

Evaluation neuer Ligandensysteme in
Rh-Pyridocarbazolkomplexen und deren
Anwendung als Proteinkinaseinhibitoren

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

B.Sc. MARKUS DÖRR

aus Iserlohn

Marburg/Lahn 2017

Der experimentelle Teil der vorliegenden Dissertation wurde im Zeitraum vom Dezember 2011 bis April 2016 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Eric L. Meggers am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Die Dissertation wurde am 17.03.2017 vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkenziffer 1180) als Dissertation angenommen.

Abgabedatum: 13.01.2017
Erstgutachter: Prof. Dr. Eric L. Meggers
Zweitgutachter: Prof. Dr. Armin Geyer

Für meine Eltern

Veröffentlichungen und Konferenzen

Stereochemically Defined Octahedral Rhodium(III) Complexes as Protein Kinase Inhibitors M. Dörr, A. Vultur, M. Herlyn, E. Meggers, *Organometallics* 2016, *Manuskript in Vorbereitung*.

Octahedral Rhodium(III) Complexes as Protein Kinase Inhibitors Gordon Research Conference - Metals in Medicine, 22.06.14 – 27.06.14, Andover (New Hampshire, USA), Posterpräsentation und Kurzvortrag.

A Diastereoselective Route to Rh(III)-based Kinase Inhibitors Using Bidentate Ligands Protein Kinases in Drug Discovery, 08.05.14 – 10.05.14, Berlin (Deutschland), Posterpräsentation.

Metal complexes as structural templates for targeting proteins M. Dörr, E. Meggers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2014, *19*, 76–81.

New Ru(II)- and Rh(III)-based Kinase Inhibitors Using Multidentate Oxazoline-based Ligands 1st International Symposium on Functional Metal Complexes that Bind to Biomolecules, 09.09.13 – 10.09.13, Barcelona (Spanien), Posterpräsentation.

Continuous synthesis of pyridocarbazoles and initial photophysical and bioprobe characterization D. T. McQuade, A. G. O'Brien, M. Dörr, et al. *Chem. Sci.* 2013, *4*, 4067–4070.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Übergangsmetallkomplexe in der Medizin	1
1.2	Strukturelle Vielfalt und Komplexität	5
1.3	Proteinkinasen und deren Inhibition	8
1.4	Pyridocarbazolkomplexe als Proteinkinaseinhibitoren	12
2	Aufgabenstellung und Einordnung der Arbeit	16
3	Eigene Arbeiten	19
3.1	Neue Ligandensysteme für Ru(II)-Komplexverbindungen	19
3.1.1	Bisoxazoline und Pyridyloxazoline als zweizählige Liganden	19
3.1.2	Phenyloxazolinbasierte Ligandensysteme	24
3.1.3	Prolinbasierte Ligandensysteme	26
3.2	Neue Rh(III)-komplexverbindungen und deren Evaluation	30
3.2.1	Untersuchung verschiedener Synthesestrategien	38
3.2.2	Versuche zu dreizähligen prolinbasierten Liganden	41
3.2.3	Versuche zu Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexen mit planaren aromatischen Liganden	43
3.2.4	Versuche zu Pyridyloxazolinen und -oxazinen	44
3.2.5	Versuche zu Pyridylaminderivaten	53
3.3	Biologische Evaluation der Pyridylaminklasse	69
3.3.1	Untersuchungen zur JAK Kinase	72
3.3.2	Untersuchungen zur FLT3-Kinase	80
4	Zusammenfassung und Ausblick	84
4.1	Komplexverbindungen als Inhibitoren	84
4.2	Inhibitoren der 2. Generation	86
4.3	Neue Klassen von Ru(II)- und Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexen	86
4.4	Ausblick	88
5	Experimenteller Teil	89
5.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften und -techniken	89
5.2	Spektroskopische und analytische Methoden	91
5.3	Darstellung der Verbindungen	94
	Anhang	269

A	Abkürzungsverzeichnis	271
B	Abbildungen dargestellter Verbindungen	275
C	Ausgewählte NMR-Spektren	288
D	Kristallstrukturdaten	305
E	Ergebnisse des Screenings	327

1 Einleitung

Im theoretischen Teil wird ein kurzer Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten gegeben, Organometallverbindungen in der Medizin einzusetzen. Hierzu wird zunächst auf natürliche Verbindungen eingegangen. Danach werden verschiedene Bereiche erläutert, in denen neue Verbindungen dieser Klasse genutzt werden können. In den nachfolgenden Kapiteln werden inerte Komplexverbindungen mit verschiedenen Koordinationssphären näher betrachtet. Danach wird die Funktion von Proteinkinasen und Proteinkinaseinhibitoren erläutert und es werden erste Inhibitoren auf organischer und organometallischer Basis vorgestellt.

1.1 Übergangsmetallkomplexe in der Medizin

Übergangsmetallkomplexe bieten durch die verschiedenen Eigenschaften des jeweiligen Metalls eine Vielzahl an Möglichkeiten, unterschiedliche Funktionen zu erfüllen.^[3] In der Natur werden diese Eigenschaften genutzt, um Strukturen mit spezialisierten Funktionalitäten zu realisieren. Bekannte Beispiele sind Vitamin B₁₂ (Abb. 1, links), für dessen Strukturaufklärung DOROTHY HODGKIN 1964 den Nobelpreis in Chemie erhielt,^[4] und der Eisenkomplex in der Hämgruppe des Hämoglobins, für dessen vollständige Struk-

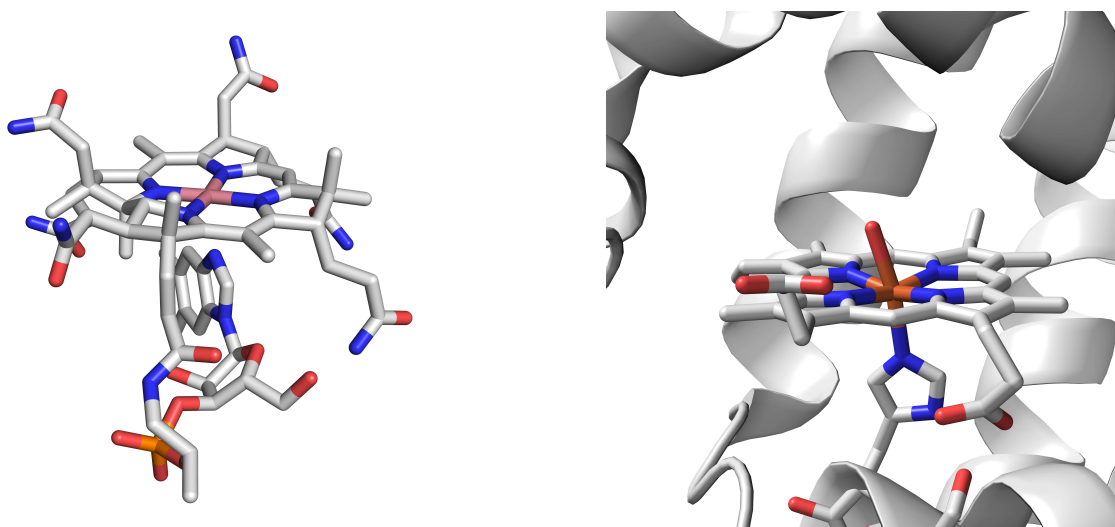


Abb. 1: Links: Die Struktur von Vitamin B₁₂ als Modell mittels Pymol dargestellt (PDB: 1N2Z).^[1]
Rechts: Der Eisenkomplex in der Hämgruppe des Myoglobins (PDB: 1MBN).^[2]

turaufklärung MAX PERUTZ und JOHN KENDREW 1962 den Nobelpreis in Chemie entgegen nehmen durften.^[5-9] Beide Metallkomplexverbindungen erfüllen für den menschlichen Körper wichtige Funktionen, wie zum Beispiel den Transport von Sauerstoff im Falle des Hämoglobins oder die Blutbildung und Zellteilung im Falle von Vitamin B₁₂. Diese spezifischen Eigenschaften können nur schwer durch organische Substanzen realisiert werden. Aus diesem Grund treten solche Struktur motive häufiger auf und sind unter anderem im Myoglobin vorhanden (Abb. 1, rechts), welches für den intramuskulären Sauerstofftransport zuständig ist.^[10] Das Potential dieser chemischen Verbindungen und deren speziellen Eigenschaften wie zum Beispiel eine strukturelle Vielfalt oder ein anderes Oxidationspotential liegen daher auf der Hand. Die exakte Analyse der Eigenschaften und die daraus folgenden möglichen Anwendungen als Arzneistoffe sind die nächsten Schritte, um die Vielfalt dieser Verbindungen zu nutzen. Um einen besseren Einblick in die bereits in der Medizin vorhandenen Verbindungen zu gewinnen, werden im Folgenden Metallkomplexverbindungen näher betrachtet.

Ein bekanntes Arzneimittel ist Nitroprussid **1**, im Handel auch Nitropress genannt, welches ein bekannter Blutdrucksenker ist (Abb. 2).^[11, 12] Der wasserlösliche Eisen(II)-Komplex dissoziiert nach Applikation durch Umwandlung des dreiwertigen Eisens im Hämoglobin zum zweiwertigen Eisenkomplex Methämoglobin, wobei Stickstoffmonoxid und Cyanid freigesetzt werden. Während Cyanid anschließend über verschiedene Wege abgebaut wird, aktiviert Stickstoffmonoxid Guanylylcyclasen, welche cyclisches Guanosin-Monophosphat (cGMP) produzieren. Dies aktiviert im nächsten Schritt Proteinkinasen, welche durch Aktivieren von Phosphatasen Untereinheiten von Myosin, sogenannte *myosin light chains*, inaktivieren.^[11, 13] Die Inaktivierung verhindert die Kontraktion der Muskeln und führt zu einer Erweiterung von Gefäßen im Gewebe. Die Anwendung erfolgt häufig in der Intensivmedizin.^[14] Eine der ersten Verbindungen, die als Krebsmedikament Wirkung zeigte, war Cisplatin **2** (Abb. 2).^[15] Sobald Cisplatin in die Zellen gelangt, findet aufgrund der niedrigen Konzentration an Chloridionen in der Zelle ein Ligandenaustausch der Chloridliganden gegen Wasser statt.^[16] Die entstandene Spezies ist sehr reaktiv und bindet bevorzugt an Guanin und Adenin, wodurch hauptsächlich 1,2-intrastrand Quer-

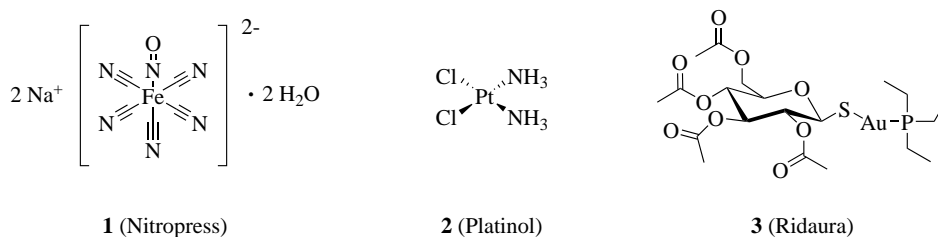


Abb. 2: Verbindung **1** (Nitropress), **2** (Platinol) und **3** (Ridaura) als prominente Metallkomplexe, die bereits als Arzneistoffe eingesetzt werden.

vernetzungen der DNA gebildet werden.^[17] Diese Vernetzungen führen unter anderem dazu, dass die DNA geknickt vorliegt und die Information zur weiteren Zellteilung nicht mehr ablesbar ist. Falls die Zelle es nicht schafft, den Fehler durch Reperaturmechanismen zu revidieren, setzt der kontrollierte Zelltod, die Apoptose ein.^[18] Durch diesen Mechanismus ist es möglich, Krebszellen in Apoptose zu versetzen. Selbst Goldverbindungen können als Arzneistoffe genutzt werden. Auranofin **3**, im Handel auch als Ridaura bekannt (Abb. 2), ist eine solche Übergangsmetallkomplexverbindung und wird oft gegen rheumatoide Arthritis eingesetzt.^[19, 20] Obwohl bekannt ist, dass Arzneistoffe basierend auf Gold als Übergangsmetall einige Proteasen inhibieren,^[21, 22] ist der genaue Wirkmechanismus dieser Substanz bisher nicht bekannt.

Die aufgeführten Arzneistoffe sind selbst alle bereits im Handel erhältlich und werden in der Klinik genutzt. Darüber hinaus existieren weitere erfolgversprechende Übergangsmetallkomplexe, auf dessen Design zukünftig aufgebaut werden könnte.

Die Übergangsmetallkomplexverbindung **4** (NAMI-A) (Abb. 3) besitzt eine oktaedrische Koordinationssphäre. Durch die Nutzung eines Rutheniumzentrums sollten ähnliche Effekte wie bei Cisplatin erreicht werden. Eine Koordination an Nukleinbasen könnte eine Konformationsänderung der DNA zur Folge haben, wodurch das Zellwachstum von Tumorzellen reduziert wird.^[23] Neuere Studien zeigen jedoch, dass eine Parallele zu Cisplatin mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist, da eine Bindung an DNA im Gegensatz zu Cisplatin reduziert ist.^[24] Weitere Studien weisen allerdings darauf hin, dass NAMI-A eine gute Selektivität gegenüber metastasierenden Krebszellen besitzt und somit durchaus Potential als Arzneistoff gegen Krebszellen hätte. Jedoch ist die exakte Art der Wirkung bis jetzt noch immer unbekannt.^[25, 26]

Verbindung **5** (KP1019) ist wie NAMI-A eine oktaedrische Übergangsmetallkomplexverbindung basierend auf Rutheniumbasis (Abb. 3). Analog zu NAMI-A besitzt die Komplexverbindung vier einzähnige Chloridliganden. Zwei Indazolfragmente dienen als einzähnige Liganden und koordinieren ans Metallzentrum, während ein weiteres Indazolmolekül pro-

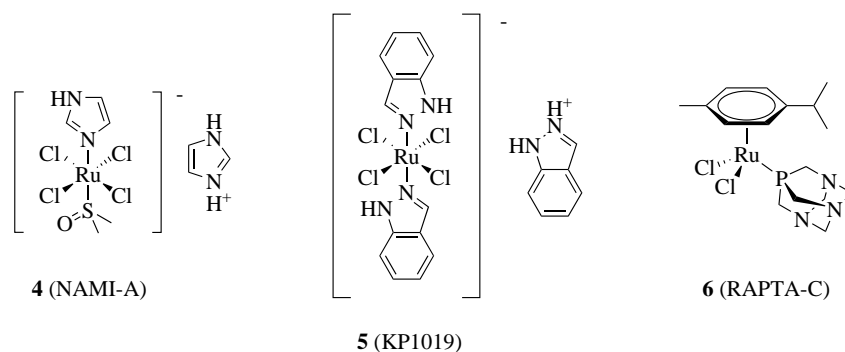


Abb. 3: Die Übergangsmetallkomplexe **4** (NAMI-A), **5** (KP1019) und **6** (RAPTA-C) bzw. deren Derivate könnten potentielle zukünftige Arzneistoffkandidaten sein.

toniert als Gegenion zum einfach negativ geladenen Komplex vorliegt. Diese Verbindung zeigte zytotoxische Wirkung in verschiedenen Krebszelllinien und Wirkung auf calciumabhängige ATPasen.^[27, 28] Der exakte Wirkmechanismus ist jedoch auch hier nicht bekannt. Die dritte Verbindung **6**, welche hier aus der Gruppe der verschiedenen RAPTA-Derivate^[29] kurz beschrieben werden soll, ist RAPTA-C (Abb. 3). Die Verbindung ist eine Halbsandwichverbindung und besitzt neben drei einzähnigen Liganden ein η^6 -gebundenes *p*-Cymol. Dieser Komplex hat nicht DNA selbst als Ziel, sondern bildet mit Proteinen wie zum Beispiel der Thioredoxinreduktase oder Cathepsin B Addukte.^[29–32] Darüber hinaus scheinen die sterischen und hydrophoben Effekte des *p*-Cymols zur Selektivität dieser Verbindung beizutragen.^[33] Die Verbindungen dieser Klasse sind insofern interessant, da unter Verabreichung von RAPTA-C in CBA-Mäusen die Anzahl und das Gewicht der Metastasen im Mammakarzinom (MCa) reduziert werden konnten.^[29] Diese drei Verbindungen legen nahe, dass die Verbindungsklasse eine Möglichkeit bietet, Metastasen gezielt zu therapieren.

Metallkomplexe sind nicht nur als Arzneistoffe wirksam einsetzbar, sondern können auch in bildgebenden Verfahren zur Visualisierung genutzt werden. Hierzu zählen zum Beispiel die bekannten ^{99m}Tc- und Gd-Komplexverbindungen **7** und **8** (Abb. 4). Der oktaedrische Metallkomplex Hexakis(2-methoxyisobutylisonitril)technetium-99m **7** auch als Cardiolite bekannt, wird häufig in bildgebenden Verfahren zur Visualisierung des Herzens, der Leber, der Nieren und malignen Tumoren genutzt.^[34] Diese Verbindung emittiert Gammastrahlen und kann somit durch Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie ein dreidimensionales Bild der jeweiligen Organe erzeugen.^[35, 36] Gadoliniumverbindungen, wie zum Beispiel Verbindung **8** (MS-325), können mit entsprechenden Chelatliganden als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie eingesetzt werden.^[37] Der Kontrast in der Aufnahme wird durch die unterschiedlichen Kernspinrelaxationszeiten in den einzelnen Gewebearten hervorgerufen.^[38, 39]

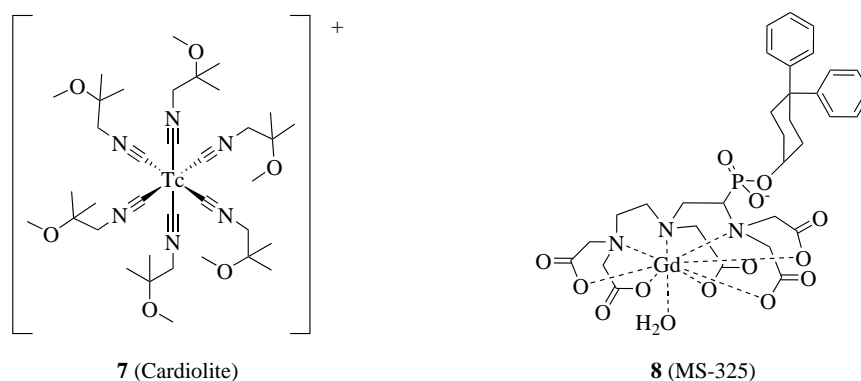


Abb. 4: Die Metallkomplexverbindungen **7** (Cardiolite) und **8** (MS-325) können zur Visualisierung in bildgebenden Verfahren eingesetzt werden.

1.2 Strukturelle Vielfalt und Komplexität

Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, werden Metallkomplexe bereits als Arzneistoffe genutzt oder in körpereigenen Signalwegen eingesetzt. Das Spektrum reicht von Verbindungen natürlichen Ursprungs bis hin zu synthetischen Diagnostika oder Arzneistoffen, die heutzutage in großem Maßstab eingesetzt werden. Hierbei werden verschiedene Eigenschaften dieser Verbindungen genutzt. Um das Gebiet einzugrenzen, wird sich im Folgenden auf die strukturelle Eigenschaft der Metallkomplexe fokussiert, wobei die Komplexe hierfür möglichst inert sein sollten. Inerte Metallkomplexe haben den Vorteil, dass die spezielle Struktur der Metallkomplexe für Inhibitoren genutzt werden kann. Die bisher erfolgreich dargestellten Strukturen lassen sich in drei Strukturklassen aufteilen. Jede Klasse ist einzigartig und eröffnet die Möglichkeit unterschiedliche dreidimensionale Räume auszufüllen. Die drei Klassen können anhand der Strukturmerkmale eingeordnet werden. Im Folgenden wird zunächst die Klasse der Sandwich- und Halbsandwichkomplexe betrachtet, darauf folgend die Klasse der quadratisch-planaren Enzyminhibitoren und zuletzt die anspruchsvolle Klasse der oktaedrischen Metallkomplexverbindungen.

Als klassischer Sandwichkomplex wird häufig ein Ferrocenbaustein in organische Molekülgerüste integriert.^[40–50] Ferrocen ist gegenüber Wasser und Luft stabil und unbedenklich in Bezug auf dessen Metabolisierung.^[47, 51–53] Dies sind ideale Voraussetzungen zur Darstellung von Inhibitoren. Die beiden in Abb. 5 gezeigten Verbindungen wurden als Enzyminhibitoren eingesetzt. Der Metallkomplex **9** oder auch JAHA (*Jay Amin hydroxamic acid*) genannt besitzt ein Ferrocenfragment und eine Hydroxamsäureeinheit. Die Hydroxamsäurefunktion bindet tief in der Enzymtasche der Histon-Deacetylasen an ein sonst katalytisch aktives Zinkion.^[50] Es wurde ein IC₅₀-Wert von 90 pM gegenüber HDAC6 (Hystondeacetylase 6) festgestellt.^[43] Neuere Studien zeigen, dass JAHA darüber hinaus einen zytotoxischen Effekt auf die Brustkrebslinie MDA-MB231 hat, der durch zusätzliche Eigenschaften dieser Verbindung hervorgerufen wird.^[54] Durch Click-Chemie ist es möglich die Bibliothek dieser Inhibitoren zu vergrößern.^[44] SALMON et al. gelang es durch dieses Konzept Ruthenocen- und Ferrocenverbindungen wie zum Beispiel **10a** und **10b** darzustellen (Abb. 5), die als Carboanhydraseinhibitoren fungieren. Es wurden von den entsprechenden Verbindungen in der Enzymtasche des jeweiligen Proteins Kristallstruk-

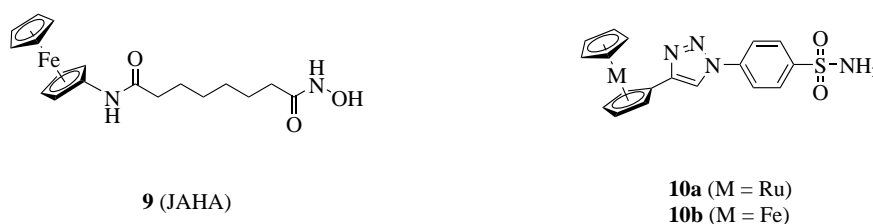


Abb. 5: Die Sandwichkomplexe **9**, **10a** und **10b**.

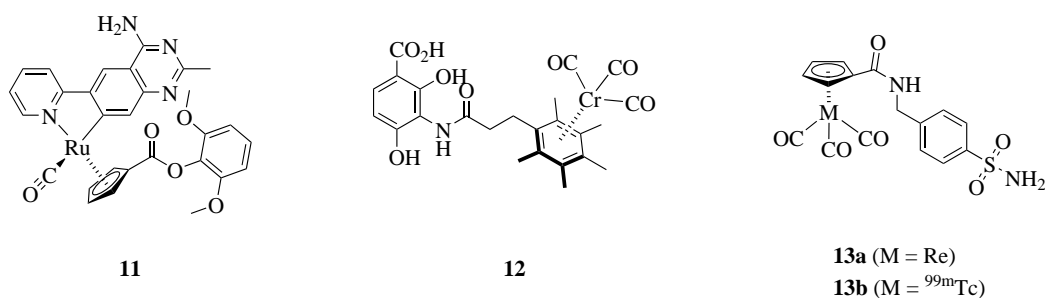


Abb. 6: Die Halbsandwichkomplexe **11**, **12** und **13a** bzw. **13b** als $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -Derivat.

turen erhalten.^[47] Aus den entsprechenden Kristallstrukturen ist erkenntlich, dass die Ferrocen- bzw. Ruthenoceneinheit räumlich Strukturen ausfüllt, die sonst durch organische Strukturen nicht zugänglich wären.

In der Literatur sind darüber hinaus stabile Halbsandwichkomplexe, die durch das spezielle Strukturfragment des Metallzentrums als Inhibitoren dienen, bekannt.^[50, 55–63] Exemplarisch sind in Abb. 6 drei Metallkomplexe dieser Struktur gezeigt. Komplex **11** ist ein Rutheniumhalbsandwichkomplex, der hochselektiv die 8-oxo-dGTPase (*human repair enzyme 7,8-dihydro-8-oxoguanosine triphosphatase*) im nanomolaren Bereich inhibiert.^[63] Interessant ist auch die Verbindung **12** von PATRA et al., die von der Struktur des Platenimycin abgeleitet wurde und das bakterielle Enzym FabF inhibiert.^[55] Die durchgeführten Dockingstudien zeigen die hohe Relevanz des Metallgerüsts, welches durch die drei einzählige Kohlenstoffmonoxidliganden mit Aminosäuren im Enzym interagieren kann. Die Halbsandwichverbindung **13a** von CAN et al. inhibiert selektiv hCA IX (humane Carboanhydrase IX).^[57] Durch eine entsprechende Kristallstruktur konnte die exakte Lage des Metallkomplexes in der Enzymtasche aufgeklärt werden. Da die Syntheseroute zu der entsprechenden Tc-Verbindung analog verläuft, kann schnell das entsprechende $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Analog **13b** dargestellt werden. Hierdurch eröffnet sich die Möglichkeit, diese Verbindung nicht nur als Inhibitor sondern auch zur Lösung diagnostischer Fragestellungen als $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Derivat nutzen zu können.

Stabile quadratisch-planare Komplexe, die als Inhibitoren dienen, sind in der Literatur nicht weit verbreitet.^[64–67] Dennoch bieten diese Metallkomplexverbindungen aufgrund der quadratisch-planaren Konfiguration interessante neue Eigenschaften. Es konnte bereits gezeigt werden, dass entsprechende Komplexe durch die Nutzung aromatischer Liganden stabilisiert und als Inhibitoren genutzt werden können. SUN et al. konnten durch die Stabilisierung von Au(III) als Metallzentrum durch ein Porphyringerüst stabile Goldkomplexe erhalten.^[64] Die Autoren konnten feststellen, dass Verbindung **14** (Abb. 7) zytotoxisch gegenüber NPC Zelllinien wirkt und in *in vitro* Assays die Enzymtasche der Thioredoxin Reduktase (TrxR) inhibiert. Ein weiteres Beispiel ist die Pt(II)-Verbindung **15** von WANG et al., die als kompetitiver Inhibitor der Topoisomerase Typ II dienen könnte.^[67]

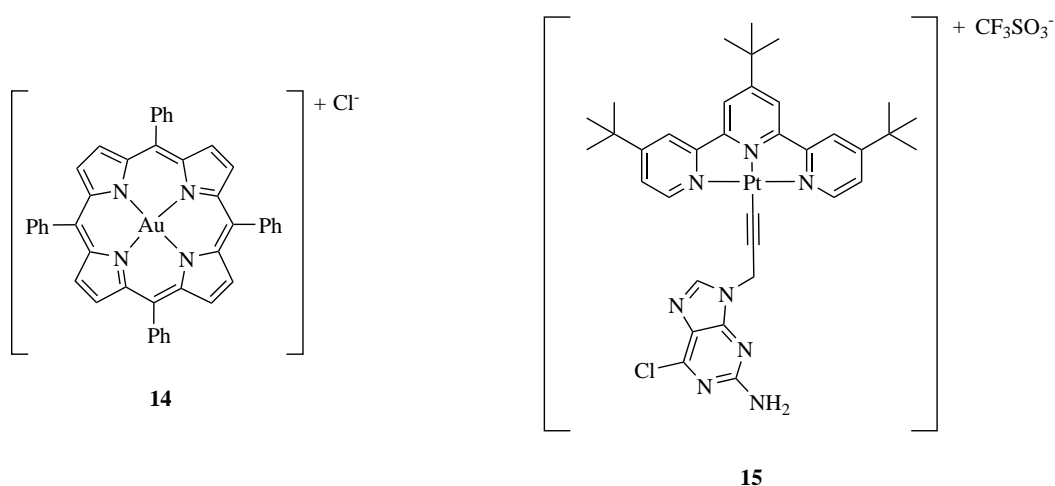


Abb. 7: Die beiden quadratisch-planaren Metallkomplexe **14** und **15**.

Ein entsprechender TopoII-ATPase Assay zeigt eine nanomolare Inhibition und entsprechendes Molecular Modelling zeigt die Bindung des Komplexes **15** in der aktiven Tasche der Topoisomerase.

Oktaedrische Metallkomplexverbindungen stellen eine der vielfältigsten Verbindungen dar. Im Gegensatz zu Sandwich- und Halbsandwichverbindungen sowie quadratisch-planaren Komplexen können bis zu sechs unterschiedliche Liganden einzeln variiert werden.^[68] Dies ermöglicht eine hohe Anzahl verschiedener Strukturen, ist allerdings zugleich aufgrund fehlender Syntheserouten zur Darstellung einzelner Stereoisomere synthetisch anspruchsvoll. Dennoch konnten bereits mehrere Inhibitoren auf Basis von oktaedrischen Metallkomplexverbindungen dargestellt werden.^[69–77] Cyclometallierte Ir(III)- und Rh(III)-Komplexverbindungen wurden von LEUNG et al. genutzt, um den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) zu inhibieren.^[73] Die Autoren konnten durch Molecular Modelling zeigen, dass beide Enantiomere des Ir(III)-Komplexes **16** (Abb. 8) in der aktiven Tasche von TNF- α binden. Darüber hinaus erklären die Autoren die Inhibition durch hydrophobe Wechselwirkungen zwischen Liganden und dem Protein. Durch die Substitution dieser Liganden kann die Wechselwirkung gestört werden und zu einer geringeren Affinität gegenüber

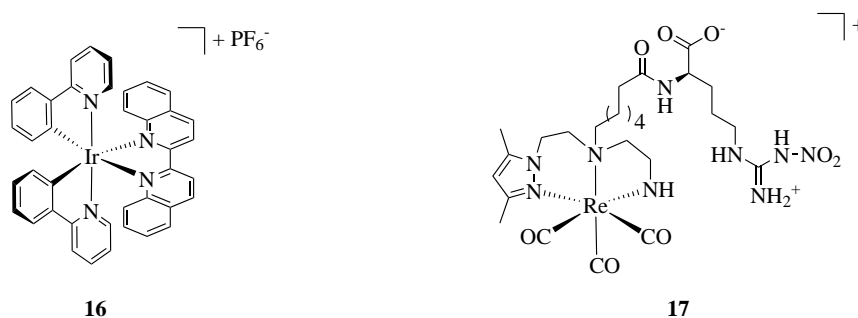


Abb. 8: Die oktaedrischen Metallkomplexe **16** und **17**.

TNF- α führen. Ein weiteres Beispiel ist der Re(I)-Komplex **17**, welcher durch die Struktur des Metallzentrums und den N ^{ω} -nitro-L-argininliganden die Stickstoffmonoxid-Synthase inhibiert.^[69] Dockingstudien konnten zeigen, dass ein längerer Linker zwischen der Arginineinheit und der am Metallkomplex koordinierenden Donoratome zu einer besseren Inhibition führt.^[70] Laut den Autoren ermöglicht dieser Linker eine erhöhte Flexibilität des Liganden, wodurch eine höhere Inhibition des Enzyms aufgrund einer passender ausgefüllten Enzymtasche erreicht werden kann. Wie bereits bei Halbsandwichverbindungen auf Rheniumbasis kann auch hier ein Austausch von Re(I) gegen ^{99m}Tc(I) zu Verbindungen führen, die zusätzlich zur Inhibition als diagnostische Verbindungen genutzt werden könnten.

1.3 Proteinkinasen und deren Inhibition

Proteinkinasen sind in Körperzellen für die Signalweiterleitung verantwortlich und können somit eine Vielzahl von Prozessen kontrollieren. Da es zahlreiche unterschiedliche Signalwege im Körper gibt, ist die Varianz der Proteinkinasen entsprechend hoch und macht dadurch 1.5-2.5 % aller eukaryotischen Gene aus.^[78] Die Anzahl der bekannten Proteinkinasen beläuft sich zur Zeit auf 538.^[79] Proteinkinasen können anhand ihrer Strukturmerkmale in verschiedene Gruppen eingeteilt werden, wobei die aus 250-300 Aminosäuren bestehende katalytische Domäne der Proteinkinasen eine besondere Rolle spielt.^[80] Anhand von Unterschieden in der Zusammensetzung dieser Domäne und weiteren 12 Subdomänen, die in über 95% bei 370 analysierten Sequenzen konserviert sind, kann eine Klassifizierung durchgeführt werden.^[81] Dies erfolgt, indem nun zunächst die einzelnen katalytischen Domänen miteinander verglichen und danach Rückschlüsse mit Hilfe der biologischen Funktion und durch Ähnlichkeiten mit anderen Eukaryoten ausgewertet werden.^[78, 82] Es wird daher nicht nur die Struktur, sondern ebenso die Funktion der Kinasen betrachtet.^[81] Die zunächst von HANKS et al. festgelegte Klassifizierung auf fünf Gruppen wurde später durch Arbeiten von MANNING et al. durch vier weitere Gruppen ergänzt, so dass heutzutage neun große Gruppen (AGC, CAMK, CK1, CMGC, STE, TK, TKL, RCG und eine Gruppe, die alle durch diese Gruppen nicht zugeordneten Kinasen enthält) von Proteinkinasen bekannt sind.^[80-82]

In der aktiven Tasche der Proteinkinasen wird ATP zu ADP umgesetzt. Verschiedene Aminosäuren binden den Triphosphatrest des ATP, sodass die Übertragung des γ -Phosphates auf eine benachbarte Aminosäure stattfinden kann. In den meisten Fällen wird ein Phosphatrest auf die Hydroxylfunktion der Aminosäuren Threonin, Serin oder Tyrosin übertragen.^[79] N-Phosphorylierung ist zwar bekannt, wird aber an dieser Stelle nicht weiter diskutiert.^[83] Bei der Übertragung des Phosphatrestes nutzen Proteinkina-

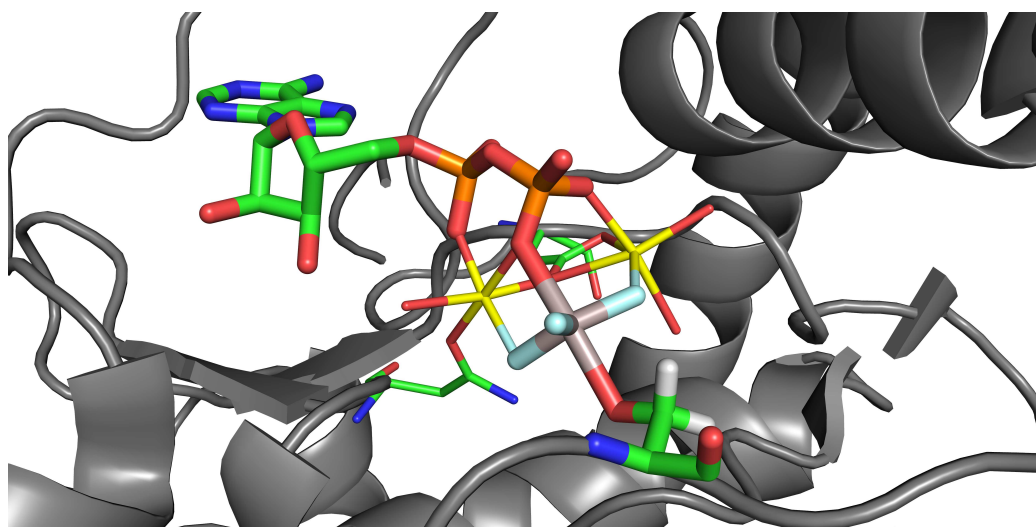
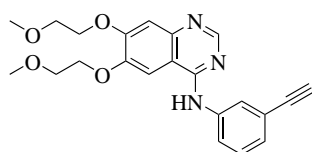


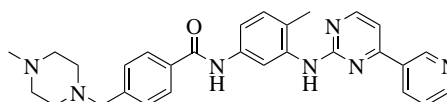
Abb. 9: Der Übergangszustand bei der Übertragung des γ -Phosphates auf die Hydroxylfunktion des Serins einer Proteinkinase.^[85, 86] Diese Struktur konnte erhalten werden, indem Aluminiumtrifluorid (grau-hellblau) verwendet wurde um den trigonal-planaren Übergangszustand nachzubilden. Magnesiumionen sind gelb abgebildet und deren Koordinationspartner zur besseren Übersicht mittels dünner Bindungen dargestellt. Wasseratome wurden, falls diese nicht an Magnesiumatome binden ausgeblendet (PDB: 1L3R).

sen Mg^{2+} - bzw. Mn^{2+} -Ionen, die diese Reaktion katalysieren, wobei letztere aufgrund der niedrigen Konzentration im Körper eher zu vernachlässigen sind.^[80, 84] In Abb. 9 ist die mögliche Koordination der Mg^{2+} -Ionen zu erkennen die helfen, den trigonal-planaren Übergangszustand zu stabilisieren und somit den Phosphatrest zu übertragen.^[79]

Eine Fehlfunktion von Proteinkinasen kann schwerwiegende Folgen haben und zum Beispiel das Wachstum von Tumorgewebe beschleunigen. Aus diesem Grund hat die Entwicklung neuer Proteinkinaseinhibitoren einen hohen Stellenwert. Da es durch den begrenzten Umfang dieser Arbeit nicht möglich ist, alle bereits gefundenen Inhibitoren zu diskutieren, soll im Folgenden auf zwei Inhibitoren als Beispiele näher eingegangen werden.^[87, 88] Exemplarisch werden ein Inhibitor des Typs I und ein Inhibitor des Typs II näher betrachtet. Die beiden Typen unterscheiden sich darin, dass das DFG-Motiv entweder aktiviert (Typ I) oder inaktiviert (Typ II) ist.^[84] Beide Inhibitoren blockieren die ATP-Bindestelle der Enzyme, wodurch diese deaktiviert werden.



18 (Erlotinib)



19 (Imatinib)

Abb. 10: Die Verbindungen **18** (Erlotinib) und **19** (Imatinib) als Beispiele klassischer Proteinkinaseinhibitoren.

Ein klassischer Inhibitor des Typs I ist Verbindung **18** (Erlotinib) (Abb. 10). Dieser potente Inhibitor hemmt die Tyrosinkinase EGFR reversibel und selektiv.^[84, 89] Diese konservierte, intrazelluläre Tyrosinkinase wird durch den Inhibitor blockiert und verhindert somit die Dimerisierung und anschließende Phosphorylierung zur Aktivierung weiterer Prozesse. Ist dieser Signalweg nicht blockiert, können durch den EGFR verschiedene andere Signalwege aktiviert werden. Hierzu gehört zum Beispiel die Aktivierung von PI3K, PLC γ , GAP, Sos, Shc, Grb2, Vav und Nck. Durch deren Aktivierung können wiederum RAF, MAPK, PAK, Akt und PKC angeregt werden, die letztendlich über mehrere Schritte Apoptose, Migration, Wachstum, Adhäsion oder Differenzierung der Zellen hervorrufen können.^[90] Die Vielzahl der genutzten Signalwege macht es schwierig einzelne Funktionen gezielt zu hemmen. Dennoch konnte festgestellt werden, dass EGFR in Tumorzellen häufig durch eine hohe Konzentration des Liganden, wie zum Beispiel TGF- α , überaktiviert ist und zum Teil darüber hinaus eine Überproduktion des Rezeptors in den Zellen präsent ist.^[90-93] Eine Überproduktion des TGF- α ist zum Beispiel in Prostata- und Lungenkrebs festgestellt worden.^[90, 93, 94] Die Überexpression von EGFR kann beispielsweise zu Brust- und Nierenkrebs sowie dem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom führen.^[90, 95, 96] Der Einsatz von Erlotinib und die Hemmung von EGFR konnten somit bei einer Teilgruppe von Patienten, die am nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erkrankt waren, erfolgreich eingesetzt werden.^[97, 98]

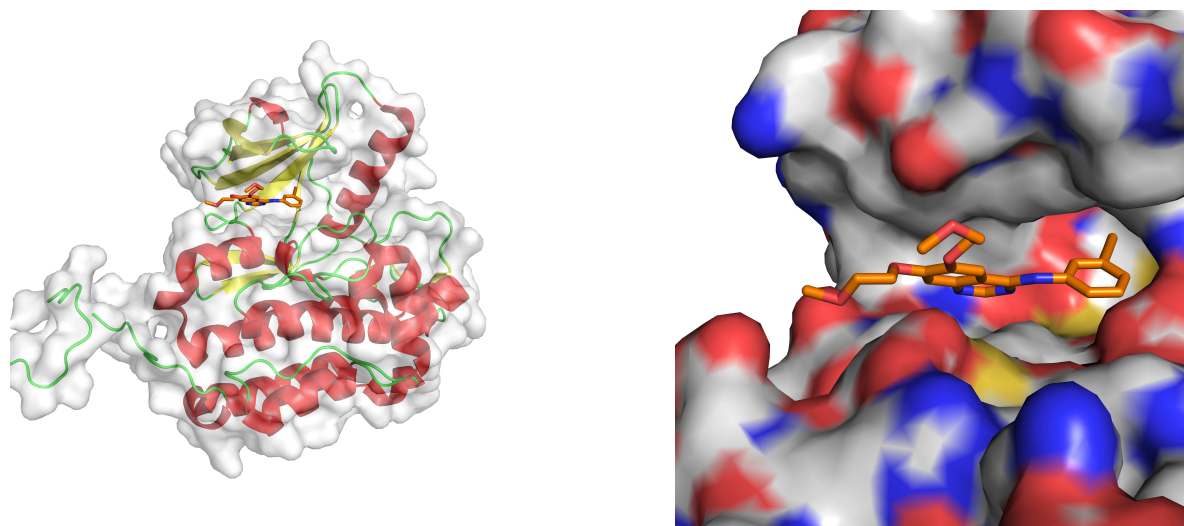


Abb. 11: Links: Kristallstruktur von EGFR mit α -Helices (rot), β -Faltblättern (gelb) und dem Inhibitor Erlotinib. Rechts: Die Enzymtasche von EGFR mit Erlotinib (PDB: 1M17).^[99]

Ein Inhibitor des Typs II ist beispielsweise Imatinib.^[84] Imatinib hemmt die Abl-Tyrosinkinase und beeinflusst somit die durch diese Kinase aktivierten Signalwege wie zum Beispiel JAK/STAT oder PI3K-Akt.^[100] Die Abl-Tyrosinkinase selbst kann durch genetische

Veränderungen überaktiviert sein. Grund für die Überaktivierung ist das Philadelphia-Chromosom, welches durch eine Chromosomentranslokation der Chromosome 9 und 22 entsteht.^[101] Das Chromosom 22 ist durch die Translokation verkürzt und enthält ein BCR-Abl-Gen, das in der Lage ist, statt der zu kontrollierenden Abl-Kinase eine unkontrollierte BCR-Abl-Kinase als Fusionsprotein zu produzieren.^[102] Die Tyrosinkinase ist durch diese Modifikation ständig aktiviert, wodurch sich die betroffenen Zellen unkontrolliert vermehren.^[103] Dies führt bei vielen Patienten zu dem Krankheitsbild der chronischen myeloischen Leukämie.^[101, 102] Durch den Einsatz von Imatinib kann die fehlgesteuerte Tyrosinkinase gehemmt werden.

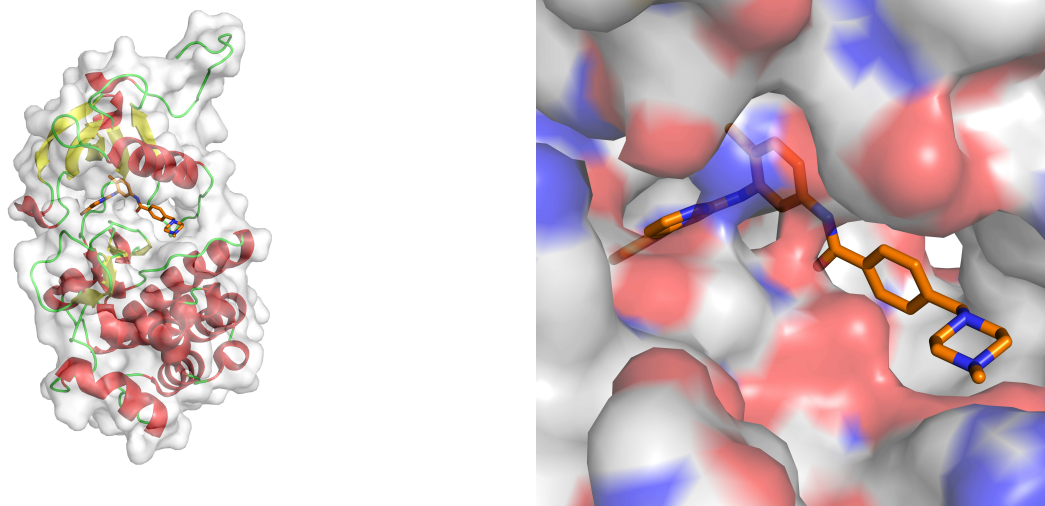


Abb. 12: Links: Kristallstruktur der Abl-Tyrosinkinase mit α -Helices (rot), β -Faltblättern (gelb) und dem Inhibitor Imatinib als organische Struktur. Rechts: Die Enzymtasche der Abl-Tyrosinkinase mit Imatinib (PDB: 1IEP).^[104]

Darüber hinaus existieren noch Inhibitoren eines Mischtyps, bei dem in der Region des Adenins ähnlich wie Typ I koordiniert wird, während allerdings der restliche Teil des Inhibitors Wechselwirkungen vergleichbar der des Inhibitors des Typs II aufbaut.^[84] Auf diese Klasse der Inhibitoren soll hier allerdings nicht weiter eingegangen werden.

Wie durch die beiden Beispiele hervorgehoben, sind fehlregulierte Proteinkinasen häufig der Ursprung unkontrollierten Zellwachstums und daher beim Wachstumsprozess von Tumorzellen involviert. Der Grund für diese Fehlregulationen ist nicht immer leicht zu erkennen und kann wie in diesen Beispielen auf ein fehlerhaftes Chromosom oder aber durch andere Mutationen hervorgerufen werden. Meist sind Kinasen in einem komplexen Geflecht von verschiedenen Signalwegen involviert, sodass die Rückführung einer bestimmten Krebsart auf lediglich eine fehlregulierte Kinase nicht möglich ist.

1.4 Pyridocarbazolkomplexe als Proteinkinaseinhibitoren

Das Interesse, Signalwege im Körper zu beeinflussen oder zu blockieren, ist von erheblicher Bedeutung um Krankheiten zu bekämpfen. Proteinkinasen sind der Schlüssel, um solche Signalwege ein- und ausschalten zu können. Die Suche nach entsprechenden Proteinkinaseinhibitoren, die diese Prozesse gezielt steuern können, ist daher von hoher Bedeutung. Wird allein nach dem Begriff „protein kinase inhibitor“ in verschiedenen Patentdatenbanken gesucht, so ist ein positiver Trend an Neuansmeldungen über die letzten Jahre zu verzeichnen (Abb. 13). Es liegt daher auf der Hand, dass dieses Themenfeld aus akademischer und auch aus wirtschaftlicher Sicht hochinteressant ist.

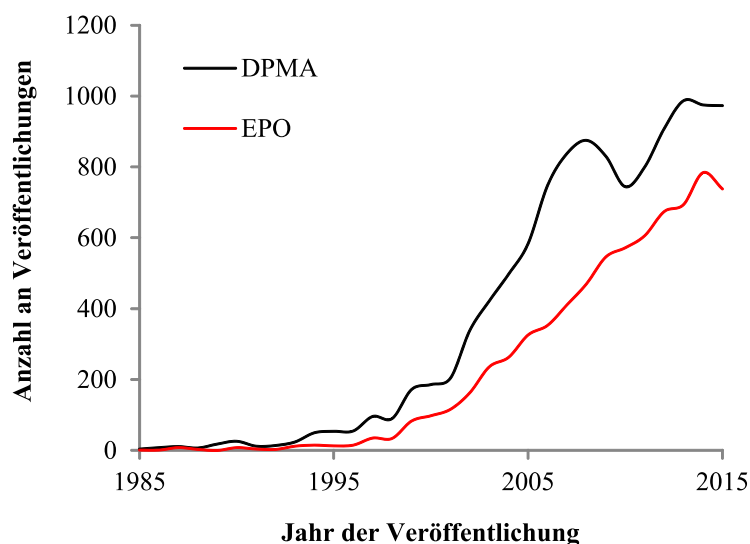


Abb. 13: Anzahl der Neuansmeldungen als Veröffentlichungen am Deutschen Patent- und Markenamt (DPMA) bzw. Europäischem Patentamt (European Patent Office) in den Jahren 1985 bis 2015 ermittelt durch den Suchbegriff „protein kinase inhibitor“.

Die Entwicklung neuer Proteinkinaseinhibitoren birgt viele Herausforderungen. Eine der größten Schwierigkeiten hinsichtlich der Entwicklung neuer Arzneistoffkandidaten ist die große Ähnlichkeit der Enzymtasche bei Proteinkinasen. Da die meisten Kinasen ATP nutzen, ist ein Großteil der zu inhibierenden Enzymtasche zu ATP komplementär. Bei dem Design neuer Arzneistoffkandidaten muss sich nun an dieser geometrischen Struktur orientiert werden um einen passenden Wirkstoff zu erhalten. Darüber hinaus sollte eine möglichst individuelle Anpassung an die jeweilige Enzymtasche angestrebt werden um eine Proteinkinase selektiv zu hemmen.

Häufig werden lediglich organische Moleküle genutzt, um Arzneistoffkandidaten darzustellen. Problematisch ist hierbei, dass die geometrischen Möglichkeiten dieser Molekülbausteine aufgrund der begrenzten Hybridisierungsmöglichkeiten eingeschränkt sind. Gerade bei einem komplexen Problem, wie der Entwicklung neuer Proteinkinaseinhibitoren ist es von

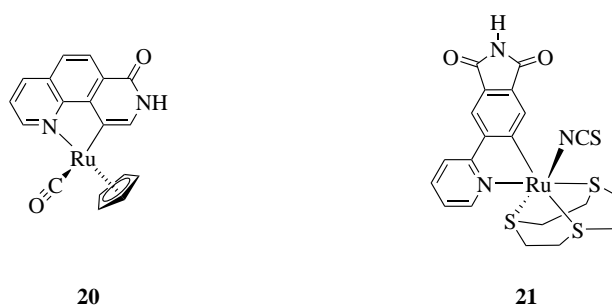


Abb. 14: Die Strukturen des Pim-1 Inhibitors **20** und PAK-1 Inhibitors **21**.^[62, 76]

Vorteil, metallorganische Verbindungen zu nutzen. Durch dieses Konzept konnten bereits erfolgreich mehrere Proteinkinaseinhibitoren wie zum Beispiel Pim-1 Inhibitor **20**^[62] und PAK-1 Inhibitor **21**^[76] entwickelt werden (Abb. 14). Ein System, welches einen unveränderbaren Teil enthält, der ähnlich zum ATP in jede Proteinkinasetasche passt und zusätzlich einen variablen Teil, der für die Selektivität bezüglich einer Proteinkinase verantwortlich ist, bietet für diese Problemstellung eine Lösung. Dieses System, bei dem die jeweiligen Funktionen wie Bausteine ausgewählt werden können, stellen die Pyridocarbazolkomplexverbindungen dar (Abb. 15). Hierbei wird ein Pyridocarbazolbaustein genutzt, bei dem das Maleimidfragment nicht und das restliche Gerüst des Pyridocarbazols nur leicht durch Substitutionen variiert werden. Das Fragment kann nun an eine Metallkomplexverbindung koordiniert werden, um zum Beispiel eine oktaedrische Koordinationssphäre zu erhalten. Die restlichen Koordinationsstellen am Metallzentrum können flexibel an die Proteinkinasetasche angepasst werden und ermöglichen eine Erhöhung der Selektivität bezüglich einer bestimmten Proteinkinase. Somit bestehen diese Inhibitoren aus einer Grundstruktur, die für Affinität sorgt, und flexiblen Elementen, die die Selektivität beeinflussen. Da bereits erfolgreich eine Auswahl an verschiedenen Proteinkinaseinhibitoren wie zum Beispiel **22**, **23** und **24** (Abb. 15) entwickelt wurde, entspricht dieses

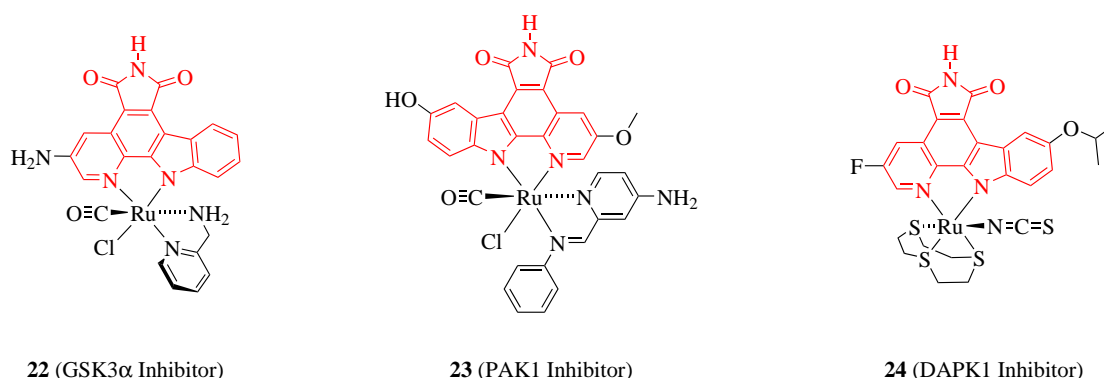


Abb. 15: Einige bereits erfolgreich dargestellte Proteinkinaseinhibitoren auf Übergangsmetallkomplexbasis. Das Pyridocarbazolfragment ist rot markiert. **22** ist ein GSK3 α , **23** ein PAK1 und **24** ein DAPK1 Inhibitor.^[77]

Konzept einer Grundlage für weitere Arbeiten zu hochselektiven Inhibitoren. Eine durch diese Verbindungen gezielte und selektive Inhibierung einer bisher nicht zu adressierenden Proteinkinase könnte für viele Patienten neue Therapiemöglichkeiten eröffnen.

Durch die Arbeiten von S. MOLLIN, L. FENG, und S. DIECKMANN konnten bereits erfolgreich Metallkomplexe dargestellt werden, die zum Teil Stereoselektivitäten aufweisen. S. DIECKMANN entwickelte Rhodium(III)-komplexverbindungen durch eine Synthesestrategie, in der ein Vorläuferkomplex auf Rhodiumbasis unter Verwendung von Tetrahydrothiophen als Ligand genutzt wurde. Entsprechende Rh(III)-komplexe konnten durch die Umsetzung dieses Vorläufers mit Liganden, wie dem 1,4,7-Trithiacyclononan erreicht werden. Ein entsprechender Rhodium(III)pyridocarbazolkomplex konnte in einer Ausbeute von 39 % erhalten werden und inhibiert Pim-1 mit einem IC_{50} -Wert von 0.16 nM.

Arbeiten von S. MOLLIN zeigten, dass durch Synthesestrategien zu Ru(II)-Pyridocarbazolkomplexen mit dreizähligen Liganden ein einziges Diastereomer gebildet werden kann. Durch Synthesestrategien zu Ru(II)-Pyridocarbazolkomplexen mit vierzähligen Liganden konnten zwei Diastereomere erhalten werden. Die Darstellung von Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexverbindungen mit tridentaten Liganden führten zu lediglich zwei Diastereomeren. Durch Nutzung eines Prolingerüstes in einem dreizähligen Liganden konnten entsprechende Rh(III)-Komplexe mit Phenylchinolin als Pharmakophorliganden als einzelne Diastereomere in Ausbeuten von 25-33 % erhalten werden.^[75] Durch die Darstellung zweier Diastereomere konnten PKC α -Inhibitoren mit einem IC_{50} -Wert von bis zu 29 μ M erhalten werden.

Arbeiten von L. FENG zeigten, dass bei der Verwendung zweizähliger Liganden in der Synthese von Ru(II)-Pyridocarbazolkomplexen vier Diastereomere entstehen. Durch Verwendung bestimmter Liganden, die als Schiffbasen koordinieren ist es möglich die Anzahl der Stereoisomere zu reduzieren. Bezüglich der Anzahl der Stereoisomere verweist L. FENG auf Berechnungen, die nachweisen dass einzelne Stereoisomere aus der Anzahl aller möglichen Stereoisomere in der Bildung benachteiligt werden, allerdings trifft die Begründung nur auf einen Teil der Stereoisomere zu. Die Effekte, die die Bildung einzelner Stereoisomere begünstigen, konnten von L. FENG zu dem Zeitpunkt nicht vollständig aufgeklärt werden. Ein klassisches Beispiel für einen Komplex mit bidentatem Liganden ist der PAK1 Inhibitor **23**, der PAK1 mit einem IC_{50} -Wert von 23 nM inhibiert (Abb. 15). Ru(II)-Pyridocarbazole mit dreizähligen Ligand konnten zwar dargestellt werden, allerdings wurden auch hier teilweise drei Diastereomere gebildet, die nur schwer oder zum Teil nicht voneinander getrennt werden konnten. Durch dreizählige pyridinbasierte Liganden konnte die Anzahl der Diastereomere auf zwei gesenkt werden, die in einem Verhältnis von 1:1 standen.

Die verschiedenen Syntheserouten mit unterschiedlicher Anzahl an gebildeten Stereoiso-

meren, zeigt dass die Kontrolle der Stereochemie bei Metallkomplexverbindungen eine Herausforderung bleibt. Die Aufklärung der Effekte, die zur Bildung der Stereochemie beitragen und die Möglichkeiten diese zu beeinflussen ist von hoher Bedeutung und kann den Zugang zu neuen Inhibitorstrukturen eröffnen.

2 Aufgabenstellung und Einordnung der Arbeit

Wie im theoretischen Teil beschrieben sind Übergangsmetallproteinkinaseinhibitoren bereits in der Literatur bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein neuer Inhibitor dargestellt werden, bei dem die bereits in der Einleitung dargestellten Probleme mit Hilfe einer neuen Verbindungsklasse gelöst werden. Um dieses Ziel zu erreichen wurden drei Schritte mit entsprechenden in Abb. 16 zu erkennenden Zwischenschritten definiert.

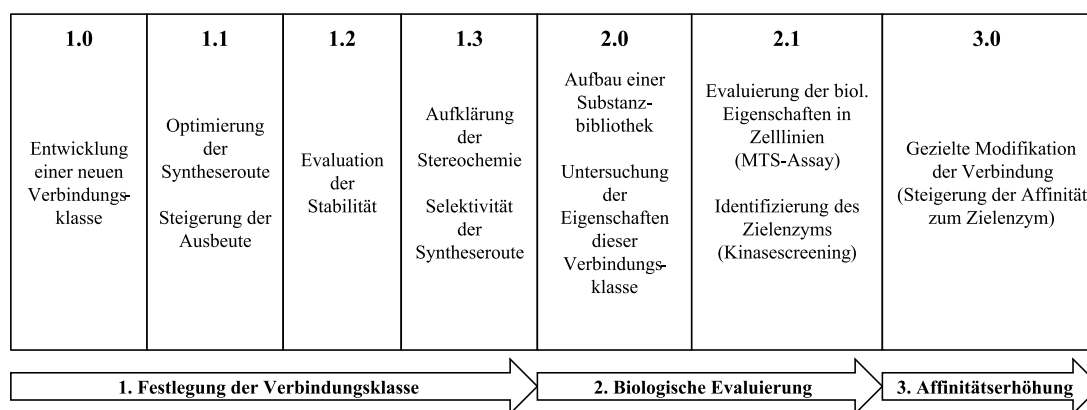


Abb. 16: Zeitplan für die Arbeit.

Zunächst musste eine geeignete Verbindungsklasse gefunden werden (1.0 bis 1.3, Abb. 16). Im zweiten Schritt wurde ein mögliches Zielenzym gesucht, das inhibiert werden sollte (2.0 und 2.1, Abb. 16). Zuletzt sollte die Affinität der ausgewählten Verbindung bezüglich dieses Enzyms verbessert werden (3.0, Abb. 16). Der erste Schritt kann in die vier Unterpunkte 1.0 bis 1.3 gegliedert werden. 1.0 bis 1.3 umfassen die Entwicklung einer neuen Verbindungsklasse, die das Einfügen eines Stereozentrums ermöglicht, ohne dass der Pharmakophorligand verändert werden muss.

In den Schritten 2.0 und 2.1 musste eine Substanzbibliothek dargestellt werden, indem die Verbindungen entsprechend substituiert oder anderweitig modifiziert werden sollten. In der Vergangenheit wurden mehrere nanomolare Inhibitoren für Proteinkinasen auf Basis von Übergangsmetallkomplexen dargestellt.^[77, 105–119] Da dies bereits erfolgreich gelungen ist, sollte eine Verbindung gefunden werden, die nicht nur im Kinaseassay sondern vor allem in Zellen wirksam ist. Hierbei sollten nach Möglichkeit intakte humane Zellen im Gegensatz zu Melanomzellen nicht am Wachstum gehindert werden. Darüber hinaus sollte die Verbindung hochselektiv im besten Fall nur eine Kinase hemmen, die nicht bereits

durch einen in der Literatur bekannten Übergangsmetallkomplex gehemmt wird. Im letzten Schritt 3.0 werden erfolgreiche Kandidaten bezüglich der möglichen Lage in der Enzyntasche beurteilt, woraufhin weitere Strukturmodifikationen vorgenommen werden. Diese dienen dazu die Selektivität des Inhibitors zu erhöhen und falls nötig weitere Eigenschaften zu modifizieren, wie zum Beispiel die Löslichkeit der Verbindung.

Die individuelle Herausforderung dieser Arbeit liegt daher in der Vielfältigkeit und der Interdisziplinarität der Aufgabenstellung. Zum Beispiel kann eine selektive Synthese zu gewünschten neuen Übergangsmetallkomplexen führen, welche jedoch in Zellen keine Inhibition zeigt oder als Inhibitoren nicht selektiv sind. Es müssen daher Verbindungen entwickelt werden, bei denen sich chemische und biologische Eigenschaften nicht gegenseitig ausschließen oder einschränken.

Im Rahmen dieser Arbeit wird sich daher im Folgenden auf inerte Übergangsmetallkomplexe fokussiert, welche komplementär zu der jeweiligen Enzyntasche sind, durch diese Eigenschaft kompetitiv binden und somit die Kinase inhibieren. Daraus folgt eine Eingrenzung der chemischen Eigenschaften, wobei die gesuchte Übergangsmetallkomplexverbindung möglichst inert sein sollte. Ein inerner Übergangsmetallkomplex, der ein Kinaseinhibitor ist, besteht üblicherweise aus einem Übergangsmetall, einem Pharmakophorligand, der an das aktive Zentrum der Enzyntasche bindet und weiteren Liganden, die für Selektivität und Stabilität notwendig sind. Ein Pharmakophorligand ist ein Ligand, der die Eigenschaften eines Pharmakophors, also dem Teil eines Moleküls, dass für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist, aufweist. Um später eine selektive Synthese zu ermöglichen, ist es notwendig Liganden verändern zu können, um somit Diastereo- oder Enantioselektivität zu beeinflussen. Hierbei wäre eine Variation des Pharmakophorliganden ungünstig, da diese mit hoher Wahrscheinlichkeit im selben Schritt die Affinität im Bezug auf das entsprechende Enzym stark verändern würde. Daher sollten in dieser Arbeit die weiteren Liganden und das Metallzentrum variiert, jedoch der Pharmakophorligand

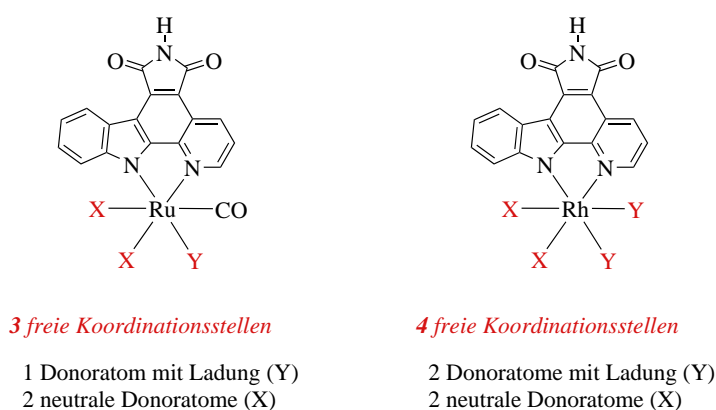


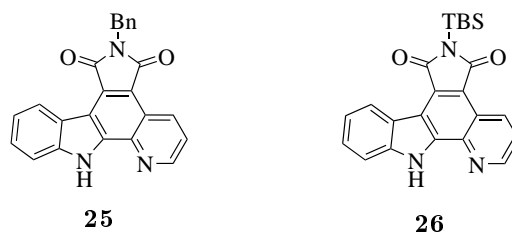
Abb. 17: Konzept für mögliche neutrale Ru(II)- und Rh(III)-Komplexe mit angegebener Anzahl an neutralen und geladenen Donorstellen für ein- und mehrzählige Liganden.

beibehalten werden. Um die strukturellen Möglichkeiten so gut wie möglich auszuschöpfen wird sich auf oktaedrische Metallkomplexe konzentriert, da diese stabile Strukturen sowie eine hohe Komplexizität ermöglichen. In dieser Arbeit werden zusätzlich lediglich Übergangsmetallkomplexe behandelt, welche insgesamt betrachtet neutral sind (Abb. 17), da eine abweichende Gesamtladung einen zusätzlichen Einfluss auf die Affinität der zu adressierenden Enzymtasche haben kann, welcher zunächst ausgeschlossen werden soll. Als Pharmakophorligand wurde das Pyridocarbazolgerüst ausgewählt, da dies ein bekannter Pharmakophorligand für Übergangsmetallkomplexe ist und in der aktiven Tasche der jeweiligen Kinasen binden kann.

3 Eigene Arbeiten

3.1 Neue Ligandensysteme für Ru(II)-Komplexverbindungen

Für die Darstellung neuer Ligandensysteme wurde auf die bereits bekannte Struktur des Pyridocarbazols zurückgegriffen. Für die spätere Anwendung dieses Pharmakophors in der Übergangsmetallkomplexsynthese wurden zwei Derivate dargestellt, bei denen die Maleimidfunktion jeweils unterschiedlich geschützt wurde (Schema 1).



Schema 1: Die beiden Pyridocarbazolderivate **25** und **26**.

Verbindung **25** enthielt eine Benzylfunktion und war sehr stabil. Diese Modifikation wurde bereits häufig eingesetzt um Kristallstrukturen von Verbindungen zu erhalten, wodurch die exakte Stereochemie dieser Komplexe bestimmt wurde.^[110, 112, 120–126] Da der Ligand allerdings nur mit einer freien Maleimidfunktion in der Kinasetasche bindet, sollte auch das TBS-geschützte Derivat **26** dargestellt werden. Hierdurch war es möglich, den Liganden nach der Synthese durch Abspalten der Schutzgruppe in das freie biologisch aktive Maleimid zu überführen.^[105, 109, 113, 127] Die Modifikation des Pyridocarbazolgerüsts am Indol- bzw. Pyridylteil ist zwar möglich,^[116, 127] spielte hier allerdings zunächst keine Rolle und sollte erst im weiteren Verlauf, bei Festlegung auf eine bestimmte Kinase, weiter untersucht werden. Da die Syntheseroute zu den Pyridocarbazolliganden bereits in der Literatur bekannt ist, soll hier nicht weiter darauf eingegangen werden.^[128] Ein ausführliches Schema ist im Anhang zu finden.

3.1.1 Bisoxazoline und Pyridyloxazoline als zweizählige Liganden

In der Literatur sind C_2 -symmetrische, chirale Bisoxazoline und chirale Pyridyloxazoline als gebräuchliche Bausteine bekannt, um Stereochemie in der chemischen Synthese zu beeinflussen.^[129–132] Aufgrund von zwei Oxazolinfragmenten ist es darüber hinaus möglich die Stereochemie durch zwei voneinander unabhängige Stereozentren zu steuern.

Solche Liganden könnten eine stereoselektive Synthese von Übergangsmetallkomplexverbindungen ermöglichen wobei die sp^3 -Zentren zusätzlich genutzt werden könnten, um später die Enzymtasche der Kinase komplementär auszufüllen. Es ist bereits bekannt, dass Oxazolinbausteine in der Katalyse an Metalle koordinieren (Ir^[133–137], Cu^[137, 138], Si^[139], Pd^[137, 140–142], Rh^[143, 144]) und Oxazoline in biologisch aktiven und pharmazeutischen Verbindungen genutzt werden können.^[145] Darüber hinaus sind die Bausteine schnell und einfach darstellbar und aus diesem Grund ideal um darauffolgend eine Bibliothek von Substanzen aufzubauen.^[134, 138, 139, 143, 146–150] Zunächst wurde nun nach bereits bekannten Ruthenium-, Rhodium- und Iridiumkomplexen mit Bisoxazolinen, Phenyl- und Pyridinloxazolinen in der Literatur gesucht. Die geläufigsten Strukturen sind in Abb. 18 gezeigt.

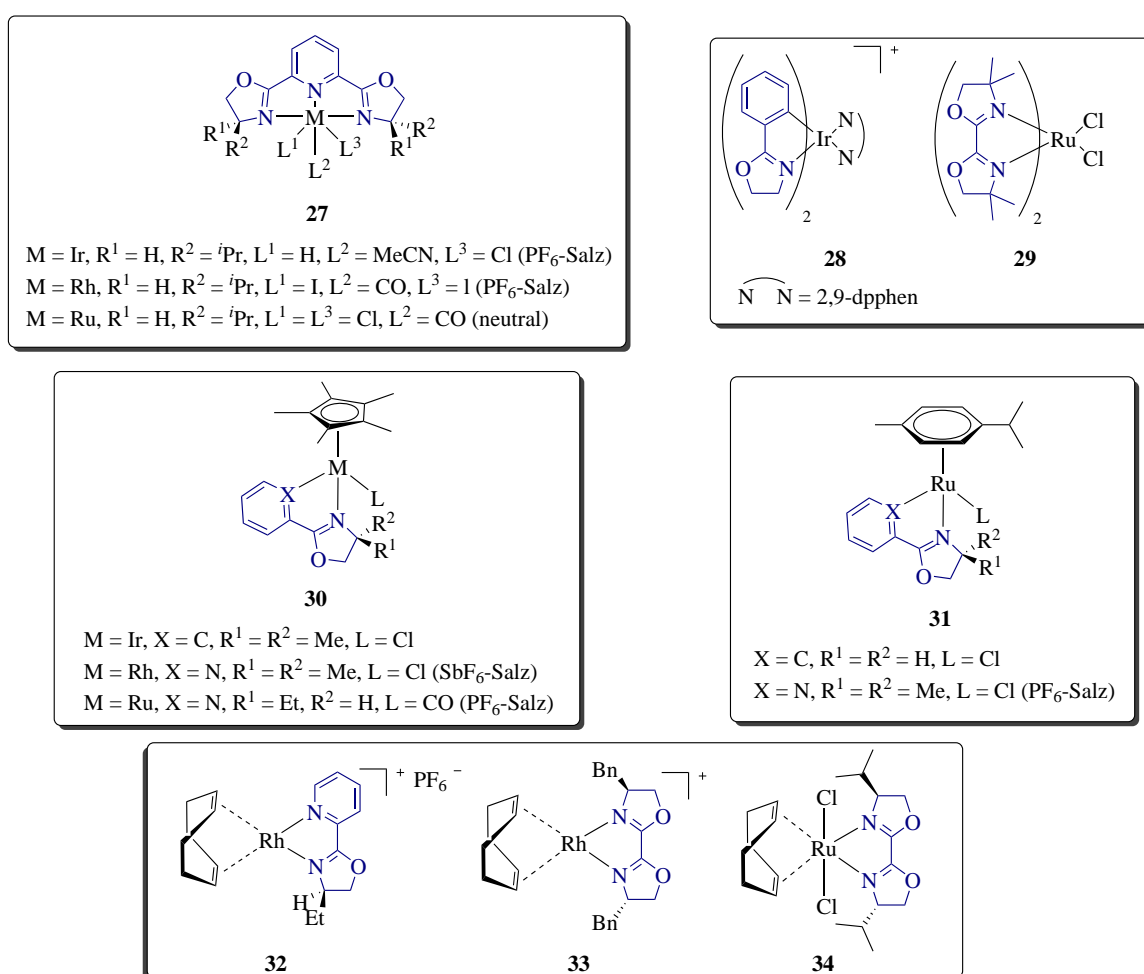


Abb. 18: In der Literatur bekannte Ru-, Rh- und Ir-Übergangsmetallkomplexe, die ein Oxazolinfragment in einem der Liganden besitzen. Die Zuordnung zu den jeweiligen Klassen erfolgt anhand der Struktur motive. Die jeweiligen Oxazolinliganden sind blau markiert. Die einzelnen Substitutionsmuster der Komplexverbindungen sind bereits in der Literatur bekannt.^[151–163]

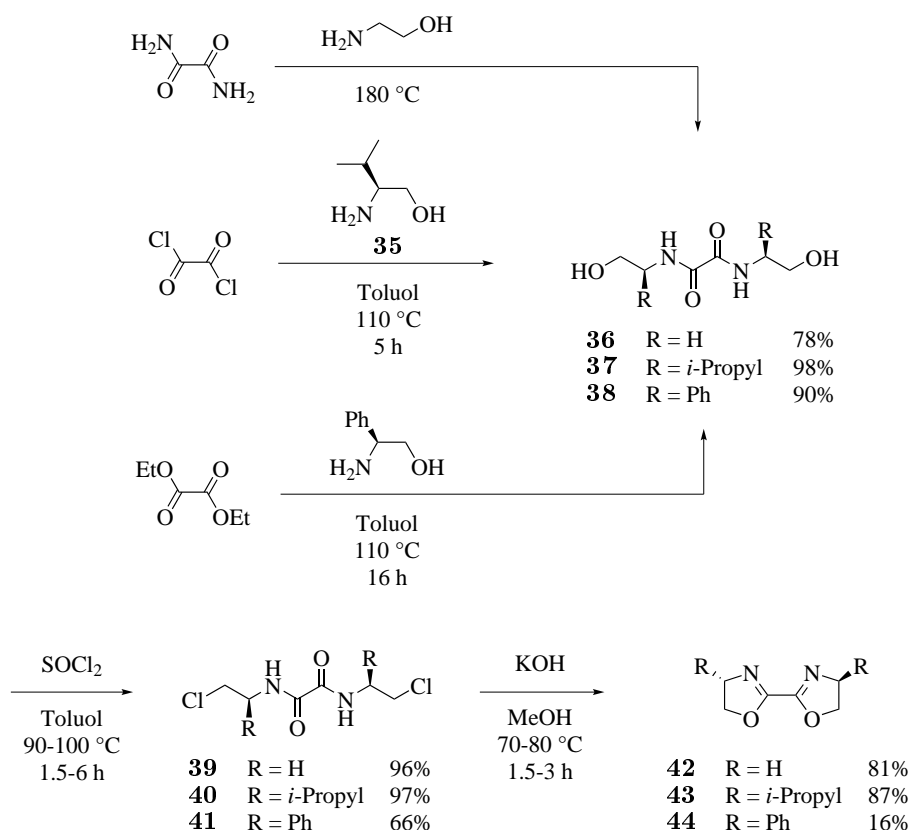
Ein Übergangsmetallkomplex, welcher als Proteinkinaseinhibitor genutzt werden kann, sollte nun möglichst kleine Liganden besitzen, um zunächst mehrere Kinasen anzusprechen und danach durch mögliche Substitutionen eine höhere Selektivität zu erreichen.

Darüber hinaus sollte ein System gewählt werden, welches die Möglichkeit eröffnet einen Pyridocarbazolbaustein und ein entsprechendes Oxazolingerüst aufnehmen zu können. Systeme mit dreizähligen Liganden wie in **27**^[164–188] oder zwei zweizählige Liganden wie in **28** und **29**^[151–153, 189–216] sind zwar zahlreich in der Literatur vorhanden, allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, dass solche Systeme eine Kinasetasche komplementär ausfüllen aufgrund der Größe eines Liganden oder der zwei zweizählige Liganden sehr gering. Systeme, die durch η -gebundene Liganden^[156–160, 217–227] verknüpft sind (**30** und **31**), sind stabil und wurden bereits von mehreren Arbeitsgruppen erfolgreich genutzt.^[50, 106, 122, 228–231] Problematisch ist hier allerdings ein Cyclopentadienylfragment welches fünfmal methyliert ist (**30**), da dies ebenfalls sterisch einen hohen Anspruch besitzt und mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Kinasetasche zu groß wäre. Verbindungen **30** und **31** haben gemeinsam, dass diese zwar Koordinationsstellen für Oxazoline besitzen, allerdings eine Koordination eines Pyridocarbazols und eines zweizähligen Oxazolinliganden aufgrund der begrenzten freien Koordinationsstellen nicht ermöglichen. Systeme, wie in **32**, **33** und **34**^[161–163, 232–235] bieten ebenfalls keine Möglichkeit den Pyridocarbazolbaustein und einen zweizähligen Oxazolinliganden einzufügen. Darüber hinaus wurden entsprechende Ir(III)-Pyridocarbazolkomplexe, die Ähnlichkeit zu Strukturen von **32**, **33** und **34** besitzen, bereits von WILBUER et al. hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität getestet und stellen keine neue zu untersuchende Verbindungsklasse dar.^[125] Unter all den vorgestellten Systemen sind Komplexe mit zwei gleichen zweizähligen aromatischen Liganden wie in **28** und **29**^[154, 155, 236–240] am interessantesten und häufig in der Literatur anzutreffen. Allerdings bieten solche Systeme durch die Limitierung auf zwei gleiche zweizählige Liganden keine Möglichkeit in der Kinasetasche individuell zu binden und wären darüber hinaus bei zusätzlichem Einfügen des Pyridocarbazols mit hoher Wahrscheinlichkeit zu groß um Kinasetaschen effektiv auszufüllen und somit zu inhibieren. Die in Abb. 18 aufgeführten Verbindungen liefern keine Struktur, die sich lediglich leicht abändern ließe, um das Pyridocarbazolfragment und einen Oxazolinliganden zu integrieren.

Aus diesem Grund musste auf bereits bekannte Pyridocarbazolkomplexe zurückgegriffen werden, wobei die Möglichkeit ein Oxazolinfragment einzuführen und die Stabilität der resultierenden finalen Komplexe von besonderem Interesse war. Zunächst mussten die Eigenschaften, die zur Stabilität der Pyridocarbazolkomplexe führen evaluiert werden. Aus bereits bekannten Arbeiten war zu entnehmen, dass Ru(II)-Komplexe durch drei aromatische Systeme stabilisiert werden können, wie zum Beispiel durch Terpyridin, wobei an dem modifizierten Metallzentrum gleichzeitig Oxazolinfragmente koordinieren können.^[241] Des Weiteren mussten die aromatischen Systeme nicht zwingend miteinander in Konjugation stehen oder zu einem mehrzähligen Liganden zusammengesetzt sein und konnten fünf- oder sechsgliedrige aromatische Ringsysteme enthalten.^[241–243] Das Pyridocarbazol selbst

besitzt zwei aromatische Systeme, ein Indol- und ein Pyridinsystem, welche einen zwei-zähligen Liganden bilden. Nun müsste ein zusätzliches aromatisches System das Metallzentrum stabilisieren, sodass ein Oxazolin an das Metallzentrum koordinieren könnte. Ein Pyridyloxazolinsystem wäre in diesem Fall ausreichend und koordiniert wie vermutet an das Ru(II)-Zentrum. Auch Bisoxazolin-Ru(II)-Komplexe sind in der Literatur bekannt.^[244] Daher scheint ein drittes aromatisches System nicht unbedingt notwendig zu sein, wobei geklärt werden müsste inwiefern sich die beiden Oxazolinfragmente an der Stabilisierung der Komplexe beteiligen. Bei Koordination eines Pyridyloxazolins kann das Pyridinfragment in einer Ebene mit dem Pyridocarbazol liegen, jedoch bindet bei Koordination einer Schiffbase der Pyridinteil axial.^[244] Dieser Effekt könnte zu einer Reduzierung von Diastereomeren führen.

Zunächst wurden Bisoxazoline und Pyridyloxazoline getestet, da bereits bekannt war, dass diese an ein Ru(II)-Zentrum binden und die Möglichkeit bieten Stereozentren einzuführen. Beide Fragmente wurden bereits unsubstituiert dargestellt und entsprechend an das Übergangsmetall koordiniert (Schema 2).^[244]



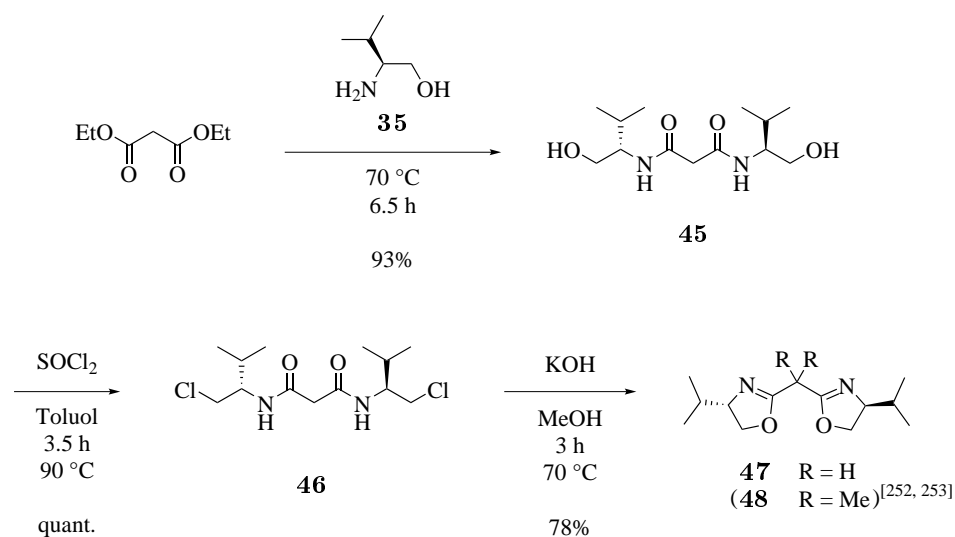
Schema 2: Syntheseroute ausgehend von Oxalsäurediamid, Oxalylchlorid und Oxalsäurediethylester um die Bisoxazoline **42**, **43** und **44** zu erhalten.

Durch die Isopropylgruppe bei **43** sollte getestet werden, ob es möglich ist durch sterische Abstoßung zwischen dem Pyridocarbazolgerüst und dieser Gruppe die Anzahl der Stereo-

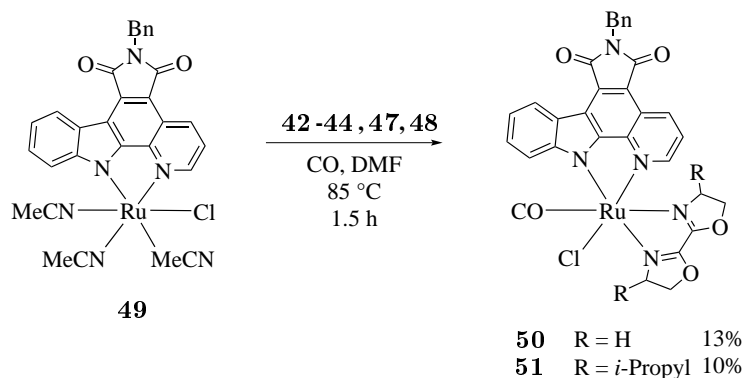
somere zu verringern. Derivat **44** mit einer Phenylgruppe sollte durch π -Wechselwirkung mit einem Teil des Pyridocarbazols ein Stereoisomer in der Bildung der Komplexe bevorzugen. Wie in Schema 2 gezeigt, konnten aus der Umsetzung von Oxalsäurediamid, Oxalylchlorid oder Oxalsäurediethylester mit den entsprechenden Aminoalkoholen die Dialkohole **36**, **37** und **38** dargestellt werden. Die Dichloride **39**, **40** und **41** konnten durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Toluol erhalten und anschließend zu den entsprechenden Bisoxazolinen **42**, **43** und **44** durch Deprotonierung mit Kaliumhydroxid in Methanol zyklisiert werden. Darüber hinaus sollte auch untersucht werden, ob es möglich ist das Bisoxazolin **47** oder **48** an das Metallzentrum zu koordinieren (Schema 3).

Hierdurch könnte gezeigt werden, dass nicht nur zwei konjugierte Oxazolinfragmente, sondern auch nicht-konjugierte Bisoxazoline, an das Metallzentrum koordinieren und ein kleinerer Biswinkel bei der Koordination möglich ist. Da bei **47** eine CH-Aktivierung der CH_2 -Gruppe zu einer Zersetzung führen könnte,^[144] wurde ebenfalls das Dimethylderivat **48** getestet. Das Bisoxazolin **47** und ein zweites Derivat **48**, konnten analog zu den bisherigen Bisoxazolinen **42**, **43** und **44** dargestellt werden. **47** wurde ausgehend von Diethylmalonat erhalten. Die Bildung erfolgte über den entsprechenden Dialkohol **45** und die nachfolgende Bildung des Chlorids **46**, wobei dieses im letzten Schritt basisch zyklisiert wurde. Die beiden Produkte **47** und **48** besaßen zwei Stereozentren und wiesen einen kleineren Biswinkel auf. Um die Liganden zu testen wurde der bereits bekannte tris-Acetonitril-Rutheniumvorläufer **49** dargestellt (Schema 4).

Anschließend wurde untersucht, ob die Liganden an das Metallzentrum koordinierten. Durch die Umsetzung der Bisoxazoline **47** und **48** mit dem literaturbekannten Vorläufer **49** konnten keine stabilen Komplexe erhalten werden.^[109] Von den drei verbliebenden Bis-



Schema 3: Syntheseroute ausgehend von Diethylmalonat um das Bisoxazolin **47** zu erhalten. Das zweite Bisoxazolin **48** wurde nach einer literaturbekannten Synthese dargestellt.^[245, 246]



Schema 4: Synthese der ersten Ru(II)-Komplexverbindungen mit Bisoxazolininen als Liganden.

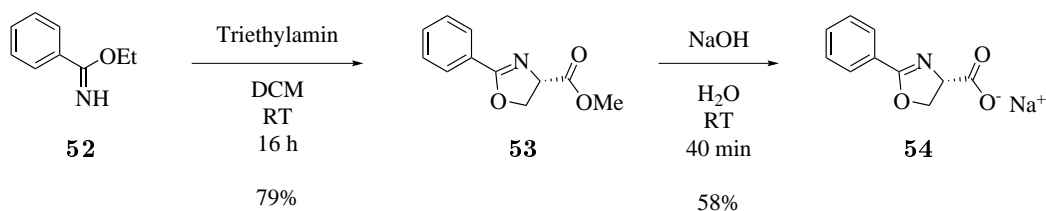
oxazolininen koordinierten lediglich **42** und **43**. Die gebildeten Komplexverbindungen **50** und **51** konnten nur durch mehrfache Aufreinigung in kleinen Mengen erhalten werden. Darüber hinaus entstanden mehrere Nebenprodukte, die zum einen aus der Öffnung eines am Metallzentrum befindlichen Oxazolins resultieren könnten^[241, 242, 247] und zum anderen aus der Entstehung mehrerer Diastereomere in der Komplexsynthese. Problematisch war die Anzahl gebildeter Nebenprodukte, da nicht ausgeschlossen werden konnte, dass das Stereozentrum des Oxazolins racemisiert und hierdurch mehrere Diastereomere und Enantiomere entstanden waren. Um eine enantioselektive Synthese nachzuweisen müssten alle verschiedenen Nebenprodukte isoliert und analysiert werden, was aufgrund der geringen Menge an gebildeten Produkten schwierig war. Da auch eine vollständige Charakterisierung und die Aufreinigung zum Teil nicht möglich oder durch die Eigenschaften der Komplexe erschwert war, wurde das Feld der Bisoxazolinine nicht weiter verfolgt.

Um dennoch durch entsprechende Liganden Einfluss auf die Stereochemie nehmen zu können, wurden im Folgenden weitere Konzepte erarbeitet. Es wurde sich dabei auf das Oxazolinfragment beschränkt, da durch die erhaltenen Pyridocarbazolkomplexe **50** und **51** gezeigt werden konnte, dass eine Koordination dieses Fragments an ein Ru(II)-Zentrum grundsätzlich möglich war und somit durch Einführung von zwei am Oxazolin befindlichen sp^3 -Zentren vielfältige Substitutionsmuster eingeführt werden können.

3.1.2 Phenyloxazolinbasierte Ligandensysteme

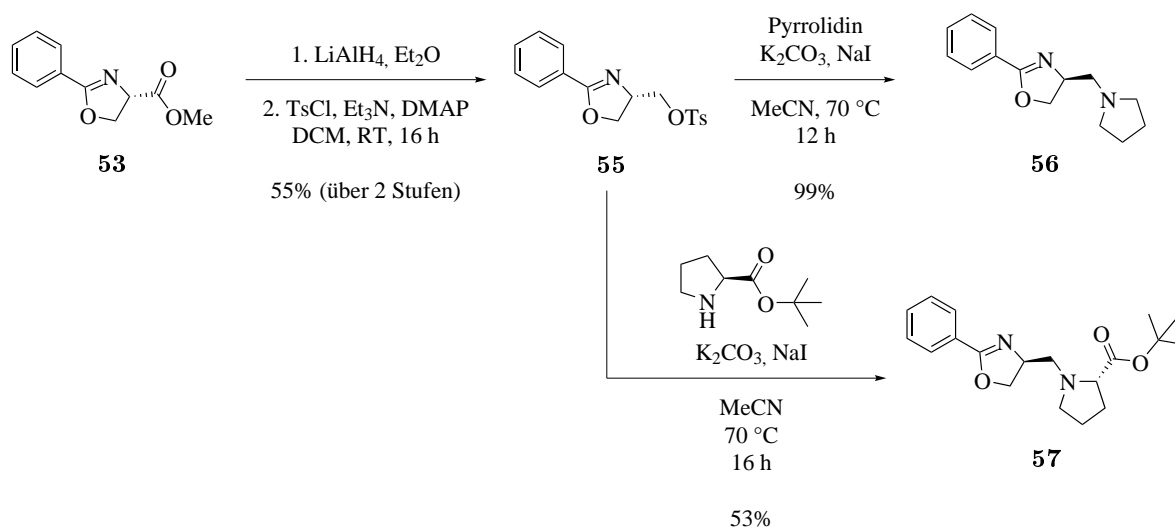
Dieser Abschnitt befasst sich mit der Darstellung von Liganden mit einzelnen Oxazolinfragmenten. Hierzu wurden verschiedene Liganden mit einem Phenyloxazolinfragment erstellt. Das Phenyloxazolinderivat besteht aus einem Oxazolinrest, welcher durch Konjugation mit dem Phenylsystem wechselwirken kann. Durch die Konjugation könnte die Koordination des Oxazolins begünstigt werden. Zum Beispiel sind ähnliche Systeme bekannt, welche Schiffbasen in Liganden nutzen, um an Ru(II)-Pyridocarbazolkomplexe zu binden.^[77] In der Literatur ist bereits bekannt, dass solche Oxazolinfragmente bei Metall-

komplexen zu Selektivitäten führen.^[248] Um zu untersuchen, ob dieses Fragment als Bestandteil eines koordinierenden Liganden stabile Komplexe bildete, wurden verschiedene Donoratome mit dem Oxazolinfragment verbunden. Hierzu wurde zunächst der zweizählige Oxazolinligand **54** dargestellt (Schema 5). Dieser sollte über die Carboxylatfunktion und das konjugierte Oxazolin binden. Ausgehend vom literaturbekannten Benzimidäureethylester **52** wurde das Oxazolinderivat **53** dargestellt, welches durch eine Verseifungsreaktion in Gegenwart von Natriumhydroxid in das Natriumsalz des finalen Ligand **54** überführt werden konnte.



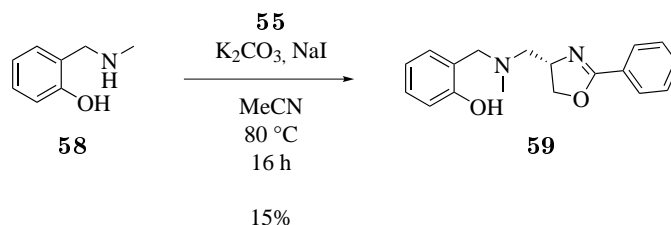
Schema 5: Darstellung von **54** als zweizähliger Ligand.

Über die Vorstufe **53** sind der zweizählige Ligand **56**, der über ein Amin und die Oxazolinfunktion binden sollte und der dreizählige Ligand **57**, der zusätzlich über eine Carboxylatfunktion binden könnte, zugänglich (Schema 6). Hierzu wurde der Methylester der Verbindung **53** zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und anschließend der erhaltene Alkohol durch Tosylchlorid mittels DMAP in eine gute Abgangsgruppe überführt. Durch anschließende nukleophile Substitution mit Pyrrolidin wurde Ligand **56** erhalten, während durch eine nukleophile Substitution mit Prolin-*tert*-butylester die entsprechende Vorstufe **57** erhalten wurde. Verbindung **57** wurde später *in situ* entschützt und direkt mit dem entsprechenden Ru(II)-Vorläufer **49** umgesetzt.



Schema 6: Syntheseroute zu den Liganden **56** und **57** ausgehend von Verbindung **53**.

Verbindung **59** ist ein dreizähniger Ligand, der statt einer Carboxylatfunktion, wie Ligand **57**, eine Phenolatfunktion enthält. Dieser Ligand konnte ausgehend vom literaturbekannten Phenolderivat **58** und anschließender nukleophiler Substitution mit Verbindung **55** dargestellt werden (Schema 7).

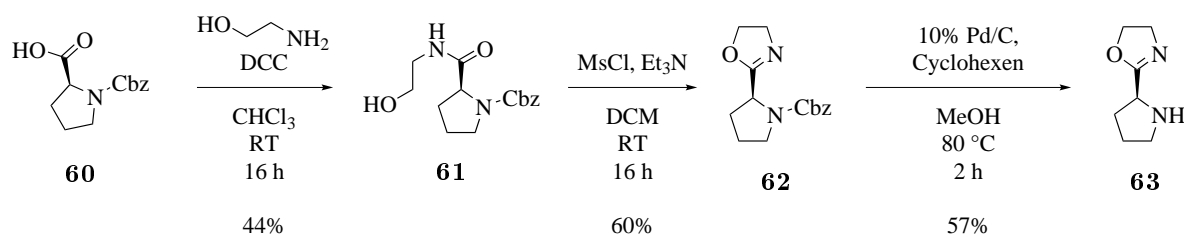


Schema 7: Ligand **59** könnte als dreizähniger Ligand durch das Oxazolinfragment, eine aromatische Hydroxylfunktion und einen Stickstoff koordinieren.

Alle vier Liganden wurden mit dem Ru(II)-Vorläufer **49** umgesetzt, wobei kein stabiler Ru(II)-Pyridocarbazolkomplex isoliert werden konnte und meist komplexe Produktgemische mit instabilen Rutheniumkomplexen entstanden. Es ist anzunehmen, dass die Kombination dieser Eigenschaften zwar entsprechende Komplexe liefert, diese allerdings nicht stabil sind und somit die am Anfang des Kapitels aufgeführten Eigenschaften zur Stabilität der Ru(II)-Komplexe nicht erfüllen.

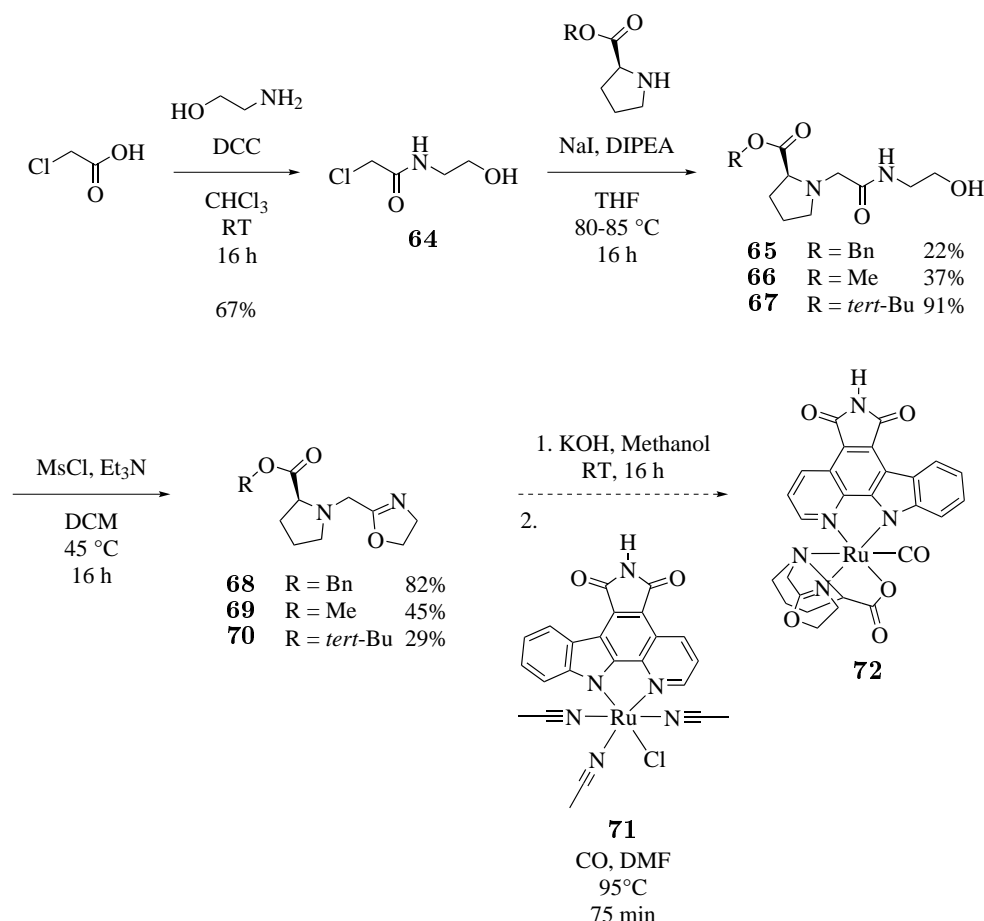
3.1.3 Prolinbasierte Ligandensysteme

Zuletzt sollte getestet werden, ob die Instabilität der Übergangsmetallkomplexe durch die Flexibilität der mehrzähligen Liganden zu erklären ist. Um diese Flexibilität einzuschränken wurde ein Prolingerüst genutzt, da bereits bekannt war, dass dies zu stabilen Rh(III)-Komplexen und analog zu stabilen Ru(II)-Komplexen führen könnte.^[68, 75] Nun sollte ein zweizähliger und ein dreizähliger Oxazolinligand dargestellt werden, um zu testen ob einer von beiden zu stabilen Ru(II)-Pyridocarbazolkomplexe führte. Durch das zusätzliche Stereozentrum des Prolingerüsts könnte darüber hinaus die Möglichkeit bestehen, dass bestimmte Stereoisomere bevorzugt gebildet werden. Ligand **63** wurde in vier Stufen ausgehend von L-Prolin dargestellt (Schema 8).



Schema 8: Die Syntheseroute zum Oxazolinderivat **63** als zweizähliger Prolinligand.

Hierzu wurde vom Cbz-geschützten L-Prolin **60** ausgegangen. Die Carbonsäure wurde durch *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid aktiviert und mit Ethanolamin in Chloroform zu Verbindung **61** umgesetzt. Durch die anschließende Zyklisierung der Verbindung durch Methansulfonylchlorid in Dichlormethan und Triethylamin wurde das Oxazolinderivat **62** erhalten, dass nach hydrogenolytischer Spaltung der Cbz-Schutzgruppe durch Cyclohexen und Palladium auf Aktivkohle zu dem finalen Liganden **63** führte. Nach der Umsetzung dieses Liganden mit dem Ru(II)-Vorläufer **49** konnte kein stabiles Produkt isoliert werden.^[249] Als letzte Möglichkeit einen stabilen Komplex zu erhalten, könnte ein dreizähliger Prolinligand mit Oxazolinfragment ausgehend von **68**, **69** oder **70** genutzt werden (Schema 9), der, wie bereits erwähnt, im Gegensatz zum zweizähligen Ligand aufgrund der Mehrzähligkeit eine höhere Stabilität aufweisen könnte.



Schema 9: Die Darstellung der Verbindungen **68**, **69** und **70** und eine mögliche Syntheseroute zu Verbindung **72**

Zur Darstellung wurde zunächst Chloressigsäure mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und Ethanolamin in Chloroform umgesetzt, um Verbindung **64** zu erhalten. Anschließend konnten durch nukleophile Substitutionen mittels unterschiedlich geschützter Prolinderivate die entsprechenden Derivate **65**, **66** und **67** dargestellt werden. Die anschließende

Zyklisierung zu den Oxazolinderivaten **68**, **69** und **70** wurde durch Umsetzung mit Methansulfonylchlorid in Dichlormethan und Triethylamin durchgeführt. Die Abspaltung der Benzylschutzgruppe von **68** war trotz Anwendung verschiedener Reaktionsmethoden nicht möglich.^[250–258] Aus diesem Grund wurden Derivate mit einem Methylester (Verbindung **69**) und einem *tert*-Butylester (Verbindung **70**) dargestellt. Eine milde Entschützung des *tert*-Butylesters **70** und anschließende Umsetzung mit dem Vorläufer **71** führte zu Spuren des Produktes.^[259] Die Entschützung des Methylester **69** durch Kaliumhydroxid und anschließende Umsetzung mit **71** lieferte ein einziges Produkt, welches nach Aufreinigung und Isolierung der entsprechenden Bande das für die Verbindung **72** charakteristische Massenspektrum zeigte (Abb. 19). Durch die niedrige Ausbeute konnte das Produkt allerdings nicht weiter analysiert werden.

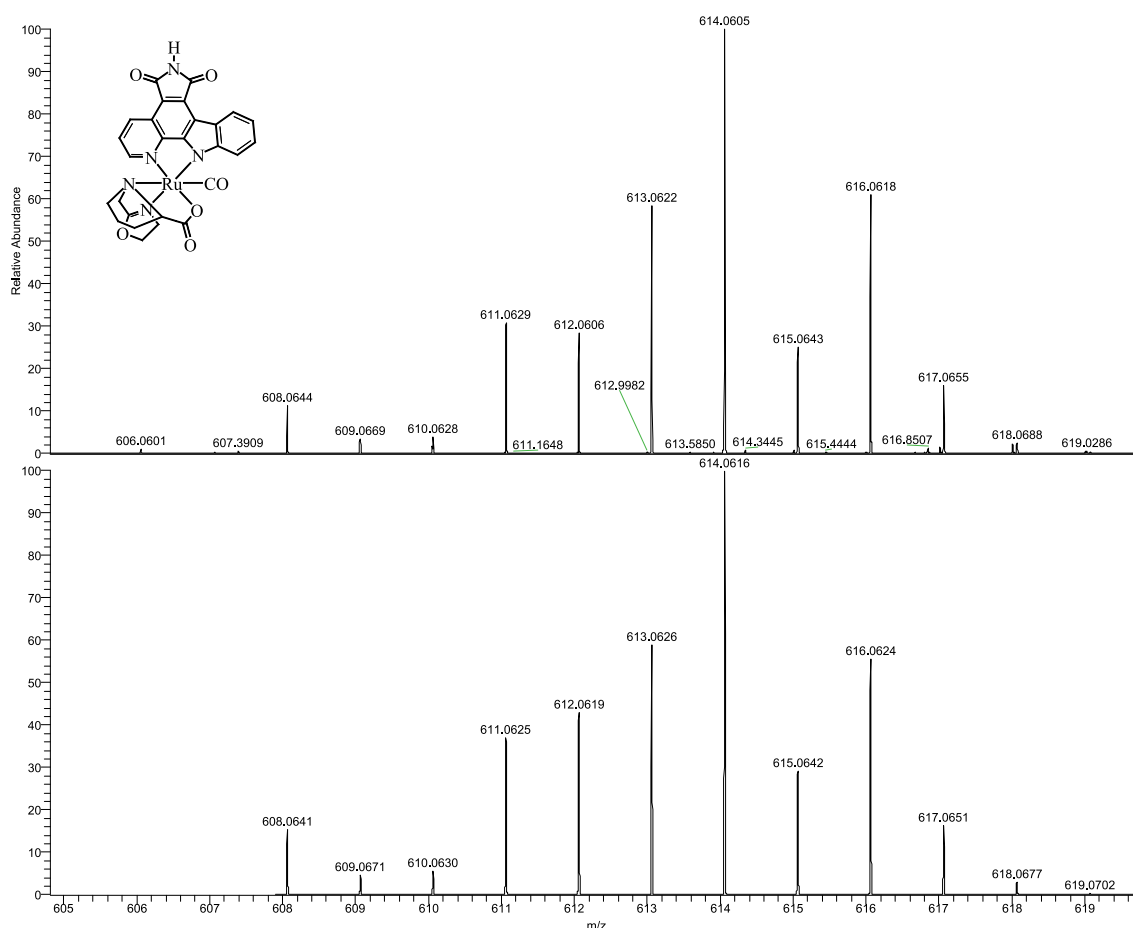
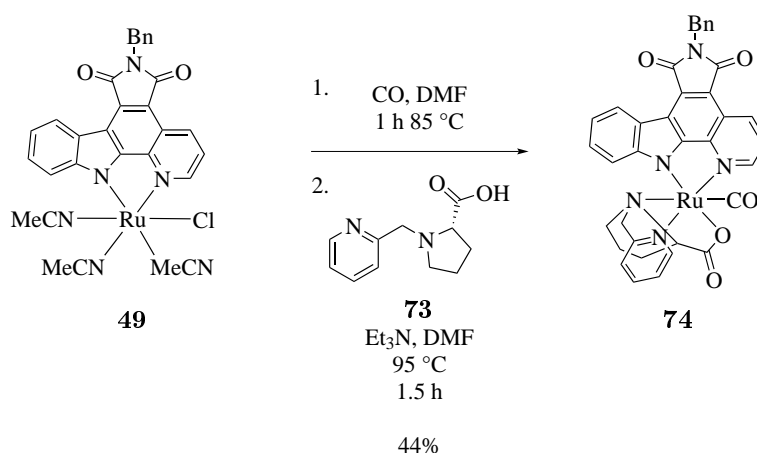


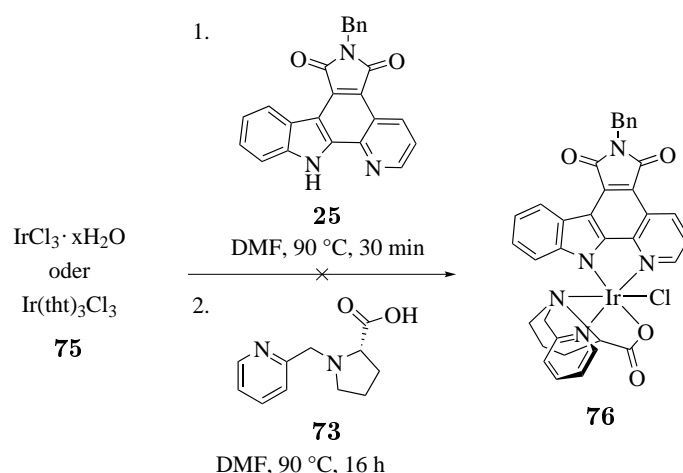
Abb. 19: Massenspektrum der Verbindung **72** HR-MS (ESI(+)): $C_{27}H_{22}N_5O_6Ru$ ($M+H^+$). Der obere Teil zeigt das für diese Verbindung erhaltene und der untere Teil das für diese Verbindung berechnete Massenspektrum. Oben links ist die Verbindung **72** gezeigt.

Eine mögliche Erklärung für die beiden gezeigten Beispiele wäre, dass ein starres Gerüst, wie zum Beispiel ein Prolingerüst in diesem Fall keinen hinreichend stabilisierenden Effekt auf die Bildung der entsprechenden Ru(II)-Komplexe besitzt. Wahrscheinlich ist bei ei-



Schema 10: Darstellung des stabilen Ru(II)-Pyridocarbazolkomplexes **74**.

nem dreizähligen, prolinbasierten Liganden zusätzlich ein nukleophiler Angriff der freien Carbonsäure, bedingt durch die Konfiguration des Prolins an das Oxazolinfragment möglich, sobald dieses entschützt ist.^[259] Dies könnte teilweise zur Zersetzung des Liganden führen, bevor eine Koordination an das Ru(II)-Zentrum stattfindet. Aus den bisherigen Versuchen geht darüber hinaus hervor, dass die Aromatizität eines dritten aromatischen Systems einen hohen Beitrag zur Stabilität der Ru(II)-Übergangsmetallkomplexe liefert. Bisoxazoline scheinen hier an der Grenze der Stabilität zu liegen, die durch das konjugierte π -System der beiden Oxazolinfragmente entstehen könnte. Einzelne Oxazolinbausteine koordinieren nur, falls diese mit einem aromatischen System, wie zum Beispiel einem Pyridin, verknüpft werden und somit das Ru(II)-Zentrum elektronisch stabilisieren. Um diese These zu bestätigen, müsste eine Substitution des Oxazolins gegen ein Pyridin zu stabilen Ru(II)-Pyridocarbazolkomplexen führen. In Schema 10 ist die Synthese einer entsprechenden Verbindung dargestellt. Der Ru(II)-Komplex **74** wurde erfolgreich isoliert. Da allerdings hier mindestens drei weitere Nebenprodukte entstanden, bereits zahlreiche Verbindungen mit einem Pyridingerüst und dieser Struktur beschrieben wurden^[68, 75] und somit die Wahrscheinlichkeit eine neue Kinase zu adressieren gering ist, sollte auf ein neues System ausgewichen werden. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass sich Verbindung **74** mit der Zeit unter Einfluss von Luftsauerstoff zersetzte, was eventuell durch einen kurzzeitigen Wechsel der Oxidationsstufen von Ru(II) auf Ru(III) (Standardpotential Ru(II)/Ru(III) = + 0.23)^[260] zu erklären sein könnte. Aus diesem Grund wurde der Fokus auf Metalle gerichtet, die ein wesentlich höheres Standardpotential besaßen und somit thermodynamisch und kinetisch stabiler sein sollten. Hierzu zählten insbesondere Rh(III) (Standardpotential Rh(II)/Rh(III) = + 1.20) und Ir(III) (Standardpotential Ir(II)/Ir(III) = + 1.15).^[260] Da Gerüste ähnlich zu Ligand **73** bereits für Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe genutzt wurden,^[121] werden im Folgenden die Untersuchungen entsprechender Ir(III)-Komplexe beschrieben. Weder aus dem Vorläufer Ir(tht)₃ **75** noch



Schema 11: Ir(III)-Pyridocarbazolkomplexe können nicht mit dem Liganden **73** dargestellt werden.

aus Iridiumtrichlorid konnten die entsprechenden Ir(III)-Pyridocarbazolkomplexe **76** erhalten werden (Schema 11).

3.2 Neue Rh(III)-komplexverbindungen und deren Evaluation

Da in den vorherigen Kapiteln gezeigt werden konnte, dass die elektronischen Eigenschaften, wie zum Beispiel die Anzahl von am Metallzentrum koordinierenden aromatischen Systemen, in den vorangegangenen Versuchen einen starken Einfluss auf die Stabilität der Komplexverbindungen ausüben, wurde sich beim Design neuer Liganden an diesen Eigenschaften orientiert. Abb. 20 verdeutlicht welche Liganden unter Berücksichtigung dieser Effekte mit den in dieser Arbeit angewandten Synthesemethoden stabile Übergangsmetallkomplexe bilden sollten.

Leicht grau abgebildete Strukturen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch die in dieser Arbeit genutzten Synthesemethoden darzustellen oder mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem biologischen Medium nicht ausreichend stabil, wohingegen die anderen Strukturen stabile Komplexe bilden sollten. Komplexe mit zwei Bipyridinliganden wären stabil, jedoch führen verschieden substituierte Bipyridinliganden leicht zu Produktgemischen. Im Folgenden sollte sich auf die weniger bekannten Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe konzentriert werden, die in der Grafik eingerahmt sind. Alle weiteren Liganden, die in dieser Arbeit besprochen werden, benötigen zusätzlich zum Pyridocarbazolliganden mindestens ein weiteres aromatisches System um die Komplexe zu stabilisieren.

Zunächst sollte ein dreizähliger Ligand genutzt werden, da hierdurch die Anzahl möglicher Stereoisomere gegenüber einem zweizähligen Liganden geringer ist. Darüber hinaus sollte dieser die Möglichkeit bieten, ein Oxazolin zu integrieren, um die Stereochemie zu beeinflussen. Da Pyridyloxazoline die entsprechenden zur Stabilität notwendigen Eigenschaften besitzen, wurde ein Ligand abgeleitet, der zusätzlich zum Pyridin und Oxazolin mit einer

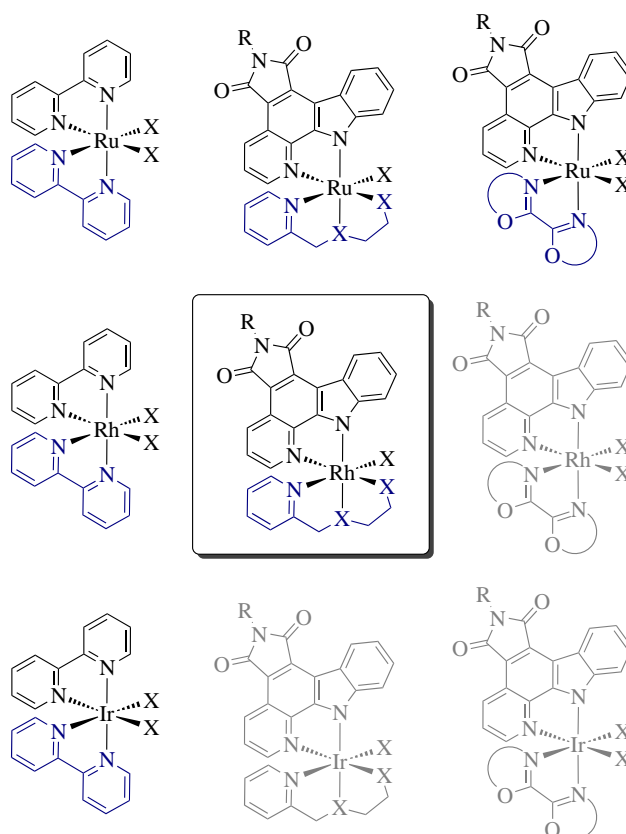
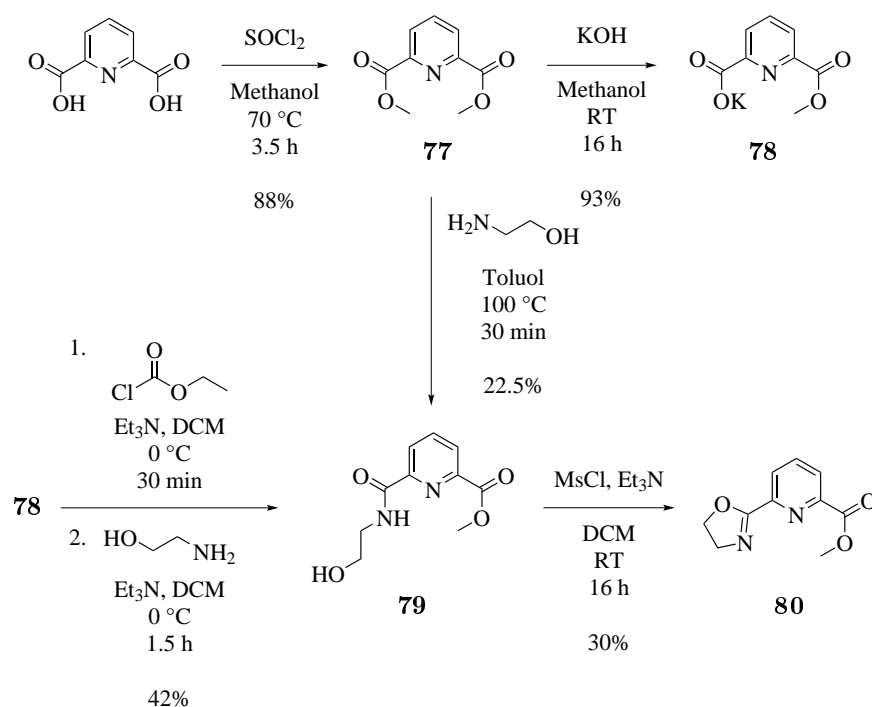


Abb. 20: Mögliche Strukturen von Übergangsmetallkomplexen. Die jeweiligen Liganden (blau), Verbindungsklassen, die nicht weiter untersucht werden (grau) und die im weiteren Verlauf zu untersuchende Strukturklasse (eingerahmte Verbindung).

Carbonsäurefunktion am Rh(III)-Zentrum des Komplexes binden kann. Es wurde eine Syntheseroute zum Ligand **80** ausgehend von Dipicolinsäure durchgeführt (Schema 12). Zunächst wurden hierzu beide Säurefunktionen verestert, um den Diester **77** zu erhalten. Dieser konnte direkt mit Ethanolamin in Toluol umgesetzt werden, um zu **79** zu gelangen. Alternativ konnte zunächst eine Esterfunktion mit Kaliumhydroxid selektiv gespalten werden und das erhaltene Kaliumsalz **78** nach Überführung in die entsprechende Säure mit Chlorameisensäureethylester und darauffolgend mit Ethanolamin zu **79** umgesetzt werden. Das Pyridinderivat **79** wurde danach mit Methansulfonsäurechlorid in Dichlormethan und Triethylamin zum finalen Oxazolinderivat **80** umgesetzt. Analog hierzu konnte der literaturbekannte Ligand **81** mit Stereozentrum dargestellt werden (Schema 13).^[261–263] Zur Komplexierung dieser Liganden wurde der Pyridocarbazolrhodium(III)-komplex **82** verwendet.^[112] Um Nebenreaktionen zu vermeiden wurde zunächst ein benzylgeschütztes Pyridocarbazol als Ligand genutzt. Die Umsetzung zu **83** verlief in zwei Stufen, wobei zunächst der Methylester *in situ* durch Lithiumhydroxid gespalten und daraufhin der Rh(III)-Vorläufer **82** zugegeben wurde (Schema 13).

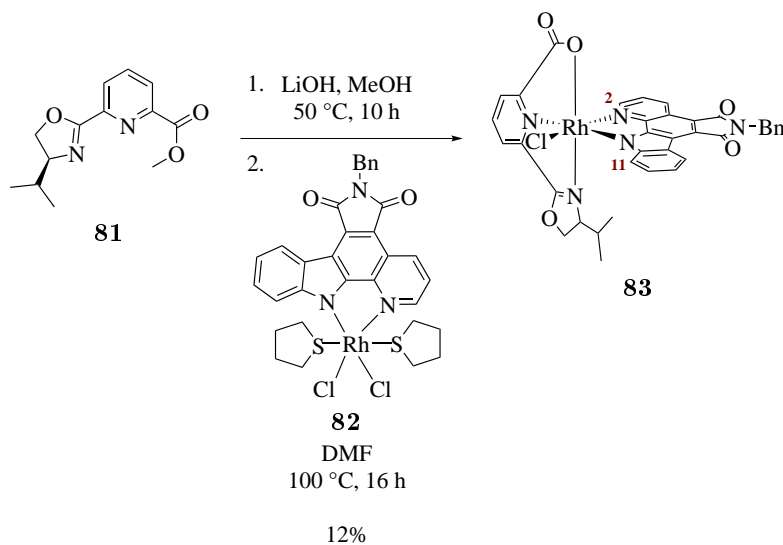
Verbindung **83** ließ sich in kleiner Menge isolieren. Da keine Verschiebung von H-11 im



Schema 12: Syntheseroute zu dem dreizähligen Oxazolinliganden **80** ohne Stereozentrum.

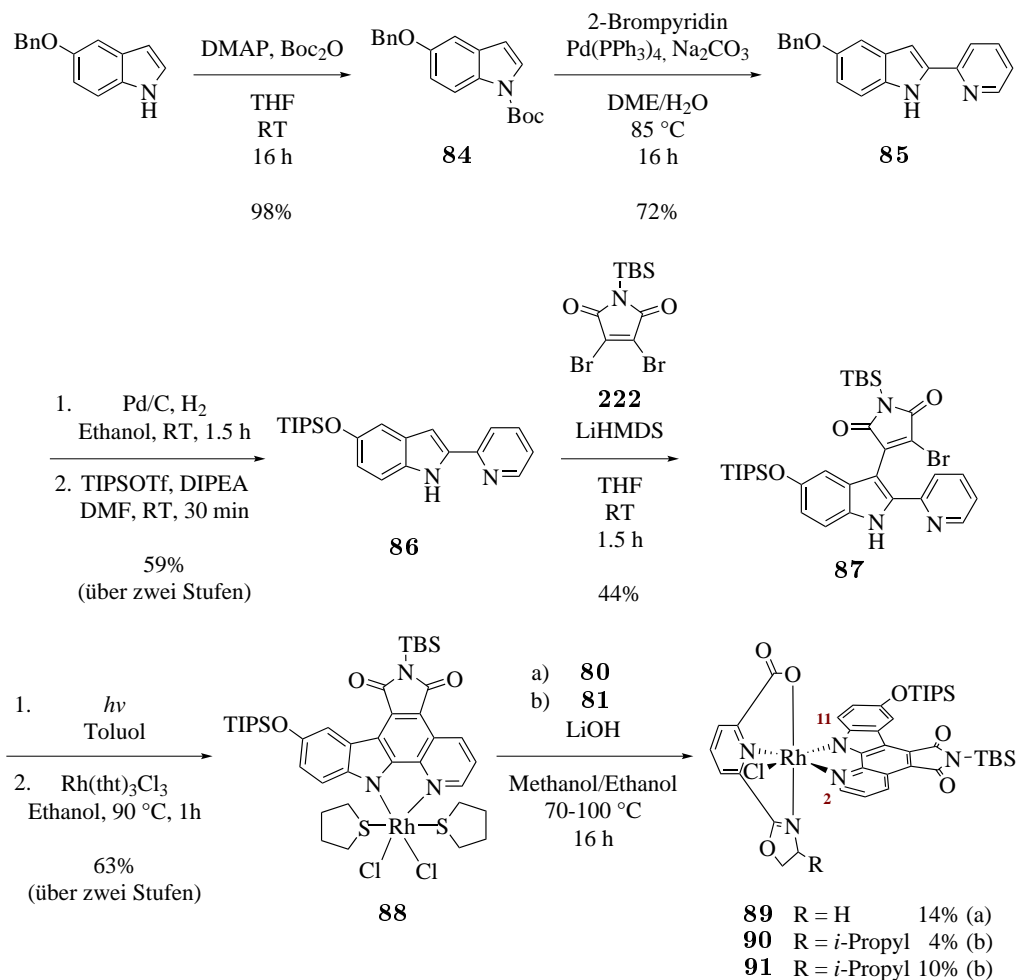
¹H-NMR vorhanden war, ist folglich der Ligand *cis* zum Pyridylteil des Pyridocarbazols orientiert. Zusätzlich scheint die Benzylfunktion des Pyridocarbazols die Löslichkeit des Vorläuferkomplexes **82** sowie des Produktes **83** zu reduzieren. Dies könnte die geringe Ausbeute in dieser Reaktion erklären.

Zur weiteren Untersuchung des Systems wurde ein System genutzt, welches durch eine Hydroxylfunktion am Indolteil die Löslichkeit der Verbindungen verbesserte. Zusätzlich



Schema 13: Die Syntheseroute zum Rh(III)-Pyridocarbazolkomplex **83**.

wurde der Maleimidteil des Pyridocarbazols mit Hilfe einer TBS-Schutzgruppe geschützt, um wie in der Literatur üblich nach der Synthese diese Verbindung als möglichen Proteinkinaseinhibitor zu nutzen.^[109] Die Synthese des Liganden startete mit der Umsetzung von 5-(Benzyloxy)indol mit DMAP und Di-*tert*-butyldicarbonat zum entsprechenden Indol **84**. Anschließend wurde mittels einer SUZUKI-Kupplung und Entschützung **85** erhalten (Schema 14). Durch hydrogenolytische Spaltung der Hydroxyfunktion und erneutes

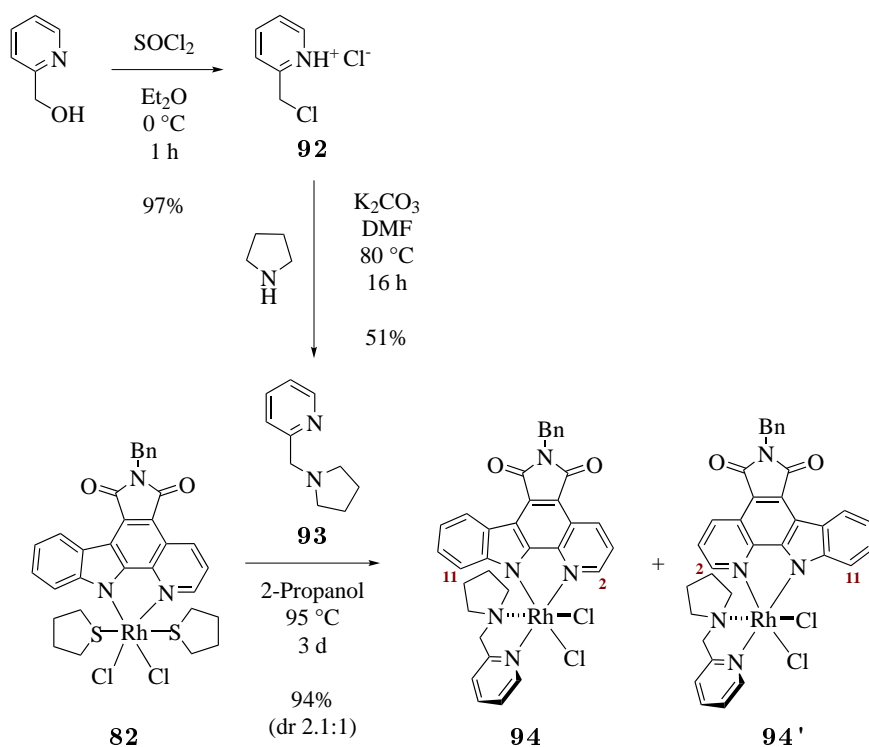


Schema 14: Die Syntheseroute zu den Komplexen **89**, **90** und **91**.

Schützen durch Triisopropylsilyltrifluoromethansulfonat konnte **86** erhalten werden. **86** wurde daraufhin mit dem entsprechenden Maleimid umgesetzt, um das Monobromid **87** zu erhalten. Anschließende Zyklisierung und Umsetzung mit Rh(tht)₃ lieferte den Vorläuferkomplex **88**. Dieser wurde nun mit den entsprechenden *in situ* entschützten Liganden **80** bzw. **81** zu den finalen Komplexen **89**, **90** bzw. **91** umgesetzt. In diesem Fall war das charakteristische Proton H-11 des Pyridocarbazols durch den Ringstromeffekt des zum dreizähligen Liganden gehörenden Pyridins verschoben. Daher war dieser Ligand *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols orientiert.

Durch die Erhöhung der Löslichkeit konnten die Ausbeuten der Reaktionen nicht gesteigert

gert werden. Es schien ein anderer Effekt für die niedrigen Ausbeuten verantwortlich zu sein. Zusätzlich war zu klären, welche Faktoren die unterschiedliche Stereochemie des Rhodiumkomplexes beeinflussten. Hierzu wurde nach den bereits gesammelten Erkenntnissen ein aromatisches System und, um Nebenreaktionen durch das freie Maleimid des Pyridocarbazols zu vermeiden, der benzylgeschützte Rh(III)-Pyridocarbazolvorläuferkomplex **82** genutzt. Des Weiteren sollte der Ligand keine Carbonsäurefunktion aufweisen, die in der Synthese ebenfalls zu Nebenreaktionen führen könnte. Die Ligandsynthese startete mit der Umsetzung von 2-Hydroxymethylpyridin mit Thionylchlorid zum entsprechenden Hydrochloridsalz **92**, welches anschließend durch nukleophile Substitution mit Pyrrolidin in den finalen Pyridinliganden **93** überführt wurde (Schema 15). Dieser Ligand wurde in

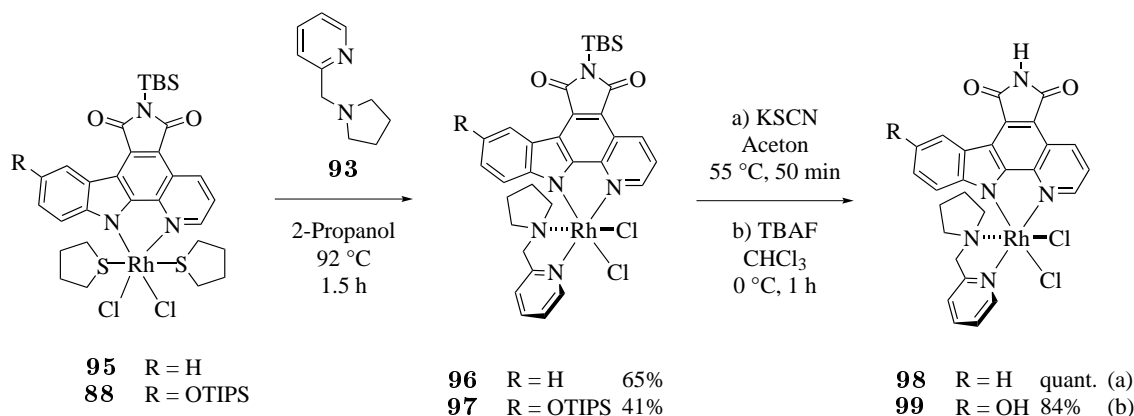


Schema 15: Die Darstellung der Komplexe **94** und **94'**, die sich lediglich in der Orientierung des zwei-zähligen Liganden zum Pyridocarbazol unterscheiden.

2-Propanol mit Rh(III)-Vorläufer **82** umgesetzt. Die entsprechenden Komplexe **94** bzw. **94'** wurden im Verhältnis 2.1:1 in einer Ausbeute von 94% erhalten. Die Verschiebung von H-11 bzw. H-2 im ^1H -NMR zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil bzw. Pyridylteil des Pyridocarbazols stehen muss.

Biologische Evaluierung zweier Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe

Für die Feststellung der biologischen Aktivität wurden die finalen Komplexe gegen die Proteinkinase Pim-1 getestet. Zusätzlich wurde ein Derivat mit einer Hydroxylfunktion in Position 9 dargestellt. Das hierdurch erhaltene Substitutionsmuster des Pyridocarbazols sollte die Affinität zu Pim-1 erheblich erhöhen.^[111] Um die entsprechenden biologisch aktiven Komplexe zu erhalten, musste der zweizählige Ligand mit den TBS-geschützten Rh(III)-Vorläufern **88** und **95** umgesetzt werden (Schema 16). Die entstandenen TBS-geschützten Rh(III)-Komplexe **96** und **97** wurden anschließend mittels Kaliumthiocyanat in Aceton oder TBAF in Chloroform in Komplexe mit freiem Maleimid überführt.



Schema 16: Die Synthese der biologisch aktiven Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe **98** und **99**.

Für die Stoffklasse wurde nun die Stabilität in biologischen Systemen ermittelt, indem exemplarisch Verbindung **98** gegen β -Mercaptoethanol, Wasser, Sauerstoff und Belichtung getestet wurde. Diese Faktoren führen häufig zur Zersetzung von chemischen Verbindungen, sobald diese in biologischen Systemen eingesetzt werden. Hierzu wurden 5 mM der Verbindung **98** und 5 mM β -Mercaptoethanol in einer Lösung aus DMSO/H₂O 9:1 gelöst. Der aromatische Teil der aufgenommenen ¹H-Spektren zeigte, dass selbst nach sieben Tagen keine Zersetzung der Verbindung zu erkennen war (Abb. 21). Um die Inhibitoren bezüglich ihrer Affinität zu Kinasen zu testen, wurde Rh(III)-Komplex **99** gegen Pim-1 getestet. Abb. 22 zeigt den sigmoidalen Fit der Daten und den daraus erhaltenen IC₅₀-Wert von 0.62 μ M bei einer ATP-Konzentration von 10 μ M für **99** bezüglich Pim-1. Dies zeigt, dass Verbindung **99** PIM-1 inhibiert. Die grundlegenden Eigenschaften für die erfolgreiche Erstellung einer Bibliothek an Komplexverbindungen waren vorhanden. Nachteilig war jedoch, dass die Liganden nicht mittels eines Stereozentrums am Pyridylaminliganden die Anzahl der gebildeten Stereoisomere reduzieren konnten. Bei der Darstellung der Komplexe mit unsymmetrischen zweizähligen Liganden können 10 Stereoisomere entstehen (Abb. 23). Die mittleren Komplexe, bei denen Chloridliganden beide axialen Positionen

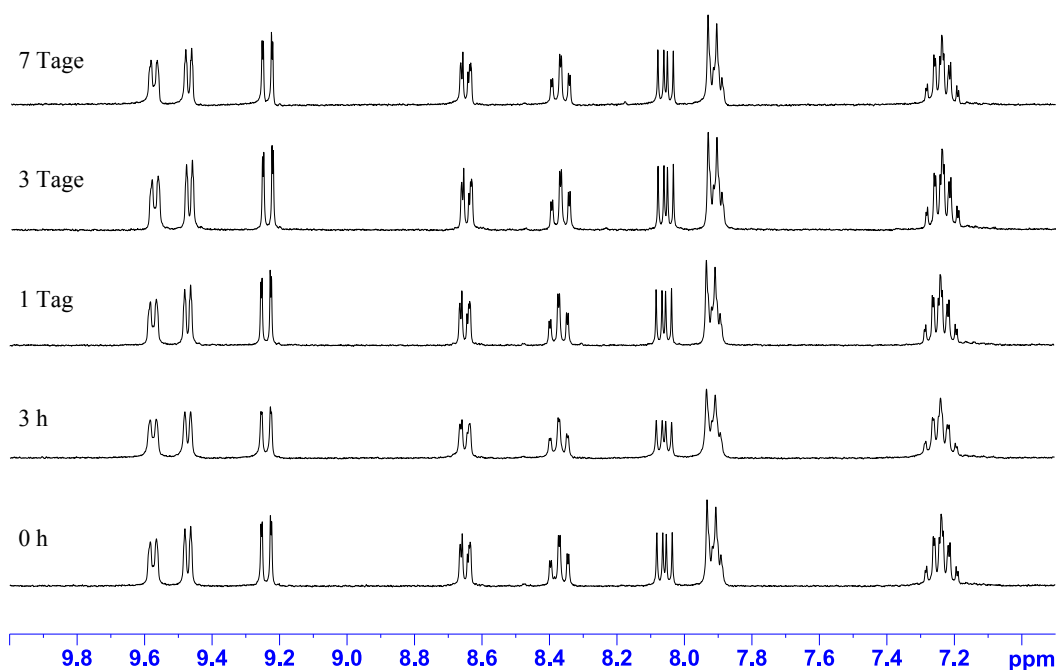


Abb. 21: Stabilitätstests der Verbindung **98**.

besetzen, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit, analog zu in der Literatur bisher erfolgten theoretischen Ausführungen zu Pyridocarbazolkomplexen, bei der Darstellung der Komplexe nicht begünstigt.^[244] Für den Fall, dass der Pyridinteil oder Pyrrolidinteil axial steht, sind je 4 Stereoisomere möglich, wobei zwei Enantiomerenpaare gebildet werden. Es würden daher insgesamt 8 Komplexe entstehen, wobei hier bei der Darstellung von **98**

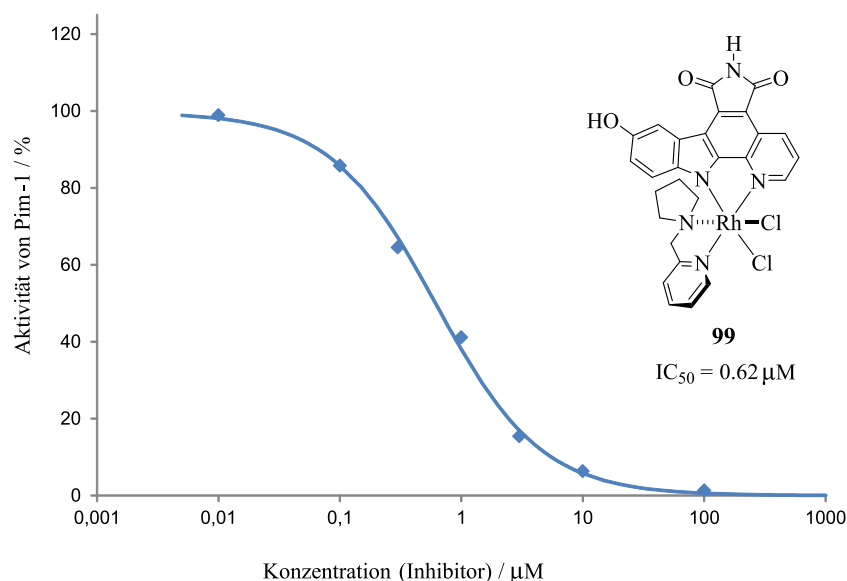


Abb. 22: Die Inhibition der Proteinkinase Pim-1 durch den Rh(III)-Pyridocarbazolkomplex **99** bei einer ATP-Konzentration von $10 \mu\text{M}$. Die Hydroxyfunktion an Position 9 des Pyridocarbazols kann in der Enzymtasche für eine höhere Affinität des Komplexes zu Pim-1 und somit zu einer stärkeren Inhibition führen.

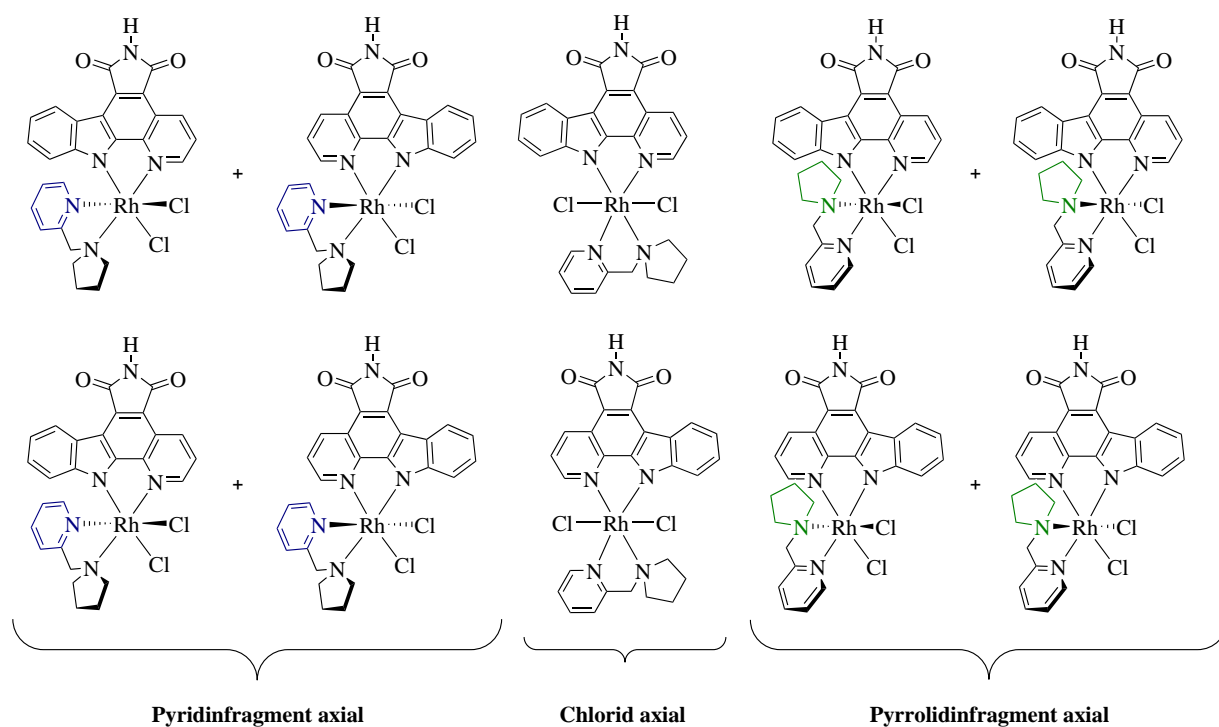
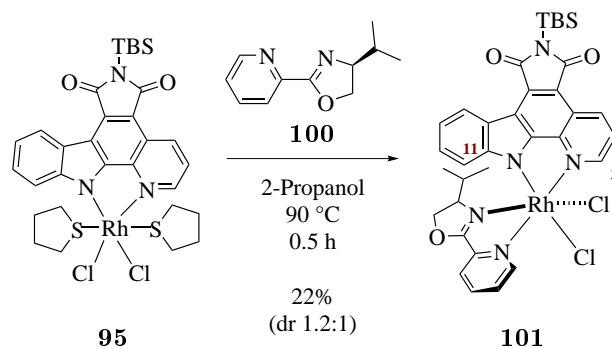


Abb. 23: Mögliche Verbindungen, die mit einem unsymmetrischen zweizähligen Liganden entstehen können. Komplexe, die durch das Pluszeichen verknüpft werden sind jeweils Enantiomere.

und **99** nur eine Verbindung isoliert wurde, die als Racemat vorlag.

Darüber hinaus lieferten diese Verbindungen zwar bessere Ausbeuten, konnten allerdings mit der beschriebenen Syntheseroute nicht in hohen Ausbeuten dargestellt werden (Ausbeute Verbindung **97**: 41%). Diese beiden Probleme sollten zunächst gelöst werden. Hierzu wurde auf Pyridyloxazoline als zweizählige Liganden zurückgegriffen. Die elektronischen Eigenschaften der Liganden sollten zu stabilen Komplexen führen und die Möglichkeit ein Stereozentrum einzuführen wäre mit dieser Verbindungsklasse gegeben. Der entsprechende Ligand **100** konnte über die oben beschriebene Syntheseroute am Rh(III)-Komplexzentrum koordiniert werden und lieferte somit eine weitere neue Verbindungs-

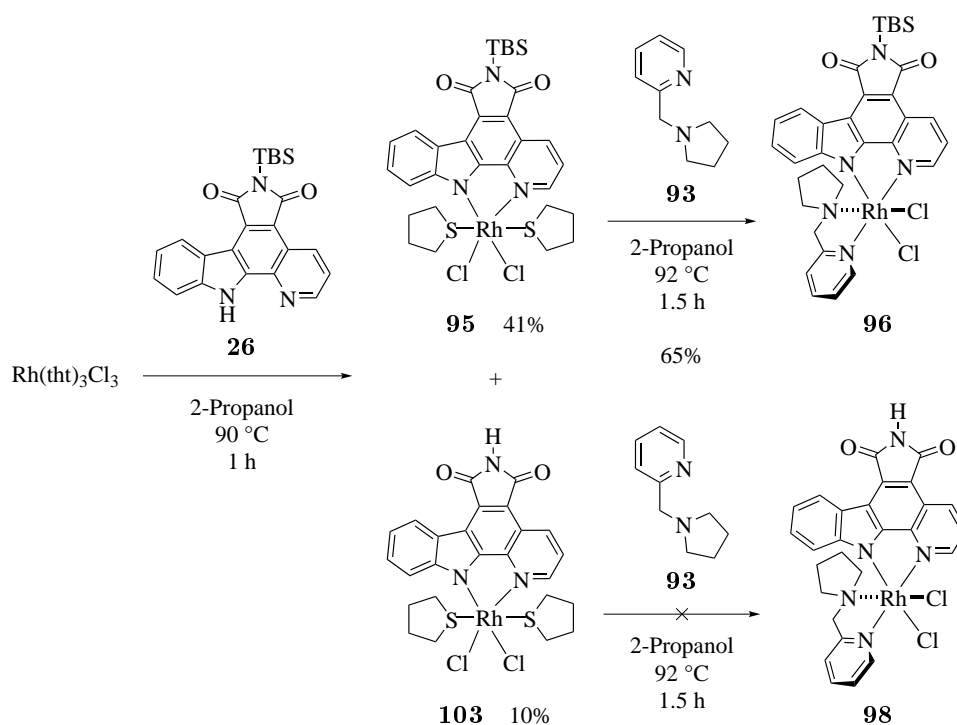


Schema 17: Die Einführung eines Pyridyloxazolins führte zu Komplex **101**, der als Gemisch mit einem weiteren Stereoisomer (Verbindung **102**) erhalten wurde.

klasse. Es entstanden die zwei Diastereomere **101** und **102** (Schema 17) bei denen die Verschiebung von H-11 im $^1\text{H-NMR}$ zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols steht. Allerdings lieferte auch bei der Nutzung dieser Liganden die Syntheseroute nur geringe Ausbeuten, was eine entsprechende Charakterisierung und eine weitere Untersuchung erschwerte.

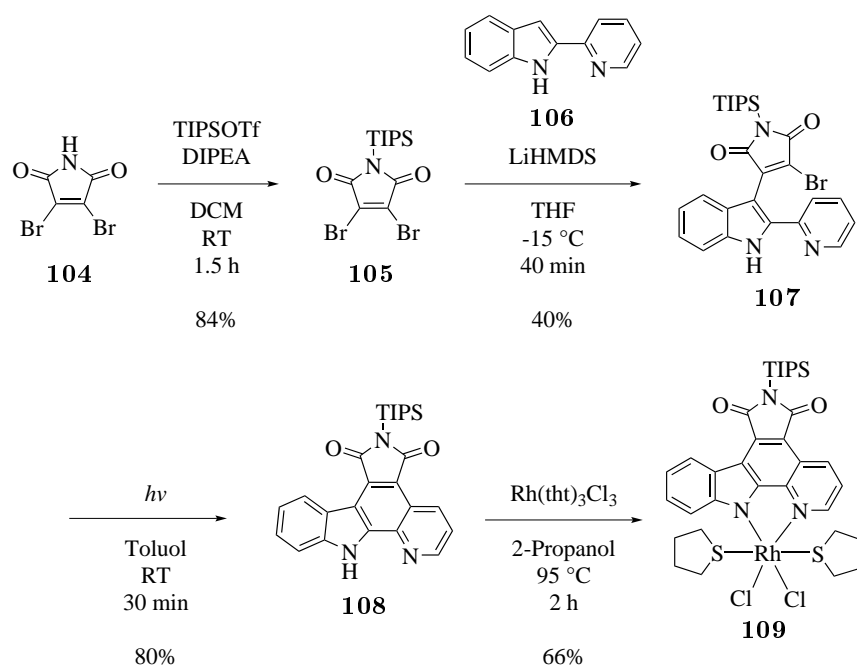
3.2.1 Untersuchung verschiedener Synthesestrategien

Es wurden im Folgenden weitere Eigenschaften der Rh(III)-Komplexe aufgezeigt, wobei gleichzeitig die aus diesen Versuchen hervorgehenden biologisch aktiven Verbindungen eine Bibliothek an Verbindungen generieren sollten. Durch diese Strategie wurde es ermöglicht zur gleichen Zeit neue Verbindungsklassen und mögliche neue Arzneistoffkandidaten zu finden. Zur Verbesserung der Synthesestrategie musste zunächst die Ausbeute der einzelnen Reaktionen erhöht werden, wobei einzelne Nebenprodukte der Synthese Hinweise auf Nebenreaktionen liefern konnten. Ein Zwischenprodukt aus der Synthese von Verbindung **95** konnte isoliert werden, bei dem es sich um den Rh(III)-Pyridocarbazolkomplex **103** handelte, der während der Synthese entschützt wurde (Schema 18).



Schema 18: Syntheseroute zu **96**, bei der das unreaktive Nebenprodukt **103** entstand.

Interessant war, dass sich der entschützte Komplex nicht mit den entsprechenden Liganden **93** umsetzen ließ. Die Entstehung von Komplex **103** lieferte ein beim Ligandenaustausch unreaktives Nebenprodukt und könnte zum anderen durch das freie Maleimid auch bei

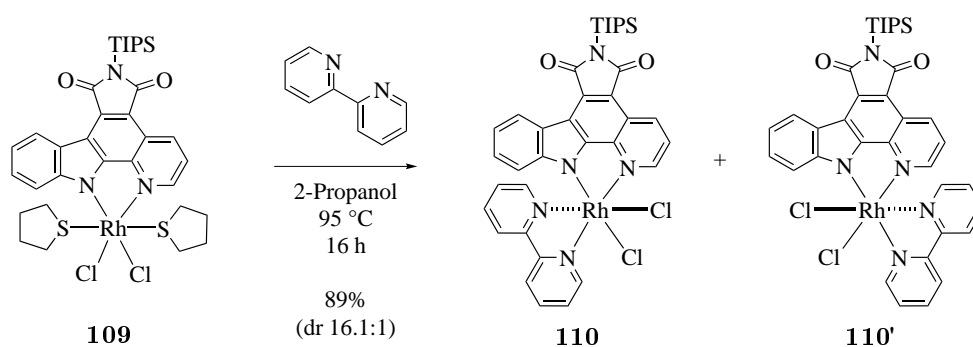


Schema 19: Die Einführung der TIPS-Schutzgruppe wurde problemlos vollzogen und das entsprechende Pyridocarbazol **108** konnte erfolgreich zum Rh(III)-Vorläufer **109** umgesetzt werden.

der weiteren Komplexbildung in Nebenreaktionen involviert sein. Nun könnte die Synthese entweder verbessert werden, indem eine stabilere Schutzgruppe genutzt oder ein anderer Rh(III)-Vorläufer getestet wurde. Zunächst wurde ein entsprechender in der Literatur bekannter Pyridocarbazolrhodiumdiacetonitril-Komplex als Vorläufer genutzt.^[121] Dieser Vorläufer lieferte allerdings auch ein Produktgemisch und darüber hinaus mehr Nebenprodukte als die bereits genutzte Syntheseroute.

Um nun die erste Synthesestrategie zu verbessern, wurde eine TIPS-Schutzgruppe statt der TBS-Schutzgruppe eingeführt, damit die Stabilität gegenüber der Abspaltung der Schutzgruppe erhöht wird. Wie in Schema 19 gezeigt, wurde zunächst das Maleimidderivat **104** mit TIPSOTf und DIPEA in Dichlormethan umgesetzt, um das entsprechende TIPS-geschützte Maleimid **105** zu erhalten. Die Synthese verlief anschließend analog zu anderen Pyridocarbazolsynthesen über die Bildung eines entsprechenden Monobromids **107**, welches anschließend zu **108** zyklisiert wurde und in einem letzten Schritt in den Rh(III)-Pyridocarbazolvorläuferkomplex **109** überführt wurde. Um nun Reaktionsbedingungen zu optimieren, die entsprechenden Kriterien bezüglich der elektronischen Eigenschaften zu erfüllen und eine möglichst geringe Zahl an Diastereomeren in der Synthese zu erhalten wurde Bipyridin als Ligand für das Testsystem ausgewählt. Die TIPS-Schutzgruppe stabilisiert die Rh(III)-Komplexe und es wurden wie erwartet hohe Ausbeuten erhalten (Schema 20).

Die Lösungsmittel Ethanol und 2-Propanol lieferten die besten Ausbeuten 89% (dr 16.1:1), keine Abspaltung der TIPS-Gruppe und die höchste Diastereoselektivität. Eine Umset-



Schema 20: Die Verbindungen **110** und **110'** konnten durch Umsetzung des Bipyridins mit dem Vorläufer **109** erhalten werden.

zung in Acetonitril unter ansonsten gleichen Bedingungen lieferte eine Ausbeute von 83% (dr 1.1:1). Dieser Unterschied war auf die Wahl des entsprechenden Lösungsmittels zurückzuführen. Es konnten zwei Diastereomere als Produkte erhalten werden, wobei das Diastereomer **110** bevorzugt gebildet wird. Die exakte Stereochemie des Hauptdiastereomers konnte durch die Aufklärung der entsprechenden Kristallstruktur der Verbindung erhalten werden. In Abb. 24 sind die entsprechenden Komplexe gezeigt, bei denen die TIPS-Schutzgruppe auf dem Pyridocarbazol gut zu erkennen ist.

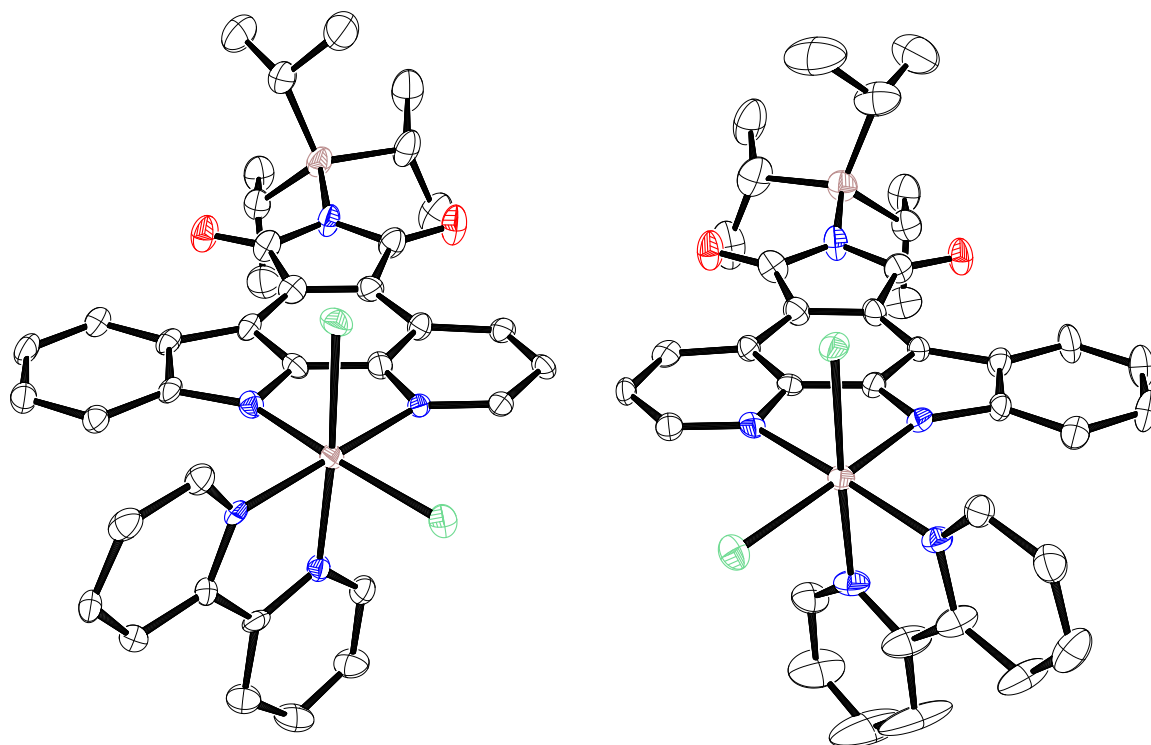


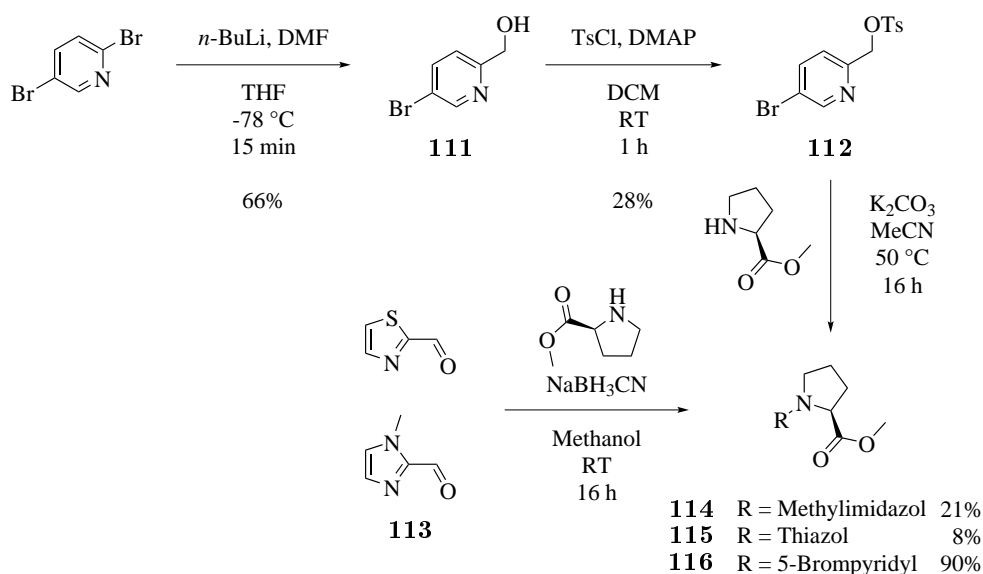
Abb. 24: ORTEP-Zeichnung der Enantiomere vom Rh(III)-Pyridocarbazolkomplex **110** mit thermalen Ellipsoiden (50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Lösungsmittelmoleküle ausgeblendet).

Aus den Daten der Kristallstrukturanalyse ist ebenfalls erkennbar, dass es sich hier um

zwei Enantiomere handelt, die in der Synthese gebildet wurden. Die Kristallstrukturdaten bestätigen die Vermutung, dass im $^1\text{H-NMR}$ der Ringstromeffekt verantwortlich für die Verschiebung von H-11 des Pyridocarbazols ist. Durch die Nutzung der TIPS-Schutzgruppe steht eine Synthesestrategie zur Verfügung, die es ermöglichte die entsprechenden Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe in hoher Ausbeute zu erhalten und die unerwünschte Entschützung des Maleimids zu verhindern. Um nun die Stereochemie bei der Bildung der Komplexe zu beeinflussen, wurde auf dreizählige Liganden zurückgegriffen, da bei diesen insgesamt nur 8 Stereoisomere im Gegensatz zu 10 bei zweizähligen Liganden entstehen können.^[68]

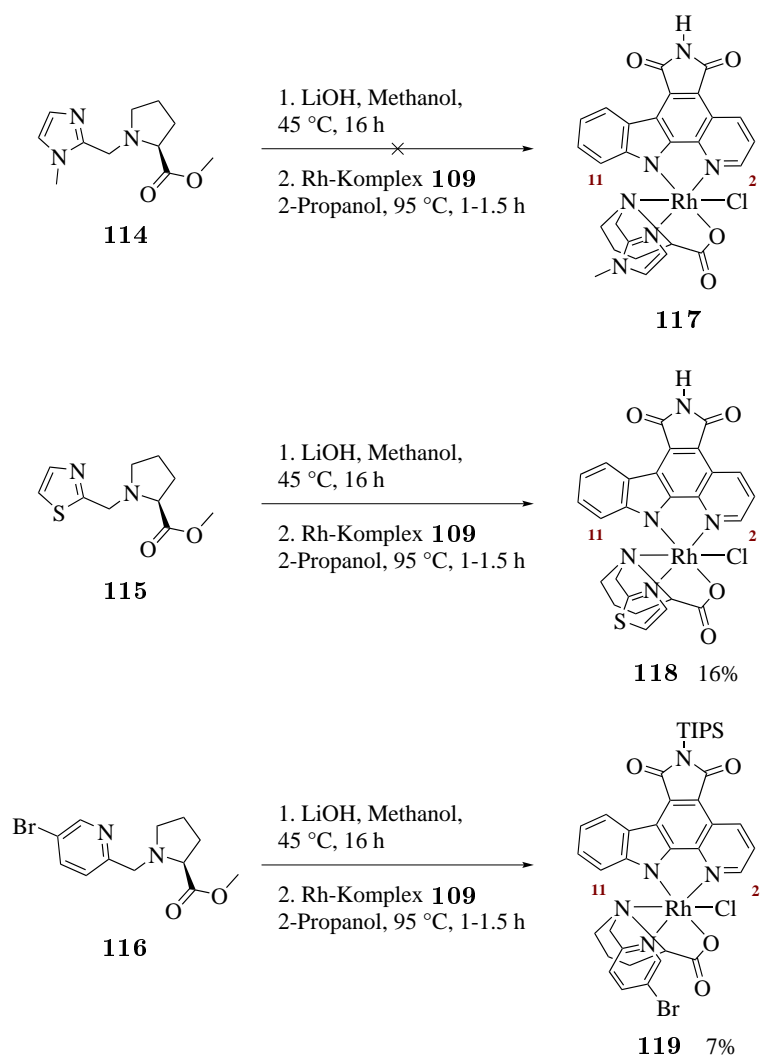
3.2.2 Versuche zu dreizähligen prolinbasierten Liganden

Die Einschränkung der Stereochemie durch ein Prolingerüst mit Stereozentrum könnte in der Synthese nur zwei Diastereomere liefern.^[121] Lösungsmittelleffekte, wie bei Nutzung des Bipyridinliganden könnten die Bildung nur eines Diastereomers stark bevorzugen, womit ein Ziel dieser Arbeit erreicht wäre. Aus diesem Grund wurden drei neue dreizählige Liganden dargestellt und versucht mit der neuen Synthesemethode an das Metallzentrum zu koordinieren. Ligand **116** enthielt ein Bromopyridinfragment um nach Koordination an das Metallzentrum in einem zweiten Schritt mittels Kreuzkupplungsreaktionen eine größere Bibliothek an Substanzen erstellen zu können. Die Verbindungen **114** und **115** besaßen verschiedene Fünfringheteroaromaten und könnten so weitere Informationen über die elektronischen Eigenschaften des Systems liefern. Die Ligandvorläufer **114** und **115** konnten durch eine reduktive Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid in Methanol mit dem entsprechenden Prolinmethylester, dargestellt werden (Schema 21).



Schema 21: Darstellung der drei dreizähligen Prolinliganden **114**, **115** und **116**.

Der Pyridinbaustein **116** wurde über zwei Stufen aus 2,5-Dibrompyridin dargestellt, welches zunächst durch selektive Deprotonierung mittels *n*-BuLi mit anschließendem Abfangen durch DMF in Verbindung **111** überführt wurde. Anschließend wurde **111** durch Reaktion mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in Dichlormethan zu **112** umgesetzt. Durch die darauffolgende nukleophile Substitution wurde der Ligand **116** erhalten. Die Spaltung des Esters und anschließende Umsetzung dieser drei Liganden mit dem Rh(III)-Vorläufer **109** lieferte die entsprechenden Rh(III)-Komplexe **119** und **118** in geringen Ausbeuten (Schema 22). In den Komplexbildungsreaktionen entstanden nicht zu isolierende Zwischenprodukte. Anscheinend wurde wie bei Verbindung **118** zu erkennen teilweise die Schutzgruppe abgespalten. Ein Grund hierfür wäre die freie Carbonsäurefunktion in der Synthese, die anscheinend problematisch ist. Um dieses Problem zu umgehen wurde sich

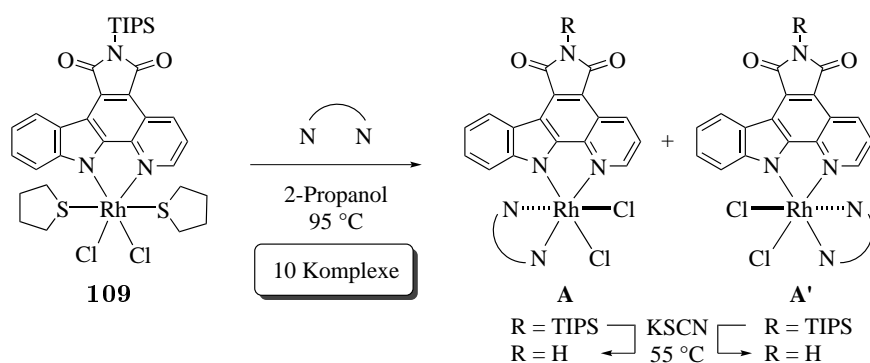


Schema 22: Darstellung der Rh(III)-Pridocarbazolkomplexe **119** und **118** durch Nutzung der dreizähligen Prolinliganden **115** und **116**. Die absolute Stereochemie der einzelnen Komplexe kann durch Kristallisation und anschließende Kristallstrukturanalyse erfolgen. Es ist jeweils ein mögliches Stereoisomer gezeigt.

auf die Nutzung von zweizähligen Liganden ohne Carbonsäurefunktion zur Synthese von Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexen fokussiert.

3.2.3 Versuche zu Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexen mit planaren aromatischen Liganden

Da bereits in Kapitel 3.2.1 gezeigt wurde, dass die Synthesestrategie hohe Ausbeuten mit Bipyridin als Ligand lieferte, wurde diese weiter verfolgt und es wurden mehrere zweizählige aromatische Systeme getestet. Insgesamt wurden mit der Synthesestrategie in Schema 23 zehn neue Komplexe erhalten. Unter diesen befanden sich sieben TIPS-geschützte und drei Komplexe mit freiem Maleimid.



Schema 23: Darstellung von zehn diastereomeren Rh(III)-Komplexen A und A' mit zweizähligen Liganden.

Tab. 2: Zusammenfassung der verwendeten aromatischen Liganden und der Diastereomerenverhältnisse sowie Ausbeute (%) der jeweiligen Komplexe.

Ligand	A + A' (%)	dr (A:A')	A, A' (%), entschützt
	48	8.09 : 1 (110;110')	55 , - ^β (120)
 123	27	1.24 : 1 (122;122')	- ^α , - ^α
	51	3.37 : 1 (123;123')	31 , 4 (124;124')
	48	nur A (125)	- ^α , - ^α

Reaktionen bzw. Ausbeuten, bei der die entsprechenden Produkte nicht erhalten werden konnten wurden entsprechend mit „^α“ gekennzeichnet (^α = Zersetzung, ^β = Produkt nicht vorhanden).

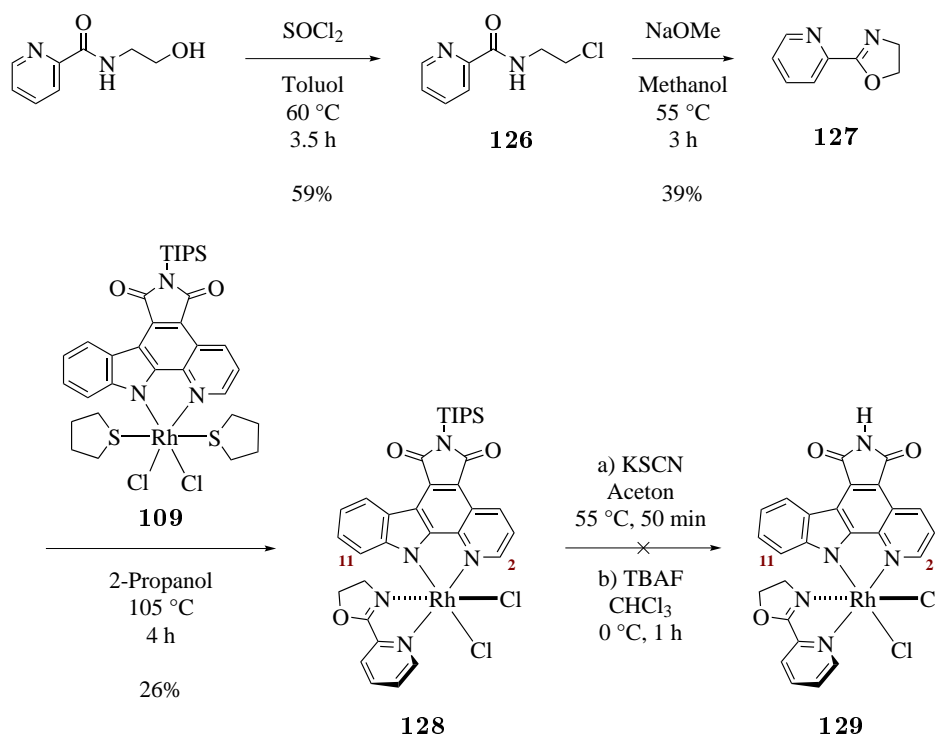
In Tab. 2 sind die getesteten Liganden aufgeführt. Im ersten Eintrag handelte es sich

um das Ausgangssystem mit Bipyridin. Zusätzlich wurde ein methyliertes Pyridylimidazol **121**, ein Phenanthrolin, welches ein größeres konjugiertes System enthält und ein 2,2'-Biquinolin getestet. Das Bipyridinsystem lieferte zwar gute Ausbeuten im ersten Syntheseschritt, allerdings schien der zweite Schritt, die Entschützung der TIPS-Gruppe, problematisch zu sein, was dies zu einem schlechten Ausgangssystem machte. Das methylierte Pyridylimidazol führte zu den gewünschten Komplexen, allerdings in schlechten Ausbeuten. Phenanthrolin lieferte ebenfalls entsprechende Komplexe, allerdings mit niedriger Ausbeute. 2,2'-Biquinolinliganden koordinieren zwar, die gebildeten Komplexe zersetzen sich allerdings während der Entschützung des Amins und konnten nicht genutzt werden. Symmetrische, flache, aromatische Systeme koordinieren anscheinend an Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe, sind allerdings keine exzellenten Liganden um Bibliotheken an Verbindungen aufzubauen, da diese bei der Entschützung des Amins schlechte Ausbeuten lieferten oder sich zersetzten. Es musste sich auf eine andere Verbindungsklasse spezialisiert werden.

3.2.4 Versuche zu Pyridyloxazolin- und -oxazinen

Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass Pyridyloxazoline an Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe binden. Die Möglichkeit mit der neuen Synthesestrategie diese Verbindungsklasse näher zu untersuchen, könnte einen Weg zu einer selektiven Synthese eröffnen. Zunächst sollten nun die entsprechenden Komplexe ohne Stereozentrum untersucht und in einem zweiten Schritt chirale Liganden genutzt werden. Für die ersten Versuche wurde das einfachste Pyridyloxazolin ohne Substitutionsmuster ausgewählt. Wie in Schema 24 gezeigt, konnte der entsprechende Pyridinvorläufer mit Hilfe von Thionylchlorid zu Verbindung **126** umgesetzt werden.

Eine basische Zyklisierung mit Natriummethanolat in Methanol lieferte **127**. Durch die Umsetzung mit dem Rh(III)-Vorläufer **109** konnte der TIPS-geschützte Rh(III)-Pyridocarbazolkomplex **128** erhalten werden. Die Syntheseroute verlief problemlos, allerdings zersetzte sich Verbindung **128** bei dem Versuch diesen Komplex zu Verbindung **129** zu entschützen. Vermutlich könnte das Rh(III)-Zentrum als Elektrophil wirken und das dadurch aktivierte Oxazolin danach durch ein Nukleophil angegriffen werden. Die Ringspannung würde das Oxazolin öffnen, was zu einer Zersetzung des Komplexes führt.^[264] Um dennoch zu stabilen Komplexen zu gelangen, kann nun die Ringspannung reduziert werden, indem zum Beispiel ein Pyridyloxazin genutzt wird. Da Oxazine auch als funktionelle Gruppen in Naturstoffen genutzt wurden, wäre die Möglichkeit, diese Funktionalität in entsprechende Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe einzufügen und diese als Kinaseinhibitoren zu nutzen, gegeben.^[265, 266] Eine andere Möglichkeit würde die Nutzung eines sterisch anspruchsvollen Restes bieten, der eine Seite des Pyridyloxazolins sterisch abschirmt und

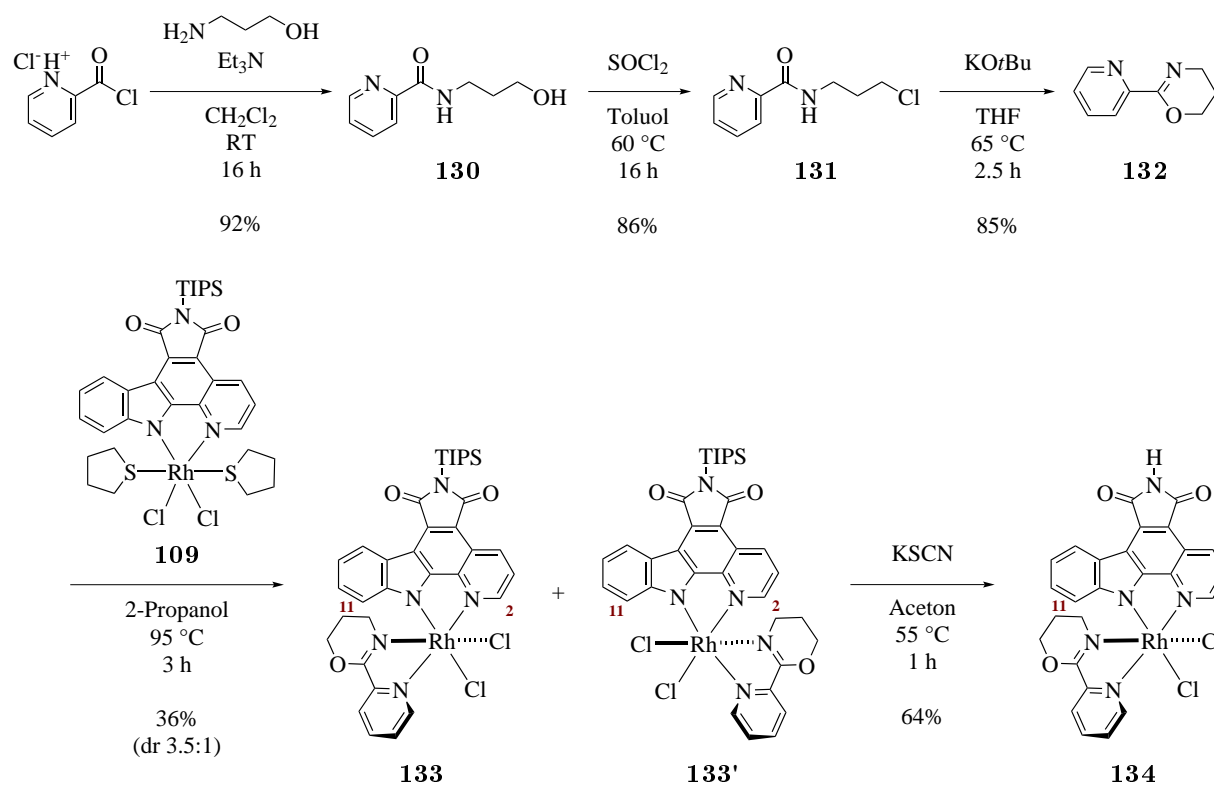


Schema 24: Die Synthese des ersten TIPS-geschützten Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexes **128** mit einem Pyridyloxazolinliganden **127**. Durch die Verschiebung von H-11 im ^1H -NMR konnte gezeigt werden, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols steht.

somit den nukleophilen Angriff verlangsamt oder unmöglich macht. Die dritte Möglichkeit wäre eine Änderung zu einem Pyridylthiazolin, welches andere elektronische Eigenschaften besitzt. Alle drei Möglichkeiten wurden evaluiert. In Schema 25 ist die Darstellung des Pyridyloxazins gezeigt.

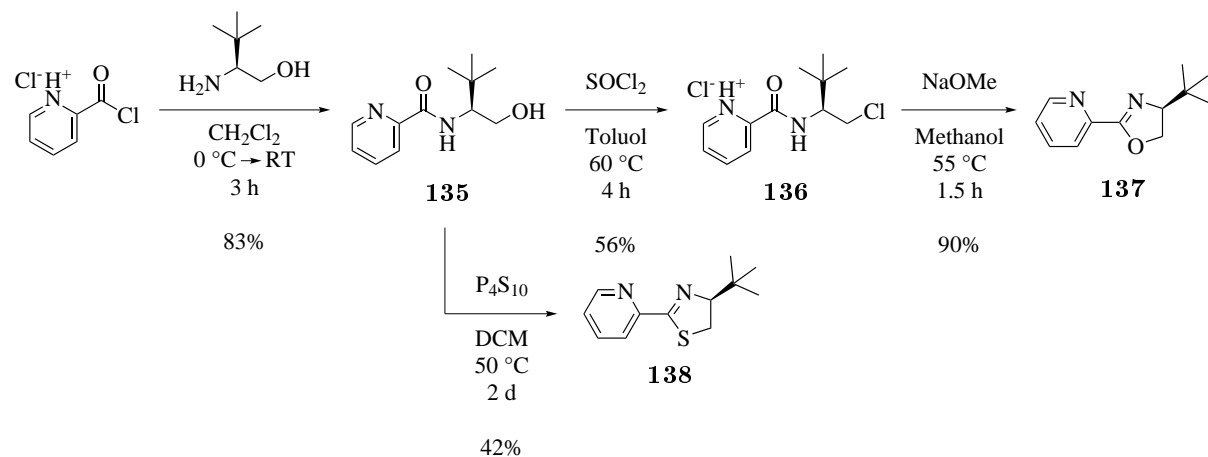
Das Hydrochloridsalz des Pyridincarbonylchlorids wurde mit 3-Aminopropanol und Triethylamin in Dichlormethan umgesetzt, um Verbindung **130** zu erhalten. Anschließend wurde **130** mit Thionylchlorid zu **131** umgesetzt. Durch die Umsetzung mit Kalium-*tert*-Butanolat in Tetrahydrofuran wurde das entsprechende Pyridyloxazin **132** erhalten. Die Umsetzung mit dem Rh(III)-Pyridocarbazolvorläuferkomplex **109** lieferte die beiden Diastereomere **133** und **133'**. Beide Diastereomere wurden mit Kaliumthiocyanat entschützt, wobei nur die Entschützung von **133** das entsprechende Produkt **134** lieferte. Zur Darstellung des Pyridyloxazolins **137** und Pyridylthiazolins **138** wurde wie bei der Synthese des Pyridyloxazins **132** vom Hydrochloridsalz des Pyridincarbonylchlorids ausgegangen (Schema 26).

Die Umsetzung mit (*S*)-*tert*-Leucinol lieferte das Pyridinderivat **135**, welches mit Phosphorpentasulfid direkt zum Pyridylthiazolin **138** umgesetzt werden konnte. Um zum Pyridyloxazolin **137** zu gelangen, wurde das Pyridinderivat **135** zunächst mit Thionylchlorid in Toluol zum Pyridinderivat **136** und anschließend durch Zyklisierung mit Natriumme-

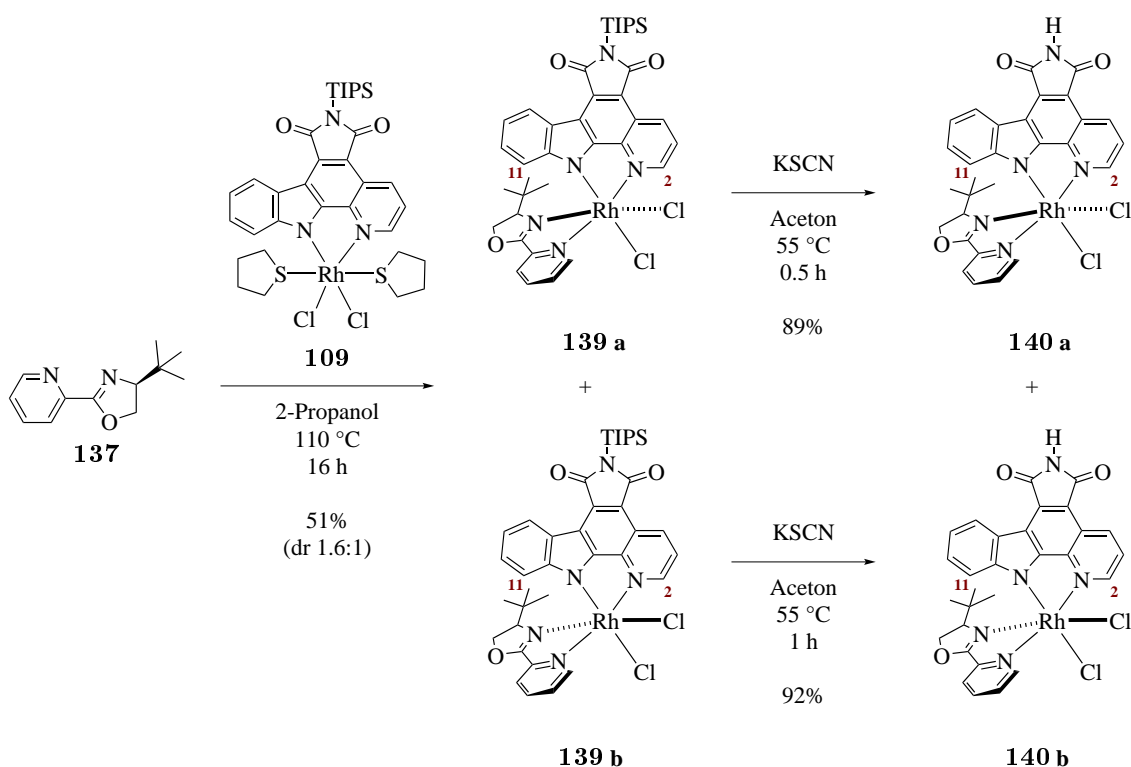


Schema 25: Die Syntheseroute zum Rh(III)-Pyridyloxazinkomplex **134**, der erfolgreich entschützt wurde. Durch die Verschiebung von H-11 im ^1H -NMR konnte gezeigt werden, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols steht.

thanolat in das Endprodukt **137** überführt. Die Umsetzung des Pyridylthiazolins **138** mit dem Rh(III)-Vorläufer **109** führte nicht zum gewünschten Produkt, wohingegen die Umsetzung des Pyridyloxazolins **137** zu den gewünschten Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexen **139a** und **139b** führte (Schema 27). Beide Komplexe konnten erfolgreich entschützt werden und lieferten die Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe **140a** und **140b**. Die Verschiebung



Schema 26: Die Synthese des Pyridyloxazolins **137** und des Pyridylthiazolins **138**.

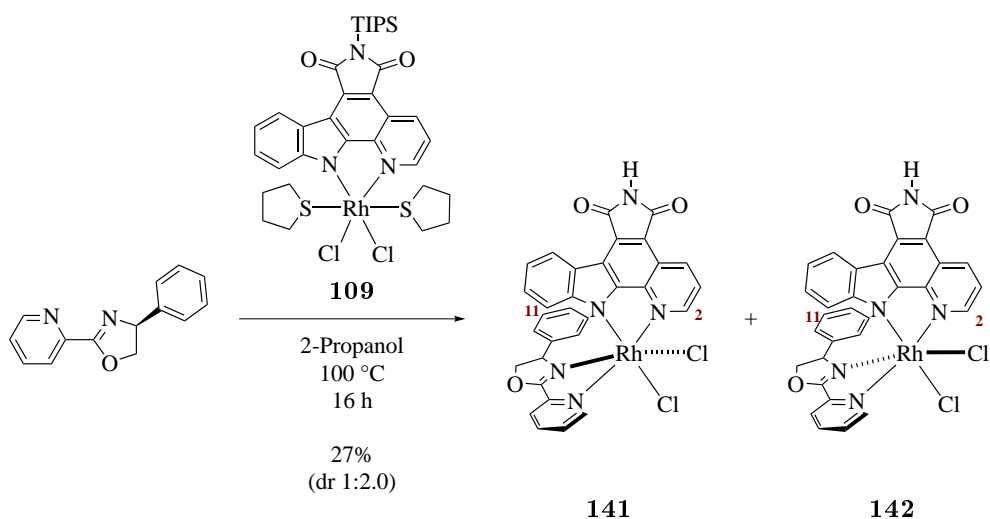


Schema 27: Durch Einführung der *tert*-Butylgruppe am Pyridyloxazolinliganden **137** konnten die Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe **140a** und **140b** erfolgreich dargestellt werden. Durch die Verschiebung von H-11 im $^1\text{H-NMR}$ konnte gezeigt werden, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols steht.

von H-11 im $^1\text{H-NMR}$ zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols stehen muss.

Wie vermutet konnte eine entsprechende Substitution die Zersetzung der Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe bei der Entschützung der TIPS-Gruppe verhindern. Es war allerdings nicht möglich durch große sterische Gruppen, wie zum Beispiel einer *tert*-Butylgruppe ein Stereoisomer bevorzugt zu erhalten, da unter dem aromatischen System des Pyridocarbazols genug Raum für solch große Gruppen vorhanden ist. Es bot sich jedoch bei aromatischen Systemen an, durch entsprechende π -Wechselwirkung zweier Aromaten eine Stereodifferenzierung zu erhalten. Gerade bei einem System wie dem Pyridocarbazol, welches ein unsymmetrisches aromatisches System darstellt, könnte dies zu einer bevorzugten Bildung nur eines Stereoisomers führen. Das entsprechende Pyridyloxazolin mit einer Phenylgruppe als Substituent wurde mit dem Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexvorläufer **109** umgesetzt und es wurden zwei Diastereomere erhalten (Schema 28).

Die Umsetzung konnte allerdings nur durch Anwendung höherer Temperaturen und längerer Reaktionszeit durchgeführt werden. Zusätzlich ist zu erkennen, dass die TIPS-Schutzgruppe bereits abgespalten war. Eine entsprechende Kristallstruktur der Rh(III)-Komplexverbindung **142** (Abb. 25) machte deutlich, dass der Phenylrest, wie angenom-



Schema 28: Die Syntheseroute zum Rh(III)-Pyridocarbazolkomplex **141** und **142** führte direkt zu den biologisch aktiven Verbindungen, ohne die Bildung eines TIPS-geschützten Komplexes. Kristallstruktur in Abb. 25 zeigt die Konfiguration der Komplexe, die mit den Ringstromeffekten im $^1\text{H-NMR}$ übereinstimmt.

men mit dem Pyridocarbazol eine π - π -Wechselwirkung einging.^[267] Diese Wechselwirkung schien bevorzugt mit dem Pyridylteil des Pyridocarbazols zu bestehen. Zu erkennen ist auch, dass sich das Pyridocarbazol dementsprechend anpasste, indem es leicht gebogen an das Rh(III)-Zentrum koordinierte, um mit dem Phenylrest des Pyridyloxazolins wechselwirken zu können. Die entsprechenden Abstände des Phenylrings zum Pyridocarbazol sind in Abb. 26 gezeigt. Mögliche Wechselwirkungen des Phenylrings mit dem Pyridocarbazolliganden wurden entsprechend markiert.

Obwohl in der Kristallstruktur nur ein Enantiomer identifiziert werden konnte, konnte das

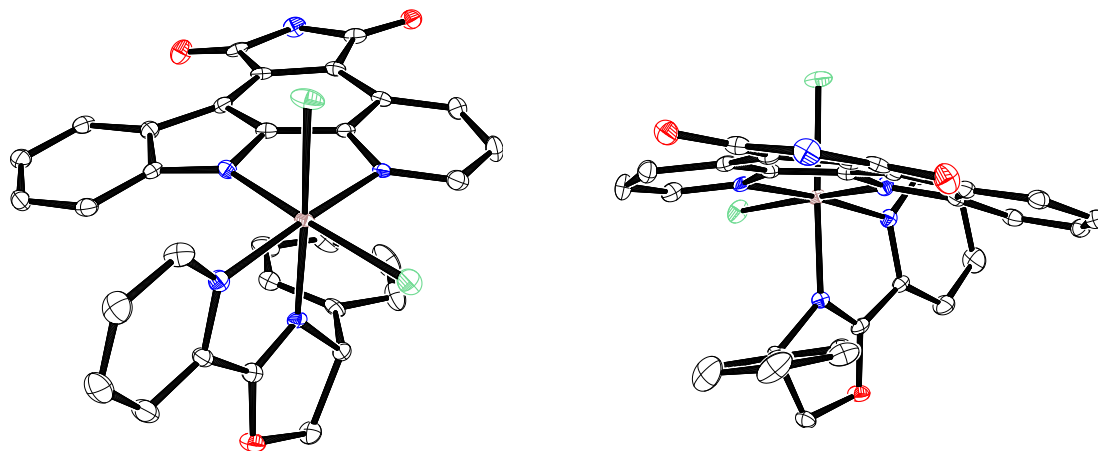


Abb. 25: Links: Die Koordination des Pyridyloxazolins an das Rh(III)-Zentrum bei Verbindung **142**. Rechts: Die Kristallstruktur um 180° gedreht. Beides sind ORTEP-Zeichnungen mit thermalen Ellipsoiden (50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Lösungsmittelmoleküle ausgeblendet).

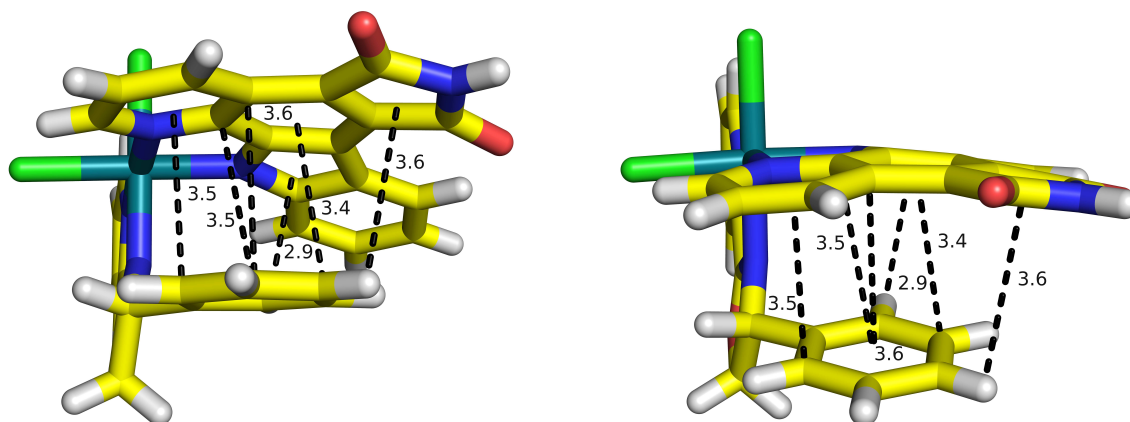
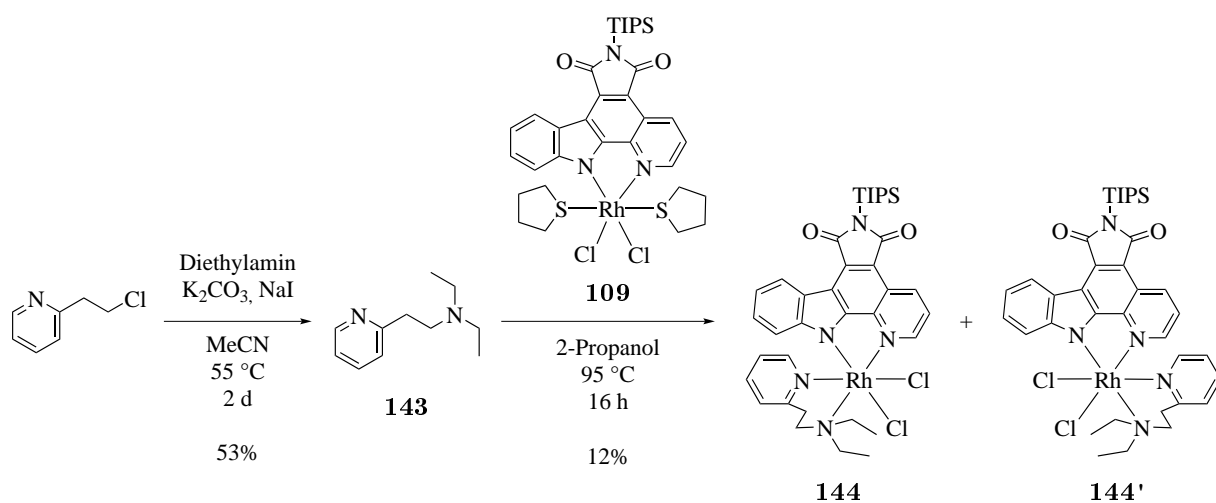


Abb. 26: Links: Die Abstände des Phenylrings zum Pyridocarbazol sind markiert. Rechts: Die Ansicht zeigt den Phenylring, auch hier sind die entsprechenden Abstände in Å angegeben. Wasserstoff (weiß), Sauerstoff (dunkelrot), Stickstoff (blau), Chlorid (grün), Kohlenstoff (gelb) und Rhodium (dunkelgrün) sind in farblich hervorgehoben. Lösungsmittelmoleküle wurden ausgeblendet.

Vorliegen eines einzelnen Enantiomers in der Lösung des isolierten Produktes durch CD-Spektroskopie nicht bestätigt werden. Während der Synthese schien das Stereozentrum des Pyridyloxazolinliganden zu racemisieren. Problematisch könnte die wesentlich höhere Reaktionstemperatur oder die lange Reaktionszeit sein. Darüber hinaus kann ein Zusammenhang zwischen der Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe, der Wechselwirkung der Phenylgruppe und des Pyridocarbazols nicht ausgeschlossen werden. Dennoch ist diese neue Verbindungsklasse interessant. Entsprechende weitere Studien werden im nächsten Kapitel näher erläutert. Der letzte Versuch beinhaltete die Veränderung des Biswinkels der Liganden, um somit die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, durch sterisch anspruchsvolle Gruppen Stereoselektivität zu erzeugen. Die mögliche Koordination solcher Systeme war bereits bekannt.^[143, 268] Im ersten Schritt sollte getestet werden, ob entsprechende Liganden, die die bereits bekannten Bedingungen zur Bildung stabiler Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe erfüllen, an das Metallzentrum binden. Hierzu wurde Ligand **143** aus dem entsprechenden Chlorid dargestellt und mit dem Vorläufer **109** umgesetzt (Schema 29).

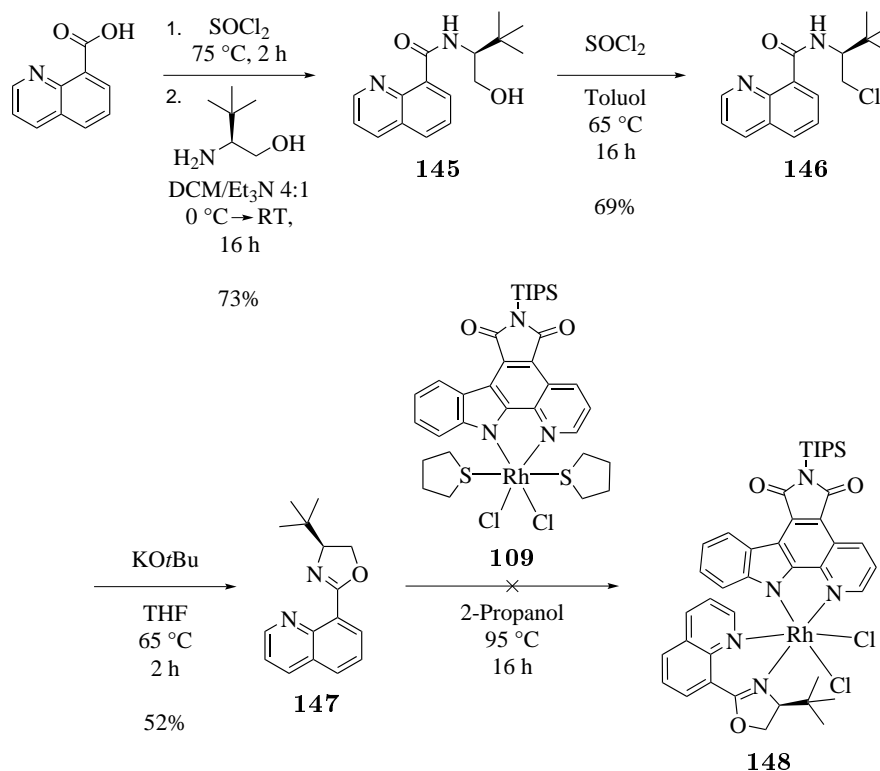
Der Ligand schien an die entsprechenden Komplexe zu koordinieren, allerdings konnten die Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe **144** und **144'** nur in geringen Ausbeuten erhalten werden. Ein Grund für die niedrige Ausbeute könnte die Flexibilität des Liganden sein. Da bereits bekannt ist, dass Quinolinsysteme und Oxazoline koordinieren, wurde ein Quinolinoxazolinligand entwickelt, der wesentlich starrer als Ligand **143** war, einen ähnlichen Abstand zwischen den koordinierenden Stickstoffatomen und zusätzlich durch eine



Schema 29: Die Darstellung der beiden Komplexverbindungen **144** und **144'**, die durch die Umsetzung des Liganden **143** mit dem Rh(III)-Pyridocarbazolvorläuferkomplex **225** erhalten werden konnten.

(*S*)-*tert*-Butylgruppe ein Stereozentrum besaß. Die entsprechende Chinolin-2-carbonsäure wurde zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt, um die Carbonsäurefunktion in ein Carbonsäurechlorid zu überführen (Schema 30).

Anschließend wurde diese Verbindung mit (*S*)-*tert*-Leucinol zum Chinolinderivat **145** umgesetzt. Verbindung **145** wurde durch Thionylchlorid in Toluol in **146** überführt und an-



Schema 30: Darstellung des Liganden **147** und anschließende Reaktion mit dem Vorläufer **109**.

schließlich durch Zyklisierung mit Kalium-*tert*-Butanolat in Tetrahydrofuran zum finalen Oxazolinderivat **147** zyklisiert. Dieser reagierte allerdings nicht mit dem Rh(III)-Vorläufer **109**. Durch sterische Abstoßung mit dem Pyridocarbazol Stereoselektivitäten zu erhalten stellte eine Herausforderung dar. Pyridyloxazoline, wie Ligand **137** konnten nicht genutzt werden und auch keine Liganden mit kleinerem Biswinkel wie **147**. Komplexere Strukturen, die eine komplementäre Form zu einem Teil des Pyridocarbazols aufweisen, könnten hier zu entsprechender Selektivität führen. Solche Liganden wären allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit zu groß, um Kinasetaschen zu adressieren. Ein einfacher und schneller Aufbau einer Substanzbibliothek solcher Liganden wäre ebenfalls aufgrund des hohen synthetischen Aufwands schwierig.

Biologische Evaluation der Verbindungen

Zunächst wurde der Effekt auf Melanoma Zelllinien und gesunde humane Zelllinien getestet. Hierzu wurden die Zelllinien des Wistar Instituts WM3918, WM983B und 1205Lu ausgewählt. Die Zelllinie WM3918 besitzt einen B-Raf Wildtyp wohingegen in den Zelllinien WM983B und 1205Lu an der Position 600 im B-Raf Protein Valin gegen Glutaminsäure ausgetauscht wurde. Diese V600E-Mutation ist neben anderen Mutationen an dieser Stelle bereits in einer hohen Anzahl von Krebszellen gefunden worden und mitverantwortlich für die starke Proliferation dieser Zellen.^[269–272] Die Zelllinie 1205Lu unterscheidet sich von WM983B in der Hinsicht, dass diese Zellen durch subkutane Inokulation und anschließende Entstehung von Metastasen in Nacktmäusen aus der Linie WM793 nach dem Verfahren für die 451Lu Zelllinie gezüchtet wurden.^[273–275] Zusätzlich besitzt diese Zelllinie eine K22Q-Mutation in der Cyclin-abhängigen Kinase 4 (CDK4), die zu aggressiven Tumoren führen.^[276] Die GTPase Nras, welche durch Mutation ebenfalls eine häufige Ursache von Krebswachstum sein kann, war in allen drei Zellarten nicht mutiert.^[277] Es ist zu vermerken, dass es wichtig war den Einfluss der Verbindung auf verschiedene Zelllinien zu testen, da Krebszellen verschiedene Stadien durchlaufen^[278–280] und es möglich sein kann, dass ein bestimmter Inhibitor nur in einem bestimmten Stadium wirkt. Für die verschiedenen Stadien oder eine Kombination der Stadien wurden jeweils spezielle Zelllinien gezüchtet, worauf hier allerdings nicht weiter eingegangen werden soll.^[281]

Des Weiteren wurden die Verbindungen auch gegen Fibroblasten, eine Zellart, die in jedem menschlichen Gewebe vorhanden ist und zahlreiche wichtige Aufgaben besitzt, getestet.^[282] Diese Zellart sollte natürlich in einem gesunden Körper nicht angegriffen werden, was gerade bei der Inhibierung von Proteinkinasen schwierig ist, da diese das Zellwachstum von gesunden und von kranken Zellen steuern.

Als Test wurde ein MTS Zellproliferationsassay angewendet bei dem MTS durch aktive

Zellen zu Formazan umgewandelt wird.^[283–285] Durch anschließende Messung des Extinktionskoeffizienten konnte die Anzahl der vorhandenen Zellen ermittelt werden. Anschließend wurde das normale Wachstum der Zellen mit dem der Zellen und einem Metallkomplex verglichen und so die Wirkung der Komplexe auf die jeweilige Zellart evaluiert. Die Tests wurden von MEENHARD HERLYN und ADINA VULTUR am Wistar Institute Philadelphia (USA) durchgeführt (Abb. 27).

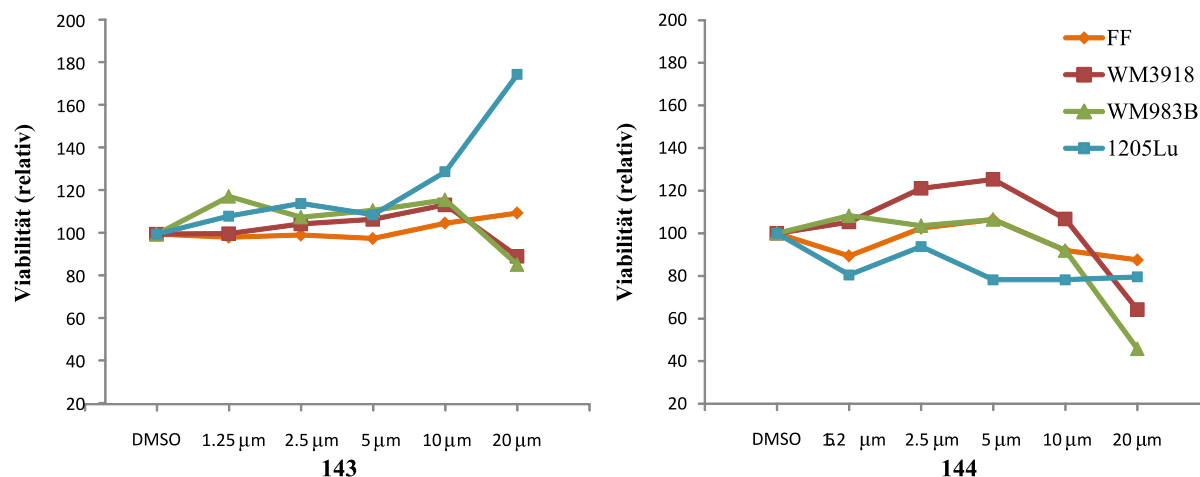


Abb. 27: Die Ergebnisse des MTS Zellproliferationsassay für die Verbindungen **141** und **142**. Aufgetragen sind die erhaltenen Messwerte bei einer Behandlung der jeweiligen Zelllinien von 72 Stunden. Es wurden neben Fibroblasten (FF, grün) die Zelllinien WM3918 (orange), WM983B (grau) und 1205Lu (blau) evaluiert.

Die beiden Grafiken in Abb. 27 zeigen die Ergebnisse des MTS Zellproliferationsassay für die diastereomeren Verbindungen **141** und **142**. Aufgetragen sind die erhaltenen Messwerte bei einer Behandlung der jeweiligen Zelllinien von 72 Stunden. Verbindung **141** hatte auf Fibroblasten annähernd keinen Effekt, während WM3918 und WM983B bei höheren Konzentrationen im Wachstum leicht gehemmt wurden. Die Zelllinie 1205Lu zeigte ein hohes Wachstum bei hohen Konzentrationen an **141**. Das entsprechende Diastereomer **142** zeigte eine leichte Hemmung des Wachstums bei Fibroblasten und der Zelllinie 1205Lu, jedoch wurden die Zelllinien WM3918 und WM983B wesentlich stärker und auch bei schwächeren Konzentration der Verbindung als bei dem Diastereomer stärker gehemmt. Die Auswertungen in Abb. 27 zeigten, dass das Diastereomer **142** die interessantesten Eigenschaften aufwies. Dies ist insofern interessant, da hier eine Kristallstruktur vorlag, die bereits diskutiert wurde. Zusätzlich stellte sich heraus, dass das zugehörige Diastereomer **141** eine völlig andere Wirkung in den Zellen zeigte. Dieses Ergebnis deutete auf einen Selektivitätsunterschied hinsichtlich des Inhibitionsprofils der Verbindungen hin. Bei hohen Konzentrationen zeigte sich allerdings auch ein Effekt bei **141** durch eine Inhibition des Wachstums der Zelllinien WM3918 und WM983B, wobei normale Fibroblasten weiterlebten. Das hohe Wachstum der Zelllinie 1205Lu bei hohen Konzentrationen war nicht

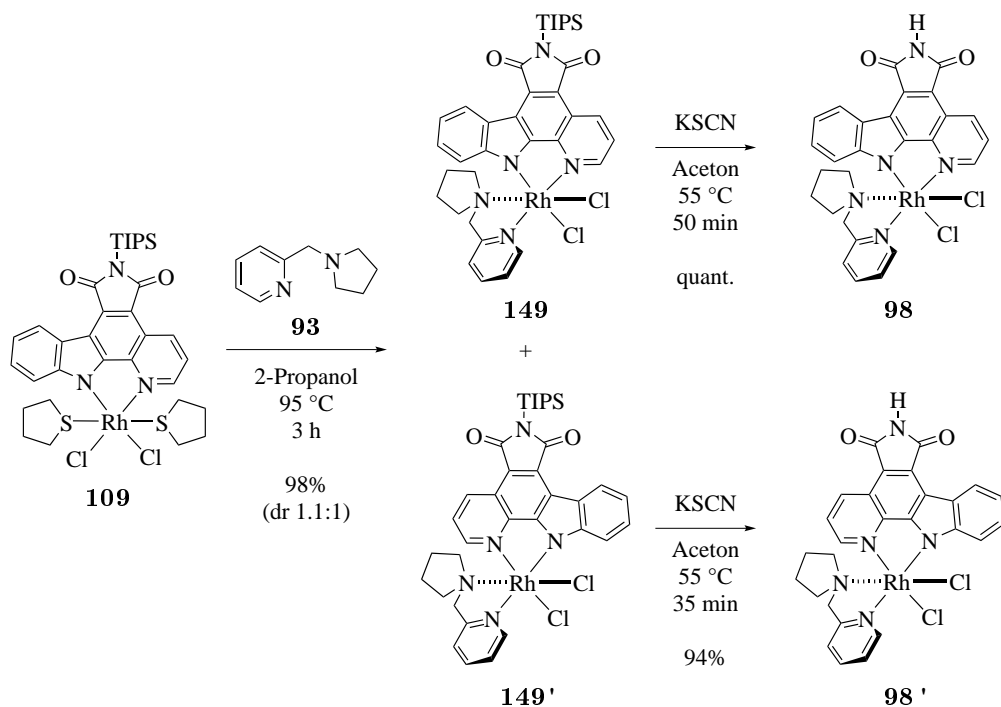
interessant, da der gegenteilige Effekt bewirkt werden sollte. Verbindung **142** inhibierte interessanterweise lediglich die Zelllinien WM3918 und WM983B, während die Zelllinie 1205Lu und die Fibroblasten nicht beeinflusst wurden. Wahrscheinlich war ein unterschiedliches Inhibitionsprofil der Verbindung für spezielle Kinasen der Grund. Da **142** die erste getestete Verbindung war, die in Zellen aktiv war und interessante Ergebnisse lieferte, konnte diese einen Anknüpfungspunkt für weitere Studien liefern, gerade aufgrund der unterschiedlichen Inhibition der Zelllinien.

Dennoch wurde sich aus verschiedenen Gründen nicht weiter mit dieser Verbindung befasst. Um zum Beispiel diese Verbindung in großem Maßstab herzustellen, müssten sich deren Enantiomere einfach trennen lassen. Eine solche Technik für diese Substanzklasse ist nicht vorhanden und konnte durch die gängigen Methoden nicht erreicht werden, was eine weitere Untersuchung erschwerte. Des Weiteren entstanden hier zwei diastereomere Verbindungen, die vorher ebenfalls getrennt werden mussten, wodurch sich die vorhandene Ausbeute wesentlich verringerte. Diese Effekte entstanden durch die bisher gefundene Syntheseroute, die es nicht zuließ selektiv ein Diastereomer zu erhalten. Zum Schluss müssten zusätzlich die Enantiomere getrennt voneinander analysiert werden und vor allem die jeweiligen zu adressierenden Kinasen der einzelnen Enantiomere evaluiert werden. Wesentlich besser wäre eine diastereoselektive Synthese zu einem einzelnen Diastereomer. Von hier aus könnte eventuell eine enantioselective Synthese zu einem einzelnen enantiomerenreinen Rh(III)-Komplex entwickelt werden, was hervorragend für die Analyse von potentiellen, zu inhibierenden Kinasen wäre. Zunächst musste hierzu eine Position an einem zweizähligen Liganden gefunden werden, an dem es möglich ist ein Stereozentrum einzuführen, welches stabil ist und während der Synthese nicht racemisiert. Aufgrund der zahlreichen Schwierigkeiten wurde als neuer Ausgangspunkt die Klasse der Pyridylamin-derivate gewählt, wobei festgestellt werden sollte, unter welchen Bedingungen die Synthese diastereoselektiv verläuft und an welcher Stelle ein Stereozentrum eingeführt werden kann das nicht racemisiert und eine Möglichkeit bietet zwei reine Enantiomere zu erhalten. Um nicht erneut auf Probleme zu stoßen, sollte als zusätzliche Anforderung die Struktur der einzelnen Komplexe exakt mit Hilfe von Kristallstrukturdaten analysiert werden, bevor weitere Tests in Zelllinien erfolgten.

3.2.5 Versuche zu Pyridylaminderivaten

Da die Möglichkeit durch π - π -Wechselwirkungen oder sterisch anspruchsvolle Gruppen die Stereochemie mittels Pyridyloxazolinen zu beeinflussen nicht ohne Weiteres gegeben ist (Kapitel 3.2.4), sollte nun zunächst eine bestimmte Verbindungsklasse vollständig untersucht werden. Erst im zweiten Schritt sollte sich mit der Stereochemie befasst und hierbei bereits vorhandene Effekte genutzt werden. Wie in Kapitel 3.2 gezeigt, ist es

möglich mit Pyridylaminliganden stabile Proteinkinaseinhibitoren zu erhalten. Diese Verbindungsklasse wurde bisher in dieser Arbeit nur kurz untersucht und soll im Folgenden näher betrachtet werden. Hierzu wurde zunächst Ligand **93** mit dem entsprechenden TIPS-geschützten Vorläufer **109** umgesetzt (Schema 31).



Schema 31: Die Syntheseschritte ausgehend von Verbindung **109** verlaufen im Gegensatz zur Synthese der TBS-geschützten Analoga (**98**, **98'**) annähernd quantitativ.

Es wurden wie erwartet die Komplexe **149** und **149'** erhalten. Da keine Carboxylatfunktion und keine Imidfunktion in der Synthese stören, konnte **149** in einer Ausbeute von 47 % und **149'** in 51 % Ausbeute erhalten werden. Die Gesamtausbeute von 98 % war annähernd quantitativ und konnte somit für Rh(III)-Komplexsynthesen im Vergleich zu bisher literaturbekannten Pyridocarbazolkomplexsynthesen wesentlich verbessert werden.^[75, 112] Des Weiteren konnten die beiden Diastereomere einfach getrennt werden und in größerer Menge dargestellt werden (>25 mg), was es möglich machte eine entsprechende Menge der Komplexe für biologische Tests bereitzustellen. Die Entfernung der TIPS-Schutzgruppe der Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe **149** und **149'** lieferte **98** in quantitativer und **98'** in 94 % Ausbeute. Rh(III)Pyridocarbazolkomplexe mit Pyridylaminliganden waren aufgrund der guten Ausbeuten und der schnellen Synthese ein guter Ausgangspunkt um eine Substanzbibliothek aufzubauen. Um anschließend zu evaluieren, an welcher Stelle die Verbindung modifiziert werden konnte und um eine höhere Affinität zu der Enzyntasche aufzubauen, musste die exakte Struktur der jeweiligen Verbindung aufgeklärt werden. Einen Hinweis gaben die NMR-Verschiebungen, welche eine Hochfeldverschiebung von H-11 bei Verbindung **98** zeigten und eine Hochfeldverschiebung von H-2 bei **98'**. Die Kristallstruk-

turen in Abb. 28 bestätigten die NMR-Daten und zeigten die exakte Stereochemie der beiden Verbindungen, welche wie zu erwarten als Racemate vorlagen.

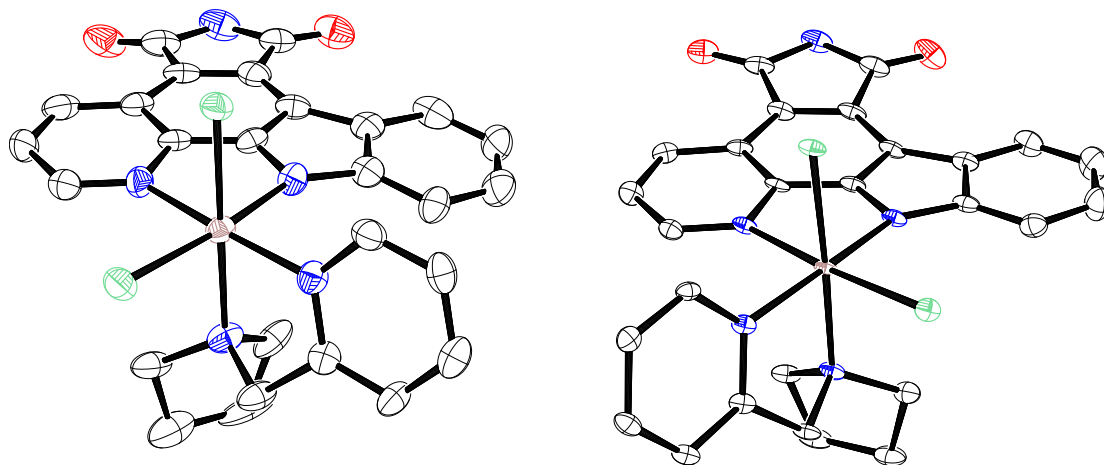
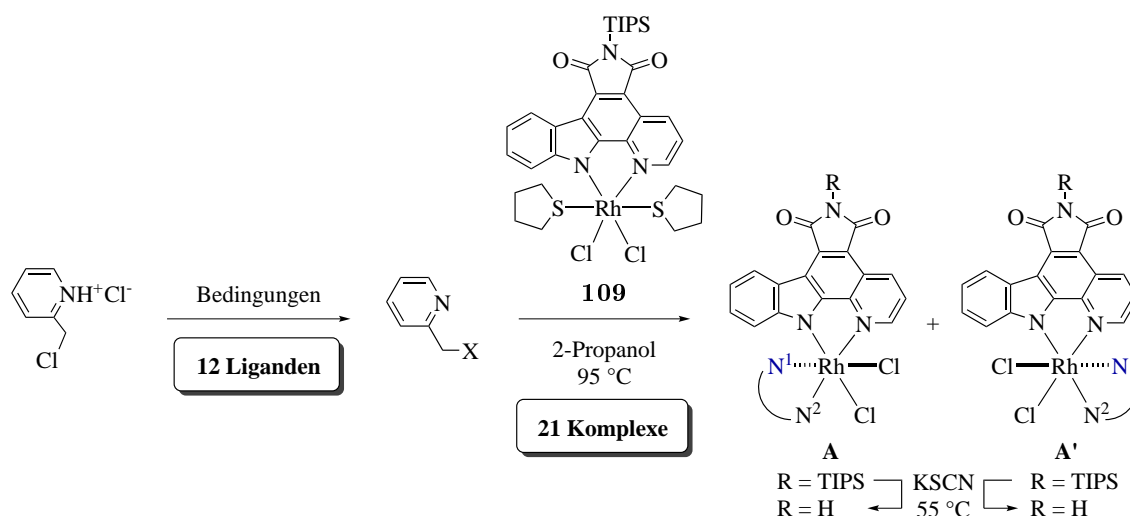


Abb. 28: ORTEP-Zeichnung der Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe **98** (links) und **98'** (rechts) mit thermalen Ellipsoiden (50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Lösungsmittelmoleküle ausgeblendet.).



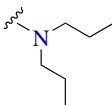








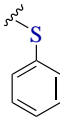
Beim Aufbau der Substanzbibliothek wurde ein weiteres Ziel verfolgt: Der am Pyridin befindliche Rest des Pyridylaminliganden sollte variiert werden, um neue Substitutionsmöglichkeiten aufzuzeigen und darüber hinaus die Eigenschaften der erhaltenen Rh(III)Pyridocarbazolkomplexe zu evaluieren. Es wurde zunächst die Ringgröße des Pyrrolidinrings verändert und versucht die beiden am Amin befindlichen Reste zu variieren. Darüber hinaus wurde versucht funktionelle Gruppen wie ein Azid oder eine Doppelbindung zu integrieren. Die Möglichkeit funktionelle Gruppen einzuführen würde zusätzlichen Spielraum für die weitere Modifizierung der Komplexe schaffen.



Schema 32: Durch die Synthese von 12 verschiedenen Liganden konnten 21 Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe, je nach Stereoisomer als A oder A' bezeichnet, dargestellt werden (N¹ = aliph. Aminfunktion, N² = arom. Aminfunktion).

Tab. 3 zeigt, dass alkylierte Amine sehr gut an das Metallzentrum binden. Anscheinend spielte die Basizität der entsprechenden Amine keine Rolle bei der Komplexbildung. Da

Tab. 3: Zusammenfassung der verwendeten Liganden sowie Ausbeute (%) der jeweiligen Komplexe. Für die Bedingungen zur Synthese der Liganden wurde jeweils 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid und das entsprechende Amin genutzt. Im Fall von Ligand **159** entstanden durch das zusätzliche Stereozentrum am Stickstoff zwei Diastereomere (dr 1.62 : 1).

Ligand	Ausbeute (%)	A + A' (%)	dr (A:A')	A, A' (%), entschützt
	24 ^[286] (150)	86	0.95 : 1 (151;151')	96 , - β (152')
	72 ^a (153)	94	nur A (154)	94 , - β (155)
	67 ^a (156)	70	nur A (157)	87 , - β (158)
	52 ^a (159)	75	nur A (160)	- γ , - γ
	78 ^b (161)	- α	- γ	- γ , - γ
	50 ^c (162)	72	0.94 : 1 (163;163')	91 , 82 (164;164')
	60 ^d (165)	58	1.67 : 1 (166;166')	58 , 65 (167;167')
	86 ^a (168)	77	nur A (169)	98 , - β (170)
	68 ^a (171)	85	0.42 : 1 (172;172')	58 , quant. (173;173')
	94 ^[287] (174)	- α	- γ	- γ , - γ
	76 ^e (175)	- δ	- γ	- γ , - γ
	95 ^[288] (176)	- δ	- γ	- γ , - γ

a) K₂CO₃, DMF, 80 °C, 1 d; **b)** Pyridincarbaldehyd, Isopropylamin, Natriumborhydrid, Methanol, RT, über Nacht; **c)** Cs₂CO₃, MeCN, RT, 3 d; **d)** MeCN, 60 °C, 1.5 h; **e)** KSCN, DIPEA, Aceton/Toluol, 60 °C, 16 h. Reaktionen bzw. Ausbeuten, bei der die entsprechenden Produkte nicht erhalten werden konnten wurden entsprechend mit „ γ “ gekennzeichnet (α = Zersetzung, β = Produkt nicht vorhanden, γ = keine Daten, δ = keine Reaktion).

sich in vorangegangenen Arbeiten Schwefel als Donoratom in dreizähligen Liganden bewährt hatte wurde dieser nun zur Koordination genutzt.^[74, 76, 112, 289] Eine *in situ*-Bildung einer Schiffbase, wie bereits in der Literatur bekannt, wurde ebenfalls untersucht, führte

jedoch nicht zu den gewünschten Produkten.^[244] Die Liganden ließen sich unter verschiedenen in Schema 32 vermerkten Bedingungen ohne Probleme darstellen.

Der exakte Winkel des bindenden Stickstofforbitals zum Metallzentrum, der zum Beispiel durch die Ringgröße beeinflusst wird, hatte ebenfalls keine Auswirkungen auf die Komplexbildung. Doppelbindungen zur späteren Funktionalisierung konnten ohne Probleme eingeführt werden und ermöglichten eine weitere spätere Funktionalisierung der entsprechenden Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe. Verschieden alkylierte Amine konnten koordiniert werden, wobei durch das neu entstandene Stereozentrum am Amin Diastereomere entstanden. Verbindung **161** koordinierte nicht und führte zur Zersetzung des Rh(III)-Vorläuferkomplexes. Beide Schwefelliganden koordinierten nicht an das Metallzentrum. Wahrscheinlich ist, dass die Schwefelatome, genau wie das Azid, zu weich waren und hierdurch nicht koordinierten, während die härteren Stickstoffatome dies konnten. Wie in diesem Abschnitt gezeigt, konnte ein Ligand bestehend aus einem aromatischen System mit einem Donoratom, wie z.B. einem Pyridin und mit einem weiteren harten Donoratom, welches vollständig alkyliert war Rh(III)Pyridocarbazolkomplexe stabilisieren. In Tab. 3 sind die entsprechenden Ausbeuten der Komplexe mit den Liganden aufgeführt. Hierbei waren die Ausbeuten der einzelnen Diastereomere interessant. Es konnte festgestellt werden, dass durch Erhitzen eines Produktes wie zum Beispiel **166** über 95°C das jeweils andere Diastereomer (**166'**) erneut entstand, isoliert und mittels ¹H-NMR nachgewiesen werden konnte. Dies kann auf ein Gleichgewicht der Reaktion hinweisen, wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht weiter evaluiert. Folglich könnte die Polarität der Liganden mit der Verschiebung des Gleichgewichts in der Reaktion korrelieren. Daraus folgte, dass ein unpolarer Ligand das Gleichgewicht in Richtung Diastereomer A verschob. Daher lieferten die Liganden **153**, **156** und **168** jeweils nur das Diastereomer A, während zum Beispiel der durch den Sauerstoff polare Ligand **171** das Gleichgewicht zu Diastereomer A' verschob. Wahrscheinlich war das Gleichgewicht von der Polarität der Liganden, des Lösungsmittels und des gebildeten Komplexes abhängig (siehe 3.2.1 Durchführung der Reaktion in Acetonitril und 2-Propanol/Ethanol). Das Gleichgewicht des Gemisches, welches durch **159** erhalten wurde, war wahrscheinlich ebenfalls von diesen Faktoren abhängig. Die Entschützung der jeweiligen Komplexe lieferte Komplexe mit freiem Imid in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten. Das aus **159** erhaltene Gemisch wurde nicht weiter untersucht. Von den beiden Komplexen **152'** und **155** konnten Kristallstrukturen erhalten werden, die Aufschluss über die Koordination der zweizähligen Liganden zum Rhodium gaben (Abb. 29).

Die möglichen Substitutionsmuster für das koordinierende Amin, die für die Stabilität der Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe notwendig waren, wurden ausreichend evaluiert. Nun sollte das Pyridinfragment des Pyridylaminliganden modifiziert werden, um die Stabili-

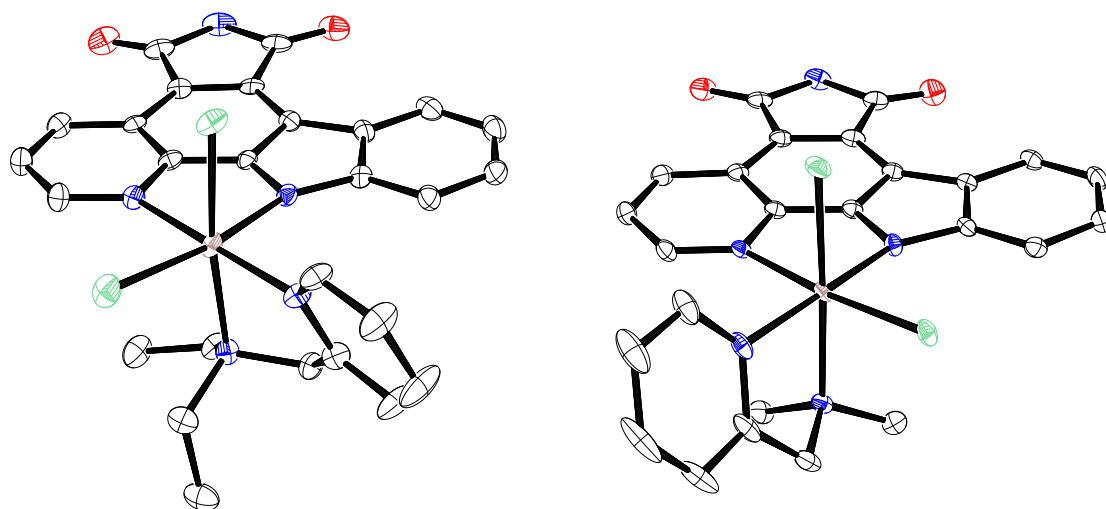
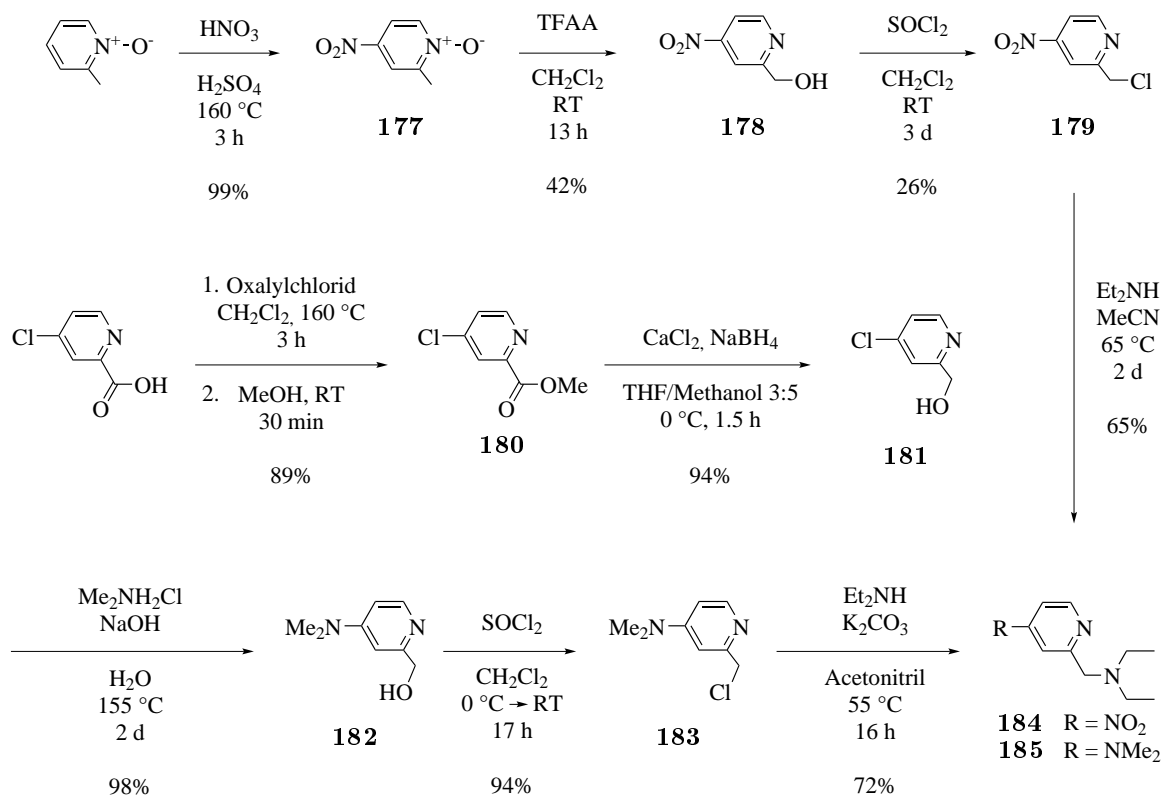
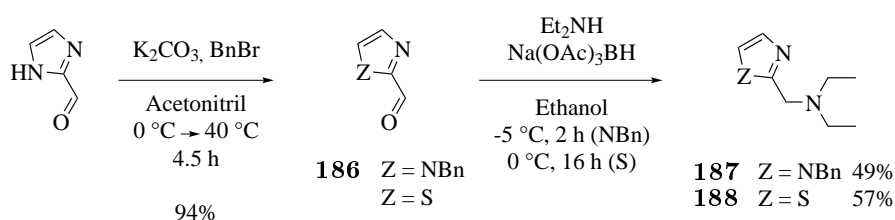


Abb. 29: ORTEP-Zeichnung der Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe **155** (links) und **152'** (rechts) mit thermalen Ellipsoiden (50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Lösungsmittelmoleküle ausgeblendet.).

tät der Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe bezüglich mesomeren und induktiven Effekten zu testen. Im gleichen Schritt wurden kleinere aromatische Systeme, wie die des Imidazols oder Thiazols getestet. Um möglichst viel über die elektronischen Eigenschaften zu erfah-



Schema 33: **184** konnte ausgehend von 2-Methylpyridin *N*-oxid in einer vierstufigen Synthese dargestellt werden. **185** wurde in 5 Stufen ausgehend von 4-Chloro-2-pyridincarbonsäure dargestellt.



Schema 34: Der Aufbau des Thiazolliganden **188** und des Imidazolliganden **187** erfolgte jeweils durch reduktive Aminierung mittels Natriumtriacetoxyborhydrid zum finalen Liganden.

ren, wurde die *para*-Position des Pyridylfragmentes substituiert. Durch Einführen einer Nitrofunktion und einer Aminofunktion in *para*-Position des Pyridins konnte elektronisch ein breites Spektrum abgedeckt werden.^[290, 291] Als axial-koordinierender Amins substituent wurde eine Diethylaminfunktion ausgewählt, da hier nur Diastereomer A in der Synthese entsteht, darüber hinaus dieses Fragment sehr klein ist und mehr mögliche Kinasetargets adressieren könnte. Zunächst mussten hierzu die beiden zweizähligen Liganden **184** und **185** dargestellt werden (Schema 33).

2-Methylpyridin-*N*-oxid wurde mit Salpetersäure umgesetzt und die Nitroverbindung **177** erhalten. Diese wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid in Dichlormethan zu dem Pyridinderivat **178** umgesetzt. Eine Umsetzung mit Thionylchlorid in Dichlormethan zu **179** und anschließende nukleophile Substitution mit Diethylamin lieferte den finalen Nitroli-ganden **184**. Der zweite Ligand **185** wurde ausgehend von 4-Chloro-2-pyridincarbonsäure dargestellt. Diese wurde zunächst mit Oxalylchlorid in Dichlormethan zum entsprechenden Säurechlorid umgesetzt und im nächsten Schritt mit Methanol zum 4-Chloro-2-pyridinmethylester **180**. Anschließend wurde der Ester mit *in situ* dargestelltem Calciumborhydrid umgesetzt, um den Ester zum Alkohol zu reduzieren und **181** zu erhalten. Anschließend konnte durch eine nukleophile aromatische Substitution von Dimethylamin in *para*-Position das Pyridinderivat **182** erhalten werden. Durch Umsetzen von **182** mit Thionylchlorid wurde zunächst **183** und anschließend durch nukleophile Substitution mit Diethylamin der gewünschte Ligand **185** dargestellt.

Die entsprechenden aromatischen Fünfringsysteme wie das Imidazolderivat **187** und das Thiazolderivat **188** konnten schnell und einfach dargestellt werden (Schema 34). Hierzu wurde der Imidazolaldehyd zunächst durch die Umsetzung mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in Acetonitril zum geschützten Imidazolaldehyd **186** umgesetzt, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Anschließend erfolgte eine reduktive Aminierung mit Diethylamin und Natriumtriacetoxyborhydrid zum finalen Imidazolliganden **187**. Das Thiazolderivat **188** wurde ausgehend vom Thiazolaldehyd über eine reduktive Aminierung dargestellt. Die entsprechenden Komplexe wurden durch Reaktion in 2-Propanol bei 95 °C erfolgreich erhalten (Schema 35).

Das System zeigte keine Limitierung hinsichtlich der elektronischen Eigenschaften (Tab. 4).

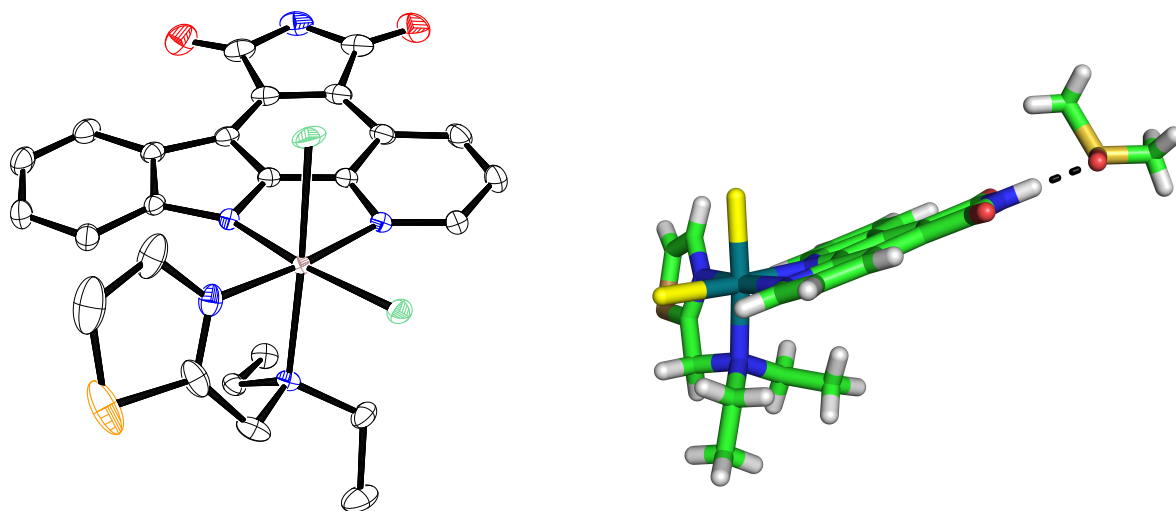
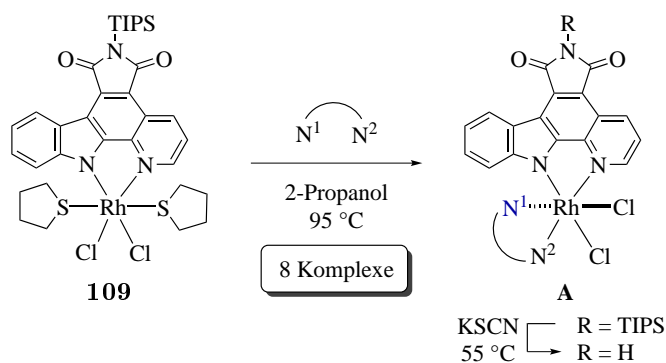


Abb. 30: Links: ORTEP-Zeichnung des Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexes **196** mit thermalen Ellipsoiden (50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Lösungsmittelmoleküle ausgeblendet). Rechts: Abbildung der Kristallstruktur mit der Koordination eines DMSO-Lösungsmittelmoleküls. Wasserstoff (weiß), Sauerstoff (dunkelrot), Stickstoff (blau), Chlorid (gelb), Kohlenstoff (grün), Schwefel (dunkelgelb) und Rhodium (dunkelgrün) sind farblich hervorgehoben.

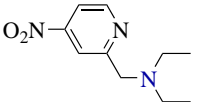
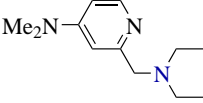
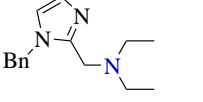
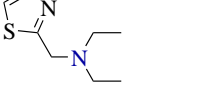
Aromatische Fünfringsysteme konnten genutzt werden, um stabile Rh(III)-Pyridocarbazol-liganden zu erhalten. Durch den Erhalt der Kristallstruktur von **196** (Abb. 30) konnte die Koordination von Liganden mit aromatischen Fünfring- und Sechsringsystemen verglichen werden.

Der Vergleich der Bindungswinkel und -längen zwischen den Stickstoffatomen und den Kohlenstoffatomen der Ringsystem zeigt, dass die Winkel **196** zwischen $N_{\text{Thiazol}}\text{-Rh-N}_{\text{Amin}}$, $\text{Rh-N}_{\text{Amin}}\text{-C}$ und $N_{\text{Thiazol}}\text{-C}_{\text{Thiazol}}\text{-C}$ größer waren als die entsprechenden in **155**. Die Bindungslängen unterschieden sich nicht wesentlich, da zwar in **196** $N_{\text{Amin}}\text{-C}$ länger war als in **155**, hierfür allerdings $C_{\text{Thiazol}}\text{-C}$ kürzer war als in **155**. Die Unterschiede resultierten



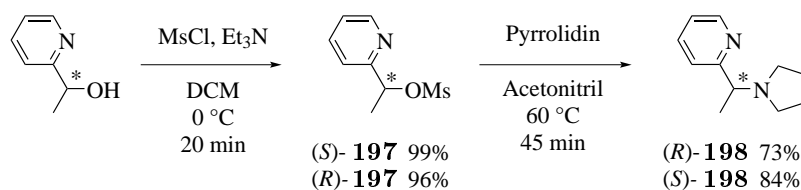
Schema 35: Reaktionsschema zur Darstellung von acht Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexen (N^1 = aliph. Aminfunktion, N^2 = arom. Aminfunktion).

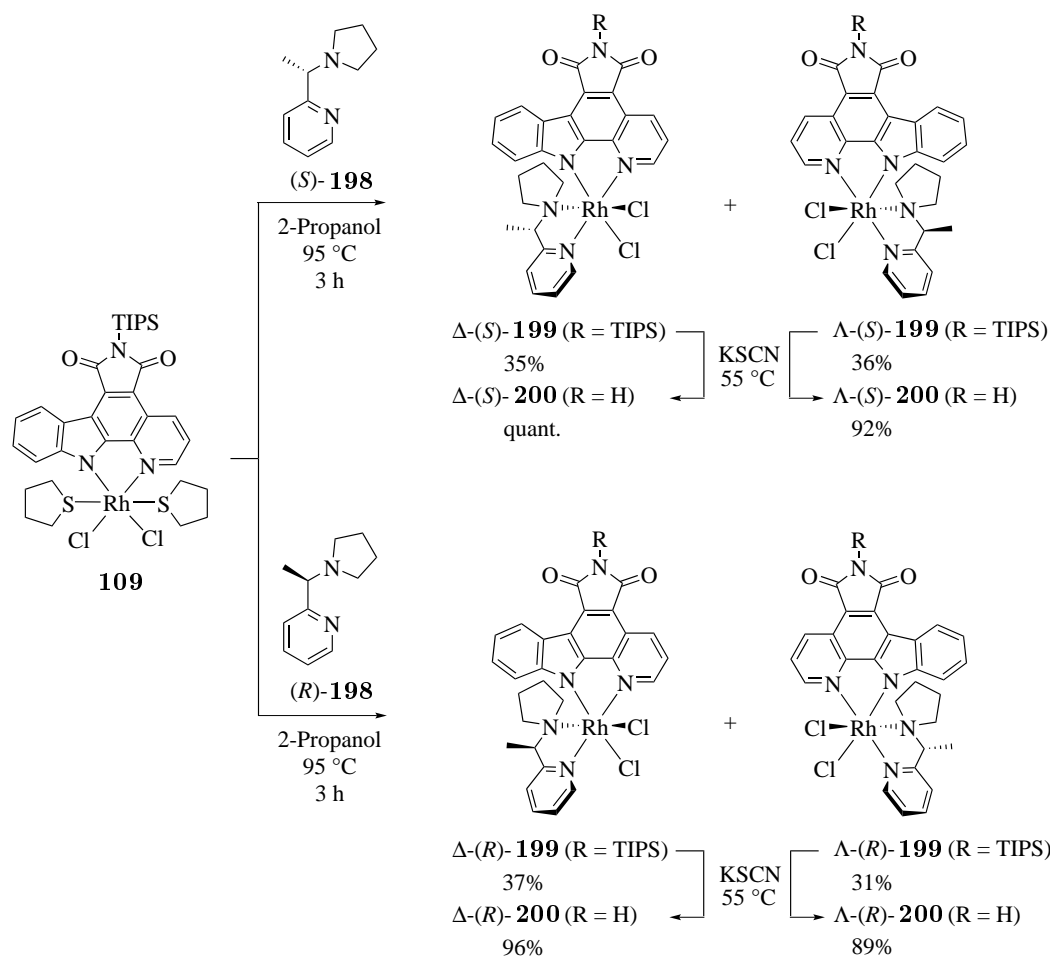
Tab. 4: Zusammenfassung der verwendeten Liganden sowie Ausbeute (%) der jeweiligen Komplexe.

Ligand	Ausbeute A (%)	A (% , entschützt)
	81 (189)	66 (190)
	60 (191)	98 (192)
	69 (193)	92 (194)
	80 (195)	99 (196)

aus dem unterschiedlichen Winkel, in dem das jeweilige aromatische System an das Metallzentrum band. Eine geringere Abweichung führte zu einer weniger starken Verdrillung des koordinierenden Liganden. Dieser Effekt war mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Nutzung des fünfgliedrigen aromatischen Systems zurückzuführen.

Die Bedingungen, die zur Stabilität der Komplexe führten wurden evaluiert, es war eine robuste Syntheseroute vorhanden, die eine Darstellung der Komplexe in größeren Mengen erlaubte (Verbindung **195**, 40.7 mg). Die Strukturen zweier Diastereomere konnten erfolgreich aufgeklärt werden und es war nun möglich mittels der Polarität die Synthese so zu steuern, dass von allen möglichen Diastereomeren nur ein einziges gebildet wurde. Ein Nachteil dieser Syntheseroute ist die Bildung zweier Enantiomere, die mit großem Aufwand getrennt werden müssten. Zum einen wird es dadurch schwierig die Verbindungen im großen Maßstab zu erhalten, zum anderen ist dies bei biologischen Tests nachteilig, da dann ohne vorhergegangene Trennung nicht zu erschließen ist, welches Enantiomer nun wirksamer ist. Aus diesem Grund wurde ein zusätzliches Stereozentrum eingeführt, um zwei Diastereomere zu erhalten. Als Diastereomere könnten diese Verbindungen dann getrennt und so als enantiomerenreine Verbindungen erhalten werden. Zur Lösung des

**Schema 36:** Synthese der chiralen Liganden (*R*)-**198** und (*S*)-**198** zur Darstellung von enantiomerenreinen Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexen.



Schema 37: Erste Syntheseroute zur Darstellung der enantiomerenreinen Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe Δ -(*S*)-**200** und Λ -(*R*)-**200** sowie Λ -(*S*)-**200** und Δ -(*R*)-**200**.

Problems sollte im Liganden **93** neben dem Amin ein Stereozentrum eingeführt. Der entsprechende chirale Ligand (*R*)-**198** bzw. (*S*)-**198** konnte einfach aus einem nukleophilen Angriff des Pyrrolidins an das entsprechende aus dem (*S*)- bzw. (*R*)-Alkohol generierte Mesylat (*S*)-**197** bzw. (*R*)-**197** dargestellt werden (Schema 36). Der Ligand (*R*)-**198** wurde nun mit dem Rh(III)-Vorläufer **109** umgesetzt (Schema 37). Wie vermutet wurden die zwei Diastereomere Δ -(*R*)-**199** und Λ -(*R*)-**199** erhalten, die voneinander getrennt werden konnten. Nach Entschützung wurden die beiden Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe Δ -(*R*)-**200** und Λ -(*R*)-**200** erhalten. Analog konnten mit dem Pyridylliganden (*S*)-**198** die entsprechenden Enantiomere erhalten werden. Durch die Aufnahme von CD-Spektren (Abb. 32) aller acht Rhodiumkomplexe konnte nachgewiesen werden, dass bereits die TIPS-geschützten Komplexe als Enantiomere erhalten wurden und bei der Entschützung der Komplexe keine Racemisierung auftrat. Von den Enantiomeren Δ -(*S*)-**200** und Λ -(*R*)-**200** konnten Kristalle erhalten werden (Abb. 31).

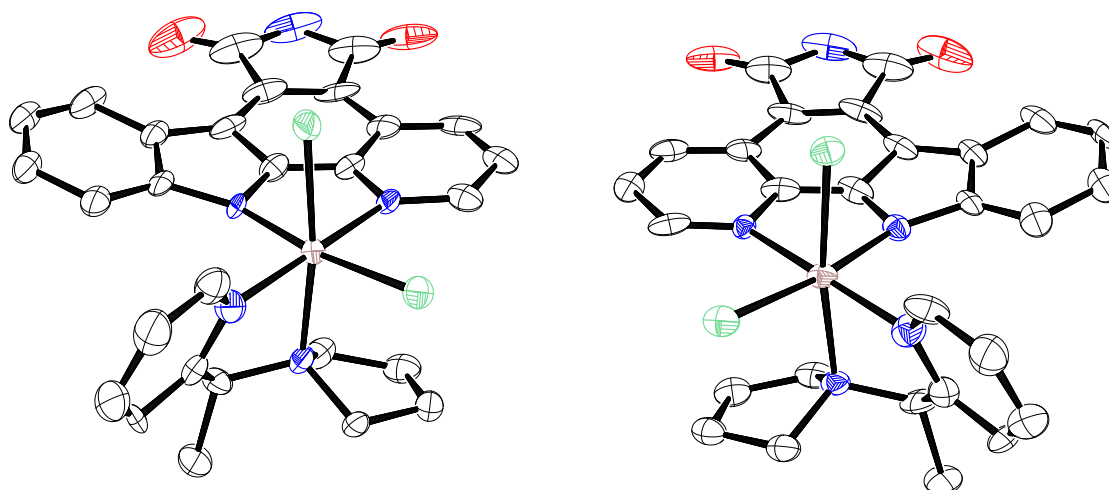


Abb. 31: ORTEP-Zeichnung der Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe Δ -(*S*)-200 (links) und Λ -(*R*)-200 (rechts) mit thermalen Ellipsoiden (50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit, Lösungsmittelmoleküle ausgeblendet).

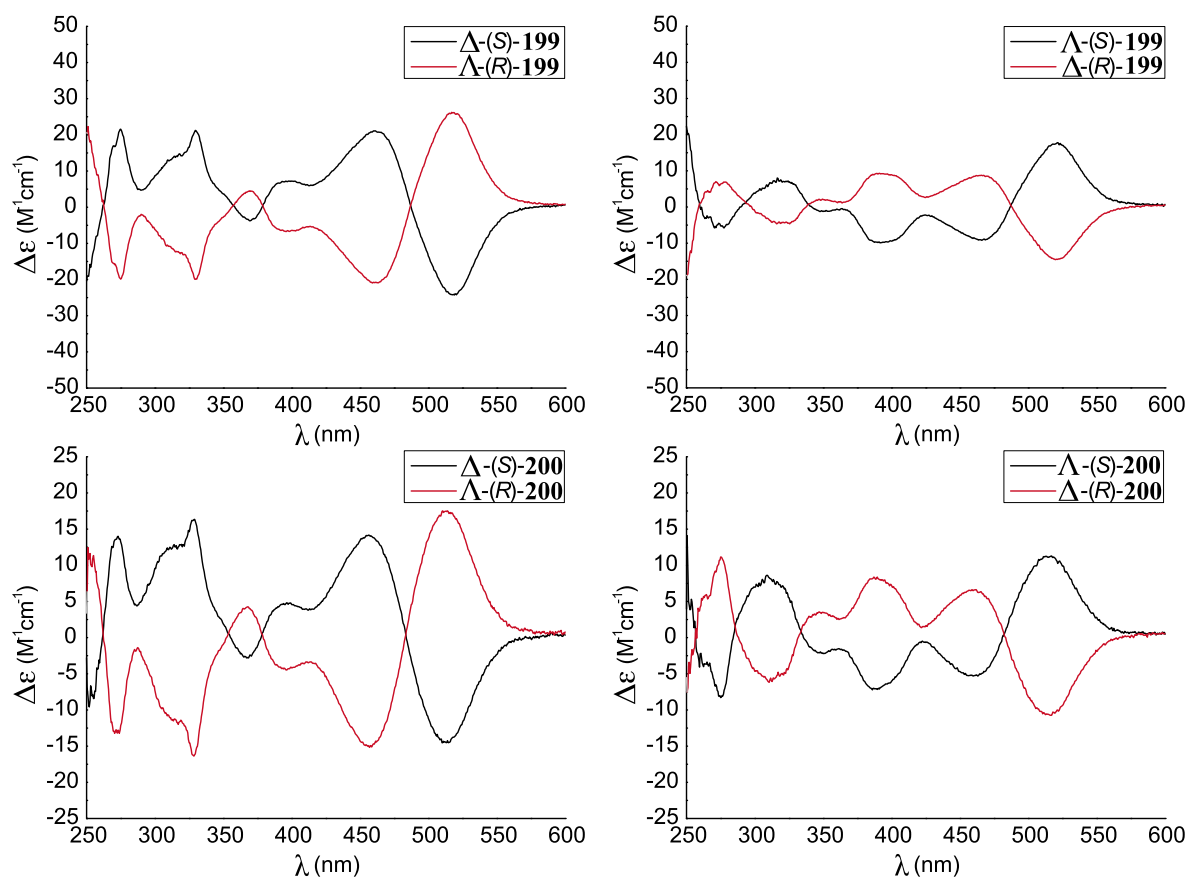


Abb. 32: CD-Spektren der Komplexe Δ -(*S*)-199 und Λ -(*R*)-199 sowie Λ -(*S*)-199 und Δ -(*R*)-199 und der finalen entschützten Komplexe Δ -(*S*)-200 und Λ -(*R*)-200 sowie Λ -(*S*)-200 und Δ -(*R*)-200.

Biologische Evaluation und Betrachtungen

Im Folgenden werden zunächst Modifikationen der erhaltenen Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe und der entsprechenden Liganden erläutert. Da die Diskussion und Begründung zur Identifizierung des Haupttargets nicht trivial ist, werden diese Ergebnisse in Kapitel 3.3 näher erläutert.

Durch ein Kinasescreening (KINOMEScan von DiscoverX) wurde die Kinase JAK3 als Haupttarget der Verbindung Δ -(*R*)-**200** identifiziert. Die Enzymtasche dieser Kinase ist sehr hydrophob und könnte durch die Struktur von Δ -(*R*)-**200** sehr selektiv adressiert werden. Um diese Verbindung zu verbessern und die Selektivität bezüglich JAK3 zu erhöhen, könnte es von Vorteil sein weitere polare Gruppen einzuführen, die allerdings nicht die Hydrophobizität der Verbindung in der Enzymtasche entscheidend verändern. Die nächste Generation der Inhibitoren sollte zwei Bedingungen erfüllen. Zunächst sollte die Affinität zur Enzymtasche erhöht werden. Zusätzlich sollte es die Modifikation erlauben eine Kristallstruktur zu erhalten. Nun musste zunächst die Möglichkeit evaluiert werden Δ -(*R*)-**200** entsprechend zu verändern. Die Verbindung wurde hinsichtlich ihrer Lage in der Enzymtasche relativ zu bisher bekannten JAK3-Inhibitoren beurteilt. Abb. 33 zeigt die Überlagerung des entsprechenden Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexes Δ -(*R*)-**200** mit bereits bekannten JAK3-Inhibitoren von denen Kristallstrukturen in der Enzymtasche von JAK3 vorhanden sind.^[292–301]

Der durch die Überlagerung dieser Inhibitoren ausgefüllte Raum in der Enzymtasche von JAK3 gibt einen Hinweis darauf, wo in der Enzymtasche Platz für weitere Substitutionen von Δ -(*R*)-**200** wäre. Auf dem linken Bild in Abb. 33 sind drei freie Bereiche zu erkennen, die für Modifikationen genutzt werden können. Der gelbe Bereich ist tief in der Enzymtasche und bietet nur wenig Modifikationsspielraum. Eine Modifikation an dieser Stelle des Pyridocarbazolfragments wäre darüber hinaus synthetisch schwierig und ist aus diesen Gründen nicht interessant. Genauso verhält es sich mit dem rot markierten Bereich. Dieser Raum ist fast vollständig durch die bereits bestehende Struktur ausgefüllt. Zusätzlich würde eine Modifikation an dieser Stelle mit hoher Wahrscheinlichkeit die Komplexbildung stören. Die einzige Möglichkeit bietet der schwarz eingekreiste Raum. In diesem Fall müsste das Pyridocarbazol in 2- oder 3-Position entsprechend modifiziert werden. Im rechten Bild von Abb. 33 wird eine weitere Ansicht gezeigt. Der hier grün eingekreiste Raum unterscheidet sich vom Bild links und präsentiert einen Bereich, der in der Kinasetasche adressiert werden könnte. Eine Substitution des Pyrrolidinringes durch flexible Gruppen, die diesen Raum entsprechend ausfüllen, könnten zu höherer Affinität führen. In Abb. 34 sind die entsprechende Enzymtasche und die zu adressierenden Räume gezeigt.

Die gelb markierte Innenoberfläche der Enzymtasche ist größtenteils hydrophob, während

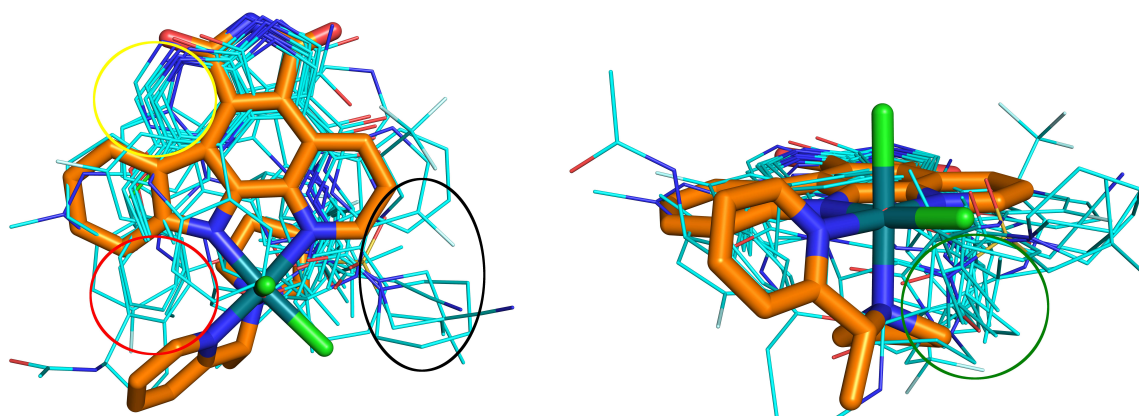


Abb. 33: Links: Sicht auf die Pyridocarbazolebene der Verbindung Δ -(*R*)-**200**. Die Verbindung wurde mit anderen JAK3-Inhibitoren (Stick-Modelle) überlagert, um Modifikationsmöglichkeiten zu erkennen.^[292-301] Hierzu wurden die entsprechenden Kristallstrukturen in PyMOL geladen und durch das Programm mittels Berechnung so gut wie möglich überlagert. Durch Ausblenden der Enzymstrukturen wurde die Überlagerung der Inhibitoren erhalten. Nun wurde das Pyridocarbazol bestmöglich mit den Inhibitorstrukturen überlagert. Interessante Bereiche sind farbig eingekreist (gelb, rot, schwarz, grün). Rechts: Ansicht der linken Überlagerung um ca. 90° in die Papierebene gedreht (PDB: 1YVJ, 4RIO, 3LXK, 3LXL, 3PJC, 3ZC6, 3ZEP, 4HVD, 4HVG, 4HVI, 4HVI, 4I6Q, 4QPS, 4QT1, 4YTH).

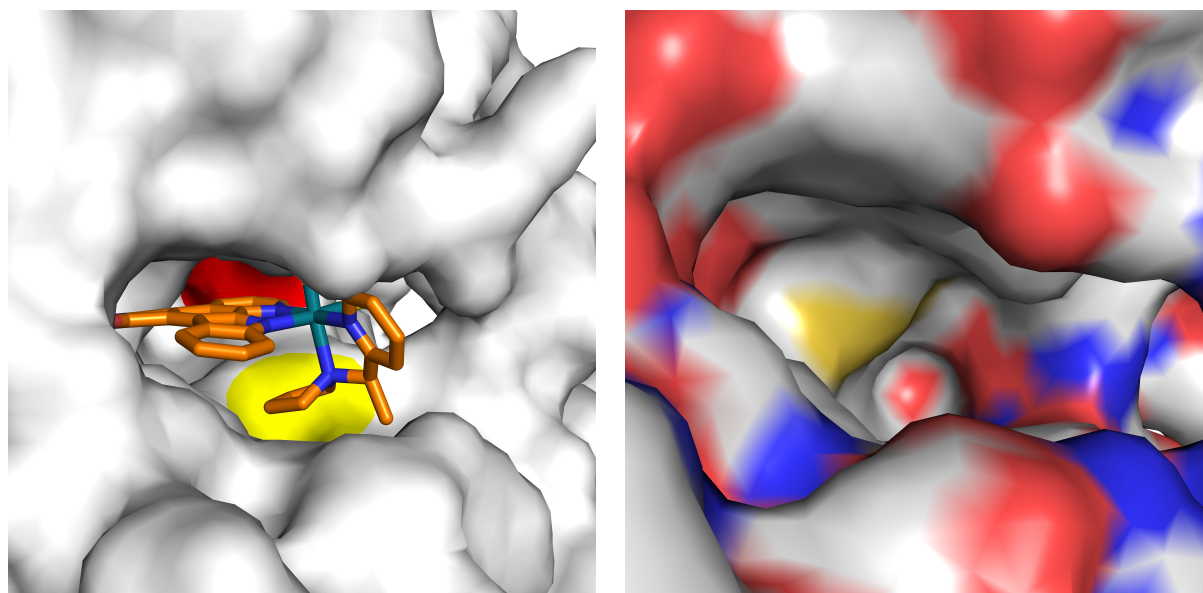
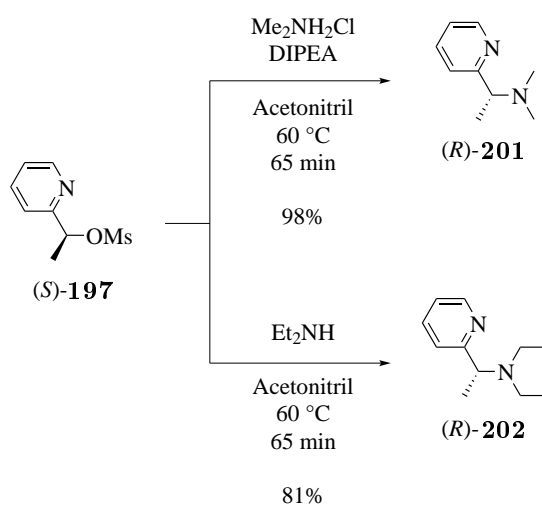


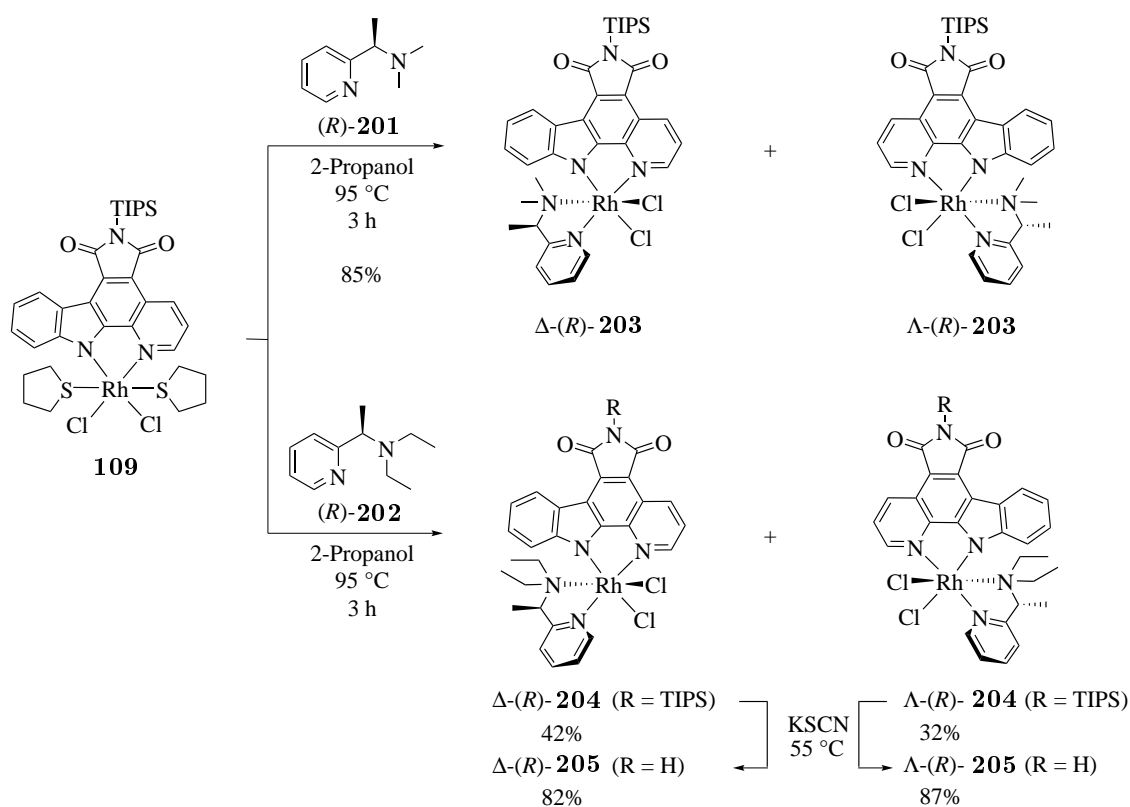
Abb. 34: Links: Δ -(*R*)-**200** eingefügt in der JAK3-Enzymtasche. Rechts: Die Ladungsverteilung in der Enzymtasche von JAK3 im Vergleich zum linken Bild leicht gedreht. Die rot (Sauerstoff), blau (Stickstoff) und dunkelgelb (Schwefel) gefärbten Oberflächen geben Rückschlüsse auf die Ladungsverteilung innerhalb der Enzymtasche (PDB: 1YVJ).^[292]

die rot markierte Oberfläche hydrophobe und polare Bereiche aufweist (vgl. linke und rechte Grafik, Abb. 34). Zunächst sollte nun der Pyrrolidinring durch andere hydrophobe Reste substituiert werden. Um in die Enzytasche zu passen, dürfen diese Reste nicht zu groß sein. Es wurde sich für eine Substitution des Pyrrolidins durch Dimethylamin und Diethylamin entschieden. Wie in Schema 38 gezeigt, konnten beide Liganden durch Umsetzen des chiralen Pyridinderivates (*S*)-**197** erhalten werden.

Die Darstellung der entsprechenden Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe Δ -(*R*)-**203** und Λ -(*R*)-**203** wurden durch Umsetzen des Pyridylaminliganden (*R*)-**201** mit dem Rh-Vorläufer **109** erreicht (Schema 39). Die beiden Komplexe konnten allerdings nur als Gemisch erhalten werden. Eine Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Im Gegensatz dazu lieferte die Umsetzung von (*R*)-**202** mit **109** die entsprechenden trennbaren Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe Δ -(*R*)-**204** und Λ -(*R*)-**204**, die anschließend zu Δ -(*R*)-**205** und Λ -(*R*)-**205** umgesetzt werden konnten. Die Modifikation des Pyridocarbazols gestaltete sich schwieriger. Hier musste das Pyridocarbazol neu aufgebaut werden, um neue Modifikationen einzuführen. Dabei sollte die einzuführende Funktion einen länglichen flexiblen Rest aufweisen, der sich der Enzytasche zumindest teilweise anpassen und diese ausfüllen kann (siehe Abb. 33 und Abb. 34). Dieser sollte eine polare Funktion aufweisen um Wasserstoffbrückenbindungen mit DMSO auszubilden und die fehlende Kristallstruktur des zweiten Enantiomers zu erhalten. Darüber hinaus wäre es vorteilhaft, wenn dieser später modifiziert und verändert werden könnte. Es wurde entschieden ein diallylgeschütztes Amin in 3-Position einzuführen, da dies bereits zu entsprechenden Ru(II)-Komplexen geführt hatte.^[77] Eine teilweise Entschützung der Gruppe würde es ermöglichen das beschriebene Strukturmerkmal zu erhalten. Zusätzlich würde die erfolgreiche Entschützung der Gruppe eine Möglichkeit bieten protische Amine einzuführen, die bisher in Komplex-



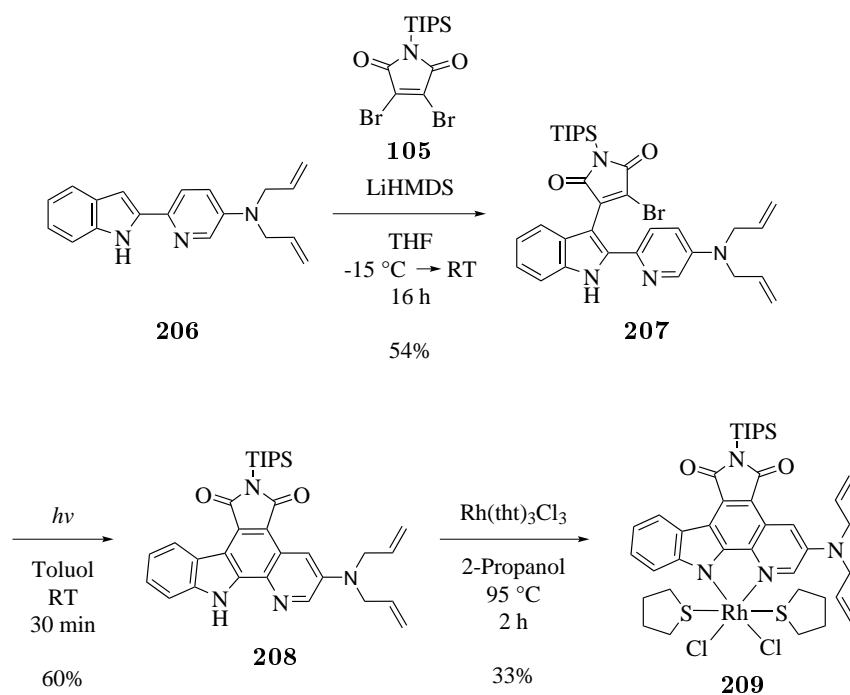
Schema 38: Darstellung der chiralen Liganden (*R*)-**201** und (*R*)-**202**.



Schema 39: Die Darstellung der Komplexe $\Delta\text{-(R)-203}$ und $\Lambda\text{-(R)-203}$ sowie $\Delta\text{-(R)-204}$ und $\Lambda\text{-(R)-204}$ als TIPS-geschützte Komplexe und $\Delta\text{-(R)-205}$ und $\Lambda\text{-(R)-205}$ als entschützte Komplexe.

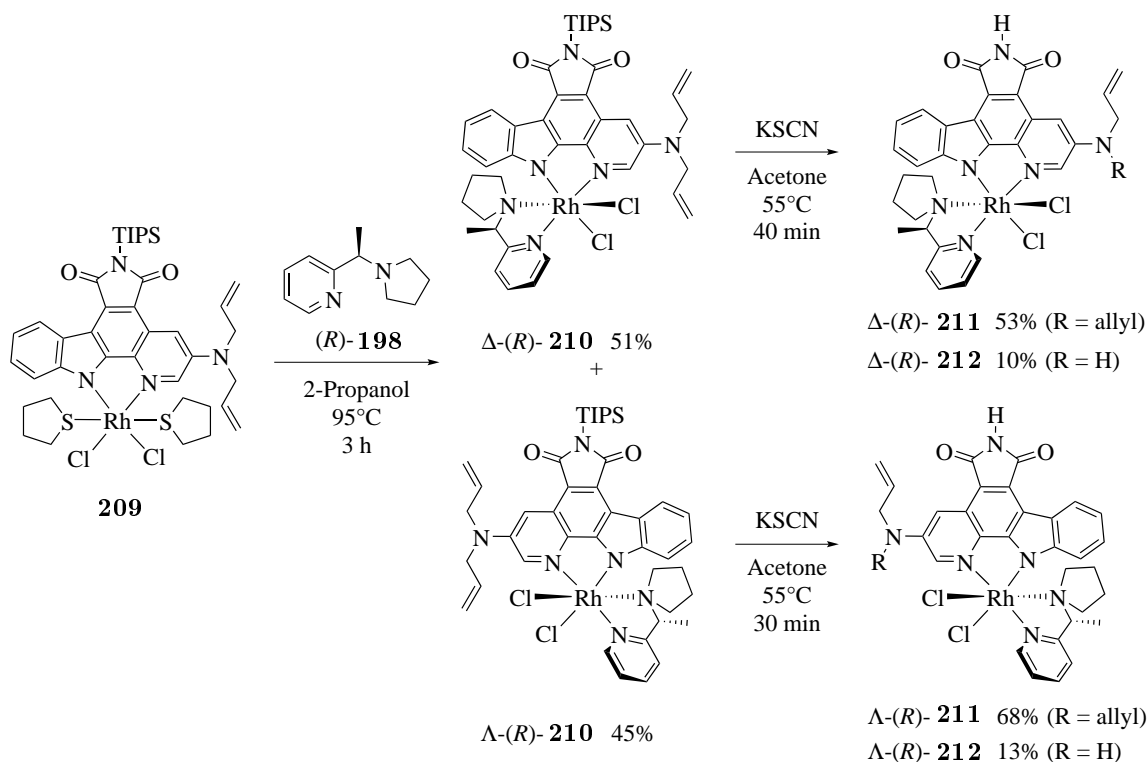
bildungsreaktionen stören und somit nicht nutzbar sind (siehe Kapitel 3.2.5).

Die Synthese des Pyridocarbazols **208** konnte durch Umsetzung des Pyridylindols **206** mit dem Maleimid **105** zum Monobromid **207** und anschließende Zyklisierung zu **208** erfolgen (Schema 40). Im letzten Schritt wurde der Rh(III)-Pyridocarbazolvorläuferkomplex **209** erhalten. Die entsprechenden Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe $\Delta\text{-(R)-210}$ und $\Lambda\text{-(R)-210}$ konnten in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 41). Die Entschützung der TIPS-Gruppe stellte kein Problem dar und die Produkte $\Delta\text{-(R)-211}$ und $\Lambda\text{-(R)-211}$ konnten erhalten werden. Diese Komplexe könnten durch Funktionalisierung der Doppelbindung in der Allylgruppe weiter modifiziert werden. Darüber hinaus konnte eine Allylgruppe teilweise entschützt werden, wodurch die Komplexe $\Delta\text{-(R)-212}$ und $\Lambda\text{-(R)-212}$ erhalten wurden. Ein Großteil des Komplexes ist noch immer stark hydrophob und sollte somit seine Affinität nicht verändert haben. Der Komplex $\Delta\text{-(R)-212}$ kann zukünftig direkt als Inhibitor genutzt werden, wobei die Amingruppe durch H-Brücken ein Netzwerk aus Wassermolekülen innerhalb der Tasche oder mit polaren Gruppen im hinteren Bereich (Abb. 34, rechtes Bild) bilden kann und die verbleibende Allylgruppe mit hydrophoben Kontakten um das Cystein oder der oberen Fläche der Enzymtasche (Abb. 34, rechtes Bild) wechselwirkt. Eine Kristallstruktur beider Diastereomere konnte erfolgreich



Schema 40: Synthese des Pyridocarbazols **208** und des Rh(III)-Vorläufers **209**.

erhalten werden (Abb. 35).



Schema 41: Die Synthese der Verbindungen $\Delta\text{-(R)-210}$ und $\Lambda\text{-(R)-210}$ und deren entschützte Analoga $\Delta\text{-(R)-211}$ und $\Lambda\text{-(R)-211}$ sowie die Verbindungen $\Delta\text{-(R)-212}$ und $\Lambda\text{-(R)-212}$ mit einer abgespaltenen Allylgruppe.

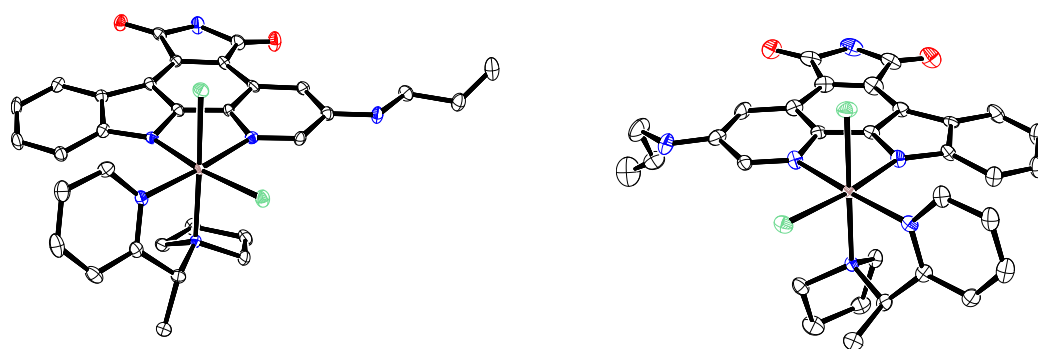


Abb. 35: ORTEP-Zeichnung der Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe Δ -(*R*)-**212** (links) und Λ -(*R*)-**212** (rechts) mit thermalen Ellipsoiden (50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Lösungsmittelmoleküle wurden ausgeblendet.

Die Strukturklasse wurde nun vollständig und umfassend untersucht. Im Folgenden werden die durchgeführten biologischen Studien erläutert. Aus den Kristallstrukturdaten ist ersichtlich, dass die Allylgruppe flexibel ist und verschiedene Positionen einnehmen kann. Darüber hinaus konnte nun nachgewiesen werden, dass Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe am Indol- und Pyridylteil des Pyridocarbazols substituiert werden können und die entsprechenden hinreichend stabilen Komplexe liefern.

3.3 Biologische Evaluation der Pyridylaminklasse

Nachfolgend werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit bzw. Bioaktivität der Verbindungen Λ -(*S*)-**200**, Λ -(*R*)-**200** und Δ -(*R*)-**200** im MTS Zellproliferationsassay und Kinasescreening diskutiert. Hierzu wurde eine Auswahl an Verbindungen in einem MTS Zellproliferationsassay von MEENHARD HERLYN und ADINA VULTUR am Wistar Institute Philadelphia (USA) gegen Fibroblasten und die Melanomzelllinien WM3918, WM983B und 1205Lu getestet. Die interessantesten Ergebnisse hinsichtlich der Inhibition des Zellwachstums lieferten die enantiomerenreinen Verbindungen Δ -(*S*)-**200**, Λ -(*S*)-**200** und Λ -(*R*)-**200**, Δ -(*R*)-**200** (Abb. 36). Die Grafiken zeigen sehr deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Enantiomeren. Verbindung Δ -(*S*)-**200** inhibierte zwar das Wachstum aller Zelllinien, allerdings erst bei hoher Konzentration. Dieses Verhalten ist ungünstig und ließ auf eine mangelnde Selektivität bezüglich der einzelnen Zelllinien schließen. Darüber hinaus war die Konzentration des Stoffes zu hoch was im weiteren Verlauf zu unerwünschten Nebeneffekten führen kann. Das zugehörige Enantiomer Λ -(*R*)-**200** hatte zwar ebenfalls die Inhibition der Proliferation aller Zelllinien gezeigt, allerdings bei einer niedrigeren Konzentration von 5-10 μM . Diese Verbindung schien eine stärkere Wirkung hervorzurufen, die wenig Selektivität besaß. Verbindung Δ -(*R*)-**200** zeigte ein einzigartiges Inhibitionsprofil, bei dem die Fibroblasten nahezu nicht angegriffen wurden, wohingegen die Zelllinie WM983B stark in ihrer Proliferation eingeschränkt war. Die Melanomzelllinien WM3918

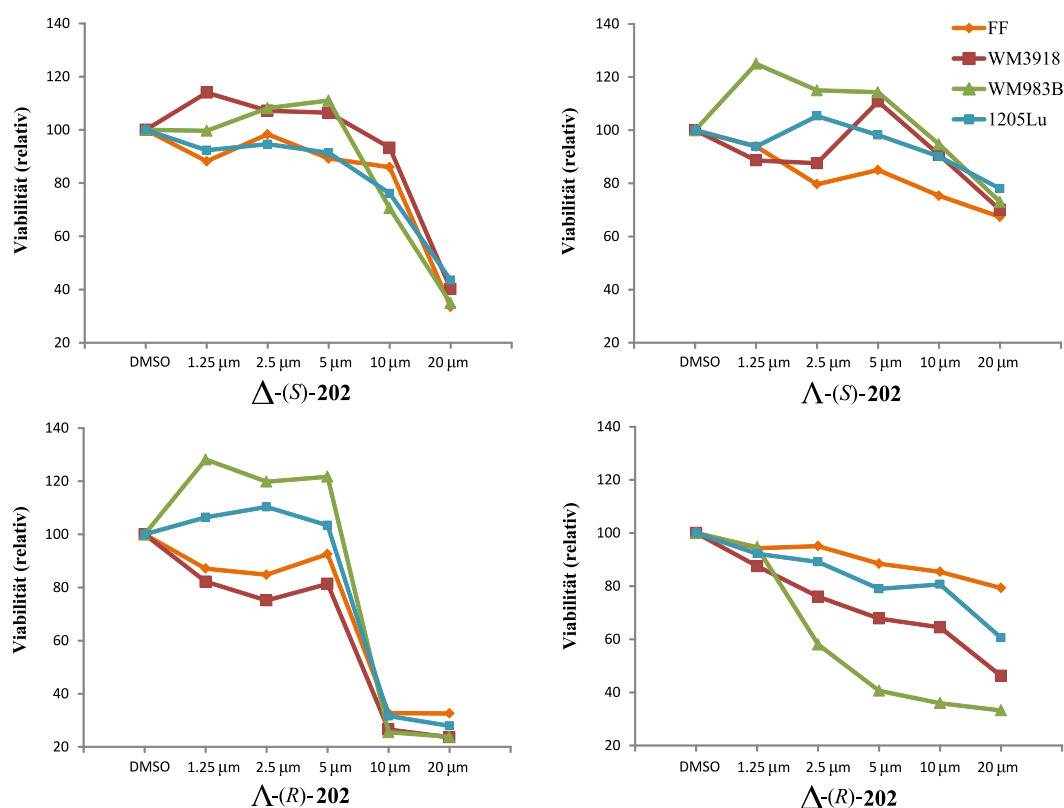


Abb. 36: Aufgetragen sind die erhaltenen Messwerte des MTS Zellproliferationsassay für die Verbindungen Δ -(S)-**200**, Λ -(S)-**200**, Λ -(R)-**200** und Δ -(R)-**200** bei einer Behandlung der jeweiligen Zelllinien von 72 Stunden. Die unterschiedliche Proliferation der Fibroblasten (FF, grün) und der Zelllinien WM3918 (orange), WM983B (grau) und 1205Lu (blau) zeigen die Wirkung.

und 1205Lu zeigten ebenfalls eine niedrigere Proliferation. Diese Verbindung zeigte die besten Eigenschaften hinsichtlich einer möglichen Anwendung als potentieller Testkandidat in weiteren biologischen Tests. Verbindung Λ -(S)-**200** zeigte eine leichte Inhibition aller Zelllinien bei höheren Konzentrationen. Aus diesem Grund wurden Verbindungen Δ -(S)-**200**, Δ -(R)-**200** und Λ -(R)-**200** mit Hilfe eines Kompetitionsbindungsassays (KINOMEScan, DiscoverX) getestet, der die Bindungsaktivität (0 % höchste Affinität bis 100 % niedrigste Affinität) zu der jeweiligen Kinase misst. Die Affinität zu den spezifischen Kinasen korreliert mit den entsprechenden Bindungskonstanten (K_d) und ist in den Grafiken durch die Größe der kreisförmigen Markierungen gekennzeichnet.^[302, 303] Wie in Abb. 37 gezeigt unterschieden sich die beiden Diastereomere stark in ihrem Selektivitätsprofil. Es wurden hauptsächlich Kinasen der Gruppen CMGC, CAMK und AGC von Verbindung Λ -(R)-**200** stark inhibiert. Die gleichen Gruppen wurden bei dem zugehörigen Diastereomer Δ -(R)-**200** weniger stark adressiert. Hier fiel vor allem die starke Inhibition in der TK Kinasegruppe auf sowie einiger anderen Kinasen, die zusätzlich leicht inhibiert wurden. Haupttargets von Λ -(R)-**200** waren die Kinasen PRKG2 (0.7 %), PIM1 (0.3 %), PIM3 (2.1 %), HIPK2 (1.6 %), HIPK3 (4.7 %) und PRKCE (9.8 %), wohingegen Δ -(R)-**200** lediglich die JAK3 (JH1 katalytische Domäne) (0.2 %) stark und die Kinasen FLT3 (6.5 %),

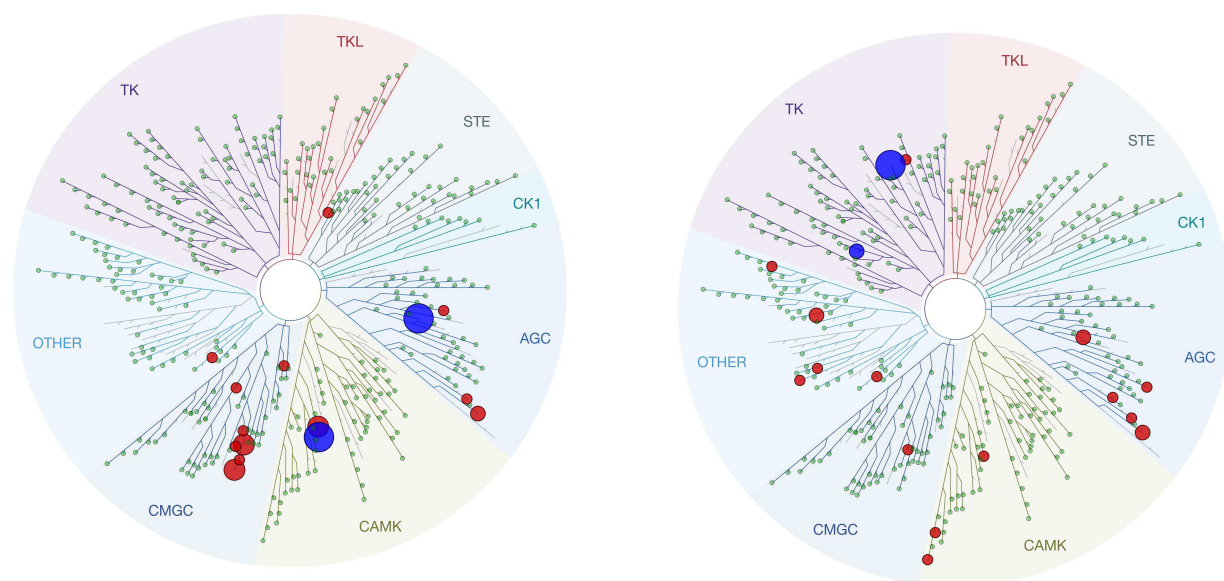


Abb. 37: Proteinkinasen-Selektivitätsprofil ermittelt mit einem Aktivitätsscreening (KINOMEScan, DiscoverRx) für Λ -(*R*)-**200** (links) und Δ -(*R*)-**200** (rechts) mit inhibierten Kinasen (rot), Kinase PRKG2 in der AGC Kinasegruppe und Pim-1 in der CAMK Kinasegruppe bei Λ -(*R*)-**200** sowie die am stärksten inhibierte Kinase JAK3 und FLT3 in der TK Kinasegruppe bei Δ -(*R*)-**200** (blau). (Die Größe des Kreises korreliert mit der Affinität des Inhibitors zur jeweiligen Kinase.)

PRKCE (9.5%) und PRKCE (9.7%) schwächer inhibierte. Diese hohe unterschiedliche Selektivität wurde durch den Wechsel der Konfiguration von Λ zu Δ am Metallzentrum hervorgerufen. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit denen aus dem MTS Zellproliferationsassay zeigte, dass Λ -(*R*)-**200** durch eine breite Inhibition vieler Kinasen auch Kinasen adressierte, die in Fibroblasten benötigt wurden, um gesundes Zellwachstum zu ermöglichen. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass Λ -(*R*)-**200** eine zu hohe Anzahl an Kinasen inhibierte und somit nicht als selektiver Inhibitor in Frage kam. Verbindung Δ -(*R*)-**200** war hier wesentlich besser geeignet. Die Inhibition der JAK3-Kinase im Bereich der katalytischen Domäne JH1 ohne die Inhibition von ähnlichen Kinasen wie JAK1, JAK2 und Tyk2 deutete auf eine hohe Selektivität hin. Da die JAK3-Kinase in regulatorische Prozesse zum Wachstum der Zellen eingriff, könnte dies ein Hinweis auf das unterschiedliche Proliferationsprofil der einzelnen Zelllinien sein. Die Dendrogramme der beiden Enantiomere Δ -(*R*)-**200** und Λ -(*S*)-**200** waren ebenfalls unterschiedlich (Abb. 38). Verbindung Λ -(*S*)-**200** inhibierte wesentlich weniger Kinasen, hierunter fielen wie auch bei Δ -(*R*)-**200** die Kinasen PRKG2 (1.5%) und JAK3 (JH1 katalytische Domäne) (2.8%). Der größte Unterschied fand sich bei der Inhibition der Kinase FLT3, die zu 6.5% bei Verbindung Δ -(*R*)-**200** inhibiert wurde, während diese von Λ -(*S*)-**200** lediglich eine Aktivität von 77% besaß. An diesem Vergleich wurde erkennbar, dass Enantiomere genau wie Diastereomere Unterschiede in der Selektivität bezüglich einzelner Kinasen aufwiesen. Darüber

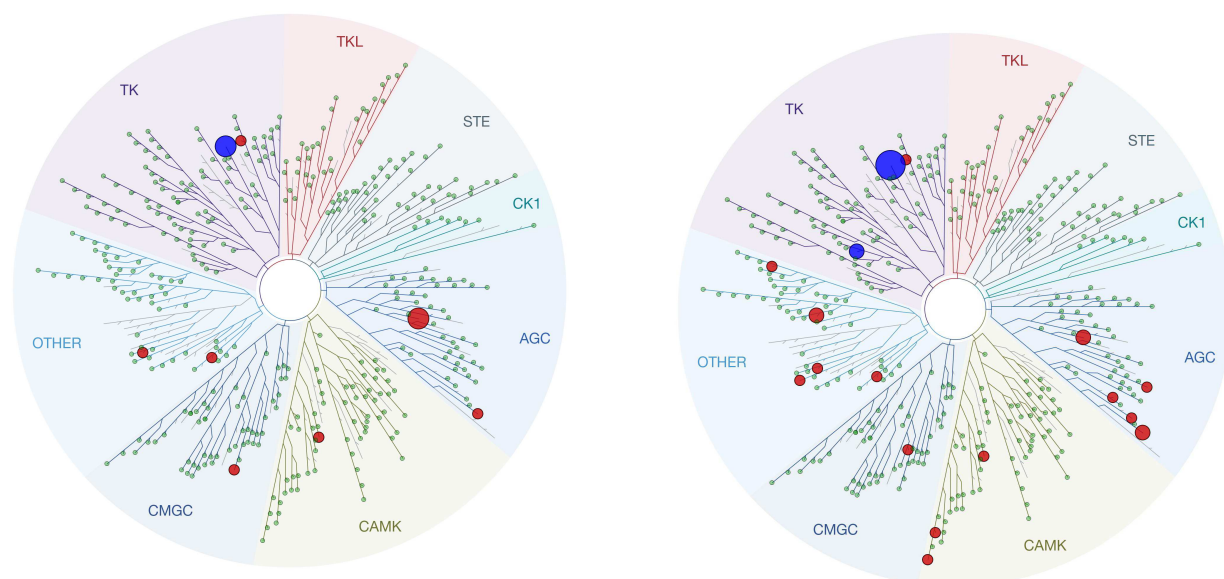


Abb. 38: Proteinkinasen-Selektivitätsprofil ermittelt mit einem Aktivitätsscreening (KINOMEScan, DiscoverRx) für Λ -(*S*)-**200** (links) und Δ -(*R*)-**200** (rechts) mit inhibierten Kinasen (rot) und die Kinase JAK3 und FLT3 in der TK Kinasegruppe bei beiden Verbindungen (blau). (Die Größe des Kreises korreliert mit der Affinität des Inhibitors zur jeweiligen Kinase.)

hinaus könnte die Inhibition der Proliferation durch eine Inhibition der FLT3-Kinase bei Verbindung Δ -(*R*)-**200** zu erklären sein. Im Folgenden wird auf die Kinasegruppe der Januskinasen und im speziellen auf die Inhibition der FLT3-Kinase und deren Mutationen eingegangen, da die erhaltenen Ergebnisse hier von besonders hoher Relevanz waren.

3.3.1 Untersuchungen zur JAK Kinase

Die Inhibition von Januskinasen ist von hoher Bedeutung, da diese an Signalkaskaden beteiligt sind, die durch Aktivierung Signale außerhalb der Zelle ins Zytoplasma weiterleiten können.^[304] Dies erfolgt zunächst indem ein Zytokin an den jeweiligen in der Zellmembran befindlichen Rezeptor bindet. Durch diese Wechselwirkung wird eine Konformationsänderung im Zytokinrezeptor induziert, die dazu führt, dass sich die im Zytoplasma an dem Rezeptor befindlichen Januskinasen annähern und eine Autophosphorylierung eintritt,^[304] die die Januskinasen aktiviert. Die aktivierten Januskinasen phosphorylieren daraufhin spezifische Tyrosinfragmente, wodurch Andockstellen für STAT-Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren und andere Signalmoleküle generiert werden. Falls STAT-Proteine binden, werden diese durch die entsprechenden Januskinasen phosphoryliert, dissoziieren daraufhin vom Rezeptor, dimerisieren und wandern zum Zellkern, wo sie Zellwachstum und Proliferation steuern.^[305] Es existieren vier Mitglieder der Januskinasen, wozu JAK1, JAK2, JAK3 und Tyk2 gehören. Alle Januskinasen besitzen sieben Regionen, die einander stark ähneln und mit JH1-JH7 bezeichnet werden.^[306] Hierbei

ist die Region JH1 die katalytische Domäne für Tyrosinkinase.^[305, 306] Die JH2 ist eine Pseudokinase-Domäne, die anscheinend für die katalytische Aktivität von JH1 benötigt wird.^[307] Die anderen Domänen JH3-JH7 sind für die Bindung an den Rezeptor nötig.^[305] Aus diesem Grund wurden nur die Domänen JH1 und JH2 im Zusammenhang mit den Rh(III)-Komplexen untersucht. Die verschiedenen Januskinasen aktivieren verschiedene STATs, je nachdem ob T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen oder andere miteinander kommunizieren.^[308] Die von diesen Zellen ausgesendeten Zytokine IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21 benötigen JAK3, um Signalwege zu aktivieren.^[309] Fraglich ist, welche Auswirkungen die Inhibition einer Januskinase, wie in diesem Fall JAK3, hat und ob hierdurch involvierte Signalwege zwischen den Zellen beeinträchtigt bzw. blockiert werden können. Aufschluss hierüber können Knockout-Mäuse geben, bei denen gezielt Gene deaktiviert sind, was zum Beispiel zu einem Fehlen einer Kinase führen kann. JAK1- und JAK2-defiziente Mäuse sind nicht überlebensfähig, wohingegen Tyk2- und JAK3-defiziente Mäuse erfolgreich gezüchtet wurden.^[310] Tyk2- und JAK3-defiziente Mäuse besitzen verschiedene Störungen des Immunsystems, wobei es zum Beispiel bei einer Defizienz von JAK3 zu einem schweren kombinierten Immundefekt kommen (SCID) kann.^[310, 311] Ein JAK3-Inhibitor könnte eingesetzt werden, um immunologische Prozesse zu unterdrücken (Immunsuppression) und bei Transplantationen von Organen oder bei Entzündungen zu helfen.^[311-313] Darüber hinaus treten verschiedene JAK3-Mutationen wie A572V und M511I auf, die z.B. mit der akuten myeloischen Leukämie in Verbindung gebracht werden.^[313-317] Aus diesem Grund ist es notwendig, neue Inhibitoren für JAK3-Kinasen zu entwickeln, die therapeutisch wirksam sein könnten. Die Ergebnisse in Tab. 5 deuten darauf hin, dass die Verbindung Λ -(S)-**200** selektiv JAK3 (2.8 %) inhibieren konnte. Bei einer stärkeren Inhibition von JAK3, wie zum Beispiel durch Δ -(R)-**200** (0.2 %)

Tab. 5: Daten des Kinasescreenings für die Inhibition der einzelnen Januskinasen. Bei JAK2 und Tyk2 wurde zusätzlich zur Inhibition der katalytischen JH1 Domäne getestet, ob die Pseudokinase-Domäne inhibiert wird. Die Ergebnisse zeigen die hohe Selektivität von Λ -(S)-**200** und Δ -(R)-**200** für die katalytische Domäne von JAK3. Die Verbindungen wurden mit einer Konzentration von 1 μ M gegen die jeweiligen Kinasen gemessen. Angegeben sind jeweils die Restaktivitäten der jeweiligen Kinasen in %.

Kinase	Domäne	Λ -(S)- 200	Λ -(R)- 200	Δ -(R)- 200
JAK1	(JH1 katalytische Domäne)	100	100	95
JAK2	(JH1 katalytische Domäne)	91	100	48
JAK2	(JH2 Pseudokinase-Domäne)	100	100	91
JAK3	(JH1 katalytische Domäne)	2.8	87	0.2
Tyk2	(JH1 katalytische Domäne)	100	97	84
Tyk2	(JH2 Pseudokinase-Domäne)	100	100	96

wurde ebenfalls JAK2 inhibiert. Allerdings war die Inhibition von JAK2 bei Δ -(R)-**200**

sehr schwach ausgeprägt (48%).

Die zur Zeit vorhandenen Inhibitoren, die durch Proteinkristallstrukturen in der aktiven Tasche von JAK3 gefunden wurden, lassen sich in drei Klassen einteilen (Abb. 39). Die größte Klasse bilden die Inhibitoren auf Pyrroldiazinbasis oder Azaindolbasis. Hierbei handelt es sich um Derivate, die durch ein aromatisches Amin und ein aromatisches protisches Amin in der Kinasetasche binden. Bekannte Verbindungen sind CP690550 (Tofacinib, Pfizer)^[293, 295, 318], VX-509 (Decernotinib, Vertex) und verschiedene Derivate der Pyrrolopyrazine^[297-299, 301] die in der JAK3-Kinasetasche binden. Eine weitere Gruppe nutzt chemische Strukturen die durch eine NH-Funktionalität und durch ein Carboxylat binden. Hierunter fallen Staurosporinderivate wie AFN941^[292] und NIBR3049 (Novartis),^[319] Verbindungen mit Maleimidstrukturen^[300] sowie Verbindungen mit Piperidongerüsten wie CMP-6.^[293] Darüber hinaus gibt es noch Verbindungen, die nur mit einem aromatischen Stickstoffatom binden wie die Derivate von DUAN *et al.*^[294] oder mit Hilfe von chemischen Gruppen kovalente Bindungen in der Nähe oder direkt in der Kinasetasche ausbilden.^[296] Durch die Struktur des Staurosporins fallen die Verbindungen dieser Doktorarbeit unter die zweite Klasse der Inhibitoren, die durch einen Sauerstoff und den Maleimidstickstoff in der Kinasetasche binden.

Im Gegensatz zu anderen Inhibitoren weisen die Daten des Kinasescreenings darauf hin,

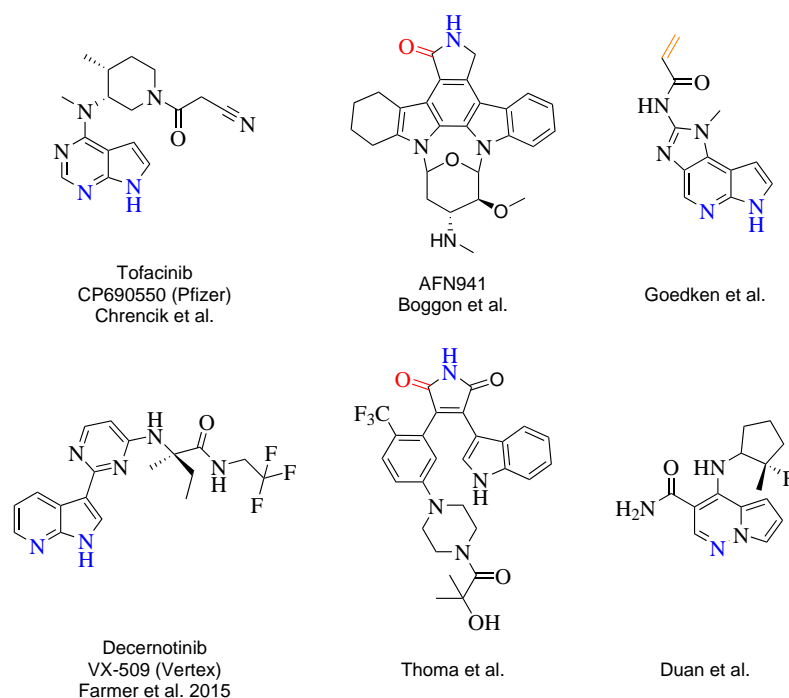


Abb. 39: Jeweils zwei Inhibitoren aus den drei Klassen der JAK3-Inhibitoren, welche durch Kristallstrukturen in der aktiven Tasche nachgewiesen wurden. Die Strukturmerkmale zur Koordination sind farblich markiert (Amine (blau), Carbonylfunktion (rot) und Doppelbindungen zur kovalenten Koordination in der Tasche (orange)).

dass es mit den in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen möglich ist eine hohe Selektivität im Vergleich zu anderen Januskinasen zu erhalten. Selbst neue JAK3-Inhibitoren wie Tofacinib können keine hohe Selektivität erreichen^[320, 321] und inhibieren oft JAK2, da JAK2 und JAK3 in der Sequenz zu 62 % identisch sind.^[292]

Diskussion zur Selektivität der Rhodium(III)-Komplexe

Im Folgenden sollte der Grund für die hohe Selektivität der Rhodium(III)-Komplexe diskutiert werden. Der in Abb. 40 zu erkennende Pyrrolidinring konnte mehrere Konformationen besitzen,^[322] wobei hier zwei Hauptkonformere aus den verschiedenen Kristallstrukturen betrachtet werden mussten.

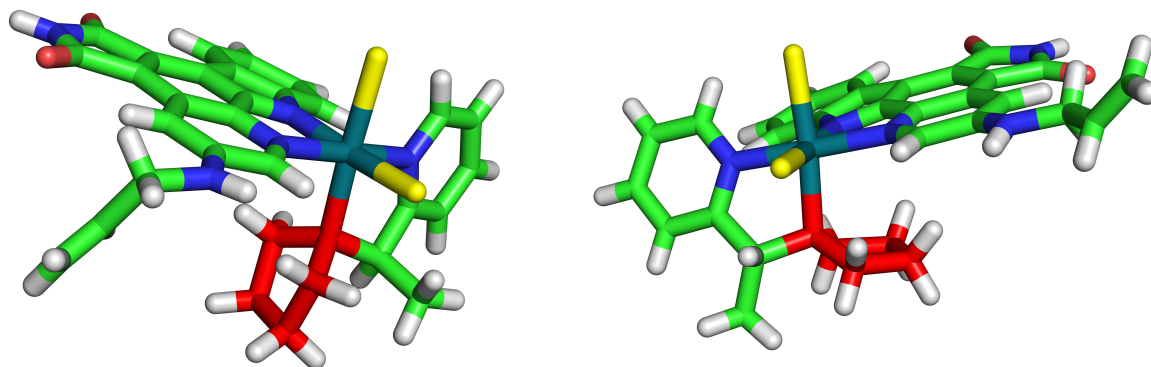


Abb. 40: Die Kristallstrukturen von Λ -(*R*)-**211** (links) und Δ -(*R*)-**211** (rechts), bei denen die unterschiedlichen Konformationen des Pyrrolidinrings als Strukturmerkmale rot hervorgehoben sind (Wasserstoff (weiß), Sauerstoff (dunkelrot), Stickstoff (blau), Chlorid (gelb), Kohlenstoff (grün) und Rhodium (dunkelgrün), Wassermoleküle und DMSO ausgeblendet).

Für JAK3 gab es in der Literatur mehrere Kristallstrukturen mit entsprechenden Inhibitoren in der Kinasetasche. Hier sollten zunächst diese Kristallstrukturen verglichen werden, da auf diese Weise mehr über die Flexibilität der Bindetasche ausgesagt werden konnte. Dieser Versuch konnte nur als Annäherung gesehen werden und ein Vergleich war nur begrenzt möglich, da das Enzym im Kristall nicht unbedingt die gleiche Struktur wie in der Zelle aufweist. Mögliche Effekte durch die Solvation im wässrigen Medium und Wasseretzwerke in der Kinasetasche wurden hier vernachlässigt, da diese selbst mit modernen Rechenmethoden nur angenähert werden könnten. In Abb. 41 wurden die verfügbaren Kristallstrukturen mit den jeweiligen Inhibitoren in der Kinasetasche verglichen.

Zwei Effekte waren hier dominant. Zum einen die Flexibilität der Kinasetasche, die durch die veränderte Position der Peptidketten sichtbar wurde und zum anderen der für Inhibitoren zur Verfügung stehende Raum, der durch die jeweiligen Inhibitoren ausgefüllt

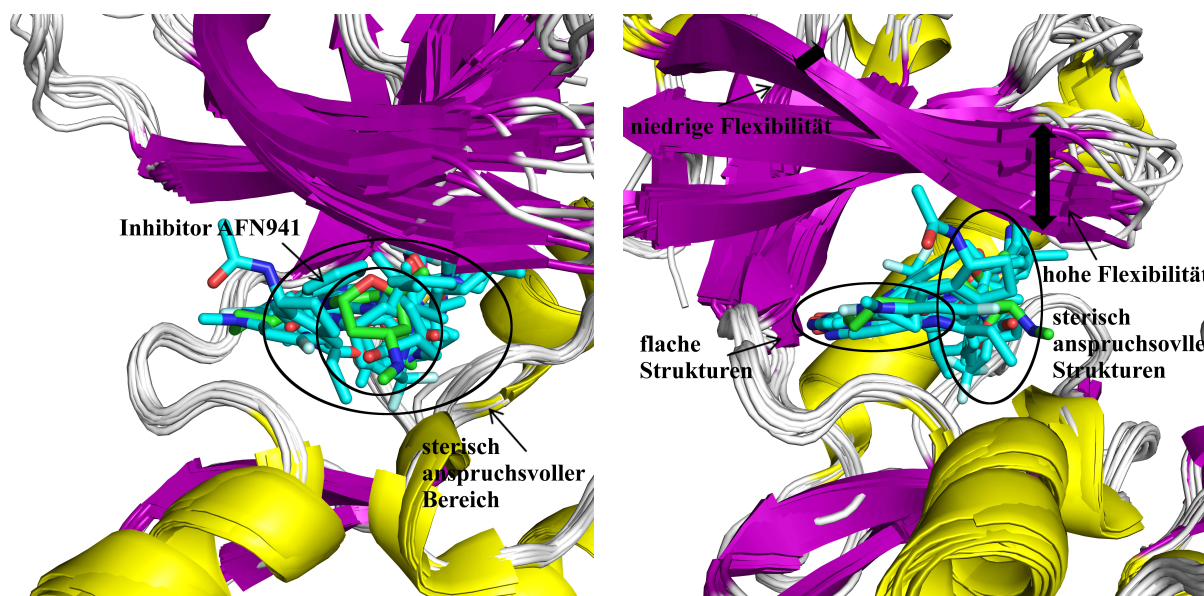


Abb. 41: Überlagerung von 15 Bändermodellen^[292–301] mit jeweiligen Inhibitoren zur Evaluierung der Flexibilität und der Größe der Kinasetasche. α -Helices (gelb), β -Faltblätter (magenta), Schleifen und Verbindungen (weiß) sowie Inhibitoren (hellblau) wobei AFN941 (grün) speziell markiert ist sind farblich dargestellt (Sauerstoff (dunkelrot) und Stickstoff (blau); PDB: 1YVJ, 4RIO, 3LXK, 3LXL, 3PJC, 3ZC6, 3ZEP, 4HVD, 4HVG, 4HVI, 4I6Q, 4QPS, 4QT1, 4YTH).

wurde. Lagen die Peptidketten übereinander war wenig Abweichung vorhanden, wobei eine hohe Flexibilität durch viele weit voneinander entfernt liegende Peptidketten sichtbar wurde. Interessant war die Flexibilität der Hauptkette in der Nähe der Kinasetasche, da hierdurch evaluiert werden konnte, wo es möglich war weitere chemische Funktionalitäten oder Substituenten einzufügen um den Konformationsraum zu erweitern. Bei JAK3 war interessant, dass der im Vordergrund befindliche β -Faltblattstrang auf einer Seite starr zu sein schien, während dieser auf der anderen Seite eine hohe Flexibilität aufwies (siehe Abb. 41, rechtes Bild). Dies würde bedeuten, dass innerhalb der Kinasetasche in der Nähe der Phosphatbindestelle wesentlich mehr Spielraum für eventuelle Substitutionsmuster vorhanden war, während die Kinase im Bereich der Substratbindestelle für ATP eher starr war und wenig Spielraum bieten konnte. Werden die Strukturen der Inhibitoren übereinandergelegt, zeigt sich ein ähnliches Bild bei dem sterisch anspruchsvolle Substituenten häufiger Erkennungsstellen in Richtung der Phosphatbindestelle adressieren (Abb. 41, linkes Bild), während in der Nähe der ATP-Bindestelle flache Strukturen bevorzugt wurden (Abb. 41, rechtes Bild). Dies entsprach auch den Erwartungen, war aber dennoch ein wichtiges Indiz, welches andeutete, dass die Kinasetasche in der Nähe der Phosphatbindestelle sehr flexibel war und größere Fragmente tolerierte. Für die Rhodium(III)-komplexe dieser Arbeit bedeutete dies, dass das oktaedrische Metallzentrum diesen Raum gut ausnutzen könnte. Die grüne Struktur (AFN941) ist in Abb. 41 hervorgehoben, da diese annähernd

den gleichen sterischen Anspruch besaß wie Rhodium(III)-komplexe und zeigte, wie sich ein Staurosporinderivat in die Tasche einfügen würde. Die sterisch anspruchsvolle Pyranosestruktur lag in dem größeren flexibleren Bereich, was einen Anhaltspunkt für die Position des Metallzentrums geben könnte. Dies waren wichtige Informationen, die im folgenden Verlauf helfen werden, die Selektivität der oktaedrischen Rhodium(III) Staurosporinanaloga zu erklären. In Abb. 42 ist AFN941 in der Kinasetasche von JAK3 gezeigt und die Überlagerung der Struktur mit dem in dieser Arbeit dargestellten selektiven Inhibitor Δ -(*R*)-**200**.

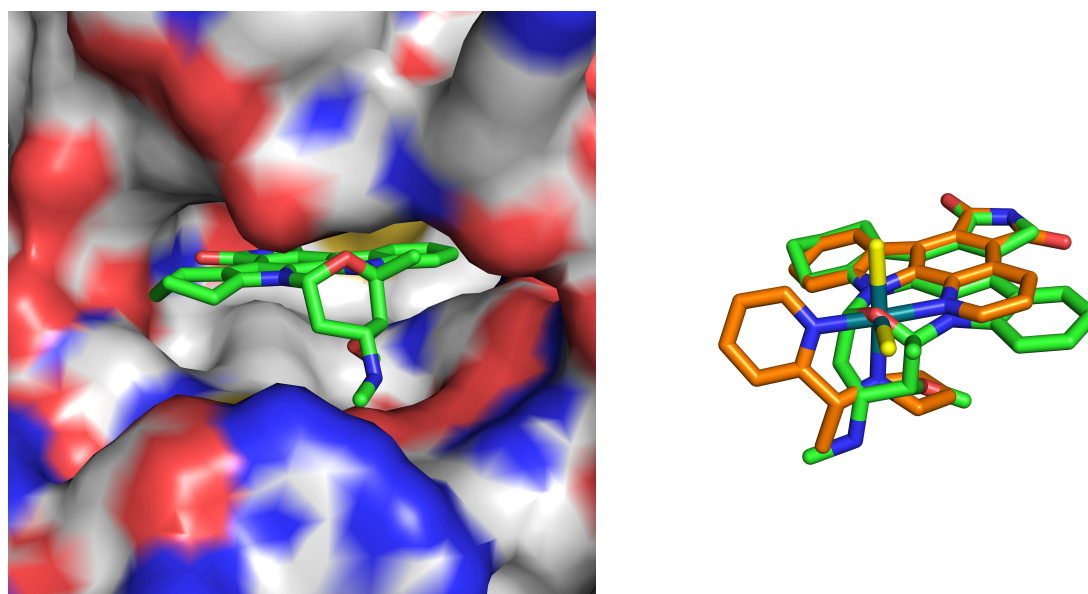


Abb. 42: Im linken Bild ist die Kristallstruktur von JAK3 mit dem Inhibitor AFN941 in der aktiven Tasche zu erkennen.^[292] (PDB: 1YVJ). Im rechten Bild ist der Inhibitor AFN941 (Kohlenstoffatome grün markiert) mit der Verbindung Δ -(*R*)-**200** (Kohlenstoffatome orange markiert) überlagert. Sauerstoff (rot), Stickstoff (blau), Chlorid (gelb) und Rhodium (dunkelgrün) sind in den einzelnen Inhibitoren farblich hervorgehoben.

Gut erkennbar waren die Ladungen der einzelnen Aminosäuren, die gegebenenfalls bei der Inhibition eine Rolle spielten. Bei einem Strukturvergleich fiel auf, dass das Metallzentrum genau auf dem Sauerstoffatom lag und die zwei Chloridatome sowie der Pyridinring die Struktur von Δ -(*R*)-**200** vergrößerten. Die Methylgruppe von Δ -(*R*)-**200** zeigte in die gleiche Richtung wie das einfach methylierte Amin von AFN941 und der Pyrolidinring deutete in die gleiche Richtung wie die methylierte Hydroxyfunktion des organischen Staurosporinanalogs. In Abb. 43 ist die mögliche Position der Inhibitoren Λ -(*S*)-**200**, Λ -(*R*)-**200** und Δ -(*R*)-**200** in der Bindetasche von JAK3 zu erkennen. Δ -(*R*)-**200** füllte durch das axial stehende Chlorid einen zusätzlichen Raum in der Tasche aus, was wahrscheinlich zu verstärkten zusätzlichen hydrophoben Wechselwirkungen führt. Das Pyridocarbazolgerüst band mit hoher Wahrscheinlichkeit an die Erkennungsstelle des Adenins in der

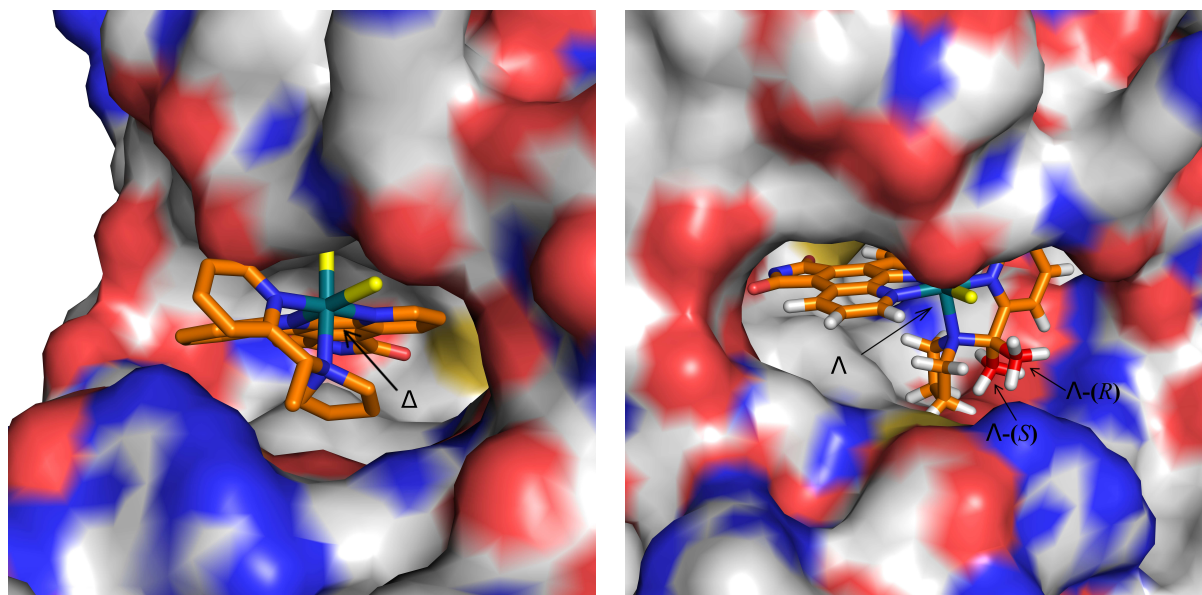


Abb. 43: Links: Δ -(*R*)-**200** ohne und rechts Λ -(*R*)-**200** und Λ -(*S*)-**200** mit Wasserstoffatomen in der Komplexverbindung in der aktiven Tasche von JAK3 (Wasserstoff (weiß), Sauerstoff (rot), Stickstoff (blau), Chlorid (gelb), Rhodium (dunkelgrün); PDB: 1YVJ).^[292]

Bindetasche. Der Pyrrolidinring passte in eine weitere hydrophobe Tasche, die wahrscheinlich durch die Methoxygruppe von AFN941 nur teilweise ausgefüllt wurde. Diese Effekte können zu der beobachteten höheren Affinität von Δ -(*R*)-**200** führen. Das Pyridinsystem könnte stören, da von der obigen Analyse (Abb. 41) bekannt war, dass an dieser Stelle die Flexibilität der darüberliegenden β -Faltblattstrukturen etwas eingeschränkt ist. Hier könnte das aromatische System allerdings einfach durch einen fünfgliedrigen Heteroaromaten, wie zum Beispiel Imidazol oder Thiazol (siehe **194** und **196**) ersetzt werden, um sich der Enzymtasche anzupassen. Bei den Verbindungen Λ -(*S*)-**200** und Λ -(*R*)-**200** (Abb. 43, rechtes Bild) fiel auf, dass sich die Strukturen stark ähneln. Lediglich die Position der Methylgruppe unterschied die beiden Strukturen, was anscheinend einen erheblichen Effekt ausmachte (von 2.8 % für Λ -(*S*)-**200** auf 87 % für Λ -(*R*)-**200**). Dieser Effekt könnte durch ein vorhandenes Wassernetzwerk erklärt werden, was durch die unterschiedliche Ausrichtung der Methylgruppe gestört wird. Ein anderer Grund könnten in der Nähe befindliche polare Gruppen der Aminosäuresequenz sein, wodurch eine Abstoßung zwischen diesen und einer Methylgruppe erfolgte und so die Affinität der Verbindung zur aktiven Tasche verringerte. Die Struktur des Pyrrolidinringes würde sich aus Gründen der Flexibilität, wie oben erklärt sicherlich anpassen. Bemerkenswert war der geringe Affinitätsunterschied für JAK3 im Kinasescreening zwischen Λ -(*S*)-**200** (2.8 %) und Δ -(*R*)-**200** (0.2 %), obwohl die Verbindung aufgrund des Wechsels von der Λ - zur Δ -Konfiguration anders in der Enzymtasche liegen müsste (Abb. 43, rechtes Bild). Eine Kristallstruktur der Metallkomplexe in den jeweiligen Enzymen wäre hier von erheblichem Vorteil und ist ein nächstes

Ziel für weitere Forschungen. Wie bereits in Kapitel 3.2.5 dargelegt, sind Substitutionen am Pyridocarbazol möglich. Hierdurch kann die Kinasetasche zusätzlich ausgefüllt werden, wie bereits durch andere JAK3-Inhibitoren (Abb. 39) gezeigt wurde. Vermutlich passten die Verbindungen Λ -(*S*)-**200** und Δ -(*R*)-**200** gut in die JAK3 Bindetasche. Nun war zu klären was der Unterschied zwischen JAK3 und anderen Januskinasen war und warum diese nicht von den gezeigten Verbindungen inhibiert wurden.

In Abb. 44 war der Unterschied zwischen einer Bindetasche von JAK3 und JAK2 gezeigt.

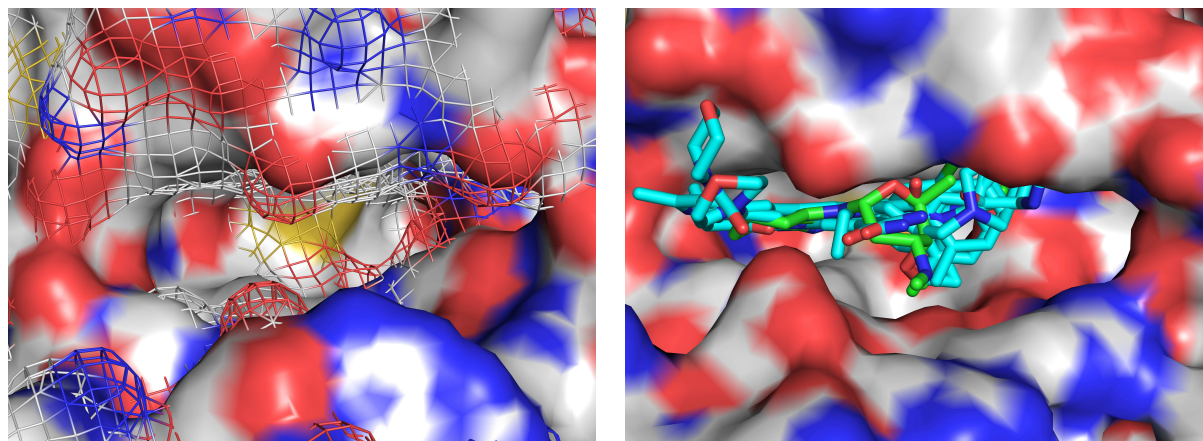


Abb. 44: Links: Die Überlagerung von JAK3 und JAK2^[323] (Netzstruktur; PDB: 1YVJ, 4D0X).^[292] Rechts: Die aktive Tasche von JAK2^[323] mit der Überlagerung von JAK2-Inhibitoren (Kohlenstoffatome hellblau) aus Proteinkristallstrukturen und dem JAK3-Inhibitor AFN941 (Kohlenstoffatome grün, Sauerstoff (dunkelrot), Stickstoff (blau); PDB: 1YVJ, 4D0X, 5AEP, 4BBF, 5CF5, 4D7E, 4ZIM).^[324, 323, 325–328]

Die Bindetasche von JAK2 schien wesentlich schmäler zu sein. Ein Vergleich der Kristallstrukturen mit den entsprechenden Inhibitoren zeigte, dass hier wesentlich weniger Spielraum für eventuelle Substitutionsmuster wie in einer JAK3 Bindetasche bestehen und aromatische flache Systeme als Inhibitoren bevorzugt wurden.^[329] Der Bereich in dem eine Verbindung wie AFN941 liegen würde ist sehr schmal, was eine schlechtere Inhibition zur Folge hätte. Das Pyranosegerüst lag ebenfalls an einer Position in der klassische JAK2-Inhibitoren häufig polare Gruppen besitzen und eventuell polare Kontakte mit der Kinasetasche ausbilden können. Durch das an dieser Stelle sterisch anspruchsvolle hydrophobe Gerüst, können solche Kontakte nicht ausgebildet werden oder sogar zu elektronischer Abstoßung führen. Ein weiterer Grund könnte zudem eine weniger flexible Tasche sein, die eine entsprechend große Öffnung für oktaedrische Metallzentren nicht zuließ. Die Selektivität für JAK3 kann durch die Größe der Kinasetasche erfolgt sein. In Abb. 45 wurden nun die beiden Januskinasen Tyk2 und JAK1 mit JAK3 verglichen. Deutlich zu erkennen war, dass beide Taschen wesentlich kleiner waren und bevorzugt schmale aromatische Systeme als Inhibitoren banden. Diese beiden Kinasen schienen noch schmalere Kinasetaschen als JAK2 zu besitzen, was sie für eine mögliche Inhibition durch

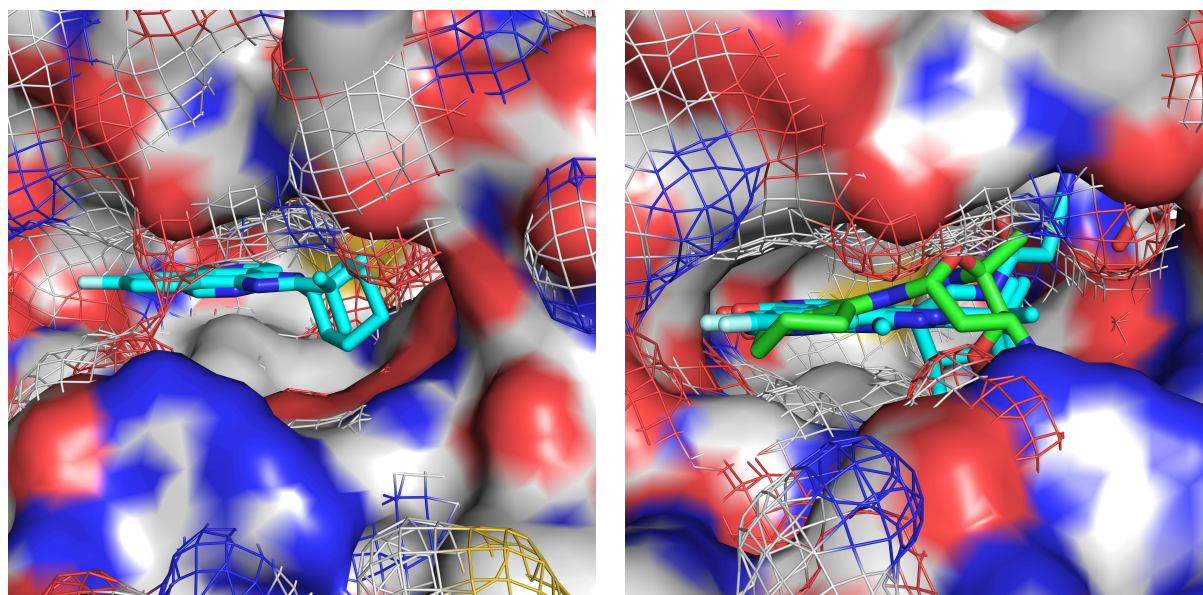


Abb. 45: Links: Die Überlagerung von JAK3 und JAK1 (Netzstruktur) mit zwei JAK1-Inhibitoren (PDB: 1YVJ, 4K77, 3EYH).^[292, 330, 331, 330] Rechts: Die Überlagerung der aktiven Tasche von JAK3 mit AFN941 (Kohlenstoffatome grün) und Tyk2 (Netzstruktur) mit Tyk2-Inhibitoren (Kohlenstoffatome hellblau, Sauerstoff (dunkelrot), Stickstoff (blau); PDB: 1YVJ, 3LXP, 3LXN, 3NZ0).^[292, 332, 293]

Staurosporinanaloga ungeeignet erscheinen ließ. Gut zu erkennen war dies bei der JAK1 Kinasetasche, bei der eine Struktur wie AFN941 aufgrund der Größe des substituierten Pyranosegerüsts eine sterische Hinderung an der Außenseite der Kinasetasche verursachen würde. Bei einem Vergleich fiel auf, dass AFN941 mehr Flexibilität benötigt, da diese Verbindung leicht schräg in der Kinasetasche saß. Zusammenfassend war die Selektivität von Λ -(*S*)-**200** und Δ -(*R*)-**200** wahrscheinlich darin begründet, dass JAK3 im Gegensatz zu JAK1, JAK2 und Tyk2 wesentlich flexibler war und große Gerüste wie oktaedrische Metallzentren tolerierte. Diese Auswertungen beruhten zwar auf einer Vielzahl von Kristallstrukturen, müssten allerdings dennoch mit einer Kristallstruktur von Λ -(*S*)-**200** oder Δ -(*R*)-**200** in JAK3 und entsprechenden biologischen Tests, wie Kinaseassays in Zukunft überprüft werden.

3.3.2 Untersuchungen zur FLT3-Kinase

Eine weitere Besonderheit der Komplexe Λ -(*S*)-**200**, Λ -(*R*)-**200** und Δ -(*R*)-**200** war die Inhibition der FLT3-Kinase. Mutationen der FLT3 Kinase wurden bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, akuter myeloischer Leukämie und Myelodysplasie beobachtet.^[333, 334] Es existierten hierunter neben einfachen Mutationen, bei denen eine Aminosäure ausgetauscht wurde, auch Mutationen aufgrund von ITDs (internal tandem duplications), die mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls mit akuter myeloischer Leukämie

im Zusammenhang stehen.^[335, 336] Aus diesem Grund war es interessant sich nicht nur mit der Inhibition der FLT3-Kinase auseinanderzusetzen, sondern auch mit der Inhibition der durch fehlerhafte Insertion von Aminosäuren veränderten FLT3-Kinasen. Tab. 6 zeigt die einzelnen Werte für die Inhibition der FLT3-Kinasen, wobei bemerkenswert war, dass die Mutation D835V, bei der die Inhibition durch Δ -(R)-**200** und Λ -(S)-**200** nahezu vollständig erfolgte (0.05 % für Λ -(S)-**200** und 0 % für Δ -(R)-**200**).

Tab. 6: Daten des Kinasescreenings für die Inhibition der einzelnen FLT3-Kinasen und deren durch Mutation veränderten Formen. Einige getestete Kinasen besitzen Mutationen aufgrund einer ITD (internal tandem duplication). Die Ergebnisse für die Verbindungen Λ -(S)-**200**, Λ -(R)-**200** und Δ -(R)-**200** sind hier aufgelistet. Die Verbindungen wurden mit einer Konzentration von 1 μ M gegen die jeweiligen Kinasen gemessen. Angegeben sind jeweils die Restaktivitäten der jeweiligen Kinasen in %.

Verbindung	Λ -(S)- 200	Λ -(R)- 200	Δ -(R)- 200
FLT3	77	43	6.5
FLT3 (D835H)	50	49	3.7
FLT3 (D835V)	0.05	3.4	0
FLT3 (D835Y)	42	46	8.1
FLT3 (ITD)	86	44	12
FLT3 (ITD,D835V)	3.7	15	3.4
FLT3 (ITD,F691L)	25	34	3.9
FLT3 (K663Q)	67	42	7.1
FLT3 (N841I)	63	23	27
FLT3 (R834Q)	64	56	12

Die Inhibition des FLT3-Wildtyps für Δ -(R)-**200** lag bei 6.5 %, jedoch für Λ -(R)-**200** bei 43 % und Λ -(S)-**200** lediglich bei 77 %. Δ -(R)-**200** zeigt bezüglich FLT3 die besten inhibitorischen Eigenschaften, da nicht nur der Wildtyp, sondern auch eventuell mutierte FLT3-Kinasen gehemmt werden können. Da es für FLT3 und für mutierte FLT3-Kinasen nur wenige Kristallstrukturen für Inhibitoren gab, scheint ein Vergleich dieser miteinander nicht sinnvoll. Um dennoch einen besseren Einblick in die strukturellen Eigenschaften zu erhalten, wurden die chemischen Strukturen von bekannten FLT3-Inhibitoren auf Staurosporinbasis mit dem stärksten Inhibitor für FLT3 (Λ -(S)-**200**, 6.5 %) verglichen (Abb. 46).

Wie erwartet wurde ähnelten sich die Strukturen stark. Um nun eine höhere Affinität zu FLT3 erhalten zu können, könnte die Methylgruppe des Pyridylaminliganden durch eine Benzylgruppe ersetzt werden und so die Ähnlichkeit zu Midostaurin erhöht werden. Darüber hinaus könnten zusätzlich Substitutionsmuster am Pyrrolidinring eingeführt werden, die polare Kontakte in der Kinasetasche ausbilden, um eine höhere Affinität zu erhalten. Zum Aufbau des Substitutionsmusters könnte sich an Lestaurtinib orientiert werden, bei dem polare Gruppen in dieser Region bereits vorhanden sind. Darüber hinaus könnten

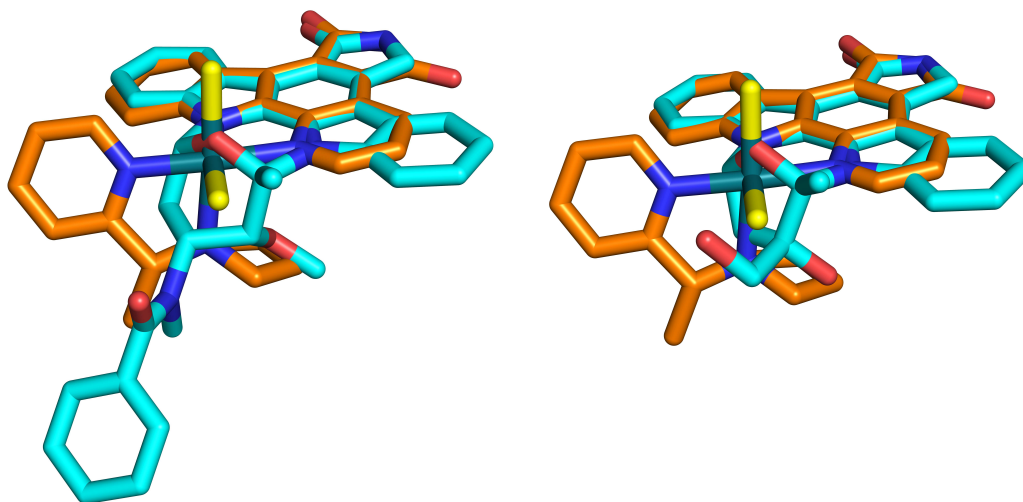


Abb. 46: Die Grafiken zeigen die Überlagerung der Strukturen von Midostaurin (links) und Lestaurtinib (rechts) (Kohlenstoffatome hellblau) mit Δ -(*R*)-**200** (Kohlenstoffatome orange; Sauerstoff (rot), Stickstoff (blau), Chlorid (gelb) und Rhodium (dunkelgrün)).^[337, 338]

die Verbindungen eventuell bereits sofort als Kinaseinhibitoren verwendet werden, da sie FLT3-Kinasen mit spezifischen Mutationen stark hemmen. Ein Einsatz als Breitbandinhibitor gegen mehrere mutierte FLT3-Kinasen ist ebenfalls möglich, da Δ -(*R*)-**200** eine Vielzahl an FLT3-Kinasen hemmt. Aufschlussreich wären in diesem Fall weitere Assays, mit denen eine Messung des IC_{50} -Wertes stattfinden könnte. Die Inhibition von JAK3 oder FLT3-Kinasen könnte die unterschiedlichen Effekte auf die jeweiligen Zelllinien erklären. Hochinteressant war die Inhibition von WM983B durch Δ -(*R*)-**200**, da diese Zelllinie stark inhibiert wurde, während Fibroblasten bei gleicher Konzentration des Inhibitors sich nahezu unbeeinflusst vermehren konnten. Dies könnte darauf hinweisen, dass in dieser Zelllinie ein hoher Anteil an FLT3-Kinasen Mutationen entstanden war, die durch Δ -(*R*)-**200** wesentlich besser inhibiert wurden als eine normale FLT3-Kinase und womöglich bei der Proliferation von Fibroblasten eine Rolle spielte. Eine andere Ursache könnte die Inhibition von JAK3 sein, die bei der Zelllinie WM983B eine wesentlich größere Rolle in der Proliferation im Gegensatz zu der in Fibroblasten einnimmt. In beiden Fällen wäre es von Vorteil die Wichtigkeit des Signalweges für die jeweiligen Zelltypen, in denen diese Kinasen involviert sind, zu kennen. Ein Unterschied könnte das Verhalten der Proliferation der jeweiligen Zelllinien unter Einfluss der jeweiligen Inhibitoren erklären. Hierzu müssten die Signalwege der genutzten Melanomzelllinien vollständig aufgeklärt werden. Zusätzlich

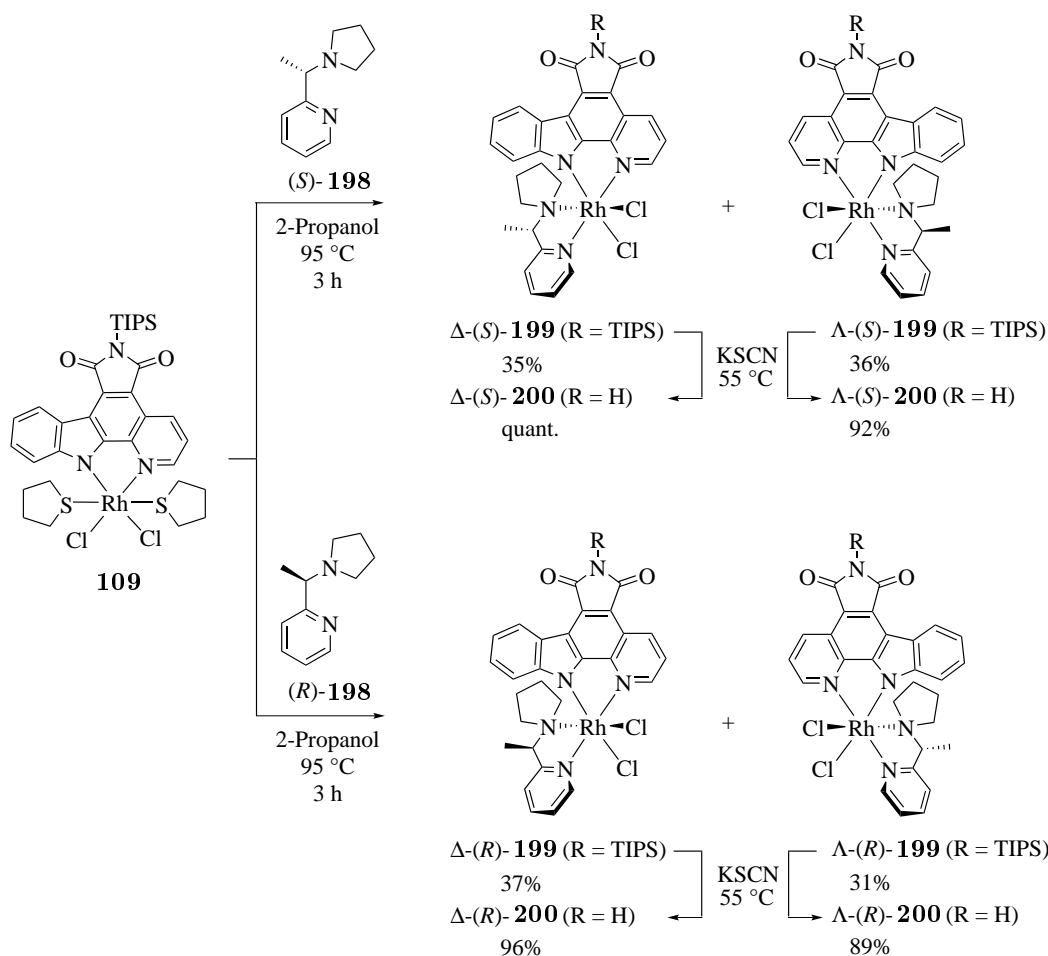
müssten andere Bindungsmodi des Inhibitors, wie zum Beispiel eine allosterische Bindung an ein Enzym ausgeschlossen werden, da hierdurch eventuell Enzyme adressiert werden, die im Kinasescreening nicht evaluiert werden konnten.

4 Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Komplexverbindungen als Inhibitoren

Die Darstellung neuer Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe konnte durch Verwendung von Pyridylaminderivaten als Liganden erfolgreich durchgeführt werden (Schema 42). Die Syntheseroute zu den entsprechenden finalen Komplexen wurde durch Einführung einer TIPS-Schutzgruppe und deren Abspaltung gezielt verbessert.

Von den getesteten Komplexverbindungen zeigten die Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe **142**, Δ -(*R*)-**200**, Λ -(*R*)-**200** und Λ -(*S*)-**200** im MTS Zellproliferationsassay interessante Eigenschaften hinsichtlich der Inhibition der Zelllinien WM3918, WM983B, 1205Lu und



Schema 42: Syntheseroute zur Darstellung der enantiomerenreinen Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe Δ -(*S*)-**200** und Λ -(*R*)-**200** sowie Λ -(*S*)-**200** und Δ -(*R*)-**200**.

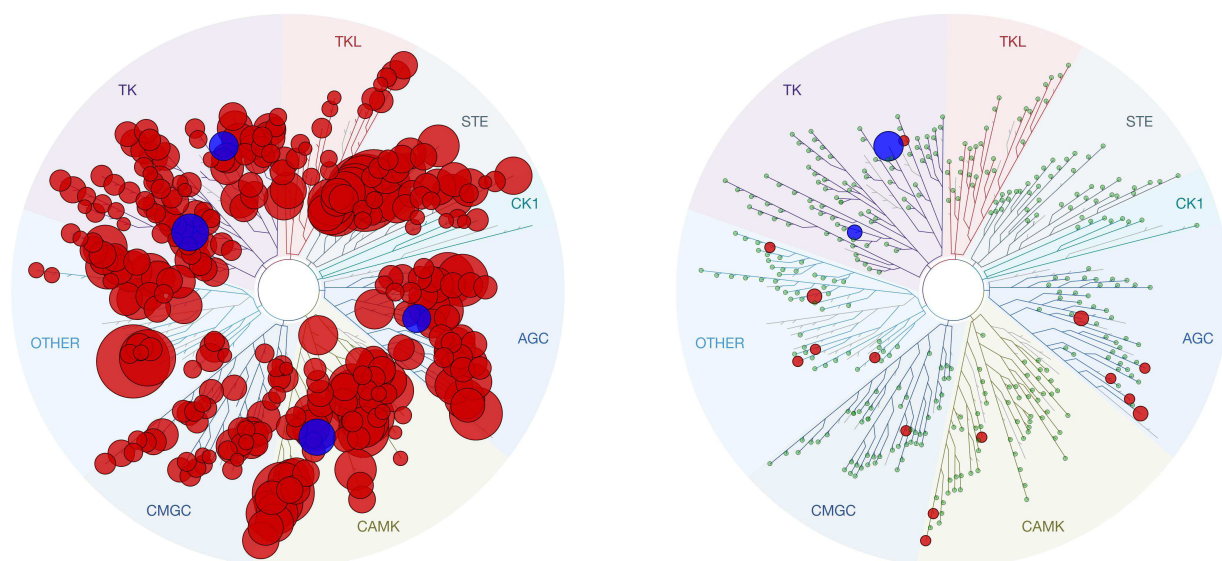
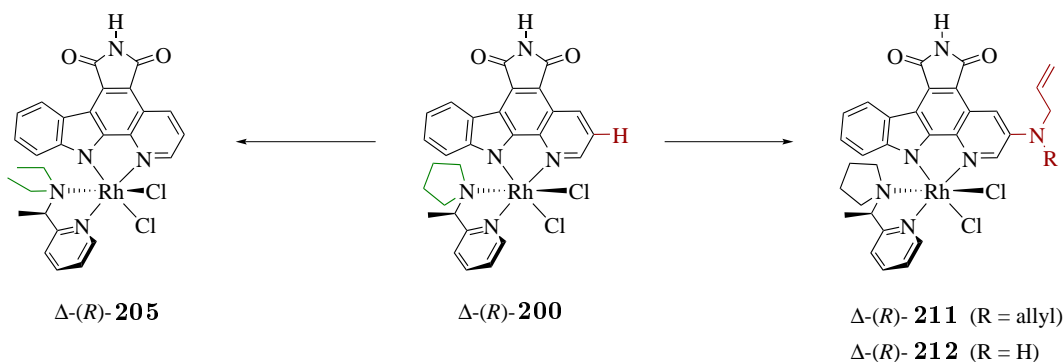


Abb. 47: Links: Selektivitätsprofil des Staurosporins.^[339] Rechts: Selektivitätsprofil von Δ -(R)-200. Die für diese Arbeit relevanten Proteinkinaseinhibitoren FLT3, PRKG2, JAK3 und Pim-1 sind blau markiert.

Fibroblasten. Die Verbindungen Δ -(R)-200, Λ -(R)-200 und Λ -(S)-200 wurden daraufhin mittels eines Kinasescreenings näher untersucht und anhand der Daten die Kinasen JAK3 und FLT3 als Hauptziele der Inhibitoren aufgedeckt. Somit konnte gezeigt werden, dass die Verbindungen in Zellen wirken und vermutlich mit der Proteinkinase JAK3 ein neues, bisher mit diesen Verbindungen nicht adressiertes Enzym inhibieren. Darüber hinaus konnte eine genaue Analyse der Enzymtaschen von Tyk2, JAK1, JAK2 und JAK3 und den jeweiligen in der Literatur bekannten Inhibitoren und Kristallstrukturdaten Hinweise auf die hohe Selektivität von Δ -(R)-200 gegenüber JAK3 geben. Dies ist insofern von großer Bedeutung, da eine hohe Selektivität von JAK3 gegenüber den anderen Januskinasen Tyk2, JAK1 und JAK2 bisher durch keinen Wirkstoff erreicht wurde und bis zum heutigen Zeitpunkt versucht wird, JAK3 möglichst selektiv zu inhibieren.^[293, 295, 297–299, 301, 319, 318] Die Verbindungen dieser Arbeit zeigen eine Strategie auf, die zu einer hohen Selektivität führen kann und bisher in der Literatur nicht bekannt ist. Die Evaluation der Inhibition von FLT3 ist aufgrund der wenigen bekannten Enzymkristallstrukturen wesentlich schwieriger. Aus diesem Grund wurde die Struktur der bereits bekannten Inhibitoren exemplarisch mit dem Rh(III)-Pyridocarbazolkomplex Δ -(R)-200 verglichen und anhand dieses Vergleiches mögliche Substitutionsmuster diskutiert. Dennoch ist die Inhibition von FLT3 wesentlich schwächer als die Inhibition der JAK3 Proteinkinase. Allerdings ist eine hohe Affinität zu durch Mutation entstandene FLT3-Kinasen beobachtbar. Zellen, die diese Mutationen aufweisen, könnten zukünftig mit dem entsprechenden Inhibitor behandelt werden.

4.2 Inhibitoren der 2. Generation

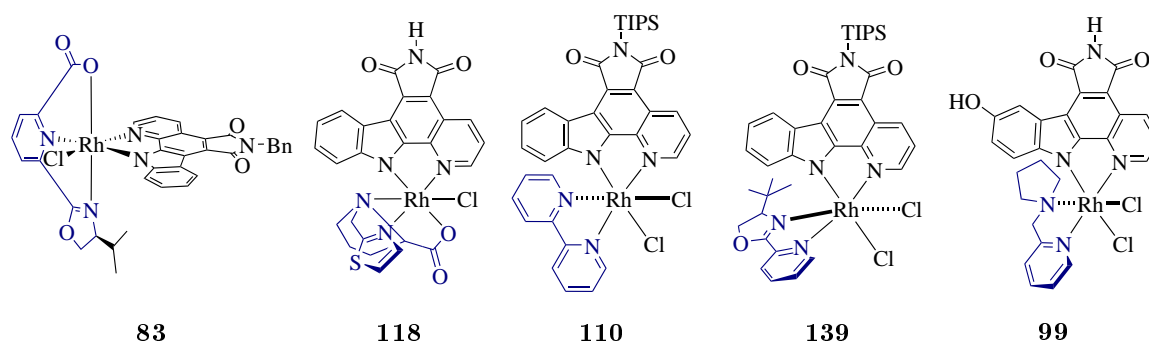
Da die JAK3 Proteinkinase ein wesentlich interessanteres Ziel als FLT3 ist, wurde nach Analyse der Enzymtasche der stärkste und selektivste Inhibitor Δ -(R)-**200** weiter modifiziert. Hierbei wurden zwei mögliche Ansätze gewählt und die Verbindungen Δ -(R)-**205**, Δ -(R)-**211** und Δ -(R)-**212** erfolgreich durch das Einführen entsprechender Substitutionsmuster erhalten. Die Analyse hinsichtlich der biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen steht noch aus und sollte in Zukunft mit Hilfe von PAMPA oder des Caco-2 Permeabilitätsassays durchgeführt werden.^[340] Eine weitere Verbesserung der Selektivität und stärkere Inhibition durch die neuen Verbindungen ist durch die an die Enzymtasche angepasste Struktur sehr wahrscheinlich.



Schema 43: Die Inhibitoren der zweiten Generation mit Modifikationen am Pyridocarbazol (rot) und dem Pyrrolidinfragment des Liganden (grün).

4.3 Neue Klassen von Ru(II)- und Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexen

Durch die Evaluation mehrerer Ligandensysteme konnten die stabilisierenden Eigenschaften zur Bildung von neutralen Ru(II)- und Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexen enthüllt werden. Es ist festzustellen, dass ein zweizähniger Ligand mit einem oder zwei aromatischen Systemen oder ein dreizähniger Ligand mit einem aromatischen System zu den gewünschten Übergangsmetallkomplexen führt (Schema 44). Folglich konnten die Ru(II)-Komplexe **228**, **229** und **230** dargestellt werden, wobei allerdings Probleme hinsichtlich der Langzeitstabilität auftraten. Aus diesem Grund wurde zu den weniger bekannten und stabileren Rh(III)-Komplexen gewechselt. Es wurden zwei dreizähniger Ligandenkonzepte entwickelt und drei zweizähniger, die alle zu den gewünschten Rh(III)-Komplexverbindungen führten. Die dreizähnigen Ligandensysteme auf Pyridyloxazolinbasis **80** und **81** führten zu den Komplexverbindungen **83**, **89**, **90** und **91**, während die Ligandensysteme auf Prolinbasis **114**, **115** und **116** zu den Komplexen **119** und **118** führten. Beide dreizähnigen Systeme lieferten allerdings die entsprechenden finalen Komplexe nur in geringen Mengen.



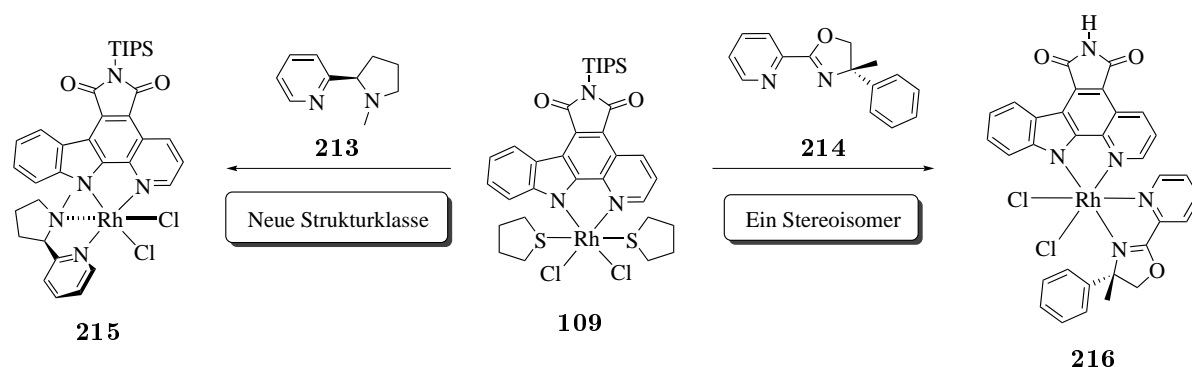
Schema 44: Die fünf Komplexe **83**, **118**, **110**, **139** und **99** exemplarisch für die verschiedenen untersuchten Substanzklassen mit der Grundstruktur der Liganden (blau).

Dies ist vermutlich auf die vorhandene Carboxylatfunktion der Liganden zurückzuführen. Durch die Nutzung von planaren zweizähligen Systemen wie zum Beispiel Bipyridinen konnte eine kleine Substanzbibliothek von sieben verschiedenen TIPS-geschützten Komplexen erhalten werden. Die Entschützung dieser Komplexe war allerdings problematisch und führte nur in drei Fällen zu den gewünschten entschützten Produkten. Aus diesem Grund wurde sich für eine weitere Untersuchung der Gruppe der Pyridyloxazoline und -oxazine gewidmet. Zehn Komplexe wurden erfolgreich dargestellt, wobei festgestellt wurde, dass sterisch anspruchsvolle Gruppen keinen Effekt auf die Diastereoselektivität der gebildeten Produkte hatten. Die Einführung eines Phenylsubstituenten führte zu einer bisher unbeobachteten π - π -Wechselwirkung mit dem Pyridocarbazolliganden und kann Ausgangspunkt für weitere Studien bezüglich der Kontrolle durch diese Wechselwirkung im Hinblick auf die Beeinflussung der Diastereoselektivität geben. Die Wirkung von Verbindung **142** in Melanomzellen zeigt, dass diese Substanzklasse für weitere Studien von hohem Interesse sein kann. Problematisch ist allerdings, dass diese Verbindung nicht als reines Enantiomer erhalten werden konnte. Aus diesem Grund wurde sich auf die Substanzklasse der Pyridylamine beschränkt. Die Nutzung dieser zweizähligen Liganden führte zu hohen Ausbeuten und kann in größerem Maßstab durchgeführt werden. Durch die Wahl des Pyridins als koordinierenden Liganden konnte die Anzahl der Stereoisomere auf vier reduziert werden. Durch die Syntheseführung wurde es zusätzlich möglich, die Anzahl der gebildeten Rh(III)-Komplexe auf zwei Diastereomere zu verringern. Die Stereochemie aller Stereoisomere konnte mit Hilfe von entsprechenden Kristallstrukturdaten ermittelt werden. Es wurde gezeigt, dass die Verbindungen am Indol- und Pyridylteil des Pyridocarbazols problemlos substituiert werden können. Darüber hinaus ist es möglich, den zweizähligen Liganden am Pyridyl- und Aminteil zu substituieren und Gruppen zur späteren Funktionalisierung einzufügen. Die Eigenschaften dieser Substanzklasse konnten erfolgreich evaluiert werden, indem eine Bibliothek von 54 verschiedenen Komplexen dargestellt wurde, von denen 26 Komplexe als biologisch aktive Komplexe mit freiem

Maleimid erhalten werden konnten.

4.4 Ausblick

Um neue Rh(III)-Komplexverbindungen als Enzyminhibitoren zu erhalten und deren Eigenschaften zu testen könnte zukünftig der bereits in der Literatur bekannte Ligand **213** genutzt werden (Schema 45).^[341–343] Die Möglichkeit diesen Liganden später entsprechend zu substituieren müsste geprüft werden. Weitere Arbeiten könnten auf Basis der Pyridy-



Schema 45: Ausgehend von Verbindung **109** kann entweder die neue Strukturklasse mit Verbindungen wie **215** dargestellt oder eine stereoselektive Synthese zu Verbindung **216** durchgeführt werden.

loxazoline mit entsprechenden Phenylsubstituenten wie z.B. Ligand **214** erfolgen (Schema 45). Wie bereits gezeigt, können hier π - π -Wechselwirkungen mit dem Pyridocarbazolgerüst aufgebaut werden. Eine mögliche Blockierung der Racemisierung könnte durch Einführen einer Methylfunktion erfolgen, wodurch ein kurzzeitiger Übergang zu einer sp^2 -Konfiguration des racemisierenden Zentrums nicht mehr möglich ist. Diese Strategie könnte durch die Nutzung der bereits gesammelten Erkenntnisse in der Syntheseroute zu lediglich einem Stereoisomer führen. Darauf folgend müssten die finalen Komplexe **215** und **216** hinsichtlich ihrer Inhibition getestet werden.

Um neue selektive Proteinkinaseinhibitoren zu erhalten, müssten lediglich die bereits vorhandenen Rh(III)-Pyridocarbazolkomplexe Δ -(*R*)-**205**, Δ -(*R*)-**211** und Δ -(*R*)-**212** getestet und evaluiert werden. Darüber hinaus sind weitere Tests bezüglich der Toxizität und Metabolisierung dieser Verbindungen notwendig.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften und -techniken

Reaktionen wurden soweit möglich nach gängigen oder leicht veränderten Literaturvorschriften durchgeführt. Sauerstoffempfindliche Reaktionen wurden unter Stickstoff als Schutzgas mit Hilfe der SCHLENK-Technik durchgeführt. Lösungsmittel wurden in der Regel vor Nutzung durch Destillation gereinigt und für Reaktionen unter Schutzgas wurden trockene Lösungsmittel genutzt. Verwendete kommerziell erhältliche Reagenzien wurden ohne Aufreinigung eingesetzt. 2-(2'-pyridyl)-2-oxazoline^[344], **231**^[68], **52**^[345], **232**^[346], **73**^[68, 121], **233**^[109], **71**^[109], **35**^[347], **234**^[348], **235**^[121], **236**^[349], **237**^[350–352], **60**^[353], **82**^[112], **58**^[354], **81**^[261], **113**^[355], **238**^[344, 356], **175**^[357], **239a**, **176**^[288], **240**^[358] und **241**^[77, 109] wurden nach bekannten Literaturvorschriften synthetisiert. **49** und der TBS-Vorläufer von **71**^[109] wurden ebenfalls nach Literaturvorschriften synthetisiert, wobei allerdings die Synthese im Durchfluss mit einem *Flow Reactor* durchgeführt wurde. **63** (Roman Steinbach) und **151** (Larissa Pfennig) sowie die zugehörigen Zwischenstufen und Nebenprodukte wurden im Rahmen einer von mir betreuten Bachelorarbeit dargestellt.^[249, 286] Literaturbekannte oder an der Literatur orientierte Vorschriften sind entsprechend gekennzeichnet. Zur Reaktionskontrolle wurden Dünnschichtchromatographie-Fertigfolien der Firma *Merck KGaA* (Kieselgel 60 F₂₅₄) bzw. *Macherey-Nagel* (Kieselgel 60, Alugram[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄), für basische Substanzen Aluminiumoxid Dünnschichtchromatographie-Fertigfolien der Firma *Macherey-Nagel* (Aluminiumoxid, Alugram[®] Alox N/UV₂₅₄) eingesetzt. Substanzen wurden durch Fluoreszenzdetektion unter UV-Licht der Wellenlängen 254 nm, 366 nm, durch optische Kontrolle oder entsprechendes Anfärben mit Sprühreagenzien nachgewiesen.^[?] Eine säulenchromatische Aufreinigung der Produkte erfolgte falls nicht anders vermerkt mit Kieselgel 60 (Korngröße 40-63 μm , mittlere Porengröße 60 Å) der Firma *Merck KGaA* und sonst mit Kieselgel 60 (Korngröße 15-40 μm , mittlere Porengröße 60 Å) der Firma *Macherey-Nagel*, aktiviertem basischem Aluminiumoxid der Firma *Acros Organics* (Korngröße 50-200 μm , Brockmann Aktivität 1) oder der Firma *Sigma-Aldrich* (58Å, Brockmann Aktivität 1) als stationäre Phase. Säulenchromatographische Aufreinigungen wurden falls nicht anders vermerkt mit Hilfe von Druckluft durchgeführt. Zur Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie wurden 20x20 cm Glasplatten beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄ und einer Schichtdicke von 0.25 mm (analytisch) oder 2 mm (präparativ) der Firma *Merck KGaA* verwendet. Zum Lösen oder suspendieren der Substanzen mittels

Ultraschall, wurde ein Ultraschallbad der Firma *VWR* (USC 200 T, Ultraschalleistung 60 W, Ultraschallfrequenz 45 kHz) genutzt.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von TIPS-geschützten Komplexen (a):

Der Vorläuferkomplex **109** oder **242** und der entsprechende Ligand wurden in Isopropanol gelöst und die Reaktionslösung auf 95 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Feststoff in etwas Dichlormethan gelöst und mittels Dünnschichtchromatographie aufgereinigt. Das jeweilige Produkt wurde durch Lösen in Dichlormethan / Methanol 10:1 und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels erhalten. Nähere Angaben sind bei der jeweiligen Verbindung vermerkt (Isopropanol/Äquivalente Ligand/Reaktionszeit).

Allgemeine Vorschrift zur Entschützung der TIPS-geschützten Komplexe (b):

Der jeweilige Komplex wurde in Aceton suspendiert und Kaliumthiocyanat zugegeben. Die Lösung wurde für eine bestimmte Zeit auf 55 °C, anschließend auf Raumtemperatur gebracht und Lösungsmittel entfernt. Es wurde Dichlormethan zugegeben und die Verbindung im Ultraschallbad suspendiert um diese danach als Suspension auf eine Kieselgelsäule aufzutragen. Anschließend wurde die Verbindung auf dem Kieselgel mit 75 mL Dichlormethan gewaschen um restliche lösliche Bestandteile abzutrennen, danach mit etwas Kieselgel vermischt, um die Verbindung auf einer möglichst großen Oberfläche zu verteilen und zuletzt mit Dichlormethan / Methanol (10:1 auf 5:1, drucklos) gelöst. Die Verbindungen wurden nach Entfernen des Lösungsmittels als Feststoffe erhalten. Nähere Angaben sind bei der jeweiligen Verbindung folgendermaßen vermerkt (Aceton/Kaliumthiocyanat/Reaktionszeit).

Allgemeine Hinweise zur Evaluation der Stereochemie an Metallkomplexen:

Die Evaluation der Stereochemie wurde mit Hilfe von ¹H-NMR vorgenommen. Hierbei wurde die Verschiebung von H-2 bzw. H-11 des Pyridocarbazolliganden durch den Ringstromeffekt des benachbarten Liganden evaluiert. Das jeweilige Signal wurde hierbei im Spektrum hochfeldverschoben. Zusätzlich erfolgte stets ein Vergleich mit den erhaltenen Kristallstrukturen der jeweiligen Komplexe oder von Derivaten dieser Verbindungen. Zum besseren Verständnis ist die relative Stereochemie mit dicken Bindungen (zum Beispiel bei racemischen Gemischen) und die absolute Stereochemie in Keilform am Metallzentrum abgebildet. Falls weitere Informationen zur Stereochemie benötigt werden, sind diese unter den jeweiligen Vorschriften zusammengefasst.

UV-Reaktionen: Fotoreaktionen wurden in einem UV-Reaktorsystem durchgeführt. Hier-

bei wurde ein Quarzglaskühler und eine UV-Lampe TQ 150 (Eingangsleistung 150 W) oder TQ 718 Z4 (Eingangsleistung 700 W) der Firma *UV-Peschl* genutzt.

Flow-Reaktor System: Reaktionen im Flow wurden mit Hilfe eines Flow Reaktors bestehend aus einem *R2C+* säureresistentem Pumpmodul und einem *R4 Flow Reactor Heater* (230 V, 50 Hz) der Firma *vapourtec* durchgeführt. Für die Darstellung der Verbindung **49** im Durchfluss können PFA- oder PTFE-Schläuche genutzt werden.

5.2 Spektroskopische und analytische Methoden

Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Die NMR-Spektren wurden auf einem *Bruker Avance II 300*, *Bruker Avance III HD 300*, *Bruker DRX 400*, *Bruker Avance III 500*, *Bruker Avance III HD 500 MHz* oder einem *Bruker Avance II 600* unter Standardbedingungen aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die δ -Skala. Als interner Standard diente in ^1H -Spektren das Signal der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels ($\text{CDCl}_3 : \delta = 7.26$ ppm, $\text{CD}_2\text{Cl}_2 : \delta = 5.32$ ppm, $\text{DMSO-}d_6 : \delta = 2.50$ ppm, $\text{CD}_3\text{OD} : \delta = 3.31$ ppm, $\text{D}_2\text{O} : \delta = 4.79$ ppm) und in ^{13}C -NMR-Spektren das deuteriumgekoppelte Lösungsmittelsignal ($\text{CDCl}_3 : \delta = 77.16$ ppm, $\text{CD}_2\text{Cl}_2 : \delta = 53.84$ ppm, $\text{DMSO-}d_6 : \delta = 39.52$ ppm, $\text{CD}_3\text{OD} : \delta = 40.00$ ppm), wobei die ^{13}C -NMR-Spektren breitbandentkoppelt aufgenommen wurden.^[359, 360] Aufgelöste Multipletts erster Ordnung in ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren werden durch Angabe von Kopplungskonstanten (J) in Hz und Multiplizitäten (s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, quin = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett) charakterisiert. Nicht aufgelöste Multipletts werden als Bereich mit zugehörigen chemischen Verschiebungen angegeben. Die jeweiligen zum Signal gehörenden Protonen bzw. Kohlenstoffatome wurden zur besseren Übersicht bei der Auflistung der Signale kursiv gekennzeichnet. Neben der Kopplungskonstanten sind die jeweiligen koppelnden Partner vermerkt. Bei der Auswertung zweidimensionaler NMR-Spektren wurde das Kreuzsignal der Restprotonen des deuterierten Lösungsmittels als interner Standard genutzt. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm *TopSpin* (Version 3.1) der Firma *Bruker*, weitere Auswertung erfolgte mit dem Programm *ACD/NMR Processor Academic Edition* (Version 12.01) der Firma *Advanced Chemistry Development*. In dieser Arbeit wurde versucht alle Protonen, sowie Kopplungskonstanten von relevanten Verbindungen so genau wie möglich anhand der Informationen aus den zur Verfügung stehenden Spektren zu bestimmen. Zur exakteren Zuordnung und Verifizierung wurden teilweise Aufspaltungen der einzelnen Signale mit Hilfe des Programmes *ACD/NMR Processor Academic Edition* nachberechnet und verglichen.

CD-Spektroskopie: Zur Messung von CD-Spektren wurde ein Jasco J-810-150S Spectropolarimeter verwendet. Die Messung der Probe wurde bei konstanter Temperatur mit Hilfe eines Haake® WKL 26 Wasserumwälers der Firma *Thermo Electron Cooperation* und einem Jasco CDF-426S Peltierelement gekühlt.

Infrarotspektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem *Bruker Alpha-P* FT-IR-Interferometer aufgenommen und mit dem Programm *Opus 6.5* der Firma *Bruker Optik GmbH* ausgewertet. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektrometrie: Massenspektren wurden mit einem *LTQ FT Ultra* Massenspektrometer der Firma *Thermo Fischer Scientific* für APCI(+) und ESI(+) bzw. *MAT95* der Firma *Finnigan* für EI(+) in der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie an der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Die Ionenmassen m/z sind in u angegeben. Die Werte beziehen sich auf die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit. Die Isotopenmuster stehen im Einklang mit den berechneten natürlichen Isotopenverteilungen.

Kristallstrukturanalyse: Röntgenstrukturmessungen wurden an einem Einkristall-Diffraktometer mit einem D8 Quest Flächendetektorsystem der Firma *Bruker* ausgestattet mit einer Mo-K α Quelle von *Incoatec* und einem *Photon 100 Detektor (CMOS)* gemessen. Die Messung, sowie die Lösung und Verfeinerung der Strukturen wurde von der entsprechenden Serviceabteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg durch Dr. KLAUS HARMS, MICHAEL MARSCH und RADOSTAN RIEDEL durchgeführt. Hierzu wurden die Programme *Bruker APEX2 2014.1-1*, *SAINT V.8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)*, *XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014)*, *SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014)*, *SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)*, *SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013)*, *SHELXT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014)* und *DIAMOND (Crystal Impact)* genutzt. Zur Darstellung der Kristallstrukturen in den einzelnen Kapiteln wurde das Programm *Ortep-3 (Version 2014.1)*^[361] und *PyMOL (Version 1.7.2.1)* genutzt. Eine kurze Übersicht der Kristallstrukturen befindet sich im Anhang. Weitere Daten und Verweise befinden sich im elektronischen Anhang dieser Arbeit. Proteinkristallstrukturen wurden von der Datenbank des RCSB (*Research Collaboratory for Structural Bioinformatics*)^[362] bezogen und durch PyMOL visualisiert.

MTS-Zellproliferationsassay: Es wurde ein MTS Zellproliferationsassay nach Literaturvorschrift^[283] von Dr. ADINA VULTUR in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. MEENHARD

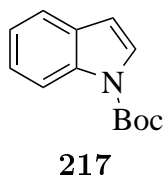
HERLYN am Wistar Institute in Philadelphia (USA) durchgeführt, bei dem die entsprechenden Rh(III)-Komplexe gegen die Zelllinien WM3918, WM983B, 1205Lu und Fibroblasten (FF, *foreskin fibroblasts*) getestet wurden.

Assaymessung: Die Proteinkinase Pim-1 und das Substrat P70 S6 wurden von *Millipore*, *AnaSpec* oder *MoBiTec* bezogen. Die Kinase wurde bei verschiedenen Konzentrationen des entsprechenden Inhibitors bei Raumtemperatur durchgeführt. Die IC₅₀-Werte wurden durch einen Radioaktivassay mittels [γ -³³P]-ATP ermittelt. Für die Messungen wurde Pim-1 in einem Puffermedium (MOPS (10 mM, pH = 7), Mg(OAc)₂ (10 mM), Substrat P70 S6 Kinase (50 μ mol), DMSO (5%), Brij-35 (0.001%), Glycerin (0.5%), 2-Mercaptoethanol (0.01%), BSA (0.1 mg/mL) und EDTA (0.1 mM)) vermischt. 17.5 μ L des Puffermediums wurden mit 2.5 μ L Inhibitor versetzt und 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde der Lösung 5 μ L ATP (1 μ mol; mit etwa 0.1 μ Ci μ L⁻¹) zugefügt (Endvolumen 25 μ L). Nach 30 min wurden 17.5 μ L der Lösungen auf Phosphocellulosepapier (*Whatman* P81, 2.1 cm Durchmesser) gegeben und anschließend je dreimal mit 0.75% Phosphorsäure und einmal mit Aceton gewaschen. Die getrockneten P81 Phosphocellulosepapiere wurden in Szintillationsbehälter transferiert und 5 mL Szintillationsflüssigkeit (Rotiszint, Firma Roth) zugegeben. Danach wurden mittels eines *Beckman Coulter* LS6500 Szintillationszähler die Anschläge pro Minute ermittelt. Zuletzt wurden die IC₅₀-Werte der einzelnen Messungen nach Abzug der Hintergrundstrahlung bestimmt und durch eine sigmoidale Ausgleichsfunktion der IC₅₀-Wert erhalten.

Kinasescreening: Das Kinasescreening (KINOMEscan) wurde durch die Firma *DiscoverX* durchgeführt. Hierbei sind Kinasen mit einem DNA-Tag gekoppelt. Die zu den jeweiligen Kinasen passenden Inhibitoren sind auf einem Festkörper immobilisiert. Im Ausgangszustand sind die Kinasen mit DNA-Tag über die Wechselwirkung mit dem Inhibitor gebunden. Wirkt auf dieses System nun eine andere Verbindungen, wie zum Beispiel ein neuer Kinaseinhibitor ein, werden die spezifischen Kinasen, die mit dem neuen Inhibitor wechselwirken losgelöst, im nächsten Schritt ausgewaschen und mit Hilfe der quantitativen Polymerase-Ketten-Reaktion durch die vorhandenen DNA-Tags ausgewertet. Diese Methode lässt nicht direkt auf IC₅₀-Werte schließen.^[302, 303]

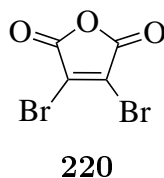
5.3 Darstellung der Verbindungen

Darstellung der Verbindung **217**^[363]



4.00 g (1.00 eq, 34.1 mmol) Indol als leicht brauner Feststoff wurden in 30 mL THF_{abs.} gelöst. Die leicht bräunliche Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und es wurden zunächst 7.82 g (1.05 eq, 35.9 mmol) Boc-Anhydrid und anschließend 3.00 g (1.05 eq, 35.9 mmol) DMAP zugegeben woraufhin sich die Lösung zunächst leicht grünlich färbte und dann erstarrte. Die Lösung wurde auf RT gebracht und nach starker Gasentwicklung wurde die Lösung 16 h als farblose Suspension gerührt. Danach wurden 20 mL 1 M HCl bei 0 °C zugegeben, wobei leichte Gasentwicklung zu beobachten war. Nachdem die Lösung auf RT gebracht wurde, wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige dreimal mit 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das organische Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc 9:1) des leicht gelben Öls, wurden 7.13 g (32.8 mmol, 96%) des Produktes **217** als farbloses Öl erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 9:1) = 0.50. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (d, 1H_{Indol-7}, $^3J_{H-7, H-6}$ = 8.1 Hz, CH), 7.61 (d, 1H_{Indol-2}, $^3J_{H-2, H-3}$ = 3.6 Hz, CH), 7.47 (ddd, 1H_{Indol-4}, $^3J_{H-4, H-5}$ = 7.7 Hz, $^4J_{H-4, H-6}$ = 1.3 Hz, $^4J_{H-4, H-3}$ = 0.7 Hz, CH), 7.33 (ddd, 1H_{Indol-6}, $^3J_{H-6, H-7}$ = 8.1 Hz, $^3J_{H-6, H-5}$ = 7.3 Hz, $^4J_{H-6, H-4}$ = 1.3 Hz, CH), 7.24 (ddd, 1H_{Indol-5}, $^3J_{H-5, H-6}$ = 7.3 Hz, $^3J_{H-5, H-4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{H-5, H-7}$ = 1.1 Hz, CH), 6.58 (dd, 1H_{Indol-3}, $^3J_{H-3, H-2}$ = 3.7 Hz, $^4J_{H-3, H-4}$ = 0.7 Hz, CH), 1.69 (s, 9H_{Boc}, 3 x CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.93 (CO), 135.31 (C_{quart.}N), 130.70 (C_{quart.}), 126.00 (C_{arom.}N), 124.30 (C_{arom.}), 122.74 (C_{arom.}), 121.04 (C_{arom.}), 115.28 (C_{arom.}), 107.39 (C_{arom.}), 83.73 (C_{tert.-Bu}), 28.33 (3C, C_{tert.-Bu}). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 2979, 2934, 1730, 1603, 1535, 1450, 1375, 1333, 1299, 1248, 1209, 1153, 1114, 1077, 1019, 935, 882, 851, 766, 742, 636, 582, 512, 469, 422. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₃H₁₆N₁O₂ (M+H⁺) berechnet: 218.1179, gefunden: 218.1179.

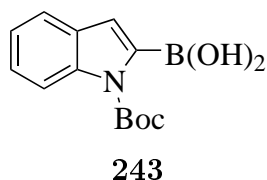
Darstellung der Verbindung **220**^[364]



21.8 g (1.00 eq, 223 mmol) Maleinsäureanhydrid und 455 mg Aluminiumtrichlorid (0.02 eq, 3.27 mmol) wurden mit 22.8 mL Brom (2.00 eq, 445 mmol) versetzt und auf 130 °C für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Rückstand in einem Gemisch aus 25 mL heißem Toluol/EtOAc 6:1 gelöst und filtriert.

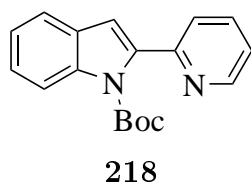
Nach Abkühlen des Filtrats fiel ein weißer Feststoff aus, welcher viermal mit 20 mL kaltem Hexan gewaschen wurde. Die Mutterlauge wurde eingengt und aus dieser erneut umkristallisiert um insgesamt 27.2 g (106 mmol, 48%) des Produktes **220** als kristallinen farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (EtOAc/MeOH 4:6) = 0.46. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.64 (2C, C_{Anhydrid}), 131.49 (2C, $C_{\text{olef.}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3006, 2646, 2516, 1857, 1823, 1769, 1702, 1584, 1481, 1416, 1272, 1228, 1173, 1156, 1056, 967, 915, 819, 716, 687, 645, 465. **MS** (EI(+)): $\text{C}_4\text{O}_3\text{Br}_2$ (M) berechnet: 253.8214, gefunden: 253.8204.

Darstellung der Verbindung **243**^[114]



7.13 g (1.00 eq, 32.8 mmol) **217** wurden mit 55 mL $\text{THF}_{\text{abs.}}$ versetzt und unter Schutzgas wurden 11.5 mL Triisopropylborat (1.50 eq, 49.3 mmol) zugegeben. Die klare farblose Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und es wurden 24.6 mL einer 2 M (1.50 eq, 49.3 mmol) Lithiumdiisopropylamid-Lösung über 70 min zugegeben. Die Lösung wurde anschließend 60 min bei 0 °C gerührt und es wurden 55 mL 2 M Salzsäure unter Rühren zugegeben, woraufhin ein weißer Feststoff ausfiel. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur gekommen war, wurden die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit dreimal 50 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde **243** als leicht brauner Feststoff erhalten, der sofort weiter zu **218** umgesetzt wurde.

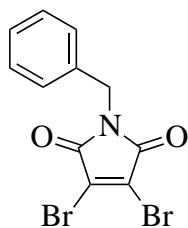
Darstellung der Verbindung **218**^[114]



8.57 g (1.00 eq, 32.8 mmol) **243**, 8.53 g (2.50 eq, 80.5 mmol) Natriumcarbonat und 3.79 g (0.10 eq, 3.28 mmol) Tetraakis(triphenylphosphine)palladium(0) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ wurden in 163 mL eines Gemisches aus Dimethoxyethane/Wasser 4:1 gelöst. Zu der orangegelben Lösung wurden 2.85 mL (0.91 eq, 29.8 mmol) 2-Brompyridin unter Schutzgas gegeben und die Suspension unter Rühren auf 85 °C erhitzt. Nach 19 h wurde die braune Lösung auf Raumtemperatur gebracht und 100 mL Wasser zugegeben. Die Lösung wurde dreimal mit 100 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde säulenchromato-

graphisch aufgereinigt (Hexan/EtOAc 9:1). Es wurden 6.50 g (22.1 mmol, 74%) **218** als leicht gelbes Öl erhalten, welches bei Raumtemperatur als farbloser Feststoff erstarrte. R_f (Hexan/EtOAc 6:1) = 0.30. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.71-8.65 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, CH), 8.22 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.3 Hz, CH), 7.77-7.68 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, CH), 7.59 (d, $1\text{H}_{\text{Indol-7}}$, $^3J_{\text{H-7, H-6}}$ = 7.7 Hz, CH), 7.50 (d, $1\text{H}_{\text{Indol-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5}}$ = 7.9 Hz, CH), 7.41-7.33 (m, $1\text{H}_{\text{Indol-6}}$, CH), 7.30-7.21 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$ + $1\text{H}_{\text{Indol-5}}$, CH), 6.78 (s, $1\text{H}_{\text{Indol-3}}$, CH), 1.34 (s, 9H_{Boc} , $3 \times \text{CH}_3$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.12 (1C_{Boc} , CO), 148.96 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.28 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.94 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.20 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.09 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.03 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.29 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.09 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 111.27 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 83.52 (1C_{Boc} , C), 27.71 (3C_{Boc} , $3 \times \text{CHCH}_3$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3067, 2981, 2931, 1726, 1588, 1561, 1476, 1442, 1395, 1367, 1321, 1271, 1226, 1155, 1131, 1025, 992, 931, 845, 818, 780, 739, 665, 634, 599, 539, 503, 470, 450, 404. **MS** (ESI(+)): $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 295.1441, gefunden: 295.1441.

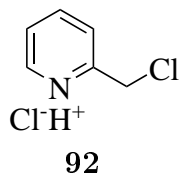
Darstellung der Verbindung **221**^[365]



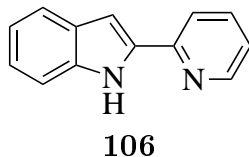
221

14.0 g (1.00 eq, 54.7 mmol) **220** wurden in 160 mL Essigsäure gelöst und 6.60 mL (1.10 eq, 60.2 mmol) Benzylamin wurden zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rühren bei 130 °C für 4 h refluxiert. Essigsäure wurde unter vermindertem Druck entfernt und dreimal mit 25 mL Toluol coevaporiert. Der hellbraune Feststoff wurde an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan/EtOAc 19:1). Es wurden 9.94 g (28.8 mmol, 53%) **221** als leicht hellgelber Feststoff erhalten. R_f

(Hexan/EtOAc 9:1) = 0.38. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.28-7.43 (m, 5H, H_{Benzyl}), 4.76 (s, 2H, CH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.75 (2C , $\text{C}_{\text{carbonyl}}$), 135.35 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 129.65 (2C), 129.01 (2C), 128.92, 128.48 (2C), 43.40 (CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 1784, 1715, 1598, 1490, 1455, 1437, 1430, 1388, 1333, 1313, 1291, 1180, 1162, 1101, 1064, 1028, 929, 909, 824, 811, 753, 727, 699, 630, 587, 500, 424. **MS** (EI(+)): $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2\text{Br}_2$ (M) berechnet: 342.8844, gefunden: 342.8827.

Darstellung der Verbindung **92**

In 10 mL trockenem Diethylether wurden zunächst 0.88 mL (1.00 eq, 9.16 mmol) 2-Pyridinmethanol vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und langsam wurden 0.74 mL (1.10 eq, 10.1 mmol) Thionylchlorid unter Gasentwicklung zugegeben. Die leicht rötliche Lösung wurde 1 h rühren gelassen und danach auf Raumtemperatur erwärmt. Der ausgefallene rötliche Stoff wurde filtriert und dreimal mit Diethylether gewaschen. Es wurden 1.45 g (8.84 mmol, 97%) **92** als roter Feststoff erhalten. **¹H-NMR** (300 MHz, D₂O): δ = 8.76 (dd, 1H_{Pyridin-6}, ³J_{H-6, H-5} = 5.9 Hz, ⁴J_{H-6, H-4} = 0.8 Hz, CH), 8.51-8.63 (m, 1H_{Pyridin-4}, CH), 8.10 (d, 1H_{Pyridin-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.1 Hz, CH), 7.94-8.06 (m, 1H_{Pyridin-3}, CH), 5.00 (s, 2H, CH₂Cl). **¹³C-NMR** (75 MHz, D₂O): δ = 185.82 (C_{quart.}, C2), 147.42 (C6 oder C4), 142.13 (C4 oder C6), 127.20 (C5 oder C3), 126.69 (C3 oder C5), 40.31 (CCl₂C7). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3395, 3096, 3025, 2955, 2294, 2057, 1984, 1866, 1662, 1608, 1532, 1464, 1423, 1396, 1315, 1277, 1230, 1161, 1036, 996, 958, 905, 821, 775, 746, 687, 620, 571, 478, 399.

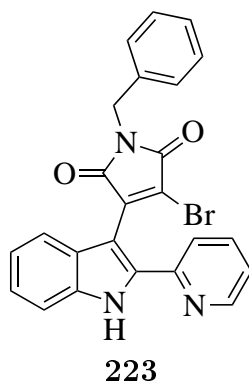
Darstellung der Verbindung **106**^[77]

Syntheseroute ausgehend von **243**: 6.50 g (1.00 eq, 22.1 mmol) **218** wurden in 175 mL Dichlormethan gelöst und an Kieselgel adsorbiert. Das Kieselgel wurde 16 h bei 80 °C am Feinvakuum erhitzt, wobei eine starke Gasentwicklung zu beobachten war. Aus dem gelb gefärbten Kieselgel wurden die Produkte der Reaktion mit 900 mL Ethylacetat extrahiert. Lösungsmittel wurde evaporiert und das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan/Ethylacetat 6:1). Es wurden 4.10 g (21.1 mmol, 96%) **106** als hellgelbes Pulver erhalten.

Syntheseroute ausgehend von **219**: 3.27 g (1.00 eq, 15.5 mmol) **219** wurden als Pulver portionsweise über einen Zeitraum von 3 h zu 17.3 g (1.06 g/mmol) Polyphosphorsäure bei 100 °C gegeben. Die Lösung wurde danach 4.5 h bei 100 °C gerührt wobei diese sich von dunkelrot zu braunrot verfärbte. Nun wurde mittels 6 M Natronlauge auf pH = 9 gestellt und anschließend mit 250 mL Dichlormethan extrahiert. Danach wurde auf pH = 6-7 gestellt und mit 3 x 60 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 x 250 mL Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend das Lösungsmittel evaporiert. Der Stoff wurde nun über eine Filtersäule vorgereinigt (Hexan/EtOAc 9:1 auf 5:1), in 7 mL EtOAc bei 85 °C gelöst und auf -20 °C

gekühlt. Lösungsmittel wurde abgenutscht und die leicht gelben Kristalle wurden mit kaltem EtOAc und 2x Hexan gewaschen um 1.60 g (8.24 mmol, 53%) **106** zu erhalten. Die Mutterlauge wurde gesammelt, Lösungsmittel entfernt und erneut aus EtOAc umkristallisiert um insgesamt 2.44 g (12.5 mmol, 81%) **106** als leicht gelbliche Kristalle zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 6:1) = 0.19. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.90 (s, 1H, NH), 8.62-8.55 (m, 1H_{Pyridyl-6}, CH), 7.85-7.80 (m, 1H_{arom.}, CH), 7.87-7.70 (m, 1H_{arom.}, CH), 7.69-7.63 (m, 1H_{arom.}, CH), 7.43-7.37 (m, 1H_{arom.}, CH), 7.26-7.09 (m, 1H_{Indol-7} + 1H_{Indol-4} + 1H), 7.07-7.02 (m, 1H_{Indol-3}, CH). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 150.4 (1C_{arom.}), 149.0 (1C_{arom.}), 136.9 (1C_{arom.}), 136.8 (1C_{arom.}), 136.6 (1C_{arom.}), 129.2 (1C_{arom.}), 123.4 (1C_{arom.}), 122.2 (1C_{arom.}), 121.3 (1C_{arom.}), 120.3 (1C_{arom.}), 120.1 (1C_{arom.}), 111.6 (1C_{arom.}), 100.9 (1C_{arom.}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3121, 3102, 3054, 2975, 2899, 1596, 1561, 1544, 1466, 1442, 1410, 1366, 1339, 1303, 1281, 1260, 1226, 1189, 1143, 1070, 1047, 998, 935, 888, 852, 839, 809, 76, 748, 734, 644, 626, 607, 565, 524, 497, 431, 403, 388. **MS** (ESI(+)): $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2$ (M+H⁺) berechnet: 195.0917, gefunden: 195.0915.

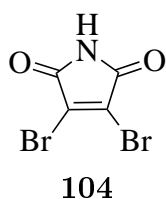
Darstellung der Verbindung **223**^[114]



500 mg (1.00 eq, 2.57 mmol) **106** wurden in 6 mL THF_{abs} gelöst und es wurde bei -15°C langsam 7.70 mL einer 1 M Lösung LiHMDS in Hexan unter Rühren in 10 min zugegeben, wobei sich die Lösung von gelb nach leicht gelbbraun verfärbte. Nach weiteren 25 min wurden 932 mg (1.05 eq, 2.70 mmol) **221** gelöst in 7 mL THF_{abs} in 10 min zugegeben, wobei sich die Lösung dunkelviolett verfärbte. Nach 20 min wurde die Lösung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, in 40 mL eiskalte 1 M Salzsäure gegeben und danach auf $\text{pH} = 6-7$ mit 2 M Natronlauge eingestellt. Es wurde mit 3 x 50 mL EtOAc extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt um einen braunorangen Feststoff zu erhalten. Es wurde der Stoff nun kurz zweimal mit wenig EtOAc gewaschen und restliches Lösungsmittel entfernt um 767 mg (1.67 mmol, 65%) **223** als hellorangen Feststoff zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 3:1) = 0.19. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.93 (s, 1H, NH), 8.59-8.54 (m, 1H_{Pyridyl-2}, CH), 7.57-7.49 (m, 2H_{arom.}, CH), 7.47-7.24 (m, 8H_{arom.}, CH), 7.23-7.16 (m, 2H_{arom.}, CH), 4.82 (s, 2H, CH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): δ = 168.05, (CO), 165.84 (CO), 149.62 (1C_{arom.}), 149.42 (1C_{arom.}), 140.06 (1C_{arom.}), 136.90 (1C_{arom.}), 136.64 (1C_{arom.}), 136.37 (1C_{arom.}), 135.90 (1C_{arom.}), 128.93 (1C_{arom.}), 128.90 (1C_{arom.}), 128.19 (1C_{arom.}), 127.24 (1C_{arom.}), 124.34 (1C_{arom.}), 123.67 (1C_{arom.}), 123.00 (1C_{arom.}), 122.57 (1C_{arom.}), 121.38

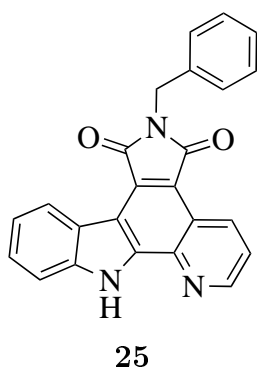
($1C_{\text{arom.}}$), 112.05 ($1C_{\text{arom.}}$), 101.77 ($1C_{\text{arom.}}$), 42.82 (CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3301$, 3030, 1773, 1701, 1640, 1588, 1479, 1428, 1393, 1337, 1287, 1261, 1208, 1153, 1101, 1069, 961, 929, 816, 789, 731, 698, 636, 592, 569, 497, 431. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{24}H_{17}Br_1N_3O_2$ ($M+H^+$) berechnet: 458.0499, gefunden: 458.0498.

Darstellung der Verbindung **104**^[114]



22.7 g (1.00 eq, 88.8 mmol) **220** und 10.3 g (1.50 eq, 133 mmol) Ammoniumacetat wurden in 280 mL Essigsäure gelöst. Das Gemisch wurde unter Rühren bei 130 °C für 16 h refluxiert. Essigsäure wurde unter vermindertem Druck entfernt und zweimal mit 50 mL Toluol coevaporiert. Der braune Feststoff wurde an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan/EtOAc 3:1). Es wurden 12.2 g (47.8 mmol, 54%) **104** als hellgelber Feststoff erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 2:1) = 0.47. **1H -NMR** (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.68$ (s, 1H, NH). **^{13}C -NMR** (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 165.26$ (2C, C_{Carbonyl}), 129.78 (2C, $C_{\text{olef.}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3228$, 3072, 1776, 1711, 1575, 1407, 1323, 1271, 1199, 1170, 1131, 1026, 993, 908, 874, 826, 789, 727, 652, 584, 489, 435. **MS** (EI(+)): $C_4HBr_2NO_2$ ($M+$) berechnet: 252.8374, gefunden: 252.8363.

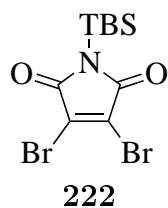
Darstellung der Verbindung **25**^[114]



615 mg **223** (1.00 eq, 1.34 mmol) wurden in 800 mL Toluol suspendiert und für 50 min in einem UV-Reaktorsystem (700 W) bestrahlt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Stoffgemisch säulenchromatographisch aufgereinigt ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1 auf 50:1, $\varnothing = 5,5$ cm, $h = 22$ cm) um 402 mg (1.06 mmol, 79%) **25** als hellgelben Feststoff zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 2:1) = 0.29. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.13$ (s, 1H, NH), 9.24-9.18 (m, $1H_{\text{arom.}}$, CH), 8.92-8.86 (m, $1H_{\text{arom.}}$, CH), 8.86-8.83 (m, $1H_{\text{arom.}}$, CH), 7.55-7.42 (m, $5H_{\text{arom.}}$, CH), 7.35-7.18 (m, $4H_{\text{arom.}}$, CH), 4.86 (s, 2H, CH_2). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.71$ (1C, C_{carbonyl}), 168.76 (1C, C_{carbonyl}), 150.51 ($1C_{\text{arom.}}$), 139.88 ($1C_{\text{arom.}}$), 139.62 ($1C_{\text{arom.}}$), 137.64 ($1C_{\text{arom.}}$), 137.03 ($1C_{\text{arom.}}$), 134.21 ($1C_{\text{arom.}}$), 128.90 (2C, C_{Benzyl}), 128.78 (2C, C_{Benzyl}), 128.38 ($1C_{\text{arom.}}$), 127.95 ($1C_{\text{arom.}}$), 127.79 ($1C_{\text{arom.}}$), 125.44 ($1C_{\text{arom.}}$), 123.06 ($1C_{\text{arom.}}$), 122.10 ($1C_{\text{arom.}}$), 122.00 ($1C_{\text{arom.}}$), 121.90 ($1C_{\text{arom.}}$), 118.38 ($1C_{\text{arom.}}$), 115.72 ($1C_{\text{arom.}}$), 111.67 ($1C_{\text{arom.}}$), 41.73 (1C, C_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3416$, 3063, 3033,

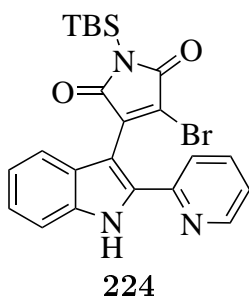
2920, 2850, 1752, 1696, 1593, 1553, 1523, 1497, 1456, 1429, 1384, 1334, 1292, 1235, 1137, 1104, 1065, 1017, 911, 821, 798, 744, 700, 627, 586, 534, 501, 429. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{24}H_{15}N_3O$ (M+Na⁺) berechnet: 400.1056, gefunden: 400.1057.

Darstellung der Verbindung **222**^[366]



12.2 g (1.00 eq, 47.8 mmol) **104** wurden in 100 mL Acetonitril_{abs.} gelöst und zu der gelben Lösung wurden 13.6 mL (1.24 eq, 62.1 mmol) TBS-methoxyethen gegeben. Die Lösung wurde auf 85 °C für 16 h erhitzt, anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Feststoff an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan/EtOAc 20:1) um 12.2 g (33.1 mmol, 69%) **222** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (Hexan/Et₂O 9:1) = 0.59. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (s, 9H, 3 x CH₃), 0.46 (s, 6H, 2 x CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.86 (2C, C_{Carbonyl}), 131.72 (2C, C_{olef.}), 26.24 (3C, CH₃), 19.02 (1C, C_{tert.-Bu}), -4.44 (2C, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2931, 2886, 2855, 1771, 1705, 1599, 1465, 1398, 1364, 1303, 1258, 1165, 1066, 1015, 939, 848, 818, 789, 744, 706, 678, 581, 446, 409. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₀H₁₅Br₂N₁O₂SiNa (M+Na⁺) berechnet: 389.9131, gefunden: 389.9134.

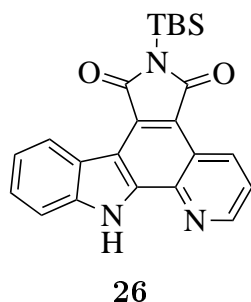
Darstellung der Verbindung **224**^[114]



250 mg (1.00 eq, 1.29 mmol) **106** wurden in 6 mL THF_{abs.} gelöst und es wurde bei -15 °C langsam 3.90 mL einer 1 M Lösung LiHMDS in Hexan unter Rühren in 10 min zugegeben, wobei sich die Lösung von gelb nach leicht gelbbraun verfärbte. Nach weiteren 25 min wurden 500 mg (1.05 eq, 1.35 mmol) **222** gelöst in 7 mL THF_{abs.} in 10 min zugegeben, wobei sich die Lösung dunkelviolett verfärbte. Nach 20 min wurde die Lösung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, in 20 mL eiskalte 1 M Salzsäure gegeben und danach auf pH = 6-7 mit 2 M Natronlauge eingestellt. Es wurde mit 3 x 50 mL EtOAc extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt um einen braun-orangen Feststoff zu erhalten. Es wurde der Stoff nun kurz zweimal mit wenig EtOAc gewaschen und restliches Lösungsmittel entfernt um 402 mg (0.83 mmol, 65%) **224** als hellorangen Feststoff zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 3:2) = 0.66. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.91 (s, 1H, NH), 8.64 (d, 1H_{Pyridyl-6}, ³J_{H-6, H-5} = 4.2 Hz, CH), 7.69-7.62 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 7.53 (d, 1H_{Pyridyl-6}, ³J_{H-6, H-5} = 8.1 Hz, CH), 7.47 (d, 1H_{Indol-7},

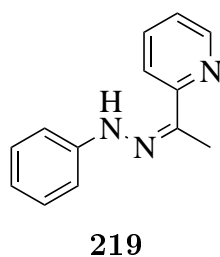
$^3J_{\text{H-7, H-6}} = 8.3 \text{ Hz}$, CH), 7.34 (d, $1\text{H}_{\text{Indol-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5}} = 7.9 \text{ Hz}$, CH), 7.33-7.28 (m, $1\text{H}_{\text{Indol-6}}$, CH), 7.24-7.15 (m, $1\text{H}_{\text{Indol-3}} + 1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 1.00 (s, 9H_{TBS} , $3 \times \text{CH}_3$), 0.49 (s, 6H_{TBS} , $2 \times \text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.22$ (1C, C_{Carbonyl}), 170.92 (1C, C_{Carbonyl}), 149.64 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.57 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.50 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.58 ($2\text{C}_{\text{arom.}}$), 135.84 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.38 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.62 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.29 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.97 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.67 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 101.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 26.46 (3C, CH_3), 19.03 (1C, $C_{\text{tert.-Bu}}$), -4.26 (2C, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3336$, 2958, 2860, 1761, 1694, 1645, 1588, 1571, 1478, 1469, 1459, 1440, 1422, 1365, 1342, 1315, 1285, 1262, 1253, 1211, 1158, 1090, 1064, 1047, 1009, 991, 978, 851, 824, 813, 799, 785, 752, 740, 730, 697, 685, 672, 639, 625, 585, 564, 505, 473, 430, 405. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Br}_1\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ (M-Br $^-$) berechnet: 482.0894, gefunden: 482.0894.

Darstellung der Verbindung 26^[114]



732 mg **224** (1.00 eq, 1.52 mmol) wurden in 900 mL Toluol suspendiert und für 2 h in einem UV-Reaktorsystem (700 W) bestrahlt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und die Nebenprodukte über eine kurze Filtersäule säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan/EtOAc (3:1)) um 430 mg (1.07 mmol, 71%) **26** als hellgelben Feststoff zu erhalten, der direkt weiter umgesetzt wurde.

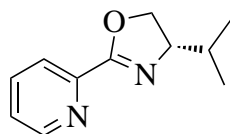
Darstellung der Verbindung 219^[367]



1.60 mL 2-Acetylpyridin (1.00 eq, 14.3 mmol) wurden in 10 mL Ethanol gelöst und 1.50 mL (1.07 eq, 15.2 mmol) Phenylhydrazin wurden zugegeben. Die Lösung wurde danach unter Rühren auf 80°C für 4.5 h geheizt. Nach Abkühlen der Lösung fiel ein hellgelber Feststoff aus. Es wurde für 10 min auf 0°C gekühlt und die Lösung filtriert. Der hellgelbe nadelförmige Feststoff wurde zweimal mit kaltem Ethanol gewaschen und anschließend am Feinvakuum getrocknet um 2.84 g (13.5 mmol, 94%) **219** als hellgelben nadelförmigen Feststoff zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 3:1) = 0.31. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.59$ (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, CH), 8.23-8.16 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, CH), 7.73-7.62 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, CH und NH), 7.36-7.21 (m, $4\text{H}_{\text{Phenyl, meta + ortho}}$, CH), 7.18 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 5.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.2 \text{ Hz}$, CH), 6.96-6.88 (m, $1\text{H}_{\text{Phenyl, para}}$, CH), 2.39 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.37$ ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.22 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.78 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$),

141.93 (1C_{arom.}), 136.18 (1C_{arom.}), 129.40 (2C, C_{Phenyl}), 122.38 (1C_{arom.}), 120.73 (1C_{arom.}), 120.07 (1C_{arom.}), 113.45 (2C, C_{Phenyl}), 9.93 (CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3203, 3167, 3094, 2938, 1595, 1563, 1469, 1425, 1365, 1340, 1289, 1245, 1147, 1076, 1047, 992, 966, 891, 834, 780, 747, 693, 652, 625, 549, 507, 462, 412. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₃H₁₄N₃ (M+H⁺) berechnet: 212.1182, gefunden: 212.1181.

Darstellung der Verbindung **100**^[368–370]

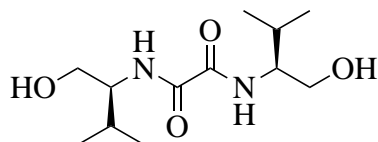


100

Frisch destilliertes 94.1 mg (1.00 eq, 0.69 mmol) **244** wurden in 2 mL Toluol gelöst, 107 mg (1.51 eq, 1.04 mmol) und Molekularsieb (4 Å) wurde hinzugefügt. Die Lösung wurde 16 h bei 70 °C refluxiert. Das Stoffgemisch wurde über eine Filtersäule gereinigt um 71.7 mg (0.38 mmol, 55%) **100** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0.07. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃):

δ = 8.66–8.58 (m, 1H_{Pyridyl-6}, CH), 8.02–7.93 (m, 1H_{Pyridyl-3}, CH), 7.72–7.64 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 7.29 (ddd, 1H_{Pyridyl-5}, ³J_{H-5, H-4} = 7.6 Hz, ³J_{H-5, H-6} = 4.8 Hz, ⁴J_{H-5, H-3} = 1.2 Hz, CH), 4.50–4.35 (m, 1H_{Oxazolin}, CHN), 4.18–4.02 (m, 2H_{Oxazolin}, CH₂O), 1.94–1.72 (m, 1H_{Oxazolin}, Isopropyl, CH), 0.97 (d, 3H_{Oxazolin}, Isopropyl, ³J_{CH₃, CH} = 6.8 Hz, CH₃), 0.86 (d, 3H_{Oxazolin}, Isopropyl, ³J_{CH₃, CH} = 6.8 Hz, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.47 (1C, C_{Oxazolin}, quartär), 149.64 (1C, NC_{Pyridin}), 146.88 (1C, C_{Pyridin}, quartär), 136.46 (1C, C_{Pyridin}), 125.36 (1C, C_{Pyridin}), 123.83 (1C, C_{Pyridin}), 72.91 (1C, CH₂O), 70.69 (1C, CHN), 32.70 (1C, CH_{Isopropyl}), 18.97 (1C, CH₃), 18.15 (1C, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2992, 2958, 2898, 2867, 1640, 1587, 1568, 1519, 1467, 1439, 1384, 1353, 1316, 1300, 1283, 1267, 1244, 1213, 1146, 1092, 1042, 1029, 1015, 994, 964, 913, 894, 797, 742, 707, 675, 618, 529, 466, 404. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₁H₁₅N₂O (M+H⁺) berechnet: 191.1179, gefunden: 191.1179.

Darstellung der Verbindung **37**^[371, 372]



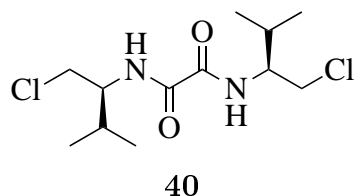
37

152 mg (2.05 eq, 1.48 mmol) (*S*)-Valinol wurden in 11 mL Toluol gelöst und es wurden 98.0 μ L (1.00 eq, 0.72 mmol) Diethyloxalat zugegeben. Die Lösung wurde bei 110 °C für 5 h refluxiert, danach wurde die Suspension filtriert und das farblose Präzipitat viermal mit Hexan gewaschen. Es wurden 183 mg (0.71 mmol, 98%) **37** als farbloser Feststoff erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 3:1, KMnO₄) = 0.52. **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.16 (d, 2H, ³J_{NH, CHNH} = 9.3 Hz, 2x NH), 4.74–4.62 (m, 2H, 2x CHNH), 3.61–3.41 (m,

6H, 2x OH und 2x CH₂OH), 1.94-1.76 (m, 2H, 2x CH), 0.87 (d, 6H, ³J_{CH, CH₃} = 6.8 Hz, 2x CH₃), 0.81 (d, 6H, ³J_{CH, CH₃} = 6.8 Hz, 2x CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.88 (2C, C_{Carbonyl}), 60.98 (2C, CHNH), 56.75 (2C, CH₂OH), 28.51 (2C, CH), 19.53 (2C, CH₃), 18.68 (2C, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3391, 3286, 2958, 2874, 1646, 1520, 1467, 1426, 1390, 1369, 1284, 1215, 1143, 1071, 1028, 983, 932, 890, 860, 751, 669, 562, 507, 478, 431. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₂H₂₄N₂O₄Na (M+Na⁺) berechnet: 283.1628, gefunden: 283.1624.

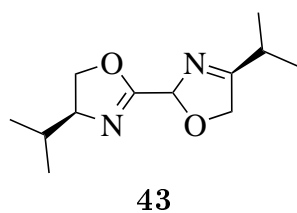
Darstellung der Verbindung 40^[245]



587 mg (1.00 eq, 2.26 mmol) **37** wurden in 10 mL Toluol_{abs.} suspendiert und es wurden 362 μ L (2.20 eq, 4.96 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die farblose Suspension wurde unter Rühren 6 h bei 90 °C refluxiert. Daraufhin wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und in 20%ige wässrige eiskalte Kaliumhydroxidlösung gegeben. Die wässrige

Phase wurde dreimal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert um nach Entfernen des Lösungsmittels 651 mg (2.19 mmol, 97%) **40** als farblosen Feststoff zu erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (d, 2H, ³J_{NH, CHNH} = 8.6 Hz, 2x NH), 3.97-3.86 (m, 2H, 2x CHNH), 3.76-3.62 (m, 4H, 2x CH₂Cl), 2.11-1.98 (m, 2H, 2x CH), 1.01 (d, 6H, ³J_{CH, CH₃} = 6.8 Hz, 2x CH₃), 0.96 (d, 6H, ³J_{CH, CH₃} = 6.8 Hz, 2x CH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.55 (2C, C_{Carbonyl}), 56.14 (2C, CHNH), 45.78 (2C, CH₂Cl), 29.44 (2C, CH), 19.38 (2C, CH₃), 18.69 (2C, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3275, 2969, 2941, 2874, 1657, 1528, 1473, 1440, 1392, 1371, 1344, 1297, 1256, 1232, 1188, 1167, 1140, 1059, 1025, 921, 874, 782, 764, 734, 624, 568, 480, 423, 385. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₂H₂₃Cl₂N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 297.1131, gefunden: 297.1128.

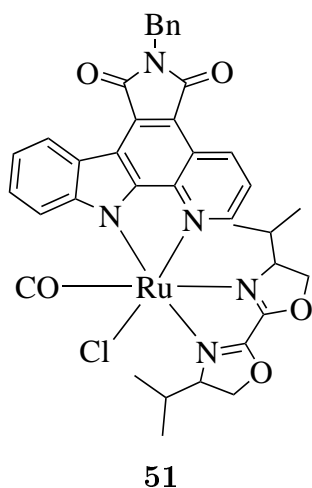
Darstellung der Verbindung 43^[373]



66.0 mg (2.50 eq, 1.18 mmol) Kaliumhydroxid wurden am Feinvakuum getrocknet, danach wurden 5 mL MeOH_{abs.} und 140 mg (1.00 eq, 0.47 mmol) **40** zugegeben und unter Rühren für 3 h auf 70 °C erhitzt. Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht und in 10 mL Wasser gegeben. Die Lösung wurde daraufhin dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene leicht braune Öl wurde an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan/EtOAc 1:1) um 91.8 mg (0.41 mmol, 87%) **43** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0.19. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.52-4.37 (m, 2H, 2x CHN), 4.19-4.02 (m, 4H, 2x CH_2O), 1.94-1.77 (m, 2H, 2x CH), 1.02 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_3}$ = 6.8 Hz, 2x CH_3), 0.92 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_3}$ = 6.8 Hz, 2x CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 154.72 (2C, $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 73.34 (2C, H_2O), 71.22 (2C, CHN), 32.60 (2C, CH), 19.13 (2C, CH_3), 18.42 (2C, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2985, 2959, 2876, 1617, 1480, 1469, 1385, 1365, 1345, 1316, 1297, 1276, 1260, 1177, 1130, 1114, 1027, 1010, 975, 946, 895, 871, 812, 753, 729, 607, 521, 485. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 225.1598, gefunden: 225.1600.

Darstellung der Verbindung 51

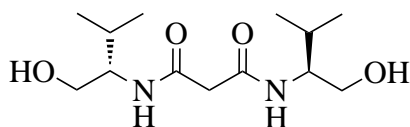


10.0 mg (1.00 eq, 15.7 μmol) **49** wurden in 2.0 mL Dimethylformamid_{abs.} gelöst und durch die dunkelgrüne Lösung 2.5 min lang Kohlenstoffmonoxid geleitet. Danach wurde die Lösung unter Kohlenstoffmonoxidatmosphäre für 1.5 h auf 80 °C geheizt. Zu der pinkroten Lösung wurde anschließend 3.5 mg (1.00 eq, 15.7 μmol) **43** gegeben und für 2 h auf 100 °C geheizt. Die tief pinkrote Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht, das Lösungsmittel entfernt und 16 h am Feinvakuum getrocknet. Danach wurde das Gemisch in so wenig wie möglich Dichlormethan / Methanol (100:1) gelöst und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol / DMSO 150:1:0.9, \varnothing = 2,5 cm, h =

26 cm, drucklos) oder mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol / DMSO 200:1:0.2, Kieselgel, analytische DC) und anschließendes lösen durch Dimethylsulfoxid, aufgereinigt um 1.2 mg (1.56 μmol , 10%) **51** als tief pinkroten Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{DMSO}$, 150:1:0.1) = 0.59. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.23 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4}, \text{H-3}}$ = 8.3 Hz, $^4J_{\text{H-4}, \text{H-2}}$ = 1.1 Hz, CH), 8.89-8.82 (m, 1H_{PyrC-8} oder 1H_{PyrC-11}, CH), 8.59-8.53 (m, 1H_{PyrC-11} oder 1H_{PyrC-8}, CH), 8.11 (dd, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2}, \text{H-3}}$ = 5.1 Hz, $^4J_{\text{H-2}, \text{H-4}}$ = 1.3 Hz, CH), 7.62-7.53 (m, 3H_{Benzyl}, CH), 7.44 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3}, \text{H-4}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{\text{H-3}, \text{H-2}}$ = 5.1 Hz, CH), 7.42-7.27 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10} + 2H_{Benzyl}, CH), 5.02-4.93 (m, 1H_{Bisoxazolin}, CH_2O), 4.97 (s, 2H_{Benzyl}, CH_2), 4.91-4.83 (m, 1H_{Bisoxazolin}, CH_2O), 4.61 (ddd, 1H_{Bisoxazolin}, $^3J_{\text{CHN}, \text{CH}_2\text{O}}$ = 10.9 Hz, $^3J_{\text{CHN}, \text{CH}_2\text{O}}$ = 7.9 Hz, $^3J_{\text{CHN}, \text{CH}}$ = 3.1 Hz, CHN), 4.52-4.44 (m, 1H_{Bisoxazolin}, CH_2O), 4.37-4.28 (m, 1H_{Bisoxazolin},

CH_2O), 3.06 (ddd, $1H_{\text{Bisoxazolín}}$, $^3J_{\text{CHN}, CH_2O} = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{CHN}, CH_2O} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{CHN}, CH} = 3.7 \text{ Hz}$, CHN), 2.85-2.72 (m, $1H_{\text{Isopropyl}}$, CH), 1.20 (d, $1H_{\text{Isopropyl}}$, $^3J_{CH_3, CH} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3), 1.20 (d, $1H_{\text{Isopropyl}}$, $^3J_{CH_3, CH} = 6.6 \text{ Hz}$, CH_3), 1.07-0.95 (m, $1H_{\text{Isopropyl}}$, CH), 0.74 (d, $3H_{\text{Isopropyl}}$, $^3J_{CH_3, CH} = 6.8 \text{ Hz}$, CH_3), 0.13 (d, $3H_{\text{Isopropyl}}$, $^3J_{CH_3, CH} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3063, 2962, 2927, 1952, 1748, 1695, 1645, 1606, 1583, 1557, 1525, 1495, 1474, 1456, 1431, 1416, 1386, 1352, 1335, 1315, 1296, 1262, 1228, 1180, 1139, 1103, 1080, 1046, 1030, 1008, 966, 926, 901, 875, 855, 821, 795, 748, 701, 659, 629, 597, 574, 501, 440, 386$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{37}H_{34}ClN_5O_5RuNa$ ($M+Na^+$) berechnet: 788.1191, gefunden: 788.1194.

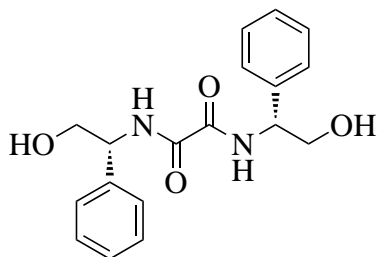
Darstellung der Verbindung 45^[137]



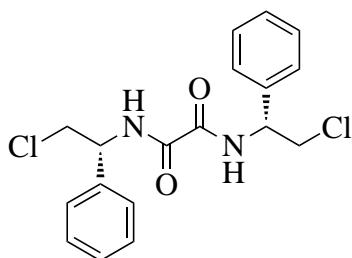
45

928 mg (2.05 eq, 9.00 mmol) (*S*)-Valinol und 666 μL (1.00 eq, 4.40 mmol) Diethylmalonat wurden unter Rühren auf 70°C für 6.5 h erhitzt. Danach wurde Toluol zugegeben und kurz auf 100°C erhitzt um nach dem Abkühlen einen farblosen Niederschlag zu erhalten.

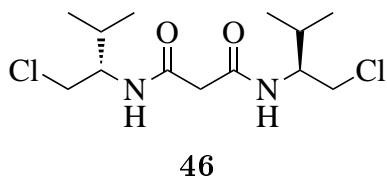
Es wurde zur Suspension 35 mL Hexan gegeben, anschließend filtriert und mit dreimal mit 10 mL Hexan gewaschen. Es wurden 1.13 g (4.12 mmol, 93%) **45** als farbloser Feststoff erhalten. R_f (DCM/MeOH 10:1) = 0.46. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.73$ (d, 2H, $^3J_{\text{NH}, CHNH} = 9.3 \text{ Hz}$, 2x NH), 4.67-4.53 (m, 2H, 2x $CHNH$), 3.64-3.52 (m, 2H, 2x OH) 3.43-3.28 (m, 4H, 2x CH_2OH), 3.10 (s, 2H, CH_2), 1.91-1.71 (m, 2H, 2x CH), 0.84 (d, 6H, $^3J_{CH, CH_3} = 7.0 \text{ Hz}$, 2x CH_3), 0.80 (d, 6H, $^3J_{CH, CH_3} = 6.8 \text{ Hz}$, 2x CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 167.04$ (2C, C_{Carbonyl}), 61.22 (2C, $CHNH$), 55.55 (2C, CH_2OH), 43.34 (1C, CH_2), 28.08 (2C, CH), 19.58 (2C, CH_3), 17.84 (2C, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3294, 2957, 2871, 1738, 1658, 1642, 1632, 1619, 1527, 1464, 1438, 1388, 1368, 1289, 1238, 1182, 1143, 1082, 1061, 1024, 1012, 978, 964, 924, 884, 855, 819, 663, 636, 590, 568, 499, 484, 450, 433, 408$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{13}H_{26}N_2O_4Na$ ($M+Na^+$) berechnet: 297.1785, gefunden: 297.1782.

Darstellung der Verbindung **38**^[374]**38**

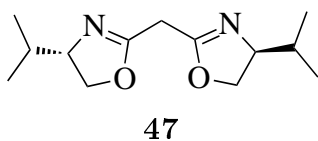
250 mg (2.05 eq, 1.59 mmol) (*2R*)-2-amino-2-phenyl-1-ethanol wurden in 9 mL Toluol gelöst und es wurden 105 μ L (1.00 eq, 0.77 mmol) Diethyloxalat zugegeben. Die Lösung wurde bei 110 °C für 16 h refluxiert, danach wurde die Suspension filtriert und das farblose Präzipitat viermal mit Hexan gewaschen. Es wurden 228 mg (0.69 mmol, 90%) **38** als farbloser Feststoff erhalten. R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0.52. **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.00 (d, 2H, $^3J_{\text{NH}, \text{CHNH}}$ = 8.7 Hz, 2 x *NH*), 7.39-7.16 (m, 10H_{Phenyl}, *CH*), 5.00-4.94 (m, 2H, 2 x *CHNH*), 4.92-4.81 (m, 2H, 2 x *OH*) 3.79-3.56 (m, 4H, 2 x *CH*₂OH). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.72 (2C, *C*_{Carbonyl}), 140.23 (2C, *C*_{Phenyl}, quartär), 128.14 (4C, *C*_{Phenyl}), 127.02 (2C, *C*_{Phenyl}), 126.99 (4C, *C*_{Phenyl}), 63.93 (2C, *CHNH*), 55.71 (2C, *CH*₂OH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3297, 3064, 3034, 2940, 2885, 1651, 1512, 1455, 1279, 1233, 1196, 1076, 1046, 1003, 948, 911, 849, 796, 757, 734, 696, 639, 610, 587, 541, 486, 403. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₈H₂₀N₂O₄Na (M+Na⁺) berechnet: 351.1315, gefunden: 351.1315.

Darstellung der Verbindung **41**^[245]**41**

163 mg (1.00 eq, 0.50 mmol) **38** wurden in 3 mL Toluol_{abs.} suspendiert und es wurden 82.5 μ L (2.28 eq, 1.13 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die farblose Suspension wurde unter Rühren 6 h bei 100 °C refluxiert. Daraufhin wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und in 25%ige wässrige eiskalte Kaliumhydroxidlösung gegeben. Die wässrige Phase solange mit Dichlormethan extrahiert, bis kein Feststoff mehr vorhanden war. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert um nach Entfernen des Lösungsmittels 120 mg (0.33 mmol, 66%) **41** als farblosen Feststoff zu erhalten. **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.52 (d, 2H, $^3J_{\text{NH}, \text{CHNH}}$ = 9.3 Hz, 2 x *NH*), 7.48-7.21 (m, 10H_{Phenyl}, *CH*), 5.20-5.04 (m, 2H, 2 x *CHNH*), 4.13-4.01 (m, 2H, *CH*₂Cl) 3.94-3.84 (m, 2H, *CH*₂Cl). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.52 (2C, *C*_{Carbonyl}), 139.21 (2C, *C*_{Phenyl}, quartär), 128.48 (4C, *C*_{Phenyl}), 127.86 (2C, *C*_{Phenyl}), 127.05 (4C, *C*_{Phenyl}), 55.07 (2C, *CHNH*), 46.31 (2C, *CH*₂Cl). **HR-MS** (ESI(+)): C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂Na (M+Na⁺) berechnet: 387.0368, gefunden: 387.0642.

Darstellung der Verbindung 46^[245]

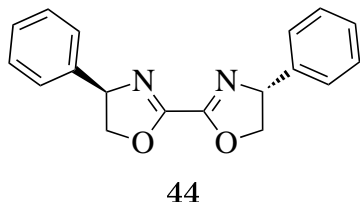
51.3 mg (1.00 eq, 0.19 mmol) **45** wurden in 3 mL Toluol_{abs.} suspendiert und es wurden 30.0 μ L (2.20 eq, 0.41 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die farblose Suspension wurde unter Rühren 3 h bei 90 °C refluxiert. Daraufhin wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und 1.5 mL 20%ige wässrige eiskalte Kaliumhydroxidlösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 20 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert um nach Entfernen des Lösungsmittels 60.3 mg (0.19 mmol, quant.) **46** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0.75. **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.99 (d, 2H, $^3J_{\text{NH}, \text{CHNH}}$ = 8.9 Hz, 2xNH), 3.85-3.73 (m, 2H, 2xCHNH), 3.73-3.58 (m, 4H, 2xCH₂Cl), 3.15 (s, 2H, CH₂), 1.92-1.75 (m, 2H, 2xCH), 0.88 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_3}$ = 4.5 Hz, 2xCH₃), 0.85 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_3}$ = 4.5 Hz, 2xCH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.86 (2C, C_{Carbonyl}), 54.96 (2C, CHNH), 46.22 (2C, CH₂Cl), 43.19 (1C, CH₂), 29.15 (2C, CH), 19.12 (2C, CH₃), 17.96 (2C, CH₃). **HR-MS** (ESI(+)): C₁₃H₂₄Cl₂N₂O₂Na (M+Na⁺) berechnet: 333.1107, gefunden: 333.1105.

Darstellung der Verbindung 47^[245]

28.0 mg (2.50 eq, 0.48 mmol) Kaliumhydroxid wurden am Feinvakuum getrocknet, danach wurden 2.5 mL MeOH_{abs.} und 60.0 mg (1.00 eq, 0.19 mmol) **46** zugegeben und unter Rühren für 3 h auf 70 °C erhitzt. Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht und in 10 mL Wasser gegeben. Danach wurde dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene gelborange Öl wurde bei Raumtemperatur fest und es wurden 35.2 mg (0.15 mmol, 78%) **47** als leicht gelblicher Feststoff erhalten. R_f (DCM/MeOH 9:1) = 0.46. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.33-4.20 (m, 2H, 2xCHN), 4.05-3.88 (m, 4H, 2xCH₂O), 3.34 (s, 2H, CH₂), 1.83-1.69 (m, 2H, 2xCH), 0.95 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_3}$ = 6.8 Hz, 2xCH₃), 0.87 (d, 6H, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_3}$ = 6.8 Hz, 2xCH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.67 (2C, C_{Carbonyl}), 72.36 (2C, CH₂O), 70.68 (2C, CHN), 32.62 (2C, CH), 28.54 (1C, CH₂), 18.80 (2C, CH₃), 18.14 (2C, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3297, 2962, 2877, 1653, 1521, 1466, 1381, 1238, 1123, 1070, 1023, 977,

580. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{13}H_{23}N_2O_2$ ($M+H^+$) berechnet: 239.1754, gefunden: 239.1753.

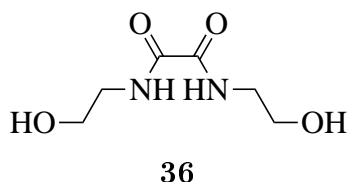
Darstellung der Verbindung 44^[245]



26 mg (2.90 eq, 0.46 mmol) Kaliumhydroxid wurden am Feinvakuum getrocknet, danach wurden 2.5 mL MeOH_{abs.} und 58.2 mg (1.00 eq, 0.16 mmol) **46** zugegeben und unter Rühren für 3 h auf 70 °C erhitzt. Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht und in 5 mL Wasser gegeben. Danach wurde dreimal mit je 10 mL Dichlormethan

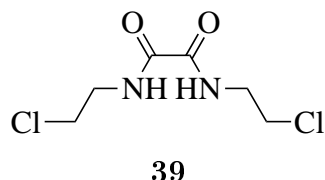
extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Gemisch wurde säulenchromatographisch aufgereinigt um 7.5 mg (0.03 mmol, 16%) **44** als farblosen Feststoff erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 1:1) = 0.46. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.27 (m, 10H_{Phenyl}, CH), 5.46 (dd, 2H, $^2J_{CH_2, CH_2}$ = 10.4 Hz, $^3J_{CH_2, CH}$ = 9.1 Hz, 2x CHO), 4.87 (dd, 2H, $^2J_{CH_2, CH_2}$ = 10.4 Hz, $^3J_{CH_2, CH}$ = 8.7 Hz, 2x CHO), 4.37 (t, 2H, $^3J_{CH, CH_2}$ = 8.8 Hz, 2x CH). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.86 (2C, C_{Carbonyl}), 140.70 (2C, C_{Phenyl, quartär}), 129.02 (4C, C_{Phenyl}), 128.14 (2C, C_{Phenyl}), 126.90 (4C, C_{Phenyl}), 75.48 (2C, CHN), 70.62 (2C, CH₂O). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3288, 3061, 3031, 2959, 2912, 2860, 1740, 1651, 1613, 1514, 1452, 1381, 1257, 1203, 1131, 1073, 1034, 940, 914, 802, 754, 694, 637, 530, 400. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{18}H_{16}N_2O_2Na$ ($M+Na^+$) berechnet: 315.1104, gefunden: 315.1104.

Darstellung der Verbindung 36^[375]

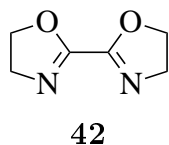


500 mg (1.00 eq, 5.68 mmol) Oxalsäurediamid und 2.0 mL (5.88 eq, 33.4 mmol) Ethanolamin wurden auf 180 °C und 16 h erhitzt. Nach Abkühlen wurde der braune Feststoff in 2 mL Ethanol gelöst und umkristallisiert. Erhaltene Kristalle wurden fünfmal mit Ethanol

gewaschen um danach 775 mg (4.40 mmol, 78%) **36** zu erhalten. **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.58 (t, 2H, $^3J_{NH, CH_2NH}$ = 5.8 Hz, 2x NH), 4.74 (t, 2H, $^3J_{OH, CH_2OH}$ = 5.7 Hz, 2x OH), 3.51-3.39 (m, 4H, 2x CH₂O), 3.26-3.15 (m, 4H, 2x CH₂N). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 160.01 (2C, C_{Imid}), 59.20 (2C, CH₂OH), 41.66 (2C, CHNH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3289, 2983, 2941, 2881, 1651, 1534, 1475, 1444, 1390, 1314, 1298, 1239, 1205, 1106, 1055, 1034, 1011, 824, 759, 654, 540, 473. **HR-MS** (ESI(+)): $C_6H_{12}N_2O_4Na$ ($M+Na^+$) berechnet: 199.0689, gefunden: 199.0689.

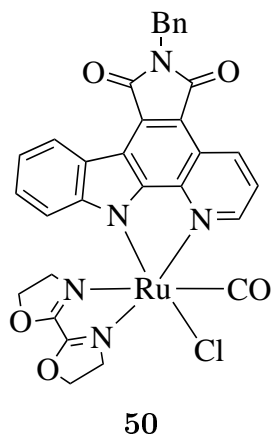
Darstellung der Verbindung **39**^[375]

701 mg (1.00 eq, 3.98 mmol) **39** wurden in 5 mL Toluol_{abs.} suspendiert und es wurden 0.87 mL (3.00 eq, 11.9 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die farblose Suspension wurde unter Rühren 1.5 h bei 100 °C refluxiert. Daraufhin wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert und dreimal mit Toluol gewaschen um nach Entfernen des Lösungsmittels 810 mg (3.80 mmol, 96%) **39** als farblosen Feststoff zu erhalten. **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.97 (t, 2H, $^3J_{NH, CH_2NH}$ = 5.7 Hz, 2 x NH), 3.69 (t, 4H, $^3J_{CH_2NH}$, NH = 6.0 Hz, 2 x CH₂Cl), 3.52-3.43 (m, 4H, 2 x CH₂N). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.92 (2C, C_{Carbonyl}), 42.48 (2C, CH₂OH), 40.85 (2C, CHNH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3290, 1655, 1534, 1438, 1362, 1311, 1246, 1185, 1055, 932, 861, 760, 651, 546, 456. **MS** (EI(+)): C₆H₁₀Cl₂N₂O₂ (M⁺) berechnet: 212.0119, gefunden: 212.0112.

Darstellung der Verbindung **42**

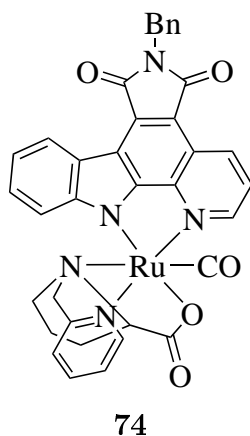
471 mg (2.47 eq, 8.40 mmol) Kaliumhydroxid wurden am Feinvakuum getrocknet, danach wurden 42.0 mL MeOH_{abs.} und 725 mg (1.00 eq, 3.40 mmol) **39** zugegeben und unter Rühren für 1.5 h auf 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Feststoff in Dichlormethan/Wasser 1:1 gelöst. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert um 385 mg (2.75 mmol, 81%) **42** als farblosen Feststoff zu erhalten. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.50 (m, 4H, CH₂N) 4.12-4.02 (m, 4H, CH₂N). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.92 (2C, C_{imid}), 68.55 (2C, CH₂OH), 55.31 (2C, CH₂N). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3021, 2960, 2940, 2907, 2871, 1672, 1617, 1473, 1451, 1385, 1348, 1290, 1254, 1191, 1105, 971, 913, 868, 725, 570. **HR-MS** (ESI(+)): C₆H₉N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 141.0659, gefunden: 141.0660.

Darstellung der Verbindung 50



13.2 mg (1.00 eq, 20.8 μmol) **49** wurden in 2.5 mL Dimethylformamid_{abs.} gelöst und durch die dunkelgrüne Lösung 5 min lang Kohlenstoffmonoxid geleitet. Danach wurde die Lösung unter Kohlenstoffmonoxidatmosphäre für 15 min auf 85 °C geheizt. Zu der pinkroten Lösung wurde anschließend 2.9 mg (1.00 eq, 20.8 μmol) **50** gegeben und für 1.5 h auf 85 °C geheizt. Die tief pinkrote Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht, das Lösungsmittel entfernt und 16 h am Feinvakuum getrocknet. Danach wurde das Gemisch in so wenig wie möglich Dichlormethan / Methanol (75:1) gelöst und mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol/DMSO 75:1:0.45, Kieselgel, analytische DC) und anschließendes lösen durch Dimethylsulfoxid, aufgereinigt um 1.9 mg (2.79 μmol , 13%) **50** als tief pinkroten Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{DMSO}$, 75:1:0.3) = 0.40. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.37 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.1 Hz, $^4J_{\text{H-2, H-4}}$ = 1.1 Hz, CH), 9.29 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.5 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.1 Hz, CH), 8.89 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 7.9 Hz, CH), 7.67 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.1 Hz, CH), 7.57-7.44 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$ + $2\text{H}_{\text{Benzyl}}$, CH), 7.40-7.27 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$ + $3\text{H}_{\text{Benzyl}}$, CH), 6.95 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.3 Hz, CH), 5.33-5.15 (m, $2\text{H}_{\text{Bisoxazolin}}$, CH_2), 4.97 (s, $1\text{H}_{\text{Benzyl}}$, CH_2), 4.90-4.45 (m, $4\text{H}_{\text{Bisoxazolin}}$, CH_2), 3.83-3.67 (m, $1\text{H}_{\text{Bisoxazolin}}$, CH_2), 3.00-2.81 (m, $1\text{H}_{\text{Bisoxazolin}}$, CH_2).

Darstellung der Verbindung 74

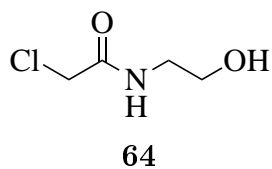


13.1 mg (1.00 eq, 20.6 μmol) **49** wurden in 2.5 mL Dimethylformamid_{abs.} gelöst und durch die dunkelgrüne Lösung 5 min lang Kohlenstoffmonoxid geleitet. Danach wurde die Lösung unter Kohlenstoffmonoxidatmosphäre für 1 h auf 85 °C geheizt. Zu der pinkroten Lösung wurde anschließend 6.2 mg (1.46 eq, 30.0 μmol) **245** und danach 8 μL (2.80 eq, 57.7 μmol) Triethylamin_{abs.} gegeben und für 1.5 h auf 95 °C geheizt. Die tief pinkrote Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht, das Lösungsmittel entfernt und 16 h am Feinvakuum getrocknet. Danach wurde das Gemisch in so wenig wie möglich Dichlormethan / Methanol (150:1) gelöst und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 20:1, \varnothing = 2,5 cm, h = 25 cm, drucklos, Korngröße 15-40 μm) aufgereinigt um 6.4 mg (8.99 μmol , 44%)

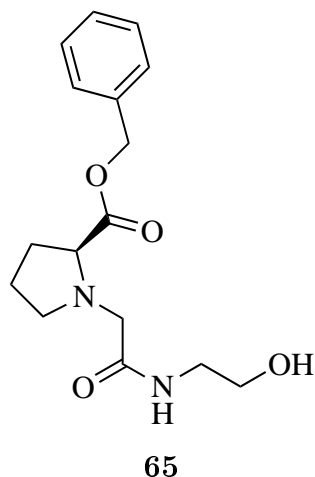
74 als tief pinkroten Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) = 0.16. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6): δ = 9.20 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.1$ Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 0.9$ Hz, CH), 9.07 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 0.9$ Hz, CH), 8.84-8.79 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.23-8.18 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 7.83 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5$ Hz, CH), 7.70-7.64 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, CH), 7.65 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 7.56 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, $^3J_{\text{H-9, H-8}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H-9, H-10}} = 7.0$ Hz, $^4J_{\text{H-9, H-11}} = 1.0$ Hz, CH), 7.49-7.20 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-10}} + 5\text{H}_{\text{Benzyl}}$, CH), 7.16-7.08 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 5.23 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.9$ Hz, CH_2), 4.90 (s, $1\text{H}_{\text{Benzyl}}$, CH_2), 4.72 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.9$ Hz, CH_2), 4.52-4.42 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH), 4.00-3.88 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2), 3.55-3.46 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2), 2.62-2.43 (m, $2\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2), 2.38-2.21 (m, $2\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2). **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5\text{Ru}$ (M^+) berechnet: 712.1138, gefunden: 712.1127.

Anmerkung: Die Verschiebung von H-11 im $^1\text{H-NMR}$ zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols orientiert ist, daher ist der Komplex entsprechend abgebildet.

Darstellung der Verbindung **64**^[375]

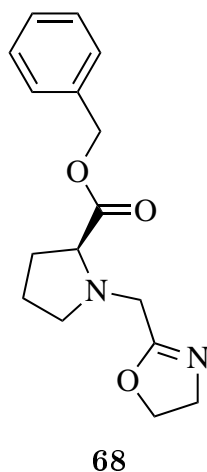


5.00 g (1.00 eq, 52.9 mmol) Chloressigsäure wurden in 500 mL Chloroform gelöst und anschließend bei Raumtemperatur 3.20 mL (1.00 eq, 52.9 mmol) Ethanolamin und 10.9 g (1.00 eq, 52.9 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben, wobei sich die Lösung leicht erwärmte. Die farblose Suspension wurde 16 h gerührt, danach filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 20:1, $\varnothing = 4.0$ cm, $h = 24$ cm) wurden 4.87 g (35.4 mmol, 67%) **64** als farbloses Öl erhalten. R_f (DCM/MeOH 20:1, Ninhydrin (blau)) = 0.18. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.07 (s, 1H , NH), 4.07 (s, 2H , CH_2), 3.78-3.71 (m, 2H , CH_2OH), 3.52-3.43 (m, 2H , CH_2NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.13 (1C , $\text{C}_{\text{Carbonyl}}$), 61.69 (1C , COH), 42.71 (1C , CH_2N oder CH_2Cl_2), 42.57 (1C , CH_2Cl_2 oder CH_2N). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu} = 3300, 2941, 2879, 1643, 1542, 1439, 1412, 1293, 1265, 1197, 1056, 1032, 924, 784, 750, 629, 574, 462$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_4\text{H}_8\text{Cl}_1\text{N}_1\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 160.0136, gefunden: 160.0138.

Darstellung der Verbindung **65**^[376]

68.3 mg (0.04 eq, 0.46 mmol) Natriumiodid, 2.76 g (1.00 eq, 11.4 mmol) **234**, 1.56 g (1.00 eq, 11.4 mmol) **64** und 1.94 mL (1.00 eq, 11.4 mmol) Diisopropylethylamin wurden in 130 mL Tetrahydrofuran suspendiert anschließend zunächst für 4 h auf 60 °C erhitzt und danach bei 85 °C für 16 h. Danach wurde erneut 1.94 mL (1.00 eq, 11.4 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und für 3 h auf 85 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 15:1, Ø = 6.0 cm, h = 23 cm) aufgereinigt um 766 mg (2.50 mmol, 22%) **65** als leicht oranges Öl zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 20:1, Ninhydrin) = 0.18. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (s, 1H, NH), 7.43-7.28 (m, 5H_{Phenyl}, CH), 5.24-5.05 (m, 2H, CH₂),

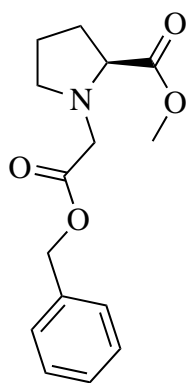
3.70-3.62 (m, 2H, CH₂), 3.54-3.41 (m, 2H_{aliphatisch}), 3.36-3.17 (m, 3H_{aliphatisch}), 2.97-2.84 (m, 1H_{aliphatisch}), 2.65-2.53 (m, 1H_{aliphatisch}), 2.30-2.13 (m, 1H_{aliphatisch}), 2.04-1.81 (m, 4H_{aliphatisch}). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.54 (1C, C_{Ester}), 172.18 (1C, C_{Carbonsäureamid}), 135.55 (1C, C_{Phenyl}), 128.80 (2C, C_{Phenyl}), 128.61 (1C, C_{PhenylH}), 128.33 (2C, C_{Phenyl}), 67.07 (1C, C_{aliphatisch}), 66.60 (1C, C_{aliphatisch}), 62.64 (1C, C_{aliphatisch}), 58.76 (1C, C_{aliphatisch}), 55.25 (1C, C_{aliphatisch}), 42.46 (1C, C_{aliphatisch}), 30.26 (1C, CH₂), 24.41 (1C, CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3339, 3059, 2947, 2876, 1736, 1656, 1355, 1452, 1427, 1388, 1350, 1265, 1174, 1062, 980, 899, 732, 670, 577, 501, 396. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₆H₂₂N₂O₄ (M+H⁺) berechnet: 307.1652, gefunden: 307.1651.

Darstellung der Verbindung **68**^[377]

198 mg (1.00 eq, 0.65 mmol) **65** wurden in 6 mL Dichlormethan_{abs.} / Triethylamin_{abs.} 3:1 gelöst und auf 0 °C gebracht. Unter Rühren wurden 0.10 mL (2.00 eq, 1.30 mmol) Methansulfonylchlorid zu der klaren Lösung langsam zugegeben. Die farblose Suspension wurde auf 45 °C für 16 h erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur gebracht, mit Dichlormethan verdünnt und mit entionisiertem Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat, wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatisch (Dichlormethan / Methanol 20:1, Ø = 4.0 cm, h = 17 cm) aufgereinigt um 153 mg (0.53 mmol, 82%) **68** als oranges Öl zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 10:1, Ninhydrin) = 0.69. ¹H-NMR

(300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{-}7.26$ (m, $5\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), $5.19\text{-}5.08$ (m, 2H , CH_2), $4.25\text{-}4.15$ (m, 2H , CH_2), $3.83\text{-}3.73$ (m, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), $3.61\text{-}3.40$ (m, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), $3.22\text{-}3.11$ (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), $2.72\text{-}2.60$ (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), $2.26\text{-}2.04$ (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), $2.03\text{-}1.72$ (m, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.63$ (1C, C_{Ester}), 165.39 (1C, C_{Imid}), 136.07 (1C, C_{Phenyl}), 128.71 (1C, C_{PhenylH}), 128.57 (2C, C_{Phenyl}), 128.22 (2C, C_{Phenyl}), 67.40 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 66.33 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 64.41 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 54.36 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 53.46 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 49.79 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 29.59 (1C, CH_2), 23.43 (1C, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2952, 2880, 1734, 1666, 1453, 1349, 1264, 1162, 1088, 1034, 981, 953, 908, 741, 697, 581, 499$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 289.1547, gefunden: 289.1547.

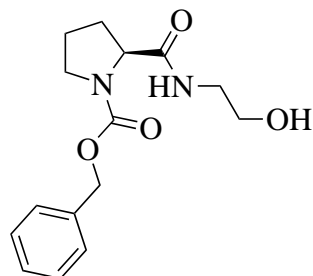
Darstellung der Verbindung 246



246

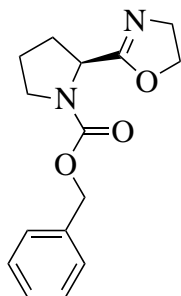
15.6 mg (0.04 eq, 0.10 mmol) Natriumiodid, 431 mg (1.00 eq, 2.60 mmol) Prolinmethylester, 480 mg (1.00 eq, 2.60 mmol) **237** und 0.89 mL (2.00 eq, 5.20 mmol) Diisopropylethylamin wurden in 10 mL Tetrahydrofuran suspendiert und bei 90°C für 16 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 3:1, $\varnothing = 4.0$ cm, h = 23 cm) aufgereinigt um 397 mg (1.43 mmol, 55%) **246** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 1:1, Cerfärbung) = 0.61. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42\text{-}7.28$ (m, $5\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), 5.14 (s, 2H , CH_2O), 3.69 (s, 3H , CH_3), 3.66-3.62 (m, 2H , CH_2N), 3.24-3.12 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), 2.89-2.77 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), 2.27-2.11 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), 2.07-1.78 (m, $4\text{H}_{\text{aliphatisch}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.38$ (1C, C_{Ester}), 170.68 (1C, $C_{\text{Carbonsäureamid}}$), 135.80 (1C, C_{Phenyl}), 128.71 (2C, C_{Phenyl}), 128.47 (3C, C_{Phenyl} und C_{PhenylH}), 66.42 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 63.74 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 53.47 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 53.05 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 51.98 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 29.89 (1C, CH_2), 23.99 (1C, CH_2). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 1734, 1446, 1358, 1156, 991, 740, 698, 599, 494$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 278.1387, gefunden: 278.1387.

Darstellung der Verbindung 61



61

213 mg (1.00 eq, 0.85 mmol) Cbz-Prolin wurden in 50 mL Chloroform gelöst und 0.05 mL (1.00 eq, 0.85 mmol) Ethanolamine sowie 176 mg (1.00 eq, 0.85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid wurden zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt, das Lösungsmittel entfernt und anschließend säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 20:1 auf 15:1) aufgereinigt um 109 mg (0.37 mmol, 44%) **61** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 20:1, Cerfärbung) = 0.11. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.47-7.28 (m, 5H_{Phenyl}), 7.01-6.21 (m, 1H_{aliphatisch}), 5.28-4.97 (m, 2H_{aliphatisch}), 4.39-4.25 (m, 1H_{aliphatisch}, CH), 3.80-3.20 (m, 6H_{aliphatisch}), 2.56-1.78 (m, 5H_{aliphatisch}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2855, 1703, 1661, 1526, 1447, 1418, 1352, 1302, 1260, 1213, 1164, 1123, 1082, 983, 892, 795, 762, 735, 697, 609, 547, 482, 433. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ (M+Na⁺) berechnet: 315.1315, gefunden: 315.1318.

Darstellung der Verbindung 62^[377]

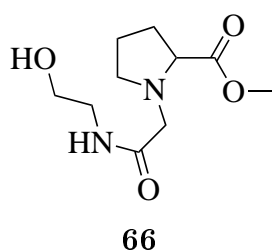
62

2.02 g (1.00 eq, 6.90 mmol) **61** wurden in 62.1 mL Dichlormethan_{abs.} / Triethylamin_{abs.} 3:1 gelöst und bei 0 °C langsam 1.07 mL (2.00 eq, 13.8 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Die leicht gelbe Lösung wurde danach bei Raumtemperatur 16 h gerührt, anschließend das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 20:1, \varnothing = 5.5 cm, h = 17 cm) aufgereinigt um 1.15 g (4.18 mmol, 60%) **62** als oranges Öl zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 15:1, Cerfärbung) = 0.50. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.45-7.20 (m, 5H_{Phenyl}, CH), 5.13-5.15 (m, 1H_{aliphatisch}), 5.10-4.94 (m, 1H_{aliphatisch}), 4.65-4.46 (m, 1H_{aliphatisch}), 4.38-4.19 (m, 1H_{aliphatisch}), 4.18-4.06 (m, 1H_{aliphatisch}), 4.06-3.94 (m, 1H_{aliphatisch}), 3.90-3.80 (m, 1H_{aliphatisch}), 3.75-3.65 (m, 1H_{aliphatisch}), 3.64-3.53 (m, 1H_{aliphatisch}), 3.53-3.43 (m, 1H_{aliphatisch}), 2.38-1.74 (m, 4H_{aliphatisch}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 168.32 (168.03) (1C, C_{Ester}), 154.82 (154.50) (1C, C_{Imid}), 137.04 (136.91) (1C, C_{Phenyl}), 128.44 (2C, C_{Phenyl}), 127.93 (2C, C_{Phenyl}), 127.84 (1C, C_{PhenylH}), 67.82 (68.00) (1C, C_{aliphatisch}), 66.98 (66.72) (1C, C_{aliphatisch}), 54.59 (54.99) (1C, C_{aliphatisch}), 54.43 (1C, C_{aliphatisch}), 46.95 (46.45) (1C, C_{aliphatisch}), 31.39 (30.26) (1C, C_{ProlinH2}), 23.53 (24.20) (1C, C_{ProlinH2}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2884, 1749, 1693, 1539, 1414, 1352, 1278, 1167, 1119, 1088, 1037, 983, 917, 765, 733, 697, 610, 550, 527, 449. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ (M+H⁺) be-

rechnet: 275.1401, gefunden: 275.1400.

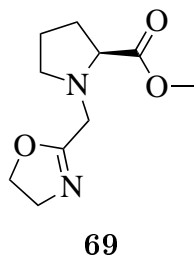
Anmerkung: Durch zwei Konformere der Verbindung aufgrund des Prolins werden zwei Signalsätze erhalten (ausgenommen Teile der Phenylgruppe, da diese weiter von der Konformerstruktur entfernt liegt). Jeweils der Signalsatz mit höherer Intensität im ^{13}C -NMR wird angegeben, der mit kleinerer Intensität ist in Klammern vermerkt.

Darstellung der Verbindung **66**^[376]



113 mg (0.10 eq, 0.75 mmol) Natriumiodid, 1.24 mg (1.00 eq, 7.52 mmol) Prolinmethylesterhydrochlorid, 1.03 g (1.00 eq, 7.52 mmol) **64** und 3.20 mL (2.50 eq, 18.8 mmol) Diisopropylethylamin wurden in 80 mL Tetrahydrofuran suspendiert und bei 80 °C für 16 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 15:1, Ø = 4.0 cm, h = 25 cm) aufgereinigt um 648 mg (2.82 mmol, 37%) **66** als farblores Öl zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 15:1, Cerfärbung) = 0.31. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.02 (s, 1H, NH), 3.74-3.67 (m, 5H_{aliphatisch}, CH), 3.61-3.48 (m, 1H_{aliphatisch}), 3.46-3.15 (m, 6H_{aliphatisch}), 2.64-2.53 (m, 1H_{aliphatisch}), 2.28-2.10 (m, 1H_{Prolin}, CH₂), 2.03-1.79 (m, 3H_{Prolin}, CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 175.31 (1C, C_{Ester}), 172.25 (1C, C_{Carbonsäureamid}), 66.49 (1C, C_{aliphatisch}), 62.64 (1C, C_{aliphatisch}), 58.76 (1C, C_{aliphatisch}), 55.25 (1C, C_{aliphatisch}), 52.29 (1C, C_{aliphatisch}), 42.47 (1C, C_{aliphatisch}), 30.27 (1C, C_{ProlinH₂}), 24.41 (1C, C_{ProlinH₂}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3332, 2980, 2948, 2878, 2814, 2667, 2494, 1736, 1664, 1534, 1433, 1395, 1357, 1321, 1271, 1178, 1135, 1064, 930, 777, 730, 695, 574, 495, 405. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₀H₁₉N₂O₄ (M+H⁺) berechnet: 231.1339, gefunden: 231.1339, C₁₀H₁₈N₂O₄Na (M+Na⁺) berechnet: 253.1159, gefunden: 253.1157.

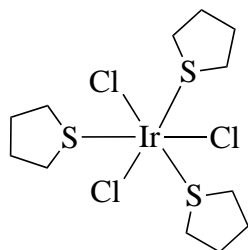
Darstellung der Verbindung **69**^[376]



625 mg (1.00 eq, 2.71 mmol) **66** wurden in 24.0 mL Dichlormethan_{abs.} / Triethylamin_{abs.} 3:1 gelöst und bei 0 °C langsam 0.42 mL (2.00 eq, 5.43 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Die farblose Suspension wurde danach bei 45 °C für 16 h gerührt, anschließend zu der braunen Suspension 15 mL Dichlormethan und 60 mL Wasser zugegeben und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Danach wurde von der klaren orangen Lösung das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (Di-

chlormethan / Methanol 10:1 auf 20:1, $\varnothing = 4.0$ cm, $h = 18$ cm) aufgereinigt um 338 mg (1.59 mmol, 45%) **69** als oranges Öl zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 20:1, Cerfärbung) = 0.38. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.30\text{-}4.19$ (m, 2H, CH_2), 3.88-3.78 (m, 2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, CH_3), 3.61-3.39 (m, 3H_{aliphatisch}), 3.23-3.13 (m, 1H_{aliphatisch}), 2.71-2.59 (m, 1H_{aliphatisch}), 2.24-2.07 (m, 1H_{Prolin}, CH_2), 2.04-1.73 (m, 3H_{Prolin}, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.34$ (1C, C_{Ester}), 165.40 (1C, C_{Imid}), 67.49 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 64.58 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 54.43 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 53.56 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 51.97 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 49.92 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 29.69 (1C, C_{ProlinH_2}), 23.48 (1C, C_{ProlinH_2}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2952, 2881, 1735, 1666, 1436, 1352, 1269, 1196, 1168, 1092, 1038, 982, 952, 907, 762, 706, 634, 570, 442, 392$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 213.1234, gefunden: 213.1234, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 235.1053, gefunden: 235.1055.

Darstellung der Verbindung **75**^[378]

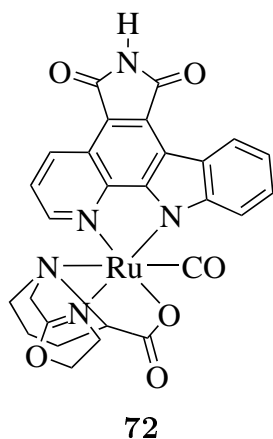


75

101 mg (1.00 eq, 0.34 mmol) Iridiumtrichlorid wurden in 5 mL 2-Methoxyethanol suspendiert und 0.15 mL (5.00 eq, 1.67 mmol) Tetrahydrothiophen wurden hinzugegeben. Die Suspension wurde auf 125 °C für 16 h erhitzt. Der orangen Lösung mit gelben Präzipitat wurde bei Raumtemperatur 7.5 mL Wasser hinzugefügt und danach auf 0 °C gekühlt um anschließend das gelbe Präzipitat durch Filtration von der Lösung zu trennen und mit 1 mL entionisiertem Wasser zu waschen. Das Präzipitat wurde aus 7.5 mL

Ethanol bei 90 °C umkristallisiert und auf 0 °C gekühlt, abfiltriert und getrocknet um 42.3 mg (0.08 mmol, 22%) **75** als kleine gelbe Kristalle zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.63\text{-}3.47$ (m, 4H, CH_2), 3.26-3.07 (m, 2H, CH_2), 2.96-2.74 (m, 6H, CH_2), 2.36-1.95 (m, 12H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.20$ (2C, CH_2), 36.83 (4C, CH_2), 30.81 (4C, CH_2), 30.71 (2C, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3001, 2935, 2905, 2860, 1459, 1445, 1419, 1326, 1307, 1266, 1253, 1209, 1131, 1077, 1034, 1021, 956, 879, 800, 708, 666, 614, 597, 567, 517, 478, 458, 441, 419, 398$.

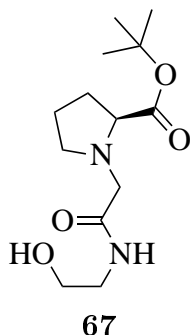
Darstellung der Verbindung 72



7.8 mg (1.00 eq, 36.6 μmol) **69** und 2.1 mg (1.00 eq, 36.6 μmol) wurden in 70.0 μL Methanol_{abs.} gelöst und bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Ligand als Kaliumsalz **247** erhalten. 20.0 mg (1.00 eq, 36.6 μmol) **71** wurden in 5.0 mL Dimethylformamid_{abs.} gelöst und durch die dunkelgrüne Lösung 5 min lang Kohlenstoffmonoxid geleitet. Danach wurde die Lösung unter Kohlenstoffmonoxidatmosphäre für 2 h auf 90 °C geheizt. Die pinkrote Lösung wurde anschließend zu 8.7 mg (1.00 eq, 36.6 μmol) des entschützten Liganden **247** gegeben und für 1.5 h auf 95 °C geheizt. Die tief pinkrote Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht, das Lösungsmittel entfernt und 16 h am Feinvakuum getrocknet. Danach wurde das Gemisch in so wenig wie möglich Dichlormethan / Methanol (1:1) gelöst und mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, Kieselgel, analytische DC) und anschließendes lösen durch Dichlormethan / Methanol 10:1 (drucklos), aufgereinigt um weniger als 0.2 mg **72** als dunkelvioletten Feststoff zu erhalten. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_6\text{Ru}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 614.0616, gefunden: 614.0605.

Anmerkung: Die Stereochemie dieser Verbindung konnte nicht vollständig aufgeklärt werden. Die weitere Aufklärung der Struktur könnte durch die Analyse von Kristallen dieser Verbindung erfolgen.

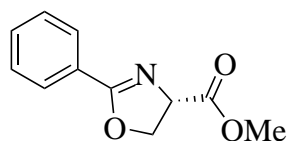
Darstellung der Verbindung 67



948 mg (1.00 eq, 5.54 mmol) L-Prolin *tert.*-Butylester, 914 mg (1.20 eq, 6.65 mmol) **64**, 919 mg (1.20 eq, 6.65 mmol) Kaliumcarbonat (Pulver) und 997 mg (1.20 eq, 6.65 mmol) Natriumiodid wurden in 15 mL Acetonitril_{abs.} suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 15:1, $\varnothing = 4.0$ cm, h = 13 cm) aufgereinigt um 1.37 g (5.02 mmol, 91%) **67** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 15:1, Ninhydrin) = 0.33. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.16$ (s, 1H, NH), 3.76-3.63 (m, 2H_{aliphatisch}), 3.60-3.44 (m, 2H_{aliphatisch}), 3.42-3.26 (m, 4H_{aliphatisch}), 3.24-3.15 (m, 1H_{aliphatisch}), 2.66-2.52 (m, 1H_{aliphatisch}), 2.25-2.07 (m, 1H_{Prolin}, CH_2), 1.98-1.75 (m, 3H_{Prolin}, CH_2), 1.43 (s, 9H, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz,

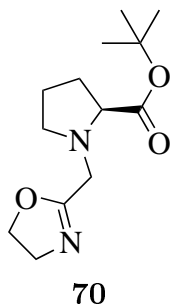
CDCl₃): δ = 174.05 (1C, C_{Ester}), 172.36 (1C, $C_{\text{Carbonsäureamid}}$), 81.80 (1C, $C_{\text{tert.-Bu}}$), 67.26 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 62.61 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 58.67 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 55.29 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 42.48 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 30.33 (1C, C_{ProlinH_2}), 28.16 (3C, CH_3), 24.29 (1C, C_{ProlinH_2}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3348, 2975, 2934, 2874, 2825, 1724, 1652, 1528, 1479, 1458, 1424, 1392, 1366, 1250, 1219, 1151, 1062, 968, 904, 843, 779, 733, 690, 659, 577, 470, 436, 396. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₃H₂₅N₂O₄ (M+H⁺) berechnet: 273.1809, gefunden: 273.1807.

Darstellung der Verbindung **53**^[379]

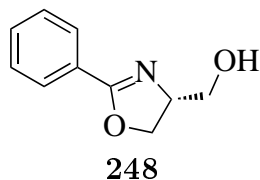


53

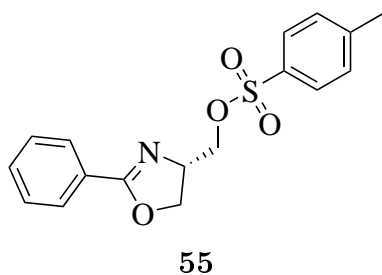
5.40 g (1.00 eq, 29.0 mmol) Ethylbenzimidathydrochlorid wurden in 30.0 mL Dichlormethan_{abs.} suspendiert, die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und unter starkem Rühren 4.00 mL (1.00 eq, 29.0 mmol) Triethylamin zugegeben. Danach wurde die Lösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend abgenutscht und der farblose Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Das leicht rötliche Filtrat wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, anschließend die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und an Kieselgel adsorbiert. Nach einer Aufreinigung über eine kurze Filtersäule (Hexan/EtOAc 2:1) und Entfernen des Lösungsmittels wurden 4.40 g (23.0 mmol, 79%) **53** als farbloser Feststoff erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 5:1) = 0.24. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.05-7.95 (m, 2H_{Phenyl}, CH), 7.55-7.47 (m, 1H_{Phenyl}, CH), 7.46-7.37 (m, 2H_{Phenyl}, CH), 4.96 (dd, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 10.7 Hz, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}}$ = 7.9 Hz, CH₂), 4.71 (dd, 1H, $^2J_{\text{CH}, \text{CH}_2}$ = 8.6 Hz, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_2}$ = 7.8 Hz, H_{aliphatisch}), 4.61 (dd, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 10.8 Hz, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}}$ = 8.7 Hz, CH₂), 3.82 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.61 (1C, C_{Ester}), 166.65 (1C, C_{Imid}), 132.19 (1C, C_{PhenylH}), 128.83 (2C, C_{Phenyl}), 128.53 (2C, C_{Phenyl}), 126.81 (1C, C_{Phenyl}), 69.85 (1C, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$), 68.44 (1C, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$), 52.89 (1C, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2608, 1737, 1636, 1603, 1579, 1496, 1471, 1450, 1436, 1359, 1316, 1296, 1203, 1176, 1088, 1058, 1025, 969, 944, 902, 847, 778, 692, 618, 449, 410. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₁H₁₁N₁O₃Na (M+Na⁺) berechnet: 228.0631, gefunden: 228.0630.

Darstellung der Verbindung 70^[377]

1.11 g (1.00 eq, 4.28 mmol) **67** wurden in 43 mL Dichlormethan_{abs.} / Triethylamin_{abs.} 3:1 gelöst und bei 0 °C langsam 0.66 mL (2.00 eq, 8.56 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Die farblose Suspension wurde danach bei 40 °C für 16 h gerührt, anschließend zu der braunen Suspension 50 mL Dichlormethan und 150 mL Wasser zugegeben und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 40:1 auf 20:1, Ø = 4.0 cm, h = 16 cm) aufgereinigt um 312 mg (1.23 mmol, 29%) **70** als oranges Öl zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 15:1) = 0.39. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3344, 2975, 1727, 1667, 1525, 1480, 1458, 1392, 1366, 1215, 1149, 1087, 1041, 982, 954, 916, 843, 765, 739, 557, 468, 438. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₃H₂₃N₂O₃ (M+H⁺) berechnet: 255.1703, gefunden: 255.1700.

Darstellung der Verbindung 248^[380]

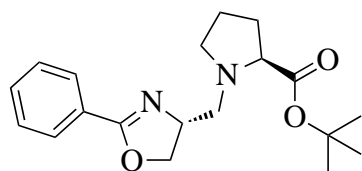
773 mg (1.00 eq, 3.77 mmol) **249** wurden in 23 mL Diethylether_{abs.} gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nun wurde langsam in portionsweise 157 mg (1.10 eq, 4.14 mmol) Lithiumaluminiumhydrid über 30 min zugegeben. Danach wurden 39 mL EtOAc bei 0 °C zugegeben wobei sich die Lösung unter Gasentwicklung über gelb nach grüngrau verfärbte. Danach wurden 58 mL Wasser zugegeben, die organische Phase separiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde **248** als leicht gelbliches Öl erhalten, was ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wurde.

Darstellung der Verbindung 55^[381]

Verbindung **248** wurde in 10.0 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst auf 0 °C gekühlt und 1.05 mL (2.00 eq, 7.56 mmol) Triethylamin sowie 46.4 mg (0.10 eq, 0.38 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin zugegeben. Zu der leicht gelben Lösung wurden danach 531 µL (1.10 eq, 4.15 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid gegeben und die farblose Lösung für weitere 15 min bei

0 °C und danach 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde anschließend in 60 mL Wasser gegeben und mit 40 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, die organische Phase separiert, über Natriumsulfat getrocknet, das Produkt an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 2:1, $\varnothing = 4.0$ cm, h = 12 cm) aufgereinigt um 681 mg (2.09 mmol, 55%) **55** als farblosen Feststoff über zwei Stufen zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 2:1) = 0.28. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90\text{--}7.84$ (m, $2\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), 7.79–7.73 (m, $2\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), 7.53–7.46 (m, $1\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), 7.44–7.36 (m, $2\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), 7.33–7.27 (m, $1\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), 4.59–4.44 (m, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), 4.38–4.31 (m, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), 4.09–4.01 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), 2.42 (s, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.27$ (1C, C_{Imid}), 145.16 (1C, CS), 132.73 (1C, C_{Phenyl}), 132.07 (1C, C_{PhenylH}), 130.05 (2C, C_{Phenyl}), 128.61 (2C, C_{Phenyl}), 128.51 (2C, C_{Phenyl}), 128.13 (2C, C_{Phenyl}), 126.93 (1C, C_{Phenyl}), 70.79 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 70.06 (1C, $C_{\text{aliphatisch}}$), 21.77 (1C, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3069, 3035, 2994, 2949, 2910, 1651, 1596, 1579, 1494, 1453, 1386, 1354, 1341, 1306, 1275, 1231, 1211, 1189, 1179, 1089, 1075, 1062, 1042, 1020, 971, 948, 935, 891, 857, 842, 813, 782, 730, 691, 672, 661, 603, 555, 540, 495, 481, 459, 436, 389$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 332.0951, gefunden: 332.0942.

Darstellung der Verbindung **57**^[382]



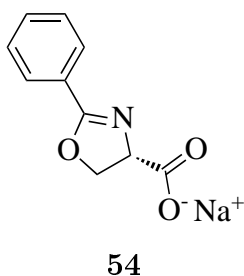
57

236 μmol (1.00 eq, 1.34 mmol) L-Prolin *tert*-Butylester, 443 mg (1.00 eq, 1.34 mmol) **55**, 223 mg (1.20 eq, 1.61 mmol) Kaliumcarbonat (Pulver) und 241 mg (1.20 eq, 1.61 mmol) Natriumiodid wurden in 3.5 mL Acetonitril_{abs.} suspendiert und 16 h auf 70 °C erhitzt. Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 5:1, $\varnothing = 4.0$ cm, h = 13 cm) aufgereinigt um 234 mg (0.71 mmol, 53%) **57** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 3:1, Ninhydrin) = 0.22. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98\text{--}7.90$ (m, 2H, H_{Phenyl}), 7.51–7.35 (m, 3H, H_{Phenyl}), 4.64–4.28 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$), 3.43–3.08 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$), 3.08–2.96 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$), 2.96–2.76 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$), 2.76–2.50 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$), 2.24–2.02 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$), 2.01–1.74 (m, 3H, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$). 1.46 (1.43) (s, 9H, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2974, 2935, 2905, 2814, 1735, 1646, 1604, 1580, 1496, 1477, 1450, 1391, 1366, 1352, 1290, 1249, 1214, 1145, 1087, 1056, 1025, 961, 908, 845, 780, 749, 694, 467$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 331.2016, gefunden: 331.2011.

Anmerkung: Durch zwei Konformere der Verbindung, bedingt durch Prolin, werden zwei Signalsätze erhalten (ausgenommen Teile der Phenylgruppe, da diese weiter von der Kon-

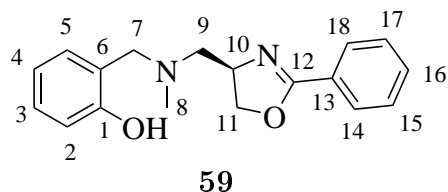
formerstruktur entfernt liegt). Jeweils der Signalsatz mit höherer Intensität im ^{13}C -NMR wird angegeben, der mit kleinerer Intensität ist in Klammern vermerkt.

Darstellung der Verbindung 54^[383]



537 mg (1.00 eq, 2.62 mmol) **53** wurden zu 1.28 mL 2 M Natronlauge gegeben und bei Raumtemperatur 40 min gerührt woraufhin ein farbloser Feststoff präzipitierte. Es wurden 13 mL Aceton zugegeben, die Suspension kurz gerührt und danach filtriert um 325 mg (1.52 mmol, 58%) **54** als farblosen Feststoffe zu erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): $\delta = 7.96\text{-}7.86$ (m, $2\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), $7.64\text{-}7.56$ (m, $1\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), $7.54\text{-}7.45$ (m, $2\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), $4.77\text{-}4.63$ (m, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$), $4.54\text{-}4.40$ (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, D_2O): $\delta = 179.18$ (1C, C_{Acid}), 166.56 (1C, C_{Imid}), 132.34 (1C, C_{PhenylH}), 128.73 (2C, C_{Phenyl}), 128.22 (2C, C_{Phenyl}), 126.40 (1C, C_{Phenyl}), 71.67 (1C, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$), 69.71 (1C, $\text{CH}_{\text{aliphatisch}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3404, 1638, 1594, 1580, 1497, 1480, 1451, 1410, 1361, 1331, 1308, 1282, 1250, 1180, 1090, 1071, 1057, 1026, 690, 909, 875, 804, 780, 747, 727, 688, 566, 491, 464, 421$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 214.0475, gefunden: 214.0475.

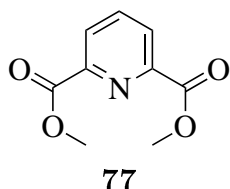
Darstellung der Verbindung 59



82.8 mg (1.00 eq, 0.60 mmol) **58**, 160 mg (1.00 eq, 0.60 mmol) **55**, 99.5 mg (1.20 eq, 0.72 mmol) Kaliumcarbonat (Pulver) und 108 mg (1.20 eq, 0.72 mmol) Natriumiodid wurden in 1.5 mL Acetonitril_{abs.} suspendiert und 16 h auf 80°C erhitzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 3:1, $\varnothing = 2.3$ cm, $h = 13.5$ cm) aufgereinigt um 26.0 mg (0.09 mmol, 15%) **59** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (Hexan/EtOAc 3:1, Ninhydrin(grey)) = 0.10. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.17$ (s, 1H, OH), $8.02\text{-}7.87$ (m, $2\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), $7.53\text{-}7.37$ (m, $3\text{H}_{\text{Phenyl}}$, CH), $7.23\text{-}7.14$ (m, $1\text{H}_{\text{Phenol-3}}$, CH), $7.03\text{-}6.97$ (m, $1\text{H}_{\text{Phenol-5}}$, CH), 6.87 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenol-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H-2, H-4}} = 0.9$ Hz, CH), $6.82\text{-}6.75$ (m, $1\text{H}_{\text{Phenol-4}}$, CH), $4.64\text{-}4.50$ (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin-11}}$, CH_2), $4.18\text{-}4.07$ (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin-10}}$, CH), 3.88 (d, $1\text{H}_{\text{aliphatisch-7}}$, $^2J_{\text{H-7, H-7}} = 13.7$ Hz, CH_2), 3.74 (d, $1\text{H}_{\text{aliphatisch-7}}$, $^2J_{\text{H-7, H-7}} = 13.7$ Hz, CH_2), $2.86\text{-}2.77$ (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch-9}}$, CH_2), $2.74\text{-}2.64$ (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch-9}}$, CH_2), 2.44 (s, $3\text{H}_{\text{aliphatisch-8}}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.72$ (1C, C-12), 157.82 (1C, C-1), 131.65 (1C, C_{Phenyl}), 129.16 (1C, C_{Phenol}), 128.94

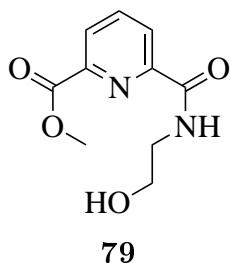
(1C, C_{Phenyl}), 128.48 (3C, C_{Phenol} und 2x C_{Phenyl}), 127.60 (1C, C_{-13}), 121.92 (1C, C_{-6}), 119.37 (1C, C_{Phenol}), 116.45 (1C, C_{Phenol}), 71.82 (1C, C_{-11}), 64.90 (1C, C_{-10}), 62.08 (1C, C_{-9}), 61.69 (1C, C_{-7}), 42.49 (1C, C_{-8}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3055, 2950, 2926, 2854, 2829, 2796, 2718, 2624, 1722, 1640, 1606, 1588, 1490, 1474, 1451, 1424, 1399, 1361, 1342, 1320, 1296, 1258, 1182, 1149, 1134, 1100, 1085, 1059, 1027, 1008, 967, 939, 930, 911, 860, 846, 782, 753, 733, 720, 696, 680, 624, 562, 546, 515, 453, 445, 432, 391$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{18}H_{21}N_2O_2$ ($M+H^+$) berechnet: 297.1598, gefunden: 297.1600.

Darstellung der Verbindung **77**^[384]



2.00 g (1.00 eq, 12.0 mmol) 2,6-Pyridindicarbonsäure wurden in 25 mL Methanol suspendiert und es wurden bei 0 °C 1.92 mL (2.20 eq, 26.3 mmol) Thionylchlorid zugegeben und anschließend auf 70 °C für 3.5 h refluxiert. Nach Abkühlen wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt um 2.04 g (10.5 mmol, 88%) **77** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 20:1) = 0.44. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.29$ (d, 2H_{Pyridin, meta}, $^3J_{meta, para} = 7.9$ Hz, CH), 8.01 (dd, 1H_{Pyridin, para}, $^3J_{para, meta} = 8.1$ Hz, $^3J_{para, meta} = 7.6$ Hz, CH), 4.00 (s, 6H, 2x CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.15$ (2C, C_{Ester}), 148.34 (2C, C_{ortho}), 138.45 (1C, C_{para}), 128.11 (2C, C_{meta}), 55.27 (2C, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 1739, 1694, 1570, 1449, 1438, 1425, 1288, 1242, 1196, 1163, 1143, 1080, 994, 951, 861, 852, 812, 755, 722, 695, 645, 520, 462, 432, 387$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4\text{Na}$ ($M+H^+$) berechnet: 218.0424, gefunden: 218.0426.

Darstellung der Verbindung **79**



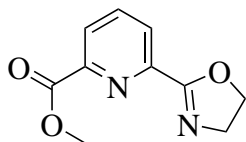
Route über Verbindung **77**: 516 mg (1.00 eq, 2.64 mmol) **77** und 323 mg (2.00 eq, 5.28 mmol) Ethanolamin wurden in Toluol suspendiert und für 30 min auf 100 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 20:1, $\varnothing = 4.0$ cm, h = 11 cm) aufgearbeitet um 133 mg (0.60 mmol, 23%) **79** als farblosen Feststoff zu erhalten.

Route über Verbindung **250**: 752 mg (1.00 eq, 4.15 mmol) **250** wurden in Dichlormethan_{abs.} gelöst und mit 0.58 mL (1.00 eq, 4.15 mmol) Triethylamin versetzt. 0.40 mL (1.00 eq, 4.15 mmol) Chlorameisensäureethylester wurden bei 0 °C zugegeben und danach 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Nun wurden 0.25 mL (1.00 eq,

4.15 mmol) Ethanolamin gelöst in 15 mL Dichlormethan_{abs.} zugegeben und danach erneut 0.58 mL (1.00 eq, 4.15 mmol) Triethylamin. Nach 1.5 h Rühren bei 0 °C wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 50:1, Ø = 4.0 cm, h = 16 cm) aufgearbeitet um 391 mg (1.74 mmol, 42%) **79** als farblosen Feststoff zu erhalten.

R_f (DCM/MeOH 20:1) = 0.23. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.84-8.71 (m, 1H, NH), 8.31 (dd, 1H_{Pyridin, meta}, ³J_{meta, para} = 7.9 Hz, ⁴J_{meta, meta} = 1.1 Hz, CH), 8.15, (dd, 1H_{Pyridin, meta}, ³J_{meta, para} = 7.9 Hz, ⁴J_{meta, meta} = 1.1 Hz, CH), 7.99-7.91 (m, 1H_{Pyridin, para}, CH), 3.98 (s, 3H, CH₃), 3.94-3.88 (m, 2H, CH₂OH), 3.79 (s, 1H, OH), 3.72-3.64 (m, 2H, CH₂NH). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.20 (1C, C_{Ester}), 164.46 (1C, C_{Carbons.amid}), 150.39 (1C, CC_{Carbonsäureamid}), 146.41 (1C, CC_{Ester}), 138.63 (1C, C_{para}), 127.29 (1C, C_{meta}), 125.69 (1C, C_{meta}), 62.17 (1C, CH₂OH), 53.15 (1C, CH₂OCO), 42.77 (1C, CH₂NH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3447, 3286, 3092, 2943, 2902, 2877, 2804, 1724, 1666, 1583, 1544, 1473, 1438, 1415, 1367, 1296, 1250, 1192, 1153, 1080, 1059, 998, 982, 918, 886, 846, 808, 798, 755, 732, 719, 683, 649, 609, 539, 464, 427, 405. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₀H₁₂N₂O₄Na (M+Na⁺) berechnet: 247.0689, gefunden: 247.0687.

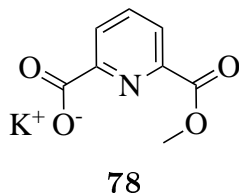
Darstellung der Verbindung **80**^[377]



80

133 mg (1.00 eq, 0.59 mmol) **79** wurden in 5 mL Dichlormethan_{abs.} / Triethylamin_{abs.} 3:1 gelöst und bei 0 °C langsam 0.09 mL (2.00 eq, 1.19 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Die farblose leicht gelbliche Suspension wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt, anschließend zu der orangen Suspension 10 mL Dichlormethan und 20 mL Wasser zugegeben, die organische Phase iso-

liert und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 50:1, Ø = 4.0 cm, h = 11 cm) aufgereinigt um 36.7 mg (0.18 mmol, 30%) **80** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (DCM/MeOH 20:1) = 0.54. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (d, 2H_{Pyridin, meta}, ³J_{meta, para} = 7.7 Hz, CH), 7.94, (dd, 1H_{Pyridin, para}, ³J_{para, meta} = 8.1 Hz, ³J_{para, meta} = 7.6 Hz, CH), 4.61-4.49 (m, 2H, CH₂O), 4.18-4.08 (m, 2H, CH₂N), 3.99 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.45 (1C, C_{Ester}), 163.32 (1C, C_{Imid}), 148.21 (1C, CC_{Imid}), 147.08 (1C, CC_{Ester}), 137.95 (1C, C_{para}), 127.05 (1C, C_{meta}), 126.82 (1C, C_{meta}), 68.59 (1C, CH₂O), 55.27 (1C, CH₂N), 53.17 (1C, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3056, 2971, 2901, 2877, 1732, 1643, 1573, 1527, 1478, 1441, 1417, 1370, 1333, 1295, 1278, 1240, 1209, 1195, 1157, 1140, 1099, 1073, 995, 979, 939, 907, 848, 837, 803, 778, 732, 673, 646, 524, 444, 427, 396. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₀H₁₁N₂O₃ (M+H⁺) berechnet: 207.0764, gefunden: 207.0764.

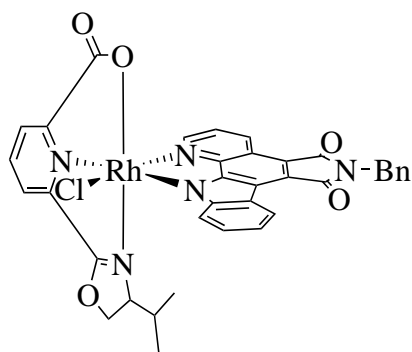
Darstellung der Verbindung **78**^[385]

1.50 g (1.00 eq, 7.69 mmol) **77** und 444 mg (1.03 eq, 7.92 mmol) Kaliumhydroxid wurden in 40.0 mL Methanol_{abs.} suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt, der Feststoff in 30 mL EtOAc suspendiert und filtriert um 1.28 g (7.13 mmol, 93%) **78** als farblosen Feststoff zu erhalten. Die entsprechende Säure **250** kann durch lösen von **78** in

entionisiertem Wasser, anschließendem ansäuern auf pH = 3 mit konzentrierter Salzsäure viermaliges extrahieren mit Chloroform, Isolation der organischen Phase und Entfernen des Lösungsmittels erhalten werden. **¹H-NMR** (300 MHz, D₂O): δ = 8.14 (dd, 1H_{meta}, ³J_{meta, para} = 7.0 Hz, ⁴J_{meta, meta} = 2.1 Hz, CH), 8.11-7.94 (m, 2H_{meta, para}, CH), 3.98 (s, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, D₂O): δ = 172.10 (1C, C_{K-Carboxylat}), 166.89 (1C, C_{Ester}), 153.97 (1C, C_{ortho, K-Carboxylat}), 146.21 (1C, C_{ortho, Ester}), 139.11 (1C, C_{para}), 127.23 (1C, C_{meta}), 126.53 (1C, C_{meta}), 55.17 (1C, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 1713, 1649, 1615, 1584, 1566, 1455, 1433, 1417, 1381, 1315, 1257, 1197, 1177, 1136, 1073, 999, 958, 892, 853, 817, 750, 726, 697, 650, 558, 489, 456, 419, 387. **HR-MS** (ESI(-)): C₈H₆NO₄ (M⁻) berechnet: 180.0302, gefunden: 180.0305.

Verbindung **250**: **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.54 (s, 1H, COOH), 8.29-8.12 (m, 3H_{arom.}, CH), 3.91 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 165.63 (1C, C_{Carbonsäure}), 164.78 (1C, C_{Ester}), 148.82 (1C, C_{ortho, Carbonsäure}), 147.58 (1C, C_{ortho, Ester}), 139.04 (1C, C_{para}), 127.86 (1C, C_{meta}), 127.60 (1C, C_{meta}), 52.61 (1C, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3073, 3019, 2964, 2885, 2850, 2625, 2542, 1719, 1694, 1581, 1471, 1449, 1429, 1411, 1322, 1303, 1261, 1250, 1196, 1154, 1138, 1080, 995, 963, 924, 887, 846, 814, 798, 749, 714, 697, 647, 571, 522, 447, 419, 382. **HR-MS** (ESI(+)): C₈H₇NO₄Na (M+Na⁺) berechnet: 204.0267, gefunden: 204.0270.

Darstellung der Verbindung 83

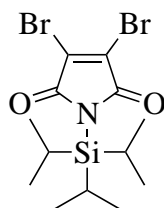


83

11.0 mg (1.00 eq, 41.9 μmol) **81** wurden in 2.00 mL Methanol_{abs.} gelöst und es wurden 1.0 mg (1.00 eq, 41.9 μmol) wasserfreies Lithiumhydroxid zugefügt. Die Lösung wurde über 10 h bei 50 °C gerührt und Methanol entfernt. Danach wurde der Rückstand in 2.00 mL DMF_{abs.} gelöst und 30.4 mg (1.00 eq, 41.9 μmol) **82** zugegeben und die Lösung unter Rühren auf 100 °C für 16 h erhitzt. Lösungsmittel wurde am Feinvakuum entfernt und mittels säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 20:1, $\emptyset = 2.3$ cm, h = 13 cm, drucklos) wurden 3.8 mg (5.08 μmol , 12%) **83** erhalten. R_f (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) = 0.29. **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.83$ -8.76 (m, 2H_{arom.}, CH), 8.61 (d, 1H_{arom.}, ³J = 8.3 Hz, CH), 8.49-8.40 (m, 1H_{arom.}, CH), 8.17-8.04 (m, 3H_{arom.}, CH), 8.01-7.93 (m, 1H_{arom.}, CH), 7.76-7.69 (m, 2H_{arom.}, CH), 7.62-7.51 (m, 2H_{arom.}, CH), 7.48-7.24 (m, 7H_{arom.}, CH), 4.91 (s, 2H_{Benzyl}, CH₂), 4.44-4.31 (m, 1H_{Oxazolin}, CH), 4.17-4.03 (m, 2H_{Oxazolin}, CH₂), 1.79-1.69 (m, 1H_{Isopropyl}, CH), 0.93 (d, 3H_{Isopropyl}, ³J = 6.6 Hz, CH₃), 0.87 (d, 3H_{Isopropyl}, ³J = 6.8 Hz, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3409$, 3074, 2924, 2854, 1750, 1692, 1647, 1583, 1526, 1496, 1420, 1385, 1336, 1227, 1183, 1144, 1095, 1035, 942, 904, 853, 820, 790, 751, 695, 656, 629, 594, 501, 433. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₆H₂₇ClN₅O₅RhNa (M+Na⁺) berechnet: 770.0648, gefunden: 770.0650.

Anmerkung: Die Verschiebung von H-2 im ¹H-NMR zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Pyridylteil des Pyridocarbazols orientiert ist, daher ist der Komplex entsprechend abgebildet. Die Stereochemie der axialen Liganden bleibt somit unbestimmt. Die weitere Aufklärung der Struktur könnte durch die Analyse von Kristallen dieser Verbindung erfolgen.

Darstellung der Verbindung 105

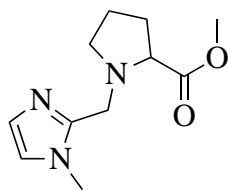


105

6.00 g (1.00 eq, 23.5 mmol) 2,3-Dibromomaleimid wurden in 100 mL Dichlormethan_{abs.} suspendiert und bei 0 °C 7.3 mL (1.15 eq, 27.1 mmol) Trifluormethansulfonsäure-triisopropylsilyl-ester langsam zugetropft. Die Suspension wurde für 10 min bei 0 °C gerührt und 4.60 mL (1.15 eq, 27.1 mmol) Diisopropylethylamin zugetropft. Danach wurde die klare grüne Lösung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und darauffolgend der orangen Lö-

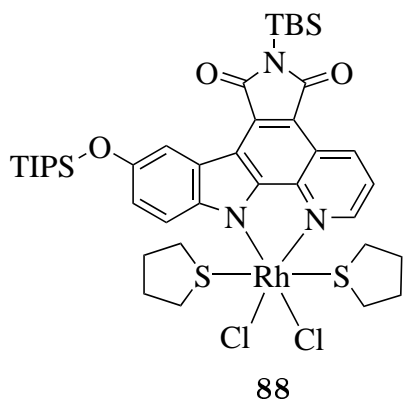
sung 50 mL Wasser zugefügt, die organische Phase isoliert und die wässrige Phase erneut mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und an Kieselgel adsorbiert um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc 50:1, $\varnothing = 5.5$ cm, h = 17 cm) 8.10 g (19.7 mmol, 84%) **105** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 100:1) = 0.09. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.80\text{-}1.62$ (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_3} = 7.5$ Hz, CH), 1.08 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.6$ Hz, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.14$ (2C, CO), 131.59 (2C, CBr), 18.12 (6C, CH_3), 11.85 (3C, CH) ppm. **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2943, 2866, 1769, 1710, 1605, 1460, 1376, 1286, 1152, 1060, 1047, 998, 925, 882, 818, 742, 712, 651, 574, 500, 403$. **MS** (EI): $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{Si}$ (M^+) berechnet: 408.9708, gefunden: 408.9713.

Darstellung der Verbindung **114**^[68]



114

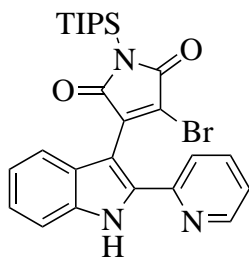
158 mg (1.00 eq, 1.44 mmol) **113** und 186 mg (1.00 eq, 1.44 mmol) **231** wurden in 10 mL Methanol_{abs.} gelöst und bei 0 °C unter Rühren 90.5 mg (1.00 eq, 1.44 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 0.14 mL konzentrierte Salzsäure zugegeben. Lösungsmittel wurden entfernt um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 20:1, $\varnothing = 2.3$ cm, h = 27 cm) 66.1 mg (0.30 mmol, 21%) **114** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) = 0.16. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 6.83$ (d, $1\text{H}_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 1.1$ Hz, CH), 6.80 (d, $1\text{H}_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 1.1$ Hz, CH), 3.89 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 13.2$ Hz, $\text{C}_{\text{Imidazol}}\text{CH}_2$), 3.71 (s, 3H , CH_3), 3.61 (s, 3H , CH_3), 3.61 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 13.0$ Hz, $\text{C}_{\text{Imidazol}}\text{CH}_2$), 3.25-3.16 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, NCH_2), 2.94-2.83 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, NCHCOOCH_3), 2.46-2.33 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, NCH_2), 2.20-2.04 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2), 1.95-1.70 (m, $3\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 174.51$ (1C, C_{Ester}), 145.80 (1C_{Imidazol}, NCN), 126.99 (1C, $\text{C}_{\text{Imidazol}}$), 121.78 (1C, $\text{C}_{\text{Imidazol}}$), 65.41 (1C, $\text{NC}_{\text{Prolin}}\text{HCO}_2\text{CH}_3$), 53.97 (1C, $\text{NC}_{\text{Prolin}}\text{H}_2$), 51.84 (1C, $\text{C}_{\text{Ester}}\text{H}_3$), 51.04 (1C, CCH_2N), 32.98 (1C, NCH_3), 29.88 (1C, $\text{C}_{\text{Prolin}}\text{H}_2$), 23.58 (1C, $\text{C}_{\text{Prolin}}\text{H}_2$). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu} = 3106, 2951, 2812, 1737, 1499, 1443, 1362, 1280, 1198, 1172, 1147, 1087, 1039, 1005, 958, 930, 890, 845, 741, 663, 622, 422, 392$.

Darstellung der Verbindung **88**^[386]

34.0 mg **87** (1.00 eq, 51.9 μmol) wurden in 150 mL Toluol gelöst und für 2 h in einem UV-Reaktorsystem (150 W) bestrahlt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und die Nebenprodukte über eine kurze Filtersäule säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan/EtOAc 3:1) um 27.5 mg (47.9 μmol , 92.3%) **88** als hellgelben Feststoff zu erhalten, der direkt weiter umgesetzt wurde. 25.0 mg (1.10 eq, 52.8 mmol) Rh(tht)₃Cl₃ wurden in 200 mL Ethanol gelöst und auf 90 °C geheizt. Bei 90 °C wurden 27.5 mg (1.00 eq,

48.0 mmol) **251** zugegeben wonach sich die Lösung langsam rot verfärbte. Nach einer Stunde wurde die Lösung auf Raumtemperatur gebracht, das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan/Hexan 1:1 auf Dichlormethan / Methanol 200:1, $\varnothing = 4.0$ cm, h = 8 cm) um 30.3 mg (32.8 μmol , 63%) **88** als dunkelroten Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/Hexan, 1:1) = 0.22. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.33$ (dd, 1H_{PyrC-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.1 Hz, CH), 9.29-9.23 (m, 1H_{PyrC-2}, CH), 8.49-8.39 (m, 1H_{PyrC-8} + 1H_{PyrC-11}, CH), 7.70 (dd, 1H_{PyrC-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.3 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.3 Hz, CH), 7.18 (dd, 1H_{PyrC-10}, ³J_{H-10, H-11} = 9.2 Hz, ⁴J_{H-10, H-8} = 2.6 Hz, CH), 3.68-3.53 (m, 2H_{THT}, CH₂), 2.86-2.61 (m, 4H_{THT}, CH₂), 2.16-1.78 (m, 8H_{THT}, CH₂), 1.76-1.62 (m, 2H_{THT}, CH₂), 1.50-1.30 (m, 3H_{TIPS}, CH), 1.17 (d, 18H_{TIPS}, ³J_{CH₃, CH} = 7.4 Hz, CH₃), 1.06 (s, 9H_{TBS}, CCH₃), 0.60 (s, 6H_{TBS}, SiCH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.25$ (1C, C_{PyrC}O), 174.11 (1C, C_{PyrC}O), 153.02 (1C, C_{PyrC}), 150.72 (1C, C_{PyrC}), 148.86 (1C, C_{PyrC}), 144.40 (1C, C_{PyrC}), 144.37 (1C, C_{PyrC}), 143.54 (1C, C_{PyrC}), 136.04 (1C, C_{PyrC}), 133.41 (1C, C_{PyrC}), 124.95 (1C, C_{PyrC}), 122.60 (1C, C_{PyrC}), 122.00 (1C, C_{PyrC}), 121.49 (1C, C_{PyrC}), 116.06 (1C, C_{PyrC}), 115.87 (1C, C_{PyrC}), 114.43 (1C, C_{PyrC}), 37.23 (2C, SC_{THT}H₂), 36.93 (2C, SC_{THT}H₂), 30.19 (2C, C_{THT}H₂), 29.81 (2C, C_{THT}H₂), 26.64 (3C, CC_{TBS}H₃), 19.23 (1C, C_{TBS}CH₃), 18.19 (6C, CHC_{TIPS}H₃), 12.87 (3C, C_{TIPS}H), -3.91 (2C, SiC_{TBS}H₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2945$, 2864, 1745, 1688, 1606, 1587, 1552, 1526, 1501, 1460, 1442, 1415, 1364, 1332, 1309, 1265, 1245, 1210, 1191, 1172, 1130, 1112, 1076, 1048, 1014, 987, 972, 918, 882, 846, 827, 816, 794, 776, 767, 715, 697, 685, 663, 646, 612, 582, 514, 491, 456, 443, 407. **HR-MS** (ESI(+)): C₄₀H₅₈Cl₂N₃O₃RhS₂Si₂Na (M+Na⁺) berechnet: 944.1782, gefunden: 944.1784.

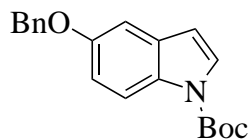
Darstellung der Verbindung 107



107

9.00 mL (3.74 eq, 43.4 mmol) Hexamethyldisilazane wurden in 40 mL Tetrahydrofuran_{abs.} gelöst und zu der Lösung bei 0 °C 16.7 mL (2.5 M in Hexan, 3.60 eq, 41.7 mmol) *n*-Butyllithium langsam unter starkem Rühren zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wurden weitere 15 min bei 0 °C gerührt und danach 30 min bei Raumtemperatur. Währenddessen wurden 2.71 g (1.00 eq, 13.9 mmol) 2-(2-pyridinyl)indol in 40 mL Tetrahydrofuran_{abs.} gelöst und auf -15 °C gekühlt. Die erste Lösung wurde nun über 30 min zu dieser Lösung über 30 min bei -15 °C getropft wobei die Farbe der Lösung von gelb zu orange umschlug. Danach wurde die Lösung für 45 min bei -15 °C gerührt und 30 mL einer Lösung von 6.02 g (1.05 eq, 14.6 mmol) **105** über 25 min bei -15 °C zuge tropft. Die dunkelmagenta farbene Lösung wurde 30 min bei -15 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur gebracht und auf Eis gegeben. Danach wurde zweimal mit 250 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 150 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen über Natriumsulfat getrocknet und an Kieselgel adsorbiert um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc 6:1 auf 3:1, Ø = 5.5 cm, h = 25 cm) 2.94 g (5.61 mmol, 40%) **107** als hellorangen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.31. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.44 (d, 1H_{PyrC}, ⁴J = 4.9 Hz, NH), 7.64-7.51 (m, 2H_{PyrC}, CH), 7.43 (d, 1H_{PyrC}, ³J = 7.7 Hz, CH), 7.40-7.32 (m, 2H_{PyrC}, CH), 7.18-7.01 (m, 3H_{PyrC}, CH), 1.58 (sept, 3H_{TIPS}, ³J_{CH, CH₃} = 7.5 Hz, CH), 0.98 (d, 18H_{TIPS}, ³J_{CH₃, CH} = 7.6 Hz, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 173.57 (1C, C_{PyrC}O), 171.50 (1C, C_{PyrC}O), 150.05 (1C, C_{PyrC}), 149.16 (1C, C_{PyrC}), 141.92 (1C, C_{PyrC}), 136.91 (1C, C_{PyrC}), 136.75 (1C, C_{PyrC}), 136.24 (1C, C_{PyrC}), 126.60 (1C, C_{PyrC}), 124.72 (1C, C_{PyrC}), 123.65 (1C, C_{PyrC}), 122.51 (1C, C_{PyrC}), 122.47 (1C, C_{PyrC}), 120.94 (1C, C_{PyrC}), 120.74 (1C, C_{PyrC}), 112.94 (1C, C_{PyrC}), 101.94 (1C, C_{PyrC}), 17.89 (6C, CHC_{TIPS}H₃), 11.64 (3C, C_{TIPS}H). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3349, 2948, 2867, 1761, 1694, 1636, 1587, 1571, 1526, 1494, 1477, 1456, 1438, 1422, 1384, 1361, 1306, 1285, 1260, 1208, 1159, 1088, 1065, 1050, 1014, 989, 970, 922, 883, 840, 821, 791, 779, 760, 750, 744, 730, 698, 660, 625, 600, 578, 562, 542, 501, 476, 460, 431, 419, 403. **HR-MS** (ESI(+)): C₂₆H₃₀BrN₃O₂SiNa (M+Na⁺) berechnet: 546.1183, gefunden: 546.1180.

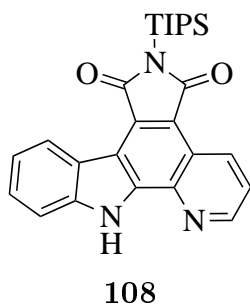
Darstellung der Verbindung 84



84

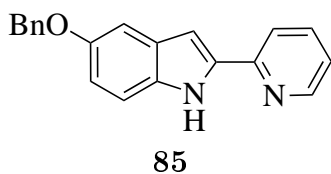
8.00 g (1.00 eq, 35.8 mmol) Indol und 4.60 g (1.05 eq, 37.6 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin wurden in 100 mL Tetrahydrofuran_{abs.} gelöst und unter Rühren bei 0 °C 8.20 g (1.05 eq, 37.6 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben wobei die Lösung erstarrte. Die Lösung wurde 16 h auf Raumtemperatur gebracht und anschließend erneut auf 0 °C gekühlt um 32 mL 1 M Salzsäure hinzuzugeben und anschließend die Lösung 30 min bei Raumtemperatur zu rühren. Danach wurde die organische Phase isoliert, die wässrige Phase mit zweimal 25 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt um ein braunes Öl zu erhalten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc 20:1, Ø = 5.5 cm, h = 17 cm) wurden 11.3 g (35.0 mmol, 98%) **84** als farbloses Öl erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 20:1) = 0.33. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, 1H-7, $^3J_{H-7, H-6}$ = 8.7 Hz, CH), 7.46 (d, 1H-2, $^3J_{H-2, H-3}$ = 3.6 Hz, CH), 7.38-7.32 (m, 2H_{Benzyl}, CH), 7.31-7.16 (m, 3H_{Benzyl}, CH), 6.99 (d, 1H-4, $^4J_{H-4, H-6}$ = 2.5 Hz, CH), 6.91 (dd, 1H-6, $^3J_{H-6, H-7}$ = 9.1 Hz, $^4J_{H-6, H-4}$ = 2.5 Hz, CH), 6.37 (dd, 1H-3, $^3J_{H-3, H-2}$ = 3.6 Hz, $^4J_{H-3, H-4}$ = 0.6 Hz, CH), 4.99 (s, 2H_{Benzyl}, CH₂), 1.55 (s, 9H_{Boc}, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.15 (1C_{Ester}, NCO₂), 149.81 (1C_{arom.}, C), 137.49 (1C_{arom.}, C), 131.48 (1C_{arom.}, C), 130.26 (1C_{arom.}, C), 128.63 (2C_{Benzyl}, CH), 127.93 (1C_{arom.}, C), 127.56 (2C_{Benzyl}, CH), 126.63 (1C_{arom.}, C), 115.97 (1C_{arom.}, C), 113.88 (1C_{arom.}, C), 107.24 (1C_{arom.}, C), 105.16 (1C_{arom.}, C), 83.56 (1C_{Boc}, C(CH₃)₃), 70.73 (1C_{Benzyl}, CH₂), 28.30 (3C_{Boc}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3198, 3153, 3108, 3065, 3032, 3006, 2985, 2895, 2857, 1858, 1719, 1624, 1605, 1582, 1538, 1500, 1472, 1452, 1373, 1352, 1333, 1259, 1217, 1196, 1153, 1126, 1087, 1040, 1022, 931, 905, 877, 851, 843, 828, 802, 770, 760, 733, 720, 695, 661, 624, 611, 543, 504, 470, 453, 432, 397. **HR-MS** (ESI(+)): C₂₀H₂₁NO₃Na (M+Na⁺) berechnet: 346.1414, gefunden: 346.1413.

Darstellung der Verbindung 108



2.02 g **107** (1.00 eq, 3.84 mmol) wurden in 900 mL Toluol suspendiert und für 30 min in einem UV-Reaktorsystem (700 W) bestrahlt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Stoffgemisch säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 100:1 to 50:1, $\varnothing = 5.5$ cm, $h = 21$ cm) um 1.36 g (3.08 mmol, 80%) **252** als hellgelben Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.57. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.76$ (s, 1H_{PyrC} , NH), 9.45-9.33 (m, 1H_{PyrC} , CH),

9.07-8.98 (m, 1H_{PyrC} , CH), 8.96-8.86 (m, 1H_{PyrC} , CH), 7.62-7.52 (m, 1H_{PyrC} , CH), 7.50-7.44 (m, 1H_{PyrC} , CH), 7.41-7.30 (m, 1H_{PyrC} , CH), 7.20-7.14 (m, 1H_{PyrC} , CH), 1.97-1.75 (m, 3H_{TIPS} , CH), 1.22-1.08 (m, 18H_{TIPS} , CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.93$ (1C, $\text{C}_{\text{PyrC}}\text{O}$), 174.75 (1C, $\text{C}_{\text{PyrC}}\text{O}$), 140.17 (1C, C_{PyrC}), 139.77 (1C, C_{PyrC}), 138.48 (1C, C_{PyrC}), 134.68 (1C, C_{PyrC}), 130.75 (1C, C_{PyrC}), 127.50 (1C, C_{PyrC}), 125.68 (1C, C_{PyrC}), 123.01 (1C, C_{PyrC}), 122.45 (1C, C_{PyrC}), 122.00 (1C, C_{PyrC}), 121.84 (2C, C_{PyrC}), 120.74 (1C, C_{PyrC}), 115.39 (1C, C_{PyrC}), 111.60 (1C, C_{PyrC}), 18.49 (6C, $\text{CHC}_{\text{TIPS}}\text{H}_3$), 12.25 (3C, $\text{C}_{\text{TIPS}}\text{H}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3457, 2945, 2866, 1748, 1690, 1596, 1553, 1524, 1500, 1458, 1432, 1411, 1368, 1337, 1305, 1281, 1265, 1236, 1216, 1193, 1155, 1125, 1067, 1041, 1024, 1014, 991, 969, 922, 882, 824, 797, 745, 679, 655, 646, 627, 596, 575, 540, 524, 501, 480, 429, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 444.2102, gefunden: 444.2092.

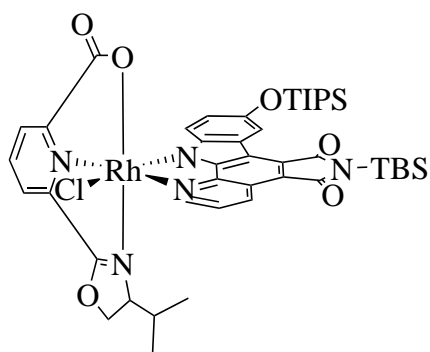
Darstellung der Verbindung 85^[117]

6.80 g (1.05 eq, 18.5 mmol) **84**, 4.67 g (2.50 eq, 44.0 mmol) Natriumcarbonat und 1.00 g (0.05 eq, 0.88 mmol) Tetraakis(triphenylphosphin)palladium wurden in 130 mL einer Lösung aus Ethylenglycoldimethylether/Wasser 4:1 suspendiert. 1.72 mL (1.00 eq, 17.6 mmol) 2-Brompyridin wurden

zugegeben und die Reaktionsmischung bei 85°C für 16 h refluxiert. Danach wurde die Suspension auf Raumtemperatur gebracht, 100 mL Wasser zugefügt und die organische Phase isoliert. Die wässrige Phase wurde danach dreimal mit 100 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 100 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Stoffgemisch wurde an Kieselgel adsorbiert und über zwei Tage am Feinvakuum bei 85°C erhitzt. Danach wurde das Produkt mit Hexan/EtOAc 3:1 vom Kieselgel gelöst und säulenchromatographisch aufgereinigt (Di-

chlormethan / Methanol 10:1, $\emptyset = 4.0$ cm, h = 18 cm) um 3.79 g (12.6 mmol, 72%) **85** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20:1) = 0.56. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.64$ (s, 1H_{Indol} , NH), 8.56 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 0.9$ Hz, CH), 7.80-7.76 (m, $1\text{H}_{\text{arom.}}$, CH), 7.75-7.68 (m, $1\text{H}_{\text{arom.}}$, CH), 7.53-7.46 (m, $2\text{H}_{\text{arom.}}$, CH), 7.44-7.29 (m, $4\text{H}_{\text{arom.}}$, CH), 7.20-7.13 (m, $2\text{H}_{\text{arom.}}$, CH), 6.98 (dd, $1\text{H}_{\text{arom.}}$, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, CH), 6.95 (dd, $1\text{H}_{\text{arom.}}$, $^3J = 2.1$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, CH), 5.12 (s, $2\text{H}_{\text{Benzyl}}$, CH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.83$ ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 150.22 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 148.69 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 137.81 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 137.12 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 136.90 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 132.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 129.54 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 128.67 ($2\text{C}_{\text{Benzyl}}$, CH), 127.93 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 127.69 ($2\text{C}_{\text{Benzyl}}$, CH), 122.02 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 120.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 115.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 112.40 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 104.16 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 100.96 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$, C), 71.00 ($1\text{C}_{\text{Benzyl}}$, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3418, 3052, 3034, 2983, 2927, 2860, 1612, 1588, 1562, 1544, 1493, 1442, 1404, 1380, 1359, 1332, 1297, 1223, 1212, 1154, 1144, 1117, 1092, 1062, 1041, 1025, 991, 953, 937, 898, 842, 809, 767, 741, 724, 691, 660, 634, 616, 594, 545, 526, 510, 474, 462, 437, 401$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 301.1335, gefunden: 301.1330.

Darstellung der Verbindungen **90** und **91**

**90****91**

27.4 mg (2.00 eq, 0.10 mmol) **81** wurden in 2.00 mL $\text{Methanol}_{\text{abs}}$ gelöst und es wurden 2.5 mg (2.00 eq, 0.10 mmol) wasserfreies Lithiumhydroxid zugefügt. Die Lösung wurde 16 h bei 45°C gerührt und Methanol entfernt. Danach wurde der Rückstand in 2.00 mL Ethanol suspendiert und 46.2 mg (1.00 eq, 0.05 mmol) **88** zugegeben und die Lösung unter Rühren auf 100°C für 16 h erhitzt. Lösungsmittel wurde am Feinvakuum entfernt und mittels Aufreinigung über Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 20:1) wurden 1.8 mg (2.17 μmol , 4%) **90** und 4.1 mg (4.94 μmol , 10%) **91** als hellrote Feststoffe erhalten. Verbindung **90**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) = 0.38. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.70$ (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1$ Hz, CH), 9.33 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.0$ Hz, CH), 8.58-8.50 (t, $1\text{H}_{\text{Pyridin}}$, para $^3J_{\text{para, meta}} = 7.9$ Hz, CH), 8.42 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridin}}$, meta, $^3J_{\text{meta, para}} = 7.4$ Hz, CH), 8.30-8.23 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridin}}$, meta + $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 7.80 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2$ Hz, CH), 6.67 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, $^3J_{\text{H-10, H-11}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H-10, H-8}} = 2.5$ Hz, CH), 5.17 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.9$ Hz, CH), 4.67-4.59 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, CH_2), 4.57-4.48 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, CH_2), 3.25-3.15 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, CH), 1.50-1.42 (m, $1\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, CH), 1.30-1.20 (m, 3H_{TIPS} , CH), 1.08-1.01

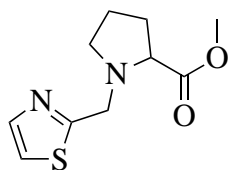
(m, 18H_{TIPS}, CH₃), 0.91 (d, 1H_{Isopropyl}, ³J = 6.6 Hz, CH₃), 0.51 (d, 1H_{Isopropyl}, ³J = 7.2 Hz, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3235, 3074, 2953, 2864, 1755, 1716, 1675, 1615, 1581, 1552, 1527, 1496, 1460, 1417, 1398, 1338, 1257, 1207, 1158, 1093, 1015, 919, 880, 851, 801, 770, 738, 688, 643, 498, 465, 407. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₈H₄₂ClN₅O₆RhSi (M+H⁺) berechnet: 830.1642, gefunden: 830.1656.

Anmerkung: Die Verschiebung von H-11 im ¹H-NMR zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols orientiert ist, daher ist der Komplex entsprechend abgebildet. Die Stereochemie der axialen Liganden bleibt somit unbestimmt.

Verbindung **91**: R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) = 0.27. **¹H-NMR** (300 MHz, CD₃OD) : δ = 9.73 (d, 1H_{PyrC-2}, ³J_{H-2, H-3} = 4.7 Hz, CH), 9.43 (dd, 1H_{PyrC-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.5 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.1 Hz, CH), 8.85 (t, 1H_{Pyridin, para}, ³J_{para, meta} = 8.0 Hz, CH), 8.69 (dd, 1H_{Pyridin, meta}, ³J_{meta, para} = 8.00 Hz, ⁴J_{meta, meta} = 1.0 Hz, CH), 8.54 (dd, 1H_{Pyridin, meta}, ³J_{meta, para} = 8.00 Hz, ⁴J_{meta, meta} = 1.0 Hz, CH), 8.33 (d, 1H_{PyrC-8}, ⁴J_{H-8, H-10} = 2.3 Hz, CH), 8.04 (dd, 1H_{PyrC-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.4 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.2 Hz, CH), 6.78 (dd, 1H_{PyrC-10}, ³J_{H-10, H-11} = 8.9 Hz, ⁴J_{H-10, H-8} = 2.6 Hz, CH), 5.35 (d, 1H_{PyrC-11}, ³J_{H-11, H-10} = 8.9 Hz, CH), 5.05-4.95 (m, 1H_{Oxazolin}, CH₂), 4.76 (dd, 1H_{Oxazolin}, ²J = 9.4 Hz, ³J = 7.7 Hz, CH₂), 4.17-4.08 (m, 1H_{Oxazolin}, CH), 1.39-1.24 (m, 3H_{TIPS} + 1H_{Isopropyl}, CH), 1.11 (d, 18H_{TIPS}, ³J = 7.2 Hz, CH₃), 0.36-0.27 (m, 3H_{Isopropyl}, CH₃), -0.58 (d, 1H_{Isopropyl}, ³J = 6.0 Hz, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3225, 3070, 2954, 2864, 1756, 1715, 1676, 1615, 1581, 1554, 1526, 1496, 1459, 1420, 1397, 1337, 1257, 1207, 1157, 1094, 1064, 1016, 986, 917, 881, 851, 802, 738, 688, 644, 566, 499, 467, 410. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₈H₄₂ClN₅O₆RhSi (M+H⁺) berechnet: 830.1642, gefunden: 830.1658.

Anmerkung: Die Verschiebung von H-11 im ¹H-NMR zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols orientiert ist, daher ist der Komplex entsprechend abgebildet. Die Stereochemie der axialen Liganden bleibt somit unbestimmt. Die weitere Aufklärung der Struktur könnte durch die Analyse von Kristallen dieser Verbindung erfolgen.

Darstellung der Verbindung 115

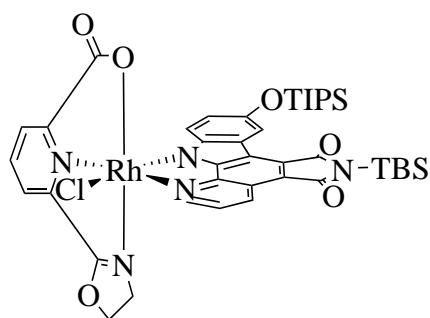


115

129 mg (1.00 eq, 1.14 mmol) Thiazolcarboxaldehyd und 189 mg (1.00 eq, 1.14 mmol) **231** wurden in 5 mL Methanol_{abs.} gelöst und bei 0 °C unter Rühren 143 mg (2.00 eq, 2.28 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 0.23 mL konzentrierte Salzsäure zugegeben. Lösungsmittel wurden entfernt um nach säulenchro-

matographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 30:1, $\emptyset = 2.3$ cm, h = 17 cm) 20.2 mg (0.09 mmol, 8%) **115** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1, UV) = 0.39. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.66$ (d, $1\text{H}_{\text{Thiazol}}$, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 3.2$ Hz, CH), 7.03 (d, $1\text{H}_{\text{Thiazol}}$, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 3.4$ Hz, CH), 4.22 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.0$ Hz, $\text{C}_{\text{Thiazol}}\text{CH}_2$), 4.01 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.0$ Hz, $\text{C}_{\text{Thiazol}}\text{CH}_2$), 3.66 (s, 3H_{Ester} , CH_3), 3.47 (dd, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_2} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_2} = 5.5$ Hz, NCH), 3.17-3.06 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2), 2.66-2.54 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2), 2.22-2.04 (m, $1\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2), 2.03-1.73 (m, $3\text{H}_{\text{Prolin}}$, CH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 174.35$ (1C_{Ester} , CO_2CH_3), 170.65 ($1\text{C}_{\text{Thiazol}}$, SCN), 142.56 ($1\text{C}_{\text{Thiazol}}$, NCH), 119.76 ($1\text{C}_{\text{Thiazol}}$, SCH), 65.12 ($1\text{C}_{\text{Prolin}}$, $\text{NCHCO}_2\text{CH}_3$), 55.36 (1C , CCH_2N), 53.60 ($1\text{C}_{\text{Prolin}}$, NCH_2), 51.93 (1C_{Ester} , CH_3), 29.67 ($1\text{C}_{\text{Prolin}}$, CH_2), 23.85 ($1\text{C}_{\text{Prolin}}$, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3114, 3081, 2951, 2876, 2821, 1731, 1505, 1435, 1357, 1276, 1199, 1172, 1136, 1087, 1054, 1039, 1005, 956, 831, 888, 771, 725, 660, 601, 493, 428, 381$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 249.0668, gefunden: 249.0664.

Darstellung der Verbindung 89



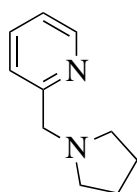
89

11.0 mg (1.23 eq, 53.3 μmol) **80** wurden in 4.00 mL $\text{Methanol}_{\text{abs}}$ gelöst und es wurden 1.3 mg (1.23 eq, 53.3 μmol) wasserfreies Lithiumhydroxid zugefügt. Die Lösung wurde 16 h bei 70°C gerührt und Methanol entfernt. Danach wurde der Rückstand in 4.00 mL Ethanol suspendiert und 40.0 mg (1.00 eq, 43.4 μmol) **88** zugegeben und die Lösung unter Rühren auf 95°C 1.5 h erhitzt. Lösungsmittel wurden am Feinvakuum entfernt und mittels Aufreinigung über Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 20:1) wurden 5.4 mg (5.98 μmol , 14%) **89** als hellroter Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.43. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.70$ (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2}, \text{H-3}} = 5.1$ Hz, CH), 9.42 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4}, \text{H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4}, \text{H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.61 (t, $1\text{H}_{\text{Pyridin, para}}$, $^3J_{\text{para, meta}} = 7.6$ Hz, CH), 8.49 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridin, meta}}$, $^3J_{\text{meta, para}} = 7.6$ Hz, CH), 8.32 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridin, meta}}$, $^3J_{\text{meta, para}} = 7.6$ Hz, CH), 8.42-8.36 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 7.83 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3}, \text{H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3}, \text{H-2}} = 5.2$ Hz, CH), 6.70 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, $^3J_{\text{H-10}, \text{H-11}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{H-10}, \text{H-8}} = 2.5$ Hz, CH), 5.19 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11}, \text{H-10}} = 8.7$ Hz, CH), 5.06-4.92 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, OCH_2), 4.87-4.73 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, OCH_2), 3.83-3.68 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, NCH), 3.22-3.07 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, NCH), 1.38-1.23 (m, 3H_{TIPS} , CH), 1.16-1.08 (m, 18H_{TIPS} , CH_3), 1.06 (s, 9H_{TBS} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.64-0.60 (m, 6H_{TBS} , SiCH_3). **HR-MS**

(ESI(+)): $C_{41}H_{49}ClN_5O_6RhSi_2Na$ ($M+Na^+$) berechnet: 924.1857, gefunden: 924.1830.

Anmerkung: Die Verschiebung von H-11 im 1H -NMR zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols orientiert ist, daher ist der Komplex entsprechend abgebildet. Die Stereochemie der axialen Liganden bleibt somit unbestimmt. Die weitere Aufklärung der Struktur könnte durch die Analyse von Kristallen dieser Verbindung erfolgen.

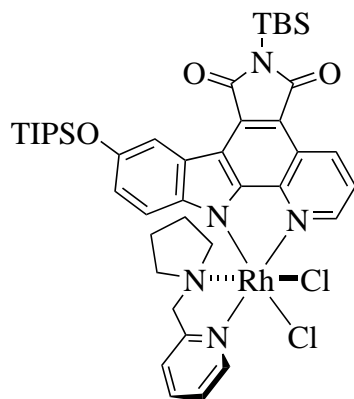
Darstellung der Verbindung **93**^[387]



93

600 mg (1.00 eq, 3.66 mmol) 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid wurden in 7.0 mL Dimethylformamid suspendiert und 1.51 g (3.00 eq, 11.0 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Suspension wurde bei 80 °C für 5 min gerührt und anschließen auf Raumtemperatur gebracht um 0.60 mL (2.00 eq, 7.32 mmol) Pyrrolidin zu der braunen Suspension zu geben. Die dunkelrote Lösung wurde bei 80 °C für 16 h gerührt und danach 40 mL Wasser

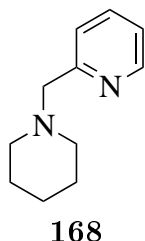
bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde viermal mit 10 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit zweimal 5 mL Wasser und anschließend 5 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel entfernt um 304 mg (1.87 mmol, 51%) **93** als oranges Öl zu erhalten. **1H -NMR** (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.51-8.46 (m, 1H_{Pyridin, ortho}, CH), 7.68-7.60 (m, 1H_{Pyridin, para}, CH), 7.42-7.37 (m, 1H_{Pyridin, meta}, CH), 7.18-7.09 (m, 1H_{Pyridin, meta}, CH), 3.73 (s, 2H, CH₂), 2.59-2.48 (m, 4H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.84-1.70 (m, 4H_{Pyrrolidin}, CH₂). **^{13}C -NMR** (75 MHz, CD_2Cl_2): δ = 160.39 (1C_{Pyridin, ortho}, NC), 149.31 (1C_{Pyridin, ortho}, NCH), 136.53 (1C_{Pyridin, para}, CH), 123.06 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 122.07 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 62.53 (1C, CH₂), 54.57 (2C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 24.05 (2C_{Pyrrolidin}, CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3417, 3057, 3009, 2961, 2875, 2789, 2733, 2687, 1591, 1471, 1432, 1373, 1349, 1325, 1289, 1250, 1195, 1146, 1127, 1091, 1046, 993, 942, 879, 756, 619, 468, 402. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{10}H_{15}N_2$ ($M+H^+$) berechnet: 163.1230, gefunden: 163.1229.

Darstellung der Verbindung **97****97**

8.1 mg (1.00 eq, 8.80 μmol) **88** und 1.4 mg (1.00 eq, 8.80 μmol) **93** wurden in 15.0 mL Isopropanol suspendiert und 1 h auf 90 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und mittels Aufreinigung über Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1) wurden 3.3 mg (3.63 μmol , 41%) **97** als roter Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$, 4:1) = 0.07. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 9.86 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.3 Hz, CH), 9.53 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridin, ortho}}$, $^3J_{\text{ortho, meta}}$ = 5.3 Hz, CH), 9.36 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.3 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.1 Hz, CH), 8.42 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^4J_{\text{H-8, H-10}}$ = 2.6 Hz, CH), 8.18 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin, para}}$, $^3J_{\text{para, meta}}$ = 7.7 Hz, $^4J_{\text{para, ortho}}$ = 1.3 Hz, CH), 7.82 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.3 Hz, CH), 7.79-7.67 (m, $2\text{H}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 6.85 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, $^3J_{\text{H-10, H-11}}$ = 8.9 Hz, $^4J_{\text{H-10, H-8}}$ = 2.6 Hz, CH), 5.87 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.9 Hz, CH), 5.03 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 15.3 Hz, CH_2), 4.44 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 15.3 Hz, CH_2), 4.06-3.93 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.61-2.40 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.87-1.58 (m, $3\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.41-1.24 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}} + 3\text{H}_{\text{TIPS}}$, $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 1.19-1.11 (m, 18H_{TIPS} , CH_3), 1.05 (s, 9H_{TBS} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99-0.72 (m, $3\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 0.61 (s, 6H_{TBS} , SiCH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.41 (1C_{PyrC} , CO), 174.82 (1C_{PyrC} , CO), 162.43 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.86 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.46 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.40 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.34 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.57 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.42 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.40 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.31 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.70 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.55 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.06 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 113.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 62.01 (1C , CH_2), 60.09 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 57.84 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 26.64 (3C_{TBS} , CCH_3), 21.54 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 20.85 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 19.43 (1C_{TBS} , CCH_3), 18.23 (6C_{TIPS} , CHCH_3), 13.14 (3C_{TIPS} , CH), -3.91 (2C_{TBS} , SiCH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2945, 2864, 1747, 1690, 1609, 1555, 1525, 1502, 1461, 1419, 1363, 1333, 1307, 1267, 1253, 1209, 1173, 1132, 1049, 985, 974, 919, 883, 864, 847, 827, 804, 768, 718, 700, 686, 666, 615, 582, 510, 496, 440, 410. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{RhSi}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 930.2246, gefunden: 930.2231.

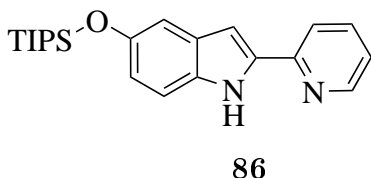
Anmerkung: Die Verschiebung von H-11 im $^1\text{H-NMR}$ zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols orientiert ist, daher ist der Komplex entsprechend abgebildet.

Darstellung der Verbindung 168



600 mg (1.00 eq, 3.66 mmol) 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid wurden in 6.0 mL Dimethylformamid suspendiert und 1.51 g (3.00 eq, 11.0 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Suspension wurde bei 80 °C für 5 min gerührt und anschließen auf Raumtemperatur gebracht um 0.73 mL (2.00 eq, 7.32 mmol) Piperidin zu der braunen Suspension zu geben. Die dunkelrote Lösung wurde bei 80 °C für 16 h gerührt und danach 40 mL Wasser bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde viermal mit 10 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit zweimal 5 mL Wasser und anschließend 5 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel entfernt um 554 mg (3.15 mmol, 86%) **168** als braunes Öl zu erhalten. **¹H-NMR** (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.52-8.45 (m, 1H_{Pyridin, ortho}, CH), 7.69-7.59 (m, 1H_{Pyridin, para}, CH), 7.49-7.38 (m, 1H_{Pyridin, meta}, CH), 7.18-7.09 (m, 1H_{Pyridin, meta}, CH), 3.55 (s, 2H, CH₂), 2.40 (t, 4H_{Piperidin}, ³J_{NCH₂, CH₂} = 5.3 Hz, NCH₂), 1.61-1.51 (m, 4H_{Piperidin}, CH₂), 1.50-1.38 (m, 2H_{Piperidin}, CH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 160.08 (1C_{Pyridin, ortho}, NC), 149.33 (1C_{Pyridin, ortho}, NCH), 136.43 (1C_{Pyridin, para}, CH), 123.21 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 122.06 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 65.78 (1C, CH₂), 55.15 (2C_{Piperidin}, NCH₂), 26.56 (2C_{Piperidin}, CH₂), 24.76 (1C_{Piperidin}, CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3009, 2932, 2852, 2799, 2754, 2725, 2683, 1679, 1589, 1569, 1472, 1431, 1390, 1369, 1343, 1326, 1301, 1270, 1248, 1192, 1154, 1113, 1091, 1066, 1039, 993, 962, 905, 862, 835, 793, 753, 731, 645, 634, 607, 583, 483, 460, 404. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₁H₁₇N₂ (M+H⁺) berechnet: 177.1386, gefunden: 177.1385.

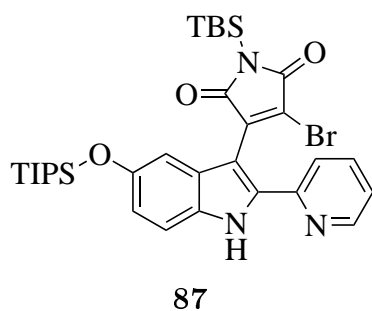
Darstellung der Verbindung 86



Durch 67 mL Ethanol wurden 15 min Stickstoff geleitet, anschließend 1.5 g (1.00 eq, 5.00 mmol) **85** und 1.5 g Pd/C (10% Pd) zugegeben. Durch die Suspension wurde 10 min Wasserstoff geleitet und unter Wasserstoffatmosphäre 1.5 h gerührt. Danach wurde die Lösung über Kieselgur filtriert, mit 50 mL Dichlormethan/MeOH 10:1 nachgewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Der farblose Schaum wurde in 37.5 mL Dimethylformamid_{abs.} gelöst und bei 0 °C 17.5 mL (14.2 eq, 71.2 mmol) Diisopropylethylamin und danach langsam über 20 min 5.26 mL (3.91 eq, 19.6 mmol) Trifluormethansulfonsäure-triisopropylsilylester zugetropft und anschließend 30 min bei

Raumtemperatur gerührt. Dann wurden bei 0 °C 16.8 mL Ammoniumacetat, 20 mL Wasser und anschließend 50 mL Dichlormethan zugefügt. Die organische Phase wurde isoliert und anschließend die wässrige Phase erneut mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 3:1, Ø = 4.0 cm, h = 22 cm) aufgereinigt um 1.08 g (2.95 mmol, 59%) **86** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 3:1, UV) = 0.47. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.95 (s, 1H_{Indol-1}, NH), 8.57 (ddd, 1H_{Pyridyl-6}, ³J_{H-6, H-5} = 4.9 Hz, ⁴J_{H-6, H-4} = 1.7 Hz, ⁵J_{H-6, H-3} = 0.9 Hz, CH), 7.81-7.75 (m, 1H_{Pyridyl-3}, CH), 7.70 (td, 1H_{Pyridyl-4}, ³J_{H-4, H-3/5} = 7.4 Hz, ⁴J_{H-4, H-6} = 1.7 Hz, CH), 7.18 (d, 1H_{Indol-7}, ³J_{H-7, H-6} = 8.6 Hz, CH), 7.16-7.09 (m, 1H_{Indol-3} + 1H_{Pyridyl-4}, CH), 6.93 (dd, 1H_{Indol-4}, ⁴J_{H-4, H-6} = 1.9 Hz, ⁴J_{H-4, H-3} = 0.9 Hz, CH), 6.85 (dd, 1H_{Indol-6}, ³J_{H-6, H-7} = 8.8 Hz, ⁴J_{H-6, H-4} = 2.4 Hz, CH), 1.42-1.23 (m, 3H_{TIPS}, CH), 1.18-1.12 (m, 18H_{TIPS}, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 150.69 (1C_{arom.}), 150.16 (1C_{arom.}), 149.17 (1C_{arom.}), 137.44 (1C_{arom.}), 136.72 (1C_{arom.}), 132.44 (1C_{arom.}), 129.85 (1C_{arom.}), 121.93 (1C_{arom.}), 119.91 (1C_{arom.}), 117.82 (1C_{arom.}), 111.79 (1C_{arom.}), 109.95 (1C_{arom.}), 100.38 (1C_{arom.}), 18.17 (6C_{TIPS}, CHCH₃), 12.86 (3C_{TIPS}, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3144, 2957, 2940, 2888, 2862, 1623, 1594, 1562, 1544, 1487, 1464, 1440, 1415, 1384, 1367, 1321, 1291, 1279, 1258, 1216, 1149, 1116, 1103, 1070, 1015, 998, 963, 919, 877, 849, 804, 788, 775, 765, 742, 712, 678, 657, 604, 560, 527, 507, 496, 462, 433, 402. **HR-MS** (ESI(+)): C₂₂H₃₁N₂OSi (M+H⁺) berechnet: 367.2200, gefunden: 367.2194.

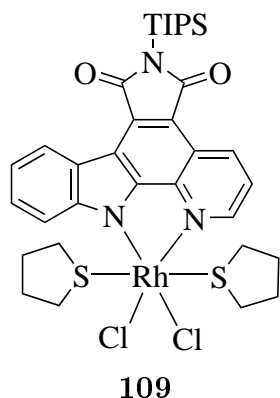
Darstellung der Verbindung **87**



162 mg (1.00 eq, 0.44 mmol) **86** wurden in 2.5 mL THF_{abs.} gelöst und es wurden bei -15 °C langsam 1.32 mL einer 1 M Lösung LiHMDS in Hexan unter Rühren in 15 min zugegeben. Nach weiteren 25 min wurden 168 mg (1.05 eq, 0.46 mmol) **105** gelöst in 2.5 mL THF_{abs.} in 10 min zugegeben, wobei sich die Lösung dunkelrot verfärbte. Nach 20 min wurde die Lösung 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis gegeben und mit 2 x 50 mL EtOAc extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc 6:1 auf 3:1, Ø = 4.0 cm, h = 18 cm) 126 mg (0.19 mmol, 44%) **87** als hellorangen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 3:1, UV) = 0.38. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.89 (s, 1H_{Indol-1}, NH), 8.61 (d, 1H_{Pyridyl-2'}, ³J_{H-2', H-3'} = 4.4 Hz, CH), 7.62 (td, 1H_{Pyridyl-4'}, ³J_{H-4', H-5'/3'} = 7.8 Hz, ⁴J_{H-4', H-2'} = 1.7 Hz, CH), 7.33-7.27 (m, 1H_{Pyridyl-5'} + 1H_{Indol-2}, CH), 7.19 (ddd, 1H_{Pyridyl-}

3', $^3J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 7.8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 4.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-3}', \text{H-5}'} = 0.7 \text{ Hz}$, CH), 6.98 (d, $1\text{H}_{\text{Indol-5}}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 2.1 \text{ Hz}$, CH), 6.90 (dd, $1\text{H}_{\text{Indol-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 8.7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-3, H-5}} = 2.3 \text{ Hz}$, CH), 1.33-1.24 (m, 3H_{TIPS} , CH), 1.12 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.1 \text{ Hz}$, CH_3), 0.99 (s, 9H_{TBS} , CCH_3), 0.49 (s, 6H_{TBS} , SiCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.27$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 171.06 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 150.96 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.73 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.53 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.55 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.58 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.63 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.80 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.63 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 118.77 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.33 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 110.38 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 101.45 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 26.48 ($3\text{C}_{\text{TBS, CCH}_3}$), 19.00 ($1\text{C}_{\text{TBS, CCH}_3}$), 18.18 ($6\text{C}_{\text{TIPS, CHCH}_3}$), 12.83 ($3\text{C}_{\text{TIPS, CH}}$), -4.27 ($2\text{C}_{\text{TBS, SiCH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3336, 2945, 2864, 1764, 1699, 1633, 1592, 1577, 1529, 1471, 1421, 1391, 1364, 1310, 1267, 1254, 1213, 1184, 1119, 1084, 1061, 1047, 999, 970, 918, 883, 845, 825, 813, 796, 785, 749, 734, 709, 677, 658, 628, 584, 556, 505, 485, 462, 451, 432, 406$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Si}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 654.2177, gefunden: 654.2185.

Darstellung der Verbindung 109



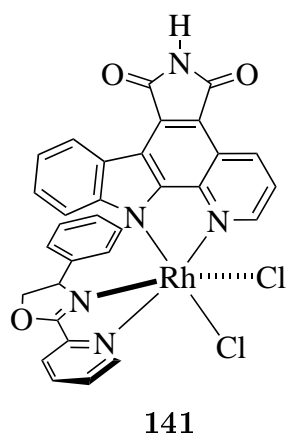
400 mL Isopropanol wurden auf 95°C erhitzt und anschließend 45 mg (1.05 eq, $94.7 \mu\text{mol}$) $\text{Rh}(\text{tbt})_3\text{Cl}_3$ sowie 40 mg (1.00 eq, $90.2 \mu\text{mol}$) **108** zugefügt. Die Reaktionslösung wurde bei 95°C 2 h gerührt und danach auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde von der dunkelroten Lösung entfernt und der erhaltene rote Feststoff wurde in wenig Dichlormethan gelöst und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 50:1, zweimal auf gleicher Platte laufen lassen) aufgereinigt. Das Produkt wurde langsam mit Dichlormethan / Methanol 10:1 vom Trennmittel gelöst um

nach Entfernen des Lösungsmittels 46.8 mg ($59.0 \mu\text{mol}$, 66%) **109** als orangen Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.86. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.38$ (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1 \text{ Hz}$, CH), 9.34-9.30 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 8.88-8.83 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$ oder $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 8.66-8.60 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$ oder $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 7.79 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 5.3 \text{ Hz}$, CH), 7.55 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$ oder $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, $^3J_{\text{H-10}}$ oder H-9, H-9 oder $\text{H-10} = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-10}}$ oder H-9, H-11 oder $\text{H-8} = 7.0 \text{ Hz}$, $^5J_{\text{H-10}}$ oder H-9, H-8 oder $\text{H-11} = 1.4 \text{ Hz}$, CH) 7.38 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$ oder $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, $^3J_{\text{H-9}}$ oder H-10, H-10 oder $\text{H-9} = 8.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-9}}$ oder H-10, H-8 oder $\text{H-11} = 7.0 \text{ Hz}$, $^5J_{\text{H-9}}$ oder H-10, H-11 oder $\text{H-8} = 0.9 \text{ Hz}$, CH), 3.52-3.37 (m, 2H_{THT} , CH_2), 2.82-2.70 (m, 2H_{THT} , CH_2), 2.70-2.57 (m, 2H_{THT} , CH_2), 2.08-1.87 (m, $6\text{H}_{\text{THT}} + 3\text{TIPS}$, $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 1.86-1.63 (m, 4H_{THT} , CH_2), 1.22 (d, 1H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.6 \text{ Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 175.65$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 175.22 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 153.12 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$),

150.08 (1C_{arom.}), 149.64 (1C_{arom.}), 143.64 (1C_{arom.}), 136.40 (1C_{arom.}), 133.34 (1C_{arom.}), 127.30 (1C_{arom.}), 125.50 (1C_{arom.}), 124.60 (1C_{arom.}), 123.41 (1C_{arom.}), 122.24 (2C_{arom.}), 120.72 (1C_{arom.}), 117.13 (1C_{arom.}), 116.17 (1C_{arom.}), 37.48 (2C_{THT}, SCH₂), 37.20 (2C_{THT}, SCH₂), 30.43 (2C_{THT}, CH₂), 30.11 (2C_{THT}, CH₂), 18.51 (6C_{TIPS}, CHCH₃), 12.49 (3C_{TIPS}, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2925, 2865, 1748, 1687, 1626, 1604, 1583, 1555, 1520, 1498, 1461, 1442, 1414, 1367, 1339, 1322, 1305, 1266, 1229, 1194, 1175, 1134, 1112, 1076, 1041, 1024, 1011, 993, 954, 922, 882, 842, 824, 799, 754, 711, 671, 654, 596, 573, 502, 484, 458, 442, 410, 390. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₄H₄₄Cl₂N₃O₂RhS₂SiNa (M+Na⁺) berechnet: 814.0969, gefunden: 814.0961.

Darstellung der Verbindungen 141 und 142

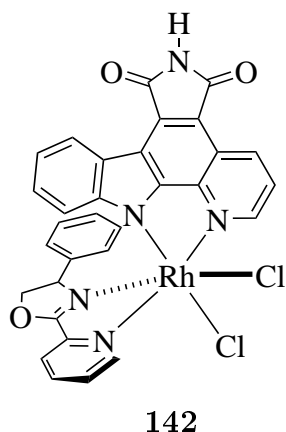
33.6 mg (1.05 eq, 70.9 μ mol) Rh(tht)₃Cl₃ wurden mit 30.0 mg (1.00 eq, 67.6 μ mol) **108** in 400 mL Ethanol suspendiert und für 30 min auf 90 °C gebracht. Danach wurden 15 mg (1.00 eq, 66.9 μ mol) (*S*)-**238** zugegeben und für 4.5 h bei 100 °C gerührt. Lösungsmittel wurde entfernt und der rote Feststoff mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1) aufgereinigt um 4.0 mg (5.84 μ mol, 9%) **141** und 8.2 mg (5.84 μ mol, 18%) **142** als rote Feststoffe zu erhalten. Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden.



Verbindung **141**: R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 25:1) = 0.54. **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.25 (s, 1H_{Pyrc}, NH). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.42-10.39 (m, 1H_{Oxazolin}, Pyridyl-6, CH), 9.11 (dd, 1H_{Pyrc-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.3 Hz, ³J_{H-4, H-2} = 1.2 Hz, CH), 8.86-8.83 (m, 1H_{Pyrc-8}, CH), 8.71-8.68 (m, 1H_{Pyrc-2}, CH) 8.48 (td, 1H_{Oxazolin}, Pyridyl-4, ³J_{H-4, H-5/3} = 7.9 Hz, ⁴J_{H-4, H-6} = 1.5 Hz, CH), 8.24 (dd, 1H_{Oxazolin}, Pyridyl-3, ³J_{H-3, H-4} = 7.8 Hz, ³J_{H-3, H-5} = 0.8 Hz, CH), 8.18-8.14 (m, 1H_{Oxazolin}, Pyridyl-5, CH), 7.38-7.34 (m, 1H_{Pyrc-9}, CH), 7.34-7.30 (m, 1H_{Pyrc-10}, CH), 7.25-7.21 (t, 1H_{Phenyl}, meta, ³J_{meta, para} = 7.8 Hz, CH), 7.21-7.17 (m, 1H_{Phenyl}, para, CH), 7.16 (dd, 1H_{Pyrc-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.3 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.3 Hz, CH), 6.79 (d, 1H_{Phenyl}, ortho, ³J_{ortho, meta} = 7.2 Hz, CH), 5.80 (d, 1H_{Pyrc-11}, ³J_{H-11, H-10} = 8.3 Hz, CH), 5.00 (dd, 1H_{Oxazolin}, ³J_{CH₂, CH} = 10.3 Hz, ²J_{CH₂, CH₂} = 9.4 Hz, CH₂), 4.57 (dd, 1H_{Oxazolin}, ³J_{CH₂, CH} = 11.6 Hz, ²J_{CH₂, CH₂} = 9.3 Hz, CH₂), 4.16 (t, 1H_{Oxazolin}, ³J_{CH, CH₂} = 11.1 Hz, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2922, 2855, 1752, 1702, 1655, 1592, 1524, 1498, 1464, 1415, 1342, 1262, 1231, 1162, 1091, 1019, 914, 798, 735, 701, 643, 548, 495, 438. **HR-MS** (ESI(+)):

$C_{31}H_{20}Cl_2N_5O_3RhNa$ ($M+Na^+$) berechnet: 705.9890, gefunden: 705.9900.

Anmerkung: Die Verschiebung von H-11 im 1H -NMR zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols orientiert ist, daher ist der Komplex entsprechend abgebildet. Die Abbildung der Struktur wird unterstützt durch entsprechende Daten aus einer Kristallstrukturanalyse der entsprechenden Verbindung (Anhang).



Verbindung **142**: R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 25:1) = 0.45.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 11.13 (s, $1H_{PyrC}$, NH).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ 6:1): δ = 10.11 (d,

$1H_{Oxazolin, Pyridyl-6}$, $^3J_{H-6, H-5}$ = 5.6 Hz, CH), 9.36 (d, $1H_{PyrC-2}$,

$^3J_{H-2, H-3}$ = 5.3 Hz, CH), 8.92 (dd, $1H_{PyrC-4}$, $^3J_{H-4, H-3}$ =

8.3 Hz, $^4J_{H-4, H-2}$ = 1.0 Hz, CH), 8.59 (d, $1H_{PyrC-8}$, $^3J_{H-8, H-9}$ =

7.6 Hz, CH), 8.39 (td, $1H_{Oxazolin, Pyridyl-4}$, $^3J_{H-4, H-5/3}$ = 7.8 Hz,

$^4J_{H-4, H-6}$ = 1.3 Hz, CH), 8.16 (d, $1H_{Oxazolin, Pyridyl-3}$, $^3J_{H-3, H-4}$

= 7.3 Hz, CH), 8.03 (ddd, $1H_{Oxazolin, Pyridyl-5}$, $^3J_{H-5, H-4}$ =

7.6 Hz, $^3J_{H-5, H-6}$ = 5.8 Hz, $^4J_{H-5, H-3}$ = 1.2 Hz, CH), 7.59 (dd,

$1H_{PyrC-3}$, $^3J_{H-3, H-4}$ = 8.3 Hz, $^3J_{H-3, H-2}$ = 5.4 Hz, CH), 7.14-

7.07 (m, $1H_{PyrC-9}$, CH), 7.04-6.97 (m, $1H_{PyrC-10}$, CH), 6.40

(t, $1H_{Phenyl, para}$, $^3J_{para, meta}$ = 7.5 Hz, CH), 6.07 (t, $1H_{Phenyl, meta}$, $^3J_{meta, para}$ =

7.7 Hz, CH), 5.71 (d, $1H_{Phenyl, ortho}$, $^3J_{ortho, meta}$ = 7.3 Hz, CH), 5.45 (d, $1H_{PyrC-11}$,

$^3J_{H-11, H-10}$ = 8.2 Hz, CH), 5.14-5.06 (m, $1H_{Oxazolin, CH_2}$), 5.04-4.98 (m, $1H_{Oxaz., CH_2}$),

4.31 (t, $1H_{Oxazolin}$, $^3J_{CH, CH_2}$ = 8.8 Hz, CH). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$

6:1): δ = 170.85 ($1C_{Maleimid, CO}$), 170.30 ($1C_{Maleimid, CO}$), 168.42 ($1C_{arom.}$), 155.39

($1C_{arom.}$), 153.02 ($1C_{arom.}$), 150.01 ($1C_{arom.}$), 148.23 ($1C_{arom.}$), 145.90 ($1C_{arom.}$), 143.46

($1C_{arom.}$), 140.82 ($1C_{arom.}$), 135.47 ($1C_{arom.}$), 134.79 ($1C_{arom.}$), 131.14 ($2C_{arom.}$), 129.99

($1C_{arom.}$), 127.56 ($2C_{Phenyl}$), 126.93 ($1C_{arom.}$), 126.51 ($1C_{arom.}$), 125.55 ($1C_{arom.}$), 125.32

($2C_{Phenyl}$), 124.02 ($1C_{arom.}$), 122.44 ($1C_{arom.}$), 121.65 ($1C_{arom.}$), 119.75 ($1C_{arom.}$), 116.20

($1C_{arom.}$), 114.20 ($1C_{arom.}$), 111.35 ($1C_{arom.}$), 79.93 ($2C_{Oxazolin, CH_2}$), 67.33 ($1C_{Oxazolin, CH}$).

HH' -COSY (400 MHz / 400 MHz $CDCl_3/CD_3OD$ 6:1): δ = 10.11/8.03 ($H_{Oxazolin, Pyridyl-6}/H_{Oxazolin, Pyridyl-5}$),

9.36/7.59 (H_{PyrC-2}/H_{PyrC-3}), 8.92/7.59 (H_{PyrC-4}/H_{PyrC-3}),

8.59 /7.14-7.07 (H_{PyrC-8}/H_{PyrC-9}), 8.39/8.16, 8.03 ($H_{Oxazolin, Pyridyl-4}/H_{Oxazolin, Pyridyl-3}$,

$H_{Oxazolin, Pyridyl-5}$), 8.16/8.39 ($H_{Oxazolin, Pyridyl-3}/H_{Oxazolin, Pyridyl-4}$), 8.03/10.11, 8.39

($H_{Oxazolin, Pyridyl-5}/H_{Oxazolin, Pyridyl-6}$, $H_{Oxazolin, Pyridyl-4}$), 7.59/9.36, 8.92 (H_{PyrC-3}/H_{PyrC-2} ,

H_{PyrC-4}), 7.14-7.07/8.59, 7.04-6.97 (H_{PyrC-9}/H_{PyrC-8} , $H_{PyrC-10}$), 7.04-6.97/7.14-7.07,

5.45 ($H_{PyrC-10} / H_{PyrC-9}$, $H_{PyrC-11}$), 6.40/6.07 ($H_{Phenyl, para}/H_{Phenyl, meta}$), 6.07/6.40,

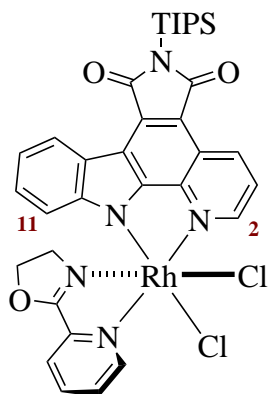
5.71 ($H_{Phenyl, meta} / H_{Phenyl, para}$, $H_{Phenyl, ortho}$), 5.71/6.07 ($H_{Phenyl, ortho}/H_{Phenyl, meta}$), 5.14-

5.06/5.04-4.98, 4.31 ($H_{Oxazolin, CH_2}/H_{Oxazolin, CH_2}$, $H_{Oxazolin, CH}$), 5.04-4.98/5.14-5.06,

4.31 (H_{Oxazolin} , CH_2 / H_{Oxazolin} , CH_2 , H_{Oxazolin} , CH), 4.31/5.14-5.06, 5.04-4.98 (H_{Oxazolin} , CH/H_{Oxazolin} , CH_2 , H_{Oxazolin} , CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2923, 1751, 1699, 1653, 1592, 1525, 1498, 1468, 1417, 1340, 1301, 1230, 1162, 1091, 1013, 912, 825, 796, 730, 701, 671, 641, 549, 494, 438$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{31}H_{20}Cl_2N_5O_3RhNa$ ($M+Na^+$) berechnet: 705.9890, gefunden: 705.9895.

Anmerkung: Die Verschiebung von H-11 im 1H -NMR zeigte, dass der Pyridylteil des Liganden *cis* zum Indolteil des Pyridocarbazols orientiert ist, daher ist der Komplex entsprechend abgebildet. Die Abbildung der Struktur wird unterstützt durch entsprechende Daten aus einer Kristallstrukturanalyse der entsprechenden Verbindung (Anhang).

Darstellung der Verbindung 128



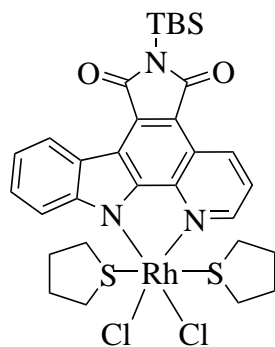
128

39.8 mg (1.00 eq, 50.2 μmol) **109** und 37.3 mg (5.00 eq, 251 μmol) **127** wurden in 15 mL Isopropanol gelöst und die Reaktionslösung für 4 h auf 105 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Feststoff in etwas Dichlormethan gelöst und mittels Dünnschichtchromatographie aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 50:1, Nutzung jeder Dünnschichtchromatographieplatte zweimal). Durch Lösen in Dichlormethan / Methanol 20:1 und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels erhalten wurden 9.8 mg (12.8 μmol , 26%) **128** als oranger Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 10:1) = 0.70.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.36$ (d, $1H_{\text{Oxazolin}}$, Pyridyl-6, $^3J_{H-6, H-5} = 5.7$ Hz, CH), 9.66 (d, $1H_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{H-2, H-3} = 5.3$ Hz, CH), 9.43 (dd, $1H_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{H-4, H-3} = 8.4$ Hz, $^4J_{H-4, H-2} = 1.2$ Hz, CH), 8.84 (d, $1H_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{H-8, H-9} = 7.6$ Hz, CH), 8.41 (td, $1H_{\text{Oxazolin}}$, Pyridyl-4, $^3J_{H-4, H-5/3} = 7.7$ Hz, $^4J_{H-4, H-6} = 1.3$ Hz, CH), 8.15-8.04 (m, $1H_{\text{Oxazolin}}$, Pyridyl-3 + $1H_{\text{Oxazolin}}$, Pyridyl-5, CH), 7.80 (dd, $1H_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{H-3, H-4} = 8.5$ Hz, $^3J_{H-3, H-2} = 5.3$ Hz, CH), 7.24-7.19 (m, $1H_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.14-7.07 (m, $1H_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.80 (d, $1H_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{H-11, H-10} = 8.1$ Hz, CH), 4.95-4.82 (m, $1H_{\text{Oxazolin}}$, OCH_2), 4.71-4.59 (m, $1H_{\text{Oxazolin}}$, OCH_2), 3.92-3.75 (m, $1H_{\text{Oxazolin}}$, NCH_2), 3.14-2.95 (m, $1H_{\text{Oxazolin}}$, NCH_2), 1.94 (sept, $3H_{\text{TIPS}}$, $^3J_{CH, CH_3} = 7.6$ Hz, CH), 1.22 (d, $18H_{\text{TIPS}}$, $^3J_{CH_3, CH} = 7.6$ Hz, CH_3). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 175.67$ ($1C_{\text{Maleimid}}$, CO), 174.96 ($1C_{\text{Maleimid}}$, CO), 168.92 ($1C_{\text{arom.}}$), 155.92 ($1C_{\text{arom.}}$), 152.87 ($1C_{\text{arom.}}$), 151.03 ($1C_{\text{arom.}}$), 148.73 ($1C_{\text{arom.}}$), 146.06 ($1C_{\text{arom.}}$), 144.04 ($1C_{\text{arom.}}$), 140.35 ($1C_{\text{arom.}}$), 136.46 ($1C_{\text{arom.}}$), 133.27 ($1C_{\text{arom.}}$), 129.76 ($2C_{\text{arom.}}$), 126.47 ($1C_{\text{arom.}}$), 126.35 ($1C_{\text{arom.}}$), 126.07 ($1C_{\text{arom.}}$), 124.44 ($1C_{\text{arom.}}$), 122.88 ($1C_{\text{arom.}}$), 121.89 ($1C_{\text{arom.}}$), 119.91 ($1C_{\text{arom.}}$), 116.73 ($1C_{\text{arom.}}$), 115.78 ($1C_{\text{arom.}}$), 111.84 ($1C_{\text{arom.}}$), 72.29 ($2C_{\text{Oxazolin}}$, OCH_2), 49.97 ($2C_{\text{Oxazolin}}$, NCH_2), 18.49 ($6C_{\text{TIPS}}$, CH_3) 12.26

(3C_{TIPS}, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3068, 2946, 2867, 1750, 1692, 1662, 1628, 1596, 1499, 1468, 1416, 1338, 1296, 1265, 1233, 1162, 1088, 1050, 987, 910, 826, 800, 736, 654, 574, 501. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₄H₃₇Cl₂N₅O₃RhSi (M+H⁺) berechnet: 764.1092, gefunden: 764.1088.

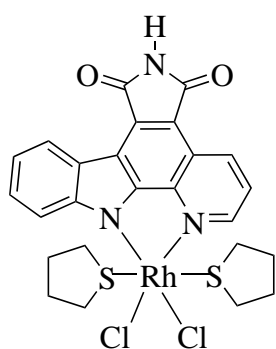
Darstellung der Verbindungen **95** und **103**^[112]



95

450 mL Isopropanol wurden auf 90 °C erhitzt und anschließend 33.6 mg (1.10 eq, 0.07 mmol) Rh(tht)₃Cl₃ sowie 25.9 mg (1.00 eq, 0.06 mmol) **224** zugefügt. Die Reaktionslösung wurde bei 90 °C 1 h gerührt und danach auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde von der dunkelroten Lösung entfernt und der erhaltene rote Feststoff wurde in wenig Dichlormethan gelöst und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 100:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde langsam mit Dichlormethan / Methanol 10:1 von dem Trennmittel gelöst um nach Entfernen des Lösungsmittels 18.6 mg (24.8 μmol, 41%) **95** als

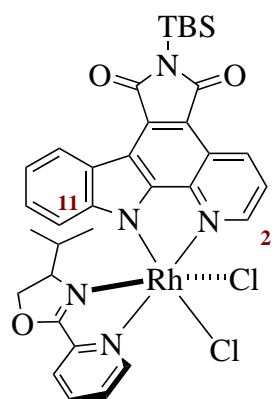
dunkelroten Feststoff und 3.76 mg (5.90 μmol, 10%) **103** als dunkelrotes Nebenprodukt zu erhalten zu erhalten. Verbindung **95**:R_f (Kieselgel, CHCl₃/MeOH, 100:1) = 0.69. **¹H-NMR** (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9.37 (dd, 1H_{Pyrc-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.1 Hz, CH), 9.34-9.29 (m, 1H_{Pyrc-2}, CH), 8.88-8.83 (m, 1H_{Pyrc-8} oder 1H_{Pyrc-11}, CH), 8.66-8.58 (m, 1H_{Pyrc-11} oder 1H_{Pyrc-8}, CH), 7.78 (dd, 1H_{Pyrc-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.3 Hz, ³J_{H-3, H-4} = 5.3 Hz, CH), 7.55 (ddd, 1H_{Pyrc-10} oder 1H_{Pyrc-9}, ³J_{H-10 oder H-9, H-9 oder H-10} = 8.4 Hz, ⁴J_{H-10 oder H-9, H-11 oder H-8} = 7.0 Hz, ⁵J_{H-10 oder H-9, H-8 oder H-11} = 1.2 Hz, CH) 7.42-7.34 (m, 1H_{Pyrc-9} oder 1H_{Pyrc-10}, CH), 3.50-3.36 (m, 2H_{THT}, CH₂), 2.83-2.70 (m, 2H_{THT}, CH₂), 2.69-2.57 (m, 2H_{THT}, CH₂), 2.06-1.64 (m, 10H_{THT} CH₂), 1.06 (s, 9H_{TBS}, CCH₃), 0.61 (s, 6H_{TBS}, SiCH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 175.21 (1C_{Maleimid}, CO), 174.89 (1C_{Maleimid}, CO), 153.12 (1C_{arom.}), 150.06 (1C_{arom.}), 149.64 (1C_{arom.}), 143.62 (1C_{arom.}), 136.33 (1C_{arom.}), 133.35 (1C_{arom.}), 127.30 (1C_{arom.}), 125.46 (1C_{arom.}), 124.59 (1C_{arom.}), 123.43 (1C_{arom.}), 122.25 (1C_{arom.}), 120.74 (1C_{arom.}), 117.18 (1C_{arom.}), 116.22 (1C_{arom.}), 116.18 (1C_{arom.}), 37.47 (2C_{THT}, SCH₂), 37.18 (2C_{THT}, SCH₂), 30.41 (2C_{THT}, CH₂), 30.09 (2C_{THT}, CH₂), 26.62 (3C_{TBS}, C(CH₃)₃), 19.41 (1C_{TBS}, C(CH₃)₃) -3.85 (2C_{TBS}, SiCH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2931, 2856, 1746, 1685, 1623, 1581, 1497, 1467, 1410, 1331, 1260, 1224, 1133, 1077, 1045, 1008, 980, 879, 821, 749, 690, 658, 582, 518, 486, 442, 411.



103

Verbindung **103**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.50. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.33 (s, 1H, NH), 9.31-9.22 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, CH), 8.72 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.7\text{ Hz}$, CH), 8.53 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.5\text{ Hz}$, CH), 8.05 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.5\text{ Hz}$, CH), 7.60-7.52 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 7.42-7.33 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 3.14-3.00 (m, 2H_{THT} , SCH_2), 2.69-2.53 (m, 4H_{THT} , SCH_2), 2.25-2.07 (m, 2H_{THT} , SCH_2), 1.84-1.56 (m, 8H_{THT} , CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 170.46 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 170.12 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 152.12 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.65 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.22 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.20 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.13 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 135.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.16 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.73 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.32 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.31 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.02 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 36.42 (1C_{THT} , SCH_2), 36.17 (1C_{THT} , SCH_2), 29.44 (1C_{THT} , CH_2), 29.24 (1C_{THT} , CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3373, 2934, 1754, 1711, 1619, 1583, 1555, 1522, 1498, 1472, 1415, 1344, 1305, 1264, 1226, 1132, 1080, 1002, 955, 876, 816, 795, 749, 704, 664, 636, 554, 490, 439, 392. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{RhS}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 750.0680, gefunden: 750.0668.

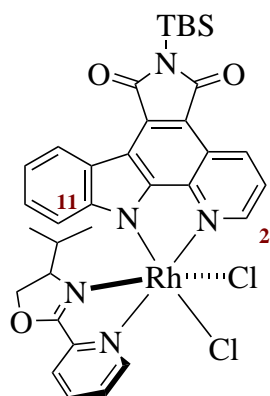
Darstellung der Verbindungen 101 und 102



101

18.6 mg (1.00 eq, 24.8 μmol) **95** und 4.7 mg (1.00 eq, 24.8 μmol) wurden in 450 mL Isopropanol gelöst und für 0.5 h auf 90 °C geheizt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 100:1) aufgereinigt um 2.1 mg (2.75 μmol , 11%) **101** und 1.8 mg (2.35 μmol , 10%) **102** als orange Feststoffe zu erhalten. Verbindung **101**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) = 0.35. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 10.18-10.12 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-6}}$, CH), 9.61-9.55 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 9.33 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2\text{ Hz}$, CH), 8.71-8.65 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.35 (td, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.8\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.4\text{ Hz}$, CH), 8.07-7.98 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-3}} + 1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-5}}$, CH), 7.76 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.4\text{ Hz}$, CH), 7.18-7.11 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.09-7.00 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.54 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.1\text{ Hz}$, CH), 4.50 (dd, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 9.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 7.1\text{ Hz}$, OCH_2), 4.27 (dd, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 9.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 10.0\text{ Hz}$, OCH_2), 3.08 (ddd, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_2} = 10.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{CH, CH}_2} = 7.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{CH, CH}} = 3.0\text{ Hz}$, NCH), 1.61-1.47 (m, $1\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, CH),

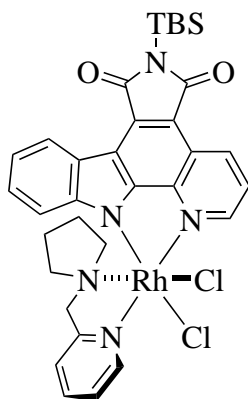
0.97 (s, 9H_{TBS}, C(CH₃)₃), 0.88 (d, 1H_{Isopropyl}, ³J_{CH₃, CH} = 6.6 Hz, CH₃), 0.54 (s, 6H_{TBS}, SiCH₃), 0.38 (d, 1H_{Isopropyl}, ³J_{CH₃, CH} = 7.2 Hz, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3070, 2957, 2928, 2857, 1750, 1687, 1656, 1628, 1597, 1583, 1557, 1521, 1501, 1473, 1440, 1416, 1363, 1340, 1322, 1303, 1265, 1231, 1177, 1166, 1135, 1095, 1050, 1011, 981, 954, 937, 848, 826, 798, 746, 708, 697, 666, 653, 597, 580, 494, 460, 436, 408, 380. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₄H₃₆Cl₂N₅O₃RhSiNa (M+Na⁺) berechnet: 786.0912, gefunden: 786.0880.



102

Verbindung **102**: R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) = 0.33. **¹H-NMR** (300 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 10.27-10.20 (m, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-6}, CH), 9.68-9.61 (m, 1H_{Pyrc-2}, CH), 9.41 (dd, 1H_{Pyrc-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.1 Hz, CH), 8.80-8.73 (m, 1H_{Pyrc-8}, CH), 8.44 (td, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-4}, ³J_{H-4, H-5/3} = 7.8 Hz, ⁴J_{H-4, H-6} = 1.4 Hz, CH), 8.19-8.13 (m, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-3}, CH), 8.08 (ddd, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-5}, ³J_{H-5, H-4} = 7.6 Hz, ³J_{H-5, H-6} = 5.8 Hz, ⁴J_{H-5, H-3} = 1.5 Hz, CH), 7.85 (ddd, 1H_{Pyrc-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.5 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.3 Hz, CH), 7.26-7.18 (m, 1H_{Pyrc-9}, CH), 7.17-7.09 (m, 1H_{Pyrc-10}, CH), 5.66-5.60 (m, 1H_{Pyrc-11}, CH), 4.88-4.78 (m, 1H_{Oxazolin, OCH₂}), 4.55-4.44 (m, 1H_{Oxazolin, OCH₂}), 3.08 (ddd, 1H_{Oxazolin}, ³J_{CH, CH₂} = 10.6 Hz, ³J_{CH, CH₂} = 7.9 Hz, ³J_{CH, CH} = 3.2 Hz, nCH), 1.07 (s, 9H_{TBS}, C(CH₃)₃), 0.62 (s, 6H_{TBS}, SiCH₃), 0.36-0.29 (d, 1H_{Isopropyl}, ³J_{CH₃, CH} = 6.6 Hz, CH₃), 0.27-0.16 (m, 1H_{Isopropyl}, CH), -0.61 (d, 1H_{Isopropyl}, ³J_{CH₃, CH} = 6.6 Hz, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3068, 2958, 2929, 2858, 1750, 1688, 1655, 1629, 1597, 1583, 1557, 1521, 1501, 1472, 1440, 1417, 1393, 1362, 1341, 1322, 1305, 1264, 1231, 1177, 1167, 1136, 1114, 1096, 1050, 1012, 979, 955, 928, 848, 827, 799, 746, 709, 667, 654, 618, 597, 581, 494, 476, 463, 438, 408, 380. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₄H₃₆Cl₂N₅O₃RhSiNa (M+Na⁺) berechnet: 786.0912, gefunden: 786.0885.

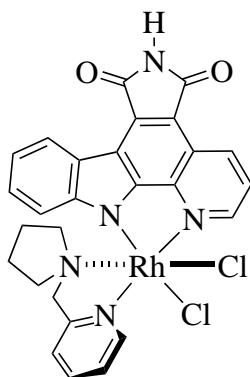
Darstellung der Verbindung 96



96

55.0 mg (1.00 eq, 73.3 μmol) **95** und 11.9 mg (1.00 eq, 73.3 μmol) wurden in 450 mL Isopropanol gelöst und für 1.5 h auf 92 °C geheizt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 50:1) aufgereinigt um 35.2 mg (47.8 μmol , 65%) **96** als leicht oranger Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.75. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.95 (d, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.5 Hz, CH), 9.63 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.1 Hz, CH), 9.39 (d, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.3 Hz, CH), 8.88 (d, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 7.7 Hz, CH), 8.13 (t, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.5 Hz, CH), 7.79 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.3 Hz, CH), 7.72 (t, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-5}, $^3J_{\text{H-5, H-6/4}}$ = 6.5 Hz, CH), 7.61 (d, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.4 Hz, CH), 7.32-7.22 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.22-7.14 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.86 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.1 Hz, CH), 4.86 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 15.1 Hz, CH₂), 4.01 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 15.1 Hz, CH₂), 3.39-3.09 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.36-2.20 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.08-1.90 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.84-1.65 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.61-1.34 (m, 2H_{Pyrrolidin}, CH₂), 0.90-0.78 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.06 (s, 9H_{TBS, C(CH₃)₃}), 0.62 (s, 6H_{TBS, SiCH₃}). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.32 (1C_{Maleimid, CO}), 174.70 (1C_{Maleimid, CO}), 161.65 (1C_{arom.}), 155.25 (1C_{arom.}), 153.17 (1C_{arom.}), 150.45 (1C_{arom.}), 148.68 (1C_{arom.}), 143.93 (1C_{arom.}), 139.94 (1C_{arom.}), 136.13 (1C_{arom.}), 133.15 (1C_{arom.}), 126.76 (1C_{arom.}), 126.25 (1C_{arom.}), 125.29 (1C_{arom.}), 124.70 (1C_{arom.}), 123.16 (1C_{arom.}), 122.01 (1C_{arom.}), 121.89 (1C_{arom.}), 120.12 (1C_{arom.}), 116.98 (1C_{arom.}), 116.33 (1C_{arom.}), 112.12 (1C_{arom.}), 67.11 (1C, CH₂), 61.16 (1C_{Pyrrolidin, NCH₂}), 60.16 (1C_{Pyrrolidin, NCH₂}), 26.62 (3C_{TBS, C(CH₃)₃}), 21.33 (1C_{Pyrrolidin, CH₂}), 21.14 (1C_{Pyrrolidin, CH₂}), 19.28 (1C_{TBS, C(CH₃)₃}), -3.81 (2C_{TBS, SiCH₃}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3067, 2955, 2930, 2857, 1745, 1685, 1608, 1582, 1523, 1496, 1470, 1411, 1332, 1299, 1261, 1229, 1180, 1139, 1077, 1046, 1007, 982, 941, 824, 749, 692, 658, 583, 504, 440, 410. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 758.0963, gefunden: 758.0939.

Darstellung der Verbindung 253

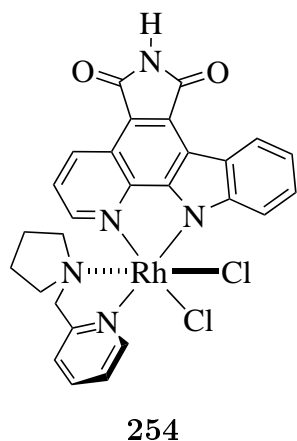


253

Methode b), Konditionen: 20.0 mL/2.6 eq/50 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 5 cm). Ausbeute: 13.2 mg (21.2 μ mol, quant.) **253** als roter Feststoff. Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.63. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.23$ (s, $1\text{H}_{\text{Maleimid, NH}}$), 9.62 (d, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7$ Hz, CH), 9.50 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.3$ Hz, CH), 9.26 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.72 -

8.65 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.41 (td, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5$ Hz, CH), 8.08 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 7.99 - 7.91 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-5}}$, CH), 7.94 (d, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.7$ Hz, CH), 7.32 - 7.17 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.83 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 6.7$ Hz, $^4J_{\text{H-11, H-9}} = 1.8$ Hz, CH), 4.75 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.7$ Hz, CH_2), 4.23 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.7$ Hz, CH_2), 3.04 - 2.89 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 2.34 - 2.21 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.84 - 1.49 (m, $4\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.40 - 1.23 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 0.90 - 0.76 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.77$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 170.38 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 162.43 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.14 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.74 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.60 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.20 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.62 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.71 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.08 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.75 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.03 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.44 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.07 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.43 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.82 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.63 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.31 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 65.91 (1C, CH_2), 60.54 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 59.38 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 20.46 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 20.26 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3260, 3077, 2997, 1753, 1707, 1625, 1609, 1581, 1557, 1519, 1499, 1473, 1450, 1423, 1346, 1320, 1299, 1263, 1228, 1201, 1139, 1115, 1080, 1062, 1007, 988, 971, 948, 897, 873, 849, 827, 803, 767, 741, 709, 688, 662, 639, 592, 495, 471, 443, 409, 387$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 644.0098, gefunden: 644.0074.

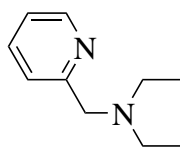
Darstellung der Verbindung 254



Methode b), Konditionen: 8.00 mL/7.1 eq/35 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 3 cm). Ausbeute: 11.1 mg (17.8 μ mol, 94%) **254** als roter Feststoff. Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.61. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.17$ (s, $1\text{H}_{\text{Maleimid, NH}}$), 9.44 (d, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.9$ Hz, CH), 9.15 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 0.9$ Hz, CH), 8.72 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 7.6$ Hz, CH), 8.69 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 8.3$ Hz, CH), 8.32 (td, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5$ Hz, CH), 7.96-7.87 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-5}}$, CH), 7.89 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.3$ Hz, CH), 7.85 (d, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.6$ Hz, CH), 7.73 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 7.55 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, $^3J_{\text{H-9, H-8}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H-9, H-10}} = 7.0$ Hz, $^4J_{\text{H-9, H-11}} = 1.3$ Hz, CH), 7.42-7.33 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 4.80 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 16.1$ Hz, CH_2), 4.27 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 16.1$ Hz, CH_2), 3.71-3.59 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 2.97-2.83 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 2.63-2.54 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 1.78-1.64 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2 + \text{CH}_2}$), 1.60-1.47 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.40-1.26 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.14-0.99 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.66$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 170.38 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 162.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.59 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.86 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.67 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.19 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.10 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.84 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.48 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.31 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.56 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.77 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 113.57 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 65.27 (1C, CH_2), 61.35 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 59.50 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 20.30 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 20.21 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$). $\text{HH}'\text{-COSY}$ (300 MHz / 300 MHz $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.44/7.96\text{-}7.87$ ($\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-6}}/\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-5}}$), 9.15/7.73 ($\text{H}_{\text{PyrC-4}}/\text{H}_{\text{PyrC-3}}$), 8.72/7.42-7.33 ($\text{H}_{\text{PyrC-11}}/\text{H}_{\text{PyrC-10}}$), 8.69/7.55 ($\text{H}_{\text{PyrC-8}}/\text{H}_{\text{PyrC-9}}$), 8.32/7.96-7.87, 7.85 ($\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-4}}/\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-5}}$, $\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-3}}$), 7.96-7.87/9.44, 8.32 ($\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-5}}/\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-6}}$, $\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-4}}$), 7.89/7.73 ($\text{H}_{\text{PyrC-2}}/\text{H}_{\text{PyrC-3}}$), 7.85/8.32 ($\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-3}}/\text{H}_{\text{Oxazolin, Pyridyl-4}}$), 7.73/9.15, 7.89 ($\text{H}_{\text{PyrC-3}}/\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $\text{H}_{\text{PyrC-2}}$), 7.55/8.69, 7.42-7.33 ($\text{H}_{\text{PyrC-9}}/\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $\text{H}_{\text{PyrC-10}}$), 7.42-7.33/8.72, 7.55 ($\text{H}_{\text{PyrC-10}}/\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $\text{H}_{\text{PyrC-9}}$), 4.80/4.27 (CH_2/CH_2), 4.27/4.80 (CH_2/CH_2), 3.71-3.59/2.97-2.83, 1.78-1.64 ($\text{NCH}_2/\text{NCH}_2$, NCH_2 oder CH_2), 2.97-2.83/3.71-3.59, 1.78-

1.64, 1.40-1.26 (NCH₂/, NCH₂NCH₂ oder CH₂, CH₂), 2.63-2.54/1.78-1.64, 1.60-1.47 (NCH₂/NCH₂ oder CH₂, CH₂), 1.78-1.64/2.97-2.83, 2.63-2.54, 1.60-1.47, 1.40-1.26, 1.14-0.99 (NCH₂ + CH₂/NCH₂, NCH₂, CH₂, CH₂, CH₂), 1.60-1.47/1.78-1.64, 1.14-0.99 (CH₂/NCH₂ oder CH₂, CH₂), 1.40-1.26/2.97-2.83, 1.78-1.64, 1.14-0.99 (CH₂/NCH₂, NCH₂ oder CH₂, CH₂), 1.14-0.99/1.78-1.64, 1.60-1.47, 1.40-1.26 (CH₂/NCH₂ oder CH₂, CH₂, CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3388, 2050, 1756, 1724, 1691, 1611, 1523, 1494, 1473, 1419, 1339, 1266, 1224, 762, 712, 637, 488, 435. **HR-MS** (ESI(+)): C₂₇H₂₂Cl₂N₅O₂RhNa (M+Na⁺) berechnet: 644.0098, gefunden: 644.0103.

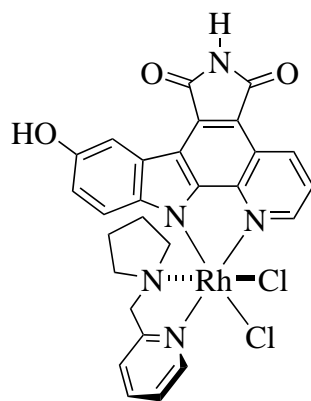
Darstellung der Verbindung 153



153

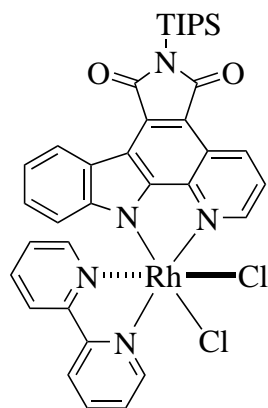
466 mg (1.00 eq, 2.84 mmol) 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid wurden in 5.0 mL Dimethylformamid suspendiert und 1.18 g (3.00 eq, 8.52 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Suspension wurde bei 80 °C für 5 min gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht um 593 μ L (2.00 eq, 5.68 mmol) Diethylamin zu der braunen Suspension zu geben. Die dunkelrote

Lösung wurde bei 80 °C für 16 h gerührt und danach 25 mL Wasser bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde viermal mit 10 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit zweimal 10 mL Wasser und anschließend 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel entfernt um 334 mg (2.04 mmol, 72%) **153** als braunes Öl zu erhalten. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.59-8.48 (m, 1H_{Pyridin}, ortho, CH), 7.70-7.58 (m, 1H_{Pyridin}, para, CH), 7.55-7.44 (m, 1H_{Pyridin}, meta, CH), 7.20-7.07 (m, 1H_{Pyridin}, meta, CH), 3.75 (s, 2H, CH₂), 2.60 (q, 4H_{Ethyl}, ³J_{NCH₂, CH₃} = 7.1 Hz, NCH₂) 1.06 (t, 6H_{Ethyl}, ³J_{CH₃, NCH₂} = 7.1 Hz, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.75 (1C_{Pyridin}, ortho, NC), 149.10 (1C_{Pyridin}, ortho, NCH), 136.45 (1C_{Pyridin}, para, CH), 123.18 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 121.91 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 59.50 (1C, CH₂), 47.44 (2C_{Ethyl}, NCH₂), 11.85 (2C_{Ethyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3059, 2969, 2932, 2876, 2806, 1713, 1678, 1590, 1467, 1433, 1378, 1297, 1251, 1203, 1163, 1119, 1066, 989, 903, 780, 753, 612, 527, 492, 459, 404. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₀H₁₇N₂ (M+H⁺) berechnet: 165.1386, gefunden: 165.1386.

Darstellung der Verbindung **99****99**

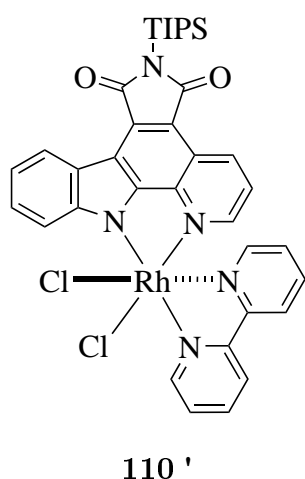
13.1 mg (1.00 eq, 14.4 μmol) **97** wurden in 5 mL Chloroform gelöst und 28.8 μL (2.00 eq, 28.8 μmol) einer 1 M Lösung TBAF in Tetrahydrofuran langsam bei 0 °C zugegeben. Danach wurde die Lösung bei 0 °C für 1 h gerührt und danach 2.47 μL (3.00 eq, 43.2 μmol) Eisessig zugegeben und anschließend 10 mL Wasser. Lösungsmittel wurde entfernt um nach Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 25:1) 7.7 mg (12.1 μmol , 84%) **99** als dunkelroten Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.59. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.14 (s, 1H, NH), 9.58 (d, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.9 Hz, CH), 9.41 (d, 1H_{Pyrc-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.3 Hz, CH), 9.25-9.18 (m, 1H_{Pyrc-4}, CH), 9.23 (s, 1H, OH) 8.40 (td, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3/5}}$ = 7.7 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.4 Hz, CH), 8.12 (d, 1H_{Pyrc-8}, $^4J_{\text{H-8, H-10}}$ = 2.5 Hz, CH), 8.07-7.99 (m, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-3} + H_{Pyrc-3}, CH), 7.98-7.89 (m, 1H_{Oxazolin, Pyridyl-5}, CH), 6.73 (dd, 1H_{Pyrc-10}, $^3J_{\text{H-10, H-11}}$ = 8.9 Hz, $^4J_{\text{H-10, H-8}}$ = 2.6 Hz, CH), 5.75 (d, 1H_{Pyrc-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.9 Hz, CH), 4.87 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 16.0 Hz, CH_2), 4.72 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 16.0 Hz, CH_2), 3.91-3.77 (m, 1H_{Pyrrolidin, NCH₂}), 2.41-2.30 (m, 1H_{Pyrrolidin, NCH₂}), 1.86-1.75 (m, 2H_{Pyrrolidin, NCH₂}), 1.40-1.25 (m, 2H_{Pyrrolidin, NCH₂} + CH_2), 0.99-0.91 (m, 1H_{Pyrrolidin, CH₂}), 0.77-0.63 (m, 1H_{Pyrrolidin, CH₂}). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 170.70 (1C_{Maleimid, CO}), 170.41 (1C_{Maleimid, CO}), 162.43 (1C_{arom.}), 153.15 (1C_{arom.}), 152.66 (1C_{arom.}), 151.33 (1C_{arom.}), 150.15 (1C_{arom.}), 143.31 (1C_{arom.}), 141.71 (1C_{arom.}), 140.68 (1C_{arom.}), 134.42 (1C_{arom.}), 131.14 (1C_{arom.}), 124.95 (1C_{arom.}), 124.26 (1C_{arom.}), 123.81 (1C_{arom.}), 123.68 (1C_{arom.}), 121.14 (1C_{arom.}), 116.51 (1C_{arom.}), 114.60 (1C_{arom.}), 113.15 (1C_{arom.}), 112.87 (1C_{arom.}), 109.19 (1C_{arom.}), 61.08 (1C, CH_2), 59.22 (1C_{Pyrrolidin, NCH₂}), 57.08 (1C_{Pyrrolidin, NCH₂}), 20.55 (1C_{Pyrrolidin, CH₂}), 19.80 (1C_{Pyrrolidin, CH₂}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3309, 3164, 3046, 2922, 2855, 1751, 1693, 1603, 1563, 1528, 1496, 1467, 1421, 1336, 1240, 1207, 1126, 1022, 862, 826, 796, 768, 729, 694, 639, 496, 438.

Darstellung der Verbindungen 110 und 110'



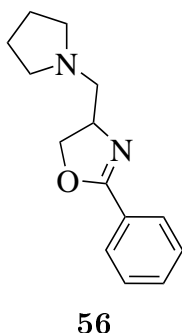
110

Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.1 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 50:1). 9.7 mg (12.6 μmol , 84%) **110** wurden als orange und 0.6 mg (0.78 μmol , 5%) **110'** als roter Feststoff erhalten. Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in Chloroform und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. Verbindung **110**: R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.14. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (5:2:2)): δ = 10.25 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7\text{ Hz}$, CH), 9.65 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.3\text{ Hz}$, CH), 9.47 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1\text{ Hz}$, CH), 8.69 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.9\text{ Hz}$, CH), 8.56 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5}} = 7.9\text{ Hz}$, CH), 8.46 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-3, H-5}} = 1.4\text{ Hz}$, CH), 8.34 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3'}}$, $^3J_{\text{H-3', H-4'}} = 8.1\text{ Hz}$, CH), 8.01 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 5.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.2\text{ Hz}$, CH), 7.97-7.91 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4'}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, CH), 7.55 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6'}}$, $^3J_{\text{H-6', H-5'}} = 5.7\text{ Hz}$, CH), 7.24-7.18 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5'}}$, CH), 7.16-7.12 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.08-7.04 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.66 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3\text{ Hz}$, CH), 1.97-1.84 (m, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.6\text{ Hz}$, CH), 1.22-1.16 (m, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.6\text{ Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (5:2:2)): δ = 175.23 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 174.55 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 157.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 156.15 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.82 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.19 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.87 ($2\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.35 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.14 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.38 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.56 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.75 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.56 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.42 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.99 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.53 ($2\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.48 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.06 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.64 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.26 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 111.51 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 17.61 ($6\text{C}_{\text{TIPS, CH}_3}$), 11.68 ($3\text{C}_{\text{TIPS, CH}}$). HH'-COSY (500 MHz / 500 MHz $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (5:2:2)): δ = 10.26/7.97 ($\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}/\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$), 9.65/7.93 ($\text{H}_{\text{PyrC-2}}/\text{H}_{\text{PyrC-3}}$), 9.47/7.92 ($\text{H}_{\text{PyrC-4}}/\text{H}_{\text{PyrC-3}}$), 8.69/7.13 ($\text{H}_{\text{PyrC-8}}/\text{H}_{\text{PyrC-9}}$), 8.47/7.96 ($\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}/\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$), 8.33/7.89 ($\text{H}_{\text{Pyridyl-3'}}$ / $\text{H}_{\text{Pyridyl-4'}}$), 8.01/10.26 ($\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}/\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$), 7.95/9.47; 8.32, 7.18 ($\text{H}_{\text{PyrC-3}}/\text{H}_{\text{PyrC-4}}$; $\text{H}_{\text{Pyridyl-4'}}$ / $\text{H}_{\text{Pyridyl-3'}}$, $\text{H}_{\text{Pyridyl-5'}}$), 7.55/7.20 ($\text{H}_{\text{Pyridyl-6'}}$ / $\text{H}_{\text{Pyridyl-5'}}$), 7.21/7.95, 7.54 ($\text{H}_{\text{Pyridyl-5'}}$ / $\text{H}_{\text{Pyridyl-4'}}$, $\text{H}_{\text{Pyridyl-6'}}$), 7.14/8.69 ($\text{H}_{\text{PyrC-9}}/\text{H}_{\text{PyrC-8}}$), 7.07/5.63 ($\text{H}_{\text{PyrC-10}}/\text{H}_{\text{PyrC-11}}$), 5.66/7.07 ($\text{H}_{\text{PyrC-11}}/\text{H}_{\text{PyrC-10}}$), 1.90/1.17 (CH/CH₃), 1.19/1.91 (CH₃/CH). FT-IR (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3066, 2945, 2865, 1748, 1686, 1628, 1581, 1498, 1465, 1414, 1335, 1314, 1269, 1230, 1176, 1141, 1115, 1051, 1018, 985, 921, 881, 800, 766, 736, 646, 588, 536, 494, 458, 425. HR-MS (ESI(+)): $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 794.0963, gefunden: 794.0945.



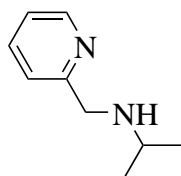
Verbindung **110'**: R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.06. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 9.88 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.7 Hz, CH), 9.11 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.3 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 0.9 Hz, CH), 8.94 (d, $1\text{H}_{\text{arom.}}$, $^3J_{\text{CH, CH}}$ = 7.9 Hz, CH), 8.81 (d, $1\text{H}_{\text{arom.}}$, $^3J_{\text{CH, CH}}$ = 7.6 Hz, CH), 8.67 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 8.3 Hz, CH), 8.60 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3/5}}$ = 7.8 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.5 Hz, CH), 8.25-8.13 (m, $2\text{H}_{\text{arom.}}$, CH), 7.72 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.3 Hz, CH), 7.64-7.53 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$ + $2\text{H}_{\text{arom.}}$, CH), 7.50-7.35 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 1.88 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3}$ = 7.6 Hz, CH), 1.17 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 7.6 Hz, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2946, 2863, 1744, 1685, 1628, 1606, 1583, 1506, 1453, 1417, 1336, 1315, 1266, 1232, 1170, 1136, 1032, 986, 921, 882, 827, 799, 758, 647, 595, 571, 498, 474, 444, 414. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 794.0963, gefunden: 794.0947.

Darstellung der Verbindung 56



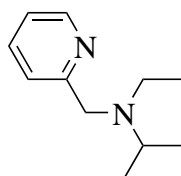
41.9 mg (1.00 eq, 0.13 mmol) **55**, 10.7 μL (1.00 eq, 0.13 mmol) Pyrrolidin, 20.7 mg (1.20 eq, 0.15 mmol) Kaliumcarbonat (Pulver) und 22.7 mg (1.20 eq, 0.15 mmol) Natriumiodid wurden in 4.0 mL Acetonitril_{abs.} suspendiert und 12 h auf 70 °C erhitzt. Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographisch (Dichlormethan / Methanol 20:1 auf 10:1, \varnothing = 2.3 cm, h = 18 cm) aufgereinigt um 29.5 mg (12.8 mmol, 99%) **56** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 3:1, UV) = 0.08. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.96-7.88 (m, $2\text{H}_{\text{Phenyl, ortho}}$, CH), 7.52-7.44 (m, $1\text{H}_{\text{Phenyl, para}}$, CH), 7.43-7.35 (m, $2\text{H}_{\text{Phenyl, meta}}$, CH), 4.98-4.83 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, NCH}}$), 4.66-4.57 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, OCH}_2}$), 4.16 (dd, $1\text{H}_{\text{Oxazolin, }^2J_{\text{OCH}_2, \text{OCH}_2}}$ = 9.0 Hz, $^3J_{\text{OCH}_2, \text{NCH}}$ = 8.2 Hz, OCH_2), 3.47-3.33 (m, $4\text{H}_{\text{Pyrrolidin}} + 1\text{H}_{\text{NCH}_2}$), 3.02 (dd, $1\text{H}_{\text{aliphatisch, }^2J_{\text{NCH}_2, \text{NCH}_2}}$ = 12.7 Hz, $^3J_{\text{NCH}_2, \text{NCH}}$ = 8.5 Hz, NCH_2), 2.16-2.04 (m, $4\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 165.33 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin, NCO}}$), 131.93 ($1\text{C}_{\text{Phenyl, CC}_{\text{Oxazolin}}}$), 128.54 ($2\text{C}_{\text{Phenyl, meta or ortho}}$, CH), 128.47 ($2\text{C}_{\text{Phenyl, ortho or meta}}$, CH), 127.04 ($1\text{C}_{\text{Phenyl, para}}$, CH), 71.29 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin, OCH}_2}$), 63.74 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin, NCH}}$), 59.37 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, NCH}_2}$), 54.93 ($2\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 23.43 ($2\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2924, 2794, 2720, 1644, 1570, 1490, 1449, 1411, 1351, 1256, 1182, 1147, 1083, 1055, 1022, 953, 904, 875, 782, 700, 613, 531, 464, 406. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 253.1311, gefunden: 253.1311.

Darstellung der Verbindung 161

**161**

0.38 μL (1.00 eq, 3.15 mmol) 2-Pyridincarbaldehyd und 0.27 mL (1.00 eq, 3.15 mmol) Isopropylamin wurden in 20 mL Methanol gelöst und 16 h gerührt. Anschließend wurden 179 mg (1.50 eq, 4.73 mmol) Natriumborhydrid bei 0 °C zu der leicht gelben Lösung gegeben und die Suspension wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in 30 mL Dichlormethan/Wasser 1:1 gelöst, die organische Phase separiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt um 367 mg (2.44 mmol, 78%) **161** als farbloses Öl zu erhalten. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.58-8.51 (m, 1H_{Pyridin-6}, NCH), 7.62 (td, 1H_{Pyridin-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5,3}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.9 Hz, CH), 7.29 (d, 1H_{Pyridin-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.7 Hz, CH), 7.17-7.10 (m, 1H_{Pyridin-5}, CH), 3.90 (s, 2H_{aliphatisch}, NHCH₂), 2.87 (sept, 1H_{Isopropyl}, $^3J_{\text{CH, CH}_3}$ = 6.2 Hz, CH), 2.23 (s, 1H, NH), 1.12 (d, 6H_{Isopropyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 6.2 Hz, CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.97 (1C_{Pyridin, ortho}, NCH₂), 149.41 (1C_{Pyridin, ortho}, NCH), 136.53 (1C_{Pyridin, para}, CH), 122.50 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 122.00 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 52.99 (1C_{aliphatisch}, NHCH₂), 48.65 (1C_{Isopropyl}, CH), 23.00 (2C_{Isopropyl}, CH₃). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3311, 3062, 3009, 2963, 2872, 2612, 2378, 1592, 1470, 1434, 1374, 1332, 1220, 1172, 1078, 1047, 995, 924, 856, 752, 628, 605, 523, 463, 403. **HR-MS** (ESI(+)): C₉H₁₅N₂ (M+H⁺) berechnet: 151.1230, gefunden: 151.1230.

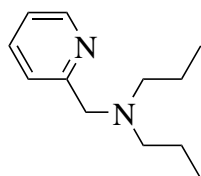
Darstellung der Verbindung 159

**159**

410 mg (1.00 eq, 2.50 mmol) 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid wurden in 5.0 mL Dimethylformamid suspendiert und 1.04 g (3.00 eq, 7.50 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Suspension wurde bei 80 °C für 5 min gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht um 0.61 mL (2.00 eq, 5.00 mmol) *N*-Ethylisopropylamin zu der braunen Suspension zu geben. Die dunkelrote Lösung wurde bei 80 °C für 16 h gerührt und danach 25 mL Wasser bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde viermal mit 10 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit zweimal 10 mL Wasser und anschließend 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel entfernt um 231 mg (1.29 mmol, 52%) **159** als leicht gelbes Öl zu erhalten. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.51-8.45 (m, 1H_{Pyridin-6}, NCH), 7.63 (td, 1H_{Pyridin-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5,3}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.7 Hz, CH), 7.57 (d,

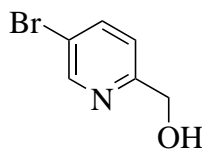
$1\text{H}_{\text{Pyridin-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.4\text{ Hz}$, CH), 7.14-7.06 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, CH), 3.71 (s, $2\text{H}_{\text{aliphatisch, NCH}_2}$), 3.10-2.92 (m, $1\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, CH), 3.47 (q, 2H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 6.8\text{ Hz}$, CH_2), 1.04 (d, $6\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.6\text{ Hz}$, CH_3), 0.99 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.0\text{ Hz}$, CH_3). **^{13}C -NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.95$ ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, NCCH}_2}$), 149.83 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, NCH}}$), 136.39 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para, CH}}$), 122.59 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 121.58 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 55.65 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, NHCH}_2}$), 50.66 ($1\text{C}_{\text{Isopropyl, CH}}$), 44.78 ($1\text{C}_{\text{Ethyl, CH}_3}$), 18.38 ($1\text{C}_{\text{Isopropyl, CH}_3}$), 14.17 ($1\text{C}_{\text{Ethyl, CH}_2}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3058, 2966, 2930, 2874, 2815, 1749, 1589, 1466, 1432, 1364, 1311, 1252, 1207, 1173, 1123, 1094, 1040, 990, 926, 861, 754, 723, 612, 553, 505, 467, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 179.1543, gefunden: 179.1542.

Darstellung der Verbindung 156

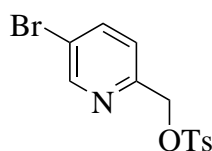


156

410 mg (1.00 eq, 2.50 mmol) 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid wurden in 5.0 mL Dimethylformamid suspendiert und 1.04 g (3.00 eq, 7.50 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Suspension wurde bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ für 5 min gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht um 0.74 mL (2.00 eq, 5.00 mmol) Di-propylamin zu der braunen Suspension zu geben. Die dunkelrote Lösung wurde bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ für 16 h gerührt und danach 20 mL Wasser bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde viermal mit 5 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit zweimal 5 mL Wasser und anschließend 5 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel entfernt um 324 mg (1.68 mmol, 67%) **156** als leicht gelbes Öl zu erhalten. **^1H -NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.53$ -8.47 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6, NCH}}$), 7.63 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5,3}} = 7.6\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.7\text{ Hz}$, CH), 7.52 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridin-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.4\text{ Hz}$, CH), 7.14-7.06 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, CH), 3.73 (s, $2\text{H}_{\text{aliphatisch, NCH}_2}$), 2.45 (t, $4\text{H}_{\text{Propyl}}$, $^3J_{\text{NCH}_2, \text{CH}_2} = 7.4\text{ Hz}$, NCH_2), 1.58-1.41 (m, $4\text{H}_{\text{Propyl}}$, CH_2), 0.86 (t, $6\text{H}_{\text{Propyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.4\text{ Hz}$, NCH_3). **^{13}C -NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.28$ ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, NCCH}_2}$), 148.97 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, NCH}}$), 136.36 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para, CH}}$), 123.00 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 121.81 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 60.84 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, NHCH}_2}$), 56.59 ($2\text{C}_{\text{Propyl, NCH}_2}$), 20.39 ($2\text{C}_{\text{Propyl, CH}_2}$), 12.00 ($2\text{C}_{\text{Propyl, CH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3059, 3009, 2959, 2932, 2872, 2805, 1590, 1465, 1433, 1367, 1300, 1254, 1191, 1157, 1076, 1040, 972, 889, 844, 754, 613, 545, 462, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 193.1699, gefunden: 193.1698.

Darstellung der Verbindung **111**^[388]**111**

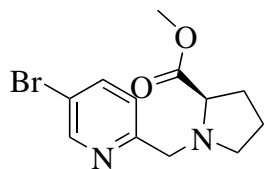
0.50 g (1.00 eq, 2.11 mmol) 2,5-Dibrompyridin gelöst in 5 mL Tetrahydrofuran_{abs.} wurden langsam bei -78 °C zu einer Lösung von 0.85 mL n-Butyllithium (2.5 M in Hexan) in 10 mL Tetrahydrofuran_{abs.} gegeben. Nach 10 min bei -78 °C wurden zu der orangen Lösung 0.25 mL (1.55 eq, 3.27 mmol) Dimethylformamid_{abs.} gegeben und nach weiteren 15 min 2.0 mL Methanol und 135 µL Eisessig. Nachdem die braune Lösung auf Raumtemperatur gebracht wurde, wurden 79.8 mg (1.00 eq, 2.11 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und 16 h auf Raumtemperatur gebracht. Danach wurden 8 mL gesättigte Ammoniumacetatlösung zugegeben und die Lösung zweimal mit 25 mL EtOAc extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 2:1, Ø = 4.0 cm, h = 18 cm) aufgereinigt um 261 mg (1.39 mmol, 66%) **111** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 1:1, UV) = 0.37. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.31-8.27 (m, 1H_{Pyridin-6}, NCH), 7.58 (dd, 1H_{Pyridin-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-4, H-6} = 2.5 Hz, CH), 7.46 (d, 1H_{Pyridin-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.3 Hz, CH), 4.69 (s, 2H_{aliphatisch}, CH₂), 2.89 (s, 1H_{aliphatisch}, OH). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.69 (1C_{Pyridin}, CH), 140.97 (1C_{Pyridin}, CBr or NCCH₂), 137.70 (1C_{Pyridin}, CH), 135.94 (1C_{Pyridin}, NCCH₂ or CBr), 128.15 (1C_{Pyridin}, CH), 61.84 (1C_{aliphatisch}, NHCH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3289, 2866, 1571, 1451, 1382, 1338, 1282, 1206, 1130, 1084, 1049, 1015, 925, 810, 730, 629, 518, 485, 410. **HR-MS** (ESI(+)): C₆H₇BrNO (M+H⁺) berechnet: 187.9706, gefunden: 187.9706.

Darstellung der Verbindung **112****112**

261 mg (1.00 eq, 1.39 mmol) **111**, 292 mg (1.10 eq, 1.53 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid und 20.5 mg (0.12 eq, 0.14 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin, 281 µL (2.00 eq, 2.78 mmol) wurden in 5 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 5 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, die organische Phase separiert, die wässrige Phase mit 10 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc 8:1 auf 4:1, Ø = 2.3 cm, h = 14 cm) wurden 132 mg (0.39 mmol, 28%) **112** als farbloser Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 8:1, UV) = 0.09. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (d, 1H_{Pyridin-6}, ⁴J_{H-6, H-4} = 2.1 Hz,

CH), 7.81-7.71 (m, 2H_{Tosylat, ortho}, *CSCH*), 7.47 (dd, 1H_{Pyridin-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.2\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 2.4\text{ Hz}$, *CH*), 7.41 (dd, 1H_{Pyridin-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.1\text{ Hz}$, $^5J_{\text{H-3, H-6}} = 0.6\text{ Hz}$, *CH*), 7.35-7.29 (m, 2H_{Tosylat, meta}, *CH*), 5.01 (s, 2H_{aliphatisch}, *CH*₂), 2.43 (s, 1H_{aliphatisch}, *CH*₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 149.86$ (1C_{Pyridin}, *CH*), 145.45 (1C_{arom.}, *C*), 142.89 (1C_{arom.}, *C*), 138.67 (1C_{Pyridin}, *CH*), 132.86 (1C_{arom.}, *C*), 130.11 (2C_{Tosylat}, *CH*), 128.79 (1C_{arom.}, *C*), 128.23 (1C_{Pyridin}, *CH*), 127.97 (2C_{Tosylat}, *CH*), 68.18 (1C_{aliphatisch}, *CH*₂), 21.73 (1C_{aliphatisch}, *CH*₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 1570, 1450, 1348, 1295, 1263, 1170, 1080, 1023, 965, 935, 846, 809, 762, 728, 660, 543, 485, 410$. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₃H₁₃BrNO₃S (M+H⁺) berechnet: 341.9794, gefunden: 341.9794.

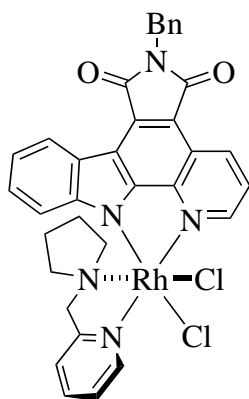
Darstellung der Verbindung 116



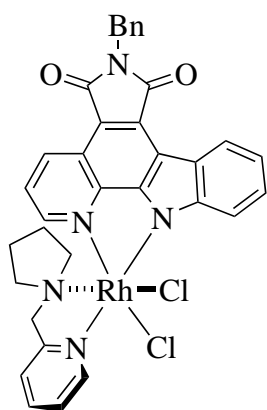
116

120 mg (1.00 eq, 0.35 mmol) **112**, 106 g (2.20 eq, 0.77 mmol) Kaliumcarbonat und 69.6 mg (1.20 eq, 0.42 mmol) wurden in 5 mL Acetonitril_{abs.} suspendiert und bei 50 °C für 16 h gerührt. Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand in 20 mL Dichlormethan / Methanol 1:1 gelöst, die organische Phase isoliert, die wässrige Phase zweimal mit 15 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrock-

net und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc 3:1 auf 1:1, $\emptyset = 2.3\text{ cm}$, $h = 16\text{ cm}$) wurden 113 mg (0.32 mmol, 90%) **116** als farbloser Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 3:1, UV) = 0.22. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.24$ (d, 1H_{Pyridin-6}, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 2.1\text{ Hz}$, *CH*), 7.59 (dd, 1H_{Pyridin-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.1\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 2.1\text{ Hz}$, *CH*), 7.40 (d, 1H_{Pyridin-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.1\text{ Hz}$, *CH*), 3.86 (d, 1H_{aliphatisch}, $^2J_{\text{NCH}_2, \text{NCH}_2} = 13.4\text{ Hz}$, *CH*₂), 3.64 (s, 3H_{Ester}, *CH*₃), 3.50 (d, 1H_{aliphatisch}, $^2J_{\text{NCH}_2, \text{NCH}_2} = 13.4\text{ Hz}$, *CH*₂), 3.30-3.21 (m, 1H_{Pyrrolidin}, *NCH*₂CO₂), 3.03-2.90 (m, 1H_{Pyrrolidin}, *NCH*₂), 2.43-2.28 (m, 1H_{Pyrrolidin}, *NCH*₂), 2.21-2.04 (m, 1H_{Pyrrolidin}, *CH*₂), 2.03-1.72 (m, 3H_{Pyrrolidin}, *CH*₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.19$ (1C_{Ester}, *C*) 149.86 (1C_{Pyridin}, *CH*), 145.45 (1C_{Pyridin}, *C*), 138.67 (1C_{Pyridin}, *CH*), 132.86 (1C_{Pyridin}, *C*), 130.11 (1C_{Pyridin}, *CH*), 65.22 (1C_{Pyrrolidin}, *CH*), 55.03 (1C_{aliphatisch}, *NCH*₂ oder *OCH*₃), 53.20 (1C_{aliphatisch}, *NCH*₂ oder *OCH*₃), 51.89 (1C_{aliphatisch}, *NCH*₂ oder *OCH*₃), 29.35 (1C_{aliphatisch}, *CH*₂), 23.14 (1C_{aliphatisch}, *CH*₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2952, 2878, 2811, 1735, 1570, 1449, 1359, 1273, 1197, 1169, 1132, 1082, 1020, 927, 890, 817, 735, 659, 627, 489, 412$. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₂H₁₅BrN₂O₂Na (M+Na⁺) berechnet: 321.0209, gefunden: 321.0213.

Darstellung der Verbindungen **94** und **94'****94**

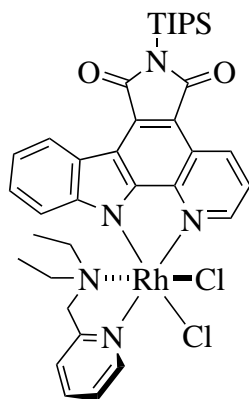
21.2 mg (1.00 eq, 29.0 μmol) **82** und 5.2 mg (1.10 eq, 31.9 μmol) **93** wurden in 9 mL Isopropanol suspendiert und drei Tage bei 95 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 20:1) aufgereinigt um 13.2 mg (18.5 μmol , 64%) **94** und 6.3 mg (8.84 μmol , 31%) **94'** zu erhalten. Verbindung **255**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.71. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.95 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.7 Hz, CH), 9.62 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.1 Hz, CH), 9.34 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.3 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.1 Hz, CH), 8.87 (dd, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 7.7 Hz, $^4J_{\text{H-8, H-10}}$ = 0.8 Hz, CH), 8.12 (td, 1H_{Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.7 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.3 Hz, CH), 7.79 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.3 Hz, CH), 7.76-7.767 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.59 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.7 Hz, CH), 7.55-7.49 (m, 2H_{Benzyl}, CH), 7.37-7.29 (m, 2H_{Benzyl}, CH), 7.29-7.24 (m, 1H_{Benzyl} + 1H_{PyrC-9}, CH), 7.23-7.15 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.86 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.1 Hz, CH), 4.97 (s, 2H_{Benzyl}, CH₂), 4.86 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 14.9 Hz, CH₂), 3.98 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 15.1 Hz, CH₂), 3.34-3.09 (m, 2H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.30-2.18 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.03-1.88 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.80-1.65 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.56-1.30 (m, 2H_{Pyrrolidin}, CH₂), 0.96-0.78 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): δ = 169.70 (1C_{Maleimid}, CO), 169.20 (1C_{Maleimid}, CO), 161.65 (1C_{arom.}), 155.18 (1C_{arom.}), 153.33 (1C_{arom.}), 150.45 (1C_{arom.}), 148.81 (1C_{arom.}), 148.79 (1C_{arom.}), 143.40 (1C_{arom.}), 139.97 (1C_{arom.}), 137.20 (1C_{arom.}), 135.77 (1C_{arom.}), 128.82 (2C_{Benzyl}, ortho oder meta), 128.58 (2C_{Benzyl}, meta oder ortho), 127.78 (1C_{arom.}), 127.05 (1C_{arom.}), 126.15 (1C_{arom.}), 125.28 (1C_{arom.}), 124.53 (1C_{arom.}), 123.32 (1C_{arom.}), 122.05 (1C_{arom.}), 122.02 (1C_{arom.}), 120.31 (1C_{arom.}), 116.88 (1C_{arom.}), 114.23 (1C_{arom.}), 112.23 (1C_{arom.}), 67.06 (1C, CH₂), 61.13 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 60.16 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 41.67 (1C_{Benzyl}, CH₂), 21.27 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 21.11 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3065, 2927, 1751, 1670, 1612, 1584, 1525, 1495, 1422, 1388, 1343, 1306, 1265, 1229, 1146, 1106, 1035, 941, 905, 861, 822, 799, 740, 700, 659, 630, 502, 437. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₄H₂₈Cl₂N₅O₂RhNa (M+Na⁺) berechnet: 734.0567, gefunden: 734.0545.



94'

Verbindung **94'**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.65. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.45 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.7 Hz, CH), 9.16 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.3 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 0.9 Hz, CH), 8.78-8.67 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.32 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.7 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.3 Hz, CH), 7.97-7.90 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.90 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.1 Hz, CH), 7.85 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.7 Hz, CH), 7.77 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.3 Hz, CH), 7.62-7.53 (m, $1\text{H}_{\text{Benzyl, para}}$, CH), 7.45-7.24 (m, $2\text{H}_{\text{Benzyl, meta}}$ + $2\text{H}_{\text{Benzyl, ortho}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 4.91 (s, $2\text{H}_{\text{Benzyl}}$, CH_2), 4.80 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 16.2 Hz, CH_2), 4.26 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 16.1 Hz, CH_2), 3.70-3.59 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 2.95-2.81 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 1.76-1.64 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 1.59-1.47 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.38-1.26 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.13-1.00 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): δ = 168.88 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 168.79 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 162.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.40 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.66 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.09 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.16 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.55 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.13 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.57 ($2\text{C}_{\text{Benzyl, ortho oder meta}}$), 127.35 ($2\text{C}_{\text{Benzyl, meta oder ortho}}$), 127.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.32 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.83 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.08 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.38 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.15 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.74 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.86 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.14 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 65.22 (1C, CH_2), 61.32 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 59.43 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 40.73 ($1\text{C}_{\text{Benzyl, CH}_2}$), 20.25 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 20.19 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3063, 2959, 2927, 2247, 1751, 1695, 1613, 1582, 1556, 1524, 1495, 1421, 1387, 1343, 1266, 1229, 1140, 1104, 1067, 940, 905, 854, 820, 799, 728, 699, 655, 625, 587, 500, 436, 392. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 734.0567, gefunden: 734.0556.

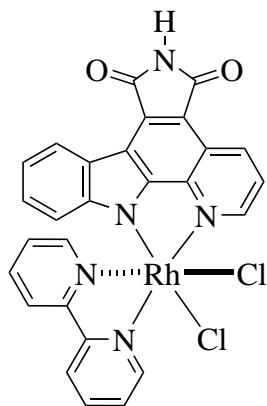
Darstellung der Verbindung 154



154

Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.1 eq (Ligand)/1.5 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 50:1). 19.5 mg (25.0 μmol , 94%) **154** wurden als oranger Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.60. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.90 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.7 Hz, CH), 9.64 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.1 Hz, CH), 9.42 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.3 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.1 Hz, CH), 8.91 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 7.7 Hz, $^4J_{\text{H-8, H-10}}$ = 0.8 Hz, CH), 8.16 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.7 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.5 Hz, CH), 7.80 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.3 Hz, CH), 7.76-7.69 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.67 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.7 Hz, CH), 7.31-7.24 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.23-7.16 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.97 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.1 Hz, CH), 4.96 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 14.7 Hz, CH_2), 4.13 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 14.9 Hz, CH_2), 3.39-3.19 (m, 2H_{Ethyl} , NCH_2), 2.56-2.41 (m, 1H_{Ethyl} , NCH_2), 2.38-2.22 (m, 1H_{Ethyl} , NCH_2), 2.03-1.86 (m, 3H_{TIPS} , CH), 1.23 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 7.6 Hz, CH_3), 0.90 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}$ = 7.0 Hz, CH_3), 0.27 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}$ = 7.0 Hz, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.69 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 175.04 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 161.80 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 155.43 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.69 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.78 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.25 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.28 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.15 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.73 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.14 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.96 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.08 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.11 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.03 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.42 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 111.96 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 66.94 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 52.06 (1C_{Ethyl} , NCH_2), 51.85 (1C_{Ethyl} , NCH_2), 18.50 (6C_{TIPS} , CH_3), 12.26 (3C_{TIPS} , CH), 9.57 (1C_{Ethyl} , CH_3), 8.16 (1C_{Ethyl} , CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3069, 2945, 2866, 2230, 1747, 1687, 1585, 1498, 1467, 1415, 1335, 1264, 1231, 1173, 1045, 1020, 912, 883, 800, 732, 650, 571, 499, 442. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 780.1769, gefunden: 780.1770.

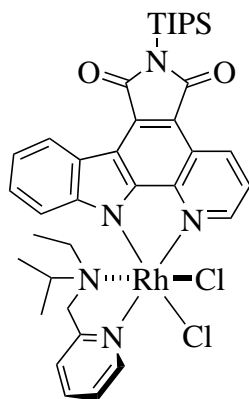
Darstellung der Verbindung 120



120

Methode b), Konditionen: 1.0 mL/10.0 eq/ 15 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 2.3$ cm, h = 3 cm). Ausbeute: 2.0 mg (3.25 μmol , 55%) **120** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.06. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.23$ (s, 1H, NH), 10.08 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7$ Hz, CH), 9.59 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1$ Hz, CH), 9.37 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 9.00 (d, 1H_{Pyridyl-3'}, $^3J_{\text{H-3', H-4'}}$ = 7.5 Hz, CH), 8.77 (d, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.7$ Hz, CH), 8.70 (td, 1H_{Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5$ Hz, CH), 8.56 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.9$ Hz, CH), 8.24 (ddd, 1H_{Pyridyl-5}, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 5.7$ Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.3$ Hz, CH), 8.19 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.1$ Hz, CH), 8.15 (td, 1H_{Pyridyl-4'}, $^3J_{\text{H-4', H-3'/5'}}$ = 7.9 Hz, $^4J_{\text{H-4', H-6'}}$ = 1.3 Hz, CH), 7.72 (d, 1H_{Pyridyl-6'}, $^3J_{\text{H-6', H-5'}}$ = 5.7 Hz, CH), 7.41-7.36 (m, 1H_{Pyridyl-5'}, CH), 7.18-7.13 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.12-7.07 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.59 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3$ Hz, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.66$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.16 (1C_{Maleimid}, CO), 157.20 (1C_{arom.}), 155.73 (1C_{arom.}), 153.35 (1C_{arom.}), 152.14 (1C_{arom.}), 150.77 (1C_{arom.}), 150.66 (1C_{arom.}), 148.24 (1C_{arom.}), 142.67 (1C_{arom.}), 141.44 (1C_{arom.}), 140.47 (1C_{arom.}), 135.31 (1C_{arom.}), 131.08 (1C_{arom.}), 128.66 (1C_{arom.}), 128.13 (1C_{arom.}), 126.29 (1C_{arom.}), 124.69 (1C_{arom.}), 124.55 (1C_{arom.}), 124.44 (2C_{arom.}), 123.00 (1C_{arom.}), 121.47 (1C_{arom.}), 119.32 (1C_{arom.}), 114.65 (1C_{arom.}), 114.48 (1C_{arom.}), 111.71 (1C_{arom.}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3419, 3167, 3061, 2920, 2851, 1753, 1701, 1599, 1520, 1495, 1468, 1417, 1344, 1303, 1260, 1224, 1162, 1074, 1019, 907, 875, 797, 765, 703, 639, 493, 469, 441, 392$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 637.9628, gefunden: 637.9616.

Darstellung der Verbindung 160



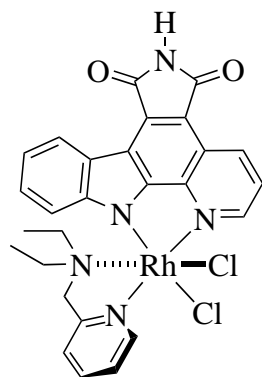
160

Methode a), Konditionen: 4.0 mL/1.1 eq (Ligand)/30 min, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 50:1). 17.4 mg (21.9 μmol , 75%) **160** wurden als oranger Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.47.

Hauptprodukt **160**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (5:2:2)): δ = 9.83 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7 \text{ Hz}$, CH), 9.61 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1 \text{ Hz}$, CH), 9.41 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1 \text{ Hz}$, CH), 8.91-8.85 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.26-8.19 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, CH), 7.86 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.1 \text{ Hz}$, CH), 7.80-7.73 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}} + 1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.32-7.27 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.27-7.20 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.13 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3 \text{ Hz}$, CH), 5.37 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 14.9 \text{ Hz}$, CH_2), 4.28 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.0 \text{ Hz}$, CH_2), 4.52-4.40 (m, $1\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, NCH), 2.60-2.48 (m, 1H_{Ethyl} , NCH₂), 2.37-2.26 (m, 1H_{Ethyl} , NCH₂), 1.94 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5 \text{ Hz}$, CH), 1.28 (d, $3\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3), 1.23 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH_3), 0.81 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3), 0.45 (d, $3\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.6 \text{ Hz}$, CH_3).

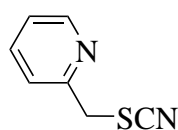
Nebenprodukt **160**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (5:2:2)): δ = 9.77 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 6.2 \text{ Hz}$, CH), 9.63 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.3 \text{ Hz}$, CH), 9.42 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1 \text{ Hz}$, CH), 8.91-8.85 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.26-8.19 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, CH), 7.86 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3 \text{ Hz}$, CH), 7.80-7.73 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}} + 1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.32-7.27 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.27-7.20 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.02 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 7.7 \text{ Hz}$, CH), 5.13 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 14.9 \text{ Hz}$, CH_2), 4.43 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.2 \text{ Hz}$, CH_2), 4.00-3.88 (m, $1\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, NCH), 3.30-3.19 (m, 1H_{Ethyl} , NCH₂), 3.05-2.92 (m, 1H_{Ethyl} , NCH₂), 1.94 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5 \text{ Hz}$, CH), 1.23 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH_3), 1.11 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.3 \text{ Hz}$, CH_3), 0.93 (d, $3\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.8 \text{ Hz}$, CH_3), 0.17 (d, $3\text{H}_{\text{Isopropyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.4 \text{ Hz}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3070, 2945, 2866, 2231, 1747, 1689, 1608, 1585, 1498, 1469, 1415, 1336, 1299, 1265, 1230, 1175, 1136, 1044, 988, 913, 884, 827, 801, 742, 650, 574, 531, 500, 443$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 816.1745, gefunden: 816.1728.

Darstellung der Verbindung 155



155

Methode b), Konditionen: 3.0 mL/15.0 eq/10 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 2.3$ cm, h = 5 cm). Ausbeute: 6.4 mg (10.3 μ mol, 93%) **155** als roter Feststoff. Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.09. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.25$ (s, 1H, NH), 9.55 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7$ Hz, CH), 9.52 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1$ Hz, CH), 9.28 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.76-8.67 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.47-8.38 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 8.10 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 8.01 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.6$ Hz, CH), 7.98-7.90 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.33-7.20 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 6.01-5.92 (m, 1H_{PyrC-11}, CH), 4.90 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.5$ Hz, CH_2), 4.29 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.5$ Hz, CH_2), 3.30-3.18 (m, 1H_{Ethyl}, NCH_2), 3.15-2.95 (m, 1H_{Ethyl}, NCH_2), 2.38-2.19 (m, 2H_{Ethyl}, NCH_2), 0.83 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.0$ Hz, CH_3), 0.11 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.0$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.61$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.27 (1C_{Maleimid}, CO), 162.34 (1C_{arom.}), 153.47 (1C_{arom.}), 153.32 (1C_{arom.}), 151.09 (1C_{arom.}), 147.86 (1C_{arom.}), 143.22 (1C_{arom.}), 140.86 (1C_{arom.}), 134.81 (1C_{arom.}), 130.89 (1C_{arom.}), 126.51 (1C_{arom.}), 125.03 (1C_{arom.}), 124.86 (1C_{arom.}), 124.05 (1C_{arom.}), 123.66 (1C_{arom.}), 123.58 (1C_{arom.}), 121.00 (1C_{arom.}), 119.51 (1C_{arom.}), 114.93 (1C_{arom.}), 114.66 (1C_{arom.}), 112.14 (1C_{arom.}), 66.26 (1C_{aliphatisch}, CH_2), 51.89 (1C_{Ethyl}, NCH_2), 51.39 (1C_{Ethyl}, NCH_2), 9.01 (1C_{Ethyl}, CH_3), 7.77 (1C_{Ethyl}, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3212, 1754, 1714, 1614, 1585, 1525, 1491, 1464, 1415, 1346, 1291, 1263, 1227, 1128, 1013, 987, 961, 823, 794, 770, 740, 710, 664, 632, 567, 490, 439$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 646.0254, gefunden: 646.0246.

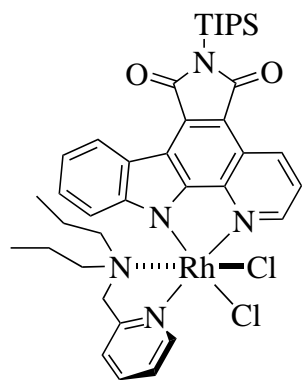
Darstellung der Verbindung 175^[357]

175

200 mg (1.00 eq, 1.22 mmol) 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid wurden in 5 mL Aceton/Toluol 1:1 suspendiert und 213 μ L (1.00 eq, 1.22 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben. Zu der leicht roten Lösung wurden danach 124 mg (1.05 eq, 1.28 mmol) Kaliumthiocyanat und 10 mg (0.01 eq, 17.2 μ mol) Tetrabutylam-

moniumsulfat gegeben und bei 60 °C für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 2:1) aufgereinigt um 139 mg (0.93 mmol, 76%) **175** als gelbes Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 3:1) = 0.13. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.60 (ddd, 1H_{Pyridin-6}, $^3J_{H-6, H-5}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H-6, H-4}$ = 1.7 Hz, $^5J_{H-6, H-3}$ = 0.9 Hz, CH), 7.74 (td, 1H_{Pyridin-4}, $^3J_{H-4, H-5/3}$ = 7.7 Hz, $^4J_{H-4, H-6}$ = 1.9 Hz, CH), 7.37 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{H-3, H-4}$ = 7.7 Hz, CH), 7.28 (ddd, 1H_{Pyridin-5}, $^3J_{H-5, H-4}$ = 7.7 Hz, $^3J_{H-5, H-6}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H-5, H-3}$ = 0.9 Hz, CH), 4.30 (s, 2H_{aliphatisch}, CH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.01 (1C_{Pyridin, ortho}, C), 150.18 (1C_{Pyridin, ortho}, CH), 137.37 (1C_{Pyridin, para}, CH), 123.55 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 123.20 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 112.19 (1C_{Thiocyanat}, SCN), 39.78 (1C_{aliphatisch}, CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3056, 3007, 2926, 2851, 2153, 1712, 1589, 1473, 1435, 1367, 1307, 1264, 1213, 1151, 1091, 1048, 997, 898, 783, 749, 687, 658, 624, 585, 475, 402. **HR-MS** (ESI(+)): C₇H₆N₂SNa (M+Na⁺) berechnet: 173.0144, gefunden: 173.0142.

Darstellung der Verbindung 157

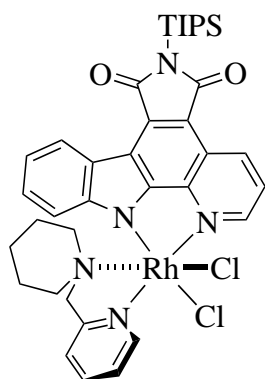


157

Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.3 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 50:1). 23.9 mg (29.6 μ mol, 70%) **157** wurden als oranger Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, CHCl₃/MeOH, 50:1) = 0.24. **¹H-NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂/CDCl₃/CD₃OD (5:1:1)): δ = 9.61 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{H-6, H-5}$ = 5.6 Hz, CH), 9.42 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{H-2, H-3}$ = 5.2 Hz, CH), 9.26 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{H-4, H-3}$ = 8.2 Hz, $^4J_{H-4, H-2}$ = 1.2 Hz, CH), 8.69 (dd, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{H-8, H-9}$ = 7.7 Hz, $^4J_{H-8, H-10}$ = 0.8 Hz, CH), 8.12-8.03 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 7.72 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{H-3, H-4}$ = 8.5 Hz, $^3J_{H-3, H-2}$ = 5.3 Hz, CH), 7.64-7.56 (m, 1H_{Pyridyl-5} + 1H_{Pyridyl-3}, CH), 7.15-7.10 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.10-7.04 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.86 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{H-11, H-10}$ = 8.2 Hz, CH), 4.94 (d, 1H, $^2J_{CH_2, CH_2}$ = 15.0 Hz, CH₂), 3.99 (d, 1H, $^2J_{CH_2, CH_2}$ = 15.0 Hz, CH₂), 3.21 (td, 1H_{Propyl}, $^2J_{NCH_2, NCH_2}$ = 13.2 Hz, $^3J_{NCH_2, NCH_2CH_2}$ = 5.3 Hz, NCH₂), 2.70 (td, 1H_{Propyl}, $^2J_{NCH_2, NCH_2}$ = 12.7 Hz, $^3J_{NCH_2, NCH_2CH_2}$ = 3.4 Hz, NCH₂), 2.21 (td, 1H_{Propyl}, $^2J_{NCH_2, NCH_2}$ = 12.5 Hz, $^3J_{NCH_2, NCH_2CH_2}$ = 2.9 Hz, NCH₂), 2.06 (td, 1H_{Propyl}, $^2J_{NCH_2, NCH_2}$ = 12.6 Hz, $^3J_{NCH_2, NCH_2CH_2}$ = 5.7 Hz, NCH₂), 1.78 (sept, 3H_{TIPS}, $^3J_{CH, CH_3}$ = 7.5 Hz, CH), 1.33-1.20 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂CH₂), 1.17-1.12 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂CH₂), 1.07 (d, 18H_{TIPS}, $^3J_{CH_3, CH}$ = 7.6 Hz, CH₃), 0.82-0.71 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂CH₂), 0.60 (t, 3H_{Propyl}, $^3J_{CH_3, CH}$ = 7.4 Hz, CH₃), 0.20-0.07 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂CH₂), -0.44 (t, 3H_{Propyl}, $^3J_{CH_3, CH}$ = 7.2 Hz, CH₃). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₂Cl₂/CDCl₃/CD₃OD (5:1:1)): δ = 175.57 (1C_{Maleimid},

CO), 175.98 (1C_{Maleimid}, CO), 162.08 (1C_{arom.}), 154.53 (1C_{arom.}), 153.68 (1C_{arom.}), 150.62 (1C_{arom.}), 148.28 (1C_{arom.}), 144.08 (1C_{arom.}), 140.25 (1C_{arom.}), 135.91 (1C_{arom.}), 132.85 (1C_{arom.}), 126.48 (1C_{arom.}), 125.81 (1C_{arom.}), 124.98 (1C_{arom.}), 124.53 (1C_{arom.}), 123.12 (1C_{arom.}), 122.80 (1C_{arom.}), 121.63 (1C_{arom.}), 119.81 (1C_{arom.}), 116.86 (1C_{arom.}), 115.84 (1C_{arom.}), 112.18 (1C_{arom.}), 67.79 (1C_{aliphatisch}, CH₂), 60.98 (1C_{Propyl}, NCH₂), 59.58 (1C_{Propyl}, NCH₂), 18.05 (6C_{TIPS}, CH₃), 16.82 (1C_{Propyl}, NCH₂CH₂), 16.57 (1C_{Propyl}, NCH₂CH₂), 12.06 (3C_{TIPS}, CH₃), 10.55 (1C_{Propyl}, CH), 9.95 (1C_{Propyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3067, 2945, 2869, 1747, 1688, 1608, 1584, 1498, 1468, 1415, 1336, 1266, 1230, 1173, 1138, 1047, 927, 883, 825, 799, 745, 650, 575, 498, 441. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₈H₄₉Cl₂N₅O₂RhSi (M+H⁺) berechnet: 808.2082, gefunden: 808.2045.

Darstellung der Verbindung 169



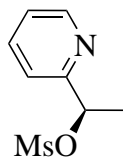
169

Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.3 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 50:1). 28.4 mg (35.8 μ mol, 77%) **169** als oranger Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, CHCl₃/MeOH, 50:1) = 0.54. **¹H-NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9.86 (d, 1H_{Pyridyl-6}, ³J_{H-6, H-5} = 5.6 Hz, CH), 9.59 (d, 1H_{PyrC-2}, ³J_{H-2, H-3} = 5.1 Hz, CH), 9.43 (dd, 1H_{PyrC-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.1 Hz, CH), 8.88-8.83 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.22-8.15 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 7.86 (dd, 1H_{PyrC-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.3 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.1 Hz, CH), 7.77-7.69 (m, 1H_{Pyridyl-5} + 1H_{Pyridyl-3}, CH), 7.33-7.20 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 6.03 (d, 1H_{PyrC-11}, ³J_{H-11, H-10} = 8.1 Hz, CH),

5.04 (d, 1H, ²J_{CH₂, CH₂} = 15.3 Hz, CH₂), 4.47 (d, 1H, ²J_{CH₂, CH₂} = 15.3 Hz, CH₂), 4.09-3.93 (m, 1H_{Piperidin}, NCH₂), 2.63-2.49 (m, 2H_{Piperidin}, NCH₂), 2.01-1.90 (m, 3H_{TIPS}, CH), 1.89-1.28 (m, 6H_{Piperidin}, NCH₂ + NCH₂CH₂ + CH₂), 1.23 (d, 18H_{TIPS}, ³J_{CH₃, CH} = 7.5 Hz, CH₃), 0.86-0.74 (m, 1H_{Piperidin}, CH₂). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 175.79 (1C_{Maleimid}, CO), 175.38 (1C_{Maleimid}, CO), 162.44 (1C_{arom.}), 154.86 (1C_{arom.}), 153.20 (1C_{arom.}), 150.85 (1C_{arom.}), 148.64 (1C_{arom.}), 144.15 (1C_{arom.}), 140.40 (1C_{arom.}), 136.21 (1C_{arom.}), 133.30 (1C_{arom.}), 126.88 (1C_{arom.}), 126.08 (1C_{arom.}), 125.40 (1C_{arom.}), 124.82 (1C_{arom.}), 123.65 (1C_{arom.}), 123.34 (1C_{arom.}), 122.14 (1C_{arom.}), 120.17 (1C_{arom.}), 117.26 (1C_{arom.}), 116.19 (1C_{arom.}), 112.88 (1C_{arom.}), 61.99 (1C_{aliphatisch}, CH₂), 60.15 (1C_{Piperidin}, NCH₂), 57.96 (1C_{Piperidin}, NCH₂), 22.75 (1C_{Piperidin}, CH₂), 21.54 (1C_{Piperidin}, CH₂), 20.86 (1C_{Piperidin}, CH₂), 18.51 (6C_{TIPS}, CH₃), 12.49 (3C_{TIPS}, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3063, 2942, 2864, 1746, 1685, 1607, 1583, 1498, 1467, 1414, 1333, 1263, 1228, 1169, 1137, 1037, 983, 922, 883, 827, 797, 737, 695, 649, 593, 574, 499, 440. **HR-MS** (ESI(+)):

$C_{37}H_{45}Cl_2N_5O_2RhSi$ ($M+H^+$) berechnet: 792.1769, gefunden: 792.1751.

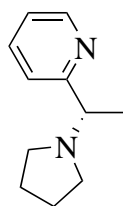
Darstellung der Verbindung (*R*)-**197**



(*R*)-**197**

295 mg (1.00 eq, 2.44 mmol) (*R*)-2-(1-Hydroxyethyl)pyridin und 1.70 mL (5.00 eq, 12.2 mmol) Triethylamin wurden in 17.5 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst und bei 0 °C mit 566 µL (3.00 eq, 7.31 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 20 min bei 0 °C wurden 10 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, danach 10 mL Wasser zugegeben, die organische Phase isoliert, die wässrige Phase mit 25 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 40 mL Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan / Methanol 50:1 gelöst und über eine Filtersäule (Dichlormethan / Methanol 50:1) aufgereinigt um nach Entfernen des Lösungsmittels 472 mg (2.34 mmol, 96%) (*R*)-**197** als leicht rotes Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 10:1) = 0.75. **¹H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.57 (ddd, 1H_{Pyridin-6}, $^3J_{H-6, H-5}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H-6, H-4}$ = 1.7 Hz, $^5J_{H-6, H-3}$ = 0.9 Hz, CH), 7.73 (td, 1H_{Pyridin-4}, $^3J_{H-4, H-5/3}$ = 7.7 Hz, $^4J_{H-4, H-6}$ = 1.7 Hz, CH), 7.44 (d, 1H_{Pyridin-3}, $^3J_{H-3, H-4}$ = 7.7 Hz, CH), 7.25 (ddd, 1H_{Pyridin-5}, $^3J_{H-5, H-4}$ = 7.6 Hz, $^3J_{H-5, H-6}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H-5, H-3}$ = 1.1 Hz, CH), 5.76 (q, 1H_{aliphatisch}, $^3J_{CH, CH_3}$ = 6.6 Hz, CH₂), 2.91 (s, 3H_{Tosyl, CH₃}), 1.73 (d, 3H_{aliphatisch, CH₃}, $^3J_{CH_3, CH}$ = 6.6 Hz, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 158.30 (1C_{Pyridin, ortho, C}), 149.47 (1C_{Pyridin, ortho, CH}), 137.27 (1C_{Pyridin, para, CH}), 123.64 (1C_{Pyridin, meta, CH}), 120.91 (1C_{Pyridin, meta, CH}), 80.64 (1C_{Tosyl, CH₃}), 38.79 (1C_{aliphatisch, CH}), 21.79 (1C_{aliphatisch, CH₃}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2855, 1591, 1474, 1441, 1348, 1172, 1094, 1057, 971, 898, 817, 778, 747, 610, 518, 405. **HR-MS** (ESI(+)): $C_8H_{11}NO_3SNa$ ($M+Na^+$) berechnet: 224.0352, gefunden: 224.0351.

Darstellung der Verbindung (*S*)-**198**

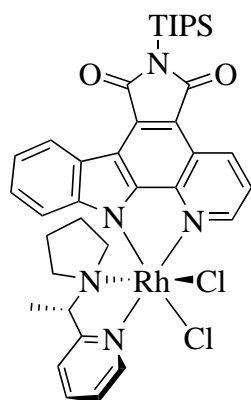


(*S*)-**198**

389 µL (10.0 eq, 4.74 mmol) Pyrrolidin und 93.1 mg (1.00 eq, 0.46 mmol) (*R*)-**197** wurden in 2.0 mL Acetonitril_{abs.} gelöst und für 45 min auf 60 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 200:1, \varnothing = 1.5 cm, h = 19 cm, Aluminiumoxid) 68.1 mg (0.39 mmol, 84%) (*S*)-**198** als leicht braunes Öl zu erhalten. **¹H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.51 (ddd, 1H_{Pyridin-6}, $^3J_{H-6, H-5}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H-6, H-4}$ = 1.7 Hz, $^5J_{H-6, H-3}$ = 0.9 Hz, CH), 7.62 (td, 1H_{Pyridin-4},

$^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.1 \text{ Hz}$, CH), 7.39 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.9 \text{ Hz}$, CH), 7.12 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.9 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.1 \text{ Hz}$, CH), 3.41 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_2), 3.23-2.98 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 2.91-2.63 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 2.02-1.83 (m, $4\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.42 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.8 \text{ Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.49$ ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, C}}$), 149.05 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, CH}}$), 136.61 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para, CH}}$), 122.07 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 121.68 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 67.30 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}}$), 52.65 ($2\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 23.54 ($2\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 21.73 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3416, 3058, 2967, 2875, 2788, 2715, 1641, 1590, 1470, 1433, 1364, 1330, 1286, 1200, 1144, 1099, 1067, 1024, 994, 967, 918, 866, 785, 751, 610, 543, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 177.1386, gefunden: 177.1383.

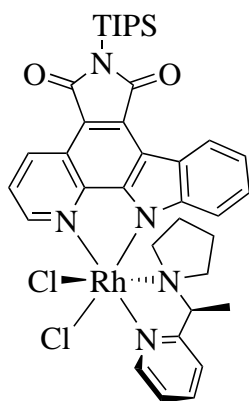
Darstellung der Verbindung Δ -(S)-199 und Λ -(S)-199



Δ -(S)- 199

Methode a), Konditionen: 4.0 mL/1.0 eq (Ligand)/3 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 13.3 mg (16.8 μmol , 35%) Δ -(S)-199 und 13.8 mg (17.4 μmol , 36%) Λ -(S)-199 wurden als orange Feststoffe erhalten. Verbindung Δ -(S)-199: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.16. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.84$ -9.80 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6, CH}}$), 9.69-9.66 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2, CH}}$), 9.42 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.5 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2 \text{ Hz}$, CH), 8.87-8.83 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8, CH}}$), 8.29-8.21 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4, CH}}$), 7.83 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.1 \text{ Hz}$, CH), 7.89-7.73 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5, CH}}$), 7.60 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.9 \text{ Hz}$, CH), 7.32-7.25 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9, CH}}$), 7.24-7.18 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10, CH}}$), 5.93 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.2 \text{ Hz}$, CH), 4.87 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.7 \text{ Hz}$, CH), 3.62-3.54 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 2.47-2.22 (m, $4\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.94 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5 \text{ Hz}$, CH), 1.87-1.76 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.56 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.8 \text{ Hz}$, CH_3), 1.51-1.41 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.23 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.4 \text{ Hz}$, CH_3), 0.69-0.56 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 175.73$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 175.28 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 165.32 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 155.73 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.62 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.61 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.31 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.50 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.32 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.40 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.79 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.34 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.67 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.71 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.10 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 68.44 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}}$), 56.79 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 53.08 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 24.47 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 22.16 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 18.51 ($6\text{C}_{\text{TIPS, CH}_3}$), 12.50

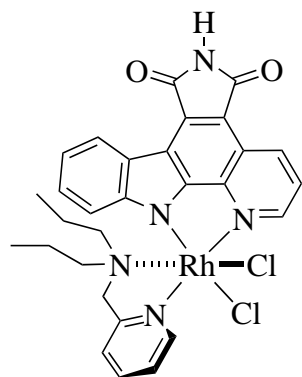
(3C_{TIPS}, CH), 12.18 (1C_{aliphatisch}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2922, 2858, 1745, 1688, 1583, 1493, 1457, 1414, 1377, 1334, 1264, 1228, 1045, 883, 824, 797, 740, 699, 650, 569, 498. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₇H₄₄Cl₂N₅O₂RhSiNa (M+Na⁺) berechnet: 814.1589, gefunden: 814.1593.



Λ-(S)- 199

Λ-(S)-**199**: R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1) = 0.12. **¹H-NMR** (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9.98 (d, 1H_{Pyridyl-6}, ³J_{H-6, H-5} = 5.6 Hz, CH), 9.61 (d, 1H_{PyrC-2}, ³J_{H-2, H-3} = 5.3 Hz, CH), 9.44 (dd, 1H_{PyrC-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.4 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.2 Hz, CH), 8.87 (d, 1H_{PyrC-8}, ³J_{H-8, H-9} = 7.4 Hz, CH), 8.30-8.21 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 7.88 (dd, 1H_{PyrC-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.4 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.1 Hz, CH), 7.81-7.71 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.62 (d, 1H_{Pyridyl-3}, ³J_{H-3, H-4} = 7.9 Hz, CH), 7.31-7.25 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.25-7.18 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.99 (q, 1H_{aliphatisch}, ³J_{CH, CH₃} = 7.0 Hz, CH), 5.83 (d, 1H_{PyrC-11}, ³J_{H-11, H-10} = 8.2 Hz, CH), 4.31-4.22 (m, 1H_{Pyrrolidin}, NCH₂), 3.09-2.99 (m, 1H_{Pyrrolidin}, NCH₂), 2.53-2.45 (m, 1H_{Pyrrolidin}, NCH₂), 2.38-2.27 (m, 1H_{Pyrrolidin}, NCH₂), 1.95 (sept, 3H_{TIPS}, ³J_{CH, CH₃} = 7.5 Hz, CH), 1.69 (d, 3H_{aliphatisch}, ³J_{CH₃, CH} = 7.1 Hz, CH₃), 1.50-1.39 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.24 (d, 18H_{TIPS}, ³J_{CH₃, CH} = 7.6 Hz, CH₃), 1.15-1.04 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 0.45-0.32 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 0.21-0.11 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 175.43 (1C_{Maleimid}, CO), 174.93 (1C_{Maleimid}, CO), 165.18 (1C_{arom.}), 154.93 (1C_{arom.}), 153.76 (1C_{arom.}), 149.97 (1C_{arom.}), 147.52 (1C_{arom.}), 144.33 (1C_{arom.}), 140.15 (1C_{arom.}), 135.89 (1C_{arom.}), 132.89 (1C_{arom.}), 126.35 (1C_{arom.}), 125.91 (1C_{arom.}), 124.88 (1C_{arom.}), 124.70 (1C_{arom.}), 123.25 (1C_{arom.}), 122.89 (1C_{arom.}), 121.45 (1C_{arom.}), 119.81 (1C_{arom.}), 116.87 (1C_{arom.}), 115.57 (1C_{arom.}), 112.38 (1C_{arom.}), 68.33 (1C_{aliphatisch}, CH), 57.99 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 53.94 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 23.59 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 22.41 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 18.18 (6C_{TIPS}, CH₃), 12.10 (3C_{TIPS}, CH), 10.93 (1C_{aliphatisch}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2945, 2866, 1747, 1689, 1584, 1522, 1496, 1470, 1415, 1337, 1266, 1230, 1172, 1043, 883, 798, 751, 650, 569, 498. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₇H₄₄Cl₂N₅O₂RhSiNa (M+Na⁺) berechnet: 814.1589, gefunden: 814.1585.

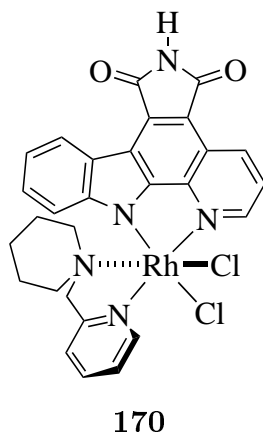
Darstellung der Verbindung 158



158

Methode b), Konditionen: 25.0 mL/3.6 eq/ 15 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 2.5$ cm, h = 4 cm). Ausbeute: 8.1 mg (12.4 μ mol, 87%) **158** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.06. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.25$ (s, 1H, NH), 9.57 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7$ Hz, CH), 9.52 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.0$ Hz, CH), 9.29 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.73-8.68 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.45-8.39 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 8.11 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.1$ Hz, CH), 8.01 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.8$ Hz, CH), 7.97-7.92 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.29-7.22 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 5.99-5.93 (m, 1H_{PyrC-11}, CH), 4.03 d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.3$ Hz, CH₂), 4.31 d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.3$ Hz, CH₂), 3.45-3.35 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂), 2.70-2.60 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂), 2.29-2.13 (m, 2H_{Propyl}, NCH₂), 1.48-1.37 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂CH₂), 1.22-1.15 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂CH₂), 0.95-0.83 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂CH₂), 0.68 (t, 3H_{Propyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.2$ Hz, CH₃), 0.09- -0.04 (m, 1H_{Propyl}, NCH₂CH₂), -0.48 (t, 3H_{Propyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.2$ Hz, CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.59$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.29 (1C_{Maleimid}, CO), 162.48 (1C_{arom.}), 153.41 (1C_{arom.}), 153.39 (1C_{arom.}), 151.02 (1C_{arom.}), 147.97 (1C_{arom.}), 143.19 (1C_{arom.}), 140.89 (1C_{arom.}), 134.85 (1C_{arom.}), 130.85 (1C_{arom.}), 126.39 (1C_{arom.}), 125.00 (1C_{arom.}), 124.85 (1C_{arom.}), 124.05 (1C_{arom.}), 123.64 (1C_{arom.}), 123.61 (1C_{arom.}), 120.94 (1C_{arom.}), 119.50 (1C_{arom.}), 114.82 (1C_{arom.}), 114.60 (1C_{arom.}), 112.25 (1C_{arom.}), 67.02 (1C_{aliphatisch}, CH₂), 60.58 (1C_{Propyl}, NCH₂), 58.91 (1C_{Propyl}, NCH₂), 16.47 (1C_{Propyl}, NCH₂CH₂), 15.81 (1C_{Propyl}, NCH₂CH₂), 10.79 (1C_{Propyl}, CH₃), 9.95 (1C_{Propyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3227, 2966, 2930, 2877, 1755, 1714, 1614, 1585, 1524, 1491, 1470, 1416, 1344, 1298, 1264, 1227, 1134, 1064, 1009, 925, 878, 824, 797, 743, 707, 664, 635, 582, 490, 439$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ (M+Na⁺) berechnet: 674.0567, gefunden: 674.0530.

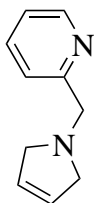
Darstellung der Verbindung 170



Methode b), Konditionen: 3.0 mL/3.2 eq/ 15 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 3 cm). Ausbeute: 12.1 mg (19.0 μ mol, 98%) **170** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.42. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.21$ (s, 1H, NH), 9.61 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.6$ Hz, CH), 9.49 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.0$ Hz, CH), 9.28 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.72-8.67 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.44-8.38 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 8.09 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2$ Hz, CH), 8.04 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.6$ Hz, CH), 7.98-7.92 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.28-7.20 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 5.96-5.92 (m,

1H_{PyrC-11}, CH), 4.89 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.8$ Hz, CH_2), 4.74 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.8$ Hz, CH_2), 3.92-3.82 (m, 1H_{Piperidin}, NCH_2), 2.61-2.52 (m, 1H_{Piperidin}, NCH_2), 2.43-2.35 (m, 1H_{Piperidin}, NCH_2), 1.87-1.72 (m, 3H_{Piperidin}, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2$), 1.38-1.31 (m, 1H_{Piperidin}, CH_2), 1.30-1.20 (m, 1H_{Piperidin}, CH_2), 1.00-0.88 (m, 1H_{Piperidin}, CH_2), 0.75-0.63 (m, 1H_{Piperidin}, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.68$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.31 (1C_{Maleimid}, CO), 162.48 (1C_{arom.}), 153.19 (1C_{arom.}), 152.66 (1C_{arom.}), 150.68 (1C_{arom.}), 147.87 (1C_{arom.}), 143.04 (1C_{arom.}), 140.71 (1C_{arom.}), 134.68 (1C_{arom.}), 130.83 (1C_{arom.}), 126.38 (1C_{arom.}), 124.97 (1C_{arom.}), 124.77 (1C_{arom.}), 124.06 (1C_{arom.}), 123.86 (1C_{arom.}), 123.54 (1C_{arom.}), 121.15 (1C_{arom.}), 119.40 (1C_{arom.}), 114.87 (1C_{arom.}), 114.54 (1C_{arom.}), 112.41 (1C_{arom.}), 61.08 (1C_{aliphatisch}, CH_2), 59.24 (1C_{Piperidin}, NCH_2), 57.12 (1C_{Piperidin}, NCH_2), 21.50 (1C_{Piperidin}, CH_2), 20.56 (1C_{Piperidin}, CH_2), 19.82 (1C_{Piperidin}, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3568, 3511, 3251, 1754, 1712, 1619, 1583, 1519, 1488, 1471, 1416, 1339, 1309, 1262, 1225, 1164, 1131, 1008, 956, 872, 820, 773, 738, 712, 649, 616, 489, 435$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 658.0254, gefunden: 658.0229.

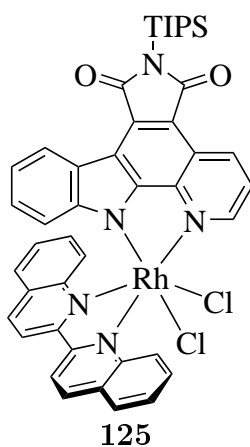
Darstellung der Verbindung 165



165

217 mg (1.00 eq, 1.32 mmol) 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid wurden zu einer halbgesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, danach mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt um 2-(chloromethyl)Pyridin zu erhalten welches in 25 mL Acetonitril gelöst wurde. Zu der Lösung wurden 100 μL (1.00 eq, 1.32 mmol) 3-Pyrrolin gegeben und die Lösung für 1.5 h bei 45 °C gerührt. Danach wurden das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 200:1 auf 100:1, $\emptyset = 1.5$ cm, h = 25 cm) um 127 mg (0.79 mmol, 60%) **165** als leicht gelbes Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.21. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.55$ (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 1.7$ Hz, $^5J_{\text{H-6, H-3}} = 0.9$ Hz, CH), 7.67 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.7$ Hz, CH), 7.50 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridin-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.7$ Hz, CH), 7.17 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.1$ Hz, CH), 5.79 (s, $2\text{H}_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH_2), 4.02 (s, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 3.64 (s, $4\text{H}_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH_2) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.92$ ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, ortho, C), 149.33 ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, ortho, CH), 136.77 ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, para, CH), 127.49 ($2\text{C}_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH), 123.20 ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, meta, CH), 122.30 ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, meta, CH), 61.96 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 60.01 ($2\text{C}_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3425, 3070, 3010, 2939, 2870, 2773, 1591, 1473, 1431, 1373, 1340, 1295, 1246, 1153, 1125, 1090, 1047, 1004, 928, 852, 757, 657, 627, 601, 469, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 161.1073, gefunden: 161.1070.

Darstellung der Verbindung 125

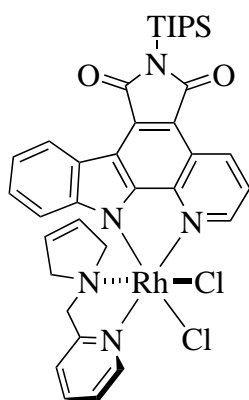


125

37.3 mg (1.00 eq, 47.1 μmol) **109** und 60.3 mg (5.00 eq, 0.24 mmol) 2,2'-Dichinolyll wurden in 50 mL Isopropanol suspendiert und bei 105 °C 2 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 50:1) 19.7 mg (22.6 μmol , 48%) **125** als braunen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.32. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3$ (4:6)): $\delta = 10.04$ (d, $1\text{H}_{2,2'\text{-Bichinolin}}$, $^3J_{\text{CH, CH}} = 8.8$ Hz, CH), 9.83 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.3$ Hz, CH), 9.19 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2$ Hz, CH), 8.79 (d, $1\text{H}_{2,2'\text{-Bichinolin}}$, $^3J_{\text{CH, CH}} = 8.5$ Hz, CH), 8.49 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.6$ Hz, CH), 8.33 (d, $1\text{H}_{2,2'\text{-Bichinolin}}$, $^3J_{\text{CH, CH}} =$

8.8 Hz, *CH*), 8.22 (d, $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin, ${}^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 8.8 \text{ Hz}$, *CH*), 8.13 (d, $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin, ${}^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 8.8 \text{ Hz}$, *CH*), 8.04 (dd, $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin, ${}^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 8.0 \text{ Hz}$, ${}^5J_{\text{CH}, \text{CH}} = 0.9 \text{ Hz}$, *CH*), 8.01 (d, $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin, ${}^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 8.8 \text{ Hz}$, *CH*), 7.90-7.84 (m, $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin, *CH*), 7.82 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, ${}^3J_{\text{H-3}, \text{H-4}} = 8.4 \text{ Hz}$, ${}^3J_{\text{H-3}, \text{H-2}} = 5.3 \text{ Hz}$, *CH*), 7.80-7.75 (m, $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin, *CH*), 7.51 (d, $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin, ${}^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 8.2 \text{ Hz}$, *CH*), 7.32-7.27 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$ oder $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin, *CH*), 7.21-7.15 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$ oder $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin, *CH*), 7.02-6.96 (m, $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin oder $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, *CH*), 6.91-6.85 (m, $1\text{H}_{2,2'}$ -Bichinolin oder $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, *CH*), 5.34 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, ${}^3J_{\text{H-11}, \text{H-10}} = 8.5 \text{ Hz}$, *CH*), 1.73 (sept, 3H_{TIPS} , ${}^3J_{\text{CH}, \text{CH}_3} = 7.6 \text{ Hz}$, *CH*), 1.03 (d, 18H_{TIPS} , ${}^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.3 \text{ Hz}$, CH_3). **${}^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3$ (4:6)): $\delta = 175.15$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, *CO*), 174.60 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, *CO*), 160.62 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 160.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.45 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.68 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.64 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.06 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.04 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.57 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.72 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.96 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.64 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.72 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.67 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.38 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.15 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.72 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.96 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.64 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.19 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.86 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.74 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.94 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.66 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.69 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.50 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.42 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 118.77 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.50 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.35 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.45 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 17.83 (6C_{TIPS} , CH_3), 11.79 (3C_{TIPS} , *CH*). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3068$, 2946, 2867, 1748, 1690, 1587, 1509, 1468, 1415, 1371, 1338, 1299, 1266, 1229, 1141, 1047, 882, 822, 787, 750, 650, 594, 503. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 872.1456, gefunden: 872.1428.

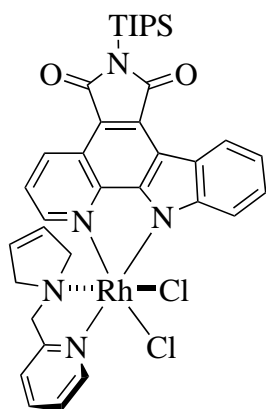
Darstellung der Verbindungen 166 und 166'



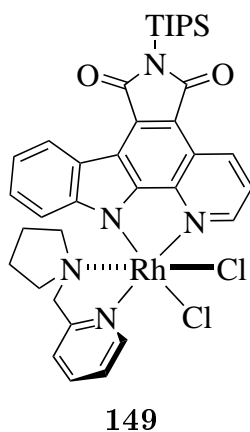
166

Verbindung **166**: Methode a), Konditionen: 5.0 mL/2.3 eq (Ligand)/45 min, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 14.2 mg (18.3 μmol , 35%) **166** wurden als oranger und 8.5 mg (10.9 μmol , 22%) **166'** als roter Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.57. **${}^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.89$ (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, ${}^3J_{\text{H-6}, \text{H-5}} = 6.0 \text{ Hz}$, *CH*), 9.58 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, ${}^3J_{\text{H-2}, \text{H-3}} = 5.1 \text{ Hz}$, *CH*), 9.39 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, ${}^3J_{\text{H-4}, \text{H-3}} = 8.4 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{H-4}, \text{H-2}} = 1.1 \text{ Hz}$, *CH*), 8.87-8.83 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, *CH*), 8.23-8.15 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, *CH*), 7.82 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, ${}^3J_{\text{H-3}, \text{H-4}} = 8.4 \text{ Hz}$, ${}^3J_{\text{H-3}, \text{H-2}} = 5.2 \text{ Hz}$, *CH*), 7.79-7.74 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, *CH*), 7.66 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, ${}^3J_{\text{H-3}, \text{H-4}} = 7.6 \text{ Hz}$, *CH*), 7.32-7.27 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, *CH*), 7.26-7.21 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, *CH*), 5.94 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, ${}^3J_{\text{H-11}, \text{H-10}} = 7.9 \text{ Hz}$, *CH*), 5.36 (dt, $1\text{H}_{3\text{-Pyrrolin}}$, ${}^3J_{\text{CH}, \text{CH}_2} = 6.4 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{CH}, \text{CH}} = 1.9 \text{ Hz}$, *CH*), 5.17 (d, 1H , ${}^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 14.9 \text{ Hz}$, CH_2), 4.99 (dt, $1\text{H}_{3\text{-Pyrrolin}}$, ${}^3J_{\text{CH}, \text{CH}_2} = 6.4 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{CH}, \text{CH}} =$

2.1 Hz, CH), 4.32-4.25 (m, $1H_{3\text{-Pyrrolin}}$, NCH_2), 4.20 (d, $1H$, $^2J_{CH_2, CH_2} = 15.3$ Hz, CH_2), 3.86-3.78 (m, $1H_{3\text{-Pyrrolin}}$, NCH_2), 2.97-2.83 (m, $2H_{3\text{-Pyrrolin}}$, NCH_2), 2.03-1.87 (m, $3H_{TIPS}$, CH), 1.22 (d, $18H_{TIPS}$, $^3J_{CH_3, CH} = 7.3$ Hz, CH_3). **^{13}C -NMR** (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 175.78$ ($1C_{Maleimid}$, CO), 175.34 ($1C_{Maleimid}$, CO), 162.20 ($1C_{arom.}$), 155.02 ($1C_{arom.}$), 153.38 ($1C_{arom.}$), 150.61 ($1C_{arom.}$), 148.61 ($1C_{arom.}$), 144.62 ($1C_{arom.}$), 140.48 ($1C_{arom.}$), 136.22 ($1C_{arom.}$), 133.28 ($1C_{arom.}$), 126.93 ($1C_{arom.}$), 126.61 ($1C_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH), 126.36 ($1C_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH), 126.12 ($1C_{arom.}$), 125.59 ($1C_{arom.}$), 124.85 ($1C_{arom.}$), 123.53 ($1C_{arom.}$), 122.85 ($1C_{arom.}$), 121.93 ($1C_{arom.}$), 120.27 ($1C_{arom.}$), 117.37 ($1C_{arom.}$), 116.07 ($1C_{arom.}$), 112.71 ($1C_{arom.}$), 68.99 ($1C_{aliphatisch}$, CH_2), 66.38 ($1C_{3\text{-Pyrrolin}}$, NCH_2), 65.99 ($1C_{3\text{-Pyrrolin}}$, NCH_2), 18.51 ($6C_{TIPS}$, CH_3), 12.50 ($3C_{TIPS}$, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3070, 2946, 2867, 1747, 1688, 1584, 1499, 1470, 1416, 1338, 1266, 1231, 1177, 1137, 1048, 992, 925, 883, 835, 799, 750, 652, 575, 502, 439$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{36}H_{41}Cl_2N_5O_2RhSi$ ($M+H^+$) berechnet: 776.1456, gefunden: 776.1426.

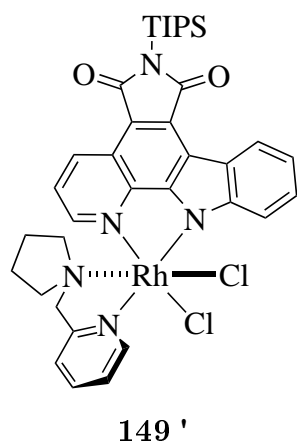
**166'**

Verbindung **166'**: R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 50:1) = 0.17. **1H -NMR** (400 MHz, $CD_2Cl_2/CDCl_3$ (1:1)): $\delta = 9.77$ (d, $1H_{PyrIdyl-6}$, $^3J_{H-6, H-5} = 5.4$ Hz, CH), 9.73 (dd, $1H_{PyrC-4}$, $^3J_{H-4, H-3} = 8.1$ Hz, $^4J_{H-4, H-2} = 1.1$ Hz, CH), 8.88 (d, $1H_{PyrC-11}$ oder $1H_{PyrC-8}$, $^3J_{H-11}$ oder $H-8, H-10}$ oder $H-9} = 7.7$ Hz, CH), 8.86 (d, $1H_{PyrC-8}$ oder $1H_{PyrC-11}$, $^3J_{H-8}$ oder $H-11, H-9}$ oder $H-10} = 7.7$ Hz, CH), 8.16-8.08 (m, $1H_{PyrIdyl-4}$, CH), 7.84-7.75 (m, $1H_{PyrIdyl-5}$, CH), 7.66-7.51 (m, $1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-2} + 1H_{PyrC-3} + 1H_{PyrIdyl-3}$, CH), 7.47-7.39 (m, $1H_{PyrC-10}$, CH), 5.59-5.54 (m, $1H_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH), 5.28-5.25 (m, $1H_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH), 5.22 (d, $1H$, $^2J_{CH_2, CH_2} = 16.2$ Hz, CH_2), 4.28-4.23 (m, $2H_{3\text{-Pyrrolin}}$, NCH_2), 4.18 (d, $1H$, $^2J_{CH_2, CH_2} = 15.4$ Hz, CH_2), 3.01 (d, $1H_{3\text{-Pyrrolin}}$, $^2J_{CH_2, CH_2} = 14.5$ Hz, NCH_2), 2.53-2.46 (m, $1H_{3\text{-Pyrrolin}}$, NCH_2), 2.03-1.87 (m, $3H_{TIPS}$, CH), 1.23 (d, $18H_{TIPS}$, $^3J_{CH_3, CH} = 7.7$ Hz, CH_3). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CD_2Cl_2/CDCl_3$ (1:1)): $\delta = 175.94$ ($1C_{Maleimid}$, CO), 175.37 ($1C_{Maleimid}$, CO), 162.34 ($1C_{arom.}$), 153.82 ($1C_{arom.}$), 152.62 ($1C_{arom.}$), 151.19 ($1C_{arom.}$), 146.62 ($1C_{arom.}$), 143.63 ($1C_{arom.}$), 140.39 ($1C_{arom.}$), 136.72 ($1C_{arom.}$), 133.98 ($1C_{arom.}$), 128.31 ($1C_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH), 127.45 ($1C_{3\text{-Pyrrolin}}$, CH), 126.53 ($1C_{arom.}$), 125.49 ($1C_{arom.}$), 125.17 ($1C_{arom.}$), 124.87 ($1C_{arom.}$), 123.03 ($1C_{arom.}$), 122.99 ($1C_{arom.}$), 122.62 ($1C_{arom.}$), 120.81 ($1C_{arom.}$), 117.32 ($1C_{arom.}$), 116.77 ($1C_{arom.}$), 116.13 ($1C_{arom.}$), 69.41 ($1C_{aliphatisch}$, CH_2), 68.01 ($1C_{3\text{-Pyrrolin}}$, NCH_2), 65.98 ($1C_{3\text{-Pyrrolin}}$, NCH_2), 18.70 ($6C_{TIPS}$, CH_3), 12.61 ($3C_{TIPS}$, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2943, 2865, 1745, 1687, 1613, 1583, 1505, 1471, 1417, 1340, 1298, 1267, 1231, 1040, 990, 881, 756, 651, 574, 499$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{36}H_{41}Cl_2N_5O_2RhSi$ ($M+H^+$) berechnet: 776.1456, gefunden: 776.1438.

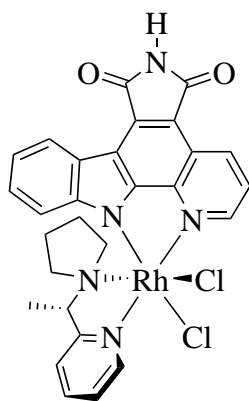
Darstellung der Verbindungen **149** und **149'**

Methode a), Konditionen: 2.0 mL/2.2 eq (Ligand)/35 min, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 50:1). 16.6 mg (21.3 μmol , 47%) **149** wurden als oranger und 18.3 mg (23.0 μmol , 51%) **149'** als roter Feststoff erhalten. Verbindung **149**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.25. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (2:5:1)): δ = 9.82 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.3 \text{ Hz}$, CH), 9.58 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.0 \text{ Hz}$, CH), 9.39 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.2 \text{ Hz}$, CH), 8.83 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.6 \text{ Hz}$, CH), 8.26-8.16 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, CH), 7.86 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.4 \text{ Hz}$, CH), 7.80-7.73 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.70 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$

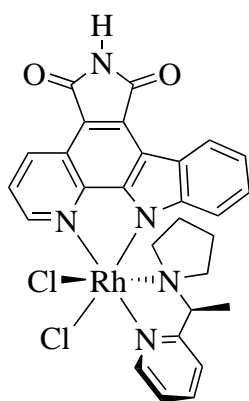
= 7.9 Hz, CH), 7.30-7.17 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 5.90 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 7.6 \text{ Hz}$, CH), 4.83 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.8 \text{ Hz}$, CH_2), 4.06 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.5 \text{ Hz}$, CH_2), 3.40-3.29 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 3.19-3.07 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 2.35-2.25 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 2.01-1.85 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}} + 3\text{H}_{\text{TIPS}}$, $\text{NCH}_2 + \text{CH}$), 1.84-1.72 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.64-1.51 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.49-1.39 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.21 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.3 \text{ Hz}$, CH_3), 1.01-0.90 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (2:5:1)): δ = 176.07 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 175.49 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 162.35 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.51 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.90 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.03 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.32 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.70 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.70 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.40 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.14 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.22 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.72 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.86 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.76 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.22 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.35 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.75 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 67.27 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 61.63 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 60.55 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 21.49 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 21.32 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 18.57 (6C_{TIPS} , CH_3), 12.58 (3C_{TIPS} , CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2942, 2864, 1744, 1685, 1607, 1582, 1523, 1494, 1467, 1415, 1335, 1298, 1265, 1230, 1180, 1138, 1035, 987, 939, 878, 832, 801, 744, 649, 595, 573, 500, 439. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhS}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 778.1613, gefunden: 778.1592.



Verbindung **149'**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.13. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3$ (10:3)): δ = 9.71 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.3 \text{ Hz}$, CH), 9.30 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3 \text{ Hz}$, CH), 8.87 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$ oder $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-11 oder H-8, H-10 oder H-9}} = 7.9 \text{ Hz}$, CH), 8.79 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$ oder $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-8 oder H-11, H-9 oder H-10}} = 8.4 \text{ Hz}$, CH), 8.04-7.98 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, CH), 7.74-7.68 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.59-7.50 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-9}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 7.47 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3 \text{ Hz}$, CH), 7.40-7.35 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.01 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.4 \text{ Hz}$, CH_2), 3.85 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.2 \text{ Hz}$, CH_2), 3.82-3.75 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 3.14-3.04 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 2.40-2.33 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 1.97-1.86 (m, 3H_{TIPS} , CH), 1.74-1.65 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2$), 1.44-1.34 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.19 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH_3), 0.88-0.79 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3$ (10:3)): δ = 175.48 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 174.86 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 161.84 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.26 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.95 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.34 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.74 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.13 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.44 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.95 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.93 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.26 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.48 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.02 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.34 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.03 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.29 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.54 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 65.82 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 61.75 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 59.71 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 20.89 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 20.65 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 18.26 (6C_{TIPS} , CH_3), 12.10 (3C_{TIPS} , CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3065, 2943, 2866, 1747, 1689, 1615, 1583, 1504, 1469, 1416, 1340, 1298, 1267, 1232, 1135, 1046, 881, 824, 797, 756, 651, 575, 503. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhS}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 778.1613, gefunden: 778.1594.

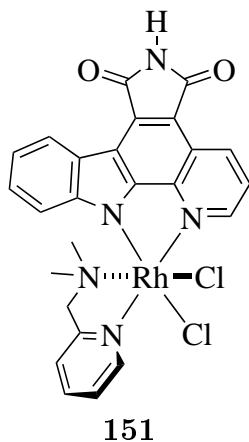
Darstellung der Verbindung Δ -(*S*)-**200** und Λ -(*S*)-**200** Δ -(*S*)- **200**

Verbindung Δ -(*S*)-**200**: Methode b), Konditionen: 3.0 mL/5.2 eq/15 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 5 cm). Ausbeute: 6.9 mg (10.8 μ mol, 96%) Δ -(*S*)-**200** als roter Feststoff. Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.67. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.24$ (s, 1H, NH), 9.62-9.57 (m, 1H_{Pyridyl-6} + 1H_{PyrC-2}, CH), 9.29 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.69 (d, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.3$ Hz, CH), 8.48-8.43 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 8.08 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 7.99-7.79 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.90 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.1$ Hz, CH), 7.29-7.25 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.23-7.18 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.78 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3$ Hz, CH), 4.69 (q, 1H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.7$ Hz, CH), 2.63-2.55 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.43-2.34 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.16-2.08 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.06-1.94 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.79-1.69 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.79-1.69 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.61 (d, 3H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.7$ Hz, CH₃), 1.15-1.41 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 0.54-0.42 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.59$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.19 (1C_{Maleimid}, CO), 165.27 (1C_{arom.}), 153.88 (1C_{arom.}), 152.81 (1C_{arom.}), 151.18 (1C_{arom.}), 148.74 (1C_{arom.}), 142.98 (1C_{arom.}), 140.90 (1C_{arom.}), 134.84 (1C_{arom.}), 130.95 (1C_{arom.}), 126.66 (1C_{arom.}), 125.48 (1C_{arom.}), 124.82 (1C_{arom.}), 123.78 (1C_{arom.}), 123.55 (1C_{arom.}), 123.47 (1C_{arom.}), 121.32 (1C_{arom.}), 119.60 (1C_{arom.}), 115.37 (1C_{arom.}), 114.91 (1C_{arom.}), 111.76 (1C_{arom.}), 66.48 (1C_{aliphatisch}, CH), 56.60 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 52.62 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 23.31 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 21.17 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 12.50 (1C_{aliphatisch}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3205, 3060, 2921, 2854, 1752, 1699, 1584, 1524, 1492, 1461, 1420, 1341, 1263, 1225, 1136, 1078, 1015, 950, 855, 825, 796, 746, 707, 640, 557, 497, 439, 392$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{Rh}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 636.0435, gefunden: 636.0429.

 Λ -(S)- 200

Verbindung Λ -(S)-**200**: Methode b), Konditionen: 3.0 mL/4.6 eq/15 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 5 cm). Ausbeute: 7.8 mg (12.3 μ mol, 92%) Λ -(S)-**200** als oranger Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.66. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.24$ (s, 1H, NH), 9.72 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7$ Hz, CH), 9.53 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.3$ Hz, CH), 9.30 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.0$ Hz, CH), 8.72-8.68 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.50-8.44 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 8.12 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.1$ Hz, CH), 7.98-7.93 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.90 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.0$ Hz, CH), 7.29-7.25 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.24-7.20 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.82 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.0$ Hz, CH), 5.72 (q, 1H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.8$ Hz, CH), 4.06-3.98 (m, 1H_{Pyrrrolidin}, CH₂), 3.12-3.03 (m, 1H_{Pyrrrolidin}, CH₂), 2.41-2.33 (m, 1H_{Pyrrrolidin}, CH₂), 2.25-2.18 (m, 1H_{Pyrrrolidin}, CH₂), 1.69 (d, 3H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.9$ Hz, CH₃), 1.43-1.35 (m, 1H_{Pyrrrolidin}, CH₂), 1.06-0.97 (m, 1H_{Pyrrrolidin}, CH₂), 0.18-0.05 (m, 1H_{Pyrrrolidin}, CH₂), -0.09- -0.22 (m, 1H_{Pyrrrolidin}, CH₂). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.63$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.24 (1C_{Maleimid}, CO), 165.17 (1C_{arom.}), 153.50 (1C_{arom.}), 153.46 (1C_{arom.}), 150.44 (1C_{arom.}), 147.21 (1C_{arom.}), 143.40 (1C_{arom.}), 140.99 (1C_{arom.}), 134.75 (1C_{arom.}), 130.88 (1C_{arom.}), 126.39 (1C_{arom.}), 125.00 (1C_{arom.}), 124.89 (1C_{arom.}), 124.23 (1C_{arom.}), 124.01 (1C_{arom.}), 123.69 (1C_{arom.}), 120.74 (1C_{arom.}), 119.53 (1C_{arom.}), 114.58 (1C_{arom.}), 114.56 (1C_{arom.}), 112.52 (1C_{arom.}), 68.68 (1C_{aliphatisch}, CH), 57.57 (1C_{Pyrrrolidin}, NCH₂), 53.69 (1C_{Pyrrrolidin}, NCH₂), 22.95 (1C_{Pyrrrolidin}, CH₂), 21.88 (1C_{Pyrrrolidin}, CH₂), 12.65 (1C_{aliphatisch}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3364, 2923, 2856, 1754, 1707, 1650, 1527, 1490, 1419, 1343, 1263, 1228, 1074, 748, 706, 639, 596, 564, 597, 438$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ (M+Na⁺) berechnet: 658.0254, gefunden: 658.0227.

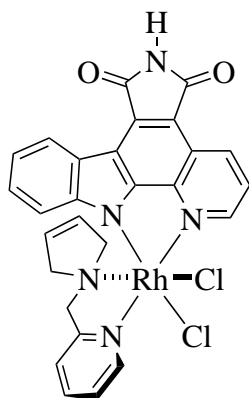
Darstellung der Verbindung 151



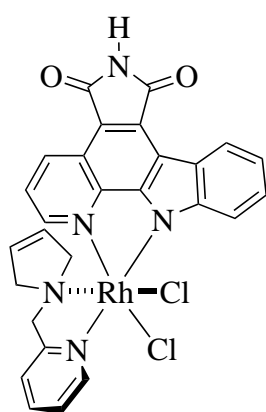
Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.52. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.22 (s, 1H, NH), 9.65 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.4 Hz, CH), 9.50 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.1 Hz, CH), 9.28 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.4 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 0.9 Hz, CH), 8.72-8.66 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.44-8.38 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, CH), 8.09 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.4 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.1 Hz, CH), 8.00-7.94 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.98 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.8 Hz, CH), 7.30-7.21 (m,

$1\text{H}_{\text{PyrC-9}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.01-5.93 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 4.95 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 15.6 Hz, CH_2), 4.11 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 15.9 Hz, CH_2), 2.57 (s, $1\text{H}_{\text{Methyl}}$, CH_3), 1.71 (s, $1\text{H}_{\text{Methyl}}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 170.69 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 170.30 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 162.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.53 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.62 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.78 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.76 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.83 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.43 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.08 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.79 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.04 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.68 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.12 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.43 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.78 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.58 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 70.04 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH), 52.11 ($1\text{C}_{\text{Methyl}}$, CH_3), 51.57 ($1\text{C}_{\text{Methyl}}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3420, 2923, 2854, 1749, 1706, 1631, 1585, 1524, 1494, 1467, 1418, 1343, 1298, 1266, 1228, 1182, 1142, 1021, 1002, 854, 824, 753, 709, 638, 528, 496, 438. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 617.9941, gefunden: 617.9951.

Darstellung der Verbindungen 167 und 167'

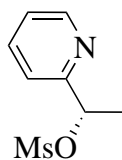
**167**

Verbindung **167**: Methode b), Konditionen: 5.0 mL/3.3 eq/25 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\emptyset = 1.5$ cm, h = 4 cm). Ausbeute: 6.6 mg (10.6 μ mol, 58%) **167** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.61. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.20$ (s, 1H, NH), 9.64 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7$ Hz, CH), 9.48 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1$ Hz, CH), 9.24 (d, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4$ Hz, CH), 8.72-8.67 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.45-8.39 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 8.07 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.1$ Hz, CH), 8.00-7.92 (m, 1H_{Pyridyl-3} + 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.31-7.21 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 5.93-5.87 (m, 1H_{PyrC-11}, CH), 5.27-5.21 (m, 1H_{3-Pyrrolin}, CH), 5.07 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.3$ Hz, CH_2), 4.90-4.85 (m, 1H_{3-Pyrrolin}, CH), 4.44 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.6$ Hz, CH_2), 4.22 (d, 1H_{3-Pyrrolin}, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.6$ Hz, NCH_2), 3.73 (d, 1H_{3-Pyrrolin}, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.6$ Hz, NCH_2), 2.95 (d, 1H_{3-Pyrrolin}, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 13.8$ Hz, NCH_2), 2.75 (d, 1H_{3-Pyrrolin}, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 14.4$ Hz, NCH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.67$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.28 (1C_{Maleimid}, CO), 162.46 (1C_{arom.}), 153.21 (1C_{arom.}), 152.78 (1C_{arom.}), 150.48 (1C_{arom.}), 147.81 (1C_{arom.}), 143.38 (1C_{arom.}), 140.73 (1C_{arom.}), 134.62 (1C_{arom.}), 130.81 (1C_{arom.}), 126.43 (1C_{arom.}), 126.16 (1C_{3-Pyrrolin}, CH), 125.59 (1C_{3-Pyrrolin}, CH), 125.10 (1C_{arom.}), 124.80 (1C_{arom.}), 124.01 (1C_{arom.}), 123.59 (1C_{arom.}), 123.44 (1C_{arom.}), 120.78 (1C_{arom.}), 119.53 (1C_{arom.}), 114.75 (1C_{arom.}), 114.55 (1C_{arom.}), 112.34 (1C_{arom.}), 67.86 (1C_{aliphatisch}, CH_2), 65.78 (1C_{3-Pyrrolin}, NCH_2), 65.42 (1C_{3-Pyrrolin}, NCH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3392, 3210, 3064, 2918, 2845, 2064, 1757, 1689, 1620, 1584, 1522, 1489, 1422, 1339, 1266, 1227, 1178, 1133, 1072, 1016, 954, 877, 833, 799, 771, 730, 702, 637, 496, 434$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 641.9941, gefunden: 641.9926.

**167'**

Verbindung **167'**: Methode b), Konditionen: 10.0 mL/5.5 eq/15 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\emptyset = 1.5$ cm, $h = 5$ cm). Ausbeute: 4.4 mg (7.09 μ mol, 65%) **167'** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.55. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.18$ (s, 1H, NH), 9.46 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.1$ Hz, CH), 9.18 (d, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4$ Hz, CH), 8.73 (d, 1H_{PyrC-11} oder 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-11 oder H-8, H-10 oder H-9}} = 8.1$ Hz, CH), 8.72 (d, 1H_{PyrC-8} oder 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-8 oder H-11, H-9 oder H-10}} = 8.4$ Hz, CH), 8.36-8.29 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 7.98-7.91 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.89-7.85 (m, 1H_{PyrC-2} + 1H_{Pyridyl-3}, CH), 7.78 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 7.59-7.54 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.41-7.35 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.52-5.46 (m, 1H_{3-Pyrrolin}, CH), 5.30-5.26 (m, 1H_{3-Pyrrolin}, CH), 4.96 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 16.1$ Hz, CH₂), 4.40 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 16.1$ Hz, CH₂), 4.14-4.03 (m, 1H_{3-Pyrrolin}, NCH₂), 3.21 (d, 1H_{3-Pyrrolin}, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 14.6$ Hz, NCH₂), 2.35 (d, 1H_{3-Pyrrolin}, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.4$ Hz, NCH₂). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.61$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.31 (1C_{Maleimid}, CO), 162.23 (1C_{arom.}), 153.14 (1C_{arom.}), 150.89 (1C_{arom.}), 150.19 (1C_{arom.}), 148.52 (1C_{arom.}), 142.17 (1C_{arom.}), 140.20 (1C_{arom.}), 134.79 (1C_{arom.}), 131.19 (1C_{arom.}), 126.41 (1C_{3-Pyrrolin}, CH), 126.16 (1C_{3-Pyrrolin}, CH), 125.95 (1C_{arom.}), 125.82 (1C_{arom.}), 124.07 (1C_{arom.}), 124.01 (1C_{arom.}), 123.50 (1C_{arom.}), 123.33 (1C_{arom.}), 121.38 (1C_{arom.}), 119.57 (1C_{arom.}), 116.57 (1C_{arom.}), 114.84 (1C_{arom.}), 113.66 (1C_{arom.}), 68.50 (1C_{aliphatisch}, CH₂), 67.34 (1C_{3-Pyrrolin}, NCH₂), 65.38 (1C_{3-Pyrrolin}, NCH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3037, 2920, 2850, 1756, 1694, 1610, 1492, 1416, 1339, 1266, 1224, 1132, 1049, 1003, 949, 872, 833, 762, 716, 638, 491, 435$.

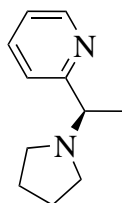
Darstellung der Verbindung (*S*)-197

**(S)- 197**

272 mg (1.00 eq, 2.20 mmol) (*S*)-2-(1-Hydroxyethyl)pyridin und 1.40 mL (5.00 eq, 10.2 mmol) Triethylamin wurden in 17.5 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst und bei 0 °C mit 699 μ L (3.00 eq, 6.10 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 20 min bei 0 °C wurden 10 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, danach 10 mL Wasser zugegeben, die organische Phase isoliert, die wässrige Phase mit 10 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 10 mL Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan / Methanol 50:1 gelöst und über eine Filtersäule (Dichlormethan / Methanol 50:1) aufgereinigt um nach Ent-

fernen des Lösungsmittels 441 mg (2.19 mmol, 99%) (*S*)-**197** als leicht rotes Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.78. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.57 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 1.7\text{ Hz}$, $^5J_{\text{H-6, H-3}} = 0.9\text{ Hz}$, CH), 7.73 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.7\text{ Hz}$, CH), 7.44 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.7\text{ Hz}$, CH), 7.25 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.6\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.1\text{ Hz}$, CH), 5.76 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.6\text{ Hz}$, CH_2), 2.91 (s, 3H_{Tosyl} , CH_3), 1.73 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.6\text{ Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.26 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, C), 149.42 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, CH), 137.31 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para}}$, CH), 123.64 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 120.91 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 80.60 (1C_{Tosyl} , CH_3), 38.78 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH), 21.78 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2992, 2937, 1592, 1476, 1440, 1347, 1172, 1094, 1057, 971, 898, 817, 779, 746, 610, 519, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 224.0352, gefunden: 224.0348.

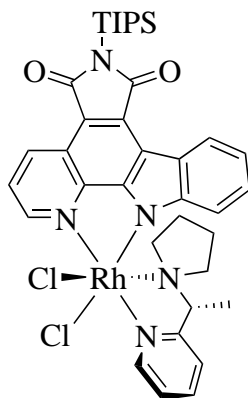
Darstellung der Verbindung (*R*)-**198**



(*R*)-**198**

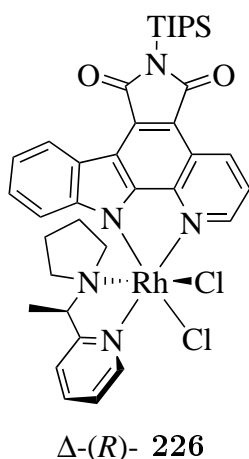
360 μL (10.2 eq, 4.38 mmol) Pyrrolidin und 86.2 mg (1.00 eq, 0.43 mmol) (*S*)-**198** wurden in 2.0 mL Acetonitril_{abs.} gelöst und für 45 min auf 60°C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 200:1, $\varnothing = 1.5\text{ cm}$, $h = 19\text{ cm}$, Aluminiumoxid) 55.0 mg (0.31 mmol, 73%) (*R*)-**198** als leicht braunes Öl zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.28.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.49 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 1.7\text{ Hz}$, $^5J_{\text{H-6, H-3}} = 0.9\text{ Hz}$, CH), 7.59 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.9\text{ Hz}$, CH), 7.35 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.7\text{ Hz}$, CH), 7.09 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.5\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.1\text{ Hz}$, CH), 3.36 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.6\text{ Hz}$, CH_2), 2.63-2.52 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 2.42-2.31 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 1.78-1.68 (m, $4\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.39 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.6\text{ Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 164.68 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, C), 149.00 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, CH), 136.51 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para}}$, CH), 121.96 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 121.57 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 67.28 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH), 52.63 ($2\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 23.49 ($2\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 21.79 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_3). **FT-IR** (Film): $\tilde{\nu} = 3056, 2967, 2875, 2787, 2716, 1590, 1469, 1433, 1365, 1329, 1285, 1199, 1144, 1099, 1067, 1024, 993, 968, 907, 866, 785, 750, 610, 545, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 177.1386, gefunden: 177.1385.

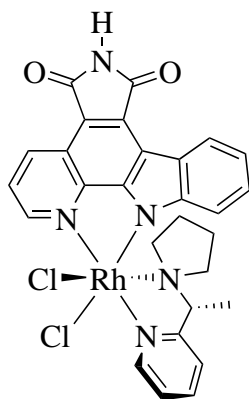
Darstellung der Verbindung Λ -(*R*)-**226** und Δ -(*R*)-**226** Λ -(*R*)- **226**

Methode a), Konditionen: 4.0 mL/1.0 eq (Ligand)/3 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 13.8 mg (14.9 μ mol, 31%) Λ -(*R*)-**226** wurden als orangeroter Feststoff und 11.8 mg (17.4 μ mol, 37%) Δ -(*R*)-**226** als oranger Feststoff erhalten. Verbindung Λ -(*R*)-**226**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.25. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 9.82 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.6$ Hz, *CH*), 9.68 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1$ Hz, *CH*), 9.42 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2$ Hz, *CH*), 8.85 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.9$ Hz, *CH*), 8.29-8.20 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, *CH*), 7.84 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.1$ Hz, *CH*), 7.79-

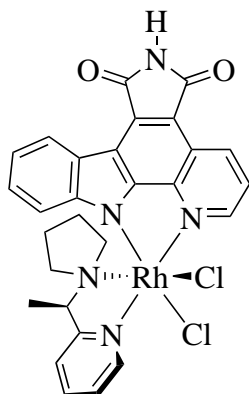
7.73 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, *CH*), 7.60 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.9$ Hz, *CH*), 7.31-7.26 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, *CH*), 7.24-7.18 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, *CH*), 5.93 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.2$ Hz, *CH*), 4.87 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.0$ Hz, *CH*), 3.63-3.52 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH*₂), 2.48-2.20 (m, $4\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH*₂), 1.94 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.6$ Hz, *CH*), 1.87-1.77 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH*₂), 1.56 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.9$ Hz, *CH*₃), 1.51-1.40 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH*₂), 1.23 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.4$ Hz, *CH*₃), 0.69-0.56 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH*₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 175.72 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, *CO*), 175.28 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, *CO*), 165.31 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 155.71 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.61 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.61 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.31 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.86 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.86 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.29 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.79 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.40 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.34 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.66 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.70 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.10 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 68.44 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, *CH*), 56.79 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, *NCH*₂), 53.08 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, *NCH*₂), 24.46 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH*₂), 22.15 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH*₂), 18.51 (6C_{TIPS} , *CH*₃), 12.49 (3C_{TIPS} , *CH*), 12.18 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, *CH*₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3068, 2946, 2867, 1747, 1687, 1584, 1496, 1470, 1414, 1334, 1299, 1266, 1229, 1173, 1137, 1047, 1018, 921, 883, 856, 826, 797, 751, 653, 570, 499. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 814.1589, gefunden: 814.1537.



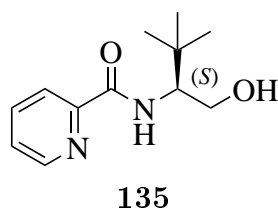
Verbindung Δ -(R)-**226**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.22. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 9.92 (d, $1\text{H}_{\text{PyrIdyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7\text{ Hz}$, CH), 9.58 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.4\text{ Hz}$, CH), 9.44 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1\text{ Hz}$, CH), 8.85 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.4\text{ Hz}$, CH), 8.30-8.24 (m, $1\text{H}_{\text{PyrIdyl-4}}$, CH), 7.89 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3\text{ Hz}$, CH), 7.78-7.72 (m, $1\text{H}_{\text{PyrIdyl-5}}$, CH), 7.64 (d, $1\text{H}_{\text{PyrIdyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.0\text{ Hz}$, CH), 7.30-7.24 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.23-7.16 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.93 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.7\text{ Hz}$, CH), 5.82 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3\text{ Hz}$, CH), 4.27-4.16 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 3.09-2.98 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 2.50-2.41 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 2.38-2.27 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 1.93 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5\text{ Hz}$, CH), 1.69 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.1\text{ Hz}$, CH_3), 1.48-1.41 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 1.22 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.4\text{ Hz}$, CH_3), 1.12-1.05 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 0.43-0.30 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 0.19-0.09 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 176.08 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 175.50 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 165.72 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 155.25 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.28 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.52 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.02 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.82 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.42 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.59 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.96 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.31 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.10 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 69.08 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}}$), 58.65 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 54.54 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 24.09 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 22.91 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 18.60 ($6\text{C}_{\text{TIPS, CH}_3}$), 12.59 ($3\text{C}_{\text{TIPS, CH}}$), 11.38 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3071, 2947, 2867, 1747, 1687, 1584, 1496, 1472, 1415, 1336, 1266, 1230, 1173, 1137, 1047, 1019, 921, 884, 850, 826, 780, 751, 654, 571, 500, 439. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 814.1589, gefunden: 814.1548.

Darstellung der Verbindung Λ -(*R*)-**200** Λ -(*R*)- **200**

Methode b), Konditionen: 10.0 mL/3.5 eq/40 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 4 cm). Ausbeute: 10.1 mg (15.9 μ mol, 89%) Λ -(*R*)-**200** als roter Feststoff. Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.70. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.24$ (s, 1H, NH), 9.62-9.57 (m, 1H_{Pyridyl-6} + 1H_{PyrC-2}, CH), 9.32-9.27 (m, 1H_{PyrC-4}, CH), 8.69 (d, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.9$ Hz, CH), 8.48-8.43 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 8.08 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 7.99-7.94 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.90 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.1$ Hz, CH), 7.29-7.24 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.23-7.18 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.78 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3$ Hz, CH), 4.69 (q, 1H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.4$ Hz, CH), 3.30-3.23 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.63-2.55 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.43-2.34 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.18-2.07 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.06-1.99 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.78-1.69 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.61 (d, 3H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.9$ Hz, CH₃), 1.51-1.40 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 0.53-0.43 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.59$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.19 (1C_{Maleimid}, CO), 165.27 (1C_{arom.}), 153.87 (1C_{arom.}), 152.80 (1C_{arom.}), 151.17 (1C_{arom.}), 148.74 (1C_{arom.}), 142.97 (1C_{arom.}), 140.89 (1C_{arom.}), 134.84 (1C_{arom.}), 130.95 (1C_{arom.}), 126.66 (1C_{arom.}), 125.47 (1C_{arom.}), 124.81 (1C_{arom.}), 123.77 (1C_{arom.}), 123.55 (1C_{arom.}), 123.46 (1C_{arom.}), 121.32 (1C_{arom.}), 119.60 (1C_{arom.}), 115.36 (1C_{arom.}), 114.91 (1C_{arom.}), 111.75 (1C_{arom.}), 68.47 (1C_{aliphatisch}, CH), 56.59 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 52.61 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 23.31 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 21.16 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 12.50 (1C_{aliphatisch}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3214, 3054, 2926, 2011, 1753, 1699, 1587, 1523, 1485, 1416, 1337, 1265, 1222, 1133, 1073, 1011, 950, 862, 792, 741, 704, 636, 534, 491, 434$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{Rh}$ (M+H⁺) berechnet: 636.0435, gefunden: 636.0432.

Darstellung der Verbindung Δ -(*R*)-200 Δ -(*R*)- 200

Methode b), Konditionen: 10.0 mL/2.9 eq/30 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\emptyset = 2.3$ cm, h = 3 cm). Ausbeute: 11.6 mg (18.3 μ mol, 96%) Δ -(*R*)-200 als orangefarbener Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.63. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.23$ (s, 1H, NH), 9.72 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.6$ Hz, CH), 9.53 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.0$ Hz, CH), 9.30 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2$ Hz, CH), 8.72-8.68 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.49-8.46 (m, 1H_{Pyridyl-4}, CH), 8.12 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2$ Hz, CH), 7.98-7.94 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.89 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.1$ Hz, CH), 7.28-7.25 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.24-7.20 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.82 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.0$ Hz, CH), 5.72 (q, 1H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.9$ Hz, CH), 4.06-3.98 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 3.12-3.03 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.42-2.33 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.25-2.18 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.69 (d, 3H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.8$ Hz, CH₃), 1.44-1.35 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.06-0.96 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 0.17-0.06 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), -0.09- -0.21 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.62$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.24 (1C_{Maleimid}, CO), 165.16 (1C_{arom.}), 153.50 (1C_{arom.}), 153.46 (1C_{arom.}), 150.43 (1C_{arom.}), 147.22 (1C_{arom.}), 143.40 (1C_{arom.}), 140.99 (1C_{arom.}), 134.74 (1C_{arom.}), 130.88 (1C_{arom.}), 126.38 (1C_{arom.}), 124.99 (1C_{arom.}), 124.89 (1C_{arom.}), 124.22 (1C_{arom.}), 124.00 (1C_{arom.}), 123.69 (1C_{arom.}), 120.73 (1C_{arom.}), 119.52 (1C_{arom.}), 114.58 (1C_{arom.}), 114.56 (1C_{arom.}), 112.52 (1C_{arom.}), 68.67 (1C_{aliphatisch}, CH), 57.57 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 53.68 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 22.95 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 21.87 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 10.64 (1C_{aliphatisch}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3250, 3064, 1756, 1710, 1586, 1522, 1483, 1414, 1340, 1262, 1225, 1174, 1133, 1077, 1007, 950, 848, 788, 740, 704, 636, 563, 492, 436, 392$. **HR-MS** (ESI(+)): C₂₈H₂₅Cl₂N₅O₂Rh (M+H⁺) berechnet: 636.0435, gefunden: 636.0413.

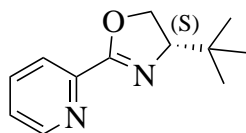
Darstellung der Verbindung 135^[389]

135

250 mg (1.00 eq, 2.13 mmol) (*S*)-*tert*-Leucinol und 0.65 mL (2.20 eq, 4.69 mmol) wurden in 15 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst und bei 0 °C wurden 418 mg (1.10 eq, 2.35 mmol) 2-Pyridincarbonylchlorid als Hydrochloridsalz in kleinen Portionen über 10 min zugegeben. Nach 15 min wurde die farblose Lösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde zweimal mit

Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 40:1, $\emptyset = 2.3$ cm, $h = 10.5$ cm) 393 mg (1.77 mmol, 83%) **135** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.59. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.54$ (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 1.7$ Hz, $^5J_{\text{H-6, H-3}} = 0.9$ Hz, CH), 8.30 (d, $1\text{H}_{\text{Carboxamid}}$, $^3J_{\text{NH, CH}} = 8.3$ Hz, NH), 8.15 (dt, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H-3, H-5}} = 1.0$ Hz, CH), 7.82 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.7$ Hz, CH), 7.09 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.1$ Hz, CH), 4.05-3.92 (m, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 3.73-3.63 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH), 3.00 (s, 1H , OH), 1.03 (s, $9\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.47$ ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, C), 149.74 ($1\text{C}_{\text{Carbonyl}}$, CO), 148.09 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, CH), 137.64 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para}}$, CH), 126.34 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 122.60 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 63.47 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, OCH_2), 60.50 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, NCH), 33.92 ($1\text{C}_{\text{tert-Butyl}}$, CH), 27.11 ($3\text{C}_{\text{tert-Butyl}}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3374, 3061, 2959, 2875, 1662, 1592, 1566, 1521, 1467, 1433, 1402, 1364, 1287, 1240, 1157, 1087, 1049, 997, 933, 898, 861, 819, 749, 692, 618, 493, 403$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 245.1260, gefunden: 245.1258.

Darstellung der Verbindung **137**^[389]

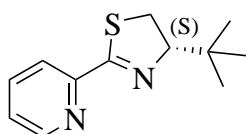


137

Zu 389 mg (5.00 eq, 1.80 mmol) einer Natriummethanolatlösung (25% in Methanol) wurden 112 mg (1.00 eq, 0.36 mmol) **136** gelöst in 1 mL Methanol gegeben. Die Lösung wurde 1.5 h bei 55 °C gerührt und nach Entfernen des Methanols wurden 5 mL Wasser und 5 mL Toluol zugegeben. Die organische Phase wurde isoliert und die wässrige Phase noch zweimal mit 5 mL Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet woraufhin das Lösungsmittel entfernt wurde und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan auf Dichlormethan / Methanol 20:1, $\emptyset = 1.5$ cm, $h = 5$ cm) 66.4 mg (0.33 mmol, 90%) **137** als farbloses Öl erhalten wurde. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.52. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.63$ (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 1.7$ Hz, $^5J_{\text{H-6, H-3}} = 0.9$ Hz, CH), 8.02 (dt, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H-3, H-5}} = 1.0$ Hz, CH), 7.69 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.7$ Hz, CH), 7.31 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.9$ Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.1$ Hz, CH), 4.38 (dd, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 8.7$ Hz, CH_2), 4.24 (t, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_2} = 8.5$ Hz, CH), 4.06 (dd, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 8.3$ Hz, CH_2), 0.91 (s, $9\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.45$ ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, C), 149.64 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, CH), 146.97 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin}}$, NCO), 136.50 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para}}$, CH), 125.37 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 123.95

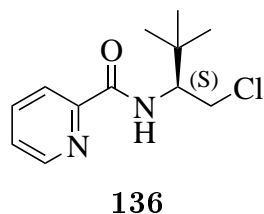
($1C_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 76.52 ($1C_{\text{Oxazolin, OCH}_2}$), 69.26 ($1C_{\text{Oxazolin, NCH}}$), 33.93 ($1C_{\text{tert-Butyl, CH}}$), 25.93 ($3C_{\text{tert-Butyl, CH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3061, 2955, 2904, 2871, 1646, 1577, 1522, 1473, 1438, 1395, 1359, 1343, 1259, 1206, 1150, 1100, 1039, 993, 963, 907, 860, 801, 744, 709, 665, 620, 547, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{12}H_{17}N_2O$ ($M+H^+$) berechnet: 205.1335, gefunden: 205.1331.

Darstellung der Verbindung 138

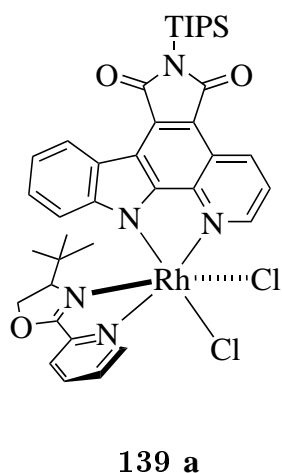


138

82.6 mg (1.00 eq, 0.37 mmol) **135** und 139 mg (1.68 eq, 0.62 mmol) Phosphorpentasulfid wurden in 1.5 mL Dichlormethan_{abs.} suspendiert und bei 50 °C 2 d gerührt. Es wurden danach 6 mL 1 M Natriumhydroxidlösung, 7 mL Wasser und 7 mL Dichlormethan zugegeben, die organische Phase isoliert und die wässrige Phase mit 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und an Kieselgel adsorbiert um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/EtOAc 3:1, $\varnothing = 1.5$ cm, $h = 6.0$ cm) 34.6 mg (0.16 mmol, 42%) **138** als leicht gelben Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 1:1) = 0.82. **1H -NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.64$ (ddd, $1H_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{H-6, H-5} = 4.9$ Hz, $^4J_{H-6, H-4} = 1.7$ Hz, $^5J_{H-6, H-3} = 0.9$ Hz, CH), 8.17 (d, $1H_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{H-3, H-4} = 7.7$ Hz, CH), 7.75 (td, $1H_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{H-4, H-5/3} = 7.7$ Hz, $^4J_{H-4, H-6} = 1.7$ Hz, CH), 7.35 (ddd, $1H_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{H-5, H-4} = 7.5$ Hz, $^3J_{H-5, H-6} = 4.9$ Hz, $^4J_{H-5, H-3} = 1.1$ Hz, CH), 4.52-4.38 (m, $1H_{\text{Thiazolin, CH}}$ oder CH_2), 3.39-3.26 (m, $1H_{\text{Thiazolin, CH}}$ oder CH_2), 3.26-3.13 (m, $1H_{\text{Thiazolin, CH}}$ oder CH_2), 1.07 (s, $9H_{\text{aliphatisch, CH}_3}$). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 151.18$ ($1C_{\text{Pyridin, ortho, C}}$), 149.37 ($1C_{\text{Pyridin, ortho, CH}}$), 136.56 ($1C_{\text{Pyridin, para, CH}}$), 125.51 ($1C_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 122.07 ($1C_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 100.13 ($1C_{\text{Thiazolin, SCO}}$), 87.97 ($1C_{\text{Thiazolin, SCH}_2}$), 35.70 ($1C_{\text{Thiazolin, NCH}}$), 32.99 ($1C_{\text{tert-Butyl, CH}}$), 26.94 ($3C_{\text{tert-Butyl, CH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2958, 2909, 2869, 1606, 1586, 1465, 1439, 1394, 1363, 1302, 1273, 1224, 1195, 1155, 1095, 1058, 996, 947, 857, 792, 741, 709, 666, 614, 515, 449, 406$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{12}H_{17}N_2S$ ($M+H^+$) berechnet: 221.1107, gefunden: 221.1105.

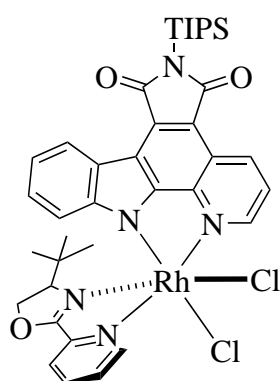
Darstellung der Verbindung **136**^[389]

146 mg (1.00 eq, 0.65 mmol) **135** wird in 4 mL Toluol_{abs.} suspendiert und 95.0 μ L (2.00 eq, 1.31 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde 4 h auf 60 °C erhitzt und danach das Lösungsmittel entfernt. Es wurde 5 mL Wasser, 10 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und zweimal mit 15 mL Dichlormethan extrahiert. Nach einer kurzen Filtersäule (Dichlormethan / Methanol 100:1) konnten 112 mg (0.36 mmol, 56%) **136** als farbloses Öl erhalten werden, welches ohne weitere Aufreinigung sofort weiter umgesetzt wurde.

Darstellung der Verbindungen **139a** und **139b**

Methode a), Konditionen: 4.0 mL/1.0 eq (Ligand)/16 h bei 110 °C, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 50:1). 11.2 mg (13.6 μ mol, 31%) **139a** und 7.0 mg (8.5 μ mol, 20%) **139b** wurden als orange Feststoffe erhalten. Verbindung **139**: R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1) = 0.53. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.35-10.33 (m, 1H_{Pyridyl-6}, CH), 9.68 (dt, 1H_{PyrC-2}, ³J_{H-2, H-3} = 5.3 Hz, ⁴J_{H-2, H-4} = 0.9 Hz, CH), 9.41 (dd, 1H_{PyrC-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.2 Hz, CH), 8.83 (ddd, 1H_{PyrC-8}, ³J_{H-8, H-9} = 7.9 Hz, ⁴J_{H-8, H-10} = 1.2 Hz, ⁵J_{H-8, H-9} = 0.6 Hz, CH), 8.40 (td, 1H_{Pyridyl-4}, ³J_{H-4, H-5/3} = 7.8 Hz, ⁴J_{H-4, H-6} = 1.4 Hz, CH), 8.10 (ddd, 1H_{Pyridyl-3}, ³J_{H-3, H-4} = 7.7 Hz, ⁴J_{H-3, H-5} = 1.5 Hz, ⁵J_{H-3, H-6} = 0.7 Hz, CH), 8.07 (ddd, 1H_{Pyridyl-5}, ³J_{H-5, H-4} = 7.8 Hz, ³J_{H-5, H-6} = 5.6 Hz, ⁴J_{H-5, H-3} = 1.5 Hz, CH), 7.77 (dd, 1H_{PyrC-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.3 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.3 Hz, CH), 7.21 (ddd, 1H_{PyrC-9}, ³J_{H-9, H-8} = 7.9 Hz, ³J_{H-9, H-10} = 7.0 Hz, ⁴J_{H-9, H-11} = 0.9 Hz, CH), 7.07 (ddd, 1H_{PyrC-10}, ³J_{H-10, H-11} = 8.3 Hz, ³J_{H-10, H-9} = 7.1 Hz, ⁴J_{H-10, H-8} = 1.3 Hz, CH), 5.47 (d, 1H_{PyrC-11}, ³J_{H-11, H-10} = 8.3 Hz, CH), 4.60 (dd, 1H_{Oxazolin}, ³J_{CH₂, CH} = 9.4 Hz, ²J_{CH₂, CH₂} = 4.2 Hz, CH₂), 4.03 (t, 1H_{Oxazolin}, ³J_{CH, CH₂} = 9.5 Hz, CH), 4.60 (dd, 1H_{Oxazolin}, ³J_{CH₂, CH} = 9.9 Hz, ²J_{CH₂, CH₂} = 4.2 Hz, CH₂), 1.95 (sept, 3H_{TIPS}, ³J_{CH, CH₃} = 7.5 Hz, CH), 1.23 (d, 18H_{TIPS}, ³J_{CH₃, CH} = 7.5 Hz, CH₃), 0.73 (s, 9H_{tert-Butyl}, CH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 175.72 (1C_{Maleimid}, CO), 175.10 (1C_{Maleimid}, CO), 169.20 (1C_{Oxazolin}, NCO), 155.68 (1C_{arom.}), 152.78 (1C_{arom.}), 152.61 (1C_{arom.}), 148.07 (1C_{arom.}), 146.87 (1C_{arom.}), 144.03 (1C_{arom.}), 140.26 (1C_{arom.}), 136.33 (1C_{arom.}), 133.25 (1C_{arom.}), 129.84 (1C_{arom.}), 126.08 (1C_{arom.}), 126.03 (1C_{arom.}), 124.57 (1C_{arom.}), 122.76 (1C_{arom.}), 121.66 (1C_{arom.}), 119.97

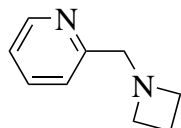
(1C_{arom.}), 116.88 (1C_{arom.}), 115.79 (1C_{arom.}), 111.34 (1C_{arom.}), 74.18 (1C_{Oxazolin}, OCH₂), 73.20 (1C_{Oxazolin}, NCH), 34.86 (1C_{tert-Butyl}, CH), 25.91 (3C_{tert-Butyl}, CH₃), 18.51 (6C_{TIPS}, CH₃), 12.26 (3C_{TIPS}, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3072, 2951, 2867, 2232, 1747, 1687, 1642, 1589, 1503, 1470, 1415, 1371, 1337, 1265, 1232, 1169, 1139, 1094, 1047, 915, 884, 798, 734, 651, 574, 500. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₈H₄₄Cl₂N₅O₃RhSiNa (M+Na⁺) berechnet: 842.1538, gefunden: 842.1544.

**139 b**

Verbindung **139b**: R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1) = 0.47.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 10.26-10.23 (m, 1H_{Pyridyl-6}, CH), 9.65 (dt, 1H_{PyrC-2}, ³J_{H-2, H-3} = 5.3 Hz, ⁴J_{H-2, H-4} = 0.9 Hz, CH), 9.39 (dd, 1H_{PyrC-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.2 Hz, CH), 8.87-8.84 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.40 (td, 1H_{Pyridyl-4}, ³J_{H-4, H-5/3} = 7.8 Hz, ⁴J_{H-4, H-6} = 1.5 Hz, CH), 8.19 (dd, 1H_{Pyridyl-3}, ³J_{H-3, H-4} = 7.8 Hz, ⁴J_{H-3, H-5} = 0.8 Hz, CH), 8.01 (ddd, 1H_{Pyridyl-5}, ³J_{H-5, H-4} = 7.6 Hz, ³J_{H-5, H-6} = 5.8 Hz, ⁴J_{H-5, H-3} = 1.7 Hz, CH), 7.79 (dd, 1H_{PyrC-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.3 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.3 Hz, CH), 7.25-7.21 (m, 1H_{PyrC-9}, H), 7.11 (ddd, 1H_{PyrC-10}, ³J_{H-10, H-11} = 8.3 Hz, ³J_{H-10, H-9} = 7.1 Hz, ⁴J_{H-10, H-8} = 1.3 Hz, CH), 5.72 (d, 1H_{PyrC-11}, ³J_{H-11, H-10} = 8.3 Hz, CH), 4.90 (d, 2H_{Oxazolin}, ³J_{CH₂, CH} = 7.3 Hz, CH₂), 4.91 (t, 1H_{Oxazolin}, ³J_{CH, CH₂} = 7.1 Hz, CH), 1.95 (sept, 3H_{TIPS}, ³J_{CH, CH₃} = 7.6 Hz, CH), 1.25-1.22 (m, 18H_{TIPS}, CH₃), 0.06 (s, 9H_{tert-Butyl}, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 175.72 (1C_{Maleimid}, CO), 175.10 (1C_{Maleimid}, CO), 169.20 (1C_{Oxazolin}, NCO), 155.68 (1C_{arom.}), 152.78 (1C_{arom.}), 152.61 (1C_{arom.}), 148.07 (1C_{arom.}), 146.87 (1C_{arom.}), 144.03 (1C_{arom.}), 140.26 (1C_{arom.}), 136.33 (1C_{arom.}), 133.25 (1C_{arom.}), 129.84 (1C_{arom.}), 126.08 (1C_{arom.}), 126.03 (1C_{arom.}), 124.57 (1C_{arom.}), 122.76 (1C_{arom.}), 121.66 (1C_{arom.}), 119.97 (1C_{arom.}), 116.88 (1C_{arom.}), 115.79 (1C_{arom.}), 111.34 (1C_{arom.}), 74.18 (1C_{Oxazolin}, OCH₂), 73.20 (1C_{Oxazolin}, NCH), 34.86 (1C_{tert-Butyl}, CH), 25.91 (3C_{tert-Butyl}, CH₃), 18.51 (6C_{TIPS}, CH₃), 12.26 (3C_{TIPS}, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3070, 2924, 2863, 1747, 1687, 1589, 1502, 1467, 1416, 1371, 1338, 1264, 1232, 1169, 1137, 1094, 1046, 922, 883, 798, 748, 652, 573, 498, 437, 398. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₈H₄₄Cl₂N₅O₃RhSiNa (M+Na⁺) berechnet: 842.1538, gefunden: 842.1548.

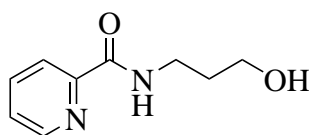
Darstellung der Verbindung 162



162

967 mg (2.00 eq, 2.96 mmol) Cäsiumkarbonat und 242 mg (1.00 eq, 1.48 mmol) 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid wurden in 2.0 mL Acetonitril_{abs.} gelöst und für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 100 µL (1.00 eq, 1.48 mmol) Azetidin langsam zu der Suspension getropft und anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über eine Fritte (Por4) gefiltert und Lösungsmittel entfernt um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 100:1, Ø = 2.3 cm, h = 19 cm, Aluminiumoxid) 110 mg (0.74 mmol, 50%) **162** als leicht gelbes Öl zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) = 0.50. **¹H-NMR** (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.53 (ddd, 1H_{Pyridin-6}, ³J_{H-6, H-5} = 4.9 Hz, ⁴J_{H-6, H-4} = 1.7 Hz, ⁵J_{H-6, H-3} = 0.9 Hz, CH), 7.64 (td, 1H_{Pyridin-4}, ³J_{H-4, H-5/3} = 7.6 Hz, ⁴J_{H-4, H-6} = 1.9 Hz, CH), 7.32 (d, 1H_{Pyridin-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.1 Hz, CH), 7.17-7.11 (m, 1H_{Pyridin-5}, CH), 3.74 (s, 2H_{aliphatisch}, CH₂), 3.31 (t, 4H_{Azetidin}, ³J_{NCH₂, CH} = 7.0 Hz, NCH₂), 2.19-2.05 (m, 2H_{Azetidin}, CH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 158.65 (1C_{Pyridin}, ortho, C), 149.28 (1C_{Pyridin}, ortho, CH), 136.51 (1C_{Pyridin}, para, CH), 122.36 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 121.93 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 65.49 (1C_{aliphatisch}, CH₂), 55.58 (2C_{Azetidin}, NCH₂), 17.96 (1C_{Azetidin}, CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3413, 3059, 3000, 2957, 2918, 2825, 2696, 1705, 1591, 1475, 1432, 1358, 1304, 1238, 1192, 1145, 1119, 1049, 992, 953, 909, 847, 756, 671, 629, 606, 473, 403. **HR-MS** (ESI(+)): C₉H₁₃N₂ (M+H⁺) berechnet: 149.1073, gefunden: 149.1074.

Darstellung der Verbindung 130

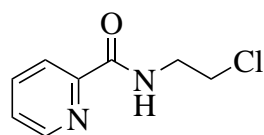


130

0.58 mL (1.00 eq, 7.66 mmol) 3-Aminopropanol und 2.4 mL (2.20 eq, 16.8 mmol) Triethylamin wurden in 50 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst und langsam 1.50 g (1.10 eq, 8.42 mmol) 2-Pyridincarbonylchlorid als Hydrochloridsalz zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt und anschließend mit 50 mL Wasser gewaschen. Danach wurde die organische Phase isoliert und die wässrige Phase mit dreimal 50 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 50:1, Ø = 5.0 cm, h = 8 cm) 1.28 g (7.08 mmol, 92%) **130** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 50:1) = 0.10. **¹H-NMR** (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.51 (ddd, 1H_{Pyridin-6}, ³J_{H-6, H-5} = 4.8 Hz, ⁴J_{H-6, H-4} = 1.7 Hz, ⁵J_{H-6, H-3} = 0.9 Hz, CH), 8.33 (s, 1H_{Carboxamid}, NH), 8.16 (dt, 1H_{Pyridin-5},

3, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-3, H-5}} = 0.9 \text{ Hz}$, CH), 7.82 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.8 \text{ Hz}$, CH), 7.40 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.1 \text{ Hz}$, CH), 3.70-3.57 (m, $4\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $\text{OCH}_2 + \text{NCH}_2$), 3.56 (s, 1H , OH), 1.85-1.73 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.45$ ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, C}}$), 149.60 ($1\text{C}_{\text{Carbonyl, CO}}$), 148.15 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, CH}}$), 137.54 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para, CH}}$), 126.36 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 122.39 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 59.21 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, OCH}_2}$), 36.05 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, NCH}_2}$), 32.55 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3373, 3060, 2940, 2875, 2239, 1657, 1565, 1527, 1462, 1434, 1376, 1292, 1251, 1163, 1065, 999, 916, 817, 731, 690, 644, 617, 482, 445, 402$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 203.0791, gefunden: 203.0789.

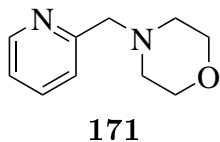
Darstellung der Verbindung 126



126

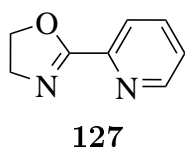
319 mg (1.00 eq, 1.77 mmol) **130** wurden in 4 mL Toluol suspendiert und nachfolgend 257 μL (2.00 eq, 3.54 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde bei 60°C 3.5 h gerührt, anschließend das Lösungsmittel evaporiert und säulenchromatographisch Aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 200:1, $\varnothing = 2.3 \text{ cm}$, $h = 14 \text{ cm}$) um 206 mg (1.04 mmol, 59%) **126** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.21. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 8.56$ (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.9 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 1.7 \text{ Hz}$, $^5J_{\text{H-6, H-3}} = 0.9 \text{ Hz}$, CH), 8.47 (s, $1\text{H}_{\text{Carboxamid, NH}}$), 8.19 (dt, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-3, H-5}} = 1.0 \text{ Hz}$, CH), 7.86 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.8 \text{ Hz}$, CH), 7.44 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.3 \text{ Hz}$, CH), 3.86-3.78 (m, $2\text{H}_{\text{aliphatisch, CH}_2\text{Cl}}$), 3.75-3.69 (m, $2\text{H}_{\text{aliphatisch, NCH}_2}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.54$ ($1\text{C}_{\text{Carbonyl, CO}}$), 149.53 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, C}}$), 148.18 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, CH}}$), 137.66 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para, CH}}$), 126.52 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 122.51 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 43.75 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}_2\text{Cl}}$), 41.38 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, NCH}_2}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3342, 1713, 1661, 1591, 1565, 1517, 1466, 1433, 1366, 1295, 1250, 1190, 1164, 1143, 1086, 1041, 1019, 995, 863, 819, 741, 660, 618, 507, 429, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 207.0296, gefunden: 207.0293.

Darstellung der Verbindung 171



250 mg (1.00 eq, 1.52 mmol) 2-(Chloromethyl)pyridinhydrochlorid wurden in 5.0 mL Dimethylformamid suspendiert und 422 mg (2.00 eq, 3.05 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Suspension wurde bei 80 °C für 5 min gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht um 266 μ L (2.00 eq, 3.05 mmol) Morpholin zu der braunen Suspension zu geben. Die dunkelrote Lösung wurde bei 80 °C für 16 h gerührt und anschließend über Kieselgur filtriert (Por4). Lösungsmittel wurde entfernt um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 100:1, \emptyset = 2.3 cm, h = 23 cm, Aluminiumoxid) 184 mg (1.03 mmol, 68%) **171** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.43. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.55 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 4.9 Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}}$ = 1.7 Hz, $^5J_{\text{H-6, H-3}}$ = 0.9 Hz, CH), 7.64 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.7 Hz, CH), 7.41 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.9 Hz, CH), 7.16 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}}$ = 7.4 Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}}$ = 4.9 Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}}$ = 1.1 Hz, CH), 3.77-3.70 (m, $4\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2O), 3.67 (s, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 2.57-2.48 (m, $4\text{H}_{\text{Morpholin}}$, NCH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CD_2Cl_2): δ = 157.83 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, C), 149.47 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, CH), 136.55 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para}}$, CH), 122.56 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 121.33 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 66.92 ($2\text{C}_{\text{Morpholin}}$, CH_2O), 64.96 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 53.80 ($2\text{C}_{\text{Morpholin}}$, NCH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2853, 2809, 2765, 1673, 1591, 1433, 1395, 1348, 1290, 1263, 1114, 1071, 1040, 1005, 911, 864, 807, 758, 632, 612, 501, 404. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 179.1179, gefunden: 179.1176.

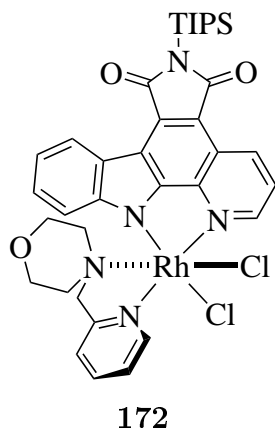
Darstellung der Verbindung 127



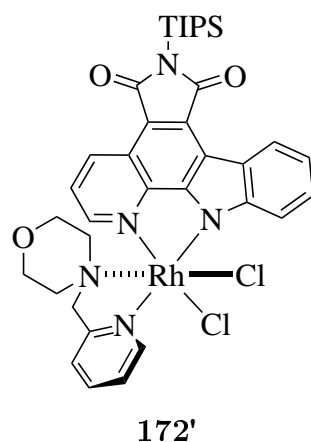
Zu 530 mg (5.00 eq, 2.43 mmol) einer Natriummethanolatlösung (25% in Methanol) wurden 96.6 mg (1.00 eq, 0.49 mmol) **126** gelöst in 1 mL Methanol gegeben. Die Lösung wurde 3.0 h bei 55 °C gerührt und nach Entfernen des Methanols wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 50:1, \emptyset = 1.5 cm, h = 15 cm) um 28.3 mg (0.19 mmol, 39%) **127** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) = 0.24. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.66 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 4.9 Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}}$ = 1.7 Hz, $^5J_{\text{H-6, H-3}}$ = 0.9 Hz, CH), 8.00 (dt, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.9 Hz, $^4J_{\text{H-3, H-5}}$ = 0.9 Hz, CH), 7.74 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.8 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.8 Hz, CH), 7.35 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}}$ = 4.8 Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}}$ =

1.2 Hz, CH), 4.54-4.44 (m, 1H_{Oxazolin}, OCH₂), 4.14-4.04 (m, 1H_{Oxazolin}, OCH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.93 (1C_{Oxazolin}, NCO), 149.74 (1C_{Pyridin}, ortho, CH), 146.84 (1C_{Pyridin}, ortho, C), 136.68 (1C_{Pyridin}, para, CH), 125.57 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 123.86 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 68.26 (1C_{Oxazolin}, OCH₂), 55.18 (1C_{Oxazolin}, NCH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3442, 3060, 2974, 2936, 2906, 2878, 1644, 1576, 1526, 1472, 1438, 1361, 1266, 1195, 1150, 1089, 1042, 978, 941, 902, 799, 744, 706, 672, 618, 436, 404. **HR-MS** (ESI(+)): C₈H₈N₂ONa (M+Na⁺) berechnet: 171.0529, gefunden: 171.0527.

Darstellung der Verbindungen **172** und **172'**

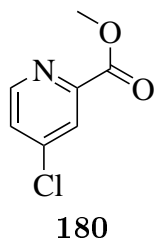


Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.1 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 50:1). 5.2 mg (6.54 μmol, 25%) **172** wurden als orange und 11.9 mg (14.8 μmol, 58%) **172'** als roter Feststoff erhalten. Verbindung **172**: R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1) = 0.10. **¹H-NMR** (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9.90-9.83 (m, 1H_{Pyridyl-6}, CH), 9.60 (dt, 1H_{PyrC-2}, ³J_{H-2, H-3} = 5.2 Hz, ⁴J_{H-2, H-4} = 1.0 Hz, CH), 9.45 (dd, 1H_{PyrC-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.4 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.2 Hz, CH), 8.90-8.83 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.22 (td, 1H_{Pyridyl-4}, ³J_{H-4, H-5/3} = 7.8 Hz, ⁴J_{H-4, H-6} = 1.5 Hz, CH), 7.88 (dd, 1H_{PyrC-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.3 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.3 Hz, CH), 7.82-7.75 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.74 (d, 1H_{Pyridyl-3}, ³J_{H-3, H-4} = 7.8 Hz, CH), 7.32-7.26 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.25-7.19 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.96-5.91 (m, 1H_{PyrC-11}, CH), 5.04 (d, 1H, ²J_{CH₂, CH₂} = 15.3 Hz, CH₂), 4.57 (d, 1H, ²J_{CH₂, CH₂} = 15.1 Hz, CH₂), 3.87-3.75 (m, 1H_{Morpholin}, CH₂), 3.67-3.52 (m, 2H_{Morpholin}, CH₂), 3.43-3.34 (m, 1H_{Morpholin}, CH₂), 3.22-3.10 (m, 1H_{Morpholin}, CH₂), 2.78-2.68 (m, 1H_{Morpholin}, CH₂), 2.30-2.22 (m, 2H_{Morpholin}, CH₂), 1.94 (sept, 3H_{TIPS}, ³J_{CH, CH₃} = 7.5 Hz, CH), 1.23 (d, 18H_{TIPS}, ³J_{CH₃, CH} = 7.6 Hz, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 175.70 (1C_{Maleimid}, CO), 175.29 (1C_{Maleimid}, CO), 161.37 (1C_{arom.}), 155.06 (1C_{arom.}), 153.21 (1C_{arom.}), 150.98 (1C_{arom.}), 148.59 (1C_{arom.}), 144.20 (1C_{arom.}), 140.60 (1C_{arom.}), 136.58 (1C_{arom.}), 133.41 (1C_{arom.}), 127.04 (1C_{arom.}), 126.28 (1C_{arom.}), 125.81 (1C_{arom.}), 124.91 (1C_{arom.}), 123.77 (1C_{arom.}), 123.40 (1C_{arom.}), 122.29 (1C_{arom.}), 120.33 (1C_{arom.}), 117.65 (1C_{arom.}), 116.41 (1C_{arom.}), 112.50 (1C_{arom.}), 62.61 (1C_{aliphatisch}, CH₂), 61.45 (1C_{Morpholin}, CH₂), 59.11 (2C_{Morpholin}, CH₂), 57.45 (1C_{Morpholin}, CH₂), 18.51 (6C_{TIPS}, CH₃), 12.50 (3C_{TIPS}, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2952, 2865, 1747, 1686, 1608, 1584, 1497, 1470, 1414, 1335, 1264, 1230, 1114, 1047, 957, 879, 801, 750, 708, 650, 594, 575, 498, 441. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₆H₄₂Cl₂N₅O₃RhSiNa (M+Na⁺) berechnet: 816.1381, gefunden: 816.1384.



Verbindung **172'**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.07. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 9.69 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.3 Hz, CH), 9.37 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.0 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.0 Hz, CH), 8.91 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 8.1 Hz, CH), 8.75 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.3 Hz, CH), 8.15 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.7 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.5 Hz, CH), 7.86-7.78 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.70 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.6 Hz, CH), 7.65-7.52 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, H), 7.48-7.40 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.24 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 15.5 Hz, CH_2), 4.63 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 15.3 Hz, CH_2), 4.11-3.97 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 3.84-3.69 (m, $2\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 3.41-3.06 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 3.30-3.18 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 3.01-2.89 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 2.33-2.22 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 2.20-2.07 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 2.01-1.86 (m, 3H_{TIPS} , CH), 1.23 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 7.6 Hz, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2951, 2863, 1745, 1688, 1617, 1583, 1507, 1472, 1416, 1337, 1267, 1232, 1120, 1048, 876, 801, 751, 650, 571, 492. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 816.1381, gefunden: 816.1384.

Darstellung der Verbindung 180

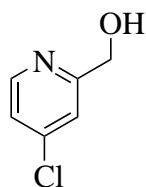


1.00 g (1.00 eq, 6.35 mmol) 4-chloro-Picolinsäure wurden in 27 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst und 653 μL (1.20 eq, 7.62 mmol) Oxalylchlorid wurden bei 0 °C zugegeben. Danach wurden 0.11 mL Dimethylformamid_{abs.} zugegeben und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 11 mL Methanol gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Methanol wurde entfernt und der Rückstand in

25 mL Dichlormethan gelöst, die organische Phase mit 25 mL Wasser gewaschen und die wässrige Phase erneut mit 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet um 965 mg (5.62 mmol, 89%) **180** als leicht gelbes kristallines Pulver zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.25. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.63 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.3 Hz, CH), 8.12 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^4J_{\text{H-3, H-5}}$ = 2.1 Hz, CH), 7.48 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}}$ = 5.2 Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}}$ = 2.0 Hz, CH), 4.00 (s, 3H_{Ester} , CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 164.64 (1C_{Ester} , CO), 150.64 ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, ortho, CH), 149.24 ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, ortho, C), 145.71 ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, para, CCl), 127.28 ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, meta, CH), 125.80 ($1\text{C}_{\text{Pyridin}}$, meta, CH), 53.31 (1C_{Ester} , CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 1712, 1564, 1552, 1437, 1390, 1296, 1260, 1187, 1143, 1087, 963, 897,

846, 781, 743, 710, 681, 520, 422. **HR-MS** (ESI(+)): $C_7H_6ClNO_2Na$ ($M+Na^+$) berechnet: 193.9979, gefunden: 193.9980.

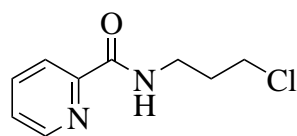
Darstellung der Verbindung 181



181

2.41 g (4.00 eq, 21.7 mmol) Calciumchlorid wurden zu feinem Pulver zermahlen und zu 933 mg (1.00 eq, 5.44 mmol) **180** gelöst in 8 mL Tetrahydrofuran_{abs.}/Methanol_{abs.} 3:5 suspendiert. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und 411 mg (2.00 eq, 10.9 mmol) Natriumborhydrid wurden in Portionen zugegeben. Nach 1.5 h bei 0 °C wurden 10 mL Wasser zugegeben und weitere 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde über eine kurze Filtersäule aufgereinigt, wobei das Produkt mit Dichlormethan / Methanol 10:1 wieder gelöst wurde. Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand in 250 mL Wasser/Chloroform 2:3 gelöst. Die organische Phase wurde isoliert über Natriumsulfat getrocknet um 734 mg (5.11 mmol, 94%) **181** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 10:1) = 0.68. **1H -NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.43 (d, $1H_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{H-6, H-5}$ = 5.5 Hz, CH), 7.34 (s, $1H_{\text{Pyridin-3}}$, CH), 7.21 (dd, $1H_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{H-5, H-6}$ = 5.5 Hz, $^4J_{H-5, H-3}$ = 1.9 Hz, CH), 4.75 (s, $2H_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 3.96 (s, $1H_{\text{Alkohol}}$, OH). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.40 ($1C_{\text{Pyridin, ortho}}$, C), 149.51 ($1C_{\text{Pyridin, ortho}}$, CH), 145.24 ($1C_{\text{Pyridin, para}}$, CCl), 122.99 ($1C_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 121.15 ($1C_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 64.18 ($1C_{\text{Alkohol}}$, CH_2OH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3245, 2853, 1580, 1556, 1447, 1393, 1359, 1222, 1101, 1056, 996, 874, 824, 751, 702, 638, 603, 537, 434. **HR-MS** (ESI(+)): $C_6H_6ClNONa$ ($M+Na^+$) berechnet: 166.0030, gefunden: 166.0028.

Darstellung der Verbindung 131

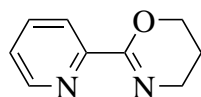


131

561 mg (1.00 eq, 3.11 mmol) **130** wurden in 15 mL Toluol_{abs.} suspendiert und es wurden langsam 451 μ L (2.00 eq, 6.22 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde bei 60 °C für 16 h gerührt anschließend auf Raumtemperatur gebracht und bei 0 °C langsam 7 mL Wasser und danach 7 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugefügt. Es wurden 15 mL Dichlormethan zugefügt, die organische Phase isoliert und die wässrige Phase zweimal mit 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet um 532 mg (2.68 mmol, 86%) **131** als leicht oranges Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 20:1) = 0.74. **1H -NMR** (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 8.52 (ddd, $1H_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{H-6, H-5}$ = 4.7 Hz, $^4J_{H-6, H-4}$ = 1.7 Hz, $^5J_{H-6, H-3}$ = 0.9 Hz, CH), 8.19 (s, $1H_{\text{Carboxamid}}$,

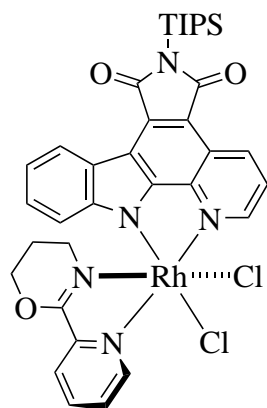
NH), 8.17 (dt, $1H_{\text{Pyridyl-3}}$, ${}^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.8 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{H-3, H-5}} = 1.0 \text{ Hz}$, *CH*), 7.83 (td, $1H_{\text{Pyridin-4}}$, ${}^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.7 \text{ Hz}$, *CH*), 7.41 (ddd, $1H_{\text{Pyridin-5}}$, ${}^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.6 \text{ Hz}$, ${}^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.8 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.2 \text{ Hz}$, *CH*), 3.68-3.57 (m, $4H_{\text{aliphatisch}}$, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2\text{Cl}$), 2.16-2.05 (m, $2H_{\text{aliphatisch}}$, CH_2). **${}^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.66$ ($1C_{\text{Carbonyl}}$, *CO*), 149.82 ($1C_{\text{Pyridin}}$, ortho, *C*), 148.13 ($1C_{\text{Pyridin}}$, ortho, *CH*), 137.52 ($1C_{\text{Pyridin}}$, para, *CH*), 126.33 ($1C_{\text{Pyridin}}$, meta, *CH*), 122.30 ($1C_{\text{Pyridin}}$, meta, *CH*), 42.50 ($1C_{\text{aliphatisch}}$, CH_2Cl), 36.90 ($1C_{\text{aliphatisch}}$, NCH_2), 32.41 ($1C_{\text{aliphatisch}}$, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3379, 2955, 1665, 1566, 1521, 1460, 1434, 1370, 1288, 1243, 1172, 1088, 1040, 996, 882, 821, 749, 690, 648, 616, 437, 403$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 221.0452, gefunden: 221.0448.

Darstellung der Verbindung 132



132

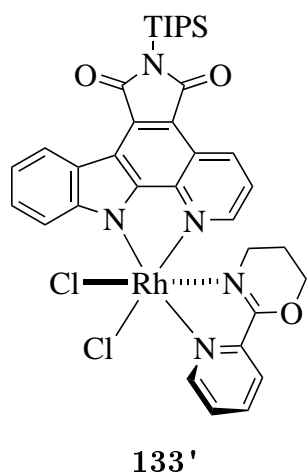
127 mg (1.00 eq, 0.64 mmol) **132** wurden in 10 mL Tetrahydrofuran_{abs.} gelöst und 79.0 mg (1.10 eq, 0.71 mmol) Kalium-*tert*-butanolat wurden zugegeben. Die Suspension wurde für 2.5 h auf 65 °C erhitzt, auf Raumtemperatur gebracht, über eine kurze Filtersäule (Dichlormethan / Methanol 100:1 auf 10:1, $\varnothing = 2.3 \text{ cm}$, $h = 4 \text{ cm}$) aufgereinigt und das Lösungsmittel entfernt um 87.8 mg (0.54 mmol, 85%) **132** als farbloses Öl zu erhalten. Wird hier Natriummethanolat als Base genutzt verringert sich die Ausbeute und es entsteht zusätzlich **256**. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.32. **${}^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.63$ (ddd, $1H_{\text{Pyridin-6}}$, ${}^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.7 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{H-6, H-4}} = 1.7 \text{ Hz}$, ${}^5J_{\text{H-6, H-3}} = 0.9 \text{ Hz}$, *CH*), 7.93 (dt, $1H_{\text{Pyridyl-3}}$, ${}^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.0 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{H-3, H-5}} = 1.0 \text{ Hz}$, *CH*), 7.69 (td, $1H_{\text{Pyridin-4}}$, ${}^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.9 \text{ Hz}$, *CH*), 7.29 (ddd, $1H_{\text{Pyridin-5}}$, ${}^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.5 \text{ Hz}$, ${}^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.8 \text{ Hz}$, ${}^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.1 \text{ Hz}$, *CH*), 4.41 (t, $2H_{\text{Oxazolin}}$, ${}^3J_{\text{OCH}_2, \text{CH}_2} = 5.5 \text{ Hz}$, OCH_2), 3.63 (t, $2H_{\text{Oxazolin}}$, ${}^3J_{\text{NCH}_2, \text{CH}_2} = 5.9 \text{ Hz}$, NCH_2), 2.03-1.93 (m, $2H_{\text{Oxazolin}}$, CH_2). **${}^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.74$ ($1C_{\text{Oxazolin}}$, *NCO*), 151.57 ($1C_{\text{Pyridin}}$, ortho, *C*), 149.27 ($1C_{\text{Pyridin}}$, ortho, *CH*), 136.55 ($1C_{\text{Pyridin}}$, para, *CH*), 124.82 ($1C_{\text{Pyridin}}$, meta, *CH*), 122.36 ($1C_{\text{Pyridin}}$, meta, *CH*), 65.69 ($1C_{\text{Oxazolin}}$, OCH_2), 41.91 ($1C_{\text{Oxazolin}}$, NCH_2), 21.84 ($1C_{\text{Oxazolin}}$, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3406, 3059, 2934, 2891, 2859, 1650, 1578, 1470, 1436, 1350, 1288, 1246, 1201, 1135, 1105, 1049, 994, 934, 854, 803, 746, 680, 619, 539, 499, 405$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 163.0866, gefunden: 163.0865.

Darstellung der Verbindungen **133** und **133'****133**

Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.2 eq (Ligand)/3 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 12.2 mg (15.7 μmol , 28%) **133** und 3.5 mg (4.50 μmol , 8%) **133'** wurden als orange Feststoffe erhalten.

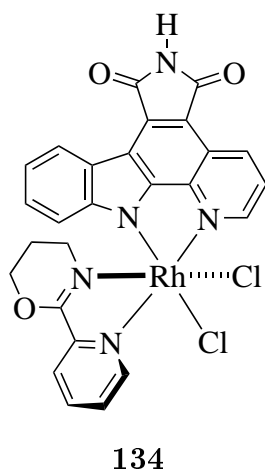
Verbindung **133**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.57.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.32 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.7 Hz, CH), 9.68-9.64 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 9.43 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.3 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.1 Hz, CH), 8.84 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 7.6 Hz, CH), 8.35 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.8 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.4 Hz, CH), 8.07 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.9 Hz, $^4J_{\text{H-3, H-5}}$ = 0.8 Hz, CH), 8.01 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}}$ = 7.8 Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}}$ = 5.6 Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}}$ = 1.5 Hz, CH), 7.81 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.3 Hz, CH), 7.25-7.18 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.13-7.06 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.55 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.1 Hz, CH), 4.58-4.46 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 4.37-4.25 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 3.42-3.29 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 2.53-2.39 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 2.16-2.01 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 2.00-1.82 (m, 3H_{TIPS} + $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH + CH_2), 1.22 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 7.6 Hz, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 175.70 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 175.01 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 162.25 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.88 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.53 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.82 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.08 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.28 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.14 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.52 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.03 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.62 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.89 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 111.90 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 67.27 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin, OCH}_2}$), 44.09 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin, NCH}_2}$), 21.63 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin, CH}_2}$), 18.49 ($6\text{C}_{\text{TIPS, CH}_3}$), 12.26 ($3\text{C}_{\text{TIPS, CH}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3069, 2946, 2867, 2230, 1747, 1687, 1650, 1598, 1501, 1469, 1411, 1371, 1340, 1315, 1267, 1231, 1190, 1137, 1106, 1048, 980, 913, 884, 826, 798, 735, 653, 575, 542, 499, 438, 398. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 801.1068, gefunden: 801.1059.



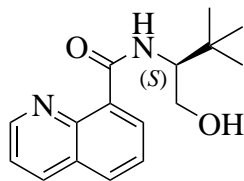
Verbindung **133'**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.57. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.67 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.3 Hz, CH), 9.47 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.5 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.1 Hz, CH), 8.84 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 7.9 Hz, CH), 7.95-7.81 3H $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$ + $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 7.48-7.39 2H $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$ + $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, CH), 7.34-7.17 3H $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 5.04-4.93 (m, $2\text{H}_{\text{Oxazolin, OCH}_2}$), 4.72-4.61 (m, $2\text{H}_{\text{Oxazolin, NCH}_2}$), 2.82-2.57 (m, $2\text{H}_{\text{Oxazolin, CH}_2}$), 2.01-1.87 (m, 3H_{TIPS} , CH), 1.24-1.19 (m, 18H_{TIPS} , CH_3). **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 801.1068, gefunden: 801.1048.

Darstellung der Verbindung 134



Methode b), Konditionen: 10.0 mL/5.0 eq/1 h, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 20:1, \varnothing = 1.5 cm, h = 4 cm). Ausbeute: 6.2 mg (9.96 μmol , 64%) **134** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) = 0.26. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.25 (s, 1H, NH), 9.99 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.7 Hz, CH), 9.53 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}}$ = 5.7 Hz, CH), 9.30 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.3 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.1 Hz, CH), 8.71-8.58 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$ + $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, CH), 8.37-8.27 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$ + $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 8.11 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.3 Hz, CH), 7.26-7.18 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.17-7.09 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.50 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.1 Hz, CH), 4.65-4.51 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$), 4.48-4.31 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$), 3.24-3.11 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$), 2.48-2.38 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$), 2.00-1.82 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$), 1.81-1.66 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 170.67 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 170.27 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 161.86 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.64 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.43 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.63 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.56 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.33 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.77 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.67 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.99 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.09 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 129.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.25 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.60 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.22 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.08 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.46 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 111.82 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 67.78 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin, OCH}_2}$), 44.01 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin, NCH}_2}$), 21.26 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin, CH}_2}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2919, 2851, 1752, 1702, 1647, 1595, 1524, 1496, 1470, 1407, 1341, 1304, 1261, 1226, 1188, 1094, 1016, 933. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 643.9734, gefunden: 643.9739.

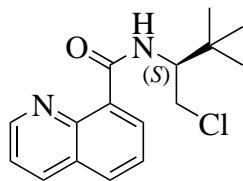
Darstellung der Verbindung 145



145

500 mg (1.00 eq, 2.89 mmol) 8-Chinolincarbonsäure wurden in 1.5 mL Thionylchlorid gelöst und für 2 h auf 75 °C erhitzt. Danach wurde Thionylchlorid entfernt und der braune Rückstand wurde zu 339 mg (1.00 eq, 2.89 mmol) (*S*)-*tert*-Leucinol gelöst in Dichlormethan_{abs.} / Triethylamin_{abs.} 4:1 bei 0 °C gegeben. Die Lösung wurde 16 h auf Raumtemperatur gebracht und 40 mL Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wurde daraufhin mit 50 mL Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 100:1 auf 50:1, Ø = 5.5 cm, h = 17 cm) um 578 mg (2.12 mmol, 73%) **145** als gelbbraunen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) = 0.63. **¹H-NMR** (300 MHz, CD₃Cl): δ = 11.25 (d, 1H, ³J_{NH, CH} = 7.4 Hz, NH), 8.86 (dd, 1H_{Chinolin-2}, ³J_{H-2, H-3} = 4.3 Hz, ⁴J_{H-2, H-4} = 1.9 Hz, CH), 8.74 (dd, 1H_{Chinolin-5} oder 1H_{Chinolin-7}, ³J_{H-5} oder H-7, H-6 = 7.4 Hz, ⁴J_{H-5} oder H-7, H-7 oder H-5 = 1.5 Hz, CH), 8.22 (dd, 1H_{Chinolin-4}, ³J_{H-4, H-3} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-4, H-2} = 1.9 Hz, CH), 7.88 (dd, 1H_{Chinolin-7} oder 1H_{Chinolin-5}, ³J_{H-7} oder H-5, H-6 = 8.2 Hz, ⁴J_{H-7} oder H-5, H-5 oder H-7 = 1.6 Hz, CH), 7.57 (t, 1H_{Chinolin-6}, ³J_{H-6, H-5/7} = 7.7 Hz, CH), 7.44 (dd, 1H_{Chinolin-3}, ³J_{H-3, H-4} = 8.3 Hz, ⁴J_{H-3, H-2} = 4.3 Hz, CH), 4.12 (dd, 1H_{aliphatisch}, ³J_{CH, CH₂} = 8.1 Hz, ³J_{CH, CH₂} = 2.5 Hz, CH), 4.02 (dd, 1H_{aliphatisch}, ²J_{CH₂, CH₂} = 11.0 Hz, ³J_{CH₂, CH} = 2.8 Hz, CH₂), 3.95 (s, 1H, OH), 3.71 (dd, 1H_{aliphatisch}, ²J_{CH₂, CH₂} = 10.8 Hz, ³J_{CH₂, CH} = 8.5 Hz, CH₂), 1.09 (s, 9H_{tert-Butyl}, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, CD₃Cl): δ = 167.58 (1C_{Oxazolin}, NCO), 149.31 (1C_{Chinolin}, NCH), 145.55 (1C_{Chinolin}, NC), 137.92 (1C_{Chinolin}, CH), 133.90 (1C_{Chinolin}, CH), 132.04 (1C_{Chinolin}, CH), 128.52 (1C_{Chinolin}, C), 128.50 (1C_{Chinolin}, C), 126.56 (1C_{Chinolin}, CH), 120.98 (1C_{Chinolin}, CH), 64.79 (1C_{aliphatisch}, OCH₂), 62.08 (1C_{aliphatisch}, NCH), 33.54 (1C_{tert-Butyl}, C), 27.26 (3C_{tert-Butyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3449, 3182, 3030, 2959, 1640, 1565, 1500, 1468, 1428, 1370, 1328, 1294, 1204, 1133, 1091, 1059, 993, 936, 878, 839, 792, 736, 647, 583, 523, 445. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₆H₂₁N₂O₂ (M+H⁺) berechnet: 273.1598, gefunden: 273.1600.

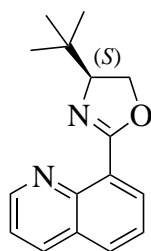
Darstellung der Verbindung 146



146

181 mg (1.00 eq, 0.67 mmol) **145** wurden in 7.5 mL Toluol gelöst und der Suspension 96.9 μ L (2.00 eq, 1.33 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde bei 65 °C für 16 h gerührt, anschließend bei 0 °C 5 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und mit 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt um nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan / Methanol 100:1, $\emptyset = 1.5$ cm, h = 24 cm) 134 mg (0.46 mmol, 69%) **146** als farbloses Öl zu erhalten welches nach einiger Zeit als farbloser Feststoff erstarrte. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) = 0.77. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CD_3Cl): $\delta = 11.72$ (d, 1H, $^3J_{\text{NH, CH}} = 9.3$ Hz, NH), 8.92-8.85 (m, 1H_{Chinolin-2} + 1H_{Chinolin-5}, CH), 8.24 (dd, 1H_{Chinolin-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.9$ Hz, CH), 7.92 (dd, 1H_{Chinolin-7} oder 1H_{Chinolin-5}, $^3J_{\text{H-7 oder H-5, H-6}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H-7 oder H-5, H-5 oder H-7}} = 1.5$ Hz, CH), 7.64 (t, 1H_{Chinolin-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5/7}} = 7.7$ Hz, CH), 7.45 (dd, 1H_{Chinolin-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-3, H-2}} = 4.3$ Hz, CH), 4.56-4.44 (m, 1H_{aliphatisch}, CH), 3.95 (dd, 1H_{aliphatisch}, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 3.6$ Hz, CH_2), 3.70 (dd, 1H_{aliphatisch}, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 7.9$ Hz, CH_2), 1.11 (s, 9H_{tert-Butyl}, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3Cl): $\delta = 165.97$ (1C_{Oxazolin}, NCO), 149.27 (1C_{Chinolin}, NCH), 145.77 (1C_{Chinolin}, NC), 137.89 (1C_{Chinolin}, CH), 134.31 (1C_{Chinolin}, CH), 132.00 (1C_{Chinolin}, CH), 128.61 (1C_{Chinolin}, C), 128.59 (1C_{Chinolin}, C), 126.65 (1C_{Chinolin}, CH), 120.92 (1C_{Chinolin}, CH), 58.80 (1C_{Oxazolin}, OCH₂), 45.76 (1C_{Oxazolin}, NCH), 35.33 (1C_{tert-Butyl}, C), 27.21 (3C_{tert-Butyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3188$, 3041, 2961, 2872, 1655, 1543, 1502, 1469, 1436, 1373, 1321, 1282, 1209, 1135, 1099, 1069, 879, 841, 795, 731, 648, 522, 475, 444. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}$ (M+H⁺) berechnet: 291.1259, gefunden: 291.1262.

Darstellung der Verbindung 147

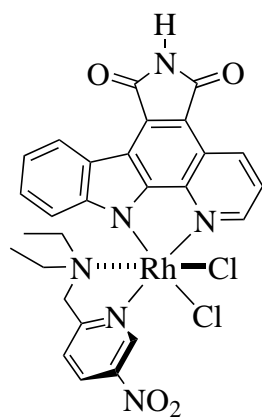


147

65.5 mg (1.00 eq, 0.23 mmol) **146** und 27.8 mg (1.10 eq, 0.25 mmol) Kalium-*tert*-butanolat wurden in 5 mL Tetrahydrofuran suspendiert und die Reaktionslösung für 2 h auf 65 °C erhitzt. Lösungsmittel wurde entfernt und säulenchromatographisch aufgearbeitet (Dichlormethan / Methanol 100:1, $\emptyset = 1.5$ cm, h = 17 cm) um 30.1 mg (0.12 mmol, 52%) **147** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) = 0.31. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CD_3Cl): $\delta = 8.94$ (dd, 1H_{Chinolin-2},

$^3J_{\text{H-2, H-3}} = 4.2 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-2, H-4}} = 1.7 \text{ Hz}$, CH), 8.16 (dd, $1\text{H}_{\text{Chinolin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.7 \text{ Hz}$, CH), 7.93 (dd, $1\text{H}_{\text{Chinolin-7}}$ oder $1\text{H}_{\text{Chinolin-5}}$, $^3J_{\text{H-7 oder H-5, H-6}} = 7.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-7 oder H-5, H-5 oder H-7}} = 1.5 \text{ Hz}$, CH), 7.87 (dd, $1\text{H}_{\text{Chinolin-5}}$ oder $1\text{H}_{\text{Chinolin-7}}$, $^3J_{\text{H-5 oder H-7, H-6}} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5 oder H-7, H-7 oder H-5}} = 1.4 \text{ Hz}$, CH), 7.56 (dd, $1\text{H}_{\text{Chinolin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5 oder H-7}} = 8.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-6, H-7 oder H-5}} = 7.0 \text{ Hz}$, CH), 7.42 (dd, $1\text{H}_{\text{Chinolin-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-3, H-2}} = 4.3 \text{ Hz}$, CH), 2.68-2.58 (m, $2\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, CH_2), 2.23-2.16 (m, $1\text{H}_{\text{Oxazolin}}$, CH), 0.74 (s, $9\text{H}_{\text{tert-Butyl}}$, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CD_3Cl): $\delta = 181.71$ ($1\text{C}_{\text{Oxazolin}}$, NCO), 151.08 ($1\text{C}_{\text{Chinolin}}$, NCH), 145.44 ($1\text{C}_{\text{Chinolin}}$, NC), 137.20 ($1\text{C}_{\text{Chinolin}}$, C), 136.14 ($1\text{C}_{\text{Chinolin}}$, CH), 129.64 ($1\text{C}_{\text{Chinolin}}$, CH), 128.69 ($1\text{C}_{\text{Chinolin}}$, CH), 128.34 ($1\text{C}_{\text{Chinolin}}$, C), 125.93 ($1\text{C}_{\text{Chinolin}}$, CH), 121.61 ($1\text{C}_{\text{Chinolin}}$, CH), 47.14 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin}}$, OCH_2), 30.57 ($1\text{C}_{\text{tert-Butyl}}$, C), 28.13 ($1\text{C}_{\text{Oxazolin}}$, NCH), 26.22 ($3\text{C}_{\text{tert-Butyl}}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3059, 2958, 2870, 1681, 1576, 1488, 1470, 1407, 1374, 1328, 1303, 1272, 1184, 1154, 1128, 1060, 1017, 956, 914, 796, 762, 732, 700, 642, 583, 513, 465, 439, 409$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 255.1492, gefunden: 255.1494.

Darstellung der Verbindung 190

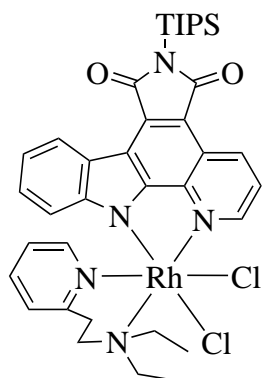


190

Methode b), Konditionen: 15.0 mL/3.3 eq/1.5 h, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 2.5 \text{ cm}$, $h = 4 \text{ cm}$). Ausbeute: 12.3 mg (19.2 μmol , 66%) **190** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.67. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.25$ (s, 1H, NH), 9.56-9.43 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 9.28 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.5 \text{ Hz}$, CH), 8.71 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.6 \text{ Hz}$, CH), 8.22 (s, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, CH), 8.14 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 6.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.3 \text{ Hz}$, CH), 8.12-8.05 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, CH), 7.39-7.24 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.14 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 7.9 \text{ Hz}$, CH), 4.90 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.9 \text{ Hz}$, CH_2), 4.28 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.7 \text{ Hz}$, CH_2), 3.27-3.16 (m, 1H_{Ethyl} , NCH_2), 3.14-3.01 (m, 1H_{Ethyl} , NCH_2), 2.38-2.20 (m, 2H_{Ethyl} , NCH_2), 0.78 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 6.8 \text{ Hz}$, CH_3), 0.14 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 6.6 \text{ Hz}$, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.59$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 170.25 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 163.70 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.19 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.89 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.93 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.93 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.79 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.44 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.09 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.64 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.61 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.99 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.73 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.34 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 65.85 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 51.96 (1C_{Ethyl} , NCH_2), 51.49 (1C_{Ethyl} , NCH_2), 9.02 (1C_{Ethyl} , CH_3), 7.76 (1C_{Ethyl} , CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3008, 2725, 1751, 1704$,

1626, 1594, 1555, 1522, 1492, 1469, 1417, 1340, 1259, 1227, 1136, 1109, 1017, 878, 831, 792, 743, 706, 638, 574, 540, 494, 439.

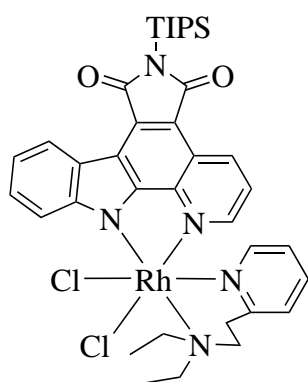
Darstellung der Verbindungen 144 und 144'



144

Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.0 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 1.4 mg (1.76 μmol , 7%) **144** wurden als oranger und 1.1 mg (1.38 μmol , 5%) **144'** als roter Feststoff erhalten. Verbindung **257**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.30. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 10.13-10.07 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, CH), 9.57-9.53 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 9.43 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.4 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.2 Hz, CH), 8.90-8.84 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.08 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3/5}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.5 Hz, CH), 7.86 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.4 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.4 Hz, CH), 7.60-7.51 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$ + $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.35-7.23 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$

+ $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.30-6.25 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 3.63-3.21 (m, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 3.20-3.08 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 3.06-2.94 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 2.93-2.80 (m, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 2.70-2.56 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 1.93 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3}$ = 7.5 Hz, CH), 1.28-1.17 (m, 3H_{Ethyl} , CH_3), 1.22 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 7.6 Hz, CH_3), 0.70 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}$ = 7.2 Hz, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2924, 2859, 1745, 1686, 1607, 1585, 1498, 1463, 1414, 1337, 1262, 1228, 1170, 1084, 1019, 881, 799, 751, 650, 574, 498, 450, 397.



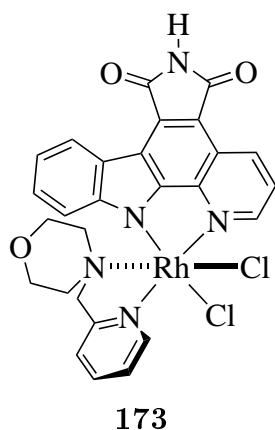
144'

Verbindung **144'**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.27.

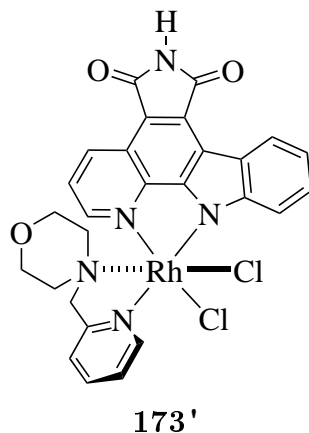
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 10.05 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 6.2 Hz, CH), 9.57-9.51 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 9.43 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}}$ = 8.3 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.1 Hz, CH), 8.89-8.83 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.07 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3/5}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 1.6 Hz, CH), 7.81 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.4 Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}}$ = 5.4 Hz, CH), 7.59 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{H-3, H-5}}$ = 1.2 Hz, CH), 7.46 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{H-5, H-4}}$ = 6.2 Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}}$ = 1.6 Hz, CH), 7.34-7.26 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.25-7.18 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.11 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.1 Hz, CH), 4.54-4.39 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, NCH_2), 4.04 (dd, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 16.2 Hz, $^3J_{\text{CH}_2, \text{NCH}_2}$ = 10.2 Hz, CH_2), 3.38 (dd, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 16.4 Hz, $^3J_{\text{CH}_2, \text{NCH}_2}$ = 6.8 Hz, CH_2), 3.24-3.11 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, NCH_2), 2.61-2.44 (m, 1H_{Ethyl} , NCH_2), 1.76-1.59 (m, 3H_{Ethyl} , NCH_2), 1.94 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3}$

= 7.5 Hz, CH), 1.29-1.19 (m, $3H_{\text{Ethyl}}$, CH_3), 1.22 (d, $18H_{\text{TIPS}}$, ${}^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.6$ Hz, CH_3), 0.75 (t, $3H_{\text{Ethyl}}$, ${}^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.2$ Hz, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2955, 2923, 2858, 1746, 1688, 1633, 1498, 1462, 1414, 1376, 1339, 1263, 1230, 1197, 1084, 1020, 973, 883, 801, 750, 650, 575, 498$.

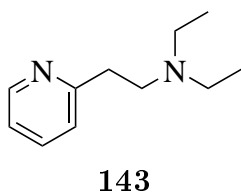
Darstellung der Verbindung 173



Methode b), Konditionen: 5.0 mL/18.4 eq/30 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 15:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 2 cm). Ausbeute: 2.5 mg (3.92 μmol , 60%) **173** als oranger Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.52. **${}^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.24$ (s, 1H, NH), 9.59 (d, $1H_{\text{Pyridyl-6}}$, ${}^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.9$ Hz, CH), 9.50 (d, $1H_{\text{PyrC-2}}$, ${}^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1$ Hz, CH), 9.30 (dd, $1H_{\text{PyrC-4}}$, ${}^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, ${}^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.73-8.66 (m, $1H_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.43 (td, $1H_{\text{Pyridyl-4}}$, ${}^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7$ Hz, ${}^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.8$ Hz, CH), 8.12 (dd, $1H_{\text{PyrC-3}}$, ${}^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.5$ Hz, ${}^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 8.04-7.93 (m, $1H_{\text{Pyridyl-5}} + 1H_{\text{Pyridyl-3}}$, CH), 7.31-7.18 (m, $1H_{\text{PyrC-9}} + 1H_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.91-5.85 (m, $1H_{\text{PyrC-11}}$, CH), 5.04-4.83 (m, $2H_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 3.92-3.81 (m, $1H_{\text{Morpholin}}$, OCH_2), 3.80-3.70 (m, $1H_{\text{Morpholin}}$, OCH_2), 3.64-3.54 (m, $1H_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 3.41-3.36 (m, $1H_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 3.01-2.84 (m, $1H_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 2.81-2.69 (m, $1H_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 2.28-2.17 (m, $1H_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 2.05-1.90 (m, $1H_{\text{Morpholin}}$, CH_2). **${}^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.65$ ($1C_{\text{Maleimid}}$, CO), 170.27 ($1C_{\text{Maleimid}}$, CO), 162.00 ($1C_{\text{arom.}}$), 153.14 ($1C_{\text{arom.}}$), 152.57 ($1C_{\text{arom.}}$), 150.85 ($1C_{\text{arom.}}$), 147.95 ($1C_{\text{arom.}}$), 142.88 ($1C_{\text{arom.}}$), 140.77 ($1C_{\text{arom.}}$), 134.91 ($1C_{\text{arom.}}$), 130.93 ($1C_{\text{arom.}}$), 126.50 ($1C_{\text{arom.}}$), 125.23 ($1C_{\text{arom.}}$), 124.85 ($1C_{\text{arom.}}$), 124.24 ($1C_{\text{arom.}}$), 124.00 ($1C_{\text{arom.}}$), 123.58 ($1C_{\text{arom.}}$), 121.18 ($1C_{\text{arom.}}$), 119.53 ($1C_{\text{arom.}}$), 115.08 ($1C_{\text{arom.}}$), 114.78 ($1C_{\text{arom.}}$), 112.32 ($1C_{\text{arom.}}$), 62.09 ($1C_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 61.19 ($1C_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 60.21 ($1C_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 58.64 ($1C_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 56.62 ($1C_{\text{Morpholin}}$, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3225, 1755, 1716, 1614, 1585, 1525, 1492, 1421, 1348, 1303, 1268, 1228, 1118, 1053, 1012, 961, 867, 800, 763, 741, 709, 667, 633, 493, 437$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{RhNa}$ ($M+\text{Na}^+$) berechnet: 660.0047, gefunden: 660.0054.

Darstellung der Verbindung **173'**

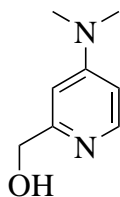
Methode b), Konditionen: 7.0 mL/8.6 eq/1 h, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 15:1, $\varnothing = 1.5$ cm, $h = 3$ cm). Ausbeute: 10.3 mg (16.1 μ mol, quant.) **173'** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.50. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.20$ (s, 1H, NH), 9.40 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7$ Hz, CH), 9.17 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 0.8$ Hz, CH), 8.76 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.7$ Hz, CH), 8.65 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3$ Hz, CH), 8.33 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5$ Hz, CH), 7.98-7.87 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-2}} + 1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.76 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.4$ Hz, CH), 7.60-7.53 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.44-7.35 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.13-4.89 (m, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 4.02-3.84 (m, $2\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 3.83-3.73 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 3.31-3.23 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 3.01-2.82 (m, $2\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 2.48-2.38 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 1.95-1.79 (m, $1\text{H}_{\text{Morpholin}}$, CH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.66$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 170.34 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 162.07 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.48 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.28 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.79 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.22 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.98 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.10 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.09 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.75 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.58 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.64 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.74 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 113.88 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 61.32 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 61.18 ($1\text{C}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 60.06 ($1\text{C}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 58.95 ($1\text{C}_{\text{Morpholin}}$, CH_2), 56.92 ($1\text{C}_{\text{Morpholin}}$, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3470$, 3210, 3064, 2066, 1751, 1706, 1618, 1584, 1526, 1498, 1476, 1447, 1420, 1342, 1268, 1225, 1120, 1082, 1051, 1014, 957, 902, 865, 802, 749, 716, 637, 491, 438. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 660.0047, gefunden: 660.0044.

Darstellung der Verbindung **143**

115 mg (1.00 eq, 0.81 mmol) 2-(2-Chloroethyl)-pyridin wurden in 10 mL Acetonitril gelöst und anschließend 365 mg (3.00 eq, 2.44 mmol) Natriumiodid und 112 mg (1.00 eq, 0.81 mmol) Kaliumcarbonat in der Lösung suspendiert. Nach 15 min bei Raumtemperatur wurden 424 μ L (5.00 eq, 4.06 mmol) Diethylamin zugegeben und 16 h bei 55 °C gerührt. Danach wurden erneut 424 μ L (5.00 eq, 4.06 mmol) Diethylamin zugegeben und 16 h bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung filtriert und säulenchromatographisch aufgearbeitet (Dichlormethan / Me-

thanol 100:1, Aluminiumoxid) um 77 mg (0.43 mmol, 53%) **143** als gelbes Öl zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.65. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.52 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 4.9 Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}}$ = 1.7 Hz, $^5J_{\text{H-6, H-3}}$ = 0.7 Hz, CH), 7.57 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.7 Hz, CH), 7.17 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.9 Hz, CH), 7.09 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}}$ = 7.5 Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}}$ = 4.9 Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}}$ = 1.0 Hz, CH), 3.00-2.85 (m, $4\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2$), 3.64 (q, 4H_{Ethyl} , $^3J_{\text{NCH}_2, \text{CH}_3}$ = 7.2 Hz, NCH_2), 1.07 (t, 6H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2}$ = 7.2 Hz, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 160.53 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, C), 149.34 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, CH), 136.49 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para}}$, CH), 123.41 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 121.30 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 52.76 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, NCH_2), 46.98 (1C_{Ethyl} , NCH_2), 35.37 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 11.62 (1C_{Ethyl} , CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3364, 2957, 2923, 2854, 2636, 1724, 1662, 1635, 1594, 1465, 1442, 1405, 1376, 1260, 1095, 1020, 880, 798, 727, 636, 517, 406. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 179.1543, gefunden: 179.1545.

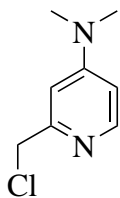
Darstellung der Verbindung **182**^[390]



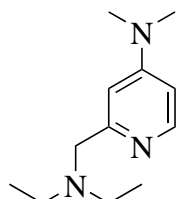
182

53.0 mg (1.00 eq, 0.37 mmol) **143**, 151 mg (5.00 eq, 1.85 mmol) Diethylamin Hydrochlorid und 69.4 mg (4.70 eq, 1.73 mmol) Natriumhydroxid wurden in 1 mL Wasser suspendiert und in einem Druckgefäß bei 155 °C 2 d gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wurden 10 mL Wasser zugegeben und die Lösung mit dreimal 30 mL Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt um 55.3 mg (0.36 mmol, 98%) **182** als braunes Öl zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.22. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.10-8.01 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, NCH), 6.97-6.90 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridin-3}} + 1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, CH), 4.74 (s, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, OCH_2) 3.25 (s, $6\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.20 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho oder para}}$, C), 154.79 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para oder ortho}}$, C), 139.69 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, CH), 107.35 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 104.42 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 61.02 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2OH), 40.30 ($2\text{C}_{\text{Methyl}}$, NCH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3402, 3163, 2992, 2923, 2844, 2770, 2451, 1640, 1555, 1469, 1431, 1391, 1343, 1303, 1226, 1200, 1160, 1107, 1073, 1025, 994, 889, 857, 812, 730, 646, 617, 513, 451. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 153.1022, gefunden: 153.1023.

Darstellung der Verbindung 183

**183**

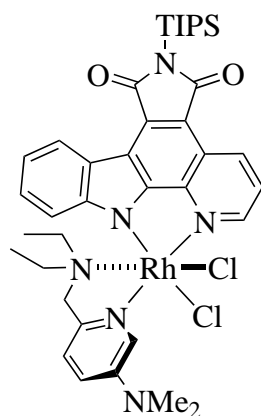
43.0 mg (1.00 eq, 0.28 mmol) **182** wurden in 10 mL Dichlormethan_{abs.} gelöst und anschließend bei 0 °C 30.7 µL (1.50 eq, 0.42 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend weitere 16 h bei Raumtemperatur. Es wurden 20 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, die organische Phase isoliert und die wässrige Phase fünfmal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet um nach Entfernen des Lösungsmittels 45.1 mg (0.26 mmol, 94%) **183** als braunes Öl zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) = 0.82. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, 1H_{Pyridin-6}, ³ $J_{H-6, H-5}$ = 6.0 Hz, NCH), 6.66 (d, 1H_{Pyridin-3}, ⁴ $J_{H-3, H-5}$ = 2.6 Hz, CH), 6.43 (dd, 1H_{Pyridin-5}, ³ $J_{H-5, H-6}$ = 6.0 Hz, ⁴ $J_{H-5, H-3}$ = 2.6 Hz, CH), 4.58 (s, 2H_{aliphatisch}, OCH₂), 3.03 (s, 6H_{aliphatisch}, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.48 (1C_{Pyridin}, ortho oder para, C), 155.36 (1C_{Pyridin}, para oder ortho, C), 149.27 (1C_{Pyridin}, ortho, CH), 105.99 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 105.46 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 47.40 (1C_{aliphatisch}, CH₂Cl), 39.34 (2C_{Methyl}, NCH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3371, 3059, 2923, 1645, 1607, 1567, 1439, 1408, 1368, 1313, 1257, 1230, 1201, 1123, 1065, 1006, 869, 821, 703, 625, 559, 470. **HR-MS** (ESI(+)): C₈H₁₂ClN₂ (M+H⁺) berechnet: 171.0684, gefunden: 171.0687.

Darstellung der Verbindung 185^[39]**185**

14.0 mg (1.00 eq, 82.0 µmol) wurden in 6 mL Acetonitril gelöst und 42.8 µL (5.00 eq, 0.41 mmol) Diethylamin zugegeben. Die Lösung wurde bei 55 °C für 16 h gerührt, anschließend das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittel Säulenchromatographie aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 100:1, Ø = 2.3 cm, h = 18 cm, Aluminiumoxid) um 12.2 mg (0.06 mmol, 72%) **185** als leicht gelbes Öl zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1) = 0.59. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (d, 1H_{Pyridin-6}, ³ $J_{H-6, H-5}$ = 6.0 Hz, NCH), 6.75 (d, 1H_{Pyridin-3}, ⁴ $J_{H-3, H-5}$ = 2.5 Hz, CH), 6.38 (dd, 1H_{Pyridin-5}, ³ $J_{H-5, H-6}$ = 6.0 Hz, ⁴ $J_{H-5, H-3}$ = 2.6 Hz, CH), 3.63 (s, 2H_{aliphatisch}, CH₂), 3.00 (s, 6H_{aliphatisch}, CH₃), 2.60 (q, 4H_{Ethyl}, ³ J_{NCH_2, CH_3} = 7.1 Hz, NCH₂), 1.06 (t, 6H_{Ethyl}, ³ J_{CH_3, NCH_2} = 7.2 Hz, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.19 (1C_{Pyridin}, ortho, C), 155.15 (1C_{Pyridin}, para, C), 148.98 (1C_{Pyridin}, ortho, CH), 105.43 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 105.23 (1C_{Pyridin}, meta, CH), 59.93

($1C_{\text{aliphatisch}}, CH_2$), 47.48 ($2C_{\text{Ethyl}}, NCH_2$), 39.30 ($2C_{\text{Methyl}}, NCH_3$), 12.00 ($2C_{\text{Ethyl}}, CH_3$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3398, 2967, 2928, 2813, 1723, 1639, 1602, 1547, 1511, 1441, 1377, 1262, 1225, 1163, 1095, 1067, 1003, 807, 730, 531$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{12}H_{22}N_3$ ($M+H^+$) berechnet: 208.1808, gefunden: 208.1811.

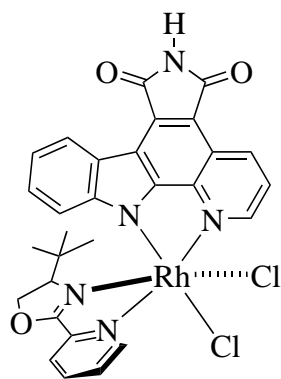
Darstellung der Verbindung 191



191

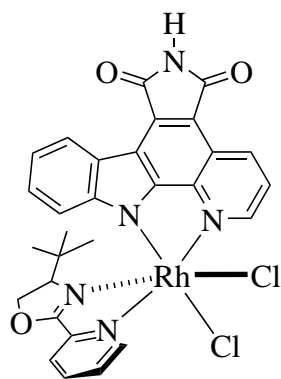
Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.3 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 23.4 mg (28.4 μmol , 60%) **191** wurden als oranger Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 100:1) = 0.44. **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.66$ - 9.62 (m, $1H_{\text{Pyridyl-6}}, CH$), 9.38 (dd, $1H_{\text{PyrC-4}}, {}^3J_{H-4, H-3} = 8.3 \text{ Hz}, {}^4J_{H-4, H-2} = 1.2 \text{ Hz}, CH$), 9.18 (d, $1H_{\text{PyrC-8}}, {}^3J_{H-8, H-9} = 6.8 \text{ Hz}, CH$), 8.93-8.88 (m, $1H_{\text{PyrC-2}}, CH$), 7.77 (dd, $1H_{\text{PyrC-3}}, {}^3J_{H-3, H-4} = 8.3 \text{ Hz}, {}^3J_{H-3, H-2} = 5.2 \text{ Hz}, CH$), 7.30-7.25 (m, $1H_{\text{Pyridyl-3}} + 1H_{\text{Pyridyl-5}}, CH$), 6.77-6.71 (m, $1H_{\text{PyrC-9}} + 1H_{\text{PyrC-10}}, CH$), 6.43-6.38 (m, $1H_{\text{PyrC-11}}, CH$), 4.72 (d, $1H, {}^2J_{CH_2, CH_2} = 14.5 \text{ Hz}, CH_2$), 3.91 (d, $1H, {}^2J_{CH_2, CH_2} = 14.3 \text{ Hz}, CH_2$), 3.37-3.27 (m, $1H_{\text{Ethyl}}, NCH_2$), 3.19 (s, $6H_{\text{Methyl}}, CH_3$), 3.17-3.09 (m, $1H_{\text{Ethyl}}, NCH_2$), 2.49-2.39 (m, $1H_{\text{Ethyl}}, NCH_2$), 2.30-2.20 (m, $1H_{\text{Ethyl}}, NCH_2$), 1.95 (sept, $3H_{\text{TIPS}}, {}^3J_{CH, CH_3} = 7.6 \text{ Hz}, CH$), 1.23 (d, $18H_{\text{TIPS}}, {}^3J_{CH_3, CH} = 7.7 \text{ Hz}, CH_3$), 0.85 (t, $3H_{\text{Ethyl}}, {}^3J_{CH_3, NCH_2} = 7.1 \text{ Hz}, CH_3$), 0.26 (t, $3H_{\text{Ethyl}}, {}^3J_{CH_3, NCH_2} = 7.1 \text{ Hz}, CH_3$). **^{13}C -NMR** (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 175.79$ ($1C_{\text{Maleimid}}, CO$), 175.19 ($1C_{\text{Maleimid}}, CO$), 160.15 ($1C_{\text{arom.}}$), 155.85 ($1C_{\text{arom.}}$), 153.91 ($1C_{\text{arom.}}$), 152.74 ($1C_{\text{arom.}}$), 150.70 ($1C_{\text{arom.}}$), 148.53 ($1C_{\text{arom.}}$), 144.35 ($1C_{\text{arom.}}$), 135.85 ($1C_{\text{arom.}}$), 133.01 ($1C_{\text{arom.}}$), 126.63 ($1C_{\text{arom.}}$), 126.05 ($1C_{\text{arom.}}$), 124.89 ($1C_{\text{arom.}}$), 122.95 ($1C_{\text{arom.}}$), 121.81 ($1C_{\text{arom.}}$), 119.90 ($1C_{\text{arom.}}$), 116.67 ($1C_{\text{arom.}}$), 116.29 ($1C_{\text{arom.}}$), 112.77 ($1C_{\text{arom.}}$), 107.34 ($1C_{\text{arom.}}$), 104.26 ($1C_{\text{arom.}}$), 67.08 ($1C_{\text{aliphatisch}}, CH_2$), 51.72 ($1C_{\text{Ethyl}}, NCH_2$), 51.62 ($1C_{\text{Ethyl}}, NCH_2$), 39.88 ($2C_{\text{Methyl}}, NCH_3$), 18.50 ($6C_{\text{TIPS}}, CH_3$), 12.26 ($3C_{\text{TIPS}}, CH$), 9.66 ($1C_{\text{Ethyl}}, CH_3$), 8.04 ($1C_{\text{Ethyl}}, CH_3$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2953, 2866, 1724, 1688, 1625, 1528, 1464, 1444, 1414, 1387, 1337, 1263, 1232, 1172, 1096, 1043, 1021, 912, 881, 801, 730, 650, 572, 500, 399$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{38}H_{49}Cl_2N_6O_2RhSiNa$ ($M+Na^+$) berechnet: 845.2011, gefunden: 845.2016.

Darstellung der Verbindung 140a

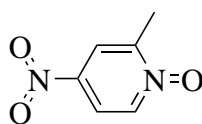


140 a

Methode b), Konditionen: 4.0 mL/13.5 eq/30 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 6 cm). Ausbeute: 4.8 mg (7.23 μ mol, 89%) **140a** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.11. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.23$ (s, 1H, *NH*), 10.01 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.4$ Hz, *CH*), 9.42 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.3$ Hz, *CH*), 9.29 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.0$ Hz, *CH*), 8.72 (td, 1H_{Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.4$ Hz, *CH*), 8.64 (d, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.9$ Hz, *CH*), 8.47-8.43 (m, 1H_{Pyridyl-3}, *CH*), 8.07 (ddd, 1H_{Pyridyl-5}, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 5.8$ Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.5$ Hz, *CH*), 8.06 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, *CH*), 7.23-7.19 (m, 1H_{PyrC-9}, *CH*), 7.15-7.10 (m, 1H_{PyrC-10}, *CH*), 5.39 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.4$ Hz, *CH*), 4.84 (dd, 1H_{Oxazolin}, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 9.8$ Hz, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 4.2$ Hz, *CH*₂), 4.04 (t, 1H_{Oxazolin}, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_2} = 9.8$ Hz, *CH*), 2.85 (dd, 1H_{Oxazolin}, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 9.8$ Hz, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 4.1$ Hz, *CH*₂), 0.65 (s, 9H_{tert-Butyl}, *CH*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.69$ (1C_{Maleimid}, *CO*), 170.29 (1C_{Maleimid}, *CO*), 168.85 (1C_{Oxazolin}, *NCO*), 154.51 (1C_{arom.}), 152.55 (1C_{arom.}), 152.34 (1C_{arom.}), 147.52 (1C_{arom.}), 145.51 (1C_{arom.}), 143.08 (1C_{arom.}), 142.10 (1C_{arom.}), 135.13 (1C_{arom.}), 131.13 (1C_{arom.}), 130.86 (1C_{arom.}), 127.04 (1C_{arom.}), 126.38 (1C_{arom.}), 124.76 (1C_{arom.}), 123.51 (1C_{arom.}), 123.40 (1C_{arom.}), 121.00 (1C_{arom.}), 119.42 (1C_{arom.}), 114.80 (1C_{arom.}), 114.55 (1C_{arom.}), 111.17 (1C_{arom.}), 74.36 (1C_{Oxazolin}, *OCH*₂), 72.00 (1C_{Oxazolin}, *NCH*), 34.22 (1C_{tert-Butyl}, *CH*), 25.27 (3C_{tert-Butyl}, *CH*₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3218$, 3063, 2958, 2924, 2871, 1754, 1703, 1639, 1588, 1524, 1497, 1473, 1415, 1341, 1303, 1263, 1227, 1165, 1137, 1093, 1056, 1012, 976, 929, 878, 826, 795, 737, 705, 667, 641, 496, 439. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 686.0203, gefunden: 686.0196.

Darstellung der Verbindung **140b****140 b**

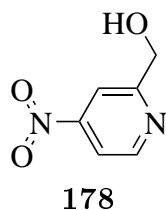
Methode b), Konditionen: 3.0 mL/22.9 eq/1 h, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 20:1, $\varnothing = 1.5$ cm, $h = 2$ cm). Ausbeute: 3.2 mg (4.82 μ mol, 92%) **140b** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.03. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.23$ (s, 1H, NH), 9.92 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.4$ Hz, CH), 9.55 (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1$ Hz, CH), 9.26 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.0$ Hz, CH), 8.40 (td, 1H_{Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.4$ Hz, CH), 8.66-8.60 (m, 1H_{Pyridyl-3}, CH), 8.52 (d, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.6$ Hz, CH), 8.32 (ddd, 1H_{Pyridyl-5}, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 5.8$ Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.4$ Hz, CH), 8.09 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2$ Hz, CH), 7.27-7.14 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, H), 5.77 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 7.9$ Hz, CH), 5.16 (dd, 1H_{Oxazolin}, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 9.7$ Hz, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 4.3$ Hz, CH₂), 4.88 (t, 1H_{Oxazolin}, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_2} = 9.9$ Hz, CH), 3.88 (dd, 1H_{Oxazolin}, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 9.7$ Hz, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 4.3$ Hz, CH₂), -0.10 (s, 9H_{tert-Butyl}, CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.58$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.25 (1C_{Maleimid}, CO), 170.20 (1C_{Oxazolin}, NCO), 154.37 (1C_{arom.}), 153.49 (1C_{arom.}), 151.28 (1C_{arom.}), 148.70 (1C_{arom.}), 145.83 (1C_{arom.}), 144.28 (1C_{arom.}), 142.03 (1C_{arom.}), 134.92 (1C_{arom.}), 130.91 (1C_{arom.}), 130.35 (1C_{arom.}), 127.44 (1C_{arom.}), 126.37 (1C_{arom.}), 124.70 (1C_{arom.}), 123.78 (1C_{arom.}), 123.28 (1C_{arom.}), 121.11 (1C_{arom.}), 119.42 (1C_{arom.}), 114.73 (1C_{arom.}), 114.40 (1C_{arom.}), 112.02 (1C_{arom.}), 75.55 (1C_{Oxazolin}, OCH₂), 72.28 (1C_{Oxazolin}, NCH), 33.26 (1C_{tert-Butyl}, CH), 24.03 (3C_{tert-Butyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3245, 3067, 2961, 2864, 1755, 1708, 1639, 1589, 1525, 1499, 1472, 1420, 1344, 1304, 1263, 1230, 1167, 1137, 1095, 1057, 1013, 929, 826, 797, 747, 706, 667, 641, 497, 438$. **HR-MS** (ESI(+)): C₂₉H₂₄Cl₂N₅O₃RhNa (M+Na⁺) berechnet: 686.0203, gefunden: 686.0197.

Darstellung der Verbindung **177**^[390]**177**

1.50 g (1.00 eq, 13.8 mmol) 2-Methylpyridin-1-oxid wurden bei 0 °C in 4.13 mL konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Danach wurde langsam eine Lösung aus 4.12 mL konzentrierter Schwefelsäure und 4.94 mL Salpetersäure (65%) zugegeben und anschließend 3 h bei 160 °C erhitzt. Danach wurde die Reaktionslösung mit einer Natriumhydroxidlösung (6 M) auf pH = 8 gebracht. Die Lösung wurde filtriert und der gelbe Feststoff getrocknet wobei 2.11 g (13.7 mmol, 99%) **177** als gelber Feststoff erhalten

wurde. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.30$ (d, 1H_{Pyridin-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 7.2$ Hz, NCH), 8.13 (d, 1H_{Pyridin-3}, $^4J_{\text{H-3, H-5}} = 3.2$ Hz, CH), 7.99 (dd, 1H_{Pyridin-5}, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 3.0$ Hz, CH), 2.56 (s, 3H_{aliphatisch}, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 150.74$ (1C_{Pyridin, ortho}, C), 141.80 (1C_{Pyridin, para}, C), 140.16 (1C_{Pyridin, ortho}, CH), 120.78 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 118.21 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 18.16 (1C_{Methyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 1608, 1510, 1454, 1338, 1278, 1117, 995, 925, 840, 782, 747, 697, 619, 541, 450$. **HR-MS** (ESI(+)): C₆H₇N₂O₃ (M+H⁺) berechnet: 155.0451, gefunden: 155.0451.

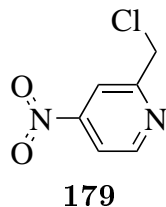
Darstellung der Verbindung **178**^[390]



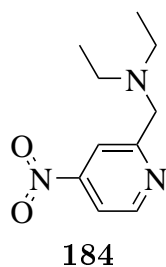
2.00 g (1.00 eq, 13.0 mmol) **177** wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst und anschließend mit 5.42 mL (3.00 eq, 39.0 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid gelöst in 10 mL Dichlormethan versetzt, wobei die gelbliche Lösung sich orange verfärbte. Nach Zugabe wurde 13 h bei Raumtemperatur gerührt wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Lösungsmittel wurde entfernt und

der Rückstand mit 40 mL Methanol und 20 mL gesättigter Kaliumcarbonatlösung versetzt. Anschließend wurde die Lösung 4 h bei Raumtemperatur gerührt, das organische Lösungsmittel entfernt, der Rückstand dreimal mit 100 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurden 830 mg (5.46 mmol, 42%) **178** als farbloser Feststoff erhalten. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.85$ (d, 1H_{Pyridin-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.5$ Hz, NCH), 8.09 (d, 1H_{Pyridin-3}, $^4J_{\text{H-3, H-5}} = 1.5$ Hz, CH), 7.94 (dd, 1H_{Pyridin-5}, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 5.4$ Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 2.2$ Hz, CH), 4.93 (s, 2H_{aliphatisch}, CH₂), 3.28 (s, 1H_{Alkohol}, OH). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.55$ (1C_{Pyridin, ortho}, C), 154.61 (1C_{Pyridin, para}, C), 151.14 (1C_{Pyridin, ortho}, CH), 115.07 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 113.32 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 64.56 (1C_{Alkohol}, CH₂OH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3257, 3111, 3056, 3028, 2956, 2923, 2862, 1578, 1531, 1429, 1408, 1351, 1301, 1234, 1200, 1092, 1037, 1000, 960, 931, 851, 819, 762, 735, 681, 653, 615, 548, 498, 436$. **HR-MS** (ESI(+)): C₆H₇N₂O₃ (M+H⁺) berechnet: 155.0451, gefunden: 155.0452.

Darstellung der Verbindung 179



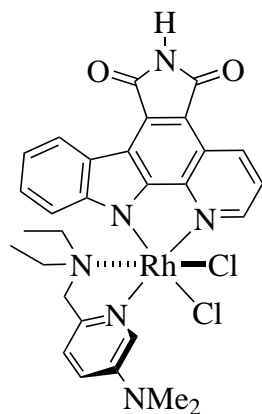
800 mg (1.00 eq, 5.19 mmol) **178** wurden in 10 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gebracht. Anschließend wurden 677 µL (1.80 eq, 9.34 mmol) Thionylchlorid zugegeben und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der gelbliche Rückstand mit 40 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wurde viermal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan auf Dichlormethan / Methanol 100:1) aufgereinigt um 233 mg (1.35 mmol, 26%) **179** als leicht gelbliches Produkt zu erhalten. R_f (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1) = 0.36. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.45 (d, 1H_{Pyridin-6}, ³ $J_{H-6, H-5}$ = 5.3 Hz, NCH), 7.49 (d, 1H_{Pyridin-3}, ⁴ $J_{H-3, H-5}$ = 1.7 Hz, CH), 7.24 (dd, 1H_{Pyridin-5}, ³ $J_{H-5, H-6}$ = 5.4 Hz, ⁴ $J_{H-5, H-3}$ = 2.0 Hz, CH), 4.63 (s, 2H_{aliphatisch}, CH₂). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.28 (1C_{Pyridin, ortho}, C), 150.32 (1C_{Pyridin, ortho}, CH), 145.20 (1C_{Pyridin, para}, C), 123.50 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 123.26 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 46.03 (1C_{aliphatisch}, CH₂). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3054, 3010, 2960, 1574, 1465, 1432, 1392, 1357, 1295, 1272, 1222, 1151, 1100, 993, 920, 882, 830, 761, 700, 604, 530, 439.

Darstellung der Verbindung 184^[392]

30.0 g (1.00 eq, 174 µmol) **184** wurden in 4 mL Acetonitril gelöst und anschließend 90.8 µL (5.00 eq, 868 µmol) Diethylamin zugegeben. Die Lösung wurde für 2 d bei 65 °C gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 100:1, Ø = 2.3 cm, h = 21 cm, Aluminiumoxid) um 23.8 mg (135 µmol, 65%) **184** als leicht gelbes Öl zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1) = 0.51. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (d, 1H_{Pyridin-6}, ³ $J_{H-6, H-5}$ = 5.3 Hz, NCH), 7.54 (dd, 1H_{Pyridin-3}, ⁴ $J_{H-3, H-5}$ = 2.1 Hz, ⁵ $J_{H-3, H-6}$ = 0.4 Hz, CH), 7.15 (dd, 1H_{Pyridin-5}, ³ $J_{H-5, H-6}$ = 5.3 Hz, ⁴ $J_{H-5, H-3}$ = 2.1 Hz, CH), 3.71 (s, 2H_{aliphatisch}, CH₂), 2.58 (q, 4H_{Ethyl}, ³ J_{NCH_2, CH_3} = 7.1 Hz, NCH₂), 1.05 (t, 6H_{Ethyl}, ³ J_{CH_3, NCH_2} = 7.2 Hz, CH₃). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.84 (1C_{Pyridin, ortho}, C), 149.92 (1C_{Pyridin, ortho}, CH), 144.73 (1C_{Pyridin, para}, C), 123.18 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 122.32 (1C_{Pyridin, meta}, CH), 59.27 (1C_{aliphatisch}, CH₂), 47.62 (2C_{Ethyl}, NCH₂), 12.01 (2C_{Ethyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3053, 2969, 2933, 2875, 2808, 1575, 1552, 1461, 1383, 1296, 1251, 1209, 1164, 1088, 1067, 988, 880, 822, 779, 734, 702, 626, 551, 495, 436. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₀H₁₆N₃O₂ (M+H⁺) berechnet:

210.1237, gefunden: 210.1240.

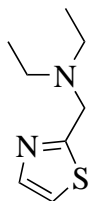
Darstellung der Verbindung 192



192

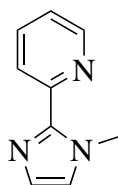
Methode b), Konditionen: 4.0 mL/2.9 eq/30 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 2.3$ cm, h = 3 cm). Ausbeute: 18.0 mg (27.0 μ mol, 98%) **192** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.81. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.23$ (s, 1H, NH), 9.51 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.1$ Hz, CH), 9.26 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.82 (d, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.2$ Hz, CH), 8.73-8.67 (m, 1H_{PyrC-2}, CH), 8.07 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2$ Hz, CH), 7.37-7.24 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 7.18 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^4J_{\text{H-3, H-5}} = 2.8$ Hz, CH), 7.07 (dd, 1H_{Pyridyl-5}, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-3}} = 3.0$ Hz, CH), 6.43-6.36 (dd, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{H-11, H-9}} = 1.1$ Hz, CH), 4.67 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 14.9$ Hz, CH_2), 4.00 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 14.9$ Hz, CH_2), 3.21 (s, 6H_{Methyl}, CH_3), 3.18-2.99 (m, 2H_{Ethyl}, NCH_2), 2.33-2.13 (m, 2H_{Ethyl}, NCH_2), 0.76 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 7.0$ Hz, CH_3), 0.13 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 6.9$ Hz, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.68$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.34 (1C_{Maleimid}, CO), 160.21 (1C_{arom.}), 155.55 (1C_{arom.}), 153.43 (1C_{arom.}), 151.01 (1C_{arom.}), 150.90 (1C_{arom.}), 148.00 (1C_{arom.}), 143.34 (1C_{arom.}), 134.49 (1C_{arom.}), 130.81 (1C_{arom.}), 126.50 (1C_{arom.}), 124.70 (1C_{arom.}), 123.86 (1C_{arom.}), 123.62 (1C_{arom.}), 120.95 (1C_{arom.}), 119.40 (1C_{arom.}), 114.88 (1C_{arom.}), 114.35 (1C_{arom.}), 112.77 (1C_{arom.}), 107.01 (1C_{arom.}), 114.92 (1C_{arom.}), 66.07 (1C_{aliphatisch}, CH_2), 54.88 (2C_{Methyl}, NCH_3), 51.33 (1C_{Ethyl}, NCH_2), 51.14 (1C_{Ethyl}, NCH_2), 9.03 (1C_{Ethyl}, CH_3), 7.60 (1C_{Ethyl}, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3205, 2922, 2852, 1752, 1708, 1623, 1528, 1494, 1466, 1428, 1389, 1345, 1287, 1264, 1227, 1177, 1131, 1077, 1046, 1015, 954, 807, 791, 746, 710, 675, 635, 598, 553, 494, 438$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{RhNa}$ (M+Na⁺) berechnet: 689.0676, gefunden: 689.0682.

Darstellung der Verbindung 188



188

277 μL (1.50 eq, 2.65 mmol) Diethylamin wurden in 4.0 mL Ethanol gelöst und auf -5°C gekühlt. 100 mg (1.00 eq, 1.77 mmol) 1,3-thiazole-2-carbaldehyde wurden zugegeben und die Suspension wurde 5 min gerührt um anschließend 1.10 g (3.00 eq, 5.30 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zuzugeben und 40 min bei -5°C zu rühren. Die Lösung wurde anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt und Lösungsmittel entfernt um nach Zugabe von 5 mL Salzsäure (0.5 M) die Lösung dreimal mit 30 mL Chloroform zu extrahieren. Die wässrige Phase wurde danach mit Natriumhydroxidlösung (6 M) auf $\text{pH} = 10$ eingestellt und erneut fünfmal mit 30 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 200:1 auf 100:1, $\varnothing = 2.3$ cm, $h = 21$ cm) um 170 mg (1.00 mmol, 57%) **188** als farblosen Feststoff zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.75. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ (d, $1\text{H}_{\text{Thiazol}}$, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 3.4$ Hz, CH), 7.24 (d, $1\text{H}_{\text{Thiazol}}$, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}} = 3.2$ Hz, CH), 3.92 (s, $2\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 2.62 (q, 4H_{Ethyl} , $^3J_{\text{NCH}_2, \text{CH}_3} = 7.2$ Hz, NCH_2), 1.08 (t, 6H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 7.2$ Hz, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.11$ ($1\text{C}_{\text{Thiazol}}$, NCS), 142.53 ($1\text{C}_{\text{Thiazol}}$, NCH), 119.34 ($1\text{C}_{\text{Thiazol}}$, SCH), 54.95 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 47.83 (2C_{Ethyl} , NCH_2), 12.38 (2C_{Ethyl} , CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3079, 2969, 2933, 2874, 2813, 1504, 1458, 1380, 1345, 1292, 1254, 1204, 1134, 1113, 1062, 989, 882, 809, 770, 722, 652, 600, 491$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 171.0950, gefunden: 171.0947.

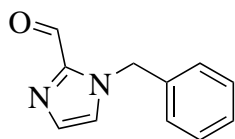
Darstellung der Verbindung 121^[393]

121

514 mg (1.00 eq, 3.54 mmol) 2-(2-Pyridyl)imidazol wurden in 5 mL Dimethylformamid gelöst und anschließend mit 1.0 mL (1.70 eq, 6.00 mmol) 6 M Natriumhydroxidlösung versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurden 287 μL (1.30 eq, 4.60 mmol) Methyljodid zugetropft und die Lösung anschließend 16 h gerührt. Danach wurden 15 mL Wasser zugegeben und die Lösung fünfmal mit 20 mL extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 30 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan auf Dichlormethan / Methanol 100:1) um 207 mg

(1.30 mmol, 37%) **121** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.61. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.54 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 4.9 Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}}$ = 1.9 Hz, $^5J_{\text{H-6, H-3}}$ = 0.9 Hz, *CH*), 8.13 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 8.0 Hz, $^4J_{\text{H-3, H-5}}$ = 1.2 Hz, $^5J_{\text{H-3, H-6}}$ = 0.9 Hz, *CH*), 7.70 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.8 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.9 Hz, *CH*), 7.17 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}}$ = 7.5 Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}}$ = 4.9 Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}}$ = 1.2 Hz, *CH*), 7.08 (d, $1\text{H}_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{\text{CH, CH}}$ = 1.1 Hz, *CHN(CH₃)*), 6.93 (d, $1\text{H}_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{\text{CH, CH}}$ = 0.9 Hz, *NCH*). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 160.53 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, C}}$), 149.34 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho, CH}}$), 136.49 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para, CH}}$), 123.41 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 121.30 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta, CH}}$), 52.76 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, NCH}_2}$), 46.98 ($2\text{C}_{\text{Ethyl, NCH}_2}$), 35.37 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$), 11.62 ($2\text{C}_{\text{Ethyl, CH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3389, 3106, 3046, 3003, 2954, 1672, 1616, 1588, 1491, 1462, 1424, 1346, 1281, 1248, 1093, 1034, 991, 919, 851, 790, 741, 705, 676, 621, 518, 403. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 160.0869, gefunden: 160.0863.

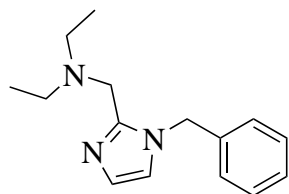
Darstellung der Verbindung 258



258

501 mg (1.00 eq, 5.22 mmol) 2-Imidazolecarboxaldehyde wurden in 10 mL Acetonitril suspendiert, 1.44 g (2.00 eq, 10.4 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben und die Lösung anschließend bei 0 °C für 30 min gerührt. Der Suspension wurden 0.75 mL (1.47 eq, 7.66 mmol) Benzylbromid langsam über 15 min zugegeben. Die Lösung wurde anschließend auf 40 °C für 4 h erhitzt, über Kieselgur filtriert (Por4), zweimal mit je 2.5 mL EtOAc nachgewaschen und säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 100:1 auf 50:1, \varnothing = 2.3 cm, h = 22 cm) um 917 mg (4.93 mmol, 94%) **258** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.22. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.85 (d, $1\text{H}_{\text{Aldehyd}}$, $^5J_{\text{CH, NCH}}$ = 0.9 Hz, *CH*), 7.39-7.28 (m, $4\text{H}_{\text{arom.}}$, *CH*), 7.24-7.16 (m, $2\text{H}_{\text{arom.}}$, *CH*), 7.11 (s, $1\text{H}_{\text{arom.}}$, *CH*), 5.61 (s, $2\text{H}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ = 182.31 ($1\text{C}_{\text{Aldehyd, CH}}$), 143.41 ($1\text{C}_{\text{Imidazol, NCN}}$), 135.88 ($1\text{C}_{\text{Benzyl, CCH}_2}$), 131.97 ($1\text{C}_{\text{Imidazol, CHNBn}}$), 129.11 ($2\text{C}_{\text{Benzyl, CH}}$), 128.49 ($1\text{C}_{\text{Imidazol, NCH}}$), 127.86 ($2\text{C}_{\text{Benzyl, CH}}$), 126.34 ($1\text{C}_{\text{Benzyl, CH}}$), 51.03 ($1\text{C}_{\text{Benzyl, CH}_2}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3108, 3035, 2838, 1680, 1498, 1468, 1406, 1336, 1292, 1271, 1241, 1157, 1073, 1029, 917, 866, 765, 712, 576, 511, 457. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 209.0685, gefunden: 209.0688.

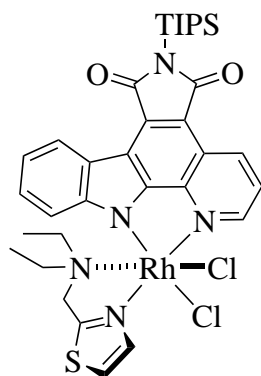
Darstellung der Verbindung 187



187

208 mg (1.00 eq, 1.12 mmol) **186** und 175 μL (1.50 eq, 1.68 mmol) wurden zu 4.0 mL Ethanol gegeben und für 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 712 mg (3.00 eq, 3.36 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und für weitere 2 h bei 0 °C gerührt. Lösungsmittel wurden entfernt und der farblose Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 100:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 28 cm) um 132 mg (0.54 mmol, 49%) um **187** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Aluminiumoxid, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.31. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.20\text{--}7.31$ (m, 3H_{Benzyl}, CH), 6.97–7.09 (m, 2H_{Benzyl}, CH), 6.89 (d, 1H_{Imidazol}, $^3J_{\text{CH, CH}} = 1.1$ Hz, CHNBn), 6.78 (d, 1H_{Imidazol}, $^3J_{\text{CH, CH}} = 1.3$ Hz, NCH), 5.33 (s, 2H_{Benzyl}, CH₂), 3.61 (s, 2H_{aliphatisch}, CH₂), 2.44 (q, 4H_{Ethyl}, $^3J_{\text{NCH}_2, \text{CH}_3} = 7.2$ Hz, NCH₂), 0.90 (t, 6H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 7.1$ Hz, CH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.93$ (1C_{Imidazol}, NCN), 137.27 (1C_{Benzyl}, CCH₂), 128.89 (2C_{Benzyl}, CH), 127.41 (1C_{Imidazol}, CHNBn), 127.81 (1C_{Imidazol}, NCH), 127.10 (2C_{Benzyl}, CH), 120.96 (1C_{Benzyl}, CH), 50.84 (1C_{Benzyl}, CH₂), 49.47 (1C_{aliphatisch}, CH₂), 46.93 (2C_{Ethyl}, NCH₂), 11.52 (2C_{Ethyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2969, 2932, 2876, 2810, 1494, 1450, 1379, 1360, 1283, 1198, 1164, 1108, 1063, 986, 912, 718, 629, 578, 496, 462, 415$. **HR-MS** (ESI(+)): C₁₅H₂₂N₃ (M+H⁺) berechnet: 244.1808, gefunden: 244.1804.

Darstellung der Verbindung 195

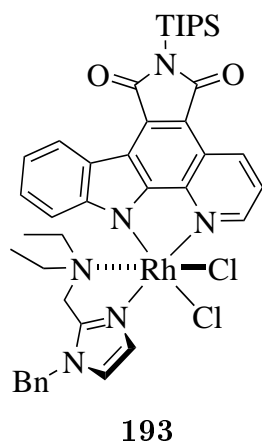


195

Methode a), Konditionen: 3.0 mL/1.5 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 40.7 mg (51.7 μmol , 80%) **195** wurden als roter Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.40. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.59$ (d, 1H_{PyrC-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.3$ Hz, CH), 9.42 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.0$ Hz, CH), 8.90–8.84 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.78 (d, 1H_{Thiazol}, $^3J_{\text{CH, CH}} = 3.5$ Hz, CH), 7.91 (d, 1H_{Thiazol}, $^3J_{\text{CH, CH}} = 3.5$ Hz, CH), 8.40 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 7.36–7.28 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 6.27–6.21 (m, 1H_{PyrC-11}, CH), 4.96 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.4$ Hz, CH₂), 4.14 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.4$ Hz, CH₂), 3.52–3.40 (m, 1H_{Ethyl}, NCH₂), 3.27–3.16 (m, 1H_{Ethyl}, NCH₂), 2.56–2.46 (m, 1H_{Ethyl}, NCH₂), 2.36–2.26 (m, 1H_{Ethyl}, NCH₂), 2.00–1.89 (sept, 3H_{TIPS}, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5$ Hz, CH), 1.24 (d, 18H_{TIPS}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5$ Hz, CH₃), 0.80 (t,

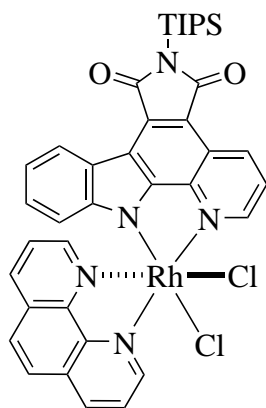
$3H_{\text{Ethyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3), 0.14 (t, $3H_{\text{Ethyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3). **^{13}C -NMR** (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 175.73$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 175.32 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 169.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.60 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.11 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.11 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.15 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.07 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.71 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 63.24 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 53.12 (1C_{Ethyl} , NCH_2), 51.89 (1C_{Ethyl} , NCH_2), 18.51 (6C_{TIPS} , CH_3), 12.49 (3C_{TIPS} , CH), 9.27 (1C_{Ethyl} , CH_3), 8.54 (1C_{Ethyl} , CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3093, 2944, 2865, 1744, 1687, 1630, 1586, 1502, 1465, 1415, 1334, 1299, 1264, 1230, 1169, 1137, 1113, 1074, 1042, 1017, 923, 883, 827, 801, 743, 649, 569, 498, 419$.

Darstellung der Verbindung 193



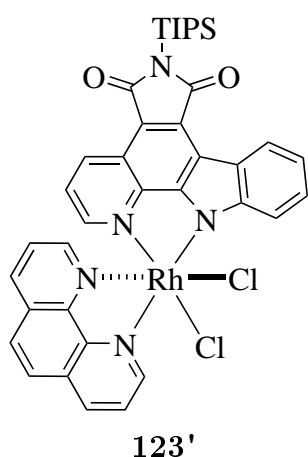
Methode a), Konditionen: 4.0 mL/1.3 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 26.0 mg (30.2 μmol , 69%) **193** wurden als oranger Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.37.

^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 9.58$ (d, $1H_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.0 \text{ Hz}$, CH), 9.38 (d, $1H_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.6 \text{ Hz}$, CH), 8.85 (d, $1H_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH), 8.01-7.94 (m, $1H_{\text{arom.}}$, CH), 7.86-7.77 (m, $1H_{\text{arom.}}$, CH), 7.51-7.22 (m, $1H_{\text{PyrC-9}} + 1H_{\text{PyrC-10}} + 5H_{\text{arom.}}$, CH), 6.66 (d, $1H_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 7.9 \text{ Hz}$, CH), 5.44-5.37 (m, $1H_{\text{arom.}}$, CH), 5.35-5.28 (m, $2H_{\text{Benzyl}}$, CH_2), 4.57 (d, $1H$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 14.7 \text{ Hz}$, CH_2), 3.57 (d, $1H$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 14.3 \text{ Hz}$, CH_2), 3.31-3.13 (m, $2H_{\text{Ethyl}}$, NCH_2), 2.41-2.28 (m, $1H_{\text{Ethyl}}$, NCH_2), 2.13-2.04 (m, $1H_{\text{Ethyl}}$, NCH_2), 2.00-1.87 (m, $3H_{\text{TIPS}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5 \text{ Hz}$, CH), 1.22 (d, $18H_{\text{TIPS}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.3 \text{ Hz}$, CH_3), 0.60 (t, $3H_{\text{Ethyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 6.7 \text{ Hz}$, CH_3), -0.06 (t, $3H_{\text{Ethyl}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 6.7 \text{ Hz}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2944, 2867, 1747, 1687, 1626, 1585, 1555, 1505, 1464, 1413, 1335, 1265, 1229, 1181, 1134, 1020, 989, 920, 881, 822, 797, 748, 711, 679, 648, 570, 500, 449, 399$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 881.2011, gefunden: 881.2020.

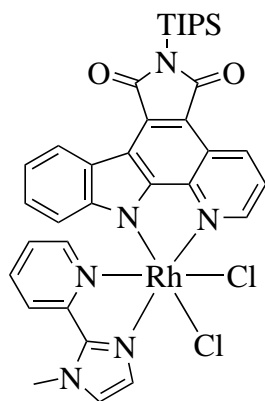
Darstellung der Verbindungen **123** und **123'****123**

Methode a), Konditionen: 4.0 mL/1.2 eq (Ligand)/3 d, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 50:1). 10.1 mg (12.7 μmol , 39%) **123** und 3.0 mg (3.77 μmol , 12%) **123'** wurden als orange Feststoffe erhalten.

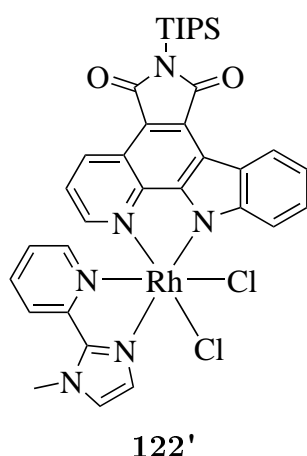
Verbindung **123**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.45. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_2Cl_2): δ = (erst in der ebene dann zu axial durchzählen) 10.52-10.49 (m, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-2}}$, CH), 9.83-9.79 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 9.54 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1\text{ Hz}$, CH), 8.92 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ oder $\text{H-5} = 1.4\text{ Hz}$, CH), 8.67-8.63 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.42 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-7}}$, $^3J_{\text{H-7, H-8}} = 8.3\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-7, H-9}}$ oder $\text{H-6} = 1.1\text{ Hz}$, CH), 8.31 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-7}} = 8.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 5.3\text{ Hz}$, CH), 8.24 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-5}}$ oder $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-6}}$, $^3J_{\text{H-5}}$ oder H-6, H-6 oder $\text{H-5} = 9.0\text{ Hz}$, CH), 8.07 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-6}}$ oder $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-5}}$, $^3J_{\text{H-6}}$ oder H-5, H-5 oder $\text{H-6} = 8.8\text{ Hz}$, CH), 7.99 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3\text{ Hz}$, CH), 7.87-7.84 (m, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-9}}$, CH), 7.51 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3\text{ Hz}$, CH), 7.06 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, $^3J_{\text{H-9, H-8}} = 7.9\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-9, H-10}} = 7.1\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-9, H-11}} = 0.9\text{ Hz}$, CH), 6.90 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, $^3J_{\text{H-10, H-11}} = 8.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-10, H-9}} = 7.1\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-10, H-8}} = 1.3\text{ Hz}$, CH), 5.35-5.33 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 1.92 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.6\text{ Hz}$, CH), 1.22 (d, 9H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5\text{ Hz}$, CH_3), 1.21 (d, 9H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5\text{ Hz}$, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_2Cl_2): δ = 175.81 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 175.25 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 155.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.02 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.65 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.20 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.99 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.89 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.25 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.43 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 138.74 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.64 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.27 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.39 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.06 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.70 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.74 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.29 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.76 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.45 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.12 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.26 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 18.53 (6C_{TIPS} , CH_3), 12.52 (3C_{TIPS} , CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2942, 2865, 1748, 1685, 1628, 1584, 1502, 1467, 1416, 1338, 1264, 1226, 1178, 1142, 1046, 1017, 949, 921, 881, 846, 796, 745, 714, 648, 571, 494, 478, 436. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 818.0963, gefunden: 818.0978.



Verbindung **123'**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.34. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_2Cl_2): δ = (erst in der ebene dann zu axial durchzählen) 10.32 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.2\text{ Hz}$, CH), 9.17 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.0\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.6\text{ Hz}$, CH), 8.97 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.0\text{ Hz}$, CH), 8.86-8.83 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 8.43 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-7}}$, $^3J_{\text{H-7, H-8}} = 8.3\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-7, H-9 oder H-6}} = 1.1\text{ Hz}$, CH), 8.28 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-7}} = 8.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 5.2\text{ Hz}$, CH), 8.22 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-5 oder H-6}}$, $^3J_{\text{H-5 oder H-6, H-6 oder H-5}} = 9.0\text{ Hz}$, CH), 8.10 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-6 oder H-5}}$, $^3J_{\text{H-6 oder H-5, H-5 oder H-6}} = 9.0\text{ Hz}$, CH), 7.96-7.94 (m, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-9}}$, CH), 7.63 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-9 oder H-10}}$, $^3J_{\text{H-9 oder H-10, H-8 oder H-11}} = 8.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-9 oder H-10, H-10 oder H-9}} = 7.0\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-9 oder H-10, H-11 oder H-8}} = 1.2\text{ Hz}$, CH), 7.49 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-10 oder H-9}}$, $^3J_{\text{H-10 oder H-9, H-11 oder H-8}} = 8.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-10 oder H-9, H-9 oder H-10}} = 7.1\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-10 oder H-9, H-8 oder H-11}} = 1.0\text{ Hz}$, CH), 7.48 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3\text{ Hz}$, CH), 7.26-7.21 (m, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-3}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 1.93 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.4\text{ Hz}$, CH), 1.22 (d, 9H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.6\text{ Hz}$, CH_3), 1.22 (d, 9H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.6\text{ Hz}$, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_2Cl_2): δ = 175.75 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 175.34 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 153.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.06 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.29 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.34 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.63 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.51 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.59 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.33 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 138.58 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.29 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.40 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.27 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.22 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.32 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.02 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.61 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.74 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.78 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.14 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.83 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.62 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.48 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.46 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 18.52 ($6\text{C}_{\text{TIPS, CH}_3}$), 12.51 ($3\text{C}_{\text{TIPS, CH}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2942, 2863, 1742, 1682, 1583, 1506, 1466, 1413, 1336, 1267, 1229, 1180, 1140, 1110, 1034, 999, 921, 881, 842, 793, 747, 717, 679, 650, 572, 499, 415. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 818.0963, gefunden: 818.0965.

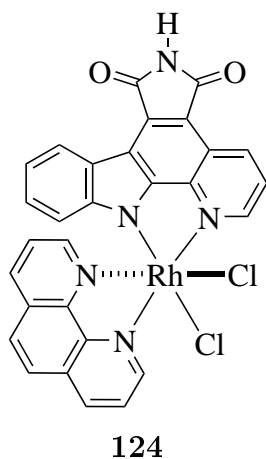
Darstellung der Verbindungen **122** und **122'****122**

Methode a), Konditionen: 4.0 mL/1.2 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 50:1). 3.7 mg (4.77 μmol , 15%) **122** wurden als orangegelber und 3.0 mg (3.87 μmol , 12%) **122'** als oranger Feststoff erhalten. Verbindung **122**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.25. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 10.38-10.33 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, CH), 9.70-9.66 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 9.45 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2\text{ Hz}$, CH), 8.74-8.69 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.38 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.6\text{ Hz}$, CH), 8.11 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.1\text{ Hz}$, CH), 7.95-7.84 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.88 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3\text{ Hz}$, CH), 7.22-7.07 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.90 (d, $1\text{H}_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{\text{CH, CH}} = 1.5\text{ Hz}$, CH), 6.27 (d, $1\text{H}_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{\text{CH, CH}} = 1.4\text{ Hz}$, CH), 5.80-5.75 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 4.09 (s, $1\text{H}_{\text{Imidazol}}$, NCH_3), 1.93 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.6\text{ Hz}$, CH), 1.22 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5\text{ Hz}$, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CD_2Cl_2): δ = 175.80 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 175.32 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 156.06 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.11 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.24 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.24 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 145.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.42 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.59 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.20 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.14 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.46 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.38 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.72 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.35 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.16 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.94 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.76 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.89 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.50 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 37.28 ($1\text{C}_{\text{Imidazol}}$, NCH_3), 18.49 (6C_{TIPS} , CH_3), 12.47 (3C_{TIPS} , CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2939, 2864, 1752, 1689, 1609, 1583, 1474, 1411, 1333, 1299, 1264, 1233, 1180, 1134, 1037, 988, 921, 881, 822, 786, 748, 692, 649, 593, 573, 533, 498, 441, 398. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 797.1072, gefunden: 797.1082.



Verbindung **122'**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.19. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ = 9.71 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-6, H-4}} = 1.1 \text{ Hz}$, $^5J_{\text{H-6, H-3}} = 0.9 \text{ Hz}$, CH), 9.48 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.3 \text{ Hz}$, CH), 8.74-8.69 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$ oder $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 8.35 (d, $1\text{H}_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{\text{CH, CH}} = 1.5 \text{ Hz}$, CH), 7.96-7.84 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$ oder $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$ + $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, CH), 7.92 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3 \text{ Hz}$, CH), 7.61 (d, $1\text{H}_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{\text{CH, CH}} = 1.5 \text{ Hz}$, CH), 7.58-7.53 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, CH), 7.26-7.16 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$ + $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 7.10 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 7.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 5.7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-5, H-3}} = 1.7 \text{ Hz}$, CH), 6.14-6.08 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 4.34 (s, $1\text{H}_{\text{Imidazol, NCH}_3}$), 1.92 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.6 \text{ Hz}$, CH), 1.21 (d, 9H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH_3), 1.21 (d, 9H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_2Cl_2): δ = 175.82 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 175.31 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 153.03 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.73 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.31 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.28 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.07 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.07 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.82 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.51 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.65 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.61 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.66 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.25 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.57 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.33 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.88 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.79 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 37.28 ($1\text{C}_{\text{Imidazol, NCH}_3}$), 18.49 ($6\text{C}_{\text{TIPS, CH}_3}$), 12.47 ($3\text{C}_{\text{TIPS, CH}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2943, 2864, 1750, 1688, 1612, 1582, 1556, 1473, 1410, 1334, 1298, 1265, 1231, 1173, 1131, 1035, 990, 922, 881, 824, 750, 692, 650, 594, 573, 498, 441, 412. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 797.1072, gefunden: 797.1080.

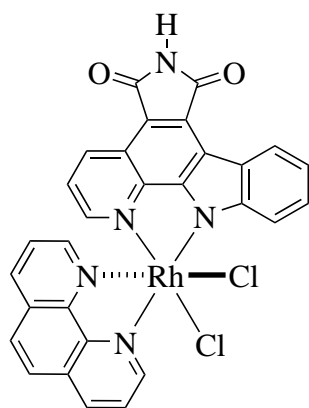
Darstellung der Verbindung 124



Methode b), Konditionen: 5.0 mL/8.0 eq/35 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\emptyset = 2.5 \text{ cm}$, $h = 1 \text{ cm}$). Ausbeute: 2.8 mg ($4.37 \mu\text{mol}$, 31%) **124** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.50. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = (erst in der ebene dann zu axial durchzählen) 11.22 (s, 1H , NH), 10.28 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.2 \text{ Hz}$, CH), 9.68 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.2 \text{ Hz}$, CH), 9.41 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.4 \text{ Hz}$, CH), 9.32 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ oder $\text{H-5}} = 1.4 \text{ Hz}$, CH), 8.79 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-8, H-10}} = 1.1 \text{ Hz}$, CH), 8.58 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-7}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 5.3 \text{ Hz}$, CH), 8.53 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-5}}$ oder $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-}}$

6, $^3J_{\text{H-5 oder H-6, H-6 oder H-5}} = 8.7 \text{ Hz}$, *CH*), 8.50-8.47 (m, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-7}}$, *CH*), 8.36 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-6}}$ oder $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-5}}$, $^3J_{\text{H-6 oder H-5, H-5 oder H-6}} = 9.0 \text{ Hz}$, *CH*), 8.24 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2 \text{ Hz}$, *CH*), 8.08 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-9}}$, $^3J_{\text{H-9, H-8}} = 5.4 \text{ Hz}$, *CH*), 7.71 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.4 \text{ Hz}$, *CH*), 7.07-7.02 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, *CH*), 6.90 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, $^3J_{\text{H-10, H-11}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-10, H-9}} = 7.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-10, H-8}} = 1.2 \text{ Hz}$, *CH*), 5.21 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.2 \text{ Hz}$, *CH*). **^{13}C -NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 170.66$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, *CO*), 170.15 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, *CO*), 153.98 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.22 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.45 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.98 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.20 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.51 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.15 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.24 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 135.40 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 131.08 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.56 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.37 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 128.02 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.59 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.02 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.12 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.47 ($2\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.94 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.50 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.67 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 111.46 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 102.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3496, 3223, 3054, 2918, 2850, 2063, 1928, 1753, 1699, 1623, 1583, 1496, 1417, 1341, 1265, 1223, 1135, 1087, 1013, 882, 847, 792, 748, 711, 638, 491, 435$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{29}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{Rh}$ (Mtextsuperscript+) berechnet: 638.9731, gefunden: 638.9725.

Darstellung der Verbindung 124'

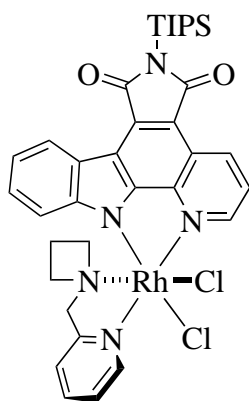


124'

Methode b), Konditionen: 5.0 mL/29.2 eq/30 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\emptyset = 2.3 \text{ cm}$, $h = 3 \text{ cm}$). Ausbeute: 0.1 mg (0.16 μmol , 4%) **124'** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.56. **^1H -NMR** (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta =$ (erst in der ebene dann zu axial durchzählen) 11.21 (s, 1H, *NH*), 10.07 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 4.9 \text{ Hz}$, *CH*), 9.21 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1 \text{ Hz}$, *CH*), 9.00 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2 oder H-5}} = 1.1 \text{ Hz}$, *CH*), 8.84-8.82 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, *CH*), 8.80 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-7}}$, $^3J_{\text{H-7, H-8}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-7, H-9 oder H-6}} = 1.1 \text{ Hz}$, *CH*), 8.71 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3 \text{ Hz}$, *CH*), 8.50 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-5}}$ oder $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-6}}$, $^3J_{\text{H-5 oder H-6, H-6 oder H-5}} = 9.0 \text{ Hz}$, *CH*), 8.50 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-7}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 5.3 \text{ Hz}$, *CH*), 8.36 (d, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-6}}$ oder $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-5}}$, $^3J_{\text{H-6 oder H-5, H-5 oder H-6}} = 9.0 \text{ Hz}$, *CH*), 7.84-7.82 (m, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-9}}$, *CH*), 7.75 (dd, $1\text{H}_{\text{Phenanthrolin-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3 \text{ Hz}$, *CH*), 7.61-7.57 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, *CH*), 7.48-7.41 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, *CH*), 7.44 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3 \text{ Hz}$, *CH*). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3445, 2918, 2850, 2059, 2000, 1752, 1703, 1626, 1581, 1524, 1498, 1468, 1421, 1383, 1343, 1267, 1228, 1135, 1106, 1083$,

1011, 846, 750, 715, 642, 492, 437. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{29}H_{16}Cl_2N_5O_2RhNa$ ($M+Na^+$) berechnet: 661.9628, gefunden: 661.9623.

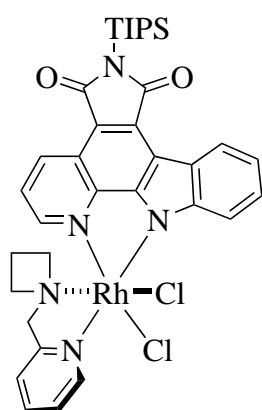
Darstellung der Verbindungen **163** und **163'**



163

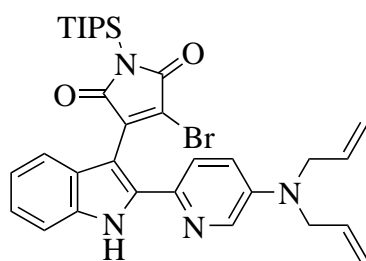
Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.0 eq (Ligand)/16 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 50:1). 11.1 mg (14.5 μ mol, 35%) **163** wurden als roter und 11.8 mg (15.4 μ mol, 37%) **163'** als oranger Feststoff erhalten. Verbindung **163**: R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 100:1) = 0.30. **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.83-9.80 (m, $1H_{Pyridyl-6}$, CH), 9.67-9.64 (m, $1H_{PyrC-2}$, CH), 9.45 (dd, $1H_{PyrC-4}$, $^3J_{H-4, H-3}$ = 8.3 Hz, $^4J_{H-4, H-2}$ = 1.2 Hz, CH), 8.87-8.82 (m, $1H_{PyrC-8}$, CH), 8.17 (td, $1H_{Pyridyl-4}$, $^3J_{H-4, H-5/3}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H-4, H-6}$ = 1.5 Hz, CH), 7.89 (dd, $1H_{PyrC-3}$, $^3J_{H-3, H-4}$ = 8.3 Hz, $^3J_{H-3, H-2}$ = 5.2 Hz, CH), 7.76-7.70 (m, $1H_{Pyridyl-5}$, CH), 7.68-7.64 (m, $1H_{Pyridyl-3}$,

CH), 7.30-7.25 (m, $1H_{PyrC-9}$, CH), 7.21-7.17 (m, $1H_{PyrC-10}$, CH), 5.76 (d, $1H_{PyrC-11}$, $^3J_{H-11, H-10}$ = 8.3 Hz, CH), 5.09 (d, $1H_{aliphatisch}$, $^2J_{CH_2, CH_2}$ = 15.4 Hz, CH_2), 4.45-4.38 (m, $1H_{Azetidin}$, NCH_2), 4.35 (d, $1H_{aliphatisch}$, $^2J_{CH_2, CH_2}$ = 15.4 Hz, CH_2), 3.64-3.57 (m, $1H_{Azetidin}$, NCH_2), 2.93-2.86 (m, $1H_{Azetidin}$, NCH_2), 2.73-2.67 (m, $1H_{Azetidin}$, NCH_2), 1.99-1.90 (m, $1H_{Azetidin} + 3H_{TIPS}$, $CH_2 + CH$), 1.23 (d, $18H_{TIPS}$, $^3J_{CH_3, CH}$ = 7.5 Hz, CH_3), 1.21-1.14 (m, $1H_{Azetidin}$, CH_2). **^{13}C -NMR** (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.77 ($1C_{Maleimid}$, CO), 175.32 ($1C_{Maleimid}$, CO), 161.70 ($1C_{arom.}$), 154.86 ($1C_{arom.}$), 153.21 ($1C_{arom.}$), 150.75 ($1C_{arom.}$), 148.71 ($1C_{arom.}$), 144.49 ($1C_{arom.}$), 140.31 ($1C_{arom.}$), 136.40 ($1C_{arom.}$), 133.39 ($1C_{arom.}$), 126.93 ($1C_{arom.}$), 126.00 ($1C_{arom.}$), 125.67 ($1C_{arom.}$), 124.72 ($1C_{arom.}$), 123.66 ($1C_{arom.}$), 122.21 ($1C_{arom.}$), 122.01 ($1C_{arom.}$), 120.32 ($1C_{arom.}$), 117.44 ($1C_{arom.}$), 116.21 ($1C_{arom.}$), 112.54 ($1C_{arom.}$), 72.03 ($1C_{aliphatisch}$, CH_2), 62.16 ($1C_{Azetidin}$, NCH_2), 62.13 ($1C_{Azetidin}$, NCH_2), 18.50 ($6C_{TIPS}$, CH_3), 17.98 ($1C_{Azetidin}$, CH_2), 12.49 ($3C_{TIPS}$, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2942, 2866, 1747, 1686, 1583, 1501, 1470, 1415, 1337, 1299, 1266, 1230, 1176, 1137, 1045, 924, 883, 800, 747, 707, 677, 650, 574, 500, 439. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{35}H_{41}Cl_2N_5O_2RhSi$ ($M+H^+$) berechnet: 764.1456, gefunden: 764.1445.

**163'**

Verbindung **163'**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.15. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{OD}$ (3:3:1)): δ = 9.51 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7\text{ Hz}$, CH), 9.45 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1\text{ Hz}$, CH), 8.80 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.5\text{ Hz}$, CH), 8.70 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.4\text{ Hz}$, CH), 7.97 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.8\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5\text{ Hz}$, CH), 7.65-7.60 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.51-7.44 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.40 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3\text{ Hz}$, CH), 7.32-7.27 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.18-5.14 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 4.49-4.42 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin}}$, NCH_2), 4.22 (d, 1H , $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.8\text{ Hz}$, CH_2), 3.60-3.55 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin}}$, NCH_2), 2.94-2.84 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin}}$, NCH_2), 2.40-2.33 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin}}$, NCH_2), 1.85-1.76 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin}} + 3\text{H}_{\text{TIPS}}$, $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 1.11-1.07 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5\text{ Hz}$, CH_3), 0.87-0.76 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin}}$, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{OD}$ (3:3:1)): δ = 175.45 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 174.75 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 161.52 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.46 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.63 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.56 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 146.09 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.73 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.30 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.78 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.75 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.54 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.96 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.84 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.07 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 115.43 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 71.47 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_2), 63.31 ($1\text{C}_{\text{Azetidin}}$, NCH_2), 62.28 ($1\text{C}_{\text{Azetidin}}$, NCH_2), 17.97 (6C_{TIPS} , CH_3), 17.39 ($1\text{C}_{\text{Azetidin}}$, CH_2), 11.90 (3C_{TIPS} , CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2944, 2866, 1747, 1688, 1614, 1582, 1500, 1471, 1413, 1338, 1297, 1266, 1231, 1039, 915, 883, 797, 758, 727, 651, 593, 502, 441. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 764.1456, gefunden: 764.1444.

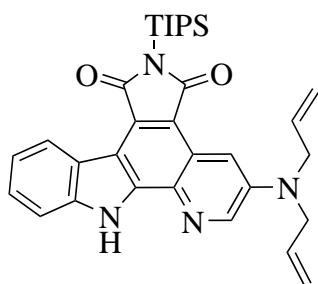
Darstellung der Verbindung 259

**259**

0.75 mL (3.60 eq, 3.60 mmol) LiHMDS wurden in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst und anschließend wurden 16.7 mL (3.60 eq, 41.7 mmol) 2.5 M *n*-Butyllithium bei 0°C langsam zugegeben. Die Lösung wurde danach für 15 min bei -15°C und anschließend 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 347 mg (1.00 eq, 1.20 mmol) **241** in 5 mL Tetrahydrofuran_{abs.} gelöst und die bereits vorbereitete Lösung innerhalb von 5 min bei -15°C zugegeben. Die gelbe Lösung wurde bei -15°C für 45 min gerührt und danach eine Lösung von 543 mg (1.10 eq, 1.32 mmol) gelöst in 5 mL Tetrahydrofuran_{abs.} bei -15°C über 10 min zugegeben. Die dunkelmagenta farbene Lösung wurde bei -15°C für 30 min gerührt und anschließend

bei Raumtemperatur 16 h. Danach wurde die Lösung auf Eis gegeben und zweimal mit 150 mL EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 70 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc 5:1, $\varnothing = 5.5$ cm, h = 20 cm) aufgereinigt um 401 mg (0.65 mmol, 54%) **259** als orangenen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 3:1, UV) = 0.29. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.93$ (s, $1\text{H}_{\text{Indol-1}}$, NH), 8.09 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-2}}$, $^4J_{\text{H-2, H-4}} = 2.9$ Hz, CH), 7.49 (d, $1\text{H}_{\text{Indol-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}} = 8.1$ Hz, CH), 7.40 (d, $1\text{H}_{\text{Indol-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 7.9$ Hz, CH), 7.25-7.20 (m, $1\text{H}_{\text{Indol-4}}$, CH), 7.19-7.14 (m, $1\text{H}_{\text{Indol-3}} + 1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 6.86 (dd, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5}} = 8.9$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 3.0$ Hz, CH), 5.89-5.78 (m, 2H_{Allyl} , CH), 5.25-5.14 (m, 4H_{Allyl} , CH_2), 4.00-3.89 (m, 4H_{Allyl} , NCH_2), 1.76 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5$ Hz, CH), 1.14 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5$ Hz, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.73$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 171.44 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 143.97 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 142.10 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 138.07 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 137.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 135.80 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.66 (2C_{Allyl} , CH), 127.58 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.34 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.89 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.83 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 118.69 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.99 (2C_{Allyl} , CH_2), 111.66 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 99.44 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 52.85 (2C_{Allyl} , NCH_2), 18.33 (6C_{TIPS} , CHCH_3), 11.92 (3C_{TIPS} , CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3340, 3067, 2944, 2866, 1761, 1736, 1698, 1636, 1584, 1489, 1447, 1402, 1295, 1237, 1176, 1141, 1057, 995, 919, 881, 819, 780, 742, 674, 649, 574, 493, 452, 411$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 619.2098, gefunden: 619.2094.

Darstellung der Verbindung 260

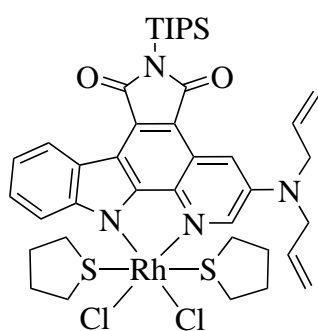


260

383 mg (1.00 eq, 0.62 mmol) **259** wurden in 900 mL Toluol suspendiert und für 30 min in einem UV-Reaktorsystem (700 W) bestrahlt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Stoffgemisch säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan auf Dichlormethan / Methanol 100:1, $\varnothing = 5.5$ cm, h = 7 cm) um 200 mg (0.37 mmol, 60%) **260** als orangenen Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, Hexan/EtOAc, 3:1, UV) = 0.18. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.18$ (s, 1H , NH), 9.00-8.92 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 8.56-8.44 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 7.40-7.23 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-9}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 5.88-5.71 (m, 2H_{Allyl} , CH), 5.23-5.15 (m, 2H_{Allyl} , CH_2), 5.15-5.09 (m, 2H_{Allyl} , CH_2), 4.10-3.91 (m, 4H_{Allyl} , NCH_2), 1.87 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5$ Hz, CH), 1.15 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.6$ Hz, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.10$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 175.11 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 143.83 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 141.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.08 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.93 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.52 (2C_{Allyl} , CH), 131.20

(1C_{arom.}), 130.63 (1C_{arom.}), 126.46 (1C_{arom.}), 125.18 (1C_{arom.}), 123.83 (1C_{arom.}), 122.84 (1C_{arom.}), 121.43 (1C_{arom.}), 119.00 (1C_{arom.}), 117.54 (2C_{Allyl}, CH₂), 112.89 (1C_{arom.}), 111.33 (1C_{arom.}), 111.14 (1C_{arom.}), 52.87 (2C_{Allyl}, NCH₂), 18.54 (6C_{TIPS}, CHCH₃), 12.30 (3C_{TIPS}, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2923, 2862, 1744, 1688, 1595, 1565, 1508, 1453, 1381, 1312, 1281, 1240, 1176, 1046, 1019, 993, 924, 880, 749, 675, 652, 576, 500. **HR-MS** (ESI(+)): C₃₂H₃₉N₄O₂Si (M+H⁺) berechnet: 539.2837, gefunden: 539.2836.

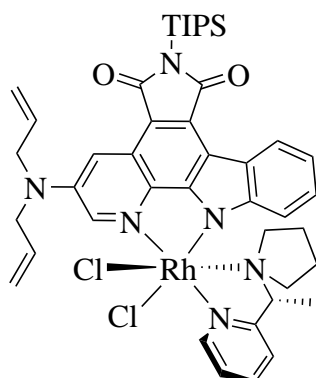
Darstellung der Verbindung 242



242

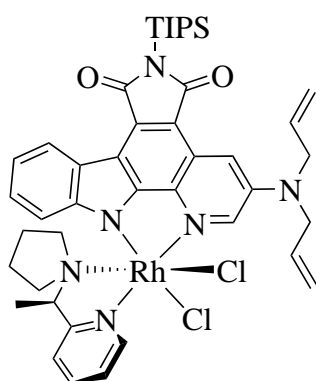
400 mL Isopropanol wurden auf 95 °C erhitzt und anschließend 52.2 mg (1.25 eq, 110 μmol) Rh(tht)₃Cl₃ sowie 47.5 mg (1.00 eq, 88.1 μmol) **260** zugefügt. Die Reaktionslösung wurde bei 95 °C 1.5 h gerührt und danach auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wurde von der dunkelroten Lösung entfernt und der erhaltene rote Feststoff wurde in wenig Dichlormethan gelöst und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 100:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde langsam mit Dichlormethan / Methanol 10:1 vom Trennmittel gelöst um nach Entfernen

des Lösungsmittels 25.6 mg (28.8 μmol, 33%) **242** als dunkelroten Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, CHCl₃/MeOH, 100:1) = 0.69. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.95-8.91 (m, 1H_{PyrC-2}, CH), 8.84-8.80 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.53-8.49 (m, 1H_{PyrC-11}, CH), 8.45 (d, 1H_{PyrC-4}, ³J_{H-4, H-2} = 2.6 Hz, CH), 7.49-7.43 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.34-7.29 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.99-5.89 (m, 2H_{Allyl}, CH), 5.39-5.33 (m, 2H_{Allyl}, CH₂), 5.32-5.28 (m, 2H_{Allyl}, CH₂), 4.23-4.17 (m, 4H_{Allyl}, NCH₂), 3.61-3.52 (m, 2H_{THT}, SCH₂), 2.89-2.79 (m, 2H_{THT}, SCH₂), 2.71-2.62 (m, 2H_{THT}, SCH₂), 2.12-1.98 (m, 6H_{THT}, SCH₂ + CH₂), 1.98-1.90 (m, 3H_{TIPS}, CH), 1.89-1.79 (m, 2H_{THT}, CH₂), 1.76-1.65 (m, 2H_{THT}, CH₂), 1.22 (d, 18H_{TIPS}, ³J_{CH₃, CH} = 7.5 Hz, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 175.72 (1C_{Maleimid}, CO), 175.17 (1C_{Maleimid}, CO), 154.24 (1C_{arom.}), 149.39 (1C_{arom.}), 144.55 (1C_{arom.}), 138.49 (1C_{arom.}), 135.71 (1C_{arom.}), 133.36 (1C_{arom.}), 131.99 (2C_{Allyl}, CH), 126.27 (1C_{arom.}), 124.90 (1C_{arom.}), 124.62 (1C_{arom.}), 123.41 (1C_{arom.}), 120.17 (1C_{arom.}), 118.23 (2C_{Allyl}, CH₂), 115.34 (1C_{arom.}), 115.03 (1C_{arom.}), 113.35 (1C_{arom.}), 113.14 (1C_{arom.}), 53.43 (2C_{Allyl}, NCH₂), 37.09 (1C_{THT}, SCH₂), 36.97 (1C_{THT}, SCH₂), 30.19 (1C_{THT}, CH₂), 29.84 (1C_{THT}, CH₂), 18.52 (6C_{TIPS}, CHCH₃), 12.29 (3C_{TIPS}, CH). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2942, 2865, 1741, 1683, 1633, 1600, 1568, 1499, 1442, 1420, 1382, 1312, 1271, 1233, 1168, 1110, 1043, 996, 913, 878, 803, 731, 679, 650, 576, 505, 408. **HR-MS** (ESI(+)): C₄₀H₅₄Cl₂N₄O₂RhS₂Si (M+H⁺) berechnet: 887.1884, gefunden: 887.1871.

Darstellung der Verbindung Λ -(*R*)-**210** und Δ -(*R*)-**210** Λ -(*R*)- **210**

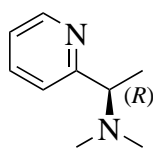
Methode a), Konditionen: 7.0 mL/1.3 eq (Ligand)/40 min, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 11.6 mg (13.1 μ mol, 45%) Λ -(*R*)-**210** wurden als roter und 13.1 mg (14.8 μ mol, 51%) Δ -(*R*)-**210** als oranger Feststoff erhalten. Verbindung Λ -(*R*)-**210**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.43. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.91 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.7 Hz, *CH*), 9.30 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^4J_{\text{H-2, H-4}}$ = 2.2 Hz, *CH*), 8.79 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 7.3 Hz, *CH*), 8.47 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 2.6 Hz, *CH*), 8.18 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.9 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.5 Hz, *CH*), 7.75-7.69 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$,

CH), 7.52 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.9 Hz, *CH*), 7.21-7.16 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, *CH*), 7.10-7.04 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, *CH*), 6.03-5.92 (m, 2H_{Allyl} , *CH*), 5.77 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.3 Hz, *CH*), 5.35 (dd, 2H_{Allyl} , $^2J_{\text{CH, CH}}$ = 17.1 Hz, $^3J_{\text{CH, CH}}$ = 1.4 Hz, CH_2), 5.28 (dd, 2H_{Allyl} , $^2J_{\text{CH, CH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{CH, CH}}$ = 1.3 Hz, CH_2), 4.91 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3}$ = 6.7 Hz, *CH*), 4.39-4.31 (m, 2H_{Allyl} , NCH_2), 4.16-4.08 (m, 2H_{Allyl} , NCH_2), 3.60-3.54 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.47-2.36 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.36-2.28 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.28-2.19 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.94 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3}$ = 7.5 Hz, *CH*), 1.80-1.72 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.52 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 6.8 Hz, CH_3), 1.49-1.39 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.24-1.20 (m, 18H_{TIPS} , CH_3), 0.78-0.68 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.86 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, *CO*), 175.31 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, *CO*), 164.89 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 155.91 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.66 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 149.15 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.33 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.42 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.21 (2C_{Allyl} , *CH*), 126.04 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.68 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.57 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.24 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.69 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.97 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.70 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.81 (2C_{Allyl} , CH_2), 115.75 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.11 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.95 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 111.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 67.69 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, *CH*), 56.21 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 53.41 (2C_{Allyl} , NCH_2), 52.60 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, NCH_2), 24.27 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 21.86 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 18.52 (6C_{TIPS} , CH_3), 12.30 (3C_{TIPS} , *CH*), 11.58 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2944, 2866, 1741, 1684, 1634, 1602, 1571, 1443, 1382, 1314, 1272, 1234, 1166, 1111, 1041, 992, 917, 877, 731, 679, 648, 571, 502, 458, 409. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{RhSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 887.2504, gefunden: 887.2503.

 Δ -(*R*)- 210

Verbindung Δ -(*R*)-**210**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.37. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 10.04 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.6 Hz, *CH*), 9.21 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^4J_{\text{H-2, H-4}}$ = 2.3 Hz, *CH*), 8.80 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}}$ = 7.4 Hz, *CH*), 8.48 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 2.5 Hz, *CH*), 8.20-8.14 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, *CH*), 7.71-7.66 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, *CH*), 7.56-7.52 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, *CH*), 7.20-7.15 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, *CH*), 7.09-7.04 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, *CH*), 6.00 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3}$ = 5.1 Hz, *CH*), 6.00-5.94 (m, 2H_{Allyl} , *CH*), 5.65 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}}$ = 8.1 Hz, *CH*), 5.39-5.34 (m, 2H_{Allyl} , *CH}_2*), 5.31-5.26 (m, 2H_{Allyl} , *CH}_2*), 4.43-4.35 (m, 2H_{Allyl} , *NCH}_2*), 4.26-4.20 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *NCH}_2*), 4.16-4.09 (m, 2H_{Allyl} , *NCH}_2*), 2.99-2.90 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *NCH}_2*), 2.53-2.47 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *NCH}_2*), 2.28-2.21 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *NCH}_2*), 1.94 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3}$ = 7.5 Hz, *CH*), 1.65 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 6.9 Hz, *CH}_3*), 1.46-1.38 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH}_2*), 1.22 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 7.6 Hz, *CH}_3*), 1.14-1.04 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH}_2*), 0.50-0.40 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH}_2*), 0.30-0.20 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, *CH}_2*). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2943, 2865, 1742, 1687, 1634, 1602, 1574, 1445, 1384, 1341, 1315, 1275, 1237, 1168, 1110, 1042, 994, 921, 877, 778, 751, 679, 649, 570, 503, 457, 410. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{RhSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) berechnet: 887.2504, gefunden: 887.2484.

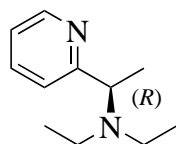
Darstellung der Verbindung (*R*)-201

*(R)*- 201

111 mg (1.00 eq, 0.55 mmol) (*S*)-**197**, 935 μL (10.0 eq, 5.50 mmol) Diisopropylethylamin und 450 mg (10.0 eq, 5.50 mmol) Dimethylammoniumchlorid wurden in 4 mL Acetonitril gelöst und für 65 min auf 60 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 200:1 auf 150:1, \varnothing = 2.3 cm, h = 23 cm, Aluminiumoxid) um 95.8 mg (0.54 mmol, 98%) (*R*)-**201** als farbloses Öl zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.07. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.54 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 4.9 Hz, $^4J_{\text{H-6, H-4}}$ = 1.9 Hz, $^5J_{\text{H-6, H-3}}$ = 0.9 Hz, *CH*), 7.63 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.9 Hz, *CH*), 7.37-7.31 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, *CH*), 7.13 (ddd, $1\text{H}_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-4}}$ = 7.5 Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}}$ = 4.9 Hz, $^4J_{\text{H-5, H-3}}$ = 1.2 Hz, *CH*), 3.43 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3}$ = 6.8 Hz, *CH}_2*), 2.23 (s, $6\text{H}_{\text{Methyl}}$, *CH}_3*), 1.37 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 6.8 Hz, *CH}_3*). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 163.91 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, *C*), 149.08 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, ortho}}$, *CH*), 136.44 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, para}}$, *CH*), 122.00 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, *CH*), 121.93 ($1\text{C}_{\text{Pyridin, meta}}$, *CH*), 67.38 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, *CH*), 43.20 ($2\text{C}_{\text{Methyl}}$, *NCH}_3*), 18.69

($1C_{\text{aliphatisch}}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3058, 2977, 2938, 2864, 2820, 2774, 1589, 1465, 1435, 1367, 1333, 1263, 1200, 1154, 1077, 1044, 1016, 993, 954, 827, 793, 750, 645, 613, 548, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_9H_{15}N_2$ ($M+H^+$) berechnet: 151.1230, gefunden: 151.1230.

Darstellung der Verbindung (*R*)-**202**

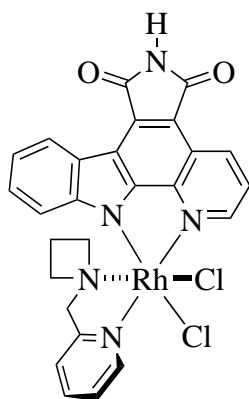


(*R*)-**202**

116 mg (1.00 eq, 0.57 mmol) (*S*)-**197** und 420 mg (10.0 eq, 5.70 mmol) Diethylamin wurden in 4 mL Acetonitril gelöst und für 65 min auf 60 °C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan / Methanol 200:1 auf 150:1, $\varnothing = 2.3$ cm, $h = 23$ cm, Aluminiumoxid) um 82.4 mg (0.46 mmol, 81%) (*R*)-**202** als farbloses Öl zu erhalten.

R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH, 10:1$) = 0.03. **1H -NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.46$ (ddd, $1H_{\text{Pyridin-6}}$, $^3J_{H-6, H-5} = 4.9$ Hz, $^4J_{H-6, H-4} = 1.9$ Hz, $^5J_{H-6, H-3} = 0.9$ Hz, CH), 7.56 (td, $1H_{\text{Pyridin-4}}$, $^3J_{H-4, H-5/3} = 7.6$ Hz, $^4J_{H-4, H-6} = 1.9$ Hz, CH), 7.40 (d, $1H_{\text{Pyridin-3}}$, $^3J_{H-3, H-4} = 7.9$ Hz, CH), 7.05 (ddd, $1H_{\text{Pyridin-5}}$, $^3J_{H-5, H-4} = 7.4$ Hz, $^3J_{H-5, H-6} = 4.9$ Hz, $^4J_{H-5, H-3} = 1.1$ Hz, CH), 3.88 (q, $1H_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{CH, CH_3} = 6.7$ Hz, CH_2), 2.67 - 2.36 (m, $4H_{\text{Ethyl}}$, CH_2), 1.32 (d, $3H_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{CH_3, CH} = 6.6$ Hz, CH_3), 0.94 (t, $6H_{\text{Ethyl}}$, $^3J_{CH_3, CH_2} = 7.2$ Hz, CH_3). **^{13}C -NMR** (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 164.82$ ($1C_{\text{Pyridin, ortho}}$, C), 148.80 ($1C_{\text{Pyridin, ortho}}$, CH), 136.29 ($1C_{\text{Pyridin, para}}$, CH), 122.24 ($1C_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 121.76 ($1C_{\text{Pyridin, meta}}$, CH), 61.38 ($1C_{\text{aliphatisch}}$, CH), 43.35 ($2C_{\text{Ethyl, NCH}_2}$), 17.04 ($1C_{\text{aliphatisch}}$, CH_3), 12.29 ($2C_{\text{Ethyl, NCH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3058, 2969, 2931, 2872, 2813, 1647, 1589, 1469, 1434, 1377, 1335, 1291, 1202, 1180, 1112, 1076, 998, 925, 783, 749, 723, 648, 615, 559, 491, 438, 404$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{11}H_{19}N_2$ ($M+H^+$) berechnet: 179.1543, gefunden: 179.1534.

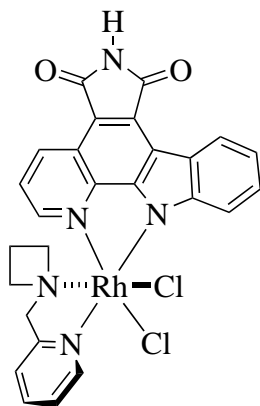
Darstellung der Verbindung 164



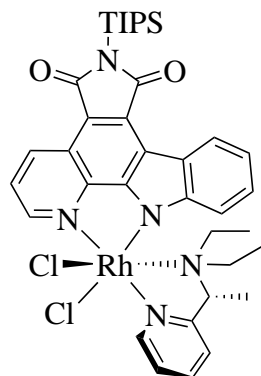
164

Methode b), Konditionen: 5.0 mL/6.7 eq/20 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 2.5$ cm, h = 3 cm). Ausbeute: 8.3 mg (13.6 μ mol, 91%) **164** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.80. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.23$ (s, 1H, NH), 9.64-9.51 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, CH), 9.31 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.73-8.65 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.39 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5$ Hz, CH), 8.13 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2$ Hz, CH), 7.99-7.87 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.93 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.6$ Hz, CH), 7.30-7.15 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 5.67 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 7.9$ Hz, CH), 5.01 (d, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 16.2$ Hz, CH_2), 4.60 (d, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 16.2$ Hz, CH_2), 4.26-4.15 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin, NCH}_2}$), 3.74-3.60 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin, NCH}_2}$), 3.10-2.96 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin, NCH}_2}$), 2.44-2.33 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin, NCH}_2}$), 2.04-1.89 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin, CH}_2}$), 1.12-0.96 (m, $1\text{H}_{\text{Azetidin, CH}_2}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.72$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 170.31 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 162.16 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.04 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 152.52 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.68 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.05 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.16 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.59 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 134.89 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 130.97 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.45 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.20 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.69 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.78 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.00 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.58 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 114.75 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 70.57 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}_2}$), 61.34 ($1\text{C}_{\text{Azetidin, NCH}_2}$), 60.82 ($1\text{C}_{\text{Azetidin, NCH}_2}$), 17.38 ($1\text{C}_{\text{Azetidin, CH}_2}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3396, 3189, 3063, 2922, 2852, 2066, 1751, 1708, 1614, 1524, 1488, 1415, 1344, 1298, 1265, 1226, 1133, 1081, 1013, 934, 883, 847, 821, 792, 763, 737, 708, 670, 632, 490, 433$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) berechnet: 629.9941, gefunden: 629.9949.

Darstellung der Verbindung 164'

**164'**

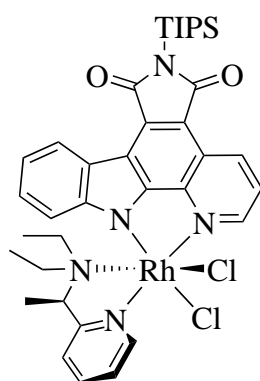
Methode b), Konditionen: 4.0 mL/8.1 eq/45 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 2.3$ cm, h = 3 cm). Ausbeute: 7.7 mg (15.4 μ mol, 82%) **164'** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.56. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.17$ (s, 1H, NH), 9.41 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.6$ Hz, CH), 9.18 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.1$ Hz, CH), 8.77 (d, 1H_{PyrC-8}, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.7$ Hz, CH), 8.72 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.4$ Hz, CH), 8.39 (td, 1H_{Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.4$ Hz, CH), 7.94-7.86 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.83 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.7$ Hz, CH), 7.80-7.73 (m, 1H_{PyrC-3}, CH), 7.72-7.65 (m, 1H_{PyrC-2}, CH), 7.61-7.53 (m, 1H_{PyrC-9}, CH), 7.46-7.34 (m, 1H_{PyrC-10}, CH), 5.07 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 16.4$ Hz, CH_2), 4.70 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 16.4$ Hz, CH_2), 4.40-4.27 (m, 1H_{Azetidin, NCH₂}), 3.81-3.65 (m, 1H_{Azetidin, NCH₂}), 3.24-3.12 (m, 1H_{Azetidin, NCH₂}), 2.37-2.23 (m, 1H_{Azetidin, NCH₂}), 1.99-1.87 (m, 1H_{Azetidin, CH₂}), 0.88-0.74 (m, 1H_{Azetidin, CH₂}). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.66$ (1C_{Maleimid, CO}), 170.40 (1C_{Maleimid, CO}), 162.20 (1C_{arom.}), 153.42 (1C_{arom.}), 150.88 (1C_{arom.}), 150.48 (1C_{arom.}), 148.34 (1C_{arom.}), 142.13 (1C_{arom.}), 140.15 (1C_{arom.}), 134.90 (1C_{arom.}), 131.33 (1C_{arom.}), 126.25 (1C_{arom.}), 125.87 (1C_{arom.}), 124.23 (1C_{arom.}), 124.14 (1C_{arom.}), 123.53 (1C_{arom.}), 122.66 (1C_{arom.}), 121.43 (1C_{arom.}), 119.68 (1C_{arom.}), 116.57 (1C_{arom.}), 114.91 (1C_{arom.}), 113.73 (1C_{arom.}), 70.61 (1C_{aliphatisch, CH₂}), 62.74 (1C_{Azetidin, NCH₂}), 61.62 (1C_{Azetidin, NCH₂}), 17.36 (1C_{Azetidin, CH₂}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3387, 2923, 2854, 2253, 2065, 1751, 1712, 1621, 1524, 1495, 1418, 1343, 1268, 1227, 1050, 996, 825, 763, 710, 670, 632, 486, 409$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 629.9941, gefunden: 629.9949.

Darstellung der Verbindungen Λ -(*R*)-204 und Δ -(*R*)-204 Λ -(*R*)-204

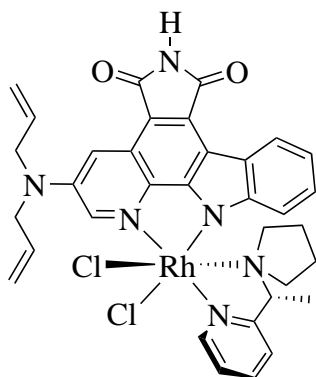
Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.1 eq (Ligand)/1 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 100:1). 11.7 mg (14.7 μ mol, 32%) Λ -(*R*)-204 wurden als roter und 15.5 mg (19.5 μ mol, 42%) Δ -(*R*)-204 als oranger Feststoff erhalten.

Verbindung Λ -(*R*)-204: R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.38. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ = 9.94 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.5 \text{ Hz}$, CH), 9.73 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1 \text{ Hz}$, CH), 9.42 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2 \text{ Hz}$, CH), 8.90 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH), 8.20 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5 \text{ Hz}$, CH), 7.79

(dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2 \text{ Hz}$, CH), 7.72 (t, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-6/4}} = 6.6 \text{ Hz}$, CH), 7.57 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.1 \text{ Hz}$, CH), 7.29-7.24 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.16 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, $^3J_{\text{H-10, H-11}} = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-10, H-9}} = 7.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-10, H-8}} = 1.2 \text{ Hz}$, CH), 5.80 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3 \text{ Hz}$, CH), 4.83 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.2 \text{ Hz}$, CH), 3.07-2.90 (m, 2H_{Ethyl} , NCH_2), 2.54-2.39 (m, 2H_{Ethyl} , NCH_2), 1.95 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5 \text{ Hz}$, CH), 1.73 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.8 \text{ Hz}$, CH_3), 1.23 (d, 18H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH_3), 1.16 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3), 0.53 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_2Cl_2): δ = 175.68 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 175.01 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 165.35 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 155.83 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.74 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 151.13 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.93 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.01 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.26 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.12 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 127.02 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.33 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.48 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.98 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.98 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.24 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 120.20 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 117.29 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.85 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 111.49 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 70.86 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}}$), 52.14 ($1\text{C}_{\text{Ethyl, NCH}_2}$), 47.70 ($1\text{C}_{\text{Ethyl, NCH}_2}$), 18.50 ($6\text{C}_{\text{TIPS, CH}_3}$), 15.29 ($1\text{C}_{\text{Ethyl, CH}_3}$), 12.65 ($1\text{C}_{\text{Ethyl, CH}_3}$), 12.26 ($3\text{C}_{\text{TIPS, CH}}$), 11.24 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2942, 2866, 1746, 1686, 1583, 1521, 1497, 1470, 1409, 1330, 1263, 1227, 1172, 1139, 1046, 1015, 922, 882, 827, 800, 771, 745, 677, 645, 595, 570, 492, 442. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 816.1745, gefunden: 816.1743.

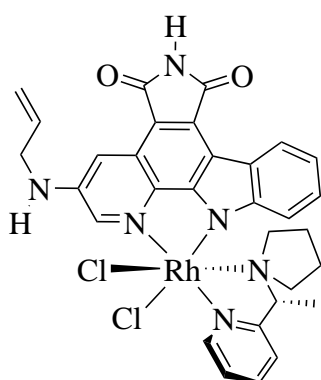
 Δ -(R)- 204

Verbindung Δ -(R)-**204**: R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.31. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 10.03 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7\text{ Hz}$, CH), 9.63 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 5.1\text{ Hz}$, CH), 9.43 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.5\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2\text{ Hz}$, CH), 8.91 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.5\text{ Hz}$, CH), 8.18 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.8\text{ Hz}$, CH), 7.82 (dd, $1\text{H}_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2\text{ Hz}$, CH), 7.69 (t, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, $^3J_{\text{H-5, H-6/4}} = 6.7\text{ Hz}$, CH), 7.58 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.1\text{ Hz}$, CH), 7.28-7.24 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.18 (ddd, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, $^3J_{\text{H-10, H-11}} = 8.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-10, H-9}} = 7.1\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-10, H-8}} = 1.4\text{ Hz}$, CH), 5.94 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.3\text{ Hz}$, CH), 5.86 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.1\text{ Hz}$, CH), 3.92-3.83 (m, 1H_{Ethyl} , NCH_2), 3.36-3.27 (m, 1H_{Ethyl} , NCH_2), 2.60-2.51 (m, 1H_{Ethyl} , NCH_2), 2.43-2.34 (m, 1H_{Ethyl} , NCH_2), 1.95 (sept, 3H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 7.5\text{ Hz}$, CH), 1.78 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.9\text{ Hz}$, CH_3), 1.23 (d, 9H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.4\text{ Hz}$, CH_3), 1.23 (d, 9H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.4\text{ Hz}$, CH_3), 0.94 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.3\text{ Hz}$, CH_3), 0.06 (t, 3H_{Ethyl} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.0\text{ Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.71 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 175.07 ($1\text{C}_{\text{Maleimid}}$, CO), 166.23 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 155.32 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.93 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 150.58 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 147.99 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 144.28 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.09 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 133.07 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.42 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 126.36 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.08 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.77 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.38 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.16 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 121.77 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.95 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.92 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.38 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.41 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 69.59 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH), 51.74 (1C_{Ethyl} , NCH_2), 47.91 (1C_{Ethyl} , NCH_2), 18.50 (6C_{TIPS} , CH_3), 15.27 (1C_{Ethyl} , CH_3), 12.26 (3C_{TIPS} , CH), 12.06 (1C_{Ethyl} , CH_3), 10.38 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch}}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2942, 2865, 1745, 1687, 1583, 1523, 1497, 1468, 1410, 1332, 1298, 1264, 1227, 1171, 1139, 1035, 881, 831, 752, 677, 648, 572, 501, 415. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 816.1745, gefunden: 816.1747.

Darstellung der Verbindung Λ -(*R*)-211 und Λ -(*R*)-212 Λ -(*R*)- 211

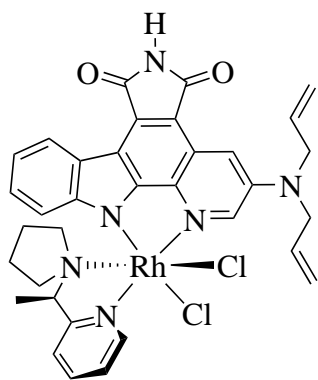
Methode b), Konditionen: 5.0 mL/14.9 eq/40 min, Säulen- chromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, \emptyset = 2.3 cm, h = 3 cm). Um Λ -(*R*)-211 und Λ -(*R*)-212 zu tren- nen wurde der Rückstand in Chloroform / Methanol 1:1 gelöst und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloro- form / Methanol 50:1) konnten die Verbindungen getrennt werden und es wurden 4.7 mg (6.43 μ mol, 53%) Λ -(*R*)-211 als roter Feststoff und 0.8 mg (1.16 μ mol, 10%) Λ -(*R*)-212 als hellorangener Feststoff erhalten. Verbindung Λ -(*R*)-211: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.70. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.04 (s, 1H, NH), 9.72 (d,

1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}}$ = 5.8 Hz, CH), 9.07 (d, 1H_{PyrC-2}, $^4J_{\text{H-2, H-4}}$ = 2.2 Hz, CH), 8.61- 8.54 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.45 (td, 1H_{Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}}$ = 7.8 Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}}$ = 1.4 Hz, CH), 8.27 (d, 1H_{PyrC-4}, $^4J_{\text{H-4, H-2}}$ = 2.6 Hz, CH), 7.95 (t, 1H_{Pyridyl-5}, $^3J_{\text{H-5, H-6/4}}$ = 6.6 Hz, CH), 7.88 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$ = 7.9 Hz, CH), 7.21-7.07 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 6.09-5.95 (m, 2H_{Allyl}, CH), 5.75-5.63 (m, 1H_{PyrC-11} + 1H_{aliphatisch}, CH), 5.39-5.26 (m, 4H_{Allyl}, CH₂), 4.38-4.18 (m, 4H_{Allyl}, NCH₂), 4.01-3.89 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 3.09-2.93 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.41-2.28 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 2.25-2.14 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.67 (d, 3H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 6.7 Hz, CH₃), 1.49-1.32 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 1.08-0.95 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), 0.21-0.04 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂), -0.03- -0.19 (m, 1H_{Pyrrolidin}, CH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 170.95 (1C_{Maleimid}, CO), 170.40 (1C_{Maleimid}, CO), 165.15 (1C_{arom.}), 154.79 (1C_{arom.}), 153.57 (1C_{arom.}), 147.11 (1C_{arom.}), 143.98 (1C_{arom.}), 140.95 (1C_{arom.}), 138.97 (1C_{arom.}), 135.66 (1C_{arom.}), 132.57 (2C_{Allyl} + 1C_{arom.}, CH), 131.12 (1C_{arom.}), 125.51 (1C_{arom.}), 124.96 (1C_{arom.}), 124.31 (1C_{arom.}), 124.09 (1C_{arom.}), 123.97 (1C_{arom.}), 122.21 (1C_{arom.}), 119.08 (1C_{arom.}), 116.98 (2C_{Allyl}, CH₂), 112.44 (1C_{arom.}), 111.98 (1C_{arom.}), 110.62 (1C_{arom.}), 68.48 (1C_{aliphatisch}, CH), 57.24 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 57.20 (1C_{Pyrrolidin}, NCH₂), 53.60 (2C_{Allyl}, NCH₂), 22.84 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 21.71 (1C_{Pyrrolidin}, CH₂), 10.52 (1C_{aliphatisch}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3216, 2920, 1751, 1706, 1631, 1601, 1569, 1514, 1467, 1430, 1385, 1318, 1276, 1235, 1166, 1113, 1060, 1008, 982, 951, 922, 861, 749, 711, 681, 638, 557, 477, 450. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{RhNa}$ (M+Na⁺) berechnet: 753.0989, gefunden: 753.0989.

 Λ -(*R*)- 212

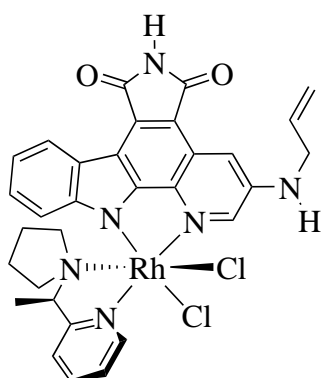
Verbindung Λ -(*R*)-**212**: Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.60. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.00 (s, 1H, NH), 9.58 (d, $1\text{H}_{\text{Pyriddy1-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.7\text{ Hz}$, CH), 9.24 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^4J_{\text{H-2, H-4}} = 2.5\text{ Hz}$, CH), 8.55 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, $^4J_{\text{H-8, H-9}} = 7.8\text{ Hz}$, CH), 8.44 (td, $1\text{H}_{\text{Pyriddy1-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5\text{ Hz}$, CH), 8.02 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 2.3\text{ Hz}$, CH), 7.98-7.92 (m, $1\text{H}_{\text{Pyriddy1-5}}$, CH), 7.88 (d, $1\text{H}_{\text{Pyriddy1-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.2\text{ Hz}$, CH), 7.62-7.56 (m, 1H_{Amin} , NH), 7.19-7.13 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.12-7.07 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.06-5.96 (m, 1H_{Allyl} , CH), 5.66 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.1\text{ Hz}$, CH), 5.42-5.35 (m, 1H_{Allyl} , CH_2), 5.28-5.23 (m, 1H_{Allyl} , CH_2), 4.67 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.6\text{ Hz}$, CH), 3.99-3.92 (m, 2H_{Allyl} , NCH_2), 3.30-3.25 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.44-2.37 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.22-2.15 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.14-2.06 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.79-1.70 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.59 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.8\text{ Hz}$, CH_3), 1.55-1.44 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.20-1.16 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 0.66-0.55 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3325, 2922, 2853, 1747, 1708, 1630, 1575, 1531, 1461, 1420, 1329, 1267, 1231, 1198, 1160, 1111, 1011, 843, 741, 638, 556, 521, 481, 411$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 713.0676, gefunden: 713.0691.

Darstellung der Verbindung Δ -(*R*)-211 und Δ -(*R*)-212

 Δ -(*R*)- 211

Methode b), Konditionen: 5.0 mL/12.1 eq/30 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\emptyset = 2.3\text{ cm}$, $h = 3\text{ cm}$). Um Δ -(*R*)-**211** und Δ -(*R*)-**212** zu trennen wurde der Rückstand in Chloroform / Methanol 1:1 gelöst und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 50:1) konnten die Verbindungen getrennt werden und es wurden 6.1 mg (8.34 μmol , 68%) Δ -(*R*)-**211** als roter Feststoff und 1.1 mg (1.59 μmol , 13%) Δ -(*R*)-**212** als roter Feststoff erhalten. Verbindung Δ -(*R*)-**211**: R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.71. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 11.04 (s, 1H, NH), 9.57 (d, $1\text{H}_{\text{Pyriddy1-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.8\text{ Hz}$, CH), 9.15 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^4J_{\text{H-2, H-4}} = 2.4\text{ Hz}$, CH), 8.56 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$

8, $^3J_{\text{H-8, H-9}} = 7.2 \text{ Hz}$, CH), 8.47-8.41 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.6 \text{ Hz}$, CH), 8.27 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 2.6 \text{ Hz}$, CH), 7.99-7.93 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.88 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.8 \text{ Hz}$, CH), 7.21-7.14 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.13-7.07 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.07-5.96 (m, 2H_{Allyl} , CH), 5.67 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.2 \text{ Hz}$, CH), 5.38-5.25 (m, 4H_{Allyl} , CH_2), 6.68 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.7 \text{ Hz}$, CH), 4.35-4.16 (m, 4H_{Allyl} , NCH_2), 3.31-3.28 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 3.26-3.19 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.44-2.34 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.17-2.03 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.75-1.66 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.58 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.8 \text{ Hz}$, CH_3), 1.52-1.42 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 0.64-0.51 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.92$ ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 170.34 ($1\text{C}_{\text{Maleimid, CO}}$), 165.17 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 154.14 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 153.95 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 148.68 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 143.73 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 140.87 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.71 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 135.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 132.39 ($2\text{C}_{\text{Allyl, CH}}$), 131.25 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.79 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 125.47 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 124.25 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.99 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 123.42 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 122.78 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 119.18 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 116.94 ($2\text{C}_{\text{Allyl, CH}_2}$), 112.80 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 112.75 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 111.21 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 110.65 ($1\text{C}_{\text{arom.}}$), 68.35 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}}$), 56.33 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 53.44 ($2\text{C}_{\text{Allyl, NCH}_2}$), 52.41 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2}$), 23.49 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 21.12 ($1\text{C}_{\text{Pyrrolidin, CH}_2}$), 12.13 ($1\text{C}_{\text{aliphatisch, CH}_3}$). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2919, 1748, 1701, 1631, 1600, 1570, 1513, 1480, 1441, 1425, 1381, 1334, 1269, 1231, 1161, 1109, 1064, 1002, 933, 868, 748, 714, 669, 635, 557, 480, 454, 428$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{RhNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 753.0989, gefunden: 753.0992.



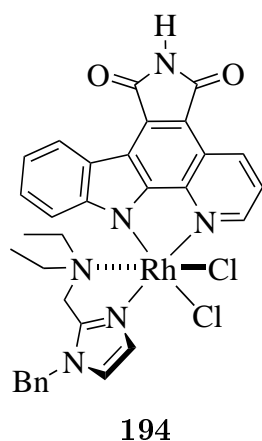
Δ -(R)- 212

Verbindung Δ -(R)-212: Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.62. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.00$ (s, 1H, NH), 9.71 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.2 \text{ Hz}$, CH), 9.16 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-2}}$, $^4J_{\text{H-2, H-4}} = 2.1 \text{ Hz}$, CH), 8.59-8.55 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.45 (td, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-4}}$, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.4 \text{ Hz}$, CH), 8.03 (d, $1\text{H}_{\text{PyrC-4}}$, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 2.3 \text{ Hz}$, CH), 7.97-7.92 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-5}}$, CH), 7.87 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl-3}}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}}$

= 8.0 Hz, CH), 7.60-7.55 (m, $1\text{H}_{\text{Amin, NH}}$), 7.17-7.13 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-9}}$, CH), 7.13-7.07 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC-10}}$, CH), 6.05-5.96 (m, 1H_{Allyl} , CH), 5.74-5.66 (q, $1\text{H}_{\text{aliphatisch}} + 1\text{H}_{\text{PyrC-11}}$, CH), 5.42-5.36 (m, 1H_{Allyl} , CH_2), 5.28-5.23 (m, 1H_{Allyl} , CH_2), 4.03-3.92 (m, $2\text{H}_{\text{Allyl}} + 1\text{H}_{\text{Pyrrolidin, NCH}_2} + \text{CH}_2$), 3.11-3.00 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.25-2.16 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 2.04-1.94 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.68 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3), 1.53-1.40 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 1.09-0.98 (m, $1\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2), 0.31-0.20 (m, $2\text{H}_{\text{Pyrrolidin}}$,

CH_2), 0.02- -0.11 (m, $1H_{\text{Pyrrolidin}}$, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3353, 3201, 2923, 2854, 1739, 1701, 1632, 1576, 1510, 1477, 1417, 1357, 1325, 1264, 1231, 1110, 1062, 1007, 920, 846, 769, 736, 675, 635, 441$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{31}H_{29}Cl_2N_6O_2RhNa$ ($M+Na^+$) berechnet: 713.0676, gefunden: 713.0692.

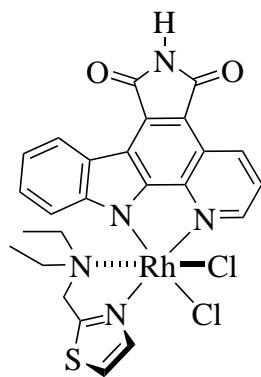
Darstellung der Verbindung 194



Methode b), Konditionen: 10.0 mL/6.7 eq/20 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 2.3$ cm, h = 4 cm). Ausbeute: 14.0 mg (19.9 μmol , 96%) **194** als dunkelroter Feststoff. R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 10:1) = 0.75. **1H -NMR** (300 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 11.21$ (s, 1H, NH), 9.50 (d, $1H_{\text{PyrC-2}}$, $^3J_{H-2, H-3} = 5.1$ Hz, CH), 9.25 (dd, $1H_{\text{PyrC-4}}$, $^3J_{H-4, H-3} = 8.6$ Hz, $^3J_{H-4, H-2} = 1.2$ Hz, CH), 8.73-8.65 (m, $1H_{\text{PyrC-8}}$, CH), 8.06 (dd, $1H_{\text{PyrC-3}}$, $^3J_{H-3, H-4} = 8.4$ Hz, $^3J_{H-3, H-2} = 5.2$ Hz, CH), 7.89 (d, $1H_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{CH, CH} = 1.5$ Hz, CH), 7.69 (d, $1H_{\text{Imidazol}}$, $^3J_{CH, CH} = 1.6$ Hz, CH), 7.50-7.35 (m, $5H_{\text{arom.}}$, CH), 7.33-7.23 (m, $2H_{\text{arom.}}$, CH), 6.50-6.41 (m, $1H_{\text{arom.}}$, CH), 5.59 (m, $2H_{\text{Benzyl}}$, CH_2), 4.52

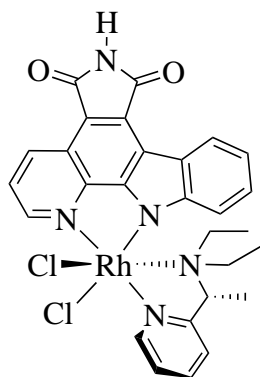
(d, 1H, $^2J_{CH_2, CH_2} = 15.4$ Hz, CH_2), 4.02 (d, 1H, $^2J_{CH_2, CH_2} = 15.2$ Hz, CH_2), 3.31-3.20 (m, $1H_{\text{Ethyl}}$, NCH_2), 3.10-2.93 (m, $1H_{\text{Ethyl}}$, NCH_2), 2.29-1.97 (m, $2H_{\text{Ethyl}}$, NCH_2), 0.67 (t, $3H_{\text{Ethyl}}$, $^3J_{CH_3, NCH_2} = 7.0$ Hz, CH_3), -0.09 (t, $3H_{\text{Ethyl}}$, $^3J_{CH_3, NCH_2} = 6.9$ Hz, CH_3). **^{13}C -NMR** (75 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 171.15$ ($1C_{\text{Maleimid}}$, CO), 170.84 ($1C_{\text{Maleimid}}$, CO), 153.94 ($1C_{\text{arom.}}$), 151.52 ($1C_{\text{arom.}}$), 149.61 ($1C_{\text{arom.}}$), 148.50 ($1C_{\text{arom.}}$), 143.85 ($1C_{\text{arom.}}$), 136.67 ($1C_{\text{arom.}}$), 135.03 ($1C_{\text{arom.}}$), 131.33 ($1C_{\text{arom.}}$), 129.54 ($2C_{\text{Benzyl}}$, ortho oder meta, CH_2), 128.85 ($1C_{\text{arom.}}$), 128.55 ($1C_{\text{arom.}}$), 127.90 ($2C_{\text{Benzyl}}$, meta oder ortho, CH_2), 126.77 ($1C_{\text{arom.}}$), 125.09 ($1C_{\text{arom.}}$), 124.32 ($1C_{\text{arom.}}$), 124.02 ($1C_{\text{arom.}}$), 123.48 ($1C_{\text{arom.}}$), 121.44 ($1C_{\text{arom.}}$), 119.92 ($1C_{\text{arom.}}$), 115.30 ($1C_{\text{arom.}}$), 114.77 ($1C_{\text{arom.}}$), 113.60 ($1C_{\text{arom.}}$), 57.92 ($1C_{\text{aliphatisch}}$, CH), 52.40 ($1C_{\text{Ethyl}}$, NCH_2), 51.42 ($1C_{\text{Ethyl}}$, NCH_2), 30.08 ($1C_{\text{Benzyl}}$, CH_2), 9.37 ($1C_{\text{Ethyl}}$, NCH_3), 8.31 ($1C_{\text{Ethyl}}$, NCH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3236, 3118, 3059, 2976, 2935, 1751, 1694, 1613, 1586, 1557, 1528, 1500, 1452, 1420, 1342, 1269, 1225, 1179, 1134, 1078, 1049, 1018, 955, 877, 821, 798, 747, 708, 637, 567, 493, 466, 440, 392$. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{32}H_{29}Cl_2N_6O_2RhNa$ ($M+Na^+$) berechnet: 725.0676, gefunden: 725.0678.

Darstellung der Verbindung 196

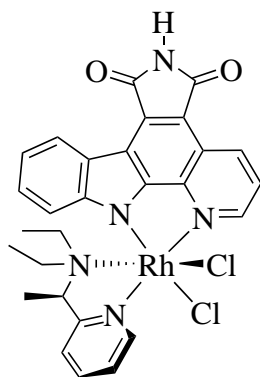


196

Methode b), Konditionen: 5.0 mL/5.6 eq/40 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 2.3$ cm, h = 3 cm). Ausbeute: 17.5 mg (27.8 μ mol, 99%) **196** als roter Feststoff. Kristalle konnten durch Lösen der Verbindung in DMSO, nachfolgendem Mischen mit äquivalenter Menge an Methanol und langsamen Verdampfen des Lösungsmittels (*slow evaporation*) bei Raumtemperatur erhalten werden. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.75. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.24$ (s, 1H, NH), 9.54-9.48 (m, 1H_{PyrC-2}, CH), 9.28 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2$ Hz, CH), 8.75-8.66 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.55 (d, 1H_{Thiazol}, $^3J_{\text{CH, CH}} = 3.6$ Hz, CH), 8.35 (d, 1H_{Thiazol}, $^3J_{\text{CH, CH}} = 3.6$ Hz, CH), 8.08 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.3$ Hz, CH), 7.39-7.25 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 6.24-6.16 (m, 1H_{PyrC-11}, CH), 4.84 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 16.1$ Hz, CH_2), 4.46 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 15.9$ Hz, CH_2), 3.47-3.35 (m, 1H_{Ethyl}, NCH₂), 3.11-2.94 (m, 1H_{Ethyl}, NCH₂), 2.36-2.21 (m, 2H_{Ethyl}, NCH₂), 0.75 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 7.0$ Hz, CH₃), 0.03 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{NCH}_2} = 6.8$ Hz, CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 171.02$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.63 (1C_{Maleimid}, CO), 170.30 (1C_{Thiazol}, NCS), 153.36 (1C_{arom.}), 151.16 (1C_{arom.}), 147.78 (1C_{arom.}), 143.28 (1C_{arom.}), 142.19 (1C_{arom.}), 134.84 (1C_{arom.}), 130.93 (1C_{arom.}), 126.61 (1C_{arom.}), 124.80 (1C_{arom.}), 124.00 (1C_{arom.}), 123.78 (1C_{arom.}), 123.56 (1C_{arom.}), 121.01 (1C_{arom.}), 119.57 (1C_{arom.}), 114.89 (1C_{arom.}), 114.59 (1C_{arom.}), 112.42 (1C_{arom.}), 62.83 (1C_{aliphatisch}, CH₂), 52.29 (1C_{Ethyl}, NCH₂), 51.19 (1C_{Ethyl}, NCH₂), 8.75 (1C_{Ethyl}, CH₃), 8.00 (1C_{Ethyl}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 3108, 2972, 2717, 1750, 1700, 1626, 1583, 1521, 1494, 1467, 1416, 1338, 1262, 1225, 1166, 1130, 1003, 878, 821, 797, 743, 704, 634, 556, 491, 437, 392$. **HR-MS** (ESI(+)): C₂₅H₂₂Cl₂N₅O₂RhSNa (M+Na⁺) berechnet: 651.9819, gefunden: 651.9818.

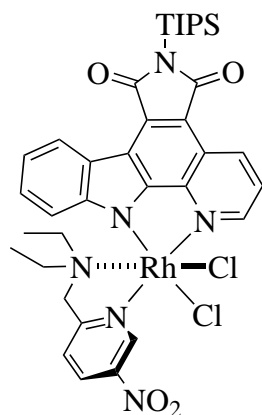
Darstellung der Verbindung Λ -(*R*)-205 Λ -(*R*)- 205

Methode b), Konditionen: 5.0 mL/9.8 eq/25 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\emptyset = 1.5$ cm, h = 4 cm). Ausbeute: 7.0 mg (11.0 μ mol, 87%) Λ -(*R*)-205 als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2/\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.48. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.25$ (s, 1H, NH), 9.63-9.57 (m, 1H_{Pyridyl-6} + 1H_{PyrC-2}, CH), 9.28 (dd, 1H_{PyrC-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2$ Hz, CH), 8.74-8.66 (m, 1H_{PyrC-8}, CH), 8.45 (td, 1H_{Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.5$ Hz, CH), 8.09 (dd, 1H_{PyrC-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2$ Hz, CH), 7.99-7.91 (m, 1H_{Pyridyl-5} + 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-5, H-6/4}} = 6.6$ Hz, CH), 7.31-7.15 (m, 1H_{PyrC-9} + 1H_{PyrC-10}, CH), 5.68 (d, 1H_{PyrC-11}, $^3J_{\text{H-11, H-10}} = 8.0$ Hz, CH), 4.71 (q, 1H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.8$ Hz, CH), 3.16-2.99 (m, 1H_{Ethyl}, CH₂), 2.83-2.68 (m, 1H_{Ethyl}, CH₂), 2.47-2.30 (m, 2H_{Ethyl}, CH₂), 1.74 (d, 3H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.8$ Hz, CH₃), 0.97 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 6.9$ Hz, CH₃), 0.31 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.0$ Hz, CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.64$ (1C_{Maleimid}, CO), 170.27 (1C_{Maleimid}, CO), 166.69 (1C_{arom.}), 153.83 (1C_{arom.}), 153.37 (1C_{arom.}), 151.36 (1C_{arom.}), 148.33 (1C_{arom.}), 143.29 (1C_{arom.}), 140.99 (1C_{arom.}), 134.86 (1C_{arom.}), 130.87 (1C_{arom.}), 126.62 (1C_{arom.}), 125.34 (1C_{arom.}), 124.85 (1C_{arom.}), 123.87 (1C_{arom.}), 123.73 (1C_{arom.}), 123.51 (1C_{arom.}), 121.28 (1C_{arom.}), 119.60 (1C_{arom.}), 115.32 (1C_{arom.}), 114.86 (1C_{arom.}), 111.68 (1C_{arom.}), 71.03 (1C_{aliphatisch}, CH), 52.73 (1C_{Ethyl}, NCH₂), 47.66 (1C_{Ethyl}, NCH₂), 15.34 (1C_{Ethyl}, CH₃), 11.80 (1C_{Ethyl}, CH₃), 10.29 (1C_{aliphatisch}, CH₃). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 1754, 1698, 1583, 1524, 1491, 1419, 1339, 1264, 1224, 1171, 1135, 1060, 1012, 824, 744, 707, 639, 597, 527, 494, 438$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{Rh}$ (M^+) berechnet: 602.0825, gefunden: 602.0827.

Darstellung der Verbindung Δ -(*R*)-205 Δ -(*R*)- 205

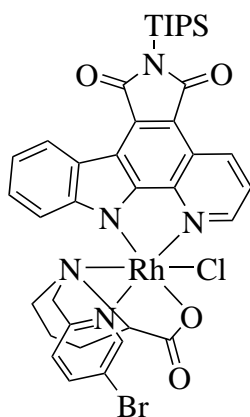
Methode b), Konditionen: 5.0 mL/13.8 eq/25 min, Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 10:1, $\varnothing = 1.5$ cm, h = 4 cm). Ausbeute: 9.7 mg (15.2 μ mol, 82%) Δ -(*R*)-**205** als roter Feststoff. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2/\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) = 0.55. **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 11.23$ (s, 1H, NH), 9.71 (d, 1H_{Pyridyl-6}, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.4$ Hz, CH), 9.52 (d, 1H_{Pyrc-2}, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 4.9$ Hz, CH), 9.29 (dd, 1H_{Pyrc-4}, $^3J_{\text{H-4, H-3}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-2}} = 1.2$ Hz, CH), 8.73-8.69 (m, 1H_{Pyrc-8}, CH), 8.45 td (td, 1H_{Pyridyl-4}, $^3J_{\text{H-4, H-5/3}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{H-4, H-6}} = 1.6$ Hz, CH), 8.10 (dd, 1H_{Pyrc-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H-3, H-2}} = 5.2$ Hz, CH), 7.97-7.93 (m, 1H_{Pyridyl-5}, CH), 7.91 (d, 1H_{Pyridyl-3}, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 8.0$ Hz, CH), 7.29-7.21 (m, 1H_{Pyrc-9} + 1H_{Pyrc-10}, CH), 6.06-6.00 (m, 1H_{Pyrc-11}, CH), 5.60 (q, 1H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH, CH}_3} = 6.8$ Hz, CH), 3.72-3.63 (m, 1H_{Ethyl}, CH₂), 3.21-3.13 (m, 1H_{Ethyl}, CH₂), 2.57-2.51 (m, 1H_{Ethyl}, CH₂), 2.22-2.14 (m, 1H_{Ethyl}, CH₂), 1.76 (d, 3H_{aliphatisch}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.0$ Hz, CH₃), 0.87 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.1$ Hz, CH₃), -0.08 (t, 3H_{Ethyl}, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.0$ Hz, CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 170.60$ (1C_{Maleimid, CO}), 170.29 (1C_{Maleimid, CO}), 166.22 (1C_{arom.}), 153.52 (1C_{arom.}), 153.38 (1C_{arom.}), 151.01 (1C_{arom.}), 147.68 (1C_{arom.}), 143.23 (1C_{arom.}), 140.94 (1C_{arom.}), 134.76 (1C_{arom.}), 130.83 (1C_{arom.}), 126.26 (1C_{arom.}), 124.81 (2C_{arom.}), 124.50 (1C_{arom.}), 124.11 (1C_{arom.}), 123.78 (1C_{arom.}), 120.90 (1C_{arom.}), 119.41 (1C_{arom.}), 114.96 (1C_{arom.}), 114.58 (1C_{arom.}), 112.78 (1C_{arom.}), 69.74 (1C_{aliphatisch, CH}), 51.76 (1C_{Ethyl, NCH_2}), 47.67 (1C_{Ethyl, NCH_2}), 14.75 (1C_{Ethyl, CH_3}), 11.37 (1C_{Ethyl, CH_3}), 9.68 (1C_{aliphatisch, CH_3}). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2163, 2030, 1993, 1753, 1700, 1583, 1523, 1490, 1417, 1339, 1263, 1224, 1134, 1010, 794, 743, 706, 638, 595, 493, 439$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{Rh}$ (M^+) berechnet: 602.0825, gefunden: 602.0833.

Darstellung der Verbindung 189

**189**

Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.0 eq (Ligand)/4 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan / Methanol 100:1). 16.1 mg (19.5 μmol , 81%) **189** wurden als oranger Feststoff erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.50. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.85-9.78 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 9.66-9.60 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 9.48-9.41 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 8.98-8.91 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 7.90-7.81 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 7.80-7.76 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 7.75-7.70 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 7.37-7.31 (m, 2 $H_{\text{arom.}}$, CH), 6.19-6.09 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 4.98 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 14.5 Hz, CH_2), 4.13 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2}$ = 14.7 Hz, CH_2), 3.38-3.22 (m, 2 H_{Ethyl} , NCH_2), 2.58-2.47 (m, 1 H_{Ethyl} , NCH_2), 2.40-2.28 (m, 1 H_{Ethyl} , NCH_2), 2.04-1.90 (m, 3 H_{TIPS} , CH), 1.25 (d, 18 H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 7.0 Hz, CH_3), 0.98-0.85 (m, 3 H_{Ethyl} , CH_3), 0.38-0.25 (m, 3 H_{Ethyl} , CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 3084, 2943, 2865, 1746, 1687, 1629, 1594, 1554, 1523, 1499, 1464, 1417, 1336, 1267, 1226, 1180, 1140, 1108, 1046, 1019, 919, 881, 834, 801, 749, 679, 646, 574, 544, 497, 442.

Darstellung der Verbindung 119

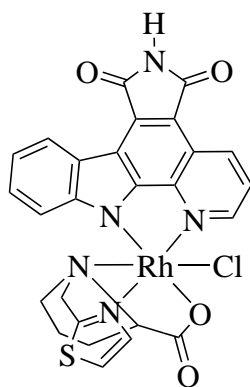
**119**

20.6 mg (1.00 eq, 68.9 μmol) **116** wurden in 2 mL $\text{Methanol}_{\text{abs}}$ gelöst und 2.0 mg (1.21 eq, 83.5 μmol) Lithiumhydroxid zugegeben. Die Lösung wurde 16 h bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und 70.1 mg (1.28 eq, 88.4 μmol) **109** wurden zugegeben. Es wurden 4 mL Isopropanol zugegeben und für 1.5 h bei 95 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 100:1) aufgereinigt um 4.4 mg (5.09 μmol , 7%) **119** als roten Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 100:1) = 0.45. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.48-9.43 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 9.31-9.26 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 8.96-8.91 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 8.06-8.03 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 7.95-7.89 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 7.80-7.73 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 7.62-7.55 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 7.47-7.35 (m, 3 $H_{\text{arom.}}$, CH), 5.61-5.54 (m, 1 $H_{\text{arom.}}$, CH), 4.71-4.61 (m, 1 $H_{\text{aliphatisch}}$), 3.85-3.60 (m, 2 $H_{\text{aliphatisch}}$), 3.18-3.05 (m, 1 $H_{\text{aliphatisch}}$), 2.97-2.82 (m, 1 $H_{\text{aliphatisch}}$), 2.72-2.59 (m, 1 $H_{\text{aliphatisch}}$), 2.30-2.16 (m, 1 $H_{\text{aliphatisch}}$), 2.03-1.89 (m, 3 H_{TIPS} , CH), 1.75-1.66 (m, 2 $H_{\text{aliphatisch}}$, CH), 1.24 (d, 18 H_{TIPS} , $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}}$ = 7.4 Hz, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2924, 2859, 1743, 1686, 1663, 1582, 1505, 1456, 1415, 1390, 1334, 1264,

1233, 1178, 1133, 1086, 1031, 917, 881, 801, 755, 649, 571, 499, 406. **HR-MS** (ESI(+)): $C_{37}H_{41}BrClN_5O_4RhSi$ ($M+H^+$) berechnet: 864.0849, gefunden: 864.0874.

Anmerkung: Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Stereozentrums müssen weitere Studien erfolgen. Abgebildet ist eine mögliche Konformation des Komplexes.

Darstellung der Verbindung **118**

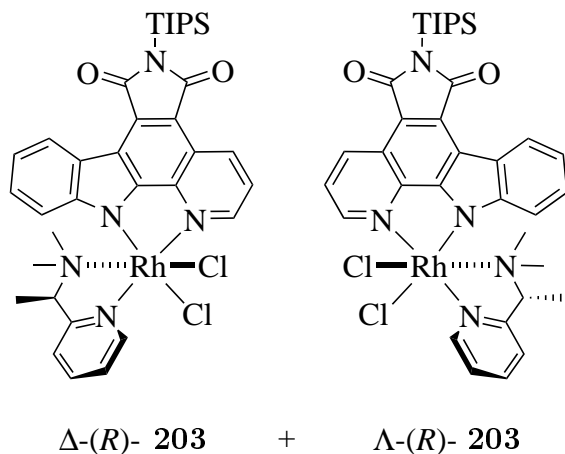


118

13.0 mg (1.00 eq, 57.4 μ mol) **115** wurden in 2 mL Methanol_{abs.} gelöst und 1.5 mg (1.08 eq, 62.2 μ mol) Lithiumhydroxid zugegeben. Die Lösung wurde 16 h bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und 75.9 mg (1.67 eq, 95.7 μ mol) **109** wurden zugegeben. Es wurden 4 mL Isopropanol zugegeben und für 1 h bei 95 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 100:1) aufgereinigt um 5.8 mg (9.12 μ mol, 16%) **118** als roten Feststoff zu erhalten. R_f (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 5:1) = 0.60. **1H -NMR** (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 11.25 (s, 1H, NH), 9.38-9.25 (m, 1H_{Pyrc}, CH), 8.90-8.82 (m, 1H_{Pyrc}, CH), 8.74-8.66

(m, 1H_{Pyrc}, CH), 8.65-8.62 (m, 1H_{Thiazol}, CH), 8.46-8.43 (m, 1H_{Thiazol}, CH), 8.13-8.02 (m, 1H_{Pyrc}, CH), 7.35-7.24 (m, 2H_{Pyrc}, CH), 5.72-5.65 (m, 1H_{Pyrc}, CH), 4.80 (d, 1H, $^2J_{CH_2, CH_2} = 16.2$ Hz, CH_2), 4.18 (d, 1H, $^2J_{CH_2, CH_2} = 16.2$ Hz, CH_2), 3.92-3.80 (m, 1H_{Prolin}, CH), 2.32-2.12 (m, 2H_{Prolin}, CH_2), 2.08-1.94 (m, 1H_{Prolin}, CH_2), 1.62-1.47 (m, 1H_{Prolin}, CH_2), 1.09-1.01 (m, 1H_{Prolin}, CH_2). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu}$ = 2923, 1753, 1709, 1654, 1497, 1418, 1344, 1229, 1131, 1019, 745, 709, 639, 490, 465, 442.

Anmerkung: Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Stereozentrums müssen weitere Studien erfolgen. Abgebildet ist eine mögliche Konformation des Komplexes.

Darstellung der Verbindungen Δ -(*R*)-**203** und Λ -(*R*)-**203**

Methode a), Konditionen: 5.0 mL/1.1 eq (Ligand)/1 h, Aufreinigung mittels Dünnschichtchromatographie (Chloroform / Methanol 100:1). 36.5 mg (47.6 μ mol, 85%) der Verbindungen **203** und **203'** wurden als Gemisch erhalten. R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 50:1) = 0.13. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.12 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl, 1-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.4 \text{ Hz}$, CH), 9.92 (d, $1\text{H}_{\text{Pyridyl, 1-6}}$, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 5.5 \text{ Hz}$, CH), 9.69-9.60 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC, 2-2}}$, CH), 9.48-9.38 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC, 2-4}}$, CH), 9.94-8.86 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC, 2-8}}$, CH), 8.27-8.14 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl, 2-4}}$, CH), 7.86-7.70 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC, 2-3}} + 1\text{H}_{\text{Pyridyl, 2-5}}$, CH), 7.58-7.50 (m, $1\text{H}_{\text{Pyridyl, 2-3}}$, CH), 7.32-7.21 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC, 2-9}}$, CH), 7.21-7.12 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC, 2-10}}$, CH), 5.92-5.80 (m, $1\text{H}_{\text{PyrC, 2-11}}$, CH), 5.64-5.54 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch, 1}}$, CH), 4.71-4.61 (m, $1\text{H}_{\text{aliphatisch, 1}}$, CH), 2.69 (s, $3\text{H}_{\text{Methyl, 1}}$, NCH_3), 2.50 (s, $3\text{H}_{\text{Methyl, 1}}$, NCH_3), 2.05-1.89 (m, $3\text{H}_{\text{TIPS, 2}}$, CH), 1.82 (s, $3\text{H}_{\text{Methyl, 1}}$, NCH_3), 1.64-1.52 (m, $3\text{H}_{\text{Methyl, 1}} + 3\text{H}_{\text{aliphatisch, 1}}$, $\text{NCH}_3 + \text{CH}_3$), 1.46 (d, $3\text{H}_{\text{aliphatisch, 1}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 6.8 \text{ Hz}$, CH_3), 1.23 (d, $18\text{H}_{\text{TIPS, 2}}$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}} = 7.4 \text{ Hz}$, CH_3). **FT-IR** (Feststoff): $\tilde{\nu} = 2942, 2865, 1746, 1686, 1584, 1522, 1498, 1469, 1413, 1333, 1265, 1229, 1176, 1138, 1048, 1018, 927, 882, 825, 796, 746, 676, 648, 594, 497, 439$. **HR-MS** (ESI(+)): $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{RhSiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) berechnet: 788.1432, gefunden: 788.1453.

Anmerkung: Signale im $^1\text{H-NMR}$ werden mit 1 bezeichnet, wenn diese nur einen Komplex betreffen und mit 2, wenn das Signal zu beiden Komplexen zählt. Eine klare Zuordnung der Atome zum Λ -(*R*)- oder Δ -(*R*)-Diastereomer konnte anhand dieser Daten nicht erfolgen.

Literatur

- [1] E. L. Borths, K. P. Locher, A. T. Lee, D. C. Rees, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, *99*, 16642–16647.
- [2] H. C. Watson, J. C. Kendrew **1976**.
- [3] K. L. Haas, K. J. Franz, *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 4921–4960.
- [4] M. P. Coogan, P. J. Dyson, M. Bochmann, *Organometallics* **2012**, *31*, 5671–5672.
- [5] M. F. Perutz, *Brookhaven symposia in biology* **1960**, *13*, 165–183.
- [6] M. F. Perutz, H. Muirhead, J. M. Cox, L. C. Goaman, F. S. Mathews, E. L. McGandy, L. E. Webb, *Nature* **1968**, *219*, 29–32.
- [7] M. F. Perutz, H. Muirhead, J. M. Cox, L. C. Goaman, *Nature* **1968**, *219*, 131–139.
- [8] M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, North, A. C. T., *Nature* **1960**, *185*, 416–422.
- [9] F. P. Guengerich, *Journal of Biological Chemistry* **2013**, *288*, 13164.
- [10] J. C. Kendrew, G. Bodo, H. M. Dintzis, R. G. Parrish, H. Wyckoff, D. C. Phillips, *Nature* **1958**, *181*, 662–666.
- [11] J. A. Friederich, J. F. Butterworth, *Anesthesia and analgesia* **1995**, *81*, 152–162.
- [12] R. P. Smith, H. Kruszyna, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **1974**, *191*, 557–563.
- [13] F. Murad, *The Journal of clinical investigation* **1986**, *78*, 1–5.
- [14] S. Moncada, R. M. Palmer, E. A. Higgs, *Pharmacological reviews* **1991**, *43*, 109–142.
- [15] M. G. Apps, Choi, Eugene H Y, N. J. Wheate, *Endocrine-related cancer* **2015**, *22*, R219–33.
- [16] R. A. Alderden, M. D. Hall, T. W. Hambley, *Journal of Chemical Education* **2006**, *83*, 728.
- [17] J. Reedijk, Lohman, P. H. M., *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition* **1985**, *7*, 173–180.
- [18] D. Wang, S. J. Lippard, *Nature reviews. Drug discovery* **2005**, *4*, 307–320.

- [19] A. d. Luca, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, M. Lo Bello, A. Casini, *Journal of Inorganic Biochemistry* **2013**, *119*, 38–42.
- [20] W. F. Kean, L. Hart, W. W. Buchanan, *Rheumatology* **1997**, *36*, 560–572.
- [21] A. Chircorian, A. M. Barrios, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 5113–5116.
- [22] S. P. Fricker, *Metallomics : integrated biometal science* **2010**, *2*, 366–377.
- [23] J. M. Rademaker-Lakhai, van den Bongard, Desiree, D. Pluim, J. H. Beijnen, Schellens, Jan H M, *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **2004**, *10*, 3717–3727.
- [24] D. Pluim, van Waardenburg, Robert C A M, J. H. Beijnen, Schellens, Jan H M, *Cancer chemotherapy and pharmacology* **2004**, *54*, 71–78.
- [25] A. Bergamo, G. Sava, *Chemical Society reviews* **2015**, *44*, 8818–8835.
- [26] S. Leijen, S. A. Burgers, P. Baas, D. Pluim, M. Tibben, E. van Werkhoven, E. Alessio, G. Sava, J. H. Beijnen, Schellens, Jan H M, *Investigational new drugs* **2015**, *33*, 201–214.
- [27] F.-Z. Sadafi, L. Massai, G. Bartolommei, M. R. Moncelli, L. Messori, F. Tadini-Buoninsegni, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 1660–1664.
- [28] C. G. Hartinger, M. A. Jakupec, S. Zorbas-Seifried, M. Groessler, A. Egger, W. Berger, H. Zorbas, P. J. Dyson, B. K. Keppler, *Chemistry & Biodiversity* **2008**, *5*, 2140–2155.
- [29] G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 3–25.
- [30] G. Gasser, N. Metzler-Nolte, *Current Opinion in Chemical Biology* **2012**, *16*, 84–91.
- [31] A. Casini, G. Mastrobuoni, W. H. Ang, C. Gabbiani, G. Pieraccini, G. Moneti, P. J. Dyson, L. Messori, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 631–635.
- [32] A. d. Almeida, B. L. Oliveira, J. D. Correia, G. Soveral, A. Casini, *Coordination Chemistry Reviews* **2013**, *257*, 2689–2704.
- [33] E. A. Hillard, G. Jaouen, *Organometallics* **2011**, *30*, 20–27.
- [34] F. Mendes, A. Paulo, I. Santos, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2011**, *40*, 5377–5393.

-
- [35] A. d. Almeida, B. L. Oliveira, J. D. Correia, G. Soveral, A. Casini, *Coordination Chemistry Reviews* **2013**.
- [36] G. R. Morais, A. Paulo, I. Santos, *Organometallics* **2012**, 120801130557009.
- [37] A. A. Holder, *Annual Reports Section "A" (Inorganic Chemistry)* **2013**, 109, 317.
- [38] P. Caravan, N. J. Cloutier, M. T. Greenfield, S. A. McDermid, S. U. Dunham, Bulte, Jeff W. M., Amedio, John C., R. J. Looby, R. M. Supkowski, Horrocks, William DeW., T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 3152–3162.
- [39] Z. Tyeklar, S. U. Dunham, K. Midelfort, D. M. Scott, H. Sajiki, K. Ong, R. B. Lauffer, P. Caravan, T. J. McMurry, *Inorganic chemistry* **2007**, 46, 6621–6631.
- [40] J. Amin, I. Chuckowree, G. J. Tizzard, S. J. Coles, M. Wang, J. P. Bingham, J. A. Hartley, J. Spencer, *Organometallics* **2013**, 32, 509–513.
- [41] J. Spencer, J. Amin, S. K. Callear, G. J. Tizzard, S. J. Coles, P. Coxhead, M. Guille, *Metallomics* **2011**, 3, 600.
- [42] J. Spencer, J. Amin, P. Coxhead, J. McGeehan, C. J. Richards, G. J. Tizzard, S. J. Coles, J. P. Bingham, J. A. Hartley, L. Feng, E. Meggers, M. Guille, *Organometallics* **2011**, 30, 3177–3181.
- [43] J. Spencer, J. Amin, M. Wang, G. Packham, S. S. S. Alwi, G. J. Tizzard, S. J. Coles, R. M. Paranal, J. E. Bradner, T. D. Heightman, *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 2, 358–362.
- [44] J. Spencer, J. Amin, R. Boddiboyena, G. Packham, B. E. Cavell, S. S. Syed Alwi, R. M. Paranal, T. D. Heightman, M. Wang, B. Marsden, P. Coxhead, M. Guille, G. J. Tizzard, S. J. Coles, J. E. Bradner., *MedChemComm* **2012**, 3, 61.
- [45] B. T. Loughrey, M. L. Williams, P. C. Healy, A. Innocenti, D. Vullo, C. T. Supuran, P. G. Parsons, S.-A. Poulsen, *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2009**, 14, 935–945.
- [46] A. J. Salmon, M. L. Williams, Q. K. Wu, J. Morizzi, D. Gregg, S. A. Charman, D. Vullo, C. T. Supuran, S.-A. Poulsen, *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 55, 5506–5517.
- [47] A. J. Salmon, M. L. Williams, A. Hofmann, S.-A. Poulsen, *Chemical Communications* **2012**, 48, 2328.
-

- [48] O. Payen, S. Top, A. Vessières, E. Brulé, A. Lauzier, M.-A. Plamont, M. J. McGlinchey, H. Müller-Bunz, G. Jaouen, *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, *696*, 1049–1056.
- [49] M. Patra, G. Gasser, M. Wenzel, K. Merz, J. E. Bandow, N. Metzler-Nolte, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2011**, *2011*, 3295–3302.
- [50] M. Dörr, E. Meggers, *Current Opinion in Chemical Biology* **2014**, *19*, 76–81.
- [51] van Staveren, Dave R, N. Metzler-Nolte, *Chemical reviews* **2004**, *104*, 5931–5985.
- [52] R. P. Hanzlik, P. Soine, W. H. Soine, *Journal of Medicinal Chemistry* **1979**, *22*, 424–428.
- [53] R. P. Hanzlik, W. H. Soine, *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 1290–1291.
- [54] M. Librizzi, R. Chiarelli, L. Bosco, S. Sansook, J. Gascon, J. Spencer, F. Caradonna, C. Luparello, *Materials* **2015**, *8*, 7041–7047.
- [55] M. Patra, G. Gasser, A. Pinto, K. Merz, I. Ott, J. E. Bandow, N. Metzler-Nolte, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1930–1938.
- [56] H. Bielig, J. Velder, A. Saiai, M. Menning, S. Meemboor, W. Kalka-Moll, M. Krönke, H.-G. Schmalz, T. A. Kufer, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 2065–2071.
- [57] D. Can, B. Spingler, P. Schmutz, F. Mendes, P. Raposinho, C. Fernandes, F. Carta, A. Innocenti, I. Santos, C. T. Supuran, R. Alberto, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 3354–3357.
- [58] S. Sulieman, D. Can, J. Mertens, H. W. P. N'Dongo, Y. Liu, P. Schmutz, M. Bauwens, B. Spingler, R. Alberto, *Organometallics* **2012**, *31*, 6880–6886.
- [59] F. W. Monnard, T. Heinisch, E. S. Nogueira, T. Schirmer, T. R. Ward, *Chemical Communications* **2011**, *47*, 8238.
- [60] J. X. Ong, C. W. Yap, W. H. Ang, *Inorganic Chemistry* **2012**, *51*, 12483–12492.
- [61] P. Paira, M. J. Chow, G. Venkatesan, V. K. Kosaraju, S. L. Cheong, K.-N. Klotz, W. H. Ang, G. Pastorin, *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19*, 8321–8330.
- [62] K. Wähler, K. Kräling, H. Steuber, E. Meggers, *ChemistryOpen* **2013**, *2*, 180–185.
- [63] M. Streib, K. Kräling, K. Richter, X. Xie, H. Steuber, E. Meggers, *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 305–309.

-
- [64] R. W.-Y. Sun, C. K.-L. Li, D.-L. Ma, J. J. Yan, C.-N. Lok, C.-H. Leung, N. Zhu, C.-M. Che, *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 3097–3113.
- [65] K. H.-M. Chow, R. W.-Y. Sun, J. B. Lam, C. K.-L. Li, A. Xu, D.-L. Ma, R. Abagyan, Y. Wang, C.-M. Che, *Cancer Research* **2010**, *70*, 329–337.
- [66] J. J. Yan, A. L.-F. Chow, C.-H. Leung, R. W.-Y. Sun, D.-L. Ma, C.-M. Che, *Chemical Communications* **2010**, *46*, 3893.
- [67] P. Wang, C.-H. Leung, D.-L. Ma, W. Lu, C.-M. Che, *Chemistry - An Asian Journal* **2010**, *5*, 2271–2280.
- [68] S. Mollin, *Oktaedrische Ruthenium(II)- und Rhodium(III)- Komplexe mit mehrzähligen Liganden als Kinaseinhibitoren*, Philipps-Universität Marburg, Dissertation, **2012**.
- [69] B. L. Oliveira, P. D. Raposinho, F. Mendes, F. Figueira, I. Santos, A. Ferreira, C. Cordeiro, A. P. Freire, J. D. G. Correia, *Bioconjugate Chemistry* **2010**, *21*, 2168–2172.
- [70] B. L. Oliveira, I. S. Moreira, P. A. Fernandes, M. J. Ramos, I. Santos, J. D. Correia, *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2013**, *45*, 13–25.
- [71] H.-J. Zhong, H. Yang, D. S.-H. Chan, C.-H. Leung, H.-M. Wang, D.-L. Ma, R. Seifert, *PLoS ONE* **2012**, *7*, e49574.
- [72] C.-H. Leung, H. Yang, V. P.-Y. Ma, D. S.-H. Chan, H.-J. Zhong, Y.-W. Li, W.-F. Fong, D.-L. Ma, *MedChemComm* **2012**, *3*, 696.
- [73] C.-H. Leung, H.-J. Zhong, H. Yang, Z. Cheng, D. S.-H. Chan, V. P.-Y. Ma, R. Abagyan, C.-Y. Wong, D.-L. Ma, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 9010–9014.
- [74] S. Blanck, T. Cruchter, A. Vultur, R. Riedel, K. Harms, M. Herlyn, E. Meggers, *Organometallics* **2011**, *30*, 4598–4606.
- [75] S. Mollin, S. Blanck, K. Harms, E. Meggers, *Inorganica Chimica Acta* **2012**, *393*, 261–268.
- [76] S. Blanck, J. Maksimoska, J. Baumeister, K. Harms, R. Marmorstein, E. Meggers, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 5244–5246.
-

- [77] L. Feng, Y. Geisselbrecht, S. Blanck, A. Wilbuer, G. E. Atilla-Gokcumen, P. Filipakopoulos, K. Kralling, M. A. Celik, K. Harms, J. Maksimoska, R. Marmorstein, G. Frenking, S. Knapp, L.-O. Essen, E. Meggers, *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 5976–5986.
- [78] G. Manning, G. D. Plowman, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Trends in Biochemical Sciences* **2002**, *27*, 514–520.
- [79] P. A. Schwartz, B. W. Murray, *Bioorganic Chemistry* **2011**, *39*, 192–210.
- [80] R. Roskoski, *Pharmacological research* **2015**, *100*, 1–23.
- [81] S. K. Hanks, T. Hunter, *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* **1995**, *9*, 576–596.
- [82] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science (New York, N.Y.)* **2002**, *298*, 1912–1934.
- [83] S. Srivastava, Z. Li, K. Ko, P. Choudhury, M. Albaum, A. K. Johnson, Y. Yan, J. M. Backer, D. Unutmaz, W. A. Coetzee, E. Y. Skolnik, *Molecular cell* **2006**, *24*, 665–675.
- [84] F. Zuccotto, E. Ardini, E. Casale, M. Angiolini, *Journal of medicinal chemistry* **2010**, *53*, 2681–2694.
- [85] Madhusudan, P. Akamine, N.-H. Xuong, S. S. Taylor, *Nature structural biology* **2002**, *9*, 273–277.
- [86] G. Klebe, *Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, 2. Aufl., Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, **2009**.
- [87] J. A. Adams, *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 2271–2290.
- [88] A. J. Bridges, *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 2541–2572.
- [89] C. Yewale, D. Baradia, I. Vhora, S. Patil, A. Misra, *Biomaterials* **2013**, *34*, 8690–8707.
- [90] Y. Yarden, M. X. Sliwkowski, *Nature reviews. Molecular cell biology* **2001**, *2*, 127–137.
- [91] J. Dong, L. K. Opresko, P. J. Dempsey, D. A. Lauffenburger, R. J. Coffey, H. S. Wiley, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1999**, *96*, 6235–6240.

-
- [92] C. J. Wikstrand, C. J. Reist, G. E. Archer, M. R. Zalutsky, D. D. Bigner, *Journal of neurovirology* **1998**, *4*, 148–158.
- [93] D. S. Salomon, R. Brandt, F. Ciardiello, N. Normanno, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **1995**, *19*, 183–232.
- [94] H. I. Scher, A. Sarkis, V. Reuter, D. Cohen, G. Netto, D. Petrylak, P. Lianes, Z. Fuks, J. Mendelsohn, C. Cordon-Cardo, *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **1995**, *1*, 545–550.
- [95] J. C. Irish, A. Bernstein, *The Laryngoscope* **1993**, *103*, 42–52.
- [96] V. Gorgoulis, D. Aninos, P. Mikou, P. Kanavaros, A. Karameris, J. Joardanoglou, A. Rasidakis, M. Veslemes, B. Ozanne, D. A. Spandidos, *Anticancer research* **1992**, *12*, 1183–1187.
- [97] T. J. Lynch, D. W. Bell, R. Sordella, S. Gurubhagavatula, R. A. Okimoto, B. W. Brannigan, P. L. Harris, S. M. Haserlat, J. G. Supko, F. G. Haluska, D. N. Louis, D. C. Christiani, J. Settleman, D. A. Haber, *The New England journal of medicine* **2004**, *350*, 2129–2139.
- [98] L. V. Sequist, T. J. Lynch, *Annual review of medicine* **2008**, *59*, 429–442.
- [99] J. Stamos, M. X. Sliwkowski, C. Eigenbrot, *The Journal of biological chemistry* **2002**, *277*, 46265–46272.
- [100] E. Weisberg, P. W. Manley, S. W. Cowan-Jacob, A. Hochhaus, J. D. Griffin, *Nature reviews. Cancer* **2007**, *7*, 345–356.
- [101] J. Groffen, J. R. Stephenson, N. Heisterkamp, A. d. Klein, C. R. Bartram, G. Grosveld, *Cell* **1984**, *36*, 93–99.
- [102] C. R. Bartram, A. d. Klein, A. Hagemeyer, T. van Agthoven, van Kessel, Ad Geurts, D. Bootsma, G. Grosveld, M. A. Ferguson-Smith, T. Davies, M. Stone, N. Heisterkamp, J. R. Stephenson, J. Groffen, *Nature* **1983**, *306*, 277–280.
- [103] T. G. Lugo, A. M. Pendergast, A. J. Muller, O. N. Witte, *Science (New York, N.Y.)* **1990**, *247*, 1079–1082.
- [104] B. Nagar, W. G. Bornmann, P. Pellicena, T. Schindler, D. R. Veach, W. T. Miller, B. Clarkson, J. Kuriyan, *Cancer Research* **2002**, *62*, 4236–4243.
- [105] R. Anand, J. Maksimoska, N. Pagano, E. Y. Wong, P. A. Gimotty, S. L. Diamond, E. Meggers, R. Marmorstein, *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 1602–1611.
-

- [106] G. E. Atilla-Gokcumen, L. Costanzo, E. Meggers, *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2011**, *16*, 45–50.
- [107] G. E. Atilla-Gokcumen, N. Pagano, C. Streu, J. Maksimoska, P. Filippakopoulos, S. Knapp, E. Meggers, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2933–2936.
- [108] G. E. Atilla-Gokcumen, D. S. Williams, H. Bregman, N. Pagano, E. Meggers, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1443–1450.
- [109] H. Bregman, P. J. Carroll, E. Meggers, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 877–884.
- [110] H. Bregman, D. S. Williams, G. E. Atilla, P. J. Carroll, E. Meggers, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 13594–13595.
- [111] J. É. Debreczeni, A. N. Bullock, G. E. Atilla, D. S. Williams, H. Bregman, S. Knapp, E. Meggers, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 1580–1585.
- [112] S. Dieckmann, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, *2012*, 813–821.
- [113] J. Maksimoska, L. Feng, K. Harms, C. Yi, J. Kissil, R. Marmorstein, E. Meggers, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 15764–15765.
- [114] E. Meggers, G. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. Mulcahy, N. Pagano, D. Williams, *Synlett* **2007**, *2007*, 1177–1189.
- [115] A. L. Merkel, E. Meggers, M. Ocker, *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2012**, *21*, 425–436.
- [116] N. Pagano, J. Maksimoska, H. Bregman, D. S. Williams, R. D. Webster, F. Xue, E. Meggers, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, *5*, 1218.
- [117] N. Pagano, E. Y. Wong, T. Breiding, H. Liu, A. Wilbuer, H. Bregman, Q. Shen, S. L. Diamond, E. Meggers, *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 8997–9009.
- [118] D. S. Williams, G. E. Atilla, H. Bregman, A. Arzoumanian, P. S. Klein, E. Meggers, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 1984–1987.
- [119] P. Xie, D. S. Williams, G. E. Atilla-Gokcumen, L. Milk, M. Xiao, K. S. M. Smalley, M. Herlyn, E. Meggers, R. Marmorstein, *ACS Chemical Biology* **2008**, *3*, 305–316.
- [120] A. Kastl, S. Dieckmann, K. Wähler, T. Völker, L. Kastl, A. L. Merkel, A. Vultur, B. Shannan, K. Harms, M. Ocker, W. J. Parak, M. Herlyn, E. Meggers, *ChemMedChem* **2013**, *8*, 924–927.

-
- [121] S. Mollin, R. Riedel, K. Harms, E. Meggers, *Journal of Inorganic Biochemistry* **2015**.
- [122] S. P. Mulcahy, P. J. Carroll, E. Meggers, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 8877–8880.
- [123] C. Streu, L. Feng, P. J. Carroll, J. Maksimoska, R. Marmorstein, E. Meggers, *Inorganica Chimica Acta* **2011**, *377*, 34–41.
- [124] K. Wähler, A. Ludewig, P. Szabo, K. Harms, E. Meggers, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2014**, *2014*, 807–811.
- [125] A. Wilbuer, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, K. Kräling, K. Harms, C. P. Bagowski, E. Meggers, *Angewandte Chemie* **2010**, *122*, 3928–3932.
- [126] L. Zhang, P. Carroll, E. Meggers, *Organic Letters* **2004**, *6*, 521–523.
- [127] H. Bregman, D. S. Williams, E. Meggers, *Synthesis* **2005**, 1521–1527.
- [128] D. T. McQuade, A. G. O'Brien, M. Dörr, R. Rajaratnam, U. Eisold, B. Monnanda, T. Nobuta, H.-G. Löhmannsröben, E. Meggers, P. H. Seeberger, *Chemical Science* **2013**, *4*, 4067–4070.
- [129] J. E. Siregar, G. Kurisu, T. Kobayashi, M. Matsuzaki, K. Sakamoto, F. Mi-ichi, Y.-i. Watanabe, M. Hirai, H. Matsuoka, D. Syafruddin, S. Marzuki, K. Kita, *Parasitology international* **2015**, *64*, 295–300.
- [130] D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chemical Reviews* **1996**, *96*, 835–876.
- [131] H. U. Blaser, *Chemical Reviews* **1992**, *92*, 935–952.
- [132] G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 3561–3651.
- [133] P. Schnider, G. Koch, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, *Chemistry - A European Journal* **1997**, *3*, 887–892.
- [134] A. Trifonova, K. E. Källström, P. G. Andersson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3393–3403.
- [135] E. N. Bess, M. S. Sigman, *Organic Letters* **2013**, *15*, 646–649.
- [136] C. Bolm, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1991**, *30*, 542–543.
- [137] D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helvetica Chimica Acta* **1991**, *74*, 232–240.
- [138] A. I. Meyers, *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 6137–6151.
-

- [139] A. V. Malkov, A. J. P. S. Liddon, P. Ramírez-López, L. Bendová, D. Haigh, P. Kočovský, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 1432–1435.
- [140] F. Glorius, G. Altenhoff, R. Goddard, C. Lehmann, *Chemical Communications* **2002**, 2704–2705.
- [141] É. Bélanger, M.-F. Pouliot, M.-A. Courtemanche, J.-F. Paquin, *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 317–331.
- [142] H. Aït-Haddou, O. Hoarau, D. Cramailère, F. Pezet, J.-C. Daran, G. G. A. Balavoine, *Chemistry - A European Journal* **2004**, *10*, 699–707.
- [143] R. Frauenlob, M. M. McCormack, C. M. Walsh, E. Bergin, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 6934.
- [144] G. Helmchen, A. Krotz, K.-T. Ganz, D. Hansen, *Synlett* **1991**, *1991*, 257–259.
- [145] K. C. Nicolaou, D. E. Lizos, D. W. Kim, D. Schlawe, de Noronha, Rita G, D. A. Longbottom, M. Rodriguez, M. Bucci, G. Cirino, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 4460–4470.
- [146] L. N. Pridgen, G. Miller, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1983**, *20*, 1223–1230.
- [147] A. Pfaltz, *Accounts of Chemical Research* **1993**, *26*, 339–345.
- [148] D. A. Tomalia, J. N. Paige, *The Journal of Organic Chemistry* **1973**, *38*, 3949–3951.
- [149] H. Witte, W. Seeliger, *Angewandte Chemie* **1972**, *84*, 343–344.
- [150] J. V. Allen, J. M. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 277–282.
- [151] P. Paredes, J. Díez, M. P. Gamasa, *Journal of Organometallic Chemistry* **2008**, *693*, 3681–3687.
- [152] D. Cuervo, J. Díez, M. P. Gamasa, S. García-Granda, J. Gimeno, *Inorganic Chemistry* **2002**, *41*, 4999–5001.
- [153] P. Braunstein, F. Naud, A. Pfaltz, S. J. Rettig, *Organometallics* **2000**, *19*, 2676–2683.
- [154] S. Lin, B. He, D. Shiu-Hin Chan, Hong Chan, Philip Wai, C.-H. Leung, D.-L. Ma, *RSC Adv* **2014**, *4*, 54826–54831.
- [155] P. K. Pal, M. G. B. Drew, D. Datta, *New Journal of Chemistry* **2002**, *26*, 24–27.

-
- [156] D. L. Davies, O. Al-Duaij, J. Fawcett, M. Giardiello, S. T. Hilton, D. R. Russell, *Dalton Transactions* **2003**, 4132.
- [157] D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garratt, D. R. Russell, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2004**, 3629–3634.
- [158] H. Brunner, J. Klankermayer, M. Zabel, *Organometallics* **2002**, *21*, 5746–5756.
- [159] B. Li, T. Roisnel, C. Darcel, P. H. Dixneuf, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2012**, *41*, 10934–10937.
- [160] A. J. Davenport, D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garratt, D. R. Russell, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2000**, 4432–4441.
- [161] H. Brunner, U. Obermann, *Chemische Berichte* **1989**, *122*, 499–507.
- [162] M. D. Jones, F. A. Paz, J. E. Davies, R. Raja, M. Duer, J. Klinowski, B. F. Johnson, *Inorganica Chimica Acta* **2004**, *357*, 3351–3359.
- [163] O. Masayoshi, I. Kakuzo, *Inorganica Chimica Acta* **1991**, *179*, 155–156.
- [164] K. E. Allen, D. M. Heinekey, A. S. Goldman, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2013**, *32*, 1579–1582.
- [165] K. E. Allen, D. M. Heinekey, A. S. Goldman, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2014**, *33*, 1337–1340.
- [166] J.-i. Ito, T. Kaneda, H. Nishiyama, *Organometallics* **2012**, *31*, 4442–4449.
- [167] C. P. Owens, A. Varela-Álvarez, V. Boyarskikh, D. G. Musaev, Davies, Huw M. L., S. B. Blakey, *Chemical Science* **2013**, *4*, 2590.
- [168] Y. Motoyama, H. Narusawa, H. Nishiyama, *Chemical Communications* **1999**, 131–132.
- [169] Y. Motoyama, M. Okano, H. Narusawa, N. Makihara, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics* **2001**, *20*, 1580–1591.
- [170] Y. Motoyama, K. Shimozone, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics* **2002**, *21*, 1684–1696.
- [171] H. Nishiyama, T. Shiomi, Y. Tsuchiya, I. Matsuda, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 6972–6973.
-

- [172] T. Ohshima, T. Kawabata, Y. Takeuchi, T. Kakinuma, T. Iwasaki, T. Yonezawa, H. Murakami, H. Nishiyama, K. Mashima, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2011**, *50*, 6296–6300.
- [173] Y. Satake, S. Abe, S. Okazaki, N. Ban, T. Hikage, T. Ueno, H. Nakajima, A. Suzuki, T. Yamane, H. Nishiyama, Y. Watanabe, *Organometallics* **2007**, *26*, 4904–4908.
- [174] T. Shiomi, T. Adachi, K. Toribatake, L. Zhou, H. Nishiyama, *Chemical communications (Cambridge, England)* **2009**, 5987–5989.
- [175] K. Toribatake, H. Nishiyama, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2013**, *52*, 11011–11015.
- [176] K. Toribatake, L. Zhou, A. Tsuruta, H. Nishiyama, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3551–3560.
- [177] Y.-F. Yang, T. Shi, X.-H. Zhang, Z.-X. Tang, Z.-Y. Wen, J.-M. Quan, Y.-D. Wu, *Organic & biomolecular chemistry* **2011**, *9*, 5845–5855.
- [178] J.-i. Ito, M. Kitase, H. Nishiyama, *Organometallics* **2007**, *26*, 6412–6417.
- [179] J.-i. Ito, T. Miyakawa, H. Nishiyama, *Organometallics* **2006**, *25*, 5216–5218.
- [180] J.-i. Ito, T. Miyakawa, H. Nishiyama, *Organometallics* **2008**, *27*, 3312–3315.
- [181] J.-i. Ito, H. Nishiyama, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007**, *2007*, 1114–1119.
- [182] K. Itoh, A. Tsuruta, J.-i. Ito, Y. Yamamoto, H. Nishiyama, *The Journal of organic chemistry* **2012**, *77*, 10914–10919.
- [183] K. Morisaki, M. Sawa, J.-y. Nomaguchi, H. Morimoto, Y. Takeuchi, K. Mashima, T. Ohshima, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2013**, *19*, 8417–8420.
- [184] Y. Motoyama, H. Kawakami, K. Shimozone, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics* **2002**, *21*, 3408–3416.
- [185] J.-i. Ito, T. Teshima, H. Nishiyama, *Chemical communications (Cambridge, England)* **2012**, *48*, 1105–1107.
- [186] J.-i. Ito, K. Fujii, H. Nishiyama, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2013**, *19*, 601–605.

-
- [187] J.-i. Ito, S. Ujiie, H. Nishiyama, *Chemical communications (Cambridge, England)* **2008**, 1923–1925.
- [188] J.-i. Ito, S. Ujiie, H. Nishiyama, *Organometallics* **2009**, *28*, 630–638.
- [189] D. Cuervo, J. Díez, M. P. Gamasa, J. Gimeno, P. Paredes, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2006**, *2006*, 599–608.
- [190] J. Díez, M. P. Gamasa, J. Gimeno, P. Paredes, *Organometallics* **2005**, *24*, 1799–1802.
- [191] E. d. Julián, J. Díez, E. Lastra, M. P. Gamasa, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *394*, 295–302.
- [192] P. Paredes, J. Díez, M. P. Gamasa, *Organometallics* **2008**, *27*, 2597–2607.
- [193] P. Paredes, J. Díez, M. Pilar Gamasa, *Polyhedron* **2009**, *28*, 57–62.
- [194] P. Paredes, E. Vega, J. Díez, M. P. Gamasa, *Organometallics* **2012**, *31*, 3798–3801.
- [195] D. Cuervo, J. Díez, M. P. Gamasa, J. Gimeno, *Organometallics* **2005**, *24*, 2224–2232.
- [196] D. Cuervo, J. Díez, M. P. Gamasa, J. Gimeno, P. Paredes, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2006**, *2006*, 599–608.
- [197] D. Cuervo, M. P. Gamasa, J. Gimeno, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, *249*, 60–64.
- [198] H. Nishiyama, T. Hirai, K. Itoh, *Journal of Organometallic Chemistry* **1992**, *431*, 227–231.
- [199] H. Nishiyama, E. Niwa, T. Inoue, Y. Ishima, K. Aoki, *Organometallics* **2002**, *21*, 2572–2574.
- [200] H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, *10*, 500–508.
- [201] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846–848.
- [202] H. Nishiyama, M. Horihata, T. Hirai, S. Wakamatsu, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, *10*, 2706–2708.
-

- [203] V. Cadierno, M. P. Gamasa, J. Gimeno, L. Iglesias, S. García-Granda, *Inorganic Chemistry* **1999**, *38*, 2874–2879.
- [204] B. Çetinkaya, E. Çetinkaya, M. Brookhart, P. S. White, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1999**, *142*, 101–112.
- [205] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, M. J. Gil, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Organometallics* **2005**, *24*, 3448–3457.
- [206] A. Cornejo, V. Martínez-Merino, M. J. Gil, C. Valerio, C. Pinel, *Chemistry Letters* **2006**, *35*, 44–45.
- [207] X. Hua, M. Shang, A. G. Lappin, *Inorganic Chemistry* **1997**, *36*, 3735–3740.
- [208] T. Ikeno, I. Iwakura, T. Yamada, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 15152–15153.
- [209] E. Menéndez-Pedregal, J. Díez, Á. Manteca, J. Sánchez, A. C. Bento, R. García-Navas, F. Mollinedo, M. P. Gamasa, E. Lastra, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2013**, *42*, 13955–13967.
- [210] E. Menéndez-Pedregal, M. Vaquero, E. Lastra, P. Gamasa, A. Pizzano, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2015**, *21*, 549–553.
- [211] E. Milczek, N. Boudet, S. Blakey, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2008**, *47*, 6825–6828.
- [212] Y. Motoyama, O. Kurihara, K. Murata, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics* **2000**, *19*, 1025–1034.
- [213] Y. Motoyama, K. Murata, O. Kurihara, T. Naitoh, K. Aoki, H. Nishiyama, *Organometallics* **1998**, *17*, 1251–1253.
- [214] M. K. Tse, C. Döbler, S. Bhor, M. Klawonn, W. Mägerlein, H. Hugl, M. Beller, *Angewandte Chemie* **2004**, *116*, 5367–5372.
- [215] M. K. Tse, H. Jiao, G. Anilkumar, B. Bitterlich, F. G. Gelalcha, M. Beller, *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, *691*, 4419–4433.
- [216] K. J. Young, K. S. Lokare, C. H. Leung, M.-J. Cheng, R. J. Nielsen, N. A. Petasis, W. A. Goddard, R. A. Periana, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2011**, *339*, 17–23.
- [217] J. H. Barnard, C. Wang, N. G. Berry, J. Xiao, *Chemical Science* **2013**, *4*, 1234.

-
- [218] D. L. Davies, O. Al-Duaij, J. Fawcett, K. Singh, *Organometallics* **2010**, *29*, 1413–1420.
- [219] D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garratt, D. R. Russell, *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *662*, 43–50.
- [220] D. L. Davies, O. Al-Duaij, J. Fawcett, K. Singh, *Organometallics* **2010**, *29*, 1413–1420.
- [221] I. Fabre, N. v. Wolff, G. Le Duc, E. Ferrer Flegeau, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, A. Jutand, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2013**, *19*, 7595–7604.
- [222] D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garratt, D. R. Russell, *Organometallics* **2001**, *20*, 3029–3034.
- [223] U. Koelle, K. Bücken, U. Englert, *Organometallics* **1996**, *15*, 1376–1383.
- [224] A. J. Davenport, D. L. Davies, J. Fawcett, S. A. Garratt, D. R. Russell, *Chemical Communications* **1999**, 2331–2332.
- [225] N. Debono, C. Pinel, R. Jahjah, A. Alaaeddine, P. Delichère, F. Lefebvre, L. Djakovitch, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2008**, *287*, 142–150.
- [226] M. P. Doyle, C. S. Peterson, Q.-L. Zhou, H. Nishiyama, *Chemical Communications* **1997**, 211–212.
- [227] R. Ruzziconi, G. Bellachioma, G. Ciancaleoni, S. Lepri, S. Superchi, R. Zanasi, G. Monaco, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2014**, *43*, 1636–1650.
- [228] A. L. Noffke, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, P. J. Sadler, *Chemical Communications* **2012**, *48*, 5219.
- [229] I. Romero-Canelón, L. Salassa, P. J. Sadler, *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 1291–1300.
- [230] S. D. Shnyder, Y. Fu, A. Habtemariam, S. H. van Rijt, P. A. Cooper, P. M. Loadman, P. J. Sadler, *MedChemComm* **2011**, *2*, 666.
- [231] S. H. van Rijt, H. Kosthunova, V. Brabec, P. J. Sadler, *Bioconjugate Chemistry* **2011**, *22*, 218–226.
- [232] M. Liniger, B. Gschwend, M. Neuburger, S. Schaffner, A. Pfaltz, *Organometallics* **2010**, *29*, 5953–5958.
-

- [233] H. Brunner, R. Störiko, *European Journal of Inorganic Chemistry* **1998**, *1998*, 783–788.
- [234] H. Brunner, R. Störiko, F. Rominger, *European Journal of Inorganic Chemistry* **1998**, *1998*, 771–781.
- [235] N. Debono, L. Djakovitch, C. Pinel, *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, *691*, 741–747.
- [236] M. G. Drew, S. Nag, P. K. Pal, D. Datta, *Inorganica Chimica Acta* **2008**, *361*, 2562–2567.
- [237] M. G. Drew, S. Nag, P. K. Pal, D. Datta, *Inorganica Chimica Acta* **2009**, *362*, 253–258.
- [238] D. A. Tocher, P. K. Pal, D. Datta, *Inorganic chemistry* **2003**, *42*, 7704–7706.
- [239] M. Kraack, K. Harms, E. Meggers, *Organometallics* **2013**, *32*, 5103–5113.
- [240] S. Lamansky, P. Djurovich, D. Murphy, F. Abdel-Razzaq, H.-E. Lee, C. Adachi, P. E. Burrows, S. R. Forrest, M. E. Thompson, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 4304–4312.
- [241] I. Serrano, X. Sala, E. Plantalech, M. Rodríguez, I. Romero, S. Jansat, M. Gómez, T. Parella, H. Stoeckli-Evans, X. Solans, M. Font-Bardia, B. Vidjayacoumar, A. Llobet, *Inorganic chemistry* **2007**, *46*, 5381–5389.
- [242] I. Serrano, M. I. López, Í. Ferrer, A. Poater, T. Parella, X. Fontrodona, M. Solà, A. Llobet, M. Rodríguez, I. Romero, *Inorganic chemistry* **2011**, *50*, 6044–6054.
- [243] M. H. V. Huynh, J. Smyth, M. Wetzler, B. Mort, P. K. Gong, L. M. Witham, D. L. Jameson, Geiger, David K., J. M. Lasker, M. Charepoo, M. Gornikiewicz, J. M. Cintron, G. Imahori, R. R. Sanchez, A. C. Marschilok, L. M. Krajkowski, D. G. Churchill, M. R. Churchill, K. J. Takeuchi, *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40*, 4469.
- [244] L. Feng, *Octahedral Ruthenium Complexes as Protein Kinase Inhibitors*, Philipps-Universität Marburg, Dissertation, **2010**.
- [245] C. D. Campbell, C. Concellón, A. D. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 797–811.
- [246] E. J. Corey, N. Imai, H. Y. Zhang, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 728–729.

-
- [247] Drew, Michael G B, S. Nag, D. Datta, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2008**, 2298–2302.
- [248] M. Seitz, S. Stempfhuber, M. Zabel, M. Schütz, O. Reiser, *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 242–245.
- [249] R. Steinbach, *Synthese und Evaluierung von Pyrrolidinyloxazolin-Liganden zur Herstellung metallbasierter Enzyminhibitoren*, Philipps-Universität Marburg, Bachelorarbeit, **2013**.
- [250] G. M. Anantharamaiah, K. M. Sivanandaiah, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1977**, 490.
- [251] B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, G. E. Means, *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 3442–3444.
- [252] P. G. Gassman, W. N. Schenk, *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, *42*, 918–920.
- [253] T.-L. Ho, G. A. Olah, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1976**, *15*, 774–775.
- [254] W. F. Huffman, R. F. Hall, J. A. Grant, K. G. Holden, *Journal of Medicinal Chemistry* **1978**, *21*, 413–415.
- [255] M. F. Jung, M. A. Lyster, *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 968–969.
- [256] S. Niwayama, *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 5834–5836.
- [257] G. A. Olah, S. C. Narang, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2225–2277.
- [258] T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo, Y. Nishitani, S. Hirai, T. Maeda, W. Nagata, *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 2793–2796.
- [259] W. Liyanage, L. Weerasinghe, R. K. Strong, J. R. Del Valle, *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 7420–7423.
- [260] E. Riedel, *Anorganische Chemie*, 6. Aufl., de Gruyter, Berlin, **2004**.
- [261] P. Drabina, P. Funk, A. Růžička, J. Hanusek, M. Sedlák, *Transition Metal Chemistry* **2010**, *35*, 363–371.
- [262] H. Nishiyama, N. Soeda, T. Naito, Y. Motoyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2865–2869.
-

- [263] C. Schmuck, U. Machon, *Chemistry - A European Journal* **2005**, *11*, 1109–1118.
- [264] S. Kobayashi, H. Uyama, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2002**, *40*, 192–209.
- [265] T. Sauvaître, M. Barlier, D. Herlem, N. Gresh, A. Chiaroni, D. Guenard, C. Guillou, *Journal of medicinal chemistry* **2007**, *50*, 5311–5323.
- [266] M. Hewitt, T. R. Schneider, Z. Szemerédi, A. Hajnal, J. Wölfling, G. Schneider, *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications* **2000**, *56*, e363–e364.
- [267] C. A. Hunter, J. Singh, J. M. Thornton, *Journal of Molecular Biology* **1991**, *218*, 837–846.
- [268] N. Schneider, M. Kruck, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2009**, *2009*, 493–500.
- [269] L. Wang, J. M. Cunningham, J. L. Winters, J. C. Guenther, A. J. French, L. A. Boardman, L. J. Burgart, S. K. McDonnell, D. J. Schaid, S. N. Thibodeau, *Cancer Research* **2003**, *63*, 5209–5212.
- [270] M. N. Nikiforova, E. T. Kimura, M. Gandhi, P. W. Biddinger, J. A. Knauf, F. Basolo, Z. Zhu, R. Giannini, G. Salvatore, A. Fusco, M. Santoro, J. A. Fagin, Y. E. Nikiforov, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **2003**, *88*, 5399–5404.
- [271] M. S. Brose, P. Volpe, M. Feldman, M. Kumar, I. Rishi, R. Gerrero, E. Einhorn, M. Herlyn, J. Minna, A. Nicholson, J. A. Roth, S. M. Albelda, H. Davies, C. Cox, G. Brignell, P. Stephens, P. A. Futreal, R. Wooster, M. R. Stratton, B. L. Weber, *Cancer Research* **2002**, *62*, 6997–7000.
- [272] N.-Y. Cho, M. Choi, B.-H. Kim, Y.-M. Cho, K. C. Moon, G. H. Kang, *International journal of cancer. Journal international du cancer* **2006**, *119*, 1858–1862.
- [273] W. McGuire, L. Nathanson, *Melanoma Research: Genetics, Growth Factors, Metastases, and Antigens*, Bd. 54, Springer US, Boston, MA, **1991**.
- [274] I. Juhasz, S. M. Albelda, D. E. Elder, G. F. Murphy, K. Adachi, D. Herlyn, I. T. Valyi-Nagy, M. Herlyn, *The American Journal of Pathology* **1993**, *143*, 528–537.
- [275] M. Herlyn, *Cancer and Metastasis Review* **1990**, *9*, 101–112.

-
- [276] E. Hacker, H. K. Muller, N. Irwin, B. Gabrielli, D. Lincoln, S. Pavey, M. B. Powell, M. Malumbres, M. Barbacid, N. Hayward, G. Walker, *Cancer Research* **2006**, *66*, 2946–2952.
- [277] A. Vultur, M. Herlyn, *Cancer cell* **2013**, *23*, 706–706.e1.
- [278] W. H. Clark, *British journal of cancer* **1991**, *64*, 631–644.
- [279] W. H. Clark, D. E. Elder, D. Guerry, M. N. Epstein, M. H. Greene, M. van Horn, *Human pathology* **1984**, *15*, 1147–1165.
- [280] M. Herlyn, J. Thurin, G. Balaban, J. L. Bennicelli, D. Herlyn, D. E. Elder, E. Bondi, D. Guerry, P. Nowell, W. H. Clark, *Cancer Research* **1985**, *45*, 5670–5676.
- [281] (Hrsg.: Masters, John R. W, B. O. Palsson), *Cancer cell lines: Cancer Cell Lines Part 1: Melanoma: The Wistar Melanoma (WM) Cell Lines*, Bd. 1, (Hrsg.: Masters, John R. W, B. O. Palsson), Springer Netherlands, **2000**.
- [282] J. Baum, H. S. Duffy, *Journal of cardiovascular pharmacology* **2011**, *57*, 376–379.
- [283] X. Kong, J. Qin, Z. Li, A. Vultur, L. Tong, E. Feng, G. Rajan, S. Liu, J. Lu, Z. Liang, M. Zheng, W. Zhu, H. Jiang, M. Herlyn, H. Liu, R. Marmorstein, C. Luo, *Organic & biomolecular chemistry* **2012**, *10*, 7402–7417.
- [284] M. V. Berridge, A. S. Tan, *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1993**, *303*, 474–482.
- [285] J. A. Barltrop, T. C. Owen, A. H. Cory, J. G. Cory, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1991**, *1*, 611–614.
- [286] L. Pfennig, *Synthese neuer Pyridinylmethylaminderivate zur Darstellung oktaedrischer Rhodium(III)-Komplexe*, Philipps-Universität Marburg, Bachelorarbeit, **2014**.
- [287] R. Sun, H. Wang, J. Hu, J. Zhao, H. Zhang, *Organic & biomolecular chemistry* **2014**, *12*, 5954–5963.
- [288] O. Prakash, P. Singh, G. Mukherjee, A. K. Singh, *Organometallics* **2012**, *31*, 3379–3388.
- [289] S. Blanck, Y. Geisselbrecht, K. Kräling, S. Middel, T. Mietke, K. Harms, L.-O. Essen, E. Meggers, *Dalton Transactions* **2012**, *41*, 9337–9348.
-

- [290] D.-Y. Cheong, J.-M. Kweon, S.-D. Yoh, S. Park, O.-S. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16*, 604–609.
- [291] H. H. Jaffé, G. O. Doak, *Journal of the American Chemical Society* **1955**, *77*, 4441–4444.
- [292] T. J. Boggon, Y. Li, P. W. Manley, M. J. Eck, *Blood* **2005**, *106*, 996–1002.
- [293] J. E. Chrencik, A. Patny, I. K. Leung, B. Korniski, T. L. Emmons, T. Hall, R. A. Weinberg, J. A. Gormley, J. M. Williams, J. E. Day, J. L. Hirsch, J. R. Kiefer, J. W. Leone, H. D. Fischer, C. D. Sommers, H.-C. Huang, E. J. Jacobsen, R. E. Tenbrink, A. G. Tomasselli, T. E. Benson, *Journal of Molecular Biology* **2010**, *400*, 413–433.
- [294] J. J.-W. Duan, Z. Lu, B. Jiang, B. V. Yang, L. M. Doweiko, D. S. Nirschl, L. E. Haque, S. Lin, G. Brown, J. Hynes, J. S. Tokarski, J. S. Sack, J. Khan, J. S. Lippy, R. F. Zhang, S. Pitt, G. Shen, W. J. Pitts, P. H. Carter, J. C. Barrish, S. G. Nadler, L. M. Salter-Cid, M. McKinnon, A. Fura, G. L. Schieven, S. T. Wrobleksi, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24*, 5721–5726.
- [295] L. J. Farmer, M. W. Ledebor, T. Hooek, M. J. Arnost, R. S. Bethiel, Y. L. Ben-nani, J. J. Black, C. L. Brummel, A. Chakilam, W. A. Dorsch, B. Fan, J. E. Cochran, S. Halas, E. M. Harrington, J. K. Hogan, D. Howe, H. Huang, D. H. Jacobs, L. M. Laitinen, S. Liao, S. Mahajan, V. Marone, G. Martinez-Botella, P. McCarthy, D. Messersmith, M. Namchuk, L. Oh, M. S. Penney, A. C. Pierce, S. A. Raybuck, A. Rugg, F. G. Salituro, K. Saxena, D. Shannon, D. Shlyakter, L. Swenson, S.-K. Tian, C. Town, J. Wang, T. Wang, M. W. Wannamaker, R. J. Winquist, H. J. Zuccola, *Journal of medicinal chemistry* **2015**.
- [296] E. R. Goedken, M. A. Argiriadi, D. L. Banach, B. A. Fiamengo, S. E. Foley, K. E. Frank, J. S. George, C. M. Harris, A. D. Hobson, D. C. Ihle, D. Marcotte, P. J. Merta, M. E. Michalak, S. E. Murdock, M. J. Tomlinson, J. W. Voss, *The Journal of biological chemistry* **2015**, *290*, 4573–4589.
- [297] S. Jaime-Figueroa, J. d. Vicente, J. Hermann, A. Jahangir, S. Jin, A. Kuglstatter, S. M. Lynch, J. Menke, L. Niu, V. Patel, A. Shao, M. Soth, M. D. Vu, C. Yee, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 2522–2526.
- [298] S. M. Lynch, J. DeVicente, J. C. Hermann, S. Jaime-Figueroa, S. Jin, A. Kugl-statter, H. Li, A. Lovey, J. Menke, L. Niu, V. Patel, D. Roy, M. Soth, S. Steiner, P. Tivitmahaisoon, M. D. Vu, C. Yee, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 2793–2800.

-
- [299] M. Soth, J. C. Hermann, C. Yee, M. Alam, J. W. Barnett, P. Berry, M. F. Browner, K. Frank, S. Frauchiger, S. Harris, Y. He, M. Hekmat-Nejad, T. Hendricks, R. Henningsen, R. Hilgenkamp, H. Ho, A. Hoffman, P.-Y. Hsu, D.-Q. Hu, A. Itano, S. Jaime-Figueroa, A. Jahangir, S. Jin, A. Kuglstatter, A. K. Kutach, C. Liao, S. Lynch, J. Menke, L. Niu, V. Patel, A. Railkar, D. Roy, A. Shao, D. Shaw, S. Steiner, Y. Sun, S.-L. Tan, S. Wang, M. D. Vu, *Journal of medicinal chemistry* **2013**, *56*, 345–356.
- [300] G. Thoma, F. Nuninger, R. Falchetto, E. Hermes, G. A. Tavares, E. Vangrevelinghe, H.-G. Zerwes, *Journal of medicinal chemistry* **2011**, *54*, 284–288.
- [301] J. d. Vicente, R. Lemoine, M. Bartlett, J. C. Hermann, M. Hekmat-Nejad, R. Henningsen, S. Jin, A. Kuglstatter, H. Li, A. J. Lovey, J. Menke, L. Niu, V. Patel, A. Petersen, L. Setti, A. Shao, P. Tivitmahaisoon, M. D. Vu, M. Soth, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24*, 4969–4975.
- [302] M. A. Fabian, W. H. Biggs, D. K. Treiber, C. E. Atteridge, M. D. Azimioara, M. G. Benedetti, T. A. Carter, P. Ciceri, P. T. Edeen, M. Floyd, J. M. Ford, M. Galvin, J. L. Gerlach, R. M. Grotzfeld, S. Herrgard, D. E. Insko, M. A. Insko, A. G. Lai, J.-M. Lélías, S. A. Mehta, Z. V. Milanov, A. M. Velasco, L. M. Wodicka, H. K. Patel, P. P. Zarrinkar, D. J. Lockhart, *Nature Biotechnology* **2005**, *23*, 329–336.
- [303] M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber, P. Gallant, C. E. Atteridge, B. T. Campbell, K. W. Chan, P. Ciceri, M. I. Davis, P. T. Edeen, R. Faraoni, M. Floyd, J. P. Hunt, D. J. Lockhart, Z. V. Milanov, M. J. Morrison, G. Pallares, H. K. Patel, S. Pritchard, L. M. Wodicka, P. P. Zarrinkar, *Nature biotechnology* **2008**, *26*, 127–132.
- [304] I. Remy, *Science* **1999**, *283*, 990–993.
- [305] T. Kisseleva, S. Bhattacharya, J. Braunstein, C. Schindler, *Gene* **2002**, *285*, 1–24.
- [306] W. J. Leonard, J. J. O’Shea, *Annual Review of Immunology* **1998**, *16*, 293–322.
- [307] T. C. Yeh, E. Dondi, G. Uze, S. Pellegrini, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2000**, *97*, 8991–8996.
- [308] D. Cantrell, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **2015**, *7*, a018788.
- [309] H. Patterson, R. Nibbs, I. McInnes, S. Siebert, *Clinical & Experimental Immunology* **2014**, *176*, 1–10.
-

- [310] K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, *Immunological reviews* **2009**, *228*, 273–287.
- [311] K. Ghoreschi, M. Gadina, *Experimental Dermatology* **2014**, *23*, 7–11.
- [312] J. A. Ross, M. Spadaro, D. C. Rosado, F. Cavallo, R. A. Kirken, F. Pericle, *Leukemia* **2013**, *28*, 941–944.
- [313] L. Cox, J. Cools, *Chemistry & Biology* **2011**, *18*, 277–278.
- [314] A. K. Bergmann, S. Schneppenheim, M. Seifert, M. J. Betts, A. Haake, C. Lopez, Maria Murga Penas, Eva, I. Vater, S. Jayne, M. J. Dyer, M. Schrappe, U. Dührsen, O. Ammerpohl, R. B. Russell, R. Küppers, J. Dürig, R. Siebert, *Genes, Chromosomes and Cancer* **2014**, *53*, 309–316.
- [315] Y. Yamashita, J. Yuan, I. Suetake, H. Suzuki, Y. Ishikawa, Y. L. Choi, T. Ueno, M. Soda, T. Hamada, H. Haruta, S. Takada, Y. Miyazaki, H. Kiyoi, E. Ito, T. Naoe, M. Tomonaga, M. Toyota, S. Tajima, A. Iwama, H. Mano, *Oncogene* **2010**, *29*, 3723–3731.
- [316] D. K. Walters, T. Mercher, T.-L. Gu, T. O'Hare, J. W. Tyner, M. Loriaux, V. L. Goss, K. A. Lee, C. A. Eide, M. J. Wong, E. P. Stoffregen, L. McGreevey, J. Nardone, S. A. Moore, J. Crispino, T. J. Boggon, M. C. Heinrich, M. W. Deininger, R. D. Polakiewicz, D. G. Gilliland, B. J. Druker, *Cancer cell* **2006**, *10*, 65–75.
- [317] M. G. Cornejo, M. G. Kharas, M. B. Werneck, S. L. Bras, S. A. Moore, B. Ball, M. Beylot-Barry, S. J. Rodig, J. C. Aster, B. H. Lee, H. Cantor, J.-P. Merlio, D. G. Gilliland, T. Mercher, *Blood* **2009**, *113*, 2746–2754.
- [318] M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber, P. Gallant, C. E. Atteridge, B. T. Campbell, K. W. Chan, P. Ciceri, M. I. Davis, P. T. Edeen, R. Faraoni, M. Floyd, J. P. Hunt, D. J. Lockhart, Z. V. Milanov, M. J. Morrison, G. Pallares, H. K. Patel, S. Pritchard, L. M. Wodicka, P. P. Zarrinkar, *Nature Biotechnology* **2008**, *26*, 127–132.
- [319] G. Thoma, P. Drückes, H.-G. Zerwes, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24*, 4617–4621.
- [320] K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, *Nature Immunology* **2009**, *10*, 356–360.
- [321] D. M. Meyer, M. I. Jesson, X. Li, M. M. Elrick, C. L. Funckes-Shippy, J. D. Warner, C. J. Gross, M. E. Dowty, S. K. Ramaiah, J. L. Hirsch, M. J. Saabye, J. L. Barks, N. Kishore, D. L. Morris, *Journal of Inflammation* **2010**, *7*, 41.

-
- [322] J. B. Lambert, J. J. Papay, S. A. Khan, K. A. Kappauf, E. S. Magyar, *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 6112–6118.
- [323] M. G. Brasca, M. Nesi, N. Avanzi, D. Ballinari, T. Bandiera, J. Bertrand, S. Bindi, G. Canevari, D. Carenzi, D. Casero, L. Ceriani, M. Ciomei, A. Cirila, M. Colombo, S. Cribioli, C. Cristiani, F. Della Vedova, G. Fachin, M. Fasolini, E. R. Felder, A. Galvani, A. Isacchi, D. Mirizzi, I. Motto, A. Panzeri, E. Pesenti, P. Vianello, P. Gnocchi, D. Donati, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, *22*, 4998–5012.
- [324] M. G. Brasca, P. Gnocchi, M. Nesi, N. Amboldi, N. Avanzi, J. Bertrand, S. Bindi, G. Canevari, D. Casero, M. Ciomei, N. Colombo, S. Cribioli, G. Fachin, E. R. Felder, A. Galvani, A. Isacchi, I. Motto, A. Panzeri, D. Donati, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 2387–2407.
- [325] T. Forsyth, P. C. Kearney, B. G. Kim, H. W. Johnson, N. Aay, A. Arcalas, D. S. Brown, V. Chan, J. Chen, H. Du, S. Epshteyn, A. A. Galan, T. P. Huynh, M. A. Ibrahim, B. Kane, E. S. Koltun, G. Mann, L. E. Meyr, M. S. Lee, G. L. Lewis, R. T. Noguchi, M. Pack, B. H. Ridgway, X. Shi, C. S. Takeuchi, P. Zu, J. W. Leahy, J. M. Nuss, R. Aoyama, S. Engst, S. B. Gendreau, R. Kassees, J. Li, S.-H. Lin, J.-F. Martini, T. Stout, P. Tong, J. Woolfrey, W. Zhang, P. Yu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 7653–7658.
- [326] A. C. Hart, G. M. Schroeder, H. Wan, J. Grebinski, J. Inghrim, J. Kempson, J. Guo, W. J. Pitts, J. S. Tokarski, J. S. Sack, J. A. Khan, J. Lippy, M. V. Lorenzi, D. You, T. McDevitt, R. Vuppugalla, Y. Zhang, L. J. Lombardo, G. L. Trainor, A. V. Purandare, *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *6*, 845–849.
- [327] C. J. Menet, S. R. Fletcher, G. van Lommen, R. Geney, J. Blanc, K. Smits, N. Jouanigot, P. Deprez, van der Aar, Ellen M., P. Clement-Lacroix, L. Lepescheux, R. Gallien, B. Vayssiere, L. Nelles, T. Christophe, R. Brys, M. Uhring, F. Ciesielski, L. van Rompaey, *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 9323–9342.
- [328] K. Zimmermann, X. Sang, H. A. Mastalerz, W. L. Johnson, G. Zhang, Q. Liu, D. Batt, L. J. Lombardo, D. Vyas, G. L. Trainor, J. S. Tokarski, M. V. Lorenzi, D. You, M. M. Gottardis, J. Lippy, J. Khan, J. S. Sack, A. V. Purandare, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 2809–2812.
- [329] I. S. Lucet, E. Fantino, M. Styles, R. Bamert, O. Patel, S. E. Broughton, M. Walter, C. J. Burns, H. Treutlein, A. F. Wilks, J. Rossjohn, *Blood* **2006**, *107*, 176–183.
- [330] S. Labadie, K. Barrett, W. S. Blair, C. Chang, G. Deshmukh, C. Eigenbrot, P. Gibbons, A. Johnson, J. R. Kenny, P. B. Kohli, M. Liimatta, P. J. Lupardus, S. Shia,
-

- M. Steffek, S. Ubhayakar, A. van Abbema, M. Zak, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 5923–5930.
- [331] N. K. Williams, R. S. Bamert, O. Patel, C. Wang, P. M. Walden, A. F. Wilks, E. Fantino, J. Rossjohn, I. S. Lucet, *Journal of Molecular Biology* **2009**, *387*, 219–232.
- [332] V. Tsui, P. Gibbons, M. Ultsch, K. Mortara, C. Chang, W. Blair, R. Pulk, M. Stanley, M. Starovasnik, D. Williams, M. Lamers, P. Leonard, S. Magnuson, J. Liang, C. Eigenbrot, *Proteins* **2011**, *79*, 393–401.
- [333] D. L. Stirewalt, J. P. Radich, *Nature reviews. Cancer* **2003**, *3*, 650–665.
- [334] S. Fröhling, R. F. Schlenk, J. Breitruck, A. Benner, S. Kreitmeier, K. Tobis, H. Döhner, K. Döhner, *Blood* **2002**, *100*, 4372–4380.
- [335] P. D. Kottaridis, *Blood* **2001**, *98*, 1752–1759.
- [336] M. Levis, K. M. Murphy, R. Pham, K.-T. Kim, A. Stine, L. Li, I. McNiece, B. D. Smith, D. Small, *Blood* **2005**, *106*, 673–680.
- [337] P. Chamberlain, S. Delker, B. Pagarigan, A. Mahmoudi, P. Jackson, M. Abbasian, J. Muir, N. Raheja, B. Cathers, A. Roujeinikova, *PLoS ONE* **2014**, *9*, e103638.
- [338] M. Alexeeva, E. Åberg, R. A. Engh, U. Rothweiler, *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography* **2015**, *71*, 1207–1215.
- [339] KinomeScan, <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=screens&ligandId=346>, abgerufen 22.09.2015.
- [340] Z. Wang, Hop, Cornelis E. C. A., K. H. Leung, J. Pang, *Journal of Mass Spectrometry* **2000**, *35*, 71–76.
- [341] G. Chelucci, M. Falorni, G. Giacomelli, *Synthesis* **1990**, *1990*, 1121–1122.
- [342] G. Chelucci, S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8251–8258.
- [343] A. Bacchi, G. Chelucci, M. Grandino, G. Minardi, C. Pelizzi, G. Pelizzi, C. Solinas, *Journal of Chemical Crystallography* **1994**, *24*, 659–663.
- [344] D. W. Dodd, H. E. Toews, M. J. Trevail, M. C. Jennings, R. H. E. Hudson, N. D. Jones, *Canadian Journal of Chemistry* **2009**, *87*, 321–327.
- [345] G. Orellana, C. Alvarez-Ibarra, M. L. Quiroga, *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges* **1988**, *97*, 731–742.

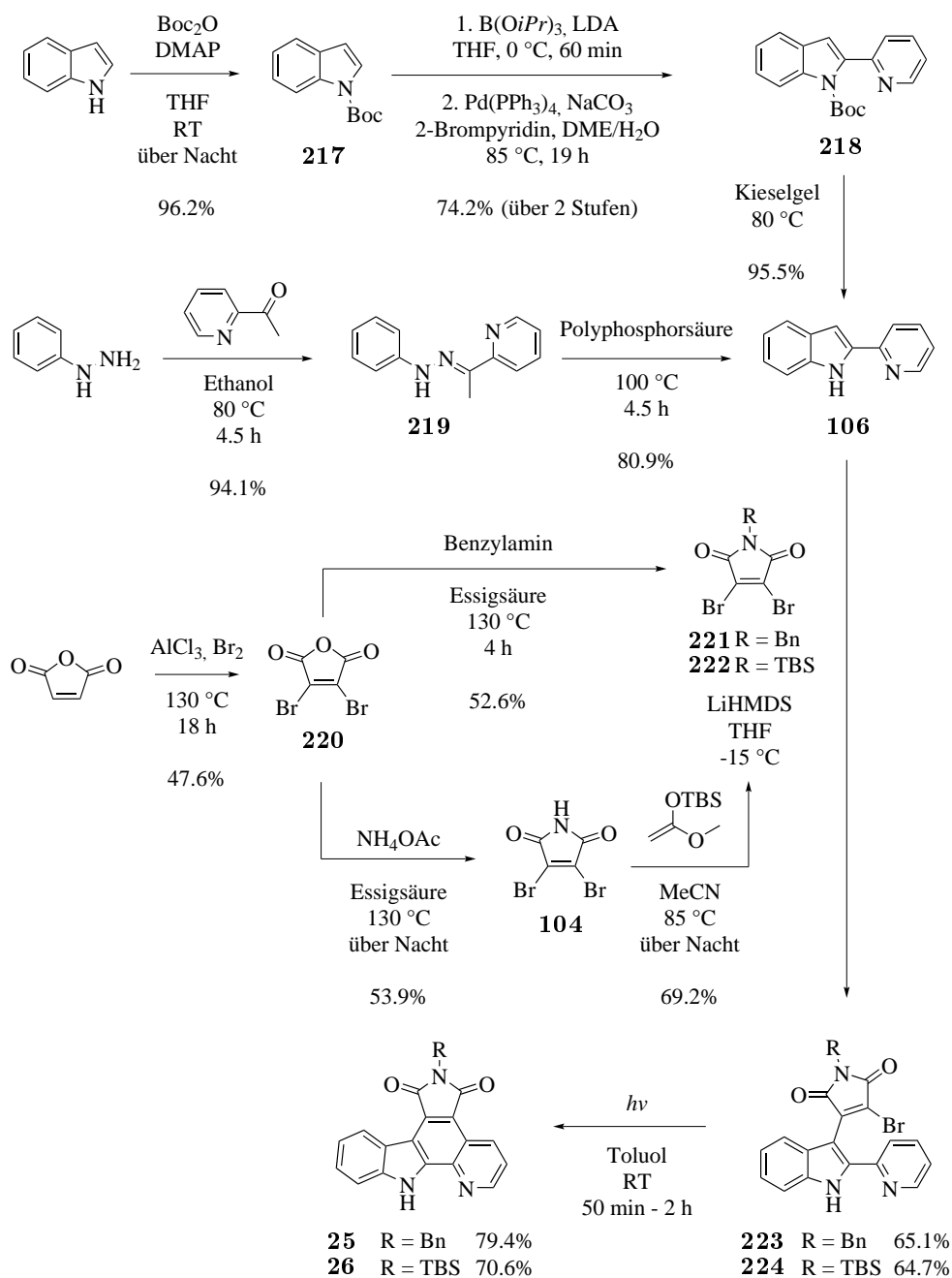
-
- [346] Yadav, Veejendra K, K. G. Babu, *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, *2005*, 452–456.
- [347] M. J. McKennon, A. I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm, *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 3568–3571.
- [348] S. M. Voshell, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 12422–12423.
- [349] M. Tribet, B. Covelo, A. Sicilia-Zafra, R. Navarrete-Casas, D. Choquesillo-Lazarte, J. González-Pérez, A. Castiñeiras, J. Niclós-Gutiérrez, *Journal of Inorganic Biochemistry* **2005**, *99*, 1424–1432.
- [350] D. P. Curran, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 7169–7172.
- [351] D. Jańczewski, L. Synoradzki, M. Włostowski, *Synlett* **2003**, 0420–0422.
- [352] K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1977**, *50*, 1863–1866.
- [353] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 2861–2863.
- [354] J. A. Macko, H. Ishida, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* **2000**, *38*, 2687–2701.
- [355] M. Seto, N. Miyamoto, K. Aikawa, Y. Aramaki, N. Kanzaki, Y. Iizawa, M. Baba, M. Shiraishi, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 363–386.
- [356] N. Debono, L. Djakovitch, C. Pinel, *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, *691*, 741–747.
- [357] E. Amadio, A. Scrivanti, G. Chessa, U. Matteoli, V. Beghetto, M. Bertoldini, M. Rancan, A. Dolmella, A. Venzo, R. Bertani, *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, *716*, 193–200.
- [358] J. R. Bagley, S. A. Thomas, F. G. Rudo, H. K. Spencer, B. M. Doorley, M. H. Ossipov, T. P. Jerussi, M. J. Benvenga, T. Spaulding, *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34*, 827–841.
- [359] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 7512–7515.
-

- [360] G. R. Fulmer, Miller, Alexander J. M., N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [361] L. J. Farrugia, *Journal of Applied Crystallography* **2012**, *45*, 849–854.
- [362] H. M. Berman, *Nucleic Acids Research* **2000**, *28*, 235–242.
- [363] A. Carbone, M. Pennati, B. Parrino, A. Lopergolo, P. Barraja, A. Montalbano, V. Spanò, S. Sbarra, V. Doldi, M. d. Cesare, G. Cirrincione, P. Diana, N. Zaffaroni, *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 7060–7072.
- [364] K. L. Williamson, M. U. Hasan, D. R. Clutter, *Journal of Magnetic Resonance (1969)* **1978**, *30*, 367–383.
- [365] M. Dubernet, V. Caubert, J. Guillard, M.-C. Viaud-Massuard, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4585–4593.
- [366] S. Brenet, B. Baptiste, C. Philouze, F. Berthiol, J. Einhorn, *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, *2013*, 1041–1045.
- [367] R. P. Thummel, V. Hegde, *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 1720–1725.
- [368] C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *Chemische Berichte* **1991**, *124*, 1173–1180.
- [369] H. Brunner, U. Obermann, *Chemische Berichte* **1989**, *122*, 499–507.
- [370] A. V. Malkov, A. J. P. S. Liddon, P. Ramírez-López, L. Bendová, D. Haigh, P. Kočovský, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 1432–1435.
- [371] C. D. Campbell, C. Concellón, A. D. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 797–811.
- [372] E. J. Corey, N. Imai, H. Y. Zhang, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 728–729.
- [373] S. E. Denmark, R. A. Stavenger, A.-M. Faucher, J. P. Edwards, *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 3375–3389.
- [374] J. Makarević, M. Jokić, Z. Raza, Z. Štefanić, B. Kojić-Prodić, M. Žinić, *Chemistry - A European Journal* **2003**, *9*, 5567–5580.
- [375] M. G. Burnett, V. McKee, S. M. Nelson, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1981**, 1492.

-
- [376] G. Chelucci, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 843–849.
- [377] A. Trifonova, K. E. Källström, P. G. Andersson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3393–3403.
- [378] K. D. John, K. V. Salazar, B. L. Scott, R. T. Baker, A. P. Sattelberger, *Organometallics* **2001**, *20*, 296–304.
- [379] H. Aït-Haddou, O. Hoarau, D. Cramailère, F. Pezet, J.-C. Daran, G. G. A. Balavoine, *Chemistry - A European Journal* **2004**, *10*, 699–707.
- [380] A. J. Blake, E. C. Boyd, R. O. Gould, R. M. Paton, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1994**, 2841.
- [381] A. L. Braga, D. S. Lüdtke, J. A. Sehnem, E. E. Alberto, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11664–11671.
- [382] M. Tilliet, A. Frölander, V. Levacher, C. Moberg, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10244–10249.
- [383] F. Meyer, A. Laaziri, A. M. Papini, J. Uziel, S. Jugé, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2229–2238.
- [384] S.-s. Jew, B.-s. Park, D.-y. Lim, M. G. Kim, I. K. Chung, J. H. Kim, C. I. Hong, J.-K. Kim, H.-J. Park, J.-H. Lee, H.-g. Park, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*, 609–612.
- [385] C. Schmuck, U. Machon, *Chemistry - A European Journal* **2005**, *11*, 1109–1118.
- [386] S. Dieckmann, *Neue Metallkomplexe mit interessanten biologischen Eigenschaften*, Philipps-Universität Marburg, Dissertation, **2012**.
- [387] G. B. Boursalian, M.-Y. Ngai, K. N. Hojczyk, T. Ritter, *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 13278–13281.
- [388] X. Wang, P. Rabbat, P. O'Shea, R. Tillyer, E. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 4335–4338.
- [389] H. Shimizu, J. C. Holder, B. M. Stoltz, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, 1637–1642.
- [390] P. Comba, M. Morgen, H. Wadepohl, *Inorganic Chemistry* **2013**, *52*, 6481–6501.
- [391] M. J. Henson, M. A. Vance, C. X. Zhang, H.-C. Liang, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 5186–5192.
-

-
- [392] R. Ding, Y. He, X. Wang, J. Xu, Y. Chen, M. Feng, C. Qi, *Molecules (Basel, Switzerland)* **2011**, *16*, 5665–5673.
- [393] R. Wang, J.-C. Xiao, B. Twamley, J. M. Shreeve, *Organic & biomolecular chemistry* **2007**, *5*, 671–678.

Anhang



Schema 46: Syntheseroute zu den Pyridocarbazolliganden **25** und **26**, die anschließend als Pharmakophorliganden in den jeweiligen Übergangsmetallkomplexen eingesetzt wurden.

A. Abkürzungsverzeichnis

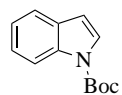
8-oxo-dGTPase	<i>human repair enzyme 7,8-dihydro-8-oxoguanosine triphosphatase</i>
1205Lu	
Abl-Tyrosinkinase	Protein aus der Familie der Tyrosinkinasen
ADME	adsorption distribution metabolism excretion
ADP	Adenosindiphosphat
AGC	Gruppe der Proteinkinasen A, G und C
Akt	Proteinkinase B
aliph.	aliphatisch
APCI	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
arom.	aromatisch
BCR-Abl-Kinase	Kinase, die aus dem BCR-Abl Gen transkribiert wird.
¹³C-NMR	Kohlenstoff-NMR-Spektroskopie
C_q	quartärer Kohlenstoff
CAMK	Ca ²⁺ /Calmodulin-abhängige Proteinkinase
Caco-2	Permeabilitätsassay
CBA	<i>Cytometric Bead Array</i>
Cbz	Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe
CD-Spektroskopie	Spektroskopie, mit der Verbindungen mittels Circular dichroismus vermessen werden
CDK4	Cyclin-abhängige Kinase 4
cGMP	cyclisches Guanosin-Monophosphat
CK1	Casein Kinase
CMGC	Gruppe von Proteinkinasen (CMGC sind die Anfangsbuchstaben der Proteinkinasenamen von einigen Mitgliedern dieser Familie)
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DAPK1	<i>Death-Associated Protein Kinase 1</i>
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan

dd	doppel Dublett
DFG-Motiv	spezielles Strukturmotiv bei Kinasen, bestehend aus Asparaginsäure, Phenylalanin und Glycin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPMA	Deutsches Patent- und Markenamt
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EI	Elektronenstoßionisation
EPO	Europäisches Patentamt
eq	Äquivalente
ESI	Elektrosprayionisation
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FT-IR	Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie
GAP	GTPase-aktivierende Proteine
Grb2	<i>Growth factor receptor-bound protein 2</i>
GSK3α	Glycogensynthasekinase 3 α
hCA IX	humane Carboanhydrase XI
HDAC6	Histondeacetylase 6
Hex	Hexan
HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
$^1\text{H-NMR}$	Protonen-NMR-Spektroskopie
IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	Zytokine
<i>J</i>	Kopplungskonstante
JAHA	<i>Jay Amin hydroxamic acid</i>
JAK/STAT-Signalweg	Signalübertragungsmechanismus in Organismen
JAK1	Januskinase 1
JAK2	Januskinase 2
JAK3	Januskinase 3
KSCN	Kaliumthiocyanat
m	Multipllett

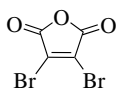
MAP	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
MAPK	MAP-Kinase-Weg
MCa	Mammakarzinom
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MTS-Assay	Zellproliferationsassay
Nck	<i>non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein 1</i>
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
NPC Zelllinien	
olef.	olefinisch
PAK	<i>p21-activated protein kinase</i>
PAMPA	<i>parallel artificial membrane permeability assay</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PI3K	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase</i>
PI3K-Akt	Signalweg von PI3K und Akt
PKC	Proteinkinase C
PLCγ	
PyrC	Pyridocarbazol
q	Quartett
quin	Quintett
R_f	Retentionsfaktor
RAF-Proteine	Eine Familie von Proteinkinasen, die eine wichtige Rolle im MAP-Kinase-Signalweg spielt.
RGC	<i>Receptor Guanylate Cyclases</i>
s	Singulett
SCID	schwerer kombinierter Immundefekt
Ser	Serin
sept	Septett
sext	Sextett
Shc	<i>SHC-transforming protein 1</i>
STAT-Proteine	
STE	MAPK-aktivierende Kinasen
Sos	<i>Son of Sevenless</i>
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylschutzgruppe
THF	Tetrahydrofuran

THT	Tetrahydrothiophen
TIPS	Triisopropylsilyl
TIPSOt_f	Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat
TK	Tyrosinkinase
TKL	<i>Tyrosine Kinase-Like</i>
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
TrxR	Thioredoxin Reduktase
Vav	Proteinfamilie, die in der Zellkommunikation involviert ist
WM3918	Melanomzelllinie des Wistar Institutes
WM983B	Melanomzelllinie des Wistar Institutes
WM793	Melanomzelllinie des Wistar Institutes
$\tilde{\nu}$	Wellenzahlen

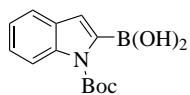
B. Abbildungen dargestellter Verbindungen



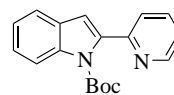
217
(MD001)



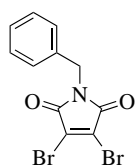
220
(MD003)



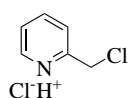
243
(MD004)



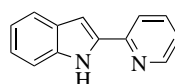
218
(MD005)



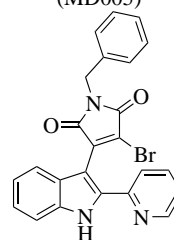
221
(MD006)



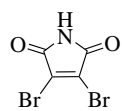
92
(MD007)



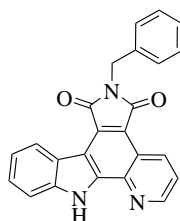
106
(MD013)



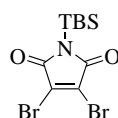
223
(MD018)



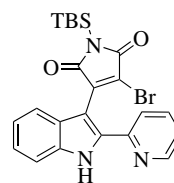
104
(MD023)



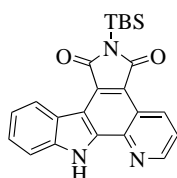
25
(MD025)



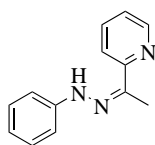
222
(MD029)



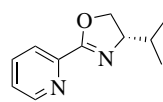
224
(MD030)



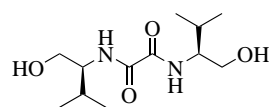
26
(MD031)



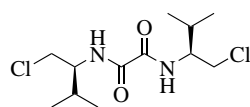
219
(MD049)



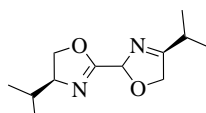
100
(MD053)



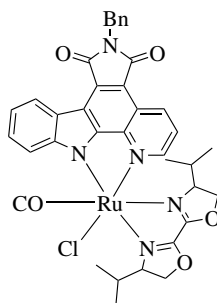
37
(MD055)



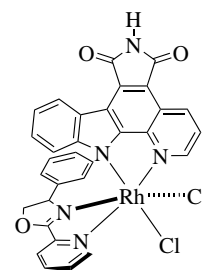
40
(MD059)



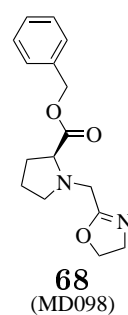
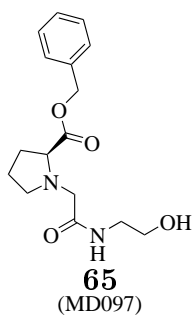
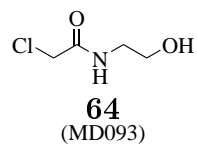
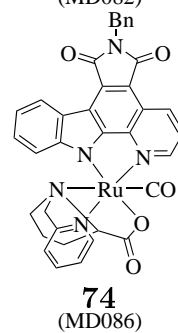
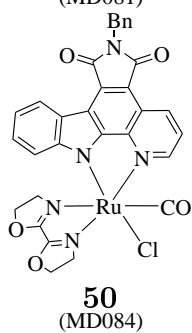
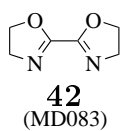
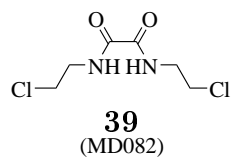
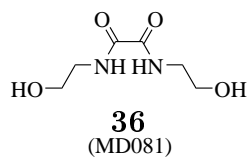
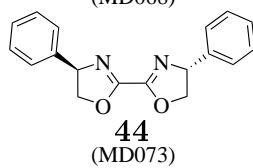
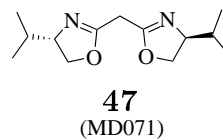
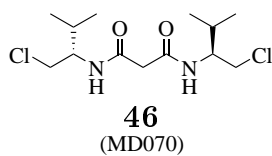
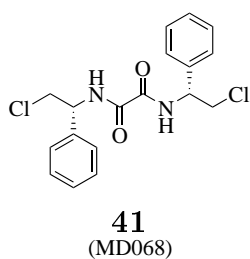
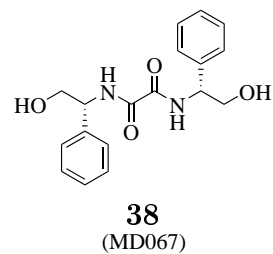
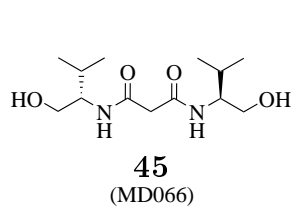
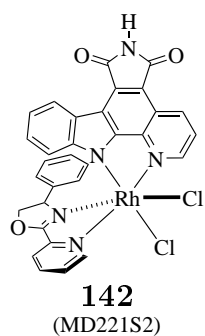
43
(MD060)

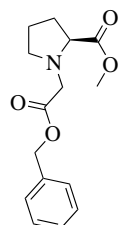


51
(MD064)

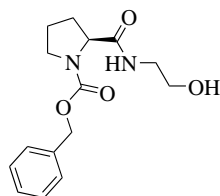


141
(MD221S1)

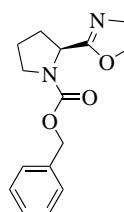




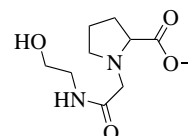
246
(MD104)



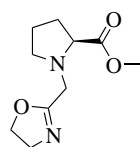
61
(MD116)



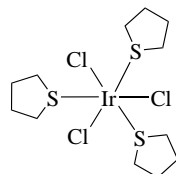
62
(MD117)



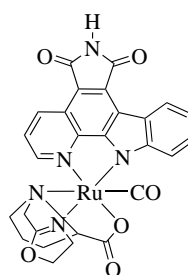
66
(MD123)



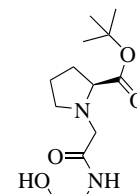
69
(MD125)



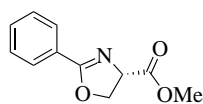
75
(MD131)



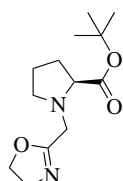
72
(MD138)



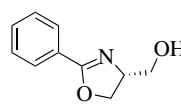
67
(MD144)



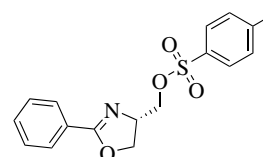
53
(MD146)



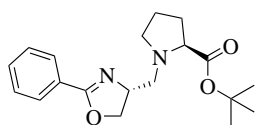
70
(MD147)



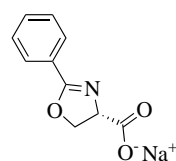
248
(MD148)



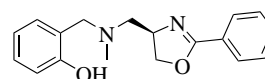
55
(MD149)



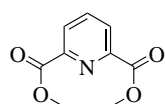
57
(MD150)



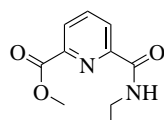
54
(MD151)



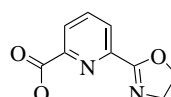
59
(MD161)



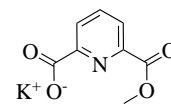
77
(MD162)



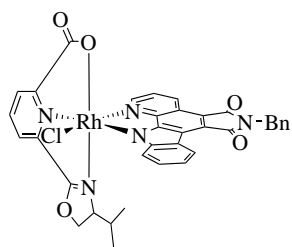
79
(MD163)



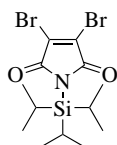
MD164
(MD164)



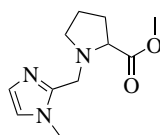
78
(MD176)



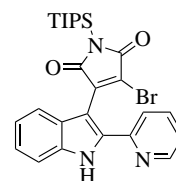
83
(MD189)



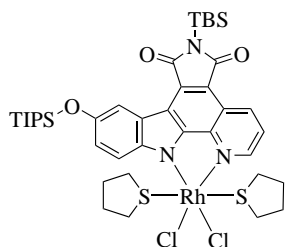
105
(MD191)



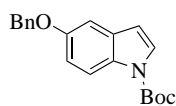
114
(MD192)



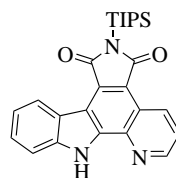
107
(MD194)



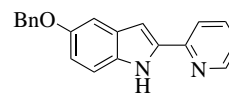
88
(MD193)



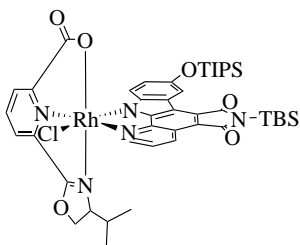
84
(MD195)



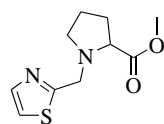
108
(MD195-2)



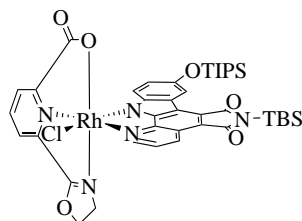
85
(MD197)



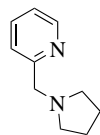
90
91
(MD198S1)
(MD198S2)



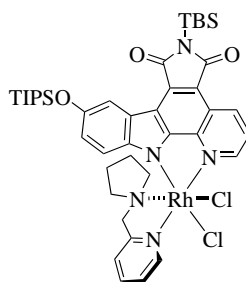
115
(MD202)



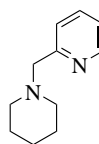
89
(MD205)



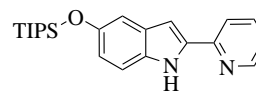
93
(MD206)



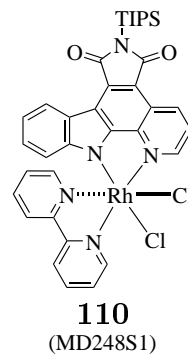
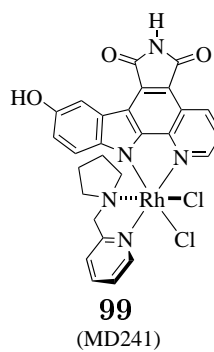
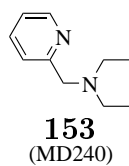
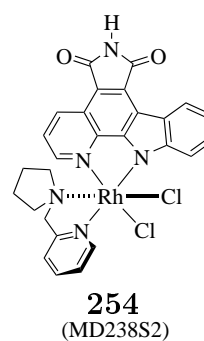
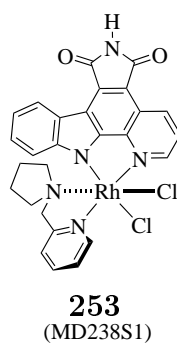
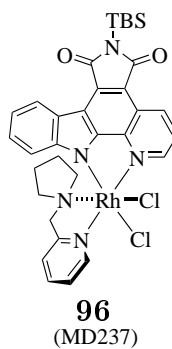
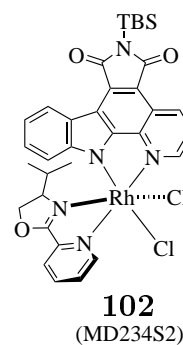
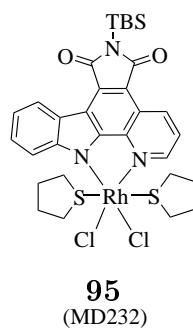
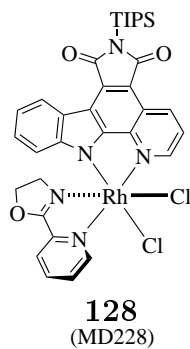
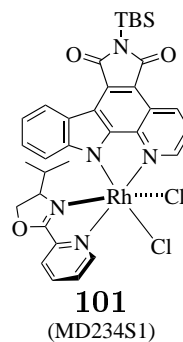
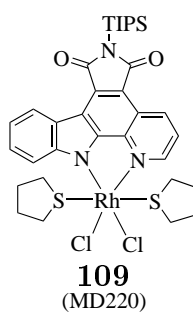
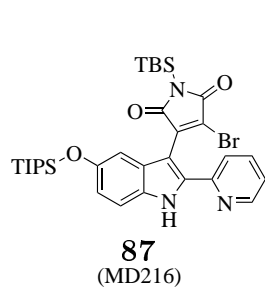
97
(MD207)

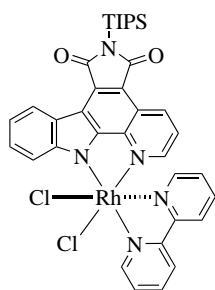


168
(MD208)

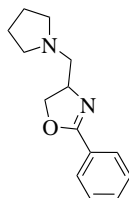


86
(MD213)

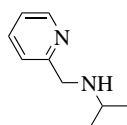




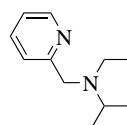
110
(MD248S2)



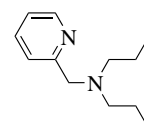
56
(MD251)



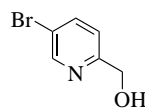
161
(MD257)



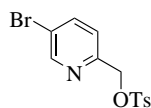
159
(MD262)



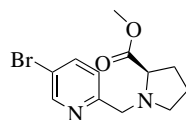
156
(MD263)



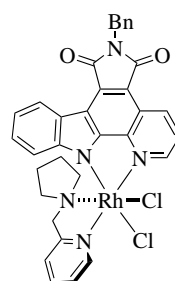
111
(MD276)



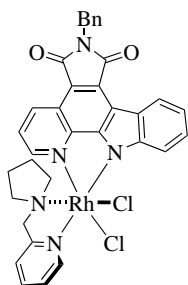
112
(MD280)



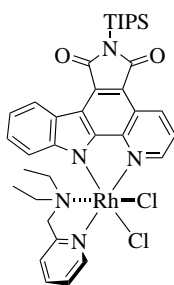
116
(MD285)



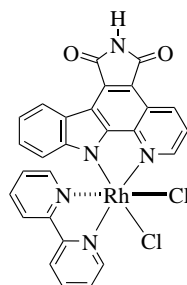
94
(MD294S1)



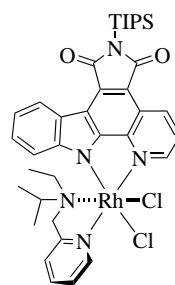
94
(MD294S2)



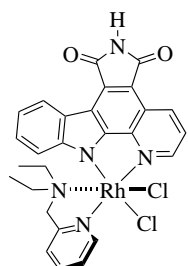
154
(MD298)



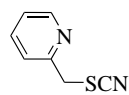
120
(MD299)



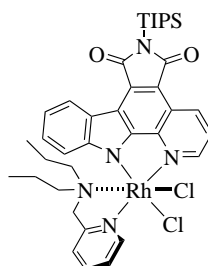
160
(MD300)



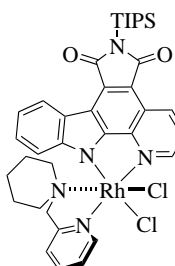
155
(MD302)



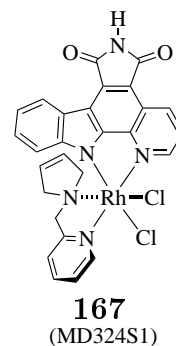
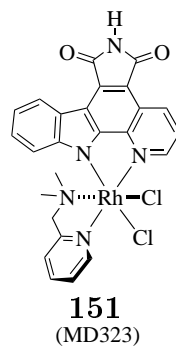
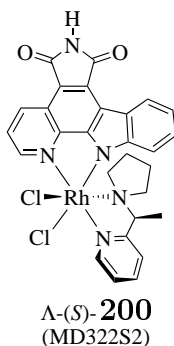
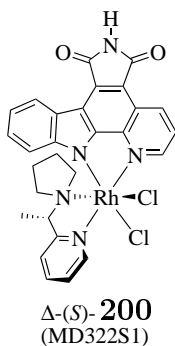
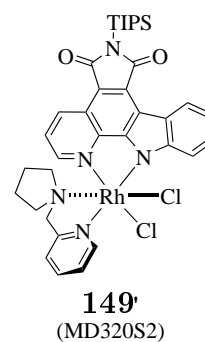
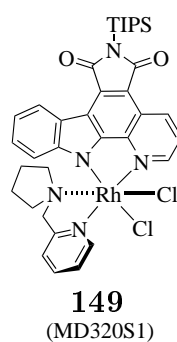
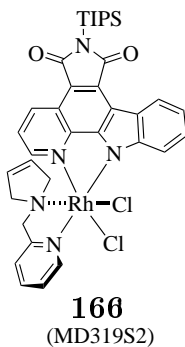
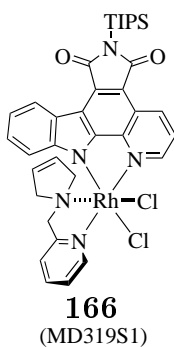
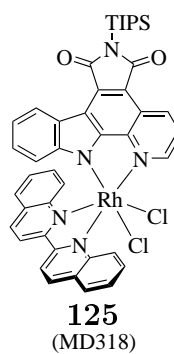
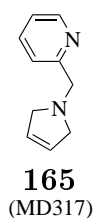
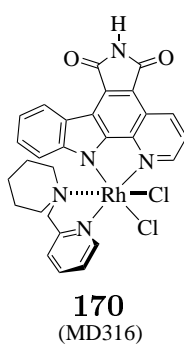
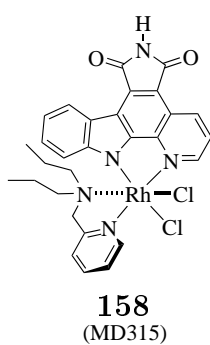
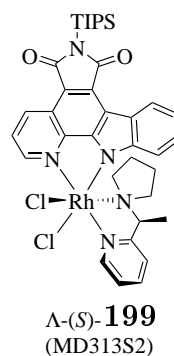
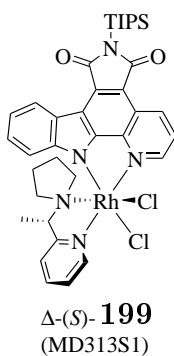
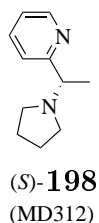
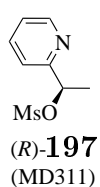
175
(MD306)

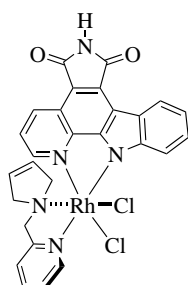


157
(MD309)

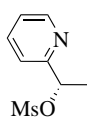


169
(MD310)

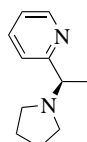




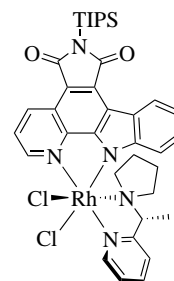
167
(MD324S2)



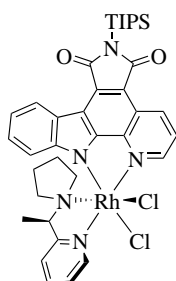
(*S*)-**197**
(MD325)



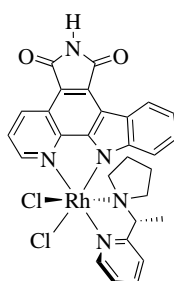
(*R*)-**198**
(MD326)



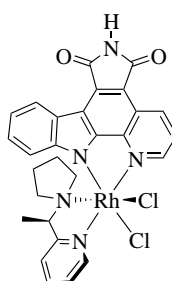
Δ -(*R*)-**226**
(MD327S1)



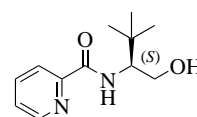
Δ -(*R*)-**226**
(MD327S2)



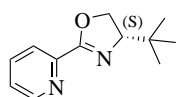
Δ -(*R*)-**227**
(MD330S1)



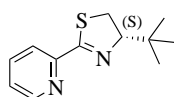
Δ -(*R*)-**227**
(MD330S2)



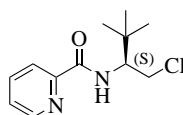
135
(MD331)



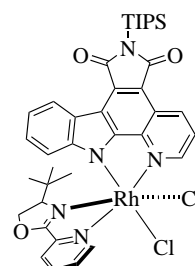
137
(MD332)



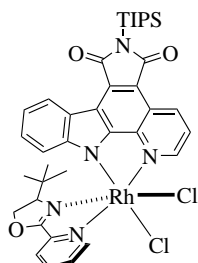
138
(MD333)



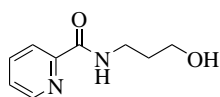
136
(MD334)



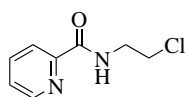
139
(MD337S1)



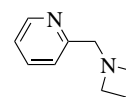
139
(MD337S2)



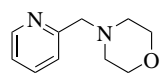
130
(MD340)



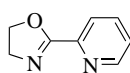
126
(MD341)



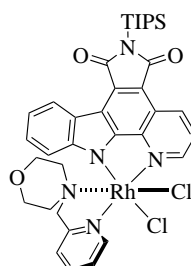
162
(MD339)



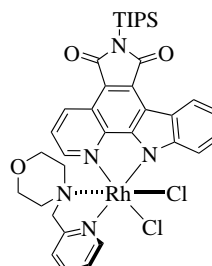
171
(MD342)



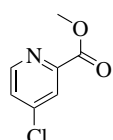
127
(MD344)



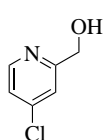
172
(MD346S1)



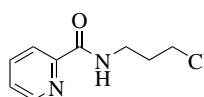
172
(MD346S2)



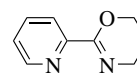
180
(MD348)



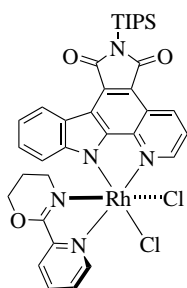
181
(MD349)



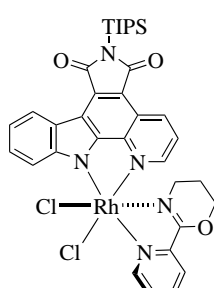
131
(MD350)



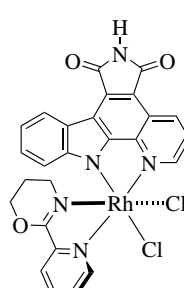
132
(MD352)



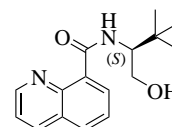
133
(MD353S1)



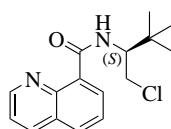
133
(MD353S2)



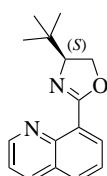
134
(MD363)



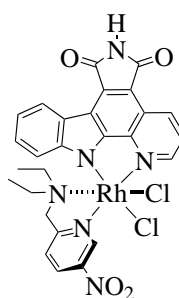
145
(MD365)



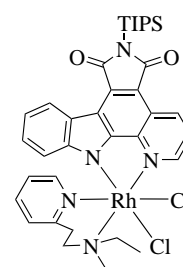
146
(MD366)



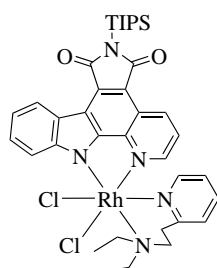
147
(MD367)



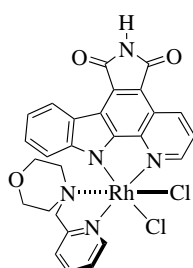
190
(MD368)



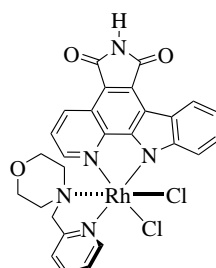
144
(MD370S1)



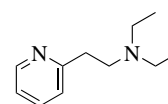
144
(MD370S2)



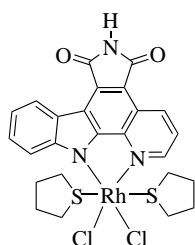
173
(MD371S1)



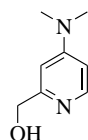
173
(MD371S2)



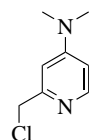
143
(MD373)



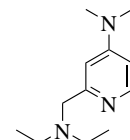
103
(MD374)



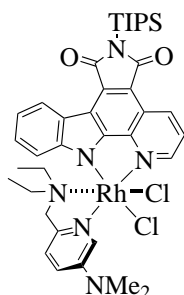
182
(MD377)



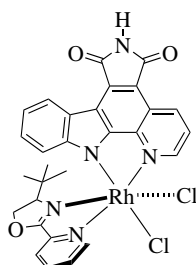
183
(MD378)



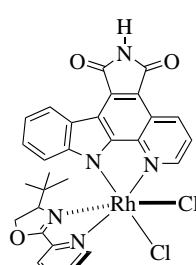
185
(MD379)



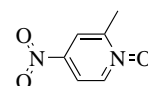
191
(MD380)



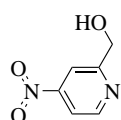
140a
(MD381S1)



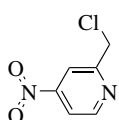
140b
(MD381S2)



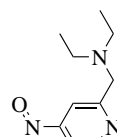
177
(MD382)



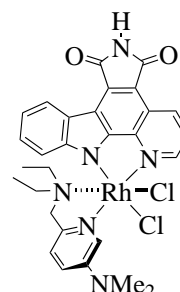
178
(MD383)



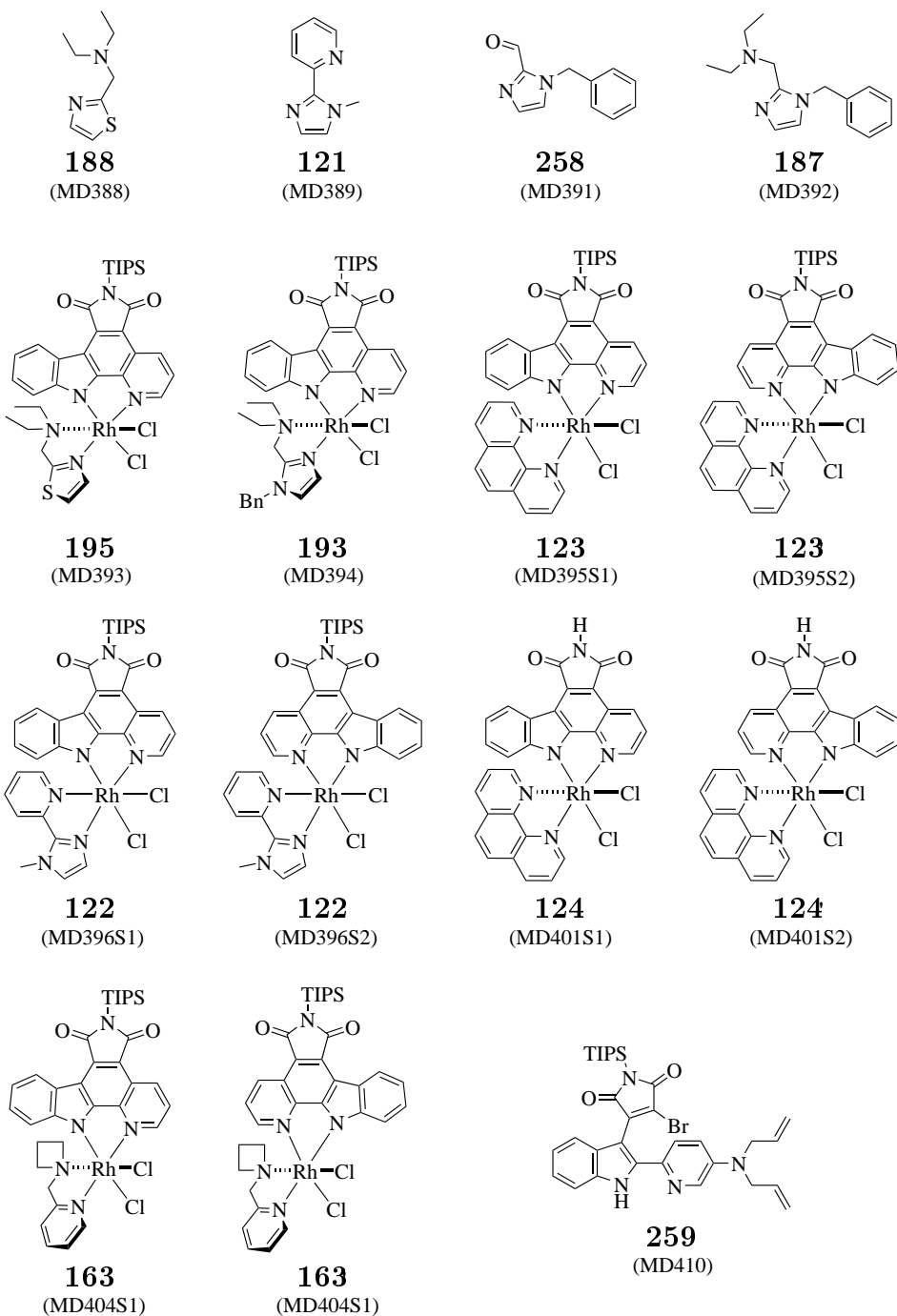
179
(MD384)

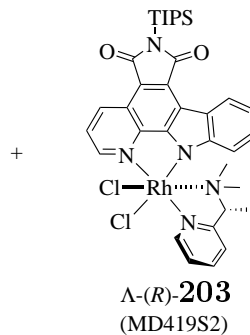
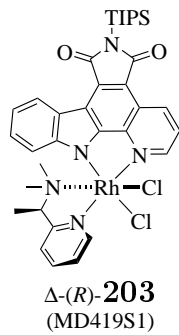
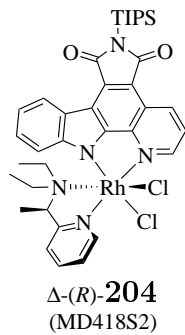
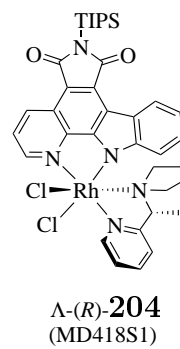
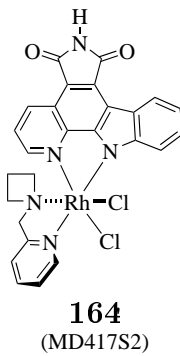
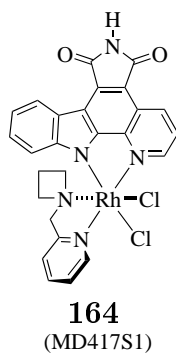
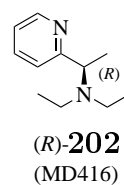
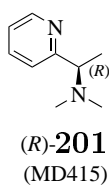
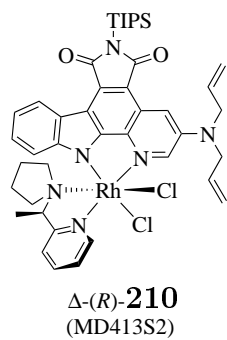
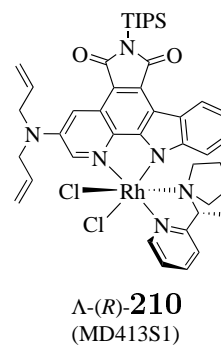
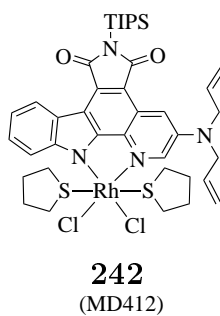
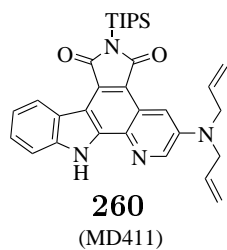


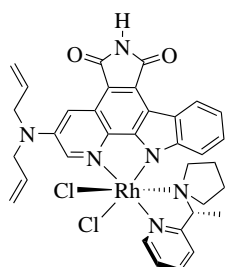
184
(MD385)



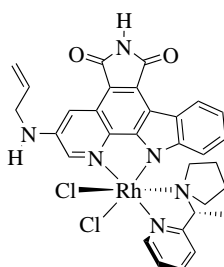
192
(MD387)



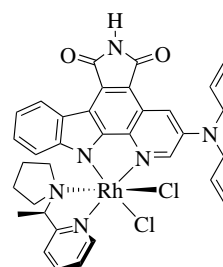




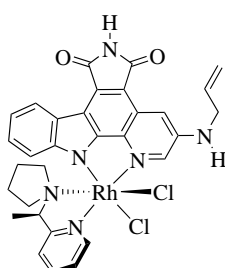
Δ -(*R*)-**211**
(MD420S1)



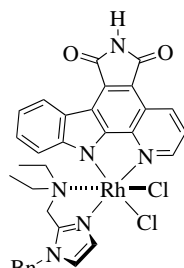
Δ -(*R*)-**212**
(MD420S1S2)



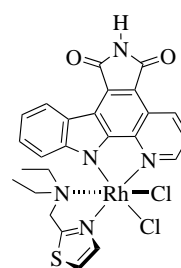
Δ -(*R*)-**211**
(MD420S2)



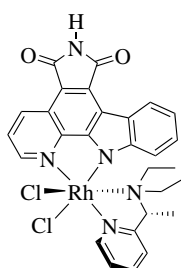
Δ -(*R*)-**212**
(MD420S2S2)



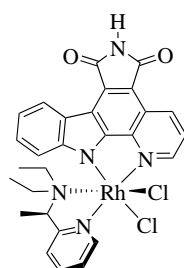
194
(MD421)



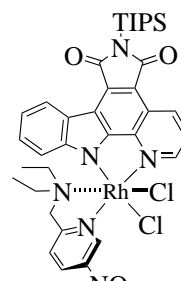
196
(MD422)



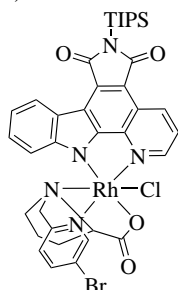
Δ -(*R*)-**205**
(MD423S1)



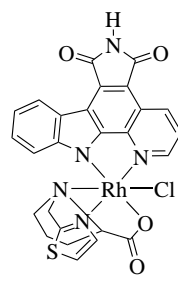
Δ -(*R*)-**205**
(MD423S2)



189
(MD424)

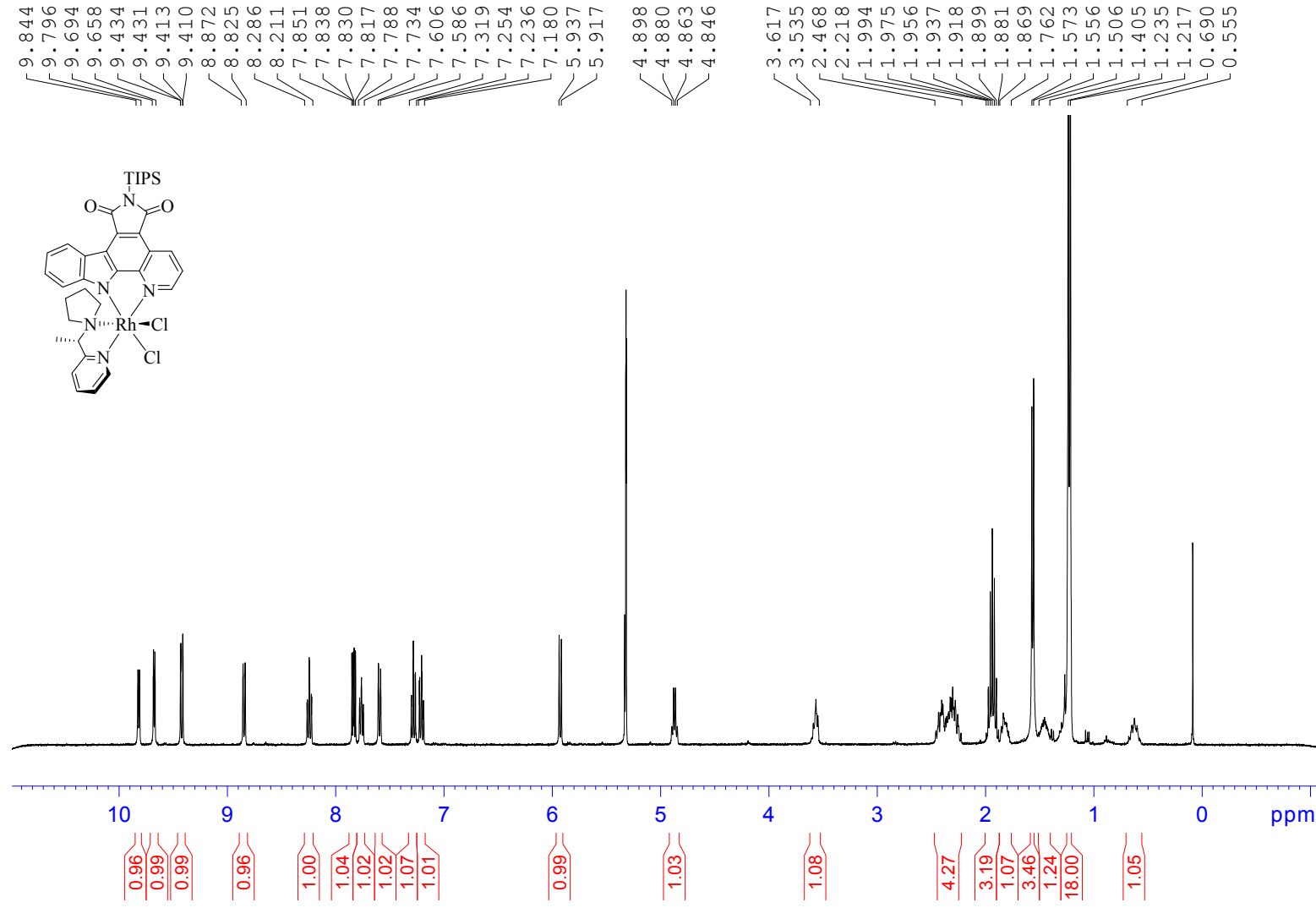


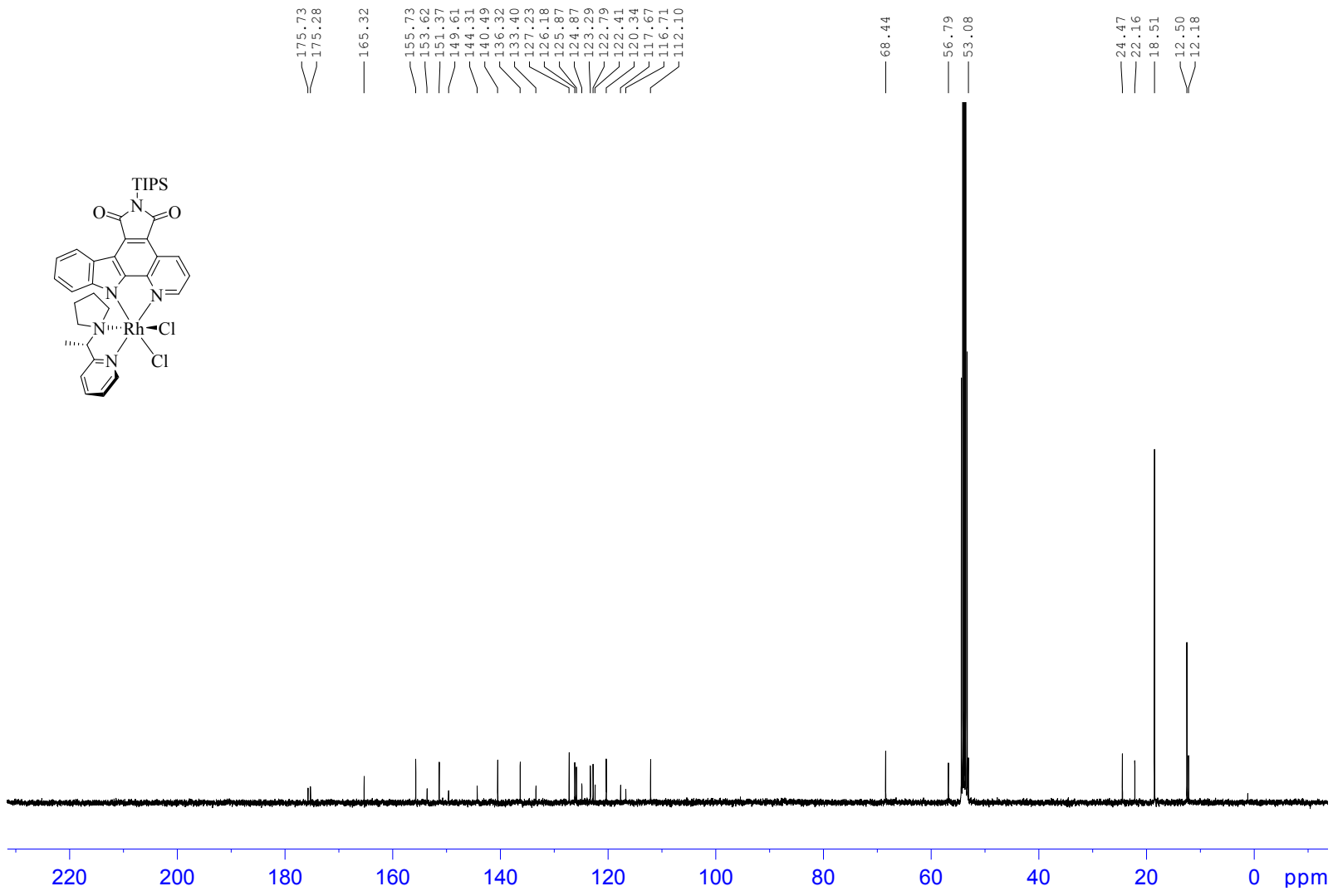
119
(MD426)

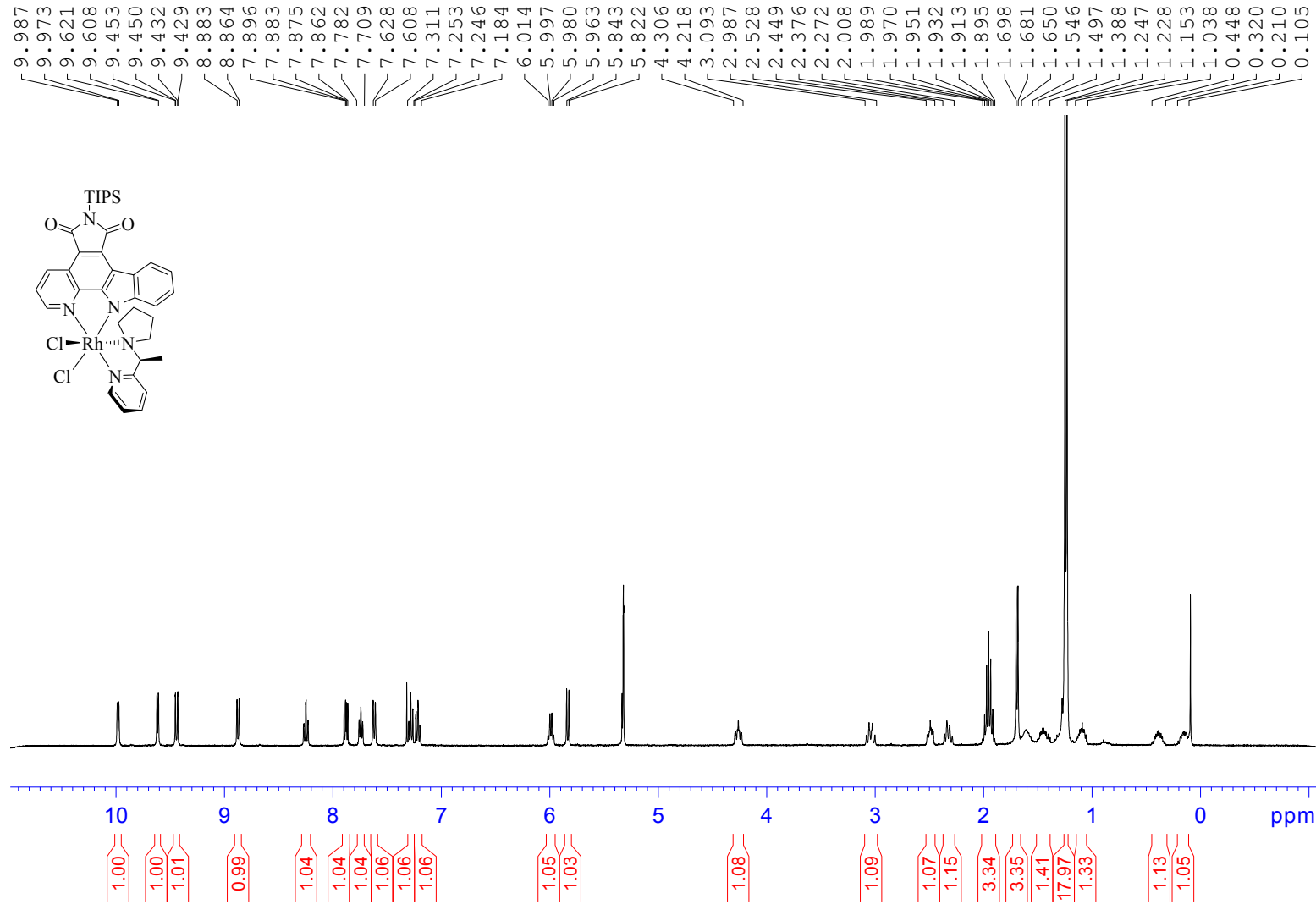


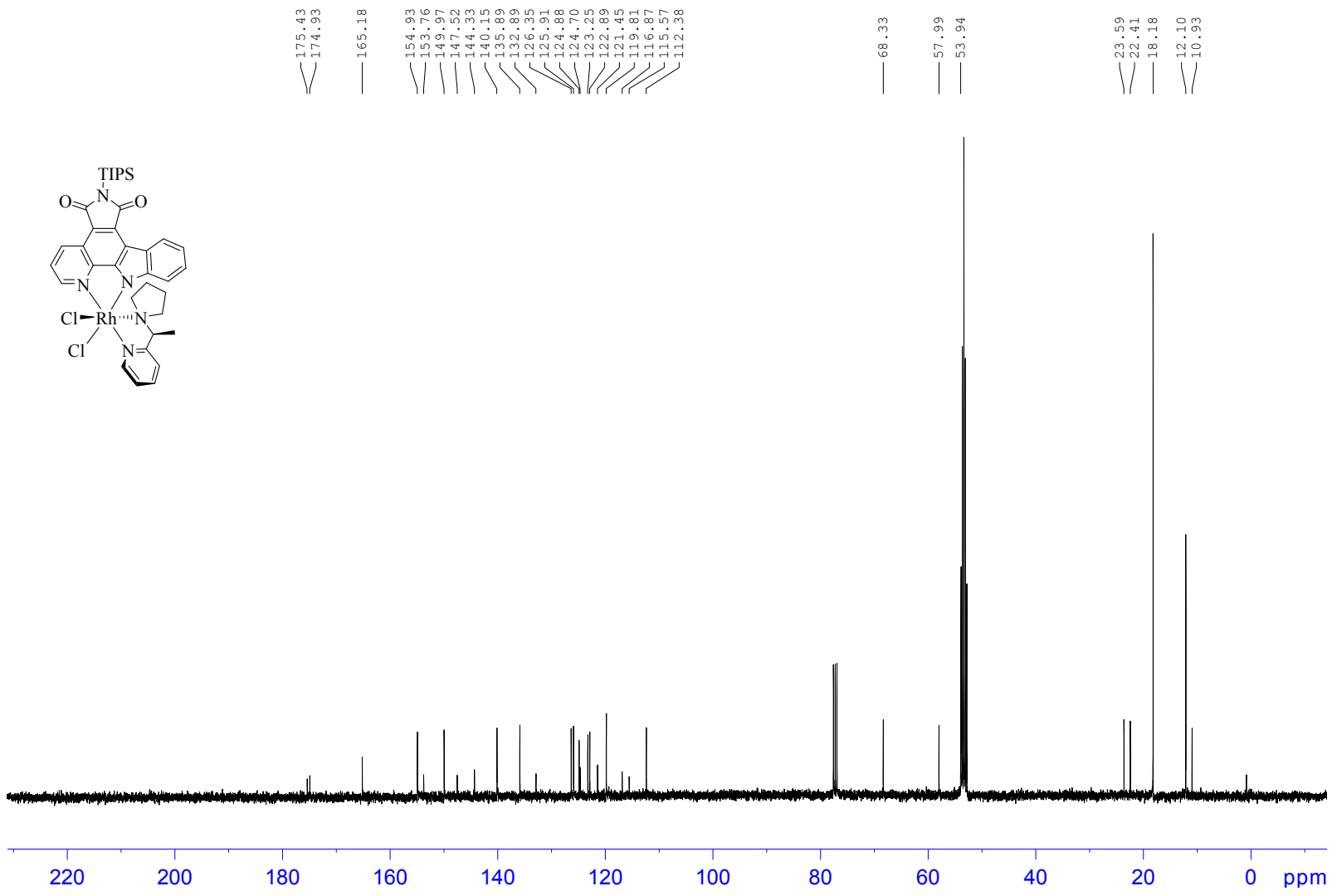
118
(MD427)

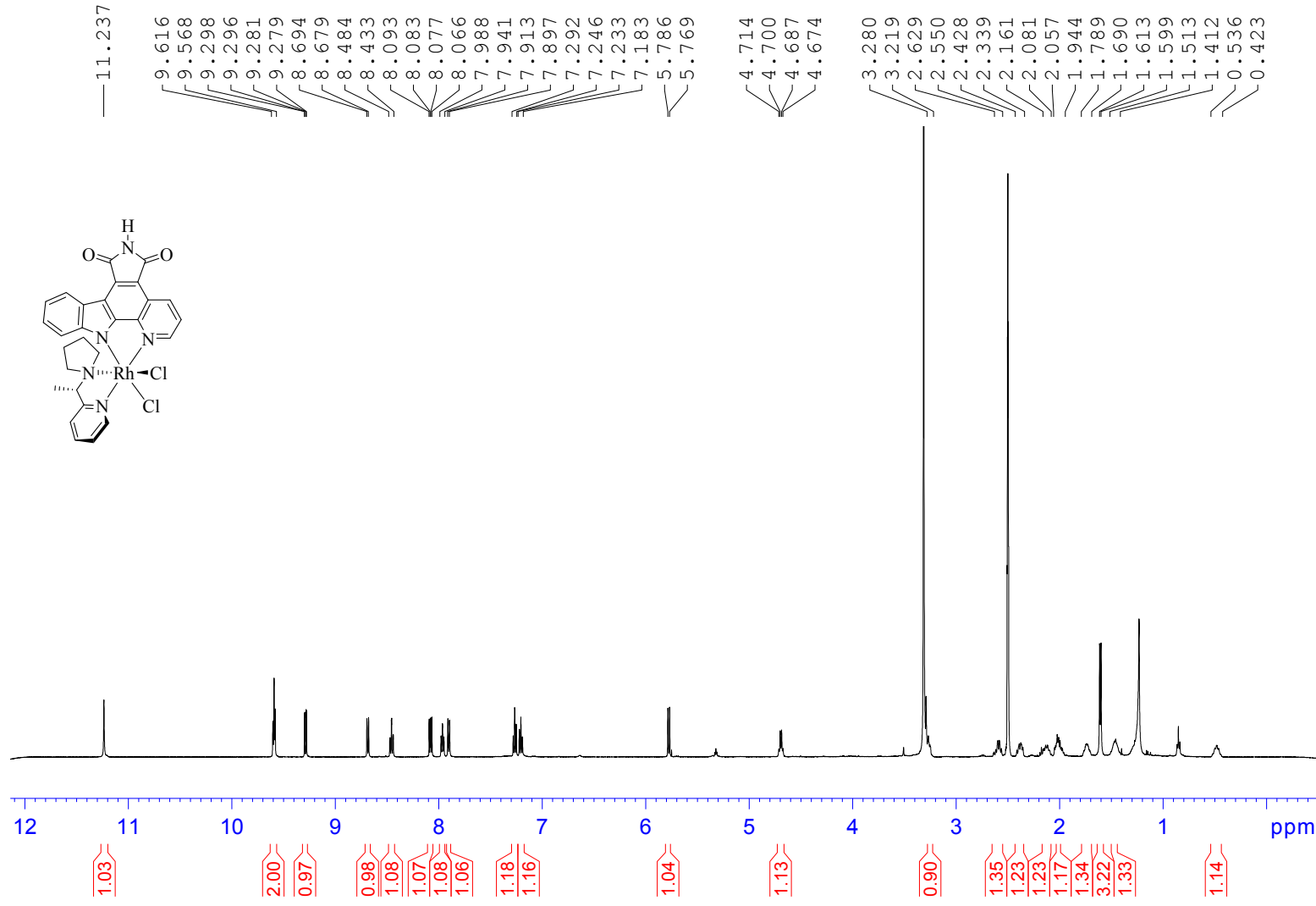
C. Ausgewählte NMR-Spektren

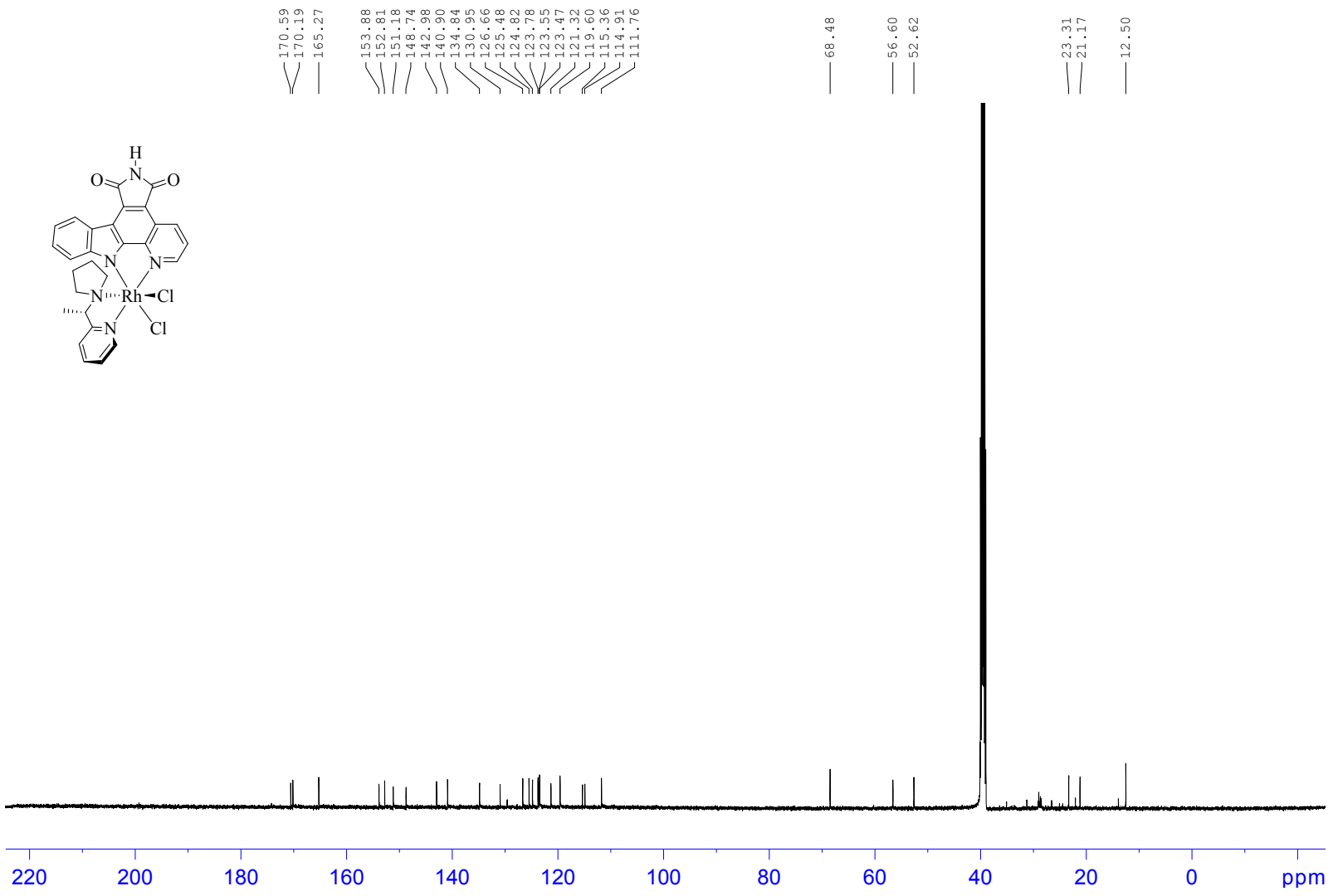


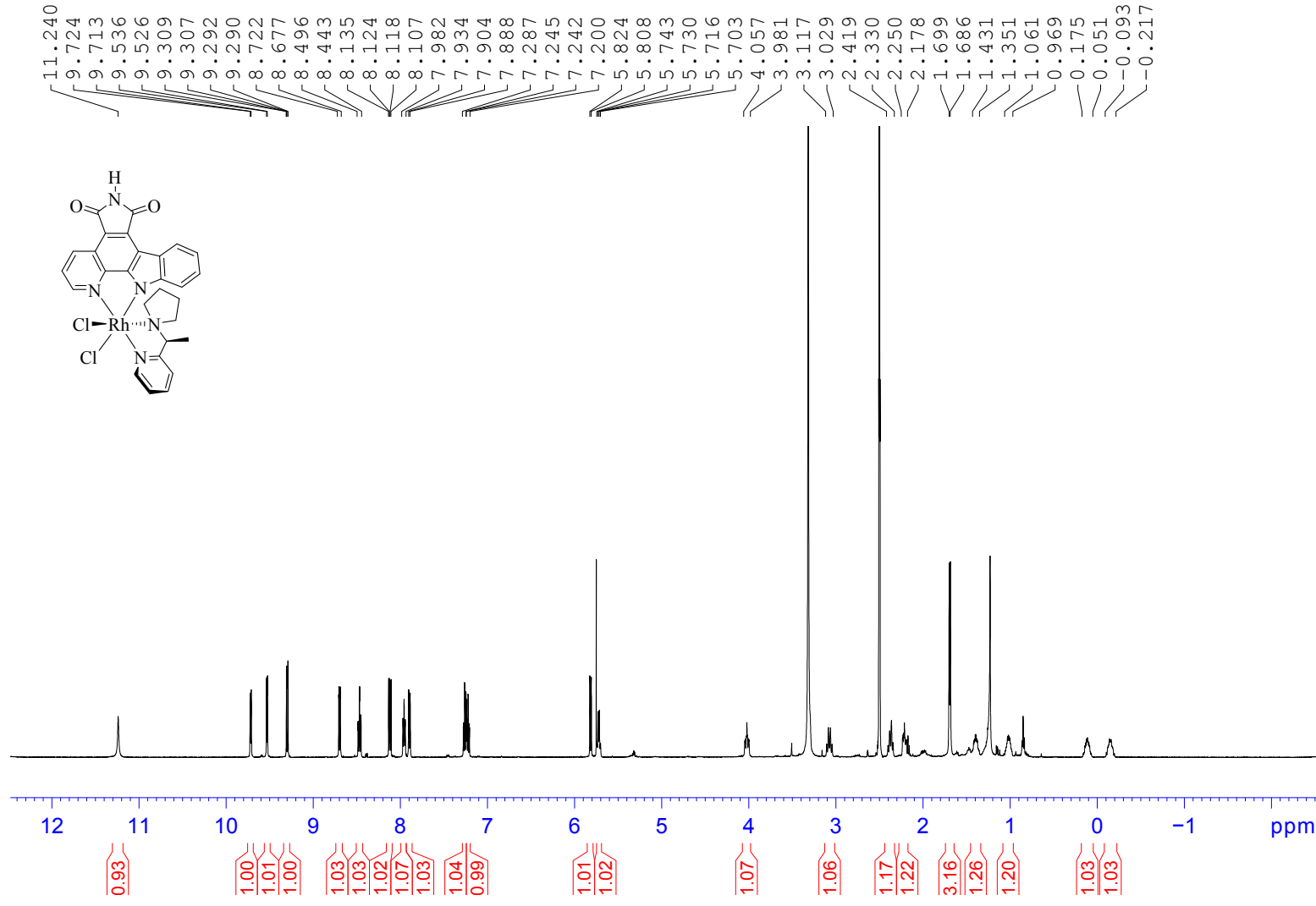


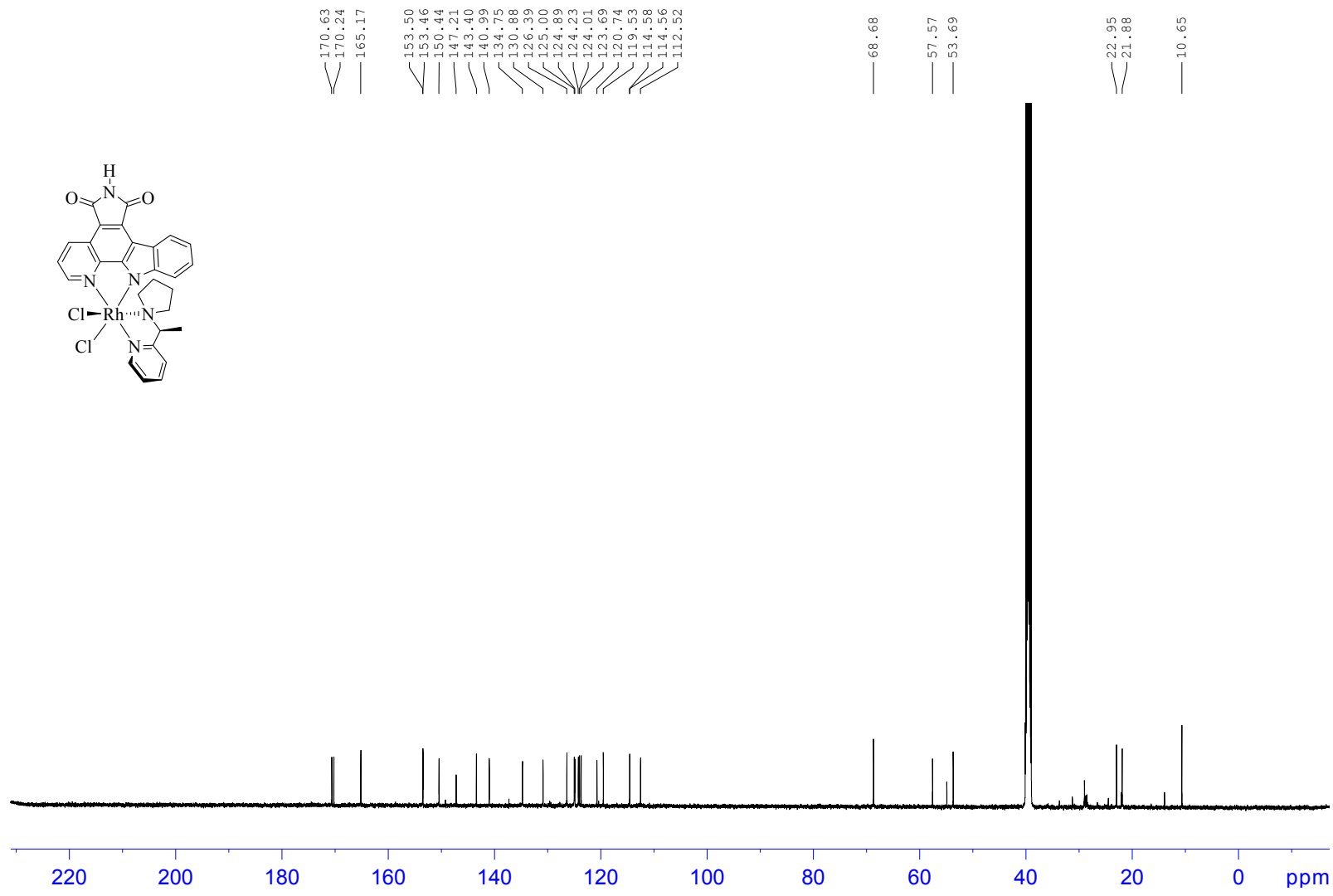


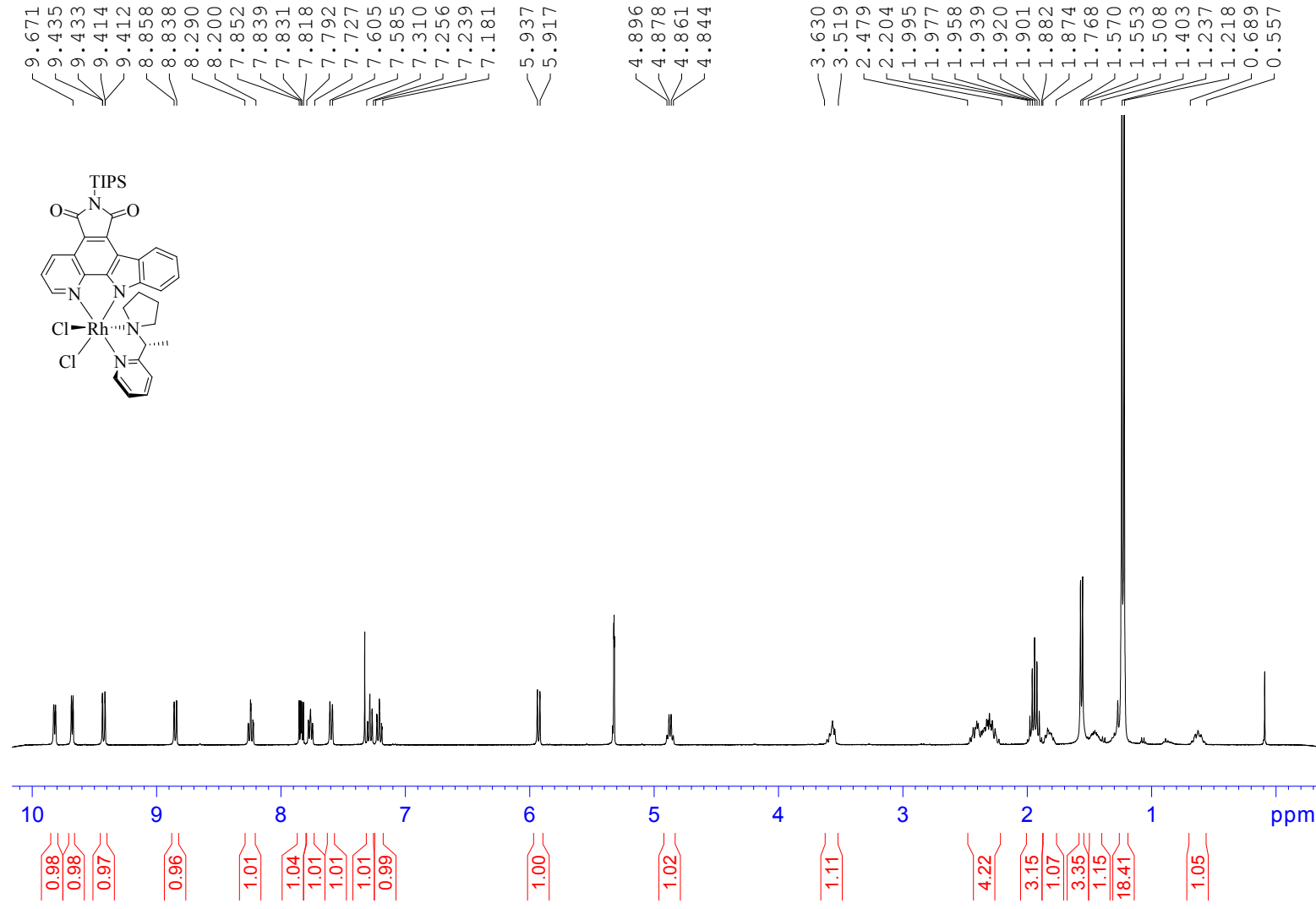


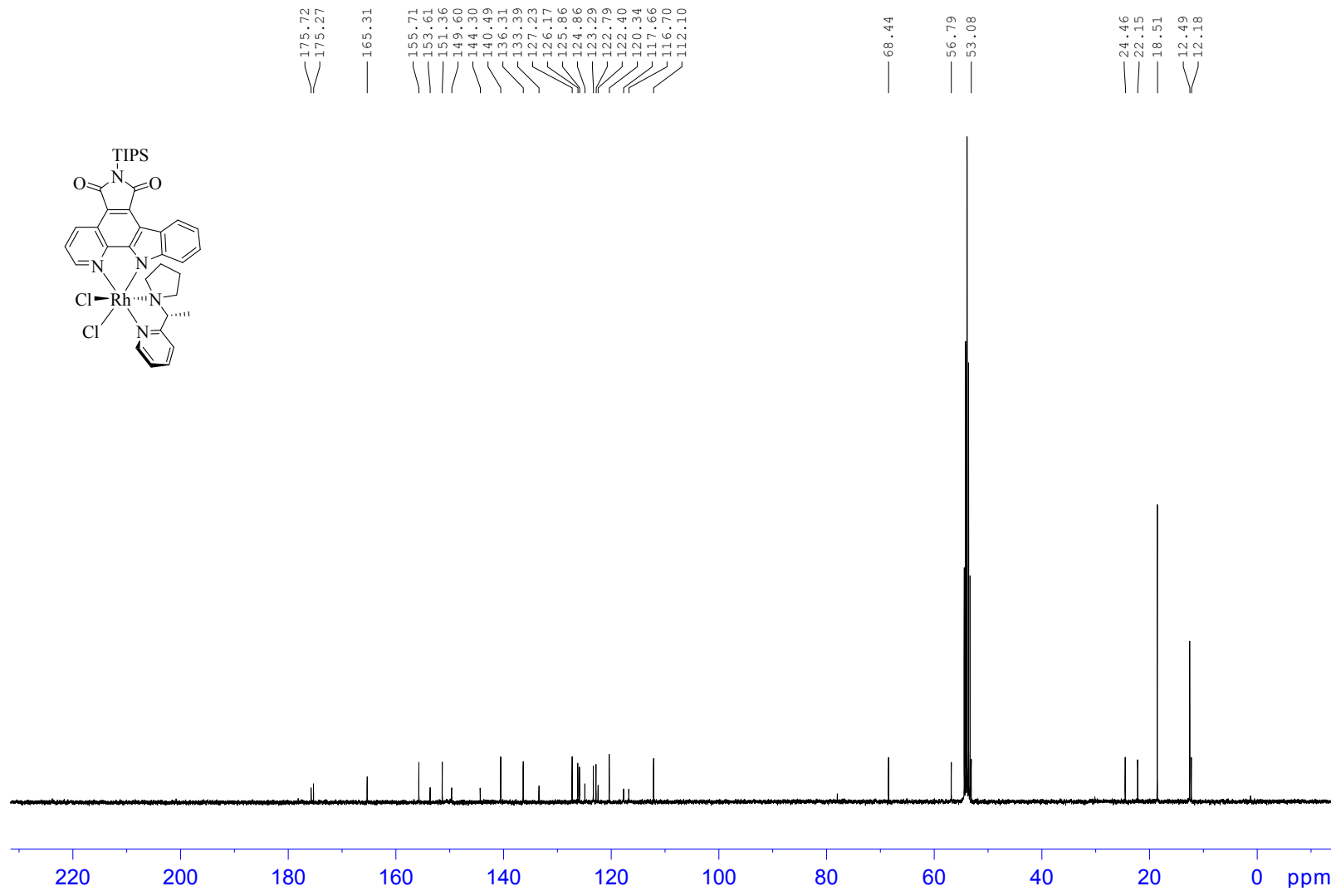


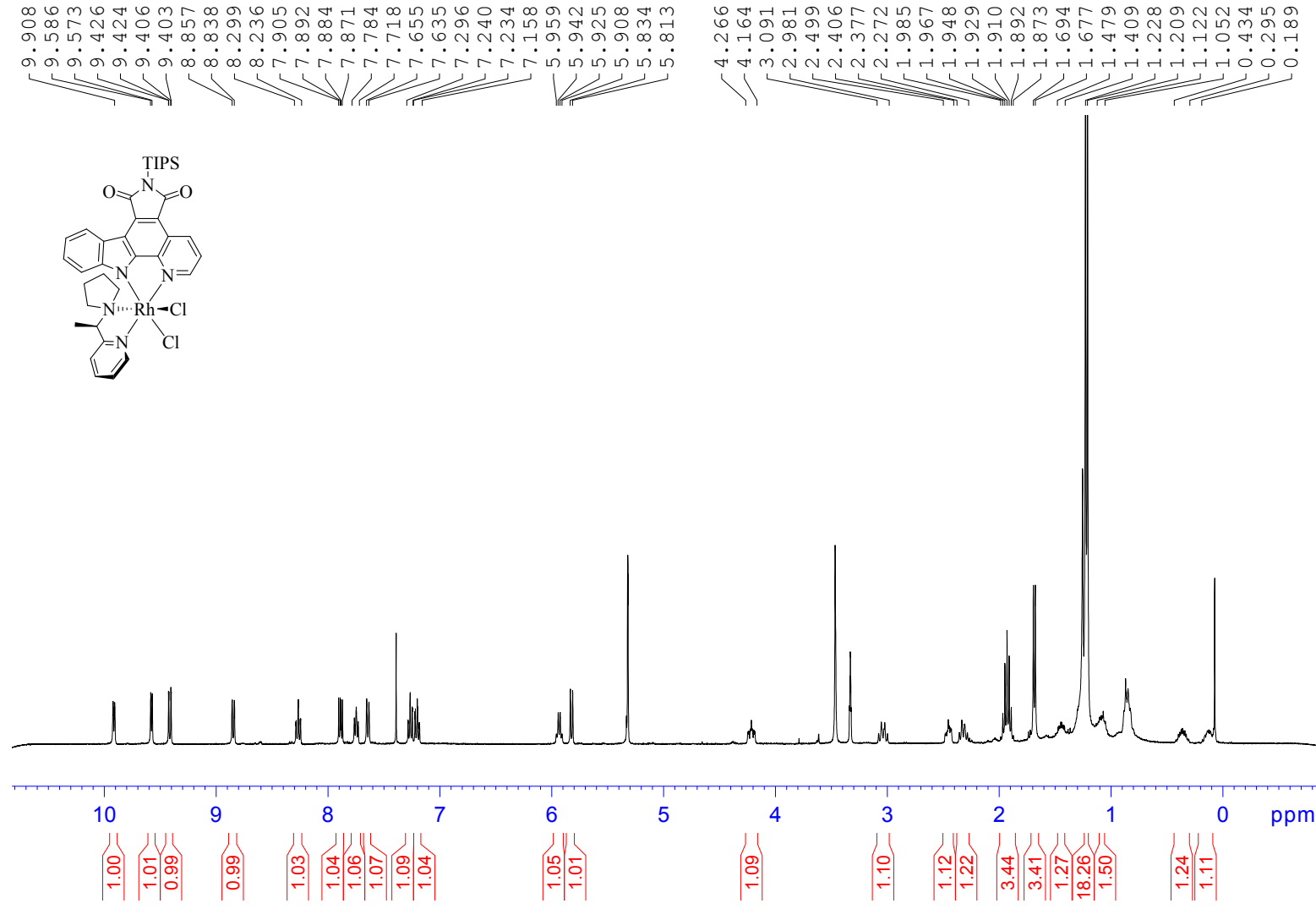


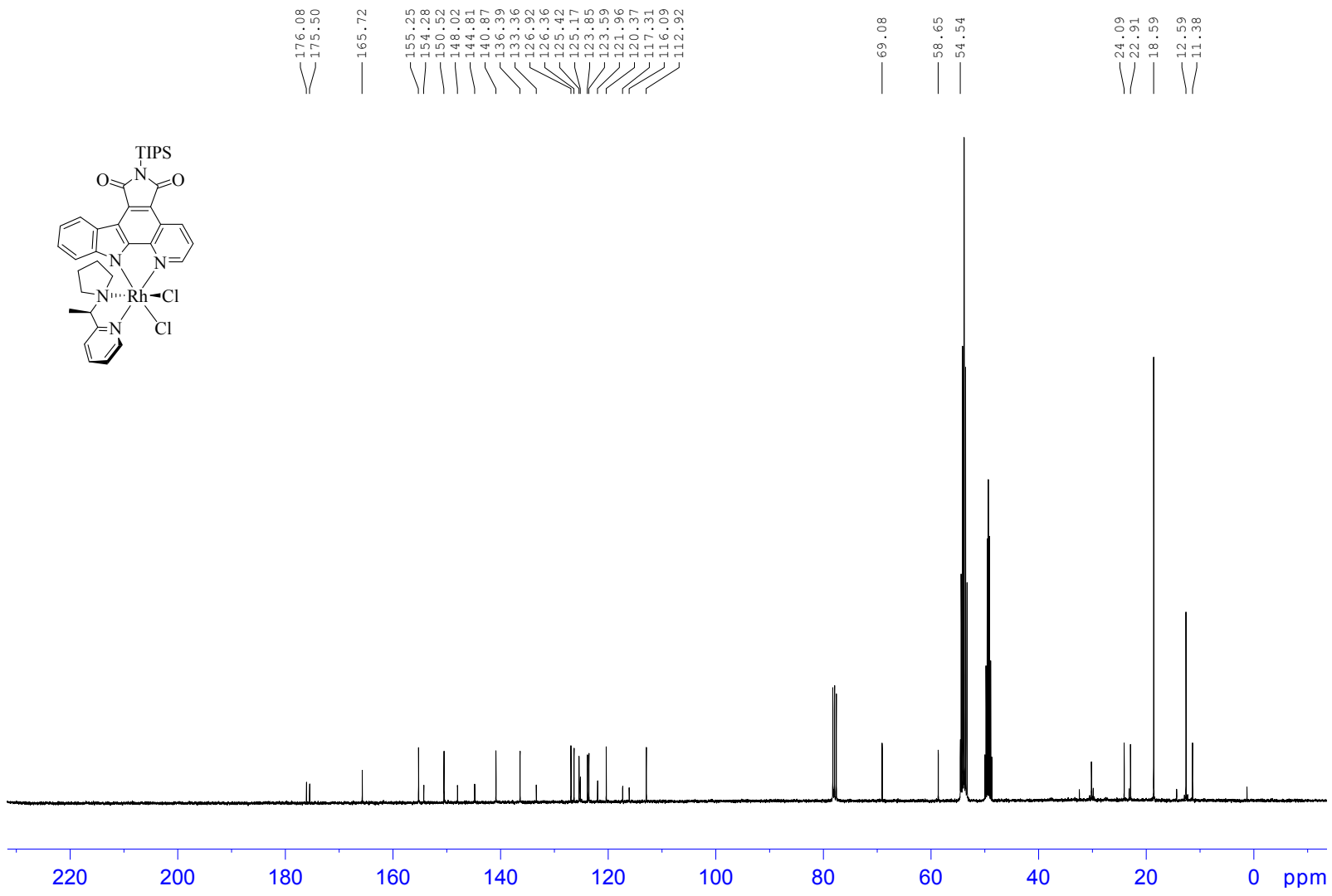


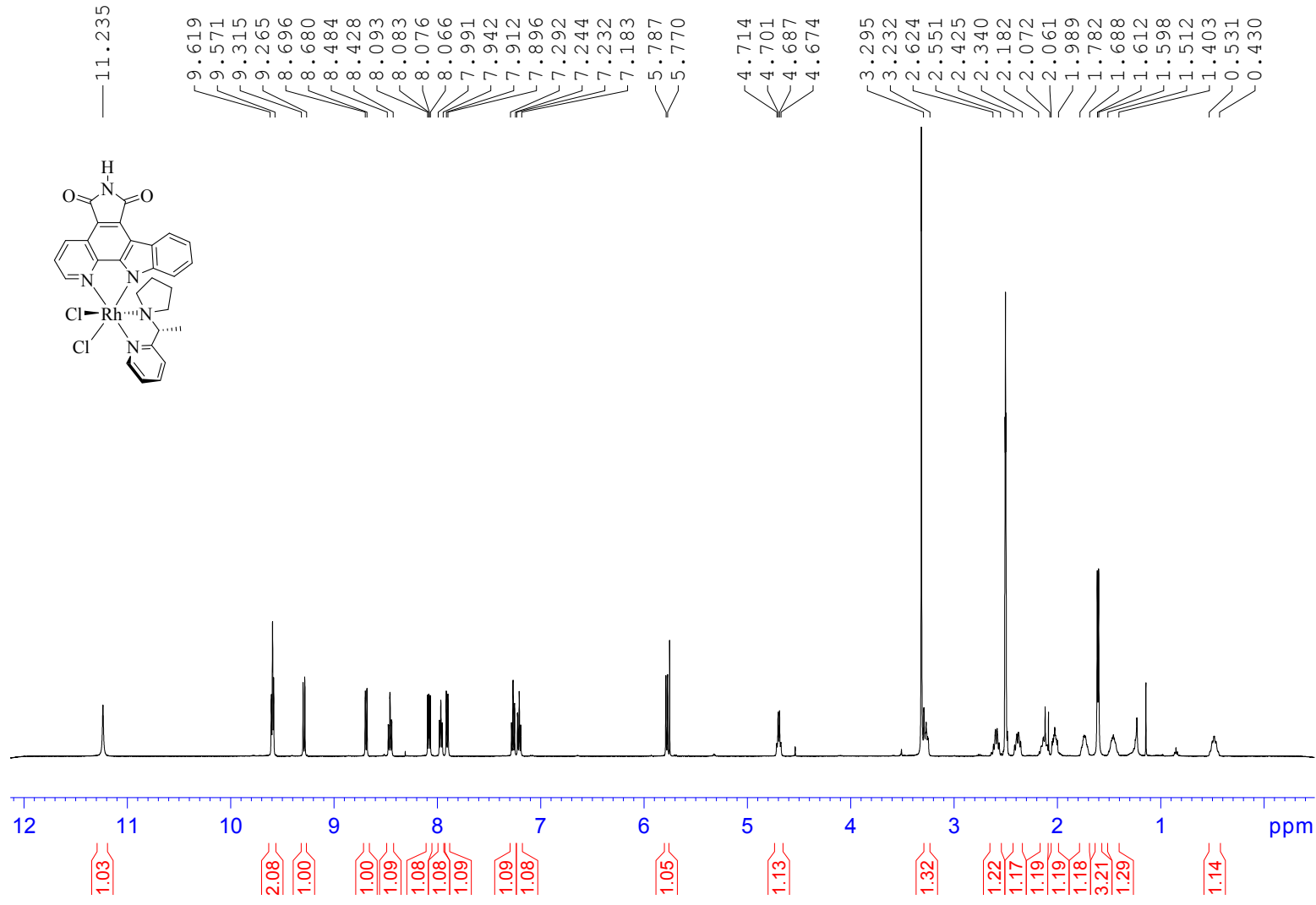


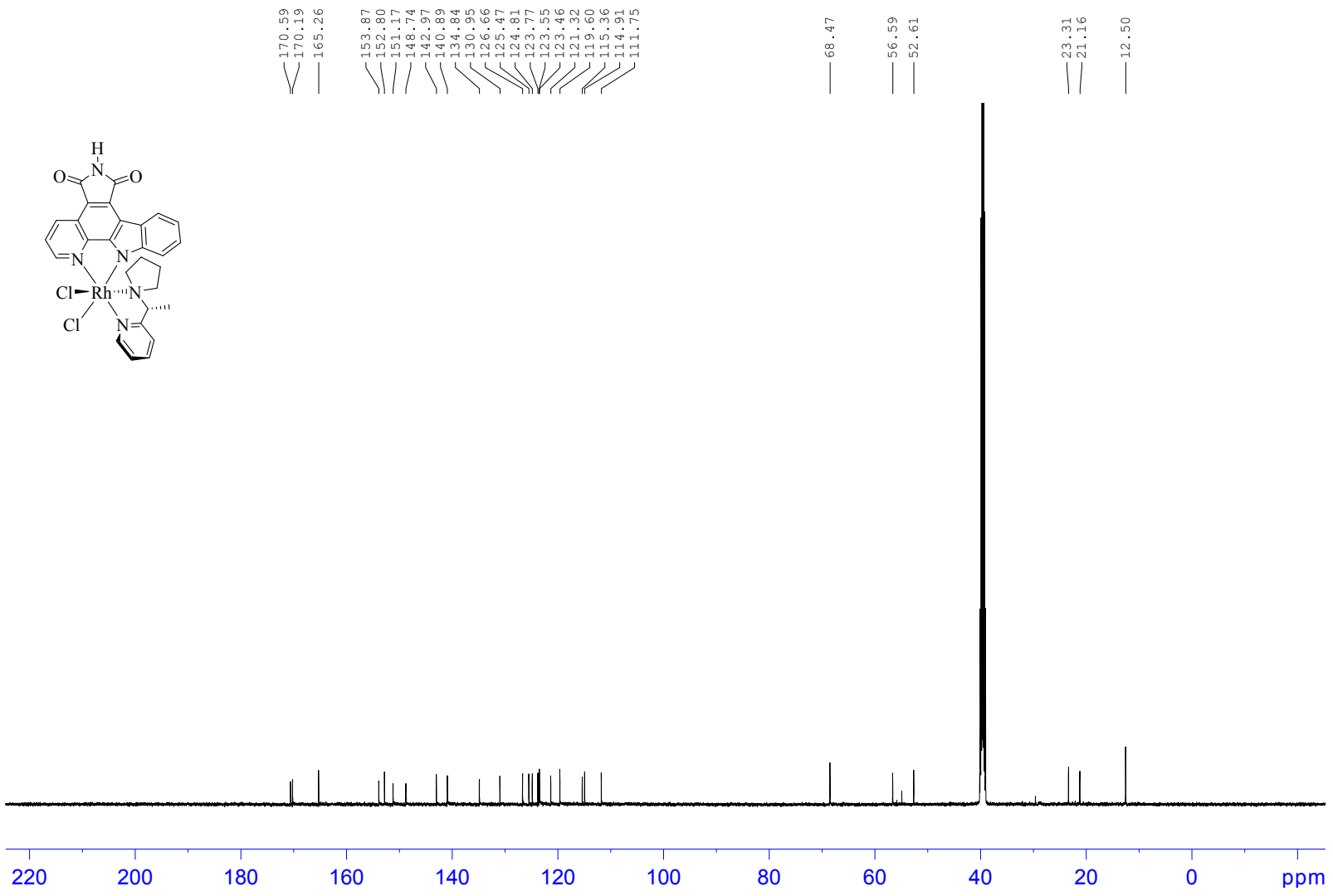


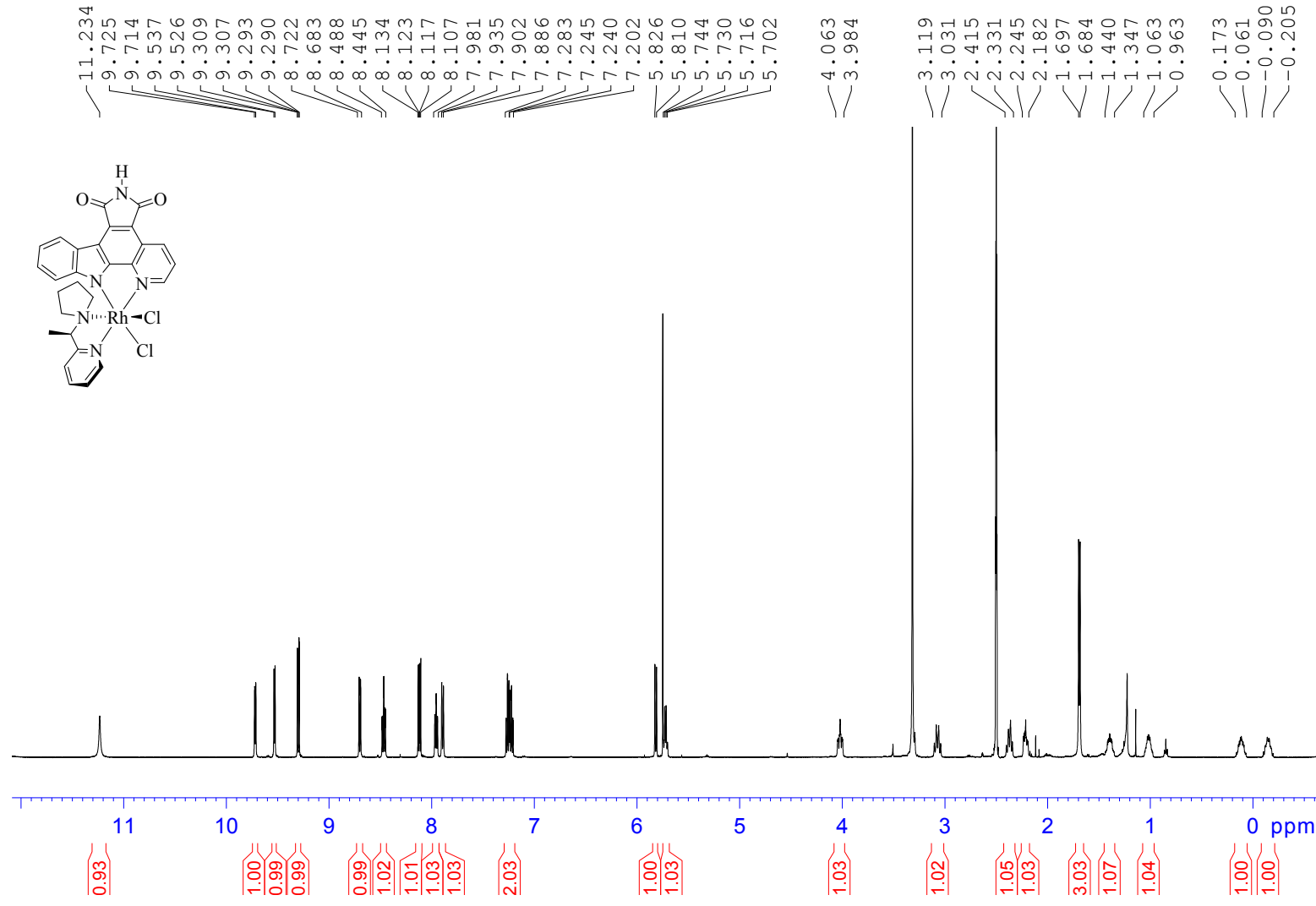


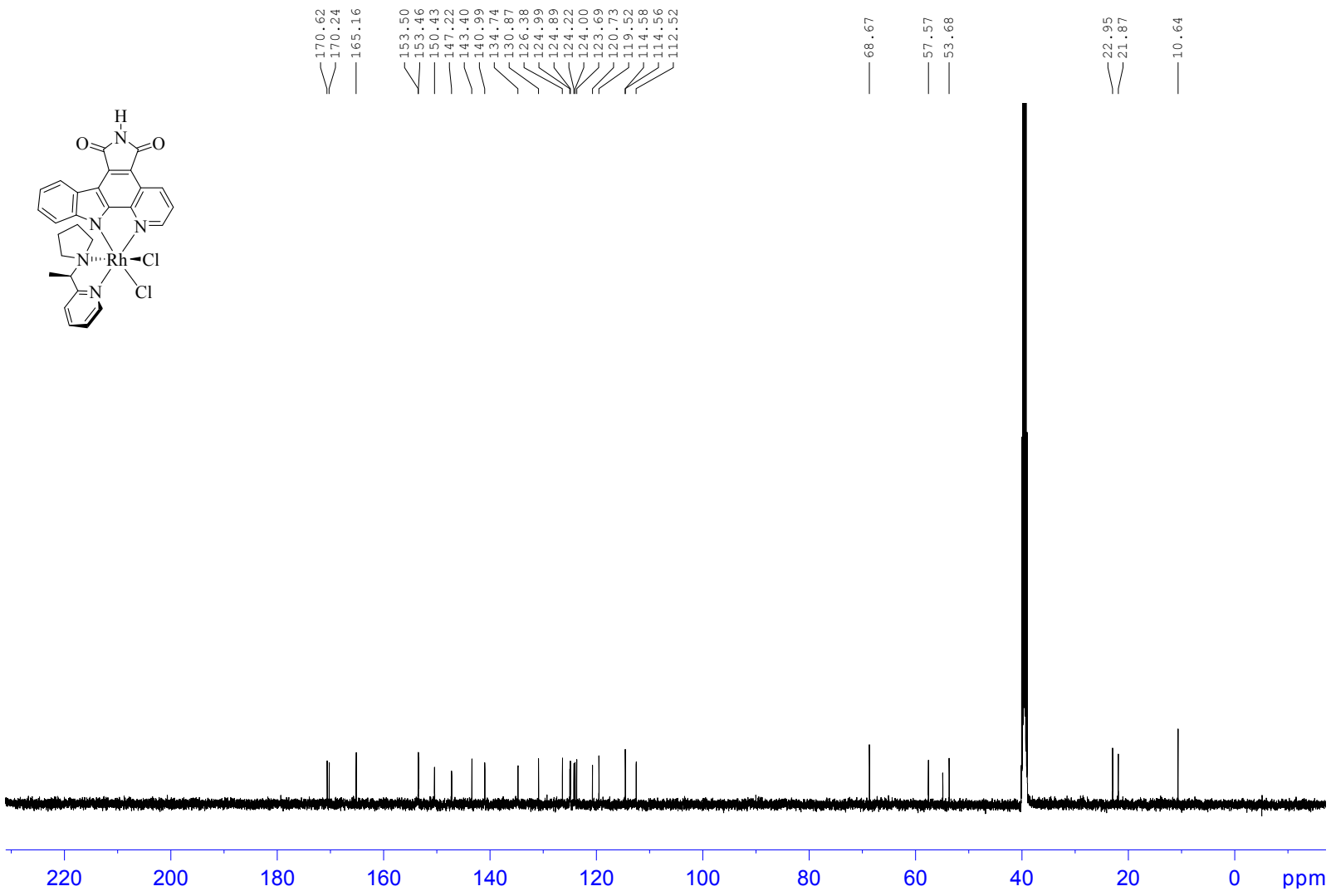












D. Kristallstrukturdaten

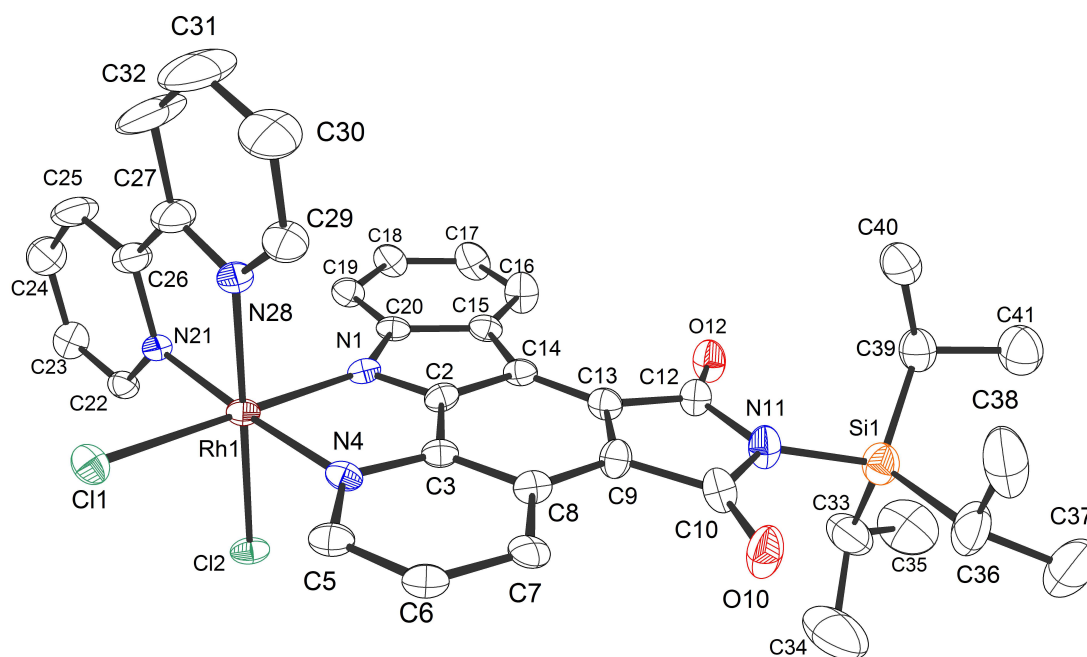


Abb. 48: Kristallstruktur der Verbindung 110.

Habitus, colour	plate, orange
Crystal size	0.27 x 0.16 x 0.03 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1 ; Z = 2
Unit cell dimensions	a = 8.1704(7) Å ; α = 72.0251(19)°. b = 26.281(2) Å ; β = 89.919(2)°. c = 28.055(2) Å ; γ = 82.258(2)°.
Volume	5672.8(8) Å ³
Cell determination	9937 peaks with Theta 2.3 to 27.2°.
Empirical formula	C _{111.95} H _{117.95} Cl _{11.61} N ₁₅ O _{7.41} Rh ₃ Si ₃
Formula weight	2596.61
Density (calculated)	1.520 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.799 mm ⁻¹
F(000)	2657

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.292 to 25.500°.
Index ranges	-9<=h<=9, -31<=k<=31, -33<=l<=33
Data collection software	BRUKER APEX2
Cell refinement software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	56614
Independent reflections	20802 [R(int) = 0.0659]
Completeness to theta = 25.242°	98.6 %
Observed reflections	12874[II > 2(I)]
Reflections used for refinement	20802
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.98 and 0.77
Largest diff. peak and hole	1.033 and -1.007 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	mixed, constr
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008) SHELXL-2014 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	20802 / 1 / 1431
Goodness-of-fit on F ²	1.014
R index (all data)	wR2 = 0.1237
R index conventional [I>2σ(I)]	R1 = 0.0560

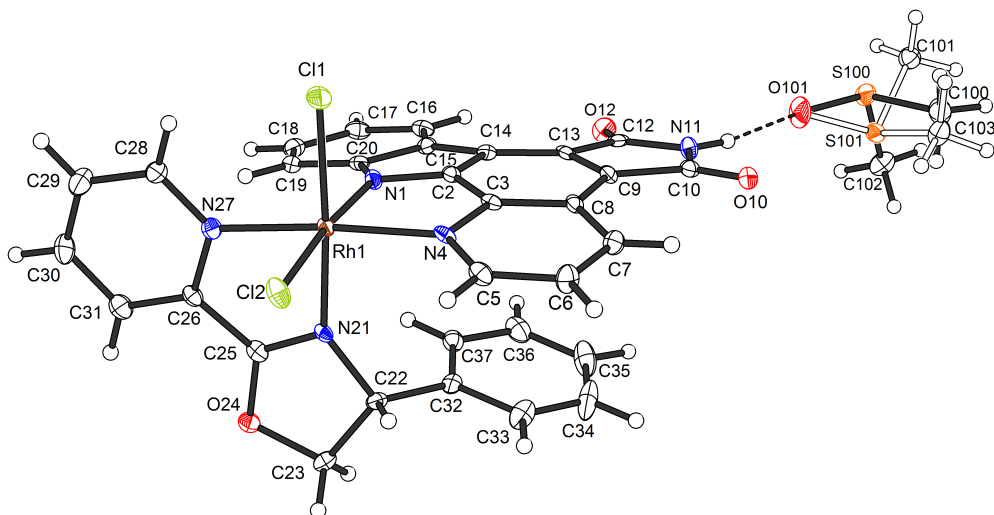


Abb. 49: Kristallstruktur der Verbindung 142.

Habitus, colour	prism, red
Crystal size	0.26 x 0.08 x 0.07 mm ³
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ ; Z = 2
Unit cell dimensions	a = 8.1589(3) Å ; α = 90°. b = 19.0885(7) Å ; β = 102.2217(13)°. c = 10.0170(4) Å ; γ = 90°.
Volume	1524.70(10) Å ³
Cell determination	9910 peaks with Theta 2.3 to 25.3°.
Empirical formula	C ₃₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₄ Rh S
Moiety formula	C ₃₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₅ O ₃ Rh, C ₂ H ₆ S
Formula weight	762.46
Density (calculated)	1.661 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.853 mm ⁻¹
F(000)	772

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.338 to 25.302°.
Index ranges	-9<=h<=9, -22<=k<=22, -10<=l<=12
Data collection software	BRUKER APEX2 2014.1-1
Cell refinement software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Solution and refinement:	
Reflections collected	25570
Independent reflections	5520 [R(int) = 0.0353]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	5336[I > 2?(I)]
Reflections used for refinement	5520
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.94 and 0.84
Flack parameter (absolute struct.)	-0.012(8)
Largest diff. peak and hole	0.299 and -0.222 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated positions, „ridig“ NH located isotropic ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	5520 / 16 / 446
Goodness-of-fit on F ²	1.083
R index (all data)	wR2 = 0.0426
R index conventional [I>2σ(I)]	R1 = 0.0187

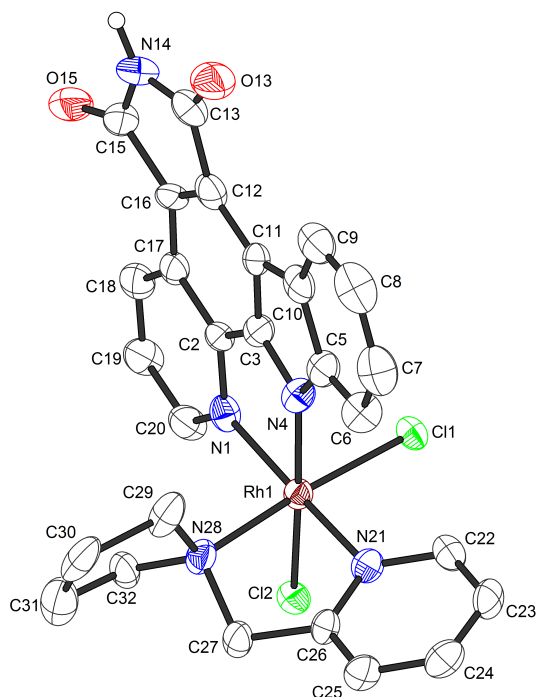


Abb. 50: Kristallstruktur der Verbindung 98.

Habitus, colour	needle, orange
Crystal size	0.34 x 0.04 x 0.03 mm ³
Crystal system	Trigonal
Space group	R-3 ; Z = 18
Unit cell dimensions	a = 29.686(2) Å ; $\alpha = 90^\circ$. b = 29.686 Å ; $\beta = 90^\circ$. c = 17.2951(15) Å ; $\gamma = 120^\circ$.
Volume	13200(2) Å ³
Cell determination	1258 peaks with Theta 1.4 to 20.9°.
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₈ Cl ₂ N ₅ O ₃ Rh S
Moiety formula	C ₂₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₅ O ₃ Rh, C ₂ H ₆ S O
Formula weight	700.43
Density (calculated)	1.586 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.876 mm ⁻¹
F(000)	6408

Data collection:

Diffractometer type Bruker D8 QUEST area detector

Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.404 to 25.497°.
Index ranges	-35<=h<=35, -35<=k<=35, -20<=l<=19
Data collection software	BRUKER APEX2 2014.9-0
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	28399
Independent reflections	5448 [R(int) = 0.1395]
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Observed reflections	3268[I>2σ(I)]
Reflections used for refinement	5448
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.97 and 0.86
Largest diff. peak and hole	0.754 and -0.653 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	5448 / 57 / 402
Goodness-of-fit on F ²	1.015
R index (all data)	wR2 = 0.1090
R index conventional [I>2σ(I)]	R1 = 0.0493

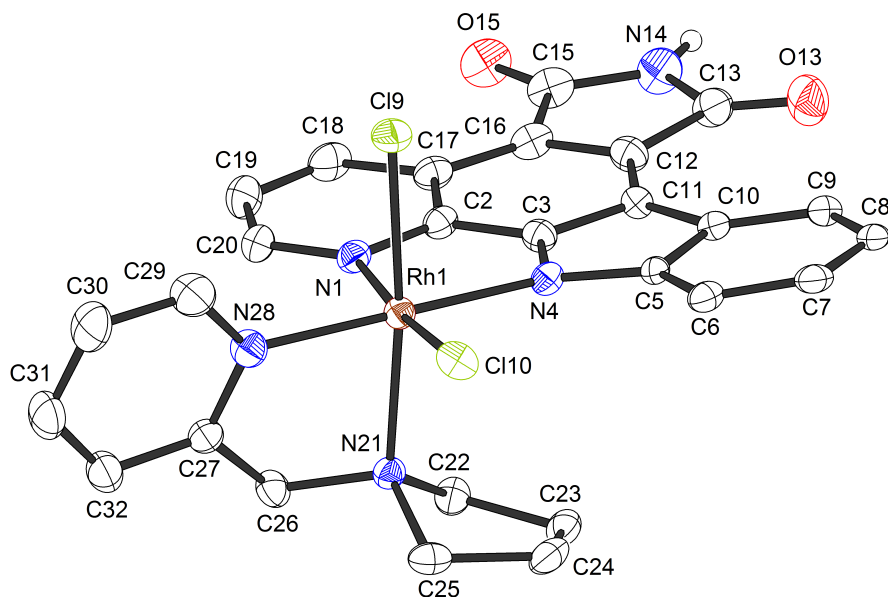


Abb. 51: Kristallstruktur der Verbindung **98'**.

Habitus, colour	plate, orange
Crystal size	0.26 x 0.04 x 0.03 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1 ; Z = 4
Unit cell dimensions	a = 8.2214(6) Å ; α = 86.353(3)°. b = 18.7626(15) Å ; β = 84.234(3)°. c = 22.7069(17) Å ; γ = 84.312(3)°.
Volume	3462.7(5) Å ³
Cell determination	9985 peaks with Theta 2.3 to 25.3°.
Empirical formula	C ₃₁ H ₃₈ Cl ₂ N ₅ O ₆ Rh S ₂
Moiety formula	C ₂₇ H ₂₂ Cl ₂ N ₅ O ₂ Rh, 2(C ₂ H ₆ O S), 2(H ₂ O)
Formula weight	814.59
Density (calculated)	1.563 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.818 mm ⁻¹
F(000)	1672
Data collection:	
Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å

Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.160 to 25.313°.
Index ranges	-9<=h<=9, -20<=k<=22, -27<=l<=27
Data collection software	BRUKER APEX2 2014.1-1
Cell refinement software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	71301
Independent reflections	12590 [R(int) = 0.0602]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	10014[$I > 2(I)$]
Reflections used for refinement	12590
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.98 and 0.81
Largest diff. peak and hole	1.364 and -1.169 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	mixed, constr
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	12590 / 23 / 889
Goodness-of-fit on F ²	1.040
R index (all data)	wR2 = 0.0980
R index conventional [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0411

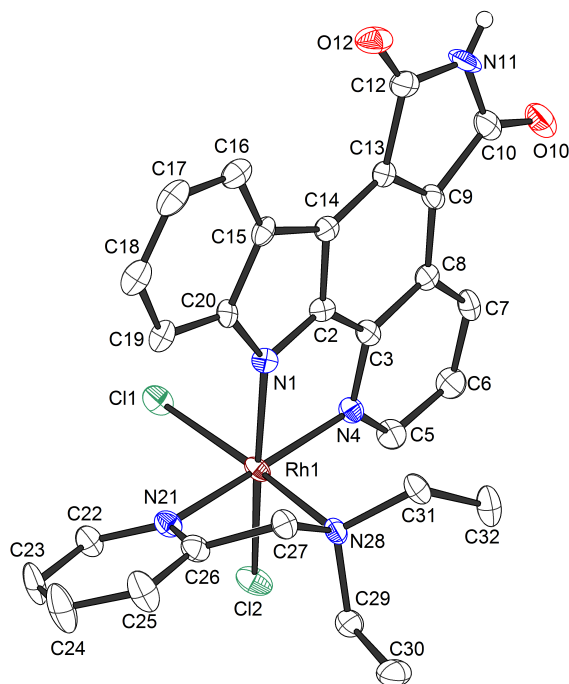


Abb. 52: Kristallstruktur der Verbindung **155**.

Habitus, colour	needle, purple
Crystal size	0.160 x 0.030 x 0.030 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1 ; Z = 2
Unit cell dimensions	a = 7.9895(11) Å ; α = 83.934(5)°. b = 11.0547(16) Å ; β = 75.000(5)°. c = 14.633(2) Å ; γ = 81.787(5)°.
Volume	1232.4(3) Å ³
Cell determination	4880 peaks with Theta 2.3 to 25.1°.
Empirical formula	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₅ O ₂ Rh
Moiety formula	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₅ O ₂ Rh
Formula weight	624.32
Density (calculated)	1.682 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.947 mm ⁻¹
F(000)	632

Data collection:

Diffractometer type Bruker D8 QUEST area detector

Wavelength	0.71073 Å
Temperature	110(2) K
Theta range for data collection	2.659 to 25.340°.
Index ranges	-9<=h<=9, -12<=k<=13, -17<=l<=17
Data collection software	BRUKER APEX2 2014.1-1
Cell refinement software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	18665
Independent reflections	4487 [R(int) = 0.0865]
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %
Observed reflections	3380[II > 2(I)]
Reflections used for refinement	4487
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.97 and 0.89
Largest diff. peak and hole	0.509 and -0.453 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calc., constr., NH located, isotr. Ref.
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008) SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	4487 / 0 / 340
Goodness-of-fit on F ²	1.050
R index (all data)	wR2 = 0.0833
R index conventional [I>2σ(I)]	R1 = 0.0423

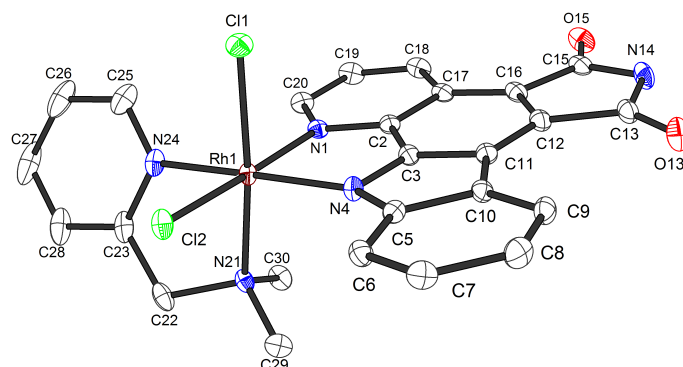
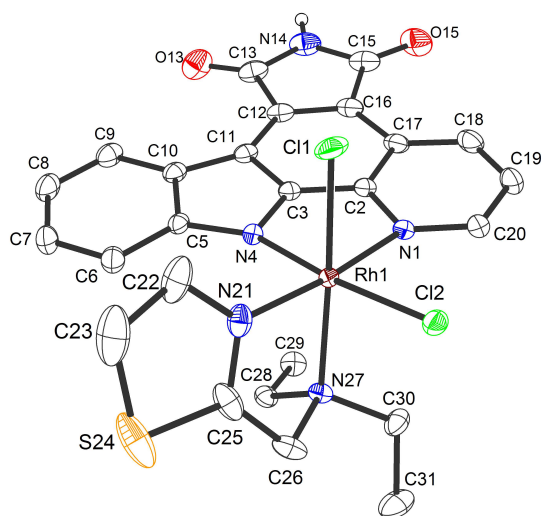


Abb. 53: Kristallstruktur der Verbindung **152'**.

Habitus, colour	plate, orange
Crystal size	0.19 x 0.13 x 0.05 mm ³
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1 ; Z = 2
Unit cell dimensions	a = 7.8391(4) Å ; α = 79.201(2)°. b = 11.9783(6) Å ; β = 84.142(2)°. c = 16.8811(9) Å ; γ = 88.686(2)°.
Volume	1548.91(14) Å ³
Cell determination	9952 peaks with Theta 2.3 to 25.3°.
Empirical formula	C ₂₉ H ₃₂ Cl ₂ N ₅ O ₄ Rh S ₂
Moiety formula	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₅ O ₂ Rh, 2(C ₂ H ₆ O S)
Formula weight	752.52
Density (calculated)	1.614 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.903 mm ⁻¹
F(000)	768
Data collection:	
Diffractionmeter type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.305 to 25.335°.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 14, -20 ≤ l ≤ 20

Data collection software	BRUKER APEX2 2014.9-0
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Solution and refinement:	
Reflections collected	32632
Independent reflections	5661 [R(int) = 0.0452]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	5065[I>2σ(I)]
Reflections used for refinement	5661
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.96 and 0.82
Largest diff. peak and hole	1.394 and -0.635 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated positions, constr. ref., NH located
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	5661 / 0 / 437
Goodness-of-fit on F ²	1.049
R index (all data)	wR2 = 0.0824
R index conventional [I>2σ(I)]	R1 = 0.0316


Abb. 54: Kristallstruktur der Verbindung **196**.

Habitus, colour	nugget, red
Crystal size	0.379 x 0.212 x 0.188 mm ³
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c ; Z = 4
Unit cell dimensions	a = 12.5455(5) Å ; α = 90°. b = 15.9286(6) Å ; β = 98.8238(13)°. c = 15.6312(6) Å ; γ = 90°.
Volume	3086.6(2) Å ³
Cell determination	9334 peaks with Theta 2.3 to 25.3°.
Empirical formula	C _{28.42} H _{32.30} Cl ₂ N ₅ O _{3.72} Rh S _{2.72}
Moiety formula	C ₂₅ H ₂₂ Cl ₂ N ₅ O ₂ Rh S, 1.72(C ₂ H ₆ O S)
Formula weight	764.32
Density (calculated)	1.645 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.953 mm ⁻¹
F(000)	1560

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 Å
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.325 to 25.342°.
Index ranges	-15 <= h <= 15, -19 <= k <= 19, -18 <= l <= 16

Data collection software	BRUKER APEX2 2014.9-0
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	66894
Independent reflections	5631 [R(int) = 0.0239]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	5216[I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	5631
Extinction coefficient	X = .
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.9051 and 0.7663
Largest diff. peak and hole	0.974 and -0.754 e.Å ⁻³
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	geom, constr
Programs used	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008) XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	5631 / 78 / 443
Goodness-of-fit on F ²	1.058
R index (all data)	wR2 = 0.0751
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0291

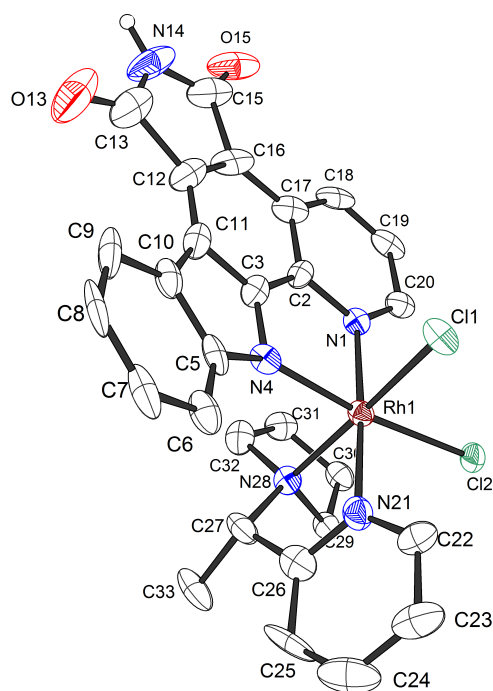


Abb. 55: Kristallstruktur der Verbindung Δ -(*S*)-200.

Habitus, colour	block, red
Crystal size	0.36 x 0.10 x 0.04 mm ³
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_1 2_1 2_1$; $Z = 4$
Unit cell dimensions	$a = 8.1024(6) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$. $b = 15.3014(12) \text{ \AA}$; $\beta = 90^\circ$. $c = 23.6792(18) \text{ \AA}$; $\gamma = 90^\circ$.
Volume	2935.7(4) \AA^3
Cell determination	7236 peaks with Theta 2.7 to 24.3°.
Empirical formula	C ₃₀ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O _{3.50} Rh S
Moiety formula	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₅ O ₂ Rh, C ₂ H ₆ O S, 0.5(H ₂ O)
Formula weight	723.47
Density (calculated)	1.637 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.879 mm ⁻¹
F(000)	1476

Data collection:

Diffractometer type Bruker D8 QUEST area detector

Wavelength	0.71073 Å
Temperature	115(2) K
Theta range for data collection	2.175 to 25.303°.
Index ranges	-9<=h<=9, -18<=k<=18, -28<=l<=28
Data collection software	BRUKER APEX2 2014.1-1
Cell refinement software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	27790
Independent reflections	5331 [R(int) = 0.0984]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	4430[II > 2(I)]
Reflections used for refinement	5331
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.97 and 0.71
Flack parameter (absolute struct.)	-0.020(18)
Largest diff. peak and hole	0.616 and -0.795 e.Å ⁻³
Solution	direct/ difmap
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	mixed, constr
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	5331 / 33 / 413
Goodness-of-fit on F ²	1.107
R index (all data)	wR2 = 0.0881
R index conventional [I>2σ(I)]	R1 = 0.0504

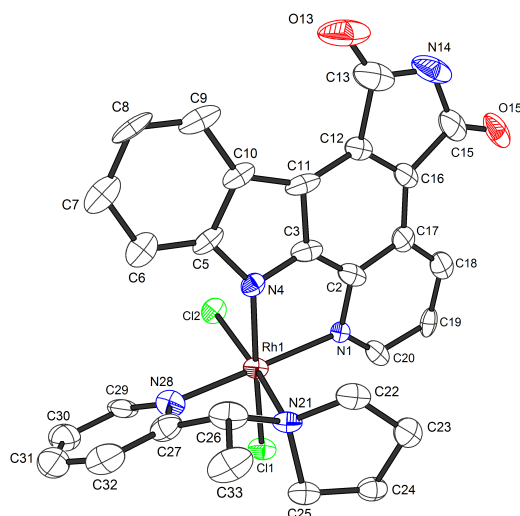


Abb. 56: Kristallstruktur der Verbindung Λ -(R)-200.

Habitus, colour	plate, orange
Crystal size	0.37 x 0.11 x 0.04 mm ³
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_1 2_1 2_1$; $Z = 4$
Unit cell dimensions	$a = 8.0874(5) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$. $b = 15.3829(9) \text{ \AA}$; $\beta = 90^\circ$. $c = 23.5395(14) \text{ \AA}$; $\gamma = 90^\circ$.
Volume	2928.5(3) \AA^3
Cell determination	8874 peaks with Theta 2.6 to 25.0°.
Empirical formula	C ₃₀ H _{30.85} Cl ₂ N ₅ O _{3.43} Rh S
Moiety formula	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₅ O ₂ Rh, C ₂ H ₆ O, 0.43(H ₂ O)
Formula weight	722.15
Density (calculated)	1.638 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.881 mm ⁻¹
F(000)	1473

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 \AA
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.648 to 25.310°.
Index ranges	$-9 \leq h \leq 9$, $-18 \leq k \leq 18$, $-28 \leq l \leq 28$

Data collection software	BRUKER APEX2 2014.9-0
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	18128
Independent reflections	5132 [R(int) = 0.0608]
Completeness to theta = 25.242°	99.3 %
Observed reflections	4595[I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	5132
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.97 and 0.64
Flack parameter (absolute struct.)	0.02(7)
Largest diff. peak and hole	0.879 and -1.243 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	Calculated positions, constr. ref.
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	5132 / 33 / 412
Goodness-of-fit on F ²	1.213
R index (all data)	wR2 = 0.1132
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0615

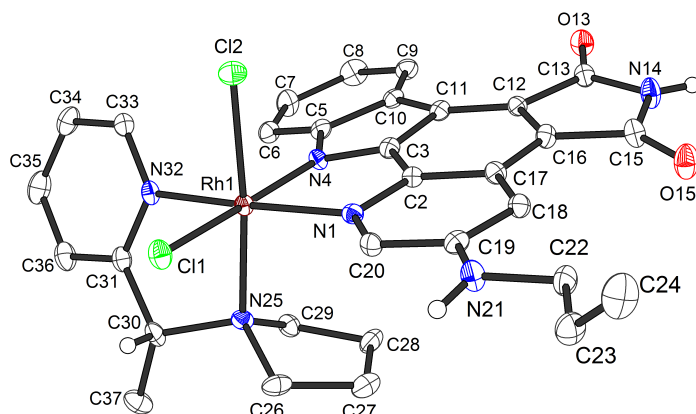


Abb. 57: Kristallstruktur der Verbindung Δ -(R)-212.

Habitus, colour	plate, red
Crystal size	0.57 x 0.13 x 0.07 mm ³
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_1 2_1 2_1$; $Z = 4$
Unit cell dimensions	$a = 16.8739(10) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$. $b = 27.6990(16) \text{ \AA}$; $\beta = 90^\circ$. $c = 8.1540(5) \text{ \AA}$; $\gamma = 90^\circ$.
Volume	3811.1(4) \AA^3
Cell determination	9104 peaks with Theta 2.5 to 27.1°.
Empirical formula	C ₃₆ H ₄₄ Cl ₂ N ₆ O _{4.50} Rh S _{2.50}
Moiety formula	C ₃₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₆ O ₂ Rh, 2.5(C ₂ H ₆ S O)
Formula weight	886.73
Density (calculated)	1.545 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.775 mm ⁻¹
F(000)	1828

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 \AA
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.414 to 27.109°.
Index ranges	$-19 \leq h \leq 21$, $-24 \leq k \leq 35$, $-10 \leq l \leq 9$

Data collection software	BRUKER APEX2 2014.9-0
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)

Solution and refinement:

Reflections collected	16513
Independent reflections	8361 [R(int) = 0.0277]
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Observed reflections	7410[I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	8361
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.95 and 0.73
Flack parameter (absolute struct.)	-0.006(13)
Largest diff. peak and hole	0.738 and -0.615 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calculated, constr., NH located, isotr. ref.
Programs used	SHELXT V2014/1 (Sheldrick, 2014, 2008) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	8361 / 1 / 485
Goodness-of-fit on F ²	1.069
R index (all data)	wR2 = 0.0713
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0348

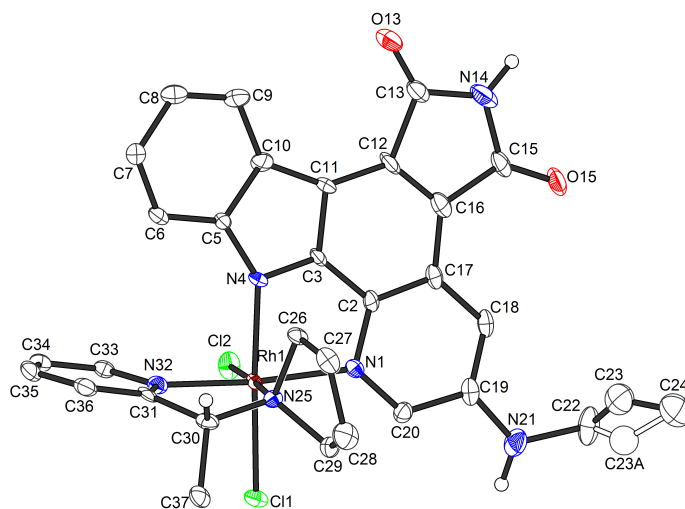


Abb. 58: Kristallstruktur der Verbindung Λ -(R)-212.

Habitus, colour	needle, red
Crystal size	0.25 x 0.07 x 0.02 mm ³
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_1 2_1 2_1$; $Z = 4$
Unit cell dimensions	$a = 8.4747(8) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$. $b = 14.9547(13) \text{ \AA}$; $\beta = 90^\circ$. $c = 30.613(3) \text{ \AA}$; $\gamma = 90^\circ$.
Volume	3879.8(6) \AA^3
Cell determination	7074 peaks with Theta 2.4 to 25.2°.
Empirical formula	C ₃₅ H ₄₇ Cl ₂ N ₆ O ₇ Rh S ₂
Moiety formula	C ₃₁ H ₂₉ Cl ₂ N ₆ O ₂ Rh, 2(C ₂ H ₆ O S), 3(H ₂ O)
Formula weight	901.71
Density (calculated)	1.544 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.741 mm ⁻¹
F(000)	1864

Data collection:

Diffractometer type	Bruker D8 QUEST area detector
Wavelength	0.71073 \AA
Temperature	100(2) K
Theta range for data collection	2.416 to 25.250°.
Index ranges	$-10 \leq h \leq 8$, $-15 \leq k \leq 17$, $-36 \leq l \leq 36$

Data collection software	BRUKER APEX2 2014.9-0
Cell refinement software	BRUKER SAINT
Data reduction software	SAINT V8.34A (Bruker AXS Inc., 2013)
Solution and refinement:	
Reflections collected	16360
Independent reflections	7010 [R(int) = 0.0479]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Observed reflections	6012[I > 2σ(I)]
Reflections used for refinement	7010
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.98 and 0.90
Flack parameter (absolute struct.)	0.018(18)
Largest diff. peak and hole	1.988 and -1.353 e.Å ⁻³
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Treatment of hydrogen atoms	CH calc., constr., NH located, isotr. Ref., H2O rigid group
Programs used	SHELXT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact)
Data / restraints / parameters	7010 / 333 / 502
Goodness-of-fit on F ²	1.101
R index (all data)	wR2 = 0.1305
R index conventional [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0636

E. Ergebnisse des Screenings

Tab. 19: Daten des KinomeScans für die Inhibition der einzelnen Kinasen. Mutationen und Besonderheiten sind jeweils hinter den Abkürzungen der Kinasen aufgeführt. Die Verbindungen Λ -(*S*)-**200**, Λ -(*R*)-**227** und Δ -(*R*)-**227** wurden mit einer Konzentration von 1 μ M gegen die jeweiligen Kinasen gemessen. Angegeben sind jeweils die Restaktivitäten der jeweiligen Kinasen in %.

Kinase	Λ -(<i>S</i>)- 200	Λ -(<i>R</i>)- 200	Δ -(<i>R</i>)- 200
AAK1	68	67	50
ABL1(E255K) phosphoryliert	100	100	80
ABL1(F317I) nicht phosphoryliert	100	100	100
ABL1(F317I) phosphoryliert	100	100	100
ABL1(F317L) nicht phosphoryliert	99	96	92
ABL1(F317L) phosphoryliert	100	100	89
ABL1(H396P) nicht phosphoryliert	92	100	68
ABL1(H396P) phosphoryliert	100	100	100
ABL1(M351T) phosphoryliert	100	100	96
ABL1(Q252H) nicht phosphoryliert	100	95	83
ABL1(Q252H) phosphoryliert	100	100	100
ABL1(T315I) nicht phosphoryliert	98	94	91
ABL1(T315I) phosphoryliert	100	93	73
ABL1(Y253F) phosphoryliert	100	100	100
ABL1 nicht phosphoryliert	100	99	86
ABL1 phosphoryliert	100	100	100
ABL2	100	92	55
ACVR1	97	100	98
ACVR1B	100	100	81
ACVR2A	100	100	100
ACVR2B	100	100	100
ACVRL1	100	97	91
ADCK3	100	94	93
ADCK4	96	100	95
AKT1	100	100	66
AKT2	96	78	76
AKT3	98	88	89
ALK	100	100	91

ALK(C1156Y)	100	95	71
ALK(L1196M)	100	100	89
AMPK- α 1	100	100	100
AMPK- α 2	100	100	87
ANKK1	99	100	96
ARK5	54	84	74
ASK1	99	98	72
ASK2	98	95	78
AURKA	97	96	74
AURKB	100	100	64
AURKC	85	69	69
AXL	99	90	80
BIKE	98	100	70
BLK	99	98	73
BMPR1A	100	100	98
BMPR1B	91	98	83
BMPR2	100	99	92
BMX	100	100	100
BRAF	99	96	95
BRAF(V600E)	89	86	89
BRK	89	91	75
BRSK1	100	98	84
BRSK2	90	99	81
BTK	100	100	100
BUB1	100	100	98
CAMK1	98	88	56
CAMK1B	100	84	66
CAMK1D	83	85	53
CAMK1G	88	84	59
CAMK2A	47	46	58
CAMK2B	47	50	49
CAMK2D	50	53	67
CAMK2G	48	43	60
CAMK4	100	92	87
CAMKK1	83	100	17
CAMKK2	74	81	45
CASK	100	100	83

CDC2L1	100	100	100
CDC2L2	100	99	86
CDC2L5	100	100	100
CDK11	100	100	94
CDK2	100	97	76
CDK3	86	95	82
CDK4	100	100	82
CDK4-cyclinD1	99	88	83
CDK4-cyclinD3	100	100	100
CDK5	100	100	86
CDK7	96	96	94
CDK8	100	100	100
CDK9	100	100	95
CDKL1	83	92	86
CDKL2	100	100	94
CDKL3	95	100	91
CDKL5	100	100	100
CHEK1	84	96	84
CHEK2	100	100	85
CIT	100	100	91
CLK1	96	80	83
CLK2	95	48	64
CLK3	100	82	87
CLK4	100	90	93
CSF1R	82	74	60
CSF1R autoinhibiert	100	100	94
CSK	89	83	83
CSNK1A1	96	91	86
CSNK1A1L	86	71	75
CSNK1D	100	92	81
CSNK1E	100	69	82
CSNK1G1	93	86	71
CSNK1G2	96	100	65
CSNK1G3	100	95	89
CSNK2A1	25	40	42
CSNK2A2	90	66	61
CTK	79	44	57

DAPK1	61	50	40
DAPK2	83	59	60
DAPK3	79	42	47
DCAMKL1	100	100	100
DCAMKL2	92	90	75
DCAMKL3	93	95	69
DDR1	84	96	97
DDR2	100	92	75
DLK	100	98	93
DMPK	83	94	69
DMPK2	100	100	86
DRAK1	82	65	70
DRAK2	87	100	77
DYRK1A	48	27	76
DYRK1B	46	18	29
DYRK2	78	44	55
EGFR	79	96	82
EGFR(E746-A750del)	94	88	94
EGFR(G719C)	100	100	84
EGFR(G719S)	100	100	91
EGFR(L747-E749del, A750P)	94	100	88
EGFR(L747-S752del, P753S)	100	82	85
EGFR(L747-T751del,Sins)	100	100	88
EGFR(L858R)	88	100	87
EGFR(L858R,T790M)	89	98	85
EGFR(L861Q)	100	100	82
EGFR(S752-I759del)	100	100	100
EGFR(T790M)	95	100	73
EIF2AK1	94	98	96
EPHA1	94	91	85
EPHA2	100	100	100
EPHA3	78	87	69
EPHA4	100	100	100
EPHA5	100	100	91
EPHA6	100	99	92
EPHA7	100	87	67
EPHA8	96	78	62

EPHB1	100	88	56
EPHB2	100	100	100
EPHB3	99	94	83
EPHB4	100	92	88
EPHB6	83	88	70
ERBB2	100	100	100
ERBB3	100	100	87
ERBB4	100	100	100
ERK1	100	100	72
ERK2	100	100	79
ERK3	87	92	71
ERK4	84	79	70
ERK5	100	100	99
ERK8	85	24	75
ERN1	96	43	53
FAK	100	100	89
FER	100	100	85
FES	100	90	55
FGFR1	100	100	70
FGFR2	100	100	100
FGFR3	100	100	100
FGFR3(G697C)	99	95	84
FGFR4	83	91	81
FGR	100	89	82
FLT1	100	100	78
FLT3	77	43	6,5
FLT3(D835H)	50	49	3,7
FLT3(D835V)	0,05	3,4	0
FLT3(D835Y)	42	46	8,1
FLT3(ITD)	86	44	12
FLT3(ITD,D835V)	3,7	15	3,4
FLT3(ITD,F691L)	25	34	3,9
FLT3(K663Q)	67	42	7,1
FLT3(N841I)	63	23	27
FLT3(R834Q)	64	56	12
FLT3 autoinhibiert	100	100	78
FLT4	100	100	88

FRK	95	99	84
FYN	86	100	80
GAK	72	76	9,5
GCN2(Kin.Dom.2,S808G)	33	21	20
GRK1	98	49	62
GRK2	100	100	61
GRK3	100	98	74
GRK4	98	75	80
GRK7	57	10	42
GSK3A	55	26	37
GSK3B	84	96	91
HASPIN	100	100	97
HCK	100	90	85
HIPK1	87	15	65
HIPK2	30	1,6	39
HIPK3	51	4,7	42
HIPK4	95	98	84
HPK1	90	91	72
HUNK	100	88	67
ICK	69	94	64
IGF1R	80	100	52
IKK- α	100	100	100
IKK- β	100	100	100
IKK- ϵ	100	100	96
INSR	92	93	79
INSRR	96	100	95
IRAK1	96	96	97
IRAK3	94	91	64
IRAK4	100	100	96
ITK	100	97	61
JAK1(JH1 katalytische Domäne)	100	100	95
JAK1(JH2 Pseudokinase-Domäne)	100	100	91
JAK2(JH1 katalytische Domäne)	91	100	48
JAK3(JH1 katalytische Domäne)	2,8	87	0,2
JNK1	100	100	86
JNK2	97	100	55
JNK3	100	100	88

KIT	93	94	64
KIT(A829P)	96	93	35
KIT(D816H)	100	100	51
KIT(D816V)	99	100	55
KIT(L576P)	63	77	76
KIT(V559D)	89	98	75
KIT(V559D,T670I)	87	77	61
KIT(V559D,V654A)	98	100	83
KIT autoinhibiert	100	97	86
LATS1	93	92	73
LATS2	93	52	76
LCK	100	100	88
LIMK1	100	100	95
LIMK2	98	91	74
LKB1	98	93	79
LOK	100	100	95
LRRK2	49	44	39
LRRK2(G2019S)	62	51	26
LTK	100	100	90
LYN	100	100	100
LZK	91	91	61
MAK	87	93	83
MAP3K1	87	100	96
MAP3K15	81	100	87
MAP3K2	99	99	80
MAP3K3	100	100	89
MAP3K4	82	88	85
MAP4K2	86	88	70
MAP4K3	100	96	100
MAP4K4	100	100	93
MAP4K5	100	100	98
MAPKAPK2	100	100	86
MAPKAPK5	94	94	90
MARK1	100	100	96
MARK2	62	88	23
MARK3	73	90	23
MARK4	100	100	91

MAST1	100	100	100
MEK1	96	97	86
MEK2	100	100	86
MEK3	100	100	72
MEK4	100	100	78
MEK5	100	100	95
MEK6	93	85	46
MELK	92	53	65
MERTK	100	37	52
MET	82	100	92
MET(M1250T)	91	87	70
MET(Y1235D)	95	82	60
MINK	100	94	97
MKK7	100	99	77
MKKNK1	100	100	100
MKKNK2	100	100	87
MLCK	86	94	69
MLK1	96	100	80
MLK2	86	96	80
MLK3	100	100	92
MRCKA	85	80	68
MRCKB	100	79	69
MST1	100	94	94
MST1R	88	87	82
MST2	86	94	91
MST3	59	60	43
MST4	100	78	88
MTOR	100	77	100
MUSK	78	92	83
MYLK	78	59	64
MYLK2	100	79	69
MYLK4	86	89	62
MYO3A	100	100	88
MYO3B	96	100	82
NDR1	89	83	72
NDR2	95	88	62
NEK1	100	85	72

NEK10	100	97	94
NEK11	100	100	100
NEK2	92	88	72
NEK3	100	96	77
NEK4	99	94	82
NEK5	84	96	65
NEK6	100	100	80
NEK7	100	100	99
NEK9	100	100	95
NIK	98	100	92
NIM1	100	96	87
NLK	87	61	73
OSR1	100	100	84
p38- α	100	100	82
p38- β	100	100	86
p38- δ	100	87	65
p38- γ	93	69	70
PAK1	100	100	84
PAK2	41	32	45
PAK3	92	93	100
PAK4	86	85	75
PAK6	99	79	75
PAK7	89	90	80
PCTK1	100	100	98
PCTK2	95	100	99
PCTK3	70	68	62
PDGFRA	100	100	69
PDGFRB	83	83	41
PDPK1	94	100	73
PFCDPK1(P.falciparum)	100	100	98
PFPK5(P.falciparum)	100	100	83
PFTAIRE2	96	88	81
PFTK1	92	92	77
PHKG1	96	77	78
PHKG2	100	91	70
PIK3C2B	100	100	88
PIK3C2G	99	91	100

PIK3CA	100	100	86
PIK3CA(C420R)	100	89	100
PIK3CA(E542K)	100	100	100
PIK3CA(E545A)	96	83	94
PIK3CA(E545K)	100	100	94
PIK3CA(H1047L)	100	100	84
PIK3CA(H1047Y)	100	100	100
PIK3CA(I800L)	100	100	100
PIK3CA(M1043I)	100	87	92
PIK3CA(Q546K)	100	93	84
PIK3CB	100	90	100
PIK3CD	100	100	100
PIK3CG	100	100	96
PIK4CB	91	83	30
PIKFYVE	100	100	90
PIM1	12	0,25	30
PIM2	100	93	56
PIM3	37	2,1	46
PIP5K1A	93	93	100
PIP5K1C	100	100	67
PIP5K2B	100	88	86
PIP5K2C	100	100	100
PKAC- α	99	94	73
PKAC- β	92	80	77
PKMYT1	100	97	99
PKN1	69	96	30
PKN2	93	83	72
PKNB(M.tuberculosis)	70	91	59
PLK1	98	92	80
PLK2	90	95	93
PLK3	100	97	94
PLK4	74	87	31
PRKCD	66	31	29
PRKCE	14	9,8	9,5
PRKCH	89	42	77
PRKCI	100	100	100
PRKCQ	95	84	62

PRKD1	93	88	90
PRKD2	65	88	83
PRKD3	100	100	100
PRKG1	42	57	44
PRKG2	1,5	0,65	9,7
PRKR	88	80	63
PRKX	93	73	86
PRP4	100	90	92
PYK2	80	55	73
QSK	99	95	78
RAF1	98	100	100
RET	100	83	85
RET(M918T)	100	100	87
RET(V804L)	100	100	87
RET(V804M)	96	97	76
RIOK1	90	100	85
RIOK2	49	48	46
RIOK3	100	100	74
RIPK1	94	88	75
RIPK2	83	93	87
RIPK4	100	100	81
RIPK5	99	100	92
ROCK1	100	90	93
ROCK2	100	99	92
ROS1	100	100	98
RPS6KA4(Kin.Dom. 1 N-terminal)	92	99	75
RPS6KA4(Kin.Dom. 2 C-terminal)	95	99	83
RPS6KA5(Kin.Dom. 1 N-terminal)	100	100	89
RPS6KA5(Kin.Dom. 2 C-terminal)	89	83	82
RSK1(Kin.Dom. 1 N-terminal)	74	71	70
RSK1(Kin.Dom. 2 C-terminal)	50	58	48
RSK2(Kin.Dom. 1 N-terminal)	79	74	35
RSK2(Kin.Dom. 2 C-terminal)	100	100	83
RSK3(Kin.Dom. 1 N-terminal)	67	87	65
RSK3(Kin.Dom. 2 C-terminal)	50	62	42
RSK4(Kin.Dom. 1 N-terminal)	85	65	62
RSK4(Kin.Dom. 2 C-terminal)	52	50	40

S6K1	100	100	87
SBK1	91	94	82
SGK	100	99	88
SgK110	100	100	96
SGK2	93	100	86
SGK3	93	91	72
SIK	99	99	65
SIK2	100	93	89
SLK	100	100	87
SNARK	99	65	50
SNRK	82	89	87
SRC	94	100	67
SRMS	98	88	79
SRPK1	100	100	80
SRPK2	70	94	92
SRPK3	100	85	82
STK16	83	42	39
STK33	96	66	69
STK35	100	100	100
STK36	100	100	96
STK39	100	100	85
SYK	83	100	70
TAK1	100	100	100
TAOK1	100	100	78
TAOK2	97	87	90
TAOK3	90	94	75
TBK1	92	100	87
TEC	89	75	60
TESK1	75	85	86
TGFBR1	94	100	98
TGFBR2	100	100	97
TIE1	100	100	100
TIE2	100	95	78
TLK1	52	55	39
TLK2	94	83	67
TNIK	80	89	80
TNK1	98	99	90

TNK2	77	97	91
TNNI3K	100	100	86
TRKA	32	47	35
TRKB	93	93	80
TRKC	93	73	64
TRPM6	97	82	87
TSSK1B	92	94	58
TSSK3	100	100	92
TTK	97	77	19
TXK	98	94	89
TYK2(JH1 katalytische Domäne)	100	97	84
TYK2(JH2 Pseudokinase-Domäne)	100	100	96
TYRO3	88	86	80
ULK1	100	100	98
ULK2	97	99	89
ULK3	100	100	100
VEGFR2	100	100	80
VPS34	93	100	90
VRK2	100	100	89
WEE1	100	100	98
WEE2	88	81	87
WNK1	100	100	83
WNK2	100	100	83
WNK3	91	95	92
WNK4	100	86	91
YANK1	78	79	53
YANK2	99	100	71
YANK3	62	67	49
YES	83	84	80
YSK1	67	78	52
YSK4	100	100	91
ZAK	93	98	88
ZAP70	100	100	100
