

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DEPARTMENT CHEMIE
LEHRSTUHL FÜR ORGANISCHE CHEMIE I

Iod(III)-katalysierte, direkte Umwandlung von Imiden
zu β -Lactamen und Derivaten
und
Design, Synthese und Evaluierung fluorhaltiger
Verbindungen als Kontrastmittel für Anwendungen in
der ^{19}F -MRT

Christoph Patzelt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

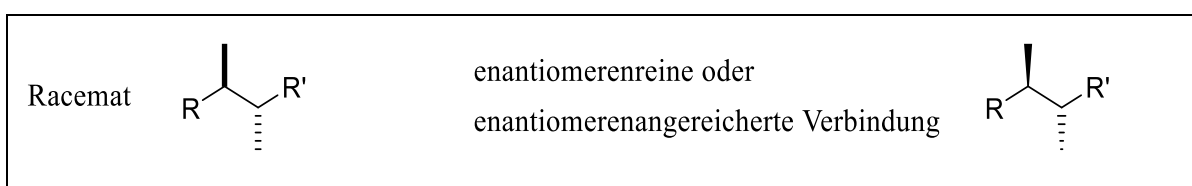
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. K. Reuter
Prüfer der Dissertation: 1. TUM Junior Fellow Dr. T. Gulder
2. apl. Prof. Dr. W. Eisenreich

Die Dissertation wurde am 23.08.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 19.09.2016 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2012 bis April 2014 am Lehrstuhl für Organische Chemie III der RWTH Aachen University und in der Zeit von Mai 2014 bis Juli 2016 am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München, jeweils unter der Leitung von Dr. Tanja Gulder, angefertigt.

Teile der im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse waren bereits Gegenstand von Publikationen^[1,2] sowie von Posterpräsentationen und Vorträgen.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.



Frau Dr. Tanja Gulder danke ich
für die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe,
die interessanten Themen,
die hilfreichen Diskussionen,
die gewährten Freiheiten bei der Durchführung dieser Arbeit
sowie für die umfassende Unterstützung.

Für meine Großeltern

INHALT

THEORETISCHER TEIL.....	1
1. Einleitung	1
2. Motivation und Zielsetzung	7
3. Halogene in der Medizin	11
4. Iod(III)-vermittelte Halogenierungsreaktionen zur Generierung pharmakologisch bedeutender Strukturen und Intermediate	23
4.1. Entwicklung einer mehrstufigen Reaktionssequenz zur Synthese von β -Lactamen 17 ausgehend von Imiden 15	28
4.2. Synthese strukturell unterschiedlicher Imide 15	33
4.3. Substratbreite der Iod(III)-katalysierten Kaskadenreaktion	36
4.4. Selektive Öffnung der β -Lactame 17	43
4.5. Weitere Funktionalisierungen der β -Lactame 17 und β -Aminosäuren 18	51
5. Hochfluorierte Verbindungen als Kontrastmittel in der ^{19}F-MRT	55
5.1. Synthese geeigneter Polyethylenglykol-Derivate 97.....	57
5.2. Einführung der fluorhaltigen Reportergruppe in PEG ₄ -Derivate 97	59
5.3. Funktionalisierung des Kollagens	67
5.4. Ergebnisse der ^{19}F -MRT-Messungen	70
5.5. Synthese fluorhaltiger C ₂ -symmetrischer Reportergruppen 107.....	73
5.6. Zukünftige Optimierungen der Modellsubstanzen 19	76
6. Zusammenfassung und Perspektiven	77
7. Summary und Perspectives.....	82
EXPERIMENTELLER TEIL	87
1. Allgemeine Methoden.....	87
1.1. Bemerkungen zum präparativen Arbeiten.....	87
1.2. Lösungsmittel	87
1.3. Analytische Methoden und verwendete Geräte.....	88
2. Synthese von β-Lactamen 17 ausgehend von Imiden 15	93

2.1.	Synthesevorschriften und analytische Daten	93
2.1.1.	Synthese der Vorstufen für die Imide 15	93
2.1.2.	Synthese der Imide 15	114
2.1.3.	Synthese der β -Lactame 17	138
2.1.4.	Synthese der α,α disubstituierten α -Hydroxy- β -Aminosäuren 18	148
2.1.5.	Derivate der β -Lactame 17 und der α -Hydroxy- β -Aminosäuren 18	157
3.	Hochfluorierte Verbindungen als Kontrastmittel in der ^{19}F-MRT	167
3.1.	Synthesevorschriften und analytische Daten	167
3.1.1.	Synthese geeigneter Polyethylenglykol-Derivate 96	167
3.2.	Einführung der fluorhaltigen Reportergruppe in PEG ₄ -Derivate 97	172
3.2.1.	C ₂ -symmetrische Reportergruppen 107	186
3.2.2.	Funktionalisierung des Kollagens	194
4.	Kristallstrukturdaten der Verbindung 17a	196
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	198
	LITERATURVERZEICHNIS	202

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung

'Le hasard, d'ailleurs, favorise les esprits préparés [...]

(LOUIS PASTEUR)

'Der Zufall jedoch begünstigt den vorbereiteten Geist' – die Aussage des Chemikers und Mikrobiologen *L. Pasteur*^[3] aus dem 19. Jahrhundert zeigt auf beeindruckende Weise, dass es mehr als nur eines 'puren Zufalls' bedarf, damit aus einer zufällig gemachten, wissenschaftlichen Beobachtung eine bahnbrechende Entwicklung wird, die unser Leben nachhaltig verändert. Das Prinzip der Serendipität, des 'ungesuchten Findens', trägt dieser Aussage Rechnung, indem nicht die eigentlich zufällig gemachte und unerwartete Beobachtung in den Mittelpunkt gestellt wird. Die Herangehensweise, die Schaffung der richtigen Rahmenbedingungen und das Ziehen der logischen Schlussfolgerungen sind dabei die entscheidenden Faktoren, um aus einem Zufall eine bedeutende Erkenntnis zu gewinnen. Dabei ist dieses Prinzip nicht nur auf die Naturwissenschaft beschränkt, sondern schließt beispielsweise die Bereiche Kunst, Technologie und Geschichte ebenso mit ein.^[4] Neben den zahlreichen Beispielen wie die Entdeckung Amerikas,^[5] der Röntgenstrahlung,^[6] der Kernspaltung,^[7] oder verschiedener Kunststoffe^[8,9] stellt die Entdeckung unterschiedlichster Wirkstoffe und biologisch aktiver Substanzen die wohl wichtigste Errungenschaft aus dem Bereich der 'wissenschaftlichen Zufälle' dar.^[10]

Der 'wissenschaftliche Zufall', mit dem eine neue Zeitrechnung im Kampf gegen bakterielle Infektionskrankheiten anbrach, trug sich im Jahr 1928 im Laboratorium des schottischen Biochemikers *A. Fleming* zu. Der Wissenschaftler suchte nach neuen Verbindungen mit antiseptischer Wirkung und arbeitete dafür mit unterschiedlichen Bakterien der Gattungen *Staphylococcus* und *Streptococcus*. Während dieser Arbeiten kam es zur ungewollten Kontamination einer der Bakterienkulturen mit dem Schimmelpilz *Penicillium notatum*. Fleming beobachtete, dass in der Nachbarschaft des Schimmelpilzes kein Zellwachstum der Staphylokokken stattfand und die Bakterien zerstört wurden.^[11,12] Jedoch war ihm die Ursache und damit die Tragweite dieser Beobachtung zum damaligen Zeitpunkt nicht klar. Durch die anschließenden Arbeiten von *E. Chain* und *H. Florey* und die daraus resultierende Möglichkeit

der großtechnischen Produktion von Penicillinen konnte Mitte der 1940er Jahre erstmals die Therapie von Infektionskrankheiten mit β -Lactam-Antibiotika realisiert werden. Ausgehend von dem auch, als 'Grundpenicillin' bezeichneten, Penicillin G (**1**, Abbildung 1) leiten sich die anderen Derivate dieser Verbindungsklasse ab. Sie sind auch heutzutage essentieller Bestandteil in der Therapie von Infektionskrankheiten: Dabei stellt der β -Lactam-Ring als gemeinsames Strukturmotiv (Abbildung 1) den Grund für die Wirksamkeit dieser Präparate gegenüber bakteriellen Erregern dar.^[13] Neben dieser womöglich bedeutendsten Entdeckung der Medizingeschichte lassen sich zahlreiche, weitere Beobachtungen und Erkenntnisse auf 'wissenschaftliche Zufälle' zurückführen. Dazu zählen beispielsweise die Entdeckung des Saccharins (**2**) durch *C. Fahlberg*,^[14] die Entdeckung der unerwarteten Wirkung von Lysergsäurediethylamid (**3**, LSD) durch *A. Hofman*^[15] sowie die Anwendung des vasodilatierenden Wirkstoffs Sildenafil (**4**) in der Therapie der erektilen Dysfunktion in den 1990er Jahren.^[10,16] Als weiteres Beispiel ist die Entdeckung der ersten synthetischen Farbstoffe, die Gruppe der Mauveine **5**, durch *W. H. Perkin* anzuführen, dessen eigentliches Ziel die Synthese von Chinin war.^[17-19] Die strukturelle Vielfalt allein der gefundenen Verbindungen **1-5** (Abbildung 1), spiegelt das enorme Potential solch 'wissenschaftlicher Zufälle' wider. Aus diesem Grund kommt der gezielten Generierung dieser Zufälle eine zentrale Rolle bei der Leitstruktursuche und der Identifizierung neuartiger Wirkstoffe zu.

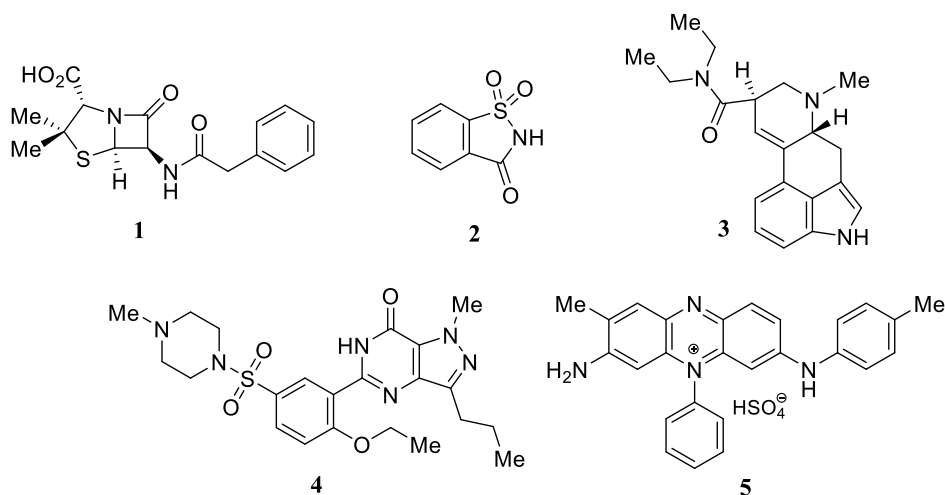
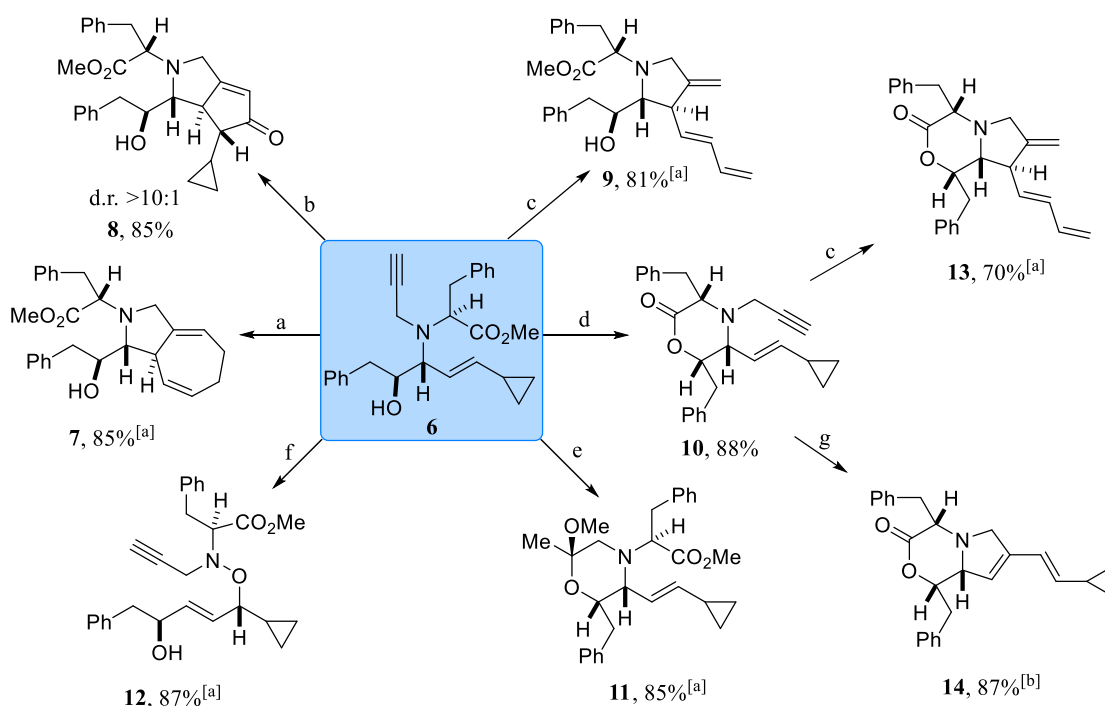


Abbildung 1. Penicillin G (**1**), der synthetische Süßstoff **2**, das Alkaloid LSD (**3**), der Wirkstoff Sildenafil (**4**) sowie der Farbstoff Mauvein A (**5**).

Um nun durch 'geplante Zufälle' in einer möglichst effizienten Art und Weise zu neuen Wirkstrukturen zu gelangen, stellt die Diversitäts-orientierte Synthese (DOS) ein unverzicht-

bares Werkzeug bei der Erschließung neuer Strukturräume dar.^[20] Im Vergleich zur Target-orientierten Synthese, mit dem Ziel ein komplexes Molekül in einer linearen oder konvergenten Synthese herzustellen, wird bei der DOS eine möglichst divergente und verzweigte Syntheseroute bevorzugt, mit der eine hohe Strukturvariabilität erreicht wird.^[21,22] Am Beispiel des hochfunktionalisierten Intermediates **6** und den daraus zugänglichen Verbindungen **7-14** (Schema 1) wird das Potential dieser Herangehensweise deutlich: Ausgehend von dem Aminoalkohol **6** sind eine Vielzahl von strukturell verschiedenen, heterocyclischen Gerüsten zugänglich, welche aufgrund ihrer Funktionalitäten nützliche synthetische Intermediate darstellen und eine breite Verteilung im chemischen Raum aufweisen. Die gewonnenen Verbindungen, wie zum Beispiel das Lacton **10**, können ihrerseits dann weiter zu Folgeprodukten umgesetzt werden und als Ausgangspunkte für die Entwicklung von Leitstrukturen in der DOS dienen. Eine noch größere Strukturvielfalt und damit die Erschließung weiterer Strukturräume ergibt sich durch die einfache Variation der Edukte für die Multikomponentenreaktion um hochfunktionalisierte Verbindungen **6** zu synthetisieren.^[23-25]



Schema 1. Ausgehend von **6** sind eine Vielzahl von strukturell verschiedenen Strukturen **7-14** durch intramolekulare Cyclisierungsreaktionen zugänglich. a) 10 Mol% [CpRu(MeCN)₃PF₆], Aceton, RT; b) [Co₂(CO)₈], Trimethylamin *N*-Oxid, NH₄Cl, Benzol, RT; c) 10 mol% [Pd(PPh₃)₂(OAc)₂], Benzol, 80 °C; d) NaH, Toluol, RT; e) 10 mol% NaAuCl₄, MeOH, RT; f) *m*CBPA, THF, -78 °C- 0 °C; g) 10 Mol% *Hoveyda-Grubbs* Katalysator, 2. Generation, DCM, 45 °C; ^[a]einzelnes Diastereomer; ^[b]*trans/cis* = 6.4:1.

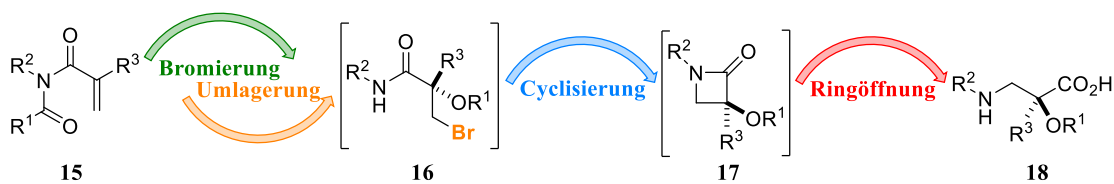
Die Kombination unterschiedlicher, Fragment-basierter Ansätze mit etablierten Methoden der Leitstruktursuche hat sich mit der Zeit als optimale Herangehensweise für die Entwicklung neuer Wirkstoffkandidaten erwiesen.^[26,27] Dabei trägt die Entwicklung neuer Arzneien zur Therapie akuter und chronischer Krankheiten durch die Erforschung neuartiger Wirkstoffe entscheidend zu einer kontinuierlichen Verbesserung des medizinischen Standards bei. Eine wichtige Rolle spielen in diesem Zusammenhang halogenierte Verbindungen. Neben dem positiven Einfluss des Halogensubstituenten selbst auf die Wirksamkeit, die metabolische Stabilität, die Verträglichkeit und Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes, stellen diese Verbindungen häufig Schlüsselintermediate in Syntheserouten dar. Mit ihrer Hilfe kann schnell eine strukturelle Vielfalt sowie Komplexität in vorhandene Leitstrukturen eingeführt werden.^[28-31] Trotz der Nützlichkeit des Kohlenstoff-Halogen-Strukturmotivs, ist eine gezielte Knüpfung dieser Bindungen und damit verbunden die Entwicklung, neuer, effizienter Synthesewege und Strukturen ein großes Problem in der Organischen Synthese. Einen Lösungsansatz für dieses Problem zeigen die Arbeiten unserer Arbeitsgruppe auf dem Feld der Iod(III)-katalysierten Reaktionen auf.^[2,32-35] Dabei gelingt die Synthese halogener Moleküle in selektiver Art und Weise unter Verwendung hypervalenter Iod(III)-Verbindungen. Die Synthese solch vielseitiger Intermediate und deren weitere Umsetzungen zu wertvollen Strukturmotiven und Synthons stellen eine hervorragende Möglichkeit dar die generierten Reaktivitäten optimal auszunutzen.

Neben ihres breiten und vielfältigen Anwendungspotentials in der Organischen Synthesechemie haben sich halogenierte, organische Verbindungen in der letzten Zeit auch als essentiell zur Weiterentwicklung neuartiger Diagnostikmethoden in der Medizin erwiesen.^[36-41] Bildgebende Diagnoseverfahren leisten durch das frühzeitige Erkennen von Krankheiten und veränderten Stoffwechselprozessen einen wichtigen Beitrag in der modernen Gesundheitsversorgung. Heutzutage werden Halogen-basierte Kontrastmittel und Radiopharmaka standardmäßig zur Verbesserung dieser bildgebenden Diagnoseverfahren eingesetzt.^[28,30,42-44] Trotz der positiven Entwicklungen in diesem Forschungsfeld in der Vergangenheit,^[45-51] besteht nach wie vor Bedarf an neuartigen, hochsensitiven und gut verträglichen Kontrastmitteln. Die Erforschung neuer, multifunktionaler Strukturen stellt nicht nur eine Verbesserung bestehender Verfahren dar, sondern eröffnet auch neue diagnostische Möglichkeiten. Aus diesem Grund beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe in einem gemeinsamen, interdisziplinären Forschungsprojekt mit dem Design und der Synthese fluorierter Bausteine. Zusammen mit dem Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung

der Universitätsklinik Aachen unter der Leitung von Prof. Kiessling soll das Anwendungspotential dieser generierten, hochfluorierten Verbindungen als Kontrastmittel in der ^{19}F -MRT evaluiert werden. Ziel dieser Zusammenarbeit ist es, hochfluorierte Materialien für den nanomedizinischen Einsatz zu entwickeln und damit zur Erforschung dieses vielversprechenden Feldes der Molekularen Bildgebung beizutragen.

2. Motivation und Zielsetzung

Die effiziente Synthese vielseitig einsetzbarer und synthetisch nützlicher Verbindungen stellt eine der Herausforderungen in der präparativen Organischen Chemie dar. Ausgehend von solchen Verbindungen lassen sich biologisch aktive Strukturen generieren, die die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Medikamente sind. Dabei stellt eine einfache und robuste Syntheseroute die Basis für die Herstellung von nützlichen Synthesebausteinen und Zielmolekülen mit bevorzugten Strukturmotiven dar. Zusätzlich entscheiden die leichte Zugänglichkeit der Edukte mit einem breitgefächerten Substitutionsmuster, die Durchführbarkeit der Reaktionen an sich, die Skalierbarkeit und die Aufreinigung der erhaltenen Produkte über die Effizienz und somit Attraktivität einer Syntheseroute.^[52] Der selektive Aufbau einer Kohlenstoff-Halogen-Bindung stellt beispielsweise eine Möglichkeit dar, gezielt nützliche Synthesebausteine zu generieren. Trotz des vielfältigen Nutzens dieser Verbindungen, existieren wenige, breit anwendbare und effiziente Konzepte, die eine selektive und katalytische Herstellung dieser Substanzen erlauben.^[34] Ein in unserer Arbeitsgruppe entwickeltes, katalytisches Verfahren nutzt hypervalente Iod(III)-Verbindungen zur selektiven Halogenierung diverser Olefine.^[2] Die so zugänglichen α,α -dialkylierten α -Hydroxycarboxylamide **16** stellen als vielseitig einsetzbare synthetische Bausteine einen optimalen Ausgangspunkt für die Synthese privilegierter Strukturen, wie beispielsweise β -Lactame **17** und α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18**, dar.^[53-57] Die Entwicklung neuer, einfacher und effizienter Synthesewege für 2-Azetidinone **17** und ihrer Derivate bilden daher einen sinnvollen und lohnenden Ansatzpunkt (Schema 2).



Schema 2. Entwicklung einer mehrstufigen Reaktionssequenz zur Synthese von β -Lactamen **17** und α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18**.

Ausgehend von den Imiden **15** sind durch Bromierung und eine anschließende Umlagerungsreaktion α,α -dialkylierte α -Hydroxycarboxylamide **16** zugänglich. Diese sollen ohne weitere Aufreinigung oder Isolierung durch eine intramolekulare Cyclisierungsreaktion in

β -Lactame **17** überführt werden. Weiterhin soll das Verfahren so verändert werden, dass eine Öffnung der β -Lactame **17** zu α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18** *in situ* durchgeführt werden kann. Im Rahmen der Erarbeitung einer effizienten und breit anwendbaren Synthesestrategie für β -Lactame **17** und den daraus resultierenden Derivaten ergaben sich für den ersten Teil der hier vorliegenden Dissertation daher die folgenden Schwerpunkte:

- ⇒ Entwicklung einer Kaskadenreaktion für die Synthese von β -Lactamen **17** ausgehend von Imiden **15**
- ⇒ Optimierung der Reaktionsbedingungen für ein möglichst breites Substratspektrum
- ⇒ Direkter Umsatz von Imiden **15** zu β -Aminosäuren **18** und entsprechenden Derivaten

Fluorhaltige Kontrastmittel eröffnen vielfältige und neuartige Möglichkeiten, um zahlreiche zelluläre Prozesse und Parameter *in* und *ex vivo* per ^{19}F -MRT zu visualisieren.^[58,59] Dazu zählen beispielsweise die Untersuchung und Visualisierung von Entzündungsprozessen zur Erkennung und Markierung von Zellen, das Nachvollziehen von Metabolismuswegen oder die Bestimmung von Sauerstoffgehalt und pH-Wert im Gewebe.^[48,60] Neben der Erzeugung eines scharfen und artefaktfreien Signals besitzen hochfluorierte Moleküle die Fähigkeit Sauerstoff und andere Gase zu lösen und somit das lokale Sauerstofflevel zu erhöhen. Dies wiederum führt zu einer höheren Zellvitalität in der Umgebung dieser hochfluorierten Spezies und eröffnet daher neben der diagnostischen Komponente auch die Option Prozesse auf zellulärer Ebene zu regulieren.^[61,62] Hochfluorierte Verbindungen besitzen somit als Gerüststrukturen mögliche Anwendungsbereiche als multimodale, spezifische und hochempfindliche Marker für kardiovaskuläre Gefäßimplantate wie beispielsweise Stents oder Herzklappen. Die Anwendung solcher Implantate erlaubt eine einfache zeitliche Verfolgung dieser eingesetzten Materialien im Körper durch nicht-invasive diagnostische Bildgebungsverfahren und eröffnet somit die Möglichkeit frühzeitig etwaige Komplikationen mit diesen Implantaten diagnostizierbar zu machen.^[63]

Das gesetzte Ziel der Arbeiten im zweiten Teil dieser Dissertation war die Entwicklung eines modularen Konzepts zur Generierung hochfluorierter Modellsubstanzen und der Aufbau einer

Substanzbibliothek als Grundlage für die Evaluierung des Anwendungspotentials dieser Verbindungen als multimodale Kontrastmittel in der ^{19}F -MRT in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Molekulare Bildgebung der Universitätsklinik Aachen.

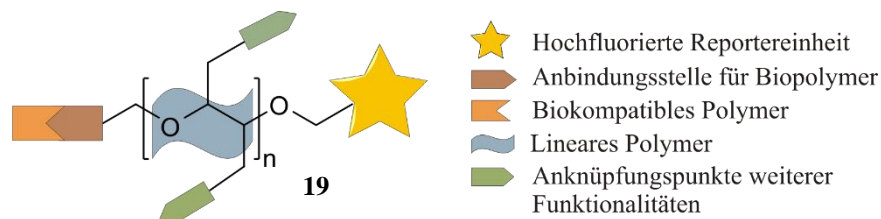


Abbildung 2. Schematischer Aufbau der Modellsubstanzen **19** als Basis für die Entwicklung multimodaler Kontrastmittel.

Die variable Grundstruktur (**19**, Abbildung 2) mit ihren Anbindungsstellen für ein Biopolymer erlaubt dabei eine direkte Veränderung der Struktur hinsichtlich der fluorinierten Reportereinheit oder der Art und Länge des linearen, polymeren Rückgrats und stellt damit die Basis für die Durchführung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dar. Diese Arbeiten stellen somit die Grundlage für die Etablierung eines theranostischen Therapiekonzepts zur Entwicklung 'biohybrider Stents' dar.

Die Schwerpunkte für die Entwicklung und die Synthese hochfluorierter Gerüststrukturen sowie die Überprüfung ihres potentiellen Einsatzes als hochempfindliche Marker in der ^{19}F -MRT wurden daher wie folgt gelegt:

- ⇒ Entwicklung eines modularen Konzepts zum Aufbau einer Substanzbibliothek aus Modellsubstanzen mit einer wohldefinierten Struktur
- ⇒ Erarbeitung einer allgemein anwendbaren, skalierbaren und flexiblen Syntheseroute als Basis für die Generierung strukturell unterschiedlicher, hochfluorierter Verbindungen
- ⇒ Bestimmung des optimalen Aufbaus und des Fluorgehalts zur Erzeugung eines bestmöglichen Signals für die ^{19}F -MRT *in vitro* durch die Erarbeitung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen
- ⇒ Funktionalisierung etablierter Biomaterialien mit den synthetisierten Substanzen

3. Halogene in der Medizin

Nicht nur im Periodensystem der Elemente,^[64] auch in der Medizinalchemie,^[65,66] bei der Erforschung neuer Wirkstoffe,^[67,68] in der Entwicklung von Flüssigkristallen,^[69] in den Materialwissenschaften^[70] und bei der Erkennung und Stabilisierung biologischer Strukturen^[71-73] nehmen die Halogene Fluor, Chlor, Brom und Iod sowie ihre Verbindungen aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften eine Sonderrolle ein.^[28,29] Dabei reicht ihr enorm breites Anwendungspotential von halogenhaltigen Narkosemitteln und Medikamenten,^[66] wie beispielsweise Bromhexin (**20**, Abbildung 3), über den Einsatz halogener Synthesebausteine in der Wirkstoffsynthese^[74,75] und die Verwendung Halogen-angereicherter Fragment-Bibliotheken in der Leitstruktursuche^[76] bis hin zum Einsatz radioaktiver Isotope der Halogene, beispielsweise Iodobenzamid (IBZM, **21**, Abbildung 3), in der molekularen Bildgebung.^[36,40,44] So überrascht auch die Tatsache nicht, dass im Jahr 2014 unter den 30 meistverkauften Medikamenten auf dem Markt 20% der Wirkstoffe mindestens ein Halogenatom enthielten.^[77] Den Grund hierfür stellen die vorrausagbaren und steuerbaren Änderungen des pharmakologischen Verhaltens der Verbindungen dar, die eine Einführung von Halogensubstituenten mit sich bringt. Ein wichtiger Aspekt sind hierbei sterische Effekte, die aus einer Verkürzung der Bindung zwischen einem Halogenatom und einem Kohlenstoffatom resultieren. So kann eine C–F-Bindung aufgrund ihrer geringen Größe und ihres ähnlichen *van-der-Waals*-Radius von 1.47 Å^[78] im Vergleich zur C=O-Bindung (1.50 Å)^[78] diese in biologisch aktiven Molekülen imitieren und so die Substraterkennung von Enzymen beeinflussen.^[79] Dieses Verhalten kann dann zu einer Erhöhung der Bindungsaffinität am Zielprotein ausgenutzt werden.^[80] Neben den sterischen Effekten tragen elektronische Effekte, unter anderem wegen der hohen Elektronegativität der Halogene, zu einem veränderten physikochemischen Verhalten der Substanzen bei. So kann zum Beispiel die Einführung eines Halogensubstituenten eine starke Veränderung des pK_S-Wertes^[81] zur Folge haben, was wiederum einen starken Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften des Moleküls hat und somit beispielsweise die Resorption und Distribution desselbigen im Organismus begünstigen kann.^[80,82] Eine Verbesserung der oralen Aufnahme eines Wirkstoffs wird ebenfalls durch vorhandene Halogenatome im Wirkmolekül erreicht, da es durch halogenierte Bereiche zu einer Erhöhung der Lipophilie des gesamten Moleküls kommt und daraus eine erhöhte Membranpermeabilität und somit Bioverfügbarkeit resultiert.^[83] Gleichzeitig wird dadurch auch die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für halogenierte

Verbindungen erhöht, was die Grundvoraussetzung für Wirkstoffe ist, die im Zentralnervensystem wirken sollen.^[84,85] Einen weiteren, entscheidenden Vorteil bietet die Einführung eines Halogensubstituenten aufgrund einer verbesserten Stabilität gegen unerwünschten Metabolismus des Wirkstoffs, welcher zu einer höheren Toxizität und/oder einer verringerten Wirksamkeit führen könnte.^[29] Besonders der Fluorsubstituent eignet sich aufgrund seines geringeren sterischen Anspruchs und der Deaktivierung des aromatischen Ringes gegenüber dem oxidativen Metabolismus zur Lösung dieses Problems.^[80,81,86]

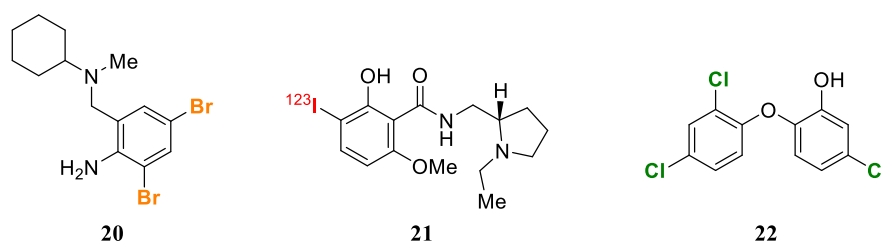
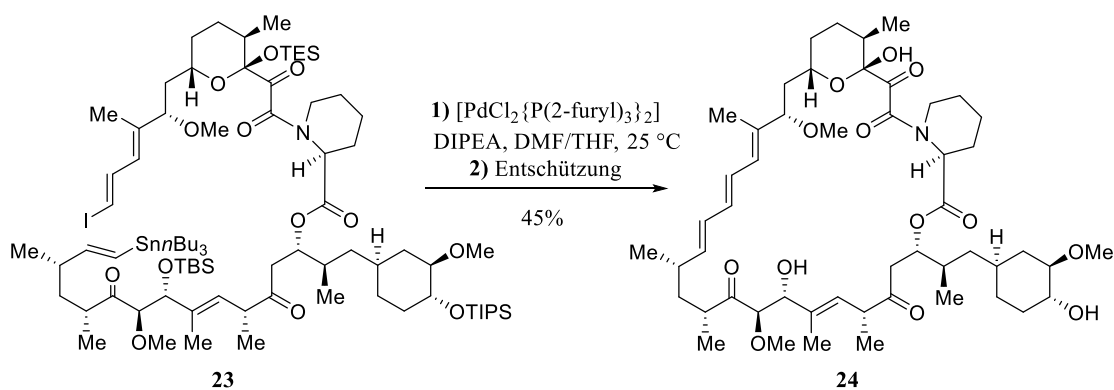


Abbildung 3. Das Sekretolytikum **20**, das Kontrastmittel **21** für Anwendungen in der SPECT und das Bakterio-
statikum Triclosan (**22**) als Vertreter von halogenhaltigen Verbindungen, wie sie im klinischen
Alltag anzutreffen sind.

Neben den beschriebenen, gewünschten Änderungen des pharmakokinetischen Verhaltens, welche durch die Einführung von Halogensubstituenten hervorgerufen wird, trägt die Fähigkeit halogenhaltiger Moleküle nicht-kovalente Wechselwirkungen^[87] in Form von Halogenbrücken (XB) auszubilden maßgeblich zur Wirkung von halogenierten Arzneistoffen bei. So haben halogenhaltige Moleküle in einer Vielzahl von komplexen, biologischen Systemen einen direkten Einfluss auf ablaufende Prozesse auf biomolekularer Ebene.^[67,70,71,73] Halogenbrücken eröffnen dabei neue Möglichkeiten die Bindungsaffinität und auch die Bindungsstärke durch nicht-kovalente Wechselwirkungen zu beeinflussen.^[68,76,88] Triclosan (**22**, Abbildung 3), ein trichloriertes Phenoxyphenol, findet beispielsweise als Bakterio-
statikum eine breite Anwendung als Desinfektionsmittel und Konservierungsstoff in
Gebrauchsartikeln.^[89] Die antibakterielle Wirkung beruht dabei auf der Hemmung der
Enoyl-ACP-Reduktase in der Lipogenese.^[90,91] Anhand von Cokristallstrukturen des
Triclosans (**22**) mit Proteinen konnte die Ausbildung einer XB zwischen einem Chloratom und
dem Sauerstoff der Carboxylgruppe einer Aminosäure in einem annähernd linearen Winkel
beobachtet werden.^[92,93] Eine zusätzliche Stabilisierung solch kleiner Molekülkomplexe wird
auf die Ausbildung von zusätzlichen Wasserstoffbrücken, ausgehend von den
elektronenreichen Bereichen der Halogenatome, zurückgeführt.^[94] Halogenbrücken sind nicht

nur bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe unverzichtbar geworden, sondern auch, wenn es darum geht, die Effizienz bestehender Medikamente zu steigern und so das drängende Problem der Resistenzentwicklung anzugehen.^[71]

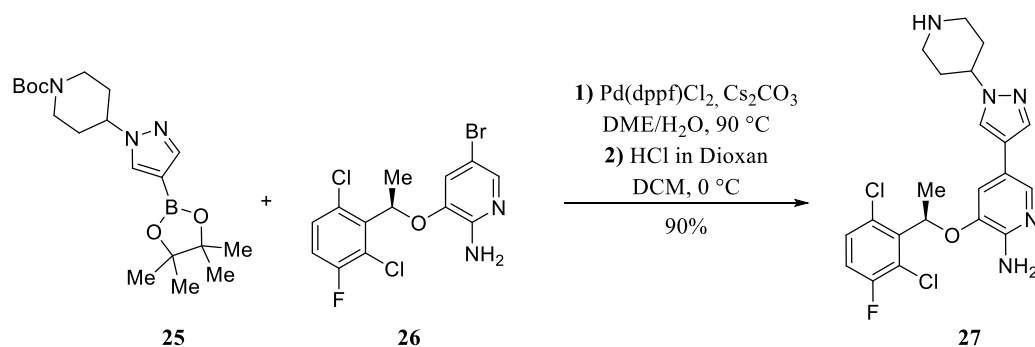
Die hervorgerufenen Eigenschaftsänderungen durch die Einführung eines Halogens in ein Molekül stellen nicht das einzige Anwendungspotential von Halogensubstituenten im Kontext mit medizinischen Anwendungen dar. Ohne Frage ist ein verändertes pharmakokinetisches Verhalten eines Wirkstoffs ausschlaggebend für sein therapeutisches Potential, aber auch in der Synthese dieser Verbindungen nehmen halogenierte Moleküle als vielseitige, synthetische Intermediate eine wichtige Rolle ein.^[95] Moleküle, die Chlor-, Brom- und Iodsubstituenten tragen, sind dabei das zentrale Motiv in Übergangmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion,^[74] zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen^[96] und zur Bindungsknüpfung zwischen Kohlenstoffatomen und Heteroatomen,^[75] wie sie in biologisch aktiven Substanzen zahlreich zu finden sind.^[97,98] Kreuzkupplungsreaktionen stellen somit eine gut geeignete Methode zum effizienten und selektiven Aufbau von strukturell stark unterschiedlichen Natur- und Wirkstoffen unter milden Bedingungen dar.^[99] Dazu zählt beispielsweise das Immunsuppressivum Rapamycin (**24**), in dessen Synthese eine intramolekulare *Stille*-Kupplung den Schlüsselschritt darstellt (Schema 3).^[100]



Schema 3. Intramolekulare *Stille*-Kupplung der iodhaltigen Verbindung **23** zur Makrolactonisierung.

Ein weiteres Beispiel, welches das Potential halogenhaltiger Moleküle als Synthesebausteine verdeutlicht, zeigt die Synthese des Zytostatikums Crizotinib (**27**, Schema 4). Dieser Arzneistoff wird zur Behandlung einer speziellen Form des Bronchialkarzinoms aufgrund seiner Eigenschaft als Tyrosinkinase-Inhibitor eingesetzt.^[101,102] In der Totalsynthese des Wirkstoffs **27** stellt die aromatische C–C-Bindungsknüpfung durch eine *Suzuki-Miyaura*-Kupplung des

Boronsäureesters **25** mit dem Brompyridin **26** den entscheidenden Schritt in der Synthese dar (Schema 4).^[103]



Schema 4. Schlüsselschritt in der Synthese des Zytostatikums Crizotinib (**27**).

Die Synthese des Boronsäureesters **25** kann wiederum auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen: Einerseits besteht die Möglichkeit, die Borylierung durch einen Halogen-Magnesium-Austausch durchzuführen.^[104] Dies bringt den Vorteil mit sich, dass die Synthese im Kilogramm-Maßstab ohne den Einsatz großer Mengen Übergangsmetallkatalysatoren in guten Ausbeuten durchgeführt werden kann.^[103] Arylboronsäureester wie **25** können andererseits standardmäßig ausgehend von Arylhalogeniden durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion synthetisiert werden.^[105] In beiden Fällen bilden bromierte oder iodierte Moleküle die Basis für eine erfolgreiche Synthese dieser Reaktionsintermediate. Daher stellt die Etablierung katalytischer und effizienter Methoden zur Halogenierung die Grundlage zur Synthese solcher Intermediate und daraus hervorgehender, komplexer Strukturen dar. Der Entwicklung von Reaktionen, die eine hohe Chemo-, Regio- und Stereospezifität aufweisen, kommt dabei eine zentrale Rolle zu. Dabei steht die Anwendung hypervalenter Iodverbindungen im Fokus der aktuellen Forschung, um die erzeugten, ungewöhnlichen Reaktivitäten zur selektiven Halogenierung unterschiedlichster Substrate gezielt einsetzen zu können.^[32,34,106,107]

Neben der Synthese und Erforschung neuer Wirkstoffe zur Therapie lebensbedrohlicher Krankheiten trägt auch die Verbesserung bestehender Medikamente zu einer gezielteren Therapie bei. So können durch die Weiterentwicklung von Verbindungen, die ihren medizinischen Nutzen unlängst bewiesen haben, Nebenwirkungen für den Patienten reduziert werden, Probleme bei der Resistenzbildung gelöst werden und pharmakologische Eigenschaften zu Gunsten einer besseren Bioverfügbarkeit beeinflusst werden.

Das antitumoral wirkende Paclitaxel (**28**), das standardmäßig zur Behandlung von Brust- und Lungenkrebs eingesetzt wird, stellt ein solches Beispiel dar.^[108] Dabei zeigt sich das Strukturmotiv des Diterpens Taxadien als unerlässlich für die Wirksamkeit der Taxane gegen Krebszellen.^[109] Aus diesem Grund stellt Baccatin III (**29**, Abbildung 4) auch das zentrale Element zahlreicher Totalsynthesen der Verbindung **28** dar.^[110-113]

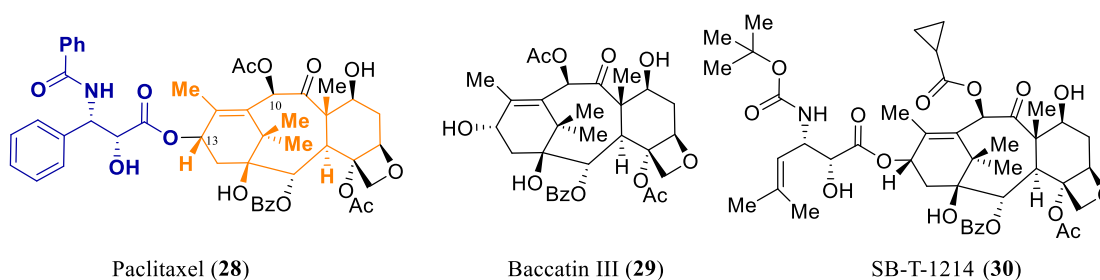
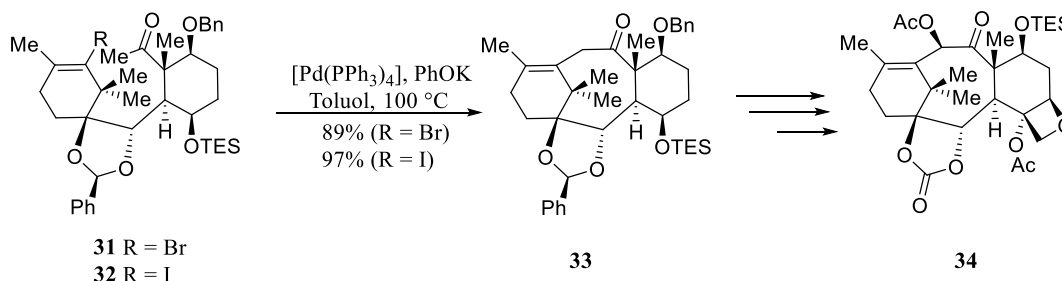


Abbildung 4. Paclitaxel (**28**) mit hervorgehobener Seitenkette (violett) und der Taxadien-Struktur (orange) sowie Baccatin III (**29**) und **30** als Vertreter von Taxanen der dritten Generation.

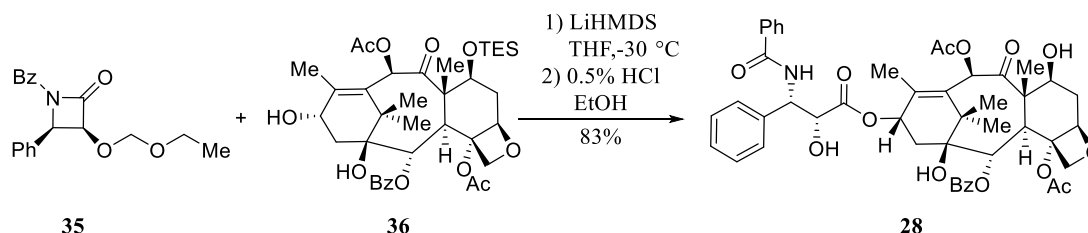
Ausgehend von der Struktur **29** konnten neue, und potentere Wirkstoffe hergestellt werden, welche auch eine gute Wirksamkeit gegen Paclitaxel-resistente Zelllinien zeigen.^[114] Es handelt sich dabei um Taxane der zweiten und dritten Generation, zu denen auch die Verbindung SB-T-1214 (**30**, Abbildung 6) zählt.^[115] Der Aufbau des achtegliedrigen Rings zur Verknüpfung des 6-8-6 Taxan-Motivs stellte in den bisher etablierten Syntheserouten sehr oft den limitierenden Schritt dar.^[111] So wurde die Knüpfung des Strukturanalogs zu **29** von *Nicolaou et al.* durch eine Pinakol-Kupplung mit einer Ausbeute von 25% realisiert.^[112] Zwei Jahre später führten *Danishefsky et al.* die Cyclisierung durch eine intramolekulare *Mizoroki-Heck*-Reaktion mit einer Ausbeute von 49% durch.^[113] Zu den gleichen Ausbeuten für ein strukturell sehr ähnliches Intermediat gelangten *Doi et al.* durch eine Alkylierungsreaktion unter Ringschluss.^[110] Eine wesentliche Verbesserung der Ringschlussreaktion zum geforderten Strukturmotiv konnte durch die Verwendung der halogenhaltigen Moleküle **31** und **32** (Schema 5) als Substrate in einer Palladium-katalysierten C–C-Knüpfungsreaktion erreicht werden. Dafür wurde das Potential einer intramolekularen B-Alkyl *Suzuki-Miyaura*-Kupplungsreaktion^[116,117] und einer intramolekularen Alkylierung eines zuvor installierten Methylketons für die Bildung des Taxan-Gerüsts im Baccatin III (**29**) evaluiert (Schema 5).^[118]

Der zweite Weg, der zur Bildung des Produkts **33** führte, erwies sich insofern als geschickter, da eine Ketogruppe in der C10-Position eine selektive Reaktion zum Taxan **33** unter den gewählten Reaktionsbedingungen erlaubte.^[111]



Schema 5. Bildung des Taxangerüsts **33** ausgehend von den halogenierten Verbindungen **31** und **32** sowie die Weiterreaktion der Verbindung **33** über 14 Reaktionsschritte.

Ausgehend von den halogenierten Verbindungen **31** und **32** erfolgte die Überführung in das Taxan **33**, welche eine direkte Vorstufe des Baccatin III (**29**) darstellt. Um in einer effizienten Weise von der Verbindung **34** zu Paclitaxel (**28**) und verwandten Strukturen zu gelangen, bietet sich das von *Ojima* entwickelte Verfahren an, welches die selektive Ringöffnung des β -Lactams **35** durch das Baccatin **36** zur Einführung der C13-Seitenkette (violett dargestellt in Abbildung 4) als zentrale Reaktion beinhaltet (Schema 6).^[55,119] Dabei erlaubt einerseits die Modifikation der Substituenten am β -Lactam **35** und andererseits die Variation der Substituten der Baccatin-Struktur eine intensive Durchführung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen durch die Synthese strukturell unterschiedlicher Taxane und Bestimmung ihrer Cytotoxizität gegenüber verschiedenen, menschlichen Krebszelllinien.^[115,120] Die so ermittelten Strukturen weisen eine deutlich höhere Wirksamkeit gegenüber resistenten Krebszelllinien auf und eröffnen die Möglichkeit einer effizienten und gezielteren Therapie von Krebserkrankungen.



Schema 6. Effiziente Synthese von Paclitaxel (**28**) durch Umsatz des Taxans **36** mit dem β -Acetyl-Lactam **35**.

Das hier beschriebene Verfahren zur Synthese der Wirkstoffe **28** und **30** erweist sich als ebenfalls geeignet, um neuartige, makrocyclische Taxane herzustellen. Neben der Ringschlussmetathese^[121] kann die Bildung dieser Strukturen leicht durch eine intramolekulare Mizoroki-Heck-Reaktion erfolgen. Dazu kann beispielsweise der Phenylring der Benzoylgruppe am Lactam-Stickstoff in β -Lactam **35** durch ein Aryliodid ersetzt werden und unter den Standardbedingungen (Schema 6) in das Zielsubstrat integriert werden. Die vorgestellten Beispiele zeigen, dass nicht nur die Verknüpfung halogener Strukturen mit weiteren, biologisch aktiven Motiven (Abbildung 3 und 4) die Basis für die Entwicklung neuer Wirkstoffe bilden. Vielmehr nehmen halogenierte Moleküle als vielseitig einsetzbare, synthetische Intermediate in vielfältiger Weise eine entscheidende Rolle in der effizienten Synthese von Wirkstoffen und Leitstrukturen ein.^[28,95,122] Neben ihrer wichtigen Rolle als Substrate für Kreuzkupplungsreaktionen sind halogenierte Verbindungen auch in der Synthese dieser Ausgangsverbindungen wie beispielsweise des Boronsäureesters **25** (Schema 4) oder in der Synthese von β -Lactamen **17** unerlässliche Reaktionspartner und Ausgangsverbindungen.^[1,55,120,123]

Neben der gezielten und nachhaltigen Therapie bestehender Erkrankungen, nimmt die Weiterentwicklung bildgebender Diagnoseverfahren die Schlüsselrolle zur frühzeitigen Erkennung kritischer Prozesse auf zellulärer Ebene ein, die die Voraussetzung für eine vollständige Heilung des Patienten darstellt.^[124] Im Zentrum dieser Entwicklung steht dabei die Verbesserung der Sensitivität und eine Erhöhung des Bildkontrasts mit dem Ziel, eine genauere Unterscheidung zwischen gesundem und pathologischem Gewebe treffen zu können. Dabei gilt es, bestehende Schwachstellen, wie beispielsweise eine geringe Sensitivität einzelner Verfahren, durch die Entwicklung gut verträglicher und sicherer Kontrastmittel zu beseitigen. Eine entscheidende Rolle kommt in diesem Kontext den Halogenen, und insbesondere dem Element Fluor, zu. Halogene und ihre Isotope besitzen ein breites Anwendungspotential als Kontrastmittel und Radiopharmaka, unter anderem in Form von ¹⁸F-haltigen Verbindungen in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)^[30,36] oder als ¹²³I-haltige Verbindungen in der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT).^[44,125] Zusammen mit den weiteren bildgebenden Verfahren, wie der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Computertomographie (CT), stellen die SPECT und PET, sowie Kombinationen der einzelnen Diagnosemethoden untereinander, die Grundlage des klinischen Alltags dar. So führt erst der Einsatz von unterschiedlichen Kontrastmitteln bei der MRT zu einem breiten diagnostischen Nutzen dieses

Bildgebungsverfahren.^[37] Besonderes Interesse bei der Suche nach neuartigen Kontrastmitteln und Konzepten zur Verbesserung der Sensitivität erweckt dabei die Verwendung von ^{19}F -haltigen Substanzen für die ^{19}F -Magnetresonanztomographie (^{19}F -MRT). Da der ^{19}F -Kern eine nahezu 100%-ige natürliche Häufigkeit aufweist und Fluor nur sehr begrenzt im menschlichen Organismus, gebunden in Zähnen und Knochen, vorkommt ist eine geringe Hintergrundaktivität gegeben. Weiterhin stellt der ^{19}F -Kern das stabilste Isotop des Fluors dar und besitzt im Vergleich zum ^1H -Kern ein ähnlich hohes gyromagnetisches Verhältnis und damit verbunden eine Sensitivität von 83% bezüglich der ^1H -MRT, was den Vorteil mit sich bringt, dass ein ähnlicher apparativer Aufbau für die ^{19}F -MRT wie für die ^1H -MRT genutzt werden kann.^[126,127] Eine weitere vorteilhafte Eigenschaft fluorierter Verbindungen stellt die hohe metabolische, thermische und chemische Stabilität aufgrund der starken C–F-Bindung verbunden mit einer daraus resultierenden geringen Toxizität dar. Die aktuelle Forschung zeigt einerseits die vielseitigen potentiellen Anwendungsmöglichkeiten fluorhaltiger Substrate als Kontrastmittel in der ^{19}F -MRT auf und andererseits die Notwendigkeit der Entwicklung sicherer, verträglicher Substrate, die sich als Kontrastmittel zur vollständigen Erschließung dieses vielversprechenden Felds der modernen Bildgebung eignen.^[60,128-130] Fluorhaltige Kontrastmittel können eingesetzt werden, um zahlreiche zelluläre Prozesse und Parameter *in* und *ex vivo* per ^{19}F -MRT zu visualisieren.^[58] Dazu zählen beispielsweise die Untersuchung und Visualisierung von Entzündungsprozessen zur Erkennung und Markierung von Zellen, das Nachvollziehen von Metabolismustwegen oder die Bestimmung des Sauerstoffgehalts oder des pH-Werts im Gewebe.^[48,60]

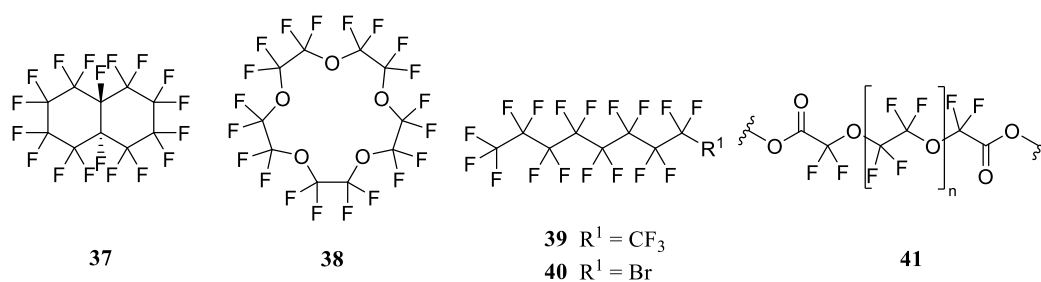


Abbildung 5. Struktur der perfluorierten Verbindungen **37** – **40**, welche sich als geeignete Kontrastmittel für die Anwendung in der Sonografie und ^{19}F -MRT herausgestellt haben^[130] und ein Polypropyleneether **41** bestehend aus n Wiederholungseinheiten.

Zu den bekanntesten Vertretern von Kontrastmitteln für die ^{19}F -MRT zählen polyfluorierte Kohlenstoffverbindungen wie Perfluordecalin (**37**), der Kronenether **38** und Perfluorononan (**39**, Abbildung 5). Diese erweisen sich wegen ihrer Stabilität, der hohen Anzahl an chemisch

äquivalenten Fluoratomen, der leichten Ausscheidung aus dem Organismus und ihrer geringen Toxizität als optimale Lösung. Jedoch weisen PFCs eine geringe Wasserslöslichkeit auf, weshalb flüssige PFCs in Form von Emulsionen und Nanoemulsionen verwendet werden.^[128,130] PFC-basierte Kontrastmittel werden beispielsweise in der Bildgebung zur Erkennung von Entzündungsprozessen und in Zelltherapien eingesetzt.^[49,131] Dabei zeigte sich Perfluorocetyl bromid (**40**) aufgrund der hohen *in vivo* Sensitivität und der schnellen Freisetzung aus Leber und Milz als vielversprechender Kandidat für zukünftige Anwendungen zur Darstellung von Entzündungsprozessen in der ¹⁹F-MRT.^[132] Problematisch erweisen sich bei dem Einsatz solcher PFC-basierter Kontrastmittel jedoch Instabilitäten und damit eine Aufspaltung des ¹⁹F-Signals oder generelle Phänomene, die bei Emulsionen auftreten können, wie zum Beispiel *Ostwald*-Reifung oder Koaleszenz. Weiterhin sind komplexe, langwierige Verfahren zur Erzeugung dieser Emulsionen notwendig, und durch die chemische Struktur, der zumeist perfluorierten Substanzen, sind die Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung stark begrenzt und die Anzahl an Fluoratomen vorgegeben.^[49] Im Jahr 2014 veröffentlichten *E.T. Ahrens* und Mitarbeiter eine erste klinische Studie über die direkte Anwendung von PFC-basierten Kontrastmitteln zur gezielten Zellerkennung und zeigten, dass eine ¹⁹F-MRT-basierte Erkennung der Zellen und eine Quantifizierung unter klinischen Bedingungen im Patienten möglich ist. Diese Studie stellt eine erfolgversprechende Grundlage für die weiteren Arbeiten auf dem Gebiet der Zelltherapie und der nicht-invasiven Zellerkennung durch ¹⁹F-MRT dar.^[133]

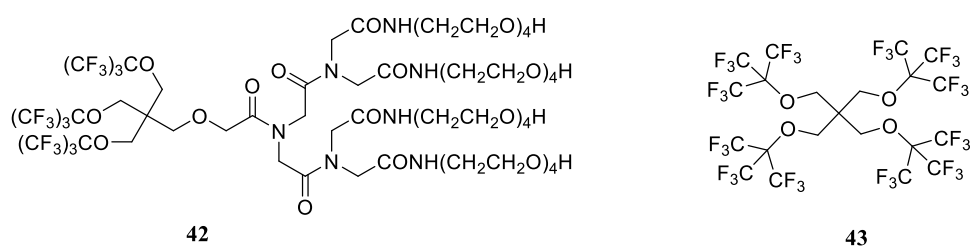


Abbildung 6. Eine wasserlösliche und gleichzeitig hochfluorierte Verbindung **42** und das hochverzweigte Molekül **43** mit 36 chemisch äquivalenten Fluoratomen.

Eine Alternative zu den PFC-basierten Kontrastmitteln stellen fluorierte Polymere wie Perfluorpropylether **41** oder stark verzweigte Moleküle wie **42** und **43** (Abbildung 6) dar. Der Vorteil besteht in ihrer hohen Zahl chemisch äquivalenter Fluoratome und der Möglichkeit einer weiteren Funktionalisierung, wie beispielsweise die Anbindung von Farbstoffen oder hydrophilen Substanzen, um dadurch die Eigenschaften weiter beeinflussen zu können.^[134]

Insbesondere symmetrische Verbindungen wie **43** sind zur Erzeugung eines intensiven und scharfen Signals sehr gut geeignet. Sie können somit als fluorhaltige Reportergruppe eingesetzt werden und die bestehenden Nachteile bei der Verwendung von PFC-Emulsionen dadurch umgangen werden.^[135,136] Des Weiteren bietet sich die Möglichkeit an, ausgehend von solchen Reportergruppen multimodale Kontrastmittel zu designen. Diese enthalten dann zusätzlich zum fluorierten Bestandteil ein weiteres Strukturelement, um so zum Beispiel ¹H-MRT oder konfokale Mikroskopie zur ¹⁹F-MRT zu ermöglichen oder die Relaxationszeiten positiv zu beeinflussen um ein besseres Signal zu erzeugen.^[135,137] Durch die Anknüpfung von selektiven Anbindungsstellen für spezielle Strukturen oder Zellen können Krankheitsprozesse auf molekularer Ebene sichtbar gemacht werden oder Therapien begleitend nicht-invasiv durch ¹⁹F-MRT verfolgt werden. Es existieren heutzutage eine Vielzahl auf ¹⁹F-MRT-basierende und vielversprechende Konzepte zur Entwicklung neuartiger, multimodaler Kontrastmittel und damit die Möglichkeit der frühzeitigen Detektion von Krankheitsprozessen.^[48,49,133,138-141]

Die Etablierung neuartiger, multifunktionaler und wohldefinierter Strukturen nimmt die Schlüsselposition in der Entwicklung neuer Konzepte im Bereich der modernen Bildgebung ein.^[38] Dabei ist eine flexible, skalierbare und nachhaltige Synthese zur Generierung einer breiten strukturellen Vielfalt dieser Substanzen genauso entscheidend wie die Anpassung und Verbesserung der bildgebenden Technik zur genauen Evaluierung der Verbindungen und zum Aufstellen von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Hochfluorierte Grundgerüste in maßgeschneiderten und anwendungsbezogenen Strukturen können dabei, zusammen mit der ¹⁹F-MRT als diagnostisches Werkzeug, die Basis für die (Weiter-)Entwicklung nanomedizinischer Theranostika setzen. Der Grundgedanke dieses Konzepts ist die enge Verzahnung von Therapie und Diagnose in Form eines formulierten Wirkstoffs. Damit erfolgt neben der Lokalisation und der Visualisierung von kritischen Prozessen auf zellulärer Ebene durch bildgebende Techniken gleichzeitig die Möglichkeit, Wirkstoffe an diesen Stellen gezielt einzusetzen und die Freisetzung zu verfolgen.^[142] Im Fall der ¹⁹F-MRT als bildgebendes Diagnoseverfahren konnten geeignete Kombinationen mit Therapieverfahren gefunden und die Funktionalität ihrer Verknüpfung belegt werden.^[39,143-146]

In der heutigen Zeit tritt die Berücksichtigung individueller Gegebenheiten des Patienten immer stärker in den Vordergrund und erlaubt daher die Entwicklung personalisierter Therapien.^[147] Dabei stellt die Herausbildung des jungen Forschungsfeldes der Theranostik, die enge Verzahnung von Therapie und Diagnose,^[41,63,142,148] den atemberaubenden Wandel

der medizinischen Forschung innerhalb des letzten Jahrhunderts eindrücklich dar. Wie bereits in der Vergangenheit nehmen halogenierte Verbindungen auch bei der zukünftigen Entwicklung neuer Diagnosekonzepte und bei der Herstellung neuartiger, potenter Arzneistoffe eine Schlüsselposition ein. Voraussetzung für ihren Einsatz ist die effiziente Synthese solcher Verbindungen mit dem Strukturmotiv der Kohlenstoff-Halogen-Bindung. Dieses Strukturmotiv stellt den Grund für den vielfältigen Nutzen halogener Verbindungen in der Synthese privilegierter Strukturen, wie beispielsweise von β -Lactamen **17**, in der Herstellung von Arzneistoffen sowie bei der Suche nach neuen Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Medikamente dar. Darüber hinaus kommt halogenierten Verbindungen die zentrale Rolle in der Entwicklung und Synthese neuer Kontrastmittel und Radiopharmaka im Bereich der bildgebenden Diagnoseverfahren zu. Ihrem einzigartigen und breit gefächerten Anwendungspotential stehen aber nur wenige, selektive und effiziente Verfahren zur Synthese dieser Verbindungen gegenüber. Als gut geeignete Alternative zu den gängigen Methoden der Halogenierung und zur Einführung hoher Selektivitäten haben sich hypervalente Iod(III)-Verbindungen erwiesen.^[34,107] Das breite Anwendungspotential dieser Methodik konnte durch vielfältige Arbeiten unseres Arbeitskreises auf diesem Gebiet belegt werden.^[2,32,33,35]

Durch eine weitere Verbesserung der bestehenden Konzepte und gleichzeitiger Erforschung neuer, unerwarteter Reaktivitäten durch den Einsatz maßgeschneiderter, auf hypervalenten Iodverbindungen beruhenden Katalysatoren steht der zukünftigen Entwicklung weiterer Verfahren zur selektiven, milden und umweltfreundlichen Synthese halogenhaltiger Verbindungen als vielseitige und nützliche Intermediate in der Organischen Synthese und angrenzenden Gebieten nichts mehr im Wege.

4. Iod(III)-vermittelte Halogenierungsreaktionen zur Generierung pharmakologisch bedeutender Strukturen und Intermediate

Trotz der Tatsache, dass hypervalente Iodverbindungen schon über ein Jahrhundert bekannt sind, war ihr synthetisches Potential in der Vergangenheit vornehmlich auf die Fähigkeit beschränkt als Oxidationsmittel zu fungieren.^[149,150] In der letzten Zeit jedoch rücken diese Verbindungen nicht als Oxidationsmittel, sondern aufgrund ihrer Fähigkeit ungewöhnliche Reaktivitäten zu erzeugen, in den Blickpunkt der Organischen Synthese. Durch ihren Einsatz in der Synthese können neue Reaktionswege erschlossen werden und dadurch bekannte und neuartige Verbindungen in effizienter Weise hergestellt werden.^[34,107] Hypervalente Iodverbindungen weisen eine ähnlich hohe Reaktivität wie Organometallverbindungen bei gleichzeitig geringer Toxizität auf.^[151] Ursächlich für diese hohe Reaktivität ist die Drei-Zentren-Vier-Elektronen-Bindung, welche eine geringere Bindungsstärke als die typische Zwei-Zentren-Zwei-Elektronen-Bindung (kovalente Bindung) aufweist.^[106] Eine Stabilisierung erfahren diese hypervalenten Iodverbindungen durch den Einfluss ihrer Substituenten. Dies geschieht einerseits durch *trans*-Effekte der nahezu linear angeordneten Liganden am Iodatome (beispielsweise in der reaktiven Spezies **50**, Schema 7) und andererseits durch das Vorhandensein eines aromatischen Substituenten oder Liganden.^[152,153] Damit ergeben sich geeignete Ansatzpunkte, die zur Modulation der Reaktivität genutzt werden können. Das hohe synthetische Potential dieser hypervalenten Spezies entsteht durch die Fähigkeit als elektrophile Verbindungen ihre Reaktivität auf nukleophile Gruppen wie beispielsweise Halogene, Alkine oder Cyanide durch eine Umpolung der Reaktivität zu übertragen.^[154-156] So können sie zum Beispiel auch für komplexere Transferreaktionen von funktionellen Gruppen genutzt werden.^[157]

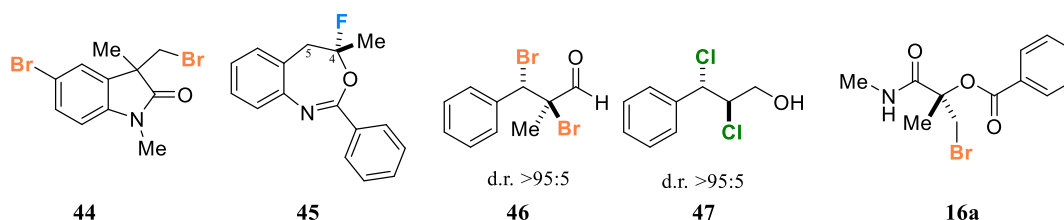
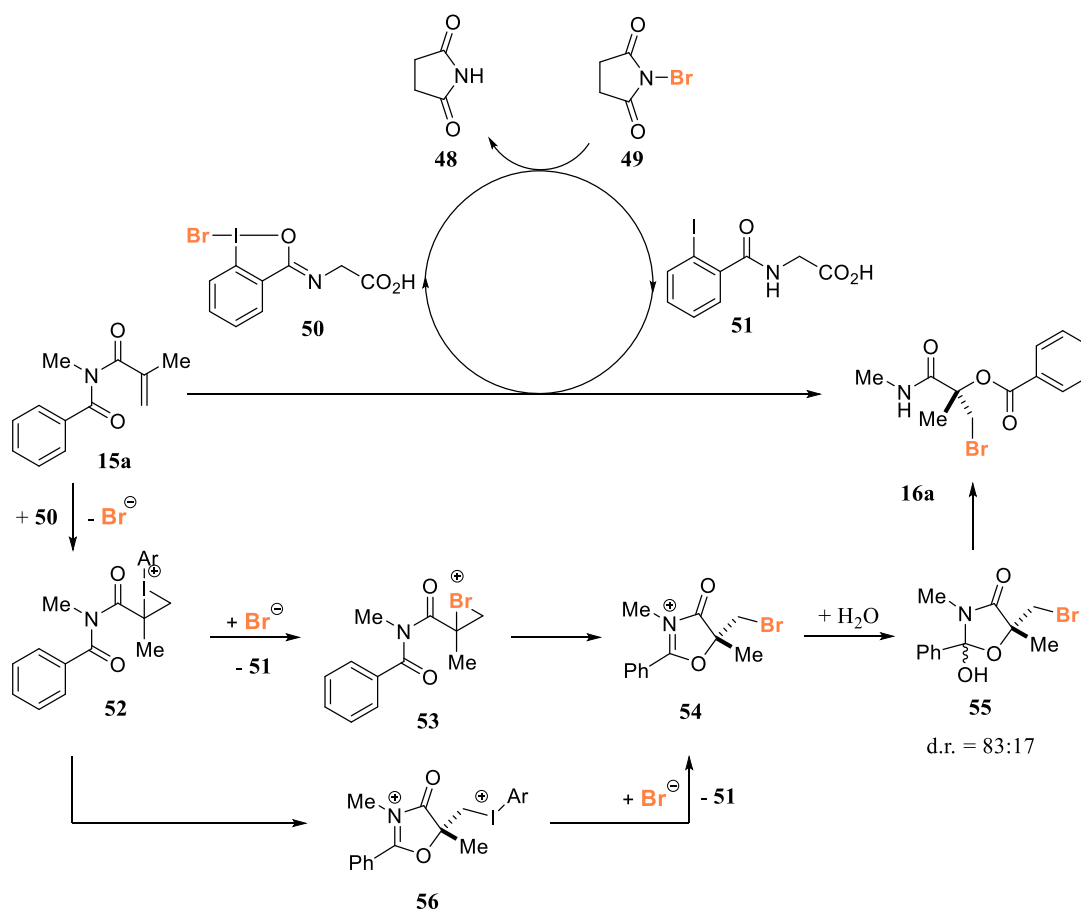


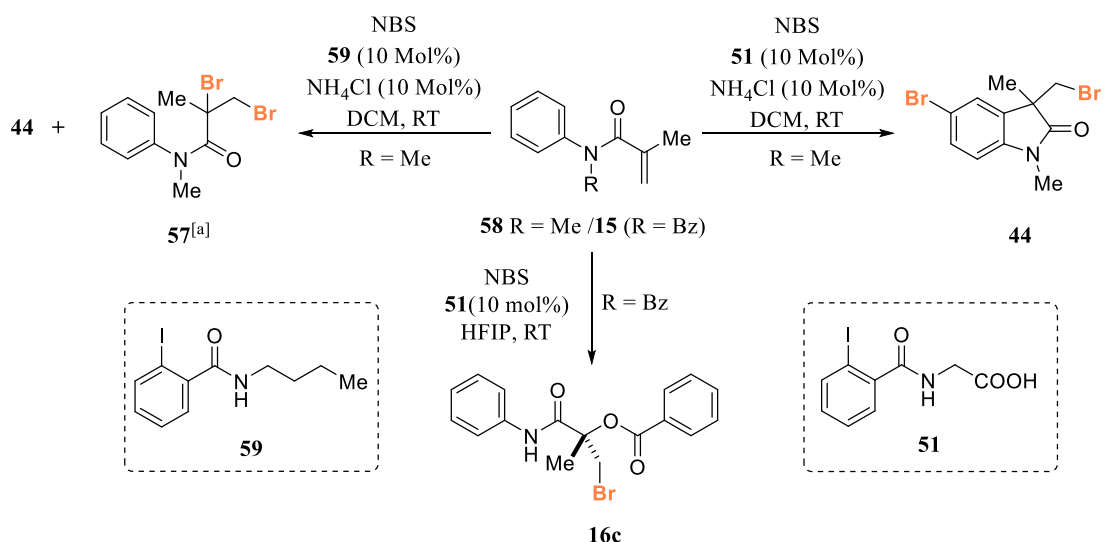
Abbildung 7. Die Verbindungen **44-47** und **16a** stellen Beispiele für Strukturen dar, die durch, in unserer Arbeitsgruppe entwickelte, Halogenierungsreaktionen zugänglich sind.

Die beschriebenen Reaktivitäten dieser hypervalenten Iod(III)-Verbindungen werden in unserer Arbeitsgruppe für die Entwicklung katalytischer Verfahren zur selektiven Halogenierung in vielfältiger Weise ausgenutzt. Im Rahmen unserer Arbeiten konnten Verfahren etabliert werden, durch die eine Vielzahl von pharmakologisch interessanten Strukturmotiven, wie beispielsweise Oxindole **44** oder 4-Fluor-1,3-benzoxazipine **45**, zugänglich sind (Abbildung 7).^[32,35] Darüber hinaus konnten katalytische Methoden entwickelt werden, die die Synthese vielseitig einsetzbarer und nützlicher Synthesebausteine ermöglichen. Dazu zählen zum Beispiel die selektiv bromierten und chlorierten Verbindungen **46** und **47** und α,α -dialkylierte α -Hydroxycarboxylamide **16** (Abbildung 7 und Schema 7).^[2,33] Ermöglicht wird die Zugänglichkeit zu diesen Verbindungsklassen durch den Einsatz einer *in situ* erzeugten Halogen-Iod(III)-Spezies **50**, die sich aufgrund ihrer hohen und ungewöhnlichen Reaktivität zur Übertragung von Halogenen eignet. Der zugrundeliegende, mögliche Reaktionsmechanismus des katalytischen Prozesses der selektiven Halogenierung lässt sich an der Bildung des α -Hydroxycarboxylamids **16** erläutern:



Schema 7. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus zur Bildung von α,α -dialkylierten α -Hydroxycarboxylamiden **16**.

Zunächst erfolgt die Generierung der aktiven Spezies, des Bromierungsreagenz **50**, durch die Oxidation von **51** mittels NBS (**49**). Die erzeugte, hypervalente Iod(III)-Verbindung ist im Vergleich zu NBS (**49**) deutlich reaktiver und bildet durch elektrophile Addition des Imids **15** an das hypervalente Iodatom ein Aryl-Iodiranium-Ion **52**. Die sich anschließende, nukleophile Ringöffnung durch das freigewordene Bromid-Ion unter Bildung des Bromonium-Ions **53** schließt unter Freisetzung der Katalysatorvorstufe **51** den Katalysezyklus. Durch den nachfolgenden, intramolekularen, nukleophilen Angriff der Carboxylgruppe am erzeugten Bromonium-Ion **53** wird exklusiv das cyclische Iminium-Ion **54** erhalten. Eine umgekehrte Reihenfolge der Reaktionsschritte, beginnend mit dem nukleophilen Angriff der Carboxylgruppe im Iodiranium-Ion **52** unter Bildung des Oxazolonium-Ions **56** und anschließender Substitution des Iod(III)-Aryl-Substituenten durch ein Bromid-Ion, ist ebenfalls denkbar. Durch beide Reaktionswege würde mit dem Ion **54** das zentrale Intermediat generiert werden, dessen Existenz durch die Isolierung des entsprechenden Hydrats **55** belegt werden konnte. Die Umwandlung des Hydrats **55** in das Endprodukt **16** erfolgt vollständig durch Öffnung des Oxazolidin-Rings (Schema 7).^[2] Als entscheidend für die Produktverteilung erwies sich einerseits die Struktur des verwendeten Benziodoxolon-Katalysators **51** und andererseits die Konformation und damit die Reaktivität der eingesetzten Edukte (Schema 8).



Schema 8. Übersicht der Reaktionsvielfalt durch Iod(III)-katalysierte Umsetzungen in Abhängigkeit des Katalysators und der Konformation des Edukts; ^[a] Verhältnis **44/57** \approx 1:3.

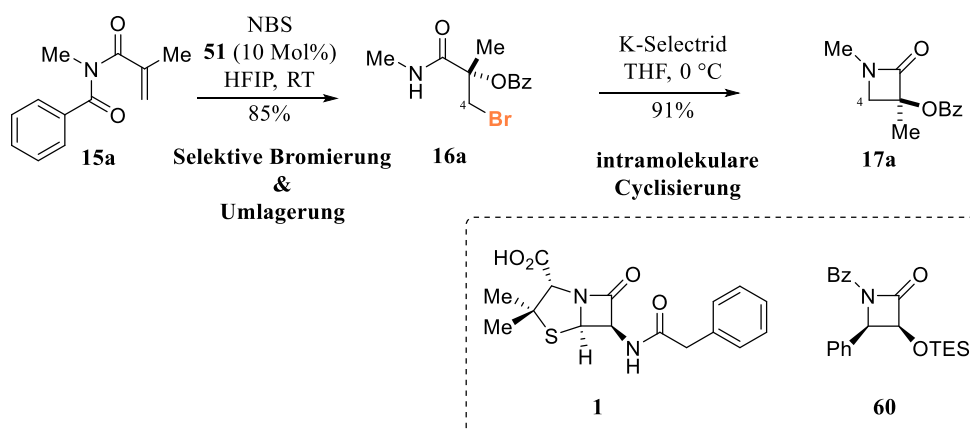
So wurde, ausgehend von Amid **58**, unter Verwendung des Katalysators **59** überwiegend das dibromierte Produkt **57** erhalten. Als ausschlaggebend für die allgemeine Reaktivität der

Katalysatoren erwies sich der *ortho*-Substituent in den Verbindungen **51** und **59**. Die direkte Verteilung der Reaktionsprodukte ist über den Substituenten am Amid-Stickstoff des Katalysators steuerbar.^[33] So führte der Katalysator **59** mit einer Alkylgruppe am Amid-Stickstoff hauptsächlich in einer 1,2-Dihalogenierungsreaktion zur Bildung des Produkts **57**. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen erfolgte, unter Verwendung des Katalysators **51**, ausschließlich die Bildung des Oxindols **44** als Ergebnis einer Bromocarbocyclisierung.^[35] Die strukturabhängige Reaktivität ist dabei auf die Art der Liganden und der daraus resultierenden Stabilisierung der aktiven Iod(III)-Spezies (**50**, Schema 7) durch den *trans*-Einfluss der Liganden zurückzuführen.^[152] Die Chemoselektivität ist durch die Nukleophilie des *ortho*-Substituenten beeinflussbar und eng mit dem *trans*-Effekt durch die nahezu lineare Anordnung der Liganden am Iodatome in der reaktiven Spezies **50** verknüpft.^[33] In weiteren Studien zeigte sich, dass bei der Verwendung des Katalysators **51** und der Verwendung des Imids **15** als Ausgangsmaterial anstatt des zu erwartenden Oxindols **44** das α,α -dialkylierte α -Hydroxycarboxylamid **16** isoliert wurde (Schema 8). Durch den Austausch der Methylgruppe am Stickstoff in Imid **15** gegen eine Benzoylgruppe, kommt es zu einer drastischen Änderung der Reaktivität, wodurch der schnelle Umsatz von Imid **15** zu Verbindung **16** entsprechend des vorgeschlagenen, katalytischen Mechanismus (Schema 7) erklärt werden kann. Ursächlich für diese veränderte Reaktivität ist die Änderung der bevorzugten *s-cis*-Konfiguration in Amid **15** in eine *s-trans*-Konfiguration durch Einführung einer weiteren Carboxylfunktion am Stickstoff und damit verbunden eine veränderte Chemoselektivität.^[158]

Die so zugänglichen α,α -dialkylierten α -Hydroxycarboxylamide **16** stellen aufgrund der tertiären OH-Funktionalität in direkter Nachbarschaft zu einer Carboxylfunktion ein zentrales Strukturmotiv in zahlreichen, biologisch aktiven Verbindungen und Wirkstoffen dar.^[159] Zusätzlich erlaubt die entwickelte Methode die Synthese einer Vielzahl von Substanzen mit großer struktureller Diversität.^[2] Die zusätzlich enthaltene CH₂-Br Struktureinheit zeichnet α,α -dialkylierte α -Hydroxycarboxylamide **16** als wertvolle und vielseitig einsetzbare Synthesebausteine aus. Diese können zum Aufbau komplexer Strukturen, nützlicher Synthons, oder zur Generierung privilegierter Gerüststrukturen, wie zum Beispiel von β -Lactamen **17**, genutzt werden. Im Rahmen unserer Arbeiten zu diesen Iod(III)-katalysierten Umlagerungsreaktionen von Imiden **15** konnte der synthetische Nutzen dieser Intermediate **16** durch zahlreiche Transformationen dieser Verbindungen aufgezeigt werden.^[2] Besonderes Interesse weckte dabei der effiziente Umsatz von **16a** zu dem β -Lactam **17a**.

Das β -Lactam-Strukturmotiv ist nicht nur zentraler Bestandteil der wichtigsten Antibiotikaklassen und ausschlaggebend für die Wirksamkeit von Medikamenten und Naturstoffen, wie zum Beispiel Penicillin G (**1**, Schema 9).^[54,160,161] β -Lactame **17** weisen zudem ihrerseits ein hohes Potential als synthetische Intermediate, wie beispielsweise das *Ojima* Lactam **60**, in der Synthese komplexer Natur- und Wirkstoffe auf.^[56,119,120,162-165]

In der heutigen Zeit existieren eine Vielzahl von Verfahren, um β -Lactame **17** und daraus resultierende Derivate herzustellen.^[54,123,166-171] Trotz der vielfältigen Möglichkeiten zur β -Lactam-Synthese, beispielsweise durch die *Staudinger*-Synthese^[172] oder die *Kinugasa*-Reaktion,^[173] unterliegen diese Methoden zahlreichen Beschränkungen hinsichtlich ihrer generellen Anwendbarkeit. So sind der Einsatz schwer zugänglicher Edukte, komplizierte Reaktionsführungen, eine mangelnde Skalierbarkeit und eine geringe strukturelle Variabilität als limitierende Faktoren zu sehen.

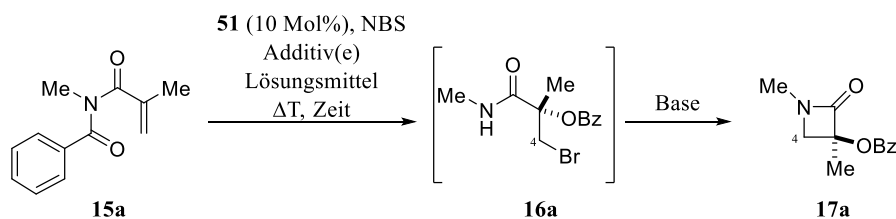


Schema 9. Zweistufiges Verfahren zur Bildung von β -Lactamen **17** durch selektive Umlagerung der Imide **15**, anschließender Umlagerung der Acylgruppe und intramolekularer Cyclisierung.

Das hier vorgestellte Verfahren (Schema 9) erlaubt die Synthese von β -Lactamen **17** ausgehend von einem großen Portfolio an strukturell stark unterschiedlichen Imiden **15** in einem zweistufigen Verfahren.^[2] Um, ausgehend von den Startmaterialien **15**, einen direkten Zugang, zu den β -Lactamen **17** zu erhalten wurde eine Reaktionskaskade entwickelt, welche die Schritte einer selektiven Bromierung, einer Umlagerung und einer intramolekularen Cyclisierung beinhaltet.^[1]

4.1. Entwicklung einer mehrstufigen Reaktionssequenz zur Synthese von β -Lactamen **17** ausgehend von Imiden **15**

Das standardmäßig eingesetzte Verfahren um aus Verbindungen, wie beispielsweise aus dem α -Hydroxycarboxylamid **16**, cyclische Amide zu generieren beinhaltet die Verwendung von sterisch anspruchsvollen, nicht-nukleophilen Metallamiden oder Metallhydriden unter wasserfreien Reaktionsbedingungen.^[162] So wurde die Knüpfung der *N*-*C*-Bindung in β -Lactam **17a** durch den Einsatz von K-Selectrid nach Isolierung des α,α -dialkylierten α -Hydroxycarboxylamids **16a** in einem zweistufigen Verfahren realisiert (Eintrag 2, Tabelle 1). Der Einsatz von luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Metallorganyle als Bestandteil der Reaktionskaskade scheidet in diesem Fall aus, da mindestens ein Äquivalent Wasser benötigt wird um das cyclische Iminium-Ion **54** zu öffnen und somit Intermediat **16a** zu erzeugen. (Eintrag 1, Tabelle 1 und Schema 7). Eine geeignete Base darf also weder mit den eingesetzten Edukten und Additiven reagieren, den Ablauf des katalytischen Prozesses (Schema 7) stören, noch unempfindlich gegen geringe Mengen an Feuchtigkeit sein. Die zu findenden, optimalen Reaktionsbedingungen mussten daher die vollständige Umwandlung des Imids **15** zum α -Hydroxycarboxylamid **16** erlauben und gleichzeitig eine Weiterreaktion des Intermediats **16** zum β -Lactam **17** gewährleisten (Schema 9). Für intramolekulare Cyclisierungsreaktion erwiesen sich in der Vergangenheit milde, Fluorid-basierte, anorganische Basen als eine geeignete Wahl.^[174-177] Es konnte gezeigt werden, dass eine solche Base in Form von CsF den katalytischen Prozess der Bromierung und die anschließende Umlagerungsreaktion zum Reaktionsintermediat **16a** unter den Standardreaktionsbedingungen^[2] nicht beeinflusst (Einträge 3 und 4). Im Gegensatz zur Verwendung von HFIP als Lösungsmittel,^[178] war bei der Verwendung von DCM die Zugabe katalytischer Mengen NH_4Cl für eine möglichst vollständige Bildung des Amids **16a** innerhalb kurzer Zeit notwendig.^[2,33] Trotz des vollständigen Umsatzes des Edukts **15a** konnte die Bildung des gewünschten 2-Azetidinons **17a** unter der Verwendung von HFIP oder DCM als Lösungsmittel nicht beobachtet werden. Ein fast vollständiger Umsatz des α -Hydroxycarboxylamids **16a** zum Heterocyclus **17a** via *N*-*C*-Bindungsknüpfung gelang durch den Einsatz von THF als Lösungsmittel in Kombination mit 30 Mol% eines Phasentransferkatalysators in Form von Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA, Eintrag 5) und resultierte in der Isolierung von 52% des β -Lactams **17a**. Die ebenfalls mögliche Cyclisierung über eine *N*-*C*-Bindungsknüpfung unter Bildung eines Imino-Oxetans wurde dabei zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

Tabelle 1. Evaluierte Reaktionsbedingungen während der Entwicklung einer mehrstufigen Reaktionssequenz zur Synthese des β -Lactams **17a**.

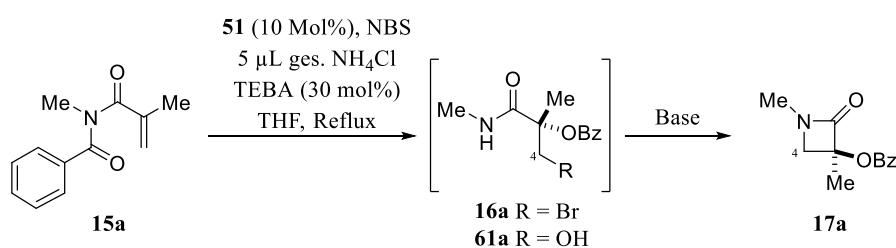
Eintrag	Lösungs- mittel	Additive	Base	Zeit	ΔT	Um- satz ^[a]	16a:17a ^[b]
1	HFIP	--		5 min	RT	>99% (85%) ^[c]	100:0
2 ^[d]	1. HFIP 2. THF	--	K-Selec- trid ^[e]	5 min 18 h	RT 0 °C	>99% (77%) ^[c]	0:100
3	HFIP	--	CsF ^[f]	8 h	Reflux	>99%	100:0
4	DCM	NH ₄ Cl ^[g]	CsF ^[f]	5 h	Reflux	>99%	100:0
5	THF	TEBA ^[h]	CsF ^[f]	8 h	Reflux	90% (52%) ^[c]	9:91
6	THF	H ₂ O ^[i] TEBA ^[h]	CsF ^[f]	8 h	Reflux	>99%	9:91
7	THF	NH ₄ Cl ^[g]	CsF ^[f]	18 h	Reflux	85%	9:91
8 ^[j]	THF	TEBA ^[h]	CsF ^[f]	45 min	Reflux	45%	100:0
9	THF	NH ₄ Cl ^[g] TEBA ^[h]	CsF ^[k]	8 h	Reflux	>99% (76%) ^[c]	9:91
10	THF/DCM (1:1)	NH ₄ Cl ^[g] TEBA ^[h]	CsF ^[k]	5 h	Reflux	>99% (85%) ^[c]	7:93
11	THF/DCM (1:1)	NH ₄ Cl ^[g] TEBA ^[h]	CsF ^[l]	5 h	Reflux	>99%	9:91
12	THF/DCM (1:1)	NH ₄ Cl ^[g] TEBA ^[h]	CsF ^[f]	8 h	Reflux	>99%	62:38
13	THF/DCE (1:1)	NH ₄ Cl ^[g] TEBA ^[h]	CsF ^[k]	8 h	Reflux	>99%	52:48
14	THF/DCM (1:3)	NH ₄ Cl ^[g] TEBA ^[h]	CsF ^[k]	8 h	Reflux	90%	13:87
15	THF/DCM (1:1)	TEBA ^[h]	CsF ^[k]	8 h	Reflux	70%	53:47
16	THF/DCM (1:1)	NH ₄ Cl ^[g]	CsF ^[k]	8h	Reflux	>99%	55:45

^[a]Umsatzbestimmung durch GC-MS und ¹H-NMR aus dem Rohprodukt; ^[b]Verhältnis mittels ¹H-NMR-Spektroskopie aus dem Rohprodukt bestimmt; ^[c]isolierte Ausbeute von **17a**; ^[d]zweistufiges Verfahren; ^[e]1.20 Äquiv. Base; ^[f]5.00 Äquiv. Base; ^[g]5 μ L ges. NH₄Cl-Lsg. als Additiv; ^[h]30 Mol% TEBA; ^[i]10 μ L Wasser; ^[j]Reaktion in der Mikrowelle mit 150 W, 45 Min; ^[k]7.00 Äquiv. Base; ^[l]8.00 Äquiv. Base.

Der Umsatz des Imids **15a** konnte durch die Zugabe katalytischer Mengen Wasser in Kombination mit TEBA gesteigert werden (Eintrag 6). Als Alternative zur Zugabe von Wasser wurde die Verwendung von NH_4Cl als alleiniges Additiv untersucht (Eintrag 7). Jedoch zeigte sich bei der Verwendung von THF als Lösungsmittel ein geringer Umsatz des Imids **15a**. Ebenfalls nicht erfolgreich war die Durchführung der Reaktionen in der Mikrowelle, da nur die Bildung des α -Hydroxycarboxylamids **16a** nachgewiesen werden konnte. Eine Weiterreaktion zum β -Lactam **17a** fand nicht statt (Eintrag 8). Erfolgversprechend zeigte sich hingegen die Kombination der beiden Additive NH_4Cl und TEBA (Eintrag 9) in THF bei gleichzeitiger Steigerung von 5.00 auf 7.00 Äquivalente CsF. Neben dem vollständigen Umsatz des Imids **15a** in kurzer Zeit wurde das β -Lactam **17a** mit einer Ausbeute von 76% isoliert. Die optimalen Reaktionsbedingungen für einen direkten Umsatz des Imids **15a** zum β -Lactam **17a** wurden durch den Einsatz einer 1:1 Mischung aus THF und DCM als Lösungsmittel, den beiden Ammoniumsalzen NH_4Cl und TEBA als Additiven und der Einsatz von 7.00 Äquivalenten CsF gefunden (Eintrag 10). Das β -Lactam **17a** wurde in sehr guter Ausbeute von 85% isoliert. Durch den DCM-Anteil wird die Polarität des Lösungsmittelgemisches erhöht, was eine Zunahme der Löslichkeit von CsF zur Folge haben sollte. Weiterhin eignet sich als Lösungsmittel DCM in Kombination mit NH_4Cl als Additiv sehr gut für den Umsatz der Imide **15** (Eintrag 4).^[2] Durch weitere Erhöhung der Äquivalente an CsF konnte die Ausbeute nicht gesteigert werden (Eintrag 11). Eine Reduzierung auf 5.00 Äquivalente CsF (Eintrag 12) hingegen führte bei Verwendung der 1:1 Mischung aus DCM und THF zu einer deutlich geringeren Bildung des gewünschten Produkts **17a**. Der Ersatz von DCM durch DCE sowie ein veränderter DCM-Anteil im Lösungsmittelgemisch hatten keinen positiven Einfluss auf die Lactam-Bildung (Einträge 13 und 14). Dass das Vorhandensein der beiden Additive essentiell für einen vollständigen Umsatz und eine hohe Ausbeute an β -Lactam **17a** ist, konnte ebenfalls gezeigt werden (Einträge 15 und 16). Aus den Ergebnissen wird sofort ersichtlich, dass den beiden Ammoniumsalzen NH_4Cl und TEBA eine zentrale Rolle in der entwickelten Reaktionskaskade zu kommt. Nur durch den Einsatz von NH_4Cl in Kombination mit DCM oder durch Verwendung von HFIP werden vollständige Umsätze der Imide **15** in kurzer Zeit erzielt.^[2] Dabei trägt das NH_4Cl vermutlich zur Aktivierung der reaktiven Iod(III)-Spezies **50** durch nicht-kovalente Wechselwirkungen bei. Erst durch die Verwendung des Phasentransferkatalysators TEBA liegt eine ausreichende Menge solvatisierter Fluorid-Ionen vor, die für hohe Umsätze des Intermediats **16a** zu dem β -Lactam **17a** erforderlich sind.

Als nächstes wurde der Einfluss der Base auf die Bildung des β -Lactams **17a** untersucht (Tabelle 2). Dafür wurde die Base CsF durch CaF_2 und KF ersetzt (Einträge 3 und 4, Tabelle 2). Dabei zeigten sich bei beiden Experimenten gleiche Ergebnisse mit einem hohen Umsatz des Edukts **16a**, wovon etwa ein Viertel dem gewünschten β -Lactam **17a** entsprach. Anhand dieser Ergebnisse wird der Vorteil der Base CsF deutlich (Eintrag 1): Die eingesetzte, milde Base CsF aktiviert in diesem Fall, vermutlich durch Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Fluorid-Ion und dem Amid-Stickstoff, die Verbindung **16**.

Tabelle 2. Unterschiedliche Basen die zur Bildung des β -Lactams **17a** eingesetzt wurden.



Eintrag	Base	Zeit	Umsatz ^[a]	16a:17a ^[b]
1	$\text{CsF}^{[c]}$	18 h	85%	9:91
2	$\text{CsF}^{[d]}$	8 h	>99% (76%) ^[e]	9:91
3	$\text{CaF}_2^{[c]}$	18 h	90%	74:26
4	$\text{KF}^{[c]}$	18 h	>99%	78:22
5	$\text{SbF}_3^{[c]}$	18 h	90%	100:0
6	$\text{CuF}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}^{[c]}$	18 h	90%	100:0
7	$\text{AgF}^{[c]}$	18 h	90%	20:80 ^[g]
8	$\text{Ag}_2\text{O}^{[c]}$	18 h	90%	67:33 ^[g]
9	$\text{AgF}^{[d]}$	8 h	>99% (50%) ^[f]	17:83 ^[g]
10	$\text{NaOH}^{[c]}$	8 h	>99%	.. ^[h]

^[a]Umsatzbestimmung durch GC-MS und $^1\text{H-NMR}$ aus dem Rohprodukt; ^[b]Verhältnis mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie aus dem Rohprodukt bestimmt; ^[c]5.00 Äquiv. Base; ^[d]7.00 Äquiv. Base; ^[e]isolierte Ausbeute von **57**; ^[f]isolierte Ausbeute von **61a**; ^[g]**61a** wurde statt des β -Lactams **17a** isoliert; ^[h]*N*-Methylbenzamid wurde als einziges Produkt isoliert.

Daraus resultieren die Erhöhung der Nucleophilie des Stickstoffs und gleichzeitig eine Abschwächung der ohnehin gering ausgeprägten Nucleophilie des Fluorids, was die Bildung des β -Lactams **17** zur Folge hat.^[176,177] Durch die Bildung des schwerlöslichen CsBr während der Reaktion wird der hohe Umsatz des Imids **15a** zum β -Lactam **17a** in kurzer Reaktionszeit ermöglicht und durch eine Verschiebung des Gleichgewichts auf die Seite der Produkte eine ablaufende Rückreaktion der Lactam-Bildung stark eingeschränkt. CaBr₂ und KBr sind in organischen Lösungsmitteln wie THF besser löslich, wodurch einerseits die Bildung des β -Lactams **17a** weniger stark begünstigt wird und andererseits das Ablaufen der Rückreaktion leichter stattfinden kann. Die Verwendung von SbF₃ und CuF₂ · xH₂O führten nicht zur Bildung des Produkts **17a** (Einträge 5 und 6). Ursächlich hierfür dürfte eine zu geringe Löslichkeit der beiden eingesetzten Basen sein und somit eine unzureichende Aktivierung des Amids **16a** für die Cyclisierung zu dem β -Lactam **17a** erfolgen. Bei der Verwendung von Silber als Gegen-Ion (Einträge 7-9) wurde anstelle des β -Lactams **17a** das Substitutionsprodukt **61a** gebildet. Da offensichtlich nur die Reaktionsschritte zur selektiven Bromierung mit anschließender Umlagerung stattfanden, ist auch hier von einer zu geringen Löslichkeit der Base im Reaktionsmedium auszugehen. Durch die fehlende Aktivierung des Intermediats **16a**, die die Voraussetzung für die Bildung der β -Lactame **17** ist, bildet sich vermutlich zunächst das α -Hydroxycarboxylamid **16a**. Die Substitution des Bromids gegen eine OH-Gruppe erfolgte anschließend unter Bildung von AgBr als schwerlöslicher Niederschlag. Durch Verwendung von 7.00 Äquivalenten an AgF als Base (Eintrag 9) gelang die Isolierung der Hydroxyverbindung **61a** mit einer Ausbeute von 50%. Die Verwendung von Natriumhydroxid (Eintrag 10) führte zur Zersetzung des Imids **15a**, so dass als einziges Produkt *N*-Methylbenzamid isoliert wurde.

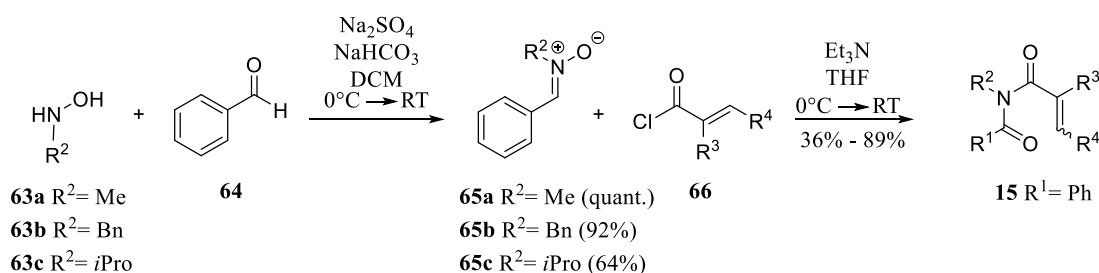
Die Entwicklung und Optimierung dieser Tripel-Kaskadenreaktion (Tabellen 1 und 2) zeigt den enormen Vorteil auf, welche hypervalente Iod(III)-Verbindungen in der Organokatalyse besitzen. Es werden neue und ungewohnte Reaktivitäten erzeugt, die in selektiven Reaktionen Anwendung finden.^[2,33-35,107,153,179,180] Die dabei meist milden Reaktionsbedingungen erlauben den Umsatz von einer Vielzahl an unterschiedlichen Substraten. Gerade dieser Verzicht auf harsche Reaktionsbedingungen erlaubt, wie in diesem Kapitel beschrieben, die vielfältige Kombination dieser Reaktionen mit anderen Verfahren und so die Etablierung von mehrstufigen Reaktionskaskaden. Der Einsatz von Iodreagenzien in der Organischen Synthese ermöglicht zudem den Verzicht auf empfindliche, Übergangsmetall-basierter Katalysatoren in vielen Reaktionen, was wiederum die Integration weiterer Reaktionsschritte in bestehende

Reaktionsabfolgen ermöglicht. Aufgrund ihrer, im Allgemeinen geringen, Toxizität kommt diesen Iod-Reagenzien auch unter ökologischen Gesichtspunkten eine zentrale Rolle als Organokatalysatoren in der Entwicklung neuer und nachhaltiger Reaktionswege- und -Sequenzen zu. Dazu zählt auch das hier entwickelte Verfahren zur direkten Synthese von β -Lactamen **17** ausgehend von Imiden **15**, dessen Substratbreite und generelle Anwendbarkeit als nächstes evaluiert wurde.

4.2. Synthese strukturell unterschiedlicher Imide **15**

Für die Überprüfung der generellen Anwendbarkeit der erarbeiteten Methode wurden unterschiedlich substituierte Imide **15** mit einer hohen strukturellen Vielfalt hergestellt. Diese Verbindungen **15** waren durch mehrere, generell anwendbare Syntheserouten zugänglich.

Tabelle 3. Allgemeine Syntheseroute A, um Imide **15** ausgehend von Nitronen **65** zu erhalten.

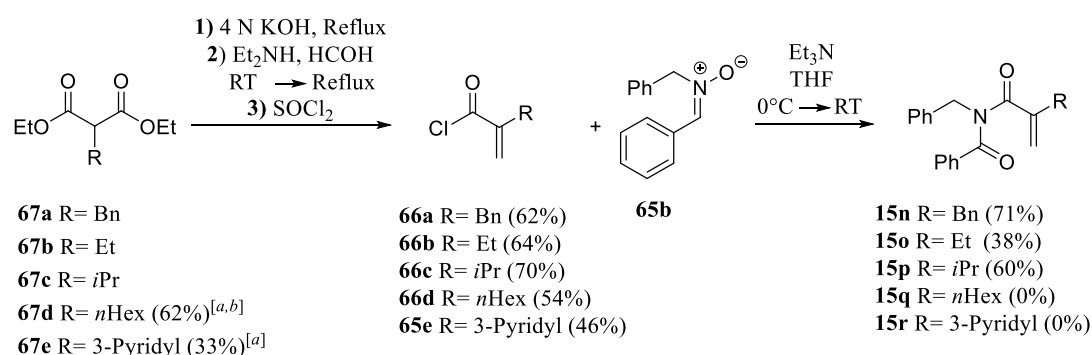


Eintrag	R ²	R ³	R ⁴	Imid 15 ^[a]	Eintrag	R ²	R ³	R ⁴	Imid 15 ^[a]
1	Me	Me	H	15a (67%)	8	Bn	H	Ph	15h (92%)
2	<i>i</i> Pr	Me	H	15b (89%)	9	Bn	Me	Me	15i (44%)
3	Me	Me	Me	15c (49%)	10	Bn	-C ₅ H ₇		15j (66%)
4	Me	Me	Ph	15d (64%)	11	Bn	-C ₆ H ₉		15k (70%)
5	Me	H	Ph	15e (61%)	12	Bn	-C ₅ H ₇ O		15l (36%)
6	Bn	Me	Ph	15f (58%)	13	Bn	-C ₅ H ₇ O	H	15m (55%)
7	Bn	Ph	H	15g (51%)					

^[a]Isolierte Ausbeute des entsprechenden Imids **15**.

Der erste Syntheseweg zur Darstellung der Imide **15** (Methode A, Tabelle 3) eignete sich insbesondere für die Einführung verschiedener *N*-Substituenten R^2 in den Substraten **15**. Als Ausgangsmaterial wurden Hydroxylamine **63** verwendet, die entweder kommerziell erhältlich waren oder durch Reduktion der entsprechenden Oxime **62a** und **62b** erhalten wurden. Durch den Umsatz der Hydroxylamine **63** mit Benzaldehyd (**64**) wurden auf diese Weise unterschiedlich *N*-substituierte Nitrone **65** als stabile und gut handhabbare Zwischenstufen mit Ausbeuten zwischen 64% und 99% erhalten.^[181] Durch die Reaktion mit einem Säurechlorid **66** als elektrophile Spezies erfolgt in einer Umlagerungsreaktion (*Beckmann*-Umlagerung), unter Wanderung des *trans*-ständigen Substituenten, die Bildung des Imids **15**.^[182] Dieser Reaktionsweg ist durch gute Ausbeuten für den Umsatz mit leicht zugänglichen und reaktiven Säurechloriden für unterschiedliche Substituenten am Stickstoff ($R^2 = \text{Bn, Me, } i\text{Pr}$) und durch milde Reaktionsbedingungen gekennzeichnet. Ein entscheidender Vorteil besteht in der späten Funktionalisierung der Nitrone **65** durch den Umsatz mit einem Säurechlorid, da auf diesem Weg schnell eine Vielzahl von unterschiedlichen Imiden **15** durch eine einfache Variation des Säurechlorids **66** möglich ist. Die Imide **15** waren in guten bis sehr guten Ausbeuten (bis zu 89%) zugänglich.

Eine weitere Variation des Substituenten R^3 in den Imiden **15** erfolgte analog Methode A, basierend auf dem Umsatz des Nitrons **65b** mit den synthetisierten Acrylsäurederivaten **66a-e**. Dabei stellten die leicht zugänglichen oder kommerziell erhältlichen Malonsäurederivate **67** einen guten Startpunkt für die Synthese unterschiedlicher Acrylsäurederivate **65** dar, von denen ausgehend die Imide **15n-p** zugänglich waren (Schema 10).

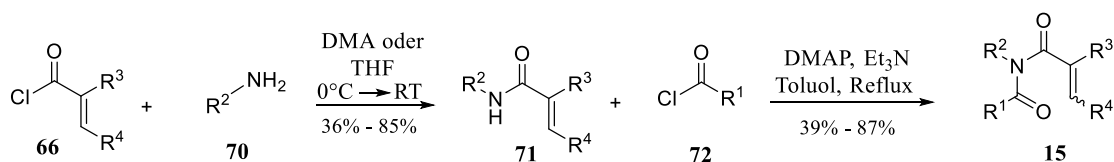


Schema 10. Synthese der Imide **15** ausgehend von den Malonsäureestern **67**. ^[a]isolierte Ausbeute der zuvor synthetisierten Derivate; ^[b]Anstelle des Ethylesters wurde der Methylester verwendet und die Verseifung mit NaOH durchgeführt.

Dazu erfolgte zunächst die Verseifung der Ester **67** zu den entsprechenden Dicarbonsäuren unter basischen Bedingungen. Durch eine folgende *Mannich*-Reaktion mit sich anschließender Decarboxylierung und *Hofmann*-Eliminierung konnten die entsprechenden ungesättigten Carbonsäuren isoliert werden. Nach Umsatz zu den Säurechloriden **66** wurden weitere drei modifizierte Imide **15** mit Ausbeuten von bis zu 71% isoliert. Der Umsatz der Säurechloride **66d** und **66e** mit dem Nitron **65b** führte hingegen nicht zur Isolierung der gewünschten Imide **15**. Dabei dürfte der sterische Anspruch des Substituenten R³ der Grund für eine unzureichende Reaktivität unter diesen Reaktionsbedingungen sein.

Für eine weitergehende Variation der Substrate, wie beispielsweise die Einführung eines Phenylrests am Stickstoff in den Imiden **15** sowie für die Einführung von elektronenziehenden Gruppen am Aromaten in R² in die gewünschten Startmaterialien **15** wurde die nachfolgende Methode verwendet: Zunächst wurde, ausgehend von einem Amin **70**, das entsprechendes Amid **71** durch Reaktion mit einem Acrylsäurechlorid **66** in guten Ausbeuten bis zu 85% hergestellt.

Tabelle 4. Syntheseroute B, um Imide **15** ausgehend von Amiden **71** zu erhalten.



Eintrag	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Imid 15 ^[a]
1	Ph	Bn	<i>n</i> Hex	H	15q (69%)
2 ^[b]	Ph	Bn	3-Pyridyl	H	15r (39%)
3	Ph	<i>p</i> ClPh	Me	H	15s (81%)
4	Ph	<i>p</i> ClBn	Me	H	15t (67%)
5	Piv	Bn	Me	H	15u (83%)
6 ^[b]	Ph	Ph	Me	Me	15v (93%)
7 ^[b]	Ph	Bn	Me	H	15w (86%)
8 ^[b]	Ph	Ph	Me	H	15x (68%)

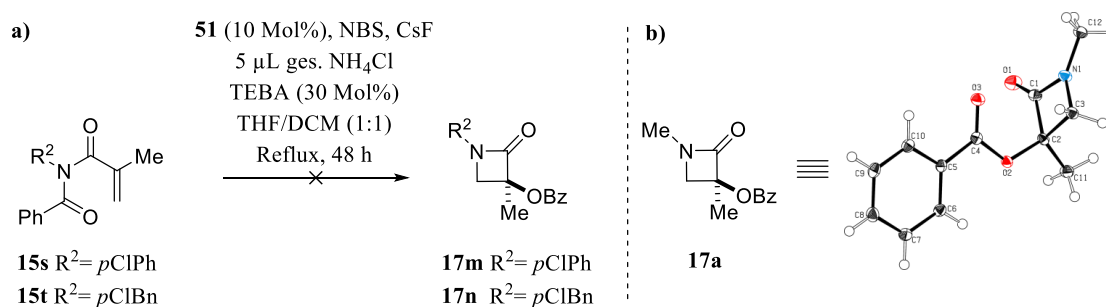
^[a]Isolierte Ausbeute; ^[b]Die Synthese der Amide **71** erfolgte in einer Mischung aus DCM und NaOH oder Et₃N

Anschließend erfolgte der Umsatz des Amids **71** mit einem kommerziell erhältlichen Säurechlorid **72** entsprechend einer Literaturvorschrift zu den unterschiedlichen Imiden **15** (Tabelle 4).^[183] Dieses Verfahren erlaubt einerseits die Einführung unterschiedlicher Substituenten R^2 in Ausbeuten von bis zu 87% (Einträge 3-8) sowie andererseits die Variation des Phenylrests in R^1 beispielsweise durch Verwendung von Pivaloylchlorid (**72b**) im zweiten Reaktionsschritt (Eintrag 5). Dieses Verfahren erlaubt zusätzlich die Synthese von Amiden **71** mit unterschiedlichen Resten R^3 und R^4 durch die Reaktion mit den entsprechenden Säurechloriden **66**. So konnte beispielsweise das Imid **15v** in sehr guten Ausbeuten von 93% hergestellt werden (Eintrag 6). Weiterhin war auf diesem Weg auch die Installation von anspruchsvolleren Substituenten R^3 in **15** realisierbar, was durch die Umsetzung der Acrylsäurechloride **66d** und **66e** mit dem Nitron **65b** (Schema 10) nicht zum Erfolg führte (Eintrag 1 und 2). Die entsprechenden Imide **15** wurden mit Ausbeute von 69% und 39% isoliert. Im Vergleich zu Syntheseroute A (Tabelle 3), erlaubt Syntheseroute B einen flexibleren Aufbau der Synthese, da die Amide **71** auf zwei unterschiedlichen Wegen zugänglich sind. So kann die Reihenfolge zur Einführung der unterschiedlichen Substituenten in die Imide **15** variiert werden. Daher eignet sich dieses Verfahren besonders für die Einführung sterisch anspruchsvoller Reste R^3 in diese Startmaterialien **15**, die durch Syntheseroute A nicht zugänglich waren, da diese gleich zu Beginn der Synthese installiert werden können. Zusammen ermöglichen beide Syntheserouten einen guten und einfachen Zugriff auf ein breites Spektrum an Imiden **15** als kostengünstige Ausgangsmaterialien, deren Umsatz in der entwickelten Tripelkaskadenreaktion (Kap. 4.1) zu den entsprechenden β -Lactamen **17** als nächstes untersucht wurde.

4.3. Substratbreite der Iod(III)-katalysierten Kaskadenreaktion

Um die Eignung der hergestellten Imide **15** (Kapitel 4.2) für die direkte Umsetzung zu den β -Lactamen **17** zu testen, wurden sie unter den optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Kap. 4.1) umgesetzt. Wenn nötig, wurde die durchschnittliche Reaktionszeit von fünf Stunden ausgedehnt, was beispielsweise bei Vorhandensein einer trisubstituierten Doppelbindung in den Edukten **15** notwendig war. Die Synthese der β -Lactame **17** erfolgte mit unterschiedlichen, elektronenreichen Substituenten R^2 am Stickstoff und geminal disubstituierten Doppelbindungen mit einem Methylsubstituenten ($R^3 = \text{Me}$) in sehr guten Ausbeuten von bis zu 95% (**17a-17e** Schema 16). Die Reaktionszeit von wenigen Stunden und der vollständige Umsatz der Imide **15** sowie des intermediär gebildeten α -Hydroxycarboxylamids **16** zu den

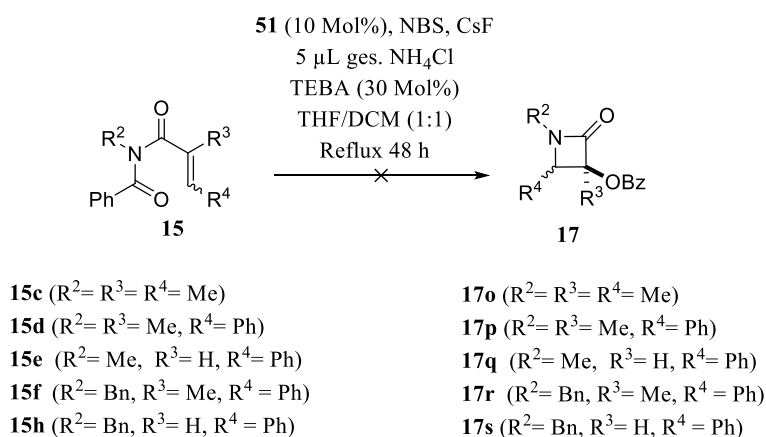
β -Lactamen **17** zeichnen diese ersten Reaktionen aus. Die Struktur des synthetisierten β -Lactams **17a** (Schema 16) konnte eindeutig mittels einer durchgeführten Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bestimmt werden (Schema 11b). Um im weiteren Verlauf der Arbeiten die Öffnung des gebildeten β -Lactams **17** durch ein Nukleophil zu erleichtern und dadurch das synthetische Potential der generierten 2-Azetidinone **17** wesentlich zu erhöhen, sollte ein leicht elektronenziehender Substituent am Stickstoff installiert werden. Die Synthese der Imide **15s** und **15t** (Tabelle 4, Kap. 4.2) erfolgte aufgrund der zuvor erhaltenen sehr guten Ergebnisse für den Umsatz von **15w** und **15x** zu den entsprechenden β -Lactamen **17b** und **17c** (Schema 16). Nach der Einführung eines leicht elektronenziehenden Substituenten R^2 in Form eines *p*-Chlorphenyl- oder *p*-Chlorbenzylrests (Tabelle 4, Eintrag 5 und 6) konnte die Bildung der entsprechenden β -Lactame **17** nicht beobachtet werden (Schema 11a).



Schema 11. a) Versuchter Umsatz der Imide **15s** und **15t** zu den entsprechenden β -Lactamen **17**, b) Darstellung der ermittelten Kristallstruktur des β -Lactams **17a**.

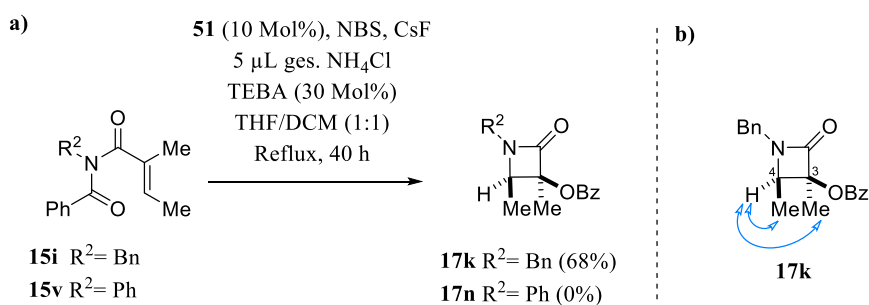
Vermutlich ist unter diesen Bedingungen die Bildung des β -Lactams **17**, ausgehend vom entsprechenden Imid **15s** und **15t**, aufgrund der verringerten Reaktivität des Stickstoffs durch den Substituenten R^2 nicht möglich. Auch ausgedehnte Reaktionszeiten von bis zu 48 h zeigten nur einen sehr geringen Umsatz der Edukte. Neben der verringerten Reaktivität zur Bildung des β -Lactams **17** aufgrund der elektronischen Struktur des Substituenten R^2 , kann auch die Bildung einer stabilen, cyclischen Zwischenstufe während der selektiven Bromierung und Umlagerung des Imids **15** (vgl. Schema 7) ursächlich für die geringe Reaktivität sein. Diese Vermutung wird durch die Tatsache gestützt, dass auch die Bildung der entsprechenden α,α -dialkylierten α -Hydroxycarboxylamide **16** nicht nachgewiesen werden konnte. Der Austausch des Phenylrests R^1 gegen einen Pivaloylrest in Imid **15u** hingegen beeinflusst die Bildung des β -Lactams **17e** weder in Quantität noch in Qualität, so dass Verbindung **17e** in sehr guter Ausbeute von 90% isoliert wurde. Es konnte durch diese Variation gezeigt werden,

dass auch an dieser Position eine Veränderung der Substituenten in den Ausgangsverbindungen **15** erfolgreich möglich ist.



Schema 12. Durchgeführte Umsetzungen der Imide **15** mit $\text{R}^4 \neq \text{H}$ zu den β -Lactamen **17**.

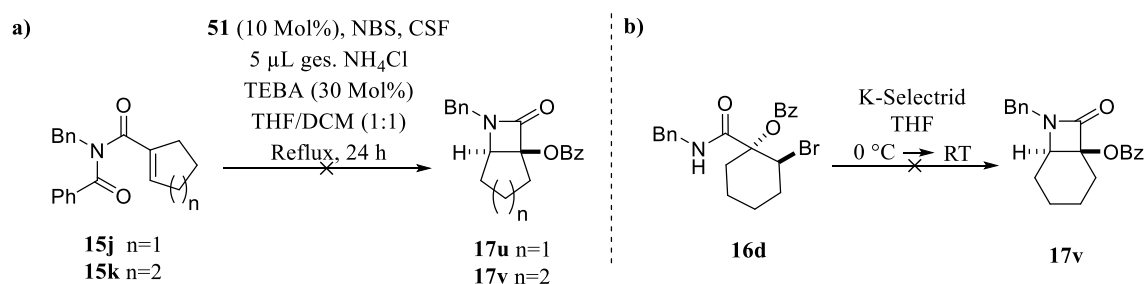
Im Gegensatz dazu zeigte sich durch die Variation der Substituenten R^3 und R^4 an der Doppelbindung (Schema 12) eine stark verringerte Tendenz zur Bildung der entsprechenden α, α -dialkylierten α -Hydroxycarboxylamide **16** und der daraus resultierenden β -Lactame **17**. Weder ein Methylsubstituent noch ein Phenylsubstituent in Position R^4 in den Imiden **15c** und **15d** führte zu erkennbaren Umsätzen der Imide **15**. Um den Einfluss des Substituenten R^3 in diesem Zusammenhang zu untersuchen, wurden die Substrate **15e** und **15h** mit einer disubstituierten Doppelbindung entsprechend den Standardreaktionsbedingungen umgesetzt. Dabei zeigte sich die Zersetzung des Substrats **15e** ohne die Bildung des β -Lactams **17q**. Auch die Variation des Stickstoff-Substituenten R^2 in Imid **15h** führte nicht zur Bildung des gewünschten Produkts **17s**. In diesem Fall wurde ebenfalls die Zersetzung des Edukts **15h** festgestellt. Auch im Fall der trisubstituierten Doppelbindung konnte durch die Variation von R^2 in Substrat **15f** die Synthese des Produkts **17r** unter den Reaktionsbedingungen nicht realisiert werden. Generell wurde bei Derivaten mit einer trisubstituierten Doppelbindung nur ein sehr geringer Umsatz des entsprechenden Imids **15** unter den Standardreaktionsbedingungen nach einem längeren Zeitraum (48h) beobachtet. Als Gründe für die negativen Resultate sind einerseits die nicht optimalen Reaktionsbedingungen für den Umsatz der Imide **15c,d,f** mit einer trisubstituierten Doppelbindung zu den α -Hydroxycarboxylamiden **16** anzuführen, andererseits dürfte der Phenylsubstituent in Position R^4 aufgrund seines sterischen Anspruchs die Bildung der β -Lactame **17** zusätzlich erschweren.



Schema 13. a) Umsatz der Imide **15** zu den entsprechenden β -Lactamen **17**, b) Darstellung wichtiger NOE-Korrelationen (blaue Pfeile) zur Bestimmung der relativen Konfiguration des β -Lactams **17k**.

Eine erfolgreiche Synthese des β -Lactams **17k** (Schema 13a) war im Fall des Imids **15i** ($\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$) möglich. Durch eine verlängerte Reaktionszeit von 40 Stunden sowie einer 20-minütigen Wartezeit vor Zugabe des CsF gelang die Isolierung von **17k** in guter Ausbeute (68%) bei vollständigem Umsatz des Edukts **15i**. Der Umsatz des Imids **15i** zum β -Lactam **17k** verlief dabei unter vollständiger Beibehaltung der Stereoselektivität des Edukts **15i**. Dies wird durch die NOE-Wechselwirkungen zwischen Me-3 und H-4 bei gleichzeitigem Ausbleiben der NOE-Wechselwirkungen zwischen Me-3 und Me-4 eindeutig bestätigt (Schema 13b). Die erhaltenen Ergebnisse weisen auf einen starken Einfluss des Substituenten R^2 im Fall von trisubstituierten Doppelbindungen in den Imiden **15** bei der Bildung der β -Lactame **17** hin. Durch Umsatz des entsprechenden Imids **15c** ($\text{R}^2 = \text{Me}$, Schema 12) konnte das β -Lactam **17o** nicht dargestellt werden. Durch den Austausch der Methylgruppe gegen eine Benzylgruppe am Imid-Stickstoff in Imid **15i** wurde hingegen das entsprechende β -Lactam **17k** in guten Ausbeuten erhalten. Aufgrund der raschen und vollständigen Bildung des β -Lactams **17c**, ausgehend von dem Imid **15x** (Schema 16), wird durch einen Phenylsubstituenten R^2 in Imid **15x** eine höhere Reaktivität vermutet, was durch die verkürzte Reaktionszeit zur Bildung des β -Lactams **17c** von nur 3 h bestätigt wurde. Die Variation der Substituenten R^2 in Imid **15v** führte jedoch nicht zur Bildung des β -Lactams **17n**, vielmehr konnte teilweise die Zersetzung des Imids **15v** beobachtet werden (Schema 13). Anhand der durchgeführten Umsetzungen wird deutlich, dass eine Benzylgruppe am Stickstoff in den Imiden **15**, vermutlich aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften, am besten für den Umsatz dieser Substrate **15** mit trisubstituierten Doppelbindungen ($\text{R}^4 = \text{Me}$) geeignet ist.

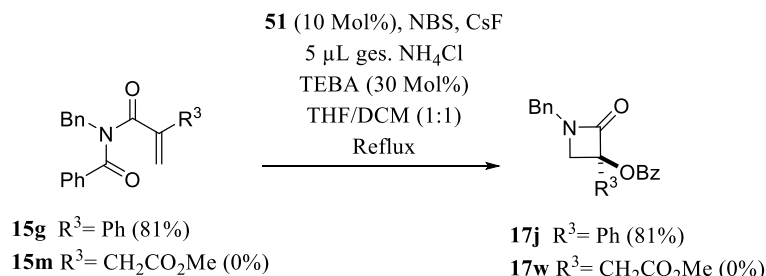
Im weiteren Verlauf der Arbeiten wurde die Reaktivität von Derivaten untersucht, deren Doppelbindung innerhalb eines Rings lokalisiert ist (Schema 14). Für **15k** ist die Bildung des entsprechenden α -Hydroxycarboxylamids **16d** bekannt.^[2] Es zeigte sich für die Imide **15j** und **15k** eine beginnende Umsetzung der Edukte innerhalb von 24 Stunden. Die Bildung der entsprechenden α -Hydroxycarboxylamide **16** war beobachtbar, jedoch fand unter diesen Bedingungen kein weiterer Umsatz der α -Hydroxycarboxylamide **16** zu den entsprechenden β -Lactamen **17u** und **17v** statt (Schema 14a).



Schema 14. a) Umsatz der Imide **15** unter Standardbedingungen und b) direkter Umsatz des α -Hydroxycarboxylamids **16d**.

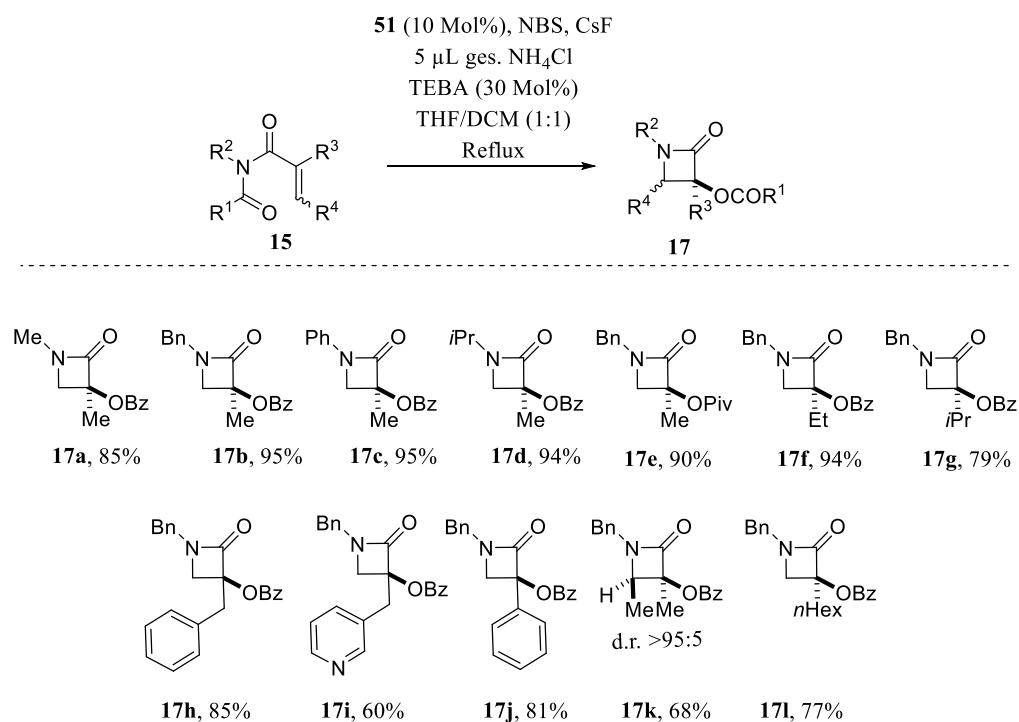
Zur Überprüfung, ob ausgehend von **16d** die Bildung des annelierten Produkts **17v** erfolgen kann, wurde **16d** mit K-Selectrid umgesetzt (entsprechend Eintrag 2, Tabelle 1). Auch in diesem Fall konnte anstatt der Bildung des gewünschten Produkts **17v** nur die teilweise Zersetzung des Substrats **16d** beobachtet werden (Schema 14b). Zur Steigerung der Reaktivität wurde ein entsprechendes Imid **15l** (Eintrag 12, Tabelle 3) mit einem Sauerstoff im Cyclohexyl-Ring synthetisiert und unter den Standardreaktionsbedingungen umgesetzt. In diesem Fall konnte nur die Zersetzung des Imids **15l** festgestellt werden. Anhand der durchgeführten Reaktionen wird deutlich, dass eine sehr gute Reaktivität bei der Verwendung von elektronenreichen Substituenten R^2 am Stickstoff und bei Vorhandensein von geminal disubstituierten Doppelbindungen in den Substraten **15** erwartet werden kann. Diese Reaktivität wird durch den Umsatz des Imids **15g** widerspiegelt. Das entsprechende β -Lactam **17j** (Schema 15) wurde in sehr guten Ausbeuten von 81% isoliert. Nicht erfolgreich hingegen war die Synthese eines β -Lactams **17w** ausgehend von Imid **15m**. Auch nach einer längeren Reaktionszeit wurde überwiegend das Edukt **15m** reisoliert, was grundsätzlich auf eine zu geringe Reaktivität unter diesen Bedingungen schließen lässt (Schema 15). Des Weiteren kann die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass die vorhandene zweite Carboxylgruppe in Form des Methylesters in Substrat **15m** ebenfalls, durch einen

intramolekularen Angriff während der ablaufenden Reaktionsschritte, ein Reaktionsintermediat innerhalb des vorgeschlagenen Mechanismus (Schema 7) bilden könnte und dieses dann nicht zum entsprechenden α -Hydroxycarboxylamid **16** umlagert.



Schema 15. Umsatz des Imids **15g** zu β -Lactam **17j** sowie versuchter Umsatz des Imids **15m**.

Aufgrund der erhaltenen, guten Resultate zur Bildung der β -Lactame **17** durch den direkten Umsatz von Imiden **15** unter den ermittelten optimalen Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Kap. 4.2), konnte die strukturelle Vielfalt der Produkte **17** durch eine weitere Variation des Substituenten R^3 in den Ausgangsverbindungen **15** weiter gesteigert werden. So wurden die β -Lactame **17f-i** und **17l** in ebenfalls sehr guten Ausbeuten von bis zu 94% synthetisiert (Schema 16). Durch den Umsatz der Imide **15n-r** konnte gezeigt werden, dass zahlreiche, stark unterschiedliche Substituenten an der geminal disubstituierten Doppelbindung in den Substraten **15** ($\text{R}^3 = \text{Alkyl-}, \text{Aryl-}, \text{Heteroaryl}$) unter den gewählten Reaktionsbedingungen dieser Tripelkaskadenreaktion toleriert werden. Charakteristisch für diese Reaktionsabfolge sind hohe Ausbeuten in Kombination mit kurzen Reaktionszeiten sowie eine leichte und schnelle Aufreinigung der Produkte **17**. Der Umsatz der Imide **15** erfolgte chemo- und regioselektiv in Ausbeuten von 60-95%. Unter den milden Reaktionsbedingungen wurden Nebenreaktionen, wie zum Beispiel die Bromierung der aromatischen Reste oder der Ringschluss über den Sauerstoff, nicht beobachtet. Ohne den Einsatz Metall-basierter Katalysatoren war die Synthese unterschiedlich funktionalisierter β -Lactame **17** möglich (Schema 16).



Schema 16. Substratbreite der Iod(III)-katalysierten Tripelkaskadenreaktion für die direkte Umwandlung von Imiden **15** in β -Lactame **17**.

Die durchgeführten Synthesen der β -Lactame im Gramm-Maßstab **17** zeigt die breite Skalierbarkeit der entwickelten Methode und unterstreicht damit ihren synthetischen Nutzen. Die Reaktionskaskade zeichnet sich durch eine sehr gute Toleranz gegenüber elektronenreichen Substituenten R^2 am Stickstoff in den Imiden **15** aus. Eine Variation des Rests R^1 ist unter den Reaktionsbedingungen ebenfalls möglich. Eine schlechtere Reaktivität wurde bei dem Umsatz von Imiden **15** beobachtet, welche trisubstituierte Doppelbindungen enthalten. Mit dem β -Lactam **17k** konnte jedoch ein Beispiel erhalten werden, in dem das eingesetzte Imid **15i** eine trisubstituierte Doppelbindung aufweist. Die Notwendigkeit der Reaktionszeit von 40 h deutet ebenfalls auf eine geringere Reaktivität bei dieser Art von Imiden **15** unter den gewählten Reaktionsbedingungen hin. Weitere Imide **15** konnten, auch nach Variation der anderen Reste R^1 - R^3 , nicht erfolgreich zu den β -Lactamen **17** umgesetzt werden. Positiv kann jedoch die hohe Diastereoselektivität der Reaktion im Fall des β -Lactams **17k** bewertet werden, was besonders dieses β -Lactam **17k** für weitere Funktionalisierungen und Anwendungen, wie beispielsweise die selektive Öffnung des Lactam-Rings, attraktiv macht.

Die hier entwickelte Methode eignet sich hervorragend für den schnellen und vollständigen Umsatz von Imiden **15**, welche als Strukturmerkmal eine geminal disubstituierte Doppelbindung aufweisen. Dabei erlaubt der Weg über die Imide **15** eine schnelle und direkte Einführung unterschiedlicher Substituenten in den β -Lactam-Ring **17** über kurze Synthesewege. Diese Iod(III)-vermittelte Kaskadenreaktion zeigt, dass eine Kombination der in unserem Arbeitskreis entwickelten Verfahren zu selektiven, durch hypervalente Iod(III)-Verbindungen katalysierten Halogenierungen mit weiteren Reaktionen die volle Ausschöpfung des Potentials der erzeugten, ungewöhnlichen Reaktivitäten ermöglicht. Die durch diese Tripelkaskade so leicht und effizient zugänglichen β -Lactame **17** stellen ein synthetisch wichtiges Strukturmotiv dar und eröffnen den Zugang zu zahlreichen Strukturklassen, wie zum Beispiel zu den Monobactamen. Dabei kommt der selektiven Öffnung der β -Lactame **17** eine besonders hohe Bedeutung zu, da aus ihnen beispielweise unnatürliche Aminosäuren und Derivate, Diaminosäuren oder enantiomerenreine Dipeptide zugänglich sind.^[56,120,184]

4.4. Selektive Öffnung der β -Lactame 17

Neben ihrer einzigartigen Rolle als zentrales Strukturmotiv in einer Vielzahl biologisch aktiver Substanzen, kommt β -Lactamen **17** eine ebenso bedeutende Rolle als nützlicher Synthesebaustein in der Organischen Synthese zu. Als vielseitig einsetzbare Synthons eröffnen β -Lactame **17** neue und effiziente Wege in der Herstellung zahlreicher und unterschiedlicher, stickstoffhaltiger Verbindungen, wie beispielsweise Peptidantibiotika, mit hohem pharmakologischen Interesse. Dabei ist ihre Anwendung nicht nur auf die Synthese von Aminosäuren und Dipeptiden beschränkt, sondern umfasst ebenfalls komplexe Natur- und Wirkstoffe (Abbildung 8). Die enthaltene Struktur der β -Aminosäuren **18** ist dort ausschlaggebend für die einzigartigen biologischen und pharmakologischen Eigenschaften dieser Moleküle.^[57,120] Das breite Spektrum unterschiedlicher Substanzklassen reicht von biologisch aktiven Peptiden und ihrer Kombination mit Polyketiden, über die Makrolactamantibiotika und die Taxane bis hin zu Cryptophycinen. Die prominenteste Substanz in diesem Zusammenhang ist wohl Paclitaxel (**28**, Abbildung 4), dessen Seitenkette durch die Acylierung des Baccatin III (**29**), entsprechend der β -Lactam-Synthon-Methode (Schema 6), eingeführt werden kann.^[55,185] Daneben wird das Strukturelement einer β -Aminosäure auch im Bestatin (**80**)^[186], einem Peptidantibiotikum mit antitumoraler

Wirkung, gefunden. Auch in dem Cyclodepsipeptid Jaspamid (**81**) findet sich eine β -Aminosäure in Form des β -Tyrosins wieder.^[187] Die Klasse der Cryptophycine enthält ebenfalls das beschriebene Strukturmotiv, das zusammen mit drei weiteren Elementen den Aufbau dieser Verbindungen ermöglicht. Diese Substanzklasse, zu der auch das Cryptophycin 1 (**82**) zählt, weist eine hohe zytotoxische Wirkung auf, weshalb ihr Einsatz als Chemotherapeutika im Fokus der Forschung steht.^[188-190]

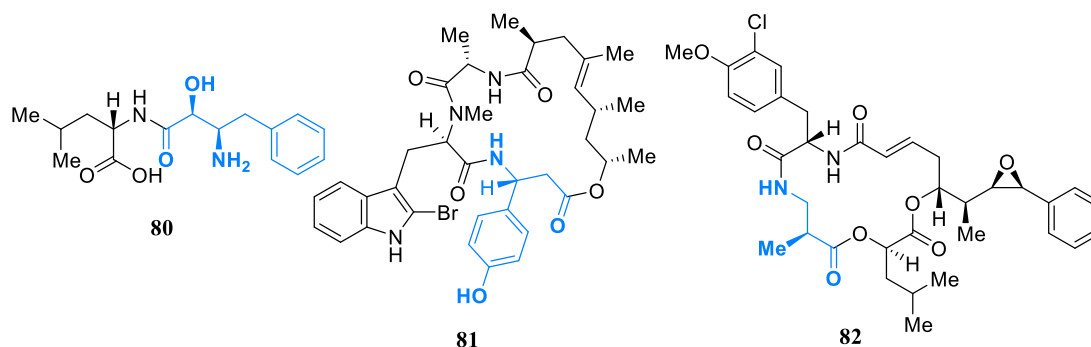
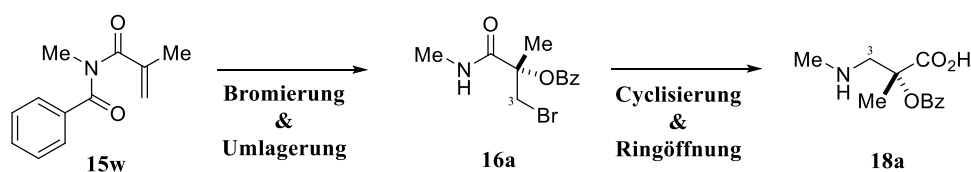


Abbildung 8. Molekülstruktur der Wirkstoffe Bestatin (**80**), Jaspamid (**81**) und Cryptophycin 1 (**82**), in blau ist jeweils das Strukturmotiv der β -Aminosäure dargestellt.

Das große synthetische Potential der β -Lactame **17** lässt sich dabei auf die Möglichkeit der selektiven Ringöffnung durch ein Nukleophil zurückführen. In Abhängigkeit des Nukleophils können so unterschiedliche β -Aminosäure-Derivate erzeugt werden. Dabei erfolgt die selektive Spaltung unter relativ milden Bedingungen.^[56] Die Reaktivität für so eine Art der Reaktion ist neben der vorhandenen Ringspannung auch vom Substituenten am Lactam-Stickstoff abhängig. Ein elektronenziehender Substituent R^2 am Lactam-Stickstoff, zum Beispiel eine Boc-Gruppe, erhöht die Reaktivität gegenüber einem nukleophilen Angriff durch die Einschränkung der Resonanzstabilisierung der Amidbindung.^[167] Eine zusätzliche Stabilisierung hingegen erfährt die $N-C$ -Bindung durch einen elektronenreichen Substituenten am Stickstoff.

In vorherigen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass ausgehend von dem α,α -dialkylierten α -Hydroxycarboxylamid **16a** über eine *in situ* Öffnung des β -Lactams **17a** auch die entsprechende α -Hydroxy- β -Aminosäure **18a** zugänglich ist.^[2] Daher sollte die Möglichkeit geprüft werden, ob die entwickelte mehrstufige Reaktionssequenz (Kap. 4.2) bestehend aus Iod(III)-vermittelter Bromierung, Umlagerung und intramolekularer Cyclisierung um einen Reaktionsschritt zur selektiven Ringöffnung der β -Lactame **17** ergänzt werden kann. Die geplante vierstufige Reaktionskaskade sollte dann den direkten Zugang zu

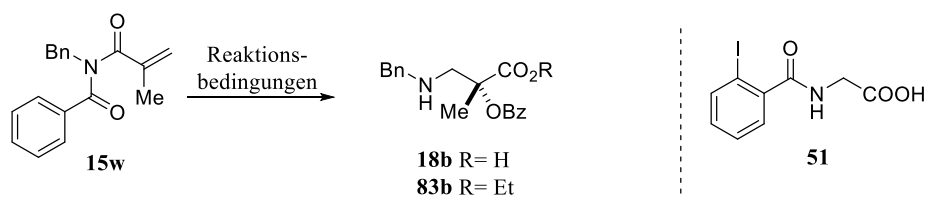
Isoserinen **18** mit einem quartären Zentrum in α -Position, ausgehend von den Imiden **15**, eröffnen (Schema 17).



Schema 17. Konzept zur direkten Umwandlung von Imiden **15** zu α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18**.

Zunächst galt es Reaktionsbedingungen zu ermitteln, die die Bildung der β -Lactame **17** als synthetische Voraussetzung für die Synthese der α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18** durch die zuvor entwickelte Tripelkaskadenreaktion (Schema 16) nicht beeinflussen. Das β -Lactam **17b** eignete aufgrund der guten Zugänglichkeit und der vorteilhaften Eigenschaften für eine schnelle Reaktionskontrolle verbunden mit einer guten Charakterisierbarkeit als Modellsubstrat für die Entwicklung einer entsprechenden Kaskadenreaktion. Neben der Synthese, der aus den Imiden **15** resultierenden β -Aminosäure **18**, sollte auch die Möglichkeit der Bildung des entsprechenden Esters **80** untersucht werden (Tabelle 5).

Als erster Versuch wurde nach vollständigem Umsatz des Imids **15w** zum β -Lactam **17b** Natriumhydroxid zur Reaktionsmischung gegeben und diese weiter unter Rückflusskühlung erhitzt (Eintrag 1, Tabelle 5). Dabei konnte kein Umsatz des entstandenen β -Lactams **17b** beobachtet werden. In einem zweiten Versuch wurde CsF durch die entsprechende Menge NaOH ersetzt. Hier fand zwar ein kompletter Umsatz des Imids **15w** statt, jedoch bildete sich weder das gewünschte β -Lactam **17b** noch ein daraus resultierendes Produkt (Eintrag 2). Stattdessen fand die Zersetzung des Edukts **15w** zu *N*-Benzylbenzamid (**71d**) statt. Durch die Verwendung von Natriumethanolat als Base sollte eine Überführung in den Ethylester **83b** erreicht werden. Dafür wurde, auch hier nach vollständiger Bildung des β -Lactams **17b**, die Base sowie 2.0 mL Ethanol zur Reaktionsmischung zugefügt und diese unter Rückflusskühlung erhitzt (Eintrag 3). In diesem Fall war ebenfalls keine Reaktion des β -Lactams **17b** erkennbar. Durch den Austausch von CsF gegen NaOEt (Eintrag 4) und die Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel konnte weder die Bildung des β -Lactams **17b** noch eines anderen Folgeprodukts nachgewiesen werden.

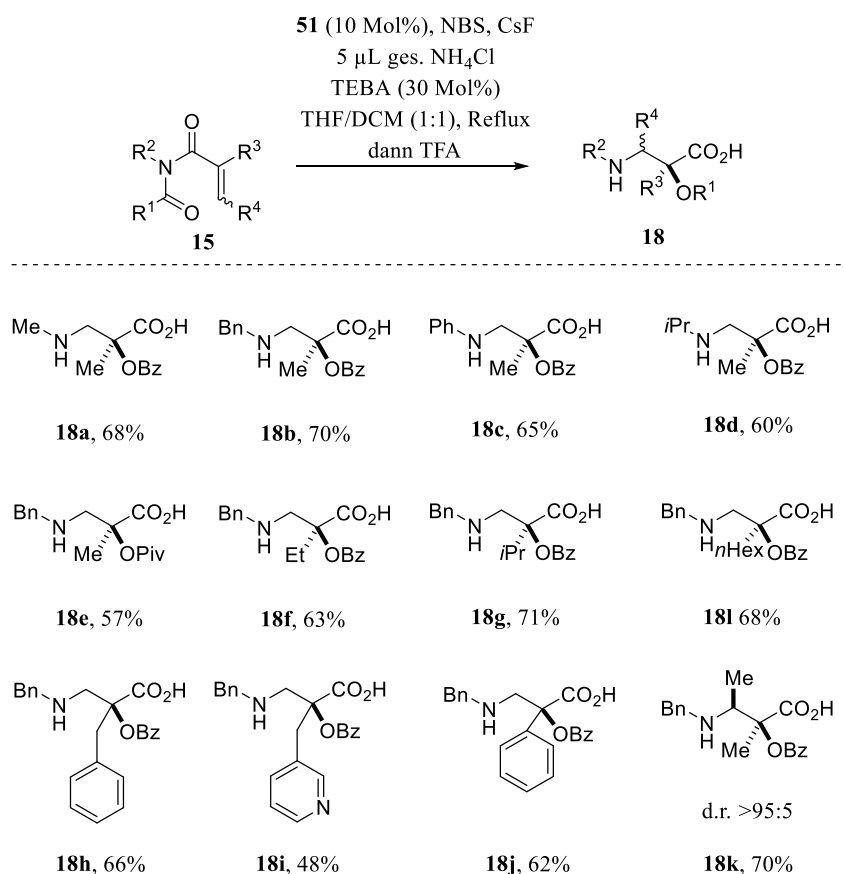
Tabelle 5. Methodenentwicklung zur direkten Öffnung der β -Lactame **17** *in situ*.

Eintrag	Reaktionsbedingungen ^[a]	Umsatz ^[b]	Ausbeute 18b ^[c]
1	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. CsF (THF/DCM 1:1), 5 h Reflux, dann 2.00 Äquiv. NaOH, 18 h Reflux	--	--
2	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. NaOH (THF/DCM 1:1), 5 h Reflux	>99%	-- ^[d]
3	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. CsF (THF/DCM 1:1), 5 h Reflux, dann 2.00 Äquiv. NaOEt + 2.0 mL EtOH, Reflux	--	--
4	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. NaOEt (EtOH), Reflux	55%	-- ^[d]
5	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. CsF (THF/DCM 1:1) 5 h Reflux dann, 8.0 mL HCl (12 N), 20 h 66 °C	90%	30% ^[e]
6	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. CsF (THF/DCM 1:1), 5h Reflux, dann 1.5 mL TFA, 15 h, 66 °C	>99%	70% ^[e]

^[a]5 μ L ges. NH₄Cl-Lsg. wurden als Additiv verwendet; ^[b]Umsatzbestimmung durch GC-MS und ¹H-NMR aus dem Rohprodukt; ^[c]isolierte Ausbeute; ^[d]*N*-Benzylbenzamid (**71d**) wurde als einziges Produkt isoliert; ^[e]Isolierung von **18b** als entsprechendes TFA-Salz.

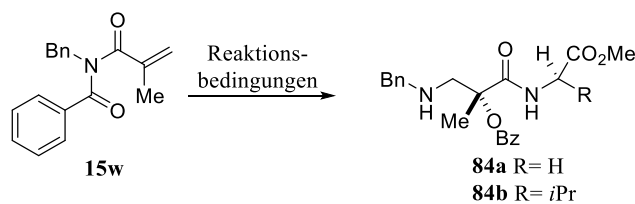
Eine Kombination der entwickelten mehrstufigen Reaktionssequenz mit NaOH oder NaOEt erwies sich als nicht realisierbar, da unter diesen Bedingungen die Zersetzung des Substrats **15w** stattfindet. Auch die Öffnung des generierten β -Lactams **17b** unter den getesteten, basischen Bedingungen führte ebenfalls nicht zu der Bildung der favorisierten Produkte **18** oder **83**. Der Grund für die geringe Reaktivität der β -Lactame **17** gegenüber den eingesetzten Nukleophilen ist im elektronenreichen Substituenten R² am Stickstoff zu sehen. Als Alternative bot sich eine Hydrolyse des β -Lactams **17b** unter sauren Bedingungen entsprechend der Literatur an.^[119,165,191,192] Diese Methode wird besonders zur Öffnung von β -Lactamen **17** ohne einen elektronenziehenden Stickstoffsubstituenten angewandt und wird standardmäßig mit HCl durchgeführt.^[193,194] Durch den Einsatz von einer verhältnismäßig

großen Menge von 8.0 mL konzentrierter Salzsäure gelang eine Öffnung des β -Lactams **17b** zu dem α -Hydroxy- β -Aminosäurederivat **18b**. Trotz des nahezu vollständigen Umsatzes wurden nur 30% des Produkts **18b** isoliert (Eintrag 5, Tabelle 4). Ursächlich hierfür ist die hohe Polarität des Produkts **18b** aufgrund der vorhandenen Carboxylgruppe und des Stickstoffs, was eine Isolierung aus dem wässrigen Reaktionsmedium durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel nicht möglich machte. Die umgekehrte Prozedur, das Entfernen der Verunreinigungen durch Waschen mit organischen Lösungsmitteln schlug ebenfalls fehl, da Reste des im Überschuss eingesetzten CsF sowie der Phasentransferkatalysator aus der wässrigen Phase nicht entfernt werden konnten. Zudem wurde eine teilweise Abspaltung der Benzylschutzgruppe unter diesen harschen Reaktionsbedingungen beobachtet werden. Durch den Austausch der konzentrierten Salzsäure gegen eine geringere Menge von 1.5 mL TFA (Eintrag 6) war hingegen die vollständige Überführung des β -Lactams **17b** in die Aminosäure **18b** möglich. Vorteilhaft bei dieser Methode ist die bessere Entfernbarekeit der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck und die verkürzte Reaktionszeit. Ein sehr gut geeignetes Aufreinigungsverfahren, das einerseits die Abtrennung von organischen und anorganischen Verunreinigungen erlaubte und andererseits die Isolierung des Produkts in hoher Ausbeute gewährleistete, wurde in der chromatographischen Aufreinigung an RP-C18 Material erfolgreich getestet. So konnte die 3-Benzoyloxy-3-methyl-*N*-(methylamino)propansäure (**18b**) mit einer Ausbeute von 70% als TFA-Salz isoliert werden. Entsprechend der erhaltenen Ergebnisse wurde nun eine mehrstufige Reaktionssequenz zum direkten Umsatz der Imide **15**, über die Zwischenstufe der β -Lactame **17**, zu den α -Hydroxy- β -Aminosäure-derivaten **18** entwickelt. Nach vollständiger Bildung der β -Lactame **17** ist dafür einzig die einfache Zugabe einer geringen Menge an TFA zur Reaktionsmischung notwendig. Wobei weder ein Wechsel oder Entfernen des Lösungsmittels noch eine Änderung der Reaktionsbedingungen oder -temperatur von 66 °C erforderlich ist (Schema 18). Alle Imide **15**, die schon erfolgreich in ihre entsprechenden β -Lactame **17** überführt werden konnten (Schema 16), wurden unter vollständigem Erhalt der Stereoinformation in der entwickelten, vierstufigen Reaktionssequenz mit guten Ausbeuten von bis zu 71% in die entsprechenden α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18** umgesetzt. (Schema 18).



Schema 18. Substratbreite der optimierten, vierstufigen Reaktionssequenz zur direkten Umwandlung von Imiden **15** in α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18**.

Es sollte abschließend getestet werden, ob zur Generierung von Dipeptiden **84** eine direkte Öffnung des β -Lactams **17b** durch ein Stickstoff-Nukleophil möglich ist. Für die Evaluierung geeigneter Reaktionsbedingungen wurde eine am C-Terminus geschützte Aminosäure **85** eingesetzt (Tabelle 5). Als Erstes erfolgte, nach vollständigem Umsatz des Imids **15w** zu β -Lactam **17b**, die Zugabe von Gly-OMe Hydrochlorid (**85a**) zusammen mit der nicht-nukleophilen Base Triethylamin im Überschuss (Eintrag 1, Tabelle 5). Dabei konnte jedoch keine Reaktion der Komponenten mit dem Ester **85a** unter Öffnung des Lactam-Rings und Bildung des Dipeptids **84a** beobachtet werden. Anschließend wurde die Möglichkeit untersucht, alle Reaktanden von Beginn an vorzulegen (Eintrag 2). In diesem Fall konnte zwar die Bildung des β -Lactams **17b** nachgewiesen werden, jedoch war diese nicht vollständig, da ebenfalls das entsprechende α -Hydroxycarboxylamid **16b** nach dem Ende der Reaktion in der Mischung enthalten war. Die Reaktion zum gewünschten Dipeptid **84** konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Der Einsatz von DMF als Lösungsmittel für die Öffnungsreaktion von β -Lactam **17b** (Eintrag 3) lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Resultat.

Tabelle 6. Evaluierung der Reaktionsbedingungen zur Synthese des Dipetids **84** ausgehend von Imid **15w**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen ^[a]	Umsatz ^[b] 15w	Ausbeute 84 ^[c]
1	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. CsF (THF/DCM 1:1), 5 h Reflux, dann 1.20 Äquiv. Gly-OMe·HCl, 2.00 Äquiv. Et ₃ N, 18 h, 66 °C	>99%	-- ^[d]
2	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. CsF, 1.20 Äquiv. Gly-OMe·HCl, 2.00 Äquiv. Et ₃ N (THF/DCM 1:1), 18 h Reflux	90%	-- ^[e]
3	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. CsF (THF/DCM 1:1), 5 h 66 °C, dann 1.20 Äquiv. Gly-OMe·HCl, 2.00 Äquiv. Et ₃ N, DMF 18 h, 66 °C	90%	-- ^[e]
4	1.20 Äquiv. NBS, 10 Mol% 51 , 7.00 Äquiv. CsF (THF/DCM 1:1), 5 h Reflux, dann 1.5 mL TFA 15 h, 66 °C, dann 1.20 Äquiv. D-Val-OMe·HCl, 1.50 Äquiv. EDC, 1.50 Äquiv. HOBT 3.00 Äquiv. Et ₃ N, DCM 18 h, RT	>99% ^[f]	10% ^[g]

^[a]5 μL ges. NH_4Cl -Lsg. sowie 30 Mol% TEBA wurden als Additiv verwendet; ^[b]Umsatzbestimmung durch ¹H-NMR aus dem Rohprodukt; ^[c]isolierte Ausbeute; ^[d]es wurde hauptsächlich das β -Lactam **17b** isoliert; ^[e]es bildete sich eine Mischung aus α -Hydroxycarboxylamid **16b** und β -Lactam **17b**; ^[f]Verhältnis **84b**:**17b** = 1:3, durch Auswertung von ¹H-NMR des Rohprodukts; ^[g]d.r. = 1:1.

Die Isolierung des Dipeptids **84** gelang erst durch die Öffnung des β -Lactams **17b** mit TFA und anschließenden Umsatz der β -Aminosäure **18b** mit dem Methylester **85b** unter Standardbedingungen für eine Peptidkupplung (Eintrag 4). Das Produkt wurde als Diastereomerenmischung mit gleichen Anteilen an (*R,R*)-**84b** und (*S,R*)-**84b** in geringer Ausbeute von 10% isoliert. Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, dass aus der β -Aminosäure **18b** durch die Aktivierung der Carboxylgruppe das β -Lactam **17b** durch einen intramolekularen Angriff des Lactam-Stickstoffs bevorzugt zurückgebildet wird. Diese intramolekular ablaufende Substitutionsreaktion ist gegenüber dem Angriff eines externen Nucleophils bevorzugt, wodurch auch das Verhältnis (3:1) zwischen β -Lactam **17b** und Dipeptid **84b** zu erklären ist.

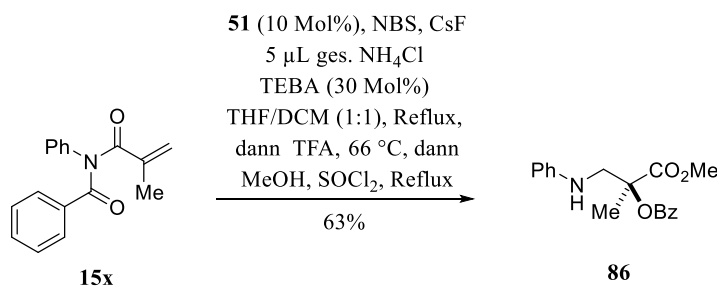
Die durchgeführten Reaktionen zur Synthese und selektiven Öffnung von β -Lactamen **17**, ausgehend von Imiden **15** in einer mehrstufigen Reaktionssequenz zeigen, dass die saure Hydrolyse die Methode der Wahl zur Ringöffnung in dieser Reaktionskaskade ist. Der präparative Nutzen im Rahmen der β -Lactam-Synthon-Methode wird erst durch die Öffnung des Lactam-Rings in den β -Lactamen **17** durch Nukleophile voll ausgeschöpft. Eine Modifikation der Reaktivität wurde durch die Installation zweier unterschiedlicher, chlorierter Aromaten als Substituenten am Stickstoff versucht. Allerdings war, ausgehend von den Imiden **15s** und **15t**, die Synthese der entsprechenden β -Lactame **17** unter den Standardreaktionsbedingungen nicht möglich (Kapitel 4.2). Die hier entwickelte Methode zur Öffnung der β -Lactame **17**, welche zuvor direkt aus Imiden **15** in hohen Ausbeuten von 68 bis 95% zugänglich waren, zeichnet sich ebenfalls durch gute Ausbeuten zwischen 57% und 71% aus. Die β -Aminosäuren **18** konnten direkt aus dem Reaktionsgemisch in Form der entsprechenden TFA-Salze isoliert werden.

Zusammengefasst handelt es sich bei dem hier gezeigten Verfahren um eine Ergänzung der bereits entwickelten Tripelkaskade, mit der zusätzlichen Möglichkeit, neben einer Vielzahl strukturell unterschiedlicher β -Lactame **17** auch die entsprechenden β -Aminosäuren **18** in hoher Reinheit und Quantität zu gewinnen (Schema 18). Der Vorteil besteht in der leichten Zugänglichkeit der Edukte in Form der Imide **15**, welche dann vollständig zu den β -Aminosäuren **18** umgesetzt werden können. Wie auch im Fall der β -Lactame **17**, wird hier die gleiche Anzahl und Art von Substituenten toleriert. Die erhaltenen β -Lactame **17** und α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18** weisen alle ein quartäres Zentrum mit einer benachbarten Hydroxygruppe auf. Ausgehend von diesem interessanten Strukturmotiv, das mit herkömmlichen synthetischen Methoden im Allgemeinen schwer aufzubauen ist, wurden die β -Lactame **17** und β -Aminosäuren **18** gezielt weiterfunktionalisiert. Durch einfache Funktionalisierungen konnten auf diese Weise nützliche Synthesebausteine geschaffen werden

4.5. Weitere Funktionalisierungen der β -Lactame **17** und β -Aminosäuren **18**

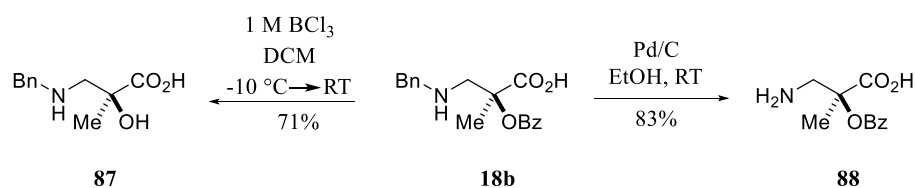
Ein erstes Derivat, das basierend auf den β -Aminosäuren **18** synthetisiert wurde, war der Methylester **86**. Ausgehend von dieser Verbindung mit einem geschützten C-Terminus kann anschließend beispielsweise eine weitere Funktionalisierung des Stickstoffs erfolgen.^[195,196] Mit dem Ester **86** war eine Struktur zugänglich, die durch eine Öffnung der β -Lactame **18** durch ein Alkoxid (Tabelle 5) nicht synthetisiert werden konnte.

Die Synthese des Methylesters **86** gelang ausgehend von Imid **15x**. Dazu erfolgte zunächst der Umsatz von **15x** unter Standardreaktionsbedingungen zum β -Lactam **17c** (Schema 16) und anschließend die Öffnung des β -Lactam-Rings durch Zugabe von TFA. Dabei konnte auf eine Isolierung und Aufreinigung der β -Aminosäure **18** verzichtet werden, und das Reaktionsprodukt **86** wurde in guter Ausbeute von 63% erhalten. (Schema 19).



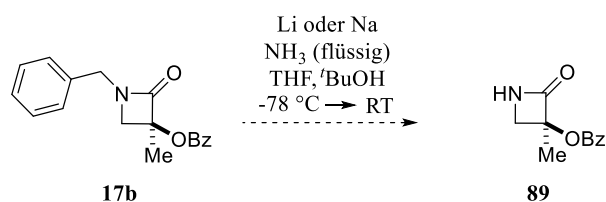
Schema 19. Direkte Überführung des Imids **15x** in den β -Aminosäuremethylester **86**.

Die nächste Derivatisierungsreaktion stellte die Verseifung des Phenylesters in der β -Aminosäure **18b** dar. Die Verseifung des Esters **18b** zum Produkt **87** gelang unter milden Bedingungen unter Verwendung der Lewis-Säure BCl_3 in guten Ausbeuten von 71% (Schema 20). Um nun β -Peptide aus den generierten β -Aminosäuren **18** herstellen zu können, die über den N-Terminus verknüpft sind, ist die Abspaltung der Benzylschutzgruppe notwendig. Die Abspaltung erfolgte unter milden Bedingungen durch die Verwendung von Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-% Pd) als Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre. Das Produkt **88** wurde als TFA-Salz in sehr guten Ausbeuten von 83% isoliert (Schema 20).



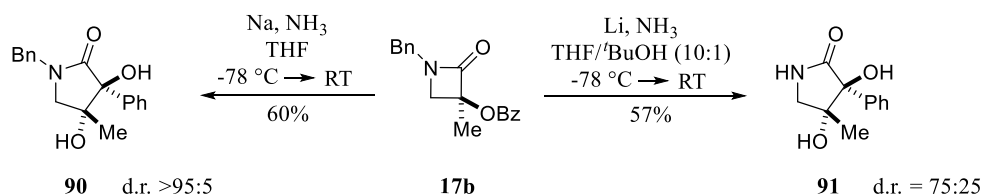
Schema 20. Verseifung des Phenylesters **18b** unter *Lewis*-sauren Bedingungen und hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe von der β -Aminosäure **18b**.

Neben der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzylschutzgruppe von der β -Aminosäure **18b** sollte auch die Möglichkeit geprüft werden, den Benzylsubstituenten im β -Lactam **17b** zu entfernen. Ein erster Versuch zur Entfernung der Benzylgruppe in β -Lactam **17b** mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator, entsprechend Schema 20, schlug fehl. Eine Ausdehnung der Reaktionszeit und eine Erhöhung der Reaktionstemperatur zeigten ebenfalls keinen Umsatz des Edukts **17b** an. Eine weitere Möglichkeit zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe vom Stickstoff in β -Lactamen **17** besteht durch die *Birch*-Reduktion. Dabei dienen solvatisierte Elektronen als Reduktionsmittel, welche typischerweise durch das Lösen von Lithium^[166] oder Natrium^[197] in flüssigem Ammoniak erzeugt werden (Schema 21). Durch eine erfolgreiche Synthese würde mit dem β -Lactam **89** ein synthetisch wertvolles und vielseitig funktionalisierbares Intermediat erhalten werden.^[167,198]



Schema 21. Erwartete Reaktion des β -Lactams **17b** unter den Bedingungen der *Birch*-Reduktion.

Der Umsatz des β -Lactams **17b** unter den Bedingungen der *Birch*-Reduktion resultierte jedoch nicht in der Bildung des erwarteten Produkts **89**. Die Variation der Reaktionsbedingungen durch die Verwendung von Lithium anstatt Natrium führte ebenfalls nicht zur Bildung des Produkts **89**. An Stelle des entschützten β -Lactams **89** wurden unter reduktiver Ringerweiterung die zwei γ -Lactame **90** und **91** erhalten. Diese weisen neben dem fünfgliedrigen Heterocyclus als ein weiteres Strukturelement die Funktionalität eines α,β -trans Diols auf (Schema 22).



Schema 22. Umsatz des β -Lactams **17b** unter den Bedingungen der *Birch*-Reduktion mit Natrium (linker Reaktionsweg) und mit Lithium (rechter Reaktionsweg).

Die beiden γ -Lactame **90** und **91** wurden in guter Ausbeute von bis zu 60% und guter Diastereoselektivität isoliert. Ihre Struktur und relative Konformation konnte eindeutig bestimmt werden. Die NOE-Korrelationen zeigen in beiden Fällen die bevorzugte Bildung des *trans*-Produkts. Das Auftreten der Wechselwirkungen zwischen dem Phenylrest und der OH-Gruppe an C3 sowie zwischen der Methylgruppe und der OH-Gruppe an C4 weisen dies eindeutig nach (Abbildung 9).

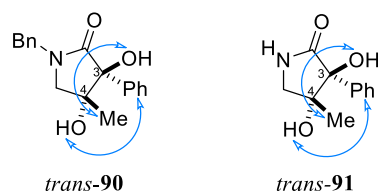
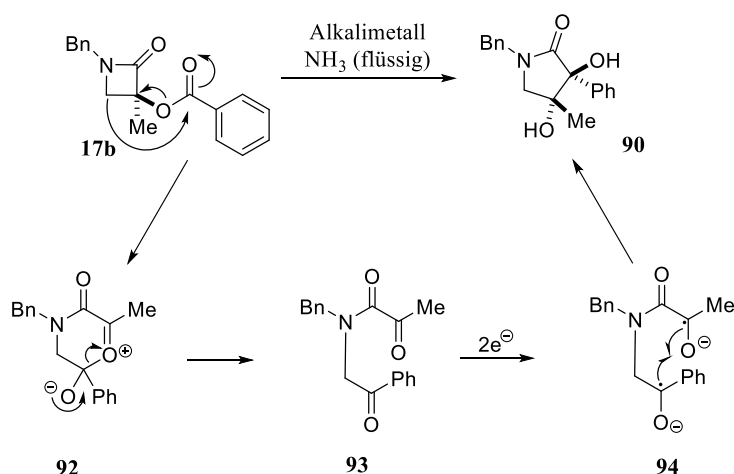


Abbildung 9. Wichtige NOE-Korrelationen (blaue Pfeile) in den beiden γ -Lactamen **90** und **91** zur Bestimmung ihrer relativen Konfiguration.

Die unerwartete Bildung der γ -Lactame **90** und **91** könnte möglicherweise über die folgenden Reaktionsschritte (Schema 23) abgelaufen sein: Zunächst kann eine Umlagerungsreaktion unter gleichzeitig stattfindender Ringerweiterung zu dem cyclischen Zwitterion **92** geführt haben, das durch die anschließende Ringöffnung der Spezies **92** in das Diketon **93** umgewandelt wurde. Eine Übertragung von zwei Elektronen aus dem Reaktionsmedium zur Bildung des Ketylradikals **94** ist als nächster Schritt denkbar. Durch eine intramolekulare Pinacol-Kupplung unter Ringschluss bildet sich schließlich der fünfgliedrige Heterocyclus **90**.^[199,200]



Schema 23. Postulierter Mechanismus, der zur Bildung der γ -Lactame **90** und **91** geführt haben könnte.

Die erhaltenen Derivate **86-88** sowie die beiden γ -Lactame **90** und **91** stellen nützliche Intermediate für die Organische Synthese dar. Die gezeigten Funktionalisierungen lassen sich leicht auf das breite Substratspektrum an erhaltenen β -Lactamen **17** und β -Aminosäuren **18** übertragen. Sie ergänzen die entwickelten Iod(III)-vermittelten Kaskadenreaktionen, die einen direkten Zugang von β -Lactamen **17** und β -Aminosäuren **18** aus Imiden **15** erlauben. Die Entwicklung dieser neuartigen und effizienten Syntheserouten für β -Lactame **17** und α,α -disubstituierter α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18** ausgehend von Imiden **15** zeigen klar den Vorteil von Iod(III)-vermittelten Halogenierungsreaktionen auf. Die erzeugten, ungewöhnlichen Reaktivitäten und die gleichzeitig milden, Metall-freien und breit tolerierten Reaktionsbedingungen erlauben die Entwicklung mehrstufiger Kaskadenreaktionen zum Ausnutzen dieser Reaktivitäten. Durch die effektive Kombination der durch hypervalente Iodreagenzien erzeugten Reaktivitäten mit weiteren, milden Verfahren werden neue, effiziente und ökologische Wege in der Synthese pharmakologisch und synthetisch äußerst interessanter Strukturen und Verbindungsklassen eröffnet.

5. Hochfluorierte Verbindungen als Kontrastmittel in der ^{19}F -MRT

Die Kombination und immer engere Verzahnung von Therapie und Diagnose in maßgeschneiderten Verfahren nimmt einen immer größeren Stellenwert in der heutigen, modernen Gesundheitsversorgung ein. Für die immer stärker personalisierten Therapiekonzepte ist die Verbesserung bestehender und Entwicklung neuer, hochsensitiver und nicht-invasiver Diagnosetechniken unabdingbar.^[38,63] Multifunktionale Verbindungen mit wohldefiniertem Aufbau stellen dabei die Grundlage für die Entwicklung eines theranostischen Therapiekonzepts und zur Entwicklung 'biohybrider Stents' dar. Hochfluorierte Grundgerüste mit anwendungsbezogener Struktur können in der Kombination mit der ^{19}F -MRT als diagnostisches Verfahren die Basis für zukünftige Entwicklungen auf diesem stark wachsenden Feld der bildgebenden Diagnostik bilden.^[49]

Die Grundlage des Konzepts stellt eine hochfluorierte Reportereinheit dar. Neben dem Signal für die ^{19}F -MRT soll durch diesen Bereich auch eine verbesserte Zellvitalität aufgrund des erhöhten, fluorinduzierten lokalen Sauerstoffgehalts erzielt werden.^[62] Dies wiederum soll zu geringeren Komplikationen und einer verbesserten Akzeptanz des Implantats im Vergleich zu den heutigen kardiovaskulären Gefäßimplantaten führen.^[201-203] Das hier entwickelte Konzept eröffnet die Möglichkeit der Synthese von Implantatmaterialien, die Besiedlung der Materialien mit Zellen, die Implantation an sich und das Einwachsen des Implantats im Patienten nicht-invasiv durch die MRT-Bildgebung überwachen zu können. Das Auftreten von Komplikationen oder Unregelmäßigkeiten ist frühzeitig erkennbar und gewährleistet einen genügend großen Handlungsspielraum, um die notwendigen Schritte einleiten zu können.



Abbildung 10. Schematischer Aufbau der Modellsubstanzen **19**.

Von Beginn an wurde eine modifizierbare Struktur aufgebaut, um die Anknüpfung weiterer Funktionalitäten zur Modulation der chemischen und biologischen Eigenschaften zu gewährleisten (Abbildung 11). Somit können im weiteren Verlauf der Arbeiten sehr leicht Modifikationen vorgenommen werden und damit direkt und gezielt Einfluss auf die Wechselwirkung von Zellen, Gewebe und Implantat genommen werden. Die Grundstruktur mit variablen Anknüpfungspunkten erlaubt so eine direkte Veränderung der Struktur auf Basis von durchgeführten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Aufgrund der großen Hydrophobie perfluorierter Verbindungen sollte der fluorierte Rest zunächst mit einer hydrophilen Komponente verknüpft werden. Als geeignet erweisen sich lineare Polyethylenglykole (PEG_n) mit einer unterschiedlichen Anzahl an *n* Wiederholungseinheiten. Einerseits ist dadurch der Abstand zwischen der Oberfläche des biokompatiblen Polymers und der hochfluorierten Reportergruppe genau einstellbar und andererseits kann Einfluss auf die physikochemischen Eigenschaften der gesamten Verbindung genommen werden. Es handelt sich bei Polyethylenglykolen um eine etablierte Substanzklasse, welche ebenso wie polyfluorierte Verbindungen, eine ausgezeichnete Biokompatibilität in Kombination mit einer hohen chemischen und biologischen Stabilität aufweisen.^[48,204,205] Auch aus synthetischer Sicht erweist sich ein lineares PEG als ideal, da hieran zahlreiche Funktionalisierungen durchgeführt werden können, um unterschiedliche Anbindungsstellen für ein Biopolymer zu schaffen. Die Art der Verknüpfung mit der hochfluorierten Reportereinheit ist beispielsweise durch eine Ester-, Ether- oder Amidbindung möglich. Das Konzept erlaubt den Aufbau maßgeschneiderter Verbindungen mit modifizierbaren Funktionalitäten als Grundlage zur Erforschung ihres Anwendungspotentials. Dabei erfolgt eine direkte Verknüpfung der chemischen Struktur mit den für ihre Anwendung erforderlichen Eigenschaften.

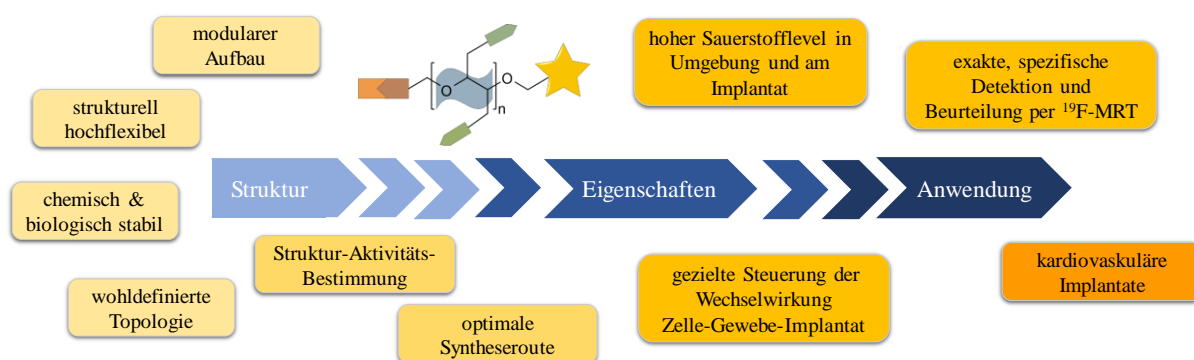


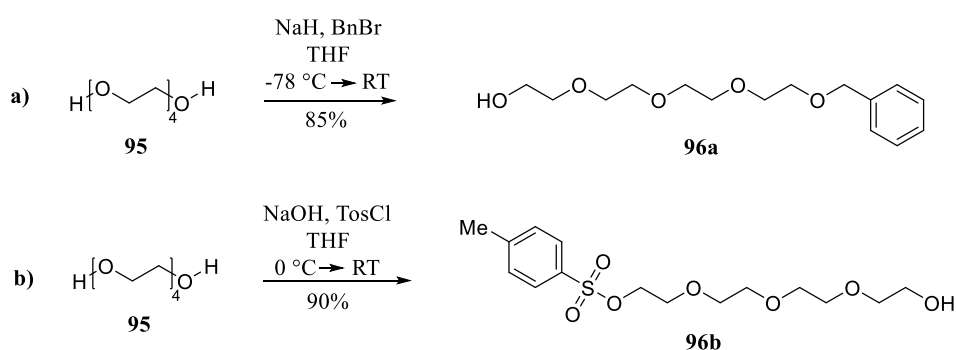
Abbildung 11. Die Struktur bestimmt Eigenschaften und Funktion der entwickelten Verbindungen und somit das Anwendungspotential.

In einem ersten Schritt wurden unterschiedliche Polyethylenglykole für den beschriebenen Einsatz als Linker zwischen Biopolymer und fluorierter Reportereinheit getestet. Zur Klärung der Sensitivität des ^{19}F -Signals und zur Untersuchung der Eigenschaften der Syntheseprodukte wurde als PEG-Derivat Tetraethylenglykol (**93**, PEG₄) gewählt. Die kurze Anzahl an Wiederholungseinheiten erlaubt eine schnelle und zuverlässige Charakterisierung durch NMR und Massenspektrometrie, die Anwendung von Standardverfahren zur Aufreinigung der Produkte und gute Löslichkeit in einer Vielzahl von Lösungsmitteln.

Die MRT-Messungen im Rahmen dieses interdisziplinären Forschungsprojekts wurden am Lehrstuhl für Experimentelle Molekulare Bildgebung unter der Leitung von Herrn Prof. F. Kießling durchgeführt.

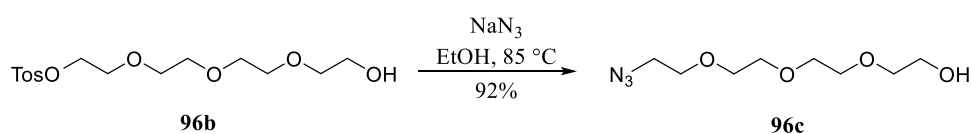
5.1. Synthese geeigneter Polyethylenglykol-Derivate **97**

Zu Beginn der Arbeiten wurden unterschiedlich funktionalisierte PEG₄-Derivate **96** synthetisiert und dadurch ein synthetisch geschickter Ausgangspunkt für eine spätere Anbindung an etablierte Biomaterialien realisiert. Zunächst erfolgte die Desymmetrisierung des PEG₄ (**95**) durch die selektive Einführung einer Benzylschutzgruppe (Schema 24a) oder durch die Einführung einer Tosylgruppe nach entsprechenden Literaturvorschriften (Schema 24b).^[206,207] Durch die Reaktionen wurden die Produkte **96a** und **96b** in sehr guten Ausbeuten von bis zu 90% und hoher Reinheit gewonnen.



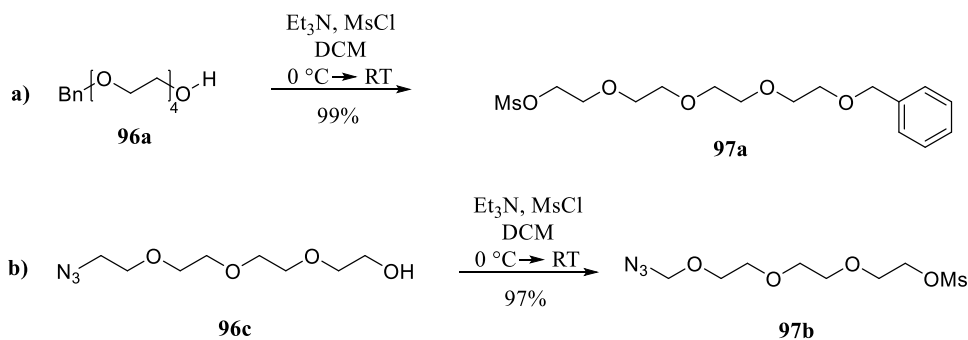
Schema 24. Desymmetrisierung von PEG₄ (**95**) auf zwei unterschiedlichen Wegen als Basis für selektive Funktionalisierungen: **a)** durch Einführung einer Benzylgruppe; **b)** durch Installation einer Tosylgruppe.

Zur Erhöhung der strukturellen Vielfalt der Zielverbindung **19** (Abbildung 10) durch die Installation einer alternativen Anbindungsstelle für ein Biopolymer eignet sich die Aminogruppe. Zweckmäßig wurde diese Funktionalität als Azid in Verbindung **96b** eingeführt, um durch Reduktion zu einem späteren Zeitpunkt die Aminfunktion erhalten zu können. Durch den Umsatz der tosylierten Verbindung **96b** mit Natriumazid konnte, entsprechend einer Literaturvorschrift^[208], das monofunktionalisierte Produkt **96c** mit einer Ausbeute von 92% isoliert werden (Schema 25).



Schema 25. Einführung des Azidrests in das PEG₄-Derivat **96b**.

Zur Verknüpfung der synthetisierten PEG₄-Derivate **96** mit unterschiedlichen, fluorierten Bausteinen wurde zunächst eine reaktive Abgangsgruppe in Form der Mesylgruppe in die Verbindungen **96** eingeführt.^[209] Dies gelang in nahezu quantitativen Ausbeuten ohne die Notwendigkeit eines weiteren Aufreinigungsschritts (Schema 26).



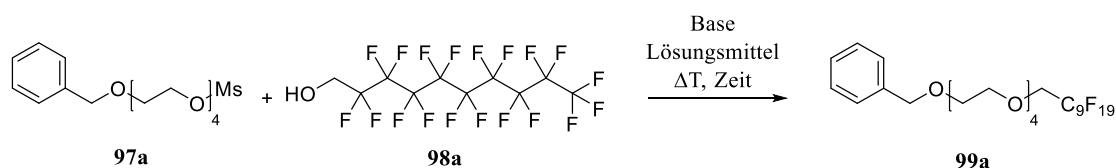
Schema 26. Umwandlung der OH-Gruppen in den PEG₄-Derivaten **96a** und **96c** in reaktive Abgangsgruppen durch Umsatz mit Mesylchlorid.

Mit den reaktiven Derivaten **97** standen, durch eine kurze und effiziente Synthese, zwei verschieden funktionalisierte Verbindungen für die Einführung von unterschiedlichen, fluorhaltigen Resten im Multi-Gramm-Maßstab zur Verfügung.

5.2. Einführung der fluorhaltigen Reportergruppe in PEG₄-Derivate **97**

Zunächst galt es eine möglichst generell anwendbare Syntheseroute für die Anbindung fluorierter Alkohole an PEG₄-Derivate **96** zu entwickeln. Dadurch ist in kurzer Zeit die Generierung von Modellsubstanzen mit unterschiedlichem Fluorgehalt zur Bestimmung des Detektionslimits für die Anwendung in der ^{19}F -MRT möglich. Auf Basis des reaktiven PEG₄-Derivats **97a** wurden die optimalen Reaktionsbedingungen für die Anknüpfung des perfluorierten Alkohols **98a** evaluiert (Tabelle 7). Es wurden perfluorierte Alkohole **98** ausgewählt, die eine Methylengruppe zwischen der Hydroxyfunktion und dem perfluorierten Kohlenstoffrest aufweisen. Dadurch sollte der negative Einfluss der benachbarten, fluorhaltigen Gruppen auf die Nukleophilie des Sauerstoffs verringert, und damit hohe Umsätze zu den PEG₄-Fluor-Verbindungen **99** gewährleistet werden.

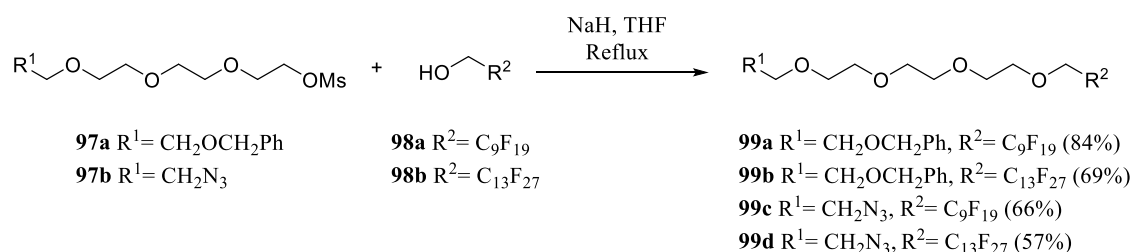
Tabelle 7. Optimierungsreaktionen für die Veretherung der Verbindung **97a** mit 1H,1H-Perfluorodecanol (**98a**).



Eintrag	Solvens	Base ^[a]	Zeit	ΔT	Umsatz ^[b]	Ausbeute ^[c]
1	THF	NaH	8 h	Reflux	75%	50%
2	THF	NaH	24 h	RT	50%	--
3	DMF	NaH	24 h	RT	45%	--
4	THF	LDA	10 h	-78 °C → Reflux	--	--
5	THF	LiHMDS	10 h	-78 °C → Reflux	--	--
6	DMF	NaH	8 h	Reflux	50%	--
7	THF	NaH ^[d]	5 h	Reflux	>99%	84%
8	THF	NaH ^[e]	12 h	Reflux	>99%	79%

^[a]1.10 Äquiv. Base; ^[b]Umsatzbestimmung durch ^1H -NMR aus dem Rohprodukt; ^[c]isolierte Ausbeute; ^[d]2.20 Äquiv. Base; ^[e]1.50 Äquiv. Base.

Als erstes erfolgte der Umsatz des Mesylats **97a** mit dem Alkohol **98a** und NaH als Base in siedendem THF (Eintrag 1, Tabelle 7). Der Ether **99a** wurde unter diesen Reaktionsbedingungen in moderaten Ausbeuten von 50% gebildet. Durch eine Ausdehnung der Reaktionszeit auf 24 h bei Raumtemperatur sowie der Verwendung des polar-aprotischen Lösungsmittels DMF wurde nur ein teilweiser Umsatz des Edukts **97a** von bis zu 50% erzielt (Eintrag 2 und 3). Nachfolgend wurde NaH durch die sterisch anspruchsvollen Basen LDA (Eintrag 4) und LiHMDS (Eintrag 5) ersetzt. Dabei konnte jedoch kein Umsatz zum gewünschten Produkt **99a** festgestellt werden. Der Einsatz von NaH in DMF resultierte in einer Mischung mit gleichen Anteilen von Edukt **97a** und Produkt **99a** (Eintrag 6). Den Erfolg, in Form der Isolierung des Produkts **99a** in sehr guten Ausbeuten, brachte der überstöchiometrische Einsatz von NaH in THF (Eintrag 7 und 8). Der perfluorierte Ether **99a** wurde mit einer Ausbeute von 84% bei vollständigem Umsatz des Mesylats **97a** gewonnen. Unter den entwickelten, optimalen Reaktionsbedingungen wurden die PEG₄-Derivate **97** mit den unterschiedlich fluorierten Alkoholen **98** zu den entsprechenden Produkten **99** umgesetzt (Schema 27).

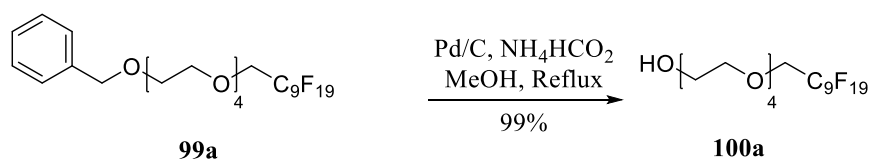


Schema 27. Übersicht über die synthetisierten PEG₄-Fluor-Derivate **99** unter den optimierten Reaktionsbedingungen.

Dabei war, mit Ausnahme von Verbindung **99a**, eine Ausdehnung der Reaktionszeit auf 48 h notwendig. Im Fall der Verknüpfung mit 1*H*,1*H*-Perfluorotetradecanol (**98b**) war es aufgrund der schlechten Löslichkeit des Alkohols **98b** in THF erforderlich das Reaktionsgemisch vor der Zugabe von NaH zu erwärmen und die Base dann in vorsichtiger Weise hinzuzufügen. Die entwickelte Syntheseroute lieferte die Verbindungen **99** in guten bis sehr guten Ausbeuten (57 – 84%) und war im Gramm-Maßstab durchführbar (Schema 27).

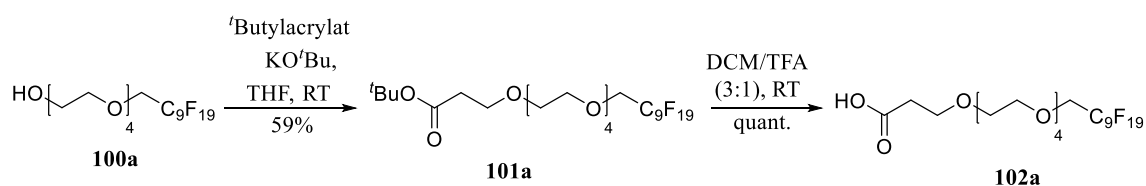
Durch die gute Zugänglichkeit der PEG₄-Derivate **99**, welche sich sowohl in ihrem Fluorgehalt als auch in ihrer Endgruppe unterscheiden, war die Basis für die anschließende Modifikation gewährleistet. Um die generierten Modellsubstanzen **99** mit einem biokompatiblen Polymer

(oranger Bereich, Abbildung 10) verbinden zu können, waren weitere Modifikationen des chemischen Aufbaus der Verbindungen notwendig. Als Biopolymer wurde Kollagen gewählt, da dieses Biomaterial standardmäßig in der Entwicklung von 'tissue-engineerten' Implantaten und Materialien eingesetzt wird. Kollagen weist für die geplanten Anwendungen geeignete Eigenschaften, wie beispielsweise eine hervorragende Biokompatibilität, eine steuerbare Biodegradierbarkeit und eine gute mechanische Belastbarkeit auf.^[50,210-213] Die Funktionalisierung des Kollagens sollte über die freien Amin- und Carboxylgruppen auf der Oberfläche erfolgen und dadurch eine dauerhafte und kovalente Verbindung zwischen dem Biopolymer und den fluorierten Substraten **99** erreicht werden. Um die geplante Anknüpfung realisieren zu können, wurde Verbindung **99a** als Testsubstrat zur Entwicklung einer Syntheseroute, mit dem Ziel, eine aktivierte Carboxylverbindung als Anknüpfungsstelle (braun dargestellt, Abbildung 10) für die freien Amingruppen einzuführen, herangezogen. Zunächst war daher das Entfernen der Benzylschutzgruppe in dem Ether **99a** notwendig. Die hydrogenolytische Abspaltung wurde unter Katalyse mit 10 Gew.-% Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Die Reaktion erfolgte jedoch nur sehr langsam und teilweise unvollständig, was die Zugabe einer größeren Menge des Katalysators erforderlich machte. Eine schnelle und vollständige Abspaltung der Benzylschutzgruppe wurde durch Freisetzen des Wasserstoffs aus Ammoniumformiat *in situ* während des Erhitzens der Reaktionsmischung erzielt.^[214] Der freie Alkohol **100a** war in nahezu quantitativer Ausbeute und ohne weitere Aufreinigung zugänglich (Schema 28).



Schema 28. Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe in Ether **99a**.

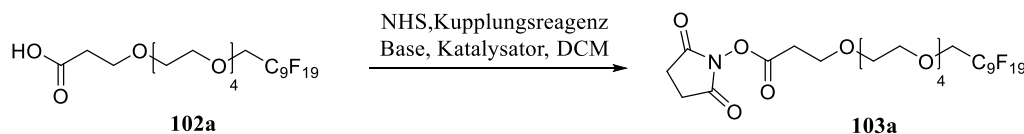
Um nun die Ausbildung einer Amidbindung zwischen dem Substrat und den freien Amingruppen auf der Oberfläche des Kollagens zu ermöglichen, wurde der Alkohol **100** in ein entsprechendes Carbonsäurederivat **103** überführt. Dazu fand ein Standardverfahren für die Einführung von Carboxylgruppen in PEG-Derivate Anwendung.^[215] Der Umsatz des Alkohols **100a** mit *t*-Butylacrylat (Schema 29) lieferte die entsprechende Verbindung **101a** mit einer geschützten Carboxylgruppe.



Schema 29. Einführung der Carboxylgruppe und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe unter sauren Bedingungen.

Dieses Verfahren erwies sich insofern als vorteilhaft, da zu diesem Zeitpunkt eine säulenchromatographische Aufreinigung des Esters **101a** aufgrund der vergleichsweise geringen Polarität durch die *t*-Butylschutzgruppe problemlos erfolgen konnte. Eine wässrige Aufarbeitung der Carbonsäure **102a** nach Abspaltung der Schutzgruppe lieferte das Produkt **102a** in mäßiger Ausbeute und nicht zufriedenstellender Reinheit. Eine Aufreinigung der Carbonsäure **102a** zu einem späteren Zeitpunkt kam ebenfalls nicht in Frage, da nach der Abspaltung der *t*-Butylschutzgruppe das Carbonsäurederivat **102a** in eine aktivierte Carbonsäureverbindung in Form des NHS-Esters **103a** (Tabelle 8) überführt werden sollte.

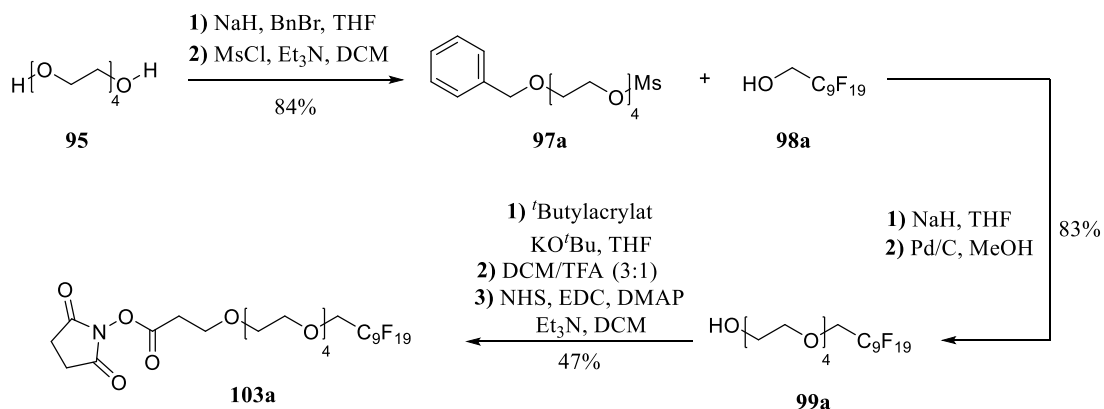
Für die Anknüpfung des PEG₄-Derivats **102** an die freien Amingruppen auf der Oberfläche des Kollagens musste die Aktivierung der Carboxylgruppe erfolgen. Als Methode der Wahl für die Anbindung von Molekülen an biokompatible Strukturen eignet sich die Aktivierung der Carbonsäure als NHS-Ester, da damit die Möglichkeit der Anknüpfung in wässriger Umgebung und unter milden Bedingungen gegeben ist.^[50,216] Dabei galt es zunächst, die optimalen Reaktionsbedingungen für die Synthese des Aktivesters **103** zu ermitteln (Tabelle 9). Gute Ergebnisse zeigte zu Beginn die Verwendung von EDC und HBTU als Kupplungsreagenzien (Eintrag 1 und 2). Aufgrund der besseren Atomökonomie wurde die Reaktion unter Verwendung von EDC optimiert. Als beste Methode zur Aktivierung der Carboxylgruppe als NHS-Ester **103** zeigte sich die Verwendung von EDC als Kupplungsreagenz in Gegenwart des Katalysators DMAP sowie die Verwendung von Triethylamin als Base (Eintrag 7). Die Aufreinigung konnte rasch unter wässrigen Bedingungen erfolgen und lieferte das Zielprodukt der Synthese, ein fluorhaltiges PEG₄-Derivat **103a** mit einer Anknüpfungsstelle für ein etabliertes Biopolymer, in guter Ausbeute und hoher Reinheit. Der Vergleich der chemischen Struktur von Verbindung **103a** mit der allgemeinen, in Kapitel 2 vorgestellten Grundstruktur (Abbildung 2) zeigt eine vollständige Übereinstimmung.

Tabelle 8. Aktivierung der Carboxylgruppe in Verbindung **102a** als NHS-Ester **103a**; Evaluation der optimalen Reaktionsbedingungen.

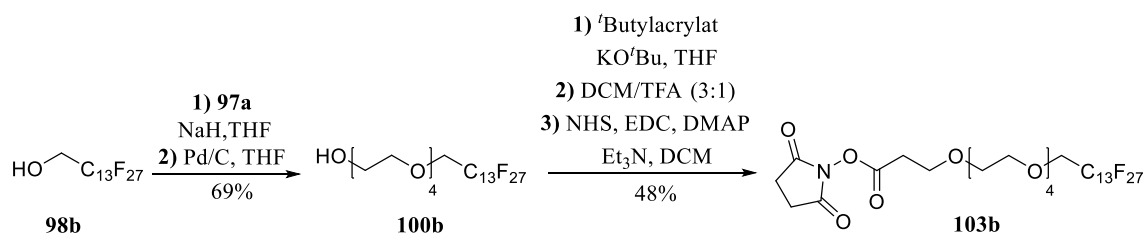
Eintrag	Kupplungsreagenz ^[a]	Base ^[a]	Katalysator	Umsatz ^[b]	Ausbeute 103a ^[c]
1	HBTU	DIPEA	--	50%	--
2	EDC	DIPEA	--	50%	--
3	CDI	DIPEA	--	9%	--
4	EDC ^[d]	--	--	80%	--
5	EDC	Et ₃ N ^[e]	--	70%	--
6	EDC	--	DMAP ^[f]	80%	--
7	EDC ^[g]	Et ₃ N ^[h]	DMAP ^[f]	>99%	79%

^[a]jeweils 1.20 Äquiv. Kupplungsreagenz und Base; ^[b]Verhältnis durch ¹H-NMR aus dem Rohprodukt; ^[c]isolierte Ausbeute; ^[d]5.00 Äquiv. EDC; ^[e]1.50 Äquiv. Base; ^[f]2.00 Äquiv. DMAP als Katalysator; ^[g]2.00 Äquiv. EDC; ^[h]2.50 Äquiv. Base.

Zusammenfassend wurde somit eine kurze und effiziente Syntheseroute erarbeitet, um in einem siebenstufigen Prozess, ausgehend von Tetraethylenglykol (**95**), zu der gewünschten Zielverbindung **103** zu gelangen (Schema 30). Die Gesamtausbeute ist mit 33% zufriedenstellend, weshalb dieser flexible Syntheseweg auch zur Darstellung von Verbindungen mit höherem Fluorgehalt verwendet wurde.

**Schema 30.** Erarbeiteter Syntheseweg für die Darstellung fluorhaltiger PEG₄-Derivate **100**.

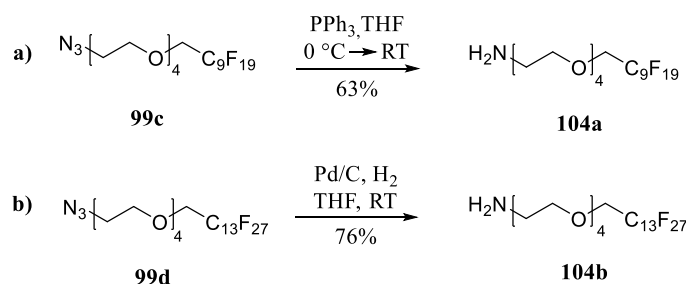
Im Vergleich zu Verbindung **103a** (enthält 19 Fluoratome) sollte nun eine analoge Verbindung **103b** mit 27 Fluoratomen hergestellt werden. Ausgehend von Tetraethylenglykol (**95**) wurde, entsprechend des entwickelten Protokolls, der NHS-Ester **103b** ebenfalls in guter Ausbeute von 28% über sieben Reaktionsschritte synthetisiert.



Schema 31. Übertragung des allgemeinen Synthesewegs zur Herstellung von Verbindungen **103**, welches einen höheren Fluorgehalt als das Derivat **103a** aufweist.

Für die erfolgreiche Synthese von Zielverbindung **103b** war eine leichte Anpassung der Reaktionsbedingungen zur Veretherung des Mesylats **97a** mit dem Alkohol **98b** sowie zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe notwendig. Die Abspaltung der Schutzgruppe in Ether **99b** (Schema 27) lieferte in Methanol nur schlechte Ausbeuten. Eine vollständige Abspaltung der Schutzgruppe wurde durch den Wechsel des Lösungsmittels zu THF und vorsichtiges Erwärmen vor der Zugabe des Katalysators erzielt. Abgesehen von diesen kleinen Änderungen, zeigte sich die erarbeitete Synthesestrategie als Basis des vorgestellten, modularen Konzepts zur Synthese fluorhaltiger PEG-Derivate **103** als sehr gut übertragbar (siehe Schema 31). Da es sich bei den generierten Verbindungen um amphiphile Substanzen mit einem polaren, hydrophilen PEG-Rest und einem hydrophoben Fluoranteil handelt, gestaltete sich die Aufreinigung der Zwischenstufen teilweise als schwierig. Der Grund hierfür liegt in der Fähigkeit dieser Verbindungen sich wie Tenside zu verhalten und Mizellen zu bilden.^[51,217,218] Dieses Verhalten zeigte sich besonders stark nach dem Abspalten der Benzylschutzgruppe (Alkohole **99**) sowie nach dem Entfernen der Schutzgruppe (freie Säuren **102**), da die freie Hydroxygruppe beziehungsweise die freie Carboxylgruppe die Polarität des hydrophilen PEG-Teils weiter steigert und die Mizellbildung weiter begünstigt wird. Die Tensid-artigen Eigenschaften erklären auch die verringerten Ausbeuten während der Extraktions- und Waschvorgänge. Daher wurde, soweit möglich, auf eine säulenchromatographische Aufreinigung als einfaches und effektives Reinigungsverfahren zurückgegriffen. Diese synthetisierten Verbindungen **103** wurden zur Funktionalisierung des Kollagens und die Verbindungen **102** für ¹⁹F-MRT-Messungen eingesetzt.

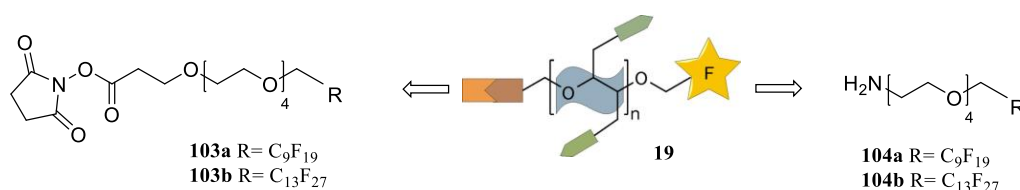
Durch die erfolgreiche Synthese der Verbindungen **103a** und **103b** standen nun zwei PEG₄-Derivate mit einem aktivierten Carbonsäure-Terminus und unterschiedlichem Fluorgehalt zur Verfügung, um diese mit den freien Amingruppen auf der Oberfläche des Kollagens zu verknüpfen. Zusätzlich zu dieser Funktionalisierung sollten die ebenfalls vorhandenen freien Carboxylgruppen auf der Oberfläche des Kollagens mit fluorhaltigen Verbindungen funktionalisiert werden. Diese sollten die gleiche Grundstruktur (Abbildung 10) wie die Verbindungen **103** aufweisen und eine endständige, freie Amingruppe enthalten. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, den Fluorgehalt des Biomaterials zu maximieren und dadurch ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erhalten. Aufgrund der durchgeführten Synthesen und der praktischen Funktionalisierung der PEG₄-Derivate **96** erfolgte die Einführung der fluorierten Alkohole **98** nicht nur in das PEG₄-Derivat **97a** (Schema 26b), sondern auch unter gleichen Bedingungen in das vorfunktionalisierte Derivat **97b** (Schema 27). Als Resultat wurden die Verbindungen **99c** und **99d** erhalten.



Schema 32. a) Reduktion des Azids **99c** durch eine *Staudinger*-Reaktion und b) Reduktion des Azids **99d** durch Pd/C unter Wasserstoffatmosphäre.

Durch die Reduktion der Azidfunktionalitäten in den beiden Substraten **99c** und **99d** waren zwei unterschiedliche, fluorhaltige PEG₄-Derivate **104** mit einer terminalen Aminfunktion unter milden Bedingungen und mit einer Ausbeute von bis zu 76% zugänglich. Die so funktionalisierten Verbindungen **104a** und **104b** sollten anschließend ebenfalls zur Anknüpfung an die Oberfläche des Kollagens verwendet werden. Für die Reduktion des Azids **99c** erwies sich die *Staudinger*-Reaktion als geeignetes Verfahren (Schema 32a).^[219] Basierend auf den erhaltenen, guten Resultaten, sollte die Azidfunktion in dem PEG₄-Derivat **99d** ebenfalls unter den Bedingungen der *Staudinger*-Reaktion, in das entsprechende Amin **104b** überführt werden. Eine wässrige Aufreinigung der Reaktionsmischung und die Isolierung des Produkts **104b** gelang aufgrund der schlechten Lösungseigenschaften und des stark ausgeprägten amphiphilen Charakters desamins **104b** jedoch nicht. Weder die Reinheit, noch die erzielte Ausbeute konnten

der geplanten Anwendung gerecht werden, was die Suche nach alternativen Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Azids **99d** erforderlich machte. Eine vollständige Reduktion des Azids **99d** und die Isolierung des Produkts **101b** ohne wässrige Aufarbeitung gelang durch den Einsatz von Pd/C (10 Gew.-% Pd) als Katalysator unter einer Wasserstoffatmosphäre (Schema 32b).^[220] Die Aufreinigung erfolgte hier durch das einfache Abfiltrieren des Katalysators und lieferte das Produkt **104b** in guter Ausbeute und Reinheit. Die synthetisierten Verbindungen **104** konnten nun ebenfalls zur Funktionalisierung des Kollagens und zur Überprüfung ihrer Eigenschaften als Signalquelle für die ¹⁹F-MRT verwendet werden.



Schema 33. Die synthetisierten Verbindungen **103** und **104** und zeigen eine hohe Übereinstimmung in ihrer Struktur mit dem in der Konzeption vorgeschlagenen Aufbau der Zielverbindung **19**.

Zusammenfassend wurde eine auf PEG-basierte, modulare und effiziente Syntheseroute entwickelt, die sowohl bezüglich des Fluorgehalts als auch der Anbindungsfunktionalität eine hohe Flexibilität bei gleichzeitig guten Ausbeuten im Gramm-Maßstab erlaubt. Dabei entsprechen die dargestellten Substanzen in ihrer Struktur dem geforderten Aufbau, was eine gute Durchführbarkeit von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gewährleistet (Schema 33). Die erhaltenen Ergebnisse lassen damit eine schnelle und zielgerichtete Optimierung der allgemeinen Syntheseroute unter den oben geschilderten Gesichtspunkten zu. Neben den hier gezeigten Synthesen wurde im Rahmen vorheriger Arbeiten bereits die Synthese von fluorhaltigen Verbindungen mit vier und sechs Fluoratomen erfolgreich durchgeführt.^[221] Da aber im Fall der Verbindungen mit vier und sechs Fluoratomen keine ¹⁹F-MRT-Signale detektiert wurden, fand eine weitere Funktionalisierung der entsprechenden Derivate nicht statt.

5.3. Funktionalisierung des Kollagens

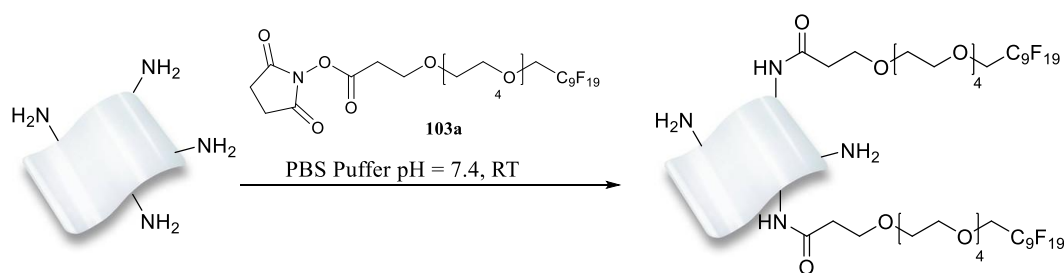
Die hergestellten Modellsubstanzen **103** und **104** wurden nun zur Funktionalisierung des Kollagens verwendet. Zunächst sollten die freien Amingruppen auf der Oberfläche des Biomaterials, unter Verwendung der NHS-Ester **103a** und **103b**, über eine Amidbindung kovalent mit den PEG₄-Fluor-Derivaten **102** verknüpft werden. Dafür wurde folgendes Verfahren für die Funktionalisierung angewendet, um eine möglichst vollständige Belegung der Oberfläche zu erreichen. Die Funktionalisierung des Kollagens erfolgte unter der Annahme, dass 1.00 g der Kollagenvliese 200 μmol freie Amingruppen enthalten und die Reaktion quantitativ abläuft.^[50] Die Oberfläche eines Kollagenvlieses wurde mit 1.33 cm^2 bestimmt und die Funktionalisierung in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS Puffer, pH = 7.4) durchgeführt. Die Bestimmung der Belegungsdichte der Kollagenvliese erfolgte durch Konzentrationsbestimmung des NHS-Esters **103a** zu Beginn und am Ende der Reaktion per HPLC. Zusätzlich wurde die Hydrolyse des NHS-Esters **103a** unter den wässrigen Bedingungen der Anbindung berücksichtigt und mit 15% bestimmt. Die Berechnung der Belegungsdichte wurde folgendermaßen durchgeführt:

$$\text{Belegungsdichte (\%)} = \frac{c_{(\text{NHS-Ester Anfang})} - c_{(\text{NHS-Ester Ende})} - \text{Hydrolyse}_{(\text{NHS-Ester})}}{c_{(\text{freie NH}_2\text{-Gruppen Kollagen)}}} \quad (1)$$

Für ein Verhältnis der freien Amingruppen zum eingesetzten NHS-Ester **103a** von 1:1 (Eintrag 2, Tabelle 1) ergibt sich unter der Berücksichtigung der Hydrolyse nach Gleichung 1 eine Belegungsdichte von 76% (Gleichung 2).

$$\frac{2.52 \mu\text{mol} - 0.23 \mu\text{mol} - 0.38 \mu\text{mol}}{2.52 \mu\text{mol}} = 76\% \quad (2)$$

Durch die Variation der Verhältnisse (Tabelle 10) zwischen den freien Amingruppen am Kollagen und des NHS-Esters **103a** sollten die optimalen Bedingungen für eine möglichst hohe Belegungsdichte bestimmt werden, um ein daraus resultierendes, möglichst starkes Signal für die ^{19}F -MRT zu generieren.

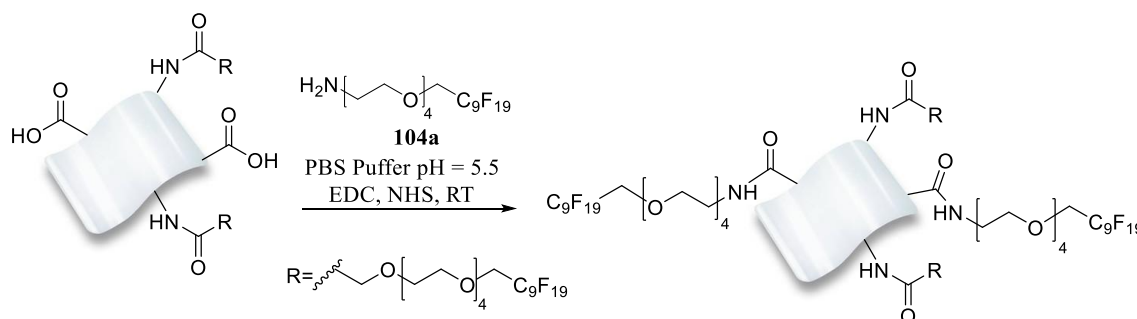
Tabelle 9. Funktionalisierung der NH₂-Funktionalitäten auf den Kollagenvliesen.

Eintrag	Verhältnis 103a :freie NH ₂ -Gruppen	Belegungsdichte (ohne Hydrolyse)	Belegungsdichte (mit Hydrolyse)
1	0.5:1	49%	42%
2	1:1	91%	76%
3	2:1	91%	76%

Als optimales Verhältnis zwischen den freien Amingruppen auf der Oberfläche des Kollagens und dem NHS-Ester **103a** wurde ein äquimolares Verhältnis bestimmt. Dies hat den Vorteil, dass überschüssige Reste der Verbindungen durch mehrere Waschschriffe nicht entfernt werden mussten oder ungebunden auf der Oberfläche zurückblieben und so die Ergebnisse verfälschen konnten. Auf Grundlage des bestimmten Verhältnisses und der ermittelten Parameter wie Konzentration und Reaktionsdauer, wurde diese Methode (Tabelle 9) ebenfalls zur Funktionalisierung der Kollagenvliese mit dem synthetisierten NHS-Ester **103b** angewendet. So wurde ein weiteres Kollagenvlies mit der PEG₄-Fluor-Verbindung **103b** funktionalisiert und dadurch eine höhere Zahl an Fluoratomen auf der Oberfläche realisiert. Somit standen für die ¹⁹F-MRT-Messungen vier funktionalisierte Kollagenvliese mit einem variablen Gesamtfluorgehalt zur Verfügung (Tabelle 10).

Um eine weitere Erhöhung des Gesamtfluorgehalts der einzelnen Kollagenvliese zu erzielen, sollten neben den freien Amingruppen auch die vorhandenen, freien Carboxylgruppen für eine Funktionalisierung genutzt werden. Dies erfolgte durch den Einsatz der synthetisierten, fluorierten Verbindungen **104**. Die Anbindung sollte ebenfalls über eine Amidbindung zwischen den Carboxylgruppen auf der Oberfläche des Kollagens und der freien Amingruppe in Verbindung **104a** und **104b** erfolgen. Die Funktionalisierung erfolgte durch das standardmäßig eingesetzte EDC/NHS-Verfahren zur Aktivierung der Carboxylgruppe als NHS-Ester.^[212,222,223] Dabei wurden bereits Amin-funktionalisierte Kollagenvliese (siehe Tabelle 10) eingesetzt, da sonst die Möglichkeit der Quervernetzung zwischen den

Amingruppen und den Carboxylgruppen nach deren Aktivierung besteht. Dies wiederum würde die Zahl der zur Verfügung stehenden Gruppen minimieren und damit höchstens eine nicht-kovalente Einlagerung der Substanzen mit sich bringen.^[50,222]



Schema 34. Weitere Funktionalisierung eines bereits modifizierten Kollagenvlieses.

Zunächst erfolgte, wie zuvor beschrieben, die Funktionalisierung des Kollagens über die freien Amingruppen (siehe Tabelle 9). Ausgehend von diesen vorfunktionalisierten Kollagenvliesen erfolgte die Anknüpfung der Verbindung **104a** und **104b** unter Verwendung von EDC und NHS zur Aktivierung der freien Carboxylgruppen auf dem Kollagen. Zusätzlich zu den bereits funktionalisierten Kollagenvliesen standen nun zwei weitere, modifizierte Biomaterialien mit einem höheren Gesamtfluorgehalt für die ^{19}F -MRT-Messungen zur Verfügung.

Eine Übersicht der durchgeführten Funktionalisierungen zur Integration unterschiedlicher, fluorhaltiger Verbindungen sowie der daraus resultierende Gesamtfluorgehalt der Proben, welche für die MRT-Messungen verwendet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt (Tabelle 11). Neben den funktionalisierten Kollagenmembranen wurde auch jeweils eine Blindprobe hergestellt und ebenfalls für die MRT-Messungen bereitgestellt.

Tabelle 10. Gesamtfluorgehalt der funktionalisierten Kollagenmembranen.

Eintrag	Bezeichnung (Substanz)	Funktionalisierte Gruppe	Verhältnis ^[a]	Gesamtfluorgehalt der Probe ^[b]
1	PEG ₄ -F ₁₉ -NHS	NH ₂	0.5:1	2%
2	PEG ₄ -F ₁₉ -NHS	NH ₂	1:1	3%
3	PEG ₄ -F ₁₉ -NHS	NH ₂	2:1	3%
4	PEG ₄ -F ₂₇ -NHS	NH ₂	1:1	6%
5	PEG ₄ -F ₁₉ -NH ₂	NH ₂ + COOH	1:2	17%
6	PEG ₄ -F ₂₇ -NH ₂	NH ₂ + COOH	1:2	28%

^[a]Verhältnis zwischen Fluorverbindung und funktionalisierten Gruppen auf der Oberfläche des Kollagens; ^[b]Berechnete Werte unter der Annahme, dass die Reaktion vollständig abläuft und unter Berücksichtigung der Hydrolyse des NHS-Esters.

Anhand des Gesamtfluorgehalts zeigt sich, dass durch eine zusätzliche Funktionalisierung der Carboxylgruppen eine starke Erhöhung des Fluorgehalts erreicht werden kann. Jedoch konnte der tatsächliche Fluorgehalt direkt aus der Probe nicht bestimmt werden. Die durchgeführte indirekte Bestimmung und Berechnung des Fluorgehalts spiegelt daher nur einen Trend wider, der mit den theoretischen Überlegungen übereinstimmt.

5.4. Ergebnisse der ¹⁹F-MRT-Messungen

Sämtliche Messungen zur Eignungsprüfung der synthetisierten Substanzen als Signalquelle für ein MRT-Signal wurden durch den Projektpartner am Lehrstuhl für Experimentelle Molekulare Bildgebung unter der Leitung von Herrn Prof. F. Kießling durchgeführt. Details zum technischen Aufbau und der Versuchsanordnung für MRT-Messungen sowie die Verfahren zur Bestimmung der Relaxationszeiten sind in der Literatur angegeben.^[224] Neben den funktionalisierten Kollagenvliesen (Tabelle 10) und den entsprechenden Blindproben wurden auch die synthetisierten Substanzen (Abbildung 12) vermessen.

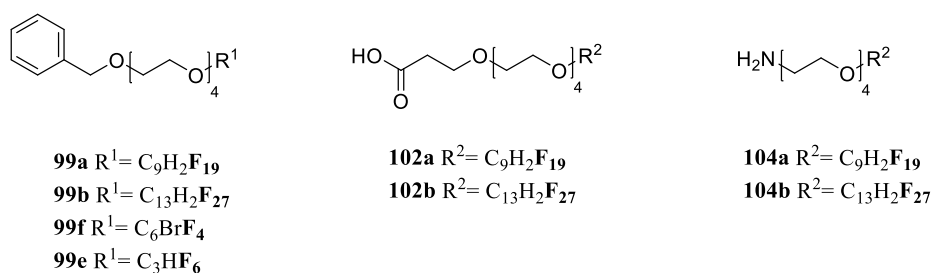


Abbildung 12. Zur Verfügung gestellte Substanzen für ^{19}F -MRT-Messungen.

Von den gemessenen Proben wurde, ausgehend von dem Benzylether **99a**, ein Signal im Rahmen der durchgeführten MRT-Messungen detektiert. Dabei blieb die gemessene Signalintensität hinter der erwarteten Signalintensität zurück, was auf Inhomogenitäten während der Messungen und in den Verdünnungsreihen zurückgeführt wird.^[224] Als weiterer Grund für die gemessene, geringe Signalstärke ist die Tendenz zu Mizellbildung dieser amphiphilen Verbindungen zu sehen. Aufgrund der Selbstassoziation lagern sie sich zu Mizellen zusammen, umso eine möglichst kleine Kontaktfläche der mit dem umgebenden Medium zu erreichen. Die Bildung von Mizellen führt zu einer veränderten chemischen Verschiebung (des ^{19}F -Signals) und veränderten Relaxationszeiten,^[51] so dass die Messsequenz nicht mehr optimal abgestimmt ist und ein mögliches Signal nicht detektiert werden könnte. Somit lässt sich das Ausbleiben des ^{19}F -MRT-Signals bei der Vermessung von Substanz **99b** erklären, da mit einem höheren Anteil an Fluoratomen auch ein intensiveres Signal erwartet wurde. Nun scheint es gerade in diesem Fall zu einer noch stärkeren Mizellbildung kommen zu sein, da der hydrophobe Fluoranteil, bei gleicher Länge des PEG-Gerüsts, höher ist. Für die Verbindungen **99e** und **99f** mit der gleichen Grundstruktur wie das PEG₄-Fluor-Derivat **99b**, aber einem geringeren Fluorgehalt konnte ebenfalls kein entsprechendes Signal detektiert werden. Auch wenn hier die Tendenz zur Mizellbildung weitaus geringer zu sein scheint, liegt die Ursache für das Ausbleiben eines Signals vermutlich an dem zu geringen Gehalt an Fluoratomen in diesen beiden Substanzen.

Anhand der ersten Messergebnisse konnte daher für die geplante Anwendung die Verbindung **99a** als am besten geeignet angesehen werden. Durch die Modifikationen der Substanz **99a** (siehe Schema 30 und 31) konnte die Oberfläche des Kollagens mit den Verbindungen **102a** und **102b** funktionalisiert werden. Nach der Anknüpfung an das Biopolymer sollte die Tendenz zur Bildung von Mizellen geringer sein, da eine kovalente Anbindung ein Zusammenlagern

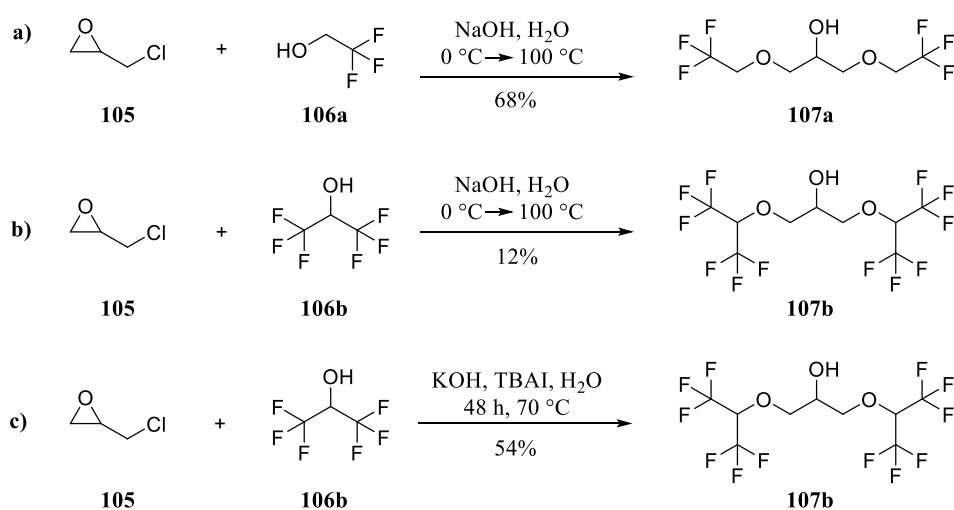
der hydrophoben Bereiche verhindern sollte. Die durchgeführten MRT-Messungen mit dem funktionalisierten Kollagen (Einträge 1-4, Tabelle 11) lieferten ebenfalls keine positiven Resultate. Auch hier scheint der zu geringe Anteil an freien Fluoratomen für die Erzeugung eines starken MRT-Signals ursächlich zu sein, da das Signal direkt von der Konzentration der Fluor-atome abhängig ist. Das Signal für die ^{19}F -MRT wird, im Gegensatz zur ^1H -MRT, nur durch das Kontrastmittel selbst erzeugt, wodurch höhere Konzentrationen des Kontrastmittels für eine ähnlich hohe Sensitivität notwendig sind. Ein weiterer Grund für die negativen Resultate ist auch im Auftreten von Inhomogenitäten des Magnetfelds während der Messung zu sehen, welche nicht komplett ausgeglichen werden konnten und dadurch zu einem Verlust des Signals geführt haben. Da die Sensitivität und somit auch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis direkt von der magnetischen Flussdichte B_0 abhängig ist, sollte der Einsatz von Geräten mit einer höheren Flussdichte ($>3\text{ T}$) zu einer besseren Sensitivität und somit zu deutlicheren Ergebnissen führen. Weiterhin kann auch die eingeschränkte Mobilität der fluorierten Verbindungen aufgrund der recht starren und kurzen Anknüpfung über die PEG₄-Einheit einen negativen Einfluss auf die Erzeugung eines Signals haben. Eine zusätzliche Absättigung der freien Carboxylgruppen durch die Verbindungen **104a** und **104b** (Eintrag 5 und 6, Tabelle 11) sollte zu einer Erhöhung des Fluorgehalts geführt haben. Endgültige Resultate der Messungen der Substanzen **104a** und **104b** sowie der funktionalisierten Biomaterialien liegen noch nicht vor.

Da die generierten Substanzen **103** und **104** kein einzelnes und scharfes Signal im ^{19}F -NMR aufweisen, ist eine Modifikation in Anlehnung an Verbindungen wie **42** und **43** (Abbildung 6) erfolgversprechend, da diese symmetrischen Verbindungen eine sehr hohe Dichte an chemische äquivalenten Fluoratomen aufweisen. Das daraus resultierende einheitliche und scharfe ^{19}F -Signal führt zu einer höheren Sensitivität im Vergleich zu den linearen, perfluorierten PEG₄-Fluor-Derivaten **102** und **104**.^[49] Die Tendenz zur Bildung von Mizellen ist möglicherweise durch die Variation des PEG-Rests hin zu länger-kettigen Derivaten geringer. Weiterhin ist dadurch auch die Anordnung der fluorhaltigen Reste auf der Oberfläche des Biomaterials aufgrund höherer Flexibilität der PEG-Ketten einheitlicher, was wiederum zu einer Vereinheitlichung und damit Intensivierung des ^{19}F -Signals beiträgt.

5.5. Synthese fluorhaltiger C_2 -symmetrischer Reportergruppen 107

Wie zuvor beschrieben, ist die Erzeugung eines einzigen, scharfen Signals im ^{19}F -NMR die beste Voraussetzung, um auf Basis solcher Verbindungen ein intensives ^{19}F -MRT-Signal zu erhalten.^[138,225] Basierend auf zwei C_2 -symmetrischen Verbindungen **107** mit sechs, respektive zwölf Fluoratomen, welche die gleiche chemische Verschiebung besitzen, sollten fluoriierte Verbindungen synthetisiert werden, die der allgemeinen Grundstruktur (Abbildung 10) entsprechen. Diese erzeugen ein einzelnes, scharfes Signal im ^{19}F -NMR und lassen sich durch eine Amidbindung an die Oberfläche eines Biopolymers knüpfen.

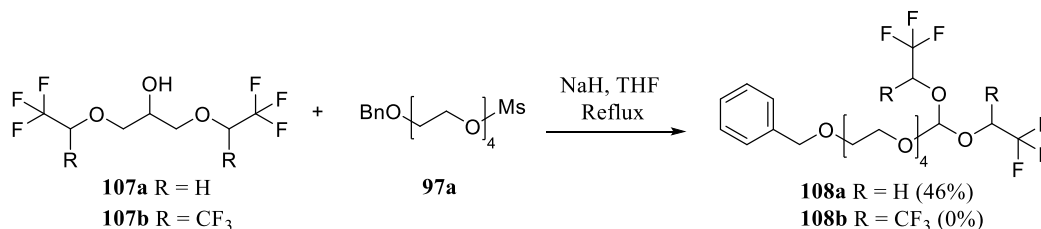
Durch den Umsatz von Epichlorhydrin (**105**) mit Trifluorethanol (**106a**) wurde, nach einer Literaturvorschrift,^[226] die entsprechende Ausgangsverbindung **107a** für die geplanten Funktionalisierungen erhalten (Schema 35a). Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf die Reaktion von Epichlorhydrin (**105**) mit Hexafluorisopropanol (**106b**) lieferte das gewünschte Produkt **107b** in nur sehr geringer Ausbeute von 12% (Schema 35b).



Schema 35. a) Öffnung von Epichlorhydrin (**105**) durch den Alkohol **106a**; b) Wiederholung der Reaktion mit Hexafluorisopropanol (**106b**) und c) Synthese des verzweigten Alkohols **107b** unter optimierten Reaktionsbedingungen.

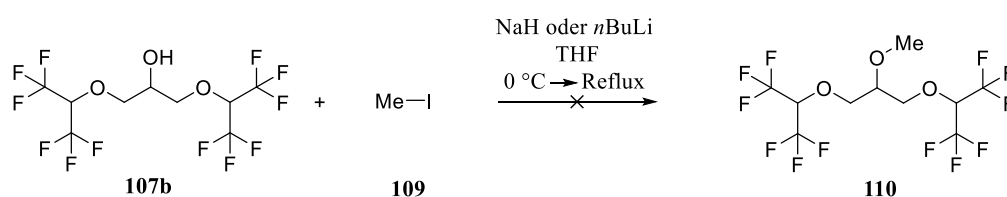
Wesentlich bessere Ausbeuten an der Verbindung **107b** konnten durch die Variation der Reaktionsbedingung erzielt werden. Durch den Einsatz eines Phasentransferkatalysators und einer längeren Reaktionszeit konnte das Produkt **107b** mit einer Ausbeute von 54% isoliert werden (Schema 35c). Entsprechend der ermittelten allgemeinen Synthesestrategie (vgl. Schema 30) sollten nun die fluorhaltigen Derivate **107a** und **107b** mit der PEG₄-Verbindung

97a verknüpft werden (Schema 36). Die Synthese des Produkts **108a** gelang unter den Standardbedingungen mit moderaten Ausbeuten von 46%. Der Umsatz des Alkohols **107b** mit dem Mesylat **97a** führte hingegen nicht zum Erfolg, da nur ein sehr geringer Umsatz des Mesylats **97a** beobachtet wurde.



Schema 36. Verknüpfung des PEG₄-Derivats **97a** mit den Alkoholen **107** durch eine Veretherung.

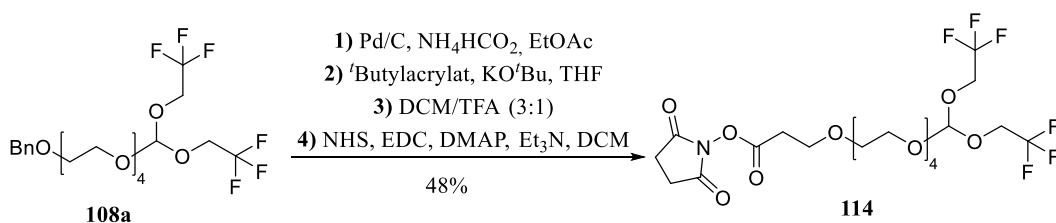
Der Alkohol **107b**, mit zwei Hexafluor i sopropyleinheiten, zeigte für die geplante Umsetzung zur dem Ether **108b** eine zu geringe Nucleophilie, sodass kein Umsatz zu dem Produkt **108b** beobachtet wurde. Im Fall der Verbindung **107a** ist eine Methyleinheit im Molekül enthalten, wodurch der Substituenteneinfluss auf die Nucleophilie des Sauerstoffs verringert wird. Um zusätzlich den Einfluss von sterischen Faktoren auszuschließen, wurde der Alkohol **107b** in einer Testreaktion mit Methyljodid (**109**) als Elektrophil anstatt des PEG₄-Derivats **94a** umgesetzt (Schema 37) Die Bildung des entsprechenden Methylethers **110** konnte, auch unter Verwendung von n -Butyllithium als stärkere Base, nicht nachgewiesen werden.



Schema 37. Versuch der Synthese des Methylethers **110**.

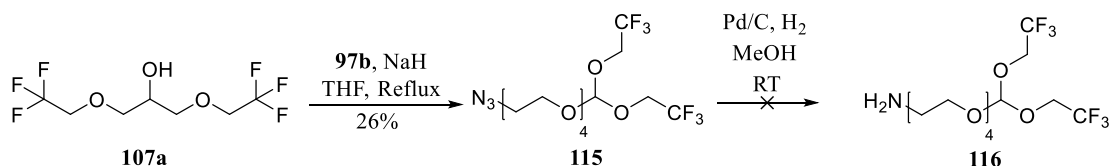
Aus diesem Grund wurde der Fokus auf die weitere Funktionalisierung des Produkt **108a** gelegt, um die Anbindung einer C₂-symmetrischen polyfluorierten Reportereinheit an die Oberfläche des Kollagens realisieren zu können. Dazu wurde, entsprechend der erarbeiteten allgemeinen Synthesestrategie (siehe Schema 30), das PEG₄-Fluor-Derivat **108a** mit einer Gesamtausbeute von 48% in den reaktiven NHS-Ester **114** überführt (Schema 38). Mit dem Produkt

114 stand damit eine weitere Verbindung für die Funktionalisierung der Oberfläche eines Biopolymers zur Verfügung.



Schema 38. Überführung der Verbindung **108a** in das reaktive Carboxylderivat **114** analog der allgemeinen Synthesestrategie.

Um neben der aktivierten Carbonsäurekomponente **114** auch die Möglichkeit zur Anknüpfung an freie Carboxylgruppen auf der Oberfläche des Kollagens zu schaffen, sollte anstelle der Carbonsäure eine Aminogruppe im Molekül **108** installiert werden. Dazu wurde die mesylierte Verbindung **97b** mit der C_2 -symmetrischen Verbindung **107a** umgesetzt. Das entsprechende Azid **115** wurde in mäßigen Ausbeuten erhalten (Schema 39).



Schema 39. Einführung des PEG₄-Derivats **97b** in den Alkohol **107a** und Versuch der Reduktion des Azids **115**.

Durch anschließende Reduktion des Azidrests in Verbindung **115** unter Wasserstoffatmosphäre und in Gegenwart von Pd/C als Katalysator konnte die Bildung des gewünschten Produkts jedoch **116** nicht nachgewiesen (Schema 39). Durch die Wahl einer alternativen Methode, wie beispielsweise die *Staudinger*-Reaktion, sollte das Produkt **116** in Zukunft zugänglich sein.

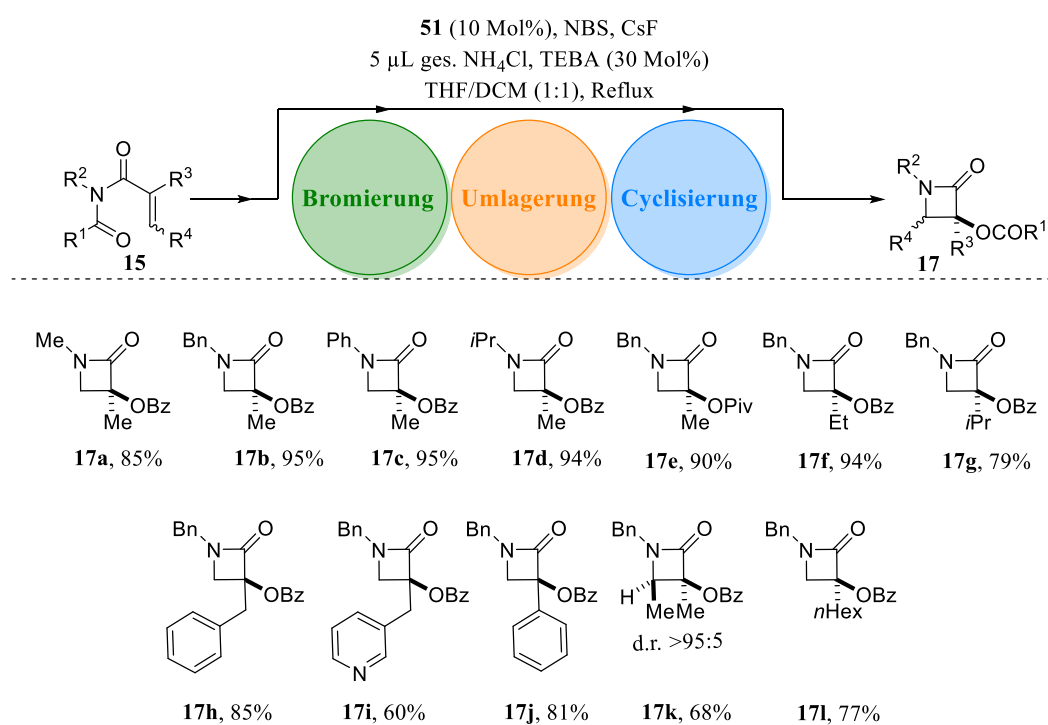
5.6. Zukünftige Optimierungen der Modellsubstanzen 19

Durch die Synthese von symmetrischen Reportergruppen wurde ein einheitliches Fluorsignal erzielt. Die Erhöhung der Anzahl von symmetrischen Fluoratomen, wie in Verbindung **107a**, sollte für zukünftige Anwendungen einen ausreichend hohen Fluorgehalt bei entsprechend definierter Struktur für die Detektion eines intensiven ^{19}F -MRT-Signals gewährleisten. Der Ersatz eines perfluorierten Alkylrests durch eine kompakte, fluorhaltige Reportergruppe sollte, neben dem zu erwartenden hohen Fluorgehalt, auch zu einer geringeren Tendenz zur Mizellbildung führen. Zusätzlich soll ein flexiblerer Aufbau durch den Einsatz von PEG-Derivaten mit einer höheren Anzahl an Wiederholungseinheiten eine bessere Beweglichkeit der Verbindungen auf der Oberfläche des Biomaterials gewährleisten. Dazu ist die Übertragung des erarbeiteten Konzepts (siehe Schema 30) auf monodisperse Polyethylenglykole, die bis zu 20 Wiederholungseinheiten aufweisen, geplant. Die Zugänglichkeit zu diesen PEG-Derivaten wird durch ein in der Literatur^[227] beschriebenes Verfahren zur Synthese von monodispersen Polyethylenglykolen durch Makrocyclisierung ermöglicht.

6. Zusammenfassung und Perspektiven

Nicht nur die Etablierung effizienter Syntheserouten, sondern auch die Verbesserung bestehender Verfahren trägt entscheidend zur Entwicklung neuer Wirkstoffe bei. Das Eröffnen neuartiger und attraktiver Wege zu synthetisch wertvollen Strukturen gelingt dabei durch die Erzeugung von unerwarteten und ungewöhnlichen Reaktivitäten. Hypervalente Iod(III)-Verbindungen kommen als Reagenzien in der Organischen Synthese hinsichtlich ihrer Effizienz, der Reaktionsbedingungen und des tolerierten Substratspektrums solch eine Rolle zu.

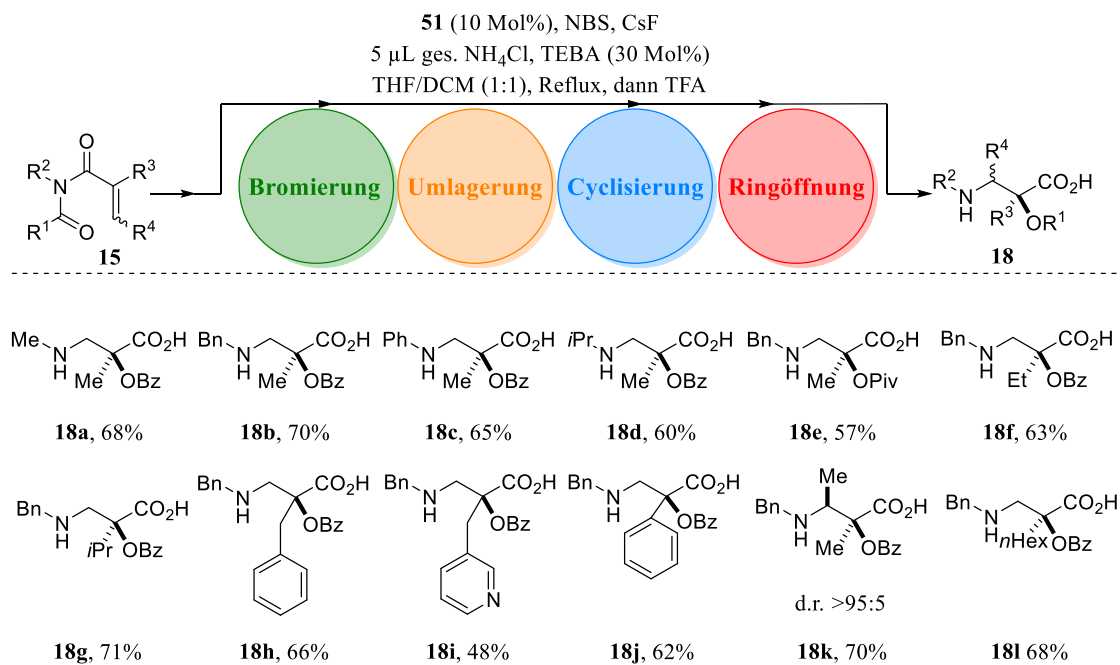
Die Entwicklung einer Iod(III)-vermittelten, mehrstufigen Reaktionssequenz zur direkten Synthese von β -Lactamen **17** ausgehend von Imiden **15** stellte die zentrale Aufgabe der Arbeiten im ersten Teil der hier vorliegenden Dissertation dar. Es wurde eine Methodik entwickelt, die einen direkten Umsatz von Imiden **15** zu einer Vielzahl strukturell verschiedener monocyclischer β -Lactamen **17** in Ausbeuten von 68% bis zu 95% und in Diastereoselektivitäten mit einem dr >95:5 ermöglicht (Schema 40).



Schema 40. Entwickelte Kaskadenreaktion zum direkten Umsatz von Imiden **15** zu β -Lactamen **17**.

Es wurden milde Reaktionsbedingungen ermittelt, die einerseits das Ablaufen der Iod(III)-vermittelten, katalytischen Halogenierung erlauben und parallel die stattfindende intramolekulare Cyclisierung zu den β -Lactamen **17** als äußerst nützliche Synthesebausteine erlaubt. Diese Methode nutzt die auf hypervalenten Iod(III)-Verbindungen basierenden, ungewöhnlichen Reaktivitäten durch direkten und effizienten Umsatz der erzeugten Intermediate **16** vollends aus. Die erarbeitete Methodik gewährleistet dabei innerhalb kurzer Zeit den Zugang zu strukturell unterschiedlichen β -Lactamen **17** im Multi-Gramm-Maßstab.

Als Ergänzung zur entwickelten Tripelkaskadenreaktion (Schema 40) konnte zusätzlich eine Möglichkeit gefunden werden, die den direkten Zugang zu den entsprechenden α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18** in ebenfalls guten Ausbeuten von bis zu 71% und sehr guten Diastereoselektivitäten ($dr >95:5$) erlaubt. Das entwickelte Verfahren macht eine Isolierung der β -Lactame **17** nicht notwendig, so dass diese ohne eine Aufreinigung durch eine *in situ* erfolgende Ringöffnung unter Säurekatalyse zu den α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18** umgesetzt werden konnten (Schema 41). Ausgehend von Imiden **15** sind die Isoserinderivate **18** direkt durch eine vierstufige Reaktionskaskade zugänglich.

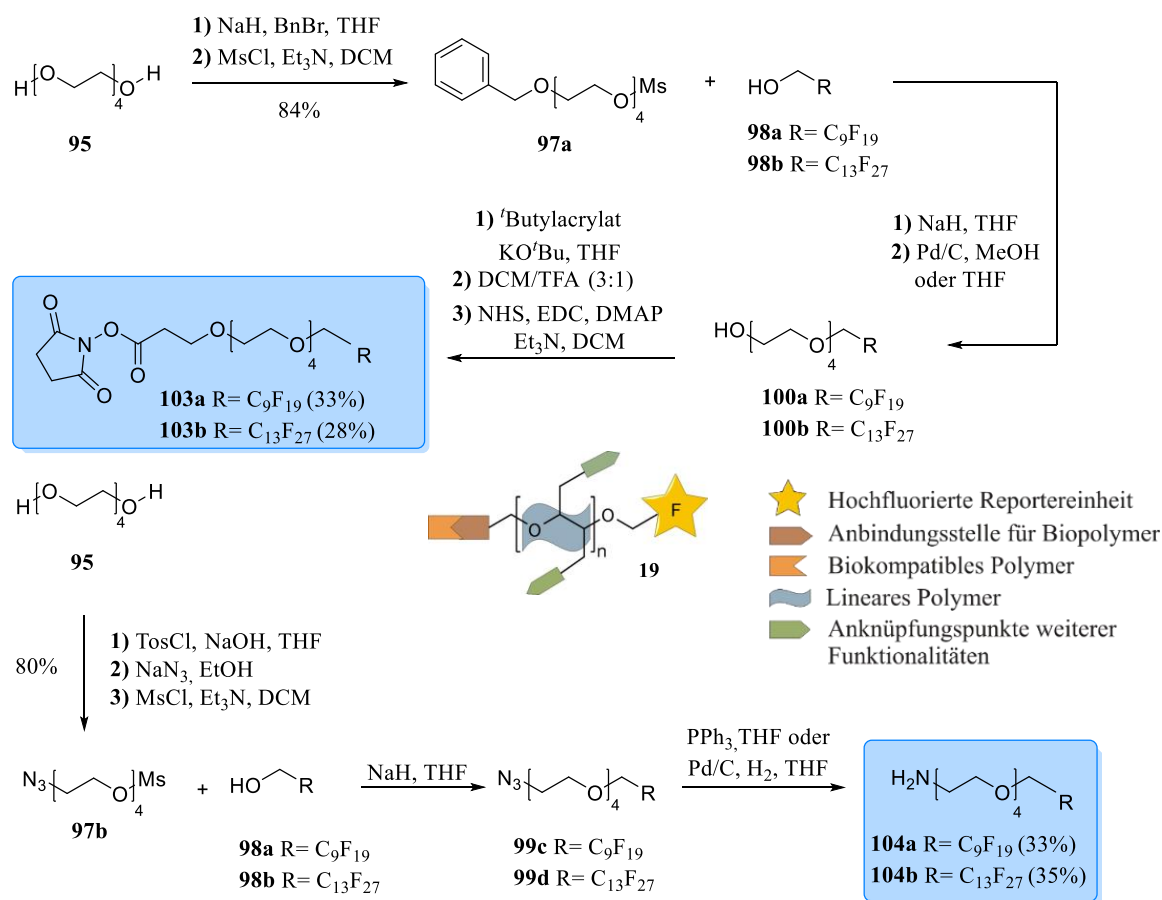


Schema 41. Entwickelte, vierstufige Reaktionskaskade zur Synthese von α -Hydroxy- β -Aminosäuren **18** ausgehend von Imiden **15**.

Zusammenfassend betrachtet wurde durch das Ausnutzen der durch hypervalente Iod(III)-Reagenzien erzeugten Reaktivitäten ein neues, effizientes und einfaches Verfahren zur Generierung von synthetisch sehr nützlichen Synthesebausteinen entwickelt. Durch weitere Arbeiten auf diesem hochaktuellen Forschungsgebiet, sollte eine zukünftige Entwicklung neuartiger Verfahren zur Herstellung wichtiger, synthetischer Intermediate leicht möglich sein.

Nicht nur wirksame und gut verträgliche Arzneistoffe zur Therapie von akuten und chronischen Krankheiten, auch die Verfügbarkeit hochempfindlicher Kontrastmittel und Marker für die bildgebenden Diagnosetechniken sind unentbehrlich für die heutige und eine zukünftige Gesundheitsversorgung. Dabei gilt es, eine Krankheit so früh wie möglich verlässlich zu diagnostizieren und so eine komplette Heilung des Patienten zu ermöglichen. Neuartigen, spezifischen und multimodalen Kontrastmitteln für nicht-invasive Diagnostikverfahren kommt in diesem Kontext eine besondere Bedeutung zu. Die Erforschung und ihr Einsatz führen zu einer verbesserten Personalisierung und Verzahnung von Therapie und Diagnose im zukünftigen, klinischen Alltag.

Im zweiten Teil dieser Dissertation stand die Entwicklung eines modularen Konzepts als Grundlage für die Synthese hochfluorierter Modellsubstanzen und ihre Anwendung als Kontrastmittel in der ^{19}F -MRT im Mittelpunkt. Es wurde eine allgemein anwendbare Synthesestrategie erarbeitet, welche die Generierung von fünf verschiedenen Verbindungen im Gramm-Maßstab mit Gesamtausbeuten von bis zu 35% erlaubt. Im Vergleich der synthetisierten Verbindungen **103** und **104** mit der hier vorgeschlagenen, wohldefinierten Grundstruktur zeigt sich eine sehr hohe Übereinstimmung. Durch die Synthese unterschiedlich stark fluorhaltiger Substanzen konnte in ersten ^{19}F -MRT-Messungen eine Relation zwischen Fluorgehalt, Struktur und dem resultierenden MRT-Signal aufgestellt werden. Für Strukturen, die eine polyfluorierte Alkylkette als Reportereinheit besitzen, zeigte sich die Anzahl von 19 Fluoratomen als optimal. Bei der Verwendung von Substanzen, die einen geringeren Fluorgehalt aufwiesen, konnte kein MRT-Signal detektiert werden. Für länger-kettige, fluorierte Verbindung könnte die Bildung von Mizellen während der durchgeführten Messungen ursächlich für das Ausbleiben eines ^{19}F -induzierten Signals sein. Durch die gezielte Funktionalisierung der Verbindungen wurde die Möglichkeit zur Anbindung an die Oberfläche des Biopolymers Kollagen gegeben. Eine Vermessung der funktionalisierten Kollagenvliese in der ^{19}F -MRT zeigte bislang jedoch keine positiven Resultate.



Schema 42. Hohe Übereinstimmung des vorgeschlagenen Konzepts (Mitte) mit den daraus abgeleiteten, synthetisierten PEG-Fluor-Verbindungen **103** und **104**.

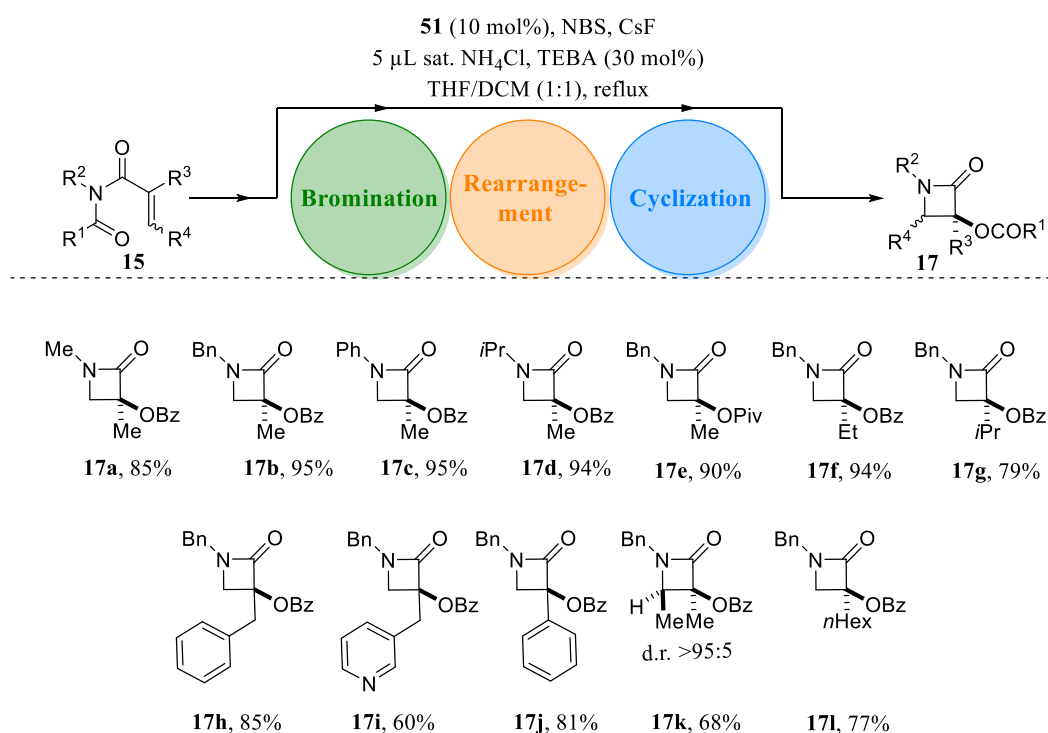
Durch eine Optimierung der Reportergruppe hinsichtlich des Fluorgehalts zu einem einheitlichen, starken Fluorsignal sollte zukünftig eine bessere Sensitivität in den Messungen erreicht werden. Durch modularen Aufbau und die flexible Syntheseroute konnten ebenfalls C₂-symmetrische, fluorierte Einheiten in die Grundstruktur integriert werden. Dies erlaubt einen guten Ansatzpunkt für die geplanten Verbesserungen. Durch die Variation der PEG-Derivate kann neben den chemischen Eigenschaften zusätzlich auch der Abstand zur Oberfläche oder die Flexibilität der Verbindung beeinflusst werden. Diese wiederum soll zukünftig für eine noch bessere Anpassung des Grundgerüsts für die geplanten Anwendungen sorgen. Neben der durchgeführten, indirekten Bestimmung der Belegungsdichte des Biomaterials, ist eine direkte Methode zur Bestimmung des Gesamtfluorgehalts für zukünftige Funktionalisierungen notwendig. Gleichzeitig sollte durch die Entwicklung einer verbesserten, indirekten Bestimmungsmethode die Anzahl an freien und funktionalisierten Gruppen auf der Oberfläche des Kollagens besser bestimmbar werden.

Zusammenfassend betrachtet wurde im Rahmen dieses interdisziplinären Projekts eine erste Substanzbibliothek unterschiedlich fluorierter und funktionalisierter Verbindungen, entsprechend des vorgestellten Konzepts, synthetisiert. Zusammen mit Anbindungsexperimenten an ein Biopolymer und ersten MRT-Messungen wurde die Basis für das Design und die Synthese maßgeschneiderter Verbindungen zur Funktionalisierung von Biomaterialien gelegt. Die Verfügbarkeit und weitere Optimierung dieser hochempfindlichen Marker für die ^{19}F -MRT in Kombination mit unterschiedlichen Materialien ist dabei der Schlüssel in einem vielversprechenden Forschungsgebiet, in dem es zur Verzahnung der Molekulare Bildgebung mit therapeutischen Ansätzen im Bereich der Theranostik kommt.

7. Summary und Perspectives

The development of novel and efficient synthetic routes to highly favored scaffolds along with a continuous improvement of already established methods is crucial for the accessibility of highly potent drugs. The use of hypervalent iodine(III)-reagents in organic synthesis opens new and attractive ways to desired building blocks and key structures based on the ability to facilitate unusual reactivities. The use of such reagents is closely related to mild reaction conditions, highly efficient procedures with a broad substrate scope under environmentally conditions.

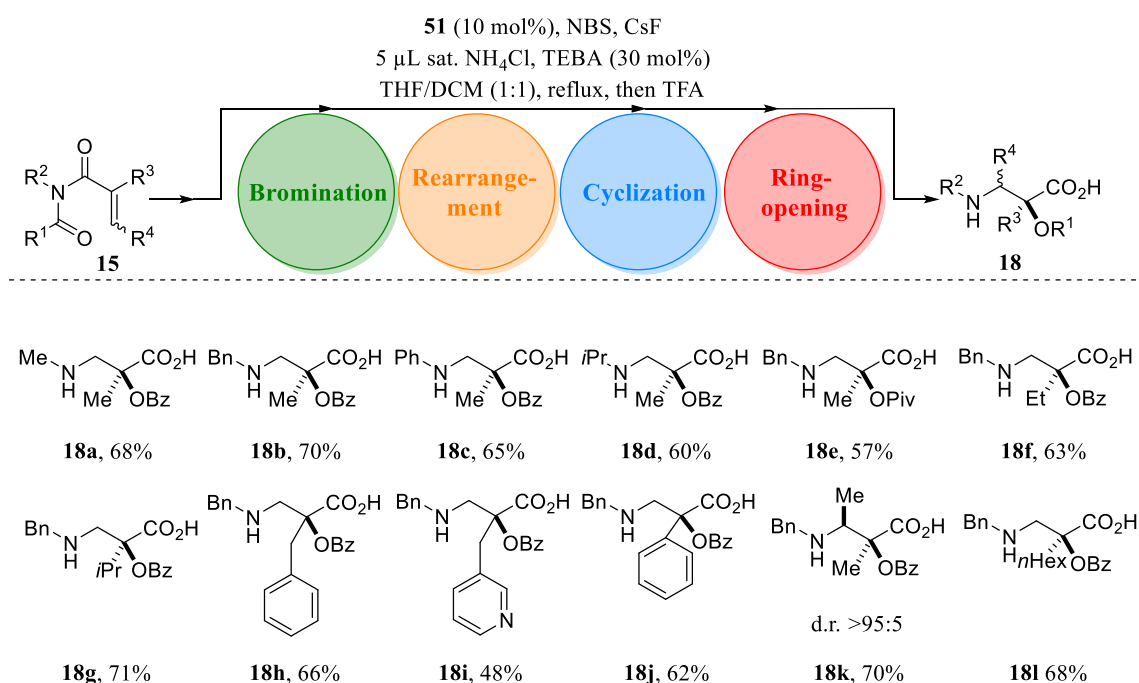
The development of an iodine(III) triggered cascade reaction for direct access of β -lactams **17** from imides **15** was the target in objective in the first part of this work. The evolved method provides β -lactams **17** via an one-pot and metal free procedure using hypervalent iodine(III)-reagents in high yields between 68% and 95% with high diastereoselectivities up to dr. >95:5 (scheme 1).



Scheme 1. Scope of the iodine(III)-catalyzed triple-cascade reaction to β -lactams **17**.

By this method, the unusual reactivities and selectivities related to the hypervalent iodine (III)-reagents were fully exploited by a direct conversion of the generated intermediates into β -lactams **17**. The acquired tripep-reaction-sequence ensures access to a broad range of structurally different β -lactams **17** from cheap and easily available imides **15**.

In addition to the presented tripep-cascade reaction (scheme 1) a procedure for the direct conversion of β -lactams **17** into also highly desirable α -hydroxy- β -amino acids **18** was established. This one-pot procedure does not require any isolation or purification steps of the β -lactams **17** and enables a direct access to isoserine derivatives **18** directly from imides **15** with good yields up to 71% and a high diastereoselectivity (scheme 2).



Scheme 2. Scope of the iodine(III)-catalyzed four-step, one-pot reaction to α -hydroxy- β -amino acids **18**.

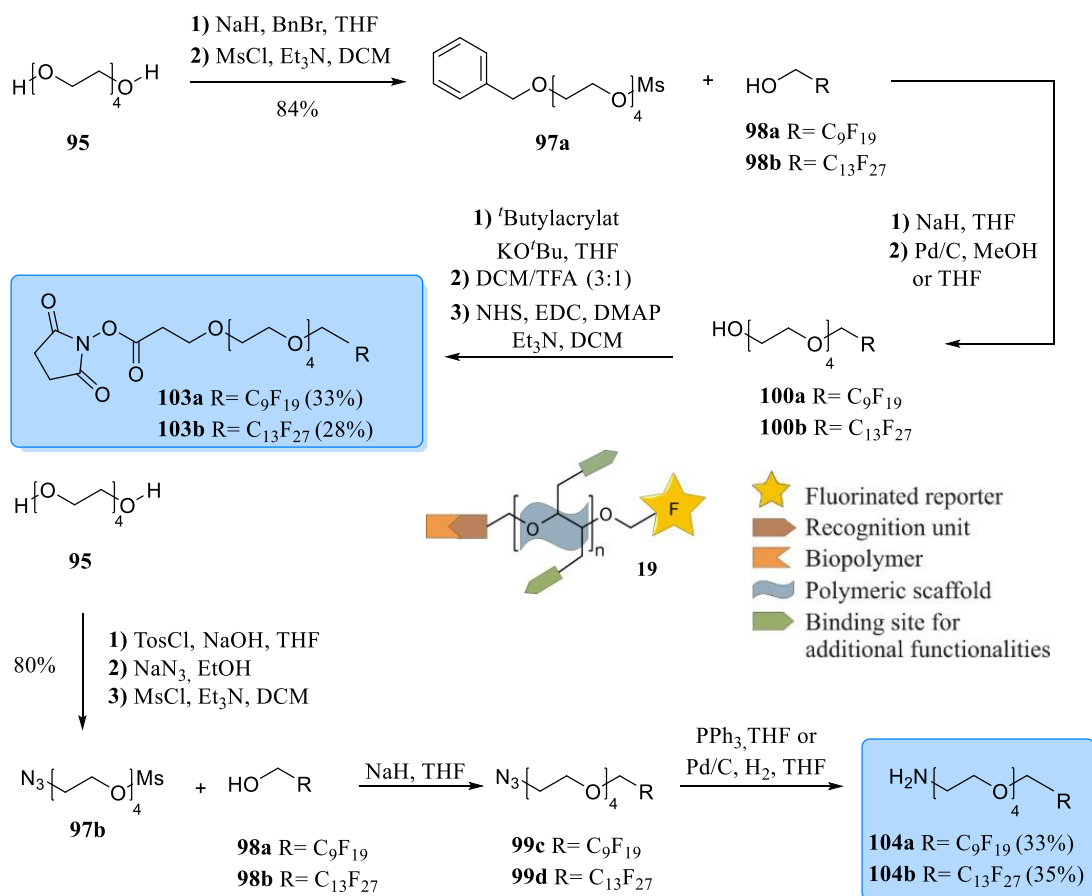
The developed one-pot reactions involve a hypervalent iodine(III)-triggered bromination, a rearrangement and a cyclization reaction. The synthesis of the isoserine derivatives **18** was enabled by association of an *in situ* acid-mediated ring opening of the β -lactams **17**. The established three step- and four step-one pot reactions open a new and efficient way leading to β -lactams **17** and α -hydroxy- β -amino acids **18** in direct way from a cheap and easily alterable starting materials **15** in a multi-gram-scale.

In summary, exploitation of the generated unusual reactivities and selectivities by using hypervalent iodine(III)-reagents in organic synthesis is possible due to the mild condition required by this type of reagent. The combination of these reactivities with further reaction conditions enables direct access to a broad spectrum of useful and highly desirable targets. The broad compatibility of λ^3 -iodane chemistry demonstrated here, opens completely new opportunities for the introduction of benign and straightforward synthetic pathways to important building blocks and key structures.

Potent and well-tolerated drugs for the efficient treatment of acute and chronic diseases on the one hand and the availability of highly sensitive contrast agents and marker for non-invasive medicinal imaging on the other hand are representing the backbone of today's and even future modern healthcare. The accurate detection of a disease at a much early state with the given opportunity for complete cure is the Holy Grail of medical imaging techniques in the near future. The exploration and the consistent further development of novel, specific and multimodal contrast agents and their use in non-invasive imaging techniques set the basis for new ways in therapy and diagnosis. The close serration of both fields, therapy and diagnosis, leads to theranostic contrast agents and personalized medicine in the future.

The second part of this thesis deals with the evolution of a modular concept as basis for the synthesis of highly fluorinated, PEG₄-derived model compounds and their possible use as contrast agents in ¹⁹F-MRI. A general synthetic strategy was devised to gain access to five of these scaffolds in a gram-scale with overall yields up to 35%. The synthesized compounds are in close accordance with the proposed general and well-defined structure (scheme 3). The MRI measurements of the synthesized compounds with a different fluorine content showed direct coherence between fluorine content, structure and the resulting MRI signal. For structures with a linear, polyfluorinated alkyl chain the number of 19 fluorine atoms is supposed to be the best. Substance with a lower fluorine content showed no detectable MRI signal. Compound with a longer polyfluorinated chain tend to form micelles with the consequence of no detectable fluorine induced MRI signal. Specific transformations of the synthesized compounds enable a direct binding of the fluorinated derivatives onto the surface of the collagen. MRI measurements showed no positive results. For a higher sensitivity of the synthesized compounds the fluorine content should be increased by optimization of the fluorinated reporter unit. Due to the modular and flexible set up, an integration of C₂-symmetric compounds into the synthetic route was also easily possible and present a good starting point for future

optimizations concerning a higher fluorine content. The distance between surface of the collagen and the model compound could be easily varied by using PEG₄-Derivatives with a different number of repetition units.



Scheme 3. Close accordance of the proposed structure (middle) and the synthesized PEG₄-derived fluorine scaffolds **103** and **104**.

This should lead to an even better adaption of the scaffolds to the planned applications in MRI. Besides the implemented indirect determination of the surface density there is also a need for a direct method to determine the overall fluorine content of the synthesized compound as well as the functionalized biomaterials in the future.

In summary, as a part of an interdisciplinary research project an initial library consisting of compounds with different fluorine contents and distinct binding sites in close accordance with the proposed concept structure was build up. Taken together with the first attempts of functionalization of a biomaterial the basis is set for design and synthesis of tailor-made theranostic biomaterials. The availability and further development of these highly sensitive

markers for applications in ^{19}F -MRI in combination with different materials is the key to exhaust the enormous potential of these 'hybrid scaffolds'. The close serration of modern imaging techniques with efficient therapeutics by using highly sensitive contrast agents and makers is a promising field of the future development in modern health care.

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Methoden

1.1. Bemerkungen zum präparativen Arbeiten

Reaktionen mit luft-oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in mit Argon befüllten, ausgeheizten Glasgeräten unter Verwendung der Standard-Schlenktechniken durchgeführt.^[228] Die Zugabe und Entnahme von Lösungsmitteln, flüssigen Reagenzien und gelösten Feststoffen erfolgte mittels mit Argon gespülten Kanülen und Spritzen durch ein Septum. Die für die Synthesen verwendeten Feinchemikalien wurden in der bestmöglichen Reinheit von den Firmen *abcr*, *Acros*, *Alfa Aesar*, *Carbolution*, *Fisher*, *Merck*, *Sigma-Aldrich* und *TCI* bezogen und sofern nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Benzaldehyd wurde vor dem Verwenden frisch destilliert. *N*-Bromsuccinimid (NBS) wurde aus Wasser umkristallisiert und unter Lichtausschluss gelagert. Natriumhydrid wurde als 60%ige Suspension in Mineralöl verwendet; die angegebenen Mengen beziehen sich auf reines NaH.

1.2. Lösungsmittel

Dichlormethan (DCM), Diethylether (Et₂O) und Tetrahydrofuran (THF) wurden durch eine Lösungsmittelreinigungsanlage (SPS-800) der Fa. *MBraun* gereinigt und über folgende Reinigungskolonnen, unter Verwendung von Argon als Inertgas, getrocknet:

Dichlormethan: 2 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid)

Diethylether: 1 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid), 1 × MB-KOL-M Typ 2
(Molekularsieb 3 Å)

Tetrahydrofuran: 2 × MB-KOL-M Typ 2 (Molekularsieb 3 Å)

Methanol (MeOH), Ethanol (EtOH), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) und Toluol (PhMe) wurden über Molekularsieb entsprechend der Literaturvorschrift

getrocknet und unter Argon über Molekularsieb aufbewahrt.^[229] Triethylamin (Et_3N) wurde über KOH vorgetrocknet und nach mehrstündigem Erhitzen unter Rückflusskühlung von frischem KOH abdestilliert und unter Argon aufbewahrt. Acetonitril (LC-MS Qualität) wurde von der Fa. *Fisher* bezogen. Reinstwasser wurde durch eine DIRECT-Q[®] 3 UV Reinstwasseranlage der Fa. *Merck* erzeugt. Lösungsmittel für die Flash- und Dünnschichtchromatographie sowie für feuchtigkeitsunempfindliche Reaktionen (Aceton, Chloroform, Diethylether, Dichlormethan, *n*Hexan, Ethylacetat, Methanol, *n*Pentan) wurden nach einfacher Destillation verwendet. Angegebene Prozentwerte (%) für wässrige Lösungen beziehen sich immer auf Massenprozent. Falls nicht anders angegeben, handelt es sich bei gesättigten Lösungen um wässrige Lösungen. Eluentenverhältnisse werden als Volumenmischungen mit v/v angegeben.

1.3. Analytische Methoden und verwendete Geräte

Flash- und Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf Fertigplatten (Aluminium) der Firmen *Merck* oder *Macherey Nagel* (0.25 mm Kieselgel 60, F₂₅₄) aufgenommen. Die Analyse erfolgte durch Fluoreszenzdetektion in UV-Licht der Wellenlängen $\lambda = 254$ nm und $\lambda = 366$ nm [UV], durch Bedampfen mit Iod (I_2) sowie durch Eintauchen in eine der folgenden Entwicklungslösungen mit anschließender Wärmebehandlung (ca. 150 °C).

Cerammoniummolybdatlösung (CAM): 2.00 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 5.00 g $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$,
12.0 mL konz. H_2SO_4 in 188 mL Wasser

Kaliumpermanganatlösung (KMnO_4): 4.00 g KMnO_4 und 2.00 g NaHCO_3 in
100 mL Wasser

Ninhydrinlösung (Ninhydrin): 500 mg Ninhydrin, 3.0 mL Eisessig in
97 mL Ethanol

Zur Flash-Chromatographie wurde Kieselgel Si 60 (230 - 240 mesh ASTM, Korngröße 40-63 μm) der Fa. *Merck* verwendet. Sowohl die Füllhöhe als auch der Durchmesser der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die in der Literatur beschriebenen Empfehlungen gewählt.^[230]

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische Trennungen wurden an einem CHROMASTER-System der Fa. *Hitachi*, bestehend aus Autosampler 5210 (Injektionsvolumen 10 μL), Pumpsystem 5110, Diodenarraydetektor 5430 und Säulenofen 5310, durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit der Software EZ-CHROM ELITE. Als mobile Phase wurde Acetonitril (A)/Wasser (B), versetzt mit jeweils 0.01% Trifluoressigsäure (TFA) verwendet. Folgende HPLC-Methoden wurden genutzt:

PEG-Fluor-Derivate: CHROMOTLITH[®] RP-C18 der Fa. *Merck*. Gradientmethode

(Methode A) (0 min 10% A, 3 min 55% A, 6 min 100% A;
Flussrate: 3 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)

Lactam-Derivate: EUROSPHER 100-5 C18 Säule (150 \times 4 mm mit Vorsäule) der Fa.

(Methode B) *Knauer* Gradientmethode (0 min 10% A, 6 min 64% A,
12 min 100% A; Flussrate: 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)

Die entsprechenden Retentionszeiten t_R sind in Minuten angegeben.

Mitteldruckflüssigkeitschromatographie (MPLC)

Die Aufreinigung der Substanzen erfolgte mit einem REVELERIS[®] X2 flash chromatography System der Fa. *Grace* an C18 Material (40 μm) in 12 g Fertigkartuschen, ebenfalls *Grace*. Die Verbindungen wurden durch integrierte UV- und ELSD Detektoren erfasst und automatisch fraktioniert gesammelt. Als mobile Phase diente ein Gemisch aus Acetonitril (A)/Wasser (B), welches mit 0.05% TFA versetzt war. Der folgende Gradient wurde benutzt: 0 min 10% A, 6 min 55% A, 12 min 100% bei einer Flussrate von 10 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum und Trocknung des Rückstands im Hochvakuum wurde die entsprechende Verbindung als TFA-Salz isoliert.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Aufnahme sämtlicher Kernresonanzspektren (^1H , ^{13}C und ^{19}F) erfolgte an den Geräten MERCURY 300, INOVA 400 und VNMR5 600 der Fa. *Varian* und an den Geräten AV 250, AV 360, AV 500, AV 500cr, AVHD 300, AVHD 400 und AVHD 500 der Fa. *Bruker*, soweit nicht anders angegeben, bei 300 K. Die Angabe der chemischen Verschiebungen δ wird relativ zum Resonanzsignal der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels ($^1\text{H-NMR}$: Aceton- d_6 , $\delta = 2.05$ ppm, CD_3CN , $\delta = 1.94$ ppm, CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm, DMSO d_6 , $\delta =$

2.50 ppm, D₂O, δ = 4.79 ppm, Methanol-*d*₄, δ = 3.31 ppm oder THF-*d*₈, δ = 1.72 ppm; ¹³C-NMR: Aceton-*d*₆, δ = 29.84 ppm, CD₃CN, δ = 118.3 ppm, CDCl₃, δ = 77.16 ppm, DMSO-*d*₆, δ = 39.52 ppm, Methanol-*d*₄, δ = 49.00 ppm oder THF-*d*₈, δ = 67.21 ppm) in ppm angegeben. Zur Erklärung der Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen oder Kombinationen von diesen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, dq = Dublett eines Quartetts, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, p = Pentett, sex = Sextett, hept = Heptett, m = Multiplett sowie br = breites Signal. Die Angabe der Kopplungskonstanten ⁿJ erfolgt als experimentell gefundener Mittelwert in Hertz (Hz), wobei n die Anzahl der Bindungen zwischen den Kopplungspartnern angibt. Die Bestimmung des Diastereoemerenverhältnis (d.r.) erfolgte durch Auswertung der NMR-Spektren der Rohprodukte. Die ¹³C-Spektren wurden protonenkoppelt aufgenommen. Für eine Charakterisierung literaturunbekannter Verbindungen und eine eindeutige Zuordnung der Signale wurden neben den Standard-NMR Experimenten DEPT-, HSQC-, HMBC- sowie ¹H-¹H-COSY- und NOESY-Messungen durchgeführt.

Infrarotspektroskopie (IR)

Infrarotspektren wurden entweder mit dem Gerät SPECTRUM 100 der Fa. *Perkin-Elmer* oder mit dem Gerät IR-4100 der Fa. *Jasco* direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren ATR oder als Film in einer Durchlichtproben-Messung aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist mit der Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in cm⁻¹ angegeben, wobei nur die stärksten Banden aufgeführt sind.

Massenspektrometrie (MS)

Die Aufnahme der Massenspektren (MS-EI, Elektronenstoßionisation, 70 eV) erfolgte durch einen massenselektiven Detektor MSD 5973 mit vorgeschaltetem Gaschromatographen (GC) 6890, beides Fa. *Agilent Technologies*. Die Trennung im GC erfolgte auf der Säule HP5 (30 m, 95% Dimethylpolysiloxan, 5% Diphenylpolysiloxan, Schichtdicke 25-30µm) und dem Trägergas Helium mit der Standardmethode (60 °C 3 min, 15 °C/min → 250 °C, 250 °C 5 min). Die in Klammer gesetzten Werte geben die Intensität in Prozent relativ zum Basispeak (I = 100%) wieder. EI-HRMS Messungen wurden mit einem Massenspektrometer MSD 5973 (70 eV) der Fa. *Finnigan* durchgeführt.

Die ESI-MS Messungen (Elektrospray-Ionisation, positive und negative Messung) erfolgten entweder an einem Massenspektrometer LTQ-ORBITRAP XL oder an einem LCQ FLEET Massenspektrometer beide Fa. *Thermo Fisher Scientific*. Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS-

ESI) wurden am LTQ-ORBITRAP XL Spektrometer aufgenommen. Für die Auswertung wurde zunächst der theoretisch berechnete Wert, gefolgt von dem tatsächlich gemessenen Wert angegeben.

Schmelzpunkte (Schmp.)

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit einem KOPFLER-Heiztisch-Mikroskop ('Thermopan') der Fa. *Reichert* bestimmt und sind nicht korrigiert.

Röntgenstrukturanalyse

Die Aufnahme der Röntgenbeugungsanalyse wurde von Dr. A. Pöthig, Catalysis Research Center (CRC) SC-XRD Laboratory, vorgenommen. Die Messung der Reflexintensitäten erfolgte mit einem Kappa APEX II CCD System der Fa. *Bruker* mit MoK_α -Strahlung und einem Monochromator unter Verwendung des APEX 2 Softwarepakets. Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SHELXL-2014 und SHELXLE) und gegen alle Daten verfeinert (SHELXL-97 Modell).

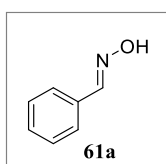
2. Synthese von β -Lactamen 17 ausgehend von Imiden 15

2.1. Synthesevorschriften und analytische Daten

Für Reaktionen unter gleichen Reaktionsbedingungen mit unterschiedlichen Substraten wurden allgemeine Arbeitsanweisungen (AAV) erstellt und darin der generelle Ablauf der Synthese beschrieben.

2.1.1. Synthese der Vorstufen für die Imide 15

Benzaldehydoxim (61a)^[231]



5.00 mL (5.25 g, 49.5 mmol, 1.00 Äquiv.) Benzaldehyd (**63**) wurden in 60.0 mL Ethanol (0.83 M) gelöst und 11.3 g (163 mmol, 3.30 Äquiv.) Hydroxylamin Hydrochlorid hinzugefügt. Portionsweise wurden 17.8 g (446 mmol, 9.00 Äquiv.) gemörsertes NaOH unter Eiskühlung zugegeben. Das Gemisch wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann für 1 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, in 50 mL HCl (3 M) gegossen, ein pH-Wert ≤ 2 eingestellt und etwa zwei Drittel des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit DCM (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (1×30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 5.25 g (43.4 mmol, 88%) der Verbindung **61a** wurden in Form eines gelben Öls isoliert.

Ausbeute: 5.25 g (43.4 mmol, 88%).

DC: $R_f = 0.38$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

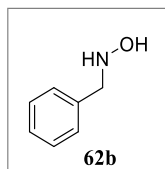
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.29$ (br s, 1H, OH), 8.22 (s, 1H, CH=N), 7.62 – 8.60 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.41 – 7.40 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[231-233]

AAV 1 Reduktion von Oximen 61

Das zu reduzierende Oxim **61** (1.00 Äquiv.) wurde in Methanol (0.68 M) gelöst und nach der Zugabe der entsprechenden Menge Natriumcyanoborhydrid (1.70 Äquiv.) auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 4.57 mL HCl (12 M, 2.00 Äquiv.) hinzugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 4 h wurde der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von NaOH (6 N) auf pH = 9 eingestellt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 10 mL Wasser aufgenommen und mit DCM (3 × 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung (1 × 20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

N-Benzylhydroxylamin (**62b**)^[234,235]



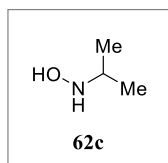
Ausbeute: 2.02 g (16.4 mmol, 62%) eines hellgelben Feststoffs.

Schmp.: 56 °C (*n*Pentan/ Et_2O).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.29$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.03 (br s, 2H, NH, OH), 3.98 (s, 2H, CH_2Ph) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[234,236]

N-Isopropylhydroxylamin (**62c**)^[234,237]



Ausbeute: 281 mg (3.75 mmol, 14%) eines farblosen Feststoffs.

Schmp.: 85 °C (*n*Pentan).

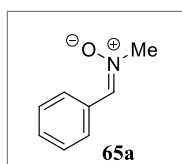
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 6.06 (br, s, 2H, NH, OH), 3.16 (hept, ³*J* = 6.4 Hz, 1H, CH), 1.10 (d, ³*J* = 6.3 Hz, 6H, 2×Me) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[238,239]

AAV 2 Darstellung unterschiedlich *N*-substituierter Nitrone 64^[181]

Ein entsprechendes Hydroxylamin **62** (1.00 Äquiv.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in abs. DCM (0.73 M) gelöst, Na₂SO₄ (1.00 Äquiv.) hinzugefügt und auf 0 °C abgekühlt. Nach der Zugabe von 2.50 Äquiv. Benzaldehyd (**63**) und einer Spatelspitze NaHCO₃ wurde die Reaktionsmischung für 3 h bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurden die Feststoffe abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt entweder durch Filtration über Kieselgel oder durch Kugelrohrdestillation aufgereinigt.

N-Benzylidenmethylamin-*N*-oxid (**65a**)^[240]



Ausbeute: 7.88 g (58.3 mmol, quant.) farblose Kristalle.

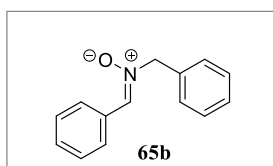
DC: *R*_f = 0.47 (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 78 °C (*n*Hexan/EtOAc)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 – 8.18 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.40 – 7.38 (m, 3H, C_{ar}-H), 7.35 (s, 1H, CH=N), 3.85 (s, 3H, Me) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[240-242]

N-Benzylidenbenzylamin-*N*-oxid (**65b**)



Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte durch Kugelrohrdestillation.

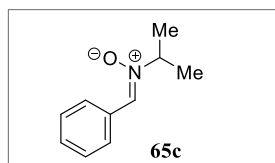
Ausbeute: 3.19 g (15.1 mmol, 92%) eines gelben Feststoffs.

DC: R_f = 0.34 (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, UV).

Schmp.: 81 °C (*n*Hexan/Et₂O).

¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): δ = 8.22 – 8.19 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.50 – 7.47 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.43 – 7.38 (m, 7H, C_{ar}-H, Signale überlappen mit CH=N), 5.06 (s, 2H, CH₂Ph) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[181,241]

N-Benzylidenisopropylamin-*N*-oxid (**65c**)

Ausbeute: 525 mg (2.49 mmol, 64%) eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.39$ (EtOAc, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26 - 8.23$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.44 (br s, 1H, CH=N), 7.42 – 7.38 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.21 (hept, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 1.49 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 6H, 2 \times Me) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[181,243,244]

AAV 3 Darstellung von Säurechloriden 66 mittels Thionylchlorid^[245]

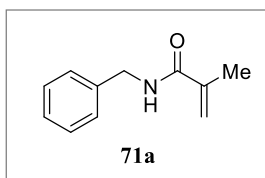
Unter Argonatmosphäre wurde die entsprechende Carbonsäure (1.00 Äquiv.) entweder in abs. DCM (1.0 M) oder abs. Toluol (1.0 M) gelöst. Nach der tropfenweisen Zugabe von 2.20 Äquiv. Thionylchlorid und einer katalytischen Menge DMF wurde für mindestens 4 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Die Umsatzkontrolle erfolgte durch Dünnschichtchromatographie (via Methylester). Nach vollständigem Umsatz des Edukts, wurde das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylchlorid unter vermindertem Druck entfernt und die dargestellten Säurechloride, ohne weitere Charakterisierung, direkt umgesetzt.

AAV 4 Synthese unterschiedlich substituierter Amide 71

1.00 Äquiv. des entsprechenden Amins **70** wurden in DCM (0.55 M) gelöst, 1.10 Äquiv. NaOH (6 M) hinzugefügt und auf 0 °C abgekühlt. Unter Eiskühlung wurden dann 1.20 Äquiv. eines kommerziell erhältlichen oder nach AAV 3 frisch hergestellten Säurechlorids **66** hinzutropft, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Nach der Zugabe von 20 mL Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase

mit DCM (3×30 mL) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt.

N-Benzylmethacrylamid (**71a**)



Durch Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 50:50) wurden 4.01 g (22.9 mmol, 84%) des Amids **71a** in Form weißer Flocken erhalten.

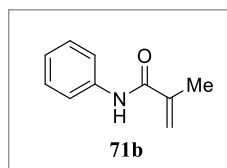
Ausbeute: 4.01 g (22.9 mmol, 84%).

DC: $R_f = 0.29$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 84 °C (*n*Pentan/EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39 - 7.28$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 6.06 (br s, 1H, NH), 5.72 – 5.71 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.36 – 5.34 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.51 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2Ph), 1.99 (s, 3H, Me) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[246,247]

N-Phenylmethacrylamid (**71b**)

Nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) wurden 2.36 g (14.7 mmol, 85%) farblose Kristalle erhalten.

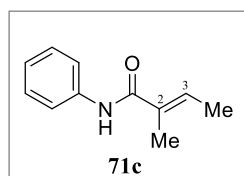
Ausbeute: 2.36 g (14.7 mmol, 85%).

DC: $R_f = 0.31$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 89 °C (*n*Hexan/EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57 - 7.55$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.51 (br s, 1H, NH), 7.36 – 7.31 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.14 – 7.10 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$) 5.79 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.47 – 5.45 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 2.07 (s, 3H, Me) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[248,249]

(E)-2-Methyl-*N*-phenylbut-2-enamid (**71c**)

Nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 75:25), wurde das Amid **71c** mit 1.73 g (9.88 mmol, 93%) als ein farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute: 1.73 g (9.88 mmol, 93%).

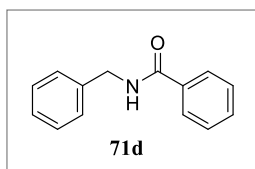
DC: $R_f = 0.36$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 76 °C (*n*Hexan).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57 - 7.52$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.41 (br s, 1H, NH), 7.36 – 7.30 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.13 – 7.08 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.53 (qq, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_3$), 1.96 – 1.94 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 1.82 (dq, $^3J = 6.9$ Hz, $^5J = 1.2$ Hz, 3H, $\text{C}=\text{CHCH}_3$) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[250]

N-Benzylbenzamid (**71d**)^[251]



5.00 ml (4.91 g, 45.8 mmol, 3.00 Äquiv.) Benzylamin (**70a**) wurden zunächst in 120 mL THF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise 1.78 mL (2.15 g, 15.3 mmol, 1.00 Äquiv.) Benzoylchlorid (**72a**) hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, der Feststoff abfiltriert und mit 50 mL eiskaltem THF nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 25 mL EtOAc aufgenommen und mit 2 M HCl (1 × 10 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 3.23 g (15.3 mmol) der Titelverbindung **71d** als weiße Flocken in quantitativer Ausbeute erhalten.

Ausbeute: 3.23 g (15.3 mmol, quant.).

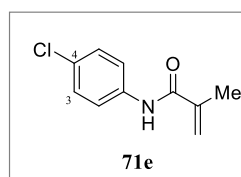
DC: $R_f = 0.31$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 108 °C (*n*Hexan/EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81 - 7.78$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.52 - 7.47$ (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$) $7.45 - 7.38$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.37 - 7.27$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.55 (br s, 1H, NH), 4.63 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2Ph), ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[251,252]

N-4-Chlorphenylmethacrylamid (**71e**)^[253]



Unter Argonatmosphäre wurden 250 mg (1.96 mmol, 1.00 Äquiv.) *p*-Chloranilin (**70b**) in 4.0 mL DMA (0.49 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach der tropfenweisen Zugabe von 216 μL (225 mg, 2.16 mmol, 1.10 Äquiv.) Methacryloylchlorid (**66f**) wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von 5 mL ges. NaHCO_3 -Lösung wurde mit EtOAc extrahiert (3×15 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl gewaschen (1×10 mL), über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*Hexan/EtOAc, 75:25) gereinigt und 288 mg (1.48 mmol, 75%) des Amids **71e** als farbloser Feststoff gewonnen.

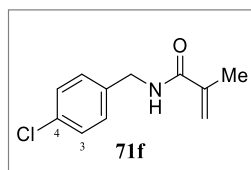
Ausbeute: 288 g (1.48 mmol, 75%).

DC: $R_f = 0.26$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 104 °C (*n*Hexan/EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54 - 7.51$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.49 (br s, 1H, NH) $7.32 - 7.28$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.79 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.48 (br s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 2.06 (br s, 3H Me) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[253-255]

N-4-Chlorbenzylmethacrylamid (**71f**)^[253]

Bei 0 °C wurden zu 250 μ L (290 mg, 2.05 mmol, 1.00 Äquiv.) *p*-Chlorbenzylamin (**70c**) in 4.0 mL DMA (0.51 M) tropfenweise 226 μ L (235 mg, 2.26 mmol, 1.10 Äquiv.) Methacryloylchlorid (**66f**) hinzugefügt und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von 5 mL ges. NaHCO₃-Lösung wurde mit EtOAc extrahiert (3 \times 15 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl gewaschen (1 \times 10 mL), über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 67:33) wurden 237 mg (1.13 mmol, 62%) eines farblosen Feststoffs als Verbindung **71f** erhalten.

Ausbeute: 237 mg (1.13 mmol, 62%).

DC: $R_f = 0.52$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 82 °C (*n*Pentan/Et₂O).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.38$ (m, 2H, C_{ar}-H), 7.25 - 7.21 (m, 2H, C_{ar}-H), 6.13 (br s, 1H, NH), 5.73 - 5.72 (m, 1H, C=CH₂), 5.37 - 5.36 (m, 1H, C=CH₂), 4.47 (d, ³*J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂Ph), 1.99 - 1.98 (m, 3H, Me) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.4$ (C=O), 139.9 (C=CH₂), 136.9 (C_{ar}-H), 133.4 (C_q), 129.3 (C_{ar}-H), 129.0 (C_{ar}-H), 120.1 (C=CH₂), 43.15 (PhCH₂), 18.86 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 209 (100) [M⁺], 125 (54) [C₇H₆⁺], 69 (15) [C₄H₅O⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 3300, 1534, 1224, 795$ cm⁻¹.

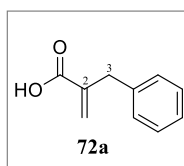
HRMS (ESI): ber. für C₁₁H₁₃ClNO [M+H⁺] 210.0680, gef. 210.0680.

AAV 7 Verseifung von Diethylmalonaten 67^[256]

1.00 Äquiv. des entsprechenden Diethylmalonats **67** wurde zusammen mit 4 N KOH (4.00 Äquiv.) vorgelegt und die resultierende Mischung für 2 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Die Lösung wurde mit der doppelten Menge Wasser verdünnt, mit Diethylether (2×20 mL) gewaschen, mit 6 N HCl angesäuert und mit Et₂O extrahiert (2×30 mL). Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die entsprechende Dicarbonsäure **68** erhalten.

AAV 8 Darstellung von Acrylsäuren 72 ausgehend von Dicarbonsäuren 68^[257]

Das entsprechende Malonsäurederivat **68** (1.00 Äquiv.) wurde in wässriger Formaldehydlösung (37%) vorgelegt, nach der Zugabe von 1.00 Äquiv. Diethylamin (Et₂NH) für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann für weitere 2 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit der doppelten Menge CHCl₃ aufgenommen und mit wässriger NaHCO₃-Lösung extrahiert (3×10 mL). Die alkalischen Extrakte wurden mit 2 N HCl angesäuert und mit CHCl₃ (3×20 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde, falls erforderlich, säulenchromatographisch aufgereinigt.

2-Benzylacrylsäure (72a)

Gemäß AAV 7 wurde 2-Benzylmalonsäure (**68a**) mit einer Ausbeute von 2.17 g (11.2 mmol, 93%) als weißer Feststoff gewonnen und daraus, ohne weitere Charakterisierung, nach AAV 8 324 mg (2.00 mmol, 62%) des Produkts **72a** als farbloser Feststoff dargestellt.

Ausbeute: 324 mg (2.00 mmol, 62%).

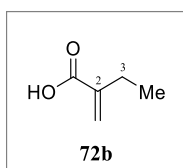
DC: $R_f = 0.65$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 67 °C (*n*Hexan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.31 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.21 (m, 3H, ArH), 6.40 (s, 1H, C=CH₂), 5.59 (s, 1H, C=CH₂), 3.64 (s, 2H, CH₂Ph) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[258]

2-Ethylacrylsäure (72b)



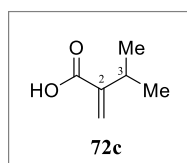
Gemäß wurden 6.41 g (48.6 mmol, 92%) 2-Ethylmalonsäure (**68b**) als weißer Feststoff isoliert, entsprechend AAV 8 umgesetzt und dadurch Zielverbindung **72b** wurde in Form eines farblosen Öls mit einer Ausbeute von 485 mg (4.85 mmol, 64%) erhalten.

Ausbeute: 485 mg (4.85 mmol, 64%).

DC: R_f = 0.52 (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, *KMnO*₄).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 11.91 (br s, 1H, OH), 6.30 (s, 1H, C=CH₂), 5.65 (s, 1H, C=CH₂), 2.81 (q, ³*J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.11 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 3H, Me) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[256,259]

2-Isopropylacrylsäure (**72c**)

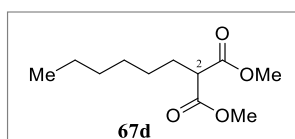
Entsprechend AAV 7 wurde 2-Isopropylmalonsäure (**68c**) als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 640 mg (4.38 mmol, 89%) erhalten. Das Öl **68c** wurde gemäß AAV 8 umgesetzt und die Acrylsäure **72c** mit einer Ausbeute von 356 mg (3.12 mmol, 70%) in Form eines farblosen Öls gewonnen.

Ausbeute: 356 mg (3.12 mmol, 70%).

DC: $R_f = 0.58$ (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, $KMnO_4$).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.94$ (br s, 1H, OH), 6.32 (s, 1H, C=CH₂), 5.67 (s, 1H, C=CH₂), 2.83 (hept, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 1.14 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 6H, Me) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[260]

2-Hexylmalonsäuredimethylester (**67d**)^[256,261]

912 mg (22.8 mmol, 1.10 Äquiv.) NaH wurden unter Argonatmosphäre in 15.0 mL abs. THF (1.52 M) suspendiert, auf 0 °C abgekühlt und 2.60 mL (3.02 g, 22.9 mmol, 1.10 Äquiv.) Malonsäuredimethylester (**73**), gelöst in 30.0 mL abs. THF (0.76 M), langsam hinzuge tropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurden 3.00 mL (4.32 g, 20.4 mmol, 1.00 Äquiv.) 1-Iodhexan (**74**) in 30.0 ml abs. THF (0.68 M) zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wurden 10 mL Wasser hinzugegeben und das THF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert,

die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) wurde 2-Hexylmalonsäuredimethylester (**67d**) als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 2.73 g (12.6 mmol, 62%) isoliert.

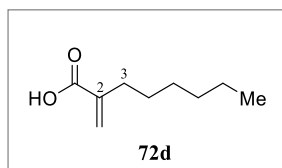
Ausbeute: 2.73 g (12.6 mmol, 62%).

DC: $R_f = 0.81$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.71$ (br s, 6H, OMe), 3.35 – 3.30 (m, 1H, CH), 1.90 – 1.82 (m, 2H, CHCH₂), 1.26 (br s, 8H, CH₂), 0.85 – 0.83 (m, 3H, Me) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[261]

2-Hexylacrylsäure (**72d**)^[262]



1.00 g (4.61 mmol, 1.00 Äquiv.) 2-Hexylmalonsäuredimethylester **67d** wurden in einer Mischung aus 4.0 mL 6 N NaOH, 40 mL Wasser und 7.0 mL MeOH (0.12 M) erst für 10 min bei Raumtemperatur gerührt und dann für 3h unter Rückflusskühlung erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach AAV 7 und ergab 859 mg (4.57 mmol, 99%) 2-Hexylmalonsäure (**68d**) als farbloses Öl, welches gemäß AAV 8 weiterumgesetzt wurde. Abweichend von dem, in AAV 8 beschriebenen Verfahren, wurden nach dem Abkühlen 15 mL CHCl_3 hinzugefügt und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel (*n*Hexan/EtOAc, 75:25) aufgereinigt und 230 mg (1.47 mmol, 55%) der Zielverbindung **72d** in Form eines klaren Öls gewonnen.

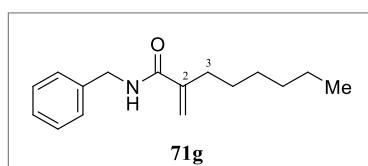
Ausbeute: 230 mg (1.47 mmol, 55%).

DC: $R_f = 0.51$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.17$ (br s, 1H, OH), 6.29 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.65 – 5.64 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 2.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2) 1.52 – 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.30 (br s, 6H (CH_2), 0.89 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, Me) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[263]

N-Benzyl-2-hexylacrylamid (**71g**)



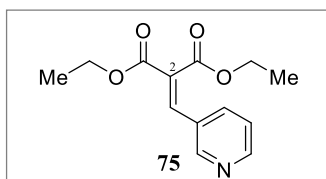
Zunächst wurden 434 μL (425 mg, 3.97 mmol, 3.00 Äquiv.) Benzylamin (**70a**) in 12.0 ml abs. THF (0.33 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 230 mg (1.32 mmol, 1.00 Äquiv.) des, nach AAV 4 frisch hergestellten, Säurechlorids der 2-Hexylacrylsäure (**66d**) tropfenweise hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und mit 20 mL eiskaltem THF nachgewaschen. Das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 25 mL EtOAc aufgenommen und mit 2 M HCl (1 \times 10 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 \times 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohprodukts an Kieselgel (*n*Hexan/EtOAc, 75:25) lieferte 233 mg (0.95 mmol, 72%) eines klaren Öls als das Produkt **70g**.

Ausbeute: 233 mg (0.95 mmol, 72%).

DC: $R_f = 0.53$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.27$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 6.28 (br s, 1H, NH), 5.59 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.26 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.48 (s, 2H, CH_2Ph), 2.32 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$), 1.50 – 1.41 (m, 2H, CH_2), 1.28 (br s, 6H CH_2), 0.90 – 0.85 (m, 3H, Me) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[264]

2-(3-Pyridylmethyl)malonsäurediethylester(**75**)^[265]

4.27 ml (4.48 g, 28.0 mmol, 1.20 Äquiv.) Malonsäurediethylester (**67f**) wurden zusammen mit 2.23 ml (2.50 g, 23.3 mmol, 1.00 Äquiv.) 3-Pyridincarbaldehyd (**76**) in 40.0 mL Toluol (0.70 M) gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2.30 mL (1.98 g, 23.3 mmol, 1.00 Äquiv.) Piperidin und 1.33 mL (1.40 g, 23.3 mmol, 1.00 Äquiv.) Eisessig gegeben und das Reaktionsgemisch für 18 h an einem Wasserabscheider unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck wurde der ölige Rückstand in 20 mL EtOAc aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lösung (3 × 10 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 50:50) wurden 3.77 g (15.1 mmol, 65%) des Malonsäurederivats **75** in Form eines farblosen Öls gewonnen.

Ausbeute: 3.77 g (15.1 mmol, 65%).

DC: $R_f = 0.39$ (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, UV).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.64$ (d, $^3J = 2.3$ Hz 1H, C_{ar}-H), 8.57 (dd, $^3J = 4.9$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, C_{ar}-H), 7.74 (dt, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, C_{ar}-H), 7.66 (s, 1H, C=CH), 7.30 – 7.26 (m, 1H, C_{ar}-H), 4.30 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.28 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂) 1.30 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, Me), 1.24 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, Me) ppm.

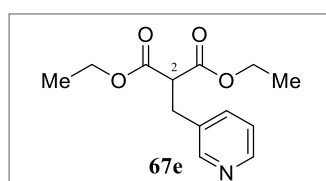
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 166.0$ (C=O), 163.6 (C=O), 151.1 (C_{ar}-H), 150.6 (C_{ar}-H), 138.4 (C_{ar}-H), 135.8 (C=CH), 129.0 (C_q), 128.7 (C_q), 123.6 (C_{ar}-H), 62.02 (CH₂), 61.99 (CH₂), 14.17 (Me), 13.96 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 249 (4) [M⁺], 220 (98) [(M-2 Me)⁺], 204 (83) [(M-Et)⁺], 159 (100) [(M-2 Et)⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1724, 1262, 1211, 1062, 708 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 250.1074, gef. 250.1073.

2-(3-Pyridylmethyl)malonsäurediethylester(**67e**)^[265]



2.97 g (11.9 mmol, 1.00 Äquiv.) des Esters **67e** wurden in 30.0 mL MeOH (0.40 M) gelöst und nach der Zugabe von 242 mg Pd/C (10 Gew.-% Pd) 5 h unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Edukts wurde der Katalysator über Celite abfiltriert, mit 20 mL MeOH nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 2.99 g (11.9 mmol) des Produkts **67e** als ein farbloses Öl in quantitativer Ausbeute erhalten.

Ausbeute: 2.99 g (11.9 mmol, quant.).

DC: $R_f = 0.22$ (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.47 - 8.41$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.53 (dt, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J = 1.7 \text{ Hz}$ 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.21 – 7.17 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.13 (q, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 4.07 (q, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3.60 (t, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, CH), 3.19 (d, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H, PyCH_2Py), 1.18 (t, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 6H, $2 \times \text{Me}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.82$ (C=O), 168.77 (C=O), 150.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 148.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 136.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 133.8 (C_q), 123.7, ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 62.08 (CH_2), 53.72 (CH), 32.21 (CH_2Py), 14.37 ($2 \times \text{Me}$) ppm.

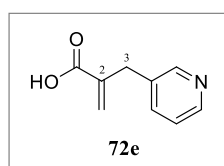
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 251 (10) $[\text{M}^+]$, 222 (21) $[(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5)^+]$, 207 (56) $[(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5-\text{Me})^+]$, 178 (65) $[(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2)^+]$, 150 (100) $[\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2^+]$, 104 (92) $[\text{C}_7\text{H}_6\text{N}^+]$, 92 (21) $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^+]$, 78 (46) $[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+]$.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1726, 1146, 1029, 716, 632 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 252.1230, gef. 252.1230.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten ($^1\text{H-NMR}$) überein.^[266]

2-(3-Pyridylmethyl)acrylsäure (**72e**)^[266]



In Anlehnung an AAV 7 wurden 3.00 g (12.0 mmol, 1.00 Äquiv.) des Diethylesters **67e** in 40.0 mL Dioxan gelöst und durch die Zugabe von 7.00 mL 4 N KOH über Nacht verseift. Nach dem Ansäuern der Reaktionsmischung mit 8.0 mL 12 N HCl wurden das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt mit siedendem Ethanol ($4 \times 50 \text{ mL}$) aus dem Rückstand extrahiert. Es wurden 1.72 g (8.82 mmol, 74%) der 2-(3-Pyridylmethyl)malonsäure (**68e**) als weißer Feststoff isoliert. 847 mg (4.34 mmol, 1.0 Äquiv.) der Acrylsäure **68e** wurden in 550 μL Wasser (7.89 M) gelöst, auf 10 °C abgekühlt, 453 μL (317 mg, 4.34 mmol, 1.00 Äquiv.) Et_2NH hinzugefügt und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 432 μL (352 mg, 4.34 mmol, 1.00 Äquiv.) Formaldehydlösung (37%) wurde für 30 min bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Hochvakuum auf 125 °C für 4 h erhitzt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel (DCM/MeOH/AcOH, 90:9:1) säulenchromatographisch aufgereinigt und 2-(3-Pyridylmethyl)acrylsäure (**72e**) als klares Öl mit einer Ausbeute von 325 mg (1.99 mmol, 46%) gewonnen.

Ausbeute: 325 mg (1.99 mmol, 46%).

DC: $R_f = 0.62$ (DCM/MeOH + 0.05% TFA, 85:15, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.43 - 8.40$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.60 (dt, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J =$

2.0 Hz, 1H, C_{ar}-H), 7.33 – 7.30 (m, 1H, C_{ar}-H), 6.11 (s, 1H, C=CH₂), 5.59 (s, 1H, C=CH₂), 3.57 (s, 2H, CH₂Py) ppm.

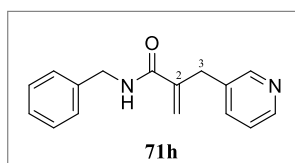
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.6 (C=O), 149.9 (C_{ar}-H), 147.4 (C_{ar}-H), 140.4 (C_q), 136.1 (C_{ar}-H), 134.9 (C=CH₂), 125.8 (C=CH₂), 123.4 (C_{ar}-H), 34.65 (CH₂Py) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1697, 1205, 719 cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₉H₁₀NO₂ [M+H⁺] 164.0706, gef. 164.0706.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten (¹H-NMR) überein.^[266]

N-Benzyl-2-(3-pyridylmethyl)acrylamid (**71h**)



180 μ L (177 mg, 1.65 mmol, 1.00 Äquiv.) Benzylamin (**70a**) wurden in 15.0 mL abs. DCM vorgelegt und 686 μ L (501 mg, 4.95 mmol, 3.00 Äquiv.) Triethylamin zugefügt. Nach der tropfenweisen Zugabe von 300 mg (1.65 mmol, 1.00 Äquiv.) des, nach AAV 4 frisch hergestellten, Säurechlorids der 2-(3-Pyridylmethyl)acrylsäure (**66e**) wurde die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte entsprechend AAV 3 und nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, EtOAc/MeOH, 91:9) wurden 150 mg (0.60 mmol, 36%) des Amids **70h** in Form eines gelblichen Öls erhalten.

Ausbeute: 150 mg (0.60 mmol, 36%).

DC: R_f = 0.47 (EtOAc/MeOH, 91:9, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.48 - 8.46$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.57 (dt, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.32 – 7.27 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.25 – 7.22 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$) 7.17 – 7.16 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.17 (br s, 1H, NH), 5.67 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.27 (t, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.45 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.69 (s, 2H, CH_2Py) ppm.

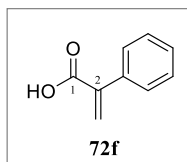
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): 167.9 (C=O), 150.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 147.9 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 144.4 (C_{q}), 138.0 (C_{q}), 137.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 134.3 (C= CH_2), 128.9 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 123.7 (C= CH_2), 119.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 43.84 (CH_2Ph), 36.11 (CH_2Py) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (46) [M^+], 147 (27) [($\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8\text{N}$) $^+$], 91 (100) [C_7H_8^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1656, 1541, 700$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 253.1335, gef. 253.1334.

2-Phenylacrylsäure (**72f**)^[267]



1.87 g (33.4 mmol, 3.70 Äquiv.) Kaliumhydroxid wurden in 5.00 mL Wasser (4.46 M) gelöst, 1.50 g (9.03 mmol, 1.00 Äquiv.) DL-Tropansäure (**77**) zugefügt und das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Unter Eiskühlung wurde tropfenweise solange 12 N HCl zugegeben, bis sich kein weißer Niederschlag mehr bildete. Der Niederschlag wurde abgenutscht und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen, in EtOAc aufgenommen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.23 g (8.31 mmol, 92%) der 2-Phenylacrylsäure (**72f**) als weißer Feststoff gewonnen.

Ausbeute: 1.23 g (8.31 mmol, 92%).

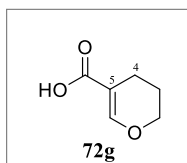
DC: $R_f = 0.81$ ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$, 80:20, UV).

Schmp.: 100 °C ($n\text{Hexan}/\text{Et}_2\text{O}$).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47 - 7.41$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.40 - 7.33$ (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.55 (d, $^2J = 1.2$ Hz 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 6.03 (d, $^2J = 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[267,268]

3,4-Dihydro-2H-pyran-5-carbonsäure (72g)^[269]



Zunächst wurden unter Argonatmosphäre 1.76 mL (2.61 g, 20.6 mmol, 1.50 Äquiv.) Oxalylchlorid (**78**) auf 0 °C gekühlt und dann vorsichtig tropfenweise 1.25 mL (1.15 g, 13.7 mmol, 1.00 Äquiv.) 3,4-Dihydro-2H-pyran (**79**) zugefügt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 1h gerührt. Überschüssiges Oxalylchlorid wurde unter vermindertem Druck bei einer Badtemperatur von 30 °C entfernt und der Rückstand unter Hochvakuum für 30 min. auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand in 30 mL eiskalte, wässrige Na_2CO_3 -Lösung gegossen und mit DCM (3×10 mL) gewaschen. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase mit 6 M HCl wurde diese mit DCM (3×20 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 1.09 g (8.52 mmol, 62%) der Titelverbindung **72g** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.09 g (8.52 mmol, 62%).

Schmp.: 73 °C (H_2O).

DC: $R_f = 0.82$ (Et_2O , KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.95$ (br s, 1H, COOH), 7.70 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 4.08 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 2H, OCH_2), 2.26 (dt, $^3J = 6.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, ($\text{C}_4\text{-H}$)), $1.91 - 1.86$ (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[269]

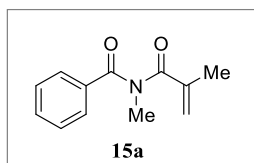
2.1.2. Synthese der Imide 15

AAV 7 Darstellung von Imiden 15 ausgehend von Nitronen 65

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 1.00 Äquiv. eines Nitrons **65** in THF (0.2 M) gelöst und Triethylamin (1.10 Äquiv.) hinzugefügt. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurde ein entsprechendes, kommerziell erhältliches oder nach AAV 3 frisch hergestelltes, Säurechlorid **66** (1.10 Äquiv.) hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe wurden durch Filtration über Kieselgel entfernt und mit drei Säulenvolumen DCM nachgewaschen. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt, soweit erforderlich, durch Säulenchromatographie aufgereinigt.

AAV 8 Darstellung von Imiden 15 ausgehend von Amiden 71^[183]

Ein entsprechendes Amid (1.00 Äquiv.) wurde zusammen mit 2.00 Äquiv. Triethylamin unter Argonatmosphäre in abs. Toluol (0.15 M) gelöst. Nach der Zugabe von 0.10 Äquiv. DMAP und 2.00 Äquiv. eines kommerziell erhältlichen oder nach AAV 3 frisch hergestellten Säurechlorids **66** wurde die Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 12 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 5 mL ges. Na₂CO₃-Lösung hinzugegeben und mit DCM extrahiert (3 × 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt.

N-Methyl-*N*-methacrylbenzamid (**15a**)

Aus dem, gemäß nach AAV 7, erhaltenen Rohprodukt wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 75:25) 935 mg (4.60 mmol, 67%) eines farblosen Öls als Produkt **15a** isoliert.

Ausbeute: 935 mg (4.60 mmol, 67%).

DC: $R_f = 0.62$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

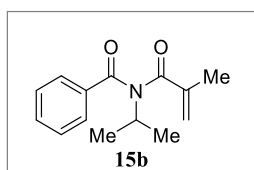
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47 - 7.42$ (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.39 - 7.33$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.23 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.09 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.36 (s, 3H, NMe), 1.62 (s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.3$ (C=O), 174.3 (C=O), 142.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$) 137.2 (C_q), 132.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 122.1 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 33.42 (NMe), 18.66 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 203 (15) [M^+], 105 (100) [PhCO^+], 77 (51) [C_6H_5^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1592, 1409, 1166, 946, 841, 757, 690 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 204.1019, gef. 204.1019.

N-Isopropyl-*N*-methacrylbenzamid (**15b**)

Gemäß AAV 7 wurden nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) 736 mg (3.18 mmol, 89%) farblose Kristalle als Produkt **15b** erhalten.

Ausbeute: 736 g (3.18 mmol, 89%).

DC: $R_f = 0.56$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 66 °C (*n*Pentan/Et₂O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.48 - 7.42$ (m, 3H, C_{ar}-H), 7.40 – 7.35 (m, 2H, C_{ar}-H), 5.30 (s, 1H, C=CH₂), 5.10 (s, 1H, C=CH₂), 4.88 (hept, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 1.49 – 1.48 (m, 3H, Me), 1.45 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 6H, 2×Me) ppm.

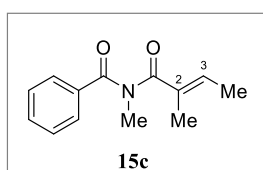
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.0$ (C=O), 174.2 (C=O), 145.4 (C=CH₂), 138.9 (C_q), 131.9 (C_{ar}-H), 128.9 (C_{ar}-H), 128.7 (C_{ar}-H), 122.3 (C=CH₂), 49.65 (NCH), 20.46 (2×Me), 18.40 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 231 (8) [M⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 77 (40) [C₆H₅⁺], 69 (15) [C₄H₅O⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1645, 1071, 727$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₄H₁₈NO₂ [M+H⁺] 232.1332, gef. 232.1332.

(*E*)-*N*-Methyl-*N*-(2-methylbutenoyl)benzamid (**15c**)



Entsprechend AAV 7 wurden nach Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 60:40) 654 mg (2.97 mmol, 49%) des Amids **15c** als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 654 mg (2.97 mmol, 49%).

DC: $R_f = 0.47$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34 - 7.26$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.86 (qq, $^3J = 6.8$ Hz $^4J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_3$), 3.31 (s, 3H, NMe), 1.38 (s, 3H, 2-Me), 1.33 (d, $^3J = 7.0$ Hz 3H, 3-Me) ppm.

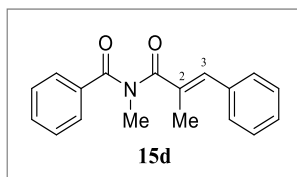
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.1$ (C=O), 174.2 (C=O), 137.9 (C_q), 136.0 (C_q), 135.1 (C=CH), 131.3 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 33.11 (NMe), 13.36 (3-Me), 12.73 (2-Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 217 (48) [M^+], 202 (91) [(M-Me) $^+$], 105 (100) [PhCO^+], 77 (74) [C_6H_5^+], 55 (70) [C_4H_7^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1694, 1645, 1281, 700$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 218.1176, gef. 218.1176.

(*E*)-*N*-Methyl-*N*-(2-methylphenylacryloyl)benzamid (**15d**)



Entsprechend AAV 7 wurde nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 75:25) das Produkt **15d** in Form farbloser Nadeln mit einer Ausbeute von 1.31 g (4.69 mmol, 64%, E/Z = 85:15) isoliert.

Ausbeute: 1.31 g (4.69 mmol, 64%).

DC: $R_f = 0.52$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 125 °C (*n*Hexan/Et₂O).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44 - 7.42$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.34 - 7.30 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.24 - 7.19 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.89 - 6.87 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.74 (s, 1H, CH), 3.47 (s, 3H, NMe), 1.72 - 1.71 (m, 3H, Me) ppm.

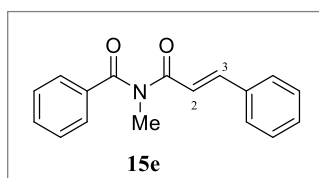
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.5$ (C=O), 174.2 (C=O), 137.8 (C_q), 136.6 (C=CH), 136.4 (C_q), 134.8 (C_q), 131.4 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 33.24 (NMe), 15.09 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 (96) [M^+], 264 (29) [(M-Me) $^+$], 145 (94) [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}^+$], 105 (100) [PhCO^+], 91 (37) [C_7H_7^+], 77 (42) [C_6H_5^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1744, 1663, 1445, 1052, 765, 692 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 280.1332, gef. 280.1332.

(*E*)-*N*-Methyl-*N*-(3-phenylacryloyl)benzamid (**15e**)



Entsprechend AAV 7 wurde nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) die Verbindung **15e** in Form dottergelber Kristalle mit einer Ausbeute von 833 mg (3.14 mmol, 61%) erhalten.

Ausbeute: 833 mg (3.14 mmol, 61%).

DC: $R_f = 0.61$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 92 °C (*n*Hexan/Et₂O).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69 - 7.63$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.61 (d $^3J = 15.5$ Hz, 1H, C(O)CH=CH), 7.54 - 7.50 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.47 - 7.42 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.31 - 7.23 (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.56 (d, $^3J = 15.5$ Hz, 1H, C=C3-H), 3.39 (s, 3H, NMe) ppm.

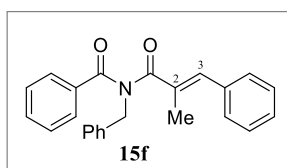
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.8$ (C=O), 169.4 (C=O), 143.2 (HC=C3-H), 135.9 (C_q), 134.6 (C_q), 132.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.81 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.75 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 121.1 (HC=CHPh), 33.66 (NMe) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 265 (27) [M^+], 131 (100) [$C_9H_7O^+$], 103 (42) [$C_7H_8^+$], 77 (42) [$C_6H_5^+$].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1672, 1307, 1068, 722 cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $C_{17}H_{16}NO_2$ [$M+H^+$] 266.1176, gef. 266.1175.

(*E*)-*N*-Benzyl-*N*-(2-methyl-phenylacryloyl)benzamid (**15f**)



Gemäß AAV 7 wurde nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 75:25) die Verbindung **15f** in Form schwach gelber Kristalle mit einer Ausbeute von 485 mg (1.37 mmol, 58%, E/Z = 90:10) isoliert.

Ausbeute: 485 mg (1.37 mmol, 58%).

DC: R_f = 0.61 (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 94 °C (*n*Pentan/Et₂O).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 – 7.56 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.43 – 7.36 (m, 6H, C_{ar}-H), 7.34 – 7.29 (m, 3H, C_{ar}-H), 7.24 – 7.22 (m, 2H, C_{ar}-H), 6.83 – 6.79 (m, 2H, C_{ar}-H), 6.62 (s, 1H, CH), 5.18 (s, 2H, CH₂Ph), 1.67 – 1.66 (m, 3H, Me) ppm.

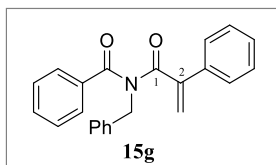
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.4 (C=O), 174.0 (C=O), 138.5 (C_q), 137.4, (C_q), 137.3 (C_q), 137.0 (C=CH), 135.0 (C_q), 131.7 (C_{ar}-H), 129.24 (C_{ar}-H), 129.15 (C_{ar}-H), 128.9 (C_{ar}-H), 128.7 (C_{ar}-H), 128.4 (C_{ar}-H) 128.3 (C_{ar}-H), 128.2 (C_{ar}-H), 127.9 (C_{ar}-H), 49.82 (CH₂Ph), 15.20 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 355 (81) [M^+], 250 (21) [(M -PhCO)⁺], 210 (50) [(M -C₁₀H₉O)⁺], 145 (71) [C₁₀H₉O⁺], 117 (80) [C₉H₉⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 91(73) [C₇H₇⁺], 77 (52) [C₆H₅⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1641, 1227, 734, 692 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 356.1645, gef. 356.1644.

N-Benzyl-*N*-(2-phenylacryl)benzamid (**15g**)



Entsprechend AAV 7 wurde das Produkt **15g** nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) in Form eines farblosen Öls mit einer Ausbeute von 220 mg (0.65 mmol, 51%) isoliert.

Ausbeute: 220 mg (0.65 mmol, 51%).

DC: $R_f = 0.65$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

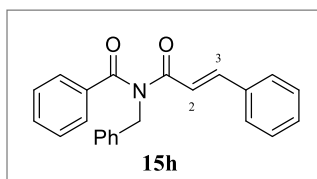
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57 - 7.55$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.40 - 7.31$ (m, 6H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.28 - 7.22$ (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.20 - 7.14$ (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.04 - 7.01$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.51 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.49 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.21 (s, 2H, CH_2Ph) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.1$ (C=O), 172.7 (C=O), 146.9 (C=CH₂), 137.2 (C_q), 136.6 (C_q), 135.5 (C_q), 132.1 (C_{ar-H}), 129.2 (C_{ar-H}), 129.0 (C_{ar-H}), 128.7 (C_{ar-H}), 128.53 (C_{ar-H}), 128.46 (C_{ar-H}), 128.1 (C_{ar-H}), 127.8 (C_{ar-H}), 126.7 (C_{ar-H}), 122.0 (C=CH₂), 49.75 (CH₂Ph) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 (100) $[\text{M}^+]$, 210 (17) $[(\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O})^+]$, 105 (96) $[\text{PhCO}^+]$, 91 (38) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 77 (54) $[\text{C}_6\text{H}_5^+]$.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1656, 1346, 730, 692 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 342.1489, gef. 342.1487.

N-Benzyl-*N*-(3-phenylacryloyl)benzamid (**15h**)

Gemäß AAV 7 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) leicht gelbliche Kristalle mit einer Ausbeute von 741 mg (2.17 mmol, 92%) als Produkt **15h** gewonnen.

Ausbeute: 741 mg (2.17 mmol, 92%).

DC: $R_f = 0.63$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 112 °C (*n*Pentan/EtOAc).

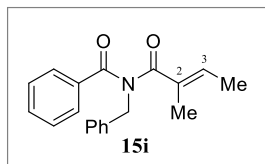
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68 - 7.65$ (m, 2H, C_{ar}-H), 7.58 (d, ³ $J = 15.5$ Hz, 1H, C(O)CH=CH), 7.53 - 7.49 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.47 - 7.41 (m, 4H, C_{ar}-H), 7.36 - 7.26 (m, 6H, C_{ar}-H), 7.16 - 7.13 (m, 2H, C_{ar}-H), 6.34 (d ³ $J = 15.5$ Hz, 1H, C=C3-H), 5.50 (s, 2H, CH₂Ph) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.6$ (C=O), 169.4 (C=O), 143.5 (HC=C3-H), 137.7 (C_q), 136.5 (C_q), 134.5 (C_q), 132.7 (C_{ar}-H), 130.4 (C_{ar}-H), 128.92 (C_{ar}-H), 128.89 (C_{ar}-H), 128.8 (C_{ar}-H), 128.7 (C_{ar}-H), 128.4 (C_{ar}-H), 128.1 (C_{ar}-H), 127.6 (C_{ar}-H), 121.7 (HC=CHPh), 49.30 (CH₂Ph) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 (17) [M⁺], 210 (83) [(M-C₉H₇O)⁺], 131 (100) [C₉H₇O⁺], 105 (83) [PhCO⁺], 91 (19) [C₇H₇⁺], 77 (60) [C₆H₅⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1645, 1346, 1136, 696$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₀NO₂ [M+H⁺] 342.1489, gef. 342.1487.

(E)-*N*-Benzyl-*N*-(2-methylbutenoyl)benzamid (**15i**)

Entsprechend AAV 7 wurden nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 60:40) 490 mg (1.67 mmol, 44%) des Produkts **15i** in Form farbloser Kristalle isoliert.

Ausbeute: 490 mg (1.67 mmol, 44%).

DC: $R_f = 0.58$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 91 °C (*n*Pentan/EtOAc).

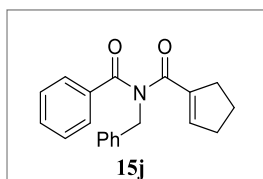
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52 - 7.49$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.39 – 7.30 (m, 7H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.28 – 7.25 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.83 (qq, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, C=CHCH₃), 5.08 (s, 2H, CH₂Ph), 1.41 – 1.40 (m, 3H, 2-Me), 1.82 (dq, $^3J = 7.2$ Hz, $^5J = 1.0$ Hz, 3H, 3-Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.7$ (C=O), 174.0 (C=O), 138.4 (C_{q}), 137.4 (C_{q}), 136.9 (C_{q}), 135.3 (C=CH), 131.4 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 49.55 (CH₂Ph), 13.71 (Me), 12.80 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 293 (44) [M^+], 278 (33) [(M-Me)⁺], 210 (54) [($\text{M-C}_5\text{H}_7\text{O}$)⁺], 188 (15) [(M-PhCO)⁺], 105 (100) [PhCO^+], 83 (50) [$\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$], 55 (31) [C_4H_7^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1641, 733, 696$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 294.1489, gef. 294.1487.

N-Benzyl-*N*-(cyclopentenoyl)benzamid (**15j**)

Gemäß AAV 7 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) 707 mg (2.32 mmol, 66%) des Imids **15j** in Form farbloser Nadeln gewonnen.

Ausbeute: 707 mg (2.32 mmol, 66%).

DC: $R_f = 0.76$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 77 °C (*n*Pentan/EtOAc).

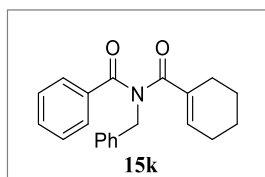
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52 - 7.48$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.42 - 7.31$ (m, 6H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.29 - 7.25$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $5.94 - 5.91$ (m, 1H, C=CH), 5.10 (s, 2H, CH_2Ph), $2.24 - 2.18$ (m, 2H, CH_2), $2.09 - 2.03$ (m, 2H, CH_2), 1.41 (p, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0$ (C=O), 171.5 (C=O), 143.2 (C_q), 141.8 (C=CH), 138.3 (C_q), 137.6 (C_q), 131.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 49.39 (CH_2Ph), 33.00 (CH_2), 32.24 (CH_2), 22.75 (CH_2) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 305 (50) [M^+], 210 (73) [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{O})^+$], 200 (35) [$(\text{M}-\text{PhCO})^+$], 105 (100) [PhCO^+], 95 (77) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}^+$], 77 (46) [C_6H_5^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1645, 1342, 688$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 306.1489, gef. 306.1487.

N-Benzyl-*N*-(cyclohexenoyl)benzamid (**15k**)

Gemäß AAV 7 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) 871 mg (2.73 mmol, 70%) farblose Kristalle der Verbindung **15k** erhalten.

Ausbeute: 871 mg (2.73 mmol, 70%).

DC: $R_f = 0.57$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 96 °C (*n*Hexan/EtOAc).

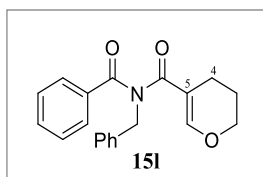
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52 - 7.50$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.43 - 7.30$ (m, 7H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.27 - 7.23$ (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.97 (tt, $^3J = 3.9$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, C=CH), 5.08 (s, 2H, CH_2Ph), 1.88 (br s, 2H, CH_2), 1.77 - 1.76 (m, 2H, CH_2), 1.11 - 1.09 (m, 4H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ (C=O), 174.2 (C=O), 138.9 (C_q), 138.5 (C_q), 138.2 (C=CH), 137.6 (C_q), 131.3 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.71 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.65 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 49.46 (CH_2Ph), 25.36 (CH_2), 24.84 (CH_2), 21.31 (CH_2), 21.07 (CH_2) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 319 (81) [M^+], 210 (90) [($\text{M}-\text{C}_7\text{H}_9\text{O}$) $^+$], 109 (63) [$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}^+$], 105 (100) [PhCO^+], 91 (33) [C_7H_7^+], 77 (48) [C_6H_5^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1637, 1212, 692$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 320.1645, gef. 320.1643.

N-Benzyl-*N*-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-oyl)benzamid (**151**)

Gemäß AAV 7 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 75:25) 430 mg (1.34 mmol, 36%) eines gelblichen Feststoffs als Produkt **151** erhalten.

Ausbeute: 430 mg (1.34 mmol, 36%).

DC: $R_f = 0.55$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 93 °C (*n*Hexan/EtOAc).

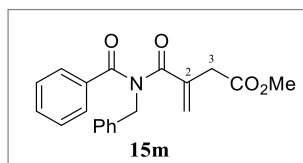
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52 - 7.50$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.45 – 7.42 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.43 – 7.34 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.33 – 7.27 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.71 (s, 1H, C=CH), 5.07 (s, 2H, CH_2Ph), 3.51 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, OCH_2), 1.89 (dt, $^3J = 6.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 2H, C4-H), 1.44 – 1.36 (m, 2H, C3-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.9$ (C=O), 173.4 (C=O), 155.5 (C=CH), 138.7 (C_q), 137.6 (C_q), 131.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.72 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.66 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.72 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.66 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 115.6 (C=CH), 66.77 (OCH_2), 49.69 (CH_2Ph), 20.57 (CH_2), 19.85 (CH_2) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 321 (17) [M^+], 210 (63) [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2)^+$], 111 (100) [$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2^+$], 105 (48) [PhCO^+], 91 (23) [C_7H_7^+], 77 (31) [C_6H_5^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1625, 1178, 738, 692$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 322.1438, gef. 322.1438.

N-Benzyl-*N*-(3-methoxycarbonyl-2-methylenbutan)benzamid (**15m**)

Gemäß AAV 7 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/EtOAc, 80:20) 593 mg (1.76 mmol, 55%) des Produkts **15m** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 593 mg (1.76 mmol, 55%).

DC: $R_f = 0.34$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

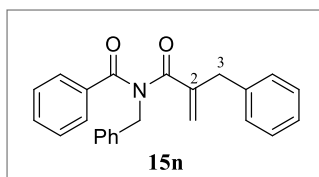
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49 - 7.42$ (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.40 - 7.26$ (m, 7H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$ und 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), $5.80 - 5.79$ (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.08 (s, 2H, CH_2Ph), 3.62 (s, 3H, OMe), 1.89 (br s, 2H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3$ (C=O), 173.8 (C=O), 165.4 (C=O), 151.7 (C=CH₂), 137.1 (C_q), 136.8 (C_q), 132.6 (C_{ar-H}), 129.1 (C_{ar-H}), 128.9 (C_{ar-H}), 128.8 (C_{ar-H}), 128.6 (C_{ar-H}), 128.0 (C_{ar-H}), 122.4 (C=CH₂), 51.66 (OMe), 49.71 (CH₂Ph), 15.76 (CH₂) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 337 (4) [M^+], 278 (48) [($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$)⁺], 210 (31) [($\text{M}-\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2$)⁺], 105 (100) [PhCO^+], 91 (31) [C_7H_7^+], 77 (40) [C_6H_5^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1648, 1200, 700 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 338.1387, gef. 338.1386.

N-Benzyl-*N*-(2-benzylacryl)benzamid (**15n**)

Gemäß AAV 7 wurde nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) das Benzamid **15n** als ein leicht gelbliches Öl mit einer Ausbeute von 385 mg (1.08 mmol, 71%) gewonnen.

Ausbeute: 385 mg (1.08 mmol, 71%).

DC: $R_f = 0.45$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

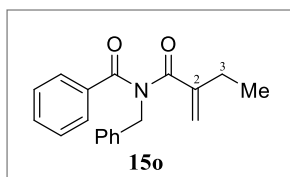
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.17$ (d, $^3J = 9.8$ Hz, 1H $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.55 – 7.50 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.46 – 7.44 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.42 – 7.39 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.33 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.17 – 7.14 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.62 – 6.61 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.32 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.10 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.66 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.27 (s, 2H, CH_2Ph) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.6$ ($\text{C}=\text{O}$), 174.1 ($\text{C}=\text{O}$), 148.0 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 138.2 (C_q), 137.3 (C_q), 136.9 (C_q), 134.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 132.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.11 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.05 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 126.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 123.3 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 49.94 (NCH_2Ph), 37.93 (CH_2Ph) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 355 (11) [M^+], 264 (100) [($\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7$) $^+$], 210 (15) [($\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}$) $^+$], 145 (15) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}^+$], 105 (80) [PhCO^+], 91 (71) [C_7H_7^+], 77 (38) [C_6H_5^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1656, 990, 696$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 356.1645, gef. 356.1644.

N-Benzyl-*N*-(2-ethylacryl)benzamid (**15o**)

Entsprechend AAV 7 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) 352 mg (1.20 mmol, 38%) der Verbindung **15o** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 352 mg (1.20 mmol, 38%).

DC: $R_f = 0.74$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

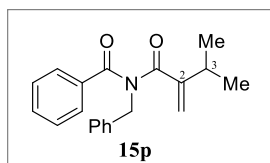
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51 - 7.48$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.43 - 7.39$ (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.37 - 7.31$ (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.30 - 7.25$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.27 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.09 (s, 2H, CH_2Ph), 5.06 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1.99 (qt, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 2H, CH_2), 0.67 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ ($\text{C}=\text{O}$), 174.1 ($\text{C}=\text{O}$), 149.1 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 137.8 (C_q), 137.3 (C_q), 131.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 120.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 49.67 (CH_2Ph), 24.51 (CH_2), 11.14 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 293 (44) [M^+], 210 (29) [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O})^+$], 188 (21) [$(\text{M}-\text{PhCO})^+$], 105 (96) [PhCO^+], 91 (38) [C_7H_7^+], 77 (46) [C_6H_5^+], 55 (16) [C_4H_7^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1648, 1319, 1243, 696$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 294.1489, gef. 294.1487.

N-Benzyl-*N*-(2-isopropylacryl)benzamid (**15p**)

Gemäß AAV 7 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) 420 mg (1.37 mmol 60%) des Imids **15p** als farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 420 mg (1.37 mmol, 60%).

DC: $R_f = 0.62$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

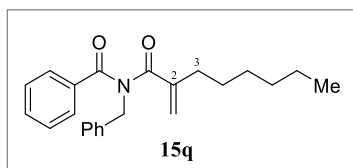
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.49 - 7.41$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.36 - 7.27$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.36 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.16, (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.08 (s, 2H, CH_2Ph), 2.37 (hept, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 0.73 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 6H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.3$ (C=O), 174.4 (C=O), 153.9 (C=CH₂), 137.8 (C_q), 137.4 (C_q), 132.0 (C_{ar-H}), 128.94 (C_{ar-H}), 128.91 (C_{ar-H}), 128.7 (C_{ar-H}), 128.6 (C_{ar-H}), 127.7 (C_{ar-H}), 120.7 (C=CH₂), 50.00 (CH₂Ph), 30.51 (CH), 22.20 (2×Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 307 (11) [M^+], 292 (40) [(M-Me)⁺], 210 (33) [(M-C₆H₉O)⁺], 202 (8) [(M-PhCO)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 91 (69) [C₇H₇⁺], 77 (46) [C₆H₅⁺], 69 (17) [C₅H₉⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1648, 1239, 700$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₉H₂₀NO₂ [$\text{M}+\text{H}^+$] 308.1645, gef. 308.1644.

N-Benzyl-*N*-(2-hexylacryl)benzamid (**15q**)

Gemäß AAV 8 wurden nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 75:25) 213 mg (0.61 mmol, 69%) der Titelverbindung **15q** als hellgelbes Öl isoliert.

Ausbeute: 213 mg (0.61 mmol, 69%).

DC: $R_f = 0.81$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

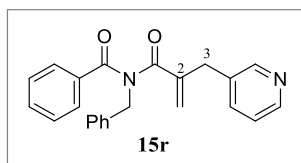
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50 - 7.47$ (m, 2H, C_{ar}-H), 7.43 – 7.40 (m, 3H, C_{ar}-H), 7.36 – 7.30 (m, 4H, C_{ar}-H), 7.28 – 7.25 (m, 1H, C_{ar}-H), 5.28 (s, 1H, C=CH₂), 5.09 (s, 2H, CH₂Ph), 5.07 (t, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1.92 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂C=CH₂), 1.24–0.99 (m, 8H, CH₂), 0.84 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3H, Me) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.2$ (C=O), 174.2 (C=O), 148.1 (C=CH₂), 137.9 (C_q), 137.4 (C_q), 131.9 (C_{ar}-H), 129.0 (C_{ar}-H), 128.8 (C_{ar}-H), 128.6 (C_{ar}-H), 127.8 (C_{ar}-H), 121.4 (C=CH₂), 49.85 (CH₂Ph), 31.68 (CH₂), 31.64 (CH₂), 28.84 (CH₂), 27.03 (CH₂), 22.59 (CH₂), 14.15 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 349 (6) [M⁺], 320 (17) [(M-C₂H₅)⁺], 244 (25) [(M-PhCO)⁺], 210 (81) [(M-C₉H₁₅O)⁺], 105 (96) [PhCO⁺], 91 (52) [C₇H₇⁺], 77 (38) [C₆H₅⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1656, 1243, 695$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₈NO₂ [M+H⁺] 350.2115, gef. 350.2112.

N-Benzyl-*N*-(2-(3-pyridylmethyl)acryloyl)benzamid (**15r**)

Entsprechend AAV 8 wurden nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, EtOAc) 80.0 mg (0.22 mmol, 39%) eines klaren Öls als Produkt **15r** erhalten.

Ausbeute: 80.0 mg (0.22 mmol, 39%).

DC: $R_f = 0.45$ (EtOAc, UV).

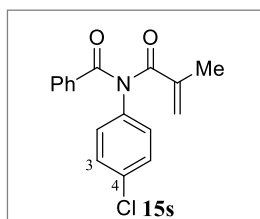
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.41$ (dd, $^3J = 4.8$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.86 – 7.85 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.55 – 7.48 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.46 – 7.38 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.35 – 7.27 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.13 – 7.09 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.01 (dt, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$) 5.35 (t, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.11 (s, 2H, CH_2Ph), 4.67 (t, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.27 (s, 2H, CH_2Py) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.1$ (C=O), 174.0 (C=O), 150.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 148.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 147.0 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 138.1 (C_q), 137.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 137.1 (C_q), 132.6 (C_q), 132.3 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.9 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 123.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 50.02 (CH_2Ph), 35.11 (CH_2Py) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (15) [M^+], 264 (75) [($\text{M}-\text{C}_6\text{H}_6\text{N}$) $^+$], 251 (23) [($\text{M}-\text{PhCO}$) $^+$], 146 (21) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}$] $^+$], 105 (100) [PhCO] $^+$], 91 (69) [C_7H_7] $^+$], 77 (52) [C_6H_5] $^+$].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1652, 749, 719$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 357.1598, gef. 357.1600.

N-4-Chlorphenyl-*N*-methacrylbenzamid (**15s**)

Entsprechend AAV 8 wurden nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) 349 mg (1.17 mmol, 81%) des Imids **15s** als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute: 349 g (1.17 mmol, 81%).

DC: $R_f = 0.36$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 101 °C (*n*Pentan/Et₂O).

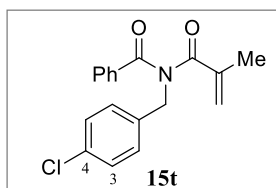
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68 - 7.66$ (m, 2H, C_{ar}-H), 7.51 - 7.47 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.41 - 7.33 (m, 4H, C_{ar}-H), 7.10 - 7.07 (m, 2H, C_{ar}-H), 5.68 (s, 1H, C=CH₂), 5.42 (q, ⁴ $J = 1.6$ Hz, 1H, C=CH₂), 1.90 - 1.89 (m, 3H, Me) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.7$ (C=O), 173.2 (C=O), 142.4 (C=CH₂), 138.4 (C_q), 135.1 (C_q), 133.7 (C_q), 132.7 (C_{ar}-H), 129.8 (C_{ar}-H), 129.4 (C_{ar}-H), 128.89 (C_{ar}-H), 128.87 (C_{ar}-H), 122.6 (C=CH₂), 18.84 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (2) [M⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 77 (31) [C₆H₅⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1667, 1162, 814, 742, 703$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₇H₁₅ClNO₂ [M+H⁺] 300.0786, gef. 300.0784.

N-4-Chlorbenzyl-*N*-methacrylbenzamid (**15t**)

Gemäß AAV 8 und anschließender Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) wurde **15t** in Form farbloser Plättchen mit einer Ausbeute von 237 mg (0.87 mmol, 77%) erhalten.

Ausbeute: 273 mg (0.87 mmol, 77%).

DC: $R_f = 0.51$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 68 °C (*n*Hexan/EtOAc).

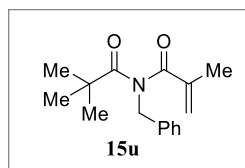
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48 - 7.36$ (m, 7H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.31 – 7.27 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.14 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.06 – 5.05 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$, Signale überlappen mit CH_2Ph), 5.05 (s, 2H, CH_2Ph), 1.56 (br s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.8$ (C=O), 173.9 (C=O), 143.6 (C=CH₂), 137.7 (C_q), 135.8 (C_q), 133.7 (C_q), 132.1 (C_{ar-H}), 130.6 (C_{ar-H}), 129.0 (C_{ar-H}), 128.8 (C_{ar-H}), 128.5 (C_{ar-H}), 122.9 (C=CH₂), 48.99 (CH₂Ph), 18.55 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 313 (44) [M^+], 244 (19) [($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$)⁺], 208 (30) [($\text{M}-\text{PhCO}$)⁺], 125 (17)[$\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+$], 105 (100) [PhCO^+], 77 (42) [C_6H_5^+], 69 (30) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1652, 1335, 703 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 314.0942, gef. 314.0941.

N-Benzyl-*N*-methacrylpivaloylamid (**15u**)

Gemäß AAV 8 wurden nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 85:15) 1.23 g (4.75 mmol, 83%) des farblosen Öls **15u** erhalten.

Ausbeute: 1.23 g (4.75 mmol, 83%).

DC: $R_f = 0.47$ (*n*Hexan/EtOAc, 85:15, CAM).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30 - 7.22$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.50 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.46 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.82 (s, 2H, CH_2Ph), 1.92 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 9H, $3\times\text{Me}$) ppm.

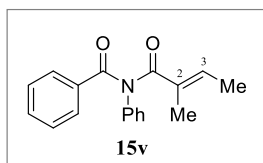
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 187.4$ (C=O), 175.1 (C=O), 142.0 (C=CH₂), 137.5 (C_q), 128.6, (C_{ar-H}), 127.9 (C_{ar-H}), 127.5 (C_{ar-H}), 121.9 (C=CH₂), 50.71 (CH₂Ph), 43.67 (C_q), 28.48 ($3\times\text{Me}$), 19.05 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 259 (35) [M^+], 190 (20) [($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$)⁺], 174 (100) [($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$)⁺], 91 (96) [C_7H_7^+], 77 (6) [C_6H_5^+], 69 (73) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$], 57 (98) [C_4H_9^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1702, 1197, 727, 700 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 260.1645, gef. 260.1645.

(*E*)-*N*-Phenyl-*N*-(2-methylbutenoyl)benzamid (**15v**)



Gemäß AAV 8 nach wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 75:25) 742 mg (2.66 mmol, 93%) eines hellgelben Feststoffs als Produkt **15v** isoliert.

Ausbeute: 742 mg (2.66 mmol, 93%).

DC: $R_f = 0.45$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 82 °C (*n*Pentan/Et₂O).

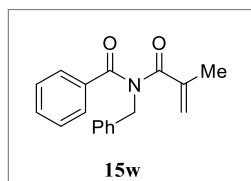
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.67 - 7.64$ (m, 2H, C_{ar}-H), 7.47 - 7.43 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.41 - 7.35 (m, 4H C_{ar}-H), 7.31 - 7.27 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.17 - 7.14 (m, 2H, C_{ar}-H), 6.49 (qq, ³*J* = 6.9 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, C=CHCH₃), 1.71 - 1.70 (m, 2-Me), 1.65 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 3H, 3-Me) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.7$ (C=O), 173.5 (C=O), 140.2 (C_q), 136.2 (C=CH), 135.5 (C_q), 132.1 (C_{ar}-H), 129.5 (C_{ar}-H), 128.8 (C_{ar}-H), 128.7 (C_{ar}-H), 127.6 (C_{ar}-H), 14.28 (3-Me), 13.03 (2-Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (15) [(M-C₅H₇O)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 83 (100) [C₅H₇O⁺], 77 (67) [C₆H₅⁺], 55 (50) [C₄H₇⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1659, 1247, 1151, 692$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₁₈NO₂ [M+H⁺] 280.1332, gef. 280.1332.

N-Benzyl-*N*-methacrylbenzamid (**15w**)

Entsprechend AAV 8 wurden, nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 75:25), 2.03 g (7.27 mmol, 86%) eines gelblichen Feststoffs als Produkt **15w** erhalten.

Ausbeute: 2.03 g (7.27 mmol, 86%).

DC: $R_f = 0.64$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 63 °C (*n*Hexan/Et₂O).

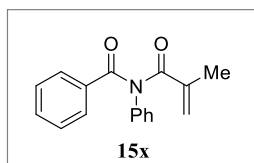
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.50 - 7.48$ (m, 2H, C_{ar}-H), 7.44 – 7.41 (m, 3H, C_{ar}-H), 7.38 – 7.30 (m, 4H, C_{ar}-H), 7.28 – 7.26 (m, 1H, C_{ar}-H), 5.18 (s, 1H, C=CH₂), 5.09 (s, 2H, CH₂Ph), 5.06 (q, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, C=CH₂), 1.57 (s, 3H, Me) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.9$ (C=O), 174.0 (C=O), 143.8 (C=CH₂), 138.0 (C_q), 137.4 (C_q), 132.0 (C_{ar}-H), 129.1 (C_{ar}-H), 128.9 (C_{ar}-H), 128.7 (C_{ar}-H), 128.6 (C_{ar}-H), 127.8 (C_{ar}-H), 122.7 (C=CH₂), 49.80 (CH₂Ph), 18.59 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 (15) [M⁺], 210 (30) [(M-C₄H₅O)⁺], 174 (35) [(M-PhCO)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 91 (26) [C₇H₇⁺], 77 (48) [C₆H₅⁺], 69 (26) [C₄H₅O⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1648, 1332, 700$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₁₈NO₂ [M+H⁺] 280.1332, gef. 280.1331.

N-Phenyl-*N*-methacrylbenzamid (**15x**)

Entsprechend AAV 8 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) 1.12 g (4.22 mmol, 68%) der Zielverbindung **15x** in Form farbloser Kristalle mit isoliert.

Ausbeute: 1.12 g (4.22 mmol, 68%).

DC: $R_f = 0.48$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 86 °C (*n*Hexan).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71 - 7.67$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.50 – 7.44 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.40 – 7.34 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.31 – 7.26 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.16 – 7.13 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 5.71 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.42 – 5.41 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1.92 – 1.91 (m, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ (C=O), 173.4 (C=O), 142.5 ($\text{C}=\text{CH}_2$) 139.9 (C_q), 135.5 (C_q), 132.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 122.3 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 18.90 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 105 (100) [PhCO^+], 77 (42) [C_6H_5^+], 69 (13) [$\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1683, 1285, 1189, 696 \text{ cm}^{-1}$.

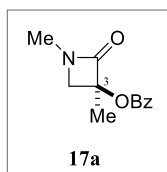
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 266.1176, gef. 266.1175.

2.1.3. Synthese der β -Lactame **17**

AAV 9 Darstellung von β -Lactamen **17** ausgehend von Imiden **15**

1.00 Äquiv. eines entsprechenden Imids **15** wurden in THF/DCM (1:1) gelöst (0.10 M). Nach der Zugabe von 10 mol% 2-Iodhippursäure (**51**), 1.20 Äquiv. NBS, 5 μ L ges. NH_4Cl -Lösung, 30 mol% Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA) und 7.00 Äquiv. CsF wurde die Reaktionsmischung in einem verschlossenen, druckstabilen Röhrchen unter Lichtausschluss solange unter Rückflusskühlung erhitzt bis das Edukt vollständig verbraucht (Reaktionskontrolle per DC) war. Nach dem Filtrieren über Kieselgel, Nachwaschen mit 20 mL DCM und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden die entsprechenden β -Lactame **17** erhalten, welche bei Bedarf an Kielsegel säulenchromatographisch aufgereinigt wurden.

N,3-Dimethyl-2-oxoazetidin-3-yl-benzoat (**17a**)



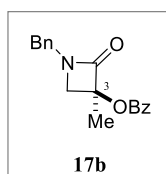
Ausbeute: 80.0 mg (0.22 mmol, 39%) eines farblosen Feststoffs.

DC: $R_f = 0.35$ (*n*Hexan/EtOAc, 60:40, UV).

Schmp.: 122 °C (*n*Hexan/EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04 - 8.02$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.59 – 7.55 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.45 – 7.41 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 3.74 (d, $^2J = 6.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.47 (d, $^2J = 6.1$ Hz, 1H, CH_2), 2.91 (s, 3H, NMe), 1.77 (s, 3H, Me) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[2]

N-Benzyl-3-methyl-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (**17b**)

Ausbeute: 1.02 g (3.46 mmol, 95%) eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.32$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

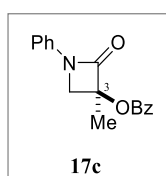
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.06 - 8.03$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.60 – 7.56 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.46 – 7.42 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.39 – 7.35 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.33 – 7.28 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.54 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.42 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.66 (d, $^2J = 6.1$ Hz, 1H, NCH_2), 3.35 (d, $^2J = 6.2$ Hz, 1H, NCH_2), 1.78 (s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5$ (C=O), 165.4 (C=O), 135.1 (C_q), 133.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0, ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.6 (C_q), 129.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 85.04 (C_q), 53.52 (NCH_2), 46.03 (CH_2Ph), 19.06 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 162 (21) [(M-C₈H₇NO)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 91 (23) [C₇H₇⁺], 77 (26) [Ph⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1757, 1729, 1278, 1175, \text{cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₁₈NO₃ [M+H⁺] 296.1281, gef. 296.1281.

N-Phenyl-3-methyl-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (**17c**)

Ausbeute: 39.4 mg (0.14 mmol, 95%) eines farblosen Feststoffs.

DC: $R_f = 0.56$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 105 °C (EtO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.10 - 8.06$ (m, 2H, C_{ar}-H), 7.62 – 7.57 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.47 – 7.43 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.42 – 7.35 (m, 4H, C_{ar}-H), 7.16 – 7.12 (m, 1H, C_{ar}-H), 4.14 (d, ²*J* = 6.5 Hz, 1H, NCH₂), 3.89 (d, ²*J* = 6.5 Hz, 1H, NCH₂), 1.89 (s, 3H, Me) ppm.

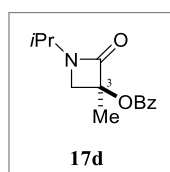
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.5$ (C=O), 164.3 (C=O), 137.9 (C_q), 133.8 (C_{ar}-H), 130.1 (C_{ar}-H), 129.4 (C_{ar}-H), 129.3 (C_q), 128.7 (C_{ar}-H), 124.7 (C_{ar}-H), 117.0 (C_{ar}-H), 84.03 (C_q), 53.15 (NCH₂), 19.22 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (3) [M⁺], 162 (14) [(M-C₂H₃NO)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 77 (30) [Ph⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1765, 1718, 1603, 1507, 1490, 1394, 1274, 1175, 1154, 1105, 707$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₇H₁₅NO₃Na [M+Na⁺] 304.0944, gef. 304.0944.

N-Isopropyl-3-methyl-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (**17d**)



Ausbeute: 62.8 mg (0.25 mmol, 94%) eines klaren Öls.

DC: $R_f = 0.28$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.05 - 8.03$ (m, 2H, C_{ar}-H), 7.58 – 7.55 (m 1H, C_{ar}-H), 7.45 – 7.41 (m, 2H, C_{ar}-H), 4.00 (hept, ³*J* = 6.7 Hz, 1H, NCH), 3.70 (d, ²*J* = 6.0 Hz, 1H, NCH₂), 3.41 (d, ²*J* = 6.0 Hz, 1H, NCH₂), 1.76 (s, 3H, Me), 1.24 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, Me), 1.20 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, Me) ppm.

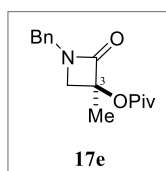
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.7$ (C=O), 165.5 (C=O), 133.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.6 (C_{q}), 128.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 83.63 (C_{q}), 50.46 (NCH_2), 43.37 (NCH), 20.24 (Me), 20.11 (Me), 19.01 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 162 (17) [(M-C₄H₇NO)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 77 (25) [Ph⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1765, 1726, 1281, 1179, 717$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₄H₁₈NO₃ [M+H⁺] 248.1281, gef. 248.1281.

N-Benzyl-3-methyl-2-oxoazetidin-3-yl pivalat (**17e**)



Ausbeute: 51.7 mg (0.19 mmol, 90%) eines klaren Öls.

DC: $R_f = 0.44$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

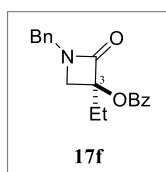
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40 - 7.29$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.53 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.38 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.46 (d, $^2J = 6.1$ Hz, 1H, NCH_2), 3.24 (d, $^2J = 6.1$ Hz, 1H, NCH_2), 1.64 (s, 3H, Me), 1.29 (s, 9H, 3×Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.6$ (C=O), 167.7 (C=O), 135.1 (C_{q}), 129.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 84.52 (OC_{q}), 53.38 (NCH_2), 45.92 (CH_2Ph), 39.05 (C_{q}), 27.10 (3×Me), 18.72 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 142 (29) [(M-C₈H₇NO)⁺], 91 (79) [C₇H₇⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1767, 1736, 1143, 798$, cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₆H₂₂NO₃ [M+H⁺] 276.1594, gef. 276.1594.

N-Benzyl-3-ethyl-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (**17f**)

Ausbeute: 40.5 mg (0.13 mmol, 94%) eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.45$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

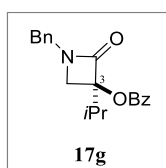
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.06 - 8.04$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.60 - 7.56$ (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.46 - 7.42$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.39 - 7.35$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), $7.32 - 7.29$ (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.58 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.40 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 3.64 (d, $^2J = 6.1$ Hz, 1H, NCH_2), 3.32 (d, $^2J = 6.1$ Hz, 1H, NCH_2), 2.14 (dq, $^2J = 1.8$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.3$ (C=O), 165.3 (C=O), 135.1 (C_q), 133.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.6 (C_q), 129.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 88.24 (C_q), 51.03 (NCH_2), 46.00 (CH_2Ph), 26.35 (CH_2), 8.32 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (21) [$(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{NO})^+$], 105 (100) [PhCO^+], 91 (15) [C_7H_7^+], 77 (19) [Ph^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1760, 1723, 1276, 710$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 310.1438, gef. 310.1444.

N-Benzyl-3-isopropyl-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (**17g**)

Ausbeute: 43.4 mg (0.13 mmol, 79%) farbloser Nadeln.

DC: $R_f = 0.49$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 54 °C (DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05 - 8.03$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.60 – 7.56 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.47 – 7.43 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.39 – 7.29 (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.63 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.38 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.61 (d, $^2J = 5.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.26 (d, $^2J = 5.9$ Hz, 1H, NCH_2), 2.33 (hept, $^3J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 1.19 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.12 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, Me) ppm.

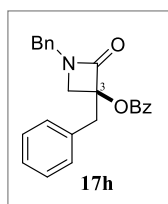
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.4$ (C=O), 165.3 (C=O), 135.2 (C_q), 133.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.7 (C_q), 128.9 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 90.55 (C_q), 49.35 (NCH_2), 46.10 (CH_2Ph), 32.12 (CH), 17.42 (Me), 17.09 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 190 (12) [(M-C₈H₇NO)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 91 (16) [C₇H₇⁺], 77 (18) [Ph⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1761, 1722, 1278, 1116, 707$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₂₀H₂₂NO₃ [M+H⁺] 324.1594, gef. 324.1597.

N,3-Dibenzyl-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (17h)



Ausbeute: 31.5 mg (0.08 mmol, 85%) farbloser Kristalle.

DC: $R_f = 0.42$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 121 °C (*n*Hexan/EtOAc).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 – 8.05 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.61 – 7.57 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.47 – 7.44 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.39 – 7.34 (m, 5H, C_{ar}-H), 7.22 – 7.19 (m, 3H, C_{ar}-H), 6.82 – 6.78 (m, 2H, C_{ar}-H), 4.48 (d, ²J = 15.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.13 (d, ²J = 15.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.54 (d, ²J = 6.4 Hz, 1H, NCH₂), 3.46 (d, ²J = 13.6 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.40 (d, ²J = 6.4 Hz, 1H, NCH₂), 3.36 (d, ²J = 13.6 Hz, 1H, CH₂Ph) ppm.

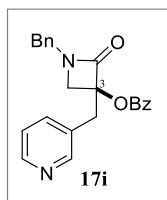
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.6 (C=O), 165.4 (C=O), 134.5 (C_q), 134.2 (C_q), 133.7 (C_{ar}-H), 130.7 (C_{ar}-H), 130.0, (C_{ar}-H), 129.5 (C_q), 128.8 (C_{ar}-H), 128.7 (C_{ar}-H), 128.6 (C_{ar}-H), 127.9 (C_{ar}-H), 127.7 (C_{ar}-H), 127.5 (C_{ar}-H), 88.18 (C_q), 49.90 (NCH₂), 45.71 (CH₂Ph), 38.07 (CH₂Ph) ppm.

MS (ESI⁺): m/z = 394 [M+Na⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1764, 1735, 1275, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₂₄H₂₂NO₃ [M+H⁺] 372.1594, gef. 372.1594.

N-Benzyl-3-(pyridin-3-yl)-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (**17i**)



Ausbeute: 10.4 mg (0.03 mmol, 60%) eines klaren Öls.

DC: R_f = 0.44 (EtOAc, UV).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.63 (s, 1H, C_{ar}-H), 8.57 – 8.56 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.99 – 7.97 (m, 3H, C_{ar}-H), 7.61 – 7.58 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.46 – 7.43 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.42 – 7.39 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.31 – 7.27 (m, 3H, C_{ar}-H), 7.04 – 7.02 (m, 2H, C_{ar}-H), 4.47 (d, ²J = 15.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.25 (d, ²J = 15.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.64 (d, ²J = 6.6 Hz, 1H, NCH₂), 3.47 (s, 2H, CH₂Py), 3.37 (d, ²J = 6.6 Hz, 1H, NCH₂) ppm.

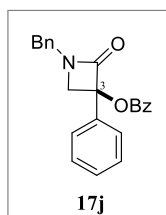
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.8$ (C=O), 165.1 (C=O), 148.2 (C_q), 145.9 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 140.9 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 134.2 (C_q), 133.9 (C_q), 131.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 124.4 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 86.54 (C_q), 50.44 (NCH_2), 45.95 (CH_2Ph), 35.83 (CH_2Py) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (3) [(M-C₆H₆N)⁺], 239 (39) [(M-C₈H₇NO)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 91 (19) [C₇H₇⁺], 77 (24) [Ph⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1757, 1722, 1274, 714 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₁NO₃ [M+H⁺] 373.1547, gef. 373.1540.

N-Benzyl-3-phenyl-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (**17j**)



Ausbeute: 52.2 mg (0.15 mmol, 81%) eines farblosen Feststoffs.

DC: $R_f = 0.35$ (*n*Hexan/EtOAc, 80:20, UV).

Schmp.: 135 °C (*n*Hexan/EtOAc).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.62 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.60–7.58 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.47–7.43 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.43–7.41 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.40–7.36 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.34–7.30 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.59 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.51 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.97 (d, $^2J = 6.6$ Hz, 1H, NCH_2), 3.89 (d, $^2J = 6.6$ Hz, 1H, NCH_2) ppm.

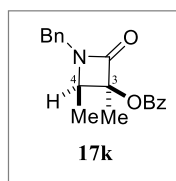
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.0$ (C=O), 165.3 (C=O), 134.8 (C_q), 134.7 (C_q), 133.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.3 (C_q), 129.12 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.08 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 126.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 88.07 (C_q), 52.79 (CH_2), 46.28 (CH_2Ph) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 224 (26) [(M-C₈H₇NO)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 77 (22) [Ph⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1750, 1715, 1274, 1235, 701 cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₀NO₃ [M+H⁺] 358.1438, gef. 358.1438.

N-Benzyl-3,4-*trans*-dimethyl-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (**17k**)



Ausbeute: 23.1 mg (0.07 mmol, 68%) eines klaren Öls, d.r. >95:5.

DC: R_f = 0.31 (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

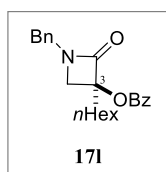
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 – 8.05 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.61 – 7.55 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.47 – 7.42 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.39 – 7.26 (m, 5H, C_{ar}-H), 4.72 (d, ² J = 15.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.12 (d, ² J = 15.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.70 (q, ³ J = 6.2 Hz, 1H, NCH), 1.82 (s, 3H, 3-Me), 1.20 (d, ³ J = 6.3 Hz, 3H, 2-Me) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.8 (C=O), 165.2 (C=O), 135.4 (C_q), 133.6 (C_{ar}-H), 130.1, (C_{ar}-H), 129.8 (C_q), 129.1 (C_{ar}-H), 128.6 (C_{ar}-H), 128.3 (C_{ar}-H), 128.1 (C_{ar}-H), 87.31 (C_q), 60.73 (NCH), 43.80 (CH₂Ph), 18.65 (Me), 13.71 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (19) [(M-C₈H₇NO)⁺], 105 (100) [PhCO⁺], 91 (18) [C₇H₇⁺], 77 (20) [Ph⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1765, 1722, 1267, 710 cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₉H₂₀NO₃ [M+H⁺] 310.1438, gef. 310.1438.

N-Benzyl-3-*n*hexyl-2-oxoazetidin-3-yl benzoat (**17I**)

Ausbeute: 11.2 mg (0.03 mmol, 77%) eines klaren Öls.

DC: $R_f = 0.65$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05 - 8.03$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.60 – 7.56 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.46 – 7.43 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.38 – 7.35 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.32 – 7.30 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.57 (d, $^2J = 15.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.48 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.63 (d, $^2J = 6.2$ Hz, 1H, NCH_2), 3.32 (d, $^2J = 6.1$ Hz, 1H, NCH_2), 2.11 – 2.06 (m, 2H, CH_2), 1.63 – 1.54 (m, 1H, CH_2), 1.52 – 1.43 (m, 1H, CH_2), 1.38 – 1.32 (m, 2H, CH_2), 1.31 – 1.25 (m, 4H, CH_2), 0.88 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5$ (C=O), 165.4 (C=O), 135.1 (C_q), 133.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.6 (C_q), 129.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 87.81 (C_q), 51.46 (NCH_2), 46.02 (CH_2Ph), 33.23 (CH_2), 31.74 (CH_2), 29.47 (CH_2), 23.88 (CH_2), 22.68 (CH_2), 14.21 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 232 (2) [$(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{NO})^+$], 105 (100) [PhCO^+], 91 (18) [C_7H_7^+], 77 (14) [Ph^+].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1761, 1722, 1113, 711, 700$ cm^{-1} .

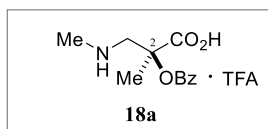
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 366.2064, gef. 366.2069.

2.1.4. Synthese der α,α disubstituierten α -Hydroxy- β -Aminosäuren 18

AAV 10 Öffnung der synthetisierten β -Lactame 17 mittels TFA

1.00 Äquiv. eines entsprechenden Imids **15** wurden in THF/DCM (1:1) gelöst (0.10 M). Nach der Zugabe von 10 mol% 2-Iodhippursäure (**51**), 1.20 Äquiv. NBS, 5 μ L ges. NH_4Cl -Lösung, 30 mol% TEBA und 7.00 Äquiv. CsF wurde die Reaktionsmischung in einem verschlossenen, druckstabilen Röhrchen unter Lichtausschluss solange unter Rückflusskühlung erhitzt bis das Edukt vollständig verbraucht (Reaktionskontrolle per DC) war. Nach der Zugabe von 1.5 mL TFA wurde die Reaktionsmischung für weitere 12 h bei 66 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand an RP-C18-Material per MPLC aufgereinigt. Als mobile Phase diente ein Gemisch aus Acetonitril (A)/Wasser (B), welches mit 0.05% TFA versetzt war. Der folgende Gradient wurde benutzt: 0 min 10% A, 6 min 55% A, 12 min 100% bei einer Flussrate von 10 mL \cdot min $^{-1}$.

2-Benzoyloxy-2-methyl-N-(methylamino)propansäure (**18a**)



Ausbeute: 52.5 mg (0.15 mmol, 68%) eines farblosen Öls.

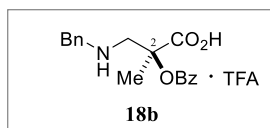
HPLC: t_R = 4.16 min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.05 – 8.03 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.72 – 7.69 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.57 – 7.54 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 3.64 (d, 2J = 13.6 Hz, 1H, NCH_2), 3.57 (d, 2J = 13.5 Hz, 1H, NCH_2), 2.67 (s, 3H, NMe), 1.70 (s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 170.7 (C=O), 164.8 (C=O), 133.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.1 (C_q), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 77.61 (C_q), 52.61 (NCH_2), 34.23 (NMe), 20.69 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1720, 1677, 1283, 1176, 1137, 1105, 718 cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ [M-H^+] 236.0928, gef. 236.0923.

2-Benzoyloxy-2-methyl-N-(benzylamino)propansäure (18b)

Ausbeute: 44.9 mg (0.11 mmol, 70%) eines beigen Feststoffs.

HPLC: $t_R = 5.61$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

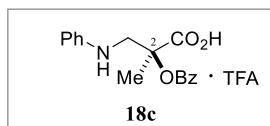
Schmp.: 85 °C (DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.99 - 7.97$ (m, 2H, C_{ar}-H), 7.72 – 7.69 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.57 – 7.54 (m, 4H, C_{ar}-H), 7.45 – 7.42 (m, 3H, C_{ar}-H), 4.30 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.26 (d, $^2J = 13.4$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.56 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, NCH₂), 3.46 (d, $^2J = 13.4$ Hz, 1H, NCH₂), 1.70 (s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 170.7$ (C=O), 164.6 (C=O), 133.8 (C_q), 131.3 (C_{ar}-H), 130.2 (C_{ar}-H), 129.7 (C_{ar}-H), 129.1 (C_q), 129.1 (C_{ar}-H), 128.8 (C_{ar}-H), 128.6 (C_{ar}-H), 77.57 (C_q), 50.91 (NCH₂), 49.93 (CH₂Ph), 20.66 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1727, 1670, 1280, 1187, 1133, 708$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₁₈NO₄ [M-H⁺] 312.1241, gef. 312.1241.

2-Benzoyloxy-2-methyl-N-(phenylamino)propansäure (18c)

Ausbeute: 43.7 mg (0.11 mmol, 65%) eines orangen Feststoffs.

HPLC: $t_R = 9.04$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

Schmp.: 82 °C (DCM).

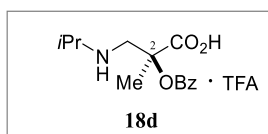
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (br s, 2H, NH₂), 7.95 – 7.93 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.59 – 7.55 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.43 – 7.39 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.28 – 7.24 (m, 2H, C_{ar}-H), 6.94 – 6.90 (m, 3H, C_{ar}-H), 3.84 (d, ²*J* = 13.4 Hz, 1H, NCH₂), 3.74 (d, ²*J* = 13.4 Hz, 1H, NCH₂), 1.82 (s, 3H, Me) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 175.7 (C=O), 165.8 (C=O), 145.3 (C_q), 133.7 (C_{ar}-H), 130.1 (C_{ar}-H), 129.7 (C_{ar}-H), 129.3 (C_q), 128.6 (C_{ar}-H), 121.1 (C_{ar}-H), 115.8 (C_{ar}-H), 80.12 (C_q), 52.30 (NCH₂), 21.07 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1720, 1605, 1105, 714 cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₇H₁₆NO₄ [M-H⁺] 298.1085, gef. 298.1086.

2-Benzoyloxy-2-methyl-N-(isopropylamino)propansäure (18d)



Ausbeute: 46.8 mg (0.12 mmol, 60%) eines weißen Feststoffs.

HPLC: *t*_R = 4.67 min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

Schmp.: 135 °C (EtOAc/DCM).

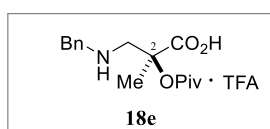
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.08 – 8.06 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.74 – 7.69 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.58 – 7.54 (m, 2H, C_{ar}-H), 3.65 (d, ²*J* = 13.6 Hz, 1H, NCH₂), 3.58 (d, ²*J* = 13.6 Hz, 1H, NCH₂), 3.54 (pent, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, NCH), 1.71 (s, 3H, Me), 1.36 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, Me), 1.35 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3H, Me) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O): δ = 175.5 (C=O), 167.5 (C=O), 134.2 (C_{ar}-H), 129.7 (C_{ar}-H), 128.9 (C_q), 128.7 (C_{ar}-H), 79.91 (C_q), 51.90 (NCH₂), 49.44 (NCH), 21.27 (Me), 17.93 (Me), 17.76 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1720, 1672, 1283, 1180, 1137, 1102, 714 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 266.1387, gef. 266.1386.

2-Pivaloyloxy-2-methyl-N-(benzylamino)propansäure (18e)



Ausbeute: 58.3 mg (0.14 mmol, 57%) eines farblosen Feststoffs.

HPLC: $t_R = 5.56$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

Schmp.: 205 °C, (Zersetzung, DCM/MeOH).

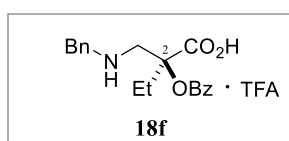
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.53 - 7.52$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.45 - 7.43 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.28 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.20 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.34 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, NCH_2), 3.30 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, NCH_2), 1.53 (s, 3H, Me), 1.11 (s, 9H, $3\times\text{Me}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 176.4$ (C=O), 170.8 (C=O), 131.3 (C_q), 130.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 76.82 (OC_q), 50.76 (NCH_2), 49.80 (CH_2Ph), 38.25 (C_q), 26.51 ($3\times\text{Me}$), 20.13 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1724, 1674, 1201, 1162, 1130, \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 294.1700, gef. 294.1699.

2-Benzoyloxy-2-ethyl-N-(benzylamino)propansäure (18f)



Ausbeute: 43.8 mg (0.10, mmol, 63%) eines leicht gelblichen Feststoffs.

HPLC: $t_R = 5.91$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

Schmp.: 109 °C (DCM).

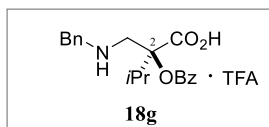
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98 - 7.96$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.62 – 7.58 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.45 – 7.41 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.40 – 7.28 (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.30 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.24 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.47 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H, NCH_2), 3.33 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1H, NCH_2), 2.17 (dq, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, CH_2), 2.05 (dq, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, CH_2), 1.03 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (76 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.8$ (C=O), 167.1 (C=O), 134.1 (C_q), 130.3 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.2, ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0 (C_q), 129.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 80.63 (C_q), 52.59 (NCH_2), 50.14 (CH_2Ph), 29.26 (CH_2), 7.72 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1716, 1277, 1194, 1137, 750, 714$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 328.1543, gef. 328.1543.

2-Benzoyloxy-2-isopropyl-N-(benzylamino)propansäure (18g)



Ausbeute: 72.3 mg (0.16 mmol, 71%) eines weißen Feststoffs.

HPLC: $t_R = 6.31$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

Schmp.: 98 °C (DCM).

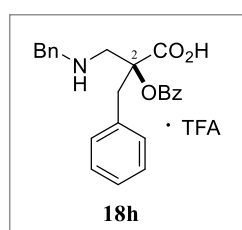
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.99 - 7.98$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.61 – 7.58 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.45 – 7.42 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.39 – 7.37 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.33 – 7.28 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.28 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.24 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.52 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 1H, NCH_2), 3.30 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 1H, NCH_2), 2.37 (hept, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 1.09 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, Me), 1.03 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.2$ (C=O), 168.2 (C=O), 134.3 (C_q), 130.28 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.26, ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0 (C_q), 129.4 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 83.62 (C_q), 52.85 (NCH_2), 49.90 (CH_2Ph), 35.77 (CH), 17.15 (Me), 16.76 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1713, 1284, 1180, 1137, 703 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ [M-H^+] 340.1554, gef. 340.1556.

2-Benzoyloxy-2-benzyl-N-(benzylamino)propansäure (18h)



Ausbeute: 38.3 mg (0.08 mmol, 66%) eines farblosen Feststoffs.

HPLC: $t_R = 6.84$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

Schmp.: 70 °C (CHCl_3).

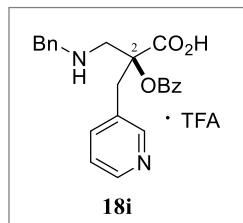
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.95 - 7.93$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.73 - 7.70 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.58 - 7.54 (m, 4H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.45 - 7.44 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.22 - 7.19 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.04 - 7.02 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.31 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 4.24 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H, NCH_2Ph), 3.74 (d, $^2J = 13.9$ Hz, 1H, NCH_2), 3.45 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.36 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.27 (d, $^2J = 13.9$ Hz, 1H, NCH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 169.3$ (C=O), 165.0 (C=O), 133.9 (C_q), 133.3 (C_q), 130.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.7 (C_q), 129.4 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.3 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 79.88 (C_q), 50.84 (NCH_2), 47.04 (NCH_2Ph), 39.22 (CH_2Ph) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1716, 1681, 1455, 1275, 1194, 1138, 750, 700 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $C_{24}H_{22}NO_4$ $[M-H^+]$ 388.1554, gef. 388.1555.

2-Benzoyloxy-2-(pyridin-3-yl)-N-(benzylamino)propansäure (18i)



Ausbeute: 11.5 mg (0.02 mmol, 48%) eines klaren Öls.

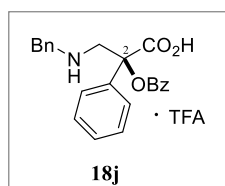
HPLC: $t_R = 6.56$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.91$ (s, 1H, C_{ar-H}), 8.71 (d, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, C_{ar-H}), 8.44 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, C_{ar-H}), 7.95 – 7.93 (m, 2H, C_{ar-H}), 7.75 – 7.72 (m, 1H, C_{ar-H}), 7.62 – 7.58 (m, 1H, C_{ar-H}), 7.46 – 7.42 (m, 2H, C_{ar-H}), 7.34 – 7.31 (m, 3H, C_{ar-H}), 7.19 – 7.16 (m, 2H, C_{ar-H}), 4.50 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.34 (d, $^2J = 14.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.75 (d, $^2J = 6.7$ Hz, 1H, NCH_2), 3.73 (d, $^2J = 14.6$ Hz, 1H, CH_2Py), 3.53 (d, $^2J = 14.6$ Hz, 1H, CH_2Py), 3.43 (d, $^2J = 6.7$ Hz, 1H, NCH_2) ppm.

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 165.7$ (C=O), 165.1 (C=O), 146.4 (C_q), 143.6 (C_{ar-H}), 141.3 (C_{ar-H}), 134.9 (C_q), 134.3 (C_q), 134.2 (C_{ar-H}), 130.0 (C_{ar-H}), 129.2 (C_{ar-H}), 128.9 (C_{ar-H}), 128.5 (C_{ar-H}), 128.45 (C_{ar-H}), 128.37 (C_{ar-H}), 126.3 (C_{ar-H}), 85.44 (C_q), 51.25 (NCH_2), 46.36 (CH_2Ph), 36.42 (CH_2Py) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{max} = 1761, 1729, 1680, 1274, 1186, 1130, 717$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $C_{23}H_{21}N_2O_4$ $[M-H^+]$ 389.1507, gef. 389.1500.

2-Benzoyloxy-2-phenyl-N-(benzylamino)propansäure (18j)

Ausbeute: 51.3 mg (0.11 mmol, 62%) eines weißen Feststoffs.

HPLC: $t_R = 6.28$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

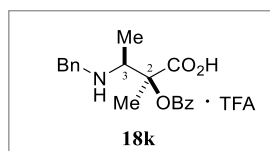
Schmp.: 91 °C (Et₂O).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.07$ (d, $^3J = 7.7$ Hz, 2H, C_{ar}-H), 7.64–7.61 (m, 3H, C_{ar}-H), 7.47–7.44 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.40–7.36 (m, 6H, C_{ar}-H), 7.32–7.29 (m, 2H, C_{ar}-H), 4.29 (d, $^2J = 14.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.26 (d, $^2J = 14.2$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.74 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1H, NCH₂), 3.64 (d, $^2J = 13.2$ Hz, 1H, NCH₂), ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.7$ (C=O), 165.1 (C=O), 135.2 (C_q), 134.3 (C_q), 130.41 (C_{ar}-H), 130.37 (C_{ar}-H), 130.0 (C_q), 129.8 (C_{ar}-H), 129.5 (C_{ar}-H), 128.8 (C_{ar}-H), 128.6 (C_{ar}-H), 125.6 (C_{ar}-H), 81.90 (C_q), 53.25 (NCH₂), 42.73 (CH₂Ph) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1720, 1266, 1191, 1133, 708, 696$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₀NO₄ [M-H⁺] 374.1398, gef. 374.1400.

2-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-N-(benzylamino)propansäure (18k)

Ausbeute: 33.6 mg (0.08 mmol, 45%) eines farblosen Feststoffs, d.r. >95:5.

HPLC: $t_R = 5.57$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

Schmp.: 158 °C (DCM/*n*Hexan).

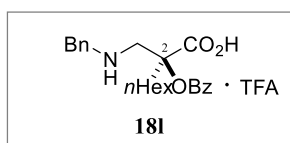
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.82 – 7.80 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.72 – 7.69 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.66 – 7.65 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.56 – 7.50 (m, 5H, C_{ar}-H), 4.45 (d, ²*J* = 13.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.32 (d, ²*J* = 13.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.41 (q, ³*J* = 6.8 Hz, 1H, CH), 1.65 (s, 3H, 2-Me), 1.36 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 3H, 3-Me) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170.1, 164.1 (C=O), 134.1 (C_q), 130.7, 129.7 (C_{ar}-H), 129.6 (C_q), 129.1, 128.7, 128.6 (C_{ar}-H), 81.44 (C_q), 56.64 (CH), 48.23 (PhCH₂), 15.45, 10.81 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max}$ = 1725, 1663, 1277, 1191, 1137, 711 cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für C₁₉H₂₂NO₄ [M+H⁺] 328.1543, gef. 328.1542.

2-Benzoyloxy-2-nhexyl-N-(benzylamino)propansäure (18l)



Ausbeute: 34.0 mg (0.07 mmol, 70%) eines klaren Öls.

HPLC: *t*_R = 7.48 min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 – 7.95 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.63 – 7.59 (m, 1H, C_{ar}-H), 7.46 – 7.38 (m, 5H, C_{ar}-H), 7.35 – 7.32 (m, 2H, C_{ar}-H), 4.33 (d, ²*J* = 13.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.26 (d, ²*J* = 13.5 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.52 (d, ²*J* = 13.2 Hz, 1H, NCH₂), 3.34 (d, ²*J* = 13.2 Hz, 1H, NCH₂), 2.13 – 1.96 (m, 2H, CH₂), 1.47 – 1.42 (m, 2H, CH₂), 1.31 – 1.23 (m, 6H, CH₂), 0.87 – 0.84 (m, 3H, Me) ppm.

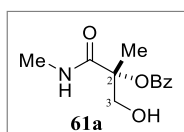
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.9 (C=O), 167.3 (C=O), 134.2 (C_q), 130.4 (C_{ar}-H), 130.2 (C_{ar}-H), 130.1 (C_q), 129.5 (C_{ar}-H), 129.3 (C_{ar}-H), 128.7 (C_{ar}-H), 128.6 (C_{ar}-H), 88.20 (C_q), 52.78 (NCH₂), 50.65 (CH₂Ph), 36.21 (CH₂), 31.54 (CH₂), 29.23 (CH₂), 23.12 (CH₂), 22.65 (CH₂), 14.09 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1717, 1187, 1140, 708 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 384.2169, gef. 384.2167.

2.1.5. Derivate der β -Lactame 17 und der α -Hydroxy- β -Aminosäuren 18

N-Methyl-3-hydroxy-2-methyl-2-benzoyloxy-propionsäureamid (**61a**)



Gemäß AAV 9 wurden 36.5 mg (0.15 mmol, 50%) des Amids **61a** in Form eines weißen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 36.5 mg (0.15 mmol, 50%).

DC: $R_f = 0.49$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

Schmp.: 112 °C (DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04 - 8.01$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.62 – 7.56 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.48 – 7.42 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.93 (br s, 1H, NH), 4.60 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2), 4.54 (d, $^2J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.85 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 3H, NMe), 1.49 (s, 3H, Me) ppm.

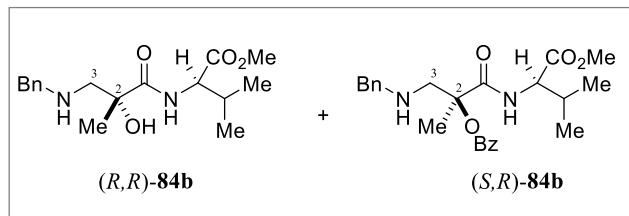
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.8$ (C=O), 168.0 (C=O), 133.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.4 (C_{q}), 128.7 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 76.05 (C_{q}), 70.67 (CH_2), 26.23 (NMe), 23.46 (Me) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 179 (33) $[(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{NO})^+]$, 105 (100) $[\text{PhCO}^+]$, 77 (23) $[\text{Ph}^+]$, 58(10) $[\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}^+]$.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 2979, 1717, 1645, 1266, 1109, 1079, 1029, 703 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 238.1074, gef. 238.1074.

(*R,R*) Benzylamino-1-((-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl-Benzoesäure [(*R,R*) **84b**] und (*S,R*) Benzylamino-1-((-methoxy-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)amino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl-Benzoesäure [(*S,R*) **84b**]



80.0 mg (0.19 mmol, 1.00 Äquiv.) der β -Aminosäure **18b** wurden in 3.0 mL abs. DCM (0.06 M) gelöst und zusammen mit 38.4 mg (0.23 mmol, 1.20 Äquiv.) D-Val-OMe Hydrochlorid, 55.6 mg (0.29 mmol, 2.00 Äquiv.) EDC, 39.2 mg (0.29 mmol, 2.00 Äquiv.) HOBT und 79 μ L (57.7 mg, 0.57 mmol, 3.00 Äquiv.) Et₃N über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von 5 mL DCM wurde die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 \times 5 mL), Wasser (2 \times 5 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 \times 5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 75:25 \rightarrow 50:50) lieferte ein Gemisch von (*R,R*)-**84b** und (*S,R*)-**84b** als ein klares Öl mit einer Ausbeute von 8.31 mg (0.02 mmol, 10%, d.r. = 1:1).

DC: $R_f = 0.42$ und 0.49 (*n*Hexan/EtOAc, 3:1, UV).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.80 - 7.78$ (m, 2H, C_{ar}-H), $7.48 - 7.46$ (m, 2H, C_{ar}-H), $7.41 - 7.29$ (m, 12H, C_{ar}-H), 7.13 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, C_{ar}-H), 7.10 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 2H, ArH), 4.69 (d, $^2J = 16.1$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.63 (d, $^2J = 16.4$ Hz, 1H, CH₂Ph), $4.52 - 4.47$ (m, 2H, NHCH), 4.45 (d, $^2J = 15.7$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.06 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, NCH₂), 4.02 (d, $^2J = 14.1$ Hz, 1H, NCH₂), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.59 (d, $^2J = 14.3$ Hz, 1H, NCH₂), 3.51 (d, $^2J = 14.4$ Hz, 1H, NCH₂), $2.29 - 2.21$ (m, 2H, CH), 1.41 (s, 3H, Me), 1.40 (s, 3H, Me), $1.00 - 0.97$ (m, 12H, Me) ppm.

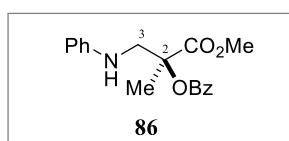
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.6$ (C=O), 176.2 (C=O), 175.3 (C=O), 175.2 (C=O), 172.1 (C=O), 171.9 (C=O), 136.3 , 136.2 (C_q), 135.2 (C_{ar}-H), 134.9 (C_{ar}-H), 130.5 (C_{ar}-H), 130.2 (C_{ar}-H), 129.1 (C_{ar}-H), 129.0 (C_{ar}-H), 128.73 (C_{ar}-H), 128.69 (C_{ar}-H), 127.92 (C_q), 127.89 (C_q), 127.1 (C_{ar}-H), 126.9 (C_{ar}-H), 126.8 (C_{ar}-H), 126.7 (C_{ar}-H), 78.24 (C_q), 78.10 (C_q), 57.39 (NCH), 57.30 (NCH), 55.77 (NCH₂), 55.69 (NCH₂), 55.38 (CH₂Ph), 55.04 (CH₂Ph), 52.32

(OMe), 52.22 (OMe), 31.15 (CH), 31.06 (CH), 25.89 (Me), 25.75 (Me), 19.38 (Me), 19.25 (Me), 18.11 (Me), 17.86 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1744, 1671, 1510, 746 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 427.2227, gef. 427.2223.

2-Benzoyloxy-2-methyl-3-(phenylamino)propansäuremethylester (86)



36.3 mg (0.14 mmol, 1.1 Äquiv.) der β -Aminosäure **18c** wurden in 5.0 mL abs. MeOH (0.03 M) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und nach tropfenweiser Zugabe von 54.0 μL (93.3 mg, 0.75 mmol, 5.00 Äquiv.) SOCl_2 über Nacht unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 5 mL EtOAc gelöst. Durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung wurde ein neutraler pH-Wert eingestellt und die wässrige Phase mit EtOAc ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Öl säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 80:20) aufgereinigt. Der Methylester **86** wurde als ein braunes Öl mit einer Ausbeute von 29.6 mg (0.09 mmol, 63%) isoliert.

Ausbeute: 29.6 mg (0.09 mmol, 63%).

DC: $R_f = 0.75$ (*n*Hexan/EtOAc, 75:25, UV).

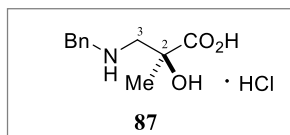
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.99 - 7.95$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.61 - 7.55 (m, 1H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.46 - 7.40 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.21 - 7.16 (m, 2H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 6.76 - 6.67 (m, 3H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 2H, NCH_2 , Signale überlappen mit OMe) 1.80 (s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.7$ (C=O), 165.5 (C=O), 147.9 (C_q), 133.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.8 (C_q), 129.5 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 118.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 113.3 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 81.14 (C_q), 52.80 (NCH_2), 50.68 (OMe), 20.81 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1717, 1602, 1281, 711 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 314.1387, gef. 314.1382.

2-Hydroxy-2-methyl-3-(benzylamino)propansäure (87)



Unter Schutzgasatmosphäre wurden 199 mg (0.47 mmol, 1.00 Äquiv.) 2-Benzoyloxy-2-methyl-3-(benzylamino)propansäure (**18b**) in 6.5 mL abs. DCM (0.01 M) gelöst und bei $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ 710 μL (0.71 mmol, 1.50 Äquiv.) BCl_3 (1 M in DCM) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde nach 1h auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 10 mL DCM aufgenommen und unter Eiskühlung 10 mL 2 N HCl hinzugefügt. Die organische Phase wurde mit Wasser ($3 \times 5 \text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit eiskaltem Et_2O ($2 \times 10 \text{ mL}$) gewaschen und das Wasser unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **87** wurde als HCl-Salz in Form eines weißen Feststoffs mit einer Ausbeute von 70.1 mg (0.34 mmol, 71%) isoliert.

Ausbeute: 70.1 mg (0.34 mmol, 71%).

HPLC: $t_{\text{R}} = 3.66 \text{ min}$ (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

Schmp.: $158 \text{ }^\circ\text{C}$ (DCM).

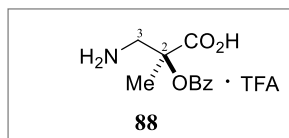
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 7.50$ (s, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.34 (d, $^2J = 13.3 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Ph), 4.28 (d, $^2J = 13.3 \text{ Hz}$, 1H, CH_2Ph), 3.42 (d, $^2J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H, NCH_2), 3.19 (d, $^2J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H, NCH_2), 1.46 (s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, D_2O): $\delta = 176.2$ (C=O), 130.1 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.9 (C_{q}), 129.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 71.85 (C_{q}), 52.52 (NCH_2), 51.49 (CH_2Ph), 23.60 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1717, 1684, 1099, 951, 700 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $C_{11}H_{16}NO_3$ $[M+H^+]$ 210.1125, gef. 210.1124.

2-Benzoyloxy-2-methyl-3-aminopropansäure (88)



128 mg (0.30 mmol) der Verbindung **18b** wurden in 10.0 mL EtOH (0.03 M) gelöst und 100 mg Pd/C (10 Gew.-% Pd) zugefügt. Die Mischung wurde unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators über Celite und Nachwaschen mit 10 mL EtOH wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an RP-C18-Material aufgereinigt. Als mobile Phase diente ein Gemisch aus Acetonitril (A)/Wasser (B), welches mit 0.05% TFA versetzt war. Der folgende Gradient wurde benutzt: 0 min 10% A, 6 min 55% A, 12 min 100% bei einer Flussrate von $10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt **88** in Form farbloser Kristalle mit einer Ausbeute von 84.0 mg (0.25 mmol, 83%) erhalten.

Ausbeute: 84.0 mg (0.25 mmol, 83%).

HPLC: $t_R = 4.16$ min (EUROSPHER 100-5 C-18, Methode B).

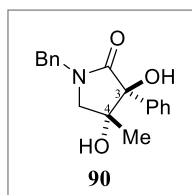
Schmp.: 101 °C (H_2O).

1H -NMR (500 MHz, D_2O): $\delta = 8.17 - 8.14$ (m, 2H, C_{ar-H}), 7.82 – 7.79 (m, 1H, C_{ar-H}), 7.65 – 7.62 (m, 2H, C_{ar-H}), 3.76 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1H, NCH_2), 3.73 (d, $^2J = 14.0$ Hz, 1H, NCH_2), 1.86 (s, 3H, Me) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, D_2O): $\delta = 173.1$ (C=O), 167.3 (C=O), 134.6 (C_{ar-H}), 129.8 (C_{ar-H}), 128.8 (C_{ar-H}), 128.2 (C_q), 78.25 (C_q), 44.10 (NCH_2), 20.26 (Me) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{max} = 1717, 1671, 1285, 1189, 1140, 711 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $C_{11}H_{14}NO_4$ $[M+H^+]$ 224.0917, gef. 224.0917.

N-Benzyl-*trans*-3,4-dihydroxy-4-methyl-3-phenylazolidin-2-on (**90**)

55.2 mg (2.40 mmol, 6.00 Äquiv.) Natrium wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in ca. 8.0 mL flüssigem Ammoniak gelöst. Eine Lösung von 116 mg (0.40 mmol, 1.00 Äquiv.) β -Lactam **17b** in 2.0 mL abs. THF (0.2 M) wurde tropfenweise hinzugefügt und die Reaktionslösung für 20 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von zwei Spatelspitzen gepulvertem NH_4Cl abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc/Wasser (1:1) aufgenommen, ein pH-Wert = 7 eingestellt und das Lösungsmittel erneut unter vermindertem Druck entfernt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert, die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Aufreinigung per Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 50:50 \rightarrow EtOAc/MeOH 91:9) wurde das γ -Lactam **90** als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 71.3 mg (0.24 mmol, 60%) gewonnen werden.

Ausbeute: 71.3 mg (0.24 mmol, 60%), d.r. >95:5.

DC: $R_f = 0.54$ (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, CAM).

Schmp.: $116\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*n*Hexan/EtOAc).

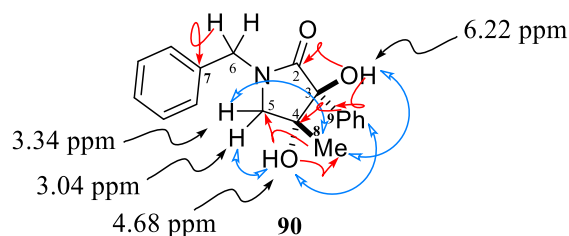


Abbildung 13. Für die Strukturaufklärung von Substanz **90** wichtige ^1H - und ^{13}C -NMR Verschiebungen und HMBC- (rote Pfeile) und NOESY-Wechselwirkungen (blaue Pfeile).

Tabelle 11. Wichtige NOE-Wechselwirkungen in γ -Lactam **90**.

	$^1\text{H-NMR}$ (δ , m, J)	NOESY
3	6.22 (s, 1H)	Me, 5-H
4	4.68 (s, 1H)	3-Ph, 5'-H, Me
5	3.34 (d, 1H, 9.6 Hz)	Me
5'	3.04 (d, 1H, 9.6 Hz)	4-OH
8	1.13 (s, 3 H)	3-OH, 4-OH, 5-H

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.39–7.23 (m, 10H, C_{ar}-H), 6.22 (s, 1H, OH), 4.68 (s, 1H, OH), 4.55 (d, 2J = 15.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.47 (d, 2J = 15.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.34 (d, 2J = 9.6 Hz, 1H, CH₂), 3.04 (d, 2J = 9.6 Hz, 1H, CH₂), 1.13 (s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 174.3 (C-2), 138.6 (C-9), 136.6 (C-7), 128.52 (C_{ar}-H), 128.48 (C_{ar}-H), 127.5 (C_{ar}-H), 127.1 (C_{ar}-H), 126.7 (C_{ar}-H), 126.5 (C_{ar}-H), 81.45 (C-3), 74.87 (C-4), 57.15 (C-5), 45.47 (C-6), 19.48 (C-8) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 297 (25) [M⁺], 190 (23) [(M-C₇H₇)⁺], 164 (81) [(M-C₈H₇NO)⁺], 105 (90) [PhCO⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 77 (29) [Ph⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 1683, 757, 738, 688 cm⁻¹.

HRMS (EI): ber. für C₁₈H₁₉NO₃ [M⁺] 297.1359, gef. 297.1351.

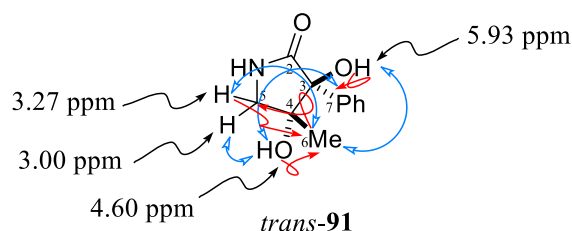
Hauptdiastereomer (*trans*-**91**)

Abbildung 14. Für die Strukturaufklärung von Substanz *trans*-**91** wichtige ^1H - und ^{13}C -NMR Verschiebungen und HMBC- (rote Pfeile) und NOESY-Wechselwirkungen (blaue Pfeile).

Tabelle 12. Wichtige NOE-Wechselwirkungen in Verbindung *trans*-**91**.

	^1H -NMR (δ , m, J)	NOESY
3	5.93 (s, 1H)	Me, 5-H
4	4.60 (s, 1H)	3-Ph, 5'-H, Me
5	3.27 (d, 1H, 9.5 Hz)	Me, 3-OH
5'	3.00 (d, 1H, 9.6 Hz)	4-OH
8	1.13 (s, 3 H)	3-OH, 4-OH, 5-H

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.87 (s, 1H, NH), 7.36 – 7.23 (m, 2H, C_{ar} -H), 7.30 – 7.23 (m, 3H, C_{ar} -H), 5.93 (s, 1H, OH), 4.60 (s, 1H, OH), 3.27 (d, 2J = 9.5 Hz, 1H, CH_2), 3.00 (d, 2J = 9.6 Hz, 1H, CH_2), 1.16 (s, 3H, Me) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 177.1 (C-2), 139.3 (C-7), 128.9 (C_{ar} -H), 127.1 (C_{ar} -H), 127.0 (C_{ar} -H), 81.36 (C-3), 77.41 (C-4), 52.62 (C-5), 20.64 (C-6) ppm.

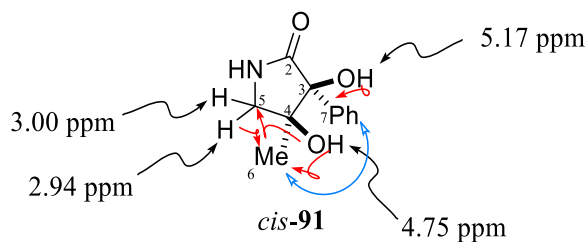
Nebendiastereomer (*cis*-**91**)

Tabelle 13. Für die Strukturaufklärung von Substanz *cis*-**91** wichtige ¹H- und ¹³C-NMR Verschiebungen und HMBC- (rote Pfeile) und NOESY-Wechselwirkungen (blaue Pfeile).

	¹ H-NMR (δ , m, <i>J</i>)	NOESY
4	4.75 (s, 1H)	3-Ph

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.75 (s, 1H, NH), 7.36 – 7.23 (m, 2H, C_{ar}-H), 7.30 – 7.23 (m, 3H, C_{ar}-H), 5.17 (s, 1H, OH), 4.75 (s, 1H, OH), 3.00 (d, ²*J* = 9.6 Hz, 1H, CH₂, Signale überlappen), 2.94 (d, ²*J* = 9.4 Hz, 1H, CH₂), 1.16 (s, 3H, Me, Signale überlappen) ppm.

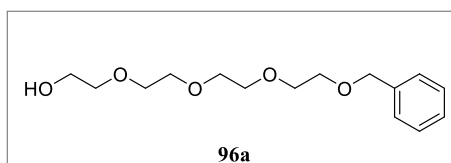
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 177.6 (C-2), 134.3 (C-7), 125.7 (C_{ar}-H), 123.2 (C_{ar}-H), 120.4, (C_{ar}-H), 81.84 (C-3), 78.73 (C-4), 52.37 (C-5), 22.29 (C-6) ppm.

3. Hochfluorierte Verbindungen als Kontrastmittel in der ^{19}F -MRT

3.1. Synthesevorschriften und analytische Daten

3.1.1. Synthese geeigneter Polyethylenglykol-Derivate 96

2-[2-[2-(2-Benzyloxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethanol (**96a**)^[206]



Unter Argonatmosphäre wurden 24.5 g (126 mmol, 1.00 Äquiv.) Tetraethylenglykol (**95**) in 35 mL absolutem (abs.) THF (3.60 M) gelöst. Ebenfalls unter Schutzgas wurden 1.08 g (25.2 mmol, 0.20 Äquiv.) NaH portionsweise in 40 mL abs. THF vorgelegt und die entstandene Suspension auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt. Das gelöste PEG₄ wurde nun langsam zu der gekühlten Hydridsuspension getropft und diese bis zum Erstarren gerührt. Nach Entfernen des Kältebads wurde noch für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, 2.69 mL (3.88 g, 22.7 mmol, 0.18 Äquiv.) Benzylbromid tropfenweise hinzugefügt und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von etwas Wasser wurde das THF am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit DCM ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Aceton/EtOAc, 50:50) aufgereinigt und ein klares Öl **96a** (5.46, 19.2 mmol, 85%) als Produkt erhalten.

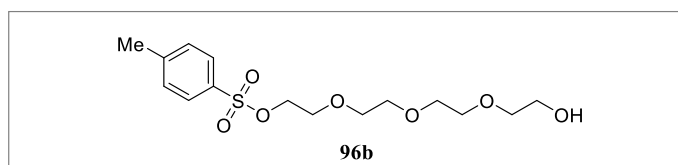
Ausbeute: 5.46 g (19.2 mmol, 85%).

DC: $R_f = 0.61$ (Aceton/EtOAc, 50:50, UV, I_2).

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33 - 7.25$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 4.55 (s, 2H, CH_2Ph), 3.71 – 3.61 (m, 14H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 3.59 – 3.55 (m, 2H, HOCH_2O), 2.84 (s, 1H, OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[206,270]

p-Toluolsulfonsäure 2-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethylester (**96b**)^[207]



10.9 g (56.2 mmol, 1.00 Äquiv.) PEG₄ (**95**) wurden in 2.0 mL THF (28.1 M) vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und 2.0 mL einer 4.2 N Natronlauge (8.43 mmol, 0.15 Äquiv.) zugegeben. Zu dieser leicht gelblichen Lösung wurden innerhalb von 30 min eine Lösung von 1.07 g (5.62 mmol, 0.10 Äquiv.) Tosylchlorid in 6.5 mL THF bei 0 °C hinzugegeben. Die Lösung wurde für weitere 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf 30 mL Eiswasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Aceton/EtOAc, 50:50) aufgereinigt und 1.73 g (50.0 mmol, 90%) eines schwach gelben Öls als Produkt **96b** isoliert.

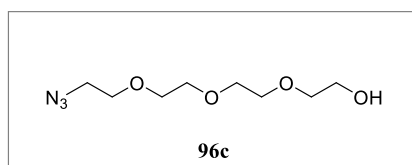
Ausbeute: 1.73 g (50.0 mmol, 90%).

DC: $R_f = 0.69$ (Aceton/EtOAc, 50:50, UV, KMnO₄).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.78$ (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, C_{ar}-H), 7.33 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, C_{ar}-H), $4.16 - 4.14$ (m, 2H, CH₂OTs), $3.70 - 3.57$ (m, 14H, CH₂OCH₂, CH₂O), 2.45 (br s, 1H, OH, Signale überlappen mit Me), 2.43 (s, 3H, Me) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[207,271]

2-{2-[2-(2-Azidoethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethanol (**96c**)^[208]



1.43 g (4.11 mmol, 1.00 Äquiv.) des Esters **96b** wurden unter Argonatmosphäre in 20.0 mL abs. Ethanol (0.21 M) gelöst und 534 mg (8.22 mmol, 2.00 Äquiv.) Natriumazid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde in einem verschlossenen Druckrohr für 5 h auf 85 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde der Rückstand mit je 50 mL DCM und 50 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde daraufhin mit Wasser (3 × 30 mL) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit DCM (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Lösungsmittelreste wurden im Hochvakuum entfernt. Es wurden 826 mg (3.77 mmol, 92%) eines leicht braunen Öls als Produkt **96c** erhalten.

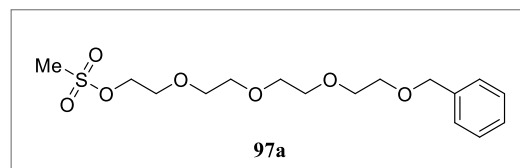
Ausbeute: 826 mg (3.77 mmol, 92%).

DC: $R_f = 0.53$ (EtOAc/MeOH, 91:9, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.67 - 3.60$ (m, 12H, CH_2OCH_2), 3.55 – 3.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 3.33 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2N_3), 2.90 (br s, 1H, OH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[208,272]

Methansulfonsäure 2-{2-[2-(2-Benzoyloxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethylester (**97a**)^[209]



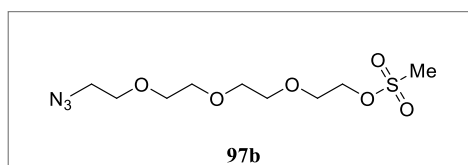
1.00 g (3.52 mmol, 1.00 Äquiv.) des Alkohols **96a** wurden zunächst mit Toluol (2×8 mL) azeotrop getrocknet und anschließend zusammen mit 1.31 mL (960 mg, 9.50 mmol, 2.70 Äquiv.) Triethylamin unter Schutzgasatmosphäre in 15.0 mL abs. DCM (0.23 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurden tropfenweise 545 μ L Mesylchlorid (806 mg, 7.04 mmol, 2.00 Äquiv.) hinzugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Die abgetrennte organische Phase wurde mit 1N HCl (1×10 mL) und mit ges. NaCl-Lösung (1×10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **97a** wurde (1.27 g, 3.51 mmol, 99%) als oranges Öl erhalten.

Ausbeute: 1.27 g (3.51 mmol, 99%).

DC: $R_f = 0.82$ (DCM/MeOH, 91:9, UV).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33 - 7.27$ (m, 5H, C_{ar}-H), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 4.38 – 4.34 (m, 2H, CH₂OMs), 3.77 – 3.73 (m, 2H, CH₂O), 3.68 – 3.61 (m, 12H, CH₂OCH₂), 3.05 (s, 3H, Me) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[209,270]

Methansulfonsäure 2-{2-[2-(2-Azidoethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethylester (97b)

Unter Argonatmosphäre wurden 695 mg (3.17 mmol, 1.00 Äquiv.) des Azids **96c** zusammen mit 880 μL (642 mg, 6.34, 2.00 Äquiv.) Triethylamin in 20.0 mL abs. DCM (0.16 M) gelöst. Zu der 0 °C gekühlten Lösung wurden 319 μL (472 mg, 4.12 mmol, 1.30 Äquiv.) Mesylchlorid zugetropft. Nach 15 min wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe 10 mL ges. NaHCO_3 -Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und mit Wasser (3×20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und 912 mg (3.07 mmol, 97%) eines dunkelorange Öls als Produkt **97b** erhalten.

Ausbeute: 912 mg (3.07 mmol, 97%).

DC: $R_f = 0.55$ (EtOAc, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.36 - 4.33$ (m, 2H, CH_2OMs), 3.76 – 3.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMs}$), 3.65 – 3.63 (m, 10H, CH_2OCH_2), 3.33 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2N_3), 3.04 (s, 3H, Me) ppm.

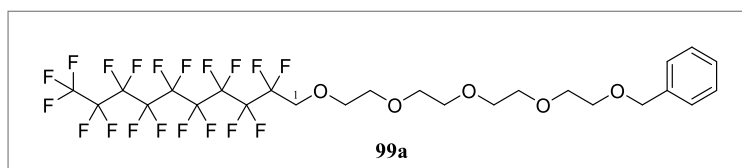
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[208,273]

3.2. Einführung der fluorhaltigen Reportergruppe in PEG₄-Derivate 97

AAV 11 Veretherung mit einem Fluoralkohol 98

Das entsprechende Mesylat **97** (1.00 Äquiv.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in abs. THF (0.03 M) vollständig gelöst und der jeweilige Fluoralkohol (1.50 Äquiv.) hinzugefügt. Zu dieser Lösung wurde NaH (3.50 Äquiv.) in einer Portion dazugegeben und bis zum vollständigen Umsatz des Edukts unter Rückflusskühlung erhitzt. Zum Abbruch der Reaktion, wurde unter Eiskühlung, Wasser hinzugegeben um überschüssiges NaH zu hydrolysieren. Anschließend wurde das THF unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Chloroform (4 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.

1-(2-{2-[2-(2-Benzyloxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1H,1H-perfluordecan (**99a**)



In Abwandlung von AAV 11 wurden 2.20 Äquiv. des Fluoralkohols eingesetzt und nach Aufreinigung des Rohprodukts (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 50:50) 3.75 g (4.90 mmol, 84%) eines hellgelben Öls als Produkt **99a**.

Ausbeute: 3.75 g (4.90 mmol, 84%).

DC: $R_f = 0.64$ (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, UV, CAM).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35 - 7.27$ (m, 5H, C_{ar}-H), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 4.03 (t, ³ $J_{HF} = 14.0$ Hz, 2H, CH₂CF₂), 3.78 – 3.76 (m, 2H, CH₂OCH₂CF₂), 3.68 – 3.63 (m, 14H, CH₂OCH₂, CH₂O) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.0$ (C_q), 129.0 (C_{ar}-H), 128.4 (C_{ar}-H), 128.3 (C_{ar}-H), 73.62 (CH₂Ph), 72.70 (CH₂CH₂O), 71.11 (CH₂CH₂O), 71.04 (CH₂CH₂O), 71.02 (CH₂CH₂O),

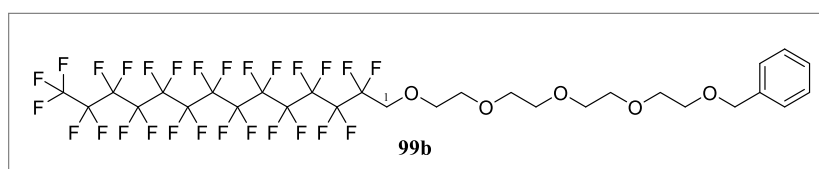
70.99 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 79.78 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.64 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.3$ Hz, CH_2CF_2) ppm.

^{19}F -NMR (564 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.88$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 9.8$ Hz, 3F, CF_3), -119.9 (p, $^3J_{\text{FF}} = 12.6$ Hz, 2F, CH_2CF_2), -122.1 (br s, 8F, CF_2), -122.9 (s, 2F, CF_2), -123.5 (s, 2F, CF_2), -126.3 (s, 2F, CF_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2871, 1455, 1353, 1206, 1144, 737, 702$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_{19}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 789.1291, gef. 789.1284.

1-(2-{2-[2-(2-Benzyloxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1H,1H-perfluortetradecan (99b)



Gemäß AAV 11 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, Et_2O) 1.83 g (1.89 mmol, 69%) eines farblosen Feststoffs als Produkt **99b** isoliert.

Ausbeute: 1.83 g (1.89 mmol, 70%).

DC: $R_f = 0.75$ (Et_2O , UV, CAM).

Schmp.: 103 °C (*n*Hexan).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35 - 7.27$ (m, 5H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 4.56 (s, 2H, CH_2Ph), 4.02 (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.0$ Hz, 2H, CH_2CF_2), 3.78 – 3.76 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2$), 3.67 – 3.62 (m, 14H, CH_2OCH_2 , CH_2O) ppm.

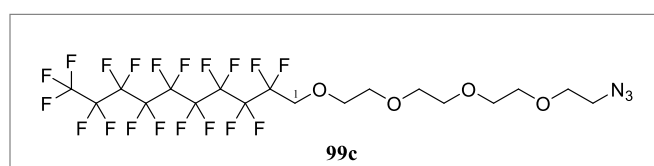
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.8$ (C_q), 128.8 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{ar-H}}$), 73.35 (CH_2Ph), 72.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.84 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.72 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.70 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 69.52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.36 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.6$ Hz, CH_2CF_2) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -81.13$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 10.0$ Hz, 3F, CF_3), -120.1 (p, $^3J_{\text{FH}} = 13.6$ Hz, 2F, CH_2CF_2), -122.0 (br s, 12F, CF_2), -122.2 (s, 4F, CF_2), -123.0 (s, 2F, CF_2), -123.7 (s, 2F, CF_2), -126.5 (s, 2F, CF_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2871, 1455, 1354, 1202, 1146, 744$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_{27}\text{O}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 989.1163, gef. 989.1163.

1-(2-{2-[2-(2-Azidoethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1H,1H-perfluordecane (99c)



Entsprechend AAV 11 wurden nach der Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 50:50) wurden 1.54 g (2.20 mmol, 66%) des farblosen Öls **99c** erhalten.

Ausbeute: 1.54 g (2.20 mmol, 66%).

DC: $R_f = 0.63$ (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, CAM).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.03$ (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.0$ Hz, 2H, CH_2CF_2), 3.79–3.76 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2$), 3.68–3.65 (m, 12H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 3.37 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2N_3) ppm.

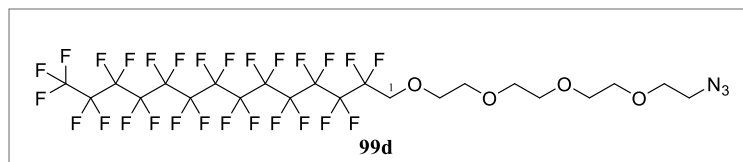
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 72.69$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 71.11 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.07 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.03 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.00 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.40 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) 68.64 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.1$ Hz, CH_2CF_2), 50.91 (CH_2N_3) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.95$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 10.0$ Hz, 3F, CF_3), -120.0 (p, $^3J_{\text{FH}} = 13.4$ Hz, 2F, CH_2CF_2), -122.1 (br s, 8F, CF_2), -123.0 (s, 2F, CF_2), -123.6 (s, 2F, CF_2), -126.3 (s, 2F, CF_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2876, 2105, 1807, 1456, 1352, 1208, 1137, 937, 716$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 724.0886, gef. 724.0887.

1-(2-{2-[2-(2-Azidoethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1H,1H-perfluortetradecan (99d)



Gemäß AAV 11 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 50:50) wurden 1.57 g (1.74 mmol, 57%) eines farblosen Feststoffs als Produkt **99d** isoliert.

Ausbeute: 1.57 g (1.74 mmol, 57%).

DC: $R_f = 0.67$ (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, CAM).

Schmp.: 99 °C (CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3CN): $\delta = 4.10$ (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.5$ Hz, 2H, CH_2CF_2), 3.74 – 3.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2$), 3.62 – 3.56 (m, 12H, CH_2OCH_2), 3.36 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, CH_2N_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3CN): $\delta = 72.53$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 70.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.83 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.17 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.12 (CH_2CF_2), 51.04 (CH_2N_3) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (564 MHz, CD_3CN): $\delta = -81.58$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 9.9$ Hz, 3F, CF_3), -120.5 (p, $^3J_{\text{FH}} = 14.4$ Hz, 2F, CH_2CF_2), -122.2 (br s, 10F, CF_2), -122.4 (s, 4F, CF_2), -122.6 (s, 2F, CF_2), -123.2 (s, 2F, CF_2), -123.9 (s, 2F, CF_2), -126.7 (s, 2F, CF_2) ppm.

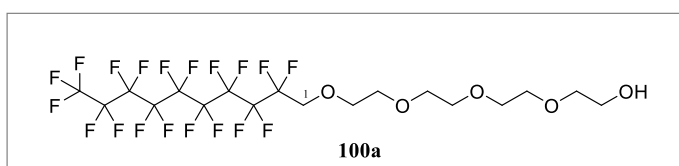
IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2871, 2105, 1204, 1143, 987$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 924.0758, gef. 924.0759.

AAV 12 Hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe^[214]

Der entsprechende Benzylether (1.00 Äquiv.) wurde in Methanol (0.13 M) oder THF (0.05 M) gelöst und zusammen mit Ammoniumformiat (8.00 Äquiv.) und 30 Gew.-% Palladium auf Aktivkohle (10% aktives Pd) unter Rückflusskühlung, bis zur vollständigen Abspaltung der Schutzgruppe, erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert, mit dem Lösungsmittel nachgewaschen und dieses unter vermindertem Druck entfernt.

1-(2-{2-[2-(2-Hydroxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1H,1H-perfluordecane (**100a**)



Ausbeute: 1.80 g (2.66 mmol, 99%) eines farblosen Waxes.

DC: $R_f = 0.16$ (*n*Hexan/EtOAc, 50:50, I_2).

Schmp.: 33°C (*n*Hexan/Et₂O).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.04$ (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.0$ Hz, 2H, CH₂CF₂), 3.80 – 3.78 (m, 2H, CH₂OCH₂CF₂), 3.73 – 3.71 (m, 2H, CH₂CH₂OCH₂CF₂), 3.68 – 3.65 (m, 10H, CH₂OCH₂, CH₂O), 3.62 – 3.60 (m, 2H, CH₂OH), 1.74 (br s, 1H, OH) ppm.

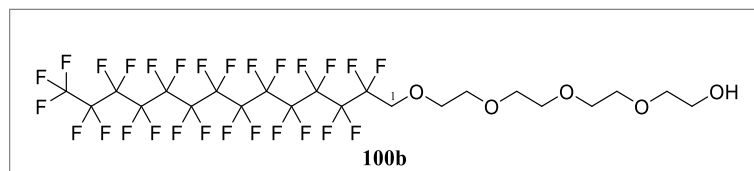
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): $\delta = 72.45$ (CH₂CH₂O), 72.32 (CH₂CH₂O), 70.68 (CH₂CH₂O), 70.61 (CH₂CH₂O), 70.58 (CH₂CH₂O), 70.51 (CH₂CH₂O), 70.29 (CH₂CH₂O), 68.18 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.5$ Hz, CH₂CF₂), 61.70 (CH₂OH) ppm.

¹⁹F-NMR (564 MHz, CDCl₃): $\delta = -80.78$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 9.9$ Hz, 3F, CF₃), -119.8 (p, $^3J_{\text{FH}} = 14.2$ Hz, 2F, CH₂CF₂), -121.9 (br s, 8F, CF₂), -122.7 (s, 2F, CF₂), -123.4 (s, 2F, CF₂), 126.1 (s, 2F, CF₂) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2876, 1200, 1143$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_{19}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 699.0821, gef. 699.0824.

1-(2-{2-[2-(2-Hydroxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1H,1H-perfluortetradecan (100b)



Ausbeute: 460 mg (0.53 mmol, 99%) eines farblosen Feststoffs.

DC: $R_f = 0.11$ (Et_2O , I_2).

Schmp.: 107 °C (CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 4.22$ (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.3$ Hz, 2H, CH_2CF_2), 3.81 – 3.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2$), 3.67 – 3.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2$), 3.62 – 3.59 (m, 10H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 3.53 – 3.51 (m, 2H, CH_2OH), 2.93 (br s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Aceton- d_6): $\delta = 73.78$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 72.99 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.51 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.46 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.36 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.81 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.7$ Hz, CH_2CF_2), 62.15 (CH_2OH) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (564 MHz, Aceton- d_6): $\delta = -81.71$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 9.1$ Hz, 3F, CF_3), -120.4 (p, $^3J_{\text{FH}} = 14.7$ Hz, 2F, CH_2CF_2), -122.3 (br s, 10F, CF_2), -122.5 (s, 4F, CF_2), -122.7 (s, 2F, CF_2) -123.3 (s, 2F, CF_2), -123.9 (s, 2F, CF_2), -126.8 (s, 2F, CF_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1204, 1151 \text{ cm}^{-1}$.

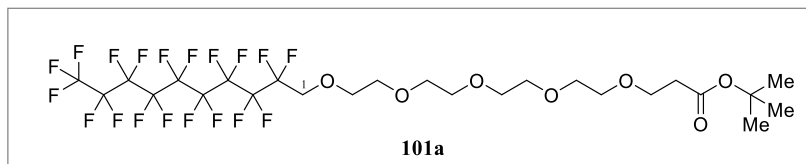
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_{27}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 899.0694, gef. 899.0688.

AAV 13 Einführung der Carboxylgruppe^[215]

Unter Argonatmosphäre wurde das fluorhaltige PEG₄-Derivat **100** (1.00 Äquiv.) in abs. THF (0.05 M) gelöst und Kalium ^tbutanolat (0.05 Äquiv.) hinzugegeben. Zu dieser Mischung wurde ^tButylacrylat (2.50 Äquiv.) langsam hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von 1N HCl wurde die Reaktionslösung neutralisiert. Nach Zugabe von 5 mL ges. NaCl-Lösung wurde mit DCM (4 × 15 mL) extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O).

Für die Abspaltung des ^tButylesters wurde der Ester in einer Mischung aus DCM/TFA (3:1) gelöst (0.03 M) und bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

*1-(2-(2-{2-[2-(2-Carboxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)1H,1H-perfluordecan tert-butylester (**101a**)*



Ausbeute: 480 mg (0.60 mmol, 59%) eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.66$ (Et₂O, KMnO₄).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.03$ (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.0$ Hz, 2H, CH₂CF₂), 3.78 – 3.76 (m, 2H, CH₂OCH₂CF₂), 3.69 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂CH₂COO) 3.67 – 3.59 (m, 14H, CH₂OCH₂, CH₂O), 2.48 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂COO), 1.43 (s, 9H, 3×Me) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.5$ (C=O), 80.61 (C_q), 72.40 (CH₂CH₂O), 70.80 (CH₂CH₂O), 70.75 (CH₂CH₂O), 70.67 (CH₂CH₂O), 70.57 (CH₂CH₂O), 70.44, (CH₂CH₂O),

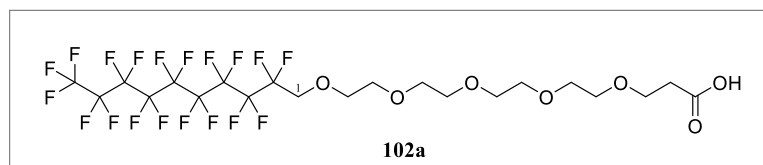
68.34 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.2$ Hz, CH_2CF_2), 66.94 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 36.13 (CH_2COO), 27.86 ($3\times\text{Me}$) ppm.

^{19}F -NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.95$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 9.7$ Hz, 3F, CF_3), -119.9 (p, $^3J_{\text{FH}} = 14.7$ Hz, 2F, CH_2CF_2), -122.0 (br s, 8F, CF_2), -122.9 (s, 2F, CF_2), -123.5 (s, 2F, CF_2), 126.3 (s, 2F, CF_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2877, 1729, 1362, 1208, 1141, 719$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_{19}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 827.1659, gef. 827.1655.

1-(2-(2-{2-[2-(2-Carboxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)1H,1H-perfluordecan (102a)



Ausbeute: 399 mg (0.53 mmol) eines farblosen Öls in quantitativer Ausbeute.

DC: $R_f = 0.45$ (DCM/MeOH, 95:5, KMnO_4).

HPLC: $t_R = 8.84$ min (CHROMOTLITH[®] RP-C18, Methode A).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.03$ (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.1$ Hz, 2H, CH_2CF_2), 3.80 – 3.78 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2$), 3.77 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.70 – 3.63 (m, 14H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 2.62 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2COO) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.8$ (C=O), 72.40 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.86 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.57 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.54 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.31 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.35 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.5$ Hz, CH_2CF_2), 66.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 34.78 (CH_2COO) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.89$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 10.0$ Hz, 3F, CF_3), -119.9 (p, $^3J_{\text{FH}} = 12.8$ Hz, 2F, CH_2CF_2), -122.0 (br s, 8F, CF_2), -122.9 (s, 2F, CF_2), -123.6 (s, 2F, CF_2), 126.3 (s, 2F, CF_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2880, 1737, 1358, 1202, 1141, 719$ cm^{-1} .

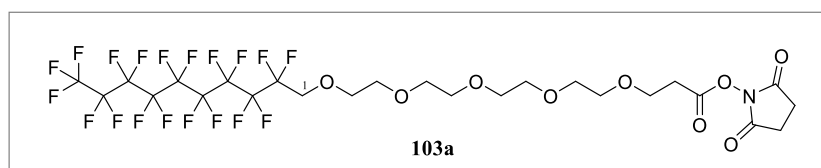
HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_{19}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 771.1033, gef. 771.1032.

AAV 14 Aktivierung der Carboxylgruppe als NHS-Ester^[216]

1.00 Äquiv. der entsprechenden Carboxylverbindung **102** wurden unter Argonatmosphäre in abs. DCM (0.06 M) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden Triethylamin (2.50 Äquiv.), NHS (1.00 Äquiv.), DMAP, (2.00 Äquiv.) und EDC (2.00 Äquiv.) hinzugefügt, auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 10 mL DCM verdünnt, mit ges. NaHCO_3 -Lösung (2×5 mL), 1N HCl (1×5 mL) und mit ges. NaCl-Lösung (1×10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der erhaltene NHS-Ester wurde bis zur Verwendung unter Argon im Tiefkühlschrank gelagert.

N-Hydroxysuccinimid 1-(2-(2-{2-[2-(2-carboxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)

1H,1H-perfluordecanester (**103a**)



Ausbeute: 255 mg (0.30 mmol, 79%) eines leicht gelblichen Öls.

DC: $R_f = 0.53$ (DCM/MeOH, 95:5, KMnO_4).

HPLC: $t_R = 6.41$ min (CHROMOTLITH[®] RP-C18, Methode A).

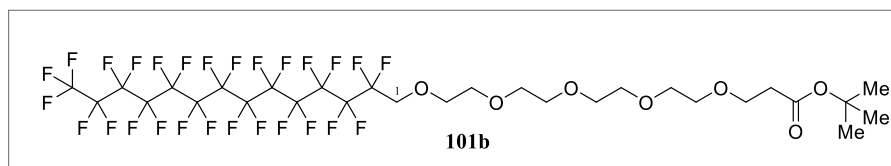
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.04$ (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.0$ Hz, 2H, CH_2CF_2), 3.84 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.79–3.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2$), 3.68–3.64 (m, 14H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 2.89 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2COO), 2.83 (br s, 4H, NHS) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.6$ (C=O), 167.4 (C=O), 72.43 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.82 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.68 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.65 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.59 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.36 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.2$ Hz, CH_2CF_2), 65.78 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 32.02 (CH_2COO), 25.40 (NHS) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (564 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.84$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 9.8$ Hz, 3F, CF_3), -119.9 (p, $^3J_{\text{FH}} = 11.9$ Hz, 2F, CH_2CF_2), -122.0 (br s, 8F, CF_2), -122.8 (s, 2F, CF_2), -123.5 (s, 2F, CF_2), 126.2 (s, 2F, CF_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2880, 1731, 1202, 1139, 718$ cm^{-1} .

1-(2-(2-{2-[2-(2-Carboxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)-1H,1H-perfluortetradecan tert-butylester (101b)



Ausbeute: 230 mg (0.23 mmol, 72%) eines farblosen Feststoffs.

DC: $R_f = 0.72$ (Et_2O , KMnO_4).

Schmp.: 93 °C (CHCl_3).

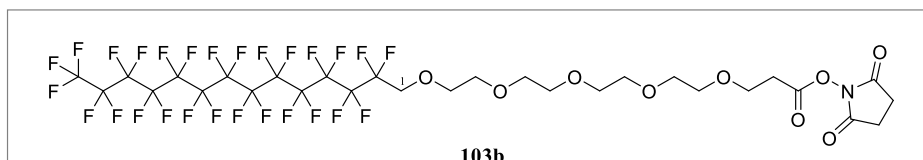
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 4.04 (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.0$ Hz, 2H, CH_2CF_2), 3.80–3.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2$), 3.70 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.69–3.61 (m, 14H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 2.50 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2COO), 1.44 (s, 9H, 3×Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.6$ (C=O), 80.67 (C_q), 72.45 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.84 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.78 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.70 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.70 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.61 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$),

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1736, 1204, 1147 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_{27}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 949.1085, gef. 949.1086.

N-Hydroxysuccinimid 1-(2-(2-{2-[2-(2-carboxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)
1*H*,1*H*-perfluortetradecanester (**103b**)



Ausbeute: 129 mg (0.12 mmol, 67%) eines farblosen Feststoffs.

DC: $R_f = 0.49$ (DCM/MeOH, 10:1, KMnO_4).

HPLC: $t_R = 4.27$ min (CHROMOTLITH[®] RP-C18, Methode A).

Schmp.: 113 °C (DCM/*n*Hexan).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.04 (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.1$ Hz, 2H, CH_2CF_2), 3.85 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.82 – 3.77 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_2$), 3.69 – 3.66 (m, 14H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 2.90 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2COO), 2.83 (br s, 4H NHS) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.0(\text{C}=\text{O})$, 166.8 (C=O), 72.49 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.75 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.73 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.66 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.45 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.5$ Hz, CH_2CF_2), 66.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 32.31 (CH_2COO), 25.72 (s, NHS) ppm.

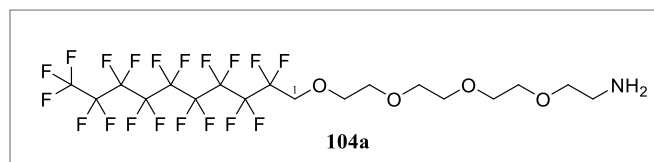
$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.84$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 10.4$ Hz, 3F, CF_3), -119.9 p, $^3J_{\text{FH}} = 14.01$ Hz, 2F, CH_2CF_2), 121.8 (br s, 16F, CF_2), -122.8 (s, 2F, CF_2), -123.6 (s, 2F, CF_2), -126.2 (s, 2F, CF_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2881, 1737, 1202, 1143, 818 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): ber. für C₂₉H₂₆F₂₇O₉NNa [M+Na⁺] 1068.1069, gef. 1068.1067.

Reduktion des Azids zur Aminofunktion

1-(2-{2-[2-(2-Aminoethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1H,1H-perfluordecan (104a)^[219]



1.18 g (1.69 mmol, 1.00 Äquiv.) Azid **99c** wurden unter Schutzgasatmosphäre in 17.0 mL abs. THF (0.10 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 478 mg (1.83 mmol, 1.08 Äquiv.) Triphenylphosphin wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz des Edukts gerührt. Es wurden 10 mL Wasser hinzugegeben, für 2 h hydrolysiert und anschließend ein pH-Wert von ≤ 2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 10 mL) gewaschen, der pH-Wert auf ≥ 10 eingestellt und mit Chloroform (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 724 mg (1.07 mmol, 63%) eines farblosen Öls als das Produkt **104a** erhalten.

Ausbeute: 724 mg (1.07 mmol, 63%) eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.43$ (DCM/MeOH + 10% NH₃, 91:9, *Ninhydrin*)

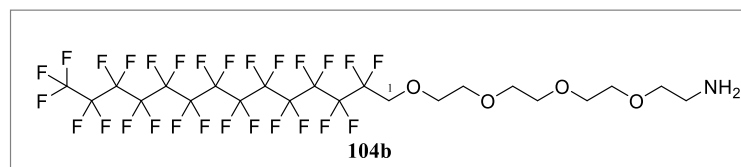
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.53$ (br s, 2H, NH₂), 4.05 (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.1$ Hz, 2H, CH₂CF₂), 3.81 – 3.80 (m, 2H, CH₂OCH₂CF₂), 3.69 – 3.68 (m, 2H, CH₂CH₂NH₂), 3.66 – 3.63 (m, 10H, CH₂OCH₂, CH₂O), 3.00 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, CH₂NH₂) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 72.50$ (CH₂CH₂NH₂) 70.63 (CH₂CH₂O), 70.50 (CH₂CH₂O), 70.46 (CH₂CH₂O), 70.21 (CH₂CH₂O), 68.24 (t, $^2J_{\text{CF}} = 25.1$ Hz, CH₂CF₂), 40.77 (CH₂NH₂) ppm.

¹⁹F-NMR (564 MHz, CDCl₃): $\delta = -80.89$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 9.9$ Hz, 3F, CF₃), -119.9 (p, $^3J_{\text{FH}} = 14.00$ Hz, 2F, CH₂CF₂), -122.0 (br s, 8F, CF₂), -122.8 (s, 2F, CF₂), -123.5 (s, 2F, CF₂), -126.3 (s, 2F, CF₂) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2877, 1339, 1201, 1143, 944, 657 \text{ cm}^{-1}$.

1-(2-{2-[2-(2-Aminoethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1H,1H-perfluortetradecan (104b)^[220]



297 mg (0.33 mmol, 1.00 Äquiv.) des PEG₄-Derivats **99d** wurden unter leichtem Erwärmen in 15 mL THF (0.02 M) gelöst und 148 mg Pd/C (10 Gew.-% Pd) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz des Edukts gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 12. Als Produkt **104b** wurden 216 mg (0.25 mmol, 75%) eines farblosen Wachses erhalten.

Ausbeute: 216 mg (0.25 mmol, 75%) eines farblosen Wachses.

DC: $R_f = 0.27$ (DCM/MeOH+10% NH₃, 91:9, *Ninhydrin*).

Schmp.: 105 °C (THF).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, THF-*d*₈): $\delta = 4.13$ (t, $^3J_{\text{HF}} = 14.2$ Hz, 2H, CH₂CF₂), 3.76 – 3.73 (m, 2H, CH₂OCH₂CF₂), 3.64 – 3.71 (m, 2H, CH₂CH₂NH₂) 3.57 – 3.50 (m, 10H, CH₂OCH₂, CH₂O), 2.72 (t, $^3J = 5.5$ Hz, 2H, CH₂NH₂) ppm.

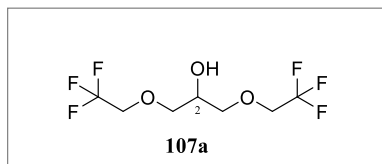
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, THF-*d*₈): $\delta = 126.4$ (CF₂), 73.16 (CH₂CH₂NH₂), 71.89 (CH₂CH₂O), 71.75 (CH₂CH₂O), 71.68 (CH₂CH₂O), 71.45 (CH₂CH₂O), 69.16 (CH₂CF₂), 30.74 (CH₂NH₂) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD₃CN): $\delta = -81.80$ (br s, 3F, CF₃), -120.3 (s, 2F, CH₂CF₂), -122.1 – -122.5 (m, 16F, CF₂), -123.2 (s, 2F, CF₂), -123.8 (s, 2F, CF₂), -126.6 (s, 2F, CF₂) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2955, 1443, 1203, 1146, 1027, 805 \text{ cm}^{-1}$.

3.2.1. C₂-symmetrische Reportergruppen 107

1,3-Bis(2,2,2-trifluorethoxy)propan-2-ol (**107a**)^[226]



3.63 g (90.8 mmol, 0.84 Äquiv.) Natriumhydroxid wurden in 45.0 mL Wasser (2.01 M) gelöst und 7.72 mL (10.8 g, 108 mmol, 1.00 Äquiv.) Trifluorethanol (**106a**) tropfenweise bei 0 °C hinzugefügt. Nach 5 Minuten wurden 4.24 mL (5.00 g, 54.0 mmol, 0.50 Äquiv.) Epichlorhydrin (**105**) hinzugetropft und die Reaktionsmischung auf 100 °C für 2 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 25 mL) extrahiert und mit Wasser (2 × 10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt destillativ aufgereinigt. Es wurden 9.35 g (36.5 mmol, 68%) einer klaren Flüssigkeit als Produkt **107a** erhalten.

Ausbeute: 9.35 g (36.5 mmol, 68%).

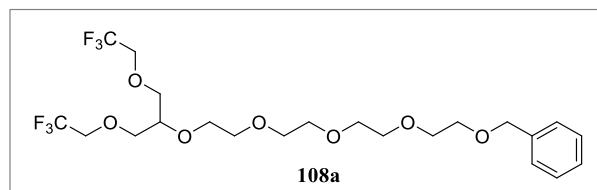
DC: $R_f = 0.73$ (*n*Pentan/Et₂O, 50:50, KMnO₄).

Sdp.: 42 °C (12 mbar).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.99$ (tt, $^3J = 5.8, 4.5$ Hz, 1H, CH), 3.89 (q, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Hz, 4H CF₃CH₂), 3.74–3.66 (m, 4H, CH₂OCH₂), 2.35 (br s, OH) ppm.

Die physikalischen und spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.^[226,274]

2-(2-{2-[2-(2-Benzoyloxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1,3-Bis(2,2,2-trifluorethoxy)propan (108a)



Entsprechend AAV 11 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, Et₂O) 518 mg (0.99 mmol, 46%) eines klaren Öls als Produkt **108a** isoliert.

Ausbeute: 518 mg (0.99 mmol, 46%).

DC: $R_f = 0.59$ (Et₂O, UV, I₂).

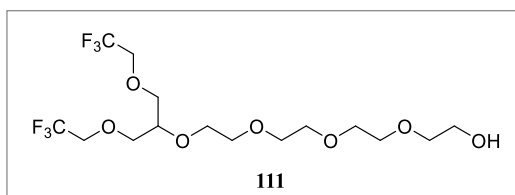
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34 - 7.27$ (m, 5H, C_{ar}-H), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 3.88 (q, ³J_{HF} = 8.8 Hz, 4H, CF₃CH₂), 3.75 - 3.73 (m, 4H, CH₂OCH₂), 3.71 - 3.69 (m, 1H, CH), 3.68 - 3.60 (m, 16H, CH₂OCH₂, CH₂O) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.4$ (C_q), 128.5 (C_{ar}-H), 127.8 (C_{ar}-H), 127.7 (C_{ar}-H), 124.1 (q, ¹J_{CF} = 279.6 Hz, CF₃), 78.42 (CH), 73.35 (CH₂Ph), 71.89 (CH₂CH₂O), 70.89 (CH₂CH₂O), 70.77 (CH₂CH₂O), 70.72 (CH₂CH₂O), 70.17 (CH₂CH₂O), 69.57 (CH₂CH₂O), 69.04 (t, ²J_{CF} = 33.9 Hz, CH₂CF₃) ppm.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -74.38$ (t, ⁴J_{FF} = 8.8 Hz, 6F, CF₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\max} = 1279, 1150, 1101, 971, \text{cm}^{-1}$.

2-(2-{2-[2-(2-Hydroxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1,3-Bis(2,2,2-trifluorethoxy)propan (**111**)



Gemäß AAV 12 wurden 306 mg (0.71 mmol) eines farblosen Öls in quantitativer Ausbeute als Produkt **177** erhalten.

Ausbeute: 306 mg (0.71 mmol, quant.).

DC: $R_f = 0.21$ (EtOAc, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.85$ (q, $^3J_{\text{HF}} = 8.8$ Hz, 4H, CF_3CH_2), 3.71 – 3.66 (m, 8H, CH_2OCH_2), 3.64 – 3.54 (m, 12H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 2.81 (br s, 1H, OH) ppm.

Aufgrund der Überlappung der Signale im Bereich vom 3.71 – 3.64 ppm ist das Proton der CH-Gruppe nicht eindeutig zuzuordnen.

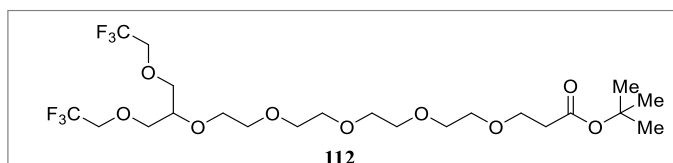
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 124.0$ (q, $^1J_{\text{CF}} = 279.6$ Hz CF_3), 78.35 (CH), 72.55 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 71.80 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.63, 70.58 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.35 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.06 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.94 (t, $^2J_{\text{CF}} = 33.9$ Hz, CH_2CF_3) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -74.48$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 8.8$ Hz, 6F, CF_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1273, 1151, 1105, 971$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 433.1655, gef. 433.1664.

1-(2-(2-{2-[2-(2-Carboxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)1,3-Bis(2,2,2-trifluorethoxy)propan tert-butylester (**112**)



Gemäß AAV 13 wurden 215 mg (0.39 mmol, 61%) eines farblosen Öls wurden als Produkt **112** isoliert.

Ausbeute: 215 mg (0.39 mmol, 61%).

DC: $R_f = 0.44$ (Et₂O, KMnO₄).

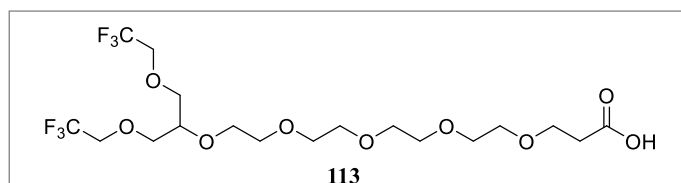
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.86$ (q, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Hz, 4H, CF₃CH₂), 3.74 – 3.66 (m, 7H, CH₂OCH₂, CH, Signale überlappen mit CH₂-Gruppe), 3.68 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂CH₂COO), 3.63 – 3.57 (m, 14H, CH₂OCH₂, CH₂O), 2.47 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂COO), 1.42 (s, 9H, 3×Me) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.0$ (C=O), 124.0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 279.6$ Hz CF₃), 80.58 (C_q), 78.41 (CH), 71.86 (CH₂CH₂O), 70.86 (CH₂CH₂O), 70.67 (CH₂CH₂O), 70.58 (CH₂CH₂O), 70.45 (CH₂CH₂O), 70.14 (CH₂CH₂O), 70.06 (CH₂CH₂O), 69.02 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.0$ Hz, CH₂CF₃), 66.99 (CH₂CH₂COO), 36.36 (CH₂COO), 28.16 (3×Me) ppm.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): $\delta = -74.42$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 8.7$ Hz, 6F, CF₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1277, 1151, 1113, 968, \text{cm}^{-1}$.

1-(2-(2-{2-[2-(2-Carboxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)1,3-Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)propan (113)



Entsprechend AAV 13 wurden 146 mg (0.29 mmol, 94%) der freien Säure **113** in Form eines hellgelben Öls gewonnen.

Ausbeute: 146 mg (0.29 mmol, 94%).

DC: $R_f = 0.53$ (DCM/MeOH, 95:5, KMnO_4).

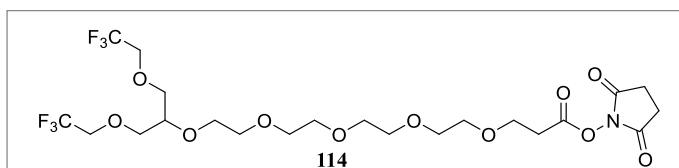
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.88$ (q, $^3J_{\text{HF}} = 8.8$ Hz, 4H, CF_3CH_2), 3.78 – 3.68 (m, 9H, CH_2OCH_2 , CH, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 3.64 (br s, 14H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 2.61 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2COO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.2$ (C=O), 124.0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 279.6$ Hz CF_3), 78.41 (CH), 71.84 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.80 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.63 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.59 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.56 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.51 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.34 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.02 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 68.99 (t, $^2J_{\text{CF}} = 34.0$ Hz, CH_2CF_3), 66.45 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 34.91 (CH_2COO) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -74.39$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 8.6$ Hz, 6F, CF_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 2876, 1281, 1151, 1109, 968$ cm^{-1} .

N-Hydroxysuccinimid 1-(2-(2-{2-[2-(2-carboxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)1,3-Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)propanester (**114**)



Gemäß AAV 14 wurden als Produkt **114** 147 mg (0.24 mmol, 83%) eines hellgelben Öls isoliert.

Ausbeute: 147 mg (0.24 mmol, 83%).

DC: $R_f = 0.61$ (DCM/MeOH, 95:5, $KMnO_4$).

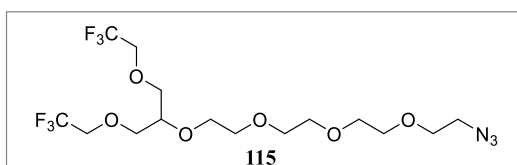
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.87$ (q, $^3J_{HF} = 8.6$ Hz, 4H, CF_3CH_2), 3.83 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2CH_2COO), 3.74–3.66 (m, 7H, CH_2OCH_2 , CH), 3.63–3.59 (m, 14H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 2.88 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2COO), 2.81 (br s, 4H NHS) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.0$ (C=O), 166.8 (C=O), 124.1 (q, $^1J_{CF} = 279.6$ Hz CF_3), 78.41 (CH), 71.87 (CH_2CH_2O), 70.87 (CH_2CH_2O), 70.81 (CH_2CH_2O), 70.74 (CH_2CH_2O), 70.67 (CH_2CH_2O), 70.60 (CH_2CH_2O), 70.15 (CH_2CH_2O), 69.02 (t, $^2J_{CF} = 34.0$ Hz, CH_2CF_3), 65.82 (CH_2CH_2COO), 32.26 (CH_2COO), 25.66 (NHS) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -74.39$ (t, $^4J_{FF} = 8.8$ Hz, 6F, CF_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{max} = 1740, 1274, 1146, 1105, 965$ cm^{-1} .

1-(2-{2-[2-(2-Azidoethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)1,3-Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)propan (**115**)



Entsprechend AAV 11 wurden nach Aufreinigung (Kieselgel, *n*Hexan/EtOAc, 50:50) 123 mg (0.27 mmol, 25%) eines farblosen Öls als Produkt **115** erhalten.

Ausbeute: 123 mg (0.27 mmol, 25%).

DC: $R_f = 0.48$ (*n*Hexan/EtOAc, 1:1, KMnO_4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.87$ (q, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Hz, 4H, CF_3CH_2), 3.75 – 3.73 (m, 4H, CH_2OCH_2), 3.71 – 3.68 (m, 1H, CH), 3.67 – 3.60 (m, 14H, CH_2OCH_2 , CH_2O), 3.37 (t, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2N_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 124.1$ (q, $^1J_{\text{CF}} = 279.6$ Hz CF_3), 78.43 (CH), 71.88 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.78 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.72 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.70, ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) 70.16 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.12, ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 69.04 (t, $^2J_{\text{CF}} = 33.9$ Hz, CH_2CF_3), 50.79 (CH_2N_3) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -74.43$ (t, $^4J_{\text{FF}} = 8.8$ Hz, 6F, CF_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ 2107, 1273, 1147, 1113, 968 cm^{-1} .

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{O}_6\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 458.1720, gef. 458.1718.

3.2.2. Funktionalisierung des Kollagens

Für die Funktionalisierung des Kollagens mit den synthetisierten PEG₄-Fluor-Verbindungen wurden 2D Kollagenmembranen Optimaix-2D™ der Fa. *Matricel* verwendet. Die Anbindung erfolgte über freie Carboxyl- und Aminfunktionalitäten auf der Oberfläche des Kollagens unter der Annahme, dass 1 g der Kollagenmembranen 200 µmol freie Aminogruppen und 1.2 mmol freie Carboxylgruppen enthalten und die Reaktion quantitativ abläuft.^[50] Die durchschnittliche Oberfläche einer Membran wurde mit 1.33 cm² bestimmt. Als Medium wurde eine phosphatgepufferte Salzlösung (PBS-Puffer, pH^{°=°} 7.4) verwendet. Die Reaktionskontrolle und die Bestimmung der Belegungsdichte unter Berücksichtigung der Hydrolyse der NHS-Ester **103** erfolgten mittels HPLC. Für die Funktionalisierung wurde folgendermaßen vorgegangen: Für die Knüpfung wurde ein Kollagenvlies zunächst mit dem PBS-Puffer benetzt und dann in eine Lösung des entsprechenden PEG₄-Fluor-NHS-Esters **103** (1:1, NH₂-Gruppe: NHS-Ester), in PBS-Puffer (0.01 M) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 14 h bei Raumtemperatur vorsichtig gerührt, anschließend das Vlies entfernt und mit PBS-Puffer (1 × 10 mL) und Wasser (2 × 10 mL) gewaschen. Das Vlies wurde zum Schluss im Hochvakuum getrocknet.

Die Funktionalisierung der Carboxylgruppen erfolgte über die EDC/NHS-Methode.^[212,222] Die Kollagenmembran wurde wieder mit dem PBS-Puffer benetzt und dann zu der Lösung der PEG₄-Fluor-NH₂-Derivats **104** im gleichen Puffer gegeben. Im Fall des Derivats **104b** war die Zugabe von zehn Tropfen DMSO zur vollständigen Lösung notwendig. Anschließend erfolgte die Zugabe von EDC und NHS (1:2:5:5, COOH-Gruppe: Amin: EDC, NHS) und der pH-Wert = 5.5 wurde mit 0.1 N HCl eingestellt. Die Lösung wurde ebenfalls für 14 h bei Raumtemperatur vorsichtig gerührt und anschließend das Vlies, wie zuvor beschrieben gewaschen und getrocknet. Für die MRT-Messungen wurde jeweils eine Blindprobe ohne Funktionalisierung hergestellt.

Tabelle 14. Berechnete Konzentrationen und Einwaagen für Anknüpfungsexperimente der PEG₄-Fluor-Derivate **103** und **104** an das Kollagen.

Bezeichnung	Verhältnis	Kollagen [mg]	c NH ₂ [μmol]	c NHS [μmol]	m NHS [mg]	c NHS [mg/mL]
PEG ₄ -F ₁₉ -NHS (103a)	Blind	11.3	2.26	0.00	0.00	0.00
PEG ₄ -F ₁₉ -NHS (103a)	0.5 : 1	14.1	2.82	1.40	5.90	1.18
PEG ₄ -F ₁₉ -NHS (103a)	1 : 1	12.6	2.52	2.52	10.60	2.12
PEG ₄ -F ₁₉ -NHS (103a)	2 : 1	10.5	2.10	4.20	17.70	3.54
PEG ₄ -F ₁₉ -NHS (103a)	Blind	11.7	2.34	0.00	0.00	0.00
PEG ₄ -F ₁₉ -NHS (103a)	1 : 1	12.8	2.56	2.56	15.36	2.20
PEG ₄ -F ₂₇ -NHS (103b)	Blind	11.7	2.34	0.00	0.00	0.00
PEG ₄ -F ₂₇ -NHS (103b)	1 : 1	9.7	1.94	1.94	14.00	1.95
PEG ₄ -F ₂₇ -NHS (103b)	Blind	10.1	2.02	0.00	0.00	0.00
PEG ₄ -F ₂₇ -NHS (103b)	1 : 1	10.5	2.10	2.10	15.40	2.20
Bezeichnung	Verhältnis	Kollagen [mg]	c COOH [μmol]	c EDC [μmol]	c NHS [μmol]	m EDC [mg]
PEG ₄ -F ₁₉ -NH ₂ (104a)	Blind	13.6	16.3	81.6	81.6	15.6
PEG ₄ -F ₁₉ -NH ₂ (104a)	1 : 2	13.8	16.6	83.0	83.0	15.9
PEG ₄ -F ₂₇ -NH ₂ (104b)	Blind	10.6	12.7	63.5	63.5	12.2
PEG ₄ -F ₂₇ -NH ₂ (104b)	1 : 2	10.0	12.0	60.0	60.0	11.5
Bezeichnung	Verhältnis	Kollagen [mg]	c COOH [μmol]	c PEG ₄ -NH ₂ [μmol]	m PEG ₄ -NH ₂ [mg]	m NHS [mg]
PEG ₄ -F ₁₉ -NH ₂ (104a)	Blind	13.6	16.3	0.0	0.0	9.40
PEG ₄ -F ₁₉ -NH ₂ (104a)	1 : 2	13.8	16.6	33.2	22.4	9.60
PEG ₄ -F ₂₇ -NH ₂ (104b)	Blind	10.6	12.7	0.0	0.0	7.30
PEG ₄ -F ₂₇ -NH ₂ (104b)	1 : 2	10.0	12.0	24.0	21.0	6.90

4. Kristallstrukturdaten der Verbindung 17a

1,3-Dimethyl-2-oxoazetidin-3-yl-benzoat (17a)

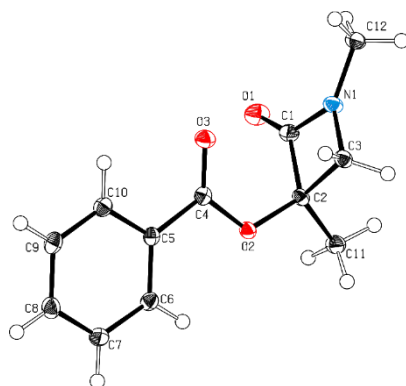


Abbildung 15. Darstellung der Kristallstruktur von 17a.

Tabelle 15. Verbindungs- und Kristallstrukturdaten von Verbindung 57.

Bezeichnung	PatCh1 AP7248-123	
Summenformel	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	
Molekulargewicht	219.23 g/mol	
Temperatur	123(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Größe des Kristalls	0.594 x 0.640 x 0.669 mm	
Farbe/ Beschaffenheit	Klares, farbloses Fragment	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	P b c a	
Zellengröße (Winkel)	a = 12.5299(4) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 11.0917(4) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 15.3671(6) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	2135.69(13) Å ³	
Z	4	

Dichte (berechnet)	1.364 g/cm ⁻³		
Absorptionskoeffizient	0.099 mm ⁻¹		
F(000)	928		
Θ-Bereich	2.65 to 30.62°		
Datensatz	-17<=h<=15, -15<=k<=15, -22<=l<=21		
Reflexe, total	23324		
Reflexe, einzigartig	3282 [R(int) = 0.0363]		
Anzahl Daten/ Beschränkungen / Parameter	3282 / 0 / 147		
GOF (F ²)	1.018		
Finale R Indizes	2685 data; I>2σ(I) all data	R1 = 0.0219, R1 = 0.0265,	wR2 = 0.0446 wR2 = 0.0457
Gewichtung	w=1/[σ ² (F _o ²)+(0.0521P) ² +0.8076P] where P=(F _o ² +2F _c ²)/3		
Max., Min residuale Dichte	0.405 and -0.323 eÅ ⁻³		

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
BPA	Borphenylalanin
BNCT	Bor-Neutroneneinfangtherapie
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl
<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -Butyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Bz	Benzoyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CDCN ₃	deutertes Acetonitril
CEST	chemischer Austausch der magnetischen Sättigung
<i>p</i> ClBn	<i>para</i> -Chlorbenzyl
<i>p</i> ClPh	<i>para</i> -Chlorphenyl
Cp	Cyclopentadienyl
CT	Computertomographie
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin

DMB	3,4- Dimethoxybenzyl
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOS	Diversitäts-orientierte Synthese
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
Et	Ethyl
Et ₃ N	Triethylamin
Et ₂ NH	Diethylamin
EtOAc	Essigester, Ethylacetat
EtOH	Ethanol
¹⁹ F-MRT	¹⁹ F-Magnetresonanztomographie
gef.	Gefunden
Gew.-%	Gewichtsprozent
h	Stunde(n)
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl) <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HEFLibs	Halogene-angereicherten Fragment-Bibliotheken
<i>n</i> Hex	<i>n</i> -Hexyl
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond-Coherence
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum-Coherence
HOAc	Essigsäure
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol Hydrat
IBZM	Iodbenzamid
K _s	Säurekonstante
LSD	Lysergsäurediethylamid
LDA	Lithium diisopropylamid
LiHMDS	Lithium bis(trimethylsilyl)amid.
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minuten

Ms	Mesyl
MsCl	Methansulfonsäurechlorid
Mol%	Molprozent
NaOEt	Natriumethanolat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy
Oct	Octyl
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung
PEG ₄	Tetraethylenglykol
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	polyfluorierte Kohlenstoffverbindung
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PPh ₃	Triphenylphosphin
<i>i</i> Pro	<i>iso</i> -Propyl
py	Pyridyl
quant.	Quantitative Ausbeute
<i>R_f</i>	relative Wanderungsgeschwindigkeit
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TFA	Trifluoressigsäure
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TosCl	<i>para</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
Tosyl	Toluolsulfonyl
<i>t_R</i>	Retentionszeit
TEBA	Benzyltriethylammoniumchlorid
UV	ultraviolett

D-Val-OMe HCl	D-Valinmethylester Hydrochlorid
X	allgemein für Halogenatom
XB	allgemein für Halogenbindung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. Patzelt, A. Pöthig, T. Gulder, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3466 – 3469.
- [2] A. Ulmer, M. Stodulski, S. V. Kohlhepp, C. Patzelt, A. Pöthig, W. Bettray, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1444 – 1448.
- [3] L. Pasteur, *Oeuvres de Pasteur Tome VI/réunies par Pasteur Vallery-Radot*, Masson, **1933**.
- [4] P. v. Andel, *Br. J. Philos. Sci.* **1994**, *45*, 631 – 648.
- [5] U. Bitterli, *Die Entdeckung Amerikas*, C.H. Beck, **2006**.
- [6] C. R. Friedrich, *Materialwiss. Werkstofftech.* **1995**, *26*, 598 – 607.
- [7] L. Meitner, O. Hahn, F. Strassmann, *Z. Phys.* **1937**, *106*, 249 – 270.
- [8] E. Bamberger, F. Tschirner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 955 – 959.
- [9] R. J. Plunkett, **1941**, Patentschrift. US2230654.
- [10] M. Schneider, *Teflon, Post-it und Viagra: Große Entdeckungen durch kleine Zufälle*, Wiley-VCH, **2006**.
- [11] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol* **1929**, *10*, 226 – 236.
- [12] J. Mann, M. Crabbe, *Bacteria and Antibacterial Agents*, Oxford University Press, Inc., **1996**.
- [13] R. Bud, *Penicillin: Triumph and Tragedy*, Oxford University Press, **2007**.
- [14] C. Fahlberg, I. Remsen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, *12*, 469 – 473.
- [15] A. Hofman, *LSD - mein Sorgenkind: Die Entdeckung einer "Wunderdroge"*, Klett-Cotta, **2010**.
- [16] I. Goldstein, T. F. Lue, H. Padma-Nathan, R. C. Rosen, W. D. Steers, P. A. Wicker, *N. Engl. J. Med.* **1998**, *338*, 1397 – 1404.
- [17] W. H. Perkin, A. H. Church, *J. Chem. Soc.* **1863**, *16*, 207 – 216.
- [18] O. Meth-Cohn, M. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 5 – 7.
- [19] K. Hübner, *Chem. Unserer Zeit* **2006**, *40*, 274 – 275.
- [20] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46 – 58.
- [21] M. J. Valler, D. Green, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 286 – 293.
- [22] D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867 – 3870.
- [23] N. Kumagai, G. Muncipinto, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3635 – 3638.
- [24] J. Sunderhaus, S. Martin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300 – 1308.

- [25] M. Dow, F. Marchetti, A. Nelson, *Diversity-Oriented Synthesis of Natural Product-Like Libraries*, John Wiley & Sons, Inc., **2013**.
- [26] M. Congreve, G. Chessari, D. Tisi, A. J. Woodhead, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3661–3680.
- [27] M. Baker, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 5 – 7.
- [28] S. Boldon, I. S. R. Stenhagen, J. E. Moore, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Synthesis* **2011**, *24*, 3929 – 3953.
- [29] M. Z. Hernandez, S. M. T. Cavalcanti, D. R. M. Moreira, W. F. de Azevedo Junior, A. C. L. Leite, *Curr. Drug Targets* **2010**, *11*, 303 – 314.
- [30] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320 – 330.
- [31] W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359 – 4369.
- [32] A. Ulmer, C. Brunner, A. M. Arnold, A. Pöthig, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3660 – 3664.
- [33] M. Stodulski, A. Goetzinger, S. V. Kohlhepp, T. Gulder, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3435 – 3438.
- [34] A. M. Arnold, A. Ulmer, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2016**, 8728 – 8739.
- [35] D. C. Fabry, M. Stodulski, S. Hoerner, T. Gulder, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10834 – 10838.
- [36] F. Buckingham, A. K. Kirjavainen, S. Forsback, A. Krzyczmonik, T. Keller, I. M. Newington, M. Glaser, S. K. Luthra, O. Solin, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13366 – 13369.
- [37] B. M. Dale, M. A. Brown, R. C. Semelka, *Contrast agents*, John Wiley & Sons, Ltd, **2015**.
- [38] E. Terreno, F. Uggeri, S. Aime, *J. Controlled Release* **2012**, *161*, 328 – 337.
- [39] G. Brix, A. Schlicker, W. Mier, P. Peschke, M. E. Bellemann, *Magn. Reson. Imaging* **2005**, *23*, 967 – 976.
- [40] S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501 – 1516.
- [41] A. Louie, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3146 – 3195.
- [42] G.-P. Yan, L. Robinson, P. Hogg, *Radiography* **2007**, *13*, 5 – 19.
- [43] S. Aime, S. G. Crich, E. Gianolio, G. Giovenzana, L. Tei, E. Terreno, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1562 – 1579.
- [44] J. Taki, I. Matsunari, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2007**, *34*, 34 – 38.
- [45] F. Kießling, *Z. Med. Phys.* **2008**, *18*, 81.

- [46] P. Porcari, S. Capuani, E. D'Amore, M. Lecce, A. L. Bella, F. Fasano, R. Campanella, L. M. Migneco, F. S. Pastore, B. Maraviglia, *Phys. Med. Biol.* **2008**, *53*, 6979 – 6989.
- [47] P. Verwilst, S. Park, B. Yoon, J. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1791 – 1806.
- [48] J. C. Knight, P. G. Edwards, S. J. Paisey, *RSC Adv.* **2011**, *1*, 1415 – 1425.
- [49] I. Tirota, V. Dichiarante, C. Pigliacelli, G. Cavallo, G. Terraneo, F. B. Bombelli, P. Metrangolo, G. Resnati, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1106 – 1129.
- [50] M. E. Mertens, A. Hermann, A. Bühren, L. Olde-Damink, D. Möckel, F. Gremse, J. Ehling, F. Kiessling, T. Lammers, *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24*, 754 – 762.
- [51] X. Huang, G. Huang, S. Zhang, K. Sagiya, O. Togao, X. Ma, Y. Wang, Y. Li, T. C. Soesbe, B. D. Sumer, M. Takahashi, A. D. Sherry, J. Gao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8074 – 8078.
- [52] C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605 – 3607.
- [53] M. W. Majewski, K. D. Watson, S. Cho, P. A. Miller, S. G. Franzblau, M. J. Miller, *Med. Chem. Commun.* **2016**, *7*, 141 – 147.
- [54] L. Troisi, C. Granito, E. Pindinelli, *Heterocyclic Scaffolds I: β -Lactams*, K. B. Banik, Springer Berlin Heidelberg, **2010**, Novel and Recent Synthesis and Applications of β -Lactams.
- [55] I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985 – 7012.
- [56] C. Palomo, M. Oiarbide, *Heterocyclic Scaffolds I: β -Lactams*, K. B. Banik, Springer Berlin Heidelberg, **2010**, β -Lactam Ring Opening: A Useful Entry to Amino Acids and Relevant Nitrogen-Containing Compounds.
- [57] F. Kudo, A. Miyanaga, T. Eguchi, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1056 – 1073.
- [58] B. E. Rolfe, I. Blakey, O. Squires, H. Peng, N. R. B. Boase, C. Alexander, P. G. Parsons, G. M. Boyle, A. K. Whittaker, K. J. Thurecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2413 – 2419.
- [59] O. Diou, N. Tsapis, C. Giraudeau, J. Valette, C. Gueutin, F. Bourasset, S. Zanna, C. Vauthier, E. Fattal, *Biomaterials* **2012**, *33*, 5593 – 5602.
- [60] J.-X. Yu, R. R. Hallac, S. Chiguru, R. P. Mason, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2013**, *70*, 25 – 49.
- [61] B. P. Barnett, J. Ruiz-Cabello, P. Hota, R. Liddell, P. Walczak, V. Howland, V. P. Chacko, D. L. Kraitchman, A. Arepally, J. W. M. Bulte, *Radiology* **2011**, *258*, 182 – 191.
- [62] J. G. Riess, *Artif. Cells, Blood Substitutes, Immobilization Biotechnol.* **2005**, *33*, 47 – 63.

- [63] R. Kojima, D. Aubel, M. Fussenegger, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *28*, 29 – 38.
- [64] H. H. Binder, *Lexikon der chemischen Elemente*, S. Hirzel Verlag, Leipzig, **1999**.
- [65] F. M. Ismail, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 27 – 33.
- [66] R. Filler, R. Saha, *Future Med. Chem.* **2009**, *5*, 777 – 791.
- [67] T. M. Beale, M. G. Chudzinski, M. G. Sarwar, M. S. Taylor, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1667 – 1680.
- [68] R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, A. C. Joerger, F. M. Boeckler, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1363 – 1388.
- [69] H. L. Nguyen, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, A. C. Legon, , D. W. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16 – 17.
- [70] P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114 – 6127.
- [71] E. Parisini, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2267 – 2278.
- [72] M. Fourmigué, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2009**, *13*, 36 – 45.
- [73] L. A. Hardegger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J.-M. Plancher, G. Hartmann, D. W. Banner, W. Haap, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 314 – 318.
- [74] J.-P. Corbet, , G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651 – 2710.
- [75] I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036 – 1045.
- [76] R. Wilcken, X. Liu, M. O. Zimmermann, T. J. Rutherford, A. R. Fersht, A. C. Joerger, F. M. Boeckler, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6810 – 6818.
- [77] ACS, *Chem. Eng. News Suppl.* **2014**, 36 – 40.
- [78] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441 – 451.
- [79] D. O'Hagan, H. S. Rzepa, *Chem. Commun.* **1997**, 645 – 652.
- [80] P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570 – 589.
- [81] B. K. Park, N. R. Kitteringham, *Drug Metab. Revi.* **1994**, *26*, 605 – 643.
- [82] C. A. Grob, M. G. Schlageter, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 264 – 276.
- [83] G. Gerebtzoff, X. Li-Blatter, H. Fischer, A. Frenzel, A. Seelig, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 676 – 684.
- [84] B. K. Cassels, I. Bermúdez, F. Dajas, J. A. Abin-Carriquiry, S. Wonnacott, *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 1657 – 1665.
- [85] C. Gentry, R. Egleton, T. Gillespie, T. Abbruscato, H. Bechowski, V. Hruby, T. Davis, *Peptides* **1999**, *20*, 1229 – 1238.

- [86] S. B. Rosenblum, T. Huynh, A. Afonso, J. Harry R. Davis, N. Yumibe, J. W. Clader, D. A. Burnett, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973 – 980.
- [87] G. R. Desiraju, P. S. Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati, K. Rissan, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1711 – 1713.
- [88] S. Baumli, J. A. Endicott, L. N. Johnson, *Chemistry & Biology* **2010**, *17*, 931 – 936.
- [89] H. L. Zuckerbraun, H. Babich, R. May, M. C. Sinensky, *Eur. J. Oral Sci.* **1998**, *106*, 628 – 636.
- [90] C. Slater-Radosti, G. Van Aller, R. Greenwood, R. Nicholas, P. M. Keller, W. E. DeWolf, F. Fan, D. J. Payne, D. D. Jaworski, *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *48*, 1 – 6.
- [91] S. Saleh, R. Haddadin, S. Baillie, P. Collier, *Lett. Appl. Microbiol.* **2011**, *52*, 87 – 95.
- [92] M. Yu, T. S. Kumar, L. J. Nkrumah, A. Coppi, S. Retzlaff, C. D. Li, B. J. Kelly, P. A. Moura, V. Lakshmanan, J. S. Freundlich, J.-C. Valderramos, C. Vilcheze, M. Siedner, J. H.-C. Tsai, B. Falkard, A. b. S. Sidhu, L. A. Purcell, P. Gratraud, L. Kremer, A. P. Waters, G. Schiehser, D. P. Jacobus, C. J. Janse, A. Ager, J. Jacobs, William R., J. C. Sacchettini, V. Heussler, P. Sinnis, D. A. Fidock, *Cell Host Microbe* **2008**, *4*, 567 – 578.
- [93] S. Tipparaju, D. Mulhearn, G. Klein, Y. Chen, S. Tapadar, M. Bishop, S. Yang, J. Chen, M. Ghassemi, B. Santarsiero, J. Cook, M. Johlfs, A. Mesecar, M. Johnson, A. Kozikowski, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1250 – 1268.
- [94] A. Priyadarshi, E. E. Kim, K. Y. Hwang, *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **2010**, *78*, 480 – 486.
- [95] J. W. H. Jr., D. R. Romer, D. E. Podhorez, M. L. Ash, C. H. Brady, *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*.
- [96] V. F. Slagt, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 30 – 47.
- [97] J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177 – 2250.
- [98] A. R. Kapdi, D. Prajapati, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41245 – 41259.
- [99] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442 – 4489.
- [100] A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. L. Jr., J. W. Leahy, R. E. M. Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5407 – 5408.
- [101] A. T. Shaw, S.-H. I. Ou, Y.-J. Bang, D. R. Camidge, B. J. Solomon, R. Salgia, G. J. Riely, M. Varella-Garcia, G. I. Shapiro, D. B. Costa, R. C. Doebele, L. P. Le, Z. Zheng, W. Tan, P. Stephenson, S. M. Shreeve, L. M. Tye, J. G. Christensen, K. D. Wilner, J. W. Clark, A. J. Iafrate, *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1963 – 1971.

- [102] J. J. Cui, M. Tran-Dub, H. Shen, M. Nambu, P.-P. Kung, M. Pairish, L. Jia, J. Meng, L. Funk, I. Botrous, M. McTigue, N. Grodsky, K. Ryan, E. Padrique, G. Alton, S. Timofeevski, S. Yamazaki, Q. Li, H. Zou, J. Christensen, B. Mroczkowski, S. Bender, R. S. Kania, M. P. Edwards, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6342 – 6363.
- [103] P. D. de Koning, D. McAndrew, R. Moore, I. B. Moses, D. C. Boyles, K. Kissick, C. L. Stanchina, T. Cuthbertson, A. Kamatani, L. Rahman, R. Rodriguez, A. Urbina, A. Sandoval, P. R. Rose, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1018 – 1026.
- [104] O. Baron, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133 – 3135.
- [105] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
- [106] Y. Li, D. P. Hari, M. V. Vita, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436 – 4454.
- [107] A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328 – 3435.
- [108] B. A. Weaver, *Mol. Biol. Cell* **2014**, *25*, 2677 – 2681.
- [109] A. K. Singla, A. Garg, D. Aggarwal, *Int. J. Pharm.* **2002**, *235*, 179 – 192.
- [110] T. Doi, S. Fuse, S. Miyamoto, K. Nakai, D. Sasuga, T. Takahashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 370 – 383.
- [111] S. Hirai, M. Utsugi, M. Iwamoto, M. Nakada, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 355 – 359.
- [112] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630 – 634.
- [113] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. D. Grandili, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843 – 2859.
- [114] G. I. Botchkina, E. S. Zuniga, M. Das, Y. Wang, H. Wang, S. Zhu, A. G. Savitt, R. A. Rowehl, Y. Leyfman, J. Ju, K. Shroyer, I. Ojima, *Mol. Cancer* **2010**, *9*, 1 – 12.
- [115] I. Ojima, J. Chen, L. Sun, C. P. Borella, T. Wang, M. L. Miller, S. Lin, X. Geng, L. Kuznetsova, C. Qu, D. Gallager, X. Zhao, I. Zanardi, S. Xia, S. B. Horwitz, J. M.-S. Clair, J. L. Guerriero, D. Bar-Sagi, J. M. Veith, P. Pera, R. J. Bernacki, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3203 – 3221.
- [116] H. Kawada, M. Iwamoto, M. Utsugi, M. Miyano, M. Nakada, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4491 – 4494.
- [117] M. Utsugi, Y. Kamada, H. Miyamoto, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6868 – 6872.
- [118] M. Utsugi, Y. Kamada, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4754 – 4757.
- [119] I. Ojima, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 383 – 389.

- [120] I. Ojima, E. S. Zuniga, J. D. Seitz, *β -Lactams: Unique Structures of Distinction for Novel Molecules*, K. B. Banik, Springer Berlin Heidelberg, **2013**.
- [121] I. Ojima, S. Lin, T. Inoue, M. L. Miller, C. P. Borella, X. Geng, J. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5343 – 5353.
- [122] M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347 – 361.
- [123] C. R. Pitts, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930 – 7953.
- [124] K. J. Thurecht, I. Blakey, H. Peng, O. Squires, S. Hsu, C. Alexander, A. K. Whittaker, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5336 – 5337.
- [125] A. Abi-Dargham, M. S. Gandelman, G. A. DeErausquin, Y. Zea-Ponce, S. S. Zoghbi, R. M. Baldwin, M. Laruelle, D. S. Charney, P. B. Hoffer, J. L. Neumeier, R. B. Innis, *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 1129 – 1133.
- [126] G. N. Holland, P. A. Bottomley, *J. Magn. Reson.* **1977**, *28*, 133 – 136.
- [127] T. Sakamoto, Y. ki Shimizu, J. Sasaki, H. Hayakawa, K. Fujimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 303–306.
- [128] J. Ruiz-Cabello, B. P. Barnetta, P. A. Bottomley, J. W. Bulte, *NMR Biomed.* **2010**, *24*, 114 – 129.
- [129] U. Flögel, Z. Ding, H. Hardung, S. Jander, G. Reichmann, C. Jacoby, R. Schubert, J. Schrader, *Circulation* **2008**, *118*, 140 – 148.
- [130] R. Díaz-López, N. Tsapis, E. Fattal, *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 1 – 16.
- [131] A. A. Kislukhin, H. Xu, S. R. Adams, K. H. Narsinh, R. Y. Tsien, E. T. Ahrens, *Nat. Mater.* **2016**, *15*, 662 – 668.
- [132] C. Jacoby, S. Temme, F. Mayenfels, N. Benoit, M. P. Krafft, R. Schubert, J. Schrader, U. Flögel, *NMR Biomed.* **2014**, *27*, 261 – 271.
- [133] E. T. Ahrens, B. M. Helfer, C. F. O’Hanlon, C. Schirda, *Magn. Reson. Med.* **2014**, *72*, 1696 – 1701.
- [134] J. M. Janjic, M. Srinivas, D. K. K. Kadayakkara, E. T. Ahrens, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2832 – 2841.
- [135] Y. B. Yu, *Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol.* **2013**, *5*, 646 – 661.
- [136] Z.-X. Jiang, X. Liu, E.-K. Jeong, Y. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4755 – 4758.
- [137] Z.-X. Jiang, Y. Feng, Y. B. Yu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7233 – 7235.
- [138] I. Tirota, A. Mastropietro, C. Cordiglieri, L. Gazzera, F. Baggi, G. Baselli, M. G. Bruzzone, I. Zucca, G. Cavallo, G. Terraneo, F. B. Bombelli, P. Metrangolo, G. Resnati, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8524 – 8527.

- [139] G.-L. Davies, I. Kramberger, J. J. Davis, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9704 – 9721.
- [140] W. J. Rogers, C. H. Meyer, C. M. Kramer, *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* **2006**, 3, 554 – 562.
- [141] M. Srinivas, P. Boehm-Sturm, C. G. Figdor, I. J. de Vries, M. Hoehn, *Biomaterials* **2012**, 33, 8830 – 8840.
- [142] L. Y. Rizzo, B. Theek, G. Storm, F. Kiessling, T. Lammers, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2013**, 24, 1159 – 1166.
- [143] K. Vasudeva, K. Andersen, B. Zeyzus-Johns, T. K. Hitchens, S. K. Patel, A. Balducci, J. M. Janjic, J. A. Pollock, *PLoS One* **2014**, 9, 1–12.
- [144] S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, Y. Hori, H. Tochio, M. Wälchli, M. Shirakawa, K. Kikuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 794 – 795.
- [145] Y. Hattori, T. Asano, Y. Niki, H. Kondoh, M. Kirihata, Y. Yamaguchi, T. Wakamiya, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3258 – 3262.
- [146] X. Li, H. Li, G. Liu, Z. Deng, S. Wu, P. Li, Z. Xu, H. Xu, P. K. Chu, *Biomaterials* **2012**, 33, 3013 – 3024.
- [147] S. Schleidgen, C. Klingler, T. Bertram, W. H. Rogowski, G. Marckmann, *BMC Medical Ethics* **2013**, 14, 1 – 12.
- [148] S. Kunjachan, J. Ehling, G. Storm, F. Kiessling, T. Lammers, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 10907 – 10937.
- [149] R. J. Linderman, D. M. Graves, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 661 – 668.
- [150] S. S. Chaudhari, *Synlett* **2000**, 278.
- [151] V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523 – 2584.
- [152] M. Ochiai, T. Sueda, K. Miyamoto, P. Kiprof, V. V. Zhdankin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8203 – 8206.
- [153] J. P. Brand, D. F. Gonzalez, S. Nicolai, J. Waser, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 102 – 115.
- [154] S. Nocquet-Thibault, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1842–1845.
- [155] G. C. Geary, E. G. Hope, K. Singh, A. M. Stuart, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9263 – 9265.
- [156] F. Xie, Z. Qi, S. Yu, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4780 – 4787.
- [157] V. Matousek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6763 – 6768.
- [158] A. Itai, Y. Toriumi, S. Saito, H. Kagechika, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10649–10650.

- [159] P. F. Schellhammer, *Expert Opin. Pharmacother.* **2002**, *3*, 1313 – 1328.
- [160] P. C. Fuchs, R. N. Jones, A. L. Barry, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 346 – 349.
- [161] G. S. Singh, *Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69 – 92.
- [162] G.-B. Zhou, Y.-Q. Guan, H. Tang, Y.-B. Zhao, L.-R. Yang, *Res. Chem. Intermed* **2012**, *38*, 251 – 259.
- [163] H.-G. Fu, X.-X. Hu, C.-R. Li, Y.-H. Li, Y.-X. Wang, J.-D. Jiang, C.-W. Bi, S. Tang, X.-F. You, D.-Q. Song, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *110*, 151 – 163.
- [164] L. Banfi, G. Guanti, M. Rasparini, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1319 – 1336.
- [165] B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 226 – 240.
- [166] C. Palomo, J. M. Aizpurua, A. Mielgo, A. Linden, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9186 – 9195.
- [167] E. Harlos, *Chirale Oxazolidin-2-on-Auxiliare auf Kohlenhydratbasis für die stereoselektive Synthese von β -Lactam- und Aminosäure-Derivaten*, Vieweg+Teubner Verlag, **2011**.
- [168] K. Dong, L. Qiu, X. Xu, *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 29 – 40.
- [169] S.-J. Zhang, W.-W. Sun, P. Cao, X.-P. Dong, J.-K. Liu, B. Wu, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 956 – 968.
- [170] E. Takahashi, H. Fujisawa, T. Yanai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 216 – 217.
- [171] J. Xu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10696 – 10747.
- [172] N. Fu, T. T. Tidwell, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465 – 10496.
- [173] R. K. Khangarot, K. P. Kaliappan, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7664 – 7677.
- [174] C. E. Song, S. W. Lee, E. J. Roh, S. gi Lee, W.-K. Lee, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 983 – 992.
- [175] S. Sebti, A. Foucaud, *Synthesis* **1983**, *7*, 546 – 549.
- [176] A. Hameed, R. D. Alharthy, J. Iqbal, P. Langer, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2763 – 2812.
- [177] J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429 – 452.
- [178] T. Dohi, N. Yamaoka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775 – 5785.
- [179] D.-Q. Dong, S.-H. Hao, Z.-L. Wang, C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4278 – 4289.
- [180] F. Berthiol, *Synthesis* **2015**, *47*, 587 – 603.
- [181] A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. L. Merchán, P. Merino, T. Tejero, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537–2550.
- [182] E. Breuer, *Nitrones and nitronic acid derivatives: Their structure and their roles in synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd., **2010**.

- [183] W. Kong, M. Casimiro, N. Fuentes, E. Merino, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13086–13090.
- [184] I. Ojima, C. M. Sun, Y. H. Park, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1249 – 1250.
- [185] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 15 – 44.
- [186] R. Nishizawa, T. Saino, T. Takita, H. Suda, T. Aoyagi, H. Umezawa, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 510 – 515.
- [187] T. M. Zabriskie, J. A. Klocke, C. M. Ireland, A. H. Marcus, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, C. Xu, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123 – 3124.
- [188] C. Weiss, B. Sammet, N. Sewald, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 924 – 940.
- [189] N. A. Magarvey, Z. Q. Beck, T. Golakoti, Y. Ding, U. Huber, T. K. Hemscheidt, D. Abelson, R. E. Moore, D. H. Sherman, *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 766 – 779.
- [190] L.-H. Li, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1637 – 1640.
- [191] J. Frau, M. Coll, J. Donoso, F. Munoz, B. Vilanova, F. García-Blanco, *Electron. J. Theor. Chem.* **1997**, *2*, 56 – 65.
- [192] A. S. Kale, A. R. A. S. Deshmukh, *Synlett* **2005**, 2370 – 2372.
- [193] N. M. Shirode, A. R. A. Deshmukh, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4615 – 4621.
- [194] M. Fernández-Suárez, L. Munoz, R. Fernández, R. Riguera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1847 – 1854.
- [195] H. Mizoguchi, R. Watanabe, S. Minami, H. Oikawa, H. Oguri, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5955 – 5963.
- [196] R.-F. Yang, P.-Q. Huang, *Chem. Eur. J* **2010**, *16*, 10319 – 10322.
- [197] C. Mukai, O. Kataoka, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7553 – 7556.
- [198] D. M. Floyd, A. W. Fritz, J. Pluscec, E. R. Weaver, C. M. Cimarusti, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5160 – 5167.
- [199] D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7283 – 7284.
- [200] J. Streuff, *Synthesis* **2013**, *45*, 281 – 307.
- [201] V. Farooq, B. D. Gogas, P. W. Serruys, *Circ.: Cardiovasc. Interventions* **2011**, *4*, 195 – 205.
- [202] G. D. Dangas, B. E. Claessen, A. Caixeta, E. A. Sanidas, G. S. Mintz, R. Mehran, *J. Am. Coll. Cardiol.* **2010**, *56*, 1897–1907.
- [203] A. L. Farris, A. N. Rindone, W. L. Grayson, *J. Mater. Chem. B* **2016**, *4*, 3422 – 3432.
- [204] K. Knop, R. Hoogenboom, D. Fischer, U. Schubert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6288 – 6308.

- [205] B. Obermeier, F. Wurm, C. Mangold, H. Frey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *35*, 7988 – 7997.
- [206] C. R. Demattei, B. Huang, L. A. Reyna, S. Svenson, D. Swanson, D. A. Tomalia, M. A. Zhuravel, V. R. Pulgam, Patentschrift. WO2008/054466 A2 2008.
- [207] K. D. Park, R. Liu, H. Kohn, *Chemistry & Biology* **2009**, *16*, 763 – 772.
- [208] M. Gonçalves, K. Estieu-Gionnet, T. Berthelot, G. Lain, M. Bayle, X. Canron, N. Betz, A. Bikfalvi, G. Déléris, *Pharm. Res.* **2005**, *22*, 1411 – 421.
- [209] Y. Yu, Z.-X. Jiang, Patentschrift. WO2007112100 A2 2007.
- [210] T. R. Chan, P. J. Stahl, S. M. Yu, *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 4252 – 4262.
- [211] F. G. Lyons, A. A. Al-Munajjed, S. M. Kieran, M. E. Toner, C. M. Murphy, G. P. Duffy, F. J. O. Brien, *Biomaterials* **2010**, *31*, 9232 – 9243.
- [212] X. Duan, C. McLaughlin, M. Griffith, H. Sheardown, *Biomaterials* **2007**, *28*, 78 – 88.
- [213] R. Khan, M. H. Khan, *J. Indian Soc. Periodontol* **2013**, *17*, 539 – 542.
- [214] T. Bieg, W. Szeja, *Synthesis* **1985**, 76 – 77.
- [215] A. Kumar, U. J. Erasquin, G. Qin, K. Li, C. Cai, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5746 – 5748.
- [216] M. Tasiar, D. F. O’Shea, *Bioconjug. Chem.* **2010**, *21*, 1130 – 1133.
- [217] J. Xu, D. A. Bohnsack, M. E. Mackay, , K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 506 – 507.
- [218] J. Kvícala, J.-C. Mouyryn, O. Paleta, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *113*, 195 – 200.
- [219] S. Svedhem, C.-A. Hollander, J. Shi, P. Konradsson, B. Liedberg, S. C. T. Svensson, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4494 – 4503.
- [220] F. Schmidt, I. C. Rosnizeck, M. Spoerner, H. R. Kalbitzer, B. König, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *365*, 38 – 48.
- [221] C. Patzelt, Diplomarbeit, RWTH Aachen, **2012**.
- [222] L. O. Damink, P. Dijkstra, M. van Luyn, P. van Wachem, P. Nieuwenhuis, J. Feijen, *Biomaterials* **1996**, *17*, 765 – 773.
- [223] S. A. Dahoumane, M. N. Nguyen, A. Thorel, J.-P. Boudou, M. M. Chehimi, C. Mangeney, *Langmuir* **2009**, *25*, 9633 – 9638.
- [224] F. Kern, Masterarbeit, RWTH Aachen, **2013**.
- [225] Z.-X. Jiang, Y. B. Yu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3982–3988.
- [226] A. Nemes, L. Tölgyesi, A. Bodor, J. Rábai, D. Szabó, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1368 – 1376.

- [227] H. Zhang, X. Li, Q. Shi, Y. Li, G. Xia, L. Chen, Z. Yang, Z.-X. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *127*, 3834 – 3838.
- [228] W. A. Herrmann, A. Salzer, *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry: Literature, laboratory techniques, and common starting materials*, Georg Thieme Verlag, **1996**.
- [229] D. B. G. Williams, M. Lawton, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351 – 8354.
- [230] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923 – 2925.
- [231] . Kwasi A. Ohemeng, B. L. Podlogar, V. N. Nguyen, J. I. Bernstein, H. M. Krause, J. J. Hilliard, J. F. Barrett, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3292 – 3296.
- [232] D. J. Ritson, R. J. Cox, J. Berge, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1921 – 1933.
- [233] B. C. Sanders, F. Friscourt, P. A. Ledin, N. E. Mbua, S. Arumugam, J. Guo, T. J. Boltje, V. V. Popik, G.-J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 949 – 957.
- [234] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897 – 2904.
- [235] H. Maskill, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2062 – 2070.
- [236] T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2423 – 2444.
- [237] M. L. Kurtzweil, D. Loo, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 421 – 427.
- [238] E. Vasilikogiannaki, C. Gryparis, V. Kotzabasaki, I. N. Lykakis, M. Stratakis, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 907 – 911.
- [239] I. Ryer, G. B. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5675 – 5678.
- [240] D. P. Canterbury, I. R. Herrick, J. Um, K. Houk, A. J. Frontier, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3165 – 3179.
- [241] D. A. Evans, H.-J. Song, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3351 – 3354.
- [242] M. A. Bigdeli, M. M. A. Nikje, *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 1547 – 1549.
- [243] F. P. Ballistreri, U. Chiacchio, A. Rescifina, G. A. Tomaselli, R. M. Toscano, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8677 – 8684.
- [244] G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang, M. Rahm, C. Ni, M. Iulicci, R. Haiges, G. A. Olah, *Chem. Eur. J* **2014**, *20*, 831 – 838.
- [245] D. A. Cywar, D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7544 – 7553.
- [246] J. Zhang, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11232 – 11234.
- [247] R. Grigg, M. Monteith, V. Sridharan, C. Terrier, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3885 – 3894.
- [248] R. Raghunathan, E. Kumarasamy, A. Iyer, A. Ugrinov, J. Sivaguru, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8713 – 8715.

- [249] J. L. Pablos, S. Vallejos, A. Munoz, M. J. Rojo, F. Serna, F. C. García, J. M. García, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8733–8736.
- [250] J. A. Schiffner, M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1148 – 1154.
- [251] D. C. J. II, T. S. Widlanski, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8483 – 8487.
- [252] L. Becerra-Figueroa, A. Ojeda-Porras, D. Gamba-Sánchez, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4544 – 4552.
- [253] X. Zhang, X. Li, Z. Sui, **2006**, Patentschrift. WO2006/055184 A2.
- [254] T. Nishio, H. Asai, T. Miyazaki, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1475 – 1483.
- [255] P. Audin, M. Sarciron, J. Paris, A. Petavy, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 285 – 289.
- [256] H. S. Lee, D. H. Kim, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4685 – 4691.
- [257] K. M. Orrling, M. R. Marzahn, H. G. de Terán, J. Aqvist, B. M. Dunn, M. Larhed, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5933 – 5949.
- [258] D. B. Ramachary, C. Venkaiah, Y. V. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5400 – 5406.
- [259] D. R. Brittelli, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2514–2520.
- [260] K. Mori, M. Ohki, M. Matsui, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2821 – 2824.
- [261] N. Kolb, M. A. R. Meier, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2429 – 2435.
- [262] N. A. Meanwell, M. J. Rosenfeld, A. K. Trehan, J. J. K. Wright, C. L. Brassard, J. O. Buchanan, M. E. Federici, J. S. Fleming, M. G. and, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3483 – 3497.
- [263] M. Takimoto, Z. Hou, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11439–11445.
- [264] J. H. Park, S. Y. Kim, S. M. Kim, Y. K. Chung, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2465 – 2468.
- [265] J. J. Li, J. J. Li, J. Li, A. K. Trehan, H. S. Wong, S. Krishnananthan, L. J. Kennedy, Q. Gao, A. Ng, J. A. Robl, B. Balasubramanian, B.-C. Chen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2897 – 2900.
- [266] G. Norcini, **1996**, Patentschrift. US 5206259.
- [267] S. R. Kandukuri, J. A. Schiffner, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1265–1269.
- [268] H. J. Reich, C. P. Jasperse, J. M. Renga, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2981–2988.
- [269] B. Schmidt, F. Werner, A. Kelling, U. Schilde, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1171–1175.
- [270] N. Bonnet, D. O'Hagan, G. Hahner, *Chem. Commun.* **2007**, 5066 – 5068.
- [271] K. M. Lum, V. J. Xavier, M. J.-H. Ong, C. W. Johannes, K.-P. Chan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11188 – 11190.

- [272] K. Heller, P. Ochtrop, M. F. Albers, F. B. Zauner, A. Itzen, C. Hedberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10327 – 10330.
- [273] L. N. Goswami, Z. H. Houston, S. J. Sarma, S. S. Jalisatgi, M. F. Hawthorne, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1116 – 1126.
- [274] J. I. García, H. García-Marín, J. A. Mayoral, P. Pérez, *Green Chem.* **2010**, *12*, 426 – 434.

Als erstes möchte ich Frau Dr. Tanja Gulder für die Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe, für die Bereitstellung der hervorragenden Arbeitsbedingungen, für die gewährten Freiheiten, für das entgegengebrachte Vertrauen und für ihre Unterstützung herzlich danken.

Herrn Prof. Wolfgang Eisenreich danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens und Herrn Prof. Karsten Reuter für die Übernahme des Vorsitzes der Prüfungskommission.

Ich danke dem 'Fonds der Chemischen Industrie' für die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

Unserem Projektpartner, Herrn Prof. Fabian Kiessling und seiner Arbeitsgruppe, danke ich für die Durchführung der MRT-Messungen.

Frau Gaby Bertrand und Frau Kerstin Voigt sei für ihre Unterstützung bei dem Meistern aller bürokratischen Hürden, auf die eine Doktorand im Laufe seiner Zeit so treffen kann, sowie die netten Gespräche an dieser Stelle gedankt.

Ich danke allen Mitarbeitern der zentralen Analytik und zentralen Versorgung an den Universitäten Aachen und München für ihre tatkräftige Hilfe. Besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle den NMR-Abteilungen in Aachen und München sowie die Masseabteilung der RWTH.

Danke an allen Mitglieder der beiden AK Gulder und der AK's Bach, Rueping und Tiefenbacher für ihre Hilfsbereitschaft, Unterstützung und ihre offenen Ohren bei der Diskussion der Chemie. Besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle Stefanie Kohlhepp für ihre uneingeschränkte, loyale Hilfe bei zahlreichen Projekten, die nicht immer unbedingt direkt mit Chemie zu tun hatten. Conny Vermeeren danke ich für ihre großartige Unterstützung während meiner Zeit in Aachen durch Rat und Tat, weit über die analytischen Probleme hinaus. Catharina Seel für das Messen der unzähligen HRMS-Proben und Christoph Brunner für die kurze, aber sehr angenehme Zeit im Labor sowie den Exkurs in 'Bayerisch für Anfänger'. Zusätzlich danken möchte ich: Dr. Andreas Räder, Dr. Alexander Böhm, Dr. Sandra Börding, Johannes Richers, Dr. Hüliya Aldemir, Fritzi Schäfers, Dr. David Fabry, Dr. Isabelle Thomé, Steffen Mader, Olaf Ackermann, Dr. Konstantin Poschorny, Dr. Rüdiger Bormann und Dr. Jochen Zoller.

Meinem Auszubildenden Simon Hoch danke ich für seine loyale und tatkräftige Unterstützung und für die Verbreitung der guten Laune im Labor.

Der Aachener Kaffeegrunde für die gute Stimmung und den neusten Infos aus und um das Institut und den Mitgliedern der 'gesunden halben Stunde'.

Den gewissenhaften Korrekturlesern dieser Arbeit sei an dieser Stelle herzlich und ausdrücklich gedankt: Dr. Tanja Gulder, Steffi Kohlhepp, Fritzi Schäfers, Dr. David Fabry, Steffen Mader und Sibylle Hofmann.

Ich danke meinen Freunden, ihr seid die besten die man haben kann. Die mich unterstützt, bestärkt und aufgebaut habt und mich manchmal auch ertragen mussten und in Zukunft auch müssen: Conny, David, Fritzi, Judith, Jochen, Kathrin, Konstantin & Tanja, Matthias, Max, Rüdiger, Pief, Scheitel, Server, Sibylle, Steffi, Steffen.

Meiner Familie, meiner Oma Hilda und meinem Opa Rudi, meinem Großvater Klaus und seiner Sabine und meiner Oma Hella, meinen Eltern und meinem Bruder danke ich für ihren Glauben an mich, ihre Liebe und ihre unendliche Unterstützung in allen Lebenslagen.