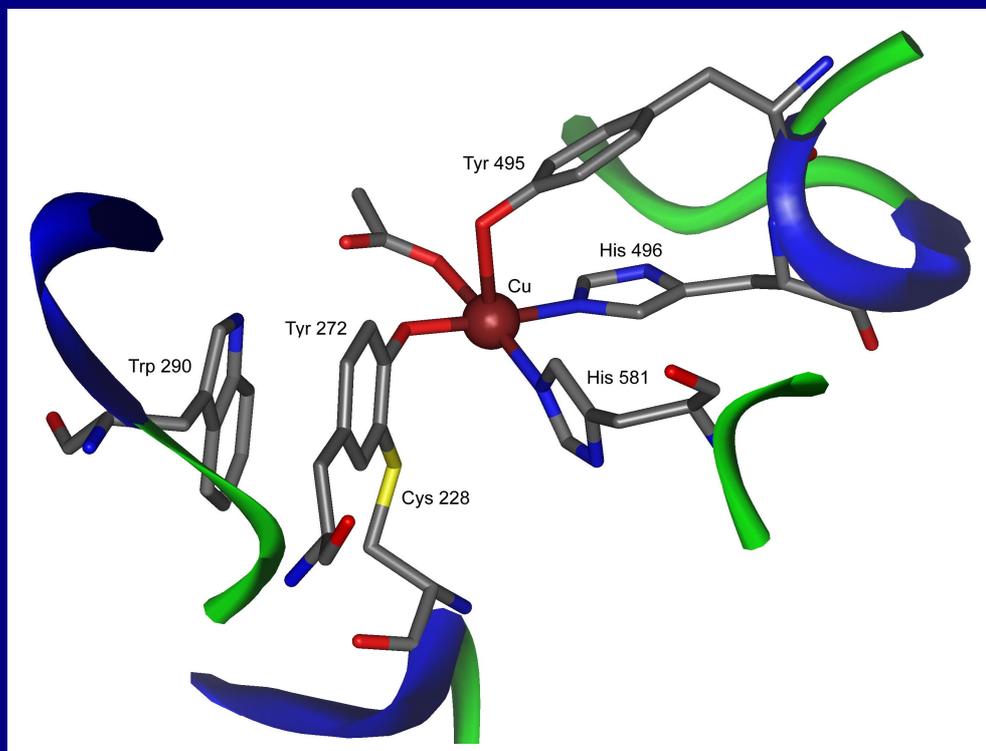


Aerobe Oxidation von primären Alkoholen – Modelle für die Galactose-Oxidase

Inaugural-Dissertation von

Stephan Bulat



Das Umschlagbild zeigt die Kristallstruktur des aktiven Zentrums der Galactose-Oxidase bei pH 4.5.^[1]

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Diplom-Chemiker Stephan Bulat
aus Köln

Köln 2001

Aerobe Oxidation von primären Alkoholen – Modelle für die Galactose-Oxidase

Gutachter:

Prof. Dr. A. Berkessel
Prof Dr. H.-G. Schmalz

Tag der mündlichen Prüfung:

29.06.2001

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Januar 1998 bis zum Mai 2001 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter Anleitung von Prof. Dr. Albrecht Berkessel durchgeführt.

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. Albrecht Berkessel für die interessante Themenstellung und die Betreuung der Arbeit. Durch seine stete Diskussionsbereitschaft und hilfreichen Ratschläge hat er maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Speziell möchte ich mich bei meinen Laborkollegen Herr Dr. Jochen Prox, Herr Dipl.-Chem. Andreas Eipper und Herr Dipl.-Chem. Clemens Haas für die angenehme Arbeitsatmosphäre, ihre stete Hilfsbereitschaft und die vielen freundschaftlichen Ratschläge bedanken.

Für diverse Hilfen bei EDV-Problemen und die Erstellung des Titelbildes möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Chem. Christoph Koch bedanken.

Weiterhin bin ich den Mitarbeitern der Analytikabteilungen der Universität zu Köln zu Dank verpflichtet. Frau Kathrin König und Herrn Dr. Hans Schmickler danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Herrn Christof Schmitz möchte ich für die Durchführung der Elementaranalysen und GC-MS-Messungen danken. Bei Herrn Dr. Johann Lex bedanke ich mich für die Messung der Röntgenstrukturanalysen. Herrn Dr. Mathias Schäfer sei für die Aufnahme der Massenspektren gedankt.

Für die Messung der Cyclovoltammogramme danke ich Herrn Prof. Dr. Michael Schmittel und Herrn Dr. Wolfgang Demuth, Universität Siegen.

Für die kritische Durchsicht und Diskussion des Manuskriptes möchte ich mich bei Herrn Dr. Carsten Schmuck, Herrn Dipl.-Chem. Marc Andreae, Herrn Dipl.-Chem. Matthias Venne-
mann, Herrn Dipl.-Chem. Kai Gumlich und Herrn Dipl.-Chem. Martin Heil bedanken.

Schließlich möchte ich allen nicht namentlich genannten Mitgliedern der Chemischen Institute der Universität zu Köln, insbesondere den Mitgliedern der Arbeitskreise Berkessel und Schmalz, für die nette Arbeitsatmosphäre danken.

Besonders möchte ich mich bei meiner Familie und bei meiner Freundin Tina Otten für die stete Unterstützung in den letzten Jahren bedanken.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	5
3	Kenntnisstand	6
3.1	<i>Die Galactose-Oxidase</i>	6
3.2	<i>Synthetische Strukturmodelle für die Galactose-Oxidase</i>	9
3.3	<i>Katalytisch aktive Modelle für die Galactose-Oxidase</i>	13
3.3.1	Kupfer-Salenkomplexe als katalytisch aktive Galactose-Oxidase Modelle ...	13
3.3.2	Katalytisch aktive Galactose-Oxidase Modelle auf der Basis von drei- zähligen Bisphenol-Liganden	16
3.3.3	Chinondiimin-Kupferkomplexe als katalytisch aktive Galactose-Oxidase Modelle	20
3.4	<i>Katalytische Luftoxidation von Alkoholen mit Kupfer-Verbindungen</i>	22
3.5	<i>Allgemeine Methoden der Kombinatorischen Chemie</i>	24
3.6	<i>Festphasensynthese</i>	26
3.6.1	Feste Träger und Linker für die Peptidsynthese	26
3.6.2	Peptidkupplung und Schutzgruppenstrategie	27
3.6.3	Strategien zur Entschlüsselung von Katalysatorbibliotheken	30
3.7	<i>Kombinatorische Methoden in der Entwicklung von Enzymmimetika</i>	31
3.7.1	Kombinatorischer Ansatz zur Auffindung von metallbindenden Liganden	31
3.7.2	Katalytisch aktive Minizymes	32
4	Konzeption	34
4.1	<i>Niedermolekulare Modellverbindungen für die Galactose-Oxidase</i>	35
4.2	<i>Peptidisches Modell für die Galactose-Oxidase</i>	41

5	Durchführung und Ergebnisse	46
5.1	<i>Niedermolekulare Modelle für die Galactose-Oxidase - Synthese der Liganden</i>	46
5.1.1	Synthese des Phosphan-Liganden 1	46
5.1.2	Synthese des <i>N,N,O,O</i> -Liganden <i>rac-2</i> und des <i>N,O,O</i> -Liganden <i>rac-3</i>	48
5.1.3	Versuche zur Darstellung eines <i>O</i> -geschützten Thiophenols	52
5.1.4	Synthese der Tosylamid-Liganden 4 und 5	55
5.1.5	Synthese der Aminophenol-Liganden 6 und 7	57
5.1.6	Darstellung literaturbekannter Vergleichsliganden	58
5.2	<i>Darstellung und Eigenschaften der Kupferkomplexe</i>	59
5.2.1	Synthese des Kupfer(II)komplexes <i>rac-45</i> des <i>N,N,O,O</i> -Liganden <i>rac-2</i>	59
5.2.2	Eigenschaften des Liganden <i>rac-2</i> und des Kupfer(II)komplexes <i>rac-44</i>	60
5.2.3	Darstellung des Kupfer(II)komplexes 45 des Liganden 4	63
5.2.4	Eigenschaften des Kupfer(II)komplexes 45	64
5.2.5	Darstellung des Kupfer(II)komplexes <i>rac-11</i> des Liganden <i>rac-10</i>	65
5.3	<i>Überprüfung der katalytischen Aktivität der Modellverbindungen</i>	67
5.3.1	Katalyseversuche nach <i>Wieghardt et al.</i>	67
5.3.2	Katalyseexperimente nach <i>Stack et al.</i>	69
5.3.3	Entwicklung neuer Katalysebedingungen	71
5.4	<i>Experimente zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der kupfer- katalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol</i>	78
5.4.1	Überprüfung der Katalase-Aktivität des Kupferkomplexes 45	78
5.4.2	Experiment zum Nachweis der katalytisch aktiven Spezies	78
5.5	<i>Peptidisches Modell für die Galactose-Oxidase</i>	80
5.5.1	Synthese der unnatürlichen Aminosäure mod-Cystein 48	80
5.5.2	Versuche zur Kupplung der <i>N</i> -Fmoc-geschützten Aminosäure mod-Cystein 52	81

5.5.3	Versuche zur Darstellung eines <i>O</i> -geschützten Derivates der Aminosäure mod-Cystein	83
5.5.4	Versuche zur Synthese eines Thioether-modifizierten Tyrosin-Derivates	85
5.5.5	Synthese der Katalysatorbibliothek 63	86
5.6	<i>Screening der Katalysatorbibliothek 63</i>	91
5.6.1	Entwicklung eines Screeningverfahrens für die katalytische Luftoxidation von primären Alkoholen	91
5.6.2	Screening der Katalysatorbibliothek 63 unter variierenden Reaktionsbedingungen	94
5.6.2.1	Screening der Katalysatorbibliothek 63 in einem Phosphat-Puffer bei pH 7	94
5.6.2.2	Screening der Katalysatorbibliothek 63 in basischem Borax-Puffer bei pH 10	94
5.6.2.3	Screening nach Oxidation der Katalysatorbibliothek 63 mit Ammoniumcernitrat in einem Phosphat-Puffer bei pH 7	95
5.6.2.4	Screening nach Oxidation der Katalysatorbibliothek 63 mit Kaliumhexacyanoferrat(III) in einem Phosphat-Puffer bei pH 7	95
5.6.2.5	Screening der Katalysatorbibliothek 63 mit einem äquimolaren TEMPO-Zusatz in einem Phosphat-Puffer bei pH 7.....	96
6	Diskussion	98
6.1	<i>Niedermolekulare Modellverbindungen für die Galactose-Oxidase</i>	98
6.1.1	Eigenschaften des Kupfer(II)komplexes <i>rac-44</i>	99
6.1.2	Eigenschaften des Kupfer(II)komplexes 45	102
6.1.3	Vergleich der Redoxpotentiale mit literaturbekannten Komplexen	103
6.1.4	Diskussion der Katalyseexperimente	105
6.2	<i>Peptidisches Modell für die Galactose-Oxidase</i>	112
7	Ausblick	115
7.1	<i>Niedermolekulare Galactose-Oxidase-Modelle</i>	115

7.2	<i>Peptidische Modellverbindungen für die Galactose-Oxidase</i>	116
8	Experimenteller Teil	119
8.1	<i>Allgemeine experimentelle Bedingungen</i>	119
8.2	<i>Synthese des Phosphan-Liganden 1</i>	122
8.2.1	Darstellung von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-methoxymethoxybenzol 21	122
8.2.2	Synthese von Bis[3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-(methoxymethoxy)phenyl]phenyl- phosphan 22	124
8.2.3	Synthese von 2,2'-(Phenylphosphandiyl)bis(4,6-di- <i>tert</i> -butylphenol) 1 und 2,2'-(Phenylphosphonoyl)bis(4,6-di- <i>tert</i> -butylphenol) 23	126
8.3	<i>Synthese verschiedener N_xO₂-Liganden</i>	128
8.3.1	Synthese von ω-Chlor-3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxy-acetophenon 24	128
8.3.2	Darstellung von 3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxybenzothiol 26	129
8.3.3	Synthese von 1-(3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)-2-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2- hydroxyphenylsulfanyl)ethanon 27	131
8.3.4	Synthese von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-[2-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)-2- ((<i>E</i>)-2-pyridylmethylimino)ethylsulfanyl]phenol 28	133
8.3.5	Synthese von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-[2-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)-2- ((<i>Z</i>)-2-methylimino)ethylsulfanyl]phenol 29	135
8.3.6	Synthese von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-{2-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)-2- [(<i>Z</i>)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)ethylimino]ethylsulfanyl}phenol 30	137
8.3.7	Synthese von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-[2-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)-2- (methylamino)ethylsulfanyl]phenol 3 durch Reduktion des Imins 29	139
8.3.8	Synthese von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-(2-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)-2- {[2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)ethyl]amino}ethylsulfanyl)phenol 2 durch Reduktion des Imins 30	141
8.4	<i>Synthese verschiedener 2,4-Di-<i>tert</i>-butylphenol-Derivate</i>	143
8.4.1	Darstellung von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-phenyl- <i>N,N</i> -diethylcarbammat 31	143
8.4.2	Darstellung von 3,5-Di- <i>tert</i> -butyl- <i>N,N</i> -diethyl-2-hydroxy-benzamid 32	145

8.4.3	Darstellung von Essigsäure-2-acetylsulfanyl-4,6-di- <i>tert</i> -butylphenyl-ester 33	147
8.4.4	Darstellung von 5,7-Di- <i>tert</i> -butyl-benzo-1,3-oxathiol-2-on 34	148
8.5	<i>Synthese der Tosylamid-Liganden 4 und 5</i>	149
8.5.1	Synthese von <i>N</i> -(2-Aminoethyl)- <i>p</i> -toluolsulfonamid 40	149
8.5.2	Darstellung von <i>N</i> -[2-((<i>E</i>)-3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxybenzylidenamino)-ethyl]- <i>p</i> -toluolsulfonamid 4	151
8.5.3	Darstellung von <i>N</i> -{2-[(3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxybenzyl)amino]ethyl}- <i>p</i> -toluolsulfonamid 5 durch Reduktion des monotosylierten Iminliganden 4 .	153
8.6	<i>Darstellung der Aminophenol-Liganden 6 und 7</i>	155
8.6.1	Synthese von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-nitrophenol 35	155
8.6.2	Synthese von 2-Amino-4,6-di- <i>tert</i> -butyl-phenol 36 durch katalytische Reduktion von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-nitro-phenol 35	157
8.6.3	Darstellung von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-[(1 <i>H</i> -imidazol-2-ylmethyl)amino]-phenol 6 durch reduktive Aminierung des Amins 36 mit Imidazol-2-carboxaldehyd 82	158
8.6.4	Synthese von 2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-(quinolin-8-ylamin)phenol 7	160
8.7	<i>Synthese literaturbekannter Liganden</i>	162
8.7.1	Synthese von 2,2'-Dithiobis(4,6-di- <i>tert</i> -butylphenol) 42	162
8.7.2	Synthese von Tris-(2-pyridylethyl)amin (tpyea) 16	164
8.8	<i>Darstellung der Kupfer-Komplexe</i>	166
8.8.1	Darstellung von {[2,4-Di- <i>tert</i> -butyl-6-(2-(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxy- κ O-phenyl)-2-[[2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl- N^3)ethyl]amino- <i>N</i>)ethylsulfanyl)phenolato-O](2-)}kupfer <i>rac</i> - 44	166
8.8.2	Synthese von (<i>SP</i> -4-3)-{[<i>N</i> -[2((<i>E</i>)-3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxy- κ O-benzylidenamino- κ N)ethyl]- <i>p</i> -toluolsulfonamidato- κ N}(2-)](methanol- κ O)-kupfer 45	167

8.8.3	Darstellung von (<i>SP</i> -4-2')-({2,2'-[(1 <i>R</i>)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2 <i>endo</i> ,5 <i>endo</i> -diylbis((<i>E</i>)-nitrilo-κ ² <i>N,N'</i> -methylidin)]bis[4,6-di- <i>tert</i> -butylphenolato-κ ² <i>O,O'</i>]}(2-))}kupfer 11	169
8.9	<i>Katalyseexperimente</i>	171
8.9.1	Katalyseexperimente unter verschiedenen Reaktionsbedingungen	171
8.9.2	Bestimmung des zeitlichen Verlaufs der Aldehydausbeute	178
8.9.3	Versuche zur stöchiometrischen Oxidation von Benzylalkohol	179
8.10	<i>Synthese von mod-Cystein 48 und mod-Cystein-Derivaten</i>	180
8.10.1	Darstellung von <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)- <i>L</i> -serin-β-lacton 50	180
8.10.2	Darstellung von <i>N</i> -(<i>tert</i> -Butoxycarbonyl)- <i>S</i> -(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)- <i>L</i> -cystein 51 durch nukleophile Ringöffnung des <i>L</i> -Serin-Lactons 50	181
8.10.3	Synthese der freien Aminosäure <i>S</i> -(3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)- <i>L</i> -Cystein 48	183
8.10.4	Darstellung von <i>S</i> -(3,5-Di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)- <i>N</i> -(9 <i>H</i> -fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)- <i>L</i> -cystein 52	184
8.10.5	Synthese von Methyl- <i>S</i> -(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)- <i>L</i> -cysteinat-hydrochlorid 75	186
8.10.6	Synthese des Dipeptids Methyl- <i>N</i> -[<i>S</i> -(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-2-hydroxyphenyl)- <i>N</i> -(9 <i>H</i> -fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)- <i>L</i> -cysteinyl]glycinat 56	188
8.11	<i>Synthese von Methyl-N-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-3-iod-L-tyrosinat 59</i>	190
8.11.1	Synthese von 3-Iod-tyrosin-methylester-hydrochlorid 60	190
8.11.2	Darstellung von Methyl- <i>N</i> -(9 <i>H</i> -fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-3-iod- <i>L</i> -tyrosinat 61	191
8.12	<i>Kombinatorische Synthese der Ligandenbibliothek des generellen Typs Phe-Gly-X-X-Gly-Pro-Gly-X-Gly-X-Ac</i>	193
8.12.1	Erstellung einer Eichgeraden für die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe	193

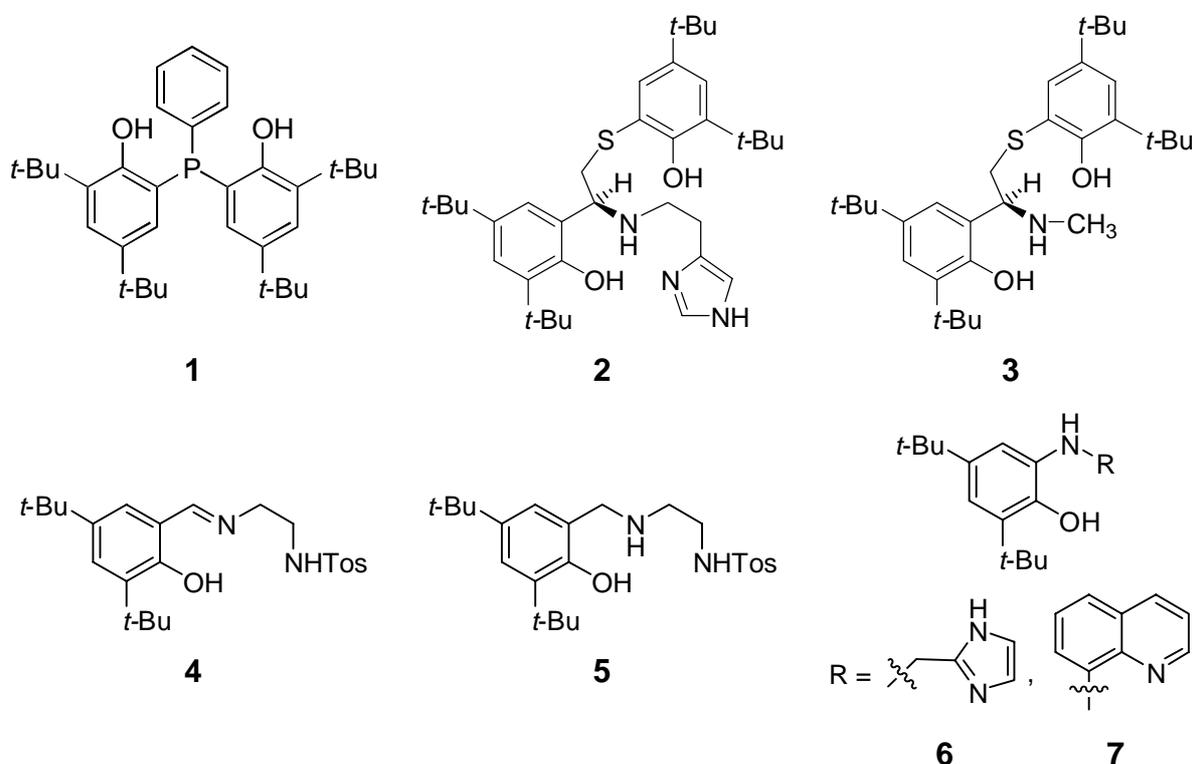
8.12.2	Bestimmung der Beladung des AminoTentagel Harzes	194
8.12.3	Kombinatorischer Aufbau des geschützten Decapeptids 65	195
8.12.4	Acetylierung des endständigen <i>N</i> -Terminus des Decapeptids 65	199
8.12.5	Abspaltung der Seitenkettenschutzgruppen des <i>N</i> -acetylierten Deca- peptids 83	200
8.12.6	Darstellung der Katalysatorbibliothek 63	200
8.13	Screening der kupferhaltigen Ligandenbibliothek 63	201
8.13.1	Test der Screening Methode mit der Galactose Oxidase	201
8.13.2	Screening der Katalysatorbibliothek 63 in 10 mM Phosphat-Puffer (pH 7)	202
8.13.3	Screening der Katalysatorbibliothek 63 in 100 mM Borax-Puffer (pH 10)	203
8.13.4	Screening der Katalysatorbibliothek 63 nach Oxidation mit Ammonium- cernitrat in 10 mM Phosphat-Puffer (pH 7)	205
8.13.5	Screening der Katalysatorbibliothek 63 nach Oxidation mit Kalium- hexacyanoferrat(III) in 10 mM Phosphat-Puffer (pH 7)	206
8.13.6	Screening der Katalysatorbibliothek 63 mit TEMPO-Zusatz in 10 mM Phosphat-Puffer (pH 7)	208
9	Anhang	210
9.1	<i>Literaturverzeichnis</i>	213
9.2	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	217
9.3	<i>Kurzzusammenfassung</i>	219
9.4	<i>Zusammenstellung wichtiger Strukturformeln</i>	223

1 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zwei Ansätze zur Darstellung von Galactose-Oxidase-Modellen für die katalytische Luftoxidation von primären Alkoholen verfolgt.

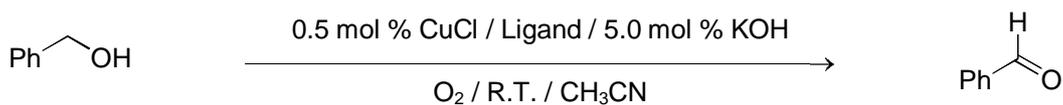
1. Niedermolekulare Modelle für die Galactose Oxidase:

Der erste Teil der Arbeit beschreibt die Synthese der Liganden **1**, *rac-2*, *rac-3*, **4**, **5**, **6** und **7**, die anschließend in Form ihrer *in situ* gebildeten Kupferkomplexe auf katalytische Aktivität untersucht wurden.



Zur Überprüfung der katalytischen Aktivität wurde eine neue Testreaktion entwickelt, die auf der Luftoxidation von Benzylalkohol mit einer Reihe verschiedener Kupferkomplexe in Acetonitril unter Zusatz von Kaliumhydroxid basiert.

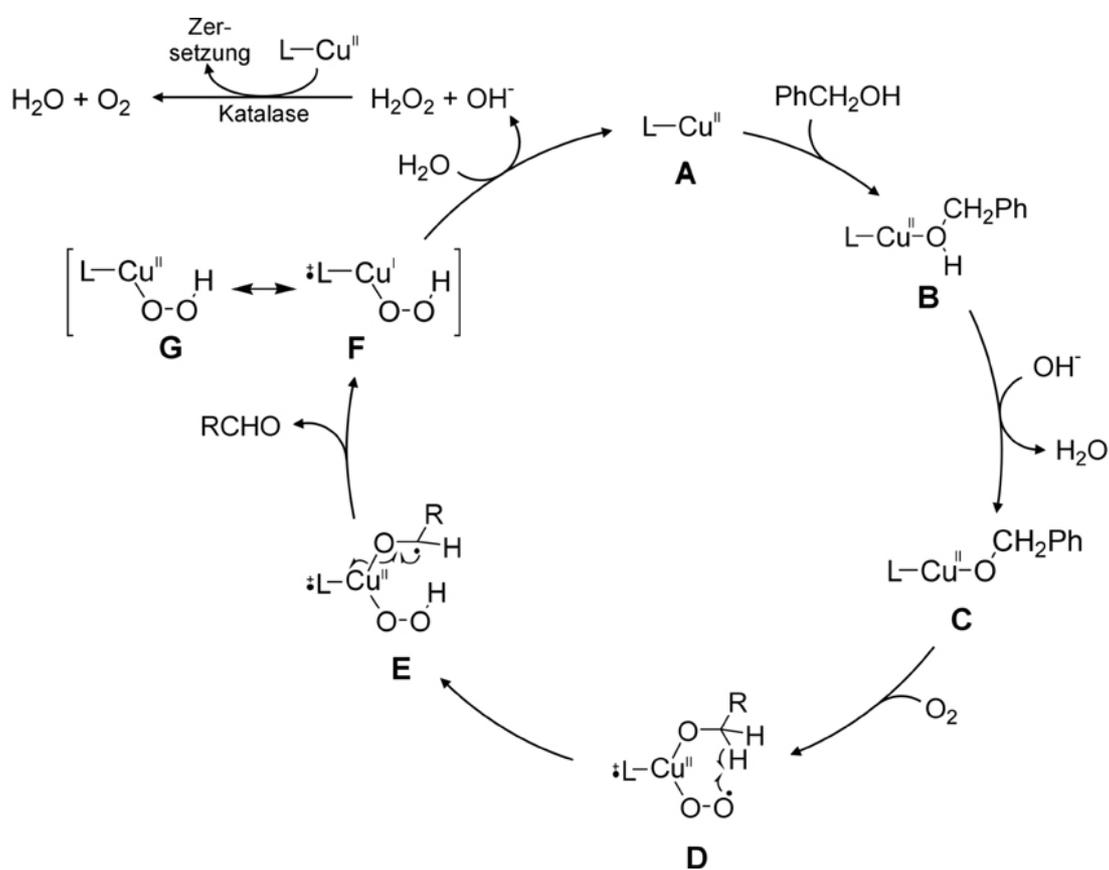
In diesen Experimenten zeigte der Komplex des Liganden *rac-2* die höchste Aktivität. Im Vergleich dazu besaßen die Kupferkomplexe der Liganden *rac-3*, **4**, **5** und **7** eine verringerte Reaktivität, während für den Komplex des Liganden **6** die niedrigste Turnoverzahl beobachtet wurde.



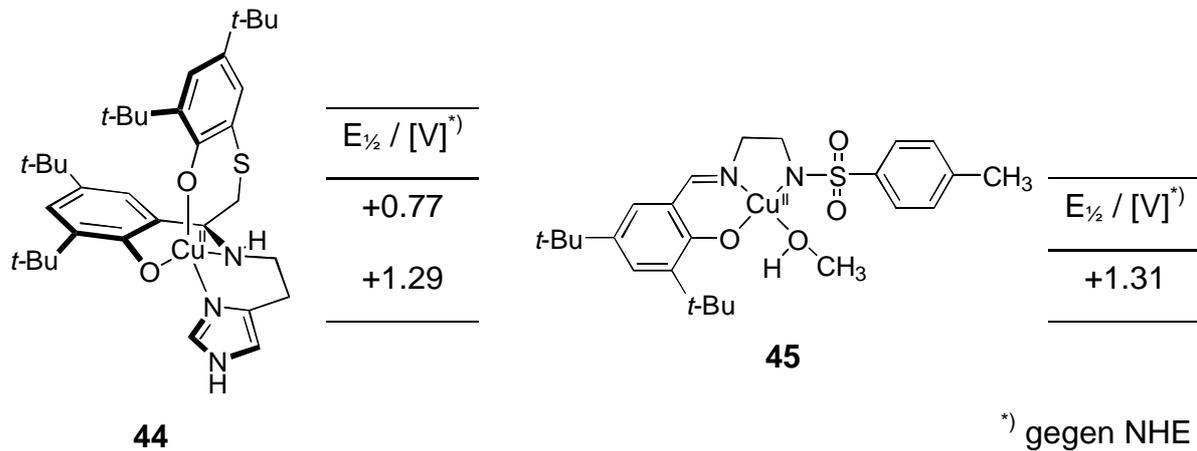
Ligand	1 ^{a)}	<i>rac</i> -2	<i>rac</i> -3	4	5	6	7
Ausbeute [%]	-	23	16	17	14	10	15
Turnoverzahl	-	46	32	34	28	20	30

^{a)} Ligand 1 wurde aufgrund seiner Oxidationsempfindlichkeit nicht weiter untersucht.

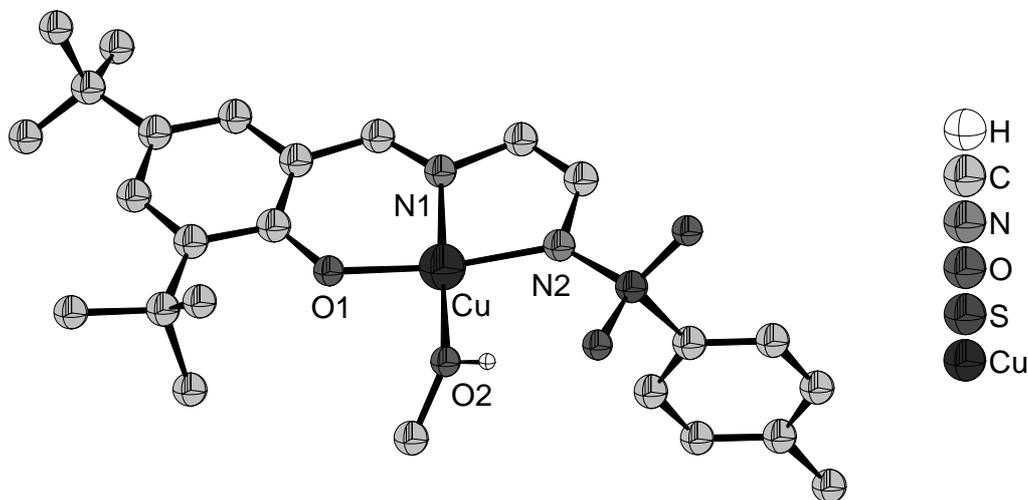
Basierend auf der Untersuchung der Einzelschritte konnte zudem ein Reaktionsmechanismus für die katalytische Oxidation postuliert werden.



Weiterhin wurden die Kupferkomplexe *rac*-44 und 45 dargestellt und ihr Redoxverhalten untersucht. Der Kupferkomplex *rac*-44 zeigt zwei irreversible Oxidationsprozesse bei +0.77 V bzw. +1.29 V, während die Oxidation des Komplexes 45 reversibel bei einem Potential von +1.31 V erfolgt.

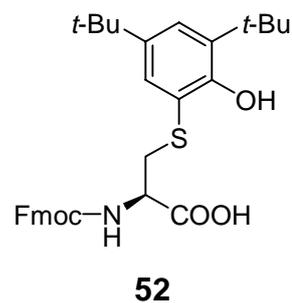
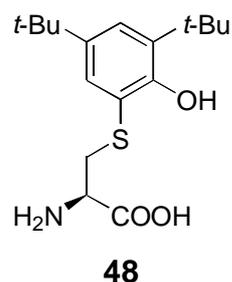


Die Struktur des Komplexes **45** konnte zudem durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.



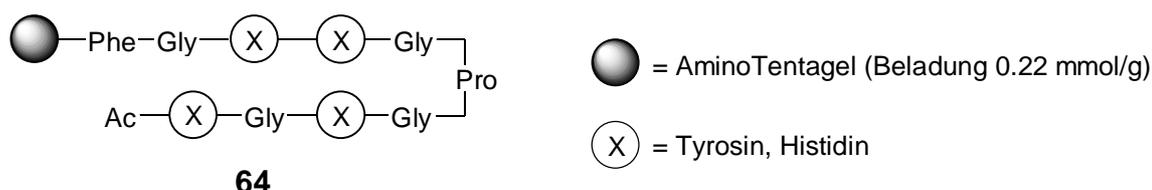
2. Peptidisches Modell für die Galactose Oxidase:

Der zweite Teil der Arbeit berichtet von einem kombinatorischen Ansatz auf der Basis einer Peptidbibliothek zum Auffinden von katalytisch aktiven Galactose-Oxidase-Modellen. Als redoxaktiver Ligandbaustein wurde die unnatürliche Aminosäure mod-Cystein **48**, sowie zur Peptidkupplung das Fmoc-geschützte Derivat **52** dargestellt.

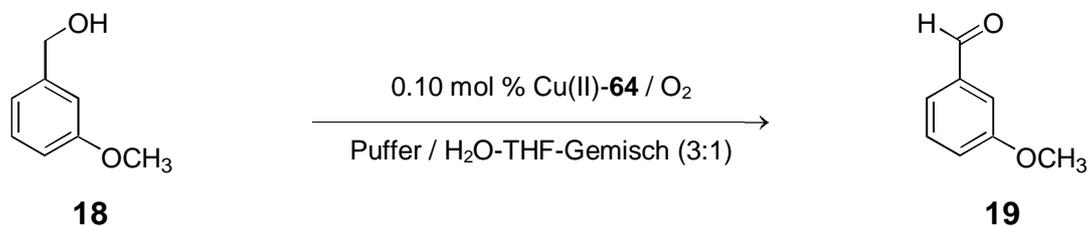


In Kupplungsexperimenten konnte die Fmoc-Aminosäure **52** allerdings weder an fester Phase noch in Lösung mit einer für eine Festphasenreaktion ausreichend hohen Ausbeute zum Peptid umgesetzt werden.

Im Folgenden wurde eine 16mer Peptidbibliothek mit vier variablen Positionen **X**, kombinatorisch von den Aminosäuren Tyrosin und Histidin besetzt, untersucht. Nach der Synthese wurde die Ligandbibliothek **64** mit einer Kupfer(II)salz-Lösung behandelt und anschließend hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität untersucht.



Zum Screening der festphasengebundenen Katalysatorbibliothek Cu(II)-**64** wurde die katalytische Luftoxidation von 3-Methoxybenzylalkohol **18** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit den vereinzelt Bibliotheksmitgliedern untersucht. Die Bildung des Aldehyds **19** wurde UV-spektroskopisch verfolgt.



Weder in einem neutralen Phosphat- noch in einem basischen Borax-Puffer konnte die Bildung einer signifikanten Menge Aldehyd mit einem Mitglied der Katalysatorbibliothek beobachtet werden. Die Vorbehandlung der Bibliothek mit einem Oxidationsmittel (Ammoniumcer(IV)nitrat bzw. Kaliumhexacyanoferrat(III)) resultierte ebenfalls in katalytisch inaktivem Material. Ein entsprechendes Experiment, in der die Katalysatorbibliothek Cu(II)-**64** in Kombination mit einer äquivalenten Menge des freien TEMPO-Radikals als "externem" Redoxmediator eingesetzt wurde, führte allerdings zur Bildung des Aldehyds **19** in substöchiometrischen Mengen.

2 Einleitung

Eine der wichtigsten Reaktionen der organischen Synthese stellt die selektive Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden dar, wobei eine Weiteroxidation zur Carbonsäure vermieden werden sollte. Diese Reaktion wurde bislang zumeist mit stöchiometrischen Oxidationsmitteln, wie beispielsweise dem Reagenz von *Corey* (Pyridiniumchlorochromat), mit Dimethylsulfoxid und Oxalylchlorid (*Swern-Oxidation*) oder Dimethylsulfoxid und Dicyclohexylcarbodiimid (*Moffatt-Pfitzner-Oxidation*), durchgeführt.^[2] Eine katalytische Variante dieser Oxidation, unter Verwendung von Luftsauerstoff als Oxidationsmittel, wäre allerdings eine ökologisch und finanziell günstige Alternative, da als Nebenprodukt lediglich Wasser oder Wasserstoffperoxid gebildet wird. Einen ersten Ansatzpunkt für die Entwicklung eines solchen Verfahrens stellt das Enzym Galactose-Oxidase dar, welches in der Lage ist, die selektive Oxidation einer Reihe primärer Alkohole zu den entsprechenden Aldehyden mit Luftsauerstoff zu katalysieren (Abb. 2-1.).^[3]

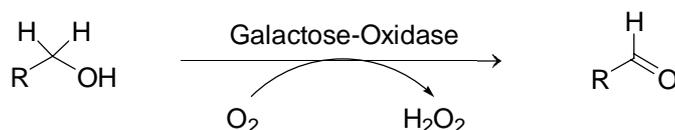


Abb. 2-1. Katalytische Oxidation von primären Alkoholen.^[3]

Leider führen jedoch die hohen Enzymkosten, die häufig auftretenden Schwierigkeiten bei der Prozesskontrolle enzymkatalysierter Reaktionen und die limitierte Substratbreite zu einer eingeschränkten Verwendbarkeit des Enzyms in großtechnischen Prozessen. Da jedoch das katalytisch aktive Zentrum und der Mechanismus der enzymatischen Oxidation hinreichend untersucht sind, kann durch das rationale Design von synthetischen Enzymkatalysatoren niedrigen Molekulargewichts („Synzyme“ oder „Minizyme“) versucht werden, die natürliche, enzymatische Funktion nachzuahmen.^[4] Diese Verbindungen wären anschließend ideal geeignete Katalysatoren für die Anwendung im Labor oder in großtechnischen Prozessen. Da die Entwicklung eines neuen Katalysators jedoch zumeist ein Multiparameterproblem darstellt, eignet sich neben dem rationalen Design ebenfalls die Verwendung der Techniken und Prinzipien der ökonomischen und zeitsparenden kombinatorischen Chemie zur Auffindung eines besonders aktiven Katalysators.

3 Kenntnisstand

3.1 Die Galactose-Oxidase

Die Galactose-Oxidase ("GOase" oder "GO") ist ein extrazelluläres Enzym, welches von Pilzen, wie z.B. *Dactylium dendroides* abgesondert wird. Es handelt sich um ein monomeres Enzym mit einer molaren Masse von 68000 (639 Aminosäuren), das die Oxidation von Galactose und einer Reihe anderer primärer Alkohole zu den entsprechenden Aldehyden katalysiert. Diese Zwei-Elektronen-Oxidation des Alkohols ist gekuppelt an die Reduktion von molekularem Sauerstoff zu Wasserstoffperoxid (Abb. 3-1.).^[3]

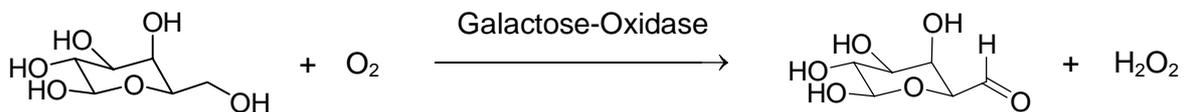


Abb. 3-1. Katalytische Luftoxidation von Galactose durch Galactose-Oxidase.^[3]

Die Struktur der Galactose-Oxidase wurde 1991 von *Knowles et al.* aufgeklärt.^[1] Demnach besteht das Enzym aus drei Bereichen, in denen eine β -Faltblatt-Struktur vorherrscht sowie einem relativ kleinen, nur fünf Aminosäuren umfassenden α -Helix-Bereich. Im aktiven Zentrum der Galactose-Oxidase ist bei einem pH-Wert von 7 ein Kupferion in einem quadratisch-pyramidalen Koordinationspolyeder von zwei Histidinresten (His 496, His 581), einem Tyrosinatrest (Tyr 272), einem Wassermolekül und in der apikalen Position von einem weiteren Tyrosinatrest (Tyr 495) umgeben (Abb. 3-2.).

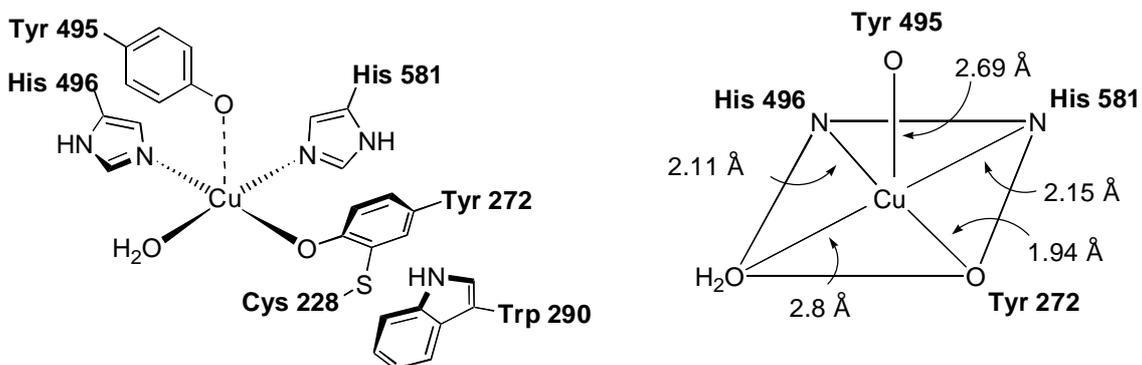


Abb. 3-2. Aktives Zentrum der Galactose-Oxidase bei pH 7.^[1]

Ein besonderes Strukturmerkmal des aktiven Zentrums stellt die Modifikation des äquatorial gebundenen Tyrosinatrestes 272 dar, der in *ortho*-Position zum Phenolat-Sauerstoffatom über eine Thioetherbrücke kovalent mit dem Cysteinrest 228 verbunden ist. Zudem befindet sich der Indolring des Tryptophans 290 in einem Abstand von 3.84 Å zum Schwefelatom dieser Seitenkette, sodass eine Stapelwechselwirkung zwischen beiden Einheiten möglich ist.

Das aktive Zentrum der Galactose-Oxidase kann in drei Redoxzuständen vorliegen, von denen nur der oxidierte und der reduzierte Zustand (GO_{ox} und GO_{red}) katalytisch aktiv sind, während die mittlere Oxidationsstufe (GO_{semi}) am Katalysezyklus selbst nicht beteiligt ist. Da die Reaktion von Alkoholen zu Aldehyden eine Zwei-Elektronen-Oxidation darstellt, wurde für den Reaktionsmechanismus zunächst ein Übergang von einem Kupfer(III)ion zu einem Kupfer(I)ion diskutiert. Erst nach ausführlichen spektroskopischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die oxidierte Form des aktiven Zentrums (GO_{ox}) aus einem Kupfer(II)ion und einem Tyrosylradikal besteht, welches sich von dem äquatorial gebundenen, kovalent modifizierten Tyrosinatrest 272 ableitet (Abb. 3-3).^[5, 6]

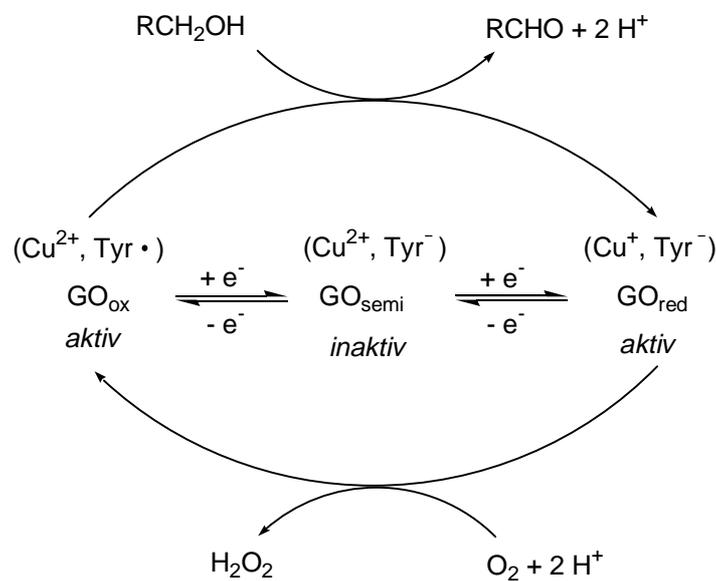


Abb. 3-3. Redoxzustände der Galactose-Oxidase.

Es wird angenommen, dass die Oxidation des Tyrosinatrestes 272 durch die Thioetherbrücke in *ortho*-Position zum Phenolat Sauerstoffatom erleichtert wird. Dies zeigt sich darin, dass für die oxidierte Form der Galactose-Oxidase mit 400 mV (gegen NHE) bei pH 7.5 das bisher niedrigste Reduktionspotential für ein Tyrosylradikal beobachtet wurde.^[7, 8]

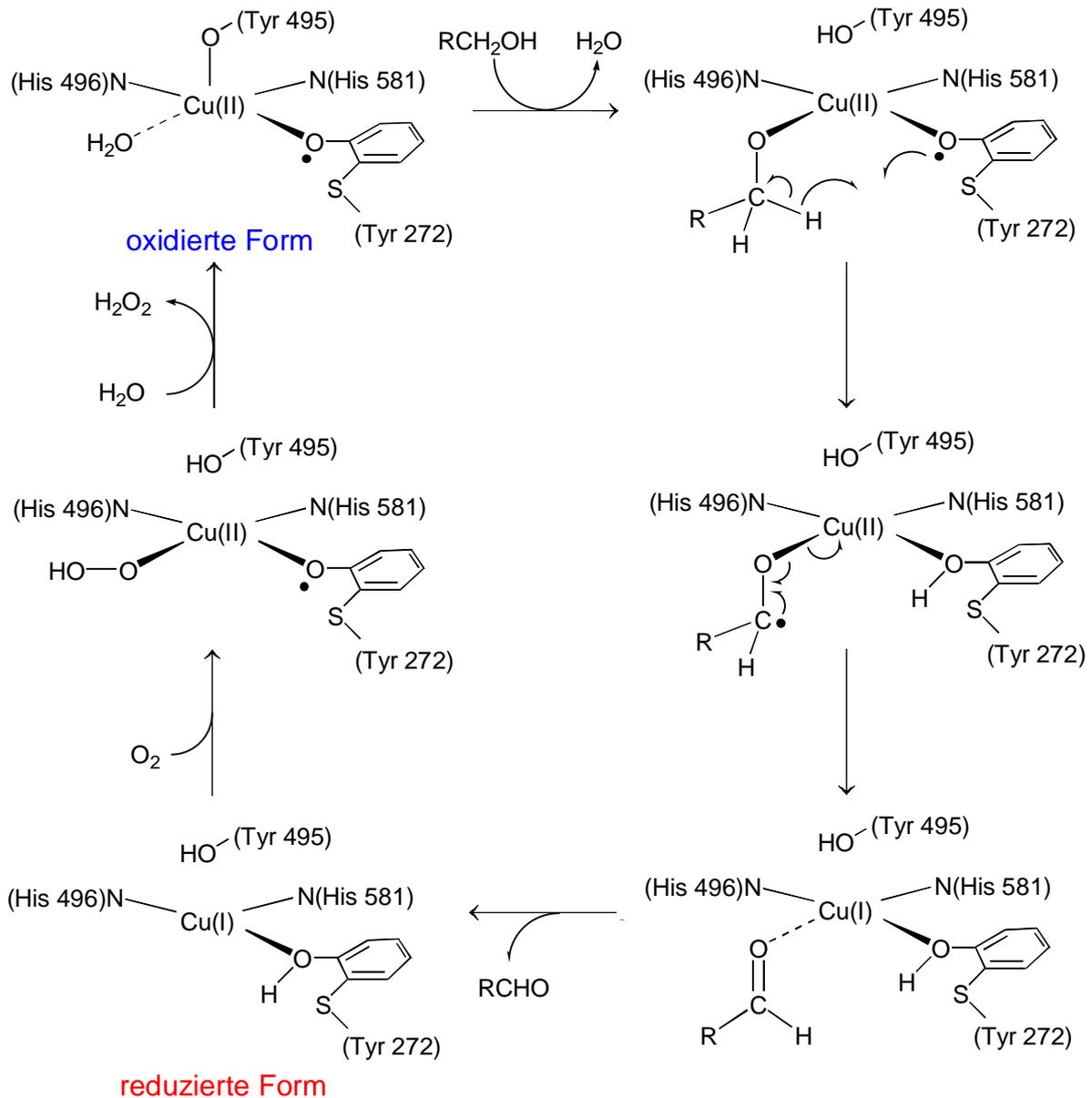


Abb. 3-4. Postulierter Reaktionsmechanismus für die katalytische Luftoxidation von primären Alkohole durch Galactose Oxidase.^[9, 10]

Ausgehend von Inhibierungsstudien und der Untersuchung des kinetischen Isotopen-effektes wurde ein radikalischer Reaktionsmechanismus für die katalytische Oxidation von Alkoholen durch die Galactose-Oxidase vorgeschlagen.^[9, 10, 11, 12] Im ersten Schritt des Mechanismus bindet das Substratmolekül an einer äquatorialen Koordinationsstelle des Kupfer(II)ions der oxidierten Form und der axial gebundene Tyrosinatrest 495 nimmt das Proton des Alkohols auf. Anschließend wird im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ein Wasserstoffatom des koordinierten Alkoholats vom Tyrosylradikal abstrahiert, was zu der Bildung eines Ketylradikals führt. In der folgenden Elektronentransferreaktion wird das Ketylradikal zum Aldehyd

oxidiert und das Kupfer(II)- zum Kupfer(I)ion reduziert. Der Aldehyd verläßt daraufhin die Koordinationssphäre des Kupfer(I)ions und die reduzierte Form der Galactose-Oxidase wird durch Sauerstoff in die oxidierte Form umgewandelt, wobei Wasserstoffperoxid gebildet wird (Abb. 3-4.).

3.2 Synthetische Strukturmodelle für die Galactose-Oxidase

Das kupfergebundene Tyrosylradikal der Galactose-Oxidase stellte zum Entdeckungszeitpunkt eine neue Variante für die Beteiligung von Proteinradikalen in Enzymkatalysen dar, die sofort das Interesse zahlreicher Arbeitsgruppen weckte. Unter der Annahme, dass die Proteinmatrix an den entscheidenden Schritten des Katalyseprozesses nicht beteiligt ist, wurden synthetische Modellverbindungen für das aktive Zentrum des Enzyms synthetisiert. Um eine enzymähnliche Reaktivität zu generieren, beschränkten sich die Arbeitsgruppen darauf, die strukturellen und elektronischen Eigenschaften des Kupfer-Zentrums bestmöglich zu reproduzieren. Zur Identifizierung der Phenoxyradikal-Komplexe wurde neben der UV/Vis- und der ESR-Spektroskopie die Resonanz-Raman-Spektroskopie verwendet.^[13, 14] Weiterhin stellt die Cyclovoltammetrie eine wichtige Methode zur Analyse der Redoxprozesse der Metallkomplexe dar.

Die ersten synthetischen Modellverbindungen waren zunächst reine Strukturmodelle des aktiven Zentrums der Galactose-Oxidase. Die Arbeitsgruppe um *Whittaker* synthetisierte den Kupferkomplex des Liganden H_2L und studierte seine spektroskopischen Eigenschaften sowie sein Redoxverhalten (Abb. 3-5.). In Abwesenheit eines Coliganden liegt der Kupferkomplex des Liganden H_2L in der dimeren Form $[CuL]_2$ vor. Die Struktur des binuklearen Komplexes ist verzerrt trigonal bipyramidal, wobei die beiden Kupfer(II)ionen unsymmetrisch durch die Phenolat-Sauerstoffatome der Dimethylphenol-Seitenkette verbrückt sind. Erst durch die Zugabe von Pyridin wird der dimere Kupferkomplex in das Monomer $CuL(py)$ überführt, in dem ein Pyridin-Molekül die fünfte Koordinationsstelle einnimmt. Diese Reaktion konnte UV-spektroskopisch verfolgt werden.^[15] Die Redoxpotentiale des einkernigen Komplexes wurden anschließend in Dichlormethan und Acetonitril bestimmt (Abb. 3-5.). Es wurden zwei Oxidationsprozesse beobachtet, die zwar bei niedrigem Potential, jedoch irreversibel verlaufen. Die Komplexbildung mit dem dianionischen Liganden L^{2-} stabilisiert zudem das Kupfer(II)ion, sodass bis zu einem Potential von -1.00 V

keine Reduktion zu Kupfer(I) beobachtet wurde. Obwohl der Komplex $\text{CuL}(\text{py})$ die grundlegenden strukturellen Merkmale der Galactose-Oxidase beinhaltet, besaß er von der Galactose-Oxidase differierende spektroskopische Eigenschaften und zeigte sich katalytisch inaktiv.

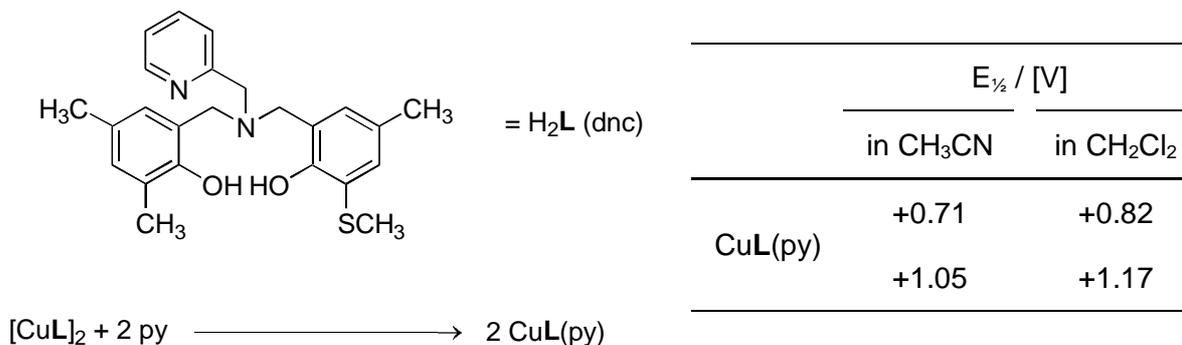


Abb. 3-5. Strukturmodell für die Galactose-Oxidase nach *Whittaker et al.* (Redoxpotentiale gegen NHE).^[15]

Die Arbeitsgruppe um *Tolman* stellte in zwei verschiedenen Arbeiten Modellverbindungen sowohl für die oxidierte als auch die reduzierte Form der Galactose-Oxidase vor (Abb. 3-6.).^[16, 17]

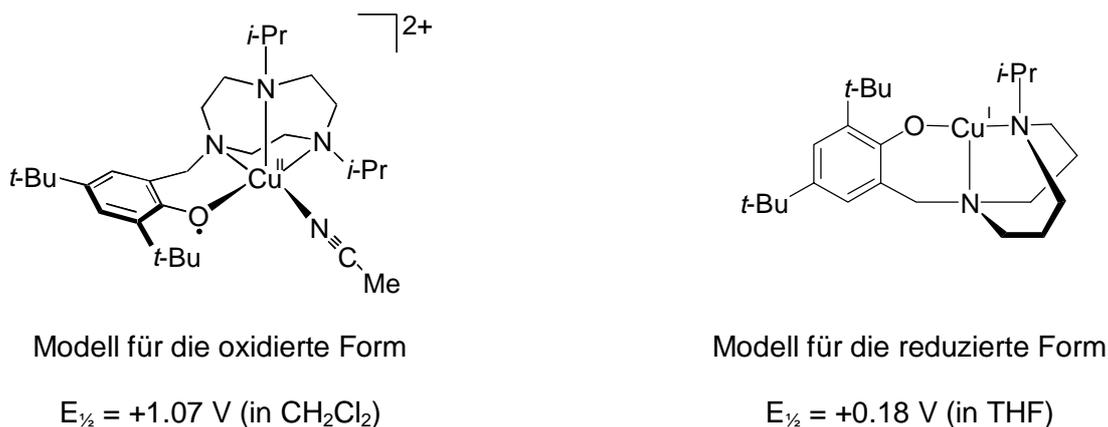


Abb. 3-6. Modellverbindungen für die oxidierte und die reduzierte Form der Galactose-Oxidase nach *Tolman* (Redoxpotentiale gegen NHE).^[16, 17]

Das Modell für die oxidierte Form der Galactose-Oxidase kann sowohl auf elektrochemischem als auch auf chemischem Wege durch eine Ein-Elektronen-Oxidation des einfach positiv geladenen Komplexes generiert werden (Abb. 3-7.). Die Bildung

des Phenoxy-Radikalkomplexes konnte spektroskopisch nachgewiesen werden und verläuft reversibel bei einem Potential von +1.07 V gegen NHE.^[16]

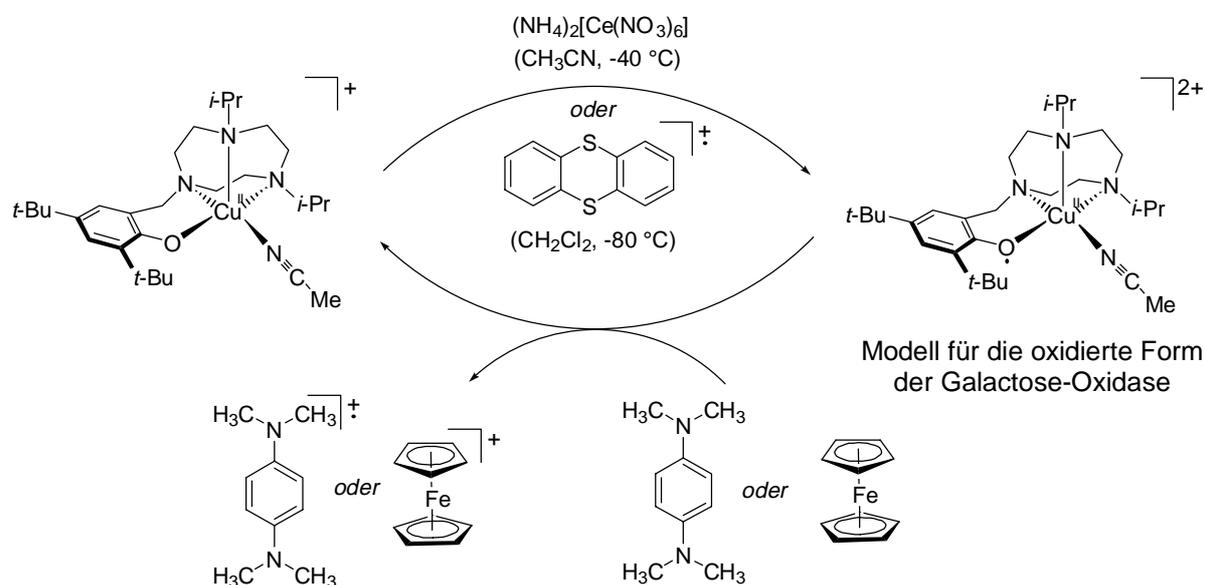


Abb. 3-7. Darstellung und Nachweis des Phenoxyradikal-Komplexes von *Tolman et al.* auf chemischem Wege.^[16]

Weiterhin berichtete *Tolman et al.* von einem T-förmigen Kupfer(I)komplex, der in Tetrahydrofuran eine quasireversible Oxidationswelle bei +0.18 V gegen NHE besitzt und bei $-72\text{ }^\circ\text{C}$ oxygeniert werden kann (Abb. 3-6.). Die resultierende Spezies ist kurzlebig und besitzt die spektroskopischen Eigenschaften eines Kupfer-Disauerstoff-Adduktes (Cu(II)-superoxo- oder Cu(II)-peroxo-Spezies), welches auch als Intermediat im Verlauf der katalytischen Reaktion der Galactose-Oxidase postuliert wurde.^[17]

In einer aktuellen Arbeit wurden von japanischen Wissenschaftlern erstmals Galactose-Oxidase Modelle auf der Basis von Aminosäure-Liganden vorgestellt.^[18] Sie synthetisierten strukturell fixierte, *N,N'*-ethylen-verbrückte (*S*)-Histidyl-(*S*)-Tyrosin-Liganden und untersuchten die Eigenschaften ihrer Kupfer(II)komplexe. Als Struktur der aus Kupfer(I)chlorid und dem Liganden gebildeten Verbindung postulierten die Autoren einen monomeren Komplex, in dem das Zentralatom quadratisch-pyramidal von zwei Dipeptid-Liganden umgeben ist (Abb. 3-8.). Das Cyclovoltammogramm dieses Komplexes zeigt eine chemisch-irreversible Oxidationswelle bei +1.54 V gegen NHE. Der metallfreie Ligand besitzt jeweils eine Oxidationswelle bei +0.87 V bzw. +1.36 V gegen NHE, die der Oxidation der Phenol-

bzw. Imidazol-Einheit zugeordnet wird. Die Oxidation des Kupfer(II)komplexes wird von den Autoren auf die Bildung eines Kupfer(II)-Phenoxyradikals zurückgeführt, das aufgrund der fehlenden stabilisierenden Substituenten in *ortho*-Position des Phenolrings Folgereaktionen eingeht.

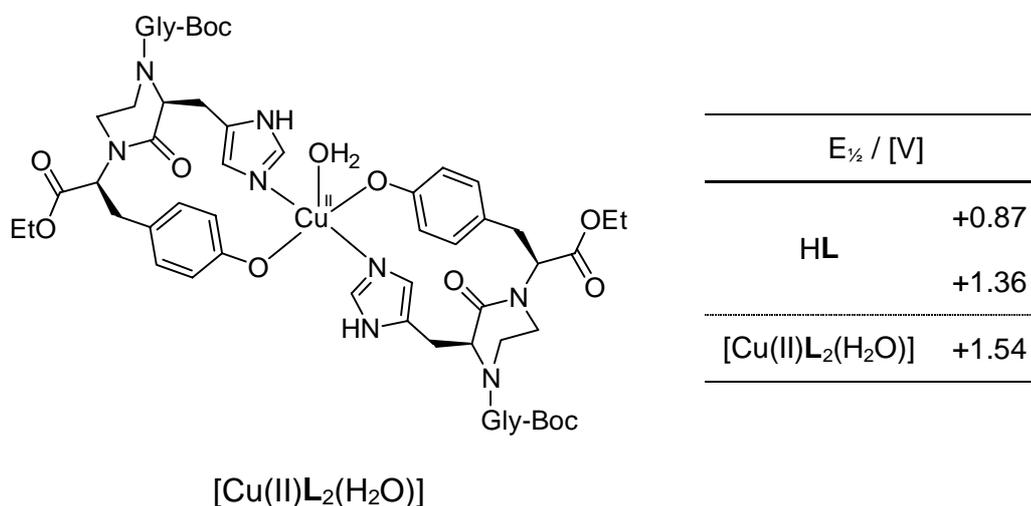


Abb. 3-8. Postulierte Struktur für den Kupfer(II)komplex und dessen Redoxpotentiale in Acetonitril gegen NHE.^[18]

Da das Oxidationspotential des Kupferkomplexes verglichen mit dem der Galactose-Oxidase viel zu hoch liegt und die Oxidation zudem irreversibel verläuft, eignen sich diese Dipeptid-Liganden nicht für die kupferkatalysierte Oxidation von Alkoholen.

Neben den vorgestellten Verbindungen wurde von vielen anderen Arbeitsgruppen ebenfalls von Strukturmodellen für das aktive Zentrum der Galactose-Oxidase berichtet.^[19, 20, 21, 22] Alle bislang veröffentlichten Strukturmodelle haben zum besseren Verständnis der elektronischen und strukturellen Eigenschaften des aktiven Zentrums des Enzyms beigetragen, und es wurden spektroskopische Vergleichsdaten für Phenoxyradikal-Komplexe mit Kupfer(II)-Zentralionen erstellt. Weiterhin wurde erkannt, dass eine Stabilisierung des entstehenden Phenoxyradikals durch Elektronendonoren-Substituenten in *ortho*- und *para*-Position notwendig ist, um mögliche Folgereaktion des Radikals zu unterbinden. Allerdings konnte mit diesen Strukturmodellen die Luftoxidation von Alkoholen, analog der Galactose-Oxidase, nicht katalysiert werden.

3.3 Katalytisch aktive Modelle für die Galactose-Oxidase

3.3.1 Kupfer-Salenkomplexe als katalytisch aktive Galactose-Oxidase Modelle

Bereits im Jahre 1986 wurde erstmals von katalytisch aktiven Galactose-Oxidase Modellverbindungen auf der Basis von salenartigen Liganden berichtet. Einer japanische Arbeitsgruppe gelang es, die Oxidation von Ethanol zu Acetaldehyd unter Verwendung des in Abb. 3-9. dargestellten Kupfer(II)komplexes mit Kaliumhydroxid als Hilfsbase zu katalysieren.^[23] Unter einer Sauerstoffatmosphäre wurde für die katalytische Oxidation von Ethanol ein Turnover von 6 beobachtet.

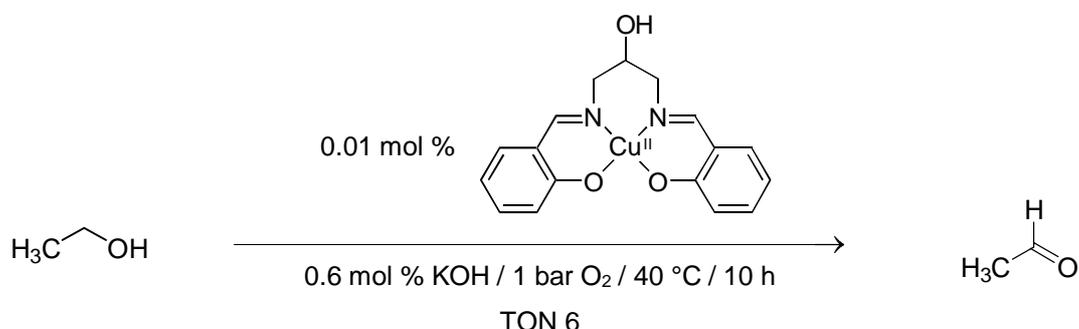


Abb. 3-9. Katalytische Oxidation von Methanol mit Sauerstoff.^[23]

Aufbauend auf diesen Arbeiten stellte die Arbeitsgruppe um *Stack* im Jahre 1996 salenartige Galactose-Oxidase Modellkomplexe vor, deren Liganden sich von 2,2'-Diaminobinaphthyl sowie zwei *ortho-para*-disubstituierten Salicylaldehyden ableiten (Abb. 3-10.).^[24]

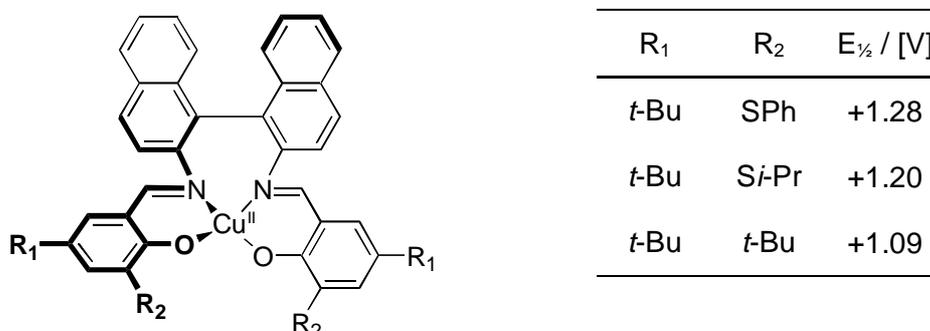


Abb. 3-10. Salenartige Kupferkomplexe nach *Stack* und ihre Oxidationspotentiale gegen NHE.^[24]

Die Binaphthyl-Brücke führt zu einer Verzerrung der ansonsten quadratisch-planaren Koordinationsgeometrie der Kupfer(II)-Salenkomplexe. Diese nahezu tetraedrische Anordnung wirkt sich nach *Stack et al.* positiv auf die katalytischen Eigenschaften des Komplexes aus, da sie eine erhöhte Affinität des Metallzentrums zu einem fünften Liganden (z. B. dem Substrat) und eine erhöhte Stabilität der Kupfer(I)-Oxidationsstufe zur Folge haben.

Die von *Stack et al.* vorgestellten Komplexe besitzen dem Enzym vergleichbare spektroskopische Eigenschaften. Die herausragendste Ähnlichkeit mit der Galactose-Oxidase ist jedoch die Ausbildung einer ESR-inaktiven Spezies infolge einer Ein-Elektronen-Oxidation des Kupfer(II)komplexes mittels Nitrosyltetrafluoroborat. Die dabei gebildeten Kupfer(II)-Phenoxyradikal-Komplexe sind in der Lage, Lithium- oder Natriumbenzylat unter anaeroben Bedingungen in einer stöchiometrischen Reaktion, zum Benzaldehyd zu oxidieren. Der Phenoxyradikal-Komplex wird im Verlauf der Reaktion, analog der Galactose-Oxidase, in eine Kupfer(I)-Spezies umgewandelt (Abb. 3-11.).^[14]

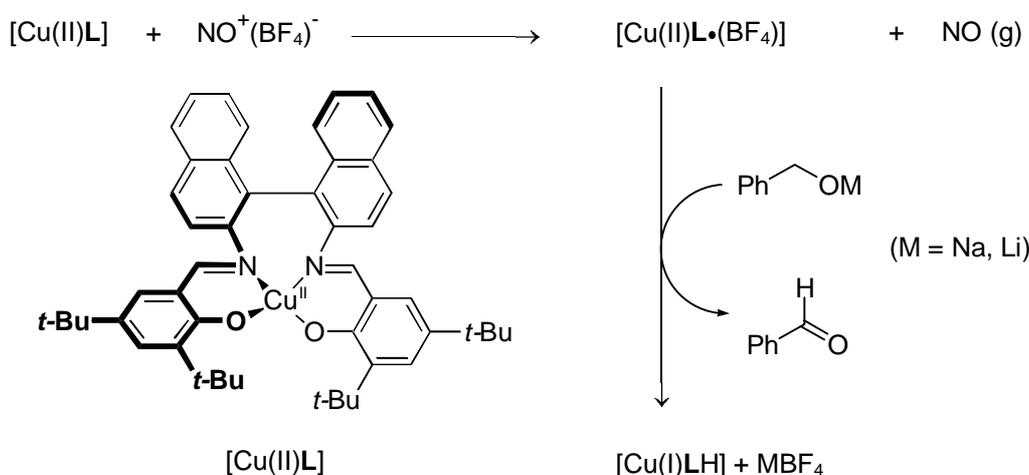


Abb. 3-11. Ein-Elektronen-Oxidation der Kupfer(II)komplexe zum Kupfer(II)-Phenoxyradikal-Komplex und dessen stöchiometrische Reaktion mit Alkalibenzylat.^[14]

Um das intermediär gebildete Phenoxyradikal zu stabilisieren, sind beide Phenolat-Liganden in *ortho*- und *para*-Position mit sterisch anspruchsvollen Elektronendonoren-Substituenten modifiziert. Diese Reste führen einerseits zu einer Absenkung des Oxidationspotentials des Liganden im Vergleich zum unsubstituierten Phenolat und verhindern gleichzeitig Nebenreaktionen, wie beispielsweise die Dimerisierung des Phenoxyradikal-Komplexes.

In weiteren Experimenten gelang es *Stack et al.*, die salenartigen Kupfer(II)komplexe für die katalytische Oxidation von benzyllischen und allyllischen Alkoholen einzusetzen (Abb. 3-12.).^[14]

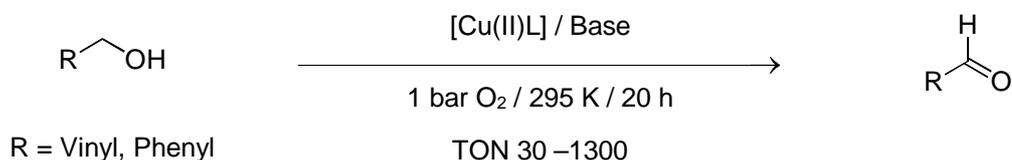


Abb. 3-12. Katalytische Oxidation von primären Alkoholen mit Sauerstoff.^[14]

Mit Lithium- oder Natriumalkoholaten als Basen und einem Druck von 1 bar Sauerstoff wurde ein maximaler Turnover von 1300 für die katalytische Oxidation von reinem Benzylalkohol beobachtet (Tab. 3-1.). Wurde das Substrat als Lösung in Acetonitril umgesetzt, so sank der Turnover des Katalysators auf 400. Das System besitzt jedoch nur für die katalytische Sauerstoff-Oxidation von benzyllischen und allyllischen Alkoholen eine hohe Aktivität. Weniger reaktive aliphatische Alkohole wie z. B. 1-Octanol oder Cyclohexanol konnten unter den genannten Bedingungen nicht umgesetzt werden.

Tab. 3-1. Turnover für die katalytische Oxidation von primären Alkoholen.^[14]

Katalysator		Reines Substrat		Substrat gelöst in Acetonitril (1.5 M)	
R ₁	R ₂	Benzyl- alkohol ¹	1-Phenyl- ethanol ²	Benzylalkohol ³	1-Phenylethanol ⁴
<i>t</i> -Bu	SPh	1300	60	400	30
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	200	30	40	30

¹0.01 % Katalysator und 2.00 % Base, ²0.05 % Katalysator und 0.30 % Base, ³0.005 % Katalysator und 0.20 % Base, ⁴0.05 % Katalysator und 0.50 % Base.

Für die katalytische Oxidation wird ein Mechanismus vergleichbar dem der Galactose-Oxidase diskutiert, da der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Modellreaktion ebenfalls die H-Abstraktion vom α -C-Atom des Alkohols darstellt. Analog der enzymatischen Reaktion wird das Auftreten einer Kupfer(II)-Phenoxyradikal-Spezies postuliert, die im Verlauf des Katalyse-Zyklus zu einer Kupfer(I)-Verbindung reduziert wird. Diese Kupfer(I)-Verbindung wird durch die Reaktion mit

Sauerstoff in die aktive Kupfer(II)-Phenoxyradikal-Spezies unter Bildung von Wasserstoffperoxid reoxidiert.^[14]

3.3.2 Katalytisch aktive Galactose-Oxidase Modelle auf der Basis von dreizähligen Bisphenol-Liganden

Die in Abb. 3-13. dargestellten schwefel- bzw. stickstoffverbrückten Bisphenole wurden erstmals von der Arbeitsgruppe um *Wieghardt* und *Chaudhuri* als Liganden für die kupferkatalysierte Oxidation von Alkoholen mit Sauerstoff eingesetzt.^[25, 26]

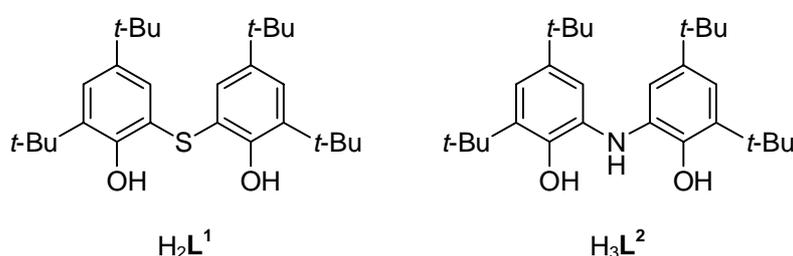


Abb. 3-13. Dreizählige thio- bzw. aminoverbrückte Bisphenol-Liganden nach *Wieghardt et al.*^[25]

In den ersten Arbeiten von *Wieghardt et al.* wurde der aus dem schwefelverbrückten Liganden H_2L^1 dargestellte Kupferkomplex für die katalytische Luft-Oxidation von primären und sekundären Alkoholen verwendet. Dabei stellte sich heraus, dass nach Oxidation des neutralen Komplexes $[\text{Cu}(\text{II})\text{L}^1(\text{NEt}_3)]$ mit molekularem Sauerstoff der diamagnetische zweikernige Kupferkomplex $[(\text{Cu}(\text{II})\text{L}^1)_2]^{2+}$ gebildet wird. Dieser zweikernige Komplex ist in der Lage, Ethanol stöchiometrisch zu Acetaldehyd zu oxidieren. Anschließende Belüftung mit Sauerstoff führt zur Bildung von einem Äquivalent Wasserstoffperoxid und zur Regeneration des zweikernigen Komplexes $[(\text{Cu}(\text{II})\text{L}^1)_2]^{2+}$. Kombiniert man beide Gleichungen, so ergibt sich die homogenkatalysierte Oxidation von Ethanol zu Acetaldehyd mit Sauerstoff unter Bildung von Wasserstoffperoxid (Abb. 3-14.).

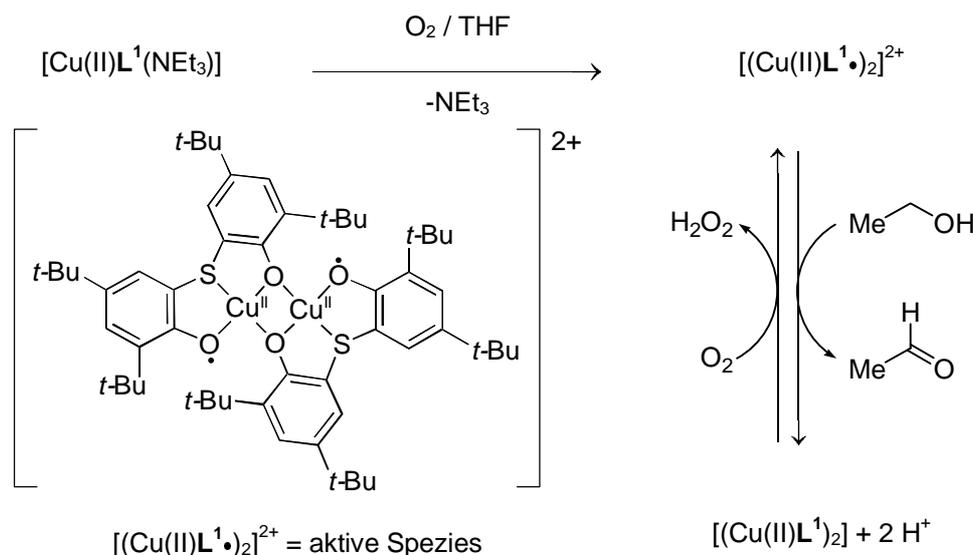


Abb. 3-14. Oxidation des Kupfer(II)komplexes und anschließende Reaktion mit Ethanol.^[25]

In Katalyseexperimenten zeigte sich der *in situ* gebildete Kupferkomplex aus Kupfer(I)chlorid, H_2L^1 und Triethylamin ebenfalls aktiv. Mit diesem System wurde die katalytische Luftoxidation von Ethanol und Benzylalkohol publiziert, die in 63 % bzw. 60 % Ausbeute in die entsprechenden Aldehyde überführt werden konnten. Verwendet man sekundäre Alkohole (*iso*-Propanol oder Benzhydrol) als Substrat, so wird nicht das erwartete Keton, sondern das Pinakolderivat erhalten. Das Katalysatorsystem arbeitet in beiden Reaktionen mit einem Turnover von 300 (Abb. 3-15.).

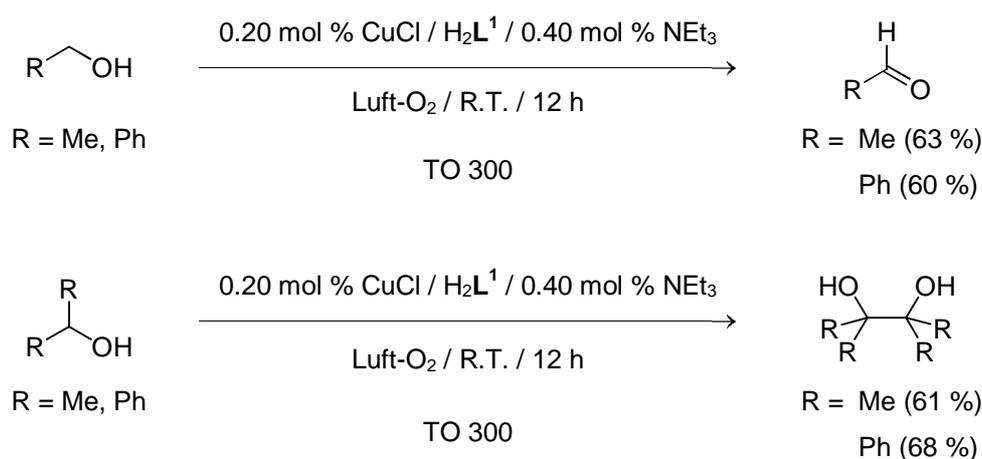


Abb. 3-15. Katalytische Luft-Oxidation von primären und sekundären Alkoholen nach *Wieghardt et al.*^[25]

Anhand der Cyclovoltogramme der Komplexe $[\text{Cu(II)L}^1(\text{NEt}_3)]$ und $[(\text{Cu(II)L}^1\bullet)_2]\text{Cl}_2$ wurden jeweils zwei reversible Ein-Elektronen-Übertragungsprozesse nachgewiesen (Tab. 3-2.).

Tab. 3-2. Redoxpotentiale der Kupferkomplexe in CH_2Cl_2 gegen NHE.^[25]

Oxidation von $[\text{Cu(II)L}^1(\text{NEt}_3)]$		Reduktion von $[(\text{Cu(II)L}^1\bullet)_2]\text{Cl}_2$	
$E_{\frac{1}{2}}^1 / [\text{V}]$	$E_{\frac{1}{2}}^2 / [\text{V}]$	$E_{\frac{1}{2}}^1 / [\text{V}]$	$E_{\frac{1}{2}}^2 / [\text{V}]$
+1.19	+1.56	0.38	-0.59

Für die katalytische Reaktion wird ein Mechanismus postuliert, in dem analog zur Reaktion der Galactose-Oxidase, die H-Abstraktion vom α -C-Atom des Substrats der geschwindigkeitsbestimmende Schritt darstellt. Im Gegensatz zum Enzym spielt im Katalysezyklus die Kupfer(I)-Oxidationsstufe keine Rolle. Vielmehr verwendet das System die in den beiden Phenoxyradikalen gespeicherten Oxidationsäquivalente für die Oxidation des Alkohols (Abb. 3-14.).

Eine Verbesserung der katalytischen Aktivität gelang *Wieghardt et al.* durch die Verwendung des Amino-Bisphenol Liganden H_3L^2 .^[26] Der Ligand kann in drei Oxidationsstufen vorliegen, die jeweils durch Ein-Elektronenübergänge miteinander verknüpft sind. Ausgehend von einem Kupfer(I)-Salz und dem Liganden H_3L^2 lässt sich nach Oxidation mit Luftsauerstoff in Gegenwart von Triethylamin der Imino-semiquinon-Komplex $[\text{Cu(II)L}^2\cdot(\text{NEt}_3)]$ isolieren. Unter anaeroben Bedingungen ist dieser Komplex in der Lage Benzylalkohol oder Ethanol stöchiometrisch zum entsprechenden Aldehyd zu oxidieren. Es resultiert der Kupfer(I)komplex $[(\text{Cu(I)L}^2\text{H}_2)(\text{NEt}_3)]$, der mit molekularem Sauerstoff unter Bildung von Wasserstoffperoxid in die aktive Spezies reoxidiert werden kann (Abb. 3-16.). Beide Gleichungen kombiniert ergeben die homogen-katalysierte Oxidation von primären Alkoholen mit Luftsauerstoff.

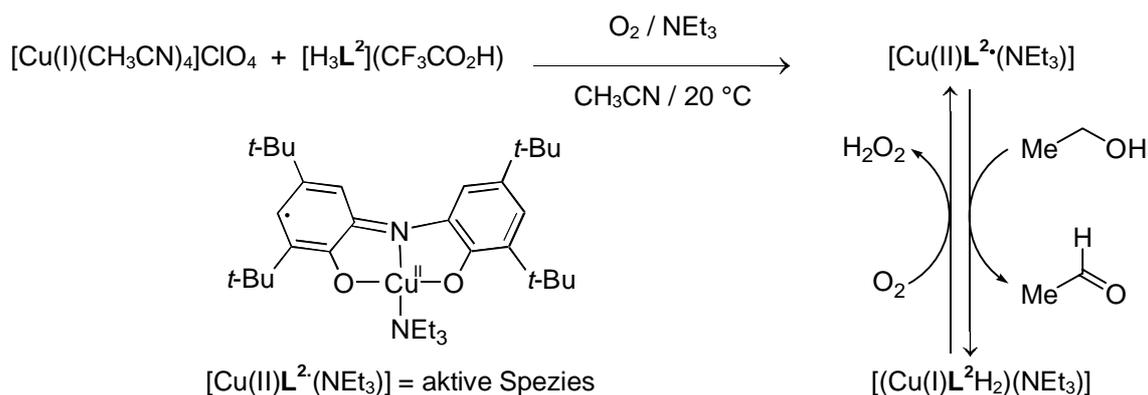


Abb. 3-16. Oxidation des Kupfer(II)komplexes und anschließende Reaktion mit Ethanol.^[26]

Neben der stöchiometrischen Oxidation berichteten *Wieghardt et al.* von der katalytischen Luftoxidation von Benzylalkohol sowie Ethanol unter Verwendung des Kupfer(II)-Katalysators [Cu(II)L²·(NEt₃)]. In Tetrahydrofuran wurden die entsprechenden Aldehyde sowie Wasserstoffperoxid jeweils in ca. 55 % Ausbeute gebildet (Abb. 3-17.). Sekundäre Alkohole werden mit diesem Katalysator nicht umgesetzt.

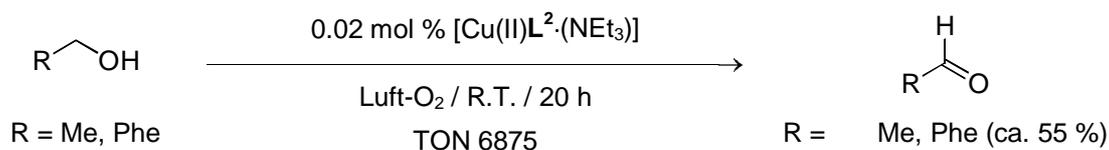


Abb. 3-17. Katalytische Luft-Oxidation von Benzylalkohol und Ethanol.^[26]

Im Cyclovoltogramm des Komplexes [Cu(II)L²·(NEt₃)] wurden zwei reversible, ligandenzentrierte Ein-Elektronenübergänge gefunden. Die Reduktion des Kupfer(II)-ions erfolgt in Abwesenheit von Protonen erst bei stark negativen Potentialen (Abb. 3-18.).

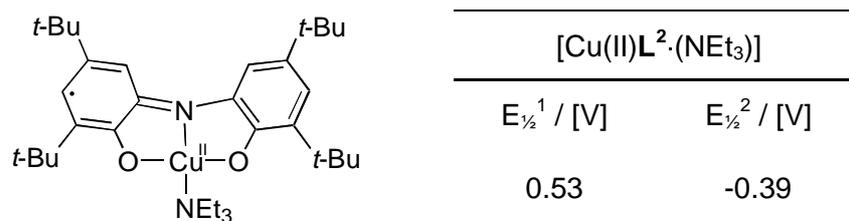


Abb. 3-18. Redoxpotentiale des aktiven Kupferkomplexes in CH₂Cl₂ bei 20 °C gegen NHE.^[26]

Analog dem Katalysatorsystem des Thiobisphenol-Liganden L^1 wurde ein Mechanismus für die katalytische Oxidation von primären Alkoholen postuliert, in dem im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt das H-Atom vom α -Kohlenstoff des Substrates abstrahiert wird. Da im Fall dieses Katalysators jedoch eine Kupfer(I)-Spezies involviert ist, handelt es sich um einen Katalysezyklus, der mit dem der Galactose-Oxidase übereinstimmt.

3.3.3 Chinondiimin-Kupferkomplexe als katalytisch aktive Galactose-Oxidase Modelle

Im Jahr 1999 stellte die Arbeitsgruppe um *Wieghardt* und *Chaudhuri* Kupfer(II)-komplexe von tetradentaten Liganden vor, die die Luftoxidation von primären Alkoholen zu den entsprechenden Aldehyden unter Generierung von Wasserstoffperoxid katalysieren.^[27] Der Komplex kann in fünf verschiedenen Oxidationsstufen vorliegen, die jeweils durch Ein-Elektronen-Übergänge ineinander überführt werden können. Im Cyclovoltogramm des Neutralkomplexes $[Cu(II)L]^0$ konnten vier reversible Redoxprozesse beobachtet werden (Abb. 3-19.). Da ein analoger Zink(II)komplex ein vergleichbares Redoxverhalten zeigt, wurde gefolgert, dass die Redoxprozesse ausschließlich am Liganden und nicht am Metall stattfinden.

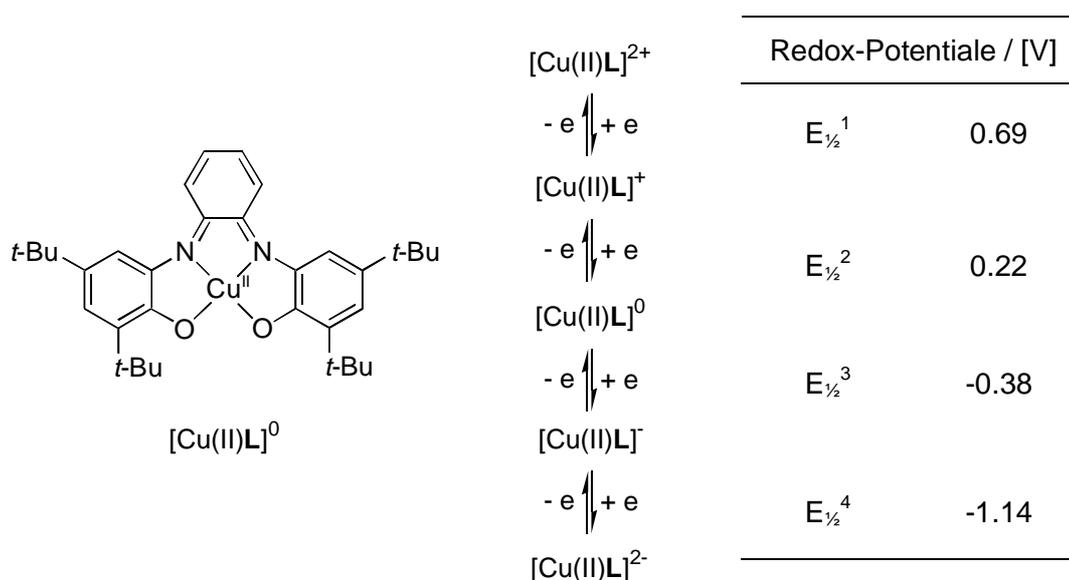


Abb. 3-19. Redoxpotentiale des Neutralkomplexes $[Cu(II)L]^0$ in Dichlormethan gegen NHE.^[27]

Der oxidierte Kupfer(II)komplex $[\text{Cu(II)L}]^+$ ist in der Lage, in trockenem Dichlormethan mit Triethylamin als Basenzusatz Methanol, Ethanol und Benzylalkohol unter anaeroben Bedingungen zu den entsprechenden Aldehyden zu oxidieren. Dabei wird der Komplex in die einfach reduzierte Spezies $[\text{Cu(II)L}]^-$ überführt. Durch Reaktion mit Sauerstoff kann die oxidierte Spezies aus dieser Lösung unter Bildung von Wasserstoffperoxid regeneriert werden (Abb. 3-20.). Der Neutralkomplex $[\text{Cu(II)L}]$ reagiert nicht mit primären Alkoholen und wurde auch nicht als Intermediat oder Produkt in der Reaktion von $[\text{Cu(II)L}]^+$ mit Alkoholen beobachtet.

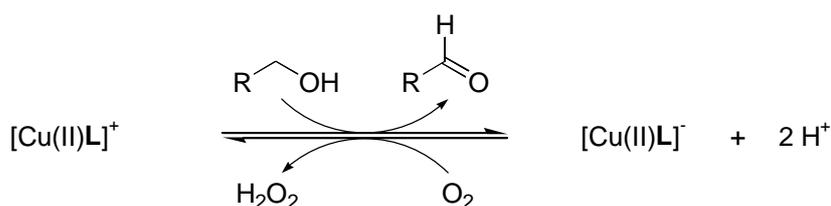


Abb. 3-20. Stöchiometrische Oxidation von primären Alkoholen ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$) und Regeneration der aktiven Spezies mit Sauerstoff.^[27]

Unter katalytischen Bedingungen zeigte sich die oxidierte Spezies $[\text{Cu(II)L}]^+$ ebenfalls aktiv. In Tetrahydrofuran wurde für die katalytische Oxidation von Ethanol mit 0.01 mol % des Katalysators ein Alkoholumsatz von 50 % detektiert, was einem Turnover von 5000 entspricht. Die Katalyse kann ebenfalls mit einem *in situ* generierten Katalysator, ausgehend von Kupfer(I)chlorid und dem reduzierten Liganden H_4L durchgeführt werden. Der zunächst gebildete Kupfer(I)komplex wird dabei im Verlaufe der Reaktion erst durch Oxidation mit Sauerstoff in die katalytisch aktive Spezies $[\text{Cu(II)L}]^+$ überführt. Parallel wurde die Bildung von einem Äquivalent Wasserstoffperoxid beobachtet (Abb. 3-21.).

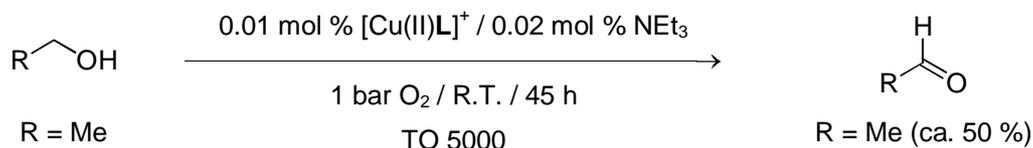


Abb. 3-21. Katalytische Oxidation von Ethanol mit Sauerstoff als Oxidationsmittel.^[27]

Da sich die Redoxprozesse ausschließlich am Liganden abspielen, zeigt der analoge Zink(II)komplex ebenfalls katalytische Aktivität. Allerdings stellt der Zinkkomplex einen schlechteren Katalysator dar. Unter vergleichbaren Bedingungen wurde für

den Zink-Katalysator ein Turnover von 170 beobachtet, da der Zinkkomplex im Vergleich zu dem Kupferkomplex eine niedrigere Stabilität besitzt.

Durch den Einsatz von deuterierten Substraten konnte zudem festgestellt werden, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt auch für diese Reaktion die H-Abstraktion vom α -C-Atom des Alkohols darstellt.^[27]

3.4 Katalytische Luftoxidation von Alkoholen mit Kupfer-Verbindungen

Neben den vorgestellten Kupferkomplexen sind weitere kupferhaltige Systeme bekannt, mit denen man die Oxidation von Alkoholen mit Luftsauerstoff zum entsprechenden Aldehyd katalysieren kann. Diese Systeme unterscheiden sich von den Galactose-Oxidase-Modellen in ihrem Mechanismus, da kein Phenoxyl-Radikal/Phenolat-Übergang stattfindet, sondern ein anderer katalytischer Oxidationsprozess durchlaufen wird.

Bereits 1984 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um *Semmelhack* eine Methode zur Luftoxidation von Alkoholen unter Verwendung von Kupfer(I)chlorid und dem Nitroxyl-Radikal 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy (TEMPO).^[28] Im postulierten Reaktionsmechanismus oxidiert zunächst ein Kupfer(II)ion das Nitroxyl-Radikal zum Oxammoniumion, welches dann den Alkohol zum Aldehyd oxidiert (Abb. 3-24.). Das dabei generierte Hydroxylamin komproportioniert mit einem Oxammoniumion zu zwei Molekülen Nitroxyl-Radikal und das gebildete Kupfer(I)ion wird durch Luftsauerstoff zu Kupfer(II) reoxidiert.

In *N,N*-Dimethylformamid lassen sich mit jeweils 10 mol % Kupfer(I)chlorid und TEMPO-Radikal eine Reihe verschiedener primärer Alkohole selektiv zum Aldehyd oxidieren. Benzaldehyd kann auf diesem Wege nach 4 Stunden in 94 %iger Ausbeute gewonnen werden (Abb. 3-22.).

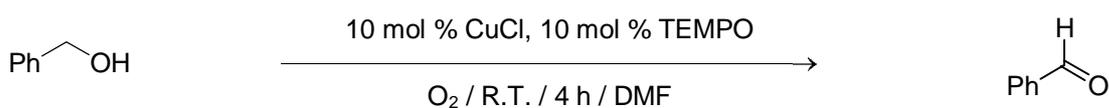


Abb. 3-22. Katalytische Luftoxidation von Benzaldehyd nach *Semmelhack et al.*^[28]

Eine weitere interessante Methode zur Luftoxidation von Aldehyden wurde von *Markó et al.* entwickelt.^[29] Wird Kupfer(I)chlorid in Kombination mit Phenanthrolin (Phen), Kaliumcarbonat und Di-*tert*-butyl-azodicarboxylat (DBAD) eingesetzt, so können verschiedene primäre und sekundäre Alkohole mit Luftsauerstoff quantitativ zur entsprechenden Carbonylverbindung oxidiert werden. Toluol, Benzol und mono-fluoriertes Benzol können als Lösungsmittel verwendet werden (Abb. 3-23.).

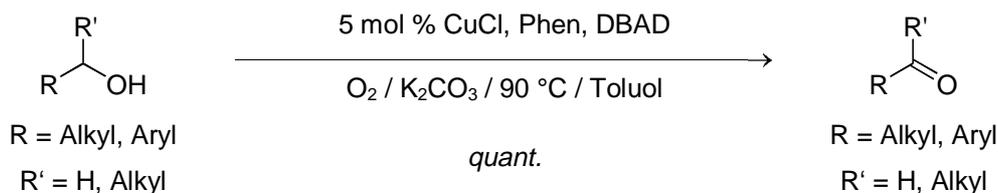


Abb. 3-23. Katalytische Luftoxidation von Aldehyden und Ketonen nach *Markó et al.*^[29]

Als katalytisch-aktive Spezies wird ein ternärer Kupfer(II)komplex diskutiert, wie er in Abb. 3-24. dargestellt ist. Dieser Komplex reagiert in einer intramolekularen Hydrid-transferreaktion zur Carbonylverbindung und einer Hydrazido-Kupfer(I)-Spezies, die durch Sauerstoff reoxidiert wird. Als Nebenprodukt dieser Reaktion wird Wasser gebildet.

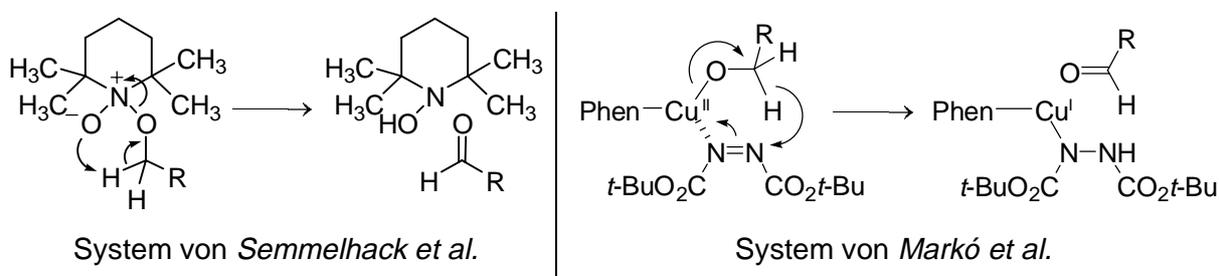


Abb. 3-24. Postulierte Intermediate der Katalysezyklen.^[28, 29]

3.5 Allgemeine Methoden der Kombinatorischen Chemie

Neben der arbeitsintensiven traditionellen Synthese repräsentiert die kombinatorische Chemie und das High-Throughput-Screening (HTS) eine leistungsfähige Alternative für die Entwicklung von neuen Katalysatoren oder Enzymmodellen. Dabei beinhaltet der kombinatorische Prozess das Design und die Synthese einer großen Substanzbibliothek von chemisch und strukturell interessanten Verbindungen, die anschließend durch effiziente Messmethoden ("Screening") auf katalytisch aktive Leitverbindungen untersucht wird. Auf diese Weise kann sowohl die Suche nach neuen Leitstrukturen als auch eine Verbesserung von bereits bekannten Katalysatorsystemen drastisch beschleunigt werden.^[30]

In der homogenen Katalyse, bei der meistens ein organischer Ligand in Kombination mit einem Metallion eingesetzt wird, kann einerseits der Ligand in Form der Synthese einer kombinatorischen Bibliothek sowie das Metallion variiert werden. Als Syntheseverfahren hat sich die "Split-Mix"-Prozedur für die schnelle und einfache Darstellung einer relativ großen Anzahl von Verbindungen etabliert (Abb. 3-26).^[31] Alternativ können auch Parallel- bzw. Arraysynthesen durchgeführt werden, in der jede Verbindung jederzeit räumlich adressierbar ist (Abb. 3-25.).

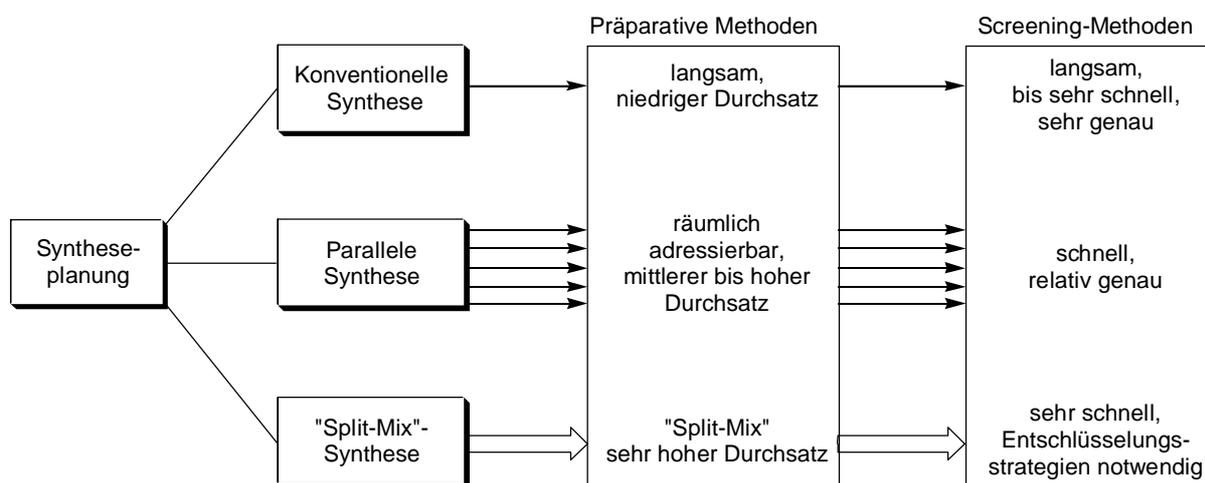


Abb. 3-25. Konventionelle, parallele und kombinatorische Verfahren für Synthese und Screening.^[30]

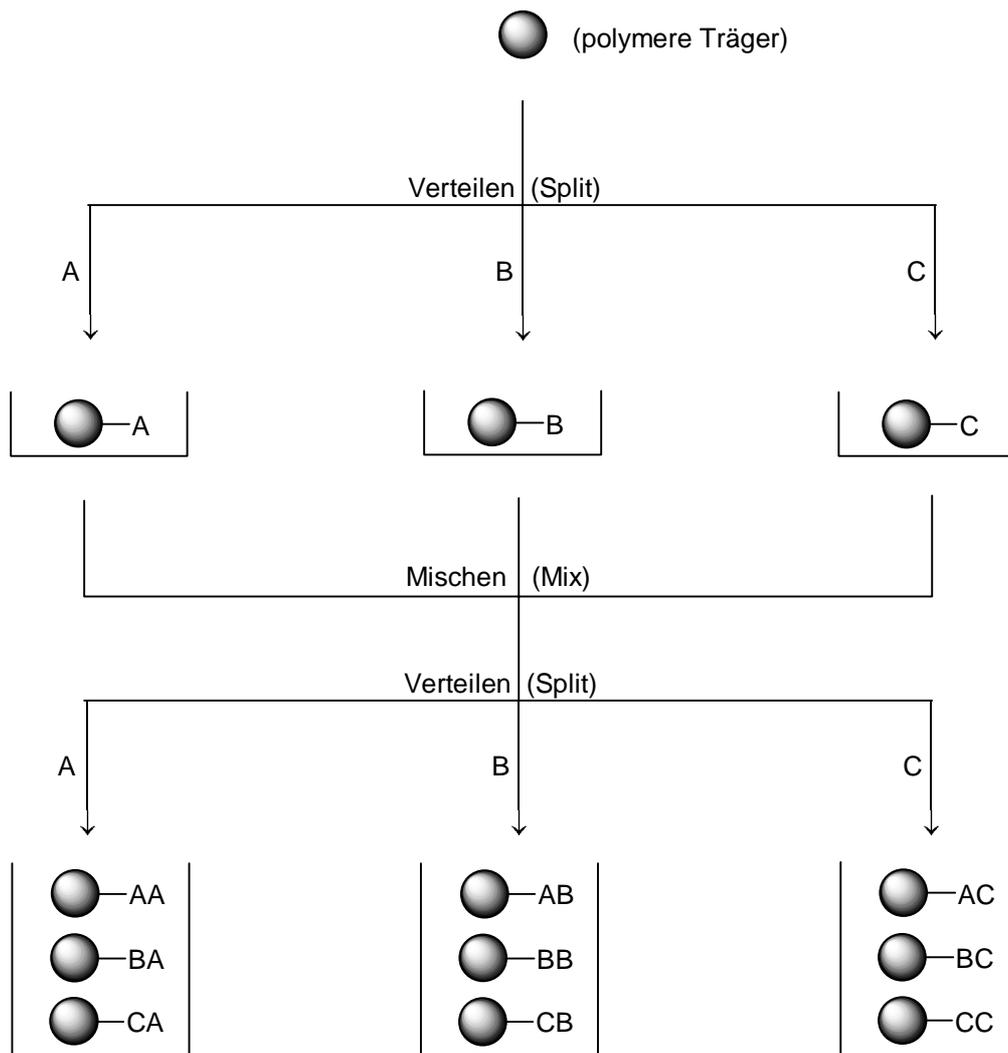


Abb. 3-26. Split-Mix-Synthese einer 9mer Bibliothek mit 3 verschiedenen Bausteinen (A, B und C).^[31]

Enzyme sind auf der Basis von Peptid-Strukturen mit oder ohne Metallzentrum aufgebaut. Um ihre Reaktivität nachzuahmen und ihren Reaktionsmechanismus besser zu verstehen, wurden für eine Reihe verschiedener Enzyme Peptid-Bibliotheken mit enzymähnlicher Struktur synthetisiert und in einer enzymanalogen Testreaktion untersucht. In den folgenden Abschnitten werden daher die Techniken der Festphasensynthese, insbesondere zum Aufbau von Peptidsequenzen, erläutert.

3.6 Festphasensynthese

Für die Darstellung von kombinatorischen Bibliotheken hat sich die vor ca. 30 Jahren eingeführte Festphasensynthese durchgesetzt. Dazu werden die aufzubauenden Verbindungen entweder über einen spaltbaren Linker oder direkt an den polymeren Träger gebunden und durch sukzessive Reaktion mit den gewünschten Bausteinen aufgebaut. Dabei besitzt die Festphasensynthese bedeutende Vorteile gegenüber der konventionellen Synthese in Lösung:

- Durch die Verwendung der Reagenzien im Überschuß kann leicht eine quantitative Reaktion erreicht werden.
- Überschüssige Reagenzien und lösliche Nebenprodukte können einfach durch Waschen vom polymeren Träger abgetrennt werden.
- Ausbeuteverluste werden minimiert, da die Verbindungen während der kompletten Synthese an das Polymer gebunden vorliegen.
- Eine vollständige Automatisierung der Reaktionssequenzen ist möglich.
- Für die kombinatorische Synthese kann die zeitsparende Split-Mix-Technik angewendet werden.

3.6.1 Feste Träger und Linker für die Peptidsynthese

Das Trägermaterial bestimmt durch seine Quelleigenschaften die verwendbaren Lösungsmittel, während die Wahl des Linkers die Reaktionsbedingungen vorgibt, unter denen das Produkt nach beendeter Reaktionssequenz von der Festphase abgespalten werden kann.^[32] Verbindungen, die ohne Linker an den polymeren Träger gebunden werden, können im weiteren Reaktionsverlauf unter schonenden Bedingungen nicht vom Harz abgespalten werden (Abb. 3-27.).

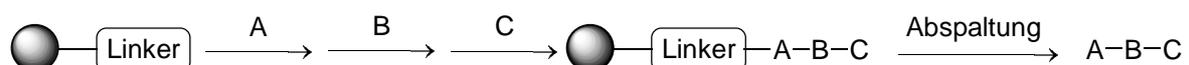


Abb. 3-27. Verwendung eines Linkers: Schematische Darstellung.

Als Trägermaterialien wurden für die kombinatorische Chemie eine Vielzahl verschiedener fester Phasen eingesetzt. Am häufigsten finden jedoch nach wie vor die mit 1 % oder 2 % Divinylbenzol quervernetzten Polystyrol-Harze Verwendung, wie sie schon von *Merrifield* für die Peptidsynthese eingesetzt wurden.^[33] Diese Polystyrol-Harze zeichnen sich durch gute Quelleigenschaften in gängigen organischen Lösungsmitteln aus und können mit einer variablen Beladung von 0.5 bis 1.6 mmol Substanz pro Gramm Trägermaterial hergestellt werden. Nachteilig ist jedoch die geringe Quellfähigkeit dieser Polystyrol-Harze in Wasser und Methanol, was sich besonders im wässrigen On-Bead-Screening nach bioaktiven Substanzen bemerkbar macht. Um die Quelleigenschaften der Polymere in Wasser zu verbessern, kann das Polystyrol-Harz mit Polyethylenglykol (Molekulargewicht von 3000 bis 4000) terminal funktionalisiert werden. Diese PEG-Harze sind zudem mit verschiedenen funktionellen Gruppen (z.B. NH₂, OH, SH, Br oder COOH) erhältlich und quellen nicht nur in organischen Lösungsmitteln, sondern auch in Wasser ausreichend gut. Die Beladung dieser Harze beträgt etwa 0.2 mmol Substanz pro Gramm Träger.^[34]

Soll nach beendeter Reaktionssequenz die Substanz vom Harz abgespalten werden, so muss ein geeigneter Linker für die Immobilisierung der Verbindung an das Polymer ausgewählt werden. Für die Aminosäuresynthese mit *N*- α -Fmoc-Aminosäuren haben sich die von *Wang*, *Rink* und *Sieber* entwickelten Linker etabliert, da diese unter milden Bedingungen sauer gespalten werden können.^[35, 36, 37] Soll das Peptid durch die Kupplung von *N*- α -Boc-Aminosäuren aufgebaut werden, so kann beispielsweise der basenlabile Oxim-Linker oder der durch HF spaltbare MBHA-Linker (4-Methylbenzhydrylamin) verwendet werden.^[38, 39]

3.6.2 Peptidkupplung und Schutzgruppenstrategie

Für den effizienten Aufbau der Peptidbindung ist eine chemische Aktivierung des Carboxylterminus der *N*- α -geschützten Aminosäure notwendig. Dabei eignen sich für die Peptidkupplung an fester Phase besonders Reagenzien, mit denen diese Aktivierung *in situ* erzielt werden kann (Abb. 3-28.).

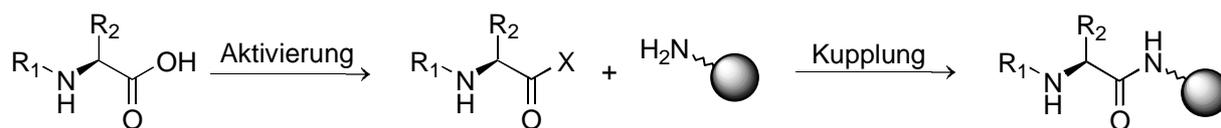


Abb. 3-28. Schematische Darstellung einer Peptidkupplung.

Bereits in den 50er Jahren wurde das Carbodiimid DCC für die Peptidsynthese in unpolaren Lösungsmitteln mit Polystyrol-Harzen eingesetzt.^[40] Weiterhin eignen sich symmetrische Anhydride für die Peptidkupplung, die zuvor durch die Reaktion von zwei Äquivalenten der geschützten Aminosäure mit DCC in Dichlormethan dargestellt werden können.^[41] Eine dritte Möglichkeit der Aktivierung stellt die Synthese von Aktivestern der geschützten Aminosäure dar. Insbesondere finden die OBt-Aktivester Verwendung, die durch die Reaktion der geschützten Aminosäure mit DCC und Hydroxybenzotriazol (HOBt) *in situ* synthetisiert werden können.^[42, 46] Am häufigsten werden für die Peptidkupplung an fester Phase die Kupplungsreagenzien BOP, PyBOP, HBTU oder TSTU verwendet, die ebenfalls *in situ* den OBt-Ester der *N*- α -geschützten Aminosäure generieren (Abb. 3-29.). Diese Reagenzien ermöglichen die Darstellung von Peptiden mit exzellenten Ausbeuten, ohne dass eine signifikante Racemisierung der eingesetzten Aminosäuren eintritt.

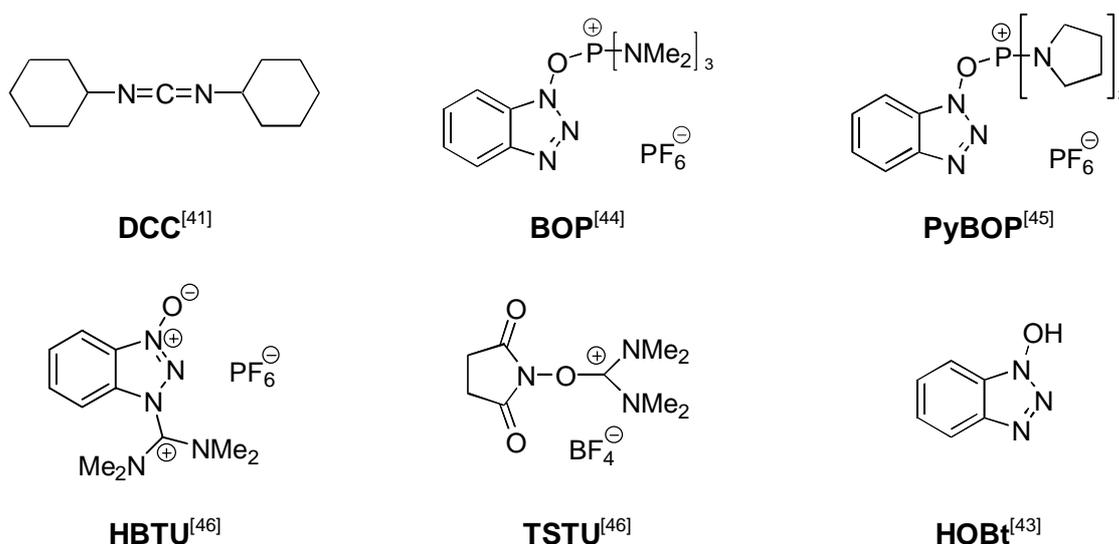


Abb. 3-29. Kupplungsreagenzien für die Festphasen-Peptidsynthese (Die kompletten Substanznamen sind in 9.2 Abkürzungsverzeichnis angegeben.).

Neben dem Kupplungsreagenz muss für die Peptidsynthese an fester Phase ein geeignetes Lösungsmittel verwendet werden. Das Lösungsmittel sollte in der Lage sein, die linear wachsende Peptidkette gut zu solvatisieren und somit schlechte Ausbeuten für die Peptid-Kupplung durch Aggregation verhindern. Positiv wirkt sich in diesem Zusammenhang der Zusatz von polaren Solventien wie DMF, Trifluor-ethanol (TFE) oder *N*-Methylpyrrolidon (NMP) aus.

Als *N*-terminale Schutzgruppen der Aminosäure haben sich für die Festphasensynthese die basenlabile Fmoc- sowie die säurenlabile Boc-Gruppe durchgesetzt (Abb. 3-30.). Dabei unterscheiden sich beide Methoden nur in ihren Abspaltungsbedingungen und nicht in den Ausbeuten und Reinheiten, die für die Peptide erzielt werden können. Die Verwendung der Fmoc-Schutzgruppe ermöglicht zudem eine Ausbeutebestimmung für die durchgeführte Peptidkupplung, da die abgespaltene Fmoc-Gruppe UV-spektroskopisch quantifiziert werden kann.^[47]

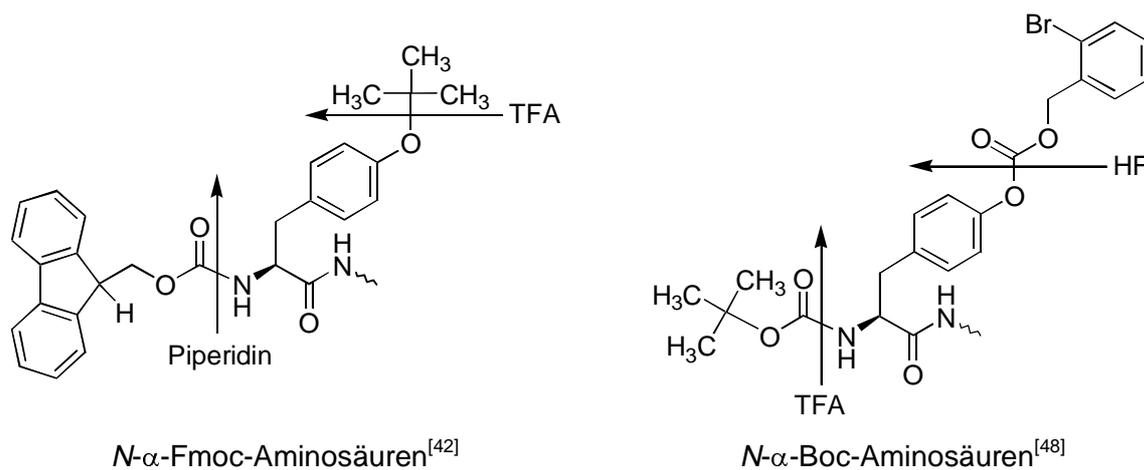


Abb. 3-30. *N*- α -Fmoc- und *N*- α -Boc-geschütztes Tyrosin mit geeigneten Seitenketten-schutzgruppen.

Aminosäuren, die eine funktionalisierte Seitenkette besitzen, müssen an dieser Position ebenfalls mit einer Schutzgruppe versehen werden. Dabei sollte diese Schutzgruppe der Seitenkette orthogonal zu der *N*-terminalen Schutzgruppe und einheitlich mit dem Linker abspaltbar sein. Für die Fmoc-Aminosäure eignen sich demnach säurelabile Seitenkettenschutzgruppen, während bei Boc-Aminosäure basenlabile oder mit HF spaltbare Schutzgruppen für die Seitenkettenfunktion verwendet werden (Abb. 3-30.).

Die Synthese eines Peptids an der festen Phase besteht prinzipiell aus einer Serie von aufeinander folgenden Kupplungs- und Entschützungs-schritten. Diese werden so oft wiederholt, bis das Peptid mit der gewünschten Sequenz aufgebaut ist (Abb. 3-31.).^[42]

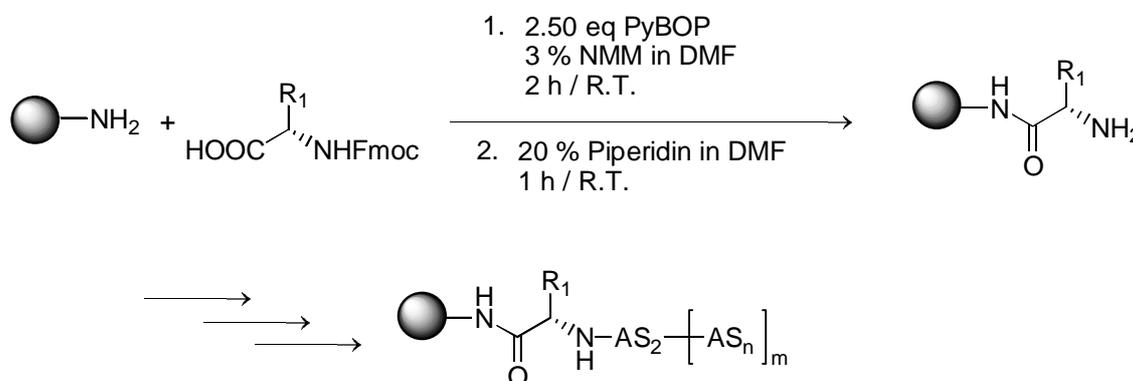


Abb. 3-31. Festphasensynthese eines Peptides unter Verwendung der Fmoc-Schutzgruppenstrategie.

3.6.3 Strategien zur Entschlüsselung von Katalysatorbibliotheken

Sollen Substanzbibliotheken auf katalytisch aktive Bibliotheksmitglieder überprüft werden, so eignen sich eine Reihe verschiedener analytischer Verfahren. Der unmittelbare Aktivitätsnachweis, das sogenannte Screening, sollte aufgrund der großen Anzahl der zu testenden Verbindungen in Form eines einfach und schnell durchzuführenden Assays erfolgen. In diesem Zusammenhang wurden insbesondere optische Analysemethoden entwickelt, die auf der Messung der UV-Absorption, der Fluoreszenz-Emission oder der Wärmestrahlung (IR-Thermographie) basieren.^[49] Prinzipiell können in diesen Assays sowohl die festphasengebundenen Substanzen als auch die abgespaltenen Verbindungen in Lösung untersucht werden.

Neben dem Nachweis der Aktivität einzelner Bibliotheksmitglieder muss der aktiven Verbindung eine definierte Molekülstruktur zugeordnet werden. Wurde die Verbindung in einer parallelen Synthese dargestellt, so ist die Struktur durch den Syntheseort eindeutig definiert. Wurde jedoch eine durch Split-Mix-Synthese dargestellte Bibliothek auf Aktivität untersucht, so muss nach einem erfolgreichen Screening zusätzlich die Struktur der positiven Verbindungen ermittelt werden. Die geringen Substanzmengen, die sich typischerweise auf einem Polymer-Bead befinden, sind jedoch nur bedingt für eine direkte Charakterisierung ausreichend. Derzeit eignet

sich für diese direkte Charakterisierung lediglich die Mikrosequenzierung von Peptiden (*Edman-Abbau*), die Sequenzierung von durch Polymerase-Ketten-Reaktion amplifizierter Oligonucleotide und die Massenspektrometrie (Elektrospray-Ionisation, Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation). Die Strukturen von niedermolekularen organischen Verbindungen lassen sich jedoch mit diesen geringen Substanzmengen nicht direkt bestimmen.

Um das Problem der direkten Strukturaufklärung zu umgehen, wurde das Verfahren der Synthese von kodierten Bibliotheken entwickelt (*encoded combinatorial libraries*). Bei diesem Verfahren wird im Verlauf der kombinatorischen Synthese neben der jeweiligen Verbindung ein molekularer Code (*Tag*) auf jedem Polymerpartikel aufgezeichnet, der die entsprechende Synthesegeschichte wiedergibt. In diesem Zusammenhang wurden bereits sequenzierbare Peptid- oder Nucleotid-Ketten als molekulare Codes verwendet.^[50, 51] Zudem sind nichtsequenzielle Codierungen, wie beispielsweise die von *Still et al.* verwendeten halogenierten Arenen, bekannt, die gaschromatographisch analysiert werden können.^[52] Neben diesen chemischen Methoden wurde von der Firma *IRORI* ein nicht-chemisches Verfahren zur Codierung von kombinatorischen Bibliotheken auf der Basis von Radiofrequenz-Tags entwickelt.^[53]

3.7 Kombinatorische Methoden in der Entwicklung von Enzymmimetika

Ein kombinatorischer Ansatz zur Synthese von Modellverbindungen für das aktive Zentrum der Galactose-Oxidase wurde bislang noch nicht durchgeführt. Ein solcher Ansatz auf der Basis von Peptidliganden scheint jedoch möglich, da durch die Arbeiten von *Jacobsen et al.* bzw. *Berkessel* und *Hérault* bereits gezeigt werden konnte, dass Peptidbibliotheken funktionalisierter Aminosäuren einerseits in der Lage sind, Kupfer(II)ionen zu binden und sich andererseits für die Durchführung katalytischer Prozesse eignen.^[54, 55]

3.7.1 Kombinatorischer Ansatz zur Auffindung von metallbindenden Liganden

Die Arbeitsgruppe um *Jacobsen* berichtete von einer Liganden-Bibliothek mit 12000 Komponenten, die mit der Split-Mix-Technik dargestellt wurde. Die allgemeine

Struktur der Liganden bestand aus vier variablen Modulen, die über eine C-5-Kette an polyethylenglykol-modifiziertes Polystyrol-Harz immobilisiert wurden. Die vier variablen Komponenten der Bibliothek ergeben sich aus zwei Aminosäuren (AS_1 und AS_2), die durch ein Umkehrelement miteinander verbrückt wurden und einem Endstück, das am Ende der Peptidkette angebracht wurde (Abb. 3-32).^[54]

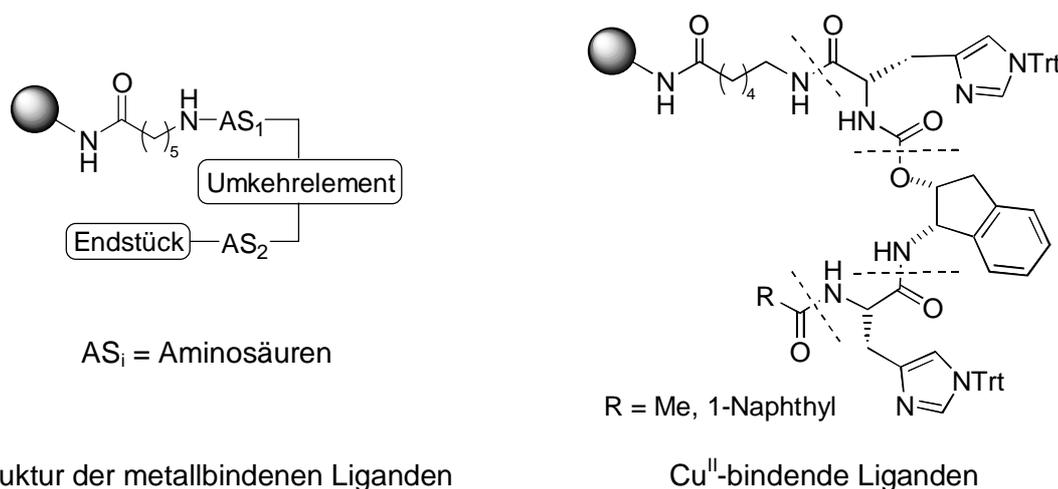


Abb. 3-32. Kombinatorischer Ansatz zur Auffindung von metallbindenden Liganden und ein spezifisches Beispiel für einen Cu^{II} -bindenden Liganden.^[54]

Diese Liganden wurden in einem Pool-Assay, durch Inkubation mit methanolischen Ni^{II} -, Fe^{III} -, Co^{II} - und Cu^{II} -Salz-Lösungen und anschließendem Anfärben mit einem metallspezifischen Indikator auf ihre Bindungsaffinität zu den genannten Metall-Kationen untersucht. Anhand der Farbintensität der Polymerkügelchen wurde eine Selektion vorgenommen und die Strukturen der farbintensivsten Liganden ermittelt. Aus diesem Ansatz gingen eine Reihe neuartiger Liganden hervor, die in allen Fällen Histidin-Reste beinhaltete.

3.7.2 Katalytisch aktive Minizymes

Das kombinatorische Peptidbibliotheken katalytische Aktivität zeigen können, wurde u.a. von *Berkessel* und *Hérault* demonstriert.^[55] In einem Ansatz zur Entwicklung von peptidischen Phosphatase-Modellverbindungen, wurde eine Bibliothek mit 625 Komponenten synthetisiert und auf ihre katalytische Aktivität untersucht. Mit Hilfe der „Split-Mix“-Methode wurde auf polymerem Träger eine Undecapeptidbibliothek

aufgebaut, in der vier Positionen X kombinatorisch durch die Aminosäuren Arginin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan oder Serin besetzt wurden (Abb. 3-33.).

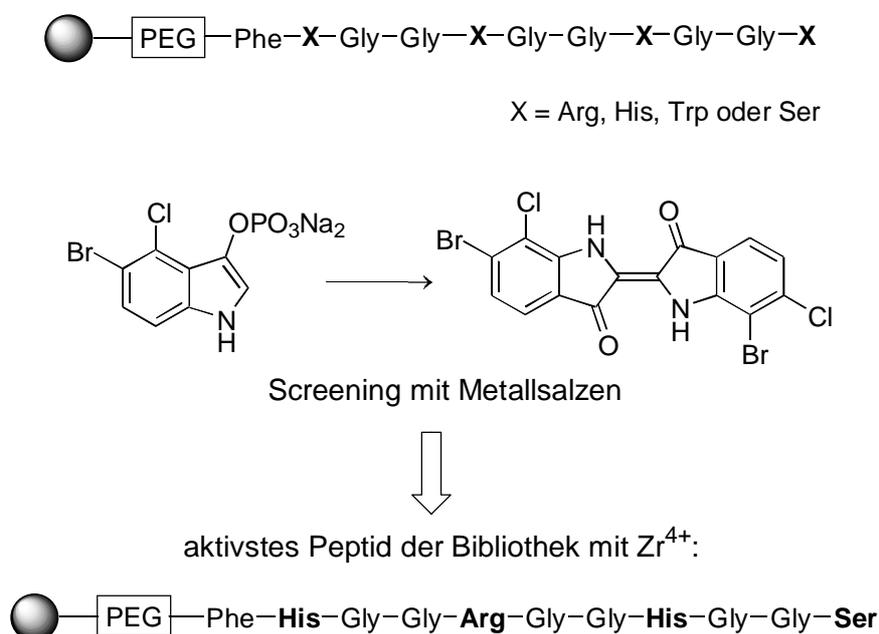


Abb. 3-33. Undecapeptidbibliothek nach *Berkessel* und *Hérault* als Liganden für Phosphatase Modellverbindungen.^[55]

Die Struktur-Aktivitäts-Korrelation erfolgte durch ein batchweises Screening mit verschiedenen Metallsalzen in einer Testreaktion mit 5-Brom-4-chlor-3-indolylphosphat. Eine erfolgreiche Reaktion wurde durch die Bildung eines unlöslichen blauen Indigofarbstoffs abgezeigt, was die Identifizierung der aktivsten Peptids ermöglichte. Die Sequenz des Peptids wurde im Anschluss via *Edman-Abbau* ermittelt. Eine Aktivität wurde nur bei Anwesenheit von Zr^{IV} beobachtet.

4 Konzeption

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Synthese von Enzymmimetika für die Galactose-Oxidase. Dabei sollten sich diese Modellverbindungen strukturell und elektronisch vom aktiven Zentrum des Enzyms ableiten und zusätzlich enzymähnliche Aktivität zeigen, d. h. die Luftoxidation von primären Alkoholen zu den entsprechenden Aldehyden katalysieren (Abb. 4-1.).

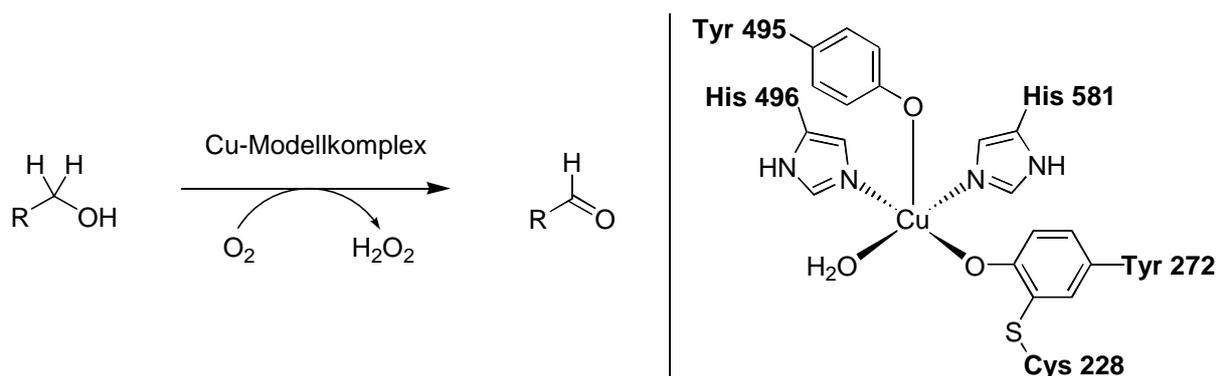


Abb. 4-1. Aktives Zentrum der Galactose-Oxidase und Modellreaktion zum Test der katalytischen Aktivität.^[3]

Grundlegend beinhaltet die Entwicklung neuer Mimetika für Metalloenzyme das Design und die Synthese von geeigneten Liganden, die anschließend in Form ihrer Metallkomplexe auf katalytische Aktivität überprüft werden müssen.

Um neue katalytisch aktive Leitstrukturen für die Galactose-Oxidase zu finden, wurden zwei verschiedene Ansätze gewählt. Einerseits sollte durch die Verwendung von rational entworfenen niedermolekularen Liganden versucht werden, katalytisch aktive Kupferkomplexe zu generieren. Andererseits sollten im Rahmen eines kombinatorischen Ansatzes auf der Basis einer Peptidbibliothek katalytisch aktive Leitmotive abgeleitet werden.

4.1 Niedermolekulare Modellverbindungen für die Galactose-Oxidase

Im ersten Teil der Arbeit sollten die niedermolekularen Liganden **1**, *rac-2*, *rac-3*, **4**, **5**, **6** und **7** synthetisiert und als Kupferkomplexe auf ihre katalytische Aktivität für die Luftoxidation von primären Alkoholen überprüft werden (Abb. 4-2.). Alle aufgeführten Liganden besitzen mindestens einen Phenolbaustein, der in *ortho*- und *para*-Position mit radikalstabilisierenden *tert*-Butylgruppen substituiert ist. Dieses Substitutionsmuster sollte die Ausbildung eines Phenoxyradikals im Verlauf des Katalysezyklus erleichtern und zudem das gebildete Radikal vor ungewünschten Folgereaktionen schützen.

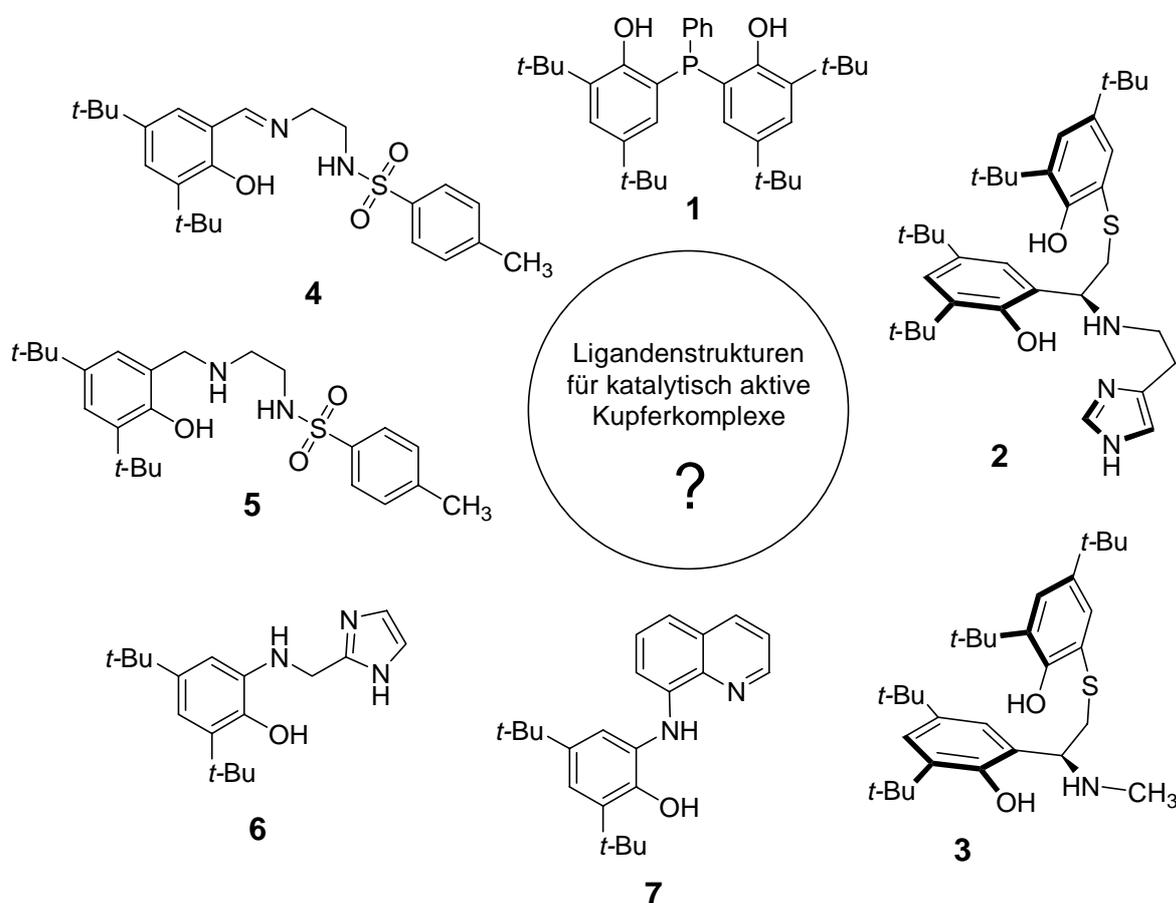


Abb. 4-2. Liganden-Zielstrukturen.

Der dreizählige Ligand **1** stellt ein Phosphoranalogon der von *Wieghardt* und *Chaudhuri* vorgestellten Bisphenolliganden **8** und **9** dar (Abb. 4-3.).^[25, 26] Ausgehend von der bekannten Reaktivität des Iminosemiquinon-Kupferkomplexes des Liganden **9** erscheint eine katalytische Aktivität des Kupferkomplexes des Phosphanliganden **1** ebenfalls möglich.

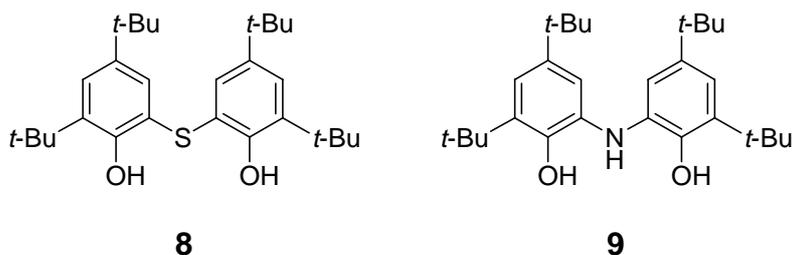


Abb. 4-3. Literaturbekannte dreizählige Bisphenolliganden.^[25, 26]

Die Retrosynthese des Liganden **1** ist schematisch in Abb. 4-4. dargestellt. Ausgehend von 2,4-Di-*tert*-butylphenol sollte eine Kupplung mit Dichlorphenylphosphan unter Verwendung einer Phenolschutzgruppe zum gewünschten Produkt führen.

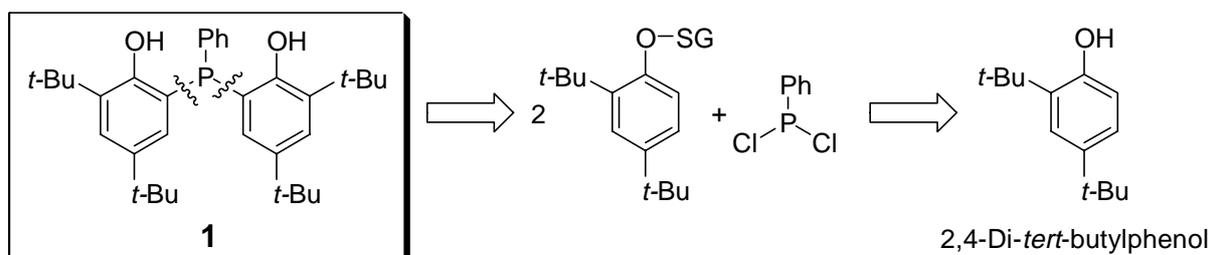


Abb. 4-4. Retrosynthese des Phosphanliganden **1** (SG = Schutzgruppe).

Der vierzählige *N,N,O,O*-Ligand **2** leitet sich strukturell direkt vom aktiven Zentrum der Galactose-Oxidase ab und ist den tridentaten *N,O,S*-Liganden nachempfunden, die 1995 von *Berkessel et al.* vorgestellt wurden.^[56] Wie im Enzym sollte das Kupferion von zwei Phenolat- und zwei Stickstoff-Liganden koordiniert werden. Die Struktur des Liganden **2** ist zudem so gewählt, dass eine tetraedrische Koordinationsgeometrie des Kupferkomplexes wahrscheinlich erscheint. Analog der Beobachtung von *Stack et al.* sollte ein tetraedrischer Kupferkomplex den Redoxübergang des Kupfer(II)-Ions zu Kupfer(I) erleichtern und zudem die Tendenz, einen fünften Liganden an das Metallzentrum zu binden, erhöhen.^[14, 24] Zusätzlich zu den radikalstabilisierenden *tert*-Butylgruppen trägt einer der beiden Phenolringe eine Thioetherseitenkette ähnlich der modifizierten Tyrosin-Einheit 272 der Galactose-Oxidase (Abb. 4-1.).

Die Retrosynthese zeigt, dass der Ligand **2** ausgehend von 2,4-Di-*tert*-butylphenol und Histamin zugänglich sein sollte (Abb. 4-5.). Zunächst muss der Phenolbaustein

in ein Thiophenol-Derivat und ein Chloracetophenon-Derivat umgewandelt werden, bevor diese beiden Verbindungen in einer nukleophilen Substitutionsreaktion miteinander gekuppelt werden können. Das resultierende Keton sollte nach einer reduktiven Aminierung mit Histamin den gewünschten Liganden **2** liefern.

Zur Überprüfung, welchen Einfluss die Imidazol-Einheit des Liganden **2** auf die katalytische Aktivität des Kupferkomplexes hat, sollte der Ligand **3** synthetisiert werden. Die Synthese des Liganden **3** sollte analog der des Liganden **2** möglich sein, wenn die reduktive Aminierung nicht mit Histamin, sondern mit Methylamin durchgeführt wird.

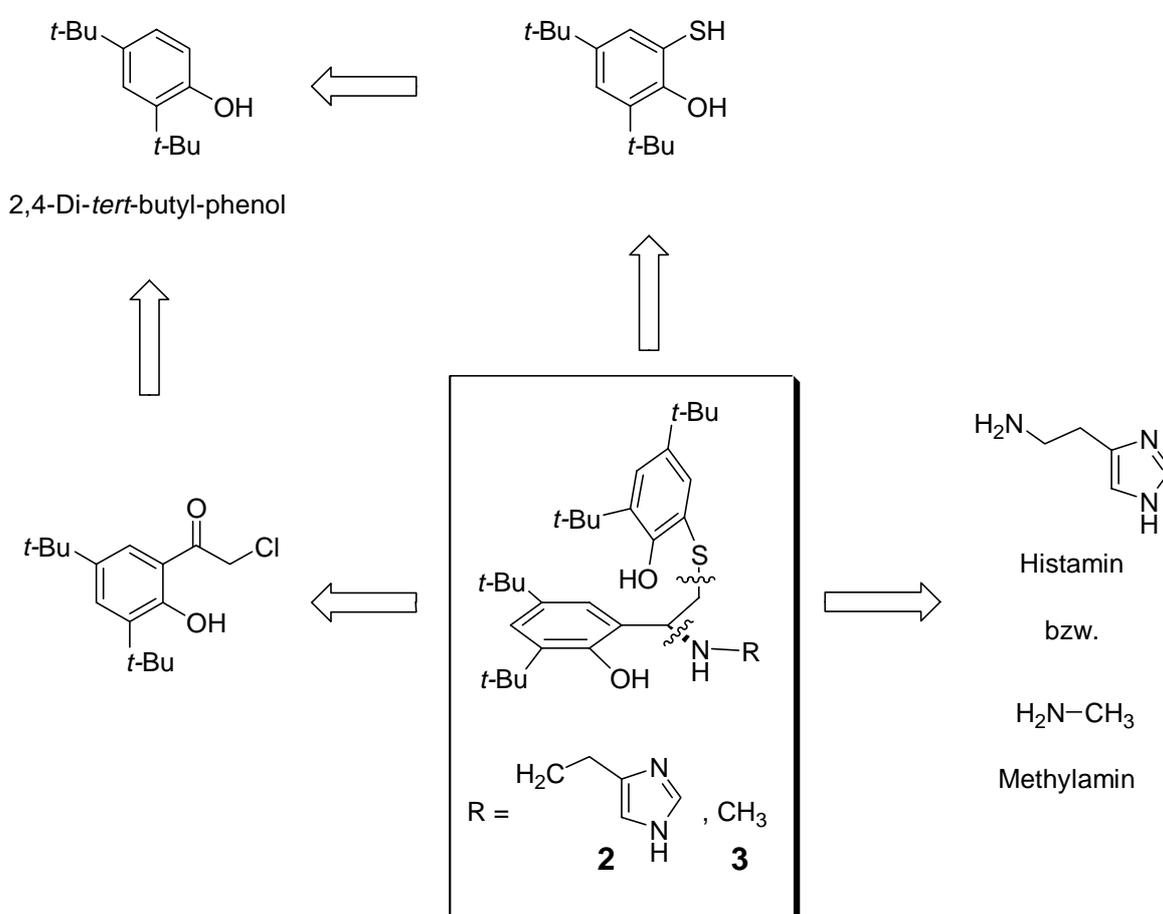


Abb. 4-5. Retrosynthetische Betrachtung der Liganden **2** und **3**.

Die dreizähligen Tosylamid-Liganden **4** und **5** sind stark abstrahierte Galactose-Oxidase-Modellverbindungen und besitzen keine enzymähnliche Struktur. Vielmehr stand bei der Entwicklung dieser Ligandenstruktur die Mimetik der katalytischen Eigenschaft des Enzyms im Vordergrund. Beide Liganden besitzen daher eine Phenoleinheit, die die gewünschten Redoxprozesse (Phenoxyradikal / Phenolat)

durchführen sollte, sowie einen Tosylamidatrest, der als basischer Ligand in der Lage sein sollte das Substrat, d. h. den Alkohol, zu deprotonieren (Abb. 4-6.).

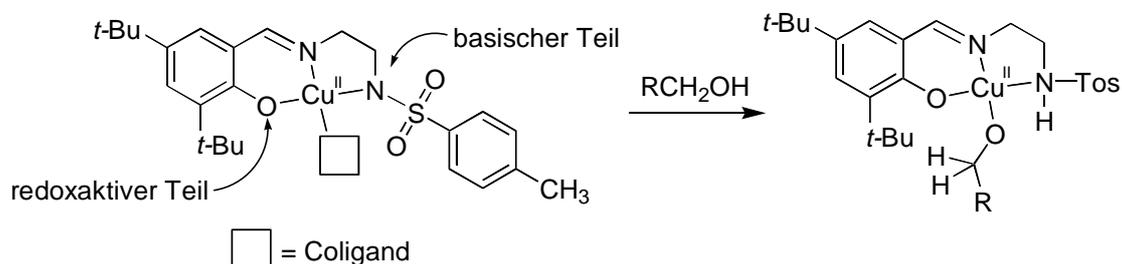


Abb. 4-6. Prinzipieller Aufbau des Kupferkomplexes von Ligand **4**.

Beide Liganden sollten ausgehend von 2,4-Di-*tert*-butylphenol, Ethylendiamin und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugänglich sein (Abb. 4-7.). Der Aminligand **5** kann dann durch Reduktion des Iminliganden **4** synthetisiert werden.

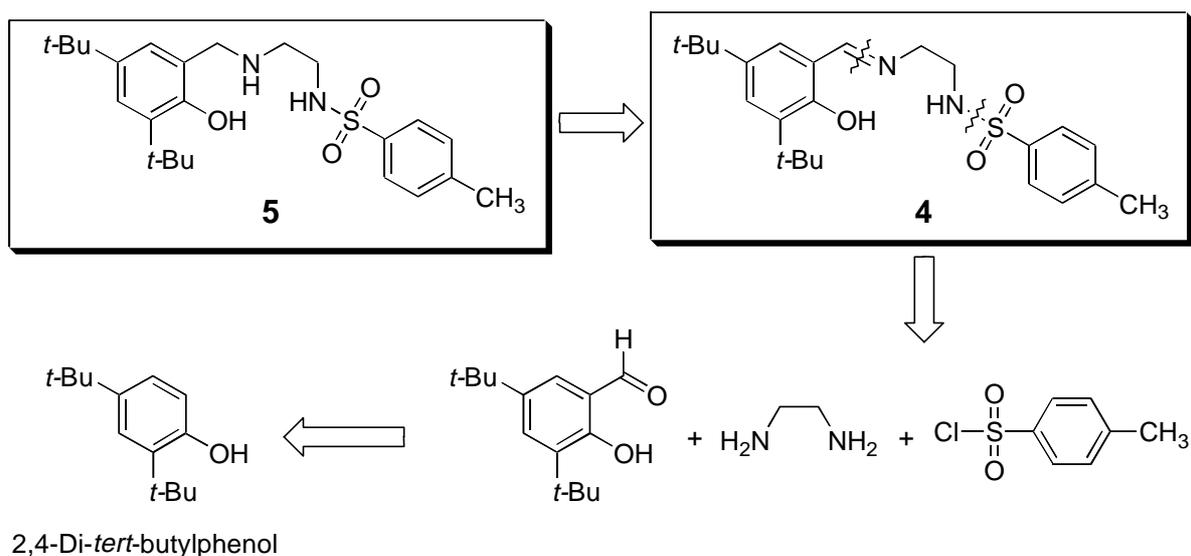


Abb. 4-7. Retrosynthese der dreizähligen Tosylamid-Liganden **4** und **5**.

Die dreizähligen Liganden **6** und **7** leiten sich ebenfalls von dem von *Wiegardt* und *Chaudhuri et al.* publizierten *N*-verbrückten Bisphenolliganden **9** ab (Abb. 4-3.).^[26] Allerdings wurde die Symmetrie des Liganden durch die Verwendung von zwei unterschiedlichen Substituenten an der zentralen Aminofunktion aufgehoben. Dabei wurde die redoxaktive Aminophenoleinheit beibehalten und lediglich der zweite Phenolring durch einen Stickstoff-Liganden, wie er auch im aktiven Zentrum des Enzyms vorliegt, ersetzt.

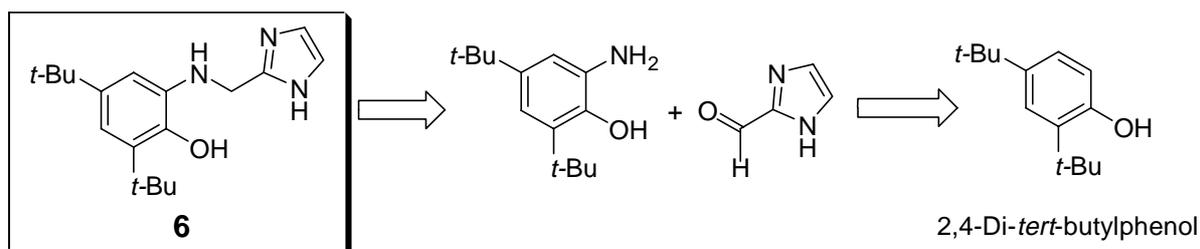


Abb. 4-8. Retrosynthese des dreizähligen Liganden **6**.

Die Retrosynthese des Liganden **6** zeigt, dass er wiederum aus 2,4-Di-*tert*-butylphenol und Imidazol-2-carboxaldehyd aufgebaut werden kann (Abb. 4-8.). Die Darstellung des Liganden **7** sollte ausgehend von 3,5-Di-*tert*-butylbrenzkatechin und 8-Aminochinolin möglich sein (Abb. 4-9.). Eine entsprechende Kondensationsreaktion wurde bereits zum Aufbau des Aminobisphenol-Liganden **9** von *Wiegardt et al.* verwendet.^[26, 27]

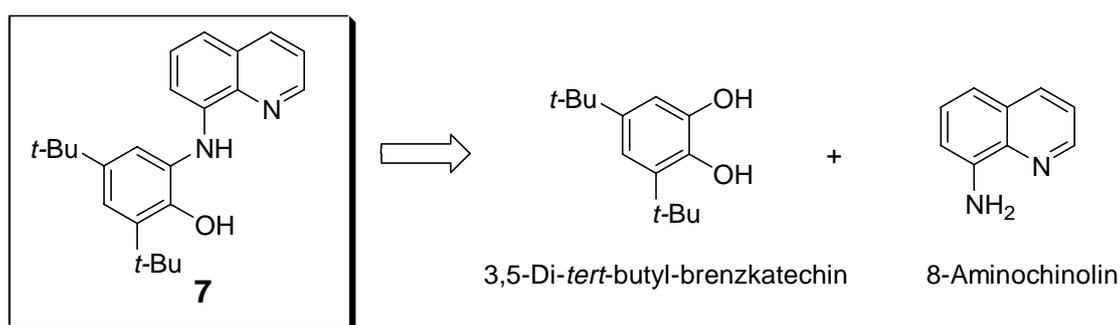


Abb. 4-9. Retrosynthese des Liganden **7**.

Im Anschluss an die Synthese der Liganden sollte die Reaktivität ihrer Kupferkomplexe in der Luftoxidation von primären Alkoholen überprüft werden. Ausgehend von den literaturbekannten Verfahren zur kupferkatalysierten Luftoxidation von primären Alkoholen sollten zudem neue Reaktionsbedingungen erarbeitet werden, unter denen die Kupferkomplexe katalytische Aktivität zeigen.

Zum Vergleich der Reaktivität der eigenen Katalysatoren mit Kupfer(II)salen-Komplexen, sollte der Kupferkomplex des Liganden *rac*-**10** untersucht werden.^[57] Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit den von *Stack et al.* publizierten Verbindungen scheint der Kupferkomplex *rac*-**11** gleichermaßen für die katalytische Luftoxidation von primären Alkoholen geeignet zu sein (Abb. 4-10.).^[14, 24]

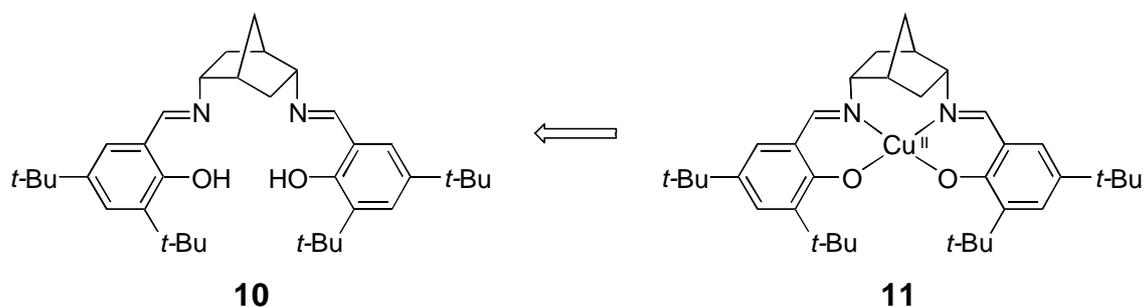


Abb. 4-10. Kupfersalenkomplex **11**.

Neben den bereits beschriebenen Liganden sollte eine Reihe verschiedener literaturbekannter Verbindungen in Form ihrer Kupferkomplexe auf katalytische Aktivität in der Luftoxidation primärer Alkohole überprüft und mit den eigenen Katalysatoren verglichen werden. Zusätzlich zu den reinen Stickstoffliganden **12**, **13**, **14**, **15** und **16** wurde der Thiosemicarbazid-Ligand **17** für diese Untersuchungen ausgewählt (Abb. 4-11.).

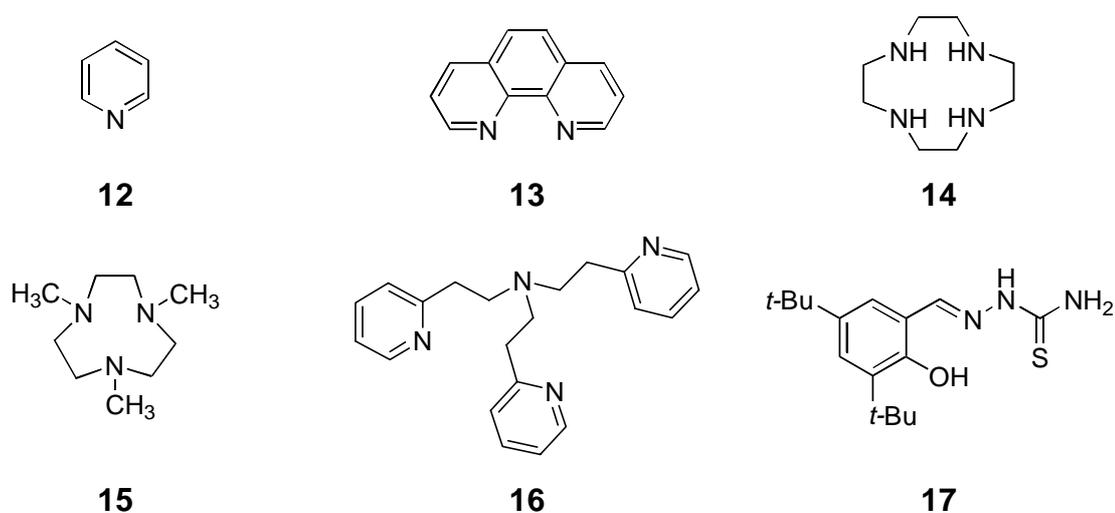


Abb. 4-11. Liganden, die in den Katalyseexperimenten eingesetzt werden sollen.

Der Thiosemicarbazid-Ligand **17** wurde erstmals in der Diplomarbeit von *O.-T. Rauch* beschrieben und zu diesem Zeitpunkt für Studien zur nickelkatalysierten Hydrosilylierung von Iminen eingesetzt.^[58] Da es sich bei **17** um einen dreizähligen Liganden handelt, der zudem einen redoxstabilen Phenolatbaustein enthält, sollte er im Rahmen dieser Arbeit in der kupferkatalysierten Luftoxidation von primären Alkoholen eingesetzt werden. Die Aminliganden **12**, **13**, **14**, **15** und **16** besitzen keine redoxaktive Phenolat-Einheit, sind jedoch in der Lage mit Kupfer(II)ionen stabile

Komplexe zu bilden. Von dem Kupfer(I)komplex des Liganden **16** ist zudem bekannt, dass er in der Lage ist, molekularen Sauerstoff zu binden und im Sinne einer Monooxygenase für eine Reaktion zu aktivieren.^[59]

4.2 Peptidisches Modell für die Galactose-Oxidase

Da im aktiven Zentrum der Galactose-Oxidase das Kupfer-Zentralion von Aminosäureresten koordiniert wird, erscheint ein peptidisches Modell auf der Basis der Aminosäuren Tyrosin und Histidin besonders enzymnah (Abb. 4-14.). Um sich nicht auf eine Zielstruktur festzulegen, sollte im zweiten Teil der Arbeit unter Verwendung der Prinzipien und Hilfsmittel der kombinatorischen Chemie ein peptidisches Modell für die Galactose-Oxidase entwickelt werden.

Angelehnt an die Komplexbindungsstudien von *Jacobsen et al.* und die Arbeit von *Berkessel* und *Herault* wurde die in Abb. 4-12. dargestellte Peptidbibliothek konzipiert, die durch den Einbau von vier variablen Koordinationsstellen in der Lage sein sollte Kupferionen zu binden.^[54, 55] Als polymerer Träger wurde AminoTentagel mit einer mittleren Beladung von 0.25 mmol/g ausgewählt, da es aufgrund der guten Quelleigenschaften in wässriger Lösung und organischen Lösungsmitteln ein variables Screening ermöglicht. Die Peptidsequenz sollte mit der Aminosäure Phenylalanin beginnen, um schlechte Ausbeuten für die nachfolgende Peptidkuppelung durch die Bildung von Diketopiperazinen zu unterdrücken.

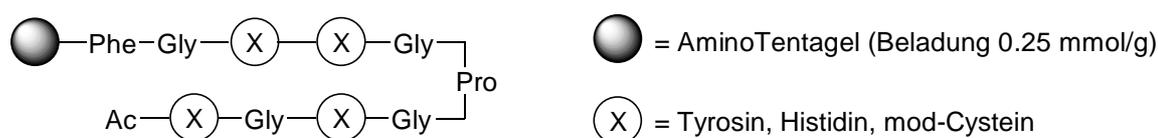


Abb. 4-12. Kombinatorischer Ansatz zur Entwicklung eines peptidischen Galactose-Oxidase Modells.

Nach einer Glycin-Einheit folgen in der Peptidsequenz zwei variable Positionen X, die kombinatorisch variiert durch die natürlichen Aminosäuren Tyrosin und Histidin sowie durch eine künstliche Aminosäure eingenommen werden sollen. Diese Teilstruktur ist direkt dem Enzym entnommen, in dessen Peptidsequenz die beiden koordinierenden Aminosäuren Tyr 495 und His 496 ebenfalls unmittelbar benachbart zueinander vorliegen (Abb. 4-14.). Die Peptidkette der Ligandenbibliothek wird

vervollständigt durch ein Umkehrsegment, das durch die Aminosäuresequenz Glycin-Prolin-Glycin aufgebaut wird, sowie zwei weitere variable Positionen X, die über einen flexiblen Glycin-Spacer miteinander verknüpft sind. Um eine Koordination der endständigen Aminofunktion zu verhindern, soll der *N*-Terminus am Ende der Reaktionssequenz acetyliert werden. Es ergibt sich daraus eine Bibliothek bestehend aus 81 verschiedenen Verbindungen (81mer Bibliothek).

Zur Visualisierung eines Bibliothekmitglieds wurde die Struktur des Kupferkomplexes des Peptidliganden Me-Phe-Gly-**His**-Tyr-Gly-Pro-Gly-**Tyr**-Gly-**His**-Ac über eine Kraftfeldrechnung nach dem Monte-Carlo-Verfahren modelliert (Abb. 4-13.).

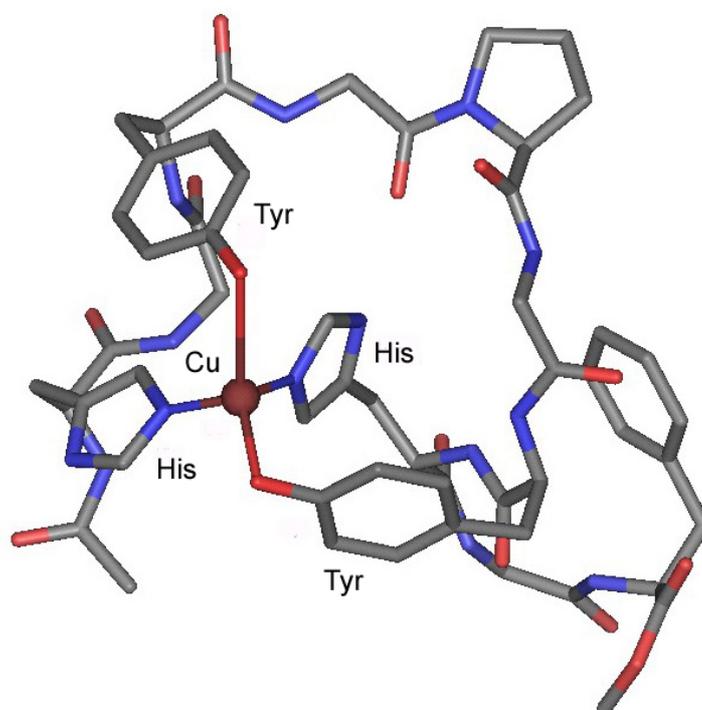


Abb. 4-13. Berechnete Struktur des Kupferkomplexes des Peptidliganden Me-Phe-Gly-**His**-Tyr-Gly-Pro-Gly-**Tyr**-Gly-**His**-Ac (Monte-Carlo-Verfahren mit 1000 Strukturen, Lösungsmittel Wasser, Amber-Kraftfeld).

Die Kupfer-Tyrosinat-Bindungslängen wurden bei diesen Berechnungen auf $2.3 \pm 0.5 \text{ \AA}$ und die Kupfer-Histidin-Bindungslängen auf $2.2 \pm 0.3 \text{ \AA}$ festgelegt. Diese Werte entsprechen den Bindungslängen, die für die Kupfer-Ligandbindungen in der Galactose-Oxidase ermittelt wurden. Anhand dieser Berechnung konnte bereits vor der Synthese der Ligandbibliothek demonstriert werden, dass Peptidliganden des

vorgestellten Typs in der Lage sein sollten, Kupferionen zu binden. Das abgebildete Molekül stellt das globale Minimum der Rechnung dar.

Zur Modellierung des über einen Thioether zu einem Cystein kovalent verknüpften Tyrosinrestes sollte die künstliche Aminosäure mod-Cystein neben den beiden natürlichen Aminosäuren Tyrosin und Histidin in die Peptidsequenz eingebaut werden (Abb. 4-14.). Im Enzym stellt diese Teilstruktur den radikalischen Cofaktor dar, der als stabilisiertes Phenoxyradikal neben dem Kupfer(II)-Kupfer(I)-Übergang an der Oxidation des Alkohols beteiligt ist. In der Ligandenbibliothek soll die Aminosäure mod-Cystein die Rolle dieses radikalischen Cofaktors einnehmen. Zur Absenkung des Oxidationspotentials und zur Stabilisierung des Phenoxyradikals ist eine *ortho*-Position des Phenols mit einem Thioether und die zweite *ortho*-Position sowie die *para*-Position des mod-Cysteins mit *tert*-Butylgruppen substituiert.

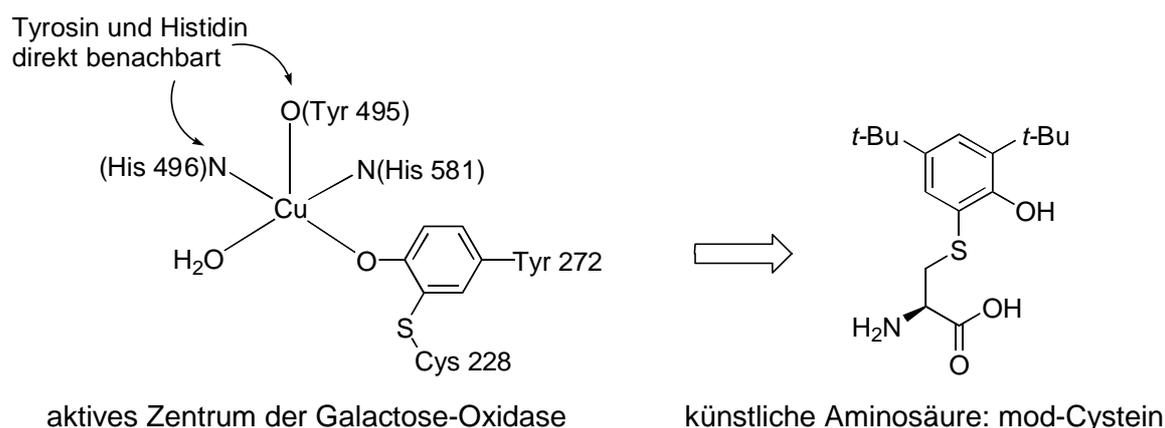


Abb. 4-14. Anordnung der Aminosäuren im aktiven Zentrum der Galactose-Oxidase und die daraus abgeleitete künstliche Aminosäure mod-Cystein.^[1, 3]

Die retrosynthetische Betrachtung des geschützten mod-Cysteins zeigt, dass es möglich sein sollte (Abb. 4-14.), die Aminosäure ausgehend von 2,4-Di-*tert*-butylphenol und geschütztem *N*-Serin darzustellen. Dabei besteht der zentrale Schritt der Synthese aus der nukleophilen Ringöffnung des Serin-Lactons durch das Thiophenol-Derivat.

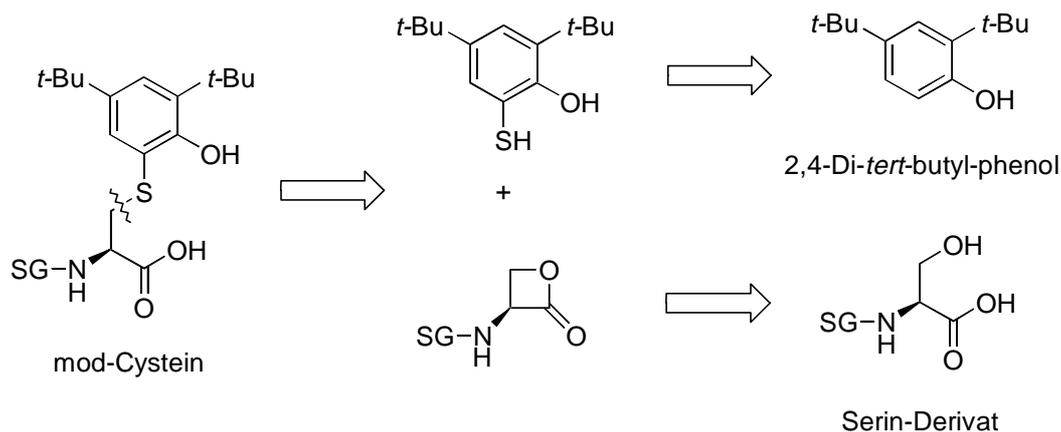


Abb. 4-15. Retrosynthetische Betrachtung zur Darstellung des geschützten mod-Cysteins (SG = Schutzgruppe).

Nach beendeter Synthese der Ligandenbibliothek muss zunächst untersucht werden, welche Bibliotheksmitglieder in der Lage sind, Kupferionen zu binden und demnach als Katalysatoren in Frage kommen. Anschließend muss ein Screeningverfahren entwickelt werden, um die katalytische Aktivität der kupferhaltigen Bibliothek in der Luftoxidation von primären Alkoholen zu überprüfen. Als Testreaktion sollte die katalytische Luftoxidation von 3-Methoxybenzylalkohol **18** zu 3-Methoxybenzaldehyd **19** untersucht werden, da die gebildete Aldehydmenge durch Bestimmung der UV-Absorption bei 310 nm verfolgt werden kann (Abb. 4-16.). Diese Reaktion wurde bereits von *Branchaud et al.* und *Kosman et al.* zur Bestimmung der Reaktivität von Mutanten der Galactose-Oxidase verwendet.^[9, 60]

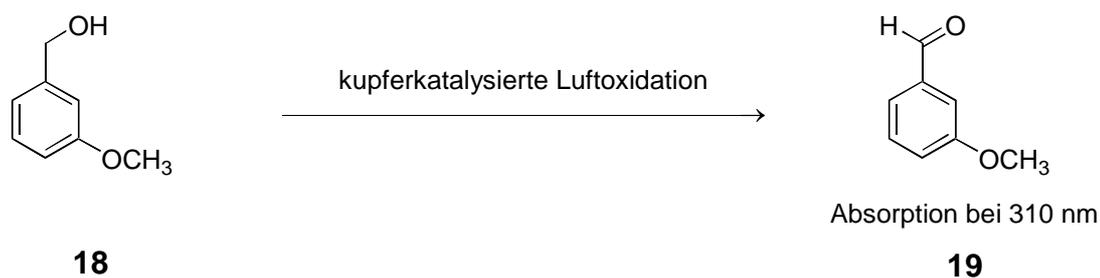


Abb. 4-16. Testreaktion zum Screening der kombinatorischen Katalysatorbibliotheken.^[9, 60]

Die Aktivitätstests der Katalysatorbibliothek sollten möglichst in wässriger Lösung, d. h. unter enzymanalogen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Als Puffersysteme können sowohl neutrale Phosphat als auch basische Borax-Puffer eingesetzt werden, wobei ein basischer Puffer die Deprotonierung des Alkohols er-

leichtern sollte. Um katalytisch aktives Material zu erzeugen, könnte zudem eine Voroxidation des Katalysators analog der oxidativen Aktivierung des Enzyms nötig sein. Da das Oxidationspotential der einzelnen Kupfer-Peptidkomplexe nicht bekannt ist, sollte die Voroxidation mit Oxidationsmitteln mit unterschiedlichen Oxidationspotentialen durchgeführt werden. Entsprechend dem gewünschten Oxidationspotential kann in wässriger Lösung entweder Kaliumhexacyanoferrat(III) ($E_{1/2} = +0.34 \text{ V}$) oder Ammoniumcer(IV)nitrat ($E_{1/2} = +1.23 \text{ V}$) verwendet werden.^[61]

Eine weitere Möglichkeit katalytische Aktivität zu generieren, stellt die Verwendung der Kupfer-Peptidkomplexe in Kombination mit einer redoxaktiven Verbindung dar. Wie *Semmelhack* in seinen Arbeiten zeigen konnte, eignet sich in diesem Zusammenhang das freie TEMPO-Radikal als Mediator für die kupferkatalysierte Oxidation von primären Alkoholen (vgl. Abb. 3-24., s. 23).^[28] Der von *Semmelhack et al.* vorgeschlagene Mechanismus diese Reaktion ist in Abb. 4-16. angegeben.

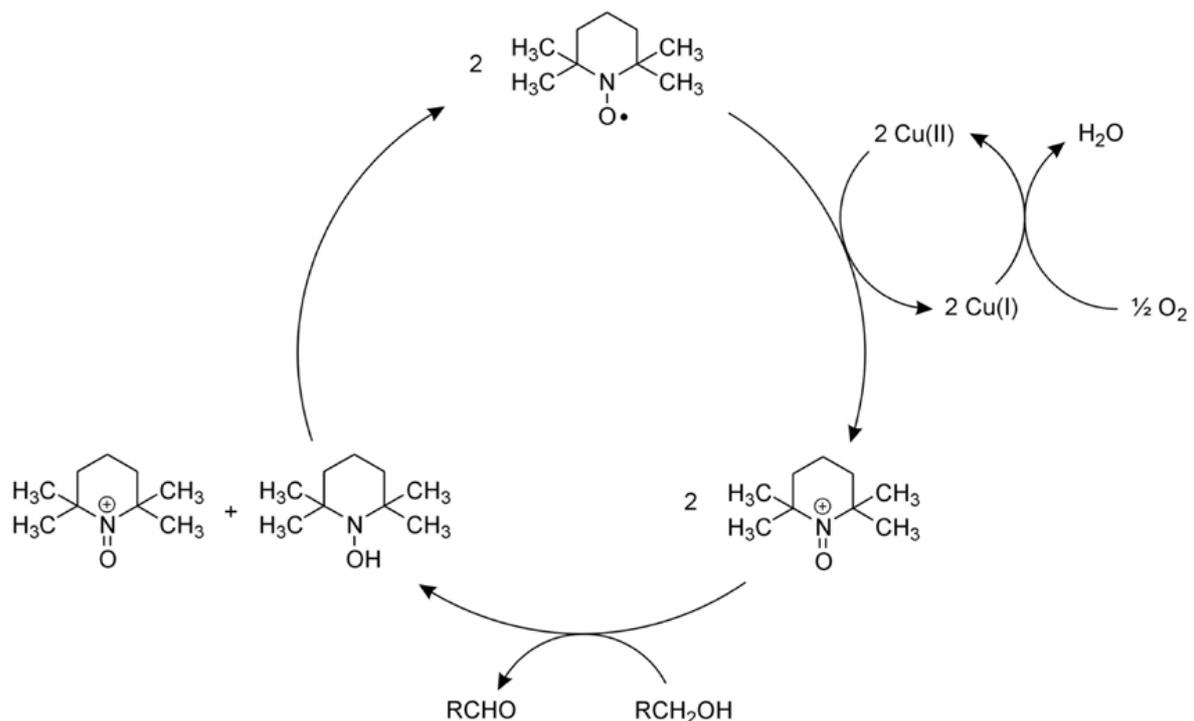


Abb. 4-17. Postulierter Mechanismus für die katalytische Luftoxidation von primären Alkoholen mit TEMPO-Mediator und Kupfersalzen.^[28]

5 Durchführung und Ergebnisse

5.1 Niedermolekulare Modelle für die Galactose-Oxidase - Synthese der Liganden

5.1.1 Synthese des Phosphan-Liganden 1

Der Phosphan-Ligand **1** (Abb. 5-3.) wurde ausgehend von 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20** in einer dreistufigen Synthese dargestellt. Im ersten Reaktionsschritt wurde die phenolische Hydroxyfunktion als Methoxymethylether (MOM) geschützt. Dazu wurde das Phenol **20** mit Methoxymethylchlorid (MOMCl) und *Hünig*-Base (*i*-Pr₂NEt) in Dichlormethan umgesetzt.^[62] Nach 6 Tagen Rühren bei Raumtemperatur konnte das geschützte Phenol **21** mit einer Ausbeute von 83 % isoliert werden (Abb. 5-1.).

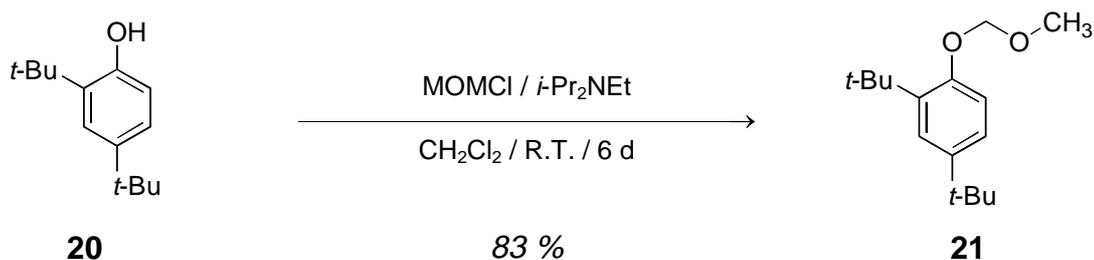


Abb. 5-1. Synthese des geschützten Phenols **21**.^[62]

Das Methoxymethylphenol-Derivat **21** wurde im zweiten Reaktionsschritt mit *n*-Butyllithium deprotoniert und in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit *P,P*-Dichlorphenylphosphan gekuppelt. Die Synthese des geschützten Phosphans **22** gelang mit einer Ausbeute von 49 % (Abb. 5-2.).

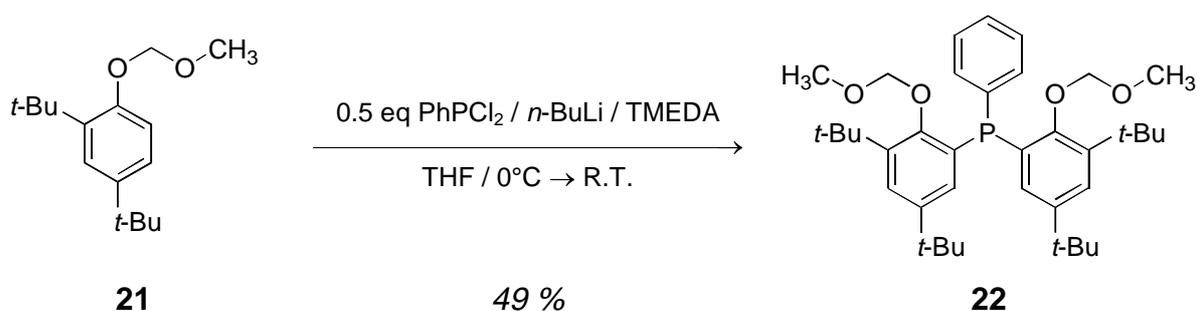


Abb. 5-2. Kupplung von 2,4-Di-*tert*-butyl-methoxymethoxybenzol mit *P,P*-Dichlor-phenylphosphan.

Im dritten Reaktionsschritt wurde die phenolische MOM-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen abgespalten. Nachdem das Phosphan-Derivat **22** in Ethanol mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat für vier Stunden auf 80 °C erhitzt wurde, konnte der Ligand **1** in 68 %iger Ausbeute isoliert werden (Abb. 5-3).^[63] Als Nebenprodukt wurde das Phosphanoxid **23** beobachtet, das vermutlich durch Luftoxidation des Phosphoratoms bei der Aufarbeitung der Reaktionsmischung mit einer Ausbeute von 5 % gebildet wurde. Die Quantifizierung der Mengenverhältnisse erfolgte per Integration des ¹H-NMR-Spektrums des Produktgemisches.

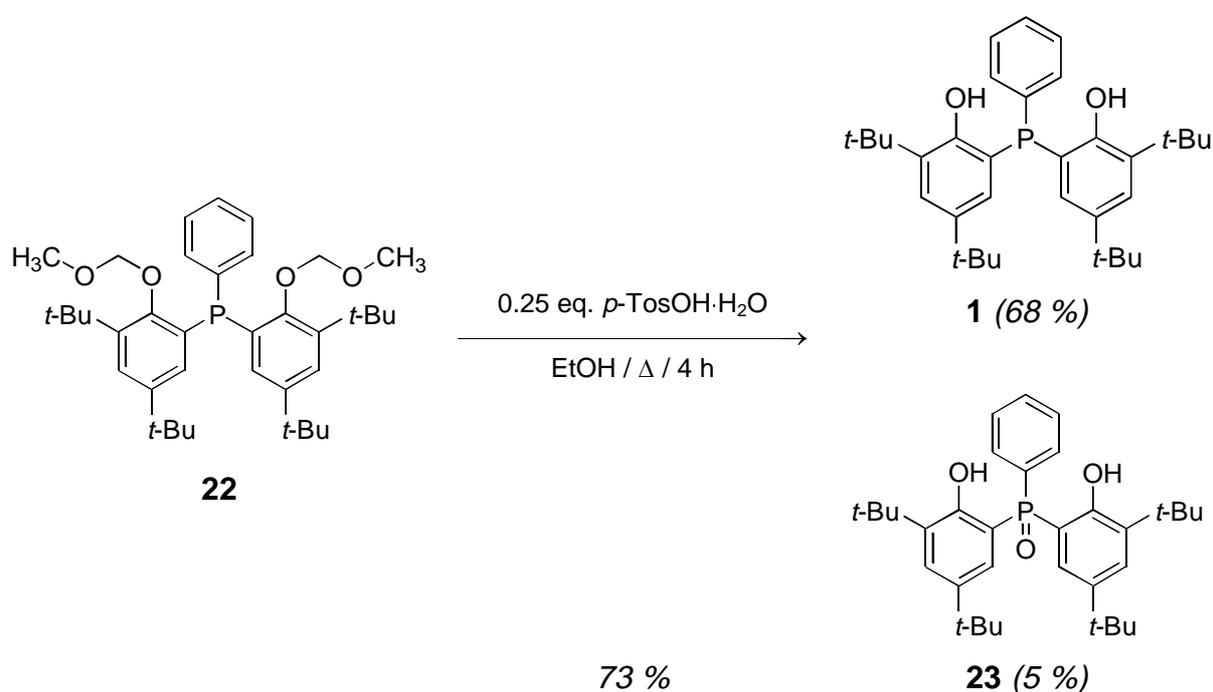


Abb. 5-3. Abspaltung der MOM-Schutzgruppen.^[63]

Unter anderen Reaktionsbedingungen konnte die Abspaltung der Methoxymethyl-Schutzgruppe nicht realisiert werden. In einem wässrigen Gemisch von THF und konz. Salzsäure wurde das Edukt **22** reisoliert, während Trimethylsilylbromid in Dichlormethan unter Zusatz von 5 Å Molsieb zur Ausbildung eines ungewünschten Produktes führte, welches nicht genauer charakterisiert wurde.^[64, 65]

5.1.2 Synthese des *N,N,O,O*-Liganden *rac*-2 und des *N,O,O*-Liganden *rac*-3

Die Liganden **2** und **3** (Abb. 5-9.) wurden in einer konvergenten Synthese, jeweils ausgehend von 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20** dargestellt. Zunächst wurde das Chloracetophenon-Derivat **24** durch Reaktion von 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20** mit Triethylaluminium und Chloracetylchlorid in Toluol synthetisiert. Bei dieser *Friedel-Crafts*-Acylierung wurde Triethylaluminium als Lewis-Säure verwendet, da auf diese Weise eine Veresterung der phenolischen Hydroxylgruppe vermieden werden kann.^[66] Die Darstellung des Chloracetophenon-Bausteins **24** gelang mit einer Ausbeute von 49 % (Abb. 5-4.).

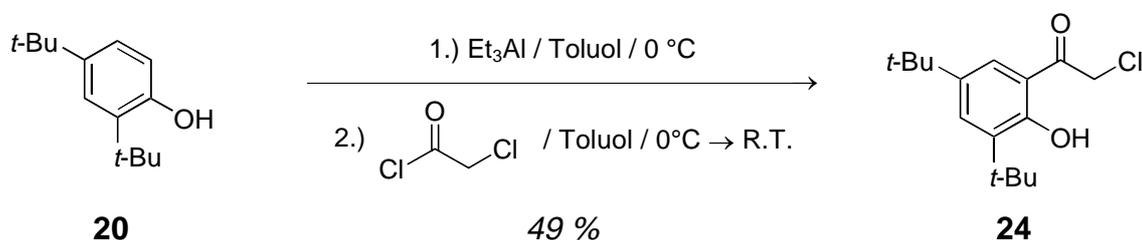


Abb. 5-4. Darstellung von ω-Chlor-3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxyacetophenon **24**.^[66]

Zur Darstellung des Thiophenols **26** wurde 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20** zunächst mit Dischwefeldichlorid und Titan-tetrachlorid als Katalysator in Toluol umgesetzt (Abb. 5-5.). Das resultierende Trisulfid **25** wurde nicht weiter aufgereinigt, sondern direkt unter sauren Bedingungen mit Zink-Pulver in einem Toluol-Ethanol-Gemisch reaktiv gespalten.^[67] Für das Thiophenol **26** konnte über beide Reaktionsschritte insgesamt eine Ausbeute von 33 % erzielt werden.

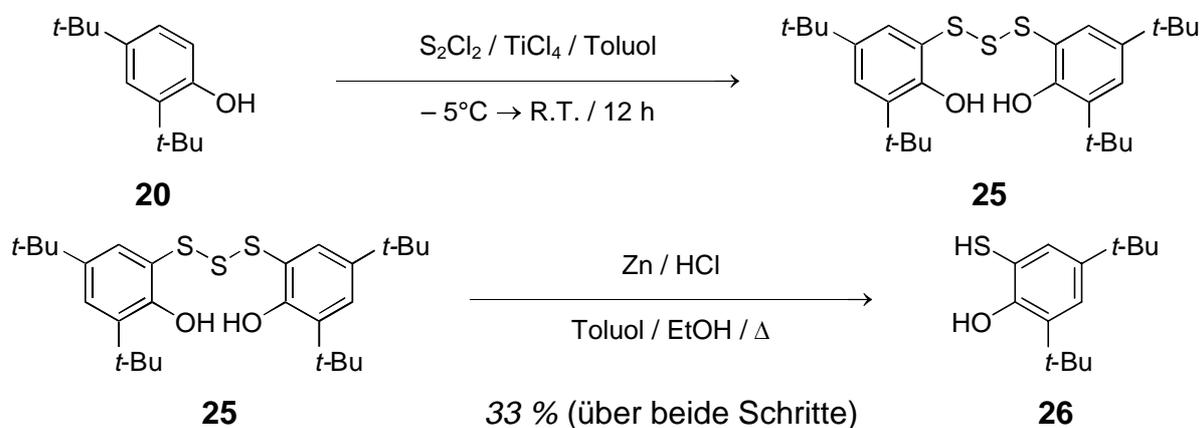


Abb. 5-5. Darstellung von 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxythiophenol **26**.^[67]

Der nachfolgende Schritt bestand aus der Kupplung des einfach deprotonierten Thiophenols **26** mit dem Chloracetophenon-Derivat **24** unter Verwendung von einem Äquivalent Natriumethanolat in 1,4-Dioxan. Aufgrund der höheren Nucleophilie des Thiolats verglichen mit der des Alkoholats gelang die selektive Substitution des Chloridanions durch das Schwefelatom des Thiophenols **26**.^[56] Das Keton **27** konnte in 70 %iger Ausbeute erhalten werden (Abb. 5-6.).

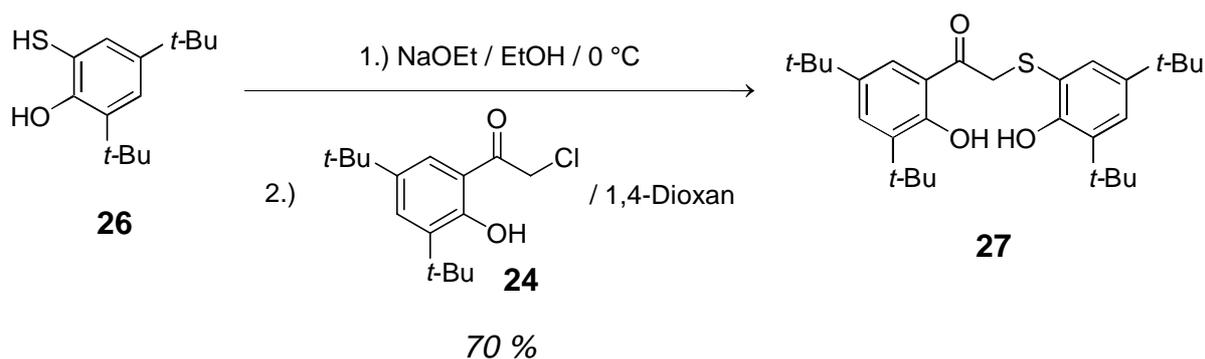


Abb. 5-6. Kupplung des Chloracetophenons **24** mit dem Thiophenol **26**.^[56]

Anschließend wurde das Keton **27** mit drei verschiedenen Amin-Bausteinen zu den Imin-Liganden **28**, **29** und **30** umgesetzt (Abb. 5-7.). Die Kondensationsreaktionen wurden jeweils in alkoholischem Lösungsmittel und mit Molsieb zur Absorption des entstehenden Wassers durchgeführt. Auf diese Weise konnte mit 2-Aminomethylpyridin in Methanol der Imin-Ligand **28** in 48 %iger Ausbeute dargestellt werden. Analog wurde das Imin **29** ausgehend von Methylamin und dem Keton **27** in Ethanol in 87 %iger Ausbeute erhalten. Mit einer Ausbeute von 72 % konnte auf gleiche Weise das Imin **30** durch die Kondensation des Ketons **27** mit Histamin synthetisiert werden.

Die Molekülstruktur des Imins **28** konnte durch Röntgenstrukturanalyse an Kristallen ermittelt werden, die durch Umkristallisation aus Methanol erhalten wurden (Abb. 5-8.). Anhand dieser Analyse und der chemischen Verschiebung der S-benachbarten Methylengruppe im ¹³C-NMR-Spektrum konnte zudem nachgewiesen werden, dass in der nukleophilen Substitutionsreaktion zur Darstellung des Ketons **27** ausschließlich der Schwefel des Thiophenols **26** reagiert (Abb. 5-6.).

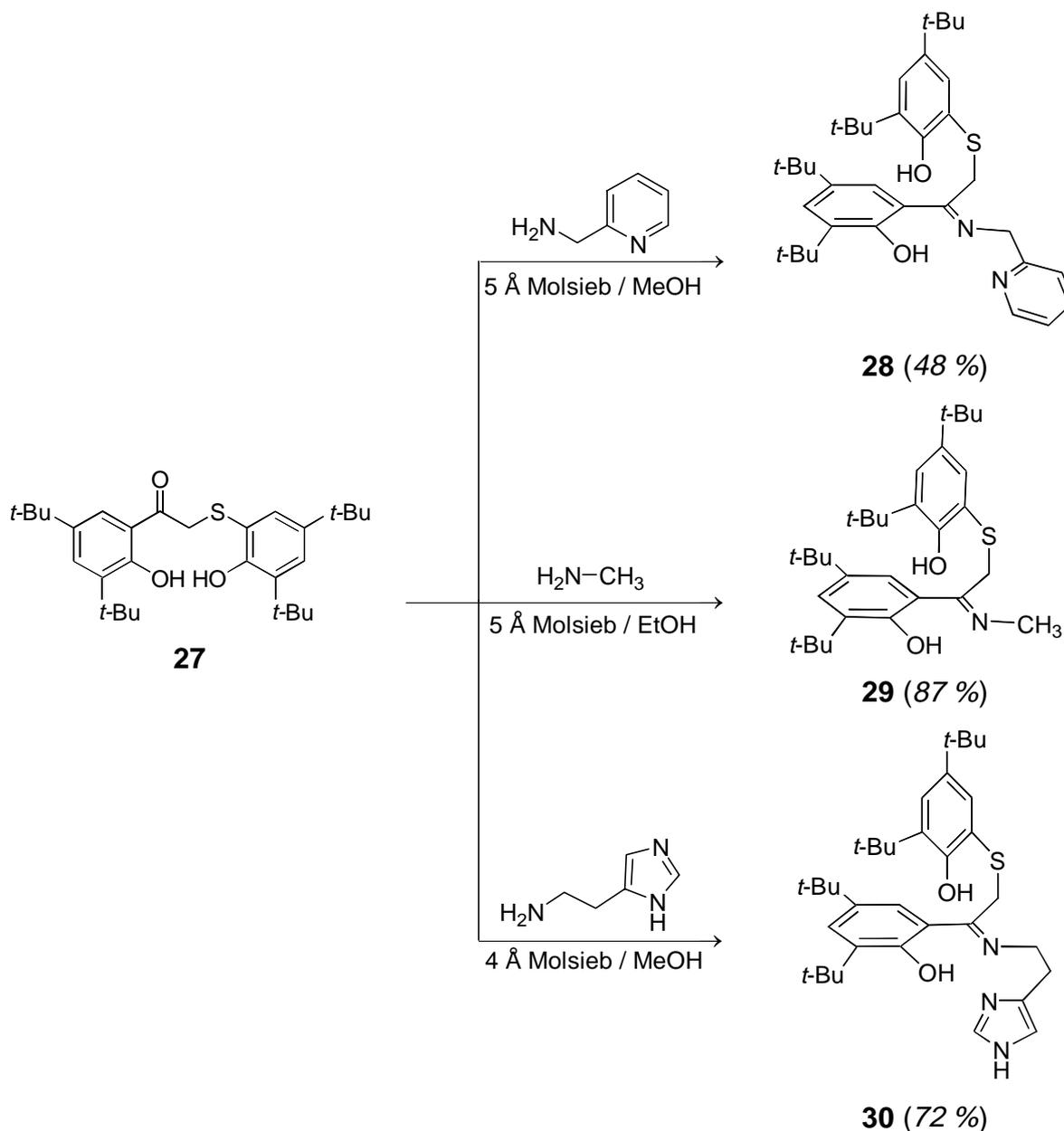


Abb. 5-7. Synthese der Iminliganden **28**, **29** und **30**.

Die Reduktion der Imine **29** und **30** gelang mit Natriumborhydrid unter Eiskühlung. In einem Gemisch aus Methanol und THF konnte der *N,O,O*-Ligand **3** in 78 % iger Ausbeute synthetisiert werden. Der *N,N,O,O*-Ligand **2** wurde in Methanol mit einer Ausbeute von 93 % dargestellt (Abb. 5-9).^[68]

Im Gegensatz dazu gelang die Reduktion der Iminfunktion von **28** nicht. Unter analogen Bedingungen, d. h. mit Natriumborhydrid in einem Methanol/THF-Gemisch wurde die Zersetzung des Imins **28** beobachtet. Der Versuch, das Imin **28** mit Palladium auf Kohle in Essigester zu hydrieren, sowie ein Ansatz zur Reduktion mit

Lithiumaluminiumhydrid in THF, führte ebenfalls zur Zersetzung des Ausgangsmaterials.

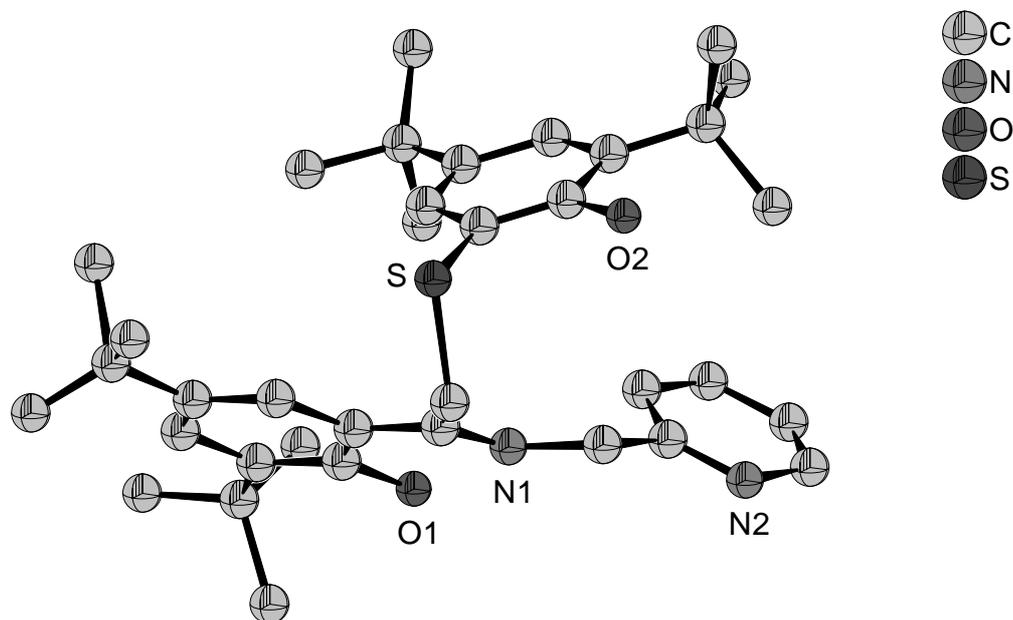


Abb. 5-8. Kristallstruktur des Iminliganden **28**. (Die Wasserstoffatome wurden zur Vereinfachung nicht abgebildet.)

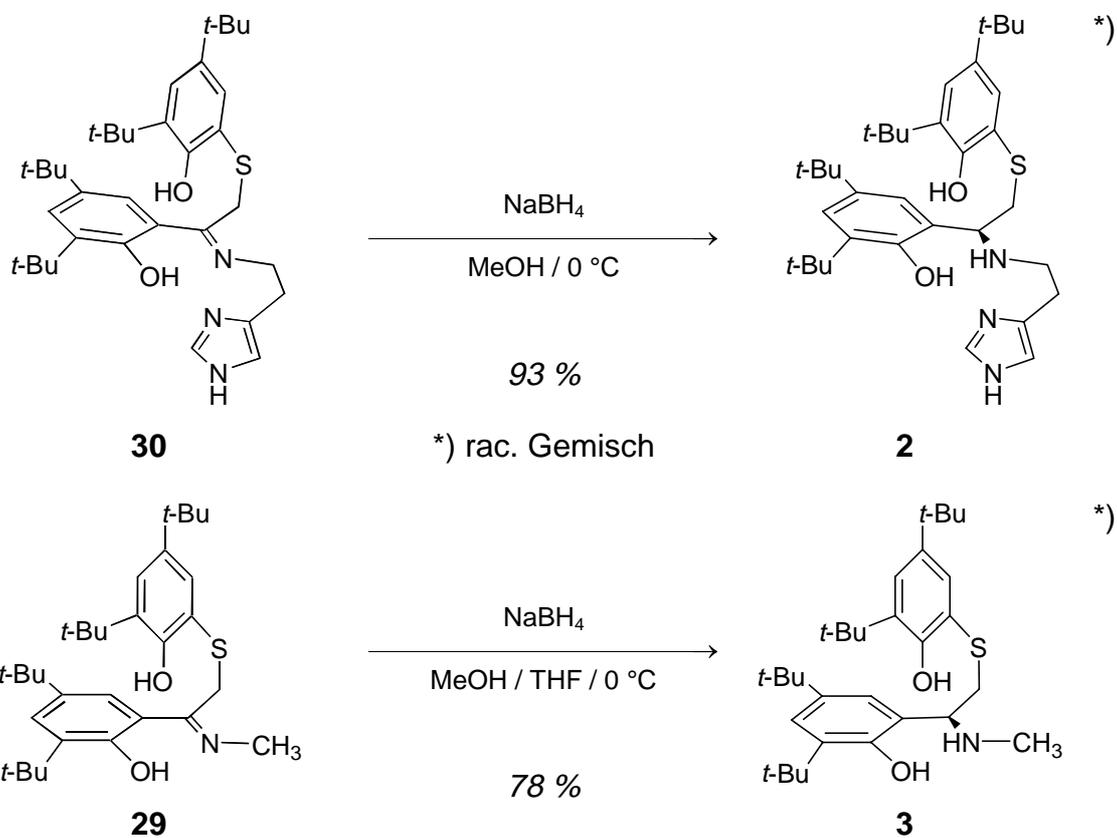


Abb. 5-9. Reduktion der Imine **29** und **30** mit Natriumborhydrid.^[68]

fluss erhitzt.^[70] Anschließendes Umkristallisieren des Rohproduktes aus einem Dichlormethan/*n*-Hexan-Gemisch lieferte das Carbamat **31** mit einer Ausbeute von 55 % (Abb. 5-11.).

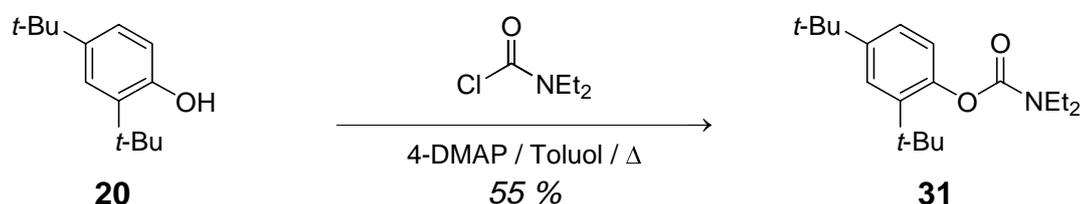


Abb. 5-11. Darstellung von 2,4-Di-*tert*-butyl-phenyl-*N,N*-diethylcarbamate **31**.

Zur Einführung der Thiofunktion wurde sowohl das MOM-geschützte Phenol **21** als auch das Carbamat **31** zunächst mit *n*- bzw. *sec*-Butyllithium (*n*- bzw. *sec*-BuLi) in Tetrahydrofuran bei -78 °C und anschließend mit Schwefel (S₈) umgesetzt.^[69] Zur Aktivierung wurde das *n*-Butyllithium vor der Reaktion mit *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) versetzt (Abb. 5-12.). Die Reaktion des MOM-geschützten Phenols **21** lieferte eine Reihe verschiedener Zersetzungsprodukte, die nicht genauer charakterisiert wurden. Im Gegensatz dazu konnte aus der Reaktionslösung des Carbamats **31** ein definiertes Produkt mit einer Ausbeute von 62 % isoliert werden. Da das ¹H- und das ¹³C-NMR-Spektrum der Substanz keine eindeutige Charakterisierung ermöglichte, wurde die Verbindung aus Dichlormethan/*n*-Hexan umkristallisiert und durch Röntgenstrukturanalyse untersucht. Auf diesem Wege konnte dem Reaktionsprodukt eindeutig die Molekülstruktur des 3,5-Di-*tert*-butyl-*N,N*-diethyl-2-hydroxy-benzamids **32** zugeordnet werden (Abb. 5-13.).

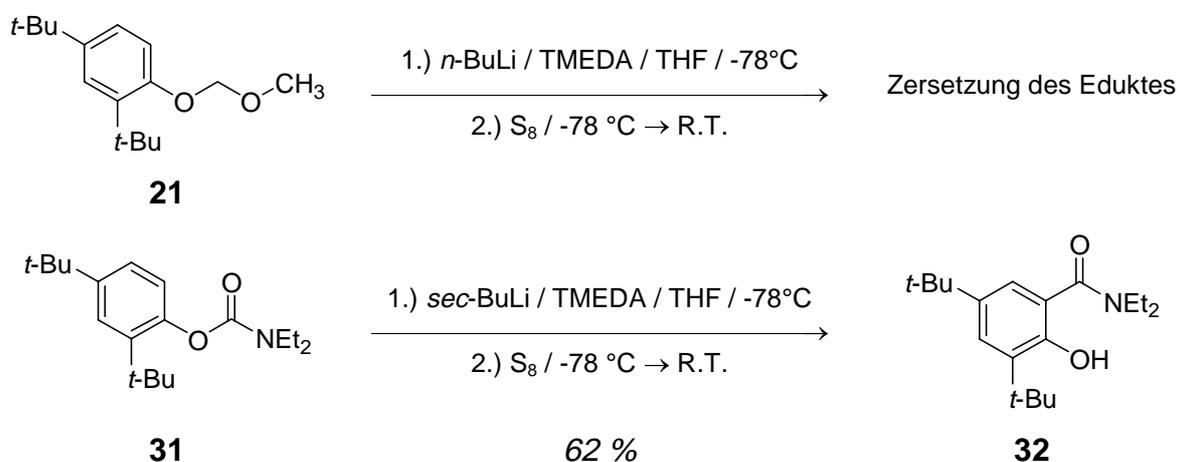


Abb. 5-12. Versuch der Darstellung von *O*-geschützten Thiophenolen durch *o*-Lithierung von geschützten Phenolen und anschließender Reaktion mit Schwefel.^[69]

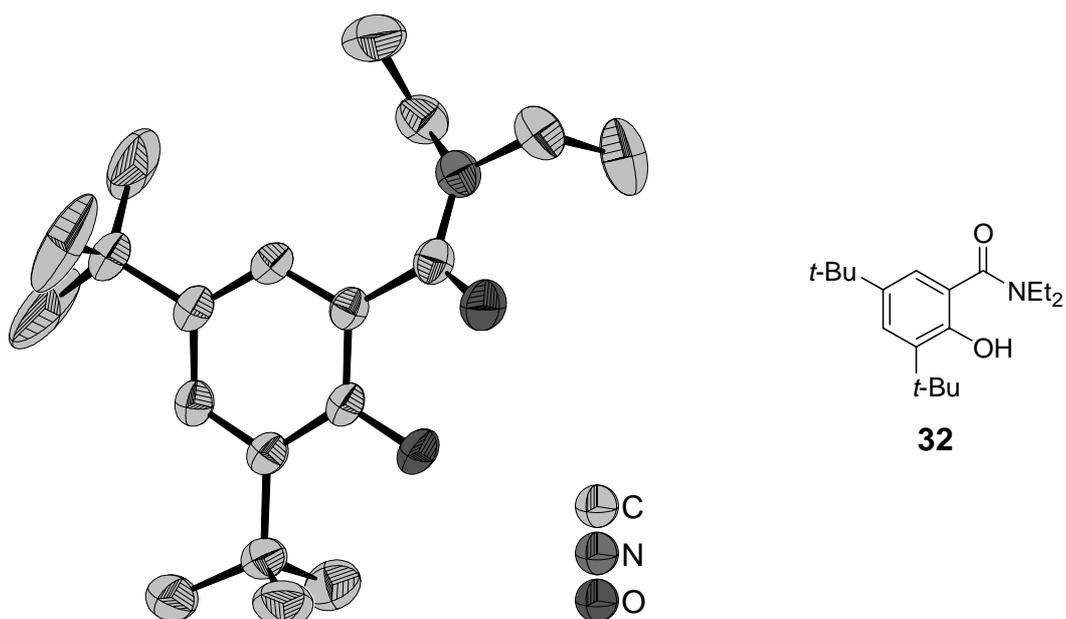


Abb. 5-13. Kristallstruktur der Verbindung **32**. (Die Wasserstoffatome wurden zur Vereinfachung nicht abgebildet.)

In weiteren Experimenten zur Synthese von *O*-geschützten Phenol-Derivaten wurden zunächst die *O,S*-geschützten Derivate **33** (Abb. 5-14.) und **34** (Abb. 5-15.) des Thiophenols **26** dargestellt. Im Anschluss sollten diese Verbindungen in die entsprechenden einfach *O*-geschützten Thiophenole überführt werden.

Die Peracetylierung von **26** gelang mit einem Überschuss Essigsäureanhydrid und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (4-DMAP) in Dichlormethan mit einer Ausbeute von 97 % (Abb. 5-14.).^[71] Zur selektiven Spaltung des Thioesters wurde **33** mit einer wässrigen Lösung von Kaliumcarbonat in Methanol für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Analyse der Reaktionsmischung per GC-MS zeigte jedoch, dass sich ein Gemisch aus dem entschützten Ausgangsmaterial **26**, dem Disulfid des Thiophenols sowie beiden einfach geschützten Derivaten gebildet hatte.

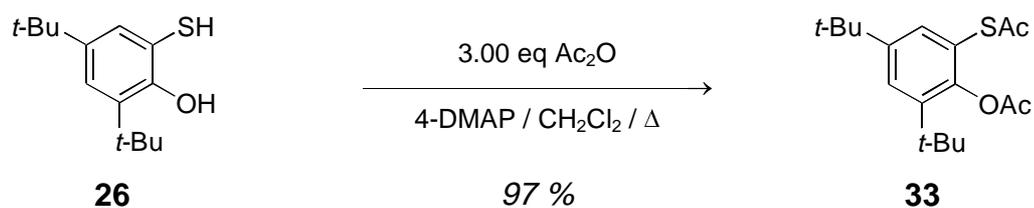


Abb. 5-14. Darstellung des zweifach acylierten Thiophenols **33**.^[71]

Weiterhin wurde das Thiophenol **26** zum cyclischen Thiocarbonat **34** umgesetzt. Die Synthese wurde in Dichlormethan mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (*Staabs* Reagenz) und dem Thiophenol **26** durchgeführt und lieferte das Produkt **34** in 63 %iger Ausbeute (Abb. 5-15.).^[72]

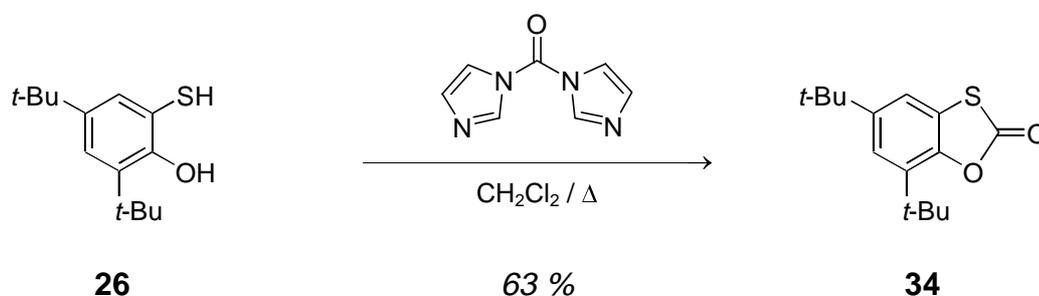


Abb. 5-15. Synthese des cyclischen Thiocarbonates **34**.^[72]

Anschließend wurde versucht, das cyclische Thiocarbonat **34** nukleophil mit *N,N*-Diethylamin zu öffnen. Weder als Lösung in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur, noch in reinem *N,N*-Diethylamin unter Rückflusstemperatur ließ sich **34** zum *O*-geschützten Thiophenol umsetzen. Der Ansatz in THF führte zur Reisolierung des Ausgangsmaterials, während sich unter Rückfluss die Verbindung zersetzte.

5.1.4 Synthese der Tosylamid-Liganden **4** und **5**

Zur Darstellung der Tosylamid-Liganden **4** und **5** wurde zunächst Ethylendiamin in Dichlormethan mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt (Abb. 5-16.). Durch den Einsatz des Ethylendiamins **39** in großem Überschuss konnte das monotosylierte Produkt **40** in 66 %iger Ausbeute erhalten werden.^[73] Das mono-tosylierte Amin **40** wurde im Anschluss mit dem Aldehyd **41** in Dichlormethan zum Imin kondensiert.^[74] In Gegenwart von Molsieb konnte der Tosylamid-Ligand **4** mit einer Ausbeute von 79 % synthetisiert werden.

Die Molekülstruktur des Tosylamid-Liganden **4** konnte zudem per Röntgenstrukturanalyse belegt werden (Abb. 5-17.). Die untersuchten Kristalle des Liganden **4** wurden durch Kristallisation aus Methanol erhalten.

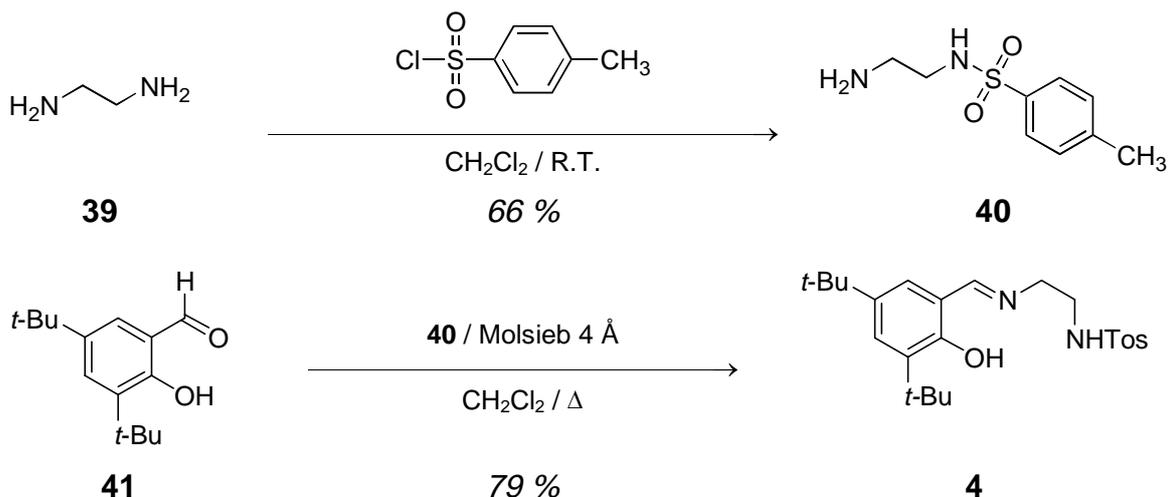


Abb. 5-16. Synthese des Tosylamid-Liganden **4**.^[73, 74]

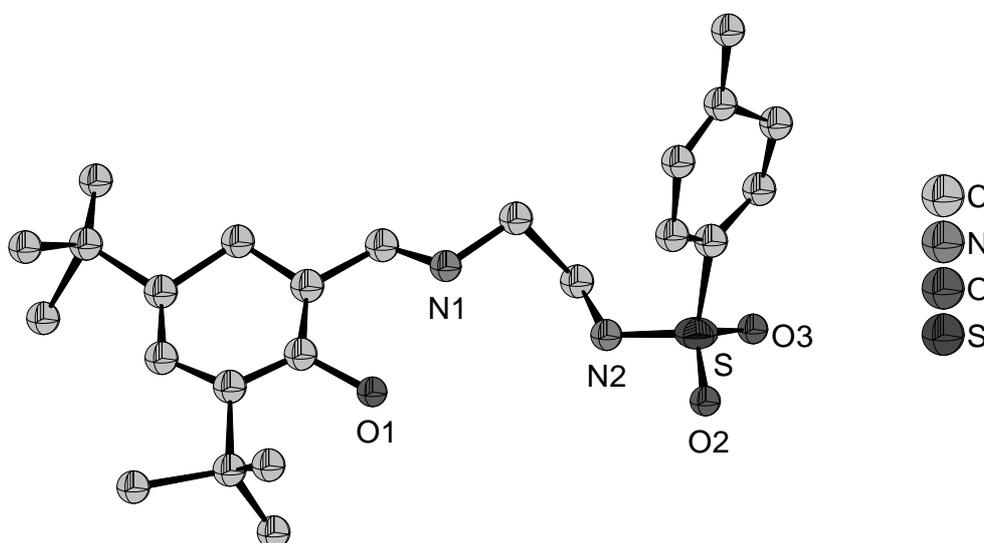


Abb. 5-17. Kristallstruktur des Liganden **4**. (Die Wasserstoffatome wurden zur Vereinfachung nicht abgebildet.)

Zur Reduktion der Iminfunktion wurde der Liganden **4** mit Natriumborhydrid in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol umgesetzt. Der Ligand **5** konnte in 97 %iger Ausbeute dargestellt werden (Abb. 5-18.).^[68]

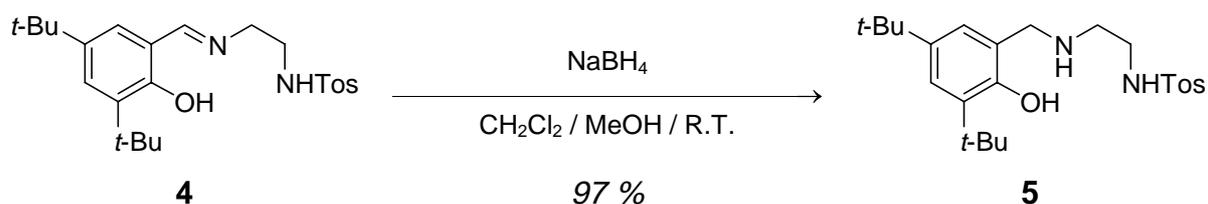


Abb. 5-18. Reduktion des Imin-Liganden **4** mit Natriumborhydrid.^[68]

5.1.5 Synthese der Aminophenol-Liganden **6** und **7**

Der erste Reaktionsschritt zur Darstellung des Aminophenol-Liganden **6** (Abb. 5-21.) bestand in der Nitrierung von 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20**. Mit einem Gemisch aus Essigsäure, Essigsäureanhydrid und konz. Salpetersäure konnte unter Eiskühlung das Nitrophenol **35** in 47 %iger Ausbeute erhalten werden (Abb. 5-19.).^[75]

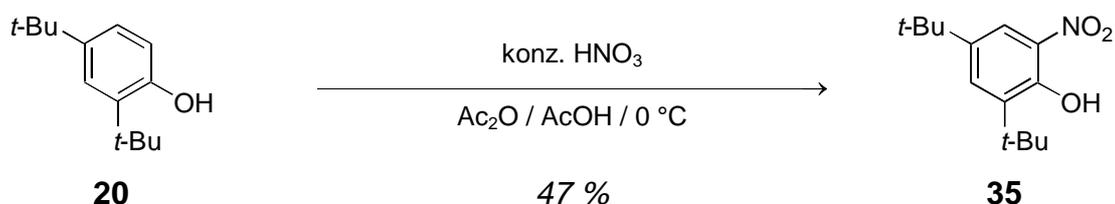


Abb. 5-19. Nitrierung von 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20**.^[75]

Anschließend wurde die Nitrogruppe des Phenols **35** mit Wasserstoff palladiumkatalysiert in Methanol reduziert (Abb. 5-20.). Die Umsetzung des Nitrophenols **35** zum Aminophenol **36** mit 1 bar Wasserstoff erfolgte quantitativ. Da *ortho*-Aminophenole in Lösung oxidationsempfindlich sind, musste bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches inert gearbeitet werden, um eine Dimerisierung des Aminophenols **36** zu verhindern.^[76]

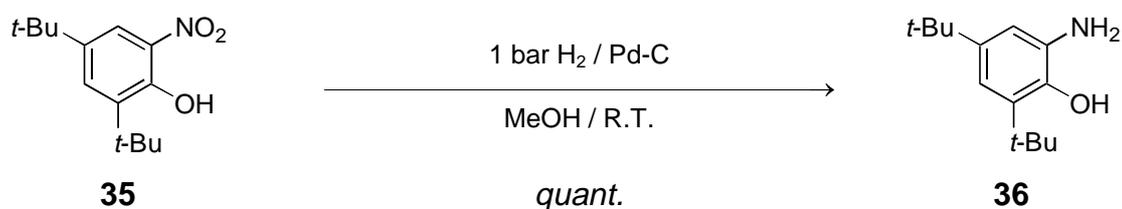


Abb. 5-20. Reduktion der Nitroverbindung **35** zum Aminophenol **36**.^[76]

Im letzten Reaktionsschritt wurde das Aminophenol **36** mit Imidazol-2-carboxaldehyd zunächst zum Imin kondensiert und im Folgenden mit Natriumborhydrid in Methanol zum Liganden **6** reduziert (Abb. 5-21.).^[68] Für diese reduktive Aminierung konnte eine Gesamtausbeute von 49 % erzielt werden.

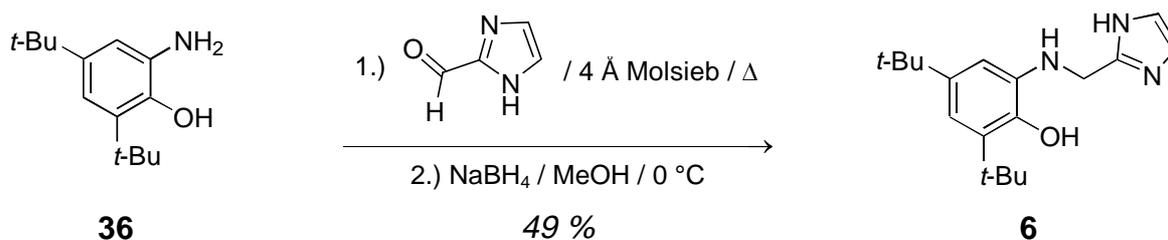


Abb. 5-21. Reduktive Aminierung von Imidazol-2-carboxaldehyd mit dem Aminophenol **36**.

Der Ligand **7** konnte ausgehend von 3,5-Di-*tert*-butyl-brenzkatechin **37** und 8-Aminoquinolin **38** in *n*-Heptan, analog der von *Wiegardt et al.* beschriebenen Reaktion, dargestellt werden.^[27] Nachdem die Reaktionslösung für 4 Tage an der Luft gerührt wurde, konnte der Ligand **7** in einer Ausbeute von 55 % isoliert werden (Abb. 5-22.).

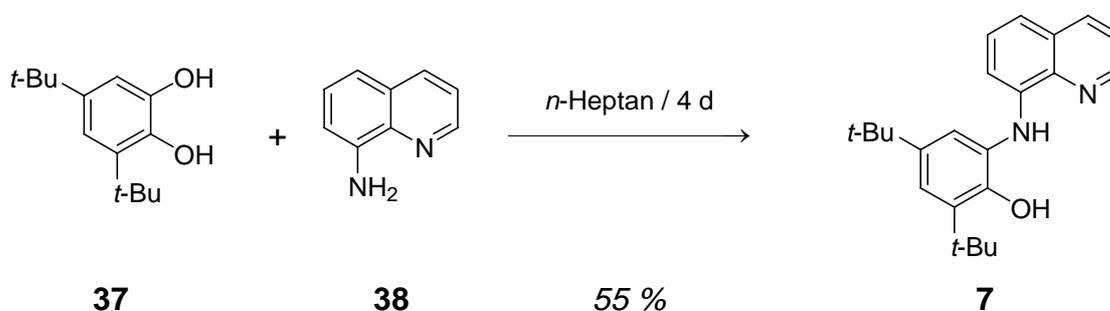


Abb. 5-22. Darstellung von 2,4-Di-*tert*-butyl-6-(quinolin-8-ylamin)phenol **7**.^[27]

5.1.6 Darstellung literaturbekannter Vergleichsliganden

Der Dithiobisphenol-Ligand **42** wurde durch die Oxidation des Thiolphenols **26** mit Iod in Dichlormethan dargestellt. Die oxidative Kupplung zum Disulfid **42** verlief mit einer Ausbeute von 55 % (Abb. 5-23.).^[77]

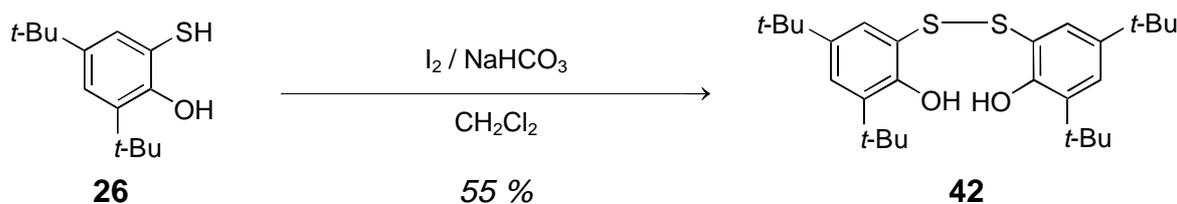


Abb. 5-23. Synthese des 2,2'-Dithiobis(4,6-di-*tert*-butylphenol) **42**.^[77]

In einer literaturbekannten Synthese wurde ausgehend von 2-Vinylpyridin **43** durch die Reaktion mit Ammoniumacetat in Methanol der Tris-(2-pyridylethyl)amin-Ligand **16** in 35 %iger Ausbeute dargestellt (Abb. 5-24.).^[59]

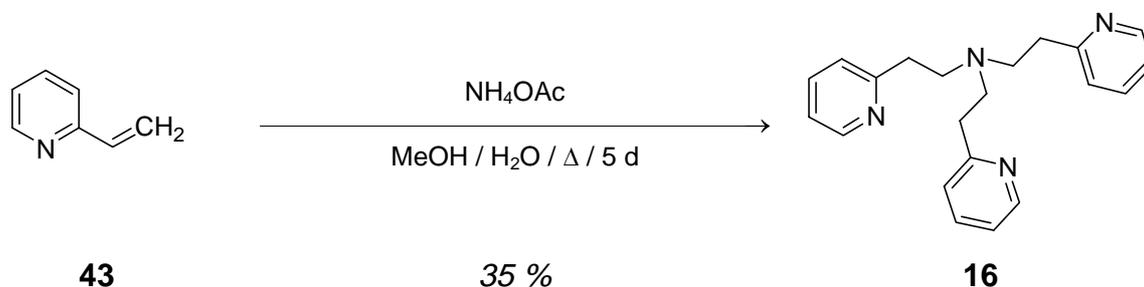


Abb. 5-24. Darstellung von Tris-(2-pyridylethyl)-amin.^[79]

5.2 Darstellung und Eigenschaften der Kupferkomplexe

5.2.1 Synthese des Kupfer(II)komplexes *rac-44* des *N,N,O,O*-Liganden *rac-2*

Der Kupfer(II)komplex *rac-44* wurde ausgehend von Kupfer(II)acetat und dem Liganden *rac-2* in Methanol dargestellt (Abb. 5-25.). Der Komplex konnte in Form eines braunen, mikrokristallinen Feststoffes isoliert werden. Es wurde versucht, den Komplex in einer Reihe verschiedener Lösungsmittel umzukristallisieren. Für eine röntgenographische Analyse konnten jedoch keine brauchbaren Kristalle des Komplexes *rac-44* erhalten werden. Da jedoch per ESI-MS die Bildung eines 1:1 Komplexes des Kupfer(II)ions mit dem Liganden *rac-2* nachgewiesen werden konnte, wurde die in Abb. 5-25. dargestellte Struktur für *rac-4* postuliert.

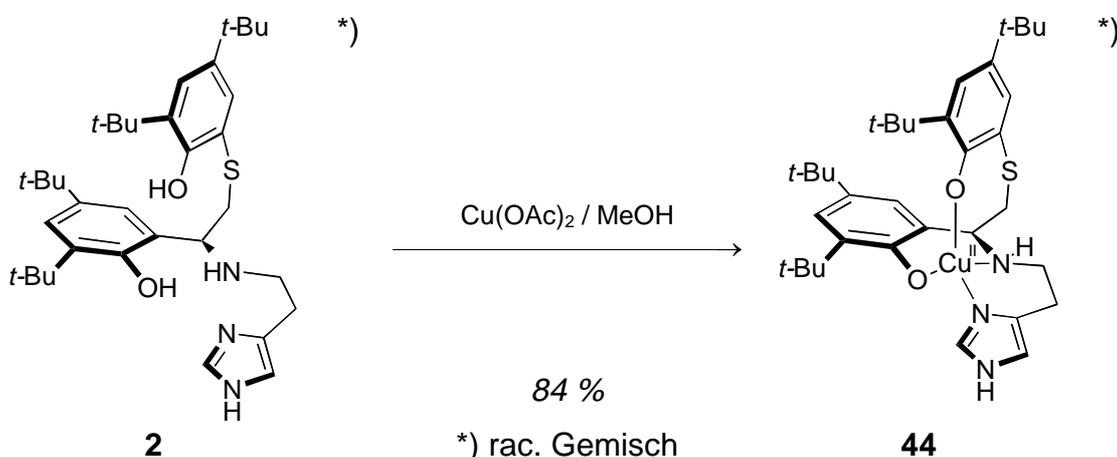


Abb. 5-25. Darstellung des Kupfer(II)komplexes *rac-44*.

5.2.2 Eigenschaften des Liganden *rac-2* und des Kupfer(II)komplexes *rac-44*

Der Kupfer(II)komplex *rac-44* stellt in seiner neutralen Form ein Modell für die Galactose-Oxidase in der mittleren, katalytisch inaktiven Oxidationsstufe dar. Zur Überprüfung der Reaktivität muss der Komplex zuerst durch eine Ein-Elektronen-Oxidation in die oxidierte, katalytisch aktive Form überführt werden. Dazu wurde der Kupfer(II)-Neutralkomplex *rac-44* bei -40 °C in einem Gemisch aus Dichlormethan und Acetonitril mit einer äquivalenten Menge Ammoniumcernitrat versetzt (Abb. 5-26.). Die Reaktivität der resultierenden Spezies wurde durch Zugabe der gleichen Menge Benzylalkohol überprüft. Nach 10 Minuten Reaktionszeit konnte jedoch per GC kein Aldehyd festgestellt werden.

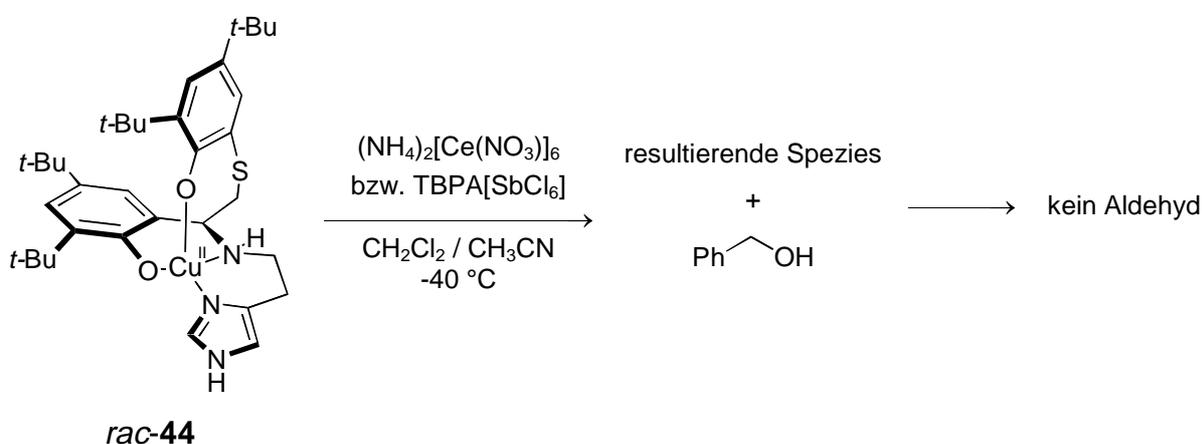


Abb. 5-26. Versuch der stöchiometrischen Oxidation von Benzylalkohol mit der aktivierten Spezies des Kupferkomplexes *rac-44*.

Ein analoges Experiment wurde mit Tris-4-bromphenylammoniumhexachloroantimonat ($\text{TBPA}[\text{SbCl}_6]$) durchgeführt, welches ein Redoxpotential von $+1.30\text{ V}$ (gegen NHE) in Acetonitril besitzt.^[78] Nach Behandlung des Kupfer(II)komplexes mit dem Oxidationsmittel wurde die resultierende Spezies unter Argon mit Benzylalkohol versetzt und für 30 Minuten gerührt. Das Gaschromatogramm der Reaktionslösung zeigte abermals kein Aldehydsignal (Abb. 5-26.).

Im Anschluss wurden die Redox Eigenschaften des Liganden *rac-2* und des Komplexes *rac-44* mittels Cyclovoltammetrie untersucht.^[79] Um die Integrität des Komplexes in Lösung zu überprüfen, wurde zunächst ein ESI-Massenspektrum aufgenommen. Dabei zeigte sich, dass der Kupferkomplex *rac-44* ausreichend stabil für eine cyclovoltammetrische Analyse ist.

Zunächst wurde eine Lösung des Liganden *rac-2* in Dichlormethan in einem Potentialbereich von 0 V bis +2.50 V vermessen. Das Cyclovoltammogramm zeigt vier irreversible Oxidationswellen, die entsprechend den Ergebnissen einer orientierenden AM1-Rechnung zugeordnet werden können (Abb. 5-27.). Die erste Oxidation des Liganden *rac-2* ($E_{1/2}^1 = +0.83$ V) findet demnach am Schwefel-substituierten Phenol, die zweite Oxidation ($E_{1/2}^2 = +1.10$ V) am anderen Phenol und die dritte Oxidation ($E_{1/2}^3 = +1.50$ V) am sekundären Amin statt. Die Welle bei höherem Potential ($E_{1/2}^4 = +2.16$ V) resultiert vermutlich aus der Oxidation einer Verbindung, die bis zu einem Potential von +1.50 V generiert wurde.

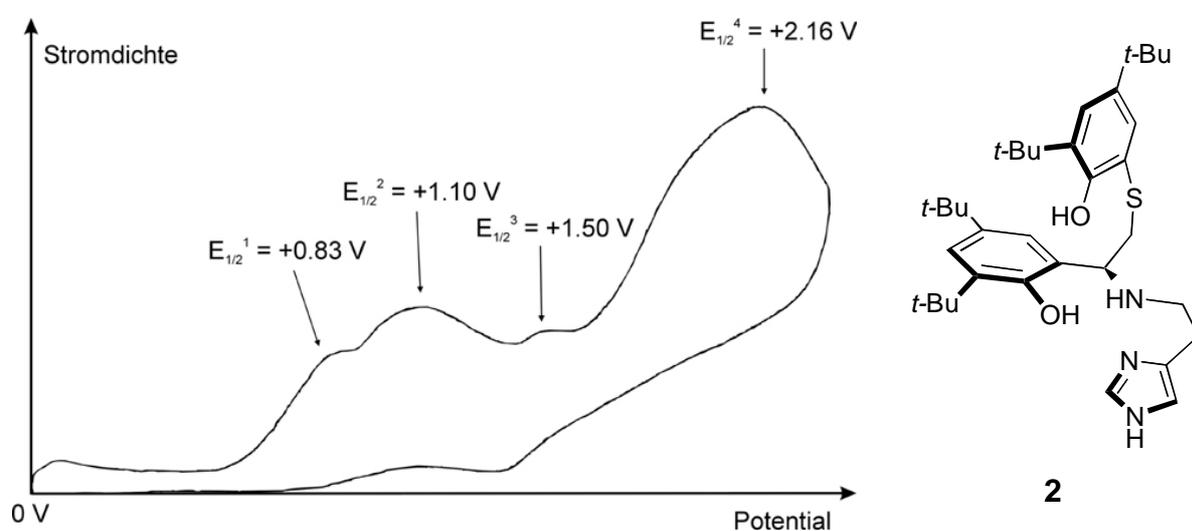


Abb. 5-27. Cyclovoltammogramm des Liganden *rac-2* in Dichlormethan. (Potentialbereich: 0 V bis +2.50 V gegen SCE, +0.28 V relativ gegen NHE, Vorschubgeschwindigkeit: 100 mV/sec).

Das Cyclovoltammogramm des Kupfer(II)komplexes *rac-44* zeigt in einem Potentialbereich von 0 V bis +1.40 V in Dichlormethan zwei irreversible Oxidationsprozesse (Abb. 5-28.). Die Zuordnung der Oxidationswellen wurde in Analogie zu dem freien Liganden vorgenommen. Demnach entspricht die erste Welle ($E_{1/2}^1 = +0.49$ V gegen SCE) der Oxidation des Schwefel-substituierten Kupferphenolats, während die zweite Welle ($E_{1/2}^2 = +1.01$ V gegen SCE) der Oxidation des zweiten Phenolats zugeordnet werden kann.

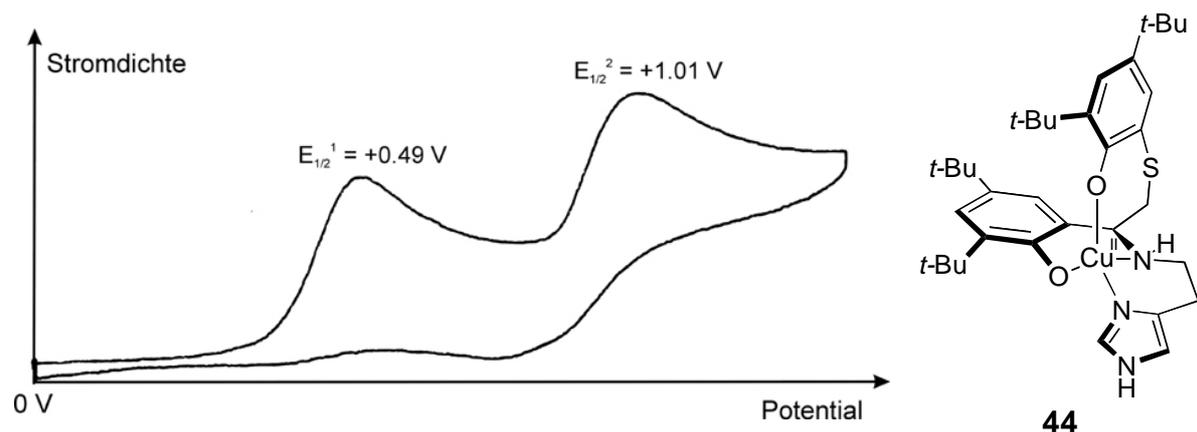


Abb. 5-28. Cyclovoltammogramm des Kupferkomplexes *rac-44* in Dichlormethan. (Potentialbereich 0 V bis +1.50 V; gegen SCE, +0.28 V relativ gegen NHE, Vorschubgeschwindigkeit: 100 mV/sec).

Zur Überprüfung, ob die erste Oxidationswelle ($E_{1/2}^1 = +0.49$ V) bei höherer Vorschubgeschwindigkeit reversibel wird, wurden Hochgeschwindigkeitscyclovoltammogramme des Kupfer(II)komplexes *rac-44* im Potentialbereich von 0 V bis +1.50 V in Dichlormethan aufgenommen. Bis zu einer Vorschubgeschwindigkeit von 1000 V/s konnte jedoch in diesen Experimenten keine Reversibilität festgestellt werden. Zum besseren Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Werten, sind in Tab. 5-1. die gegen SCE gemessenen Daten auf die Normalwasserstoff-Elektrode (NHE) umgerechnet.

Tab. 5-1. Redoxpotentiale für den Liganden *rac-2* und den Kupferkomplex *rac-44*.

$E_{1/2}(\textit{rac-2}) / [\text{V}]$		$E_{1/2}(\textit{rac-44}) / [\text{V}]$	
gegen SCE	gegen NHE	gegen SCE	gegen NHE
+0.83	+1.11	+0.49	+0.77
+1.10	+1.38	+1.01	+1.29

Zusätzlich wurde das Redoxverhalten des Komplexes *rac-44* im negativen Potentialbereich von 0 V bis -2.20 V in Dichlormethan untersucht. Im Cyclovoltammogramm wurde ein nicht-reversibles Maximum bei -1.74 V gegen SCE beobachtet.

Um nachzuweisen, dass es sich bei den beobachteten Oxidationsprozessen des Kupferkomplexes um ligandenzentrierte Reaktionen handelt, wurde der Nickel(II)-

komplex des Liganden *rac-2* analysiert. Verglichen mit dem Kupferkomplex zeigt der entsprechende Nickelkomplex in Dichlormethan ein ähnliches Redoxverhalten. Gegen SCE wurden im Cyclovoltammogramm des Nickelkomplexes zwei irreversible Oxidationsprozesse bei $E_{1/2}^1 = +0.70$ V und bei $E_{1/2}^2 = +0.92$ V gegen SCE festgestellt.

5.2.3 Darstellung des Kupfer(II)komplexes **45** des Liganden **4**

Der Kupfer(II)komplex **45** wurde ausgehend von Ligand **4**, Kupfer(I)chlorid und Kaliumhydroxid in Acetonitril dargestellt (Abb. 5-29.). Nach Zugabe von Methanol wurde das mikrokristalline Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert und röntgenographisch die Molekülstruktur des Komplexes ermittelt. Der Kupferkomplex **45** besitzt ein quadratisch-planares Kupfer(II)zentralion, an das neben dem dreizähligen Liganden ein Methanol-Molekül koordiniert (Abb. 5-30.). Die Bindungsabstände des Kupferatoms zu den Ligandenatomen ist in Tab. 5-2. angegeben.

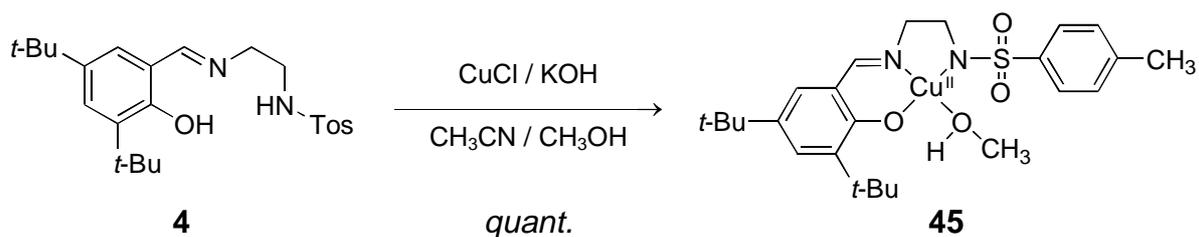


Abb. 5-29. Synthese des Kupferkomplexes **45**.

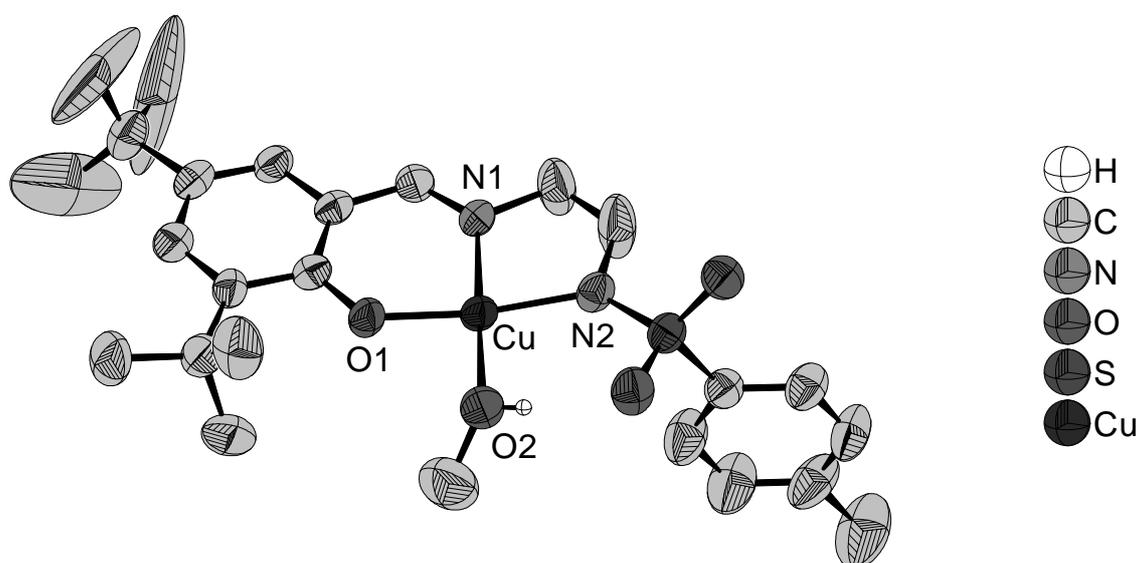


Abb. 5-30. Kristallstruktur des Kupferkomplexes **45**. (Die Wasserstoffatome wurden zur Vereinfachung nicht abgebildet.)

Tab. 5-2. Röntgenographisch ermittelte Bindungsabstände für das Kupferzentrum des Komplexes **45**.

Bindung	Abstand / [Å]	Bindung	Abstand / [Å]
Cu-O1	1.885	Cu-N1	1.918
Cu-O2	1.991	Cu-N2	1.986

5.2.4 Eigenschaften des Kupfer(II)komplexes **45**

Zunächst wurde überprüft, ob die oxidierte Form des Kupferkomplexes **45** in einer stöchiometrischen Reaktion Benzylalkohol zu Benzaldehyd oxidiert. Dazu wurde der Kupferkomplex **45** mit einer äquivalenten Menge Tris-4-bromammoniumphenylhexachloroantimonat ($E_{1/2} = +1.30$ V gegen NHE) bei -40 °C in Acetonitril umgesetzt und anschließend mit der gleichen Menge Benzylalkohol versetzt.^[78] Nach 30 Minuten konnte im Gaschromatogramm der Reaktionslösung kein Aldehyd gefunden werden (Abb. 5-31.).

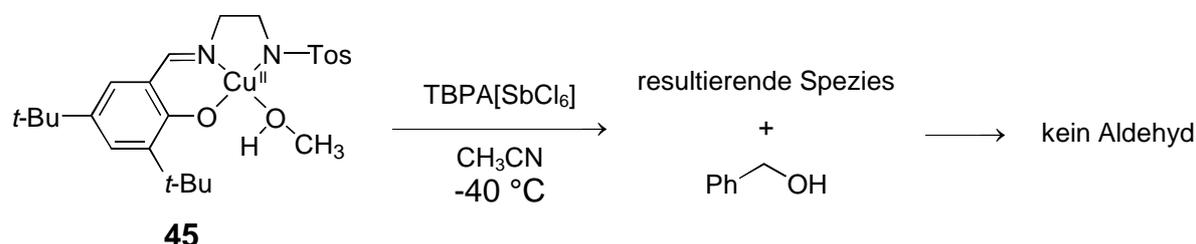


Abb. 5-31. Versuch der stöchiometrischen Oxidation von Benzylalkohol mit der aktivierten Spezies des Kupferkomplexes **45**.

Im Anschluss wurde der Reaktionslösung ein Überschuss Benzylalkohol zugegeben und die Lösung für drei Stunden an der Luft gerührt. Das Gaschromatogramm der Reaktionslösung zeigte abermals kein Aldehydsignal.

Zur Untersuchung der Redox Eigenschaften wurde das Cyclovoltammogramm des Kupfer(II)komplexes **45** in einem Potentialbereich von 0 V bis +1.40 V und von 0 V bis -2.20 V in Dichlormethan aufgenommen (Abb. 5-32.).^[79] Im Potentialbereich von 0 V bis +1.40 V verläuft die Oxidation des Komplexes **45** bei einem Potential von +1.03 V gegen SCE (+1.31 V gegen NHE). Im Reduktionsbereich des Cyclovoltammogramms wurden zwei Wellen mit unterschiedlicher Intensität beobachtet. Eine der Reduktionswellen ist von der Oxidationswelle ca. 70 mV getrennt, was der

üblichen Peakseparation von reversiblen Systemen entspricht. Bei erhöhter Vorschubgeschwindigkeit wurde keine Änderung der Cyclovoltammogramme festgestellt.

Im Cyclovoltammogramm des Kupfer(II)komplexes **45** im Potentialbereich von 0 V bis -2.20 V in Dichlormethan wurde kein klares, auswertbares Maximum beobachtet.

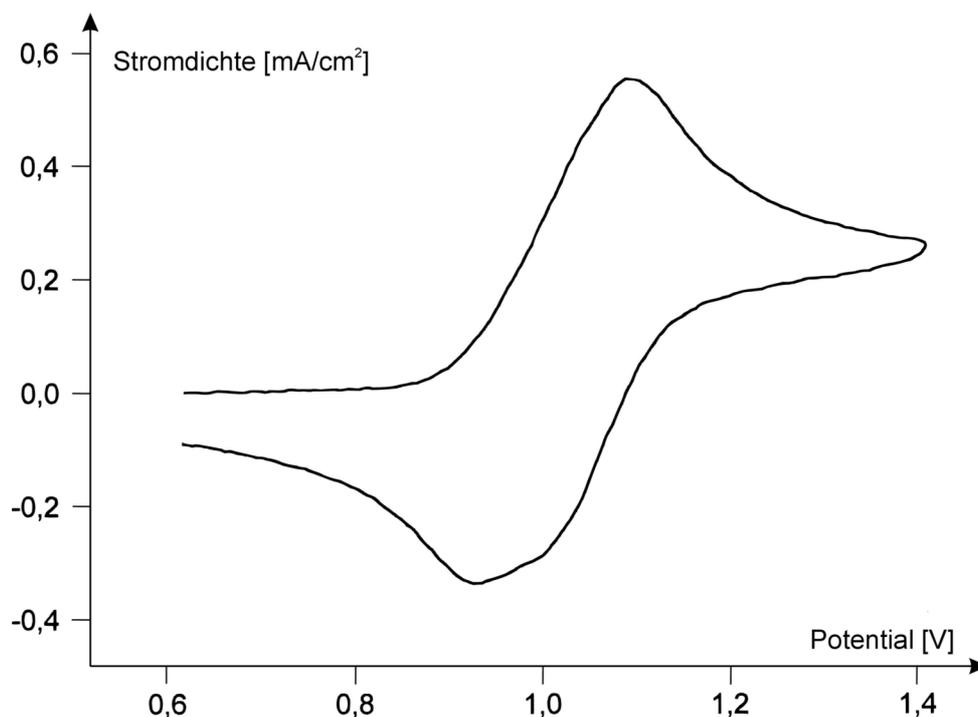


Abb. 5-32. Cyclovoltammogramm des Kupferkomplexes **45** in Dichlormethan. (Potentialbereich: $+0.60$ V bis $+1.40$ V; gegen SCE, $+0.28$ V relativ gegen NHE, Vorschubgeschwindigkeit: 200 mV/sec).

5.2.5 Darstellung des Kupfer(II)komplexes *rac-11* des Liganden *rac-10*

Zur Synthese des Kupferkomplexes *rac-11* wurde der Ligand *rac-10* in Methanol mit Kupfer(II)acetat umgesetzt (Abb. 5-33.).^[57] Aus Methanol konnten Kristalle von *rac-11* gewonnen werden, die anschließend durch Kristallstrukturanalyse untersucht wurden. Somit konnte die Molekülstruktur des Komplexes ermittelt werden, wonach der Kupferkomplex *rac-11* ein verzerrt-tetraedrisch koordiniertes Kupfer(II)zentralion besitzt, das den Liganden *rac-10* koordiniert (Abb. 5-34.). Die Bindungsabstände des Kupferions zu den Ligandenatomen sind in Tab. 5-3. angegeben.

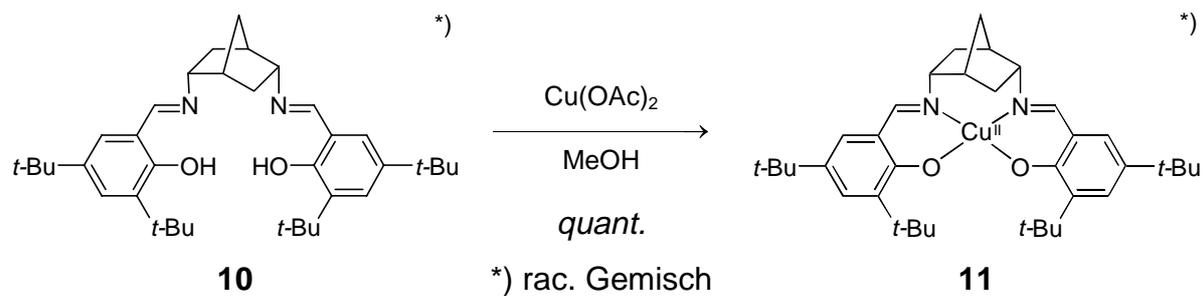


Abb. 5-33. Darstellung des Kupferkomplexes *rac*-11.^[57]

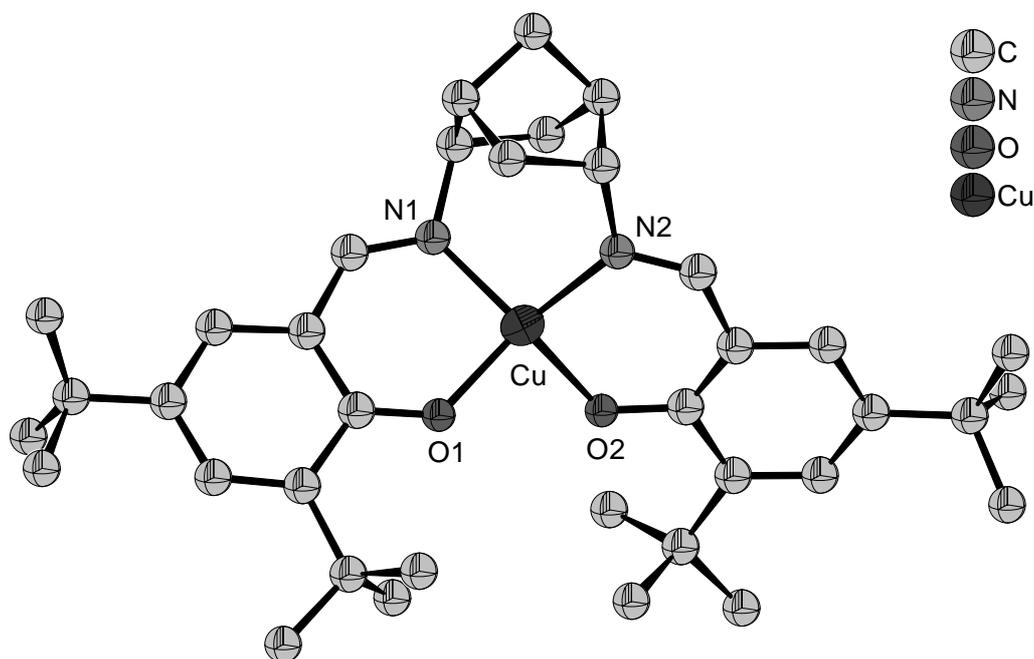


Abb. 5-34. Kristallstruktur des Kupferkomplexes *rac*-11. (Die Wasserstoffatome wurden zur Vereinfachung nicht abgebildet.)

Tab. 5-3. Röntgenographisch ermittelte Bindungsabstände für das Kupferzentrum des Komplexes *rac*-11.

Bindung	Abstand / [Å]	Bindung	Abstand / [Å]
Cu-O1	1.915	Cu-N1	1.954
Cu-O2	1.907	Cu-N2	1.974

5.3 Überprüfung der katalytischen Aktivität der Modellverbindungen

5.3.1 Katalyseversuche nach Wiegardt *et al.*

Auf der Suche nach einem Standardexperiment zur Überprüfung der katalytischen Aktivität eigener Modellverbindungen wurde zunächst versucht, das von Wiegardt *et al.* entwickelte Verfahren einzusetzen. Dazu wurde sowohl der Thiobisphenol-Ligand **8** als auch der Aminobisphenol-Ligand **9** synthetisiert und in Form der *in situ* gebildeten Kupferkomplexe auf katalytische Aktivität untersucht.^[25] Mittels der literaturbekannten Prozedur wurde die katalytische Luftoxidation von Benzylalkohol und Ethanol in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel untersucht. Neben den bekannten Liganden **8** und **9** fanden zudem die eigenen Liganden **1**, *rac*-**2**, **6** und **42** Verwendung (Abb. 5-35.). Alle durchgeführten Katalyseversuche wurden gaschromatographisch auf gebildeten Aldehyd und mittels Titanylsulfat-Lösung auf die Anwesenheit von Wasserstoffperoxid untersucht.

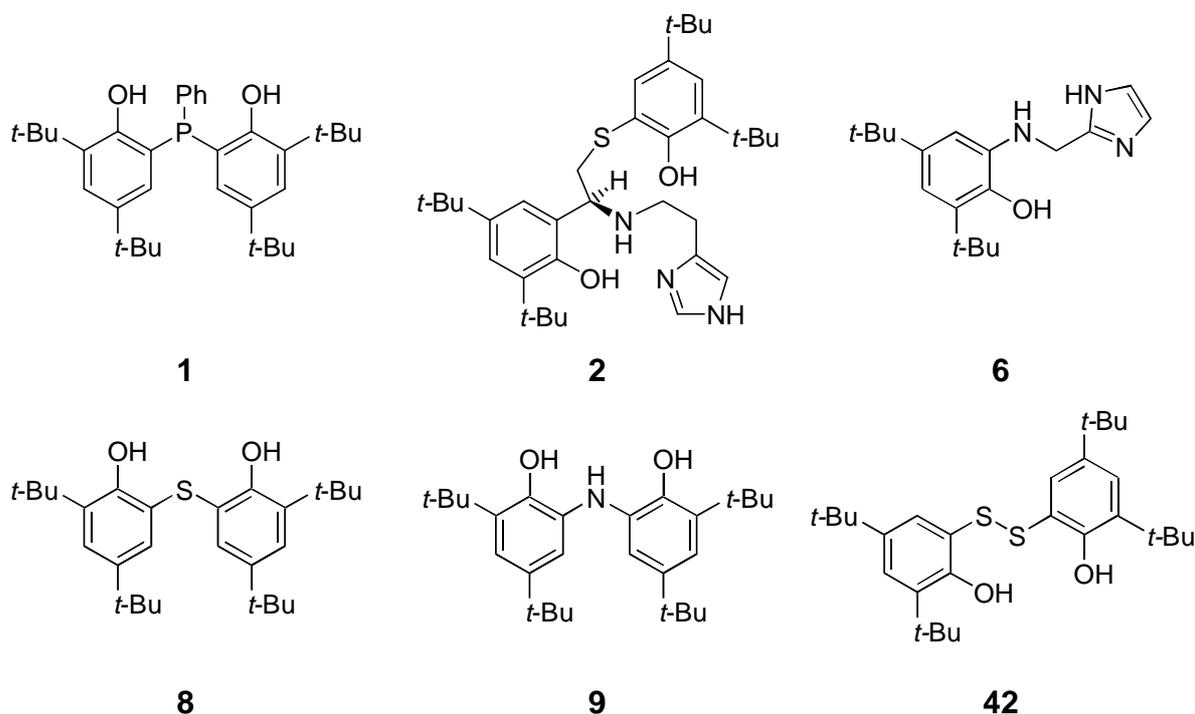
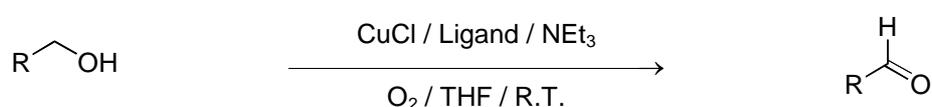


Abb. 5-35. Unter den Reaktionsbedingungen von Wiegardt *et al.* eingesetzte Liganden.^[25]

Entgegen der von Wiegardt *et al.* beobachteten Aldehydausbeute von 55-63 % mit 0.20 mol % des aus Ligand **8** bzw. 0.02 mol % des aus Ligand **9** gebildeten Kupferkomplexes (Einträge 1-4) konnte in den eigenen Versuchen kein Aldehyd

gefunden werden (Tab. 5-4.).^[25, 26] Unter analogen Bedingungen wurde zunächst das literaturbekannte Katalysatorsystem bestehend aus Ligand **8**, Kupfer(I)chlorid und Triethylamin eingesetzt. Ausgehend von 0.20 mol % Katalysator wurden bis zu 10.0 mol % des Kupferkomplexes bezogen auf das Substrat eingesetzt (Einträge 5-8). In keinem der durchgeführten Katalyseversuche konnte jedoch mittels gaschromatographischer Analyse Benzaldehyd gefunden werden. Zudem wurde in keinem der durchgeführten Katalyseversuche Wasserstoffperoxid nachgewiesen.

Tab. 5-4. Katalyseergebnisse unter den Reaktionsbedingungen von *Wieghardt et al.*^[25]



Eintrag	R	Ligand	Katalysator [mol %]	NEt ₃ [mol %]	Ausbeute Aldehyd [%]
1 ^{a)}	Ph	8	0.20	0.40	60
2 ^{a)}	Et	8	0.20	0.40	63
3 ^{a)}	Ph	9	0.02	0.04	55
4 ^{a)}	Et	9	0.02	0.04	55
5	Ph	8	0.20	0.40	-
6	Ph	8	0.40	0.80	-
7	Ph	8	1.00	2.00	-
8	Ph	8	10.0	20.0	-
9	Ph	1	1.00	2.00	-
10	Ph	9	0.96	1.92	-
11	Ph	42	1.00	2.00	-
12	Et	8	0.10	0.20	-
13	Et	8	0.25	0.50	-
14	Et	<i>rac-2</i>	0.10	0.60	-
15	Et	6	0.10	0.60	-

a) Literaturangaben nach *Wieghardt et al.*^[25, 26]

Von der Literatur abweichende Ergebnisse wurden ebenfalls für die Luftoxidation von Ethanol mit dem Kupferkomplex des Liganden **8** beobachtet. Die von *Wieghardt et al.* publizierte Ausbeute von 63 % Acetaldehyd (Eintrag 2) konnte nicht reproduziert werden.^[25] In keinem der durchgeführten Experimenten, weder mit 0.10 mol % noch

mit 0.25 mol % des Kupferkomplexes des Liganden **8** konnte Aldehyd nachgewiesen (Einträge 12 und 13).

Selbst das von *Wieghardt et al.* als reaktiver eingestufte Katalysatorsystem bestehend aus dem Aminobisphenol-Liganden **9**, Kupfer(I)chlorid und Triethylamin (Einträge 3 und 4) zeigte hier nicht die berichtete Aktivität.^[26] In einer Testreaktion mit Benzylalkohol konnte mit 0.96 mol % Katalysator kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 9).

Die eigenen Katalysatorsysteme mit den Liganden **1**, *rac*-**2**, **6** und **42** waren unter diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls inaktiv. Weder der Versuch der katalytischen Luftoxidation von Benzylalkohol mit 1.00 mol % des aus Ligand **42** gebildeten Komplexes noch analoge Versuche zur Oxidation von Ethanol mit 0.10 mol % der Kupferkomplexe der Liganden *rac*-**2** bzw. **6** führten zur Bildung des entsprechenden Aldehyds (Einträge 9, 11, 14 und 15).

5.3.2 Katalyseexperimente nach *Stack et al.*

In einem weiteren Ansatz wurde versucht, die katalytische Luftoxidation entsprechend den von *Stack et al.* gewählten Bedingungen in reinem Benzylalkohol durchzuführen (Tab. 5-5).^[14, 24] Dazu wurde eine Lösung von 0.10 mol % Kupfer(II)acetat, 0.10 mol % Ligand *rac*-**2** sowie 1.30 mol % *n*-Butyllithium als Basenzusatz in Benzylalkohol an der Luft gerührt. Nach 20 Stunden Reaktionszeit konnte in diesem Ansatz 150 μ mol Benzaldehyd im Gaschromatogramm nachgewiesen werden, was einem Turnover (TO) des *in situ* gebildeten Katalysators von 8 entspricht (Eintrag 11). Allerdings konnte in einer Blindprobe ohne Ligand ebenfalls Aktivität des Katalysatorsystems, bestehend aus Kupfer(II)acetat und *n*-Butyllithium, beobachtet werden. Dabei stieg der Turnover des Kupferkatalysators von fünf nach einer Stunde linear auf einen Wert von 17 nach drei Stunden (Einträge 2-4). Nach 19 Stunden Reaktionszeit konnte ohne Ligand mit 0.10 mol % Kupfer(II)acetat und 1.61 mol % Basenzusatz ein Turnover von 36 beobachtet werden (Eintrag 5). Neben Kupfer(II)acetat auch Kupfer(II)triflat eingesetzt werden kann (Eintrag 10). Durch den Austausch des Acetat-Anions gegen das Triflat-Anion wurde unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen eine Zunahme des Turnovers von 68 auf 88 beobachtet. In einer Versuchsreihe zur Bestimmung der optimalen Basenmenge wurde der Reaktionsmischung 2.06 mol %, 4.12 mol % und 6.18 mol % *n*-Butyllithium zugegeben. Es stellte sich heraus, dass durch die Zunahme der Basenmenge die Reaktivität des

Katalysatorsystems nicht gesteigert werden konnte (Einträge 6-8). Unter Verwendung von 2.00 mol % *n*-Butyllithium mit 0.05 mol % Kupfersalz konnte für die lösungsmittelfreie aerobe Oxidation von Benzylalkohol bislang das beste Ergebnis, d. h. ein Turnover von 68 für Kupfer(II)acetat bzw. 88 für Kupfer(II)triflat, erzielt werden (Einträge 9 und 10). In einer Lösung aus Benzylalkohol und *n*-Butyllithium ohne Kupfersalz konnte nach 19 Stunden erwartungsgemäß kein Aldehyd nachgewiesen werden (Eintrag 1).

Ethanol konnte als Substrat unter analogen Reaktionsbedingungen nicht umgesetzt werden. In einem Versuch, die Alkylolithium-Base durch Natriummethanolat zu ersetzen, wurde ebenfalls kein Aldehyd beobachtet.

Tab. 5-5. Ergebnisse für die katalytische Lufoxidation von Benzylalkohol unter den Bedingungen von *Stack et al.*^[14,24]

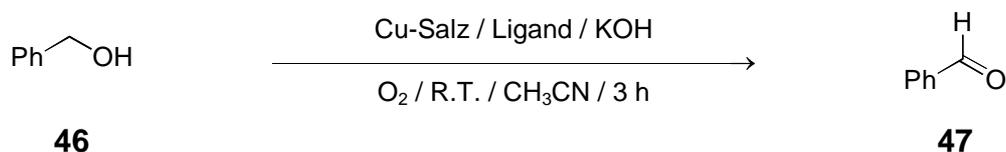


Eintrag	Katalysator			<i>n</i> -BuLi [mol %]	Zeit [h]	Ausbeute [μmol]	TO
	Cu-Salz	Ligand	[mol %]				
1	-	-	-	1.30	19	-	-
2	Cu(OAc) ₂	-	0.10	1.61	1	95	5
3	Cu(OAc) ₂	-	0.10	1.61	2	207	11
4	Cu(OAc) ₂	-	0.10	1.61	3	330	17
5	Cu(OAc) ₂	-	0.10	1.61	19	700	36
6	Cu(OAc) ₂	-	0.10	2.06	20	779	40
7	Cu(OAc) ₂	-	0.10	4.12	20	295	15
8	Cu(OAc) ₂	-	0.10	6.18	20	591	31
9	Cu(OAc) ₂	-	0.05	2.00	20	679	68
10	Cu(OTf) ₂	-	0.05	2.00	20	854	88
11	Cu(OAc) ₂	<i>rac-2</i>	0.10	1.30	19	750	8

5.3.3 Entwicklung neuer Katalysebedingungen

Zur Überprüfung der katalytischen Aktivität des Kupferkomplexes des Liganden **4** wurden erstmals neue Katalysebedingungen für die aerobe Oxidation von primären Alkoholen getestet. Ausgehend von der Vermutung, dass der Tosylamid-Ligand ausreichend basisch sein sollte, um das Substrat zu deprotonieren, wurde ein Katalyseversuch mit genau der ausreichenden Menge Base zur Deprotonierung der phenolischen Hydroxylgruppe und des Tosylamids des Liganden durchgeführt (Abb. 4-5.). In 10 ml Acetonitril wurde mit 0.50 mol % des aus Kupfer(I)chlorid und Ligand **4** *in situ* gebildeten Kupferkomplexes sowie 1.00 mol % Kaliumhydroxid versucht, die aerobe Oxidation von Benzylalkohol **46** (1.00 ml, 9.70 mmol) zu katalysieren. Im Gaschromatogramm der Reaktionslösung konnte jedoch selbst nach fünf Stunden kein Benzaldehyd **47** detektiert werden. Erst nach Zugabe von insgesamt 10.0 mol % Kaliumhydroxid, wurde bereits nach drei Stunden per GC der gewünschte Aldehyd in einer Ausbeute von 14 % beobachtet (Tab. 5-6., Eintrag 5). Durch Blindproben konnte gezeigt werden, dass für die katalytische Aktivität des Katalysatorsystems sowohl das Kupfer(I)chlorid, der Ligand, die Base als auch das Lösungsmittel notwendig sind (Einträge 1-3). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass als Oxidationsmittel Luftsauerstoff fungiert, da unter einer Argon-Atmosphäre kein Umsatz des Benzylalkohols beobachtet werden konnte (Eintrag 4). Für die katalytische Aktivität des Kupferkomplexes scheint die Oxidationsstufe des eingesetzten Kupferions keine Rolle zu spielen, da neben Kupfer(I)chlorid auch Kupfer(II)acetat ohne grosse Reaktivitätsverluste eingesetzt werden konnte (Eintrag 8). Ohne Ligand ist weder Kupfer(I)chlorid noch Kupfer(II)acetat unter den genannten Reaktionsbedingungen reaktiv (Einträge 2 und 7). Unter Verwendung von 0.50 mol % Kupferkomplex mit 5.00 mol % Kaliumhydroxid in 10 ml Acetonitril wurde eine Aldehydausbeute von 17 % erzielt, was einem Turnover von 34 (TO) entspricht (Eintrag 11). Eine Reduzierung der Katalysatormenge auf 0.10 mol % führte zwar zu einem höheren Turnover, jedoch insgesamt nicht zu höheren Aldehydausbeuten. Wird die Katalysatormenge erhöht, so bleibt die Ausbeute konstant bei 13 %, was allerdings in einem geringeren Turnover von 5 resultiert (Eintrag 9). Eine erhöhte Basenmenge hatte einen negativen Effekt auf die Aldehydausbeute und den Turnover des Katalysators (Einträge 11 und 12). Zudem wurde neben dem Aldehyd eine zunehmende Menge Benzoesäure detektiert, die jedoch nicht genauer quantifiziert wurde.

Tab. 5-6. Variation der Reaktionsbedingungen der kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol in Acetonitril mit KOH als Basenzusatz.



Eintrag	Katalysator			KOH [mol %]	CH ₃ CN [ml]	Ausbeute [%]	TO
	Cu-Salz	Ligand	[mol %]				
1	CuCl	-	0.50	5.00	-	1	2
2	CuCl	-	0.50	10.0	10	1	2
3	CuCl	4	0.50	5.00	-	1	2
4 ^{a)}	CuCl	4	0.50	10.0	10	1	2
5	CuCl	4	0.50	10.0	10	15	30
6	CuCl	4	0.50	5.00	40	6	12
7	Cu(OAc) ₂	-	0.50	10.0	10	3	6
8	Cu(OAc) ₂	4	0.50	10.0	10	14	28
9	CuCl	4	2.50	10.0	10	13	5
10	CuCl	4	0.10	10.0	10	9	90
11	CuCl	4	0.50	5.00	10	17	34
12	CuCl	4	0.50	20.0	10	9	18
13	CuCl	4	0.50	50.0	10	7	14

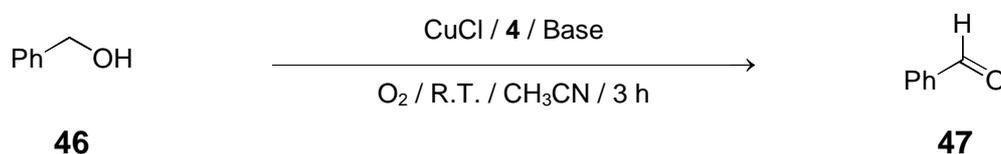
^{a)} Reaktion wurde unter einer Argonatmosphäre durchgeführt.

Parallel zu der Analyse der Reaktionsprodukte wurden die Katalyseansätze mittels Titanylsulfat-Lösung auf ihren Wasserstoffperoxid-Gehalt überprüft. In keiner der durchgeführten Testreaktionen konnte auf diese Weise Wasserstoffperoxid als Nebenprodukt der katalytischen Luftoxidation nachgewiesen werden.^[80]

Ein Problem dieser Reaktion stellt das Erliegen der katalytischen Eigenschaft des Kupferkomplexes nach durchschnittlich drei Stunden dar. Nach dieser Reaktionszeit wurde zudem die Bildung eines kupferhaltigen Niederschlages beobachtet, der mit einer Absenkung der katalytischen Aktivität einherging (s. 5.3.4). Zunächst wurde vermutet, dass aufgrund der Ausbildung einer katalytisch inaktiven Kupferhydroxid-Spezies die Reaktivität des Katalysatorsystems erniedrigt wird. Daher wurde in weiteren Experimenten versucht, Kaliumhydroxid durch eine andere Base zu

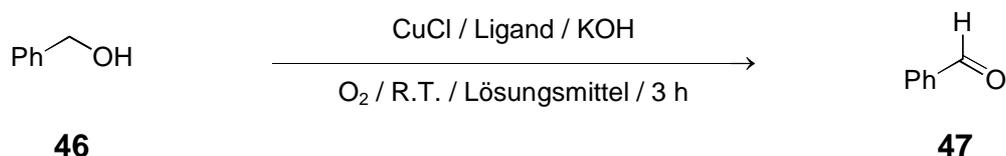
ersetzen (Tab. 5-7.). Unter ansonsten konstanten Reaktionsbedingungen wurden Katalyseexperimente mit Natriumhydroxid, Natriumhydrid, den Stickstoffbasen Triethylamin und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) sowie Natriummethanolat und Kaliumcarbonat durchgeführt. Als Katalysator wurden 0.50 mol % des aus Kupfer(I)chlorid und Ligand **4** *in situ* gebildeten Kupferkomplexes verwendet. In diesen Experimenten erwies sich lediglich Natriumhydroxid als brauchbarer Ersatz für Kaliumhydroxid (Einträge 1 und 2). Natriumhydrid führte zur Bildung von 6 % Benzaldehyd (Eintrag 3), während alle anderen eingesetzten Basen nicht zur Ausbildung von Benzaldehyd führten (Einträge 4-7).

Tab. 5-7. Variation der Base in der kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol.



Eintrag	Katalysator [mol %]	Base		Ausbeute [%]	TO
			[mol %]		
1	0.50	KOH	5.00	17	34
2	0.50	NaOH	5.00	11	22
3	0.50	NaH	10.0	6	12
4	0.50	NEt ₃	10.0	-	-
5	0.50	DBU	5.00	-	-
6	0.50	NaOMe	10.0	-	-
7	0.50	K ₂ CO ₃	10.0	-	-

Eine weitere Möglichkeit zur Variation der Reaktionsbedingungen stellte die Wahl des Lösungsmittels dar. Daher wurden Katalyseexperimente in *N,N*-Dimethylformamid (DMF), Methyl-*tert*-butylether (MTBE), Tetrahydrofuran (THF), Toluol, Dimethylsulfoxid (DMSO), Benzonitril, Fluorbenzol und Hexafluorbenzol durchgeführt (Tab. 5-8.).

Tab. 5-8. Variation des Lösungsmittels in der kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol.

Eintrag	Katalysator		KOH [mol %]	Lösungsmittel		Ausbeute [%]	TO
	Ligand	[mol %]		[ml]			
1 ^{a)}	4	0.50	5.00	CH ₃ CN	10	17	34
2	4	0.50	10.0	DMF	10	7 ^{b)}	14
3	4	0.50	5.00	DMSO	10	6 ^{b)}	12
4	4	0.50	10.0	MTBE	10	4	8
5	4	0.50	10.0	THF	10	4	8
6	4	0.50	10.0	Toluol	10	4	8
7	4	0.50	5.00	FC ₆ H ₅	10	-	-
8	4	0.50	5.00	C ₆ F ₆	10	-	-
9	15	0.50	5.00	-	-	8	16
10 ^{a)}	15	0.50	5.00	PhCN	10	14	28

^{a)} Im Verlauf der Reaktion bildet sich ein Niederschlag.

^{b)} Nach 22 h Reaktionszeit wurde keine Zunahme der Aldehydausbeute beobachtet.

Eine mit Acetonitril vergleichbare Reaktivität konnte allerdings nur in Benzonitril erreicht werden. In einem Katalyseexperiment mit 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-triazacyclononan **15** als Ligand und Benzonitril als Lösungsmittel konnte eine Ausbeute von 14 % Benzaldehyd erzielt werden (Eintrag 10). In DMF als Lösungsmittel konnten für den Kupferkomplex des Liganden **4** unter sonst gleichen Bedingungen 7 % Benzaldehyd per GC detektiert werden. Eine vergleichbare Reaktivität wurde in Dimethylsulfoxid beobachtet. Hier lieferte der Katalysator einen Turnover von 12, d. h. 6 % Benzaldehyd (Einträge 2 und 3). Im Gegensatz zu den Ansätzen in Acetonitril wurde jedoch in DMSO und DMF keine Zersetzung des Komplexes beobachtet. Die Verwendung der Ether MTBE und THF führte zu Aldehydausbeuten von 4 % (Einträge 4 und 5). In den fluorierten Lösungsmittel Mono- und Hexafluorbenzol wurde der Alkohol nicht umgesetzt (Einträge 7 und 8).

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Ligand des Katalysatorsystems variiert, um die Lebensdauer und damit den Turnover des Katalysators zu erhöhen. Die in Abb. 5-36. dargestellten Liganden wurden *in situ* mit Kupfer(I)chlorid in Acetonitril zum Kupferkatalysator umgesetzt, der anschließend auf seine Aktivität in der aeroben Oxidation von Benzylalkohol untersucht wurde (Tab. 5-9.).

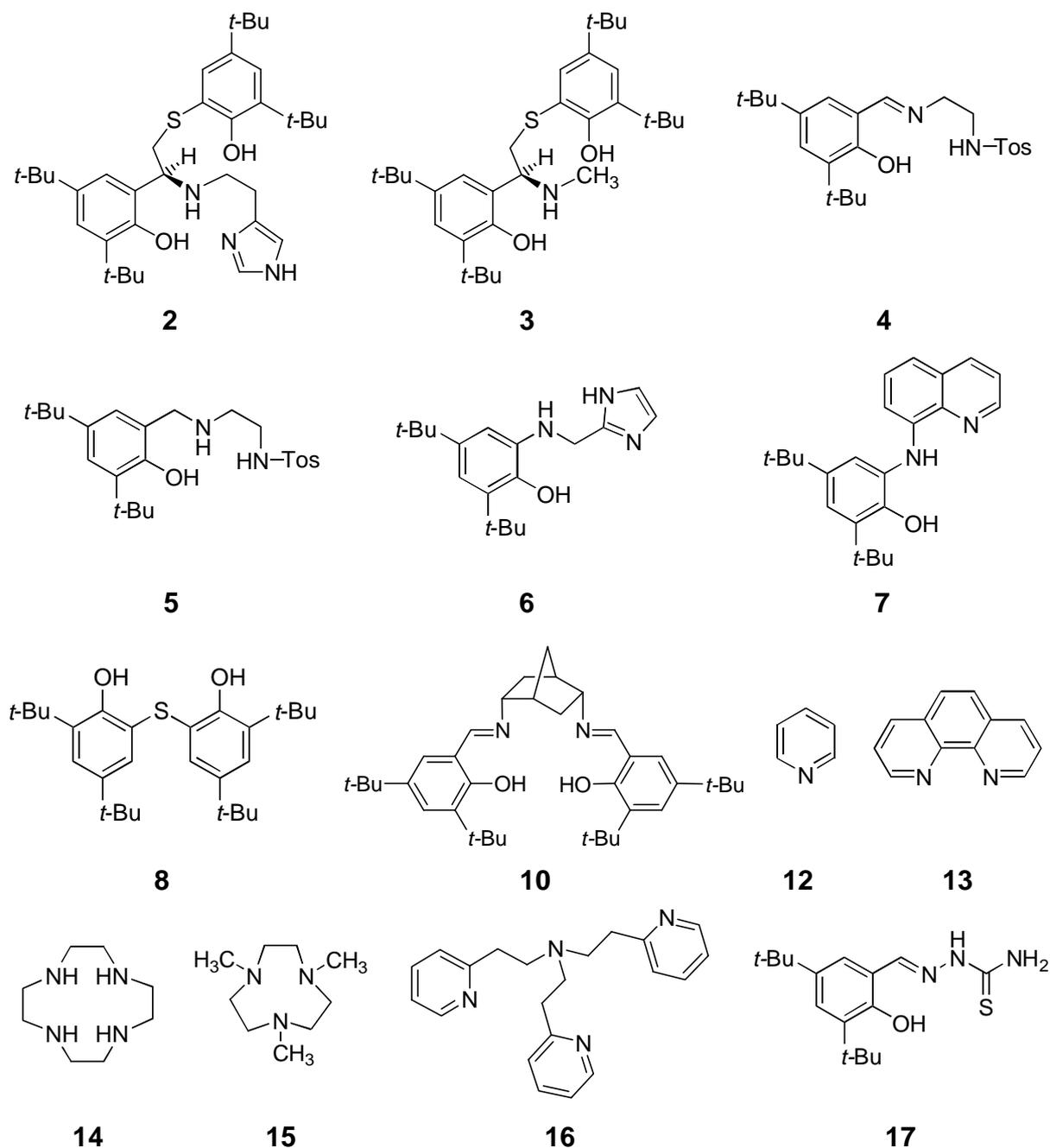
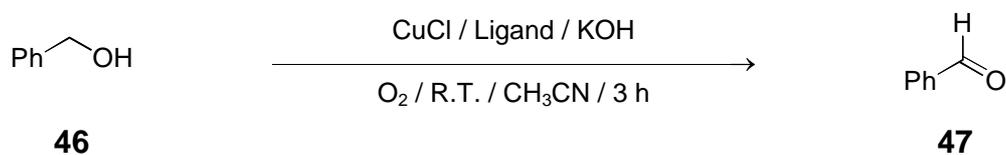


Abb. 5-36. In den Katalyseexperimenten eingesetzte Liganden.

Die Kupferkomplexe des Amin-Liganden **5** und des Thiobisphenol-Liganden **8** besaßen eine zu dem bereits vorgestellten Komplex des Imin-Liganden **4** vergleichbare Reaktivität. In beiden Katalyseansätzen konnte nach drei Stunden Reaktionszeit Benzaldehyd mit einer Ausbeute von 14 % bzw. 18 % detektiert werden (Einträge 3, 4 und 7). Die Verwendung des Thiosemicarbazon-Liganden **17** und des Aminophenol-Liganden **6** führte zu einer Aldehydausbeute von 10 % (Eintrag 14).^[58] Eine Steigerung der Reaktivität konnte durch den Einsatz des 1,4,7-Trimethyl-1,4,7-triazacyclononan-Liganden **15** erreicht werden.^[81] Der aus Kupfer(I)-chlorid und **15** gebildete Kupferkatalysator zeigte einen Turnover von 44, was bei 0.5 mol % Katalysator einer Aldehydausbeute von 22 % entspricht (Eintrag 12). Im Gegensatz dazu wurde für die Kupferkomplexe der Liganden **13** und **14** eine geringere Aktivität beobachtet (Einträge 10 und 11). Die entsprechenden Katalyseansätze lieferten nach drei Stunden Reaktionszeit eine Aldehydausbeute von 12 % für den zweizähligen Liganden **13**, bzw. 8 % für den vierzähligen Liganden **14**.^[82] In einem Experiment mit Pyridin **12** als Ligand konnte Benzaldehyd in einer Ausbeute von 4 % nachgewiesen werden, woraus sich ein Turnover von 8 errechnet (Eintrag 9). Der bereits als Monooxygenasemodell verwendete Kupfer(I)komplex des Liganden **16** zeigte in einem analogen Katalyseexperiment eine Ausbeute von 9 % und demnach ein Turnover von 18 (Eintrag 13).^[59] Der aus Ligand *rac*-**10** gebildete Kupferkomplex zeigte eine geringe Reaktivität.^[57] Nach drei Stunden Reaktionszeit wurde Benzaldehyd mit einer Ausbeute von 3 % nachgewiesen (Eintrag 8). Im Vergleich dazu besaß der Kupferkomplex des vierzähligen *N,N,O,O*-Liganden *rac*-**2** die beste Aktivität in der katalytischen Luftoxidation von Benzylalkohol. Der Benzaldehyd konnte unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen in einer Ausbeute von 23 % detektiert werden (Eintrag 1). Dies entspricht einem Turnover von 46. Der Kupferkomplex des dreizähligen Liganden *rac*-**3** zeigte eine etwas geringere Reaktivität. Der gewünschte Aldehyd konnte nach drei Stunden in einer GC-Ausbeute von 16 % erhalten werden (Eintrag 2). Unter Verwendung des Aminophenol-Liganden **7** wurde eine vergleichbare Aldehydausbeute von 15 % beobachtet (Eintrag 6). Im Gegensatz dazu besaß der Kupferkomplex des Liganden **6** eine geringere Reaktivität. In einem analogen Experiment wurde für **6** in der kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol eine Aldehydausbeute von 10 % detektiert (Eintrag 5).

Tab. 5-9. Variation des Liganden in der kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol.

Eintrag	Katalysator		KOH [mol %]	Ausbeute [%]	TO
	Ligand	[mol %]			
1	<i>rac-2</i>	0.50	5.00	23	46
2	<i>rac-3</i>	0.50	5.00	16	32
3	4	0.50	5.00	17	34
4	5	0.50	10.0	14	28
5	6	0.50	5.00	10	20
6	7	0.50	5.00	15	30
7	8	0.50	5.00	18	36
8	<i>rac-10</i>	0.50	5.00	3	6
9	12	0.50	5.00	4	8
10	13	0.50	5.00	12	24
11	14	0.50	5.00	8	16
12	15	0.50	5.00	22	44
13	16	0.50	5.00	9	18
14	17	0.50	5.00	10	20

5.4 Experimente zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol

5.4.1 Überprüfung der Katalase-Aktivität des Kupferkomplexes 45

In keinem der durchgeführten Katalyseexperimente (s. 5.3) konnte die für ein Galactose-Oxidase Modell bezeichnende Bildung von Wasserstoffperoxid nachgewiesen werden. Zur Überprüfung, ob eventuell gebildetes Wasserstoffperoxid unter den Reaktionsbedingungen zersetzt wird, wurde in einem separaten Experiment eine Lösung des Kupferkomplexes **45** in Acetonitril mit einigen Tropfen einer 50 %igen Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt. Anhand der entstehenden Gasblasen konnte gefolgert werden, dass der Komplex **45** in der Lage ist, Wasserstoffperoxid katalytisch zu zersetzen und somit Katalase-Aktivität besitzt. Zudem wurde die Zersetzung des Kupferkomplexes unter Ausbildung eines braunen Feststoffes beobachtet.

In einem weiteren Experiment wurde eine Lösung des aus Kupfer(I)chlorid und Tosylamid-Ligand **4** *in situ* generierten Kupferkomplexes in Acetonitril mit Kaliumhydroxid versetzt und für drei Stunden bei Raumtemperatur an der Luft gerührt. Verglichen mit einem parallel durchgeführten Standardkatalyseansatz (9.70 mmol Benzylalkohol **46**, 0.50 mol % Katalysator, 5.00 mol % Kaliumhydroxid in 10 ml Acetonitril) wurde ohne Substratzusatz innerhalb dieser Zeit keine Zersetzung des Kupferkomplexes beobachtet. Erst nach Zugabe von einigen Tropfen 50 %iger Wasserstoffperoxid-Lösung schied sich ein brauner, kupferhaltiger Feststoff, analog dem im Verlauf des Katalyseversuches gebildeten Niederschlag, ab. Zudem wurde die Zersetzung des Wasserstoffperoxids aufgrund der Katalase-Aktivität des Kupferkomplexes beobachtet. Wird in einem analogen Experiment die Katalysatorlösung mit einigen Tropfen Wasser versetzt, so bleibt die Lösung homogen, d. h. es bildet sich kein Niederschlag.

5.4.2 Experiment zum Nachweis der katalytisch aktiven Spezies

Um nachzuweisen, dass die katalytisch aktive Spezies der eingesetzte Kupferkomplex und nicht eine intermediär gebildete Verbindung ist, wurde über einen Zeitraum von drei Stunden die Entwicklung der Aldehydausbeute verfolgt. In einem Standardkatalyseexperiment mit 0.50 mol % Kupferkatalysator und 5.00 mol %

Kaliumhydroxid wurde Benzylalkohol in Acetonitril mit Luftsauerstoff oxidiert. Während den ersten zwei Stunden wurde alle 10 Minuten eine Probe der Reaktionslösung per GC analysiert und die gebildete Aldehydmenge quantifiziert. Die beiden letzten Messungen erfolgten nach 150 bzw. 180 Minuten (Abb. 5-37.).

Dem Kurvenverlauf ist zu entnehmen, dass zu Beginn des Versuches die Aldehydmenge rasch zunimmt und nach drei Stunden einen konstanten Wert von 14 % erreicht. Die Effektivität des Katalysators nimmt nach 40 Minuten stark ab, was im Experiment mit einer Trübung der Reaktionslösung einherging.

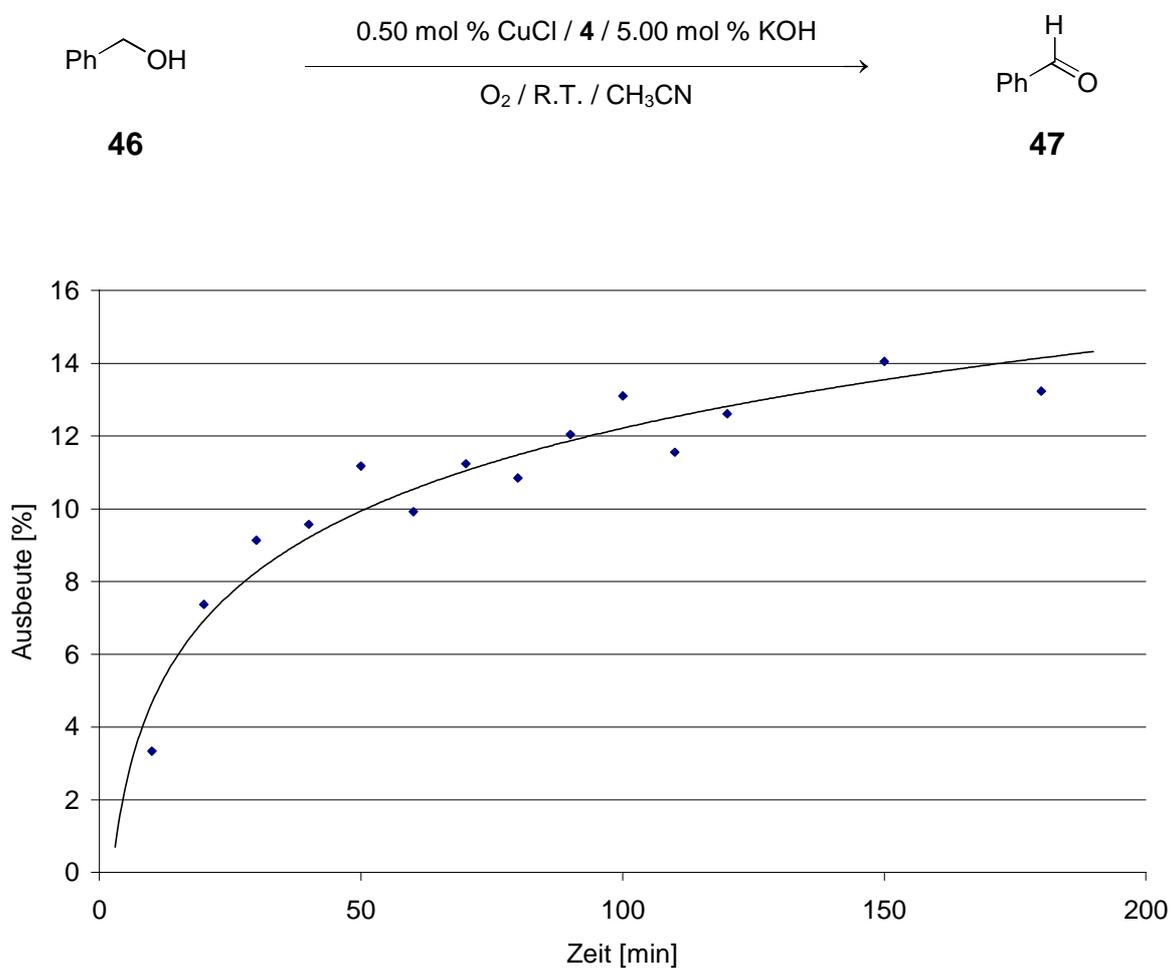


Abb. 5-37. Zeitlicher Verlauf der Aldehydausbeute in einem Standardkatalyseexperiment.

5.5 Peptidisches Modell für die Galactose-Oxidase

5.5.1 Synthese der unnatürlichen Aminosäure mod-Cystein **48**

Die Synthese der unnatürlichen Aminosäure mod-Cystein **48** erfolgte ausgehend von *N*-Boc-geschütztem L-Serin **49**. Zunächst wurde das Serin-Derivat **49** in einer *Mitsunobu*-Reaktion mit Triphenylphosphan und Diethylazodicarboxylat (DEAD) mit einer Ausbeute von 59 % in das Serinlacton **50** umgewandelt (Abb. 5-38).^[83]

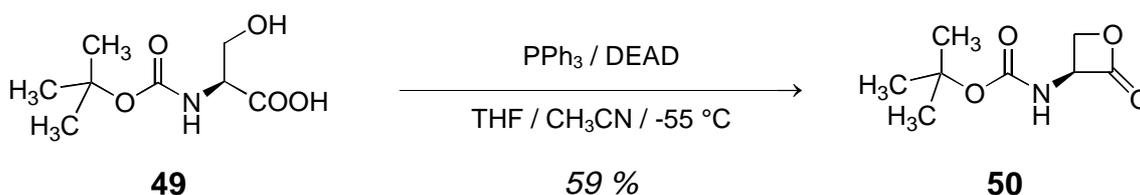


Abb. 5-38. Darstellung des Serinlactons **50** durch eine *Mitsunobu*-Reaktion des Serins **49**.^[83]

Anschließend wurde das Lacton **50** nukleophil durch das Thiophenol **26** geöffnet. Dazu wurde das Thiophenol **26** zunächst mit einem Äquivalent Natriumhydrid in DMF deprotoniert und im Anschluss mit einer Lösung des Serinlactons **50** umgesetzt. Auf diesem Wege konnten 97 % des Serinlactons **50** in das *N*-Boc-geschützte Derivat der Aminosäure mod-Cystein **51** überführt werden (Abb. 5-39).^[83]

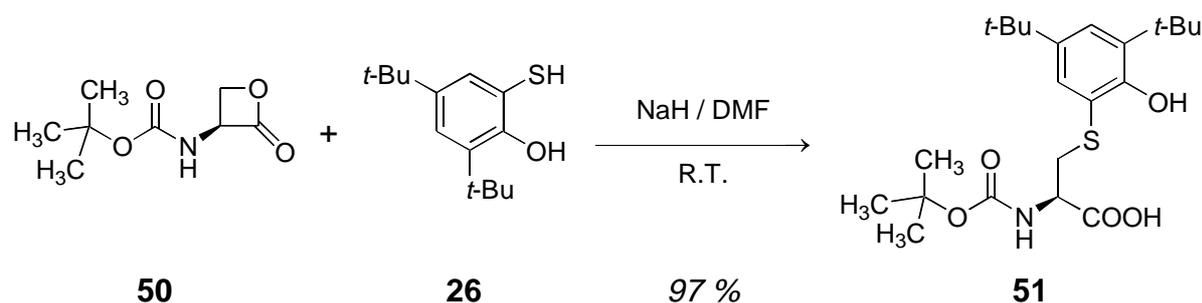


Abb. 5-39. Nukleophile Ringöffnung des Serinlactons **50** durch das Thiophenol **26**.^[83]

Im nachfolgenden Reaktionsschritt wurde die Boc-Schutzgruppe des Cystein-Derivats **51** mittels einer Lösung von Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan abgespalten.^[84] Zur Isolierung der Aminosäure wurde das Rohprodukt der Reaktion

in wässriger Natriumhydroxid-Lösung aufgenommen und durch Zugabe von Trifluoressigsäure *S*-mod-Cystein **48** ausgefällt (Abb. 5-40.).

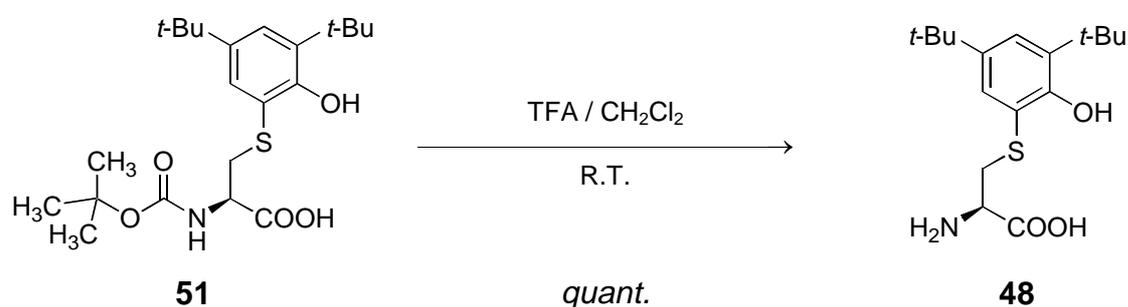


Abb. 5-40. Abspaltung der BOC-Schutzgruppe.^[84]

Die Darstellung des *N*-Fmoc-geschützten Derivates **52** gelang durch die Umsetzung von mod-Cystein **48** in wässrigem 1,4-Dioxan bei 0 °C mit Triethylamin und dem Fmoc-Succinimidylester (FmocOSu).^[85] Das Fmoc-geschützte mod-Cystein **52** konnte in 71 % iger Ausbeute isoliert werden (Abb. 5-41.).

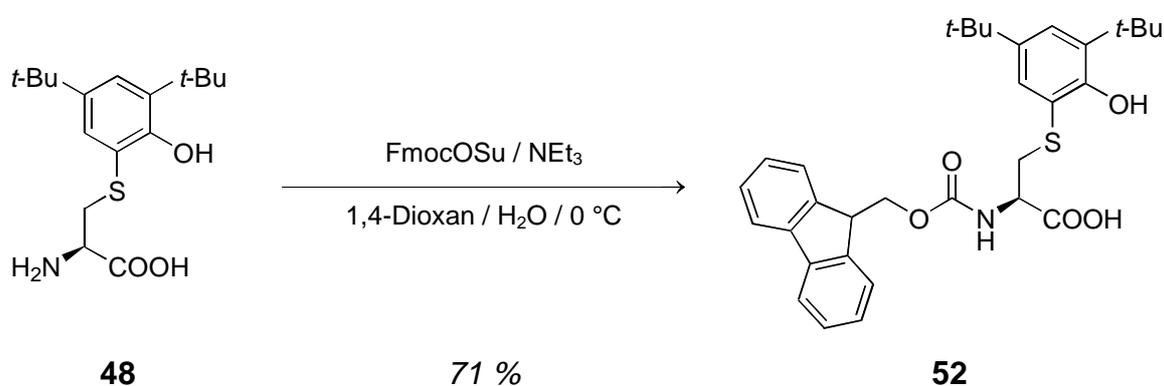


Abb. 5-41. Darstellung der *N*-Fmoc-geschützten Aminosäure mod-Cystein **52**.^[85]

5.5.2 Versuche zur Kupplung der *N*-Fmoc-geschützten Aminosäure mod-Cystein **52**

Zunächst wurde versucht, *N*-Fmoc-geschütztes mod-Cystein **52** mit der terminalen Aminogruppe des AminoTentagel-Harzes zu koppeln. Zur Ermittlung der besten Reaktionsbedingungen wurde in drei analogen Ansätzen das Harz mit **52** und den Kupplungsreagenzien PyBOP, HBTU bzw. TSTU sowie *N*-Methylmorpholin (NMM) umgesetzt (Abb. 5-42.).^[42, 45, 46]

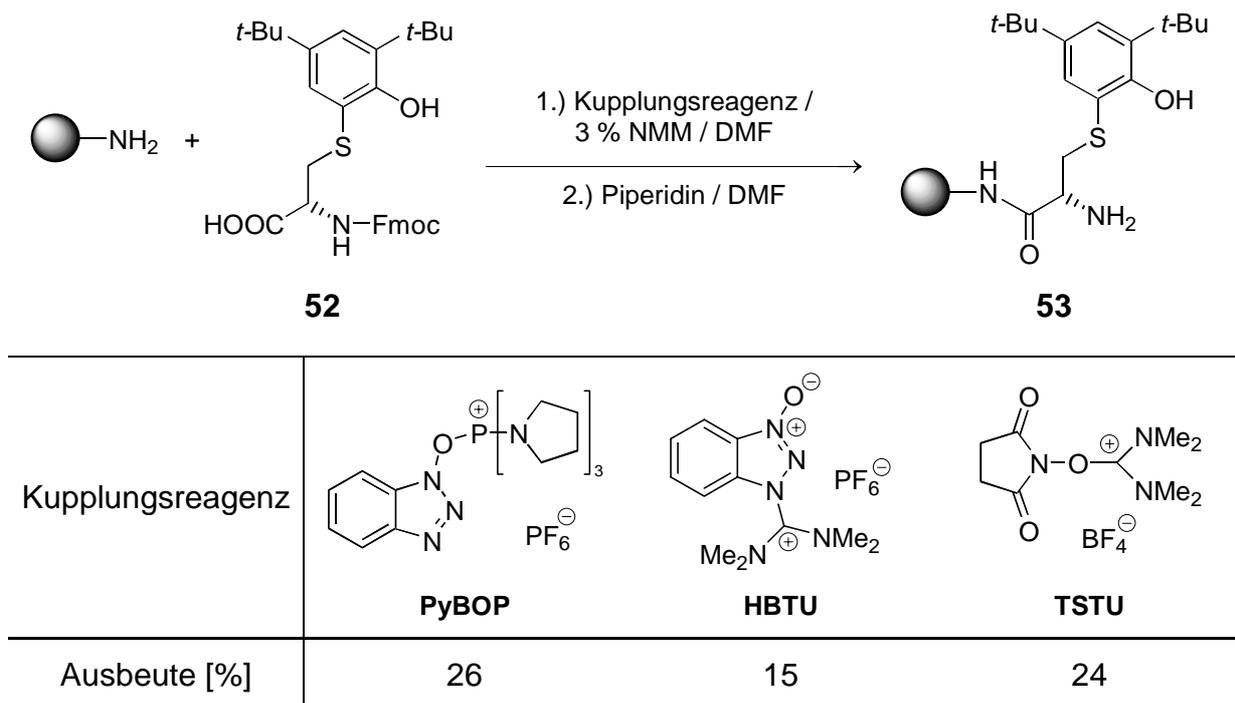


Abb. 5-42. Kupplungsexperimente mit AminoTentagel-Harz und der *N*-Fmoc-geschützten Aminosäure mod-Cystein **52** mit verschiedenen Kupplungsreagenzien.^[42, 45, 46]

Nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mit einer Lösung von 3 % Piperidin in DMF, wurde die Ausbeute der Kupplungsreaktion per photometrischer Analyse der Abspaltungslösungen bestimmt. Keines der durchgeführten Kupplungsexperimente lieferte das Amid **53** in einer Ausbeute, die für eine Festphasenreaktion ausreichend ist. Mit PyBOP als Kupplungsreagenz konnte die bislang beste Ausbeute von 26 % für die Kupplung von **52** an AminoTentagel-Harz erzielt werden. TSTU als Kupplungsreagenz lieferte das Amid **53** mit einer Ausbeute von 24 %, während die Verwendung von HBTU nur zu einer Ausbeute von 15 % führte.

Die Kupplung von Fmoc-mod-Cystein **52** mit dem freien *N*-Terminus des auf AminoTentagel immobilisierten Dipeptids Phe-Gly **54** führte zu ähnlichen Ausbeuten (Abb. 5-43.). Mit dem Kupplungsreagenz PyBOP konnte im günstigsten Fall eine Ausbeute von 27 % für das festphasengebundene Tripeptid Phe-Gly-mod-Cys **55** erzielt werden.

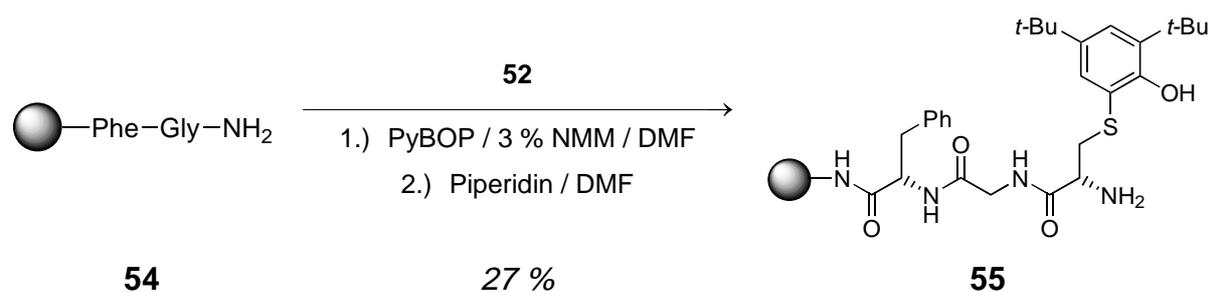


Abb. 5-43. Kupplung von Fmoc-mod-Cystein **52** mit **54**.

Eine entsprechende Peptidkupplung in Lösung wurde mit dem Fmoc-Derivat **52** und dem Hydrochlorid des Glycinmethylesters durchgeführt (Abb. 5-44.). Mit PyBOP als Kupplungsreagenz konnte das Dipeptid **56** mit einer Ausbeute von 55 % isoliert werden.

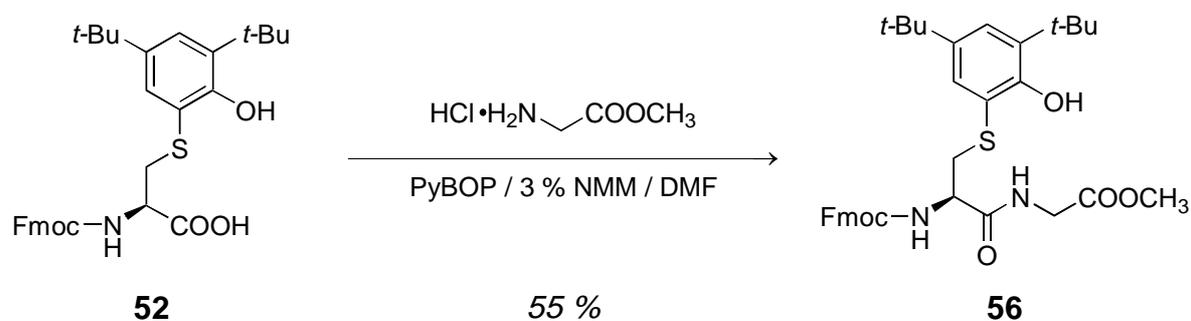


Abb. 5-44. Kupplung von Fmoc-mod-Cystein **52** mit Glycinmethylester Hydrochlorid.

5.5.3 Versuche zur Darstellung eines O-geschützten Derivates der Aminosäure mod-Cystein

Die Peptidkupplung der Aminosäure Fmoc-mod-Cystein **52** konnte an fester Phase nicht mit ausreichend guten Ausbeuten durchgeführt werden (s. 5.4.2). Zur Überprüfung möglicher Nebenreaktionen wurde die Fmoc-Aminosäure **52** ohne einen Kupplungspartner unter Standardbedingungen, d. h. in einer 3 %igen Lösung von *N*-Methylmorpholin in Dichlormethan mit 2.50 Äquivalenten PyBOP, für drei Stunden gerührt. Nach chromatographischer Aufarbeitung wurde mit einer Ausbeute von 27 % das Siebenring-Lacton **57** isoliert (Abb. 5-45.).

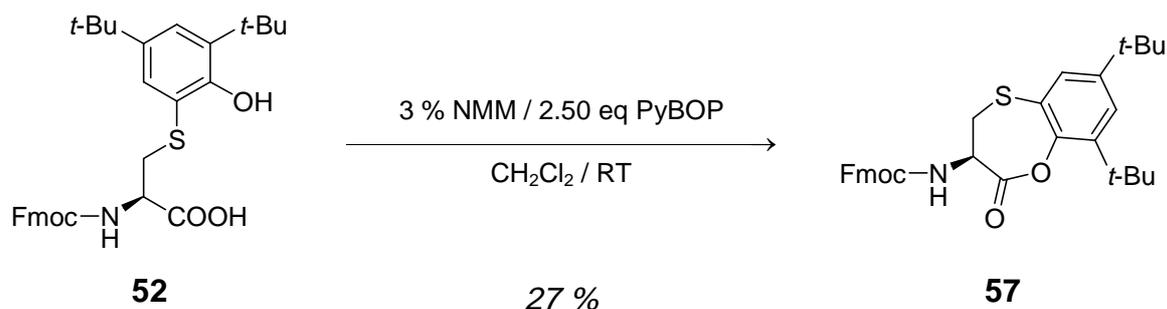


Abb. 5-45. Darstellung des Siebenring-Lactons **57**.

Anschließend wurde versucht das Lacton **57** nukleophil mit Glycinmethylester-Hydrochlorid zu öffnen. Dazu wurde eine Lösung des Lactons **57** mit einer äquivalenten Menge Glycinmethylester-Hydrochlorid und Triethylamin in Dichlormethan für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt (Abb. 5-46). Allerdings konnte innerhalb dieses Zeitraums per DC kein Umsatz des Lactons **57** beobachtet werden.

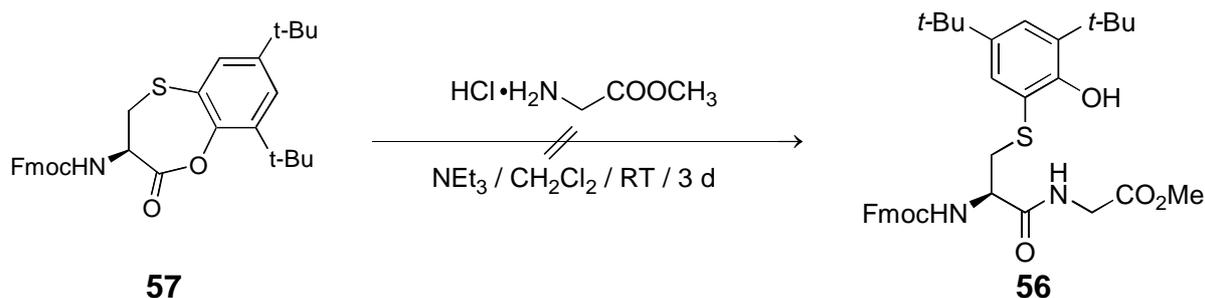


Abb. 5-46. Versuch zur nukleophilen Öffnung des Lactons **57** mit Glycinmethylesterhydrochlorid.

Aus diesen Experimenten kann gefolgert werden, dass unter Kupplungsbedingungen als Nebenreaktion die intramolekulare Lactonisierung der eingesetzten Aminosäure **52** stattfindet. Einmal gebildetes Lacton **57** lässt sich im Anschluss nicht mit einem Amin zum Peptid umsetzen.

Um diese Nebenreaktion zu unterbinden, wurde im Folgenden versucht, die freie Hydroxylfunktion der Aminosäure **52** mit einer Schutzgruppe zu versehen. Da bereits frühere Versuche zur Darstellung eines selektiv an der Hydroxylfunktion geschützten Thiophenols fehl schlugen (s. 5.1.3), wurde versucht die Fmoc-Aminosäure **52** direkt zu schützen. Als Schutzgruppe wurde die sterisch wenig anspruchsvolle, säurelabile 1-Ethoxyethyl-Schutzgruppe (EE) ausgewählt. In Ethylvinylether wurde die Aminosäure **52** gelöst und mit dem Pyridinium-Salz der *p*-Toluolsulfonsäure (PPTS)

versetzt.^[86] Nach zwei Tagen Reaktionszeit konnte jedoch kein Umsatz der Aminosäure **52** beobachtet werden (Abb. 5-47.). Weitere Schutzgruppen wurden im Verlauf der Arbeit nicht untersucht.

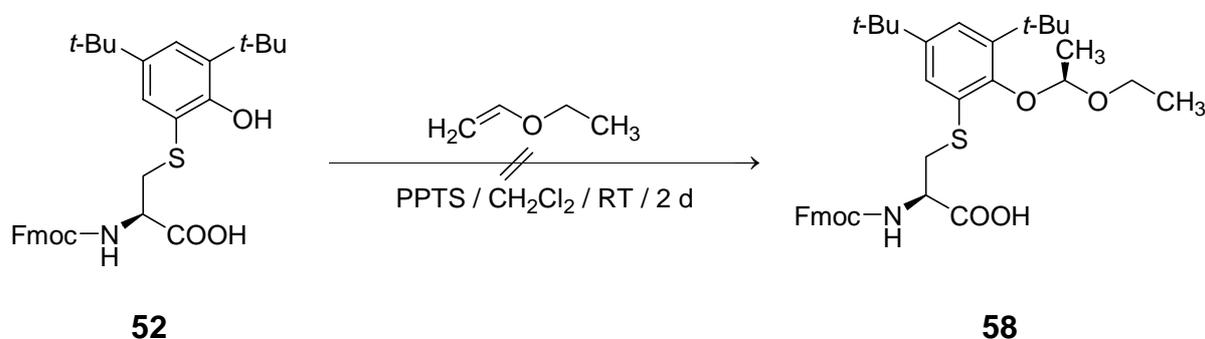


Abb. 5-47. Versuch zur Synthese von *O*-geschütztem mod-Cystein.^[86]

5.5.4 Versuche zur Synthese eines Thioether-modifizierten Tyrosin-Derivates

Neben mod-Cystein **50** wurde versucht, ein Tyrosin-Derivat darzustellen, das in *ortho*-Position zu der phenolischen Hydroxyfunktion mit einer Thioethereinheit modifiziert ist. Dazu wurde zunächst das kommerziell erhältliche 3-Iod-tyrosin **59** mit Thionylchlorid in Methanol zum Methylester **60** umgesetzt (Abb. 5-48.).^[87, 88]

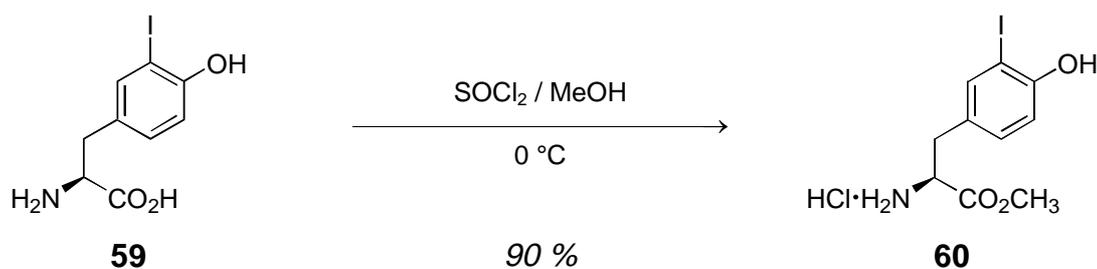


Abb. 5-48. Darstellung des Methylesters von 3-Iod-tyrosin.^[87, 88]

Im zweiten Schritt wurde in Gegenwart von Natriumcarbonat der Methylester **60** mit FmocOSu in einem Gemisch aus 1,4-Dioxan und Wasser mit einer Ausbeute von 97 % in das Fmoc-geschützte 3-Iod-tyrosin-Derivat **61** überführt (Abb. 5-49.).^[85, 87]

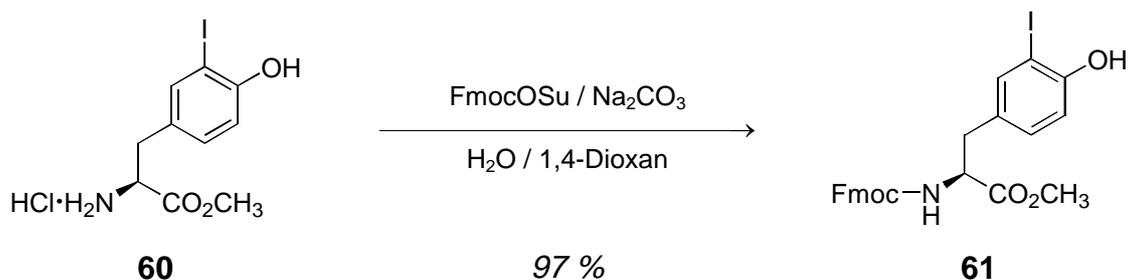


Abb. 5-49. Synthese des *N*-Fmoc-Iodotyrosinmethylesters **61**.^[87]

Zur Darstellung des Thioethers sollte analog der von *J. J. Wolff et al.* publizierten kupferinduzierten Kupplung von Iodaromaten mit Kupfer(I)thiolaten verfahren werden.^[89] Dazu wurde das frisch dargestellte Kupfer(I)ethanthiolat mit dem Fmoc-3-Iod-tyrosin-methylester **61** in *N,N*-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gerührt. Allerdings konnte nach drei Tagen per DC kein Umsatz beobachtet werden (Abb. 5-50.).

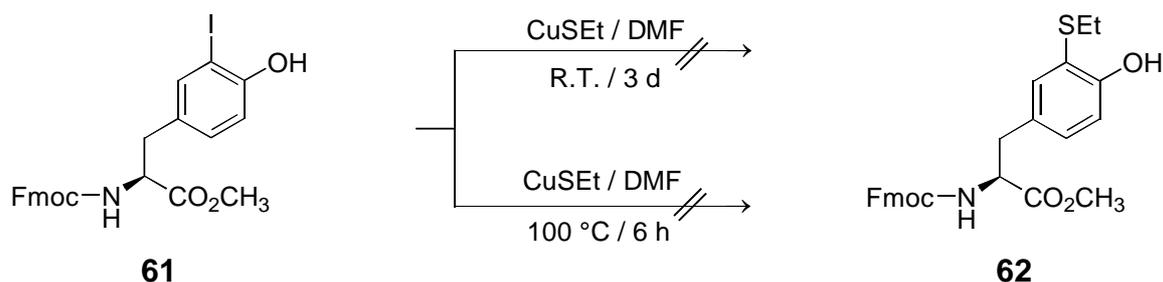


Abb. 5-50. Versuch der Synthese des modifizierten Tyrosins **62**.^[89]

Anschließend wurde die Reaktionslösung für 6 Stunden auf 100 °C erhitzt (Abb. 5-50). Das DC der Reaktionslösung zeigte die Bildung von mehreren Zerfallsprodukten, die nicht näher charakterisiert wurden.

5.5.5 Synthese der Katalysatorbibliothek **63**

Die Synthese der Peptidbibliothek erfolgte an AminoTentagel-Harz mit einer Beladung von 0.22 mmol/g. Da die Kupplung der Fmoc-Aminosäure **52** an den *N*-Terminus eines festphasengebundenen Peptids nicht mit den notwendig hohen Ausbeuten realisiert werden konnte, wurde die angestrebte 81mer Bibliothek auf die Bibliothek **64** mit 16 verschiedenen Strukturen reduziert (Abb. 5-51.). Diese

Decapeptid-Bibliothek **64** besitzt, wie in der Konzeption vorgestellt, vier variable Aminosäurepositionen **X**, die jedoch nur von den beiden Aminosäuren Tyrosin und Histidin kombinatorisch besetzt werden.

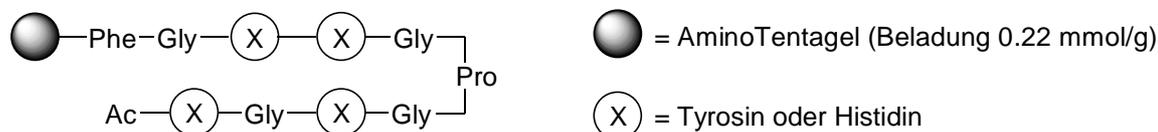


Abb. 5-51. Ligandenbibliothek **64**.

Um ein aufwendiges chemisches Tagging zu umgehen, wurde das von der Firma IRORI entwickelte *AccuTag-100*TM-System basierend auf Radiofrequenz-Tags eingesetzt.^[53] Dazu wurden 16 Microreaktoren mit der gleichen Menge Harz und einem Radiofrequenz-Tag gefüllt und mit einem Deckel verschlossen (Abb. 5-52.).



MicroKans mit Radiofrequency-Tag



Durchlässige Oberfläche der MicroKan ermöglicht jede Festphasenreaktion

Abb. 5-52. MicroKans[®] und Radiofrequenz-Tag.^[53]

Diese sogenannten MicroKans besitzen eine durchlässige Oberfläche, sodass mit dem eingeschlossenen Harz jede bekannte Festphasenreaktion durchgeführt werden kann. Mit Hilfe eines Computerprogramms und einer daran angeschlossenen Auslesestation wird jeder MicroKan durch den Radiofrequenz-Tag eine definierte Molekülstruktur zugeordnet, die zu jeder Zeit der Reaktionsfolge ausgelesen werden kann. Somit wird die Synthese von definierten Strukturen unter Verwendung der Split-Mix-Methode ermöglicht.^[31]

Die seitenkettengeschützte Peptidbibliothek **65** wurde durch die sukzessive Kupplung der Fmoc-Aminosäuren **66-70** unter standardisierten Reaktionsbedingungen mit PyBOP und *N*-Methylmorpholin (NMM) in DMF aufgebaut (Abb. 5-53.).^[42]

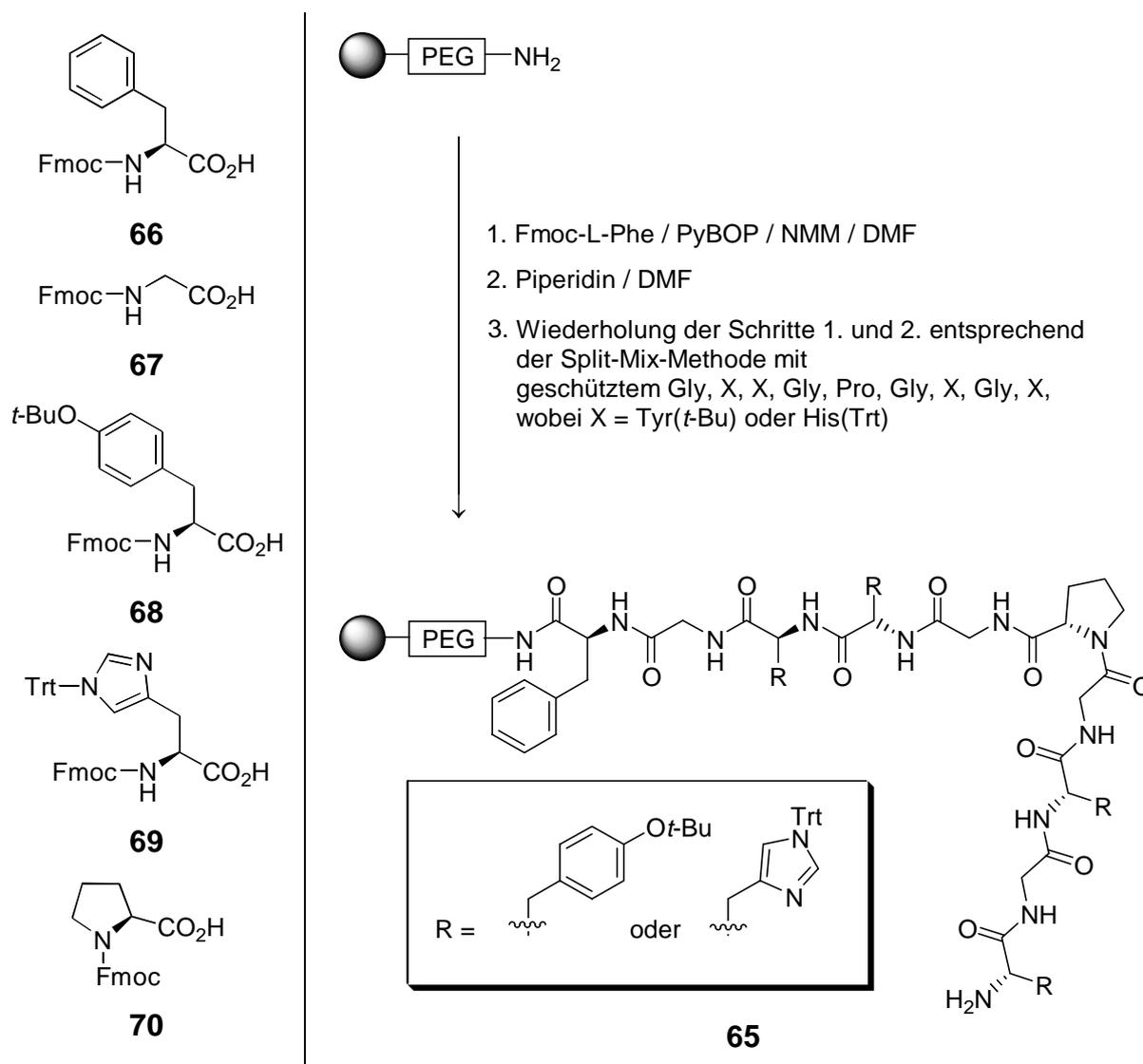


Abb. 5-53. Synthese der seitenkettengeschützten Decapeptid-Bibliothek **65**.

Nach jedem Reaktionsschritt wurde zunächst die Vollständigkeit der Reaktion mit dem von *De Clercq et al.* publizierten Test auf freie Aminofunktionen überprüft. Als Reagenz wird in diesem Test eine Lösung des Aktivesters eines Dispersrot-Farbstoffs in Acetonitril eingesetzt (NF31-Test, Abb. 5-54.).^[90] Anschließend wurde die genaue Ausbeute durch die Bestimmung der UV-Absorption der Abspaltungslösungen bei 300 nm bestimmt. Entsprechend dieser Analyse verlief jeder Kupplungsschritt nahezu quantitativ (Abb. 5-55.).

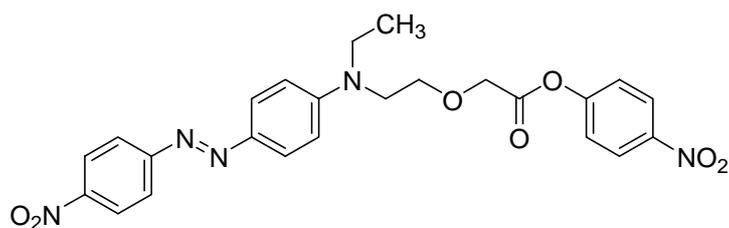


Abb. 5-54. NF31 - Reagenz zur Detektion freier Aminofunktionen an fester Phase.^[90]

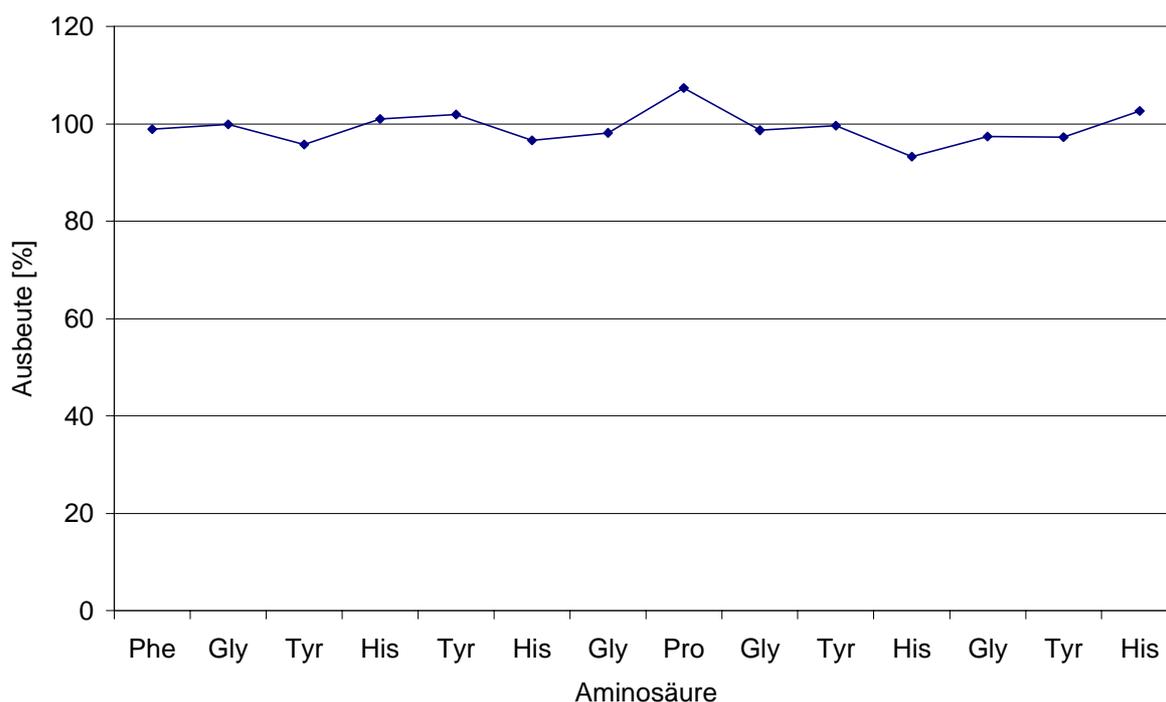


Abb. 5-55. Per UV-Absorption der Abspalllösungen bei 300 nm bestimmte Ausbeuten der Kupplungsreaktionen.

Im Anschluss an die Synthese der geschützten Bibliothek **65** wurde die endständige Aminofunktion der Peptidkette mit Essigsäureanhydrid (Ac_2O) und *N*-Methylmorpholin (NMM) in DMF acetyliert (Abb. 5-56.). Es wurde von einer quantitativen Reaktion ausgegangen, da der NF31-Test auf freie Aminofunktionen zu farblosen Polymerkügelchen führte und somit negativ ausfiel.^[90] Dann wurden die Seitenketten-schutzgruppen der funktionalisierten Aminosäuren durch Behandlung der acetylierten Bibliothek mit einem Gemisch aus 95 % TFA, 2.5 % Wasser und 2.5 % Triethylsilan (TES) abgespalten (Abb. 5-56.).^[91]

Die resultierende Ligandenbibliothek **64** wurde zur Aufnahme von Kupfer(II)ionen für 12 Stunden mit einer acetatgepufferten methanolischen Lösung von Kupfer(II)-acetat inkubiert (Abb. 5-56).^[54] Eine signifikante Bindung des Kupfer(II)ions wurde durch eine Blaufärbung des Polymers angezeigt. Dabei nahm die Farbintensität der Polymerkügelchen mit zunehmender Anzahl an Histidin-Bausteinen zu. Die intensivste Blaufärbung zeigte das Bibliotheksmitglied mit vier Histidin-Einheiten, während die Peptidsequenz mit vier Tyrosin-Aminosäuren nach Behandlung mit der methanolischen Kupfer(II)salz-Lösung farblos blieb. Die resultierende Katalysatorbibliothek **63** wurde im Anschluss auf katalytische Aktivität getestet.

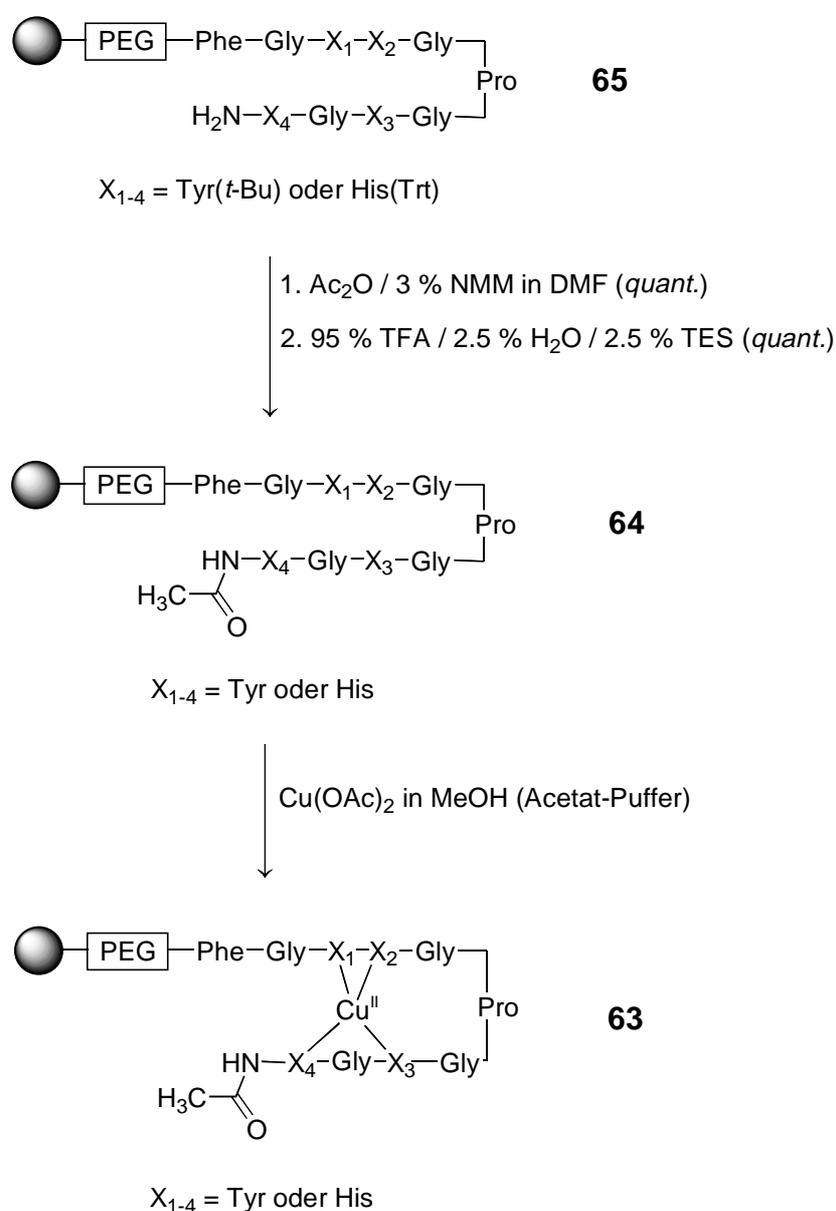


Abb. 5-56. Acetylierung des endständigen Aminofunktion, Abspaltung der Seitenkettenschutzgruppen und Darstellung der Katalysatorbibliothek **63**.^[54, 91]

5.6 Screening der Katalysatorbibliothek 63

5.6.1 Entwicklung eines Screeningverfahrens für die katalytische Luftoxidation von primären Alkoholen

Zur Überprüfung der katalytischen Aktivität der Katalysatorbibliothek **63** wurde die aerobe Oxidation von 3-Methoxybenzylalkohol **18** zu 3-Methoxybenzaldehyd **19** untersucht (Abb. 5-57.). Diese Testreaktion wurde zum Screening der Bibliothek ausgewählt, da die Ausbeute an 3-Methoxybenzaldehyd **19** durch die Messung der UV-Absorption der Reaktionslösung bei einer Wellenlänge von 310 nm bestimmt werden kann.^[6, 60]

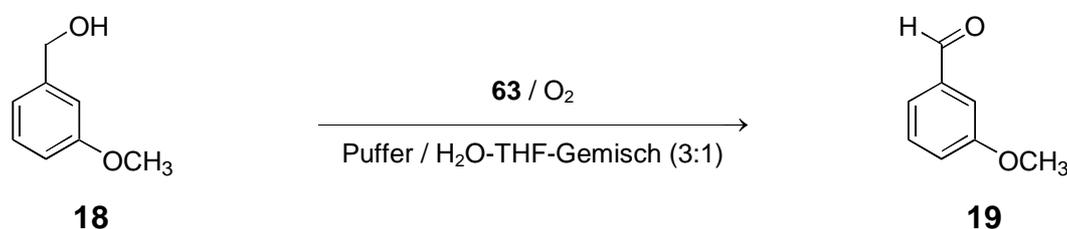


Abb. 5-57. Testreaktion zur Überprüfung der katalytischen Aktivität der Katalysatorbibliothek **63**.^[6, 60]

Ein Vergleich der UV-Spektren von **18** und **19** in Acetonitril zeigt, dass der Aldehyd **19** im Gegensatz zum Alkohol **18** eine Absorptionsbande bei 310 nm besitzt (Abb. 5-58.). Diese Absorptionsbande, welcher der $n-\pi^*$ -Übergang der Carbonylfunktion zugeordnet wurde, eignet sich für eine einfache und schnelle UV-spektroskopische Quantifizierung der gebildeten Aldehydmenge.

Dass die gemessene UV-Absorption des Aldehyds **19** bei 310 nm in linearer Beziehung zur Konzentration der verwendeten Lösung steht, konnte mit Hilfe einer Konzentrationsreihe nachgewiesen werden (Abb. 5-59.). Dazu wurden 18 Proben des Aldehyds **19** in einem Wasser-THF-Gemisch in einem Konzentrationsbereich von 0.25 mmol/l bis 4.00 mmol/l auf ihre UV-Absorption untersucht. Jeweils 100 μ l der Proben wurden in einer 96er Mikrotiterplatte mit Hilfe des Plattenscanners *Spectrafluor Plus* vermessen. Die UV-Basisabsorption eines entsprechenden Wasser-THF-Gemisches betrug 0.24.

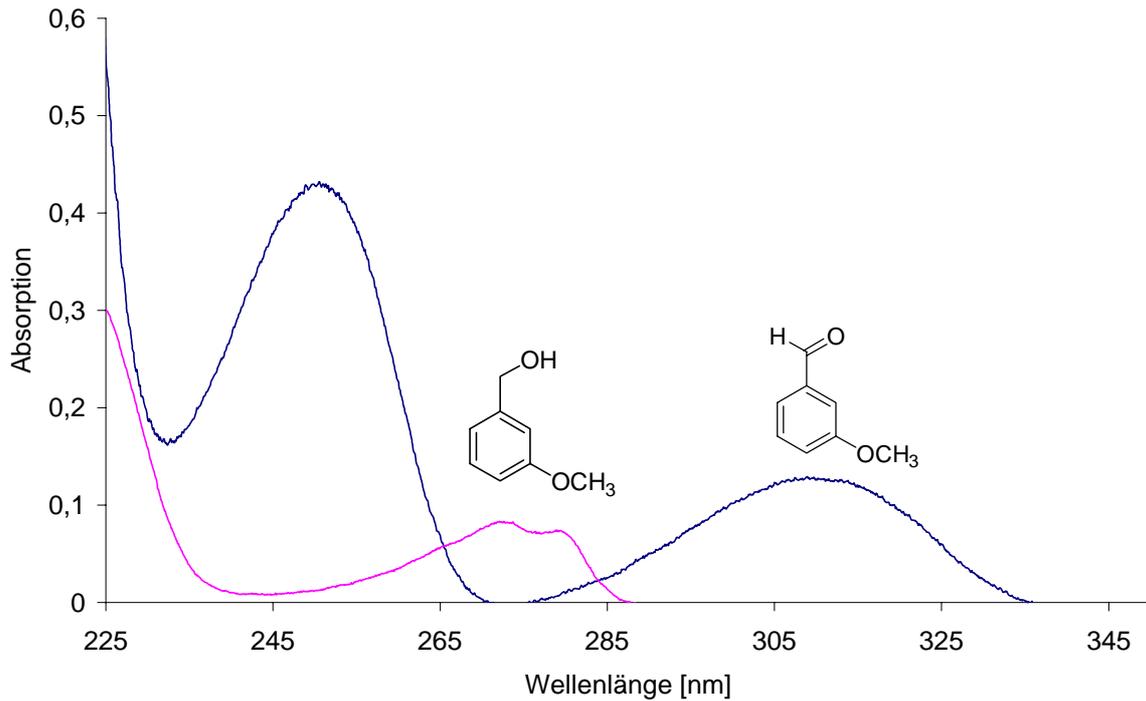


Abb. 5-58. Vergleich der UV-Spektren von 3-Methoxybenzylalkohol **18** und 3-Methoxybenzaldehyd **19** (0.05 mM Lösung in einem Wasser-THF-Gemisch (3:1)).

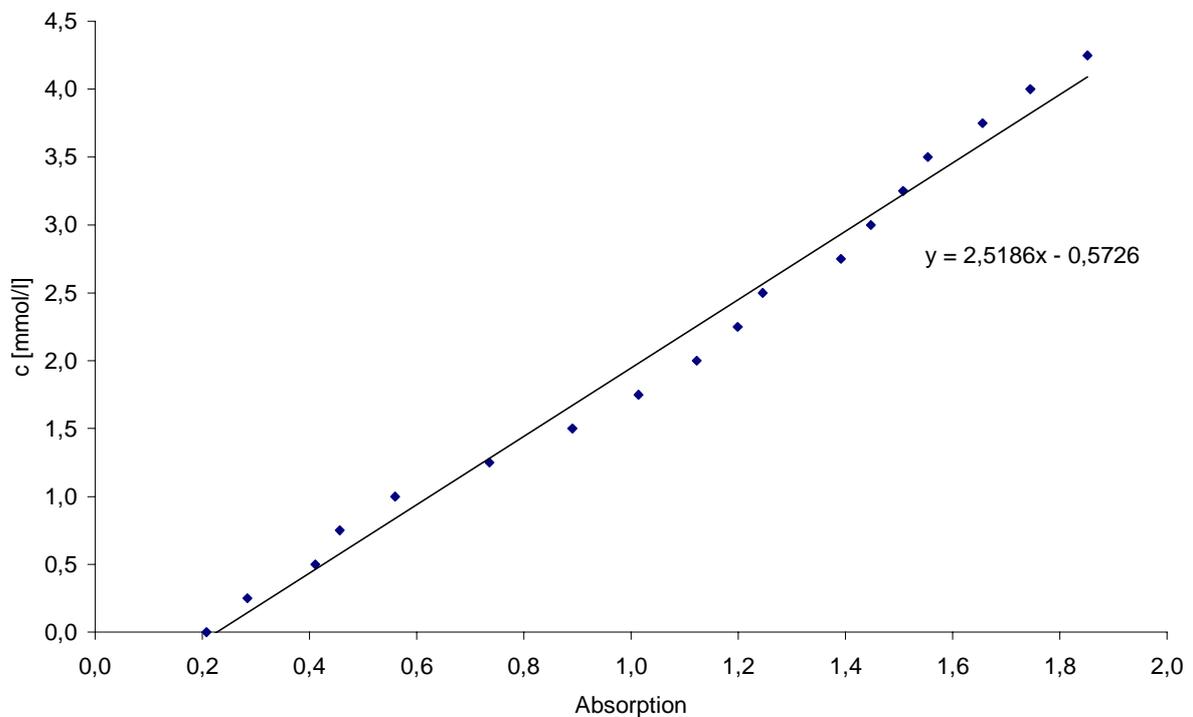


Abb. 5-59. Lineare Beziehung zwischen der UV-Absorption des Aldehyds **19** und der Konzentration der Lösung bei 310 nm (in THF:H₂O = 3:1).

Zur Überprüfung des Screeningverfahrens wurden zunächst zwei Testansätze mit 13.4 units bzw. 6.7 units Galactose-Oxidase durchgeführt. Das Enzym wurde in beiden Ansätzen ohne Voroxidation in einem Wasser-THF-Gemisch (3:1, 10 mM Phosphatpuffer, pH 7) gelöst und mit 3-Methoxybenzylalkohol versetzt. Diese Lösungen wurde für 225 Minuten an der Luft geschüttelt und in regelmäßigen Abständen per UV-Absorptionsmessung bei 310 nm auf den Aldehydgehalt überprüft. Die Messung der UV-Absorption wurde mit 100 µl Proben in einer 96er Mikrotitrationsplatte durchgeführt. Die Aldehydausbeuten wurden mit Hilfe der in Abb. 5-58. dargestellten Eichgerade berechnet (Abb. 5-60.).

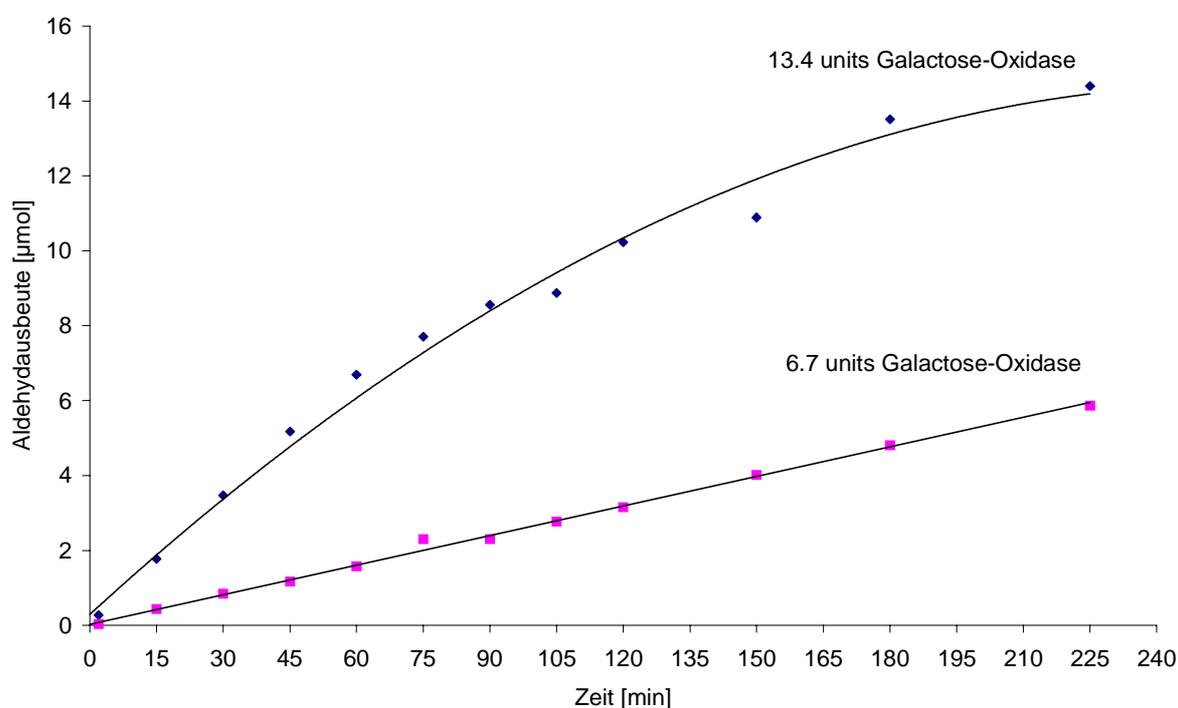


Abb. 5-60. Überprüfung der Screeningverfahrens mit der Galactose-Oxidase.

Wie die Auftragung der Aldehydausbeute gegen die Zeit zeigt, verläuft die Oxidation des Alkohols mit der doppelten Menge Galactose-Oxidase auch doppelt so schnell. Mit 6.7 units der nicht-aktivierten Galactose-Oxidase konnten nach 225 Minuten 5.90 µmol Aldehyd detektiert werden. Die zweifache Menge Enzym, d. h. 13.4 units, resultierte nach der gleichen Reaktionszeit in 14.9 µmol Aldehyd.

Anhand dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass das Screeningverfahren verlässliche Werte für die Luftoxidation von 3-Methoxybenzylalkohol liefert.

5.6.2 Screening der Katalysatorbibliothek **63** unter variierenden Reaktionsbedingungen

Das Screening der kupferhaltigen Katalysatorbibliothek **63** erfolgte in fünf verschiedenen Ansätzen, in denen das verwendete Puffersystem, die Vorbehandlung des Katalysators und der Zusatz eines redoxaktiven Materials variiert wurde.

Prinzipiell wurde jedes Screening mit 0.10 mol % Katalysator, d. h. 6.60 μmol pro Ansatz, in einem Wasser-THF-Gemisch (3:1) durchgeführt (Abb. 5-57.). Für die Testreaktionen wurde die in MicroKans abgefüllte Katalysatorbibliothek verwendet. Die Messung der UV-Absorption wurde mit 100 μl Proben der Reaktionslösungen in 96er Mikrotiterplatten mit dem Plattenscanner *Spectrafluor Plus* bei 310 nm durchgeführt.

5.6.2.1 Screening der Katalysatorbibliothek **63** in einem Phosphat-Puffer bei pH 7

Zunächst wurde die katalytische Aktivität der Bibliothek **63** unter enzymanalogen Bedingungen in einem Wasser-THF-Gemisch mit einem 10 mM Phosphat-Puffer bei pH 7 überprüft.^[10] Dazu wurden die gefüllten MicroKans in 16 Reaktionsgefäße vereinzelt und mit einer 132 mM Lösung des 3-Methoxybenzylalkohols versetzt. Die Reaktionslösungen wurden für 21 Stunden bei Raumtemperatur an der Luft geschüttelt und innerhalb der ersten fünf Stunden jede Stunde per UV-Absorptionsmessung auf die gebildete Menge Aldehyd untersucht. Eine abschließende Messung wurde nach 21 Stunden durchgeführt.

In keinem der durchgeführten Testansätze konnte nach 21 Stunden Reaktionszeit eine signifikante Änderung der UV-Absorption bei 310 nm beobachtet werden. Unter den genannten Reaktionsbedingungen ist demnach kein Mitglied der Katalysatorbibliothek **63** in der Lage, die Luftoxidation von 3-Methoxybenzylalkohol zu katalysieren.

5.6.2.2 Screening der Katalysatorbibliothek **63** in basischem Borax-Puffer bei pH 10

Anschließend wurde das Screening in einem basischen Borax-Puffer bei pH 10 wiederholt. Dieser basische Puffer sollte die Deprotonierung des Alkohols erleichtern und sich somit positiv auf die katalytische Aktivität der Katalysatoren auswirken. Analog dem ersten Screeningversuch wurden die 16 Mitglieder der Katalysatorbibliothek **63** vereinzelt und mit einer 132 mM Lösung 3-Methoxybenzylalkohol in

einem Wasser-THF-Gemisch für 22 Stunden bei Raumtemperatur an der Luft geschüttelt.

Weder in den ersten fünf Stunden, noch nach 22 Stunden Reaktionszeit wurde ein Anstieg der UV-Absorption bei 310 nm beobachtet. Die Katalysatorbibliothek **63** verhielt sich demnach unter Verwendung des Borax-Puffers bei pH 10 in der katalytischen Luftoxidation von 3-Methoxybenzylalkohol inaktiv.

5.6.5.3 Screening nach Oxidation der Katalysatorbibliothek **63** mit Ammoniumcernitrat in einem Phosphat-Puffer bei pH 7

Verläuft die Luftoxidation des Alkohols analog dem für die Galactose-Oxidase postulierten Mechanismus, so muss der verwendete Kupfer(II)komplex zunächst durch eine Ein-Elektronen-Oxidation in eine katalytisch aktive Spezies überführt werden. In einem weiteren Screening wurde daher die Katalysatorbibliothek **63** zur Oxidation zunächst mit einer Ammoniumcernitrat-Lösung inkubiert. Nach 30 min hatte sich das durch die Aufnahme der Kupferionen blau gefärbte Harz gelblich verfärbt. Die gefüllten MicroKans wurden anschließend mit einem Wasser-THF-Gemisch gewaschen, auf 16 Reaktionsgefäße verteilt und mit einer 132 mM Lösung von 3-Methoxybenzylalkohol in einem phosphatgepufferten (10 mM, pH 7) Wasser-THF-Gemisch versetzt. Die 16 Reaktionsmischungen wurden für 20 Stunden an der Luft geschüttelt und zunächst jede Stunde UV-spektroskopisch auf den Aldehydgehalt untersucht. Eine abschließende Messung der UV-Absorption der Reaktionslösungen wurde nach 20 Stunden durchgeführt.

In keinem der durchgeführten Testreaktionen konnte jedoch ein Anstieg der UV-Absorption bei 310 nm detektiert werden. Demnach zeigte kein Mitglied der Katalysatorbibliothek unter den verwendeten Reaktionsbedingungen katalytische Aktivität.

5.6.5.4 Screening nach Oxidation der Katalysatorbibliothek **63** mit Kaliumhexacyanoferrat(III) in einem Phosphat-Puffer bei pH 7.

Zur Oxidation der Katalysatorbibliothek **63** wurde das Harz zunächst für 30 min mit einer Lösung von Kaliumhexacyanoferrat(III) in einem Wasser-THF-Gemisch (3:1) behandelt. Anschließend wurde das Harz gewaschen, auf 16 Reaktoren verteilt, und mit einer phosphatgepufferten (10 mM, pH 7) Lösung von 3-Methoxybenzylalkohol in

einem Wasser-THF-Gemisch versetzt. Dann wurden die Reaktionsmischungen für 22 Stunden an der Luft geschüttelt.

Analog den zuvor durchgeführten Aktivitätstests, erwiesen sich die Mitglieder der Bibliothek **63** unter diesen Reaktionsbedingungen ebenfalls inaktiv. In keinem Reaktionsansatz wurde nach 22 Stunden Reaktionszeit ein Anstieg der für **19** spezifischen UV-Absorption bei 310 nm beobachtet.

5.6.5.5 Screening der Katalysatorbibliothek **63** mit einem äquimolaren TEMPO-Zusatz in einem Phosphat-Puffer bei pH 7

Da die Katalysatorbibliothek **63** weder in der oxidierten noch in der neutralen Form katalytische Aktivität in der aeroben Oxidation von primären Alkoholen zeigte, wurde ein letztes Screening in Kombination mit dem Nitroxylradikal TEMPO durchgeführt. Dazu wurden die Verbindungen der Bibliothek **63** in 16 Reaktionsgefäße vereinzelt und mit einer phosphatgepufferten (10 mM, pH 7) Lösung des 3-Methoxybenzylalkohols in Wasser-THF versetzt, die zudem 1.00 Äquivalente des TEMPO-Radikals enthielt. Die Reaktionsmischungen wurden für 22 Stunden an der Luft geschüttelt und zu Beginn der Reaktion jede Stunde UV-spektroskopisch auf die generierte Aldehydmenge untersucht. Der zeitliche Verlauf der UV-Absorption ist in Abb. 5-60. dargestellt. Im Gegensatz zu den vorherigen Ansätzen konnte unter diesen Reaktionsbedingungen nach 22 Stunden ein geringfügiger Anstieg der UV-Absorption bei 310 nm beobachtet werden. Dabei zeigte das Bibliotheksmitglied mit X_{1-4} = Tyrosin (R6) nach 22 Stunden den größten Anstieg, gefolgt von $X_{1,3,4}$ = Tyrosin X_2 = Histidin (R16). Anhand der Eichgeraden (Abb. 5-58.) konnte die resultierende Aldehydkonzentration in R6 zu 0.50 mmol/l und in R16 zu 0.34 mmol/l berechnet werden. Dies entspricht einer gebildeten Aldehydmenge von 2.50 μ mol in R6 bzw. 1.86 μ mol in R16. Bei einer verwendeten Katalysatormenge von 6.60 μ mol liegt die beobachtete Ausbeute in beiden Fällen deutlich unter dem theoretischen Wert für die stöchiometrische Reaktion. Die genauen Ausbeuten an 3-Methoxybenzaldehyd sind in Abb. 5-61. dargestellt. Zur Überprüfung der Ergebnisse wurde parallel die Blindprobe, d. h. ein analoger Ansatz mit 6.60 μ mol TEMPO-Radikal ohne ein Mitglied der Ligandbibliothek, durchgeführt. Die gemessene Absorption bzw. daraus berechnete Aldehydausbeute ist in Abb. 5-60. und Abb. 5-61. unter Reaktionsgefäß R17 dargestellt. Ohne ein Mitglied der Katalysatorbibliothek **63** wurde kein

signifikanter Umsatz des Alkohols zum Aldehyd festgestellt. Nach 22 Stunden wurde eine Aldehydausbeute von 0.32 μmol bestimmt.

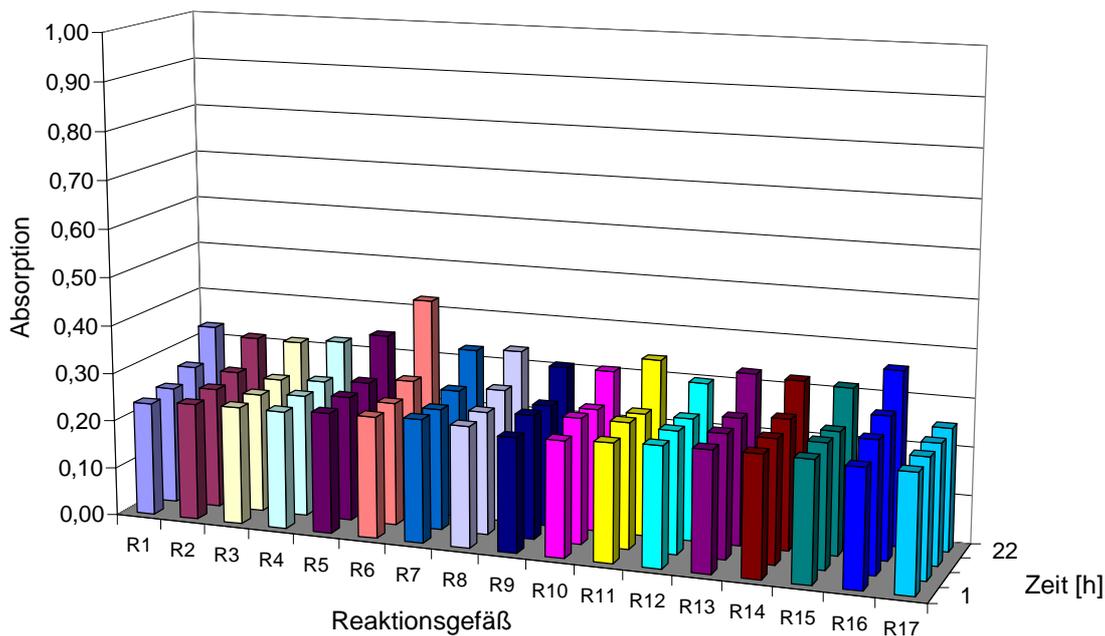


Abb. 5-60. Screeningergebnisse der Katalysatorbibliothek **63** mit TEMPO-Zusatz in 10 mM Phosphatpuffer.

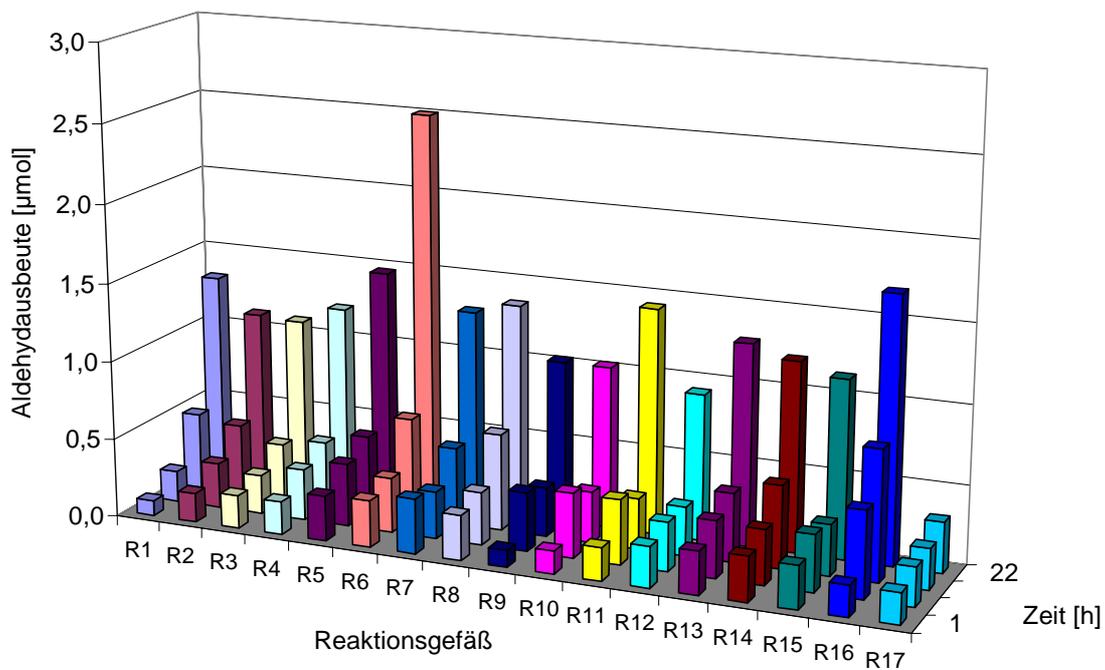


Abb. 5-61. Zeitabhängige Aldehydausbeute in dem Screening der Katalysatorbibliothek **63** mit TEMPO-Zusatz in 10 mM Phosphatpuffer.

Neben den Experimenten zur Bestimmung der katalytischen Aktivität wurde zudem überprüft, ob die Kupferkomplexe *rac-44* und **45** mit der Galactose-Oxidase vergleichbare Redox- und Katalyse-Eigenschaften besitzen (Abb. 6-2.). Dazu wurden die Cyclovoltammogramme der Kupferkomplexe aufgenommen und Versuche zur stöchiometrischen Oxidation von Benzylalkohol nach chemischer Voroxidation der Kupferkomplexe durchgeführt.

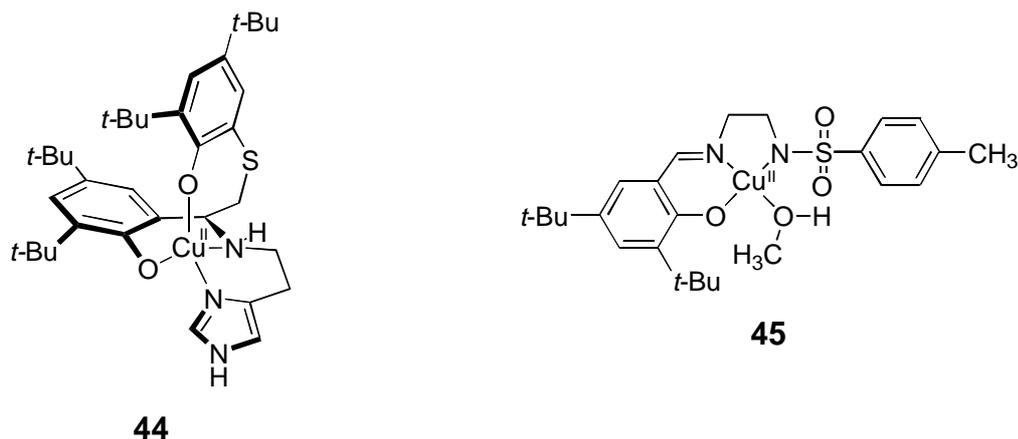


Abb. 6-2. Cyclovoltammetrisch untersuchte Kupferkomplexe.

6.1.1 Eigenschaften des Kupfer(II)komplexes *rac-44*

Die in Acetonitril durchgeführten Katalyseexperimente haben gezeigt, dass der Kupferkomplex *rac-44* in der Lage ist, die Luftoxidation von Benzylalkohol mit Kaliumhydroxid als Basenzusatz zu katalysieren. Verglichen mit allen anderen getesteten Katalysatoren besaß der Komplex *rac-44* in diesen Experimenten die höchste Reaktivität. Allerdings verläuft die Oxidation wahrscheinlich nach einem Reaktionsmechanismus, der von dem der Galactose-Oxidase abweicht (s. 6.1.3).

In einem weiteren Experiment wurde versucht, Benzylalkohol in einer stöchiometrischen Reaktion mit einer voroxidierten Spezies des Neutralkomplexes *rac-44* umzusetzen. Nach Vorbehandlung von *rac-44* mit einem Ein-Elektronen-Oxidationsmittel konnte jedoch kein Umsatz des Benzylalkohols beobachtet werden. Demnach ist der Kupferkomplex *rac-44* nach Voroxidation nicht in der Lage, Benzylalkohol in Benzaldehyd umzuwandeln. Die cyclovoltammetrische Analyse des Komplexes *rac-44* liefert die Erklärung für dieses Verhalten (Abb. 5-28.). In Dichlormethan wurden für *rac-44* zwar zwei Ein-Elektronen-Oxidationsprozesse detektiert, allerdings verlaufen beide Oxidationen irreversibel.^[79] Falls es sich bei dem ersten Elektronen-

transferprozess (1. E Schritt) bei +0.77 V gegen NHE wirklich um den Übergang des Kupfer(II)-Phenolats zum Kupfer(II)-Phenoxyradikal handelt, so müsste diese Oxidation als reiner Ein-Elektronen-Prozess reversibel verlaufen. Das Cyclovoltammogramm des Komplexes zeigt jedoch deutlich, dass dieser erste Elektronentransfer irreversibel erfolgt. Selbst bei sehr hohen Vorschubgeschwindigkeiten (bis zu 1000 V/s) konnte keine Reversibilität dieses Oxidationsprozesses beobachtet werden. Im zeitlichen Rahmen des CV-Experiments verläuft demnach eine irreversible chemische Folgereaktion (1. C Schritt) der oxidierten Spezies des Kupfer(II)komplexes schneller als die Reduktion dieser Spezies zum Ausgangsmaterial. Vermutlich bildet sich durch einen intramolekularen Elektronentransfer (ET) zunächst eines der in Abb. 6-4. dargestellten Phenoxenium-Ionen, das aufgrund seiner hohen Reaktivität eine Reihe verschiedener Folgereaktionen eingehen kann (Abb. 6-3. und Abb. 6-4.).^[96]

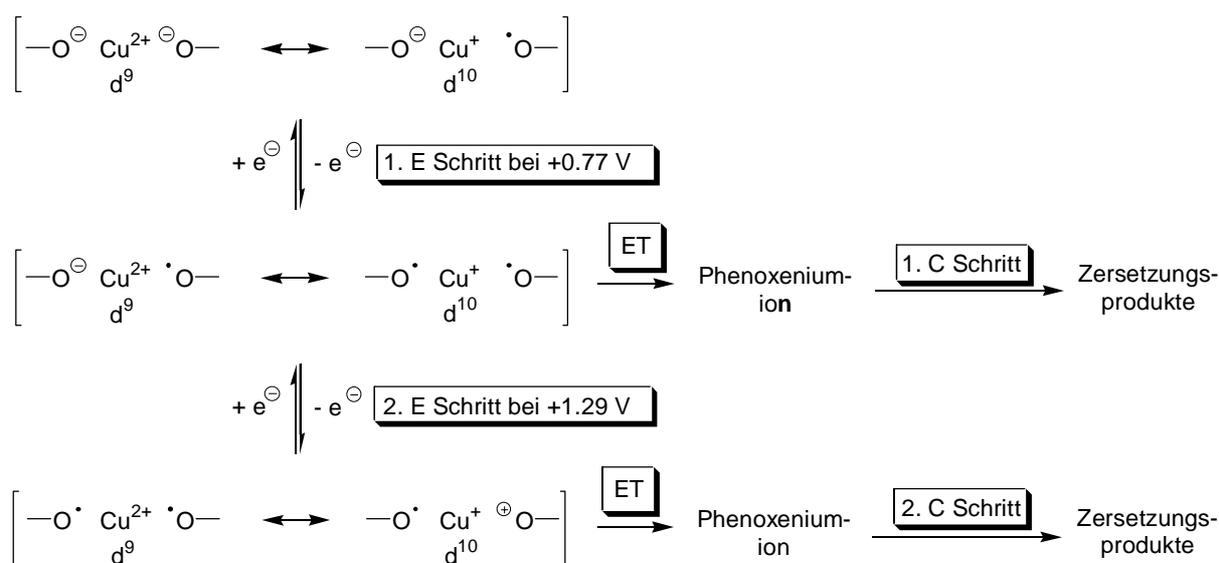


Abb. 6-3. Redoxverhalten des Kupfer(II)komplexes *rac-44*.

Der zweite Elektronentransferschritt (2. E Schritt), bei einem Potential von +1.29 V gegen NHE, verläuft ebenfalls irreversibel. Spätestens auf dieser Oxidationsstufe wird die Ausbildung eines Phenoxenium-Ions wahrscheinlich, so dass auch auf dieser Stufe eine irreversible chemische Folgereaktion (2. C Schritt) möglich wird (Abb. 6-3. und Abb. 6-4.).

Denkbare Folgereaktionen der durch die Oxidation des Neutralkomplexes *rac-44* gebildeten Phenoxenium-Ionen sind in Abb. 6-4. dargestellt. Das Phenoxenium-Ion

des S-modifizierten Kupfer-Phenolats **A** könnte beispielsweise eine Folgereaktion mit einem Nukleophil unter Abspaltung des 3,5-Di-*tert*-butyl-thiokatechins eingehen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass das Phenoxenium-Ion des äquatorialen Kupfer-Phenolats **B** durch Abspaltung des benzylichen Protons in eine neutrale Spezies umgewandelt wird.^[96]

Durch den Vergleich mit dem Cyclovoltammogramm des äquivalenten Nickel(II)-komplexes konnte gezeigt werden, dass es sich bei den beobachteten Oxidationsprozessen des Kupferkomplexes *rac*-**44** um ligandenzentrierte Reaktionen handelt. Analog dem Kupferkomplex wurden für den Nickelkomplex zwei irreversible Oxidationswellen bei niedrigem Potential (+0.98 V und +1.20 V gegen NHE) beobachtet. Da eine Oxidation des Nickel(II)ions unter diesen Bedingungen normalerweise nicht diskutiert wird, sollte es sich hierbei um ligandenzentrierte Oxidationsprozesse handeln.

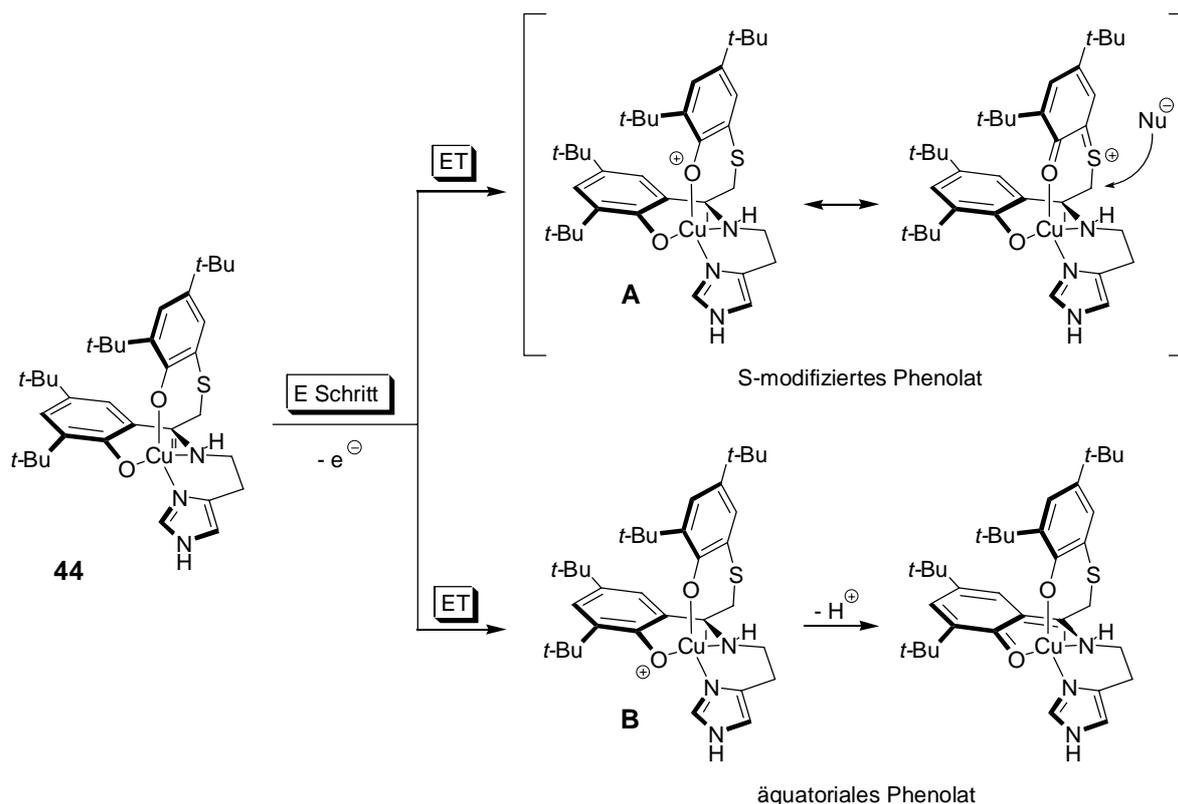


Abb. 6-4. Mögliche Folgereaktionen der Phenoxenium-Ionen **A** und **B**.^[96]

Für den Reaktionsmechanismus der Luftoxidation von Benzylalkohol mit dem Kupferkomplex *rac*-**44** kann daher die Beteiligung einer Phenoxyradikal-Spezies ausgeschlossen werden, da diese chemisch nicht ausreichend stabil ist. Das

bedeutet zudem, dass die elektrochemischen Eigenschaften des Kupferkomplexes *rac*-**44** von denen der Galactose-Oxidase abweichen. Somit stellt *rac*-**44** lediglich ein Strukturmodell des Enzyms dar.

6.1.2 Eigenschaften des Kupfer(II)komplexes **45**

Der Komplex **45** ist ebenfalls in der Lage, die Luftoxidation von Benzylalkohol in Acetonitril mit Kaliumhydroxid als Basenzusatz zu katalysieren. Der Mechanismus für diese Oxidation scheint jedoch auch in diesem Fall nicht analog dem der Galactose-Oxidase zu verlaufen, da die Beteiligung einer Phenoxyradikal-Spezies am Katalysezyklus unwahrscheinlich erscheint (s. 6.1.3). Für eine erfolgreiche Katalyse ist zudem ein Basenzusatz zwingend notwendig, was zeigt, dass die Basizität des koordinierten Sulfonamidat-Liganden alleine nicht ausreicht, um das Substrat zu deprotonieren. Ein wichtiger Hinweis auf die aktive Spezies der kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol konnte anhand der Kristallstruktur von **45** erhalten werden (Abb. 5-30.). In dieser besetzt ein Methanol-Molekül die vierte Koordinationsstelle des Kupferions. Somit erscheint es plausibel, dass im Verlaufe des Katalysezyklus zunächst der Alkohol an das Kupferzentrum gebunden wird.

Um einen Vergleich der Redox Eigenschaften von **45** mit der Galactose-Oxidase zu ermöglichen, wurde das Cyclovoltammogramm des Komplexes **45** aufgenommen (Abb. 5-32.).^[79] Der Komplex **45** zeigt einen reversiblen Oxidationsprozess bei +1.31 V gegen NHE, dem der Redoxübergang des Kupfer(II)-Phenolats zum Kupfer(II)-Phenoxyradikal zugeordnet werden kann. Die Reversibilität dieses Oxidationsprozesses wird durch die *tert*-Butyl-Substituenten erzielt, die bekanntlich Phenoxyradikale gegenüber Folgereaktionen stabilisieren. Leider liegt das Redoxpotential für diesen Prozess, verglichen mit dem der Galactose-Oxidase (+0.40 V gegen NHE), um 0.91 V zu hoch.^[8]

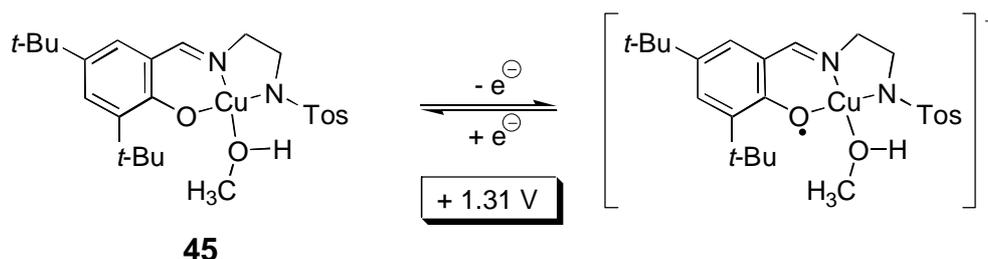


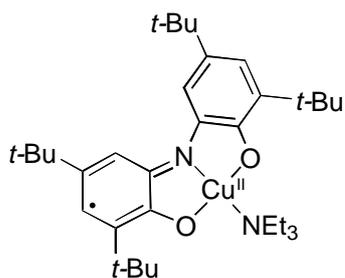
Abb.6-5. Redoxchemie des Kupfer(II)komplexes **45**.

Das Auftreten von zwei eng beieinander liegenden Reduktionswellen im Cyclovoltammogramm des Kupferkomplexes **45** lässt sich durch die Reduktion von zwei verschiedenen Oxidationsprodukten erklären. Diese zweite Verbindung könnte aus der Deprotonierung des koordinierten Methanol-Moleküls resultieren, da sich durch die Oxidation zum positiv geladenen Phenoxyradikal-Komplexes die Acidität des methanolischen Protons erhöhen sollte. Allerdings würde für die deprotonierte Verbindung eine stärkere kathodische Verschiebung des Reduktionspotentials erwartet als sie im Experiment beobachtet wurde. Daher erscheint ein intramolekularer Protonentransfer plausibel, in dem die positive Ladung im Molekül verbleibt, was nur eine geringe Verschiebung des Reduktionspotentials zur Folge haben sollte. Obwohl das Cyclovoltammogramm des Komplexes **45** einen reversiblen Redox-Prozess bei +1.31 V gegen NHE zeigt, konnte die stöchiometrische Oxidation von Benzylalkohol zu Benzaldehyd mit voroxidiertem Komplex nicht durchgeführt werden.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass der Komplex **45** kein Modell für die Galactose-Oxidase darstellt. Einerseits besitzt **45** von der Galactose-Oxidase verschiedene elektrochemische Eigenschaften und andererseits ist die oxidierte Spezies von **45** nicht in der Lage, Benzylalkohol stöchiometrisch zu oxidieren.

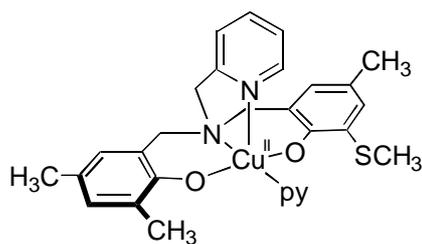
6.1.3 Vergleich der Redoxpotentiale mit literaturbekannten Komplexen

Ein Vergleich der gemessenen Redoxpotentiale mit den Werten literaturbekannter Verbindungen zeigt, dass die Oxidation des Komplexes *rac-44* bei einem verhältnismäßig niedrigen Potential verläuft (Abb. 5-6.). Ein mit *rac-44* vergleichbares Redoxpotential zeigt der strukturell ähnliche, von *Whittaker et al.* synthetisierte Komplex (Abb. 6-6.).^[15] Trotz der Substitution des Phenolringes mit einer Thioether-einheit sowie radikalstabilisierenden Alkylgruppen konnte das Redoxpotential der Galactose-Oxidase (+0.40 V gegen NHE) nicht erreicht werden. Obwohl *rac-44* und der von *Whittaker et al.* dargestellte Komplex ein relativ niedriges Redoxpotential besitzen, eignen sie sich nicht als Modellverbindungen für die Galactose-Oxidase, da ihre Oxidation irreversibel erfolgt. Im Gegensatz dazu besitzt der Kupferkomplex **45** ein vergleichsweise hohes Oxidationspotential. Nur der von *Yamato et al.* dargestellte Kupferkomplex eines Dipeptidliganden mit einer unsubstituierten Tyrosinat-Einheit besitzt im Vergleich ein höheres Potential als der Tosylamidatokupferkomplex **45**.^[18]



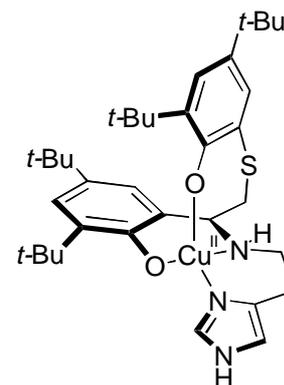
Wieghardt et al. [26]

$$E_{1/2} = +0.53 \text{ V}$$



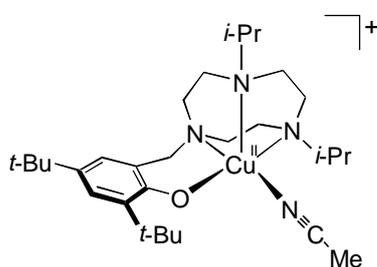
Whittaker et al. [15]

$$E_{1/2} = +0.71 \text{ V}$$



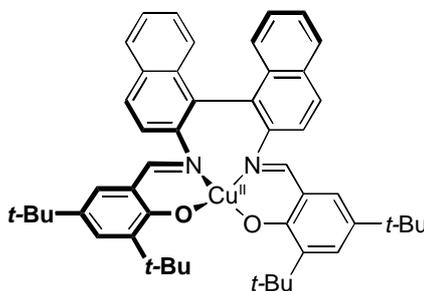
rac-44

$$E_{1/2} = +0.77 \text{ V}$$



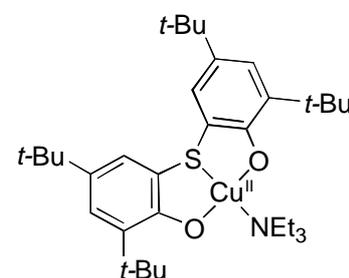
Tolman et al. [16]

$$E_{1/2} = +1.07 \text{ V}$$



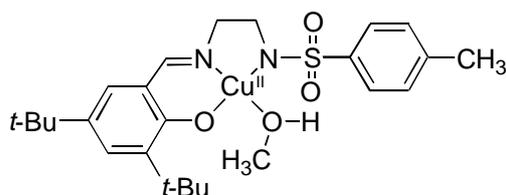
Stack et al. [14, 24]

$$E_{1/2} = +1.09 \text{ V}$$



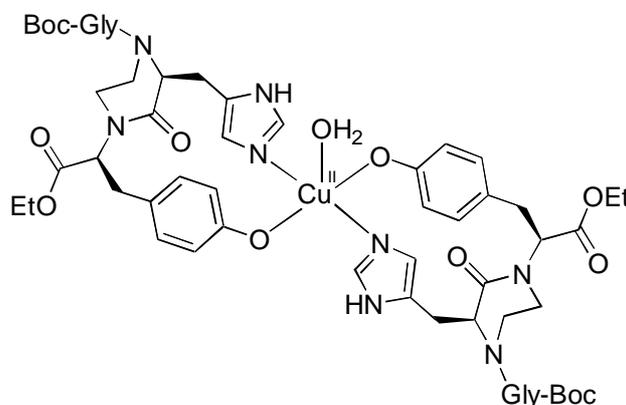
Wieghardt et al. [25]

$$E_{1/2} = +1.19 \text{ V}$$



45

$$E_{1/2} = +1.31 \text{ V}$$



Yamato et al. [18]

$$E_{1/2} = +1.54 \text{ V}$$

Abb. 6-6. Vergleich der Redoxpotentiale verschiedener Kupfer(II)komplexes; alle Potentiale gegen NHE.

Allerdings verläuft die Oxidation von **45** im Gegensatz zu *rac-44* reversibel. Dies lies sich bereits durch Vergleich mit den Kupfer-Salen-Komplexen von *Stack et al.* erwarten, da beide Verbindungen vergleichbare redoxaktive Ligandstrukturen be-

sitzen.^[14, 24] Das etwas niedrigere Oxidationspotential der Salenkomplexe von *Stack et al.* gegenüber **45** resultiert vermutlich aus der ausgedehnten Delokalisation des π -Elektronensystems. Insgesamt scheinen die Redoxprozesse der Kupferkomplexe mit Phenol-Imin-Liganden jedoch bei zu hohem Potential zu erfolgen, um als Modelle für die Galactose-Oxidase in Frage zu kommen. Das bislang niedrigste Redoxpotential wurde für den Kupfer-Iminosemichinon-Komplex von *Wieghardt et al.* bestimmt ($E_{1/2} = +0.53$ V gegen NHE).^[26] Bislang stimmen die Redox Eigenschaften dieses Komplexes am besten mit denen der Galactose-Oxidase überein.

6.1.4 Diskussion der Katalyseexperimente

Zur Überprüfung der katalytischen Aktivität der im Verlauf der Arbeit dargestellten Verbindungen musste ein neues Verfahren für die Luftoxidation von Benzylalkohol entwickelt werden, da die von *Wieghardt, Chaudhuri et al.* vorgestellte Methode nicht erfolgreich reproduziert werden konnte.^[25, 26] Weder die in der Literatur beschriebenen Liganden **8** und **9**, noch die in dieser Arbeit dargestellten Liganden **1**, *rac-2* und **6** zeigen in Form ihrer Kupferkomplexe unter identischen Bedingungen katalytische Aktivität.

Weiterhin wurde zur Überprüfung der katalytischen Aktivität des Kupferkomplexes *rac-44* die Luftoxidation von Benzylalkohol ohne Lösungsmittel entsprechend den Experimenten von *Stack et al.* untersucht.^[14, 24] Anhand der durchgeführten Blindproben konnte jedoch gezeigt werden, dass bereits das Kupfer(II)salz in Kombination mit *n*-Butyllithium ohne zusätzlichen Liganden katalytische Aktivität besitzt. Im Vergleich dazu wurde in einem entsprechenden Experiment mit Kupfersalz und Ligand *rac-2* eine verminderte katalytische Aktivität beobachtet, so dass dieses Verfahren nicht weiter verfolgt wurde.

Da keines der literaturbekannten Verfahren erfolgreich zur Überprüfung der katalytischen Aktivität der dargestellten Verbindungen angewendet werden konnte, wurde eine neue Methode zur aeroben Oxidation von primären Alkoholen entwickelt. In Acetonitril gelang erstmals die selektive, kupferkatalysierte Luftoxidation von Benzylalkohol zu Benzaldehyd mit Hilfe des Kupferkomplexes **45**. Anschließend wurde eine Reihe verschiedener Experimente zur Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die durchgeführten Experimente ermöglichen zudem einige Rückschlüsse auf den Mechanismus der katalytischen Oxidation.

Die experimentellen Fakten sind im Folgenden aufgelistet:

- Die Darstellung aktiver Katalysatoren gelingt *in situ* gleichermaßen ausgehend von einem Kupfer(I)- oder einem Kupfer(II)salz.
- Zur Erzeugung katalytischer Aktivität ist ein Kupfersalz, ein Ligand, Luftsauerstoff und eine Base nötig.
- Hydroxid-Basen sowie Acetonitril als Lösungsmittel scheinen für die Reaktion am besten geeignet zu sein.
- Zu Beginn der Reaktion wird eine rasche Zunahme der Aldehydkonzentration beobachtet. Im weiteren Verlauf der Reaktion nimmt die Katalysatoraktivität ab.
- Sowohl phenolische als auch reine Aminliganden können mit vergleichbarer Reaktivität in der kupferkatalysierten Oxidation eingesetzt werden.
- In den Katalyseansätzen wird als Nebenprodukt kein Wasserstoffperoxid nachgewiesen.
- Der Kupferkomplex **45** besitzt unter Katalysebedingungen Katalase-Aktivität. In Gegenwart von Wasserstoffperoxid tritt rasche Zersetzung des Komplexes ein.
- Die Zersetzung des Kupferkomplexes ist an die katalytische Oxidation des Substrats gekoppelt. Ohne Substratzugabe ist eine entsprechende Katalysatorlösung gegenüber Zersetzung stabil. Erst nach Zugabe von Wasserstoffperoxid findet eine Zerstörung des Kupferkomplexes statt.

Die durchgeführten Blindproben haben demonstriert, dass für eine erfolgreiche Reaktion neben dem Kupfersalz ein Ligand sowie Luftsauerstoff und eine Base notwendig sind. Durch Variation der eingesetzten Base konnte gezeigt werden, dass Alkalimetallhydroxide (KOH bzw. NaOH) für diese Reaktion am besten geeignet scheinen. Die Tatsache, dass weder mit Stickstoffbasen (Triethylamin bzw. DBU) noch mit Natriummethanolat oder Kaliumcarbonat signifikante Mengen Benzaldehyd gebildet wurden, lässt vermuten, dass für eine erfolgreiche Reaktion das Hydroxid-Ion eine entscheidende Rolle spielt.

Weiterhin wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf das Katalysatorsystem untersucht, wobei die besten Ergebnisse in Aceto- bzw. Benzonitril erzielt werden konnten. Da in Toluol, Mono- und Perfluorbenzol keine Reaktion beobachtet werden konnte, scheint für die Reaktion ein reversibel koordinierendes Lösungsmittel L nötig zu sein. Im Gleichgewicht bildet der Kupferkomplex **45** vermutlich zweikernige Aggregate, die zunächst durch das Lösungsmittel in eine reaktive, monomere

Spezies gespalten werden müssen (Abb. 6-7.). Analoge dimere Intermediate wurden bereits für die Kupferkomplexe von *Whittaker et al.* und *Wieghardts* Thiobisphenol-Komplex diskutiert.^[15, 25]

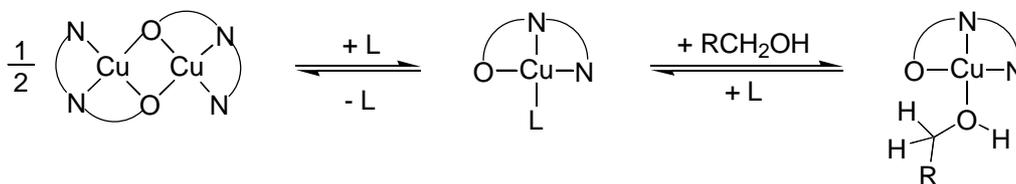


Abb. 6-7. Postulierte Gleichgewichte (L = Lösungsmittel).

Werden die Lösungsmittel DMF oder DMSO verwendet, so resultiert eine verminderte Reaktivität des Katalysators. Offenbar liegt in diesen Lösungsmitteln hauptsächlich die Spezies im Gleichgewicht vor, in der die freie Koordinationsstelle des Kupferions durch das Lösungsmittel L besetzt wird. Die Molekülstruktur des Kupferkomplexes **45** lässt vermuten, dass unter Katalysebedingungen die freie Koordinationsstelle des Kupferions von einem Alkohol-Molekül eingenommen wird. Im Verlauf der Reaktion scheint daher die Bindung des Substrats an das Kupferion nötig zu sein, die im Falle der stark koordinierenden Lösungsmittel DMF und DMSO unterdrückt wird. Somit resultiert eine geringere Reaktivität des Katalysators in diesen Solventien. Für eine erfolgreiche Reaktion sollten demnach reversibel koordinierende Lösungsmittel verwendet werden, die einen Austausch des gebundenen Lösungsmittels durch das Substratmolekül ermöglichen. In diesem Zusammenhang ist eine Koordination der eingesetzten Stickstoffbasen an das Kupferzentrum unter Ausbildung einer katalytisch inaktiven Spezies ebenfalls denkbar. Die schwach koordinierenden Ether MTBE und THF sowie die nicht-koordinierenden Aromaten Toluol, Mono- und Hexafluorbenzol eignen sich nicht als Lösungsmittel für diese Reaktion. In diesen Lösungsmitteln liegt das Gleichgewicht in Abb. 6-6. vermutlich auf Seite der unreaktiven, dimeren Kupfer-Spezies.

In den Experimenten wurden als Katalysatoren die aus einem Kupfersalz und einem Liganden *in situ* erzeugten Kupferkomplexe eingesetzt. Die Oxidationsstufe des Kupferions zu Beginn der Reaktion hat keine Auswirkungen auf die Aldehydausbeuten. Sowohl Kupfer(I)chlorid als auch Kupfer(II)acetat können ohne Reaktivitätsunterschiede verwendet werden. Zudem konnte eine Reihe verschiedener Liganden in Form ihrer Kupferkomplexe unter Katalysebedingungen erfolgreich für

die Oxidation von Benzylalkohol eingesetzt werden. Die besten Aldehydausbeuten wurden in den Katalyseexperimenten mit dem Kupferkomplex des Liganden *rac-2* beobachtet. Im Vergleich dazu besitzt der Kupferkomplex des Liganden *rac-3* eine geringere Reaktivität. Dies zeigt, dass der zusätzliche Imidazol-Ligand von *rac-2* einen positiven Einfluss auf die Aldehydausbeute ausübt, da er vermutlich den Kupferkomplex gegen die im Verlauf der Reaktion eintretende Zersetzung stabilisiert. Der Komplex des Liganden **4** besaß, verglichen mit dem Komplex von *rac-2*, eine etwas geringere Reaktivität, während die Verwendung der Liganden **5** und **6** deutlich geringere Aldehydausbeuten zur Folge hatte. Der in der Oxidationskatalyse häufig verwendete dreizählige TMTACN-Ligand **15** war in Form seines Kupferkomplexes ebenfalls katalytisch aktiv. Unter der Annahme, dass die Alkoholoxidation mit Hilfe der verschiedenen Kupferkomplexe nach einem einheitlichen Mechanismus erfolgt, schließt dieses Ergebnis die Beteiligung eines redoxaktiven Phenolat-Liganden an den Oxidationsprozessen aus.

Um die Reaktivität der von *Wieghardt* und *Chaudhuri et al.* bzw. *Stack et al.* beschriebenen Katalysatoren unter diesen Reaktionsbedingungen zu überprüfen, wurden die *in situ* gebildeten Kupferkomplexe der Liganden **8** und *rac-10* unter Katalysebedingungen untersucht (Abb. 6-8.).^[14, 24, 25, 57]

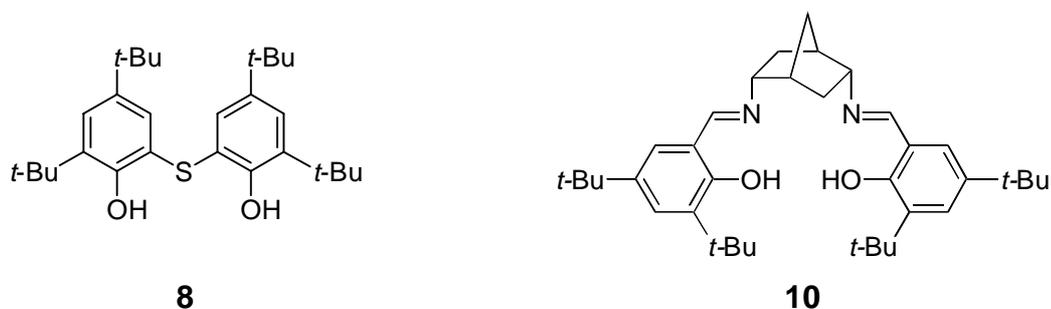


Abb. 6-8. Zum Vergleich mit der Literatur verwendete Liganden.^[14, 57]

Der Kupferkomplex *rac-11* des Liganden *rac-10* entspricht zwar nicht exakt den von *Stack et al.* verwendeten Verbindungen, er besitzt jedoch alle Eigenschaften, die nach *Krüger* für eine katalytische Aktivität notwendig sind.^[95] Einerseits tragen die Phenolbausteine radikalstabilisierende *tert*-Butyl-Substituenten und andererseits konnte dem Komplex *rac-11* durch die Röntgenstrukturanalyse eine verzerrt tetraedrische Koordinationsgeometrie zugeordnet werden (Abb. 5-34.). In den Katalyseexperimenten zeigte sich jedoch, dass der Kupferkomplex des Liganden *rac-10* eine

deutlich geringere Reaktivität besitzt als die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen. Im Gegensatz dazu zeigt der Kupferkomplex des schwefelverbrückten Bisphenol-Liganden **8** eine mit dem Komplex des Liganden **4** vergleichbare Reaktivität.

Da eine Reihe verschiedener Liganden in der kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol erfolgreich eingesetzt werden konnte, bestand zunächst die Vermutung, dass der *in situ* generierte Kupferkomplex lediglich ein Präkatalysator darstellt. Dass jedoch wirklich der Kupfer-Ligandkomplex und nicht ein Abbauprodukt dieser Spezies die Luftoxidation von Benzylalkohol katalysiert, konnte anhand der zeitlichen Entwicklung der Aldehydausbeute in einem Standardkatalyseexperiment nachgewiesen werden. Da zu Beginn der Reaktion die Aldehydkonzentration deutlich ansteigt, scheint der eingesetzte Kupferkomplex für die katalytische Oxidation des Alkohols verantwortlich zu sein. Erst nach ca. 40 Minuten Reaktionszeit wurde eine Abnahme der Katalysatoraktivität festgestellt. Im Experiment ist zu diesem Zeitpunkt erstmals eine Trübung der Reaktionslösung zu beobachten, die durch die Bildung eines Feststoffes resultiert. Dies deutet darauf hin, dass in Folge einer Nebenreaktion der Kupferkatalysator in eine katalytisch inaktive Spezies umgewandelt wird. Würde es sich bei dem *in situ* gebildeten Kupferkomplex lediglich um einen Präkatalysator handeln, so würde man einen sigmoidalen Kurvenverlauf für die zeitabhängige Aldehydausbeute erwarten. Eine mögliche Nebenreaktion stellt in diesem Zusammenhang die katalytische Zersetzung von gebildetem Wasserstoffperoxid durch den Kupferkomplex dar. Obwohl in keinem Katalyseexperiment die Bildung von Wasserstoffperoxid direkt nachgewiesen werden konnte, legen die im Folgenden beschriebenen Experimente den Schluss nahe, dass als Nebenprodukt der Luftoxidation Wasserstoffperoxid generiert wird. Zum einen konnte dem Kupferkatalysator **45** Katalase-Aktivität nachgewiesen werden, sodass unter Katalysebedingungen gebildetes Wasserstoffperoxid nicht stabil ist. Als Folge der Katalase-Reaktion wurde zudem die Zersetzung des Kupferkomplexes **45** festgestellt, wie sie ebenfalls in den Katalyseexperimenten beobachtet wird. Weiterhin ist die Zersetzung des Kupferkomplexes an die Oxidation des Benzylalkohols zu Benzaldehyd gekoppelt, da nur in erfolgreichen Katalyseexperimenten ein Niederschlag beobachtet wurde. Demnach scheint der eigentlichen Reaktion, d. h. der kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol, die ebenfalls kupferkatalysierte Zersetzung des entstehenden Wasserstoffperoxids überlagert zu sein. Als Folge der Katalase-Reaktion

zersetzt sich der Kupferkomplex, was in einer Abnahme der katalytischen Aktivität resultiert (Abb. 6-10.).

Die durchgeführten Experimente lassen vermuten, dass die Luftoxidation nach einem Reaktionsmechanismus verläuft, der sich von dem Mechanismus der Galactose-Oxidase unterscheidet, da die Beteiligung eines Phenoxyradikals an den Oxidationsprozessen ausgeschlossen werden kann. Als Nebenprodukt der Reaktion bildet sich wahrscheinlich Wasserstoffperoxid, das jedoch von dem Katalysator zersetzt wird. Aufgrund der durchgeführten Experimente wird der in Abb. 6-10. dargestellt Katalysezyklus vorgeschlagen.

Ausgehend von einem Kupfer(II)komplex $L-Cu^{II}$ **A** wird im ersten Schritt ein Alkohol-Molekül koordiniert. Dann bildet sich durch Deprotonierung des koordinierten Alkohols der Komplex **C**, der im Anschluss Luftsauerstoff bindet. Das zur Bindung des Sauerstoffs benötigte Elektron wird dem Kupferion vermutlich über einen Elektronentransfer von dem Liganden geliefert. Es resultiert der ternärer Kupfer(II)-komplex **D** in dem der Ligand als Radikalkation vorliegt. Ein vergleichbares Verhalten wurde von *Berkessel et al.* bereits für einen Nickel(II)-Dihydrosalen-Komplex mit axialem Thioetherliganden beobachtet, der nach einem analogen Mechanismus in der Lage ist Luftsauerstoff zu binden.^[92] Es ist zudem bekannt, dass die resultierenden Nickel(II)-Sauerstoff-Komplexe unter Bildung eines Hydroperoxid-anions radikalische H-Abstraktionen am Liganden eingehen.^[92, 93] Daher stellen die nächsten Schritte im Katalysezyklus vermutlich die radikalische α -H-Abstraktion des koordinierten Alkoholats und die anschließende Reduktion des Kupfer(II)ions zu Kupfer(I) dar (**D** \rightarrow **E** \rightarrow **F**). Der gebildete Aldehyd verlässt daraufhin die Koordinationssphäre des Kupfer(II)komplexes **E** und der Ligand wird über einen zweiten Elektronentransfer vom Kupfer(I)ion reduziert. Zuletzt dissoziiert der Kupferhydroperoxidkomplex **G** zur Ausgangsverbindung und zum Hydroperoxidanion.

Die Desaktivierung des aktiven Kupferkomplexes kann aus zwei verschiedenen Reaktionen resultieren. Einerseits wurde eine Zersetzung des Kupferkomplexes als Folge der Katalase-Reaktion beobachtet. Andererseits könnte die Bildung eines dinuklearen *trans*- μ -Peroxo-Komplexes für die Zersetzung des Kupferkomplexes verantwortlich sein, da diese Verbindungen thermisch instabil sind.^[94] Eine solche zweikernige Spezies geht vermutlich aus der Reaktion des postulierten Intermediats **G** mit dem Kupferligand-Komplex **A** hervor (Abb. 6-9.).

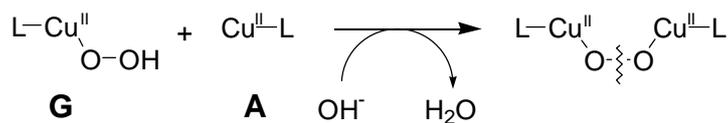


Abb. 6-9. Generierung eines thermisch instabilen zweikernigen Kupfer(II)-*trans*- μ -peroxo-Komplexes.

Somit stellen die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Kupferkomplexe keine Modelle für die Galactose-Oxidase im engeren Sinne dar. Trotzdem sind diese Verbindungen geeignete Katalysatoren für die Luft-Oxidation von Benzylalkohol. Allerdings verläuft die Reaktion nach einem von der Galactose-Oxidase abweichenden Mechanismus, in dem vermutlich ternäre Kupfer(II)-Sauerstoff-Komplexe des Typs **D** eine entscheidende Rolle spielen (Abb. 6-10.).

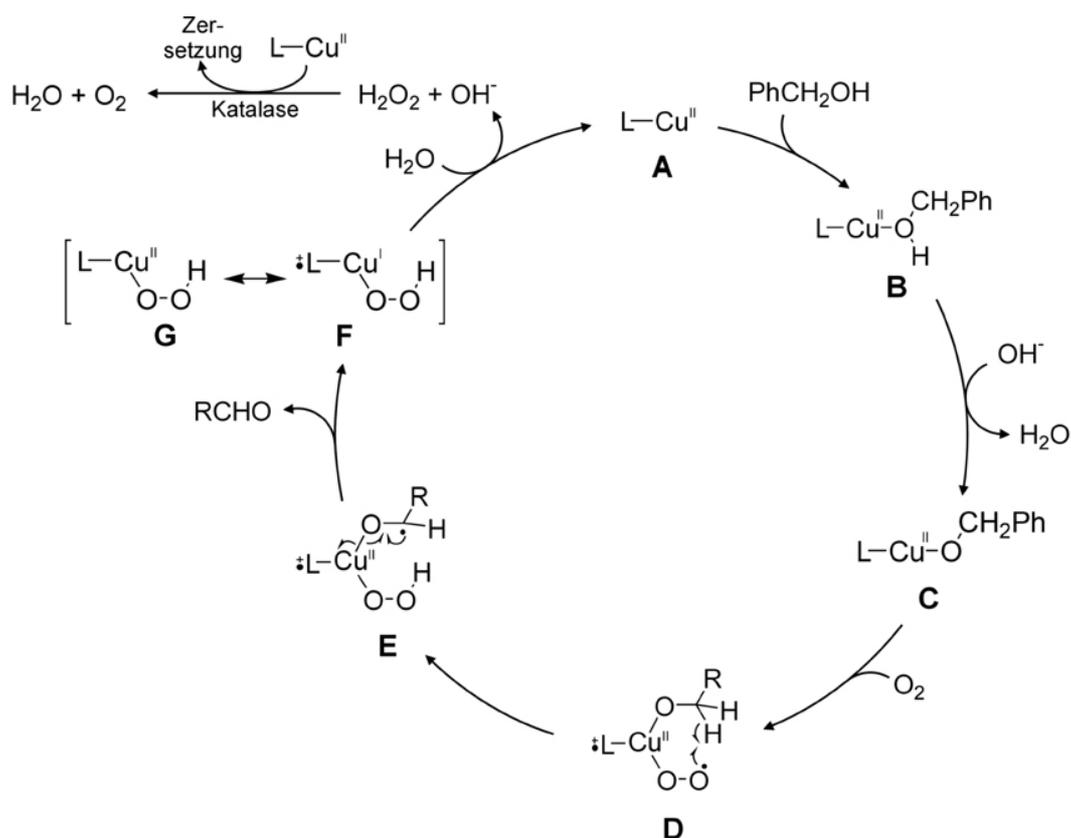


Abb. 6-10. Postulierter Reaktionsmechanismus für die kupferkatalysierte Luftoxidation von Benzylalkohol in Acetonitril mit Hydroxidbasen.

6.2 Peptidisches Modell für die Galactose-Oxidase

Im zweiten Teil der Arbeit sollte auf kombinatorischem Wege, basierend auf einer Decapeptidbibliothek, Liganden gefunden werden, die in Form ihrer Kupferkomplexe die Luftoxidation von primären Alkoholen katalysieren. Um die redoxaktive Tyrosin-Einheit des Enzyms zu modellieren wurde die unnatürliche Aminosäure mod-Cystein **48** sowie das Fmoc-Derivat **52** synthetisiert. Allerdings gelang die Peptidkupplung von **52** an fester Phase nicht in ausreichend guten Ausbeuten. Eine Nebenreaktionen der Aminosäure **52** stellt unter Kupplungsbedingungen die intramolekulare Lactonisierung zum Siebenringlacton **57** dar (Abb. 6-11.). Weiterhin scheint eine oxidative Abspaltung der redoxaktiven Thiophenol-Einheit möglich, da im Verlauf der Kupplungsexperimente neben der Bildung des Lactons **57** eine Zersetzung der Aminosäure **52** beobachtet wurde. Beide Reaktionen könnten durch die Einführung einer Schutzgruppe an der phenolischen Hydroxylfunktion unterbunden werden. Die Synthese eines *O*-geschützten Derivats der Aminosäure **52** wurde im Rahmen dieser Arbeit zwar versucht, konnte jedoch nicht realisiert werden.

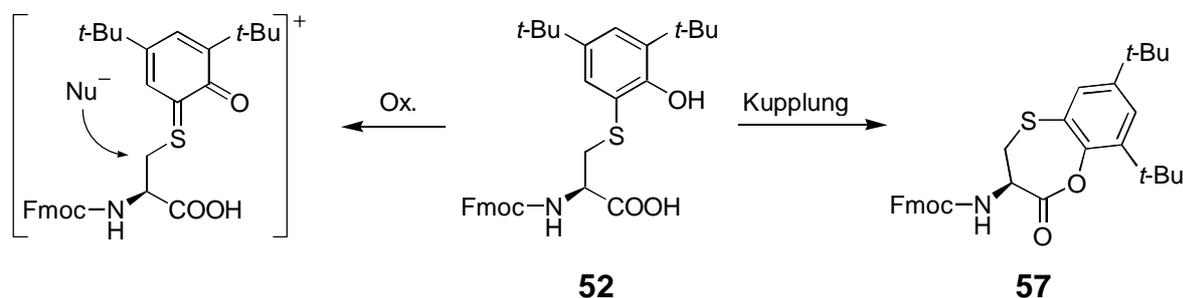


Abb. 6-11. Mögliche Nebenreaktionen der unnatürlichen Aminosäure mod-Cystein während der Peptidkupplung.

Daher wurde auf den Einbau einer modifizierten Aminosäure in die Decapeptidbibliothek verzichtet und statt der geplanten 81mer Bibliothek die 16mer Ligandbibliothek **64** dargestellt, in der die vier variablen Positionen **X** von den Aminosäuren Tyrosin und Histidin eingenommen werden (Abb. 6-12.).

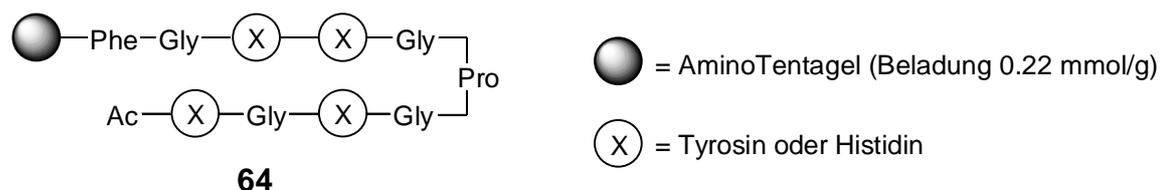


Abb. 6-12. Peptidisches Modell für die Galactose-Oxidase.

Die Verfärbung des Polymers nach Inkubation mit einer Kupfer(II)salz-Lösung lässt darauf schließen, dass die Ligandenbibliothek **64** in der Lage ist Kupferionen zu binden. Analog den von *Jacobsen et al.* durchgeführten Studien von peptidischen Kupferbindern wurde eine Zunahme der Affinität zu Kupferionen mit zunehmender Anzahl Histidin-Einheiten in der Peptidsequenz beobachtet.^[54] Beispielsweise besaß das Peptid mit vier Histidin-Einheiten nach Inkubation mit einer Kupfer(II)salz-Lösung eine intensive Blaufärbung, was auf eine besonders hohe Affinität zu Kupfer(II)ionen hindeutet. Im Gegensatz dazu wurde für das Peptid mit vier Tyrosin-Bausteinen in Folge der Behandlung mit Kupfer(II)ionen keine signifikante Farbänderung des Polymers beobachtet.

In den anschließend durchgeführten Aktivitätstests wurde deutlich, dass kein Mitglied der dargestellten Katalysatorbibliothek **63** in der Lage ist, die Luftoxidation von 3-Methoxybenzylalkohol zu katalysieren. Weder in einem neutralen Phosphat- noch in einem basischen Borax-Puffer (pH 10) gelang die katalytische aerobe Oxidation von 3-Methoxybenzylalkohol. Selbst die Versuche, durch Voroxidation des Katalysators mit den Ein-Elektronen-Oxidationsmitteln Kaliumhexacyanoferrat(III) und Ammoniumcer(IV)nitrat eine aktive Spezies zu erzeugen, führten zu katalytisch inaktivem Material. Dies kann einerseits an dem hohen Oxidationspotential von unsubstituierten Kupfertyrosinat-Komplexen liegen sowie andererseits aus der hohen Instabilität der resultierenden Tyrosylradikale resultieren. In den Arbeiten von *Yamato et al.* wurde für einen Kupfer(II)komplex, in dem das Kupferion zwei Tyrosin-Histidin-Dipeptideinheiten koordiniert, ein Oxidationspotential von +1.54 V gegen NHE bestimmt.^[18] Demnach wäre das Redoxpotential des Kaliumhexacyanoferrats(III) (+0.34 V gegen NHE in wässriger Lösung) deutlich zu niedrig, um einen derartigen Kupfertyrosinat-Komplex zu oxidieren.^[61] Im Vergleich dazu besitzt Ammoniumcer(IV)nitrat ein deutlich positiveres Redoxpotential (+1.28 V gegen NHE in wässriger Lösung), so dass die Bildung eines Kupfertyrosylradikals denkbar ist. In beiden Ansätzen wurde allerdings kein Aldehyd beobachtet.^[61] Wie *Yamato et al.* bereits

anhand ihrer Kupfer(II)-Dipeptidkomplexe zeigen konnten, verläuft die Bildung des Tyrosyl-Radikals von nicht weiter modifizierten Tyrosinat-Liganden irreversibel.^[18] Somit kann das Ausbleiben der katalytischen Aktivität in diesem Ansatz zusätzlich auf ungewünschte Folgereaktionen der nicht weiter stabilisierten Tyrosylradikale zurückgeführt werden.

Eine Oxidation des 3-Methoxybenzylalkohols konnte unter Verwendung stöchiometrischer Mengen TEMPO-Radikal in Kombination mit den Mitgliedern der Katalysatorbibliothek **63** beobachtet werden. In diesem Ansatz wurde der für eine katalytische Aktivität benötigte redoxaktive Coligand durch die Zugabe äquimolarer Mengen des freien TEMPO-Radikals simuliert. Die nach 22 Stunden ermittelte Aldehydausbeute lag allerdings deutlich unter der Ausbeute für die stöchiometrische Reaktion des Kupferkomplexes mit 3-Methoxybenzylalkohol. In Folge dieses Aktivitätstests wurde zudem eine Verfärbung des Harzes beobachtet, die vermutlich aus einer ungewünschten Nebenreaktion des TEMPO-Radikals mit dem polymergebundenen Peptid resultiert. Anhand einer Blindprobe konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Oxidation des Alkohols nur in Gegenwart der Kupfer-Peptidkomplexe abläuft.

Obwohl mit der kupferhaltigen Bibliothek **63** keine katalytische Umsetzung des Alkoholsubstrats durchgeführt werden konnte, war es möglich, durch den Zusatz des externen Redox-Mediators TEMPO die gewünschte Reaktivität zu erzeugen. Somit scheint ein redoxaktiver Ligand für die Generierung der gewünschten katalytischen Aktivität im Rahmen dieses Modells unerlässlich zu sein. Ein Defizit der durchgeführten Untersuchungen stellt die geringe Diversität der synthetisierten Bibliothek dar. Die Wahrscheinlichkeit, dass in dem stark eingeschränkten Strukturraum von 16 verschiedenen Verbindungen eine katalytisch aktive Substanz gefunden wird, ist eher gering einzuschätzen.

7 Ausblick

7.1 Niedermolekulare Galactose-Oxidase-Modelle

Um katalytisch aktive Modellverbindungen für die Galactose-Oxidase zu erhalten, sollten Kupferkomplexe untersucht werden, die in der Lage sind, bei niedrigem Potential reversible, ligandenzentrierte Redoxprozesse durchzuführen.^[95] Während die Kupferkomplexe von salenartigen Liganden verglichen mit dem Enzym zu hohe Redoxpotentiale besitzen, zeigen Liganden mit benzyllischen Wasserstoffatomen irreversible Folgereaktionen. Um eine Reversibilität des Redoxprozesses zu erreichen, sollte der redoxaktive Baustein mit dem restlichen Liganden über eine Bindung verknüpft sein, die Abspaltungsreaktionen unmöglich macht. Wie *Wieghardt et al.* berichteten, besitzt der Aminophenol-Ligand **9** die nötigen Redox-Eigenschaften, sodass sein Kupferkomplex als Modell für die Galactose-Oxidase angesehen werden kann.^[26] In dieser Arbeit wurde erstmals die Synthese der Aminophenol-Liganden **6** und **7** beschrieben (Abb. 7-1.).

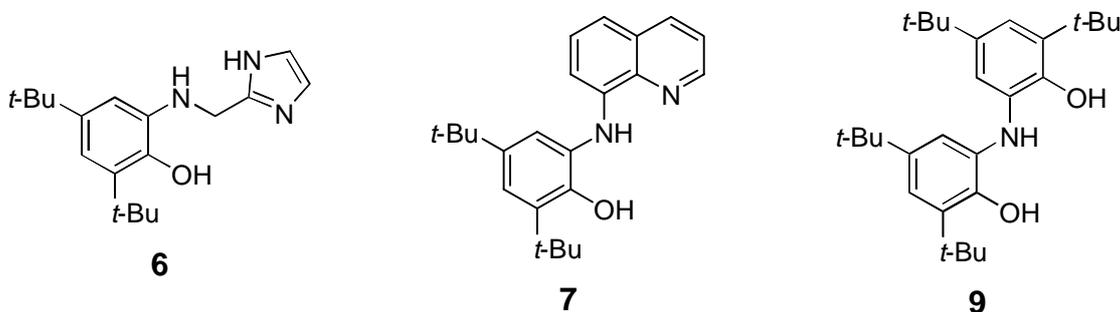


Abb. 7-1. Aminophenol-Liganden.^[26]

Die Kupferkomplexe beider Liganden besaßen in den durchgeführten Katalyseversuchen zwar keine besonders hohe Reaktivität, jedoch verläuft die Reaktion in Acetonitril mit Hydroxid-Basen auch nicht nach dem Mechanismus, wie er für die Galactose-Oxidase diskutiert wird. Die Redox Eigenschaften und somit die Eignung der Kupferkomplexe der Liganden **6** und **7** als Enzymmodelle, wurde allerdings noch nicht untersucht. Aufgrund der strukturellen Analogie zu dem Komplex von *Wieghardt et al.* wird für die Kupferkomplexe der Liganden **6** und **7** ein vergleichbares Redoxverhalten erwartet.^[26]

Eine Möglichkeit zur katalytischen Luftoxidation von Benzylalkohol mit Kupferkatalysatoren stellen die in dieser Arbeit entwickelten Reaktionsbedingungen in Acetonitril unter Zusatz einer Hydroxidbase dar. Die in dieser Reaktion erzielten Ausbeuten und Turnovers sind jedoch noch nicht ausreichend für eine Anwendung im Labor oder in technischen Prozessen. Ein besseres Verständnis des Reaktionsmechanismus könnte dazu beitragen, die Effizienz des Katalysatorsystems zu erhöhen. Wie gezeigt werden konnte, scheint eine Nebenreaktion die zum Erliegen der katalytischen Aktivität des Katalysators führt, die Zersetzung von gebildetem Wasserstoffperoxid zu sein. Erste Versuche haben gezeigt, dass der Zusatz von Katalase in einem Standardkatalyseexperiment zu geringfügig höheren Aldehydausbeuten führt. Somit könnte eine Stabilisierung des Katalysators durch Zusatz einer Verbindung erreicht werden, die ihrerseits Katalase-Aktivität besitzt. Weiterhin sollten sterisch anspruchsvolle Liganden der Ausbildung einer, zweikernigen Kupfer(II)-*trans*- μ -Peroxo-Komplexes entgegenwirken. Auf diesem Wege könnte eine Desaktivierung des Katalysators in Folge der Zersetzung der thermisch instabilen Peroxo-Spezies verhindert werden.

Durch Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten von deuteriertem mit nicht-deuteriertem Substrat könnten Informationen über den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt erhalten werden. Zudem ist die aktive Spezies des Katalysatorsystems nicht bekannt. In diesem Zusammenhang könnten die ESR- sowie UV-spektroskopischen Eigenschaften der Reaktionslösung zu einer Aufklärung beitragen.

7.2 Peptidische Modellverbindungen für die Galactose-Oxidase

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass nahezu alle Mitglieder der Ligandbibliothek **64** in der Lage sind, Kupfer(II)ionen zu binden. Dies zeigt, dass die Struktur der Ligandenbibliothek vernünftig konzipiert wurde. Eine katalytische Aktivität konnte jedoch nicht erzielt werden, da der Einbau der unnatürlichen Aminosäure mod-Cystein **48** in die Peptidsequenz nicht gelang und somit eine redoxaktive Teilstruktur in den Liganden fehlte.

Daher erscheint es sinnvoll, den Ansatz mit mindestens einer anderen redoxaktiven Einheit zu wiederholen. In den Arbeiten von *Teuber et al.* wurde die Synthese der Aminosäure 3,5-Di-*tert*-butyltyrosin **71** vorgestellt, die aufgrund des Substitutionsmusters zu einem stabilen Phenoxyradikal oxidierbar sein sollte (Abb. 7-2).^[97]

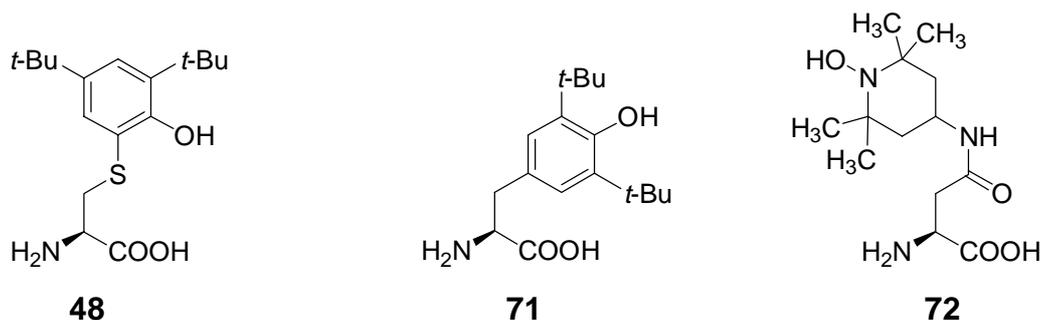


Abb. 7-2. Redoxaktive Aminosäuren.

Wie *Semmelhack et al.* demonstrieren konnten, stellen Kupfer(I)salze in Kombination mit TEMPO eine Möglichkeit zur katalytischen Luftoxidation verschiedener Alkohole dar.^[28] In Analogie dazu könnte versucht werden, eine vom TEMPO-Radikal und Asparaginsäure abgeleitete Aminosäure der Form **72** darzustellen (Abb. 7-2.). Diese Aminosäure sollte ebenfalls in der Lage sein, stabile Radikale auszubilden und in Kombination mit Kupfersalzen die Luftoxidation von primären Alkoholen zu katalysieren. Wie die Arbeiten von *Teuber et al.* und die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente zeigen konnten, scheint ein Kupplung redoxaktiver Aminosäuren ohne eine phenolische Schutzgruppe nicht möglich zu sein.^[97] Daher sollte in weiteren Studien besonderer Wert auf die Synthese der an der phenolischen Hydroxylfunktion geschützten Aminosäure-Derivate gelegt werden.

Eine Verknüpfung zwischen den niedermolekularen Modellverbindungen und den peptidischen Liganden stellt das zweizählige Dipeptid **73** dar (Abb 7-3.). Die Synthese des Dipeptids sollte durch die Peptidkupplung von acetyl- und trityl-geschütztem Histidin **74** mit dem in dieser Arbeit beschriebenen mod-Cystein-Methylester **75** möglich sein. Auf diesem Wege könnten Verbindungen erhalten werden, die eine Untersuchung der Redox Eigenschaften der Kupferkomplexe der Aminosäure mod-Cystein ermöglichen. Anhand dieser Experimente könnten zudem Rückschlüsse auf das kombinatorische Modell gezogen werden.

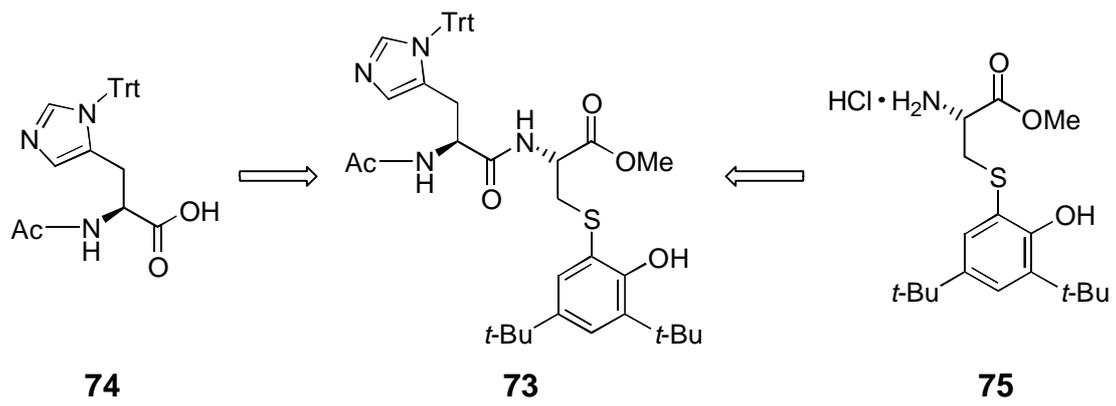


Abb. 7-3. Retrosynthese des Dipeptidliganden 71.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Lösungsmittel:

Alle Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung destilliert. Wasserfreie Lösungsmittel wurden wie folgt bereitgestellt: Dichlormethan, Acetonitril, Triethylamin und *N,N*-Dimethylformamid wurden über Calciumhydrid, Toluol über Natrium/Benzophenon, Diethylether und Tetrahydrofuran über Lithiumaluminiumhydrid/Triphenylmethan; Methanol mit Magnesium und Ethanol mit Natrium/Phthalsäurediethylester getrocknet und anschließend destilliert.

Schutzgas:

Als Schutzgas wurde Argon (99.998 %) oder Stickstoff (99.996 %) der Firma *Linde*, getrocknet mit Blaugel und Phosphorpentoxid, deoxygeniert an einem BTS-Katalysator verwendet.

Kugelrohrdestillation:

Kugelrohrdestillationen wurden mit dem Gerät B-580 der Firma *Büchi* durchgeführt. Die Siedetemperaturen beziehen sich auf die Temperatur des Heizmantels.

Schmelzpunkte (Smp.):

Alle Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Firma *Büchi* bestimmt (korrigiert).

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Die NMR-Messungen wurden an einem AC 300 der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur durchgeführt. Alle chemischen Verschiebungen (δ) sind relativ zu TMS als internem Standard und alle Kopplungen (J) in Hz angegeben. Für die Feinstruktur der Signale gilt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett. Für die Eichung wurde das jeweilige Lösungsmittel als interner Standard verwendet. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandenentkoppelt aufgenommen. Alle Spektren wurden nach 1.Ordnung interpretiert, die Zuordnung der Signale der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte mittels Literatur.^[98]

FT-Infrarotspektroskopie (FT-IR):

Für die Messung von IR-Spektren wurde ein FT-IR 1600 der Firma *Perkin Elmer* verwendet. Die Positionen der Banden sind in cm^{-1} angegeben, die Intensitäten der Banden wurden mit s = sehr intensiv, m = mittel intensiv, w = wenig intensiv, br = breit bezeichnet. Für die Art der Bande gilt: ν = Streckschwingung, δ = Deformationsschwingung (oop = out of plane). Die Signalzuordnung erfolgte mittels Literatur.^[98, 99]

Ultraviolettspektroskopie (UV):

Die UV-Spektren wurden mit einem DU 640 Spektrometer der Firma *Beckman* in Quarzglasküvetten der Schichtdicke 1.00 cm durchgeführt. Alle Wellenlängenangaben sind in nm; die Extinktionskoeffizienten sind in cm^2/mol angegeben.

Elementaranalysen (EA):

Die Proben wurden nach Destillation bzw. Umkristallisation und Trocknung von einem Vario EL der Firma *Elementar Analysensysteme GmbH* auf den Massenprozentgehalt der Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff überprüft.

Dünnschichtchromatographie (DC):

Es wurden die Fertigfolien POLYGRAM Sil G/UV₂₅₄ (Schichtdicke von 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator) oder POLYGRAM ALOX N/UV₂₅₄ (Schichtdicke (0.2 mm Aluminiumoxid mit Fluoreszenzindikator) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

Säulenchromatographie:

Verwendet wurde MN-Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm / 230-400 mesh ASTM) der Firma *Macherey-Nagel*. Die Lösungsmittelgemische wurden in Volumenteilen angegeben.

Röntgenstrukturanalyse:

Die Röntgenstruktur-Daten wurden mit einem *Nonius* KappaCCD-Vierkreisdiffraktometer mit dem Steuerprogramm Denzo der Firma *Nonius* gemessen. Die Strukturberechnungen wurden mit dem Programm ShelXS86 durchgeführt und mit dem Programm ShelXL93 verfeinert.

Gaschromatographie (GC):

Für die gaschromatographischen Untersuchungen wurde ein HP 5890 Series II Gaschromatograph mit Flammenionisationsdetektor und einer HP-1 Kapillarsäule (Crosslinked Methyl Silicone Gum; 25 m x 0.2 µm, 0.33 µm Filmdicke) der Firma *Hewlett Packard* verwendet. Als Trägergas diente Stickstoff mit einem Säulenvordruck von 95 kPa. Die Gaschromatogramme wurden mit der Software HP-ChemStation: Rev. Version A.05.01 von *Hewlett-Packard* bearbeitet.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS):

Gerät: MAT 900 ST der Firma *Finnigan*, Bremen.

Verfahren: Peak Matching, Elektronspray Ionisation (ESI) mit Polypropylenglycol 425 als Standard.

Messbedingungen: 50 nmol/ml Probe in Methanol (event. Zugabe von 5 µl, 0.1 M AgNO₃-Lösung), 2 µl Injektionsvolumen ohne sheathgas, 10 µl Injektionsvolumen mit sheathgas (Synthetische Luft), Sprayspannung 3.6 V, Kapillartemperatur 230 °C.

Cyclovoltammogramme:

Die Cyclovoltammogramme wurden in Dichlormethan gegen SCE gemessen. Als Standard wurde Ferrocen (+0.39 V) verwendet. Die Messungen wurden an der Universität Siegen von Dr. Wolfgang Demuth durchgeführt. Es wurde ein Scanning Potentiostat Mod. 362 der Firma *EG+G Princeton Applied Research* verwendet.

Verwendete Chemikalien und spezielle Glasgeräte:

Alle käuflichen Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das Tentagel-S-NH₂ Harz wurde von der Firma *Rapp Polymere* und die Fmoc-Aminosäuren von *NovaBichem* bezogen.

Die Synthese der Peptidbibliothek erfolgte in Schlenkkolben mit Fritte und Absaughahn.

Tagging und Synthese der Peptidbibliothek:

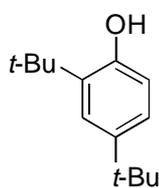
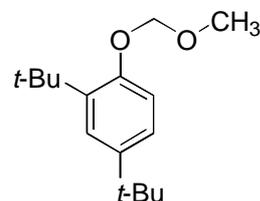
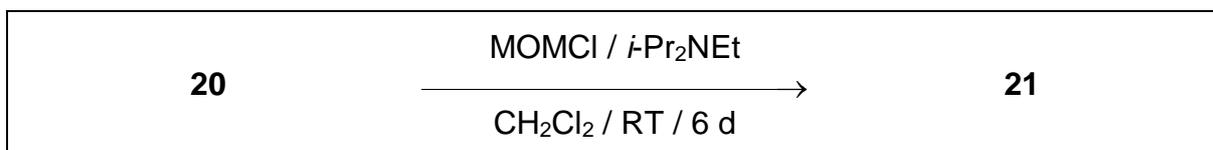
Zur Synthese der Peptidbibliothek wurde das *Accu-Tag™ 100 Combinatorial Chemistry System* der Firma *IRORI* verwendet. Die Synthese erfolgte in *MicroKans®* (Fassungsvermögen: 30 mg Harz) mit Radiofrequenz-Tags.^[53]

Scanning UV-Vis-Spektroskopie:

Das Scannen von Proben in Mikrotitrationsplatten erfolgte mit einem *SLT Tecan SPECTRAFluor Plus* mit *Easywin Kinetics Software* sowie einem 310 nm-Absorptionsfilter in 96er MicroWell-Mikrotitrationsplatten der Firma *NUNC*.

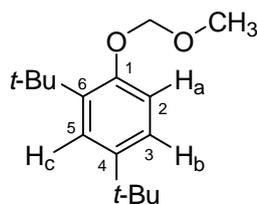
8.2 Synthese des Phosphan-Liganden 1**8.2.1 Darstellung von 2,4-Di-*tert*-butyl-methoxymethoxybenzol 21^[62]**

(II-STB-15)

**20****21**

In einem 100 ml Schlenkcolben wurden unter Argon 2.06 g (10.0 mmol, 1.00 eq) 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20** mit 3.00 ml (27.0 mmol, 2.70 eq) Methoxymethylchlorid (MOMCl) und 3.50 ml (27.0 mmol, 2.70 eq) *Hünig*-Base (*i*-Pr₂NEt) in 60 ml absolutem Dichlormethan für 6 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 60 ml Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 20 ml Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel (100 g) mit *n*-Hexan-Dichlormethan (2:1) flashchromatographiert. Nach Kugelrohrdestillation (0.58 mbar, 120 °C) konnten 2.08 g (8.30 mmol, 83 %) des geschützten Phenols **21** erhalten werden.

C₁₆H₂₆O₂ (250.38)



Smp.: 47 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.30 (s; 9H, CH₃), 1.40 (s; 9H, CH₃), 3.49 (s; 3H, O-CH₃), 1.96 (s; 2H, O-CH₂), 7.02 (d, ³J_{Ha-Hb} = 8.56; 1H, aryl-H_a), 7.15 (dd, ⁴J_{Hb-Hc} = 2.42, ³J_{Ha-Hb} = 8.56; 1H, aryl-H_b), 7.32 (d, ⁴J_{Hb-Hc} = 2.42; 1H, aryl-H_c).

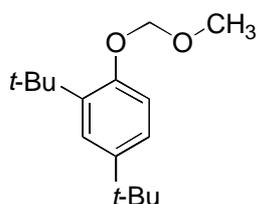
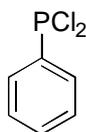
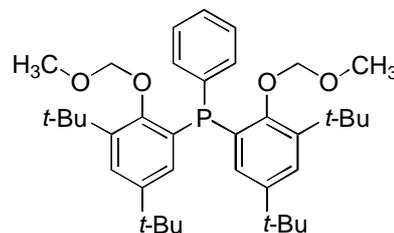
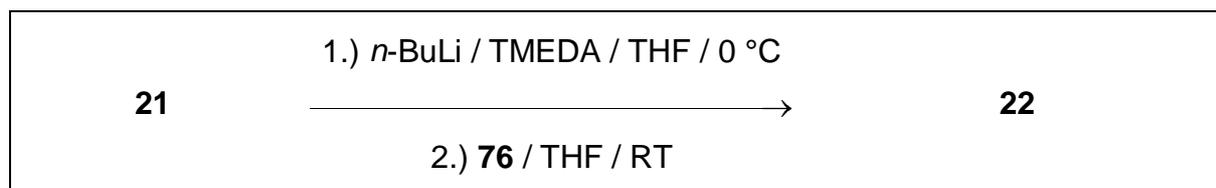
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.9 (q; CH₃), 31.6 (q; CH₃), 34.3 (s; C_q), 35.1 (s; C_q), 56.0 (q; O-CH₃), 94.1 (t; O-CH₂), 113.6 (d; aryl-C₂), 123.5 (d; aryl-C₅), 123.9 (d; aryl-C₃), 137.4 (s; aryl-C₆), 143.5 (s; aryl-C₄), 153.9 (s; aryl-C₁).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957 [s, ν_s (alkyl-C-H)]; 1605 [w, ν (C=C)]; 1497 [s, ν (C=C)]; 1399 [m, δ_{as} (C-H)]; 1358 [m, δ_s (C-H)]; 1232 [s, ν (C-O)]; 1148 [s, ν (C-O)]; 1074 [s, ν (C-O)]; 1005 [s, ν (C-O)]; 928 [m]; 892 [m]; 821 [m, δ_{oop} (aryl-C-H), zwei benachbarte H-Atome].

EA:	C	H	N
berechnet [%]	76.75	10.47	-
gefunden [%]	76.74	10.51	-

DC: R_f = 0.49 (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan = 2:1).

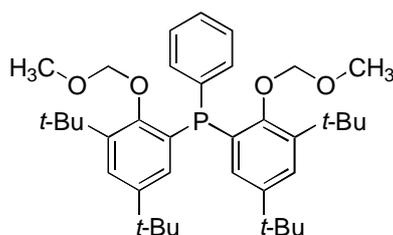
8.2.2 Synthese von Bis[3,5-di-*tert*-butyl-2-(methoxymethoxy)phenyl]phenylphosphan **22** (II-STB-57)

**21****76****22**

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Septum und Absaughahn wurden unter Eiskühlung 5.50 ml (8.80 mmol, 2.20 eq) 1.6 molare *n*-Butyllithium-Lösung (*n*-BuLi) in *n*-Hexan mit 1.45 ml (9.60 mmol, 2.40 eq) frisch destilliertem *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) versetzt. Anschließend wurden 2.00 g (8.00 mmol, 2.00 eq) des geschützten Phenols **21**, gelöst in 20 ml absolutem THF, zugegeben und die Lösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Zu dieser Lösung wurden 540 µl (4.00 mmol, 1.00 eq) *P,P*-Dichlorphenylphosphan **76**, gelöst in 20 ml absolutem THF, zutropft und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wurde die Reaktionslösung mit 50 ml Wasser versetzt, die wässrige Phase dreimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit einem *n*-Hexan-Dichlormethan-Gemisch (1:1) flashchromatographiert. Es konnten 1.20 g (1.98 mmol, 49 %) des Triphenylphosphans **22** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten werden.

C₃₈H₅₅O₄P (606.81 g/mol)



Smp.: 117 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.05 (s; 18H, C-CH₃), 1.40 (s; 18H, C-CH₃), 3.54 (s; 6H, O-CH₃), 5.20-5.29 (m; 4H, CH₂), 6.52-6.54 (m; 2H, aryl-H), 7.19-7.23 (m; 2H, aryl-H), 7.25-7.31 (m; 3H, aryl-H), 7.33-7.33 (m; 2H, aryl-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 31.0 (q; CH₃), 31.2 (q; CH₃), 35.39 (s; C_q), 35.41 (s; C_q), 57.3 (q; O-CH₃), 99.7 (dt, ⁴J_{C-P} = 18.2, O-CH₂-O), 125.5 (d; aryl-CH), 128.1 (dd, ³J_{C-P} = 10.4; aryl-CH), 128.2 (d; aryl-CH), 130.5 (d; aryl-CH), 130.9 (d, ¹J_{C-P} = 15.5; aryl-C), 133.5 (dd, ²J_{C-P} = 20.2; aryl-CH), 137.6 (d, ¹J_{C-P} = 11.9; aryl-C), 142.1 (d, ³J_{C-P} = 3.04; aryl-C), 145.9 (s; aryl-C), 156.5 (d, ²J_{C-P} = 20.8; aryl-C-O).

³¹P-NMR: (122 MHz, CDCl₃) δ = -17.88 (s; P).

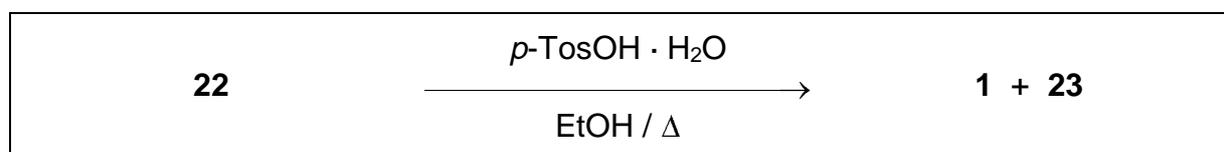
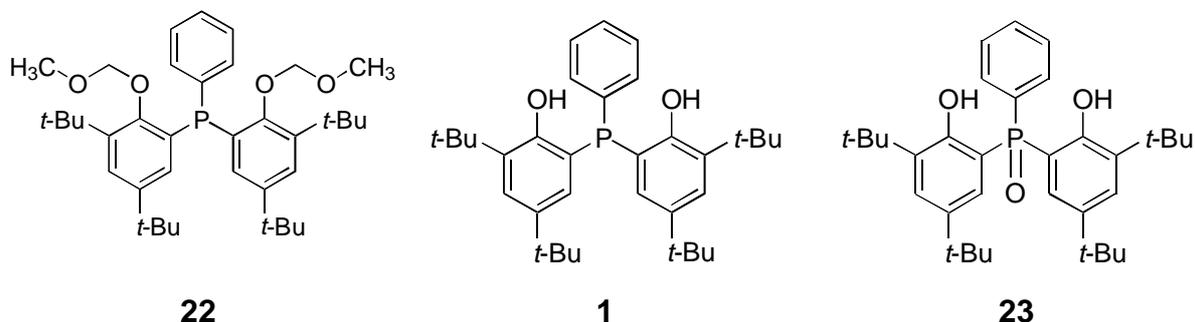
FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2961 [s, ν_s (alkyl-C-H)]; 2868 [m, ν_{as} (alkyl-C-H)]; 1586 [w]; 1477 [m, δ_{as} (C-H)]; 1461 [m, δ_{as} (C-H)]; 1429 [s, ν (P-C)]; 1390 [s, δ_s (C-H)]; 1361 [s, δ_s (C-H)]; 1285 [m]; 1258 [m]; 1227 [m]; 1199 [s, ν_{as} (C-O)]; 1158 [s, ν_{as} (C-O)]; 1109 [s, ν_{as} (C-O)]; 1092 [m, ν_{as} (C-O)]; 1027 [m]; 958 [s]; 936 [s]; 910 [s]; 885 [s]; 804 [m]; 748 [m, δ_{oop} (aryl-C-H)]; 697 [m, δ_{oop} (Ringdef.)]; 649 [m]; 504 [m].

EA:	C	H	N
berechnet [%]	74.92	9.14	-
gefunden [%]	75.21	9.03	-

DC: R_f = 0.43 (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan = 1:2).

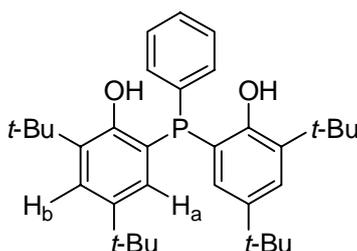
8.2.3 Synthese von 2,2'-(Phenylphosphandiyl)bis(4,6-di-*tert*-butylphenol) **1** und 2,2'-(Phenylphosphonoyl)bis(4,6-di-*tert*-butylphenol) **23**^[63]

(III-STB-5)



In einem 100 ml Schlenkcolben wurden unter Argon 1.00 g (1.65 mmol, 1.00 eq) des geschützten Liganden **22** in 50 ml absolutem Ethanol gelöst, mit 66.0 mg (0.35 mmol, 0.25 eq) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit jeweils 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel der organischen Phase wurde erneut am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit einem *n*-Hexan-Dichlormethan-Gemisch (1:1) flashchromatographiert. Es konnten 624 mg (1.20 mmol, 73 %) eines farblosen Feststoffes erhalten werden, der ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **1** und dem Phosphanoxid **23** als Nebenprodukt (ca. 5 %) darstellt.

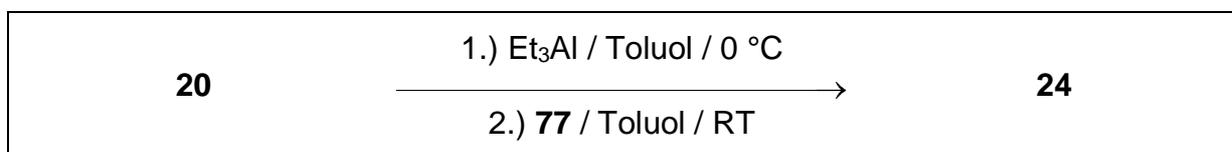
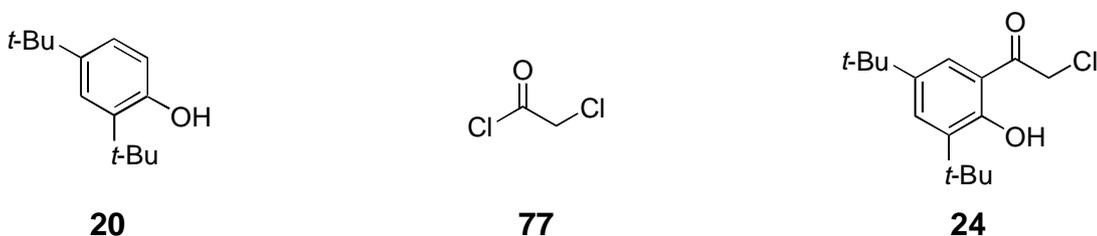
C₃₄H₄₇O₂P (518.71 g/mol)



- ¹H-NMR:** (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.21 (s; 18H, C-CH₃), 1.47 (s; 18H, C-CH₃), 6.35 (d, ⁴J = 8.56; 2H, OH), 6.97 (dd, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.42, ³J_{Ha-P} = 6.59; 2H, aryl-H_a), 7.25-7.35 (m; 5H, aryl-H), 7.37 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.42; 2H, aryl-H).
- ¹³C-NMR:** (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.7 (q; CH₃), 31.4 (q; CH₃), 34.4 (s; C_q), 35.1 (s; C_q), 118.3 (d, J_{C-P} = 4.7; aryl-C), 126.4 (d; aryl-CH), 128.7 (dd, ²J_{C-P} = 7.2; aryl-CH), 128.87 (d; aryl-CH), 128.91 (d; aryl-CH), 132.7 (dd, ²J_{C-P} = 17.4; aryl-CH), 134.1 (d, J_{C-P} = 2.49; aryl-C), 135.7 (d, J_{C-P} = 1.7; aryl-C), 142.7 (d, ³J_{C-P} = 3.3; aryl-C), 155.5 (d, ²J_{C-P} = 18.3; aryl-C-O).
- ³¹P-NMR:** (75 MHz, CDCl₃) δ = -49.66 (s; P); das Nebenprodukt **23** besitzt ein Signal bei -53.47 (s; P).
- FT-IR:** (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3384 [m, ν (O-H)]; 3096 [m, ν _s(C-H)]; 2961 [s, ν _s(alkyl-C-H)]; 2870 [m, ν _{as}(alkyl-C-H)]; 1590 [m, ν (C=C)]; 1576 [m]; 1559 [m]; 1540 [m]; 1534 [w]; 1521 [m]; 1507 [w]; 1473 [m, δ _{as}(C-H)]; 1457 [m]; 1437 [s, ν (P-C)]; 1439 [s, ν (P-C)]; 1389 [m, δ _s(C-H)]; 1362 [m]; 1293 [w]; 1249 [s, ν (P=O)]; 1226 [m]; 1202 [m]; 1141 [m]; 1119 [s, ν (C-O)]; 1066 [m]; 1020 [m]; 999 [m]; 913 [m]; 890 [m]; 869 [m]; 859 [m]; 819 [m]; 775 [s, δ _{oop}(aryl-C-H)]; 763 [m]; 747 [m]; 723 [m]; 707 [m]; 692 [m]; 624 [m].
- DC:** R_f = 0.74 (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan = 1:1); das Nebenprodukt **23** läuft mit einem R_f = 0.58 (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan = 1:1).

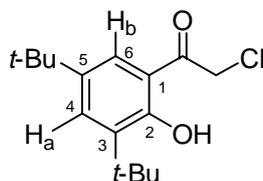
8.3 Synthese verschiedener N_xO_2 -Liganden

8.3.1 Synthese von ω -Chlor-3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxy-acetophenon **24**^[66] (II-STB-73)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit Septum, Tropftrichter und Absaughahn wurden unter Argon und Eiskühlung 5.16 g (25.0 mmol, 1.00 eq) 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20** in 250 ml absolutem Toluol gelöst und langsam mit 10.0 ml (10.0 mmol, 1.00 eq) einer 1.0 molaren Lösung von Triethylaluminium in *n*-Hexan versetzt. Die resultierende gelbe Reaktionslösung wurde für 1 h unter Eiskühlung gerührt und anschließend wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 2.00 ml (25.0 mmol, 1.00 eq) Chloroacetylchlorid **77** in 100 ml Toluol zugetropft. Die nunmehr orangefarbene Reaktionslösung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml einer 10 %igen Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen und die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit einem *n*-Hexan-Dichlormethan-Laufmittelgemisch (3:1) flashchromatographiert. Abschließende Kugelrohrdestillation ($2.6 \cdot 10^{-1}$ mbar, 110 °C) ergab 3.44 g (12.2 mmol, 49 %) des gewünschten Acetophenon-Derivates **24**.

C₁₆H₂₃ClO₂ (282.81 g/mol)



Smp.: 84 °C.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.30 (s; 9H, C- CH_3), 1.41 (s; 9H, C- CH_3), 4.74 (s; 2H, C- $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 7.49 (d, $^4J_{\text{Ha-Hb}} = 2.21$; 1H, aryl- H_a), 7.59 (d; $^4J_{\text{Ha-Hb}} = 2.21$; 1H, aryl- H_b), 12.41 (s; 1H, OH).

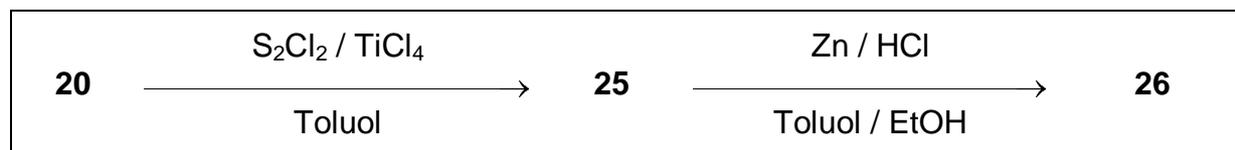
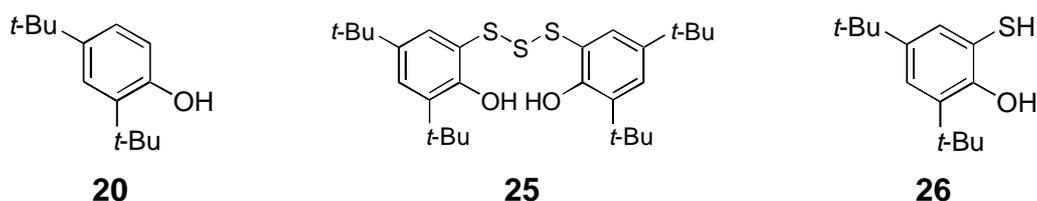
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 29.3 (q; CH_3), 31.3 (q; CH_3), 34.3 (s; C_q), 35.2 (s; C_q), 45.7 (t; $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 116.3 (s; aryl- C_1), 123.1 (d; aryl- C_6), 132.5 (d; aryl- C_4), 138.6 (s; aryl- C_3), 140.6 (s; aryl- C_5), 160.6 (s; aryl- C_2), 197.1 (s; C=O).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400 [w, $\nu(\text{O-H})$]; 2958 [s, $\nu_{\text{C-H}}$]; 1642 [s, $\nu(\text{C=O})$]; 1390 [s, $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1363 [s, $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1264 [s, $\nu(\text{C-O})$]; 1248 [m]; 1230 [m], 1175 [m]; 1050 [w]; 867 [w]; 825 [w]; 693 [m, $\nu(\text{C-Cl})$]; 636 [w].

EA:	C	H	N
berechnet [%]	67.95	8.20	-
gefunden [%]	67.90	8.01	-

DC: $R_f = 0.45$ (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan = 3:1).

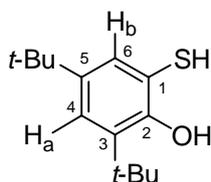
8.3.2 Darstellung von 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzothiol **26**^[67] (II-STB-83)



In einem Dreihalskolben mit Septum, Tropftrichter und Absaughahn wurden unter Argon 20.6 g (100 mmol, 1.00 eq) 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20** in 100 ml absolutem Toluol gelöst und unter Eiskühlung mit 120 μl (1.00 mmol, 0.01 eq) Titan-tetrachlorid versetzt. Der Reaktionslösung wurden insgesamt 5.00 ml (50.0 mmol, 0.50 eq)

Dischwefeldichlorid zugetropft, wobei zu Beginn bei einer Temperatur von 5 °C und bei eintretender Reaktion bei -5 °C zugetropft wurde. Die Reaktionslösung wurde dann für 12 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 5 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zuletzt mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Das so erhaltene Trisulfid **25** wurde ohne weitere Charakterisierung und Reinigung direkt weiter umgesetzt. Dazu wurde das Trisulfid **25** unter Argon in einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Absaughahn in einem Gemisch aus 100 ml Toluol und 50 ml Ethanol gelöst und mit 400 ml 3 N Salzsäure versetzt. Zu dieser Zwei-Phasenmischung wurden bei Raumtemperatur portionsweise 15.6 g Zink-Pulver gegeben und die Reaktionsmischung für 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, die organische Phase abgetrennt, mit 100 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand aus 100 ml Acetonitril umkristallisiert. Das Rohprodukt wurde abfiltriert und kugelformdestilliert (0.42 mbar, 130 °C). Es konnten 7.81 g (32.8 mmol, 33 %) des Thiols **26** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten werden.

C₁₄H₂₂OS (238.39 g/mol)



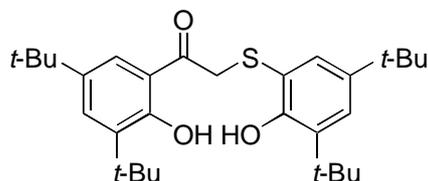
Smp.: 67 °C (Lit.: 70 °C ^[67b]).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.28 (s; 9H, C-CH₃), 1.40 (s; 9H, C-CH₃), 2.84-2.85 (m; 1H, SH), 6.65 (s; 1H, OH), 7.30-7.31 (m; 1H, aryl-H_b), 7.38-7.39 (m; 1H, aryl-H_a).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.4 (q; CH₃), 31.5 (q; CH₃), 34.3 (s; C_q), 35.2 (s; C_q), 110.7 (s; aryl-C₁), 125.6 (d; aryl-C₄), 130.6 (d; aryl-C₆), 135.4 (s; aryl-C₃), 142.3 (s; aryl-C₅), 153.0 (s; aryl-C₂).

1.57 g (3.23 mmol, 70 %) des Ketons **27** in Form eines hellgelben Feststoffes isoliert werden.

C₃₀H₄₄O₃S (484.73 g/mol)



Smp.: 107 °C (MeOH).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.23 (s; 9H, C-CH₃), 1.24 (s; 9H, C-CH₃), 1.35 (s; 9H, C-CH₃), 1.40 (s; 9H, C-CH₃), 4.13 (s; 2H, CH₂-S), 7.30-7.54 (m; 4H, aryl-H), 12.31 (s; 2H, OH).

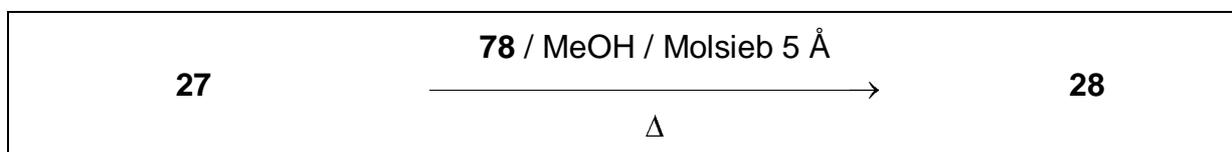
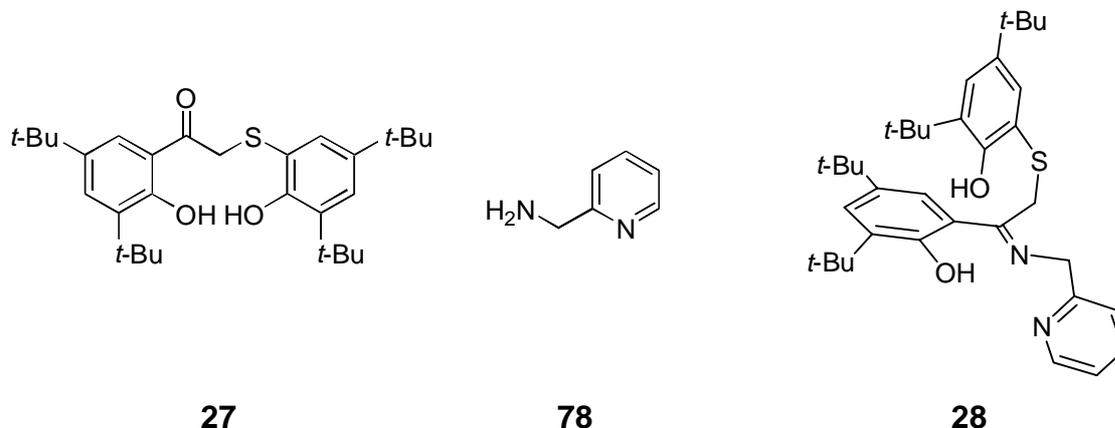
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.3 (q; CH₃), 29.4 (q; CH₃), 31.3 (q; CH₃), 31.4 (q; CH₃), 34.2 (s; C_q), 34.3 (s; C_q), 35.2 (s; C_q), 35.3 (s; C_q), 43.3 (t; CH₂), 117.3 (s; aryl-C), 117.5 (s; aryl-C), 123.7 (d; aryl-CH), 126.7 (d; aryl-CH), 130.9 (d; aryl-CH), 132.2 (d; aryl-CH), 135.7 (s; aryl-C), 138.3 (s; aryl-C), 140.3 (s; aryl-C), 142.3 (s; aryl-C), 153.8 (s; aryl-C-O), 160.7 (s; aryl-C-O), 201.3 (s; C=O).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3393 [m, ν(O-H)]; 3318 [m, ν(O-H)]; 2961 [s, ν_s(C-H)]; 1630 [s, ν(C=O)]; 1436 [s, δ_{as}(C-H)]; 1407 [m]; 1390 [m]; 1362 [s, δ_s(C-H)]; 1247 [s, ν(C-O)]; 1202 [s, ν(C-O)]; 1139 [m]; 1044 [m]; 865 [m]; 821 [m, δ_{oop}(aryl-C-H)]; 690 [m]; 543 [m].

EA:	C	H	N
berechnet [%]	74.33	9.15	-
gefunden [%]	74.27	9.17	-

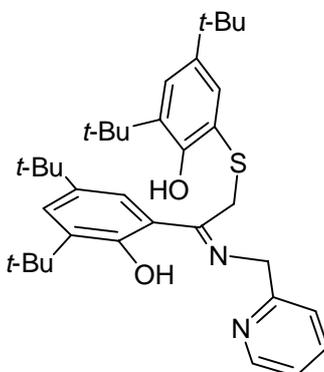
DC: R_f = 0.77 (Kieselgel, *n*-Hexan:Toluol = 1:1)
R_f = 0.41 (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan = 3:1).

8.3.4 Synthese von 2,4-Di-*tert*-butyl-6-[2-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl)-2-((*E*)-2-pyridylmethylimino)ethylsulfanyl]phenol **28** (II-STB-151)



In einem 25 ml Schlenkcolben wurden unter Argon 485 mg (1.00 mmol, 1.00 eq) des Ketons **27** in 10 ml absolutem Methanol suspendiert, mit 120 μ l (1.00 mmol, 1.00 eq) 2-Aminomethylpyridin **78**, 0.50 g Molsieb 5 Å versetzt und die Mischung für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Der nach dem Erkalten abgeschiedene Feststoff wurde abfiltriert und das Molsieb durch Umkristallisation des Rohproduktes aus Methanol abgetrennt. Es wurden 276 mg (480 μ mol, 48 %) des Imins **28** in Form eines gelben Feststoffes isoliert.

C₃₆H₅₀N₂O₂S (574.86 g/mol).



Smp.: 180 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.17 (s; 9H, C-CH₃), 1.26 (s; 9H, C-CH₃), 1.30 (s; 9H, C-CH₃), 1.41 (s; 9H, C-CH₃), 4.05 (s; 2H, N-CH₂), 4.67 (s; 2H, CH₂-S), 7.14-7.16 (m; 1H, py-H), 7.18-7.37 (m; 5H, 4 aryl-H und 1 py-H), 7.61-7.67 (m; 1H, py-H), 8.50-8.52 (m; 1H, py-H).

Die Signale der Protonen und der Hydroxylgruppen waren zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.3 (q; CH₃), 29.5 (q; CH₃), 30.6 (t; CH₂-S), 31.4 (q; CH₃), 31.5 (q; CH₃), 34.2 (s; 2 C_q), 35.18 (s; C_q), 35.22 (s; C_q), 55.3 (t; CH₂-N), 116.3 (s; aryl-C), 116.6 (s; aryl-C), 121.9 (d; aryl-CH), 122.2 (d; aryl-CH), 122.5 (d; aryl-CH), 127.0 (d; aryl-CH), 127.6 (d; aryl-CH), 131.0 (s; aryl-C), 135.5 (d; aryl-CH), 136.9 (s; aryl-C), 137.6 (s; aryl-C), 138.3 (s; aryl-C), 142.8 (s; aryl-C), 149.2 (d; aryl-CH), 153.8 (s; aryl-C), 158.1 (s; aryl-C), 160.6 (d; aryl-CH), 170.8 (s; C=N).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3404 [m, ν (O-H)]; 2961 [s, ν_s (C-H)]; 2868 [s, ν_{as} (C-H)]; 1612 [s, ν (C=N)]; 1588 [s, ν (C=N)]; 1476 [s, δ_{as} (C-H)]; 1362 [s, δ_s (C-H)]; 1249 [s, ν (C-O)]; 1137 [s, ν (C-O)]; 1086 [m]; 999 [m]; 890 [m]; 823 [w]; 759 [s, δ_{oop} (aryl-C-H)].

ESI-MS: m/z (%; Summenformel): 575 (100, [M+H]⁺), 505 (15), 447 (19), 381 (21), 353 (17), 308 (9), 141 (8), 116 (12).

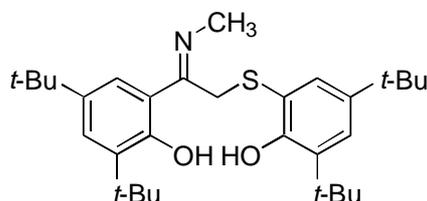
ESI-HRMS: m/z (Summenformel: m/z berechnet, | $\Delta\mu$ |): 575.367 ([M+H]⁺: C₃₆H₅₁N₂O₂S: 575.368 | $\Delta\mu$ 0.005 |).

DC: R_f = 0.55 (Alox N, *n*-Hexan:Dichlormethan = 1:1).

X-ray:	Summenformel	C ₃₆ H ₅₀ N ₂ O ₂ S	MW [g/mol]	574.84
	Kristallgröße[mm]	0.20 x 0.10 x 0.10	Kristallform	
	Kristallisation	Methanol	Kristallklasse	monoklin
	Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	Z	8
	Gitterkonstanten [Å]	a = 38.734 (2)	V [Å ³]	7023.1 (9)
		b = 16.780 (1)	D _{calc} [g/cm ³]	1.087

dampfer zur Trockne eingengt. Es konnten 820 mg (1.65 mmol, 82 %) des Imins **29** in Form eines gelben Feststoffes erhalten werden.

C₃₁H₄₇NO₂S (497.78 g/mol).



Smp.: 144 °C.

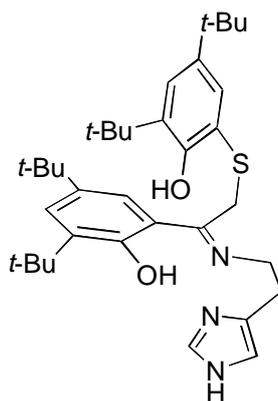
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.17 (s; 9H, CH₃), 1.26 (s; 9H, CH₃), 1.34 (s; 9H, CH₃), 1.41 (s; 9H, CH₃), 2.98 (s; 3H, N-CH₃), 3.89 (s; 2H, CH₂), 6.96 (s; 1H, O-H), 7.19 (d, ⁴J_{H-H} = 2.42; 1H, aryl-H), 7.28-7.29 (m; 2H, aryl-H), 7.35 (d, ⁴J_{H-H} = 2.19; 1H, aryl-H).

Das Signal einer Hydroxylgruppe war zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.3 (q; CH₃), 29.5 (t; CH₂-S), 29.5 (q; CH₃), 31.4 (q; CH₃), 31.6 (q; CH₃), 34.19 (s; C_q), 34.23 (s; C_q), 35.1 (s; C_q), 35.2 (s; C_q), 35.4 (q; N-CH₃), 116.1 (s; aryl-C), 116.4 (s; aryl-C), 122.0 (d; aryl-CH), 126.9 (d; aryl-CH), 127.3 (d; aryl-CH), 131.0 (d; aryl-CH), 135.3 (s; aryl-C), 137.8 (s; aryl-C), 137.9 (s; aryl-C), 142.5 (s; aryl-C), 153.4 (s; aryl-C), 161.4 (s; aryl-C), 170.5 (s; C=N).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400 [m, ν (O-H)]; 2959 [s, ν _s(C-H)]; 2908 [m, ν _{as}(C-H)]; 2868 [m, ν _{as}(C-H)]; 1609 [m, ν (C=N)]; 1584 [m, ν (C=C)]; 1480 [s, ν (C=C)]; 1460 [s, δ _{as}(C-H)]; 1439 [m]; 1388 [m]; 1362 [s, δ _s(C-H)]; 1343 [m]; 1285 [m]; 1246 [s, ν (C-O)]; 1204 [m]; 1182 [m]; 1152 [m]; 1104 [w]; 1080 [m]; 976 [m]; 930 [w]; 913 [w]; 884 [w]; 873 [m]; 821 [w]; 757 [m]; 723 [w]; 690 [w].

ESI-MS: m/z (%; Summenformel): 498 (79, [M+H]⁺), 437 (39), 381 (100), 353 (52).



Smp.: 104 °C (MeOH).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.19 (s; 9H, CH₃), 1.28 (s; 9H, CH₃), 1.35 (s; 9H, CH₃), 1.46 (s; 9H, CH₃), 2.93 (t, ³J = 6.81; 2H, CH₂-C), 3.52 (t, ³J = 6.81; 2H, CH₂-N), 3.83 (s; 2H, CH₂-S), 6.81 (s; 1H, im-H), 7.21 (d, ⁴J = 2.57; 1H, aryl-H), 7.28 (d, ⁴J = 2.21; 1H, aryl-H), 7.31 (d, ⁴J = 2.57; 1H, aryl-H), 7.39 (d, ⁴J = 2.21; 1H, aryl-H), 7.53 (s; 1H, im-H).

Die Signale der OH- und NH-Protonen waren zur Unkenntlichkeit verbreitert.

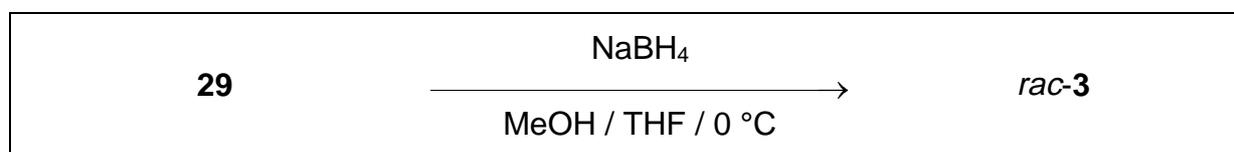
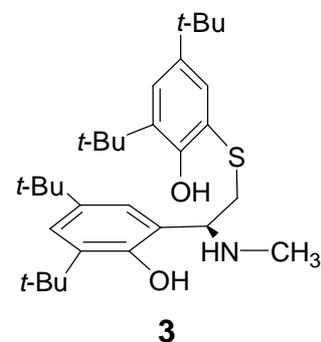
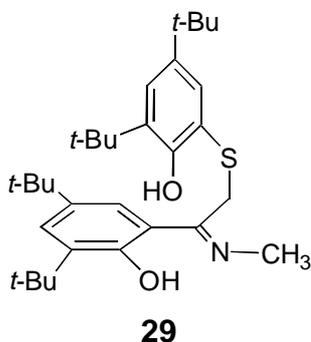
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 28.3 (t; CH₂-im), 29.3 (q; CH₃), 29.5 (q; CH₃), 29.9 (t; CH₂), 31.3 (q; CH₃), 31.5 (q; CH₃), 34.1 (s; 2 C_q), 35.1 (s; 2 C_q), 49.0 (t; CH₂), 116.1 (s; aryl-C), 116.3 (s; aryl-C), 122.1 (d; aryl-CH), 126.8 (d; aryl-CH), 127.3 (d; aryl-CH), 130.9 (d; aryl-CH), 134.6 (d; aryl-CH), 135.3 (s; aryl-C), 137.6 (s; aryl-C), 137.9 (s; aryl-C), 142.3 (s; aryl-C), 153.4 (s; aryl-C), 161.1 (s; aryl-C), 169.6 (s; imin-C=N).

Ein aryl-CH- und ein aryl-C-Signal fallen mit den angegebenen Signalen zusammen.

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3393 [m, ν (O-H)]; 3061 [m, ν_s (aryl-C-H)]; 2961 [s, ν_s (alkyl-C-H)]; 2869 [m, ν_{as} (alkyl-C-H)]; 1731 [w]; 1611 [m, ν (C=N)]; 1585 [m, ν (C=N)]; 1476 [m, δ_{as} (C-H)]; 1435 [m, ν (C=C)]; 1388 [m, δ_s (C-H)]; 1360 [m]; 1278 [m]; 1248 [m]; 1202 [m]; 1170 [m]; 1150 [m]; 1116 [m]; 1089 [m]; 1023 [m]; 962 [w]; 933 [m]; 888 [m]; 881 [m]; 870 [m]; 827 [m]; 758 [m]; 668 [m,]; 660 [w]; 645 [w]; 611 [w].

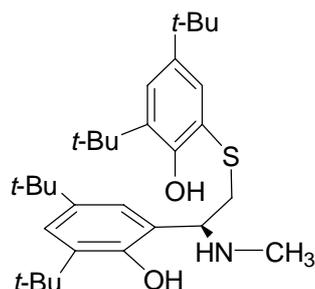
DC: R_f = 0.40 (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan:Methanol (ges. mit NH₃) = 5:5:1).

8.3.7 Synthese von 2,4-Di-*tert*-butyl-6-[2-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethylsulfanyl]phenol **3 durch Reduktion des Imins **29**^[68]
(III-STB-109)**



In einem 25 ml Schlenkkolben wurden unter Argon und Eiskühlung 200 mg (400 μmol , 1.00 eq) des Imins **30** in einem Gemisch aus 5 ml Methanol und 5 ml THF gelöst und mit 15.1 mg (400 μmol , 4.00 eq) Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit 10 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der gelbe Rückstand wurde an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von *c*-Hexan:Dichlormethan (1:1) flashchromatographiert. Es konnten 155 mg (311 μmol , 78 %) des Amins *rac*-**3** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten werden.

C₃₁H₄₉NO₂S (499.79 g/mol)



Smp.: 128 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.22 (s; 9H, CH₃), 1.32 (s; 9H, CH₃), 1.39 (s; 9H, CH₃), 1.43 (s; 9H, CH₃), 2.39 (s; 3H, N-CH₃), 3.04-3.07 (m; 2H, CH₂-S), 3.34-3.39 (m; 1H, CH-N), 6.51 (d, ⁴J = 2.42; 1H, aryl-H), 7.18 (d, ⁴J = 2.42; 1H, aryl-H), 7.34-7.37 (m; 2H, aryl-H).

Die Signale der OH- und NH-Protonen waren zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.4 (q; CH₃), 29.6 (q; CH₃), 30.2 (q; CH₃), 31.4 (q; CH₃), 31.6 (q; CH₃), 34.1 (s; C_q), 34.3 (s; C_q), 35.0 (s; C_q), 35.3 (s; C_q), 41.4 (t; CH₂-S), 64.5 (d; CH-N), 117.0 (s; aryl-C), 122.0 (s; aryl-C), 123.1 (d; aryl-CH), 123.2 (d; aryl-CH), 126.0 (d; aryl-CH), 129.7 (d; aryl-CH), 135.7 (s; aryl-C), 136.1 (s; aryl-C), 140.5 (s; aryl-C), 142.6 (s; aryl-C), 152.9 (s; aryl-C-O), 154.3 (s; aryl-C-O).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3416 [m, br, ν(O-H), ν(N-H)]; 2959 [s, ν_s(C-H)]; 2869 [m, ν_{as}(C-H)]; 1603 [w, ν(C=C)]; 1470 [m, δ_{as}(C-H)]; 1440 [m, ν(C=C)]; 1362 [m, δ_s(C-H)]; 1245; 1205 [jew. m, ν(C-N), ν(C-O)]; 959 [w]; 880 [w]; 818 [w]; 724 [w]; 648 [w]; 524 [w].

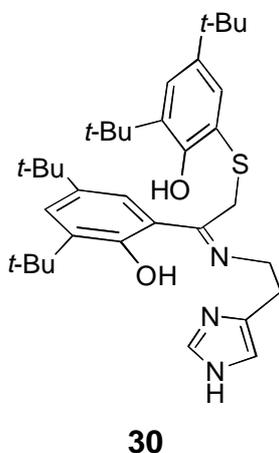
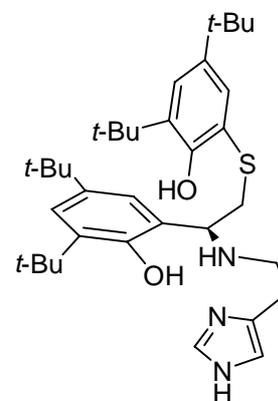
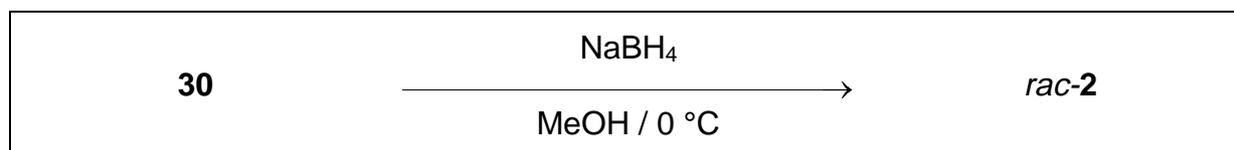
ESI-MS: m/z (%; Summenformel): 500 (100, [M+H]⁺), 447 (12), 413 (9), 207 (16).

ESI-HRMS: m/z (Summenformel: m/z berechnet, |Δmu|): 500.355 ([M+H]⁺; C₃₁H₅₀NO₂S: 500.356 |Δmu 0.005|).

EA:	C	H	N
berechnet [%]	74.50	9.88	2.80
gefunden [%]	74.21	9.84	3.54

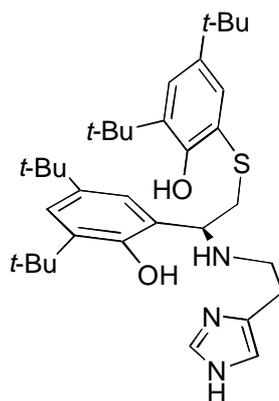
DC: R_f = 0.66 (Kieselgel, c-Hexan:Dichlormethan = 1:1).

8.3.8 Synthese von 2,4-Di-*tert*-butyl-6-(2-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl)-2-[[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]amino}ethylsulfanyl)phenol **2** durch Reduktion des Imins **30**^[68] (III-STB-155)

**30****2**

In einem 50 ml 2-Halsschlenkkolben wurden unter Argon und Eiskühlung 420 mg (727 μmol , 1.00 eq) des Imins **30** in 20 ml absolutem Methanol gelöst und portionsweise mit einem Überschuss an Natriumborhydrid versetzt, bis sich die gelbe Reaktionslösung komplett entfärbt hat. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und dreimal mit jeweils 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde flashchromatographisch mit einem *n*-Hexan-Dichlormethan-Methanol-Gemisch (gesättigt mit Ammoniak) (5:5:1) an Kieselgel gereinigt. Es konnten 392 mg (676 mg, 93 %) des Amins *rac*-**2** in Form eines weißen Feststoffes isoliert werden.

C₃₅H₅₃N₃O₂S (579.88 g/mol)



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.19 (s; 9H, CH_3), 1.27 (s; 9H, CH_3), 1.36 (s; 9H, CH_3), 1.38 (s; 9H, CH_3), 2.81-2.83 (m; 4H, 2 CH_2), 3.03-3.06 (m; 2H, CH_2), 3.45-3.49 (m; 1H, CH), 6.49 (d, $^4J = 2.20$; 1H, aryl-H), 6.84 (d, $J = 1.10$; 1H, aryl-H), 7.14 (d, $^4J = 2.20$; 1H, aryl-H), 7.29 (s, 2H, aryl-H), 7.61 (d, $J = 1.10$; 1H, aryl-H).

Die Signale der OH- und NH-Protonen waren zur Unkenntlichkeit verbreitert.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 27.1 (t; $\text{CH}_2\text{-im}$); 29.4 (q; CH_3), 29.6 (q; CH_3), 31.5 (q; CH_3), 31.6 (q; CH_3), 34.0 (s; C_q), 34.3 (s; C_q), 34.9 (s; C_q), 35.3 (s; C_q), 42.1 (t; $\text{CH}_2\text{-N}$), 47.0 (t; $\text{CH}_2\text{-N}$), 62.5 (d; CH-N), 117.6 (s; aryl-C), 122.7 (s; aryl-C), 123.0 (d; aryl-CH), 123.1 (d; aryl-CH), 125.5 (d; aryl-CH), 129.4 (d; aryl-CH), 134.7 (d; aryl-CH), 135.7 (s; aryl-C), 136.1 (s; aryl-C), 140.4 (s; aryl-C), 142.5 (s; aryl-C), 153.1 (s; aryl-C-O), 154.3 (s; aryl-C-O).

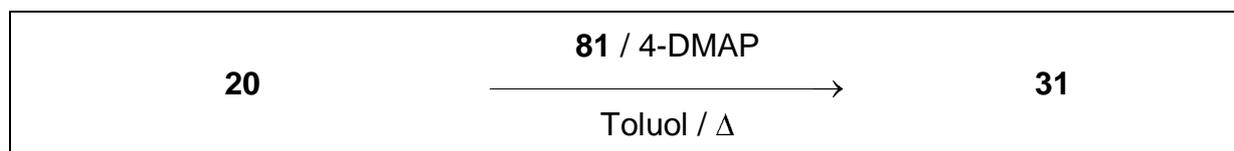
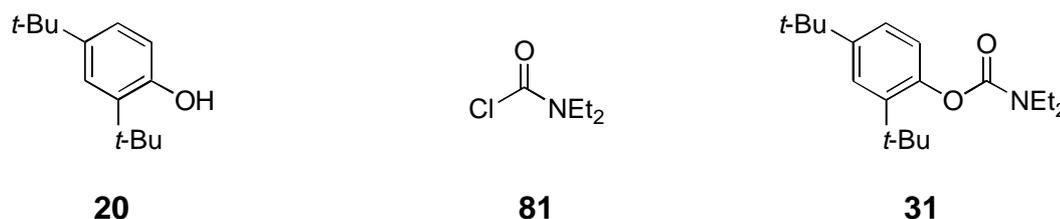
Ein aryl-CH- und ein aryl-C-Signal fallen mit den angegebenen Signalen zusammen.

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3807 [w]; 3387 [m, $\nu(\text{N-H})$]; 2958 [s, $\nu(\text{alkyl-C-H})$]; 2867 [s, $\nu(\text{alkyl-C-H})$]; 1776 [w]; 1700 [w]; 1685 [w]; 1653 [w]; 1602 [m, $\nu(\text{C=C})$]; 1546 [w]; 1480 [s, $\nu(\text{C=C})$]; 1475; 1471; 1464; 1455; 1440; 1435 [jew. s, $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$ bzw. $\nu(\text{C=C})$]; 1403 [m]; 1391 [m]; 1362 [s, $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1342 [m]; 1284; 1241 [jew. s, $\nu(\text{C-N})$]; 1202 [m]; 1180 [m]; 1163 [m]; 1138 [m]; 1104 [s, $\nu(\text{C-O})$]; 1025 [m]; 993 [w]; 932 [m]; 880 [s]; 854 [m]; 821 [s]; 776 [m], 758 [m]; 723 [m]; 668 [m]; 647 [m].

EA:		C	H	N
	berechnet [%]	72.49	9.21	7.25
	gefunden [%]	72.25	9.18	6.86
CV:	(CH ₂ Cl ₂ , SCE) E [V] = +0.83, +1.10, +1.50, +2.16 (alle irreversibel).			
DC:	R _f = 0.28 (Kieselgel, <i>n</i> -Hexan:Dichlormethan:Methanol (ges. mit NH ₃) = 5:5:1).			

8.4 Synthese verschiedener 2,4-Di-*tert*-butylphenol-Derivate

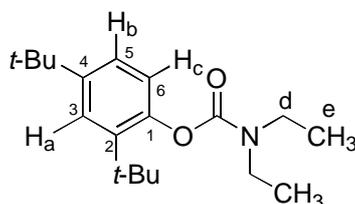
8.4.1 Darstellung von 2,4-Di-*tert*-butyl-phenyl-*N,N*-diethylcarbammat **31**^[70] (III-STB-49)



In einem 500 ml Schlenkkolben wurden unter Argon 3.10 g (15.0 mmol, 1.00 eq) 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20**, 3.67 g (30.0 mmol, 2.00 eq) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (4-DMAP) und 4.00 ml (31.5 mmol, 2.10 eq) *N,N*-Diethylcarbamoylchlorid **78** in 250 ml absolutem Toluol gelöst und für 6 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die erkaltete Lösung mit 250 ml Wasser gewaschen, die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde aus Dichlormethan umkristallisiert, welches mit *n*-Hexan überschichtet wurde. Es konnten 2.50 g (8.19 mmol, 55 %) des Carbamates **31** als farbloser Feststoff erhalten werden.

C₁₉H₃₁NO₂ (305.45 g/mol)

Smp.: 115 °C (Dichlormethan/*n*-Hexan).



¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.19 (d, ³J_{Hd-He} = 7.25; 3H, CH₃), 1.26 (d, ³J_{Hd-He} = 7.25; 3H, CH₃), 1.30 (s; 9H, CH₃), 1.36 (s; 9H, CH₃), 3.39 (q, ³J_{Hd-He} = 7.25; 2H, CH₂), 3.49 (q, ³J_{Hd-He} = 7.25; 2H, CH₂), 6.91 (d, ³J_{Hb-Hc} = 8.56; 1H, aryl-H_c), 7.20 (dd, ³J_{Hb-Hc} = 8.56, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.42; 1H, aryl-H_b), 7.36 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.42; 1H, aryl-H_a).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 13.4 (q; CH₃), 14.3 (q; CH₃), 30.3 (q; CH₃), 31.5 (q; CH₃), 34.5 (s; C_q), 34.6 (s; C_q), 41.5 (t; CH₂), 42.0 (t; CH₂), 123.4 (d; aryl-CH), 123.7 (d; aryl-CH), 123.8 (d; aryl-CH), 139.9 (s; aryl-C₂), 147.2 (s; aryl-C₄), 147.6 (s; aryl-C₁), 154.4 (s; C=O).

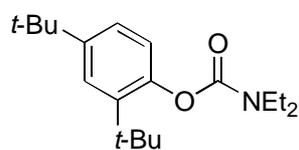
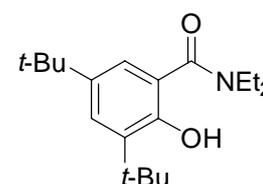
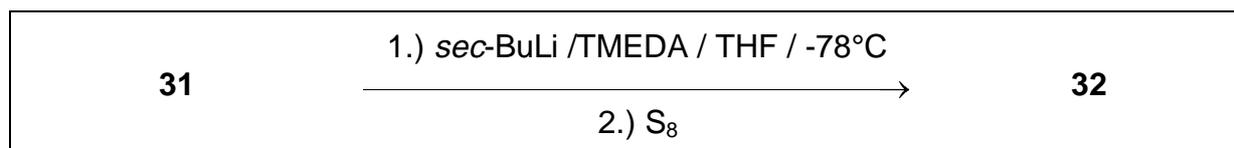
FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2971 [m, ν_s (C-H)]; 2868 [m, ν_{as} (C-H)]; 1702 [s, ν (C=O)]; 1603 [w]; 1500 [m, ν (C=C)]; 1481 [m]; 1459 [m, δ_{as} (C-H)]; 1419 [s]; 1400 [m]; 1376 [m, δ_s (C-H)]; 1362 [m]; 1274; 1210; 1164 [jew. s, ν (C-O) und ν (C-N)]; 1122; 1090 [m]; 1081 [m]; 1042 [w]; 958 [m]; 900 [w]; 886 [m]; 858 [m]; 811 [w]; 783 [m]; 757 [m]; 668 [w]; 651 [w].

EA:	C	H	N
berechnet [%]	74.71	10.23	4.59
gefunden [%]	74.61	10.15	4.53

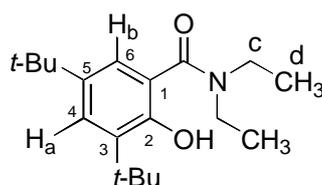
DC: R_f = 0.25 (Kieselgel, Dichlormethan:*c*-Hexan = 1:1).

8.4.2 Darstellung von 3,5-Di-*tert*-butyl-*N,N*-diethyl-2-hydroxy-benzamid **32**

(III-STB-63)

**31****32**

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Septum und Absaughahn wurden unter Argon 3.08 ml (4.00 mmol, 1.10 eq) *sec*-Buthyllithium (*sec*-BuLi) in *n*-Hexan vorgelegt und unter Kühlung auf -78 °C (Trockneis/*iso*-Propanol) mit 600 µl (4.00 mmol, 1.10 eq) *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) versetzt. Nach 5 min wurde zu dieser Mischung ein Lösung von 1.07 g (3.50 mmol, 1.00 eq) des Carbamats **31** in 30 ml abs. Tetrahydrofuran (THF) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei -78 °C gerührt und anschließend mit 110 mg (3.50 mmol, 1.00 eq) Schwefel (S₈) versetzt. Nach 10 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 20 ml Wasser versetzt und mit Citronensäure angesäuert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließende Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan:*c*-Hexan (1:1) als Laufmittelgemisch ergaben 664 mg (2.17 mmol, 62 %) des Amids **32**. Zur Bestimmung der Molekülstruktur wurde eine Probe aus einem Dichlormethan-*c*-Hexan-Gemisch umkristallisiert und röntgenographisch untersucht.

C₁₉H₃₁NO₂ (305.45 g/mol)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.27 (s; 9H, CH₃), 1.28 (t, ³J_{Hc-Hd} = 7.02; 6H, 2 CH₃), 1.40 (s; 9H, CH₃), 3.48 (q, ³J_{Hc-Hd} = 7.02; 4H, 2 CH₂), 7.08 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.44; 1H, aryl-H_a), 7.33 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.44; 1H, aryl-H_b), 9.82 (s; 1H, OH).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 13.4 (q; CH₃), 29.5 (q; CH₃), 31.5 (q; CH₃), 34.2 (s; C_q), 35.2 (s; C_q), 42.3 (t; CH₂), 117.4 (s; aryl-C₁), 121.7 (d; aryl-C₆), 126.5 (d; aryl-C₄), 137.5 (s; aryl-C₃), 139.7 (s; aryl-C₅), 155.1 (s; aryl-C₂), 172.9 (s; C=O).

DC: R_f = 0.32 (Kieselgel, Dichlormethan:c-Hexan = 1:1).

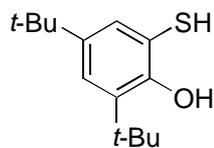
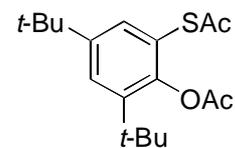
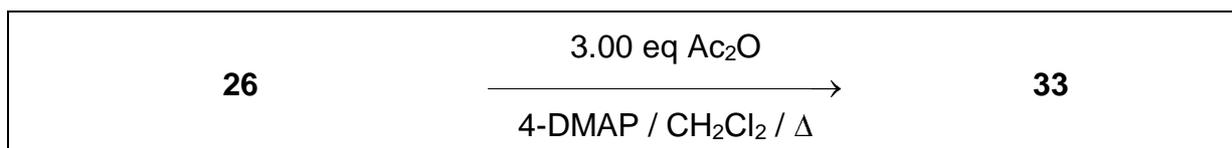
X-ray:	Summenformel	C ₁₉ H ₃₁ NO ₂	MW [g/mol]	305.45
	Kristallgröße[mm]	0.20 x 0.20 x 0.10	Kristallform	
	Kristallisation	CH ₂ Cl ₂ / <i>n</i> -Hexan	Kristallklasse	monoklin
	Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	Z	4
	Gitterkonstanten [Å]	a = 8.320(1)	V [Å ³]	2062.8(3)
		b = 25.557(1)	D _{calc} [g/cm ³]	0.984
		c = 9.715(1)	F(000)	672
	β = 93.04°(1)			

<i>Messdaten:</i>		Bula01	
Messtemp. [K]	293(2)	Messdaten von/bis Θ	2.58-26.33
Abs.korrektur	keine	gemessene Reflexe	7563
Abs.koeffizient μ [mm ⁻¹]	0.063	unabhängige Reflexe	3870
		beobachtete Reflexe	2891

Lösung und Verfeinerung:

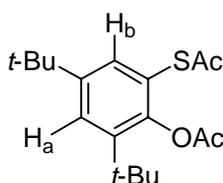
Lösungsverfahren	direkte Methode	Verfeinerung (F ²)	full matrix
S	1.052	Anzahl Variable	324
R(F)	R1 = 0.0578, R2 = 0.1568	wR(F ²)	-
max. neg. Restelektronendichte [eÅ ⁻³]		-0.234	
max. Restelektronendichte [eÅ ⁻³]		0.335	

8.4.3 Darstellung von Essigsäure-2-acetylsulfanyl-4,6-di-*tert*-butylphenylester **33**^[71] (III-STB-73)

**26****33**

In einem 50 ml Kolben wurden 1.00 g (4.19 mmol, 1.00 eq) 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxy-benzothiol **26**, 1.19 ml (12.6 mmol, 3.00 eq) Essigsäureanhydrid (Ac₂O) und 1.03 g (8.40 mmol, 2.00 eq) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (4-DMAP) in 20 ml Dichlormethan gelöst und für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan:*c*-Hexan (1:1) flashchromatographiert. Es konnten 1.26 g (4.06 mmol, 97 %) des Acylierungsproduktes **33** in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

C₁₈H₂₆O₃S (322.46 g/mol)



¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.31 (s; 9H, CH₃), 1.34 (s; 9H, CH₃), 2.30 (s; 3H, O=C-CH₃), 2.36 (s; 3H, O=C-CH₃), 7.34 (d, ⁴J_{H_a-H_b = 2.41; 1H, aryl-H), 7.48 (d, ⁴J_{H_a-H_b = 2.41; 1H, aryl-H).}}

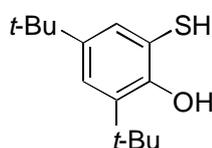
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.4 (q; CH₃), 30.0 (q; CH₃), 30.4 (q; CH₃), 31.3 (q; CH₃), 34.8 (s; C_q), 35.1 (s; C_q), 122.1 (s; aryl-C), 126.7 (d; aryl-CH), 132.0 (d; aryl-CH), 141.7 (s; aryl-C), 147.4 (s; aryl-C), 148.7 (s; aryl-C), 169.4 (s; S-C=O), 193.3 (s; O-C=O).

FT-IR: (Film) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2961 [s, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 2873 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1767 [s, $\nu(\text{C=O})$]; 1713 [s, $\nu(\text{C=O})$]; 1590 [w, $\nu(\text{C=C})$]; 1436 [m, $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1398 [m, $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1365 [m]; 1258 [m]; 1195 [s, $\nu(\text{C-O})$]; 1099 [m]; 1009 [m]; 948 [m]; 891 [m]; 823 [w]; 773 [w]; 613 [m].

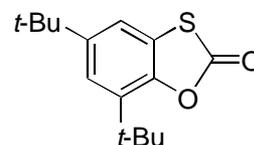
DC: $R_f = 0.25$ (Kieselgel, Dichlormethan:*n*-Hexan = 1:1).

8.4.4 Darstellung von 5,7-Di-*tert*-butyl-benzo-1,3-oxathiol-2-on **34**^[72]

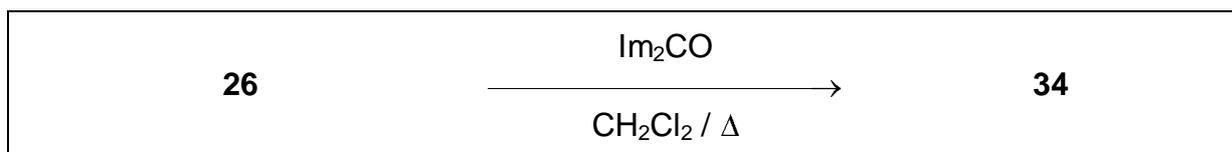
(III-STB-71)



26

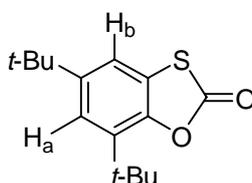


34



In einem 50 ml Schlenkcolben wurden unter Argon 1.00 g (4.19 mmol, 1.00 eq) des Thiols **26** in 25 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit 730 mg (4.50 mmol, 1.10 eq) *N,N*-Carbonyldiimidazol (Im_2CO) versetzt. Diese Lösung wurde für 3 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit *c*-Hexan:Dichlormethan (2:1) als Laufmittelgemisch an Kieselgel flash-chromatographiert. Es konnten 700 mg (2.64 mmol, 63 %) des Produktes **34** als blassgelbes Öl erhalten werden.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$ (264.38 g/mol)



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.31 (s; 9H, CH_3), 1.41 (s; 9H, CH_3), 7.24 (d, $^4J_{\text{Ha-Hb}}$ = 2.19; 1H, aryl-H), 7.27 (d, $^4J_{\text{Ha-Hb}}$ = 2.19; 1H, aryl-H).

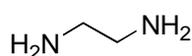
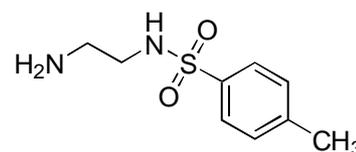
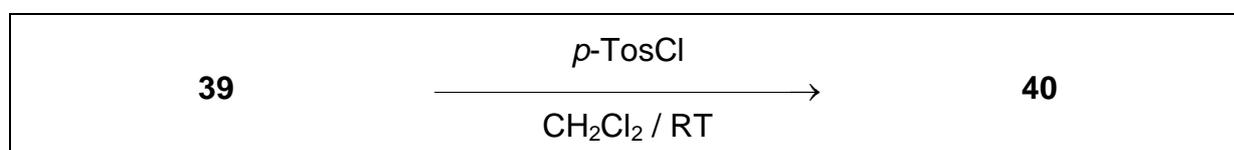
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 29.5 (q; CH_3), 31.4 (q; CH_3), 34.9 (s; C_q), 35.0 (s; C_q), 116.7 (d; aryl-CH), 122.0 (d; aryl-CH), 123.1 (s; aryl-C-S), 134.8 (s; aryl-C), 143.9 (s; aryl-C), 148.1 (s; aryl-C-O), 169.2 (s; C=O).

FT-IR: (Film) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960 [s, $\nu_s(\text{C-H})$]; 2872 [m, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 2361 [w]; 2052 [w]; 1761 [s]; 1723 [s, $\nu(\text{C=O})$]; 1598 [m, $\nu(\text{C=C})$]; 1468 [s, $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1399 [m]; 1365 [m, $\delta_s(\text{C-H})$]; 1284 [m]; 1232 [s]; 1102 [m]; 1036 [s, $\nu(\text{C-O})$]; 854 [m]; 741 [m]; 685 [m]; 636 [m].

DC: R_f = 0.50 (Kieselgel, Dichlormethan:*c*-Hexan = 1:2).

8.5 Synthese der Tosylamid-Liganden 4 und 5

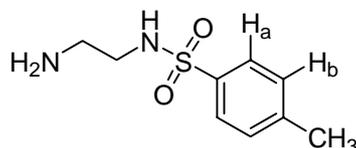
8.5.1 Synthese von *N*-(2-Aminoethyl)-*p*-toluolsulfonamid **40**^[73] (V-STB-9)

**39****40**

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter und Absaughahn wurden unter Argon 13.4 ml (200 mmol, 10.0 eq) Ethylendiamin **39** in 100 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 3.81 g (20.0 mmol, 1.00 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid gelöst in 50 ml Dichlormethan zugetropft und die resultierende Mischung für 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die organische Phase zweimal mit je 100 ml dest. Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und

am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es konnten 2.83 g (13.2 mmol, 66 %) des monotosylierten Ethylendiamins **40** als farbloser Feststoff isoliert werden.

C₉H₁₄N₂O₂S (214.29 g/mol)



Smp: 116 °C (Lit.: 120 °C ^[73]).

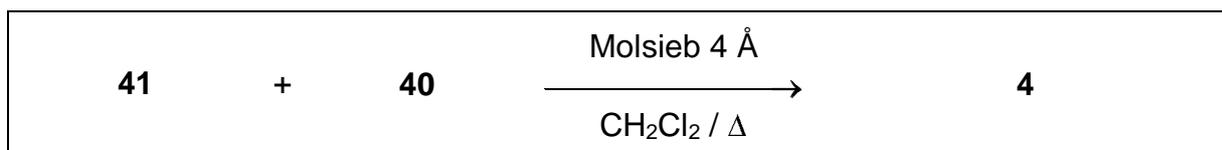
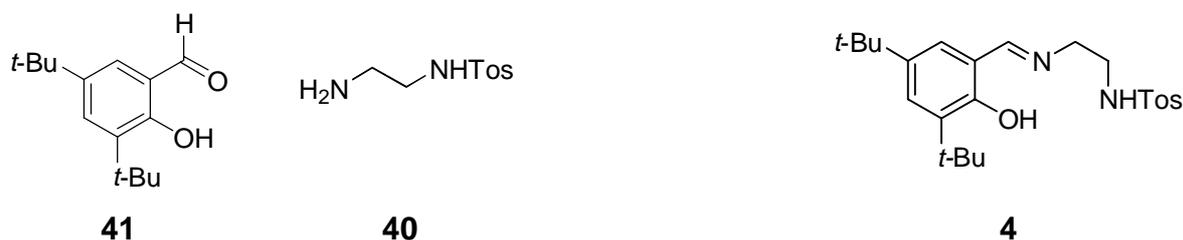
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.38 (s; 3H, CH₃), 2.72-2.76 (m; 2H, H₂N-CH₂), 2.89-2.93 (m; 2H, CH₂-NHTos), 7.25 (d, ³J_{Ha-Hb} = 8.35; 2H, aryl-H), 7.71 (d, ³J_{Ha-Hb} = 8.35; 2H, aryl-H).

Die Signale der NH-Protonen waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.4 (q; CH₃), 40.9 (t; H₂N-CH₂), 45.4 (t; CH₂-NHTos), 127.0 (d; aryl-CH), 129.7 (d; aryl-CH), 137.0 (s; aryl-C-S), 143.3 (s; aryl-C).

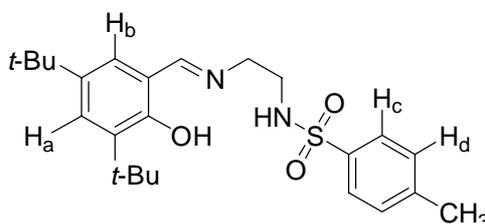
FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3364; 3303 [jew. m, ν (N-H)]; 3047 [m, ν _s(aryl-C-H)]; 2950 [m, ν _s(alkyl-C-H)]; 2661 [m]; 1659 [w, δ (N-H)]; 1597 [m, ν (C=C)]; 1495 [m, ν (C=C)]; 1458; 1403 [jew. m, δ _{as}(C-H)]; 1318 [s, ν (S=O)]; 1149 [s, ν (S=O)]; 1094 [s, ν (C-N)]; 1044 [m]; 1016 [m]; 925 [m]; 865 [m]; 814 [s, δ _{oop}(aryl-C-H)]; 764 [m]; 707 [m]; 659 [s].

8.5.2 Darstellung von *N*-[2-((*E*)-3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylidenamino)-ethyl]-*p*-toluolsulfonamid **4**^[100] (V-STB-13)



In einem 250 ml Schlenkcolben mit Rückflusskühler wurden unter Argon 2.34 g (10.0 mmol, 1.00 eq) 2,4-Di-*tert*-butyl-salicylaldehyd **41** und 2.14 g (10.0 mmol, 1.00 eq) monotosyliertes Ethylendiamin **40** in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst.^[S30] Zu dieser Lösung wurden 2.00 g frisch aktiviertes Molsieb 4 Å gegeben und die resultierende Mischung für 5 h zum Rückfluss erhitzt. Die erkaltete Mischung wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es blieb ein gelber Feststoff zurück, der aus 20 ml Methanol umkristallisiert wurde. Es konnten 3.42 g (7.94 mmol, 79 %) des Liganden **4** in Form von blassgelben Kristallen erhalten werden.

C₂₄H₃₄N₂O₃S (430.60 g/mol)



Smp: 120 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.29 (s; 9H, CH₃), 1.41 (s; 9H, CH₃), 2.39 (s; 3H, CH₃), 3.26-3.32 (m; 2H, CH₂), 3.63-3.66 (m; 2H, CH₂), 4.80-4.81 (m; 1H, NH), 7.03 (d, ⁴J_{H_a-H_b = 2.21; 1H, aryl-H_a), 7.25 (d, ³J_{H_c-H_d = 8.46; 2H,}}

aryl-H_d), 7.38 (d, $^4J_{\text{Ha-Hb}} = 2.21$; 1H, aryl-H_b), 7.72 (d, $^3J_{\text{Hc-Hd}} = 8.46$; 2H, aryl-H_c), 8.24 (s; 1H, OH), 13.20 (s; 1H, N=C-H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.5$ (q; Tos-CH₃), 29.4 (q; CH₃), 31.4 (q; CH₃), 34.1 (s; C_q), 35.0 (s; C_q), 43.6 (t; CH₂-NHTos), 58.9 (t; =N-CH₂), 117.5 (s; aryl-C), 126.2 (d; aryl-CH), 127.0 (d; aryl-CH), 127.4 (d; aryl-CH), 129.8 (d; aryl-CH), 136.7 (s; aryl-C-S), 137.0 (s; aryl-C), 140.3 (s; aryl-C), 143.5 (s; aryl-C), 157.8 (s; aryl-C-O), 168.5 (d; H-C=N).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3272 [s, $\nu(\text{N-H})$ und $\nu(\text{O-H})$]; 2952 [s, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1631 [s, $\nu(\text{C=N})$]; 1600 [m, $\nu(\text{C=C})$]; 1442 [m, $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1412 [s]; 1390 [m]; 1358 [m, $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1326 [s, $\nu(\text{S=O})$]; 1271 [m]; 1250 [m]; 1234 [w], 1204 [w]; 1159 [s, $\nu(\text{S=O})$]; 1092; 1064 [jew. m, $\nu(\text{C-O})$ und $\nu(\text{C-N})$]; 1025 [w]; 985 [w]; 933 [w]; 887 [w]; 811 [m, $\delta_{\text{oop}}(\text{aryl-C-H})$]; 793 [m]; 772 [w]; 708 [w]; 677 [s].

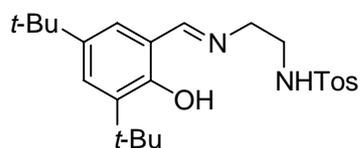
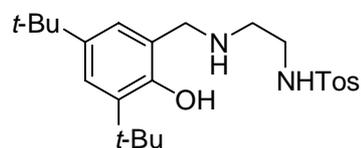
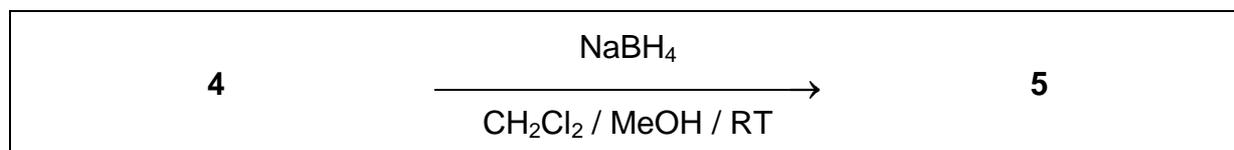
EA:		C	H	N
	berechnet [%]	66.94	7.96	6.51
	gefunden [%]	66.89	7.96	6.52

X-ray:	Summenformel	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	MW [g/mol]	430.59
	Kristallgröße[mm]	0.20 x 0.15 x 0.10	Kristallform	
	Kristallisation	Methanol	Kristallklasse	monoklin
	Raumgruppe	$P2_1/c$	Z	8
	Gitterkonstanten [Å]	a = 31.956 (1)	V [Å ³]	
		b = 10.827 (1)	D_{calc} [g/cm ³]	1.196
		c = 15.129 (1)	F(000)	1856
		$\beta = 113.96$ (1)		
	<i>Messdaten:</i>		Bula06	
	Messtemp. [K]	293(2)	Messdaten von/bis Θ	1.39-27.00
	Abs.korrektur	keine	gemessene Reflexe	9546
	Abs.koeffizient μ [mm ⁻¹]	0.162	unabhängige Reflexe	5066
			beobachtete Reflexe	3547

Lösung und Verfeinerung:

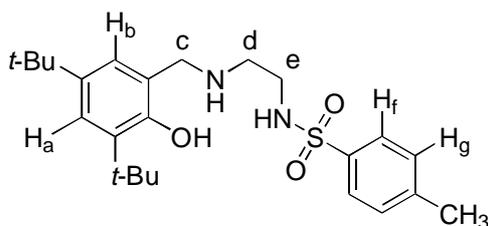
Lösungsverfahren	direkte Methode	Verfeinerung (F ²)	full matrix
S	0.986	Anzahl Variable	251
R(F)	R1 = 0.0960, R2 = 0.2827	wR(F ²)	-
max. neg. Restelektronendichte [eÅ ⁻³]			-0.371
max. Restelektronendichte [eÅ ⁻³]			0.707

8.5.3 Darstellung von *N*-{2-[(3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzyl)amino]ethyl}-*p*-toluolsulfonamid **5** durch Reduktion des monotosylierten Iminliganden **4**^[68] (V-STB-29)

**4****5**

In einem 50 ml Schlenkkolben wurden unter Argon 860 mg (2.00 mmol, 1.00 eq) des Imins **4** in einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 152 mg (4.00 mmol, 2.00 eq) Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, wonach sich die gelbe Reaktionslösung entfärbt hatte. Dann wurde die Lösung auf 20 ml Eiswasser gegossen und mit 10 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es konnten 840 mg (1.94 mmol, 97 %) des Amins **5** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten werden.

C₂₄H₃₆N₂O₃S (432.62 g/mol)



Smp: 104 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.26 (s; 9H, CH₃), 1.39 (s; 9H, CH₃), 2.40 (s; 3H, CH₃), 2.76 (t, ³J_{Hd-He} = 5.88; 2H, H_d), 3.05 (t, ³J_{Hd-He} = 5.88; 2H, H_e), 3.88 (s; 2H, CH₂), 6.80 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.20; 1H, aryl-H_a), 7.20 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.20; 1H, aryl-H_b), 7.28 (d, ³J_{Hf-Hg} = 8.09; 2H, aryl-H_g), 7.71 (d, ³J_{Hf-Hg} = 8.09; 2H, aryl-H_f).

Die Signale der NH-Protonen und des OH-Protons waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

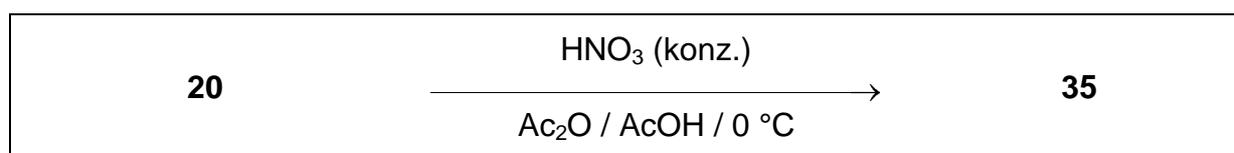
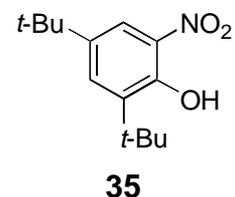
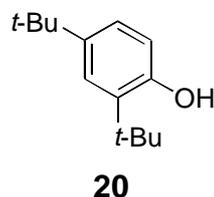
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 21.5 (q; Tos-CH₃), 29.6 (q; CH₃), 31.7 (q; CH₃), 34.1 (s; C_q), 34.9 (s; C_q), 42.6 (t; CH₂), 47.7 (t; CH₂), 53.0 (t; CH₂), 121.5 (s; aryl-C), 123.1 (d; aryl-CH), 123.3 (d; aryl-CH), 127.1 (d; aryl-CH), 129.8 (d; aryl-CH), 135.9 (s; aryl-C), 136.6 (s; aryl-C), 140.7 (s; aryl-C), 143.7 (s; aryl-C), 154.3 (d; aryl-C-O).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3295; 3265 [jew. m, ν (O-H) und ν (N-H)]; 2956 [s, ν _s(C-H)]; 2907 [m, ν _{as}(C-H)]; 2867 [m, ν _{as}(C-H)]; 2362 [w]; 1599 [m, ν (C=C)]; 1477; 1458; 1443 [jew. s, δ _{as}(C-H)]; 1404 [m]; 1360 [m, δ _s(C-H)]; 1330 [s, ν (S=O)]; 1304 [m]; 1237 [m]; 1204 [m]; 1158 [s, ν (S=O)]; 1121; 1074 [jew. m, ν (C-O) und ν (C-N)]; 964 [m]; 932 [m]; 880 [m]; 834 [m]; 817 [s, δ _{oop}(aryl-C-H)]; 770 [m]; 724 [m]; 670 [s].

EA:	C	H	N
berechnet [%]	66.63	8.39	6.48
gefunden [%]	66.41	8.20	6.47

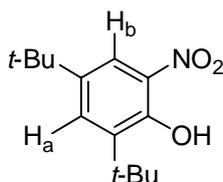
8.6 Darstellung der Aminophenol-Liganden 6 und 7

8.6.1 Synthese von 2,4-Di-*tert*-butyl-6-nitrophenol **35**^[75] (III-STB-51)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer wurden 10.0 g (48.5 mmol, 1.00 eq) 2,4-Di-*tert*-butylphenol **20** in einem Gemisch aus 25 ml Essigsäureanhydrid und 25 ml Essigsäure gelöst und mit einem Eis/Kochsalz-Bad auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 2.22 ml (48.5 mmol, 1.00 eq) konzentrierte Salpetersäure (HNO₃) zugetropft, sodass eine Temperatur von 5 °C nicht überschritten wurde. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und auf 300 g Eis gegossen. Nachdem das Eis geschmolzen war, wurde die Reaktionsmischung dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde mit *n*-Hexan:Dichlormethan (1:1) als Laufmittel an Kieselgel flashchromatographisch gereinigt, wonach 5.74 g (22.8 mmol, 47 %) 2,4-Di-*tert*-butyl-6-nitrophenol **35** in Form eines gelben Feststoffes erhalten wurden.

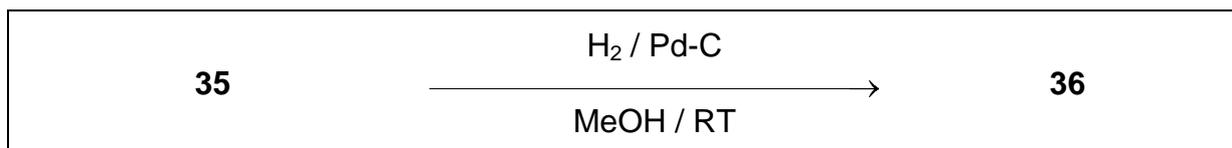
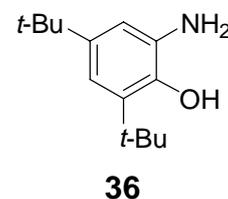
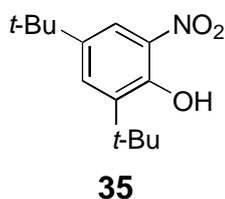
C₁₄H₂₁NO₃ (251.32 g/mol)



Smp.: 62 °C (Lit.: 60-61 °C^[75]).

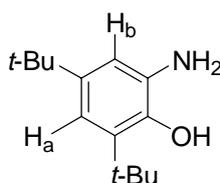
- ¹H-NMR:** (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.30 (s; 9H, CH₃), 1.43 (s; 9H, CH₃), 7.64 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.58, 1H, aryl-H_a), 7.94 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.58; 1H, aryl-H_b), 11.4 (s; 1H, OH).
- ¹³C-NMR:** (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.3 (q; CH₃), 31.1 (q; CH₃), 34.5 (s; C_q), 35.7 (s; C_q), 118.8 (d; aryl-CH), 132.6 (d; aryl-CH), 133.6 (s; aryl-C), 139.8 (s; aryl-C-NO₂), 141.9 (s; aryl-C), 153.0 (s; aryl-C-O).
- FT-IR:** (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3099 [m, ν_s (aryl-C-H)]; 2996 [m, ν_s (C-H)], 2955 [s, ν_s (C-H)], 2870 [m, ν_{as} (C-H)]; 2714 [m]; 2360 [m]; 2344 [m]; 1834 [m]; 1803 [m]; 1769 [m]; 1653 [m]; 1618 [m]; 1593 [m, ν (C=C)]; 1542 [s, ν (C=C)]; 1525 [s, ν_{sym} (N-O)]; 1483; 1461; 1443; 1419 [jew. s, δ_{as} (C-H)]; 1392; 1366; 1349 [jew. s, δ (C-H)]; 1317 [s, ν_{as} (N-O)]; 1271 [s]; 1236 [s]; 1201; 1179; 1138; 1114 [jew. s, ν (C-O)]; 1029 [m]; 1022 [m]; 936 [w]; 924 [m]; 886 [s, δ_{oop} (aryl-C-H)]; 825 [m]; 818 [m]; 772 [s]; 750 [m]; 740 [m, δ_{oop} (O-H)]; 725 [m]; 708 [s]; 668 [m]; 650 [m]; 641 [s].
- DC:** R_f = 0.78 (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan = 1:1).

8.6.2 Synthese von 2-Amino-4,6-di-*tert*-butyl-phenol **36** durch katalytische Reduktion von 2,4-Di-*tert*-butyl-6-nitro-phenol **35**^[76] (III-STB-53)



In einem 100 ml Rundkolben mit Destillationskugel, Dreiwegehahn und Ballon wurden unter Argon 2.50 g (8.45 mmol, 1.00 eq) 2,4-Di-*tert*-butyl-6-nitro-phenol **35** in 100 ml abs. Methanol gelöst und die hellgelbe Lösung mit 250 mg (84.5 μ mol, 1.00 meq) Pd-Katalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde über den Dreiwegehahn evakuiert und 3 mal mit Wasserstoff gespült. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 4 h bei Raumtemperatur gerührt, die farblose Lösung inert filtriert und das oxidationsempfindliche Produkt aus Methanol unter Argon umkristallisiert. Es konnten 2.26 g (8.45 mmol, quant) des Amins **36** in Form eines grau gefärbten Feststoffes erhalten werden.

C₁₄H₂₃NO (221.34)



Smp. 148 °C (Lit.: 170 °C^[76]).

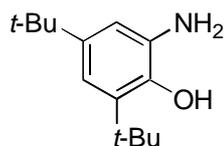
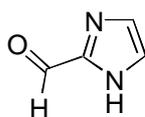
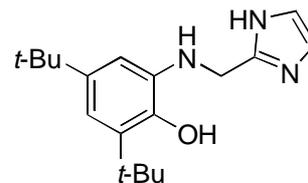
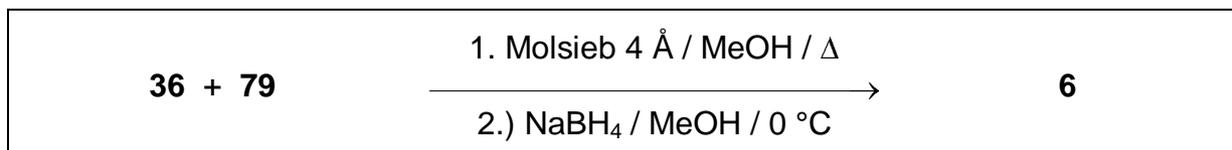
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃), δ = 1.26 (s; 9H, CH₃), 1.39 (s; 9H, CH₃), 6.79 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.20; 1H, aryl-H_b), 6.89 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.20; 1H, aryl-H_a).
Die Signale der NH- und des OH-Protons waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.1 (q; CH₃), 31.6 (q; CH₃), 34.2 (s; C_q), 34.7 (s; C_q), 115.8 (d; aryl-CH), 117.0 (d; aryl-CH), 132.3 (s; aryl-C-NH₂), 135.7 (s; aryl-C), 142.4 (s; aryl-C-O), 144.0 (s; aryl-C).

FT-IR: 3367 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$]; 3290 [$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$]; 2993 [s, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 2956 [s, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 2863 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 2714 [s]; 1615 [s, $\delta(\text{N-H})$]; 1594 [s, $\nu(\text{C=C})$]; 1575 [s, 1568 [s]; 1490 [s, $\nu(\text{C=C})$]; 1484 [s], 1463 [s, $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1390, 1386 [jew. m, $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1359 [s, $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1314 [s]; 1290 [s, $\nu(\text{C-N})$]; 1235 [m]; 1203 [s, $\nu(\text{C-O})$]; 984 [m]; 950 [s]; 859 [s, $\delta_{\text{oop}}(\text{aryl-C-H})$]; 799 [m]; 743 [m, $\delta_{\text{oop}}(\text{O-H})$]; 652 [m].

DC: $R_f = 0.71$ (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan = 1:1).

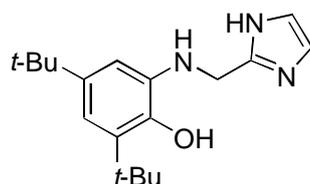
8.6.3 Darstellung von 2,4-Di-*tert*-butyl-6-[(1*H*-imidazol-2-ylmethyl)amino]phenol **6** durch reduktive Aminierung des Amins **36** mit Imidazol-2-carboxaldehyd **82**^[68] (III-STB-171)

**36****82****6**

In einem 50 ml Schlenkkolben wurden unter Argon 885 mg (4.00 mmol, 1.00 eq) 2-Amino-di-*tert*-butylphenol **36** und 384 mg (4.00 mmol, 1.00 eq) Imidazol-2-carboxaldehyd **82** in 20 ml absolutem Methanol gelöst und mit 1.00 g 4 Å Molsieb versetzt. Diese Reaktionsmischung wurde für 5 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend das Molsieb abfiltriert. Das Filtrat wurde in einen 50 ml Schlenkkolben überführt und auf 0°C abgekühlt. Zu der gekühlten Lösung wurden danach 378 mg (10.0 mmol, 7.50 eq) Natriumborhydrid (NaBH₄) in kleinen Portionen zugegeben. Dann wurde die Reaktionslösung mit 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der resultierende Rückstand an Kieselgel mit *n*-Hexan:Di-

chlormethan:Methanol (gesättigt mit Ammoniak) (5:5:1) als Laufmittelgemisch flash-chromatographiert. Es konnten 585 mg (1.94 mmol, 49 %) des Liganden **6** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten werden.

C₁₈H₂₇N₃O (301.43 g/mol)



Smp.: 164 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) δ = 1.17 (s; 9H, CH₃), 1.33 (s; 9H, CH₃), 4.24 (s; 2H, CH₂), 6.57 (s; 2H, aryl-H), 6.94 (s; 2H, aryl-H).

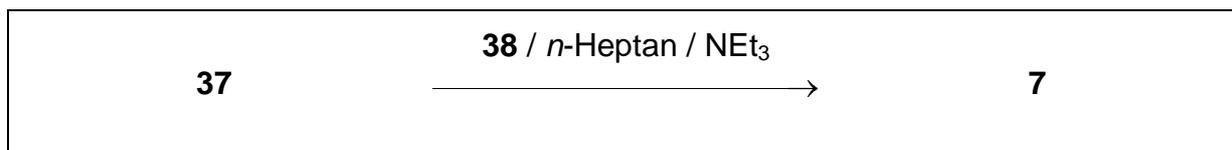
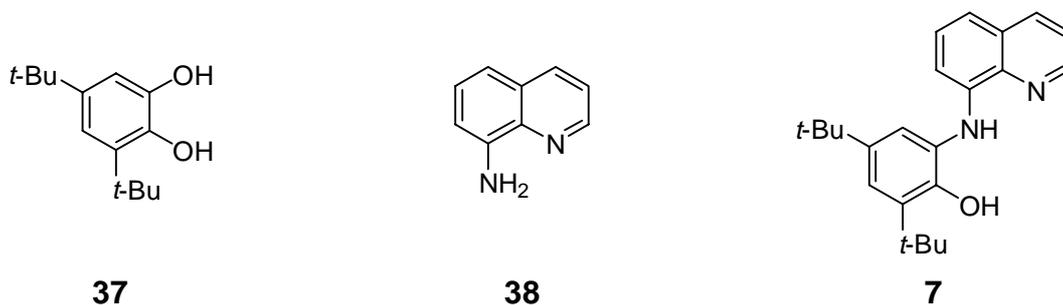
Die Signale der NH- sowie des OH-Protons waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) δ = 29.8 (q; CH₃), 31.2 (q; CH₃), 33.8 (s; C_q), 34.2 (s; C_q), 42.9 (t; CH₂), 109.2 (d; aryl-CH), 112.4 (d; aryl-CH), 121.0 (d; aryl-CH), 121.1 (d; aryl-CH), 136.3 (aryl-C), 138.2 (aryl-C), 141.3 (aryl-C), 141.7 (aryl-C), 146.3 (aryl-C).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3330 [m, ν (O-H), ν (N-H)]; 2956 [s, ν _s(C-H)]; 2869 [s, ν _{as}(C-H)]; 1700 [w]; 1685 [w]; 1586 [m, ν (C=C)]; 1560 [m]; 1513 [m]; 1498 [m, ν (C=C)]; 1484 [m]; 1465 [m, δ _{as}(C-H)]; 1419 [s]; 1391 [m]; 1358 [m, δ _s(C-H)]; 1338 [m]; 1314 [m]; 1230 [s, ν (C-N)]; 1220 [m, ν (C-O)]; 1113 [m]; 1069 [m]; 995 [w]; 972 [w]; 857 [m]; 782 [w]; 757 [s]; 728 [w]; 681 [w]; 668 [m].

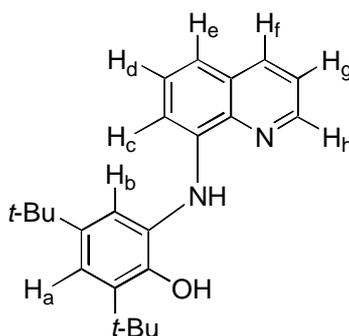
EA:	C	H	N
berechnet [%]	71.72	9.03	13.94
gefunden [%]	71.80	8.96	13.81

8.6.4 Synthese von 2,4-Di-*tert*-butyl-6-(quinolin-8-ylamin)phenol **7**^[27] (V-STB-185)



In einem 250 ml Rundkolben wurden 2.22 g (10.0 mmol, 1.00 eq) 3,5-Di-*tert*-butylbrenzkatechin **37**, 1.44 g (10.0 mmol, 1.00 eq) 8-Aminochinolin **38** und 100 μ l (mmol, eq) Triethylamin (NEt₃) in 100 ml *n*-Heptan vorgelegt und für 4 d an der Luft gerührt. Anschließend wurde die orange gefärbte Reaktionslösung mit 100 ml 2 N Salzsäure versetzt, worauf sich ein Feststoff abschied. Dieser Feststoff wurde abfiltriert und gut mit *n*-Pentan gewaschen. Es resultierten 1.90 g (5.45 mmol, 55 %) des Produktes **7** in Form eines orange farbenen Feststoffes.

C₂₃H₂₈N₂O (348.48 g/mol)



Smp.: 198 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.27 (s; 9H, CH₃), 1.43 (s; 9H, CH₃), 7.06 (dd, ³J_{H_c-H_d} = 7.98, ⁴J_{H_c-H_e} = 1.10; 1H, aryl-H_c), 7.14 (d, ⁴J_{H_a-H_b} = 2.20; 1H, aryl-H_b), 7.25 (d, ⁴J_{H_a-H_b} = 2.20; 1H, aryl-H_a), 7.41 (dd, ³J_{H_d-H_e} = 8.25,

$^4J_{\text{Hc-He}} = 1.10$; 1H, aryl-He), 7.60 (dd, $^3J_{\text{Hc-Hd}} = 7.97$, $^3J_{\text{Hd-He}} = 8.25$; 1H, aryl-Hd), 7.82 (dd, $^3J_{\text{Hf-Hg}} = 8.25$, $^3J_{\text{Hg-Hh}} = 5.23$; 1H, aryl-Hg), 8.76 (dd, $^3J_{\text{Hf-Hg}} = 8.25$, $^4J_{\text{Hf-Hh}} = 1.10$; 1H, aryl-Hf), 8.93 (dd, $^3J_{\text{Hg-Hh}} = 5.23$, $^4J_{\text{Hf-Hh}} = 1.10$; 1H, aryl-Hh).

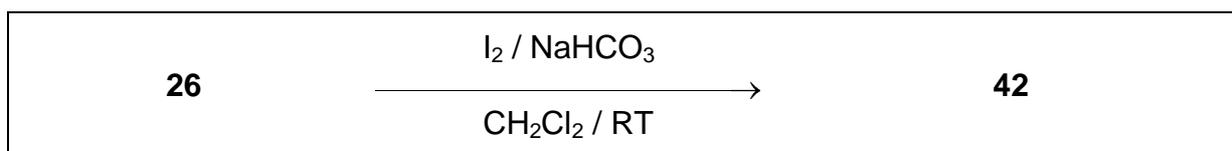
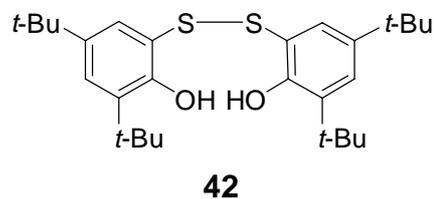
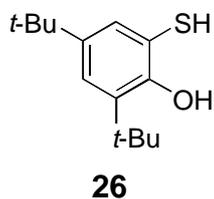
Das Signal des NH- sowie des OH-Protons waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 29.7$ (q; CH_3), 31.6 (q; CH_3), 34.4 (s; C_q), 35.2 (s; C_q), 110.5 (d; aryl-CH), 115.3 (d; aryl-CH), 115.8 (s; aryl-C), 116.6 (d; aryl-CH), 120.4 (d; aryl-CH), 121.2 (d; aryl-CH), 122.6 (d; aryl-CH), 125.6 (s; aryl-C), 130.6 (s; aryl-C), 131.5 (d; aryl-CH), 137.2 (s; aryl-C), 139.8 (s; aryl-C), 142.8 (s; aryl-C), 146.3 (d; aryl-CH), 148.5 (s; aryl-C).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3289 [s, $\nu(\text{O-H})$, $\nu(\text{N-H})$]; 2958 [s, $\nu_s(\text{alkyl-C-H})$]; 2869 [s, $\nu_s(\text{aryl-C-H})$]; 2683 [m]; 2364 [m]; 1635 [m]; 1587 [s, $\nu(\text{C=C})$]; 1474 [s]; 1424 [s, $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1379 [s, $\delta_s(\text{C-H})$]; 1314 [s, $\nu(\text{C-N})$]; 1222 [s, $\nu(\text{C-O})$]; 1147 [m]; 966 [m]; 879 [w]; 813 [s]; 758 [m]; 656 [w].

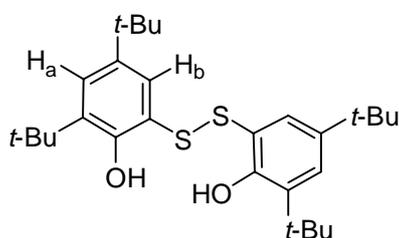
8.7 Synthese literaturbekannter Liganden

8.7.1 Synthese von 2,2'-Dithiobis(4,6-di-*tert*-butylphenol) **42**^[77] (II-STB-131)



In einem 10 ml Kolben wurden unter Argon 512 mg (2.15 mmol, 1.00 eq) des Thiols **26** in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 20 ml einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung überschichtet. Zu dieser Zweiphasenmischung wurden 273 g (1.08 mmol, 0.50 eq) Iod gelöst in 20 ml Dichlormethan zugetropft und die Mischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt, zweimal mit je 20 ml ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und einmal mit 20 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit *n*-Hexan:Dichlormethan (6:1) flashchromatographiert, wonach 279 mg (588 μmol , 55 %) des Disulfids **42** in Form eines blassgelben Feststoffes erhalten wurden.

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{S}_2$ (474.76 g/mol).



Smp.: 107 °C (Lit.: 111 °C^[77]).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.20 (s; 18H, C-CH₃), 1.36 (s; 18H, C-CH₃), 6.56 (s; 2H, OH), 7.17 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.42; 2H, aryl-H_a), 7.32 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.42; 2H, aryl-H_b).

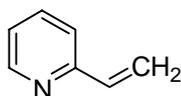
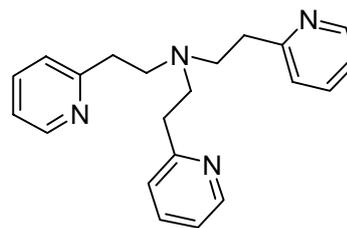
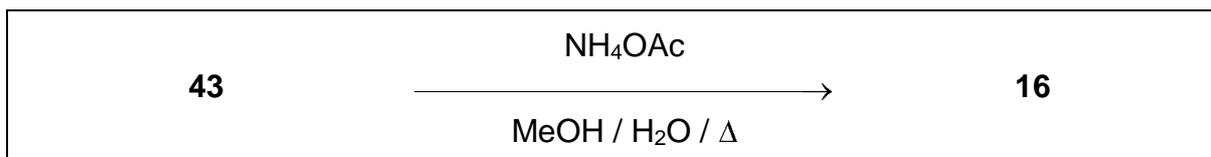
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.5 (q; CH₃), 31.4 (q; CH₃), 34.3 (s; C_q), 35.5 (s; C_q), 119.4 (s; aryl-C-S), 127.7 (d; aryl-CH), 130.3 (d; aryl-CH), 135.8 (s; aryl-C), 142.5 (s; aryl-C), 153.3 (s; aryl-C-O).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3459 [m, ν (O-H)]; 3425 [s, ν (O-H)]; 2998 [m, ν _s(C-H)]; 2960 [s, ν _s(C-H)]; 2907 [s, ν _{as}(C-H)]; 2868 [s, ν _{as}(alkyl-C-H)]; 1478; 1467 [jew. s, δ _{as}(C-H)]; 1440 [s]; 1402 [m]; 1390; 1362 [jew. s, δ _{as}(C-H)]; 1336 [m]; 1282 [s]; 1243 [s]; 1203 [s]; 1176 [s, ν (C-O)]; 1136 [m]; 1101 [m]; 877 [m]; 820 [m]; 756 [m].

EA:	C	H	N
berechnet [%]	70.84	8.92	-
gefunden [%]	70.56	8.87	-

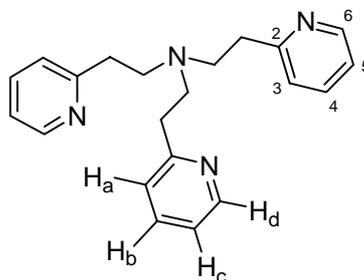
DC: R_f = 0.60 (Kieselgel, *n*-Hexan:Dichlormethan = 6:1).

8.7.2 Synthese von Tris-(2-pyridylethyl)amin (**tpyea**) **16**^[59] (IV-STB-91)

**43****16**

In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 25 ml (238 mmol, 1.00 eq) 2-Vinylpyridin **43** und 3.00 g (39.0 mmol, 0.16 eq) Ammoniumacetat in einem Gemisch aus 200 ml Methanol und 100 ml Wasser gelöst und für 5 Tage zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 100 ml 20 %ige Natronlauge zugegeben und die resultierende rote Lösung dreimal mit jeweils 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und an Kieselgel mit Methanol flaschchromatographisch aufgereinigt. Es konnten 1.53 g (4.60 mmol, 35 %) des gewünschten Tris-(2-pyridylethyl)amin **16** in Form eines gelben Öles erhalten werden.

C₂₁H₂₄N₄ (332.44 g/mol)



¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.77-2.92 (m; 12H, CH₂), 6.89 (d, ³J_{Ha-Hb} = 7.9; 3H, aryl-H_a), 6.97 (ddd, ³J = 7.47, ³J = 4.8, ⁴J_{Ha-Hc} = 0.88; 3H, aryl-H_c), 7.40 (dt, J = 7.68, J = 1.76; 3H, aryl-H_b), 8.41 (dd; 3H, aryl-H_d).

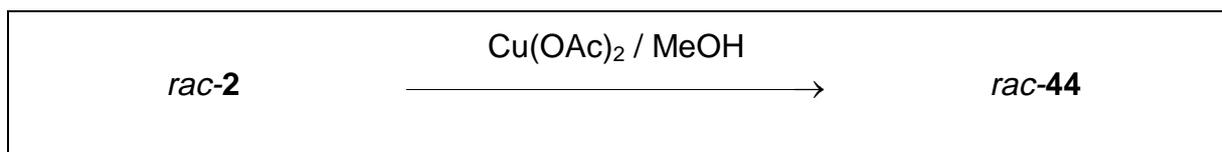
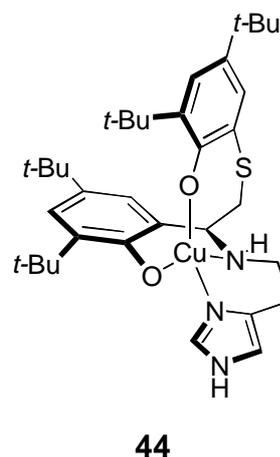
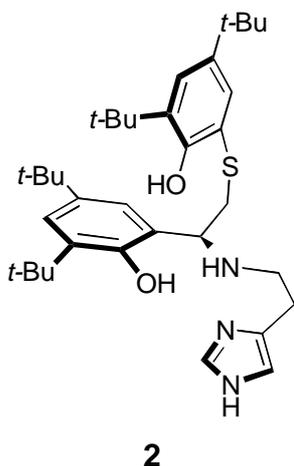
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 36.0 (t; C- CH_2), 53.8 (t; N- CH_2), 120.8 (d; aryl-C-5), 123.2 (d; aryl-C-3), 135.8 (d; aryl-C-4), 149.0 (s; aryl-C-5), 160.6 (s; aryl-C-2).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3007 [m, $\nu(\text{aryl-C-H})$]; 2955 [s, $\nu_s(\text{alkylC-H})$]; 2810 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1591 [s, $\nu(\text{C=N})$]; 1473, 1435 [jew. s, $\delta_s(\text{C-H})$]; 1357 [m]; 1306 [m]; 1219 [m]; 1121 [s, $\nu(\text{C-N})$]; 1089 [m]; 1048 [m]; 993 [m]; 756.75 [s, $\delta_{\text{oop}}(\text{aryl-C-H})$].

DC: 0.70 (Kieselgel, MeOH).

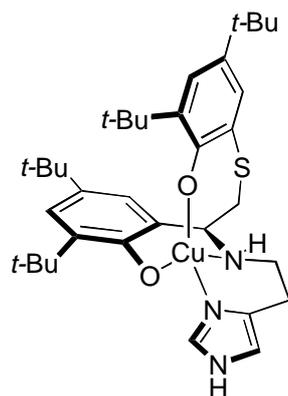
8.8 Darstellung der Kupfer-Komplexe

8.8.1 Darstellung von {[2,4-Di-*tert*-butyl-6-(2-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxy- κ O-phenyl)-2-[[2-(1*H*-imidazol-4-yl-*N*³)ethyl]amino-*N*]ethylsulfanyl)phenolato-*O*](2-)}kupfer *rac*-44 (III-STB-103)



In einem 25 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden in 15 ml abs. Methanol 290 mg (500 μ mol, 1.00 eq) Ligand **2** und 91 mg (500 μ mol, 1.00 eq) Kupfer(II)acetat gelöst und die resultierende Lösung für 14 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der braune Rückstand nacheinander mit 5 ml 10 %ige Natriumcarbonat-Lösung und 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es resultierten 269 mg (419 μ mol, 84 %) des Kupferkomplexes *rac*-**44** in Form eines braunen Feststoffs.

C₃₅H₅₁CuN₃O₂S (641.41 g/mol)



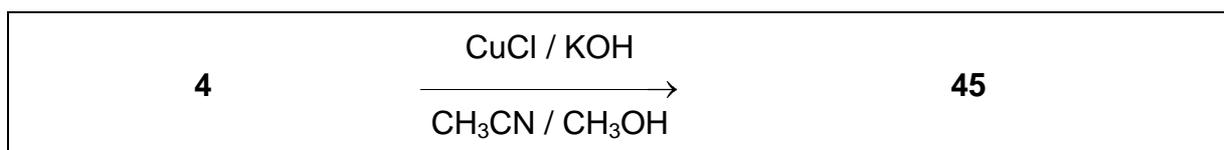
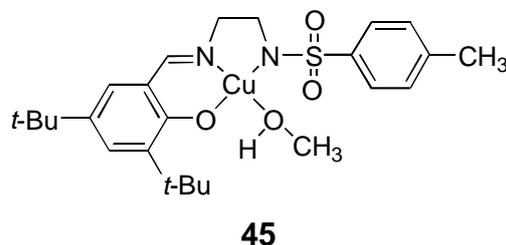
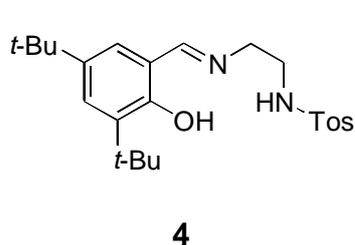
Smp.: 175 °C.

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3151 [m]; 2959 [s, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 2871 [s, $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1577 [s]; 1470 [s, $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1439 [s]; 1363 [m, $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1249 [s]; 1113 [m, $\nu(\text{C-N})$]; 1027 [m]; 931 [w]; 830 [w]; 623 [w].

ESI-MS: m/z (% , Summenformel) 641.4 (100, $[\text{M}^+]$), 404.6 (26), 390.6 (14).

CV: (CH_2Cl_2 , SCE) E [V] = +0.49 (irreversibel), +1.01 (irreversibel).

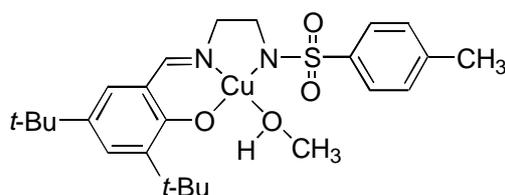
8.8.2 Synthese von (*SP-4-3*)-{[*N*-2((*E*)-3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxy- κ *O*-benzylidenamino- κ *M*)ethyl]-*p*-toluolsulfonamidato- κ *N*}(2-)](methanol- κ *O*)kupfer **45** (IV-STB-129)



In einem 100 ml Schlenkcolben wurden unter Argon 215 mg (500 μmol , 1.00 eq) des Liganden **4** in 30 ml Acetonitril vorgelegt und mit 49.0 mg (500 μmol , 1.00 eq) CuCl

sowie 112 mg (2.00 mmol, 4.00 eq) Kaliumhydroxid versetzt. Die Lösung wurde zunächst für 10 min unter Argon und anschließend unter Luftzutritt für weitere 30 min gerührt. Dann wurden zu der Lösung 30 ml Methanol hinzugegeben und abermals für 30 min an der Luft gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und resultierten 262 mg (500 μ mol, quant) eines grünen Feststoffes, der anschließend aus Methanol umkristallisiert wurde.

C₂₅H₃₆CuN₂O₄S (524.18)



Smp.: > 300 °C (MeOH).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3156 [m]; 2954 [s, ν_s (C-H)]; 2866 [m, ν_{as} (C-H)]; 1630 [s, ν (C=N)]; 1532 [m]; 1439 [m, δ_{as} (C-H)]; 1410 [m]; 1326 [m, ν (S=O)]; 1231 [s]; 1166 [m, ν (S=O)]; 1119 [s, ν (C-O)]; 1074 [m]; 1023 [m]; 999 [m]; 975 [m]; 940 [w]; 825 [m, δ_{oop} (aryl-C-H)]; 747 [w]; 705 [w]; 664 [m].

UV-Vis: (CH₂Cl₂) λ_{max} (log ϵ) = 582 nm (2.462), 385 nm (3.786), 276 nm (4.381).

CV: (CH₂Cl₂, SCE) E [V] = +1.03 (reversibel).

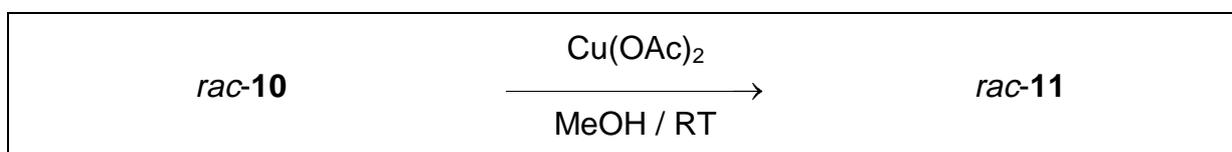
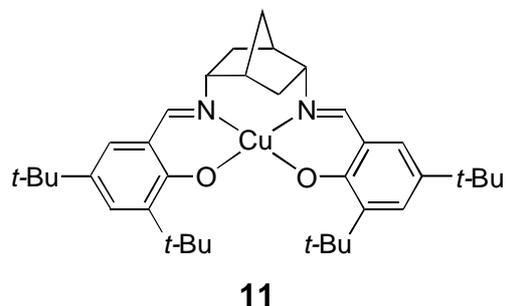
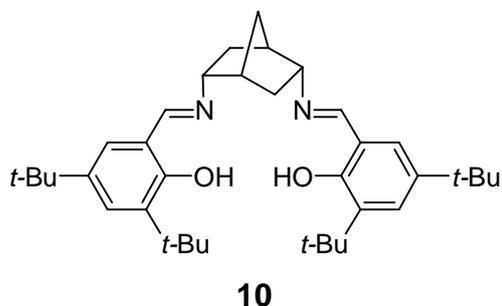
X-ray:	Summenformel	C ₂₅ H ₃₆ CuN ₂ O ₄ S	MW [g/mol]	524.16
	Kristallgröße[mm]	0.20 x 0.10 x 0.05	Kristallform	
	Kristallisation	Methanol	Kristallklasse	monoklin
	Raumgruppe	C2/c	Z	8
	Gitterkonstanten [Å]	a = 31.091 (2)	V [Å ³]	5393.1 (7)
		b = 10.200 (1)	D _{calc} [g/cm ³]	1.291
		c = 17.030 (1)	F(000)	2216
		β = 93.03 (1)		

<i>Messdaten:</i>	Bula09		
Messtemp. [K]	293(2)	Messdaten von/bis Θ	2.10-27.00
Abs.korrektur	keine	gemessene Reflexe	18515
Abs.koeffizient μ [mm ⁻¹]	0.918	unabhängige Reflexe	5717
		beobachtete Reflexe	3035

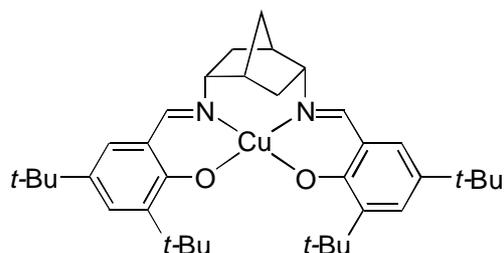
Lösung und Verfeinerung:

Lösungsverfahren	direkte Methode	Verfeinerung (F ²)	full matrix
S	1.021	Anzahl Variable	311
R(F)	R1 = 0.0708, R2 = 0.1631	wR(F ²)	-
max. neg. Restelektronendichte [eÅ ⁻³]			-0.397
max. Restelektronendichte [eÅ ⁻³]			0.575

8.8.3 Darstellung von (*SP*-4-2')-(2,2'-[(1*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2*endo*,5*endo*-diylbis((*E*)-nitrilo- κ^2 *N,N'*-methyldin)]bis[4,6-di-*tert*-butylphenolato- κ^2 *O,O'*](2-))kupfer **11** (V-STB-39)



In einem 25 ml Rundkolben wurden 50 mg (90 μ mol, 1.00 eq) des Salen-Liganden *rac*-**10** in 5 ml abs. Methanol gelöst und mit 16 mg (90 μ mol, 1.00 eq) Kupfer(II)acetat versetzt.^[§35] Die Lösung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend an der Luft zur Trockne eingedampft. Es konnten 55.7 (90 μ mol, quant.) eines grün-braunen Feststoffs isoliert werden, der anschließend aus Methanol umkristallisiert wurde.

C₃₇H₅₂CuN₂O₂ (620.37 g/mol)

Smp.: > 300 °C (MeOH).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953 [s, ν_s (C-H)]; 1610 [s, ν (C=N)]; 1532 [m]; 1463; 1412 [jew. m, δ_{as} (C-H)]; 1358 [m, δ_s (C-H)]; 1322 [m]; 1258 [m]; 1204 [m]; 1172 [m]; 1120 [m, ν (C-O)]; 1040 [w]; 917 [w]; 875 [w]; 835 [w]; 788 [w]; 746 [w]; 512 [w]; 490 [w].

X-ray:	Summenformel	C ₃₇ H ₅₂ CuN ₂ O ₂	MW [g/mol]	620.35
	Kristallgröße[mm]	0.20 x 0.10 x 0.10	Kristallform	
	Kristallisation		Kristallklasse	monoklin
	Raumgruppe	C2/c	Z	20
	Gitterkonstanten [Å]	a = 25.022 (10)	V [Å ³]	19765.9 (15)
		b = 16.916 (10)	D _{calc} [g/cm ³]	1.042
		c = 47.069 (10)	F(000)	6660
	$\beta = 97.2^\circ(1)$			

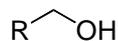
<i>Messdaten:</i>		Bula05	
Messtemp. [K]	293(2)	Messdaten von/bis Θ	1.46-27.00
Abs.korrektur	keine	gemessene Reflexe	7563
Abs.koeffizient μ [mm ⁻¹]	0.581	unabhängige Reflexe	19839
		beobachtete Reflexe	10381

Lösung und Verfeinerung:

Lösungsverfahren	direkte Methode	Verfeinerung (F ²)	full matrix
S	3.507	Anzahl Variable	675
R(F)	R1 = 0.1904, R2 = 0.5245	wR(F ²)	-
max. neg. Restelektronendichte [eÅ ⁻³]			-3.115
max. Restelektronendichte [eÅ ⁻³]			3.552

8.9 Katalyseexperimente

8.9.1 Katalyseversuche unter verschiedenen Reaktionsbedingungen



Alkohol



Aldehyd



Die genauen Einwaagen und Ausbeuten der einzelnen Katalyseexperimente sind in den Tabellen 8-2 bis 8-6 protokolliert. Die Ansätze wurden entsprechend einer der folgenden allgemeinen Arbeitsvorschriften durchgeführt.

- **Allgemeine Arbeitsvorschrift nach Wieghardt et al. (AAV-1):**^[25]

In einem 100 ml Schlenkkolben wurden unter Argon Ligand, CuCl und Triethylamin in 50 ml absolutem, entgastem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde unter Argon der Alkohol zugegeben und der Kolben zur Luft geöffnet. Die Lösung wurde für 6 h bei Raumtemperatur an der Luft gerührt. Zur qualitativen Analyse der Katalyseansätze wurde der Lösung eine Probe entnommen und einer Microfiltration über Aluminiumoxid (neutral) Aktivitätsstufe III (6 Gew.-% Wasser) unterzogen, um den Katalysator abzutrennen. Diese Lösung wurde mit THF weiter verdünnt und per GC analysiert. Parallel wurde der Reaktionslösung zur Detektion von Wasserstoffperoxid eine Probe entnommen und in einem Reagenzglas mit Titanosylsulfat-Lösung versetzt.

- **Allgemeine Arbeitsvorschrift nach Stack et al. (AAV-2):**^[14, 24]

In einem 10 ml Schlenkkolben wurden unter Argon Kupfersalz, *n*-BuLi (2.5 M Lösung in *n*-Hexan), 100 µl (622 µmol) Diphenylether (interner Standard) in 2.00 ml (19.3 mmol) Benzylalkohol und der angegebenen Menge Lösungsmittel suspendiert und im Anschluß an der Luft gerührt. Zur Analyse wurde der Reaktionslösung nach 20 h eine Probe entnommen, mittels einer Mikro-Säulenfiltration über Aluminiumoxid (neutral) Aktivitätsstufe III (6 Gew.-% Wasser) vom Kupfersalz befreit und per GC auf den Aldehydgehalt untersucht.

• **Allgemeine Arbeitsvorschrift für die kupferkatalysierte Luftoxidation von primären Alkoholen (AAV-3):**

In einem 25 ml Rundkolben wurden Kupfersalz, Ligand, 100 µl (622 µmol) Diphenylether (interner Standard) und Lösungsmittel zusammengegeben. Anschließend wurde die Base und 1.00 ml (9.70 mmol) Benzylalkohol **46** zugegeben und die resultierende Lösung bei Raumtemperatur für 3 h an der Luft gerührt. Zur Quantifizierung der Aldehydausbeute wurde der Reaktionslösung eine Probe entnommen und der Katalysator durch eine Mikro-Säulenfiltration über Aluminiumoxid (neutral) Aktivitätsstufe III (6 Gew.-% Wasser) abgetrennt und die Probe mit Acetonitril verdünnt. Die gebildete Aldehydmenge wurde im Anschluß per GC-Analyse bestimmt.

Die GC-Analyse der Katalyseexperimente wurde mit folgenden GC-Programmen durchgeführt:

GC-Programm	1	2
Inj. Temp. [°C]	250	70
Det. Temp. [°C]	250	250
Init. Temp. Time [°C _{min}]	100 ₅	30 ₂₀
Rate A [°C/min]	10	---
Final Temp. A _{Time} [°C _{min}]	200 ₂₀	---
Rate B [°C/min]	80	---
Final Temp. B _{Time} [°C _{min}]	250 ₅	---

Tab. 8-1. Retentionszeiten der Edukte, Produkte und des Standards.

Verbindung	Retentionszeit [min]	GC-Programm
Benzaldehyd	5.8	1
Benzylalkohol	8.1	1
Diphenylether	18.1	1
Acetaldehyd	3.1	2
Ethanol	7.2	2

Tab. 8-2. Versuche zur kupferkatalysierten Luftoxidation von primären Alkoholen nach *Wieghardt et al. (AAV-1)*.

Eintrag	Substrat			CuCl		Ligand			NEt ₃		Ausbeute Aldehyd ^{a)}
	R	[mmol]	[μ l]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[μ l]		
1	Ph	6.25	644	12.5	1.24	8	12.5	5.53	25.0	3.46	---
2	Ph	6.25	644	25.0	2.47	8	25.0	11.1	50.0	6.92	---
3	Ph	6.00	618	60.0	5.93	8	60.0	26.5	120	8.34	---
4	Ph	6.00	618	600	59.3	8	600	265	1200	83.4	---
5	Ph	6.00	918	60.0	5.93	42	60.0	28.5	120	8.34	---
6	Ph	19.4	2000	38.2	3.86	1	38.6	20.0	125	10.0	---
7	Ph	6.25	644	60.0	5.94	9	60.0	32.4	240	33.2	---
8	Me	12.0	700	12.5	1.25	8	12.5	5.53	25.0	3.46	---
9	Me	6.00	350	15.0	1.49	8	15.0	6.64	30.0	4.16	---
10	Me	12.0	700	12.5	12.5	2	12.5	7.54	72.5	10.0	---
11	Me	12.0	700	12.5	1.25	2	12.5	3.77	72.5	10.0	---

^{a)} Analyse der Ausbeute per GC. Wurde kein Aldehyd beobachtet, verlief die Probe auf Wasserstoffperoxid negativ.

Tab. 8-3. Kupferkatalysierten Luftoxidation von Benzylalkohol nach AAV-2.

Eintrag	Kupfersalz			Ligand			<i>n</i> -BuLi (2.5 M)		Zeit	Ausbeute	TO
		[μ mol]	[mg]		[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[ml]	[h]	[μ mol]	
1	---	---	---	---	---	---	250	100	19	---	---
2	Cu(OAc) ₂	19.3	3.50	---	---	---	250	100	1	95	5
3	Cu(OAc) ₂	19.3	3.50	---	---	---	250	100	2	207	11
4	Cu(OAc) ₂	19.3	3.50	---	---	---	250	100	3	330	17
5	Cu(OAc) ₂	19.3	3.50	---	---	---	250	100	19	700 ^{a)}	36
6	Cu(OAc) ₂	19.3	3.50	---	---	---	400	160	20	779	40
7	Cu(OAc) ₂	19.3	3.50	---	---	---	800	320	20	295	15
8	Cu(OAc) ₂	19.3	3.50	---	---	---	1200	480	20	591	31
9	Cu(OAc) ₂	9.70	1.75	---	---	---	388	155	20	679	68
10	Cu(OTf) ₂	9.70	3.50	---	---	---	388	155	20	854	88
11 ^{b)}	Cu(OAc) ₂	9.70	1.75	---	---	---	250	100	19	996	103
12	Cu(OAc) ₂	19.3	3.50	<i>rac-2</i>	19.3	11.2	250	100	19	150 ^{a)}	8

^{a)} Ausbeute und TO wurden abgeschätzt, da die Messung ohne Standard durchgeführt wurde.

Tab. 8-4. Katalytische Luftoxidation von Benzylalkohol nach AAV-3 - Variation der Katalysatorkonzentration.

Eintrag	Cu-Salz	Katalysator				KOH		Lösungsmittel		Ausbeute [%]	TO
		[mg]	Ligand	[mg]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[ml]			
1	CuCl	4.90	---	---	49.0	54.4	970	CH ₃ CN	10	1	2
2	CuCl	4.90	---	---	49.0	27.2	485	---	---	1	2
3	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	27.2	485	---	---	1	2
4 ^{a)}	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	54.4	970	CH ₃ CN	10	1	2
5	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	54.4	970	CH ₃ CN	10	15	30
6	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	27.2	480	CH ₃ CN	40	6	12
7	Cu(OAc) ₂	8.90	---	---	49.0	54.4	970	CH ₃ CN	10	3	6
8	Cu(OAc) ₂	8.90	4	21.1	49.0	54.4	970	CH ₃ CN	10	14	28
9	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	54.4	970	CH ₃ CN	10	15	30
10	CuCl	19.6	4	84.4	245	54.4	970	CH ₃ CN	10	13	26
11	CuCl	0.98	4	4.20	9.80	54.4	970	CH ₃ CN	10	9	18
12	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	27.2	480	CH ₃ CN	10	17	34
13	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	108	1940	CH ₃ CN	10	9	18
14	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	272	4850	CH ₃ CN	10	7	14

^{a)} Reaktion wurde unter Argon durchgeführt.

Tab. 8-5. Katalytische Luftoxidation von Benzylalkohol nach AAV-3 - Variation der Base und des Lösungsmittels.

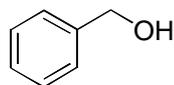
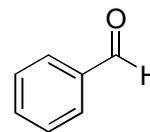
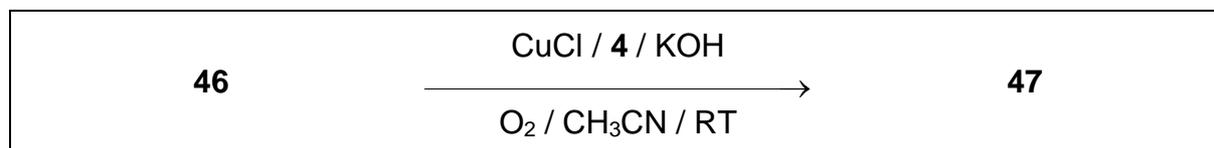
Eintrag	Katalysator					Base			Lösungsmittel		Ausbeute [%]	TO
	Cu-Salz	[mg]	Ligand	[mg]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[ml]				
1	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	NaOH	19.4	485	CH ₃ CN	10	11	22
2	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	NaOCH ₃	a)	a)	CH ₃ CN	10	---	---
3	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	K ₂ CO ₃	a)	a)	CH ₃ CN	10	---	---
4	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	NaH	23.2	970	CH ₃ CN	10	6	12
5	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	NEt ₃	68 μ l	970	CH ₃ CN	10	---	---
6	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	DBU	72 μ l	485	CH ₃ CN	10	9	---
7	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	KOH	54.4	970	DMF	10	7	14
8	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	KOH	54.4	970	MTBE	10	4	8
9	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	KOH	54.4	970	THF	10	4	8
10	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	KOH	27.2	485	FC ₆ H ₅	10	-	-
11	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	KOH	27.2	485	C ₆ F ₆	10	-	-
12	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	KOH	27.2	485	DMSO	10	6	12
13	CuCl	4.90	4	21.1	49.0	KOH	54.4	970	Toluol	10	4	8
14	CuCl	4.90	15	12 μ l	58.8	KOH	27.2	485	---	---	8	16
15	CuCl	4.90	15	12 μ l	49.0	KOH	32.0	582	PhCN	10	14	28

a) Die Base wurde im Überschuss eingesetzt und die zugesetzte Menge nicht genauer quantifiziert.

Tab. 8-6. Katalytische Luftoxidation von Benzylalkohol nach AAV-3 - Variation des Liganden.

Eintrag	Katalysator					KOH		Lösungsmittel		Ausbeute [%]	TO
	Cu-Salz	[mg]	Ligand	[mg]	[μ mol]	[mg]	[μ mol]	[ml]			
1	CuCl	4.90	rac-2	31.0	49.0	27.2	485	CH ₃ CN	10	23	46
2	CuCl	4.90	rac-3	24.0	49.0	27.2	485	CH ₃ CN	10	16	32
3	CuCl	4.90	5	22.0	49.0	54.4	970	CH ₃ CN	10	14	28
4	CuCl	4.90	6	15.0	49.0	27.2	485	CH ₃ CN	10	10	20
5	CuCl	4.90	7	17.0	49.0	27.2	485	CH ₃ CN	10	15	30
6	CuCl	4.90	8	22.0	49.0	27.2	485	CH ₃ CN	10	18	36
7	CuCl	4.90	rac-10	27.0	49.0	27.2	485	CH ₃ CN	10	3	6
8	CuCl	4.90	12	4.70	58.8	27.2	485	CH ₃ CN	10	4	8
9	CuCl	4.90	13	10.8	58.8	27.2	485	CH ₃ CN	10	12	24
10	CuCl	4.90	14	9.8 μ l	49.0	27.2	485	CH ₃ CN	10	8	16
11	CuCl	4.90	15	12.0 μ l	58.8	27.2	485	CH ₃ CN	10	22	44
12	CuCl	4.90	16	19.9	58.8	27.2	485	CH ₃ CN	10	9	18
13	CuCl	4.90	17	15.1	49.0	27.2	485	CH ₃ CN	10	10	20

8.9.2 Bestimmung des zeitlichen Verlaufs der Aldehydausbeute (V-STB-179)

**46****47**

In einem 50 ml Rundkolben wurden 4.90 mg (49.0 μmol , 0.50 mol %) Kupfer(I)-chlorid, 21.1 mg (49.0 μmol , 0.50 mol %) Tosylamid-Ligand **4** und 100 μl (6.22 mmol) Diphenylether in 10 ml abs. Acetonitril vorgelegt. Zu dieser Mischung wurden 1.00 ml (9.70 mmol) Benzylalkohol **46** und 27.5 mg (490 μmol , 5.00 mol %) Kaliumhydroxid gegeben und die resultierende grüne Lösung für 3 h bei Raumtemperatur an der Luft gerührt. Zur Bestimmung der gebildeten Aldehydmenge wurde der Reaktionslösung eine 100 μl Probe entnommen, über eine Mikro-Säulenfiltration über Aluminiumoxid (neutral) Aktivitätsstufe III (6 Gew.-% Wasser) von dem Kupferkomplex befreit und mit 1.00 ml Acetonitril verdünnt. Die Ausbeute wurde per GC bestimmt. Als Programm wurde das GC-Programm 1 (s. 8.9.1) verwendet.

Tab. 8-7. Zeitlicher Verlauf der Aldehydausbeute in einem Standardexperiment.

Zeit [min]	c(47) [mmol/l]	Aldehyd- ausbeute [%]	Zeit [min]	c(47) [mmol/l]	Aldehyd- ausbeute [%]
10	0.032	3.3	80	0.105	10.8
20	0.071	7.4	90	0.117	12.0
30	0.089	9.1	100	0.127	13.1
40	0.093	9.6	110	0.112	11.6
50	0.108	11.2	120	0.122	12.6
60	0.096	9.9	150	0.136	14.1
70	0.109	11.2	180	0.128	13.2

8.9.3 Versuche zur stöchiometrischen Oxidation von Benzylalkohol

- Versuch der stöchiometrischen Oxidation mit dem Kupferkomplex *rac-44* (V-STB-173)

In einem 10 ml Schlenkkolben wurden 66.0 mg (100 μmol , 1.00 eq) des Kupferkomplexes *rac-44* in einem Gemisch aus 2 ml abs. Dichlormethan und 3 ml abs. Acetonitril gelöst und bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung von 84.0 mg (100 μmol , 1.00 eq) Tri-4-bromphenylammoniumhexachloroantimonat (TBPA[SbCl_6]) in 4 ml Acetonitril versetzt. Nach 5 min wurde diese Lösung mit 10.5 μl (100 μmol , 1.00 eq) Benzylalkohol versetzt und für weitere 15 min unter Argon gerührt. Zur gaschromatographischen Analyse wurde eine Probe der Reaktionslösung mittels Mikro-Säulenfiltration über Aluminiumoxid (neutral) Aktivitätsstufe III (6 Gew.-% Wasser) vom Kupferkomplex befreit und mit 1.00 ml Acetonitril verdünnt. Im Gaschromatogramm (GC-Programm 1, s. 8.9.1) wurde kein Benzaldehyd gefunden.

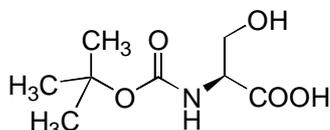
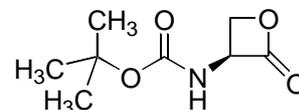
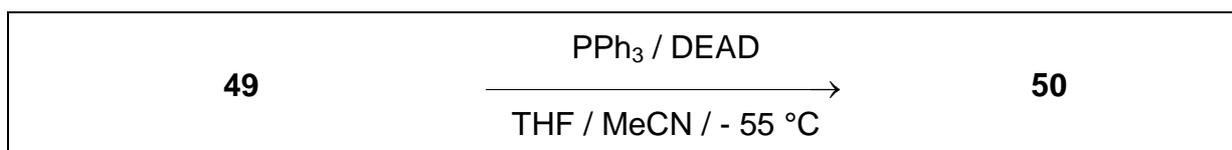
- Versuch der stöchiometrischen Oxidation mit dem Kupferkomplex **45** (V-STB-177)

In einem 10 ml Schlenkkolben wurden unter Argon 52.5 mg (100 μmol , 1.00 eq) des Kupferkomplexes **45** in 4 ml abs. Acetonitril gelöst und bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung von 84.0 mg (100 μmol , 1.00 eq) Tri-4-bromphenylammoniumhexachloroantimonat (TBPA[SbCl_6]) in 4 ml Acetonitril versetzt. Nach 5 min wurde dieser Lösung 10.5 μl (100 μmol , 1.00 eq) Benzylalkohol zugesetzt und für weitere 15 min unter Argon gerührt. Zur gaschromatographischen Analyse wurde eine Probe der Reaktionslösung mittels Mikro-Säulenfiltration über Aluminiumoxid (neutral) Aktivitätsstufe III (6 Gew.-% Wasser) vom Kupferkomplex befreit und mit 1.00 ml Acetonitril verdünnt. Im Gaschromatogramm (GC-Programm 1, s. 8.9.1) wurde kein Benzaldehyd gefunden. Dann wurde der Reaktionslösung 1.00 ml (9.70 mmol, 97.0 eq) Benzylalkohol zugegeben und die Reaktionslösung für 5 h an der Luft gerührt. Durch gaschromatographische Analyse der Reaktionslösung konnte festgestellt werden, dass kein Benzaldehyd gebildet wurde.

8.10 Synthese von mod-Cystein 48 und mod-Cystein-Derivaten

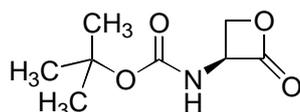
8.10.1 Darstellung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-serin- β -lacton **50**^[83]

(IV-STB-135)

**49****50**

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Absaughahn und Tropftrichter wurden unter Argon 6.43 g (24.5 mmol, 1.05 eq) Triphenylphosphan in einem Gemisch aus 90 ml Acetonitril und 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf - 20 °C gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze 3.86 ml (24.5 mmol, 1.05 eq) Azodicarbonsäure-diethylester (DEAD) zugetropft und für 1 h gerührt. Anschließend wurden 5.00 g (24.4 mmol, 1.00 eq) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-serin **49** gelöst in einem Gemisch aus 90 ml Acetonitril und 10 ml Tetrahydrofuran zugetropft und zunächst 3 h bei -20 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan:Essigester (6.5:3.5) flashchromatographiert. Es konnten 2.71 g (14.5 mmol, 59%) des *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-L-serin- β -lacton **50** in Form eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

C₈H₁₃NO₄ (187.19 g/mol)



Smp: 118 °C (Lit.: 120 °C^[83]).

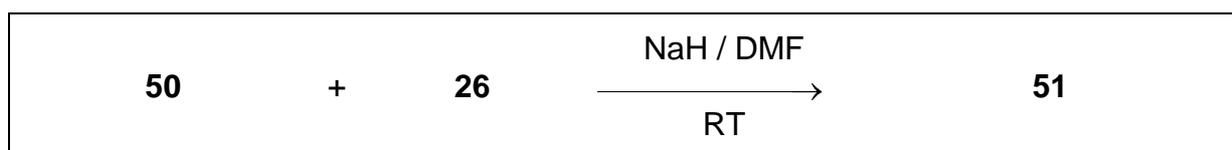
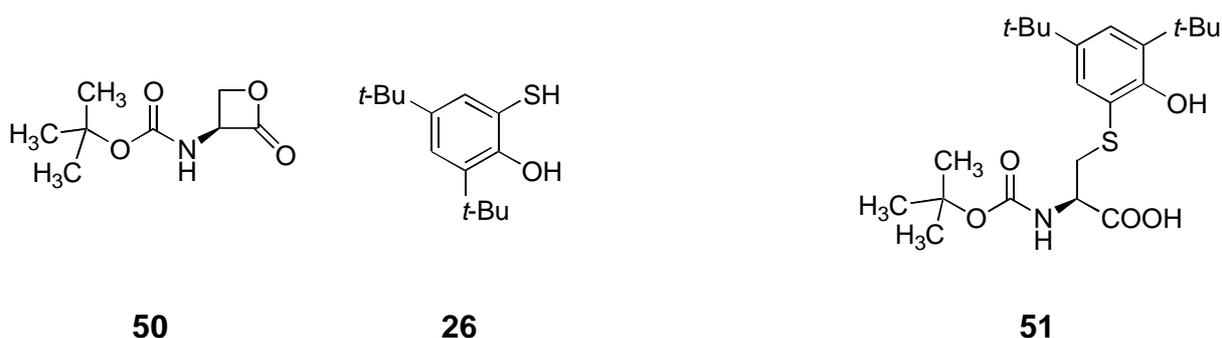
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.41 (s; 9H, CH₃), 4.38-4.39 (m; 2H, CH₂), 5.03-5.06 (m; 1H, CH), 5.55-5.57 (m; 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ = 28.1 (q; CH_3), 59.4 (d; CH), 66.5 (t; CH_2), 81.2 (s; C_q), 154.6 (s; N-C=O), 169.6 (s; O-C=O).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3359 [s, $\nu(\text{N-H})$]; 3012 [m]; 2977 [m, $\nu_s(\text{alkyl-C-H})$]; 1843 [s, $\nu(\text{C=O})$]; 1683 [s, $\nu(\text{C=O})$]; 1533 [s]; 1288 [s, $\nu(\text{C-O})$]; 1260 [s]; 1160 [s, $\nu(\text{C-O})$]; 1105 [s]; 1007 [s].

DC: R_f = 0.38 (Kieselgel, c -Hexan:Essigester = 6.5:3.5, angefärbt mit Molybdophosphat-Lösung oder Ninhydrin-Lösung).

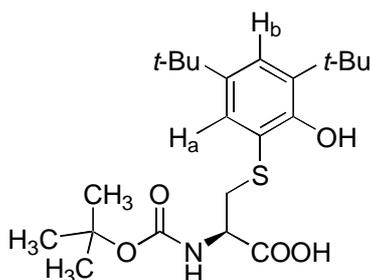
8.10.2 Darstellung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*S*-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl)-*L*-cystein **51** durch nukleophile Ringöffnung des *L*-Serin-Lactons **50**^[83] (IV-STB-121)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter und Absaughahn wurde unter Argon eine Suspension von 96.0 mg (4.00 mmol, 1.00 eq) Natriumhydrid in 20 ml absolutem DMF vorgelegt und 954 mg (4.00 mmol, 1.00 eq) Thiophenol **26** gelöst in 20 ml absolutem DMF zugetropft. Die resultierende Mischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 748 mg (4.00 mmol, 1.00 eq) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-serin- β -lacton **50** in 50 ml absolutem DMF versetzt. Dann wurden weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt, 20 ml 0.05 N Salzsäure zugegeben und die Mischung dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und

der Rückstand an Kieselgel mit dem Laufmittelgemisch *c*-Hexan:Dichlormethan:Methanol (4:4:1) flashchromatographiert. Es konnten 1.65 g (3.88 mmol, 97 %) der Boc-geschützten Aminosäure **51** in Form eines farblosen Öles erhalten werden.

C₂₂H₃₅NO₅S (425.58 g/mol)

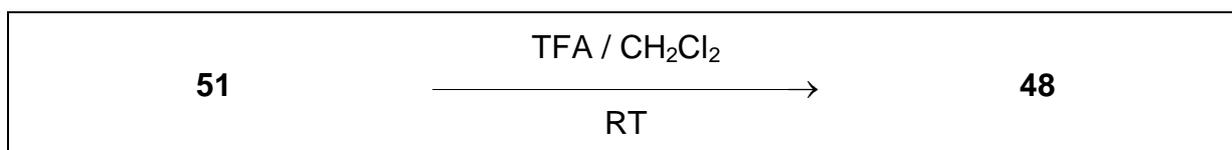


¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.25 (s; 9H, CH₃), 1.38 (s; 9H, CH₃), 1.41 (s; 9H, CH₃), 3.11-3.15 (m; 2H, CH₂), 4.46-4.49 (m; 1H, CH), 7.27 (d, ⁴J_{H_a-H_b = 2.21; 1H, aryl-H_a), 7.35 (d, ⁴J_{H_a-H_b = 2.21; 1H, aryl-H_b). Die OH-, NH- und COOH-Protonen waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.}}

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 28.3 (q; CH₃), 29.5 (q; CH₃), 31.5 (q; CH₃), 34.3, (s; C_q), 35.2 (s; C_q), 39.1 (t; CH₂), 54.0 (d; CH), 80.5 (s; C_q-O), 118.0 (s; aryl-C), 126.1 (d; aryl-CH), 130.3 (d; aryl-CH), 135.5 (s; aryl-C), 142.4 (s; aryl-C), 153.1 (s; aryl-C), 163.5 (s; HN-C=O), 174.5 (s; HO-C=O).

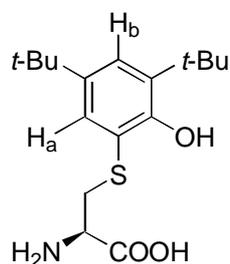
Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -20.0^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5)
 $[\alpha]_{578}^{22} = -24.0^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5)
 $[\alpha]_{405}^{22} = -45.6^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5)
 $[\alpha]_{365}^{22} = -54.8^\circ$ (CHCl₃, c = 0.5)

8.10.3 Synthese der freien Aminosäure *S*-(3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl)-L-Cystein **48**^[84] (IV-STB-121)



In einem 100 ml Rundkolben wurden 1.65 g (3.88 mmol) der Boc-geschützten Aminosäure **48** in einem Gemisch aus 20 ml Dichlormethan und 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 25 ml einer 0.1 M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung aufgenommen und unter Eiskühlung mit Trifluoressigsäure versetzt, bis sich ein farbloser Niederschlag gebildet hat. Dieser Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser und Tetrahydrofuran gewaschen und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Es konnten 1.26 g (3.88 mmol, 87 %) der Aminosäure **48** erhalten werden.

C₁₇H₂₇NO₃S (325.47 g/mol)



Smp.: 185 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) δ = 1.24 (s; 9H, CH₃), 1.35 (s; 9H, CH₃), 3.18-3.21 (m; 2H, CH₂), 3.86-3.90 (m; 1H, CH), 7.21 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.35; 1H, aryl-H), 7.38 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.35; 1H, aryl-H).

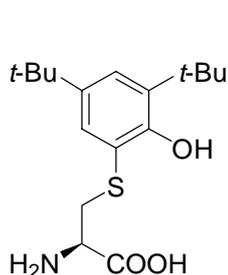
Die Signale der OH-, NH- und COOH-Protonen waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) δ = 29.5 (q; CH₃), 31.3 (q; CH₃), 34.0 (s; C_q), 34.9 (s; C_q), 35.6 (t; CH₂), 51.7 (d; CH), 118.6 (s; aryl-C), 124.6 (d; aryl-CH), 129.5 (d; aryl-CH), 136.2 (s; aryl-C), 141.8 (s; aryl-C), 153.3 (s; aryl-C), 169.2 (s; C=O).

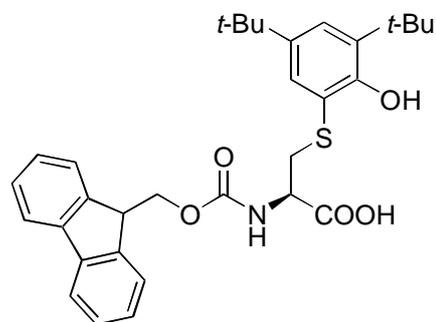
FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3388 [m, ν (N-H)]; 2962 [s, ν_s (C-H)]; 2871 [m, ν_{as} (C-H)]; 1678 [s, ν (C=O)]; 1639 [s]; 1518 [m, ν (C=C)]; 1478 [m]; 1440 [m, δ_{as} (C-H)]; 1406 [m]; 1362 [m, δ_s (C-H)]; 1339 [m]; 1285 [m]; 1250 [m]; 1204 [m]; 1137 [m]; 1103 [w]; 884 [w]; 841 [w]; 821 [w]; 802 [w]; 760 [w]; 724 [m]; 668 [w]; 646 [m]; 545 [m].

EA:	C	H	N
berechnet [%]	62.74	8.36	4.30
gefunden [%]	62.55	8.57	3.93

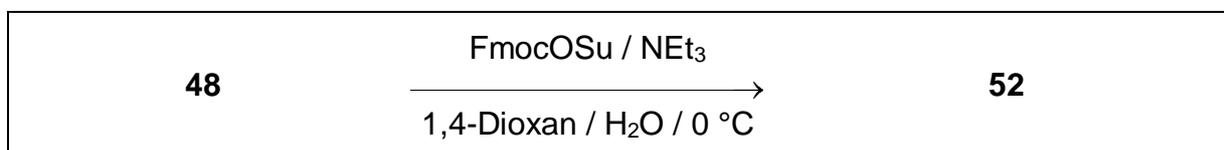
8.10.4 Darstellung von **S-(3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl)-N-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-L-cystein 52**^[42, 85] (IV-STB-141)



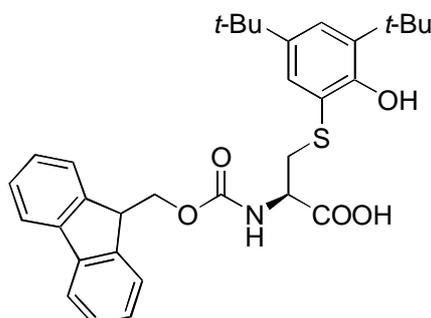
48



52



In einem 250 ml Rundkolben wurden 1.00 g (2.27 mmol, 1.00 eq) der Aminosäure **52** in einem Gemisch aus 5 ml 1,4-Dioxan und 20 ml Wasser suspendiert und durch Zugabe von 946 μ l (6.81 mmol, 3.00 eq) Triethylamin in Lösung gebracht. Anschließend wurden 767 mg (2.27 mmol, 1.00 eq) 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-*N*-hydroxysuccinimid (FmocOSu) gelöst in 20 ml 1,4-Dioxan bei 0 °C zugetropft und die Lösung für 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und mit 2 N Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Die resultierende Mischung wurde dreimal mit jeweils 25 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten Etherextrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit *c*-Hexan:Dichlormethan:Methanol (5:5:1) flashchromatographiert. Es wurden 886 mg (1.62 mmol, 71 %) der Fmoc-geschützten Aminosäure **52** in Form eines farblosen Feststoffes isoliert.

C₃₂H₃₇NO₅S (547.71 g/mol)

Smp.: 81 °C.

¹H-NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) δ = 1.30 (s; 9H, CH₃), 1.44 (s; 9H, CH₃), 3.01-3.17 (m; 2H, CH₂); 4.03-4.05 (m; 1H, CH), 4.31-4.39 (m; 3H, CH und CH₂), 7.26-7.57 (m; 6H, aryl-H), 7.80 (d, J = 7.15; 2H, aryl-H), 7.96 (d, J = 7.42; 2H, aryl-H).

Die Signale der OH-, NH- und COOH-Protonen waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) δ = 29.7 (q; CH₃), 31.5 (q; CH₃), 34.0 (s; C_q), 35.0 (s; C_q), 37.6 (t; CH₂), 46.9 (d; CH), 54.3 (d; CH), 65.9 (t; CH₂), 119.5 (s;

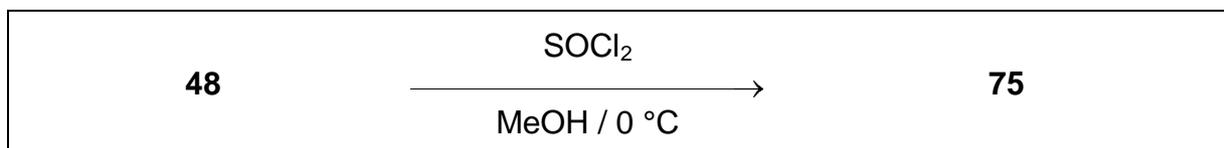
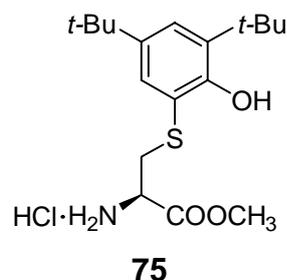
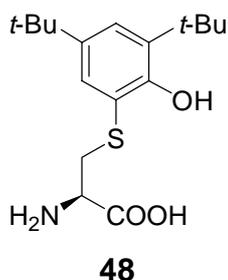
aryl-C), 120.3 (d; aryl-CH), 124.5 (d; aryl-CH), 125.4 (d; aryl-CH), 127.3 (d; aryl-CH), 127.8 (d; aryl-CH), 130.1 (d; aryl-CH), 135.9 (s; aryl-C), 140.9 (s; aryl-C), 141.2 (s; aryl-C), 144.0 (s; aryl-C), 154.0 (s; aryl-C), 155.9 (s; N-C=O), 172.9 (s; O-C=O).

FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3394 [m, $\nu(\text{N-H})$]; 2959 [s, $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1719 [s, $\nu(\text{C=O})$]; 1513 [m]; 1478 [m]; 1451 [s, $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$]; 1440 [s]; 1406 [m]; 1391 [m]; 1363 [m, $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$]; 1336 [m]; 1284 [m]; 1242 [s, $\nu(\text{C-O})$]; 1202 [m, $\nu(\text{C-O})$]; 1181 [m]; 1103 [m]; 1051 [m]; 758 [m]; 739 [s, $\delta_{\text{oop}}(\text{aryl-C-H})$]; 621 [w]; 425 [w].

ESI-HRMS: m/z (Summenformel: m/z berechnet, $|\Delta\mu|$): 570.229 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$: $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NNaO}_5\text{S}$: 570.229 $|\Delta\mu|$ 0.005).

DC: R_f = 0.62 (Kieselgel, *c*-Hexan:Dichlormethan:Methanol = 5:5:1).

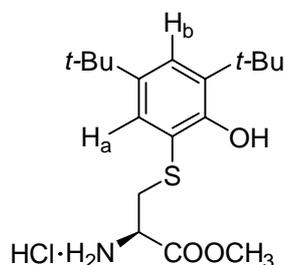
8.10.5 Synthese von Methyl-*S*-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl)-*L*-cysteinat-hydrochlorid **75**^[88] (V-STB-155)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Septum, Überdruckventil und Absaughahn wurden unter Argon 500 mg (1.54 mmol, 1.00 eq) der Aminosäure **48** in 75 ml absolutem Methanol vorgelegt. Zu dieser Suspension wurden unter Eiskühlung mit einer Spritze 174 μl (2.26 mmol, 1.47 eq) Thionylchlorid (SOCl_2) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am

Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es konnten 456 mg (80 %, 1.24 mmol) des Methylesters **75** in Form eines farblosen Feststoffes isoliert werden.

C₁₈H₃₀ClNO₃S (375.95 g/mol)



Smp.: 185 °C.

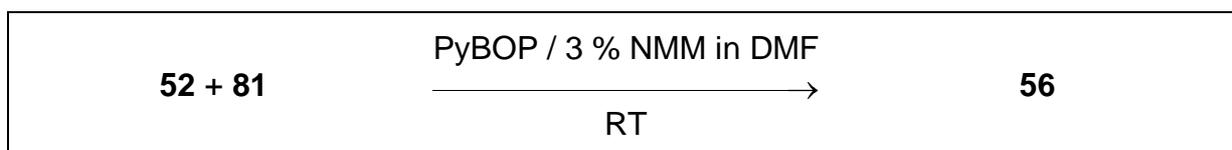
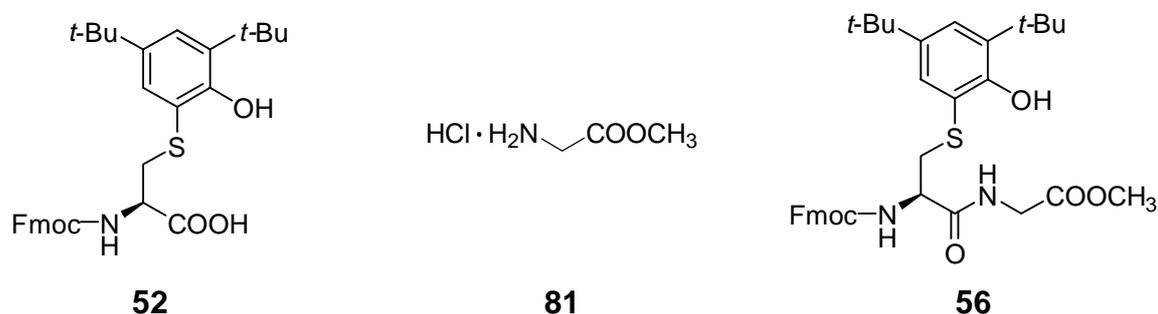
¹H-NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) δ = 1.32 (s; 9H, CH₃), 1.44 (s; 9H, CH₃), 3.15 (s; 3H, CH₃), 3.31-3.33 (m; 2H, CH₂), 3.87-3.90 (m; 1H, CH), 7.28 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.21; 1H, aryl-H_a), 7.46 (d, ⁴J_{Ha-Hb} = 2.21; 1H, aryl-H_b).

Die Signale der des OH- und der NH-Protonen waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) δ = 29.7 (q; CH₃), 31.5 (q; CH₃), 34.3 (s; C_q), 35.1 (s; C_q), 35.6 (t; CH₂), 48.8 (d; CH), 51.7 (q; CH₃), 118.9 (s; aryl-C), 124.7 (d; aryl-CH), 129.5 (d; aryl-CH), 136.4 (s; aryl-C), 141.9 (s; aryl-C), 153.5 (s; aryl-C), 169.4 (s; C=O).

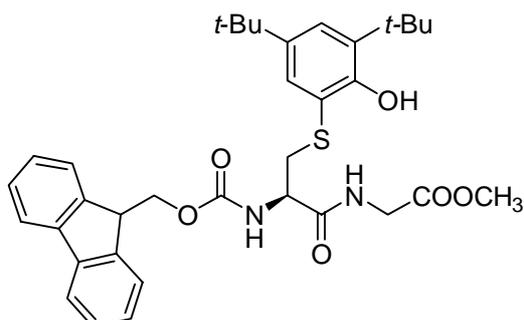
FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3436 [s, br, ν (N-H) und ν (O-H)]; 2959 [s, ν _s(C-H)]; 1961 [w]; 1723 [s, ν (C=O)]; 1602 [m]; 1514 [s, ν (C=C)]; 1470 [m, δ _{as}(C-H)]; 1440 [s, δ _{as}(C-H)]; 1363 [m, δ _s(C-H)]; 1311 [m]; 1277, 1248 [jew. s, ν (C-O)]; 1208 [m]; 1168 [m]; 1101 [m]; 1010 [w]; 883 [w]; 824 [w]; 760 [w]; 612 [m].

8.10.6 Synthese des Dipeptids Methyl-*N*-[*S*-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxyphenyl)-*N*-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-L-cysteinyl]glycinat **56** (V-STB-107)



In einem 100 ml Dreihalskolben wurden unter Argon 547 mg (1.00 mmol, 1.00 eq) des Fmoc-mod-Cysteins **52**, 126 mg (1.00 mmol, 1.00 eq) Glycinmethylesterhydrochlorid **81** und 1.30 g (2.50 mmol, 2.50 eq) 1-Benzotriazolyl-oxo-tri-pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP) in 50 ml *N,N*-Dimethylformamid (DMF) gelöst und mit 1.50 ml *N*-Methylmorpholin (NMM) versetzt. Die resultierende gelbe Lösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 200 ml Wasser verdünnt, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit dreimal 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigte etherische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Essigester:*c*-Hexan (2:3) als Laufmittelgemisch flashchromatographiert. Es konnten 338 mg (550 μmol , 55 %) des Dipeptids **56** in Form eines blaugelben Öles isoliert werden.

C₃₅H₄₂N₂O₆S (618.78 g/mol)



¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.27 (s; 9H, CH₃), 1.39 (s; 9H, CH₃), 3.07-3.17 (m; 1H, CH), 3.16 (s; 3H, OCH₃), 3.96-4.01 (m; 2H, CH₂), 4.17-4.22 (m; 1H, CH), 4.40-4.41 (m; 3H, CH und CH₂), 5.60 (d, ³J = 7.91; 1H, NH), 6.68 (s; 1H, OH), 7.15 (s; 1H, NH), 7.24-7.38 (m; 6H, aryl-H), 7.54-7.56 (m; 2H, aryl-H), 7.73-7.75 (m; 2H, aryl-H).

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ = 29.5 (q; CH₃), 31.5 (q; CH₃), 34.3 (s; C_q), 35.3 (s; C_q), 38.7 (t; CH₂), 41.3 (t; CH₂), 47.1 (d; CH), 52.5 (t; CH₃), 54.4 (d; CH), 67.5 (t; CH₂), 117.6 (s; aryl-C), 120.0 (d; aryl-CH), 125.0 (d; aryl-CH), 126.3 (d; aryl-CH), 127.1 (d; aryl-CH), 127.8 (d; aryl-CH), 130.2 (d; aryl-CH), 135.8 (s; aryl-C), 141.3 (s; aryl-C), 142.7 (s; aryl-C), 143.59 (s; aryl-C), 143.62 (s; aryl-C), 153.2 (s; N-C=O), 169.8 (s; C=O), 170.2 (s; C=O).

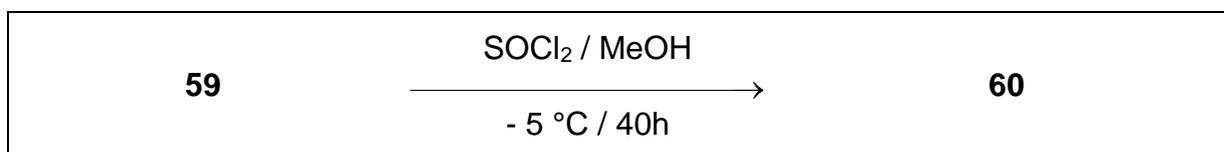
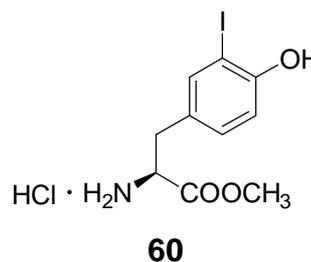
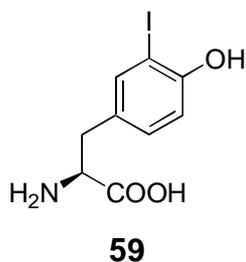
FT-IR: (KBr) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3377 [s, br, ν (N-H), ν (O-H)]; 3067 [m, ν _s(aryl-C-H)]; 2956 [s, ν _s(alkyl-C-H)]; 2869 [m, ν _{as}(alkyl-C-H)]; 1752; 1720; 1666 [jew. s, ν (C=O)]; 1612 [m]; 1528 [s]; 1441 [s]; 1405 [s]; 1364 [m]; 1323 [m]; 1246 [s]; 1209 [s]; 1180 [s]; 1103 [s]; 1042 [s]; 983 [m]; 881 [m]; 854 [m]; 818 [m]; 758; 740 [jew. s, δ _{oop}(aryl-C-H)]; 646 [m]; 617 [m]; 540 [m].

ESI-HRMS: m/z (Summenformel: m/z berechnet, | $\Delta\mu$ |): 641.226 ([M+Na]⁺: C₃₅H₄₂N₂NaO₆S: 641.226 | $\Delta\mu$ 0.005|).

DC: R_f = 0.49 (Kieselgel, Essigester:c-Hexan = 2:3).

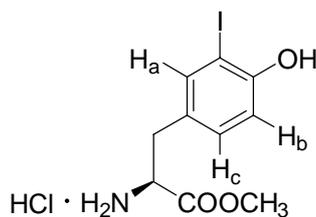
8.11 Synthese von Methyl-N-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-3-iod-L-tyrosinat 61

8.11.1 Synthese von 3-Iod-tyrosin-methylester-hydrochlorid 60^[87] (IV-STB-91)



In einem 100 ml Dreihalskolben bestückt mit Absaughahn und Septum wurden unter Argon 3.07 g (10.0 mmol, 1.00 eq) 3-Iod-tyrosin **59** in 30 ml Methanol suspendiert, auf -5 °C abgekühlt und durch das Septum langsam 1.30 ml (11.0 mmol, 1.10 eq) Thionylchlorid (SOCl₂) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 40 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Durch Zugabe von Diethylether wurde das Produkt ausgefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Exsiccator über Phosphorpentoxid (P₄O₁₀) getrocknet. Es konnten 3.20 g (8.95 mmol, 90 %) des 3-Iod-tyrosin-methylester-Hydrochlorids **60** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten werden.

C₁₀H₁₃ClINO₃ (357.57 g/mol)



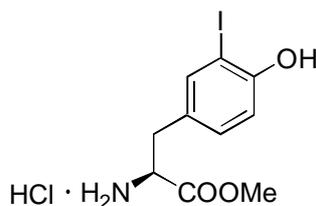
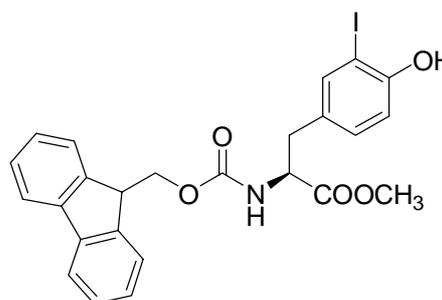
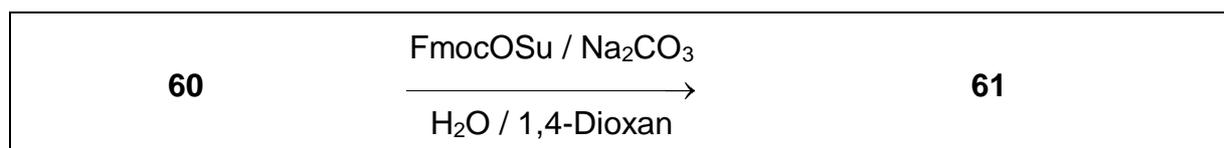
Smp.: 195 °C (Lit.: 194.5-197 °C^[87]).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, D_2O) δ = 3.09-3.26 (m; 2H, CH_2), 3.83 (s; 3H, CH_3), 4.34-4.39 (m; 1H, CH), 6.93 (d, $^3J_{\text{Hb-Hc}} = 8.35$; 1H, aryl-H_b), 7.14 (dd, $^3J_{\text{Hb-Hc}} = 8.35$, $^4J_{\text{Ha-Hb}} = 2.20$; 1H, aryl-H_c), 7.66 (d, $^4J_{\text{Ha-Hb}} = 2.20$; 1H, aryl-H_a).

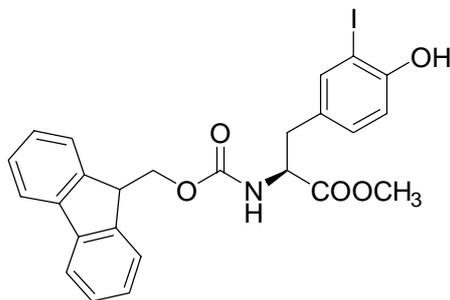
Die Signale der NH-Protonen und des OH-Protons war bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, D_2O) δ = 35.5 (t; CH_2), 54.7 (d; CH), 55.2 (q; CH_3), 85.0 (s; aryl-C-I), 116.6 (d; aryl-CH), 128.6 (s; aryl-C), 132.0 (d; aryl-CH), 141.1 (d; aryl-CH), 156.1 (s; aryl-C), 171.1 (s; O-C=O).

8.11.2 Darstellung von Methyl-*N*-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-3-iod-L-tyrosinat **61**^[42, 86] (IV-STB-95)

**60****61**

In einem 50 ml Rundkolben wurden 2.15 g (6.00 mmol, 1.00 eq) 3-Iod-tyrosin-methylester-hydrochlorid **60** in einem Gemisch aus 10 ml 10 %iger wässriger Na_2CO_3 -Lösung und 5 ml 1,4-Dioxan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 2.23 g (6.60 mmol, 1.10 eq) FmocOSu gelöst in 15 ml 1,4-Dioxan zugetropft und die resultierende Reaktionslösung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Lösung wurde dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Es konnten 3.17 g (5.83 mmol, 97 %) des Fmoc-3-Iod-tyrosin-methylesters **61** in Form eines farblosen Feststoffes erhalten werden.

C₂₅H₂₂I NO₅ (543.35 g/mol)

¹H-NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) δ = 2.82-2.99 (m; 2H, CH₂), 3.43 (s; 3H, CH₃), 4.21-4.30 (m; 4H, 2 CH, CH₂), 6.85-6.89 (m; 1H, aryl-H), 7.13-7.17 (m; 1H, aryl-H), 7.36-7.42 (m; 4H, aryl-H), 7.70-7.78 (m; 2H, aryl-H), 7.92-7.98 (m; 3H, aryl-H).

Die Signale des NH- und des OH-Protons waren bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

¹³C-NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) δ = 35.2 (d; CH), 46.8 (d; CH), 52.1 (q; CH₃), 55.9 (d; CH), 65.9 (t; CH₂), 84.4 (s; aryl-C-I), 114.9 (d, aryl-CH), 120.3 (d, aryl-CH), 125.4 (d, aryl-CH), 127.3 (d, aryl-CH), 127.8 (s, aryl-C), 130.2 (d, aryl-CH), 130.3 (d, aryl-CH), 139.6 (d, aryl-CH), 140.9 (s, aryl-C), 143.8 (s, aryl-C), 143.9 (s, aryl-C), 156.1 (s; N-C=O), 172.5 (s; O-C=O).

8.12 Kombinatorische Synthese der Ligandenbibliothek des generellen Typs Phe-Gly-X-X-Gly-Pro-Gly-X-Gly-X-Ac (V-STB-97)

8.12.1 Erstellung einer Eichgeraden für die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe (IV-STB-147)

In einem 100 ml Maßkolben wurden 31.1 mg (100 μ mol) Fmoc-L-Alanin für 10 min mit 10 ml 20 % Piperidin in abs. DMF bei Raumtemperatur geschüttelt und danach mit abs. DMF auf ein Gesamtvolumen von 100 ml aufgefüllt. Die so erhaltene Lösung des Fmoc-Piperidin-Adduktes wurde mit DMF weiter verdünnt, sodass 8 Proben im Konzentrationsbereich von 0.05 mmol/l bis 0.25 mmol/l in DMF resultierten. Dann wurde die UV-Extinktion dieser Proben bei 289 nm, 300 nm und 301 nm gemessen, woraus in der Auftragung der Extinktion gegen die Konzentration drei Geraden resultierten (Abb. 8-1., Tab. 8-8.). Mit Hilfe der Eichgeraden wurden im Verlauf der kombinatorischen Peptidsynthese die Ausbeuten für die Kupplungen berechnet.

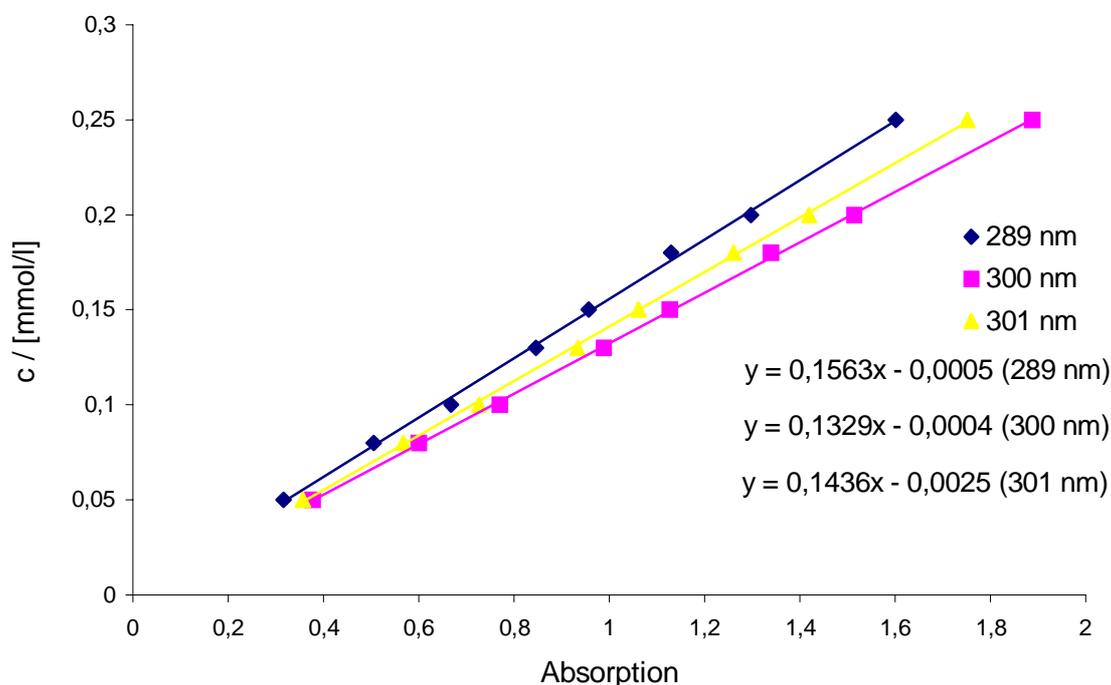


Abb. 8-1. Eichgeraden für die Quantifizierung der Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe per UV.

Tab. 8-8. Konzentrationsreihe zur Kalibrierung der Fmoc-Abspaltung

c [mmol/l]	E (289 nm)	E (300 nm)	E (301 nm)
0.05	0.3164	0.3773	0.3568
0.08	0.5050	0.6003	0.5684
0.10	0.6687	0.7696	0.7265
0.13	0.8458	0.9880	0.9330
0.15	0.9564	1.1264	1.0611
0.18	1.1299	1.3398	1.2608
0.20	1.2973	1.5144	1.4197
0.25	1.6012	1.8884	1.7507

8.12.2 Bestimmung der Beladung des AminoTentagel Harzes

Zur Bestimmung der Beladung des Harzes wurden 100 mg AminoTentagel-Harz (theoretische Beladung = 0.25 mmol/g) für 3 h bei Raumtemperatur in DMF geschüttelt. Nach dem Quellvorgang wurde das DMF abfiltriert und das Harz mit 10 ml einer 3 % Lösung von NMM (*N*-Methylmorpholin) in DMF versetzt. Zu dieser Suspension wurden unter Argon 37.7 mg (72.5 μ mol, 2.50 eq) PyBOP und 22.6 mg (72.5 μ mol, 2.50 eq) Fmoc-L-Alanin gegeben und die resultierende Mischung für 10 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert und mittels Kaiser-Test die Vollständigkeit der Kupplung überprüft. Dann wurde das Harz mit 10 ml einer 20 %igen Lösung von Piperidin in DMF für 10 min geschüttelt, um die Fmoc-Gruppe abzuspalten. Die Abspalllösung wurde in einem 100 ml Maßkolben aufgefangen und das Harz noch dreimal mit je 10 ml DMF gewaschen. Die Waschlösungen wurden ebenfalls in dem 100 ml Messkolben aufgefangen, die vereinigten Lösungen auf 100 ml aufgefüllt, und per UV-Spektrometer wurde bei den Wellenlängen 289 nm, 300 nm und 301 nm die Extinktion gemessen. Anhand der zuvor aufgenommenen Eichgeraden konnte die Beladung des Harzes berechnet werden. In den folgenden Versuchen wurde von einer Beladung von 0.22 mmol Aminofunktionen pro Gramm Harz ausgegangen.

geordnet, die im weiteren Verlauf der Synthese jederzeit ausgelesen werden konnte. Dann wurden die kodierten MicroKans[®] zum Quellen des Harzes unter Argon für 10 h in DMF geschüttelt. Das DMF wurde abfiltriert und mit der Synthese des Decapeptids begonnen, wobei die Peptid-Kupplungen der Fmoc-geschützten Aminosäuren immer nach dem gleichen Verfahren durchgeführt wurden. Die genauen Mengenangaben der einzelnen Kupplungsschritte sind der Tabelle 7.12.2 zu entnehmen. Die Synthese erfolgte entsprechend der Split-Mix-Methode:

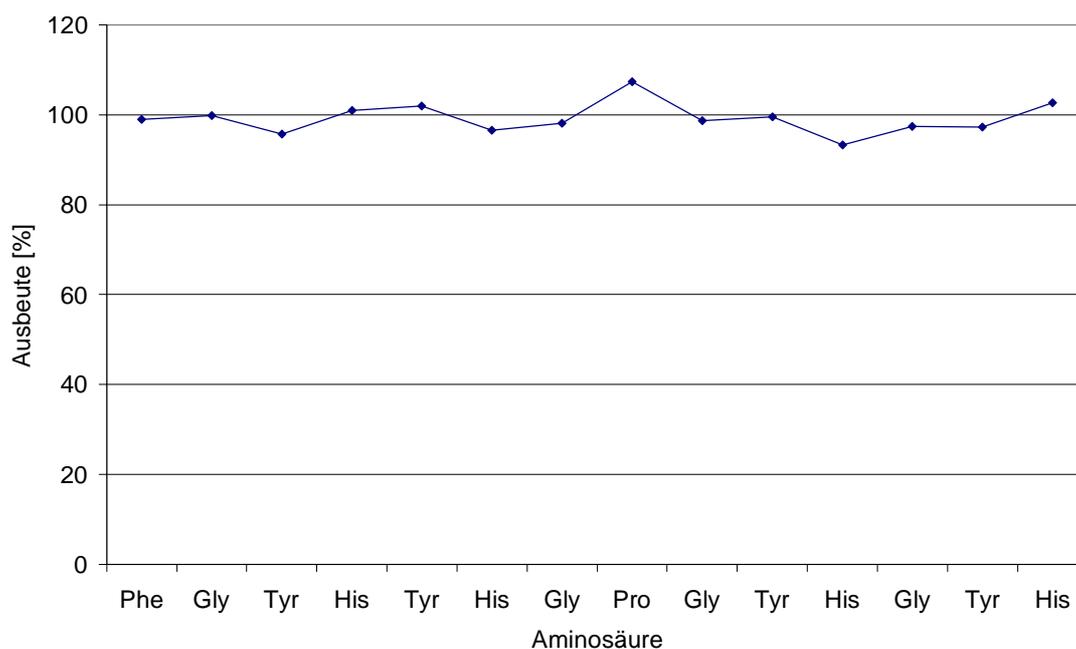
1. Kuppeln: Unter Argon wurden zu den gefüllten MicroKans[®] 20 ml einer 3 %igen Lösung von NMM in abs. DMF gegeben. Die Mischung wurde mit 2.50 eq der Fmoc-Aminosäuren **67**, **68**, **69** bzw. **70** und 2.50 eq PyBOP versetzt und für 2.5 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde die Kupplungslösung abfiltriert und das Harz dreimal mit jeweils 20 ml abs. DMF gewaschen.
2. Test auf freie Amino-Funktionen: Einer gefüllten MicroKan[®] wurde eine geringe Menge Harz entnommen und in einem Reagenzglas mit 1.00 ml einer 0.01 mM Lösung des Dispers-Rot-Farbstoffs in Acetonitril überschichtet. Das Gemisch wurde für 10 min in einem auf 70 °C geheizten Ofen erwärmt, das Harz von der Lösung abfiltriert und nacheinander dreimal mit DMF, Methanol und Dichlormethan gewaschen. War das Harz in Folge der Behandlung mit dem Farbstoff rot gefärbt, so wurde die Kupplung wiederholt. Bei einem negativen Test wurde mit Schritt 3, dem Entschützen, fortgefahren (NF31-Test).^[90]
3. Entschützen: Die mit Harz gefüllten MicroKans[®] wurden unter Argon mit 20 ml einer 20 %igen Lösung von Piperidin in abs. DMF für 30 min geschüttelt. Dann wurde das Harz dreimal mit jeweils 20 ml abs. DMF gewaschen. Die Abspaltungs- und die Waschlösungen wurden zur Quantifizierung der Ausbeute in einem 100 ml Maßkolben gesammelt, auf ein Gesamtvolumen von 100 ml mit abs. DMF aufgefüllt und per UV vermessen.

Nach dem Entschützen wurden die kodierten MicroKans[®] entsprechend der Peptid-Struktur für die nächste Kupplung neu sortiert und mit dem 1. Schritt fortgefahren. Zum Entschlüsseln der Radiofrequenz-Tags wurde nach dem von *IRORI* entwickelten Verfahren gearbeitet. Die Ausbeuten für die einzelnen Peptidkupplungen sind in Tab. 8-9. bzw. Abb. 8-2. aufgeführt.

Tab. 8-9. Einwaagen und Ausbeuten für die einzelnen Kupplungsschritte.

Kupplung	Aminosäure		PyBOP		Ausbeute [%]	Extinktion	
	[mg]	[μmol]	[mg]	[μmol]			
1	66	102	264	137	264	99	0.7908
2	67	78.5	264	137	264	100	0.7985
3a	68	60.7	132	68.7	132	96	0.3843
3b	69	81.8	132	68.7	132	101	0.4052
4a	68	60.7	132	68.7	132	102	0.409
4b	69	81.8	132	68.7	132	97	0.3878
5	67	78.5	264	137	264	98	0.7847
6	70	89.1	264	137	264	108	0.8583
7 ^{a)}	67	78.5	264	137	264	99	0.7887
8a	68	60.7	132	68.7	132	100	0.3996
8b	69	81.8	132	68.7	132	93	0.3743
9	67	78.5	264	137	264	98	0.7788
10a	68	60.7	132	68.7	132	98	0.3904
10b	69	81.8	132	68.7	132	103	0.4117

^{a)}Die Kupplung wurde in Folge eines positiven Tests auf freie Amino-Funktionen wiederholt.

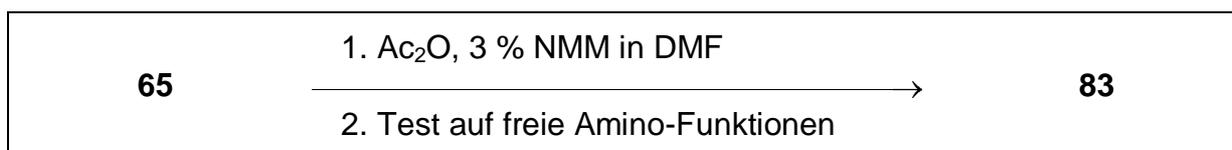
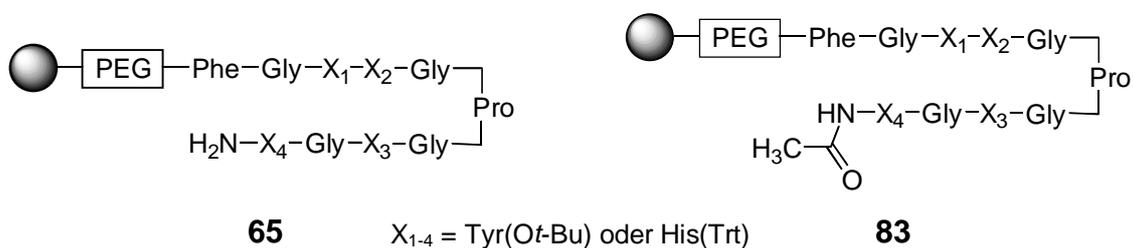
**Abb. 8-2.** Per UV bestimmte Ausbeuten für Peptidkupplungen.

Aus den Ausbeuten der einzelnen Kupplungsschritte wurde die Gesamtausbeute für die 16 Mitglieder der Peptid-Bibliothek berechnet (Tab. 8-10.).

Tab. 8-10. Berechnete Gesamtausbeute für die einzelnen Mitglieder der Peptidbibliothek.

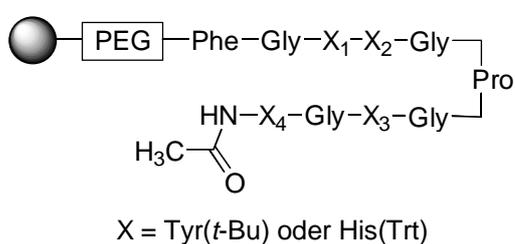
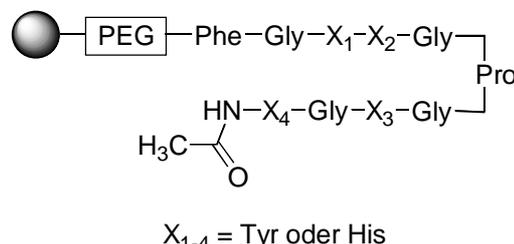
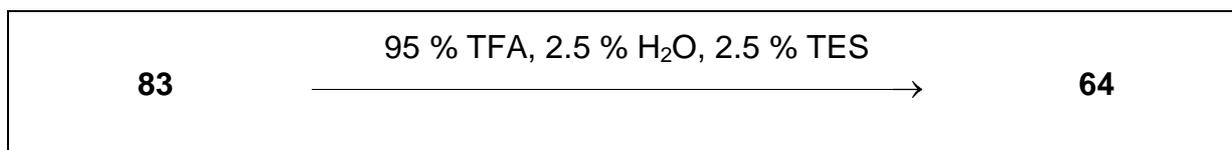
Verbindung	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	Gesamtausbeute [%]
1	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	88
2	Tyr	Tyr	Tyr	His	90
3	Tyr	Tyr	His	Tyr	82
4	Tyr	His	Tyr	Tyr	85
5	His	Tyr	Tyr	Tyr	92
6	Tyr	Tyr	His	His	85
7	Tyr	His	Tyr	His	89
8	His	His	Tyr	Tyr	89
9	His	Tyr	His	Tyr	86
10	Tyr	His	His	Tyr	80
11	His	Tyr	Tyr	His	94
12	Tyr	His	His	His	82
13	His	Tyr	His	His	88
14	His	His	Tyr	His	92
15	His	His	His	Tyr	84
16	His	His	His	His	86

8.12.4 Acetylierung des endständigen N-Terminus des Decapeptids **65** (V-STB-109)



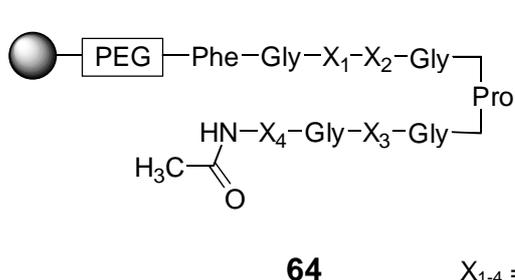
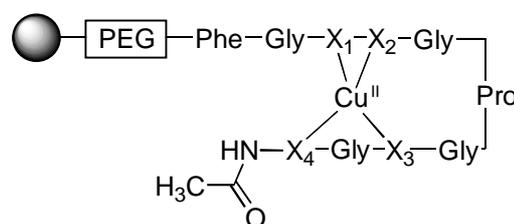
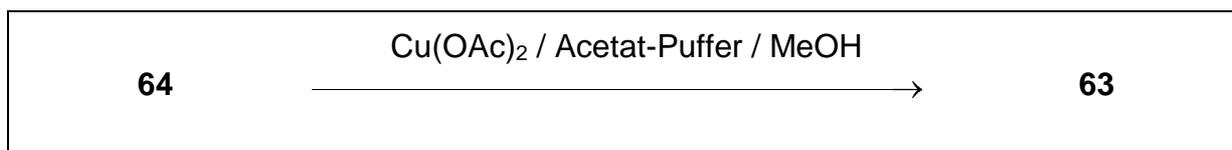
Die mit 106 μmol der Peptid-Bibliothek **65** gefüllten 16 MicroKans[®] wurden unter Argon mit 20 ml 3 %igem NMM in abs. DMF und 25 μl (264 μmol , 2.50 eq) Essigsäureanhydrid versetzt und für 15 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert, das Harz dreimal mit 20 ml abs. DMF gewaschen und einer MicroKan[®] eine geringe Menge Polymer zum Test auf freie Amino-funktionen entnommen. Dieses Harz wurde in einem Reagenzglas mit 1.00 ml einer 0.01 mM Lösung des Dispersrot-Farbstoffs in Acetonitril versetzt und in einem auf 70 °C geheizten Ofen für 10 min erwärmt. Anschließend wurde das Polymer abfiltriert, nacheinander dreimal mit DMF, Methanol und Dichlormethan gewaschen und unter dem Mikroskop untersucht. Da das Harz farblos aus der Reaktion hervorging, d.h. der Test auf freie Amino-Funktionen negativ ausfiel, wurde davon ausgegangen, dass die Acetylierung vollständig verlief.

8.12.5 Abspaltung der Seitenkettenschutzgruppen des *N*-acetylierten Decapeptids **83**^[91] (V-STB-113)

**83****64**

Zur Abspaltung der Seitenkettenschutzgruppen wurden die mit 106 μmol der *N*-acetylierten Peptidbibliothek **64** gefüllten 16 MicroKans[®] (106 μmol) zweimal unter Argon mit 20 ml eines Gemisches aus 95 % Trifluoressigsäure, 2.5 % Wasser und 2.5 % Triethylsilan für jeweils 5 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die gelblich verfärbten Abspaltungslösungen wurden abfiltriert und das Harz nacheinander mit jeweils 20 ml DMF, THF, THF:Wasser (1:1) und Wasser gewaschen.

8.12.6 Darstellung der Katalysatorbibliothek **63**^[54] (V-STB-113)

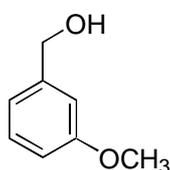
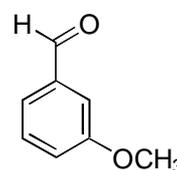
**64****63**

Die mit der Ligandenbibliothek **64** gefüllten 16 MicroKans[®] (106 μmol Gesamtmaterial) wurden unter Argon zweimal mit jeweils 20 ml dest. Methanol

gewaschen. Dann wurden die MicroKans[®] für 20 h mit 20 ml einer Lösung von 36.3 mg (200 μ mol) Kupfer(II)acetat, 114 μ l Essigsäure und 200 mg Natriumacetat (0.1 M Acetatpuffer) bei Raumtemperatur geschüttelt. Die kupferhaltige Lösung wurde abfiltriert und das Harz dreimal mit je 20 ml Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Da die Bindung von Kupfer(II)ionen mit einer Färbung des Harzes einhergeht, wurde die Farbigkeit der Polymerkugeln unter dem Mikroskop untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass mit Ausnahme des Liganden mit $X_{1-4} = \text{Tyr}$ alle Polymerkugeln eine blaue Färbung zeigen.

8.13 Screening der kupferhaltigen Ligandenbibliothek **63** ^[9, 60]

Das Screening der Katalysatorbibliothek **63** auf katalytische Aktivität erfolgte in fünf verschiedenen Ansätzen. Die Ansätze unterschieden sich in der Wahl des verwendeten Puffersystems und in der Vorbehandlung der Katalysatorbibliothek mit einem Oxidationsmittel. In jedem Ansatz wurde 3-Methoxybenzylalkohol als Testsubstrat verwendet. Zum Screening wurde die in den MicroKans[®] eingeschlossene Katalysatorbibliothek verwendet.

**18****19**

8.13.1 Test der Screening Methode mit der Galactose Oxidase^[9] (V-STB-175)

In zwei Schnappdeckelgefäßen wurden 2.00 mg (13.4 units) bzw. 1.00 mg (6.71 units) Galactose-Oxidase (nicht aktiviert) vorgelegt und mit 5 ml einer Lösung von 82.0 μ l (660 μ mol, 132 mM) 3-Methoxybenzylalkohol **18**, 6.80 mg (50.0 μ mol) Kaliumdihydrogenphosphat sowie 8.70 mg (50.0 μ mol) Dikaliumhydrogenphosphat in einem Gemisch aus Wasser und THF (3:1) versetzt. Beide Lösungen wurden dann für 225 min an der Luft geschüttelt und in regelmäßigen Zeitabständen auf den

Aldehydgehalt untersucht. Dazu wurde den Reaktionslösungen nach der angegebenen Zeit eine 100 μl Probe entnommen und in einer 96er Mikrotitrationsplatte mit Hilfe des Spectrafluor Plus Plattenscanners die UV-Absorption bei 310 nm bestimmt. Die gemessenen Absorptionen sowie die berechnete Aldehydkonzentrationen und -Stoffmengen sind in Tab. 8-11. angegeben.

Tab. 8-11. Zeitlicher Verlauf der UV-Absorption von zwei verschiedenen Katalyseansätzen mit Galactose Oxidase.

t [min]	Ansatz mit 13.4 units GOase			Ansatz mit 6.71 units GOase		
	UV-Abs.	c(19) [mmol/l]	n(19) [μmol]	UV-Abs.	c(19) [mmol/l]	n(19) [μmol]
0	0.224	0	0	0.224	0	0
2	0.249	0.05	0.3	0.230	0.01	0.1
15	0.368	0.35	1.8	0.262	0.09	0.4
30	0.503	0.69	3.5	0.294	0.17	0.8
45	0.638	1.03	5.2	0.320	0.23	1.2
60	0.759	1.34	6.7	0.352	0.31	1.6
75	0.839	1.54	7.7	0.410	0.46	2.3
90	0.907	1.71	8.6	0.410	0.46	2.3
105	0.932	1.77	8.9	0.447	0.55	2.8
120	1.040	2.05	10.2	0.478	0.63	3.2
150	1.092	2.18	10.9	0.546	0.80	4.0
180	1.300	2.70	13.5	0.609	0.96	4.8
225	1.371	2.88	14.4	0.693	1.17	5.9

8.13.2 Screening der Katalysatorbibliothek **63** in 10 mM Phosphat-Puffer (pH 7) (V-STB-157)

Die mit der Katalysatorbibliothek **63** gefüllten MicroKans[®] (106 μmol , 6.63 μmol pro Kan) wurden mit einem Wasser-THF-Gemisch (3:1) gewaschen und im Anschluss einzeln auf 16 Schnappdeckelgefäße verteilt. Dann wurde jedes Reaktionsgefäß mit 5 ml einer Lösung von 82.0 μl (660 μmol , 132 mM) 3-Methoxybenzylalkohol **18**, 6.80 mg (50.0 μmol) Kaliumdihydrogenphosphat sowie 8.70 mg (50.0 μmol) Dikaliumhydrogenphosphat in einem Gemisch aus Wasser und THF (3:1) versetzt und für 21 h bei Raumtemperatur an der Luft geschüttelt. Nach 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h

und 21 h wurden jeweils zwei senkrechte Reihen einer 96er Microtitrationsplatte mit 100 μ l Proben der Reaktionslösungen gefüllt. Mit Hilfe des Spectrafluor Plus Plattenscanners wurde dann die UV-Absorption dieser 16 Proben bei 310 nm bestimmt (Tab. 8-12.). Nach 21 h Reaktionszeit konnte keine Zunahme der UV-Absorption bei 310 nm beobachtet werden. Demnach war kein Mitglied der Katalysatorbibliothek **63** in der Lage, die Luftoxidation von 3-Methoxybenzylalkohol unter den genannten Bedingungen zu katalysieren.

Tab. 8-12. Screening der Katalysatorbibliothek **63** in 10 mM Phosphatpuffer mit 3-Methoxybenzylalkohol als Substrat. (Y = Tyrosin, H = Histidin)

Gefäß	Belegung der Postition:				UV-Absorption bei 310 nm nach:					
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	21 h
1	H	H	Y	H	0.242	0.250	0.241	0.244	0.240	0.229
2	H	Y	H	H	0.236	0.238	0.238	0.243	0.240	0.246
3	H	H	Y	Y	0.236	0.240	0.236	0.247	0.235	0.230
4	Y	H	H	H	0.234	0.247	0.238	0.241	0.234	0.225
5	H	H	H	Y	0.239	0.250	0.236	0.239	0.229	0.219
6	Y	H	Y	H	0.237	0.251	0.228	0.244	0.229	0.226
7	H	H	H	H	0.299	0.243	0.247	0.245	0.232	0.230
8	H	Y	H	Y	0.243	0.251	0.255	0.248	0.223	0.224
9	Y	Y	H	H	0.249	0.236	0.239	0.240	0.237	0.233
10	Y	H	H	Y	0.242	0.236	0.243	0.240	0.243	0.227
11	Y	Y	Y	H	0.242	0.237	0.244	0.244	0.238	0.229
12	H	Y	Y	H	0.237	0.238	0.239	0.259	0.239	0.228
13	Y	H	Y	Y	0.240	0.234	0.234	0.243	0.222	0.224
14	H	Y	Y	Y	0.240	0.246	0.242	0.241	0.221	0.220
15	Y	Y	H	Y	0.243	0.249	0.241	0.246	0.223	0.220
16	Y	Y	Y	Y	0.252	0.259	0.253	0.264	0.226	0.234

8.13.3 Screening der Katalysatorbibliothek **63** in 100 mM Borax-Puffer (pH 10) (V-STB-159)

Die mit der Katalysatorbibliothek **63** gefüllten MicroKans[®] (106 μ mol, 6.63 μ mol pro Kan) wurden mit einem Wasser-THF-Gemisch (3:1) gewaschen und im Anschluss einzeln auf 16 Schnappdeckelgefäße verteilt. Dann wurde jedes Reaktionsgefäß mit

82.0 μl (660 μmol , 132 mM) 3-Methoxybenzylalkohol **18** in einem Gemisch aus 3.75 ml Wasser (100 mM Borax-Puffer, pH 10) und 1.25 ml THF versetzt und für 20 h bei Raumtemperatur an der Luft geschüttelt. Nach 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h und 20 h wurden zwei senkrechte Reihen einer 96er Microtitrationsplatte mit 100 μl Proben der Reaktionslösungen gefüllt. Mit Hilfe des Spectrafluor Plus Plattenscanners wurde dann die UV-Absorption der 16 Proben bei 310 nm bestimmt (Tab. 8-13.). Die Mitglieder der Bibliothek zeigten sich unter diesen Reaktionsbedingungen katalytisch inaktiv, da die UV-Absorption der Reaktionslösungen bei 310 nm über den gemessenen Zeitraum konstant blieb.

Tab. 8-13. Screening der Katalysatorbibliothek **63** in 100 mM Borax-Puffer mit 3-Methoxybenzylalkohol als Substrat. (Y = Tyrosin, H = Histidin)

Gefäß	Belegung der Position:				UV-Absorption bei 310 nm nach:					
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	20 h
1	Y	H	H	Y	0.259	0.258	0.262	0.257	0.252	0.257
2	Y	Y	Y	Y	0.277	0.285	0.285	0.283	0.278	0.270
3	H	Y	Y	H	0.257	0.262	0.270	0.268	0.265	0.281
4	Y	H	H	H	0.260	0.263	0.262	0.261	0.255	0.280
5	H	Y	H	H	0.259	0.266	0.275	0.256	0.259	0.272
6	H	Y	Y	Y	0.258	0.261	0.266	0.255	0.272	0.267
7	Y	H	Y	Y	0.276	0.270	0.274	0.268	0.255	0.285
8	Y	Y	Y	H	0.264	0.262	0.268	0.265	0.243	0.282
9	H	H	Y	Y	0.254	0.272	0.257	0.260	0.260	0.273
10	Y	Y	H	Y	0.258	0.273	0.265	0.262	0.253	0.262
11	Y	Y	H	H	0.257	0.270	0.258	0.258	0.262	0.280
12	H	H	H	Y	0.260	0.266	0.258	0.262	0.259	0.281
13	Y	H	Y	H	0.262	0.261	0.257	0.265	0.260	0.273
14	H	Y	H	Y	0.262	0.269	0.268	0.275	0.288	0.272
15	H	H	Y	H	0.261	0.273	0.262	0.261	0.272	0.279
16	H	H	H	H	0.261	0.272	0.267	0.270	0.271	0.276

8.13.4 Screening der Katalysatorbibliothek **63** nach Oxidation mit Ammoniumcarnitrat in 10 mM Phosphat-Puffer (pH 7) (V-STB-161)

Die mit der Katalysatorbibliothek **63** gefüllten MicroKans[®] (106 µmol, 6.63 µmol pro Kan) wurden mit einem Wasser-THF-Gemisch (3:1) gewaschen und anschließend für 30 min unter Argon mit einer Lösung von 145 mg (264 µmol, 2.50 eq) Ammoniumcarnitrat ($(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$) in 25 ml eines Wasser-THF-Gemisches (3:1) behandelt. Die Ammoniumcarnitrat-Lösung wurde abfiltriert und die gefüllten MicroKans mit einem Wasser-THF-Gemisch (3:1) gewaschen.

Dann wurde jedes Reaktionsgefäß mit 5 ml einer Lösung von 82.0 µl (660 µmol, 132 mM) 3-Methoxybenzylalkohol **18**, 6.80 mg (50.0 µmol) Kaliumdihydrogenphosphat sowie 8.70 mg (50.0 µmol) Dikaliumhydrogenphosphat in einem Gemisch aus Wasser und THF (3:1) versetzt und für 20 h bei Raumtemperatur an der Luft geschüttelt. Nach 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h und 20 h wurden zwei senkrechte Reihen einer 96er Microtitrationsplatte mit 100 µl Proben der Reaktionslösungen gefüllt. Mit Hilfe des Spectrafluor Plus Plattenscanners wurde dann die UV-Absorption der 16 Proben bei 310 nm bestimmt. Die gemessene UV-Absorption der einzelnen Reaktionslösungen ist in Tab. 8-14. dargestellt. Über den gesamten Zeitraum konnte keine Änderung der UV-Absorption bei 310 nm beobachtet werden. Demnach waren alle Mitglieder der Katalysatorbibliothek **63** unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen katalytisch inaktiv.

Tab. 8-14. Screening der Katalysatorbibliothek **63** nach Oxidation mit Ammoniumcarnitrat in 10 mM Phosphatpuffer mit 3-Methoxybenzylalkohol als Substrat. (Y = Tyrosin, H = Histidin)

Gefäß	Besetzung der Position:				UV-Absorption bei 310 nm nach:			
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	1 h	2 h	3 h	20 h
1	H	Y	Y	Y	0.246	0.246	0.238	0.242
2	Y	H	H	Y	0.252	0.240	0.234	0.252
3	Y	H	Y	Y	0.250	0.250	0.250	0.253
4	Y	Y	Y	Y	0.248	0.248	0.243	0.249
5	Y	Y	H	H	0.250	0.254	0.241	0.251
6	H	H	Y	H	0.247	0.264	0.250	0.255
7	H	Y	Y	H	0.248	0.255	0.248	0.262
8	Y	Y	Y	H	0.255	0.256	0.252	0.255
9	H	Y	H	Y	0.286	0.261	0.249	0.253
10	Y	Y	H	Y	0.266	0.241	0.250	0.247
11	H	Y	H	H	0.272	0.259	0.257	0.249
12	H	H	Y	Y	0.272	0.252	0.262	0.254
13	H	H	H	H	0.251	0.250	0.257	0.289
14	H	H	H	Y	0.251	0.254	0.247	0.252
15	Y	H	Y	H	0.255	0.259	0.251	0.258
16	Y	H	H	H	0.262	0.282	0.266	0.266

8.13.5 Screening der Katalysatorbibliothek **63** nach Oxidation mit Kaliumhexacyanoferrat(III) in 10 mM Phosphat-Puffer (pH 7) (V-STB-165)

Die mit der Katalysatorbibliothek **63** gefüllten MicroKans[®] (106 µmol, 6.63 µmol pro Kan) wurden mit einem Wasser-THF-Gemisch (3:1) gewaschen und anschließend für 30 min unter Argon mit einer Lösung von 86.9 mg (264 µmol, 2.50 eq) Kaliumhexacyanoferrat(III) (K₃[Fe(CN)₆]) in 25 ml eines Wasser-THF-Gemisch (3:1) behandelt. Die Kaliumhexacyanoferrat-Lösung wurde abfiltriert und das vorbehandelte Harz mit einem Wasser-THF-Gemisch (3:1) gewaschen.

Dann wurde jedes Reaktionsgefäß mit 5 ml einer Lösung von 82.0 µl (660 µmol, 132 mM) 3-Methoxybenzylalkohol **18**, 6.80 mg (50.0 µmol) Kaliumdihydrogenphosphat sowie 8.70 mg (50.0 µmol) Dikaliumhydrogenphosphat in einem Gemisch aus Wasser und THF (3:1) versetzt und für 22 h bei Raumtemperatur an der Luft

geschüttelt. Nach 1 h, 2 h, 3 h, 4 h und 22 h wurden zwei senkrechte Reihen einer 96er Microtitrationsplatte mit 100 µl Proben der Reaktionslösungen gefüllt. Mit Hilfe des Spectrafluor Plus Plattenscanners wurde dann die UV-Absorption der 16 Proben bei 310 nm bestimmt. Die gemessene UV-Absorption der einzelnen Reaktionslösungen ist in Tab. 8-15. dargestellt. Über den gemessenen Zeitraum konnte keine Zunahme der UV-Absorption bei 310 nm beobachtet werden. Daher war kein Mitglied der Katalysatorbibliothek **63** unter den gewählten Reaktionsbedingungen katalytisch aktiv.

Tab. 8-15. Screening der Katalysatorbibliothek **63** nach Oxidation mit Kaliumhexacyanoferrat(III) in 10 mM Phosphatpuffer mit 3-Methoxybenzylalkohol als Substrat. (Y = Tyrosin, H = Histidin)

Gefäß	Besetzung der Position:				UV-Absorption bei 310 nm nach:				
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	1 h	2 h	3 h	4 h	22 h
1	H	H	H	Y	0.290	0.295	0.293	0.297	0.295
2	Y	Y	H	Y	0.297	0.286	0.283	0.288	0.292
3	H	H	Y	H	0.273	0.280	0.267	0.280	0.274
4	H	Y	H	H	0.275	0.269	0.269	0.284	0.267
5	Y	Y	H	H	0.271	0.270	0.267	0.267	0.275
6	H	H	H	H	0.272	0.267	0.268	0.261	0.257
7	Y	Y	Y	Y	0.257	0.248	0.250	0.250	0.250
8	H	Y	Y	Y	0.281	0.286	0.282	0.276	0.287
9	H	H	Y	Y	0.297	0.294	0.293	0.294	0.303
10	Y	H	Y	Y	0.285	0.278	0.295	0.285	0.292
11	Y	H	H	Y	0.269	0.280	0.285	0.279	0.288
12	H	Y	H	Y	0.281	0.283	0.288	0.285	0.297
13	H	Y	Y	H	0.273	0.288	0.290	0.288	0.290
14	Y	H	H	H	0.272	0.274	0.280	0.276	0.282
15	Y	Y	Y	H	0.263	0.266	0.274	0.270	0.281
16	Y	H	Y	H	0.277	0.287	0.296	0.295	0.307

8.13.6 Screening der Katalysatorbibliothek **63** mit TEMPO-Zusatz in 10 mM Phosphat-Puffer (pH 7) (V-STB-167)

Die mit der Katalysatorbibliothek **63** gefüllten MicroKans[®] (106 μmol , 6.63 μmol pro Kan) wurden mit einem Wasser-THF-Gemisch (3:1) gewaschen und im Anschluss einzeln auf 16 Schnappdeckelgefäße verteilt. Dann wurde jedes Reaktionsgefäß mit 5 ml einer Lösung von 82.0 μl (660 μmol , 132 mM) 3-Methoxybenzylalkohol **18**, 6.80 mg (50.0 μmol) Kaliumdihydrogenphosphat, 8.70 mg (50.0 μmol) Dikaliumhydrogenphosphat und 1.03 mg (6.60 μmol , 1.00 eq) TEMPO in einem Gemisch aus Wasser und THF (3:1) versetzt und für 22 h bei Raumtemperatur an der Luft geschüttelt. Parallel wurde ein Ansatz ohne ein Mitglied der Katalysatorbibliothek **63** durchgeführt. Nach 1 h, 2 h, 3 h und 22 h wurden jeweils zwei senkrechte Reihen einer 96er Microtitrationsplatte mit 100 μl Proben der Reaktionslösungen gefüllt. Mit Hilfe des Spectrafluor Plus Plattenscanners wurde dann die UV-Absorption dieser 17 Proben bei 310 nm bestimmt. Die gemessene UV-Absorption der einzelnen Testreaktionen ist in Tab. 8-16. dargestellt. Nach 22 h Reaktionszeit konnte für jedes Mitglied der Katalysatorbibliothek **63** eine geringe Zunahme der UV-Absorption bei 310 nm beobachtet werden. Die höchsten Aldehydausbeuten wurden mit den Katalysatoren in den Gefäßen 6 (2.50 μmol) und 16 (1.68 μmol) erzielt. Bei einer eingesetzten Katalysatormenge von 6.60 μmol entspricht diese Ausbeute 38 % bzw. 26 % des stöchiometrischen Umsatzes. In der Blindprobe ohne ein Mitglied der Katalysatorbibliothek **63** wurde keine signifikante Menge Aldehyd beobachtet (Gefäß 17).

Tab. 8-16. Screening der Katalysatorbibliothek **63** mit TEMPO-Zusatz in 10 mM Phosphatpuffer mit 3-Methoxybenzylalkohol als Substrat. (Y = Tyrosin, H = Histidin)

Gefäß	Besetzung der Position				UV-Absorption bei 310 nm nach:				n(19) [μmol]
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	1 h	2 h	3 h	22 h	
1	H	Y	Y	H	0.235	0.243	0.266	0.332	1.32
2	H	H	H	H	0.242	0.250	0.263	0.315	1.10
3	Y	H	H	H	0.244	0.247	0.256	0.314	1.09
4	H	H	Y	H	0.244	0.253	0.260	0.323	1.20
5	Y	Y	H	Y	0.250	0.259	0.266	0.344	1.47
6	Y	Y	Y	Y	0.251	0.255	0.278	0.426	2.50
7	H	Y	H	H	0.255	0.251	0.266	0.329	1.28
8	Y	Y	Y	H	0.250	0.254	0.276	0.335	1.36
9	H	H	H	Y	0.236	0.257	0.252	0.309	1.03
10	Y	Y	H	Y	0.239	0.260	0.253	0.309	1.03
11	H	Y	Y	Y	0.244	0.260	0.253	0.341	1.43
12	Y	H	H	Y	0.248	0.252	0.252	0.301	0.93
13	Y	H	Y	H	0.249	0.256	0.262	0.329	1.28
14	H	Y	H	Y	0.250	0.255	0.269	0.323	1.20
15	H	H	Y	Y	0.249	0.256	0.253	0.317	1.13
16	Y	H	Y	Y	0.243	0.271	0.293	0.361	1.68
17 ^{a)}	-	-	-	-	0.243	0.247	0.248	0.253	0.32

^{a)} Die Reaktion wurde ohne ein Mitglied der Katalysatorbibliothek **63** durchgeführt.

9 Anhang

9.1 Literaturverzeichnis

- [1] N. Ito, S. E. V. Phillips, C. Stevens, Z. B. Ogel, M. J. McPherson, J. N. Keen, K. D. S. Yadav, P. F. Knowles, *Nature* **1991**, 350, 87.
- [2] (a) A. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647-2650.
(b) G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Synthesis* **1982**, 245-258.
(c) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165-185.
(d) K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5661-5670.
- [3] J. P. Klinman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2541-2561.
- [4] A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 770-790.
- [5] M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 9610.
- [6] M. M. Whittaker, Y.-Y. Chuang, J. W. Whittaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10029-10035.
- [7] C. G. Saysell, C. D. Borman, A. J. Baron, M. J. McPherson, A. G. Sykes, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 4520-4525.
- [8] J. M. Johnson, H. B. Halsall, W. R. Heineman, *Biochemistry* **1985**, 24, 1579-1585.
- [9] R. Schnepf, A. Sokolowski, J. Müller, V. Bachler, K. Wieghardt, P. Hildebrandt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2352-2364.
- [10] R. M. Wachter, M. P. Montague-Smith, B. P. Branchaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7743-7749.
- [11] F. Himo, L. A. Eriksson, F. Maseras, P. E. M. Siegbahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8031-8036.
- [12] A. Maradufu, G. M. Cree, A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 3429-3437.
- [13] C. D. Borman, C. G. Saysell, A. Sokolowski, M. B. Twitchett, C. Wright, A. G. Sykes, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 771-779.
- [14] Y. Wang, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, T. D. P. Stack, *Science* **1998**, 279, 537-540.
- [15] M. M. Whittaker, W. R. Duncan, J. W. Whittaker, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 382-386.
- [16] J. A. Halfen, B. A. Jazdzewski, A. Mahapatra, L. M. Berreau, E. C. Wilkinson, L. Que, Jr., W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8217-8227.

- [17] B. A. Jazdzewski, V. G. Young, Jr., W. B. Tolman, *Chem. Commun.* **1998**, 2521-2522.
- [18] K. Yamato, T. Inada, M. Dae, A. Ichimura, T. Takui, Y. Kojima, T. Kikunaga, S. Nakamura, N. Yanagihara, T. Onaka, S. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 903-912.
- [19] S. Ito, S. Nishino, H. Itoh, S. Ohba, Y. Nishida, *Polyhedron* **1998**, 1637-1642.
- [20] M. A. Halcrow, L. M. L. Chia, X. Liu, E. J. L. McInnes, L. J. Yellowlees, F. E. Mabbs, J. E. Davies, *Chem. Commun.* **1998**, 2465-2466.
- [21] Y. Shimazaki, S. Huth, A. Odani, O. Yamauchi, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1732-1735.
- [22] D. Zurita, I. Gautier-Luneau, S. Menage, J. L. Pierre, E. Saint-Aman, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, 2, 46.
- [23] N. Katajima, K. Whang, Y. Moro-oka, A. Uchida, Y. Sasada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1504-1505.
- [24] Y. Wang, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13097-13098.
- [25] P. Chaudhuri, M. Hess, U. Flörke, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* **1998**, 37, 2340-2343.
- [26] P. Chaudhuri, M. Hess, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* **1999**, 8, 1165-1168.
- [27] P. Chaudhuri, M. Hess, J. Müller, K. Hildebrand, E. Bill, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9599-9610.
- [28] M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortés, C. S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3374-3376.
- [29] (a) I. E. Markó, A. Gautier, I. Chellé-Regnaut, P. R. Giles, M. Tsukazaki, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7567-7577.
(b) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, I. Chellé-Regnaut, A. Gautier, S. M. Brown, C. J. Urch, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2433-2439.
(c) I. E. Markó, M. Tsukazaki, P. R. Giles, S. M. Brown, C. J. Urch, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2297-2299.
- [30] (a) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2648-2689.
(b) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436-2488.

- [31] (a) R. A. Houghten, C. Pinilla, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature* **1991**, *354*, 84-86.
(b) K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmiersky, R. J. Knapp, *Nature* **1991**, *354*, 82-84.
- [32] J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19-46.
- [33] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333.
- [34] D. C. Sherrington, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 2275-2286.
- [35] (a) S.-S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333.
(b) G. Lu, S. Mojsov, J. P. Tam, R. B. Merrifield, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3433-3436.
- [36] H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787-3790.
- [37] P. Sieber, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2107-2110.
- [38] (a) W. F. DeGrado, E. T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1295-1300.
(b) W. F. DeGrado, E. T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3258-3261.
- [39] G. R. Matsueda, J. M. Stewart, *Peptides* **1981**, *2*, 45-50.
- [40] J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.
- [41] (a) F. M. Chen, K. Kuroda, N. L. Benoiton, *Synthesis* **1978**, 928-929.
(b) E. Brown, R. C. Sheppard, B. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, *1*, 75-82.
- [42] G. B. Fields, R. L. Noble, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1990**, *35*, 161-214.
- [43] (a) B. Castro, G. Evin, S. Selve, R. Seyer, *Synthesis* **1977**, 413.
(b) R. P. McGeary, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3319-3322.
- [44] (a) J. Martinez, J.-P. Bali, M. Rodriguez, B. Castro, R. Magons, J. Lani, M.-F. Lignon, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1874-1879.
(b) J. Coste, D. Le-Nguyen, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 205-208.
- [45] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927-1930.
- [46] (a) W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3626-3635.
(b) K. Barlos, D. Papaioannou, S. Voliotis, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 696-697.
- [47] (a) S. A. Salisbury, E. J. Tremeer, J. W. Davies, D. E. I. A. Owen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 538-540.
(b) S. C. Young, P. D. White, J. W. Davies, D. E. I. A. Owen, S. A. Salisbury, E. J. Tremeur, *Biochem. Soc. Trans.* **1990**, *18*, 1311-1312.

- [48] (a) F. C. McKay, N. F. Albertson, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4686-4690.
(b) M. Bodanszky, *Principles of Peptide Chemistry*, Springer-Verlag, New York, **1984**.
- [49] (a) W. C. Still, *Acc. Chem. Rev.* **1996**, *29*, 155-163.
(b) M. T. Reetz, M. H. Becker, K. M. Kühling, A. Holzwarth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2792-2794.
(c) M. T. Reetz, M. H. Becker, M. Liebl, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1294-1298.
(d) S. J. Taylor, J. P. Morken, *Science*, **1998**, *280*, 267-270.
(e) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4306-4307.
- [50] J. M. Kerr, S. C. Banville, R. N. Zuckermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2529-2531.
- [51] S. Brenner, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 5381-5383.
- [52] H. P. Nestler, P. A. Bartlett, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4723-4724.
- [53] (a) K. C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A. Senyei, M. P. Nova, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2476-2479.
(b) K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, A. J. Roecker, G.Q. Cao, S. Barlunga, H. J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939-9953.
(c) M. Fasaro, R. B. Wilson, Jr, *Chem. Ind.* **1998**, 777-780.
- [54] M. B. Francis, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8983-8984.
- [55] A. Berkessel, D. A. Héroult, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 99-102.
- [56] (a) A. Berkessel, J. W. Bats, M. Hüber, W. Haase, T. Neumann, L. Seidel, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 125-129.
(b) A. Berkessel, M. Bolte, M. Frauenkron, T. Nowak, T. Schwenkreis, L. Seidel, A. Steinmetz, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 59-68.
(c) A. Berkessel, M. Bolte, T. Neumann, L. Seidel, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1183-1189.
- [57] Der Ligand *rac*-**10** wurde im Arbeitskreis von Christoph Sklorz synthetisiert.
C. Sklorz, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2001**.
- [58] O.-T. Rauch, *Diplomarbeit*, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **1993**.
- [59] (a) M. R. Malachowski, H. B. Huynh, L. J. Tomlinson, R. S. Kelly, J. W. Furbee, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 31-36.

- (b) K. D. Karlin, J. C. Hayes, S. Juen, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 4108-4109.
- (c) K. D. Karlin, D.-H. Lee, H. V. Obias, K. J. Humphreys, *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 855-862.
- [60] P. Tressel, D. Kosman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *92*, 781-786.
- [61] A. F. Hollemann, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, de Gruyter, Berlin - New York, **1985**.
- [62] (a) G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275-1276.
(b) J. Heinicke, M. He, A. Dal, H.-F. Klein, O. Hetche, W. Keim, U. Flörke, H.-J. Haupt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *3*, 431-440.
- [63] G. Quinkert, U.-M. Billhardt, H. Jakob, G. Fischer, J. Glenneberg, P. Nagler, V. Autze, N. Heim, M. Wacker, T. Schwalbe, Y. Kurth, J. W. Bats, G. Dürner, G. Zimmermann, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 771-829.
- [64] (a) A. I. Meyers, J. L. Durandetta, R. Munavu, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2025.
(b) M. L. Bremmer, N. A. Khatri, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3661.
- [65] S. Hanessian, D. Delorme, Y. Dufresne, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *24*, 2515-2518.
- [66] G. Sartori, G. Casnati, F. Bigi, G. Predieri, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4371-4377.
- [67] (a) E. Gagliardi, J. Raber, H. D. Reiterer, *Mikrochimica Acta* **1980**, *2*, 99-116.
(b) S. D. Pastor, D. Z. Denney, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 681-683.
- [68] B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, **1993**, Vol 8, 25-78.
- [69] (a) Z. Qi-Lin, A. Pfaltz, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467-4478.
(b) D. M. Knotter, H. L. van Maanen, D. M. Grove, A. L. Spek, G. van Koten, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3309-3317.
- [70] H. Hopf, D. G. Barrett, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 449-451.
- [71] D. M. McKinnon, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2761-2764.
- [72] (a) B. Sorg, E. Hecker, *Z. Naturforsch.* **1982**, *37 B*, 748-756.
(b) J. P. Kutney, A. H. Ratcliffe, *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 47-52.
(c) Greenwood, Stevenson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1514-1517.
- [73] (a) M. T. Barros, F. Sineriz, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4759-4764.
(b) B. Nyasse, L. Grehn, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, U. Ragnarsson, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7135-7139.

- [74] 2,4-Di-*tert*-butylsalicylaldehyd **41** kann durch die Formylierung von 2,4-Di-*tert*-butylphenol dargestellt werden: G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Tarengi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1980**, 1862-1865.
Die in dieser Arbeit verwendeten Mengen wurden aus Arbeitskreisbeständen bezogen.
- [75] G. Fukata, N. Sakamoto, M. Tashiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1982**, *12*, 2841-2848.
- [76] H. B. Stegmann, K. B. Ulmschneider, K. Hieke, K. Scheffler, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, 259-287.
- [77] S. D. Pastor, D. Z. Denney, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *2*, 681-683.
- [78] (a) M. Platen, E. Steckhan, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1679-1694.
(b) M. Schmittel, C. Wöhrle, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8223-8230.
- [79] (a) J. Heinze, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 823-840.
(b) C. H. Hamann, W. Vielstich, *Elektrochemie*, 3. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [80] G. M. Eisenberg, *Anal. Chem.* **1943**, *15*, 327.
- [81] (a) P. Chaudhuri, K. Older, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *367*, 249-258.
(b) G. Fraenkel, A. Chow, W. R. Winchester *J. Am Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6190-6198.
- [82] (a) E. Kimura, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 823-828.
(b) P. V. Bernhardt, G. A. Lawrence, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *104*, 297-343.
(c) H. Bernhard, J. J. Yaoumanc, J. C. Clément, H. des Abbayes, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 639-642.
(d) P. L. Anelli, M. Murru, F. Uggeri, M. Virtuani, *Chem. Commun.* **1991**, 1317-1318.
- [83] (a) L. D. Arnold, T. H. Kalantar, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7105-7109.
(b) L. D. Arnold, J. C. G. Drover, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4649-4659.
- [84] (a) B. F. Lundt, N. L. Johansen, A. Volund, J. Markussen, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *12*, 258.
(b) N. Sakai, Y. Ohfune, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 998.
- [85] (a) J. G. Adamson, M. A. Blaskovich, H. Groenevelt, G. A. Lajoie, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3447-3449.

- (b) A. Paquet, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 976-980.
- [86] A. I. Meyers, D. L. Comins, D. M. Roland, R. Henning, K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7104-7105.
- [87] (a) D. W. Hobbs, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 5405-5408.
(b) B. Rzeszotarska, B. Nadolska, J. Tarnawski, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1294-1302.
- [88] M. Brenner, W. Huber, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1109-1115.
- [89] J. J. Wolff, F. Gredel, T. Oeser, H. Irngartinger, H. Pritzkow, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 29-38.
- [90] A. Madder, N. Farcy, N. G. C. Hosten, H. De Muynck, P. J. De Clercq, J. Barry, A. P. Davis, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2787-2791.
- [91] D. A. Pearson, M. Blanchette, M. L. Baker, C. A. Guindon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2739-2742.
- [92] A. Berkessel, J. W. Bats, C. Schwarz, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 81-84.
- [93] A. Böttcher, H. Elias, L. Müller, H. Paulus, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 635-637.
- [94] (a) C. He, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, S. J. Lippard, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1532-1535.
(b) N. Kitajima, Y. Moro-oka, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 737-757.
- [95] H.-J. Krüger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 659-663.
- [96] T. Linker, M. Schmittel, *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto, **1998**.
- [97] (a) H.-J. Teuber, H. Krause, V. Berariu, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 757-770.
(b) H.-J. Teuber, H. Krause, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1311-1326.
(c) A. Hutinex, A. Ziogas, M. El-Mobayed, A. Rieker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2201-2208.
- [98] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, **1991**.
- [99] H. Günzler, H. Böck, *IR-Spektroskopie - Eine Einführung*, 2. Auflage, VCH, Weinheim, **1990**.
- [100] J. Balsells, L. Mejorado, M. Phillips, F. Ortega, F. Aguirre, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *23*, 4135-4142.

9.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AS	Aminosäure
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOP	Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat
BuLi	Butyllithium
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Azodicarbonsäure-diethylester
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
eq	Äquivalente
ESR	Elektronenspinresonanz
Fc	Ferrocen
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl
FmocOSu	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- <i>N</i> -hydroxysuccinimid
GC	Gaschromatographie
Gly	Glycin
GO, GOase	Galactose-Oxidase
h	Stunde(n)
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
His	Histidin
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazol
konz.	konzentriert
min	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NHE	Normal Wasserstoff Elektrode
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
PEG	Polyethylenglycol
Phe	Phenylalanin

Phen	Phenanthrolin
Pro	Prolin
<i>p</i> -TosCl	4-Toluolsulfonsäurechlorid
<i>p</i> -TosOH	4-Toluolsulfonsäure
py	Pyridin
PyBOP	1-Benzotriazolyl-oxo-tri-pyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
R.T.	Raumtemperatur
SCE	gesättigte Kalomel Elektrode
SG	Schutzgruppe
Tab.	Tabelle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yloxy
TES	Triethylsilan
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TMTACN	1,4,7-Trimethyl-1,4,7-triazacyclononan
TO	Turnover
TSTU	<i>O</i> -(<i>N</i> -Succinimidyl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
Trt	Trityl
Tyr	Tyrosin

9.3 Kurzzusammenfassung

Im Rahmen der Arbeit wurden zwei Ansätze zur Darstellung von katalytisch aktiven Galactose-Oxidase-Modellen verfolgt. Der erste Teil der Arbeit beschreibt die Synthese verschiedener Liganden, die anschließend in Form ihrer Kupferkomplexe auf katalytische Aktivität in der aeroben Oxidation von primären Alkoholen untersucht wurden. Dazu wurde ein neues Verfahren entwickelt, welches die selektive kupferkatalysierte Oxidation von Benzylalkohol in Acetonitril und einer Hydroxidbase mit einem Turnover von 46 und einer Aldehydausbeute von 23 % ermöglicht. Weiterhin wurden Experimente durchgeführt, die erste Rückschlüsse auf den Mechanismus dieser Reaktion zulassen. Zwei Kupferkomplexe wurden zudem cyclovoltammetrisch auf ihre Redoxeigenschaften untersucht. Im zweiten Teil der Arbeit wird ein kombinatorischer Ansatz, auf der Basis einer Decapeptidbibliothek, zum Auffinden von katalytisch aktiven Modellen für die Galactose-Oxidase beschrieben. Zur Modellierung des radikalischen Cofaktors des Enzyms wurde eine unnatürliche, vom Cystein abgeleitete Aminosäure synthetisiert, die jedoch nicht erfolgreich in die Bibliothek eingebaut werden konnte. Das Screening der Katalysatorbibliothek erfolgte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen per UV-Absorptionsmessung. Als Testreaktion wurde die Luftoxidation von 3-Methoxybenzylalkohol zu 3-Methoxybenzaldehyd untersucht. Erst der Zusatz des TEMPO-Radikals resultierte in der Bildung des Aldehyds. Allerdings konnte keine Verbindung ermittelt werden, die katalytische Aktivität besitzt, da maximal eine Aldehydausbeute von 26 % der stöchiometrischen Reaktion erreicht werden konnte.

Abstract:

Whithin this thesis two different studies were carried out to develop new catalytically active models for the galactose oxidase. The first part of this work describes the synthesis of several new ligands that were tested for their catalytic activity in the copper catalyzed aerobic oxidation of primary alcohols. Therefore, a new procedure was developed, in which the catalytic oxidation of benzyl alcohol in acetonitrile using hydroxide bases was achieved with a turn-over of 46 and an aldehyde yield of 23 %. Additional experiments were carried out that led to the proposal of a possible catalytic cycle for the reaction. Furthermore, the redox chemistry of two new copper complexes was studied via cyclovoltammetry. In the second part the synthesis of potentially catalytically active copper complexes was approached combinatorially by the use of a decapeptide library. To model the redox active ligand of the galactose oxidase an unnatural amino acid, derived from cysteine was synthesized. Attempts to incorporate it into the peptide library failed. The catalyst library was screened under several different reaction conditions using the air oxidation of 3-methoxybenzylalcohol to 3-methoxybenzaldehyde as the test reaction. The aldehyde yield was monitored via its UV-absorbance. Only with the addition of TEMPO radical the formation of aldehyde was observed. But no catalytically active compound evolved in this assays, as shown by the low aldehyde yield which was 26 % of the stoichiometric reaction.

Erklärung

„Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmung dieser Promotionsordnung ist mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. A. Berkessel betreut worden.“

Köln, 04.04.01

(Stephan Bulat)

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Stephan Bulat
05.06.1971 in Köln geboren,
deutsche Staatsbürgerschaft

Ausbildung

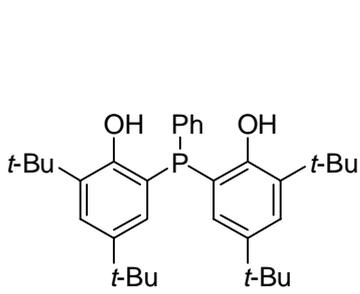
01/98 – 06/01	Promotion bei Prof. Berkessel im Institut für Organische Chemie an der Universität zu Köln
03/97 – 12/97	Diplomarbeit bei Prof. Berkessel im Institut für Organische Chemie an der Universität zu Köln; Titel: „Untersuchungen zur Chemoselektivität der nickelkatalysierten Reduktion mit Hydrosilanen“
02/97	Diplom-Chemiker-Hauptprüfung an der Universität zu Köln
02/94	Diplom-Chemiker-Vorprüfung an der Universität zu Köln
10/91	Beginn des Chemie Studiums an der Universität zu Köln
06/90	Abitur am Heinrich-Heine-Gymnasium, Köln

Sonstiges

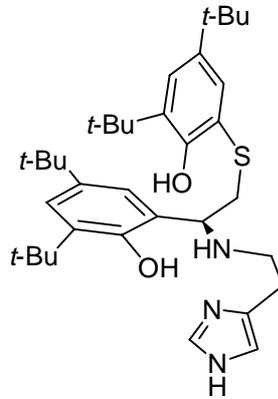
06/00	Posterpräsentation, SFB Symposium, Münster
07/99	Posterpräsentation, 11 th Symposium on Organic Chemistry (ESOC 11), Göteborg
07/90 – 09/91	Zivildienst bei der Johanniter Unfall Hilfe, Köln

Köln, 28.08.01

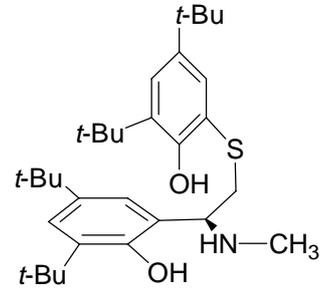
9.4 Zusammenstellung wichtiger Strukturformeln



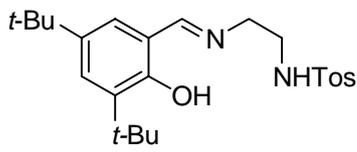
1



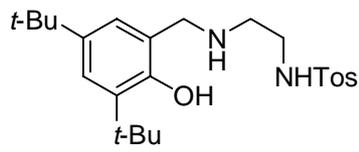
2



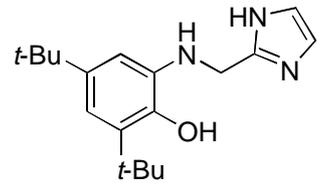
3



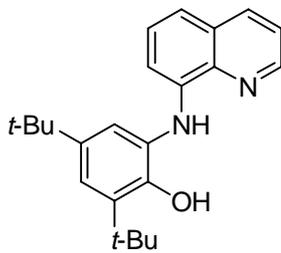
4



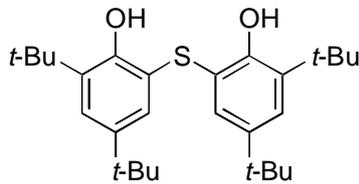
5



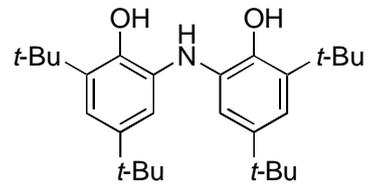
6



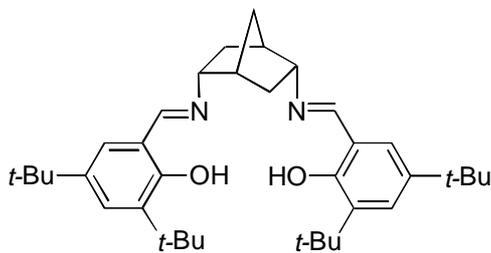
7



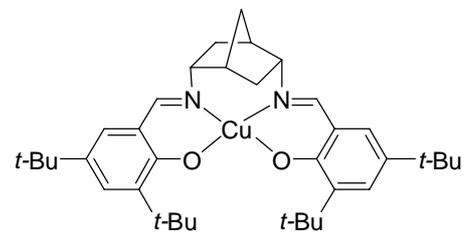
8



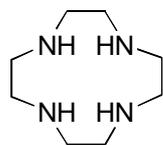
9



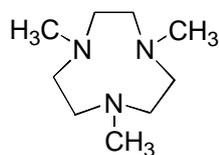
10



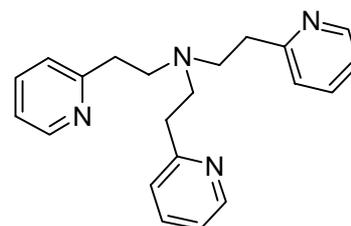
11



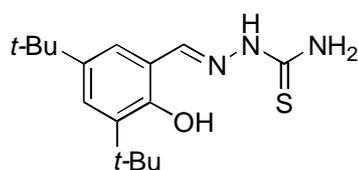
14



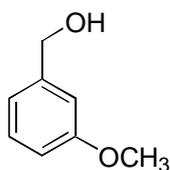
15



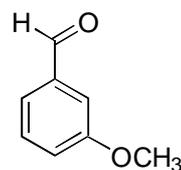
16



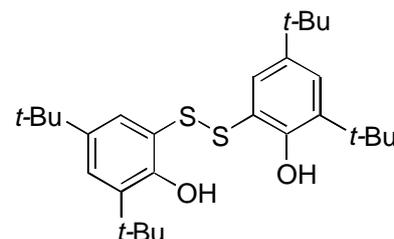
17



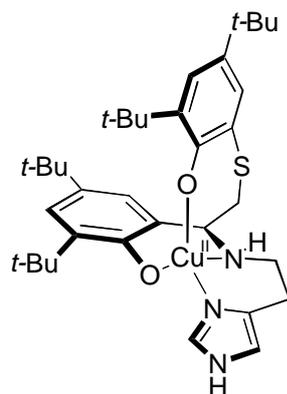
18



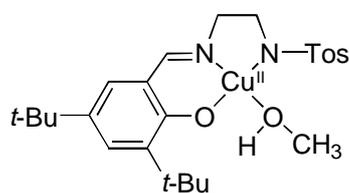
19



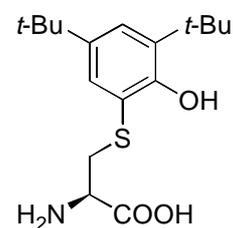
42



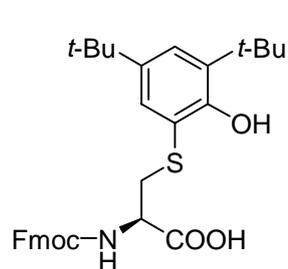
44



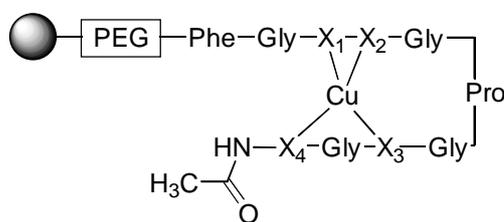
45



50

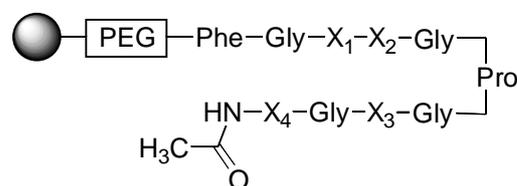


52



X_{1-4} = Tyr oder His

63



X_{1-4} = Tyr oder His

64