneten [¹⁹F]SiFA-Esters **5.156**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die geometrischen Parameter am Siliciumatom entsprechen durch die Ringöffnung des fünfgliedrigen Azasilols nun in etwa denen einer idealen tetraedrischen Geometrie. Die Bindungswinkel am Siliciumatom liegen zwischen 106.78(6)° für $\angle F(1)-Si(1)-C(23)$ und 112.01(8)° für $\angle C(20)-Si(1)-C(23)$. Der sterisch anspruchsvolle Dipp-Substituent hat sich von der SiFA-Einheit in Richtung des freien Raumes weggedreht. Zwischen dem Amin-

Wasserstoffatom und dem Fluoratom kommt es zur Ausbildung einer langen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung mit einer Distanz von $d(\text{N}(1)\text{--H}(1\text{A})\cdots\text{F}(1)) = 2.59(2)$ Å. Dies könnte auf eine vergleichsweise schwache Interaktion beider Moleküle hindeuten. Weitere ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 5.3 dargestellt.

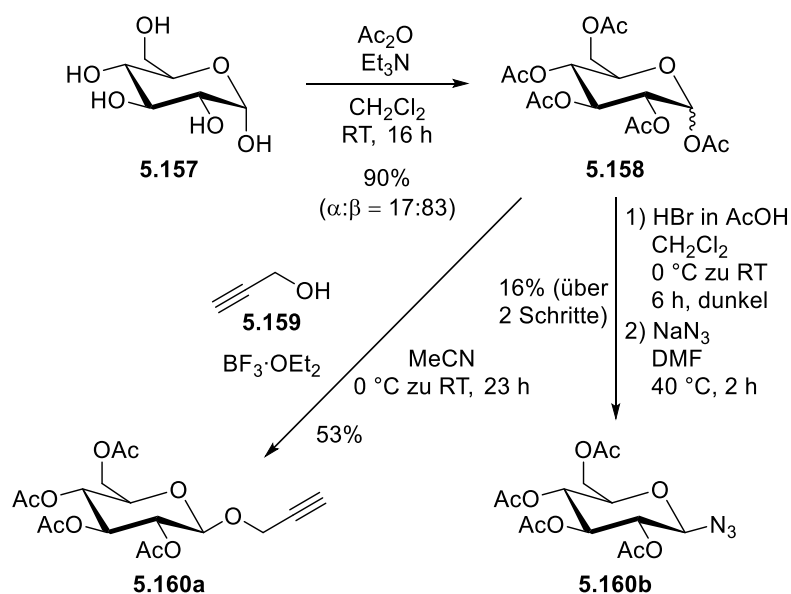
Tabelle 5.3: Ausgewählte Bindungsparameter des geöffneten SiFA-Derivats **5.156**.

Bindungslängen d [Å]		Bindungswinkel \angle [°]	
Si(1)–F(1)	1.6155(9)	C(1)–Si(1)–C(23)	110.46(7)
Si(1)–C(1)	1.8748(15)	F(1)–Si(1)–C(20)	108.69(7)
Si(1)–C(20)	1.8686(18)	F(1)–Si(1)–C(1)	108.07(6)
Si(1)–C(23)	1.8653(17)	C(20)–Si(1)–C(1)	110.66(7)
		C(6)–C(7)–N(1)	115.77(12)
		C(1)–C(6)–C(7)	123.36(13)
		Si(1)–C(1)–C(6)	125.83(11)

Biokonjugation der Markierungseinheiten an biologisch aktive Moleküle

Das Ziel bei den folgenden Reaktionen war die Synthese von Biokonjugaten mit biologisch aktiven Verbindungen. Da auch die Substitution an Zuckermoleküle getestet werden sollten, mussten diese zunächst synthetisiert werden. Es sollten Click-fähige Verbindungen entstehen, die zusätzlich noch ein Tosylat für weitere Funktionalisierungen enthielten. Die bifunktionalisierten Monosaccharide wurden ausgehend von α -D-Glucose **5.157** von DANIEL LUFT nach Vorschriften von WIEGAND hergestellt (Schemata 5.42 und 5.43).^[251]

^[251] A. Wiegand, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2018**.



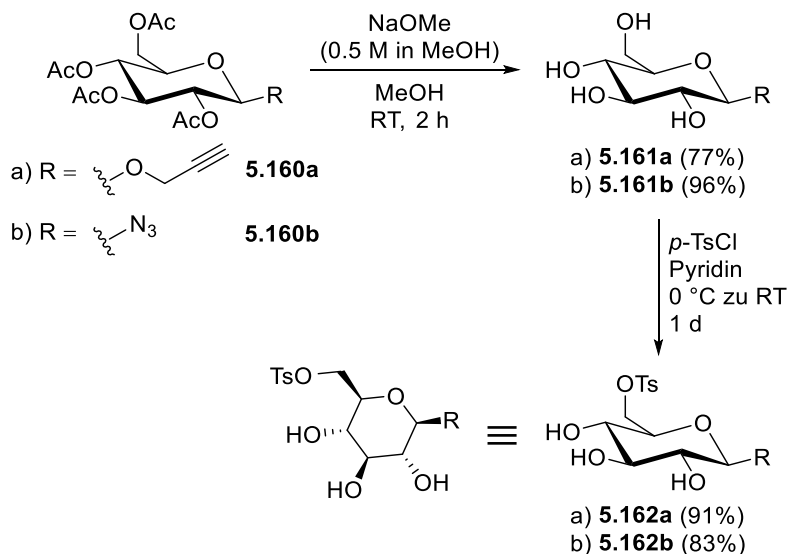
Schema 5.42: Synthese peracetylierter Glucose-Derivate.

Im erstem Schritt wurde die Ausgangsverbindung **5.157** per-*O*-acetyliert, um die Hydroxygruppen zu maskieren. Dabei wurde ein Überschuss von zehn Äquivalenten Essigsäureanhydrid und 12 Äquivalenten Triethylamin verwendet. Das vollständig geschützte Produkt **5.158** wurde in einer Ausbeute von 90% in einem 17:83-Gemisch aus α - und β -Anomer erhalten.

Für die Synthese eines Alkins wurde das Produkt anschließend mit der LEWIS-Säure $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ und Propargylalkohol **5.159** umgesetzt. Dabei diente ein Überschuss der Säure zur Aktivierung der Schutzgruppe am anomeren Zentrum des Zuckermoleküls und ermöglichte den nucleophilen Angriff des Alkohols. Der Propargylether **5.160a** konnte als β -Anomer in einer Ausbeute von 53% erhalten werden.

Die Einführung eines Azids lief über zwei Schritte ab. Zunächst wurde der peracetylierte Zucker **5.158** am anomeren Zentrum bromiert, um eine gute Abgangsgruppe einzuführen. Dafür wurde eine Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure verwendet. Bei dieser Reaktion kann mechanistisch nur das α -Anomer gebildet werden. Die Reaktion wurde im Dunkeln durchgeführt, da das Produkt lichtempfindlich ist. Deshalb wurde das Rohprodukt im Anschluss direkt einer nucleophilen Substitution mit Natriumazid in DMF unterzogen, bei der durch Inversion der Konfiguration das β -anomere Azid **5.160b** in einer Ausbeute von 16% isoliert werden konnte. Vermutlich kann die Ausbeute durch längere Reaktionszeiten etwas verbessert werden.

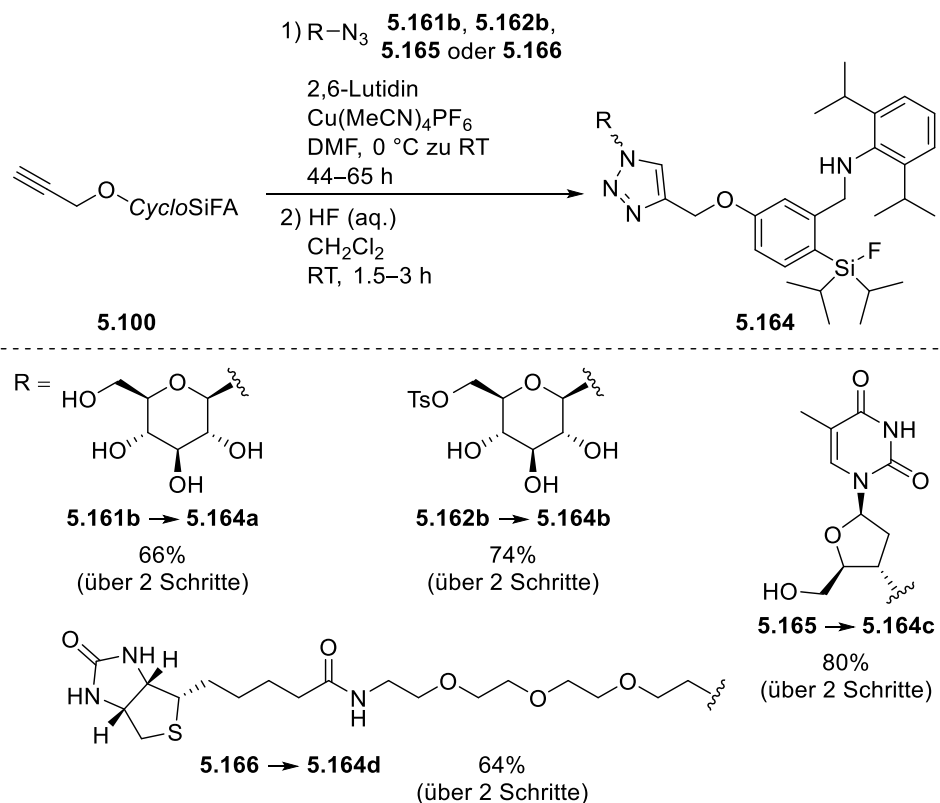
Zur Bifunktionalisierung der Zuckerderivate fehlten noch eine Deacetylierung sowie die Tosylierung des primären Alkohols. Die Reaktionen sind in Schema 5.43 dargestellt.



Schema 5.43: Synthese Alkin- und Azid-funktionalisierter Glucose-Tosylate **5.162a** und **5.162b**.

Für die Entschützungen wurde eine Lösung von Natriummethanolat in Methanol benutzt, die Ausbeuten von 77% (Alkin **5.161a**) und 96% (Azid **5.161b**) ermöglichte. Die Tosylierung der reaktiveren primären Hydroxygruppen unter Standardbedingungen mit 1.3 Äquivalenten p -TsCl lieferte die Monotosylate **5.162a** und **5.162b** in Ausbeuten von 83% respektive 91%.

Anschließende Substitutionsreaktionen mit dem *CycloSiFA*-Phenol **5.65** zur Erzeugung der Biokonjugate waren nicht erfolgreich. Es kam zur Bildung unterschiedlichster Nebenprodukte und eine getrennte Elution von einer Aluminiumoxid-Säule war mit klassischen Elutionsgemischen, wie zum Beispiel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1, nicht erfolgreich. Alternativ wurde deshalb der Weg über die Bindungsbildung durch CuAAC gewählt. Im Produkt wäre dann noch das Tosylat vorhanden, das sich als reaktive funktionelle Gruppe für Folgereaktionen eignet. Um eventuelle Probleme bei der säulenchromatographischen Trennung zu umgehen, wurden die Rohprodukte dieser Testreaktionen allesamt fluoridiert und auf Kieselgel gereinigt. Die erste Reaktion zwischen dem Zucker-Alkin **5.162a** und dem *CycloSiFA*-Azid **5.101** ist in Schema 5.44 abgebildet.



Schema 5.45: Weitere Biokonjugate aus dem *CycloSiFA*-Alkin **5.100** durch CuAAC.

Das Produkt **5.164a** mit dem nicht tosylierten Zucker **5.161b** wurde in einer Ausbeute von 66% über zwei Schritte isoliert. Dieses stellt das einfachste fluoridierte *CycloSiFA*-Analogon von [¹⁹F]FDG dar, dem meistgenutzten *Radiotracer* in der Positronen-Emissions-Tomographie, der zur Darstellung des Glucosestoffwechsels im gesamten Körper eingesetzt wird.

Das monotosylierte Triazol **5.164b** war in einer Ausbeute von 74% erhältlich. Dieses besaß trotz zweifacher Säulenchromatographie jedoch nur eine Reinheit von 88% und war verunreinigt mit 10% des Zucker-Edukts **5.162b** sowie 2% DMF. Die mögliche Anwendung dieser Verbindung wäre analog zum Produkt **5.163** vor allem ein Einsatz als hydrophilerer Markierungsvorläufer.

Das Azidothymidin-Derivat **5.164c** ergab eine Ausbeute von 80% über zwei Schritte. Es bildete einen Feststoff, der im Rahmen dieses Projektes jedoch nicht in die Form messbarer Einkristalle überführt werden konnte. AZT wird in der Medizin bei der antiretroviralen Kombinationstherapie einer HIV-I-Infektion eingesetzt. Als Klasse der nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) könnte es zur Darstellung der Progression der Erkrankung eingesetzt werden.

Das PEGylierte [^{19}F]SiFA-Biotin-Konjugat **5.164d** war in einer Ausbeute von 64% über zwei Schritte isolierbar. Durch den Polyethylenglycol-*Spacer* wird die Löslichkeit der Verbindung im wässrigen Medium erhöht. Das Biotin-Derivat könnte sich im Rahmen des *Pretargetings* für eine Vielzahl an Bildgebungen eignen. Dabei werden in einem ersten Schritt mit Avidin- oder Streptavidin modifizierte Antikörper in den Organismus eingeführt. Nach erfolgter Verteilung im Gewebe, die je nach untersuchtem Stoffwechselprozess auch mehrere Tage dauern kann, könnte das ^{18}F -markierte Biotin-SiFA-Konjugat **5.164d** appliziert werden. Da beide Avidine eine enorme Affinität für Biotin aufweisen, wird der *Radiotracer* an den zuvor definierten Positionen immobilisiert, sodass eine Bildgebung dieser Areale möglich wäre.^[253] Auch Cyclodextrine könnten sich durch die Bildung von Wirt-Gast-Komplexen für ähnliche Bildgebungen eignen, wobei diese Anwendung wohl auf *in vitro*-Verwendungen begrenzt wäre.^[254] Als Beispiel für eines der Biokonjugate ist das ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrum des Biotin-Derivats **5.164d** in Abbildung 5.14 dargestellt.

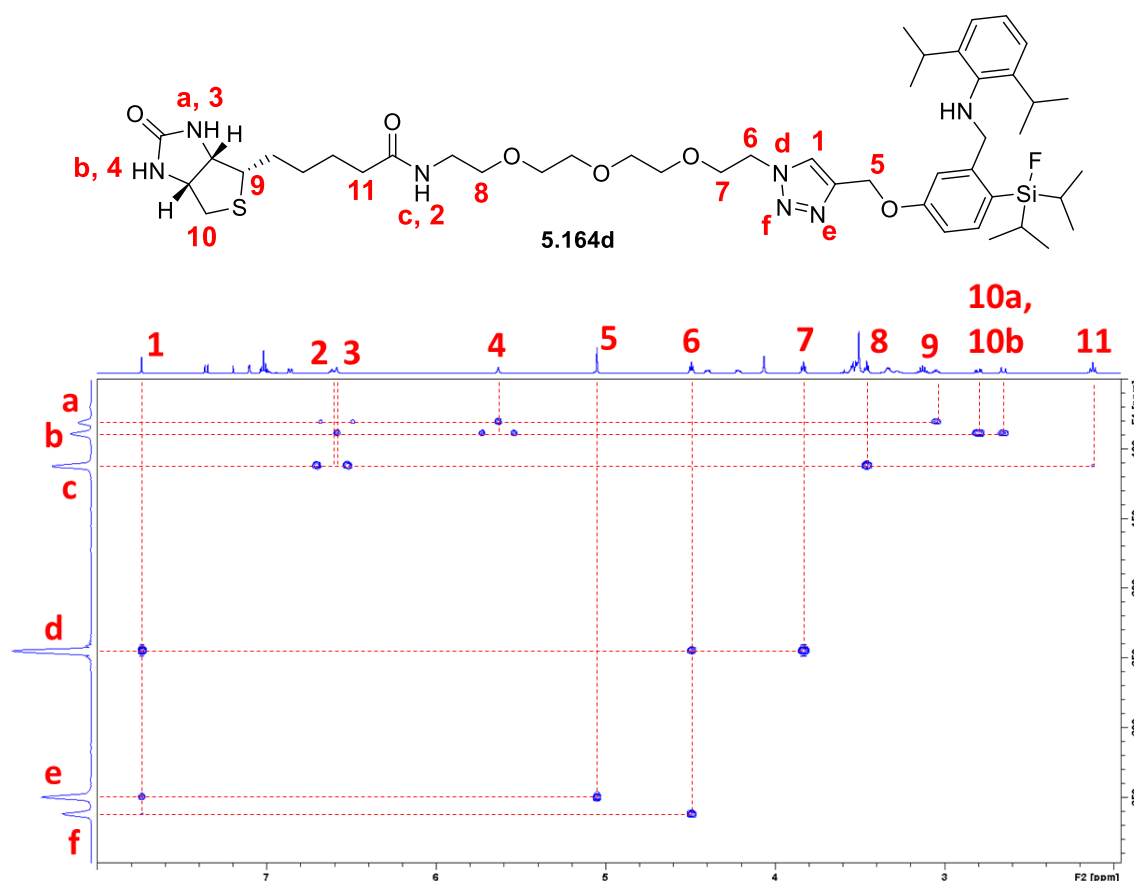


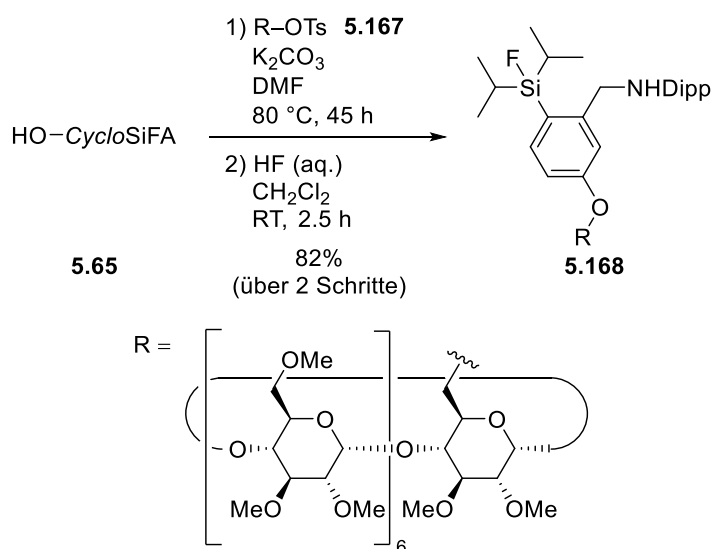
Abbildung 5.14: Struktur und ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrum des Biotin-Konjugats **5.164d** mit Signalzuordnung.

^[253] a) S. M. Larson, J. A. Carrasquillo, N.-K. V. Cheung, O. W. Press, *Nat. Rev. Cancer* **2015**, *15*, 347–360; b) R. M. Sharkey, H. Karacay, T. M. Cardillo, C.-H. Chang, W. J. McBride, E. A. Rossi, I. D. Horak, D. M. Goldenberg, *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 7109s–7121s.

^[254] H. Zheng, N. Song, X. Li, Q. Jia, *Analyst* **2017**, *142*, 4773–4781.

Darin sind alle Stickstoffatome mit Ausnahme des Dipp-substituierten zu erkennen. Die Signale **a** und **b** sind dem substituierten Harnstoff im Biotin zuzuordnen. Dabei wechselwirkt das Atom **a** über drei Bindungen mit dem Harnstoff-Proton **4** und der CH-Gruppe **9**. In der gleichen Weise sind die Wechselwirkungen über drei Bindungen zwischen dem Stickstoffatom **b** und dem Harnstoff-Proton **3** sowie den beiden diastereotopen Wasserstoffatomen an Position **10**. Das amidische Stickstoffatom **c** zeigt eine starke Korrelationen über drei Bindungen mit der CH₂-Gruppe **8**, sowie eine sehr schwache mit der an Position **11**. Alle drei bisher genannten Stickstoffatome zeigen außerdem Kopplungen zu den an ihnen über eine Bindung gebundenen Wasserstoffatomen als doppelte Resonanzen. Diese Signale stellen HMQC-Artefakte (*heteronuclear multiple quantum correlation*) dar, die im HMBC-Spektrum nicht vollständig unterdrückt werden können. Die übrigen drei Signale **d**, **e** und **f** gehören zum 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazol und zeigt das gleiche Kopplungsmuster, das bei der Testreaktion mit Benzylazid in Verbindung **5.109a** (Abbildung 5.7) beschrieben wurde. Die einzigen Wechselwirkungen, die strukturbedingt hinzukamen, sind die Signale **d/7** sowie das sehr schwach ausgeprägte Signal **f/1**.

Eine Testreaktion zur Synthese eines Cyclodextrin-Konjugats durch nucleophile Substitution war ebenfalls erfolgreich. Dafür wurde das CycloSiFA-Phenol **5.65** mit dem permethylierten β -Cyclodextrin-Tosylat **5.167** (PM- β -CD-OTs) umgesetzt, das von LAURA SASSENSCHIEDT zur Verfügung gestellt wurde (Schema 5.46).



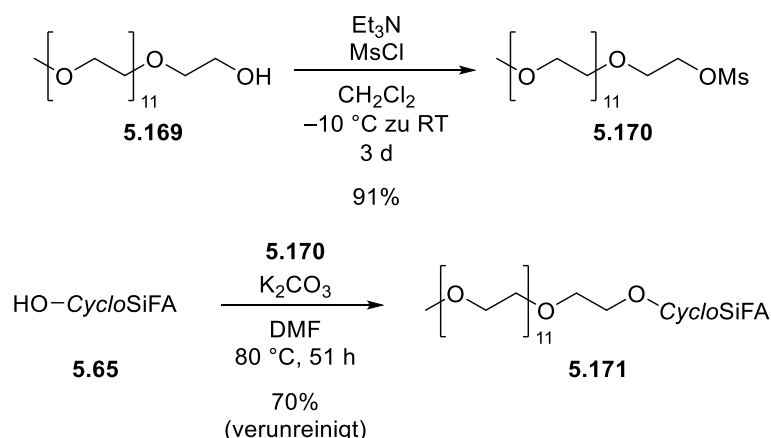
Schema 5.46: Synthese eines permethylierten β -Cyclodextrin-Konjugats **5.168**.

Im ersten Reaktionsschritt wurde ein großer Überschuss des Phenols **5.65** von vier Äquivalenten eingesetzt, damit mögliche Wirt-Gast-Komplexe die Reaktion nicht behindern.

Mit sechs Äquivalenten Kaliumcarbonat und nachfolgender Fluorierung durch einen großen Überschuss der Fluorid-Quelle von 24 Äquivalenten wurde das gewünschte Produkt **5.168** in einer Ausbeute von 82% isoliert. Der Kohlenhydrat-basierte Markierungsvorläufer sollte eine deutlich erhöhte Wasserlöslichkeit als andere hier dargestellte [¹⁹F]SiFA-Verbindungen besitzen.

Steigerung der Hydrophilie durch kationische *CycloSiFAlin*-Verbindungen

Abschließend folgten Reaktionen zur Synthese weiterer potenziell wasserlöslicher *CycloSiFA*-Derivate, die polare Seitenketten aufweisen. In den ersten Reaktionen wurde versucht, einen mPEG₅₅₀-Substituenten in das Molekül einzubauen, da eine PEGylierung zur Verbesserung der Hydrophilie und Steigerung der Stabilität von Wirkstoffen und Diagnostika eingesetzt werden kann. Als Kupplungspartner wurde eine monofunktionalisierte Verbindung gewählt, die bei Bedarf durch bifunktionalisierte Derivate ersetzt werden könnte. Die Reaktionen sind in Schema 5.47 abgebildet.



Schema 5.47: Darstellung eines PEGylierten *CycloSiFA*-Derivats **5.171** zur Steigerung der Hydrophilie.

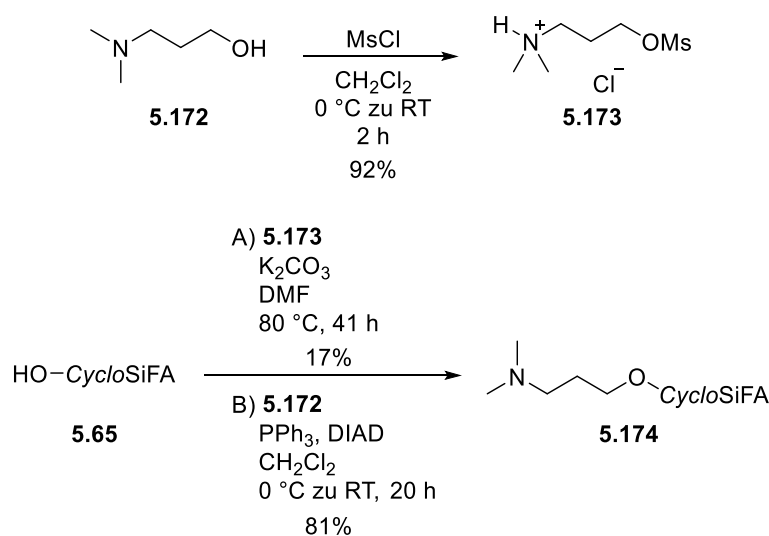
Zunächst musste der Alkohol des Edukts **5.169** in eine geeignete Abgangsgruppe überführt werden. Dazu wurde das Mesylat **5.170** synthetisiert, da das eingesetzte Methansulfonsäurechlorid (MsCl) im Gegensatz zu *p*-TsCl durch Extraktion entfernt werden kann. So entfiel eine aufwändige Reinigung und das Mesylat **5.170** wurde in einer Ausbeute von 91% erhalten.

Eine Substitution unter Standardbedingungen ergab die gewünschte PEGylierte *CycloSiFA*-Verbindung **5.171** in einer Ausbeute von 70%. Dabei waren nach dreimaliger säulenchromatographischer Reinigung noch mPEG₅₅₀-Reste vorhanden, die nicht entfernt

werden konnten. Auch die Verwendung von zwei Äquivalenten des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** verhinderte diese Problematik nicht. Prinzipiell gelingt eine PEGylierung der Verbindungen also, doch sollte der *Linker* nicht zu viele Wiederholungseinheiten besitzen, um eine angemessene Trennung zu ermöglichen.

Die Entwicklung der *SiFAlin*-Bausteine von SCHIRRMACHER *et al.* ermöglichte die Einführung quartärer Ammoniumverbindungen in [¹⁹F]*SiFA*-Derivate, die dadurch eine verbesserte Hydrophilie aufwiesen.^[84b] In einer Übertragung dieses Konzeptes auf die *CycloSiFA*-Verbindungen wurde zunächst ein *N,N*-Dimethylaminopropyl-Substituent eingeführt, der durch verschiedene Alkylierungsmittel in Ammoniumsalze überführt werden könnte. Je nach verwendetem Alkylierungsmittel würde sich eine Bibliothek funktionalisierter *CycloSiFAlin*-Derivate ergeben, die weniger hydrophob sein sollten als die entsprechenden neutralen Verbindungen. Ebenso hätten die Verbindungen ein großes Potenzial kristalline Feststoffe für mögliche Einkristall-Röntgenstrukturanalysen zu bilden.

Die Synthese des *CycloSiFA*-Dimethylamins **5.174** über zwei Reaktionswege ist in Schema 5.48 abgebildet.



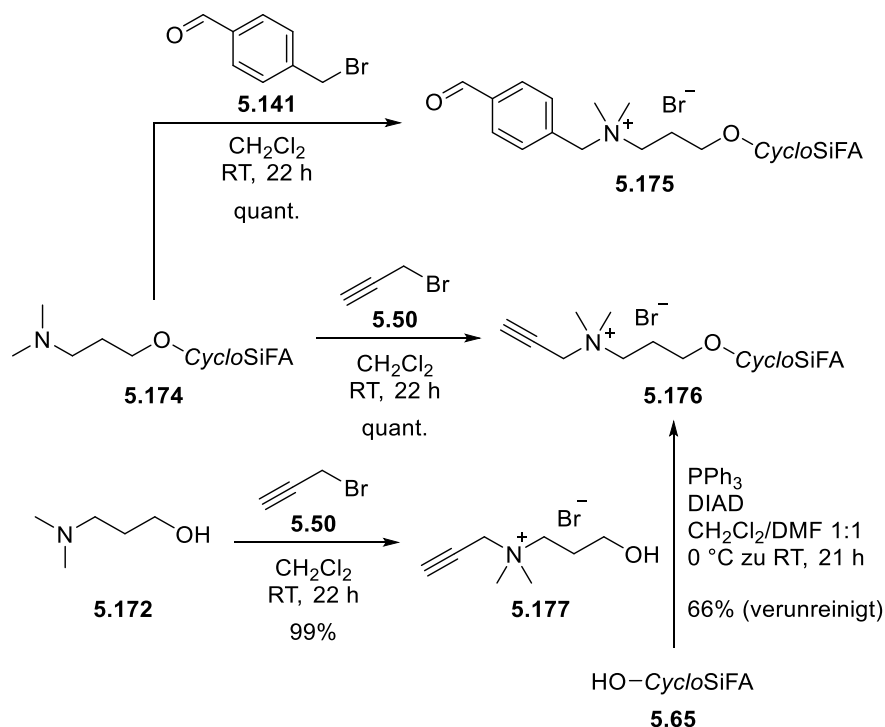
Schema 5.48: Testreaktionen zur Darstellung des *N,N*-Dimethylamin-Derivats **5.174** als Schlüsselverbindung der *CycloSiFAlin*-Verbindungen.

Für den ersten Syntheseweg wurde der tertiäre Aminoalkohol **5.172** mesyliert. Die Zugabe eines Basen-Additivs zur Reaktionslösung war nicht nötig, da der generierte Chlorwasserstoff als Hydrochlorid des basischenamins gebunden wurde. Dies erleichterte die Reinigung, da das Produkt als Feststoff vorlag und alle Reaktionspartner durch Waschen des Rohprodukts abgetrennt werden konnten. Das Salz **5.173** wurde in einer Ausbeute von 92% erhalten. Bei der Substitutionsreaktion zwischen diesem Salz und dem Phenol **5.65** mit

2.6 Äquivalenten Kaliumcarbonat verfestigte sich das Gemisch nach kurzer Zeit zu einem farblosen Gel. Um dieses zu lösen, musste die doppelte Lösungsmittelmenge (6.0 mL/mmol statt 3.0 mL/mmol) verglichen mit den anderen Reaktionen unter ähnlichen Bedingungen zugegeben werden. Dennoch konnte das *CycloSiFA*-Derivat **5.174** nur in einer Ausbeute von 17% nach dreimaliger Säulenchromatographie erhalten werden.

Der Syntheseweg über eine MITSUNOBU-Reaktion sparte einen Reaktionsschritt ein und ergab das Produkt **5.174** in einer Ausbeute von 81% nach kürzerer Reaktionszeit von 20 Stunden und nur einmaliger säulenchromatographischer Reinigung. Alle Reagenzien wurden relativ zum Phenol-Edukt **5.65** mit drei Äquivalenten verwendet.

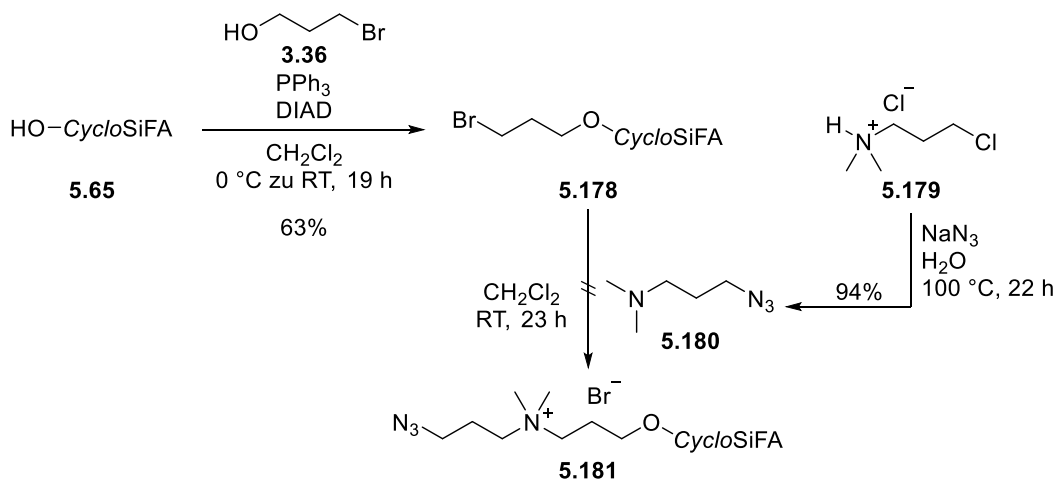
Die Synthese der *CycloSiFAlin*-Verbindungen gestaltete sich als sehr einfach durchführbar. Um weiterhin funktionalisierbare Derivate zu erhalten, wurden als Alkylierungsmittel Propargylbromid **5.50** und 4-Brommethylbenzaldehyd **5.141** eingesetzt. Dabei stellte sich als essenziell heraus, äquimolare Mengen der Edukte einzusetzen, da eine Abtrennung von Verunreinigungen nicht gelang. Weder Säulenchromatographie noch Ausfällen des Produkts aus verschiedenen Lösungsmittelgemischen stellten sich als erfolgreich heraus. Die Reaktionen sind in Schema 5.49 gezeigt.



Schema 5.49: Synthese der Aldehyd- und Alkynyl-funktionalisierten *CycloSiFAlin*-Derivate **5.175** und **5.176**.

Eine Umsetzung mit dem Benzylbromid **5.141** in Dichlormethan ergab nach 22 Stunden bei Raumtemperatur quantitative Ausbeute des *CycloSiFAlin*-Aldehyds **5.175**. Dabei bildete sich bereits nach zwei Stunden Reaktionszeit eine weiße Suspension des Produkts. Zur Produktgewinnung wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt und am Feinvakuum getrocknet. Auf die gleiche Weise war durch eine nucleophile Substitution mit Propargylbromid **5.50** das *CycloSiFAlin*-Alkin **5.176** quantitativ zugänglich. Durch eine MITSUNOBU-Reaktion zwischen dem Phenol **5.65** und dem Alkynyl-Salz **5.177**, das zuvor in einer Ausbeute von 99% hergestellt wurde, konnte das Reaktionsprodukt nur stark verunreinigt isoliert werden. Eine Addition des Alkylierungsmittel an das Stickstoffatom des Azasilol-Motivs konnte, vermutlich aufgrund der sterischen Abschirmung, nicht festgestellt werden.

Zum Abschluss wurde versucht, auch ein *CycloSiFAlin*-Azid **5.181** zu erhalten. Da kein gut verwendbares Azid-substituiertes Alkylierungsmittel vorhanden war, wurde zunächst die Bromalkyl-substituierte *CycloSiFA*-Verbindung **5.178** synthetisiert, die in einer Ausbeute von 63% erhalten werden konnte (Schema 5.50).

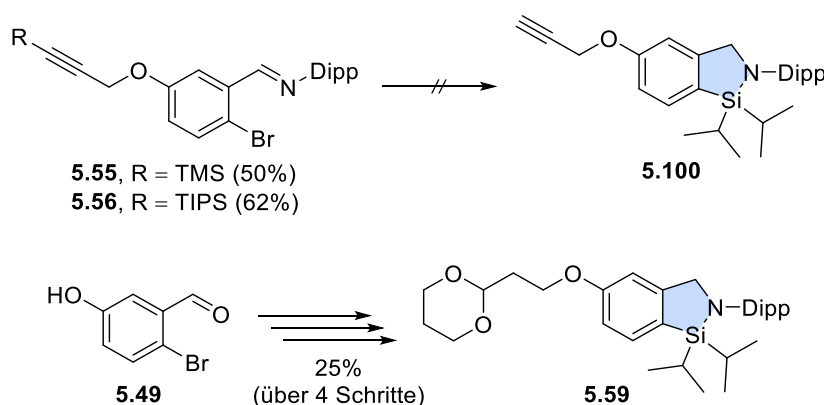


Schema 5.50: Versuchte Synthese eines *CycloSiFAlin*-Azids **5.181**.

Eine Umsetzung mit dem durch nucleophile Substitution gewonnenen Azid **5.180** gelang bei Raumtemperatur in Dichlormethan nicht. Für die erfolgreiche Synthese eines *CycloSiFAlin*-Azids könnte das Lösungsmittel variiert und die Temperatur erhöht werden. Alternativ könnte ein *CycloSiFA*-Benzylbromid, das aus der hydroxymethylierten *CycloSiFA*-Verbindung **5.77** zugänglich wäre, als *SiFA*-Komponente in der Reaktion eingesetzt werden.

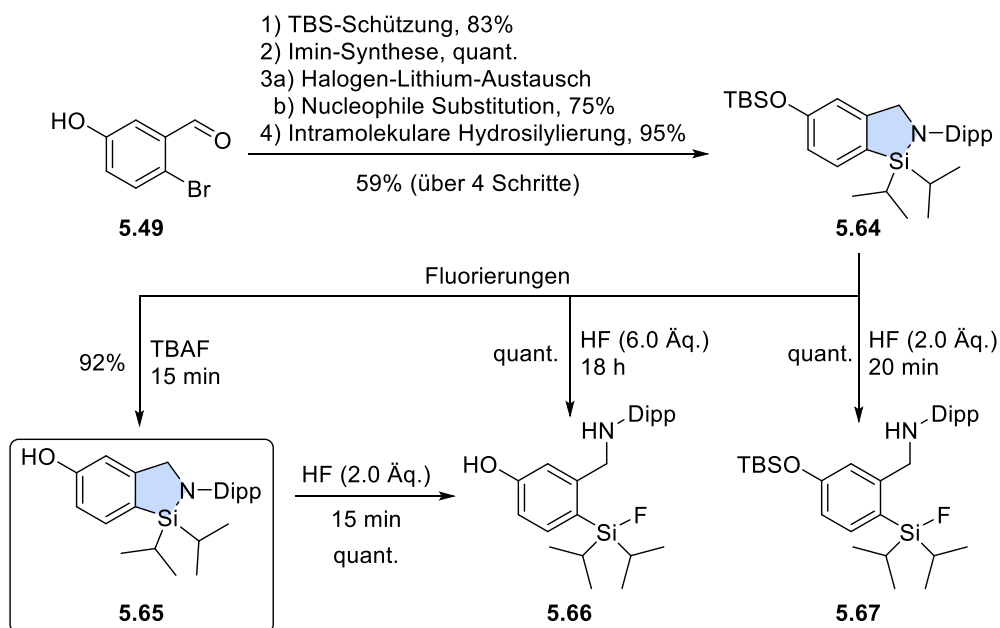
5.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im vierten Projekt der Dissertation wurden funktionalisierte *CycloSiFA*-Derivate synthetisiert, die als Markierungsvorläufer für *Radiotracer* in der Positronen-Emissions-Tomographie verwendet werden könnten. Die Reaktionsplanungen wurden aufbauend auf den Ergebnissen des letzten Kapitels durchgeführt. Dabei wurden viele unterschiedliche Synthesewege und Reaktivitäten der Verbindungen erprobt. In allen Reaktionen mit dem cyclischen 1,2-Azasilol-Motiv wurde die Stabilität evaluiert. Dabei wurden zu Beginn die Synthese eines Alkynyl- oder Aldehyd-funktionalisierten *CycloSiFA*-Derivats durch die Einführung entsprechender *Linker* im ersten Reaktionsschritt erprobt, noch vor dem Aufbau der cyclischen Struktur. Entsprechende Reaktionssequenzen schlugen im Falle des Alkins **5.100** jedoch fehl oder ergaben für den Aldehyd nur eine geschützte Verbindung **5.59**, die nicht ohne Ringöffnung entschützt werden konnte (Schema 5.51).



Schema 5.51: Zuerst erprobte Reaktionssequenz durch direkte Funktionalisierung des Phenols **5.49** vor dem Aufbau des 1,2-Azasilol-Motivs.

Daraufhin wurde ein universeller Syntheseweg zur Darstellung eines *CycloSiFA*-Phenols **5.65** entwickelt, der eine *Late-Stage*-Funktionalisierung ermöglicht und als Ausgangsverbindung für Substanzbibliotheken dienen könnte. Die allgemeine Synthese ist in Schema 5.52 abgebildet.



Schema 5.52: Allgemeines Syntheschema des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** und selektives Fluorierungsverhalten des Vorläufers **5.64**.

Ausgehend von dem TBS-geschützten Derivat **5.64** konnte durch die Anwendung unterschiedlicher Fluorid-Quellen hohe Chemoselektivitäten erreicht werden. Während eine Lösung von TBAF in THF nur den Silylether spaltete (**5.65**), konnte durch den Einsatz von zwei Äquivalenten konzentrierter Fluorwasserstoffsäure eine schnelle Ringöffnung des Silylamins beobachtet werden und der Silylether blieb intakt (**5.67**). Bei Reaktionszeiten von einem Tag und einer größeren Menge des Reagenzes von sechs Äquivalenten reagierten beide Strukturmodelle (**5.66**).

Durch den Erhalt von Einkristallen des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** gelang es, die Molekülstruktur durch Röntgenstrukturanalyse zu erhalten (Abbildung 5.15).

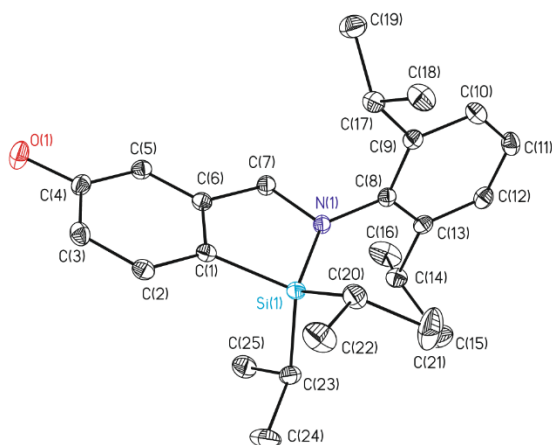
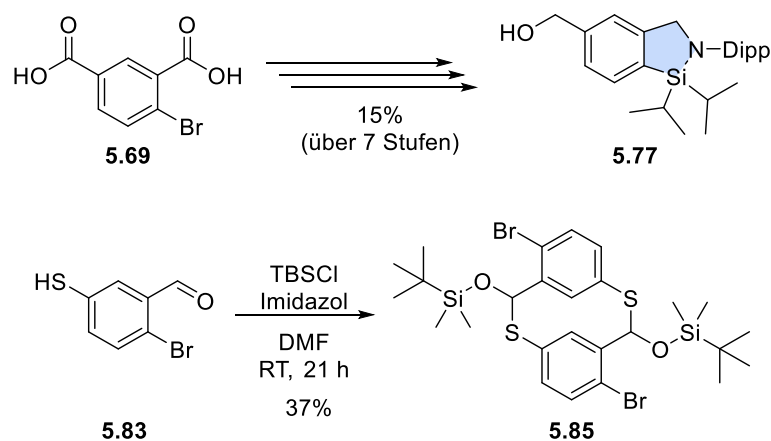


Abbildung 5.15: Molekülstruktur des *CycloSiFA*-Phenols **5.65**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

In der Molekülstruktur zeigten sich einige Besonderheiten. So existierte keine intermolekulare O–H···O-Wasserstoffbrückenbindung, obwohl die Anordnung der Moleküle diese zulassen sollte. Diese Beobachtung konnte durch eine vergleichende Betrachtung der IR-Spektren des kristallinen Produkts und von kristallinem Phenol bestätigt werden. Während das Phenol, das Wasserstoffbrücken im Festkörper ausbildet, eine breite Absorption bei $\tilde{\nu}_{\text{OH}} = 3223 \text{ cm}^{-1}$ zeigte, konnte für die neue Verbindung eine scharfe Absorptionsbande bei $\tilde{\nu}_{\text{OH}} = 3522 \text{ cm}^{-1}$ beobachtet werden, die auf eine freie OH-Gruppe hindeutete. Stattdessen bildete sich ein zentrosymmetrisches *head-to-tail*-Dimer, das durch eine schwache H(1)···center C(11A)/C(12A)-Interaktion stabilisiert wurde. Ein ungewöhnlich kurzer O(1)–O(1A)-Abstand von $d = 2.870(1) \text{ \AA}$ im Kristall ist wohl auf LONDON-dispersive Wechselwirkungen zurückzuführen.

Im Anschluss wurde der Syntheseweg auf Hydroxymethyl-substituierte *CycloSiFA*-Verbindungen und Thiophenole übertragen (Schema 5.53). Während die Darstellung der Hydroxymethyl-substituierten Derivate erfolgreich war und diese mit den phenolischen Verbindungen vergleichbare Reaktivitäten mit Fluoridquellen aufwiesen, konnte die Einführung eines Thiols in die *CycloSiFA*-Struktur nicht realisiert werden.



Schema 5.53: Allgemeine Synthese des Hydroxymethyl-substituierten *CycloSiFA*-Derivats **5.77** und eines *meta*-Thiaphans **5.85**.

Die erfolgreiche Synthese des Thiophenols **5.83** konnte durch eine NEWMAN-KWART-Umlagerung als Schlüsselschritt erfolgen, wobei die nachfolgende TBS-Schützung mit Imidazol in DMF ein bisher unbekanntes substituiertes *meta*-Thiaphan **5.85** als Dimerisierungsprodukt lieferte.

Ausgehend von dem *CycloSiFA*-Phenol **5.65** lag der Fokus auf der Derivatisierung über nucleophile Substitutionen und MITSUNOBU-Reaktionen. Dabei wurden verschiedene *Linker*

synthetisiert und Reaktionswege erprobt und optimiert. Es stellte sich als wichtig heraus, dass die Reaktionen nicht im BRØNSTED-sauren Milieu abliefen, da sonst Ringöffnungen beobachtet werden konnten. Die erfolgreich isolierten CycloSiFA-Derivate, die direkt zur gezielten Reaktion mit funktionellen Gruppen genutzt werden können, sind mit ihren Gesamtausbeuten, ausgehend von dem Phenol **5.49**, in Abbildung 5.16 dargestellt.

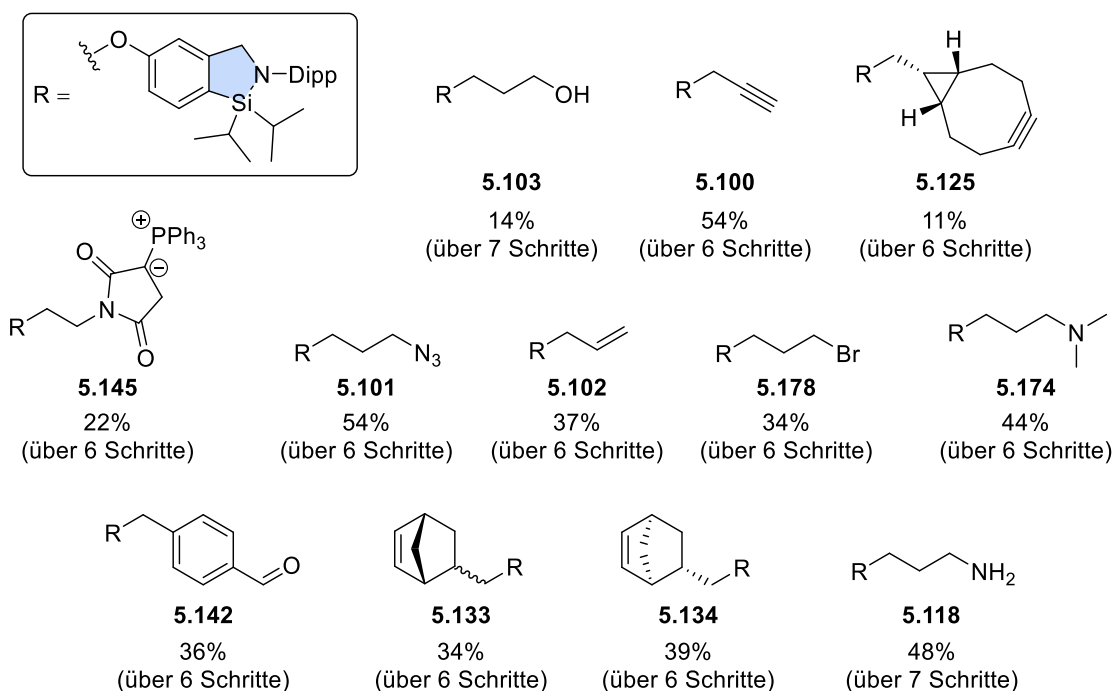


Abbildung 5.16: Bibliothek erfolgreich synthetisierter funktionalisierter CycloSiFA-Verbindungen, die sich für Kupplungsreaktionen eignen.

Die Derivate ermöglichen oftmals selektive Reaktionen mit unterschiedlichsten funktionellen Gruppen unter bioorthogonalen Bedingungen. Einige Beispielreaktionen mit verschiedenen Reaktionspartnern konnten ebenfalls gezeigt werden, zum Beispiel in kupferkatalysierten, rutheniumkatalysierten, oder ringspannungsinduzierten Azid-Alkin-Cycloadditionen, sowie der IEDDA-Reaktion. Die Produktcharakterisierung erfolgte dabei häufig durch ¹H-¹⁵N-HMBC-NMR-Spektroskopie und das 1,2-Azasilol-Motiv blieb intakt. Weitere Reaktionen, in denen das cyclische Strukturmotiv intakt blieben, umfassen nucleophile Substitutionen, MITSUNOBU-Reaktionen, Umsetzungen mit nicht aciden Fluoridquellen, die CuAAC in wässrigem Medium, STAUDINGER-Reaktionen, Hydrazinolyse, EINHORN-Acylierungen und die Bildung von quartären Ammoniumsalzen. Ringöffnungen konnten bei Reaktionen im BRØNSTED-sauren Milieu, bei einer hydrogenolytischen Reduktion und in Sulfonyl-Fluorid-Austauschen beobachtet werden.

Einige der *CycloSiFA*-Verbindungen konnten bereits durch Fluoridquellen geöffnet werden. Dabei entstanden Derivate klassischer [^{19}F]SiFA-Verbindungen, die ebenfalls als *Radiotracer*-Vorläufer dienen könnten und nach einer Kopplung an Biomoleküle durch den Isotopenaustausch mit ^{18}F -Quellen markiert werden könnten. Abbildung 5.17 enthält die Strukturen der kupplungsfähigen Organofluorsilane und die Gesamtausbeuten, ausgehend von dem Phenol **5.49** über jeweils sieben Reaktionsschritte.

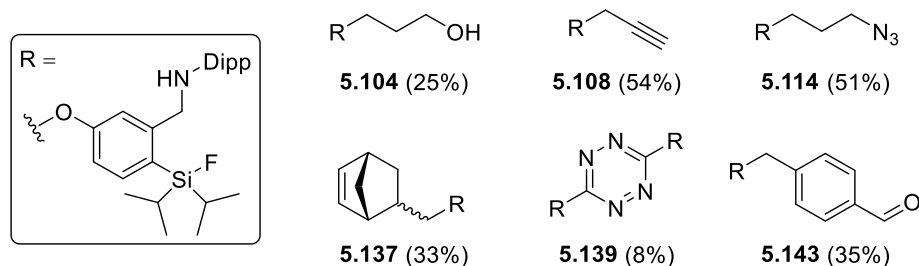


Abbildung 5.17: Strukturformeln funktionalisierter [^{19}F]SiFA-Verbindungen, die sich aus der Fluorierung der *CycloSiFA*-Vorläufer ergaben und sich für Folgereaktionen eignen.

Durch die Substitution mit einer Ferrocenylcarbonsäure konnten zwei weitere Molekülstrukturen ermittelt werden, darunter die erste eines fluorierten *CycloSiFA*-Derivats **5.156** (Abbildung 5.18).

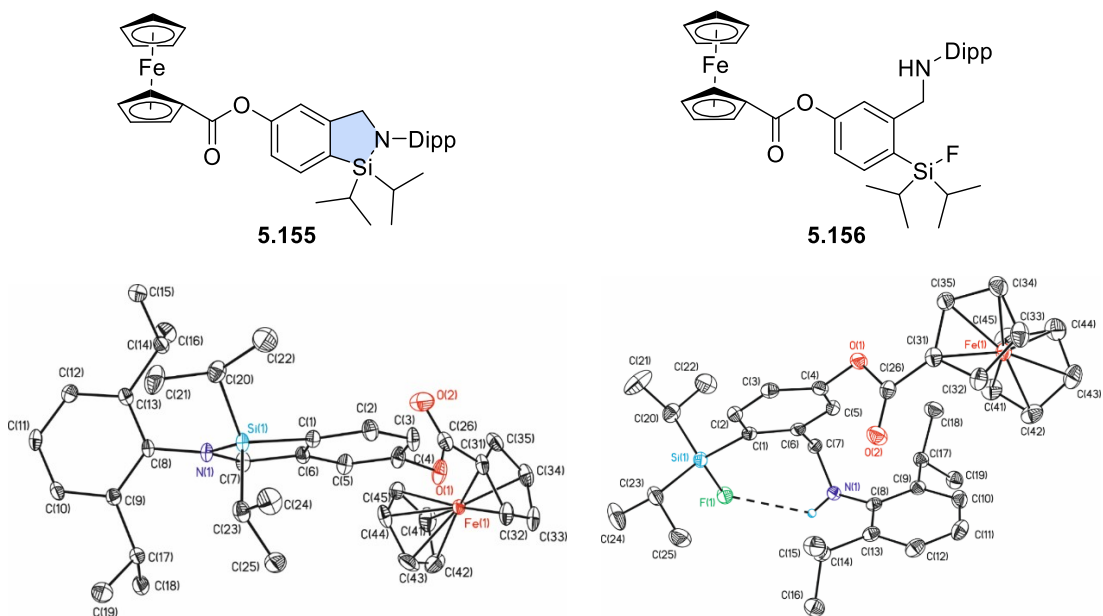


Abbildung 5.18: Strukturformeln und Molekülstrukturen des *CycloSiFA*-Ferrocenesters **5.155** (links) und der geöffneten [^{19}F]SiFA-Verbindung **5.156** (rechts). Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Nach der Funktionalisierung der *CycloSiFA*-Verbindung wurden Testreaktionen zur Biokonjugation durchgeführt. Dabei wurden das *CycloSiFA*-Azid **5.101**, das Alkin **5.100** sowie das Phenol **5.65** verwendet und jeweils durch CuAAC oder nucleophile Substitution an

ausgewählte Biomoleküle gebunden. Dabei fiel die Wahl auf funktionalisierte Glucosemoleküle, ein Cyclodextrin-Derivat, sowie das Medikament Azidothymidin und ein PEGyliertes Biotin. Aufgrund der hohen Polarität der Verbindungen wurden diese im Anschluss fluoriiert, um säulenchromatographische Reinigungen auf Kieselgel zu ermöglichen. Die synthetisierten Verbindungen sind mit den Gesamtausbeuten über acht Reaktionsschritte, ausgehend von dem Phenol **5.49**, in Abbildung 5.19 gezeigt.

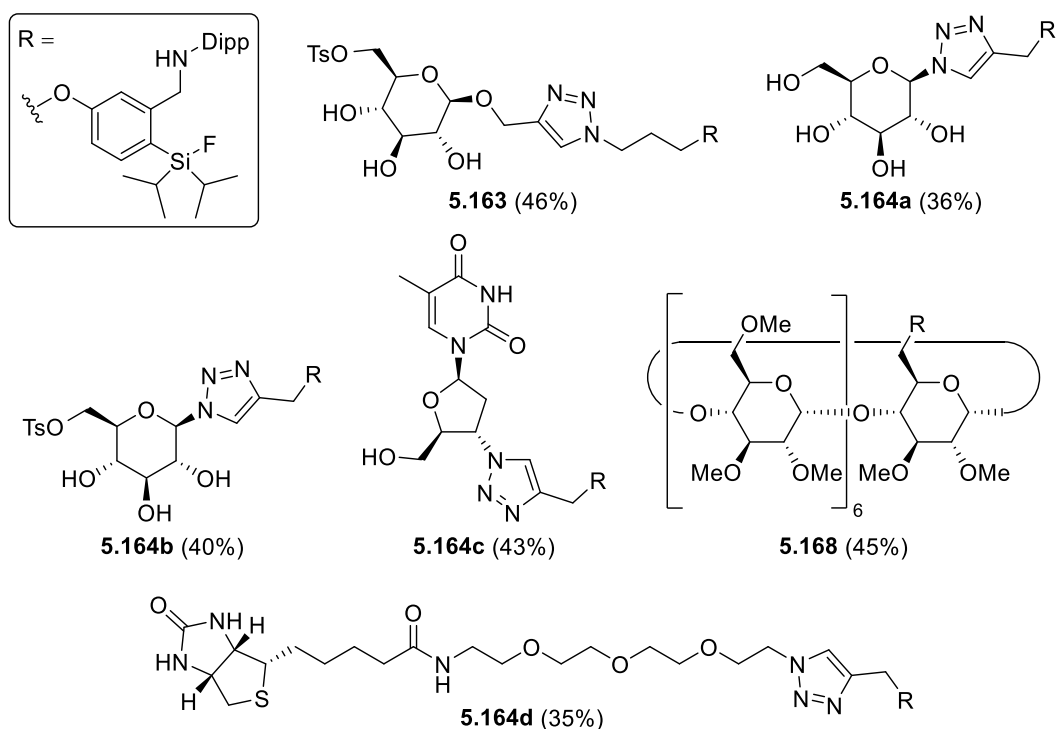


Abbildung 5.19: Strukturformeln erfolgreich synthetisierter und fluorierter [¹⁹F]SiFA-Bioconjugate.

Zum Abschluss wurden Testreaktionen zur Synthese von Derivaten mit gesteigerter Wasserlöslichkeit, allen voran quartären Ammoniumverbindungen im Stil der SiFAlin-Derivate, erprobt. Dabei konnten zwei Verbindungen mit Ammoniumbromiden als kationische *Spacer* erhalten werden, die weiter funktionalisiert werden können (Abbildung 5.20). Dabei bot das Dimethylamin-substituierte CycloSiFA-Derivat **5.174** die Plattform für die Synthese und könnte in Zukunft durch Modifikation mit anderen Alkylierungsmitteln weitere Verbindungen liefern.



Abbildung 5.20: Strukturformeln der ersten funktionalisierten CycloSiFAlin-Verbindungen als Markierungsvorläufer.

Des Weiteren könnte die Bibliothek an *CycloSiFA*- und *CycloSiFAlin*-Derivaten weiter vergrößert werden. So wäre es möglich, die Funktionalisierung auf die benzyliche Verbindung **5.77** zu übertragen. Anstelle der Isopropylreste am Siliciumatom könnten Neopentyl-Gruppen eingeführt werden, da diese ebenfalls hydrolysestabile Derivate ergeben sollten. Denkbar wäre auch die Einführung von Substituenten zur Funktionalisierung an anderen Positionen im Molekül, etwa in *para*-Position des Dipp-Amins oder an der verbrückenden CH₂-Gruppe des Azasilol-Motivs. Für die erfolgreiche Synthese eines cyclischen Tetrazin-Derivats, das in der IEDDA-Cycloaddition eingesetzt werden kann, könnten unsymmetrisch substituierte Tetrazine mit dem *CycloSiFA*-Baustein verbunden werden. Beispiele für weitere Derivate sind in Abbildung 5.21 dargestellt, die etwa spurlose STAUDINGER-Ligationen oder Veresterungen ermöglichen könnten.

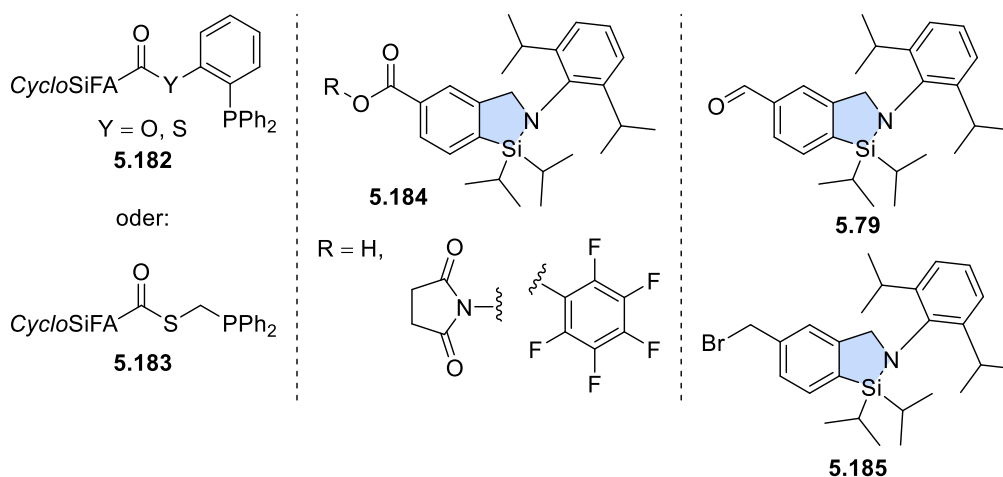


Abbildung 5.21: Strukturformeln weiterer denkbarer *CycloSiFA*-Derivate, die sich für die Funktionalisierung von Biomolekülen eignen würden.

Weiterhin könnten die Markierungsvorläufer bei Bedarf an Biomoleküle wie Proteine oder Peptide gebunden, und die Radiofluorierung der Konjugate evaluiert werden. Dabei könnte die Wasserlöslichkeit untersucht und durch das Einbringen hydrophiler *Linker* weiter gesteigert werden. Nach erfolgreichen ersten Tests könnten *in vivo*-Experimente folgen. Idealerweise wiesen die SiFA-Derivate nach dem *Radiolabeling* höhere molare Aktivitäten auf, da die Ringöffnung nicht dem Gleichgewicht des Isotopenaustauschs unterliegt. Die *CycloSiFA*-Bausteine würden somit eine Alternative zu den klassischen SiFA-Verbindungen darstellen (vgl. Kapitel 4.3).

Unabhängig von den SiFA-Synthesen könnte die Reaktion zur Darstellung des *meta*-Thiaphans **5.85** auf weitere Edukte übertragen werden, um verschiedene neuartige Synthesebausteine zu erhalten. Diese könnten etwa in der supramolekularen Chemie zum Aufbau von Käfigstrukturen dienen.

5.5 Experimenteller Teil

5.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 5.1: TBS-Schätzung von Phenolen und Thiophenolen

Nach einer Vorschrift von LIESE^[255] wird das Phenol oder Thiophenol (1.0 Äq.) in trockenem DMF (1.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander werden bei Raumtemperatur Imidazol (2.4 Äq.) und TBSCl (1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird vorsichtig ges. *aq.* NH₄Cl-Lösung zugegeben und 15 min gerührt. Die Reaktionslösung wird dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten org. Phasen dreimal mit H₂O und ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5.2: MITSUNOBU-Reaktion zur Substitution von Phenolen

In Anlehnung an eine Vorschrift von KIM und CHO^[256] werden das Phenol (1.0 Äq.), ein zu kuppelnder Alkohol und PPh₃ bei Raumtemperatur in trockenem CH₂Cl₂ (15.0 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wird langsam DIAD **5.126** zugetropft und 15 min gerührt. Anschließend wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wird H₂O zugegeben und die Suspension dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird je nach Reaktion unterschiedlich aufgereinigt.

AAV 5.3: Tosylierung von Norbornenmethanol

Nach einer Vorschrift von RUTJES^[257] wird das Norbornenmethanol (1.0 Äq.) in trockenem Pyridin (800 µL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wird *p*-TsCl (1.1 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 d gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wird das Gemisch auf eine eiskalte, wässrige HCl-Lösung (1 M) gegossen und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die

^[255] S. Laue, L. Greiner, J. Wöltger, A. Liese, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 711–720.

^[256] S. H. Kim, S. J. Cho *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 120, 338–352.

^[257] V. De Matteis, F. L. van Delft, J. Tiebes, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1166–1176.

vereinigten organischen Phasen werden mit *aq.* HCl-Lösung (1 M), *ges. aq.* NaHCO₃-Lösung und *ges. aq.* NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt am Feinvakuum getrocknet.

AAV 5.4: Deacetylierung von substituierter Glucose

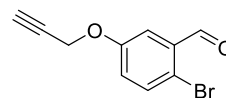
Nach einer Vorschrift von WIEGAND^[251] wird die acetylierte Glucose (1.0 Äq.) in trockenem MeOH (1.20 mL/mmol) suspendiert. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung von Natriummethanolat in MeOH (0.5 M, 8 mol%) zugetropft und 2 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion werden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt am Feinvakuum getrocknet.

AAV 5.5: Monotosylierung von Glucose-Derivaten

Nach einer Vorschrift von SCHIRRMACHER, JURKSCHAT und KRAUSE^[87] wird bei 0 °C eine Lösung von *p*-TsCl (1.3 Äq.) in trockenem Pyridin (2.00 mL/mmol) zu einer Lösung des Monosaccharids (1.0 Äq.) in trockenem Pyridin (2.00 mL/mmol) getropft. Die Reaktionslösung wird 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in wenig MeOH gelöst, mit SiO₂ versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*Dryload*, SiO₂, EtOAc) wird das monotosylierte Produkt erhalten.

5.5.2 Arbeitsvorschriften und analytische Daten

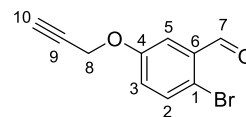
2-Brom-5-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldehyd (5.51, JB-A112)



In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.49** (5.00 g, 24.9 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (19.9 mL, 800 μ L/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K_2CO_3 (5.16 g, 37.3 mmol, 1.5 Äq.) und Propargylbromid **5.50** (80% in Toluol, 4.07 g, 27.4 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H_2O zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*Pentan/ $EtOAc$ 10:1 zu 5:1) und ergab den Propargylether **5.51** (5.73 g, 24.0 mmol, 96%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.57 (CH/ $EtOAc$ 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 73.0 °C.



1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.31 (s, 1H, H7), 7.56 (d, $^3J_{HH}$ = 8.78 Hz, 1H, H2), 7.50 (d, $^4J_{HH}$ = 3.21 Hz, 1H, H5), 7.11 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.78 Hz, $^4J_{HH}$ = 3.22 Hz, 1H, H3), 4.73 (d, $^4J_{HH}$ = 2.41 Hz, 2H, H8), 2.55 (t, $^4J_{HH}$ = 2.40 Hz, 1H, H10).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 191.7 (s, C7), 157.2 (s, C4), 134.9 (s, C2), 134.1 (s, C6), 123.9 (s, C3), 119.0 (s, C1), 114.2 (s, C5), 77.6 (s, C9), 76.6 (s, C10), 56.3 (s, C8).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3255, 3058, 2872, 2115, 1682, 1592, 1571, 1466, 1416, 1391, 1363, 1300, 1266, 1221, 1174, 1140, 1047, 1014, 946, 906, 894, 805, 748, 713, 682, 649, 619, 580, 555, 488, 439, 422 cm^{-1} .

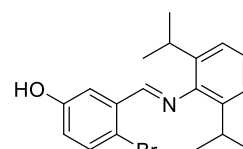
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[259]

^[258] P. Schmidt, C. Stress, D. Gillingham, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3329–3333.

^[259] T. Zhang, C. Wang, X. Ma, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58*, 7778–7785.

(E)-4-Brom-3-(((2,6-diisopropylphenyl)imino)methyl)phenol

(5.52, MM-G11)

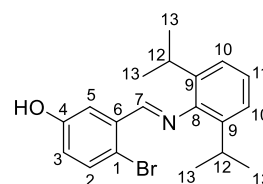


Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.3 mit dem Benzaldehyd 5.49

(2.00 g, 9.95 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylanilin (1.88 mL, 9.95 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (9.95 mL) durchgeführt und 7 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und Trocknen am Feinvakuum konnte das Imin 5.52 (3.58 g, 9.94 mmol, quant.) als hellbrauner Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.45$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 93.5 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.51$ (s, 1H, H7), 7.73 (d,

$^4J_{\text{HH}} = 3.12$ Hz, 1H, H5), 7.47 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.69$ Hz, 1H, H2), 7.20–7.18 (m, 2H, H10), 7.16–7.13 (m, 1H, H11), 6.87 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.69$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.13$ Hz, 1H, H3), 5.82 (br s, 1H, OH), 2.96 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 2H, H12), 1.20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.89$ Hz, 12H, H13).

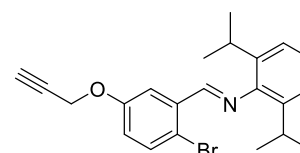
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.2$ (s, C7), 155.5 (s, C4), 148.4 (s, C8), 137.9 (s, C9), 135.2 (s, C6), 134.4 (s, C2), 124.9 (s, C11), 123.3 (s, C10), 120.7 (s, C3), 116.4 (s, C1), 115.0 (s, C5), 28.1 (s, C12), 23.7 (s, C13).

IR: $\tilde{\nu} = 3050, 2961, 1628, 1589, 1568, 1463, 1437, 1365, 1297, 1221, 1170, 1121, 1059, 1027, 933, 888, 853, 819, 800, 776, 746, 630, 607, 532, 461$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}^+$: 360.0958, gefunden: 360.0963.

(E)-1-(2-Brom-5-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)-

N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (5.53)



a. (JB-AI2)

In Anlehnung an eine Vorschrift von MAPOLIE^[184] wurden der Benzaldehyd 5.51 (500 mg, 2.09 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylanilin (371 mg, 2.09 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (3.14 mL, 1.50 mL/mmol) gelöst und 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Da nach 1 d Reaktionszeit kaum Umsatz beobachtet werden konnte, wurde Ameisensäure (5 Tropfen) zugegeben. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (10 mL) aufgenommen und mit H_2O

(2 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, *n*Pentan). Das Imin **5.53** (140 mg, 351 μmol, 17%) wurde als gelbes Öl erhalten.

b. (JB-AI01)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.52** (200 mg, 555 μmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (444 μL, 800 μL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K₂CO₃ (115 mg, 833 μmol, 1.5 Äq.) und Propargylbromid **5.50** (80% in Toluol, 90.8 mg, 611 μmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H₂O zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, *n*Pentan). Der Propargylether **5.53** (117 mg, 294 μmol, 53%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.70 (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

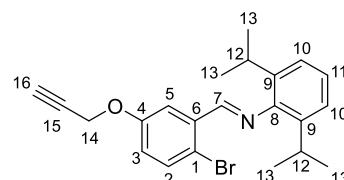
Schmelzpunkt: 44.9 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (s, 1H, H7), 7.90 (d, ⁴J_{HH} = 3.19 Hz, 1H, H5), 7.55 (d, ³J_{HH} = 8.81 Hz, 1H, H2), 7.20–7.18 (m, 2H, H10), 7.15–7.11 (m, 1H, H11), 7.03 (dd, ³J_{HH} = 8.81 Hz, ⁴J_{HH} = 3.21 Hz, 1H, H3), 4.79 (d, ⁴J_{HH} = 2.40 Hz, 2H, H14), 2.97 (sept, ³J_{HH} = 6.87 Hz, 2H, H12), 2.55 (t, ⁴J_{HH} = 2.39 Hz, 1H, H16), 1.20 (d, ³J_{HH} = 6.88 Hz, 12H, H13).

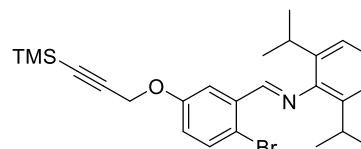
¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 161.3 (s, C7), 157.2 (s, C4), 148.9 (s, C8), 137.7 (s, C9), 135.4 (s, C6), 134.1 (s, C2), 124.6 (s, C11), 123.2 (s, C10), 120.5 (s, C3), 117.6 (s, C1), 113.9 (s, C5), 78.0 (s, C15), 76.2 (s, C16), 56.3 (s, C14), 28.1 (s, C12), 23.7 (s, C13).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3276, 2958, 2014, 1626, 1590, 1455, 1413, 1362, 1326, 1301, 1266, 1227, 1189, 1166, 1112, 1045, 1013, 918, 862, 846, 812, 798, 769, 689, 655, 632, 553, 522, 458, 428 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₂H₂₅BrNO⁺: 398.1114, gefunden: 398.1113.



(E)-1-(2-Brom-5-((3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin
(5.55)



a. (JB-AI3)

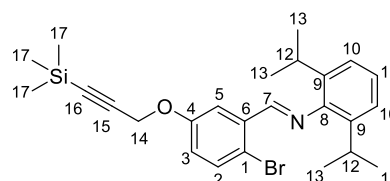
In Anlehnung an eine Vorschrift von XU und ZHANG^[260] wurde das terminale Alkin **5.53** (300 mg, 753 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem Et₂O (3.77 mL, 5.00 mL/mmol) gelöst. Bei -78 °C wurde eine Lösung von *n*BuLi in Hexan (2.5 M, 0.30 mL, 753 μ mol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde TMSCl (81.8 mg, 753 μ mol, 1.0 Äq.) zugegeben, über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde ges. *aq.* NH₄Cl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, *n*Pentan). Das gewünschte TMS-Alkin **5.55** konnte nicht isoliert werden.

b. (JB-AI02)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.52** (3.00 g, 8.33 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (6.66 μ L, 800 μ L/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K₂CO₃ (1.73 g, 12.5 mmol, 1.5 Äq.) und das TMS-Alkin **5.54** (1.75 g, 9.16 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 26 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H₂O zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, *n*Pentan). Der Ether **5.55** (1.98 g, 4.20 mmol, 50%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.93$ (*n*Pentan/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 92.4–92.6 °C.



^[260] Y. Zheng, J. Zhang, X. Cheng, X. Xu, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 5295–5299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5241–5245.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.53 (s, 1H, H7), 7.87 (d, $^4J_{\text{HH}}$ = 3.17 Hz, 1H, H5), 7.54 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.81 Hz, 1H, H2), 7.20–7.17 (m, 2H, H10), 7.15–7.11 (m, 1H, H11), 7.03 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.82 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 3.20 Hz, 1H, H3), 4.77 (s, 2H, H14), 2.96 (sept, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.88 Hz, 2H, H12), 1.20 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.88 Hz, 12H, H13), 0.18 (s, 9H, H17).

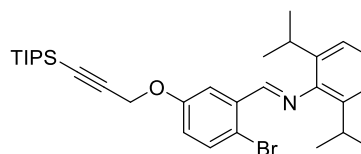
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 161.4 (s, C7), 157.5 (s, C4), 149.0 (s, C8), 137.7 (s, C9), 135.3 (s, C6), 134.1 (s, C2), 124.6 (s, C11), 123.2 (s, C10), 120.6 (s, C3), 117.4 (s, C1), 113.8 (s, C5), 99.4 (s, C15), 93.6 (s, C16), 57.2 (s, C14), 28.1 (s, C12), 23.7 (s, C13), –0.2 (s, C17).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = –17.1 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 1630, 1591, 1470, 1408, 1369, 1301, 1267, 1251, 1225, 1187, 1167, 1115, 1047, 1016, 991, 931, 843, 824, 760, 738, 658, 628, 600, 554, 529, 457, 417 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrNOSi}^+$: 470.1509, gefunden: 470.1509.

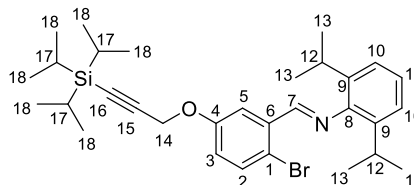
(E)-1-(2-Brom-5-((3-(triisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)phenyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (5.56, JB-AI3-T)



In Anlehnung an eine Vorschrift von XU und ZHANG^[260] wurde das terminale Alkin **5.53** (1.00 g, 2.51 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Et_2O (12.6 mL, 5.00 mL/mmol) gelöst. Bei -78°C wurde eine Lösung von $n\text{BuLi}$ in Hexan (1.77 M, 1.42 mL, 2.51 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und 30 min gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde TIPS-Triflat (769 mg, 2.51 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben, über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und 19 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde ges. *aq.* NH_4Cl -Lösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. *aq.* NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, $n\text{Pentan}$). Das gewünschte TIPS-Alkin **5.56** (870 mg, 1.57 mmol, 62%) wurde als gelbes Öl erhalten.

R_f = 0.79 ($n\text{Pentan}/\text{EtOAc}$ 50:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.53 (s, 1H, H7), 7.88 (d, $^4J_{\text{HH}}$ = 3.15 Hz, 1H, H5), 7.53 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.80 Hz, 1H, H2), 7.19–7.18 (m, 2H, H10), 7.14–7.12 (m, 1H, H11), 7.07



(dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.81$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.17$ Hz, 1H, H3), 4.81 (s, 2H, H14), 2.95 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 2H, H12), 1.20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 12H, H13), 1.04 (s, 21H, H17,18).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.4$ (s, C7), 157.5 (s, C4), 149.0 (s, C8), 137.8 (s, C9), 135.2 (s, C6), 133.9 (s, C2), 124.5 (s, C11), 123.2 (s, C10), 120.6 (s, C3), 117.4 (s, C1), 114.5 (s, C5), 101.3 (s, C15), 89.9 (s, C16), 57.3 (s, C14), 28.1 (s, C12), 23.8 (s, C13), 18.6 (s, C18), 11.2 (s, C17).

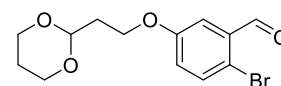
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = -1.6$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2959, 2865, 1629, 1590, 1461, 1410, 1363, 1296, 1265, 1225, 1185, 1165, 1115, 1048, 1017, 996, 933, 882, 846, 801, 769, 675, 614, 528, 458$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{BrNOSi}^+$: 554.2448, gefunden: 554.2448.

5-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethoxy)-2-brombenzaldehyd

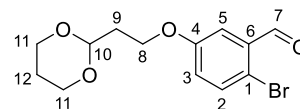
(5.186, MM-G6)



In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurden das Phenol **5.49** (1.00 g, 4.97 mmol, 1.0 Äq.) und das Dioxan **5.58** (1.16 g, 5.97 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem DMF (14.9 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde trockenes K_2CO_3 (2.06 g, 14.9 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 26 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H_2O (100 mL) zum Gemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , \varnothing : 4 cm, Packungshöhe: 20 cm, *n*Pentan/EtOAc 20:1 zu 10:1) ergab den gewünschten Ether **5.186** (1.49 g, 4.73 mmol, 95%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.52$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 75.5–75.9 °C.



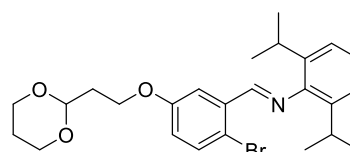
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.30$ (s, 1H, H7), 7.51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.77$ Hz, 1H, H2), 7.42 (d, $^4J_{\text{HH}} = 3.18$ Hz, 1H, H5), 7.03 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.77$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.19$ Hz, 1H, H3), 4.75 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.18$ Hz, 1H, H10), 4.13–4.08 (m, 4H, H8,11^a), 3.80–3.75 (m, 2H, H11^b), 2.14–2.05 (m, 3H, H9,12^a), 1.36 (dtt, $^2J_{\text{HH}} = 13.49$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.48, 1.28$ Hz, 1H, H12^b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 192.0 (s, C7), 158.7 (s, C4), 134.6 (s, C2), 134.0 (s, C6), 123.5 (s, C3), 118.0 (s, C1), 113.7 (s, C5), 99.4 (s, C10), 67.1 (s, C11), 64.1 (s, C8), 35.0 (s, C9), 25.9 (s, C12).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2952, 2860, 1693, 1587, 1464, 1434, 1410, 1388, 1310, 1268, 1243, 1230, 1162, 1137, 1105, 1087, 1052, 1014, 974, 935, 913, 865, 835, 802, 745, 669, 640, 619, 513, 472, 438 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrO}_4^+$: 315.0226, gefunden: 315.0227.

(E)-1-(5-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethoxy)-2-bromphenyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (5.57)



a. (MM-G8)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.3 mit dem Benzaldehyd 5.186 (1.45 g, 4.60 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylanilin (868 μL , 4.60 mmol, 1.0 Äq.) in etwas mehr trockenem MeOH (18.4 mL, 4.00 mL/mmol) durchgeführt. Es wurde 21 h bei Raumtemperatur, gefolgt von 1 d bei 80 °C und weiteren 7 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 4 cm, Packungshöhe: 16 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 100:1), und das Imin 5.57 (767 mg, 1.62 mmol, 35%) konnte als orangefarbenes Öl erhalten werden.

R_f = 0.54 (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.53 (s, 1H, H7), 7.80 (d,

$^4J_{\text{HH}}$ = 3.14 Hz, 1H, H5), 7.51 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.81 Hz, 1H, H2),

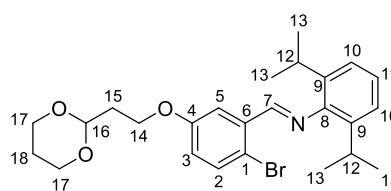
7.19–7.17 (m, 2H, H10), 7.14–7.12 (m, 1H, H11), 6.95

(dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.82 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 3.15 Hz, 1H, H3), 4.81 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.22 Hz, 1H, H16), 4.15 (t,

$^3J_{\text{HH}}$ = 6.38 Hz, 2H, H14), 4.13–4.11 (m, 2H, H17^a), 3.82–3.78 (m, 2H, H17^b), 2.96 (sept,

$^3J_{\text{HH}}$ = 6.88 Hz, 2H, H12), 2.14–2.07 (m, 3H, H15,18^a), 1.36 (dt, $^2J_{\text{HH}}$ = 13.49 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.44,

1.25 Hz, 1H, H18^b), 1.20 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.89 Hz, 12H, H13).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 161.7 (s, C7), 158.7 (s, C4), 149.0 (s, C8), 137.8 (s, C9), 135.1 (s, C6), 134.0 (s, C2), 124.6 (s, C11), 123.2 (s, C10), 120.2 (s, C3), 116.6 (s, C1), 113.4 (s, C5), 99.5 (s, C16), 67.1 (s, C17), 64.0 (s, C14), 35.1 (s, C15), 28.1 (s, C12), 25.9 (s, C18), 23.7 (s, C13).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2959, 2863, 1629, 1589, 1567, 1462, 1408, 1363, 1268, 1231, 1187, 1169, 1139, 1092, 1053, 1017, 997, 976, 935, 848, 799, 770, 743, 698, 648, 531, 461 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrNO}_3^+$: 474.1638, gefunden: 474.1645.

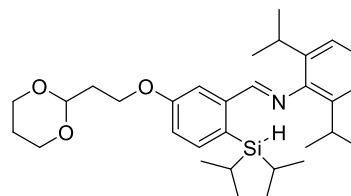
b. (MM-G14)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurden das Phenol **5.52** (1.00 g, 2.78 mmol, 1.0 Äq.) und das Dioxan **5.58** (541 mg, 2.78 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (8.33 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde trockenes K_2CO_3 (1.15 g, 8.33 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H_2O (60 mL) zum Gemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. *aq.* NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Alox neutral, \varnothing : 4 cm, Packungshöhe: 10 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 50:1) ergab den gewünschten Ether **5.57** (1.03 g, 2.17 mmol, 78%) als orangefarbenes Öl.

(*E*)-1-(5-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethoxy)-

2-(diisopropylsilyl)phenyl)-

N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (**5.187**, MM-G27)



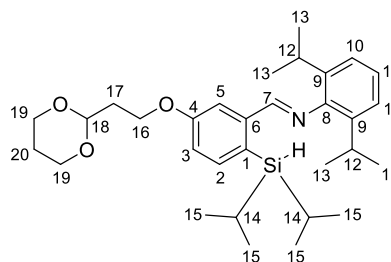
Gemäß AAV **4.4** wurde das Imin **5.57** (1.00 g, 2.11 mmol) in

trockenem Et_2O (13.7 mL) gelöst. Bei -78°C wurde eine Lösung von *t*BuLi in Pentan (1.9 mL, 2.22 mmol, 4.22 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und 40 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropylchlorsilan (318 mg, 2.11 mmol) in trockenem Et_2O (13.7 mL) auf -78°C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 22 h gerührt. Anschließend wurde die Suspension über eine Glasfritte (Por. III) filtriert. Aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 4 cm, Packungshöhe: 14 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 50:1). Das gewünschte silylierte Imin **5.187** (548 mg, 1.07 mmol, 51%) wurde als gelber Feststoff isoliert.

$R_f = 0.38$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 104.6–105.5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.52$ (s, 1H, H7), 7.89 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.61$ Hz, 1H, H5), 7.53 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.24$ Hz, 1H, H2), 7.18–7.16 (m, 2H, H10), 7.13–7.10 (m, 1H, H11), 7.06 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.25$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.65$ Hz, 1H, H3), 4.83 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.27$ Hz, 1H, H18), 4.20 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.32$ Hz, 2H, H16), 4.14–4.10 (m, 3H, H19^a, SiH), 3.84–3.77 (m, 2H, H19^b), 2.98 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 2H, H12), 2.17–2.05 (m, 3H, H17, 20^a), 1.39–1.34 (m, 1H, H20^b), 1.27–1.21 (m, 2H, H14), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 12H, H13), 1.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.24$ Hz, 6H, H15^a), 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.35$ Hz, 6H, H15^b).



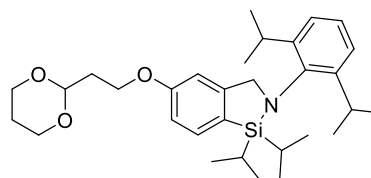
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.6$ (s, C7), 160.3 (s, C4), 149.1 (s, C8), 143.4 (s, C6), 138.1 (s, C2), 137.8 (s, C9), 127.9 (s, C1), 124.2 (s, C11), 123.1 (s, C10), 117.5 (s, C3), 112.3 (s, C5), 99.6 (s, C18), 67.1 (s, C19), 63.4 (s, C16), 35.3 (s, C17), 28.0 (s, C12), 26.0 (s, C20), 23.7 (s, C13), 19.2 (s, C15^a), 19.1 (s, C15^b), 11.7 (s, C14).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.1$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2960, 2862, 2101, 1632, 1589, 1471, 1375, 1293, 1244, 1219, 1192, 1174, 1154, 1132, 1108, 1091, 1064, 1024, 1002, 975, 940, 880, 853, 829, 784, 751, 718, 674, 635, 587, 538, 501, 484 \text{ cm}^{-1}$.

APCI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NO}_3\text{Si}^+$: 510.3398, gefunden: 510.3402.

**5-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethoxy)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-
1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol
(5.59)**

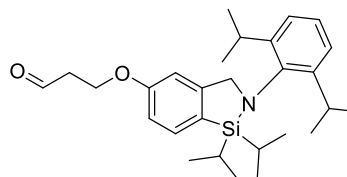


a. (MM-G29)

Gemäß AAV 4.5 wurden das Imin **5.187** (270 mg, 530 μmol), trockenes Toluol (5.30 mL) und Tris(pentafluorphenyl)boran (13.6 mg, 26.5 μmol , 5 mol%) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 85 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 50:1). Das gewünschte Azasilol **5.59**

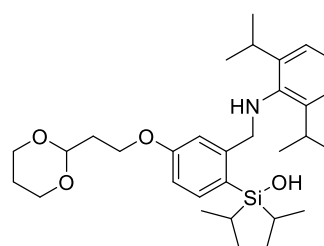
Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 100:1). Der Ether **5.59** (229 mg, 450 μmol , 89%) wurde als farbloses Öl erhalten, das im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)oxy)propanal
(5.60, MM-G64)



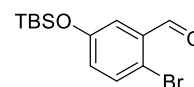
In Anlehnung an eine Vorschrift von GREGG^[225] wurde der geschützte Aldehyd **5.59** (20.0 mg, 39.2 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem Aceton (392 μL , 10.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde $\text{In}(\text{OTf})_3$ (0.2 mg, 353 nmol, 0.9 mol%) zugegeben und die Reaktionslösung 21 h gerührt. Nachdem kaum Umsatz beobachtet werden konnte, wurde erneut $\text{In}(\text{OTf})_3$ (2.0 mg, 3.57 μmol , 9.1 mol%) zugegeben und 2 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 1 cm, Packungshöhe: 16 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 1:1). Der Aldehyd **5.60** konnte nicht erhalten werden.

(4-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethoxy)-2-(((2,6-diisopropylphenyl)amino)methyl)phenyl)diisopropylsilanol
(5.61, MM-G140)



In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGAN^[186] wurde das geschützte Azasilol **5.59** (24.0 mg, 47.1 μmol , 1.0 Äq.) in einem Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen (50 mL) in trockenem CH_2Cl_2 (942 μL , 20.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Flusssäure (48–51%, 9.51 μL , 202 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 6.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 21 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Gemisch mit CH_2Cl_2 (20 mL) verdünnt und ges. *aq.* NaHCO_3 -Lösung (30 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde erneut mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in THF (HPLC-grade, 10.0 mL, 212 mL/mmol) gelöst. Nach der Zugabe von HCl-

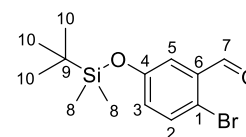
2-Brom-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd (5.62, MM-G3)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.1 mit dem Phenol 5.49 (10.0 g, 49.8 mmol), trockenem DMF (49.7 mL), Imidazol (8.13 g, 119 mmol) und TBSCl (9.00 g, 59.7 mmol) durchgeführt und 17 h gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, ø: 8 cm, Packungshöhe: 18 cm, *n*Pentan/EtOAc 30:1 zu 20:1) und ergab das TBS-geschützte Phenol 5.62 (13.1 g, 41.4 mmol, 83%) als hellgelbe Flüssigkeit.

R_f = 0.81 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.28 (s, 1H, H7), 7.49 (d, ³J_{HH} = 8.65 Hz, 1H, H2), 7.36 (d, ⁴J_{HH} = 3.07 Hz, 1H, H5), 6.95 (dd, ³J_{HH} = 8.64 Hz, ⁴J_{HH} = 3.08 Hz, 1H, H3), 0.98 (s, 9H, H10), 0.21 (s, 6H, H8).



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 191.9 (s, C7), 155.8 (s, C4), 134.8 (s, C2), 134.3 (s, C6), 127.8 (s, C3), 120.6 (s, C5), 118.5 (s, C1), 25.7 (s, C10), 18.3 (s, C9), -4.4 (s, C8).

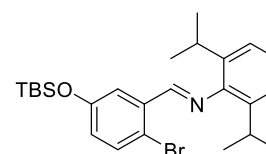
²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 23.1 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930, 2859, 1695, 1589, 1563, 1464, 1385, 1290, 1255, 1231, 1162, 1110, 985, 780, 718, 674, 639, 528, 442, 416 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₁₃H₂₀BrO₂Si⁺: 315.0410, gefunden: 315.0399.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[255]

(*E*)-1-(2-Brom-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (5.188, MM-G4)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.3 mit dem Benzaldehyd 5.62 (5.00 g, 15.9 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylanilin (2.99 mL, 15.9 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (15.9 mL) durchgeführt und 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und Trocknen am Feinvakuum konnte das Imin 5.188 (7.55 g, 15.9 mmol, quant.) als orangerotes, zähes Öl erhalten werden.

$R_f = 0.70$ (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

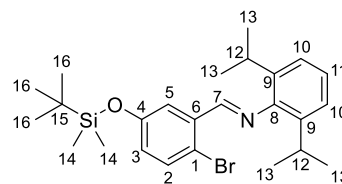
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.50$ (s, 1H, H7), 7.75 (d,

$^4J_{\text{HH}} = 3.04$ Hz, 1H, H5), 7.48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.66$ Hz, 1H, H2),

7.19–7.17 (m, 2H, H10), 7.14–7.11 (m, 1H, H11), 6.88 (dd,

$^3J_{\text{HH}} = 8.67$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.06$ Hz, 1H, H3), 2.97 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 2H, H12), 1.21 (d,

$^3J_{\text{HH}} = 6.89$ Hz, 12H, H13), 1.01 (s, 9H, H16), 0.26 (s, 6H, H14).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.3$ (s, C7), 155.6 (s, C4), 149.0 (s, C8), 137.7 (s, C9),

135.4 (s, C6), 134.0 (s, C2), 124.9 (s, C3), 124.5 (s, C11), 123.2 (s, C10), 119.8 (s, C5), 117.2 (s,

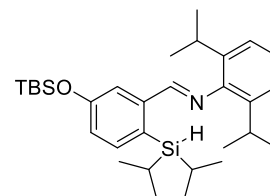
C1), 28.1 (s, C12), 25.8 (s, C16), 23.6 (s, C13), 18.4 (s, C15), -4.3 (s, C14).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.4$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 1630, 1588, 1564, 1464, 1402, 1363, 1291, 1265, 1188, 1167, 1113, 992, 933,$
866, 837, 800, 781, 758, 724, 688, 669, 531, 461 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{BrNOSi}^+$: 474.1822, gefunden: 474.1835.

**(E)-1-(5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(diisopropylsilyl)phenyl)-
N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (5.63, MM-G12)**



Gemäß AAV 4.4 wurde das Imin **5.188** (2.00 g, 4.21 mmol) in

trockenem Et_2O (27.4 mL) gelöst. Bei -78°C wurde eine Lösung von

$t\text{BuLi}$ in Pentan (1.9 M, 4.44 mL, 8.43 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und 40 min gerührt. Parallel

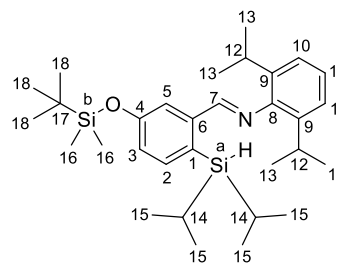
dazu wurde eine Lösung von Diisopropylchlorsilan (635 mg, 4.21 mmol) in trockenem Et_2O
(27.4 mL) auf -78°C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 22 h gerührt.

Anschließend wurde die Suspension über eine Glasfritte (Por. III) filtriert. Aus dem Filtrat
wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand
säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 5 cm, Packungshöhe: 18 cm, n Pentan).

Das gewünschte silylierte Imin **5.63** (1.60 g, 3.14 mmol, 75%) wurde als hellgelbes Öl isoliert.

$R_f = 0.66$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.49$ (s, 1H, H7), 7.82 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.51$ Hz, 1H, H5), 7.48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.09$ Hz, 1H, H2), 7.18–7.16 (m, 2H, H10), 7.13–7.09 (m, 1H, H11), 6.97 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.08$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.53$ Hz, 1H, H3), 4.12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 3.75$ Hz, 1H, SiH), 2.98 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 2H, H12), 1.28–1.20 (m, 2H, H14), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 12H, H13), 1.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.24$ Hz, 6H, H15^a), 1.02 (s, 9H, H18), 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.35$ Hz, 6H, H15^b), 0.28 (s, 6H, H16).



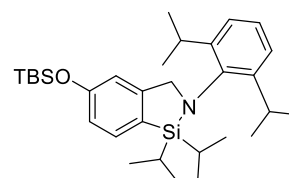
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.4$ (s, C7), 157.2 (s, C4), 149.2 (s, C8), 143.5 (s, C6), 138.1 (s, C2), 137.7 (s, C9), 128.4 (s, C1), 124.1 (s, C11), 123.1 (s, C10), 122.2 (s, C3), 118.5 (s, C5), 28.0 (s, C12), 25.8 (s, C18), 23.6 (s, C13), 19.2 (s, C15^a), 19.1 (s, C15^b), 18.4 (s, C17), 11.7 (s, C14), -4.2 (s, C16).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4$ (s, Si^b), 2.0 (s, Si^a).

IR: $\tilde{\nu} = 2957, 2862, 2109, 1632, 1587, 1546, 1472, 1363, 1289, 1254, 1225, 1188, 1110, 1067, 997, 933, 868, 838, 781, 758, 660, 534, 481$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{NOSi}_2^+$: 510.3582, gefunden: 510.3581.

5-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol (5.64, MM-G76)



Gemäß AAV 4.5 wurden das Imin 5.63 (10.2 g, 20.0 mmol), trockenes Toluol (200 mL) und Tris(pentafluorphenyl)boran (513 mg, 1.00 mmol, 5 mol%) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 85 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 8 cm, Packungshöhe: 30 cm, *n*Pentan). Das gewünschte Azasilol 5.64 (9.65 g, 18.9 mmol, 95%) konnte als farbloses Öl isoliert werden, das nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.73$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 63.0–63.6 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.87$ Hz, 1H, H2), 7.18–7.16 (m, 1H, H11), 7.12–7.11 (m, 2H, H10), 6.81 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.86$ Hz, 1H, H3), 6.72 (s, 1H, H5), 4.34 (s, 2H, H7), 3.29 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 2H, H12), 1.24 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.50$ Hz, 2H, H14), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 6H, H13), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.79$ Hz, 6H, H13'), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 6H, H15^a), 1.01 (s, 9H, H18), 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.43$ Hz, 6H, H15^b), 0.24 (s, 6H, H16).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.7$ (s, C4), 151.5 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.8 (s, C8), 133.6 (s, C2), 126.7 (s, C1), 125.6 (s, C11), 124.0 (s, C10), 118.5 (s, C3), 114.6 (s, C5), 61.9 (s, C7), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 25.8 (s, C18), 24.0 (s, C13), 18.5 (s, C15^a), 18.4 (s, C17), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14), –4.2 (s, C16).

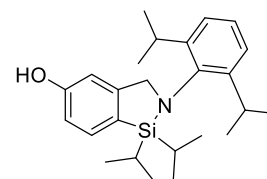
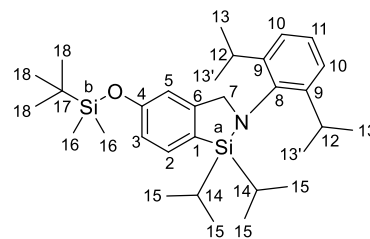
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (s, Si^b), 10.8 (s, Si^a).

IR: $\tilde{\nu} = 2957, 2863, 1599, 1556, 1464, 1439, 1383, 1361, 1327, 1289, 1252, 1206, 1182, 1154, 1102, 1086, 1065, 972, 933, 837, 810, 778, 763, 736, 615, 561, 517, 489, 464, 434$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{NO}_2\text{Si}_2^+$: 510.3582, gefunden: 510.3576.

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-ol (5.65, MM-G42)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das geschützte Azasilol **5.64** (5.92 g, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (232 mL, 20.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde TBAF (1 M in THF, 11.6 mL, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 15 min gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 (150 mL) verdünnt und ges. *aq.* NaHCO_3 -Lösung (400 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde erneut mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit H_2O (2 x 250 mL) und ges. *aq.* NaCl -Lösung (300 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 5 cm, Packungshöhe: 14 cm, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 1:1). Das gewünschte entschützte Azasilol **5.65** (4.25 g, 10.7 mmol, 92%) konnte als weißer Feststoff

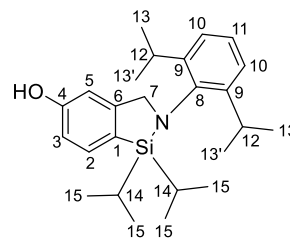


erhalten werden. Geeignete Kristalle für die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse konnten erhalten werden, indem die Produktfraktionen der säulenchromatographischen Reinigung unter vermindertem Druck fast vollständig eingeeengt wurden. Die Lösung wurde anschließend über Nacht in den Gefrierschrank gestellt und die erhaltenen Kristalle wurden entnommen. Alternativ wurde das Produkt in *n*Pentan/Et₂O 1:1 gelöst und das Lösungsmittelgemisch langsam bei Raumtemperatur durch eine Kanüle verdampft.

$R_f = 0.52$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 172.5 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.54$ (d, ³J_{HH} = 7.89 Hz, 1H, H2), 7.19–7.16 (m, 1H, H11), 7.13–7.11 (m, 2H, H10), 6.82 (dd, ³J_{HH} = 7.87 Hz, ⁴J_{HH} = 2.29 Hz, 1H, H3), 6.73 (d, ⁴J_{HH} = 2.01 Hz, 1H, H5), 4.76 (s, 1H, OH), 4.35 (s, 2H, H7), 3.29 (sept, ³J_{HH} = 6.85 Hz, 2H, H12), 1.25 (sept, ³J_{HH} = 7.52 Hz, 2H, H14), 1.19 (d, ³J_{HH} = 6.88 Hz, 6H, H13), 1.17 (d, ³J_{HH} = 6.82 Hz, 6H, H13'), 1.02 (d, ³J_{HH} = 7.48 Hz, 6H, H15^a), 0.95 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 6H, H15^b).



¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.5$ (s, C4), 151.8 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.5 (s, C8), 134.0 (s, C2), 126.3 (s, C1), 125.7 (s, C11), 124.0 (s, C10), 114.1 (s, C3), 109.9 (s, C5), 61.8 (s, C7), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.4 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.8$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 3522, 2924, 2863, 1597, 1436, 1385, 1323, 1295, 1249, 1181, 1167, 1133, 1088, 1057, 987, 928, 881, 852, 816, 777, 757, 731, 567, 518, 483, 457, 437$ cm⁻¹.

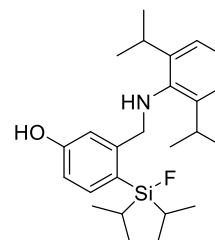
APCI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₅H₃₈NOSi⁺: 396.2717, gefunden: 396.2722.

3-(((2,6-Diisopropylphenyl)amino)methyl)-

4-(fluordiisopropylsilyl)phenol (5.66)

a. (MM-G22)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem TBS-geschützten Azasilol 5.64 (50.0 mg, 98.1 μ mol), trockenem CH₂Cl₂ (1.96 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 19.8 μ L, 202 μ L/mmol, ca. 6.0 \AA q.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das geöffnete SiFA-



Phenol **5.66** (40.7 mg, 97.9 μmol , quant.) konnte als gelbliches Öl erhalten werden, das bei längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem leicht gelben Feststoff erstarrte.

b. (MM-G57)

Die Reaktion wurde gemäß AAV **4.6** mit dem entschützten Azasilol **5.65** (50.0 mg, 126 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (2.53 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 8.53 μL , 67.5 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das geöffnete SiFA-Phenol **5.66** (52.4 mg, 126 μmol , quant.) konnte als gelbliches Öl erhalten werden, das bei längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem leicht gelben Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.53$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 95.0–95.5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.11$ Hz, 1H, H2), 7.14–7.07 (m, 3H, H10,11), 6.96 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.45$ Hz, 1H, H5), 6.76 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.08$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.42$ Hz, 1H, H3), 4.33 (br s, 1H, OH), 4.14 (s, 2H, H7), 3.19 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 2H, H12), 1.35–1.23 (m, 2H, H14), 1.19

(d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 12H, H13), 1.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.34$ Hz, 6H, H15^a), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 6H, H15^b).

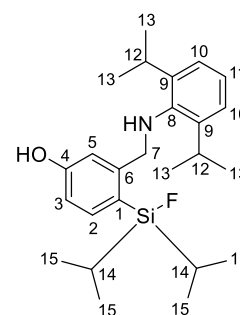
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.4$ (s, C4), 148.6 (s, C6), 142.9 (s, C9), 142.4 (s, C8), 136.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz, C2), 124.1 (s, C11), 123.7 (s, C10), 122.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.3$ Hz, C1), 115.7 (s, C5), 113.6 (s, C3), 55.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, C7), 27.8 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.1$ Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.5$ Hz, C14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.2$ (t, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 7.26$ Hz, FSi).

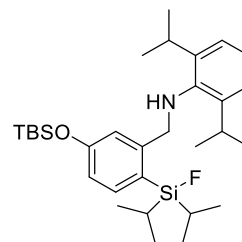
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.9$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3357, 2954, 2867, 1601, 1571, 1460, 1364, 1302, 1243, 1206, 1177, 1137, 1103, 1070, 994, 956, 925, 879, 829, 803, 755, 686, 650, 578, 497, 479, 468$ cm^{-1} .

APCI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{FNOSi}^+$: 416.2779, gefunden: 416.2779.



***N*-(5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(fluordiisopropylsilyl)benzyl)-
2,6-diisopropylanilin (5.67, MM-G26)**

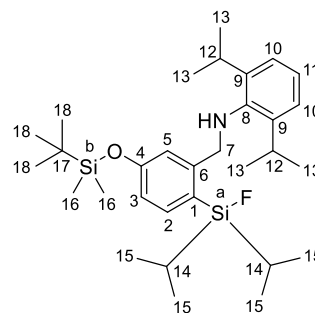


Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Azasilol **5.64** (50.0 mg, 98.1 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (1.96 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 6.62 μL , 67.5 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 2.0 Äq.)

durchgeführt. Die Reaktion wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Die geöffnete, geschützte SiFA-Verbindung **5.67** (52.0 mg, 98.1 μmol , quant.) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

$R_f = 0.55$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.10$ Hz, 1H, *H*2), 7.10–7.08 (m, 2H, *H*10), 7.07–7.03 (m, 1H, *H*11), 6.99 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.32$ Hz, 1H, *H*5), 6.76 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.09$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.30$ Hz, 1H, *H*3), 4.11 (s, 2H, *H*7), 3.24 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, *H*12), 1.34–1.27 (m, 2H, *H*14), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 12H, *H*13), 1.10 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.37$ Hz, 6H, *H*15^a), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.47$ Hz, 6H, *H*15^b), 0.96 (s, 9H, *H*18), 0.14 (s, 6H, *H*16).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.5$ (s, *C*4), 148.5 (s, *C*6), 142.8 (s, *C*9), 142.7 (s, *C*8), 136.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.1$ Hz, *C*2), 124.0 (s, *C*11), 123.7 (s, *C*10), 123.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.5$ Hz, *C*1), 120.4 (s, *C*5), 118.2 (s, *C*3), 55.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz, *C*7), 27.8 (s, *C*12), 25.8 (s, *C*18), 24.3 (s, *C*13), 18.3 (s, *C*17), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.2$ Hz, *C*15^b), 17.0 (s, *C*15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.7$ Hz, *C*14), -4.3 (s, *C*16).

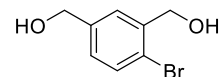
$^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.1$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, *FSi*^a).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, *Si*^aF), 20.9 (s, *Si*^b).

IR: $\tilde{\nu} = 3370, 2958, 2866, 1590, 1556, 1460, 1385, 1362, 1290, 1253, 1235, 1193, 1120, 1072, 1050, 989, 965, 879, 858, 841, 813, 781, 759, 720, 683, 637, 576, 532, 489, 417$ cm^{-1} .

APCI-HRMS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{FNOSi}_2^+$: 530.3644, gefunden: 530.3647.

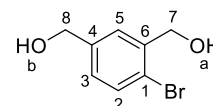
(4-Brom-1,3-phenylen)dimethanol (5.70, MM-G35)



Nach einem Patent von KAZUYUKI^[261] wurde eine Lösung von 4-Bromisophthalsäure **5.69** (20.0 g, 81.6 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (326 mL, 4.00 mL/mmol) bei 0 °C vorsichtig zu einer Suspension von NaBH₄ (10.8 g, 286 mmol, 3.5 Äq.) in trockenem THF (81.6 mL, 1.00 mL/mmol) gegeben. Zum erhaltenen Reaktionsgemisch wurde BF₃·OEt₂ (31.0 mL, 245 mmol, 3.0 Äq.) über 1 h bei 0 °C zugetropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde erneut auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit wässriger Natronlauge (1 M, 160 mL) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit EtOAc (3 x 300 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. *aq.* NaCl-Lösung (400 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, ø: 8 cm, Packungshöhe: 10 cm, EtOAc) ergab das Diol **5.70** (15.1 g, 69.7 mmol, 85%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.62 (EtOAc, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 113.0 °C.



¹H-NMR (700 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.51–7.50 (m, 1H, H₅), 7.48 (d, ³J_{HH} = 8.09 Hz, 1H, H₂), 7.13–7.12 (m, 1H, H₃), 5.44 (t, ³J_{HH} = 5.60 Hz, 1H, OH^a), 5.30 (t, ³J_{HH} = 5.73 Hz, 1H, OH^b), 4.50 (d, ³J_{HH} = 5.56 Hz, 2H, H₇), 4.47 (d, ³J_{HH} = 5.69 Hz, 2H, H₈).

¹³C{¹H}-NMR (176 MHz, DMSO-d₆): δ = 142.2 (s, C₄), 140.6 (s, C₆), 131.6 (s, C₂), 126.6 (s, C₃), 126.3 (s, C₅), 118.9 (s, C₁), 62.7 (s, C₇), 62.4 (s, C₈).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3192, 2887, 1467, 1412, 1356, 1227, 1202, 1157, 1128, 1064, 1001, 957, 926, 903, 824, 740, 712, 641, 552, 439 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₈H₉BrNaO₂⁺: 238.9678, gefunden: 238.9683.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[262]

^[261] M. Kazuyuki, H. Chuji, N. Fumio (Univ. Chiba), JP2015224231A, **2015**.

^[262] M. Barth, S. Contal, J.-L. Junien, C. Massardier, C. Montalbetti, S. Soude (Inventiva SA), EP3632908A1, **2020**.

(2-Brom-5-(((tert-butyl-dimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)methanol

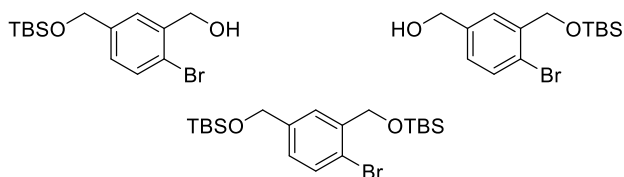
(5.71c),

(4-Brom-3-(((tert-butyl-dimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)methanol

(5.71a) und

(((4-Brom-1,3-phenylen)bis(methylen))bis(oxy))bis(tert-butyl-dimethylsilylan)

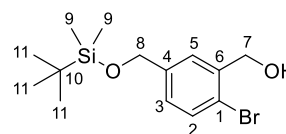
(5.71b, MM-G2)



In Anlehnung an ein Patent von BACON^[263] wurde das Diol **5.70** (1.50 g, 6.91 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (13.8 mL, 2.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur Imidazol (706 mg, 10.4 mmol, 1.5 Äq.) und TBSCl (1.04 g, 6.91 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 23 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurden H₂O (20 mL) und EtOAc (34 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. *aq.* NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, ø: 5 cm, Packungshöhe: 16 cm, *n*Pentan/EtOAc 40:1 zu 10:1) ergab den einfach geschützten Alkohol **5.71c** (729 mg, 2.20 mmol, 32%) als farblose Flüssigkeit, die sich im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff verfestigte. Als Nebenprodukte wurden der doppelt geschützte Alkohol **5.71b** (696 mg, 1.56 mmol, 23%) und der an der anderen Alkoholfunktion geschützte Alkohol **5.71a** (313 mg, 944 µmol, 14%) als farblose Flüssigkeiten erhalten.

$R_f(\text{Produkt}) = 0.58$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 28.5 °C.



¹H-NMR_(Produkt) (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, ³J_{HH} = 8.15 Hz, 1H, H₂), 7.42 (d, ⁴J_{HH} = 2.02 Hz, 1H, H₅), 7.15 (dd, ³J_{HH} = 8.14 Hz, ⁴J_{HH} = 2.16 Hz, 1H, H₃), 4.74 (s, 2H, H₇), 4.70 (s, 2H, H₈), 1.99 (br s, 1H, OH), 0.94 (s, 9H, H₁₁), 0.10 (s, 6H, H₉).

¹³C{¹H}-NMR_(Produkt) (101 MHz, CDCl₃): δ = 141.4 (s, C₄), 139.5 (s, C₆), 132.6 (s, C₂), 126.9 (s, C₃), 126.7 (s, C₅), 120.8 (s, C₁), 65.3 (s, C₇), 64.4 (s, C₈), 26.1 (s, C₁₁), 18.6 (s, C₁₀), -5.1 (s, C₉).

^[263] E. M. Bacon, G. Balan, C.-H. Chou, C. T. Clark, J. J. Cottell, M. Kim, T. A. Kirschberg, J. O. Link, G. Phillips, S. D. Schroeder, N. H. Squires, K. L. Stevens, J. G. Taylor, W. J. Watkins, N. E. Wright, S. M. Zipfel (Gilead Sciences, Inc.), WO2017007694A1, **2017**.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR_(Produkt) (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$ (s, Si).

IR_(Produkt): $\tilde{\nu} = 3251, 2952, 2928, 2855, 1459, 1416, 1361, 1252, 1162, 1091, 1055, 1016, 930, 833, 800, 780, 668, 640, 522, 426 \text{ cm}^{-1}$.

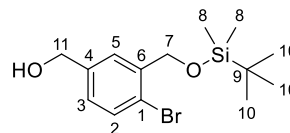
ESI-HRMS_(Produkt) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BrO}_2\text{Si}^+$: 331.0723, gefunden: 331.0710.

R_f (Alkohol-Nebenprodukt) = 0.43 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

^1H -NMR_(Alkohol-Nebenprodukt) (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54\text{--}7.53$ (m, 1H,

H5), 7.48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.09 \text{ Hz}$, 1H, H2), 7.14 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.09 \text{ Hz}$,

$^4J_{\text{HH}} = 2.25 \text{ Hz}$, 1H, H3), 4.74 (s, 2H, H7), 4.67 (s, 2H, H11), 1.69 (br s, 1H, OH), 0.97 (s, 9H, H10), 0.14 (s, 6H, H8).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR_(Alkohol-Nebenprodukt) (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.6$ (s, C6), 140.3 (s, C4), 132.4 (s, C2), 126.9 (s, C3), 126.3 (s, C5), 120.1 (s, C1), 65.1 (s, C11), 64.7 (s, C7), 26.1 (s, C10), 18.6 (s, C9), -5.2 (s, C8).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR_(Alkohol-Nebenprodukt) (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6$ (s, Si).

IR_(Alkohol-Nebenprodukt): $\tilde{\nu} = 3320, 2929, 2856, 1470, 1413, 1254, 1154, 1097, 1021, 890, 834, 775, 745, 670 \text{ cm}^{-1}$.

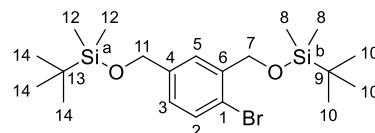
ESI-HRMS_(Alkohol-Nebenprodukt) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BrO}_2\text{Si}^+$: 331.0723, gefunden: 331.0706.

R_f (Bis-Silylether) = 0.84 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

^1H -NMR_(Bis-Silylether) (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (m, 1H, H5),

7.44 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.11 \text{ Hz}$, 1H, H2), 7.08 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.11 \text{ Hz}$,

$^4J_{\text{HH}} = 2.22 \text{ Hz}$, 1H, H3), 4.73 (s, 2H, H7), 4.70 (s, 2H, H11), 0.97 (s, 9H, H10), 0.94 (s, 9H, H14), 0.14 (s, 6H, H8), 0.10 (s, 6H, H12).



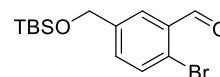
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR_(Bis-Silylether) (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.0$ (s, C4), 140.1 (s, C6), 131.9 (s, C2), 126.0 (s, C3), 125.4 (s, C5), 119.2 (s, C1), 64.8 (s, C7), 64.7 (s, C11), 26.14 (s, C10/14), 26.11 (s, C10/14), 18.59 (s, C9/13), 18.57 (s, C9/13), -5.1 (s, C12), -5.2 (s, C8).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR_(Bis-Silylether) (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.3$ (s, Si^b), 20.8 (s, Si^a).

IR_(Bis-Silylether): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2856, 1462, 1361, 1254, 1156, 1094, 1023, 833, 774, 669 cm^{-1} .

ESI-HRMS_(Bis-Silylether) (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{BrO}_2\text{Si}_2^+$: 445.1588, gefunden: 445.1564.

**2-Brom-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)benzaldehyd
(5.189, MM-G30)**



In Anlehnung an eine Vorschrift von JURKSCHAT und WÄNGLER^[230] wurde Pyridiniumchlorochromat (PCC, 976 mg, 4.53 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (45.3 mL, 30.0 mL/mmol) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Über 10 min wurde eine Lösung des Alkohols **5.71c** (500 mg, 1.51 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (10.0 mL, 6.63 mL/mmol) zur Suspension getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde die Suspension mit trockenem Et_2O (100 mL) verdünnt, der Feststoff dekantiert und das Sediment mit trockenem Et_2O (2 x 35 mL) nachgewaschen. Das Dekantat wurde durch eine Filtersäule (SiO_2 , \varnothing : 5 cm, Packungshöhe: 5 cm, Et_2O) filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (SiO_2 , \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 13 cm, *n*Pentan/ EtOAc 50:1) wurde der Benzaldehyd **5.189** (489 mg, 1.48 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.81 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.36 (s, 1H, H7), 7.84 (d,

$^4J_{\text{HH}}$ = 2.23 Hz, 1H, H5), 7.61 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.23 Hz, 1H, H2), 7.46 (dd,

$^3J_{\text{HH}}$ = 8.23 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.28 Hz, 1H, H3), 4.72 (s, 2H, H8), 0.94 (s, 9H, H11), 0.10 (s, 6H, H9).

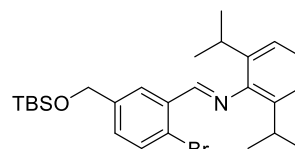
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 192.0 (s, C7), 142.0 (s, C4), 133.9 (s, C2), 133.3 (s, C6), 133.2 (s, C3), 127.3 (s, C5), 125.3 (s, C1), 63.9 (s, C8), 26.0 (s, C11), 18.5 (s, C10), -5.2 (s, C9).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): δ = 21.7 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2929, 2856, 1692, 1596, 1463, 1390, 1360, 1254, 1154, 1097, 1026, 938, 834, 776, 666, 621, 433 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{BrO}_2\text{Si}^+$: 329.0567, gefunden: 329.0562.

**(E)-1-(2-Brom-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)-
N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (5.72, MM-G41)**

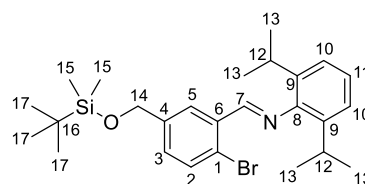


Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.3 mit dem Benzaldehyd 5.189

(6.71 g, 20.4 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylanilin (3.84 mL, 20.4 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (20.4 mL) durchgeführt und 25 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und Trocknen am Feinvakuum konnte das Imin 5.72 (9.80 g, 20.1 mmol, 98%) als dunkelgelbes Öl erhalten werden.

$R_f = 0.77$ (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.58$ (s, 1H, H7), 8.20 (s, 1H, H5), 7.61 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.24$ Hz, 1H, H2), 7.37–7.36 (m, 1H, H3), 7.19–7.18 (m, 2H, H10), 7.15–7.12 (m, 1H, H11), 4.79 (s, 2H,



H14), 2.99 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 2H, H12), 1.20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 12H, H13), 0.97 (s, 9H, H17), 0.14 (s, 6H, H15).

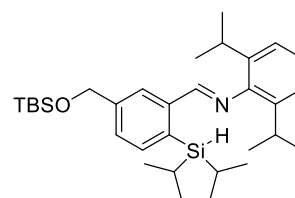
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.7$ (s, C7), 149.1 (s, C8), 141.7 (s, C4), 137.8 (s, C9), 134.4 (s, C6), 133.2 (s, C2), 130.3 (s, C3), 126.3 (s, C5), 124.5 (s, C11), 124.0 (s, C1), 123.2 (s, C10), 64.2 (s, C14), 28.1 (s, C12), 26.0 (s, C17), 23.7 (s, C13), 18.5 (s, C16), –5.1 (s, C15).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.3$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2957, 2857, 1630, 1461, 1361, 1254, 1158, 1097, 1025, 933, 836, 775, 743, 669, 531, 455$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{BrNOSi}^+$: 488.1979, gefunden: 488.1972.

**(E)-1-(5-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-
2-(diisopropylsilyl)phenyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)-
methanimin (5.73, MM-G43)**



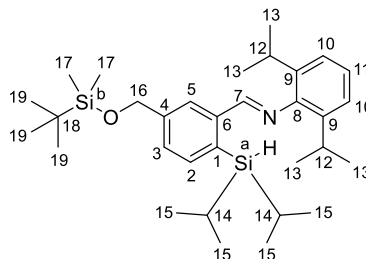
Gemäß AAV 4.4 wurde das Imin 5.72 (9.60 g, 19.6 mmol) in

trockenem Et_2O (128 mL) gelöst. Bei -78 °C wurde eine Lösung von $t\text{BuLi}$ in Pentan (1.9 M, 21.7 mL, 41.3 mmol, 2.1 Äq.) zugetropft und 2 h gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von einem kleinen Überschuss an Diisopropylchlorsilan (3.26 g, 21.6 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem Et_2O (128 mL) auf -78 °C gekühlt. Die Reaktion wurde nach dem Transfer 20 h

gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 6 cm, Packungshöhe: 24 cm, *n*Pentan). Das gewünschte silylierte Imin **5.73** (7.53 g, 14.4 mmol, 73%) wurde als hellgelbes Öl isoliert.

R_f = 0.66 (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.54 (s, 1H, H7), 8.24 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.56$ Hz, 1H, H5), 7.62 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.62$ Hz, 1H, H2), 7.50–7.48 (m, 1H, H3), 7.19–7.17 (m, 2H, H10), 7.14–7.10 (m, 1H, H11), 4.85 (s, 2H, H16), 4.16 (t, $^3J_{\text{HH}} = 3.83$ Hz, 1H, SiH), 3.00 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 2H, H12), 1.31–1.23 (m, 2H, H14), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 12H, H13), 1.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.26$ Hz, 6H, H15^a), 0.97 (s, 9H, H19), 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.37$ Hz, 6H, H15^b), 0.14 (s, 6H, H17).



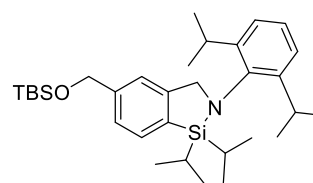
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 162.9 (s, C7), 149.4 (s, C8), 143.2 (s, C4), 141.7 (s, C6), 137.8 (s, C9), 137.0 (s, C2), 135.0 (s, C1), 127.9 (s, C3), 125.3 (s, C5), 124.1 (s, C11), 123.1 (s, C10), 64.8 (s, C16), 28.0 (s, C12), 26.1 (s, C19), 23.7 (s, C13), 19.18 (s, C15^a), 19.16 (s, C15^b), 18.6 (s, C18), 11.6 (s, C14), -5.1 (s, C17).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): δ = 21.0 (s, Si^b), 2.9 (s, Si^a).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2956, 2862, 2110, 1632, 1461, 1383, 1362, 1254, 1165, 1099, 1003, 934, 836, 775, 661, 484 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{NOSi}_2^+$: 524.3738, gefunden: 524.3721.

5-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol (5.74, MM-G47)



Gemäß AAV 4.5 wurden das Imin **5.73** (5.97 g, 11.4 mmol), trockenes Toluol (114 mL) und Tris(pentafluorphenyl)boran (292 mg, 570 μmol , 5 mol%) verwendet. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 85 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 6 cm, Packungshöhe: 30 cm, *n*Pentan). Das gewünschte Azasilol **5.74** (5.45 g, 10.4 mmol, 91%)

konnte als farbloses Öl isoliert werden, das über Nacht im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.56$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 101.5–102.0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.63$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 1H, H2), 7.28 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.46$ Hz, 1H, H3), 7.20 (s, 1H, H5),

7.18–7.16 (m, 1H, H11), 7.12–7.11 (m, 2H, H10), 4.80 (s, 2H, H16), 4.40 (s, 2H, H7), 3.29 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, H12), 1.26 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.49$ Hz, 2H, H14), 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 6H, H13), 1.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.82$ Hz, 6H, H13'), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.47$ Hz, 6H, H15^a), 0.96–0.95 (m, 15H, H15^b, 19), 0.12 (s, 6H, H17).

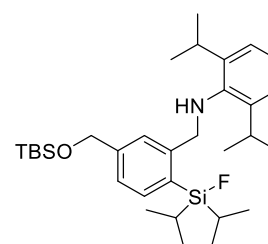
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.6$ (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.6 (s, C8), 142.2 (s, C4), 133.5 (s, C1), 132.6 (s, C2), 125.6 (s, C11), 124.2 (s, C3), 124.0 (s, C10), 120.7 (s, C5), 65.3 (s, C16), 62.0 (s, C7), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 26.1 (s, C19), 24.0 (s, C13), 18.6 (s, C18), 18.5 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14), –5.1 (s, C17).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.6$ (s, Si^b), 10.9 (s, Si^a).

IR: $\tilde{\nu} = 2954, 2862, 1461, 1385, 1362, 1325, 1271, 1253, 1182, 1153, 1084, 1001, 988, 938, 911, 881, 836, 808, 776, 765, 753, 732, 668, 590, 523, 488, 466, 433$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{NOSi}_2^+$: 524.3738, gefunden: 524.3732.

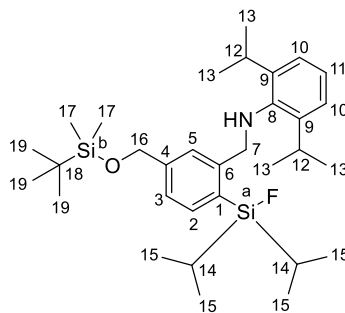
***N*-(5-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-(fluordiisopropylsilyl)benzyl)-2,6-diisopropylanilin**
(5.76, MM-G58)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem TBS-geschützten Azasilol 5.74 (50.0 mg, 95.4 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (1.91 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 6.44 μL , 67.5 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Die geöffnete, TBS-geschützte SiFA-Verbindung 5.76 (51.9 mg, 95.4 μmol , quant.) konnte als hochviskoses, gelbliches Öl erhalten werden.

$R_f = 0.36$ (CH/EtOAc 50:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50$ (s, 1H, H5), 7.49 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.64$ Hz, 1H, H2), 7.27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.02$ Hz, 1H, H3), 7.13–7.11 (m, 2H, H10), 7.10–7.06 (m, 1H, H11), 4.74 (s, 2H, H16), 4.17 (s, 2H, H7), 3.25 (br sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 3H, H12, NH), 1.38–1.27 (m, 2H, H14), 1.20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 12H, H13), 1.12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.37$ Hz, 6H, H15^a), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 6H, H15^b), 0.96 (s, 9H, H19), 0.12 (s, 6H, H17).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.4$ (s, C6), 143.6 (s, C4), 142.9 (s, C9), 142.8 (s, C8), 134.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.0$ Hz, C2), 129.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.0$ Hz, C1), 126.0 (s, C5), 124.01 (s, C3), 123.97 (s, C11), 123.6 (s, C10), 64.9 (s, C16), 56.0 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, C7), 27.8 (s, C12), 26.1 (s, C19), 24.3 (s, C13), 18.6 (s, C18), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.2$ Hz, C15^b), 17.0 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.8$ Hz, C14), -5.2 (s, C17).

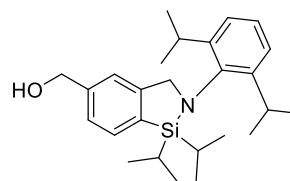
$^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.6$ (t, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 7.47$ Hz, FSi^a).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, Si^aF), 20.8 (s, Si^b).

IR: $\tilde{\nu} = 3396, 2956, 2866, 1603, 1461, 1405, 1363, 1253, 1168, 1100, 997, 881, 834, 776, 663, 495$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{FNOSi}_2^+$: 544.3801, gefunden: 544.3796.

(2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methanol (5.77, MM-G60)

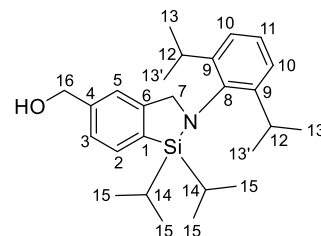


In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das geschützte Azasilol **5.74** (250 mg, 447 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (9.54 mL, 20.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde TBAF (1 M in THF, 477 μL , 477 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 3 d gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 (20 mL) verdünnt und ges. *aq.* NaHCO_3 -Lösung (30 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde erneut mit CH_2Cl_2 (20 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit H_2O (2 x 20 mL) und ges. *aq.* NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt

(Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 18 cm, *n*Pentan/EtOAc 10:1). Das gewünschte entschützte Azasilol **5.77** (172 mg, 420 μ mol, 88%) konnte als farblose, hochviskose Paste erhalten werden.

$R_f = 0.32$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.42$ Hz, 1H, *H2*), 7.33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 1H, *H3*), 7.28 (s, 1H, *H5*), 7.20–7.17 (m, 1H, *H11*), 7.14–7.12 (m, 2H, *H10*), 4.75 (s, 2H, *H16*), 4.42 (s, 2H, *H7*), 3.29 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, *H12*), 1.73 (s, 1H, *OH*), 1.28



(sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 2H, *H14*), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 6H, *H13*), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.82$ Hz, 6H, *H13'*), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.49$ Hz, 6H, *H15^a*), 0.97 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 6H, *H15^b*).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.9$ (s, *C6*), 148.5 (s, *C9*), 142.4 (s, *C8*), 141.5 (s, *C4*), 134.5 (s, *C1*), 133.0 (s, *C2*), 125.7 (s, *C11*), 125.0 (s, *C3*), 124.0 (s, *C10*), 121.6 (s, *C5*), 65.7 (s, *C16*), 61.9 (s, *C7*), 27.6 (s, *C12*), 26.6 (s, *C13'*), 24.0 (s, *C13*), 18.5 (s, *C15^a*), 18.1 (s, *C15^b*), 14.7 (s, *C14*).

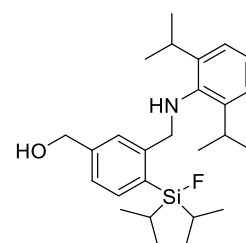
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.0$ (s, *Si*).

IR: $\tilde{\nu} = 3288, 2959, 2865, 1461, 1439, 1384, 1362, 1325, 1269, 1253, 1180, 1151, 1102, 1084, 1042, 987, 909, 880, 808, 766, 731, 669, 602, 562, 519, 473, 433$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NOSi}^+$: 410.2874, gefunden: 410.2876.

(3-(((2,6-Diisopropylphenyl)amino)methyl)- 4-(fluorodiisopropylsilyl)phenyl)methanol (**5.78**)

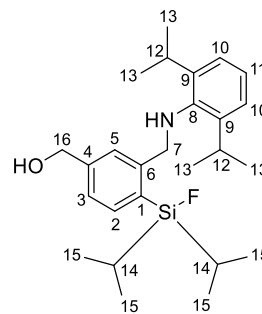
a. (MM-G59)



Die Reaktion wurde gemäß AAV **4.6** mit dem TBS-geschützten Azasilol **5.74** (50.0 mg, 95.4 μ mol), trockenem CH_2Cl_2 (1.91 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 19.3 μ L, 202 μ L/mmol, ca. 6.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Der geöffnete SiFA-Benzylalkohol **5.78** (40.9 mg, 95.2 μ mol, quant.) konnte als hochviskoses, gelbes Öl erhalten werden.

$R_f = 0.33$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.57$ Hz, 1H, H2), 7.43 (s, 1H, H5), 7.31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.63$ Hz, 1H, H3), 7.13–7.06 (m, 3H, H10,11), 4.66 (s, 2H, H16), 4.18 (s, 2H, H7), 3.20 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 2H, H12), 1.38–1.29 (m, 2H, H14), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 12H, H13), 1.12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.37$ Hz, 6H, H15^a), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.50$ Hz, 6H, H15^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.7$ (s, C6), 142.9 (s, C9), 142.8 (s, C4), 142.7 (s, C8), 135.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.0$ Hz, C2), 130.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.9$ Hz, C1), 126.9 (s, C5), 124.9 (s, C3), 124.0 (s, C11), 123.6 (s, C10), 65.3 (s, C16), 55.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, C7), 27.8 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.2$ Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.5$ Hz, C14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.6$ (t, $^1J_{\text{FSi}} = 296$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 7.40$ Hz, FSi).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 296$ Hz, SiF).

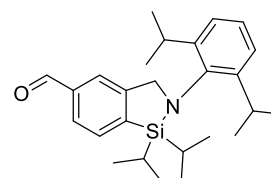
IR: $\tilde{\nu} = 3365, 2957, 2926, 2867, 1603, 1461, 1404, 1384, 1363, 1247, 1193, 1170, 1132, 1103, 1051, 996, 922, 881, 823, 734, 678, 494$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{FNOSi}^+$: 430.2936, gefunden: 430.2935.

b. (MM-G61)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem entschützten Azasilol 5.77 (22.9 mg, 55.9 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (1.12 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 3.77 μL , 67.5 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Der geöffnete SiFA-Benzylalkohol 5.78 (20.7 mg, 48.2 μmol , 86%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-carbaldehyd (5.79, MM-G89)



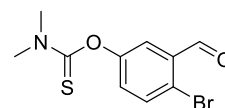
In Anlehnung an eine Vorschrift von JURKSCHAT und WÄNGLER^[230]

wurde Pyridiniumchlorochromat (PCC, 158 mg, 732 μmol , 3.0 Äq.)

in trockenem CH_2Cl_2 (7.32 mL, 30.0 mL/mmol) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Über 10 min wurde eine Lösung des SiFA-Alkohols 5.77 (100 mg, 244 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem

CH₂Cl₂ (4.88 mL, 20.0 mL/mmol) zur Suspension getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde die Suspension mit trockenem Et₂O (50 mL) verdünnt, der Feststoff dekantiert und das Sediment mit trockenem Et₂O (2 x 35 mL) nachgewaschen. Das Dekantat wurde durch eine Filtersäule (Alox basisch (Akt. I), ø: 3 cm, Packungshöhe: 5 cm, Et₂O) filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Alox basisch, ø: 2 cm, Packungshöhe: 16 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:1) konnte kein Aldehyd **5.79** erhalten werden.

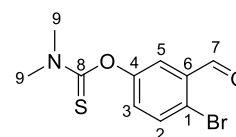
O-(4-Brom-3-formylphenyl) Dimethylcarbamothioat (5.81, JB-SH12)



In Anlehnung an ein Patent von MICKAEL^[264] wurde das Phenol **5.49** (5.00 g, 24.9 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (37.3 mL, 1.50 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde trockenes K₂CO₃ (13.7 g, 99.5 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 min gerührt. Anschließend wurde *N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid **5.80** (3.69 g, 29.8 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Gemisch filtriert und H₂O zum Filtrat gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 20:1 zu 10:1) des Rückstands ergab das Thionourethan **5.81** (6.27 g, 21.8 mmol, 87%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.35 (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 81.5 °C.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.32 (s, 1H, H7), 7.66 (d, ³J_{HH} = 8.62 Hz, 1H, H2), 7.60 (d, ⁴J_{HH} = 2.93 Hz, 1H, H5), 7.21 (dd, ³J_{HH} = 8.62 Hz, ⁴J_{HH} = 2.94 Hz, 1H, H3), 3.45 (s, 3H, H9^a), 3.35 (s, 3H, H9^b).

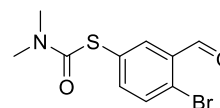
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 191.1 (s, C7), 186.9 (s, C8), 153.6 (s, C4), 134.5 (s, C2), 134.2 (s, C6), 130.4 (s, C3), 124.0 (s, C5), 123.6 (s, C1), 43.6 (s, C9^a), 39.0 (s, C9^b).

^[264] J. Mickael, A. Fouque, P. Legembre, P. Van De Weghe (Universite de Rennes, Centre National de la Recherche Scientifique (C.N.R.S.), Institut National de la Sante et de la Recherche Medicinale (INSERM)), WO2015044229A1, **2015**.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3353, 1683, 1594, 1531, 1465, 1383, 1293, 1216, 1162, 1126, 1056, 1029, 925, 893, 840, 774, 705, 662, 633, 551, 511, 459, 446, 406 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}^+$: 287.9688, gefunden: 287.9685.

S-(4-Brom-3-formylphenyl) Dimethylcarbamothioat (5.82, JB-SH2)

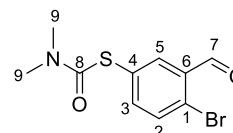


In Anlehnung an ein Patent von Vos^[265] wurde das Thionourethan **5.81**

(200 mg, 69.4 μmol , 1.0 Äq.) bei 30 °C in Diphenylether (1.40 mL, 2.00 mL/mmol) gelöst und 3 d im Sandbad bei 200–220 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*Pentan/EtOAc 30:1 zu 5:1) und ergab das Thiolourethan **5.82** (130 mg, 45.1 μmol , 65%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.28 (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 80.5 °C.



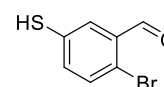
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.32 (s, 1H, H7), 7.89 (d, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.29 Hz, 1H, H5), 7.66 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.29 Hz, 1H, H2), 7.56 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.31 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.32 Hz, 1H, H3), 3.09–3.03 (m, 6H, H9).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 190.9 (s, C7), 165.4 (s, C8), 142.1 (s, C3), 136.5 (s, C5), 134.3 (s, C2), 133.8 (s, C6), 130.0 (s, C4), 127.9 (s, C1), 37.1 (s, C9^a), 37.0 (s, C9^b).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3071, 2925, 2869, 1725, 1662, 1567, 1459, 1359, 1283, 1254, 1197, 1090, 1025, 903, 890, 831, 718, 685, 651, 640, 555, 502, 466, 431 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}^+$: 287.9688, gefunden: 287.9686.

2-Brom-5-mercaptobenzaldehyd (5.83, JB-SH3)



In Anlehnung an ein Patent von MICKAEL^[264] wurde das Thiolourethan **5.82**

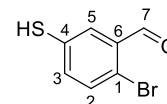
(1.50 g, 5.21 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (32.3 mL, 6.20 mL/mmol) gelöst. Nach der Zugabe von wässriger Natronlauge (0.8 M, 32.5 mL, 26.0 mmol, 5.0 Äq.) wurde die Reaktionslösung auf 60 °C erhitzt und 2.5 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde

^[265] T. J. Vos, M. E. Solomon, C. F. Claiborne, M. P. Maguire, M. Dai, M. Patane, T. H. Marsilje (Millennium Pharmaceuticals, Inc.), US20040082779A1, 2004.

unter Eisbadkühlung mit wässriger HCl-Lösung (0.5 M) auf pH = 6–7 neutralisiert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde mit ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 100:1 zu 50:1) ergab das Thiophenol **5.83** (909 mg, 4.29 mmol, 80%) als gelblichen Feststoff.

$R_f = 0.63$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 54.2 °C.

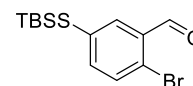


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.29$ (s, 1H, H7), 7.78 (d, ⁴J_{HH} = 2.48 Hz, 1H, H5), 7.50 (d, ³J_{HH} = 8.34 Hz, 1H, H2), 7.32 (dd, ³J_{HH} = 8.34 Hz, ⁴J_{HH} = 2.50 Hz, 1H, H3), 3.57 (s, 1H, SH).

¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 191.3$ (s, C7), 135.6 (s, C3), 134.5 (s, C2), 133.8 (s, C6), 132.5 (s, C4), 129.9 (s, C5), 123.8 (s, C1).

IR: $\tilde{\nu} = 3368, 2923, 1691, 1571, 1455, 1376, 1278, 1189, 1132, 1099, 1013, 893, 814, 737, 712, 668, 626, 564, 481$ cm⁻¹.

2-Brom-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)thio)benzaldehyd (**5.84**, **5.85**)



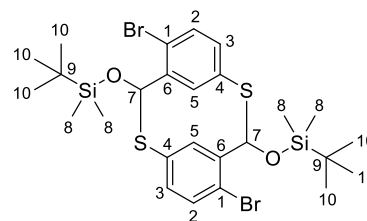
a. (JB-SH-S)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.1 mit dem Thiophenol **5.83** (100 mg, 461 μ mol), trockenem DMF (461 μ L), Imidazol (75.3 mg, 1.11 mmol) und TBSCl (83.3 mg, 553 μ mol) durchgeführt und 21 h gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 100:1 zu 80:1). Das TBS-geschützte Thiol **5.84** wurde nicht erhalten. Stattdessen wurde sehr wahrscheinlich ein *meta*-Thiaphan **5.85** (50.0 mg, 85.6 μ mol, 37%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.98$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57$ (d, ³J_{HH} = 8.09 Hz, 2H, H2), 7.32 (dd, ³J_{HH} = 8.09 Hz, ⁴J_{HH} = 2.19 Hz, 2H, H3), 6.64 (s, 2H, H7), 5.40 (d, ⁴J_{HH} = 2.16 Hz, 2H, H5), 0.83 (s, 18H, H10), 0.24 (s, 6H, H8^a), 0.14 (s, 6H, H8^b).

Vermutlich:



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.9$ (s, C5), 138.9 (s, C3), 138.6 (s, C6), 132.0 (s, C2), 127.4 (s, C4), 121.2 (s, C1), 83.6 (s, C7), 25.7 (s, C10), 18.3 (s, C9), -4.3 (s, C8^a), -5.3 (s, C8^b).

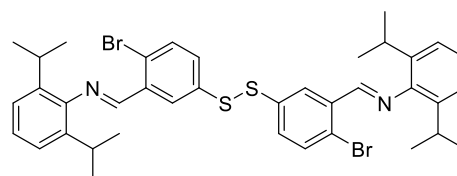
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.9$ (s, Si).

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}_2^+$: 660.0213, gefunden: 660.0624.

b. (JB-SH-S2)

Das Thiophenol **5.83** (100 mg, 461 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (1.38 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur Et_3N (77.0 μL , 553 μmol , 1.2 Äq.) und TBSCl (76.4 mg, 507 μmol , 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 d gerührt. Nach 1 d Reaktionszeit wurde erneut Et_3N (77.0 μL , 553 μmol , 1.2 Äq.) zugegeben, da sich kein Umsatz zeigte. Nachdem auch am Ende der Reaktionszeit kaum Umsatz der Edukte sichtbar war, wurde die Reaktion abgebrochen.

(1E,1'E)-1,1'-(Disulfandiylbis(6-brom-3,1-phenylen))bis(N-(2,6-diisopropylphenyl)-methanimin (5.92, JB-SH42)



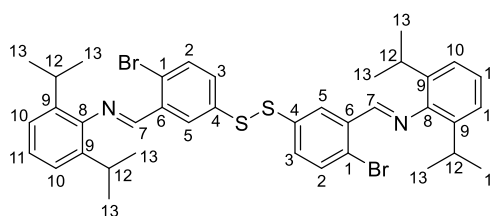
Die Reaktion wurde gemäß AAV **4.3** mit dem Benzaldehyd **5.83** (542 mg, 2.50 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylanilin (443 mg, 2.50 mmol, 1.0 Äq.) in etwas mehr trockenem MeOH (3.75 mL, 1.50 mL/mmol) durchgeführt und 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, *n*Pentan). Das gewünschte Imin mit einer freien Thiol-Funktionalität **5.93** konnte nicht erhalten werden. Es wurde das Disulfid **5.92** (376 mg, 501 μmol , 40%) als gelber Feststoff isoliert.

$R_f = 0.91$ (Alox, CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.52$ (s, 2H, H7),

8.37 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.43$ Hz, 2H, H5), 7.59 (d,

$^3J_{\text{HH}} = 8.43$ Hz, 2H, H2), 7.53 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.44$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.47$ Hz, 1H, H3), 7.19–7.17 (m, 4H, H10), 7.15–7.11 (m, 2H, H11), 2.90 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 4H, H12), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 24H, H13).

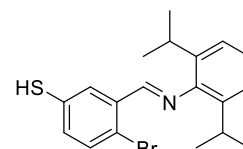


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 160.7 (s, C7), 148.7 (s, C8), 137.6 (s, C9), 136.9 (s, C4), 135.3 (s, C6), 134.1 (s, C2), 130.7 (s, C3), 127.2 (s, C5), 124.8 (s, C11), 124.4 (s, C1), 123.3 (s, C10), 28.1 (s, C12), 23.7 (s, C13).

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{Br}_2\text{N}_2\text{S}_2^+$: 749.1229, gefunden: 749.1220.

(E)-4-Brom-3-(((2,6-diisopropylphenyl)imino)methyl)benzothiol

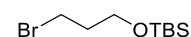
(5.93, JB-SH6)



In Anlehnung an eine Vorschrift von TOMAT^[266] wurde das Disulfid **5.92** (270 mg, 360 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem DMF (30.2 mL, 84 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Dithiothreitol **5.94** (111 mg, 719 μmol , 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 20 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel größtenteils unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde mehrmals wenig HPLC-grade Toluol zum Rückstand gegeben und die Lösungsmittel erneut unter vermindertem Druck entfernt, um das DMF komplett zu entfernen. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, EtOAc). Das gewünschte Thiol **5.93** konnte nur in Spuren massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNS}^+$: 376.0729, gefunden: 373.0730.

(3-Brompropoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (5.95, MM-G32)



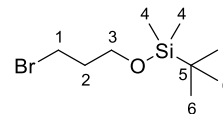
Nach einer Vorschrift von PROCTER^[267] wurde 3-Brompropan-1-ol **3.36** (20.0 g, 144 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (317 mL, 2.20 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Imidazol (15.7 g, 230 mmol, 1.6 Äq.) zugegeben und bis zur Homogenität gerührt. Anschließend wurde portionsweise TBSCl (26.0 g, 173 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde 20 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde ges. *aq.* NaHCO_3 -Lösung (300 mL) zugegeben und mit Et_2O (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , \varnothing : 8 cm, Packungshöhe: 10 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 100:1) und Trocknen des Rückstands unter vermindertem Druck

^[266] T. M. Chang, E. Tomat, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 7846–7849.

^[267] R. E. Ruscoe, N. J. Fazakerley, H. Huang, S. Flitsch, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 116–119.

(100 mbar) ergab den TBS-geschützten Alkohol **5.95** (30.7 g, 121 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.76$ (CH/EtOAc 20:1, Kaliumpermanganat).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.73$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.71$ Hz, 2H, H_3), 3.51 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.47$ Hz, 2H, H_1), 2.03 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 5.80$ Hz, 2H, H_2), 0.90 (s, 9H, H_6), 0.07 (s, 6H, H_4).

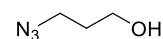
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 60.6$ (s, C_3), 35.7 (s, C_2), 30.8 (s, C_1), 26.0 (s, C_6), 18.4 (s, C_5), -5.2 (s, C_4).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.6$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2929, 2857, 1471, 1254, 1099, 1061, 1006, 951, 832, 774, 664, 564$ cm^{-1} .

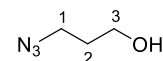
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[267]

1-Azidopropan-1-ol (**5.96**, MM-G13)



Nach einer Vorschrift von SEIBEL^[268] wurde 3-Bromopropan-1-ol **3.36** (5.00 g, 36.0 mmol, 1.0 Äq.) in H_2O (43.2 mL, 1.20 mL/mmol) gelöst. NaN_3 (5.26 g, 71.9 mmol, 2.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung 66 h auf 60 °C erhitzt. Nach dem Ende der Reaktion wurde die wässrige Phase mehrmals mit Et_2O (3 x 40 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach einer Filtersäule (SiO_2 , \varnothing : 4 cm, Packungshöhe: 11 cm, n Pentan/ Et_2O 1:1) und Trocknen des Rückstands unter vermindertem Druck (ca. 10 mbar) wurde das Azid **5.96** (3.60 g, 35.6 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.19$ (CH/EtOAc 5:1, Kaliumpermanganat).



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.75$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.99$ Hz, 2H, H_3), 3.45 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.59$ Hz, 2H, H_1), 1.83 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.21$ Hz, 2H, H_2), 1.69–1.64 (m, 1H, OH).

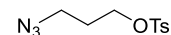
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 60.1$ (s, C_3), 48.6 (s, C_1), 31.5 (s, C_2).

IR: $\tilde{\nu} = 3333, 2946, 2089, 1258, 1046, 956, 901, 638, 557, 511$ cm^{-1} .

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[268]

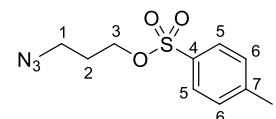
^[268] N. Wolf, L. Kersting, C. Herok, C. Mihm, J. Seibel, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9751–9760.

3-Azidopropyl 4-methylbenzolsulfonat (5.97, MM-G16)



Nach einer Vorschrift von SEIBEL^[268] wurde das Azidopropanol **5.96** (3.00 g, 29.7 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (44.5 mL, 1.50 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde trockenes Pyridin (2.87 mL, 35.6 mmol, 1.2 Äq.) und *p*-TsCl (6.22 g, 32.6 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 d gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde *n*Hexan (50 mL) zugegeben und die erhaltene Suspension filtriert. Die Lösungsmittel wurden aus dem Filtrat unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Et₂O (150 mL) aufgenommen und mit einer *aq.* CuSO₄-Lösung (0.1 M, 100 mL) gewaschen. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, ø: 6 cm, Packungshöhe: 16 cm, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 3:1) ergab das gewünschte Tosylat **5.97** (5.07 g, 19.9 mmol, 67%) als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.33 (CH/EtOAc 5:1, Kaliumpermanganat).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, ³J_{HH} = 8.20 Hz, 2H, H5), 7.36

(d, ³J_{HH} = 8.08 Hz, 2H, H6), 4.10 (t, ³J_{HH} = 5.95 Hz, 2H, H3), 3.37 (t, ³J_{HH} = 6.47 Hz, 2H, H1), 2.45 (s, 3H, H8), 1.88 (quin, ³J_{HH} = 6.16 Hz, 2H, H2).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 145.2 (s, C4), 132.9 (s, C7), 130.1 (s, C6), 128.0 (s, C5), 67.1 (s, C3), 47.4 (s, C1), 28.6 (s, C2), 21.8 (s, C8).

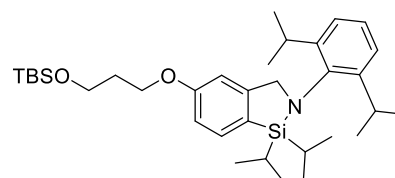
IR: $\tilde{\nu}$ = 2969, 2096, 1598, 1463, 1349, 1289, 1188, 1172, 1098, 1069, 1020, 940, 909, 837, 810, 757, 705, 661, 572, 551, 479 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₃N₃NaO₃S⁺: 278.0570, gefunden: 278.0564.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[268]

5-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)-

2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (5.99, MM-G84)



In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (250 mg, 632 μmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (1.90 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K₂CO₃ (131 mg, 948 μmol, 1.5 Äq.) und das Bromid **5.95** (240 mg, 948 μmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 41 h bei

80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde ges. *aq.* NaHCO₃-Lsg. (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, ø: 3 cm, Packungshöhe: 20 cm, *n*Pentan). Der Ether **5.99** (198 mg, 348 µmol, 55%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.61 (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d,

³J_{HH} = 8.03 Hz, 1H, H₂), 7.18–7.16 (m, 1H, H₁₁),

7.13–7.11 (m, 2H, H₁₀), 6.90 (dd, ³J_{HH} = 8.01 Hz,

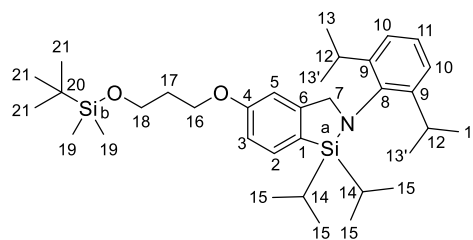
⁴J_{HH} = 2.22 Hz, 1H, H₃), 6.79 (d, ⁴J_{HH} = 2.00 Hz, 1H, H₅), 4.37 (s, 2H, H₇), 4.10 (t, ³J_{HH} = 6.25 Hz,

2H, H₁₆), 3.82 (t, ³J_{HH} = 6.09 Hz, 2H, H₁₈), 3.30 (sept, ³J_{HH} = 6.85 Hz, 2H, H₁₂), 2.01 (quin,

³J_{HH} = 6.17 Hz, 2H, H₁₇), 1.28–1.21 (m, 2H, H₁₄), 1.19 (d, ³J_{HH} = 6.87 Hz, 6H, H₁₃), 1.17 (d,

³J_{HH} = 6.81 Hz, 6H, H_{13'}), 1.02 (d, ³J_{HH} = 7.47 Hz, 6H, H_{15^a}), 0.95 (d, ³J_{HH} = 7.44 Hz, 6H, H_{15^b}),

0.90 (s, 9H, H₂₁), 0.06 (s, 6H, H₁₉).



¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 160.2 (s, C₄), 151.4 (s, C₆), 148.6 (s, C₉), 142.7 (s, C₈),

133.7 (s, C₂), 125.8 (s, C₁), 125.6 (s, C₁₁), 124.0 (s, C₁₀), 113.5 (s, C₃), 108.7 (s, C₅), 64.5 (s,

C₁₆), 62.0 (s, C₇), 59.8 (s, C₁₈), 32.7 (s, C₁₇), 27.6 (s, C₁₂), 26.6 (s, C_{13'}), 26.1 (s, C₂₁), 24.0

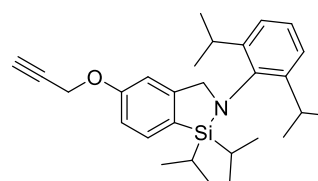
(s, C₁₃), 18.48 (s, C₂₀), 18.47 (s, C_{15^a}), 18.1 (s, C_{15^b}), 14.7 (s, C₁₄), -5.2 (s, C₁₉).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (s, S^b), 10.8 (s, S^a).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2956, 2864, 1598, 1561, 1463, 1439, 1384, 1362, 1326, 1275, 1253, 1235, 1181, 1083, 1004, 985, 922, 881, 835, 807, 775, 731, 668, 593, 525, 434 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₃₄H₅₈NO₂Si₂⁺: 568.4001, gefunden: 568.3996.

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-5-(prop-2-in-1-yl-oxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol (**5.100**, MM-G48)



In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das

Phenol **5.65** (200 mg, 505 µmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF

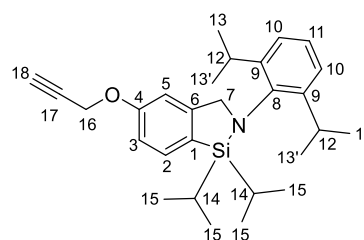
(1.52 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes

K₂CO₃ (105 mg, 758 µmol, 1.5 Äq.) und Propargylbromid **5.50** (80% in Toluol, 97.7 mg,

657 μmol , 1.3 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H_2O (40 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 16 cm, *n*Pentan). Der Propargylether **5.100** (219 mg, 505 μmol , quant.) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.59$ (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.05$ Hz, 1H, H2), 7.21–7.17 (m, 1H, H11), 7.14–7.12 (m, 2H, H10), 6.98 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.05$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.32$ Hz, 1H, H3), 6.86 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.10$ Hz, 1H, H5), 4.74 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.40$ Hz, 2H, H16), 4.39 (s, 2H, H7), 3.30 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, H12), 2.55 (t, $^4J_{\text{HH}} = 2.39$ Hz, 1H, H18), 1.32–1.23 (m, 2H, H14), 1.21–1.17 (m, 12H, H13,13'), 1.04 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, H15^a), 0.96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.42$ Hz, 6H, H15^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.8$ (s, C4), 151.5 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.5 (s, C8), 133.8 (s, C2), 127.2 (s, C1), 125.7 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.6 (s, C3), 109.1 (s, C5), 78.8 (s, C17), 75.6 (s, C18), 62.0 (s, C7), 55.8 (s, C16), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.5 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.8$ (s, Si).

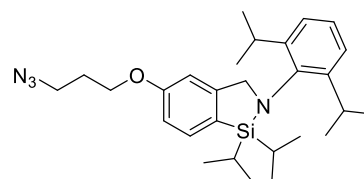
IR: $\tilde{\nu} = 3305, 2959, 2865, 2110, 1596, 1562, 1439, 1383, 1363, 1326, 1273, 1227, 1181, 1065, 1027, 929, 880, 763, 750, 731, 667, 562, 520, 461, 435$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NOSi}^+$: 434.2874, gefunden: 434.2877.

5-(3-Azidopropoxy)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-

1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol

(**5.101**, MM-G112)

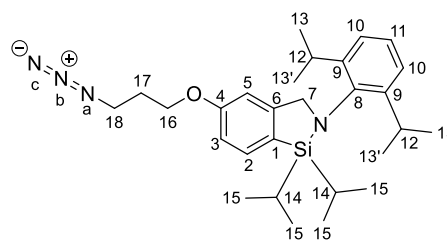


In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (1.00 g, 2.53 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (7.58 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K_2CO_3 (524 mg, 3.79 mmol, 1.5 Äq.) und das

Tosylat **5.97** (839 mg, 3.29 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 51 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H₂O (70 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, ø: 4 cm, Packungshöhe: 18 cm, *n*Pentan). Der Ether **5.101** (1.19 g, 2.50 mmol, 99%) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten, das nach monatelanger Lagerung im Gefrierschrank zum Teil farblose Kristalle bildete.

$R_f = 0.76$ (CH/EtOAc 7:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: < 30.0 °C.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.02$ Hz, 1H, H₂), 7.19–7.16 (m, 1H, H₁₁), 7.13–7.11 (m, 2H, H₁₀), 6.90 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.01$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.20$ Hz, 1H, H₃), 6.78 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.93$ Hz, 1H, H₅), 4.37 (s, 2H, H₇), 4.09 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.90$ Hz, 2H, H₁₆), 3.54 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.65$ Hz, 2H, H₁₈), 3.30 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, H₁₂), 2.08 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.24$ Hz, 2H, H₁₇), 1.27–1.22 (m, 2H, H₁₄), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 6H, H₁₃), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.81$ Hz, 6H, H_{13'}), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 6H, H_{15^a}), 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, H_{15^b}).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.8$ (s, C₄), 151.5 (s, C₆), 148.6 (s, C₉), 142.5 (s, C₈), 133.8 (s, C₂), 126.4 (s, C₁), 125.7 (s, C₁₁), 124.0 (s, C₁₀), 113.5 (s, C₃), 108.7 (s, C₅), 64.4 (s, C₁₆), 62.0 (s, C₇), 48.4 (s, C₁₈), 29.0 (s, C₁₇), 27.6 (s, C₁₂), 26.7 (s, C_{13'}), 24.0 (s, C₁₃), 18.5 (s, C_{15^a}), 18.1 (s, C_{15^b}), 14.7 (s, C₁₄).

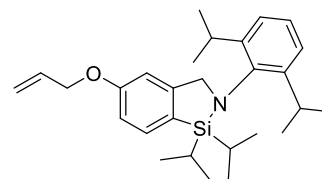
¹H-¹⁵N-HMBC-NMR (61 MHz, CDCl₃): $\delta = 248$ (s, N^b), 71 (s, N^a).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.8$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2954, 2864, 2093, 1597, 1562, 1461, 1438, 1384, 1362, 1306, 1272, 1233, 1204, 1089, 1063, 981, 922, 879, 843, 811, 769, 752, 730, 688, 668, 585, 564, 526, 466, 432$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₈H₄₃N₄OSi⁺: 479.3201, gefunden: 479.3226.

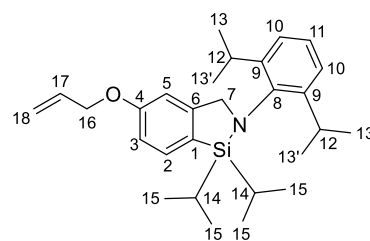
**5-(Allyloxy)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-
2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol (5.102, MM-G108)**



In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (250 mg, 632 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem DMF (1.90 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K_2CO_3 (148 mg, 1.07 mmol, 1.7 Äq.) und Allylbromid **5.98** (81.9 μL , 948 μmol , 1.5 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 47 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde ges. *aq.* NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 19 cm, *n*Pentan). Der Allylether **5.102** (188 mg, 431 μmol , 68%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.80$ (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.02$ Hz, 1H, *H*2), 7.19–7.16 (m, 1H, *H*11), 7.13–7.11 (m, 2H, *H*10), 6.92 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.04$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.71$ Hz, 1H, *H*3), 6.80 (s, 1H, *H*5), 6.13–6.06 (m, 1H, *H*17), 5.46–5.43 (m, 1H, *H*18^{*cis*}), 5.31–5.29 (m, 1H, *H*18^{*trans*}), 4.58 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.32$ Hz, 2H, *H*16), 4.37 (s, 2H, *H*7), 3.30 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.82$ Hz, 2H, *H*12), 1.25 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.51$ Hz, 2H, *H*14), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 6H, *H*13), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.81$ Hz, 6H, *H*13'), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 6H, *H*15^{*a*}), 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 6H, *H*15^{*b*}).



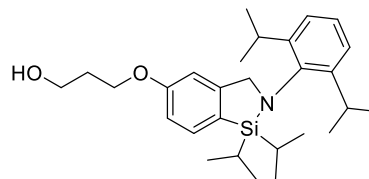
¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.8$ (s, *C*4), 151.4 (s, *C*6), 148.6 (s, *C*9), 142.6 (s, *C*8), 133.7 (s, *C*2), 133.5 (s, *C*17), 126.2 (s, *C*1), 125.6 (s, *C*11), 124.0 (s, *C*10), 117.8 (s, *C*18), 113.7 (s, *C*3), 109.0 (s, *C*5), 68.8 (s, *C*16), 62.0 (s, *C*7), 27.6 (s, *C*12), 26.6 (s, *C*13'), 24.0 (s, *C*13), 18.5 (s, *C*15^{*a*}), 18.1 (s, *C*15^{*b*}), 14.7 (s, *C*14).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.8$ (s, *Si*).

IR: $\tilde{\nu} = 2959, 2864, 1597, 1561, 1461, 1439, 1383, 1362, 1326, 1273, 1231, 1181, 1102, 1062, 1023, 1000, 923, 881, 807, 761, 731, 698, 668, 562, 523, 467, 434$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NOSi}^+$: 436.3030, gefunden: 436.3030.

**3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-
2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)oxy)-
propan-1-ol (5.103, MM-G98)**



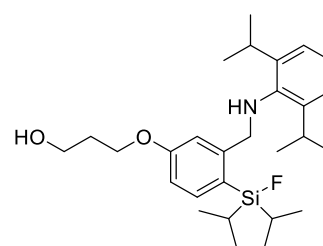
In Anlehnung an eine Vorschrift von GEVORGYAN^[186] wurde das geschützte Azasilol **5.99** (100 mg, 176 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (3.52 mL, 20.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde TBAF (1 M in THF, 176 μL , 176 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 8 d gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 (20 mL) verdünnt und ges. *aq.* NaHCO_3 -Lösung (30 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde erneut mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit H_2O (2 x 20 mL) und ges. *aq.* NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 20 cm, *n*Pentan/EtOAc 20:1 zu 15:1). Das gewünschte entschützte Azasilol **5.103** (37.4 mg, 82.4 μmol , 47%) konnte nur verunreinigt als gelbliches Öl erhalten werden.

R_f = 0.07 (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3338, 2925, 2864, 1597, 1561, 1463, 1439, 1384, 1362, 1326, 1274, 1234, 1181, 1101, 1066, 988, 967, 921, 881, 837, 808, 764, 732, 669, 593, 562, 525, 467, 434 cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NO}_2\text{Si}^+$: 454.3136, gefunden: 454.3145.

**3-(3-(((2,6-Diisopropylphenyl)amino)methyl)-
4-(fluordiisopropylsilyl)phenoxy)propan-1-ol
(5.104, MM-G139)**



Die Reaktion wurde gemäß AAV **4.6** mit dem TBS-geschützten Azasilol **5.99** (30.0 mg, 52.8 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (1.06 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 10.7 μL , 202 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 6.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , \varnothing : 1 cm, Packungshöhe: 9 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 zu 10:1). Die geöffnete, entschützte SiFA-Verbindung **5.104** (20.8 mg, 43.9 μmol , 83%) wurde als leicht gelber, öliges Rückstand erhalten.

$R_f = 0.28$ (CH_2Cl_2 , Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.23$ Hz, 1H, H2),

7.12–7.06 (m, 3H, H10,11), 7.04 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.46$ Hz, 1H, H5),

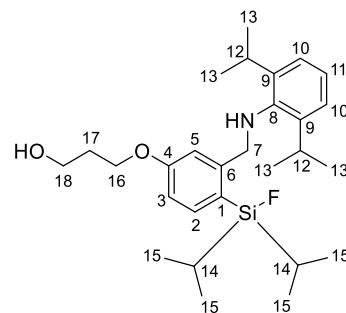
6.83 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.30$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.50$ Hz, 1H, H3), 4.14 (s, 2H,

H7), 4.06 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.96$ Hz, 2H, H16), 3.83 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.91$ Hz,

2H, H18), 3.18 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 2H, H12), 1.99 (quin,

$^3J_{\text{HH}} = 5.95$ Hz, 2H, H17), 1.34–1.26 (m, 2H, H14), 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 12H, H13), 1.10 (d,

$^3J_{\text{HH}} = 7.34$ Hz, 6H, H15^a), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.46$ Hz, 6H, H15^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.4$ (s, C4), 148.5 (s, C6), 142.9 (s, C9), 142.7 (s, C8),

136.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz, C2), 124.0 (s, C11), 123.6 (s, C10), 122.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.2$ Hz, C1), 114.4

(s, C5), 112.8 (s, C3), 65.4 (s, C16), 60.5 (s, C18), 55.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz, C7), 32.0 (s, C17), 27.8

(s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.2$ Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.7$ Hz, C14).

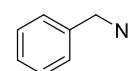
$^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.5$ (t, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 7.24$ Hz, FSi).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.8$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3363, 2957, 2867, 1709, 1592, 1560, 1461, 1384, 1363, 1297, 1227, 1192, 1069, 995, 921, 880, 819, 764, 728, 667, 609, 529, 493$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{FNO}_2\text{Si}^+$: 474.3198, gefunden: 474.3189.

Benzylazid (5.106, JB-K1)

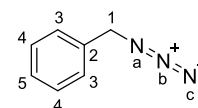


In Anlehnung an eine Vorschrift von Yi und Han^[269] wurde zu einer Lösung von

Benzylbromid **5.105** (5.00 g, 29.2 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (29.2 mL, 1.00 mL/mmol) bei Raumtemperatur NaN_3 (5.70 g, 87.7 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 22 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H_2O (30 mL) zugegeben und mehrmals mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. aq. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ergab Benzylazid **5.106** (2.83 g, 21.2 mmol, 73%) als farblose Flüssigkeit.

^[269] D. G. Shin, M. Y. Kim, W. Yi, J. W. Han, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2015**, *36*, 1037–1039.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{--}7.39$ (m, 2H, H4), 7.37–7.34 (m, 1H, H5), 7.34–7.33 (m, 2H, H3), 4.35 (s, 2H, H1).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.5$ (s, C2), 129.0 (s, C4), 128.45 (s, C5), 128.36 (s, C3), 55.0 (s, C1).

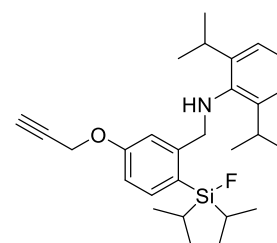
$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 249$ (s, N^b), 76 (s, N^a).

IR: $\tilde{\nu} = 3026, 2092, 1496, 1455, 1349, 1253, 1201, 876, 736, 695, 568, 461\text{ cm}^{-1}$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[270]

***N*-(5-((1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2-(fluordiisopropylsilyl)benzyl)-2,6-diisopropylanilin (5.108, JB-G7)**

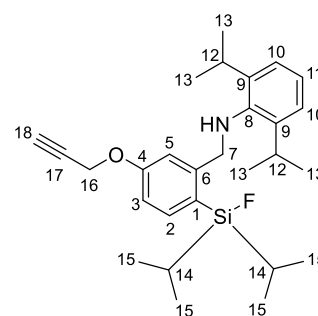
Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Azasilol 5.100 (30.0 mg, 69.2 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (692 μL , 10.0 mL/mmol) und HF-py (70% HF, 3.60 μL , 138 μmol , 2.0 Äq.) durchgeführt. Die



Reaktion wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und über MgSO_4 getrocknet. Das geöffnete SiFA-Alkin 5.108 (31.3 mg, 69.0 μmol , quant.) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.50$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.25$ Hz, 1H, H2), 7.14 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.54$ Hz, 1H, H5), 7.11–7.09 (m, 2H, H10), 7.08–7.06 (m, 1H, H11), 6.90 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.23$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.50$ Hz, 1H, H3), 4.60 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.39$ Hz, 1H, H16), 4.14 (s, 2H, H7), 3.32 (s, 1H, NH), 3.20 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 2H, H12), 2.51 (t, $^4J_{\text{HH}} = 2.39$ Hz, 1H, H18), 1.32–1.25 (m, 2H, H14), 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 12H, H13), 1.10 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, 6H, H15^a), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.52$ Hz, 6H, H15^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.2$ (s, C4), 148.6 (s, C6), 143.0 (s, C9), 142.6 (s, C8), 136.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.2$ Hz, C2), 124.0 (s, C11), 123.7 (s, C10), 123.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.3$ Hz, C1), 114.7 (s, C5), 113.1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz, C3), 78.5 (s, C17), 75.8 (s, C18), 55.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz, C7), 55.6

^[270] M. Lamani, P. Devadig, K. R. Prabhu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2753–2759.

(s, C16), 27.8 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{CF} = 1.5$ Hz, C15^b), 17.0 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{CF} = 13.6$ Hz, C14).

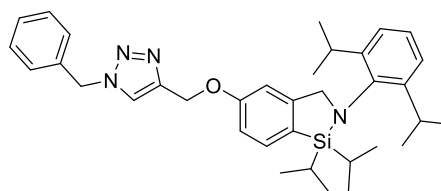
$^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.5$ (t, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 6.92$ Hz, FSi).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3289, 2958, 2867, 1592, 1562, 1460, 1364, 1292, 1221, 1069, 1031, 996, 920, 880, 812, 765, 659, 575, 528, 489$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{FNOSi}^+$: 454.2936, gefunden: 454.2932.

5-((1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (5.109a, MM-G49)



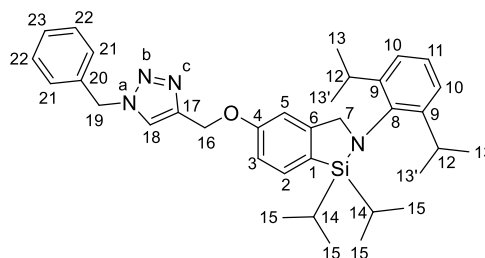
In Anlehnung an eine Vorschrift von FOKIN^[240] wurde

das Alkin **5.100** (164 mg, 378 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (1.13 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander Benzylazid **5.106** (176 mg, 1.32 mmol, 3.5 Äq.), 2,6-Lutidin **5.111** (43.9 μL , 379 μmol , 1.0 Äq.) und $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ **5.112** (3.5 mg, 9.45 μmol , 2.5 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 68 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 5:1). Das Triazol **5.109a** (204 mg, 360 μmol , 95%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.22$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 40.0–40.5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.05$ Hz, 1H, H2), 7.55 (s, 1H, H18), 7.40–7.35 (m, 3H, H22,23), 7.30–7.28 (m, 2H, H21), 7.18–7.16 (m, 1H, H11), 7.12–7.11 (m, 2H, H10), 6.96 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.05$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.29$ Hz, 1H, H3), 6.85 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.08$ Hz, 1H, H5), 5.55 (s, 2H, H19), 5.22 (s, 2H, H16), 4.36 (s, 2H, H7), 3.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, H12), 1.28–1.21 (m, 2H, H14), 1.18 (d,



$^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 6H, H_{13}), 1.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.80$ Hz, 6H, H_{13}'), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.47$ Hz, 6H, H_{15}^a), 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 6H, H_{15}^b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.4$ (s, C4), 151.5 (s, C6), 148.6 (s, C9), 144.9 (s, C17), 142.5 (s, C8), 134.6 (s, C20), 133.8 (s, C2), 129.3 (s, C22), 129.0 (s, C23), 128.3 (s, C21), 126.8 (s, C1), 125.6 (s, C11), 124.0 (s, C10), 122.7 (s, C18), 113.6 (s, C3), 109.1 (s, C5), 62.2 (s, C16), 61.9 (s, C7), 54.4 (s, C19), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.4 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

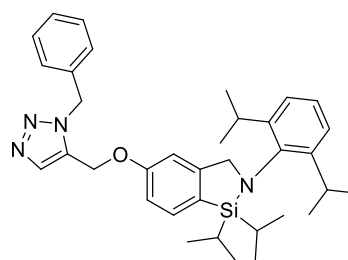
^1H - ^{15}N -HMBC-NMR (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 363$ (s, N^b), 349 (s, N^c), 249 (s, N^a).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.8$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2959, 2864, 1596, 1459, 1439, 1384, 1362, 1326, 1273, 1232, 1181, 1102, 1064, 1049, 1002, 911, 881, 808, 764, 722, 668, 585, 521, 460, 435$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{OSi}^+$: 567.3514, gefunden: 567.3505.

**5-((1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methoxy)-
2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-
1H-benzo[*c*][1,2]azasilol (5.109b, MM-G51)**

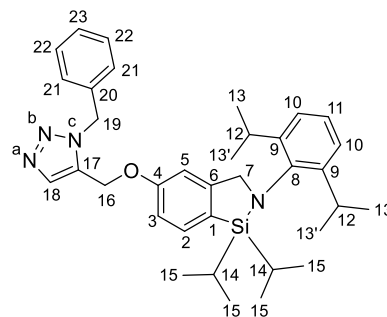


In Anlehnung an eine Vorschrift von KRAUSE^[116] wurde das Alkin **5.100** (50.0 mg, 115 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem DMF (2.31 mL, 20.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)_2\text{RuCl}$ **5.113** (4.4 mg, 5.76 μmol , 5 mol%) zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend wurde Benzylazid **5.106** (53.7 mg, 403 μmol , 3.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei 80 °C und 1 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 5:1). Das Triazol **5.109b** (63.2 mg, 111 μmol , 97%) konnte als gelblicher Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.16$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 132.0–133.9 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ (s, 1H, *H*18), 7.58 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.99$ Hz, 1H, *H*2), 7.31–7.30 (m, 3H, *H*22,23), 7.21–7.17 (m, 3H, *H*11,21), 7.14–7.13 (m, 2H, *H*10), 6.84 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.90$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.71$ Hz, 1H, *H*3), 6.69 (s, 1H, *H*5), 5.68 (s, 2H, *H*19), 4.96 (s, 2H, *H*16), 4.36 (s, 2H, *H*7), 3.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.81$ Hz, 2H, *H*12), 1.29–1.24 (m, 2H, *H*14), 1.20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 6H, *H*13), 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.80$ Hz, 6H, *H*13'), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, *H*15^a), 0.96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 6H, *H*15^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.7$ (s, *C*4), 151.6 (s, *C*6), 148.5 (s, *C*9), 142.3 (s, *C*8), 134.7 (s, *C*18), 134.6 (s, *C*20), 133.9 (s, *C*2), 132.4 (s, *C*17), 129.1 (s, *C*22), 128.6 (s, *C*23), 127.7 (s, *C*1,21), 125.8 (s, *C*11), 124.0 (s, *C*10), 113.4 (s, *C*3), 108.9 (s, *C*5), 61.9 (s, *C*7), 58.4 (s, *C*16), 52.8 (s, *C*19), 27.6 (s, *C*12), 26.6 (s, *C*13'), 24.0 (s, *C*13), 18.4 (s, *C*15^a), 18.0 (s, *C*15^b), 14.6 (s, *C*14).

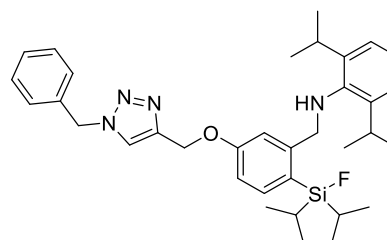
$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 369$ (s, *N*^b), 348 (s, *N*^a), 246 (s, *N*^c).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, *Si*).

IR: $\tilde{\nu} = 2941, 2864, 1597, 1463, 1384, 1326, 1304, 1273, 1228, 1179, 1101, 1083, 1062, 1024, 1001, 980, 926, 886, 870, 838, 802, 766, 732, 713, 696, 667, 572, 561, 523, 491, 460, 436$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{OSi}^+$: 567.3514, gefunden: 567.3509.

***N*-(5-((1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-2-(fluordiisopropylsilyl)benzyl)-2,6-diisopropylanilin
(5.110, JB-K3)**



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Azasilol 5.109a (30.0 mg, 52.9 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (529 μL , 10.0 mL/mmol) und HF·py (70% HF, 2.75 μL , 106 μmol , 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und über MgSO_4 getrocknet. Die

gerührt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das geöffnete SiFA-Azid **5.114** (29.6 mg, 59.3 μmol, 95%) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

R_f = 0.63 (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, ³J_{HH} = 8.22 Hz, 1H, H₂),

7.12–7.10 (m, 2H, H₁₀), 7.09–7.06 (m, 1H, H₁₁), 7.02 (d,

⁴J_{HH} = 2.48 Hz, 1H, H₅), 6.83 (dd, ³J_{HH} = 8.22 Hz, ⁴J_{HH} = 2.42 Hz,

1H, H₃), 4.15 (s, 2H, H₇), 3.97 (t, ³J_{HH} = 5.91 Hz, 2H, H₁₆), 3.50

(t, ³J_{HH} = 6.63 Hz, 2H, H₁₈), 3.38 (br s, 1H, NH), 3.19 (sept,

³J_{HH} = 6.85 Hz, 2H, H₁₂), 2.01 (quin, ³J_{HH} = 6.23 Hz, 2H, H₁₇), 1.33–1.27 (m, 2H, H₁₄), 1.19

(d, ³J_{HH} = 6.87 Hz, 12H, H₁₃), 1.11 (d, ³J_{HH} = 7.40 Hz, 6H, H₁₅^a), 1.01 (d, ³J_{HH} = 7.52 Hz, 6H,

H₁₅^b).

¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 160.3 (s, C₄), 148.5 (s, C₆), 142.9 (s, C₉), 142.7 (s, C₈),

136.3 (d, ³J_{CF} = 6.4 Hz, C₂), 124.0 (s, C₁₁), 123.7 (s, C₁₀), 122.6 (d, ²J_{CF} = 14.5 Hz, C₁), 114.4

(s, C₅), 112.8 (s, C₃), 64.2 (s, C₁₆), 55.8 (d, ⁴J_{CF} = 3.6 Hz, C₇), 48.3 (s, C₁₈), 28.8 (s, C₁₇), 27.8

(s, C₁₂), 24.3 (s, C₁₃), 17.2 (d, ³J_{CF} = 1.1 Hz, C₁₅^b), 17.0 (s, C₁₅^a), 13.3 (d, ²J_{CF} = 13.6 Hz, C₁₄).

¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -181.5 (t, ¹J_{FSi} = 294 Hz, ³J_{FH} = 7.28 Hz, FSi).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (d, ¹J_{FSi} = 294 Hz, Si/F).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2867, 2096, 1592, 1561, 1461, 1384, 1295, 1226, 1070, 994, 921, 880, 818, 763, 731, 679, 608, 491 cm⁻¹.

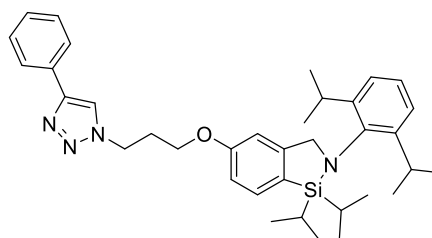
ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₈H₄₄FN₄OSi⁺: 499.3263, gefunden: 499.3267.

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-

5-(3-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)-

2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol (5.115a)

a. (MM-G67)

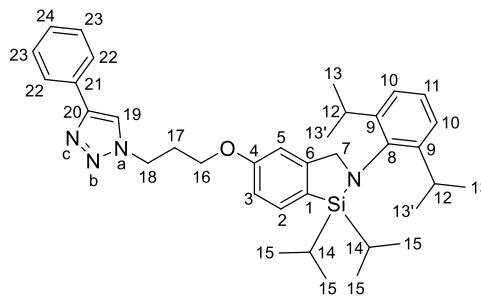


In Anlehnung an eine Vorschrift von FOKIN^[240] wurde das Azid **5.101** (50.0 mg, 104 μmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (313 μL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander Phenylacetylen **5.107** (40.1 μL, 366 μmol, 3.5 Äq.), 2,6-Lutidin **5.111** (12.1 μL, 104 μmol, 1.0 Äq.) und Cu(MeCN)₄PF₆ **5.112** (1.0 mg, 2.91 μmol, 2.5 mol%) zugegeben. Die

Reaktionslösung wurde 45 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 5:1). Das Triazol **5.115a** (60.4 mg, 104 μ mol, quant.) konnte als farbloses, hochviskoses Öl erhalten werden.

R_f = 0.21 (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.81–7.80 (m, 2H, H22), 7.78 (s, 1H, H19), 7.58 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.01 Hz, 1H, H2), 7.43–7.40 (m, 2H, H23), 7.34–7.31 (m, 1H, H24), 7.19–7.16 (m, 1H, H11), 7.12–7.11 (m, 2H, H10), 6.89 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.01 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.25 Hz, 1H, H3), 6.77 (d, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.05 Hz, 1H, H5), 4.67 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.84 Hz, 2H, H18), 4.36 (s, 2H, H7), 4.05 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.68 Hz, 2H, H16), 3.29 (sept, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.84 Hz, 2H, H12), 2.47 (quin, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.93 Hz, 2H, H17), 1.29–1.22 (m, 2H, H14), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.86 Hz, 6H, H13), 1.16 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.81 Hz, 6H, H13'), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.47 Hz, 6H, H15^a), 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.45 Hz, 6H, H15^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 159.6 (s, C4), 151.6 (s, C6), 148.6 (s, C9), 147.9 (s, C20), 142.4 (s, C8), 133.9 (s, C2), 130.7 (s, C21), 129.0 (s, C23), 128.3 (s, C24), 126.7 (s, C1), 125.8 (s, C22), 125.7 (s, C11), 124.0 (s, C10), 120.3 (s, C19), 113.4 (s, C3), 108.7 (s, C5), 64.0 (s, C16), 61.9 (s, C7), 47.3 (s, C18), 30.2 (s, C17), 27.6 (s, C12), 26.7 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.5 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): δ = 363 (s, N^b), 247 (s, N^a).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): δ = 10.8 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2864, 1596, 1561, 1463, 1439, 1384, 1362, 1275, 1234, 1182, 1074, 972, 910, 881, 808, 762, 731, 694, 669, 595, 526, 435 cm^{-1} .

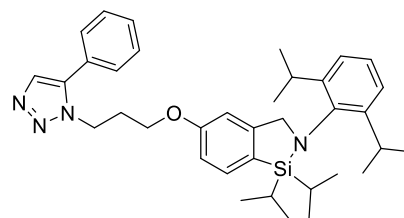
ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{OSi}^+$: 581.3670, gefunden: 581.3677.

b. (MM-G127)

Das Azid **5.101** (40.0 mg, 83.6 μ mol, 1.0 Äq.) und Phenylacetylen **5.107** (13.8 μ L, 125 μ mol, 1.5 Äq.) wurden in THF (HPLC-grade, 1.55 mL, 18.5 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur

wurden nacheinander CuSO₄-Lösung (1 M in H₂O, 292 µL, 292 µmol, 3.5 Äq.) und Natriumascorbat-Lösung (1 M in H₂O, 1.25 mL, 1.25 mmol, 15 Äq.) zugegeben. Das rotbraune Reaktionsgemisch wurde 44 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde mit H₂O (25 mL) verdünnt und die wässrige Phase mehrmals mit EtOAc (2 x 25 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. aq. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, ø: 1 cm, Packungshöhe: 14 cm, nPentan/EtOAc 100:0 zu 5:1). Das Triazol **5.115a** (48.5 mg, 83.5 µmol, quant.) konnte als farbloses, hochviskoses Öl erhalten werden.

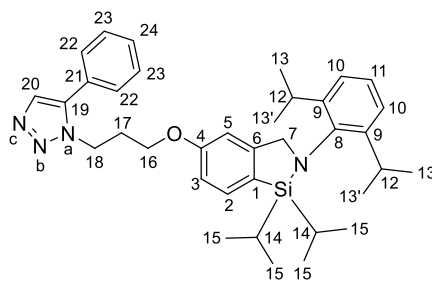
2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-5-(3-(5-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol (5.115b, MM-G68)



In Anlehnung an eine Vorschrift von KRAUSE^[116] wurde das Alkin **5.101** (50.0 mg, 104 µmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (2.09 mL, 20.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Cp*(PPh₃)₂RuCl **5.113** (8.0 mg, 10.4 µmol, 10 mol%) zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend wurde Phenylacetylen **5.107** (40.1 µg, 366 µmol, 3.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei 80 °C und 21 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, ø: 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, nPentan/EtOAc 100:0 zu 5:1). Das Triazol **5.115b** (27.9 mg, 48.0 µmol, 46%) konnte als 10:1-Gemisch aus 1,5- und 1,4-disubstituiertem Triazol als dunkelgelbes Öl erhalten werden.

R_f = 0.22 (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (s, 1H, H₂₀), 7.53 (d, ³J_{HH} = 8.01 Hz, 1H, H₂), 7.44–7.43 (m, 3H, H_{23,24}), 7.37–7.36 (m, 2H, H₂₂), 7.19–7.16 (m, 1H, H₁₁), 7.13–7.12 (m, 2H, H₁₀), 6.74 (dd, ³J_{HH} = 8.02 Hz, ⁴J_{HH} = 2.21 Hz, 1H, H₃), 6.63 (d, ⁴J_{HH} = 1.95 Hz, 1H, H₅), 4.60 (t, ³J_{HH} = 6.90 Hz, 2H, H₁₈), 4.35 (s, 2H, H₇), 3.96 (t, ³J_{HH} = 5.69 Hz, 2H, H₁₆), 3.29 (sept, ³J_{HH} = 6.84 Hz, 2H, H₁₂), 2.42 (quin,



$^3J_{\text{HH}} = 6.02$ Hz, 2H, H_{17}), 1.26–1.22 (m, 2H, H_{14}), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.95$ Hz, 6H, H_{13}), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 6H, $H_{13'}$), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.46$ Hz, 6H, H_{15^a}), 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 6H, H_{15^b}).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5$ (s, C4), 151.4 (s, C6), 148.5 (s, C9), 142.5 (s, C8), 138.3 (s, C19), 133.7 (s, C2), 133.2 (s, C20), 129.5 (s, C24), 129.2 (s, C23), 128.9 (s, C22), 127.1 (s, C21), 126.4 (s, C1), 125.7 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.4 (s, C3), 108.6 (s, C5), 63.9 (s, C16), 61.9 (s, C7), 45.2 (s, C18), 30.0 (s, C17), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.4 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

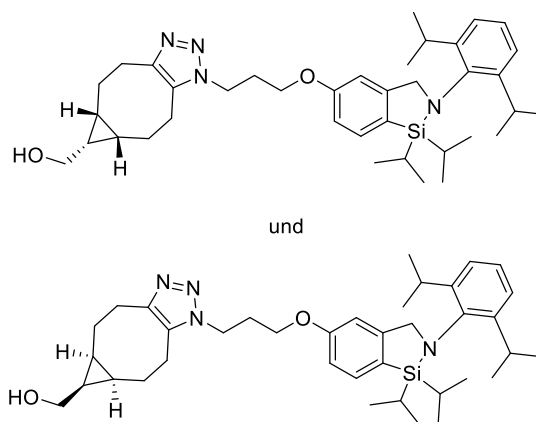
^1H - ^{15}N -HMBC-NMR (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 362$ (s, N^b), 348 (s, N^c), 243 (s, N^a).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.8$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2864, 1596, 1561, 1463, 1439, 1384, 1362, 1275, 1234, 1182, 1074, 972, 910, 881, 808, 762, 731, 694, 669, 595, 526, 435$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{OSi}^+$: 581.3670, gefunden: 581.3683.

((5aR,6S,6aS)-1-(3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)oxy)propyl)-1,4,5,5a,6,6a,7,8-octahydrocyclopropa[5,6]cycloocta[1,2-d][1,2,3]triazol-6-yl)methanol (5.117a) und
((5aS,6R,6aR)-1-(3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)oxy)propyl)-1,4,5,5a,6,6a,7,8-octahydrocyclopropa[5,6]cycloocta[1,2-d][1,2,3]triazol-6-yl)methanol (5.117b, MM-G124)

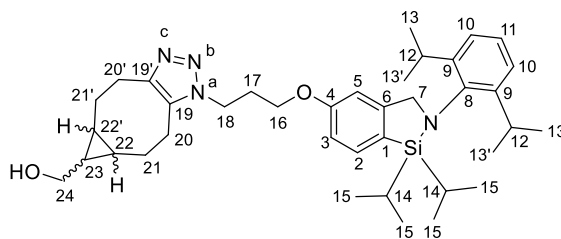


Das Azid **5.101** (100 mg, 209 μmol , 1.0 Äq.) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (4.18 mL, 20.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde BCN-OH **5.121** (32.9 mg, 219 μmol , 1.05 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 14 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 zu 50:1). Die regioisomeren Triazole **5.117a** und **5.117b** (91.0 mg,

145 μmol , 69%) konnten als hellgelbes Öl erhalten werden, das nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem wachsartigen, weißen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.24$ (CH/EtOAc 1:2,
Kaliumpermanganat).

Schmelzbereich: 58.7–59.9 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.56$ (d,

$^3J_{\text{HH}} = 8.02$ Hz, 1H, H2), 7.19–7.15 (m, 1H, H11), 7.12–7.10 (m, 2H, H10), 6.86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.04$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.19$ Hz, 1H, H3), 6.75 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.94$ Hz, 1H, H5), 4.45 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.92$ Hz, 2H, H18), 4.35 (s, 2H, H7), 3.99 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.71$ Hz, 2H, H16), 3.75–3.65 (m, 2H, H24), 3.32–3.24 (m, 2H, H12), 3.12 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 15.72$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.87$, 3.52 Hz, 1H, C20^a), 2.98–2.85 (m, 2H, H20^b, 20^a), 2.69 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 15.94$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.46$, 3.27 Hz, 1H, H20^b), 2.36 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.18$ Hz, 2H, H17), 2.28–2.17 (m, 2H, H21^a, 21^a), 1.62 (br s, 1H, OH), 1.60–1.50 (m, 2H, H21^b, 21^b), 1.21–1.16 (m, 15H, H13, 14, 23), 1.06–1.00 (m, 7H, H15^a, 22), 0.95–0.93 (m, 7H, H15^b, 22').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.6$ (s, C4), 151.5 (s, C6), 148.5 (s, C9), 144.8 (s, C19'), 142.4 (s, C8), 133.8 (s, C2), 133.4 (s, C19), 126.6 (s, C1), 125.7 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.3 (s, C3), 108.7 (s, C5), 64.1 (s, C16), 61.9 (s, C7), 60.0 (s, C24), 44.7 (s, C18), 30.1 (s, C17), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 26.2 (s, C20), 24.0 (s, C13), 23.2 (s, C20'), 22.8 (s, C21), 22.4 (s, C21'), 21.4 (s, C23), 20.1 (s, C22'), 19.4 (s, C22), 18.4 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

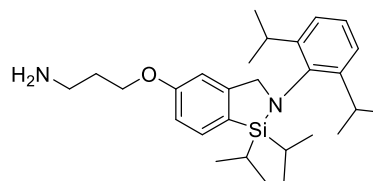
$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 353$ (s, N^b), 244 (s, N^a).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.8$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 3346, 2958, 2864, 1597, 1561, 1463, 1439, 1383, 1362, 1326, 1234, 1180, 1065, 1028, 933, 881, 808, 761, 732, 669, 593, 525, 434$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}^+$: 629.4245, gefunden: 629.4233.

**3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-
2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)oxy)propan-
1-amin (5.118)**

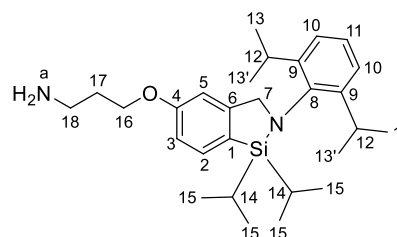


a. (MM-G95)

In Anlehnung an eine Vorschrift von YAMANO^[271] wurde das Azid **5.101** (100 mg, 209 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem THF (1.46 mL, 7.00 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde PPh_3 (65.7 mg, 251 μmol , 1.2 Äq.) zugegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurde H_2O (146 μL , 700 $\mu\text{L}/\text{mmol}$) zugegeben und die Reaktionslösung für 19 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1). Das Amin **5.118** (84.7 mg, 187 μmol , 90%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.56$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.03$ Hz, 1H, H2), 7.19–7.15 (m, 1H, H11), 7.13–7.10 (m, 2H, H10), 6.90 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.02$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.26$ Hz, 1H, H3), 6.79 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.03$ Hz, 1H, H5), 4.37 (s, 2H, H7), 4.09 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.09$ Hz, 2H, H16), 3.30 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, H12), 2.94 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.75$ Hz, 2H, H18), 1.95 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.45$ Hz, 2H, H17), 1.41 (br s, 2H, NH_2), 1.30–1.21 (m, 2H, H14), 1.19–1.16 (m, 12H, H13,13'), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, H15^a), 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 6H, H15^b).



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.1$ (s, C4), 151.4 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.6 (s, C8), 133.7 (s, C2), 126.0 (s, C1), 125.6 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.5 (s, C3), 108.6 (s, C5), 65.8 (s, C16), 62.0 (s, C7), 39.5 (s, C18), 33.3 (s, C17), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.5 (s, C15^a), 18.1 (q, s, C15^b), 14.7 (s, C14).

¹H-¹⁵N-HMBC-NMR (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 22$ (s, N^a).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2864, 1597, 1561, 1463, 1439, 1384, 1362, 1326, 1274, 1234, 1181, 1063, 987, 931, 880, 808, 763, 731, 669, 593, 526, 434$ cm^{-1} .

^[271] Y. Yamano, K. Tsuboi, Y. Hozaki, K. Takahashi, X.-H. Jin, N. Ueda, A. Wada, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3658–3665.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₈H₄₅N₂OSi⁺: 453.3296, gefunden: 453.3299.

b. (MM-G103)

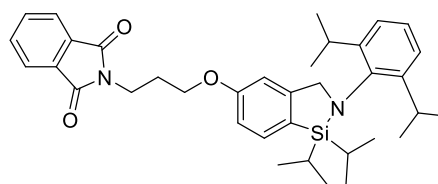
In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (250 mg, 632 µmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (1.90 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K₂CO₃ (227 mg, 1.64 mmol, 2.6 Äq.) und 3-Brompropylamin-hydrobromid **5.124** (152 mg, 695 µmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 d bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurden nur Spuren des Produkts **5.118** gefunden und die Reaktion abgebrochen.

c. (MM-G129)

In Anlehnung an ein Patent von McCORMICK^[272] wurde das Phthalimid **5.123** (100 mg, 172 µmol, 1.0 Äq.) in einem 1:1-Gemisch aus trockenem CH₂Cl₂ (2.57 mL, 15.0 mL/mmol) und Methanol (HPLC-grade, 2.57 mL, 15.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Hydrazinhydrat (80% in H₂O, 53.1 µL, 858 µmol, 5.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 21 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde die Suspension mit CH₂Cl₂ (20 mL) verdünnt und mit ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (20 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Eine DC-Kontrolle nach der Aufarbeitung zeigte noch viel nicht umgesetztes Edukt **5.123**. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, ø: 2 cm, Packungshöhe: 14 cm, CH₂Cl₂/MeOH 100:1 zu 10:1) und ergab das Amin **5.118** (32.8 mg, 72.4 µmol, 42%) als farbloses Öl.

^[272] K. D. McCormick, N. Shao, Y. Yu, X. Huang, M. De Lera Ruiz, A. Palani, J. Zheng, C. W. Boyce, R. G. Aslanian, J. Chao (Schering Corporation), WO2011041181A1, **2011**.

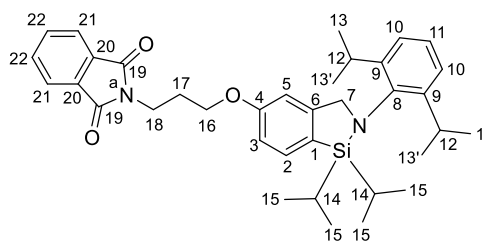
**2-(3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-
2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)oxy)-
propyl)isoindolin-1,3-dion (5.123, MM-G105)**



In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (250 mg, 632 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem DMF (1.90 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K_2CO_3 (131 mg, 948 μmol , 1.5 Äq.) und *N*-(3-Brompropyl)-phthalimid **5.122** (220 mg, 821 μmol , 1.3 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde ges. *aq.* NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 17 cm, *n*Pentan/EtOAc 10:1). Der Ether **5.123** (273 mg, 469 μmol , 74%) wurde als farblose, hochviskose Paste erhalten.

$R_f = 0.48$ (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87\text{--}7.83$ (m, 2H, *H*21), 7.73–7.69 (m, 2H, *H*22), 7.51 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.01$ Hz, 1H, *H*2), 7.18–7.16 (m, 1H, *H*11),



7.12–7.11 (m, 2H, *H*10), 6.80 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.03$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.25$ Hz, 1H, *H*3), 6.65 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.02$ Hz, 1H, *H*5), 4.32 (s, 2H, *H*7), 4.08 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.03$ Hz, 2H, *H*16), 3.93 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.92$ Hz, 2H, *H*18), 3.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, *H*12), 2.21 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.63$ Hz, 2H, *H*17), 1.26–1.21 (m, 2H, *H*14), 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 6H, *H*13), 1.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.81$ Hz, 6H, *H*13'), 1.00 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.47$ Hz, 6H, *H*15^a), 0.93 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, *H*15^b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.5$ (s, C19), 159.9 (s, C4), 151.3 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.6 (s, C8), 134.0 (s, C22), 133.7 (s, C2), 132.4 (s, C20), 126.1 (s, C1), 125.6 (s, C11), 124.0 (s, C10), 123.4 (s, C21), 113.3 (s, C3), 108.8 (s, C5), 65.6 (s, C16), 61.9 (s, C7), 35.8 (s, C18), 28.5 (s, C17), 27.6 (s, C12), 26.7 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.5 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

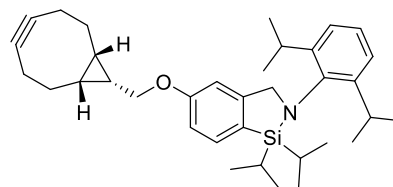
$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 162$ (s, *N*^a).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.8$ (s, *Si*).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2959, 2864, 1773, 1711, 1597, 1465, 1438, 1393, 1326, 1234, 1182, 1070, 975, 911, 881, 808, 718, 669, 595, 526, 471, 434 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}^+$: 583.3350, gefunden: 583.3353.

5-(((1*R*,8*S*,9*S*)-Bicyclo[6.1.0]non-4-in-9-yl)methoxy)-
2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-
1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (**5.125**, MM-G138)

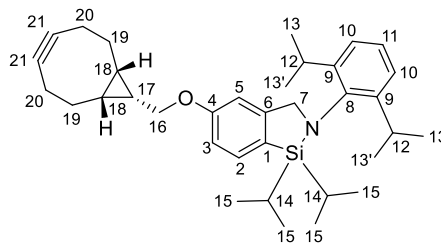


Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.2 und in Anlehnung an ein Patent von LINDSEY^[273] mit dem Phenol **5.65** (100 mg, 253 μmol), BCN-OH **5.121** (45.6 mg, 303 μmol , 1.2 Äq.), PPh_3 (133 mg, 505 μmol , 2.0 Äq.) und DIAD **5.126** (99.2 μL , 505 μmol , 2.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (3.79 mL) durchgeführt. Es wurde 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand in wenig CH_2Cl_2 gelöst, mit Alox versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (*Dryload*, Alox neutral, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 23 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 100:1). Der Cyclooctinyl-Ether **5.125** (28.2 mg, 53.4 μmol , 21%) wurde als farbloser Rückstand erhalten, der zu einem weißen Feststoff erstarrte.

R_f = 0.52 (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 113.5–114.7 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.56 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.03 Hz, 1H, *H*2), 7.19–7.17 (m, 1H, *H*11), 7.13–7.12 (m, 2H, *H*10), 6.92 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.01 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.10 Hz, 1H, *H*3), 6.78 (d, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.71 Hz, 1H, *H*5), 4.38 (s, 2H, *H*7), 4.08 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.85 Hz, 2H, *H*16), 3.31 (sept, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.84 Hz, 2H, *H*12), 2.36–2.31 (m, 4H, *H*19^a, 20^a), 2.24–2.22 (m, 2H, *H*20^b), 1.67–1.60 (m, 2H, *H*19^b), 1.60–1.54 (m, 1H, *H*17), 1.28–1.23 (m, 2H, *H*14), 1.19 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.88 Hz, 6H, *H*13), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.82 Hz, 6H, *H*13'), 1.07–1.02 (m, 8H, *H*15^a, 18), 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.46 Hz, 6H, *H*15^b).



¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 160.3 (s, C4), 151.4 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.5 (s, C8), 133.7 (s, C2), 126.0 (s, C1), 125.6 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.8 (s, C3), 108.6 (s, C5), 99.0 (s,

[273] J. S. Lindsey, Z. Wu, H. Fujita, D. Sato (North Carolina State University), WO2021092287, 2021.

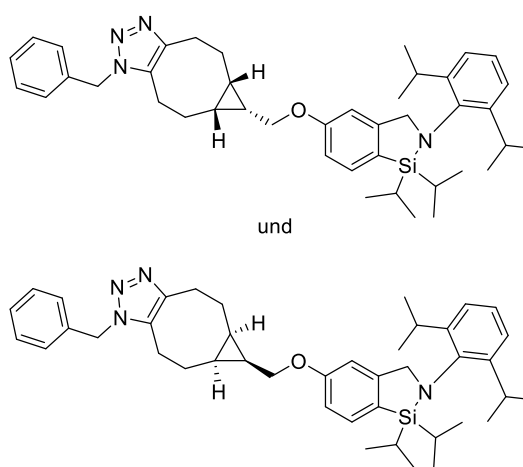
C21), 65.4 (s, C16), 62.0 (s, C7), 29.4 (s, C19), 27.6 (s, C12), 26.7 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 21.6 (s, C20), 20.3 (s, C18), 18.5 (s, C15^a), 18.3 (s, C17), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 10.8 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2926, 2863, 1597, 1465, 1439, 1382, 1362, 1326, 1307, 1233, 1180, 1088, 1063, 1013, 987, 927, 881, 836, 818, 809, 764, 731, 687, 670, 591, 573, 524, 488, 459, 429 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₃₅H₅₀NOSi⁺: 528.3656, gefunden: 528.3665.

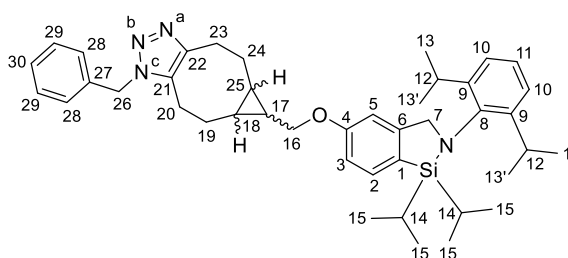
(5a*R*,6*S*,6a*S*)-1-Benzyl-6-(((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)oxy)methyl)-1,4,5,5a,6,6a,7,8-octahydrocyclopropa[5,6]-cycloocta[1,2-*d*][1,2,3]triazol (5.127b) und
(5a*S*,6*R*,6a*R*)-1-Benzyl-6-(((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)oxy)methyl)-1,4,5,5a,6,6a,7,8-octahydrocyclopropa[5,6]-cycloocta[1,2-*d*][1,2,3]triazol (5.127a, MM-G142)



Das Cyclooctin **5.125** (5.0 mg, 9.47 μmol, 1.0 Äq.) wurde bei Raumtemperatur in trockenem CH₂Cl₂ (663 μL, 70.0 mL/mmol) gelöst. Benzylazid **5.106** (1.77 μL, 14.2 μmol, 1.5 Äq.) wurde zur Reaktionslösung gegeben und die Reaktionslösung 4 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Alox neutral, ø: 4 mm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/EtOAc 10:1 zu 2:1) gereinigt. Die regioisomeren Triazole **5.127a** und **5.127b** (3.9 mg, 5.90 μmol, 62%) wurden als farbloses Öl erhalten, das sich nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem hellbeigen Feststoff verfestigte.

R_f = 0.23 (CH/EtOAc 2:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 61.0–62.6 °C.



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, ³J_{HH} = 8.04 Hz, 1H, H₂), 7.32–7.27 (m, 3H, H_{29,30}), 7.18–7.16 (m, 1H, H₁₁), 7.12–7.10 (m, 4H, H_{10,28}), 6.88 (dd, ³J_{HH} = 8.03 Hz, ⁴J_{HH} = 2.23 Hz, 1H, H₃), 6.74 (d, ⁴J_{HH} = 2.03 Hz, 1H, H₅), 5.50 (d, AB, ²J_{HH} = 15.76 Hz, 1H, H_{26^a}), 5.46 (d, AB, ²J_{HH} = 15.76 Hz, 1H, H_{26^b}), 4.35 (s, 2H, H₇), 4.08 (dd, ²J_{HH} = 10.06 Hz, ³J_{HH} = 7.35 Hz, 1H, H_{16^a}), 3.96 (dd, ²J_{HH} = 9.97 Hz, ³J_{HH} = 8.37 Hz, 1H, H_{16^b}), 3.291, 3.285 (2 sept, ³J_{HH} = 6.83 Hz, 2H, H₁₂), 3.15 (ddd, ²J_{HH} = 15.89 Hz, ³J_{HH} = 7.38, 3.67 Hz, 1H, H_{23^a}), 2.96 (ddd, ²J_{HH} = 15.83 Hz, ³J_{HH} = 9.65, 3.98 Hz, 1H, H_{23^b}), 2.80 (ddd, ²J_{HH} = 16.17 Hz, ³J_{HH} = 6.59, 3.36 Hz, 1H, H_{20^a}), 2.58 (ddd, ²J_{HH} = 16.06 Hz, ³J_{HH} = 10.35, 3.63 Hz, 1H, H_{20^b}), 2.30 (ddt, ²J_{HH} = 14.83 Hz, ³J_{HH} = 6.59, 3.36 Hz, 1H, H_{24^a}), 2.09 (ddt, ²J_{HH} = 14.72 Hz, ³J_{HH} = 6.69, 3.93 Hz, 1H, H_{19^a}), 1.63–1.57 (m, 1H, H_{24^b}), 1.52–1.46 (m, 1H, H_{19^b}), 1.40–1.34 (m, 1H, H₁₇), 1.27–1.21 (m, 2H, H₁₄), 1.178, 1.176 (2 d, ³J_{HH} = 6.86 Hz, 6H, H₁₃), 1.163, 1.156 (2 d, ³J_{HH} = 6.80 Hz, 6H, H_{13'}), 1.14–1.10 (m, 1H, H₂₅), 1.010, 1.008 (2 d, ³J_{HH} = 7.47 Hz, 6H, H_{15^a}), 0.97–0.93 (m, 7H, H_{15^b,18}).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 160.1 (s, C₄), 151.4 (s, C₆), 148.6 (s, C₉), 145.4 (s, C₂₂), 142.5 (s, C₈), 135.5 (s, C₂₇), 133.7 (s, C₂), 133.2 (s, C₂₁), 129.1 (s, C₂₉), 128.3 (s, C₃₀), 127.0 (s, C₂₈), 126.1 (s, C₁), 125.7 (s, C₁₁), 124.01 (s, C_{10^a}), 124.00 (s, C_{10^b}), 113.7 (s, C₃), 108.6 (s, C₅), 65.3 (s, C₁₆), 62.0 (s, C₇), 52.2 (s, C₂₆), 27.6 (s, C₁₂), 26.7 (s, C_{13'}), 26.3 (s, C₂₃), 24.0 (s, C₁₃), 23.3 (s, C₂₀), 22.7 (s, C₂₄), 22.0 (s, C₁₉), 19.7 (s, C₂₅), 19.5 (s, C₁₈), 18.5 (s, C_{15^a}), 18.1 (s, C_{15^b}), 18.0 (s, C₁₇), 14.7 (s, C₁₄).

¹H-¹⁵N-HMBC-NMR (61 MHz, CDCl₃): δ = 355 (s, N^b), 245 (s, N^c).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 10.8 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2864, 1596, 1560, 1439, 1383, 1362, 1325, 1232, 1180, 1063, 1013, 928, 881, 808, 731, 669, 593, 523, 435 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₄₂H₅₇N₄O₅Si⁺: 661.4296, gefunden: 661.4288.

**((1*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methyl 4-Methylbenzolsulfonat
(5.129, MM-G55)**

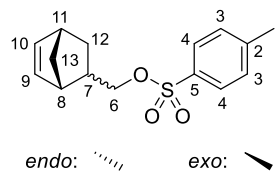


Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.3 mit 5-Norbornen-2-methanol 5.128 (*endo*-/*exo*-Gemisch, 4.04 g, 32.5 mmol) und *p*-TsCl (6.82 g, 35.8 mmol) in trockenem Pyridin (26.0 mL)

durchgeführt und 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Tosylat **5.129** (8.99 g, 32.3 mmol, 99%) wurde als *endo*-/*exo*-Gemisch (55:45) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.27$ (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81\text{--}7.77$ (m, 2H, H4), 7.35–7.33 (m, 2H, H3), 6.08 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 3.05, 2.67$ Hz, 0.55H, $H10^{\text{endo}}$), 6.06–6.02 (m, 0.89H, $H9^{\text{exo}}, H10^{\text{exo}}$), 5.67 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 2.88, 2.48$ Hz, 0.55H, $H9^{\text{endo}}$), 4.07 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.57$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.44$ Hz, 0.45H, $H6^{\text{a,exo}}$), 3.90 (t, $J_{\text{HH}} = 9.37$ Hz, 0.45H, $H6^{\text{b,exo}}$), 3.80 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.43$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.32$ Hz, 0.56H, $H6^{\text{a,endo}}$), 3.55 (t, $J_{\text{HH}} = 9.66$ Hz, 0.56H, $H6^{\text{b,endo}}$), 2.88 (s, 0.55H, $H8^{\text{endo}}$), 2.80–2.78 (m, 1H, H11), 2.68 (s, 0.44H, $H8^{\text{exo}}$), 2.45 (s, 3H, H1), 2.43–2.36 (m, 0.59H, $H7^{\text{endo}}$), 1.78 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 11.85$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.31, 3.78$ Hz, 0.56H, $H12^{\text{a,endo}}$), 1.75–1.69 (m, 0.45H, $H7^{\text{exo}}$), 1.43–1.41 (m, 0.56H, $H13^{\text{a,endo}}$), 1.31–1.28 (m, 0.46H, $H13^{\text{a,exo}}$), 1.25–1.21 (m, 1H, $H12^{\text{a,exo}}, H13^{\text{b,endo}}$), 1.16–1.14 (m, 0.45H, $H13^{\text{b,exo}}$), 1.08–1.04 (m, 0.45H, $H12^{\text{b,exo}}$), 0.43 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 11.85$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.44, 2.63$ Hz, 0.56H, $H12^{\text{b,endo}}$).



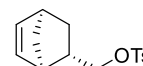
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.8$ (s, $C2^{\text{exo}}$), 144.7 (s, $C2^{\text{endo}}$), 138.1 (s, $C10^{\text{endo}}$), 137.2 (s, $C10^{\text{exo}}$), 136.1 (s, $C9^{\text{exo}}$), 133.31 (s, $C5^{\text{endo}}$), 133.28 (s, $C5^{\text{exo}}$), 131.9 (s, $C9^{\text{endo}}$), 130.0 (s, $C3^{\text{exo}}$), 129.9 (s, $C3^{\text{endo}}$), 128.0 (s, C4), 74.5 (s, $C6^{\text{exo}}$), 73.9 (s, $C6^{\text{endo}}$), 49.4 (s, $C13^{\text{endo}}$), 44.9 (s, $C13^{\text{exo}}$), 43.7 (s, $C8^{\text{endo}}$), 43.5 (s, $C8^{\text{exo}}$), 42.3 (s, $C11^{\text{endo}}$), 41.7 (s, $C11^{\text{exo}}$), 38.3 (s, $C7^{\text{exo}}$), 38.1 (s, $C7^{\text{endo}}$), 29.4 (s, $C12^{\text{exo}}$), 28.7 (s, $C12^{\text{endo}}$), 21.8 (s, C1).

IR: $\tilde{\nu} = 2968, 2869, 1596, 1493, 1456, 1355, 1292, 1176, 1095, 1042, 1017, 946, 868, 851, 825, 810, 782, 764, 705, 668, 656, 569, 553, 529, 479, 451$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_3\text{S}^+$: 301.0869, gefunden: 301.0872.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[274]

**((1*R*,2*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methyl 4-Methylbenzolsulfonat
(**5.132**, MM-G79,G87)**



Nach einer Vorschrift von DE BETTENCOURT-DIAS^[275] wurde LiAlH_4 (577 mg, 15.2 mmol, 2.1 Äq.) in trockenem THF (8.68 mL, 1.20 mL/mmol) suspendiert. Bei 0 °C wurde eine Lösung von

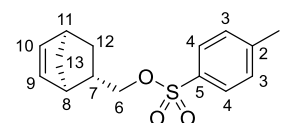
^[274] L. Odenwald, F. P. Wimmer, N. K. Mast, M. G. Schußmann, M. Wilhelm, S. Mecking, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13226–13233.

^[275] A. de Bettencourt-Dias, J. S. K. Rossini, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 9954–9963.

exo-5-Norbornencarboxylsäure **5.130** (1.00 g, 7.24 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (18.8 mL, 2.60 mL/mmol) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem das Gemisch 20 h gerührt wurde, wurde bei 0 °C wässrige HCl-Lösung (1 M) zugetropft, bis ein pH-Wert von 6 erreicht wurde. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CHCl₃ (30 mL) gelöst. Die organische Phase wurde mehrmals mit H₂O (3 x 20 mL) und ges. *aq.* NaCl-Lösung (3 x 20 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der gewünschte Alkohol **5.131** (196 mg, 1.58 mmol, 22%) konnte nur im Rohprodukt als grünes Öl erhalten werden.

Das Rohprodukt **5.131** (196 mg, 1.58 mmol) wurde gemäß AAV **5.3** mit *p*-TsCl (331 mg, 1.74 mmol) in trockenem Pyridin (1.26 mL) umgesetzt und 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, ø: 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/EtOAc 50:1 zu 5:1). Das *exo*-Tosylat **5.132** (304 mg, 1.09 mmol, 69%) wurde als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten, die nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.40$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).



Schmelzbereich: 42.1–42.7 °C.

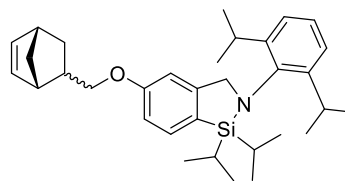
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.80$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.30$ Hz, 2H, *H*4), 7.35 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.05$ Hz, 2H, *H*3), 6.06–6.03 (m, 2H, *H*9,10), 4.08 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.59$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.44$ Hz, 1H, *H*6^a), 3.91 (t, $J_{\text{HH}} = 9.37$ Hz, 1H, *H*6^b), 2.80 (s, 1H, *H*11), 2.69 (s, 1H, *H*8), 2.45 (s, 3H, *H*1), 1.75–1.70 (m, 1H, *H*7), 1.31–1.29 (m, 1H, *H*13^a), 1.23 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 11.91$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.53$, 2.48 Hz, 1H, *H*12^a), 1.16–1.15 (m, 1H, *H*13^b), 1.07 (dt, $^2J_{\text{HH}} = 11.92$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.87$ Hz, 1H, *H*12^b).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 144.8$ (s, C2), 137.2 (s, C10), 136.1 (s, C9), 133.4 (s, C5), 130.0 (s, C3), 128.0 (s, C4), 74.5 (s, C6), 44.9 (s, C13), 43.5 (s, C8), 41.7 (s, C11), 38.3 (s, C7), 29.5 (s, C12), 21.8 (s, C1).

IR: $\tilde{\nu} = 2973, 2869, 1596, 1496, 1465, 1379, 1347, 1336, 1280, 1190, 1165, 1099, 1019, 947, 906, 869, 832, 818, 785, 756, 711, 668, 655, 572, 552, 533, 514, 488, 474, 438$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₁₈NaO₃S⁺: 301.0869, gefunden: 301.0869.

**5-(((1S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methoxy)-
2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-
1H-benzo[c][1,2]azasilol (5.133, MM-G66)**

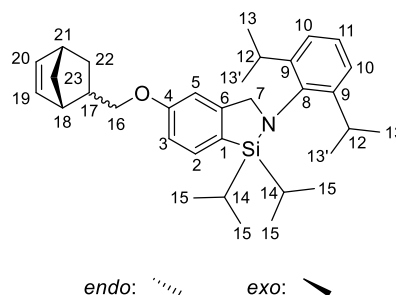


In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (250 mg, 632 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem DMF (1.90 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K_2CO_3 (131 mg, 948 μmol , 1.5 Äq.) und das Tosylat **5.129** (229 mg, 821 μmol , 1.3 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H_2O (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 18 cm, *n*Pentan). Der Norbornenyl-Ether **5.133** (199 mg, 397 μmol , 63%) wurde als *endo/exo*-Gemisch (30:70) als farbloses, viskoses Öl erhalten, das nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.90$ (CH/EtOAc 7:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 128.2–129.5 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58\text{--}7.54$ (m, 1H, *H2*), 7.20–7.16 (m, 1H, *H11*), 7.14–7.12 (m, 2H, *H10*), 6.93 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.03$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.26$ Hz, 0.7H, *H3^{exo}*), 6.88 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.04$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.26$ Hz, 0.3H, *H3^{endo}*), 6.81 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.01$ Hz, 0.7H, *H5^{exo}*), 6.76 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.01$ Hz, 0.3H, *H5^{endo}*), 6.19–6.17 (m, 1H, *H19^{exo}*, *H20^{endo}*), 6.12 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.30, 2.92$ Hz, 0.7H, *H20^{exo}*), 5.99 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.68, 2.87$ Hz, 0.3H, *H19^{endo}*), 4.38 (s, 1.3H, *H7^{exo}*), 4.37 (s, 0.6H, *H7^{endo}*), 4.07 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.13$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.07$ Hz, 0.7H, *H16^{a,exo}*), 3.89 (t, $J_{\text{HH}} = 9.06$ Hz, 0.7H, *H16^{b,exo}*), 3.74 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 8.99$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.47$ Hz, 0.3H, *H16^{a,endo}*), 3.59 (t, $J_{\text{HH}} = 9.09$ Hz, 0.3H, *H16^{b,endo}*), 3.35–3.28 (m, 2H, *H12*), 3.07 (s, 0.3H, *H18^{endo}*), 2.91 (s, 0.7H, *H18^{exo}*), 2.88 (br s, 1H, *H21*), 2.63–2.54 (m, 0.3H, *H17^{endo}*), 1.97–1.89 (m, 1H, *H17^{exo}*, *H22^{a,endo}*), 1.51–1.49 (m, 0.3H, *H23^{a,endo}*), 1.39–1.22 (m, 5H, *H14*, *H22^{exo}*, *H23^{b,endo}*, *H23^{exo}*), 1.20–1.17 (m, 12H, *H13*, *H13'*), 1.04–1.02 (m, 6H, *H15^a*), 0.97–0.94 (m, 6H, *H15^b*), 0.66 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 11.69$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.42, 2.55$ Hz, 0.3H, *H22^{b,endo}*).



¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.3$ (s, C4), 151.43 (s, C6^{exo}), 151.37 (s, C6^{endo}), 148.6 (s, C9), 142.6 (s, C8), 137.7 (s, C20^{endo}), 137.0 (s, C20^{exo}), 136.7 (s, C19^{exo}), 133.7 (s, C2^{exo}),

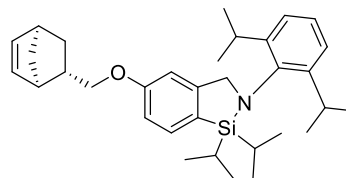
133.6 (s, C2^{endo}), 132.6 (s, C19^{endo}), 125.8 (s, C1^{exo}), 125.7 (s, C1^{endo}), 125.6 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.6 (s, C3), 108.7 (s, C5), 72.2 (s, C16^{exo}), 71.4 (s, C16^{endo}), 62.0 (s, C7), 49.6 (s, C23^{endo}), 45.2 (s, C23^{exo}), 44.1 (s, C18^{endo}), 43.9 (s, C18^{exo}), 42.4 (s, C21^{endo}), 41.8 (s, C21^{exo}), 38.8 (s, C17^{exo}), 38.6 (s, C17^{endo}), 29.8 (s, C22^{exo}), 29.3 (s, C22^{endo}), 27.6 (s, C12), 26.7 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.5 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 10.9 (s, Si^{exo}), 10.8 (s, Si^{endo}).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2864, 1596, 1464, 1382, 1307, 1271, 1232, 1203, 1091, 1063, 1031, 984, 927, 878, 836, 817, 756, 721, 707, 690, 670, 656, 575, 563, 539, 520, 476, 460, 432 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₃₃H₄₈NOSi⁺: 502.3500, gefunden: 502.3500.

**5-(((1R,2S,4R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methoxy)-
2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-
1H-benzo[*c*][1,2]azasilol (5.134, MM-G97)**

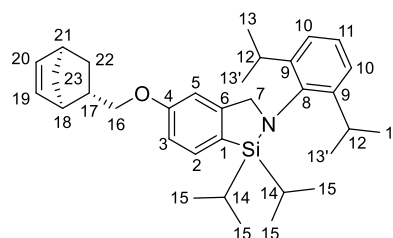


In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (250 mg, 632 μmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (1.90 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K₂CO₃ (131 mg, 948 μmol, 1.5 Äq.) und das Tosylat **5.132** (229 mg, 821 μmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 d bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H₂O (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, ø: 3 cm, Packungshöhe: 18 cm, *n*Pentan). Der Norbornenyl-Ether **5.134** (225 mg, 448 μmol, 71%) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten, das nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

R_f = 0.93 (CH/EtOAc 7:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 126.9–127.3 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (d, ³J_{HH} = 8.03 Hz, 1H, H2), 7.20–7.16 (m, 1H, H11), 7.13–7.11 (m, 2H, H10), 6.92 (dd, ³J_{HH} = 8.03 Hz, ⁴J_{HH} = 2.26 Hz, 1H, H3), 6.80 (d, ⁴J_{HH} = 2.03 Hz, 1H, H5), 6.19–6.16 (m, 1H, H19), 6.13–6.10 (m, 1H, H20), 4.38 (s, 2H, H7), 4.07 (dd, ²J_{HH} = 9.13 Hz, ³J_{HH} = 6.06 Hz,



1H, H16^a), 3.88 (t, $J_{\text{HH}} = 9.06$ Hz, 1H, H16^b), 3.36–3.26 (m, 2H, H12), 2.91–2.87 (m, 2H, H18,21), 1.96–1.89 (m, 1H, H17), 1.39–1.35 (m, 3H, H22^a,23), 1.30–1.22 (m, 3H, H14,22^b), 1.20–1.16 (m, 12H, H13,13'), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.43$ Hz, 6H, H15^a), 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, 6H, H15^b).

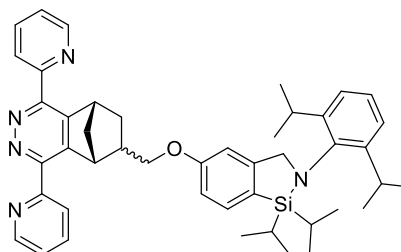
¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.3$ (s, C4), 151.4 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.6 (s, C8), 137.0 (s, C20), 136.7 (s, C19), 133.7 (s, C2), 125.8 (s, C1), 125.6 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.6 (s, C3), 108.7 (s, C5), 72.2 (s, C16), 62.0 (s, C7), 45.2 (s, C23), 43.9 (s, C18), 41.8 (s, C21), 38.8 (s, C17), 29.8 (s, C22), 27.6 (s, C12), 26.7 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.5 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.9$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2864, 1596, 1464, 1383, 1307, 1272, 1232, 1203, 1091, 1063, 1031, 984, 928, 878, 834, 817, 756, 729, 706, 690, 670, 656, 574, 563, 540, 521, 475, 433$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₃₃H₄₈NOSi⁺: 502.3500, gefunden: 502.3494.

(5*R*,8*S*)-6-(((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diiisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)oxy)methyl)-1,4-di(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-methanophthalazin (5.135a, MM-G69)



In Anlehnung an eine Vorschrift von WUEST^[243] wurde das Norbornen-Derivat **5.133** (30.0 mg, 59.8 μmol , 1.0 Äq.) in einem 1:1-Gemisch aus trockenem MeCN und CH₂Cl₂ (5.98 mL, 100 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 3,6-Di-2-pyridyl-1,2,4,5-tetrazin **5.136** (15.5 mg, 65.8 μmol , 1.1 Äq.) in einem 1:1-Gemisch aus trockenem MeCN und CH₂Cl₂ (5.98 mL, 100 mL/mmol) zugegeben. Während der Reaktionszeit von 17 h konnte ein Farbwechsel der Reaktionslösung von kräftig pink zu blassgelb beobachtet werden. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Um von dem erhaltenen Gemisch unterschiedlich oxidierter Reaktionsprodukte eine NMR-spektroskopische Analyse durchführen zu können, wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/EtOAc 15:1 zu 5:1). Das Click-Produkt **5.135a** (42.3 mg, 59.6 μmol , quant.) konnte im Gemisch von mindestens drei

verschiedenen Produkten als gelbes Öl erhalten werden, das nach längerer Lagerung im Gefrierfach zu einem gelben Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.43, 0.33$ (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 327$ (s, N), 146 (s, N), 145 (s, N).

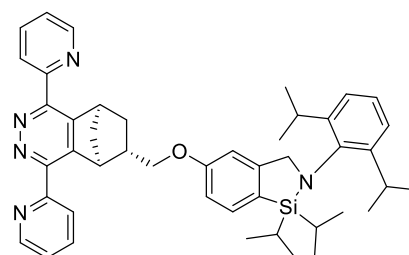
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9\text{--}10.8$ (m, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 3357, 2924, 2863, 1591, 1563, 1464, 1441, 1378, 1327, 1275, 1235, 1180, 1149, 1064, 992, 927, 881, 792, 759, 742, 667, 621, 592, 526, 435\text{ cm}^{-1}$.

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{OSi}^+$: 708.4092, gefunden: 708.4095.

(vollständig oxidiertes Produkt)

(5*S*,6*S*,8*R*)-6-(((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)oxy)methyl)-1,4-di(pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-methanophthalazin (5.135b, MM-G102)



In Anlehnung an eine Vorschrift von WUEST^[243] wurde das Norbornen-Derivat **5.134** (30.0 mg, 59.8 μmol , 1.0 Äq.) in einem 1:1-Gemisch aus trockenem MeCN und CH_2Cl_2 (5.98 mL, 100 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 3,6-Di-2-pyridyl-1,2,4,5-tetrazin **5.136** (14.1 mg, 59.8 μmol , 1.0 Äq.) in einem 1:1-Gemisch aus trockenem MeCN und CH_2Cl_2 (5.98 mL, 100 mL/mmol) zugegeben. Während der Reaktionszeit von 22 h konnte ein Farbwechsel der Reaktionslösung von kräftig pink zu blassgelb beobachtet werden. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand am Feinvakuum getrocknet. Das Click-Produkt **5.135b** (42.3 mg, 59.7 μmol , quant.) konnte im Gemisch von mindestens drei verschiedenen Produkten als gelbes Öl erhalten werden, das sich nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem gelblichen Feststoff verfestigte.

$R_f = 0.82$ (CH/EtOAc 1:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 79.6–80.7 °C.

$^1\text{H-}^{15}\text{N-Rohprodukt-HMBC-NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 327$ (s, N), 146 (s, N).

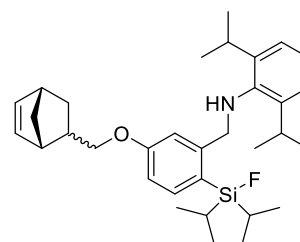
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -Rohprodukt-NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9\text{--}10.8$ (m, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 3363, 2957, 2864, 1590, 1563, 1465, 1442, 1426, 1383, 1312, 1274, 1234, 1180, 1149, 1100, 1063, 992, 908, 881, 806, 790, 760, 731, 667, 623, 588, 525, 470, 435$ cm^{-1} .

ESI-HRMS_{Aromat} (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{OSi}^+$: 708.4092, gefunden: 708.4106.

ESI-HRMS_{kein Aromat} (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{OSi}^+$: 710.4249, gefunden: 710.4241.

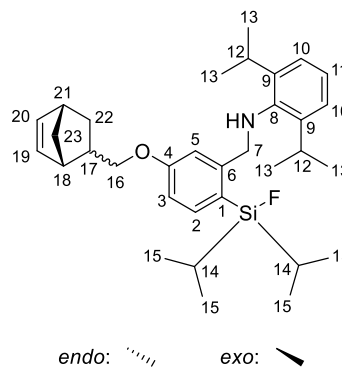
**N-(5-(((1S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methoxy)-2-(fluordiisopropylsilyl)benzyl)-2,6-diisopropylanilin
(5.137, MM-G101)**



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Norbornenyl-Azasilol **5.133** (30.0 mg, 59.8 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (1.20 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 4.04 μL , 67.5 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das geöffnete Norbornenyl-SiFA-Derivat **5.137** (30.4 mg, 58.3 μmol , 97%) konnte im *endo/exo*-Gemisch (30:70) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.78$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.23$ Hz, 0.7H, $H2^{\text{exo}}$), 7.39 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.24$ Hz, 0.3H, $H2^{\text{endo}}$), 7.11–7.10 (m, 2H, $H10$), 7.08–7.06 (m, 1H, $H11$), 7.05 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.44$ Hz, 0.7H, $H5^{\text{exo}}$), 6.98 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.44$ Hz, 0.3H, $H5^{\text{endo}}$), 6.85 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.22$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.39$ Hz, 0.7H, $H3^{\text{exo}}$), 6.80 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.22$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.40$ Hz, 0.3H, $H3^{\text{endo}}$), 6.18–6.15 (m, 1H, $H19^{\text{exo}}, 20^{\text{endo}}$), 6.11 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.63, 2.89$ Hz, 0.7H, $H20^{\text{exo}}$), 5.95 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.66, 2.88$ Hz, 0.3H, $H19^{\text{endo}}$), 4.15 (s, 1.4H, $H7^{\text{exo}}$), 4.14 (s, 0.6H, $H7^{\text{endo}}$), 3.95 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.33$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.00$ Hz, 0.7H, $H16^{\text{a,exo}}$), 3.75 (t, $J_{\text{HH}} = 9.24$ Hz, 0.7H, $H16^{\text{b,exo}}$), 3.62 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.22$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.48$ Hz, 0.3H, $H16^{\text{a,endo}}$), 3.46 (t, $J_{\text{HH}} = 9.20$ Hz, 0.3H, $H16^{\text{b,endo}}$), 3.38 (br s, 1H, NH), 3.20 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, $H12$), 3.01 (s, 0.3H, $H18^{\text{endo}}$), 2.87–2.85 (m, 1.7H, $H18^{\text{exo}}, 21$), 2.53–2.47 (m, 0.3H, $H17^{\text{endo}}$), 1.92–1.84 (m, 1H, $H17^{\text{exo}}, 22^{\text{a,endo}}$), 1.49–1.47 (m, 0.3H, $H23^{\text{a,endo}}$), 1.39–1.27 (m, 5.1H, $H14, 22^{\text{exo}}, 23^{\text{b,endo}}, 23^{\text{exo}}$), 1.20–1.18 (m, 12H, $H13$), 1.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz,



6H, H_{15^a}), 1.01 (d, $^3J_{HH} = 7.53$ Hz, 6H, H_{15^b}), 0.59 (ddd, $^2J_{HH} = 11.68$ Hz, $^3J_{HH} = 4.37$, 2.58 Hz, 0.3H, $H_{22^{b,endo}}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.80$ (s, $\text{C}4^{exo}$), 160.76 (s, $\text{C}4^{endo}$), 148.43 (s, $\text{C}6^{exo}$), 148.37 (s, $\text{C}6^{endo}$), 142.9 (s, C9), 142.75 (s, $\text{C}8^{exo}$), 142.72 (s, $\text{C}8^{endo}$), 137.7 (s, $\text{C}20^{endo}$), 137.0 (s, $\text{C}20^{exo}$), 136.6 (s, $\text{C}19^{exo}$), 136.3 (d, $^3J_{CF} = 6.3$ Hz, $\text{C}2^{exo}$), 136.3–136.2 (m, $\text{C}2^{endo}$), 132.5 (s, $\text{C}19^{endo}$), 124.0 (s, C11), 123.64 (s, $\text{C}10^{exo}$), 123.62 (s, $\text{C}10^{endo}$), 122.0 (d, $^2J_{CF} = 14.3$ Hz, $\text{C}1^{exo}$), 121.9 (d, $^2J_{CF} = 14.3$ Hz, $\text{C}1^{endo}$), 114.5 (s, $\text{C}5^{endo}$), 114.4 (s, $\text{C}5^{exo}$), 113.0 (m, C3), 72.0 (s, $\text{C}16^{exo}$), 71.2 (s, $\text{C}16^{endo}$), 55.9–55.8 (m, C7), 49.5 (s, $\text{C}23^{endo}$), 45.1 (s, $\text{C}23^{exo}$), 44.0 (s, $\text{C}18^{endo}$), 43.8 (s, $\text{C}18^{exo}$), 42.4 (s, $\text{C}21^{endo}$), 41.7 (s, $\text{C}21^{exo}$), 38.6 (s, $\text{C}17^{exo}$), 38.3 (s, $\text{C}17^{endo}$), 29.8 (s, $\text{C}22^{exo}$), 29.2 (s, $\text{C}22^{endo}$), 27.8 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{CF} = 1.4$ Hz, $\text{C}15^b$), 17.0 (s, $\text{C}15^a$), 13.3 (d, $^2J_{CF} = 13.7$ Hz, C14).

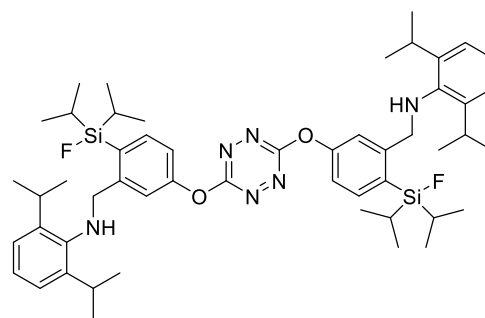
^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.5$ (t, $^1J_{FSi} = 294$ Hz, $^3J_{FH} = 6.87$ Hz, FSi^{endo}), -181.6 (t, $^1J_{FSi} = 294$ Hz, $^3J_{FH} = 6.88$ Hz, FSi^{exo}).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (d, $^1J_{FSi} = 294$ Hz, SiF^{exo}), 21.6 (d, $^1J_{FSi} = 294$ Hz, SiF^{endo}).

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2866, 1593, 1560, 1461, 1384, 1295, 1227, 1067, 1028, 995, 880, 818, 768, 707, 671, 656, 603, 479$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{FNOSi}^+$: 522.3562, gefunden: 522.3558.

***N,N'*-((((1,2,4,5-Tetrazin-3,6-diyl)bis(oxy))bis-
(6-(fluordiisopropylsilyl)3,1-phenylen))bis-
(methylen))bis(2,6-diisopropylanilin)**
(5.139, MM-G126)



Nach einer Vorschrift von ZHU, LENNOX und SCHIRRMACHER^[245] wurde das Phenol **5.65**

(78.6 mg, 199 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (13.9 mL, 70.0 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur 3,6-Dichlor-1,2,4,5-tetrazin **5.138** (30.0 mg, 199 μmol , 1.0 Äq.) und 2,4,6-Collidin **5.140** (27.7 μL , 209 μmol , 1.05 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h gerührt und änderte die Farbe von orange nach violett. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde gemäß AAV 4.6 mit Flusssäure (48–51%, 40.1 μL , 202 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 6.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (3.97 mL, 20 mL/mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO_2 , \varnothing : 1 cm, Packungshöhe: 10 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 1:2) ergab das geöffnete, doppelt substituierte SiFA-Tetrazin **5.139** (11.8 mg, 22.3 μmol , 13%) als pinkfarbenes Öl mit geringer Verunreinigung des fluorierten Edukt-SiFA-Derivats (**5.66**). Die monosubstituierte Verbindung konnte nicht eluiert werden.

$R_f = 0.72$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.16$ Hz, 2H, H2), 7.56 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.33$ Hz, 2H, H5), 7.20 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.13$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.35$ Hz, 2H, H3), 7.11–7.08 (m, 4H, H10), 7.06–7.04 (m, 2H, H11), 4.19 (s, 4H, H7),

3.29 (br s, 2H, NH), 3.17 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 4H, H12), 1.34–1.28 (m, 4H, H14), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 24H, H13), 1.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 12H, H15^a), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.59$ Hz, 12H, H15^b).

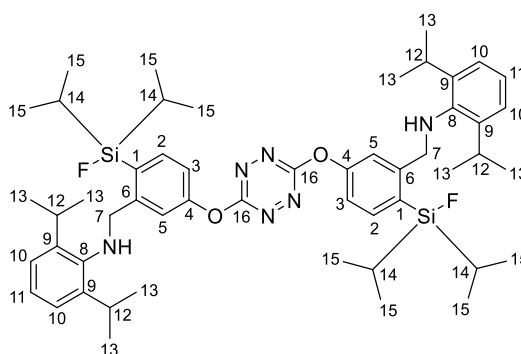
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.3$ (s, C16), 154.4 (s, C4), 149.6 (s, C6), 142.9 (s, C9), 142.4 (s, C8), 136.5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.4$ Hz, C2), 129.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.2$ Hz, C1), 124.2 (s, C11), 123.8 (s, C10), 120.2 (s, C5), 118.6 (s, C3), 55.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz, C7), 27.8 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.5$ Hz, C14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.8$ (t, $^1J_{\text{FSi}} = 296$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 6.88$ Hz, SiF).

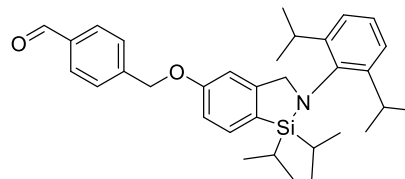
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 296$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 2924, 2867, 1592, 1462, 1378, 1263, 1209, 1062, 970, 881, 826, 678, 564, 494$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{75}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{Si}_2^+$: 909.5453, gefunden: 909.5459.



**4-(((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-
2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol-
5-yl)oxy)methyl)benzaldehyd (5.142, MM-G92)**



In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258]

wurde das Phenol **5.65** (250 mg, 632 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem DMF (1.90 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K_2CO_3 (131 mg, 948 μmol , 1.5 Äq.) und das Benzylbromid **5.141** (164 mg, 821 μmol , 1.3 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 71 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde ges. *aq.* NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 18 cm, *n*Pentan). Der Ether **5.142** (218 mg, 425 μmol , 67%) wurde als leicht gelbliche, hochviskose Paste erhalten, die nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem leicht beigefarbenen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.50$ (CH/EtOAc 7:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 86.6–88.3 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.04$ (s, 1H, *H*21), 7.92

(d, $^3J_{\text{HH}} = 8.25$ Hz, 2H, *H*19), 7.64 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.06$ Hz, 2H,

*H*18), 7.60 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.03$ Hz, 1H, *H*2), 7.20–7.16 (m, 1H, *H*11), 7.13–7.11 (m, 2H, *H*10), 6.98

(dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.03$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.30$ Hz, 1H, *H*3), 6.87 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.08$ Hz, 1H, *H*5), 5.19 (s, 2H, *H*16),

4.38 (s, 2H, *H*7), 3.30 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, *H*12), 1.32–1.22 (m, 2H, *H*14), 1.19 (d,

$^3J_{\text{HH}} = 6.89$ Hz, 6H, *H*13), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.82$ Hz, 6H, *H*13'), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 6H, *H*15^a),

0.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 6H, *H*15^b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 192.0$ (s, *C*21), 159.6 (s, *C*4), 151.6 (s, *C*6), 148.5 (s, *C*9),

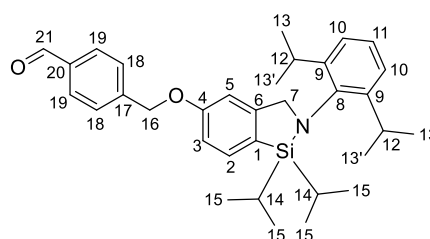
144.2 (s, *C*17), 142.5 (s, *C*8), 136.1 (s, *C*20), 133.9 (s, *C*2), 130.2 (s, *C*19), 127.7 (s, *C*18), 127.0

(s, *C*1), 125.7 (s, *C*11), 124.0 (s, *C*10), 113.7 (s, *C*3), 109.1 (s, *C*5), 69.2 (s, *C*16), 62.0 (s, *C*7),

27.6 (s, *C*12), 26.6 (s, *C*13'), 24.0 (s, *C*13), 18.5 (s, *C*15^a), 18.1 (s, *C*15^b), 14.7 (s, *C*14).

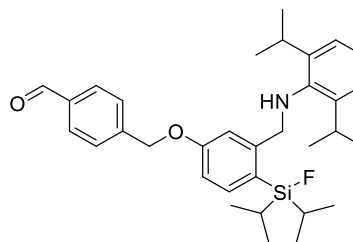
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, *Si*).

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2864, 2806, 1697, 1595, 1467, 1439, 1383, 1317, 1302, 1271, 1234, 1207, 1180, 1087, 1060, 1011, 926, 883, 817, 791, 769, 732, 669, 577, 523, 467, 433$ cm^{-1} .



ESI-HRMS (*m/z*): $[M+H_2O+H]^+$ berechnet für $C_{33}H_{46}NO_3Si^+$: 532.3241, gefunden: 532.3241.

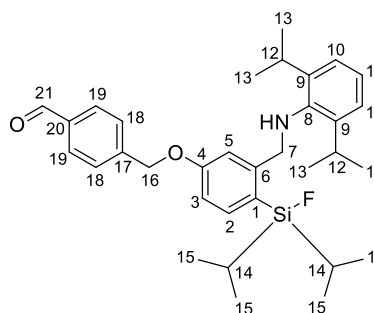
**4-((3-(((2,6-Diisopropylphenyl)amino)methyl)-
4-(fluordiisopropylsilyl)phenoxy)methyl)benzaldehyd
(5.143, MM-G99)**



Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Azasilol-Aldehyd 5.142 (30.0 mg, 58.4 μ mol), trockenem CH_2Cl_2 (1.17 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 3.94 μ L, 67.5 μ L/mmol, ca. 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Der geöffnete SiFA-Aldehyd 5.143 (30.1 mg, 56.4 μ mol, 97%) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

$R_f = 0.45$ (CH/EtOAc 10:1, Ammoniummolybdat).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.03$ (s, 1H, H21), 7.90 (d, $^3J_{HH} = 8.25$ Hz, 2H, H19), 7.55 (d, $^3J_{HH} = 8.08$ Hz, 2H, H18), 7.42 (d, $^3J_{HH} = 8.23$ Hz, 1H, H2), 7.11–7.09 (m, 3H, H10,11), 7.02 (d, $^4J_{HH} = 2.50$ Hz, 1H, H5), 6.89 (dd, $^3J_{HH} = 8.22$ Hz, $^4J_{HH} = 2.44$ Hz, 1H, H3), 5.03 (s, 2H, H16), 4.13 (s, 2H, H7), 3.15 (sept, $^3J_{HH} = 6.86$ Hz, 2H, H12), 1.35–1.26 (m, 2H, H14), 1.16 (d, $^3J_{HH} = 6.85$ Hz, 12H, H13), 1.11 (d, $^3J_{HH} = 7.35$ Hz, 6H, H15^a), 1.01 (d, $^3J_{HH} = 7.47$ Hz, 6H, H15^b).



$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 192.0$ (s, C21), 160.0 (s, C4), 148.6 (s, C6), 144.0 (s, C17), 142.9 (s, C9), 142.5 (s, C8), 136.4 (d, $^3J_{CF} = 6.2$ Hz, C2), 136.1 (s, C20), 130.2 (s, C19), 127.6 (s, C18), 124.0 (s, C11), 123.7 (s, C10), 123.2 (d, $^2J_{CF} = 14.3$ Hz, C1), 114.7 (s, C5), 113.2 (s, C3), 69.0 (s, C16), 55.8 (d, $^4J_{CF} = 3.7$ Hz, C7), 27.8 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{CF} = 1.2$ Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{CF} = 13.5$ Hz, C14).

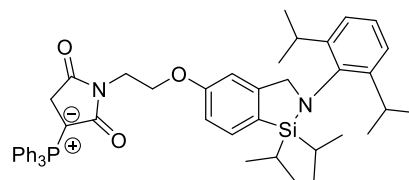
^{19}F -NMR (377 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -181.3$ (t, $^1J_{FSi} = 295$ Hz, $^3J_{FH} = 7.23$ Hz, FSi).

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (80 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.7$ (d, $^1J_{FSi} = 295$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2867, 1702, 1592, 1561, 1460, 1383, 1293, 1226, 1207, 1167, 1070, 996, 880, 816, 767, 731, 678, 593, 474$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{33}H_{45}FNO_2Si^+$: 534.3198, gefunden: 534.3197.

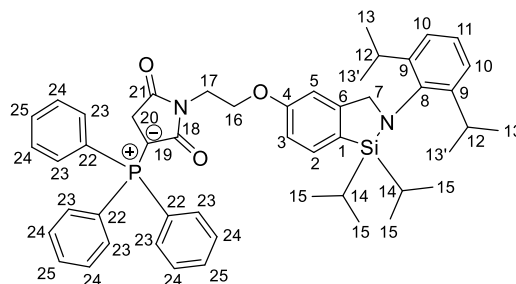
**1-(2-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-
2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)oxy)ethyl)-
3-(triphenyl- λ^5 -phosphanlyden)pyrrolidin-2,5-dion
(5.145, MM-G118)**



Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.2 mit dem Phenol **5.65** (150 mg, 379 μ mol), *N*-(2-Hydroxyethyl)maleimid **5.144** (161 mg, 1.14 mmol, 3.0 Äq.), PPh₃ (298 mg, 1.14 mmol, 3.0 Äq.) und DIAD **5.126** (223 μ L, 1.14 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (5.69 mL) durchgeführt. Es wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand in wenig CH₂Cl₂ gelöst, mit Alox versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (*Dryload*, Alox basisch, \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 20 cm, CH₂Cl₂/MeOH 100:0 zu 50:1). Das substituierte Maleimid konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde das Phosphorlylid **5.145** als Additionsprodukt (118 mg, 151 μ mol, 40%) in Form eines leicht gelben Feststoffs mit wenig Triphenylphosphinoxid-Verunreinigung erhalten.

R_f = 0.39 (CH/Ea 1:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.68–7.63 (m, 9H, *H*_{24,25}), 7.55–7.52 (m, 7H, *H*_{2,23}), 7.18–7.15 (m, 1H, *H*₁₁), 7.12–7.11 (m, 2H, *H*₁₀), 6.85 (dd, ³*J*_{HH} = 8.03 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2.23 Hz, 1H, *H*₃), 6.75 (d, ⁴*J*_{HH} = 1.98 Hz, 1H, *H*₅), 4.34 (s, 2H, *H*₇), 4.16 (t, ³*J*_{HH} = 6.02 Hz, 2H, *H*₁₆), 4.00 (t, ³*J*_{HH} = 5.84 Hz, 2H, *H*₁₇), 3.29 (sept, ³*J*_{HH} = 6.84 Hz, 2H, *H*₁₂), 1.29–1.21 (m, 4H, *H*_{14,20}), 1.18 (d, ³*J*_{HH} = 6.86 Hz, 6H, *H*₁₃), 1.16 (d, ³*J*_{HH} = 6.80 Hz, 6H, *H*_{13'}), 1.01 (d, ³*J*_{HH} = 7.47 Hz, 6H, *H*_{15^a}), 0.94 (d, ³*J*_{HH} = 7.44 Hz, 6H, *H*_{15^b}).

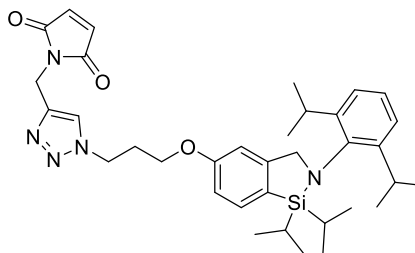


¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 165.0 (s, C_{18/21}), 159.8 (s, C₄), 151.3 (s, C₆), 148.6 (s, C₉), 142.6 (s, C₈), 134.2 (d, ³*J*_{CP} = 11.1 Hz, C₂₄), 133.7 (d, ⁴*J*_{CP} = 3.0 Hz, C₂₅), 133.6 (s, C₂), 129.3 (d, ²*J*_{CP} = 13.1 Hz, C₂₃), 126.2 (s, C₁), 125.6 (s, C₁₁), 124.0 (s, C₁₀), 122.0 (d, ¹*J*_{CP} = 93.6 Hz, C₂₂), 113.5 (s, C₃), 109.1 (s, C₅), 64.9 (s, C₁₆), 61.9 (s, C₇), 37.1 (s, C₁₇), 27.6 (s, C₁₂), 26.7 (s, C_{13'}), 24.0 (s, C₁₃), 18.5 (s, C_{15^a}), 18.1 (s, C_{15^b}), 14.7 (s, C₁₄).

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 10.8 (s, Si).

³¹P{¹H}-NMR (243 MHz, CDCl₃): δ = 10.1 (s, P).

1-((1-(3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)oxy)-propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-pyrrol-2,5-dion (5.147, MM-G131)



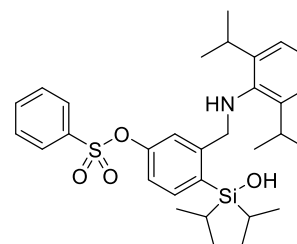
In Anlehnung an eine Vorschrift von FOKIN^[240] wurde das Azid **5.101** (50.0 mg, 104 μmol , 1.2 Äq.) in trockenem DMF (522 μL , 6.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander *N*-Propargylmaleimid **5.146** (11.8 mg, 87.0 μmol , 1.0 Äq.), 2,6-Lutidin **5.111** (10.1 μL , 87.0 μmol , 1.0 Äq.) und $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ **5.112** (0.8 mg, 2.18 μmol , 2.5 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 45 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 1 cm, Packungshöhe: 14 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 zu 100:1). Es wurde ein hellgelber Rückstand erhalten, der das gewünschte Maleimid **5.147** nur stark verunreinigt enthielt.

$R_f = 0.67$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1, Ammoniummolybdat).

IR: $\tilde{\nu} = 2959, 2865, 1710, 1593, 1463, 1435, 1384, 1327, 1234, 1179, 1143, 1071, 909, 882, 828, 730, 695, 668, 526, 436 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}^+$: 614.3521, gefunden: 614.3527.

3-(((2,6-Diisopropylphenyl)amino)methyl)-4-(hydroxy-diisopropylsilyl)phenyl Benzolsulfonat (5.149, MM-G147)

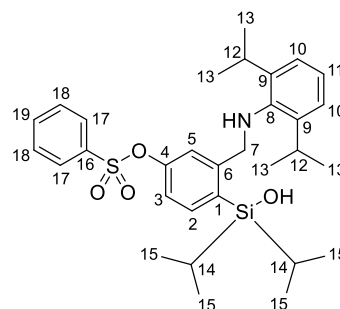


Nach einer Vorschrift von MOSES^[249] wurde das TBS-geschützte Azasilol **5.64** (14.7 mg, 28.8 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (1.01 mL, 35.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden nacheinander Benzolsulfonsäurefluorid **5.148** (3.46 μL , 28.8 μmol , 1.0 Äq.) und DBU **5.150** (1.08 μL , 5.77 μmol , 20 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 h gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit EtOAc (10 mL) verdünnt und mit ges. aq. NaCl-Lösung (10 mL) und H_2O (10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 7 mm, Packungshöhe: 10 cm, *n*Pentan/EtOAc 40:1 zu 1:1). Das gewünschte CycloSiFA-Sulfonat konnte nur stark

verunreinigt in Spuren erhalten werden. Das substituierte, geöffnete Silanol **5.149** (6.3 mg, 11.4 μmol , 39%) wurde als farbloser Rückstand erhalten.

$R_f = 0.45$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82\text{--}7.80$ (m, 2H, H17),
7.68–7.64 (m, 1H, H19), 7.53–7.49 (m, 2H, H18), 7.45 (d,
 $^3J_{\text{HH}} = 7.99$ Hz, 1H, H2), 7.12 (s, 3H, H10,11), 6.94–6.91 (m,
2H, H3,5), 4.07 (s, 2H, H7), 3.12 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.81$ Hz, 2H,



H12), 1.32–1.21 (m, 2H, H14), 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.80$ Hz, 12H, H13), 1.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.33$ Hz, 6H, H15^a), 0.98 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, 6H, H15^b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.4$ (s, C4), 146.9 (s, C6), 142.3 (s, C8,9), 136.9 (s, C2),
136.1 (s, C1), 135.8 (s, C16), 134.4 (s, C19), 129.3 (s, C18), 128.5 (s, C17), 125.1 (s, C11), 124.1
(s, C5,10), 120.5 (s, C3), 57.8 (s, C7), 28.2 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.5 (s, C15^b), 17.2 (s, C15^a),
13.4 (s, C14).

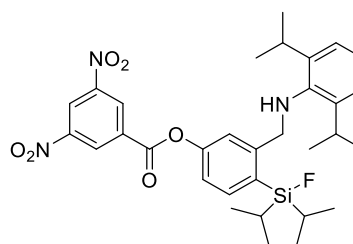
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.9$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2926, 2865, 1587, 1449, 1375, 1262, 1187, 1146, 1093, 1070, 954, 882, 830, 802, 751,$
686, 665, 628, 584, 568, 505 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_4\text{Si}^+$: 554.2755, gefunden: 554.2754.

3-(((2,6-Diisopropylphenyl)amino)methyl)-4-(fluordiisopropylsilyl)phenyl 3,5-Dinitrobenzoat (**5.152**, MM-G96)

Nach einer Vorschrift von BERBER^[276] wurde das Phenol **5.65**
(200 mg, 505 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem Pyridin (15.2 mL,
30.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde



3,5-Dinitrobenzoylchlorid **5.151** (583 mg, 2.53 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben. Die
Reaktionslösung wurde 5 d gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel
unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (30 mL) gelöst und mit
ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (20 mL)
extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. aq. NaCl -Lösung (30 mL)

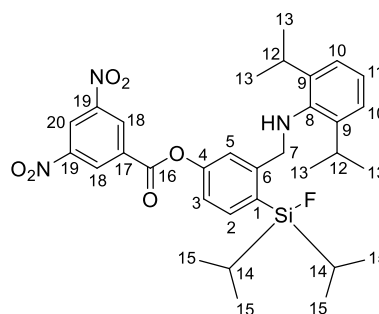
^[276] C. Denhez, P. Lameiras, M. Flos, C. Mirand, H. Berber, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 360–368.

gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Ester wurde als gelbes Öl im Rohprodukt erhalten.

Der erhaltene Ester wurde gemäß AAV 4.6 mit Flusssäure (48–51%, 102 μL , 202 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 6.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (10.1 mL, 20.0 mL/mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 12 cm, $n\text{Pentan}/\text{EtOAc}$ 20:1) und ergab den geöffneten SiFA-Ester **5.152** (270 mg, 442 μmol , 88% über 2 Schritte) als orangegelbe Paste.

$R_f = 0.59$ (CH/EtOAc 7:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.33$ (m, 2H, H18), 9.31 (m, 1H, H20), 7.63 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.10$ Hz, 1H, H2), 7.60 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.30$ Hz, 1H, H5), 7.23 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.09$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.29$ Hz, 1H, H3), 7.13–7.11 (m, 2H, H10), 7.10–7.08 (m, 1H, H11), 4.22 (s, 2H, H7), 3.29 (br s, 1H, NH), 3.21 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 2H, H12), 1.32 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.53$ Hz, 2H, H14), 1.21 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 12H, H13), 1.13 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, 6H, H15^a), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.53$ Hz, 6H, H15^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.1$ (s, C16), 152.0 (s, C4), 149.3 (s, C6), 149.0 (s, C19), 142.9 (s, C9), 142.4 (s, C8), 136.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.5$ Hz, C2), 133.5 (s, C17), 130.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.2$ Hz, C1), 130.1 (s, C18), 124.3 (s, C11), 123.8 (s, C10), 123.1 (s, C20), 120.6 (s, C5), 119.2 (s, C3), 55.4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz, C7), 27.9 (s, C12), 24.4 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.5$ Hz, C14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.9$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 296$ Hz, FSi).

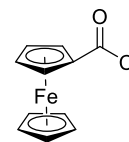
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.4$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 296$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3102, 2959, 2868, 1750, 1629, 1590, 1546, 1460, 1343, 1256, 1206, 1159, 1140, 1075, 997, 960, 922, 881, 823, 762, 729, 718, 663, 611, 481$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{FN}_3\text{O}_6\text{Si}^+$: 610.2743, gefunden: 610.2759.

Ferrocenoylchlorid (5.154, MM-G132)

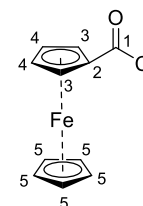
In Anlehnung an eine Vorschrift von SAIED und BENOIST^[277] wurde Ferrocencarboxylsäure **5.153** (500 mg, 2.17 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (4.35 mL, 2.00 mL/mmol) suspendiert. Bei 0 °C wurde tropfenweise Oxalylchlorid (1.68 mL, 19.6 mmol, 9.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck am Feinvakuum entfernt. Trockenes *n*Pentan (50 mL) wurde zum öligen Rückstand gegeben und das Gemisch im Wasserbad erwärmt. Der Rückstand wurde mit einem Glasstab verrieben und das Produkt im Ultraschallbad herausgelöst. Die orangefarbene Lösung wurde durch einen HPLC-Spritzenfilter filtriert und das Lösungsmittel aus dem Filtrat unter vermindertem Druck entfernt. Trocknen am Feinvakuum ergab Ferrocenoylchlorid **5.154** (448 mg, 1.80 mmol, 83%) als dunkelrote Kristalle.



$R_f = 0.06$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 85.3–86.1 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.92$ (t, ³J_{HH} = 1.82 Hz, 2H, H3), 4.64 (t, ³J_{HH} = 1.84 Hz, 2H, H4), 4.34 (s, 5H, H5).



¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 169.8$ (s, C1), 75.0 (s, C2), 74.0 (s, C4), 72.4 (s, C3), 71.2 (s, C5).

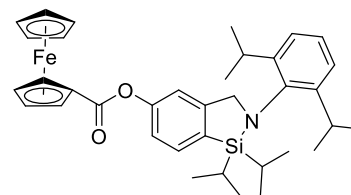
IR: $\tilde{\nu} = 2919, 2627, 2552, 1748, 1651, 1472, 1436, 1413, 1399, 1371, 1281, 1244, 1157, 1107, 1044, 1028, 1003, 934, 914, 826, 769, 740, 692, 598, 564, 549, 509, 478, 424$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M–Cl]⁺ berechnet für C₁₁H₉FeO⁺: 212.9997, gefunden: 212.9997.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[277]

Ferrocenyl-cycloSiFA-Ester (5.155, MM-G133)

Nach einer Vorschrift von BERBER^[276] wurde das Phenol **5.65** (200 mg, 505 μ mol, 1.0 Äq.) in trockenem Pyridin (15.2 mL, 30.0 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde



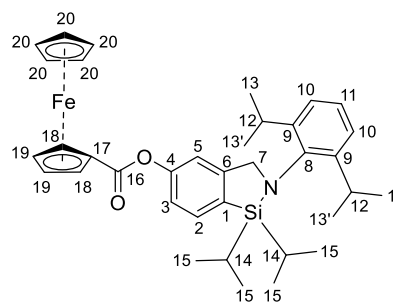
^[277] N. M. Saied, N. Mejri, R. El Aissi, E. Benoist, M. Saidi, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 280–288.

Ferrocenoylchlorid **5.154** (251 mg, 1.01 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 d gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (30 mL) gelöst und mit ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. *aq.* NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox neutral, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 15 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 100:1). Der Ferrocenyl-Ester **5.155** (199 mg, 327 μ mol, 65%) konnte als orangefarbener Feststoff erhalten werden. Geeignete Kristalle für die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse konnten erhalten werden, indem das Produkt in *n*Pentan/Et₂O 1:1 gelöst und das Lösungsmittelgemisch langsam bei Raumtemperatur durch eine Kanüle verdampft wurde.

R_f = 0.70 (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzpunkt: 190.0 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, ³J_{HH} = 7.86 Hz, 1H, H2), 7.20–7.15 (m, 2H, H3,11), 7.13–7.12 (m, 2H, H10), 7.08 (d, ⁴J_{HH} = 1.67 Hz, 1H, H5), 4.97 (t, ³J_{HH} = 1.92 Hz, 2H, H18), 4.51 (t, ³J_{HH} = 1.92 Hz, 2H, H19), 4.43 (s, 2H, H7), 4.32 (s, 5H, H20), 3.31 (sept, ³J_{HH} = 6.84 Hz, 2H, H12), 1.31–1.25 (m, 2H, H14), 1.20 (d, ³J_{HH} = 6.85 Hz, 6H, H13), 1.18 (d, ³J_{HH} = 6.82 Hz, 6H, H13'), 1.05 (d, ³J_{HH} = 7.48 Hz, 6H, H15^a), 0.97 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 6H, H15^b).



¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 170.5 (s, C16), 152.0 (s, C4), 151.1 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.2 (s, C8), 133.6 (s, C2), 132.2 (s, C1), 125.8 (s, C11), 124.0 (s, C10), 119.8 (s, C3), 116.3 (s, C5), 72.1 (s, C19), 70.8 (s, C18), 70.4 (s, C17), 70.1 (s, C20), 61.8 (s, C7), 27.7 (s, C12), 26.7 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.5 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

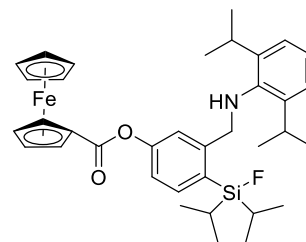
²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 10.9 (s, Si).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2924, 2865, 1731, 1597, 1454, 1375, 1333, 1316, 1274, 1258, 1221, 1142, 1098, 1030, 1015, 985, 928, 908, 879, 829, 807, 757, 731, 667, 579, 561, 520, 501, 485, 433 cm⁻¹.

ESI-HRMS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₃₆H₄₆FeNO₂Si⁺: 608.2642, gefunden: 608.2623.

Ferrocenyl-cycloSiFA-Fluorid (5.156, MM-G135)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 4.6 mit dem Ferrocenyl-Azasilol 5.155 (90.0 mg, 148 μmol), trockenem CH_2Cl_2 (2.96 mL, 20.0 mL/mmol) und Flusssäure (48–51%, 10.0 μL , 67.5 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 2.0 Äq.) durchgeführt. Die Reaktion wurde

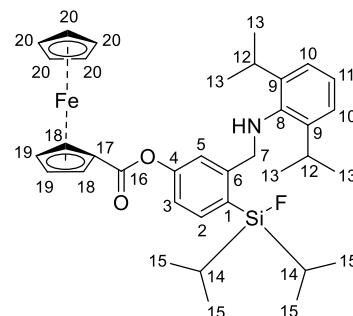


35 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Der geöffnete Ferrocenyl-SiFA-Ester 5.156 (83.1 mg, 132 μmol , 89%) konnte als orangefarbenes Öl erhalten werden, das bei Lagerung im Gefrierschrank über Nacht zu einem orangefarbenen Feststoff erstarrte. Geeignete Kristalle für die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse konnten erhalten werden, indem das Produkt in *n*Pentan/ Et_2O 1:1 gelöst und das Lösungsmittelgemisch langsam bei Raumtemperatur durch eine Kanüle verdampft wurde.

$R_f = 0.64$ (CH/ EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 92.5–93.7 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.07$ Hz, 1H, H2), 7.46 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.14$ Hz, 1H, H5), 7.17 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.04$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.09$ Hz, 1H, H3), 7.13–7.12 (m, 2H, H10), 7.10–7.08 (m, 1H, H11), 4.97 (t, $^3J_{\text{HH}} = 1.90$ Hz, 2H, H18), 4.51 (t, $^3J_{\text{HH}} = 1.90$ Hz, 2H, H19), 4.29 (s, 5H, H20), 4.22 (s, 2H, H7), 3.37 (br s, 1H, NH), 3.26 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 2H, H12), 1.33 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.51$ Hz, 2H, H14), 1.23 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 12H, H13), 1.14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, 6H, H15^a), 1.05 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.53$ Hz, 6H, H15^b).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2$ (s, C16), 152.8 (s, C4), 148.7 (s, C6), 143.0 (s, C9), 142.5 (s, C8), 135.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz, C2), 128.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.1$ Hz, C1), 124.2 (s, C11), 123.7 (s, C10), 121.4 (s, C5), 119.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.1$ Hz, C3), 72.1 (s, C19), 70.8 (s, C18), 70.10 (s, C20), 70.09 (s, C17), 55.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz, C7), 27.8 (s, C12), 24.4 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.5$ Hz, C14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.7$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, FSi).

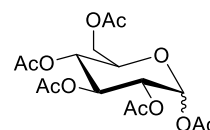
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3393, 2954, 2866, 1731, 1591, 1569, 1451, 1374, 1304, 1258, 1216, 1203, 1190, 1158, 1101, 1049, 1017, 1002, 944, 911, 884, 837, 820, 771, 760, 724, 702, 682, 671, 609, 580, 566, 550, 530, 505, 494, 462$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{36}H_{47}FeNO_2Si^+$: 628.2704, gefunden: 628.2700.

(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(Acetoxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2,3,4,5-tetrayl

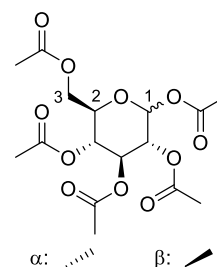
Tetraacetat (5.158, MM-DL1)



Nach einer Vorschrift von WIEGAND^[251] wurde α -D-Glucose **5.157** (10.0 g, 55.5 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (167 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurden nacheinander Essigsäureanhydrid (52.5 mL, 555 mmol, 10 Äq.) und Et_3N (92.3 mL, 666 mmol, 12.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h gerührt und nach dem Ende der Reaktion vorsichtig mit ges. *aq.* $NaHCO_3$ -Lösung (2 x 30 mL) und ges. *aq.* $NaCl$ -Lösung (2 x 30 mL) gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , \varnothing : 8 cm, Packungshöhe: 10 cm, *n*Pentan/ $EtOAc$ 2:1) ergab die peracetylierte Glucose **5.158** (α : β = 17:83, 19.6 g, 50.2 mmol, 90%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.51 ($CH/EtOAc$ 1:1, Ammoniummolybdat).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.33 (d, $^3J_{HH}$ = 3.68 Hz, 0.2H, $H1^\alpha$), 5.71 (d, $^3J_{HH}$ = 8.29 Hz, 1H, $H1^\beta$), 5.47 (t, $^3J_{HH}$ = 9.48 Hz, 0.2H, CH_{Zucker}^α), 5.25 (t, $^3J_{HH}$ = 9.40 Hz, 1H, CH_{Zucker}^β), 5.16–5.08 (m, 2.4H, $CH_{Zucker}^\alpha, CH_{Zucker}^\beta$), 4.31–4.25 (m, 1.2H, $H3^{\alpha,a}, 3^{\beta,a}$), 4.14–4.07 (m, 1.4H, $H2^\alpha, 3^{\alpha,b}, 3^{\beta,b}$), 3.84 (ddd, $^3J_{HH}$ = 10.02, 4.52, 2.23 Hz, 1H, $H2^\beta$), 2.18 (s, 0.6H, CH_3^α), 2.11 (s, 3H, CH_3^β), 2.09 (s, 0.6H, CH_3^α), 2.08 (s, 3H, CH_3^β), 2.04–2.02 (m, 7.2H, CH_3^α, CH_3^β), 2.01 (s, 3.6H, CH_3^α, CH_3^β).



$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.7 (s, $C=O^\beta$), 170.2 (s, $C=O^\beta$), 169.5 (s, $C=O^\beta$), 169.4 (s, $C=O^\beta$), 169.1 (s, $C=O^\beta$), 91.8 (s, $C1^\beta$), 89.2 (s, $C1^\alpha$), 72.93 (s, CH_{Zucker}^β), 72.87 (s, CH_{Zucker}^β), 70.4 (s, CH_{Zucker}^β), 67.9 (s, CH_{Zucker}^β), 61.6 (s, $C3^\beta$), 21.0 (s, CH_3^β), 20.8 (s, CH_3^β), 20.7 (s, CH_3^β).

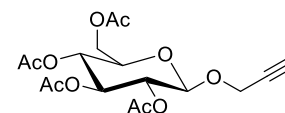
IR: $\tilde{\nu}$ = 1737, 1369, 1218, 1066, 1033, 948, 912, 704, 586, 546, 488, 457, 410 cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{16}H_{22}NaO_{11}^+$: 413.1054, gefunden: 413.1054.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[278]

^[278] Y.-L. Yan, J.-R. Guo, C.-F. Liang, *Chem. Asian. J.* **2017**, *12*, 2471–2479.

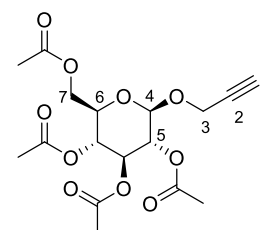
**(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)-
tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl Triacetat (5.160a, MM-DL2)**



Nach einer Vorschrift von WIEGAND^[251] wurde die peracetylierte Glucose **5.158** (6.00 g, 15.4 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (50.0 mL, 3.25 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander BF₃·OEt₂ (3.90 mL, 30.7 mmol, 2.0 Äq.) und Propargylalkohol **5.159** (1.82 mL, 30.7 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (50 mL) zugegeben und mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H₂O (3 x 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, ø: 5 cm, Packungshöhe: 12 cm, *n*Pentan/EtOAc 3:1). Das peracetylierte Alkin **5.160a** (3.12 g, 8.08 mmol, 53%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.57 (CH/EtOAc 3:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.24 (t, ³J_{HH} = 9.48 Hz, 1H, CH_{Zucker}), 5.10 (t, ³J_{HH} = 9.77 Hz, 1H, CH_{Zucker}), 5.02 (dd, ³J_{HH} = 9.58, 8.00 Hz, 1H, H5), 4.78 (d, ³J_{HH} = 7.99 Hz, 1H, H4), 4.37 (d, ⁴J_{HH} = 2.40 Hz, 2H, H3), 4.27 (dd, ²J_{HH} = 12.35 Hz, ³J_{HH} = 4.65 Hz, 1H, H7^a), 4.14 (dd, ²J_{HH} = 12.35 Hz, ³J_{HH} = 2.36 Hz, 1H, H7^b), 3.73 (ddd, ³J_{HH} = 10.02, 4.58, 2.40 Hz, 1H, H6), 2.47 (t, ⁴J_{HH} = 2.39 Hz, 1H, H1), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃).



¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 170.8 (s, C=O), 170.4 (s, C=O), 169.61 (s, C=O), 169.56 (s, C=O), 98.2 (s, C4), 78.2 (s, C2), 75.6 (s, C1), 72.9 (s, C6), 72.0 (s, CH_{Zucker}), 71.0 (s, CH_{Zucker}), 68.4 (s, CH_{Zucker}), 61.9 (s, C7), 56.1 (s, C3), 20.9 (s, CH₃), 20.85 (s, CH₃), 20.77 (s, CH₃), 20.75 (s, CH₃).

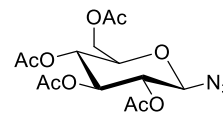
IR: $\tilde{\nu}$ = 3373, 1732, 1460, 1366, 1232, 1208, 1162, 1038, 972, 902, 701, 670, 625, 601, 566, 526, 494, 453 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₂NaO₁₀⁺: 409.1105, gefunden: 409.1105.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[279]

^[279] T. N. Hoheisel, H. Frauenrath, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4525–4528.

**(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Acetoxymethyl)-6-azidotetrahydro-2H-pyran-
3,4,5-triyl Triacetat (5.160b, MM-DL3, MM-DL4)**



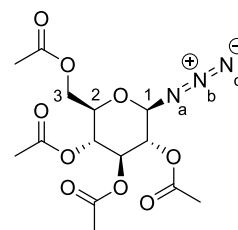
In Anlehnung an Vorschriften von WIEGAND^[251] und DAVIS^[280] wurde die peracetylierte Glucose **5.158** (7.00 g, 17.9 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (71.7 mL, 4.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurde eine Lösung von HBr in AcOH (33%, 7.17 mL, 0.40 mL/mmol) zugetropft und das Reaktionsgefäß mit Alufolie abgedunkelt. Die Reaktionslösung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig auf Eis (200 g) getropft. Das Gemisch wurde mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (3 x 30 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, ø: 5 cm, Packungshöhe: 12 cm, *n*Pentan/EtOAc 3:1) ergab den bromierten Zucker als farbloses, lichtempfindliches Öl, das direkt im nächsten Schritt verwendet wurde.

Nach einer Vorschrift von WIEGAND^[251] wurde das bromierte Rohprodukt in trockenem DMF (53.8 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur NaN₃ (3.50 g, 53.8 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 40 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H₂O (150 mL) zugegeben und mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (3 x 60 mL) und ges. *aq.* NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, ø: 5 cm, Packungshöhe: 10 cm, *n*Pentan/EtOAc 3:1) ergab das peracetylierte Azid **5.160b** (1.09 g, 2.92 mmol, 16%) als weißen Feststoff.

R_f(Bromid) = 0.69 (CH/EtOAc 1:1, Ammoniummolybdat).

R_f(Azid) = 0.63 (CH/EtOAc 1:1, Ammoniummolybdat).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.22 (t, ³J_{HH} = 9.50 Hz, 1H, CH_{Zucker}), 5.11 (t, ³J_{HH} = 9.86 Hz, 1H, CH_{Zucker}), 4.96 (t, ³J_{HH} = 9.01 Hz, 1H, CH_{Zucker}), 4.65 (d, ³J_{HH} = 8.87 Hz, 1H, H₁), 4.27 (dd, ²J_{HH} = 12.48 Hz, ³J_{HH} = 4.79 Hz, 1H, H₃^a), 4.17 (dd, ²J_{HH} = 12.47 Hz, ³J_{HH} = 2.25 Hz, 1H, H₃^b), 3.79 (ddd, ³J_{HH} = 10.06, 4.77, 2.29 Hz, 1H, H₂), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃).



^[280] G. J. L. Bernardes, J. P. Marston, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, B. G. Davis, *Chem. Commun.* **2007**, 3145–3147.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 170.8 (s, C=O), 170.3 (s, C=O), 169.5 (s, C=O), 169.4 (s, C=O), 88.1 (s, C1), 74.1 (s, C2), 72.7 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 70.7 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 68.0 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 61.8 (s, C3), 20.9 (s, CH_3), 20.73 (s, CH_3), 20.70 (s, CH_3).

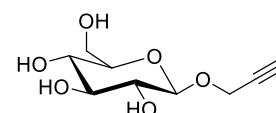
^1H - ^{15}N -HMBC-NMR (61 MHz, CDCl_3): δ = 243 (s, N^b), 85 (s, N^a).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2117, 1747, 1731, 1368, 1232, 1209, 1056, 1036, 977, 951, 908, 712, 674, 606, 556, 482, 453 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_9^+$: 396.1014, gefunden: 396.1014.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[281]

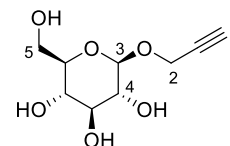
**(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-(prop-2-yn-1-yloxy)-
tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.161a, MM-DL6)**



Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.4 mit der peracetylierten Glucose **5.160a** (3.00 g, 7.76 mmol) und Natriummethanolat in MeOH (0.5 M, 1.24 mL, 621 μmol) in trockenem MeOH (9.32 mL) durchgeführt. Das entschützte Zucker-Alkin **5.161a** (1.31 g, 6.00 mmol, 77%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f = 0.05 (CH/EtOAc 1:1, Ammoniummolybdat).

^1H -NMR (600 MHz, MeOH- d_4): δ = 4.46 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.82 Hz, 1H, H3), 4.43–4.39 (m, 2H, H2), 3.87 (dd, $^2J_{\text{HH}}$ = 12.04 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.93 Hz, 1H, H5^a), 3.68–3.65 (m, 1H, H5^b), 3.38–3.35 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 3.28–3.27 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 3.20 (dd, $^2J_{\text{HH}}$ = 9.21 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.82 Hz, 1H, H4), 2.86 (t, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.45 Hz, 1H, H1).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, MeOH- d_4): δ = 102.1 (s, C3), 78.1 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 78.0 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 74.9 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 71.6 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 62.7 (s, C5), 56.5 (s, C2).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3280, 2877, 2119, 1358, 1154, 1072, 1016, 918, 892, 633, 611, 421 cm^{-1} .

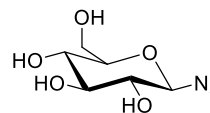
ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NaO}_6^+$: 241.0683, gefunden: 241.0683.

Die Signalintensität im $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ist zu gering. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[282]

^[281] A. K. Jha, N. Jain, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4738–4741.

^[282] A. Mauceri, S. Borocci, L. Galantini, L. Giansanti, G. Mancini, A. Martino, L. S. Manni, C. Sperduto, *Langmuir* **2014**, *30*, 11301–11306.

((2R,3R,4S,5S,6R)-2-Azido-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.161b, MM-DL5)



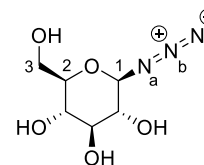
Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.4 mit der peracetylierten Glucose **5.160b** (850 mg, 2.28 mmol) und Natriummethanolat in MeOH (0.5 M, 0.36 mL, 182 μ mol) in trockenem MeOH (2.73 mL) durchgeführt. Das entschützte Zucker-Azid **5.161b** (450 mg, 2.19 mmol, 96%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.17$ (EtOAc/MeOH 20:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 4.49$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.64$ Hz, 1H, $H1$), 3.88

(dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.07$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.15$ Hz, 1H, $H3^a$), 3.68 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.08$ Hz,

$^3J_{\text{HH}} = 5.73$ Hz, 1H, $H3^b$), 3.38–3.35 (m, 3H, $H2, \text{CH}_{\text{Zucker}}$), 3.14 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.86$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (151 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 92.1$ (s, C1), 80.2 (s, C2), 78.1 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 74.8 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 71.1 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 62.6 (s, C3).

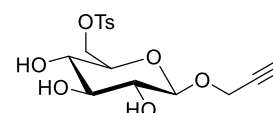
$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (61 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 246$ (s, N^b), 86 (s, N^a).

IR: $\tilde{\nu} = 3319, 2883, 2113, 1570, 1366, 1244, 1028, 971, 941, 889, 693, 575, 542, 509$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_5^+$: 228.0591, gefunden: 228.0590.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[251,283]

((2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-Trihydroxy-6-(prop-2-yn-1-yloxy)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-Methylbenzolsulfonat (5.162a, MM-DL8)

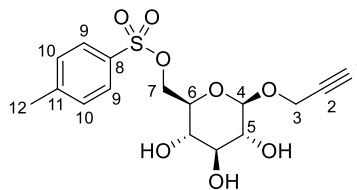


Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.5 mit *p*-TsCl (1.36 g, 7.15 mmol) in trockenem Pyridin (11.0 mL) und dem Zucker-Alkin **5.161a** (1.20 g, 5.50 mmol) in trockenem Pyridin (11.0 mL) durchgeführt. Säulenchromatographische Reinigung (*Dryload*, SiO_2 , \varnothing : 3 cm, Packungshöhe: 12 cm, EtOAc) ergab das monotosylierte Zucker-Alkin **5.162a** (1.86 g, 4.99 mmol, 91%) als weißen Feststoff.

^[283] F. Liu, P. Tang, R. Ding, L. Liao, L. Wang, M. Wang, J. Wang, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 7515–7522.

$R_f = 0.03$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 7.80$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.34$ Hz, 2H, H_9), 7.45 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.07$ Hz, 2H, H_{10}), 4.37 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.80$ Hz, 1H, H_4), 4.33 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.91$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.92$ Hz, 1H, H_7^a), 4.27 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 15.60$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.47$ Hz, 1H, H_3^a), 4.21–4.15 (m, 2H, $H_3^b, 7^b$), 3.39 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 9.86, 5.86, 1.96$ Hz, 1H, H_6), 3.31–3.28 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 3.23–3.19 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 3.11 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 9.17, 7.85$ Hz, 1H, H_5), 2.89 (t, $^4J_{\text{HH}} = 2.45$ Hz, 1H, H_1), 2.46 (s, 3H, H_{12}).



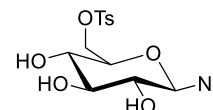
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 146.5$ (s, C8), 134.4 (s, C11), 131.0 (s, C10), 129.1 (s, C9), 101.9 (s, C4), 79.8 (s, C1/2), 77.7 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 76.4 (s, C1/2), 75.0 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 74.6 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 71.0 (s, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 70.6 (s, C7), 56.5 (s, C3), 21.6 (s, C12).

IR: $\tilde{\nu} = 3280, 2920, 1711, 1597, 1443, 1352, 1189, 1173, 1078, 1044, 993, 926, 836, 809, 737, 691, 656, 567, 552, 484$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_8\text{S}^+$: 395.0771, gefunden: 395.0771.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[87]

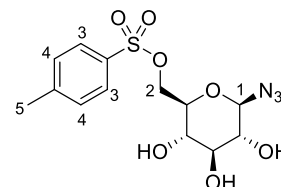
(2R,3S,4S,5R,6R)-6-Azido-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl(methyl 4-Methylbenzolfulfonat (5.162b, MM-DL7)



Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.5 mit *p*-TsCl (546 mg, 2.86 mmol) in trockenem Pyridin (4.41 mL) und dem Zucker-Azid **5.161b** (452 mg, 2.20 mmol) in trockenem Pyridin (4.41 mL) durchgeführt. Säulenchromatographische Reinigung (*Dryload*, SiO_2 , \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 12 cm, EtOAc) ergab das monotosylierte Zucker-Azid **5.162b** (657 mg, 1.83 mmol, 83%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.03$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.77$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.32$ Hz, 2H, H_3), 7.48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.98$ Hz, 2H, H_4), 5.58 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.59$ Hz, 1H, OH), 5.34 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.66$ Hz, 1H, OH), 5.23 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.30$ Hz, 1H, OH), 4.48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.70$ Hz, 1H, H_1), 4.22 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.84$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.80$ Hz, 1H, H_2^a), 4.05 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.84$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.39$ Hz, 1H, H_2^b), 3.15 (td, $^3J_{\text{HH}} = 8.88, 5.31$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 3.02 (td, $^3J_{\text{HH}} = 9.78, 5.63$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 2.94 (td, $^3J_{\text{HH}} = 8.81, 5.57$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Zucker}}$), 2.41 (s, 3H, H_5).

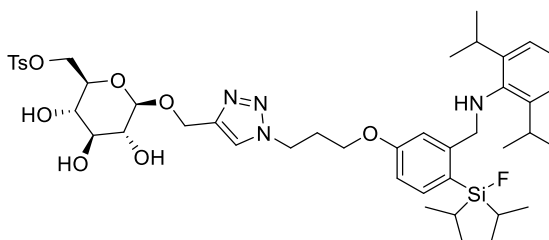


IR: $\tilde{\nu}$ = 3518, 3291, 2928, 2116, 1596, 1440, 1350, 1308, 1254, 1188, 1168, 1108, 1079, 1057, 1010, 964, 894, 854, 812, 782, 705, 663, 622, 552, 506, 420 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[M+Na]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}^+$: 382.0679, gefunden: 382.0679.

Die Signalintensität im $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum ist zu gering. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[87]

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-((1-(3-(3-(((2,6-Diisopropylphenyl)amino)methyl)-4-(fluor-diisopropylsilyl)phenoxy)propyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl



4-Methylbenzolsulfonat (5.163, MM-G143)

In Anlehnung an eine Vorschrift von FOKIN^[240] wurde das Azid **5.101** (50.0 mg, 104 μmol , 1.1 Äq.) in trockenem DMF (570 μL , 6.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander das Zucker-Alkin **5.162a** (35.4 mg, 94.9 μmol , 1.0 Äq.), 2,6-Lutidin **5.111** (11.0 μL , 94.9 μmol , 1.0 Äq.) und $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ **5.112** (0.9 mg, 2.37 μmol , 2.5 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 46 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde gemäß AAV **4.6** mit Flusssäure (48–51%, 19.2 μL , 202 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 6.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (1.90 mL, 20.0 mL/mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde 150 min bei Raumtemperatur gerührt, die wässrige Phase nach der Extraktion mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO_2 , \varnothing : 1.5 cm, Packungshöhe: 10 cm, n Pentan/EtOAc 1:1 zu EtOAc/MeOH 20:1) ergab das geöffnete SiFA-Glucose-Derivat **5.163** (69.2 mg, 79.4 μmol , 84%) als braune Paste, die sich nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem hellbraunen Feststoff verfestigte.

$R_f = 0.18$ (EtOAc, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 44.3–45.2 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ

= 7.77 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.27$ Hz, 2H, H26), 7.74 (s, 1H, H19), 7.39 (d,

$^3J_{\text{HH}} = 8.21$ Hz, 1H, H2), 7.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.14$ Hz, 2H, H27), 7.08–7.07 (m, 2H, H10), 7.05–7.04 (m, 1H, H11), 7.03 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.35$ Hz, 1H, H5), 6.79 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.21$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.32$ Hz, 1H, H3), 4.85 (d, AB, $^2J_{\text{HH}} = 12.55$ Hz, 1H, H21^a), 4.76 (d, AB, $^2J_{\text{HH}} = 12.52$ Hz, 1H, H21^b), 4.53 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.05$ Hz, 2H, H18), 4.40 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.64$ Hz, 1H, H22), 4.33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.65$ Hz, 1H, H24^a), 4.20 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.72$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.45$ Hz, 1H, H24^b), 4.13 (s, 2H, H7), 3.91 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.68$ Hz, 2H, H16), 3.54–3.49 (m, 2H, CH_{Zucker}), 3.38–3.33 (m, 2H, CH_{Zucker}), 3.17 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 3H, H12, NH), 2.38 (s, 3H, H29), 2.33 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.41$ Hz, 2H, H17), 1.31–1.24 (m, 2H, H14), 1.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 12H, H13), 1.09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, 6H, H15^a), 0.99 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.51$ Hz, 6H, H15^b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.1$ (s, C4), 148.5 (s, C6), 145.1 (s, C28), 144.0 (s, C20), 142.8 (s, C9), 142.6 (s, C8), 136.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.2$ Hz, C2), 132.8 (s, C25), 130.1 (s, C27), 128.1 (s, C26), 124.0 (s, C11,19), 123.6 (s, C10), 122.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.3$ Hz, C1), 114.5 (s, C5), 112.6 (s, C3), 102.3 (s, C22), 76.3 (s, CH_{Zucker}), 73.7 (s, CH_{Zucker}), 73.3 (s, CH_{Zucker}), 69.9 (s, CH_{Zucker}), 69.7 (s, C24), 64.0 (s, C16), 62.5 (s, C21), 55.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz, C7), 47.6 (s, C18), 29.9 (s, C17), 27.8 (s, C12), 24.3 (s, C13), 21.7 (s, C29), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.4$ Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.7$ Hz, C14).

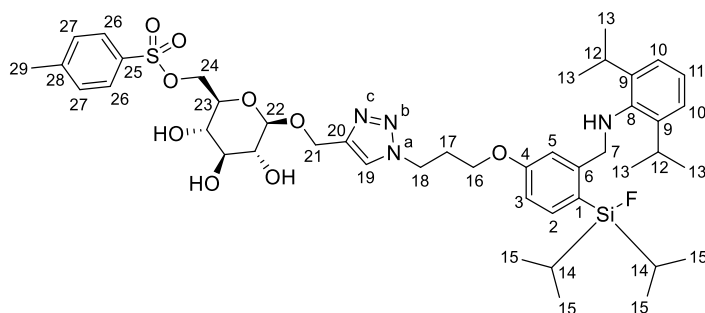
$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 362$ (s, N^b), 345 (s, N^c), 248 (s, N^a).

$^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.5$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, FSi).

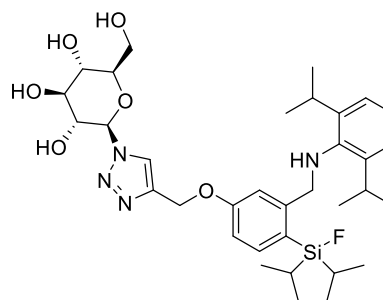
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3356, 2957, 2867, 1593, 1561, 1461, 1359, 1294, 1226, 1190, 1175, 1078, 1049, 970, 928, 881, 814, 667, 608, 567, 553, 507$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{FN}_4\text{O}_9\text{SSi}^+$: 871.4142, gefunden: 871.4153.



(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(4-(((2,6-Diisopropylphenyl)-amino)methyl)-4-(fluordiisopropylsilyl)phenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-6-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (5.164a, MM-G130)



In Anlehnung an eine Vorschrift von FOKIN^[240] wurde das

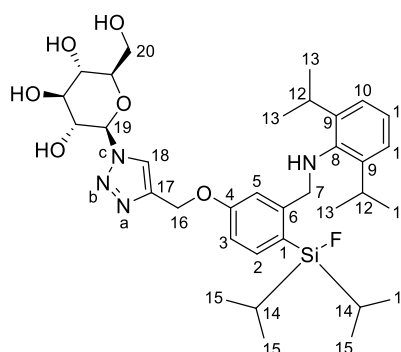
Alkin **5.100** (50.0 mg, 115 μ mol, 1.1 Äq.) in trockenem DMF (629 μ L, 6.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander das Zucker-Azid **5.161b** (21.5 mg, 105 μ mol, 1.0 Äq.), 2,6-Lutidin **5.111** (12.2 μ L, 105 μ mol, 1.0 Äq.) und Cu(MeCN)₄PF₆ **5.112** (1.0 mg, 2.62 μ mol, 2.5 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 45 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde gemäß AAV **4.6** mit Flusssäure (48–51%, 21.2 μ L, 202 μ L/mmol, ca. 6.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (2.10 mL, 20.0 mL/mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde 150 min bei Raumtemperatur gerührt, die wässrige Phase nach der Extraktion mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO₂, \varnothing : 1 cm, Packungshöhe: 7 cm, EtOAc) ergab das geöffnete SiFA-Glucose-Konjugat **5.164a** (45.9 mg, 69.7 μ mol, 66%) als leicht gelben Feststoff.

R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH 20:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 129.0–132.0 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (s, 1H, H18), 7.37 (d, ³J_{HH} = 8.11 Hz, 1H, H2), 7.15 (s, 1H, H5), 7.05–7.00 (m, 3H, H10,11), 6.81 (d, ³J_{HH} = 7.67 Hz, 1H, H3), 5.52 (s, 1H, H19), 4.93 (s, 2H, H16), 4.20 (s, 1H, CH_{Zucker}), 4.11 (s, 2H, H7), 3.90 (s, 1H, CH_{Zucker}), 3.80–3.76 (m, 3H, H20, CH_{Zucker}), 3.55 (s, 1H, CH_{Zucker}), 3.14 (sept, ³J_{HH} = 6.74 Hz, 2H, H12), 1.27–1.21 (m, 5H, H14, OH_{Zucker}), 1.11 (d, ³J_{HH} = 6.76 Hz, 12H, H13), 1.06 (d, ³J_{HH} = 7.36 Hz, 6H, H15^a), 0.95 (d, ³J_{HH} = 7.49 Hz, 6H, H15^b).



¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 159.8 (s, C4), 148.6 (s, C6), 143.6 (s, C17), 142.8 (s, C9), 142.5 (s, C8), 136.4 (d, ³J_{CF} = 5.5 Hz, C2), 124.2 (s, C11,18), 123.7 (s, C10), 123.4 (d, ²J_{CF} = 14.7 Hz, C1), 114.6 (s, C5), 112.4 (s, C3), 88.0 (s, C19), 79.0 (s, CH_{Zucker}), 76.8 (s, CH_{Zucker}), 72.5 (s, CH_{Zucker}), 68.7 (s, CH_{Zucker}), 61.2 (s, C16), 61.0 (s, C20), 55.7 (s, C7), 27.7 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (s, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, ²J_{CF} = 13.3 Hz, C14).

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃): $\delta = -181.5$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, SiF).

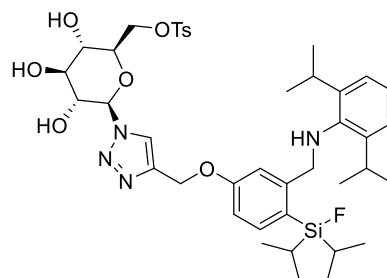
²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.5$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3354, 2957, 2867, 1592, 1561, 1461, 1384, 1293, 1224, 1068, 881, 821, 760, 731, 665, 596, 486$ cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₃₄H₅₂FN₄O₆Si⁺: 659.3635, gefunden: 659.3634.

((2R,3S,4S,5R,6R)-6-(4-((3-(((2,6-Diisopropylphenyl)-amino)methyl)-4-(fluordiisopropylsilyl)phenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl

4-Methylbenzolsulfonat (5.164b, MM-G144)



In Anlehnung an eine Vorschrift von FOKIN^[240] wurde das Alkin **5.100** (50.0 mg, 115 μ mol, 1.1 Äq.) in trockenem DMF (629 μ L, 6.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander das Zucker-Azid **5.162b** (37.7 mg, 105 μ mol, 1.0 Äq.), 2,6-Lutidin **5.111** (12.2 μ L, 105 μ mol, 1.0 Äq.) und Cu(MeCN)₄PF₆ **5.112** (1.0 mg, 2.62 μ mol, 2.5 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 46 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde gemäß AAV **4.6** mit Flusssäure (48–51%, 21.2 μ L, 202 μ L/mmol, ca. 6.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (2.10 mL, 20.0 mL/mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde 150 min bei Raumtemperatur gerührt, die wässrige Phase nach der Extraktion mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und zweifache säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO₂, \varnothing : 1.5 cm, Packungshöhe: 10 cm, *n*Pentan/EtOAc 1:1 zu EtOAc/MeOH 20:1, dann: SiO₂, \varnothing : 7 mm, Packungshöhe: 13 cm, *n*Pentan/EtOAc 1:1 zu EtOAc) ergab das geöffnete SiFA-Glucose-Konjugat **5.164b** (62.9 mg, 77.3 μ mol, 74%, Reinheit: 88%) im Gemisch mit dem Zucker-Edukt **5.162b** (10%) und DMF (2%) als hellgelben Feststoff.

$R_f = 0.34$ (EtOAc, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 52.9–54.9 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.92$ (s, 1H, H18), 7.67 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.25$ Hz, 2H, H22), 7.42 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.16$ Hz, 1H, H2), 7.22 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.05$ Hz, 1H, H5), 7.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.20$ Hz, 2H, H23), 7.07–7.06 (m, 2H, H10), 7.05–7.02 (m, 1H, H11), 6.90 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.23$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.02$ Hz, 1H, H3), 5.60 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.16$ Hz, 1H, H19), 5.39 (br s, 1H, OH), 5.05 (s, 2H, H16), 4.99 (br s, 1H, OH), 4.92 (br s, 1H, OH), 4.34–4.33 (m, 1H, H20^a), 4.26–4.24 (m, 1H, H20^b), 4.13 (s, 3H, H7, CH_{Zucker}), 3.85–3.81 (m, 2H, CH_{Zucker}), 3.75–3.72 (m, 1H, CH_{Zucker}), 3.35 (br s, 1H, NH), 3.18 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 2H, H12), 2.29 (s, 3H, H25), 1.30–1.23 (m, 2H, H14), 1.14 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.81$ Hz, 12H, H13), 1.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.39$ Hz, 6H, H15^a), 0.98 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.51$ Hz, 6H, H15^b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.0$ (s, C4), 148.7 (s, C6), 145.3 (s, C24), 144.0 (s, C17), 142.9 (s, C9), 142.7 (s, C8), 136.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.2$ Hz, C2), 132.2 (s, C21), 130.0 (s, C23), 128.1 (s, C22), 124.1 (s, C11), 123.74 (s, C18), 123.67 (s, C10), 123.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.4$ Hz, C1), 114.6 (s, C5), 112.6 (s, C3), 87.5 (s, C19), 76.6 (s, CH_{Zucker}), 76.3 (s, CH_{Zucker}), 72.4 (s, CH_{Zucker}), 69.0 (s, CH_{Zucker}), 68.7 (s, C20), 61.4 (s, C16), 55.7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz, C7), 27.7 (s, C12), 24.3 (s, C13), 21.7 (s, C25), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.2$ Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13.7$ Hz, C14).

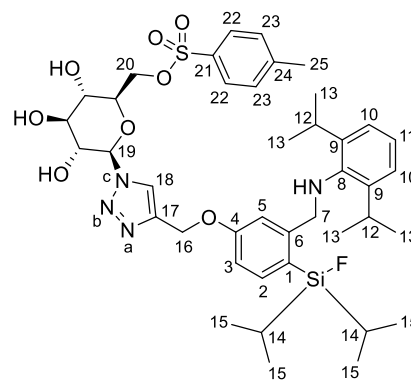
$^1\text{H-}^{15}\text{N}$ -HMBC-NMR (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 357$ (s, N^b), 349 (s, N^a), 251 (s, N^c).

^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.6$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, FSi).

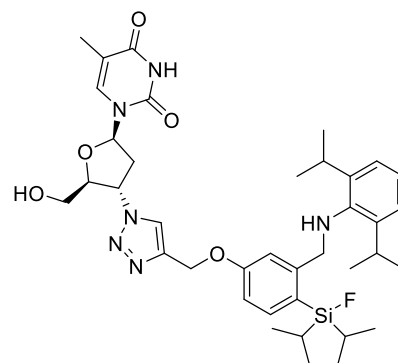
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 3353, 2958, 2867, 2117, 1655, 1593, 1461, 1360, 1292, 1225, 1190, 1175, 1078, 1019, 973, 931, 881, 814, 666, 567, 553, 486$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{FN}_4\text{O}_8\text{SSi}^+$: 813.3723, gefunden: 813.3738.



1-((2*R*,4*S*,5*S*)-4-(4-((3-(((2,6-Diisopropylphenyl)-amino)methyl)-4-(fluordiisopropylsilyl)phenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-tetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (5.164c, MM-G125)



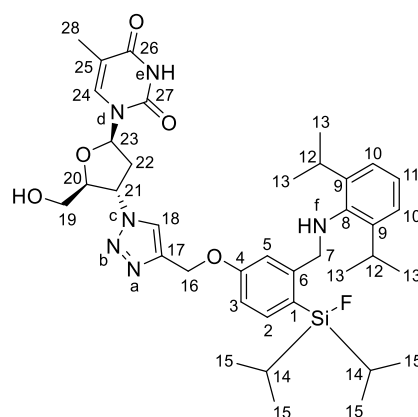
In Anlehnung an eine Vorschrift von FOKIN^[240] wurde das Alkin **5.100** (50.0 mg, 115 μmol , 1.1 Äq.) in trockenem DMF (629 μL , 6.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander Azidothymidin **5.165** (28.0 mg, 105 μmol , 1.0 Äq.), 2,6-Lutidin **5.111** (12.2 μL , 105 μmol , 1.0 Äq.) und $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ **5.112** (1.0 mg, 2.62 μmol , 2.5 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 44 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde gemäß AAV **4.6** mit Flusssäure (48–51%, 21.2 μL , 202 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 6.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (2.10 mL, 20.0 mL/mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde 90 min bei Raumtemperatur gerührt und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO_2 , \varnothing : 1 cm, Packungshöhe: 15 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 zu 10:1) ergab das geöffnete SiFA-AZT-Konjugat **5.164c** (60.6 mg, 84.1 μmol , 80%) als farbloses Öl, das im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

$R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 79.0–83.0 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.66$ (br s, 1H, $\text{N}^{\text{e}}\text{H}$), 7.79 (s, 1H, H^{18}), 7.46 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.85$ Hz, 1H, H^{24}), 7.43 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.23$ Hz, 1H, H^2), 7.15 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.42$ Hz, 1H, H^5), 7.10–7.09 (m, 2H, H^{10}), 7.08–7.05 (m, 1H, H^{11}), 6.92 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.24$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.39$ Hz, 1H, H^3), 6.24 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.59$ Hz, 1H, H^{23}), 5.51–5.47 (m, 1H, H^{21}), 5.11 (s, 2H, H^{16}), 4.46–4.45 (m, 1H, H^{20}), 4.14 (s, 2H, H^7), 4.03–4.01 (m, 1H, $\text{H}^{19\text{a}}$), 3.79–3.75 (m, 2H, $\text{H}^{19\text{b,OH}}$), 3.35 (br s, 1H, $\text{N}^{\text{f}}\text{H}$), 3.19 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 2H, H^{12}), 3.01–2.93 (m, 2H, H^{22}), 1.90 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.69$ Hz, 3H, H^{28}), 1.29 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.54$ Hz, 2H, H^{14}), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 12H, H^{13}), 1.09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 6H, $\text{H}^{15\text{a}}$), 1.00 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.53$ Hz, 6H, $\text{H}^{15\text{b}}$).



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 164.1 (s, C26), 159.8 (s, C4), 150.7 (s, C27), 148.6 (s, C6), 144.4 (s, C17), 142.8 (s, C9), 142.5 (s, C8), 138.1 (s, C24), 136.4 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 6.3 Hz, C2), 124.1 (s, C11), 123.7 (s, C10), 123.3 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 14.3 Hz, C1), 123.2 (s, C18), 114.7 (s, C5), 112.6 (s, C3), 111.4 (s, C25), 88.8 (s, C23), 85.4 (s, C20), 61.61 (s, C19), 61.56 (s, C16), 59.5 (s, C21), 55.7 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.7 Hz, C7), 37.7 (s, C22), 27.8 (s, C12), 24.3 (s, C13), 17.2 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 1.4 Hz, C15^b), 16.9 (s, C15^a), 13.3 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 13.6 Hz, C14), 12.5 (s, C28).

^1H - ^{15}N -HMBC-NMR (61 MHz, CDCl_3): δ = 359 (s, N^b), 353 (s, N^a), 251 (s, N^c), 143 (s, N^d).

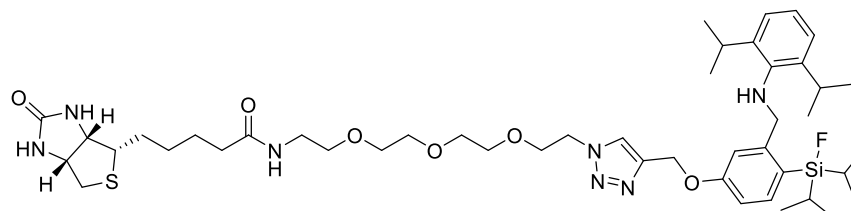
^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3): δ = -181.4 (t, $^1J_{\text{FSi}}$ = 294 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ = 6.68 Hz, FSi).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): δ = 21.7 (d, $^1J_{\text{FSi}}$ = 294 Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3406, 3152, 3060, 2957, 2867, 2359, 2104, 1685, 1592, 1561, 1462, 1383, 1364, 1272, 1224, 1173, 1101, 1067, 996, 955, 909, 880, 819, 763, 730, 665, 599, 557, 530, 487, 417 cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{FN}_6\text{O}_5\text{Si}^+$: 721.3904, gefunden: 721.3909.

**N-(2-(2-(2-(2-(4-
((3-(((2,6-Diiso-
propylphenyl)-
amino)methyl)-4-**



**(fluordiisopropylsilyl)phenoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethyl)-
5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamid
(5.164d, MM-G136)**

In Anlehnung an eine Vorschrift von FOKIN^[240] wurde das Alkin **5.100** (50.0 mg, 115 μmol , 1.0 Äq.) in trockenem DMF (692 μL , 6.00 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander das Biotin-PEG₃-Azid **5.166** (51.2 mg, 115 μmol , 1.0 Äq.), 2,6-Lutidin **5.111** (13.4 μL , 115 μmol , 1.0 Äq.) und $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ **5.112** (1.1 mg, 2.88 μmol , 2.5 mol%) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 65 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

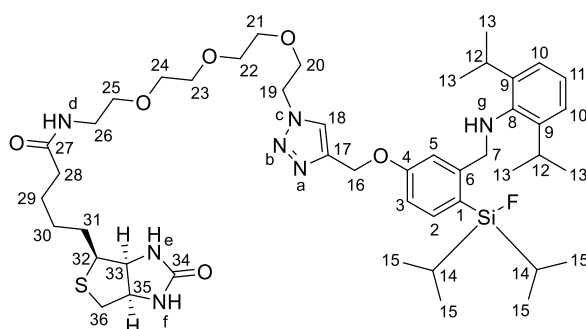
Der Rückstand wurde gemäß AAV **4.6** mit Flusssäure (48–51%, 23.3 μL , 202 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 6.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (2.31 mL, 20.0 mL/mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde

3 h bei Raumtemperatur gerührt, die wässrige Phase nach der Extraktion mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO₂, ø: 2 cm, Packungshöhe: 14 cm, CH₂Cl₂/MeOH 100:1 zu 10:1) ergab das geöffnete SiFA-Biotin-Konjugat **5.164d** (65.9 mg, 73.3 µmol, 64%) als farblose Paste, die sich nach einigen Tagen Lagerung im Gefrierschrank zu einem wachsartigen Feststoff verfestigte.

$R_f = 0.21$ (CH₂Cl₂/MeOH 10:1,
Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 91.5–93.0 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.80$ (s,
1H, H¹⁸), 7.42 (d, ³J_{HH} = 8.23 Hz, 1H, H²),
7.16 (d, ⁴J_{HH} = 2.46 Hz, 1H, H⁵), 7.10–7.08



(m, 2H, H¹⁰), 7.07–7.04 (m, 1H, H¹¹), 6.92 (dd, ³J_{HH} = 8.24 Hz, ⁴J_{HH} = 2.45 Hz, 1H, H³), 6.67 (t, ³J_{HH} = 5.53 Hz, 1H, N^dH), 6.64 (s, 1H, N^eH), 5.68 (s, 1H, N^fH), 5.11 (s, 2H, H¹⁶), 4.55 (t, ³J_{HH} = 5.07 Hz, 2H, H¹⁹), 4.46 (dd, ³J_{HH} = 7.60 Hz, 5.07 Hz, 1H, H³⁵), 4.28 (dd, ³J_{HH} = 7.01 Hz, 4.89 Hz, 1H, H³³), 4.13 (s, 2H, H⁷), 3.89 (t, ³J_{HH} = 5.16 Hz, 2H, H²⁰), 3.61–3.60 (m, 2H, H²¹), 3.59–3.56 (m, 6H, H^{22,23,24}), 3.52 (t, ³J_{HH} = 5.20 Hz, 2H, H²⁵), 3.41–3.38 (m, 2H, H²⁶), 3.34 (br s, 1H, N^gH), 3.19 (sept, ³J_{HH} = 6.84 Hz, 2H, H¹²), 3.11 (td, ³J_{HH} = 7.31 Hz, 4.69 Hz, 1H, H³²), 2.86 (dd, ²J_{HH} = 12.8 Hz, ³J_{HH} = 4.95 Hz, 1H, H^{36^a}), 2.71 (d, ²J_{HH} = 12.7 Hz, 1H, H^{36^b}), 2.19 (t, ³J_{HH} = 7.53 Hz, 2H, H²⁸), 1.75–1.60 (m, 4H, H^{29,31}), 1.44–1.38 (m, 2H, H³⁰), 1.27 (sept, ³J_{HH} = 7.52 Hz, 2H, H¹⁴), 1.17 (d, ³J_{HH} = 6.86 Hz, 12H, H¹³), 1.08 (d, ³J_{HH} = 7.40 Hz, 6H, H^{15^a}), 0.99 (d, ³J_{HH} = 7.53 Hz, 6H, H^{15^b}).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.4$ (s, C²⁷), 164.2 (s, C³⁴), 160.0 (s, C⁴), 148.6 (s, C⁶), 143.8 (s, C¹⁷), 142.9 (s, C⁹), 142.6 (s, C⁸), 136.3 (d, ³J_{CF} = 6.3 Hz, C²), 124.1 (s, C¹⁸), 124.0 (s, C¹¹), 123.6 (s, C¹⁰), 123.0 (d, ²J_{CF} = 14.3 Hz, C¹), 114.8 (s, C⁵), 112.6 (s, C³), 70.6 (s, C²¹), 70.5 (s, C^{22,23}), 70.2 (s, C²⁴), 70.0 (s, C²⁵), 69.5 (s, C²⁰), 61.9 (s, C³³), 61.7 (s, C¹⁶), 60.3 (s, C³⁵), 55.7 (m, C^{7,32}), 50.4 (s, C¹⁹), 40.6 (s, C³⁶), 39.2 (s, C²⁶), 36.1 (s, C²⁸), 28.3 (s, C³⁰), 28.2 (s, C³¹), 27.7 (s, C¹²), 25.7 (s, C²⁹), 24.3 (s, C¹³), 17.2 (d, ³J_{CF} = 1.4 Hz, C^{15^b}), 16.9 (s, C^{15^a}), 13.3 (d, ²J_{CF} = 13.7 Hz, C¹⁴).

^1H - ^{15}N -HMBC-NMR (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 363$ (s, N^b), 350 (s, N^a), 245 (s, N^c), 112 (s, N^d), 89 (s, N^f), 81 (s, N^e).

^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.5$ (t, $^1J_{\text{FSi}} = 295$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 6.81$ Hz, FSi).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, SiF).

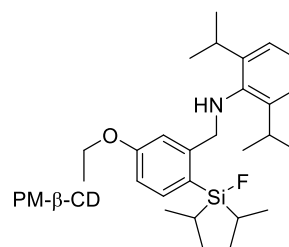
IR: $\tilde{\nu} = 3223, 2928, 2867, 1704, 1643, 1592, 1557, 1460, 1291, 1224, 1111, 1075, 911, 881, 819, 729, 662, 596, 485$ cm^{-1} .

ESI-HRMS_{CycloSiFA-Rohprodukt} (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{72}\text{N}_7\text{O}_6\text{SSi}^+$: 878.5029, gefunden: 878.5061.

ESI-HRMS_{Produkt} (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{73}\text{FN}_7\text{O}_6\text{SSi}^+$: 898.5091, gefunden: 898.5087.

β -Cyclodextrin-SiFA-Konjugat (5.168, MM-G145)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (100 mg, 253 μmol , 4.0 Äq.) in trockenem DMF (2.21 mL, 35.0 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden bei Raumtemperatur trockenes K_2CO_3 (52.4 mg, 379 μmol , 6.0 Äq.)



und das PM- β -CD-Tosylat **5.167** (99.2 mg, 63.2 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 45 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H_2O (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde gemäß AAV **4.6** mit Flusssäure (48–51%, 51.1 μL , 808 $\mu\text{L}/\text{mmol}$, ca. 24 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (5.05 mL, 80.0 mL/mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde 150 min bei Raumtemperatur gerührt, die wässrige Phase nach der Extraktion mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO_2 , \varnothing : 1.5 cm, Packungshöhe: 10 cm, n Pentan/EtOAc 1:1 zu EtOAc) ergab das geöffnete Cyclodextrin-SiFA-Konjugat **5.168** (94.5 mg, 52.1 μmol , 82%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.23$ (EtOAc, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 73.8–79.0 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.22$ Hz, 1H, H2), 7.20 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.26$ Hz, 1H, H5), 7.08–7.07 (m, 2H, H10), 7.06–7.03 (m, 1H, H11), 6.84 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.26$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.27$ Hz, 1H, H3), 5.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.50$ Hz, 1H, H17), 5.13 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.56$ Hz, 1H,

H17), 5.12–5.11 (m, 2H, H17), 5.10 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.56$ Hz, 1H, H17), 5.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.61$ Hz, 1H, H17), 5.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.61$ Hz, 1H, H17), 4.32 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.06$ Hz, 1H, H16^a), 4.27 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.28$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.97$ Hz, 1H, H16^b), 4.10 (d, AB, $^2J_{\text{HH}} = 14.61$ Hz, 1H, H7^a), 4.07 (d, AB, $^2J_{\text{HH}} = 14.61$ Hz, 1H, H7^b), 4.04–4.02 (m, 1H, CD-CH), 3.96 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.66$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.52$ Hz, 1H, H19), 3.84–3.75 (m, 10H, H19,CD-CH), 3.68–3.46 (m, 62H, H18,19,CD-CH,NH), 3.41 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.28$ Hz, 1H, H19), 3.37–3.35 (3s, 9H, H20), 3.33 (s, 3H, H20), 3.31 (s, 3H, H20), 3.24–3.14 (m, 13H, H12,20,CD-CH), 1.27–1.20 (m, 2H, H14), 1.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.04$ Hz, 6H, H13^a), 1.17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.01$ Hz, 6H, H13^b), 1.07–1.05 (m, 6H, H15^a), 0.96–0.95 (m, 6H, H15^b).

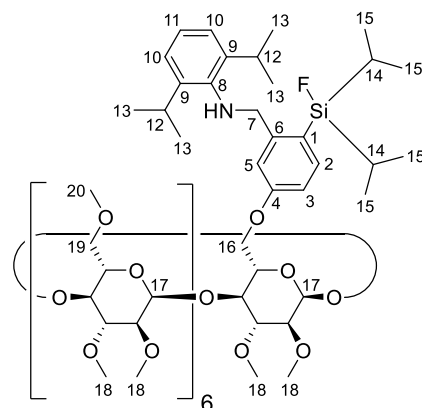
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.5$ (s, C4), 148.3 (s, C6), 142.9 (s, C9), 142.7 (s, C8), 136.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.2$ Hz, C2), 124.1 (s, C11), 123.6 (s, C10), 122.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.1$ Hz, C1), 115.0 (s, C5), 112.0 (s, C3), 99.3 (s, C17), 99.20 (s, C17), 99.17 (s, C17), 99.14 (s, C17), 99.09 (s, C17), 99.0 (s, C17), 98.9 (s, C17), 82.3–81.8 (m, CD-CH), 81.6 (s, CD-CH), 81.5 (s, CD-CH), 80.6 (s, CD-CH), 80.42 (s, CD-CH), 80.41 (s, CD-CH), 80.38 (s, CD-CH), 80.2 (s, CD-CH), 80.1 (s, CD-CH), 71.6–71.4 (m, C19), 71.1–71.0 (m, CD-CH), 70.5 (s, CD-CH), 67.3 (s, C16), 61.8 (s, C18), 61.61 (s, C18), 61.60 (s, C18), 61.54 (s, C18), 61.53 (s, C18), 61.51 (s, C18), 61.5 (s, C18), 59.1–59.0 (m, C20), 58.9 (s, C20), 58.8 (s, C18), 58.7–58.6 (m, C18), 58.5 (s, C18), 55.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz, C7), 27.7 (s, C12), 24.4 (s, C13), 24.3 (s, C13), 17.2 (s, C15^b), 16.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz, C15^a), 13.4–13.2 (m, C14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3): $\delta = -182.1$ (s, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, FSi).

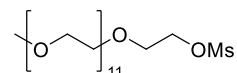
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ (d, $^1J_{\text{FSi}} = 294$ Hz, SiF).

IR: $\tilde{\nu} = 2926, 1593, 1459, 1365, 1300, 1138, 1020, 970, 822, 731, 552$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{87}\text{H}_{147}\text{FNO}_{35}\text{Si}^+$: 1812.9501, gefunden: 1812.9541.

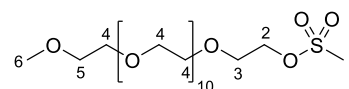


mPEG₅₅₀-Methansulfonat (5.170, MM-G72)



Nach einer Vorschrift von TORNEIRO und LAZZARI^[284] wurde mPEG₅₅₀-OH **5.168** (5.00 g, 9.09 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (90.9 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur Et₃N (1.68 mL, 12.1 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Nach Kühlen auf -10 °C wurde Methansulfonsäurechlorid (1.48 mL, 19.1 mmol, 2.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 d gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde H₂O (60 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch mehrmals mit CH₂Cl₂ (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. *aq.* NaCl-Lösung (3 x 120 mL) gewaschen. Die Waschlösung wurde erneut mit CH₂Cl₂ (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Trocknen am Feinvakuum ergab das Mesylat **5.170** (5.25 g, 8.23 mmol, 91%) als leicht gelbliche Flüssigkeit.

R_f = 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1, Kaliumpermanganat).



¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.38–4.36 (m, 2H, H₂), 3.76–3.74 (m, 2H, H₃), 3.66–3.62 (m, 42H, H₄), 3.54–3.52 (m, 2H, H₅), 3.37–3.36 (m, 3H, H₆), 3.07 (m, 3H, H₁).

¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 72.0 (s, C₅), 70.8–70.6 (m, C₄), 69.4 (s, C₂), 69.1 (s, C₃), 59.2 (s, C₆), 37.9 (s, C₁).

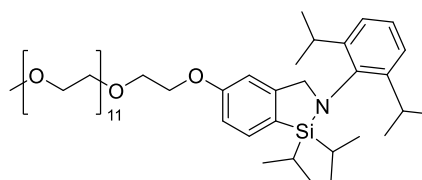
IR: $\tilde{\nu}$ = 2867, 1455, 1349, 1249, 1174, 1096, 918, 801, 528 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ berechnet für C₂₆H₅₅O₁₅S⁺: 639.3256, gefunden: 639.3261.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[284]

5-((mPEG₅₅₀)oxy)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-

1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol
(5.171, MM-G114)



In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (200 mg, 505 μmol, 2.0 Äq.) in trockenem DMF (1.52 mL, 6.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander

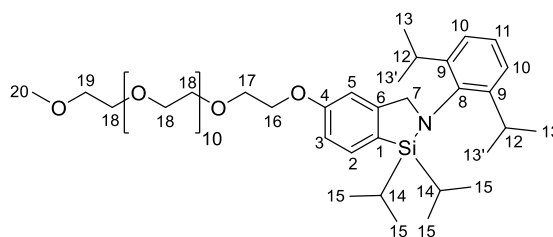
^[284] D. González-Fernández, M. Torneiro, M. Lazzari, *Polymers* **2020**, *12*, 1269.

wurden bei Raumtemperatur trockenes K_2CO_3 (105 mg, 758 μmol , 3.0 Äq.) und das Mesylat **5.170** (161 mg, 253 μmol , 1.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 51 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde ges. *aq.* NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde dreimal säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 20 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 zu 100:1). Der mPEG-Ether **5.171** (165 mg, 176 μmol , 70%) wurde mit etwas PEG verunreinigt als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.53$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1, Permanganat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.03$ Hz, 1H, H2), 7.18–7.15 (m, 1H, H11), 7.12–7.10 (m, 2H, H10), 6.90 (dd,

$^3J_{\text{HH}} = 8.03$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.16$ Hz, 1H, H3), 6.79 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.92$ Hz, 1H, H5), 4.35 (s, 2H, H7), 4.16 (t, $^3J_{\text{HH}} = 4.71$ Hz, 2H, H16), 3.87 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.12$ Hz, 2H, H17), 3.75–3.72 (m, 2H, H18), 3.69–3.68 (m, 2H, H18), 3.65–3.64 (m, 38H, H18), 3.56–3.53 (m, 2H, H19), 3.38 (s, 3H, H20), 3.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, H12), 1.29–1.22 (m, 2H, H14), 1.18–1.15 (m, 12H, H13,13'), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, H15^a), 0.93 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 6H, H15^b).



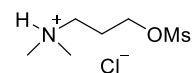
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.9$ (s, C4), 151.4 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.6 (s, C8), 133.7 (s, C2), 126.2 (s, C1), 125.6 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.6 (s, C3), 108.8 (s, C5), 72.1 (s, C19), 71.0 (s, C18), 70.8–70.7 (m, C18), 69.9 (s, C17), 67.3 (s, C16), 62.0 (s, C7), 59.2 (s, C20), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.4 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.8$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2865, 1597, 1460, 1303, 1238, 1101, 933, 880, 731, 670, 527$ cm^{-1} .

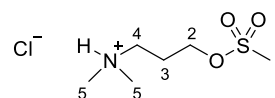
ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{87}\text{NNaO}_{13}\text{Si}^+$: 960.5839, gefunden: 960.5826.

***N,N*-Dimethyl-3-((methylsulfonyl)oxy)propan-1-ammoniumchlorid
(5.173, MM-G50)**



In Anlehnung an ein Patent von SUN^[285] wurde 3-Dimethylamino-1-propanol **5.172** (5.00 g, 48.5 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (32.5 mL, 670 µL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wurde eine Lösung von Methansulfonylchlorid (4.69 mL, 60.6 mmol, 1.25 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (48.5 mL, 1.00 mL/mmol) über 30 min zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) gewaschen. Trocknen des Feststoffes im Feinvakuum ergab das Mesylat **5.173** (9.66 g, 44.4 mmol, 92%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.00 (CH/EtOAc 5:1, Kaliumpermanganat).



Schmelzbereich: 105.5–105.7 °C.

¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄): δ = 4.40 (t, ³J_{HH} = 5.86 Hz, 2H, H₂), 3.35–3.32 (m, 2H, H₄), 3.17 (s, 3H, H₁), 2.96 (s, 6H, H₅), 2.27–2.21 (m, 2H, H₃).

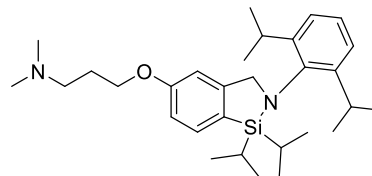
¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, MeOH-d₄): δ = 68.1 (s, C₂), 55.7 (s, C₄), 43.6 (s, C₅), 37.2 (s, C₁), 25.8 (s, C₃).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3386, 2998, 2921, 2567, 2512, 2446, 1478, 1421, 1396, 1353, 1335, 1324, 1266, 1171, 1014, 987, 925, 906, 844, 833, 785, 727, 548, 529, 473, 457 cm⁻¹.

ESI-HRMS (m/z): [M–Cl]⁺ berechnet für C₆H₁₆NO₃S⁺: 182.0845, gefunden: 182.0843.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[286]

**3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-
2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)oxy)-*N,N*-
dimethylpropan-1-amin (5.174)**



a. (MM-G104)

In Anlehnung an eine Vorschrift von GILLINGHAM^[258] wurde das Phenol **5.65** (250 mg, 632 µmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (1.90 mL, 3.00 mL/mmol) gelöst. Nacheinander

^[285] S. Sun, L. Zhao, C. Hu, Z. Chen, J. Ye (Zhejiang Vimgreen Pharmaceuticals, Ltd), WO2020002969A1, **2020**.

^[286] M. Inouye, K. Fujimoto, M. Furusyo, H. Nakazumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1452–1458.

wurden bei Raumtemperatur trockenes K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol, 2.6 Äq.) und das Mesylat **5.173** (151 mg, 695 μ mol, 1.1 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 80 °C erwärmt. Nach 20 min verfestigte sich ein Großteil des Gemisches zu einem farblosen Gel. Zum Lösen wurde trockenes DMF (1.90 mL, 3.00 mL/mmol) zugegeben und weiter bei 80 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 41 h wurde H_2O (30 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde dreimal säulenchromatographisch gereinigt (Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 17 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 20:1). Das Dimethylamin **5.174** (52.2 mg, 109 μ mol, 17%) wurde als farbloses Öl erhalten, das nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

R_f = 0.37 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 52.0–52.8 °C.

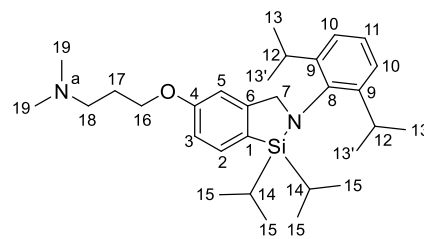
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.55 (d, $^3J_{HH}$ = 8.03 Hz, 1H, *H*₂), 7.19–7.15 (m, 1H, *H*₁₁), 7.12–7.10 (m, 2H, *H*₁₀), 6.90 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.04 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.26 Hz, 1H, *H*₃), 6.79 (d, $^4J_{HH}$ = 2.03 Hz, 1H, *H*₅), 4.36 (s, 2H, *H*₇), 4.05 (t, $^3J_{HH}$ = 6.46 Hz, 2H, *H*₁₆), 3.30 (sept, $^3J_{HH}$ = 6.84 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.46 (t, $^3J_{HH}$ = 7.05 Hz, 2H, *H*₁₈), 2.26 (s, 6H, *H*₁₉), 1.97 (quin, $^3J_{HH}$ = 6.53 Hz, 2H, *H*₁₇), 1.30–1.20 (m, 2H, *H*₁₄), 1.19–1.16 (m, 12H, *H*_{13,13'}), 1.01 (d, $^3J_{HH}$ = 7.44 Hz, 6H, *H*_{15^a}), 0.94 (d, $^3J_{HH}$ = 7.41 Hz, 6H, *H*_{15^b}).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 160.2 (s, *C*₄), 151.4 (s, *C*₆), 148.6 (s, *C*₉), 142.6 (s, *C*₈), 133.7 (s, *C*₂), 125.9 (s, *C*₁), 125.6 (s, *C*₁₁), 124.0 (s, *C*₁₀), 113.6 (s, *C*₃), 108.6 (s, *C*₅), 66.2 (s, *C*₁₆), 62.0 (s, *C*₇), 56.6 (s, *C*₁₈), 45.7 (s, *C*₁₉), 27.8 (s, *C*₁₇), 27.6 (s, *C*₁₂), 26.7 (s, *C*_{13'}), 24.0 (s, *C*₁₃), 18.5 (s, *C*_{15^a}), 18.1 (s, *C*_{15^b}), 14.7 (s, *C*₁₄).

1H - ^{15}N -HMBC-NMR (61 MHz, $CDCl_3$): δ = 26 (s, *N*^a).

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (119 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.8 (s, *Si*).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2941, 2863, 2763, 1595, 1562, 1460, 1438, 1384, 1362, 1327, 1302, 1272, 1235, 1182, 1084, 1060, 1002, 964, 918, 883, 871, 826, 804, 760, 744, 669, 628, 586, 558, 525, 471, 437 cm^{-1} .

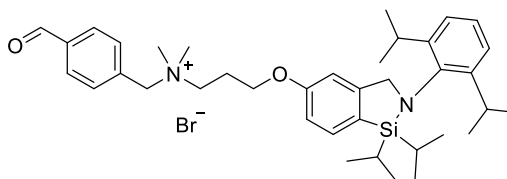


ESI-HRMS (*m/z*): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{30}H_{49}N_2OSi^+$: 481.3609, gefunden: 481.3613.

b. (MM-G106)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.2 mit dem Phenol 5.65 (250 mg, 632 μ mol), 3-Dimethylamino-1-propanol 5.172 (224 μ L, 1.90 mmol, 3.0 Äq.), PPh_3 (497 mg, 1.90 mmol, 3.0 Äq.) und DIAD 5.126 (372 μ L, 1.90 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (9.48 mL) durchgeführt. Es wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand in wenig CH_2Cl_2 gelöst, mit Alox versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (*Dryload*, Alox basisch, \varnothing : 2 cm, Packungshöhe: 17 cm, *n*Pentan/EtOAc 100:0 zu 50:1). Das Dimethylamin 5.174 (248 mg, 515 μ mol, 81%) wurde als farbloses Öl erhalten, das nach längerer Lagerung im Gefrierschrank zu einem weißen Feststoff erstarrte.

3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)oxy)-*N*-(4-formylbenzyl)-*N,N*-dimethylpropan-1-ammoniumbromid (5.175, G151)

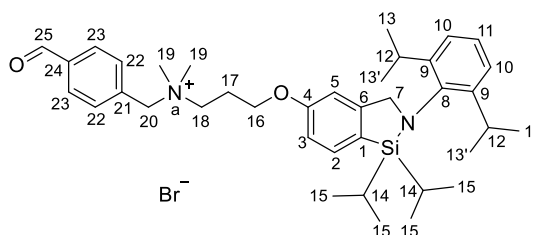


Das Amin 5.174 (100 mg, 208 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (2.08 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur das Benzylbromid 5.141 (41.4 mg, 208 μ mol, 1.0 Äq.) zugegeben. Es wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h wurde die nun weiße, hochviskose Suspension mit CH_2Cl_2 (2.08 mL, 10.0 mL/mmol) verdünnt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Trocknen am Feinvakuum ergab das Dimethylammoniumbromid 5.175 (141 mg, 207 μ mol, quant.) als weißen, fluffigen Feststoff.

$R_f = 0.00$ (CH/EtOAc 5:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 120.4–120.8 °C.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.03$ (s, 1H, H25), 7.98 (d, $^3J_{HH} = 8.11$ Hz, 2H, H22), 7.92 (d, $^3J_{HH} = 8.13$ Hz, 2H, H23), 7.55 (d, $^3J_{HH} = 8.02$ Hz, 1H, H2), 7.18–7.14 (m, 1H, H11), 7.11–7.09 (m, 2H, H10), 6.81 (dd,



$^3J_{\text{HH}} = 7.99$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.01$ Hz, 1H, H3), 6.72 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.74$ Hz, 1H, H5), 5.35 (s, 2H, H20), 4.34 (s, 2H, H7), 4.13 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.11$ Hz, 2H, H16), 3.80–3.76 (m, 2H, H18), 3.46 (s, 6H, H19), 3.25 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.82$ Hz, 2H, H12), 2.49–2.47 (m, 2H, H17), 1.29–1.19 (m, 2H, H14), 1.17–1.14 (m, 12H, H13,13'), 0.99 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.43$ Hz, 6H, H15^a), 0.92 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 6H, H15^b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.3$ (s, C25), 159.0 (s, C4), 151.6 (s, C6), 148.5 (s, C9), 142.3 (s, C8), 137.9 (s, C24), 134.3 (s, C22), 133.9 (s, C2), 133.4 (s, C21), 130.2 (s, C23), 127.2 (s, C1), 125.7 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.4 (s, C3), 108.5 (s, C5), 66.1 (s, C20), 64.0 (s, C16), 61.9 (s, C7), 61.6 (s, C18), 50.7 (s, C19), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 23.6 (s, C17), 18.4 (s, C15^a), 18.0 (s, C15^b), 14.6 (s, C14).

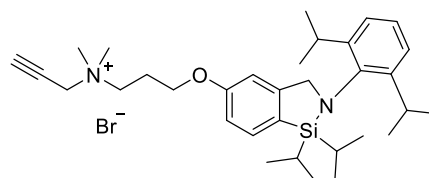
^1H - ^{15}N -HMBC-NMR (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 57$ (s, N^a).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2864, 1702, 1597, 1464, 1439, 1384, 1326, 1274, 1233, 1176, 1068, 987, 921, 881, 834, 808, 763, 731, 669, 598, 527, 470, 435$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}-\text{Br}^-]^+$ berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}^+$: 599.4027, gefunden: 599.4024.

N-(3-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)oxy)propyl)-N,N-dimethylprop-2-in-1-ammoniumbromid (5.176)



a. (MM-G119)

Die Reaktion wurde gemäß AAV 5.2 mit dem Phenol 5.65 (100 mg, 253 μmol), dem Ammoniumsalz 5.177 (140 mg, 632 μmol , 2.5 Äq.), PPh_3 (166 mg, 632 μmol , 2.5 Äq.) und DIAD 5.126 (124 μL , 632 μmol , 2.5 Äq.) in einem Gemisch aus trockenem CH_2Cl_2 (3.79 mL, 15.0 mL/mmol) und trockenem DMF (3.79 mL, 15.0 mL/mmol) durchgeführt. Es wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand in wenig CH_2Cl_2 gelöst, mit Alox versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zweimal säulenchromatographisch gereinigt (*Dryload*, Alox basisch, \varnothing : 1 cm, Packungshöhe: 5 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1 zu 20:1). Der Ether 5.176 (100 mg, 167 μmol , 66%) wurde stark verunreinigt als gelbliches Öl erhalten.

b. (MM-G152)

Das Amin **5.174** (50.0 mg, 104 μ mol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (1.04 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur Propargylbromid **5.50** (80% in Toluol, 15.5 mg, 104 μ mol, 1.0 Äq.) zugetropft. Es wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Trocknen am Feinvakuum ergab das Dimethylammoniumbromid **5.176** (62.2 mg, 104 μ mol, quant.) als weißen, fluffigen Feststoff.

$R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1, Ammoniummolybdat).

Schmelzbereich: 81.3–82.5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.55$ (d,

$^3J_{\text{HH}} = 8.02$ Hz, 1H, H2), 7.18–7.14 (m, 1H, H11), 7.11–7.09 (m, 2H, H10), 6.86 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.00$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.07$ Hz, 1H, H3), 6.75 (d, $^4J_{\text{HH}} = 1.77$ Hz, 1H, H5), 4.97 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.27$ Hz, 2H, H20), 4.35 (s, 2H, H7), 4.15 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.34$ Hz, 2H, H16), 3.92–3.88 (m, 2H, H18), 3.59 (s, 6H, H19), 3.26 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 2H, H12), 2.85 (t, $^4J_{\text{HH}} = 2.33$ Hz, 1H, H22), 2.42–2.36 (m, 2H, H17), 1.29–1.20 (m, 2H, H14), 1.18–1.15 (m, 12H, H13,13'), 1.00 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.43$ Hz, 6H, H15^a), 0.93 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 6H, H15^b).

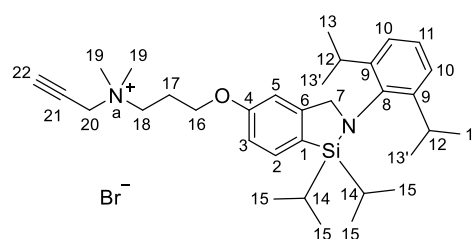
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.1$ (s, C4), 151.6 (s, C6), 148.5 (s, C9), 142.4 (s, C8), 133.8 (s, C2), 127.1 (s, C1), 125.7 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.4 (s, C3), 108.7 (s, C5), 81.5 (s, C22), 71.5 (s, C21), 64.1 (s, C16), 62.3 (s, C18), 61.9 (s, C7), 54.8 (s, C20), 51.2 (s, C19), 27.6 (s, C12), 26.6 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 23.6 (s, C17), 18.4 (s, C15^a), 18.0 (s, C15^b), 14.6 (s, C14).

$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): $\delta = 57$ (s, N^a).

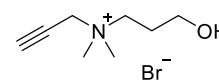
$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 3409, 2959, 2864, 2117, 1597, 1561, 1463, 1439, 1384, 1326, 1275, 1234, 1180, 1068, 986, 920, 881, 808, 762, 731, 669, 596, 526, 435$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}-\text{Br}^-]^+$ berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{OSi}^+$: 519.3765, gefunden: 519.3772.

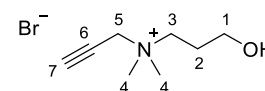


***N*-(3-Hydroxypropyl)-*N,N*-dimethylprop-2-in-1-ammoniumbromid
(5.177, MM-G110)**



3-Dimethylamino-1-propanol **5.172** (110 mg, 1.07 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem CH₂Cl₂ (3.20 mL, 2.00 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur Propargylbromid **5.50** (80% in Toluol, 238 mg, 1.60 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft. Es wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Verlauf der Reaktion schied sich das Produkt als gelbe, viskose Phase ab. Das Reaktionsgemisch wurde mit H₂O in einen Rundkolben überführt und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Trocknen am Feinvakuum ergab das Dimethylammoniumbromid **5.177** (235 mg, 1.06 mmol, 99%) als gelbes Öl.

R_f = 0.00 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1, Kaliumpermanganat).



¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.84 (t, ³J_{HH} = 5.01 Hz, 1H, OH),

4.43 (s, 2H, H₅), 4.05 (t, ⁴J_{HH} = 2.49 Hz, 1H, H₇), 3.49–3.46 (m, 2H, H₁), 3.45–3.43 (m, 2H, H₃), 3.09 (s, 6H, H₄), 1.86–1.82 (m, 2H, H₂).

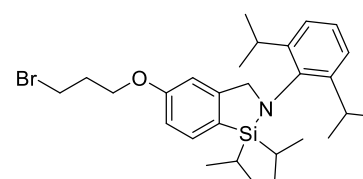
¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ = 82.9 (s, C₇), 72.5 (s, C₆), 61.7 (s, C₃), 57.6 (s, C₁), 53.5 (s, C₅), 49.9 (s, C₄), 25.5 (s, C₂).

¹H-¹⁵N-HMBC-NMR (61 MHz, DMSO-d₆): δ = 55 (s, N).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3355, 2934, 2125, 1632, 1497, 1056, 982, 898, 876, 694 cm⁻¹.

ESI-HRMS (*m/z*): [M-Br⁻]⁺ berechnet für C₈H₁₆NO⁺: 142.1226, gefunden: 142.1228.

**5-(3-Brompropoxy)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-
1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol
(5.178, MM-G117)**

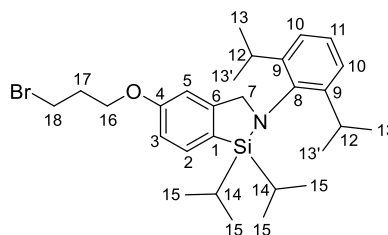


Die Reaktion wurde gemäß AAV **5.2** mit dem Phenol **5.65** (250 mg, 632 μmol), 3-Brompropan-1-ol **3.36** (171 μL, 1.90 mmol, 3.0 Äq.), PPh₃ (497 mg, 1.90 mmol, 3.0 Äq.) und DIAD **5.126** (372 μL, 1.90 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (9.48 mL) durchgeführt. Es wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand in wenig CH₂Cl₂ gelöst, mit Alox versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (*Dryload*, Alox basisch,

∅: 3 cm, Packungshöhe: 23 cm, *n*Pentan). Der Ether **5.178** (206 mg, 399 μmol, 63%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.65$ (CH/EtOAc 20:1, Ammoniummolybdat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.03$ Hz, 1H, H2), 7.19–7.16 (m, 1H, H11), 7.13–7.11 (m, 2H, H10), 6.91 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.03$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.28$ Hz, 1H, H3), 6.79 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.04$ Hz, 1H, H5), 4.38 (s, 2H, H7), 4.15 (t,



$^3J_{\text{HH}} = 5.78$ Hz, 2H, H16), 3.63 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.47$ Hz, 2H, H18), 3.30 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, H12), 2.35 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.08$ Hz, 2H, H17), 1.31–1.22 (m, 2H, H14), 1.20–1.16 (m, 12H, H13, H13'), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, H15^a), 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 6H, H15^b).

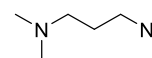
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.8$ (s, C4), 151.5 (s, C6), 148.6 (s, C9), 142.5 (s, C8), 133.8 (s, C2), 126.4 (s, C1), 125.7 (s, C11), 124.0 (s, C10), 113.5 (s, C3), 108.7 (s, C5), 65.2 (s, C16), 62.0 (s, C7), 32.6 (s, C17), 30.2 (s, C18), 27.6 (s, C12), 26.7 (s, C13'), 24.0 (s, C13), 18.5 (s, C15^a), 18.1 (s, C15^b), 14.7 (s, C14).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si).

IR: $\tilde{\nu} = 2959, 2864, 1597, 1561, 1463, 1439, 1384, 1362, 1326, 1274, 1233, 1181, 1064, 987, 931, 881, 808, 757, 732, 669, 563, 525, 434$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{BrNOSi}^+$: 516.2292, gefunden: 516.2291.

3-Azido-*N,N*-dimethylpropan-1-amin (**5.180**, MM-E113)

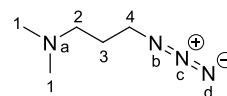


In Anlehnung an eine Vorschrift von HAMMOND^[287] wurde eine Lösung von NaN_3 (13.6 g, 209 mmol, 3.3 Äq.) in H_2O (59.5 mL, 940 μL/mmol) zu einer Lösung von 3-Dimethylamino-1-propylchlorid-Hydrochlorid **5.179** (10.0 g, 63.3 mmol, 1.0 Äq.) in H_2O (39.9 mL, 630 μL/mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 22 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und Et_2O (210 mL) zugegeben. Bei einer Innentemperatur von unter 10 °C wurde portionsweise KOH (17.0 g, 304 mmol, 4.8 Äq.) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (5 x 180 mL) extrahiert. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (bis 300 mbar)

^[287] A. C. Engler, D. K. Bonner, H. G. Buss, E. Y. Cheung, P. T. Hammond, *Soft Matter* **2011**, 7, 5627–5637.

entfernt. Das gewünschte Azid **5.180** (7.66 g, 59.7 mmol, 94%) wurde als hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1, Kaliumpermanganat).



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.34$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 2H, H_4), 2.34 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.01$ Hz, 2H, H_2), 2.22 (s, 6H, H_1), 1.75 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.90$ Hz, 2H, H_3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.7$ (s, C_2), 49.7 (s, C_4), 45.6 (s, C_1), 27.2 (s, C_3).

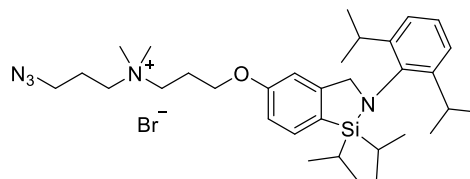
$^1\text{H-}^{15}\text{N-HMBC-NMR}$ (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 249$ (s, N^c), 72 (s, N^b), 24 (s, N^a).

IR: $\tilde{\nu} = 2945, 2861, 2817, 2767, 2091, 1460, 1375, 1352, 1302, 1253, 1151, 1080, 1041, 925, 913, 826, 751, 637, 558, 508$ cm^{-1} .

ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}_4^+$: 129.1135, gefunden: 129.1135.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[287]

3-Azido-*N*-(3-((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]-azasilol-5-yl)oxy)propyl)-*N,N*-dimethylpropan-1-ammoniumbromid (5.181, G150)



Das Bromid **5.178** (53.4 mg, 103 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (1.03 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur das Amin **5.180** (95% in Et_2O , 13.9 mg, 103 mmol, 1.0 $\text{\AA}q.$) zugegeben. Es wurde 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Dimethylammoniumbromid **5.181** konnte nicht erhalten werden.

5.5.3 Kristallographische Daten

Tabelle 5.4: Kristallographische Daten für die Verbindungen 5.65 und 5.155.

	5.65	5.155
Empirische Formel	C ₂₅ H ₃₇ NOSi	C ₃₆ H ₄₅ FeNO ₂ Si
Molekulargewicht <i>M</i> [g·mol ⁻¹]	395.64	607.67
Kristallsystem	Triklin	Monoklin
Kristallgröße [mm]	0.325 x 0.301 x 0.218	0.352 x 0.344 x 0.120
Raumgruppe	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁
Zelldimensionen	a = 9.2002(3) Å; α = 105.8690(10) °; b = 9.4816(3) Å; β = 107.0730(10) °; c = 14.9840(4) Å; γ = 94.7710(10) °	a = 13.3847(5) Å; α = 90 °; b = 8.3841(3) Å; β = 104.1300(10) °; c = 14.8416(5) Å; γ = 90 °
Zellvolumen <i>V</i> [Å ³]	1182.73(6)	1615.11(10)
Formeleinheiten pro Elementarzelle <i>Z</i>	2	2
Röntgenographische Dichte ρ [g·cm ⁻³]	1.111	1.250
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	0.114	4.336
<i>F</i> (000)	432	648
Messbereich 2θ [°]	3.139–28.313	3.070–72.242
Indexbereich	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12 -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -19 ≤ <i>l</i> ≤ 18	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 16 -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10 -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18
Anzahl der Reflexe	30853	28447
Anzahl unabhängiger Reflexe	5871	5292
<i>R</i> _{int} (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0509	0.0371
Absorptionskorrektur	multi-scan	multi-scan
Vollständigkeit zu θ _{max} [%]	99.8	98.3
Anzahl vereinfachter Parameter	262	379
Anpassungsgüte für <i>F</i> ²	1.033	1.070
Maximale Transmission <i>T</i> _{max}	1.000	0.7536
Minimale Transmission <i>T</i> _{min}	0.987	0.5532
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.0389, 0.0889	0.0278, 0.0703
<i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂ (alle Werte)	0.0525, 0.0949	0.0283, 0.0710
Größter Unterschied <i>peak</i> und <i>hole</i> [eÅ ⁻³]	0.335, -0.268	0.292, -0.200
Temperatur <i>T</i> [K]	100(2)	100(2)
Wellenlänge λ [Å]	0.71073	1.54178

Tabelle 5.5: Kristallographische Daten für die Verbindung **5.156**.

	5.156
Empirische Formel	C ₃₆ H ₄₆ FFeNO ₂ Si
Molekulargewicht M [g·mol ⁻¹]	627.68
Kristallsystem	Triklin
Kristallgröße [mm]	0.256 x 0.186 x 0.143
Raumgruppe	<i>P</i> -1
Zelldimensionen	a = 11.0827(3) Å; α = 108.6880(10) ° b = 12.0937(3) Å; β = 92.4550(10) ° c = 13.6189(3) Å; γ = 107.0060(10) °
Zellvolumen V [Å ³]	1634.61(7)
Formeleinheiten pro Elementarzelle Z	2
Röntgenographische Dichte ρ [g·cm ⁻³]	1.275
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	4.345
$F(000)$	668
Messbereich 2θ [°]	3.465–68.567
Indexbereich	-13 ≤ h ≤ 12 -14 ≤ k ≤ 14 -16 ≤ l ≤ 16
Anzahl der Reflexe	51851
Anzahl unabhängiger Reflexe	5995
R_{int} ($I > 2\sigma(I)$)	0.0426
Absorptionskorrektur	multi-scan
Vollständigkeit zu θ_{max} [%]	99.7
Anzahl vereinfachter Parameter	389
Anpassungsgüte für F^2	1.071
Maximale Transmission T_{max}	0.7531
Minimale Transmission T_{min}	0.5959
R_1, wR_2 ($I > 2\sigma(I)$)	0.0286, 0.0717
R_1, wR_2 (alle Werte)	0.0313, 0.0731
Größter Unterschied <i>peak</i> und <i>hole</i> [eÅ ⁻³]	0.332, -0.277
Temperatur T [K]	100(2)
Wellenlänge λ [Å]	1.54178

Kapitel 6 – Studien zur Radiomarkierung von *CycloSiFA*-Verbindungen

6.1 Einführung

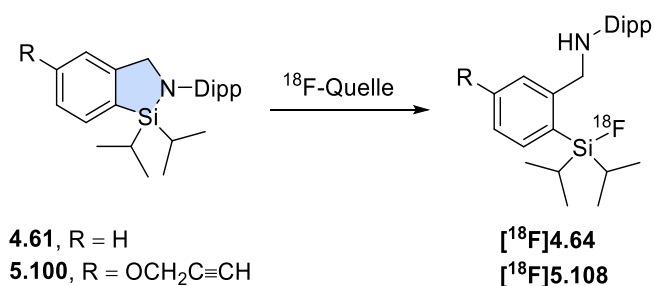
Für eine mögliche Anwendung der synthetisierten *CycloSiFA*-Derivate in der medizinischen Diagnostik ist es unabdingbar, die Fluorierung unter Bedingungen einer Radiomarkierung zu testen. Eine Übertragung der Reaktionen geht dabei mit der Veränderung vieler Variablen einher. Beispielsweise ist die Konzentration der Markierungsvorläufer in der Stammlösung mit oftmals nur 1 $\mu\text{mol/mL}$ in der Radiofluorierung sehr niedrig. Des Weiteren muss die Reaktionsführung möglichst einfach und robust gestaltet sein, um eine optimale Reproduzierbarkeit zu erzielen. Dabei sind potenziell automatisierbare Methoden zu bevorzugen, um in der klinischen Anwendung den Synthesaufwand zu minimieren und eine GMP-konforme Produktion (*Good Manufacturing Practice*) zu vereinfachen.^[288]

Die ^{18}F -Markierung sollte zügig und ohne die Bildung großer Mengen an Nebenprodukten erfolgen, was eine aufwändige Reinigung bedeuten würde, während der die Bildgebungsqualität des Radiopharmakons abnimmt. Bei Kompatibilität der *Labeling*-Bedingungen mit weiteren funktionellen Gruppen sollte die Synthese von Peptid- oder Proteinkonjugaten möglich sein, die in einer Art *On-Demand*-Bibliothek für die Bildgebung unterschiedlichster *Targets* zur Verfügung stehen könnten.

^[288] S. Lindner, M. Simmet, F. J. Gildehaus, K. Jurkschat, C. Wängler, B. Wängler, P. Bartenstein, R. Schirmacher, H. Ilhan, *Nucl. Med. Biol.* **2020**, *88–89*, 86–95.

6.2 Zielsetzung

Die bisher synthetisierten *CycloSiFA*-Verbindungen ließen sich mit einer Vielzahl von Reagenzien unter milden Reaktionsbedingungen fluorieren. Dabei zeigten sich aber auch Limitierungen. So führten die ^{19}F -Analoge zu den in der Radiochemie üblicherweise eingesetzten ^{18}F -Quellen wie ^{18}F -TBAF ohne Additivzusatz oder $[\text{K}^+ \subset \text{K222}]^{18}\text{F}^-$ nicht zur gewünschten Ringöffnung. Durch eine Kooperation mit der Forschungsgruppe SCHIRRMACHER sollten ausgewählte Verbindungen auf ihre Fähigkeit zur Radiomarkierung durch ^{18}F getestet, und so potenzielle *Radiotracer* gebildet werden. Die beiden für das *Screening* einzusetzenden Modellverbindungen **4.61** und **5.100** sind mit einer allgemeinen Reaktionsgleichung in Schema 6.1 dargestellt.



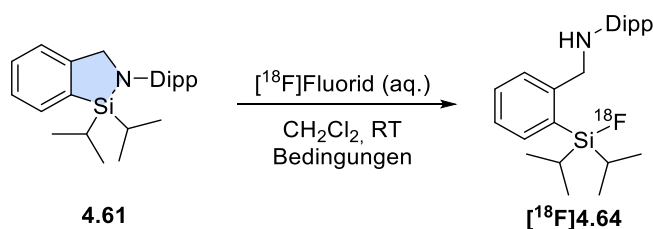
Schema 6.1: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Radiofluorierung von *CycloSiFA*-Verbindungen.

Die Reaktionsbedingungen sollten ebenfalls möglichst mild und reproduzierbar sein. Sollte eine geeignete Methode zum *Labeling* gefunden werden, könnten erste Konjugate mit Peptiden gebildet und die *Radiotracer* nach dem *Labeling* auf ihre *in vivo*-Stabilität getestet werden.

6.3 Ergebnisse und Diskussion

Die Reaktionen in diesem Ergebnisteil wurden von den Kooperationspartnern CAROLIN JAWORSKI und YINGLAN PU der Arbeitsgruppe SCHIRRMACHER durchgeführt. Sie stellen nur einen kleinen Auszug der geleisteten Forschungsarbeit dar. Die radiochemischen Umsätze (RCC) in den Testreaktionen wurden dabei nach dünnschichtchromatographischer Trennung mit einem Radiodetektor (Radio-DC) bestimmt. Basierend auf den Ergebnissen der Fluorierung mit ^{19}F -Quellen des unsubstituierten *CycloSiFA*-Derivats **4.61** wurden die ersten ^{18}F -Markierungen durchgeführt und sind in Tabelle 6.1 abgebildet.

Tabelle 6.1: Optimierung der Radiofluorierung des *CycloSiFA*-Derivats **4.61** im Zweiphasensystem.



Eintrag	Additive	Bemerkungen	t [min]	RCC [%] ^[a]
1 ^[b]	–	Rühren	10	–
2 ^[b]	Oxalsäure (0.5 M in H ₂ O)	Rühren	60	–
3 ^[b]	Oxalsäure (0.5 M in H ₂ O)	Ultraschallbad	60	85±3 (n = 3)
4 ^[b]	Oxalsäure (0.5 M in H ₂ O)	Ultraschallbad	1	9–36 (n = 2)
5 ^[b]	Oxalsäure (0.5 M in H ₂ O)	Ultraschallbad	10	70
6 ^[c]	Oxalsäure (0.5 M in H ₂ O)	Ultraschallbad	3	32±29 (n = 3)

^[a] RCC mittels Radio-DC bestimmt; ^[b] 1 μmol Vorläufer; ^[c] 25 nmol Vorläufer.

In den ersten Reaktionen wurde das vom Cyclotron erhaltene ^{18}F -haltige ^{18}O -angereicherte Wasser direkt als Fluoridquelle genutzt. Dies hätte den Vorteil, dass eine Vorbehandlung der radioaktiven Substanz über Festphasen entfallen würde, und damit die Komplexität der Reaktionsführung sowie die Syntheszeit verringert werden könnten. Alle Reaktionen wurden in CH_2Cl_2 durchgeführt und ergaben nach der Zugabe der wässrigen Fluoridlösung ein zweiphasiges Gemisch. Als die Reaktion beeinflussende Parameter wurde der Zusatz von Additiven, die Konzentrationen der Reaktionspartner, das verwendete Lösungsmittel, die Reaktionszeit, das Reaktionsgefäß, mechanisches Rühren oder die Verwendung von Ultraschall variiert.

In Eintrag 1 ist eine Reaktion ohne Additive und mit mechanischem Rühren aufgeführt. Diese lieferte ebenso wie die Reaktion mit Zusatz einer Lösung von 0.5 M Oxalsäure in Wasser keinen Umsatz (Eintrag 2). Erst die Beschallung mit Ultraschall an Stelle des normalen Rührens lieferte im Bestfall nach 60 Minuten einen radiochemischen Umsatz von $85\pm 3\%$ über drei Versuche (Eintrag 3).

Da die Reaktionszeit für eine praktikable Markierung zu lang war, wurde im Anschluss die Reaktionszeit auf eine Minute verkürzt. Dabei konnte radiochemischer Umsatz in einem breiten Bereich von 9–36% erhalten werden. Um möglichst konsistent hohe Umsätze zu erhalten, wurde in einem weiteren *Screening* der Reaktionszeiten eine Dauer von zehn Minuten als optimal festgelegt. Diese Reaktion lieferte einen radiochemischen Umsatz von 70% (Einträge 4 und 5).

In allen bisher gezeigten Reaktionen wurde eine Vorläufermenge von 1 μmol eingesetzt. Da für eine PET-Untersuchung viel geringere Mengen benötigt werden, wurde versucht die Menge zu reduzieren. So gelang es, selbst mit nur 25 nmol des *CycloSiFA*-Derivats **4.61** nach drei Minuten Reaktionszeit einen radiochemischen Umsatz von 32 ± 29 ($n = 3$) zu erzielen (Eintrag 6). Wie an dem stark schwankenden Wert zu erkennen ist, verliefen die Reaktionen sehr inkonsistent. Eine Reaktion in THF oder Ethanol, sowie die Addition von *Kryptofix*[®] 2.2.2 ergaben allesamt geringere oder keine Umsätze.

In allen der gezeigten Reaktionen ergaben sich Probleme in der Reproduzierbarkeit. Durch die Ausbildung des zweiphasigen Gemisches lagen nur etwa 1–2% des [¹⁸F]Fluorids in der organischen Phase vor. Zusätzlich konnte der pH-Wert der Reaktionen nicht konstant gehalten werden, da das Cyclotronwasser herstellungsbedingt nie gleich viel Fluorid enthielt. Die pH-Abhängigkeit der Reaktion konnte gezeigt werden, da bei einem pH-Wert von etwa 4.4 keine Reaktion stattfand, bei pH = 1.4 jedoch schon. Ein weiteres großes Problem stellte die Reaktion im Ultraschallbad dar. Nur in bestimmten Positionen sowie Eintauchwinkeln- und tiefen konnten halbwegs vergleichbare Ergebnisse erhalten werden, was eine Automatisierung äußerst schwierig machen würde. Bilder des Ultraschallbads einer optimierten Reaktionsführung sind in Abbildung 6.1 dargestellt.

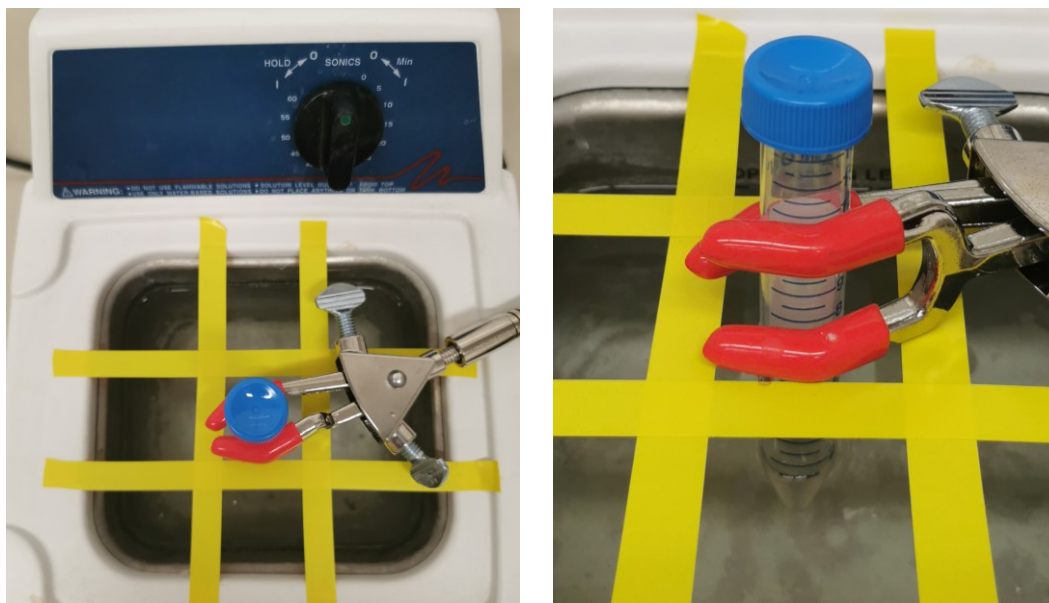
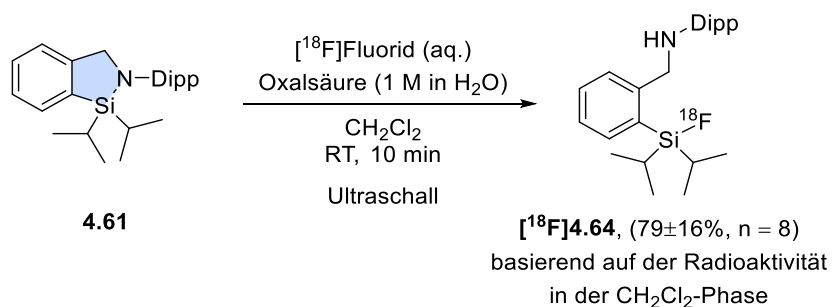


Abbildung 6.1: Optimierte Positionierung des Reaktionsgefäßes einer Radiofluorierung im Ultraschallbad.

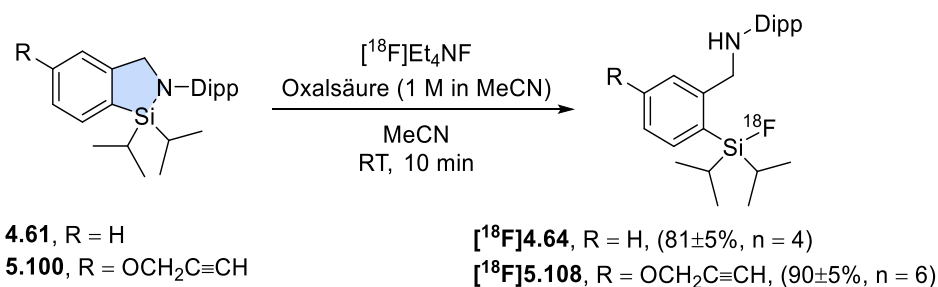
Die beste Reaktionsbedingung für die Radiofluorierung im Zweiphasengemisch ist in Schema 6.2 abgebildet.



Schema 6.2: Beste Bedingungen der Radiofluorierung der *CycloSiFA*-Verbindung **4.61** mit wässrigem [^{18}F]Fluorid im Zweiphasengemisch.

Dabei wurde in einem 15 mL-Polypropylen-Gefäß zu 25 nmol des Markierungsvorläufers **4.61** in Dichlormethan (100 μL) eine ein molare wässrige Lösung von Oxalsäure (30 μL) gegeben. Nach der Addition von 10 μL des ^{18}F -angereicherten Wassers wurde das Gefäß im 90 °-Winkel mit 2.5 cm Eintauchtiefe für zehn Minuten mit Ultraschall beschallt. Es konnte über acht Durchgänge ein radiochemischer Umsatz von 79 \pm 16% erhalten werden.

Im Anschluss wurden weitere Methoden zur Markierung getestet, wobei gute und reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden konnten. In Schema 6.3 sind die final optimierten Radiofluorierungen für den nicht funktionalisierten sowie den Alkynyl-substituierten *CycloSiFA*-Baustein **4.61** und **5.100** dargestellt.



Schema 6.3: Optimierte Radiomarkierungen des unsubstituierten *CycloSiFA*-Derivats **4.61** und des Alkins **5.100** im einphasigen System.

Dabei wurde die wässrige Fluoridlösung zunächst auf Festphasenkartuschen azeotrop getrocknet (vgl. Schema 1.1). Die Elution des [¹⁸F]Fluorids geschah dabei nicht wie üblich mit dem Zusatz von *Kryptofix*[®] 2.2.2, sondern mit Tetraethylammoniumtosylat (Et₄NOTs) in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser, das nach Trocknen erneut in Acetonitril aufgenommen wurde.^[289] Diese Vorbehandlung liefert eine weniger basische Fluoridlösung im Vergleich zur Methode mit *Kryptofix*[®] 2.2.2 und erinnert an die Verwendung des [¹⁹F]TBAF in den Testreaktionen zur Fluorierung.

Da die Reaktionen einphasig und wasserfrei in Acetonitril durchgeführt werden konnten, entfielen viele der zuvor berichteten Probleme. Nach Zugabe der mit Oxalsäure acidifizierten Fluoridlösung zum Markierungsvorläufer konnte sowohl auf mechanisches Rühren als auch die Beschallung mit Ultraschall verzichtet werden. Es konnten robuste radiochemische Umsätze von 81±5% (n = 4) von Verbindung [¹⁸F]**4.64** und 90±5% (n = 6) des Alkins [¹⁸F]**5.108** erhalten werden.

Das markierte Alkin [¹⁸F]**5.108** wurde schließlich einer Radio-HPLC unterzogen, durch die eine Isolierung des *Radiotracers* möglich war. Die Elution erfolgte nach einer Retentionszeit von 8.79 min und ergab das gereinigte Produkt in einer radiochemischen Ausbeute von 59%. Zur eindeutigen Bestimmung des Produkts wurde ein Aliquot der Produktfraktion entnommen, mit dem ¹⁹F-Standard der Verbindung **5.108** versetzt, und erneut mittels HPLC analysiert. Eine Überlagerung der Radio-HPLC-Spur (blau) mit der UV-Spur (rot) des Chromatogramms erlaubte die eindeutige Identifizierung der Zielverbindung bei gleicher Elutionszeit. Die Überlagerung der Chromatogramme ist in Abbildung 6.2 gezeigt.

^[289] J. A. H. Inkster, V. Akurathi, A. W. Sromek, Y. Chen, J. L. Neumeyer, A. B. Packard, *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 6818.

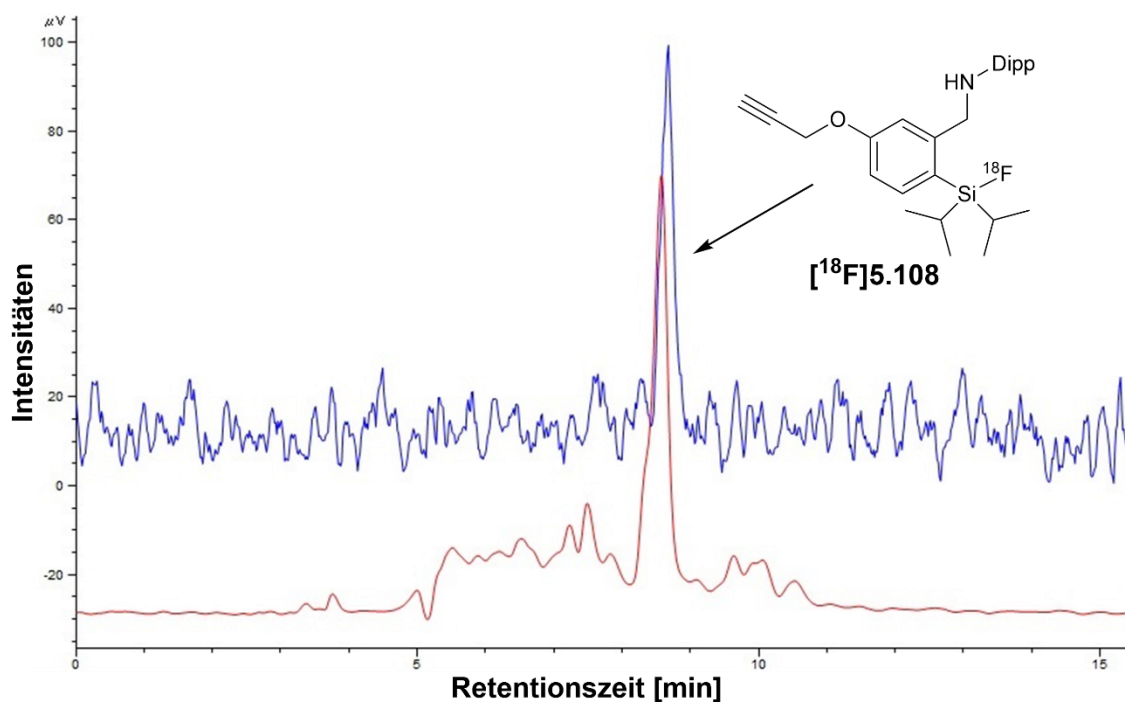
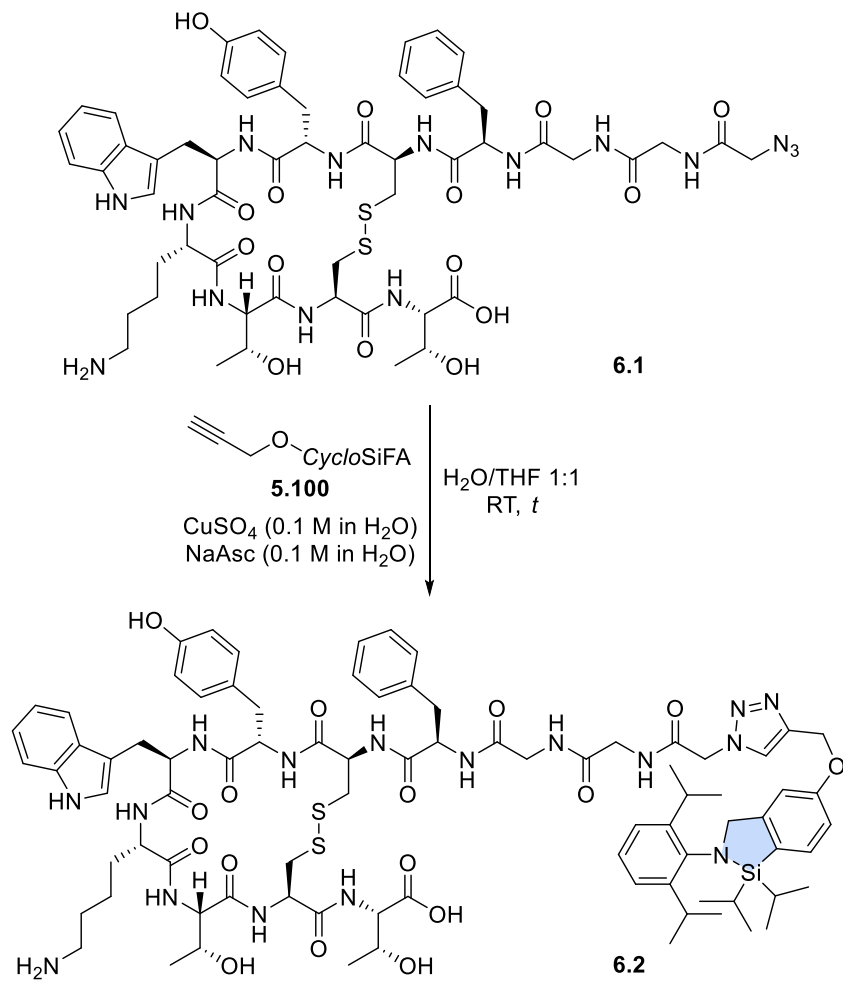


Abbildung 6.2: Überlagerung simultan gemessener HPLC-Chromatogramme des ^{18}F -markierten Radiotracers $[^{18}\text{F}]5.108$ (Radio-HPLC-Spur, blau) und des nicht radioaktiven Standards **5.108** (UV-Spur, rot).

Die Unterschiede zwischen den radiochemischen Umsätzen und der radiochemischen Ausbeute könnte dafür sprechen, dass einige mögliche Nebenprodukte der Reaktion nicht durch die Radio-DC identifiziert werden konnten. Ebenfalls wäre es möglich, dass sich die Verbindungen während der Reinigung durch HPLC etwas zersetzten, was zur Verringerung der Ausbeute führen könnte.

Nach der erfolgreichen ^{18}F -Markierung standen Testreaktionen zum *Labeling* von Peptiden an. Dafür kam ein Azid-modifiziertes TATE **6.1** als Erkennungseinheit für Tumore zum Einsatz, in Anlehnung an das bereits klinisch angewendete $[^{18}\text{F}]$ SiTATE **1.81**. Das Peptid wurde von der Arbeitsgruppe WÄNGLER zur Verfügung gestellt. Die Testreaktion zur Einführung eines *CycloSiFA*-Bausteins in das TATE-Peptid ist in Schema 6.4 abgebildet.

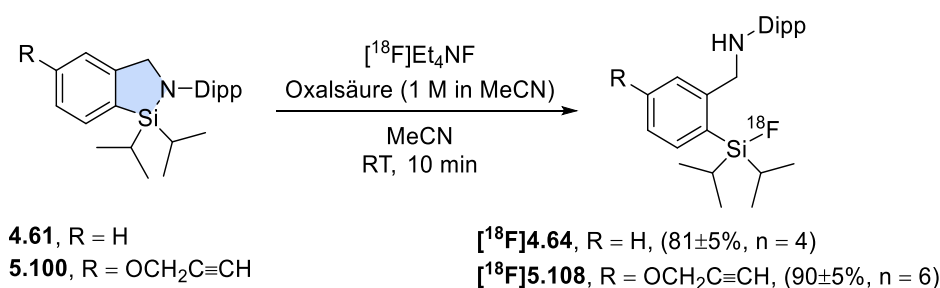


Schema 6.4: Testreaktion zur Biokonjugation des *CycloSiFA*-Alkins **5.100** an ein funktionalisiertes TATE-Peptid **6.1** durch CuAAC.

Erste Tests zur Biokonjugation mit dem *CycloSiFA*-Alkin **5.100** unter Standard-Click-Bedingungen in einer Lösung aus Wasser und THF gestalteten sich als problematisch bei der HPLC-Reinigung, sodass hier weitere Optimierungen nötig sind.

6.4 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel der Dissertation wurde die Radiofluorierung erster *CycloSiFA*-Derivate gezeigt. Durch eine Kooperation mit der Forschungsgruppe SCHIRRMACHER konnten durch intensive *Screenings* vieler Reaktionsparameter erfolgreiche und reproduzierbare Bedingungen für das ^{18}F -Radiolabeling durch eine Ringöffnungsreaktion gefunden werden. Während Reaktionen in einem zweiphasigen Reaktionsgemisch aus Wasser und Dichlormethan stark variierende radiochemische Umsätze lieferten, konnte durch einphasige Reaktionsführung in Acetonitril im BRØNSTED-sauren pH-Wert eine zuverlässige ^{18}F -Markierung beobachtet werden. Die optimierten Reaktionsbedingungen sind in Schema 6.5 dargestellt.



Schema 6.5: Optimierte Reaktionsbedingungen für die Radiomarkierung von *CycloSiFA*-Derivaten durch Ringöffnung des 1,2-Azasilol-Strukturmotivs.

Der Einsatz der Fluoridquelle [^{18}F]Et₄NF in Kombination mit Oxalsäure lieferte nach nur zehn Minuten radiochemische Umsätze von 81–90±5%. Die einphasige Reaktion in Kombination mit einer simplen Reinigung könnte den Weg für eine zukünftige Automatisierung des *Radiolabelings* ebnen. Eine Alternative würde die Einführung der geöffneten [^{19}F]Fluorsilane in Biomoleküle darstellen, die im Anschluss durch einfachen Isotopenaustausch markiert werden könnten.

Erste Tests zur Einführung der *CycloSiFA*-Gruppe in ein funktionalisiertes TATE-Peptid **6.1** wurden bereits durchgeführt, wobei hier noch eine weitere Methodenoptimierung für die Reinigung erfolgen müsste (Abbildung 6.3). Alternativ könnten auch weitere funktionalisierte *CycloSiFA*-Derivate für die Reaktion eingesetzt werden, wie das Cyclooctin-Derivat **5.125**, das durch die bioorthogonal verlaufenden IEDDA- oder SpAAC-Reaktionen mit funktionalisierten Peptiden reagieren könnte.

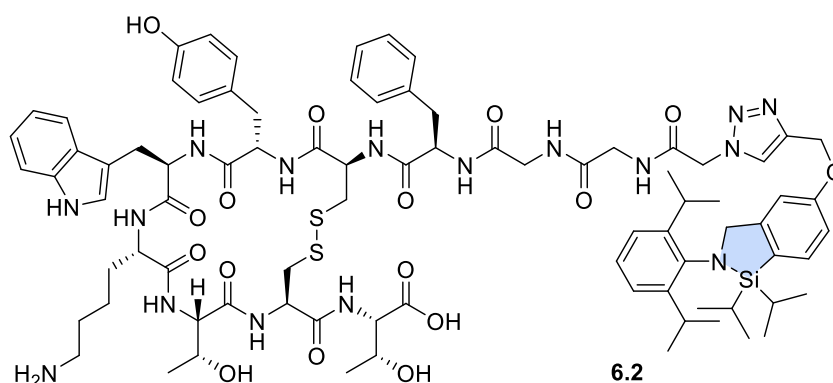


Abbildung 6.3: Struktur eines *CycloSiFA*-funktionalisierten TATE-Peptids **6.2**.

Eine erfolgreiche Übertragung der *CycloSiFA*-Methode auf die Radiomarkierung von Peptid- und Proteinkonjugaten könnte einen Zugang zu *On-Demand*-Bibliotheken der Radiopharmaka schaffen, die je nach Bedarf synthetisiert und markiert werden und längere Zeit im nicht markierten Zustand stabil sein sollten.

Ebenso könnte die hydrolytische Stabilität der Radiopharmaka nach dem *Labeling* mittels Radio-HPLC überprüft werden. Bei einer zu geringen Wasserlöslichkeit der Verbindungen könnten hydrophile *Spacer* zwischen der Markierungseinheit in dem biologisch aktivem Baustein eingebaut werden, ähnlich wie bei den klassischen *SiFA*-Verbindungen mit dem Beispiel des [^{18}F]SiTATE **1.81**. Dafür könnte das aldehydische *CycloSiFAlin* **5.175** eingesetzt werden, das eine Verknüpfung mit dem *Spacer* über ein Oxim ermöglicht.

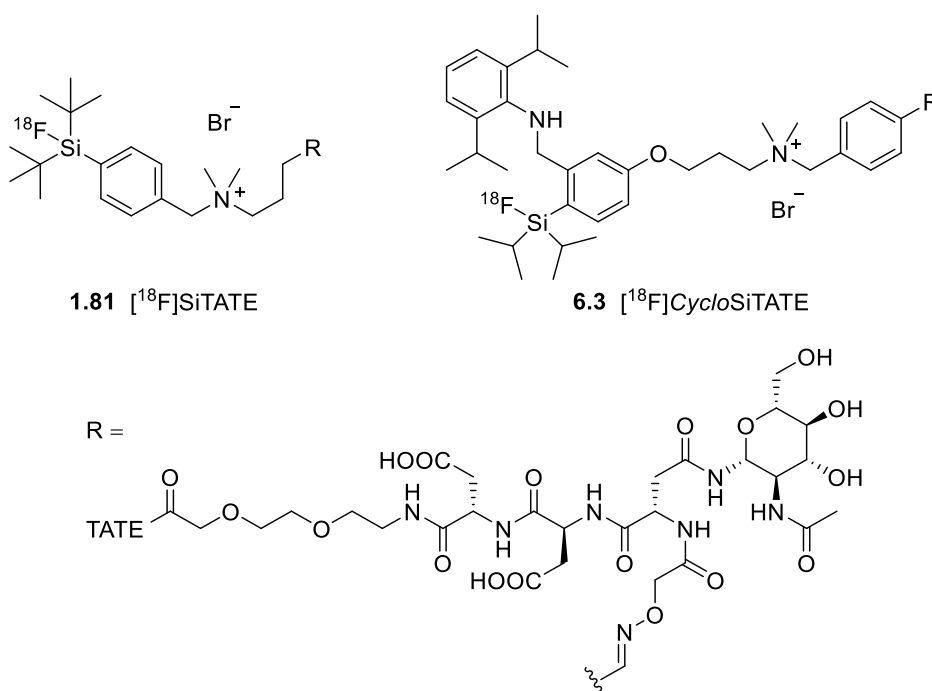


Abbildung 6.4: Mögliche Übertragung der [^{18}F]SiTATE-Struktur **1.81** auf ein fluoriertes *CycloSiFAlin*-Analogon **6.3** zur Erhöhung der Hydrophilie.

Zusammenfassend könnte die Radiofluorierung mit *CycloSiFA*-Verbindungen in der medizinischen Diagnostik als Alternative zu klassischen SiFA-Systemen verwendet werden, nachdem die Anwendbarkeit des Systems weiter erprobt wurde.

Kapitel 7 – Resümee

Die Positronen-Emissions-Tomographie bildet als nichtinvasives bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin ein enorm wichtiges diagnostisches Instrument. Um das vielfältige Potenzial bestmöglich nutzen zu können, sind maßgeschneiderte Radiopharmaka nötig, die eine Vielzahl an Anforderungen erfüllen müssen. Im Bereich der SiFA-Verbindungen gehören dazu etwa neben einer ausreichenden Wasserlöslichkeit bei gleichzeitig hydrolysestabiler Si–F-Bindung, auch die Anwendung schnell und effizient ablaufender ^{18}F -Markierungsmethoden.

Im Rahmen dieser Dissertation lag das Ziel dabei auf der Synthese verschiedener Synthesebausteine als Markierungsvorläufer, mit denen das Spektrum verfügbarer *Radiotracer* erweitert werden könnte. Neben der Darstellung und Evaluation neuartiger *CycloSiFA*-Derivate, die eine Markierung durch Ringöffnung ermöglichen, wurden weitere klassische ^{19}F SiFA-Verbindungen dargestellt und die hydrolytischen Halbwertszeiten ermittelt.

Kapitel 2 – Synthese Cyclodextrin-basierter bifunktionalisierter ^{19}F SiFA-Verbindungen

In Anknüpfung an Ergebnisse der Masterarbeit wurde in diesem Kapitel versucht, α - und β -Cyclodextrin-basierte ^{19}F SiFA-Verbindungen darzustellen, um das grundlegende Problem der schlechten Wasserlöslichkeit der Markierungsvorläufer anzugehen. Ausgehend von den nativen Cyclodextrinen wurden dabei mit geschützten Aldehyden modifizierte, bifunktionalisierte *Linker* dargestellt und an das *tert*-Butyl-substituierten SiFA-Thiol **1.67** geknüpft. Die allgemeine Struktur der erhaltenen Verbindungen ist in Abbildung 7.1 gezeigt.

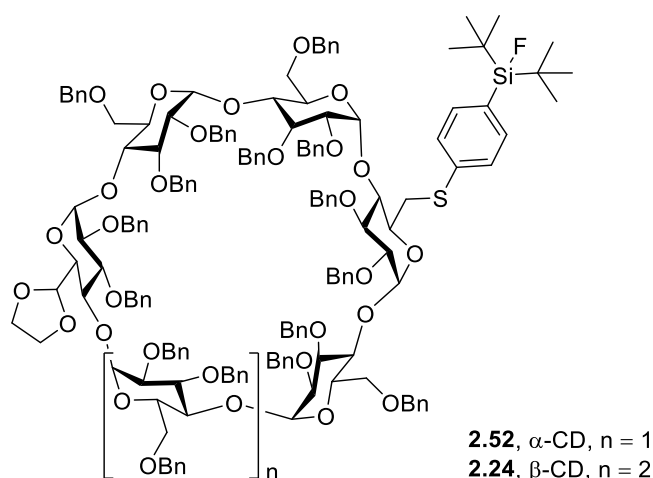


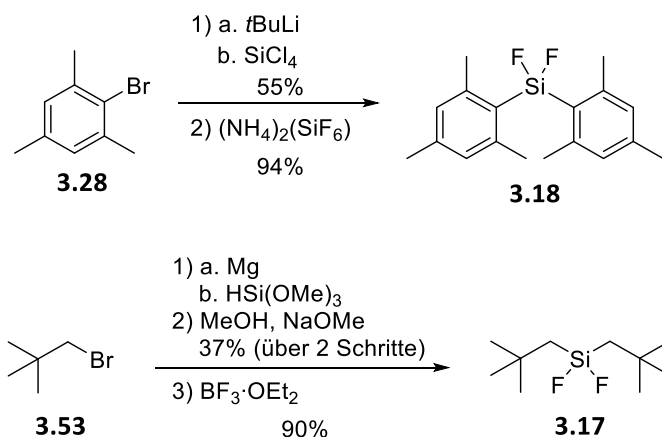
Abbildung 7.1: Erfolgreich dargestellte Schlüsselverbindungen auf α - und β -Cyclodextrin-Basis.

Als Schlüsselschritte der sechsstufigen Synthesen kann die selektive Debenzylierung mit Diisobutylaluminiumhydrid angesehen werden, die eine selektive Abspaltung von zwei Benzylschutzgruppen ermöglichte. Im Verlauf der Reaktionen wurden neben einem *Screening* an Oxidationsmethoden und der allgemeinen Optimierung der Reaktionsführungen auch Testreaktionen zum *Scale-Up* durchgeführt.

Aufgrund von Stabilitätsproblemen des Cyclodextrin-Rückgrats sowie der Si–F-Bindung unter den Bedingungen einer palladiumkatalysierten hydrogenolytischen Debenzylierung gelang es jedoch nicht, wasserlösliche Derivate zu erhalten. Die Einführung eines 1,3-Dithiolans als Schutzgruppe des Aldehyds könnte in Zukunft eine alternative Reaktionsführung in der Debenzylierung erlauben, um das Ziel wasserlöslicher Markierungsvorläufer zu erreichen.

Kapitel 3 – Synthese substituierter [¹⁹F]SiFA-Verbindungen und Untersuchungen zur hydrolytischen Stabilität

In diesem Kapitel wurden [¹⁹F]SiFA-Verbindungen mit neuartigem Substitutionsmuster am Siliciumatom hergestellt, um das Spektrum anwendbarer Markierungsvorläufer zu erweitern. Dabei wurden Neopentyl- und Mesityl-substituierte Derivate der klassischen durch Isotopenaustauschreaktion markierbaren SiFA-Verbindungen dargestellt. Im Anschluss erfolgte die experimentelle und theoretische Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeiten der PET-Vorläufer, um die *in vivo*-Stabilität abschätzen zu können. Die für die Synthese notwendigen Difluorsilane **3.17** und **3.18** konnten im Labormaßstab hergestellt werden (Schema 7.1).



Schema 7.1: Optimierte Synthesen von Difluordimesitylsilan **3.18** und Difluordineopentylsilan **3.17**.

Bei dem Difluordineopentylsilan **3.17** war ein intensives Reaktionsscreening nötig, um dieses in der benötigten Reinheit zu erzeugen. Erst eine Abfolge von GRIGNARD-Reaktion, Alkoholyse und Fluorierung führte zum Erfolg.

Schließlich konnten durch Lithiierung unterschiedlicher Bromaryle und nachfolgender nucleophiler Substitution neun Abwandlungen der klassischen [^{19}F]SiFA-Verbindungen erhalten werden, die mit den Substitutionsausbeuten in Abbildung 7.2 dargestellt sind.

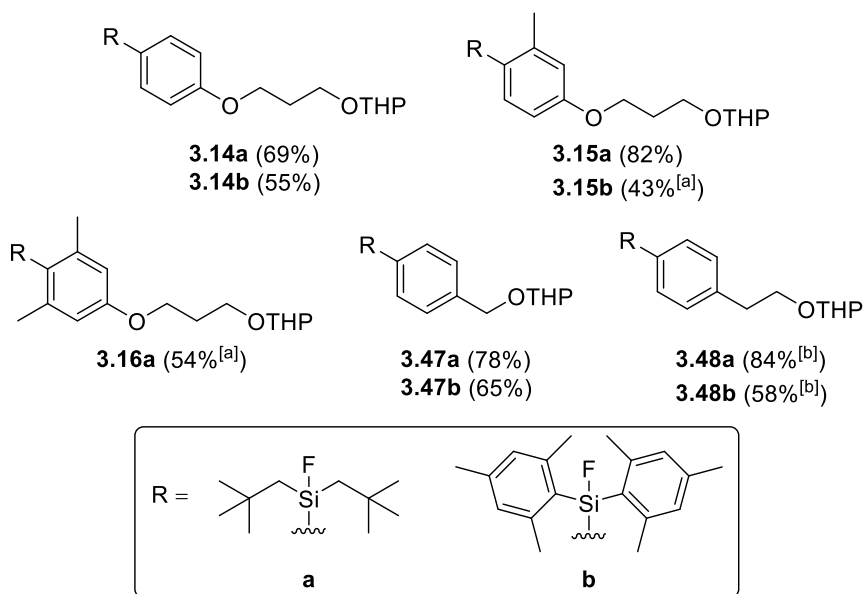


Abbildung 7.2: Strukturformeln der neu synthetisierten ^{19}F -PET-Markierungsvorläufer. ^[a] Nur als Gemisch mit Nebenprodukten erhalten; ^[b] Geringe Verunreinigungen in ^{19}F - und $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren)

Während eine experimentelle Bestimmung der hydrolytischen Halbwertszeiten der Mesityl-substituierten Derivate aufgrund schlechter Löslichkeiten nicht durchgeführt werden konnte, gelang die Bestimmung für einige der Neopentyl-Derivate. So ergaben sich aus NMR-spektroskopischen Untersuchungen mit wässrigen Pufferlösungen Werte zwischen $t_{1/2} = 151$ h (**3.47a**) bis $t_{1/2} > 300$ h (**3.15a** und **3.16a**), abhängig von den Substituenten in *ortho*-Position zum Siliciumatom am Arylring.

Die letzteren beiden Verbindungen sollten dabei im Literaturvergleich eine hinreichend hohe Stabilität der Si–F-Bindung besitzen, um in klinischen Studien eingesetzt werden zu können. Zur Untermauerung der experimentellen Werte wurden quantenchemischen Berechnungen zu Modellverbindungen der SiFA-Verbindungen durchgeführt, bei der Geometrieoptimierungen ebenfalls Rückschlüsse auf die Stabilitäten der Verbindungen zuließen. Hier konnten theoretische Werte ab $t_{1/2} = 177$ h erhalten werden, die für eine erste Einordnung benutzt werden können und ebenfalls auf eine hinreichende Stabilität der

Verbindungen **3.15a** und **3.16a** hindeuteten, auch wenn die Stabilität von SiFA-Derivaten mit *tert*-Butyl-Substituenten nicht übertroffen werden konnten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7.1 zusammengefasst.

Tabelle 7.1: Ermittelte experimentelle und theoretische Halbwertszeiten ausgewählter Neopentyl-SiFA-Verbindungen.

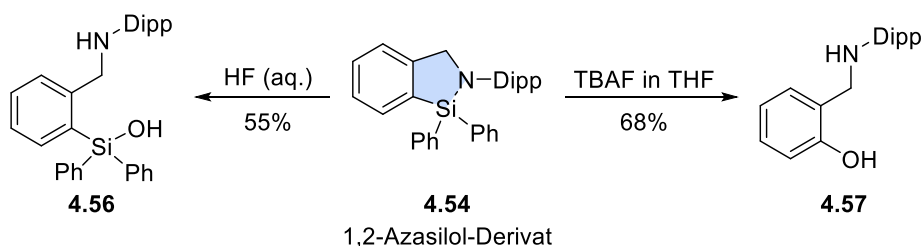
Eintrag	Verbindung	Experimentelle Halbwertszeit $t_{1/2}$ [h]	Theoretische Halbwertszeit $t_{1/2}$ [h]
1	3.47a	151	177
2	3.15a	> 300	~ 300
3	3.16a	> 300	> 300

Eine theoretische Untersuchung der Mesityl-Derivate war aufgrund von Limitierungen des Modells nicht möglich. Die Derivate sollten aber nicht ausreichend stabil sein, da die Abschirmung der Si–F-Bindung nicht stark genug ausfällt.

Kapitel 4 – Konzeptionierung und erste Darstellungsversuche neuartiger *CycloSiFA*-Verbindungen

In diesem Kapitel wurde Syntheseveruche zu neuartigen *CycloSiFA*-Derivaten unternommen, die eine radiochemische Markierung durch Ringöffnungsreaktion eines 1,2-Azasilols ermöglichen sollten. Als erstes Kapitel des Hauptthemas dieser Dissertation sollten dabei die Vorteile der Abgangsgruppenmethode mit denen der Isotopenaustauschmethode kombiniert werden. Dazu zählen idealerweise milde und schnelle Reaktionsbedingungen sowie das Ausbleiben von Nebenprodukten und Rückreaktionen.

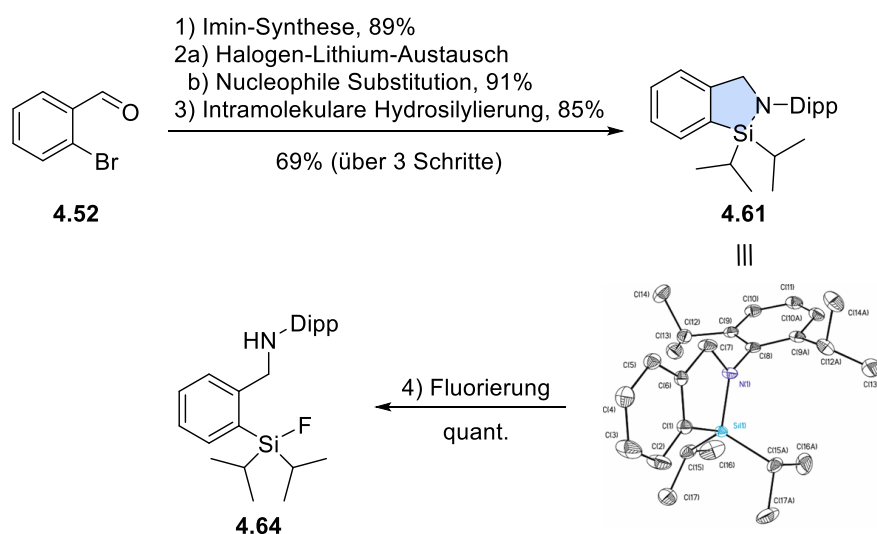
Zur Synthese der cyclischen Derivate wurden verschiedene Reaktionswege getestet. Versuche durch die iridiumkatalysierte Cyclisierung von Silylaminen, durch die dirigierte *ortho*-Lithiierung oder über Trityl-geschützte Amine waren dabei nicht erfolgreich. Erst die Anwendung eines Halogen-Lithium-Austausches an Iminen gefolgt von einer LEWIS-Säure-katalysierten intramolekularen Hydrosilylierung in Anlehnung an DE PROFT und JAMBOR^[169] führte zur Bildung der gewünschten Struktur motive. Anhand der literaturbekannten Verbindung **4.54** wurde die Möglichkeit einer Spaltung der Si–N- in eine Si–F-Bindung getestet (Schema 7.2).



Schema 7.2: Testreaktionen zur Fluorierung des literaturbekannten Cyclo **4.54**.

Dabei verlief die Reaktion mit konzentrierter Flusssäure unter Ringöffnung ab. Das entstandene Fluorsilan hydrolysierte jedoch unter den wässrigen Bedingungen, sodass nur das Silanol **4.56** erhalten werden konnte. Diese Folgereaktion war zu erwarten, da entsprechende Diphenyl-substituierte [^{19}F]SiFA-Verbindungen nicht hydrolysestabil sind. Eine Reaktion mit TBAF führte hingegen nicht nur zur erwarteten Ringöffnung. Zusätzlich wurde die Si–C-Bindung zum Arylrückgrat gespalten und das Phenol-Derivat **4.57** entstand. Diese bisher unbekannte Reaktivität konnte durch ^{19}F -NMR-spektroskopische Untersuchungen bis zu einem bestimmten Teilschritt eines hypothetischen Mechanismus aufgeklärt werden.

Für die Synthese hydrolysestabiler *CycloSiFA*-Derivate des Typs **4.61** wurden Isopropyl-Substituenten am Siliciumatom gewählt und die Reaktionen von 8% Ausbeute nach 11 Tagen Reaktionszeit über einen Schritt auf 77% nach 1.5 Tagen über zwei Schritte optimiert. Des Weiteren war es möglich, die Molekülstruktur des ersten *CycloSiFA*-Derivats **4.61** durch Röntgenstrukturanalyse zu verifizieren und ein *Screening* von Fluorierungsreaktionen durchzuführen, die das gewünschte Fluorsilan **4.64** lieferten (Schema 7.3).

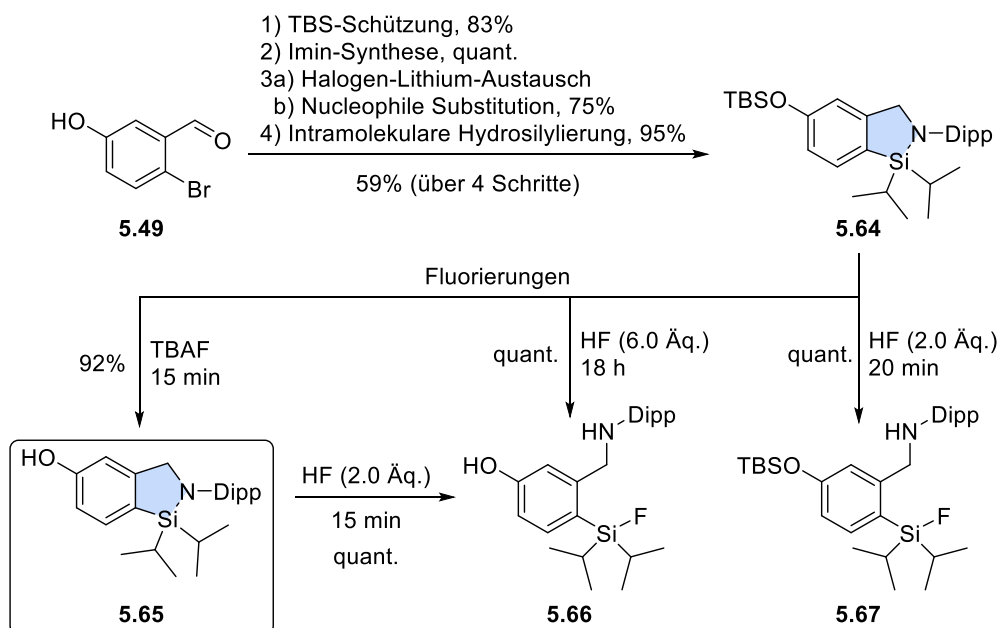


Schema 7.3: Allgemeines Reaktionsschema zur optimierten Synthese der *CycloSiFA*-Verbindung **4.61** und erfolgreiche Ringöffnung durch Fluorierung.

Neben der Möglichkeit einer Fluorierung unter Bedingungen des *Radiolabelings* stach die Stabilität des 1,2-Azasilols gegenüber TBAF heraus, konträr zum Diphenyl-Derivat **4.54**. Die hierdurch resultierenden Folgereaktionen wurden im nächsten Kapitel behandelt. Die Signalaufspaltung in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der cyclischen Verbindungen ließ auf das Vorhandensein einer hohen Rotationsbarriere durch sterische Hinderungen um den Dipp-Substituenten schließen. Die experimentell ermittelte hydrolytische Halbwertszeit des ^{19}F SiFA-Derivats **4.64** lag bei $t_{1/2} = 286$ h, was auf eine ausreichend hohe Stabilität in wässriger Umgebung hindeutete. Eine Übertragung der *CycloSiFA*-Synthese auf verschieden substituierte Imine war für ein Mesitylimin erfolgreich, jedoch waren die Ausbeuten deutlich geringer und die 1,2-Azasilol-Heterocyclen instabiler.

Kapitel 5 – Aufbau einer Bibliothek funktionalisierter, Click-fähiger *CycloSiFA*-Verbindungen und Studien zu Folgereaktionen des Systems

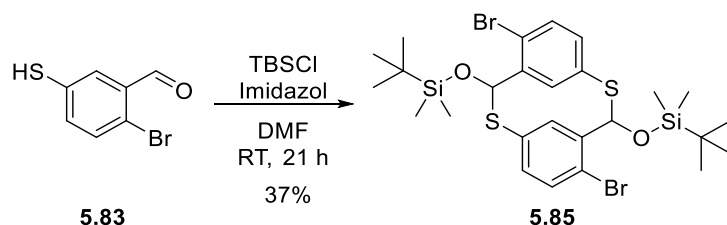
In diesem Kapitel wurde die Synthese der ersten *CycloSiFA*-Verbindungen auf substituierte Derivate erweitert, die eine Funktionalisierung definierter funktioneller Gruppen in biologisch aktiven Molekülen erlauben. Für die Funktionalisierungen wurden insbesondere *Linker* gewählt, die eine Verknüpfung durch Click-Reaktionen im Rahmen der bioorthogonalen Chemie unter milden Reaktionsbedingungen ermöglichen. Während eine Einführung der *Linker* zu Beginn der Synthesesequenzen nur bedingt erfolgreich verlief, bot sich dank der Stabilität der *CycloSiFA*-Derivate gegenüber TBAF ein universeller Syntheseansatz an, der eine *Late-Stage*-Funktionalisierung ermöglichte. In allen Synthesen wurde auch die Stabilität des 1,2-Azasilol-Motivs evaluiert. Die allgemeinen Reaktionsbedingungen zur Herstellung des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** sowie die Ergebnisse selektiver Fluorierungen sind in Schema 7.4 abgebildet. Über einen ähnlichen Reaktionsweg war auch die Synthese eines Hydroxymethyl-substituierten *CycloSiFA*-Derivats möglich.



Schema 7.4: Allgemeines Syntheschema des *CycloSiFA*-Phenols **5.65** und selektives Fluorierungsverhalten des Vorläufers **5.64**.

Zusätzlich konnte durch Röntgenstrukturanalyse die Molekülstruktur der Schlüsselverbindung **5.65** ermittelt werden, die einige Besonderheiten aufwies. Darunter ungewöhnlich kurze O···O-Abstände, die Ausbildung von zentrosymmetrischen *head-to-tail*-Dimeren über C–C-Center-Interaktionen sowie das Ausbleiben einer O–H···O-Wasserstoffbrückenbindung zwischen zwei Molekülen.

Bei der Synthese von Thiol-funktionalisierten Derivaten waren die gewünschten Verbindungen nicht zugänglich. Stattdessen konnte bei der TBS-Schätzung des freien Thiols **5.83** die Bildung eines *meta*-Thiaphans **5.85** als Dimerisierungsprodukt beobachtet werden (Schema 7.5). Die Anordnung der Schwefelatome im Reaktionsprodukt ist bisher noch nicht literaturbekannt. Unter veränderten Reaktionsbedingungen wurde diese Produktbildung nicht beobachtet.



Schema 7.5: Allgemeine Synthese des *meta*-Thiaphans **5.85**.

Ausgehend von dem Phenol **5.65** konnten verschiedenste *Linker* durch nucleophile Substitutionen oder MITSUNOBU-Reaktionen eingeführt werden. Eine Übersicht über die

Bibliothek erfolgreich dargestellter substituierter *CycloSiFA*-Derivate ist in Abbildung 7.3 dargestellt.

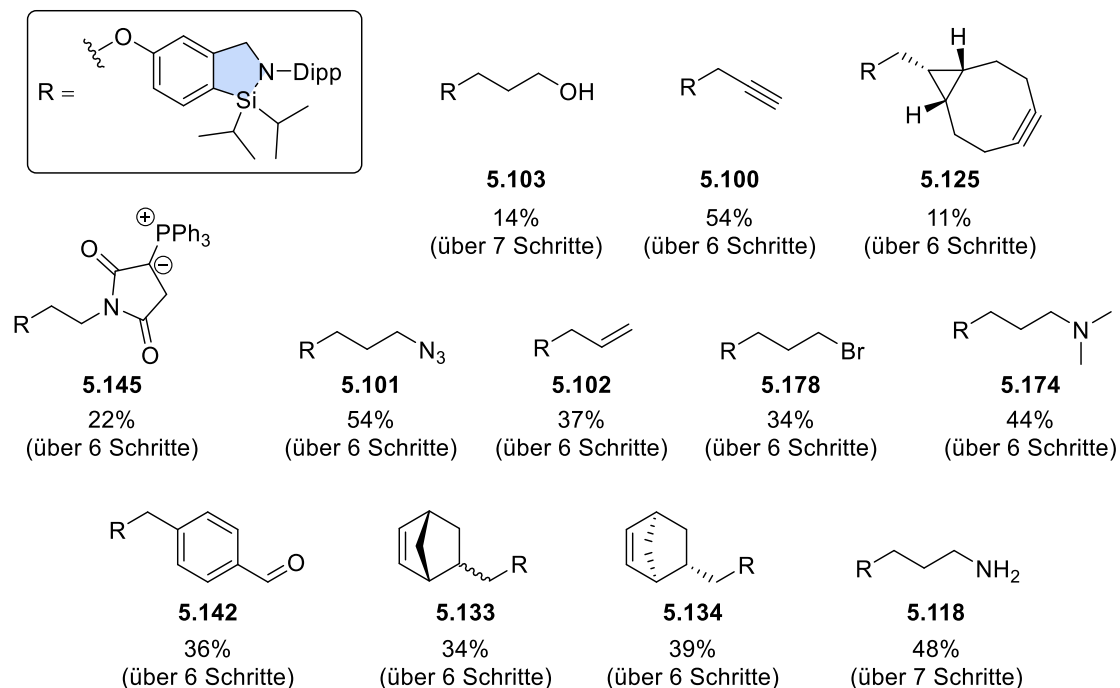


Abbildung 7.3: Übersicht der Bibliothek unterschiedlich funktionalisierter *CycloSiFA*-Derivate, die sich für Kupplungsreaktionen eignen.

Einige der Verbindungen wurden in Folgereaktionen, wie zum Beispiel der CuAAC, RuAAC oder IEDDA-Reaktion auf ihre Anwendbarkeit getestet und die Produkte eindeutig charakterisiert. Eine Fluorierung einiger *CycloSiFA*-Derivate lieferte die geöffneten Verbindungen, die ebenfalls in Folgereaktionen als Markierungsvorläufer eingesetzt werden könnten. Ebenfalls war es möglich, von einer Ferrocenyl-substituierten Verbindung sowohl die cyclische als auch die fluorierte Molekülstruktur zu messen, wobei die geöffnete Struktur eine schwache Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Fluoratom und dem Amin-Wasserstoffatom zeigte.

Im Anschluss gelang es, Konjugate mit biologisch aktiven Molekülen zu erzeugen, die theoretisch als *Radotracer* eingesetzt werden könnten. Beispielhaft seien hier ein Glucose- und ein Azidothymidin-Derivat (**5.164a** und **5.164c**) genannt (Abbildung 7.4).

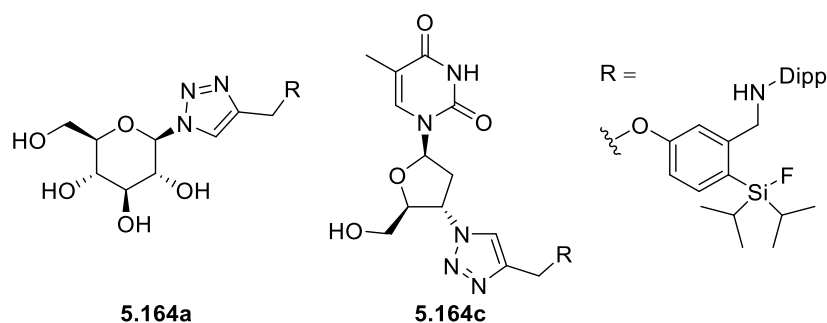


Abbildung 7.4: Übersicht zweier dargestellter [¹⁹F]SiFA-Biokonjugate als Markierungsvorläufer.

Den Abschluss des Kapitels bildete die Synthese erster kationischer *CycloSiFAlin*-Verbindungen aus dem *N,N*-Dimethylamin-modifizierten Markierungsvorläufer **5.174**, das als Schlüsselverbindung zur Darstellung einer Vielzahl weiterer Derivate verwendet werden könnte (Abbildung 7.5).

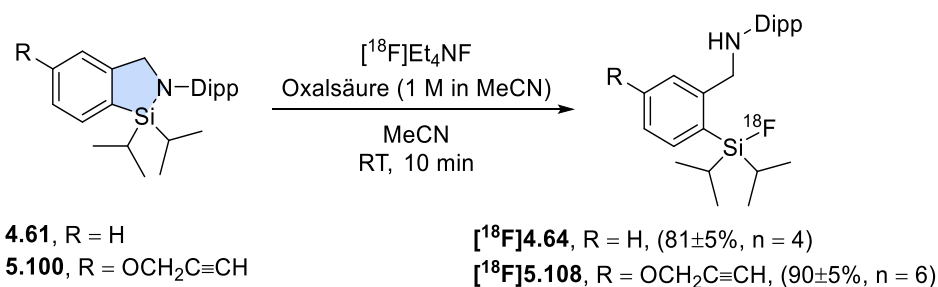


Abbildung 7.5: Strukturformeln der ersten funktionalisierten *CycloSiFAlin*-Verbindungen als Markierungsvorläufer.

Die Verbindungen besitzen durch das ladungstragende Stickstoffatom eine verbesserte Löslichkeit in wässrigen Medien und könnten *CycloSiFA*-Derivate der zweiten Generation darstellen. Sie sollten sich demnach noch besser für weitere Funktionalisierungen an Proteinen oder Peptiden eignen als die ersten *CycloSiFA*-Verbindungen ohne kationische *Spacer*.

Kapitel 6 – Studien zur Radiomarkierung von *CycloSiFA*-Verbindungen

Im abschließenden Synthesekapitel wurde die Anwendbarkeit zweier *CycloSiFA*-Derivate in der Radiomarkierung mit ¹⁸F-Quellen von Kooperationspartnern getestet. Dabei sollte das zugrundeliegende Konzept der Ringöffnung unter Realbedingungen überprüft und ein robustes Markierungsverfahren entwickelt werden. Es konnten nach intensiven *Screenings* die optimierten Reaktionsbedingungen erhalten werden, die eine reproduzierbare Synthese der *Radiotracer* nach nur zehn Minuten Reaktionszeit ermöglichen (Schema 7.6).



Schema 7.6: Optimierte Reaktionsbedingungen für die Radiomarkierung von *CycloSiFA*-Derivaten durch Ringöffnung des 1,2-Azasilol-Strukturmotivs.

Im 25 nmol-Maßstab konnten radiochemische Umsätze von 81–90±5% erhalten werden. Da die Markierungen unter einphasigen Bedingungen möglich waren, könnte zukünftig eine Automatisierung des *Labelings* erfolgen. Die erste Isolierung des [¹⁸F]SiFA-Alkins [**5.108**] mittels Radio-HPLC ergab eine radiochemische Ausbeute (RCY) von 59%, die durch weitere Methodenoptimierung vielleicht noch erhöht werden könnte.

Für die erste getestete Synthese von mit *CycloSiFA*-Bausteinen derivatisierten Peptiden wurde ein Azid-modifiziertes TATE verwendet, das mit dem *CycloSiFA*-Alkin **5.100** in einer CuAAC-Reaktion umgesetzt wurde. Hier stellte sich die Reinigung des Reaktionsprodukts **6.2** als nicht trivial dar und bedarf ebenfalls weiterer Optimierung.

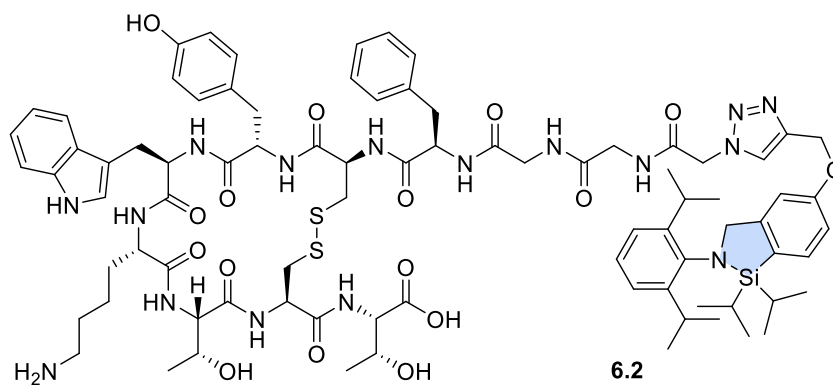


Abbildung 7.6: Strukturformel eines *CycloSiFA*-funktionalisierten TATE-Peptids **6.2**.

Zusammenfassend konnte ein neuartiges Markierungssystem für die ¹⁸F-Fluorierung der neu entwickelten *CycloSiFA*-Derivate gefunden werden, das ergänzend oder alternativ zum Isotopenaustausch mit klassischen SiFA-Verbindungen im Rahmen der Positronen-Emissions-Tomographie angewendet werden könnte.

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Mawick, Matthias

Name, Vorname
(Surname, first name)

166634

Matrikel-Nr.
(Enrolment number)

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

Dortmund,

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Titel der Dissertation:
(Title of the thesis):

Entwicklung und Synthese neuartiger Silicium-basierter Fluorid-Akzeptoren für
Anwendungen als Radiotracer in der Positronen-Emissions-Tomographie

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*

*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

Dortmund,

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)