

Technische Universität Dortmund

**Funktionalisierung und Weiterentwicklung
cyclischer Silicium-basierter Fluorid-
Akzeptoren für die Anwendung in der
Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

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. Jens Bittermann

aus Kamen

Dortmund, 2025

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2022 bis September 2025 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herrn PROF. NORBERT KRAUSE erstellt.

Erstgutachter: PROF. DR. NORBERT KRAUSE

Zweitgutachter: PROF. DR. KLAUS JURKSCHAT

Eingereicht am

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst bei Herrn PROF. DR. NORBERT KRAUSE für das sehr interessante und anwendungsbezogene Thema dieser Promotion bedanken. Vielen Dank auch für das entgegengebrachte Vertrauen, was eine freie Bearbeitung dieses Themas zuließ. Außerdem möchte ich mich für die Ermöglichung der vielen Konferenzteilnahmen bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn PROF. DR. KLAUS JURKSCHAT für die Übernahme des Zweitgutachtens und dem großen Interesse am Thema dieser Dissertation bedanken.

Großer Dank geht auch an MATTIAS MAWICK, der mich während meiner Masterarbeit mit dem Thema vertraut machte und auf dessen Arbeit große Teile dieser Dissertation aufbauen.

Weiterer Dank gilt auch den Kooperationspartnern dieses Themas, Herrn PROF. DR. RALF SCHIRRMACHER, CAROLIN JAWORSKI und SOPHIE PFLUGFELDER von der *University of Alberta*. Vielen Dank für das entgegengebrachte Vertrauen bei der Synthese der benötigten Verbindungen und den wissenschaftlichen Austausch rund um das Thema.

Danke auch an die Mitarbeiter der NMR-Abteilung unter der Leitung von Herrn PROF. DR. WOLF HILLER für die Vielzahl an Messungen. Für die Aufnahme der Massenspektren bedanke ich mich bei EVA SNDBOTHE und LENA HAFNER aus dem Zentrum für Massenspektrometrie unter der Leitung von DR. SEBASTIAN ZÜHLKE. Weiterer Dank gilt auch DAVID MROB für das Messen und Verfeinern der aufgenommenen Kristallstruktur.

Weiterer Dank geht auch an HEIDI AUER, DR.ALEXANDRA BEHLER, ANDREA BOKELMANN, CHRISTOPHER HAMELMANN, ANDREAS HAMMER, KERSTIN-HAMMERSCHMIDT-ABMANN, DR. LJUBA IOVKOVA, SILVIA LESSING, DR. DAVID TYMANN, KIM-ALEXANDER VOGT und KATJA WEBER für die Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten.

Danke auch an meine Studenten, TRISTAN MAIRATH, PENCHENG XIONG, FURKAN YILMAZ und GLIKERIA ZIAGKA sowie meinem Auszubildenden MAURICE WESOTY für die vielen präparativen Beiträge zu dieser Arbeit.

Für die angenehme Arbeitsatmosphäre danke ich allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises KRAUSE: DR. MONIKA BALLMANN, CHRISTIAN BÖHM, DR. NICHOLAS-JANKOWSKI, BUSRA KARKA, MATTHIAS MAWICK,

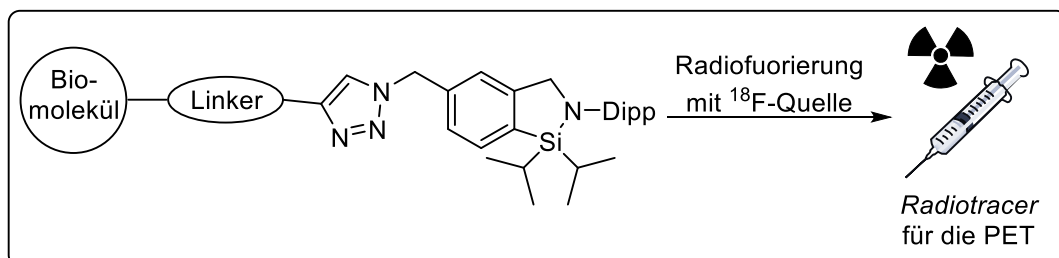
DR. LAURA SASSENSCHEIDT und DR. INDRE VERSINSKAITE. Den Korrekturlesern DR. LAURA SASSENSCHEIDT UND BUSRA KARKA danke ich zusätzlich für die detaillierte Arbeit.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Freunden für die tolle Zeit, Motivation und Abwechslung außerhalb des Studiums und bei meiner Familie für die pausenlose Unterstützung und Motivation bedanken.

Kurzfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gehört zu den wichtigsten nicht invasiven Bildgebungsverfahren der modernen Nuklearmedizin. Sie findet Anwendung in der Diagnostik, Behandlung und Wirkstoffentwicklung und bietet Möglichkeiten zur morphologischen und funktionellen Darstellung von Gewebe. Für die Anwendung werden Radiopharmazeutika benötigt, die den Patienten intravenös verabreicht werden. Sie enthalten einen radioaktiven *Tracer* der durch seinen Zerfall innerhalb des Gewebes die Aufnahme der PET-Bilder ermöglicht. Unter den verschiedenen *Radiotracer* sind die Silicium-basierten Fluorid-Akzeptoren (SiFAs) eine neue Verbindungsklasse, welche durch Isotopenaustauschreaktionen radioaktiv markiert werden können. Innerhalb der SiFA-Verbindungen wurden vor kurzem neuartige *CycloSiFA*-Verbindungen entwickelt, welche das Gebiet aktueller Forschungen bilden. Diese enthalten eine Si-N-Bindung und lassen sich unter Ringöffnung markieren, wobei das Gleichgewicht des Isotopenaustauschs umgangen wird.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung der *CycloSiFA*-Verbindungen. Im Fokus liegt insbesondere die Funktionalisierung der benzylichen Derivate, da diese ein größeres Potential zur einfachen Modifikation mit funktionellen Gruppen haben. Dabei gelang sowohl die Optimierung der Syntheseroute, als auch die Darstellung von 13 neuen benzylichen *CycloSiFA*-Derivaten. Abseits der Funktionalisierung gelang auch ein Einbau polarer Gruppen in die Moleküle, um die nachteilige Lipophilie der *CycloSiFAs* herabzusetzen. Anschließend konnten *CycloSiFA*-Konjugate mit einem Vorläufer eines biologisch aktiven Moleküls entwickelt und mittels Kupfer-katalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition synthetisiert werden.

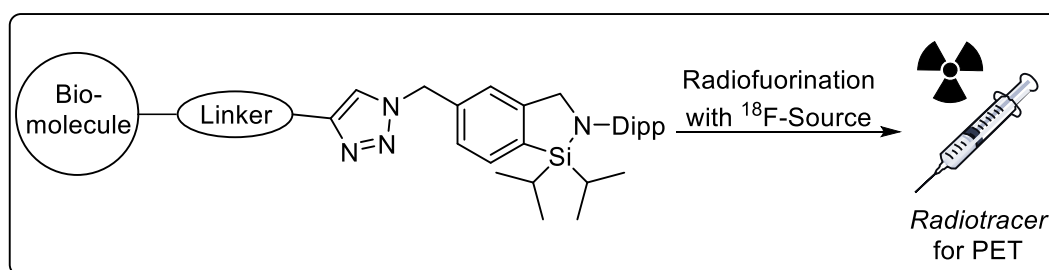


Darüber hinaus wurde eine mögliche Darstellung von sechsgliedrigen *CycloSiFA*-Verbindungen untersucht. Dabei wurde versucht, die Syntheseroute der fünfgliedrigen Derivate beizubehalten. Abseits der cyclischen Verbindungen konnte außerdem die Synthese der ersten zwitterionischen SiFA-Verbindung realisiert werden, welche die Hydrophilie deutlich erhöht und so Zugang zu neuen Radiotracer bieten sollte.

Abstract

Positron emission tomography (PET) is one of the most important non-invasive imaging techniques in modern nuclear medicine. Applications can be found in diagnostics, treatment, and drug development and offer possibilities for morphological and functional imaging of tissue. For application radiopharmaceuticals are required, which are administered intravenously to patients. These contain a radioactive tracer which, through its decay within the tissue, enables PET images to be taken. Among the various radiotracers, silicon-based fluoride acceptors (SiFAs) are a new class of compounds that can be radioactively labeled through isotope exchange reactions. Within the SiFA-compounds, novel *CycloSiFA*-compounds have recently been developed, which are the subject of current research. *CycloSiFAs* contain a Si-N bond and can be labelled by ring opening, bypassing the equilibrium of isotope exchange.

The focus of this work is the further development of *CycloSiFA*-compounds. The central point is particularly on the functionalization of benzylic derivatives, as these have greater potential for easy modification with functional groups. In addition to optimizing the synthesis route, 13 new benzylic *CycloSiFA*-derivatives were successfully synthesized. Along with the functionalization, polar groups were also successfully incorporated into the molecules to reduce the undesirable lipophilicity of the compounds. Subsequently, *CycloSiFA*-conjugates with a precursor of a biologically active molecule were developed and synthesized via copper-catalysed azide-alkyne-cycloaddition.



In addition, a possible synthesis of six-membered *CycloSiFA*-compounds was investigated. In doing so, an attempt was made to maintain the synthesis route of the five-membered derivatives. Apart from the cyclic compounds, the synthesis of the first zwitterionic SiFA-compound was also realized, which significantly increases hydrophilicity and should provide access to new radiotracers.

Erläuterungen

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

%	Prozent	Ac	Acetyl
°	Grad	Alox	Aluminiumoxid
°C	Grad Celsius	A_m	molare Aktivität
¹⁸F-DCFPyL	(((S)-1-carboxy-5-(6-(fluoro- ¹⁸ F)nicotinamido)pentyl)carbamoyl)-L-glutaminsäure	APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionization</i>
[¹⁸F]-5-FU	5-(fluoro- ¹⁸ F)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dion	aq.	wässrig (<i>aqua</i>)
[¹⁸F]-50-FDA	(2R,3S,4R,5S)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((fluoro- ¹⁸ F)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diol	Äq.	Äquivalente
[¹⁸F]FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-2-desoxy-D-glucose	AZT	Azidothymidin (1-[(2R,4S,5S)-4-Azido-5-hydroxymethyl-oxolan-2-yl]-5-methyl-pyrimidin-2,4-dion
[¹⁸F]FP-CIT	methyl (1R,2S,3S,5S)-8-(3-(fluoro- ¹⁸ F)propyl)-3-(4-iodophenyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate	BBBPY	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
[¹⁸F]FPyMe	1-(3-(2-[¹⁸ F]Fluoropyridin-3-yloxy)propyl)pyrrol-2,5-dion	Bn	Benzyl
[¹⁸F]MPPF	4-(fluoro- ¹⁸ F)-N-(2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide	Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	BS2	<i>Bacillus subtilis</i>
AIBN	(E)-2,2'-(diazene-1,2-diyl)bis(2-methylpropanenitrile)	Bu	Butyl
		CAL-A	<i>Candida antarctica</i>
		cm	Zentimeter
		COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
		Cp*	1,2,3,4,5-Pentamethyl-cyclopentadienyl
		CT	Computertomographie
		CuAAC	kupferkatalysierte Azid-Akin-cycloaddition

d	Tag oder Dublett (bei NMRs) oder deuteriert (bei Lösungsmitteln)	ESI	Elektrosprayionisation
		Et	Ethyl
D	rechtsdrehend (dex-, dextro-)	Fmoc	Fluorenyl methoxycarbonyl
Δ	Heizen (in Schemata)	FT	FOURIER-Transformation
δ	chemische Verschiebung	g	Gramm
DAD	Diodenarray-Detektor	ges.	gesättigt
DBPO	Dibenzoylperoxid	Glu	Glutaminsäure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	h	Stunde
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexyl carbodiimid	HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>	HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
DIPEA	Diisopropylethylamin	HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	HRMS	<i>high-resolution mass spectrometry</i>
Dipp	2,6-Diisopropylphenyl	HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
DMAE	<i>N,N</i> -Dimethylethanolamin	Hz	Hertz
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	i	Iso- (Präfix, in Schemata)
DMP	DESS-MARTIN-Preiodinan	IBX	2-Iodoxybenzoesäure (1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on-1-oxid)
DOTA	2-[4,7,10-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl]essigsäure	IE	Isotopenaustausch
E	Energie oder „entgegen“	INEPT	<i>intensive nuclear enhancement by polarization transfer</i>
e^-	Elektron	IR	Infrarot
e^+	Positron	nJ	Kopplungskonstante über <i>n</i> Bindungen
EDCI	3-(Ethyliminomethylidenamino)- <i>N,N</i> -dimethylpropan-1-amin		

K2.2.2.	<i>Kryptofix</i> [®] 2.2.2. (4,7,13,16 21,24-Hexa-1,10-diaza- Bicyclo[8.8.8]-hexacosan	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin
		NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
keV	Kiloelektronenvolt	<i>o</i>	<i>ortho</i> - (Präfix)
konz.	Konzentriert	<i>p</i>	Proton oder <i>para</i> - (Präfix)
L	Liter	<i>p</i>-NPC	4-Nitrophenyl Chloroformat
L	linksdrehend (<i>lev</i> -, <i>levo</i> -)	PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
λ	Wellenlänge	PCC	Pyridiniumchlorochromat (COREY-Reagenz)
LiHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amid	PEG	Polyethylenglycol
Lys	Lysin	PET	Positronen-Emissions- Tomographie
M	molar oder Molekülmasse	Ph	Phenyl
m	Milli- (Präfix) oder Multiplett (bei NMRs)	pH	Potenzial des Wasserstoffs (<i>pondus hydrogenii</i>)
μ	Mikro- (Präfix)	ppm	<i>parts per million</i>
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis	Pr	Propyl
Me	Methyl	PSMA	Prostata spezifisches Membran Antigen
MHz	Megahertz	py	Pyridin
MRT	Magnetresonanztomographie	q	Quartett (bei NMRs)
Ms	Methansulfonyl (Mesyl)	QTOF	<i>Quadrupole Time-of- Flight</i>
n	Anzahl der Wiederholungs- einheiten oder Anzahl der Versuche	quant.	quantitativ
<i>n</i>	Neutron oder normal- (Präfix)	quin	Quintett (bei NMRs)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	RP	<i>reversed phase</i>
NET	Neuroendokriner Tumor	RT	Raumtemperatur
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid		
NMI	<i>N</i> -Methylimidazol (1- Methyl-1 <i>H</i> -imidazol)		

RuAAC	rutheniumkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition	tert	<i>tertiär-</i> (Präfix)
s	Singulett (bei NMRs)	TFA	Trifluoressigsäure
sept	Septett (bei NMRs)	THF	Tetrahydrofuran
SiFA	Silicium-basierter Fluorid-Akzeptor	Thr	Threonin
S_N2	Nucleophile Substitution 2. Ordnung	TMS	Trimethylsilyl
SpAAC	<i>strain-promoted</i>	TOC	[Tyr ³]-Ocretid
SPE	<i>solid phase extraction</i>	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumper-ruthenat
SPECT	<i>single photon emission computed Tomography</i>	Tyr	Tyrosin
SSTR	Somatostatin-Rezeptor	UV	Ultraviolett
SUV	<i>standardized uptake value</i>	V	Volumen
t	Triplett (bei NMRs)	ν	Wellenzahl
t	<i>tert-</i> (Präfix)	ν_e	Elektron-Neutrino
t_{1/2}	(hydrolytische) Halbwertszeit	vgl.	vergleiche
TATE	[Tyr ³ ,Thr ⁸]-Ocretid	Z	„zusammen“
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid		
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl		
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethyl piperidin-1-yl)oxyl		

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 – Einleitung	1
1.1 Die molekulare Bildgebung und das Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie	2
1.2 Das ^{18}F -Isotop in der Radiopharmazeutischen Chemie	7
1.3 ^{18}F -Markierungsmethoden von Siliciumverbindungen	14
1.4 Bisheriger Kenntnisstand zu neuartigen <i>CycloSiFA</i> -Verbindungen.....	20
Kapitel 2 – Synthese funktionalisierter Derivate benzylicher <i>CycloSiFA</i>- Verbindungen	25
2.1 Motivation und Zielsetzung	26
2.2 Ergebnisse und Diskussion.....	29
2.3 Zusammenfassung und Ausblick	63
1.5 Experimenteller Teil.....	67
Kapitel 3 – Untersuchungen zur Peptidkonjugation mit <i>CycloSiFA</i>-Verbindungen ..	107
2.1 Motivation und Zielsetzung	108
2.2 Ergebnisse und Diskussion.....	113
2.3 Zusammenfassung und Ausblick	137
1.5 Experimenteller Teil.....	141
Kapitel 4 – Versuche zur Darstellung sechsgliedriger 1,2-Azasilin-Verbindungen.....	175
2.1 Motivation und Zielsetzung	176
2.2 Ergebnisse und Diskussion.....	178
2.3 Zusammenfassung und Ausblick	188
1.5 Experimenteller Teil.....	191

Kapitel 5 – Synthese einer neuartigen zwitterionischen SiFA-Verbindung	204
2.1 Motivation und Zielsetzung	205
2.2 Ergebnisse und Diskussion.....	207
2.3 Zusammenfassung und Ausblick	215
1.5 Experimenteller Teil.....	217
Kapitel 6 – Resümee.....	226

Kapitel 1 – Einleitung

1.1 Die molekulare Bildgebung und das Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie

Die molekulare Bildgebung ist von sehr hoher medizinischer Wichtigkeit. Sie ermöglicht die Visualisierung, Charakterisierung und Messung biologischer Prozesse auf molekularer Ebene in Menschen und anderen lebenden Organismen.^[1] Dadurch liefert sie große Beiträge in Bereichen der Diagnostik, Behandlung und Wirkstoffentwicklung.^[2] Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Techniken zur molekularen Bildgebung entwickelt.^[3] Darunter fallen zum Beispiel Strahlungs-, Optische-, Kernspinresonanz-, oder Ultraschalltechniken. Ein Großteil der an Patienten durchgeführten Untersuchungen wird heutzutage mittels Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) durchgeführt.^[3,4]

Bei der Magnetresonanztomographie können sowohl morphologische als auch funktionelle Informationen über die untersuchten Körperregionen gewonnen werden.^[5] Nach den Prinzipien der Kernspinresonanz (NMR, *nuclear magnetic resonance*) wird die unterschiedliche Protonendichte in verschiedenen Bereichen des Körpers visualisiert. Dabei können zusätzlich auch Kontrastmittel zur Erhöhung der diagnostischen Informationen eingesetzt werden. Diese können eine direkte Veränderung der Protonendichte bewirken oder indirekt eine Veränderung der T1- oder T2-Relaxationszeit herbeiführen. Die ältesten und am häufigsten verwendeten Kontrastmittel gehören zur Gruppe der Gadolinium(III)-Komplexe.^[6,7] Abbildung 1.1 zeigt einige der aktuell vermarkteten, Gadolinium(III)-basierten MRT-Kontrastmittel.^[8]

^[1] D. A. Mankoff, *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 18N-21N.

^[2] R. Hargreaves, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **2008**, *83*, 349-353.

^[3] M. A. Pysz, S.S. Gambhir, J.K. Willman, *Clinical Radiology* **2010**, *65*, 500-516.

^[4] R. Weissleder, M. J. Pittet, *Nature* **2008**, *452*, 580-589.

^[5] M. Rudin, R. Weissleder, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 123-131.

^[6] D. Weißhaupt, V. D. Köchli, B. Marincek, *Wie funktioniert MRI? – Eine Einführung in die Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2014**.

^[7] V. P. B. Grover, J. M. Tognarelli, M. M.E. Crossey, I. J. Cox, S. D. Taylor-Robinson, M. J. W. McPhail, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* **2015**, *5*, 246-255.

^[8] Y. Cao, L. Xu, Y. Kuang, D. Xiong, R. Pei, *J. Mater. Chem. B.* **2017**, *5*, 3431-3461.

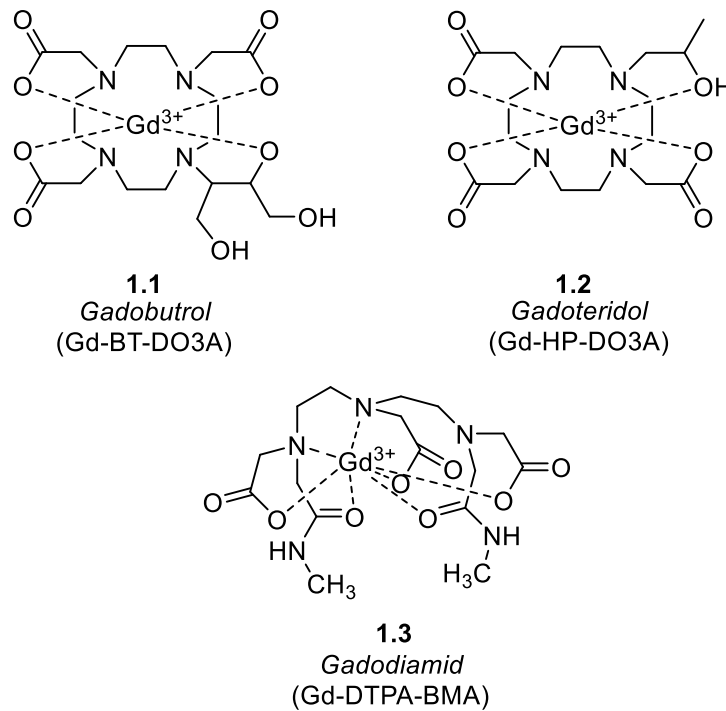


Abbildung 1.1: Strukturformeln einiger Gadolinium(III)-basierter MRT-Kontrastmittel.^[8]

Die Computertomographie stellt eine besondere Form der Röntgenuntersuchung dar, die den untersuchten Organismus in einzelnen Schichten abbildet. Basierend auf der unterschiedlich starken Abschwächung der Röntgenstrahlung durch die Strukturen innerhalb des Körpers, können so Querschnittsbilder erzeugt werden, um eine morphologische Darstellung der untersuchten Körperregionen zu erhalten.^[9]

Bei der nuclearmedizinischen Bildgebung werden dem Körper radioaktive, kontrastmittelartige Verbindungen verabreicht und ihre Verteilung und Kinetik kann anschließend durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Einzelphotonen-Emissions-Spektroskopie (SPECT) gemessen werden. Aufgrund der unbegrenzten Eindringtiefe der Strahlung ermöglicht diese Methode die Bildgebung im gesamten Körper.^[10] Erste klinische Anwendungen der PET werden bereits seit den 1970er Jahren durchgeführt.^[11]

^[9] T. M. Buzug, *Einführung in die Computertomographie – Mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2004.

^[10] H. Saji, *Biol. Pharm. Bull.* **2017**, 40, 1605-1615.

^[11] M. M. Ter-Pogossian, *Seminars in Nuclear Medicine* **1992**, 22, 140-149.

Insbesondere bei der Erkennung von Krebszellen, kardiovaskulären Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, sowie bei der Abgrenzung betroffener Hirnareale bei Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen kommt die PET zur Anwendung.^[12] Eine schematische Darstellung des Prinzips der Positronen-Emissions-Tomographie wird in Abbildung 1.2 gezeigt.^[12,13,14]

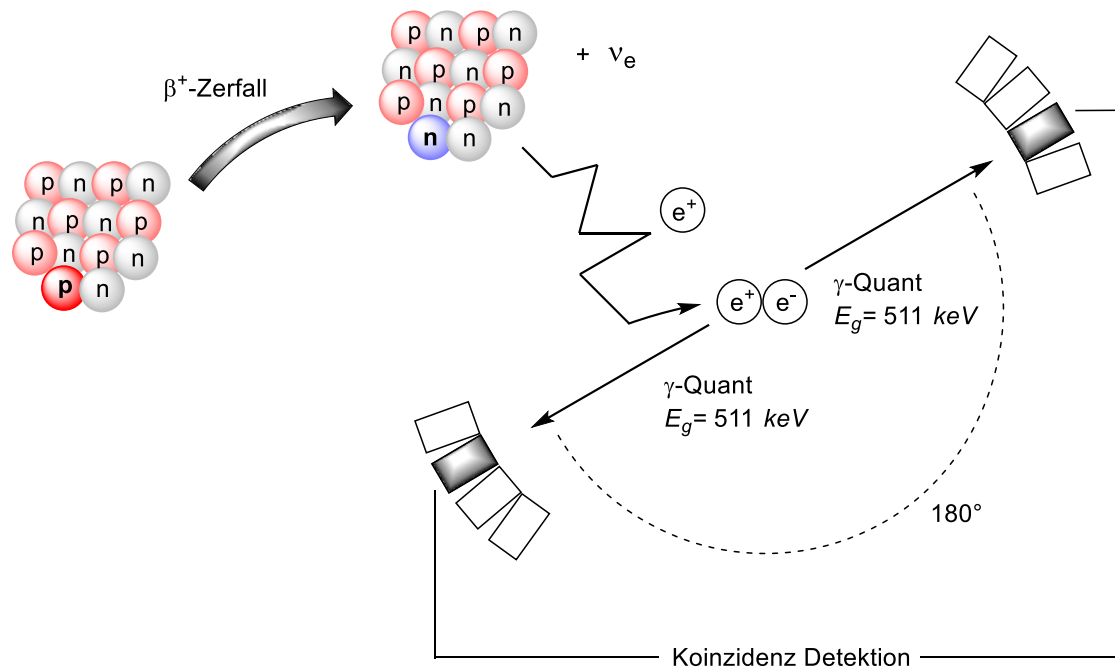


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung des Prinzips der Positronen-Emissions-Tomographie (p = Proton, n = Neutron, ν_e = Elektron-Neutrino, e^+ = Positron, e^- = Elektron).^[12,13,14]

Die in der PET verwendeten Kontrastmittel bestehen aus sogenannten *Radiotracer* und werden nur in einer physiologisch unwirksamen Dosierung eingesetzt, sodass sich die biologischen Prozesse ohne Einschränkung untersuchen lassen.^[15] Ihr wesentlicher Bestandteil sind Radionuklide, die spontan unter Emission eines Positrons zerfallen (β^+ -Strahlung). Die Positronen entstehen aufgrund der Ladungserhaltung durch die Umwandlung eines Protons aus dem Atomkern des Radionuklids in ein Neutron und ein Elektron-Neutrino. Nach der Emission des Positrons legt es innerhalb des Gewebes eine bestimmte Distanz zurück. Die Weglänge dieser Distanz hängt von der β^+ -Energie des eingesetzten Radionuklids ab. Nach der Abgabe sämtlicher Bewegungsenergie bildet das Positron ein Wasserstoff-artiges System mit einem Elektron aus dem umliegenden Gewebe. Dieses System wird auch als Positronium bezeichnet. Es ist nicht stabil und zerfällt spontan unter der Emission von zwei entgegengerichteten

^[12] C. Wängler, A. Kostikov, J. Zhu, J. Chin, B. Wängler, R. Schirmacher, *Appl. Sci.* **2012**, 2, 277-302.

^[13] J. J. Vaquero, P. Kinahan, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2015**, 17, 385-414.

^[14] S. Sikandar, *Computed-Tomography (CT) Scan*, IntechOpen, **2022**.

^[15] Z. Li, P. S. Conti, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2010**, 62, 1031-1051.

γ -Quanten mit einer Energie von 511 keV. Dieser Vorgang wird auch als Annihilation bezeichnet.^[12-15] Die Messung der Strahlung geschieht außerhalb des Körpers mittels Koinzidenz-Detektoren. Diese sind ringförmig angeordnet, wodurch die zeitliche und räumliche Verteilung der Zerfallsereignisse ermittelt werden, und anschließend durch computergestützte Berechnungen ein dreidimensionales Schnittbild erhalten werden kann.^[12-15]

Es ist heutzutage üblich, die PET als funktionelles Bildgebungsverfahren mit anderen, morphologischen Bildgebungsverfahren zu kombinieren. Durch die Kombination mit der CT ist es beispielsweise möglich, Tumore besser vom umliegenden Gewebe abzugrenzen und einzuordnen.^[13] Ein Vergleich beider Verfahren ist in Abbildung 1.3 dargestellt.

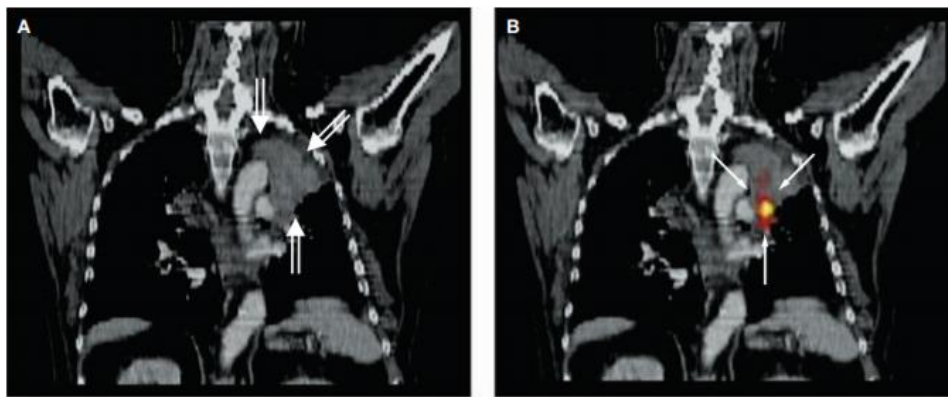


Abbildung 1.3: Vergleich einer CT-Aufnahme (A) mit einer Kombination aus von PET/CT (B) bei einem Patienten mit Lungentumor in der linken Hilar-Region.^[16]

Im Vergleich zur SPECT, in der ebenfalls mit *Radiotracer* gearbeitet wird, können mit der PET deutlich bessere Auflösungen erzielt werden, außerdem erlaubt sie eine Quantifizierung der Ergebnisse. Die Detektoren der SPECT sind nur auf einer Seite angebracht, wodurch keine gleichzeitige Detektion beider Photonen möglich ist. Daher müssen die einfallenden Photonen zunächst durch einen Kollimator parallel ausgerichtet werden, um eine räumliche Verteilung wiedergeben zu können. Dadurch werden allerdings ca. 99.99% der einfallenden Strahlung ausgeblendet, was zur Folge hat, dass für eine gleichbleibende Bildqualität größere Mengen der *Radiotracer* verabreicht werden müssen.^[17]

^[16] W. A. Weber, A. L. Grosu, J. Czernin, *Nature Clinical Practice Oncology* **2008**, 5, 160-170.

^[17] B. J. Krause, A. Buck, M. Schwaiger, *Nuclearmedizinische Onkologie*, Ecomed-Medizin, Landsberg, **2007**.

Die Entwicklung der *Radiotracer* für die PET geschieht in einzelnen Schritten. Zunächst muss ein Ziel identifiziert werden, an welches der *Radiotracer* später binden soll. Typische Ziele dafür sind Enzyme, Transportmoleküle, Rezeptoren oder andere biologisch aktive Moleküle mit hoher Bindungsaffinität.^[18,19] Nach der Identifikation des Ziels erfolgt die Auswahl eines passenden Liganden. Dies kann entweder durch rationales Design basierend auf der Struktur des Zieles geschehen oder durch Hochdurchsatz-Screening mittels Datenbanken vieler verschiedener Komponenten. Es ist aber auch eine Kombination beider Varianten möglich. Die ausgewählten Komponenten können anschließend derivatisiert werden, um Regionen zu identifizieren, welche zur Bindungsaffinität an das Ziel beitragen. Weiterhin kann dadurch auch die Zugänglichkeit zur Isotopenmarkierung mit den Radionukliden verbessert werden.^[20] Die Auswahl für die in der PET verwendeten Radionuklide ist im Wesentlichen abhängig von der Halbwertszeit $t_{1/2}$. Aber auch die physikalischen und chemischen Eigenschaften, sowie die Zugänglichkeit spielen dabei eine Rolle. Tabelle 1.1 zeigt die am häufigsten verwendeten Radionuklide sowie deren Halbwertszeit $t_{1/2}$ und maximale β^+ -Energien $E_{max}(\beta^+)$.^[18]

Tabelle 1.1: Häufig verwendete Radionuklide in der PET mit Halbwertszeiten und maximalen β^+ -Energien^[18].

Radionuklid	$t_{1/2}$	$E_{max}(\beta^+)$ [keV]
¹⁵ O	2.03 min	1732
¹³ N	9.97 min	1198
¹¹ C	20 min	960
⁶⁸ Ga	68 min	1899
¹⁸ F	109.8 min	634
⁶⁴ Cu	12.7 h	653
⁸⁹ Zr	78.4 h	897
¹²⁴ I	4.17 d	2138

Alle gezeigten Isotope, mit Ausnahme von ⁶⁸Ga werden in Cyclotronen synthetisiert, müssen anschließend zum Einsatzort transportiert und durch *Radiolabeling* an einen Liganden gebunden werden. Aus diesem Grund sind Isotope mit höherer Halbwertszeit eher für den Einsatz in der PET geeignet.^[18]

^[18] K. Serdons, A. Verbruggen, G. M. Bormans, *Methods* **2009**, *48*, 104-111.

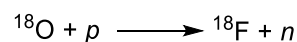
^[19] M. Bauwens, F. M. Mottaghy, J. Bucnerius, *Curr. Cardiol. Rep.* **2015**, *17*, 67.

^[20] E. Maréchal, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **2008**, *11*, 583-586.

1.2 Das ^{18}F -Isotop in der radiopharmazeutischen Chemie

Das in der PET am häufigsten verwendete Radionuklid ist das ^{18}F -Isotop. Mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten bietet sich eine Verwendung dieses Radionuklids besonders an, da die Strahlenbelastung für die Patienten möglichst gering gehalten wird. Gleichzeitig ist durch die niedrige β^+ -Energie von 634 keV die Distanz der von den Positronen im Gewebe zurückgelegte Wegstrecke geringer, was zu einer gesteigerten Auflösung der PET-Bilder im Vergleich zu anderen Radionukliden führt. Langlebigere Isotope wie ^{124}I werden verwendet wenn langsame Stoffwechselprozesse beobachtet werden sollen, bei denen sich vor der Aufnahme ein Gleichgewicht über einen längeren Zeitraum im Körper einstellen muss oder um das Signal-Rausch Verhältnis zu verbessern.^[18,21]

Die Erzeugung der ^{18}F -Isotope wird für gewöhnlich über den $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Prozess durchgeführt. Dabei wird ^{18}O -angereichertes Wasser mit Protonen beschossen (Schema 1.1).^[22]



Schema 1.1: Synthese des ^{18}F -Isotops über den $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Prozess.^[22]

Die so erzeugten [^{18}F]Fluoride müssen anschließend aus der wässrigen Reaktionslösung extrahiert werden. Ein direktes *Labeling* von Biomolekülen ist in der Regel nicht üblich. Eine verbreitete Extraktionsmethode besteht aus dem Abscheiden des [^{18}F]Fluorids an Ionentauschern, gefolgt von anschließender Elution mit einer Kaliumcarbonat-Lösung in einem Acetonitril/Wasser Gemisch. Zusätzlich kann die Nucleophilie des Fluorids erhöht werden, indem ein Phasentransferreagenz wie beispielsweise *Kryptofix*[®] 2.2.2 (K_{222}) zugesetzt und das Wasser entfernt wird. Durch die Komplexierung der Kalium-Ionen durch K_{222} liegt das [^{18}F]Fluorid in polaren, aprotischen Lösungsmitteln als starkes Nucleophil vor.^[15,23]

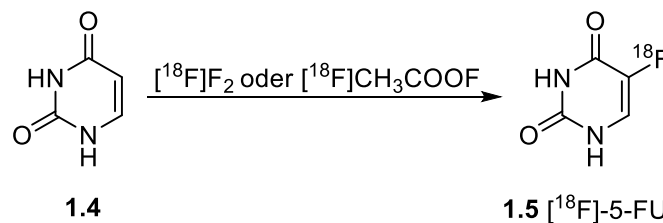
^[21] M. R. Kilbourn, P. J. Scott, *Handbook of Radiopharmaceuticals*, Wiley-Blackwell-Verlag, 2021.

^[22] E. Hess, S. Takács, B. Scholten, F. Tárkányi, H. H. Coenen, S. M. Qaim, *Radiochim. Acta* **2001**, 89, 357-362.

^[23] D. W. Kim, D. Ahn, Y. 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.

Für die Synthese von *Radiotracer*n ist es nun nötig, das [^{18}F]Fluorid in biologisch aktive Moleküle einzubringen. Da das Fluoratom mit 135 pm einen ähnlichen VAN-DER-WAALS-Radius wie ein Wasserstoffatom (120 pm) besitzt, wird es häufig stellvertretend an denselben Positionen eingebaut.^[24] Für die Einführung direkter C– ^{18}F -Bindungen gibt es im Allgemeinen drei verschiedene Möglichkeiten: die elektrophile oder nucleophile Fluorierung oder die Fluorierung über prosthetische Gruppen. Im Falle der *Radiotracer* kann dies auch nur am Ende der Synthese passieren (*Late-Stage-Fluorierung*), da aufgrund der Instabilität des [^{18}F]Fluorids die Radiomarkierung schnell ablaufen muss.^[15]

Die elektrophile Fluorierung eignet sich gut für die direkte Markierung elektronenreicher Verbindungen. Das für diese Reaktion am häufigsten eingesetzte Reagenz ist [^{18}F]Fluor. Aufgrund der hohen Reaktivität des Fluors müssen die Reaktionen entweder durch tiefe Temperaturen oder durch starke Verdünnung in gegen Fluor inerten Lösemitteln kontrolliert werden.^[15] Eine andere Lösung besteht aus der Umwandlung in eine weniger reaktive Form wie Acetylhypofluorid [^{18}F]CH₃COOF. Schema 1.2 zeigt die Fluorierung des *Radiotracer*s ^{18}F -5-Fluorouracil **1.5**, welches bei der Untersuchung verschiedenster Krebsarten verwendet wird.^[25,26]



Schema 1.2: Elektrophile Fluorierung zur Synthese von [^{18}F]-5-FU **1.5**.^[15,25]

Acetylhypofluorid kam früher auch bei der Synthese des mit Abstand am häufigsten in der PET verwendeten *Radiotracer*s [^{18}F]FDG **1.7** zum Einsatz. Dieses Zuckerderivat ist ein Mimetikum der D-Glucose, welches vom Körper auf die gleiche Weise aufgenommen, aber anders verstoffwechselt wird und sich so in bestimmten Körperregionen anreichert. Aufgrund der ausgeprägten Aktivität von Krebszellen und dem daraus resultierenden erhöhten Glucoseverbrauch lassen sich die betroffenen Bereiche in PET-Aufnahmen von gesunden Zellen abgrenzen.^[15,27]

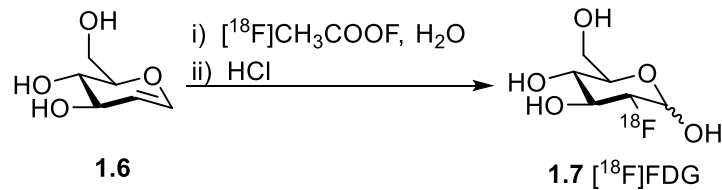
^[24] D. O'Hagan, H. S. Rzepa, *Chem. Commun.* **1997**, 645-652.

^[25] G. W. M. Visser, G. C. M. Gorree, B. J. M. Braakhuis, J. D. M. Herscheid, *Eur. J. Nucl. Med.* **1989**, *15*, 225-229.

^[26] M. H. Zissen, P. Kunz, M. Subbarayan, F. T. Chin, P. S. Conti, G. A. Fisher, A. Quon, *Nucl. Med. Commun.* **2011**, *32*, 343-347.

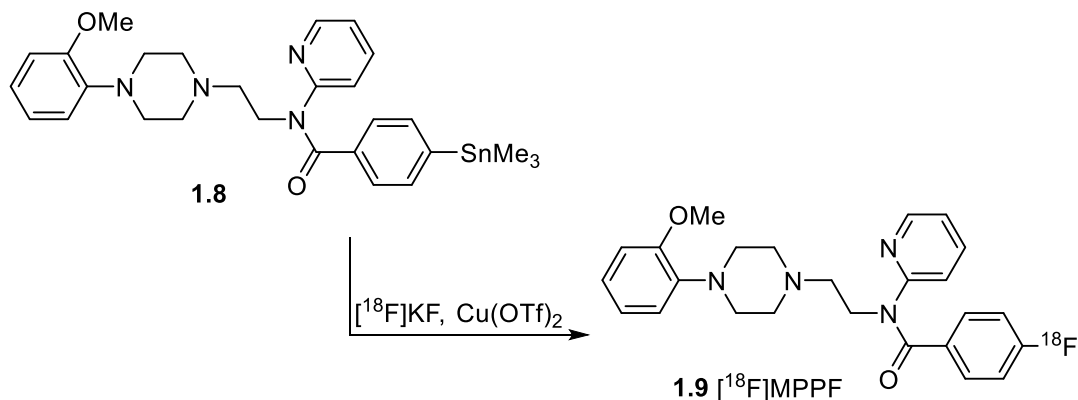
^[27] E. Croteau, J. M. Renaud, M. A. Richard, T. D. Ruddy, F. Bénard, R. A. deKemp, *Biomarkers in Cancer* **2016**, *8*, 61-69.

In Schema 1.3 ist eine Synthese von [^{18}F]FDG **1.7** mit Acetylhypofluorid unter elektrophilen Bedingungen dargestellt.^[15,28]



Schema 1.3: Synthese von [^{18}F]FDG **1.7** mittels elektrophiler Fluorierung.^[15]

Ein großes Problem der elektrophilen Fluorierung besteht in der geringen Regioselektivität beispielsweise während Additionsreaktionen an Doppelbindungen. Um dieses Problem zu umgehen, werden Demetallierungsreaktionen verwendet, bei denen zunächst organometallische Intermediate synthetisiert und diese anschließend mit einem Fluorierungsreagenz umgesetzt werden. Häufig wird dabei eine Trialkylzinngruppe substituiert, wie beispielsweise bei der Synthese von [^{18}F]MPPF **1.9** (Schema 1.4), das bei der Untersuchung spezieller Rezeptoren im Gehirn zum Einsatz kommt.^[29,30]



Schema 1.4: Synthese von [^{18}F]MPPF **1.9** durch eine Demetallierungsreaktion.^[29]

Weitere Nachteile der elektrophilen Fluorierung sind vor allem Nebenreaktionen durch Mehrfachfluorierung, radikalische Nebenreaktionen und Reaktionen mit Verunreinigungen der Lösemittel. Zusätzlich kann bei der Verwendung von [^{18}F]Fluor nur eine maximale radiochemische Ausbeute von 50% erzielt werden, da nur eines der reagierenden Fluor-Atome das gewünschte Radioisotop ist.^[31]

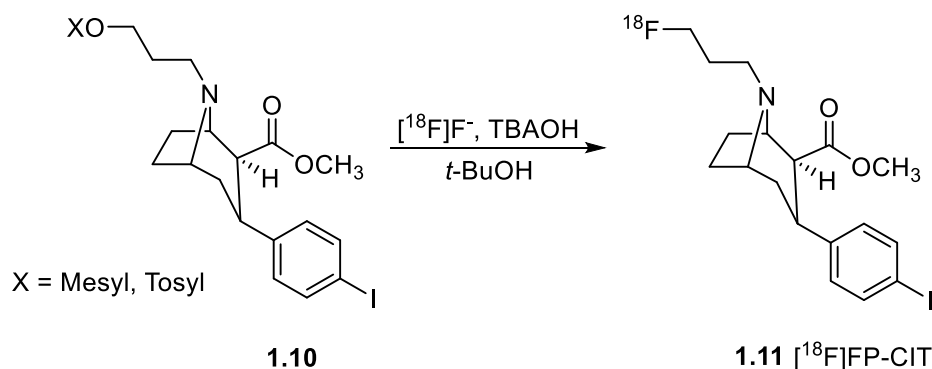
^[28] R. E. Ehrenkaufner, J. F. Potocki, D. M. Jewett, *J. Nucl. Med.* **1983**, *25*, 333-337.

^[29] K. J. Makaravage, A. F. Brooks, A. V. Mossine, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5440-5443.

^[30] N. Aznavour, L. Zimmer, *Neuropharmacology* **2007**, *52*, 695-707.

^[31] F. M. Wagner, *Berichte des Forschungszentrums Jülich* **2008**, 4273.

Die nucleophile Fluorierung ist eine weitaus häufiger eingesetzte Methode bei der Radiopharmaka-Synthese. Dabei ist es notwendig, die [^{18}F]Fluorid-Ionen in einen reaktiven Zustand zu bringen, zum Beispiel durch Komplexierung mit dem bereits zuvor beschriebenen Phasentransferreagenz Kryptofix 2.2.2 oder [^{18}F]Tetrabutylammoniumfluorid [^{18}F]TBAF. Dies wird beispielsweise bei der Synthese des Radiotracers [^{18}F]FP-CIT **1.11** angewendet, welcher durch eine nucleophile Substitution aus den mesylierten oder tosylierten Vorstufen erhalten wird (Schema 1.5).^[15,32]



Schema 1.5: Synthese von [^{18}F]FP-CIT **1.11** durch nucleophile Fluorierung.^[32]

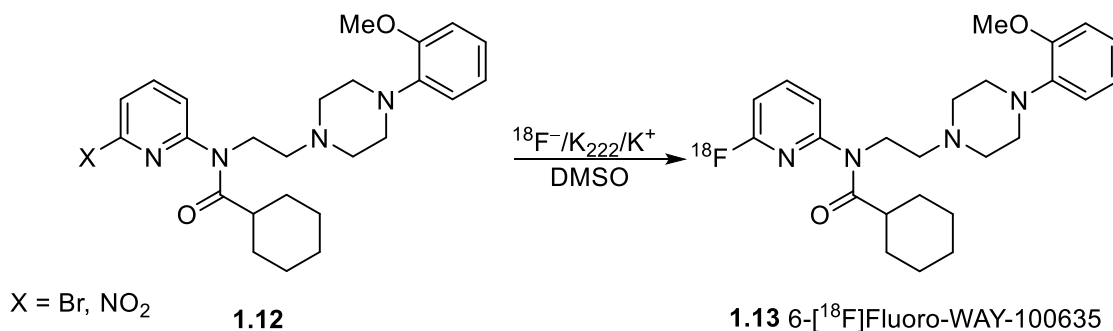
In diesem Beispiel wird, anders als üblicherweise, mit *tert*-Butanol ein protisches Lösungsmittel verwendet. In der Regel werden protische Lösungsmittel in nucleophilen Substitutionsreaktionen eher vermieden, da durch die Solvatisierung des Nucleophils die Reaktivität herabgesetzt wird. In einigen Fällen können dadurch allerdings Nebenreaktionen vermieden und die Geschwindigkeit der Fluorierung erhöht werden. Quantenchemische Berechnungen deuteten dabei auf einen von einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion abweichenden Mechanismus hin.^[33]

Nucleophile aromatische Fluorierungen sind neben den $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen für aliphatische Verbindungen ein wichtiger Schritt zur Darstellung vieler ^{18}F -markierter Radiopharmaka. Direkte nucleophile aromatische Substitutionen erfordern jedoch eine Aktivierung des Arylrings durch mindestens einen elektronenziehenden Substituenten in *ortho*-, oder *para*-Position zur Abgangsgruppe. Normalerweise werden für diese Reaktionen hohe Temperaturen (120-180 °C), polare aprotische Lösungsmittel wie DMSO und DMF und die Verwendung eines Kryptanden (z.B. Kryptofix 2.2.2.) benötigt.^[15]

^[32] S. J. Lee, S. J. Oh, D. Y. Chi, S. H. Kang, H. S. Kil, J. S. Kim, D. H. Moon, *Nucl. Med. Biol.* **2007**, *34*, 345-351.

^[33] D. Albanese, D. Landini, M. Penso, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9587-9589.

Insbesondere das ^{18}F -Labeling heteroaromatischer Verbindungen ist auf Grund ihres häufigen Vorkommens in biologisch aktiven Molekülen von großem Interesse. Als Beispiel wird hier die Synthese des Pyridin-Derivates 6- ^{18}F Fluoro-WAY-100636 **1.13** genannt. Dabei können sowohl Brom-, als auch Nitrogruppen als Abgangsgruppen verwendet werden (Schema 1.6).^[34]



Schema 1.6: Synthese von 6- ^{18}F Fluoro-WAY-100636 **1.13** durch nucleophile aromatische Fluorierung.^[34]

Andere Methoden zur nucleophilen aromatischen Substitution involvieren übergangsmetallkatalysierte Reaktionen unter der Anwendung verschiedener Palladium-,^[35] Nickel-,^[36] Ruthenium-^[37] oder Kupfer-Komplexe.^[38]

Neben den zuvor beschriebenen direkten Fluorierungsverfahren ist es auch möglich, über ein zweistufiges Markierungsverfahren prosthetische Gruppen einzusetzen. Diese indirekte Fluorierung eignet sich vor allem für Biomoleküle, die nicht über die benötigten funktionellen Gruppen verfügen oder durch die Reaktionsbedingungen der direkten Verfahren denaturieren würden. Als prosthetische Gruppen können verschiedenste funktionalisierte niedermolekulare Verbindungen verwendet werden. Diese können dann beispielsweise durch die elektrophile- oder nucleophile Fluorierung markiert und mit den Biomolekülen verknüpft werden.

^[34] M. Karramkam, F. Hinnen, M. Berrehouma, C. Hlavacek, F. Vaufrey, C. Halldin, J. A. McCarron, V. W. Pike, F. Dollé, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2769-2782.

^[35] J. Cardinale, J. Ermert, F. Kügler, A. Helfer, M. R. Brandt, H. H. Coenen, *J. Label Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 450-453.

^[36] E. Lee, J. M. Hooker, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456-17458.

^[37] H. Beyzavi, D. Mandal, M. G. Strebl, C. N. Neumann, E. M. D'Amato, J. Chen, J. M. Hooker, T. Ritter, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 944-948.

^[38] T. Truong, K. Klimovica, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342-9345.

Die Verknüpfung geschieht dabei meist über spezifische funktionelle Gruppen wie beispielsweise Amin-, Carboxylat-, oder Thiolgruppen der Biomoleküle. Eine Auswahl verschiedener prosthetischer Gruppen ist in Abbildung 1.4 dargestellt.^[39,40,41]

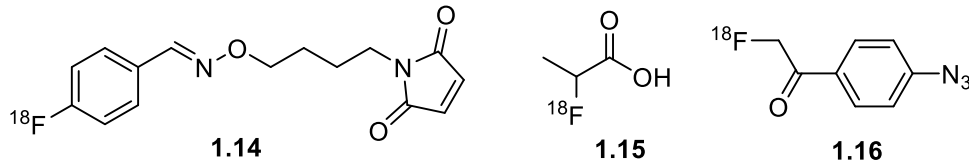
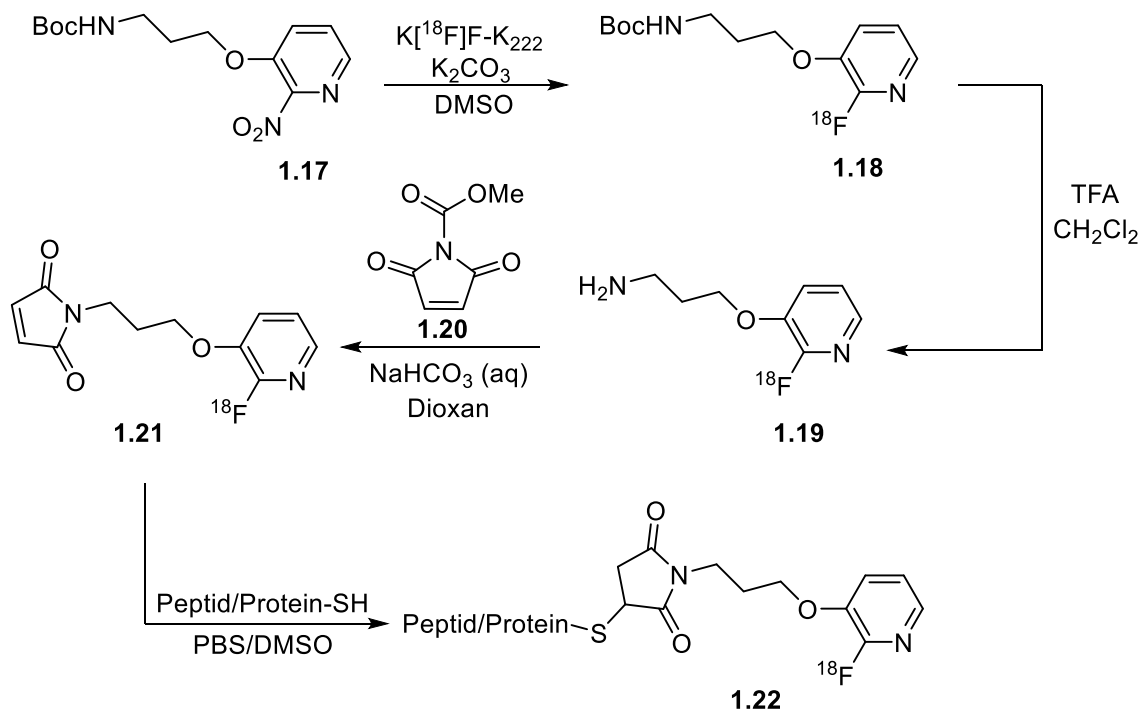


Abbildung 1.4: Ausgewählte prosthetische Gruppen zur ^{18}F -Markierung.^[39,40,41]

Ein großer Nachteil des *Labelings* über prosthetische Gruppen ist der vergleichsweise frühe Einbau des ^{18}F Fluorids während der Synthese. Bis zur Fertigstellung des endgültigen Radiopharmazeutikums sind oftmals viele Syntheseschritte notwendig, was sich negativ auf die radiochemische Ausbeute auswirken kann. Dies kann anhand der Synthese des *Radiotracers* ^{18}F FPyMe **1.21** verdeutlicht werden (Schema 1.7).^[42]



Schema 1.7: Synthese von ^{18}F FPyMe **1.21** und anschließende Verknüpfung mit einem Biomolekül.^[42]

^[39] D. Block, H. H. Coenen, G. Stöcklin, *J. Label. Compd. Rad.* **1987**, *25*, 185-200.

^[40] H. Wester, K. Hamacher, G. Stöcklin, *Nucl. Med. Biol.* **1996**, *23*, 365-372.

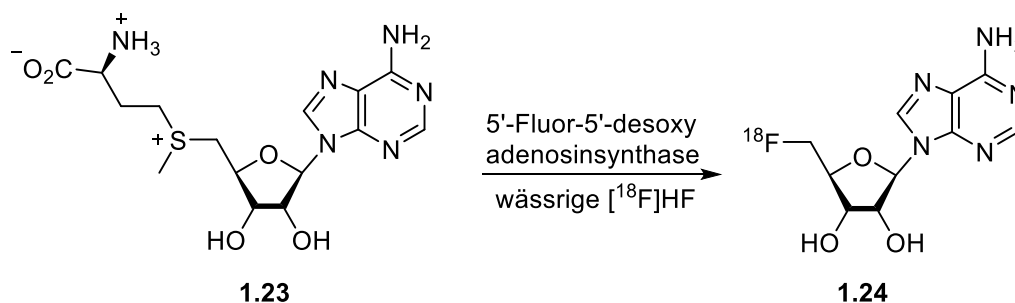
^[41] X. Li, J. M. Link, S. Stekhova, K. J. Yagle, C. Smith, K. A. Krohn, J. F. Tait, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 1684-1688.

^[42] B. de Bruin, B. Kuhnast, F. Hinnen, L. Yaouancq, M. Amessou, L. Johannes, A. Samson, R. Boisgard, B. Tavitian, F. Dallé, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 406-420.

[¹⁸F]FPyMe **1.21** ist eine prosthetische Gruppe, die mit ihrer Maleimid-Funktionalität zur Konjugation von Peptiden oder Proteinen mit einer Thiolgruppe entworfen wurde. Nach dem *Labeling* mit [¹⁸F]Fluorid folgen zwei weitere Reaktionsschritte, die teilweise zusätzlich eine zeitaufwändige Aufreinigung benötigen, bevor die endgültige Konjugation an das Biomolekül stattfinden kann. Während dieser Zeit findet viel unproduktiver Zerfall statt.^[42]

Abseits der typischen Amin-, Carbonsäure-, und Thiol-reaktiven prosthetischen Gruppen existieren noch weitere Funktionalisierungen, die sich für Verknüpfungsreaktionen eignen. Imidsäureester können beispielsweise spezifisch mit den Amino-Gruppen von Lysin-Seitenketten reagieren, um hydrolysestabile Amidin-Bindungen zu bilden.^[43] Auch Isothiocyanate können mit Aminen zu stabilen Thioharnstoff-Derivaten reagieren und ¹⁸F-Benzaldehyd bildet *in vivo* stabile Oxime zwischen Aminoxy-, und Aldehyd-Funktionalitäten.^[15,44,45]

Eine weitere, hier nur kurz erwähnte, Fluorierungsmethode basiert auf dem Einsatz von enzymatischer Katalyse. Dabei wird ein aus dem Bakterium *Streptomyces cattleya* isoliertes Enzym zum Aufbau der C-¹⁸F Bindung verwendet. Schema 1.8 zeigt die Enzym-katalysierte Synthese des Radiotracers [¹⁸F]-50-FDA **1.24**.^[46]



Schema 1.8: Enzym-katalysierte Fluorierung von *S*-Adenosyl-L-methionin **1.23** zur Synthese von [¹⁸F]-50-FDA **1.24**.^[46]

Die enzymatische Katalyse ist besonders im Hinblick auf die Chemo-selektivität der ¹⁸F-Fluorierung interessant. Die Seltenheit an Fluor in der Natur reduziert allerdings das Vorkommen passender Enzyme zur C–F Bindungsbildung drastisch.^[15,46]

^[43] M. R. Kilbourn, C. S. Dence, M. J. Welch, C. J. Mathias, *J. Nucl. Med.* **1987**, *28*, 462-470.

^[44] E. Hedberg, B. Långstöm, *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 1236-1240.

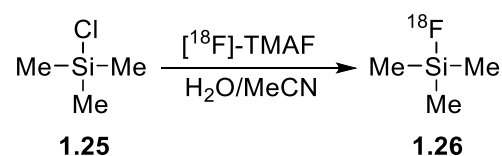
^[45] G. Vaidyanathan, M. R. Zalutsky, *Bioconjugate Chem.* **1994**, *5*, 352-356.

^[46] L. Martarello, C. Schaffrath, H. Deng, A. D. Gee, A. Lockhart, D. O'Hagan, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 1181-1189.

1.3 ^{18}F -Markierungsmethoden von Siliciumverbindungen

Da die Markierung von *Radio-tracern* über C- ^{18}F -Bindungen mit erheblichen Nachteilen wie harschen Reaktionsbedingungen, mehrstufigen Synthesen und komplexer Produkttrennung einher geht, wurden innerhalb der letzten Jahrzehnte zuverlässigere Methoden entwickelt. Die sogenannte Fluor-Akzeptor-Chemie nutzt stabile Bindungen zwischen Fluor und Aluminium, Bor oder Silicium. Diese lassen sich in nur einem Schritt über Isotopenaustauschreaktionen markieren und durch Festphasenextraktion schnell und einfach aufarbeiten.^[12,47,48,49] Im Folgenden sollen hier nur die Silicium-Fluorid-Akzeptoren näher beschrieben werden.

Verbindungen mit Si- ^{18}F -Bindung werden bereits seit 1958 in der Radiochemie verwendet. Klinische Anwendung finden sie allerdings erst seit Kurzem.^[50,51] Si- ^{18}F -Bindungen lassen sich wie bereits erwähnt unter milden Reaktionsbedingungen aus den entsprechenden Si- ^{19}F -Vorläufern darstellen. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit dieser Reaktion wurde der Begriff der Silicium-basierten Fluorid-Akzeptoren (SiFAs) eingeführt. Die Bindungsenergie ist mit $570 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ höher als die einer C-F-Bindung ($480 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) und kommt durch die hohe Affinität von Silicium und Fluor zustande.^[12,52] Im Jahr 1985 wurden bereits erste *in vivo* Experimente an Ratten von ROSENTHAL *et al.* mit [^{18}F]Trimethylsilylfluorid **1.26** durchgeführt. Dieses kann durch die Umsetzung von Trimethylsilylchlorid **1.25** mit [^{18}F]Tetramethylammoniumfluorid (TMAF) in Acetonitril und H_2O synthetisiert werden (Schema 1.9).^[53]



Schema 1.9: Synthese von [^{18}F]Trimethylsilylfluorid.^[53]

^[47] R. Ting, M. J. Adam, T. J. Ruth, D. M. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13094-13095.

^[48] W. J. McBride, R. M. Sharkey, D. M. Goldenberg, *EJNMMI Research* **2013**, *3*, 36.

^[49] O. Jacobson, D. O. Kiesewetter, X. Chen, *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 1-18.

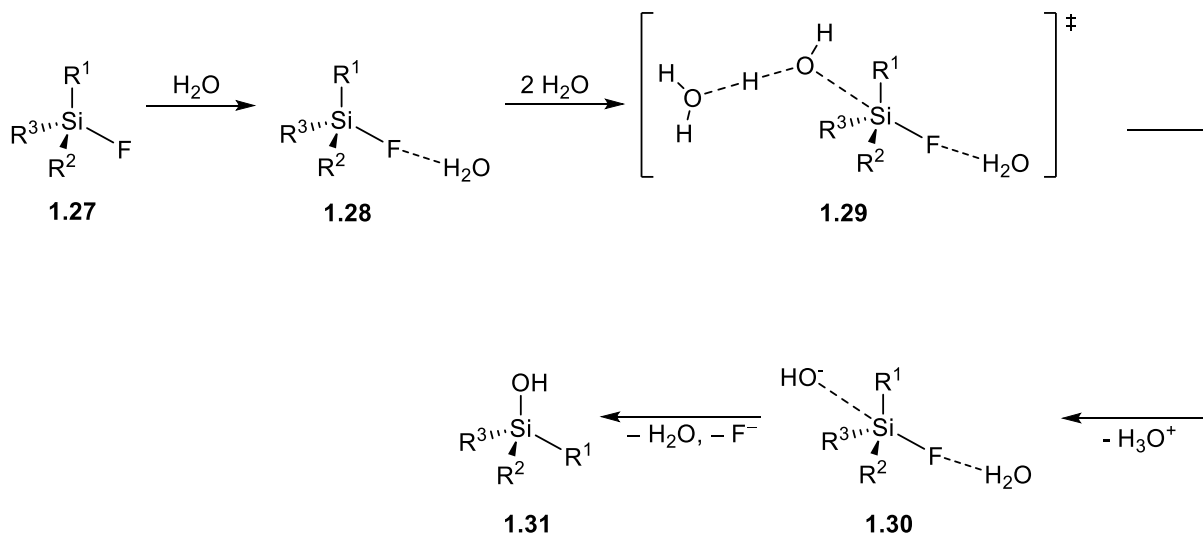
^[50] T. A. Gens, J. A. Wethington, A. R. Brosi, *J. Phys. Chem.* **1958**, *62*, 1593.

^[51] L. Gower-Fry, T. Kronemann, A. Dorian, Y. Pu, C. Jaworski, C. Wängler, P. Bartenstein, L. Beyer, S. Lindner, K. Jurkschat, B. Wängler, J. J. Bailey, R. Schirmmacher, *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 701.

^[52] V. Bernard-Gauthier, C. Wängler, E. Schirmmacher, A. Kostikov, K. Jurkschat, B. Wängler, R. Schirmmacher, *Biomed Research International* **2014**.

^[53] M. S. Rosenthal, R. J. Nickles, S. J. Gatley, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1985**, *36*, 318-319.

Bei diesem Experiment wurde das Silan allerdings schnell zum Silanol hydrolysiert und freies $^{18}\text{F}^-$ wurde in den Knochen eingelagert. Trotz der höheren Bindungsenergie ist die Si–F Bindung stärker polarisiert und damit kinetisch sehr anfällig gegenüber Hydrolysereaktionen. Zusätzlich erleichtert die erhöhte Größe des Siliciumatoms im Vergleich zum Kohlenstoffatom allgemein nucleophile Substitutionen.^[12] Im Jahr 2009 veröffentlichten AMETAMEY *et al.* erstmalig einen Reaktionsmechanismus der Hydrolysereaktion von Si–F Bindungen (Schema 1.10). Den Autoren zufolge erfolgt die Reaktion nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus mit einem pentakoordiniertem Übergangszustand am Si-Atom.^[54]



Schema 1.4: Reaktionsmechanismus der Hydrolyse von Organofluorsilanen.^[54]

Es wird weiterhin ein Zusammenhang zwischen den Bindungslängen der Si- und F- Atome beschrieben. Ein Bindungslängenunterschied der beiden Strukturen **1.27** und **1.30** von mehr als 0.19 Å resultiert demzufolge in hydrolytisch instabilen Verbindungen.^[54]

Die Ergebnisse der Experimente mit [^{18}F]Trimethylsilylfluorid führten zu der Vermutung, dass sperrige Gruppen am Siliciumatom nötig sind, um die notwendige hydrolytische Stabilität für einen Einsatz in der PET zu erreichen.^[53] Diese Vermutung konnte erstmals 2006 von SCHIRRMACHER und JURKSCHAT *et al.* bestätigt werden, was zur Entwicklung der ersten SIFA-Bausteine führte. In Abbildung 1.5 sind einige der ersten SiFA-Verbindungen dargestellt.^[55]

^[54] 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.

^[55] R. Schirmacher, G. Bradtmöller, E. Schirmacher, O. Thews, J. Tillmans, T. Siessmeier, H. G. Buchholz, P. Bartenstein, B. Wängler, C. M. Niemeyer, K. Jurkschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6047-6050.

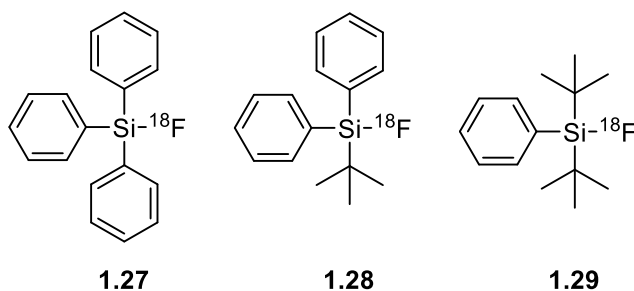
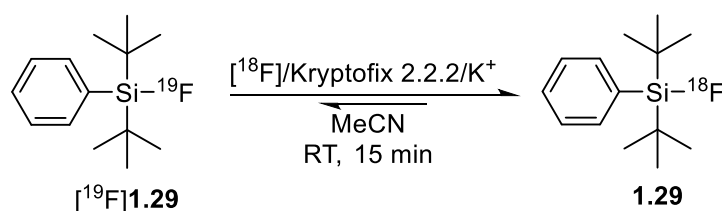


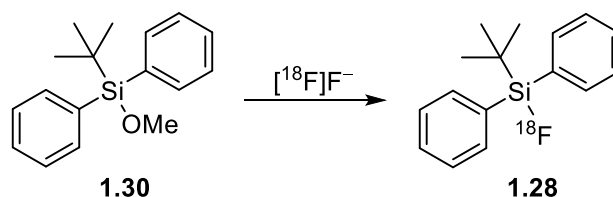
Abbildung 1.5: Strukturformeln der ersten SiFA-Bausteine.^[55]

Hierbei zeigte sich, dass ausschließlich das Substitutionsmuster der *tert*-Butyl-funktionalisierten Verbindung **1.29** die Hydrolyse so weit unterdrückte, dass auch *in vivo* verlässliche Ergebnisse erzielt werden konnten. Die Synthese der Bausteine gelingt, wie bereits angesprochen, mittels einer Isotopenaustauschreaktion durch die Umsetzung von [¹⁹F]di-*tert*-Butylfluorophenylsilan mit [¹⁸F]/Kryptofix[®] 2.2.2/K⁺ in Acetonitril mit einer radiochemischen Ausbeute von 89-90% (Schema 1.5).^[55]



Schema 1.5: Markierung einer SiFA-Verbindung durch Isotopenaustauschreaktion.^[55]

Alternativ zur Isotopenaustauschreaktion wurde von CHOUDHRY *et al.* eine weitere Methode zur Synthese von [¹⁸F]SiFAs entwickelt. Diese basiert auf der Substitution einer Abgangsgruppe am Si-Atom durch [¹⁸F]Fluorid (Schema 1.6).^[56]



Schema 1.6: Markierung eines SiFA-Vorläufers nach CHOUDHRY *et al.*^[56]

Neben Alkoholaten können auch Hydride und Alkohole als Abgangsgruppen zur Anwendung kommen.^[52,57]

^[56] U. Choudhry, K. E. Martin, S. Biagini, P. J. Blower, *Nucl. Med. Commun.* **2006**, *27*, 293.

^[57] L. Mu, A. Höhne, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, K. Graham, J. E. Cyr, L. Dinkelborg, T. Stellfeld, A. Srinivasan, U. Voigtmann, U. Klar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4922-4925-

Der Unterschied beider Methoden liegt unter anderem in der Reaktionstemperatur. Isotopenaustauschreaktionen laufen vorzugsweise bei Raumtemperatur ab, wohingegen die Substitution von Abgangsgruppen oftmals höhere Temperaturen erfordern. Dies kann sich zum Beispiel bei der direkten Markierung von Biomolekülen als hinderlich erweisen. Weiterhin stellt auch die Aufreinigung der Produkte einen wichtigen Unterschied der beiden Methoden dar. Bei Isotopenaustauschreaktionen kommen chemisch identische Moleküle zum Einsatz. Diese können oft durch einfache Anwendung der Festphasenextraktion (SPE) aufgereinigt werden, da keine Nebenprodukte gebildet werden. Zusätzlich verhalten sich Edukt und Produkt im Körper identisch. Im Gegensatz dazu ist bei der Abgangsgruppen-Methode die Aufreinigung mittels Chromatographie essenziell, da die chemische Struktur von Edukt und Produkt verschieden ist und durch den möglichen Zusatz von Additiven Nebenprodukte entstehen können. Aus diesen Gründen werden Markierungen durch Substitutionsreaktionen kaum genutzt.^[52]

Die hohe Stabilität der SiFA-Verbindungen gegen Hydrolyse und die Möglichkeit einer schnellen und spezifischen Markierung gehen allerdings aufgrund der großen, stabilisierenden Reste mit einer starken Lipophilie einher. Diese gesteigerte Lipophilie kann sich negativ auf die Fähigkeit des *Radiotracers* auswirken, sich an einem bestimmten Ort im Organismus zu akkumulieren. Zu hydrophobe Verbindungen können dem „*first pass effect*“ unterworfen werden, wobei sie direkt in der Leber metabolisiert werden oder eine Kumulation im Fettgewebe stattfindet. Durch diese Effekte können Störsignale durch die Fehlverteilung auftreten und der Anteil des verfügbaren *Radiotracers* wird vermindert. Diese Problematik tritt vor allem bei kleineren markierten Biomolekülen auf.^[51,52]

Um das Problem der hohen Lipophilie zu umgehen, wurde unter anderem versucht, hydrophile Linker zwischen SiFA-Baustein und dem „*Targeting-Vektor*“ anzubringen. Als „*Targeting-Vektor*“ werden in der medizinischen Chemie meist Peptide oder Proteine bezeichnet, welche mit pathologisch signifikanten Enzymen und Rezeptoren auf spezifische Art interagieren können und so eine Akkumulation des *Radiotracers* an den entsprechenden Körperstellen verursachen.^[51] Ein spezifisches Beispiel für einen „*Targeting-Vektor*“ stellen die Derivate des Somatostatin Analogon Tyr³-Octreotid (TOC) dar. Als „*Target*“ dienen dabei Somatostatin-Rezeptoren (SSTRs), welche sehr charakteristisch und in hoher Zahl an der Oberfläche neuroendokriner Tumore (NETs) zu finden sind.^[58]

^[58] E. Pauwels, F. Cleeren, G. Bormans, C. M. Deroose, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *8*, 311-331.

Da das Hormon Somatostatin allerdings nur eine sehr kurze biologische Halbwertszeit ($t_{1/2} < 3$ min) besitzt und daher für klinische Anwendungen ungeeignet ist, wurden so genannte „Analoga“ entwickelt, welche bessere Eigenschaften für die Anwendung haben.^[59,60] TOC und dessen Derivate besitzen eine hohe Affinität und eine deutlich anwendungsfreundlichere biologische Halbwertszeit ($t_{1/2} \sim 72-98$ min).^[59,61,62] Eines der am häufigsten verwendeten Octreotid-Derivate ist Tyr³-Octreotat (TATE).^[62] Die Strukturformel von TOC bzw. TATE ist in Abbildung 1.6 dargestellt.^[51,63]

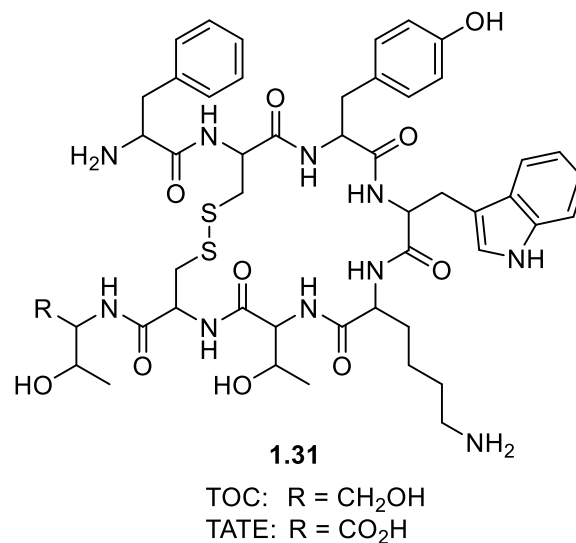


Abbildung 1.6: Strukturformel von Tyr³-Octreotid (TOC) bzw. Tyr³-Octreotat (TATE).^[51,63]

Durch ihre Größe und Stabilität besitzen Peptide und Proteine eine außergewöhnliche Toleranz gegenüber chemischer Modifikation, ohne ihre spezifische Affinität gegenüber dem „Target“ zu verlieren. Daher ist es möglich, Lipophilie-reduzierende Gruppen hinzuzufügen, um der starken Hydrophobie der SiFA-Verbindungen entgegenzuwirken und die Bioverfügbarkeit der Verbindung zu erhöhen.^[58,64] Der *Radiotracer* [¹⁸F]SiTATE stellt einen der vielversprechendsten SiFA-Peptid-*Radiotracer* dar und findet bereits klinische Anwendung.

^[59] T. Tshibangu, C. Cawthorne, K. Serdons, E. Pauwels, W. Gsell, G. Bormans, C. M. Droese, F. Cleeren, *EjNMMI Radiopharm. Chem.* **2020**, *5*, 4.

^[60] R. Mikolajczak, H. Maecke, *Nucl. Med. Rev.* **2016**, *19*, 126-132.

^[61] J. E. Maxwell, J. R. Howe, *Int. J. Endocr. Oncol.* **2015**, *2*, 159-168.

^[62] C. M. Waldmann, A. D. Stuparu, R. M. van Dam, R. Slavik, *Theranostics* **2019**, *9*, 1336-1347.

^[63] A. Behera, K. De, S. Chandra, S. Chattopadhyay, M. Misra, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2011**, *290*, 123-129.

^[64] S. Litau, S. Niedermoser, N. Vogler, M. Roscher, R. Schirmacher, G. Fricker, B. Wängler, C. Wängler, *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 2350-2359.

Zur Erhöhung der Hydrophilie trägt [^{18}F]SiTATE neben dem TATE-Vektor einen Asn(AcNH- β -Glc)-PEG₁ *Spacer*, zwei Asparaginsäure-Einheiten und die positiv geladene SiFAlin-Gruppe (Abbildung 1.7).^[65]

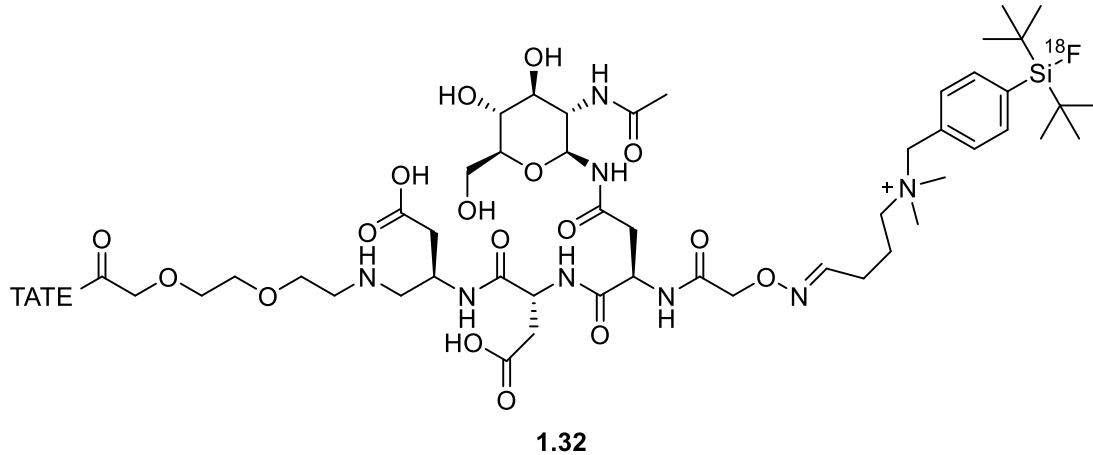


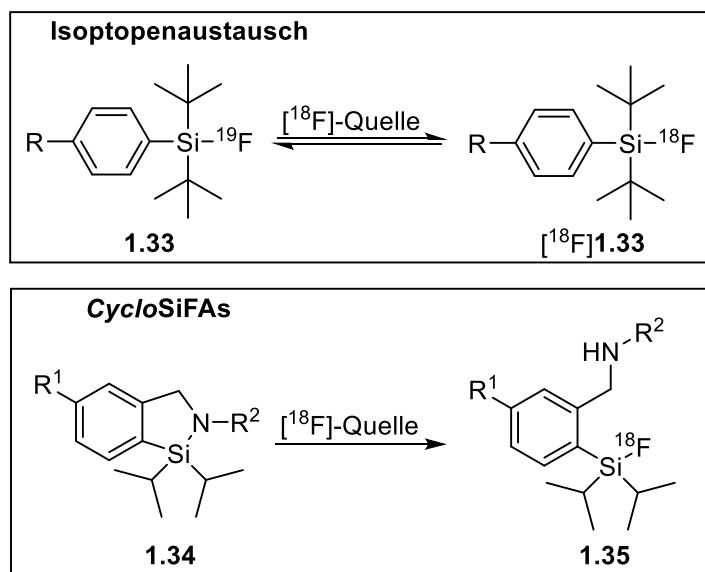
Abbildung 1.7: Strukturformel von [^{18}F]SiTATE.^[51]

Seine erste klinische Anwendung fand [^{18}F]SiTATE in einer Studie mit 13 NET-positiven Patienten. In dieser Studie wurden Blutlöslichkeit, Tumor-Aufnahme und Bildqualität der PET-Aufnahmen mit dem bis dahin aktuellsten und klinisch angewendeten *Radotracer* ^{68}Ga -DOTA-TOC verglichen. [^{18}F]SiTATE zeigte dort trotz höherer Anlagerung in Leber, Milz und Nebennieren auch eine bessere Tumor-Aufnahme.^[65]

^[65] H. Ilhan, S. Lindner, A. Todica, C. C. Cyran, R. Tiling, C. J. Auernhammer, C. Spitzweg, S. Boeck, M. Unterrainer, F. J. Gildehaus, G. Böning, K. Jurkschat, C. Wängler, B. Wängler, R. Schirmmayer, P. Bartenstein, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47*, 870-880.

1.4 Entwicklung und bisheriger Kenntnisstand zu neuartigen *CycloSiFA*-Verbindungen

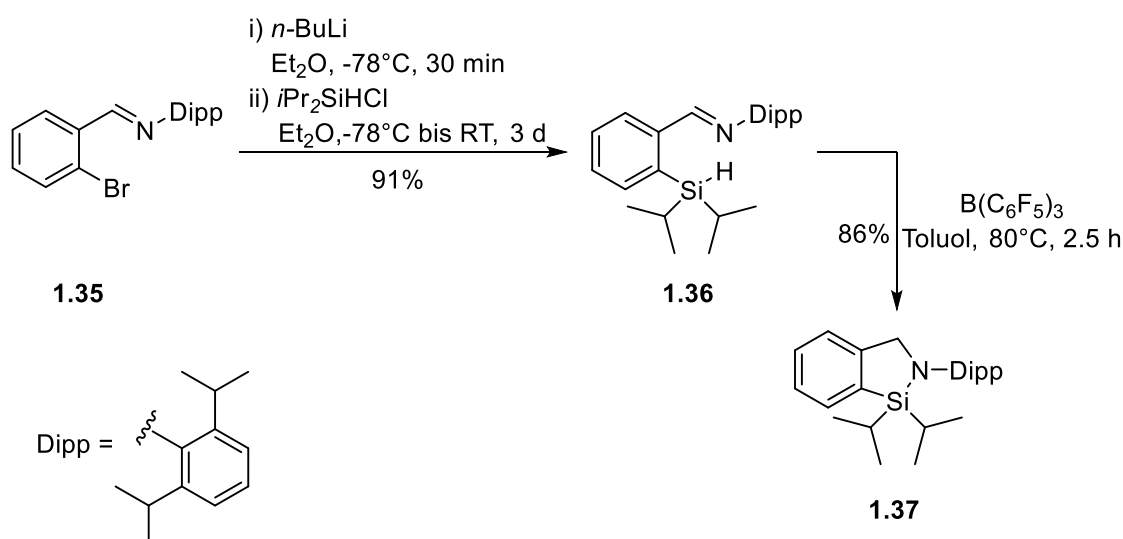
Die bis zu diesem Punkt vorgestellten SiFA-Verbindungen sind für ihre ^{18}F -Markierung auf Isotopenaustauschreaktionen beschränkt. Diese bietet zwar einige Vorteile wie beispielsweise relative hohe molare Aktivitäten A_m (Radioaktivität/Mol *Radiotracer*), schnelle Markierungen in nur einem Schritt oder die Durchführbarkeit unter milden Reaktionsbedingungen, jedoch bringt sie auch Beschränkungen in Bezug auf die radiochemischen Umsätze mit sich. Da es sich beim Isotopenaustausch um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, wird ein großer Überschuss der ^{18}F -Quelle benötigt, um einen möglichst hohen Anteil des ^{18}F -markierten *Radiotracers* zu erhalten. Um diese Problematik zu umgehen wurden 2023 von SCHIRRMACHER, JURKSCHAT und KRAUSE *et al.* *CycloSiFA*-Verbindungen vorgestellt. Dabei handelt es sich um cyclische Markierungsvorläufer, welche mittels des Prinzips der Substitution von Abgangsgruppen durch Si–N-Ringöffnungsreaktionen fluoriert werden können. Schema 1.7 zeigt das Konzept der Fluorierung von *CycloSiFAs* im Vergleich zur klassischen Isotopenaustauschreaktion.^[66]



Schema 1.7: Gegenüberstellung der ^{18}F -Radiomarkierung durch Isotopenaustausch oder einer Ringöffnungsreaktion von *CycloSiFAs*.^[66]

^[66] M. Mawick, C. Jaworski, J. Bittermann, L. Iovkova, Y. Pu, C. Wängler, B. Wängler, K. Jurkschat, N. Krause, R. Schirmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202309002.

Durch die cyclische Struktur des Vorläufers verbleibt das bei der Fluorierung entstehende Amin im finalen Produkt, sodass die Bildung von Koppelprodukten vermieden und eine einfache Aufreinigung gewährleistet wird. Der Kernschritt bei der Synthese von *CycloSiFAs* besteht aus der Knüpfung der Si–N-Bindung durch eine Lewis-Säure-katalysierte Hydrosilylierungsreaktion. Spontan ablaufende Hydrosilylierungen von Iminen wurden bereits zuvor von JAMBOR *et al.* für ähnliche Verbindungen vorgestellt, konnten aber für die Synthese der *CycloSiFAs* nicht reproduziert werden. Deshalb wurde die Zugabe der Lewis-Säure $B(C_6F_5)_3$ für eine erfolgreiche Synthese nötig.^[66,67] Schema 1.8 zeigt die Synthese der ersten, stabilen *CycloSiFA*-Verbindung **1.37** ausgehend von *ortho*-Brombenzylidiisopropylphenylimin **1.35**.^[66]



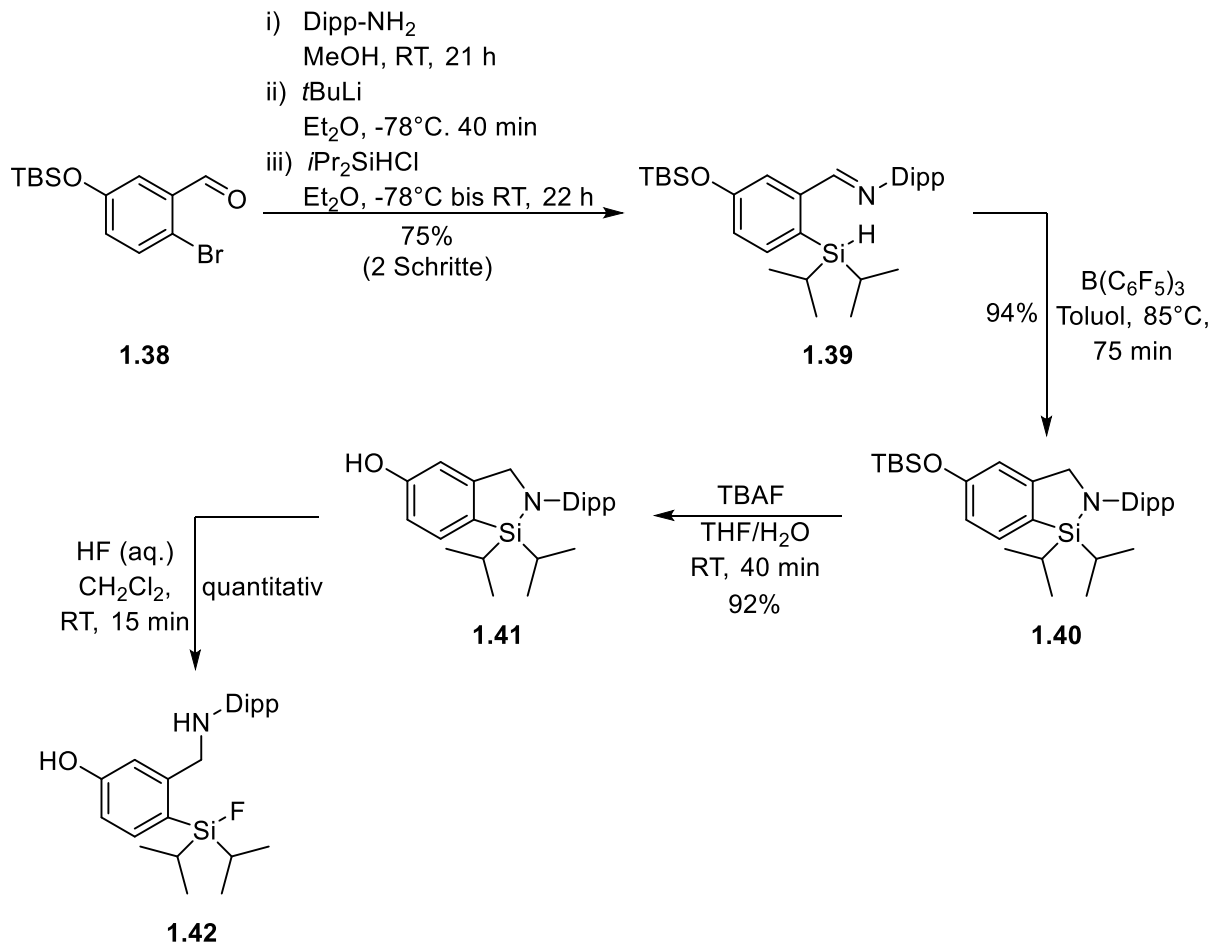
Schema 1.8: Optimierte Synthese der ersten stabilen *CycloSiFA*-Verbindung.^[66]

Das Substitutionsmuster von Verbindung **1.37** besitzt dabei mit 302 Stunden eine hohe hydrolytische Halbwertszeit. Versuche, die Diisopropyl-Substituenten durch die sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butyl-Gruppen auszutauschen gelangen jedoch nicht.^[66]

Optimierungsstudien zur Fluorierung zeigten, dass die Fluorierung der *CycloSiFAs* nicht nur mit HF-haltigen Verbindungen, sondern auch unter klassischen radiochemischen Markierungsbedingungen durchgeführt werden kann. Ein besonderes Merkmal stellt dabei die Stabilität der Si–N-Bindung gegenüber TBAF in Gegenwart von Wasser dar. Diese Eigenschaft ermöglicht die Synthese funktionalisierter *CycloSiFAs* für das *Labeling* von „*Targeting-Vektoren*“.

^[67] M. Novák, L. Dostál, M. Alonso, F. De Proft, A. Růžicka, A. Lyčka, R. Jambor, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2542-2550.

Die Synthese einer hydroxysubstituierten *CycloSiFA*-Verbindung mit anschließender Fluorierung ist in Schema 1.9 dargestellt.



Schema 1.9: Synthese des phenolischen *CycloSiFA* **1.41** und dessen Fluorierung.^[66,68]

Ausgehend von Verbindung **1.41** konnten so bereits verschiedenste Funktionalisierungen in das Molekül eingeführt werden, um die Möglichkeiten zur Verknüpfung mit Biomolekülen zu erweitern. Darunter unter anderem Alkin- und Azid-Funktionalitäten, welche durch Kupfer- oder Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloadditionen (CuAAC bzw. RuAAC) die Bildung von biologisch stabilen 1,2,3-Triazolen ermöglichen.^[66,68,69,70] Abbildung 1.8 zeigt eine Auswahl verschiedener *CycloSiFA*-Funktionalisierungen, die von MATTHIAS MAWICK im Rahmen seiner Dissertation synthetisiert wurden.^[71]

^[68] J. Bittermann, *Masterarbeit*, Technische Universität Dortmund, **2021**.

^[69] H. Sak, M. Mawick, N. Krause, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5821-5829.

^[70] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.

^[71] M. Mawick, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2023**.

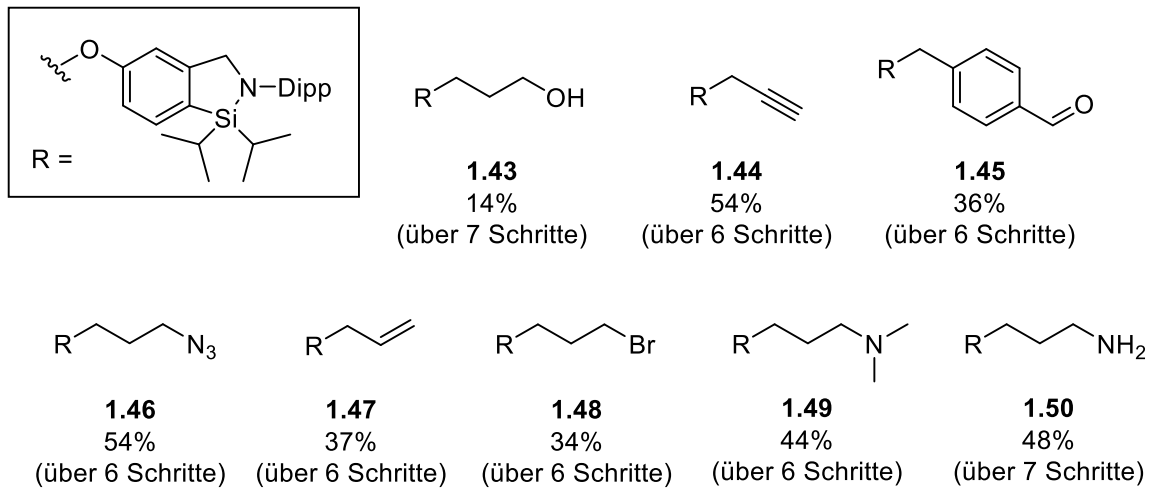
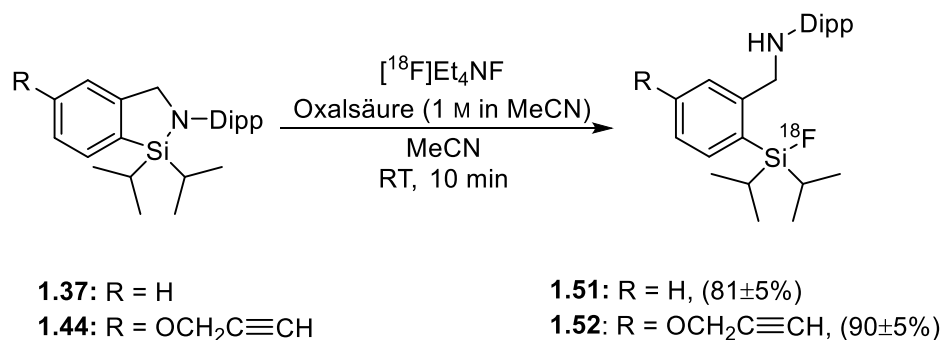


Abbildung 1.8: Eine Auswahl verschiedener, erfolgreich synthetisierter *CycloSiFA*-Verbindungen.^[71]

Das cyclische Strukturmotiv bleibt unter vielen Reaktionsbedingungen intakt, darunter beispielsweise nucleophile Substitutionen, MITSUNOBU-Reaktionen oder STAUDINGER-Reaktionen. Ringöffnungen konnten jedoch im BRØNSTED-sauren Milieu beobachtet werden, was auch dazu führte, dass die säulenchromatographische Reinigung ausschließlich mit neutralem oder basischem Aluminiumoxid durchgeführt werden kann.^[66,71]

Erste Untersuchungen zur Radiofluorierung von *CycloSiFAs* konnten bereits von der Forschungsgruppe SCHIRRMACHER durchgeführt werden. Dabei lieferten Reaktionen in einem zweiphasigen Reaktionsgemisch aus Wasser und Dichlormethan variierende radiochemische Umsätze. Die Optimierung der Fluorierungsbedingungen in einem einphasigen System aus Acetonitril im BRØNSTED-sauren pH-Bereich lieferte jedoch anschließend zuverlässigere ¹⁸F-Markierungen (Schema 1.10).^[66]



Schema 1.10: Optimierte Reaktionsbedingungen für die Radiofluorierung zweier *CycloSiFA*-Derivate.^[66]

Weiterhin konnten bereits erste Untersuchungen zur Einführung der *CycloSiFA*-Funktionalität in ein funktionalisiertes Peptid **1.53** durchgeführt werden. Dafür kam ein Azid-funktionalisiertes TATE als „*Targetig-Vektor*“ zum Einsatz (Abbildung 1.9).

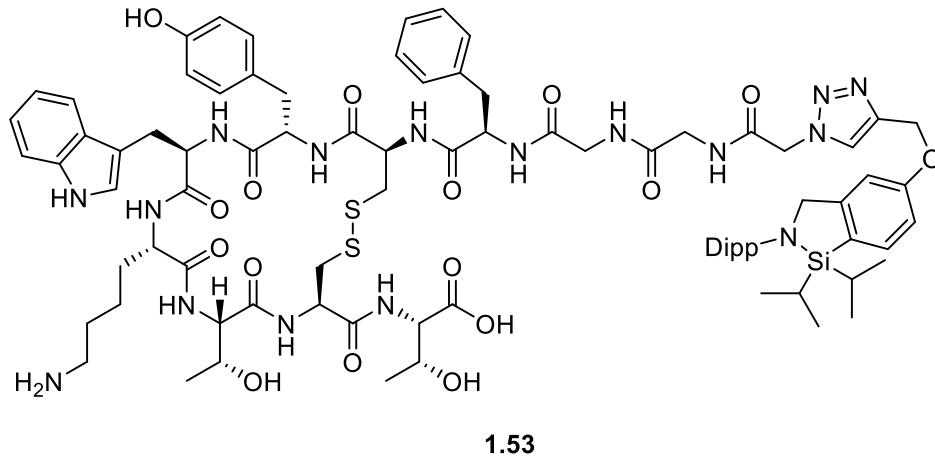


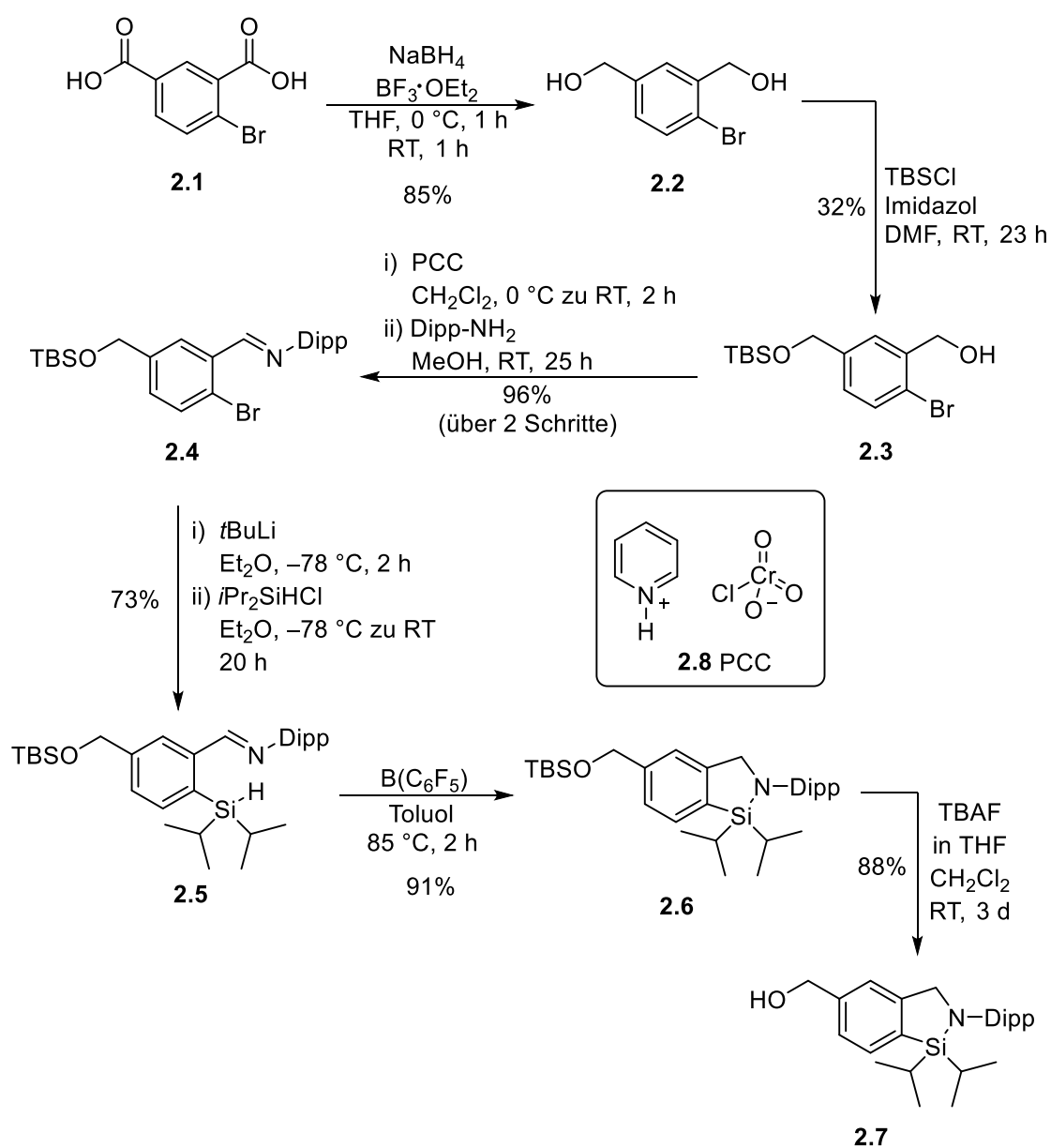
Abbildung 1.9: *CycloSiFA* funktionalisiertes TATE-Peptid.^[71]

Die Biokonjugation wurde unter Standard-Click-Bedingungen mit CuSO₄ und Natrumascorbat in einer Lösung aus Wasser und THF durchgeführt. Dabei gestaltete sich jedoch die HPLC-Reinigung als problematisch, sodass weitere Untersuchungen zur Optimierung notwendig sind.^[71]

Kapitel 2 – Synthese funktionalisierter Derivate
benzylicher *CycloSiFA*-Verbindungen

2.1 Motivation und Zielsetzung

Die erfolgreiche Entwicklung der ersten *CycloSiFA*-Verbindungen und deren Möglichkeit zur Funktionalisierung öffnete den Weg zu einer neuen Generation Silicium-basierter Fluorid-Akzeptoren, welche in der PET ebenfalls Anwendung finden könnten. Um die Bibliothek möglicher *CycloSiFA*-Verbindungen zu erweitern, konnte die Syntheseroute des *CycloSiFA*-Phenols **1.41** auf eine Hydroxymethyl-substituierte Verbindung übertragen werden. Diese trägt statt des Phenols ein Benzylalkohol-Motiv.^[66,71] Die Synthese des ersten benzylichen *CycloSiFA*-Alkohols **2.7** wurde ebenfalls von MATTHIAS MAWICK entwickelt und erstmalig durchgeführt (Schema 2.1).^[71]



Schema 2.1: Syntheseroute des benzylichen *CycloSiFA*-Alkohols nach M. MAWICK.^[71]

Im Vergleich zum phenolischen *CycloSiFA* sind für die Synthese der benzyliischen Alkohole zwei Reaktionsschritte mehr erforderlich. Aufgrund der zusätzlichen Methylengruppe bieten sie jedoch ein größeres Potential, da Funktionalisierungen nicht nur über zusätzliche Linker möglich sind. Ausgehend von 4-Bromisophtalsäure **2.1** wird zunächst eine Reduktion zum Diol **2.2** mit Natriumborhydrid und Bortrifluorid-Diethyletherat durchgeführt. Das aktive Reduktionsmittel stellt dabei das *in situ* gebildete Diboran (B_2H_6) dar. Im zweiten Schritt folgt die statistische TBS-Schätzung einer Hydroxygruppe. Bei dieser Reaktion entstehen neben der gewünschten Verbindung **2.3** auch eine, in *ortho*-Position zum Brom-Substituenten, geschützte und eine vollständig geschützte Verbindung. Diese Verbindungen können jedoch nach Entschätzung in einer erneuten Reaktion wiederverwendet werden. Im nächsten Schritt folgt eine Umsetzung des Alkohols **2.3** zum Aldehyd durch eine COREY-SUGGS-Oxidation mit Pyridinumchlorochromat (PCC) **2.8** als Oxidationsmittel. Die anschließenden Reaktionsschritte erfolgen analog zur Synthese der phenolischen *CycloSiFA*-Verbindung. Erwähnenswert dabei ist deutlich höhere Reaktionszeit (3 d) der Entschätzung mit TBAF im Vergleich zum phenolischen *CycloSiFA* (30 min). Der Cyclus zeigt sich jedoch auch nach dieser Zeit weiterhin stabil. Die Fluorierung des Cyclus kann auch hier wieder mit HF-haltigen Verbindungen erfolgen.^[71]

Basierend auf diesen Ergebnissen sollten nun zunächst einige Optimierungen an der gezeigten Syntheseroute vorgenommen werden. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der Oxidation des Alkohols **2.3**. Weiterhin sollten ausgehend vom *CycloSiFA*-Alkohol **2.7** weitere funktionalisierte Derivate synthetisiert werden, die zur Konjugation von Biomolekülen verwendet werden können. Dabei stellt die Erhaltung des Cyclus die größte Herausforderung während der Funktionalisierungen dar. Eine Auswahl der geplanten Funktionalisierungen ausgehend vom *CycloSiFA*-Alkohol **2.7** ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

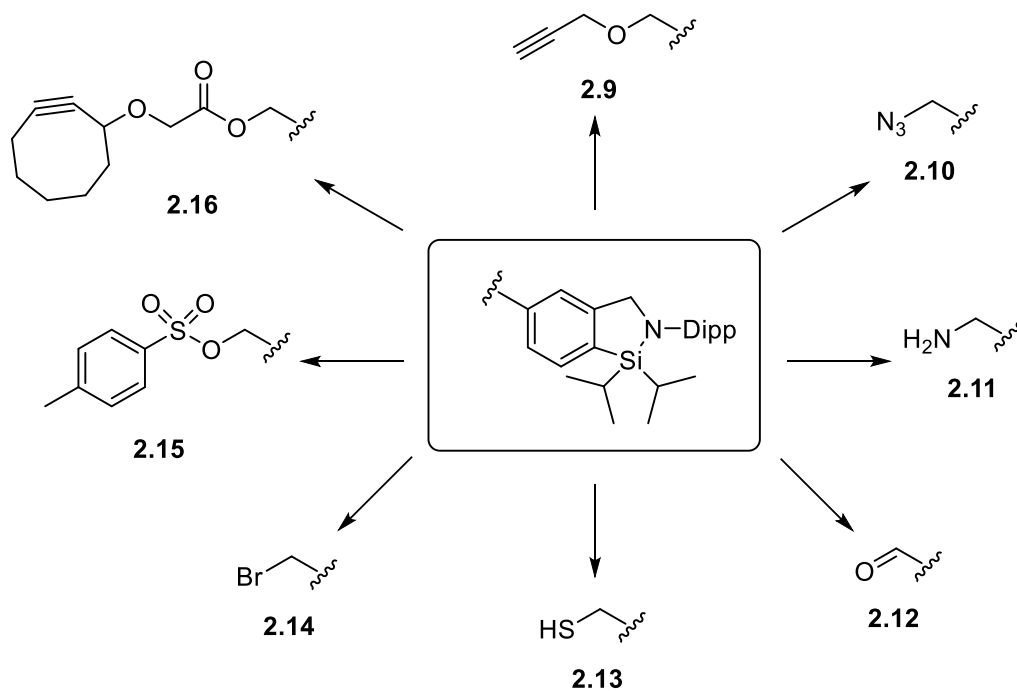


Abbildung 2.1: Geplante Funktionalisierungen des benzylichen *CycloSiFA*s.

Durch die Einführung der benzylichen Alkohol-Gruppe könnten sich neue Möglichkeiten zur Funktionalisierung ergeben, welche im Falle der phenolischen Derivate zuvor nicht möglich waren. Die Azid-, Amin-, oder Bromid-Gruppen mussten beispielsweise zuvor über Linker eingeführt werden (vgl. Kapitel 1, Abb. 1.8) und könnten nun direkt mit dem Molekül verknüpft werden.

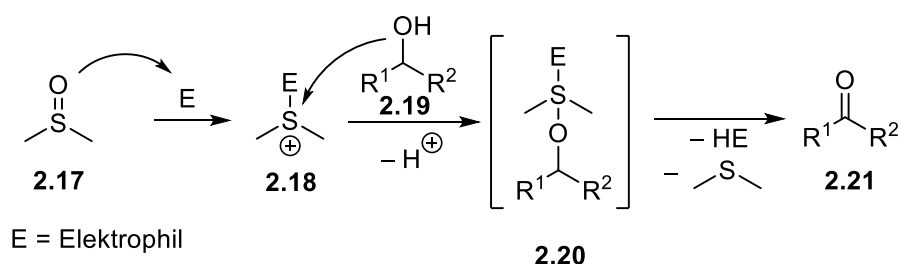
2.2 Ergebnisse und Diskussion

Aufbauend auf der erfolgreichen Synthese des benzylichen *CycloSiFA*-Alkohols ging es im ersten Projekt dieser Dissertation um die Optimierung der Syntheseroute und die anschließende Funktionalisierung des *CycloSiFA*-Strukturelements für verschiedene Konjugationsmöglichkeiten.

Reaktionsscreening zur Optimierung der Oxidation

Die bisher in der Synthese des *CycloSiFAs* **2.7** zum Einsatz gekommene COREY-SUGGS-Oxidation verwendet als Oxidationsmittel Pyridiniumchlorochromat **2.8** (PCC). Mit 98% liefert diese Reaktion zwar hervorragende Ausbeuten, jedoch fallen durch den Überschuss des toxischen Chrom(VI)-Reagenzes (3 Äq.) große Mengen schwermetallhaltiger Koppelprodukte an. Aus diesem Grund eignet sich diese Oxidationsmethode nur im Labormaßstab. Um diesen Nachteil der COREY-SUGGS-Oxidation zu umgehen, sollten 5 weitere Oxidationsmethoden getestet werden, welche allesamt mildere Reaktionsbedingungen erfordern. Diese werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Die erste Methode zur Oxidation basiert auf der Aktivierung von Dimethylsulfoxid **2.17** durch elektrophile Reagenzien (Schema 2.2). Zwei bekannte Reaktionen, die über einen solchen Mechanismus ablaufen sind die PFITZNER-MOFFAT-Oxidation und die ALBRIGHT-GOLDMAN-Oxidation.^[72,73,74]



Schema 2.2: Oxidation eines Alkohols durch aktiviertes DMSO.^[72]

Bei der PFITZNER-MOFFAT-Oxidation wird Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zur Aktivierung des DMSO verwendet, wohingegen Essigsäureanhydrid bei der ALBRIGHT-GOLDMAN-Oxidation zum Einsatz kommt.

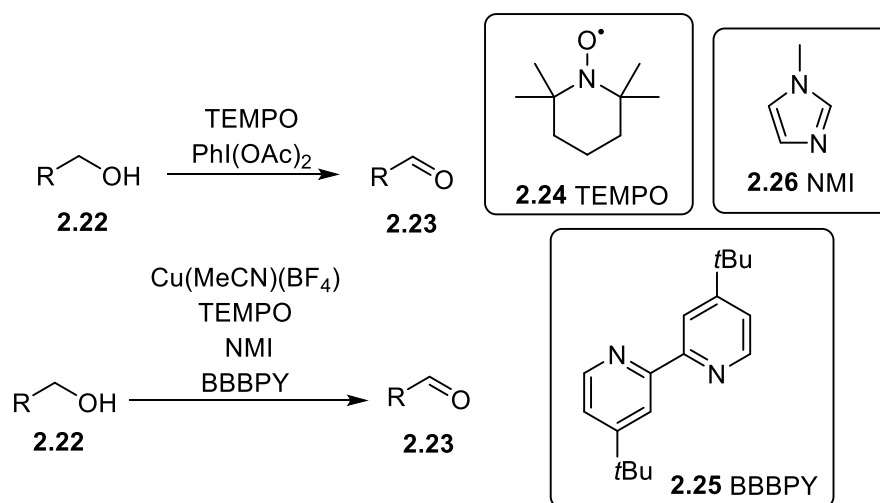
^[72] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of Aldehydes and Ketones*, Springer Science+Business Media, New York, **2006**.

^[73] K. E. Pfitzner, J. G. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *86*, 3027.

^[74] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2416-2423.

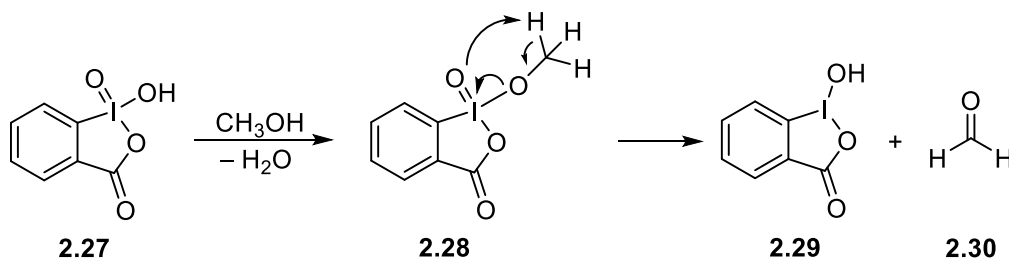
Diese beiden Oxidationsmethoden ermöglichen ausschließlich eine Oxidation der Alkohole zu den entsprechenden Aldehyden bzw. Ketonen, eine Weiterreaktion zur Carbonsäure findet hingegen nicht statt.^[72]

Bei den nächsten beiden getesteten Oxidationen findet die stabilisierte Radikalverbindung 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy **2.24** (TEMPO) Verwendung. Die klassische TEMPO-Oxidation erfordert die Zugabe eines zweiten Oxidationsmittels wie beispielsweise $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, wohingegen die Oxidation nach STAHL *et al.* ein *in situ* gebildetes (BBBPY)Cu(I)/TEMPO/NMI Katalysatorsystem benötigt (Schema 2.3).^[72,75]



Schema 2.3: TEMPO-Oxidation und Oxidation nach STAHL *et al.*^[72,75]

Die zuletzt getestete Oxidation wurde mit der hypervalenten Iodverbindung 2-Iodoxybenzoesäure **2.27** (IBX) durchgeführt. Es ist der synthetische Vorläufer des DESS-MARTIN-Periodinans (DMP), ein weiteres wichtiges Oxidationsmittel welches hier jedoch nicht getestet wurde. Der Reaktionsmechanismus der IBX-Oxidation ist in Schema 2.4 dargestellt.^[76]

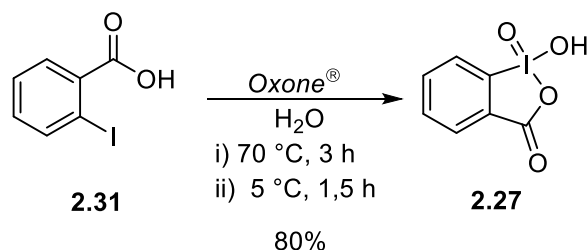


Schema 2.4: Oxidation von Methanol durch IBX **2.27**.^[76]

^[75] J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357-2367.

^[76] J. T. Su, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146-14147.

Das hier verwendete IBX **2.27** musste zunächst ausgehend von 2-Iodbenzoesäure **2.31** hergestellt werden (Schema 2.5). Dafür wurde eine vereinfachte Synthese nach FRIGERIO *et al.* herangezogen, in der das Oxidationsmittel Kaliumperoxomonosulfat (*Oxone*[®]) verwendet wurde.^[77]

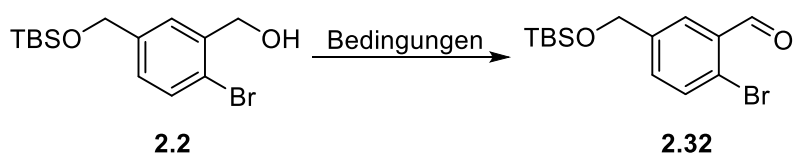


Schema 2.5: Synthese von IBX.

Die Synthese gelang mit einer Ausbeute von 80%. Das Produkt musste jedoch im Anschluss schnell für die Oxidation verwendet werden, da bereits zuvor berichtet wurde, dass nach diesen Reaktionsbedingungen synthetisiertes IBX nicht lange lagerfähig sei.^[71] Eine Synthese nach der Originalvorschrift von DESS und MARTIN versprach zwar bessere Ausbeuten und ein länger lagerungsfähiges Produkt, ging allerdings mit einem erheblich größeren apparativen Aufwand einher, sodass hier darauf verzichtet wurde.

Nach der Synthese des IBX konnte im Anschluss das Screening zur Oxidation des Alkohols **2.2** zum Aldehyd **2.32** durchgeführt werden. Alle Oxidationsprodukte wurden nach säulenchromatographischer Reinigung analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.1 dargestellt.

^[77] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019-8022.

Tabelle 2.1: Reaktionsscreening zur Oxidation des Alkohols **2.2** zum Aldehyd **2.32**.


Eintrag	Reaktion	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	ALBRIGHT-GOLDMAN-Oxidation	Ac ₂ O, DMSO, RT, 21 h	80
2	PFITZNER-MOFFATT-Oxidation	DCC, Pyridin, TFA, DMSO/Toluol 1:1, RT, 23 h	-
3	TEMPO-Oxidation	TEMPO, PhI(OAc) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 21 h	quant.
4	STAHL-Oxidation	Cu(MeCN) ₄ (BF ₄), TEMPO, NMI, BBBPY, MeCN, Luftatmosphäre, RT, 23 h	quant.
5	IBX-Oxidation	IBX, DMSO, RT, 24 h	52

In Eintrag 1 ist die ALBRIGHT-GOLDMAN-Oxidation abgebildet, die bei Raumtemperatur nach einer Reaktionszeit von 21 h 80% Ausbeute ergab. Trotz der geringeren Ausbeute im Vergleich zur COREY-SUGGS-Oxidation mit 98%^[71] könnte diese Reaktion aufgrund der kommerziell sehr gut verfügbaren und schwermetallfreien Reagenzien eine gute Alternative zur Darstellung des Aldehyds sein. Als Nachteil bei der Durchführung der Reaktion stellte sich jedoch das bei der Oxidation entstehende Dimethylsulfid heraus, was sich während der Aufarbeitung schon bei kleinen Ansätzen durch eine starke Geruchsbildung bemerkbar machte. Für größere Ansätze könne dementsprechend eine aufwändigere Aufarbeitung nötig sein, in dem die Reaktionsmischung zusätzlich mit NaOCl gewaschen wird.

Über die PFITZNER-MOFFATT-Oxidation konnte kein Produkt erhalten werden (Eintrag 2). Das Ausbleiben einer Produktbildung kam unerwartet, da hier der gleiche, auf aktiviertem DMSO basierte, Mechanismus wie bei der ALBRIGHT-GOLDMAN-Oxidation zugrunde liegt. Lediglich das Elektrophil wird in beiden Reaktionen variiert.

Quantitative Ausbeuten konnten sowohl die TEMPO-Oxidation als auch die STAHL-Oxidation erzielen. Bei der STAHL-Oxidation wurde die Katalysatorbeladung anfangs zu gering gewählt, sodass nach 17 h noch unreakiertes Edukt durch dünnschichtchromatographische Analyse nachweisbar war. Durch Zugabe der gleichen Menge an Reagenzien und Erhöhung der Reaktionszeit auf 23 h wurde der Alkohol vollständig umgesetzt (Eintrag 4). Die TEMPO-Oxidation war durch die geringere Anzahl der benötigten Reagenzien und simpleren Reinigung des Produktes zusätzlich einfacher in der Durchführbarkeit (Eintrag 3).

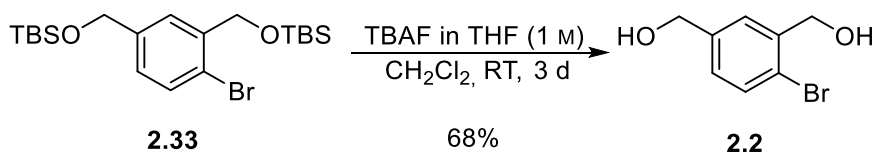
Eintrag 5 zeigt die Bedingungen der IBX-Oxidation, die das Produkt mit einer Ausbeute von 52% lieferte. Verglichen mit den erfolgreichen Synthesen in Eintrag 1, 3 und 4 liefert diese Reaktion die mit Abstand geringste Ausbeute. Zusätzlich musste das IBX bei dieser Reaktion im Überschuss (3 Äq.) zugegeben werden, um einen vollständigen Umsatz zu ermöglichen. Dies führte zu einer großen Menge an Koppelprodukten und damit zu einer schlechten Atomökonomie. Die IBX-Oxidation wäre aus diesen Gründen eine vergleichsweise schlechte Alternative, sowohl im Vergleich mit den anderen getesteten Bedingungen als auch mit der bisher verwendeten COREY-SUGGS-Oxidation.

Die Ergebnisse zeigen, dass von den getesteten Bedingungen die TEMPO-, und die STAHL-Oxidation als beste Alternative zur COREY-SUGGS-Oxidation angesehen werden können. Dabei bietet die klassische TEMPO-Oxidation eine Schwermetall-freie Möglichkeit, den Alkohol **2.2** in den gewünschten Aldehyd **2.32** umzuwandeln. Aus diesem Grund wurden die anschließenden Synthesen der *CycloSiFA*-Verbindung **2.7** mittels dieser Oxidation durchgeführt. Dabei konnten für größere Ansätze im Bereich von 2-4 g des Alkohols Ausbeuten zwischen 81-93% erhalten werden.

Weitere Optimierungen der Syntheseroute des benzylichen *CycloSiFA*-Alkohols 2.7

Im Folgenden sollen einige wenige Optimierungen und Beobachtungen an der bekannten Syntheseroute genannt werden, welche nicht durch ein explizites Screening erarbeitet wurden, sondern sich im Laufe der vielen Durchführungen der Reaktionen herausarbeiteten.

Bei der Reduktion der Dicarbonsäure **2.1** zum Diol **2.2**, zeigte sich bereits nach der ersten Durchführung, dass das Produkt nach der Aufarbeitung bereits in ausreichend guter Reinheit erhalten wird, sodass keine zusätzliche, säulenchromatographische Reinigung nötig war. Die Ausbeute der Reaktion konnte somit auf bis zu 92% erhöht werden. Eine zusätzliche Reinigung war nur erforderlich, wenn das Diol **2.2** über eine Entschützung eines, bei der TBS-Schützung entstehenden, Koppelprodukts erhalten wurde (Schema 2.6).



Schema 2.6: Entschützung des Koppelprodukts **2.33** zum Diol **2.2**.

Es zeigte sich, dass das entstehende Diol durch seine hohe Polarität nur eine geringe Löslichkeit in Ethylacetat bei Raumtemperatur besitzt, wodurch die säulenchromatographische Reinigung mithilfe eines polareren Lösungsmittelgemisches bestehend aus Dichlormethan und Methanol durchgeführt werden musste.

Eine erhebliche Verkürzung der Reaktionszeit konnte bei der Kondensationsreaktion des Aldehyds **2.32** zum Imin **2.4** erreicht werden, indem die Reaktion unter Säurekatalyse durchgeführt wurde. Durch die Zugabe einer katalytischen Menge Ameisensäure konnte eine sofortige Produktbildung durch die Gelbfärbung der Reaktionsmischung beobachtet werden. Nach 1 h Reaktionszeit war bereits kein Edukt mehr durch dünnschichtchromatographische Analyse nachweisbar. Weiterhin konnte durch die Säurezugabe keine negative Auswirkung auf die Reinheit des nach der Aufarbeitung erhaltenen Produkts beobachtet werden. Dadurch ergaben sich auch keine Ausbeuteverluste.

Bei der anschließenden Lithiierung und Substitution zum Silan **2.5** wurde zuvor eine Ausbeute von 73% angegeben.^[71] Eine vergleichbare Ausbeute (72%) konnte bei den hier durchgeführten Reaktionen lediglich ein Mal nach der Verwendung eines neuen Gebindes *tert*-Butyllithium erzielt werden. Die üblichen Ausbeuten lagen hier lediglich bei 42-64%.

Da die Produktbildung bei dieser Reaktion von der Reaktionszeit und den Temperaturveränderungen nach der Zugabe des *tert*-Butyllithiums abhängen, gestaltete es sich als schwierig hier eine konstante Ausbeute zu erzielen.

Bei der finalen Reaktion zum *CycloSiFA*-Alkohol **2.7** fiel auf, dass insbesondere bei größeren Ansätzen oftmals auch nach der säulenchromatographischen Reinigung noch Verunreinigungen in Form von Koppelprodukten der TBS-Entschützung vorhanden waren. Diese Verunreinigungen ließen sich zwar durch Trocknung am Vakuum entfernen, durch das Vorliegen des Produkts als hochviskoses Öl gestaltete sich dieser Vorgang jedoch als aufwändig. Das Produkt musste immer wieder in wenig *n*-Pentan gelöst werden, um dieses mitsamt den Verunreinigungen anschließend langsam im Vakuum wieder zu entfernen. Der Rückgang der Verunreinigungen konnte anschließend NMR-spektroskopisch beobachtet werden (Abbildung 2.2).

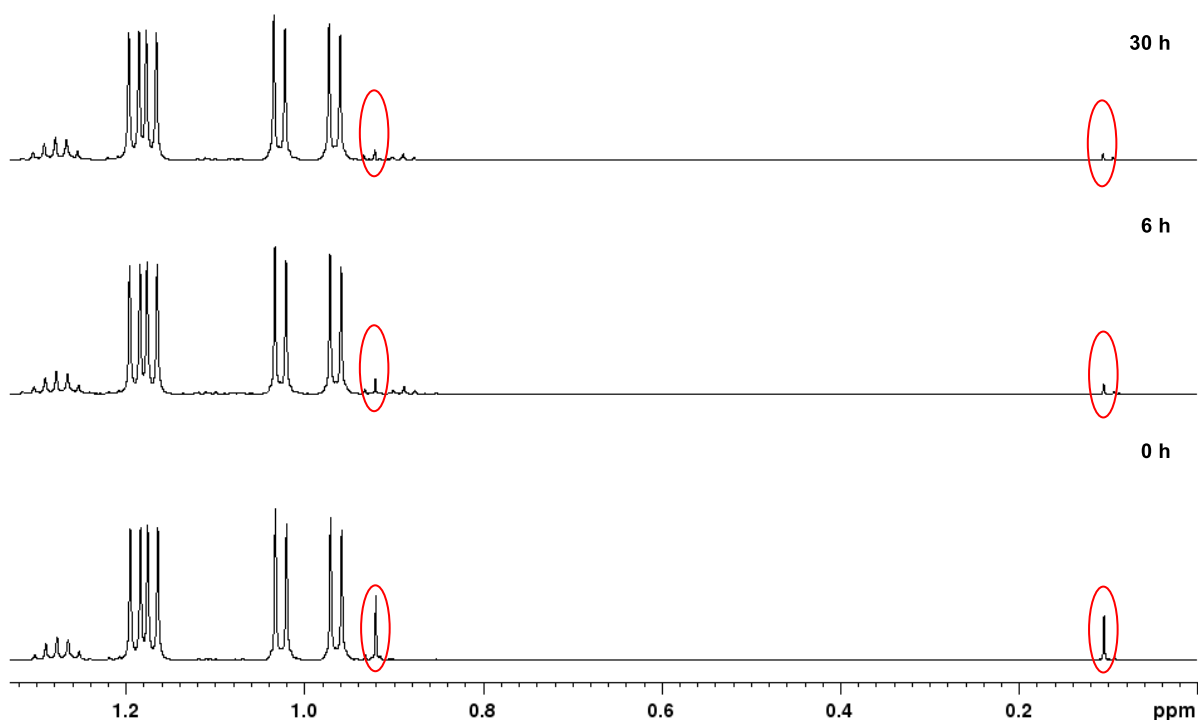
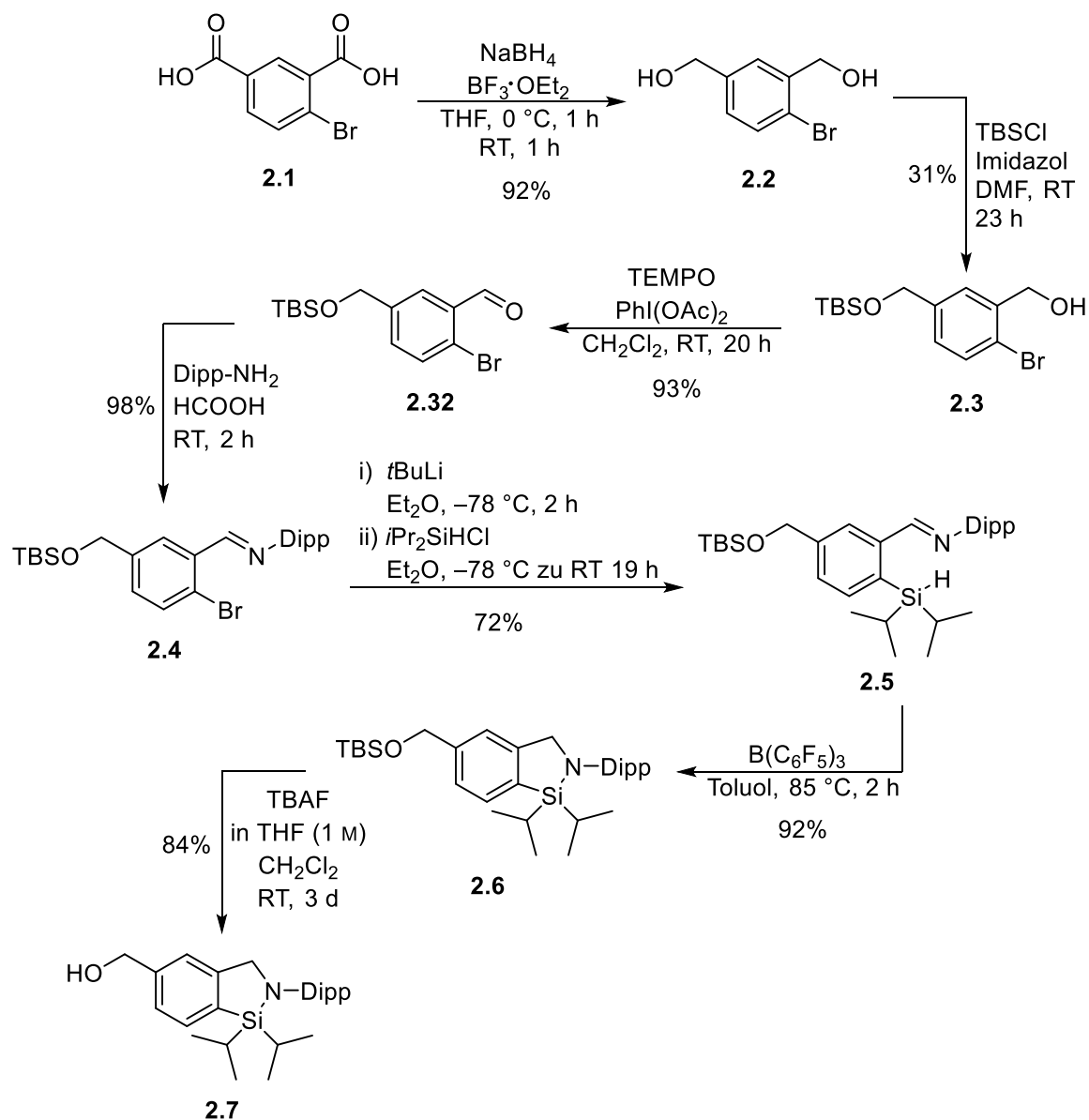


Abbildung 2.2: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **2.7** mit den Verunreinigungssignalen (rot) nach entsprechender Zeit am Feinvakuum.

Für später folgende Funktionalisierungen stellte sich die Entfernung dieser Koppelprodukte als notwendig heraus, da ansonsten die Störung anderer Reaktionen beobachtet wurde.

Dies sind alle Optimierungen und Beobachtungen, die im Rahmen der Synthese des *CycloSiFA*-Alkohols **2.7** Erwähnung finden sollen. Nachfolgend ist daher noch einmal die Syntheseroute mit den angepassten Reaktionsbedingungen und der in jeder Reaktion maximal erzielten Ausbeute dargestellt (Schema 2.7).



Schema 2.7: Angepasste Synthese des benzylichen *CycloSiFA*-Alkohols **2.7** mit maximal erzielten Ausbeuten.

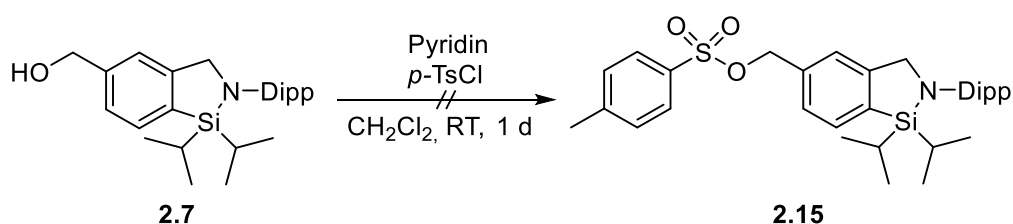
Damit ergibt sich für diese Synthese eine theoretische maximal erzielte Gesamtausbeute von 14% über 7 Schritte. Die größten Ausbeuteverluste kommen hier durch die statistische TBS-Schützung zustande. Die ungewollten Nebenprodukte dieser Reaktion sind jedoch nicht verloren und lieferten durch eine erneute Entschützung durch TBAF das Diol **2.2**.

Funktionalisierungsversuche des *CycloSiFA*-Alkohols 2.7

Im Anschluss an die Optimierung der Syntheseroute folgten Versuche, weitere funktionelle Gruppen in die Verbindung einzuführen, um eine Konjugation mit Biomolekülen verschiedenster Art zu ermöglichen. Dabei wurde versucht, möglichst viele Reaktivitäten in Biomolekülen abzudecken, je nach Bedarf der potenziellen Anwendung. Der *CycloSiFA*-Alkohol 2.7 besitzt bereits eine Hydroxy-Funktionalität und kann daher durch Zugabe von Basen als Nucleophil fungieren, um so beispielsweise in einer WILLIAMSON-Ethersynthese mit möglichen Linkern verbunden zu werden.

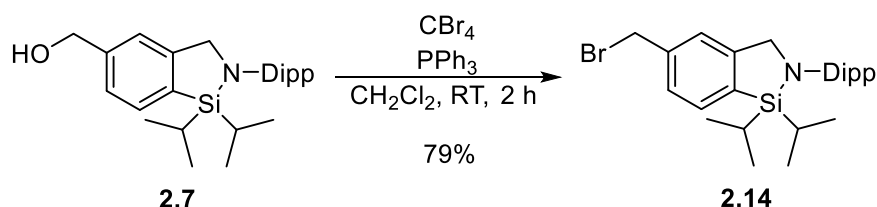
Abgangsgruppen-funktionalisierte benzyliche *CycloSiFA*-Derivate

Der erste und naheliegendste Versuch, eine Abgangsgruppe einzuführen, bestand in einer Tosylierung durch die Reaktion des Alkohols mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (*p*-TsCl). Hierbei kam es jedoch zu Problemen bei der säulenchromatographischen Reinigung, sodass das vermeintliche Reaktionsprodukt nicht eluiert werden konnte. Möglicherweise kommt es hier zu einer Reaktion der Sulfon-Gruppe mit der festen Aluminiumoxid-Phase (Schema 2.8).



Schema 2.8: Versuchte Tosylierung des Alkohols 2.7.

Eine weitere Möglichkeit bestand in der direkten Umwandlung der benzylichen Hydroxy-Gruppe in ein Alkylhalogenid, welche sich ebenfalls hervorragend als Abgangsgruppen eignen. Für diese Umwandlung eignete sich eine APPEL-Reaktion, in der Tetrabrommethan als Halogenid-Quelle verwendet wurde (Schema 2.9).

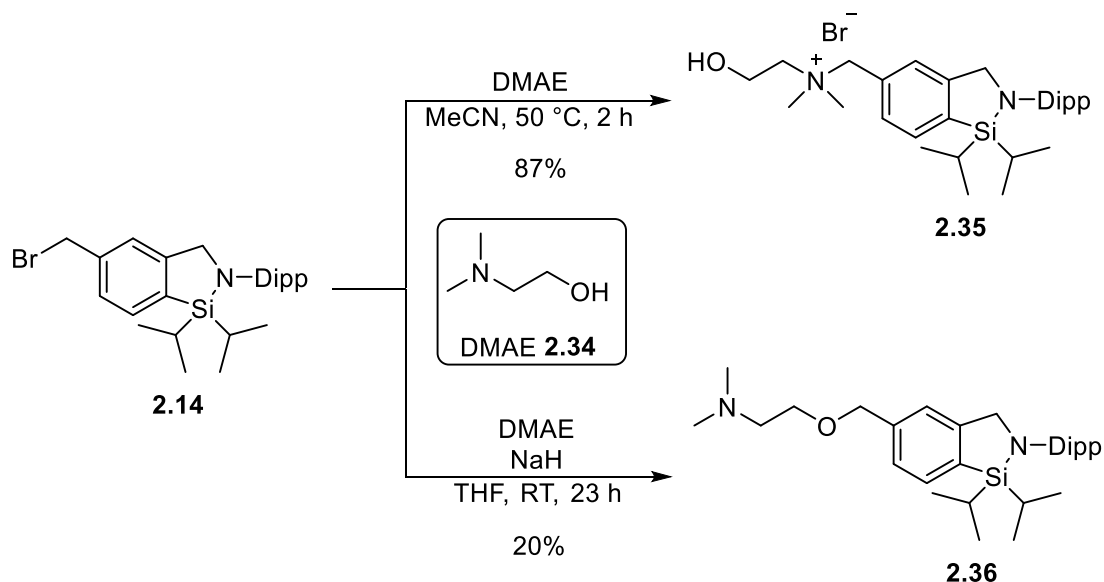


Schema 2.9: APPEL-Reaktion zur Synthese einer Bromid-funktionalisierten *CycloSiFA*-Verbindung 2.14.

Die Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 79%. Durch die geringe Polarität des Produkts gestaltete sich die Abtrennung von Koppelprodukten als einfach.

Ein großer Nachteil der APPEL-Reaktion liegt in ihrer schlechten Atomökonomie. Mechanistisch bedingt wird hier nur eines der 4 Bromatome auf das Produkt übertragen, sodass bei dieser Reaktion sehr viele, nicht wiederverwendbare Koppelprodukte entstehen.^[78]

Die bromierte *CycloSiFA*-Verbindung **2.14** konnte anschließend durch die Reaktion mit Dimethylaminoethanol **2.34** (DMAE) in eine kationische *CycloSiFAN⁺Br⁻*-Verbindung **2.35** umgesetzt werden. Derartige kationische SiFA-Verbindungen wurden bereits 2010 von SCHIRRMACHER und JURKSCHAT *et al.* publiziert und bieten durch ihre gesteigerte Hydrophilie großes Potential in der Entwicklung neuer SiFA-basierter *Radiotracer*.^[79] Durch Veränderung der Reaktionsbedingungen kann zusätzlich die Reaktivität des DMAE verändert, und so die Produktbildung beeinflusst werden (Schema 2.10).



Schema 2.10: Synthese einer kationischen *CycloSiFAN⁺Br⁻*-Verbindung **2.35** und eines *CycloSiFA*-Amins **2.36** durch veränderte Reaktionsbedingungen.

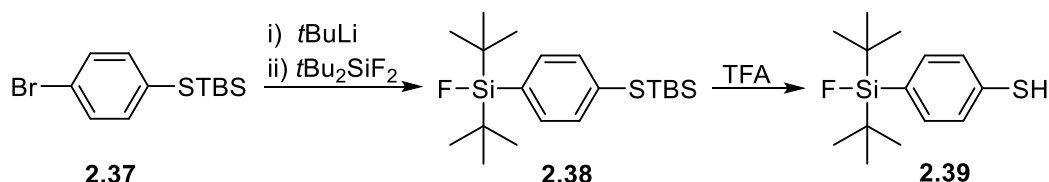
Die kationische *CycloSiFAN⁺Br⁻*-Verbindung **2.35** konnte bei einer Temperatur von 50 °C nach 2 h mit einer Ausbeute von 87% erhalten werden. Da sich eine säulenchromatographische Reinigung aufgrund der hohen Polarität als schwierig herausstellte, wurde überschüssiges DMAE lediglich durch verminderten Druck entfernt. Durch die Zugabe einer Base wie NaH wird die Nucleophilie der Hydroxy-Gruppe des DMAE gesteigert und das Produkt **2.36** wird gebildet, welches hier lediglich mit einer Ausbeute von 20% isoliert werden konnte. Diese könnte aber durch Veränderung der Base oder des Lösungsmittels verbessert werden.

^[78] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811.

^[79] A. P. Kostikov, L. Iovkova, J. Chin, E. Schirmmacher, B. Wängler, C. Wängler, K. Jurkschat, G. Cosa, R. Schirmmacher, *J. Fluor. Chem.* **132**, *132*, 27-34.

Thiol-funktionalisierte, benzyliche *CycloSiFA*-Derivate

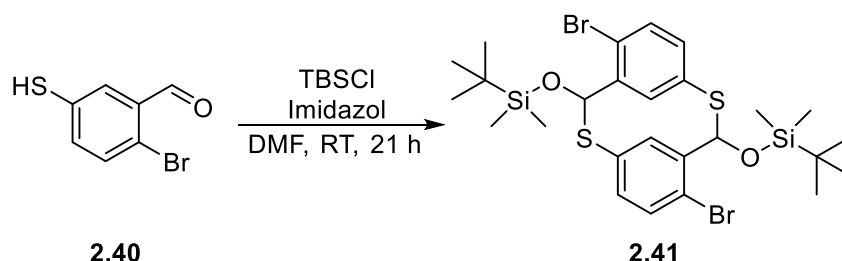
Thiol-konjugierte SiFA-Verbindungen wurden bereits erfolgreich zur Markierung von Biomolekülen wie beispielsweise Rattenserumalbumin eingesetzt und konnten so zur PET-Bildgebung von Blutansammlungen verwendet werden.^[80] Im Falle der klassischen SiFA-Verbindungen können sie einfach über TBS-geschütztes 4-Bromthiophenol **2.37** dargestellt werden (Schema 2.11).



Schema 2.11: Darstellung eines linearen SiFA-Thiols **2.38**.^[80]

Zunächst erfolgt die Einführung des SiFA-Strukturelements durch Lithiierung und anschließende Substitution zu Verbindung **2.38**. Das freie Thiol **2.39** wird danach durch eine Entschützung mit TFA erhalten.

Die Übertragung dieser Syntheseroute auf *CycloSiFAs* konnte bisher nicht erfolgreich umgesetzt werden, da es während der Schützung mit TBSCl und Imidazol zur Reaktion des Thiophenols **2.40** mit der Aldehydfunktionalität kam und so ein dimeres *meta*-Thiaphan **2.41** gebildet wurde (Schema 2.12).^[71]

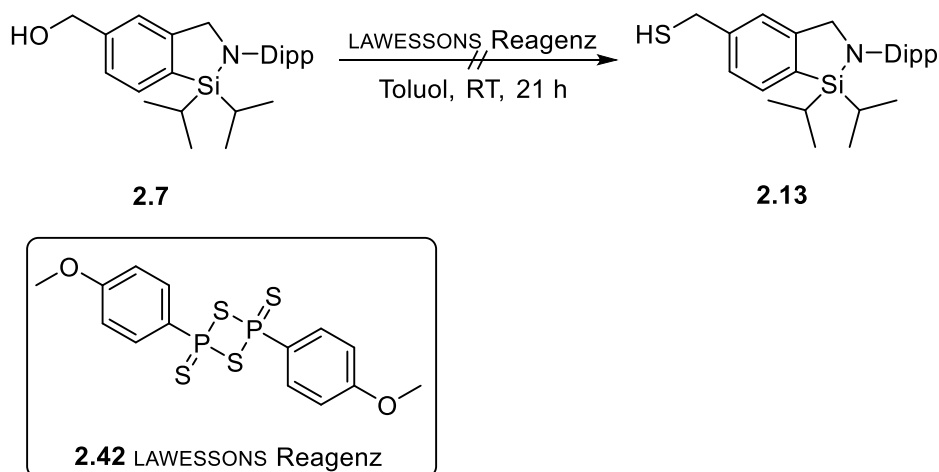


Schema 2.12: Bildung des Thiaphans **2.40** durch eine versuchte TBS-Schützung.^[71]

Auch der Versuch, zunächst das Imin zu erzeugen und erst im Anschluss daran das freie Thiol zu schützen, scheiterte durch die die Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen den Molekülen.

^[80] B. Wängler, G. Quandt, L. Iovkova, E. Schirmacher, C. Wängler, G. Boening, M. Hacker, M. Schmoeckel, K. Jurkschat, P. Bartenstein, R. Schirmacher, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 317-321.

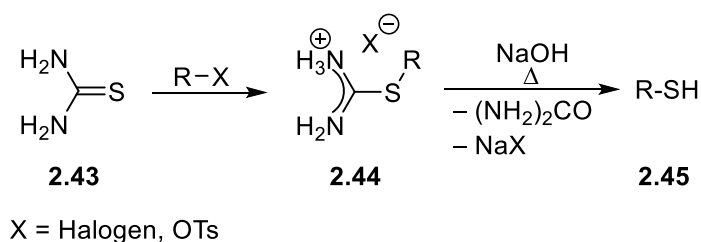
Aus den genannten Gründen wurde daher in dieser Arbeit versucht, die bereits cyclisierte SiFA-Verbindung in ein Thiol umzuwandeln. Bereits 1989 berichtete NISHIO von der Möglichkeit primäre und sekundäre Alkohole in Thiole, durch den Einsatz von LAWESSONS Reagenz **2.42** umzuwandeln.^[81] Dieses dient üblicherweise zur Darstellung von Thiocarbonylverbindungen aus Carbonylverbindungen. Die Reaktionsbedingungen von NISHIO wurden daher auf den benzylichen *CycloSiFA*-Alkohol **2.7** angewendet (Schema 2.13).



Schema 2.13: Versuchte Darstellung eines *CycloSiFA*-Thiols durch LAWESSONS Reagenz **2.42**.

Das gewünschte Reaktionsprodukt konnte durch diese Reaktion nicht erhalten werden. Auch nach 24 h Reaktionszeit konnte lediglich nicht umgesetztes Edukt reisoliert werden.

Eine Alternative zum LAWESSONS Reagenz bot die Möglichkeit Thiole über die Alkylierung von Thioharnstoff **2.43** darzustellen. Dabei können entweder Alkylhalogenide oder Tosylate verwendet werden (Schema 2.14).^[82]



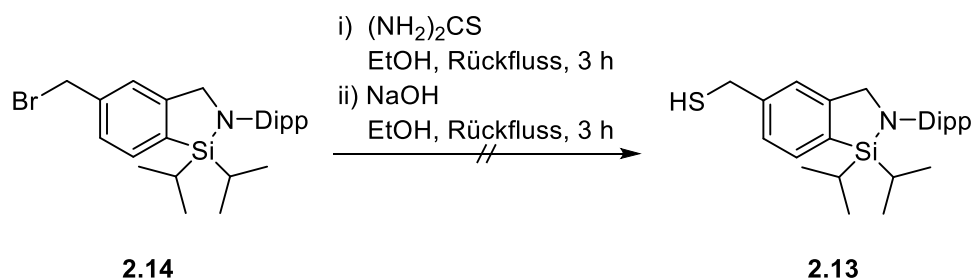
Schema 2.14: Darstellung von Thiolen durch Alkylierung von Thioharnstoff.^[82]

^[81] T. Nishio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 4, 205-206.

^[82] M. K. Denk, X. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7597-7599.

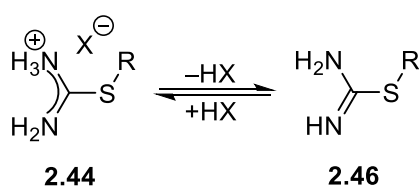
Zunächst bildet sich durch die Reaktion von Thioharnstoff **2.43** mit dem Alkylierungsmittel ein Isothiuronium-Salz **2.44** als Intermediat. Durch Zugabe von NaOH und zusätzliches Erhitzen wird anschließend unter Abspaltung von Harnstoff das freie Thiol **2.45** gebildet.

Für die Anwendung dieser Reaktion auf das *CycloSiFA* wurde die bromierte Verbindung **2.14** verwendet (Schema 2.15).



Schema 2.15: Versuchte Darstellung eines *CycloSiFA*-Thiols **2.13** durch Alkylierung von Thioharnstoff.

Auch hier konnte das gewünschte Reaktionsprodukt nicht erhalten werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen des Rohprodukts zeigten viele vereinzelte Signale im ^{29}Si -Spektrum, was für eine mögliche Öffnung des Cyclus oder und die Abspaltung des Siliciums, in verschiedene Nebenprodukte hinweisen könnte. Auslöser dafür könnte möglicherweise das Gleichgewicht zwischen dem Isothiuronium Salz **2.44** und dem Isothioharnstoff **2.46** sein, welches durch die Abspaltung oder der Reaktion mit der korrespondierenden Säure entsteht (Schema 2.16). Da die Si-N Bindung leicht mit Säuren reagieren kann, könnte es hier durch die Reaktion mit *in situ* entstehendem HBr zu einer Öffnung des Cyclus gekommen sein.



Schema 2.16: Auftretendes Gleichgewicht zwischen Isothiuronium Salz **2.44** und Isothioharnstoff **2.46**.^[82]

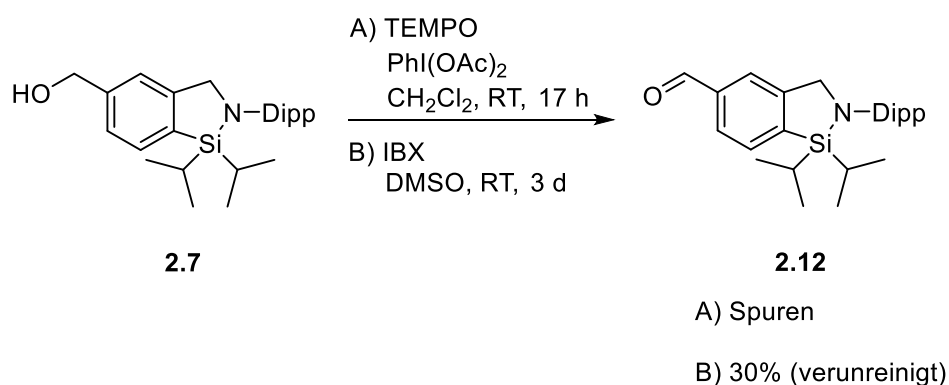
Weitere Versuche zur Synthese einer cyclischen SiFA-Verbindung mit Thiol-Funktionalität wurden nicht unternommen.

Aldehyd-funktionalisierte benzyliche *CycloSiFA*-Derivate

Die Darstellung einer Aldehyd-substituierten *CycloSiFA*-Verbindung gelang bereits durch die Einführung eines Benzaldehyd-Derivats (vgl. Kapitel 1, Abb. 1.8). Die Einführung einer Funktionalität mittels eines solchen Linkers bringt jedoch den Nachteil mit sich, dass diese unter Umständen erst selbst durch teils mehrstufige Synthesen hergestellt werden müssen. Durch die zusätzliche Methylengruppe von Verbindung **2.7** wäre es nun möglich, durch eine Oxidation der Alkohol-Gruppe eine Aldehyd-substituierte *CycloSiFA*-Verbindung herzustellen, ohne die Notwendigkeit eines Linkers.

Ein Versuch zur Oxidation von Verbindung **2.7** wurde bereits während der ersten Synthese von MATHIAS MAWICK durchgeführt. Die Bedingungen der COREY-SUGGS-Oxidation führte jedoch zur Bildung vieler Nebenprodukte.^[71]

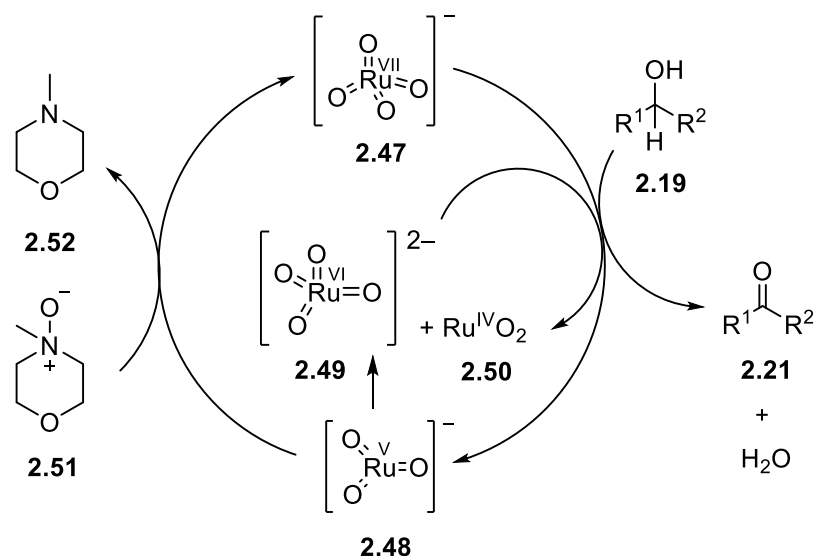
Die naheliegendste Methode zur Oxidation lag hier bei der Verwendung der TEMPO-Oxidation, welche sich bereits in der Syntheseroute der *CycloSiFAs* bewährt hatte, gleichzeitig wurde auch eine Reaktion unter den Bedingungen der IBX-Oxidation durchgeführt (Schema 2.17).



Schema 2.17: Versuche zur Darstellung einer Aldehyd-funktionalisierten *CycloSiFA*-Verbindung **2.12** mittels TEMPO-Oxidation A und IBX-Oxidation B.

Durch die TEMPO-Oxidation konnte Aldehyd **2.12** nach 17 h nur in Spuren nachgewiesen werden. Zusätzlich kam es zur Bildung weiterer Nebenprodukte. Die IBX-Oxidation lieferte nach 3 d Reaktionszeit und einem Überschuss IBX nur eine Ausbeute von 30% und der Aldehyd **2.12** konnte weiterhin nur verunreinigt isoliert werden. Bei beiden Reaktionen konnte mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt werden, dass der Alkohol **2.7** nur unvollständig umgesetzt wurde.

Um die Bedingungen zu optimieren, wurde eine weitere Reaktion untersucht. Mit der LEY-GRIFFITH-Oxidation können Alkohole unter milden Bedingungen unter Verwendung eines Ru(VII)-Katalysators zu Aldehyden oxidiert werden. Schema 2.18 zeigt den Katalysezyklus.^[83]

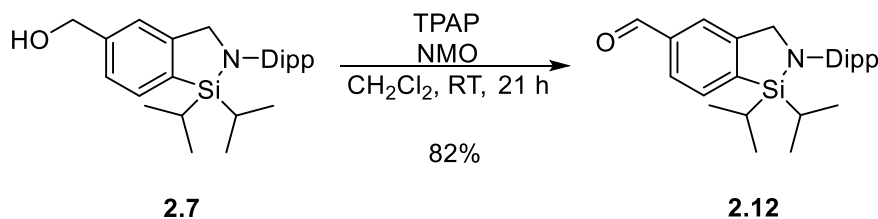


Schema 2.18: Katalysezyklus der LEY-GRIFFITH-Oxidation.^[83]

Der Katalysator wird hierbei in Form von Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) verwendet. Die katalytisch aktive Spezies bildet dabei das Perruthenat-Anion $\text{Ru}(\text{VII})\text{O}_4^-$ **2.47**, welches den Alkohol **2.19** oxidiert und dabei selbst in einer zwei-Elektronen-Reduktion zum instabilen Ruthenat(V)-Anion $\text{Ru}(\text{V})\text{O}_3^-$ **2.48** umgesetzt wird. Dieses kann zu $\text{Ru}(\text{IV})\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2.50** und zum Ruthenat(VI)-Anion $\text{Ru}(\text{VI})\text{O}_4^{2-}$ **2.49** disproportionieren. Das Ruthenat(VI)-Anion **2.49** ist dabei selbst fähig den Alkohol **2.19** zum Aldehyd **2.21** zu oxidieren. Unter LEY-GRIFFITH-Bedingungen wird die Disproportionierung von **2.48** jedoch größtenteils durch Re-Oxidation in $\text{Ru}(\text{VII})\text{O}_4^-$ **2.47** limitiert. Dafür wird häufig das stöchiometrische Oxidationsmittel *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) **2.51** verwendet.^[83]

^[83] T. J. Zerk, P. W. Moore, J. S. Harbort, S. Chow, L. Byrne, G. A. Koutsantonis, J. R. Harmer, M. Martinez, C. M. Williams, P. V. Bernhardt, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 8435.

Die Bedingungen der LEY-GRIFFITH-Oxidation konnten so auch auf den *CycloSiFA*-Alkohol **2.7** angewendet werden (Schema 2.19).

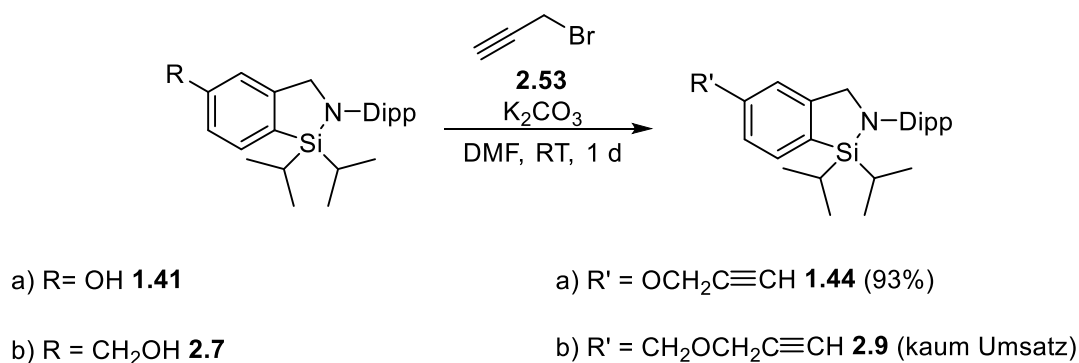


Schema 2.19: Synthese des *CycloSiFA*-Aldehyds **2.12** durch LEY-GRIFFITH-Oxidation.

Der Aldehyd **2.12** wurde unter diesen Bedingungen nach 21 h Reaktionszeit und anschließender säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 82% erhalten. Die tatsächliche Reaktionszeit, in der das Edukt vollständig umgesetzt wird, sollte laut Literatur hier jedoch bei wenigen Stunden liegen. Sie ist stark von der Alkohol- und Perruthenat-Konzentration abhängig und kann zusätzlich durch Ultraschallbestrahlung verkürzt werden.^[83] Zusätzliche Optimierungen der Reaktionszeit wurde hier nicht weiter durchgeführt. DIE LEY-GRIFFITH-Oxidation bietet so Zugang zu direkten Aldehyd-funktionalisierten *CycloSiFAs* und stellt damit eine gute Alternative gegenüber der Einführung über Linker dar.

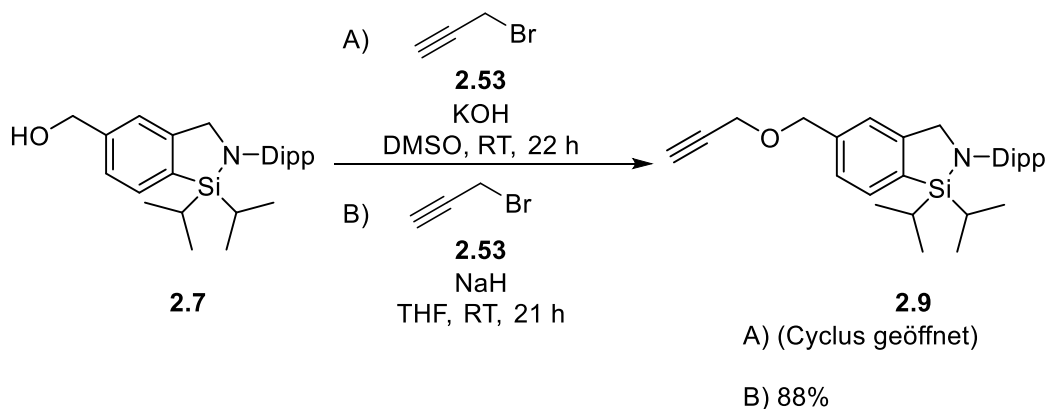
Alkin-funktionalisierte benzyliche *CycloSiFA*-Derivate

Da eine direkte Umwandlung der Alkohol-Gruppe in ein Alkin nicht in einem Schritt möglich wäre, wurde sich hier für die Einführung der Alkin-Funktionalität über einen entsprechenden Linker entschieden. Ein Alkin-substituiertes phenolisches *CycloSiFA*-Derivat **1.44** war bereits zuvor bekannt, sodass in einem ersten Versuch die Reaktionsbedingungen auf die benzyliche *CycloSiFA*-Verbindung **2.7** übertragen wurden (Schema 2.20).



Schema 2.20: Alkin-Substitution des a) phenolischen und b) benzylichen *CycloSiFAs* mit Propargylbromid **2.53** und K_2CO_3 .

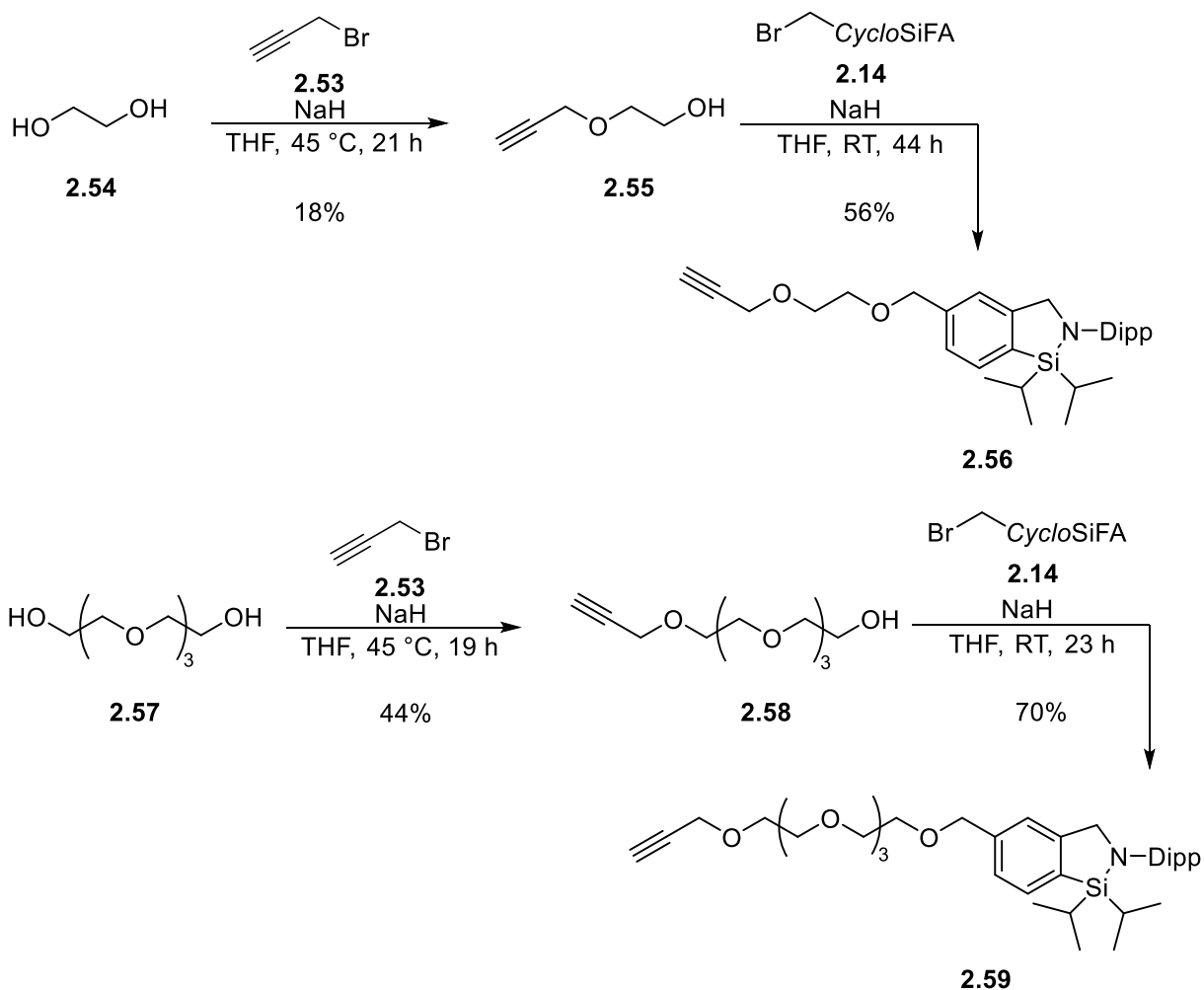
Im Falle des phenolischen *CycloSiFAs* **1.41** konnte das Alkin **1.44** unter den gezeigten Bedingungen mit einer Ausbeute von 93% erhalten werden. Im starken Kontrast dazu zeigte die Reaktion des benzylichen *CycloSiFAs* **2.7** auch nach 22 h geringen Umsatz. Auch die Zugabe von weiterem K_2CO_3 und Propargylbromid änderte daran nichts. Um dennoch Verbindung **2.9** erhalten zu können, wurde versucht die Base und das Lösungsmittel zu verändern. Als Basen wurden zunächst Kaliumhydroxid und Natriumhydrid ausgewählt. Die entsprechenden Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Schema 2.21 dargestellt.



Schema 2.21: Alkin-funktionalisierung von *CycloSiFA* **2.7** durch Propargylbromid und A) KOH oder B) NaH.

Bei Reaktion A) machte sich schon kurz nach Zugabe des Propargylbromids eine schwarze Färbung der Reaktionsmischung bemerkbar. Nach 1 h war bereits ein vollständiger Umsatz des Edukts nachweisbar. Im ^{29}Si -NMR-Spektrum des Produkts war jedoch eine Hochfeldverschiebung des Si-Signals von 10.9 ppm auf 6.80 ppm zu erkennen, was auf die Öffnung des Cyclus durch eine Hydrolyse der Si–N Bindung schließen lässt. Reaktion B) unter der Verwendung von Natriumhydrid lieferte das gewünschte Alkin **2.9** nach 21 h mit einer Ausbeute von 88% ohne eine erkennbare Hydrolyse der Si–N Bindung. Weiterhin war nur ein geringer Überschuss (1.5 Äq.) an Natriumhydrid notwendig, um eine vollständige Deprotonierung des Alkohols zu gewährleisten, sodass die Substitution stattfinden konnte.

Ein Vorteil, den die Funktionalisierung über die Substitution von Linkern mit sich bringt ist, dass die Länge und Eigenschaften des Linkers theoretisch beliebig variiert werden können. Daher sollte hier außerdem versucht werden, *CycloSiFA*-Alkin Derivate herzustellen, die durch zusätzliche Ethylenglycol-Einheiten eine gesteigerte Hydrophilie aufweisen. Neben einem einfachen Ethylenglycol-Linker **2.55** sollte auch eine Tetraethylenglycol-Einheit **2.58** verwendet werden. Die Synthese der Alkin-substituierten Ethylenglycol-Linker mit der anschließenden *CycloSiFA*-Verknüpfung ist in Schema 2.22 gezeigt.

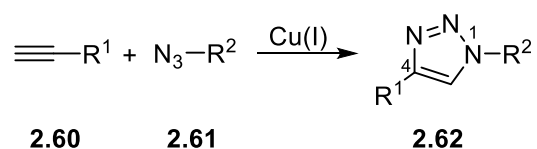


Schema 2.22: Synthese der Ethylenglycol- (2.55) und Tetraethylglycol-Linker 2.58 mit anschließender *CycloSiFA* Konjugation.

Sowohl die Synthese der Linker als auch die Verknüpfung mit der *CycloSiFA*-Verbindung 2.14 wurden nach den Bedingungen einer WILLIAMSON-Ethersynthese durchgeführt. Das Alkin 2.55 konnte dabei nur mit einer geringen Ausbeute von 18% isoliert werden, wohingegen die Darstellung des Alkins 2.58 mit 44% eine etwas höhere Ausbeute lieferte. Da beide Alkin-Linker durch ihre hohe Polarität eine gute Wasserlöslichkeit aufweisen, musste während der Aufarbeitung die wässrige Phase jeweils mindestens 10-mal extrahiert werden, um einen nahezu vollständigen Übergang der Produktmoleküle aus der wässrigen in die organische Phase zu gewährleisten. Nicht reagierte Eduktmoleküle blieben fast vollständig in der wässrigen Phase zurück und konnten daher nicht reisoliert werden. Weiterhin konnte bei der Synthese von Verbindung 2.55 auch die Bildung des zweifach Alkin-substituierten Produkts nachgewiesen werden.

Bei der Verknüpfung des Linkers **2.55** mit dem bromierten *CycloSiFA* **2.14** konnte nach 17 h noch unreaktiertes *CycloSiFA* beobachtet werden sodass zusätzliches NaH zugegeben, und weitere 27 h gerührt wurde. Die Reaktion lieferte das Produkt **2.56** mit einer Ausbeute von 56%. Das längerkettige Alkin **2.59** konnte dagegen mit einer wesentlich höheren Ausbeute von 70% isoliert werden.

Mit den erfolgreich hergestellten verschiedenen *CycloSiFA*-Alkin-Derivaten konnten im Anschluss auch erste Versuche zur Azid-Alkin-Cycloaddition durchgeführt werden, welche zur Kategorie der „Click-Reaktionen“ gehört. Der Begriff der Click-Chemie wurde 2001 von KOLB, FINN und SHARPLESS geprägt. Um als „Click-Reaktion“ zu gelten, müssen neben einer hohen Effizienz und guten Ausbeuten eine Reihe an Bedingungen erfüllt werden. Dazu zählen unter anderem milde Reaktionsbedingungen, hohe Selektivitäten, die Entstehung keiner oder nur geringer Mengen toxischer Nebenprodukte und die einfache Reinigung der Reaktionsprodukte.^[84] Während die unkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition nicht unter den Begriff der „Click-Chemie“ fällt und zu Produktgemischen verschiedener Regioisomere führt, ergibt die Kupfer-katalysierte Reaktion (CuAAC) selektiv 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole (Schema 2.23).^[85] Gerade im Hinblick auf die Markierung von Biomolekülen stellt sie daher eine geeignete Methode dar.



Schema 2.23: Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition.^[85]

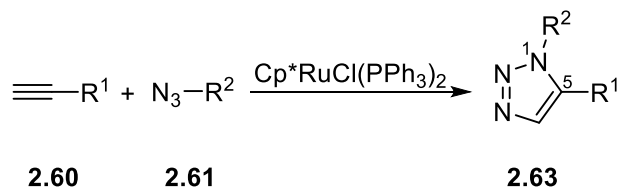
Die katalytisch aktive Kupfer(I)-Spezies kann hierbei aus Cu(I)- oder Cu(II)-Salzen gebildet werden, wobei letztere durch Zugabe von Reduktionsmitteln wie Ascorbinsäure oder Natriumascorbat *in situ* reduziert werden.^[85,86] Neben Kupferkatalysatoren sind auch Ruthenium-Komplexe in der Lage, die Azid-Alkin-Cycloaddition zu katalysieren.

^[84] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

^[85] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565-632.

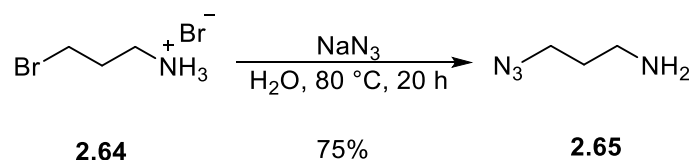
^[86] C. W. Tonøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.

Endständige Alkine können zusätzlich mit einigen Katalysatoren wie beispielsweise einem Pentamethylcyclopentadienylruthenium-Komplex zu 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen umgesetzt werden (Schema 2.24).^[87]



Schema 2.24: Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition.^[87]

Um einen Einfluss weiterer funktioneller Gruppen, die auch während Peptidkonjugationen anwesend sein können, auszuschließen, wurde für die Testreaktionen exemplarisch ein einfaches Amin-funktionalisiertes Azid **2.65** als Reaktionspartner für die *CycloSiFA*-Alkine gewählt. Dieses wurde zuvor durch eine Substitution des Hydrobromids **2.64** mit Natriumazid hergestellt (Schema 2.25).

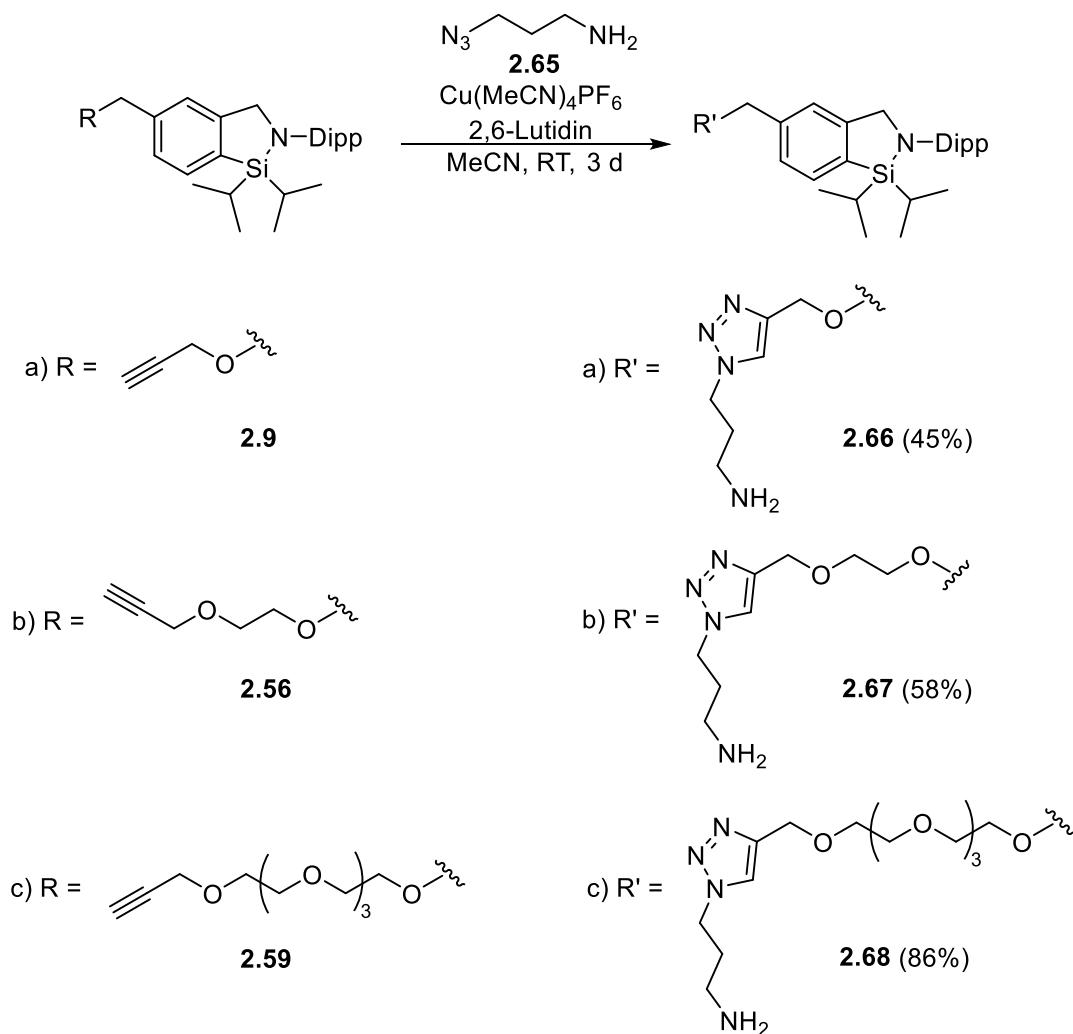


Schema 2.25: Synthese des Amin-funktionalisierten Azids **2.65** für die CuAAC.

Die Synthese der Azid-Komponente **2.65** gelang in wässriger Lösung mit einer Ausbeute von 75% bei 80 °C. Die Testreaktionen zur CuAAC wurden nach den Bedingungen von FOKIN *et. al.*^[88] durchgeführt, mit dem Azid **2.65**, der Base 2,6-Lutidin, und dem Kupfer(I)-Katalysator Cu(MeCN)₄PF₆ (Schema 2.26).

^[87] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.

^[88] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.



Schema 2.26: Testreaktionen zur CuAAC mit den zuvor synthetisierten *CycloSiFA*-Alkin-Derivaten.

Durch den großen Polaritätsunterschied zwischen den Edukten und Produkten der CuAAC wurden die Alkine **2.9**, **2.56** und **2.59** jeweils im Überschuss (2.0-2.5 Äq.) eingesetzt. Dadurch sollte ein vollständiger Umsatz des Azids **2.65** sichergestellt und so die Reinigung der Produkte vereinfacht werden. Die überschüssigen Alkine konnten bei jeder Reaktion isoliert werden und zeigten keine Hinweise auf eine Öffnung des CycloSiFA-Rings. Alle drei eingesetzten *CycloSiFA*-Alkine konnten unter diesen Bedingungen erfolgreich zu den entsprechenden 1,2,3-Triazolen umgesetzt werden. Dabei wurden Verbindung **2.66** und **2.67** mit Ausbeuten von 45% und 58% erhalten. Verbindung **2.68** konnte mit einer Ausbeute von 86% erhalten werden. Verglichen mit Ausbeuten, die phenolische *CycloSiFA*-Alkine in CuAAC Reaktionen erzielten (95%),^[71] fallen diese hier deutlich geringer aus. Es muss allerdings erwähnt werden, dass dort mit Benzylazid ein anderer Reaktionspartner gewählt wurde, was die Polarität der Produkte und somit auch die säulenchromatographische Reinigung beeinflusst.

Sowohl die Bildung des Triazol-Rings als auch das Hinzukommen der Amin-Gruppe erhöhen die Polarität der Produkte stark, sodass eine Elution während der Reinigung teilweise erst mit sehr polaren Lösungsmittelgemischen ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1) auf Aluminiumoxid möglich war. Dies könnte sich negativ auf die Ausbeuten ausgewirkt haben.

Die selektive Bildung der 1,4-disubstituierten Produkte wurde durch die Aufnahme von ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektren bestätigt. Eine Zuordnung der Substitutionsmuster ist beispielhaft für Verbindung **2.66** in Abbildung 2.3 abgebildet.

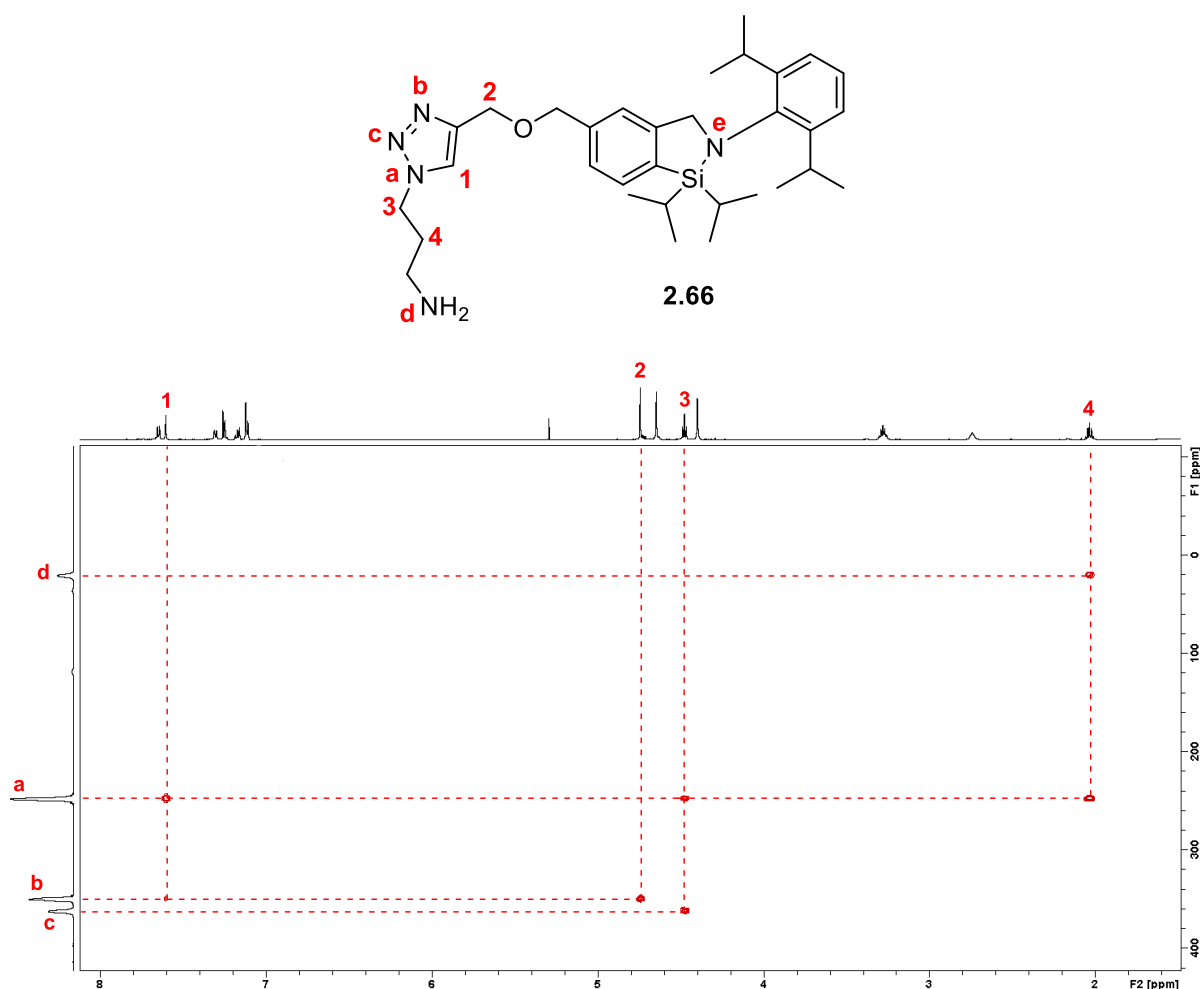
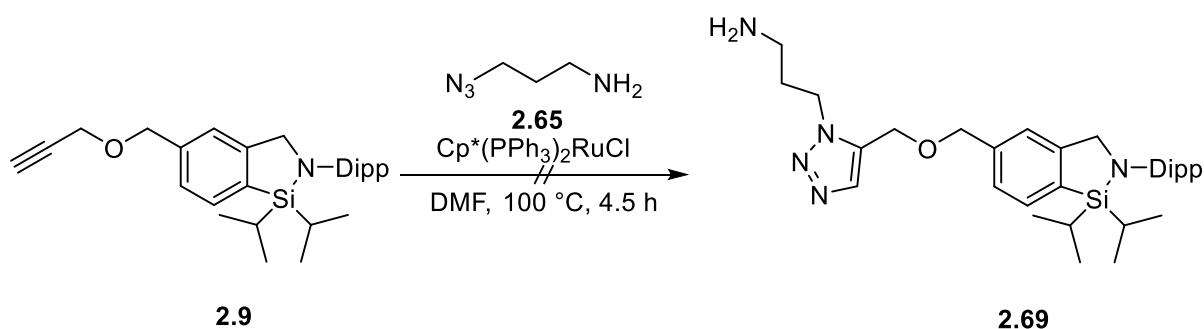


Abbildung 2.3: Signalzuordnung des ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrums von Verbindung **2.66**.

Abgebildet sind die Wechselwirkungen zwischen den Wasserstoff- und Stickstoffatomen über drei- und teilweise auch zwei und vier Bindungen. Das ^1H -NMR-Spektrum ist dabei auf der horizontalen Achse abgebildet, wohingegen die Signale der koppelnden Stickstoffatome auf der vertikalen Achse dargestellt sind. Zu sehen sind sowohl die drei Stickstoffsignale des Triazols **a-c**, als auch das Signal des primären Amins **d**. Das Stickstoffatom des *CycloSiFA*-Strukturelements **e** kann hier nicht beobachtet werden.

Die Bildung des Triazols kann hier zunächst durch das Protonensignal **1** nachgewiesen werden, welches eine Kopplung mit dem substituierten Stickstoffatom **a** über zwei Bindungen und mit dem Stickstoffatom **b** über drei Bindungen zeigt. Stickstoff **a** zeigt zusätzlich Kopplungen zu den CH₂-Gruppen **3** und **4**. Die Protonen **4** koppeln außerdem mit dem Stickstoffatom des primären Amins **d** über drei Bindungen. Auch eine Kopplung zwischen der CH₂-Gruppe **2** mit Stickstoffatom **b** ist sichtbar. Damit entspricht das gemessene Kopplungsmuster der Erwartung für das 1,4-disubstituierte Triazol **2.65**. Für die Verbindungen **2.67** und **2.68** zeigt sich für die Triazole das gleiche Kopplungsmuster.

Neben den Kupfer-katalysierten Varianten wurde auch eine Testreaktion zur Ruthenium-katalysierten RuAAC durchgeführt (Schema 2.27). Dafür wurde als Katalysator Cp*(PPh₃)RuCl verwendet. Dieser konnte bereits das phenolische *CycloSiFA*-Alkin erfolgreich zu einem 1,5-disubstituierten Triazol umsetzen.^[66,68]



Schema 2.27: Versuch zur Darstellung eines 1,5-disubstituierten *CycloSiFA*-Triazols **2.68** mittels RuAAC.

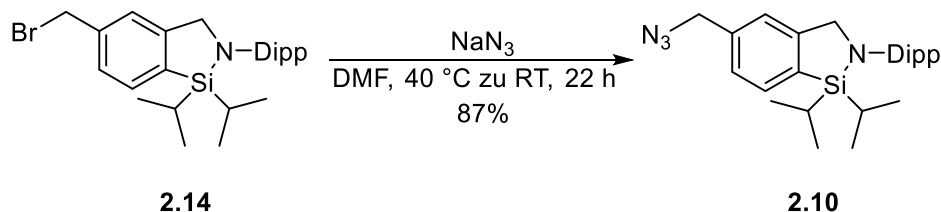
Das gewünschte Reaktionsprodukt konnte unter diesen Bedingungen nicht erhalten werden. Während phenolische *CycloSiFA*-Alkine bereits nach 1 h erfolgreich zu den entsprechenden Triazolen umgesetzt wurden,^[71] konnte hier auch nach 4.5 h keine Produktbildung beobachtet werden und lediglich unreaktiertes Alkin **2.9** wurde reisoliert. Weitere Versuche eine erfolgreiche Herstellung der Verbindung **2.68** durch Anpassung der Reaktionsbedingungen zu erzielen, wurden nicht unternommen. Da die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition wesentlich harschere Reaktionsbedingungen (60-100 °C)^[66,87] benötigt als die Kupfer-katalysierte Variante, die bei Raumtemperatur abläuft, könnten sich dadurch auch für eventuelle Peptid- und Proteinkonjugationen Probleme ergeben.

Viele Proteine können bereits in einem Temperaturbereich von 40-50 °C denaturieren und damit ihre charakteristischen Eigenschaften als „*Targeting-Vektor*“ verlieren was einen Einsatz als Radiopharmazeutikum nicht mehr möglich machen würde.^[89] Die RuAAC könnte sich daher nur bedingt zur Synthese neuer *Radiotracer* eignen.

Azid-funktionalisierte benzyliche *CycloSiFA*-Derivate

Nach der erfolgreichen Synthese der Alkin-funktionalisierten *CycloSiFAs* und deren Umsetzung in CuAAC-Reaktionen, sollten Azid-substituierte Derivate hergestellt werden, um das *CycloSiFA*-Strukturelement mittels beider Reaktionspartner einer CuAAC in ein Zielmolekül einbringen zu können.

Die Azid-Funktionalität wurde bereits im letzten Abschnitt für die Synthese von Verbindung **2.65** durch eine Substitutionsreaktion dargestellt. Diese Vorgehensweise konnte auch für die Synthese einer Azid-substituierten *CycloSiFA*-Verbindung **2.10** eingesetzt werden (Schema 2.28).

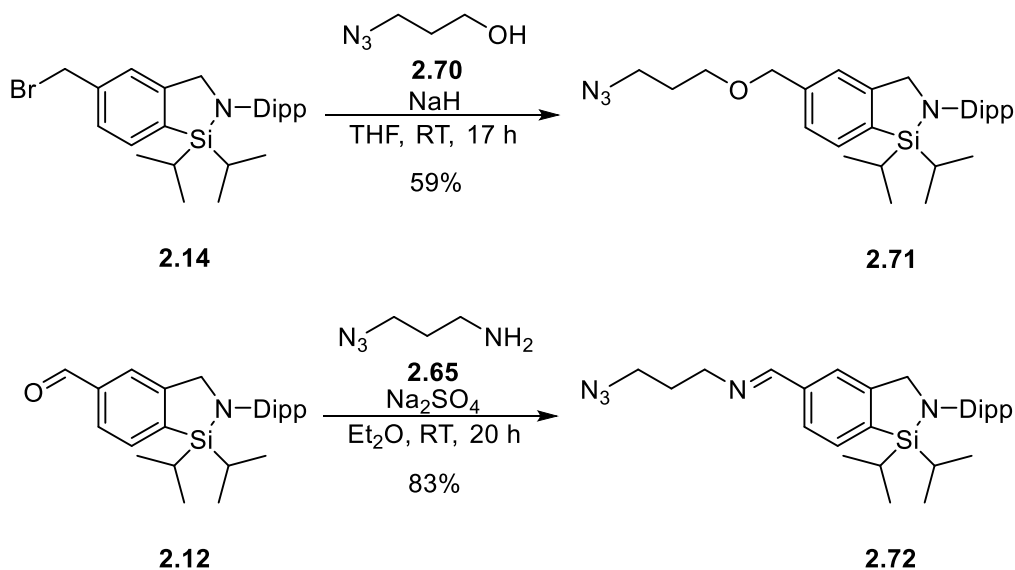


Schema 2.28: Synthese des *CycloSiFA*-Azids **2.10**.

Ausgehend von Verbindung **2.14** konnte das Azid **2.10** durch eine Substitution mit Natriumazid mit einer Ausbeute von 87% erhalten werden. Da die Ausgangsverbindung **2.14** im Lösungsmittel DMF schlecht löslich war, wurde sie vorab bei einer Temperatur von 40 °C in Lösung gebracht.

Weitere Azid-funktionalisierte *CycloSiFA*-Verbindungen konnten mittels Linkern ausgehend vom Bromid **2.14** und Aldehyd **2.12** synthetisiert werden (Schema 2.29).

^[89]J. R. Lepock, H. E. Frey, K. P. Ritchie, *J. Cell Biol.* **1993**, *122*, 1267-1276.



Schema 2.29: Synthese der *CycloSiFA*-Azide **2.71** und **2.72** über funktionalisierte Linker.

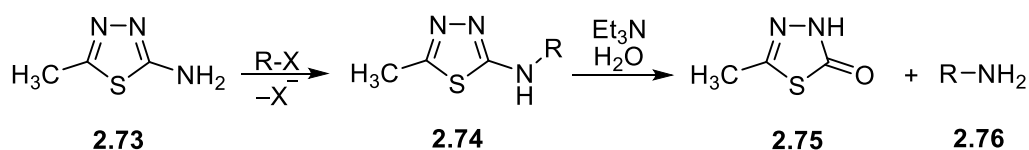
Die Synthese von Verbindung **2.71** gelang über eine WILLIAMSON-Ethersynthese ausgehend von Verbindung **2.14** und dem Alkohol **2.70**. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 59% isoliert werden. Die Verknüpfung über eine Iminbindung zu Verbindung **2.72** konnte mittels einer Kondensation ausgehend vom Aldehyd **2.12** mit einer Ausbeute von 83% durchgeführt werden. Versuche zur CuAAC mit Azid-funktionalisierten Verbindungen wurden erstmals in Kapitel 3 durchgeführt.

Amin-funktionalisierte benzyliche *CycloSiFA*-Derivate

Die Darstellung einer Amin-funktionalisierten *CycloSiFA*-Verbindung ist besonders im Hinblick auf Verknüpfungsmöglichkeiten mit Biomolekülen interessant, da Amine mit den Säure-Gruppen von Aminosäuren zu *in vivo* stabilen Amidien reagieren können. Da die Darstellung von Amin-substituierten *CycloSiFAs* über funktionalisierte Linker bereits bekannt war (vgl. Kapitel 1, Abb. 1.8), sollte sich hier auf die Synthese einer direkten Amin-funktionalisierten Verbindung beschränkt werden.

Eine Reaktion zur Umwandlung von Alkylhaliden in primäre Amine wurde 2017 von SOLEIMAN-BEIGI vorgestellt. Dabei kommt das Stickstoff-Transfer-Reagens 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin **2.73** zum Einsatz. Bei dieser Reaktion können sowohl primäre, sekundäre, als auch tertiäre Amine entstehen, die Produktbildung kann dabei in Abhängigkeit der verwendeten Base beeinflusst werden.

Ein Mechanismus für die Bildung von primären Aminen ist in Schema 2.30 dargestellt.^[90]

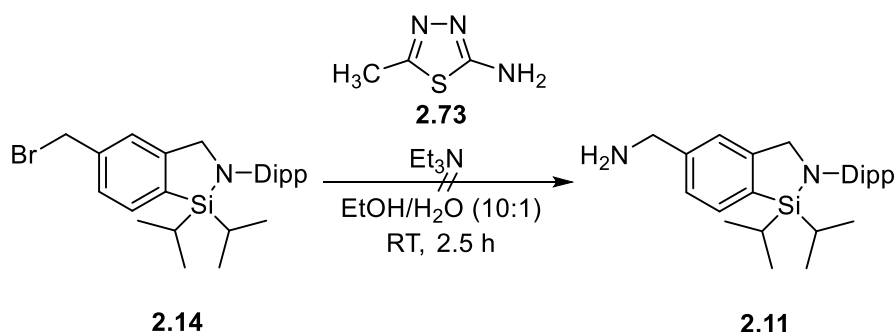


X = Cl, Br

Schema 2.30: Synthese von primären Aminen unter Verwendung von 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin **2.73** ^[90]

In der Anwesenheit von Triethylamin als Base kann 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin **2.73** als Nucleophil reagieren, um unter Abspaltung eines Halogenids das Zwischenprodukt **2.74** zu bilden. Die Abspaltung des Amins **2.76** geschieht im Anschluss durch eine Hydrolyse unter basischen Bedingungen. Die Bildung von tertiären Aminen erfolgt über einen anderen Mechanismus, bei dem stärkere Basen wie NaOH zum Einsatz kommen.^[90]

Die Reaktionsbedingungen für die Bildung von primären Aminen wurden auf das bromierte *CycloSiFA*-Derivat **2.33** übertragen (Schema 2.31).

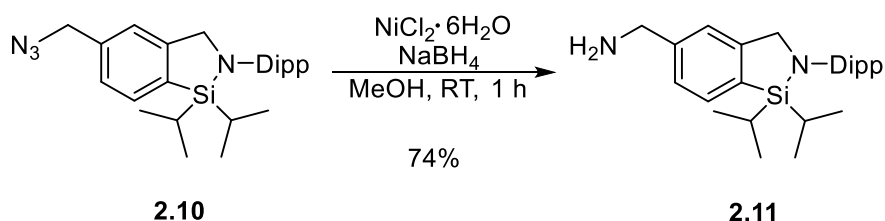


Schema 2.31: Versuch einer *CycloSiFA*-Amin Synthese **2.11** mittels 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin **2.70**.

Das Amin **2.11** konnte unter diesen Reaktionsbedingungen nicht erhalten werden, auch nach 2.5 h Reaktionszeit zeigte sich noch keine Produktbildung. Da das Edukt **2.14** sich nur schlecht in dem Gemisch aus Ethanol und Wasser löste, wurde im Anschluss die gleiche Menge CH_2Cl_2 zugegeben und die Reaktion für weitere 20 h gerührt. Auch nach dieser Zeit konnte die Bildung des Produkts **2.11** nicht beobachtet werden.

^[90] M. Sloeiman-Beigi, F. Mohammadi, *Monatsh Chem.* **2017**, *148*, 2123-2128.

Eine alternative Reaktion für die Synthese des Amins **2.11** bestand in der Reduktion des entsprechenden Azids **2.10**. Dazu wurden Reaktionsbedingungen von DINÉR *et. al* übernommen, welche die Synthese von Anilinen durch Reduktion mittels Natriumborhydrid und Nickelchlorid beschrieben (Schema 2.32).^[91]

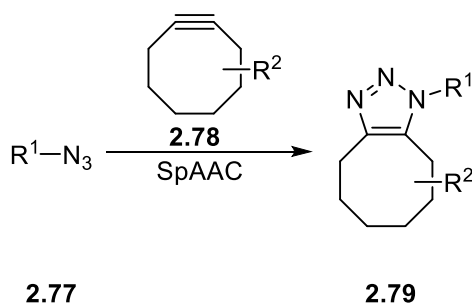


Schema 2.32: Synthese von Verbindung **2.11** durch Azidreduktion.

Das *CycloSiFA*-Amin **2.11** konnte unter diesen Bedingungen mit einer Ausbeute von 74% nach einer Reaktionszeit von 1 h erhalten werden. Die Reduktion könnte möglicherweise auch direkt im Anschluss an die Substitution während der Darstellung des Azids geschehen, sodass ein zusätzlicher Reinigungsschritt entfällt, was in einer gesteigerten Ausbeute resultieren würde.

Synthese Cyclooctin-funktionalisierter, benzylicher *CycloSiFA*-Derivate

Neben der CuAAC existiert eine weitere Reaktion zur Bildung von 1,2,3-Trazolen. Die *strain-promoted* [3+2]-Azid-Alkin-Cycloaddition (SpAAC) ist eine Katalysator-freie Variante der 1,3-Cycloaddition mit Cyclooctin-Derivaten, die zur selektiven Modifikation von Biomolekülen auch in lebenden Systemen verwendet werden kann (Schema 2.33).^[92]



Schema 2.33: *Strain-promoted* [3+2]-Azid-Alkin-Cycloaddition.^[92]

Dabei ist die Triebkraft der Reaktion die freiwerdende Ringspannung, da aufgrund der cyclischen Struktur kein idealer Bindungswinkel von 180° einer C–C-Dreifachbindung gegeben ist.^[93] Ein Vorteil der SpAAC gegenüber der CuAAC ist, dass sie ohne

^[91] G. Proietti, K. J. Prathap, X. Ye, R. T. Olsson, P. Dinér, *Synthesis* **2022**, *54*, 133-146.

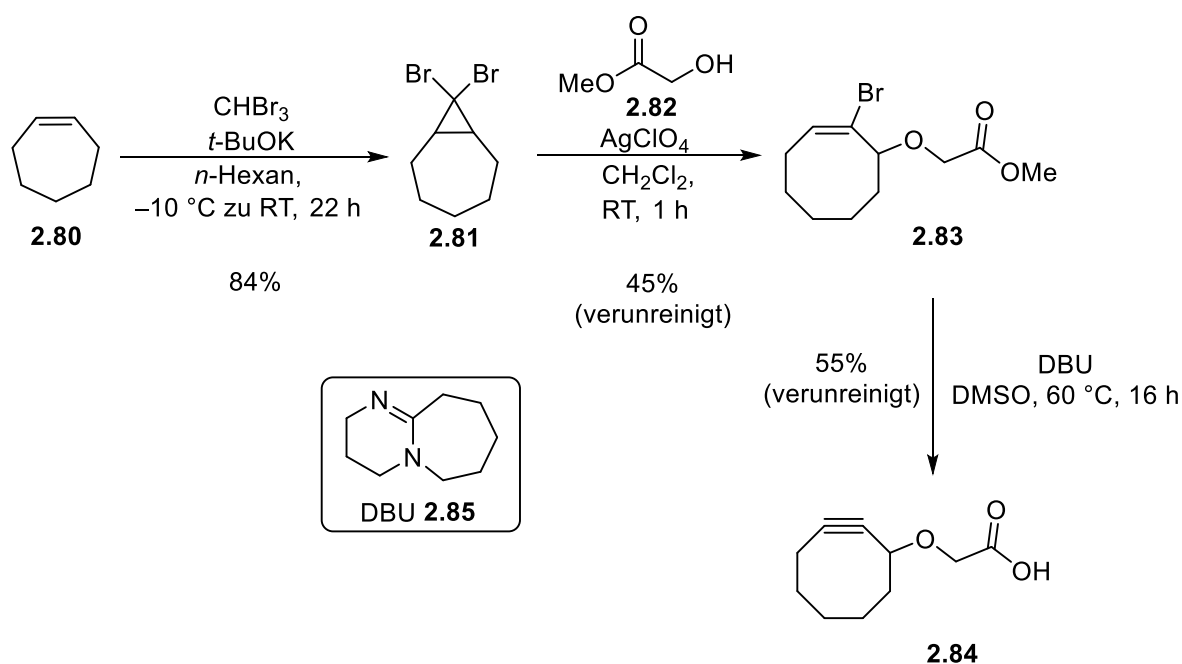
^[92] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046-15047.

^[93] R. D. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5233-5243.

Katalysatorzugabe und damit metallfrei abläuft. Die Kupfer(I)-Komplexe der CuAAC können *in vivo* reaktive Sauerstoffspezies bilden und so zelltoxisch wirken. Sowohl die SpAAC als auch die CuAAC können neben der Zugehörigkeit zur „Click-Chemie“ auch zu den bioorthogonalen-Reaktionen hinzugezählt werden. Als bioorthogonal können Reaktionen gewertet werden, die hohe Ausbeuten erzielen, chemoselektiv verlaufen und in wässrigen Umgebungen unter physiologischen Bedingungen durchgeführt werden können. Der Begriff der bioorthogonalen Chemie wurde 2009 von BERTOZZI etabliert.^[94]

Um ein Cyclooctin-funktionalisiertes *CycloSiFA* für die mögliche Durchführung einer SpAAC herzustellen, musste zunächst ein Cyclooctin-substituierter Linker synthetisiert werden, der im Anschluss mit dem *CycloSiFA*-Strukturelement verbunden wird.

Als möglicher Cyclooctin-Baustein wurde dafür die Cyclooct-1-in-3-glycolsäure **2.84** ausgewählt, da diese in der Arbeitsgruppe KRAUSE etabliert war und in SpAAC-Reaktionen erfolgreiche Ergebnisse liefern konnte.^[95] Die hier durchgeführte Synthese des Cyclooctins **2.84** ist in Schema 2.34 dargestellt.



Schema 2.34: Dreistufige Synthese von Cyclooct-1-in-3-glycolsäure **2.84**.

Als Ausgangsverbindung diente kommerziell erwerbliches Cyclohepten **2.80** welches zunächst in einer Carbenaddition von Bromoform mittels Kalium-*tert*-Butoxid ($t\text{BuOK}$) zum Bicyclus **2.81** umgesetzt wurde. 8,8-Dibrombicyclo[5.1.0]octan **2.81** konnte so mit einer

^[94] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974-6998.

^[95] I. Versinkaite, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2021**.

Ausbeute von 84% erhalten werden. Im nächsten Schritt folgte eine nucleophile Ringöffnung mit Silberperchlorat und Methylglycolat **2.82**. Bei dieser Reaktion konnte das Produkt nur verunreinigt mit einer Ausbeute von 45% erhalten werden. Unvorhergesehen war das Auftreten eines Nebenprodukts, welches weder von VERSINSKAITE der Arbeitsgruppe KRAUSE noch von anderen Autoren, welche die Synthese des Cyclooctins **2.84** über diese Route beschreiben, erwähnt wird.^[92,94] Das Nebenprodukt konnte mittels Säulenchromatographie isoliert und NMR-spektroskopisch untersucht werden. Eine komplette Abtrennung des Nebenproduktes von der Produktfraktion war jedoch nicht möglich, wodurch das Alken **2.83** nur verunreinigt erhalten werden konnte.

Ein Vergleich der ¹H-NMR-Spektren des isolierten Nebenprodukts und des gewünschten Produkts **2.83** ist in Abbildung 2.4 dargestellt. Die Identifikation des Zielprodukts geschah durch den Vergleich mit Spektren aus der Literatur.^[93,95]

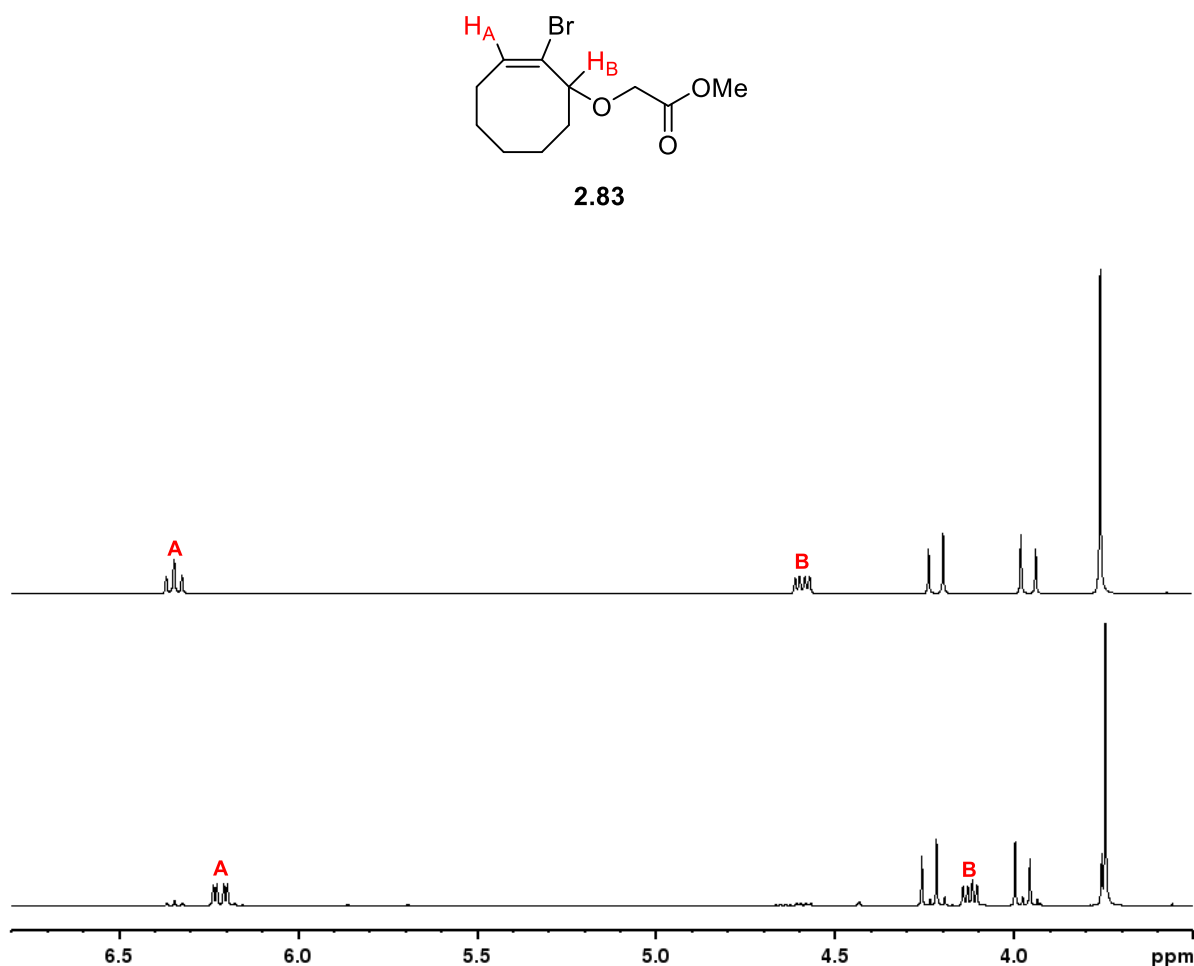


Abbildung 2.4: Strukturformel des Produkts **2.83** und Gegenüberstellung der ¹H-NMR-Spektren des isolierten Nebenprodukts (oben) und des gewünschten Alkens **2.83** (unten).

Beide Spektren unterscheiden sich durch die chemische Verschiebung der Signale des olefinischen Protons $\mathbf{H_A}$ und des Protons am Chiralitätszentrum des Cycloocten-Rings $\mathbf{H_B}$. Außerdem zeigt das olefinische Proton $\mathbf{H_A}$ im Spektrum des Nebenprodukts ein Triplett als Kopplungsmuster, wohingegen im Spektrum des Produkts ein Dublett vom Dublett erscheint. Denkbar wäre hier zunächst die Entstehung von 1-Brom-cyclooct-1-en-3-methylglycolat **2.86** (Abbildung 2.5) als Nebenprodukt.

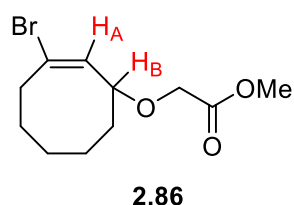
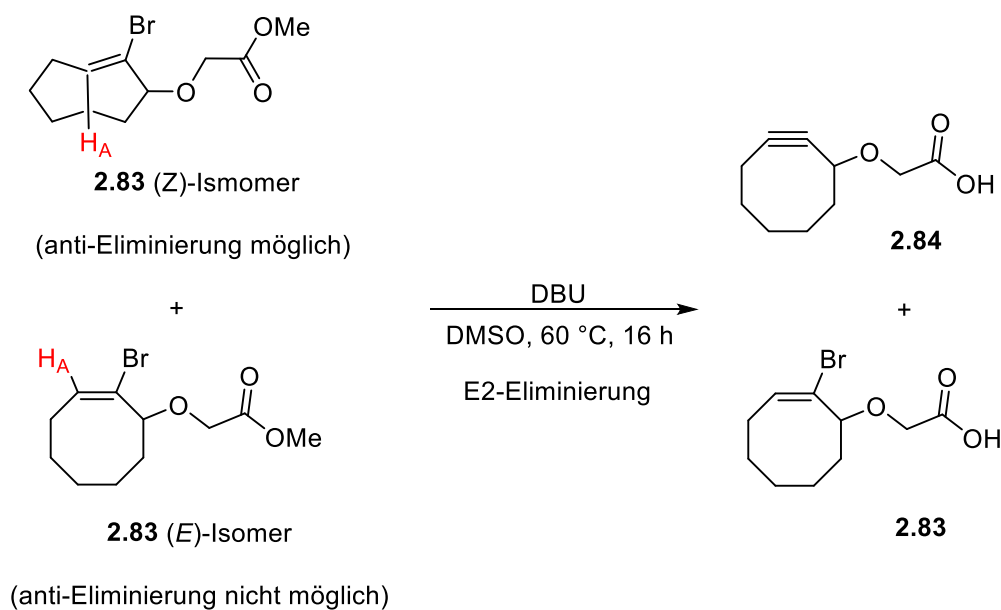


Abbildung 2.5: 1-Brom-cyclooct-1-en-3-methylglycolat **2.86** als mögliches gebildetes Nebenprodukt.

Mit Blick auf die Spektren erscheint die Bildung von dieser Verbindung jedoch als eher unwahrscheinlich. Wie bereits erwähnt zeigt das olefinische Proton $\mathbf{H_A}$ im Spektrum des Nebenprodukts ein Triplett. Dieses Aufspaltungsmuster erscheint allerdings nur, wenn das beobachtete Proton an zwei äquivalente Protonen an einem benachbarten Atom gekoppelt ist. Diese Bedingung wäre beim vorgeschlagenen 1-Brom-cyclooct-1-en-3-methylglycolat **2.86** nicht gegeben, da sich hier lediglich das Proton $\mathbf{H_B}$ in direkter Nachbarschaft zum beobachteten Proton $\mathbf{H_A}$ befindet. Darüber hinaus kann im COSY-NMR-Spektrum des Nebenprodukts keine Kopplung der beiden Protonen $\mathbf{H_A}$ und $\mathbf{H_B}$ beobachtet werden.

Weitere Überlegungen zur Struktur des gebildeten Nebenprodukts folgten nach der abschließenden Eliminierungsreaktion zum finalen Cyclooctin **2.84**. Die Eliminierung wird in der Literatur üblicherweise mit einer Natriummethanolat-Lösung als Base durchgeführt.^[92,94] Unter diesen Bedingungen konnte hier jedoch das Produkt nicht erhalten werden, was möglicherweise auf nicht mehr ausreichend reaktives Natriummethanolat zurückzuführen ist. Aus diesem Grund wurde die Reaktion hier mit der Base 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) **2.85** als Alternative durchgeführt. Die Cyclooctinsäure **2.84** konnte so mit einer Ausbeute von 55% isoliert werden. Hier konnten jedoch weiterhin die Signale des Nebenprodukts der vorherigen Stufe beobachtet werden. Dies lässt darauf schließen, dass das Nebenprodukt unter diesen Bedingungen nicht eliminiert wurde. Sowohl die gezeigten Spektren (Abbildung 2.4) als auch eine massenspektrometrische Analyse lassen vermuten, dass es sich bei dem Nebenprodukt um ein Isomer von Verbindung **2.83** handelt. Die gezeigten Beobachtungen würden sich hier mit dem Vorliegen von Verbindung **2.83** in Form von zwei unterschiedlich reaktiven Konfigurationsisomeren erklären lassen. Die E2-Eliminierung von

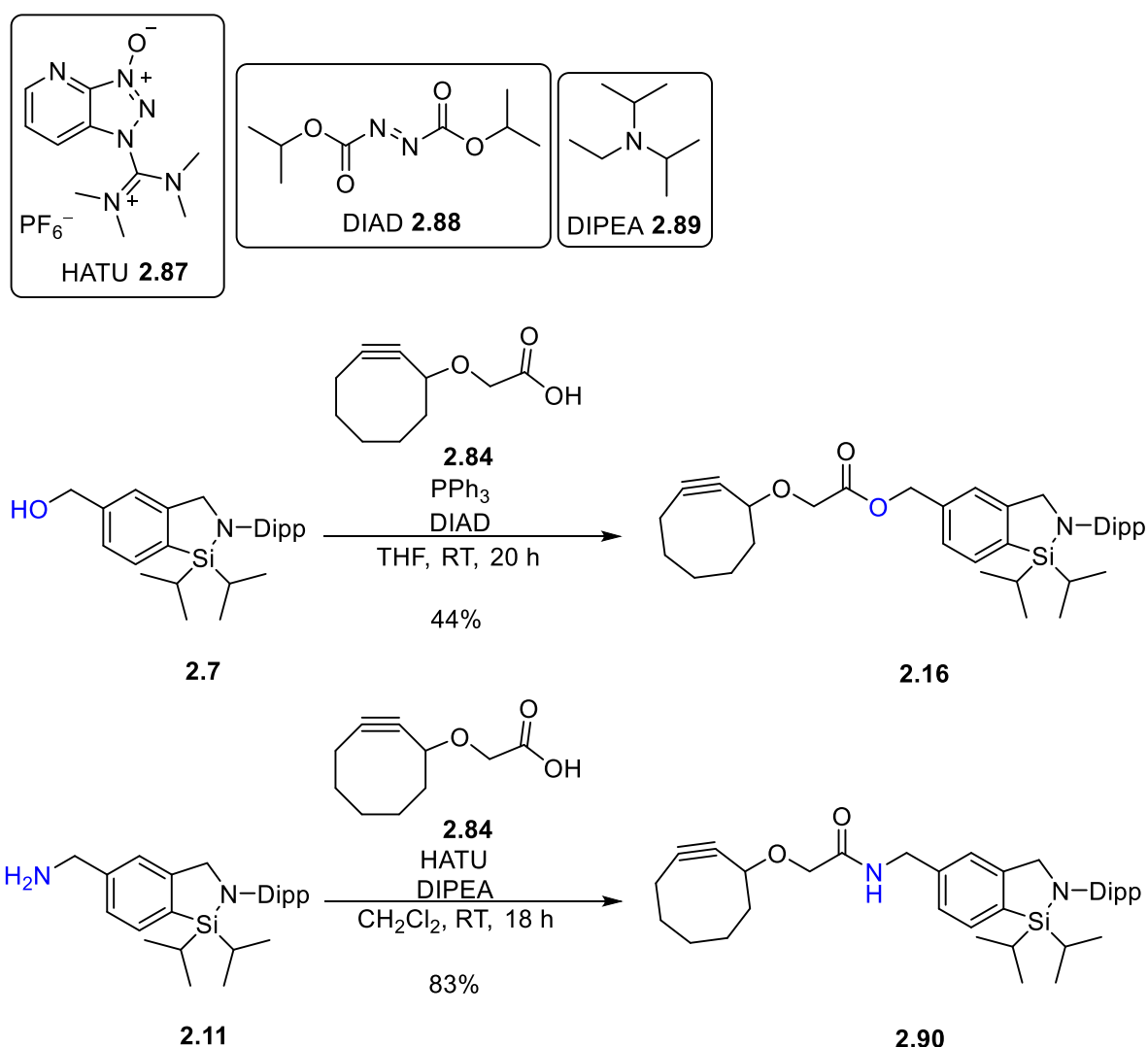
Alkenen zu Alkinen verläuft, anders als bei sp^3 -hybridisierten C-Atomen, üblicherweise ohne stereochemische Präferenz bezüglich der anti/syn-Stellung der Abgangsgruppe und des zu eliminierenden Wasserstoff-Atoms. In diesem Fall könnte jedoch ein Isomer der Verbindung unter den gezeigten Bedingungen bevorzugt reagieren und zu den erhaltenen Ergebnissen führen. Überträgt man die Regelungen zur stereospezifischen Präferenz auf die hier gezeigten Verbindungen so würde sich die in Schema 2.35 gezeigte Reaktivität des (*E*)- bzw. (*Z*)-Isomers von Verbindung **2.83** ableiten lassen.



Schema 2.35: Mögliche Erklärung zur Verunreinigung des Cyclooctins **2.84**.

Im Zuge der sauren Aufarbeitung der Eliminierungsreaktion wird bei beiden Verbindungen die Methylester-Funktion gespalten, wodurch eine säulenchromatographische Trennung der beiden Verbindungen nicht mehr möglich ist. Hier könnte eine vorherige Trennung der Methylester **2.84** und **2.83** gefolgt von einer anschließenden Esterspaltung zum reinen Cyclooctin **2.84** führen. Eine genaue Erklärung darüber, in welcher Konfiguration das reagierende Alken **2.83** vorliegt, kann auch in der Literatur nicht gefunden werden. BERTOZZI *et. al* geben das (*Z*)-Isomer als Reaktionsprodukt der nucleophilen Ringöffnung an^[92], wohingegen VERSINSKAITE der Arbeitsgruppe KRAUSE das (*E*)-Isomer angibt.^[95] Das Auftreten von Verunreinigungen durch weitere Isomere wurde in beiden Arbeiten nicht erwähnt. Nachfolgende Reaktionen wurden im Anschluss mit der leicht verunreinigten Cyclooctinsäure **2.84** durchgeführt.

Nach der Synthese des Cyclooctin-Bausteins **2.84** sollte nun eine Konjugation an das *CycloSiFA*-Strukturelement stattfinden. Dazu sollten zunächst zwei verschiedene Reaktionen getestet werden: Einerseits sollte ausgehend vom *CycloSiFA*-Alkohol **2.7** eine Veresterung über eine MITSUNOBU-Reaktion durchgeführt werden, andererseits sollte das *CycloSiFA*-Amin **2.11** über einer Amid-Bindung mit der Cyclooctinsäure **2.84** verknüpft werden. Die MITSUNOBU-Reaktion dient unter anderem zur Umwandlung von Alkoholen zu Estern unter der Verwendung von Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat **2.88** (DIAD).^[96] Die Amidbindung sollte unter Verwendung des Kupplungsreagenzes HATU **2.87** aufgebaut werden, welches hauptsächlich in der Peptidsynthese zur Kupplung von Aminosäuren verwendet wird.^[97] Die Ergebnisse der Cyclooctin-Funktionalisierungen sind in Schema 2.36 dargestellt.



Schema 2.36: Cyclooctin-funktionalisierung des *CycloSiFA*-Strukturelements.

^[96] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.

^[97] A. Shome, K. T. Jha, P. A. Chawla, *SynOpen* **2023**, *7*, 566-569.

Der *CycloSiFA*-Ester **2.16** konnte mit einer Ausbeute von 44% isoliert werden, wohingegen die Amidkupplung unter der Verwendung von HATU **2.87** das *CycloSiFA*-Amid **2.90** mit einer Ausbeute von 83% lieferte. Um die Ausbeute des Esters **2.16** zu verbessern, könnten weitere Acylierungsmethoden getestet werden. Beispielsweise eine nucleophile Substitution unter Verwendung des *CycloSiFA*-Bromids **2.14**.

Eine erste Testreaktion zur SpAAC wurde im Anschluss mit dem *CycloSiFA*-Ester **2.16** und einem Azid-funktionalisierten Propanol **2.70** durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 3 d bei 45 °C konnte ein Umsatz des Edukts mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt werden. Die Produktfraktion wurde anschließend mit einer Ausbeute von 46% erhalten. Da bei dieser Reaktion Regioisomere gebildet werden und das Edukt zusätzlich durch das Nebenprodukt der Cyclooctin-Synthese verunreinigt war, gestaltete sich eine genaue Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren als kompliziert. Eine Abschätzung über die Bildung des Produkts wurde daher ausschließlich über das ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrum durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2.6 dargestellt.

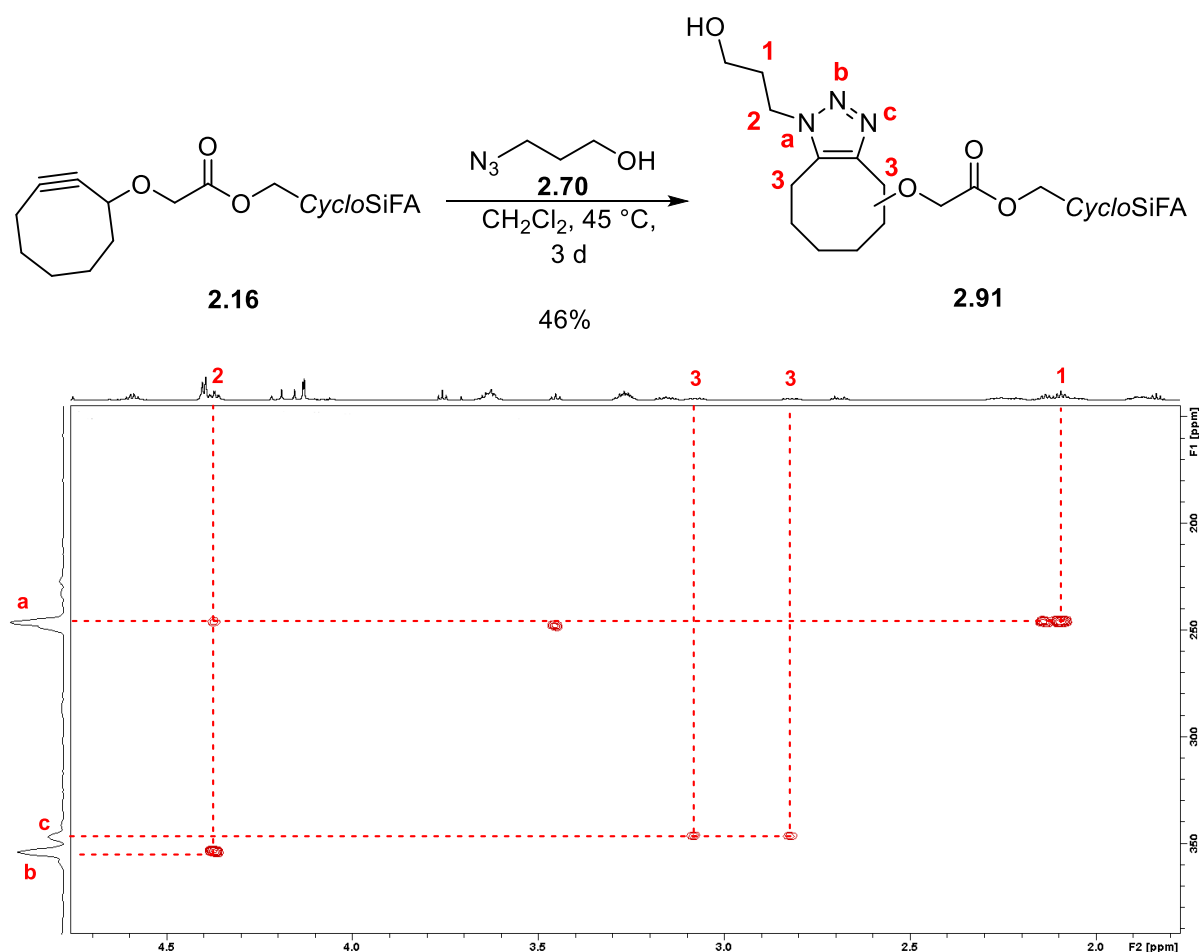
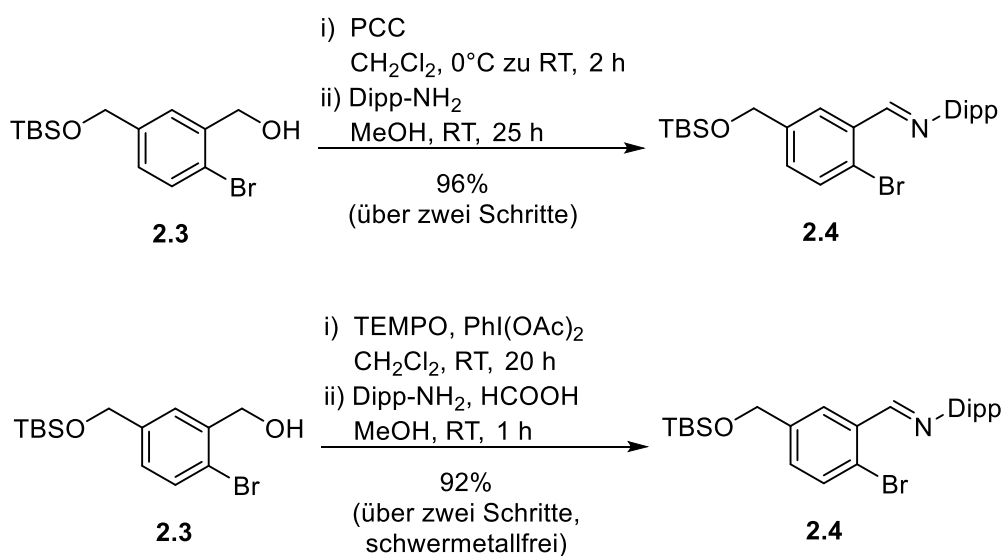


Abbildung 2.6: Mögliche Signalzuordnung im ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektrum von Verbindung **2.91**.

Der Ausschnitt des Spektrums zeigt die drei Stickstoffsignale des Triazols und deren Kopplung mit den Protonen der Methylengruppen **1**, **2** und **3**. Das Signal, welche eine Kopplung bei 3.45 ppm im Protonenspektrum zeigt, lässt sich dem unreaktierten Azid **2.70** zuweisen, welches noch in der Produktfraktion vorhanden war. Zu sehen sind außerdem die Kopplungen der Linker-Protonen **1** und **2** mit den entsprechenden Stickstoffatomen **a** und **b** über zwei bzw. drei Bindungen. Auf eine mögliche Bildung des Triazols lassen die Kopplungen der Signale **3**, welche den Methylengruppen im Cycloocten-Ring zugeordnet werden können, mit dem Stickstoffatom **c** schließen. Eine Kopplung zum Stickstoffatom **a** ist jedoch nicht zu beobachten. Dies lässt sich möglicherweise durch die Bildung der Regiosiomere erklären, in denen die Stickstoffatome **a** und **c** jeweils vertauscht sind. Aufgrund der hier erhaltenen Ergebnisse wurde im Folgenden von einer Bildung des Triazols **2.91** ausgegangen. Weitere Reaktionen zur SpAAC wurden Kapitel 3 durchgeführt.

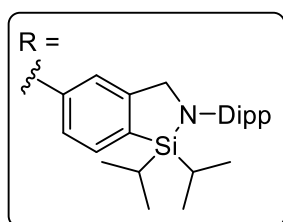
2.3 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel der Dissertation ging es zunächst um die Optimierung der Syntheseroute des benzylichen *CycloSiFA*-Alkohols **2.7**. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf dem Oxidationsschritt. Durch ein Screening 5 verschiedener Oxidationsmethoden wurde mit der TEMPO-Oxidation eine schwermetallfreie Alternative zur COREY-SUGGS-Reaktion gefunden, die ähnliche Ausbeuten erzielt. Weiterhin konnte die Reaktionszeit der Kondensation durch Säurekatalyse drastisch verkürzt werden (Schema 2.37).

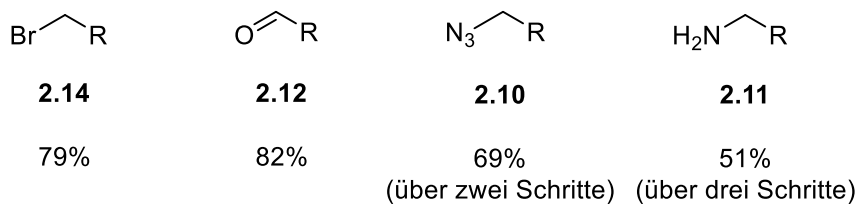


Schema 2.37: Vergleich der Angepassten Reaktionen (unten) aus der Synthese der benzylichen *CycloSiFAs* mit den Bedingungen der erstmaligen Synthese (oben).

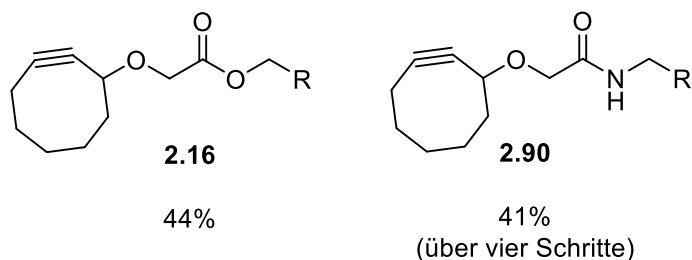
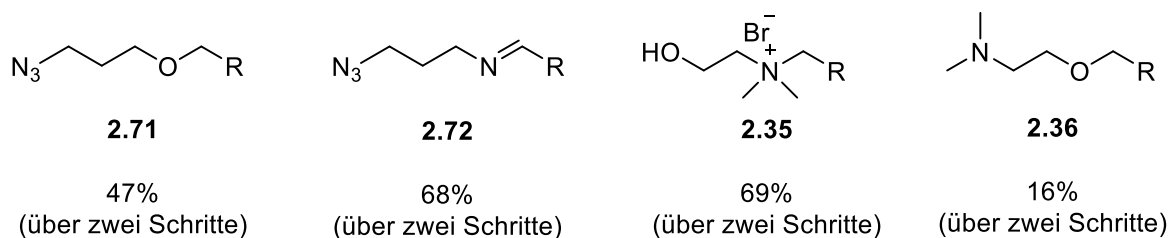
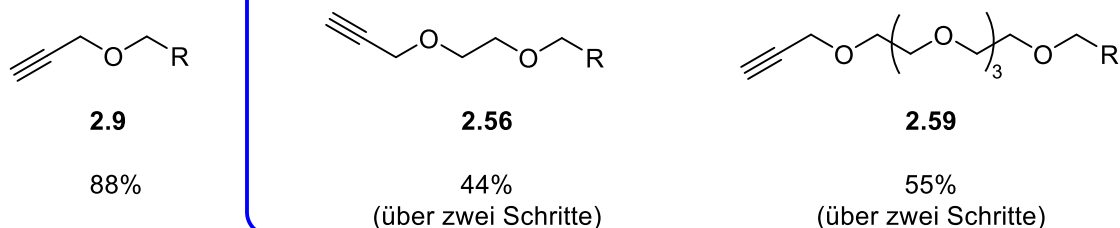
Im Anschluss lag der Fokus auf der Derivatisierung zu verschiedenen funktionalisierten *CycloSiFA*-Verbindungen, welche ausgehend vom Alkohol **2.7** synthetisiert wurden und zur Konjugation mit Biomolekülen verwendet werden können. Die Funktionalisierung wurde dabei entweder direkt über eine Umwandlung einer anderen Gruppe erzielt oder durch einen vorfunktionalisierten Linker in das *CycloSiFA*-Strukturelement eingebracht. Alle erfolgreich hergestellten Derivate mit den jeweiligen Ausbeuten ausgehend vom Alkohol **2.7** sind in Abbildung 2.7 dargestellt.



direkte benzyliche Derivate



hydrophile modifizierte Alkine


 Abbildung 2.7: Übersicht aller erfolgreich synthetisierten *CycloSiFA*-Derivate.

Durch die Verwendung eines benzylichen *CycloSiFA*-Alkohols gelang erstmalig die Darstellung eines Aldehyds **2.12**, Azids **2.10**, Amins **2.11** und Bromids **2.14**. Darüber hinaus konnten die Ethylenglycol-, und Tetraethylenglycol-modifizierten Alkine **2.56** und **2.59** synthetisiert werden, die zur Herabsetzung der Lipophilie von *CycloSiFAs* beitragen können.

Eine Synthese von Thiol-substituierten *CycloSiFAs* konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Sowohl eine Umwandlung des Alkohols **2.7** mit LAWESSONS-Reagenz, als auch die Alkylierung von Thioharnstoff mit Verbindung **2.14** konnten keinen Umsatz erzielen.

Weiterhin wurden Testreaktionen zur kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition mit den Alkin-funktionalisierten Derivaten **2.9**, **2.55** und **2.58** durchgeführt.

Unter Verwendung des Katalysators $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ konnten so 1,4-disubstituierte Triazole dargestellt werden, die das Gelingen der CuAAC in Anwesenheit weiterer funktioneller Gruppen bestätigen (Abbildung 2.8). Die Darstellung von 1,5-disubstituierten Triazolen durch Rutheniumkatalyse war nicht erfolgreich.

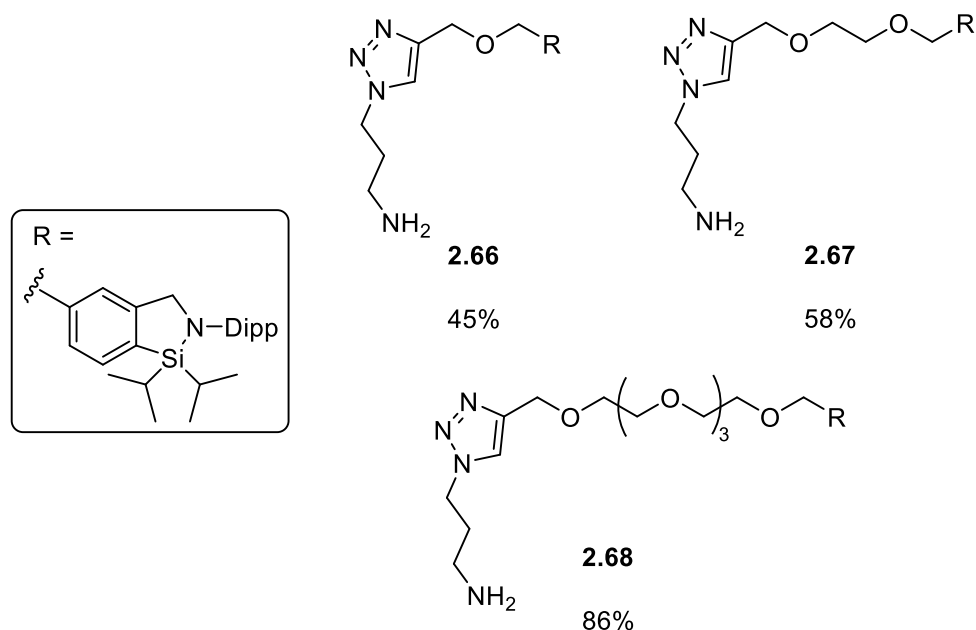


Abbildung 2.8: Erfolgreich hergestellte 1,4-disubstituierte Triazole.

Zuletzt wurde auch eine Testreaktion zur SpAAC mit dem Cyclooctin-Derivat **2.16** erprobt. Eine Produktbildung konnte hier jedoch nur mittels ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Spektren vermutet, aber nicht eindeutig nachgewiesen werden.

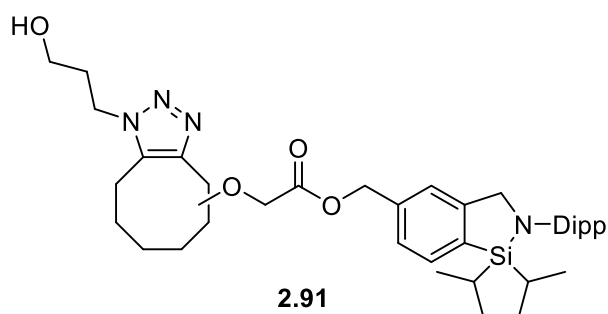
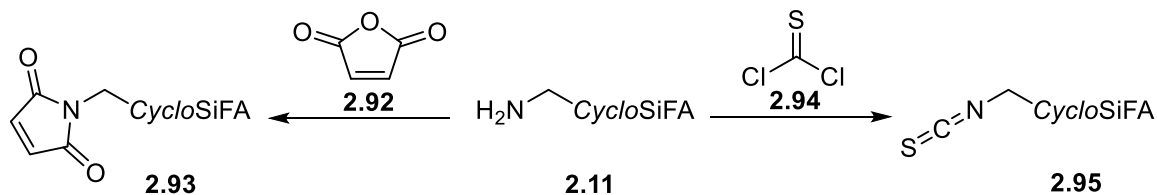


Abbildung 2.9: Dargestelltes Reaktionsprodukt **2.91** einer SpAAC mit einem *CycloSiFA*-Alkin.

Neben den synthetisierten Verbindungen könnten noch weitere funktionalisierte *CycloSiFA*-Derivate hergestellt werden, um das Spektrum der Peptid- und Biomolekül Konjugationsmöglichkeiten zu erweitern. Die Synthese eines Maleimid-konjugierten *CycloSiFA*-Derivats **2.93** wäre ausgehend vom Amin **2.11** mit Maleinsäureanhydrid **2.92** denkbar und könnte anschließend zur Bindung an Thiol-Gruppen von Peptiden oder

präfunktionalisierten Proteinen genutzt werden. Auch die Einführung einer Isothiocyanat-Gruppe **2.95** wäre so denkbar. Diese könnte zur direkten Verknüpfung mit Lysin-Seitenketten genutzt werden (Schema 2.38).



Schema 2.38: Weitere mögliche Funktionalisierungen ausgehend vom CycloSiFA-Amin **2.11**.

Darüber hinaus könnten funktionelle Gruppen auch an anderen Stellen im *CycloSiFA*-Strukturelement angebracht werden. Denkbar wäre beispielsweise die Verwendung von *para*-funktionalisiertem Dipp-Amin in der Synthese oder eine Modifizierung der verbrückenden CH_2 -Gruppe des Azasilol-Motivs.

2.4 Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Präparative Verfahren

Alle hier angegebenen Reaktionen wurden in ausgeheizten, sekurierten und verschlossenen Geräten unter Argonatmosphäre und Ausschluss von Feuchtigkeit und Sauerstoff durchgeführt. Die Zugabe von Reagenzien erfolgte bei Flüssigkeiten durch Injektion mit PE-Spritzen oder bei Feststoffen im Argon-Gegenstrom. Während der Reaktion wurde, durch das Anlegen eines mit Argon gefüllten Ballons, ein Druckausgleich in der Apparatur gewährleistet. Trockene Lösungsmittel wurden einem *Solvent Purification System* der Firma MBRAUN des Typs *SPS-500* entnommen. Die verwendeten Chemikalien waren Handelsprodukte der Firmen ABCR, ACROS ORGANICS, ALFA AESAR, BIOSYNTH, BLDPARM, CARBOLUTION, CHEMPUR, DEUTERO, FISHER SCIENTIFIC, FLUOROCHEM, GRÜSSING, MERK, RIEDEL-DE-HAËN, SIGMA-ALDRICH, TCI, und THERMO SCIENTIFIC.

Chromatographische Methoden

Die Überprüfung des Reaktionsfortschritts erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie mit Kieslgel auf einem Aluminiumträger als Stationäre Phase (*ALUGRAM® Xtra Sil G UV254* der Firma MACHEREY-NAGEL) oder mit neutralem Aluminiumoxid auf Polyester (*POLYGRAM® Alox N UV254* der Firma MACHEREY-NAGEL). Als mobile Phase wurden die jeweils angegebenen Lösungsmittelgemische verwendet. Die Untersuchung der Chromatogramme erfolgte zunächst unter UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und wurde anschließend durch eine Anfärbereagenz-Lösung eingefärbt.

Ammoniummolybdatlösung: 2.00 g $\text{Ce}(\text{SO}_4) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 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
Wasser.

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

Säulenchromatographie

Die Reinigung und Trennung von Produktgemischen erfolgte an unterschiedlichen stationären Phasen der Firma MACHEREY-NAGEL und den jeweils angegebenen Elutionsgemischen bei leicht erhöhtem Druck. Die folgenden stationären Phasen wurden verwendet:

- Kieselgel 60 Å, (Partikelgröße 40-63 µm)
- Aluminiumoxid basisch (Alox B, Porenweite: 90 Å, Partikelgröße: 50-200 µm)
- Kieselgel POLYGOPREP® 60-50 C₁₈

Nach der Reinigung wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die Produkte am Feinvakuum getrocknet. Das Alox wurde mindestens zwei Stunden vor der Benutzung durch den Zusatz von 6% w/w Wasser und kräftigem Schütteln auf Aktivität III aktiviert.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an FT-NMR der Firma AGILENT und BRUKER der Typen *DD2* (500 MHz), *Avance III HD NanoBay* (400 MHz), und *Avance III HD* Spektrometern (500 und 700 MHz) bei Raumtemperatur aufgenommen. Die ¹³C-Spektren wurden ¹H-Breitband-entkoppelt gemessen. ²⁹Si-Spektren wurden mittels INEPT-Pulssequenz aufgenommen und erschien somit ¹H-entkoppelt. Die chemische Verschiebung δ wurde in ppm und die Kopplungskonstante J in Hz angegeben. Die Signale im ¹H-NMR wurden auf das Restprotonensignal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels referenziert. In ¹³C-Spektren wurde das Kohlenstoffsignal des Lösungsmittels verwendet. Als Lösungsmittel wurden Chloroform-d₁ (CDCl₃: $\delta(^1\text{H}) = 7.26$ ppm), Dimethylsulfoxid-d₆ (DMSO-d₆: $\delta(^1\text{H}) = 2.50$ ppm), Benzol-d₆ (C₆D₆: $\delta(^1\text{H}) = 7.16$ ppm), Methanol-d₄ (MeOH-d₄: $\delta(^1\text{H}) = 3.31$ ppm), Deuteriumoxid (D₂O: $\delta(^1\text{H}) = 4.79$ ppm).^[98]

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

^[98]G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176-2179.

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

s	Singulett	d	Dublett
t	Triplett	q	Quartett
dd	Dublett vom Dublett	quin	Quintett
dt	Dublett vom Triplett	m	Multiplett
sept	Septett		

Die Signale wurden mithilfe von DEPT135-NMR-Spektren, und 2D-Messungen wie ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC und ^1H - ^{15}N -HMBC zugeordnet.

Infrarot-Spektroskopie

Die Messung von IR-Spektren erfolgte an einem *Spectrum Two UTAR* FT-IR-Spektrometer der Firma PERKIN ELMER. Feste Analytikproben wurden mit einem fixierten Stempel angeedrückt und flüssige Proben als Film aufgetragen. Die Lage der Absorptionsbanden wurde in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben.

Massenspektrometrie

Hochauflösende Massenspektren (HRMS) von in Acetonitril (HPLC-grade) oder H_2O gelösten Proben, wurde an einem BRUKER *compact QTOF* mit ESI-Quelle gekoppelt mit einem AGILENT *1260 HPLC*-System mit einem UV-VIS-DAD/Fluoreszenz-Detektor.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 2.1: WILLIAMSON-Ethersynthese

Zu einer Lösung des Alkohols (1 Äq.) in trockenem THF wird portionsweise NaH (60% in Mineralöl, 1,5 Äq.) zugegeben und der Reaktionsfortschritt wird durch den entstehenden Wasserstoff beobachtet. Nachdem keine Wasserstoffbildung mehr beobachtet wird, wird das Alkylhalogenid (1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wird für 1 d gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H₂O beendet. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O und ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2.2: Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition

Zu einer Lösung des Alkins (2-2.5 Äq.) in trockenem MeCN (3 mL/mmol) werden nacheinander das Azid (1 Äq.), Cu(MeCN)₄PF₆ (2.5 mol%) und 2,6-Lutidin (1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wird für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

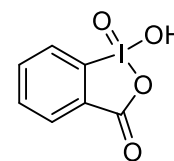
AAV 2.3: TEMPO-Oxidation

Nach einer Vorschrift von PIANCATELLI und MARGARITA^[99] werden zu einer Lösung des Alkohols (1 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (6.6 mL/mmol) nacheinander TEMPO **2.24** (0.2 Äq.) und PhI(OAc)₂ (1.5-2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit einer ges. *aq.* Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

^[99] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.

Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid, IBX (2.27, JB-NR1)



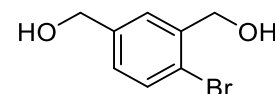
Nach einer Vorschrift von FRIGERIO *et al.*^[76] wurde 2-Iodobenzoesäure **2.31** (10.0 g, 40.3 mmol, 1.0 Äq.) in einer Lösung aus Oxone[®] (32.2 g, 52.4 mmol, 1.3 Äq.) und H₂O (300 mL, 7.5 mL/mmol) suspendiert und das Reaktionsgemisch wurde für 3 d bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 5 °C gekühlt und für weitere 90 min gerührt. Nachfolgend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und der Rückstand mehrmals mit H₂O und Aceton gewaschen. Nach dem Trocknen des Rückstands am Feinvakuum wurde das IBX **2.27** (9.13 g, 32.6 mmol, 80%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.70 (dt, ³J_{HH} = 7.35 Hz, ⁴J_{HH} = 0.85 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.82-7.86 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.00-8.04 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.14 (d, ³J_{HH} = 7.57 Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 125.0 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 146.5 (C_{Ar}), 167.5 (C=O) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[77]

(4-Brom-1,3-phenylen)dimethanol (2.2, JB-AV1/AV12-AV19)



Zu einer Lösung von 4-Bromoisophthalsäure **2.1** (12.5 g, 51.0 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (200 mL, 4 mL/mmol) wurde eine Suspension von NaBH₄ (6.75 g, 178.4 mmol, 3.5 Äq.) in trockenem THF (200 mL) bei 0 °C zugetropft. Zu der kalten Reaktionsmischung wurde anschließend BF₃·OEt₂ (19.4 mL, 153.0 mmol, 3 Äq.) zugetropft und es wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und eine wässrige NaOH-Lösung (1M, 100 mL) wurde tropfenweise zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. *aq.* NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO₄

getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Diol **2.2** (10.1 g, 46.7 mmol, 92%) als weißer Feststoff erhalten.

(JB-RCY1)

Zu einer Lösung der des zweifach geschützten Alkohols **2.33** (12.0 g, 26.9 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (135 mL/ 5 mL/mmol) wurde TBAF in THF (1 M, 161.5 mL, 161.5 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit einer ges. *aq.* NaHCO_3 -Lösung (3x50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1 zu 5:1) um das Diol **2.2** (3.97 g, 18.3 mmol, 68%) als weißen Feststoff zu erhalten.

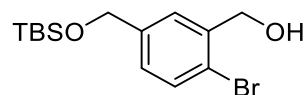
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.48$ (dd, $^4J_{\text{HH}} = 13.99$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.34$ Hz, 4H, $\text{Ar-CH}_2\text{-OH}$), 5.29 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.68$ Hz, 1H, OH), 5.42 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.68$ Hz, 1H, OH), 7.13 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CBr}$), 7.48 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.10$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CBr}$), 7.50 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(C-CH}_2\text{-OH)}_2$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 62.8$ ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 63.1 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 119.3 (CBr), 126.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(C-CH}_2\text{-OH)}_2$), 126.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CBr}$), 132.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CBr}$), 141.0 (C- $\text{CH}_2\text{-OH}$), 142.58 (C- $\text{CH}_2\text{-OH}$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[66]

(2-Brom-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)methanol

(2.3, JB-AV2/AV22-AV213)



Zu einer Lösung des Diols **2.2** (7.52 g, 34.6 mmol, 1 Äq.) in trockenem DMF (70 mL, 2 mL/mmol) wurden nacheinander Imidazol (3.5 g, 51.9 mmol, 1.5 Äq.) und TBSCl (5.22 g, 34.6 mmol, 1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (30 mL) und EtOAc (50 mL) wurden zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2x50 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit ges. *aq.* NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer

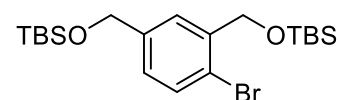
Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 50:1 zu 20:1) wurde der Alkohol **2.3** (3.56 g, 10.8 mmol, 31%) als farblose Flüssigkeit erhalten, welche nach Lagerung im Gefrierschrank erstarrte.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.10 (s, 6H, CH₃-Si), 0.94 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si), 4.70 (s, 2H, CH₂-OTBS), 4.73 (d, ³J_{HH} = 5.76 Hz, 2H, CH₂-OH), 7.14 (dd, ⁴J_{HH} = 2.13 Hz, ³J_{HH} = 8.14 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 7.41 (d, ⁴J_{HH} = 1.94 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-OH), 7.49 (d, ³J_{HH} = 8.14 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = -5.05 (CH₃-Si), 18.6 ((CH₃)₃-C-Si), 26.1 ((CH₃)₃-C-Si), 64.5 (CH₂-OTBS), 65.3 (CH₂-OH), 120.8 (CBr), 126.7 (CH_{Ar}-C-CH₂-OH), 126.9 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 132.6 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 139.6 (C-CH₂-OH), 141.4 (C-CH₂-OTBS) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 21.1 (s, Si) ppm.

(((4-Brom-1,3-phenylen)bis(methylene))bis(oxy))bis(tert-butylidimethylsilan)
(2.33, AV25-F1)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.10 (s, 6H, (CH₃)₂-Si), 0.14 (s, 6H, (CH₃)₂-Si), 0.94 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si), 4.70 (s, 2H, CH₂-O-TBS), 4.73 (s, 2H, CH₂-O-TBS), 7.08 (dd, ³J_{HH} = 8.13 Hz, ⁴J_{HH} = 2.22 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-C-CH₂), 7.44 (d, ³J_{HH} = 8.12 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-C-CH₂), 7.53 (m, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂) ppm.

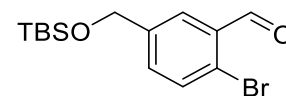
¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.2 (CH₃)₂-Si, -5.1 (CH₃)₂-Si, 18.6 ((CH₃)₃-C-Si), 26.1 ((CH₃)₃-C-Si), 64.7 (CH₂-O), 64.8 (CH₂-O), 119.2 (CBr), 125.4 (CH_{Ar}-C-CH₂), 126.0 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-C-CH₂), 131.9 (CH_{Ar}-C-Br), 140.1 (C-CH₂-O-TBS), 141.0 (C-CH₂-O-TBS) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 21.3 (s, Si), 20.8 (s, Si) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[66]

2-Brom-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)benzaldehyd

(2.32, JB-Ox3/JB-AV3-AV38)



Gemäß AAV 2.3 wurde der Alkohol **2.3** (3.58 g, 10.8 mmol, 1 Äq.), trockenes CH₂Cl₂ (60 mL, 6 mL/mmol), TEMPO **2.24** (0.34 g, 2.16 mmol, 0.2 Äq.) und PhI(OAc)₂ (3.50 g, 10.8 mmol, 1 Äq.) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 100:1) wurde der Aldehyd **2.32** (3.32 g, 10.1 mmol, 93%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

(JB-Ox1)

Nach einer Vorschrift von ALBRIGHT und GOLDMAN^[74] wurde der Alkohol **2.3** (0.10 g, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMSO (3.00 mL, 10 mL/mmol) gelöst. Essigsäureanhydrid (1.53 g, 15.0 mmol, 50 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 21 h, bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt. H₂O (10 mL) wurde zugegeben und es wurde mit EtOAc (3x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. aq. NaHCO₃-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc, 100:1) wurde der Aldehyd **2.32** (0.08 g, 0.24 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

(JB-Ox2)

Nach einer Vorschrift von TOJO und FERNÁNDEZ^[72] wurde der Alkohol **2.3** (0.10 g, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) in einem Gemisch aus trockenem DMSO und Toluol (1:1, 3 mL, 50 mL/mmol) gelöst. Anschließend wurden nacheinander Pyridin (0.01 g, 0.15 mmol, 0.5 Äq.), TFA **3.19** (0.02 g, 0.15 mmol, 0.5 Äq.) und DCC **3.26** (0.19 g, 0.90 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 23 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 Lösungsmittels konnte der Aldehyd **2.32** nicht erhalten werden.

(JB-Ox4)

Nach einer Vorschrift von STAHL *et. al.*^[75] wurde der Alkohol **2.3** (0.10 g, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (30 mL, 100 mL/mmol) gelöst. Nacheinander wurden Cu(MeCN)₄(BF₄) (5.00 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), BBBPY **2.25** (4.00 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), TEMPO **2.24**

(2.00 mg, 0.02 mmol, 5 mol%) und NMI **2.26** (2.00 mg, 0.03 mmol, 0.1 Äq.) in Form von Stammlösungen (je 10 mg Reagenz in 10 mL MeCN) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 23 h bei Raumtemperatur und unter Luftatmosphäre gerührt. Anschließend wurde mit CH₂Cl₂ (20 mL) verdünnt und über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc, 200:1 zu 50:1) wurde der Aldehyd **2.32** (0.14 g, 0.42 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

(JB-Ox5)

Zu einer Lösung von IBX **2.27** (0.25 g, 0.90 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem DMSO (1.8 mL, 6 mL/mmol) wurde der Alkohol **2.3** als Lösung in DMSO (0.5 M, 0.10 g, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde H₂O (10 mL) zugegeben, der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit EtOAc (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. aq. NaHCO₃-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc, 100:1) wurde der Aldehyd **2.32** (0.05 g, 0.16 mmol, 52%) als farbloses Öl erhalten.

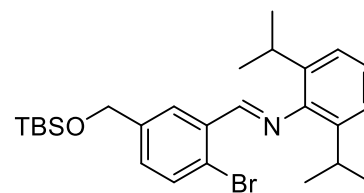
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.10 (s, 6H, CH₃-Si), 0.93 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si), 4.72 (s, 2H, CH₂-OTBS), 7.46 (dd, ⁴J_{HH} = 2.28 Hz, ³J_{HH} = 8.21 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 7.61 (d, ³J_{HH} = 8.21 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 7.83 (d, ⁴J_{HH} = 2.14 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-OTBS), 10.36 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = -5.39 (CH₃-Si), 18.3 ((CH₃)₃-C-Si), 25.9 ((CH₃)₃-C-Si), 63.8 (CH₂-OTBS), 125.2 (CBr), 127.1 (CH_{Ar}-C-CH₂-OTBS), 127.1 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 133.0 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 133.2 (C-COH), 133.7 (CH_{Ar}-C-COH), 141.8 (C-CH₂-OTBS), 191.9 (CHO) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (s, Si) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[66]

(E)-1-(2-Brom-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (2.4, JB-AV4/AV42-AV48)



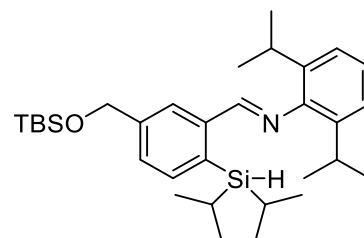
Zu einer Lösung des Aldehyds **2.32** (5.09 g, 15.5 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (15 mL, 1 mL/mmol), wurde 2,6-Diisopropylamin (2.74 g, 15.5 mmol, 1 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde Ameisensäure (0.5 mL) zugegeben, bis die Lösung sich gelb färbte, und es wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit Wasser und ges. *aq.* NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Imin **2.4** (7.37 g, 15.1 mmol, 98%) als gelbes, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.14 (s, 6H, CH₃-Si), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si), 1.20 (d, ³J_{HH} = 6.90 Hz, 12H, C H₃-CH-Ar), 3.00 (sept, ³J_{HH} = 6.85 Hz, 2H, CH₃-CH-Ar), 4.79 (s, 2H, CH₂-OTBS), 7.12-7.15 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.18-7.20 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.36 (dd, ⁴J_{HH} = 2.25 Hz, ³J_{HH} = 8.24 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 7.60 (d, ³J_{HH} = 8.23 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 8.20 (d, ⁴J_{HH} = 2.17 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-OTBS), 8.57 (s, 1H, CHN) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = -5.25 (CH₃-Si), 18.4 ((CH₃)₂-C-Si), 23.6 ((CH₃)₂-C-Si), 25.9 ((CH₃)₃-C-Si), 27.9 (CH₃-CH-Ar), 64.1 (CH₂-OTBS), 123.1 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 123.8 (CBr), 124.5 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 126.2 (CH_{Ar}-C-CH₂-OTBS), 130.2 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 133.1 CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr, 134.2, (C-CHN), 137.6 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₃), 141.5 (C-CH₂-OTBS), 149.0 (C_{Ar}-N), 161.5 (CHN) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 21.3 (s, Si) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[66]

(E)-1-(5-(((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-2-(diisopropylsilyl)phenyl)-*N*-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin (2.5, JB-AV5/AV52-AV514)

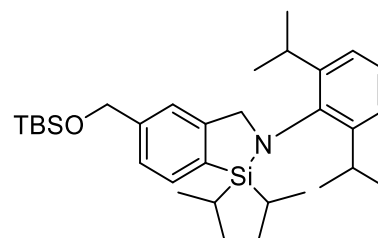
Das Imin **2.4** (3.01 g, 6.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem Et₂O (40 mL, 6.5 mL/mmol) gelöst. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde eine Lösung von *t*-BuLi in Pentan (1.9 M, 6.81 mL, 2.1 Äq.) zugetropft und für 2 h gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropylchlorsilan (1.01 g, 6.78 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem Et₂O (40 mL, 6.5 mL/mmol) auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde die Lösung des lithiierten Imins tropfenweise zur Lösung des Silans gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan) wurde das Silan **2.5** (2.34 g, 4.47 mmol, 72%) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.14$ (s, 6H, CH₃-Si), 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.37$ Hz, 6H, (CH₃)₃-C-Si), 0.97 (s, 9H, (CH₃)₃-C-Si), 1.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.26$ Hz, 6H, (CH₃)₃-C-Si), 1.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.24-1.29 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 3.68$ Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 3.00 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 4.16 (t, $^3J_{\text{HH}} = 3.83$ Hz, 1H, Si-H), 4.85 (s, 2H, CH₂-OTBS), 7.10-7.12 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.16-7.17 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.48-7.50 (m, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr) 7.61 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.62$ Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CBr), 8.23 (d, $^4J_{\text{HH}} = 0.63$ Hz, CH_{Ar}-C-CH₂-OTBS), 8.54 (s, 1H, CHN) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3$ (CH₃-Si), 11.5 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.5 ((CH₃)₂-C-Si), 19.0 ((CH₃)₂-CH-Si), 23.6 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.0 ((CH₃)₃-C-Si), 27.8 (CH₃-CH-Ar), 64.7 (CH₂-OTBS), 123.0 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 124.0 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.1 (CH_{Ar}-C-CH₂-OTBS), 127.8 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 134.9 (CSi), 136.8 CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 137.7 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₃), 141.6 (C-CHN), 143.0 (C-CH₂-OTBS), 149.2 (C_{Ar}-N), 162.7 (CHN) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.0$ (s, Si_{TBS}), 2.8 (s, SiH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[66]

5-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (2.6, JB-AV6/AV62-AV613)


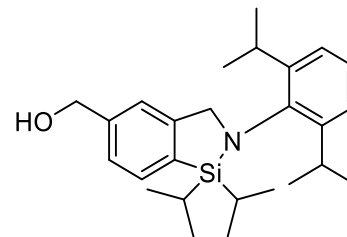
Zu einer Lösung des Silans **2.5** (1.73 g, 3.30 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (33 mL, 10 mL/mmol) wurde $B(C_6F_5)_3$ (0.08 g, 0.16 mmol, 5 mol%) gegeben und die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 85 °C gerührt. Nach entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan) wurde das Produkt **2.6** (1.59 g, 3.03 mmol, 92%) als farbloser Feststoff erhalten.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.12 (s, 6H, CH_3 -Si), 0.96-0.98 (m, 15H, $(CH_3)_3$ -C-Si, $(CH_3)_2$ -CH-Si), 1.03 (d, $^3J_{HH}$ = 7.44 Hz, 6H, $(CH_3)_2$ -CH-Si), 1.17 (t, $^3J_{HH}$ = 6.69 Hz, 12H, CH_3 -CH-Ar), 1.26 (sept, $^3J_{HH}$ = 7.54 Hz, 2H, $(CH_3)_3$ -CH-Si), 3.29 (sept, $^3J_{HH}$ = 6.83 Hz, 2H, $(CH_3)_3$ -CH-Ar), 4.40 (s, 2H, CH_{Ar} - CH_2 -N), 4.80 (s, 2H, CH_2 -OTBS), 7.10-7.13 (m, 2H, CH_{Ar} - $(CH_{Ar})_2$), 7.15-7.19 (m, 1H, CH_{Ar} - $(CH_{Ar})_2$), 7.20 (s, 1H, CH_{Ar} - CH_2 -N), 7.28 (d, $^3J_{HH}$ = 7.45 Hz, CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi), 7.63 (d, $^3J_{HH}$ = 7.45 Hz, CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.2 (CH_3 -Si), 14.6 ($(CH_3)_2$ -CH-Si), 18.0 ($(CH_3)_2$ -CH-Si), 18.3 ($(CH_3)_2$ -CH-Si), 18.5 ($(CH_3)_2$ -C-Si), 24.0 ($(CH_3)_2$ -CH-Ar), 26.0 ($(CH_3)_3$ -C-Si), 26.5 ($(CH_3)_2$ -CH-Ar), 27.5 ($(CH_3)_2$ -CH-Ar), 62.0 (CH_{Ar} - CH_2 -N), 65.2 (CH_2 -OTBS), 120.6 (CH_{Ar} -C- CH_2 -OTBS), 123.9 (CH_{Ar} - $(CH_{Ar})_2$), 124.0 (CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi), 125.5 (CH_{Ar} - $(CH_{Ar})_2$), 132.5 (CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi), 133.3 (CSi), 142.1 (C- CH_2 -OTBS), 142.5 (C_{Ar} -N), 148.5 (C_{Ar} -CH- $(CH_3)_3$), 149.5 (C- CH_2 -N) ppm.

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (119 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.6 (s, Si_{TBS}), 10.9 (s, Si) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[66]

(2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)methanol (2.7, JB-AV7/AV72-AV711)

Zu einer Lösung des Azasilols **2.6** (2.52 g, 4.81 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (100 mL, 20 mL/mmol) wurde TBAF in THF (1 M, 9.63 mL, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. *aq.* NaHCO_3 -Lösung (50 mL) beendet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. *aq.* NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan/EtOAc 50:1 zu 5:1) wurde der Alkohol **2.7** (1.66 g, 4.05 mmol, 84%) als hochviskoses Öl erhalten.

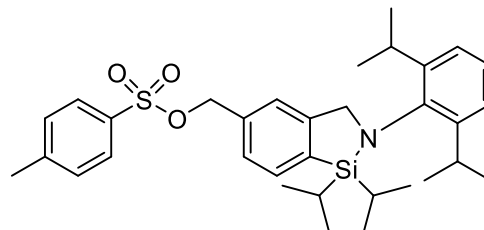
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.18 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$), 1.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.49$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Si}$), 1.72 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.89$ Hz, 1H, OH), 3.29 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 4.41 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.74$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 7.12-7.13 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.17-7.20 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.27 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 7.33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 7.67 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.42$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.7$ ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 24.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 62.0 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 65.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 121.7 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-OH}$), 124.10 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.1 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 125.8 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 133.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 134.6 (CSi), 141.6 ($\text{C-CH}_2\text{-OH}$), 142.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 148.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH-(CH}_3)_2$), 150.0 (149.5 ($\text{C-CH}_2\text{-N}$) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si) ppm.

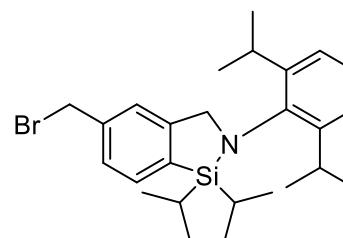
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[66]

(2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonat (2.15, JB-TS1)



Zu einer Lösung des Alkohols **2.7** (0.20 g, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (2.5 mL, 5.1 mL/mmol) wurden nacheinander trockenes Pyridin (0.05 g, 0.59 mmol, 1.2 Äq.) und *p*-TSCl (0.10 g, 0.54 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in Et₂O (20 mL) aufgenommen und mit einer CuSO₄-Lösung (1 M, 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan/EtOAc, 50:1 zu 5:1) konnte das gewünschte Tosylat **2.15** nicht erhalten werden.

5-(Brommethyl)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (2.14, JB-IL1/IL12-IL18)



Der Alkohol **2.7** (0.80 g, 1.95 mmol, 1.0 Äq.) und CBr₄ (0.78 g, 2.34 mmol, 1.2 Äq.) wurden in trockenem CH₂Cl₂ (20 mL, 10 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Triphenylphosphin (0.61 g, 2.34 mmol, 1.2 Äq.) wurde portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde im kaltem *n*-Hexan aufgenommen. Die ausgefallenen Feststoffe wurden abfiltriert und die verbleibende Lösung unter vermindertem Druck eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Alox, *n*-Pentan/EtOAc 100:1 zu 50:1) wurde die Verbindung **2.14** (0.73 g, 1.54 mmol, 79%) als weißlich grüner Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.02 (d, ³J_{HH} = 7.48 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.19 (2d, ³J_{HH} = 6.81 Hz, ³J_{HH} = 6.87 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.27 (sept, ³J_{HH} = 7.51 Hz, 2H, (CH₃)₂-CH-Si), 3.27 (sept, ³J_{HH} = 6.84 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 4.39 (s, 2H, CH_{Ar}-CH₂-N), 4.55 (s, 2H, CH₂-Br), 7.12-7.13 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.17-7.19 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.27 (s, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-N), 7.35 (d, ³J_{HH} = 7.48 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 7.65 (d, ³J_{HH} = 7.46 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi) ppm.

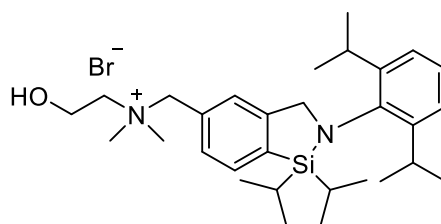
¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.7 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.2 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.5 ((CH₃)₂-CH-Si), 24.1 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.7 ((CH₃)₂-CH-Ar), 27.7 ((CH₃)₂-CH-Ar), 34.1 (CH₂-Br), 61.8 (CH₂-N), 123.6 (CH_{Ar}-C-CH₂-Br), 124.1 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.9 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 127.0 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 133.2 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 135.8 (CSi), 138.3 (C-CH₂-Br), 142.3 (C_{Ar}-N), 148.6 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₂), 150.1 (C-CH₂-N) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 10.9 (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₂₆H₃₉BrNSi⁺ 472.2030, gefunden 472.2031.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2951, 2864, 1461, 1437, 1253, 1209, 1099, 1087, 766, 665, 621, 516, 432, 412 cm⁻¹.

***N*-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)methyl)-2-hydroxy-*N,N*-dimethylethan-1-aminiumbromid (2.35, JB-IL2/IL2-3)**



Zu einer Lösung des Alkylhalogenids **2.14** (0.4 g, 0.85 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (3.3 mL, 3.5 mL/mmol) wurde DMAE **2.34** (0.09 mL, 0.93 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei 50 °C gerührt. Nach entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und trockenen des Rückstands im Feinvakuum wurde das Ammoniumsalz **2.35** (0.42 g, 0.74 mmol, 87%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, ³J_{HH} = 7.43 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 0.99 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.16 (2d, ³J_{HH} = 6.78 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.27 (sept, ³J_{HH} = 7.49 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 3.22 (sept, ³J_{HH} = 6.84 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 3.39 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 3.87 (m, 2H, CH₂-CH₂-OH), 4.28 (m, 2H, CH₂-CH₂-OH), 4.41

(s, 2H, $C_{Ar}-CH_2-N$), 4.93 (s, 2H, $CH_2-N(CH_3)_2$), 7.10-7.12 (m, 2H, $CH_{Ar}-(CH_{Ar})_2$), 7.17-7.20 (m, 1H, $CH_{Ar}-(CH_{Ar})_2$), 7.16-7.20 (m, 1H, $CH_{Ar}-(CH_{Ar})_2$), 7.45 (s, 1H, $CH_{Ar}-C-CH_2-N$), 7.56 (d, $^3J_{HH} = 7.53$ Hz, $CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi$), 7.74 (d, $^3J_{HH} = 7.43$ Hz, $CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi$) ppm.

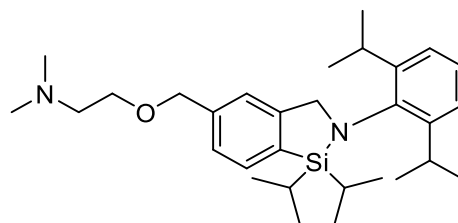
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.5$ ($(CH_3)_2-CH-Si$), 17.9 ($(CH_3)_2-CH-Si$), 18.3 ($(CH_3)_2-CH-Si$), 23.8 ($(CH_3)_2-CH-Ar$), 26.6 ($(CH_3)_2-CH-Ar$), 27.5 ($(CH_3)_2-CH-Ar$), 51.0 ($N-(CH_3)_2$), 56.0 (CH_2-CH_2-OH), 61.5 (CH_2-N), 66.0 (CH_2-CH_2-OH), 69.5 ($CH_2-N(CH_3)_2$), 124.0 ($CH_{Ar}-C-CH_2-N$), 125.9 ($CH_{Ar}-(CH_{Ar})_2$), 127.3 ($CH_{Ar}-(CH_{Ar})_2$), 127.5 ($CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi$), 130.0 ($CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi$), 133.4 (CSi), 138.9 ($C-CH_2-N$), 141.6 ($C_{Ar}-N$), 148.3 ($C_{Ar}-CH-(CH_3)_2$), 150.3 ($C-CH_2-N$) ppm.

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (79 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.0$ (s, Si) ppm.

HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ berechnet für $C_{30}H_{49}N_2OSi^+$: 481.3609, gefunden: 481.3619.

IR: $\tilde{\nu} = 3382, 2960, 2864, 1461, 1437, 1383, 1326, 1316, 1273, 1257, 1161, 1176, 1102, 1080, 987, 927, 883, 830, 808, 801, 762, 689, 671, 656, 603, 519, 476, 435, 405$ cm^{-1} .

2-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)-*N,N*-dimethylethan-1-amin (2.36, JB-IL4/IL42)



Gemäß AAV 2.1 wurden das Alkylhalogenid **2.14** (0.10 g, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), DMAE **2.34** (0.02 g, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), NaH (0.01 g, 0.32 mmol, 1.5 Äq.) und trockenes THF (3.5 mL, 16 mL/mmol) verwendet und für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Alox, CH_2Cl_2) wurde das Amin **2.36** (0.02 g, 0.04 mmol, 20%) als farbloses hochviskoses Öl erhalten.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{HH} = 7.42$ Hz, 6H, $(CH_3)_2-CH-Si$), 0.99 (d, $^3J_{HH} = 7.49$ Hz, 6H, $(CH_3)_2-CH-Si$), 1.17 (2d, $^3J_{HH} = 6.95$ Hz, 12H, $CH_3-CH-Ar$), 1.27 (sept, $^3J_{HH} = 7.92$ Hz, 2H, $(CH_3)_3-CH-Si$), 2.29 (s, 6H, $(CH_3)_2-N$), 2.57 (t, $^3J_{HH} = 5.83$ Hz, 2H, $CH_2-N(CH_3)_2$), 3.28 (sept, $^3J_{HH} = 6.81$ Hz, 2H, $(CH_3)_3-CH-Ar$), 3.62 (t, $^3J_{HH} = 5.85$ Hz, 2H, $CH_2-CH_2-(N(CH_3)_2)$), 4.39 (s, 2H, $C_{Ar}-CH_2-N$), 4.58 (s, 2H, $C_{Ar}-CH_2-O$), 7.10-7.12

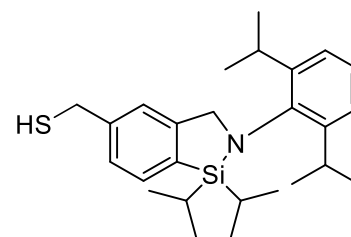
(m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.16-7.19 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.23 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 7.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.46$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 7.63 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.39$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.5$ ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 23.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 45.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{-N}$), 58.9 ($\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), 61.8 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 68.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), 73.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 122.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 123.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 132.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 134.2 (CSi), 138.9 ($\text{C-CH}_2\text{-O}$), 142.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 148.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH-}(\text{CH}_3)_2$), 149.6 ($\text{C-CH}_2\text{-N}$) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (79 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si) ppm.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}^+$: 481.3609, gefunden 481.3604.

(2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methanethiol (2.13, JB-TH1)



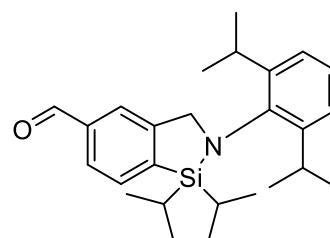
Nach einer Vorschrift von NISHIO^[81] wurden der Alkohol **2.7** (0.15 g, 0.36 mmol, 1.0 Äq.) und LAWESSONS-Reagenz **2.42** (0.14 g, 0.36 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (13 mL, 35 mL/mmol) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 21 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte das Thiol **2.13** nicht erhalten werden.

(JB-TH2)

Nach einer Vorschrift von DENK und YE^[82] wurde das Alkylhalogenid **2.14** (0.13 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) und Thioharnstoff **2.43** (0.02 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem EtOH (2 mL, 7 mL/mmol) gelöst und die Reaktionsmischung wurde für 3 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde eine NaOH-Lösung (2 M, 0.78 mL) zugegeben und es wurde weitere 3 h unter Rückfluss gerührt. H_2O (15 mL) wurde zugegeben, es wurde mit CH_2Cl_2 (3x15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Nachdem

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, konnte das Thiol **2.13** nicht erhalten werden.

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-carbaldehyd (2.12, JB-FG3/FG3-2/FG3-4)



Zu einer Lösung des Alkohols **2.7** (0.52 g, 1.26 mmol, 1.0 Äq.), in trockenem CH₂Cl₂ (16 mL, 13 mL/mmol) wurde TPAP (0.02 g, 0.06 mmol, 5 mol%) und NMO (0.21 g, 1.88 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung über einen Alox Plug filtriert und die verbleibende Lösung wurde im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatografischer Reinigung des Rückstands (Alox, *n*-Pentan/EtOAc 100:1 zu 70:1) wurde der Aldehyd **2.12** (0.42 g, 1.03 mmol, 82%) als weißer Feststoff erhalten.

(JB-FG1)

Gemäß AAV 2.3 wurde der Alkohol **2.7** (0.05 g, 0.12 mmol, 1.0 Äq.), TEMPO **2.24** (4.00 mg, 0.02 mmol, 0.2 Äq.) und PhI(OAc)₂ (0.08 g, 0.24 mmol, 2.0 Äq.) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan/EtOAc, *n*-Pentan zu 30:1) konnte der Aldehyd **2.12** nur in Spuren erhalten werden.

(JB-FG2)

Zu einer Lösung von IBX **2.27** (0.20 g, 0.72 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem DMSO (1.44 mL, 6 mL/mmol) wurde der Alkohol **2.7** (0.10 g, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. H₂O (15 mL) wurde zugegeben und der Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit EtOAc (3x15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (20 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und der säulenchromatographischen Reinigung (Alox, *n*-Pentan/EtOAc,

n-Pentan zu 50:1) wurde der Aldehyd **2.12** (0.03 g, 0.07 mmol, 30%) stark verunreinigt als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 6H, ((CH₃)₂-CH-Si), 1.03 (d, ³J_{HH} = 7.50 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.18 (2d, ³J_{HH} = 6.88 Hz, ³J_{HH} = 6.83 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.30 (sept, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 3.23 (sept, ³J_{HH} = 6.84 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 4.48 (s, 2H, CH_{Ar}-CH₂-N), 7.13-7.14 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.18-7.21 (m, 1H, , CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.75 (s, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-N), 7.81-7.85 (m, 2H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 10.1 (s, 1H, CH=O) ppm.

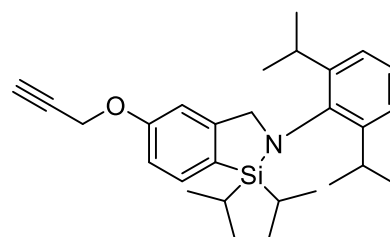
¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.4 ((CH₃)₂-CH-Si), 17.8 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.2 ((CH₃)₂-CH-Si), 22.3 ((CH₃)₂-CH-Ar), 23.9 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.4 ((CH₃)₂-CH-Ar), 27.6 ((CH₃)₂-CH-Ar), 61.5 (CH₂-N), 123.6 (CH_{Ar}-C-CH=O), 124.0 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.8 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 127.3 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 133.2 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 136.7 (CSi), 141.7 (C-CH=O), 143.8 (C_{Ar}-N), 148.2 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₂), 150.0 (C-CH₂-N) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 10.9 (s, Si) ppm.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₂₆H₃₈NOSi⁺: 408.2718, gefunden 408.2718.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2938, 2862, 1705, 1692, 1456, 1440, 1315, 1269, 1252, 1152, 1102, 1091, 878, 818, 808, 783, 762, 702, 668, 652, 613, 527, 510, 469, 445, 431, 410 cm⁻¹.

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-5-(prop-2-yn-1-yloxy)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (**1.44**, JB-MWG63)



Der Alkohol **1.41** (2.38 g, 6.02 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DMF (5.0 mL, 0.83 mL/mmol) gelöst. Trockenes K₂CO₃ (0.48 g, 3.50 mmol, 1.5 Äq.) und Propargylbromid **2.53** 80% in Toluol (0.36 g, 3.03 mmol, 1.3 Äq.) wurden zugegeben und für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine ges. aq. NaHCO₃-Lösung (20 mL) zugegeben und es wurde mit CH₂Cl₂ (3x20 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand

säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*-Pentan/EtOAc, 100:1) um das Alkin **1.44** (2.43 g, 5.60 mmol, 93%) als farbloses hochviskoses Öl zu erhalten.

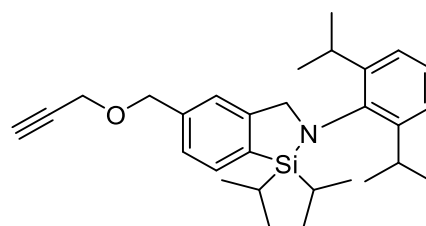
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, ³*J*_{HH} = 7.45 Hz, 6H, ((CH₃)₂-CH-Si), 1.04 (d, ³*J*_{HH} = 7.48 Hz, 6H, ((CH₃)₂-CH-Si), 1.19 (2d, ³*J*_{HH} = 6.15 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.26 (sept, ³*J*_{HH} = 7.50 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 2.55 (t, ⁴*J*_{HH} = 2.39 Hz, 1H, HC≡C-CH₂), 3.30 (sept, ³*J*_{HH} = 6.84 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 4.39 (s, 2H, CH_{Ar}-CH₂-N), 4.74 (d, ⁴*J*_{HH} = 2.40 Hz, 2H, HC≡C-CH₂), 6.86 (d, ⁴*J*_{HH} = 2.13 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-N), 6.98 (dd, ³*J*_{HH} = 8.05 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2.32 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-O), 7.12-7.14 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.17-7.20 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.60 (d, ³*J*_{HH} = 8.03 Hz, 1H, CH_{Ar}-CSi) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.2 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.5 ((CH₃)₂-CH-Si), 24.0 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.7 ((CH₃)₂-CH-Ar), 27.7 ((CH₃)₂-CH-Ar), 55.9 (HC≡C-CH₂), 62.0 (CH₂-N), 75.7 (HC≡C), 78.9 (HC≡C), 109.2 (CH_{Ar}-C-CH₂-N), 113.7 (CH_{Ar}-C-O), 124.0 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.7 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 127.2 (CSi), 133.8 (CH_{Ar}-CSi), 142.5 (C-N), 148.6 (C_{Ar}-CH-CH₃), 151.5 (C-CH₂-N), 158.9 (C-O) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 10.8 (s, Si) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[66]

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-5-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (**2.9**, JB-Pr1-3/Pr1-32-Pr1-34)



Gemäß AAV 2.1 wurde der Alkohol **2.7** (0.30 g, 0.73 mmol, 1.0 Äq.), Propargylbromid **2.53** (80% in Toluol, 0.08 mL, 0.79 mmol, 1.1 Äq.), trockenes THF (10 mL) und NaH (0.03 g, 1.09 mmol, 1.5 Äq.) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (Alox, *n*-Pentan/EtOAc 100:1 zu 30:1) wurde das Alkin **2.9** (0.29 g, 0.65 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

(JB-Pr1)

Der Alkohol **2.7** (0.10 g, 0.24 mmol, 1.0 Äq.), wurde in trockenem DMF (0.20 mL, 0.8 mL/mmol) gelöst. Trockenes K₂CO₃ (0.05 g, 0.37 mmol, 1.5 Äq.) und Propargylbromid **2.53** (80% in THF, 0.04 g, 0.29 mmol, 1.2 Äq.) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. H₂O (10 mL) wurde zugegeben und es wurde mit CH₂Cl₂ (3x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Alkin **2.9** konnte anschließend nur in Spuren erhalten werden.

(JB-Pr2)

Der Alkohol **2.7** (0.2 g, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DMSO (1.5 mL, 3 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. KOH (0.11 g, 1.96 mmol, 4.0 Äq.) und es wurde für 10 min bei 0 °C gerührt. Propargylbromid **2.53** (80% in Toluol, 0.07 g, 0.58 mmol, 1.2 Äq.) wurde zugetropft und es wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Et₂O (10 mL) wurde zugegeben und es wurde mit H₂O (15 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*-Pentan/EtoAc). Das gewünschte Alkin **2.9** konnte nicht erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, ³J_{HH} = 7.46 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.04 (d, ³J_{HH} = 7.48 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.19 (2d, ³J_{HH} = 6.39 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.27 (sept, ³J_{HH} = 7.52 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 2.48 (t, ⁴J_{HH} = 2.37 Hz, 1H, HC≡C-CH₂), 3.30 (sept, ³J_{HH} = 6.84 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 4.24 (d, ⁴J_{HH} = 2.38 Hz, 2H, HC≡C-CH₂), 4.41 (s, 2H, CH_{Ar}-CH₂-N), 4.65 (s, 2H, CH₂-O), 7.12-7.13 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.17-7.20 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.26 (s, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-N), 7.31 (d, ³J_{HH} = 7.44 Hz, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 7.66 (d, ³J_{HH} = 7.40 Hz, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi) ppm.

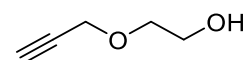
¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.0 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.3 ((CH₃)₂-CH-Si), 23.8 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.5 ((CH₃)₂-CH-Ar), 27.5 ((CH₃)₂-CH-Ar), 57.5 (HC≡C-CH₂), 61.7 (CH₂-N), 71.9 (CH₂-C_{Ar}), 74.7 (HC≡C), 79.7 (HC≡C), 122.5 (CH_{Ar}-C-CH₂-O), 123.9 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.6 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.9 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 132.7 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 134.7 (CSi), 137.9 (C-CH₂-O), 142.2 (C_{Ar}-N), 148.4 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₂), 149.6 (C-CH₂-N) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (79 MHz, CDCl₃): δ = 10.9 (s, Si) ppm.

HRMS-APCI (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{29}H_{42}NOSi^+$: 448.3031, gefunden 448.3030.

IR: $\tilde{\nu} = 3305, 2958, 2864, 1460, 1438, 1325, 1254, 1152, 1082, 923, 881, 808, 761, 683, 668, 6262, 608, 520, 432 \text{ cm}^{-1}$.

2-(Prop-2-in-1-yloxy)ethan-1-ol (2.55, JB-NR2-2)



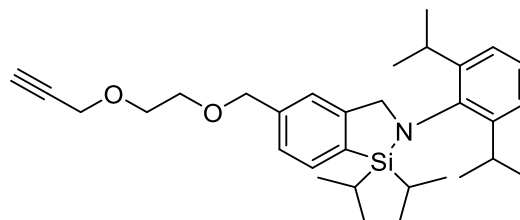
Gemäß AAV 2.1 wurde Ethylenglycol **2.54** (5.00 g, 80.6 mmol, 1.0 Äq.), Propargylbromid **2.53** (80% in Toluol, 7.1 mL, 80.6 mmol, 1.0 Äq.), trockenes THF (120 mL, 1.5 mL/mmol) und NaH (1.9 g, 80.6 mmol, 1.0 Äq.) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 19 h bei 45 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1 zu 30:1) wurde 2-(Prop-2-in-1-yloxy)ethan-1-ol **2.55** (1.45 g, 0.01 mmol, 18%) als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.16$ (t, $^3J_{HH} = 5.02$ Hz, 1H, OH), 2.45 (t, $^4J_{HH} = 2.38$ Hz, 1H, $CH\equiv C$), 3.64 (q, $^3J_{HH} = 4.54$ Hz, 2H, CH_2-CH_2-OH), 3.76 (q, $^3J_{HH} = 4.38$ Hz, 2H, CH_2-CH_2-OH), 4.19 (d, $^3J_{HH} = 2.39$ Hz, 2H, $CH_2-C\equiv CH$) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 58.4$ ($CH_2-C\equiv CH$), 61.7 (CH_2-CH_2-OH), 71.2 (CH_2-CH_2-OH), 74.7 ($CH\equiv C$), 79.4 ($CH\equiv C$) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[100]

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-5-((2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethoxy)methyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol (2.56, JB-Pr2)



Gemäß AAV 2.1 wurde das Alkylhalogenid **2.14** (0.30 g, 0.63 mmol, 1.0 Äq.), 2-(Prop-2-in-1-yloxy)ethan-1-ol **2.55** (0.06 g, 0.63 mmol, 1.0 Äq.), NaH (0.03 g, 1.04 mmol, 1.6 Äq.) und trockenes THF (10 mL, 16 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 44 h bei

^[100]M. B. Podh, R. Ratha, C. S. Purohit, *Chem. Asian. J.* **2024**, *19*, e202400031.

Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan/EtOAc 100:1 zu 20:1) wurde das Alkin **2.56** (0.17 g, 0.37 mmol, 56%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.47$ Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.17 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.28$ Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.26 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.54$ Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 2.43 (t, $^3J_{\text{HH}} = 2.37$ Hz, 1H, CH≡C-CH₂), 3.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 3.71-3.73 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 3.75-3.77 (m, 2H, O-CH₂-CH₂), 4.23 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.38$ Hz, 2H, CH₂-C≡CH), 4.40 (s, 2H, CH_{Ar}-CH₂-N), 4.61 (s, 2H, CH_{Ar}-CH₂-O), 7.11-7.12 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.16-7.18 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.24 (s, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-N), 7.30 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 7.64 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi) ppm.

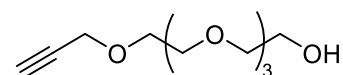
¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 ((CH₃)₂-CH-Si), 17.9 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.3 ((CH₃)₂-CH-Si), 23.8 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.5 ((CH₃)₂-CH-Ar), 27.4 ((CH₃)₂-CH-Ar), 58.4 (CH₂-C≡CH), 61.8 (CH₂-N), 69.2 (CH₂-O-CH₂), 69.6 (CH₂-O-CH₂), 73.6 (CH_{Ar}-C-CH₂-O), 74.5 (HC≡C-CH₂), 79.6 (CH₂-C≡CH), 122.3 (CH_{Ar}-C-CH₂-O), 124.0 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.6 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 125.7 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 132.7 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 134.3 (CSi), 138.8 (C-CH₂-O-CH₃), 142.3 (C_{Ar}-N), 148.5 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₂), 149.6 (C-CH₂-N) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (79 MHz, CDCl₃): δ = 10.9 (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₃₁H₄₆NO₂Si⁺ 492.3292, gefunden 492.3299.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3305, 2957, 2863, 1456, 1439, 1382, 1362, 1352, 1323, 1264, 1152, 1181, 1100, 1077, 1064, 1029, 998, 987, 946, 920, 877, 812, 802, 776, 762, 732, 687, 671, 657, 616, 566, 577, 523, 505, 436, 428 cm⁻¹.

3,6,9,12-Tetraoxapentadec-14-in-1-ol (**2.58**, JB-NR4)



Gemäß AAV 2.1 wurde Tetraethylenglycol **2.57** (3.50 g, 18.0 mmol, 1.0 Äq.), Propargylbromid **2.53** (80% in Toluol, 1.6 mL, 18.02 mmol, 1.0 Äq.), trockenes THF (120 mL, 1.5 mL/mmol) und NaH (0.65 g, 27.0 mmol, 1.5 Äq.) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 19 h bei 45 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂,

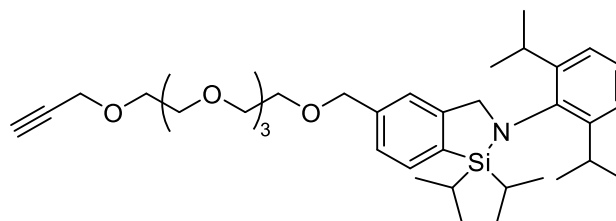
CH₂Cl₂/MeOH 100:1 zu 30:1) wurde 3,6,9,12-Tetraoxapentadec-14-in-1-ol **2.58** (1.84 g, 7.92 mmol, 44%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (t, ³J_{HH} = 2.38 Hz, 1H, CH≡C-CH₂), 2.52 (s, 1H, OH), 3.62 (q, ³J_{HH} = 5.75 Hz, 2H, OH-CH₂-CH₂), 3.67-3.74 (m, 14H, CH₂-O-CH₂), 4.21 (d, ³J_{HH} = 2.39 Hz, CH₂-C≡CH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 58.4 (CH₂-C≡CH), 61.7 (CH₂-O-CH₂), 69.1 (CH₂-O-CH₂), 70.3-70.6 (CH₂-O-CH₂), 72.5 (OH-CH₂-CH₂), 74.5 (HC≡C-CH₂), 79.6 (CH₂-C≡CH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[101]

2-(2,6-Diisopropylphenyl)-5-(2,5,8,11,14-pentaoxaheptadec-16-yn-1-yl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (**2.59**, JB-Pr3)



Gemäß AAV 2.1 wurde das Alkylhalogenid **2.14** (0.30 g, 0.63 mmol, 1.0 Äq.), 3,6,9,12-Tetraoxapentadec-14-in-1-ol **2.58** (0.14 g, 0.63 mmol, 1.0 Äq.), NaH (0.02 g, 0.95 mmol, 1.5 Äq.) und trockenes THF (10 mL, 16 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*Pentan/EtOAc 50:1 zu 2:1) wurde das Alkin **2.59** (0.27 g, 0.44 mmol, 70%) als farbloses hochviskoses Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, ³J_{HH} = 7.44 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.02 (d, ³J_{HH} = 7.47 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.17 (2d, ³J_{HH} = 6.34 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.26 (sept, ³J_{HH} = 7.54 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 2.40 (t, ³J_{HH} = 2.37 Hz, 1H, CH≡C-CH₂), 3.28 (sept, ³J_{HH} = 6.83 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 3.66-3.72 (m, 16H, O-CH₂-CH₂), 4.19 (d, ³J_{HH} = 2.38 Hz, 2H, CH₂-C≡CH), 4.40 (s, 2H, CH_{Ar}-CH₂-N), 4.61 (s, 2H, CH_{Ar}-CH₂-O), 7.11-7.12 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.16-7.18 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.23

^[101] A. Che. C. O. Zellman, D. Sarkar, S. Trudel-Lachance, J. Espejo, V. K. Michaelis, V. E. Williams, C. Ling, *J. Mater. Chem. C* **2023**, *11*, 4153-4136.

(s, 1H, CH_{Ar} -C-CH₂-N), 7.30 (d, $^3J_{HH} = 7.40$ Hz, CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi), 7.64 (d, $^3J_{HH} = 7.41$ Hz, CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi) ppm.

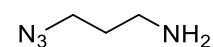
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.5$ ((CH₃)₂-CH-Si), 17.9 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.3 ((CH₃)₂-CH-Si), 23.8 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.5 ((CH₃)₂-CH-Ar), 27.4 ((CH₃)₂-CH-Ar), 58.4 (CH₂-C≡CH), 61.8 (CH₂-N), 69.1-70.7 (CH₂-O-CH₂), 73.6 (CH_{Ar} -C-CH₂-O), 74.5 (HC≡C-CH₂), 79.6 (CH₂-C≡CH), 122.3 (CH_{Ar} -C-CH₂-O), 124.0 (CH_{Ar} -(CH_{Ar})₂), 125.6 (CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi), 125.7 (CH_{Ar} -(CH_{Ar})₂), 132.7 (CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi), 134.2 (CSi), 138.9 (C-CH₂-O), 142.3 (C_{Ar}-N), 148.4 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₂), 149.6 (C_{Ar}-CH₂-N) ppm.

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (79 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.9$ (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₇H₅₇NNaO₅Si⁺: 646.3899, gefunden 646.3907.

IR: $\tilde{\nu} = 3278, 2958, 2864, 1461, 1439, 1384, 1361, 1325, 1252, 1179, 1098, 986, 920, 881, 808, 761, 731, 685, 668, 626, 589, 562, 521, 501, 476, 467, 459, 449, 440, 432, 422, 411$ cm⁻¹.

3-Azidopropan-1-amin (2.65, JB-AZ1)



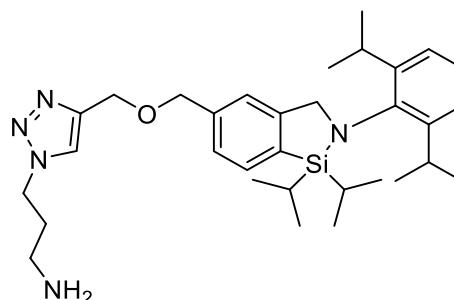
Zu einer Lösung aus 3-Brompropylamin Hydrobromid **2.64** (2.0 g, 9.14 mmol, 1.0 Äq.) in H₂O (10 mL, 1 mL/mmol) wurde eine Lösung von NaN₃ (1.9 g, 30.4 mmol, 3.3 Äq.) in H₂O (5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei 80 °C gerührt. KOH (2.5 g) wurde unter Eiskühlung zugegeben und es wurde mit Et₂O (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Amin **2.65** (0.69 g, 6.89 mmol, 75%) wurde im Anschluss als farblose Flüssigkeit erhalten.

1H -NMR (600 MHz, D₂O): $\delta = 1.74$ (quint, $^3J_{HH} = 6.52$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-N₃), 2.70 (t, $^3J_{HH} = 6.90$ Hz, 2H, CH₂-NH₂), 3.40 (t, $^3J_{HH} = 6.60$ Hz, 2H, CH₂-N₃) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (150 MHz, D₂O): $\delta = 30.8$ (CH₂-CH₂-N₃), 38.0 (CH₂-NH₂), 48.9 (CH₂-N₃) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[102]

^[102] P. J. LaValley, R. Neelapuru, B. P. Sutherland, S. Dasgupta, C. J. Kloxin, A. M. Kloxin, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4671-4679.

3-(4-(((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-amin (2.66, JB-CL1-3/CL1-32)


Gemäß AAV 2.2 wurde 3-Azidopropan-1-amin **2.65** (0.02 g, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) das Alkin **2.9** (0.22 g, 0.5 mmol, 2.5 Äq.), $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (2.00 mg, 5.00 μmol , 2.5mol%), 2,6-Lutidin (0.02 g, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes MeCN (2.0 mL, 10 mL/mmol) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 1:1) wurde das Triazol **2.66** (0.05 g, 0.09 mmol, 45%) als farbloses hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.47$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.17 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$), 1.26 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.46$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Si}$), 2.03 (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.79$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 2.74 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 3.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.82$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 4.40 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.47 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.94$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-N-N}$), 4.64 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.71 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-N=N}$), 7.11-7.12 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.16-7.18 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.25 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 7.30 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.42$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 7.60 (s, 1H, CH=C-N), 7.64 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.38$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$) ppm.

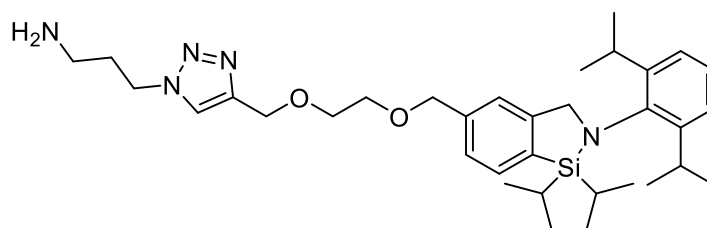
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 14.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 24.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 33.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 38.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 47.9 ($\text{CH}_2\text{-N-N}$), 61.9 ($\text{CH}_2\text{-N-Si}$), 64.2 ($\text{CH}_2\text{-C-N=N}$), 73.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 122.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 122.8 (CH=C-N), 124.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.8 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 132.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 134.7 (CSi), 138.5 ($\text{C-CH}_2\text{-O}$), 142.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N-Si}$), 145.4 (C=CH-N), 148.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH-(CH}_3)_2$), 149.7 ($\text{C-CH}_2\text{-N}$) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (79 MHz, CDCl_3): δ = 10.9 (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{OSi}^+$: 548.3779, gefunden: 548.3780.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2863, 1461, 1325, 1082, 1050, 880, 808, 760, 668, 432 cm^{-1} .

3-(4-((2-((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)ethoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-amin (2.67, JB-CL1-2)



Gemäß AAV 2.2 wurde 3-Azidopropan-1-amin **2.65** (0.01 g, 0.12 mmol, 1.0 Äq.), das Alkin **2.56** (0.15 g, 0.30 mmol, 2.5 Äq.), $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (1.00 mg, 3.00 μmol , 2.5 mol%), 2,6-Lutidin (0.01 g, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes MeCN (0.3 mL, 3 mL/mmol) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 1:1) wurde das Triazol **2.67** (0.04 g, 0.07 mmol, 58%) als farbloses hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.43$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.46$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.17 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.48$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$), 1.26 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.52$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Si}$), 2.00 (p, $^3J_{\text{HH}} = 6.75$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 2.72 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 3.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.82$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 3.70-3.72 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.75-3.77 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 4.39 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.44 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.92$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-N}$), 4.60 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.71 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_2$), 7.10-7.12 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.16-7.18 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.23 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 7.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.39$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 7.57 (s, 1H, CH=C-N), 7.63 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$) ppm.

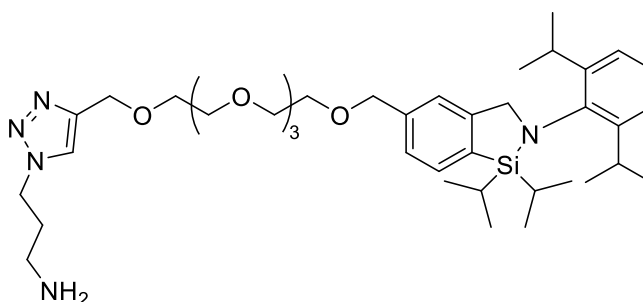
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 14.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 24.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 33.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 38.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 47.8 ($\text{CH}_2\text{-N-N}$), 62.0 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 64.9 ($\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_2$), 69.9 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 70.0 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 73.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 122.4 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 122.8 (CH=C-N), 124.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.7 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.8 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 132.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 134.4 (CSi), 138.9 ($\text{C-CH}_2\text{-O}$), 142.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 145.4 (C=CH-N), 148.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH-(CH}_3)_2$), 149.7 ($\text{C-CH}_2\text{-N}$) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (79 MHz, CDCl_3): δ = 10.9 (s, *Si*) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{O}_2\text{Si}^+$: 592.4041, gefunden: 592.4055.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2863, 1439, 1087, 1050, 759, 684, 667, 434, 423, 411 cm^{-1} .

3(4-(15-(2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)-2,5,8,11,14-pentaoxapentadecyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-amin
(2.68, JB-CL1-4)



Gemäß AAV 2.2 wurde 3-Azidopropan-1-amin **2.65** (0.02 g, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), das Alkin **2.59** (0.26 g, 0.42 mmol, 2.0 Äq.), $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (2.00 mg, 5.00 μmol , 2.5 mol%), 2,6-Lutidin (0.02 g, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes MeCN (2 mL, 10 mL/mmol) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 1:1) wurde das Triazol **2.58** (0.13 g, 0.18 mmol, 86%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.17 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$), 1.25 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.51$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Si}$), 2.01 (p, $^3J_{\text{HH}} = 6.78$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 2.71 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 3.27 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 3.64-3.70 (m, 17H, $(\text{CH}_2\text{-O-CH}_2)_3$), 4.39 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.45 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.93$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-N}$), 4.59 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.68 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-N}$), 7.10-7.12 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.15-7.18 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.22 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 7.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 7.59 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C-N}$), 7.63 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.42$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$) ppm.

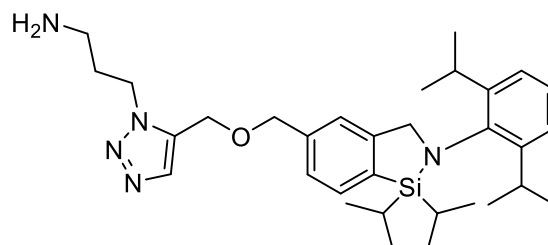
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 14.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 23.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 33.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 38.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), 47.8 ($\text{CH}_2\text{-N-N}$), 61.7 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 64.7 ($\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_2$), 69.7-70.6 ($(\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2)_3$), 73.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 122.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 122.7 ($\text{CH}=\text{C-N}$), 123.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.5 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 132.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 134.4 (CSi), 138.8 ($\text{C-CH}_2\text{-O}$), 142.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 145.2 ($\text{C}=\text{CH-N}$), 148.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH-(CH}_3)_2$), 149.7 ($\text{C-CH}_2\text{-N}$) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (79 MHz, CDCl_3): δ = 10.9 (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{65}\text{NaN}_5\text{O}_5$ Si^+ : 746.4647, gefunden: 746.4651.

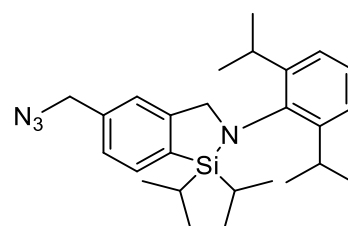
IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2863, 1461, 1439, 1325, 1087, 1050, 881, 808, 760, 685, 668, 432 cm^{-1} .

3-(5-(((2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-amin (2.69, JB-CL2)



Das Alkin **2.9** (0.17 g, 0.38 mmol, 2.5 Äq.) wurde in trockenem DMF (2.0 mL, 0.13 mL/mmol) gelöst. $\text{Cp}^*(\text{PPh}_3)\text{RuCl}$ (1.00 mg, 0.01 mmol, 5 mol%), wurde zugegeben und es wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das 3-Azidopropan-1-amin **2.65** (0.02 g, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und es wurde für 4.5 h bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 1:1) konnte Verbindung **2.69** nicht erhalten werden.

5-(Azidomethyl)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol (2.10, JB-AZ4/AZ42-AZ46)



Eine Suspension des Alkylhalogenids **2.14** (0.34 g, 0.72 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (9 mL, 12mL/mmol) wurde bei 40 °C gerührt, bis eine klare Lösung entstand. Anschließend wurde NaN_3 (0.14 g, 2.16 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für weitere 22 h bei Raumtemperatur gerührt. H_2O (15 mL) wurde zugegeben, und es wurde mit EtOAc (3x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*-Pentan/EtOAc 100:1 zu 80:1). Das Azid **2.10** (0.27 g, 0.63 mmol, 87%) wurde als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.04 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.19 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.20$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$), 1.27 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Si}$), 3.30 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 4.41 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.42 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 7.12-7.13 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.17-7.20 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.20 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 7.27 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.47$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 7.69 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.42$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$) ppm.

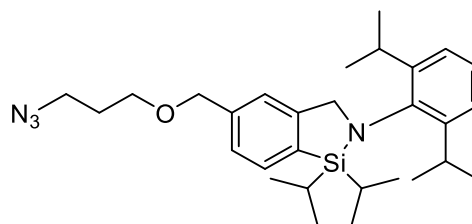
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.5$ ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 23.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 55.0 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$), 61.7 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 122.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 123.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 133.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 135.2 (CSi), 135.9 ($\text{C-CH}_2\text{-N}$), 142.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 148.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH-(CH}_3)_2$), 150.0 ($\text{C-CH}_2\text{-N}$) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (79 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.0$ (s, Si) ppm.

APCI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{Si}^+$: 435.2939, gefunden 435.2922.

IR: $\tilde{\nu} = 2959, 2865, 2096, 1461, 1439, 1325, 1264, 1253, 1101, 1085, 881, 808, 737, 696, 668, 626, 519, 475, 433$ cm^{-1} .

5-((3-azidopropoxy)methyl)-2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol (**2.71**, **JB-AZ3**)



Gemäß AAV 2.1 wurde Das Alkylhalogenid **2.14** (0.10 g, 0.21 mmol, 1.0 Äq.), 3-Azidopropan-1-ol **2.70** (21 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) und NaH (10 mg, 0.32 mmol, 1.5 Äq.) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan/EtOAc *n*-Pentan zu 80:1) wurde das Azid **2.71** (61 mg, 0.12 mmol, 59%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.17 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$),

1.27 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.53$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Si}$), 1.92 (quint, $^3J_{\text{HH}} = 6.27$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3$), 3.29 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 3.45 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.71$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 3.62 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.00$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 4.41 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.55 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 7.10-7.12 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.17-7.19 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.22 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 7.29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.16$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 7.66 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.39$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$) ppm.

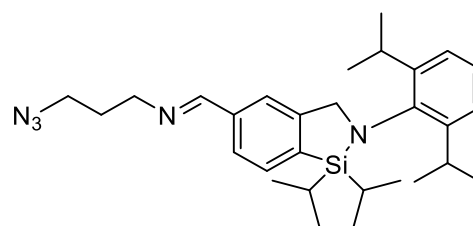
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.6$ ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 17.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 23.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 29.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3$), 48.5 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$), 61.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 67.2 ($\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 73.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 122.1 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 123.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.5 ($\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 132.7 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 134.4 (CSi), 138.7 ($\text{C-CH}_2\text{-O}$), 142.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 148.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 149.6 ($\text{C-CH}_2\text{-N}$) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{OSi}^+$: 493.3358, gefunden 493.3319.

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2863, 2094, 1460, 1439, 1325, 1253, 1151, 1098, 881, 808, 760, 684, 668, 522, 432$ cm^{-1} .

(E)-N-(3-Azidopropyl)-1-(2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methanimin (2.72, JB-AZ2)



Zu einer Lösung des Azids **2.65** (23 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Et_2O (2.3 mL, 10 mL/mmol) wurde der Aldehyd **2.12** (93 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) und Na_2SO_4 (0.23 g, 1 g/mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Na_2SO_4 wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um das Azid **2.72** (93 mg, 0.19 mmol, 83%) als farbloses hochviskoses Öl zu erhalten.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.17 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$),

1.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.62$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Si}$), 2.02 (p, $^3J_{\text{HH}} = 6.64$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3$), 3.27 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 3.41 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.70$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 3.72 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.50$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N=CH}$), 4.44 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 7.12-7.13 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.17-7.19 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.63 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 7.64 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 8.04 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.04$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 8.36 (s, 1H, CH=N) ppm.

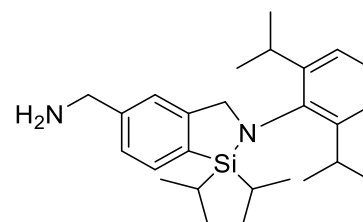
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.7$ ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 24.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 30.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3$), 49.4 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$), 58.4 ($\text{CH}_2\text{-N=CH}$), 61.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 122.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 124.1 ($\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 126.5 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 133.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 136.5 (CSi), 138.9 (C-CH=N), 142.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 148.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 150.0 ($\text{C-CH}_2\text{-N}$), 162.6 (CH=N) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (79 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{Si}^+$: 490.3361, gefunden 490.3374.

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2864, 2093, 1645, 1457, 1439, 1325, 1254, 1084, 881, 762, 703, 670, 432$ cm^{-1} .

(2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methanamin (2.11, JB-FG4-2/FG4-22)



Nach einer Vorschrift von DINÉR *et. al.*^[91] wurde das Azid **2.10** (0.40 g, 0.93 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (8 mL, 8 mL/mmol) bei 40 °C gelöst. $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.0 mg, 0.005 mmol, 0.5 mol%) und NaBH_4 (0.09 g, 2.35 mmol, 2.5 Äq.) wurden zugegeben und die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, H_2O (20 mL) wurde zugegeben und es wurde mit EtOAc (3x15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

(Alox, CH₂Cl₂/MeOH 100:1 zu 10:1) wurde das Amin **2.11** (0.29 g, 0.70 mmol, 74%) als farbloses hochviskoses Öl erhalten.

(JB-FG4)

Nach einer Vorschrift von SOLEIMAN-BEIGI^[90] wurden das Alkylhalogenid **2.14** (0.10 g, 0.21 mmol, 1,0 Äq.) und 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amin **2.73** (0.04 g, 0.32 mmol, 1.5 Äq.) zu einer Mischung aus Et₃N (0.06 g, 0.63 mmol, 3.0 Äq.) in EtOH/H₂O 10:1 (0.44 mL, 2 mL/mmol) gegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 2.5 h bei Raumtemperatur unter Luftatmosphäre gerührt. Um die Löslichkeit zu verbessern wurde anschließend CH₂Cl₂ (0.5 mL) zugegeben und es wurde für weitere 20 h gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte Verbindung **2.11** nicht erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (d, ³J_{HH} = 7.44 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.04 (d, ³J_{HH} = 7.48 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.19 (2d, ³J_{HH} = 6.23 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.27 (sept, ³J_{HH} = 7.51 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 1.53 (s, 2H, NH₂), 3.30 (sept, ³J_{HH} = 6.84 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 3.93 (s, 2H, CH₂-NH₂), 4.41 (s, 2H, C_{Ar}-CH₂-N), 7.12-7.13 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.17-7.20 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.22 (s, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-N), 7.27 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 7.64 (d, ³J_{HH} = 7.42 Hz, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.0 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.3 ((CH₃)₂-CH-Si), 23.9 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.5 ((CH₃)₂-CH-Ar), 27.5 ((CH₃)₂-CH-Ar), 46.6 (CH₂-NH₂), 61.7 (CH₂-N), 121.6 (CH_{Ar}-C-CH₂-N), 123.9 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.1 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.6 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 132.7 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 133.2 (CSi), 142.3 (C-CH₂-N), 143.9 (C_{Ar}-N), 148.4 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₂), 150.0 (C-CH₂-N) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (79 MHz, CDCl₃): δ = 10.9 (s, Si) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2864, 1461, 1438, 1324, 1253, 1101, 1083, 880, 807, 764, 667, 520, 470, 432, 419, 405 cm⁻¹.

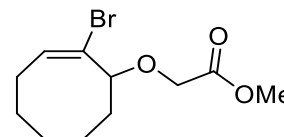
8,8-Dibromobicyclo[5.1.0]octan (2.81, JB-TM1/TM11-TM13)

Nach einer Vorschrift von VERSINSKAITE^[94] wurde *t*BuOK (7.3 g, 65.0 mmol, 2.5 Äq.) in trockenem *n*-Hexan (30 mL, 0.46 mL/mmol) vorgelegt. Cyclohepten **2.80** (2.5 g, 26.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und es wurde auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde unter starkem Rühren Bromoform (9.85 g, 39 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem *n*-Hexan (10 mL) zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. H₂O (25 mL) wurde zugegeben und es wurde mit HCl (1 M, 5 mL) angesäuert. Die Reaktionsmischung wurde mit *n*-Hexan (3x25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (25 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄, dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc, *n*-Pentan), wurde der Bicyclus **2.81** (5.90 g, 22.0 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.15\text{-}1.21$ (m, 3H, CH₂, CH), 1.32-1.40 (m, CH₂), 1.67-1.73 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.84 (m, 2H, CH₂), 1.87-1.91 (m, 1H, CH), 2.23-2.28 (m, 2H, CH₂) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.2$ (CH), 29.0 (CH₂), 32.4 (CH₂), 34.9 (CH₂), 40.9 (C) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[95]

Methyl (E)-2-((2-bromocyclooct-2-en-1-yl)oxy)acetat, (2.83, JB-TM2/TM22-TM25)

Nach einer Vorschrift von VERSINSKAITE^[95] wurde 8,8-Dibromobicyclo[5.1.0]octan **2.81** (2.5 g, 9.33 mmol, 1.0 Äq.) und Methylglycolat **2.82** (5.88 g, 65.3 mmol, 7.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (10 mL, 1 mL/mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wurde mit Alufolie vor Licht geschützt und es wurde AgClO₄ (3.87 g, 18.7 mmol, 2.0 Äq.) langsam und portionsweise zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. *aq.* NaHCO₃-Lösung (10 mL) und einer ges. *aq.*

NaCl-Lösung (10 mL) beendet. Die ausgefallenen Feststoffe wurden abfiltriert, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit H₂O (20 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄, dem entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc, 100:1 zu 20:1) wurden Methyl (E)-2-((2-bromocyclooct-2-en-1-yl)oxy)acetat (1.17 g, 4.24 mmol, 45%) und Methyl (Z)-2-((2-bromocyclooct-2-en-1-yl)oxy)acetat **2.83** als Gemisch (0.26 g, 0.93 mmol, 10%) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.75-0.84 (m, 1H, CH₂), 1.24-1.32 (m, 1H, CH₂), 1.42-1.53 (m, 1H, CH₂), 1.66-1.75 (m, 1H, CH₂), 1.87-1.98 (m, 2H, CH₂), 1.99-2.11 (m, 2H, CH₂), 2.26-2.31 (m, 1H, CH₂), 2.68-2.78 (m, 1H, CH₂), 3.74 (s, 3H, O-CH₃), 3.97 (d, ²J_{HH} = 16.48 Hz, 1H, O=C-CH₂), 4.10-4.14 (m, 1H, CH-O-CH₂), 4.23 (d, ²J_{HH} = 16.48 Hz, 1H, O=C-CH₂), 6.22 (dd, ³J_{HH} = 11.7 Hz, ⁴J_{HH} = 4.17 Hz, 1H, CH=C-Br) ppm.

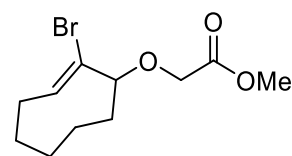
¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.3 (CH₂), 28.1 (CH₂), 33.4 (CH₂), 36.6 (CH₂), 39.4 (CH₂), 51.8 (O-CH₃), 65.5 (O=C-CH₂), 84.8 (CH-O-CH₂), 131.5 (C-Br), 133.0 (HC=CBr), 170.8 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₇BrNaO₃⁺: 299.0254 gefunden 299.0251.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2929, 2853, 1751, 1438, 1207, 1187, 1129, 1026, 985, 962, 944, 873, 847, 824, 814, 705, 572, 535, 486 cm⁻¹.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[95]

Methyl (Z)-2-((2-bromocyclooct-2-en-1-yl)oxy)acetat (JB-TM24-nP)



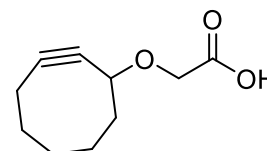
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29-1.41 (m, 3H, CH₂), 1.64-1.90 (m, 5H, CH₂), 2.08-2.23 (m, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, O-CH₃), 3.95 (d, ²J_{HH} = 16.37 Hz, 1H, CH₂-C=O), 4.21 (d, ²J_{HH} = 16.39 Hz, 1H, CH₂-C=O), 4.58 (dd, ³J_{HH} = 10.78 Hz, ⁴J_{HH} = 5.01 Hz, 1H, CH-O-CH₂), 6.34 (t, ³J_{HH} = 8.78 Hz, 1H, HC=C-Br) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.6 (CH₂), 27.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 30.4 (CH₂), 33.7 (CH₂), 51.9 (O-CH₃), 65.7 (CH₂-C=O), 76.3 (CH-O-CH₂-C), 126.3 (C-Br), 135.9 (HC=C-Br), 170.7 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[M+Na]^+$ berechnet für : $C_{11}H_{17}BrNaO_3^+$: 299.0254, gefunden 299.0248.

IR: $\tilde{\nu} = 2927, 2853, 1752, 1437, 1205, 1122, 1045, 996, 954, 875, 861, 841, 708, 586 \text{ cm}^{-1}$.

2-(Cyclooct-2-yn-1-yloxy)essigsäure (2.84, JB-TM3/TM32-TM33)

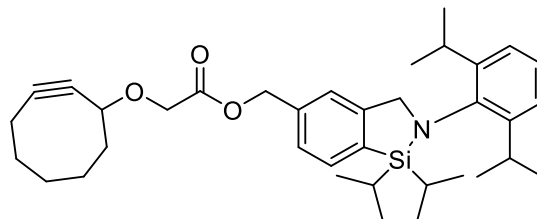


Zu einer Lösung von Methyl (E)-2-((2-bromocyclooct-2-en-1-yl)oxy)acetat **2.83** (1.26 g, 4.56 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMSO (3.8 mL, 0.8 mL/mmol) wurde DBU **2.85** (4.08 mL, 27.3 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde H₂O (0.6 mL) zugegeben und für weitere 4 h bei 60 °C gerührt. HCl (1 M, 60 mL) wurde zugegeben und es wurde mit Et₂O (3x40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. aq. NaCl-Lösung (3x40 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100:1 zu 10:1). Das Cyclooctin **2.84** (0.45 g, 2.49 mmol, 55%) wurde anschließend als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.43\text{-}1.49$ (m, 1H, CH₂), 1.62-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.77-1.86 (m, 2H, CH₂), 1.90-1.94 (m, 1H, CH₂), 2.00-2.05 (m, 1H, CH₂), 2.12-2.18 (m, 2H, CH₂), 2.22-2.27 (m, 1H, CH₂), 4.09 (d, ²J_{HH} = 16.90 Hz, 1H, CH₂-C=O), 4.23 (d, ²J_{HH} = 16.61 Hz, 1H, CH₂-C=O), 4.36-4.39 (m, 1H, CH-O-CH₂-C) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.9$ (CH₂), 26.4 (CH₂), 29.8 (CH₂), 34.4 (CH₂), 42.3 (CH₂), 65.8 (O-CH₂-C=O), 73.3 (CH-O-CH₂-C=O), 91.2 (C≡C), 102.2 (C≡C) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[95]

(2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)methyl 2-(cyclooct-2-yn-1-yloxy)acetat (2.16, JB-TM4/TM42)


Die Cyclooctinsäure **2.84** (0.05 g, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) und der Alkohol **2.7** (0.11 g, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) wurden in trockenem THF (1 mL, 3.3 mL/mmol) gelöst und für 30 min bei 0 °C gerührt. DIAD **2.88** (0.06 g, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) und PPh₃ (0.07 g, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt H₂O (20 mL) wurde zugegeben und es wurde mit EtOAc (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. aq. NaHCO₃-Lösung (20 mL) und einer ges. aq. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*-Pentan/EtOAc 10:1) um den Ester **2.16** als gelbliches Öl zu erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.02 (d, ³J_{HH} = 7.47 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.18 (2d, ³J_{HH} = 6.86 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.28 (sept, ³J_{HH} = 7.43 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 1.44-1.50 (m, 1H, CH₂), 1.60-1.71 (m, 2H, CH₂), 1.80-1.86 (m, 2H, CH₂), 1.89-1.96 (m, 1H, CH₂), 2.03-2.08 (m, 1H, CH₂), 2.13-2.19 (m, 2H, CH₂), 2.22-2.27 (m, 1H, CH₂), 3.27 (sept, ³J_{HH} = 6.80 Hz, 2H, (CH₃)₂-CH-Ar), 4.15 (d, ²J_{HH} = 16.42 Hz, 1H, CH₂-C=O), 4.27 (d, ²J_{HH} = 16.50 Hz, 1H, CH₂-C=O), 4.40 (s, 2H, C_{Ar}-CH₂-N), 4.41-4.44 (m, 1H, CH-O-CH₂), 5.22 (d, ²J_{HH} = 8.60 Hz, 2H, C_{Ar}-CH₂-O), 7.11-7.13 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.17-7.19 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.24 (s, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-N), 7.30 (d, ³J_{HH} = 7.01 Hz, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 7.64 (d, ³J_{HH} = 7.43 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 ((CH₃)₂-CH-Si), 17.9 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.3 ((CH₃)₂-CH-Si), 20.7 (CH₂), 23.8 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.2 (CH₂), 26.5 ((CH₃)₂-CH-Ar), 27.5 ((CH₃)₂-CH-Ar), 29.6 (CH₂), 34.2 (CH₂), 42.3 (CH₃), 61.7 (CH₂-N), 66.2 (CH₂-C=O), 66.6 (C_{Ar}-CH₂-O), 72.9 (CH-O-CH₂), 91.6 (CH₂-C≡C-CH), 101.3 (CH₂-C≡C-CH), 122.8 (CH_{Ar}-C-CH₂-N), 123.9 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.6 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 126.1 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi),

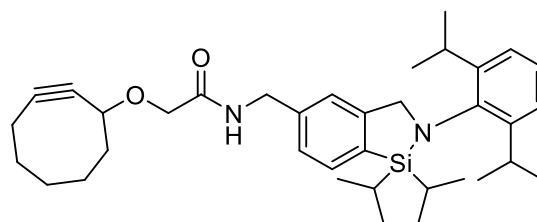
132.8 ($\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{CH}_{\text{Ar}}-\text{CSi}$), 135.2 (CSi), 136.0 ($\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$), 142.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}$), 148.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 149.7 ($\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$), 170.3 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (79 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{NO}_3\text{Si}^+$: 574.3711, gefunden: 574.3716.

IR: $\tilde{\nu} = 2926, 2864, 1741, 1461, 1439, 1325, 1252, 1185, 1121, 1085, 881, 808, 761, 668, 520, 431, 416 \text{ cm}^{-1}$.

2-(Cyclooct-2-yn-1-yloxy)-*N*-((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*][1,2]azasilol-5-yl)methyl)acetamid (2.90, JB-TM5)



Die Cyclooctinsäure **2.84** (0.05 g, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) und das Amin **2.11** (0.11 g, 0.27 mmol, 1,0 Äq.) wurden in trockenem CH_2Cl_2 (1.5 mL, 5 mL/mmol) gelöst. HATU **2.87** (0.13 g, 0.33 mmol, 1.2 Äq.) und DIPEA **2.89** (0.06 g, 0.47 mmol, 1.7 Äq.) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. CH_2Cl_2 (10 mL) wurde zugegeben und es wurde mit H_2O (10 mL), einer ges. *aq.* NH_4Cl -Lösung (10 mL) und einer ges. *aq.* NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan/EtOAc 10:1) wurde das Amid **2.90** (0.13 g, 0.23 mmol, 83%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.42$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\text{Si}$), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.46$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\text{Si}$), 1.18 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.77$ Hz, 12H, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{Ar}$), 1.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.48$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3-\text{CH}-\text{Si}$), 1.31-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.58-2.00 (m, 6H, CH_2), 2.10-2.26 (m, 2H, CH_2), 3.28 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.74$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-\text{Ar}$), 3.97 (d, $^2J_{\text{HH}} = 15.12$ Hz, 1H, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 4.13 (d, $^2J_{\text{HH}} = 15.12$ Hz, 1H, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 4.25-4.27 (m, 1H, $\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.39 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CH}_2-\text{N}$), 4.54 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.03$ Hz, $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CH}_2-\text{NH}$), 6.87 (s, 1H, NH) 7.11-7.13 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}-(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.17-7.19 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}-(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$,

$CH_{Ar}-C-CH_2-N$), 7.25 (d, $^3J_{HH} = 6.81$ Hz, 1H, $CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi$), 7.64 (d, $^3J_{HH} = 7.43$ Hz, 1H, $CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi$) ppm.

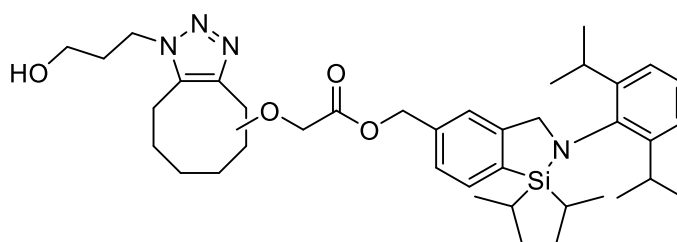
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.7$ ($(CH_3)_2-CH-Si$), 18.1 ($(CH_3)_2-CH-Si$), 18.5 ($(CH_3)_2-CH-Si$), 20.8 (CH_2), 24.0 ($(CH_3)_2-CH-Ar$), 26.4 (CH_2), 26.7 ($(CH_3)_2-CH-Ar$), 27.7 ($(CH_3)_2-CH-Ar$), 29.8 (CH_2), 34.4 (CH_2), 42.3 (CH_2), 43.0 ($Ar-CH_2-NH$), 61.9 (CH_2-N), 68.7 ($CH_2-C=O$), 73.4 ($CH-O-CH_2$), 91.3 ($CH_2-C\equiv C-CH$), 102.0 ($CH_2-C\equiv C-CH$), 122.4 ($CH_{Ar}-C-CH_2-N$), 124.0 ($CH_{Ar}-(CH_{Ar})_2$), 125.7 ($CH_{Ar}-(CH_{Ar})_2$), 125.8 ($CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi$), 133.1 ($CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi$), 134.3 (CSi), 138.8 ($C-CH_2-NH$), 142.3 ($C_{Ar}-N$), 148.6 ($C_{Ar}-CH-(CH_3)_2$), 150.0 ($C-CH_2-N$), 169.7 ($C=O$) ppm.

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (79 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.9$ (s, *Si*) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{36}H_{52}N_2NaO_2Si^+$: 595.3691, gefunden 595.3692.

IR: $\tilde{\nu} = 2925, 2863, 1668, 1525, 1439, 1325, 1252, 1101, 880, 808, 760, 668, 520, 428, 412$ cm^{-1} .

(2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methyl 2-((1-(3-hydroxypropyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-cycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy)acetat (2.91, JB-SP4)



Nach einer Vorschrift von VERSINSKAITE^[95] wurde das Cyclooctin **2.16** (0.07 g, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) und 3-azidopropan-1-ol **2.70** in trockenem CH_2Cl_2 (2.00 mL, 16 mL/mmol) gelöst und die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei 45 °C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (Alox, $CH_2Cl_2/MeOH$, 100:1) wurde das vermeintliche Produkt **2.91** (0.04 g, 0.05 mmol, 46%) als Regioisomerengemisch als farbloses hochviskoses Öl erhalten.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.95$ (2d, $^3J_{HH} = 7.44$ Hz, 6H), 1.00 (2d, $^3J_{HH} = 7.47$ Hz, 6H), 1.15-1.19 (m, 12H), 1.23-1.29 (m, 2H), 1.50-1.74 (m, 5H), 1.83-1.91 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 2H),

3.60-3.67 (m, 2H), 4.13-4.19 (m, 2H), 4.37 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.98$ Hz, 1H), 4.39 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.33$ Hz, 2H), 4.57-4.60 (m, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.18 (d, $^3J_{\text{HH}} = 4.44$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.22 (d, $^3J_{\text{HH}} = 3.96$ Hz, 1H), 7.28 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.14$ Hz, 1H), 7.66 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 7.38$ Hz, 1H) ppm.

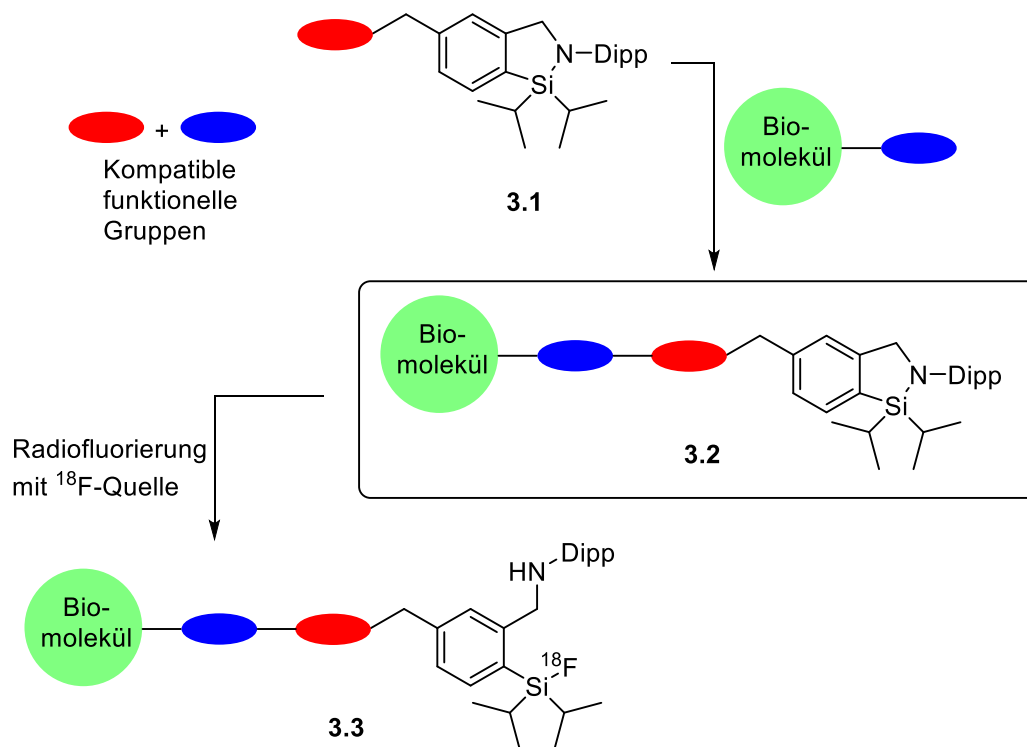
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.6, 14.7, 18.1, 18.5, 20.2, 20.9, 22.9, 24.0, 24.6, 24.7, 25.7, 26.7, 27.1, 27.7, 28.2, 30.8, 31.7, 32.7, 33.0, 35.6, 44.4, 45.7, 48.7, 53.6, 59.1, 59.3, 60.0, 61.8, 65.0, 66.2, 66.8, 67.3, 71.9, 75.2, 123.0, 123.1, 124.1, 125.8, 125.9, 126.2, 126.4, 132.3, 133.0, 133.1, 134.7, 135.5, 135.6, 135.7, 136.1, 142.1, 142.2, 144.4, 145.1, 148.5, 148.6, 149.9, 150.0, 170.2, 170.6$ ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ ppm.

Kapitel 3 – Untersuchungen zur
Peptidkonjugation mit *CycloSiFA*-Verbindungen

3.1 Motivation und Zielsetzung

Nachdem im letzten Kapitel erfolgreich verschiedene funktionalisierte *CycloSiFA*-Derivate hergestellt werden konnten, soll in diesem Kapitel die Konjugation an ein biologisch aktives Molekül realisiert werden, um einen Vorläufer eines möglichen *Radiotracer*s zu erhalten. Eine besondere Herausforderung stellt dabei die Erhaltung des Cyclus dar, da im Idealfall der *CycloSiFA*-Baustein vor dem *Radiolabeling* an den applikationsfähigen Radiotracer gebunden vorliegen soll. Die noch nicht markierten cyclischen Vorläufer könnten so auch über längere Zeiträume gelagert werden, was den Aufbau einer *on-demand*-Bibliothek markierungsbereiter *Radiotracer* Vorstufen ermöglichen würde (Schema 3.1). Die Synthesezeit der entsprechenden *Radiotracer* würde sich dadurch verkürzen und die Bildqualität der resultierenden PET-Bilder verbessert werden.



Schema 3.1: Allgemeine Zielstruktur einer konjugierten *CycloSiFA*-Verbindung **3.2** und anschließende Weiterreaktion zum *Radiotracer* **3.3**.

Erste Konjugationen von Biomolekülen mit *CycloSiFA*-Verbindungen wurden bereits von M. MAWICK mittels CuAAC durchgeführt.^[71] Dabei wurden die Rohprodukte im Anschluss jedoch fluoridiert, um Probleme bei der säulenchromatographischen Reinigung zu umgehen. Die hergestellten Verbindungen sind in Abbildung 3.1 dargestellt.

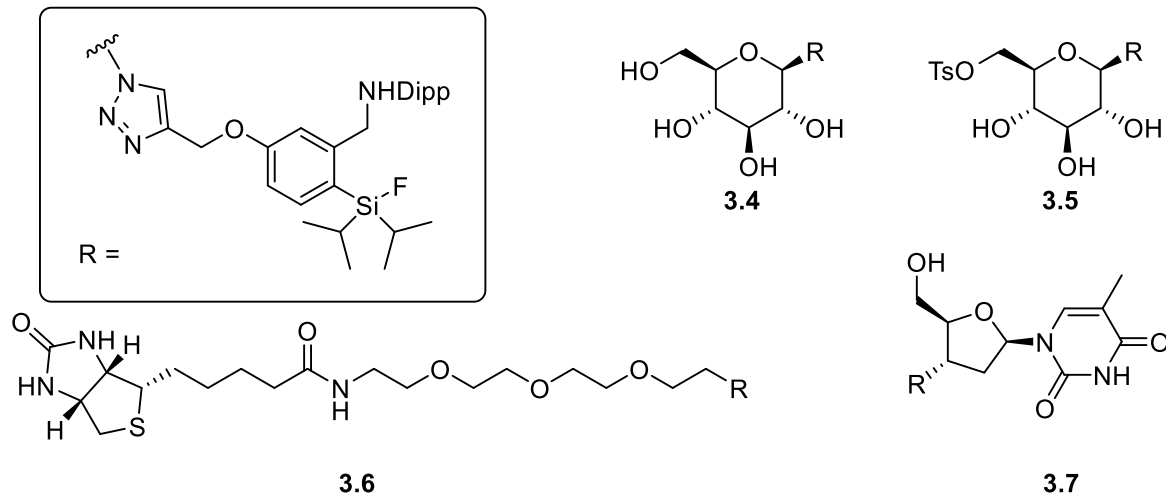


Abbildung 3.1: Von M. MAWICK synthetisierte Biokonjugate aus einem *CycloSiFA*-Alkin mittels CuAAC.^[71]

Abgebildet sind hier zwei fluorierte *CycloSiFA*-Analoga **3.4** und **3.5** des meistgenutzten *Radiotracer*s in der PET [¹⁸F]FDG, ein Azidothymidin(AZT)-Derivat **3.7** und ein [¹⁹F]SiFA-Biotin-Konjugat **3.6**. AZT kommt bei der Behandlung in der Kombinationstherapie bei HIV-Infektionen zum Einsatz^[103] wohingegen Biotin-Konjugate sich zum *Pretargeting* für verschiedenste Bildgebungen eignen.^[104]

Da der Fokus hier auf der Verknüpfung beider Komponenten und anschließender Isolierung mit intaktem Cyclus lag, sollte ein Molekül gewählt werden, welches bereits eine Anwendung in der PET besitzt und sich innerhalb weniger Stufen synthetisieren und modifizieren lässt. Größere Oligopeptide wie das bereits erwähnte Tyr³-Octreotat (TATE) **1.31** (vgl. Kapitel 1, Abb. 1.6) kamen daher nicht in Frage, da sie üblicherweise über eine Festphasensynthese hergestellt werden, welche hier nicht möglich war.^[105]

Für die in diesem Kapitel untersuchten Konjugationen wurde sich daher für die Synthese eines *CycloSiFA*-PSMA-Liganden entschieden. PSMA steht dabei für das Prostata-spezifische Membran-Antigen, ein Glycoprotein, welches an der Oberfläche von Prostata-Tumoren überexprimiert wird. Es stellt sowohl für die Diagnose als auch für die Behandlung von Prostatakrebs ein wichtiges Ziel dar.

^[103] M. A. Fischl, D. D. Richman, M. H. Grieco, M. S. Gottlieb, P. A. Volberding, O. L. Laskin, J. M. Leedom, J. E. Groopman, D. Mildvan, R. T. Schooley, *N. Engl. J. Med.* **1987**, *317*, 185-191.

^[104] R. M. Sharkey, H. Karacay, T. M. Cardillo, C. Chang, W. J. McBride, E. A. Rossi, I. D. Horak, D. M. Goldenberg, *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 7109-7121.

^[105] T. Lee, S. Chang, S. Chen, Z. Tsai, *Appl. Radiat. Isot.* **1998**, *49*, 1581-1586.

Das „*Targeting*“ von PSMA kann unter anderem durch Antikörper-basierte Liganden wie beispielsweise ^{89}Zr -DFO-7E11^[106] oder ^{89}Zr -DFO-J591^[107] geschehen. Dabei bezeichnen 7E11 bzw. J591 die jeweiligen Antikörper, welche an der extra-, bzw. an der intrazellulären Domäne des Proteins binden können (Abbildung 3.2).^[108]

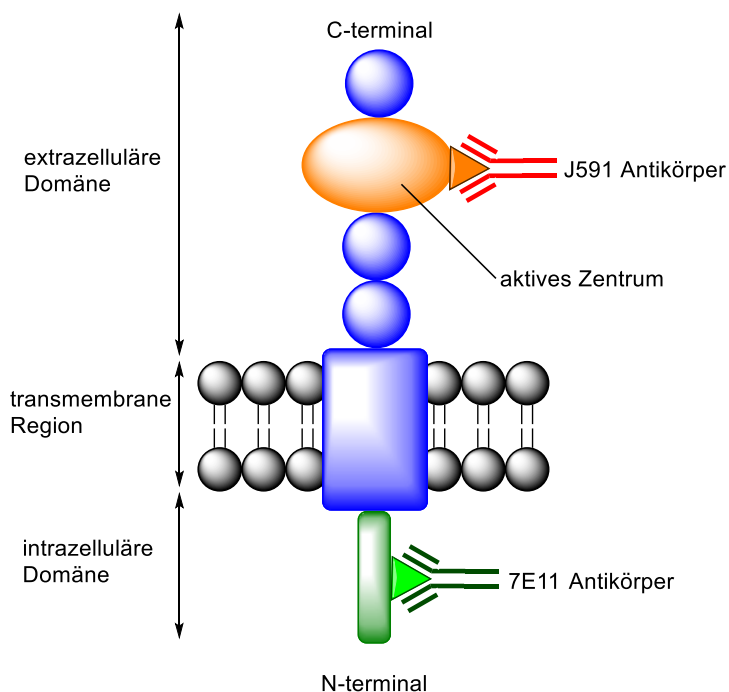


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der drei Domänen von PSMA und den Bindungsstellen der J591 und 7E11 Antikörper.^[108]

Neuere ^{18}F -basierte *Radiotracer*, die zur PET-Bildgebung von Prostata-Tumoren verwendet werden, nutzen ein Dipeptid bestehend aus einem Lys-Urea-Glu-Strukturmotiv **3.8** zum *targeting* der extrazellulären Domäne von PSMA. Es wurde erstmalig von KOZIKOWSKI *et al.* als ein Ligand mit hoher Affinität zu PSMA identifiziert.^[109] Im Anschluss folgte die Entwicklung der ersten ^{18}F -basierten PSMA-Liganden ^{18}F -DCFpyL **3.9** und ^{18}F -PSMA-1007 **3.10** (Abbildung 3.3).^[108,110,111]

^[106] A. Ruggiero, J. P. Holland, T. Hudolin, L. Shenker, A. Koulova, N. H. Bander, J. S. Lewis, J. Grimm, *J. Nucl. Med.* **2011**, *52*, 1608-1615.

^[107] J. P. Holland, V. Divilov, N. H. Bander, P. M. Smith-Jones, S. M. Larson, J. S. Lewis, *J. Nucl. Med.* **2010**, *51*, 1293-1300.

^[108] U. Tateishi, *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2020**, *50*, 349-356.

^[109] a) A. P. Kozikowski, F. Nan, P. Conti, J. Zhang, E. Ramadan, T. Bzdega, B. Wroblewska, J. H. Neale, S. Pshenichkin, J. T. Wroblewski, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 298-301; b) A. P. Kozikowski, J. Zhang, F. Nan, P. A. Petukhov, E. Grajkowska, J. T. Wroblewski, T. Yamamoto, T. Bzdega, B. Wroblewska, J. H. Neale, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1729-1738.

^[110] Y. Chen, M. Pullambhatla, C. A. Foss, Y. Byun, S. Nimmagadda, S. Senthambizhelvan, G. Sgouros, R. C. Mease, M. G. Pomper, *Clin. Cancer Res.* **2011**, *17*, 7645-7653.

^[111] M. Benešová, M. Schäfer, U. Bauder-Wüst, A. Afshar-Oromieh, C. Kratochwil, W. Mier, U. Haberkorn, K. Kopka, M. Eder, *J. Nucl. Med.* **2015**, *56*, 914-920.

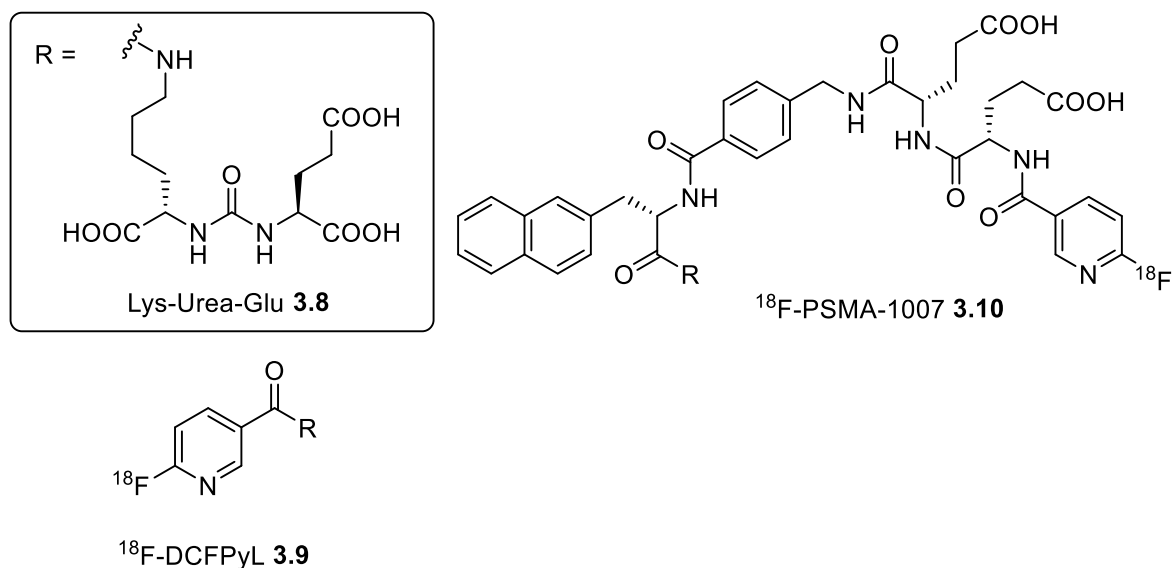


Abbildung 3.3: Strukturformeln der ersten ^{18}F -basierten PSMA-Liganden.^[108,110]

2021 konnten von SCHIRRMACHER *et al.* die ersten Generationen von [^{18}F]SiFA-PSMA-Liganden synthetisiert und bezüglich ihres standardisierten Tumor Aufnahmewertes (SUV) untersucht werden. Eine Darstellung der wichtigsten Liganden ist in Abbildung 3.4 gezeigt.^[112]

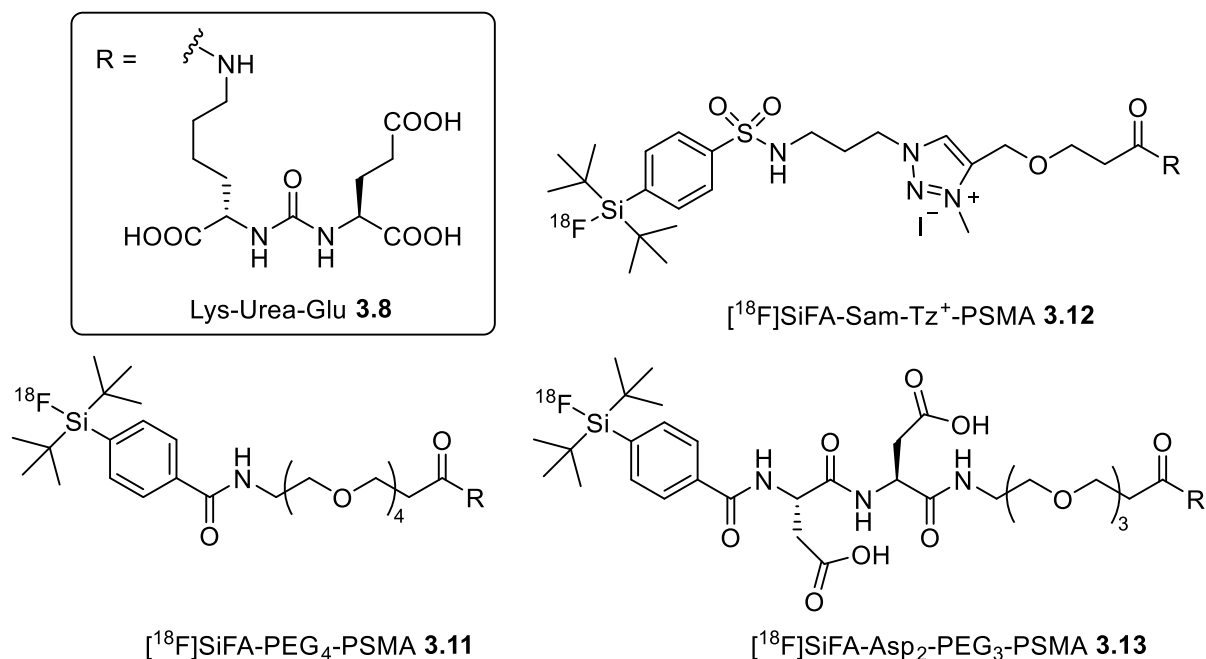


Abbildung 3.4: Erste SiFA-basierte PSMA-Liganden.^[112]

Aufgrund der hohen Lipophilie des SiFA-Strukturmotifs zeigten sich sowohl der Ligand **3.11** als auch das kationische SiFalin-Derivat **3.12** als ungeeignet für eine *in vivo* Bildgebung.

^[112] J. J. Bailey, M. Wuest, M. Wagner, A. Bhardwaj, C. Wängler, B. Wängler, J. F. Valliant, R. Schirmacher, F. Wuest, *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 15671-15689.

Diese Problematik konnte jedoch durch die systematische Einführung von Asparaginsäureeinheiten in Verbindung **3.13** überwunden werden.^[112]

Das Ziel dieses Kapitels der Dissertation war dementsprechend die Entwicklung einer Syntheseroute für die Darstellung eines ersten *CycloSiFA*-PSMA-Liganden **3.14** (Abbildung 3.5). Da im vorherigen Kapitel CuAAC-Reaktionen bereits gute Ergebnisse in ersten Testreaktionen erzielen konnten, sollte hier eine Verknüpfung der beiden Komponenten mittels dieser Reaktion erzielt werden.

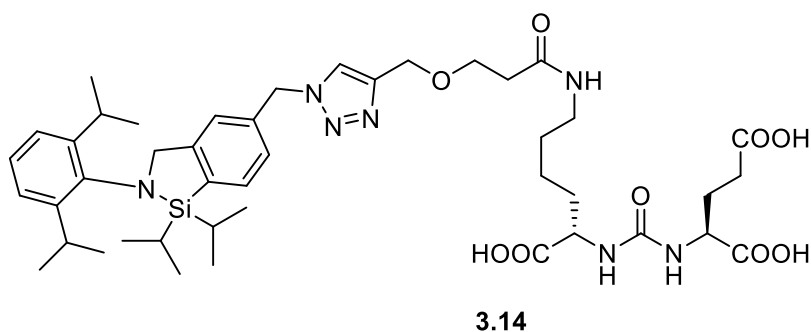
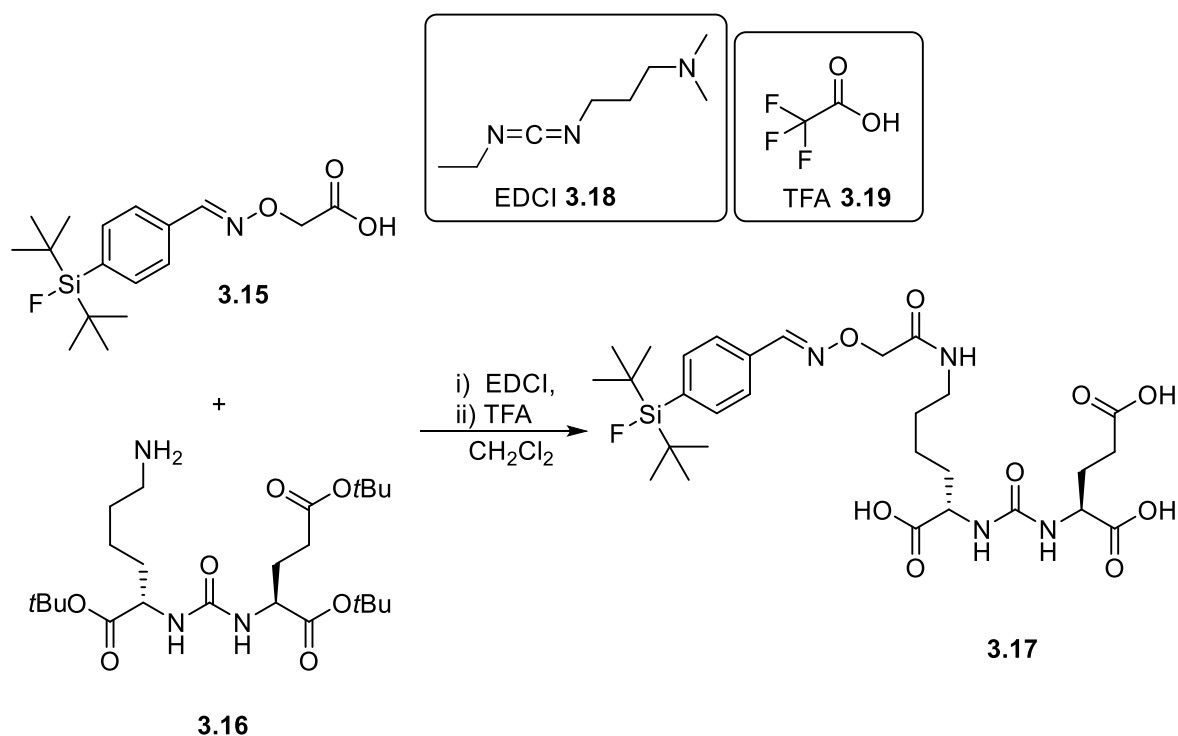


Abbildung 3.5: Mögliche Zielstruktur eines *CycloSiFA*-PSMA-Liganden **3.14**.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

Auf Basis der Synthese der ersten SiFA-PSMA-Liganden^[112] sollte in diesem Kapitel ein erster *CycloSiFA*-PSMA-Ligand hergestellt werden. Eine genaue Übernahme der Syntheseroute der klassischen SiFA-PSMA-Liganden war aufgrund der veränderten Eigenschaften der *CycloSiFAs* nicht möglich. Das verwendete Dipeptid **3.8** muss für die Synthese mit Schutzgruppen an den drei Carbonsäure-Funktionalitäten ausgestattet werden, um sowohl Nebenreaktionen während der Peptidbindungsreaktion zu vermeiden als auch die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln für die Verknüpfung des SiFA-Fragments mit der Peptid-Einheit zu verbessern. Im Falle der SiFA-PSMA-Liganden wurden dafür *tert*-Butylester verwendet, welche im finalen Schritt mit Trifluoressigsäure (TFA) abgespalten wurden, um so den finalen Liganden zu erhalten (Schema 3.2).^[112]



Schema 3.2: Konjugation und Entschützung zur Synthese eines SiFA-PSMA-Liganden **3.17** der ersten Generation.^[112]

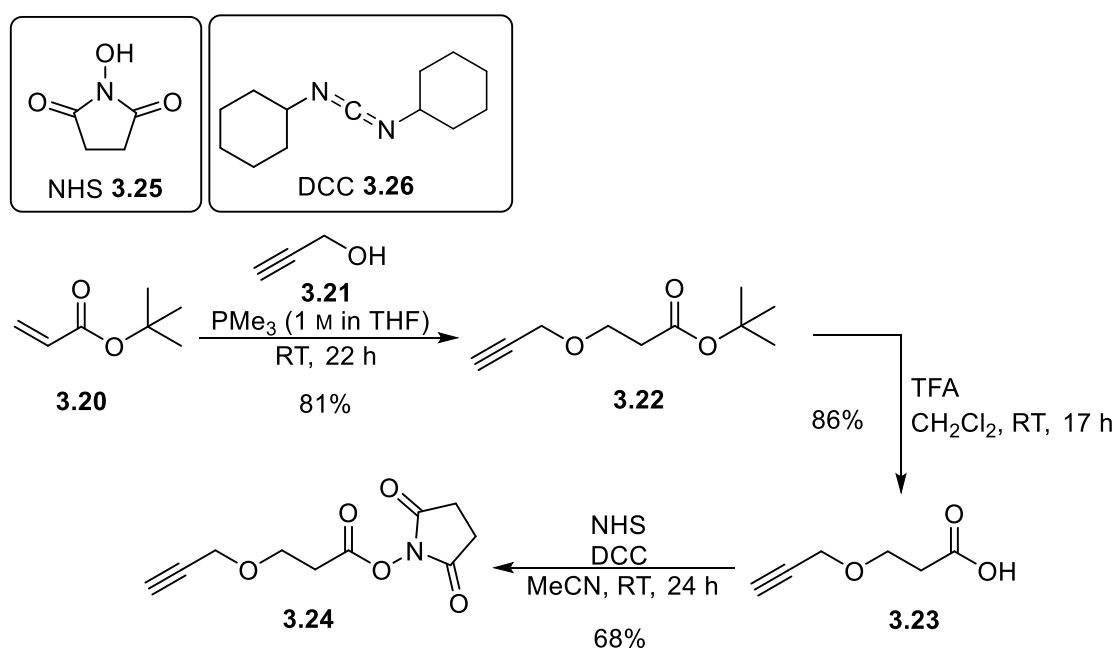
Aufgrund der hohen Labilität von *CycloSiFA*-Verbindungen gegenüber Brønsted-Säuren konnten *tert*-Butylester als Schutzgruppen hier nicht verwendet werden, da es bei der finalen Entschütungsreaktion zur Hydrolyse der Si-N Bindung kommen würde. Aus diesem Grund sollten zunächst Benzylester als Schutzgruppen verwendet werden, da diese stattdessen unter

hydrogenolytischen Bedingungen abgespalten werden können.^[113] An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass die Labilität der SiFA-Verbindungen gegenüber diesen Bedingungen zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt war.

Bevor ein entsprechendes Derivat des Lys-Urea-Glu-Dipeptids synthetisiert wurde, sollten zuvor Azid- bzw. Alkin-funktionalisierte Linker hergestellt werden, welche eine Konjugation des *CycloSiFA*-Fragments mittels CuAAC ermöglichen.

Linkersynthese zur Peptidkonjugation von *CycloSiFA*-Verbindungen

Neben den Azid- bzw. Alkin-Gruppen mussten die Linker eine weitere Funktionalität aufweisen, um mit der ϵ -Amino-Gruppe des Lysin-Fragments reagieren zu können. Ein entsprechender Linker mit Alkin-Funktionalität kam bereits bei der Synthese des SiFA-Sam-Tz⁺-PSMA-Liganden **3.12** zum Einsatz.^[112] Seine Struktur wurde daher für diese Arbeit übernommen. Die Synthese des Linkers **3.24** ist in Schema 3.3 dargestellt.



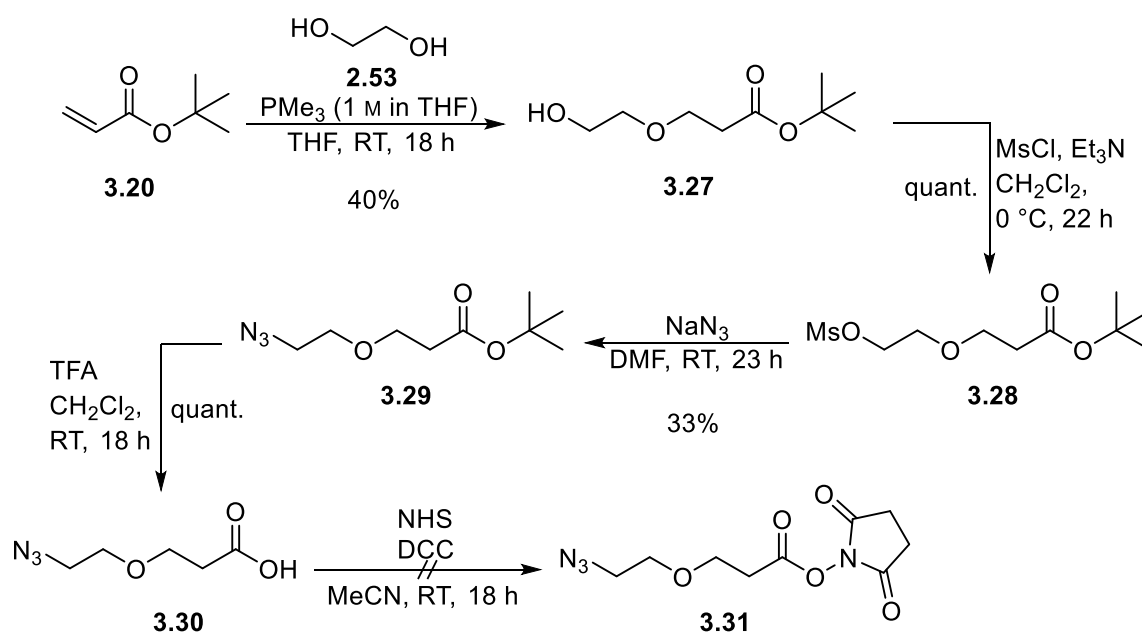
Schema 3.3: Synthese des Alkin-funktionalisierten Linkers **3.24**.

Die Synthese des Linkers **3.24** gelang in 3 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 47%. Der erste Schritt bestand dabei aus einer Oxa-MICHAEL-Addition von Propargylalkohol **3.21** an *tert*-Butylacrylat **3.20** unter Basenkatalyse durch die Verwendung von Trimethylphosphin.

^[113] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New Jersey, 2007.

Die benötigte Base bildet dabei ein *in situ* entstehendes Enolat, welches durch die Addition des Trimethylphosphins an *tert*-Butylacrylat **3.20** gebildet wird.^[114] Im zweiten Schritt folgte die Spaltung des *tert*-Butylesters **3.22** zur freien Carbonsäure **3.23** durch TFA. Der letzte Schritt bestand aus der Einführung der NHS-Aktivester-Funktionalität durch die Reaktion von **3.23** mit N-Hydroxysuccinimid **3.25** und Dicyclohexylcarbodiimid **3.26**. Die NHS-Ester-Gruppe sollte eine Peptidkupplung des Linkers mit dem Lys-Urea-Glu-Derivat ermöglichen, ohne die Zugabe eines Kupplungsreagenzes wie beispielsweise HATU **2.88**.

Für die Synthese eines Azid-funktionalisierten Linkers wurde eine ähnliche Struktur gewählt. Die Einführung der Azid-Gruppe sollte zunächst mit Natriumazid durch eine S_N2-Reaktion an eine Abgangsgruppen-funktionalisierte Vorläuferverbindung **3.28** durchgeführt werden. Die Synthese ist in Schema 3.4 dargestellt.

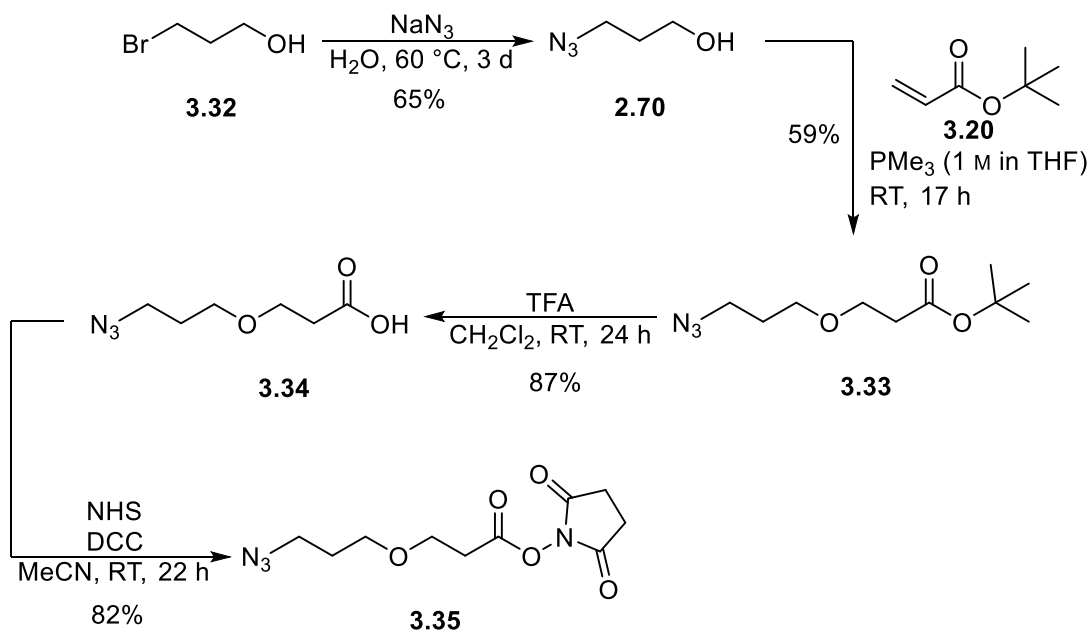


Schema 3.4: Versuchte Synthese zur Herstellung eines Azid-funktionalisierten Aktivesters **3.31**.

Über die gezeigte Syntheseroute konnte nur die freie Carbonsäure **3.30** erhalten werden. Bei der finalen Reaktion zum Aktivester **3.31** wurde lediglich die unreaktierte Carbonsäure **3.30** reisoliert. Da Verbindung **3.30** nach der Entschützungsreaktion nicht säulenchromatographisch gereinigt wurde, könnte es hier möglicherweise zu Nebenreaktionen mit eventuellen Verunreinigungen gekommen sein. Aufgrund der geringen Ausbeute der Substitution mit lediglich 33% wurde sich hier jedoch gegen eine Wiederholung dieser Synthese entschieden. Stattdessen sollte eine alternative Syntheseroute getestet werden, bei der die Azid-Gruppe über

^[114]I. C. Steward, R. G. Bergmann, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8696-8697.

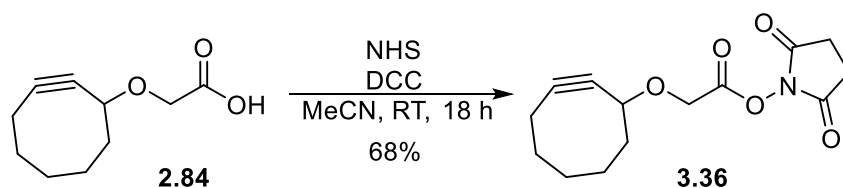
einen vorfunktionalisierten Alkohol **2.70** mittels Oxa-MICHAEL-Addition mit *tert*-Butylacrylat verknüpft wird (Schema 3.5).



Schema 3.5: Alternative Synthese zur Herstellung eines Azid-funktionalisierten Aktivesters **3.35**.

Ausgehend von 1-Bromopropanol **3.32** wurde zunächst die Substitutionsreaktion mit Natriumazid durchgeführt. Die Reaktion lieferte das Azid **2.70** mit einer Ausbeute von 65%. Die anschließende Oxa-MICHAEL-Addition konnte im Vergleich zur vorherigen Syntheseroute mit 59% eine wesentlich höhere Ausbeute erzielen. Die nachfolgenden Schritte verliefen analog zur Synthese des Alkin-funktionalisierten Linkers, wobei die finale Reaktion zum Aktivester **3.35** mit 82% eine noch höhere Ausbeute lieferte. Mit dieser alternativen Route konnte der Aktivester **3.35** so mit einer Gesamtausbeute von 27% über 4 Schritte erfolgreich hergestellt werden.

Neben den beiden Alkin- bzw. Azid-funktionalisierten Linkern **3.24** und **3.35** konnte auch die in Kapitel 2 synthetisierte Cyclooctinsäure **2.84** in einen Aktivester **3.36** umgewandelt werden, um eine mögliche Konjugation mittels SpAAC untersuchen zu können (Schema 3.6).

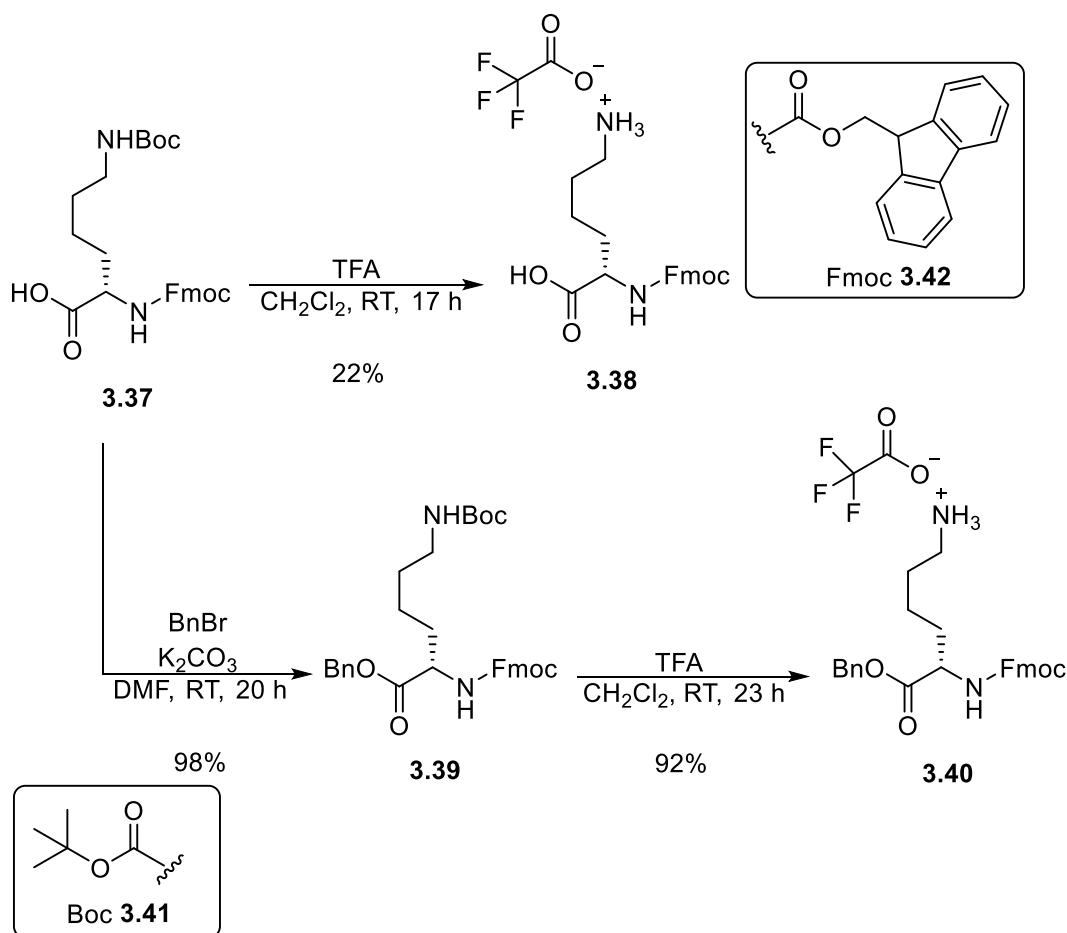


Schema 3.6: Synthese eines Cyclooctin-Aktivesters **3.36** zur Peptidkonjugation.

Die Reaktionsbedingungen waren analog zu denen der anderen Linker. Der Aktivester konnte mit einer Ausbeute von 68% isoliert werden.

Erste Konjugationsversuche mittels Click-Reaktionen an Lysin-Derivate

Nach der erfolgreichen Synthese der clickfähigen Linker **3.24** und **3.35** sollten nun erste Versuche zur Konjugation der *CycloSiFA*-Alkin- bzw. Azid-Verbindungen mittels CuAAC durchgeführt werden. Für die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden zunächst funktionalisierte Lysin-Derivate als Reaktionspartner gewählt. Diese mussten vorher durch Verknüpfung der Linker mit den entsprechenden Lysin-Verbindungen synthetisiert werden. Ausgehend von kommerziell erwerblichem Fmoc-Lys(Boc)-OH **3.37** wurden im Vorfeld die kupplungsfähigen Vorstufen **3.38** und **3.40** hergestellt (Schema 3.7).

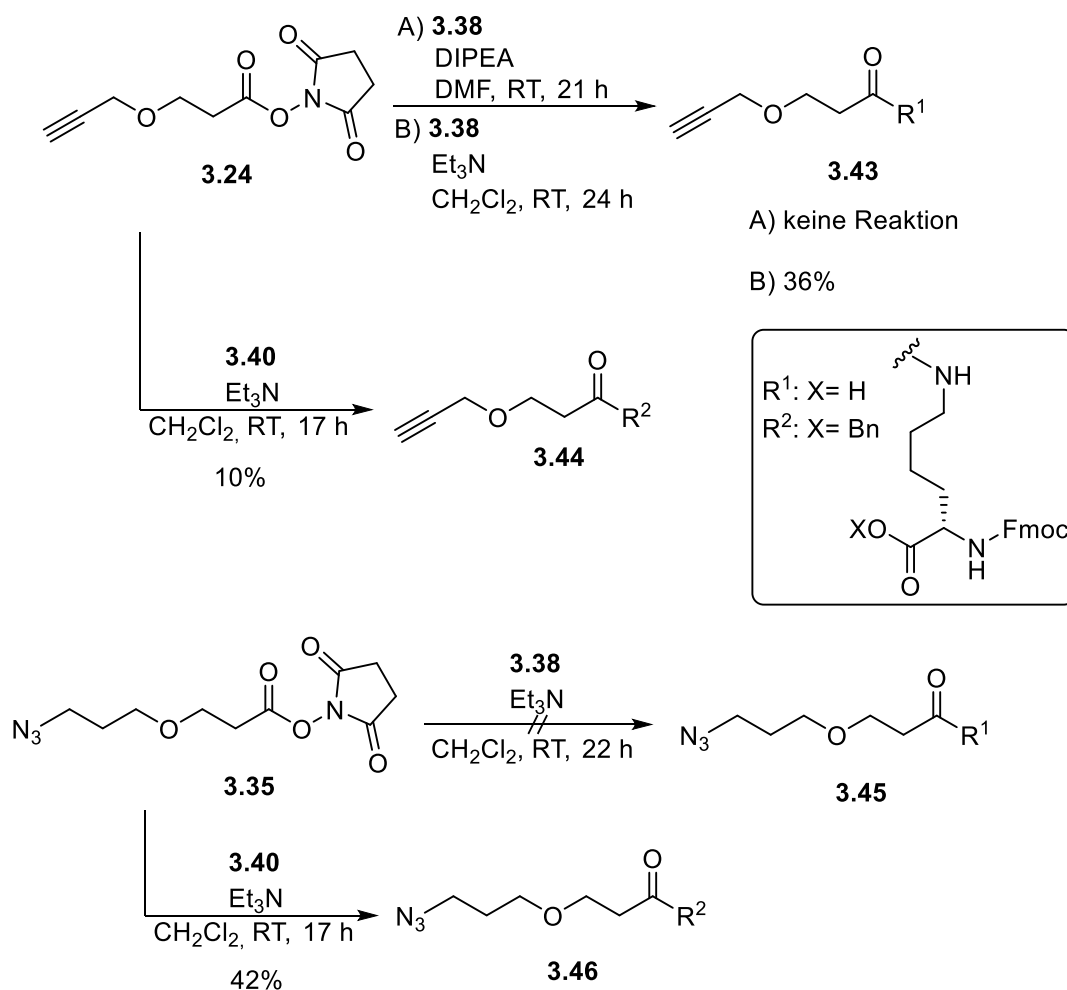


Schema 3.7: Synthese der kupplungsfähigen Vorstufen **3.38** und **3.40**.

Um mögliche Nebenreaktionen in den Folgeschritten zu verhindern, musste ein Lysin-Derivat verwendet werden, bei dem die α -Aminogruppe geschützt, und somit unreaktiv ist. Beide Vorläuferverbindungen wurden durch Boc-Entschützung an der Seitenkette des Lysins erhalten.

Im Falle von Verbindung **3.38** gestaltete sich die säulenchromatographische Reinigung über SiO_2 als stationäre Phase, durch die hohe Polarität als ungeeignet, was die geringe Ausbeute von 22% erklärt. Verbindung **3.40** wurde für mögliche spätere Entschützungsversuche zusätzlich mit einer Benzylester-Gruppe ausgestattet. Diese sorgte dabei gleichzeitig auch für eine vereinfachte Reinigung des Produkts, wodurch eine hohe Ausbeute von 92% erzielt werden konnte.

Im Anschluss konnten die Kupplungsversuche mit den Linkern durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in Schema 3.8 dargestellt.

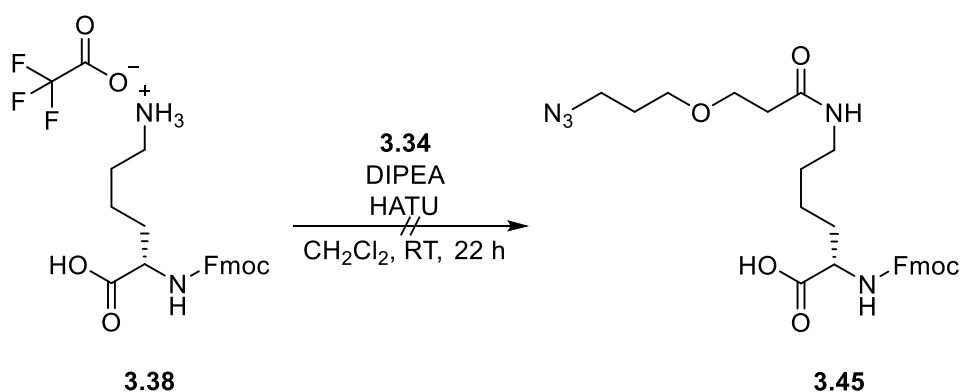


Schema 3.8: Synthese Alkin-, bzw. Azid-funktionalisierter Lysin-Derivate.

Für den ersten Versuch zur Herstellung von Verbindung **3.43** wurden Bedingungen von SCHIRRMACHER *et al.* übernommen.^[112] Unter der Verwendung von DIPEA als organische Base und DMF als Lösungsmittel konnte jedoch ausschließlich die Ausgangsverbindung **3.24** reisoliert werden. Durch einen Wechsel des Lösungsmittels und der Base auf CH_2Cl_2 und Triethylamin wurde das gewünscht Produkt mit einer Ausbeute von 36% erhalten. Dabei traten

ähnliche Probleme bei der säulenchromatographischen Reinigung auf, wie schon bei der Synthese des Edukts **3.38**. Verbindung **3.44** wurde unter gleichen Reaktionsbedingungen jedoch mit einer noch geringeren Ausbeute von nur 10% erhalten.

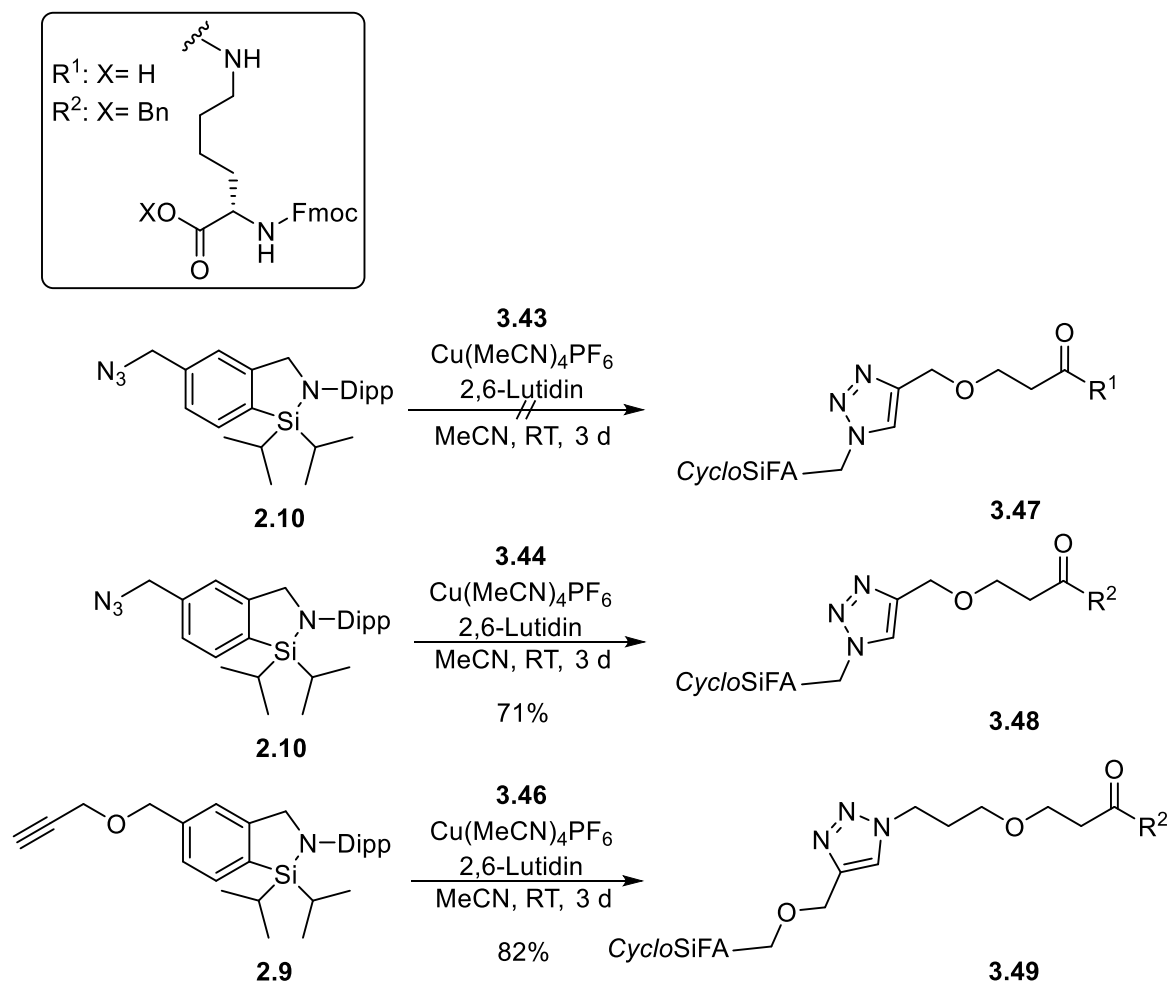
Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Synthese der Azid-funktionalisierten Lysin-Derivate. Verbindung **3.45** konnte unter den bereits angepassten Bedingungen nicht erhalten werden, wohingegen das Azid **3.46** unter denselben Reaktionsbedingungen und mit einem Überschuss des Lysin-Derivats **3.40** mit einer Ausbeute von 42% erhalten werden konnte. Als mögliche Alternative wurde versucht Verbindung **3.45** mit Hilfe des Peptidkupplungsreagenzes HATU **2.87** aus der Carbonsäure **3.34** herzustellen (Schema 3.9).



Schema 3.9: Versuchte Synthese des Lysin Derivats **3.46** mittels HATU **2.87**.

Auch über diesen Reaktionsweg konnte die gewünschte Verbindung nicht erhalten werden. Die Verwendung des Kupplungsreagenzes erforderte einen zusätzliche Aufarbeitungsschritt durch eine Extraktion der Reaktionsmischung. Dabei wurde eine sehr schlechte Phasentrennung beobachtet, was die Aufarbeitung erschwerte. Des Weiteren war bereits im Vorfeld ersichtlich, dass es hier zu ungewünschten Nebenreaktionen kommen kann, da die freie Carbonsäure-Funktionalität des Lysin-Fragments ebenfalls unter diesen Bedingungen mit der α -Aminogruppe reagieren kann. Weitere Versuche zur Synthese von Verbindung **3.45** wurden nicht unternommen.

Mit den erhaltenen „click-fähigen“ Lysin-Derivaten **3.43**, **3.44** und **3.46** konnten nun Konjugationsversuche mittels CuAAC durchgeführt werden. Als Reaktionspartner wurden dazu die jeweiligen *CycloSiFA*-Verbindungen **2.9** und **2.10** gewählt. Die Reaktionsbedingungen wurden von den in Kapitel 2 durchgeführten Testreaktionen übernommen. Die Ergebnisse sind in Schema 3.10 dargestellt.



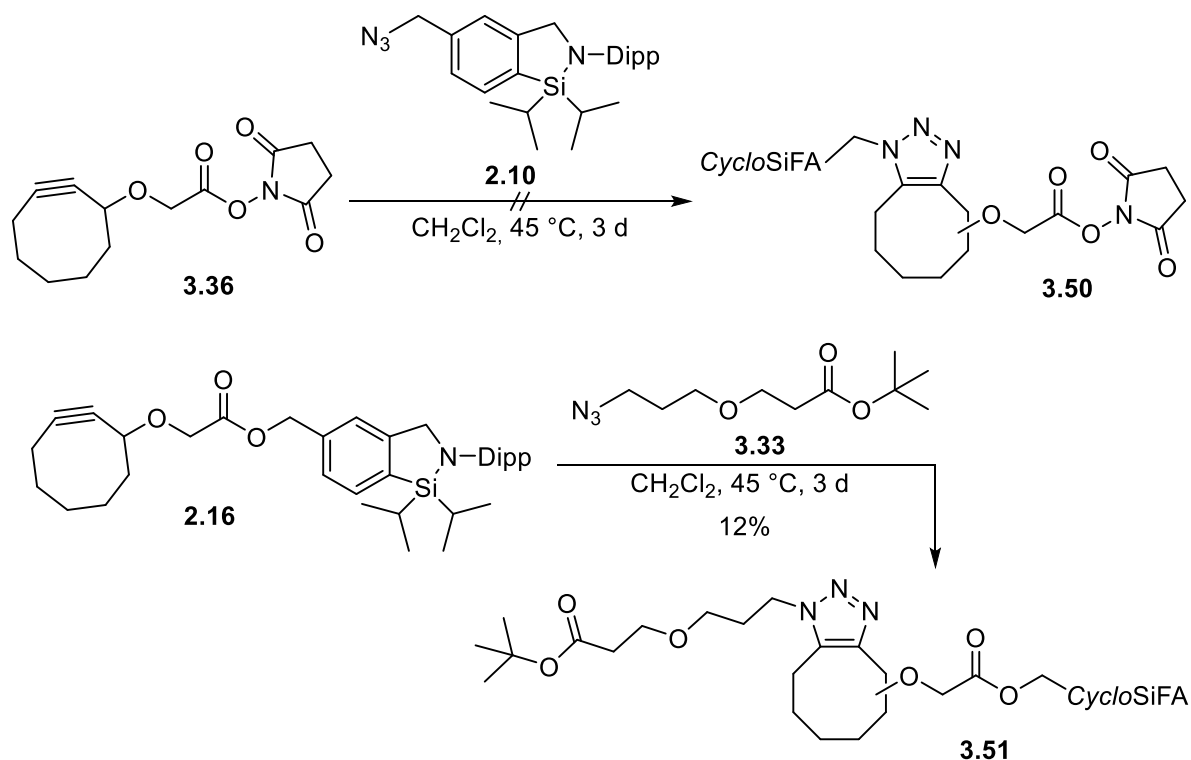
Schema 3.10: Erste Konjugationen von *CycloSiFA*s an funktionalisierte Lysin-Derivate mittels CuAAC.

Auch hier wurden die verwendeten *CycloSiFA*-Verbindungen im Überschuss eingesetzt, um einen vollständigen Umsatz gewährleisten zu können. Die überschüssigen Edukte konnten nach der säulenchromatographischen Reinigung mit intaktem Cyclus reisoliert werden, sodass eine erneute Verwendung in CuAACs möglich war.

Als erstes wurde die CuAAC des Lysin-Derivats **3.43**, mit freier Carbonsäure-Funktionalität, und dem *CycloSiFA*-Azid **2.10** untersucht. Dabei konnte zwar eine Produktbildung über Dünnschichtchromatographie beobachtet werden, jedoch konnte die Produktfraktion durch säulenchromatographische Reinigung nicht isoliert werden. Da das säurelabile *CycloSiFA*-Strukturelement die Verwendung von basischem Aluminiumoxid als stationäre Phase erforderte, könnte es hier möglicherweise zu einer Säure-Base-Reaktion der Carbonsäure des Lysin-Fragments mit dem Aluminiumoxid gekommen sein, sodass eine Elution des Produkts nicht mehr möglich war. Die Verwendung von neutralem Aluminiumoxid könnte diese Reaktion verhindern und eine Isolierung des Produkts ermöglichen.

Die Triazole **3.48** und **3.49** bei denen die Benzyl-geschützten Lysin-Derivate **3.44** und **3.46** eingesetzt wurden, konnten ohne die zuvor genannten Probleme mit Ausbeuten von 71% und 82% erhalten werden. Da sich Verbindung **3.47** und **3.48** nur durch die Benzylester-Funktion unterscheiden, ist eine Wechselwirkung zwischen der Carbonsäure Funktion und dem basischen Aluminiumoxid sehr wahrscheinlich.

Neben den Testreaktionen zur CuAAC sollten auch weitere Untersuchungen zur SpAAC durchgeführt werden. Da in Kapitel 2 keine eindeutige Aussage über die Produktbildung der SpAAC mit *CycloSiFA*-Derivaten von Cyclooctinen getroffen werden konnte und um eventuell auftretende Aufreinigungsprobleme zu untersuchen, sollten hier im Vorfeld Reaktionen mit dem Aktivester **3.36** und dem *tert*-Butyl-geschützten Linker **3.33** durchgeführt werden (Schema 3.11).



Schema 3.11: Weitere Untersuchungen zur SpAAC mit den zuvor hergestellten Linkern **3.36** und **3.33**.

Da sich bereits bei den CuAAC-Reaktionen zeigte, dass Carbonsäure-Gruppen mit basischem Aluminiumoxid reagieren können, sollte für die Reinigung des Reaktionsprodukts **3.50** präparative Dünnschichtchromatographie genutzt werden. Dabei wurde Siliciumdioxid als Trägermaterial verwendet, um eine mögliche Abspaltung des Aktivesters zu vermeiden. Dies erhöhte allerdings auch das Risiko einer Spaltung der Si-N Bindung des *CycloSiFA*-Strukturelementes. Die anschließende Analytik mittels NMR-Spektroskopie zeigte zwar einen intakten Cyclooctin im ^{29}Si -Spektrum, jedoch fehlten in den ^1H -, sowie ^{13}C -Spektren weitestgehend

Signale der Methylengruppen des Cyclooctinrings und Carbonylgruppensignale der Aktivester-Funktionalität. Dies lässt auf eine mögliche Zersetzung des Reaktionsprodukts schließen.

Bei der zweiten Testreaktion wurde ein Linker-Derivat **3.33** mit einer unreaktiven *tert*-Butylester-Funktion verwendet, um eine chromatographische Reinigung über Aluminiumoxid zu ermöglichen. Allerdings kam es auch hier zu einer erschwerten Elution der Produktfraktion, weshalb in einem zweiten Ansatz die stationäre Phase zu SiO₂ ausgetauscht wurde. Die Ausbeute blieb mit 12% dennoch sehr gering. Obwohl darauf geachtet wurde die Kontaktzeit mit dem SiO₂ möglichst gering zu halten, konnten dennoch Spuren des geöffneten Cyclus im ²⁹Si-NMR-Spektrum der Produktfraktion beobachtet werden (Abbildung 3.6).

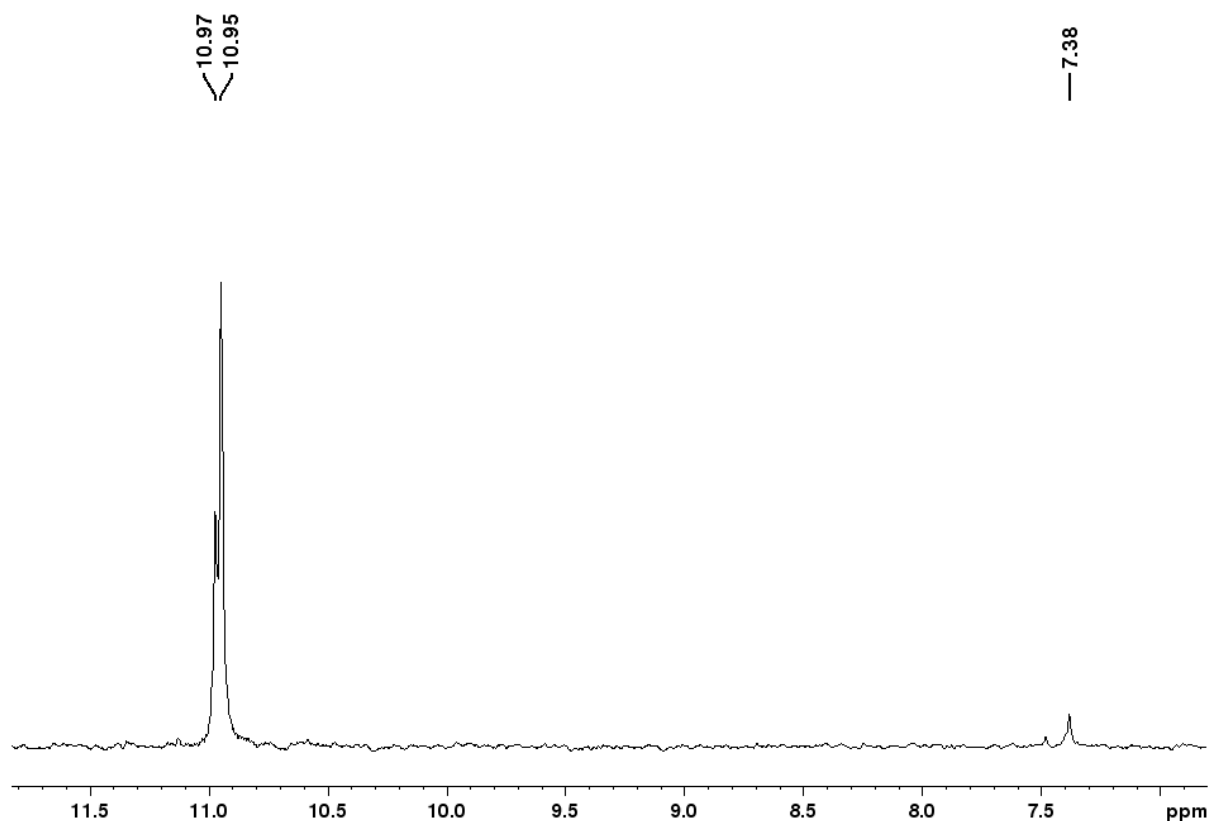


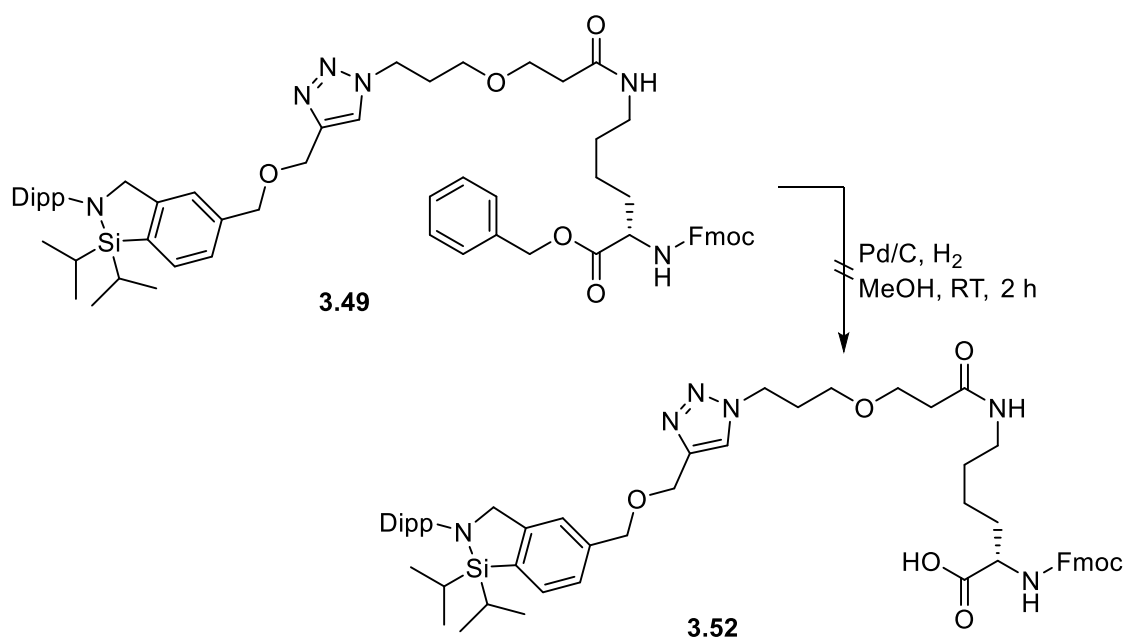
Abbildung 3.6: ²⁹Si-NMR-Spektrum von Verbindung **3.51**.

Zu sehen ist einerseits das Signal des geöffneten Cyclus im Bereich von 7.38 ppm und andererseits zwei überlagernde Singulets des intakten Cyclus bei 10.95-, bzw. 10.97 ppm. Das Vorliegen von zwei unterschiedlichen Signalen des Cyclus bestätigt die Bildung von Verbindung **3.51** in Form von zwei verschiedenen Regioisomeren. Die unterschiedliche Ausrichtung des Restes am Cyclooctin Ring sorgt für eine leicht veränderte Umgebung des Si-Atoms, was sich in voneinander unterscheidbaren Signalen im Spektrum äußert.

Aufgrund der fortbestehenden Problematik bei der chromatographischen Reinigung über Aluminiumoxid und der verhältnismäßig geringen Ausbeute wurden keine weiteren Versuche zur SpAAC unternommen. Stattdessen wurde sich im Folgenden auf Konjugationen mittels CuAAC konzentriert.

Untersuchungen zur hydrogenolytischen Spaltung der Benzylester und alternative Methoden

Nach der erfolgreichen Synthese zweier *CycloSiFA*-Lysin-Konjugate **3.48** und **3.49** konnten anschließend erste Versuche zur selektiven Spaltung der Benzylester-Funktion durchgeführt werden. Eine derartige Entschützung wird klassischerweise unter hydrogenolytischen Bedingungen durch die Verwendung eines Palladium-basierten Katalysators in Gegenwart von elementarem Wasserstoff durchgeführt.^[115,116] Diese Bedingungen wurden zunächst mit Verbindung **3.40** im Rahmen einer Testreaktion untersucht (Schema 3.12).



Schema 3.12: Versuchte Benzylester Spaltung unter hydrogenolytischen Bedingungen.

Bereits nach 2 h Reaktionszeit konnte ein nahezu vollständiger Umsatz des Ausgangsmaterials mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet werden. Die Analyse des vermeintlichen Reaktionsprodukts mittels NMR-Spektroskopie ließ jedoch auch auf eine Beteiligung des *CycloSiFA*-Fragments an der Reaktion schließen. Insbesondere im ²⁹Si-NMR-Spektrum sind

^[115] P. K. Mandal, J. S. McMurray, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6599-6601.

^[116] F. Felpin, E. Fouquet, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12440-12445.

viele vereinzelte Signale erkennbar, was auf die Bildung verschiedenster Silicium-haltiger Koppelprodukte aus dem CycloS hinweist (Abbildung 3.7).

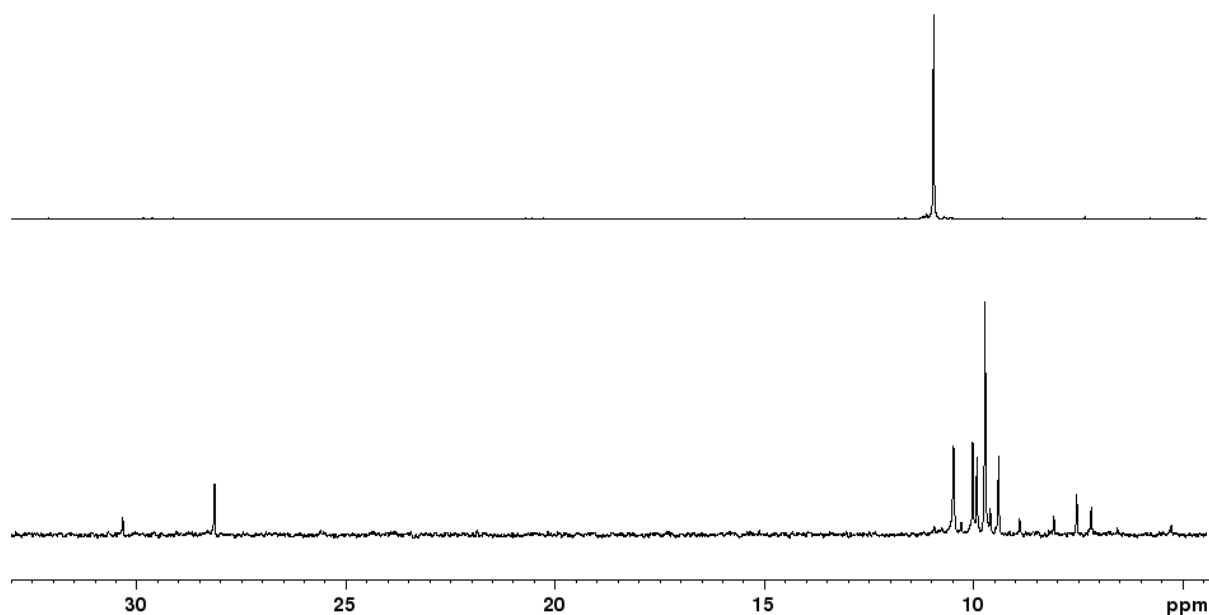
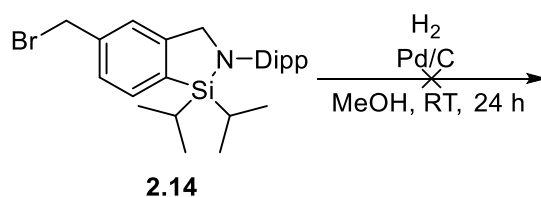


Abbildung 3.7: Vergleich der ^{29}Si -NMR-Spektren von Verbindung **3.49** (oben) und des Rohprodukts nach der Benzylester Spaltung unter hydrogenolytischen Bedingungen (unten).

Um sicherzustellen, dass *CycloSiFA*-Verbindungen unter hydrogenolytischen Bedingungen nicht stabil sind, wurde eine weitere Testreaktion mit Verbindung **2.14** durchgeführt, welche bei ausreichender Stabilität unter den gezeigten Bedingungen wieder reisolierbar sein sollte (Schema 3.13).



Schema 3.13: Vergleichsreaktion zur Untersuchung der Stabilität von *CycloSiFA*-Verbindungen unter hydrogenolytischen Bedingungen.

Nachdem Verbindung für 24 h den gezeigten Reaktionsbedingungen ausgesetzt war, konnte bereits eine Verbindung mit veränderter Polarität mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Der Umsatz von Verbindung **2.14** wurde anschließend auch im ^1H -NMR-Spektrum nachgewiesen. Ein Vergleich der Protonenspektren des Hydrogenolyseprodukts und der Ausgangsverbindung **2.14** ist in Abbildung 3.8 dargestellt.

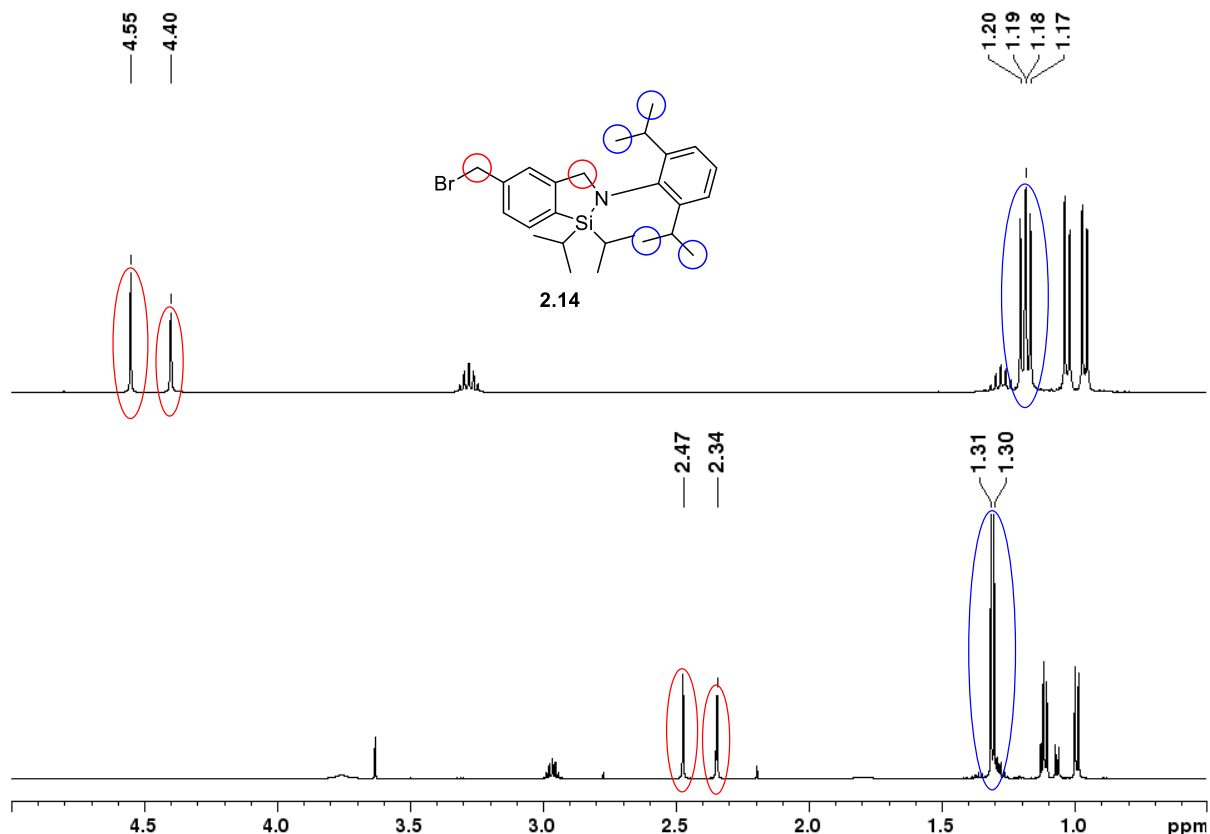
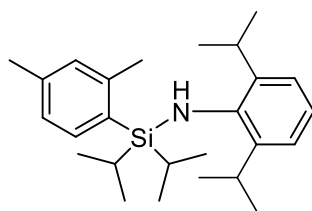


Abbildung 3.8: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von Verbindung **2.14** (oben) und des Hydrogenolyseprodukts (unten).

Beim Vergleich der Spektren fällt zunächst die starke Hochfeldverschiebung der beiden Methylengruppensignale bei 2.47-, bzw. 2.34 ppm im Produkt auf. Eine derartige Verschiebung kommt durch eine höhere Abschirmung der entsprechenden Kerne zustande. Dementsprechend lässt sich davon ausgehen, dass sowohl die Bindung zum Halogenid als auch die $\text{CH}_2\text{-N}$ -Bindung innerhalb des Fünfrings gespalten werden. Die zweite Auffälligkeit besteht im Aufspaltungsmuster der Isopropylgruppensignale des Dipp-Restes. Diese erscheinen im Spektrum des Edukts als zwei überlagernde Dubletts im Bereich von 1.17-1.20 ppm. Grund dafür ist die eingeschränkte freie Drehbarkeit der C-N -Bindung durch die sterisch anspruchsvollen Isopropylgruppen. Im Spektrum des Produkts erscheinen diese Signale nur als einfaches Dublett. Ein geöffneter Cyclohexanring würde die Drehbarkeit entsprechend erhöhen und so die chemische Äquivalenz der Isopropyl-Gruppen wiederherstellen. Da sich der Dipp-Rest noch im Molekül befindet, ist es möglich, dass die Si-N -Bindung intakt geblieben ist und stattdessen die $\text{CH}_2\text{-N}$ -Bindung gespalten wurde. Unter Kombination beider Schlussfolgerungen ergibt sich für das Reaktionsprodukt die in Abbildung 3.9 dargestellte hypothetische Strukturformel.

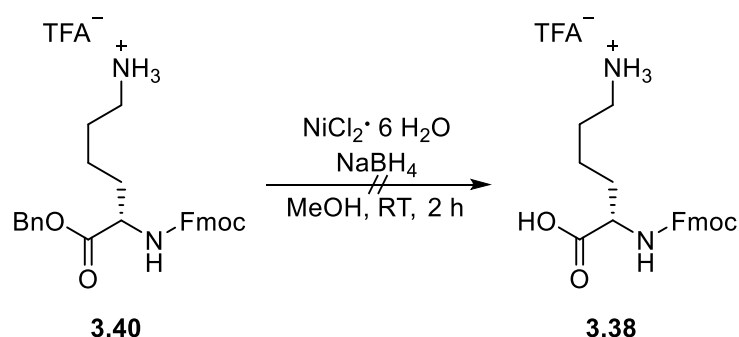


3.53

Abbildung 3.9: Denkbare Reaktionsprodukt der Hydrogenolyse des *CycloSiFA*s **2.14**.

Weitere analytische Untersuchungen zur Bestätigung dieser Struktur wurden nicht unternommen. Unabhängig von der genauen Struktur des Produkts bestätigt das Ergebnis dieser Textraktion eine Instabilität von *CycloSiFA*-Verbindungen gegenüber hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen. Aus diesem Grund sollte eine Alternative zur Spaltung der Benzylester gefunden werden.

Eine milde und chemoselektive Reaktion wurde 2009 von ARORA *et al.* vorgestellt. Sie etabliert die Verwendung von Nickelborid, welches *in situ* aus Nickel(II)chlorid-Hexahydrat und Natriumborhydrid gebildet wird.^[117] Die Anwendbarkeit dieser Bedingungen auf die hier verwendeten Substrate wurde zunächst unter Verwendung des Lysin-Derivats **3.40** untersucht (Schema 3.14).

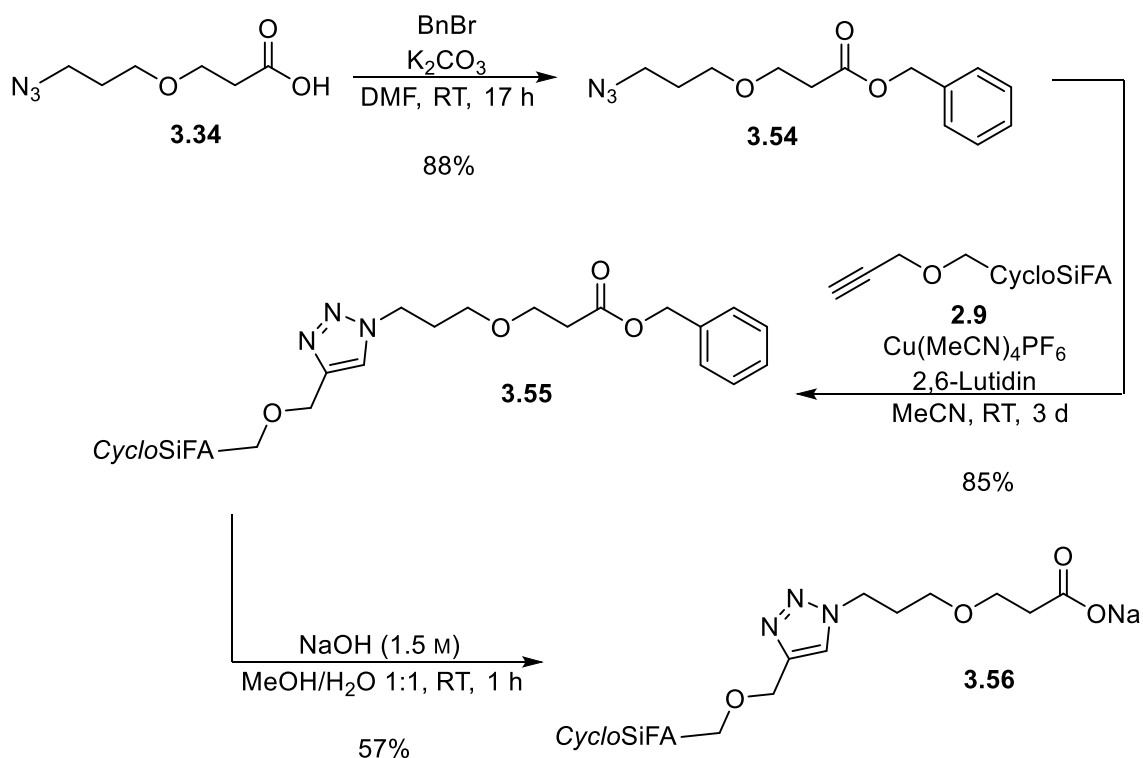

Schem 3.14: Versuchte Benzylester-Spaltung nach ARORA *et al.*^[117]

Auch nach einer Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur war kein Umsatz der Ausgangsverbindung nachweisbar. Da die Literatur Reaktionszeiten zwischen 5 und 60 Minuten angibt, wurde die Reaktion beendet und das unreaktierte Edukt zurückerhalten.

Eine weitere Möglichkeit zur Spaltung von Estern bestand in der basischen Hydrolyse. Diese ist für Benzylester zwar meist unüblich, andere benzyliche Positionen innerhalb des Moleküls sollten dabei jedoch nicht reaktiv sein. Basische Hydrolysen werden zumeist in wässrigen

^[117]J. M. Khurana, R. Arora, *Synthesis* **2009**, 7, 1127-1130.

Lösungen mit Hydroxid-Ionen durchgeführt.^[118] Die zuvor verwendeten Lysin-Derivate konnten hier jedoch nicht verwendet werden, da Fmoc-Schutzgruppen ebenfalls labil unter derartigen Bedingungen sein können.^[119] Aus diesem Grund wurde zunächst ein Benzylester-funktionalisiertes *CycloSiFA*-Derivat **3.55** hergestellt, welches anschließend unter basischen Bedingungen debenzyliert wurde (Schema 3.15).



Schema 3.15: Synthese eines Benzylester-funktionalisierten *CycloSiFA*s **3.55** mit anschließender Entschützung.

Ausgehend von der Azid-funktionalisierten Carbonsäure **3.34** wurde im ersten Schritt eine Veresterung mit Benzylbromid durchgeführt. Der Benzylester **3.54** konnte dabei nach 17 h Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 88% erhalten werden. Im Anschluss wurde eine CuAAC unter den bekannten Bedingungen mit dem Alkin **2.9** durchgeführt, um das Triazol **3.55** mit einer Ausbeute von 85% zu erhalten. Die Spaltung des Benzylesters wurde mit einer wässrigen 1.5 M NaOH-Lösung durchgeführt. Zur Verbesserung der Löslichkeit des Edukts **3.55** wurde ein Gemisch aus Methanol und Wasser im Verhältnis von 1:1 als Lösungsmittel verwendet. Nach einer Reaktionszeit von 1 h war bereits ein nahezu vollständiger Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie beobachtbar. Um das Produkt **3.56** als Carbonsäure erhalten zu können, hätte eine Ansäuerung der Reaktionsmischung erfolgen müssen. Darauf musste hier aufgrund der Instabilität des *CycloSiFA*s gegenüber Brønsted-Säuren verzichtet werden.

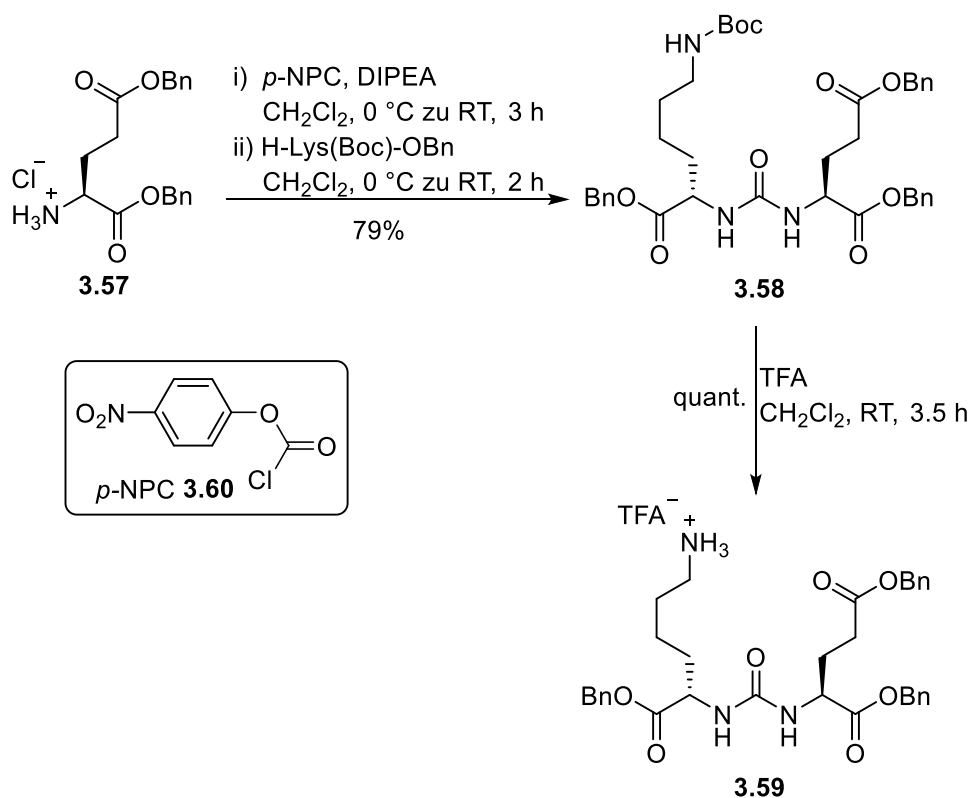
^[118] H. G. O. Becker, R. Beckert, *Organikum*, Wiley VCH, Weinheim, 2009.

^[119] A. Příbylka, V. Krchňák, E. Schützernová, *J. Org. Chem.* 2020, 85, 8798-8811.

Stattdessen sollte das Produkt als entsprechendes Carboxylat isoliert werden. Eine säulenchromatographische Reinigung musste zur Abtrennung des Produkts von überschüssigem NaOH durchgeführt werden. Dabei wurde sich für die Verwendung von SiO₂ als stationäre Phase entschieden, um mögliche Reaktionen zwischen der Carboxylat-Gruppe und Aluminiumoxid zu vermeiden. Durch eine geringe Packungshöhe konnte eine Öffnung des Cyclus durch Si–N Bindungsbruch vermieden werden, sodass das intakte *CycloSiFA*-Derivat **3.56** mit einer Ausbeute von 57% erhalten wurde. Mittels Durchführung einer basischen Esterhydrolyse konnte die Benzylester-Funktionalität selektiv gespalten werden, ohne eine Nebenreaktion mit dem *CycloSiFA*-Fragment einzugehen. Demnach könnte sie sich als finaler Schritt bei der Synthese des Zielmoleküls **3.14** eignen, wobei dieses ebenfalls nicht als Carbonsäure, sondern als entsprechendes Tricarboxylat isoliert werden müsste. Im folgenden Abschnitt wurde daher ein Versuch zur Synthese einer entsprechenden Verbindung unternommen.

Versuche zur Darstellung eines *CycloSiFA*-PSMA-Liganden

Für die Synthese der Zielverbindung **3.14** bzw. des entsprechenden Tricarboxylats musste zuerst das Lys-Urea-Glu-Strukturmotiv **3.8** synthetisiert werden. Da die Entschützung der Carbonsäure-Gruppen erst nach der Konjugation mit einer *CycloSiFA*-Verbindung erfolgt, sollte zunächst ein Benzylester-geschütztes Derivat hergestellt werden, welches im Anschluss mit den Linkern **3.24** und **3.35** verknüpft wird. Die Synthese des geschützten Lys-Urea-Glu-Derivats **3.59** ist in Schema 3.16 dargestellt.

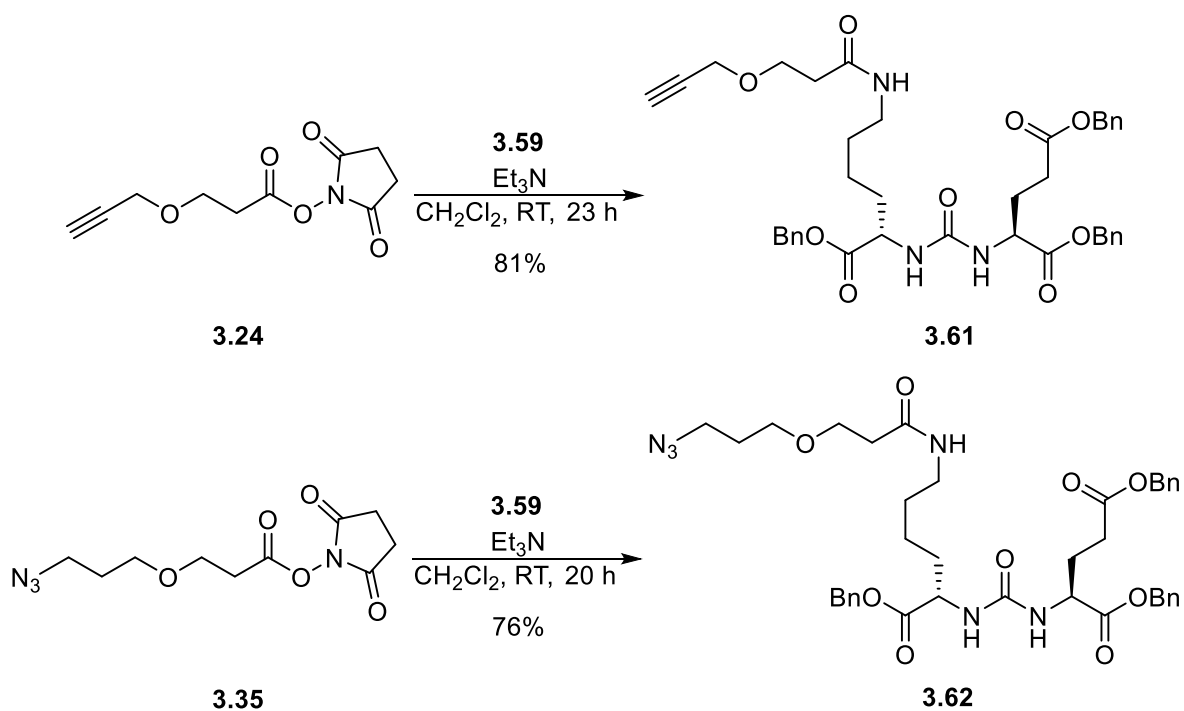


Schema 3.16: Synthese des Lys-Urea-Glu-Fragments **3.59**.

Ausgehend von kommerziell erwerblichem H-Glu(OBn)-OBn **3.57** und H-Lys(Boc)-OBn wurde im ersten Schritt eine Kreuzkupplung unter der Verwendung von 4-Nitrophenylchloroformat **3.60** durchgeführt. Dabei wird zunächst ein 4-Nitrophenyl-*N*-benzylcarbamate gebildet, welches im Anschluss in einer Substitution mit H-Lys(Boc)-OBn zum vollständig geschützten Harnsäure-Derivat **3.58** weiterreagiert.^[120] Die Eintopf-Kreuzkupplungsreaktion gelang hier mit einer Ausbeute von 79%. Der nächste Schritt bestand aus einer selektiven Abspaltung der Boc-Schutzgruppe durch TFA mit quantitativer Ausbeute.

Nach erfolgreicher Synthese des Benzylester-geschützten Lys-urea-Glu-Derivats **3.59** konnten im Anschluss die Azid- bzw. Alkin-Funktionalisierungen durch Reaktion mit den Linkern **3.24** und **3.35** durchgeführt werden (Schema 3.17).

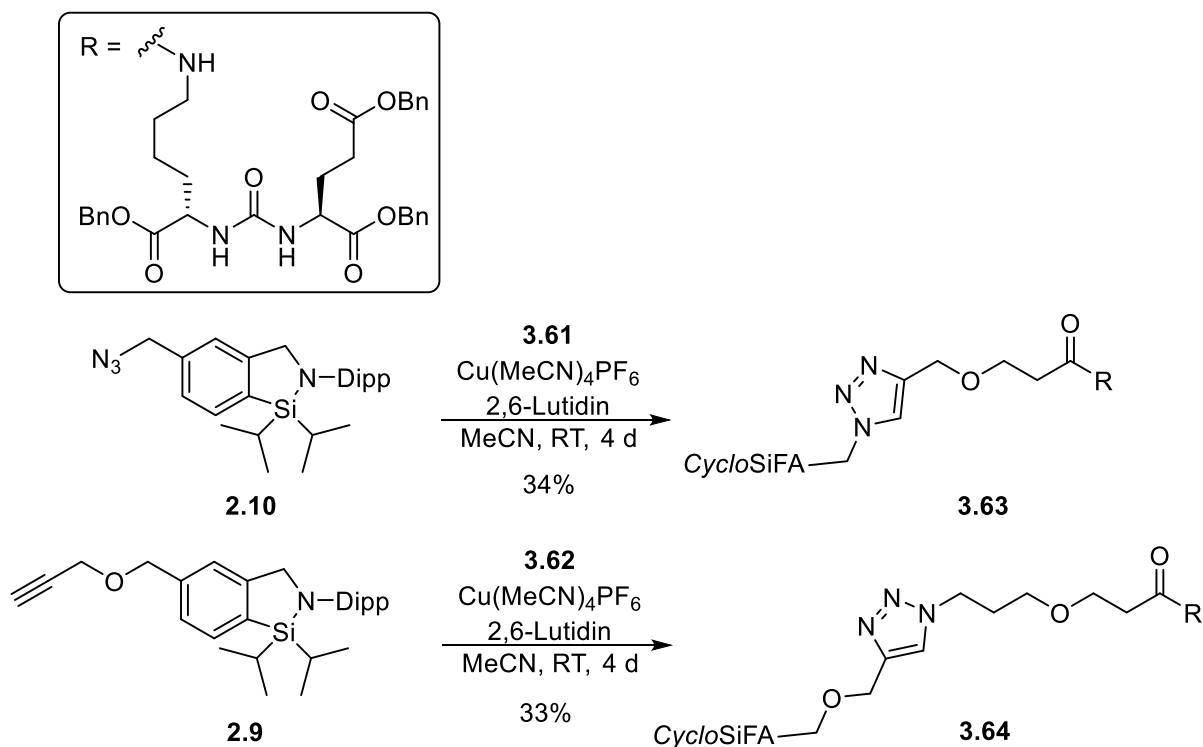
^[120] Q. Liu, N. Luedtke, Y. Tor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1445-1447.



Schema 3.17: Synthese „click-fähiger“ geschützter Lys-Urea-Glu-Derivate.

Die Amidbindungsreaktionen wurden unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wie schon zuvor mit den Lysin-Derivaten. Der Vergleich zeigt, dass bei Verwendung des geschützten Dipeptids **3.59** als Reaktionspartner deutlich höhere Ausbeuten erzielt wurden als bei Verwendung der Lysin-Derivate. So konnte das Alkin **3.61** mit einer Ausbeute von 81% erhalten werden, wohingegen das Azid **3.62** mit einer leicht geringeren Ausbeute von 76% isoliert werden konnte.

Nachfolgend konnten mit den „click-fähigen“ Lys-Urea-Glu-Derivaten Konjugationsversuche mittels CuAAC-Reaktionen mit den *CycloSiFA*-Verbindungen **2.10** und **2.9** durchgeführt werden (Schema 3.18).



Schema 3.18: CuAAC-Reaktionen zur *CycloSiFA*-Konjugation von geschützten Lys-urea-Glu-Derivaten.

Unter den zuvor erprobten Bedingungen zur CuAAC konnten in diesem Fall lediglich Ausbeuten von 34% bzw. 33% erhalten werden. Diese Ausbeuten waren entgegen den Erwartungen wesentlich geringer als bei allen zuvor erfolgreich durchgeführten CuAAC-Reaktionen mit *CycloSiFAs*. Weiterhin fielen bei Betrachtung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beider Verbindungen Signale von möglichen Nebenprodukten auf, welche auch nach säulenchromatographischer Reinigung auf Aluminiumoxid noch vorhanden waren (Abbildung 3.10).

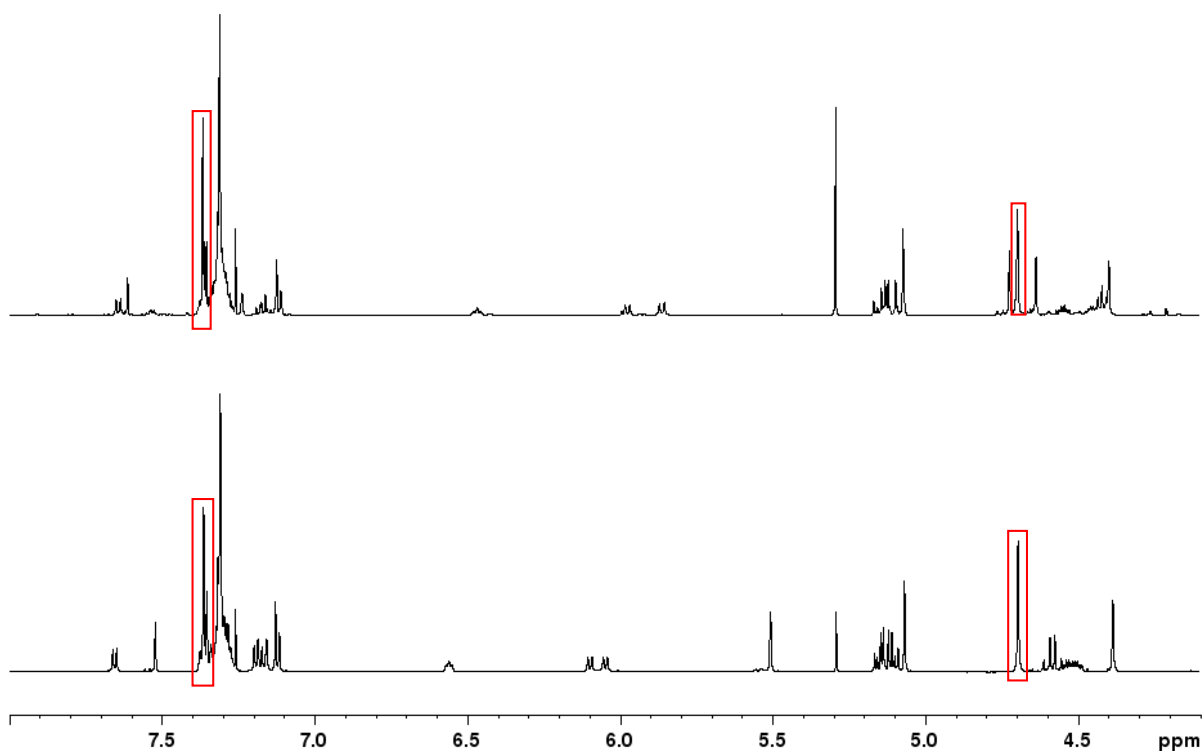
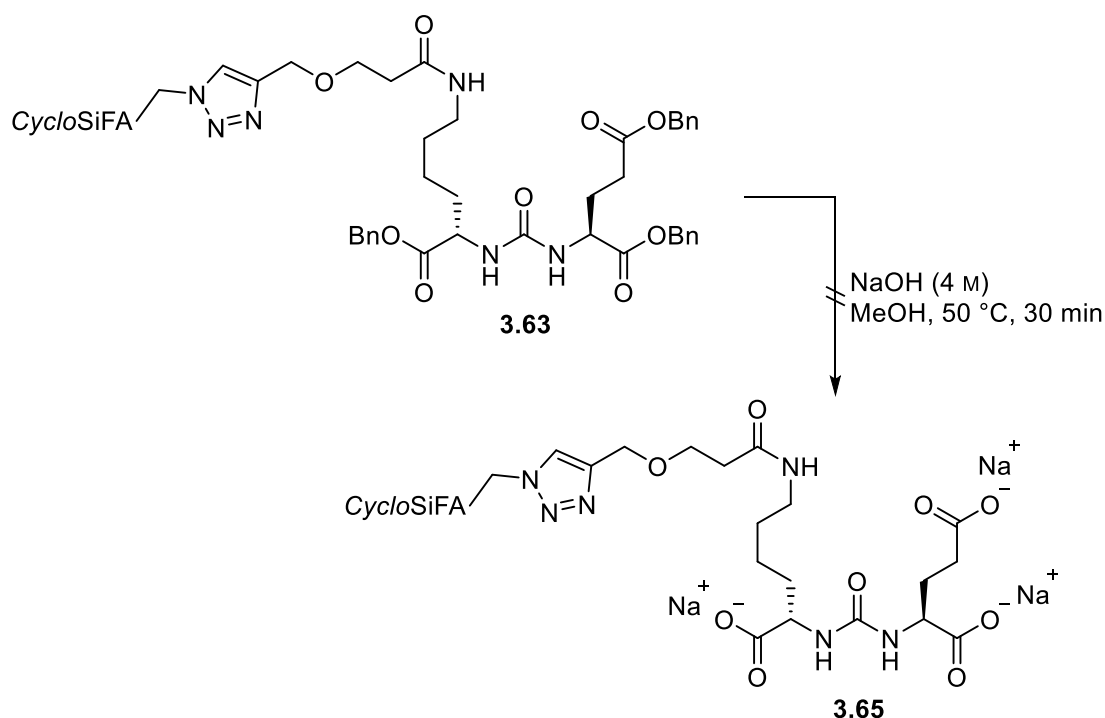


Abbildung 3.10: ^1H -NMR-Spektren von Verbindung **3.64** (oben) und **3.63** (unten) mit den in rot markierten Signalen der beobachteten Nebenprodukte.

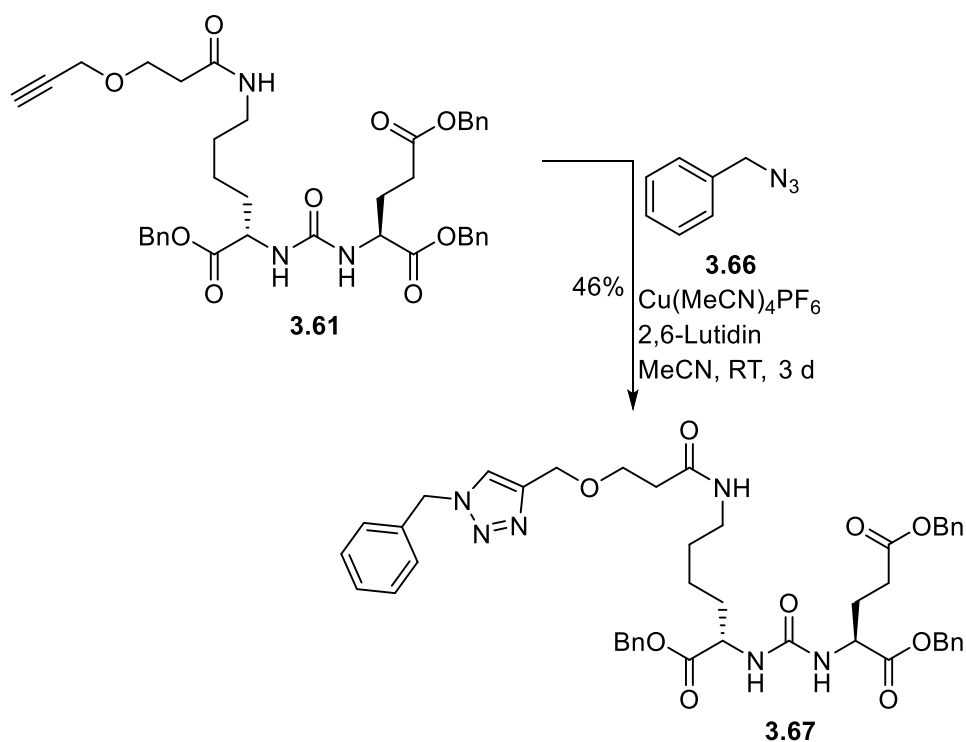
Die Lage der beobachteten Signale ist in den Spektren beider Reaktionsprodukte identisch, daher ist davon auszugehen, dass die Struktur des entstandenen Nebenprodukts in beiden Reaktionen identisch ist. Aus 2D-NMR-Spektren ist außerdem ersichtlich, dass die markierten Signale ausschließlich untereinander koppeln, was eine Verknüpfung mit dem eigentlichen Produktmolekül unwahrscheinlich macht. Durch die Lage der Signale ist ein benzyliches Nebenprodukt denkbar, was durch die mögliche Abspaltung der Benzylester-Gruppen entstanden sein könnte. Dies erscheint jedoch unter den Reaktionsbedingungen als unwahrscheinlich und hätte dementsprechend auch schon bei den CuAACs zu den Lysin-Derivaten **3.48** und **3.49** beobachtet werden müssen. Für folgende Reaktionen wurden die Reaktionsprodukte ohne weitere Versuche zur Reinigung verwendet.

Den Abschluss der Synthese eines *CycloSiFA*-PSMA-Liganden sollte die Abspaltung der Benzylschutzgruppen am Lys-Urea-Glu-Fragment darstellen. Wie bereits erwähnt, sollte dabei das Produkt als Tricaboxylat isoliert werden, da eine Ansäuerung der Reaktionslösung zur Spaltung der Si-N-Bindung führen würde. Dafür wurde die zuvor erprobte basische Hydrolyse mit einer wässrigen NaOH-Lösung gewählt. Ein erster Debenzylierungsversuch ist in Schema 3.19 dargestellt.



Schema 3.19: Versuchte Debenzylierung mittels basischer Hydrolyse zur Darstellung des Zielmoleküls **3.65**.

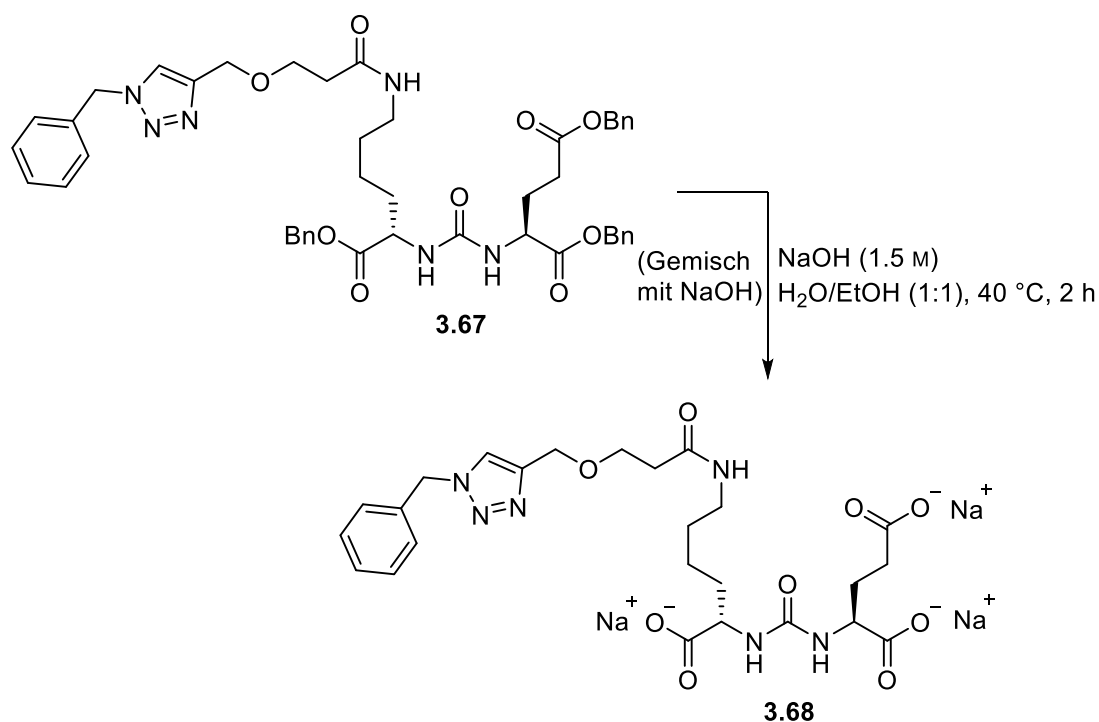
Da zu erwarten war, dass das entstehende Tricarboxylat **3.65** eine hohe Wasserlöslichkeit aufweist und daher nicht durch Extraktion aus der wässrigen Phase entfernt werden kann, wurde hier eine stärker konzentrierte NaOH-Lösung verwendet, um die zugegebene Menge an Wasser möglichst gering zu halten. Bereits nach 30 Minuten Reaktionszeit konnte ein vollständiger Umsatz des Ausgangsmaterials beobachtet werden. Erste Probleme traten jedoch schon während der Aufarbeitung auf, da die Reaktionslösung zu einer starken Schaumbildung neigte, sodass das Entfernen des Wassers unter vermindertem Druck sehr zeitaufwendig war. Des Weiteren musste das Reaktionsprodukt von überschüssigem NaOH getrennt werden. Durch die hohe Polarität war hier eine präparative Säulenchromatographie auf Normalphase nicht möglich. Aus diesem Grund wurde eine *Reversed-Phase*-Chromatographie durchgeführt, um eine Trennung der beiden Komponenten zu ermöglichen. Auch diese erwies sich als nicht erfolgreich. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes zeigte zwar eine intakte *CycloSiFA*-Verbindung, Signale des Peptidrestes konnten jedoch nicht gefunden werden. Um die Aufarbeitung der Reaktion möglichst verbessern zu können sollten weitere Debenzylierungen mittels Hydrolyse durchgeführt werden. Da die Ausbeuten der CuAAC Reaktionen zur Synthese der Vorläufer jedoch gering war und eine erneute Synthese sehr zeitaufwändig, wurde zur Wiederholung der Debenzylierungsreaktion ein strukturell abgeändertes Substrat ohne *CycloSiFA*-Funktionalität gewählt. Die Synthese ist in Schema 3.20 dargestellt.



Schema 3.20: Darstellung eines vereinfachten Lys-urea-Glu-Konjugats **3.67**.

Ausgehend vom Alkin-funktionalisierten Dipeptid **3.61** wurde eine CuAAC unter den bekannten Bedingungen mit Benzylazid **3.66** durchgeführt, um das strukturell vereinfachte Triazol **3.67** mit einer Ausbeute von 46% zu erhalten. Im Gegensatz zur Synthese der *CycloSiFA*-Konjugate **3.63** und **3.64** konnte hier kein Nebenprodukt beobachtet werden.

Das strukturell vereinfachte Konjugat konnte nachfolgend Bedingungen der basischen Esterhydrolyse ausgesetzt werden (Schema 3.21).



Schema 3.21: Testreaktion zur basischen Esterhydrolyse der strukturell vereinfachten Verbindung **3.67**.

Im Vergleich zum *CycloSiFA*-Konjugat wurde hier die Konzentration der NaOH-Lösung verringert. Bereits nach einer Reaktionszeit von 2 h konnte der Umsatz des Substrats **3.67** mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen, und die Bildung von Benzylalkohol als Koppelprodukt beobachtet werden. Dieses konnte durch eine zusätzliche Extraktion mit Et₂O aus der Reaktionsmischung entfernt und zusätzlich mittels ¹H-, und ¹³C-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Für die Trennung des Tricarboxylats **3.68** von überschüssigem NaOH wurde erneut eine *Reversed-Phase*-Chromatographie mit einem veränderten Laufmittelgemisch aus H₂O und MeOH im Verhältnis von 1:1 durchgeführt. Erneut konnte jedoch keine Trennung der Komponenten erreicht werden. Dennoch konnte die Abspaltung der Benzlyester im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts beobachtet werden (Abbildung 3.11).

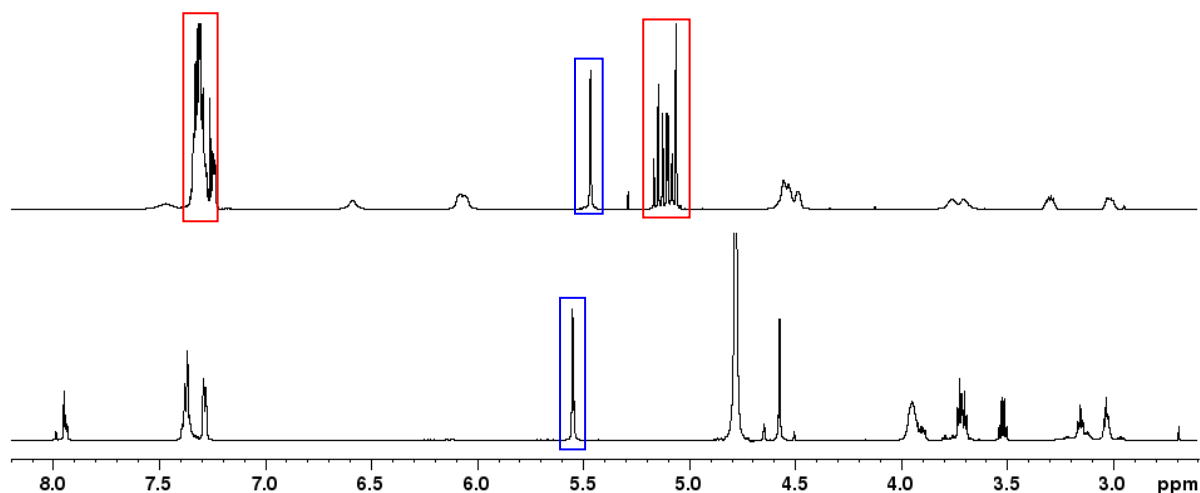
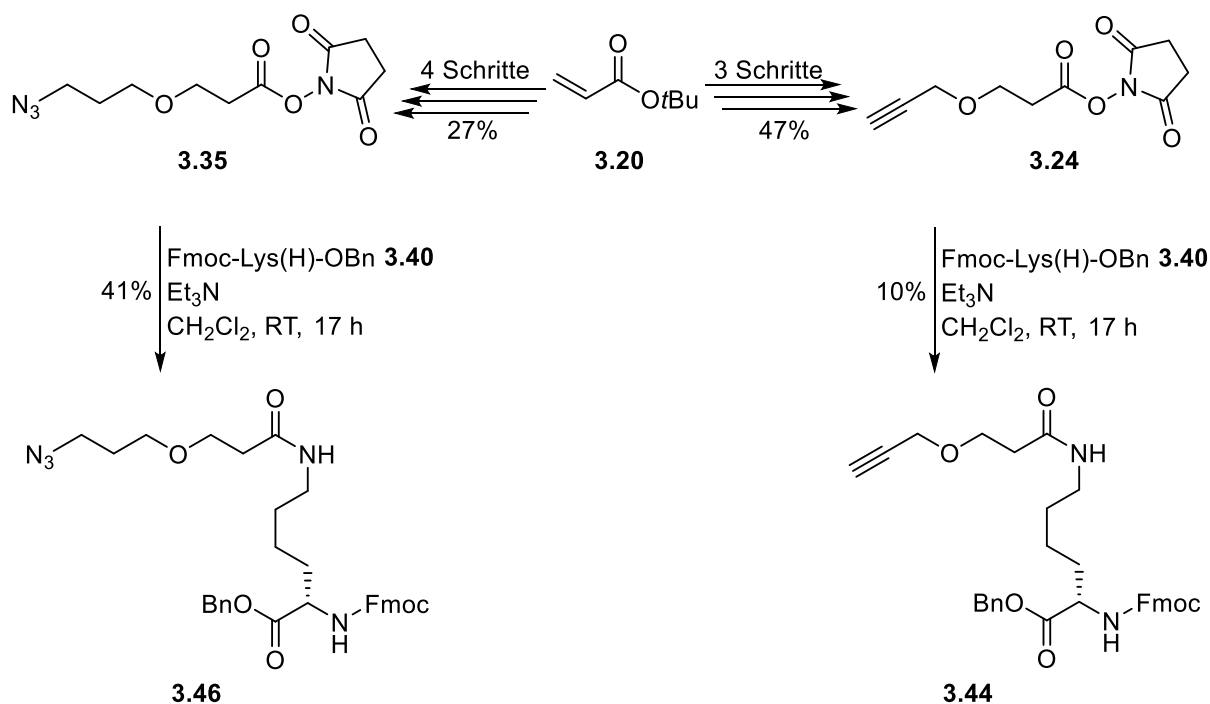


Abbildung 3.11: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des Substrats **3.67** (oben) und des Rohprodukts **3.68** (unten).

Im Vergleich der Spektren ist eindeutig die Abwesenheit der Benzylestersignale (rot markiert) erkennbar. Dies spricht für eine vollständige Abspaltung aller Benzylester-Gruppen. Gleichzeitig sind die Signale des Benzylrests am Triazolring (blau markiert) weiterhin vorhanden. Unter den Bedingungen konnte so eine selektive Benzylesterspaltung durchgeführt werden ohne eine Beteiligung weiterer benzylicher Gruppen an der Reaktion. Eine genaue Zuordnung der Signale konnte aufgrund der sehr geringen Signalintensität im ^{13}C -NMR-Spektrum nicht durchgeführt werden. Die Masse der gewünschten Zielverbindung konnte jedoch über eine LC-MS-Analyse gefunden werden. Die Trennung des Reaktionsprodukts von überschüssigem NaOH könnte in zukünftigen Versuchen mittels Ionenausschlusschromatographie gelingen, und so die Synthese eines *CycloSiFA*-PSMA-Liganden in Form eines Tricarboxylats ermöglichen.

3.3 Zusammenfassung und Ausblick

Das zweite Projekt dieser Dissertation befasste sich mit der Konjugation einer *CycloSiFA*-Verbindung an ein Biomolekül, um den möglichen Vorläufer eines vollständigen *Radio-tracers* zu erhalten. Das ausgewählte Biomolekül bildete dabei ein funktionalisiertes Dipeptid bestehend aus einer Lys-Urea-Glu-Einheit mit einem „click-fähigen“ Linker. Diese Linker wurden zunächst synthetisiert und für erste Testreaktionen mit funktionalisierten Lysin-Derivaten verknüpft (Schema 3.22).



Schema 3.22: Linkersynthese und anschließende Verknüpfung mit Lysin-Derivaten.

Die funktionalisierten Linker wurden ausgehend von *tert*-Butylacrylat **3.20** dargestellt. Dabei konnte das Azid **3.35** in 4 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 27% und das Alkin **3.24** in 3 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 47% synthetisiert werden. Nachfolgend konnten die Linker mit dem zuvor hergestellten Benzyl-geschützten Lysin-Derivat **3.40** über eine Amidbindung verknüpft werden. Dabei konnte das Azid-funktionalisierte Derivat **3.46** mit einer Ausbeute von 41% isoliert werden, wohingegen das Alkin-funktionalisierte Derivat **3.44** nur mit einer sehr geringen Ausbeute von 10% erhalten wurde.

Im Anschluss wurden mit den Derivaten erste Testreaktionen zur *CycloSiFA*-Konjugation mittels CuAAC durchgeführt. Die erfolgreich synthetisierten Konjugate sind in Abbildung 3.12 dargestellt.

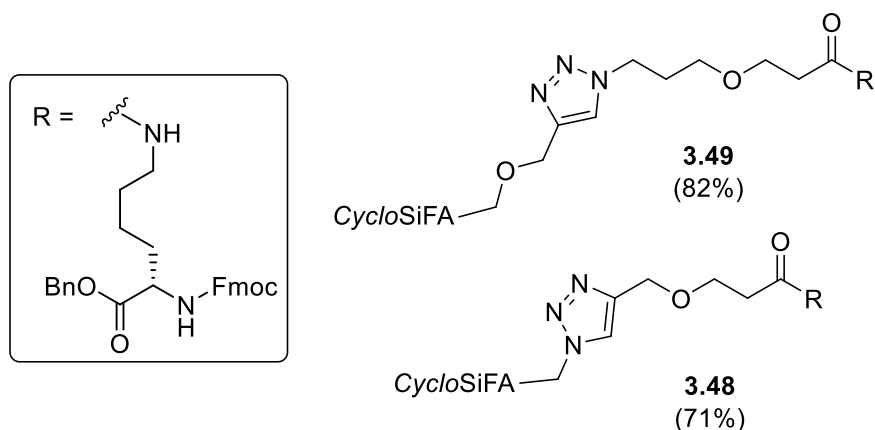


Abbildung 3.12: Erfolgreich synthetisierte *CycloSiFA*-Lysin Konjugate.

Unter den in Kapitel 2 erprobten Bedingungen zur CuAAC konnten hier beide Konjugate mit hohen Ausbeuten von 82% für Verbindung **3.49** und 71% für Verbindung **3.48** erhalten werden. Im Folgenden wurden auch weitere Testreaktionen zur SpAAC durchgeführt. Dabei zeigten sich jedoch Probleme während der chromatographischen Reinigung mit basischem Aluminiumoxid, sodass der Fokus im weiteren Verlauf auf die CuAAC gelegt wurde, mit welchem bessere Ergebnisse erzielt wurden.

Nach der erfolgreichen Synthese der ersten Konjugate konnten im Anschluss weitere Testreaktionen zur selektiven Abspaltung der Benzylester-Schutzgruppen durchgeführt werden. Dabei zeigte sich die Instabilität des *CycloSiFA*-Strukturelements gegenüber hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen. Als Alternative zur hydrogenolytischen Debenzylierung wurde erfolgreich eine basische Esterhydrolyse mit einer zuvor synthetisierten Modellverbindung durchgeführt.

Auf Basis der bis dahin erhaltenen Ergebnisse wurde anschließend die funktionalisierten Benzylester-geschützten Lys-Urea-Glu-Dipeptide synthetisiert und über eine CuAAC-Reaktion mit einem *CycloSiFA*-Strukturelement konjugiert (Abbildung 3.13).

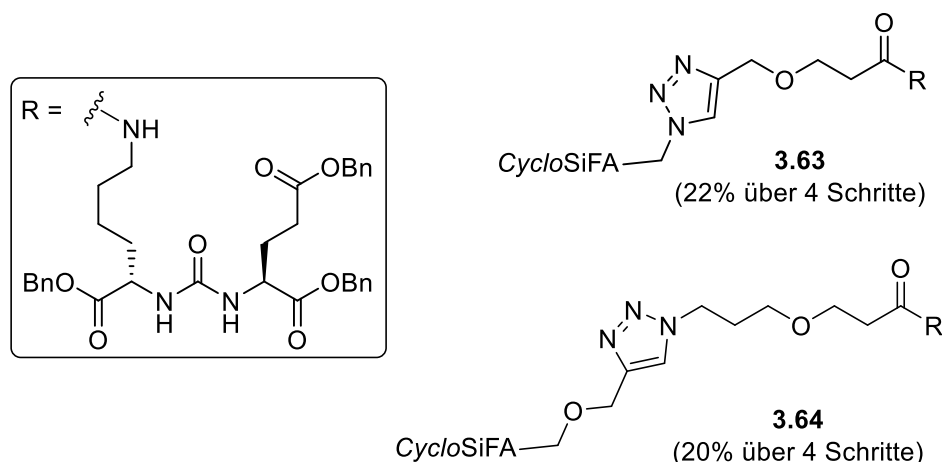


Abbildung 3.13: Erfolgreich synthetisierte *CycloSiFA*-Konjugate des geschützten Lys-Urea-Glu Strukturmotifs.

Die Triazole **3.63** und **3.64** wurden mit nahezu gleicher Gesamtausbeute von 22% bzw. 20% in vier Reaktionsschritten erhalten. Entgegen den Erwartungen lieferten die CuAAC-Reaktionen als Schlüsselschritt nur geringe Ausbeuten, wobei zusätzlich ein nicht abtrennbares Nebenprodukt entstand. Während der finalen Benzylester-Spaltung mittels der zuvor etablierten basischen Esterhydrolyse zeigten sich Probleme bei der Trennung des Reaktionsprodukts von überschüssigem NaOH. Eine selektive Spaltung der Benzylester konnte dennoch durch die Abtrennung von entstandenem Benzylalkohol als Koppelprodukt nachgewiesen werden. Um in Zukunft erfolgreich einen *CycloSiFA*-PSMA-Liganden zu isolieren, könnten andere Debenzylierungsmethoden untersucht werden. Beispielsweise können wasserfreie Eisen(III)-chlorid-, oder verschiedene Rheniumcarbonyl-Katalysatoren unter Verwendung von Mesitylen zur selektiven Spaltung von Benzylestern eingesetzt werden.^[121] Eine weitere Möglichkeit zur Debenzylierung bestünde in der enzymatischen Hydrolyse mit der Esterase *Bacillus subtilis* (BS2) oder der Lipase *Candida antarctica* (CAL-A).^[122] Eine Trennung des Tricarbonyls von den Enzymen könnte im Anschluss über eine Größenausschlusschromatographie erfolgen.

^[121] T. J. Davies, R. V. H. Jones, W. E. Lindzell, C. Miln, P. N. Preston, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 487-488.

^[122] E. Barbayianni, I. Fotakopoulou, M. Schmidt, V. Constantinou-Kokotou, U. T. Bornscheuer, G. Kokotos, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8730-8733.

Neben Benzylestern könnten auch andere Carbonsäure-Schutzgruppen für das Lys-Urea-Glu-Strukturmotiv verwendet werden. Allylester lassen sich beispielsweise ebenfalls mit Palladium-,^[123] oder Rhodium-Katalysatoren^[124] entschützen. Die entsprechenden Carbonsäuren konnten unter der Verwendung eines Natriumsalzes auch als Carboxylate isoliert werden.^[125]

^[123] E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6969-6972.

^[124] H. Waldmann, H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *10*, 1712-1725.

^[125] A. Stapon, R. Li, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15746-15747.

3.4 Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 3.1 Oxa-MICHAREL-Addition

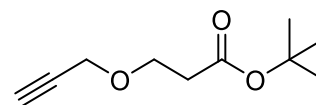
Es werden *tert*-Butylacrylat **3.20** (1-1.5 Äq.) und der entsprechende Alkohol (1.5-2 Äq.) vorgelegt. PMe_3 (1 M in THF, 8 mol%) wird tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das THF unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3.2 Boc-Schutzgruppenspaltung mit TFA

Die Ausgangsverbindung (1.0 Äq.) wird in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL/mmol) gelöst. TFA **3.19** (5 Äq.) wird zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 3.3 Nucleophile Substitution an Aktivester

Der Aktivester (1.0-1.4 Äq.) und das Amin (0.9-1.0 Äq.) werden in trockenem CH_2Cl_2 (20-40 mL/mmol) gelöst. Et_3N (1-1.5 Äq.) wird zugetropft und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

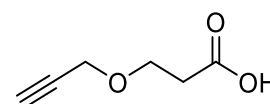
Arbeitsvorschriften und Analytische Daten***tert*-Butyl 3-(prop-2-in-1-yloxy)propanoat (3.22, JB-NR5-2/NR5-3/NR5-32)**

Gemäß AAV 3.1 wurde *tert*-Butylacrylat **3.20** (5.0 g, 39.0 mmol, 1.0 Äq.), Propargylalkohol **3.21** (4.37 g, 78.0 mmol, 2.0 Äq.) und PMe_3 (1 M in THF, 3.1 mL, 3.1 mmol, 8 mol%) verwendet. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc, 80:1 zu 50:1) wurde das Alkin **3.22** (5.85 g, 31.8 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 2.41 (t, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.38 Hz, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$), 2.50 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.44 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.75 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.43 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 4.14 (d, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.40 Hz, 2H, $\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 28.1 (C-(CH_3)₃), 36.1 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 58.2 ($\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$), 65.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 74.4 ($\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$), 79.6 ($\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$), 80.7 (C-(CH_3)₃), 170.6 (C=O) ppm.

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

3-(Prop-2-in-1-yloxy)propansäure (3.23, JB-NR6/NR62-NR64)

Gemäß AAV 3.2 wurde *tert*-Butyl 3-(prop-2-in-1-yloxy)propanoat **3.22** (0.25 g, 1.36 mmol, 1.0 Äq.), trockenes CH_2Cl_2 (6.3 mL, 4.6 mL/mmol) und TFA **3.19** (1.55 g, 13.6 mmol, 10 Äq.) verwendet und die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1 zu 50:1) wurde die Carbonsäure **3.23** (0.15 g, 1.17 mmol, 86%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

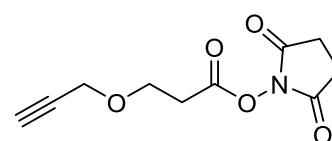
^[126] C. E. SanzRodríguez, B. Hoffman, P. J. Guyett, A. Pural, B. Singh, M. P. Pollastri, K. Mensa-Wilmot, *Mol. Pharmacol.* **2022**, *102*, 1-16.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (t, ⁴J_{HH} = 2.37 Hz, 1H, HC≡C-CH₂), 2.67 (t, ³J_{HH} = 6.24 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 3.81 (t, ³J_{HH} = 6.22 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.17 (d, ⁴J_{HH} = 2.40 Hz, 2H, HC≡C-CH₂), 10.76 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 37.7 (CH₂-C=O), 58.3 (HC≡C-CH₂), 64.9 (CH₂-CH₂-C=O), 74.8 (HC≡C-CH₂), 79.1 (HC≡C-CH₂), 177.6 (C=O) ppm.

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

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 3-(prop-2-in-1-yloxy)propanoat (**3.24**, JB-NR10/NR101-NR103)



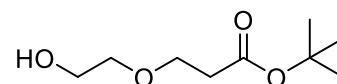
Zu einer Lösung von 3-(Prop-2-in-1-yloxy)propansäure **3.23** (0.11 g, 0.84 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (3.8 mL, 4.6 mL/mmol) wurden DCC **3.26** (0.17 g, 0.84 mmol, 1.0 Äq.) und NHS **3.25** (0.10 g, 0.84 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1) wurde 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 3-(prop-2-in-1-yloxy)propanoat **3.24** (0.13 g, 0.58 mmol, 68%) als gelbliches Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (t, ⁴J_{HH} = 2.39 Hz, 1H, HC≡C-CH₂), 2.82 (s, 4H, (CH₂-C)₂-N), 2.91 (t, ³J_{HH} = 6.41 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 3.88 (t, 6.39 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 4.19 (d, ⁴J_{HH} = 2.39 Hz, 2H, HC≡C-CH₂) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 25.6 ((CH₂-C)₂-N), 31.9 (CH₂-CH₂-O), 58.4 (HC≡C-CH₂), 64.2 (CH₂-CH₂-O), 75.0 (HC≡C-CH₂), 79.1 (HC≡C-CH₂), 166.5 (O-C=O), 168.9 ((CH₂-C)₂-N) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₁NNaO₅⁺: 248.0530, gefunden 248.0527.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3255, 1818, 1784, 1725, 1367, 1203, 1061, 1043, 999, 991, 876, 643, 401 cm⁻¹.

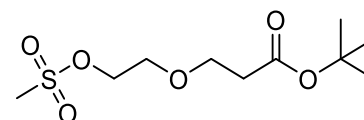
***tert*-Butyl 3-(2-hydroxyethoxy)propanoat (3.27, JB-NR7-3)**

Gemäß AAV 3.1 wurde *tert*-Butylacrylat **3.20** (3.00 g, 23.4 mmol, 1.0 Äq.), Ethylenglycol **2.53** (2.17 g, 35.1 mmol, 1.5 Äq.) und PMe_3 (1 M in THF, 1.87 mL, 1.87 mmol, 8 mol%) verwendet. Es wurde zusätzlich trockenes THF (10 mL, 0.5 mL/mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) wurde der Alkohol **3.27** (1.80 g, 9.46 mmol, 40%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (s, 9H, C-(CH_3)₃), 2.49 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.16 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.56 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.76 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.68-3.73 (m, 4H, , $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 28.1 (C-(CH_3)₃), 36.1 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 61.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 66.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 71.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 80.9 (C-(CH_3)₃), 171.2 (C=O) ppm.

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

***tert*-Butyl 3-(2-((methylsulfonyl)oxy)ethoxy)propanoat (3.28, JB-NR12)**

tert-Butyl 3-(2-hydroxyethoxy)propanoat **3.27** (1.80 g, 9.46 mmol, 1.0 Äq.) und Et_3N (3.27 mL, 23.6 mmol, 2.5 Äq.) wurden in trockenem CH_2Cl_2 (45 mL, 5 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Methansulfonsäurechlorid (1.83 mL, 23.6 mmol, 2.5 Äq.) wurde über einen Zeitraum von 15 min langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 22 h bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionsmischung durch Celite® filtriert und mit H_2O (20 mL) und einer ges. *aq.* NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Mesylat **3.28** (2.86, 10.6 mmol, quant.) wurde als farbloses Öl erhalten.

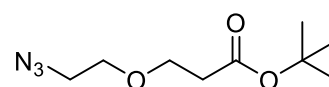
^[127]P. M. Cromm, K. T. G. Samarasinghe, J. Hines, C. M. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17019-17026.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 2.50 (t, ³J_{HH} = 6.25 Hz, 2H, CH₂-C=O), 3.05 (s, 3H, CH₃-S), 3.72-3.73 (m, 4H, CH₂-O-CH₂), 4.35-4.37 (m, 2H, CH₂-O-S) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 28.0 (C-(CH₃)₃), 36.2 (CH₂-C=O), 37.7 (CH₃-S), 67.0 (CH₂-O-S), 68.7 (CH₂-O-CH₂), 70.2 (CH₂-O-CH₂), 80.8 (C-(CH₃)₃), 170.6 (C=O) ppm.

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

***tert*-Butyl 3-(2-azidoethoxy)propanoat (3.29, JB-NR13)**



Zu einer Lösung des Mesylats **3.28** (2.87 g, 10.7 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (50 mL, 5 mL/mmol) wurde NaN₃ (1.39 g, 21.4 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 26 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden EtOAc (15 mL) und H₂O (15 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*Pentan/EtOAc 10:1) um das Azid **3.29** (0.76 g, 3.53 mmol, 33%) als farbloses Öl zu erhalten.

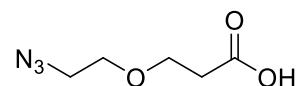
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 2.49 (t, ³J_{HH} = 6.41 Hz, 2H, CH₂-C=O), 3.35 (t, ³J_{HH} = 5.06 Hz, 2H, N₃-CH₂), 3.62 (t, ³J_{HH} = 5.08 Hz, 2H, N₃-CH₂-CH₂), 3.71 (t, ³J_{HH} = 6.41 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C=O) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 28.0 (C-(CH₃)₃), 36.2 (CH₂-C=O), 50.7 (N₃-CH₂), 66.9 (CH₂-CH₂-C=O), 69.7 (N₃-CH₂-CH₂), 80.7 (C-(CH₃)₃), 170.7 (C=O) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[129]

^[128] H. Watanabe, Y. Isobe, H. Kimura, Y. Fujiwara, US2019/0016711A1, **2019**.

^[129] L. Peng, Z. Zhang, C. Lei, S. Li, Z. Zhang, X. Ren, Y. Chang, Y. Zhang, Y. Xu, K. Ding, *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 767-772.

3-(2-Azidoethoxy)propansäure (3.30, JB-NR14)


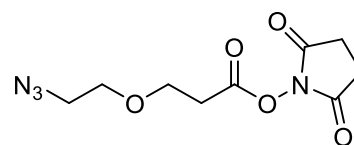
Gemäß AAV 3.2 wurde *tert*-Butyl 3-(2-azidoethoxy)propanoat **3.29** (0.76 g, 3.53 mmol, 1.0 Äq.), TFA **3.19** (2.01 g, 17.6 mmol, 5.0 Äq.) und trockenes CH₂Cl₂ (10 mL, 3 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach entfernen des Lösungsmittels wurde 3-(2-Azidoethoxy)propansäure **3.30** (0.60 g, 3.77 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.66 (t, ³J_{HH} = 6.16 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O), 3.37 (t, ³J_{HH} = 4.98 Hz, N₃-CH₂), 3.65 (t, ³J_{HH} = 5.00 Hz, 2H, N₃-CH₂-CH₂), 3.78 (t, ³J_{HH} = 6.17 Hz, 2H, CH₂-CH₂-O) ppm.

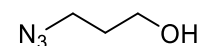
¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 34.8 (CH₂-C=O), 50.6 (N₃-CH₂), 66.3 (CH₂-CH₂-C=O), 69.9 (N₃-CH₂-CH₂), 177.2 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₅H₉N₃NaO₃⁺: 182.0537, gefunden 182.0541.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2871, 2097, 1716, 1610, 1438, 1403, 1403, 1285, 1228, 1186, 1147, 1117, 1004, 882, 826, 583, 536 cm⁻¹.

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 3-(2-azidoethoxy)propanoat (3.31, JB-NR15)


Zu einer Lösung von 3-(2-Azidoethoxy)propansäure **3.31** (0.56 g, 3.52 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (16 mL, 4.6 mL/mmol) wurde nacheinander DCC **3.26** (0.73 g, 3.52 mmol, 1.0 Äq.), und NHS **3.25** (0.41 g, 3.52 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, CH₂Cl₂ zu 30:1) konnte die gewünschte Verbindung **3.31** nicht erhalten werden.

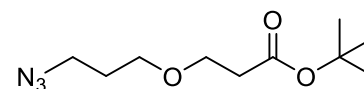
3-Azidopropan-1-ol (2.69, JB-NR3/NR32/NR33)

Zu einer Lösung von 3-Brompropan-1-ol **3.32** (4.0 g, 28.8 mmol, 1.0 Äq.) in H₂O (35 mL, 1.2 mL/mmol) wurde NaN₃ (3.74 g, 57.6 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O (3x40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O, 1:1) wurde das Azid **2.69** (1.86 g, 18.4 mmol, 65%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.81 (p, ³J_{HH} = 6.26 Hz, 2H, CH₂-CH₂-OH), 1.93 (bs, 1H, OH), 3.43 (t, ³J_{HH} = 6.61 Hz, 2H, CH₂-N₃), 3.73 (t, ³J_{HH} = 5.98 Hz, 2H, CH₂-OH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 31.4 (CH₂-CH₂-OH), 48.5 (CH₂-N₃), 59.9 (CH₂-OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[130]

***tert*-Butyl 3-(3-azidopropoxy)propanoat (3.33, JB-NR17/NR172-NR174)**

Gemäß AAV 3.1 wurde 3-Azidopropan-1-ol **2.69** (0.71 g, 7.05 mmol, 1.0 Äq.), *tert*-Butylacrylat **3.20** (1.36 g, 10.6 mmol, 1.5 Äq.) und PMe₃ (1 M in THF, 0.56 mL, 0.56 mmol, 8 mol%) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 17 h für bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Azid **3.33** (0.96 g, 4.19 mmol, 59%) als farbloses Öl erhalten.

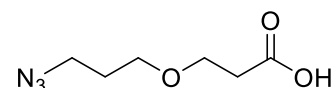
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 1.82 (quin, ³J_{HH} = 6.48 Hz, 2H, CH₂-CH₂-N₃), 2.46 (t, ³J_{HH} = 6.37 Hz, 2H, CH₂-C=O), 3.36 (t, ³J_{HH} = 6.75 Hz, 2H, N₃-CH₂), 3.50 (t, ³J_{HH} = 5.96 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-N₃), 3.65 (t, ³J_{HH} = 6.37 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C=O) ppm.

^[130] O. R. Ayinde, C. Sharpe, E. Stahl, R. J. Tokarski, J. R. Lerma, N. Muthusamy, J. C. Byrd, J. R. Fuchs, *ACS Med. Chem. Lett.* **2023**, *14*, 936-942.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.1$ ($\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 29.1 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}_3$), 36.3 ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 48.4 (CH_2-N_3), 66.5 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}_3$), 67.4 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 80.5 ($\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 170.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[131]

3-(3-Azidopropoxy)propansäure (3.34, JB-NR18/NR182/NR183)



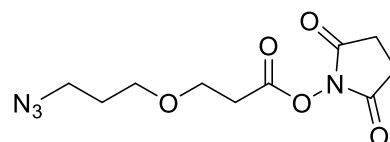
Gemäß AAV 3.2 wurde *tert*-Butyl 3-(3-azidopropoxy)propanoat **3.33** (2.27 g, 9.90 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (30 mL, 3 mL/mmol) und TFA **3.19** (5.65 g, 49.5 mmol, 5 Äq.) verwendet und die Reaktionsmischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) wurde die Carbonsäure **3.34** (1.49 g, 8.63 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.83$ (quin, $^3J_{\text{HH}} = 6.30$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}_3$), 2.63 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.17$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 3.37 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.65$ Hz, 2H, CH_2-N_3), 3.54 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.97$ Hz, 2H, $\text{N}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.72 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.16$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 11.63 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.0$ ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}_3$), 34.7 ($\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 48.3 (CH_2-N_3), 65.8 ($\text{N}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 67.7 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 177.4 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_3^+$: 196.0693, gefunden 196.0692.

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 3-(3-azidopropoxy)propanoat (3.35, JB-NR19/NR192-NR194)



Zu einer Lösung von 3-(3-Azidopropoxy)propansäure **3.34** (0.96 g, 5.53 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (22 mL, 4 mL/mmol) wurden DCC **3.26** (1.14 g, 5.53 mmol, 1.0 Äq.), und NHS **3.25** (0.64 g, 5.53 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 22 h bei

^[131] J. Borges-González, I García-Monzón, Tomás Martín, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2141-2147.

Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 50:1) wurde 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 3-(3-azidopropoxy)propanoat **3.35** (1.22 g, 4.51 mmol, 82%) als gelber Feststoff erhalten.

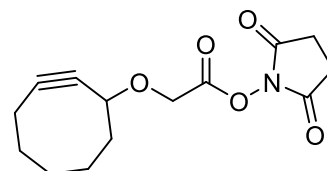
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.82 (quin, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.20 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3$), 2.82 (s, 4H, $(\text{CH}_2\text{-C})_2\text{-N}$), 2.85 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.17 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.39 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.69 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 3.54 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.87 Hz, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.78 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.15 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 25.6 ($(\text{CH}_2\text{-C})_2\text{-N}$), 29.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}_3$), 32.2 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 48.3 ($\text{CH}_2\text{-N}_3$), 65.4 ($\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 67.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 166.7 (O-C=O), 169.0 ($(\text{CH}_2\text{-C})_2\text{-N}$) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_5^+$: 293.0857, gefunden 293.0852.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2944, 2876, 2096, 1815, 1782, 1731, 1552, 1429, 1364, 1199, 1111, 1063, 993, 849, 812, 748, 645, 556, 401 cm^{-1} .

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 2-(cyclooct-2-yn-1-yloxy)acetat (**3.36**, JB-TM6-2/TM6-22)



Zu einer Lösung von 2-(Cyclooct-2-yn-1-yloxy)essigsäure **2.83** (0.15 g, 0.82 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeCN (3.8 mL, 4.6 mL/mmol) wurden DCC **3.26** (0.73 g, 3.53 mmol, 1.0 Äq.) und NHS **3.25** (0.41 g, 3.53 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1). Der Aktivester **3.36** (0.16 g, 0.56 mmol, 68%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

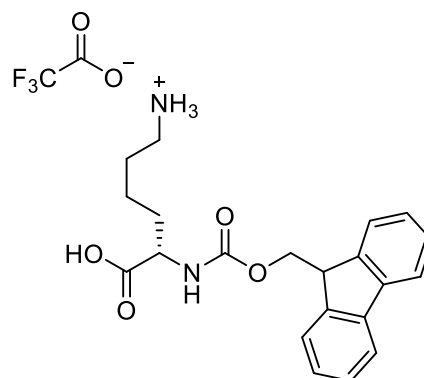
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.46-1.51 (m, 1H, CH_2), 1.59-1.68 (m, 2H, CH_2), 1.76-1.94 (m, 3H, CH_2), 2.02-2.06 (m, 1H, CH_2), 2.11-2.29 (m, 3H, CH_2), 2.83 (s, 4H, $(\text{CH}_2\text{-C})_2\text{-N}$), 4.40 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.06 Hz, 1H, $\text{O-CH}_2\text{-C=O}$), 4.40-4.43 (m, 1H, CH-O-CH_2), 4.53 (d, $^2J_{\text{HH}}$ = 17.06 Hz, 1H, $\text{O-CH}_2\text{-C=O}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.9$ (CH_2), 25.8 ($(\text{CH}_2\text{-C})_2\text{-N}$), 26.2 (CH_2), 29.7 (CH_2), 34.4 (CH_2), 42.3 (CH_2), 64.1 ($\text{O-CH}_2\text{-C=O}$), 73.6 (CH-O-CH_2), 90.9 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 102.5 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 166.0 ($\text{O-CH}_2\text{-C=O}$), 168.9 (N-C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5^+$: 302.0999, gefunden 302.0992.

IR: $\tilde{\nu} = 2926, 2854, 1833, 1785, 1733, 1440, 1202, 1076, 1045, 993, 890, 812, 767, 642, 404$ cm^{-1} .

(S)-5-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-5-carboxypentan-1-aminium-2,2,2-trifluoroacetat (3.38, JB-NR8/NR82/NR83)



Gemäß AAV 3.2 wurde Fmoc-Lys(Boc)-OH **3.37** (5.00 g, 10.7 mmol, 1.0 Äq.), TFA **3.19** (4.10 mL, 53.3 mmol, 5.0 Äq.) und trockenes CH_2Cl_2 (100 mL, 10 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30:1 zu 1:1) wurde Fmoc-Lys(H)-OH-trifluoroacetat **3.38** (1.13 g, 2.34 mmol, 22%) als weißer Feststoff erhalten.

(JB-DB3)

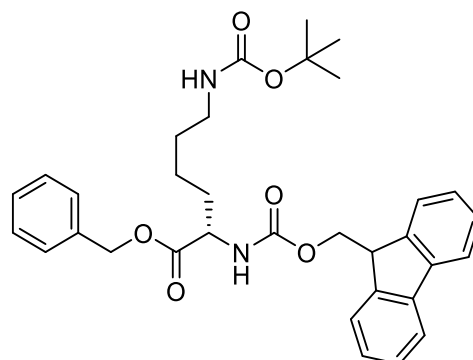
Nach einer Vorschrift von ARORA *et al.*^[117] wurde zu einer Lösung von Fmoc-Lys(H)-OBn-trifluoroacetat **3.40** (0.20 g, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (5 mL, 14 mL/mmol) $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.31 g, 1.31 mmol, 3.7 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde NaBH_4 (0.15 g, 3.92 mmol, 11 Äq.) portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde MeOH (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde durch *Celite*[®] filtriert und mit MeOH und H_2O nachgespült. Das Filtrat wurde anschließend mit EtOAc (15 mL) extrahiert. Nach dem trockenen der organischen Phase über MgSO_4 und dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck konnte Fmoc-Lys(H)-OH-trifluoroacetat **3.38** nicht erhalten werden.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.30-1.39 (m, 2H, NH-CH-CH₂-CH₂), 1.50-1.56 (m, 2H, NH₃-CH₂-CH₂), 1.56-1.73 (m, 2H, NH-CH-CH₂), 2.74-2.77 (m, 2H, NH₃-CH₂), 3.90-3.96 (NH-CH), 4.21-4.23 (m, 1H, CH-CH₂-O), 4.26-4.32 (m, 2H, CH-CH₂-O), 7.33 (t, ³J_{HH} = 7.43 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.42 (t, ³J_{HH} = 7.43 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.63 (d, ³J_{HH} = 8.08 Hz, NH-CH), 7.71-7.73 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.81 (bs, 3H, NH₃), 7.89 (d, ³J_{HH} = 7.56 Hz, 2H, CH_{Ar}), 12.69 (bs, 1H, OH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 22.9 (NH-CH-CH₂-CH₂), 26.9 (NH₃-CH₂-CH₂), 30.5 (NH-CH-CH₂), 39.0 (NH₃-CH₂), 47.0 (CH-CH₂-NH), 54.1 (NH-CH), 66.1 (CH-CH₂-NH), 118.6 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 156.7 (O-C=O), 158.9 (F₃C-C=O), 159.1 (F₃C-C=O), 174.3 (HO-C=O) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[132]

**Benzyl N²-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N⁶-(tert-butoxycarbonyl)-L-lysinat
(3.39, JB-NR21)**



Zu einer Lösung von Fmoc-Lys(Boc)-OH **3.37** (1.56 g, 3.33 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (66 mL, 20 mL/mmol) wurde K₂CO₃ (0.55 g, 3.98 mmol, 1.2 Äq.), und Benzylbromid (0.68 g, 3.98 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. H₂O (150 mL) und EtOAc (150 mL) wurden zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (50 mL) und einer ges. aq. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂,

^[132] E. Douez, E. Allard-Vannier, I. A. M. Amar, L. Jolivet, F. Boursin, A. Maisonial-Besset, T. Witkowski, J. Chezal, C. Colas, S. Letast, E. Auvert, C. Denevault-Sabourin, N. Aubrey, N. Joubert, *J. Control. Release*. **2024**, *366*, 567-584.

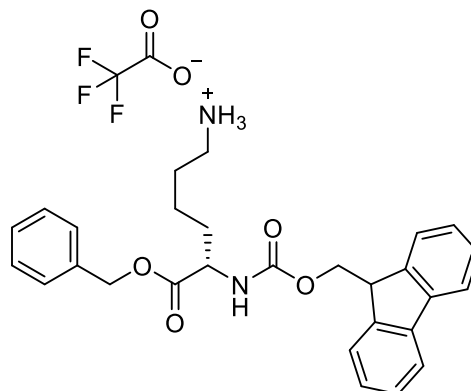
CH₂Cl₂/MeOH, CH₂Cl₂ zu 50:1). Fmoc-Lys(Boc)-OBn **3.39** (1.83 g, 3.27 mmol, 98%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.29-1.35 (m, 2H, NH-CH-CH₂), 1.43 (s, 11H, NH-CH₂-CH₂), C-(CH₃)₃), 1.70-1.86 (m, 2H, CH-CH₂), 3.06-3.07 (m, 2H, NH-CH₂), 4.21 (t, ³J_{HH} = 7.01 Hz, 1H, CH-CH₂-O), 4.35-4.43 (m, 3H, CH-CH₂-O, CH-NH), 4.55 (s, 1H, NH-CH₂), 5.14-5.22 (m, 2H, C_{Ar}-CH₂-O), 5.47 (d, ³J_{HH} = 7.10 Hz, 1H, NH-CH), 7.29-7.34 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.39 (t, ³J_{HH} = 7.44 Hz, CH_{Ar}), 7.60 (d, ³J_{HH} = 7.41 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.67 (d, ³J_{HH} = 7.53 Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.3 (NH-CH-CH₂), 28.4 (C-(CH₃)₃), 29.6 (NH-CH₂-CH₂), 32.1 (CH-CH₂), 40.1 (NH-CH₂), 47.2 (CH-CH₂-O), 53.8 (CH-NH), 67.0 (CH-CH₂-O), 67.2 (C_{Ar}-CH₂-O), 79.2 (C-(CH₃)), 120.0 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 143.7 (C_{Ar}), 144.0 (C_{Ar}), 156.0 (CH-NH-C=O), 162.5 (CH₂-NH-C=O), 172.3 (CH-C=O) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[133]

(S)-5-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-6-(benzyloxy)-6-oxohexan-1-aminium 2,2,2-trifluoroacetat (3.40, NR22/NR222)



Gemäß AAV 3.2 wurde Fmoc-Lys(Boc)-OBn **3.39** (5.14 g, 9.19 mmol, 1.0 Äq.), TFA **3.19** (5.24 g, 45.9 mmol, 5.0 Äq.) und trockenes CH₂Cl₂ (27 mL, 3 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, CH₂Cl₂ zu 20:1) wurde Fmoc-Lys(H)-OBn-trifluoroacetat **3.40** (4.83 g, 8.45 mmol, 92%) als weißer Feststoff erhalten.

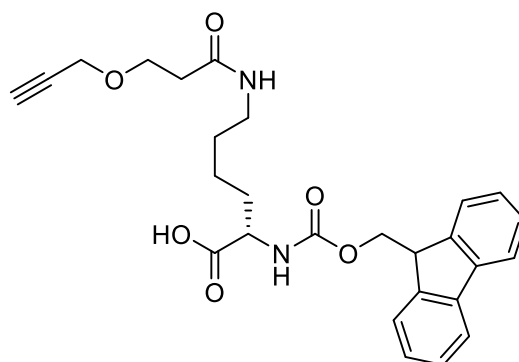
^[133] X. Du, J. Qian, Y. Wang, M. Zhang, Y. Chu, Y. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2784-2800.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (m, 6H, (CH₂)₃-CH), 2.88 (d, ³J_{HH} = 5.82 Hz, 2H, CH₂-NH₂), 4.15 (t, ³J_{HH} = 6.70 Hz, 1H, CH-CH₂-O), 4.30-4.37 (m, 3H, CH-CH₂-O, CH-NH), 5.02-5.17 (m, 2H, C_{Ar}-CH₂-O), 5.57 (d, ³J_{HH} = 7.80 Hz, 1H, NH-CH), 7.26-7.29 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.36 (t, ³J_{HH} = 7.15 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.54 (s, 2H, CH_{Ar}), 7.65 (s, 2H, NH₂), 7.72 (d, ³J_{HH} = 7.29 Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.9 (CH₂-CH), 26.1 (CH₂-CH₂-NH₂), 31.6 (CH₂-CH), 39.7 (CH₂-NH₂), 47.0 (CH-CH₂-O), 53.6 (CH-NH), 67.3 (CH-CH₂-O), 67.5 (, C_{Ar}-CH₂-O), 120.1 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 135.0 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 143.6 (C_{Ar}), 172.1 (C=O) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[134]

N²-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N⁶-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)propanoyl)-L-lysin (3.43, JB-LK1-2)



Gemäß AAV 3.3 wurde der Aktivester **3.24** (0.20 g, 0.89 mmol, 1.4 Äq.), Fmoc-Lys(H)-OH-trifluoroacetat **3.38** (0.313 g, 0.65 mmol, 1.0 Äq.), Et₃N (0.12 mL, 0.89 mmol, 1.4 Äq.) und trockenes CH₂Cl₂ (30 mL, 46 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das Alkin **3.43** (0.11 g, 0.24 mmol, 36%) als wachsartiger farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.29-1.40 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂), 1.55-1.73 (m, 2H, NH-CH-CH₂), 2.30 (t, ³J_{HH} = 6.43 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-C=O), 3.00-3.04 (m, 2H, NH-CH₂), 3.41 (t, ⁴J_{HH} = 2.36 Hz, 1H, HC≡C-CH₂), 3.63 (t, ³J_{HH} = 6.42 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-C=O), 3.90 (m, 1H, NH-CH-C=O), 4.09 (d, ⁴J_{HH} = 2.36 Hz, 2H, HC≡C-CH₂), 4.20-4.23 (m, 1H, CH-CH₂-O), 4.26-4.28 (m, 2H, CH-CH₂-O), 7.33 (t, ³J_{HH} = 7.24 Hz, 2H,

^[134] A. Jamieson, A. Mahindra, I. Black, WO2019/219938A1, 2019.

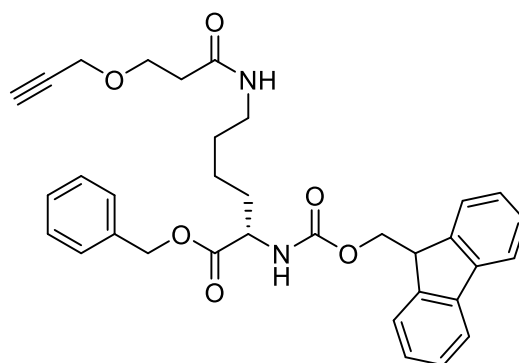
$CH_{Ar-Fmoc}$), 7.41 (t, $^3J_{HH} = 7.42$ Hz, 2H, $CH_{Ar-Fmoc}$), 7.52 (d, $^3J_{HH} = 7.60$ Hz, 1H, NH-CH), 7.72 (t, $^3J_{HH} = 7.44$ Hz, 2H, $CH_{Ar-Fmoc}$), 7.83 (t, $^3J_{HH} = 5.27$ Hz, 1H, NH-CH₂), 7.89 (d, $^3J_{HH} = 7.53$ Hz, 2H, $CH_{Ar-Fmoc}$), 12.64 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 23.5$ (NH-CH₂-CH₂), 29.1 (NH-CH₂-CH₂-CH₂), 31.0 (NH-CH-CH₂), 36.2 (O-CH₂-CH₂-C=O), 38.7 (NH-CH₂), 47.1 (CH-CH₂-O), 54.4 (NH-CH-C=O), 57.7 (HC≡C-CH₂), 66.0 (CH-CH₂-O), 66.1 (O-CH₂-CH₂-C=O), 77.5 (HC≡C-CH₂), 80.7 (HC≡C-CH₂), 120.6 ($CH_{Ar-Fmoc}$), 125.8 ($CH_{Ar-Fmoc}$), 127.5 ($CH_{Ar-Fmoc}$), 128.1 ($CH_{Ar-Fmoc}$), 141.2 ($C_{Ar-Fmoc}$), 144.3 ($C_{Ar-Fmoc}$), 156.6 (O-C=O), 170.0 (NH-C=O), 147.6 (HO-C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₂₇H₃₁N₂O₆⁺: 479.2177, gefunden 479.2164.

IR: $\tilde{\nu} = 3288, 1705, 1622, 1531, 1448, 1205, 1086, 759, 738, 620, 426, 413$ cm⁻¹.

Benzyl N²-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N⁶-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)propanoyl)-L-lysinat (**3.44**, JB-LK6)



Gemäß AAV 3.3 wurde der Aktivester **3.24** (0.20 g, 0.89 mmol, 1.0 Äq.), Fmoc-Lys(H)-OBn-trifluoroacetat **3.40** (0.49 g, 0.85 mmol, 1.0 Äq.), Et₃N (0.13 g, 1.33 mmol, 1.5 Äq.) und trockenes CH₂Cl₂ (16 mL, 19 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) wurde das Alkin **3.44** (0.05 g, 0.09 mmol, 10%) als wachsartiger farbloser Feststoff erhalten.

1H -NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.25$ -1.40 (m, 2H, CH₂), 1.45-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.68-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.84-1.89 m, 1H, CH₂), 2.42-2.45 (m, 3H, CH₂-C=O, HC≡C-CH₂), 3.17-3.22 (m, 2H, CH₂-NH), 3.75 (t, $^3J_{HH} = 5.72$ Hz, 2H, CH₂-CH₂-C=O), 4.12 (d, $^4J_{HH} = 1.89$ Hz, 2H, HC≡C-CH₂), 4.21 (t, $^3J_{HH} = 6.99$ Hz, 1H, CH-CH₂-O), 4.35-4.43 (m, 3H, CH-NH,

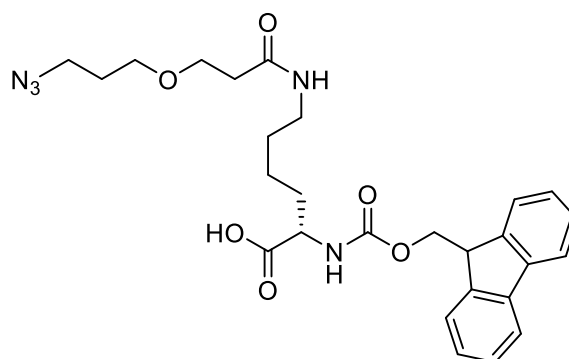
CH-CH₂-O), 5.14-5.21 (m, 2H, C_{Ar}-CH₂-O), 5.51 (d, ³J_{HH} = 8.14 Hz, 1H, CH-NH), 6.11 (bs, 1H, CH₂-NH), 7.29-7.40 (m, 9H, CH_{Ar}), 7.60 (d, ³J_{HH} = 7.29 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.76 (d, ³J_{HH} = 7.53 Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 22.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 37.0 (CH₂-C=O), 38.9 (CH₂-NH), 47.2 (CH-CH₂-O), 53.8 (CH-NH), 58.3 (HC≡C-CH₂), 66.1 (CH₂-CH₂-C=O), 67.0 (CH-CH₂-O), 67.2 (C_{Ar}-CH₂-O), 75.0 (HC≡C-CH₂), 79.3 (HC≡C-CH₂), 120.0 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 141.3 (CH_{Ar}), 143.7 (CH_{Ar}), 143.9 (CH_{Ar}), 156.1 (CH_{Ar}), 171.2 (C=O), 172.3 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₃₄H₃₇N₂O₆⁺: 569.2647, gefunden 569.2659.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3300, 2929, 2869, 1731, 1691, 1650, 1547, 1449, 1346, 1279, 1250, 1182, 1090, 1065, 1000, 758, 738, 697, 564, 538, 493, 427, 413 cm⁻¹.

N²-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N⁶-(3-(3-azidopropoxy)propanoyl)-L-lysine (3.45, JB-LK3)



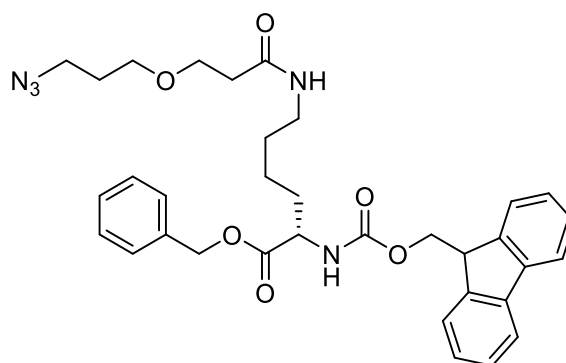
Gemäß AAV 3.3 wurde das Azid **3.35** (0.62 g, 2.30 mmol, 1.0 Äq.), Fmoc-Lys(H)-OH-trifluoroacetat **3.38** (0.81, 2.30 mmol, 1.0 Äq.), Et₃N (0.35 g, 3.45 mmol, 1.5 Äq.) und trockenes CH₂Cl₂ (70 mL, 30 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) konnte die gewünscht Verbindung **3.45** nicht erhalten werden.

(JB-LK4)

Zu einer Lösung von 3-(3-Azidopropoxy)propansäure **3.34** (0.98 g, 5.67 mmol, 2.0 Äq.) und Fmoc-Lys(H)-OBn-trifluoroacetat **3.40** (1.37 g, 2.84 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (16 mL, 5 mL/mmol) wurden nacheinander DIPEA **2.88** (0.62 g, 4.82 mmol, 1.7 Äq.) und HATU **2.86** (1.29 g, 3.40 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und es wurde für 22 h bei Raumtemperatur

gerührt. Anschließend wurde mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt und mit H_2O (15 mL), einer ges. *aq.* NH_4Cl -Lösung (15 mL) und einer ges. *aq.* NaCl -Lösung (15 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit EtOAc (20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 50:1) konnte die gewünschte Verbindung **3.45** nicht erhalten werden.

Phenyl N²-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N⁶-(3-(3-azidopropoxy)propanoyl)-L-lysinat (3.46, JB-LK5/LK52)



Gemäß AAV 3.3 wurde der Aktivester **3.35** (0.40 g, 1.48 mmol, 1.0 Äq.), Fmoc-Lys(H)-OBn-trifluoroacetat **3.40** (0.81 g, 1.42 mmol, 1.0 Äq.), Et_3N (0.22 g, 2.22 mmol, 1.5 Äq.) und trockenes CH_2Cl_2 (30 mL, 21 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 50:1) wurde das Azid **3.46** (0.37 g, 0.61 mmol, 42%) als wachsartiger farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ = 1.31-1.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 1.47-1.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 1.67-1.74 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 1.78-1.89 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}$, $\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.40 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.75$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.19-3.22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.32 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.55$ Hz, 2H, $\text{N}_3\text{-CH}_2$), 3.49 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.91$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.64 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.78$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2$), 4.21 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.92$ Hz, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-O}$), 4.34-4.43 (m, 3H, $\text{CH-CH}_2\text{-O}$, CH-NH), 5.14-5.21 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C}_{\text{Ar}}$), 5.52 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.10$ Hz, 1H, NH-CH), 6.12 (s, 1H, NH-CH_2), 7.29-7.34 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.40 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.38$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.59-7.60 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.76 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.50$ Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm.

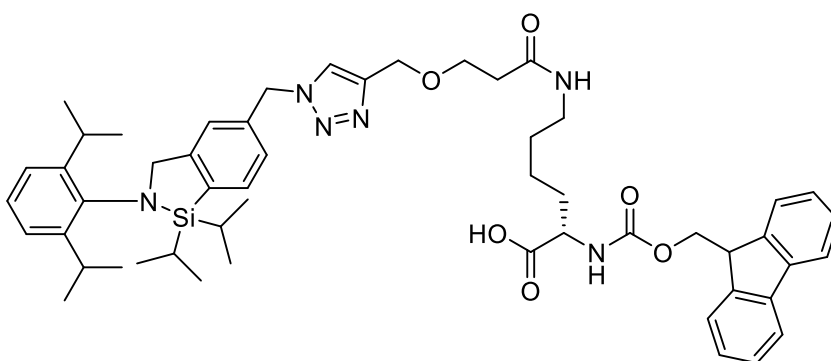
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (175 MHz, CDCl_3): δ = 22.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$), 28.9 ($\text{N}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 29.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 32.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}$), 37.1 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 38.9 (NH-CH_2), 47.1 ($\text{CH-CH}_2\text{-O}$), 48.5

(N₃-CH₂), 53.8 (CH-NH), 67.0 (O-CH₂-CH₂), 67.1 (CH-CH₂-O), 67.2 (O-CH₂-C_{Ar}), 67.8 (CH₂-CH₂-O), 120.0 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 143.7 (C_{Ar}), 143.9 (C_{Ar}), 156.1 (C_{Ar}), 171.4 (C=O), 172.3 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₄H₄₀N₅NaO₆⁺: 636.2793, gefunden 636.2801.

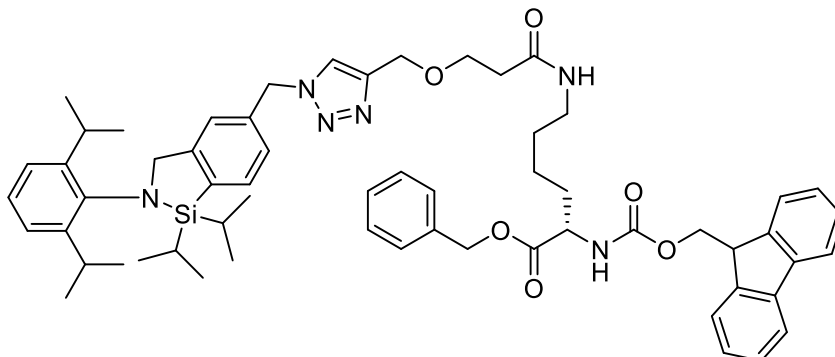
IR: $\tilde{\nu}$ = 3310, 2930, 2864, 2095, 1732, 1687, 1635, 1537, 1450, 1270, 1104, 1088, 757, 732, 695, 426, 419, 415, 409 cm⁻¹.

N²-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N⁶-(3-((1-((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)propanoyl)-L-lysin (3.47, JB-CL4)



Gemäß AAV 2.2 wurde das Alkin **3.43** (0.03 g, 0.07 mmol, 1.0 Äq.), das Azid **2.10** (0.07 g, 0.16 mmol, 2.5 Äq.), Cu(MeN)₄PF₆ (1.00 mg, 1.60 μmol, 2.5 mol%) und 2,6-Lutidin (7.00 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1 zu 1:1) konnte die gewünschte Verbindung **3.47** nicht erhalten werden.

Benzyl N²-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N⁶-(3-((1-((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)propanoyl)-L-lysinat (3.49, JB-CL7)



Gemäß AAV 2.2 wurde das Alkin **3.45** (0.05 g, 0.09 mmol, 1.0 Äq.), Das Azid **2.66** (0.07 g, 0.18 mmol, 2.0 Äq.), Cu(MeCN)₄PF₆ (2.00 mg, 0.01 mmol, 5 mol%), 2,6-Lutidin (0.01 g, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes MeCN (0.3 mL, 3 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1) wurde das Triazol **3.49** (0.06 g, 0.06 mmol, 71%) als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, ³J_{HH} = 7.40 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.00 (d, ³J_{HH} = 7.42 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.17 (2d, ³J_{HH} = 6.72 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.23-1.36 (m, 4H, CH₂, (CH₃)₃-CH-Si), 1.42-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.70-1.76 (m, 1H, CH₂), 1.83-1.88 (m, 1H, CH₂), 2.44 (t, ³J_{HH} = 5.40 Hz, 2H, CH₂-C=O), 3.18-3.25 (m, 4H, CH₂-NH, (CH₃)₃-CH-Si), 3.74 (t, ³J_{HH} = 5.14 Hz, CH₂-CH₂-C=O), 4.20 (t, ³J_{HH} = 6.96 Hz, 1H, CH-CH₂-O), 4.34-4.43 (m, 5H, CH-CH₂-O, CH-NH, CH₂-N-Si), 4.58 (d, ⁴J_{HH} = 2.78 Hz, 2H, C-CH₂-O-CH₂), 5.01-5.20 (m, 2H, C_{Ar}-CH₂-O), 5.51 (s, 2H, C_{Ar}-CH₂-N-N), 5.79 (d, ³J_{HH} = 8.04 Hz, 1H, CH-NH), 6.36 (t, ³J_{HH} = 5.04 Hz, 1H, CH₂-NH), 7.10-7.19 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.26-7.39 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.46 (s, 1H, CH-N-N), 7.58 (d, ³J_{HH} = 7.08 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.74 (d, ³J_{HH} = 7.54 Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.6 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.0 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.4 ((CH₃)₂-CH-Si), 22.5 (CH₂), 24.0 (CH₃-CH-Ar), 26.7 (CH₃-CH-Ar), 27.7 (CH₃-CH-Ar), 29.0 (CH₂), 31.9 (CH₂), 37.2 (CH₂-C=O), 38.9 (CH₂-NH), 47.3 (CH-CH₂-O), 54.1 (CH-NH), 54.4 (C_{Ar}-CH₂-N-N), 61.7 (CH₂-N-Si), 64.3 (C-CH₂-O-CH₂), 66.8 (CH₂-CH₂-C=O), 67.1 (CH-CH₂-O), 67.3 (C_{Ar}-CH₂-O-C=O), 120.0 (CH_{Ar}), 122.7 (CH-N-N), 122.8 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 141.5 (C_{Ar}),

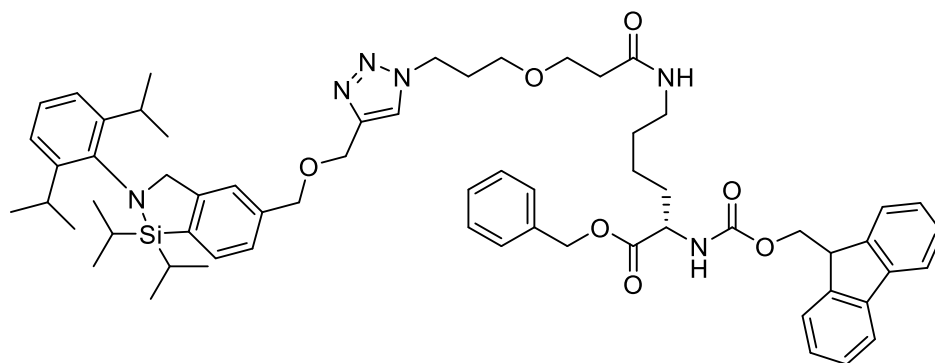
142.0 (C_{Ar}), 143.9 (C_{Ar}), 144.1 (C_{Ar}), 145.0 ($C-N=N$), 148.5 (C_{Ar}), 150.4 (C_{Ar}), 156.3 (C_{Ar}), 171.4 ($C=O$), 172.5 ($C=O$) ppm.

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (119 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.9$ (s, *Si*) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{60}H_{75}N_6O_6Si^+$: 1003.5512, gefunden 1003.5519.

IR: $\tilde{\nu} = 3288, 3063, 2957, 2864, 1717, 1650, 1537, 1451, 1439, 1383, 1362, 1324, 1269, 1250, 1206, 1175, 1101, 1085, 1048, 1001, 986, 935, 917, 880, 808, 759, 739, 696, 668, 621, 562, 540, 520, 475, 424, 401\text{ cm}^{-1}$.

Benzyl N²-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-N⁶-(3-(3-(4-(((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)propanoyl)-L-lysinat (3.49, JB-CL5)



Gemäß AAV 2.2 wurde das Azid **3.47** (0.15 g, 0.24 mmol, 1.0 Äq.), das Alkin **2.9** (0.22 g, 0.49 mmol, 2.0 Äq.), $Cu(MeCN)_4PF_6$ (2.00 mg, 0.01 mmol, 2.5 mol%), 2,6-Lutidin (0.03 g, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes MeCN (0.70 mL, 3 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, $CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1) wurde das Triazol **3.49** (0.21 g, 0.20 mmol, 82%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{HH} = 7.44$ Hz, 6H, $(CH_3)_2-CH-Si$), 1.00 (d, $^3J_{HH} = 7.47$ Hz, 6H, $(CH_3)_2-CH-Si$), 1.18 (2d, $^3J_{HH} = 6.86$ Hz, 12H, $CH_3-CH-Ar$), 1.26 (sept, $^3J_{HH} = 7.45$ Hz, 2H, $(CH_3)_3-CH-Si$), 1.31-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.54 (m, 2H, CH_2), 1.68-1.73 (m, 1H, CH_2), 1.81-1.88 (m, 1H, CH_2), 2.07 (quin, $^3J_{HH} = 5.93$ Hz, 2H, CH_2-CH_2-N-N), 2.36 (t, $^3J_{HH} = 5.58$ Hz, 2H, $CH_2-C=O$), 3.19-3.32 (m, 2H, CH_2-NH), 3.27 (sept, $^3J_{HH} = 6.83$ Hz, 2H, $(CH_3)_3-CH-Si$), 3.35 (t, $^3J_{HH} = 5.55$ Hz, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-N-N$), 3.63 (t, $^3J_{HH} = 5.48$ Hz, 2H, $CH_2-CH_2-C=O$), 4.21 (t, $^3J_{HH} = 6.88$ Hz, 1H, $CH-CH_2-O$), 4.34-4.43 (m, 7H, $CH-CH_2-O$,

CH_2 -N-N, CH_2 -N- C_{Ar} , CH-NH), 4.63 (s, 2H, C_{Ar} - CH_2 -O- CH_2), 4.72 (s, 2H, C_{Ar} - CH_2 -O- CH_2), 5.13-5.20 (m, 2H, CH_2 -O-C=O), 5.74 (d, $^3J_{HH} = 8.04$ Hz, 1H, CH-NH), 6.30 (t, 5.51 Hz, 1H, CH-NH), 7.11-7.12 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.16-7.18, (m, 1H, CH_{Ar}), 7.23 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.27-7.39 (m, 12H, CH_{Ar}), 7.60-7.64 (m, 4H, CH_{Ar} , CH-N-N), 7.75 (d, $^3J_{HH} = 7.38$ Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm.

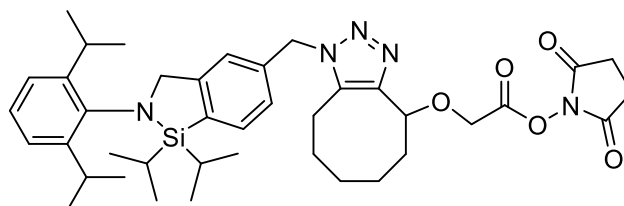
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.5$ ($(CH_3)_2$ -CH-Si), 17.9 ($(CH_3)_2$ -CH-Si), 18.3 ($(CH_3)_2$ -CH-Si), 22.4 (CH_2), 23.9 (CH_3 -CH-Ar), 26.5 (CH_3 -CH-Ar), 27.5 (CH_3 -CH-Ar), 28.9 (CH_2), 30.2 (CH_2 - CH_2 -N-N), 31.9 (CH_2), 37.0 (CH_2 -C=O), 38.8 (CH_2 -NH), 47.1 (CH_2 -N-N), 47.2 (CH- CH_2 -O), 53.9 (CH-NH), 61.8 (CH_2 -N-Si), 64.0 (C_{Ar} - CH_2 -O- CH_2), 66.7 (CH_2 - CH_2 - CH_2 -N-N), 67.0 (CH_2 - CH_2 -C=O), CH- CH_2 -O), 67.1 (CH_2 -O-C=O), 72.9 (C_{Ar} - CH_2 -O- CH_2), 120.0 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 123.9 (CH_{Ar}), 125.1 (CH-N-N), CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 132.7 (CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 138.3 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 143.7 (C_{Ar}), 143.9 (C_{Ar}), 145.2 (C_{Ar}), 148.4 (C_{Ar}), 149.6 (C_{Ar}), 171.2 (C=O), 172.3 (C=O) ppm.

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (119 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.9$ (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{63}H_{81}N_6O_7Si^+$: 1061.5931, gefunden 1061.5947.

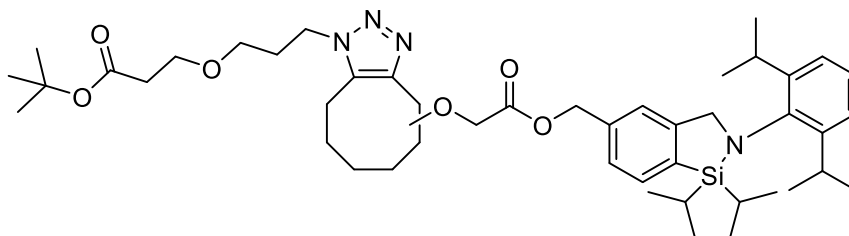
IR: $\tilde{\nu} = 2928, 2863, 1717, 1650, 1538, 1449, 1080, 1048, 758, 739, 696, 668, 415$ cm^{-1} .

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-2-((1-((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methyl)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-cycloocta[d][1,2,3]triazol-4-yl)oxy)acetat (3.50, JB-SP6)



Nach einer Vorschrift von VERSINSKAITE^[94] wurde der Aktivester **3.36** (0.07 g, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) und das Azid **2.10** (0.13 g, 0.30 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (3.7 mL, 15 mL/mmol) gelöst. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 3 d bei 45 °C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und dem Reinigen des Rückstands mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc, 1:1) konnte die gewünschte Verbindung **3.50** nicht erhalten werden.

***tert*-Butyl-3-(3-(4-(2-((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)-2-oxoethoxy)-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-cycloocta[d][1,2,3]triazol-1-yl)propoxy)propanoat (3.51, JB-SP8/SP82)**



Nach einer Vorschrift von VERSINSKAITE^[94] wurde der das Cyclooctin **2.16** (0.30 g, 0.52 mmol, 1.0 Äq.), das Azid **3.33** (0.47 g, 2.07 mmol, 4.0 Äq) und trockenes CH₂Cl₂ (2.5 mL, 5 mL/mmol) verwendet und die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei 45 °C gerührt. Nach dem entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, CH₂Cl₂ zu 70:1) um das Triazol **3.51** (0.05 g, 0.06 mmol, 12%) als gelbliches hochviskoses Öl zu erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, ³J_{HH} = 7.42 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.00 (d, ³J_{HH} = 7.45 Hz, 6H, (CH₃)₂-CH-Si), 1.17 (2d, ³J_{HH} = 6.96 Hz, 12H, CH₃-CH-Ar), 1.24-1.28 (m, 2H, (CH₃)₃-CH-Si), 1.44 (2s, 9H, (CH₃)₃-C), 1.59-1.71 (m, 5H, CH₂), 1.82-1.92 (m, 2H, CH₂), 2.10-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-N), 2.21-2.30 (m, 2H, CH₂), 2.44-2.49 (m, 2H, CH₂-CH₂-C=O), 2.64-2.70 (m, 1H, CH₂), 3.02-3.16 (m, 1H, CH₂), 3.26 (sept, ³J_{HH} = 6.83 Hz, 2H, (CH₃)₃-CH-Ar), 3.41-3.48 (m, 2H, CH₂-CH₂-N), 3.61-3.66 (m, 2H, CH₂-CH₂-C=O), 4.12 (s, 2H, O-CH₂-C=O), 4.28 (2t, ³J_{HH} = 7.09 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.39 (s, 2H, CH₂-N-Si), 4.95-4.98 (m, 1H, CH-O-CH₂-C=O), 5.18-5.21 (m, 2H, C_{Ar}-CH₂-O), 7.10-7.12 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.15-7.19 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.22 (s, 1H, CH_{Ar}-C-CH₂-N), 7.26-7.29 (m, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 7.64 (d, ³J_{HH} = 7.40 Hz, CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi) ppm.

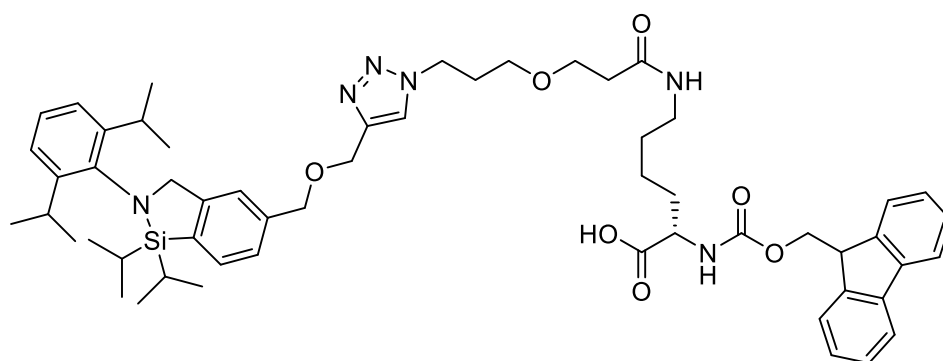
¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.6 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.0 ((CH₃)₂-CH-Si), 18.4 ((CH₃)₂-CH-Si), 20.1 (CH₂), 20.9 (CH₂), 24.0 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.6 ((CH₃)₂-CH-Ar), 27.0 (CH₂), 27.6 ((CH₃)₂-CH-Ar), 28.2 (CH₃)₃-C, 30.4 (CH₂-CH₂-N), 35.5 (CH₂), 36.3 (CH₂-CH₂-C=O), 44.6 (CH₂-CH₂-CH₂-N), 61.8 (CH₂-N-Si), 66.0 (O-CH₂-C=O), 66.6 (CH₂-CH₂-C=O), 66.7 (C_{Ar}-CH₂-O), 67.2 (CH₂-CH₂-N), 75.1 (CH-O-CH₂-C=O), 80.7 (CH₃)₃-C, 122.9 (CH_{Ar}-C-CH₂-N), 124.0 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 125.7 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 126.1 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 132.9 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-CSi), 134.4 (CSi), 135.4 (C_{Ar}-CH₂-O), 142.2 (C_{Ar}-N), 144.1 (C=C), 145.2 (C=C), 148.5 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₂), 149.8 (C-CH₂-N), 170.6 (C=O), 170.9 (C=O) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (2s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{NaO}_6\text{Si}^+$: 825.4957, gefunden 825.4959.

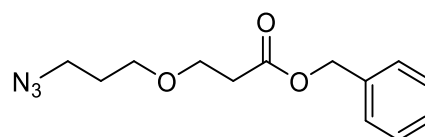
IR: $\tilde{\nu} = 2928, 2864, 1729, 1458, 1439, 1365, 1253, 1156, 1115, 881, 809, 762, 731, 669$.

N^2 -(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)- N^6 -(3-(3-(4-(((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)propanoyl)-L-lysin (3.52, JB-DB1)



Zu einer Lösung des Triazols **3.49** (0.08 g, 0.08 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (3.2 mL, 40 mL/mmol) wurde Pd/C (2.10 mg, 0.02 mmol, 0.25 Äq.) zugegeben. Durch die erhaltene Suspension wurde bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren Wasserstoff geleitet, bis ein vollständiger Reaktionsumsatz mittels DC-Kontrolle festgestellt wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch *Celite*[®] filtriert und mit MeOH nachgespült. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, konnte die gewünschte Verbindung **3.52** nicht erhalten werden.

Benzyl 3-(3-azidopropoxy)propanoat (3.54, JB-NR23)



Zu einer Lösung von 3-(3-Azidopropoxy)propansäure **3.34** (0.5 g, 2.89 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (29 mL, 10 mL/mmol) wurden nacheinander K_2CO_3 (0.47 g, 3.46 mmol, 1.2 Äq.) und Benzylbromid (0.59 g, 3.46 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt. H_2O (100 mL) und EtOAc

(100 mL) wurden zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1 zu 50:1) wurde Benzyl 3-(3-azidopropoxy)propanoat **3.54** (0.67 g, 2.56 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

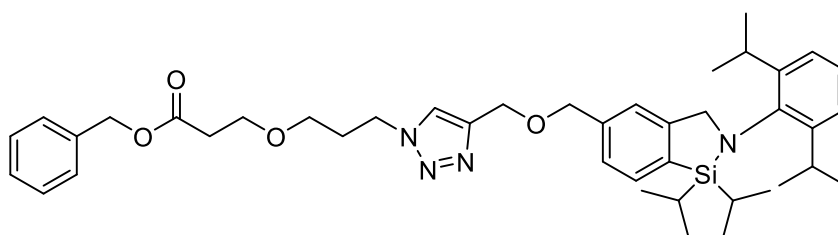
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.80 (q, ³J_{HH} = 6.12 Hz, 2H, CH₂-CH₂-N₃), 2.62 (t, ³J_{HH} = 6.25 Hz, 2H, CH₂-C=O), 3.31 (t, ³J_{HH} = 6.72 Hz, 2H, CH₂-N₃), 3.50 (t, ³J_{HH} = 5.97 Hz, 2H, N₃-CH₂-CH₂-CH₂), 3.71 (t, ³J_{HH} = 6.25 Hz, CH₂-CH₂-C=O), 5.15 (s, 2H, CH₂-C_{Ar}), 7.36-7.37 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 29.1 (CH₂-CH₂-N₃), 35.1 (CH₂-C=O), 48.3 (CH₂-N₃), 66.2 (C_{Ar}-CH₂-O), 66.6 (CH₂-CH₂-C=O), 67.6 (N₃-CH₂-CH₂-CH₂), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 171.4 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₁₇N₃NaO₃⁺: 286.1163, gefunden 286.1162.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2872, 2093, 1733, 1455, 1381, 1259, 1171, 1113, 1065, 736, 697, 403 cm⁻¹.

Benzyl-3-(3-(4-(((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)propanoat (3.55, JB-CL6/CL62/CL63)



Gemäß AAV 2.2 wurde Benzyl 3-(3-azidopropoxy)propanoat **3.54** (0.10 g, 0.58 mmol, 1.0 Äq.), Das Alkin **2.9** (0.52 g, 1.15 mmol, 2.0 Äq.), Cu(MeCN)₄PF₆ (5.00 mg, 0.01 mmol, 2.5 mol%), 2,6-Lutidin (0.06 g, 0.58 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes MeCN (1.5 mL, 3 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan/EtOAc, 10:1 zu 1:1) wurde das Triazol **3.55** (0.35 g, 0.49 mmol, 85%) als braunes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.47$, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.18 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.87$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$), 1.27 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.50$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Si}$), 2.11 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5.87$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.62 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.02$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.29 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.84$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 3.40 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.72$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.70 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.03$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 4.36 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.85$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.40 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-Si}$), 4.65 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$), 4.74 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C-N}$), 5.16 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$), 7.11-7.12 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.16-7.18 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.29-7.36 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.58 (s, 1H, CH-N-N), 7.64 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.45$ Hz, CH_{Ar}) ppm.

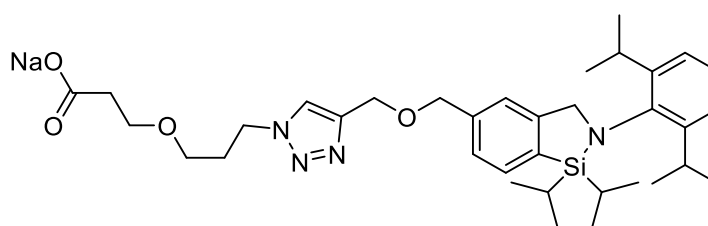
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.7$ ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 24.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 30.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 35.2 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 47.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 61.9 ($\text{CH}_2\text{-N-Si}$), 64.2 ($\text{O-CH}_2\text{-C-N}$), 66.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 66.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$), 67.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 72.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$), 122.5 (CH_{Ar}), 123.4 (CH-N-N), 124.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.7 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.9 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 138.6 (C_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 145.1 (C-N=N), 148.6 (C_{Ar}), 149.7 (C_{Ar}), 171.6 (C=O) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (79 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, *Si*) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}^+$: 711.4301, gefunden 711.4300.

IR: $\tilde{\nu} = 2956, 2863, 1734, 1438, 1382, 1324, 1252, 1174, 1080, 1046, 921, 878, 808, 758, 732, 696, 668, 562, 521, 473, 428, 420, 406$ cm^{-1} .

Natrium 3-(3-(4-(((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propoxy)propanoat (3.56, JB-DB5/DB5-2)



Zu einer Lösung des Benzylesters **3.55** (0.15 g, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (3 mL, 14 mL/mmol) wurde eine 1.5 M NaOH-Lösung (3 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung

wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1). Das Carboxylat **3.56** (0.08 g, 0.13 mmol, 58%) wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

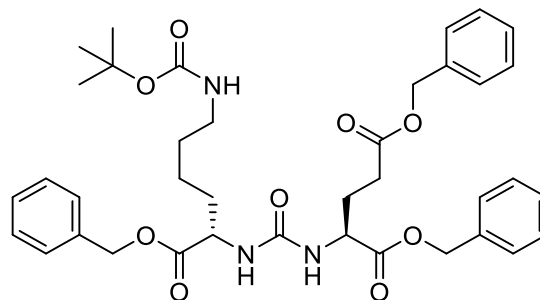
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.17 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.71$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$), 1.25 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 7.31$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Si}$), 2.11-2.17 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.57 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.94$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 3.27 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.79$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 3.41 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.67$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.65-3.68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 4.40 (s, $\text{CH}_2\text{-N-Si}$), 4.45 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.77$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.66 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$), 4.74 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$), 7.10-7.12 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.16-7.18 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.25 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 7.31 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.34$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 7.63-7.65 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$, CH-N-N) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 14.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 24.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 30.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 35.0 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$), 47.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 61.9 ($\text{CH}_2\text{-N-Si}$), 64.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$), 66.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 67.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 73.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$), 122.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-N}$), 123.2 (CH-N-N), 124.1 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 125.7 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 126.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 132.9 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 134.7 (CSi), 138.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O}$), 142.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N-Si}$), 144.8 (C-N=N), 148.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH-(CH}_3)_2$), 149.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 175.0 (C=O) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (119 MHz, CDCl_3): δ = 10.9 (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}]^-$ berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}^-$: 619.3685, gefunden 619.3660.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2864, 1726, 1461, 1439, 1325, 1083, 1060, 881, 808, 760, 432, 426, 419, 412 cm^{-1} .

Tribenzyl (10S,14S)-2,2-dimethyl-4,12-dioxo-3-oxa-5,11,13-triazahexadecane-10,14,16-tricarboxylat (3.59, JB-PeP1)


Gemäß einer Vorschrift von SCHIRRMACHER *et al.*^[112] wurde H-Glu(OBn)-OBn Hydrochlorid **3.58** (3.50 g, 9.62 mmol, 1.0 Äq.) und *p*-NPC **3.60** (2.04 g, 10.1 mmol, 1.05 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (34 mL, 3.5 mL/mmol) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und DIPEA (2.49 g, 19.2 mmol, 2.0 Äq.) tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt und nachfolgend über 2 h auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach erneuter Kühlung auf 0 °C wurde H-Lys(Boc)-OBn-hydrochlorid (4.16 g, 11.2 mmol, 1.2 Äq.) langsam und portionsweise zugegeben und im Anschluss erneut DIPEA (2.49 g, 19.2 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft. Nachdem die Reaktionsmischung über 2 h auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurde CH₂Cl₂ (100 mL) zugegeben und es wurde mit einer ges. aq. NaHCO₃-Lösung (50 mL), einer ges. aq. NH₄Cl-Lösung (50 mL) und einer ges. aq. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, CH₂Cl₂ zu 50:1), um das geschützte Dipeptid **3.59** (5.25 g, 7.61 mmol, 79%) als weißen Feststoff zu erhalten.

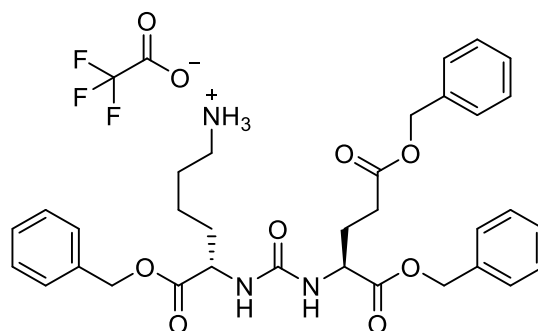
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.20-1.33 (m, 2H, CH₂), 1.36-1.41 (m, 12H, CH₂, (CH₃)₃-C), 1.60-1.66 (m, 1H, CH₂), 1.72-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.93-1.99 (m, 1H, CH₂), 2.15-2.21 (m, 1H, CH₂), 2.36-2.47 (m, 2H, CH₂), 2.98-3.03 (m, 2H, CH₂-NH), 4.50-4.51 (m, 1H, CH-NH-C=O), 4.56-4.59 (m, 1H, CH-NH-C=O), 4.78 (s, 1H, CH₂-NH), 5.07-5.18 (m, 6H, C_{Ar}-CH₂-O-C=O), 5.63 (s, 2H, CH-NH-C=O), 7.28-7.34 (m, 15H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 22.4 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.5 ((CH₃)₃-C), 29.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 32.5 (CH₂), 40.2 (CH₂-NH), 52.6 (CH-NH-C=O), 53.0 (CH-NH-C=O), 66.6 (C_{Ar}-CH₂-C=O), 67.1 (C_{Ar}-CH₂-O-C=O), 67.3 (C_{Ar}-CH₂-C=O), 79.2 ((CH₃)₃-C), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 156.3 (C=O), 157.2 (C_{Ar}), 172.9 (C=O), 173.1 (C=O), 173.4 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{38}H_{47}N_3NaO_9^+$: 712.3205, gefunden 712.3204.

IR: $\tilde{\nu} = 3339, 1748, 1727, 1678, 1637, 1558, 1537, 1454, 1378, 1367, 1292, 1274, 1208, 1169, 1135, 1114, 968, 942, 734, 696604, 576, 420, 412, 450 \text{ cm}^{-1}$.

(S)-6-(Benzyloxy)-5-(3-((S)-1,5-bis(benzyloxy)-1,5-dioxopentan-2-yl)ureido)-6-oxohexan-1-aminium 2,2,2-trifluoroacetat (3.59, JB-Pep2/Pep22)



Gemäß AAV 3.2 wurde das geschützte Dipeptid **3.58** (3.42 g, 4.96 mmol, 1.0 Äq.), TFA **3.19** (5.65 g, 49.6 mmol, 5.0 Äq.) und trockenes CH_2Cl_2 (12 mL, 3 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$, CH_2Cl_2 zu 20:1) wurde das Trifluoroacetat **3.59** (3.50 g, 4.96 mmol, quant.) als weißer Feststoff erhalten.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.30$ (m, 2H, CH_2), 1.50-1.57 (m, 3H, CH_2), 1.68-1.70 (m, 1H, CH_2), 1.88-1.94 (m, 1H, CH_2), 2.09-2.14 (m, 1H, CH_2), 2.32-2.42 (m, 2H, CH_2), 2.82 (bs, 2H, $CH_2-NH_3^+$), 4.40 (bs, 1H, $CH-NH-C=O$), 4.47 (bs, 1H, $CH-NH-C=O$), 5.02-5.11 (m, 6H, $C_{Ar}-CH_2-O-C=O$), 6.11 (bs, 1H, $CH-NH-C=O$), 6.22 (bs, 1H, $CH-NH-C=O$), 7.22-7.30 (m, 15H, CH_{Ar}), 7.81 (bs, 3H, NH_3^+) ppm.

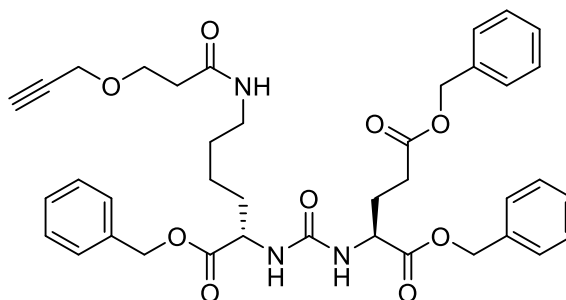
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.8$ (CH_2), 26.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 30.3 (CH_2), 31.4 (CH_2), 39.6 (CH_2), 52.6 ($CH-NH-C=O$), 52.9 ($CH-NH-C=O$), 66.6 ($C_{Ar}-CH_2-O-C=O$), 67.3 ($C_{Ar}-CH_2-O-C=O$), 67.5 ($C_{Ar}-CH_2-O-C=O$), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 157.9 ($C=O$), 162.3 (q, $^3J_{CF} = 35.7 \text{ Hz}$, CF_3), 173.1 ($C=O$), 173.4 ($C=O$), 173.7 ($C=O$) ppm.

^{19}F -NMR (564 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -75.6$ (s, CF_3) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[M]^+$ berechnet für $C_{33}H_{40}N_3O_7^+$: 590.2861, gefunden 590.2874.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2954, 1734, 1644, 1556, 1498, 1455, 1173, 1132, 835, 799, 735, 721, 695, 458, 442, 425 cm^{-1} .

**Tribenzyl-(3S,7S)-5,13-dioxo-16-oxa-4,6,12-triazanonadec-18-in-1,3,7-tricarboxylat
(3.61, JB-PK2/PK22)**



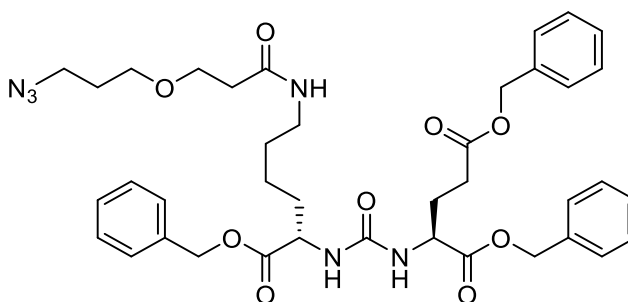
Gemäß AAV 3.3 wurde der Aktivester **3.24** (0.40 g, 1.77 mmol, 1.0 Äq.), das Trifluoroacetat **3.59** (1.12 g, 1.59 mmol, 0.9 Äq.), Et_3N (0.98 mL, 7.08 mmol, 4.0 Äq.) und trockenes CH_2Cl_2 (26 mL, 15 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1 zu 50:1) wurde das Alkin **3.61** (1.00 g, 1.43 mmol, 81%) als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.24-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.40-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.58-1.65 (m, 1H, CH_2), 1.74-1.81 (m, 1H, CH_2), 1.91-1.99 (m, 1H, CH_2), 2.15-2.21 (m, 1H, CH_2), 2.41-2.46 (m, 5H, CH_2 , $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$, $\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$), 3.06-3.12 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.22-3.30 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.71-3.79 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 4.11 (dt, $^4J_{\text{HH}} = 2.16$, 0.72 Hz, 2H, $\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$), 4.44 (bs, 1H, CH-NH-C=O), 4.54 (bs, 1H, CH-NH-C=O), 5.07-5.17 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$), 5.68-5.73 (m, 2H, CH-NH-C=O), 6.42 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.55$ Hz $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.28-7.33 (m, 15H, CH_{Ar}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 22.1 (CH_2), 27.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 36.8 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 38.5 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 52.5 (CH-NH-C=O), 52.7 (CH-NH-C=O), 58.3 ($\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$), 66.3 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 66.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$), 66.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$), 67.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$), 75.1 ($\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$), 79.4 ($\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2$), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 157.2 ($(\text{NH})_2\text{-C=O}$), 171.5 (C=O), 172.7 (C=O), 173.2 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_9^+$: 700.3234, gefunden: 700.3238.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3293, 1744, 1726, 1633, 1555, 1454, 1191, 1100, 737, 694, 596, 508, 474, 418 cm^{-1} .

Tribenzyl (3S,7S)-19-azido-5,13-dioxo-16-oxa-4,6,12-triazanonadecane-1,3,7-tricarboxylat (3.62, JB-PK1)


Gemäß AAV 3.3 wurde der Aktivester **3.35** (0.36 g, 1.34 mmol, 1.0 Äq.), das Trifluoroacetat **3.59** (0.85 g, 1.21 mmol, 0.9 Äq.), Et₃N (0.75 mL, 5.37 mmol, 4.0 Äq.) und trockenes CH₂Cl₂ (20 mL/ 15 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100:1 zu 50:1) wurde das Azid **3.62** (0.76 g, 1.02 mmol, 76%) als farbloser wachsartiger Feststoff erhalten.

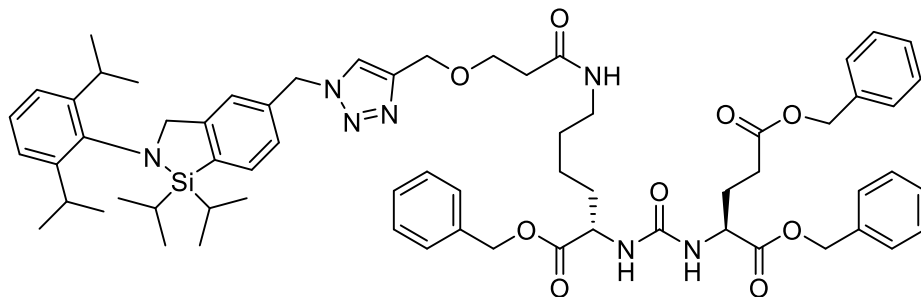
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.36 (m, 2H, CH₂), 1.41-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.59-1.67 (m, 1H, CH₂), 1.75-1.82 (m, 3H, CH₂, N₃-CH₂-CH₂), 1.92-2.00 (m, 1H, CH₂), 2.15-2.22 (m, 1H, CH₂), 2.37-2.49 (m, 4H, CH₂, O-CH₂-CH₂-C=O), 3.08-3.14 (m, 1H, CH₂-NH), 3.20-3.27 (m, 1H, CH₂-NH), 3.32 (t, ³J_{HH} = 6.62 Hz, 2H, N₃-CH₂), 3.49 (t, ³J_{HH} = 6.05 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-N₃), 3.64 (t, ³J_{HH} = 5.92 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-C=O), 4.43 (bs, 1H, CH-NH-C=O), 4.54 (bs, 1H, CH-NH-C=O), 5.08-5.17 (C_{Ar}-CH₂-O-C=O), 5.68 (bs, 2H, CH-NH-C=O), 6.35 (t, ³J_{HH} = 5.67 Hz, 1H, CH₂-NH), 7.29-7.35 (m, 15H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 22.1 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.9 (N₃-CH₂-CH₂), 30.4 (CH₂), 31.6 (CH₂), 36.9 (O-CH₂-CH₂-C=O), 38.5 (CH₂-NH), 48.5 (N₃-CH₂), 52.5 (CH-NH-C=O), 52.8 (CH-NH-C=O), 66.4 (C_{Ar}-CH₂-O-C=O), 66.9, (O-CH₂-CH₂-C=O, C_{Ar}-CH₂-O-C=O), 67.1 (C_{Ar}-CH₂-O-C=O), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 157.2 ((NH)₂-C=O), 171.8 (C=O), 172.7 (C=O), 173.0 (C=O), 173.1 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₃₉H₄₉N₆O₉⁺: 745.3561, gefunden 745.3577.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3334, 2094, 1747, 1725, 1634, 1556, 1497, 1454, 1377, 1357, 1255, 1207, 1192, 1170, 1114, 1026, 967, 946, 736, 695, 606, 577, 475, 440, 426, 407 cm⁻¹.

Tribenzyl (11S,15S)-1-(1-((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5,13-dioxo-2-oxa-6,12,14-triazaheptadecane-11,15,17-tricarboxylat (3.63, JB-CL8/CL82/CL83/CL84)



Gemäß AAV 2.2 wurde das Alkin **3.61** (0.16 g, 0.22 mmol, 1.0 Äq.), das Azid **2.10** (0.29 g, 0.67 mmol, 3.0 Äq.), $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (4.00 mg, 0.01 mmol, 5 mol%), 2,6-Lutidin (0.02 g, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes MeCN (2,2 mL, 10 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 20:1) wurde das Triazol **3.63** (0.09 g, 0.08 mmol, 34%) als farbloses hochviskoses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.45 Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.00 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.48 Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.16 (2d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.79 Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$), 1.24-1.29 (m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$, CH_2), 1.37-1.64 (m, 4H, CH_2), 1.78-2.08 (m, 2H, CH_2), 2.08-2.28 (m, 2H, CH_2), 2.36-2.50 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$, CH_2), 3.17-3.26 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 3.71-3.79 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 4.38 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N-Si}$), 4.48-4.76 (m, 4H, CH-NH , $\text{CH}_2\text{-C-N=N}$), 5.06-5.19 (m, 6H, $\text{O-CH}_2\text{-C}_{\text{Ar}}$), 5.50 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 6.10 (2d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.23 Hz, 2H, CH-NH), 6.55 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.70 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.11-7.20 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.27-7.33 (m, 15H, CH_{Ar}), 7.52 (s, 1H, HC=C-N), 7.65 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.46 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$) ppm.

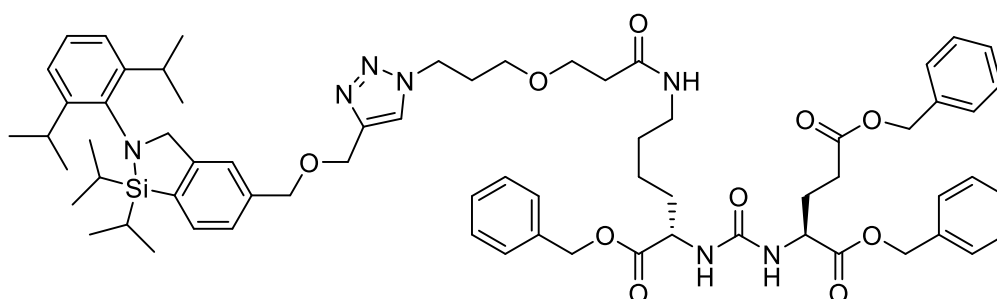
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 14.5 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 21.8 (CH_2), 23.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 27.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 27.8 (CH_2), 28.3 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.4 (CH_2), 36.9 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 38.4 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 52.7 (CH-NH), 52.8 (CH-NH), 54.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N-N}$), 61.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N-Si}$), 64.0 ($\text{CH}_2\text{-C-N=N}$), 66.4 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 66.8-67.1 ($\text{O-CH}_2\text{-C}_{\text{Ar}}$), 122.8 (CH_{Ar}), 123.1 (HC=C-N), 124.0 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.1-128.6 (CH_{Ar}), 133.4 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 135.0 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 144.8 (C_{Ar}), 148.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH-(CH}_3)_2$), 150.4 (C_{Ar}), 157.6 (C_{Ar}), 171.7 (C=O), 171.7 (C=O), 173.2 (C=O), 173.3 (C=O) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{65}\text{H}_{84}\text{N}_7\text{O}_9\text{Si}^+$: 1134.6100, gefunden: 1134.6134.

IR: $\tilde{\nu} = 3307, 2957, 2864, 1715, 1644, 1549, 1436, 1455, 1383, 1361, 1325, 1254, 1172, 1084, 1050, 986, 911, 880, 808, 731, 696, 669, 580, 519 \text{ cm}^{-1}$.

Tribenzyl (3S,7S)-19-(4-(((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5,13-dioxo-16-oxa-4,6,12-triazanonadecane-1,3,7-tricarboxylat (3.64, JB-CL9/CL92-F1)



Gemäß AAV 2.2 wurde das Azid **3.62** (0.22 g, 0.30 mmol, 1.0 Äq.), das Alkin **2.9** (0.40 g, 0.89 mmol, 3.0 Äq.), $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (5.00 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), 2,6-Lutidin (0.03 g, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes MeCN (5 mL, 17 mL/mmol) verwendet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 10:1) wurde das Triazol **3.65** (0.11 g, 0.10 mmol, 33%) als farbloses, hochviskoses Öl erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.46$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 1.16 (2d, $^3J_{\text{HH}} = 6.83$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-CH-Ar}$), 1.21-1.37 (m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$, CH_2), 1.41-1.50 (m, 2H, CH_2), 1.62-1.70 (m, 1H, CH_2), 1.76-1.83 (m, 1H, CH_2), 1.92-2.00 (m, 1H, CH_2), 2.07 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.15$ Hz, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.15-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.31-2.39 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 2.41-2.46 (m, 2H, CH_2), 3.09-3.30 (m, 4H, $(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.36 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.65$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.58-3.63 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 4.39 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N-Si}$), 4.41 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.70$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 4.44-4.47 (m, 1H, CH-NH), 4.52-4.56 (m, 1H, CH-NH), 4.63 (s, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$), 4.72 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-C=CH}$), 5.07-5.16 (m, 6H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$), 5.86 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 1H, CH-NH), 5.97 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.80$ Hz, 1H, CH-NH), 6.46 (t, 5.75 Hz, 1H

$\text{CH}_2\text{-NH}$), 7.10-7.12 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.16-7.19 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.23 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.27-7.32 (m, 15H, CH_{Ar}), 7.61 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}-\text{N}$), 7.64 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$) ppm.

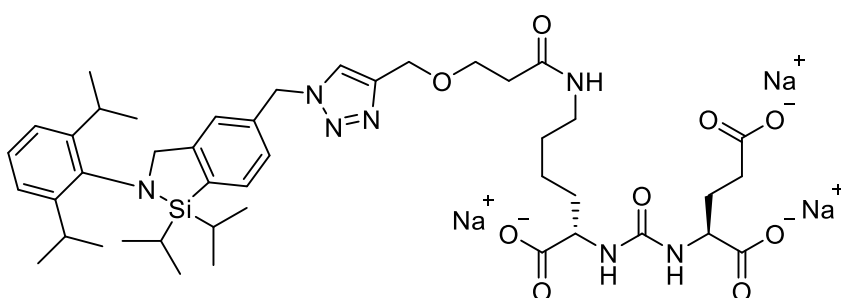
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.6$ ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 18.4 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Si}$), 22.1 (CH_2), 24.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 26.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 27.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{-CH-Ar}$), 28.0 (CH_2), 28.7 (CH_2), 30.3 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 30.5 (CH_2), 31.5 (CH_2), 37.0 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 38.4 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 47.4 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 52.6 (CH-NH), 53.0 (CH-NH), 61.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-N-Si}$), 64.0 ($\text{O-C}_n\text{H}_2\text{-C=CH}$), 66.5-67.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-C=O}$), 73.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2$), 122.5 (CH_{Ar}), 123.2 ($\text{HC}=\text{C}-\text{N}$), 124.0 (CH_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 128.2-128.4 (CH_{Ar}), 132.8 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-CSi}$), 134.7 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 139.9 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 145.3 (C_{Ar}), 148.5 (C_{Ar}), 149.7 (C_{Ar}), 157.4 ($(\text{HN})_2\text{-C=O}$), 171.7 (C=O), 172.8 (C=O), 173.0 (C=O), 173.2 (C=O) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (119 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (s, *Si*) ppm.

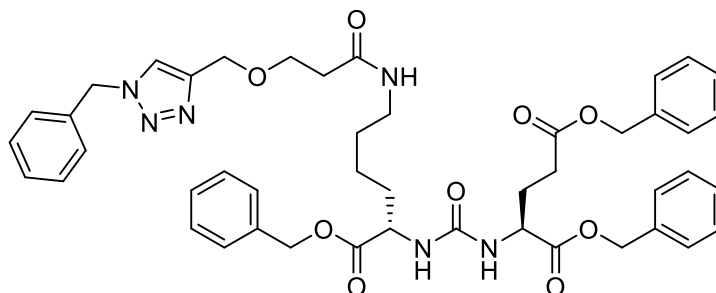
ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{68}\text{H}_{90}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{Si}^+$: 1192.6513, gefunden 1192.6489.

IR: $\tilde{\nu} = 3339, 2957, 2864, 1716, 1645, 1497, 1455, 1438, 1383, 1362, 1326, 1257, 1173, 1081, 1051, 1001, 908, 881, 809, 729, 696, 669, 593, 520, 474, 431, 414$ cm^{-1} .

Natrium (11S,15S)-1-(1-((2-(2,6-diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5,13-dioxo-2-oxa-6,12,14-triazaheptadecane-11,15,17-tricarboxylat (3.65, JB-DB9)



Das Triazol **3.63** (0.07 g, 0.06 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem MeOH (2 mL, 33 mL/mmol) gelöst. Eine 4 M NaOH-Lösung wurde zugegeben bis ein pH-Wert >10 erreicht war und es wurde für 30 min bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ($\text{SiO}_2\text{-C}_{18}$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 1:1). Die gewünscht Verbindung **3.65** konnte nicht erhalten werden.

Tribenzyl-(11S,15S)-1-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5,13-dioxo-2-oxa-6,12,14-triazaheptadecane-11,15,17-tricarboxylate (3.67, JB-CL11)


Gemäß AAV 2.2 wurde das Alikn **3.61** (0.40 g, 0.52 mmol, 1.0 Äq.), das Benzylazid **3.66** (0.23 g, 1.71 mmol, 3.0 Äq.), $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (5.00 mg, 0.01 mmol, 2.5 mol%) und 2,6-Lutidin (0.06 g, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes MeCN (1.7 mL, 3 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, CH_2Cl_2 zu 20:1) wurde das Triazol **3.67** (0.22 g, 0.26 mmol, 46%) als weißer Feststoff erhalten.

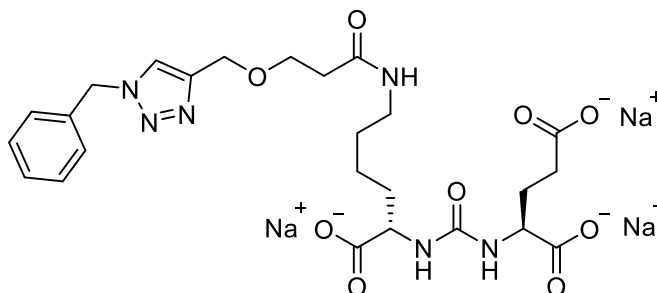
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 1.12-1.31 (m, 2H, CH_2), 1.36-1.38 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.63 (m, 1H, CH_2), 1.75-1.81 (m, 1H, CH_2), 1.91-1.97 (m, 1H, CH_2), 2.14-2.20 (m, 1H, CH_2), (m, 4H, CH_2 , O- CH_2 - CH_2 -C=O), 3.00-3.03 (m, 1H, CH_2 -NH), 3.28-3.31 (m, 1H, CH_2 -NH), 3.70-3.76 (m, 2H, O- CH_2 - CH_2 -C=O), 4.48-4.55 (m, 4H, CH-NH, O- CH_2 -C-N=N), 5.06-5.16 (m, 6H, O=C-O- CH_2 -Ar), 5.46 (s, 2H, Ar- CH_2 -N), 6.06-6.09 (m, 2H, CH-NH), 6.58 (s, 1H, CH_2 -NH), 7.23-7.34 (m, 20H, CH_{Ar} , HC=C-N) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 21.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 28.2 (CH_2), 30.3 (O CH_2 - CH_2 -C=O), 31.2 (CH_2), 36.7 (CH_2), 38.2 (CH_2), 52.4 (CH-NH), 52.8 (CH-NH), 54.2 (Ar- CH_2 -N), 63.7 (O- CH_2 -C=C), 66.2 (O- CH_2 -Ar), 66.6 (O- CH_2 -Ar), 66.7 (O- CH_2 -Ar), 66.9 (O- CH_2 - CH_2 -C=O), 127.9 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 157.3 ((NH) $_2$ -C=O), 152.5 (C=O), 173.0 (C=O), 173.1 (C=O) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_9^+$: 833.3869, gefunden 833.3888.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3342, 3291, 1747, 1726, 1633, 1552, 1496, 1454, 1377, 1357, 1257, 1209, 1194, 1157, 1136, 1115, 1078, 1046, 969, 945, 761, 736, 724, 695, 606, 575, 476, 452, 427, 412 cm^{-1} .

Natrium (11S,15S)-1-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5,13-dioxo-2-oxa-6,12,14-triazaheptadecane-11,15,17-tricarboxylat (3.68, JB-DB11/DB11-2)



Das Triazol **3.67** (0.10 g, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem 1:1 Gemisch aus H₂O und EtOH (2 m, 17 mL/mmol) gelöst. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 2 h bei 40 °C gerührt. Nachfolgend wurde mit Et₂O (3x10 mL) extrahiert. Aus der wässrigen Phase wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂-C₁₈, H₂O/MeOH, 1:1) um Verbindung **3.68** im Gemisch mit NaOH zu erhalten.

ESI-HMRS (m/z): [M+2H]⁻ berechnet für C₂₅H₃₃N₆O₉⁻: 561.2314, gefunden 561.2311.

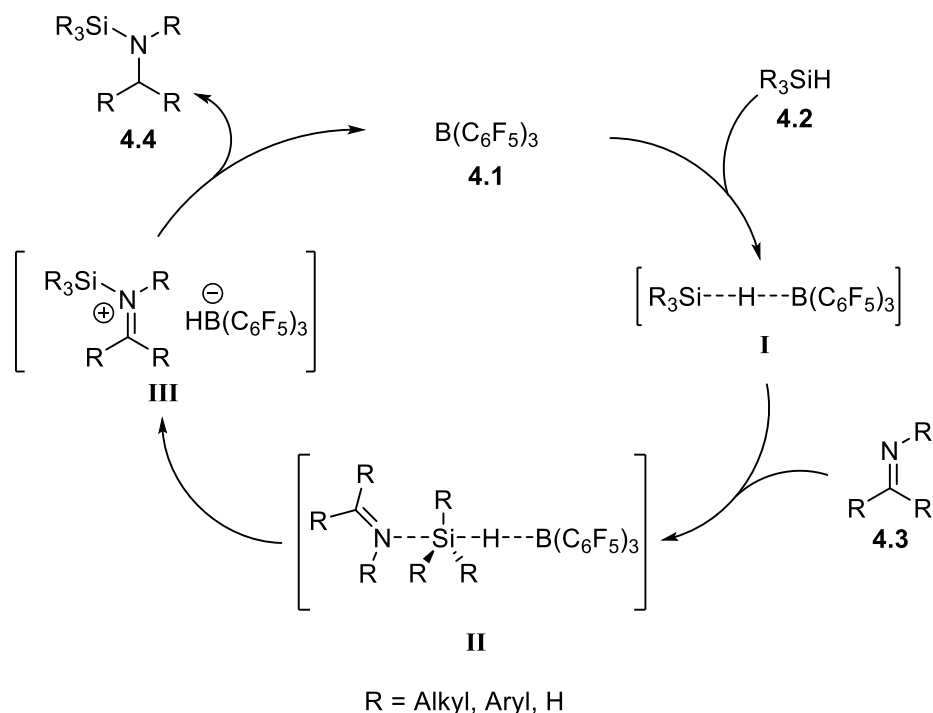
ESI-HMRS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₂₅H₃₂N₆Na₃O₉⁺: 629.1919, gefunden 629.1922.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3401, 1541, 1399, 428, 409 cm⁻¹.

Kapitel 4 – Versuche zur Darstellung sechsgliedriger
1,2-Azasilin-Verbindungen

4.1 Motivation und Zielsetzung

Die Entwicklung der *CycloSiFA*-Verbindungen basiert auf dem Aufbau des 1,2-Azasilol-Strukturmotivs mit Hilfe einer Lewis-Säure-katalysierten Hydrosilylierungsreaktion von Iminen, welche 2000 erstmalig von PIERS *et al.* beschrieben wurde (Schema 4.1).^[135]

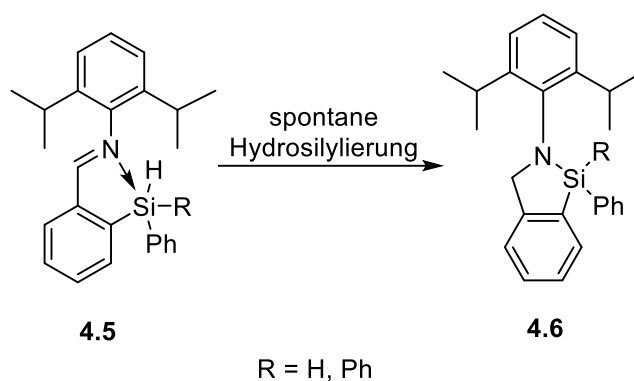


Schema 4.1: Mechanismus der $B(C_6F_5)_3$ katalysierten Hydrosilylierung von Iminen.^[135]

Nach Aktivierung der Si-H-Bindung durch $B(C_6F_5)_3$ (**I**) wird die Silyl-Gruppe auf das Lewis-basische Stickstoffatom des Imins übertragen (**II**) und ein Silyliminium Kation **III** wird als Intermediat erzeugt. Im Anschluss kommt es zu einer Hydrid-Übertragung auf das elektrophile C-Atom, wobei das Silan **4.4** entsteht und der Katalysator freigesetzt wird.

Eine katalysatorfreie Variante der Hydrosilylierung wurde 2014 von JAMBOR *et al.* vorgestellt. Die spontane Hydrosilylierung wurde durch intramolekulare N→Si Koordination der Imin-Gruppierung ausgelöst, was zur Synthese der ersten 1,2-Azasilol-Verbindungen führte (Schema 4.2).^[67] Diese Verbindungen können somit als erste *CycloSiFAs* betrachtet werden, wobei die Fluorierung der Si-N Bindung erst später, mit Blick auf die Anwendungsmöglichkeiten in der PET untersucht wurde.

^[135]J. M. Blackwell, E. R. Sonmor, T. Scoccitti, W. E. Piers, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3921-3923.



Schema 4.2: Erstmalige Synthese von 1,2-Azasilolen durch spontane Hydrosilylierung nach JAMBOR *et al.*^[67]

Bisher wurde, neben intermolekularen Hydrosilylierungen, ausschließlich die Bildung fünfgliedriger Azasilole berichtet. In diesem Kapitel sollte daher die bekannte Synthesestrategie für 1,2-Azasilole auch auf andere *CycloSiFA*-Derivate übertragen werden, die statt eines fünfgliedrigen 1,2-Azasilols ein sechsgliedriges 1,2-Azasilin als Strukturmotiv tragen. Eine mögliche Zielverbindung **4.7** ist in Abbildung 4.1 dargestellt.

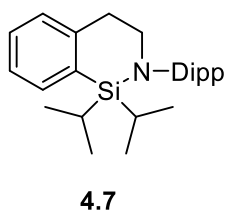


Abbildung 4.1: Strukturformel einer sechsgliedrigen 1,2-Azasilin-Verbindung **4.7** als Markierungsvorläufer.

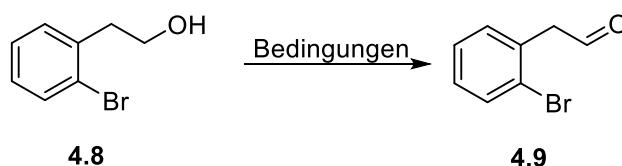
Aufgrund der veränderten Ringgröße wären für 1,2-Azasiline veränderte Eigenschaften denkbar. Beispielsweise könnte die Stabilität gegenüber Säuren oder hydrolytischen Bedingungen im Vergleich zu fünfgliedrigen Derivaten deutlich erhöht sein, sodass die Markierung von Biomolekülen erleichtert werden könnten. Auch die Anfälligkeit der Si-N-Bindung gegenüber verschiedenen Fluorid-Quellen könnte sich dadurch verändern. Ein Grund dafür könnte die veränderte Koordinationsgeometrie des Si-Atoms sein. Einkristall-Röntgenstrukturanalysen der 1,2-Azasilole zeigten, dass insbesondere der N-Si-C_{Ar}-Bindungswinkel mit 91.55(8)° stark von einer idealen tetraedrischen Geometrie abweicht.^[71] Durch Veränderung der Bindungswinkel am Si-Atom in 1,2-Azasilin-Verbindungen könnte sich dementsprechend deren Stabilität erhöhen.

4.2 Ergebnisse und Diskussion

Erweiterung der Alkylkette am Imin-Fragment

Im ersten Versuch zur Darstellung einer 1,2-Azasilin-Verbindung sollte die Ringgröße durch eine erweiterte Alkylkette am Imin-Fragment angepasst werden. Dazu musste zunächst ein entsprechendes Imin hergestellt werden. Da der 2,6-Diisopropylphenyl-Rest am Imin und Diisopropyl-Reste am Si-Atom bisher für die stabilsten 1,2-Azasolole sorgten, sollten diese auch für die Synthese des 1,2-Azasilins Verwendung finden. Da als Ausgangsverbindung kommerziell erwerbliches 2-(2-Bromphenyl)ethan-1-ol **4.8** diente, musste ähnlich zur Syntheseroute der 1,2-Azasilole (vgl. Kapitel 2, Schema 2.7) zunächst eine Oxidation der Alkohol-Funktionalität zum entsprechenden Aldehyd **4.9** erfolgen. Dazu wurde erneut ein Reaktionsscreening mit drei verschiedenen Oxidationsmethoden durchgeführt, welche bereits in Kapitel 2 beschrieben wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: Reaktionsscreening zur Oxidation des Alkohols **4.8** zum Aldehyd **4.9**.



Eintrag	Reaktion	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	TEMPO-Oxidation	TEMPO, PhI(OAc) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 21 h	-
2	IBX-Oxidation	IBX, DMSO, RT, 23.5 h	52
3	LEY-GRIFFITH-Oxidation	TPAP, NMO, CH ₂ Cl ₂ , RT, 21 h	Spuren

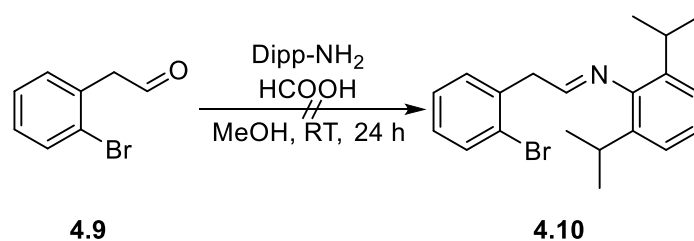
Auf Basis der bereits etablierten Syntheseroute, wurde im ersten Eintrag zunächst eine TEMPO-Oxidation durchgeführt. Entgegen den Erwartungen konnte hier jedoch nicht die Bildung des gewünschten Aldehyds beobachtet werden. Zwar wurde im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts das Signal eines Aldehyds nachgewiesen, dieser konnte jedoch nicht als das gewünschte Produkt identifiziert werden.

Mit der im zweiten Eintrag durchgeführten IBX-Oxidation konnte der gewünschte Aldehyd mit einer Ausbeute von 52% erhalten werden. Sie liegt damit im Ausbeutebereich, welche schon Oxidationsscreening zur Azasilolsynthese erhalten wurde.

Im dritten Eintrag wurde eine Oxidation unter LEY-GRIFFTH-Bedingungen durchgeführt. Hier konnten auch nach 21 h Reaktionszeit nur Spuren des Aldehyds im Rohprodukt beobachtet werden. Gleichzeitig wurden große Mengen der Ausgangsverbindung nachgewiesen.

Von den hier untersuchten Oxidationsmethoden konnte der gewünschte Aldehyd nur durch die IBX-Oxidation erhalten werden. Weitere Optimierungsversuche zur Verbesserung der Ausbeute wurden zunächst nicht durchgeführt, könnten aber bei einem Gelingen der Azasilinsynthese in Zukunft nachgeholt werden.

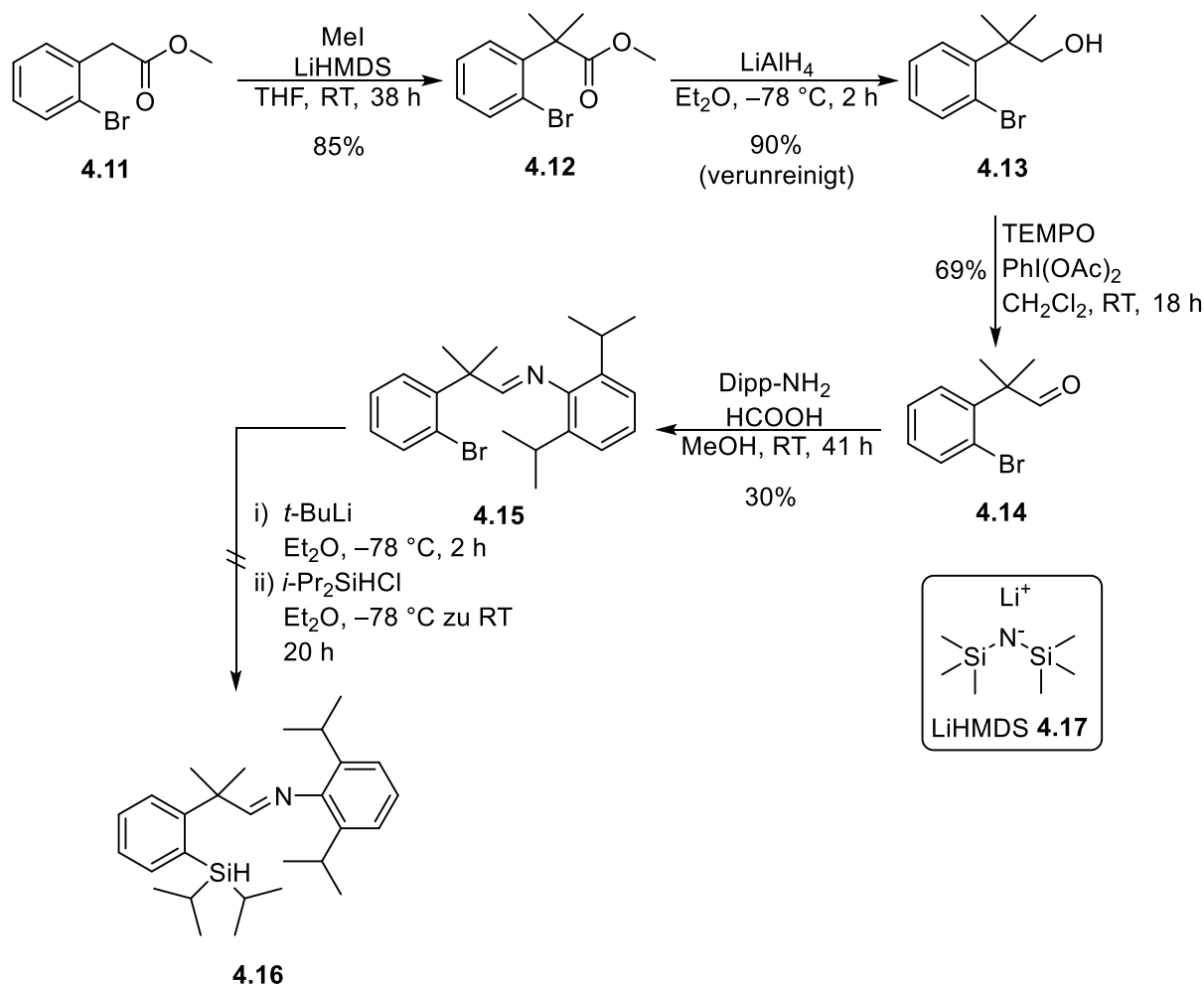
Für die anschließende Iminbildung wurden erneut die Bedingungen aus der Azasilolsynthese herangezogen (Schema 4.3).



Schema 4.3: Versuchte Kondensationsreaktion zur Synthese des Imins **4.10**.

Unter den bereits etablierten Bedingungen zur Iminsynthese konnte das gewünschte Imin **4.10** nicht erhalten werden. Bereits kurze Zeit nach Zugabe der Säure konnte der Ausfall eines Feststoffes beobachtet werden. Dieser wurde nach der Aufarbeitung NMR-spektroskopisch untersucht, zeigte jedoch ausschließlich Signale des 2,6-Diisopropylrestes. Es könnte sich hierbei also um ein entsprechendes Ammoniumsalz handeln, welches durch die Enolisierung von **4.9** durch das basische Dipp-Amin entstanden ist. Analysen des Rückstandes zeigten weiterhin keine Signale des Aldehyds mehr, was das Auftreten von Aldol-Produkten wahrscheinlich macht. Wiederholungsversuche dieser Reaktion mit anderen Reaktionsbedingungen durch Einsatz von Et₂O als Lösungsmittel und Zugabe von MgSO₄ um das entstehende Wasser aus dem Reaktionsgleichgewicht zu entfernen, führten zu keiner Verbesserung.

Um die Enolisierung zu vermeiden, sollte eine Methylierung durchgeführt werden, um die H-Atome durch CH₃-Gruppen zu ersetzen. Als Ausgangsverbindung diente daher der Methylester **4.11** der im Anschluss reduziert wurde, um die Syntheseroute unter den bekannten Bedingungen fortzuführen (Schema 4.4).



Schema 4.4: Synthese des zweifach methylierten Imins **4.15** und versuchte Darstellung des Silans **4.16**.

Die im ersten Schritt durchgeführte Methylierung unter der Verwendung von MeI und der nicht-nucleophilen Base LiHMDS konnte nach einer Reaktionszeit von 38 h eine Ausbeute von 85% erzielen. Im Anschluss folgte die Reduktion des Esters **4.12** mittels LiAlH₄ zum Alkohol **4.13** welcher nachfolgend erneut durch eine TEMPO-Oxidation zum Aldehyd **4.14** oxidiert wurde. Durch Verwendung eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) wäre es möglich, den Ester **4.12** direkt zum Aldehyd **4.14** zu reduzieren, wodurch ein Syntheseschritt gespart werden könnte.^[136] Da mit der gezeigten Syntheseroute allerdings das gewünschte 1,2-Azasilin nicht dargestellt werden konnte, wurden im Nachhinein keine weiteren Optimierungen durchgeführt. Die anschließende Kondensationsreaktion lieferte, wie erwartet das Imin **4.15**. Mit lediglich 30% fällt die Ausbeute des Reaktionsprodukts hier jedoch wesentlich geringer aus im Vergleich zur Synthese der Azasilole, bei denen quantitative Ausbeuten erzielt wurden.

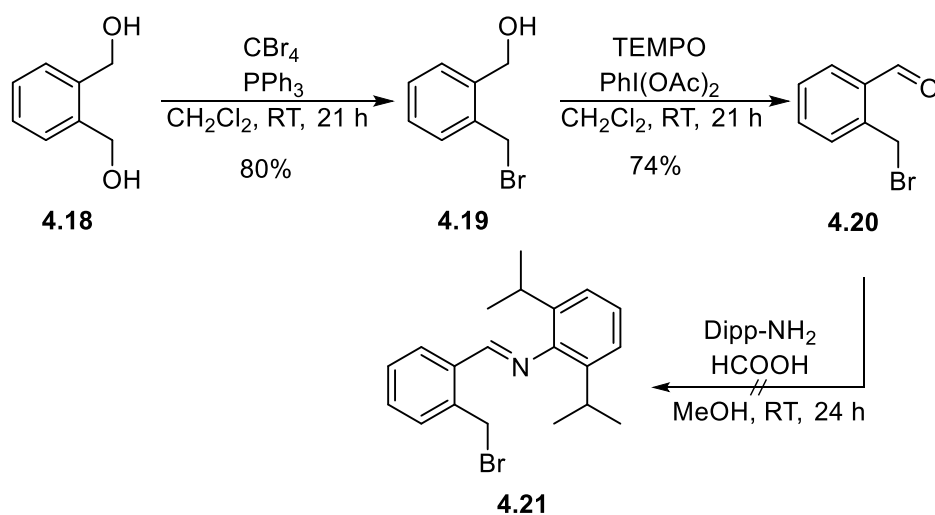
^[136] L. I. Zaharkin, I. M. Khorlina, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *14*, 619-620.

Die nachfolgende Lithiierung mit anschließender Substitution zum Silan **4.16** ergab unter den bekannten Reaktionsbedingungen nicht das gewünschte Reaktionsprodukt. In den ^{13}C -NMR-Spektren des Rohproduktes war das zweifach Methyl-substituierte C-Atom nicht mehr nachweisbar, was erneut das Auftreten einer unerwünschten Nebenreaktion denkbar machte. Auch ein Wechsel zu weniger reaktivem *n*-Buthyllithium änderte führte zu keiner Veränderung des Reaktionsprodukts.

Die hier erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass eine Ringerweiterung über die Alkylkette des Imin-Fragments zu diversen Nebenreaktionen während der Syntheseroute führt, sodass sich der Aufbau des Azasilin-Strukturelements als schwierig erweist. Im Folgenden wurde daher versucht, die Ringgröße über ein entsprechendes Alkylhalogenid zu erweitern.

Ringerweiterung über ein Alkylhalogenid

Als Ausgangsverbindung für diese Syntheseroute diente 1,2-Phenylendimethanol **4.18**, welches zunächst über eine APPEL-Halogenierung einfach bromiert werden sollte, um das entsprechende Alkylhalogenid **4.19** zu erhalten. Mit diesem sollte anschließend nach dem bekannten Syntheschema weitergearbeitet werden (Schema 4.5).



Schema 4.5: Versuchte 1,2-Azasilin Darstellung über ein Alkylhalogenid.

Durch die im ersten Schritt durchgeführte APPEL-Halogenierung konnte das Alkylhalogenid **4.19** mit einer Ausbeute von 80% erhalten werden. Neben dem gewünschten Produkt konnte auch die Bildung des zweifach bromierten Nebenprodukts in geringen Mengen beobachtet werden. Durch Verwendung stöchiometrischer Mengen CBr_4 wurde Verbindung **4.19** jedoch als Hauptprodukt erhalten. Die anschließende TEMPO-Oxidation lieferte das Benzaldehyd-

Derivat **4.20** mit einer Ausbeute von 74%. Bei der nachfolgenden Kondensationsreaktion traten jedoch ähnliche Probleme wie bei der Synthese von Verbindung **4.10** auf. Erneut konnte die Bildung eines weißen Niederschlags nach der Säurezugabe beobachtet werden. Gleichzeitig konnten auch nach 24 h Reaktionszeit noch Spuren des Aldehyds und des 2,6-Diisopropylanilins mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Der ausgefallene Feststoff wurde isoliert und NMR-spektroskopisch untersucht. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in Abbildung 4.2 dargestellt.

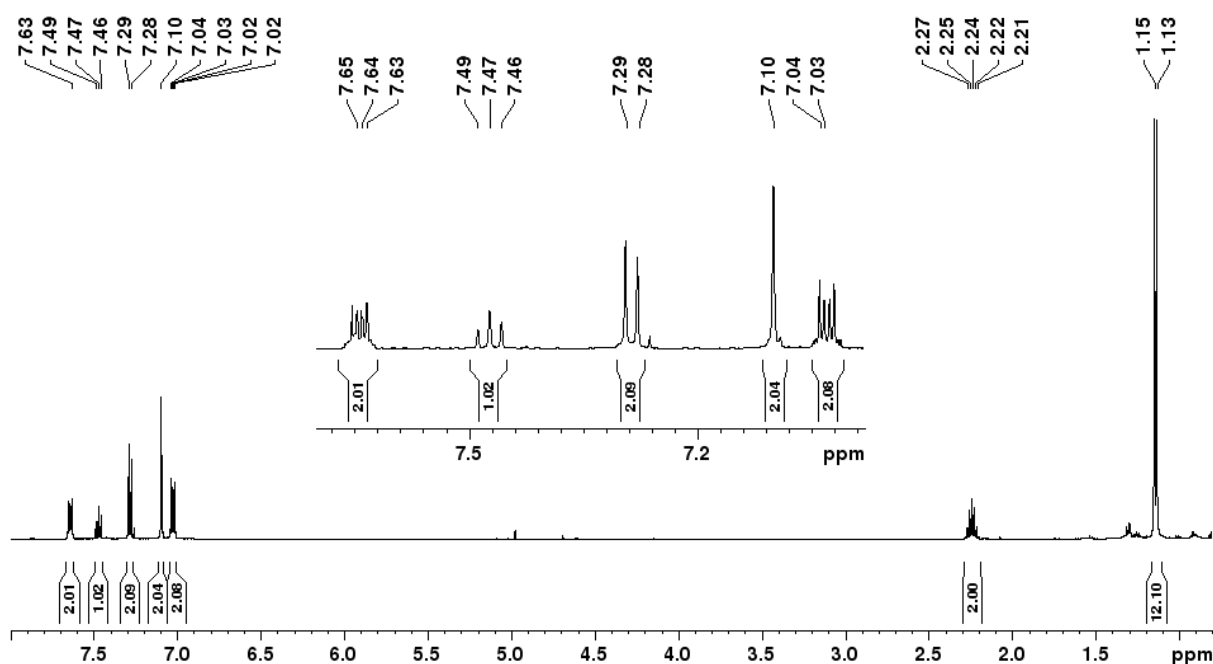
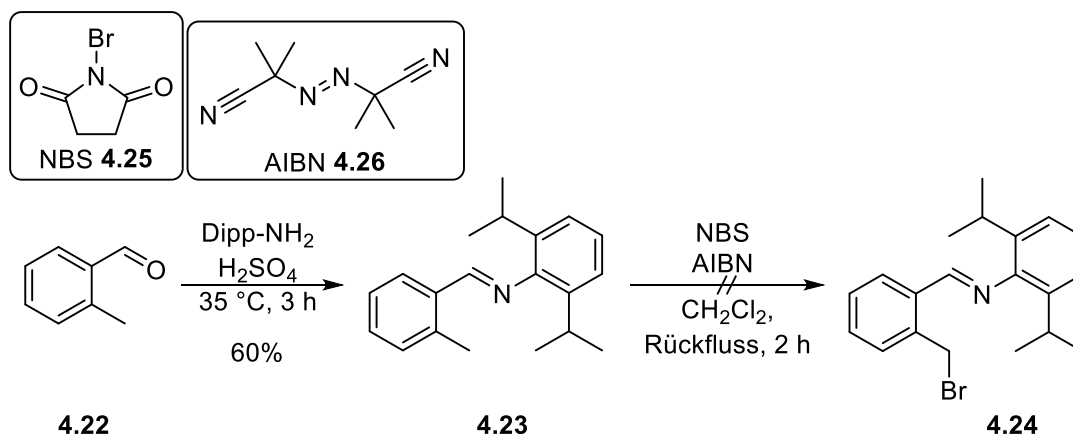


Abbildung 4.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des isolierten Feststoffs aus der versuchten Kondensationsreaktion zur Bildung des Imins **4.21**.

Bei Betrachtung des Spektrums fällt zunächst die Abwesenheit des Signals der Iminbindung auf, welches typischerweise für derartige Verbindungen im Bereich von 8.50-8.60 ppm erscheint. Gleichzeitig ist auch das Signal des Alkylhalogenids, welches beim Aldehyd **4.20** bei 4.95 ppm erscheint, nicht mehr zu sehen. Eine Bildung des gewünschten Produkts kann daher ausgeschlossen werden. Im Spektrum sind zusätzlich die Signale der Diisopropyl-Gruppen des Dipp-Rests bei 1.13-1.15 ppm und die entsprechenden aromatischen Signale der Ausgangsverbindung und des Dipp-Rests bei 7.28-7.79 ppm bzw. 7.46-7.49 ppm erkennbar. Mittels eines HSQC-NMR-Spektrums konnte ermittelt werden, dass das Singulett, welches bei 7.10 ppm erscheint, keiner CH-Gruppe zuzuordnen ist. Es könnte sich dabei also um das Signal eines Amins oder um eine sekundäre Ammonium-Gruppe handeln. Eine genauere Bestimmung der Strukturformel erfolgte nicht.

Da der Aufbau der Imin-Funktionalität in Anwesenheit des Alkylhalogenids zur Bildung eines ungewünschten Produktes geführt hat, sollte nachfolgend in einem zweiten Ansatz der Aufbau des Alkylhalogenids nach der Iminsynthese erfolgen. Dabei sollte durch eine WOHL-ZIEGLER-Reaktion ein zuvor synthetisiertes Toluol-Derivat **4.23** bromiert werden (Schema 4.5).



Schema 4.5: Versuchte alternative Synthese mittels WOHL-ZIGLER-Bromierung.

Ausgehend von *ortho*-Methylbenzaldehyd **4.22** wurde zunächst das Imin **4.32** synthetisiert. Da hier beide Ausgangsverbindungen Flüssigkeiten waren, konnte auf den Einsatz eines Lösungsmittels verzichtet werden. Weiterhin wurde als zugesetzte Säure H₂SO₄ gewählt, um das entstehende Reaktionswasser besser binden zu können. Under diesen Bedingungen konnte das gewünschte Imin nach einer Reaktionszeit von 3 h mit einer Ausbeute von 60% isoliert werden. Im nächsten Schritt wurde die WOHL-ZIGLER-Bromierung durchgeführt. Mit dieser radikalischen Reaktion lassen sich selektiv allylische oder benzyllische Positionen bromieren.^[137] Entgegen der Erwartungen konnte hier nicht die Bildung des gewünschten Alkylhalogenids **4.24** beobachtet werden. Beim Vergleich der Spektren der Ausgangsverbindung **4.23** und des Reaktionsprodukts wurde eine Bromierung an einer anderen Position beobachtet (Abbildung 4.3).

^[137] C. Djerassi, *Chem Rev.* **1948**, *43*, 271-317.

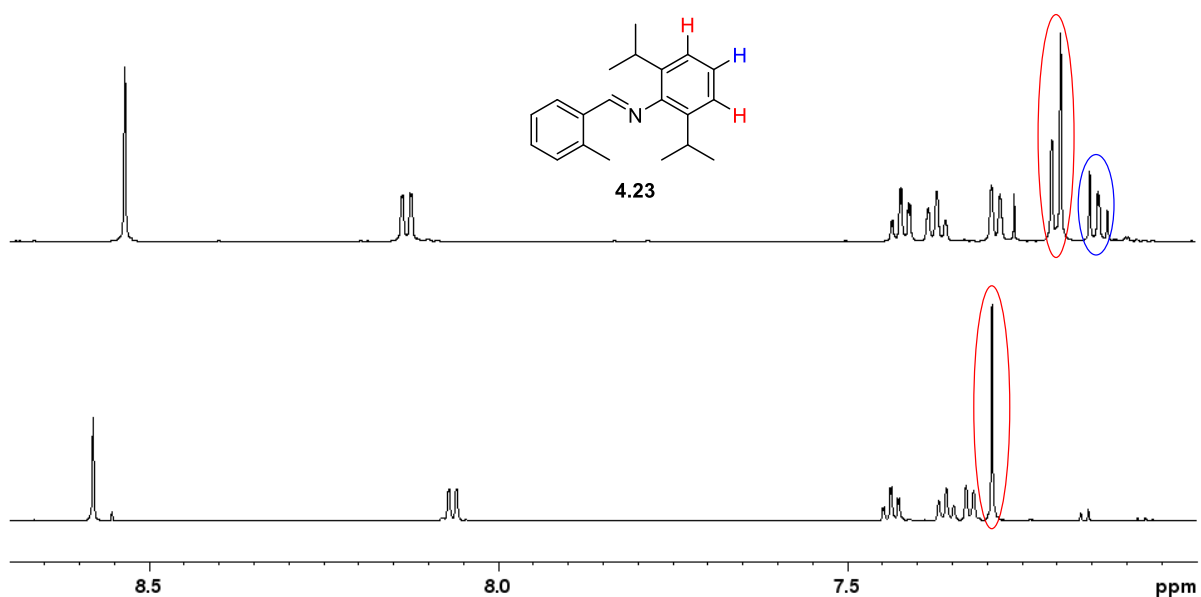


Abbildung 4.3: Vergleich von Ausschnitten aus den ^1H -NMR-Spektren von Verbindung **4.23** (oben) und des Reaktionsprodukts der Bromierung (unten).

Beim Vergleich der ^1H -NMR-Spektren zeigt sich ein Unterschied ausschließlich in den Signalen der aromatischen CH-Gruppen des Dipp-Restes. Auffällig ist die Abwesenheit des Signals des H-Atoms in *para*-Position zur Imin-Gruppe (blau markiert). Gleichzeitig erscheint das Signal der H-Atome in *meta*-Position nicht mehr als Dublett sondern als Singulett (rot markiert). Dementsprechend ist es denkbar, dass hier eine Bromierung an der *para*-Position des Dipp-Restes stattgefunden hat. Dies wäre über einen einen radikalischen Mechanismus, wie er bei der WOHL-ZIGLER-Bromierung stattfindet, nicht möglich. Es müsste daher eine elektrophile aromatische Substitution stattfinden. Dies könnte unter den hier gegebenen Bedingungen ebenfalls möglich sein. Da das Brom innerhalb des NBS **4.25** eine partiell positive Ladung trägt und leicht abgespalten werden kann, ist es möglich, dass es hier als Elektrophil reagiert. Elektrophile aromatische Bromierungen konnten bereits mit der Verwendung von NBS unter ähnlichen Bedingungen beobachtet werden.^[138] Auch die Substitution in *para*-Position ist aufgrund des stark aktivierenden Substituenteneffekts der Imin-Funktionalität plausibel. Eine Substitution in *ortho*-Position ist aufgrund der Diisopropyl-Gruppen nicht möglich.

^[138] H. Li, Y. Wu, J. Dai, Y. Song, R. Cheng, Y. Qiao, *Molecules* **2014**, *19*, 3401-3416.

Dass eine Bromierung durch die hier durchgeführte Reaktion stattgefunden hat, wird auch durch die HRMS-Analyse deutlich (Abbildung 4.4).

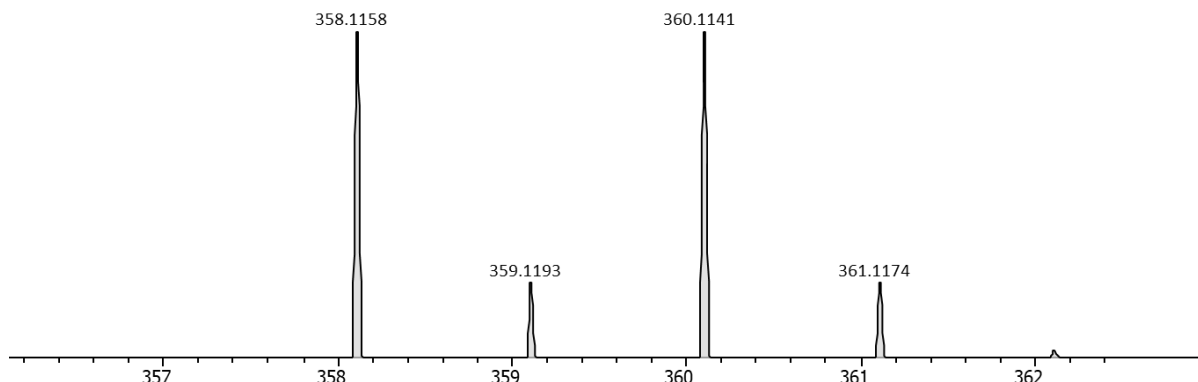
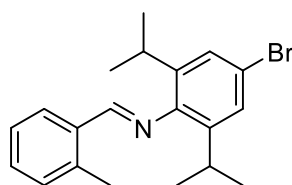


Abbildung 4.4: Gemessenes Massenspektrum inklusive Isotopenverteilung für den Molekülpeak $[M+H]^+$ des isolierten Reaktionsprodukts.

Aus der Verteilung der zwei intensivsten Peaks kann eindeutig die Präsenz eines Bromatoms abgeleitet werden, da dies mit einer natürlichen Häufigkeit von jeweils 50% als ^{79}Br und ^{81}Br vorliegt. Aus der Analyse der NMR-, und Massenspektren ergibt sich somit die in Abbildung 4.5 dargestellte Strukturformel für das entstandene Reaktionsprodukt.



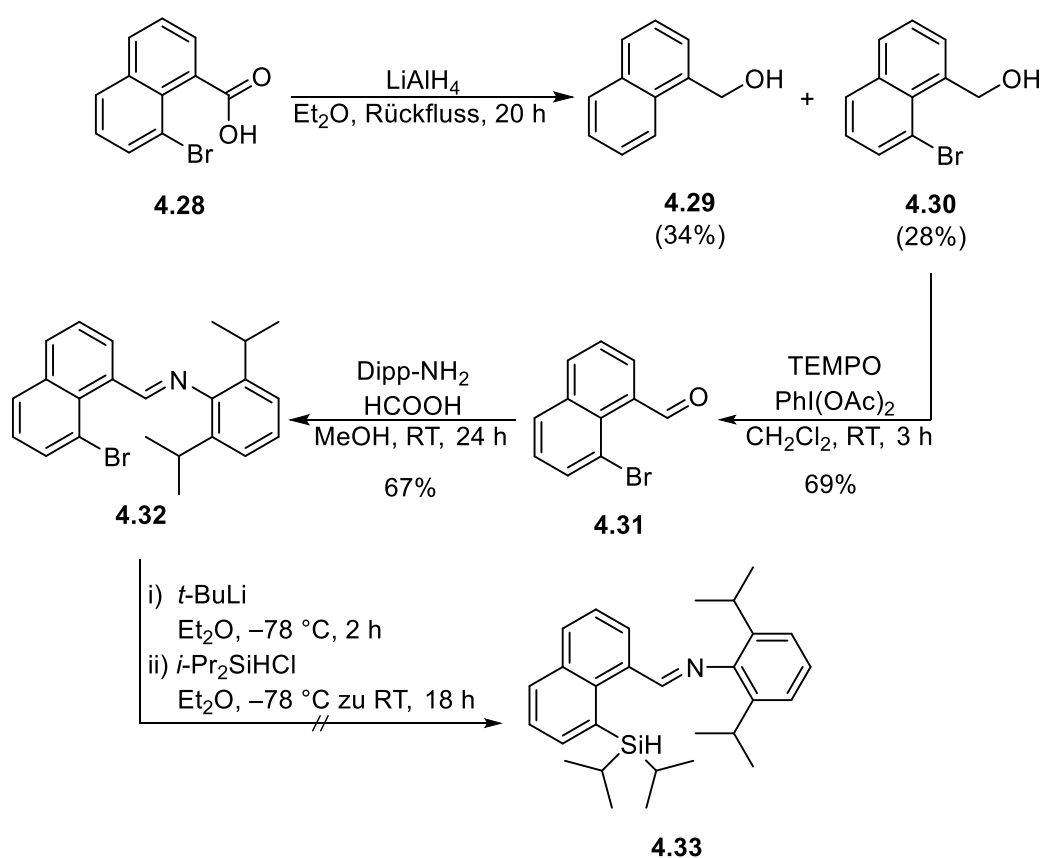
4.27

Abbildung 4.5: Wahrscheinlich entstandenes Bromierungsprodukt **4.27**.

Um auszuschließen, dass der verwendete Radikalstarter AIBN nicht mehr aktiv war, wurde die Reaktion mit dem alternativen Radikalstarter Dibenzoylperoxid (DBPO) wiederholt. Dabei wurde jedoch ein identisches Reaktionsprodukt erhalten. Als weitere Alternative könnte die radikalische Bromierung der Seitenkette auch mit elementarem Brom durchgeführt werden. Diese gilt allerdings als schwierig zu kontrollieren und könnte auch zur Bildung weiterer Nebenprodukte und Regioisomere führen. Aus diesem Grund wurde hier darauf verzichtet.

Ringerweiterung über ein Naphthalin-Derivat

Nachdem die Synthese der 1,2-Azasilin-Verbindung bisher weder über eine verlängerte Seitenkette des Imnin-Fragments noch über ein Alkylhalogenid gelang, sollte in einem letzten Ansatz eine Ausgangsverbindung gewählt werden, bei dem die chemische Umgebung der Seitenketten möglichst ähnlich im Vergleich zu den Azasilol-Verbindungen ist. Durch die Verwendung eines Bicyclus wie beispielsweise einem Naphthalin-Derivat liegt das zusätzliche C-Atom innerhalb eines aromatischen Systems. Dadurch ist es weniger reaktiv, was das Auftreten von Nebenreaktionen verhindern sollte. Schema 4.6 zeigt die durchgeführte Syntheseroute.



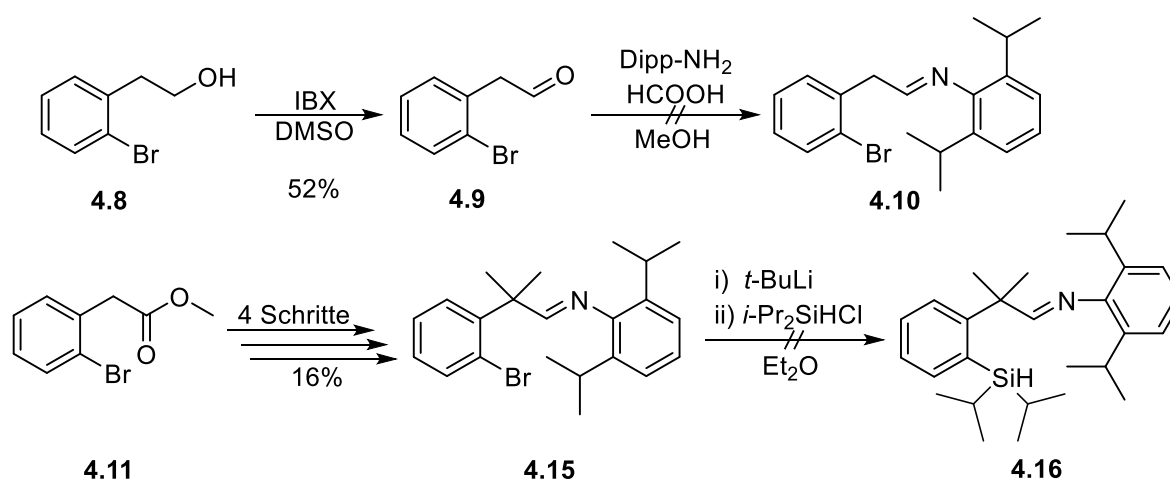
Schema 4.6: Versuchte Darstellung eines 1,2-Azasilins aus einem Naphthalin-Derivat.

Die Synthese startete ausgehend von 8-Brom-1-naphthol 4.28. Diese wurde im ersten Reaktionsschritt mit LiAlH_4 zum entsprechenden Alkohol reduziert.

Ursprünglich sollte die Reduktion hier in Anlehnung an die Azazilol-Synthese mit NaBH₄ und BF₃·OEt₂ durchgeführt werden. Dabei konnte allerdings keine Produktbildung beobachtet werden, sodass ein alternatives Reduktionsmittel verwendet werden musste. Neben dem gewünschten Alkohol **4.30** kam es durch den Wechsel des Reduktionsmittels zu LiAlH₄ auch zur Reduktion des Bromids, was zur Bildung des Nebenprodukts **4.29** führte. Aus diesem Grund wurde die gewünschte Verbindung **4.30** lediglich mit einer Ausbeute von 28% isoliert. Die anschließende Oxidation erfolgte nach den bekannten Bedingungen der TEMPO-Oxidation und lieferte den Aldehyd **4.31** mit einer Ausbeute von 69%. Auch die Kondensation zum Imin **4.32** gelang mit einer Ausbeute von 67% unter den bereits etablierten Reaktionsbedingungen. Bei der nachfolgenden Substitutionsreaktion zum Silan **4.33** konnte das Produkt unter der Verwendung von *t*-Butyllithium nicht erhalten werden. Auch ein Wechsel der Base zu *n*-Butyllithium führt zu gleichen Reaktionsprodukten. Möglicherweise könnte eine erfolgreiche Synthese des Silans **4.33** durch einen Wechsel der Substituenten an der Imin-oder Silan-Funktionalität gelingen. Dies könnte aber gleichzeitig auch die Stabilität des finalen 1,2-Azasilins negativ beeinflussen.

4.3 Zusammenfassung und Ausblick

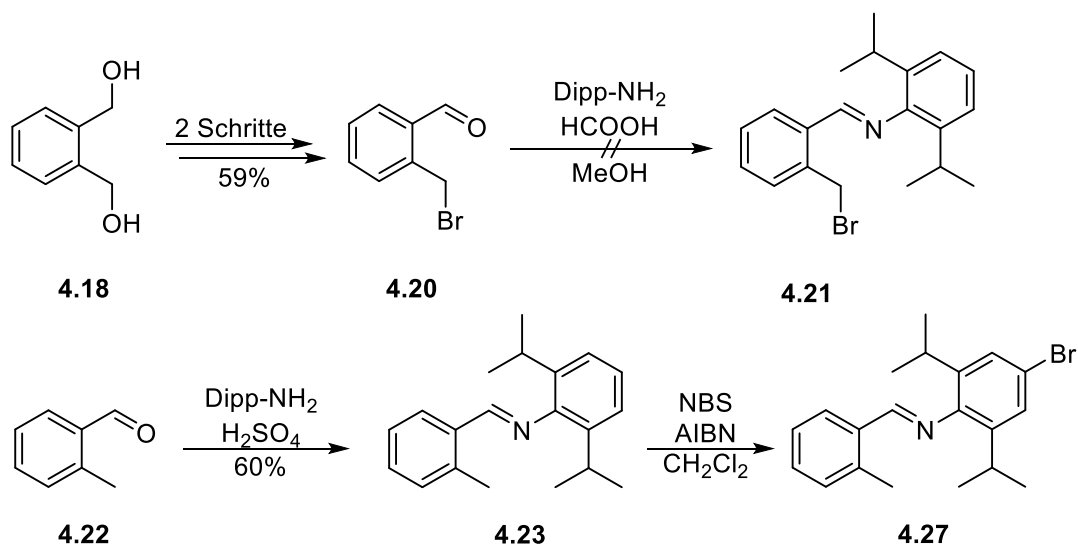
Im dritten Projekt dieser Dissertation sollte auf Basis der in Kapitel 2 gezeigten *CycloSiFA*-Syntheseroute eine sechsgliedrige 1,2-Azasilin-Verbindung synthetisiert werden. Die verwendeten Reaktionen zum Aufbau des Cyclus sollten dabei gleichbleiben, stattdessen sollte durch Variation der Ausgangsverbindung eine Ringerweiterung erzielt werden. Zunächst wurde versucht, durch die Verlängerung der Alkylkette am Imin-Fragment den Sechsring aufzubauen (Schema 4.7).



Schema 4.7: Versuchte Azasilinsynthesen durch verlängerte Alkylkette am Iminfragment.

Im ersten Ansatz wurde versucht eine Ausgangsverbindung mit einer zusätzlichen Methylengruppe unter den bekannten Bedingungen umzusetzen. Die Synthese scheiterte hier bereits beim Umsatz des Aldehyds **4.9** zum Imin **4.10**. Durch vorherige Methylierung der zusätzlichen CH_2 -Gruppe gelang in einem zweiten Ansatz die Synthese des Imins **4.15**. Die nachfolgende Substituion zum Silan **4.16** scheiterte jedoch erneut unter den gegebenen Bedingungen. auch die Verwendung anderer, weniger reaktiver Lithiumbasen führte zu keiner Veränderung der Ergebnisse.

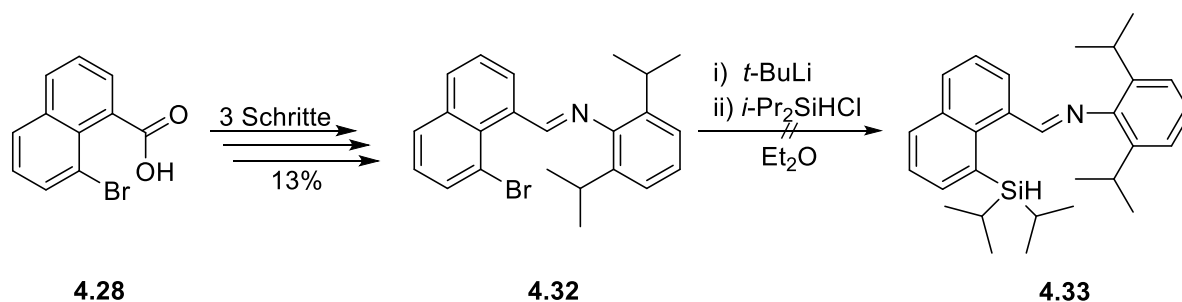
In weiteren Ansätzen wurde daraufhin versucht, die Ringgröße über ein Alkylhalogenid zu verändern (Schema 4.8).



Schema 4.8: Versuchte Azasilinsynthese über Alkylhalogenide.

Der erste Versuch bestand aus der Synthese des Aldehyds **4.20** in zwei Schritten aus dem Diol **4.18**. Eine Umsetzung des Aldehyds **4.20** mit 2,6-Diisopropylamin zum Imin **4.21** gelang auch hier nicht. Es kam, ähnlich wie bei der Umsetzung von Verbindung **4.9** zur Bildung eines weißen Niederschlags, bei dem es sich vermutlich um ein primäres Amin oder ein sekundäres Ammoniumsalz handeln könnte. Eine vollständige Strukturaufklärung gelang jedoch nicht. In einem zweiten Versuch wurde zunächst das Imin **4.23** aus dem Benzaldehyd **4.22** synthetisiert. Anschließend wurde unter den Bedingungen einer WOHL-ZIEGLER-Reaktion nicht das gewünschte radikalische Bromierungsprodukt erhalten. Stattdessen kam es hier vermutlich zu einer elektrophilen aromatischen Substitution, sodass Verbindung **4.27** entstand. Möglicherweise könnte ein erneuter Umsatz der Verbindung unter den gleichen Bedingungen zu einer Bromierung der gewünschten Position führen. Eine dibromierte Ausgangsverbindung könnte allerdings in der folgenden Substitutionsreaktion unselektiv reagieren und ein Gemisch verschiedener Silane ergeben.

Um Nebenreaktionen zu minimieren, sollten in einem letzten Ansatz beide Seitenketten des Aromaten eine ähnliche chemische Umgebung aufweisen wie bei 1,2-Azasilolen. Dies wurde durch die Wahl einer bicyclischen Ausgangsverbindung **4.28** erreicht. (Schema 4.9).



Schema 4.9: Versuchte Azasilinsynthese über ein Naphtalin-Derivat.

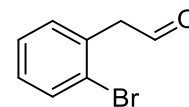
Als Ausgangsverbindung diente 8-Brom-1-naphtolsäure **4.28**, welche in 3 Schritten zum Imin **4.32** umgewandelt werden konnte. Auch hier gelang jedoch die nachfolgende Darstellung des Silans **4.33** nicht.

Die in diesem Kapitel versuchte Darstellung einer sechsgliedrigen *CycloSiFA*-Verbindung war über die bekannte Syntheseroute für fünfgliedrige *CycloSiFA*-Verbindungen nicht erfolgreich. Es wurden fünf Ausgangsverbindungen für verschiedene Möglichkeiten zur Ringerweiterung untersucht. Um in Zukunft dennoch erfolgreich 1,2-Azasilinverbindungen darstellen zu können, könnten wie bereits erwähnt die Substituenten am Silan bzw. am Imin variiert werden.

4.4 Experimenteller Teil

Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

2-(2-Bromphenyl)acetaldehyd (4.9, JB-ASI1-2/ASI1-22/ASI1-23)



Zu einer Lösung von IBX (9.70 g, 34.8 mmol, 1.4 Äq.) in trockenem DMSO (120 mL, 5 mL/mmol) wurde 2-(2-Bromphenyl)ethan-1-ol **4.8** (5.00 g, 24.9 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 24.5 h bei Raumtemperatur gerührt. H₂O (50 mL) wurde zugegeben und der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit EtOAc (3x50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. aq. NaHCO₃-Lösung (50 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc, 30:1) um den Aldehyd **4.9** (2.57 g, 12.9 mmol, 52%) als gelbes Öl zu erhalten.

(JB-ASI1)

Gemäß AAV 2.3 wurde 2-(2-Bromphenyl)ethan-1-ol **4.8** (1.00 g, 4.97 mmol, 1.0 Äq.), TEMPO **2.24** (0.16 g, 0.99 mmol, 0.2 Äq.), PhI(OAc)₂ (3.20 g, 9.94 mmol, 2.0 Äq.) und CH₂Cl₂ (33 mL, 6.6 mL/mmol) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung konnte der Aldehyd **4.9** nicht erhalten werden.

(JB-ASI1-4)

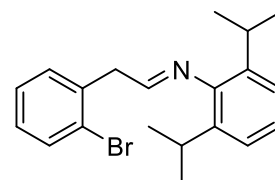
Zu einer Lösung von 2-(2-Bromphenyl)ethan-1-ol **4.8** (0.30 g, 1.49 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (19 mL, 13 mL/mmol) wurden TPAP (0.03 g, 0.07 mmol, 5 mol%) und NMO **2.50** (0.26 g, 2.24 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung über einen Alox Plug filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Aldehyd **4.9** konnte nur in Spuren erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.88 (d, ³J_{HH} = 1.68 Hz, 2H, CH₂), 7.19 (dt, ³J_{HH} = 7.76 Hz, ⁴J_{HH} = 1.77 Hz, 1H, CH-CH-C-Br), 7.25 (dd, ³J_{HH} = 7.60 Hz, ⁴J_{HH} = 1.71 Hz, 1H, CH-C-CH₂), 7.32 (dt, ³J_{HH} = 7.45 Hz, ⁴J_{HH} = 1.10 Hz, 1H, CH-CH-C-CH₂), 7.63 (dd, ³J_{HH} = 8.00 Hz, ⁴J_{HH} = 1.01 Hz, 1H, CH-CH-C-Br), 9.77 (t, ³J_{HH} = 1.73 Hz, 1H, CH=O) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 50.5$ (CH_2), 125.0 (CBr), 127.9 (CH-CH-C-CH_2), 129.3 (CH-CH-C-Br), 131.8 (CH-C-CH_2), 132.6 (C-CH_2), 133.0 (CH-CH-C-Br), 198.3 (CH=O) ppm.

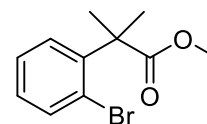
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[139]

(E)-2-(2-Bromophenyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)ethan-1-imin (4.10, JB-ASI2)



Zu einer Lösung von (2-Bromophenyl)acetaldehyd **2.9** (1.74 g, 8.76 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (9 mL, 1 mL/mmol) wurde 2,6-Diisopropylanilin (1.55 g, 8.76 mmol, 1.0 Äq.) und Ameisensäure (0.5 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*-Pentan/EtOAc, *n*-Pentan zu 100:1). Die gewünschte Verbindung **4.10** konnte nicht erhalten werden.

Methyl 2-(2-bromophenyl)-2-methylpropanoat (4.12, JB-ASI51/ASI-51-2/ASI511)



Zu einer Lösung von Methyl 2-(2-bromophenyl)acetat **4.11** (6.00 g, 26.2 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (262 mL, 10 mL/mmol) wurde LiHMDS (1 M in THF, 78.6 mL, 78.6 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. MeI (11.2 g, 78.6 mmol, 3.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 38 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine ges. *aq.* NH_4Cl -Lösung (30 mL) wurde zugegeben und es wurde mit EtOAc (3x20 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc, 100:1) um den Ester **4.12** (5.75 g, 22.4 mmol, 85%) als weißen Feststoff zu erhalten.

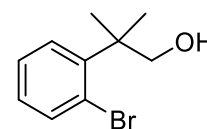
^[139] N. L. T. Hoang, N. N. P. Nisereko, S. A. Sheetz, S. Z. Tasker, *Synlett* **2025**, 36, 1049-1053.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.64$ (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$), 3.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 7.11 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.70$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.59$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 7.32 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.84$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.34$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-C}(\text{CH}_3)_2$), 7.42 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.93$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.83$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-C}(\text{CH}_3)_2$), 7.56 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.93$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.37$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.4$ ($(\text{CH}_3)_2\text{-C}$), 48.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-C}$), 52.5 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 123.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 127.1 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-C}(\text{CH}_3)_2$), 127.5 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 128.3 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-C}(\text{CH}_3)_2$), 134.1 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 143.7 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-C}(\text{CH}_3)_2$), 177.4 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

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

2-(2-Bromophenyl)-2-methylpropan-1-ol (4.13, JB-ASI52/ASI522)



Der Ester **4.12** (5.75 g, 22.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem Et_2O (400 mL, 17.8 ml/mmol) gelöst und die Reaktionsmischung wurde auf -78 °C gekühlt. LiAlH_4 (1.02 g, 26.9 mmol, 1.2 Äq.) wurde portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung wurde über einen Zeitraum von 3 h auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe H_2O (100 mL) beendet und es wurde mit Et_2O (3x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit HCl (3 M, 30 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*-Pentan/ EtOAc , 20:1 zu 5:1) um den Alkohol **4.13** (4.61 g, 20.1 mmol, 90%) als weißen Feststoff zu erhalten.

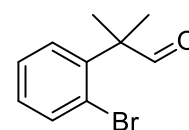
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (s, 1H, OH), 1.51 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C}$), 4.02 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 7.06 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.79$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.31$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 7.27 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.99$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.39$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-C}(\text{CH}_3)_2$), 7.46 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.00$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.67$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-C}(\text{CH}_3)_2$), 7.60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.90$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.43$ Hz, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$) ppm.

^[140] K. U. Ly, A. Boussonnière, A. Castanet, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e2021101409.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.2$ (CH_3)₂-C), 42.2 (CH_3)₂-C), 69.5 CH_2 -OH), 122.3 (C_{Ar} -Br), 127.4 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -C-(CH_3)₂), 128.1 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -Br), 130.1 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -C-(CH_3)₂), 135.9 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -Br), 143.7 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -C-(CH_3)₂) ppm.

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

2-(2-Bromophenyl)-2-methylpropanal (4.14, JB-ASI53-1/ASI-53-12/ASI-53-13)

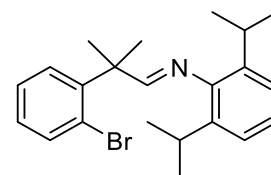


Zu einer Lösung von 2-(2-Bromophenyl)-2-methylpropan-1-ol **4.13** (2.53 g, 11.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (73 mL, 6.6 mL/mmol) wurde nacheinander TEMPO (0.34 g, 2.21 mmol, 0.2 Äq.) und $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (5.33 g, 16.6 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit einer ges. *aq.* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*-Pentan/ EtOAc , 500:1 zu 100:1) um den Aldehyd **4.14** (1.72 g, 7.57 mmol, 69%) als farbloses Öl zu erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.51$ (s, 6H, (CH_3)₂-C), 7.18 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.73$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.76$ Hz, CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -Br), 7.37 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.58$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.27$ Hz, 1H, CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -C-(CH_3)₂), 7.42 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.91$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.71$ Hz, 1H, CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -C-(CH_3)₂), 7.60 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.39$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.71$ Hz, 1H, CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -Br) 9.78 (s, 1H, $\text{HC}=\text{O}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.3$ (CH_3)₂-C), 51.9 (CH_3)₂-C), 123.6 (C_{Ar} -Br), 128.0 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -C-(CH_3)₂), 128.7 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -Br), 129.2 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -C-(CH_3)₂), 134.5 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -Br), 142.4 (CH_{Ar} - CH_{Ar} - C_{Ar} -C-(CH_3)₂), 203.2 ($\text{HC}=\text{O}$) ppm.

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

(E)-2-(2-Bromophenyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)-2-methylpropan-1-imin**(4.15, JB-ASI54/ASI54-1/ASI54-12)**

Es wurden der Aldehyd **4.14** (1.43 g, 6.29 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylanilin (1.11 g, 6.29 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem MeOH (6 mL, 1 mL/mmol) gelöst. Anschließend wurde Ameisensäure (0.2 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 41 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit H₂O (20 mL) und einer ges. aq. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*-Pentan) um das Imin **4.15** (0.72 g, 1.86 mmol, 30%) als orangenen Feststoff zu erhalten.

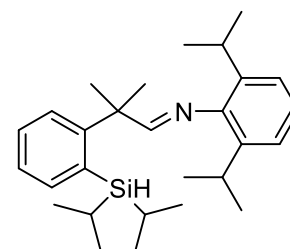
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.90$ Hz, 12H, ((CH₃)₂-CH-Ar), 1.84 (s, 6H, (CH₃)₂-C), 3.07 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 2H, ((CH₃)₂-CH-Ar), 7.04-7.07 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.10-7.12 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.15 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.78$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.62$ Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-C_{Ar}-Br), 7.35 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.47$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.53$ Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-C_{Ar}-C-(CH₃)₂), 7.52 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.97$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.61$ Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-C_{Ar}-C-(CH₃)₂), 7.62 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.93$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.67$ Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-C_{Ar}-Br), 8.03 (s, 1H, HC=N) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 23.8 ((CH₃)₂-CH-Ar), 26.9 ((CH₃)₂-C), 27.5 ((CH₃)₂-CH-Ar), 46.3 (CH₃)₂-C, 123.0 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 123.2 (C_{Ar}-Br), 124.0 (CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 127.7 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-C_{Ar}-C-(CH₃)₂), 128.6 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-C_{Ar}-Br), 128.7 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-C_{Ar}-C-(CH₃)₂), 135.2 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-C_{Ar}-Br), 138.0 (C_{Ar}-CH-(CH₃)₂), 144.8 (CH_{Ar}-CH_{Ar}-C_{Ar}-C-(CH₃)₂), 148.1 (C_{Ar}-N), 172.1 (HC=N) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₂₂H₂₉BrN⁺: 386.1478, gefunden 386.1477.

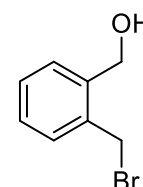
IR: $\tilde{\nu}$ = 2959, 2926, 2867, 1650, 1462, 1440, 1378, 1235, 1019, 798, 758, 743, 725, 654, 435 cm⁻¹.

**(E)-N-(2,6-Diisopropylphenyl)-2-(2-(diisopropylsilyl)phenyl)-2-methylpropan-1-imin
(4.16, JB-ASI55/ASI55-2)**



Das Imin **4.15** (0.64 g, 1.65 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem Et₂O (10 mL, 6.5 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde eine Lösung von *t*-BuLi in *n*-Pentan (1.9 M, 1.82 mL, 3.46 mmol, 2.1 Äq.) zugetropft und für 2 h gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropylchlorsilan (0.27 g, 1.82 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem Et₂O (10 mL, 6.5 mL/mmol) auf –78 °C gekühlt. Anschließend wurde die Lösung des Imins tropfenweise zur Lösung des Silans gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan) konnte die gewünschte Verbindung **4.16** nicht erhalten werden.

(2-(Bromomethyl)phenyl)methanol (4.19, JB-ASI11/ASI112)



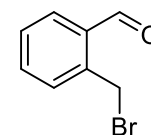
Zu einer Lösung von 1,2-Phenylenedimethanol **4.18** (2.00 g, 14.5 mmol, 1.0 Äq.) und CBr₄ (4.80 g, 14,5 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (72 mL, 5 mL/mmol) wurde portionsweise PPh₃ (4.18 g, 15.9 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc, 50:1 zu 10:1) um (2-(Bromomethyl)phenyl)methanol **4.19** (2.31 g, 11.5 mmol, 80%) als weißen Feststoff zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.01$ (s, 1H, OH), 4.62 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 4.82 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 7.29 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.41$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.39$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 7.33 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.40$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.47$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 7.37 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.38$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.29$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-Br}$), 7.41 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.34$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_2\text{-OH}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 31.0$ ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 62.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 128.4 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 128.9 ($\text{CH-C-CH}_2\text{-OH}$), 129.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 130.7 ($\text{CH-C-CH}_2\text{-Br}$), 135.7 ($\text{C-CH}_2\text{-OH}$), 139.2 ($\text{C-CH}_2\text{-OH}$) ppm.

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

2-(Bromomethyl)benzaldehyd (4.20, JB-ASI12/ASI122/ASI123)



Zu einer Lösung von 2-(Bromomethyl)phenylmethanol **4.19** (5.00 g, 24.9 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (150 mL, 6.00 mL/mmol) wurde nacheinander TEMPO (0.78 g, 4.97 mmol, 0.2 Äq.), und $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (12.0 g, 37.3 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde CH_2Cl_2 (50 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde mit einer ges. *aq.* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc, 50:1 zu 30:1) um 2-(Bromomethyl)benzaldehyd **4.20** (3.65 g, 18.3 mmol, 74%) als schwarze Kristalle zu erhalten.

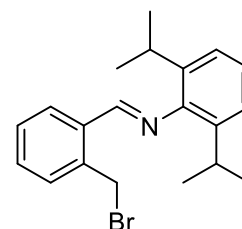
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.94$ (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 7.47-7.59 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.83 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.49$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.40$ Hz, 1H, CH-C-HC=O), 10.25 (s, 1H, HC=O) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.6$ ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 129.2 (CH_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 133.2 ($\text{C-CH}_2\text{-Br}$), 133.9 (CH_{Ar}), 134.0 (CH_{Ar}), 139.2 (C-HC=O) ppm.

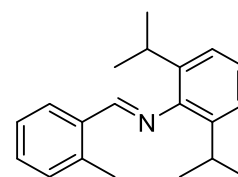
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[142]

^[141] D. Givaudan, B. Biletskyi, A. Recupido, V. Héran, O. Chuzel, T. Constantieux, J. Parrain, X. Bugaut, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, 27, e202300261.

^[142] Y. Mao, Y. Li, S. Davis, L. Pu, *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, 28, e202401250.

(E)-1-(2-(Bromomethyl)phenyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin**(4.21, JB-ASI13/ASI13-2)**

Zu einer Lösung von 2-(Brommethyl)benzaldehyd **4.20** (1.10 g, 5.52 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Methanol (5.5 mL, 1 mL/mmol) wurde 2,6-Diisopropylanilin (0.98 g, 5.52 mmol, 1.0 Äq.) und Ameisensäure (0.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und am Feinvakuum getrocknet. Die gewünschte Verbindung **4.21** konnte nicht erhalten werden.

(E)-N-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-(*o*-tolyl)methanimin (4.23, JB-ASI31-3)

Es wurden *ortho*-Methylbenzaldehyd **4.22** (3.00 g, 24.9 mmol, 1.0 Äq.), und 2,6-Diisopropylanilin (4.41 g, 24.9 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt. Konzentrierte H₂SO₄ (0.5 mL) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei 35 °C für 1 h gerührt. Anschließend wurde H₂O (20 mL) und MeOH (20 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde mit *n*-Pentan (3x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (15 mL) und einer ges. *aq.* NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*-Pentan) um das Imin **4.23** (4.18 g, 15.0 mmol, 60%) als hellgelben Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.90 Hz, 12H, ((CH₃)₂-CH-C_{Ar}), 2.57 (s, 3H, CH₃-C_{Ar}), 3.03 (sept, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.88 Hz, 2H, ((CH₃)₂-CH-C_{Ar}), 7.12-7.15 (m, 1H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.19-7.20 (m, 2H, CH_{Ar}-(CH_{Ar})₂), 7.28 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.52 Hz, 1H, CH_{Ar}-C-CH₃), 7.37 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.47 Hz, 1H, CH_{Ar}-CH_{Ar}-C-CH=N), 7.42 (dt, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.46 Hz,

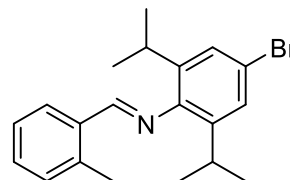
$^4J_{\text{HH}} = 1.44$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_3$), 8.12 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.67$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.12$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH=N}$), 8.53 (s, 1H, CH=N) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.6$ ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 23.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-C}_{\text{Ar}}$), 28.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-C}_{\text{Ar}}$), 123.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 124.3 ($(\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-(CH}_{\text{Ar}})_2$), 126.6 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH=N}$), 128.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH=N}$), 131.21 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_3$), 131.26 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C-CH}_3$), 134.3 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH=N}$), 137.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-C}_{\text{Ar}}$), 138.6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 150.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 161.2 (CH=N) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}^+$: 280.2060, gefunden 280.2079.

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 1625, 1598, 1456, 1434, 1176, 870, 798, 761, 752, 716, 455, 419, 407$ cm^{-1} .

(E)-N-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-(o-tolyl)methanimin (4.27, JB-ASI32/ASI32-2)



Es wurden das Imin **4.23** (1.00 g, 3.58 mmol, 1.0 Äq.) und NBS (0.64 g, 3.58 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt. DBPO (0.04 g, 0.18 mmol, 5 mol%) und Chlorbenzol (15 mL, 5 mL/mmol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 95 °C gerührt. H_2O (20 mL) wurde zugegeben und es wurde mit CH_2Cl_2 (3x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. *aq.* NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*-Pentan) um Verbindung **4.27** (1.08 g, 3.01 mmol, 84%) als gelben Feststoff zu erhalten.

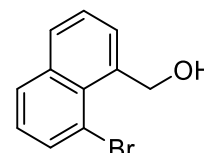
^1H -NMR (700 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 1.17$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.97$ Hz, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-C}_{\text{Ar}}$), 2.60 (s, 3H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 2.98 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.89$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-C}_{\text{Ar}}$), 7.29 (s, 2H, $(\text{CH}_{\text{Ar}})_2\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 7.32 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.62$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 7.36 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.01$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CH=N}$), 7.44 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7.50$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.39$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 8.07 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.44$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.07$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CH=N}$), 8.58 (s, 1H, HC=N) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (175 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 18.8$ ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{Ar}}$), 22.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-C}_{\text{Ar}}$), 27.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-C}_{\text{Ar}}$), 116.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 126.0 ($(\text{CH}_{\text{Ar}})_2\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 126.3 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CH=N}$), 128.0 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CH=N}$), 131.2 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}$), 131.3 ($\text{CH}_{\text{Ar}}\text{-CH}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 133.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-HC=N}$), 138.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 140.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-C}_{\text{Ar}}$), 149.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 162.2 (HC=N) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[M+H]^+$ berechnet für $C_{20}H_{25}BrN^+$: 358.1165, gefunden 358.1158.

IR: $\tilde{\nu} = 2958, 2925, 1627, 1598, 1458, 1431, 1362, 1285, 1192, 1174, 872, 861, 799, 763, 734, 718, 459 \text{ cm}^{-1}$.

(8-Bromnaphthalen-1-yl)methanol (4.30, JB-ASI61-2/ASI61-22/ASI61-3)



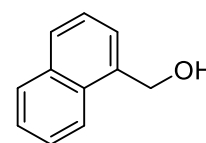
8-Brom-1-naphtolsäure **4.28** (2.00 g, 7.96 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem Et_2O (40 mL, 5 mL/mmol) gelöst. $LiAlH_4$ (0.45 g, 11.9 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 20 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (10 mL) beendet und es wurde mit CH_2Cl_2 (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Pentan/ $EtOAc$, 50:1 zu 15:1) wurden (8-Bromnaphthalen-1-yl)methanol **4.30** (0.52 g, 2.20 mmol, 28%) und Naphthalen-1-ylmethanol **4.29** (0.43 g, 2.72 mmol, 34%) erhalten.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.40$ (s, 1H, OH), 5.45 (s, 2H, CH_2 -OH), 7.27 (t, $^3J_{HH} = 7.71$ Hz, 1H CH_{Ar}), 7.46 (2d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.69 (d, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.80-7.84 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.86 (dd, $^3J_{HH} = 7.43$ Hz, $^4J_{HH} = 1.28$ Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 65.0$ (CH_2 -OH), 118.2 (C_{Ar} -Br), 126.0 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[143]

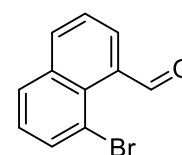
^[143]H. Amistadi-Revol, J. Garrec, N. Casaretto, S. Prévost, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300359.

Naphthalen-1-ylmethanol (4.29)


$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.01$ (s, 1H, OH), 5.12 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 7.44 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.13$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.50-7.56 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.82 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.18$ Hz, CH_{Ar}), 7.89 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.86$ Hz, CH_{Ar}), 8.11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.40$ Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 63.7$ ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 123.7 (CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[144]

8-Brom-1-naphthaldehyd (4.31, JB-ASI62/ASI622)


Zu einer Lösung von (8-Bromnaphthalen-1-yl)methanol **4.30** (0.59 g, 2.51 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (16 mL, 6.6 mL/mmol) wurde nacheinander TEMPO (0.08 g, 0.51 mmol, 0.2 Äq.) und $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.20 g, 3.75 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und es für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer ges. *aq.* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , *n*-Pentan/ EtOAc , 50:1) um 8-Brom-1-naphthaldehyd **4.31** (0.41 g, 1.74 mmol, 69%) als farbloses Öl zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.81$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.55 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.67$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.88 (q, $^3J_{\text{HH}} = 8.50$ Hz, 3H, CH_{Ar}), 7.99 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.74$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 11.42 (s, 1H, HC=O) ppm.

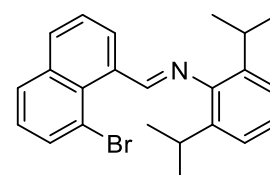
^[144] Z. Jia, F. Zhou, M. Liu, X. Li, A. S. C. Chan, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11871-11874.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 118.5$ ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 126.1 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 192.8 (C=O) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[145]

(E)-1-(8-Bromnaphthalen-1-yl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)methanimin

(4.32, JB-ASI63/ASI-632)



8-Brom-1-naphthaldehyd **4.31** (0.30 g, 1.28 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Diisopropylamin (0.23 g, 1.28 mmol, 1.0 Äq.) wurden in trockenem MeOH (1.2 mL, 1 mL/mmol) gelöst. Ameisensäure (0.5 mL) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit H_2O (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, *n*-Pentan) um das Imin **4.32** (0.34 g, 0.86 mmol, 67%) als gelben Feststoff zu erhalten

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.88$ Hz, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 3.20 (sept, $^3J_{\text{HH}} = 6.86$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 7.14-7.18 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.20-7.22 ($\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 7.34 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.79$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.69$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.89-7.91 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.99 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.20$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.27$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.26 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.12$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.00$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 9.65 (s, 1H, HC=N) ppm.

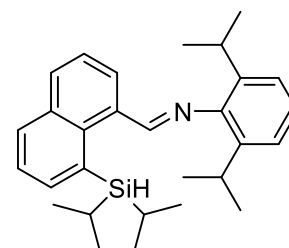
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.9$ ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 27.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{-CH-Ar}$), 118.8 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Br}$), 123.2 ($\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 124.4 ($\text{CH}_{\text{Ar}}(\text{CH}_{\text{Ar}})_2$), 126.5 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 149.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 163.2 (C=N) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrN}^+$: 394.1165, gefunden 394.1161.

^[145] L. Ou, H. Li, W. Wang, Y. Zhao, H. Fu, *Org. Lett.* **2025**, *27*, 2098-2103.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2923, 2866, 1621, 1605, 1586, 1460, 1437, 1318, 1198, 1181, 1072, 1012, 864, 800, 783, 752, 701 cm^{-1} .

**(E)-N-(2,6-Diisopropylphenyl)-1-(8-(diisopropylsilyl)naphthalen-1-yl)methanimin
(4.33, JB-ASI64)**



Das Imin **4.32** (0.26 g, 0.66 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem Et_2O (4 mL, 6.5 mL/mmol) gelöst. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung von *t*-BuLi in *n*-Pentan (1.9 M, 0.65 mL, 1.38 mmol, 2.1 Äq.) zugetropft und für 2 h gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Diisopropylchlorsilan (0.11 g, 0.73 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem Et_2O (4 mL, 6.5 mL/mmol) auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde die Lösung des Imins zur Lösung des Silans getropft und die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Alox, *n*-Pentan) konnte Verbindung **4.33** nicht erhalten werden.

**Kapitel 5 – Synthese einer neuartigen zwitterionischen
SiFA-Verbindung**

5.1 Motivation und Zielsetzung

Im Laufe dieser Arbeit wurde bereits der größte, strukturbedingte Nachteil von SiFA-Verbindungen erwähnt. Die für die hydrolytische Stabilität notwendigen Gruppen am Siliciumatom resultieren in einer erhöhten Lipophilie der Verbindungen. Dadurch ergeben sich insbesondere für niedermolekulare *Radiotracer* viele nachteilige Effekte. Da die in der PET angewendeten Radiopharmaka zumeist durch Injektion in den Blutkreislauf verabreicht werden, sollten sie eine ausreichende Wasserlöslichkeit besitzen, um sich optimal im Organismus zu verteilen.^[12]

In der Geschichte der SiFA-Verbindungen gab es bereits viele Versuche, die Limitierungen durch die geringe Hydrophilie der SiFA-Verbindungen durch Modifizierung mit verschiedenen Linkern zu umgehen. Beispielsweise konnten beim *Labeling* von Peptiden modifizierte Aminosäuren verwendet werden, um die Eigenschaften gegenüber unmodifizierten Derivaten zu verbessern.^[51,109]

Eine andere Methode zur Verbesserung der Löslichkeit wurde 2019 von SCHIRRMACHER, JURKSCHAT und KRAUSE *et al.* veröffentlicht. Dabei konnten mehrere hydrophile SiFA-Bausteine durch Konjugation an Mono-, und Disaccharide erhalten werden. Diese könnten über Azid- oder Alkin-Funktionalitäten mittels Azid-Alkin-Cycloaddition an Biomoleküle konjugiert werden (Abbildung 5.1).^[146]

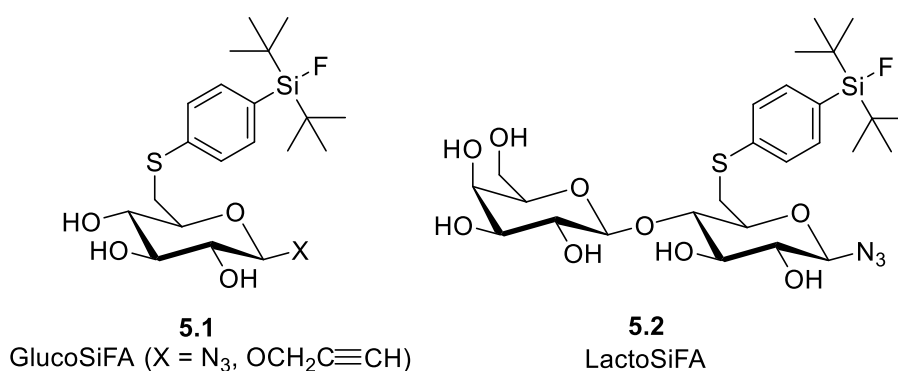
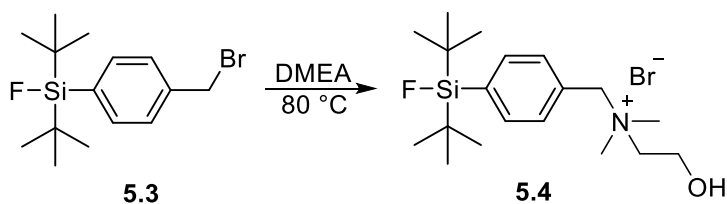


Abbildung 5.1: Strukturformeln von GlucoSiFA **5.1** und LactoSiFA **5.2**.^[146]

Der Begriff SiFalin-Verbindung beschreibt eine Substanzklasse, welche eigens zur Herabsetzung der Lipophilie von SiFA-Verbindung geschaffen wurde. Es handelt sich dabei um quartäre Ammoniumsalze, die durch ihre Ladung die Wasserlöslichkeit verbessern sollen. Die

^[146] A. Wiegand, V. Wiese, B. Glowacki, L. Iovkova, R. Schirmacher, K. Jurkschat, N. Krause, *Synthesis* **2019**, *51*, 1196-1206.

Synthese des ersten SiFAlin-Derivats wurde von SCHIRRMACHER und JURKSCHAT *et al.* publiziert (Schema 5.1) und konnte in dieser Arbeit bereits auch auf *CycloSiFA*-Verbindungen angewendet werden (vgl. Kapitel 2, Schema 2.9).^[79]



Schema 5.1: Darstellung des SiFAlin-Derivats **5.4**.^[79]

Auf der Basis von SiFAlin-Verbindungen soll in diesem Kapitel die Synthese einer zwitterionischen SiFA-Verbindung erzielt werden. Diese könnten aufgrund zweier Ladungen innerhalb des Moleküls eine noch bessere Wasserlöslichkeit aufweisen. Das zwitterionische Strukturelement könnte dabei beispielsweise ein Sulfobetain sein. Diese finden unter anderem bereits Anwendung bei der Lösung von Proteinen.^[147] Als ein ähnliches mögliches zwitterionisches Strukturelement wären auch Phosphorylcholine denkbar. Hier sollte sich zunächst nur auf die Synthese einer nicht weiter funktionalisierten zwitterionischen Modellverbindung konzentriert werden, welche bei Gelingen der Synthese mit weiteren Linker-Schnittstellen modifiziert werden könnte. Mögliche Zielverbindungen sind in Abbildung 5.2 dargestellt.

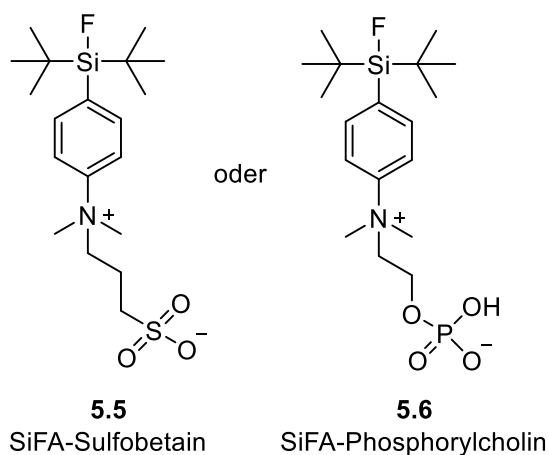
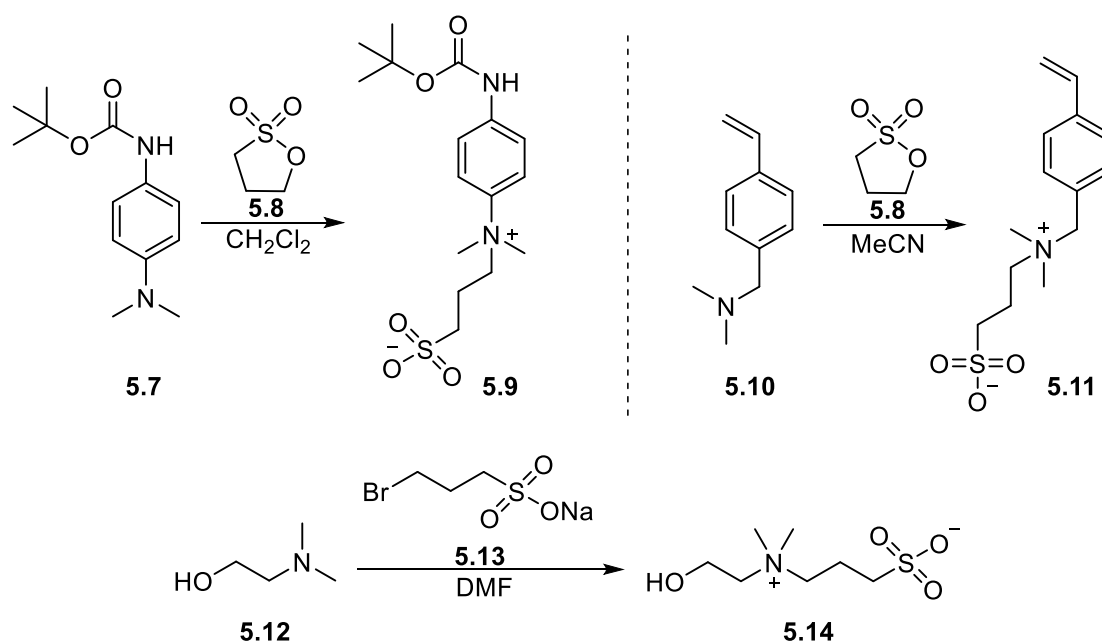


Abbildung 5.2: Mögliche Zielstrukturen eines SiFA-Sulfobetains **5.5** und eines SiFA-Phosphorylcholins **5.6**.

^[147]C. Tastet, S. Charmont, M. Chevallet, S. Luche, T. Rabilloud, *Proteomics* **2003**, 3, 111-121.

5.2 Ergebnisse und Diskussion

Hier sollte zunächst durch einen Machbarkeitsnachweis die Synthese des SiFA-Sulfobetains untersucht werden. Die Darstellung strukturell ähnlicher Sulfobetaine **5.9**, **5.11** und **5.14** geschieht üblicherweise über eine Substitution mit Sultonen **5.8** oder Natrium-3-brompropansulfonat **5.13** aus den entsprechenden tertiären Aminen (Schema 5.2).^[148]

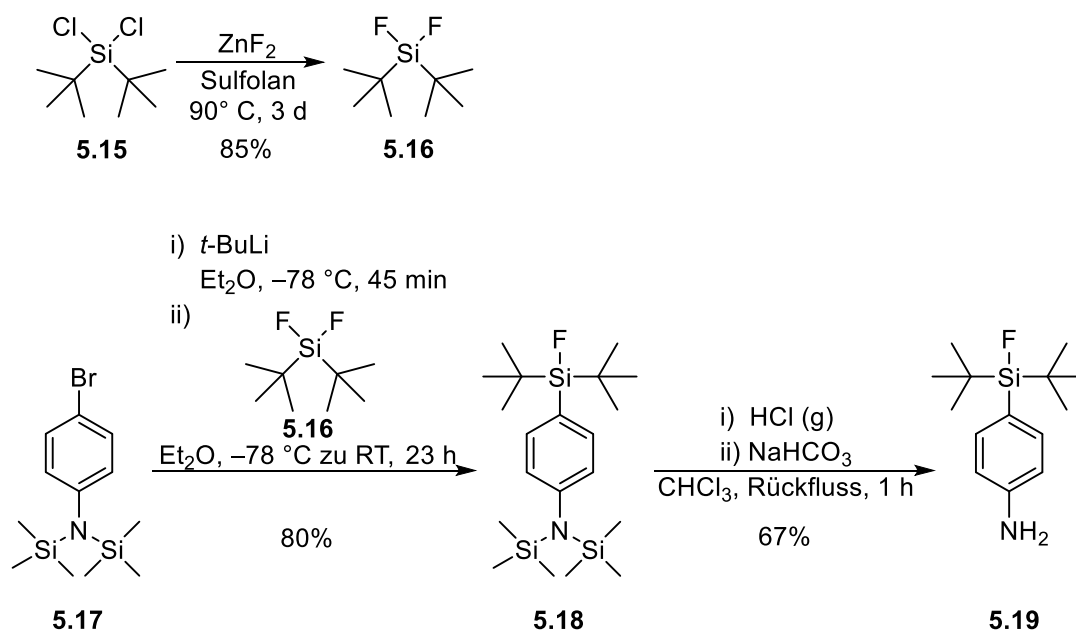


Schema 5.2: Synthese verschiedener Sulfobetaine über Substitutionsreaktionen.^[148]

Um ein SiFA-Sulfobetain-Derivat durch eine Substitution darstellen zu können, musste also zunächst ein entsprechendes tertiäres SiFA-Amin synthetisiert werden. Die Synthese eines primären SiFA-Amins wurde bereits 2009 von JURKSCHAT und SCHIRRMACHER *et al.* beschrieben.^[149] Dieses sollte für die Sulfobetainsynthese herangezogen und durch eine zusätzliche Methylierung in das benötigte tertiäre SiFA-Amin umgewandelt werden. Die durchgeführte Synthese für das primäre SiFA-Amin **5.19** ist in Schema 5.3 dargestellt.

^[148] a) B. Li, M. Shen, H. Yu, Y. Li, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6793-6796. b) J. Zhao, Z. Pan, D. Snyder, H. A. Stone, T. Emrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 5558-5564. c) D. Kratzer, L. Barner, C. Friedmann, S. Bräse, J. Lahann, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 36, 8064-8071.

^[149] L. Iovkova, B. Wängler, E. Schirmacher, R. Schirmacher, G. Quandt, G. Boening, M. Schürmann, K. Jurkschat, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2140-2147.

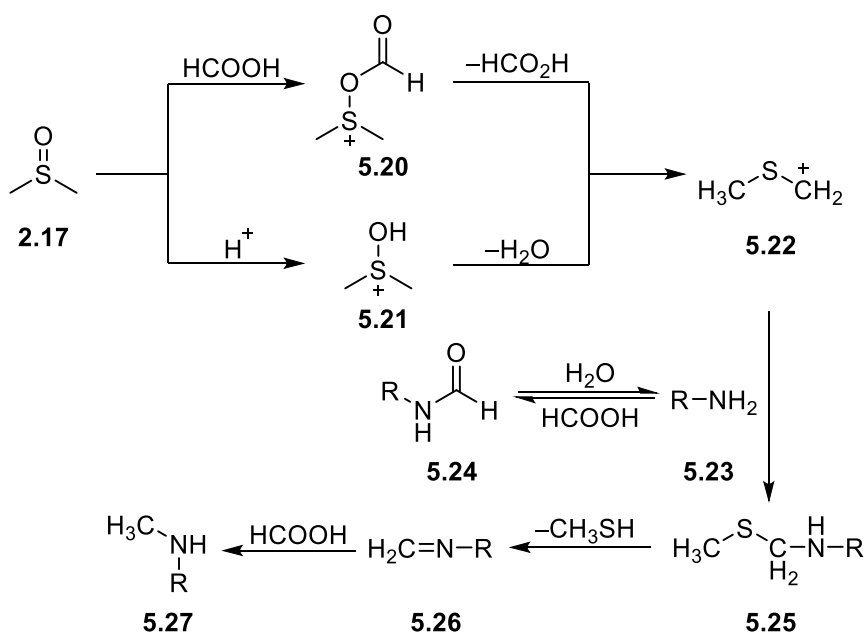


Schema 5.3: Durchgeführte Synthese des SiFA-Amins **5.19** nach JURKSCHAT und SCHIRRMACHER *et al.*^[149]

Für die Synthese musste zunächst Di-*tert*-butyldifluorsilan **5.16** hergestellt werden. Dies geschah durch den Umsatz des entsprechenden Dichlorsilans **5.15** mit ZnF₂ in Sulfolan mit einer Ausbeute von 85%. Da sich das Produkt nach Beendigung der Reaktion als obere Phase in der Reaktionsmischung absetzte, konnte es ohne zusätzliche Reinigungsschritte weiterverwendet werden. Im nächsten Schritt erfolgte der Aufbau des SiFA-Strukturelements durch eine Substitutionsreaktion des Silans **5.16** an die Trimethylsilyl-geschützte Verbindung **5.17** wodurch die SiFA-Verbindung **5.18** mit einer Ausbeute von 80% erhalten wurde. Im letzten Schritt wurden die Trimethylsilyl-Schutzgruppen unter sauren Bedingungen selektiv abgespalten und nach basischer Aufarbeitung wurde das primäre SiFA-Amin **5.19** mit einer Ausbeute von 67% isoliert.

Nachdem Verbindung **5.19** über die bereits bekannte Syntheseroute erfolgreich reproduziert werden konnte, sollte nun eine Methylierung der Amin-Funktion stattfinden, um das entsprechende tertiäre Amin erhalten zu können. Dafür wurde zunächst eine milde Methode untersucht, welche 2014 von XIAO *et al.* veröffentlicht wurde. Dabei konnte unter Verwendung von DMSO in Ameisensäure ein breites Substratspektrum von Aminen N-methyliert werden. Ein von den Autoren aufgestellter Mechanismus ist in Schema 5.4 dargestellt.^[150]

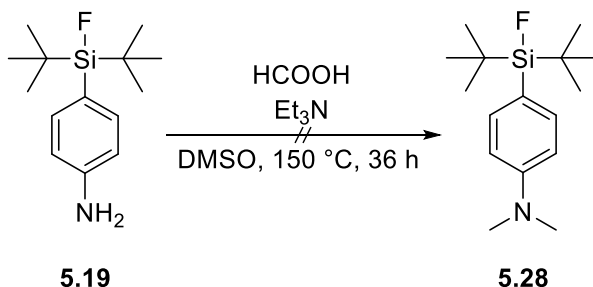
^[150] X. Jiang, C. Wang, Y. Wei, D. Xue, Z. Liu, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 58-63.



Schema 5.4: Reaktionsmechanismus zur N-Methylierung von Aminen nach XIAO *et al.*^[150]

Das Intermediat **5.22** kann den Autoren zufolge über zwei verschiedene Wege gebildet werden. Im ersten Weg wird durch Reaktion von DMSO **2.17** mit Ameisensäureanhydrid das acylierte Intermediat **5.20** gebildet, welches nach einer PUMMERER-Umlagerung Verbindung **5.22** freisetzt. Alternativ ist es auch möglich Verbindung **5.22** durch Protonierung und anschließender Dehydrierung zu erhalten. Im Anschluss wird das Intermediat **5.22** durch das Amin **5.23** abgefangen, um Verbindung **5.25** zu bilden. Durch Eliminierung von Methanthiol aus Verbindung **5.25** entsteht nachfolgend das Imin-Intermediat **5.26**, welches abschließend durch Ameisensäure reduziert wird, um das methylierte Produkt **5.27** zu bilden.

Die angegebenen Bedingungen der N-Methylierung mit DMSO und Ameisensäure wurden nachfolgend auf das SiFA-Amin **5.19** angewendet (Schema 5.5).

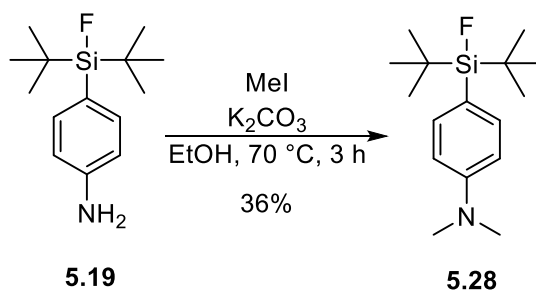


Schema 5.5: Versuchte Darstellung des tertiäre SiFA-Amins **5.28** mittels DMSO und Ameisensäure.

Unter den angegebenen Bedingungen wurde nach einer Reaktionszeit von 36 h ein kompletter Umsatz des Edukts beobachtet. Das isolierte Reaktionsprodukt konnte mittels NMR-

Spektroskopie jedoch nicht als die gewünschte Verbindung **5.28** identifiziert werden. Das ^{29}Si -NMR-Spektrum zeigte anstelle des gewohnten Dubletts, ein Dublett vom Dublett und auch das ^{19}F -NMR-Spektrum zeigt statt des zu erwartenden Singulett ein Dublett. Dies könne möglicherweise auf die Bildung einer dimeren Verbindung hindeuten. Zusätzlich konnten in einem ^1H - ^{15}N -HMBC-NMR-Experiment Kopplungen zwischen den H-Atomen der *tert*-Butyl-Gruppen am Siliciumatom und Stickstoffatomen beobachtet werden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass das SiFA-Strukturelement an dieser Reaktion beteiligt ist und es so zur Bildung von ungewollten Produkten kommt. Eine genaue Strukturbestimmung des gebildeten Produkts erfolgte nicht.

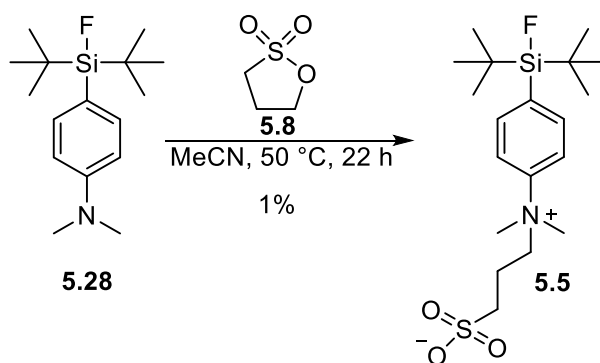
Als alternative N-Methylierungsmethode kam die Verwendung von Iodmethan als Methylierungsreagenz in Frage. Dabei musste besonders auf die zugegebene Menge geachtet werden, um die Bildung eines dreifach methylierten Ammoniumsalzes zu verhindern (Schema 5.6).



Schema 5.6: N-Methylierung mittels Iodmethan.

Das zweifach methylierte Reaktionsprodukt konnte nach 3 h Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 36% isoliert werden. Die Reaktion wurde sowohl in Ethanol als auch in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt. Während die Reaktion in Ethanol bereits nach den angegebenen 3 h einen vollständigen Umsatz des Edukts zeigte, war bei der Reaktion in Acetonitril auch nach 4 h und Zugabe eines weiteren Äquivalents Iodmethan noch immer unreakiertes Startmaterial mittels Dünnschichtchromatographie beobachtbar.

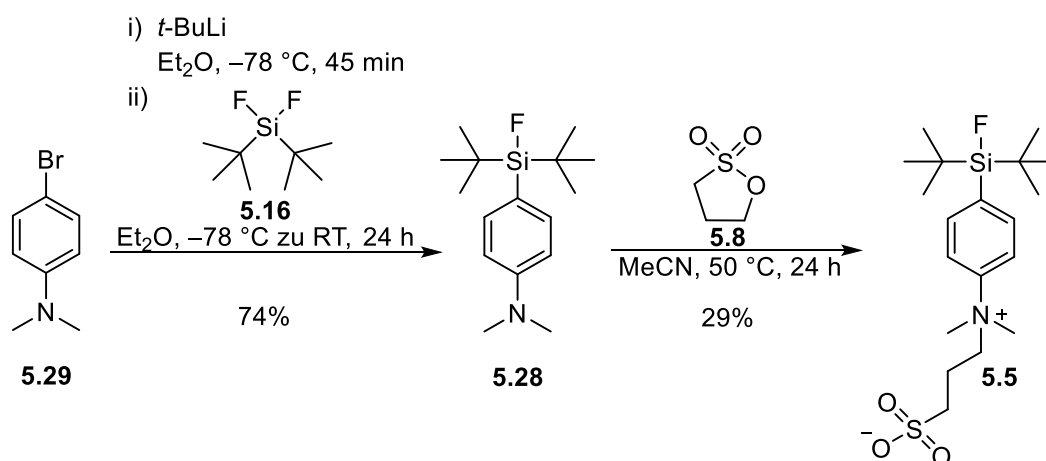
Durch die geringe Ausbeute der N-Methylierung blieb für die finale Substitution zum SiFA-Sulfobetain nur eine ausreichende Menge des Amins **5.28** für eine Testreaktion. Als Reaktionspartner wurde sich dabei für 1,3-Propansulton **5.8** entschieden. Die verwendeten Reaktionsbedingungen sind in Schema 5.6 dargestellt.



Schema 5.6: Erste Synthese des SiFA-Sulfobetains **5.5**.

Die Reaktion wurde in Acetonitril bei 50 °C durchgeführt. Eine zuvor durchgeführte Testreaktion mit *N,N*-Dimethylanilin zeigte, dass die Menge des Lösungsmittels möglichst geringgehalten werden sollte, da ansonsten das Produkt nicht oder nur teilweise aus der Lösung ausfällt. Weiterhin war der Umsatz des Edukts auch nach 22 h noch nicht vollständig. Die Ausbeute blieb daher mit 1% sehr gering. Zusätzliche Ausbeuteverluste kamen auch durch die Filtration und das Umfüllen des Produkts zustande.

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen der finalen Substitutionsreaktion sollte die Reaktion wiederholt werden. Um die aufwändige Synthese der Ausgangsverbindung **5.28** zu vermeiden, wurde daher eine zweite, wesentlich kürzere Darstellung des SiFA-Amins **5.28** untersucht. Dabei sollte lediglich das SiFA-Strukturelement an kommerziell erwerbliches 4-Brom-*N,N*-dimethylanilin **5.29** substituiert werden. Anschließend konnte die Synthese des SiFA-Sulfobetains **5.5** wiederholt werden (Schema 5.7).



Schema 5.7: Alternative Syntheseroute des SiFA-Sulfobetains **5.5**.

Diese alternative Syntheseroute lieferte das Zielmolekül **5.5** in zwei Schritten. Dabei konnte die Substitutionsreaktion zum tertiären Amin **5.28** eine Ausbeute von 74% erzielen.

Durch Wiederholung und Anpassung der Reaktionsbedingungen konnte auch die Ausbeute der Substitutionsreaktion zum SiFA-Sulfobetain **5.5** verbessert werden. So erhöhte sich die Ausbeute durch Einsatz eines großen Überschusses des Sultons **5.8** von 5 Äquivalenten, auf 29%. Der Umsatz der Reaktion blieb dennoch unvollständig. Nicht reagiertes Edukt konnte jedoch durch einfache Extraktion der Reaktionsmischung mit *n*-Pentan mit einer Ausbeute von 57% reisoliert und ohne weitere Reinigungsschritte erneut umgesetzt werden. Unter Berücksichtigung der Synthese des Di-*tert*-Butyldifluorsilan **5.16** konnte Verbindung **5.5** so mit einer Gesamtausbeute von 18% über 3 Schritte dargestellt werden. Eine Erhöhung der Temperatur führte zu keiner Verbesserung des Umsatzes. Ein Wechsel des Lösungsmittels auf CH₂Cl₂ sorgte dafür, dass das Reaktionsprodukt nicht mehr aus der Reaktionsmischung ausfiel, was die Isolation erschwerte. Weitere Versuche zur Optimierung der Ausbeute wurden nicht durchgeführt. Möglicherweise könnte hier eine Reaktion mit Natrium-3-brompropansultonat **5.13** zu besseren Ausbeuten führen. Eine andere Möglichkeit bestünde in der Modifikation der SiFA-Verbindung. Die Verwendung eines aliphatischen tertiärenamins ähnlich zu Verbindung **5.10** könnte die Nucleophilie der SiFA-Verbindung erhöhen und somit vollständige Umsätze erzielen. Das SiFA-Sulfobetain **5.5** zeigte gute Löslichkeiten im polaren organischen Lösungsmittel Methanol sowie in Lösungsmittel-Gemischen aus H₂O und Aceton im Verhältnis 6:1. Schlecht löslich war die Verbindung in Lösungsmitteln wie *n*-Pentan oder Et₂O. Dies zeigt die deutlich gesteigerte Hydrophilie der Verbindung durch das zwitterionische Strukturelement.

Durch eine Umkristallisation aus Methanol wurde die zwitterionische SiFA-Verbindung **5.5** als kristalliner Feststoff erhalten. Dadurch konnte die Molekülstruktur mittels Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt werden. Die Verbindung kristallisierte in der monoklinen Raumgruppe *P*2₁/*c* mit vier Formeleinheiten pro Elementarzelle (Abbildung 5.3).

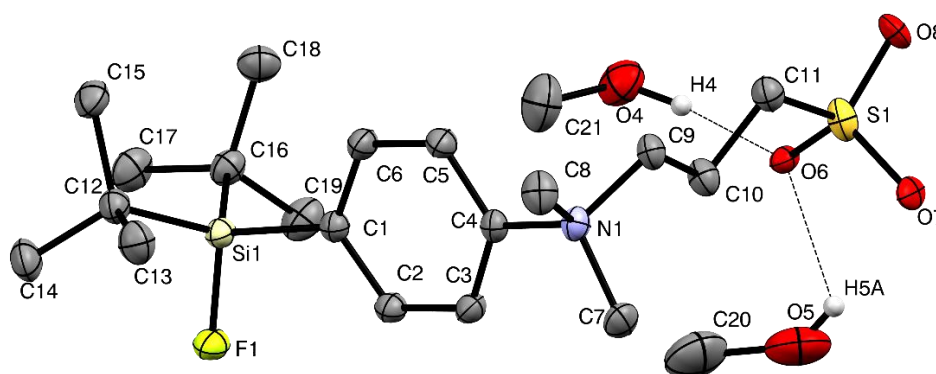


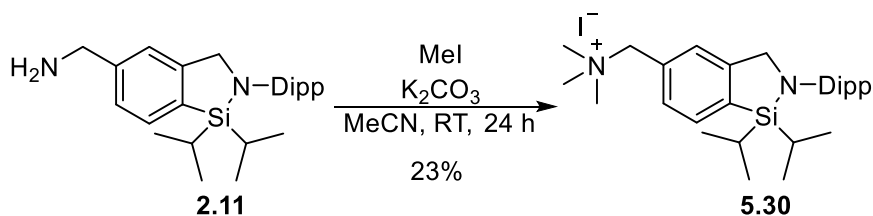
Abbildung 4.9: Molekülstruktur des SiFA-Sulfobetains **5.5**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 50% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die geometrischen Parameter des SiFA-Strukturelements sind vergleichbar mit SiFA-Verbindungen, welche von SCHIRRMACHER und JURKSCHAT publiziert wurden.^[149] Erwähnenswert sind ebenfalls die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen, welche zu den HO-Gruppen des Lösungsmittels Methanol zu einem Sauerstoffatom der SO_3^- -Gruppe ausgebildet werden. Einige ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 5.1 dargestellt.

Tabelle 5.1: Ausgewählte Bindungsparameter des SiFA-Sulfobetains **5.5**.

Bindungslängen d [Å]		Bindungswinkel \angle [°]	
Si(1)–F(1)	1.6157(11)	F(1)–Si(1)–C(1)	103.65(7)
Si(1)–C(1)	1.8787(17)	F(1)–Si(1)–C(12)	105.65(7)
Si(1)–C(12)	1.9005(18)	F(1)–Si(1)–C(16)	105.66(7)
Si(1)–C(16)	1.8929(19)	C(1)–Si(1)–C(12)	110.64(8)
N(1)–C(4)	1.503(2)	C(1)–Si(1)–C(16)	112.45(8)
N(1)–C(7)	1.508(2)	C(16)–Si(1)–C(12)	117.45(8)
N(1)–C(8)	1.522(2)	C(4)–N(1)–C(7)	112.61(13)
N(1)–C(9)	1.527(2)	C(4)–N(1)–C(8)	109.60(12)
		C(4)–N(1)–C(9)	111.01(13)
		C(7)–N(1)–C(9)	109.97(13)
		C(8)–N(1)–C(9)	106.97(13)

Nach der erfolgreichen Darstellung der Zielverbindung **5.5** sollte zusätzlich ein Versuch unternommen werden das zwitterionische Strukturelement auch auf eine *CycloSiFA*-Verbindung zu übertragen. Dazu diene als Ausgangsverbindung das in Kapitel 2 dargestellte *CycloSiFA*-Amin **2.11** welches zunächst mit Iodmethan in ein tertiäres Amin überführt werden sollte (Schema 5.8).

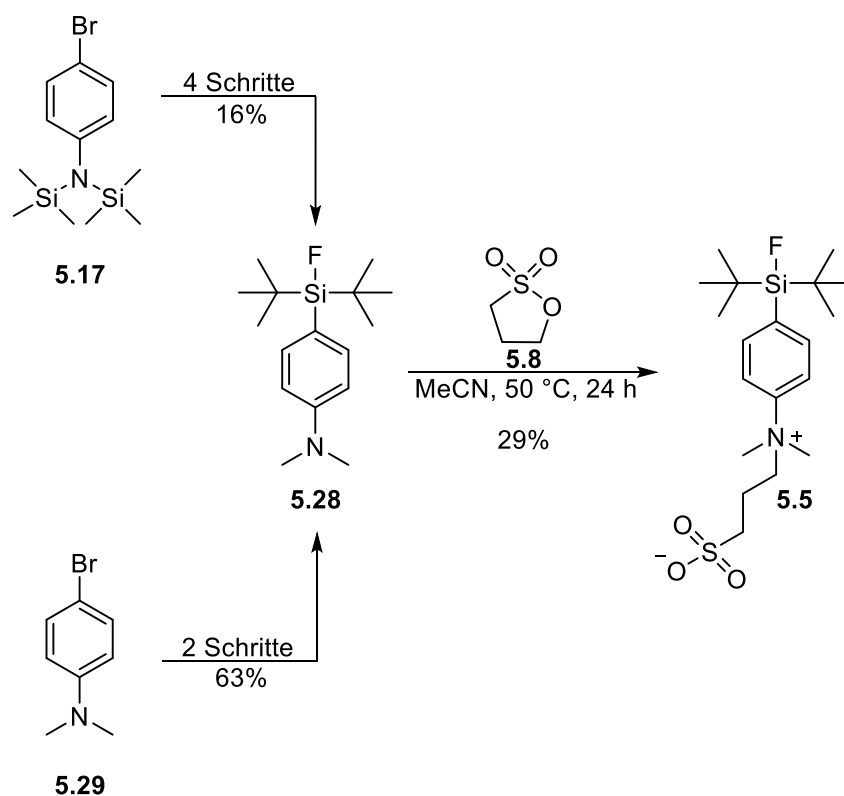


Schema 5.8: Versuchte Darstellung eines tertiären *CycloSiFA*-Amins.

Unter den gezeigten Bedingungen konnte hier allerdings nur das dreifach methylierte Ammoniumsalz **5.30** erhalten werden. Weitere Versuche zur Optimierung der Reaktion wurden aufgrund des hohen synthetischen Aufwands zur Darstellung von Verbindung **2.11** nicht unternommen.

5.3 Zusammenfassung und Ausblick

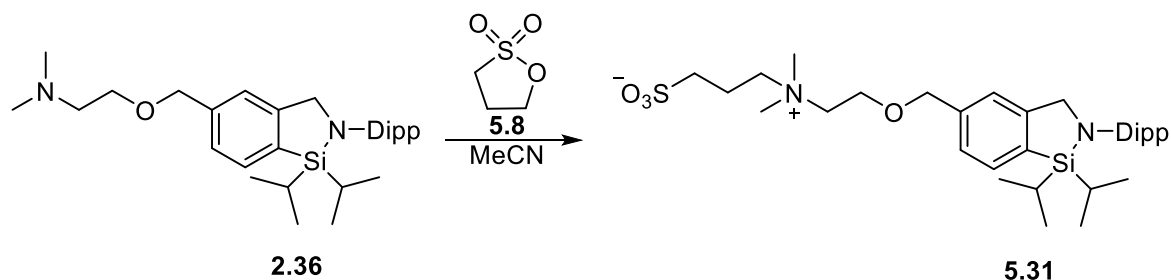
In diesem Kapitel der Dissertation wurde die Synthese einer neuartigen zwitterionischen SiFA-Sulfobetain-Verbindung gezeigt. Diese sollte das Spektrum der Möglichkeiten zur Steigerung der Hydrophilie von SiFA-Verbindungen erweitern und eine Modellverbindung darstellen, auf dessen Basis weitere funktionalisierbare zwitterionische SiFAs dargestellt werden können. Die Synthese erfolgte hier über zwei verschiedene Syntheserouten, wobei die zweite eine deutlich kürzere Alternative darstellte (Schema 5.9).



Schema 5.9: Synthese des SiFA-Sulfobetains **5.5** über zwei verschiedene Routen.

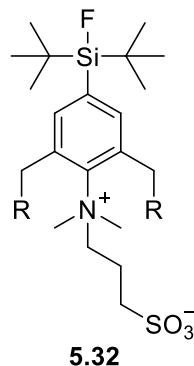
Die erste Syntheseroute basierte auf der Synthese eines SiFA-Amins nach JURKSCHAT und SCHIRRMACHER *et al.*^[149] Im Anschluss folgte eine N-Methylierung mit Iodmethan zum tertiären Amin **5.28**. Dieses Amin war über die zweite Syntheseroute bereits nach 2 Schritten und mit einer wesentlich höheren Gesamtausbeute von 63% zugänglich. Die finale Substitutionsreaktion zur Zielverbindung **5.5** wurde mit 1,3-Propansulton **5.8** durchgeführt und dessen Ausbeute konnte durch wenige Optimierungsversuche von 1% auf 29% erhöht werden. Verbindung **5.5** zeigte wie erhofft eine deutlich erhöhte Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln wie Methanol und Lösungsmittel-Gemischen aus H₂O und Aceton.

Eine Übertragung der Reaktion auf *CycloSiFA*-Verbindungen konnte hier nicht realisiert werden da die Methylierung des *CycloSiFA*-Amins **2.11** im dreifach methylierten Ammoniumsalz **5.30** resultierte. Möglicherweise könnte eine Synthese über das bereits erfolgreich dargestellte tertiäre *CycloSiFA*-Amin **2.36** gelingen und so Zugang zu *CycloSiFA*-Sulfobetainen geben (Schema 5.10).



Schema 5.10: Mögliche Darstellung eines eines *CycloSiFA*-Sulfobetains **5.31**.

In Zukunft könnten weitere modifizierte zwitterionische SiFAs über die dargestellte Syntheseroute hergestellt werden. Beispielsweise könnten weitere Schnittstellen zur Peptidkonjunktion neben dem Sulfobetain Strukturelement angebracht werden, um so Zugang zu weiteren hydrophilen *Radiotracer*n zu erhalten (Abbildung 5.3).



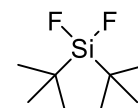
R = Cl, Br, Tosylat, Mesylat

Abbildung 5.4: Mögliche Modifikation des SiFA-Sulfobetains mit Konjugationsschnittstellen.

5.4 Experimenteller Teil

Arbeitsvorschriften und Analytische Daten

Di-*tert*-butyldifluorosilan (5.16, JB-ZW1/ZW2)



Di-*tert*-butyldichlorsilan **5.11** (3.60 g, 16.9 mmol, 1.0 Äq.) und ZnF_2 (3.49 g, 33.8 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Sulfolan (7,60 mL, 0.45 mL/mmol) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 3 d bei 90 °C gerührt und der Fortschritt der Reaktion wurde durch Aufnahme eines ^{29}Si -NMR-Spektrums überprüft. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Rühren ausgestellt und die Reaktionsmischung wurde für weitere 3 d stehen gelassen. Anschließend wurde Di-*tert*-butyldifluorosilan **5.16** (2.60 g, 14.4 mmol, 85%) als obere Phase der Reaktionsmischung vorsichtig mit einer Spritze abgetrennt.

^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.97$ (s, 18H, $(\text{CH}_3)_2\text{-C-Si}$) ppm.

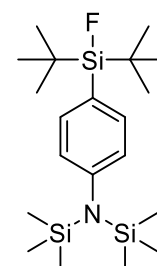
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, C_6D_6): $\delta = 19.2$ (t, $^2J_{\text{CF}} = 13.6$ Hz, C-Si-F), 26.1 ($(\text{CH}_3)\text{-C-Si}$) ppm.

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (79 MHz, C_6D_6): $\delta = -7.95$ (t, $^1J_{\text{SiF}} = 325$ Hz, Si) ppm.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (376 MHz, C_6D_6): $\delta = -156$ (s, Si-F) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[55]

N-(4-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)phenyl)-1,1,1-trimethyl-*N*-(trimethylsilyl)silanamin (5.18, JB-ZW2)



Das Brombenzolderivat **5.17** (3.20 g, 10.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem Et_2O (35 mL, 3.5 mL/mmol) gelöst. Bei -78 °C wurde eine Lösung von *t*-BuLi in *n*-Pentan (1.9 M, 11.2 mL, 21.2 mmol, 2.1 Äq.) zugetropft und für 45 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von

Di-*tert*-butyldifluorosilan (2.13 g, 11.8 mmol, 1.2 Äq.) auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde die Lösung des Silans tropfenweise zur lithiierten Lösung des Brombenzolderivats gegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde eine ges. aq. NaCl-Lösung (30 mL) zugegeben die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt um die SiFA-Verbindung **5.18** (3.19 g, 8.02 mmol, 80%) als dunkelgelben Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.05$ (s, 18H, (CH₃)₃-Si), 1.04 (d, ⁴J_{HF} = 0.94 Hz, 18H, (CH₃)₃-C-Si), 6.89 (d, ³J_{HH} = 8.04 Hz, 2H, CH_{Ar}-C_{Ar}-N), 7.42 (d, ³J_{HH} = 8.02 Hz, 2H, CH_{Ar}-C_{Ar}-Si) ppm.

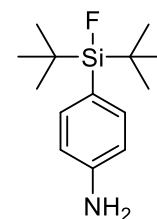
¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.2$ ((CH₃)₃-Si), 20.4 (d, ²J_{CF} = 12.51 Hz, (CH₃)₃-C-Si), 27.5 ((CH₃)₃-C-Si), 127.8 (d, ²J_{CF} = 13.8 Hz, C_{Ar}-Si-F), 129.5 (CH_{Ar}-C_{Ar}-N), 134.3 (d, ³J_{CF} = 3.93 Hz, CH-C_{Ar}-Si-F), 149.7 (C_{Ar}-N) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (79 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.52$ (s, Si-N), 14.50 (d, ¹J_{SiF} = 269 Hz, Si-F) ppm.

¹⁹F{¹H}-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -188.9$ (s, Si-F) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[149]

4-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)anilin (**5.19**, JB-ZW3)



Durch eine zum Rückfluss erhitzte Lösung der SiFA-Verbindung **5.18** (3.19 g, 8.02 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem CHCl₃ (40 mL, 5 mL/mmol) wurde HCl-Gas, welches aus NaCl (4.68 g, 80.2 mmol, 10 Äq.) und konzentrierter H₂SO₄ erzeugt wurde, geleitet. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie überwacht. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Et₂O aufgenommen und die Lösung wurde mit einer ges. aq. NaHCO₃-Lösung (2x30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3x20 mL) extrahiert und die vereinigten Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck

entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂) um das SiFA-Amin **5.19** (1.37 g, 5.40 mmol, 67%) als dunkelgelben Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (d, ⁴J_{HF} = 1.16 Hz, 18H, (CH₃)₃-C-Si), 3.80 (s, 2H, NH₂), 6.70 (d, ³J_{HH} = 8.34 Hz, 2H, CH_{Ar}-C_{Ar}-N), 7.39 (d, ³J_{HH} = 8.34 Hz, 2H, CH_{Ar}-C_{Ar}-Si) ppm.

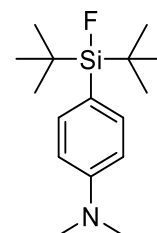
¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 20.5 (d, ²J_{CF} = 12.53 Hz, (CH₃)₃-C-Si), 27.5 ((CH₃)₃-C-Si), 114.5 (CH_{Ar}-C_{Ar}-N), 121.6 (d, ²J_{CF} = 14.0 Hz, C_{Ar}-Si-F), 135.4 (d, ³J_{CF} = 4.28 Hz, CH-C_{Ar}-Si-F), 147.6 (C_{Ar}-N) ppm.

²⁹Si{¹H}-NMR (79 MHz, CDCl₃): δ = 14.4 (d, ¹J_{SiF} = 295 Hz, Si-F) ppm.

¹⁹F{¹H}-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -188.9 (s, Si-F) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.^[149]

4-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)-*N,N*-dimethylanilin (**5.28**, JB-ZW4)



Nach einer Vorschrift von XIAO *et al.*^[150] wurde das SiFA-Amin **5.19** (0.68 g, 2.70 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMSO (8.10 mL, 3 mL/mmol) gelöst. Ameisensäure (2.48 g, 54.0 mmol, 2.0 Äq.) und Et₃N (5.45 g, 54.0 mmol, 2.0 Äq.) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 36 h bei 90 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe einer 1 M NaOH-Lösung in einen basischen pH-Bereich gebracht und es wurde mit CH₂Cl₂ (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, CH₂Cl₂ zu 100:1) konnte Verbindung **5.28** nicht erhalten werden.

(JB-ZW4-3)

Das SiFA-Amin **5.19** (0.30 g, 1.18 mmol, 1.0 Äq.) wurde in EtOH (6 mL, 5 mL/mmol) gelöst. K₂CO₃ (0.49 g, 3.54 mmol, 3.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von 2 h wurde MeI (0.15 mL, 2.36 mmol, 2.0 Äq.) in

Portionen von 0.5 Äq. zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 3 h bei 70 °C gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde eine ges. aq. NH₄Cl-Lösung (15 mL) zugegeben und es wurde mit Et₂O (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc, 100:1) um Verbindung **5.28** (0.12 g, 0.43 mmol, 36%) als dunkelgelben Feststoff zu erhalten.

(JB-ZW4-4)

4-Brom-*N,N*-Dimethylanilin **5.29** (2.47 g, 12.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem Et₂O (43 mL, 3.5 mL/mmol) gelöst. Bei –78 °C wurde eine Lösung von *t*-BuLi in *n*-Pentan (1.9 M, 13.3 mL, 25.2 mmol, 2.1 Äq.) zugetropft und für 45 min gerührt. Parallel dazu wurde eine Lösung von Di-*tert*-butyldifluorosilan (2.60 g, 14.4 mmol, 1.2 Äq.) auf –78 °C gekühlt. Anschließend wurde die Lösung des Silans tropfenweise zur Lösung des lithiierten 4-Brom-*N,N*-dimethylanilins gegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde eine ges. aq. NaCl-Lösung (50 mL) zugegeben die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3x30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc, 500:1) wurde Verbindung **5.28** (2.56 g, 9.09 mmol, 74%) als weiße Kristalle erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (d, ⁴J_{HF} = 1.11 Hz, 18H, (CH₃)₃-C-Si), 2.98 (s, 6H, CH₃-N), 6.74 (d, ³J_{HH} = 8.24 Hz, 2H, CH_{Ar}-C_{Ar}-N), 7.47 (d, ³J_{HH} = 8.68 Hz, 2H, CH_{Ar}-C_{Ar}-Si) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.6 (d, ²J_{CF} = 12.54 Hz, (CH₃)₃-C-Si), 27.6 ((CH₃)₃-C-Si), 40.2 (CH₃-N), 111.6 (CH_{Ar}-C_{Ar}-N), 135.2 (d, ³J_{CF} = 4.28 Hz, CH-C_{Ar}-Si-F), 151.2 (C_{Ar}-N) ppm.

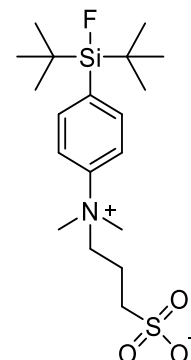
²⁹Si{¹H}-NMR (79 MHz, CDCl₃): δ = 14.7 (d, ¹J_{SiF} = 295 Hz, Si-F) ppm.

¹⁹F{¹H}-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = –189.0 (s, Si-F) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+H]⁺ berechnet für C₁₆H₂₉FNSi⁺: 282.2048, gefunden 282.2038.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2961, 2930, 2889, 2856, 1596, 1515, 1469, 1359, 1109, 822, 802, 763, 639, 629, 525, 484, 432, 417, 401 cm⁻¹.

3-((4-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)phenyl)dimethylammonio)propan-1-sulfonat
(5.5, JB-ZW5/ZW52/ZW53)



1,3-Propansulfon (2.16 g, 17.8 mmol, 5.0 Äq.) wurde in MeCN (7 mL, 2 mL/mmol) gelöst. Das tertiäre SiFA-Amin **5.28** (1.00 g, 3.55 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene Feststoff durch eine Nutschenfiltration abfiltriert und es wurde mit wenig MeCN und *n*-Pentan gewaschen, um das SiFA-Sulfobetain **5.5** (0.41 g, 1.02 mmol, 29%) als weißen Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 1.10 (s, 18H, (CH₃)₃-C-Si), 1.92-1.95 (m, 2H, CH₂-CH₂-SO₃), 2.18 (t, ³J_{HH} = 6.87 Hz, CH₂-CH₂-SO₃), 3.67 (s, 6H, CH₃-N), 4.13-4.16 (m, 2H, N-CH₂), 7.90-7.94 (m, 4H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (150 MHz, CD₃OD): δ = 20.8 (CH₂-CH₂-SO₃), 21.0 (d, ²J_{CF} = 12.13 Hz, (CH₃)₃-C-Si), 27.6 ((CH₃)₃-C-Si), 48.4 (CH₂-CH₂-SO₃), 55.1 (CH₃-N), 68.9 (N-CH₂), 121.2 (CH_{Ar}-C_{Ar}-N), 137.4 (d, ³J_{CF} = 4.44 Hz, CH_{Ar}-C_{Ar}-Si-F), 138.6 (d, ²J_{CF} = 14.13 Hz, C_{Ar}-Si-F), 147.2 (C_{Ar}-N) ppm.

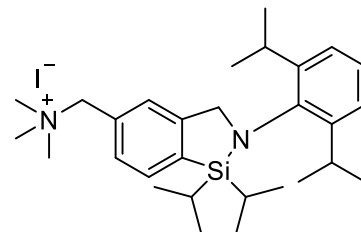
²⁹Si{¹H}-NMR (119 MHz, CDCl₃): δ = 13.75 (d, ¹J_{SiF} = 298 Hz, Si-F) ppm.

¹⁹F{¹H}-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -189.0 (s, Si-F) ppm.

ESI-HMRS (m/z): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₉H₃₄FNNaO₃SSi⁺: 426.1905, gefunden 426.1902.

IR: $\tilde{\nu}$ = 1187, 1173, 1034, 837, 824, 816, 724, 648, 598, 526, 494 cm⁻¹.

1-(2-(2,6-Diisopropylphenyl)-1,1-diisopropyl-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azasilol-5-yl)-N,N,N-trimethylmethanaminium (5.30, JB-FG6)



Das *CycloSiFA*-Amin **2.11** (0.27 g, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem MeCN (4.5 mL, 7 mL/mmol) gelöst. K_2CO_3 (0.27 g, 1.96 mmol, 3.0 Äq.) wurde zugegeben, die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und es wurde tropfenweise MeI (0.20 g, 1.44 mmol, 2.2 Äq.) über einen Zeitraum von 1 h zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Eine ges. *aq.* NH_4Cl -Lösung (15 mL) wurde zugegeben und es wurde mit CH_2Cl_2 (3x15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer ges. *aq.* $NaCl$ -Lösung (15 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Alox, $CH_2Cl_2/MeOH$, 50:1 zu 3:1) um Verbindung **5.30** (0.09 g, 0.16 mmol, 23%) als gelblichen Feststoff zu erhalten.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (d, $^3J_{HH} = 7.45$ Hz, 6H, $(CH_3)_2$ -CH-Si), 0.98 (d, $^3J_{HH} = 7.48$ Hz, 6H, $(CH_3)_2$ -CH-Si), 1.15 (2d, $^3J_{HH} = 6.85$ Hz, 12H, $(CH_3)_2$ -CH-Ar), 1.26 (sept, $^3J_{HH} = 7.48$ Hz, 2H, $(CH_3)_2$ -CH-Si), 3.21 (sept, $^3J_{HH} = 7.48$ Hz, 2H, $(CH_3)_2$ -CH-Ar), 3.48 (s, 9H, $(CH_3)_3$ -N), 4.41 (s, 2H, C_{Ar} - CH_2 -N), 5.02 (s, 2H, CH_2 -N- $(CH_3)_3$), 7.10-7.11 (m, 2H, CH_{Ar} - $(CH_{Ar})_2$), 7.16-7.19 (m, 1H, CH_{Ar} - $(CH_{Ar})_2$), 7.47 (s, 1H, CH_{Ar} -C- CH_2 -N), 7.59 (d, $^3J_{HH} = 7.35$ Hz, 1H, CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi), 7.74 (d, $^3J_{HH} = 7.42$ Hz, 1H, CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.5 ($(CH_3)_2$ -CH-Si), 17.9 ($(CH_3)_2$ -CH-Si), 18.3 ($(CH_3)_2$ -CH-Si), 23.9 ($(CH_3)_2$ -CH-Ar), 26.6 ($(CH_3)_2$ -CH-Ar), 27.6 ($(CH_3)_2$ -CH-Ar), 53.1 ($(CH_3)_3$ -N), 61.5 (C_{Ar} - CH_2 -N), 69.5 (CH_2 -N- $(CH_3)_3$), 124.0 (CH_{Ar} - $(CH_{Ar})_2$), 126.0 (CH_{Ar} - $(CH_{Ar})_2$), 127.4 (CH_{Ar} -C- CH_2 -N), 127.6 (CH_{Ar} -C- CH_2 -N), 130.8 (CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi), 133.5 (CH_{Ar} - CH_{Ar} -CSi), 139.0 (CSi), 141.6 (C_{Ar} -N), 148.4 (C_{Ar} -CH- $(CH_3)_2$), 150.4 (C_{Ar} - CH_2 -N) ppm.

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (119 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.9 (s, Si) ppm.

ESI-HMRS (m/z): $[M]^+$ berechnet für $C_{29}H_{47}N_2Si^+$: 451.3504, gefunden 451.3496.

IR: $\tilde{\nu} = 3445, 2958, 2864, 1438, 1456, 1417, 1383, 1361, 1324, 1274, 1252, 1178, 1161, 1100, 1082, 1051, 999, 987, 973, 932, 878, 837, 808, 775, 761, 723, 691, 668, 656, 601, 561, 522, 477, 434, 412, 401 \text{ cm}^{-1}$.

Kristallographische Daten und Angaben

Die Intensitätswerte wurden auf einem BRUKER D8 VENTURE mit monochromatisierter $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) bei $T = 100 \text{ K}$ aufgenommen. Die Molekülstrukturen wurden mit direkten Methoden unter Verwendung von *SHELXT* gelöst und Verfeinerungen wurden gegen F^2 mit Hilfe von *Olex2* durchgeführt.^[151] Für das Runden der Dezimalwerte numerischer Parameter und s. u.-Werte wurden die Regeln der IUC_R angewandt.^[152]

Tabelle 5.2: Kristallographische Daten für Verbindung 5.5.

Empirische Formel	$\text{C}_{11}\text{H}_2\text{FNO}_5\text{SSi}$
Molekulargewicht M [$\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]	467.70
Kristallsystem	Monoklin
Kristallgröße [mm]	0.271 x 0.196 x 0.148
Raumgruppe	$P2_1/c$
Zelldimensionen	$a = 23.789(2) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$ $b = 8.0603(9) \text{ \AA}$; $\beta = 101.114^\circ$ $c = 13.9417(15) \text{ \AA}$; $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen V [\AA^3]	2623.1(5)
Formeleinheiten pro Elementarzelle Z	4
Röntgenographische Dichte ρ [$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$]	1.184
Absorptionskoeffizient μ [mm^{-1}]	0.205
$F(000)$	832
Messbereich 2θ [$^\circ$]	5.24–62.03
Indexbereich	$-34 \leq h \leq 27$ $-11 \leq k \leq 11$ $-20 \leq l \leq 20$
Anzahl der Reflexe	98226
Anzahl unabhängiger Reflexe	8357
$R_{\text{int}} (I > 2\sigma(I))$	0.0652
Absorptionskorrektur	multi-scan
Vollständigkeit zu $\theta = 25.242^\circ$ [%]	100
Anzahl vereinfachter Parameter	317
Anpassungsgüte für F^2	1.089
Maximale Transmission T_{max}	0.7462
Minimale Transmission T_{min}	0.6845
$R_1, wR_2 (I > 2\sigma(I))$	0.0528, 0.1254
R_1, wR_1 (alle Werte)	0.0732, 0.1357
Größter Unterschied <i>peak und hole</i> [$\text{e}\text{\AA}^{-3}$]	0.77, -0.64
Temperatur T [K]	100

^[151] a) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *A71*, 3-8; b) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3-8; c) O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

^[152] W. Clegg, *Acta Cryst.* **2003**, *E59*, e2-e5.

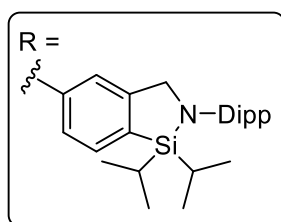
Kapitel 6 – Resümee

Maßgeschneiderte radiopharmazeutische Arzneimittel sind von enormer Wichtigkeit, um das Potential der Positronen-Emissions-Tomographie als molekulare Bildgebungstechnik vollständig ausnutzen zu können. SiFA-Verbindungen zählen dabei zu einer Verbindungsklasse, die neben effizienter Markierungsmethoden auch eine erhöhte Wasserlöslichkeit bei gleichzeitig stabiler Si-F Bindung besitzen müssen, um als Radiopharmaka Anwendung finden zu können.

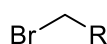
In dieser Dissertation lag das Ziel auf der Weiterentwicklung neuartiger cyclischer SiFA-Verbindungen, mit denen das Spektrum möglicher *Radiotracer* erweitert werden könnte. Dabei wurden neben der Optimierung der Syntheseroute neue benzyliche *CycloSiFA*-Derivate hergestellt und mit einem Vorläufer eines potentiellen „*Targeting-Vektors*“ konjugiert. Darüber hinaus wurde versucht, sechsgliedrige 1,2-Azasilin-Verbindungen darzustellen und es wurde die Synthese einer zwitterionischen SiFA-Modellverbindung realisiert, welche die Lipophilie von SiFAs herabsetzt.

Kapitel 2 – Synthese funktionalisierter Derivate benzylicher *CycloSiFA*-Verbindungen

In diesem Kapitel werden auf Basis der Synthese eines *CycloSiFA*-Alkohols neue funktionalisierte Derivate synthetisiert, die eine erhöhte Wasserlöslichkeit bieten und die Konjugation an mögliche Biomoleküle ermöglichen. Als Schlüsselschritt bei der Synthese des *CycloSiFA*-Alkohols **2.7** diente dabei eine selektive Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid bei gleichzeitiger Erhaltung der labilen Si-N-Bindung. Insbesondere konnte mit der TEMPO-Oxidation auch eine schwermetallfreie Alternative für den Oxidationsschritt der Syntheseroute gefunden werden. Diese liefert unter milden Reaktionsbedingungen annähernd hohe Ausbeuten wie Oxidationen mit Chrom(VI)-Reagenzien. Insgesamt konnten aus der Ausgangsverbindung **2.7** 13 neue Derivate synthetisiert werden. Durch die Verwendung eines benzylichen *CycloSiFA*-Alkohols gelang erstmalig die Darstellung eines Aldehyds **2.12**, Azids **2.10**, Amins **2.11** und Bromids **2.14**. Darüber hinaus konnten die Ethylenglycol- und Tetraethylenglycol-modifizierten Alkine **2.56** und **2.59** synthetisiert werden, die zur Herabsetzung der Lipophilie von *CycloSiFAs* beitragen können.



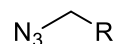
direkte benzyliche Derivate


2.14

79%

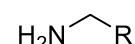

2.12

82%


2.10

69%

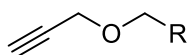
(über zwei Schritte)


2.11

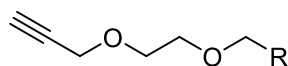
51%

(über drei Schritte)

hydrophile modifizierte Alkine

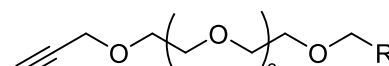

2.9

88%


2.56

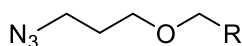
44%

(über zwei Schritte)


2.59

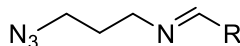
55%

(über zwei Schritte)


2.71

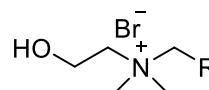
47%

(über zwei Schritte)


2.72

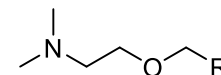
68%

(über zwei Schritte)


2.35

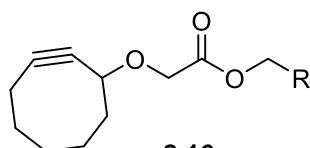
69%

(über zwei Schritte)

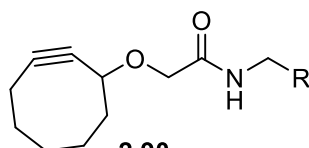

2.36

16%

(über zwei Schritte)


2.16

44%


2.90

41%

(über vier Schritte)

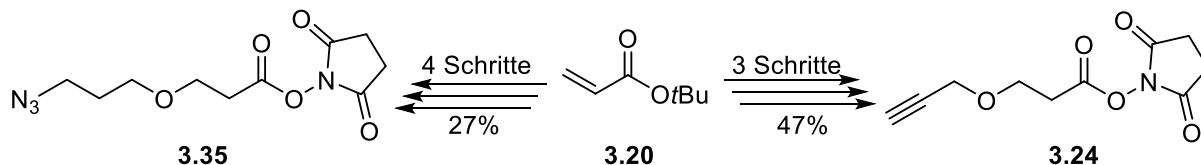
Abbildung 6.1: Übersicht über die in Kapitel 2 hergestellten benzylichen *CycloSiFA*-Derivate.

Mit den Alkin-funktionalisierten Verbindungen konnten darüber hinaus erfolgreiche Testreaktionen zur Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition durchgeführt werden. Die Erkenntnisse daraus sollten im weiteren Verlauf in Konjugationsversuchen mit einem biologisch aktiven Molekül angewendet werden.

Kapitel 3 - Untersuchungen zur Peptidkonjugation mit *CycloSiFA*-Verbindungen

Dieses Kapitel beschäftigte sich mit der Konjugation von *CycloSiFA*-Verbindungen an einen biologisch aktiven „*Targeting-Vektor*“ mittels einer CuAAC-Reaktion. Als Biomolekül wurde sich dabei für ein funktionalisiertes Dipeptid bestehend aus einer Lys-Urea-Glu-Einheit

entschieden, welches mit „click-fähigen“ Linkern ausgestattet wurde. Die Linker wurden zuvor erfolgreich ausgehend von *tert*-Butylacrylat **3.20** synthetisiert.



Schema 6.1: Synthese „click-fähiger“ Linker zur Konjugation von *CycloSiFAs* mit Biomolekülen.

Das Lys-Urea-Glu-Strukturmotiv wird zum *targeting* von PSMA verwendet, einem Transmembranprotein, welches an der Oberfläche von Prostata-Tumoren überexprimiert wird. Die Strukturen der so erhaltenen Konjugate sind in Abbildung 7.2 dargestellt.

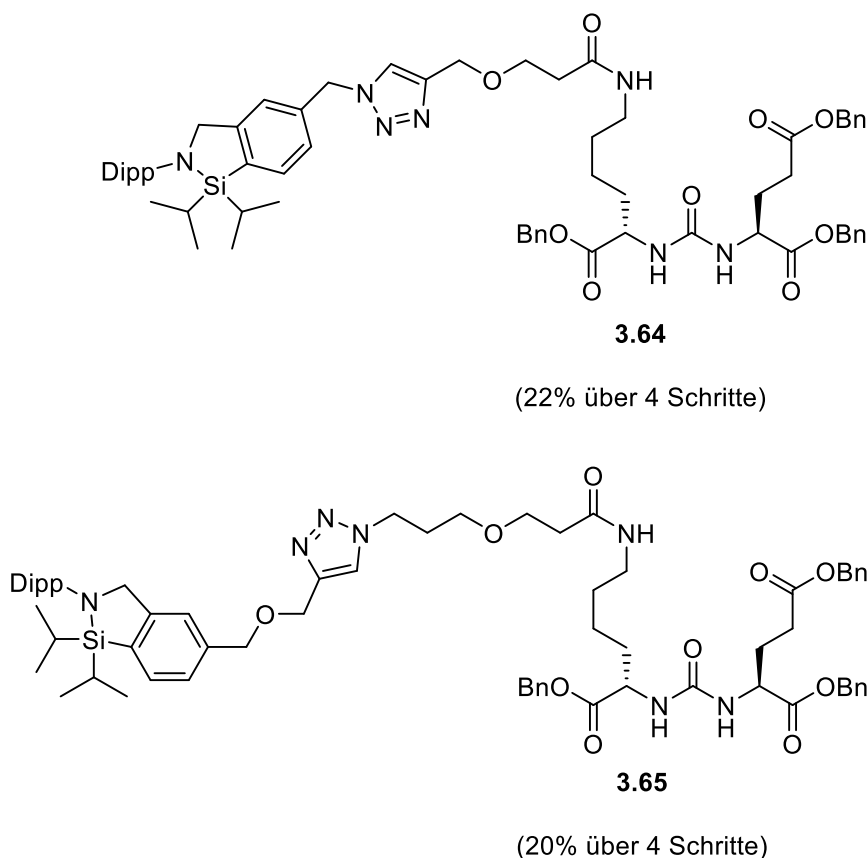


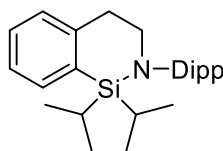
Abbildung 6.2: Erfolgreich dargestellte *CycloSiFA*-Konjugate.

Probleme traten jedoch bei der finalen Debenzylierungsreaktion auf. Bei der im Vorfeld geplanten Palladium-katalysierten hydrogenolytischen Debenzylierung wurde eine Ringöffnung des *CycloSiFA*-Strukturelements beobachtet. Aus diesem Grund musste eine alternative Möglichkeit zur selektiven Benzylesterspaltung gefunden werden. Mit einer basischen Esterhydrolyse konnte an einer Modellverbindung erfolgreich eine selektive Debenzylierung durchgeführt werden. Bei Übertragung der Reaktionsbedingungen auf die

Peptidkonjugate kam es jedoch zu Problemen da das Reaktionsprodukt nicht von überschüssigem Natriumhydroxid getrennt werden konnte. Die Verwendung anderer Carbonsäureschutzgruppen oder anderer Trennungsmethoden wie beispielsweise Ionenchromatographie könnte in Zukunft zur erfolgreichen Synthese von Markierungsvorläufern führen.

Kapitel 4 – Versuche zur Darstellung sechsgliedriger 1,2-Azasilin-Verbindungen

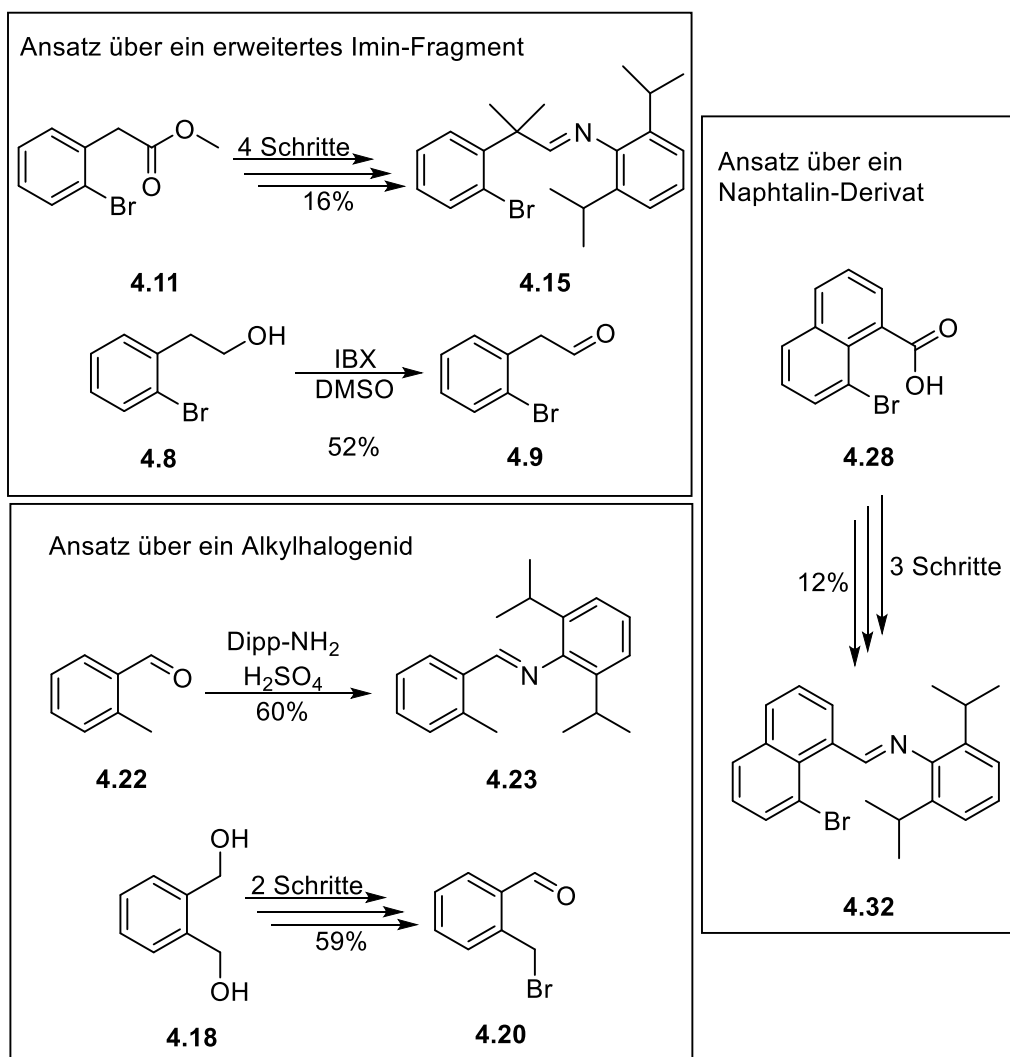
In diesem Kapitel sollte auf Basis der *CycloSiFA*-Syntheseroute auch die Synthese von *CycloSiFAs* mit einer erweiterten Ringgröße realisiert werden. Dabei sollte die bekannte Syntheseroute der 1,2-Azasilole auf andere Ausgangsverbindungen übertragen werden, um so auch Zugang zu sechsgliedrigen 1,2-Azasilin-Verbindungen zu erhalten. Abbildung 6.3 zeigt die Struktur einer möglichen Zielverbindung.



4.7

Abbildung 6.3: Strukturformel einer möglichen 1,2-Azasilinverbindung 4.7.

Es wurden verschiedene Ausgangsverbindungen untersucht, bei denen die erweiterte Ringgröße durch verlängerte Seitenketten hervorgerufen wird. Schema 6.2 zeigt die verwendeten Ausgangsverbindungen mit den daraus erfolgreich synthetisierten Stufen der *CycloSiFA*-Syntheseroute.

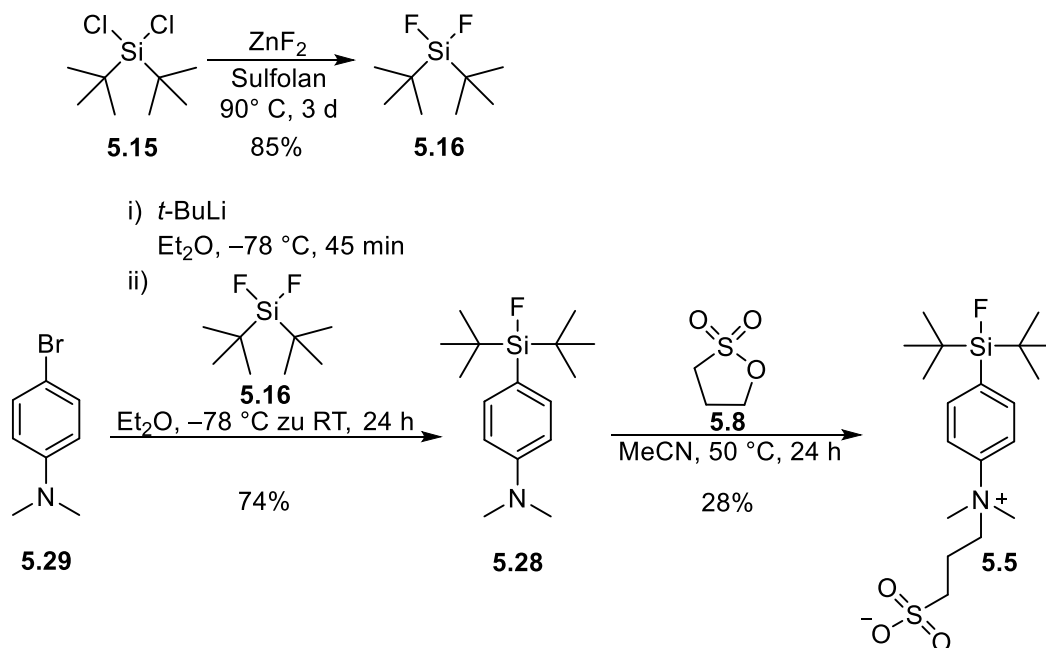


Schema 6.3: Ausgangsverbindungen und erfolgreich synthetisierte Produkte während der 1,2-Azasilin Syntheserversuche.

Unter allen untersuchten Verbindungen konnte jedoch mit keiner eine vollständige 1,2-Azasilinsynthese durchgeführt werden. Oftmals traten Probleme durch mögliche Nebenreaktionen auf oder es wurde ein unerwartetes Reaktionsprodukt gebildet. In drei Versuchen konnten so nur die Imine **4.15**, **4.23**, und **4.32** erfolgreich hergestellt werden wohingegen aus den Ausgangsverbindungen **4.8** und **4.18** lediglich die entsprechenden Aldehyde synthetisiert werden konnten. Eine Darstellung von Azasilinen über den bekannten *CycloSiFA*-Syntheseweg erscheint daher schwer umsetzbar zu sein, sodass dafür möglicherweise eine komplett neue Synthesestrategie entwickelt werden müsste.

Kapitel 5 – Synthese einer neuartigen zwitterionischen SiFA-Verbindung

Dieses Kapitel beschäftigte sich mit der Synthese einer zwitterionischen SiFA-Verbindung, um die Möglichkeiten zur Erhöhung der Hydrophilie zu erweitern. Dabei wurde zunächst ein tertiäres SiFA-Amin **5.28** synthetisiert, welches im Anschluss mit 1,3-Propansulton zu einem zwitterionischen SiFA-Sulfobetain **5.5** umgesetzt wurde. Die optimierte Syntheseroute ist in Schema 7.2 dargestellt.



Schema 6.4: Optimierte Syntheseroute des zwitterionischen SiFA-Sulfobetains **5.5**.

Verbindung **5.5** zeigte eine gute Löslichkeit in polaren organischen Lösungsmitteln wie Methanol sowie in Gemischen aus H_2O und Aceton. Dies zeigt, dass die Lipophilie der Verbindung durch das zwitterionische Strukturelement deutlich herabgesetzt wurde. Dadurch könnten sich zwitterionischen SiFA-Verbindungen für die Darstellung von hydrophileren *Radiotracer*n in Frage kommen. Da die abschließende Substitutionsreaktion zum Produkt **5.5** keinen vollständigen Umsatz zeigte, besteht hier weiterer Optimierungsbedarf beispielsweise durch ein Lösungsmittelscreening oder durch eine Modifikation der Struktur des tertiären SiFA-Amins.

Eine Übertragung der Synthese auf *CycloSiFAs* gelang bisher noch nicht, jedoch bieten die in Kapitel 2 dargestellten Verbindungen genügend Funktionalisierungsmöglichkeiten, sodass eine *CycloSiFA*-Sulfobetain-Synthese in Zukunft auch denkbar wäre.

Datum: _____

An die/den Vorsitzende/n des Promotionsausschusses
der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie der TU Dortmund

Eigenständigkeitserklärung für Dissertationen

nach der Ergänzung zur Promotionsordnung vom 29.10.2010
(Promotionsstudiengang) am 20.11.2023

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem
folgenden Titel

Funktionalisierung und Weiterentwicklung cyclischer Silicium-basierter Fluorid-

Akzeptoren für die Anwendung in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine
anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und
sinngemäße Zitate kenntlich gemacht. Ich erkläre zudem, dass ich beim Einsatz von
Schreib- und Bildwerkzeugen, die durch Künstliche Intelligenz (KI) unterstützt werden,
diese in der Übersicht verwendeter Hilfsmittel mit ihrem Produktnamen, meiner
Bezugsquelle sowie der spezifischen Methodik vollständig aufgeführt habe und, bei
Übernahme von durch generative Schreibwerkzeuge erstellten Texten, die
betreffenden Textstellen in der Arbeit als mit KI-generierter Unterstützung verfasst
gekennzeichnet habe. Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner
Prüfungsbehörde vorgelegen. Ich habe sichergestellt, dass durch die Verwendung
generativer Modelle kein fremdes geistiges Eigentum verletzt wurde und ich kein
wissenschaftliches Fehlverhalten etwa in Form von Plagiaten begangen habe.

Name: Bittermann, Vorname Jens

Matrikelnummer: 157448

Datum, Unterschrift _____

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Bittermann, Jens

157448

Name, Vorname
(Surname, first name)

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.

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Titel der Dissertation:

(Title of the thesis): Funktionalisierung und Weiterentwicklung cyclischer Silicium-

basierter Fluorid-Akzeptoren für die Anwendung in der Positronen-

Emissions-Tomographie (PET)

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.**

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)