



**Diaminoterephthalsäurederivate –
Fluoreszenzfarbstoffe für die Life Sciences und Materials Science**

der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften

der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

zur Erlangung des Grades und Titels

einer Doktorin der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

angenommene Dissertation

von

Anka Lippe, geb. Schubert

geboren am 09.03.1992 in Wurzen

Oldenburg, September 2019

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Prof. Dr. Jens Christoffers im Zeitraum von Mai 2016 bis September 2019 am Institut für Chemie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg angefertigt.

Gutachter: Prof. Dr. Jens Christoffers

Zweitgutachter: Prof. Dr. Karl-Wilhelm Koch

Tag der Disputation: 30.10.2019

MEINER FAMILIE

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Jens Christoffers für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit, die interessante Themenstellung sowie das angenehme Arbeitsklima und die stets hilfsbereite Betreuung.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Prof. Dr. Karl-Wilhelm Koch für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei allen derzeitigen MitarbeiterInnen des Arbeitskreises, Francesco Fabbretti, Elisabeth Jaskulska, Julian Küppers, Daniel Wachtendorf, Anna Dierks, David Kieslich, Jean-Marico Speldrich, Nils Schröder und Daniel Barbul sowie Celine True und Jan Tönjes für die hilfreiche und interessante Zusammenarbeit und die schönen gemeinsamen Stunden, sowie bei allen ehemaligen MitarbeiterInnen, Birger Ruddigkeit, Torben Alpers, Irina Geibel, Leon Buschbeck, Melanie Wallisch, Benjamin Schäfer und Christoph Kahrs für die gemeinsame Zeit.

Bei meiner Schülerpraktikantin Maria Tiemann möchte ich mich für ihren Beitrag zu meiner Doktorarbeit bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei der gesamten analytischen Abteilung der Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg bedanken.

Dem Arbeitskreis Koch danke ich für die interessante Kooperation.

Ebenso danke ich allen Mitgliedern des Graduiertenkollegs „Molecular Basis of Sensory Biology“ für die wertvollen Gespräche und schönen Ausflüge, sowie speziell Petra Hülper und Kristin Tietje für ihre hilfreiche Koordinatorintätigkeit.

Mein besonderer Dank gilt Charlotte, und den Mitarbeiter*Innen des Arbeitskreises Hilt für die gemeinsame Zeit inner- und außerhalb des Unialltags, sowie Leon und Nils für die gemeinsame Zeit im Labor.

Zuletzt möchte ich mich noch herzlichst bei meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere meinem Mann Jan für ihre stete Unterstützung danken, ohne die das Anfertigen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Inhalt

I	Short Summary	1
II	Kurzzusammenfassung	8
1	Einleitung	16
1.1	Fluoreszenzfarbstoffe und ihre Anwendungsgebiete	16
1.2	Diaminoterephthalsäurederivate	18
1.3	Stand der Forschung	19
1.4	Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe	24
1.5	Proteinmodifizierung und -prenylierung	34
1.6	Studien zur Proteinfunktion	38
2	Zielsetzung	44
3	Durchführung	53
3.1	Mono- und difunktionalisierte Diaminoterephthalsäurederivate	53
3.1.1	Synthese des orthogonal geschützten Succinylsuccinat-Grundgerüsts	53
3.1.2	Synthese des Diaminoterephthalsäure-Grundgerüsts	56
3.1.3	Synthese verschiedener Diaminoterephthalsäurederivate	58
3.1.4	Synthese des Di(methylamino)terephthalatsäurederivats mit Ethylenlinker	60
3.1.5	Versuche zur Einführung einer 4-Formylbenzyl-Gruppe	60
3.2	Synthese von 2,5-Di(phenylamino)terephthalaldehyd (93)	64
3.3	Synthese eines Farnesyldiphosphatderivats mit endständiger Alkinyleinheit	64
3.3.1	Synthese einer Modellverbindung	64
3.3.2	Synthese von Farnesyldiphosphat mit endständigem Alkylrest	68
3.4	Kupferkatalysierte Click-Reaktion unter Ausbildung eines Triazolrings	71
3.4.1	Kupferkatalysierte Click-Reaktion mit Di(methylamino)terephthalat 105a	71
3.4.2	Kupferkatalysierte Click-Reaktion mit einem biotinfunktionalisierten Di(methylamino)terephthalat	73
3.5	S-Farnesyliertes Dipeptid mit zwei Cysteineinheiten	75
3.5.1	Synthese von Farnesylbromid (112)	75
3.5.2	Synthese verschiedener Cysteinbausteine	76

3.5.3	Verknüpfung der Farnesyleinheit mit den Cysteinbausteinen	79
3.6	Fluoreszenzeigenschaften der synthetisierten Verbindungen	90
4	Zusammenfassung	93
5	Experimenteller Teil	104
5.1	Allgemeines	104
5.1.1	Analytik	104
5.1.2	Chromatographie	105
5.1.3	Arbeitstechniken	106
5.1.4	Chemikalien	106
5.2	Versuchsvorschriften	106
5.2.1	Bernsteinsäuremonobenzylester (121)	106
5.2.2	Bernsteinsäuremono- <i>tert</i> -butylester (122)	107
5.2.3	Bernsteinsäure-1-benzyl-4- <i>tert</i> -butylester (123)	108
5.2.4	Claisen-Dieckmann-Kondensation von Bernsteinsäure-1-benzyl-4- <i>tert</i> -butylester (123)	109
5.2.4.1	2,5-Dihydroxy-1,4-cyclohexadien-1,4-dicarbonsäure-1,4-di- <i>tert</i> -butylester (125)	110
5.2.4.2	2,5-Dihydroxy-1,4-cyclohexadien-1,4-dicarbonsäure-1-benzyl-4- <i>tert</i> -butylester (86)	110
5.2.4.3	2,5-Dihydroxy-1,4-cyclohexadien-1,4-dicarbonsäure-1,4-dibenzylester (124)	111
5.2.5	2,5-Di(hydroxymethyl)- <i>N,N'</i> -diphenyl-1,4-phenylendiamin (139)	111
5.2.6	2,5-Di(phenylamino)terephthalaldehyd (93)	112
5.2.7	2,5-Di(phenylamino)terephthalsäure-1-benzyl-4- <i>tert</i> -butylester (85b)	113
5.2.8	2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-benzyl-4- <i>tert</i> -butylester (85c)	114
5.2.9	2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-benzylester (131)	115
5.2.10	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)ethylendiamin (44)	116
5.2.11	2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-benzylester-4-[2-(<i>N-tert</i> -butoxycarbonyl)aminoethyl]amid (132)	117
5.2.12	2,5-Di(methylamino)terephthalsäuremono[2-(<i>N-tert</i> -butoxycarbonyl)-aminoethyl]amid (133)	118
5.2.13	2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-[2-(<i>N-tert</i> -butoxycarbonyl)-aminoethyl]amid-4-[4-(dimethoxymethyl)benzyl]ester (138)	120

5.2.14	4-(Hydroxymethyl)benzaldehyd (135)	120
5.2.15	2-[4-(Formylbenzyl)(methyl)amino]-5-(methylamino)terephthalsäure-1-[2-(<i>N-tert</i> -butoxycarbonylamino)ethyl]amid (137)	121
5.2.16	2,5-Diamino-1,4-cyclohexadien-1,4-dicarbonsäure-1-benzyl-4- <i>tert</i> -butylester (126)	122
5.2.17	2,5-Diaminoterephthalsäure-1-benzyl-4- <i>tert</i> -butylester (85a)	123
5.2.18	Boc-Schützung von 2,5-Diaminoterephthalsäure-1-benzyl-4- <i>tert</i> -butylester (85a)	124
5.2.18.1	2,5-Bis[(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)amino]terephthalsäure-1-benzylester-4- <i>tert</i> -butylester (128)	125
5.2.18.2	5-Amino-2-[(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)amino]terephthalsäure-1-benzylester-4- <i>tert</i> -butylester (127a)	126
5.2.18.3	2-Amino-5-[(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)amino]terephthalsäure-1-benzylester-4- <i>tert</i> -butylester (127b)	127
5.2.19	2-[(<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)amino]-5-[4-(trifluormethyl)benzylamino]-terephthalsäure-1-benzylester-4- <i>tert</i> -butylester (89)	127
5.2.20	5-(4-Bromphenylsulfonylamino)-2-[(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)amino]-terephthalsäure-1-benzylester-4- <i>tert</i> -butylester (90)	129
5.2.21	2-(4-Bromphenylsulfonylamino)-5-[(<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)amino]-terephthalsäure-1-benzylester-4- <i>tert</i> -butylester (92)	130
5.2.22	3-Methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-buten (143)	131
5.2.23	2-Chlor-3-methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-3-buten (144)	132
5.2.24	2-Propargyloxytetrahydropyran (140)	133
5.2.25	2-[3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)propargyloxy]tetrahydropyran (141)	134
5.2.26	3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-2-propin-1-ol (96a)	135
5.2.27	Verknüpfung von Verbindung 144 und Verbindung 96a	136
5.2.27.1	(<i>E</i>)- und (<i>Z</i>)-4-Iod-3-methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-buten (102a)	136
5.2.27.2	(<i>E</i>)-4-[3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-2-propinyloxy]-3-methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-buten (101a)	136
5.2.28	(<i>E</i>)-4-[3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-2-propinyloxy]-3-methyl-2-buten-1-ol (145)	137
5.2.29	(<i>E</i>)-3-Methyl-4-(2-propinyloxy)-2-buten-1-ol (147)	138

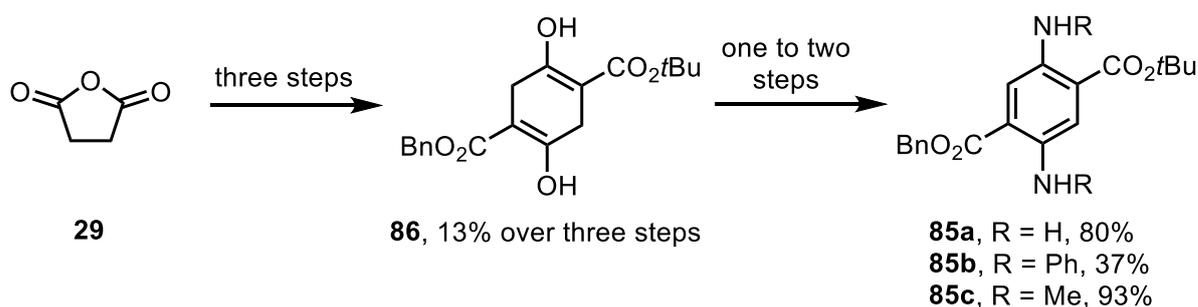
5.2.30	Bromsubstitution von Verbindung 147	139
5.2.30.1	(<i>Z</i>)-1-Brom-3-methyl-4-(2-propinyloxy)-2-buten (146b)	139
5.2.30.2	(<i>E</i>)-1-Brom-3-methyl-4-(2-propinyloxy)-2-buten (146a)	140
5.2.31	(<i>E,E</i>)-2-(Farnesyloxy)tetrahydropyran (148)	140
5.2.32	(<i>E,E</i>)-10-Chlor-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-3,7,11-trimethyl-2,6,11-dodecatrien (149)	141
5.2.33	Verknüpfung von Verbindung 149 und Verbindung 96a	142
5.2.33.1	12-Iod-3,7,11-trimethyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2,6,10-dodecatrien (97a)	142
5.2.33.2	(<i>E,E,E</i>)-12-[3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-2-propinyloxy]-3,7,11-trimethyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2,6,10-dodecatrien (95a)	143
5.2.34	(<i>E,E,E</i>)- und (2 <i>E</i> ,6 <i>E</i> ,10 <i>Z</i>)-12-[3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)-2-propinyloxy]-farnesol (150)	144
5.2.35	(<i>E,E,E</i>)- und (2 <i>E</i> ,6 <i>E</i> ,10 <i>Z</i>)-12-(2-Propinyloxy)farnesol (151)	145
5.2.36	(<i>E,E,E</i>)- und (2 <i>E</i> ,6 <i>E</i> ,10 <i>Z</i>)-12-(2-Propinyloxy)farnesylbromid (152)	146
5.2.37	12-(2-Propinyloxy)farnesyldiphosphat (94)	147
5.2.38	3-(<i>N-tert</i> -Butyloxycarbonylamino)-1-propanol (153)	147
5.2.39	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure-3-(<i>tert</i> -butyloxycarbonylamino)propylester (154)	148
5.2.40	3-Azido-1-(<i>N-tert</i> -butyloxycarbonylamino)propan (155)	148
5.2.41	1-Amino-3-azidopropan–Hydrochlorid (106)	149
5.2.42	2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1- <i>tert</i> -butylester (156)	150
5.2.43	2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-(3-azidopropyl)amid-4- <i>tert</i> -butylester (105a)	151
5.2.44	2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-(3-azidopropyl)amid-4-[2-(<i>N-tert</i> -butyloxycarbonylamino)ethyl]amid (158)	152
5.2.45	2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-(3-azidopropyl)amid-4-(2-aminoethyl)amid–Hydrochlorid (159)	153
5.2.46	L-Cysteinmethylester–Hydrochlorid (114)	153
5.2.47	(<i>R,R</i>)- und (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-Phenylthiazolidin-4-carbonsäure (161)	154
5.2.48	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)-L-cysteinmethylester (116b)	155
5.2.49	(<i>E,E</i>)-Farnesylbromid (112)	155
5.2.50	<i>N</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)-S-farnesyl-L-cysteinmethylester (117b)	156

5.2.51	S-Farnesyl-L-cysteinmethylester (118)	156
5.2.52	<i>N</i> -(2-Phenylthiazolidin-4-carbonyl)-L-cysteinmethylester (164)	157
5.2.53	S-Farnesyl- <i>N</i> -(2-phenylthiazol-4-carbonyl)-L-cysteinmethylester (166)	159
5.2.54	S-Farnesyl- <i>N</i> -(2-phenylthiazolidin-4-carbonyl)-L-cysteinmethylester (165)	160
5.2.55	<i>N</i> -(Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-cysteinmethylester (116a)	161
5.2.56	S-Farnesyl- <i>N</i> -(fluorenylmethoxycarbonyl)-L-cysteinmethylester (117a)	162
5.2.57	2,2-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (170)	162
5.2.58	<i>N</i> -(2,2-Dimethylthiazolidin-4-carbonyl)- <i>S</i> -Farnesyl-L-cysteinmethylester (171)	163
6	Literatur	165
7	Abkürzungsverzeichnis	170
8	Liste der synthetisierten Verbindungen	174
9	Curriculum Vitae	177

I Short Summary

This thesis consists of three parts. In course of the first part of this thesis different diaminoterephthalic acid derivatives were synthesized. The second topic includes the preparation of a monoprenylated model compound as well as the synthesis of a farnesylated diphosphate with a terminal alkyne. The latter one was supposed to be used in biological studies to be bound to a protein. Within the third part different farnesylated cysteine derivatives were synthesized, which also should have been used in biological studies to examine different protein functions.

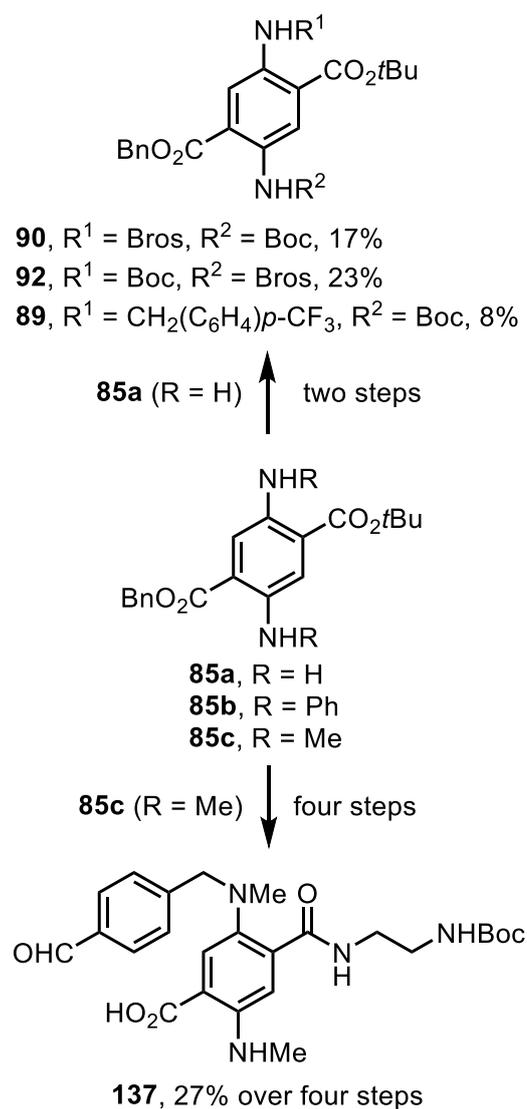
Distinctive to preceding work instead of a methyl ester a *tert*-butyl ester was introduced. Succinyl succinate **86** was prepared over three steps from succinic anhydride (**29**) (Scheme I). The low yield of 13% over the three steps can be explained by the forming of the symmetric products during the Claisen-Dieckmann condensation. The diaminoterephthalic scaffolds **85a-c** were synthesized in yields from 37 to 93% by an amination with subsequent oxidation by air.



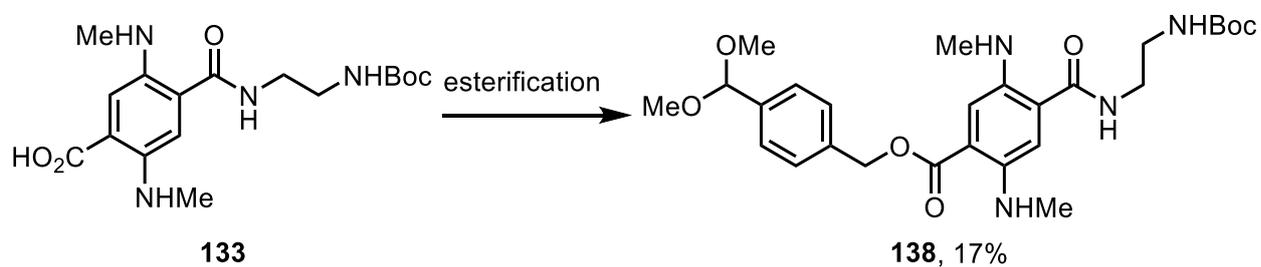
Scheme I: Preparation of succinyl succinate **86** and the diaminoterephthalic scaffolds **85a-c**.

Compound **85a** was treated with Boc_2O and the two isomers **127a** and **127b** as well as the twofold Boc-protected product **128** were obtained. Compounds **127a** and **127b** were then brosylated at the free amino group, respectively (compounds **90** and **92**). Furthermore compound **127a** was substituted by a 4-(trifluoromethyl)benzyl group (Scheme II). Compound **85c** was substituted with a Boc-protected ethylenediamine linker over several steps. The esterification of the second carboxylic acid group with a methylene benzaldehyde linker was not successful. Instead compound **137** was prepared (Scheme II). However, a precursor, acetal **138**, of the desired product has been synthesized (Scheme III). For studies in the field of nanomaterials dialdehyde **93** was prepared from di(phenylamino)-

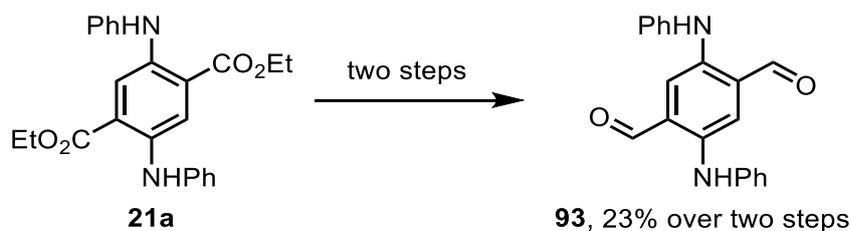
terephthalate **21a** (Scheme IV).



Scheme II: Preparation of different diamino- and di(methylamino)terephthalates.

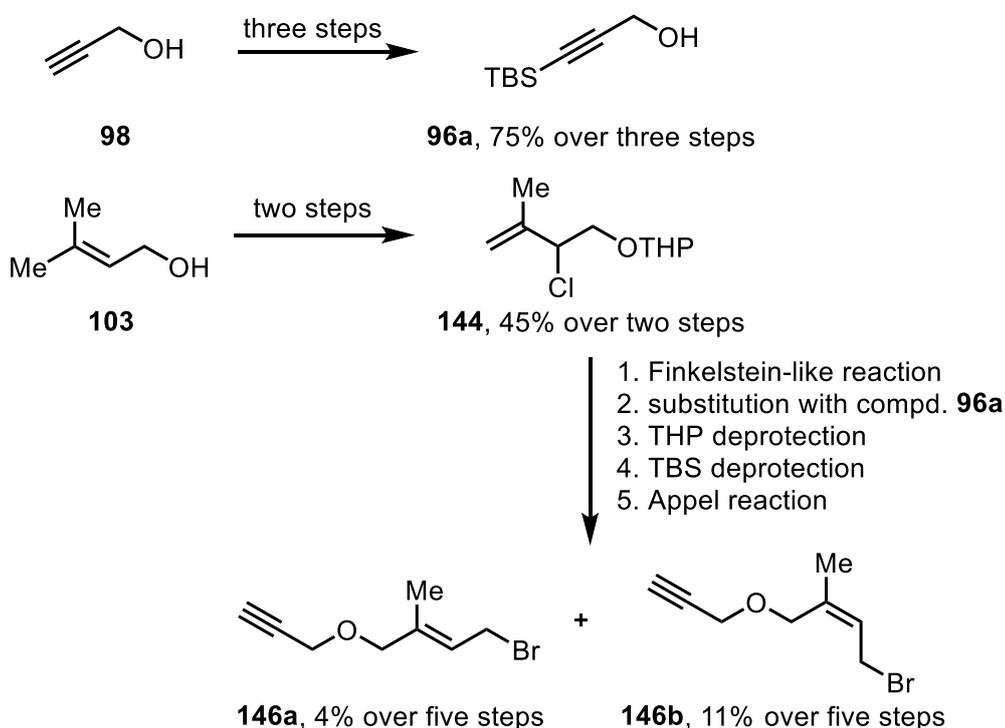


Scheme III: Synthesis of compound **138**.



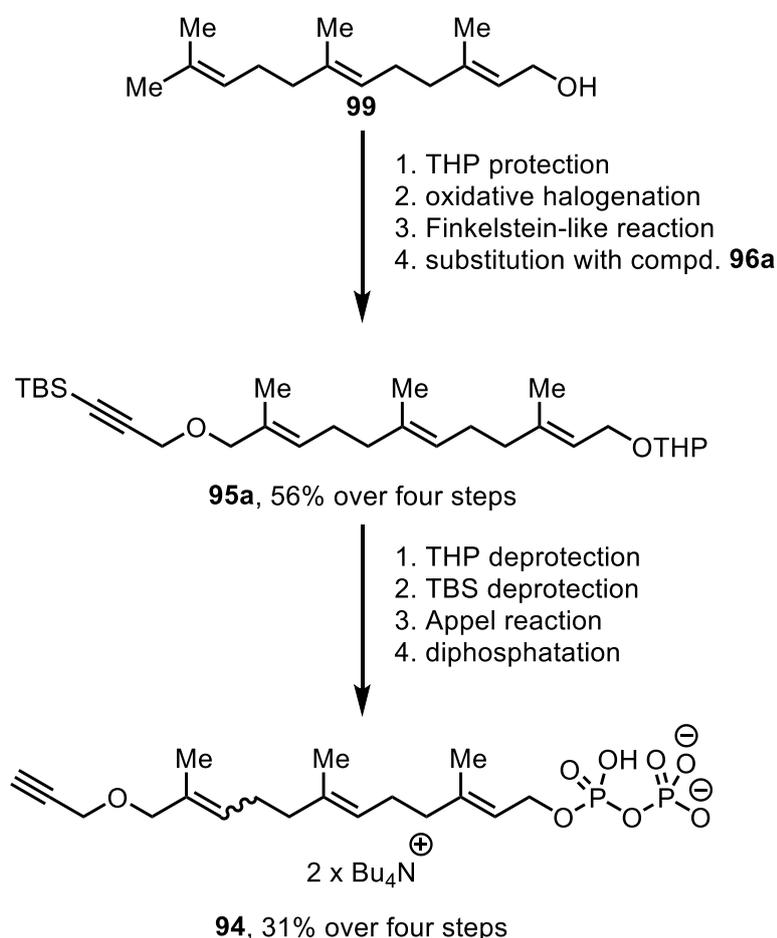
Scheme IV: Synthesis of dialdehyde **93**.

In course of the second part a farnesyl diphosphate with a terminal alkyne moiety was synthesized. The optimization of the synthesis was carried out on a monoprenylated model compound. First of all the terminal alkyne of propargylic alcohol (**98**) was protected with a TBS-group (Scheme V). The synthesis of compound **96a** was successfully processed with a moderate yield of 75% over three steps. The precursor **144** of the prenylated part of the model compound was prepared over two steps from prenyl alcohol **103**, including a THP protection as well as an oxidative halogenation. The two isomers **146a** and **146b** were prepared over a five-step-sequence, including a Finkelstein-like reaction, the substitution with compound **96a**, two deprotections as well as an Appel reaction (Scheme V).



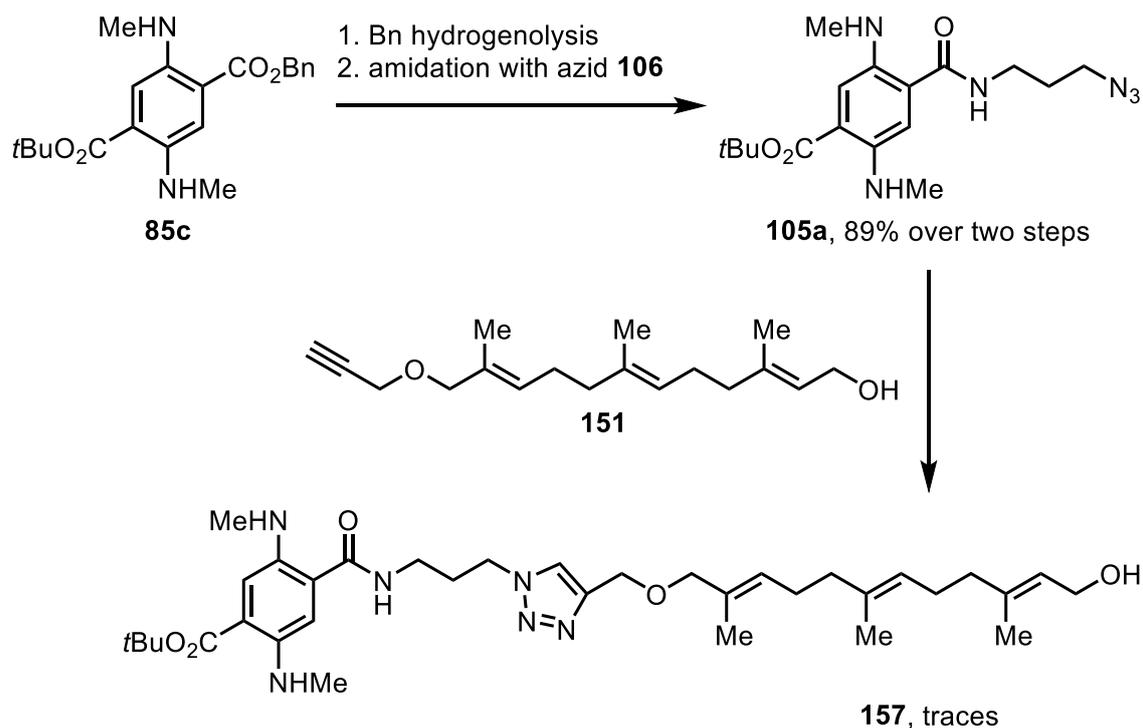
Scheme V: Synthesis of the precursor compounds **96a**, **144** and the two isomers **146a** and **146b**.

Farnesyl bromide **94** was prepared similar to the described synthesis of compound **146**. Therefore the twin-protected compound **95a** was prepared from farnesol (**99**) over four steps (Scheme VI). Over additional four steps compound **94** was successfully synthesized in its double anionic form (Scheme VI).



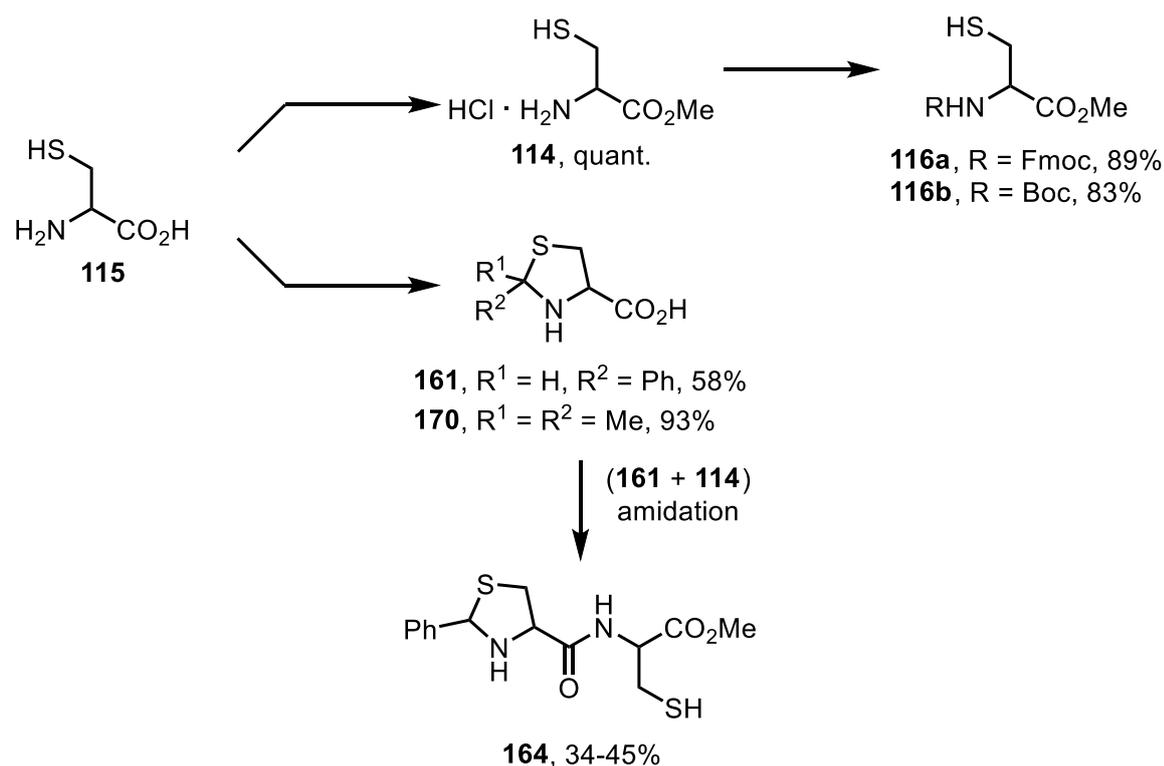
Scheme VI: Multi-step synthesis of farnesyl diphosphate derivate **94**.

In the course of biological studies the terminal alkyne of diphosphate **94** has supposed to be linked to an azide substituted dye via a copper catalyzed 1,3-dipolar alkyne azide cycloaddition. The preparation of such a dye was also part of this thesis. Therefore di(methylamino)terephthalate **85c** was first hydrogenolyzed and then amidated with an azide linker, prepared by a known four-step synthesis (Scheme VII). To examine the bonding properties of the alkyne towards the azide precursor **151** should be used as alkyne part. However the cycloaddition to build up triazole **157** was only accomplished partly. The product was obtained in traces.



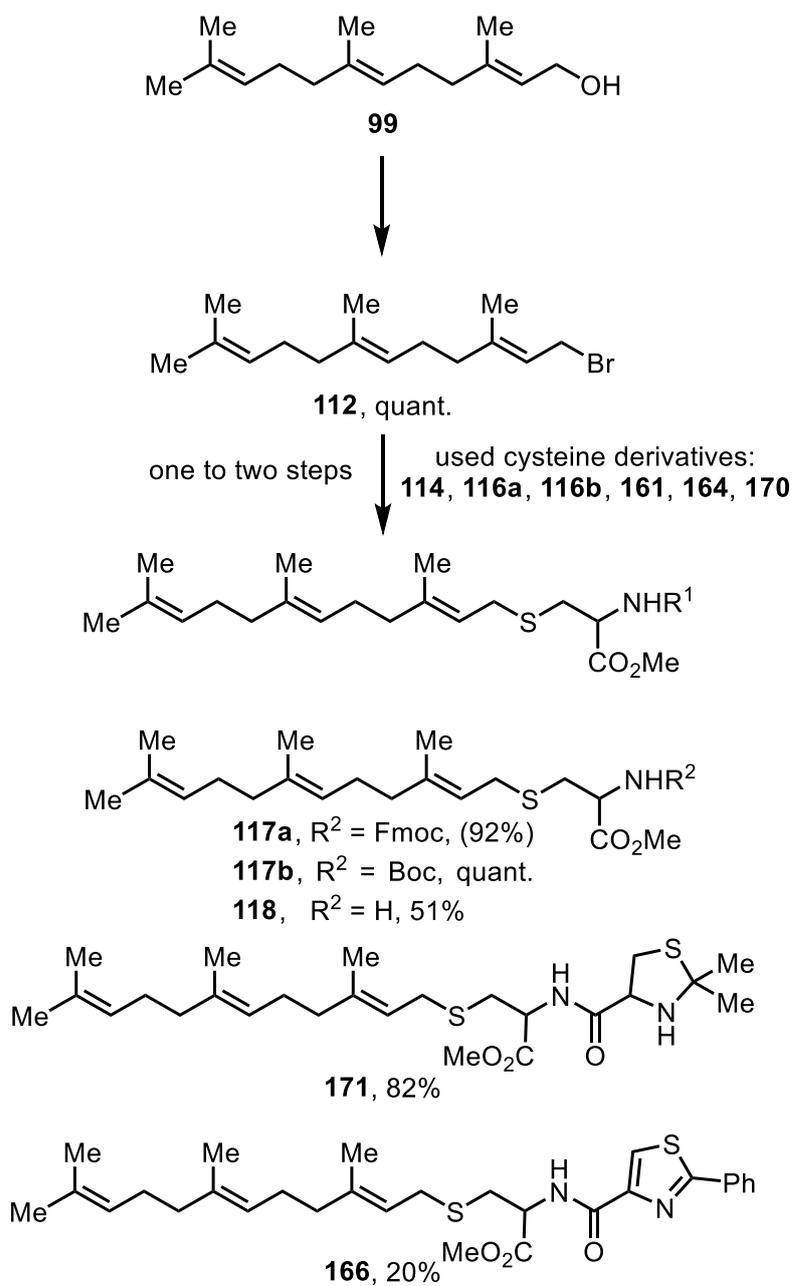
Scheme VII: Preparation of the azide-substituted dye **105a** and attempt to prepare triazole **157** by a 1,3-dipolar cycloaddition.

The last topic was about the synthesis of different derivatized cysteine compounds. The overall aim was the preparation of a dipeptide of two cysteine building blocks with one methyl ester and one farnesylated thioether moiety. Starting from L-cysteine (**115**), the thiazolidines **161** and **170** as well as L-cysteine methyl ester hydrochloride (**114**) were prepared (Scheme VIII). The latter one was furthermore *N*-protected with a Boc group (**116b**) as well as a Fmoc group (**116a**). By amidation of amine **114** and carboxylic acid **161** dipeptide **164** was synthesized (Scheme VIII).



Scheme VIII: Synthesis of different cysteine derivatives and dipeptide **164**.

As a farnesylation precursor farnesyl bromide (**112**) was prepared from farnesol (**99**) (Scheme IX). The following step was the thioetherification of the different cysteine derivatives with farnesyl bromide (**112**). By this step the three *S*-farnesylated cysteine derivatives **117a**, **117b** and **118** as well as the two *S*-farnesylated dipeptides **166** and **171** were prepared (Scheme IX). The deprotection of the thiazolidines was not successful that is why the free dipeptide could not be obtained.

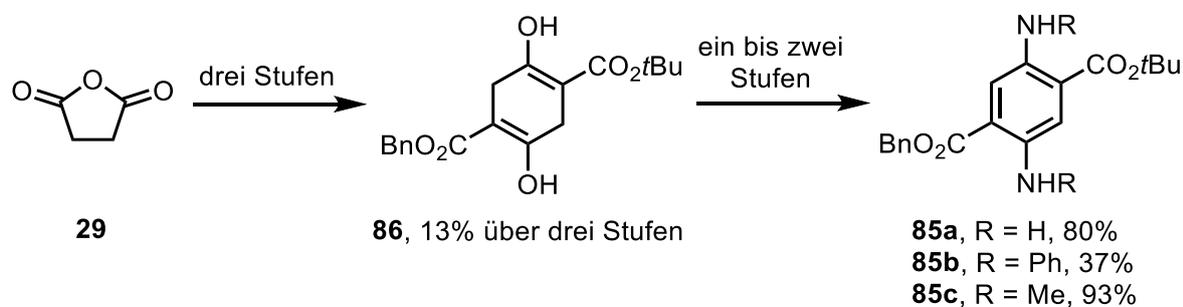


Scheme IX: Synthesis of different S-farnesylated cysteine derivatives.

II Kurzzusammenfassung

Die Arbeit besteht aus drei Teilen. Im ersten Teil wurden verschiedene Diaminoterephthalsäurederivate synthetisiert. Ein zweites Themengebiet umfasste die Synthese einer monoprenylierten Modellverbindung sowie die Darstellung eines farnesylierten Diphosphats mit einer endständigen Alkynylgruppe, welches in biologischen Studien zur Anbindung eines Proteins dienen sollte. Im dritten Teil wurden verschiedene S-farnesylierten Cysteinderivate synthetisiert, die ebenfalls in biologischen Studien zur Untersuchung verschiedener Proteinfunktionen genutzt werden sollte.

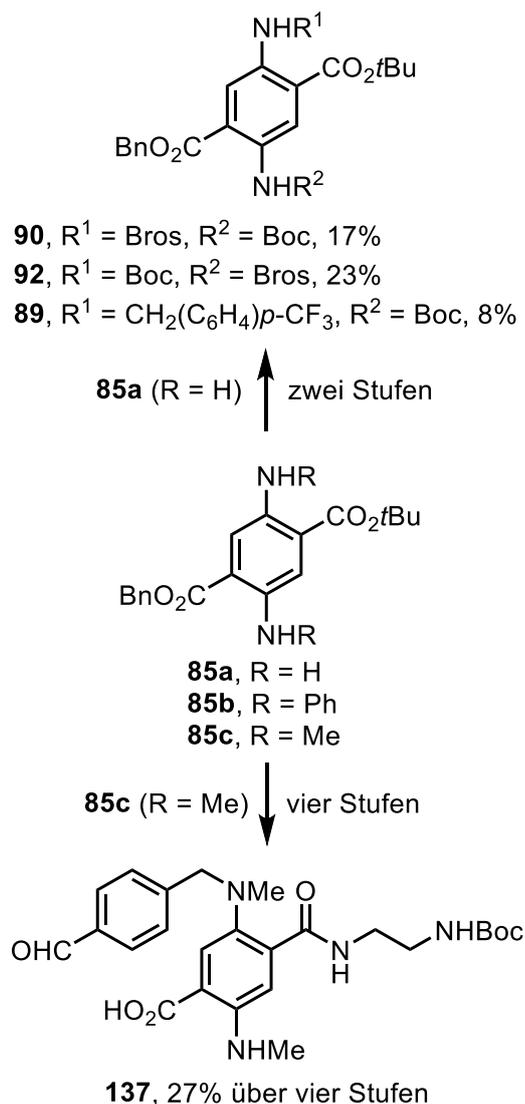
Im Unterschied zu vorangegangenen Arbeiten wurde anstelle eines Methylesters ein *tert*-Butylester benutzt. Das Succinylsuccinat **86** wurde über drei Stufen ausgehend von Bernsteinsäureanhydrid (**29**) synthetisiert (Schema I). Die geringe Ausbeute von 13% über drei Stufen ist auf die Bildung der symmetrischen Produkte während der Claisen- mit anschließender Dieckmann-Kondensation zurückzuführen. Über eine Aminierung mit anschließender Luft-Oxidation konnten die Diaminoterephthalat-Vorstufen **85a-c** mit einer Ausbeute von 37 bis 93% dargestellt werden.



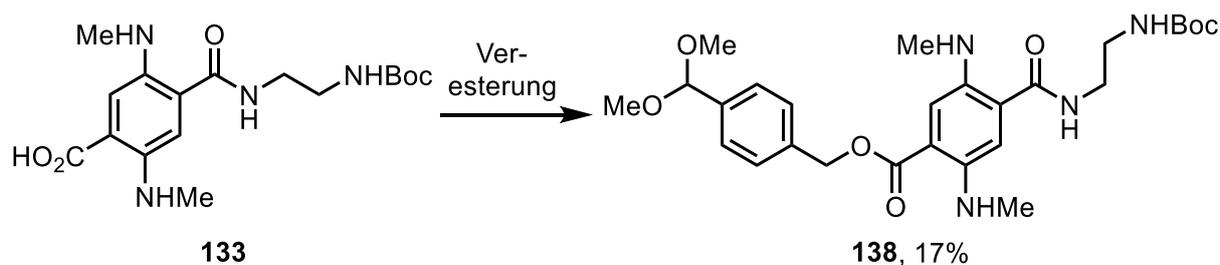
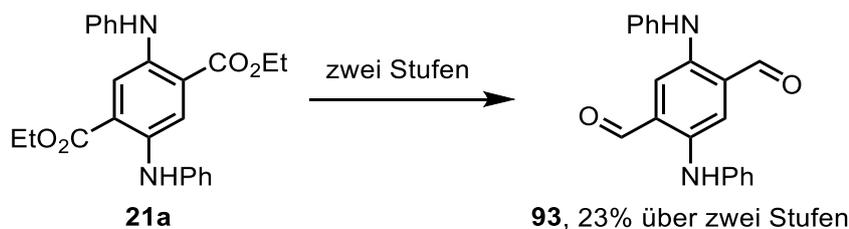
Schema I: Darstellung von Succinylsuccinat **86** sowie der Diaminoterephthalat-Vorstufen **85a-c**.

An Verbindung **85a** wurde eine Boc-Schützung an der Aminogruppe vorgenommen, wodurch die beiden Isomere **127a** und **127b** sowie das doppeltgeschützte Produkt **128** erhalten wurden. Die beiden Isomere wurden anschließend am freien Amin brosyliert (Verbindungen **90** und **92**), Verbindung **127a** des Weiteren mit einer 4-(Trifluormethyl)benzylgruppe versehen (Schema II). Verbindung **85c** wurde über mehrere Stufen mit einem Boc-geschützten Ethylendiaminlinker versehen. Die Veresterung der zweiten Carbonsäuregruppe

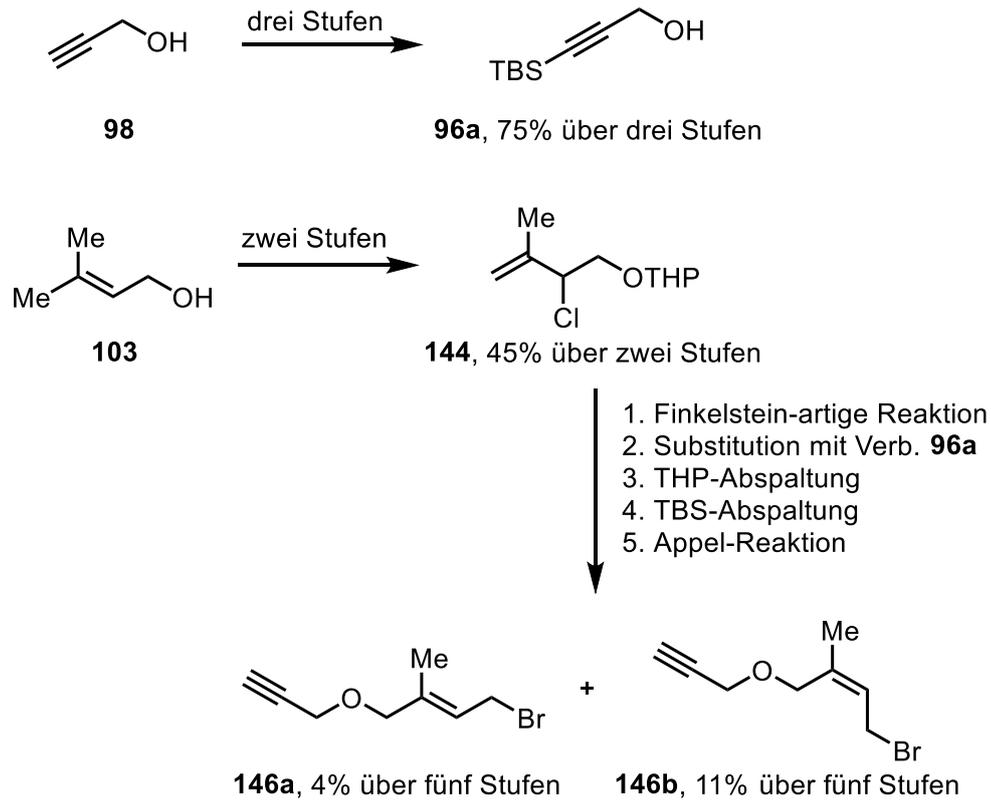
mit einem Methylenbenzaldehyd-Linker gelang nicht, da die Substitution an einer der Methylaminogruppen stattfand, wodurch Verbindung **137** erhalten wurde (Schema II). Es konnte jedoch die Vorstufe des gewünschten Produkts, Acetal **138**, synthetisiert werden (Schema III). Für Untersuchungen im Bereich der Nanomaterialien wurde aus dem Di(phenylamino)terephthalat **21a** das Dialdehyd **93** synthetisiert (Schema IV).



Schema II: Synthese verschiedener Diamino- bzw. Di(methylamino)terephthalate.

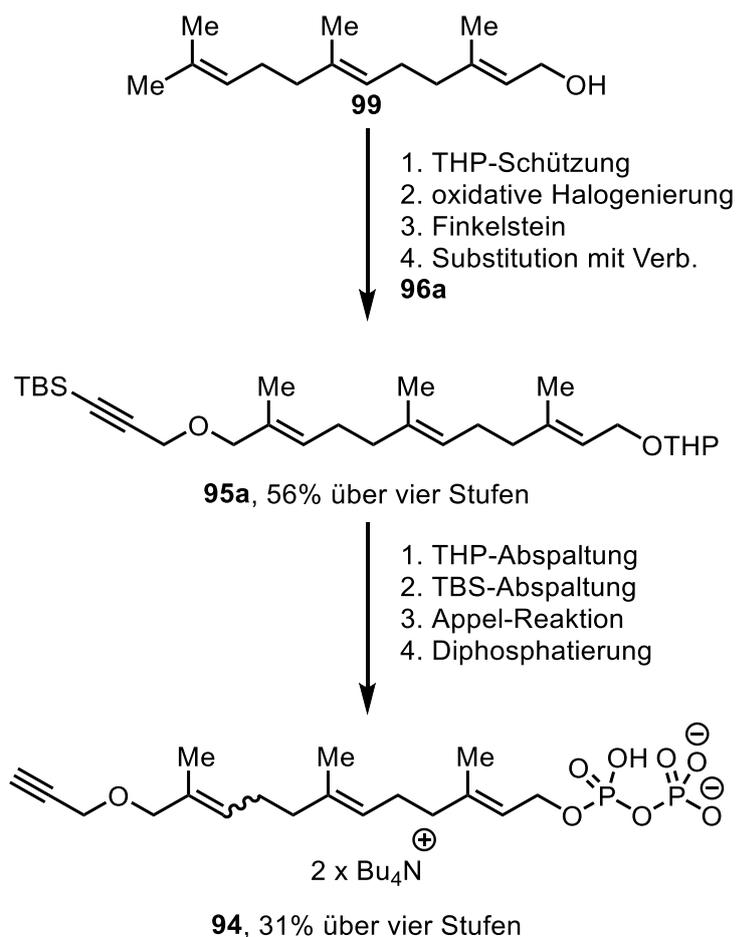
**Schema III:** Synthese von Verbindung **138**.**Schema IV:** Synthese von Dialdehyd **93**.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde ein Farnesyldiphosphat mit endständiger Alkynylgruppe synthetisiert. Die Syntheseoptimierung wurde hierbei an einer monoprenylierten Modellverbindung vorgenommen. Zunächst wurde Propargylalkohol (**98**) mit einer TBS-Gruppe am Alkynylrest versehen (Schema V). Die Synthese von Verbindung **96a** gelang mit einer moderaten Ausbeute von 75% über drei Stufen. Die Vorstufe **144** für den Prenylteil der Modellverbindung wurde über zwei Stufen, welche eine THP-Schätzung sowie eine oxidative Halogenierung enthielt, aus Prenylalkohol **103** dargestellt. Über eine fünfstufige Synthese konnten die beiden Isomere der Bromverbindung **146** erhalten werden. Die Syntheseroute enthielt eine Finkelstein-artige Reaktion, die Substitution mit Alkynylverbindung **96a**, zwei Schutzgruppenabspaltungen sowie eine Appel-Reaktion (Schema V).



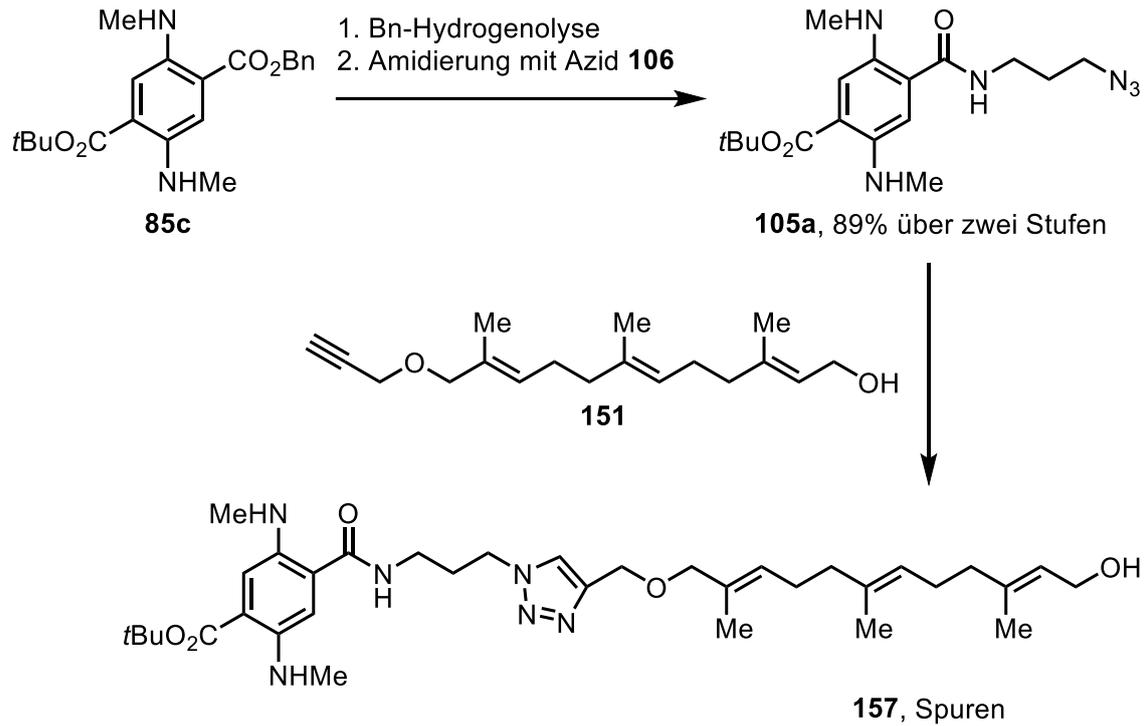
Schema V: Synthese der beiden Vorstufen **96a** und **144** sowie der beiden Isomere von Bromverbindung **146**.

Die Synthese von Farnesylbromid **94** wurde analog zur oben beschriebenen Synthese von Verbindung **146** durchgeführt. Hierbei wurde ausgehend von Farnesol (**99**) zunächst über vier Stufen die doppeltgeschützte Verbindung **95a** dargestellt (Schema VI). In weiteren vier Stufen konnte anschließend Verbindung **94** in seiner doppeltanionischen Form synthetisiert werden (Schema VI).



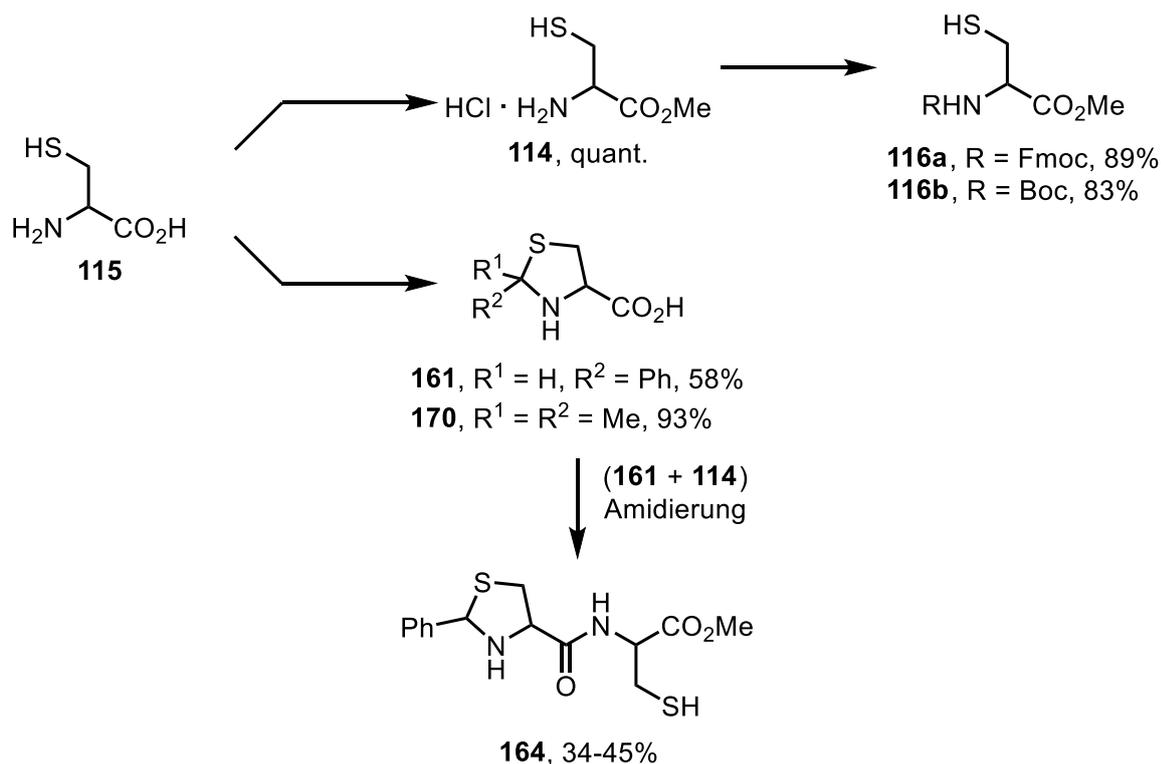
Schema VI: Mehrstufige Synthese des Farnesyldiphosphatderivats **94**.

Im Rahmen von biologischen Untersuchungen sollte der Alkinylrest des Diphosphats **94** über eine kupferkatalysierte 1,3-dipolare Alkin-Azid Cycloaddition an einen Azid-funktionalisierten Farbstoff geknüpft werden. Ein entsprechender Farbstoff wurde ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert. Hierzu wurde Di-(methylamino)terephthalat **85c** zunächst hydrogenolysiert und anschließend mit einem Azidlinker amidiert, welcher zuvor über eine bekannte vierstufige Synthese dargestellt worden war (Schema VII). Um die Eigenschaften des Alkinylrests hinsichtlich der Verknüpfungsfähigkeit mit dem Azid zu untersuchen, sollte zunächst Vorstufe **151** als Alkin verwendet werden. Die Cycloaddition zum Triazol **157** gelang allerdings nur bedingt. Das Produkt konnte nur in Spuren erhalten werden.



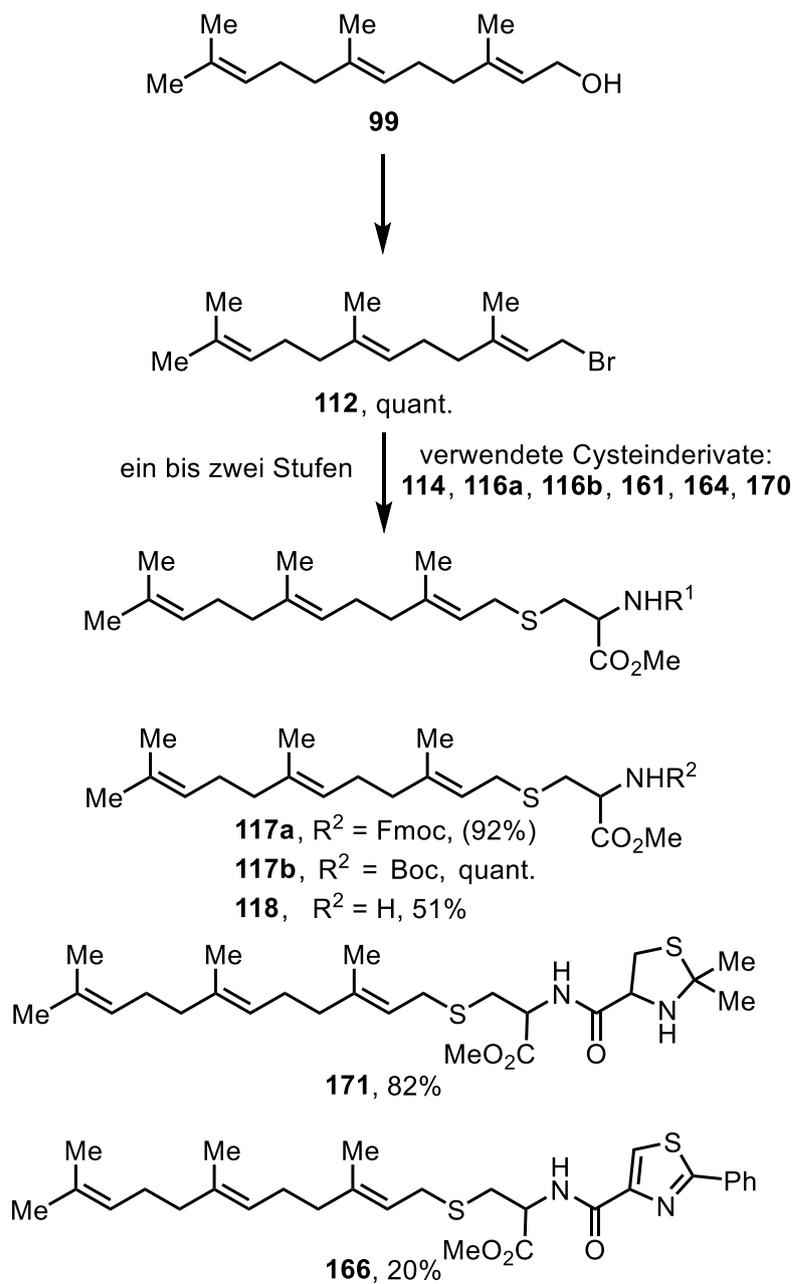
Schema VII: Synthese des Azid-funktionalisierten Farbstoffes **105a** sowie Versuch einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zu Triazol **157**.

Im letzten Teil der Arbeit wurden verschiedene Cysteinderivate synthetisiert. Ziel war die Synthese eines Dipeptids aus zwei Cysteineinheiten mit einem Methyl ester sowie einem farnesylierten Thioether. Ausgehend von L-Cystein (**115**) wurden u.a. die Thiazolidine **161** und **170** sowie L-Cysteinmethyl ester-Hydrochlorid (**114**) dargestellt (Schema VIII). Letzteres wurde des Weiteren am Amin sowohl Boc- (**116b**) als auch Fmoc-geschützt (**116a**). Des Weiteren konnte Dipeptid **164** aus Amin **114** und Carbonsäure **161** dargestellt werden (Schema VIII).



Schema VIII: Synthese verschiedener Cysteinderivate sowie von Dipeptid **164**.

Als Farnesylierungsreagenz wurde Farnesylbromid (**112**) aus Farnesol (**99**) dargestellt (Schema IX). Es folgte die Thioveretherung der verschiedenen Cysteinderivate mit Farnesylbromid (**112**). Hierbei konnten die drei S-farnesylierten Cysteinderivate **117a**, **117b** und **118** sowie die beiden S-farnesylierten Dipeptide **166** und **171** dargestellt werden (Schema IX). Die Entschützung der Thiazolidine gelang nicht, sodass das gewünschte Dipeptid nicht erhalten werden konnte.

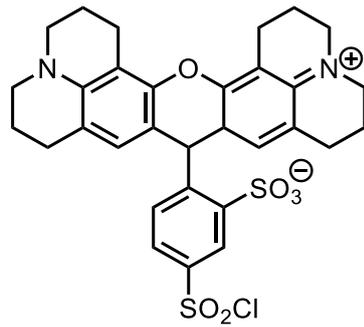


Schema IX: Synthese verschiedener S-farnesylierter Cysteinderivate.

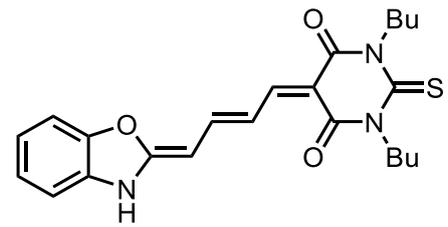
1 Einleitung

1.1 Fluoreszenzfarbstoffe und ihre Anwendungsgebiete

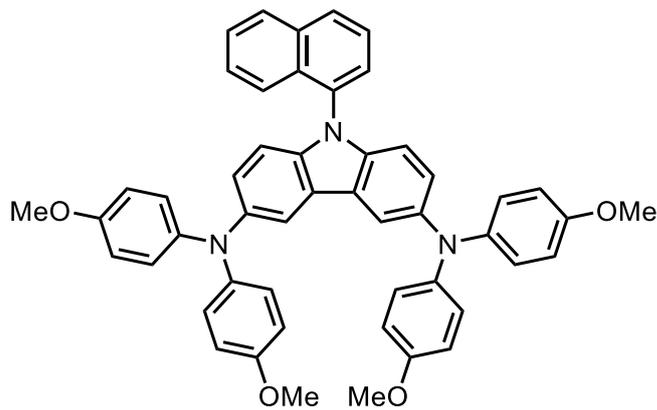
Seit den 1980er Jahren haben Fluoreszenzfarbstoffe innerhalb der Naturwissenschaften weitreichende Anwendungen gefunden, so zum Beispiel in der Medizin, Physik oder auch der Biochemie und Physikalischen Chemie. Eine wichtige Eigenschaft dieser Farbstoffe ist die Differenz der Wellenlängen zwischen absorbiertem und emittiertem Licht. Durch das sogenannte Franck-Condon-Prinzip ist die Wellenlänge des von ihnen emittierten Lichts größer als das zuvor absorbierte.^[1] Im Rahmen der Born-Oppenheimer-Näherung wird davon ausgegangen, dass sich Atomkerne deutlich langsamer bewegen als die Elektronen. Daher werden die Kern- und Elektronbewegung getrennt behandelt. So kann ein Elektron durch die Absorption des eingestrahlt Lichts vom Grundzustand in den angeregten elektronischen Zustand versetzt werden. Es folgt ein strahlungsfreier Rückfall auf das niedrigste Schwingungsniveau des angeregten Zustandes. Kommt es anschließend zur Relaxation des Elektrons auf ein höheres Niveau des Grundzustandes, wird energieärmeres Licht einer größeren Wellenlänge emittiert. Hierbei spricht man von Fluoreszenz. Abbildung 1 zeigt verschiedene Fluoreszenzfarbstoffe aus unterschiedlichen Anwendungsbereichen. In der Biologie und Biochemie sind die Farbstoffe mittlerweile nicht mehr wegzudenken. Sie fungieren als Marker von Proteinen, DNA oder auch Zellbestandteilen. Ein Beispiel hierfür ist das Texas Red (**1**), welches ein Xanthen-Grundgerüst besitzt und mit den Rhodaminen verwandt ist.^[2] Über seine Sulfonylchloridgruppe kann es gut an Proteine binden. Auch in der Medizin werden sie in bildgebenden Verfahren verwendet, um Tumore sichtbar zu machen und zu lokalisieren.^[3] Bei der Behandlung von Krebs in der sogenannten photo-dynamischen Therapie (PDT) wird unter anderem Mero-cyanin 540 (**2**) eingesetzt.^[3] Neben der Anwendung in den sogenannten *Life Sciences* sind Fluoreszenzfarbstoffe auch für den Bereich der Technik interessant. So können sie u.a. in Solarzellen, Lasern oder organische Leuchtdioden (OLEDs) zum Einsatz kommen.^[4,5] Das Carbazolderivat **3** besitzt neben der Fluoreszenz auch Halbleitereigenschaften, weshalb es in OLEDs eingesetzt wird.^[5] Ein Farbstoff, der ebenfalls für die Physikalische Chemie interessant ist, ist das Pyran-derivat **4**, welches als Plasmonendetektor auf Oberflächen aufgebracht werden kann.^[6]



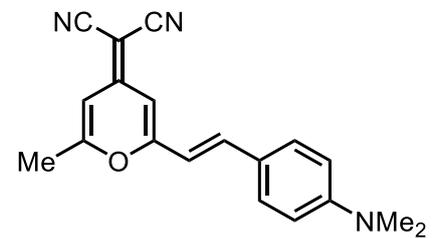
Texas Red (1)



Merocyanin 540 (2)



Carbazolderivat 3



Pyranderivat 4

Abbildung 1: Beispiele für Fluoreszenzfarbstoffe für verschiedene Anwendungen.

Für eine erweiterte Anwendung wurden auch im Arbeitskreis Christoffers Synthesen und Analysen mit verschiedenen substituierten Fluoreszenzfarbstoffen durchgeführt. Hierbei wurde als Grundgerüst ein Diaminoterephthalat (5) verwendet und je nach Anwendungsbereich mit unterschiedlichen Effektorgruppen ausgestattet (Abbildung 2).

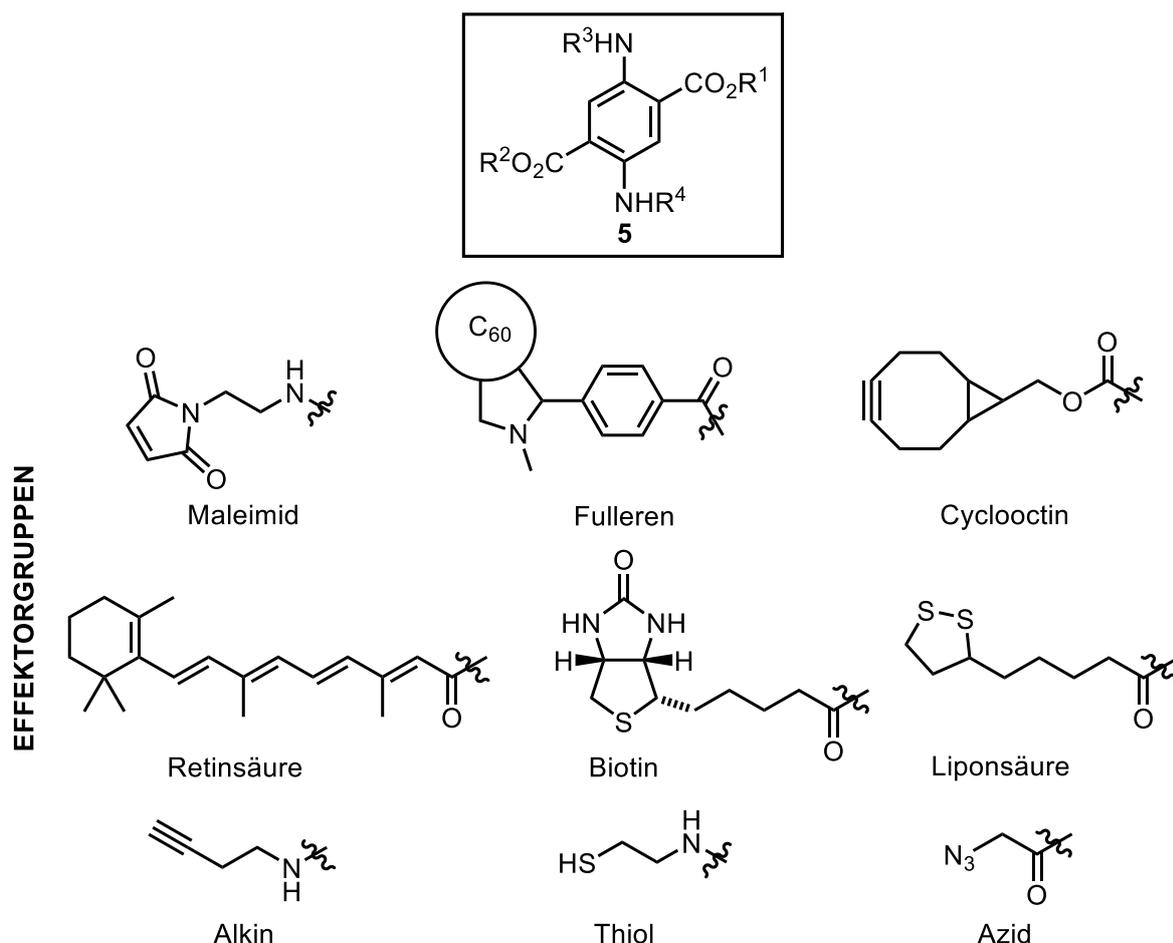
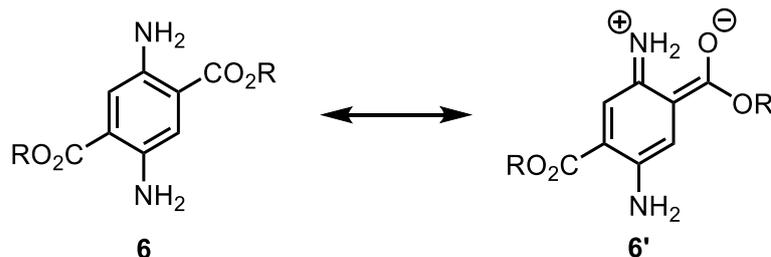


Abbildung 2: Diaminoterephthalsäurederivate **5** und im Arbeitskreis Christoffers verwendete Effektorgruppen.

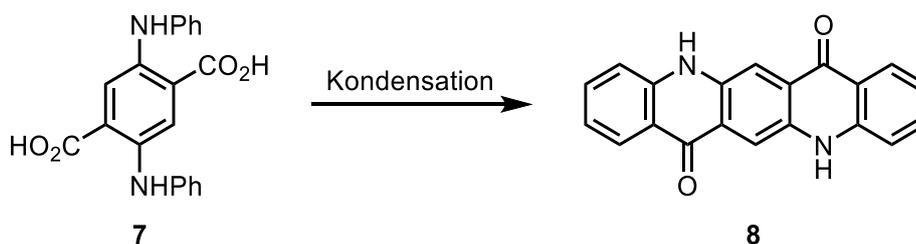
1.2 Diaminoterephthalsäurederivate

Diaminoterephthalate sind bereits seit über 100 Jahren synthetisch verfügbar. Sie besitzen eine intensive Farbe und weisen eine starke Fluoreszenz auf.^[7] Eine Erklärung hierfür ist der *push-pull*-Effekt, welcher durch die Wechselwirkungen von Donor- und Akzeptorsubstituenten zustande kommt und in Schema 1 am Beispiel der Verbindungen **6** und **6'** gezeigt ist. Als Elektronenpaardonoren (Auxochrome) dienen hierbei die Aminogruppen, welche Elektronendichte in den aromatischen Ring hineinschieben. Die Säuregruppen fungieren im Gegensatz als Elektronenpaarakzeptoren (Antiauxochrome), da sie dem aromatischen System Elektronendichte entziehen. Dadurch wird die Delokalisierung der Elektronen innerhalb des aromatischen Systems verstärkt und die Emissionswellenlänge in den langwelligen (roten) Bereich verschoben. Dies wird bathochromer Effekt genannt.^[1]



Schema 1: Darstellung des *push-pull*-Systems eines Diaminoterephthalsäurederivats **6** durch seine mesomeren Grenzstrukturen.

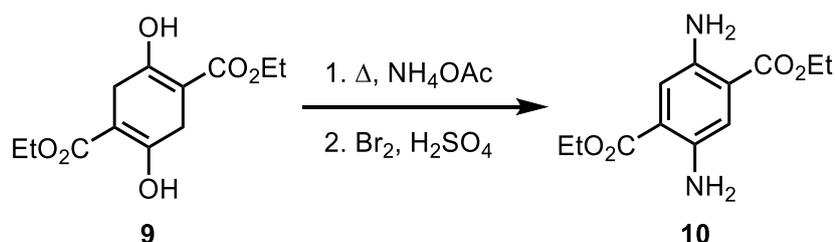
In der Industrie wird z. B. die Diaminoterephthalsäure **7** zu Chinacridon (**8**) umgesetzt, welches zu einer bedeutenden Klasse von Pigmenten gehört (Schema 2). Diese Verbindung existiert in verschiedenen Kristallmodifikationen, von denen einige kommerziell erhältlich sind.^[8] Die Pigmente sind meist rot bis rotviolett und werden häufig in der Herstellung von Kunststoffen, Lacken und Druckfarben verwendet.^[9] Zusätzlich besitzen sie Halbleitereigenschaften und können ebenfalls in der Produktion von OLEDs und Solarzellen eingesetzt werden.^[10]



Schema 2: Synthese des Chinacridon Pigments **8** durch Kondensation der Di(phenylamino)terephthalsäure **7**.^[8]

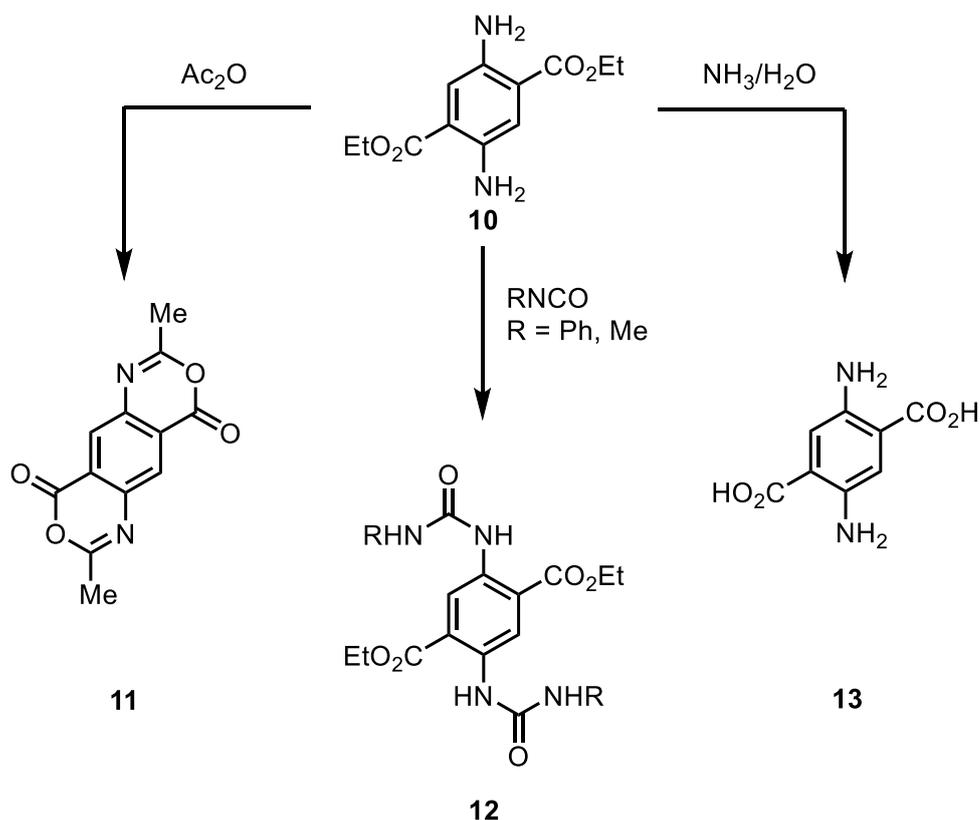
1.3 Stand der Forschung

Schon 1886 wurde die erste beschriebene Synthese nach Baeyer veröffentlicht (Schema 3). Es wurde beschrieben, dass Diethylsuccinylsuccinat **9** zunächst in einer Schmelze aus Ammoniumacetat zum Dienamin umgesetzt und im Anschluss mit Brom in Schwefelsäure zum Aromaten oxidiert wurde. Der dabei entstandene Diaminoterephthalsäurediethylester **10** lag hierbei als orangeroter, kristalliner Feststoff vor.



Schema 3: Synthese des Diaminoterephthalsäurediethylesters **10** nach Baeyer.^[11]

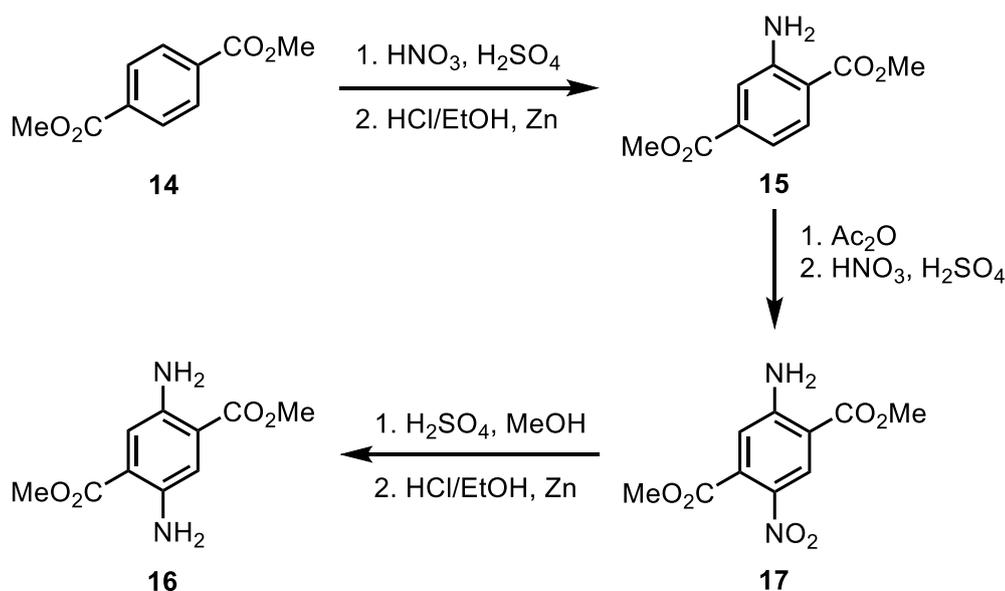
Bogert *et al.* konnten auf Grundlage dessen 1905 heterocyclische Kondensationsprodukte aus den Diaminoethylestern mit Isocyanaten und Essigsäureanhydrid synthetisieren (Verbindung **11**, Schema 4). Des Weiteren gelang ihnen die Verseifung der Ethylestergruppen unter Bildung der Diaminoterephthalsäure (**13**) (Schema 4).^[12]



Schema 4: Synthese von Diaminoterephthalsäurederivaten nach Bogert *et al.*^[12]

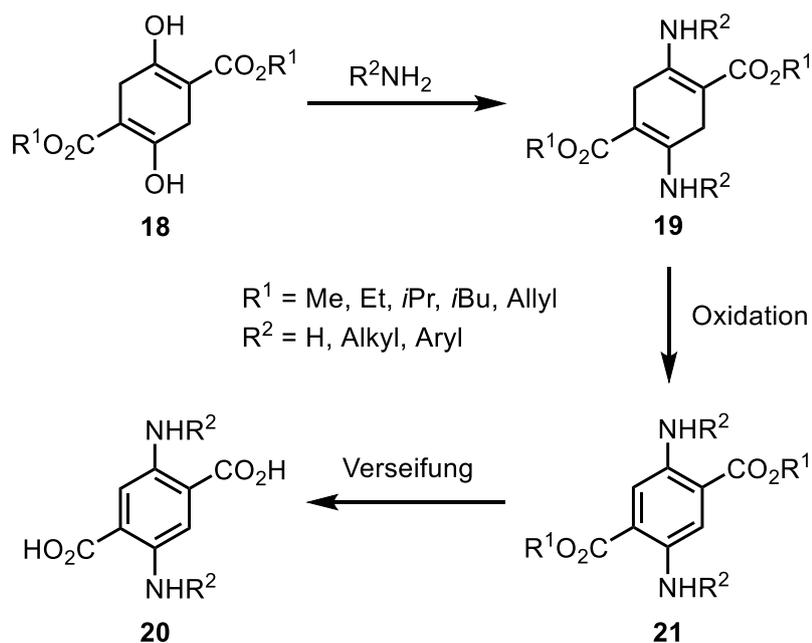
Eine alternative Syntheseroute wurde sieben Jahre später von Kauffmann und Weissel beschrieben (Schema 5). Hierbei wurde zunächst Terephthalsäuredimethylester (**14**) mit Salpeter- und Schwefelsäure nitriert und anschließend unter salzsauren Bedingungen mit Zink zu Aminoterephthalat **15** reduziert. Um eine

zweite Nitrogruppe einzuführen, wurde zunächst das Amin mit Essigsäureanhydrid acetyliert und anschließend erneut mit HNO_3 und H_2SO_4 nitriert (Verbindung **17**, Schema 5). Nach Abspaltung der Acetylgruppe mit Schwefelsäure in Methanol wurde die zweite Nitrogruppe wieder mit Zink reduziert und so der Diaminoterephthalsäuredimethylester **16** erhalten. Das Produkt und die Vorstufen wurden zudem auf ihre Fluoreszenzeigenschaften untersucht.^[13]



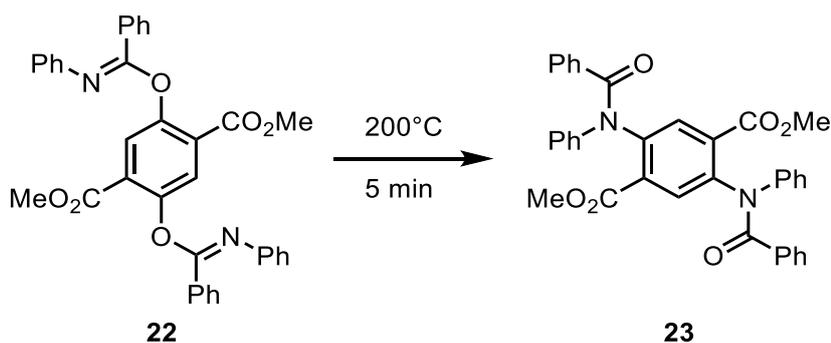
Schema 5: Synthese des Diaminoterephthalsäuredimethylesters **16** nach Kauffmann und Weissel.^[13]

Der Erste, der verschiedene Succinylsuccinate **18** systematisch mit einigen aliphatischen sowie aromatischen Aminen umsetzte, war Liebermann (Schema 6).^[14] Die aliphatischen Amine wurden hierbei zunächst mit Ammoniak zu den entsprechenden Dienaminen **19** umgewandelt. Es folgte die Oxidation mit Iod zu den Diaminoterephthalsäureestern **21**. Im Falle der aromatischen Amine gelang die Synthese zu den oxidierten Produkten mit ausreichender Luftzufuhr meist direkt aus den Succinylsuccinaten **18**. Es wurde weiterhin gezeigt, dass die zugehörigen Terephthalsäuren **20** durch Erhitzen mit Kalilauge in Ethanol gebildet werden können.

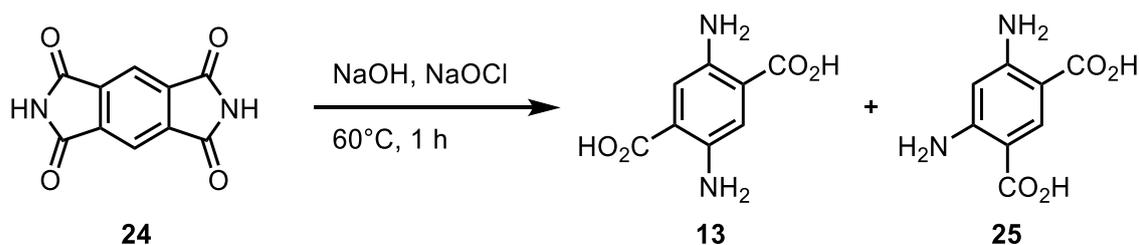


Schema 6: Synthese der Diaminoterephthalsäuren **20** nach Liebermann.^[14]

Im Jahre 1967 stellte Bock eine weitere Synthesestrategie vor. Im Rahmen dieser wurden verschiedene Imidoester **22** stark erhitzt und über eine Chapman-Umlagerung zu den *N,N'*-Diacyl-*N,N'*-diaryl-Derivaten **23** umgesetzt (Schema 7).^[15] Hojo und Yoneno gelang drei Jahre später eine Synthese, bei der über einen Hofmann-Abbau Verbindung **24** zum Diaminoterephthalat **13** und seinem Regioisomer **25** umgesetzt werden konnte (Schema 8).^[16]

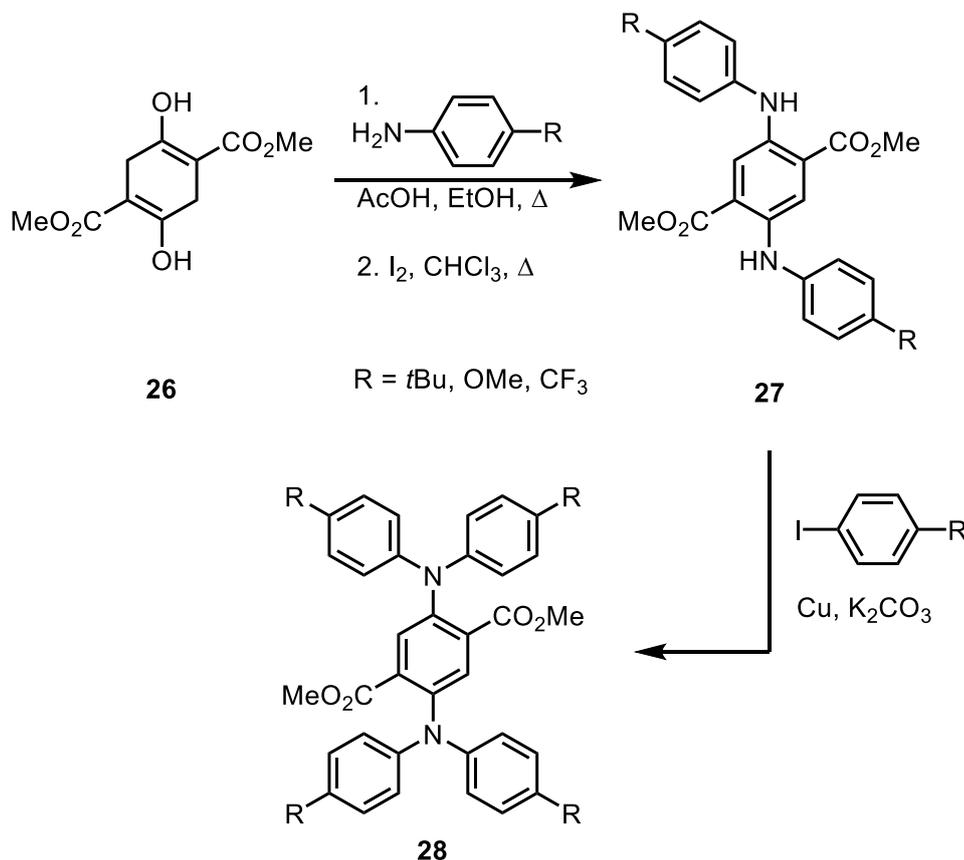


Schema 7: Beispiel für die Synthese von Diaminoterephthalsäurederivaten **23** nach Bock.^[15]



Schema 8: Hofmann-Abbau des Pyromellitimids **24** nach Hojo und Yoneno.^[16]

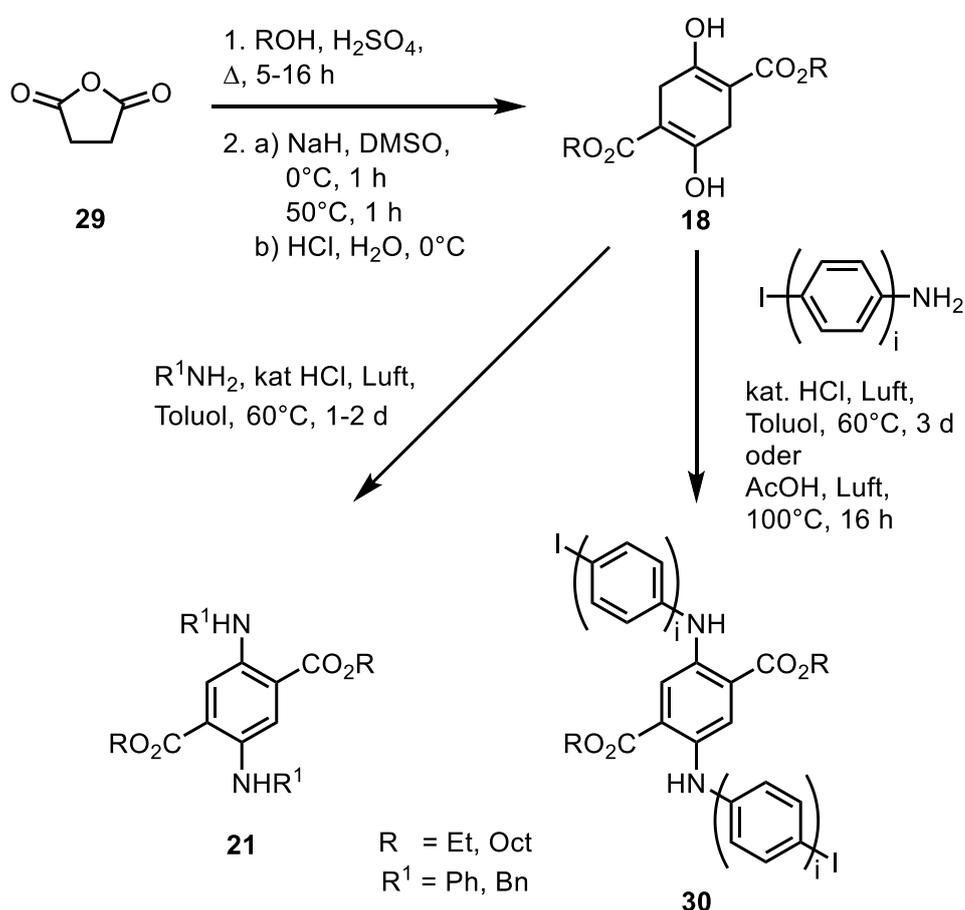
Shimizu *et al.* stellten 2011 eine Synthese für zweifach *N*-substituierte Diaminoterephthalsäurederivate **28** vor (Schema 9).^[17] Zunächst wurde Succinylsuccinat **26** mit verschiedenen *para*-substituierten Anilinderivaten aminolysiert und mit Iod oxidiert. Anschließend folgte eine kupferkatalysierte Kupplung mit Aryliodiden von den Verbindungen **27** zu den zweifach *N*-substituierten Diaminoterephthalsäurederivaten **28**.



Schema 9: Synthese der zweifach *N*-substituierten Diaminoterephthalsäurederivaten **28** nach Shimizu *et al.*^[17]

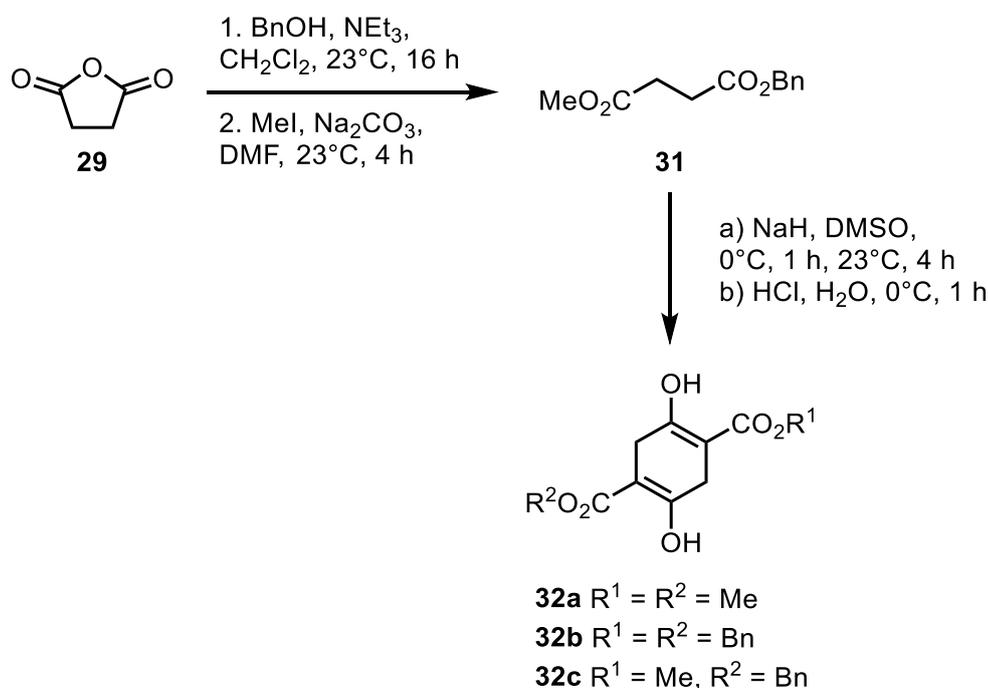
1.4 Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe

Die Erste, die dieses Thema im Arbeitskreis Christoffers bearbeitet hat, war Yawei Zhang. Sie konnte im Rahmen ihrer Dissertation unter anderem rote und violette, fluoreszierende Verbindungen darstellen sowie verschiedene Oligophenyl-Derivate synthetisieren (Schema 10). Hierbei wurden zunächst durch die Umsetzung von Bernsteinsäureanhydrid (**29**) mit entsprechenden Alkoholen im sauren Bereich Bernsteinsäurediester dargestellt. Eine darauf folgende Claisen- mit anschließender Dieckmann-Kondensation führte zu den jeweiligen Succinylsuccinaten **18**.^[18] Durch eine säurekatalysierte Oxidation mit Luftsauerstoff und verschiedenen Aminen konnten schließlich die Diaminoterephthalate **21** bzw. die Oligophenyl-Derivate **30** gewonnen werden.



Schema 10: Synthese verschiedener Diaminoterephthalate nach Zhang.^[19]

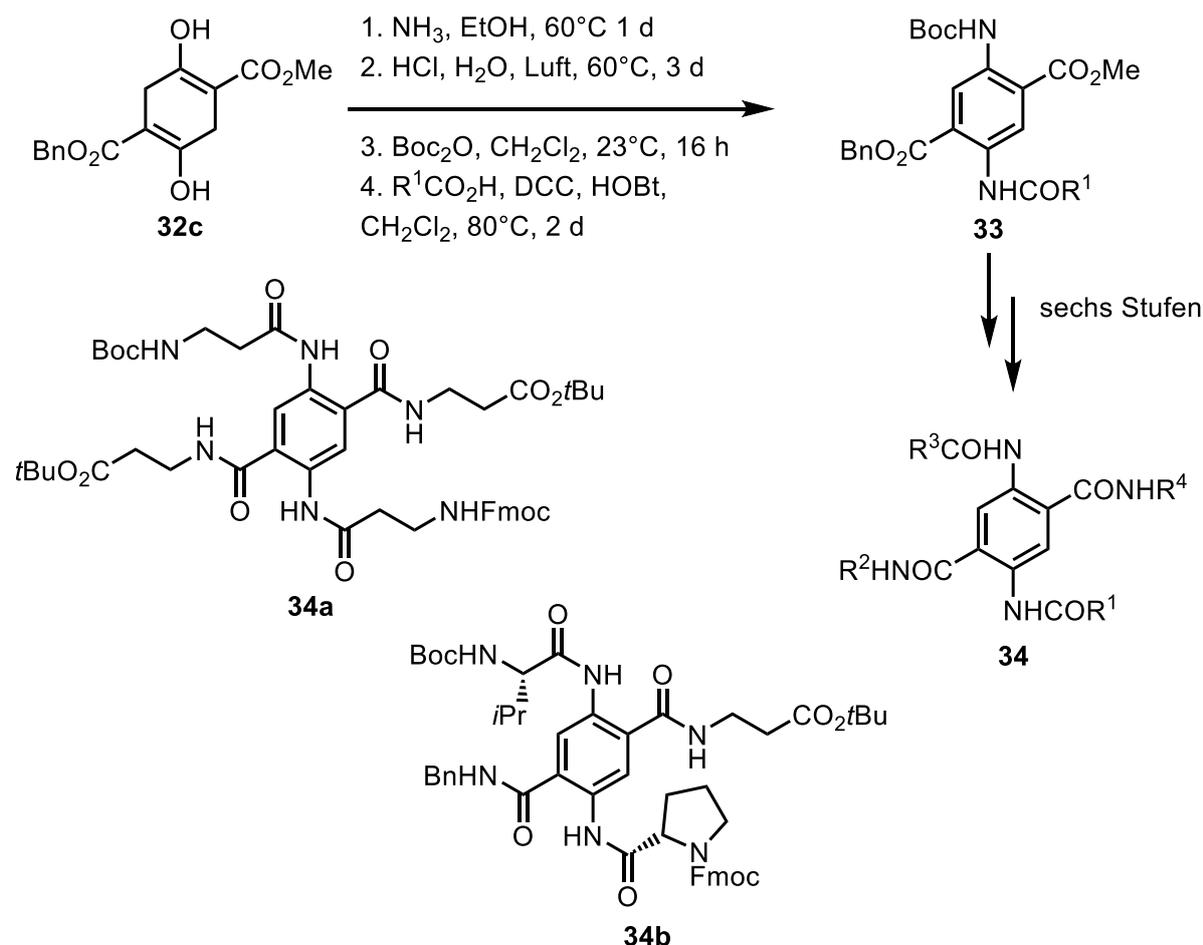
Rebecca Pflantz führte das Thema fort und beschäftigte sich ihrerseits mit dem Aufbau von Diaminoterephthalaten mit bis zu vier verschiedenen Effektorgruppen, welche Anwendung als Bausteine in der kombinatorischen Chemie finden sollten.^[20] Hierfür benötigte es jedoch die Einführung von vier orthogonalen Schutzgruppen (zwei Carbonsäure- und zwei Aminoschutzgruppen). In einer Synthese nach Isomura *et al.* setzte sie hierfür zunächst Bernsteinsäureanhydrid (**29**) mit Triethylamin und Benzylalkohol zu Bernsteinsäuremonobenzylester um.^[21] Der unsymmetrische Diester **31** wurde über die Alkylierung der freien Säure mit Methyljodid gewonnen und anschließend in einer Claisen- mit anschließender Dieckmann-Kondensation das orthogonal geschützte Succinylsuccinat **32c** umgesetzt.^[22] Hierbei entstanden allerdings auch die beiden symmetrischen Produkte **32a** und **32b** (Schema 11).



Schema 11: Synthese der Succinylsuccinate **32a-c** nach Pflantz.^[20]

Die Aminogruppen wurden durch die Umsetzung der unsymmetrischen Verbindung **32c** mit Ammoniak und anschließender Oxidation mit Luftsauerstoff eingeführt (Schema 12). Nun konnten die beiden Aminogruppen gezielt mit zwei unterschiedlichen Substituenten funktionalisiert werden. Dies gelang über eine gezielte Schützung von zunächst einer Aminogruppe durch die Umsetzung mit Boc₂O und der nachfolgenden Anbindung einer Carbonsäure an das freie Amin zu Verbindung

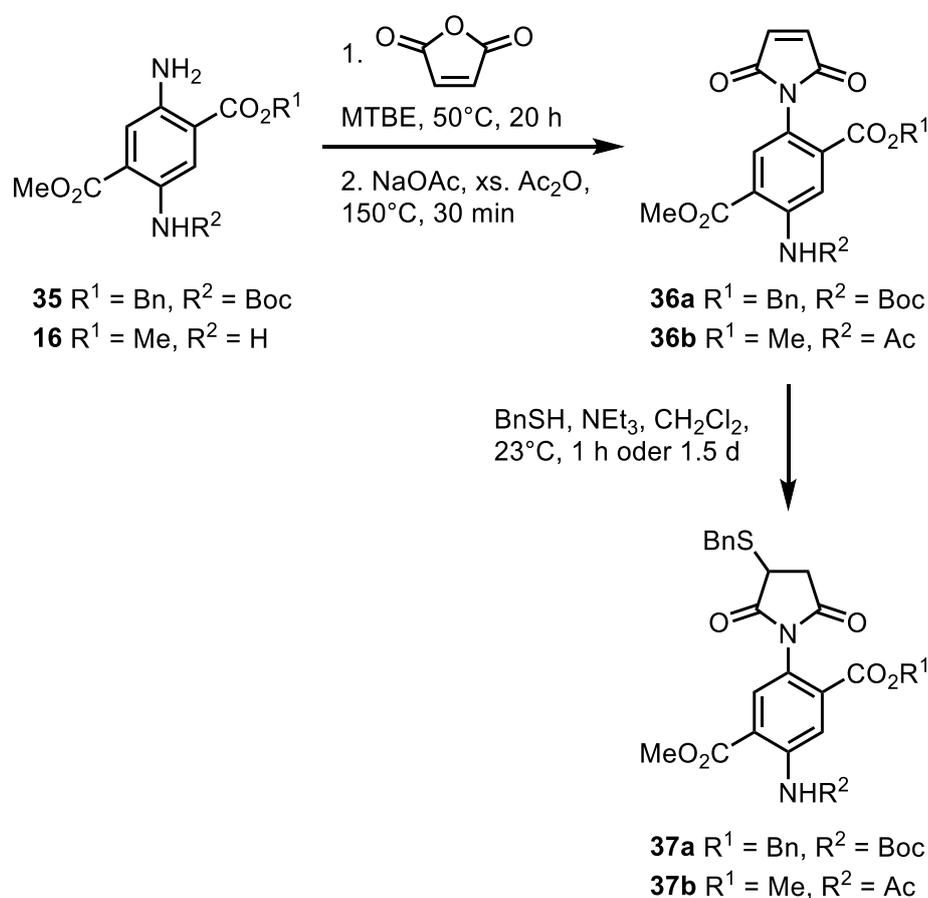
33. Über sechs Stufen, inklusive Boc-Spaltung, Hydrierung, Verseifung und Amidkupplungen mit DCC und HOBt konnten unter anderem die vierfach funktionalisierten Farbstoffe **34a** und **34b** erhalten werden. Die beschriebene Synthese hat bewiesen, dass Diaminoterephthalate sehr gut mehrfach funktionalisiert werden können und sich somit als Bausteine für flexibel anwendbare Fluoreszenzfarbstoffe eignen.



Schema 12: Synthese der vierfach funktionalisierten Diaminoterephthalatderivate **34a** und **34b** nach Pflantz.^[20]

Als nächstes befasste sich Nina Wache mit der Funktionalisierung von Diaminoterephthalaten mit Maleimid für Anwendungen im Bereich der Biochemie. Hierfür synthetisierte sie zunächst die Fluoreszenzfarbstoffe *NiWa Blue I* (**36a**) und *II* (**36b**) (Schema 13).^[23,24] Zur Synthese von *NiWa Blue I* (**36a**) wurde das unsymmetrisch geschützte Derivat **35** mit Maleinsäureanhydrid und anschließend mit Natriumacetat und einem Überschuss an Essigsäure umgesetzt. Die Darstellung von *NiWa Blue II* (**36b**) erfolgte analog, jedoch wurde hier vom symmetrischen Dimethylester

16 gestartet und die zweite Aminofunktion während der Reaktion mit einer Acetat-
 schutzgruppe versehen. Beide Verbindungen sind farblos und besitzen keine
 Fluoreszenzeigenschaften. Eine Aktivierung der Emission kann jedoch durch die
 Anbindung eines Thiols an die Doppelbindung des Maleimids erfolgen, wie in den
 Verbindungen **37a** und **37b** erkennbar ist. Hierbei handelt es sich um sogenannte
turn-on-probes welche unter anderem zur spezifischen Markierung von Proteinen
 genutzt werden können.^[25] Da die Emissionswellenlänge beider Verbindungen je-
 doch im blauen Bereich liegen, können sie nur bedingt im physiologischen System
 eingesetzt werden.



Schema 13: Synthese der Fluoreszenzfarbstoffe *NiWa Blue I* (**36a**) und *NiWa Blue II* (**36b**) nach Wache.^[23]

Zur Behebung dieses Problems wurden dann zunächst die Farbstoffe *NiWa Orange I* (**38a**) und *NiWa Orange II* (**38b**) synthetisiert (Abbildung 3). Die Idee war, den aromatischen Ring und den Maleimidrest durch einen zusätzlichen Spacer elektronisch zu entkoppeln, um eine Verschiebung der Emissionswellenlänge in den roten Bereich zu erreichen. Die Emissionsspektren der beiden Produkte wie-

sen im Vergleich zu den *NiWa Blue* Farbstoffen **36a** und **36b** eine deutliche Rotverschiebung auf. Allerdings konnten die beiden Aminofunktionen bei der Synthese nicht einzeln adressiert werden, wodurch die Ausbeuten sehr gering ausfielen. Des Weiteren gab es bei der Aktivierung von Verbindung **38b** Probleme, da hier die Addition des Thiols an beide Maleimiddoppelbindungen notwendig war.

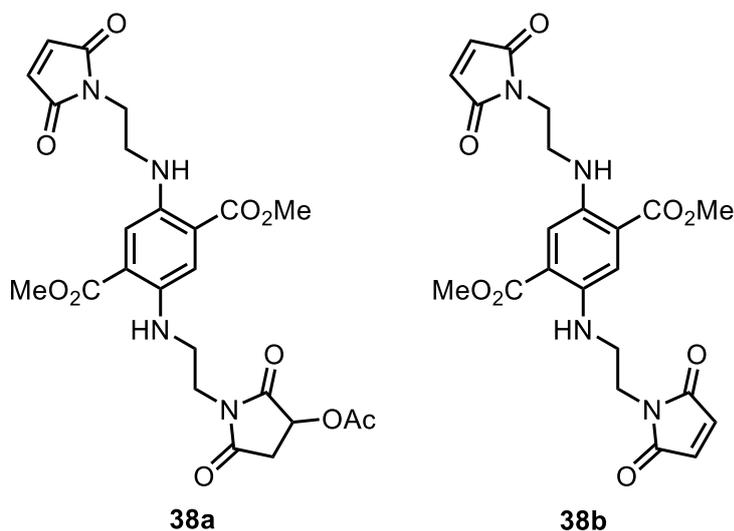
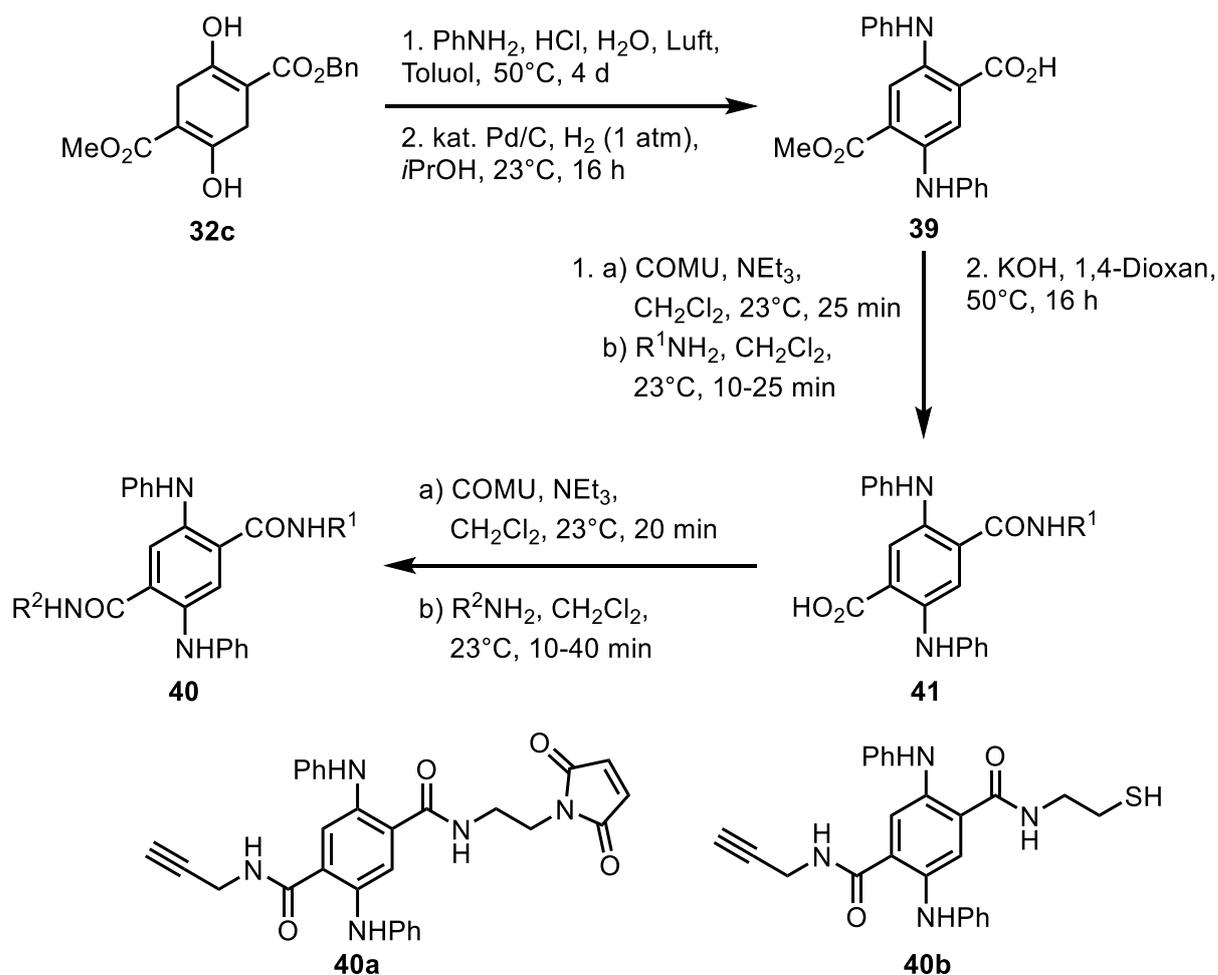


Abbildung 3: Fluoreszenzfarbstoffe *NiWa Orange I* (**38a**) und *NiWa Orange II* (**38b**) von Wache.^[23]

Um das beschriebene Problem zu beheben, befasste sich Lena Freimuth in ihrer Dissertation mit der orthogonalen Funktionalisierung von Diaminoterephthalaten an den Ester- anstelle der Aminogruppen (Schema 14).^[26] Hierbei wurde das unsymmetrische Succinylsuccinat **32c** zunächst in einer Aminierung mit Anilin und der Oxidation mit Luftsauerstoff zum Di(phenylamino)terephthalat umgesetzt, welches dann mit Palladium auf Aktivkohle zur freien Säure **39** hydrogenolysiert wurde. Es folgte eine Amidkupplung mit dem Kupplungsreagenz COMU unter basischen Bedingungen und die Verseifung des Methylesters zur freien Säure **41**. Diese wurde erneut über die oben genannten Bedingungen amidiert, sodass die bifunktionalisierten Fluoreszenzfarbstoffe **40a** und **40b** erhalten werden konnten.^[27] Bei dem Farbstoff **40a** handelt es sich um eine *turn-on-probe*, da ein Maleimidrest vorhanden ist, sodass dieser z. B. in biochemischen Experimenten als *crosslinker* eingesetzt werden kann.



Schema 14: Synthese von mono- und bifunktionalisierten Diaminoterephthalaten nach Freimuth.^[26]

Weiterhin hat sich Lena Freimuth der Synthese von Diaden für laserbasierte Untersuchungen von Ladungstrennung gewidmet.^[28,29] In dieser Syntheseroute ist sie vom (Dimethylamino)terephthalat ausgegangen. Als Linker wurden sowohl Mono- als auch Biphenylen verwendet und als elektronenreiche Funktion Fulleren-C₆₀ angebunden, sodass die Diaden **42** für optoelektronische Untersuchungen erhalten werden konnten (Abbildung 4).

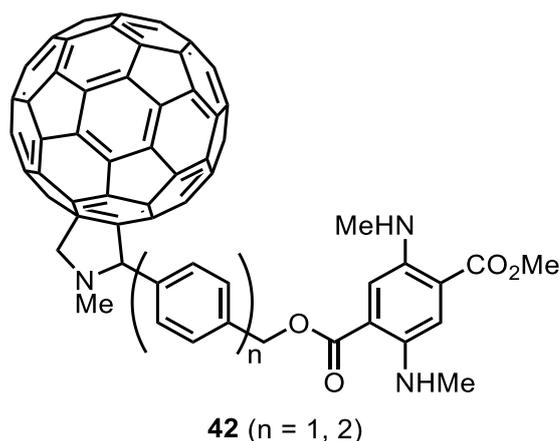
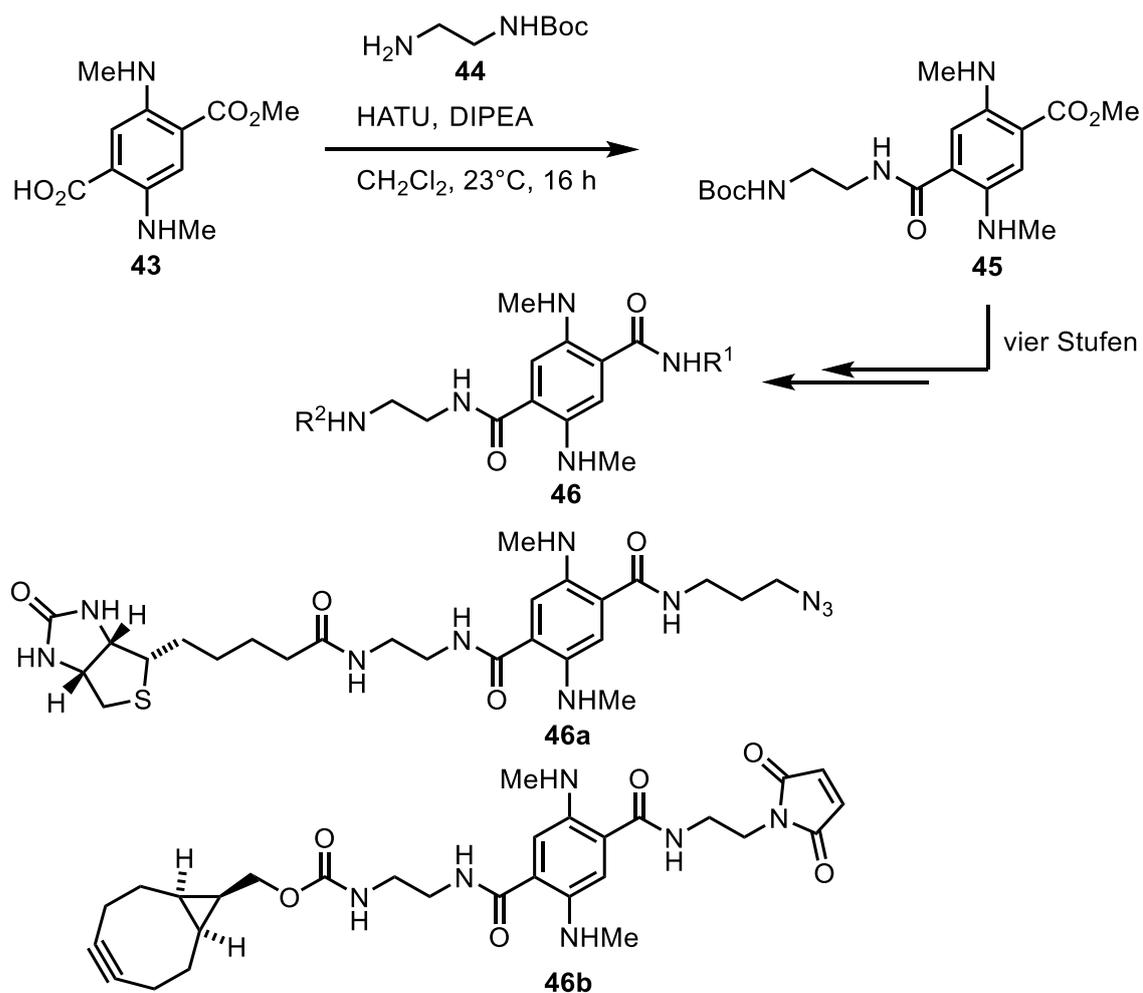


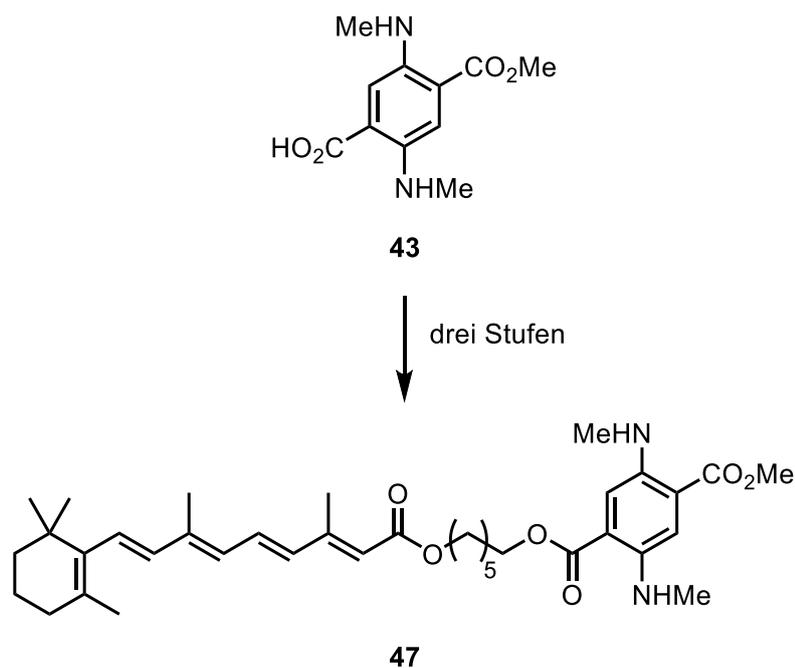
Abbildung 4: Diaden **42** für optoelektronische Untersuchungen von Freimuth.^[26]

Auch Melanie Wallisch beschäftigte sich mit der zweifachen Funktionalisierung von (Dimethylamino)terephthalaten an den Estergruppen. Hierbei wollte sie zunächst eine weitere elektronische Entkopplung der Effektorgruppen vom Spacer erreichen und führte dazu den Boc-geschützten Ethylendiamin-Linker **44** ein. Dieser wurde zunächst über eine Amidkupplung mit HATU und DIPEA an die freie Säure von Verbindung **43** geknüpft. Durch eine Entschützung der Boc-Gruppe von Verbindung **45** mit anschließender Amidierung mit verschiedenen Effektorgruppen konnten eine Vielzahl an difunktionalisierten Farbstoffen **46** dargestellt werden (Schema 15).^[30] Bei der Anbindung der zweiten Funktionalisierung traten hierbei einige Schwierigkeiten auf, da sich der Methyl ester nur schlecht verseifen ließ, wodurch die Ausbeuten meist sehr gering ausfielen. Es gelang dennoch die Synthese zweier Kombinationen bifunktionalisierter Farbstoffe. Es konnte zum einen der *crosslinker* **46b** mit einer Cyclooctin- sowie Maleimidgruppe dargestellt werden. Das Cyclooctin kann eine kupferfreie Click-Reaktion mit Aziden eingehen und ermöglicht somit die Anwendung der Verbindung **46b** im biologischen Bereich. Auch die Eignung der Verbindung als *turn-on-probe* konnte bestätigt werden. Zum anderen konnten eine Biotingruppe und ein Azid angebracht werden (Verbindung **46a**). Erstere bindet selektiv an Streptavidin, letztere ist in der Click-Chemie anwendbar.^[31]



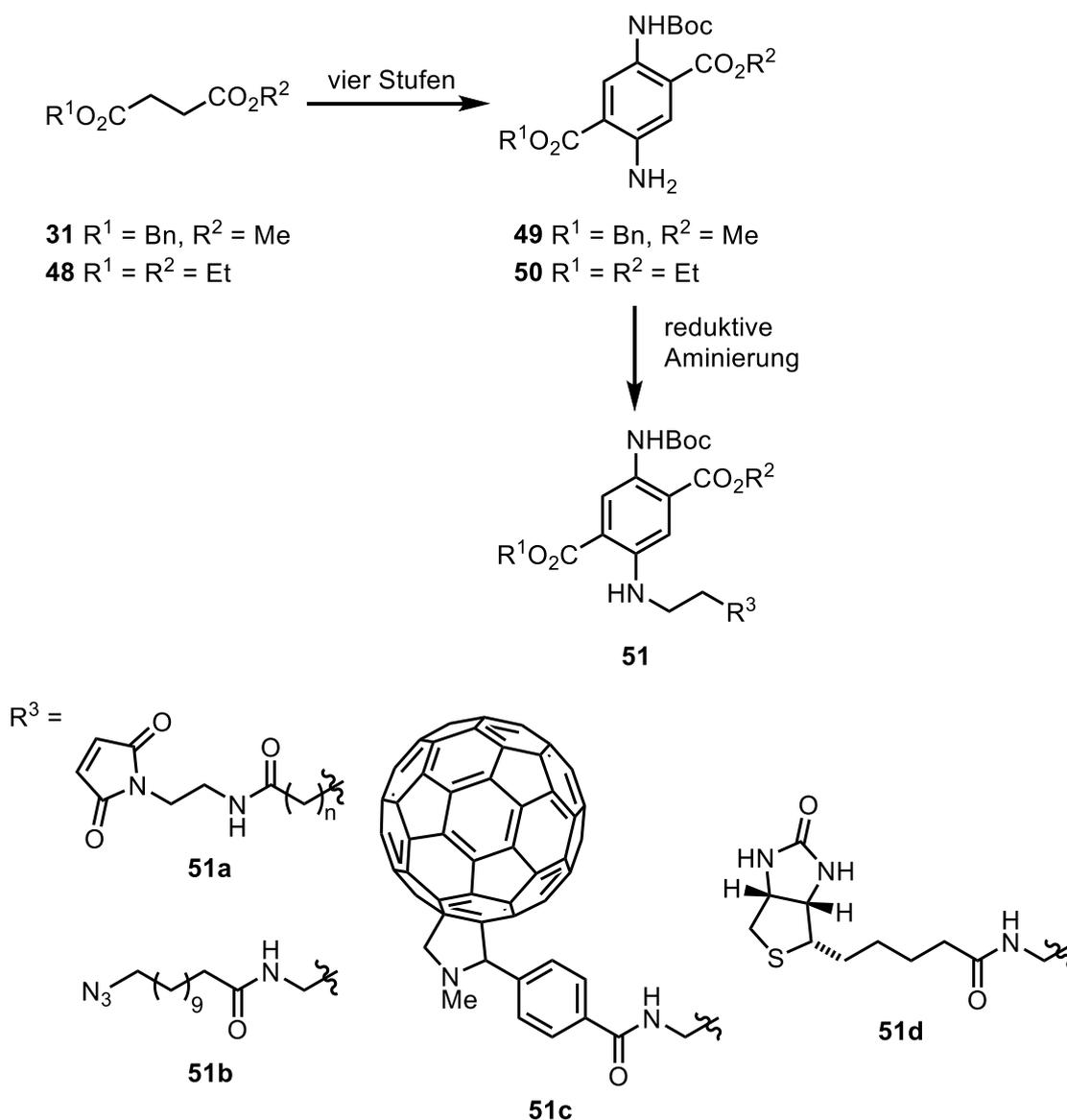
Schema 15: Synthese bifunktionalisierter Diaminoterephthalate **46** nach Wallisch.^[31]

Weiterhin konnte Wallisch den Farbstoff **47** synthetisieren, welcher mit all-*trans*-Retinsäure funktionalisiert wurde (Schema 16). Die Synthese verlief über eine Alkylierung von Verbindung **43** mit anschließender Finkelstein-Reaktion über die Verknüpfung mit all-*trans*-Retinsäure unter Lichtausschluss zur Vermeidung einer (*E/Z*)-Isomerisierung der Doppelbindungen. Die Anwendung der Verbindung **47** für die Identifizierung eines unbekanntes Retinsäure-Rezeptors verlief erfolgreich.^[32]



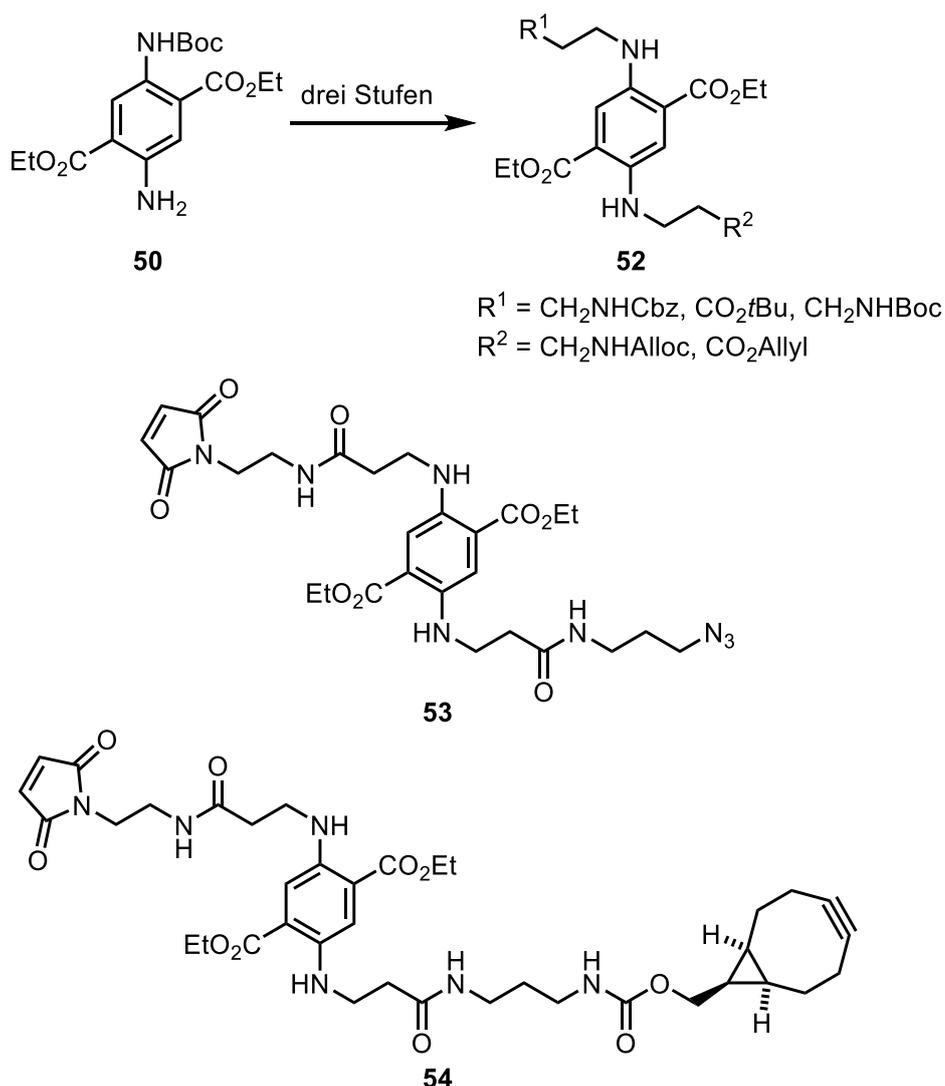
Schema 16: Synthese eines mit all-*trans*-Retinsäure funktionalisierten Farbstoffs nach Wallisch.^[33]

Zuletzt befasste sich Leon Buschbeck mit dem Thema der Fluoreszenzfarbstoffe. Ihm gelang die Synthese von Diaminoterephthalaten **51** (Schema 17), welche mit verschiedenen Effektorgruppen an den Aminen ausgestattet sind: Eine Maleimidgruppe zur konjugierten Addition an Cystein (**51a**), ein Azid für die Click-Chemie (**51b**), ein Fulleren (C₆₀) (**51c**) als Elektronenakzeptor zur Bildung einer Farbstoff-Diade und Biotin (**51d**) zur selektiven Bindung von Streptavidin. Ausgehend von verschiedenen Bernsteinsäuredialkylestern (**31**, **48**) synthetisierte er zunächst die einfach Boc-geschützten Diaminoterephthalate **49** und **50**. Über eine reduktive Aminierung wurden anschließend die verschiedenen Effektorgruppen angebracht.



Schema 17: Synthese monofunktionalisierter Farbstoffe nach Buschbeck.^[34]

Buschbeck gelang weiterhin die Darstellung einiger bifunktionalisierter Farbstoffe (Schema 18). Das einfach Boc-geschützte Amin **50** wurde über drei Stufen mit verschieden geschützten Linkereinheiten versehen (Verbindungen **52**). Nach Abspaltung der Schutzgruppen konnten unterschiedliche Effektorgruppen angebracht werden, darunter eine Maleimideinheit mit einem Azid (**53**) bzw. einem Cyclooctin (**54**). Letztere können wieder in der Click-Chemie eingesetzt werden, der Maleimidrest zur Kopplung an Protein-zugehörige Thiolgruppen.^[35]



Schema 18: Synthese bifunktionalisierter Farbstoffe nach Buschbeck.^[35]

1.5 Proteinmodifizierung und -prenylierung

Die Prenylierung von Proteinen ist schon seit den 1990er Jahren Thema zahlreicher Studien, da das vermehrte Auftreten isoprenoider Strukturen in menschlichen Krebszellen beobachtet wurde.^[36] So sind Proteine aus der Ras-Familie, welche für gewöhnlich prenyliert sind, in mutierter Form in etwa 30% aller menschlichen Krebserkrankungen involviert. Eine Inhibierung der Prenyleinheiten wäre daher ein wichtiger Schritt in Richtung einer möglichen Krebstherapie. Im Speziellen ist die Proteinprenylierung eine posttranslationale Lipidmodifikation, bei welcher entweder eine isoprenoide Farnesyl- (C₁₅) oder Geranylgeranyl-Einheit (C₂₀) über eine Thioetherverbindung an ein Cystein gebunden ist (Abbildung 5).

Neben dem Auftreten in Krebszellen sind prenylierte Proteine in 50% aller menschlichen Tumore überexprimiert.^[36] Zudem spielen sie in fast allen Signalübertragungsprozessen im menschlichen Proteom eine wichtige Rolle. Der Vorgang der Prenylierung erfolgt mit Hilfe der Enzyme Protein-Farnesyltransferase (PFTase) bzw. Protein-Geranylgeranyltransferase (PGGTase), welche schon in zahlreichen Studien hinsichtlich ihrer Substratfidelität untersucht worden sind, unter anderem in *E. coli*.^[36] Farnesyldiphosphat- (FPP) und Geranylgeranyldiphosphat (GGPP)-Analoge werden des Weiteren häufig mit einem fluoreszenz- oder photoaktiven (Benzophenone **59**, Abb. 5) Marker versehen. Eine besondere Methode der Molekülmarkierung stellt das bioorthogonale Labeling dar. Hierbei erfolgt die Markierung über eine chemische Reaktion, ohne jedoch die biologischen Prozesse des Substrats zu beeinflussen.^[37] Die Verbindungen **56** und **57** (Abb. 5) werden u.a. zu diesem Zweck eingesetzt. Hierbei werden zu über den Diphosphatrest zunächst an ein Protein gebunden. Der freie Alkynyl- (**56**) bzw. Azidrest (**57**) kann dann z.B. zur Verknüpfung verschiedener Proteinen in Form einer kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition (Click-Reaktion) genutzt werden.^[36]

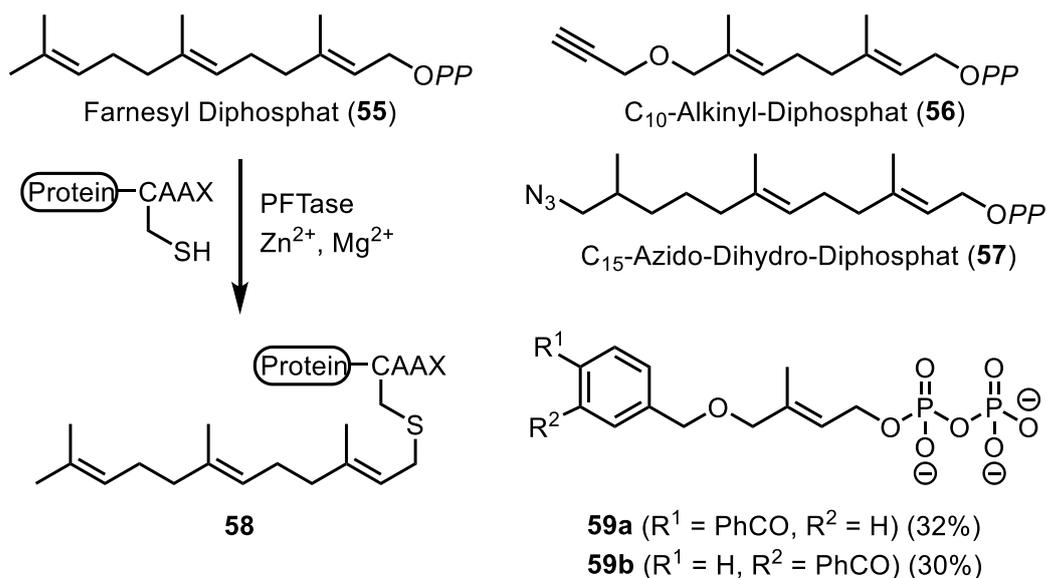


Abbildung 5: links: Darstellung eines prenylierter Proteinkomplexes **58** aus Farnesyldiphosphat (**55**); rechts oben: Nicht-natürlich auftretende bio-orthogonale PFTase-Substrate [Alkin (**56**)-, Azid (**57**)-Label]^[36b] (CAAX: A – aliphatische Aminosäure, C – Cystein, X – beliebige Aminosäure); rechts unten: fluoreszierendes Substrat (Benzophenonderivate **59a** und **59b**).^[36a]

In den letzten Jahren ging der Trend im Bereich der Proteinmarkierung in Richtung ortsspezifischer Proteinmodifizierungen. Hierfür finden sich vielseitige Anwendungen und Vorteile unter anderem im Bereich der Biochemie und Biotechnologie, zum Beispiel zur Proteinidentifizierung (Strukturaufklärung) und zur Bildgebung zellulärer Prozesse (Aufklärung der Proteinfunktion) bzw. von Gewebe in Lebewesen.^[38] Distefano *et al.* haben unter anderem verschiedene isoprenoide Analoga auf ihre Substratspezifität gegenüber rGGTase-I bzw. rPFTase (aus Ratten) untersucht (Abbildung 6).

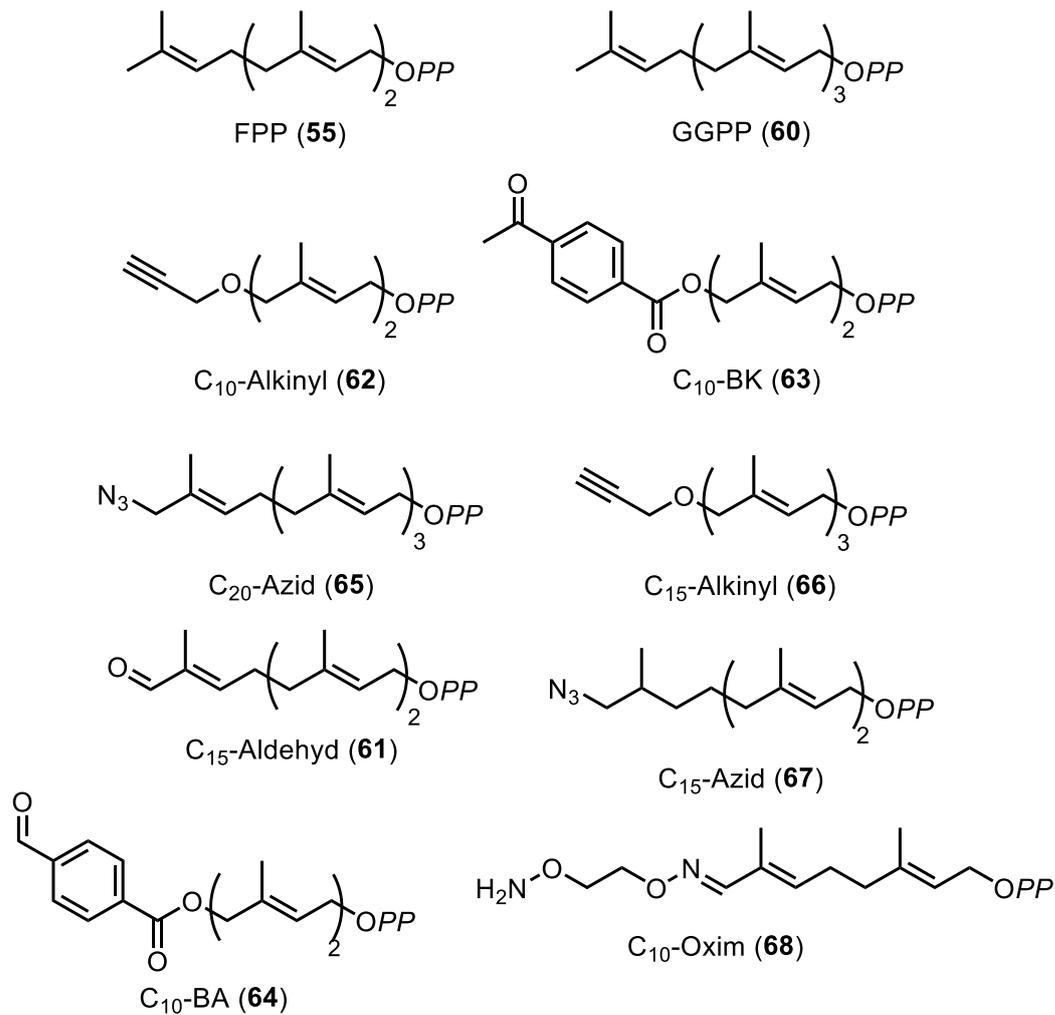
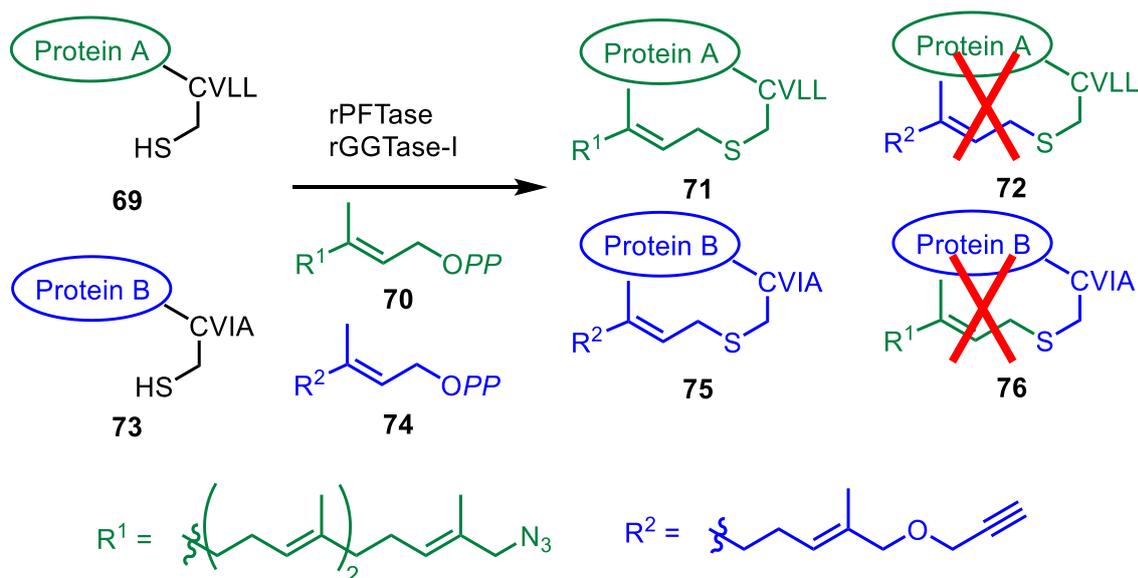


Abbildung 6: Strukturen von isoprenoiden Analoga, welche für die Analyse der Substratspezifität von GGase-I genutzt wurden.^[38a]

Hierbei konnten sie erfolgreich die Methodik eines dualen Labeling etablieren, welches in Schema 19 dargestellt ist. Es konnte gezeigt werden, dass die Thioveretherung verschiedener Proteine mit einem prenylierten Diphosphat spezifisch abläuft. Des Weiteren konnte durch eine geeignete Wahl an bioorthogonalen Markern durch die bereits erwähnte Click-Reaktion ein Dimer aus zwei gelabelten Proteinen gebildet werden, welches im biologischen System gleichzusetzen ist mit der Isolation zweier schädlicher Proteine.^[38a]

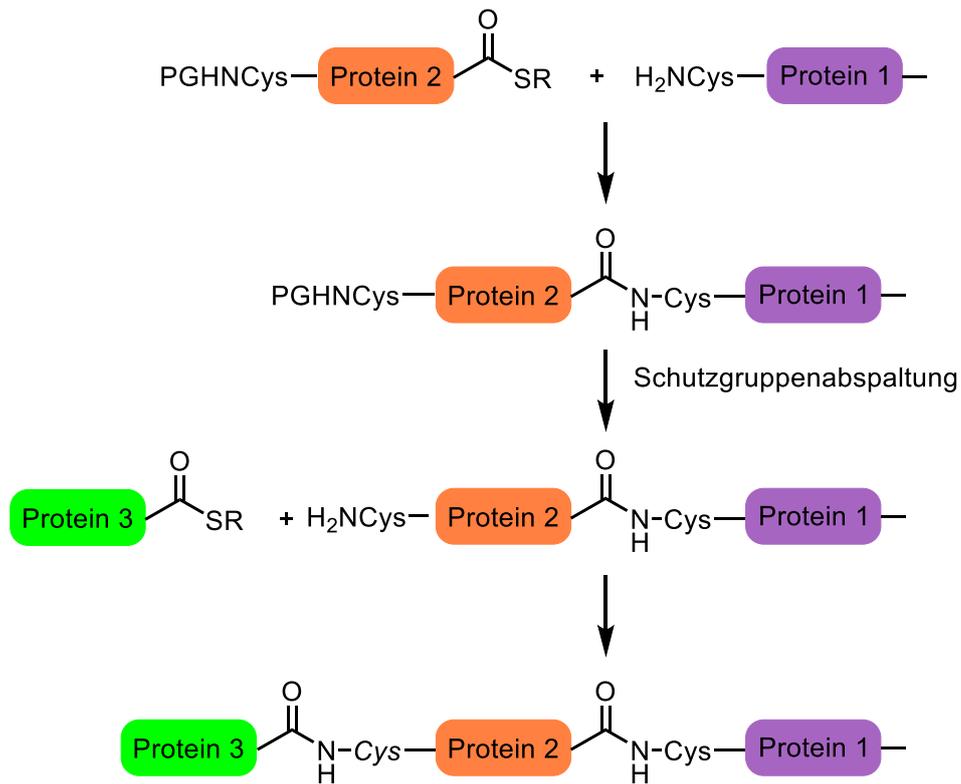


Schema 19: Schema eines simultanen dualen Labelings unter Benutzung von rPFTase und rGGTase-I; CVLL/CVIA – Aminosäuresequenzen am C-Terminus (A – Alanin, C – Cystein, I – Isoleucin, L – Leucin, V – Valin).^[38a]

1.6 Studien zur Proteinfunktion

Wie das vorangegangene Kapitel zeigt, stellt das Verständnis von Proteinfunktionen einen essentiellen Anteil zur gezielten Bekämpfung von Krankheiten dar. In den letzten 20 Jahren wurde daher eine Vielzahl an Methoden zur Manipulation von Proteinstrukturen und -aktivitäten entwickelt, um diese auf molekularer sowie zellulärer Ebene zu untersuchen.^[39] Zur Aufklärung der Proteinfunktion wurden hierbei genetische Werkzeuge wie ortsspezifische Mutagenese, knock-out und -in Techniken sowie codierte Reporter wie Fluoreszenzproteine eingesetzt.^[40] Eine wichtige Fragestellung innerhalb dieser Thematik ist die Beeinflussung der bereits oben erwähnten posttranslationalen Modifikationen auf die Proteinfunktion, die dreidimensionale Struktur des Proteins, sowie dessen Stabilität, der zelluläre Aufenthaltsort und Wechselwirkungen mit anderen Proteinen. Das vordergründige Problem hierbei besteht in der Darstellung bzw. Gewinnung der Verbindungen, die es zu untersuchen gilt. Biologische Methoden wie Mutagenese oder die Expression rekombinanter Proteine haben sich als schwierig herausgestellt. Auch die rein chemische Synthese, welche in einer schrittweisen Addition von Aminosäuren an ein verankertes Dipeptid (Festphasensynthese) besteht, ist auf die Verkettung von

etwa 100 Aminosäuren beschränkt. Eine Lösung des Problems wurde in der Kombination von biologischen und chemischen Techniken gefunden. Hiermit lassen sich die benötigten chemoselektiven Modifikationen der Proteine vornehmen. Etabliert haben sich in diesem Feld unter anderem die *native chemical ligation* (NCL) und die halbsynthetische Methode der *expressed protein ligation* (EPL). Erstere ist eine synthetische Methode und besteht im Aufbau langkettiger Peptide aus zwei oder mehr kurzkettigen Untereinheiten, welche am C-Terminus einen Thioester und am N-Terminus ein Cystein besitzen (siehe Schema 30, Seite 51).^[40] Die EPL ist eine Weiterentwicklung der NCL, wodurch synthetische und rekombinante Peptide verknüpft werden können.^[41] Diese Methode erleichtert die ortsspezifische Proteinmarkierung durch Fluorophore, posttranslationalen Modifikationen, stabilen Isotopen oder auch nicht-natürlichen Aminosäuren. Ein Vorteil der EPL liegt in der Möglichkeit, primäre Strukturen gezielt minimal zu verändern.^[42] So wurde diese Methode schon auf verschiedenste Proteinklassen angewandt: Unter anderem auf Antikörper, Ionenkanäle, Phosphatasen, Kinasen oder auch Polymerasen.^[42] Auch eine gezielte Proteinverknüpfung ist mit dieser Methode möglich (Schema 20). Des Weiteren wurde bereits der Einsatz von Fluoreszenzspektroskopie aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit zur Untersuchung der Proteinfunktion und -struktur erwähnt. Mit den natürlich vorkommenden Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan, welche zugleich über fluoreszierende Eigenschaften verfügen, wurden bereits Studien zur thermodynamischen Stabilität sowie zur Faltung von Proteinen durchgeführt. Viele Anwendungen verlangen jedoch Fluorophore mit anderen spektroskopischen Eigenschaften als die der beiden genannten Aminosäuren. Ein Weg zu fluoreszierenden Proteinen besteht unter anderem in der ortsspezifischen Verknüpfung von chemischen Bausteinen an einen spezifischen Cysteinrest im Protein. Um solch eine spezifische Kupplung durchzuführen, muss das Protein allerdings hochgradig mutiert sein. Die Entdeckung des grün fluoreszierenden Proteins (GFP) (Abbildung 7) in der Qualle *Aequorea victoria* (1962, *Shimomura et al.*) brachte besonders im Bereich der Biologie einen großen Fortschritt beim Proteintagging, da es genspezifisch mit jedem beliebigen Protein verknüpft werden kann.^[43] Nachteil hierbei ist die große Molekülmasse von 30kDa.



Schema 20: Sequentielle EPL mehrerer Proteine.^[42]

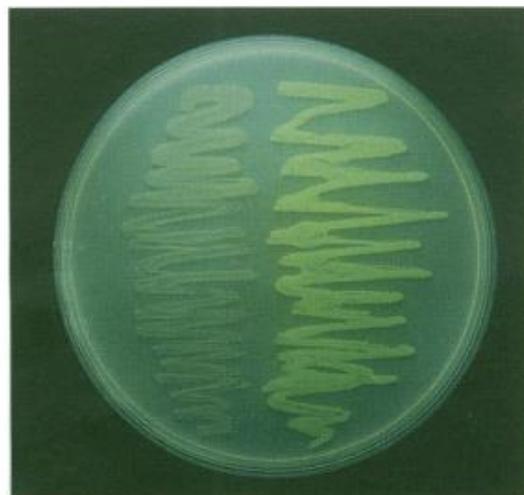
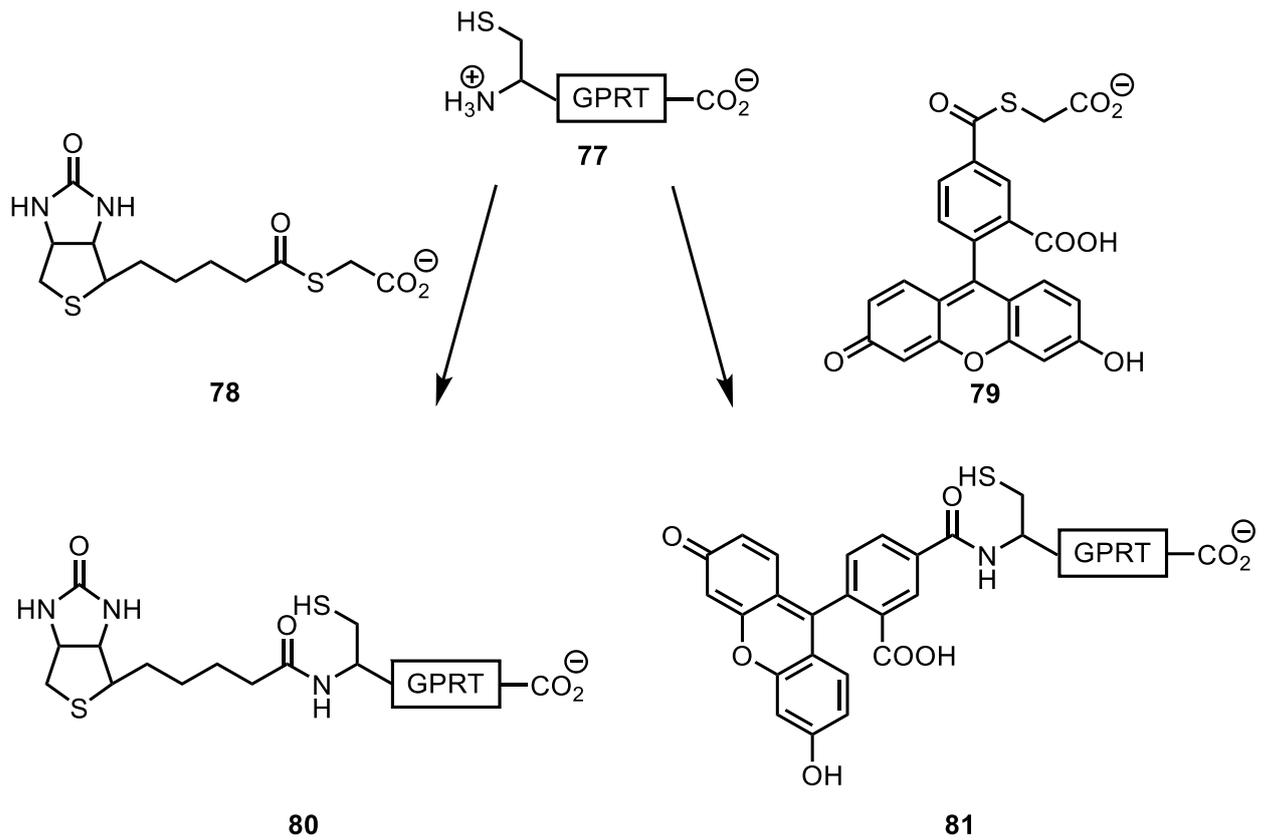


Abbildung 7: Expression von GFP in *E. coli*. (aus Lit. 40a entnommen).

Die Probleme der beiden beschriebenen Methoden spielen in einer EPL keine Rolle mehr. So haben unter anderem *Wong et al.* über EPL 5-Carboxyfluorescein (**79**) und Biotinderivat **78** mit Verbindung **77** verknüpft (Schema 21). Obwohl Biotin kein Fluorophor ist, wurde die Markierung erfolgreich durchgeführt.



Schema 21: Proteinlabeling mit Biotinderivat **78** und 5-Carboxyfluorescein (**79**);
 GPRT – Guanin-Phosphoribosyltransferase.^[45]

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der Proteinfunktion bietet der Förster-Resonanzenergietransfer (FRET), welcher in Abbildung 8 beispielhaft am Vorgang der Phosphorylierung gezeigt ist.^[44] Hierbei wird Energie eines angeregten Farbstoffes (Donor) strahlungsfrei auf einen weiteren Farbstoff (Akzeptor) übertragen. Da die Intensität der Fluoreszenz vom Abstand zwischen Donor und Akzeptor abhängt, wird der Effekt in der Zellbiologie häufig als „optisches Nanometermaß“ verwendet. Im Fall von Cotton *et al.* fungiert Fluorescein (**82**) als Donor und Tetramethylrhodamin (**83**) als Akzeptor.

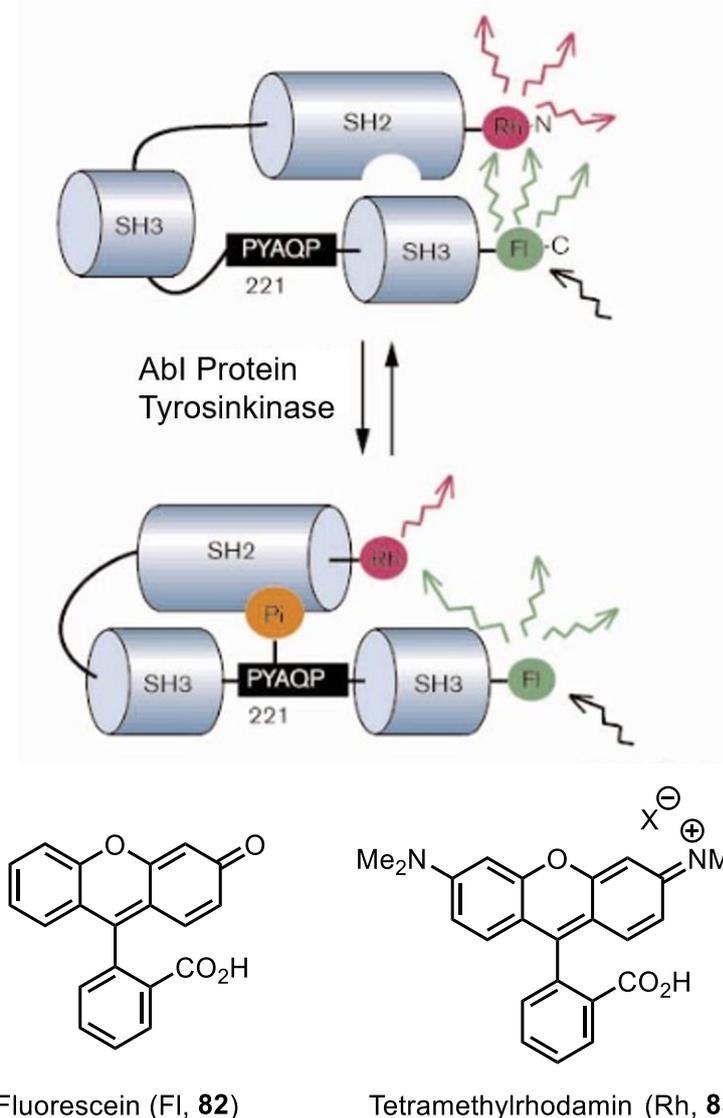


Abbildung 8: *oben:* Darstellung des FRET am Beispiel einer Phosphorylierung an einem Biosensor (aus Lit. 44 entnommen); *unten:* die verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe.^[44]

Ein weiterer Punkt, in welchem EPL eine wichtige Rolle spielen kann sind die bereits erwähnten posttranslationalen Modifikationen in und an Proteinen. Diese werden nicht nur künstlich herbeigeführt, sondern oftmals vom biologischen System selbst durchgeführt, um die Proteinfunktion aufrecht zu erhalten.^[42] Studien von Rauh *et al.*, bei denen EPL genutzt wurde, zeigen die Bestimmung der Kristallstruktur eines prenylierten Proteins. Hierbei wurde an den C-Terminus der GTPase Ypt1 (Abbildung 9) ein synthetisches Dipeptid gebunden (siehe Verbindung **84**). Dieses besteht aus zwei Cysteineinheiten, bei welchen eine am Schwefel prenyliert ist. In der Kristallstruktur des Komplexes mit dem physiologischen Modulator

Rab GDP Dissoziationsinhibitor (RabGDI) (Abbildung 9) ist erkennbar, dass letzterer im Rahmen der Komplexierung mit der prenylierten GTPase seine Konformation ändert, um eine hydrophobe Bindungskavität für den Prenylrest zu schaffen. Dies zeigt, dass der Prenylrest an einer anderen Stelle als gedacht gebunden wird.^[39]

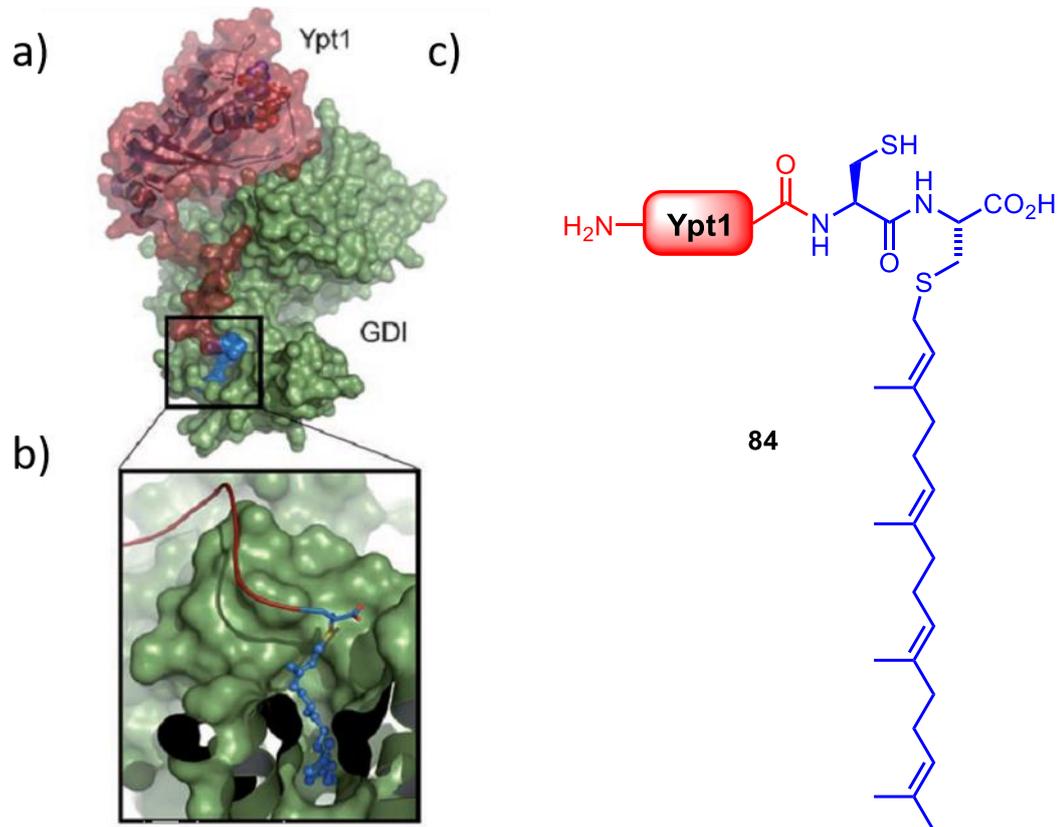
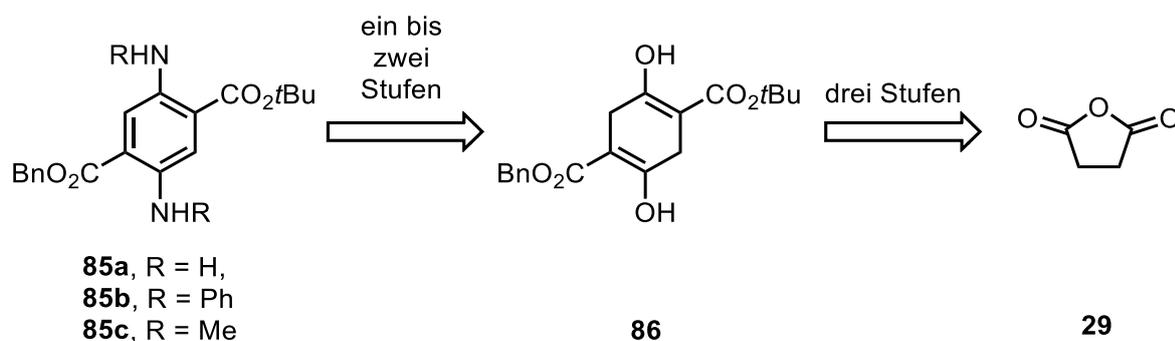


Abbildung 9: Oberflächenstruktur des monoprenylierten Ypt1-RabGDI-Komplexes. a) Bindung von RabGDI (grün) an GTPase Ypt1 (rot), b) vergrößerte Oberfläche der Bindungsstelle; der blaue Rest entspricht dem halbsynthetischen C-Terminus von Ypt1, c) Schematische Darstellung der prenylierten GTPase Ypt1 (84).^[39] Die Abbildungen a und b wurden Lit. 39 entnommen.

2 Zielsetzung

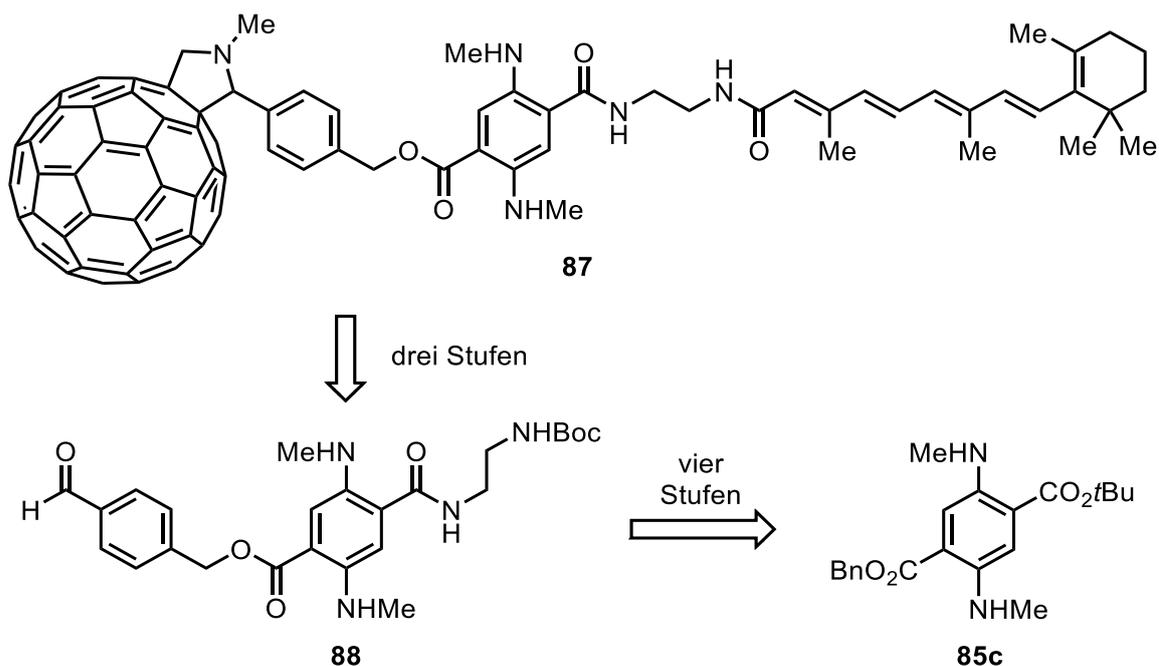
Diese Arbeit besteht aus drei Teilen. Im ersten Teil befasst sie sich mit der Darstellung neuer Fluoreszenzfarbstoffe auf Basis der Diaminoterephthalsäure (**13**). Ziel war die Funktionalisierung von orthogonal geschützten Säuregruppen mit einer oder zwei Effektorgruppen, um so in verschiedenen naturwissenschaftlichen Bereichen, speziell der Physik und Biochemie, Anwendung zu finden. Essentiell für eine potentielle Anwendung war eine ökonomische Syntheseroute, weshalb ein weiteres Ziel die Optimierung von in diesem Arbeits-kreis bereits bekannten Syntheserouten war. So sollte zur Vereinfachung der Schutzgruppenabspaltung die häufig eingesetzte Methylgruppe am Ester durch eine *tert*-Butylgruppe ersetzt werden. Das zweite Themengebiet ist die Synthese von Farnesol-Derivaten zur Anwendung in der Biochemie, bei welchem zum Teil die Diaminoterephthalate als Fluoreszenzmarker fungieren sollen.

Vor der Einführung der Effektorgruppen sollten zunächst die Vorstufen der Verbindungen in Form der Diaminoterephthalatderivate **85a-c** synthetisiert werden (Schema 22). Hierbei war zunächst die Synthese über die klassische Route mit der Darstellung des orthogonal unsymmetrisch geschützten Succinylsuccinats **86** ausgehend von Bernsteinsäureanhydrid (**29**) geplant.^[20,21]



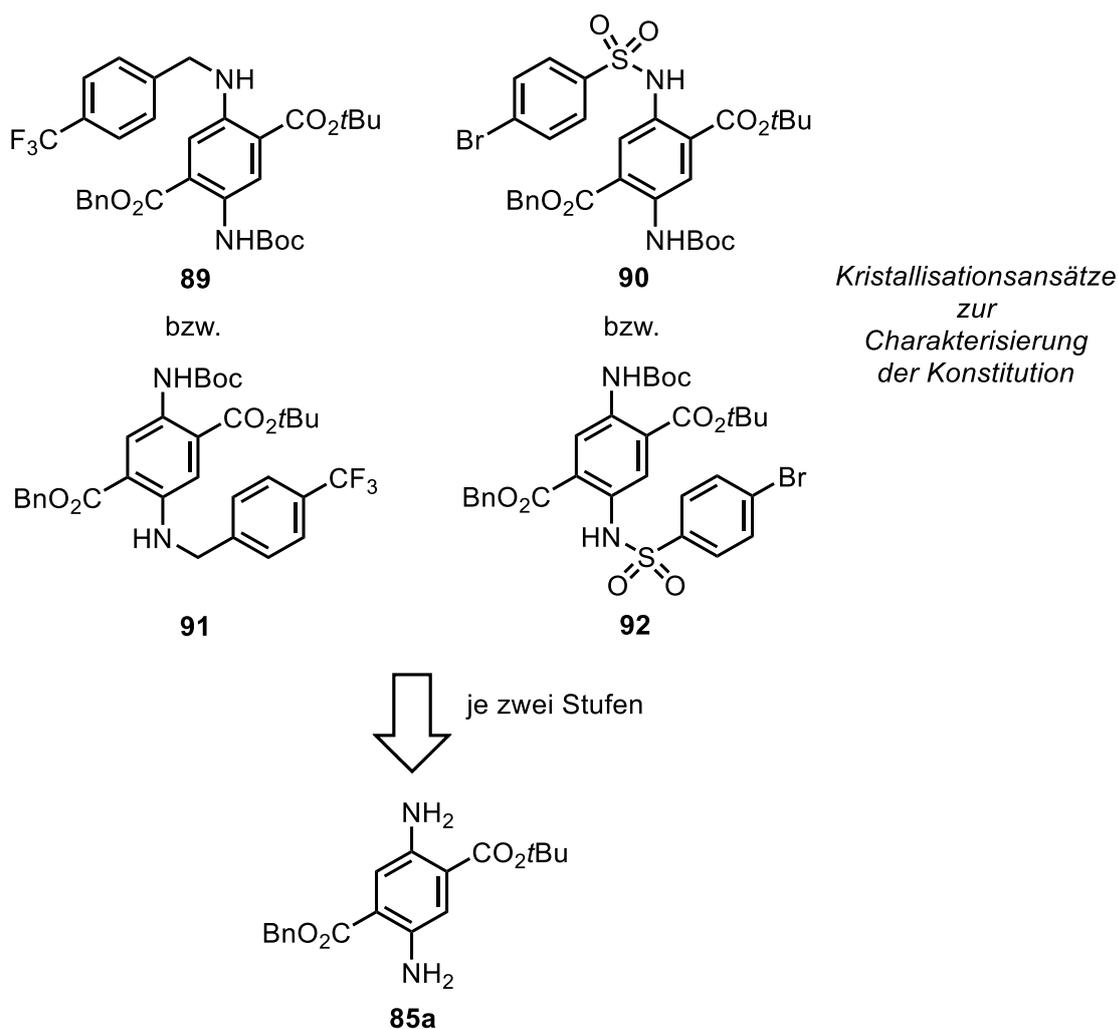
Schema 22: Retrosynthese der geplanten Diaminoterephthalsäurevorstufen **85a-c**.

Die Synthese des Di(methylamino)terephthalats **87** mit einer Fulleren- sowie einer Retinsäuregruppe sollte über die Entschützung der Säuregruppen sowie der Einführung verschiedener Linker geschehen (Schema 23). Dabei sollte im Falle der Retinsäure ein Ethylendiaminlinker eingesetzt und das Fulleren über einen Formylbenzyllinker mit dem Diaminoterephthalat verknüpft werden.



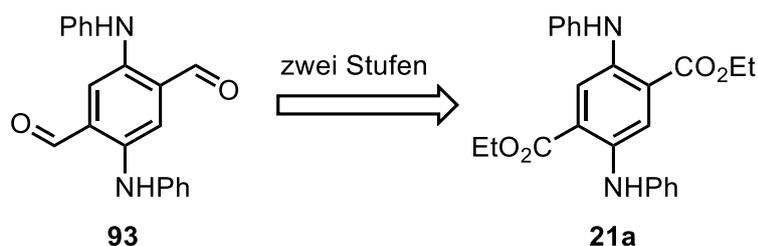
Schema 23: Retrosynthese des geplanten bifunktionalisierten Di(methylamino)-terephthalats **87**.

Zum späteren Einsatz bei XPS-Untersuchungen sollten die freien Aminogruppen des Diaminoterephthalats **85a** mit Trifluormethylgruppen versehen werden (Verbindungen **89** und **91**, Schema 24). Zur Identifizierung der beiden Isomere waren weiterhin Kristallisationsansätze mit sulfonierten Diaminoterephthalaten geplant (Verbindungen **90** und **92**, Schema 24). Für Untersuchungen im Bereich von Nanomaterialien sollte des Weiteren 2,5-Di(phenylamino)terephthalaldehyd (**93**) aus Diaminoterephthalsäurederivat **21a** dargestellt werden (Schema 25).



Schema 24: Retrosynthese der geplanten funktionalisierten Diaminoterephthalate

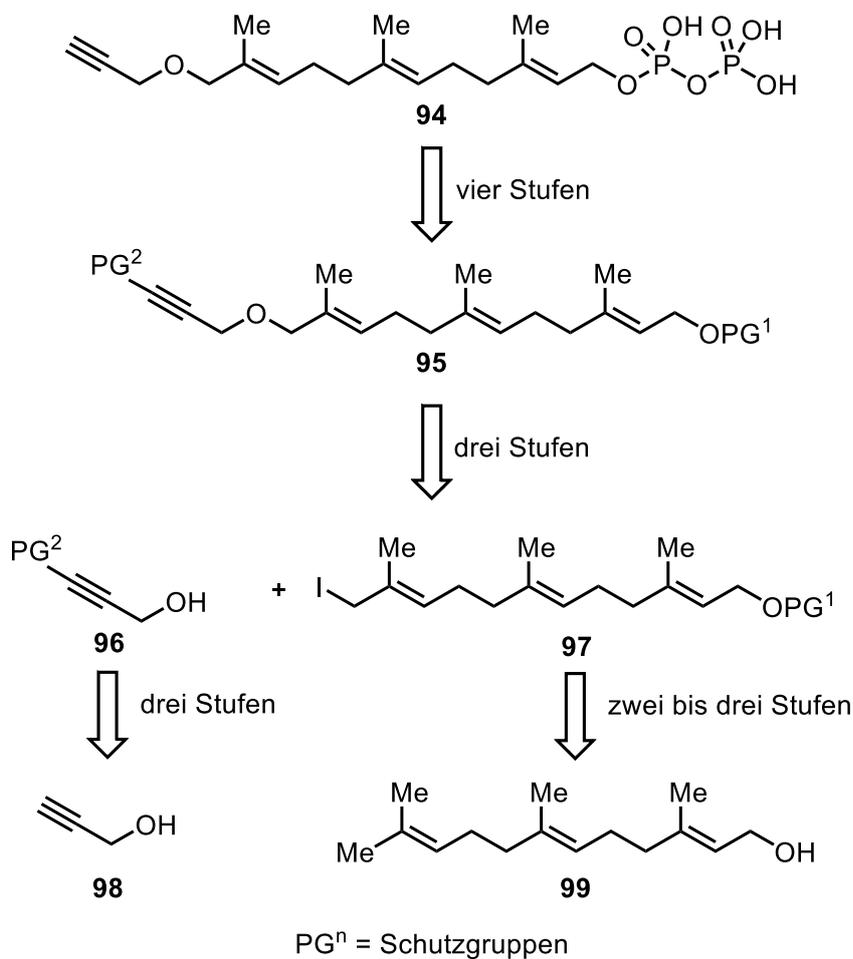
89-92.



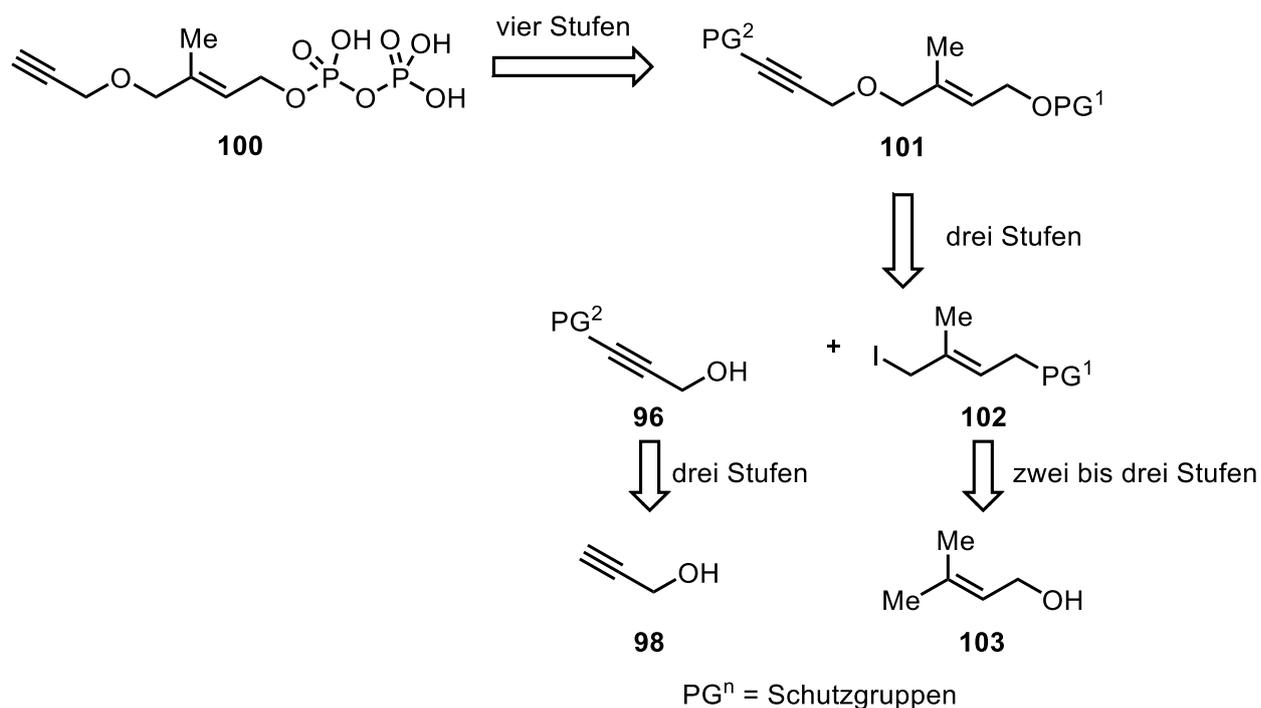
Schema 25: Retrosynthese von 2,5-Di(phenylamino)terephthalaldehyd **93**.

Zur biologischen Untersuchung eines Proteininhibitors war das Ziel die Synthese eines farnesylierten Diphosphats, das ein endständiges Alkin trägt, welches der Verknüpfung mit einem Fluoreszenzmarker dienen sollte. Geplant war eine mehrstufige Synthese des Diphosphats **94** aus Farnesolderivat **95** (Schema 26). Die alkylierte Verbindung **96** sollte aus Propargylalkohol (**98**) dargestellt werden. Die

Anbindung der Hydroxygruppe von Verbindung **96** an die Farnesyleinheit **97**, synthetisiert über mehrere Stufen aus Farnesol (**99**), sollte über eine Iodid-Alkohol-Substitution erfolgen. Um das Reaktionsverhalten des Prenyls zu untersuchen, sollte zunächst Modellverbindung **100** mit nur einer Prenyleinheit synthetisiert werden (Schema 27).

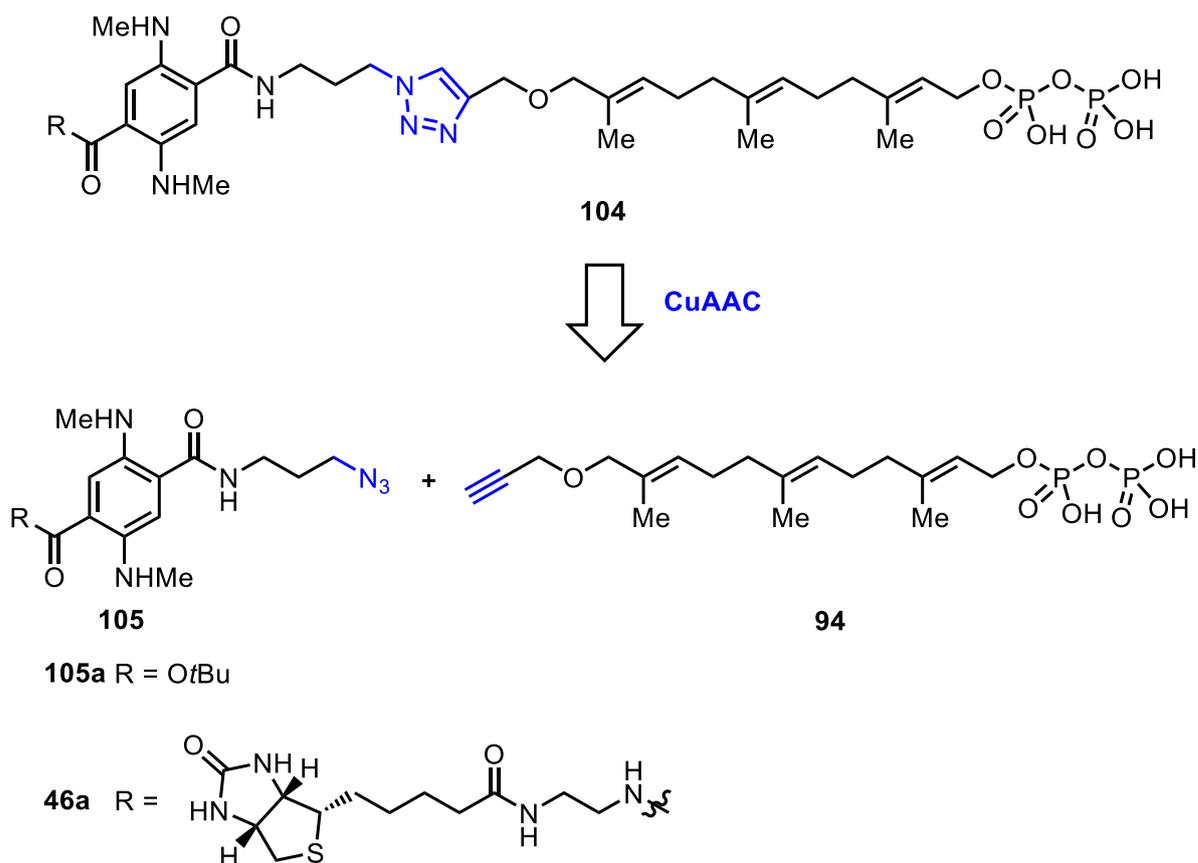


Schema 26: Retrosynthese des geplanten Farnesyldiphosphats **94**.



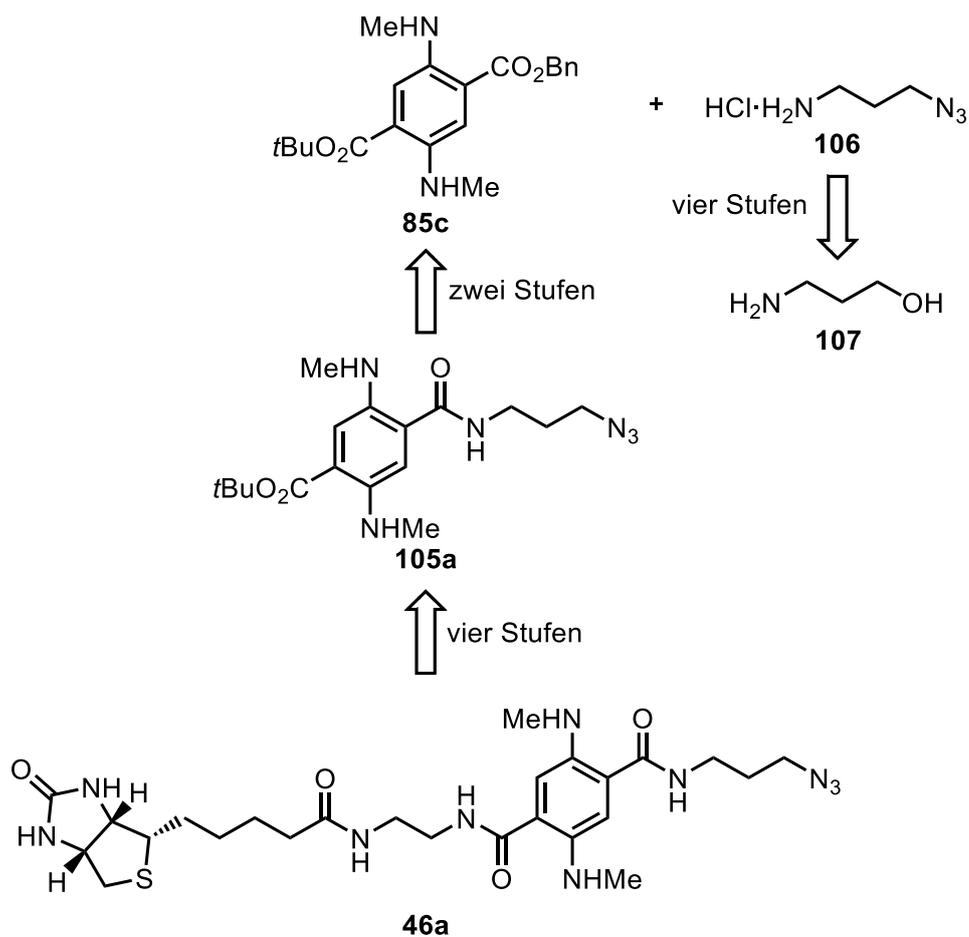
Schema 27: Retrosynthese der geplanten kurzketigen Modellverbindung **100**.

Da sich die Verknüpfung eines Fluoreszenzmarkers und eines Alkins in Form eines Triazols über eine Kupfer-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition (CuAAC) in vorangegangenen Arbeiten bereits als erfolgreich erwiesen hat, sollte die Anbindung eines mono- bzw. difunktionalisierten Diaminoterephthalats (**105/46a**) an Farnesyl-diphosphat **94** ebenfalls über diese Methode erfolgen (Schema 28).



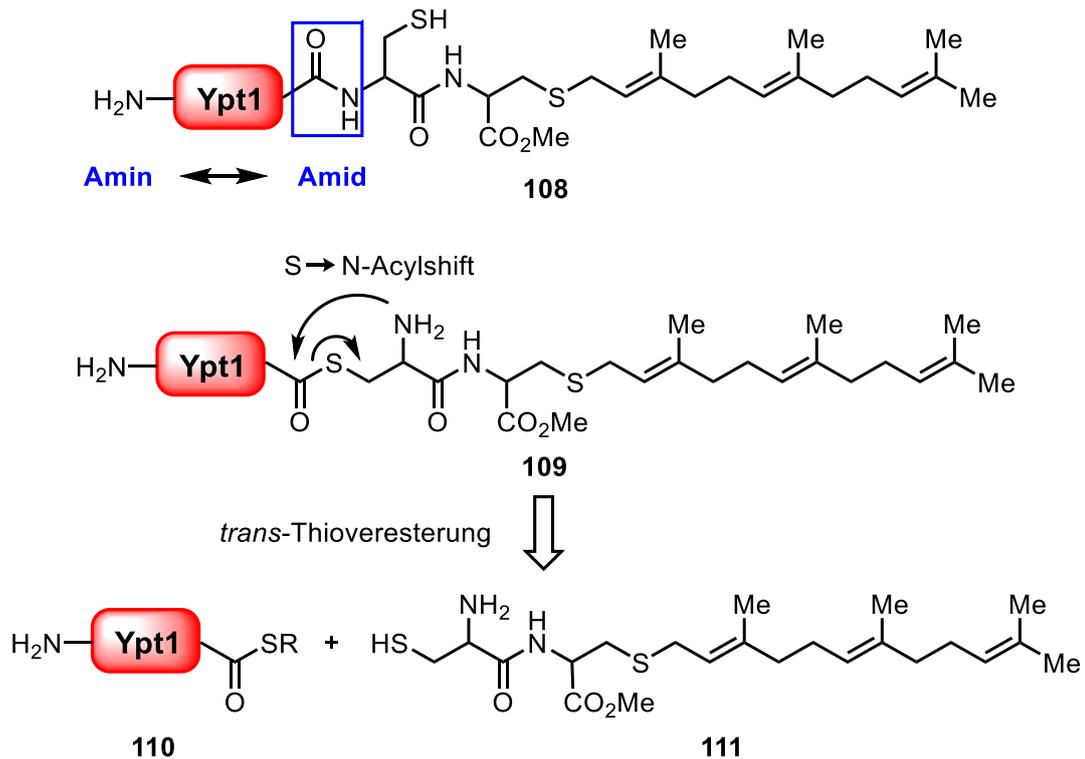
Schema 28: Retrosynthese der Triazole **104** aus den Diaminoterephthalaten **105a** bzw. **46a** und Farnesyldiphosphat **94**.

Azid **105a** sollte über zwei Stufen ausgehend von dem unsymmetrisch geschützten Diaminoterephthalat **85c** und dem zugehörigen Linker **106** synthetisiert werden (Schema 29). Die Darstellung von Linker **106** sollte über eine literaturbekannte Synthese ausgehend von Verbindung **107** erfolgen.^[31,46] Ziel war die Synthese der Biotin-Azid-Verbindung **46a** über vier Stufen aus Verbindung **105a**.



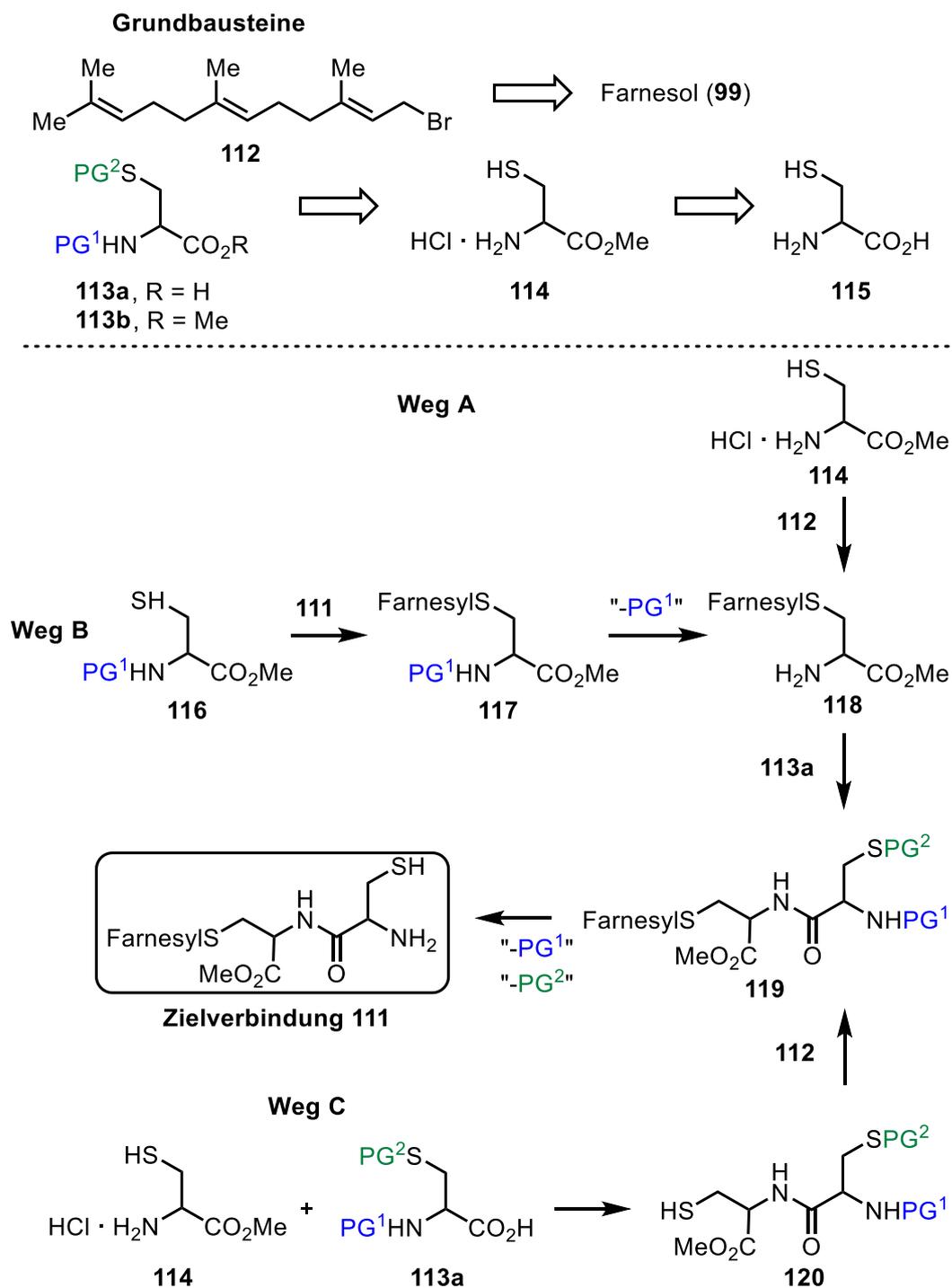
Schema 29: Retrosynthese der beiden geplanten Azid-Diaminoterephthalate **105a** und **46a** für die CuAAC.

Das Ziel des dritten Teils dieser Arbeit war, in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Koch, die Verknüpfung eines farnesylierten Rests mit einer GTPase über eine Amidbindung (Schema 30). Eine besondere Herausforderung hierbei ist die spezifische Amidbildung neben benachbarten Aminofunktionen. Die Lösung sollte eine intramolekulare Thiol-Amin-Transacylierung bringen. Eine wichtige Zwischenstufe hierbei ist das S-farnesylierte Dipeptid **111**, dessen Synthese ein weiteres Ziel dieser Arbeit war.



Schema 30: Einordnung der Verbindung **111** in den biochemischen Kontext; *oben:* GTPase-Dipeptidkomplex **108**, *unten:* Retrosynthese des Thioesters **110** mit Dipeptid **111**.

Das nachfolgende Schema 31 zeigt verschiedene Synthesewege zum gewünschten Dipeptid **111**. Möglichkeiten der Darstellung der jeweiligen Grundbausteine sind ebenfalls in Schema 31 gezeigt. Weg A führt über eine Farnesylierung von Cysteinmethylester (**114**) zu Verbindung **118** mit anschließender Amidierung mit einem zweiten Cysteinderivat (siehe Verbindung **119**), sowie folgender Abspaltung der Schutzgruppen. Eine weitere Variante, um zu Verbindung **118** zu gelangen, ist Weg B. Ein *N*-geschützter Cysteinmethylester wird farnesyliert und die Schutzgruppe (PGⁿ) abgespalten. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, zuerst zwei Cysteinbausteine zu amidieren, anschließend zu farnesylieren und dann die Schutzgruppen abzuspalten (Weg C).



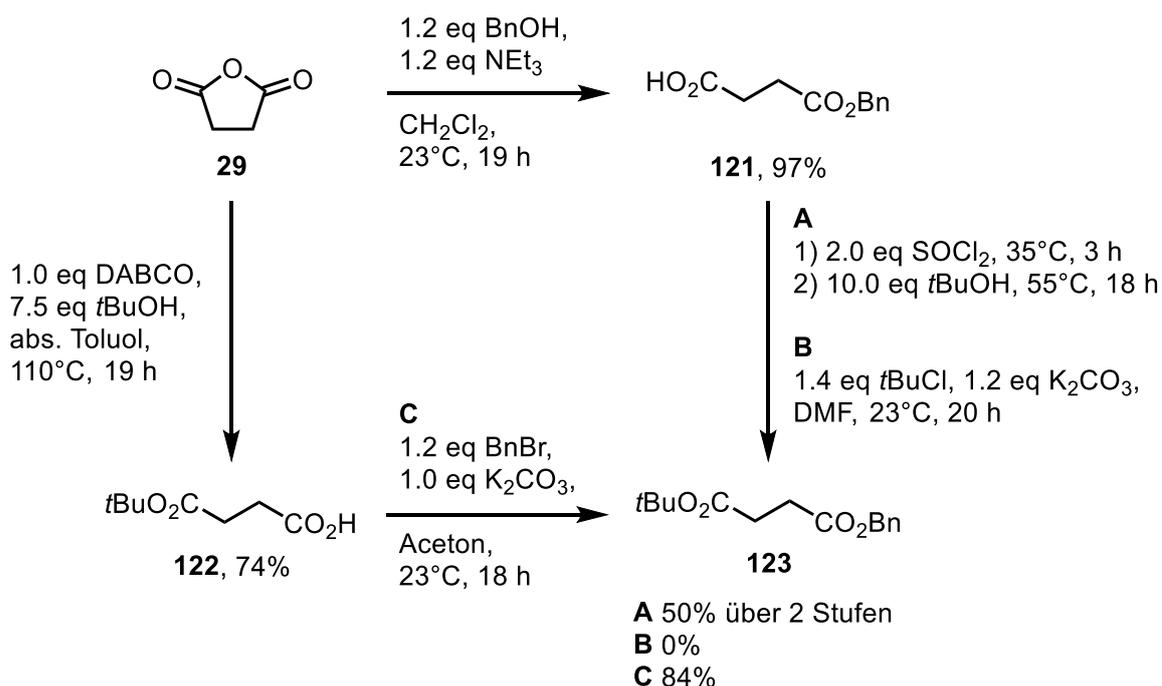
Schema 31: Synthesepfad zur Darstellung des S-farnesylierten Dipeptids **111**.

3 Durchführung

3.1 Mono- und difunktionalisierte Diaminoterephthalsäurederivate

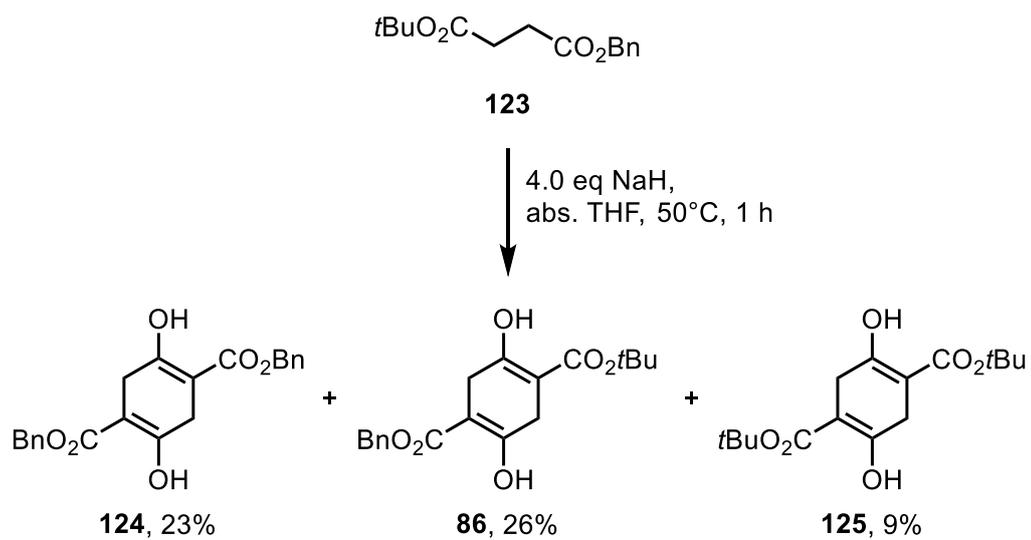
3.1.1 Synthese des orthogonal geschützten Succinylsuccinat-Grundgerüsts

Im ersten Teil der Arbeit wurde ein orthogonal geschütztes Succinylsuccinat synthetisiert. Anders in vorangegangenen Arbeiten sollte hierbei anstelle des Methyl- oder *tert*-Butylester verwendet werden.^[19,20,23,26,33,34] In einer literatur-bekanntem Synthese nach Isomura *et al.* wurde zunächst Bernstein-säuremonobenzylester (**121**) aus Bernsteinsäureanhydrid (**29**), Benzylalkohol und Triethylamin dargestellt (Schema 32).^[21] Dieser konnte in sehr guten Ausbeuten von bis zu 97% isoliert werden. Die zweite Säuregruppe wurde über die Darstellung des Säurechlorids mit Thionylchlorid mit anschließender Veresterung mit *tert*-Butanol eingeführt, wobei der unsymmetrische Diester **123** in Ausbeuten von bis zu 50% über zwei Stufen erhalten wurde.^[47] Ein anderer Veresterungsweg der zweiten Säuregruppe mit *tert*-Butylchlorid und K₂CO₃ gelang nicht.^[22] Des Weiteren gelang die Darstellung des Diesters **123** über eine alternative Syntheseroute.^[48] Hierbei wurde Bernsteinsäureanhydrid (**29**) zunächst mit DABCO und *tert*-Butanol zu Bernsteinsäuremono-*tert*-butylester (**122**) in einer Ausbeute von 74% umgesetzt. Die zweite Säuregruppe wurde anschließend mit Benzylbromid und K₂CO₃ eingeführt und der unsymmetrische Diester **123** in einer guten Ausbeute von 84% isoliert.



Schema 32: Synthese des unsymmetrischen Diesters **123**.

Diester **123** wurde mit NaH in einer Claisen- mit anschließender Dieckmann-Kondensation zum orthogonal geschützten Succinylsuccinat **86** umgesetzt (Schema 33). Die geringe Ausbeute des Produkts **86** von 26% kann hier nur durch die Entstehung der beiden symmetrischen Succinylsuccinate **124** (23%) und **125** (9%) erklärt werden. Die oben genannten und in Schema 33 gezeigten Bedingungen der Succinylsuccinat-Synthese sind das Ergebnis einer Optimierungsreihe, welche in Tabelle 1 gezeigt ist. Zunächst wurden nur 1.2 Eq NaH eingesetzt, 4 h bei 0 bis 23°C in DMSO gerührt und mit konz. Salzsäure angesäuert (Eintrag 1). Hierbei konnte kein Produkt erhalten werden. Nach Erhöhung der Basenäquivalente wurde **86** in 6% Ausbeute erhalten (Eintrag 2). Die Senkung der Salzsäurekonzentration brachte kein Ergebnis, ebenso wenig die Variation des Lösungsmittels (Einträge 3-7). Durch eine weitere Erhöhung von NaH und der Reduzierung der Reaktionszeit wurde eine Ausbeute von 10% erreicht (Eintrag 8). KO t Bu als Base in verschiedenen Lösungsmitteln erzielte nicht das gewünschte Ergebnis (Einträge 9-12). Da die Vermutung einer t Bu-Abspaltung durch Salzsäure nahe lag, wurde in weiteren Versuchen Essigsäure verwendet (Einträge 13-19). Nach der Verringerung von NaH konnten nur Spuren des Produkts erhalten werden (Eintrag 13). Durch eine erneute Erhöhung von NaH auf 4.0 Eq sowie eine Erhöhung von Temperatur und Reaktionszeit wurde eine Ausbeute von 13% erreicht (Eintrag 14). Um eine Hydrolyse zu vermeiden, wurde eine parallele Reaktion mit absolutem THF durchgeführt, welches eine Ausbeute von 11% brachte (Eintrag 15). Nach schrittweiser Verringerung der Reaktionszeit und Erhöhung von t BuOH sowie einer optimierten Trennung der Verbindungen **86**, **124** und **125** konnte eine Ausbeute von 26% des gewünschten Produkts **86** erhalten werden (Einträge 16-19).



Schema 33: Synthese von Succinylsuccinat **86**.

Tabelle 1: Optimierungsversuche zur Darstellung von Verbindung **86**.

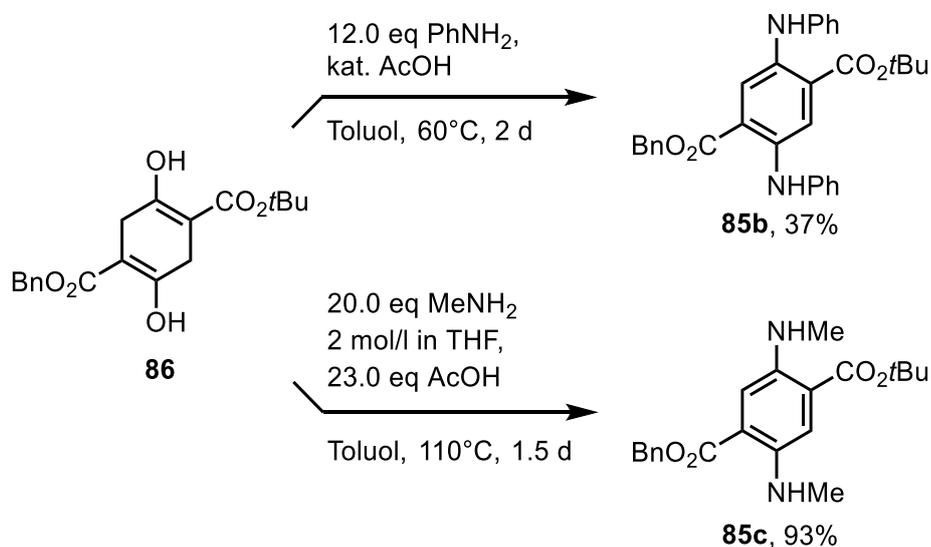
In den Ansätzen aus den Einträgen 16 bis 18 wurde zusätzlich ein Gemisch mit den symmetrischen Produkten erhalten; Nr. 16: 53%, Nr. 17: 33%, Nr. 18: 22%.

Nr.	Eq Base	LM	t/h	T/°C	Säure	Ausbeute
1	1.2 NaH	DMSO	4	0→23	konz. Salzsäure	–
2	2.0 NaH	DMSO	4	0→23	konz. Salzsäure	6%
3	2.0 NaH	DMSO	4	0→23	7% Salzsäure	–
4	2.0 NaH	THF	4	0→23	konz. Salzsäure	–
5	2.0 NaH	<i>t</i> BuOH	3	26	konz. Salzsäure	–
6	2.0 NaH	DMA	4	0→23	konz. Salzsäure	–
7	2.0 NaH	abs. DMSO	4	0→23	konz. Salzsäure	–
8	2.5 NaH	DMSO	3	0→23	konz. Salzsäure	10%
9	2.0 KO <i>t</i> Bu	DMSO	4	0→23	7% Salzsäure	–
10	2.0 KO <i>t</i> Bu	THF	6	0→75	konz. Salzsäure	–
11	2.0 KO <i>t</i> Bu	<i>t</i> BuOH	18	23	konz. Salzsäure	–
12	2.0 KO <i>t</i> Bu	DMA	4	0→23	konz. Salzsäure	–
13	2.2 NaH	<i>t</i> BuOH	2.5	30	Eisessig	Spuren
14	4.0 NaH	THF/ <i>t</i> BuOH 20:1	5	50	Eisessig	13%
15	4.0 NaH	abs. THF/ <i>t</i> BuOH 10:1	3	50	Eisessig	11%
16	4.0 NaH	abs. THF/ <i>t</i> BuOH 10:1	1.5	50	Eisessig	Spuren
17	4.0 NaH	abs. THF/ <i>t</i> BuOH 10:1	1	50	Eisessig	5%
18	4.0 NaH	abs. DMSO/ <i>t</i> BuOH 10:1	1	50	Eisessig	8%
19	4.0 NaH	abs. THF/ <i>t</i> BuOH 2:1	1	50	Eisessig	26%

3.1.2 Synthese des Diaminoterephthalsäure-Grundgerüsts

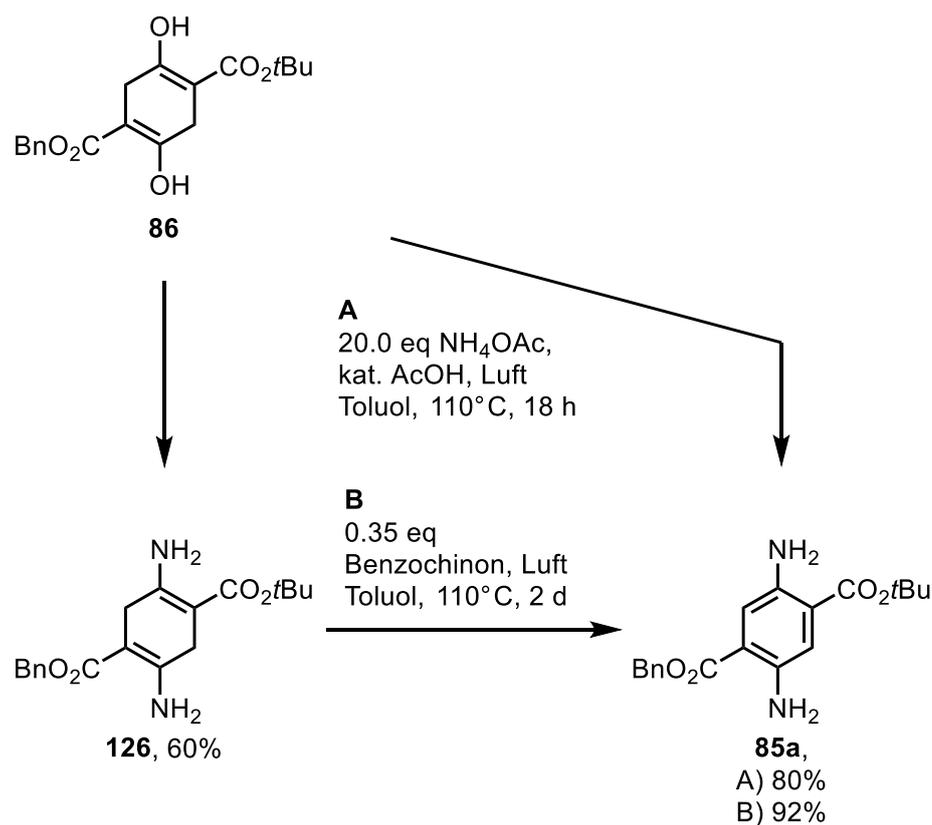
Das unsymmetrische Succinylsuccinat **86** wurde in einer oxidativen Aminolyse zu den jeweiligen Di(alkylamino)- bzw. Di(arylamino)terephthalsäurederivaten umgesetzt (Schema 34). Die Synthese von 2,5-Di(phenylamino)terephthalsäure-1-benzyl-4-*tert*-butylester (**85b**) erfolgte mit Anilin und katalytischen Mengen Essigsäure in einer Ausbeute von 37%. Die oxidative Aminolyse des Succinylsuccinats

86 mit Methylamin und stöchiometrischen Mengen Essigsäure führte zum Di-(methylamino)-Derivat **85c** mit einer sehr guten Ausbeute von 93%.



Schema 34: Synthese der Diaminoterephthalsäure-Grundgerüste **85b** und **85c**.

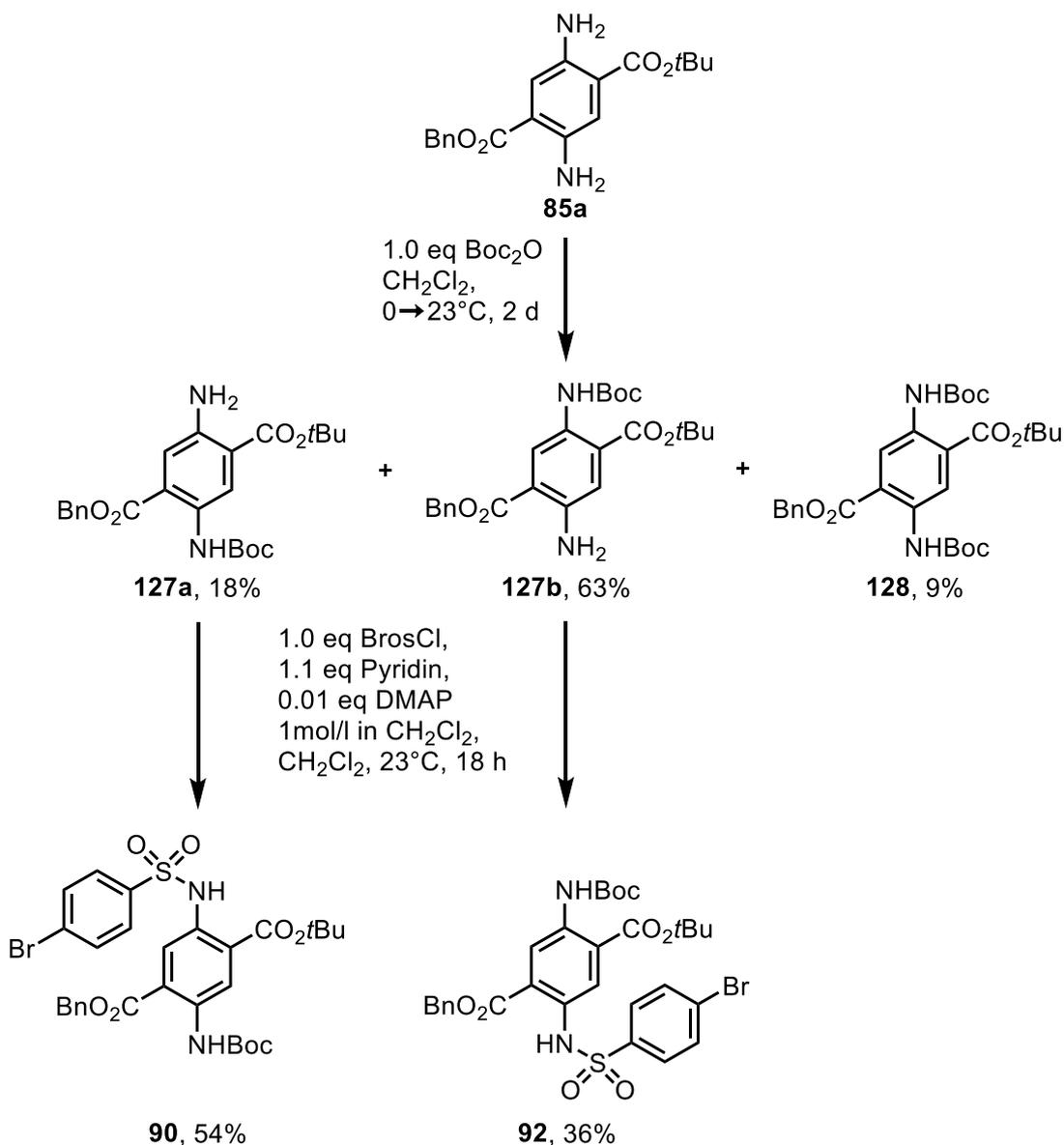
Die Darstellung von 2,5-Diaminoterephthalsäure-1-benzyl-4-*tert*-butylester (**85a**) gelang über mehrere Syntheserouten. Durch die Umsetzung von Succinylsuccinat **86** mit NH₄OAc und kat. AcOH (A in Schema 35) wurden sowohl bis zu 60% Dienamin **126** als auch bis zu 80% Derivat **85a** erhalten. Die Oxidation von Verbindung **126** erfolgte mit Luft und katalytischem Benzochinon (B in Schema 35) in einer sehr guten Ausbeute von 92%.^[23]



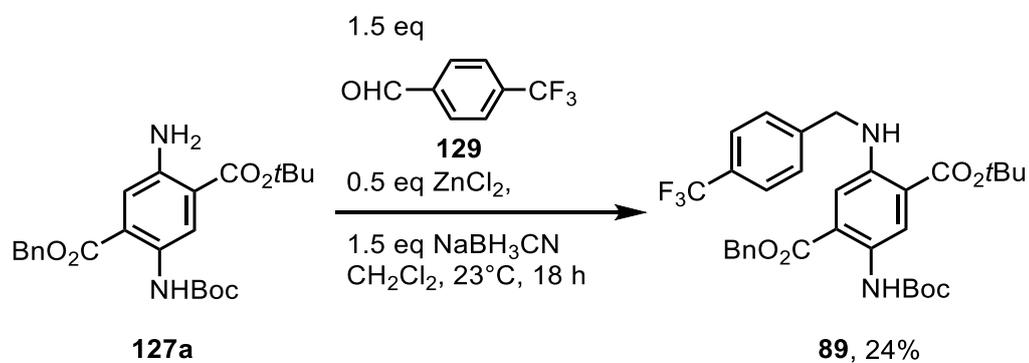
Schema 35: Synthese des Diaminoterephthalsäurederivats **85a** mit Dienamin **126** als Zwischenprodukt.

3.1.3 Synthese verschiedener Diaminoterephthalsäurederivate

Diaminoterephthalat **85a** wurde zunächst mit Boc_2O umgesetzt, wobei die beiden Isomere **127a** und **127b** in Ausbeuten von je 18% und 63% entstanden, sowie Verbindung **128** in 9% (Schema 36). Zwei davon sind jeweils an einer Aminogruppe Boc-geschützt, das dritte an beiden. Die Isomere **127a** und **127b** wurden anschließend jeweils mit Brossylchlorid, Pyridin und DMAP umgesetzt, welches in 54% (**127a**) sowie 36% (**127b**) Ausbeute gelang. Zur Aufklärung der Konstitution sollten die beiden Isomere im Anschluss jeweils kristallisiert werden. Es wurden verschiedene Kristallisationsansätze mit Mischungen aus MTBE, CH_2Cl_2 und Hexan gemacht, von denen jedoch keiner zum Erfolg führte. Die Zuordnung erfolgte schließlich über ein NMR-Experiment mittels des Kern-Overhauser-Effekts (NOE, engl. *nuclear Overhauser effect*). Verbindung **127a** wurde des Weiteren mit 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (**129**) sowie ZnCl_2 und NaBH_3CN zu der amidierten Verbindung **89** umgesetzt, welche in 24% Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 37).



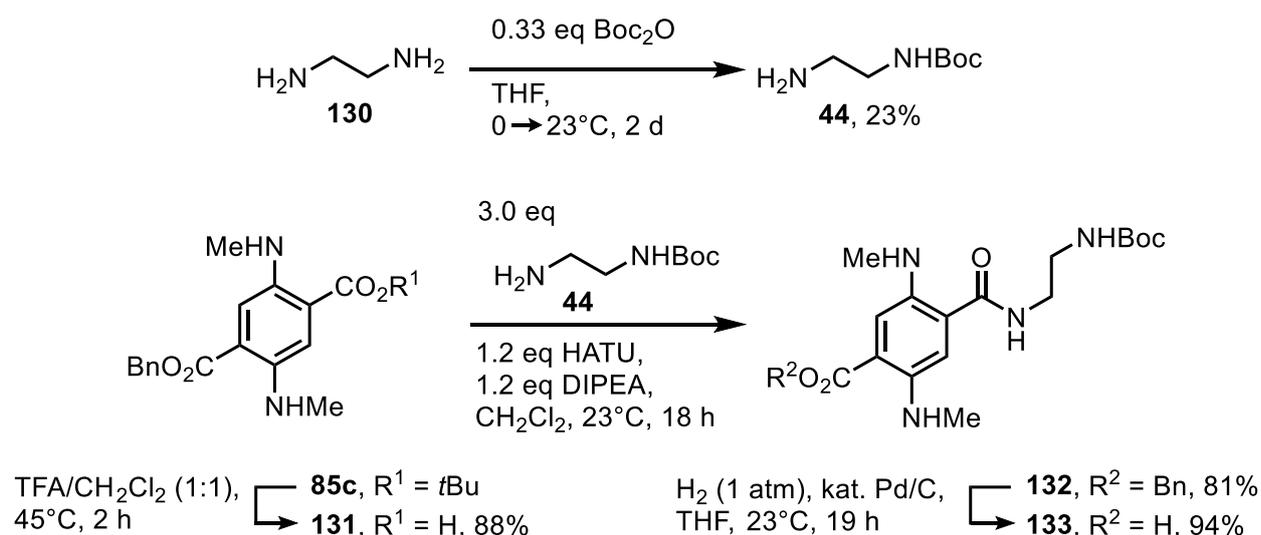
Schema 36: Boc-Schützung von **85a** und Synthese der Diaminoterephthalsäure-derivate **90** und **92**.



Schema 37: Synthese von Verbindung **89**.

3.1.4 Synthese des Di(methylamino)terephthalsäurederivats mit Ethylenlinker

Zur Anbindung des ersten Linkers an Di(methylamino)terephthalsäurederivat **85c** (Schema 38) wurde zunächst der *tert*-Butylester mit Trifluoressigsäure in einer guten Ausbeute von 88% hydrolysiert (Verbindung **131**). Zum Aufbau des bekannten Ethylenlinkers **44** wurde Ethylendiamin (**130**) nach einer literatur-bekanntem Methode einfach Boc-geschützt. Da ebenfalls die doppeltgeschützte Verbindung als Nebenprodukt auftrat, konnte hierbei nur eine Ausbeute bis 23% erreicht werden.^[49] Die Amidkupplung von **131** und **44** mit HATU und DIPEA gelang in einer Ausbeute von 81%. Zur Einbringung einer weiteren Linkereinheit wurde zunächst die Benzylgruppe hydrogenolysiert, welches mit H₂ und Pd auf Aktivkohle mit einer sehr guten Ausbeute von 94% realisiert wurde.

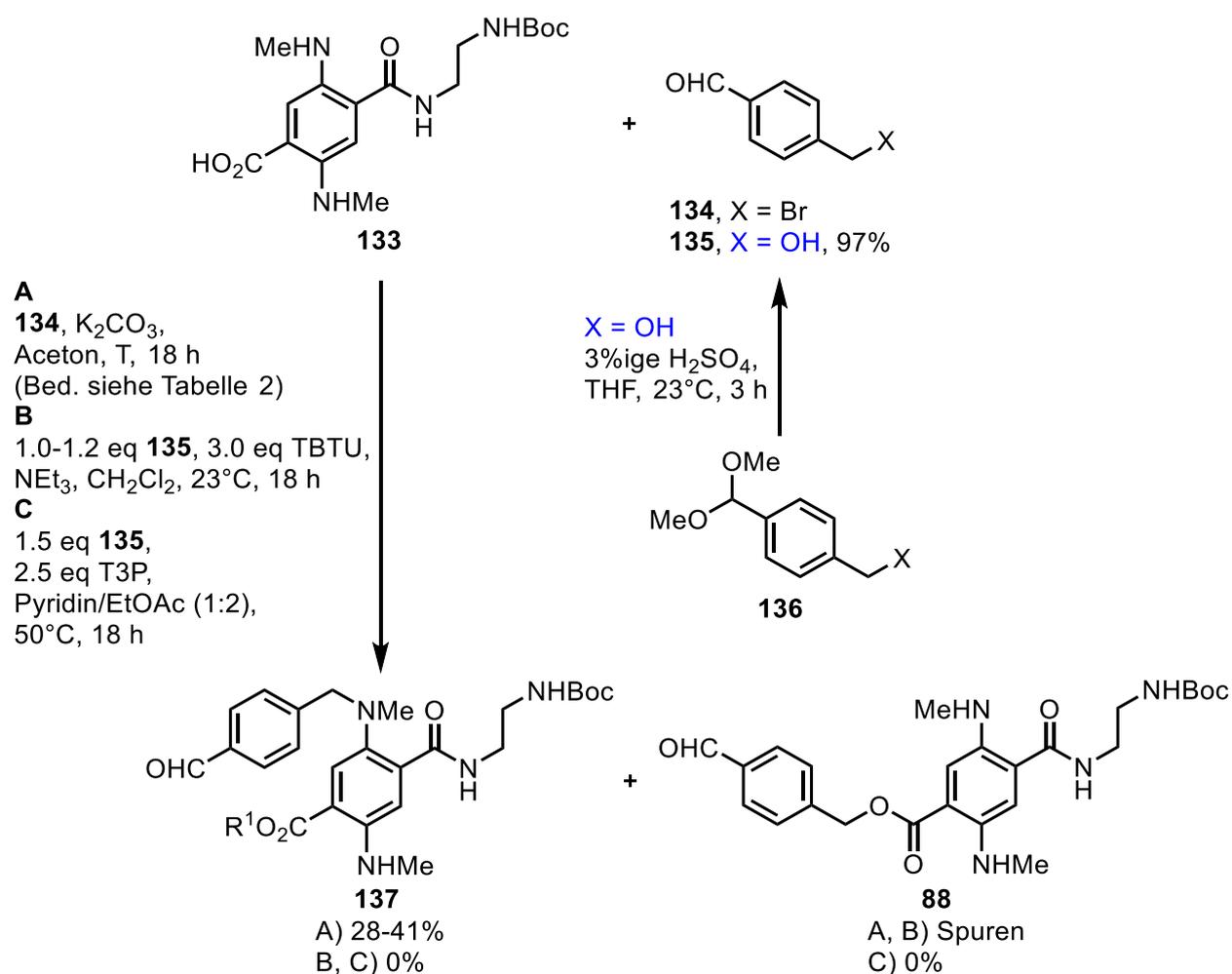


Schema 38: Synthese des Di(methylamino)terephthalsäurederivats mit Ethylen-diaminlinker (**132**) sowie dessen Bn-Hydrogenolyse zu Verbindung **133**.

3.1.5 Versuche zur Einführung einer 4-Formylbenzyl-Gruppe

Um die zweite Linkereinheit in das Di(methylamino)terephthalsäurederivat **133** einzubringen, wurden verschiedene Syntheserouten durchgeführt (Schema 39). Eine Route führt über die Verknüpfung von Säure **133** mit 4-(Hydroxymethyl)benzaldehyd (**135**), welches durch die Acetalspaltung von 4-(Hydroxymethyl)benzaldehyddimethylacetal (**136**) mit 3%iger Schwefelsäure in einer sehr guten Ausbeute von 97% dargestellt wurde (Schema 39). Als Kupplungsreagenzien

wurden sowohl TBTU mit NEt_3 als auch T3P mit Pyridin verwendet. Im ersten Fall konnte das gewünschte Produkt **88** nur in Spuren gewonnen werden, im zweiten Fall gelang die Synthese nicht. Eine weitere Syntheseroute zur Anbindung des zweiten Linkers führt über die Verknüpfung von Verbindung **133** mit 4-(Brommethyl)benzaldehyd (**134**) und K_2CO_3 (Schema 39). Verschiedene Versuche sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Zunächst wurden 1.1 Eq Aldehyd **134** sowie 1.5 Eq K_2CO_3 eingesetzt und das Reaktionsgemisch bei 23°C gerührt (Eintrag 1). Hierbei konnte kein Produkt isoliert werden. Nach der Reduzierung der K_2CO_3 -Menge wurde als unerwünschtes Produkt **137** in 28% Ausbeute erhalten, welches nicht an der Carbonsäure, sondern vielmehr an der Aminogruppe substituiert worden war (Eintrag 2). Durch die Kühlung des Ansatzes sowie anschließende Erhöhung der Temperatur auf 56°C konnte das Produkt **88** nur in Spuren erhalten werden, Verbindung **137** entstand in 29% Ausbeute (Eintrag 3). Um eine schnelle Reaktion zum ungewünschten Produkt zu meiden, wurde der Ansatz wiederum gekühlt und nur auf 23°C aufgewärmt (Eintrag 4). Hierbei wurde jedoch nur Produkt **137** in 41% Ausbeute erhalten. Auch eine Vergrößerung der Basenoberfläche durch das Mörsern des K_2CO_3 brachte nur Spuren des Produkts **88** sowie 29% von Verbindung **137** (Eintrag 5).

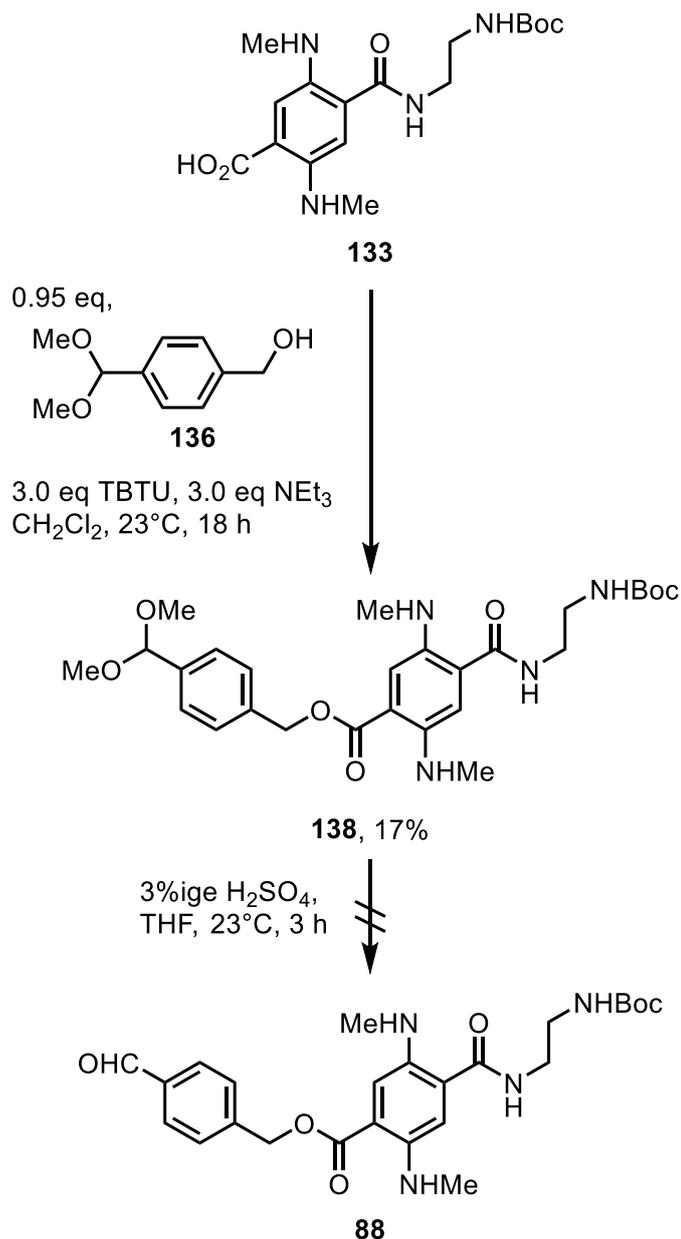


Schema 39: Synthese der difunktionalisierten Di(methylamino)terephthalsäure-derivate **88** und **137**, sowie Aldehyd **135**.

Tabelle 2: Versuche zur Darstellung von Verbindung **88**. Alle Reagenzien wurden gleichzeitig zugegeben und das K₂CO₃ in Eintrag 5 zusätzlich gemörsert. Alle Reaktionen wurden in Aceton mit einer Reaktionszeit von 18 h durchgeführt.

Nr.	134	K ₂ CO ₃	T	Ausbeute 88	Ausbeute 137
1	1.1 eq	1.5 eq	23°C	–	–
2	1.0 eq	1.1 eq	23°C	–	28%
3	1.0 eq	1.2 eq	0→56°C	Spuren	29%
4	1.0 eq	1.2 eq	0→23°C	–	41%
5	1.0 eq	1.2 eq	0→56°C	Spuren	29%

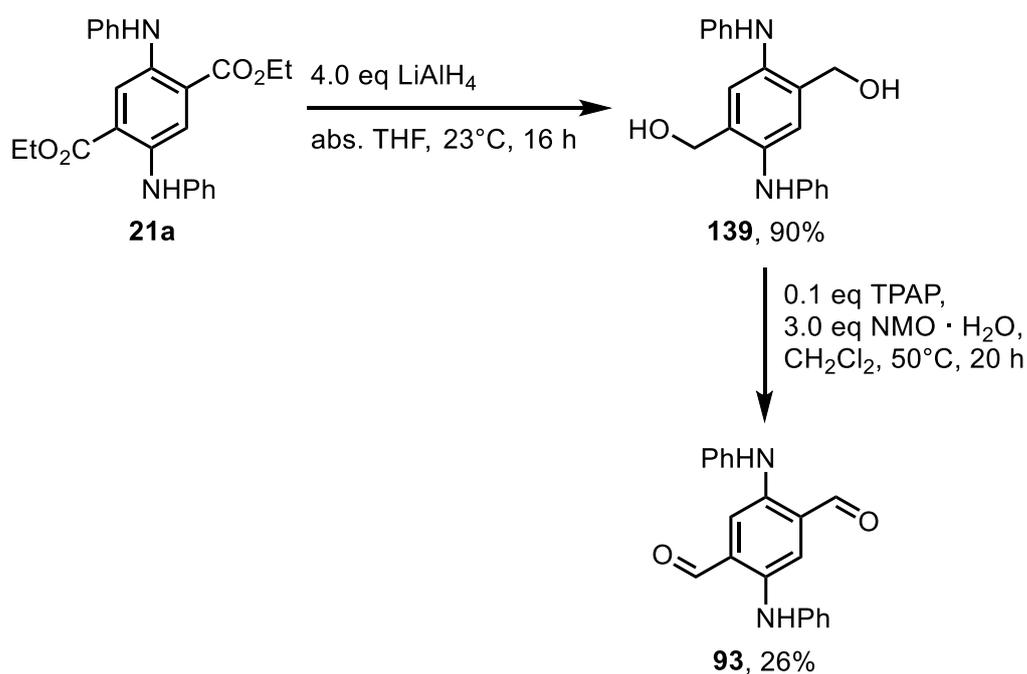
Da die Linkervorstufe **135** durch die Acetalspaltung von Dimethylacetal **136** in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden konnte, lag der Versuch nahe, das Acetal **136** direkt mit Verbindung **133** umzusetzen und das Acetal anschließend zu entschützen (Schema 40). Die Veresterung von **133** mit **136** wurde mit TBTU und NEt_3 durchgeführt und gelang in einer Ausbeute von 17%. Die anschließende Entschützung des Acetal mit 3%iger Schwefelsäure zum gewünschten Produkt **88** konnte jedoch nicht realisiert werden.



Schema 40: Alternativer Syntheseweg des zweifach verlinkten Di(methylamino)-terephthalsäurederivats **88**.

3.2 Synthese von 2,5-Di(phenylamino)terephthalaldehyd (**93**)

Für spätere Untersuchungen im Bereich von Nanomaterialien sollte 2,5-Di(phenylamino)terephthalaldehyd (**93**) synthetisiert werden (Schema 41). Hierbei wurde zunächst *N,N'*-Diphenyl-2,5-diaminoterephthalsäurediethylester (**21a**) mit LiAlH_4 zur Di(hydroxymethyl)-Verbindung **139** umgewandelt. Dies gelang in einer guten Ausbeute von 90%. Anschließend wurden beide Hydroxy-Gruppen mit TPAP und $\text{NMO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ oxidiert und Verbindung **93** konnte mit einer Ausbeute von 26% erhalten werden.



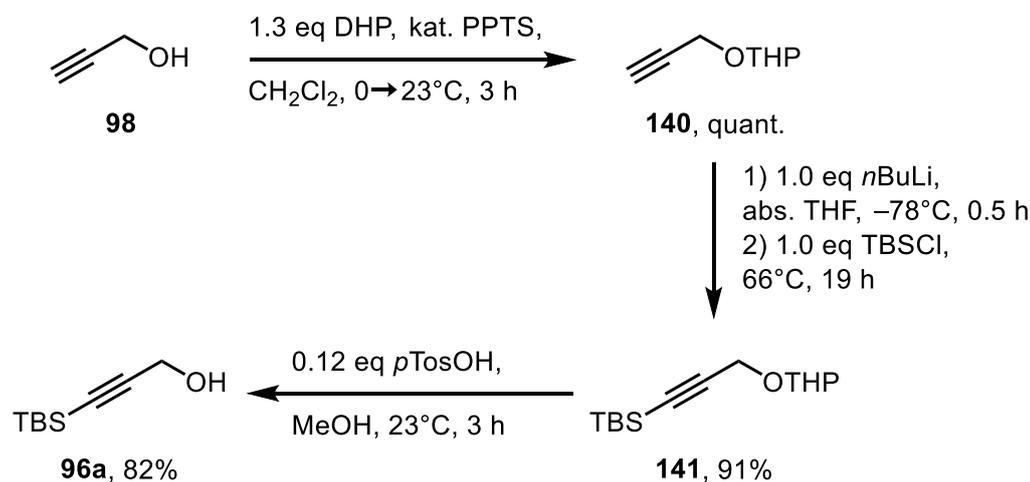
Schema 41: Synthese von Dialdehyd **93**.

3.3 Synthese eines Farnesyldiphosphatderivats mit endständiger Alkinyleinheit

3.3.1 Synthese einer Modellverbindung

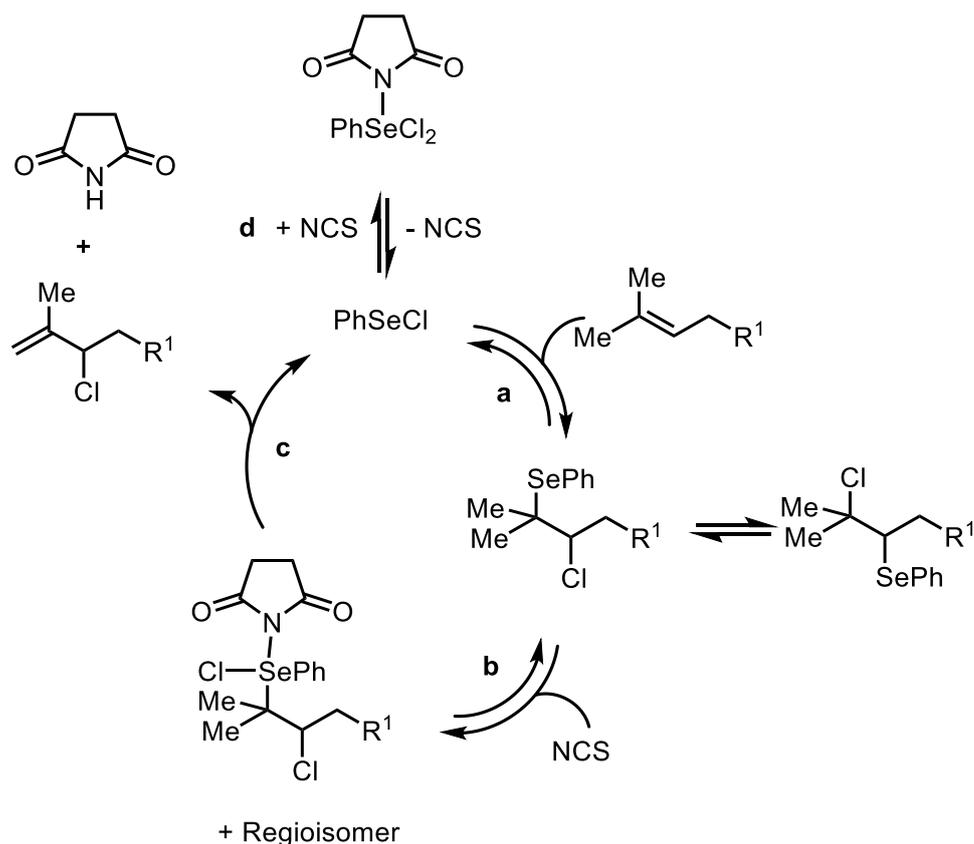
Zur Optimierung der Synthese eines Farnesyldiphosphatderivats mit endständiger Alkinyleinheit wurde zunächst eine Modellverbindung mit nur einer statt drei Prenyleinheiten modifiziert. Vor Einführung der Diphosphateinheit mussten zunächst eine Prenyl- sowie eine Alkinyleinheit verknüpft werden. Zur Darstellung der Alkinylvorstufe **96a** (Schema 42) wurde zunächst die Alkoholgruppe von Propargylalkohol (**98**) THP-geschützt, welches in quantitativer Ausbeute gelang. Das

endständige Alkin **140** wurde anschließend mit *n*BuLi und TBSCl mit einer TBS-Schutzgruppe versehen, wodurch die zweifachgeschützte Verbindung **141** in einer guten Ausbeute von 92% isoliert werden konnte.^[50] Zuletzt folgte die Entschützung des Alkohols mit *para*-Toluolsulfonsäure zu 3-(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)-2-propin-1-ol (**96a**) in einer guten Ausbeute von 82%.^[50]



Schema 42: Synthese der Alkinylvorstufe **96a**.

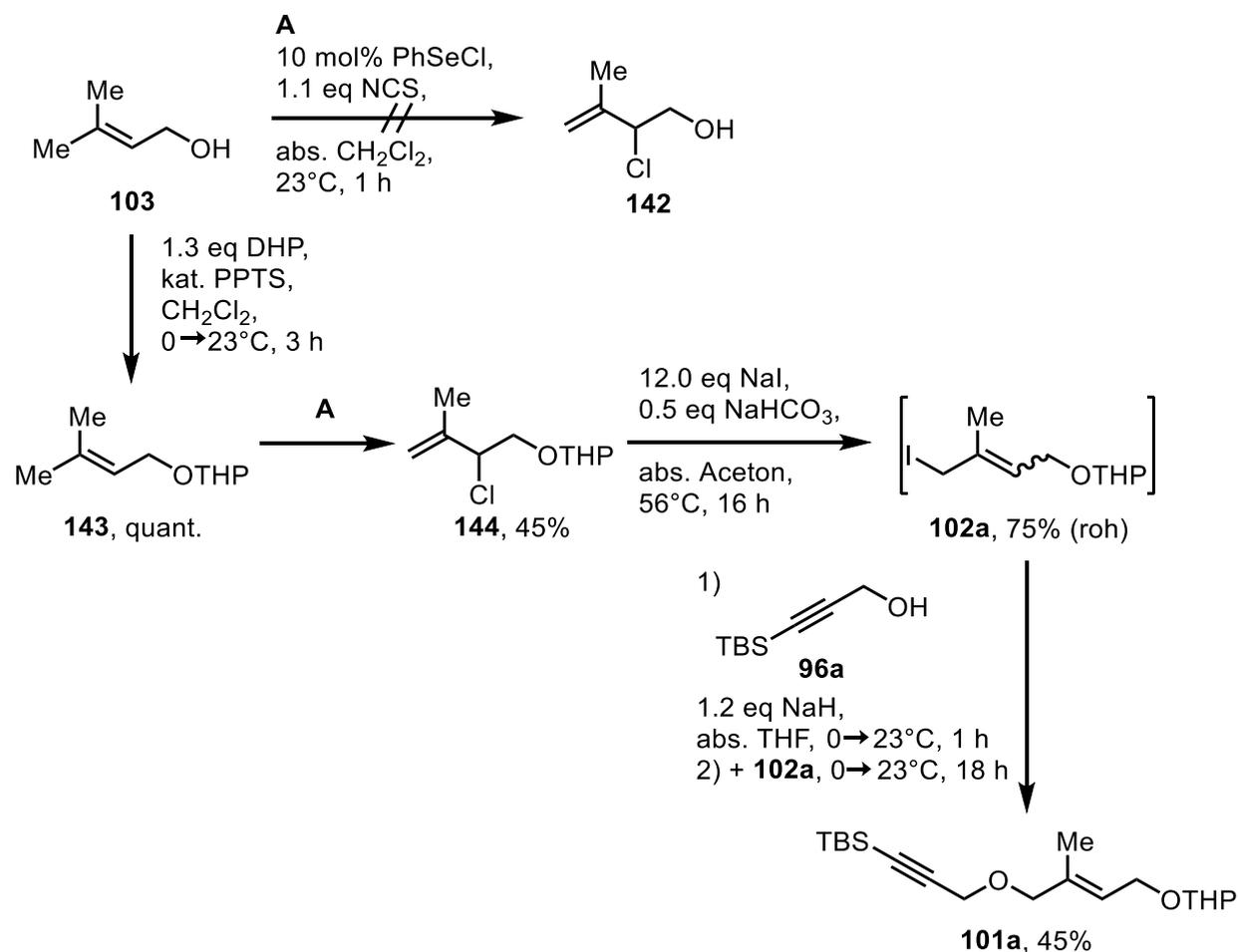
Zur Darstellung der Prenylvorstufe **96a** sollte zunächst Prenylalkohol **98** in einer oxidativen Halogenierung mit Allylumkehr mit PhSeCl und NCS umgesetzt werden (Schema 44).^[51] Der Mechanismus der Halogenierung ist in Schema 43 gezeigt.^[51] Hierbei erfolgt zunächst eine 1,2-Addition von PhSeCl an die Doppelbindung der Allylgruppe (Schritt a, Schema 43), bei welcher beide Regioisomere im Gleichgewicht vorliegen. Es folgt die Oxidation des Alkylselenids durch NCS (Schritt b, Schema 43). Auch hier entstehen wieder beide Regioisomere. Durch die Eliminierung von NCS entsteht jedoch nur das α,β -ungesättigte Produkt (Schritt c, Schema 43). Das rückgebildete NCS kann einen Komplex mit PhSeCl bilden, wodurch der Katalysator inaktiviert wird (Schritt d, Schema 43).



Schema 43: Mechanismus der oxidativen Halogenierung.^[36b] a) 1,2-Addition, b) Oxidation des Alkylselenids, c) Eliminierung von NCS, d) Inaktivierung des Katalysators.

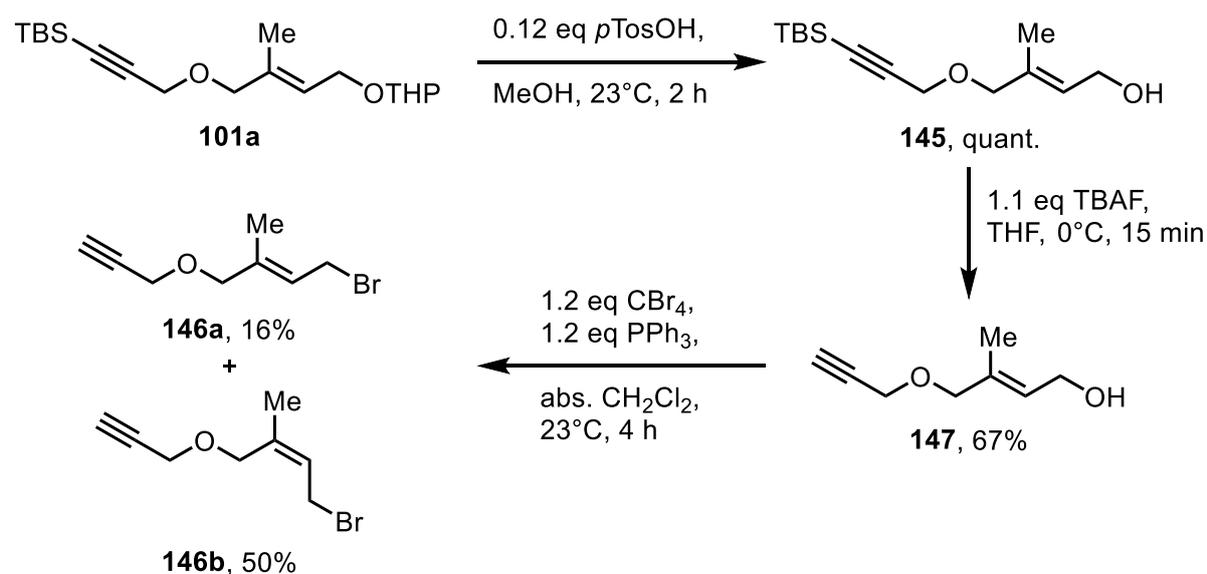
Die Synthese von Verbindung **142** gelang auch mit frischkristallisiertem NCS nicht, da vermutlich eine Hydratisierung des Edukts stattfand. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden wurde eine Tetrahydropyranylschutzgruppe (THP) am Alkohol eingeführt. Die Synthese von 3-Methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-buten (**143**) wurde mit 3,4-Dihydropyran (DHP) und katalytischen Mengen Pyridinium-*para*-toluolsulfonsäure (PPTS) in quantitativer Ausbeute realisiert.^[36b] Die anschließende oxidative Halogenierung mit PhSeCl und NCS zu 2-Chlor-3-methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-3-buten (**144**) gelang in einer Ausbeute von 45%. Es folgte die Darstellung von (*E*)- und (*Z*)-4-Iod-3-methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-buten (**102a**) über eine Finkelstein-artige Reaktion aus Verbindung **144** mit NaI und NaHCO₃. Aufgrund der geringen Stabilität der Iod-Verbindung **102a** wurde hier das Rohprodukt nach einmaliger säulenchromatischen Reinigung direkt in der nächsten Stufe umgesetzt. Die Verknüpfung von Verbindung **102a** und Alkinol **96a**

gelang über eine Substitutionsreaktion mit NaH zur zweifachgeschützten Verbindung **101a** in einer Ausbeute von 45%.^[52] Alternative Routen über eine direkte Verknüpfung von Verbindung **144** und Alkinol **96a** mit NaH sowie mit Iod-Verbindung **102a** *in situ* führten nicht zum gewünschten Produkt **101a**.



Schema 44: Synthese der Prenylvorstufe **102a** und Verbindung **101a**.

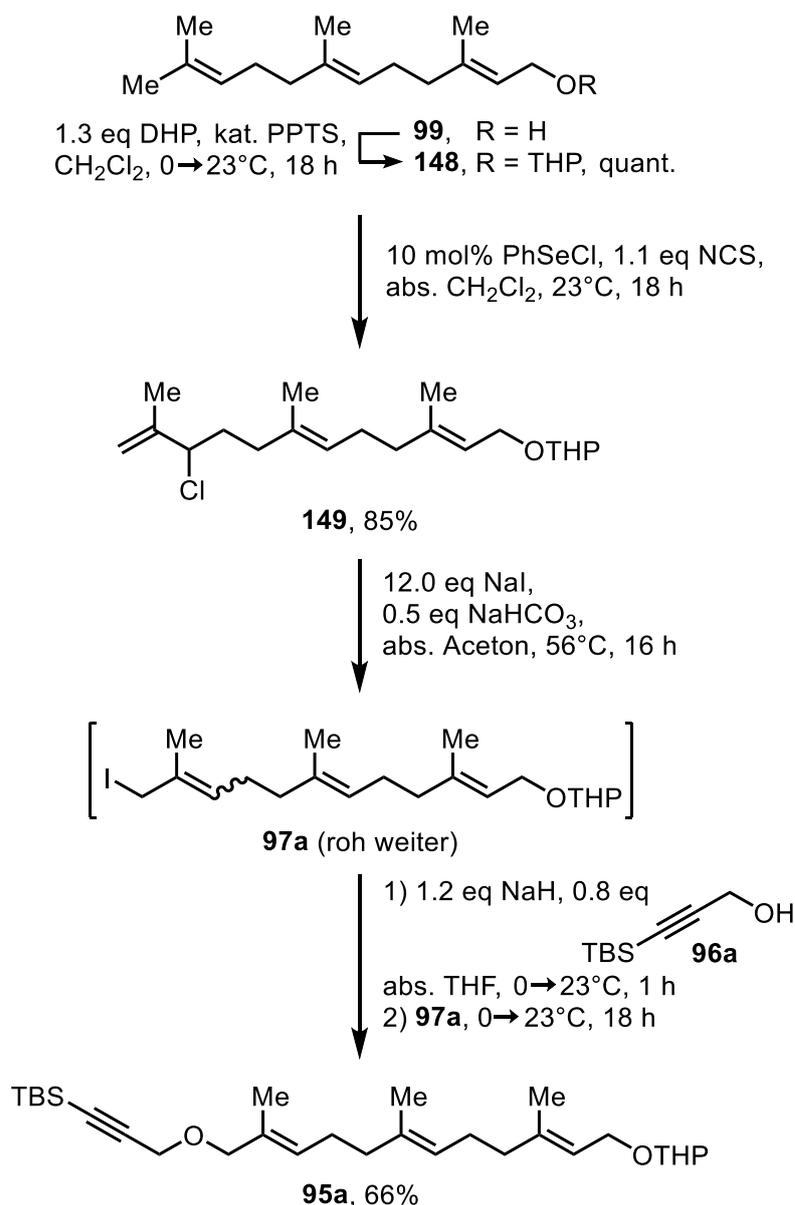
Es folgte die Abspaltung der Schutzgruppen von Verbindung **101a** sowie eine Bromsubstitution zu Verbindung **146** (Schema 45). Die Abspaltung der THP-Gruppe wurde erneut quantitativ mit *para*-Toluolsulfonsäure durchgeführt, die Entschützung des endständigen Alkins von Verbindung **145** erfolgte mit TBAF in einer Ausbeute von 67%. Verbindung **147** wurde anschließend in einer Appel-Reaktion mit CBr₄ und PPh₃ mit Brom substituiert, wobei beide Isomere von 1-Brom-3-methyl-4-(2-propinyloxy)-2-buten (**146**) isoliert werden konnten, **146a** in 16%, **146b** in 50%.^[36a]



Schema 45: Synthese der Modellvorstufe **146**.

3.3.2 Synthese von Farnesyldiphosphat mit endständigem Alkinylrest

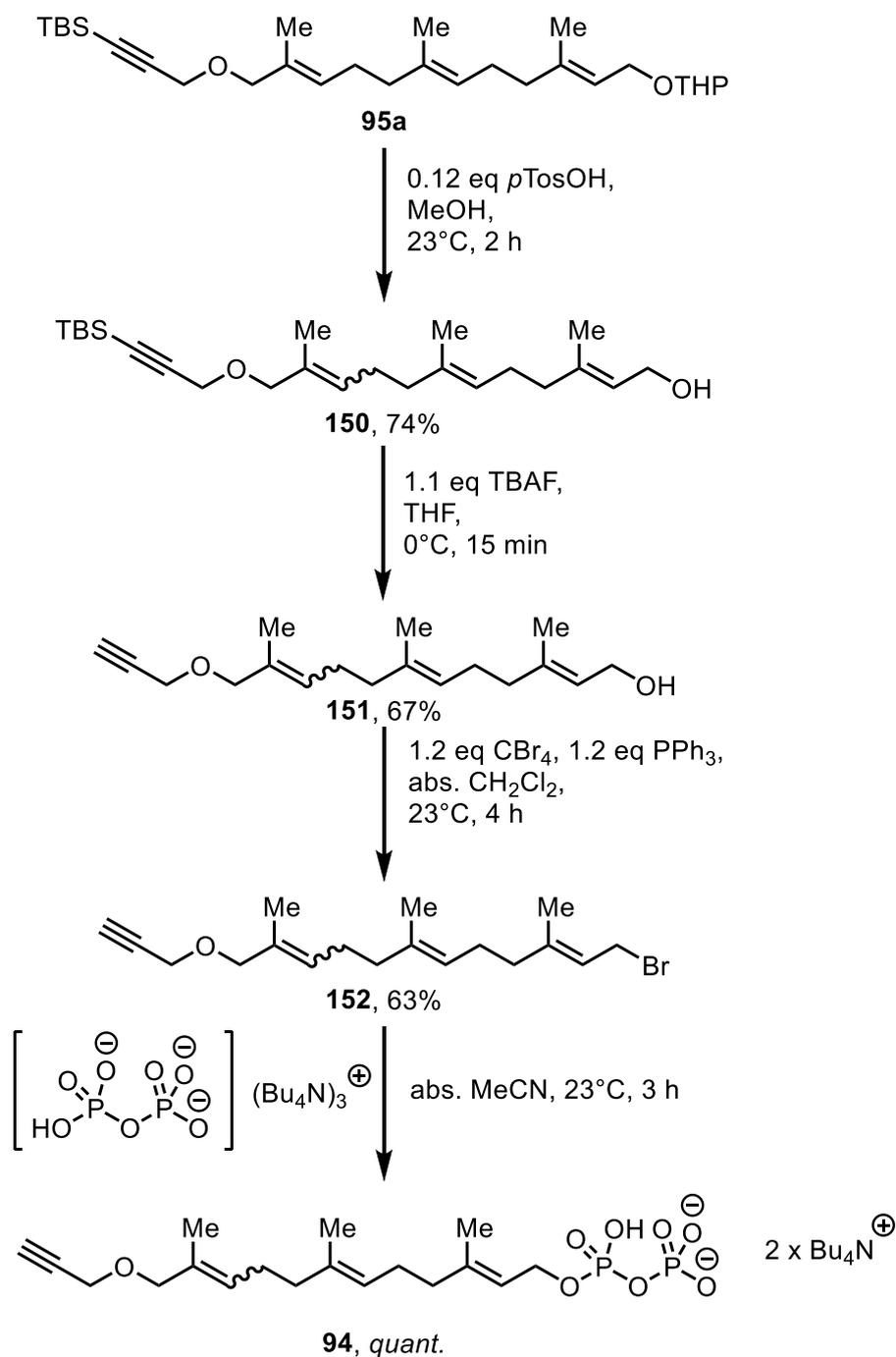
Die Synthese von Farnesylbromidderivat **152** erfolgte analog zur oben beschriebenen Synthese von Verbindung **146** (Schema 44 und 45). Zunächst wurde wieder eine zweifach geschützte Vorstufe synthetisiert (Schema 46). Der Alkoholrest von Farnesol (**99**) wurde zunächst quantitativ THP-geschützt. Es folgte die oxidative Halogenierung von Verbindung **148** in 85%iger Ausbeute. Über eine Finkelstein-artige Reaktion wurde aus dem endständigen Alken **149** Verbindung **97a** synthetisiert und das erhaltene Isomerengemisch mit 3-(*tert*-Butyl-dimethylsilyl)-2-propin-1-ol (**96a**) verknüpft, welches in 66% Ausbeute gelang.



Schema 46: Synthese der Farnesyldiphosphatvorstufe **95a**.

Es folgte die Abspaltung der Schutzgruppen von Verbindung **95a**, eine Bromsubstitution sowie die Darstellung des Diphosphats **94** (Schema 47). Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgte erneut mit *p*TosOH und TBAF, mit jeweiligen Ausbeuten von 74% (Verbindung **150**) sowie 67% (Verbindung **151**). Die Substitution des Alkohols zu Verbindung **152** über die Appel-Reaktion konnte mit 63% Ausbeute durchgeführt werden.^[36a] Die Verbindungen **150-152** lagen hierbei als Isomergemische aus dem (*E,E,E*)- sowie (*2E,6E,10Z*)-Isomer vor. In einem letzten Schritt wurde Verbindung **152** mit Tris(tetrabutylammonium)hydrogen-Diphosphat zum doppeltanionischen Farnesyldiphosphat-derivat **94** umgesetzt, welches

ebenfalls als Isomergemisch vorlag. Letzteres wurde durch die charakteristischen Signale und Kopplungen im ^{31}P -NMR sowie durch ein Massenspektrum (ESI, neg. Modus) identifiziert.

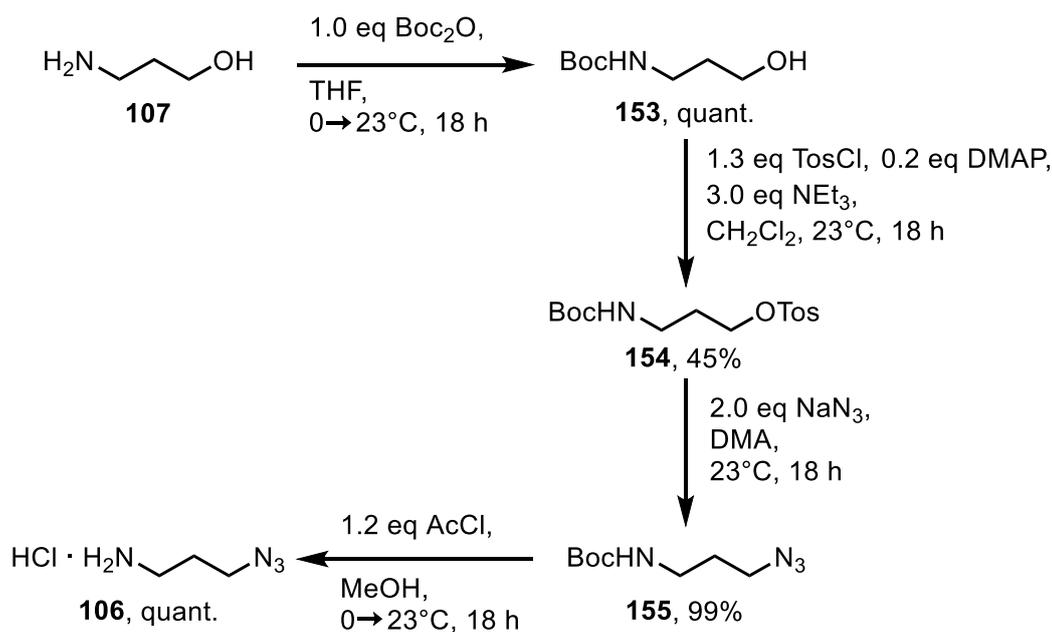


Schema 47: Synthese von (E,E,E) - und $(2E,6E,10Z)$ -12-(2-Propinyloxy)farnesyl-diphosphat (**94**).

3.4 Kupferkatalysierte Click-Reaktion unter Ausbildung eines Triazolrings

3.4.1 Kupferkatalysierte Click-Reaktion mit Di(methylamino)terephthalat **105a**

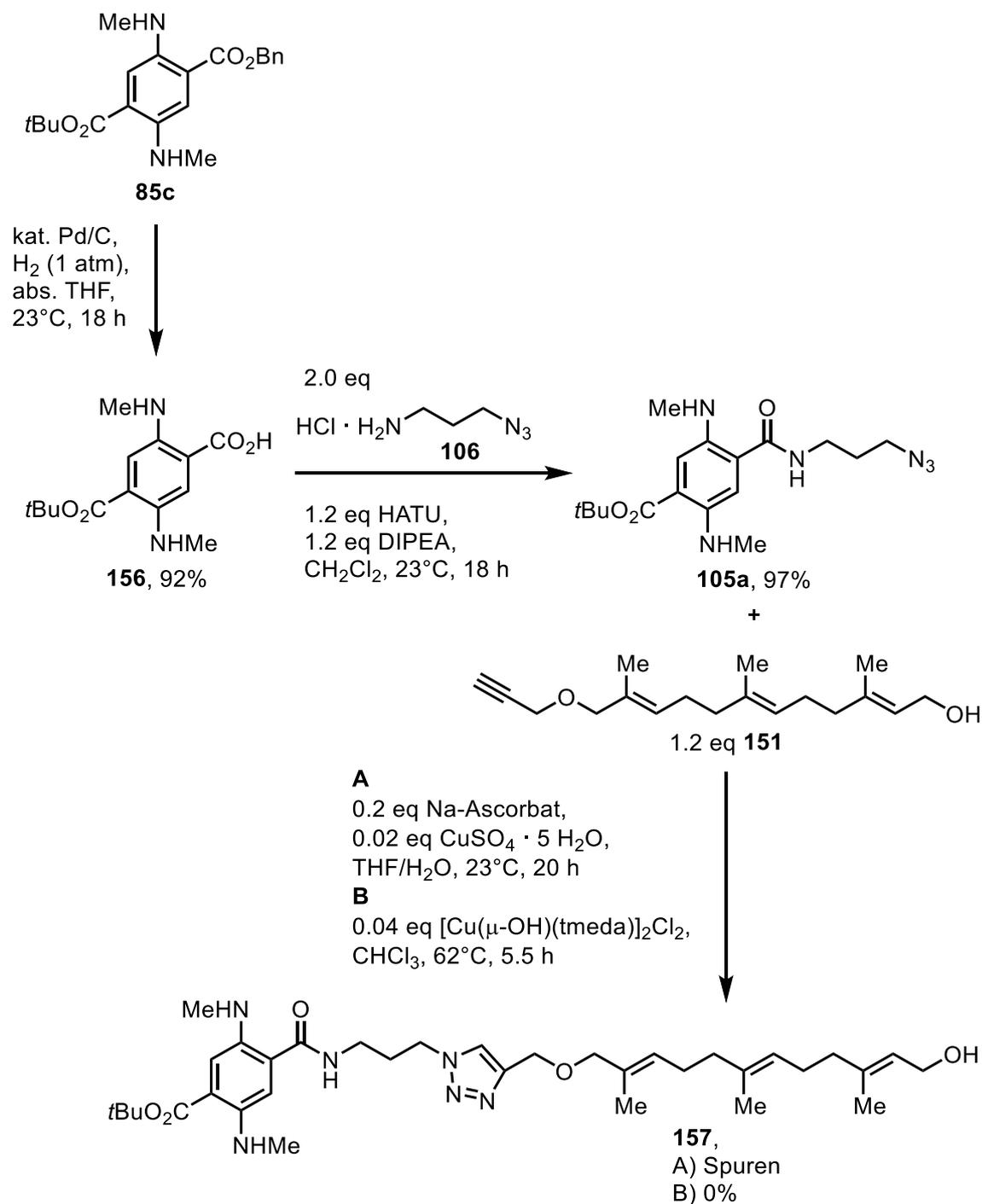
Um die Click-Fähigkeit von einem Farnesyl-substituierten Alkin mit einem Azid zu untersuchen, sollte zunächst 12-(2-Propinyloxy)farnesol (**151**) mit dem monofunktionalisierte Di(methylamino)terephthalsäurederivat **105a** über eine Cu-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition (CuAAC) verknüpft werden. Die Synthese des Azidlinkers **106** erfolgte über eine literaturbekannte Synthese (Schema 48). Hierbei wurde Amin **107** zunächst mit einer Boc-Gruppe geschützt, welches quantitativ gelang. Die Tosylierung der Hydroxygruppe konnte mit einer Ausbeute von 45% durchgeführt werden, die anschließende Azidierung zu 99%. Zuletzt wurde die Boc-Gruppe abgespalten, wodurch das gewünschte Produkt quantitativ erhalten wurde.^[31,46]



Schema 48: Synthese des Azidlinkers **106**.^[31,46]

Um den Azidlinker **106** mit dem Di(methylamino)terephthalsäurederivat **85c** zu verknüpfen, musste zunächst die Benzylgruppe von Verbindung **85c** entfernt werden (Schema 49). Dies gelang über eine hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters mit H₂ und Palladium auf Aktivkohle in 92% Ausbeute. Die freie Säure **156** konnte schließlich mit HATU und DIPEA mit Azidlinker **106** zu Azid **105a** amidiert werden.

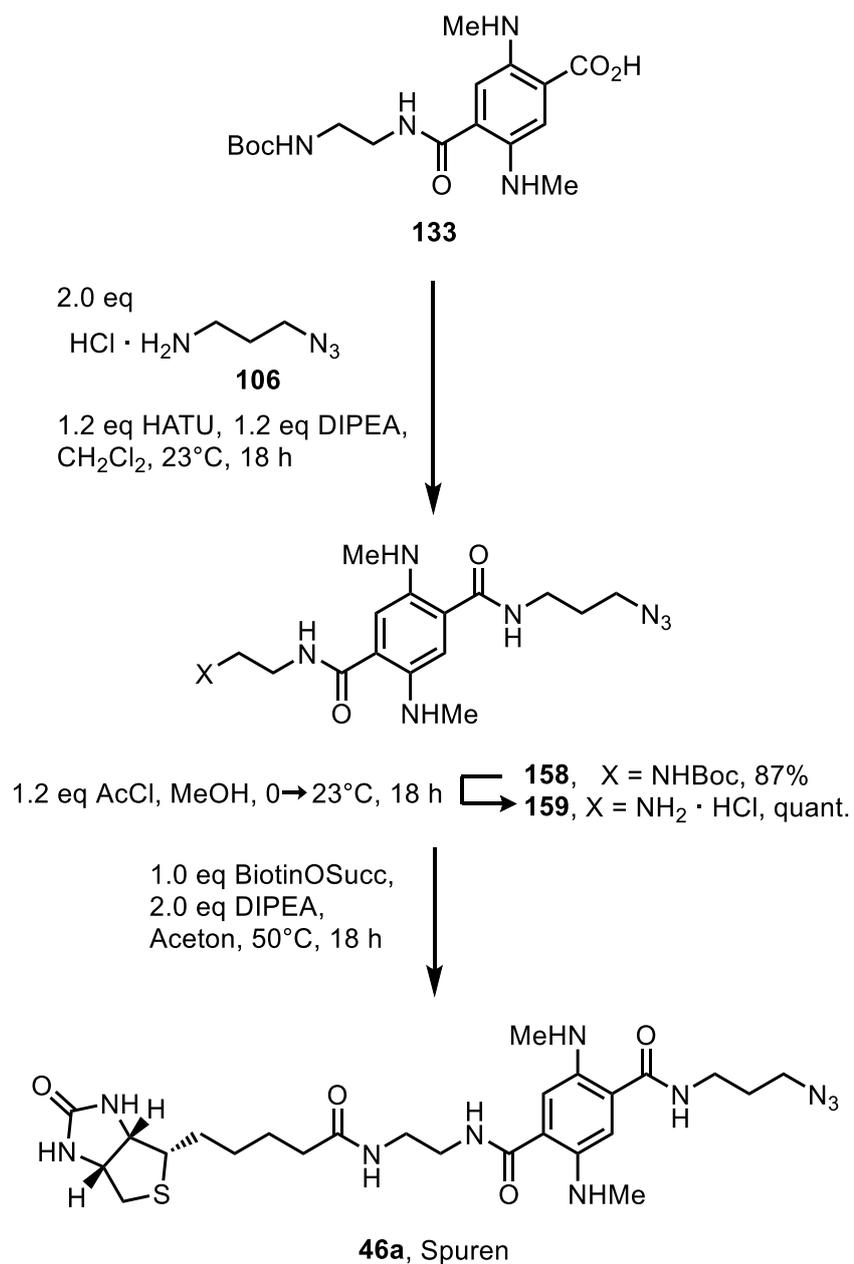
Dies gelang in einer sehr guten Ausbeute von 97%. Zu der anschließenden kupferkatalysierten Click-Reaktion mit Verbindung **151** wurden zwei verschiedene Synthesewege untersucht. Mit $[\text{Cu}(\mu\text{-OH})(\text{tmeda})_2]_2\text{Cl}_2$ konnte das gewünschte Produkt **157** nicht dargestellt werden. Mit Natriumascorbat und $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ gelang die Synthese von Triazol **157** ebenfalls nur in Spuren.



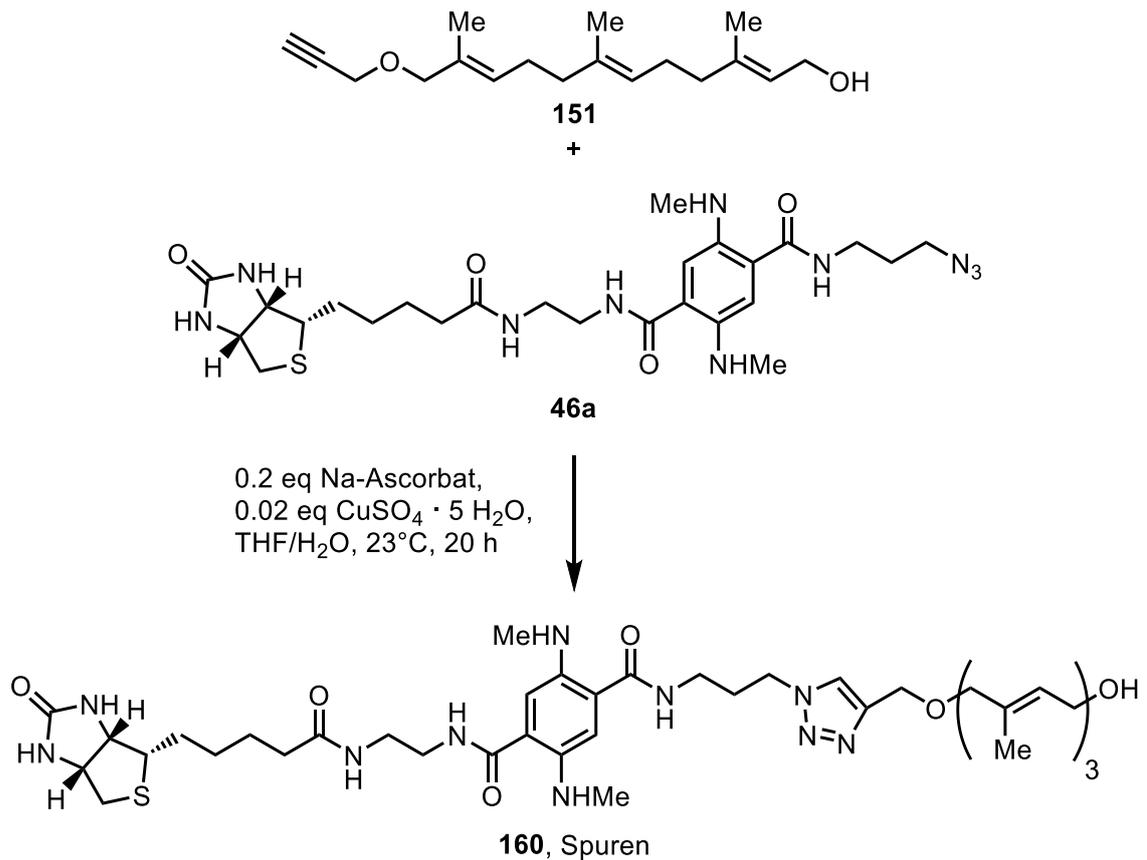
Schema 49: Synthese des Azid-Farbstoffes **105a** und der Versuch einer kupferkatalysierten Click-Reaktion mit Verbindung **151**.

3.4.2 Kupferkatalysierte Click-Reaktion mit einem biotinfunktionalisierten Di(methylamino)terephthalat

Neben dem nicht-funktionalisierten Azid-Farbstoff **105a** sollte ebenfalls das biotinfunktionalisierte Di(methylamino)terephthalsäurederivat **46a** mit Azidlinker **106** über eine CuAAC mit 12-(2-Propinyloxy)farnesol (**151**) verknüpft werden. Verbindung **46a** wurde über eine literaturbekannte Synthese synthetisiert.^[31] Hierbei wurde die freie Säure **133** mit Azidlinker **106** und HATU und DIPEA zum Amid **158** umgesetzt. Dies gelang in einer Ausbeute von 87%. Die anschließende Abspaltung der Boc-Gruppe mit AcCl wurde quantitativ durchgeführt. Bei der Anbindung von BiotinOSucc an das Hydrochlorid des Amins **159** konnte das gewünschte Produkt nur in Spuren isoliert werden (Schema 50). Analog zur oben beschriebenen sowie in Schema 49 (Schritt A) gezeigten Synthese, sollte Triazol 160 in einer CuAAC dargestellt werden (Schema 51). Allerdings konnte das gewünschte Produkt nur in Spuren und mit Verunreinigungen isoliert werden.



Schema 50: Versuch der Synthese des Biotin-Azid-Farbstoffes **46a**.^[31]

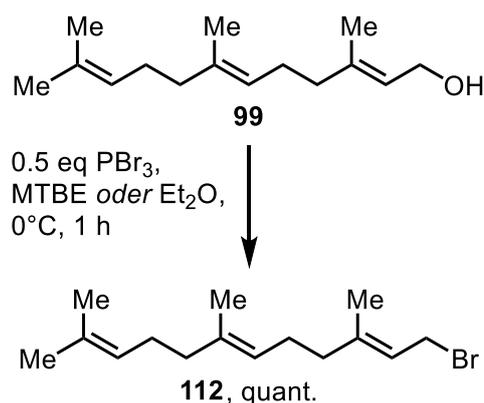


Schema 51: Versuch einer Cu-katalysierten Click-Reaktion des Farbstoffes **46a** mit Verbindung **151** zu Triazol **160**.

3.5 S-Farnesyliertes Dipeptid mit zwei Cysteineinheiten

3.5.1 Synthese von Farnesylbromid (112)

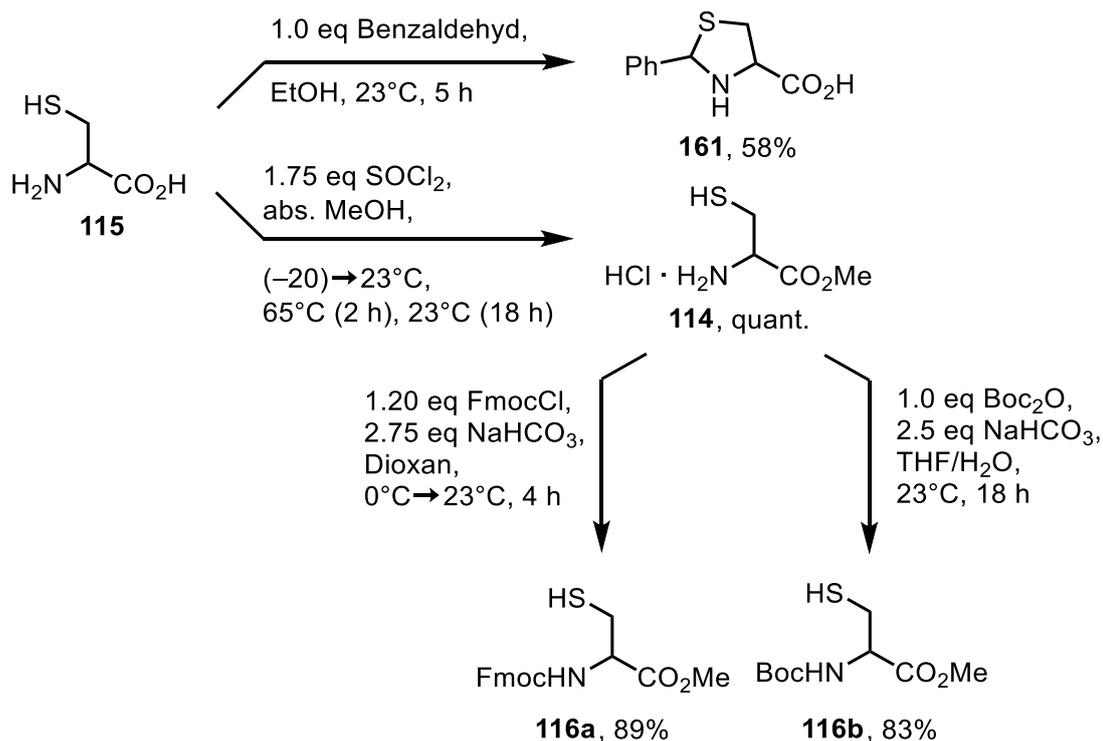
Zur Synthese von Farnesylbromid (**112**) wurde Farnesol (**99**) in einer literaturbekannteren Substitutionsreaktion mit PBr_3 umgesetzt, wobei das Produkt **112** in quantitativer Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 52).^[53]



Schema 52: Synthese von Farnesylbromid (**112**).^[53]

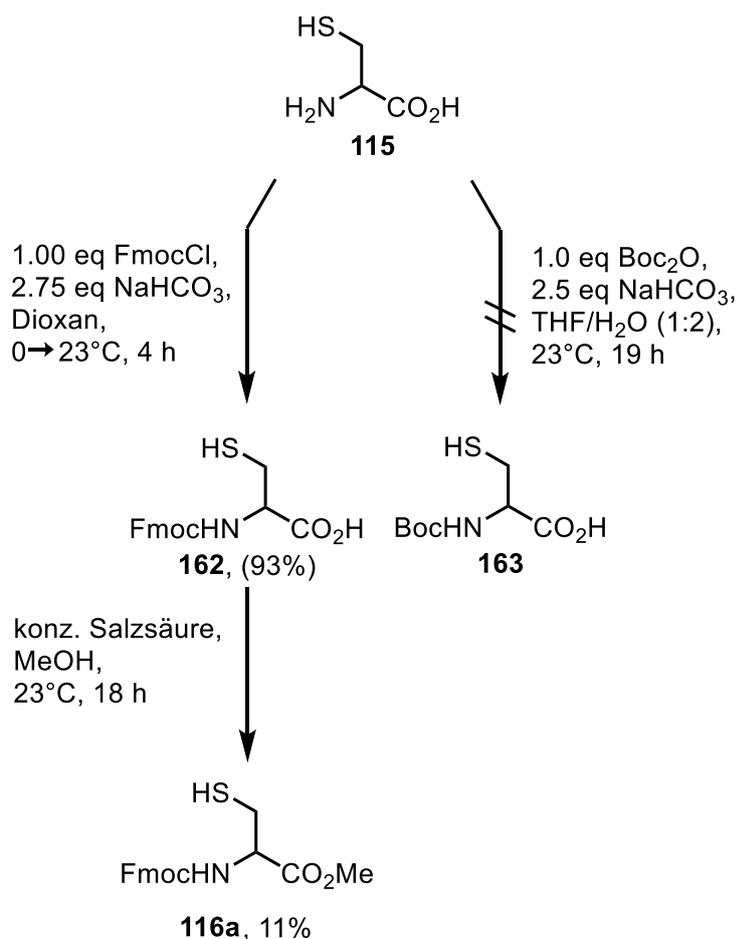
3.5.2 Synthese verschiedener Cysteinbausteine

Zum Aufbau des S-farnesylierten Dipeptids **111** wurden zunächst verschiedene Derivatisierungen des L-Cysteins (**115**) vorgenommen (Schema 53). Um eine intramolekulare Reaktion der Carbonsäure und des Amins von Cystein (**115**) bei einer Amidierung zu verhindern, wurden das Thiol und das Amin gleichzeitig als Thiazolidin geschützt. Die Umsetzung von L-Cystein (**115**) und Benzaldehyd führte hierbei mit Ausbeuten von bis zu 58% zu einer Mischung aus (*R,R*)- und (*2S,4R*)-2-Phenylthiazolidin-4-carbonsäure (**161**). Zur Veresterung der Carbonsäuregruppe und gleichzeitiger Aktivierung der Aminogruppe wurde L-Cystein (**115**) mit Thionylchlorid und Methanol umgesetzt. Dabei wurde L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid (**114**) quantitativ isoliert. Zur selektiven Substitution des Thiols wurde anschließend das Amin mit verschiedenen Schutzgruppen versehen. Zum einen wurde das Amin mittels Boc₂O und NaHCO₃ Boc-geschützt, wodurch Verbindung **116b** in 83% Ausbeute erhalten wurde. Eine zweite Variante bestand in der Einführung einer Fmoc-Gruppe am Amin, wobei *N*-Fmoc-L-Cysteinmethylester (**116a**) in einer Ausbeute von 89% isoliert werden konnte.



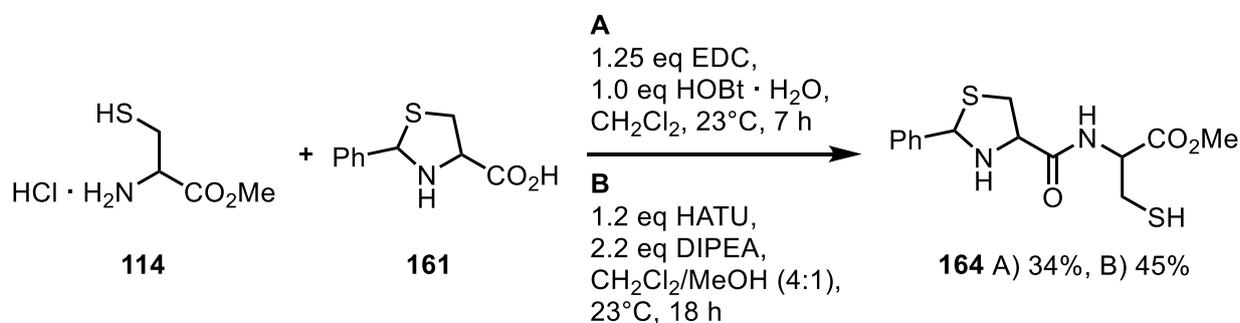
Schema 53: Synthese der Cysteinderivate **161**, **114**, **116a** und **116b**.

Zur Darstellung des Boc- (**116b**) bzw. Fmoc (**116a**)-geschützten Cysteinmethylesters wurde des Weiteren die jeweilige Syntheseroute mit anfänglicher Schützung sowie folgender Veresterung untersucht (Schema 54). Die Synthese von Fmoc-L-Cystein (**162**) gelang in einer Ausbeute von 93%, wobei die Verbindung allerdings nicht ohne Verunreinigungen isoliert werden konnte. Die anschließende Veresterung mit Methanol zu Verbindung **116a** gelang nur in einer geringen Ausbeute von 11%. Das Boc-geschützte L-Cystein **163** konnte über den in Schema 54 gezeigten Weg nicht dargestellt werden.



Schema 54: Alternative Synthesewege zur Darstellung von Verbindung **116a** und Verbindung **116b**.

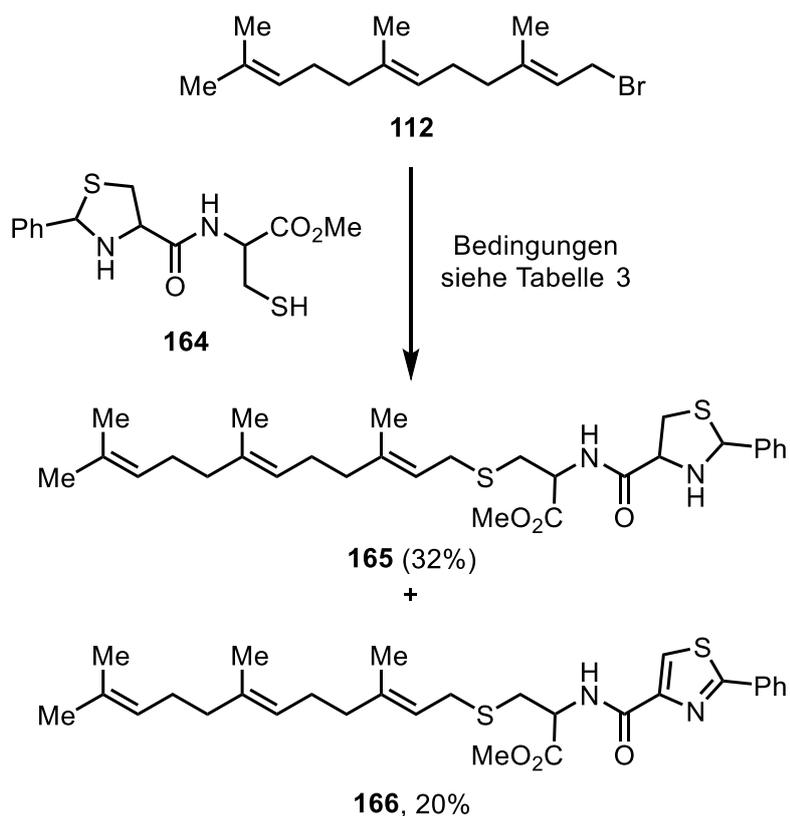
Die Darstellung von Dipeptid **164** erfolgte über die Amidierung von Hydrochlorid **114** und Thiazolidin **161** (Schema 55). Das gewünschte Produkt konnte über zwei Wege dargestellt werden. Die Kupplung mit EDC und HOBT · H₂O gelang in 34% Ausbeute, eine andere mit HATU und DIPEA mit 45%.



Schema 55: Synthese von Dipeptid **164**.

3.5.3 Verknüpfung der Farnesyleinheit mit den Cysteinbausteinen

Wie im Synthesepan (Schema 31, Seite 52) gezeigt, gibt es zwei verschiedene Hauptwege, zum S-farnesylierten Dipeptid **111** zu gelangen; zum einen durch Verknüpfung von Farnesylbromid (**112**) mit dem geschützten Dipeptid **164**. Der zweite Weg besteht in der zweistufigen Anbindung der einzelnen Cysteinbausteine an Farnesylbromid (**112**). Schema 56 zeigt den Versuch der Thioveretherung von Dipeptid **164** mit Farnesylbromid (**112**). Verschiedene Synthesebedingungen wurden getestet und sind in Tabelle 3 aufgelistet. In zwei parallel geführten Versuchen mit DIPEA hat sich gezeigt, dass sich mit DMF/MeCN nur das oxidierte Produkt **166** bildet (Einträge 1-2). Da in den Versuchen viel Farnesylbromid (**112**) reisoliert wurde, wurden davon im nächsten Versuch weniger Äquivalente verwendet. Weiterhin wurde die Menge der Base erhöht. Dies führte wiederum nur zur Bildung von Verbindung **166** (Eintrag 3). Der Einsatz von K_2CO_3 als Base führte ebenfalls zum oxidierten Produkt **166** sowie nur zu einem unsauberem Thiazolidin-Produkt **165** in 32% Ausbeute (Eintrag 4). Es wurde ebenfalls NEt_3 als Base untersucht, welche allerdings zu stark ist und nicht zum gewünschten Produkt führte (Eintrag 5). In einem Versuch mit reinem DMF wurden nur Spuren des Produkts **165** erhalten (Eintrag 6). Die Erhöhung des Dipeptids sowie eine Variation von K_2CO_3 führten ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt (Einträge 7-9). In einem letzten Versuch wurde die Basenkonzentration vom milden K_2CO_3 erneut erhöht, welches jedoch nur zu einem unsauberem Produkt **165** führte (Eintrag 10).

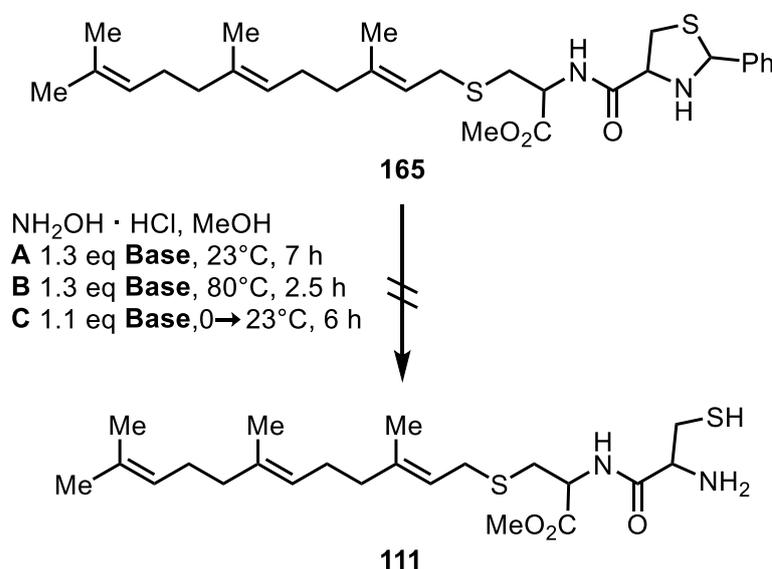


Schema 56: Versuch der Synthese von Thiazolidin **165** mit Thiazol **166** als Nebenprodukt.

Tabelle 3: Versuche zur Darstellung von Verbindung **165**. Alle Reagenzien wurden gleichzeitig zugegeben. Die Einträge 1 bis 3 wurden 3 h bei 0°C gerührt, die Einträge 4 bis 10 18 h bei 0 bis 23°C.

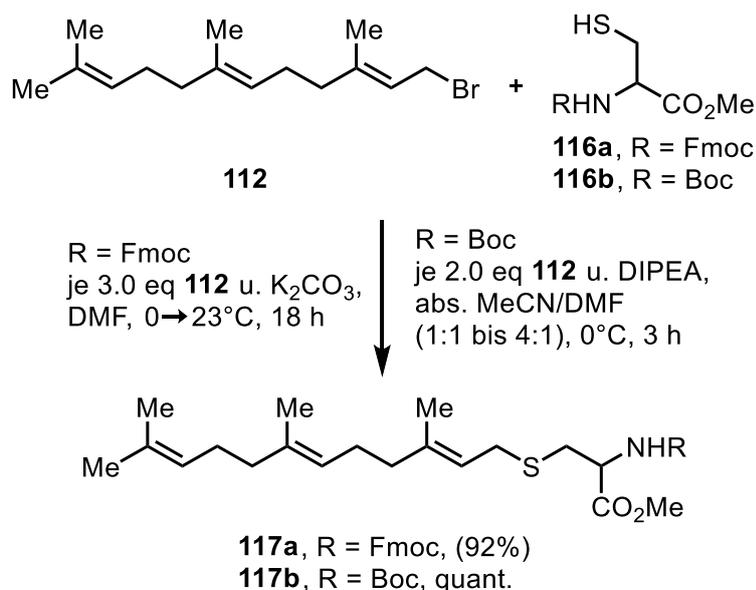
Nr.	164	112	Base	LM	Anmerkung
1	1.0	2.0	2.0 eq DIPEA	abs. DMF/MeCN 1:2	166 17%
2	1.0	2.0	2.0 eq DIPEA	abs. MeCN	–
3	1.0	1.7	2.5 eq DIPEA	abs. MeCN	166 14%
4	1.0	3.0	3.0 eq K ₂ CO ₃	DMF	(32%) / 166 20%
5	1.0	1.0	2.0 eq NEt ₃	DMF	–
6	1.2	1.0	1.5 eq DIPEA	DMF	Spuren/Edukte
7	1.5	1.0	1.5 eq DIPEA	DMF	–
8	1.0	2.5	2.5 eq K ₂ CO ₃	DMF	Spuren
9	1.0	2.5	1.5 eq K ₂ CO ₃	DMF	Spuren
10	1.0	2.5	3.0 eq K ₂ CO ₃	DMF	(25%)

Die Entschützung der Thiazolidingruppe zur Darstellung der Zielverbindung **111** wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit Hydroxylaminhydrochlorid in MeOH durchgeführt (Schema 57). Das gewünschte Produkt **111** konnte hierbei jedoch nicht synthetisiert werden.



Schema 57: Versuch der Synthese der Zielverbindung **111**.

Zur zweistufigen Anbindung der Cysteinbausteine an Farnesylbromid (**112**) wurden zunächst die amingeschützten Cysteinmethylester **116a** bzw. **116b** mit Verbindung **112** thioverethert (Schema 58). Bei der Boc-Verbindung **117b** gelang dies quantitativ, der S-farnesylierten Cysteinmethylester mit Fmoc-geschützter Aminogruppe **117a** wurde leicht verunreinigt in einer Ausbeute von 92% erhalten. In Tabelle 4 sind die Versuche zur Synthese der Fmoc-geschützten Verbindung **117a** gezeigt. Ein erster Versuch mit 2 Eq DIPEA brachte nicht das gewünschte Produkt (Eintrag 1), daher wurde anschließend die Base erhöht (Einträge 2 und 3). Hierbei wurde kein Umsatz beobachtet. Parallele Versuche mit K₂CO₃ und Cs₂CO₃ in abs. DMF führten nicht zum gewünschten Produkt **117a** (Einträge 4 und 6). Auch die Erhöhung der Cysteinderivatmenge erbrachte keinen Umsatz (Eintrag 7). Zum Erfolg führte der Versuch mit 3 Eq Farnesylbromid (**112**), 1 Eq von Verbindung **116a** und 3 Eq K₂CO₃ in DMF (Eintrag 5).



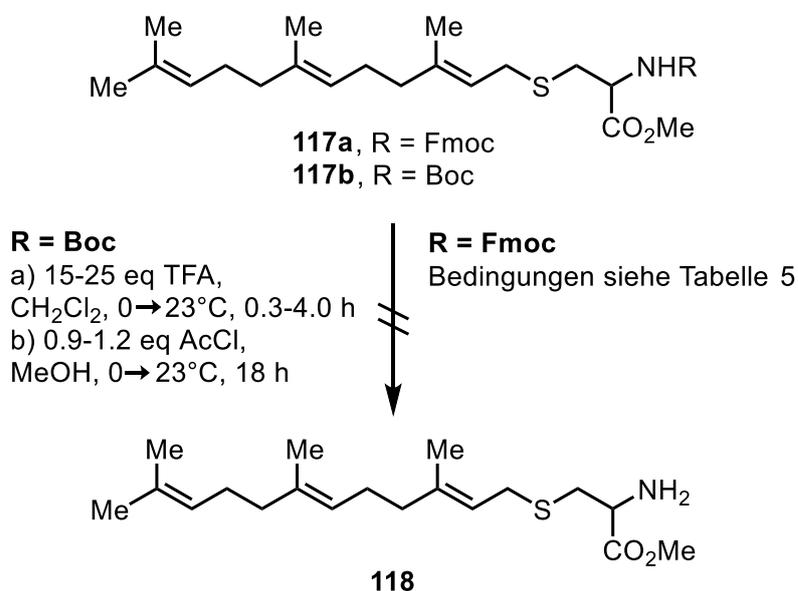
Schema 58: Synthese von S-farnesyliertem Cysteinmethylester mit Fmoc- (**117a**) bzw. Boc-Schutzgruppe (**117b**) am Amin.

Tabelle 4: Versuche zur Darstellung von Verbindung **117a**. Die Carbonat-Basen wurden vor der Kühlung zu Verbindung **116a** gegeben, Verbindung **112** als zweites Edukt. Die Einträge 1 und 2 wurden 3 h bei $0^\circ C$ gerührt, Eintrag 4 6 h bei 0 bis $23^\circ C$ und die Einträge 5 bis 7 18 h bei 0 bis $23^\circ C$.

Nr.	112	116a	Base	LM	Ausbeute
1	2.0	1.0	2.0 eq DIPEA	abs. DMF/MeCN (1:4)	–
2	1.7	1.0	2.5 eq DIPEA	abs. DMF/MeCN (2:3)	k.U.
3	1.7	1.0	3.0 eq DIPEA	abs. DMF/MeCN (1:4)	k.U.
4	3.0	1.0	2.5 eq K_2CO_3	abs. DMF	–
5	3.0	1.0	3.0 eq K_2CO_3	DMF	92%
6	3.0	1.0	2.5 eq Cs_2CO_3	abs. DMF	Verseifung
7	1.0	1.5	1.6 eq DIPEA	DMF	k.U.

Die Abspaltung der jeweiligen Schutzgruppe (Schema 59) gelang nicht. In Tabelle 5 sind verschiedene Versuche aufgeführt. TBAF als Base in verschiedenen Lösungsmitteln führte zur Verseifung des Esters (Einträge 1 und 2). Mit Piperidin in DMF wurden Spuren des Produkts erhalten (Eintrag 3) bzw. der Ester verseift (Einträge 7 und 8). Dies war auch in MeCN/ CH_2Cl_2 der Fall (Eintrag 4). Auch eine

Verringerung der TBAF führte nicht zum gewünschten Produkt (Eintrag 5). Beim Versuch mit Diethylamin als Base wurden ebenfalls nur Spuren des Produkts erhalten (Eintrag 6). Auch DMAP und DIPEA stellt sich als zu stark basisch heraus und führten zur Verseifung des Esters (Einträge 9 und 10).



Schema 59: Versuch der Schutzgruppenabspaltung zur Synthese von Verbindung **118**.

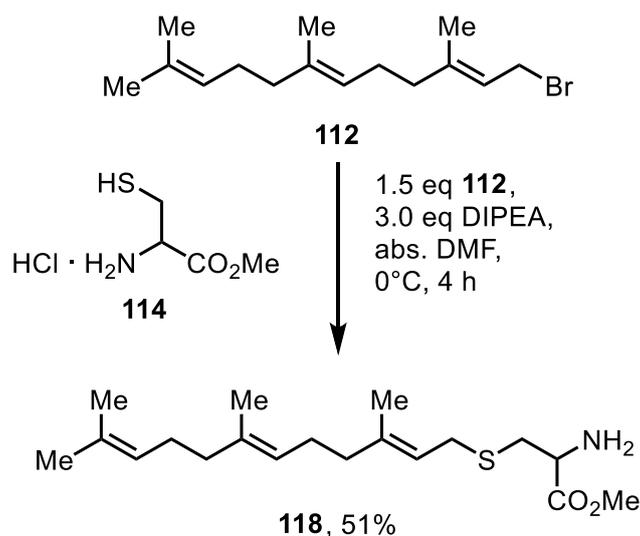
Tabelle 5: Versuche zur Abspaltung der Fmoc-Gruppe von Verbindung **117a**. Alle Reagenzien wurden gleichzeitig zugegeben.^[54]

Nr.	Base	LM	t	T/°C	Anmerkung
1	4.0 eq TBAF	THF	25 min	0	Verseifung
2	8.0 eq TBAF	DMF/ <i>i</i> PrOH	1 h	23	Verseifung
3	15.0 eq Piperidin	DMF	1 h	23	Spuren
4	15.0 eq Piperidin	MeCN/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	1 h	23	Verseifung
5	2.0 eq TBAF	THF	25 min	0	Verseifung
6	60.0 eq Et ₂ NH	MeCN	30 min	23	Spuren
7 ^[55]	3.0 eq Piperidin	DMF	6.5 h	23	Verseifung
8	0.5 eq Piperidin	DMF	30 min	0	Verseifung
9	0.1 eq DMAP	DMF	1.5 h	23	Verseifung
10	0.5 eq DIPEA	DMF	8 h	23	k.U.

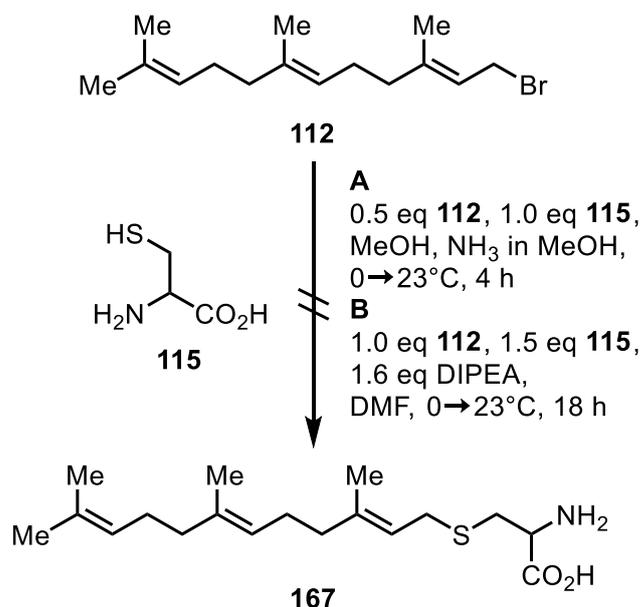
Die zweite Syntheseroute beginnt zunächst mit der Thioveretherung von L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid (**114**) mit Farnesylbromid (**112**) (Schema 60). Die Reaktion wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die aussagekräftigsten sind in Tabelle 6 aufgelistet. Zunächst wurde als Base Ammoniak in Wasser verwendet, wodurch jedoch nur Spuren des Produkts erhalten wurden (Eintrag 1). Der Einsatz von Ammoniak in MeOH führte auch bei niedrigen Temperaturen zur Verseifung des Esters (Einträge 2 und 3), ebenso die Verwendung von NEt_3 bzw. K_2CO_3 als Basen (Einträge 4 und 5). Mit 6 Eq DIPEA als Base wurde der Ester ebenfalls verseift (Eintrag 6), daher wurde die Basenmenge anschließend reduziert, wodurch Spuren des Produkts **118** erhalten wurden (Eintrag 7). Eine weitere Reduktion der Basenäquivalente sowie die Verwendung von DMF bzw. MeCN erbrachten weiterhin nur Spuren des Produkts (Einträge 8 und 9). Unter Anwendung von absoluten DMF wurden dann zunächst 16% Produkt erhalten (Eintrag 10). Eine Erhöhung von DIPEA auf 3 Eq brachten 20% Ausbeute (Eintrag 11). Durch den Austausch des Lösungsmittel zu abs. MeCN sowie eine weitere Erhöhung bzw. Verringerung der Basenkonzentration verringerte sich die Ausbeute wieder (Einträge 12-14). Eine Reduzierung der Reaktionszeit auf 2 h erhöhte die Ausbeute erneut auf 20% (Eintrag 15) und auch bei der Erhöhung auf 5 h wurden 19% des Produkts erhalten (Eintrag 16). Die maximale Ausbeute im Rahmen der Versuchsreihe wurde bei 4 h erreicht (Eintrag 17). Die Reduktion der Basenäquivalente auf 2.8 Eq sowie der Reaktionszeit auf 3.5 h verringerten die Ausbeute erneut auf etwa 20% (Einträge 18 und 19). Ein alternativer Syntheseweg über S-Farnesylcystein (**167**) mit anschließender Veresterung konnte nicht umgesetzt werden, da die Thioveretherung nicht gelang (Schema 61).

Tabelle 6: Optimierungsreihe der Synthese von Verbindung **118**.

Nr.	112	114	Base	LM	t, T	118
1	1.0 eq	1.0 eq	NH ₃ /H ₂ O	MeOH	3 h 0°C; 1 h 23°C	Spuren
2	1.0 eq	1.0 eq	NH ₃ /MeOH	MeOH	3 h 0°C; 1 h 23°C	verseift
3	1.5 eq	1.0 eq	NH ₃ /MeOH	MeOH	3 h, 0°C	verseift
4	1.0 eq	1.0 eq	2.5 eq NEt ₃	DMF	30 min, 0°C	verseift
5	2.5 eq	1.0 eq	2.5 eq K ₂ CO ₃	DMF	18 h, 0- 23°C	verseift
6	4.0 eq	1.0 eq	6.0 eq DIPEA	DMF/MeCN (1:1)	3 h, 0°C	verseift
7	2.0 eq	1.0 eq	4.0 eq DIPEA	abs. DMF/MeCN (1:4)	3 h, 0°C	Spuren
8	1.0 eq	1.5 eq	1.6 eq DIPEA	DMF	18 h, 23°C	Spuren
9	1.0 eq	1.5 eq	1.6 eq DIPEA	MeCN	18 h, 23°C	Spuren
10	1.5 eq	1.0 eq	1.6 eq DIPEA	abs. DMF	3 h, 0°C	16%
11	1.5 eq	1.0 eq	3.0 eq DIPEA	abs. DMF	3 h, 0°C	20%
12	1.0 eq	1.0 eq	2.5 eq DIPEA	abs. MeCN	3 h, 0°C	17%
13	1.5 eq	1.0 eq	4.0 eq DIPEA	abs. DMF	3 h, 0°C	15%
14	1.5 eq	1.0 eq	2.0 eq DIPEA	abs. DMF	3 h, 0°C	17%
15	1.5 eq	1.0 eq	3.0 eq DIPEA	abs. DMF	2 h, 0°C	20%
16	1.5 eq	1.0 eq	3.0 eq DIPEA	abs. DMF	5 h, 0°C	19%
17	1.5 eq	1.0 eq	3.0 eq DIPEA	abs. DMF	4 h, 0°C	51%
18	1.4 eq	1.0 eq	2.8 eq DIPEA	abs. DMF	4 h, 0°C	20%
19	1.5 eq	1.0 eq	3.0 eq DIPEA	abs. DMF	3.5 h, 0°C	19%

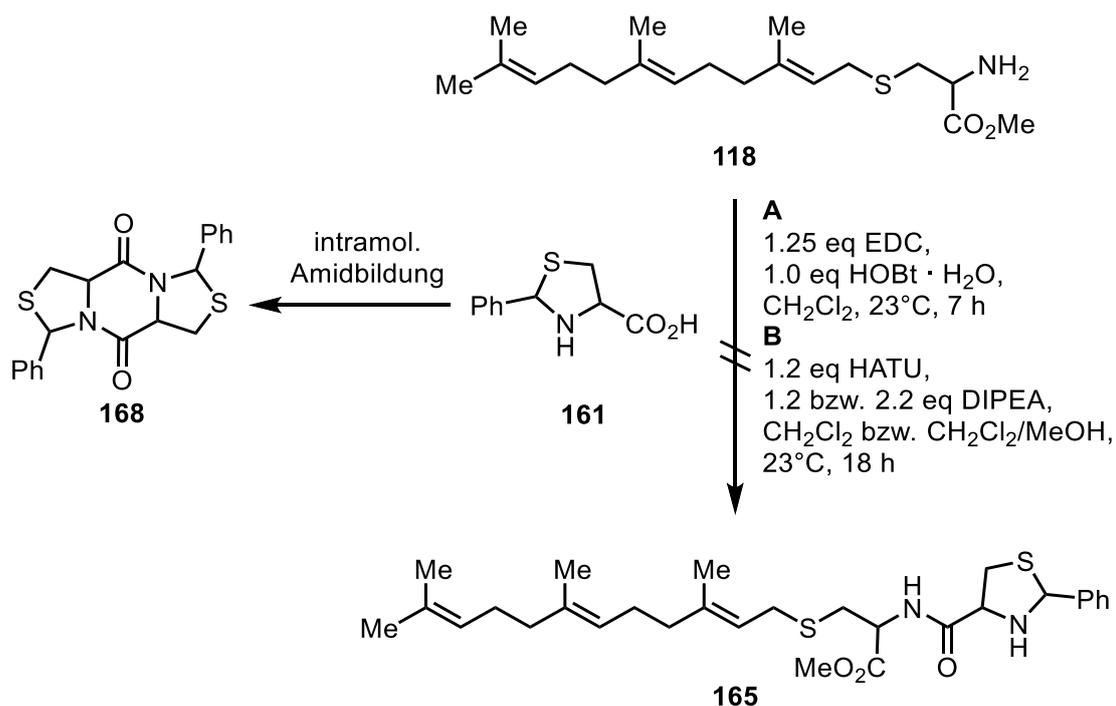


Schema 60: Synthese von S-Farnesylcysteinmethylester (**118**).



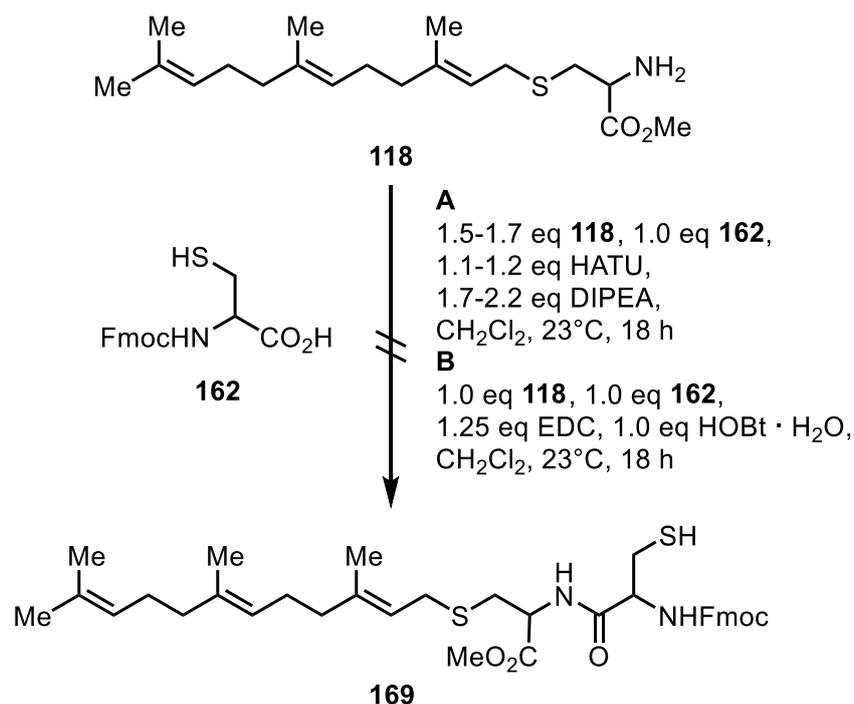
Schema 61: Syntheseversuch von S-Farnesylcystein (**167**).

Die Amidierung des synthetisierten S-Farnesylcysteinmethylesters (**118**) mit Thiazolidin (**161**) wurde sowohl mit EDC und HOBt · H₂O als auch mit HATU und DIPEA als Kopplungsreagenzien durchgeführt (Schema 62). Das gewünschte Produkt **165** konnte jedoch nicht dargestellt werden. Ein Grund dafür kann die intramolekulare Amidierung des Thiazolidins **161** zu Verbindung **168** sein.



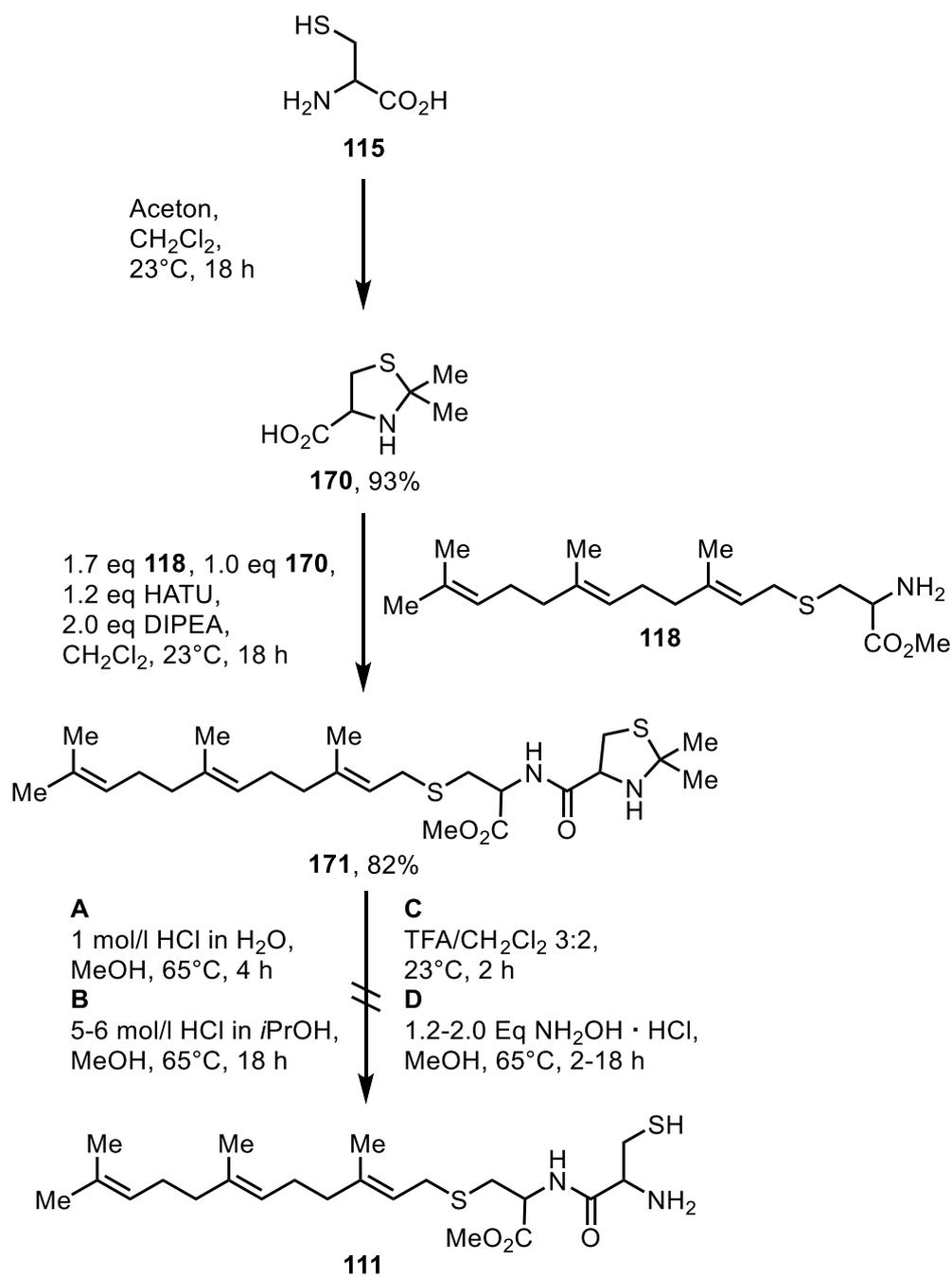
Schema 62: Versuch der Synthese von Verbindung **165** mit Farnesylderivat **118** und Thiazolidin **161**.

Da sich herausgestellt hat, dass der Einsatz der benzylischen Schutzgruppe in Form des Thiazolidins nicht zum gewünschten Produkt führt, wurde zu einer neuen Synthesestrategie übergegangen. Hierbei sollte *S*-Farnesylcysteinmethylester (**118**) mit *N*-Fmoc-L-Cystein (**162**) amidiert und im Anschluss die Fmoc-Gruppe abgespalten werden (Schema 63). Die Synthese von Produkt **169** gelang nicht, so dass eine Abspaltung der Fmoc-Gruppe zum gewünschten Zielprodukt **111** nicht durchgeführt werden konnte.



Schema 63: Versuch der Synthese von Amid **169**.

Da die Verwendung der Fmoc-Gruppe ebenfalls nicht zum gewünschten Ergebnis führte, wurde eine weitere Schutzgruppe eingeführt. Hierbei handelt es sich erneut um die Schützung von Thiol und Amin in Form eines Dimethylthiazolidins. Hierfür wurde zunächst L-Cystein (**115**) mit Aceton zu Verbindung **170** mit einer Ausbeute von 93% umgesetzt (Schema 64). Anschließend wurde Säure **170** mit Amin **118** mit HATU und DIPEA zu Verbindung **171** amidiert. Diese Synthese gelang mit einer Ausbeute von 82%. Die Abspaltung der Schutzgruppe wurde über verschiedenen Wege versucht, das Produkt **111** konnte jedoch nicht dargestellt werden.

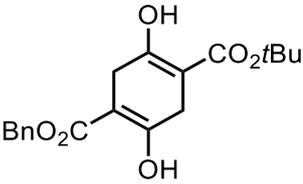
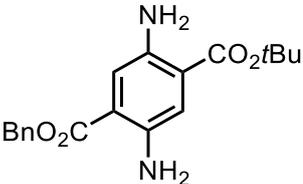
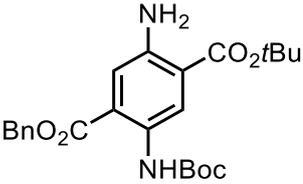


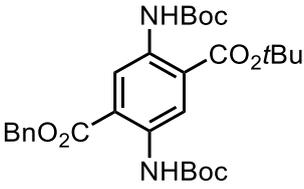
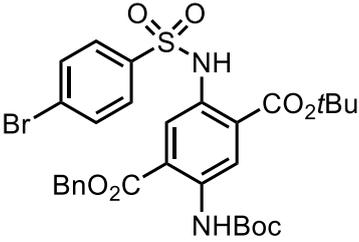
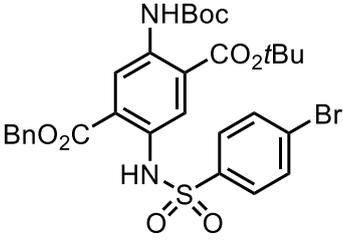
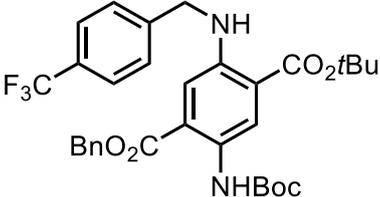
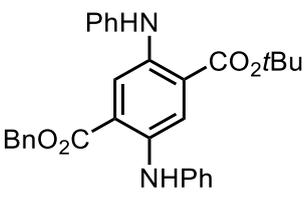
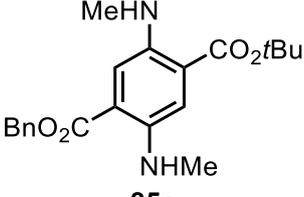
Schema 64: Synthese von Amid **171** sowie Versuch der Schutzgruppenabspaltung zur Darstellung der Zielverbindung **111**.

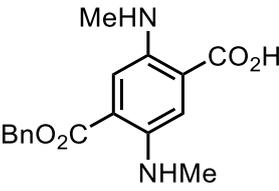
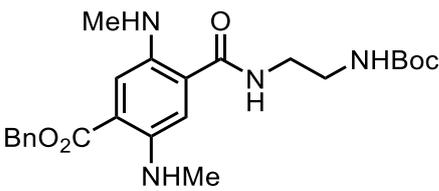
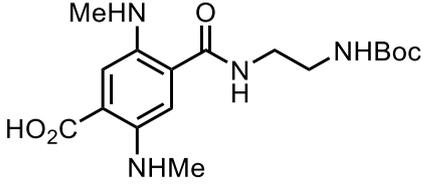
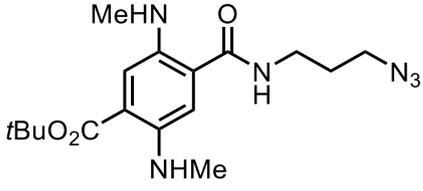
3.6 Fluoreszenzeigenschaften der synthetisierten Verbindungen

Von Verbindung **86** sowie einigen Diaminoterephthalsäurederivaten wurden Absorptions- und Emissionsspektren aufgenommen. Die Daten sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Bis auf Verbindung **86** handelt es sich bei den untersuchten Verbindungen um gelbe, orangene, rote sowie leicht grünliche Feststoffe. Der Wellenlängenbereich der Absorptionsmaxima λ_{\max} liegt bei 368 nm bis 480 nm. Es wurden zusätzlich die Emissionsspektren aufgenommen, wobei das zuvor ermittelte Absorptionsmaximum λ_{\max} als Anregungswellenlänge λ_{ex} verwendet wurde. Die Emissionsmaxima λ_{em} der Verbindungen liegen in einem Wellenlängenbereich von $\lambda_{\text{em}} = 448\text{--}573$ nm, d.h. im grünen bis roten Spektralbereich. Die Quantenausbeuten wurden nach der *Parker-Rees-Methode* mit Rhodamin B als Standard berechnet und liegen zwischen 1% und 92%.^[56]

Tabelle 7: Experimentelle Daten der Absorptions- sowie Emissionsspektren. Mit Ausnahme von Verbindung **133** (in MeOH) wurden alle Messungen in CH_2Cl_2 und mit $c = 0.1$ g/l durchgeführt.

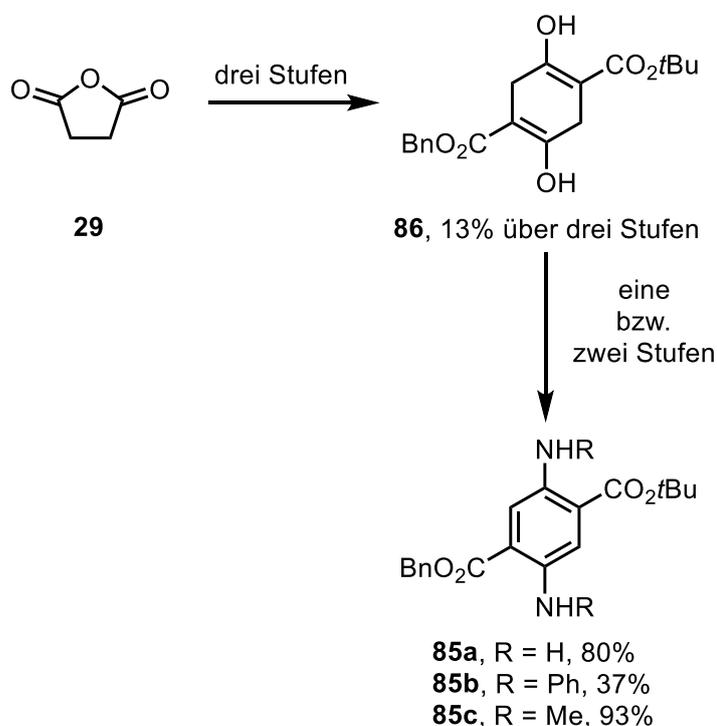
Verbindung	$\lambda_{\text{ex}}/\text{nm}$	$\lg \epsilon$	$\lambda_{\text{em}}/\text{nm}$	Φ
 86	378	2.70	448	0.78
 85a	432	3.74	535	0.24
 127a	396	3.31	484	0.48

Verbindung	λ_{ex}/nm	$lg \epsilon$	λ_{em}/nm	Φ
 128	380	4.01	452	0.47
 90	368	3.90	451	0.64
 92	368	3.76	451	0.92
 89	424	3.98	503	0.55
 85b	468	3.74	565	0.06
 85c	480	3.61	573	0.07

Verbindung	λ_{ex}/nm	$lg \epsilon$	λ_{em}/nm	Φ
 131	397	3.44	564	0.07
 132	451	3.78	569	0.07
 133	398	3.44	557	0.01
 105a	446	3.94	568	0.03

4 Zusammenfassung

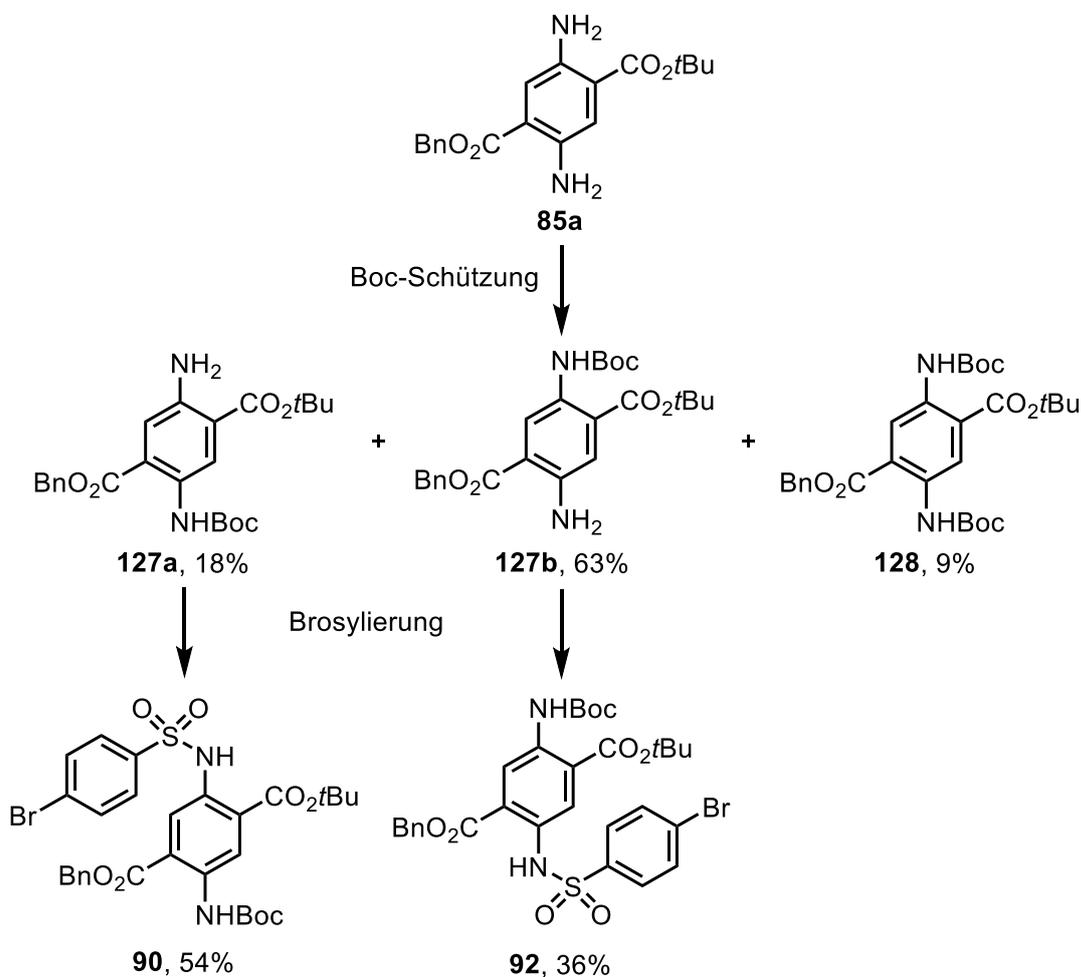
Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich einerseits mit der Synthese verschiedener Diaminoterephthalsäurederivate, andererseits mit der Synthese von zwei unterschiedlichen Farnesolderivaten. Der Fokus des ersten Themenkomplexes lag zunächst auf der Einführung eines *tert*-Butylesters. Ausgehend von Bernsteinsäureanhydrid (**29**) konnte dies bei der dreistufigen Synthese von Succinylsuccinat **86** realisiert werden (Schema 65). Die geringe Ausbeute von 13% ist auf die gleichzeitige Bildung der beiden symmetrischen Produkte im Rahmen der Claisen- mit anschließender Dieckmann-Kondensation zurückzuführen. Aus dem Succinylsuccinat **86** konnten anschließend über ein bis zwei Stufen die Diaminoterephthalsäurederivate **85a-c** dargestellt werden.



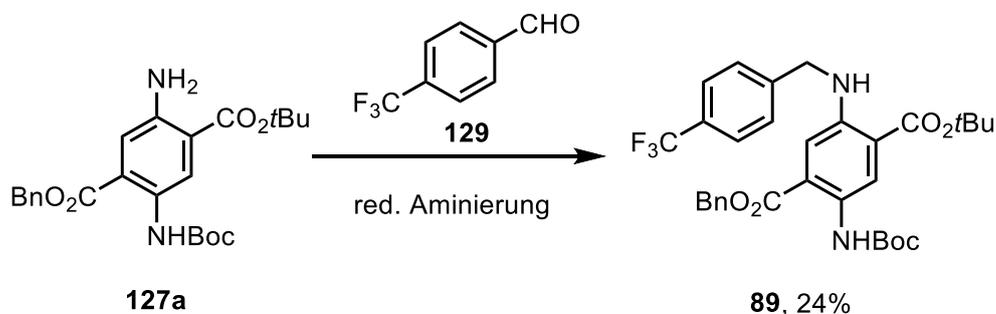
Schema 65: Synthese der Diaminoterephthalsäurederivate **85a-c**.

Das Diaminoterephthalat **85a**, welches zwei freie Aminogruppen enthält, wurde Boc-geschützt, wobei drei verschiedene Verbindungen entstanden, die beiden einfach geschützten Diaminoterephthalate **127a** und **127b** sowie die doppelt geschützte Verbindung **128** (Schema 66). Das Hauptprodukt war hierbei Verbindung **127b**, welche in 63% entstand, das unerwünschte doppelt geschützte Produkt entstand nur in 9% Ausbeute. Zur Konstitutionsaufklärung der beiden Isomere wurden

diese in einem nächsten Schritt jeweils am freien Amin brosyliert. Dies gelang mit 54% (Verbindung **90**) sowie 36% (Verbindung **92**). Des Weiteren wurde das freie Amin von Verbindung **127a** in einer reduktiven Aminierung mit 4-(Trifluormethyl)-benzaldehyd (**129**) verknüpft, wodurch Verbindung **89** in einer Ausbeute von 24% erhalten wurde (Schema 67).

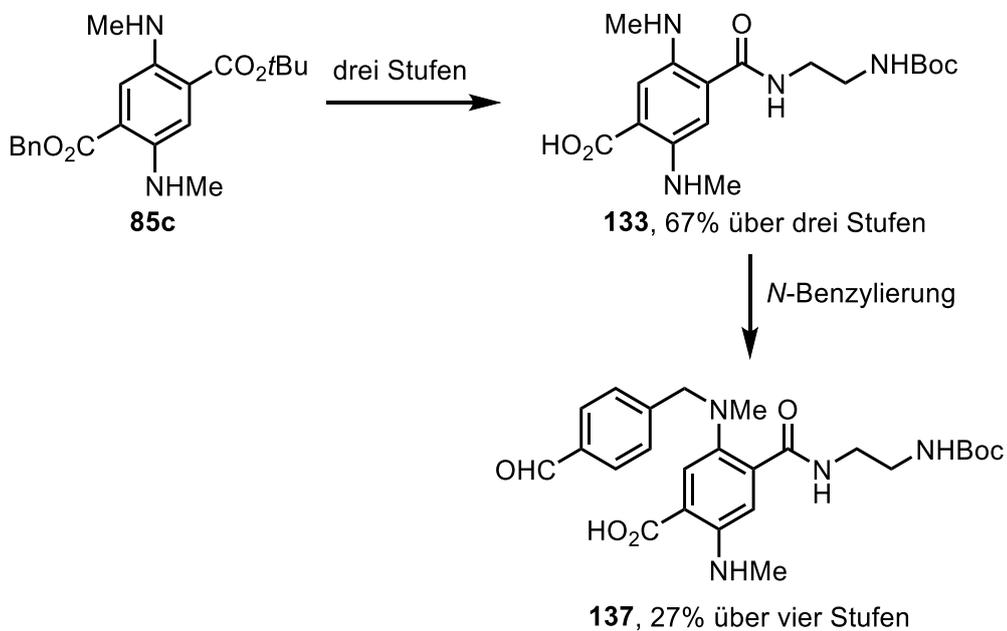


Schema 66: Boc-Schützung von Verbindung **85a** mit anschließender Brosylierung.

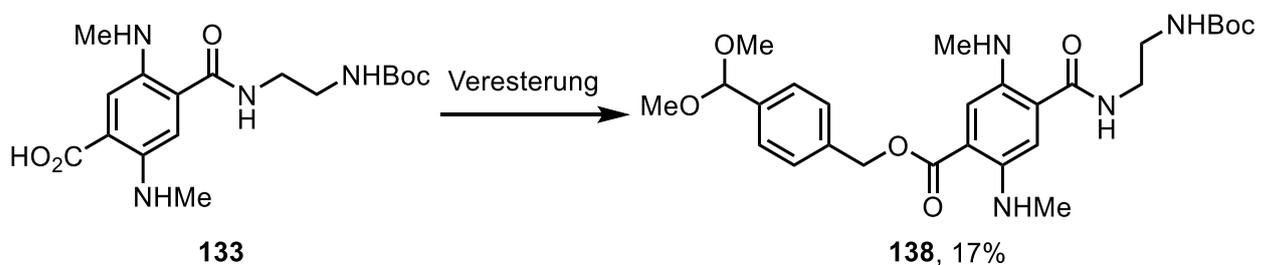


Schema 67: Reduktive Aminierung von Verbindung **127a** zur Darstellung von Verbindung **89**.

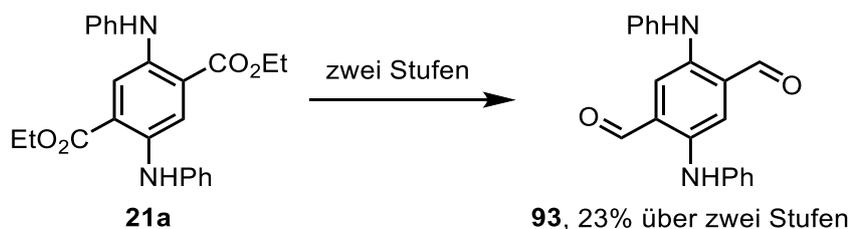
Das Di(aminomethyl)terephthalsäurederivat **85c** wurde in einer vierstufigen Synthese, welche eine Hydrolyse, eine Amidierung, eine Hydrogenolyse sowie eine *N*-Benzylierung enthielt mit zwei verschiedenen Linkereinheiten substituiert (Schema 68). Im vierten Schritt wurde hierbei nicht wie gewünscht die Carbon-säure substituiert, sondern vielmehr eines der beiden sekundären Aminen, sodass Verbindung **137** entstand. In einem weiteren Versuch wurde als Veresterungsreagenz zunächst der geschützte Aldehyd **135** in Form von Acetal **136** eingesetzt, wobei Verbindung **138** in einer Ausbeute von 17% dargestellt werden konnte (Schema 69). Zur Anwendung im Bereich der Nanomaterialien wurde ausgehend von Verbindung **21a** 2,5-Di(phenylamino)terephthalaldehyd (**93**) in einer Ausbeute von 23% über zwei Stufen synthetisiert (Schema 70).



Schema 68: Synthese des zweifach-derivatisierten Diaminoterephthalsäurederivats **137**.

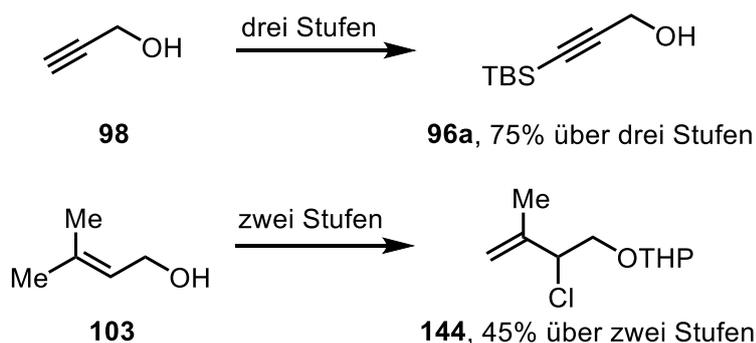


Schema 69: Synthese des zweifachderivatisierten Diaminoterephthalsäurederivats **138**.



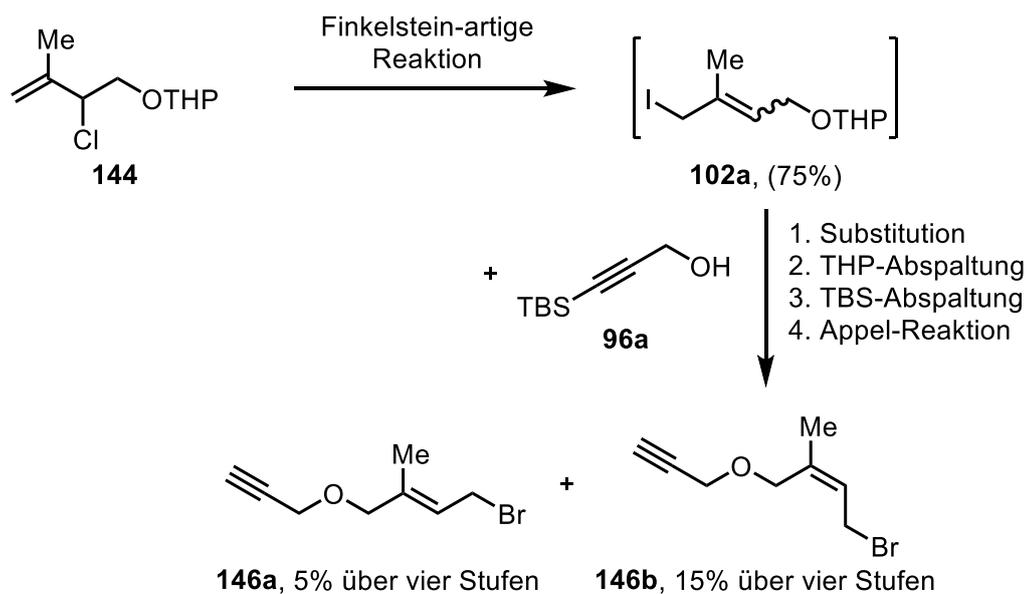
Schema 70: Synthese von 2,5-Di(phenylamino)terephthalaldehyd (**93**).

Das zweite Themengebiet befasste sich mit Farnesolderivaten. Hierbei sollte u.a. ein Farnesyldiphosphatderivat mit endständiger Alkynylgruppe synthetisiert werden. Die Syntheseoptimierung wurde an einer Modellverbindung mit nur einer Prenyleinheit vorgenommen. Aus Propargylalkohol (**98**) wurde über drei Stufen Alkynylvorstufe **96a** dargestellt. Die Synthese der Prenylvorstufe **144** gelang ausgehend von Prenylalkohol **103** über die Einführung einer THP-Schutzgruppe sowie einer oxidativen Halogenierung (Schema 71).

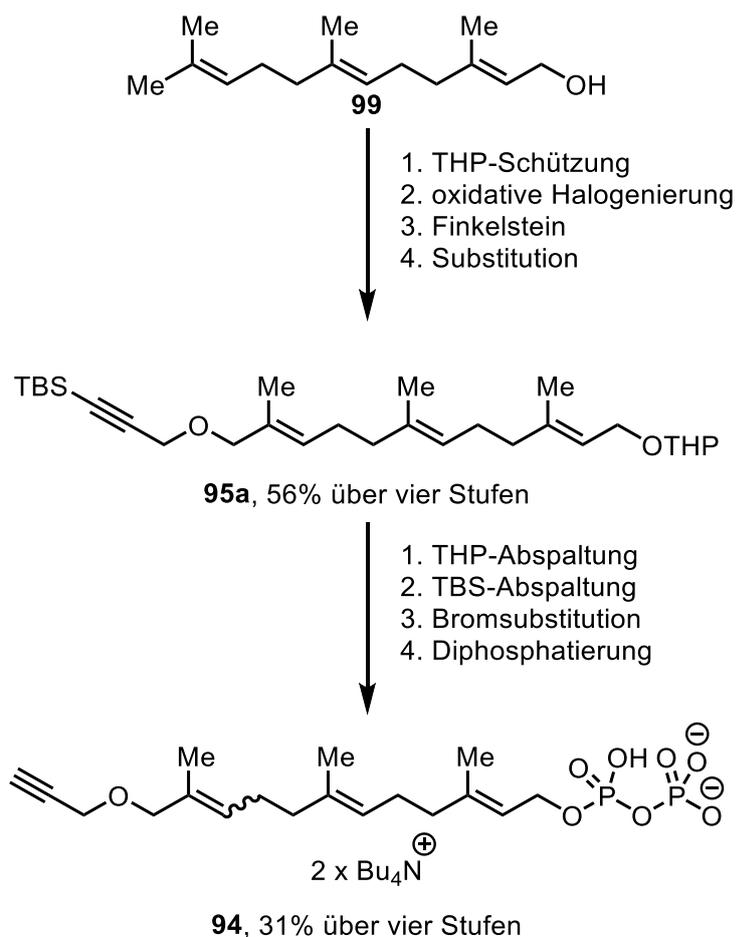


Schema 71: Synthese der Alkynyl- (**96a**) sowie Prenylvorstufe (**144**).

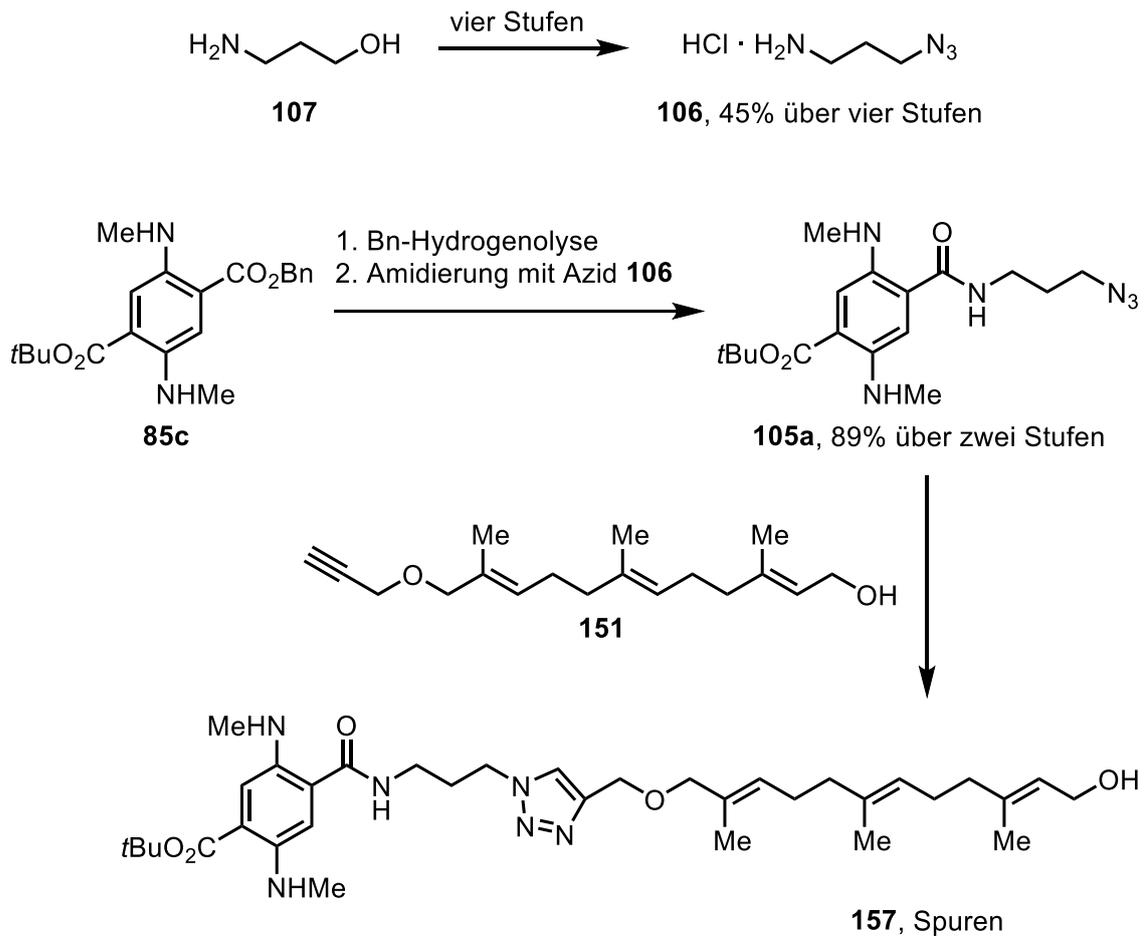
Verbindung **144** wurde anschließend in einer Finkelstein-artigen Reaktion zu Verbindung **102a** umgesetzt, welche sehr instabil war, weshalb sie als Isomerenmisch direkt mit Alkynylvorstufe **96a** umgesetzt wurde (Schema 72). Nach Abspaltung der Schutzgruppen sowie der Bromsubstitution des Alkohols über eine Appel-Reaktion wurden die beiden Isomere von Verbindung **146** erhalten.

**Schema 72:** Synthese der Modellvorstufe **146**.

Das Farnesylbromid **152** wurde analog zur vorangegangenen Synthese dargestellt (Schema 73). Über eine vierstufige Synthese ausgehend von Farnesol (**99**) wurde zunächst Verbindung **95a** mit einer Ausbeute von 56% über vier Stufen synthetisiert. Nach Abspaltung der Schutzgruppen, einer Bromsubstitution sowie der Substitution des Diphosphats mittels Tris(tetrabutylammonium)hydrogen-Diphosphat wurde Verbindung **94** in seiner doppelt anionischen Form erhalten.

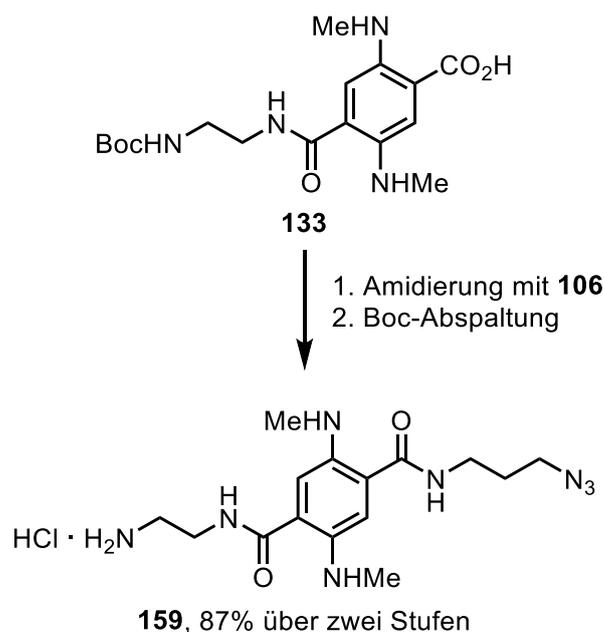
**Schema 73:** Synthese des Farnesyldiphosphatderivats **94**.

Zur Durchführung der kupferkatalysierten Click-Reaktion von Farnesyl-Verbindung **151** mit einem Diaminoterephthalat mit Azidgruppe musste zunächst das Diaminoterephthalat mit einem Azidlinker versehen werden. Hierfür wurde zuerst Azidverbindung **106** über vier Stufen aus 3-(*N-tert*-Butyloxycarbonylamino)-1-propanol (**107**) dargestellt (Schema 74). Nachdem die Benzylgruppe von Verbindung **85c** hydrogenolytisch entfernt worden war, wurde über eine Amidierung Azid **106** mit der freien Säure verknüpft und Verbindung **105a** in einer Ausbeute von 89% über zwei Stufen erhalten (Schema 74). Die sich anschließende kupferkatalysierte Click-Reaktion gelang nur in Spuren.



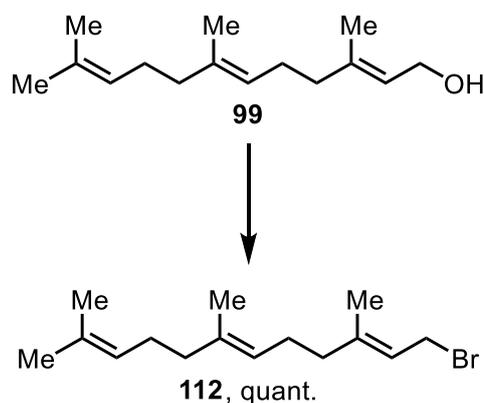
Schema 74: Synthese von Azid **106** sowie kupferkatalysierte Click-Reaktion von Azid **105a** mit Farnesylderivat **151**.

Des Weiteren konnte ein Diaminoterephthalsäurederivat mit sowohl einem Azid- als auch einem Ethylendiaminlinker synthetisiert werden (Schema 75). Hierfür wurde Verbindung **133** mit Verbindung **106** amidiert und anschließend die Boc-Gruppe des Amids entfernt.



Schema 75: Synthese des zweifach verlinkten Diaminoterephthalsäurederivats **159**.

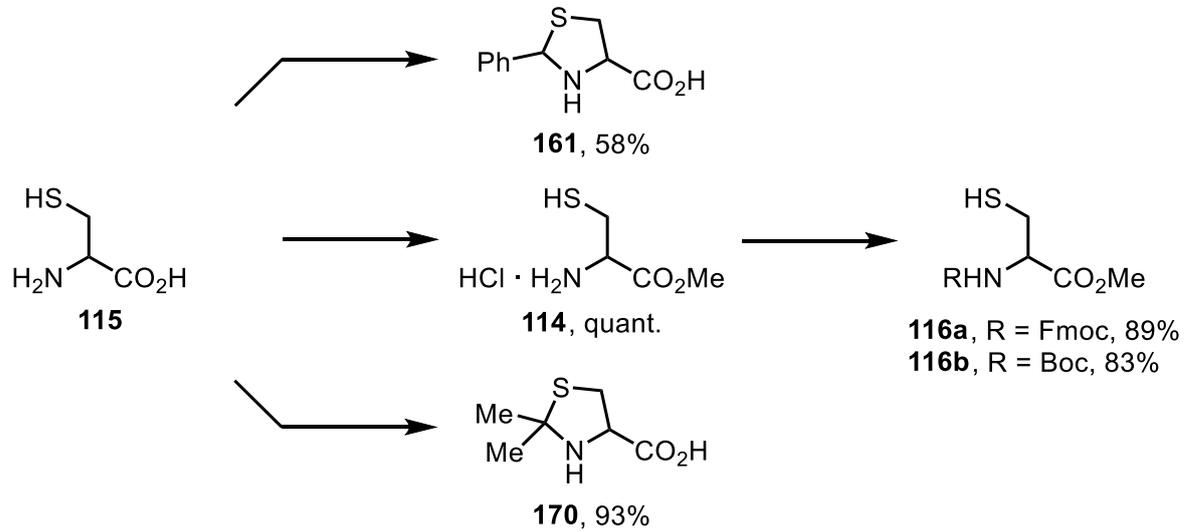
Im letzten Teilgebiet ging es um die Synthese eines S-farnesylierten Dipeptids aus zwei Cysteineinheiten mit einem Methylester. Als Farnesylquelle wurde zunächst Farnesylbromid (**112**) aus Farnesol (**99**) dargestellt (Schema 76). Dies gelang quantitativ.



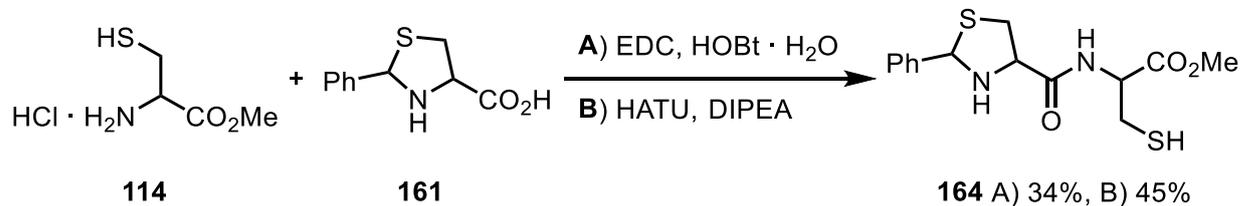
Schema 76: Synthese von Farnesylbromid (**112**).

Bevor das gewünschte Dipeptid gebildet werden konnte, mussten verschieden geschützte Cysteinderivate dargestellt werden (Schema 77). Hierbei gelang die Synthese der Thiazolidine **161** und **170** mit einer freien Carbonsäure sowie die Veresterung von L-Cystein (**115**) zu Methylester **114** mit einem freien Amin. Aus diesem konnten weiterhin die Fmoc- bzw. Boc-geschützten Verbindungen **116a**

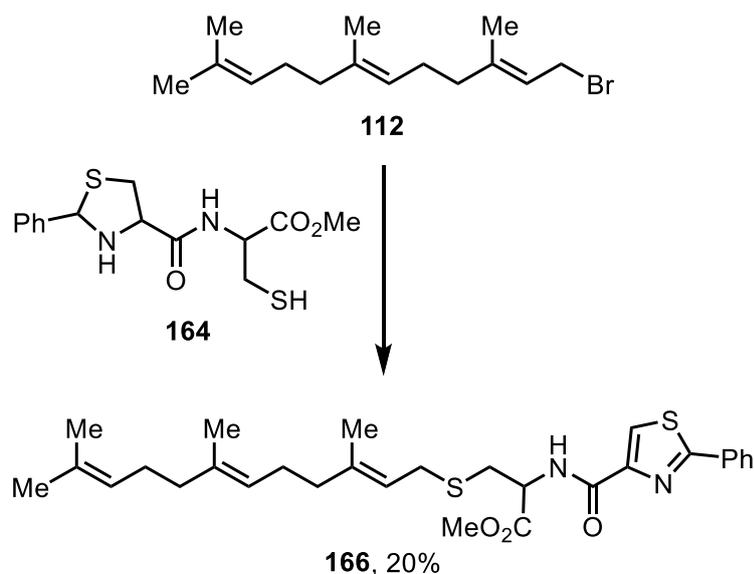
und **116b** synthetisiert werden, welche ein freies Thiol enthielten. Aus Amin **114** und Carbonsäure **161** wurde des Weiteren Amid **164** dargestellt (Schema 78). Amid **164** wurde anschließend mit Farnesylbromid (**112**) in einer Thioveretherung umgesetzt, wobei das Thiazolidin zum Thiazol oxidiert wurde (Schema 79).



Schema 77: Synthese verschiedener Cysteinderivate.

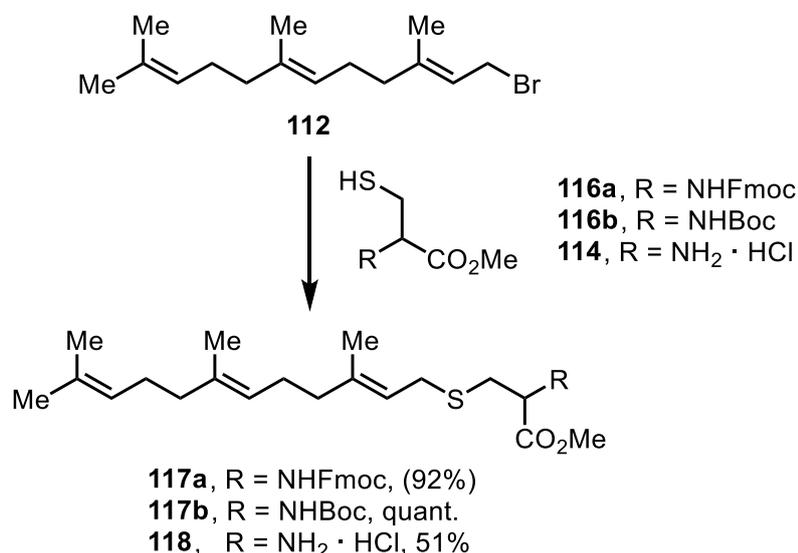


Schema 78: Peptidbindungsbildung zwischen Carbonsäure **161** und Amin **114**.



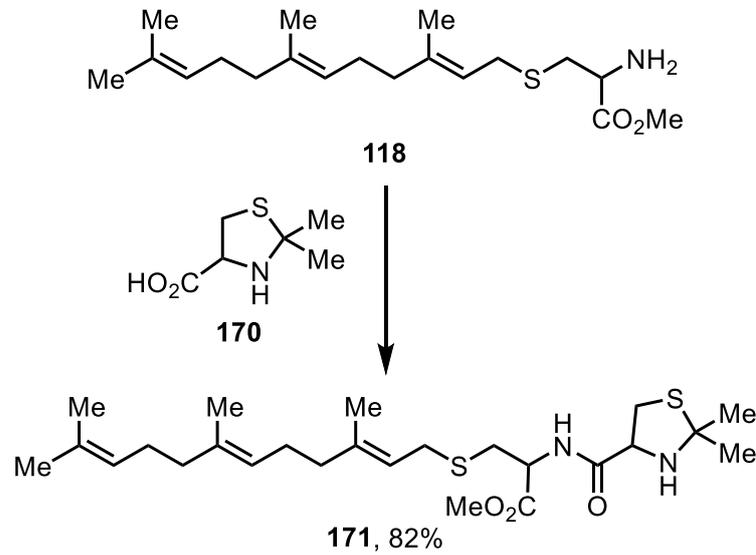
Schema 79: Synthese von Verbindung **166**.

Des Weiteren wurde Farnesylbromid (**112**) mit verschiedenen *N*-geschützten Cysteinderivaten umgesetzt (Schema 80). Die entsprechende Boc-Verbindung **117b** wurde hierbei quantitativ erhalten, die Fmoc-Verbindung **117a** leicht verunreinigt zu 92% und Verbindung **118** mit dem freien Amin nach einer Optimierungsreihe mit einer Ausbeute von 51%.



Schema 80: Verknüpfung von Farnesylbromid (**112**) mit verschiedenen *N*-geschützten Cysteinderivaten.

Zuletzt konnte die in Schema 80 gezeigte Aminverbindung **118** über eine Amidierung mit Thiazolidin **170** zu Amid **171** umgesetzt werden (Schema 81). Das Entschützen des Thiazolidins **171** hat leider nicht funktioniert.



Schema 81: Amidierung von Carbonsäure **170** und Amin **118** zu Verbindung **171**.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

5.1.1 Analytik

NMR-Spektroskopie: ^1H -NMR-Spektren wurden mit den Geräten *Avance 300* (300 MHz) und *Avance 500* (500 MHz) der Firma *Bruker* bei 23°C aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und auf die deuterierten Lösungsmittel CDCl_3 [$\delta(^1\text{H}) = 7.26$ ppm], DMSO-d_6 [$\delta(^1\text{H}) = 2.50$ ppm] bzw. CD_3OD [$\delta(^1\text{H}) = 3.31$ ppm] referenziert. Die Kopplungskonstanten J sind als Frequenz in Hertz (Hz) angegeben. Die verschiedenen Signalmultiplizitäten wurden folgendermaßen abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett) und m (Multipllett). Breite Signale werden zusätzlich mit der Abkürzung br (breit) versehen. ^1H -entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem *Avance 500* (125 MHz) der Firma *Bruker* gemessen. Auch hier sind die chemischen Verschiebungen δ in ppm angegeben und auf die deuterierten Lösungsmittel CDCl_3 [$\delta(^{13}\text{C}) = 77.16$ ppm] und DMSO-d_6 [$\delta(^{13}\text{C}) = 39.52$ ppm] referenziert. Zudem wurden DEPT135-Messungen durchgeführt und die entsprechenden Signale den Kohlenstoffatomen folgendermaßen zugeordnet: CH_3 (primär), CH_2 (sekundär), CH (tertiär) und C (quartär).

IR-Spektroskopie: Die Infrarot-Spektren wurden mit dem IR-Spektrometer *Tensor 27* der Firma *Bruker* mit *MKII Golden Gate Single Reflection Diamant ATR-System* oder mit dem IR-Spektrometer *IRSpirit* der Firma *Shimadzu* mit *Single Reflection ATR Accessory-System* aufgenommen. Die Lagen der Absorptionsbanden sind als Wellenzahlen λ^{-1} in cm^{-1} angegeben. Die auftretenden Intensitäten sind durch folgende Abkürzungen charakterisiert: vs (very strong, sehr stark), s (strong, stark), m (medium, mittel) und w (weak, schwach). Breite Signale tragen den Zusatz br (broad, breit).

UV/Vis- und Fluoreszenz-Spektroskopie: Die Absorptions-Spektren wurden mit einem *Shimadzu UV-1800* aufgenommen und die Fluoreszenzmessungen mit einem *Shimadzu RF-5301PC* durchgeführt. Für die Quantenausbeute wurde die *Parker-Rees-Methode*^[56] mit Rhodamin ($c = 10^{-4}$ mol l^{-1}) in Ethanol als Referenz

verwendet. In die Formel $\Phi_x = \Phi_s \left(\frac{n_x}{n_s}\right)^2 \left(\frac{\int I_x dv}{\int I_s dv}\right) \left(\frac{1-10^{-\epsilon s d c s}}{1-10^{-\epsilon x d c x}}\right)$ wurden folgende Werte als Referenzwerte eingesetzt: Quantenausbeute $\Phi_s(\text{Rhodamin}) = 0.43$, Brechungsindex $n_s(\text{Ethanol}) = 1.364$, Extinktion $\epsilon s d c s(\text{Rhodamin}) = 0.356$, Peakfläche (Emissionsspektrum) $\int I_s dv = 24376$.^[57] Die Proben wurden in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel gelöst und anschließend in einer Quarzküvette vermessen.

Elementaranalyse: CHN-Analysen wurden mit einem *EA 3000-CHNS* der Firma *HEKAtech* gemessen.

Massenspektrometrie: Niederaufgelöste (MS) und hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden an einem *Q-TOF Premier* (ESI) der Firma *Waters* oder an einem *Finnigan MAT 95* bzw. einem *DFS High Resolution Magnetic Sector MS* der Firma *Thermo Scientific* (EI, CI) gemessen. Die Ionisierungsenergie betrug bei EI-Experimenten 70 eV, bei CI-Experimenten 140 eV. Als Ionisierungsgas bei CI-Experimenten wurde Isobutan verwendet. Die Angabe der relativen Peakintensitäten erfolgt in Prozent des jeweiligen Basispeaks.

Schmelzpunkte: Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mittels eines *Gallenkamp Melting Point*-Messgerätes. Die Werte sind unkorrigiert.

5.1.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie: Dünnschichtchromatogramme wurden an DC-Fertigfolien der Firma *Merck* mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel Typ 60, F254) entwickelt. Das verwendete Laufmittelgemisch ist zusammen mit dem R_f -Wert der entsprechenden Verbindung angegeben. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 oder 365 nm Wellenlänge. Als Anfärbereagenz wurde, falls nicht anders angegeben, Cer-Molybdatophosphat genutzt. Dieses wurde aus 5.0 g Molybdatophosphorsäure-Monohydrat ($\text{HMo}_{12}\text{O}_{39}\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$) und 2.0 g Cer(IV)sulfat [$\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$] in 16 ml konzentrierter Schwefelsäure und 184 ml Wasser durch Rühren über Nacht hergestellt. Zur optimalen Fleckenausbildung wurden die DC-Folien zusätzlich mit einem Heißluftföhn erhitzt.

Säulenchromatographie: Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma *Merck* (Typ 60, Korndurchmesser 35 bis 70 μm) verwendet.

5.1.3 Arbeitstechniken

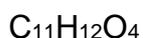
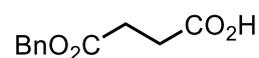
Für Hydrierungen wurde die Reaktionsmischung zunächst durch dreimaliges Einfrieren mittels Flüssigstickstoff, Evakuieren und anschließendes Auftauen entgast und anschließend unter H_2 -Atmosphäre (1 atm) gerührt. Synthesen unter Inertbedingungen wurden nach der Schlenktechnik durchgeführt. Hierzu wurden die Glasgeräte dreimal evakuiert, ausgeheizt und mit Stickstoff gefüllt.

5.1.4 Chemikalien

Die Lösungsmittel für die Chromatographie sowie für die Reaktionen (EtOAc, Hexan und CH_2Cl_2) wurden vor Verwendung destilliert. Die verwendeten Chemikalien wurden bei den gängigen Chemikalienfirmen (u.a. Aldrich, TCI, Fluka, Carl Roth) erworben.

5.2 Versuchsvorschriften

5.2.1 Bernsteinsäuremonobenzylester (**121**)^[58]



Benzylalkohol (12.98 g, 120.0 mmol, 1.2 Eq) und Triethylamin (12.14 g, 120.0 mmol, 1.2 Eq) wurden unter Eiskühlung zu einer Suspension von Bernsteinsäureanhydrid (**29**) (10.0 g, 100 mmol, 1.0 Eq) in CH_2Cl_2 (60 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 23°C gerührt und anschließend dreimal mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (je 60 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit konz. Salzsäure angesäuert (pH < 2, etwa 20 ml), wobei das Rohprodukt als farbloser Feststoff ausfiel. Danach wurde die angesäuerte Lösung dreimal mit CH_2Cl_2 (je 60 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über

MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **121** (20.13 g, 96.68 mmol, 97%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

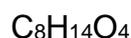
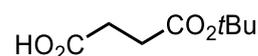
Smp: 58°C (Lit.: 56–57°C).^[58]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.69–2.71 (m, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 7.32–7.37 (m, 5 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.79 (CH₂), 28.89 (CH₂), 66.58 (CH₂), 128.12 (2 CH), 128.22 (CH), 128.49 (2 CH), 135.60 (C), 171.96 (C), 178.28 (C) ppm.

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[58]

5.2.2 Bernsteinsäuremono-*tert*-butylester (**122**)



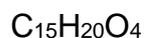
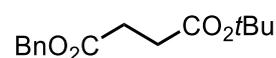
tert-Butanol (13.9 g, 188 mmol, 7.5 Eq) und DABCO (2.8 g, 25 mmol, 1 Eq) wurden unter Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension aus Bernsteinsäureanhydrid (**29**) (7.5 g, 75 mmol, 3 Eq) in abs. Toluol (75 ml) gegeben und die Mischung 19 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf 23°C wurde die Lösung mit Ethylacetat (45 ml) verdünnt und dreimal mit 5%iger Salzsäure (je 10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Diethylether (je 30 ml) umkristallisiert. Der erhaltene Feststoff wurde mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung (10 ml) versetzt, die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat (je 30 ml) gewaschen und mit 1 mol/l Salzsäure (15 ml) angesäuert (bis pH ~ 5-6). Im Anschluss wurde die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert (je 20 ml), die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **122** (3.23 g, 18.5 mmol, 74%) wurde als brauner Feststoff erhalten.

Smp: 50°C (Lit.: 50–51.5°C).^[59]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9 H), 2.50–2.64 (m, 4 H), ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[60]

5.2.3 Bernsteinsäure-1-benzyl-4-*tert*-butylester (123)



Variante 1 aus Bernsteinsäuremonobenzylester (121).^[61]

Bernsteinsäuremonobenzylester (**121**) (19.31 g, 92.74 mmol, 1.0 Eq) wurde mit SOCl_2 (22.08 g, 185.6 mmol, 2.0 Eq) versetzt und die Mischung 3 h bei 35°C gerührt. Überschüssiges SOCl_2 wurde destillativ im Vakuum entfernt, sodass das Säurechlorid (21.02 g, 92.74 mmol, 100%) als goldgelbes Öl erhalten wurde. Zu diesem Säurechlorid (21.02 g, 92.74 mmol, 1.0 Eq) wurde *tert*-Butanol (68.8 g, 928 mmol, 10 Eq) hinzugegeben und die Lösung 18 h bei 55°C gerührt. Überschüssiges *tert*-Butanol wurde bei vermindertem Druck entfernt und so eine bräunliche Flüssigkeit erhalten. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 7:1). Die Titelverbindung **123** (10.69 g, 40.44 mmol, 44%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Variante 2 aus Bernsteinsäuremono-tert-butylester (122).^[23]

Benzylbromid (5.5 g, 32 mmol, 1.2 Eq) und K_2CO_3 (3.71 g, 26.8 mmol, 1 Eq) wurden zu einer Lösung von Bernsteinsäuremono-*tert*-butylester (**122**) (4.68 g, 26.9 mmol, 1 Eq) in Aceton (40 ml) gegeben und die Mischung 20 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit dest. Wasser (3 x 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE, 7:1). Die Titelverbindung **123** (5.95 g, 22.5 mmol, 84%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\text{Hexan/MTBE 7:1}) = 0.26$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (s, 9 H), 2.53–2.66 (m, 4 H), 5.13 (s, 2 H), 7.33–7.36 (m, 5 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.04$ (3 CH_3), 29.40 (CH_2), 30.33 (CH_2), 66.45 (CH_2), 80.77 (C), 128.23 (3 CH), 128.56 (2 CH), 135.88 (C), 171.44 (C), 172.31

(C) ppm.

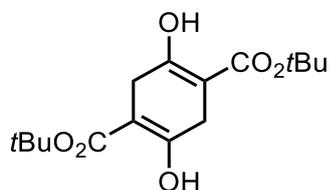
IR (ATR): λ^{-1} = 2977 (w), 1728 (vs), 1367 (m), 1143 (s), 847 (m), 751 (m), 699 (s), 629 (s) cm^{-1} .

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[47]

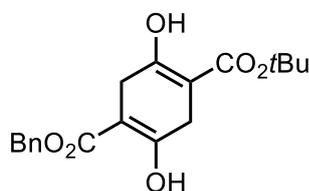
5.2.4 Claisen-Dieckmann-Kondensation von Bernsteinsäure-1-benzyl-4-*tert*-butylesters (**123**)

NaH (3.03 g, als 60%ige Dispersion in Mineralöl, 75.8 mmol, 4 Eq) wurde in abs. THF (10 ml) suspendiert, mit *tert*-Butanol (0.39 g, 5.3 mmol, 0.3 Eq) versetzt und die Mischung bei 50°C gerührt. Nach 5 min wurde der Diester **123** (5.0 g, 19 mmol, 1 Eq) hinzugegeben und die Lösung 1 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit konz. Essigsäure (10 ml) angesäuert (< pH 2), dreimal mit Diethylether (je 30 ml) extrahiert und dest. Wasser (30 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Produktmischung wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE, 20:1) getrennt. In der ersten Fraktion ($R_f = 0.61$) wurde der Di-*tert*-butylester **125** (260 mg, 0.832 mmol, 9%) als farbloser Feststoff erhalten. Die zweite Fraktion ($R_f = 0.43$) war der der unsymmetrische Benzyl-*tert*-butylester **86** (853 mg, 2.46 mmol, 26%), welcher als farbloser bis gelber Feststoff erhalten wurde. Als dritte Fraktion ($R_f = 0.25$) konnte der Di-benzylester **124** (841 mg, 2.21 mmol, 23%) ebenfalls als farbloser Feststoff erhalten werden. Erhaltene Mischfraktionen wurden durch wiederholte Säulenchromatographie weiter aufgereinigt.

5.2.4.1 2,5-Dihydroxy-1,4-cyclohexadien-1,4-dicarbonsäure-1,4-di-*tert*-butylester (125)

C₁₆H₂₄O₆M = 312.36 g mol⁻¹R_f(Hexan/MTBE 20:1) = 0.61.Smp: 167°C (Lit. 169°C).^[62]¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (s, 18 H), 3.10 (s, 4 H), 12.37 (s, 2 H) ppm.Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[62]

5.2.4.2 2,5-Dihydroxy-1,4-cyclohexadien-1,4-dicarbonsäure-1-benzyl-4-*tert*-butylester (86)

C₁₉H₂₂O₆M = 346.38 g mol⁻¹R_f(Hexan/MTBE 20:1) = 0.43.

Smp: 90°C.

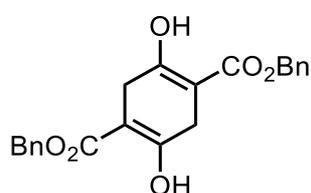
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (s, 9 H), 3.12–3.22 (m, 4 H), 5.23 (s, 2 H), 7.36–7.39 (m, 5 H), 12.12 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H) ppm.¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.38 (3 CH₃), 28.71 (CH₂), 29.11 (CH₂), 66.39 (CH₂), 82.01 (C), 93.40 (C), 94.38 (C), 128.10 (2 CH), 128.47 (CH), 128.76 (2 CH), 135.72 (C), 167.81 (C), 169.35 (C), 171.17 (C), 171.22 (C) ppm.IR (ATR): λ⁻¹ = 2974 (w), 1650 (s), 1388 (m), 1359 (m), 1343 (s), 1225 (s), 1143 (s), 1068 (s), 832 (m), 808 (s), 738 (vs), 696 (vs) cm⁻¹.MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 346 (2) [M⁺], 290 (34), 181 (14), 91 (100), 57 (24).

HRMS (EI): ber. 346.1411 (für $C_{19}H_{22}O_6^+$),
gef. 346.1421 [M^+].

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 379 nm (2.70).

Fluoreszenz (CH_2Cl_2): λ_{em} = 448 nm, λ_{ex} = 379 nm, ϕ = 0.78.

5.2.4.3 2,5-Dihydroxy-1,4-cyclohexadien-1,4-dicarbonsäure-1,4-dibenzylester (124)



$C_{22}H_{20}O_6$

$M = 380.40 \text{ g mol}^{-1}$

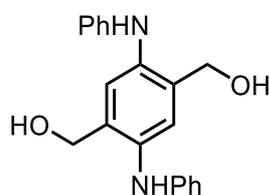
R_f (Hexan/MTBE 20:1) = 0.25.

Smp: 166°C (Lit.: 169°C).^[21]

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.07–3.12 (m, 4 H), 5.12 (s, 4 H), 7.15–7.27 (m, 10 H), 12.01 (s, 2 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[21]

5.2.5 2,5-Di(hydroxymethyl)-*N,N'*-diphenyl-1,4-phenylendiamin (139)



$C_{20}H_{20}N_2O_2$

$M = 320.39 \text{ g mol}^{-1}$

N,N'-Diphenyl-2,5-diaminoterephthalsäurediethylester **21a** (2.0 g, 4.9 mmol, 1 Eq) wurde bei Eiskühlung und unter Stickstoffatmosphäre portionsweise zu einer Suspension von $LiAlH_4$ (751 mg, 19.8 mmol, 4 Eq) in abs. THF (16 ml) gegeben und die Mischung 16 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch unter Eiskühlung mit $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ (1 g) versetzt und die Mischung weitere 20 min unter Eiskühlung gerührt. Im Anschluss wurde die Mischung über $MgSO_4$ filtriert und der

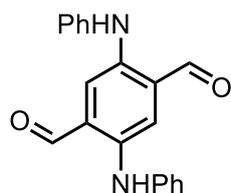
Rückstand mit MTBE, CH₂Cl₂ und Aceton (je 10 ml) gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingengt und das Rohprodukt aus Hexan/EtOAc (1:1, 10 ml) umkristallisiert. Titelverbindung **139** (1.43 g, 4.46 mmol, 90%) wurde als brauner Feststoff erhalten.

Smp: 96°C (Lit.: 100°C).^[26]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 4 H), 5.13 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 6.67–6.72 (m, 2 H), 6.80–6.82 (m, 4 H), 7.12–7.18 (m, 4 H), 7.27 (s, 2 H), 7.29 (s, 2 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[26]

5.2.6 2,5-Di(phenylamino)terephthalaldehyd (**93**)



TPAP (0.11 g, 0.31 mmol, 0.1 Eq) und NMO · H₂O (1.27 g, 9.40 mmol, 3 Eq) wurden zu einer Lösung von Diol **139** (1.0 g, 3.1 mmol, 1 Eq) in CH₂Cl₂ (10 ml) gegeben und die Mischung 20 h am inversen Wasserabscheider unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf 23°C wurde etwa die Hälfte des Lösungsmittels bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂/Hexan 2:1) und die Titelverbindung **93** (261 mg, 0.825 mmol, 26%) als violetter, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f(CH₂Cl₂/Hexan 2:1) = 0.50.

Smp: 208°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 4 H), 7.29–7.34 (m, 4 H), 7.75 (s, 2 H), 9.01 (br s, 2 H), 10.05 (s, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 118.72 (4 CH), 121.67 (2 CH), 121.75 (2 CH), 127.70 (2 C), 129.49 (4 CH), 137.91 (2 C), 142.23 (2 C), 193.72 (2 CH) ppm.

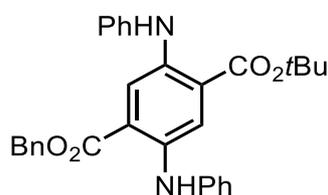
IR (ATR): λ^{-1} = 3314 (m), 3068 (w), 3018 (w), 2865 (w), 2835 (w), 2761 (w), 1657 (s), 1593 (s), 1583 (s), 1531 (s), 1493 (s), 1442 (s), 1413 (m), 1382 (s), 1331 (s), 1310 (s), 1244 (s), 1148 (s), 1026 (m), 1005 (m), 901 (m), 877 (s), 847 (m), 775 (s), 743 (s), 693 (s) cm^{-1} .

MS (LIFDI): m/z (%) = 316 (100) [M^+].

Elementaranalyse: ber. C 75.93, H 5.10, N 8.86;

gef. C 75.94, H 5.11, N 8.84.

5.2.7 2,5-Di(phenylamino)terephthalsäure-1-benzyl-4-*tert*-butylester (**85b**)



$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$

$M = 494.59 \text{ g mol}^{-1}$

Anilin (2.25 g, 24.2 mmol, 12 Eq) und konz. Essigsäure (15 mg) wurden zu einer Lösung des Succinylsuccinats **86** (698 mg, 2.02 mmol, 1 Eq) in Toluol (15 ml) gegeben und die resultierende Mischung 2 d bei 60°C gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, die Lösung mit wenig CH_2Cl_2 (3 ml) versetzt und mit 20 ml Essigsäure/ H_2O (1:1) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 20:1) und das Rohprodukt aus 15 ml EtOAc/Hexan (1:1) umkristallisiert. Die Titelverbindung **85b** (357 mg, 0.722 mmol, 36%) wurde als roter, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f(\text{Hexan/MTBE 20:1}) = 0.48$.

Smp: 136–138°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.57 (s, 9 H), 5.33 (s, 2 H), 7.20–7.22 (m, 5 H), 7.29–7.38 (m, 10 H), 8.05 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.82 (br s, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 28.26 (3 CH_3), 66.68 (CH_2), 82.27 (C), 118.62 (CH), 118.78 (CH), 119.56 (2 CH), 119.67 (2 CH), 121.85 (CH), 122.05 (CH),

127.75 (2 CH), 128.34 (CH), 128.74 (4 CH), 129.41 (4 CH), 129.48 (2 CH), 135.86 (C), 137.60 (C), 137.95 (C), 142.06 (C), 142.32 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3319 (br, w), 3042 (w), 2987 (w), 2936 (w), 1684 (s), 1589 (s), 1548 (s), 1497 (m), 1458 (w), 1442 (m), 1409 (s), 1395 (w), 1369 (w), 1329 (m), 1254 (s), 1216 (s), 1162 (s), 1132 (w), 1108 (s), 1081 (w), 1029 (w), 974 (w), 876 (w), 850 (w), 788 (m), 748 (s), 734 (s), 695 (s), 617 (w), 585 (w), 575 (w) cm^{-1} .

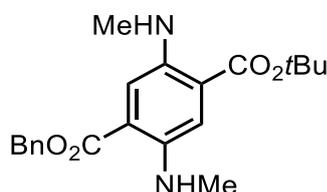
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 494 (19) [M^+], 438 (100), 347 (17), 285 (23), 91 (25).

HRMS (EI): ber. 494.2200 (für $C_{31}H_{30}N_2O_4^+$),
gef. 494.2207 [M^+].

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 469 nm (3.74).

Fluoreszenz (CH_2Cl_2): λ_{em} = 565 nm, λ_{ex} = 468 nm, ϕ = 0.06.

5.2.8 2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-benzyl-4-*tert*-butylester (85c)



$C_{21}H_{26}N_2O_4$

$M = 370.45 \text{ g mol}^{-1}$

Methylamin (468 mg, 2 mol/l in THF, 15.1 mmol, 20 Eq) und Essigsäure (1.0 g, 17 mmol, 23 Eq) wurden zu einer Lösung des Succinylsuccinats **86** (261 mg, 0.754 mmol, 1 Eq) in Toluol (25 ml) gegeben und die Mischung 8 h unter Rückfluss, 18 h bei 23°C und anschließend erneut 8 h unter Rückfluss gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt, die Lösung mit CH_2Cl_2 (10 ml) versetzt und mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 20:1) und die Titelverbindung **85c** (253 mg, 0.683 mmol, 91%) als roter, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f (Hexan/MTBE 20:1) = 0.36.

Smp: 91–93°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (s, 9 H), 2.78 (s, 6 H), 5.26 (s, 2 H), 6.65 (br s, 2 H), 7.17–7.18 (m, 2 H), 7.23–7.37 (m, 5 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 28.38 (3 CH_3), 30.26 (CH_3), 30.40 (CH_3), 66.31 (CH_2), 81.41 (C), 113.46 (CH), 114.03 (CH), 116.09 (C), 118.97 (C), 127.91 (2 CH), 128.22 (CH), 128.71 (2 CH), 136.45 (C), 142.18 (C), 142.51 (C), 167.57 (C), 167.95 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3399 (s), 2925 (w), 2808 (m), 1675 (vs), 1527 (s), 1482 (m), 1454 (m), 1391 (m), 1368 (s), 1338 (s), 1217 (s), 1112 (s), 855, (s), 790 (s), 738 (w), 694 (s), 601 (s) cm^{-1} .

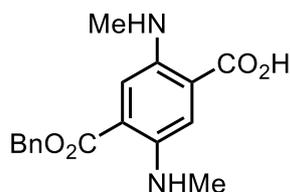
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 370 (13) [M^+], 315 (14), 314 (100), 179 (16), 91 (19).

HRMS (EI): ber. 370.1887 (für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4^+$),
gef. 370.1889 [M^+].

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 481 nm (3.61).

Fluoreszenz (CH_2Cl_2): λ_{em} = 573 nm, λ_{ex} = 481 nm, ϕ = 0.07.

5.2.9 2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-benzylester (131)



Eine Lösung des Esters **85c** (246 mg, 0.664 mmol, 1 Eq) in CH_2Cl_2 (3 ml) wurde mit TFA (4.5 g, 39 mmol, 60 Eq) versetzt und die Mischung 2 h bei 45°C gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und TFA mittels Vakuumdestillation entfernt und der entstandene Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/MeOH 10:1) und die Titelverbindung **131** (177 mg, 0.563 mmol, 85%) als rötlich bis orangener, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f(\text{EtOAc/MeOH 10:1}) = 0.22$.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 2.88 (br s, 6 H), 5.32 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 7.44–7.30 (m, 5 H) ppm.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.79 (s, 6 H), 5.35 (s, 2 H), 7.26–7.23 (m, 2 H), 7.47–7.34 (m, 5 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 29.91 (CH₃), 30.04 (CH₃), 65.53 (CH₂), 86.72 (C), 111.76 (CH), 114.15 (CH), 119.80 (C), 127.66 (2 CH), 127.96 (CH), 128.50 (2 CH), 136.50 (C), 141.08 (C), 142.03 (C), 144.81 (C), 167.11 (C) ppm.

IR (ATR): λ⁻¹ = 3377 (br, w), 2922 (br, w), 1682 (s), 1578 (m), 1524 (m), 1456 (w), 1416 (w), 1375 (m), 1296 (w), 1234 (w), 1195 (s), 1131 (s), 1020 (w), 910 (w), 839 (w), 799 (s), 755 (w), 722 (m), 697 (m), 606 (w), 578 (w) cm⁻¹.

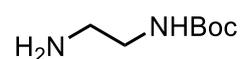
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 (32) [M⁺], 269 (17), 179 (18), 161 (14), 91 (100), 69 (31), 65 (14), 51 (18), 45 (32).

HRMS (EI): ber. 314.1261 (für C₁₇H₁₈N₂O₄⁺),
gef. 314.1255 [M⁺].

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 398 nm (3.44).

Fluoreszenz (CH₂Cl₂): λ_{em} = 564 nm, λ_{ex} = 398 nm, φ = 0.07.

5.2.10 *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)ethylendiamin (**44**)^[49b]



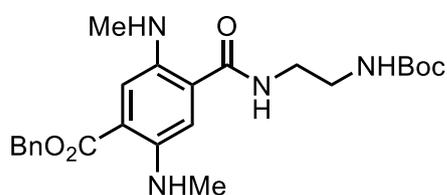
Unter Eiskühlung wurde Boc₂O (5.99 g, 27.4 mmol, 0.33 Eq) in THF (25 ml) langsam zu einer Lösung von Ethylendiamin (**130**) (5.0 g, 83 mmol, 1 Eq) in THF (50 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf 23°C erwärmt und 2 d gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Wasser (50 ml) aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde fünfmal mit CH₂Cl₂ (je 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **44** (3.04 g, 19.0 mmol, 23%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H), 1.55 (s, 2 H), 2.78–2.81 (m, 2 H), 3.16–3.17 (m, 2 H), 4.94 (br s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.26 (3 CH₃), 41.66 (CH₂), 43.09 (CH₂), 79.04 (C), 156.09 (C) ppm.

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[49b]

5.2.11 2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-benzylester-4-[2-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)aminoethyl]amid (132)



C₂₄H₃₂N₄O₅ M = 456.54 g mol⁻¹

Eine Lösung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)ethylendiamin (**44**) (110 mg, 0.687 mmol, 3 Eq) in CH₂Cl₂ (1 ml) wurde zu einer Lösung von Carbonsäure **131** (72 mg, 0.23 mmol, 1 Eq) in CH₂Cl₂ (3 ml) gegeben. Anschließend wurden HATU (104 mg, 0.274 mmol, 1.2 Eq) und DIPEA (36 mg, 0.28 mmol, 1.2 Eq) hinzugefügt. Die Lösung wurde 18 h bei 23°C gerührt und anschließend mit dest. Wasser, ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE 1:9) und die Titelverbindung **132** (69 mg, 0.15 mmol, 66%) als orangefarbener, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f(Hexan/MTBE 1:9) = 0.28.

Smp: 157°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9 H), 2.79 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 3.36–3.39 (m, 2 H), 3.50–3.53 (m, 2 H), 4.98 (br s, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 5.92 (br s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.97 (br s, 1 H), 7.44–7.33 (m, 6 H), 7.50 (br s, 1 H) ppm.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37 (s, 9 H), 2.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 3 H), 2.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 3 H), 3.11 (q, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.27 (q, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.19 (q, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 6.84 (q, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 6.88 (s, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.32–7.45 (m, 5 H), 8.49 (br s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.45 (3 CH₃), 30.34 (CH₃), 31.55 (CH₃), 40.42 (CH₂), 41.62 (CH₂), 66.27 (CH₂), 80.05 (C), 110.76 (CH), 113.56 (CH), 122.04 (C), 125.11 (C), 127.97 (2 CH), 128.25 (CH), 128.73 (2 CH), 136.43 (C), 149.50 (C), 151.83 (C), 157.45 (C), 169.36 (2 C) ppm.

IR (ATR): λ⁻¹ = 3386 (w), 3334 (w), 3267 (w), 2988 (w), 2915 (w), 2814 (w), 1687 (s), 1638 (m), 1604 (w), 1556 (w), 1525 (s), 1479 (w), 1436 (w), 1397 (m), 1362 (w), 1334 (w), 1248 (w), 1246 (m), 1213 (s), 1169 (w), 1139 (w), 1117 (w), 1090 (s), 1052 (w), 1004 (w), 981 (m), 908 (w), 850 (br, s), 806 (w), 784 (m), 744 (m), 692 (w), 656 (w) cm⁻¹.

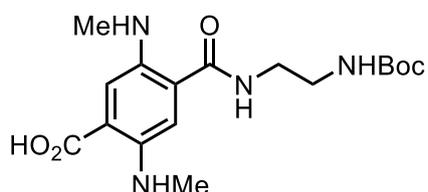
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 456 (100) [M⁺], 400 (59), 356 (39), 297 (17), 161 (52), 91 (25).

HRMS (EI): ber. 456.2367 (für C₂₄H₃₂N₂O₅⁺),
gef. 456.2367 [M⁺].

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 452 nm (3.78).

Fluoreszenz (CH₂Cl₂): λ_{em} = 569 nm, λ_{ex} = 452 nm, φ = 0.07.

5.2.12 2,5-Di(methylamino)terephthalsäuremono-[2-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)-aminoethyl]amid (**133**)



C₁₇H₂₆N₄O₅ M = 366.42 g mol⁻¹

Palladium (10% w/w auf Aktivkohle, 26 mg) wurde zu einer Lösung von Ester **132** (259 mg, 0.567 mmol, 1 Eq) in THF (15 ml) gegeben, diese Mischung dreimal entgast und anschließend unter einer H₂-Atmosphäre 18 h bei 23°C gerührt. Der

Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/MeOH 6:1) und die Titelverbindung **133** (194 mg, 0.529 mmol, 93%) als rötlicher, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f(\text{EtOAc/MeOH } 6:1) = 0.20$.

Smp: 187–189°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.37$ (s, 9 H), 2.70 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 3.10 (q, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.26 (q, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 8.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H) ppm; die Signale für die MeNH-Protonen und das Carbonsäureproton wurden nicht beobachtet.

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 28.25$ (3 CH₃), 29.94 (CH₃), 30.21 (CH₃), 39.31 (CH₂), 39.53 (CH₂), 77.70 (C), 111.34 (CH), 112.68 (CH), 113.78 (C), 124.14 (C), 138.98 (C), 142.71 (C), 155.79 (C), 168.61 (C), 169.64 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3343$ (br, m), 2978 (w), 2930 (w), 2165 (w), 1690 (m), 1643 (m), 1522 (s), 1452 (w), 1392 (w), 1364 (m), 1248 (m), 1210 (w), 1163 (br, s), 994 (w), 856 (m), 799 (w), 741 (w) cm⁻¹.

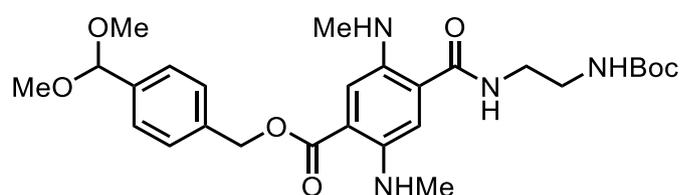
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 366 (97) [M⁺], 310 (100), 266 (39), 234 (33), 207 (77), 161 (43), 57 (74).

HRMS (EI): ber. 366.1898 (für C₁₇H₂₆N₄O₅⁺),
gef. 366.1885 [M⁺].

UV/Vis (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 398 nm (3.44).

Fluoreszenz (MeOH): $\lambda_{\text{em}} = 557$ nm, $\lambda_{\text{ex}} = 398$ nm, $\phi = 0.01$.

5.2.13 2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-[2-(*N*-tert-butoxycarbonylamino)ethyl]amid-4-[4-(dimethoxymethyl)benzyl]ester (138)



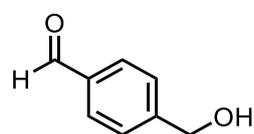
$$C_{27}H_{38}N_4O_7 M = 530.62 \text{ g mol}^{-1}$$

4-(Hydroxymethyl)benzaldehyddimethylacetal (**136**) (33 mg, 0.18 mmol, 0.95 Eq), NEt_3 (59 mg, 0.58 mmol, 3 Eq), und TBTU (187 mg, 0.582 mmol, 3 Eq) wurden zu einer Lösung von Carbonsäure **133** (71 mg, 0.19 mmol, 1 Eq) in CH_2Cl_2 (5 ml) gegeben und die resultierende Mischung 18 h bei 23°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit EtOAc (40 ml) versetzt und dreimal mit dest. Wasser gewaschen (je 40 ml). Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/Hexan 5:1) und die Titelverbindung **138** (17 mg, 32 μ mol, 17%) als rötlicher Feststoff erhalten.

$R_f(EtOAc/Hexan 5:1) = 0.53$.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.34$ (s, 9 H), 2.72 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 3.26 (s, 6 H), 3.30 (q, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 3.45 (q, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 4.94 (br s, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.33 (s, 1 H), 6.80 (br s, 1 H), 7.19 (br s, 1 H), 7.35–7.41 (m, 7 H) ppm.

5.2.14 4-(Hydroxymethyl)benzaldehyd (**135**)^[63]



$$M = 136.15 \text{ g mol}^{-1}$$

Es wurde 3%ige H_2SO_4 (4 ml) zu einer Lösung von 4-(Hydroxymethyl)benzaldehyddimethylacetal (**136**) (402 mg, 2.21 mmol, 1 Eq) in THF (7 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde zu der Lösung ges. aq. $NaHCO_3$ -Lösung (5 ml) gegeben und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc (je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.

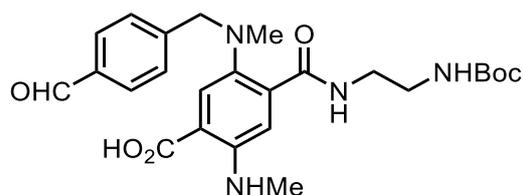
aq. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **135** (291 mg, 2.14 mmol, 97%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp: 42°C (Lit.: 43–44°C).^[64]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.81 (s, 2 H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 10.01 (s, 1 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[64]

5.2.15 2-[4-(Formylbenzyl)(methyl)amino]-5-(methylamino)terephthalsäure-1-[2-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl]amid (**137**)



C₂₅H₃₂N₄O₆ M = 484.55 g mol⁻¹

K₂CO₃ (23 mg, 0.17 mmol, 1.2 Eq) wurde zu einer Lösung aus Carbonsäure **133** (50 mg, 0.14 mmol, 1 Eq) in Aceton (3 ml) gegeben. Zu dieser Mischung wurde bei 0°C tropfenweise 4-(Brommethyl)benzaldehyd (**134**) (27 mg, 0.14 mmol, 1 Eq) in Aceton (0.5 ml) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde zu der Lösung EtOAc (5 ml) zugegeben, die Mischung dreimal mit dest. Wasser (je 5 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Abfiltration des Trockenmittels und Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulen-chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Hexan 5:1, MeOH). Die Titelverbindung **137** (27 mg, 56 µmol, 41%) wurde als orangener Feststoff erhalten.

R_f(EtOAc/MeOH 6:1) = 0.38.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H), 2.74 (s, 3 H), 2.86 (d, *J* = 4.6 Hz, 3 H), 3.37–3.45 (m, 2 H), 3.49–3.53 (m, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 5.24 (br s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.70 (br s, 2 H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 8.00 (br s, 1 H), 9.97 (s, 1 H) ppm; das Signal für das Carbonsäureproton wurde nicht

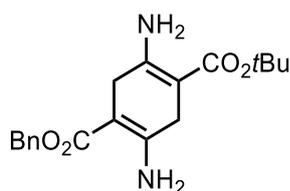
beobachtet.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 28.47 (3 CH_3), 29.86 (CH_3), 40.39 (CH_2), 42.80 (CH_2), 43.36 (CH_3), 62.39 (CH_2), 80.29 (C), 113.44 (CH), 118.66 (C), 122.21 (CH), 128.44 (C), 130.28 (2 CH), 130.57 (2 CH), 136.25 (C), 136.41 (C), 140.94 (C), 149.53 (C), 158.45 (C), 167.53 (C), 168.54 (C), 191.76 (CH) ppm.

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 485.2400 (für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6^+$),

gef. 485.2398 [$\text{M}+\text{H}^+$].

5.2.16 2,5-Diamino-1,4-cyclohexadien-1,4-dicarbonsäure-1-benzyl-4-tert-butylester (126)



$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$

$M = 344.41 \text{ g mol}^{-1}$

Ammoniumacetat (890 mg, 11.5 mmol, 20 Eq) und konz. Essigsäure (10 mg) wurden zu einer Lösung des Succinylsuccinats **86** (200 mg, 0.577 mmol, 1 Eq) in Toluol (10 ml) gegeben und die Mischung 18 h am Wasserabscheider unter Rückfluss gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 4:1, 1% NEt_3). Die Titelverbindung **126** (120 mg, 0.348 mmol, 60%) wurde als roter, kristalliner Feststoff erhalten, der mit dem oxidierten Produkt **85a** verunreinigt ist.

R_f (Hexan/MTBE 4:1) = 0.23.

Smp: 125–127°C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (s, 9 H), 3.04–3.06 (m, 2 H), 3.09–3.11 (m, 2 H), 5.05 (br s, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 7.31–7.36 (m, 5 H) ppm; die Signale für zwei NH-Protonen wurden nicht beobachtet.

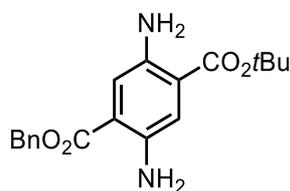
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 28.68 (3 CH_3), 30.50 (CH_2), 30.94 (CH_2), 65.12 (CH_2), 79.24 (C), 116.88 (C), 119.75 (C), 127.92 (2 CH), 127.99 (CH), 128.63 (2 CH), 137.18 (C), 154.47 (C), 156.47 (C), 168.63 (C), 168.74 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3475 (w), 3453 (m), 3432 (m), 3372 (w), 3326 (w), 2977 (w), 2926 (w), 1676 (w), 1656 (m), 1614 (w), 1592 (w), 1550 (s), 1502 (m), 1479 (w), 1456 (m), 1427 (m), 1392 (w), 1366 (s), 1337 (w), 1286 (vs), 1207 (vs), 1156 (vs), 1101 (vs), 793 (s), 781 (vs), 741 (vs), 696 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 344 (19) [M^+], 286 (58), 269 (8), 197 (8), 179 (27), 153 (12), 135 (12), 91 (100).

HRMS (EI): ber. 344.1731 (für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4^+$),
gef. 344.1725 [M^+].

5.2.17 2,5-Diaminoterephthalsäure-1-benzyl-4-*tert*-butylester (85a)



$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

$M = 342.40 \text{ g mol}^{-1}$

Variante 1: *p*-Benzochinon (14 mg, 0.13 mmol, 0.35 Eq) wurde zu einer Lösung von Verbindung **126** (126 mg, 0.366 mmol, 1 Eq) in Toluol (10 ml) gegeben und die resultierende Mischung 2 d bei 110°C an der Luft gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 4:1, 1% NEt_3). Die Titelverbindung **85a** (115 mg, 0.336 mmol, 92%) wurde als roter, kristalliner Feststoff erhalten.

Variante 2: Ammoniumacetat (387 mg, 5.02 mmol, 20 Eq) und Essigsäure (15 mg) wurden zu einer Lösung des Succinylsuccinats **86** (87 mg, 0.25 mmol, 1 Eq) in Toluol (10 ml) gegeben und die Mischung 18 h am Wasserabscheider bei 110°C an der Luft gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Feststoff säulenchromatographisch gereinigt

(SiO₂, Hexan/MTBE 4:1, 1% NEt₃). Die Titelverbindung **85a** (69 mg, 0.20 mmol, 80%) wurde als roter, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f(Hexan/MTBE 4:1) = 0.25.

Smp: 115–117°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.59 (s, 9 H), 5.06 (br s, 4 H), 5.32 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.35–7.44 (m, 5 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.36 (3 CH₃), 66.63 (CH₂), 81.64 (C), 116.87 (C), 118.89 (CH), 119.30 (CH), 119.73 (C), 128.33 (2 CH), 128.44 (CH), 128.77 (2 CH), 136.02 (C), 140.52 (C), 140.88 (C), 166.65 (C), 167.17 (C) ppm.

IR (ATR): λ⁻¹ = 3473 (m), 3366 (m), 2975 (w), 2962 (w), 2928 (br, w), 1693 (m), 1672 (m), 1583 (m), 1499 (m), 1453 (m), 1425 (w), 1367 (m), 1337 (w), 1294 (m), 1248 (w), 1206 (s), 1153 (m), 1099 (s), 1049 (w), 1029 (w), 979 (w), 933 (w), 904 (m), 845 (w), 818 (w), 796 (m), 787 (m), 755 (m), 694 (m), 622 (m), 589 (w), 578 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 342 (10) [M⁺], 286 (100), 195 (17), 151 (12), 91 (45).

HRMS (EI): ber. 342.1574 (für C₁₉H₂₂N₂O₄⁺),
gef. 342.1566 [M⁺].

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 433 nm (3.74).

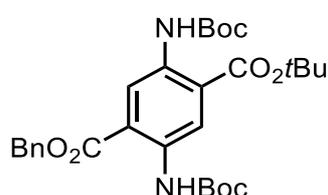
Fluoreszenz (CH₂Cl₂): λ_{em} = 535 nm, λ_{ex} = 433 nm, φ = 0.24.

5.2.18 Boc-Schützung von 2,5-Diaminoterephthalsäure-1-benzyl-4-tert-butylester (**85a**)

Boc₂O (64 mg, 0.29 mmol, 1 Eq) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde unter Eiskühlung zu einer Lösung von Amin **85a** (100 mg, 0.292 mmol, 1 Eq) in CH₂Cl₂ (10 ml) gegeben und das Gemisch 2 d bei 23°C gerührt. Es wurde mit dest. Wasser (10 ml) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE 4:1, 1%

NEt₃). In der ersten Fraktion ($R_f = 0.55$) konnte die zweifach Boc-geschützte Verbindung **128** (15 mg, 28 μ mol, 9%) als grünlich bis farbloser Feststoff erhalten werden. In einer zweiten Fraktion ($R_f = 0.47$) wurde Verbindung **127a** (23 mg, 52 μ mol, 18%) als gelb-grünlicher Feststoff erhalten und in einer dritten Fraktion ($R_f = 0.39$) Verbindung **127b** (81 mg, 0.18 mmol, 63%), ebenfalls als gelb-grünlicher Feststoff.

5.2.18.1 2,5-Bis[(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]terephthalsäure-1-benzylester-4-*tert*-butylester (**128**)



C₂₉H₃₈N₂O₈

M = 542.63 g mol⁻¹

R_f (Hexan/MTBE 4:1) = 0.55.

Smp: 158–161°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (s, 18 H), 1.63 (s, 9 H), 5.41 (s, 2 H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 8.97 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 27.57 (6 CH₃), 28.50 (3 CH₃), 67.14 (CH₂), 80.57 (C), 83.28 (C), 85.32 (C), 119.06 (C), 121.37 (CH), 121.54 (C), 121.54 (CH), 127.98 (2 CH), 128.42 (CH), 128.78 (2 CH), 135.23 (C), 135.46 (C), 135.74 (C), 146.90 (C), 153.03 (C), 166.63 (C), 167.34 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3299 (br, w), 2979 (br, w), 2929 (br, w), 1720 (m), 1684 (m), 1540 (s), 1454 (w), 1411 (m), 1391 (w), 1366 (m), 1326 (w), 1224 (s), 1150 (s), 1112 (m), 1051 (m), 1027 (m), 986 (w), 917 (w), 872 (w), 849 (w), 825 (w), 791 (m), 770 (w), 742 (w), 719 (w), 687 (w), 644 (w), 597 (w), 571 (w) cm⁻¹.

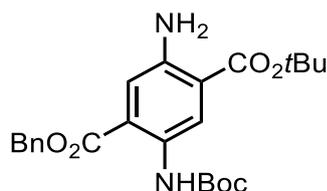
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 542 (17) [M⁺], 486 (11), 430 (23), 374 (47), 330 (66), 286 (100), 195 (12), 149 (20), 91 (75), 71 (17), 57 (75).

HRMS (EI): ber. 542.2623 (für C₂₉H₃₈N₂O₈⁺),
gef. 542.2629 [M⁺].

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 381 nm (4.01).

Fluoreszenz (CH₂Cl₂): λ_{em} = 452 nm, λ_{ex} = 381 nm, ϕ = 0.47.

5.2.18.2 5-Amino-2-[(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]terephthalsäure-1-benzylester-4-*tert*-butylester (127a)



C₂₄H₃₀N₂O₆

M = 442.51 g mol⁻¹

R_f(Hexan/MTBE 4:1) = 0.47.

Smp: 51–53°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (s, 9 H), 1.61 (s, 9 H), 5.33 (s, 2 H), 5.41 (br s, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.36–7.44 (m, 5 H), 8.73 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.37 (3 CH₃), 28.54 (3 CH₃), 67.33 (CH₂), 80.14 (C), 81.90 (C), 118.03 (C), 118.76 (CH), 120.35 (C), 122.68 (CH), 128.47 (2 CH), 128.71 (CH), 128.88 (2 CH), 131.07 (C), 135.47 (C), 144.11 (C), 153.13 (C), 166.93 (C), 167.09 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3482 (w), 3371 (w), 2979 (m), 2930 (w), 1729 (w), 1686 (s), 1626 (m), 1566 (s), 1522 (s), 1456 (m), 1420 (m), 1393 (m), 1367 (s), 1313 (m), 1272 (w), 1219 (vs), 1153 (vs), 1100 (vs), 1043 (w), 1013 (m), 911 (w), 853 (m), 827 (w), 787 (m), 747 (w), 696 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 442 (8) [M⁺], 386 (11), 330 (28), 286 (69), 195 (17), 125 (22), 111 (33), 97 (45), 85 (49), 71 (63), 57 (100), 43 (41).

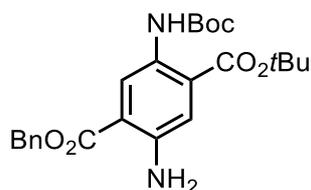
HRMS (EI): ber. 442.2098 (für C₂₄H₃₀N₂O₆⁺),

gef. 442.2114 [M⁺].

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 396 nm (3.31).

Fluoreszenz (CH₂Cl₂): λ_{em} = 484 nm, λ_{ex} = 396 nm, ϕ = 0.48.

5.2.18.3 2-Amino-5-[(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]terephthalsäure-1-benzylester-4-*tert*-butylester (127b)

C₂₄H₃₀N₂O₆M = 442.51 g mol⁻¹R_f(Hexan/MTBE 4:1) = 0.39.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (s, 9 H), 1.65 (s, 9 H), 5.42 (s, 2 H), 5.48 (br s, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.34–7.37 (m, 1 H), 7.40–7.43 (m, 2 H), 7.50–7.52 (m, 2 H), 8.91 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H) ppm.

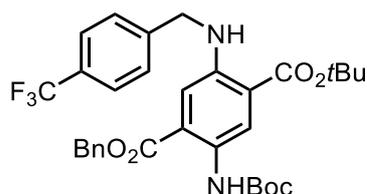
¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.28 (3 CH₃), 28.52 (3 CH₃), 66.42 (CH₂), 80.12 (C), 82.89 (C), 115.30 (C), 119.05 (CH), 119.76 (C), 122.20 (CH), 127.97 (2 CH), 128.32 (CH), 128.65 (2 CH), 130.80 (C), 136.34 (C), 144.38 (C), 153.22 (C), 166.35 (C), 167.39 (C) ppm.

IR (ATR): λ⁻¹ = 3479 (w), 3373 (w), 3334 (w), 2976 (w), 2924 (m), 2850 (w), 1687 (vs), 1623 (w), 1566 (w), 1523 (m), 1499 (w), 1456 (w), 1422 (m), 1393 (w), 1367 (m), 1320 (w), 1290 (w), 1244 (m), 1224 (m), 1207 (s), 1153 (vs), 1102 (s), 1014 (w), 909 (w), 849 (m), 821 (w), 791 (m), 781 (w), 736 (m), 696 (s), 607 (w) cm⁻¹.

HRMS (APCI, pos. Modus): ber. 443.2182 (für C₂₄H₃₁N₂O₆⁺),

gef. 443.2185 [M+H⁺].

5.2.19 2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]-5-[4-(trifluormethylbenzyl)amino]terephthalsäure-1-benzylester-4-*tert*-butylester (89)

C₃₂H₃₅F₃N₂O₆M = 600.64 g mol⁻¹

Eine Lösung von Amin **127a** (50 mg, 0.11 mmol, 1 Eq) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde bei 0°C zu einer Suspension von 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (**129**) (30 mg,

0.17 mmol, 1.5 Eq) in CH₂Cl₂ (1.5 ml) gegeben und die resultierende Mischung 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden ZnCl₂ (7.0 mg, 51 μmol, 0.45 Eq) und NaBH₃CN (10 mg, 0.16 mmol, 1.4 Eq) bei 0°C zugegeben und das Gemisch 18 h bei 23°C gerührt. Die Mischung wurde zweimal mit dest. Wasser (je 10 ml) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 9:1). Die Titelverbindung **89** (16 mg, 27 μmol, 24%) wurde als gelb-grünlicher Feststoff erhalten.

R_f(Hexan/EtOAc 9:1) = 0.34.

Smp: 119–120°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (s, 9 H), 1.63 (s, 9 H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.27–7.29 (m, 2 H), 7.38–7.39 (m, 5 H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.97 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.38 (3 CH₃), 28.52 (3 CH₃), 47.07 (CH₂), 67.25 (CH₂), 80.16 (C), 82.15 (C), 113.47 (CH), 117.55 (C), 120.36 (C), 123.41 (CH), 125.66 (q, ³*J* = 3.8 Hz, 2 CH), 127.39 (2 CH), 128.25 (2 CH), 128.65 (CH), 128.81 (2 CH), 129.45 (q, ²*J* = 31.8 Hz, C), 130.41 (C), 135.36 (C), 143.42 (C), 144.65 (C), 153.18 (C), 167.11 (C), 167.54 (C) ppm, das Signal der CF₃-Gruppe wurde nicht beobachtet.

IR (ATR): λ⁻¹ = 3325 (br, w), 2985 (br, w), 2933 (br, w), 1725 (m), 1682 (s), 1617 (w), 1582 (w), 1537 (w), 1480 (w), 1455 (w), 1441 (w), 1414 (m), 1390 (w), 1368 (w), 1322 (s), 1264 (w), 1218 (s), 1151 (s), 1125 (s), 1104 (s), 1061 (m), 1018 (m), 982 (w), 961 (w), 873 (w), 839 (m), 827 (w), 794 (w), 787 (w), 750 (m), 723 (w), 694 (s), 627 (w), 599 (m), 564 (w) cm⁻¹.

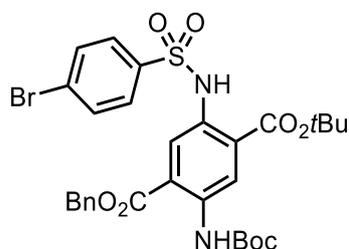
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 600 (13) [M⁺], 544 (10), 488 (54), 444 (100), 353 (9), 309 (9), 159 (21), 91 (46), 57 (17).

HRMS (EI): ber. 600.2442 (für C₃₂H₃₅F₃N₂O₆⁺),
gef. 600.2446 [M⁺].

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 424 nm (3.98).

Fluoreszenz (CH₂Cl₂): $\lambda_{em} = 503 \text{ nm}$, $\lambda_{ex} = 424 \text{ nm}$, $\phi = 0.55$.

5.2.20 5-(4-Bromphenylsulfonylamino)-2-[(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-terephthalsäure-1-benzylester-4-*tert*-butylester (90)



C₃₀H₃₃BrN₂O₈S M = 661.56 g mol⁻¹

Pyridin (6.0 mg, 76 μmol , 1.1 Eq), DMAP (0.7 ml, 1 mol/l CH₂Cl₂, 0.7 mmol, 0.01 Eq) und BrosCl (18 mg, 70 μmol , 1 Eq) wurden zu einer Lösung von Amin **127a** (31 mg, 70 μmol , 1 Eq) in CH₂Cl₂ (7 ml) gegeben und die resultierende Mischung wurde 17 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit dest. Wasser (10 ml) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE 4:1, 1% NEt₃). Die Titelverbindung **90** (24 mg, 36 μmol , 54%) wurde als gelb-orangener, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f(Hexan/MTBE 4:1) = 0.43.

Smp: 158°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.51$ (s, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 5.38 (s, 2 H), 7.37–7.39 (m, 2 H), 7.42–7.48 (m, 5 H), 7.53–7.55 (m, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.91 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.08$ (3 CH₃), 28.42 (3 CH₃), 67.64 (CH₂), 81.05 (C), 84.18 (C), 117.22 (C), 118.65 (C), 121.77 (CH), 123.19 (CH), 123.87 (C), 128.44 (2 CH), 128.91 (CH), 128.98 (2 CH), 129.02 (2 CH), 132.34 (2 CH), 135.23 (C), 138.04 (C), 144.88 (C), 147.01 (C), 152.69 (C), 166.38 (C), 166.65 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3330$ (br, w), 3139 (br, w), 2988 (br, w), 2926 (br, w), 1732 (m), 1698 (w), 1675 (s), 1575 (w), 1527 (s), 1454 (w), 1454 (w), 1397 (m), 1368 (w),

1331 (m), 1277 (w), 1229 (s), 1148 (s), 1125 (s), 1088 (w), 1071 (m), 1012 (w), 992 (w), 944 (w), 910 (m), 874 (w), 842 (w), 824 (m), 794 (w), 782 (w), 738 (s), 703 (w), 665 (w) cm^{-1} .

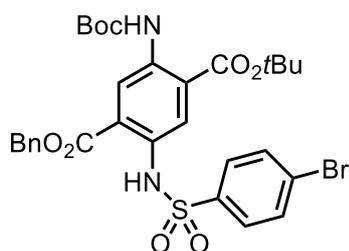
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 662 (3) [M^+], 550 (10), 506 (16), 285 (72), 241 (10), 91 (100), 57 (19).

HRMS (EI): ber. 660.1136 (für $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_8\text{S}^+$),
gef. 660.1143 [M^+].

UV/Vis (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 369 nm (3.90).

Fluoreszenz (CH_2Cl_2): λ_{em} = 451 nm, λ_{ex} = 369 nm, ϕ = 0.64.

5.2.21 2-(4-Bromphenylsulfonylamino)-5-[(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-terephthalsäure-1-benzylester-4-*tert*-butylester (**92**)



$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_8\text{S}$ $M = 661.56 \text{ g mol}^{-1}$

Pyridin (28 mg, 0.35 mmol, 1.1 Eq), DMAP (0.4 mg, 1 mol/l in CH_2Cl_2 , 3 μmol , 0.01 Eq) und BrosCl (81 mg, 0.32 mmol, 1 Eq) wurden zu einer Lösung von Amin **127b** (141 mg, 0.32 mmol, 1 Eq) in CH_2Cl_2 (15 ml) gegeben und die Mischung 17 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurden mit die Lösung mit dest. Wasser gewaschen, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 4:1, 1% NEt_3). Die Titelverbindung **92** (76 mg, 0.11 mmol, 36%) wurde als gelb-orangener, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f (Hexan/MTBE 4:1) = 0.07.

Smp: 140–141°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (s, 9 H), 1.63 (s, 9 H), 5.31 (s, 2 H), 7.36–7.40 (m, 6 H), 7.45–7.46 (m, 2 H), 7.55–7.58 (m, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.27 (3 CH₃), 28.43 (3 CH₃), 67.69 (CH₂), 81.06 (C), 83.75 (C), 120.95 (C), 121.50 (CH), 121.88 (C), 123.68 (CH), 128.25 (C), 128.47 (2 CH), 128.72 (CH), 128.84 (2 CH), 128.93 (2 CH), 132.27 (C), 132.34 (2 CH), 135.17 (C), 138.01 (C), 138.11 (C), 152.81 (C), 166.00 (C), 167.06 (C) ppm.

IR (ATR): λ⁻¹ = 3337 (br, w), 3160 (br, w), 2928 (br, w), 1729 (m), 1693 (s), 1575 (w), 1526 (s), 1471 (w), 1454 (w), 1396 (m), 1366 (w), 1345 (w), 1329 (w), 1275 (w), 1235 (s), 1150 (s), 1124 (m), 1090 (w), 1068 (m), 1029 (w), 1011 (w), 979 (w), 948 (w), 904 (w), 884 (w), 848 (w), 819 (m), 786 (m), 733 (s), 702 (w), 692 (w), 640 (w), 603 (s), 579 (w), 565 (s) cm⁻¹.

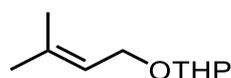
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 662 (2) [M⁺], 550 (5), 506 (4), 285 (20), 179 (5), 91 (100), 57 (58).

HRMS (EI): ber. 660.1136 (für C₃₀H₃₃BrN₂O₈S⁺),
gef. 660.1143 [M⁺].

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 368 nm (3.76).

Fluoreszenz (CH₂Cl₂): λ_{em} = 451 nm, λ_{ex} = 368 nm, φ = 0.92.

5.2.22 3-Methyl-1-(tetrahydro-2-pyranoxy)-2-buten (143)^[36b]



C₁₀H₁₈O₂

M = 170.25 g mol⁻¹

PPTS (15 mg, 60 μmol, 1 × 10⁻³ Eq) und 3,4-Dihydropyran (6.3 g, 75 mmol, 1.3 Eq) wurden bei 0°C zu 3-Methyl-2-buten-1-ol (**103**) (5.0 g, 58 mmol, 1.0 Eq) in CH₂Cl₂ (10 ml) gegeben und das resultierende Gemisch 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 10 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde

abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **143** (9.9 g, 58 mmol, 100%) wurde als farbloses Öl erhalten.

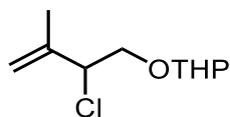
$R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc } 40:1) = 0.19$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49\text{--}1.63$ (m, 5 H), 1.68 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.80–1.87 (m, 1 H), 3.47–3.55 (m, 1 H), 3.85–3.93 (m, 1 H), 3.98 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 4.22 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 4.62 (t, $J = 3.5$ Hz, 1 H), 5.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.05$ (CH_3), 19.74 (CH_2), 25.64 (CH_2), 25.91 (CH_3), 30.84 (CH_2), 62.36 (CH_2), 63.79 (CH_2), 98.01 (CH), 121.06 (CH), 137.07 (C) ppm.

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[36b]

5.2.23 2-Chlor-3-methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-3-buten (**144**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$

$M = 204.69 \text{ g mol}^{-1}$

Verbindung **143** (3.0 g, 18 mmol, 1.0 Eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von PhSeCl (338 mg, 1.76 mmol, 0.1 Eq,) in abs. CH_2Cl_2 (40 ml) getropft und zu der resultierenden Lösung NCS (2.6 g, 19 mmol, 1.1 Eq) hinzugegeben. Die Lösung wurde 18 h bei 23°C gerührt und anschließend mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung und ges. aq. NaCl -Lösung (je 15 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc 20:1). Die Titelverbindung **144** (1.62 g, 7.91 mmol, 45%) wurde als farbloses Öl erhalten. Erhaltene Mischfraktionen wurden durch wiederholte Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan/EtOAc 40:1) weiter aufgereinigt.

$R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc } 20:1) = 0.35$; $R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc } 40:1) = 0.25$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.50\text{--}1.65$ (m, 5 H), 1.68–1.76 (m, 1 H), 1.84 (s, 3 H), 3.49–3.56 (m, 1 H), 3.64–3.71 (m, 1 H), 3.81–3.89 (m, 1 H), 3.92–3.98 (m,

1 H), 4.52–4.57 (m, 1 H), 4.65–4.69 (m, 1 H), 4.98–4.99 (m, 1 H), 5.10–5.11 (m, 1 H) ppm.

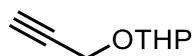
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.95$ (CH_3), 19.25 (CH_2), 25.54 (CH_2), 30.55 (CH_2), 62.22 (CH_2), 63.69 (CH), 69.80 (CH_2), 98.82 (CH), 115.81 (CH_2), 142.37 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 2943$ (m), 2872 (w), 2852 (w), 1649 (w), 1637 (w), 1453 (w), 1442 (w), 1386 (w), 1377 (w), 1352 (w), 1324 (w), 1262 (w), 1202 (m), 1184 (w), 1157 (w), 1123 (s), 1077 (w), 1061 (m), 1033 (vs), 1021 (s), 966 (m), 904 (s), 870 (s), 816 (m), 790 (w), 739 (w), 661 (w), 539 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 211.1077 (für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClLiO}_2^+$),

gef. 211.1078 [$\text{M} + \text{Li}^+$].

5.2.24 2-Propargyloxytetrahydropyran (**140**)^[36b]



$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$

$M = 140.18 \text{ g mol}^{-1}$

Bei 0°C wurden 3,4-Dihydropyran (7.8 g, 93 mmol, 1.3 Eq) und PPTS (18 mg, 72 μmol , 0.1 Eq) zu Propargylalkohol (**98**) (4.0 g, 71 mmol, 1.0 Eq) in CH_2Cl_2 (10 ml) gegeben und die resultierende Mischung 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung und ges. aq. NaCl -Lösung (je 10 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung **140** (10.0 g, 713 mmol, 100%) als farbloses bis bräunliches Öl erhalten.

$R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc } 7:1) = 0.36$.

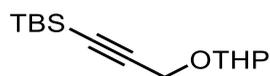
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.50$ – 1.64 (m, 4 H), 1.69– 1.87 (m, 2 H), 2.40 (t, X-Teil eines ABX-Systems, $J_{AX} = J_{BX} = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.48– 3.55 (m, 1 H), 3.78– 3.86 (m, 1 H), 4.22 (A-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 15.7 \text{ Hz}$, $J_{AX} = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.30 (B-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 15.7 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.80 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.09$ (CH_2), 25.43 (CH_2), 30.31 (CH_2), 54.08 (CH_2), 62.08 (CH_2), 74.08 (CH), 79.88 (C), 96.93 (CH) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3292 (br w), 2943 (m), 2870 (w), 1442 (w), 1346 (w), 1265 (w), 1202 (m), 1119 (s), 1079 (m), 1057 (m), 1024 (s), 948 (m), 901 (m), 870 (m), 815 (m), 667 (w) cm^{-1} .

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[65]

5.2.25 2-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)propargyloxy]tetrahydropyran (**141**)^[50]



$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$

$M = 254.45 \text{ g mol}^{-1}$

Unter Stickstoffatmosphäre und bei -78°C wurde langsam *n*BuLi (7.2 mmol, 2.5 mol/l in Hexan, 2.9 ml, 1 Eq) zu einer Mischung von Alkin **140** (1.01 g, 7.21 mmol, 1 Eq) in abs. THF (15 ml) getropft und die resultierende Mischung 30 min gerührt. Im Anschluss wurde eine Lösung von TBSCl (1.09 g, 7.21 mmol, 1 Eq) in abs. THF (10 ml) hinzugefügt und die Mischung 19 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit MTBE (10 ml) versetzt, mit ges. NH_4Cl -Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 10 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 9:1) und die Titelverbindung **141** (1.66 g, 6.52 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\text{Hexan/MTBE 9:1}) = 0.33$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.10$ (s, 6 H), 0.93 (s, 9 H), 1.49–1.57 (m, 2 H), 1.59–1.65 (m, 2 H), 1.70–1.76 (m, 1 H), 1.79–1.86 (m, 1 H), 3.52 (dt, $J = 5.3$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 3.84 (ddd, $J = 2.9$ Hz, $J = 9.2$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 4.26 (A-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 16.0$ Hz, $J_{AX} = 3.4$ Hz, 1 H), 4.22 (B-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 16.0$ Hz, $J_{BX} = 3.4$ Hz, 1 H), 4.85 (t, X-Teil von ABX-System, $J_{AX} = J_{BX} = 3.4$ Hz, 1 H) ppm.

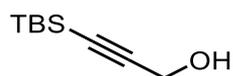
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.53$ (2 CH_3), 16.61 (C), 19.23 (CH_2), 25.54 (CH_2), 26.18 (3 CH_3), 30.42 (CH_2), 54.86 (CH_2), 62.17 (CH_2), 89.24 (C), 96.71 (CH), 102.32 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 2929 (m), 2856 (w), 2176 (w), 1471 (w), 1361 (w), 1251 (m), 1202

(w), 1120 (m), 1058 (m), 1027 (s), 992 (w), 943 (w), 902 (w), 871 (w), 837 (m), 825 (s), 810 (s), 774 (s), 681 (m), 581 (w) cm^{-1} .

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[66]

5.2.26 3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-propin-1-ol (**96a**)^[67]



$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{OSi}$

$M = 170.33 \text{ g mol}^{-1}$

para-Toluolsulfonsäure–Monohydrat (135 mg, 0.710 mmol, 0.11 Eq) wurde zu einer Lösung von Alkin **141** (1.66 g, 6.53 mmol, 1 Eq) in MeOH (12 ml) gegeben und die resultierende Mischung 3 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (5 ml) neutralisiert, mit MTBE (10 ml) extrahiert und zweimal mit ges. aq. NaCl-Lösung (je 10 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 9:1) und die Titelverbindung **96a** (907 mg, 5.32 mmol, 82%) als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f(\text{Hexan/MTBE } 9:1) = 0.15$.

Smp: 37°C (Lit.: 36–40°C).^[68]

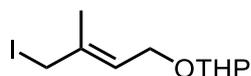
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.11$ (s, 6 H), 0.94 (s, 9 H), 1.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 4.28 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.54$ (2 CH_3), 16.57 (C), 26.18 (3 CH_3), 51.87 (CH_2), 89.13 (C), 104.63 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3306$ (br w), 2950 (w), 2929 (m), 2885 (w), 2857 (m), 2179 (w), 1470 (w), 1462 (w), 1410 (w), 1361 (w), 1249 (m), 1032 (s), 1007 (w), 981 (m), 939 (w), 835 (s), 823 (s), 808 (s), 680 (m), 620 (w), 575 (w) cm^{-1} .

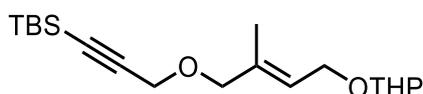
Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[69]

5.2.27 Verknüpfung von Verbindung 144 und Verbindung 96a

5.2.27.1 (*E*)- und (*Z*)-4-Iod-3-methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-buten (102a)

NaHCO₃ (41 mg, 0.49 mmol, 0.5 Eq) und Verbindung **144** (200 mg, 0.977 mmol, 1 Eq) wurden unter Stickstoffatmosphäre zu einer gesättigten Lösung von NaI (1.8 g, 12 mmol, 12 Eq) in abs. Aceton (5 ml) gegeben und 20 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde zu der Lösung MTBE (10 ml) gegeben, die Mischung mit dest. Wasser und ges. aq. NaCl-Lösung (je 10 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck (Wasserbadtemperatur höchstens 30°C) entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE 9:1) und die Titelverbindung **102a** (160 mg, 0.540 mmol, 55%) in einem Isomeregemisch als gelbliches Öl erhalten, welches direkt in der nächsten Stufe umgesetzt wurde.

$R_f(\text{Hexan/MTBE 9:1}) = 0.32.$ ^[70]

5.2.27.2 (*E*)-4-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-propinyloxy]-3-methyl-1-(tetrahydro-2-pyranyloxy)-2-buten (101a)

Unter Stickstoffatmosphäre und bei 0°C wurde Verbindung **96a** (92 mg, 0.54 mmol, 1 Eq) zu einer Suspension von NaH (26 mg, als 60%ige Dispersion in Mineralöl, 0.65 mmol, 1.2 Eq) in abs. THF (4 ml) gegeben und die resultierende Mischung 1 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde bei 0°C Iod-Verbindung **102a** (160 mg, 0.540 mmol, 1 Eq) in wenig abs. THF (0.5 ml) gegeben und die Mischung 19 h bei 23°C gerührt. Zu der Lösung wurde dest. Wasser (5 ml) zugegeben, die Mischung dreimal mit EtOAc (je 10 ml) extrahiert, mit ges. aq. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das

Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE 9:1) und die Titelverbindung **101a** (83 mg, 0.25 mmol, 45%) als farbloses Öl erhalten.

R_f (Hexan/MTBE 9:1) = 0.29.

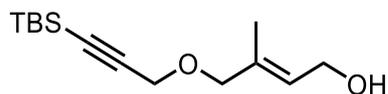
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.11 (s, 6 H), 0.94 (s, 9 H), 1.54–1.62 (m, 5 H), 1.70 (s, 3 H), 1.75–1.85 (m, 1 H), 3.49–3.53 (m, 1 H), 3.84–3.90 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 4.07 (dd, J = 6.1 Hz, J = 12.4 Hz, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 4.28 (dd, J = 7.1 Hz, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.62–4.63 (m, 1 H), 5.65 (t, J = 6.3 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = –4.52 (2 CH₃), 14.32 (CH₃), 16.60 (C), 19.64 (CH₂), 25.64 (CH₂), 26.20 (3 CH₃), 30.82 (CH₂), 57.82 (CH₂), 62.36 (CH₂), 63.42 (CH₂), 75.00 (CH₂), 89.74 (C), 98.15 (CH), 102.42 (C), 124.89 (CH), 135.68 (C) ppm.

IR (ATR): λ^{-1} = 3658 (m), 3650 (m), 3554 (m), 2669 (w), 1759 (w), 1748 (w), 1720 (w), 1648 (w), 1619 (m), 1604 (m), 1472 (m), 1407 (m), 1385 (w), 1328 (w), 1300 (m), 1248 (m), 1220 (w), 1176 (vs), 1137 (s), 1024 (m), 980 (w), 939 (s), 920(vs), 904 (s), 856 (vs), 737 (s), 598 (w) cm⁻¹.

HRMS (EI): ber. 361.2175 (für C₁₉H₃₄NaO₃Si⁺),
gef. 361.2182 [M + Na⁺].

5.2.28 (*E*)-4-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-propinyloxy]-3-methyl-2-buten-1-ol (145)



C₁₄H₂₆O₂Si M = 254.45 g mol⁻¹

para-Toluolsulfonsäure–Monohydrat (5 mg, 0.03 mmol, 0.11 Eq) wurde zu einer Lösung von Verbindung **101a** (80 mg, 0.24 mmol, 1 Eq) in MeOH (1 ml) gegeben und die resultierende Mischung 2 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung (5 ml) neutralisiert, zweimal mit MTBE (je 10 ml) extrahiert und zweimal mit ges. aq. NaCl-Lösung (je 10 ml) gewaschen. Die ver-

einigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc 3:1) und die Titelverbindung **145** (60 mg, 0.24 mmol, 100%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\text{Hexan/EtOAc 3:1}) = 0.21$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.12$ (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 1.71 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 5.69 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H) ppm; das Signal für das OH-Proton wurde nicht beobachtet.

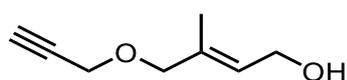
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.53$ (2 CH_3), 14.26 (CH_3), 16.62 (C), 26.19 (3 CH_3), 57.96 (CH_2), 59.27 (CH_2), 74.89 (CH_2), 89.86 (C), 102.27 (C), 127.09 (CH), 135.33 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3377$ (br, w), 2953 (w), 2929 (m), 2886 (w), 2857 (m), 2173 (w), 1472 (w), 1463 (w), 1362 (w), 1350 (w), 1250 (m), 1110 (w), 1077 (m), 1007 (m), 991 (s), 837 (s), 824 (vs), 810 (s), 774 (vs), 683 (m) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 277.1600 (für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NaO}_2\text{Si}^+$),

gef. 277.1598 [$\text{M} + \text{Na}^+$].

5.2.29 (*E*)-3-Methyl-4-(2-propinyloxy)-2-buten-1-ol (**147**)^[71]



$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$

$M = 140.18 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Lösung von TBAF · 3 H_2O (132 mg, 0.418 mmol, 1.1 Eq) in THF (1 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung von Verbindung **145** (97 mg, 0.38 mmol, 1 Eq) in THF (1 ml) gegeben und die resultierende Mischung 50 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit ges. NH_4Cl -Lösung (10 ml) versetzt und weitere 10 min bei 23°C gerührt. Die Mischung wurde zweimal mit EtOAc (je 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc 3:1). Die Titelverbindung **147** (50 mg, 0.36 mmol, 94%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}, 3:1) = 0.12.$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.71$ (s, 3 H), 2.42 (t, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 4.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 4.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 5.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H) ppm; das Signal für das OH-Proton wurde nicht beobachtet.

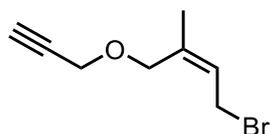
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.17$ (CH_3), 57.10 (CH_2), 59.17 (CH_2), 74.56 (CH), 75.01 (CH_2), 79.80 (C), 127.17 (CH), 134.93 (C) ppm.

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[36b]

5.2.30 Bromsubstitution von Verbindung 147^[36a]

Tetrabrommethan (62 mg, 0.19 mmol, 1.2 Eq) und Triphenylphosphan (49 mg, 0.19 mmol, 1.2 Eq) wurden zu Verbindung **147** (22 mg, 0.16 mmol, 1 Eq) in abs. CH_2Cl_2 (1 ml) gegeben und die resultierende Mischung 4 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde Triphenylphosphanoxid mit Hexan (3 ml) ausgefällt, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc 3:1). In einer ersten Fraktion ($R_f = 0.53$) wurde Verbindung 146b (16 mg, 79 μmol , 50%) als farbloses Öl erhalten. Als zweite Fraktion ($R_f = 0.35$) konnte Verbindung **146a** (5 mg, 0.02 mmol, 16%) ebenfalls als farbloses Öl erhalten werden.

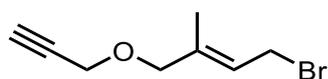
5.2.30.1 (Z)-1-Brom-3-methyl-4-(2-propinyloxy)-2-buten (146b)



$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}$ $M = 203.08 \text{ g mol}^{-1}$

$R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc}, 3:1) = 0.53.$

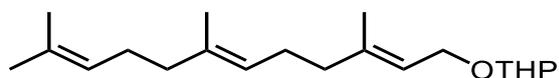
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.75$ (s, 3 H), 2.44 (t, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 4.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 5.83 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H) ppm.

5.2.30.2 (*E*)-1-Brom-3-methyl-4-(2-propinyloxy)-2-buten (146a)C₈H₁₁BrOM = 203.08 g mol⁻¹R_f(Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.35.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (s, 3 H), 2.42 (t, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 4.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 4.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 2 H), 5.65 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.33 (CH₃), 56.97 (CH₂), 66.44 (CH₂), 74.47 (CH), 75.09 (CH₂), 79.87 (C), 125.06 (CH), 135.59 (C) ppm.

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[36a]

5.2.31 (*E,E*)-2-(Farnesyloxy)tetrahydropyran (148)^[72]C₂₀H₃₄O₂M = 306.49 g mol⁻¹

Bei 0°C wurden 3,4-Dihydropyran (98 mg, 1.2 mmol, 1.3 Eq) und PPTS (2 mg, 8 μmol, 0.009 Eq) zu einer Mischung von Farnesol (**99**) (200 mg, 0.899 mmol, 1.0 Eq) in CH₂Cl₂ (1 ml) gegeben und die resultierende Lösung 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 5 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **148** (275 g, 0.897 mmol, 100%) wurde als farbloses bis gelbliches Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.54–1.56 (m, 4 H), 1.60 (s, 6 H), 1.68 (s, 6 H), 1.76–1.89 (m, 2 H), 1.94–1.99 (m, 2 H), 2.02–2.13 (m, 6 H), 3.48–3.54 (m, 1 H), 3.86–3.93 (m, 1 H), 4.03 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 4.24 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 4.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 5.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 5.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 16.16 (CH₃), 16.58 (CH₃), 17.83 (CH₃), 19.79 (CH₂), 25.67 (CH₂), 25.84 (CH₃), 26.45 (CH₂), 26.89 (CH₂), 30.88 (CH₂), 39.79

(CH₂), 39.86 (CH₂), 62.44 (CH₂), 63.81 (CH₂), 97.95 (CH), 120.75 (CH), 124.05 (CH), 124.50 (CH), 131.46 (C), 135.40 (C), 140.42 (C) ppm.

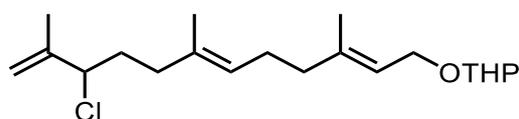
IR (ATR): λ^{-1} = 2924 (m), 2871 (m), 2852 (m), 1673 (w), 1441 (m), 1383 (w), 1261 (w), 1200 (w), 1137 (w), 1116 (m), 1076 (m), 1053 (w), 1022 (s), 969 (w), 905 (m), 869 (m), 814 (m), 737 (w), 609 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 306 (65) [M⁺], 222 (2), 136 (8), 85 (100), 69 (78).

HRMS (EI): ber. 306.2553 (für C₂₀H₃₄O₂⁺),
gef. 306.2542 [M⁺].

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[72]

5.2.32 (*E,E*)-10-Chlor-1-(tetrahydro-2-pyranlyoxy)-3,7,11-trimethyl-2,6,11-decatrien (149)



C₂₀H₃₃ClO₂ M = 340.93 g mol⁻¹

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Olefin **148** (4.10 g, 13.4 mmol, 1.0 Eq) zu einer Lösung von PhSeCl (256 mg, 1.34 mmol, 0.1 Eq) in abs. CH₂Cl₂ (20 ml) getropft und anschließend NCS (1.97 g, 14.8 mmol, 1.1 Eq) hinzugegeben. Die Lösung wurde 18 h bei 23°C gerührt und anschließend mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 15 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 40:1) und die Titelverbindung **149** (3.86 g, 11.3 mmol, 85%) als farbloses bis gelbliches Öl erhalten. Erhaltene Mischfraktionen wurden durch wiederholte Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/EtOAc 20:1) weiter aufgereinigt.

R_f(Hexan/EtOAc 40:1) = 0.13, R_f(Hexan/EtOAc 20:1) = 0.30.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.49–1.56 (m, 4 H), 1.59 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.84–1.94 (m, 2 H), 1.98–2.13 (m, 2 H), 2.02–2.13 (m, 6 H), 3.47–3.54 (m, 1 H), 3.85–3.92 (m, 1 H), 4.02 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 4.23 (dd,

$J = 6.4$ Hz, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 4.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.60–4.63 (m, 1 H), 4.87–4.88 (m, 1 H), 4.97–5.00 (m, 1 H), 5.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 5.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.03$ (CH_3), 16.49 (CH_3), 17.09 (CH_3), 19.71 (CH_2), 25.60 (CH_2), 26.31 (CH_2), 30.81 (CH_2), 34.85 (CH_2), 36.71 (CH_2), 39.59 (CH_2), 62.34 (CH_2), 63.71 (CH_2), 66.37 (CH), 97.88 (CH), 114.23 (CH_2), 120.90 (CH), 125.22 (CH), 133.67 (C), 140.01 (C), 144.46 (C) ppm.

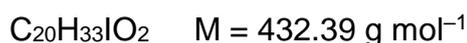
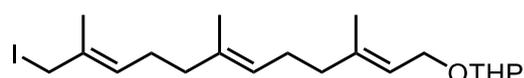
IR (ATR): $\lambda^{-1} = 2941$ (br, m), 2871 (br, w), 2852 (br, w), 1441 (w), 1383 (w), 1265 (w), 1200 (w), 1117 (w), 1077 (w), 1023 (m), 905 (w), 739 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 340 (17) [M^+], 135 (13), 85 (100), 81 (25).

HRMS (EI): ber. 340.2164 (für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{ClO}_2^+$),
gef. 340.2155 [M^+].

5.2.33 Verknüpfung von Verbindung 149 und Verbindung 96a

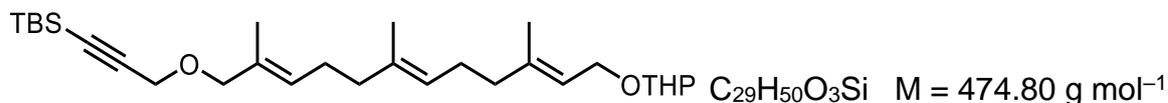
5.2.33.1 12-Iod-3,7,11-trimethyl-1-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-2,6,10-dodecatrien (97a)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden NaHCO_3 (123 mg, 1.46 mmol, 0.5 Eq) und Verbindung **149** (1.00 g, 2.93 mmol, 1 Eq) zu einer gesättigten Lösung von NaI (3.08 g, 20.5 mmol, 7 Eq) in abs. Aceton (9.2 ml) gegeben und die resultierende Mischung 20 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde zu der Lösung MTBE (10 ml) gegeben, mit dest. Wasser (15 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck (Wasserbadtemperatur höchstens 30°C) entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 9:1) und die Titelverbindung **97a** (563 mg, 1.30 mmol, 44%) in einer (*E/Z*)-Isomerenmischung erhalten, welche direkt in der nächsten Stufe umgesetzt wurde.

$R_f(\text{Hexan/MTBE } 9:1) = 0.41\text{-}0.71$.

5.2.33.2 (E,E,E)-12-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-propinyloxy]-3,7,11-trimethyl-1-(tetrahydro-2-pyraniloxy)-2,6,10-dodecatrien (95a)



Verbindung **96a** (177 mg, 1.04 mmol, 0.8 Eq) wurde bei 0°C zu einer Suspension von NaH (625 µg, als 60%ige Dispersion in Mineralöl, 1.56 mmol, 1.2 Eq) in abs. THF (5 ml) gegeben und die Mischung 1 h unter Stickstoffatmosphäre bei 23°C gerührt. Anschließend wurde bei 0°C Iod-Verbindung **97a** (563 mg, 1.30 mmol, 1.0 Eq) in abs. THF (1 ml) ergänzt und die resultierende Mischung 19 h bei 23°C gerührt. Nach Zugabe von dest. Wasser (10 ml) wurde die Mischung viermal mit EtOAc (je 10 ml) extrahiert, mit ges. aq. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE 9:1) und die Titelverbindung **95a** (407 mg, 0.857 mmol, 66%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\text{Hexan/MTBE } 9:1) = 0.37$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.11$ (s, 6 H), 0.94 (s, 9 H), 1.50–1.55 (m, 6 H), 1.60 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.99–2.12 (m, 8 H), 3.49–3.53 (m, 1 H), 3.87–3.90 (m, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 4.01 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 4.24 (dd, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.61–4.63 (m, 1 H), 5.12 (t, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1 H), 5.34–5.41 (m, 2 H) ppm.

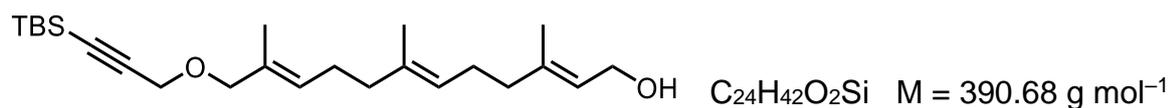
¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.51$ (2 CH₃), 16.16 (CH₃), 16.59 (2 CH₃), 19.79 (CH₂), 25.66 (CH₂), 26.21 (3 CH₃), 30.88 (CH₂), 39.37 (CH₂), 39.75 (CH₂), 57.23 (CH₂), 57.53 (CH₂), 62.44 (CH₂), 63.82 (CH₂), 75.28 (CH₂), 75.79 (CH₂), 89.41 (C), 97.98 (CH), 102.70 (C), 103.41 (C), 125.17 (CH), 129.48 (CH), 130.26 (CH), 154.05 (C), 157.85 (C), 174.71 (C) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 2930$ (br, m), 2856 (m), 2186 (w), 2158 (w), 2144 (w), 2068 (w), 2036 (w), 2003 (w), 1969 (w), 1670 (br, w), 1441 (m), 1384 (w), 1352 (w), 1250 (m), 1200 (w), 1183 (w), 1159 (w), 1137 (w), 1116 (m), 1076 (m), 1053 (w), 1022 (s), 992 (w), 970 (w), 905 (m), 869 (w), 839 (m), 825 (m), 811 (m), 776 (s), 684 (m), 648 (w), 618 (w), 587 (w), 575 (m), 568 (m) cm⁻¹.

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 481.3676 (für $C_{29}H_{50}LiO_3Si^+$),

gef. 481.3689 [M + Li⁺].

5.2.34 (*E,E,E*- und (*2E,6E,10Z*)-12-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-propinyloxy]farnesol (**150**))



para-Toluolsulfonsäure–Monohydrat (20 mg, 0.11 mmol, 0.11 Eq) wurde zu einer Lösung von Verbindung **95a** (458 mg, 0.965 mmol, 1 Eq) in MeOH (4 ml) gegeben und die resultierende Mischung 3 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung (5 ml) neutralisiert, viermal mit MTBE extrahiert (5 ml) und mit ges. aq. NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 3:1) und die Titelverbindung **150** (277 mg, 0.709 mmol, 74%) als farbloses Öl in einem Isomerengemisch erhalten; wegen mangelnder spektraler Auflösung konnten nur die Signale des Hauptisomers identifiziert werden.

$R_f(\text{Hexan/EtOAc } 3:1) = 0.32$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.11$ (s, 6 H), 0.94 (s, 9 H), 1.60 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.97–2.19 (m, 8 H), 3.94 (s, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 4.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 5.11 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H) ppm; das Signal für das OH-Proton wurde nicht beobachtet.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.51$ (2 CH₃), 16.33 (CH₃), 16.44 (2 CH₃), 26.21 (3 CH₃), 26.43 (CH₂), 26.50 (CH₂), 39.34 (CH₂), 39.65 (CH₂), 57.62 (CH₂), 59.57 (CH₂), 75.77 (CH₂), 89.44 (C), 102.67 (C), 123.54 (CH), 124.22 (CH), 129.45 (CH), 134.98 (C), 139.85 (C), 139.91 (C), 148.74 (C) ppm.

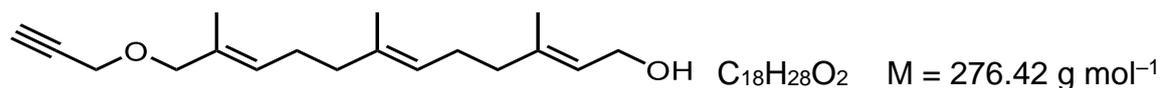
IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3163$ (w), 2953 (br, m), 2928 (br, m), 2856 (br, m), 2363 (w), 2173 (w), 2020 (w), 1666 (w), 1462 (m), 1445 (m), 1379 (w), 1362 (m), 1250 (m), 1075 (s), 992 (s), 902 (w), 838 (s), 825 (s), 811 (s), 775 (s), 748 (w), 684 (m), 640 (w),

600 (w) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 397.3109 (für $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{LiO}_2\text{Si}^+$),

gef. 397.3114 [$\text{M} + \text{Li}^+$].

5.2.35 (*E,E,E*)- und (*2E,6E,10Z*)-12-(2-Propinyloxy)farnesol (**151**)



Eine Lösung von TBAF · 3 H_2O (47 mg, 0.15 mmol, 1.1 Eq) in THF (1 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung aus Verbindung **150** (53 mg, 0.14 mmol, 1 Eq) in THF (1 ml) gegeben und 25 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde ges. NH_4Cl -Lösung (5 ml) zugegeben und weitere 15 min bei 23°C gerührt. Die Mischung wurde zweimal mit EtOAc (je 7 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc 3:1). Die Titelverbindung **151** (25 mg, 90 μmol , 67%) wurde als farbloses Öl in einem Isomerengemisch erhalten. Wegen mangelndem Signal-Rausch-Verhältnis konnte das ^{13}C -NMR nicht ausgewertet werden.

$R_f(\text{Hexan}/\text{EtOAc } 3:1) = 0.20$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.60$ (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.97–2.06 (m, 4 H), 2.08–2.18 (m, 4 H), 2.41 (t, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 3.92–3.95 (m, 2 H), 4.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 2 H), 4.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 5.11 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H) ppm; das Signal für das OH-Proton wurde nicht beobachtet.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3299$ (w), 2972 (w), 2920 (w), 2850 (w), 1739 (w), 1727 (w), 1667 (w), 1442 (m), 1380 (m), 1366 (m), 1230 (w), 1217 (w), 1074 (vs), 997 (m), 930 (w), 894 (w), 844 (w), 666 (w), 624 (m), 571 (w) cm^{-1} .

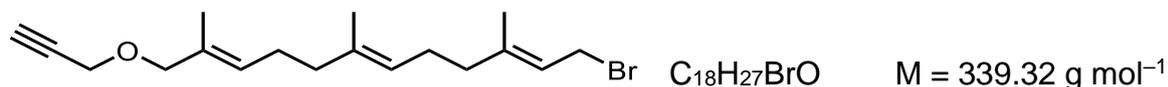
HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 283.2245 (für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{LiO}_2^+$), (**151a**)

gef. 283.2249 [$\text{M} + \text{Li}^+$].

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 283.2247 (für $C_{18}H_{28}LiO_2^+$), **(151b)**

gef. 283.2249 $[M + Li^+]$.

5.2.36 (*E,E,E*)- und (*2E,6E,10Z*)-12-(2-Propinyloxy)farnesylbromid (**152**)



Tetrabrommethan (80 mg, 0.24 mmol, 1.2 Eq) und Triphenylphosphan (64 mg, 0.24 mmol, 1.2 Eq) wurden unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von Verbindung **151** (56 mg, 0.20 mmol, 1 Eq) in abs. CH_2Cl_2 (1 ml) gegeben und die resultierende Mischung 4h bei $23^\circ C$ gerührt. Anschließend wurde Triphenylphosphanoxid mit Hexan (15 ml) ausgefällt, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/EtOAc 9:1) und die Titelverbindung **152** (43 mg, 0.13 mmol, 63%) wurde als farbloses Öl als Isomerengemisch erhalten. Wegen mangelndem Signal-Rausch-Verhältnis konnte das ^{13}C -NMR nicht ausgewertet werden.

$R_f(\text{Hexan/EtOAc } 9:1) = 0.50$.

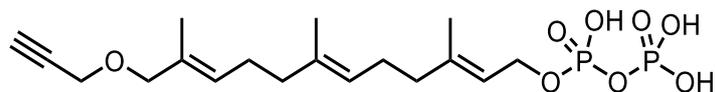
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.60$ (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 2.00–2.18 (m, 8 H), 2.42 (m, 1 H), 3.92–3.95 (m, 2 H), 4.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 4.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 5.09 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 5.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 5.54 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H) ppm.

IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3294$ (w), 2967 (w), 2934 (w), 2849 (w), 1656 (w), 1442 (m), 1380 (w), 1200 (m), 1074 (vs), 894 (w), 847 (w), 669 (w), 626 (w) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 340 (3) $[M^+]$, 283 (15), 259 (18), 203 (74), 161 (52), 147 (81), 135 (74), 121 (76), 107 (67), 93 (69), 81 (74), 69 (95), 55 (80), 43 (100).

HRMS (EI): ber. 338.1240 (für $C_{18}H_{27}BrO^+$),

gef. 338.1237 $[M^+]$.

5.2.37 12-(2-Propinyloxy)farnesyldiphosphat (**94**)^[36b]C₁₈H₃₀O₈P₂M = 436.38 g mol⁻¹

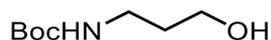
Tris(tetrabutylammonium)hydrogen-Diphosphat (115 mg, 127 μmol, 1 Eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von Verbindung **152** (43 mg, 0.13 mmol, 1 Eq) in abs. CH₃CN (1 ml) gegeben und die Mischung 3 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Die Titelverbindung **94** (135 mg) wurde in seiner dianionischen Form als zweifaches NBu₄⁺-Salz als bräunliches Öl erhalten. Wegen mangelndem Signal-Rausch-Verhältnis konnte das ¹³C-NMR nicht ausgewertet werden.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.85–0.88 (m, 48 H), 1.32–1.37 (m, 32 H), 1.47 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.53–1.55 (m, 32 H; s, 3 H darunter) 1.82–1.95 (m, 8 H), 2.37 (m, 1 H), 3.25–3.28 (m, 32 H), 3.81 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 4.40–4.42 (m, 2 H), 4.99–5.01 (m, 1 H), 5.28–5.31 (m, 2 H) ppm.

³¹P{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -7.77–(-7.68) (d, J = 18.8 Hz, 1 P), -7.31–(-7.21) (d, J = 18.6 Hz, 1 P) ppm.

MS (ESI, neg. Modus): m/z (%) = 435 (100) [M – H⁺].

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[38a]

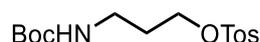
5.2.38 3-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino)-1-propanol (**153**)^[46]C₈H₁₇NO₃M = 175.23 g mol⁻¹

Eine Lösung von Boc₂O (5.81 g, 26.6 mmol, 1 Eq) in THF (10 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung von 3-Amino-1-propanol (**107**) (2.00 g, 26.6 mmol, 1 Eq) in THF (10 ml) getropft und das Reaktionsgemisch 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **153** (4.67 g, 26.6 mmol, 100%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H), 1.65 (quint, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 3.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 3.28 (q, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.65 (q, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 4.80 (br s, 1 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[46]

5.2.39 *p*-Toluolsulfonsäure-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)propylester (154)^[31]



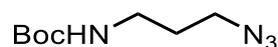
p-Tosylchlorid (1.41 g, 7.40 mmol, 1 Eq), Triethylamin (1.73 g, 17.1 mmol, 2.3 Eq) und DMAP (140 mg, 1.15 mmol, 0.2 Eq) wurden nacheinander zu einer Lösung von Verbindung **153** (1.00 g, 5.71 mmol, 0.8 Eq) in CH₂Cl₂ (10 ml) gegeben und die resultierende Mischung 19 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit dest. Wasser (10 ml) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc (je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser (10 ml) und einer ges. aq. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (SiO₂, Hexan/MTBE 6:5) wurde die Titelverbindung **154** (854 mg, 2.59 mmol, 45%) als farbloses Öl erhalten.

R_f(Hexan/MTBE 6:5) = 0.27.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (s, 9 H), 1.85 (quint, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.16 (q, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 4.08 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 4.58 (br s, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[46]

5.2.40 3-Azido-1-(*N*-*tert*-butyloxycarbonylamino)propan (155)^[46]



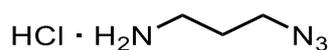
Natriumazid (277 mg, 4.26 mmol, 2 Eq) wurde zu einer Lösung von Verbindung

154 (700 mg, 2.13 mmol, 1 Eq) in DMA (7 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit dest. Wasser (10 ml) versetzt und die entstandene Lösung dreimal mit Hexan (je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit dest. Wasser gewaschen (je 10 ml), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **155** (361 mg, 1.80 mmol, 85%) wurde als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H), 1.77 (quint, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.21 (q, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.36 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 4.64 (br s, 1 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[46]

5.2.41 1-Amino-3-azidopropan-Hydrochlorid (**106**)^[31]

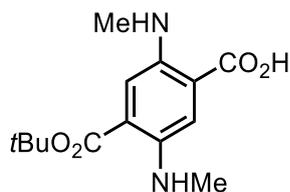


Eine Lösung von AcCl (187 mg, 2.38 mmol, 1.2 Eq) in MeOH (5 ml) wurde 10 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Verbindung **155** (400 mg, 2.00 mmol, 1 Eq) in MeOH (5 ml) langsam bei 0°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h bei 23°C gerührt, anschließend das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung **106** (272 mg, 1.99 mmol, 100%) als farbloser Feststoff erhalten.

Smp: 65°C (Lit.: 66°C).^[31]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.91 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H) ppm; das Signal für die NH₂-Protonen wurde nicht beobachtet.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[31]

5.2.42 2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-*tert*-butylester (156)

$$M = 280.32 \text{ g mol}^{-1}$$

Palladium (10% *w/w* auf Aktivkohle, 30 mg) wurde zu einer Lösung von Ester **85c** (300 mg, 0.810 mmol, 1 Eq) in abs. THF (10 ml) gegeben, die resultierende Mischung anschließend dreimal entgast und 18 h unter einer H₂-Atmosphäre 18 h bei 23°C gerührt. Das Palladium wurde abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc, EtOAc/MeOH 10:1) und die Titelverbindung **156** (200 mg, 0.713 mmol, 88%) als rötlicher, kristalliner Feststoff erhalten.

$R_f(\text{EtOAc/MeOH } 10:1) = 0.21$; $R_f(\text{EtOAc}) = 0.13$.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.54$ (s, 9 H), 2.77 (s, 6 H), 3.36 (br s., 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H) ppm, das Signal für das Carbonsäureproton wurde nicht beobachtet.

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 27.83$ (3 CH₃), 29.87 (CH₃), 29.88 (CH₃), 81.02 (C), 113.19 (CH), 113.39 (CH), 117.15 (C), 117.31 (C), 141.16 (C), 141.55 (C), 166.72 (C), 169.28 (C) ppm.

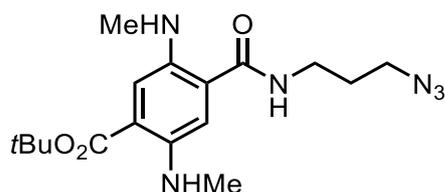
IR (ATR): $\lambda^{-1} = 3383$ (br, w), 2978 (w), 2930 (w), 1681 (s), 1582 (w), 1527 (s), 1478 (w), 1452 (w), 1405 (m), 1358 (s), 1293 (w), 1272 (m), 1245 (s), 1144 (br, s), 1108 (m), 1019 (w), 853 (m), 802 (s), 773 (s), 696 (m), 636 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (18) [M⁺], 224 (100), 149 (87), 57 (54).

HRMS (EI): ber. 280.1418 (für C₁₄H₂₀N₂O₄⁺),

gef. 280.1416 [M⁺].

5.2.43 2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-(3-azidopropyl)amid-4-*tert*-butylester (105a)

C₁₇H₂₆N₆O₃M = 362.43 g mol⁻¹

HATU (283 mg, 0.744 mmol, 1.2 Eq) und DIPEA (96 mg, 0.74 mmol, 1.2 Eq) wurden zu einer Lösung der Säure **156** (174 mg, 0.621 mmol, 1 Eq) sowie des Amins **106** (169 mg, 1.24 mmol, 2 Eq) in CH₂Cl₂ (8 ml) gegeben und die resultierende Mischung 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde Mischung mit dest. Wasser, ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 5 ml) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE 1:3) und die Titelverbindung **105a** (218 mg, 0.601 mmol, 97%) als orange-roter, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f(Hexan/MTBE 1:3) = 0.26.

Smp: 98°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.54 (s, 9 H), 1.78 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 3 H), 2.83 (d, *J* = 5.1 Hz, 3 H), 3.29 (q, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 3.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 6.22 (q, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.84 (q, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 8.57 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.88 (3 CH₃), 28.33 (CH₂), 29.84 (CH₃), 30.08 (CH₃), 36.45 (CH₂), 48.65 (CH₂), 80.56 (C), 111.25 (CH), 112.32 (CH), 113.81 (C), 124.32 (C), 138.80 (C), 142.71 (C), 166.99 (C), 168.52 (C) ppm.

IR (ATR): λ⁻¹ = 3386 (br, w), 2931 (br, w), 2092 (m), 1681 (m), 1636 (m), 1600 (w), 1525 (s), 1479 (w), 1397 (m), 1365 (m), 1226 (s), 1158 (m), 1137 (s), 1093 (m), 877 (w), 854 (w), 790 (m), 665 (w) cm⁻¹.

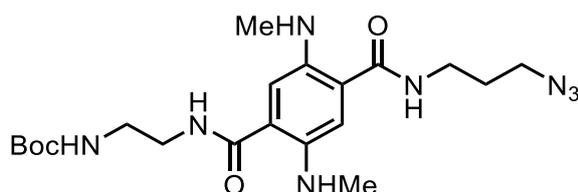
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 362 (33) [M⁺], 306 (100), 234 (28), 206 (27), 160 (21).

HRMS (EI): ber. 362.2061 (für C₁₇H₂₆N₆O₃⁺),
gef. 362.2060 [M⁺].

UV/Vis (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 446 nm (3.94).

Fluoreszenz (CH₂Cl₂): λ_{em} = 568 nm, λ_{ex} = 446 nm, ϕ = 0.03.

5.2.44 2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-(3-azidopropyl)amid-4-[2-(*N*-tert-butylloxycarbonylamino)ethyl]amid (**158**)^[31]



C₂₀H₃₂N₈O₄ M = 448.53 g mol⁻¹

HATU (355 mg, 0.934 mmol, 1.2 Eq) und DIPEA (121 mg, 0.936 mmol, 1.2 Eq) wurden zu einer Lösung von Säure **133** (285 mg, 0.778 mmol, 1 Eq) und Amin **106** (212 mg, 1.55 mmol, 2 Eq) in CHCl₃ (je 5 ml) gegeben und 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit dest. Wasser, ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 5 ml) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc). Die Titelverbindung **158** (304 mg, 0.678 mmol, 87%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

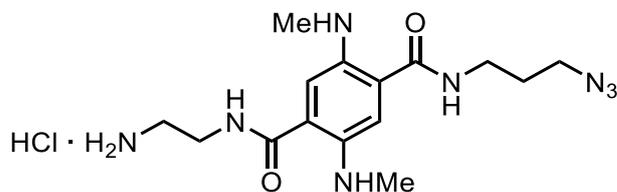
R_f (EtOAc) = 0.17.

Smp: 193°C (Lit.: 195°C).^[31]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37 (s, 9 H), 1.78 (quint, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.75 (d, J = 5.2 Hz, 6 H), 3.09 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.21–3.29 (m, 4 H), 3.41 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 6.53 (q, J = 5.4 Hz, 1 H), 6.55 (q, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.93 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.39 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.46 (t, J = 5.7 Hz, 1 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[31]

5.2.45 2,5-Di(methylamino)terephthalsäure-1-(3-azidopropyl)amid-4-(2-aminoethyl)amid-Hydrochlorid (**159**)^[31]

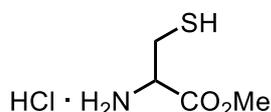


Eine Lösung von AcCl (36 mg, 0.46 mmol, 1.2 Eq) in MeOH (5 ml) wurde 10 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Carbamat **158** (171 mg, 0.381 mmol, 1 Eq) in MeOH (8 ml) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 23 h bei 23°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **159** (146 mg, 0.380 mmol, 100%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.92 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.90 (s, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 3.22 (t, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 3.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 3.70 (t, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H) ppm, die Signale für vier NH-Protonen und das Hydrochloridproton wurden nicht beobachtet.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[31]

5.2.46 L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid (**114**)^[73]



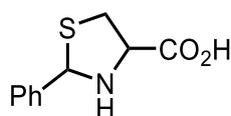
SOCl₂ (859 mg, 7.22 mmol, 1.75 Eq) wurde bei –20°C zu einer Lösung von L-Cystein (**115**) (500 mg, 4.13 mmol, 1 Eq) in abs. MeOH (4.5 ml) getropft und die resultierende Mischung langsam auf 23°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 2 h bei 65°C und 18 h bei 23°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **114** (708 mg, 4.13 mmol, 100%) wurde als farbloser Feststoff im Gemisch mit dem Disulfid erhalten.

Smp: 140°C (Lit.: 143°C).^[74]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.16 (s, 1 H), 3.31 (A-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 14.5$ Hz, $J_{AX} = 5.4$ Hz, 1 H), 3.38 (A-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 14.6$ Hz, $J_{BX} = 5.4$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.34 (t, X-Teil eines ABX-Systems, $J_{AX} = J_{BX} = 5.6$ Hz, 1 H), 8.97 (br s, 3 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[75]

5.2.47 (*R,R*)- und (*2S,4R*)-2-Phenylthiazolidin-4-carbonsäure (**161**)^[76]



C₁₀H₁₁NO₂S

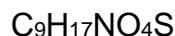
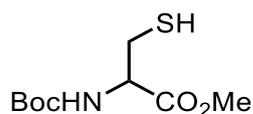
M = 209.26 g mol⁻¹

Benzaldehyd (438 mg, 4.13 mmol, 1 Eq) wurde zu einer Lösung von L-Cystein (**115**) (500 mg, 4.13 mmol, 1 Eq) in EtOH (15 ml) gegeben und die Lösung 5 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und aus 10 ml Hexan/MeOH (1:3) umkristallisiert. Die Titelverbindung **161** (500 mg, 2.39 mmol, 58%) wurde als Gemisch zweier Diastereomere in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Smp: 159°C (Lit.: 159–161°C).^[77]

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.08 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 9.8$ Hz, 0.6 H), 3.14 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 0.7 H), 3.30 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 0.8 H), 3.38 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 0.6 H), 3.90 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 0.5 H), 4.23 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 0.7 H), 5.50 (s, 0.5 H), 5.67 (s, 0.6 H), 7.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H) ppm; das Signal für das Carbonsäureproton wurde nicht beobachtet.

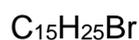
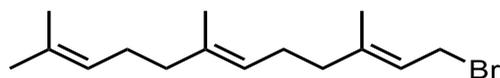
Das ¹H-NMR konnte nicht zweifelsfrei ausgewertet werden, stimmt aber mit dem der Literatur überein.^[76]

5.2.48 *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-(*S*)-L-cysteinmethylester (116b**)^[78]**

NaHCO₃ (795 mg, 9.46 mmol, 2.5 Eq) und Boc₂O (827 mg, 3.79 mmol, 1 Eq) wurden zu einer Lösung von Hydrochlorid **114** (650 mg, 3.79 mmol, 1 Eq) in THF/H₂O (1:1, 6 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch dreimal mit EtOAc extrahiert (je 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und nach das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung **116b** (737 mg, 3.13 mmol, 83%) als farbloser bis gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9 H), 3.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 4.61 (q, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 5.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H) ppm; das Signal für das SH-Proton wurde nicht beobachtet.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[79]

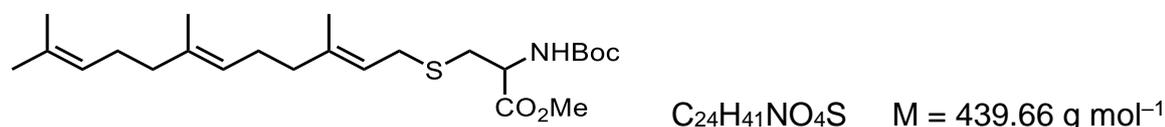
5.2.49 (*E,E*)-Farnesylbromid (112**)^[53]**

Eine Lösung von PBr₃ (3.65 g, 13.5 mmol, 6 Eq) in MTBE (14 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung von Farnesol (**99**) (500 mg, 2.25 mmol, 1 Eq) in MTBE (4 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung unter Eiskühlung mit dest. Wasser versetzt, MTBE (10 ml) zugegeben und mit dest. Wasser, ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 15 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung **112** (642 mg, 2.25 mmol, 100%) wurde als gelbliches Öl erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 6 H), 1.68 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.96–2.13 (m, 8 H), 4.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.07–5.10 (m, 2 H), 5.54 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[53]

5.2.50 *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*S*-farnesyl-L-cysteinmethylester (**117b**)



DIPEA (91 mg, 0.70 mmol, 2 Eq) und Farnesylbromid (**112**) (200 mg, 0.701 mmol, 2 Eq) wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C zu einer Lösung von Verbindung **116b** (82 mg, 0.35 mmol, 1 Eq) in abs. DMF/CH₃CN (1:1, je 0.9 ml) gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung **117b** (154 mg, 0.350 mmol, 100%) als gelblicher Feststoff erhalten.

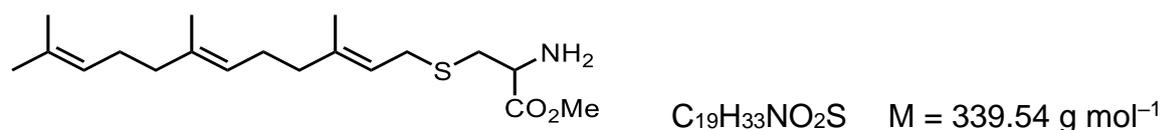
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.41$ (s, 9 H), 1.55 (s, 6 H), 1.64 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 1.92–2.13 (m, 8 H), 3.10–3.14 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 4.55–4.57 (m, 1 H), 5.05 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 5.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 5.49 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.12$ (CH₃), 16.18 (CH₃), 17.84 (CH₃), 25.84 (CH₃), 26.23 (CH₂), 26.83 (CH₂), 28.45 (3 CH₃), 29.87 (CH₂), 36.63 (CH₃), 39.66 (CH₂), 39.81 (CH₂), 41.45 (CH₂), 52.80 (CH), 80.46 (C), 120.68 (CH), 123.52 (CH), 124.44 (CH), 131.49 (C), 135.77 (C), 143.78 (C), 162.67 (C), 171.32 (C) ppm.

MS (ESI, pos. Modus): m/z (%) = 639 (100) [M + H⁺].

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[80]

5.2.51 *S*-Farnesyl-L-cysteinmethylester (**118**)



DIPEA (904 mg, 6.99 mmol, 3 Eq) und Farnesylbromid (**112**) (997 mg, 3.49 mmol, 1.5 Eq) wurden bei 0°C zu einer Lösung von Verbindung **114** (400 mg, 2.33 mmol,

1 Eq) in abs. DMF (3.0 ml) gegeben und die resultierende Mischung 4 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (45°C, 3 mbar) entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 1:1) und die Titelverbindung **118** (406 mg, 1.20 mmol, 51%) als gelbliches Öl erhalten.

$R_f(\text{Hexan/EtOAc } 1:1) = 0.59$.

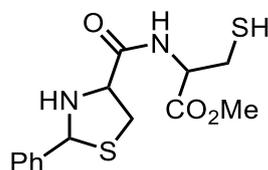
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.69$ (s, 3 H), 1.62 (s, 6 H), 1.68 (s, 3 H), 1.95–2.11 (m, 8 H), 2.98 (A-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 13.5$ Hz, $J_{AX} = 6.9$ Hz, 1 H), 3.02 (B-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 13.5$ Hz, $J_{BX} = 6.9$ Hz, 1 H), 3.17 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 3.26 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 3.59 (t, X-Teil eines ABX-Systems, $J_{AX} = J_{BX} = 6.4$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 5.09 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 5.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 5.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H) ppm; die Signale für die NH₂-Protonen wurden nicht beobachtet.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.15$ (CH₃), 16.45 (CH₃), 17.84 (CH₃), 25.85 (CH₃), 26.58 (CH₂), 26.89 (CH₂), 39.78 (CH₂), 39.85 (CH₂), 42.05 (CH₂), 45.51 (CH₂), 52.24 (CH₃), 59.87 (CH), 121.84 (CH), 124.04 (CH), 124.49 (CH), 131.46 (C), 135.40 (C), 139.21 (C), 174.10 (C) ppm.

MS (ESI, pos. Modus): m/z (%) = 340 (100) [M + H⁺].

Die gemessenen Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[B1]

5.2.52 *N*-(2-Phenylthiazolidin-4-carbonyl)-L-cysteinmethylester (**164**)



Variante 1: Amin **114** (246 mg, 1.43 mmol, 2 Eq), HATU (327 mg, 0.860 mmol, 1.2 Eq) und DIPEA (204 mg, 1.58 mmol, 2.2 Eq) wurden zu einer Lösung von Carbonsäure **161** (150 mg, 0.717 mmol, 1 Eq) in CH₂Cl₂ (4 ml) gegeben und das Gemisch in MeOH (1 ml) 23 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit dest. Wasser, ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 10 ml)

gewaschen, wobei die wässrigen Phasen jeweils einmal mit CH_2Cl_2 (10 ml) extrahiert wurden. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO_2 , MTBE/MeOH 30:1) wurde die Titelverbindung **164** (106 mg, 0.325 mmol, 45%) als Gemisch zweier Diastereomere in Form eines farblosen bis gelblichen Feststoffs erhalten.

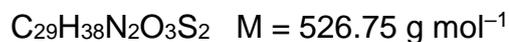
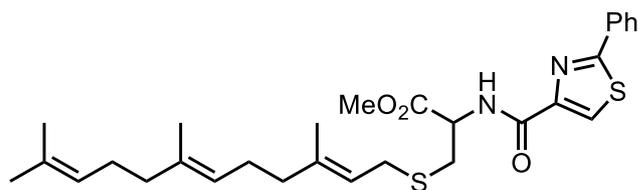
Variante 2: Carbonsäure **161** (100 mg, 0.48 mmol, 1 Eq) wurde 10 min bei 23°C in CH_2Cl_2 (5 ml) gerührt. Dann wurden Amin **114** (82 mg, 0.48 mmol, 1 Eq), EDC (115 mg, 0.600 mmol, 1.25 Eq) und HOBt · H_2O (65 mg, 0.48 mmol, 1 Eq) zugegeben und die resultierende Mischung 6.5 h bei 23°C weitergerührt. Anschließend wurde die Lösung mit dest. Wasser, ges. aq. NaHCO_3 -Lösung und ges. aq. NaCl -Lösung (je 10 ml) gewaschen, wobei die wässrigen Phasen jeweils einmal mit CH_2Cl_2 (10 ml) extrahiert wurden. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO_2 , EtOAc/MeOH 30:1) wurde die Titelverbindung **164** (53 mg, 0.16 mmol, 34%) als farblos bis gelblicher Feststoff erhalten.

Wegen mangelndem Signal-Rausch-Verhältnis konnte das ^{13}C -NMR nicht ausgewertet werden.

$R_f(\text{MTBE/MeOH 30:1}) = 0.48$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.11$ (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 3.21 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 3.39 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 3.46 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.00 (dd, $J = 7.2$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 0.8 H), 4.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 0.5 H), 5.56 (s, 0.8 H), 5.81 (s, 0.5 H), 7.33–7.37 (m, 3 H), 7.49–7.54 (m, 2 H) ppm; die Signale für ein NH- und das SH-Proton wurden nicht beobachtet. Das Spektrum zeigt, dass das Produkt in einer Mischung von zwei Diastereomeren vorliegt.

MS (ESI, pos. Modus): m/z (%) = 349 (54) $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

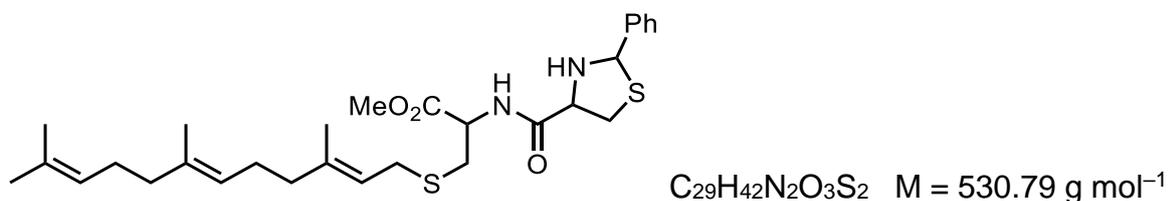
5.2.53 S-Farnesyl-*N*-(2-phenylthiazol-4-carbonyl)-L-cysteinmethylester (**166**)

DIPEA (70 mg, 0.54 mmol, 2.5 Eq) und Farnesylbromid (**112**) (105 mg, 0.368 mmol, 1.7 Eq) wurden bei 0°C zu einer Lösung von Verbindung **164** (71 mg, 0.22 mmol, 1 Eq) in abs. CH₃CN (2 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE 9:1-1:3). Die Titelverbindung **166** (16 mg, 0.30 mmol, 14%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

$R_f(\text{Hexan/MTBE } 9:1) = 0.42$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.54$ (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.67 (s, 3 H), 1.92–2.05 (m, 8 H), 3.02 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 3.13 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.33 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 5.06 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 5.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 7.24–7.35 (m, 4 H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H) ppm.

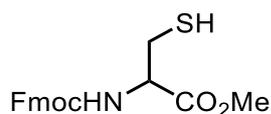
¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.16$ (CH₃), 16.29 (CH₃), 17.84 (2 CH₃), 25.85 (CH₃), 26.42 (CH₂), 26.86 (CH₂), 33.00 (CH₂), 39.83 (2 CH₂), 45.33 (CH₂), 51.88 (CH), 65.14 (CH), 70.95 (CH), 74.93 (C), 121.43 (CH), 123.95 (CH), 124.44 (CH), 128.27 (2 CH), 128.52 (2 CH), 131.48 (C), 135.44 (C), 139.71 (C), 141.16 (C), 170.21 (C), 172.26 (2 C) ppm.

5.2.54 S-Farnesyl-N-(2-phenylthiazolidin-4-carbonyl)-L-cysteinmethylester (165)

Farnesylbromid (**112**) (240 mg, 0.841 mmol, 3 Eq) wurde bei 0°C zu einer Mischung aus K_2CO_3 (116 mg, 0.839 mmol, 3 Eq) und Verbindung **164** (91 mg, 0.28 mmol, 1 Eq) in DMF (0.5 ml) gegeben und 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit EtOAc versetzt, zweimal mit dest. Wasser (je 10 ml) gewaschen, mit EtOAc (10 ml) extrahiert und erneut mit ges. aq. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen. Die organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE 9:1-1:3) und Titelverbindung **165** (48 mg, 90 μmol , 32%) als gelbliches Öl erhalten.

$R_f(\text{Hexan/MTBE 9:1}) = 0.46$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.68$ (s, 9 H), 1.72 (s, 3 H), 1.92–2.13 (m, 8 H), 3.02 (dd, $J = 6.4 \text{ Hz}$, $J = 13.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.12 (dd, $J = 2.4 \text{ Hz}$, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1 H), 3.33 (dd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1 H), 3.43 (dd, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.35 (dd, $J = 2.3 \text{ Hz}$, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H), 4.69 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 5.07 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H), 5.09 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1 H), 5.18 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H), 5.37 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 7.28–7.35 (m, 3 H), 7.49 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H) ppm; die Signale für die NH-Protonen wurden nicht beobachtet.

5.2.55 N-(Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-cysteinmethylester (116a)^[78]C₁₉H₁₉NO₄SM = 357.42 g mol⁻¹*Variante 1 aus Hydrochlorid 114:*

Eine Lösung von FmocCl (301 mg, 1.16 mmol, 1 Eq) in Dioxan (4 ml) wurde bei 0°C zu einer Mischung aus einer Lösung von Verbindung **114** (200 mg, 1.17 mmol, 1 Eq) in Dioxan (2 ml) und Na₂CO₃ (340 mg, als 10%ige Lösung in H₂O, 3.21 mmol, 2.75 Eq) gegeben und die Mischung 1 h bei 0°C und 3 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in dest. Wasser (10 ml) gegossen und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert (je 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Durch säulen-chromatographische Reinigung des Rückstands (SiO₂, Hexan/EtOAc 1:1) wurde die Titelverbindung **116a** (361 mg, 1.01 mmol, 87%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

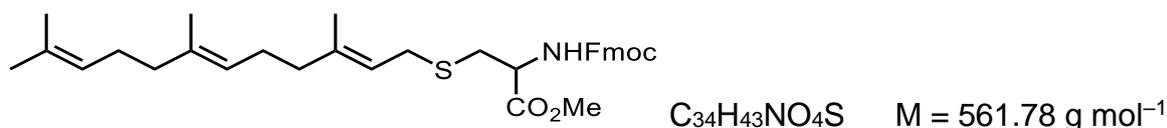
Variante 2 aus N-Fmoc-L-Cystein (162).^[82]

Zu einer Lösung von Verbindung **162** (150 mg, 0.437 mmol, 1 Eq) in abs. MeOH (3 ml) wurde konz. Salzsäure (5 mg, 0.1 mmol, 0.3 Eq) gegeben und das Gemisch 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Durch säulen-chromatographische Reinigung des Rückstands (SiO₂, Hexan/EtOAc 1:1) wurde die Titelverbindung **116a** (17 mg, 48 μmol, 11%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f(Hexan/EtOAc 1:1) = 0.39.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.18–3.20 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 4.22 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.69 (q, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.73 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2 H) ppm; das Signal für das SH-Proton wurde nicht beobachtet.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[82]

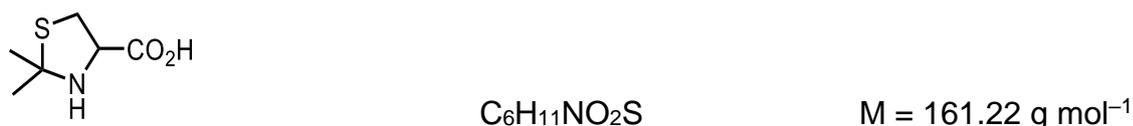
5.2.56 S-Farnesyl-N-(Fluorenylmethoxycarbonyl)-L-cysteinmethylester**(117a)**^[83]

K_2CO_3 (116 mg, 0.839 mmol, 3 Eq) und Farnesylbromid (**112**) (239 mg, 0.838 mmol, 3 Eq) wurden zu einer Lösung von Verbindung **116a** (100 mg, 0.280 mmol, 1 Eq) in DMF (0.7 ml) gegeben und die Mischung 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde zu der Mischung EtOAc (10 ml) gegeben, die organische Phase zweimal mit dest. Wasser (je 10 ml) gewaschen und die wässrigen Phasen mit EtOAc (10 ml) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. aq. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (45°C, 4 mbar) entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO_2 , Hexan/EtOAc 1:4) wurde die Titelverbindung **117a** (144 mg, 0.256 mmol, 92%) als gelblicher Feststoff erhalten, der laut 1H -NMR verunreinigt ist.

$R_f(\text{Hexan/EtOAc 1:4}) = 0.81$.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.60$ (s, 6 H), 1.68 (s, 6 H), 1.96–2.13 (m, 8 H), 3.18–3.19 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 4.09–4.13 (m, 1 H), 4.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 4.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.07–5.11 (m, 2 H), 5.34–5.39 (m, 1 H), 5.71–5.74 (m, 1 H), 7.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H) ppm.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[84]

5.2.57 2,2-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (170)^[85]

L-Cystein (**115**) (780 mg, 6.44 mmol, 1 Eq) wurde 18 h bei 60°C in Aceton (47 ml) gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt

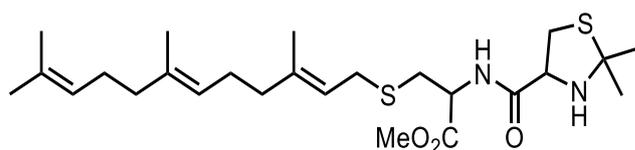
und der Rückstand mit CH₂Cl₂ (50 ml) gewaschen und abfiltriert. Die Titelverbindung **170** (967 mg, 6.00 mmol, 93%) wurde als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Smp: 167°C (Lit.: 163–165°C).^[86]

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ = 1.82 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 3.49 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 4.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H) ppm; die Signale für das NH- und SH-Proton wurden nicht beobachtet.

Das gemessene Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[86]

5.2.58 *N*-(2,2-Dimethylthiazolidin-4-carbonyl)-*S*-farnesyl-*L*-cysteinmethyl-ester (**171**)



C₂₅H₄₂N₂O₃S₂ M = 482.74 g mol⁻¹

HATU (152 mg, 400 μmol, 1.2 Eq) und DIPEA (86 mg, 0.67 mmol, 2 Eq) wurden zu einer Lösung von Amin **118** (192 mg, 0.565 mmol, 1.7 Eq) und Säure **170** (54 mg, 0.33 mmol, 1 Eq) in CH₂Cl₂ (2 ml) gegeben und die Mischung 18 h bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit dest. Wasser, ges. aq. NaHCO₃-Lösung und ges. aq. NaCl-Lösung (je 10 ml) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/EtOAc 1:1). Die Titelverbindung **171** (131 mg, 271 μmol, 82%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

R_f(Hexan/EtOAc 1:1) = 0.57.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.59 (s, 6 H), 1.62 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.95–2.11 (m, 8 H), 2.98 (A-Teil eines ABX-Systems, *J*_{AB} = 13.5 Hz, *J*_{AX} = 5.9 Hz, 1 H), 3.02 (B-Teil eines ABX-Systems, *J*_{AB} = 13.5 Hz, *J*_{BX} = 5.9 Hz, 1 H), 3.18 (A-Teil eines ABX-Systems, *J*_{AB} = 13.0 Hz, *J*_{AX} = 6.0 Hz, 1 H), 3.22 (B-Teil eines ABX-Systems, *J*_{AB} = 13.0 Hz, *J*_{BX} = 6.0 Hz, 1 H), 3.25 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 3.36 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 3.58 (t, X-

Teil eines ABX-Systems, $J_{AX} = J_{BX} = 6.4$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.60 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 5.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 5.10 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.23 (t, X-Teil eines ABX-Systems, $J_{AX} = J_{BX} = 6.4$ Hz, 1 H) ppm; die Signale der NH-Protonen wurden nicht beobachtet.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.14$ (CH_3), 16.43 (CH_3), 17.82 (CH_3), 25.83 (CH_3), 26.58 (CH_2), 26.88 (CH_2), 27.84 (CH_3), 29.75 (CH_3), 30.21 (CH_2), 39.77 (CH_2), 39.84 (CH_2), 42.09 (CH_2), 45.49 (CH_2), 52.20 (CH_3), 59.88 (CH), 66.41 (CH), 73.27 (C), 121.87 (CH), 124.04 (CH), 124.49 (CH), 131.41 (C), 135.38 (C), 139.16 (C), 163.89 (C), 174.07 (C) ppm.

6 Literatur

- [1] J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3. Auflage, Springer, New York, **2006**.
- [2] J. A. Titus, R. Haugland, S. O. Sharrow, D. M. Segal, *J. Immunol. Methods* **1982**, *50*, 193–204.
- [3] A. Ormond, H. Freeman, *Materials* **2013**, *6*, 817–840.
- [4] X. Yangjun, T. Junfeng, L. Bin, W. Chenglong, L. Hongzhong, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, *49*, 2969–2979.
- [5] T. Deksnys, J. Simokaitiene, J. Keruckas, D. Volyniuk, O. Bezikonny, V. Cherpak, P. Stakhira, K. Ivaniuk, I. Helzhynskyy, G. Baryshnikov, B. Minaev, J. V. Grazulevicius, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 559–568.
- [6] J. Lee, S. Lee, M. Jen, Y. Pang, *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 23285–23291.
- [7] J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2366–2377.
- [8] S. S. Labana, L. L. Labana, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 1–18.
- [9] W. Herbst, K. Hunger, *Industrielle Organische Pigmente*, zweite Auflage, VCH, Weinheim, **1995**.
- [10] (a) H. Li, X. Wang, F. Liu, H. Fu, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 3283–3289; (b) S. Mattiello, A. Sanzone, P. Brazzo, M. Sassi, L. Beverina, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5723–5729.
- [11] A. Baeyer, *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 428–433.
- [12] (a) M. T. Bogert, A. W. Dox, *J. Am. Chem. Soc.* **1905**, *27*, 1127–1140; (b) M. T. Bogert, J. M. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1907**, *29*, 729–739.
- [13] H. Kauffmann, L. Weissel, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *393*, 1–29.
- [14] H. Liebermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *404*, 272–321.
- [15] G. Bock, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2870–2884.
- [16] N. Hojo, H. Yoneno, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2387–2389.
- [17] M. Shimizu, Y. Asai, Y. Takeda, A. Yamatani, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4084–4089.
- [18] Y. Zhang, P. Starynowicz, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3488–3495.
- [19] Y. Zhang, „Synthese von s-Indacen- und Diaminoterephthalsäurederivaten“, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **2008**.
- [20] R. C. Pflantz, „Synthese neuer Scaffolds für die Kombinatorische Chemie“,

- Dissertation*, Universität Oldenburg, **2009**.
- [21] S. Isomura, P. Wirsching, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4115–4121.
- [22] R. Pflantz, J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2200–2209.
- [23] N. Wache, „Synthese neuer Diaminoterephthalsäurederivate“, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **2012**.
- [24] N. Wache, C. Schröder, K.-W. Koch, J. Christoffers, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 993–998.
- [25] N. Wache, A. Scholten, T. Klüner, K.-W. Koch, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5712–5722.
- [26] L. Freimuth, „Studien zur Synthese von fluoreszierenden Diaminoterephthalsäurederivaten zur Anwendung in den Life Sciences und der Materials Science“, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **2016**.
- [27] L. Freimuth, J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8214–8221.
- [28] S. Pittalis, A. Delgado, J. Robin, L. Freimuth, J. Christoffers, C. Lienau, C. A. Rozzi, *Adv. Funct. Mater.* **2015**, *25*, 2407–2053.
- [29] L. Freimuth, C. A. Rozzi, C. Lienau, J. Christoffers, *Synthesis* **2015**, *47*, 1325–1328.
- [30] S. Sulmann, M. Wallisch, A. Scholten, J. Christoffers, K.-W. Koch, *Biochemistry*, **2016**, *55*, 2567–2577.
- [31] M. Wallisch, S. Sulmann, K.-W. Koch, J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 6535–6543.
- [32] J. Segelken, M. Wallisch, K. Schultz, J. Christoffers, U. Janssen-Bienhold, *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 858–867.
- [33] M. Wallisch, „Diaminoterephthalate – Neue Fluoreszenzsonden für Anwendungen in der Biochemie und Biologie“, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **2017**.
- [34] L. Buschbeck, „Diaminoterephthalsäurederivate als bifunktionale Fluoreszenzfarbstoffe“, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **2018**.
- [35] L. Buschbeck, J. Christoffers, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4002–4014.
- [36] (a) T. C. Turek, I. Gaon, M. D. Distefano, C. L. Strickland, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3253–3264; (b) J. W. Wollack, J.-M. Silverman, C. J. Petzold, J. D. Mougous, M. D. Distefano, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2934–2943; (c) Y.-C. Wang, J. K. Dozier, L. S. Beese, M. D. Distefano, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 1726–1735.
- [37] (a) E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem.* **2009**, *38*, 7108–7133; (b) J.

- A. Prescher, D. H. Dube, C. R. Bertozzi, *Nature* **2004**, *430*, 873–877; (c) J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *Nature Chem. Biol.* **2005**, *1*, 13–21.
- [38] (a) Y. Zhang, M. J. Blanden, C. Sudheer, S. A. Gangopadhyay, M. Rashidian, J. L. Hougland, M. D. Distefano, *Bioconjug. Chem.* **2015**, *26*, 2542–2553; (b) T. L. Foley, M. D. Burkart, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 12–19; (c) I. Chen, A. Y. Ting, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2005**, *16*, 35–40.
- [39] D. Rauh, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 840–844.
- [40] (a) P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. Kent, *Science* **1994**, *266*, 776–779; (b) L. Markey, S. Giordani, E. M. Scanlan, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4270–4277; (c) A. C. Conibear, E. E. Watson, R. J. Payne, C. F. W. Becker, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 9046–9068.
- [41] T. W. Muir, D. Sondhi, P. A. Cole, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 6705–6710.
- [42] T. W. Muir, *Ann. Rev. Biochem.* **2003**, *72*, 249–289.
- [43] (a) O. Shimomura, F. H. Johnson, Y. Saiga, *J. Cell. Comp. Physiol.* **1962**, *59*, 223–239; (b) O. Shimomura, *J. Microsc.* **2005**, *217*, 1–15.
- [44] G. J. Cotton, T. W. Muir, *Chem. & Biol.* **2000**, *7*, 253–261.
- [45] T. J. Tolbert, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2275–2278.
- [46] K. Maruyoshi, K. Nonaka, T. Sagane, T. Demura, T. Yamaguchi, N. Matsumori, T. Oishi, M. Murata, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1618–1626.
- [47] M. E. Nelson, N. D. Priestley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2894–2902.
- [48] A. R. Hajipour, G. Mazloumi, *Synt. Commun.* **2002**, *32*, 23–30.
- [49] (a) Z. Xu, J. C. DiCesare, P. W. Baures, *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 248–254; (b) J. P. Holland, V. Fisher, J. A. Hickin, J. M. Peach, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 48–58.
- [50] F. Le Bideau, F. Gilloir, Y. Nilsson, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7487–7510.
- [51] J. A. Tunge, S. R. Mellegaard, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1205–1207.
- [52] N. Nicolaus, S. Strauss, J.-M. Neudörfl, A. Prokop, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 341–344.
- [53] S. A. Biller, C. Forster, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6645–6658.
- [54] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis Fourth Edition*, Hoboken, NJ, USA, John Wiley & Sons, Inc. **2006**.
- [55] F. Yokokawa, H. Sameshima, D. Katagiri, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron*

2002, 58, 9445–9458.

[56] (a) C. A. Parker, W. T. Rees, *Analyst* **1960**, 85, 587–600; (b) G. Weber, F. W. Teale, *Trans. Faraday Soc.* **1957**, 53, 646–655; (c) S. J. Wawilos, *Z. Physik* **1927**, 42, 311–318.

[57] (a) M. J. Snare, F. E. Treloar, K. P. Ghiggino, P. J. Thistlethwaite, *J. Photochem.* **1982**, 18, 335–346; (b) K. G. Casey, E. L. Quitevis, *J. Phys. Chem.* **1988**, 92, 6590–6594.

[58] T. Nishimura, K. Yamada, T. Takebe, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2601–2604.

[59] P. R. Guzzo, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4862–4867.

[60] R. Srinivasan, M. Uttamchandani, S. Q. Yao, *Org. Lett.* **2006**, 6, 213–215.

[61] M. Iqbal, I. B. Baloch, M. K. Baloch, *Asian J. Chem.* **2013**, 25, 9701–9703.

[62] L. H. Klemm, E. P. Antoniadis, C. D. Lind, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 519–526.

[63] N. Lui, J. Vignolle, J.-M. Vincent, F. Robert, Y. Landais, H. Cramail, D. Taton, *Macromol.* **2014**, 47, 1532–1542.

[64] M. Tabata, K. Moriyama, H. Togo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3402–3410.

[65] D. B. G. Williams, S. B. Simelane, M. Lawton, H. H. Kinfe, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4573–4576.

[66] S. Wünsch, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 2358–2363.

[67] E. J. Corey, H. Niwa, J. Knolle, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1942–1943.

[68] S. Morikawa, S. Yamazaki, M. Tsukada, S. Izuhara, T. Morimoto, K. Kakiuchi, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6459–6463.

[69] J. W. P. Raubo, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 577–586.

[70] J. Lan, Z. Liu, Y. Li, W. Cen, Y. Xing, *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, 46, 941–946.

[71] D. Elbaum, T. B. Nguyen, W. L. Jorgensen, S. L. Schreiber, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1503–1518.

[72] S. Di Guardia, R. Valls, V. Mesguiche, J.-M. Brunel, G. Culioli, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8359–8360.

[73] Y. Jia, X. Dong, P. Zhou, X. Liu, L. Pan, H. Xin, Y. Z. Zhu, Y. Wang, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 55, 176–187.

[74] L. Zervas, I. Photaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3887–3897.

[75] V. Juvckar, K.-T. Kim, Y.-D. Gong, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2017**, 38, 54–62.

[76] V. Gududuru, E. Hurh, J. T. Dalton, D. D. Miller, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2584–2588.

- [77] M. M. Vestling, R. L. Ogren, *J. Heterocyclic Chem.* **1975**, *12*, 243–246.
- [78] J. D. Bain, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2389–2400.
- [79] K. H. Pardon, S. D. Graney, D. L. Capone, J. H. Swiegers, M. A. Sefton, G. M. Elsey, *J. Agr. Food Chem.* **2008**, *56*, 3758–3763.
- [80] D. Crich, F. Brebion, V. Krishnamurthy, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3593–3596.
- [81] D. A. Perrey, R. K. Narla, F. M. Uckun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 547–549.
- [82] V. Diaz-Rodriguez, D. G. Mullen, E. Ganusova, J. M. Becker, M. D. Distefano, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5648–5651.
- [83] Y. A. Lin, J. M. Chalker, N. Floyd, G. J. L. Bernardes, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9642–9643.
- [84] B. Ludolph, F. Eisele, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5954–5955.
- [85] D. S. Kemp, R. I. Carey, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3640–3646.
- [86] H. E. Howard-Lock, C. L. J. Lock, M. L. Martins, P. S. Smalley, R. A. Bell, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 1215–1219.

7 Abkürzungsverzeichnis

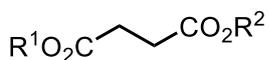
A	Alanin oder aliphatische Aminosäure
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Alloc	Allyloxycarbonyl
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit (NMR, IR)
Bros	Brosylat (4-Brombenzolsulfonyl)
Bt	Benzotriazol
Bu	Butyl
c	Konzentration
C	Cystein
Cl	chemische Ionisation
COMU	(1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino- morpholinocarbenium–hexafluorophosphat
CuAAC	kupferkatalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition
Cys	Cystein
d	Duplett (NMR)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DHP	3,4-Dihydropyran
DIPEA	Ethyldiisopropylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDC	3-(Dimethylaminopropyl)-1-ethyl-3-carbodiimid–Hydrochlorid

EI	Elektronenstoßionisation
em	Emission
eq	Stoffmengenäquivalent
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
EPL	<i>expressed protein ligation</i>
eV	Elektronenvolt
ex	<i>excitation</i>
Fl	Fluorescein
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
FPP	Farnesyldiphosphat
FRET	Förster-Resonanz-Energietransfer
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GFP	grünfluoreszierendes Protein
GGPP	Geranylgeranyldiphosphat
GGT	Geranylgeranyltransferase
GPRT	Guaninphosphoribosyltransferase
GTP	Guanosintriphosphat
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HR	<i>high resolution</i>
<i>i</i>	iso
I	Isoleucin
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante (NMR)
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
L	Leucin
LIFDI	<i>liquid injection field desorption / ionization</i>
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel

M	molare Masse
m	<i>medium</i> (IR), Multiplett (NMR)
m/z	Masse/Ladung
max	maximal
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
<i>n</i>	normal
NCL	<i>native chemical ligation</i>
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
neg.	negativ
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i>
<i>o</i>	ortho
OLED	<i>organic light emitting diod</i>
<i>p</i>	para
PDT	photodynamische Therapie
PFTase	Proteinfarnesyltransferase
PG	Schutzgruppe (<i>engl. protective group</i>)
PGGT	Proteingeranylgeranyltransferase
Ph	Phenyl
pos.	positiv
PP	Diphosphat
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
Py	Pyridin
q	Quartett (NMR)
quint	Quintett (NMR)
R	Rest
Rab	<i>Ras-related in brain</i>
Ras	<i>rat sarcoma</i>
R _f	Retentionsfaktor

Rh	Tetramethylrhodamin
s	<i>strong</i> (IR), Singulett (NMR)
Smp	Schmelzpunkt
Succ	Succinimid
T	Temperatur
t	Triplett (NMR)
<i>t</i>	tertiär
T3P	2,4,6-Tripropyl-1,3,5-trioxa-2,4,6-triphosphorinan-2,4,6-trioxid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumtetrafluoroborat
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TOF	<i>time of flight</i>
Tos	Tosylat (4-Toluolsulfonyl)
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Tr	Tropfen
UV	Ultraviolett
V	Valin
Vis	<i>visible</i>
vs	<i>very strong</i> (IR)
w	<i>weak</i> (IR)
w/w	<i>weight per weight</i>
X	beliebige Aminosäure
XPS	<i>x-ray photoelectron spectroscopy</i>
xs.	<i>excess</i>
Y	<i>yield</i>
δ	chemische Verschiebung
ε	Extinktionskoeffizient
λ	Wellenlänge
φ	Quantenausbeute

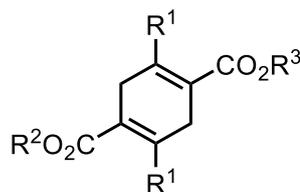
8 Liste der synthetisierten Verbindungen



121, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$, S. 106

122, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = t\text{Bu}$, S. 107

123, $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = t\text{Bu}$, S. 108

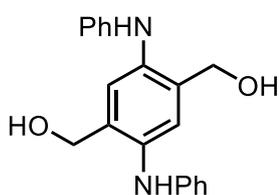


125, $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = t\text{Bu}$, $\text{R}^3 = t\text{Bu}$, S. 110

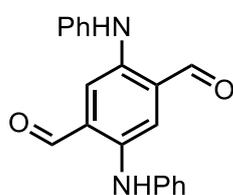
86, $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$, $\text{R}^3 = t\text{Bu}$, S. 110

124, $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$, S. 111

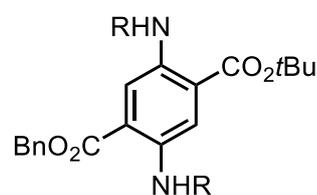
126, $\text{R} = \text{NH}_2$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$, $\text{R}^3 = t\text{Bu}$, S. 122



139, S. 111



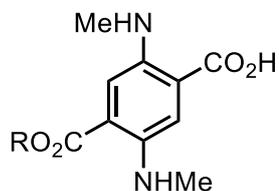
93, S. 112



85a, $\text{R} = \text{H}$, S. 123

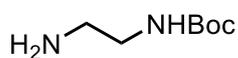
85b, $\text{R} = \text{Ph}$, S. 113

85c, $\text{R} = \text{Me}$, S. 114

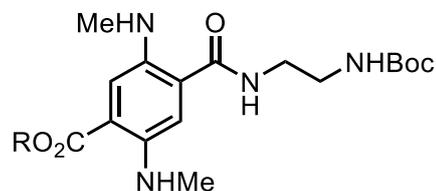


131, $\text{R} = \text{Bn}$, S. 115

156, $\text{R} = t\text{Bu}$, S. 150

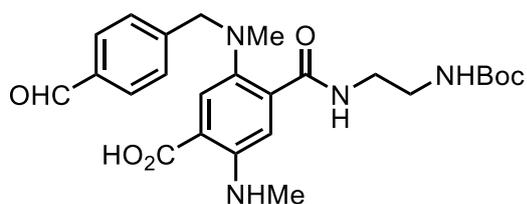


44, S. 116

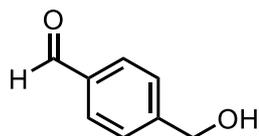


132, $\text{R} = \text{Bn}$, S. 117

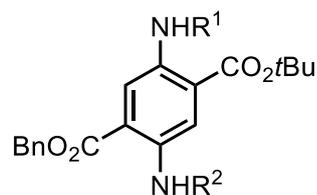
133, $\text{R} = \text{H}$, S. 118



137, S. 121



135, S. 120



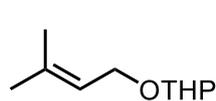
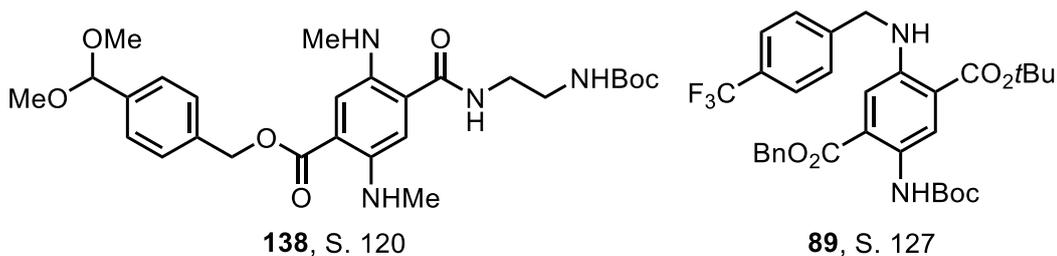
127a, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Boc}$, S. 126

127b, $\text{R}^1 = \text{Boc}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, S. 127

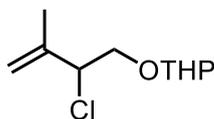
128, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Boc}$, S. 125

90, $\text{R}^1 = \text{Bros}$, $\text{R}^2 = \text{Boc}$, S. 129

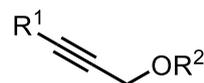
92, $\text{R}^1 = \text{Boc}$, $\text{R}^2 = \text{Bros}$, S. 130



143, S. 131



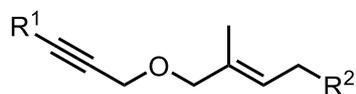
144, S. 132



140, R¹ = H, R² = THP, S. 133

141, R¹ = TBS, R² = THP, S. 134

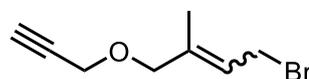
96a, R¹ = TBS, R² = H, S. 135



101a, R¹ = TBS, R² = OTHP, S. 136

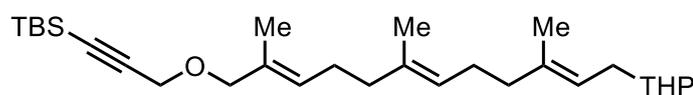
145, R¹ = TBS, R² = OH, S. 137

147, R¹ = H, R² = OH, S. 138

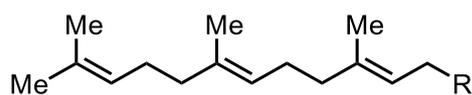


146a, (*E*)-Isomer, S. 140

146b, (*Z*)-Isomer, S. 139

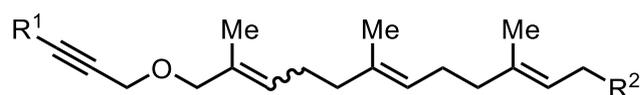


95a, S. 143



148, R = OTHP, S. 140

112, R = Br, S. 155

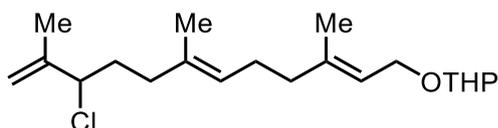


150, R¹ = TBS, R² = OH, S. 144

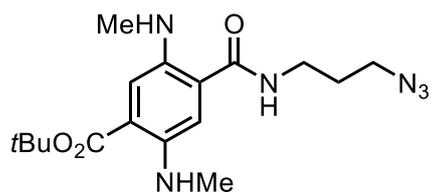
151, R¹ = H, R² = OH, S. 145

152, R¹ = H, R² = Br, S. 146

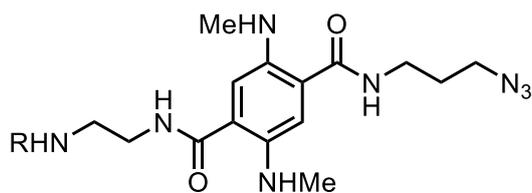
94, R¹ = H, R² = OP₂O₇H²⁻, S. 147



149, S. 141

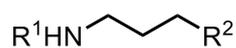


105a, S. 151



158, R = Boc, S. 152

159, R = H, S. 153

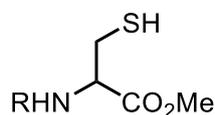


153, R¹ = Boc, R² = OH, S. 147

154, R¹ = Boc, R² = OTos, S. 148

155, R¹ = Boc, R² = N₃, S. 148

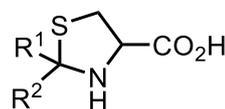
106, R¹ = H · HCl, R² = N₃, S. 149



114, R = H · HCl, S. 153

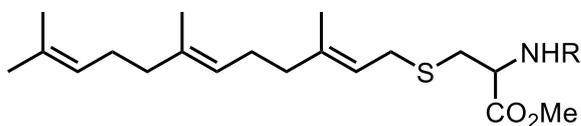
116a, R = Fmoc, S. 161

116b, R = Boc, S. 155



161, R¹ = H, R² = Ph, S. 154

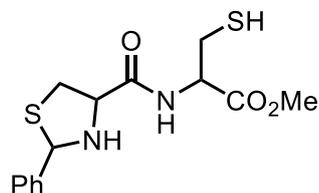
170, R¹ = R² = Me, S. 162




117a, R = Fmoc, S. 162

117b, R = Boc, S. 156


118, R = H, S. 156



164, S. 157



166, S. 159



165, R¹ = H, R² = Ph, S. 160

171, R¹ = R² = Me, S. 163

9 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Anka Lippe, geb. Schubert
Adresse	Schützenstraße 5 49661 Cloppenburg
Geburtsdatum	9. März 1992
Geburtsort	Wurzen

Promotion

05/2016-09/2019	Promotion bei Prof. Dr. J. Christoffers, Universität Oldenburg, Titel: „Diaminoterephthalsäurederivate – Fluoreszenzfarbstoffe für die Life Sciences und Materials Science“
-----------------	---

Studium und Ausbildung

10/2016-09/2019	DFG-Graduiertenkolleg 1885 „Molecular Basis of Sensory Biology“, Universität Oldenburg
10/2013-01/2016	Masterstudium Chemie Masterarbeit bei Prof. Dr. Monika Mazik, Technische Universität Freiberg, Titel: "Molekulare Erkennung von Ionen und neutralen Molekülen durch artifizielle Rezeptoren"
10/2010-10/2013	Bachelorstudium Chemie Bachelorarbeit bei Prof. Dr. Monika Mazik, Technische Universität Freiberg, Titel: "Synthese von tripodalen Verbindungen mit Trihydroxybenzolkern"
09/2002-07/2010	Allgemeine Hochschulreife, Magnus-Gottfried-Lichtwer Gymnasium, Wurzen
09/1998-07/2002	Grundschule, Thallwitz

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Oldenburg, den 25. September 2019

Anka Lippe