

Synthese und Untersuchung von photo- aktivierbaren LpxC-Inhibitoren

an der Universität Hamburg eingereichte

Dissertation

von Daniel Harms-Pollak

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der
Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Universität Hamburg

Fachbereich Chemie

Institut für Organische Chemie

2024

Gutachter:

1. Prof. Dr. Ralph Holl
2. Prof. Dr. Julia Rehbein

Prüfungskommission:

1. Prof. Dr. Ralph Holl
2. Prof. Dr. Louisa Temme
3. Dr. Thomas Hackl

Datum der Disputation: 21.02.2025

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. Ralph Holl in der Zeit von Juni 2017 bis November 2024 angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Zusammenfassung	1
2. Abstract.....	3
3. Theoretischer Teil.....	5
3.1 Antibiotika	5
3.1.1 Einsatz von Antibiotika.....	5
3.1.2 LpxC als Target für Antibiotika	7
3.1.3 Photoaktivierbare Antibiotika	13
3.2 Photoreaktionen	16
3.2.1 Phenylether.....	16
3.2.2 Diazoverbindungen.....	18
3.2.3 Diphenylacetylen.....	19
3.3 Computerchemie	20
3.3.1 TD-DFT	20
3.3.2 Moleküldynamik elektronisch angeregter Zustände.....	21
3.3.3 Marcus-Theorie	23
4. Aufgabenstellung	25
5. Ergebnisse und Diskussion	28
5.1 CHIR-090-Phenylether.....	28
5.1.1 Synthese der CHIR-090-Phenylether	28
5.1.2 Biologische Aktivität der CHIR-090-Phenylether	32
5.1.2.1 Biologische Aktivität der CHIR-090-Phenylether ohne Bestrahlung.....	32
5.1.2.2 Auswirkung der Bestrahlung auf die biologische Aktivität der CHIR-090-Phenylether.....	33
5.2 Triazol-basierte Arylether.....	35
5.2.1 Synthese der Triazole.....	35
5.2.2 UV/Vis-Spektren der Hydroxamsäuren.....	43
5.2.3 Photochemische Eigenschaften der Hydroxamsäuren.....	51
5.2.3.1 Fragmentierung der Verbindungen in ESI-Spektren	51

5.2.3.2 Photoreaktion der Verbindung 46a in Methanol	54
5.2.3.3 Photoreaktion der Verbindung 46a in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch.....	58
5.2.3.4 Photoreaktion der Verbindung 46c in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch.....	61
5.2.3.5 Photoreaktion der Verbindungen 46d und 46e in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch	63
5.2.3.6 Photoreaktion der Verbindung 46f in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch	64
5.2.3.7 Photoreaktionen der Verbindungen 46j und 46k in einem Acetonitril-Wasser- Gemisch	66
5.2.3.8 Photoreaktion der Verbindung 46n in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch	68
5.2.3.9 Quantitative Betrachtung der untersuchten Photoreaktionen	70
5.2.4 Biologische Aktivität der Triazol-Testverbindungen	72
5.2.4.1 Biologische Aktivität der Triazol-Testverbindungen ohne Bestrahlung	72
5.2.4.2 Einfluss der Bestrahlung auf die biologische Aktivität der Triazol-Testverbindungen	74
5.3 Computerchemische Berechnungen der Arylether	78
5.3.1 Simulation der Spaltung der Etherbindungen	79
5.3.2 Untersuchung des Eielektronentransfers mittels Marcus-Theorie	84
5.3.3 Statistische Auswertung der Photoreaktion mittels Moleküldynamiksimulation	91
6. Experimental part.....	94
6.1 General procedures and materials	94
6.1.1 Chromatography	94
6.1.2 NMR spectroscopy	96
6.1.3 Infrared spectroscopy.....	96
6.1.4 Mass spectrometry.....	96
6.1.5 UV/Vis spectroscopy	97
6.1.6 Polarimetry	97
6.1.7 Melting points	97
6.1.8 Photo reactions	98
6.1.9 Used chemicals	98
6.2 Synthetic procedures and analytical data	99
6.3 Biological evaluation.....	268
6.3.1 Disc diffusion tes.....	268
6.3.2 Minimal inhibition concentration	268

6.3.3 Half maximal inhibitory concentration.....	268
6.3.4 Irradiation of bacteria and inhibitors	269
6.4 Static Photolysis	269
7. Computerchemische Methoden.....	270
7.1 Berechnung der UV/Vis-Spektren	270
7.2 Spaltung der Etherbindung	270
7.2.1 Relaxation der ersten elektronisch angeregten Singulett-Zustände.....	270
7.2.2 Optimierung der Übergangszustände	270
7.3 Berechnung der Eielektronentransfers mittels Marcus-Theorie	271
7.3.1 Berechnung der Reorganisationsenergien.....	271
7.3.2 Berechnung der Dipolmomente mittels DFT	271
7.4 Moleküldynamik-Simulation der Etherspaltung	272
8. Literaturverzeichnis	273
9. Gefahrstoffliste	278
10. NMR-Spektren der Verbindungen	285
11. Danksagung.....	375
12. Eidesstattliche Erklärung.....	377

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	asymmetrische Dihydroxylierung
ATR	<i>attenuated total reflection</i>
CAM-B3LYP	<i>Counterpoise Corrected for Adsorption Model - Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr</i>
CASSCF	<i>complete active space self consistent field</i>
CHIR-090	<i>N-((2S,3R)-3-hydroxy-1-(hydroxyamino)-1-oxobutan-2-yl)-4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethinyl)-benzamid</i>
DBU	Diazabicycloundecen
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
et al.	und andere
Gl.	Gleichung
HDAC1	Histondeacetylase 1
HMDS	Hexamethyldisilazan
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
KBE	koloniebildende Einheit
LB-Medium	<i>lysogeny broth medium</i>
LC-MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie
Lpx	Lipoprotein X
LpxC	UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetylase
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
m.p.	Schmelzpunkt
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
MD	Moleküldynamik

MES-Puffer	2-(<i>N</i> -Morpholino)ethansulfonsäure-Puffer
MHK	minimale Hemmkonzentration
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernspinresonanz
OTP	<i>O</i> -Tetrahydropyran
PC	<i>polarizable continuum</i>
PES	<i>potential energy surface</i>
ppm	<i>parts per million</i>
RT	Raumtemperatur
SET	<i>single electron transfer</i>
SMD	<i>solvation model density</i>
<i>spp</i>	<i>species pluralis</i>
Tab.	Tabelle
TD-DFT	zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TLC	Dünnschichtchromatographie
TOF	<i>time of flight</i>
TU-514	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-hydroxy-5-(2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl)-2-(hydroxymethyl)-tetrahydro-2 <i>K</i> -pyran-4-yl-tetradecanoat
UDP	Uridindiphosphat
UV	Ultraviolett
Vis	sichtbarer Wellenlängenbereich des Lichts
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

Der übermäßige Einsatz von Antibiotika sowie deren Freisetzung in die Umwelt hat in den vergangenen Jahrzehnten zu zahlreichen Resistenzentwicklungen bei Bakterien geführt. Die Entwicklungen neuartiger Antibiotika zur Bekämpfung multiresistenter Keime stellt daher eine wichtige Aufgabe der pharmazeutischen Chemie dar. Durch das Design photoaktivierbarer Antibiotika-Moleküle lässt sich deren Wirkung gezielt steuern, sodass die Gefahr einer Kontamination in der Umwelt verringert werden kann. Zu diesem Zweck sollten CHIR-090 sowie Triazol-basierte Inhibitoren der bakteriellen Deacetylase LpxC zu Phenylethern verknüpft werden, die verringerte antibakterielle und inhibitorische Aktivität besitzen, welche sich durch photolytische Spaltung der Etherbindung erhöhen lässt. Als Ergänzung wurden zusätzlich andere Arylether wie Naphthylether oder Thienylether hergestellt, um die photochemische Reaktivität sowie die Wellenlängen, bei denen diese ausgelöst wird, weiter variieren zu können.

Die Synthese von zwei CHIR-090-Phenylethern sowie 18 Triazol-basierten Arylethern konnte erfolgreich durchgeführt werden. Dabei erfolgte die Synthese der CHIR-090-Phenylether ausgehend von *L*-Threonin, das zunächst zum Methylester verestert wurde. Anschließend konnte über eine Amid-Kupplung und nachfolgende Sonogashira-Reaktion der Morpholinomethyl-Diphenylacetylen-Rest an den Aminosäureester gebunden werden. Die Synthese der Phenylether gelang mittels einer Chan-Lam-Kupplung; die finale Hydroxamsäure wurde dann über eine Aminolyse hergestellt.

Die Triazol-basierten Arylether wurden ausgehend von 4-Bromstyrol synthetisiert, das zunächst mittels AD-Mix α asymmetrisch dihydroxyliert wurde. Nach dem Einbau einer Tosyl-Gruppe und anschließender Substitution durch einen Azid-Rest konnte mittels Williamson-Ethersynthese die Methylester-Einheit eingebaut werden. Durch Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition war eine Kupplung des Azids mit zuvor hergestellten Propargylarylethern möglich. Die finalen Verbindungen konnten dann durch Sonogashira-Kupplung und anschließende Aminolyse hergestellt werden.

Im Vergleich zu den Grundstrukturen, in denen die Arylether-Einheiten nicht vorhanden waren, war die antibiotische Aktivität gegenüber *Escherichia coli* sowie die inhibitorische Aktivität gegenüber LpxC wie gewünscht verringert. Die Anwendung dieser Verbindungen unter Bestrahlung mit UV-B-Licht führte allerdings nicht zu einer nennenswerten Steigerung der Aktivität.

Eine ausführliche Analyse der Photochemie der Triazol-basierten Phenylether zeigte, dass die Photoreaktionen hauptsächlich an der Morpholinomethyl-substituierten Diphenylacetylen-Einheit der bestrahlten Verbindungen stattfanden. Auch bei den Molekülen, die eine Reaktivität in der Phenylether-Einheit aufwiesen, konnte keine Spaltung der Etherbindung beobachtet werden. Möglicherweise ist dies auf eine Relaxation der elektronisch angeregten Phenylether-Zustände in die energetisch niedrigeren angeregten Diphenylacetylen-Zustände zurückzuführen.

Im Fall der Triazol-basierten Thienylether beruhte die photochemische Reaktivität hauptsächlich auf einer Spaltung der C-S-Bindungen. Für die Triazol-basierten Sudanether war hauptsächlich eine *cis-trans*-Isomerisierung der Diazo-Einheiten zu beobachten. Eine Etherspaltung war auch für diese beiden Molekülgruppen nicht nachweisbar.

Der genaue Verlauf der Photoreaktionen wurde mittels computerchemischer Methoden untersucht. Eine Berechnung der Aktivierungsenergie der Phenylether-Spaltung im ersten elektronisch angeregten Singulett-Zustand ergab, dass die Spaltung bei den meisten untersuchten Verbindungen möglich ist. Nur bei den Verbindungen **61e**, **61m** und **61q** ist die Energiebarriere zu hoch. Eine Moleküldynamik-Simulation des Reaktionsverlaufs des angeregten Zustands kam hingegen zum Ergebnis, dass die Spaltung der Etherbindung nur bei den elektronenreichen Aromaten **61c**, **61g**, **61h**, **61i** und **61m** stattfindet. Allerdings wurden bei diesen Simulationen nur 100 Trajektorien für einen Zeitraum von 100 fs berechnet, sodass eine photochemische Spaltung der Etherbindungen der übrigen Verbindungen nicht ausgeschlossen werden kann.

In einer weiteren Berechnung wurde mittels Marcus-Theorie bestimmt, ob die Spaltung der Etherbindung der Verbindungen **61 c-k**, **m-t** eher zu ionischen oder radikalischen Fragmenten führen würde. Dabei ergab sich, dass in allen Fällen die Bildung von radikalischen Fragmenten deutlich bevorzugt wird.

2. Abstract

The excessive use of antibiotics and their release to the environment over the past decades led to the formation of multiple resistances in bacteria. Hence the development of new antibiotics against multidrug-resistant germs is an important goal in pharmaceutical chemistry. By designing photo-activatable antibiotics, their activity can be regulated and the risk of contaminating the environment gets lower. For this purpose, CHIR-090 as well as triazole-based inhibitors of the bacterial deacetylase LpxC were transformed into phenyl ethers to decrease their antibacterial and inhibitory activity, which can be increased again by photochemical cleavage of the ether bonds. Additionally, further aryl ethers like thienyl ethers and naphthyl ethers were synthesized to vary the photochemical reactivity as well as the wavelengths at which this reactivity is initiated.

The synthesis of two phenyl ethers of CHIR-090 and 18 triazole-based aryl ethers was achieved successfully. In case of the phenyl ethers of CHIR-090 the synthesis started from L-threonine, that was esterified with methanol. Via amide coupling and subsequent Sonogashira reaction, the morpholinomethylene diphenylacetylene moiety could be coupled to the amino acid ester. The final phenylethers were achieved by Chan-Lam coupling and subsequent aminolysis.

The synthesis of the triazole-based aryl ethers started from 4-bromostyrene, that was dihydroxylized with AD mix α . After coupling with a tosyl leaving group and subsequent substitution with an azide moiety, the methyl ester could be achieved via Williamson ether synthesis. The aryl ethers were synthesized by copper catalyzed azide alkyne cycloaddition using propargyl aryl ethers. Sonogashira coupling and subsequent aminolysis were used to achieve the final hydroxamic acids.

Compared to the respective molecules lacking the aryl ether moiety, the antibacterial activity of the ethers against *E. coli* as well as the inhibitory activity against LpxC was decreased as intended. However, the irradiation with UV B light did not lead to a considerable increase of their activity.

A detailed analysis of the photochemistry of the triazole-based phenyl ethers mainly showed reactions of the morpholinomethyl-substituted diphenyl acetylene moiety of the irradiated compounds. Even in case of molecules exhibiting reactivity in their phenyl ether moieties the dissociation of the ether bond was not observed. Most probably, the relaxation from the

energetically higher electronic excited state of the phenyl ether to the lower state of the diphenyl-acetylene prohibited the cleavage of the ether bound.

In case of the triazole-based thienyl ethers, the irradiation mainly initiated the cleavage of the C-S-bonds in the thiophene ring, whereas the triazole-based sudan ethers showed isomerisation of the diazo moiety. An ether cleavage was not observed for these molecules as well.

The progress of these photo-reactions was analysed via computational chemistry. The calculation of the activation energy of the phenyl ether cleavage in the first excited singlet state showed that in case of most of the investigated compounds the cleavage is possible. Only for compounds **61e**, **61m**, and **61q** the energy barrier was found to be too high. However, a molecular dynamics simulation starting in the excited state showed only reactions for the electron-rich arenes **61c**, **61g**, **61h**, **61i** und **61m**. Since the simulations were only performed for 100 fs, a photochemical cleavage of the other compounds cannot be excluded.

Additionally, Marcus theory was used to investigate whether the cleavage if the ether bounds of compounds **61 c-k**, **m-t** would lead to ionic or radical fragments. It was shown, that in all cases the formation of radical fragments was energetically and kinetically preferred.

3. Theoretischer Teil

3.1 Antibiotika

3.1.1 Einsatz von Antibiotika

Seit der Entdeckung des Penicillins und der Möglichkeit, dieses erfolgreich als Medikament einzusetzen, wurde die Nutzung von Antibiotika zu einem wichtigen Baustein der modernen Medizin. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts konnten durch systematische Untersuchungen verschiedenster Mikroorganismen zahlreiche neue Antibiotika-Klassen entdeckt werden.^[1] Durch den Einsatz der Antibiotika kam es allerdings bereits in den 1960er Jahren zur Entwicklung von resistenten Bakterien^[2], die bis heute immer weiter fortschreitet. 2018 betrug die Zahl der weltweit durch Antibiotikaresistenzen verursachten Todesfälle bereits 700,000, für das Jahr 2050 werden 10 Millionen Todesfälle pro Jahr erwartet.^[3]

Die Resistenzen von Bakterien entstehen dabei durch den Selektionsdruck, der durch den Einsatz von Antibiotika verursacht wird^[4]. Insbesondere gramnegative Bakterien besitzen aufgrund ihrer mehrschichtigen Zellwand eine große Auswahl an Möglichkeiten, Resistenzen gegen Antibiotika zu entwickeln. Während eine Modifikation der Porine die Aufnahme der Antibiotikamoleküle in die Bakterienzelle beeinträchtigen kann, führt eine Verbesserung der Efflux-Pumpen zum aktiven Entfernen der Antibiotika aus dem Zellinneren. Weitere Möglichkeiten der Resistenzentwicklung sind die Änderung der Struktur des Target-Enzyms, sodass das Antibiotikum dieses nicht mehr inhibieren kann, oder die Expression von Enzymen, die die Antibiotikamoleküle abbauen. Die Mutationen, die die einzelnen Resistenzen bewirken, können sowohl in der chromosomalen DNA als auch in Plasmiden auftreten.^[5] In letzterem Fall können die Antibiotikaresistenz-Gene zudem über horizontalen Gentransfer in nicht-resistente Keime übertragen werden.

Der übermäßige Einsatz in der Medizin sowie in der Landwirtschaft kann zu einer Anreicherung von Antibiotika in der Umwelt führen.^[6] In Wasseraufbereitungsanlagen konnten Reste von Antibiotika nachgewiesen werden, die auch durch die Aufbereitung nicht vollständig entfernt werden konnten und so in die Umwelt oder ins Trinkwasser gelangen können.^[7] Auch im Abwasser von Schlachthöfen sind deutliche Mengen von Antibiotika nachweisbar. Daneben sind im Abwasser antibiotikaresistente Bakterien sowie Antibiotikaresistenzgene nachweisbar; somit spielen diese Antibiotika-Rückstände eine wichtige Rolle bei der Bildung und Verbreitung von Resistenzen. Eine wirkungsvolle Aufbereitung, die

sowohl Antibiotika als auch resistente Bakterien aus dem Abwasser entfernen kann, ist daher zwingend notwendig.^[8]

Eine Auswahl von wichtigen Bakterien, die aufgrund von Antibiotikaresistenzen problematisch sind, wurde 2017 von der WHO veröffentlicht (Tab. 1). Anhand dieser Liste wird bestätigt, dass bedenkliche Resistenzen mehrheitlich bei gramnegativen Bakterien auftreten.^[5]

Tab. 1: Bakterien, für deren Bekämpfung neue Antibiotika benötigt werden.

Priorität	Grampositiv	Gramnegativ
1 (kritisch)	-	<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
2 (hoch)	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonellae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
3 (mittel)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Shigella</i> spp.

3.1.2 LpxC als Target für Antibiotika

Da die äußere Membran ein wichtiger Faktor bei der Resistenzentwicklung gramnegativer Bakterien ist, ist die Synthese ihrer Komponenten ein vielversprechendes Ziel bei der Entwicklung neuer Antibiotika. Insgesamt beinhaltet diese Membran verschiedene Komponenten (Abb. 1). Während der innere Monolayer der äußeren Membran (B) aus Phospholipiden besteht, bilden Lipopolysaccharide (A) den Hauptbestandteil des äußeren Monolayers, die, wenn sie im Wirtsorganismus freigesetzt werden, endotoxinisch wirken können.^[5] Zudem enthält die äußere Membran Porine (E), durch die kleinere Moleküle in die Zelle gelangen können.

Das Cytoplasma ist von der inneren Membran (D) umgeben, die ebenfalls aus Phospholipiden besteht und verschiedene Membranproteine (F) enthält.^[5] Zwischen den Membranen befindet sich der periplasmatische Raum (C). Dieser enthält das Peptidoglycan, welches der Zellwand ihre Festigkeit verleiht.

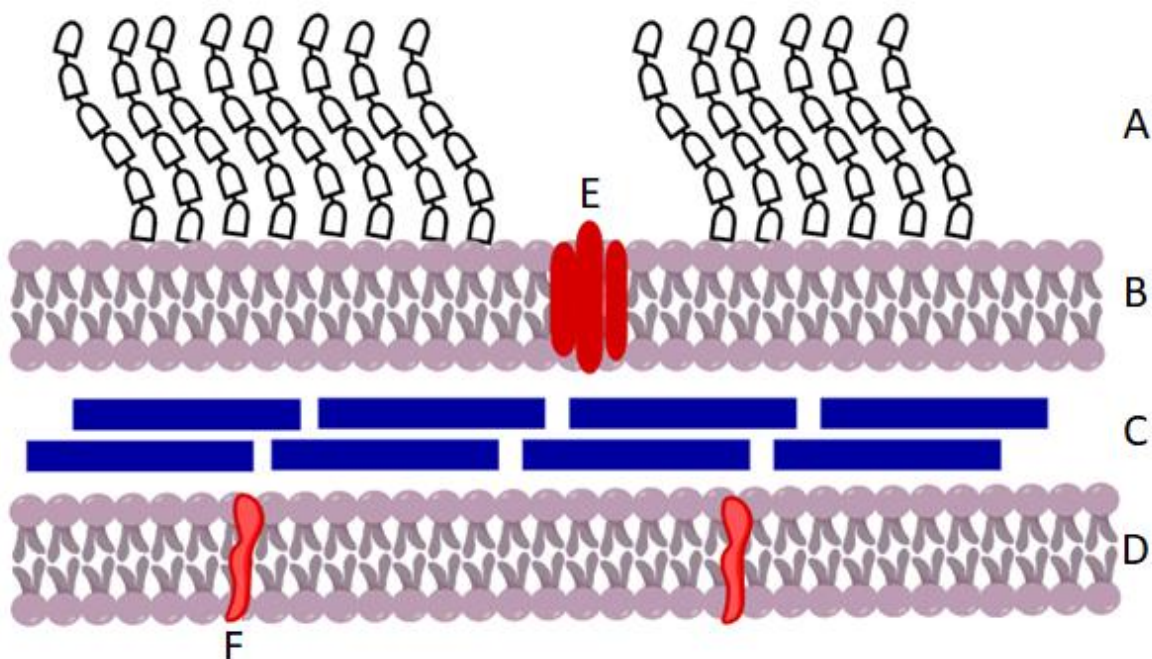


Abb. 1: Aufbau der Zellwand gramnegativer Bakterien.^[5]

Die Lipopolysaccharide lassen sich in drei Teilbereiche unterteilen (Abb. 2): Lipid A, das Kern-Oligosaccharid und das O-Antigen. Das O-Antigen besteht aus einer Kette sich wiederholender Oligosaccharide und bestimmt den Serotyp des Bakteriums. Während das O-Antigen bei sogenannten glatten Stämmen vorhanden ist, fehlt es bei Lipopolysaccharidenrauer Mutanten.

Das Kern-Oligosaccharid der Lipopolysaccharide lässt sich in eine äußere und eine innere Kernregion unterteilen. Bei rauen Lipopolysacchariden fungiert es als Antigen, während bei glatten Lipopolysacchariden das O-Antigen an die Kernregion gebunden ist. Der innere Teil bildet die Verknüpfung zum Lipid A, das die Lipopolysaccharide in der äußeren Membran verankert.

Lipid A besteht aus einem Disaccharid, das aus zwei phosphorylierten Glucosamin-Einheiten aufgebaut ist, und mehreren Fettsäureketten, die an dieses Disaccharid gebunden sind. Da Lipid A essentiell für das Wachstum und die Lebensfähigkeit gramnegativer Bakterien ist und nach seiner Freisetzung als Endotoxin wirken kann, ist die Inhibition seiner Biosynthese ein wichtiger Ansatzpunkt bei der Entwicklung neuer Antibiotika.^[9]

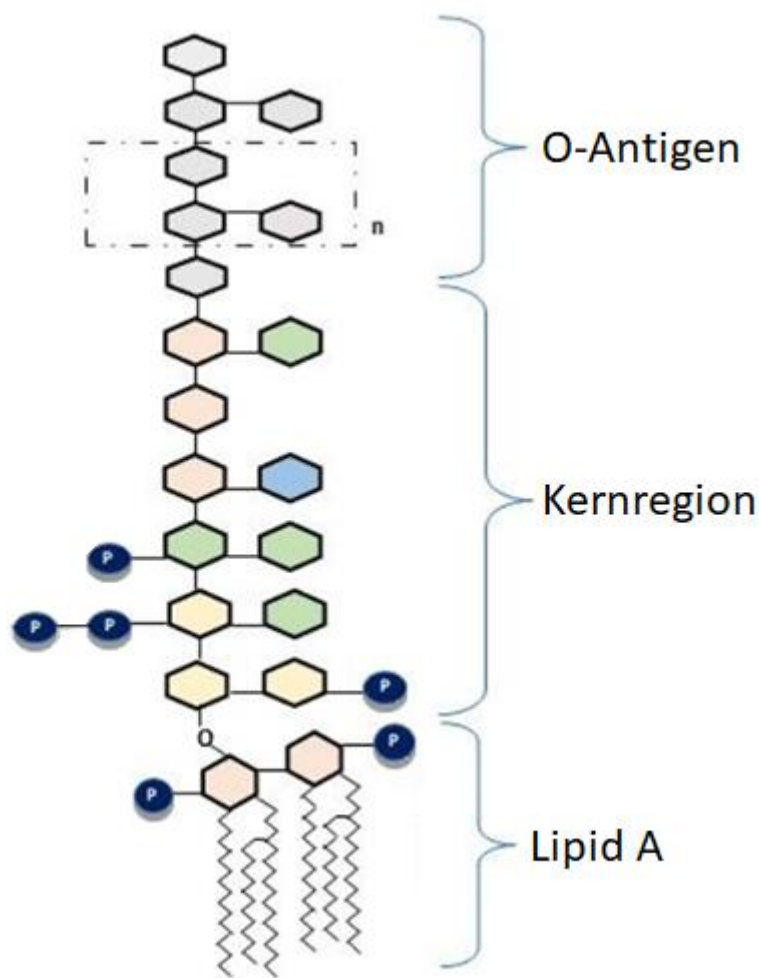


Abb. 2: Schematischer Aufbau der Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien. Das markierte Lipid A verankert die Lipopolysaccharide in der äußeren Zellmembran.^[10]

3. Theoretischer Teil

Wichtige Schritte der Lipid A-Biosynthese werden durch mehrere Lpx-Enzyme katalysiert (Abb. 3). Ausgehend von UDP-*N*-acetylglucosamin (**1**) wird zuerst die OH-Gruppe an Position 3 der Glucosamin-Einheit mit einer Fettsäure verestert, bevor das Acetamid in Position 2 gespalten wird. Anstelle des Acetyl-Rests wird dann der Acyl-Rest einer weiteren Fettsäure an den Stickstoff des zuvor freigesetzten primären Amins **3** gebunden, sodass UDP-2,3-diacylglucosamin **4** entsteht, das dann durch Abspaltung von Uridinmonophosphat zu Lipid X (**5**) umgesetzt wird. Anschließend werden **4** und **5** zu Disaccharid **6** verknüpft, an das schließlich eine weitere Monophosphat-Gruppe gebunden wird.^[11]

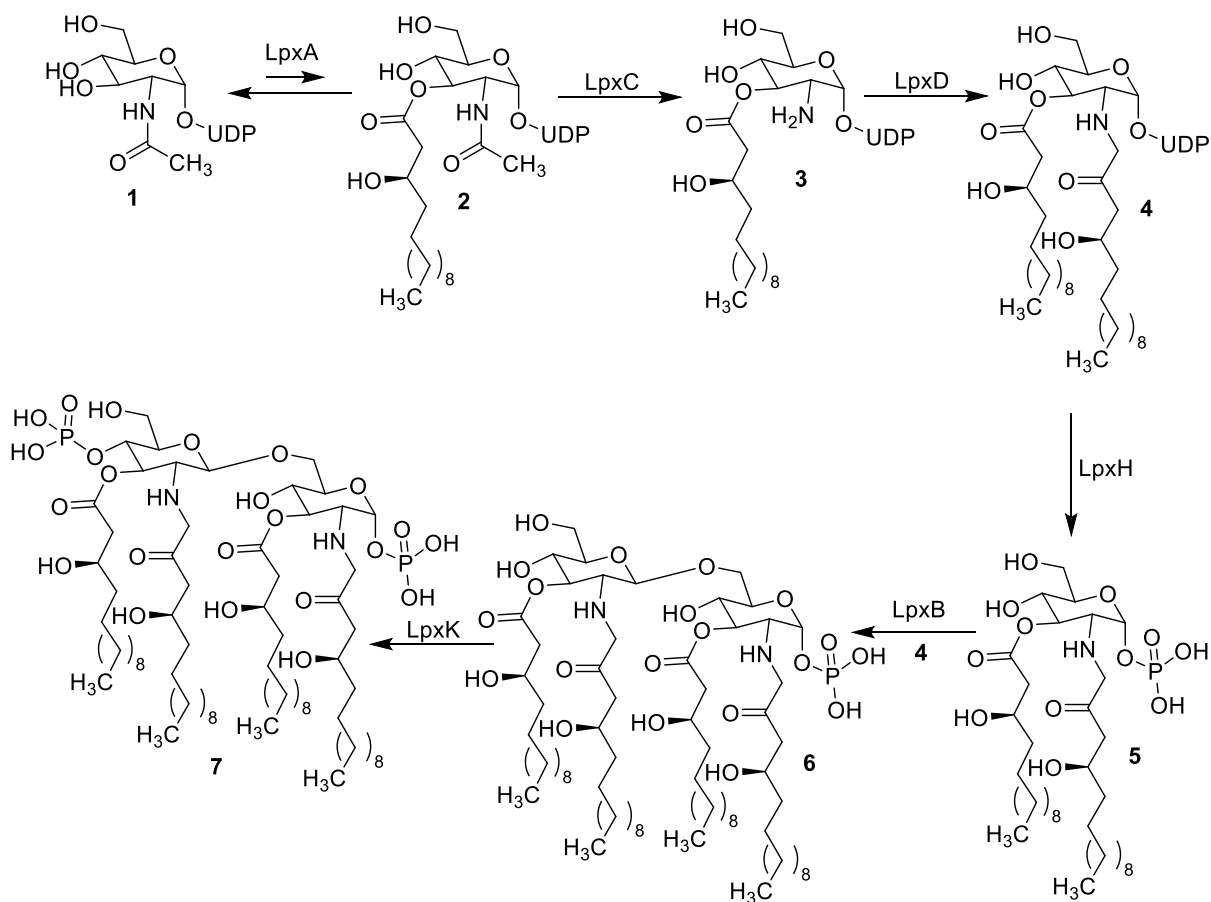


Abb. 3: Ausschnitt aus der Lipid-A-Biosynthese von *E. coli*.

Die Abspaltung von Acetat, die von LpxC katalysiert wird, stellt dabei den ersten irreversiblen Schritt der Lipid A-Biosynthese dar. LpxC ist ein essentielles Enzym, das hochkonserviert in nahezu allen gramnegativen Bakterien vorliegt und keine Homologie zu einem Säugerprotein aufweist. LpxC ist daher ein gut geeignetes Target für die Entwicklung neuer Antibiotika. Das Enzym weist zwei Domänen auf, die jeweils aus zwei α -Helices bestehen, die gegen ein fünfsträngiges β -Faltblatt gepackt sind. Insgesamt umschließen die β -

Faltblätter die α -Helices Sandwich-artig. Ergänzt wird die Struktur durch zwei Insert-Regionen, die sich innerhalb der beiden Domänen befinden und dabei die Substrat-Bindungstasche des Enzyms bilden (Abb. 4).

Charakteristisch für die Bindungstasche sind ein hydrophober Tunnel, in den sich die Fettsäure-Kette des Substrats einlagern kann, ein katalytisch aktives Zink-Ion und eine UDP-Bindungstasche, in der die Phosphat-Gruppen der Uridindiphosphat-Einheit mit basischen Aminosäure-Seitenketten wechselwirken, während der Uracil-Rest über Wasserstoffbrücken und π - π -Wechselwirkungen gebunden wird (Abb. 4).

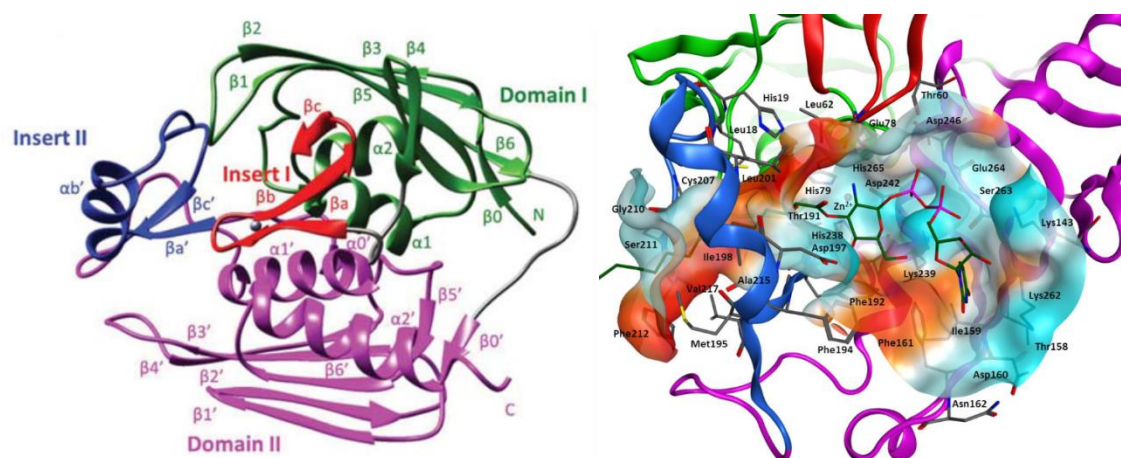


Abb. 4: Anordnung der Domänen von LpxC (links). In der rechten Abbildung ist die Lage des Produkts **3** der von LpxC katalysierten Reaktion in der Bindungstasche des Enzyms gezeigt. Rot eingefärbt sind die hydrophoben Anteile der Bindungstasche, während die hydrophilen Anteile türkisfarben dargestellt sind.^[12]

Diese Bereiche der Substratbindungstasche spiegeln sich auch im Design verschiedener LpxC-Inhibitoren (Abb. 5) wider. Die Verbindung TU-514 (**8**) wurde vom natürlichen Substrat abgeleitet, wobei der UDP-Rest fehlt und die *N*-Acetylgruppe durch eine Aceto-hydroxamsäuregruppe ersetzt wurde. Durch diese Hydroxamsäure-Einheit kann das Zink-Ion im aktiven Zentrum des Enzyms erfolgreich chelatisiert werden, während der Fettsäure-Rest dieses Inhibitors den hydrophoben Tunnel des Enzyms besetzt. Da für die Verbindung eine inhibitorische, aber keine antibakterielle Wirkung festgestellt wurde, wird angenommen, dass sie nicht in die Bakterienzellen eindringen kann.^[11]

Die *L*-Threonin-basierte Hydroxamsäure CHIR-090 (**9**) besitzt hohe inhibitorische und antibakterielle Aktivität. Wie bei Verbindung **8** führt die Hydroxamsäure-Gruppe zu einer

Chelatisierung des Zink-Ions, während die Diphenylacetylen-Einheit den hydrophoben Tunnel des Enzyms besetzt. Der Morpholin-Ring besetzt wiederum eine hydrophobe Bindungstasche am Ende des hydrophoben Tunnels. Aufgrund der geringen inhibitorischen Aktivität von **9** gegenüber LpxC von Bakterien aus der Familie der *Rhizobiaceae*, die durch den Austausch einer Glycin- gegen eine Serin-Seitenkette im hydrophoben Tunnel und die daraus resultierenden ungünstigen sterischen Wechselwirkungen mit dem terminalen Phenylring von CHIR-090 verursacht wird, wurde die Diphenylacetylen-Einheit durch eine Diphenyldiacetylen-Einheit ausgetauscht. Die resultierende Verbindung LPC-009 (**10**) zeigte Aktivität gegen *Rhizobiaceae* und zu eine im Vergleich zu **9** erhöhte Aktivität gegenüber anderen gramnegativen Bakterienarten.^[11]

Da für das Design der LpxC-Inhibitoren neben dem Zink-Ion und dem hydrophoben Tunnel auch die UDP-Bindungstasche berücksichtigt werden sollte, wurde eine Reihe Triazol-basierter Verbindungen (**11**) hergestellt. Die Triazolringe können Wasserstoffbrückenbindungen mit den Aminosäureseitenketten der Bindungstasche ausbilden; zudem ermöglicht die Herstellung von Triazolen mittels Azid-Alkin-Cycloadditionen die einfache Variation der Substituenten des Rings. Für Verbindungen **11a** und **11b** konnte die höchste antibakterielle Aktivität nachgewiesen werden, wobei **11a** die geringste minimale inhibitorische Konzentration aufwies und **11b** den größten Hemmhofdurchmesser im Agardiffusionstest verursachte.^[13]

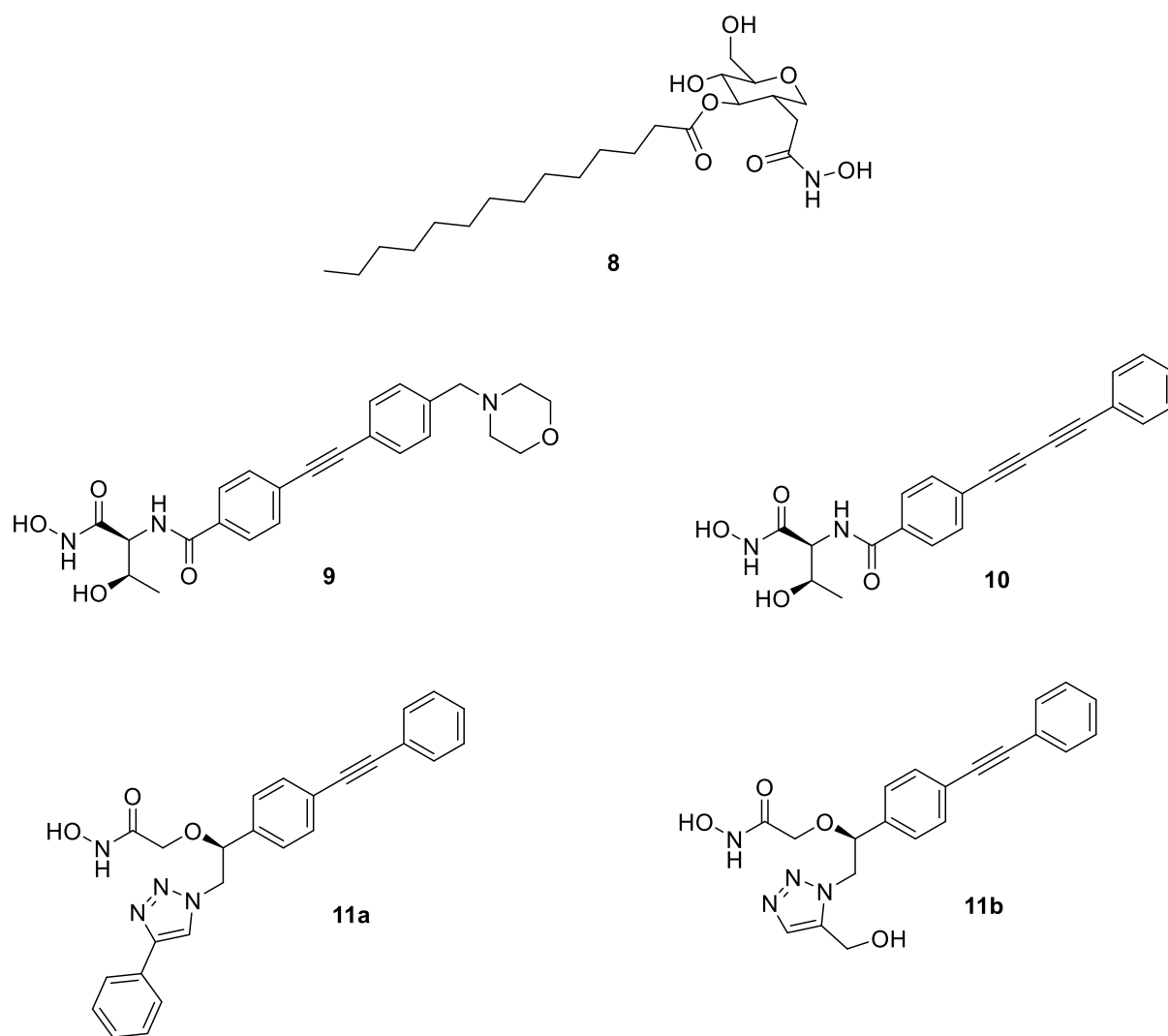


Abb. 5: Beispiele für LpxC-Inhibitoren.

3.1.3 Photoaktivierbare Antibiotika

Eine Möglichkeit, dem Problem der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen zu begegnen, ist die gezielte Aktivierung zunächst unwirksamer Antibiotikamoleküle im Moment des Einsatzes. Der Einsatz von Licht zur Aktivierung stellt dabei eine vielversprechende Methode dar, da es als bioorthogonale Energieform die Möglichkeit liefert, die Struktur der Antibiotika auch *in vivo* ohne störende Nebenreaktionen zu verändern.^[14]

Für das Design photoaktivierbarer Antibiotika ist zunächst der Einbau einer chromophoren Struktur in das Ausgangsmolekül notwendig. Dabei muss das Chromophor so gestaltet sein, dass die Absorption des Lichts einen photochemischen Prozess auslöst, der entweder eine Isomerisierung des Moleküls von einer inaktiven in eine aktive Form bewirkt (Abb. 6), oder eine Photoabgangsgruppe abspaltet, sodass der verbliebene Teil des Moleküls antibiotische Eigenschaften besitzt (Abb. 7). Im Fall der Isomerisierung ist es zudem möglich, die Aktivierung durch thermische Energie oder die Einwirkung von Licht einer anderen Wellenlänge rückgängig zu machen.

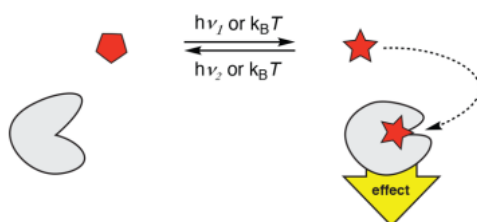


Abb. 6: Schematische Darstellung der photochemischen Aktivierung eines Inhibitors mittels Isomerisierung.^[15]

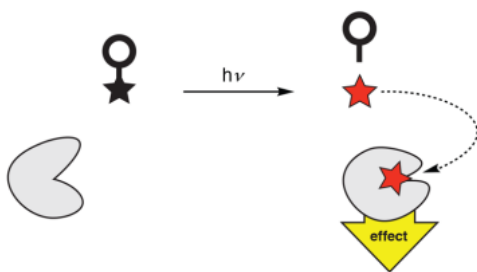


Abb. 7: Schematische Darstellung der photochemischen Aktivierung eines Inhibitors durch Abspaltung einer Photoabgangsgruppe.^[15]

Diese umkehrbare Aktivierung wird häufig durch den Einbau von Diazobenzen-Gruppen in bekannte Antibiotika-Moleküle erreicht. Verbindung **12** ist ein Beispiel für ein modifiziertes Chinolon-Antibiotikum, dessen *cis*-Isomer eine deutlich höhere antibakterielle Aktivität besitzt als das entsprechende *trans*-Isomer (Abb. 8). Eine Bestrahlung bei einer Wellenlänge von 365 nm führt durch die Isomerisierung zu einer Verringerung der minimalen Hemmkonzentration gegen *Micrococcus luteus* von 16 µg/mL auf 2 µg/mL.^[14]

Bei der klinischen Anwendung bedeutet die automatische, thermische Deaktivierung allerdings, dass das wirksame Isomer des Antibiotikums nach der Einnahme schnell wieder in die inaktive Form übergeht. Im Fall der Verbindung **12** konnte gezeigt werden, dass das *cis*-Isomer eine Halbwertszeit von 2.08 h besitzt. Diese Deaktivierung muss bei der Kalkulation der Dosierung des Antibiotikums berücksichtigt werden.^[14] Prinzipiell lässt sich das Problem der Deaktivierung umgehen, wenn die Verbindung im Körper weiter bestrahlt wird, sodass der Anteil des aktiven Isomers konstant auf einem hohen Level gehalten wird. Diese Form der Anwendung setzt allerdings voraus, dass die Aktivierung des Antibiotikums bei einer ausreichend hohen Wellenlänge erfolgt, da die Bestrahlung mit UV-Licht im Körper zu schädlichen Nebenwirkungen führen würde.^[16]

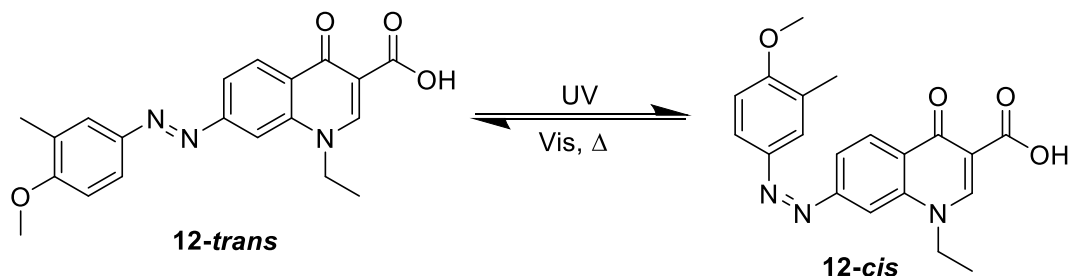


Abb. 8: Isomerisierung von Verbindung **12**. Das *cis*-Isomer besitzt eine höhere antibakterielle Aktivität.^[14]

Auch für die Aktivierung von Antibiotika durch die Abspaltung einer Photoabgangsgruppe gibt es bereits vielversprechende Beispiele. Sun *et al.* nutzten die Bestrahlung zur Dissoziation eines Liganden des Ruthenium-Komplexes **13** (Abb. 9), dessen Metall-Zentrum anschließend an die DNA von *Staphylococcus aureus* binden kann, sodass diese Bakterien abgetötet werden. Diese Photodissoziation funktioniert bei einer Wellenlänge von 520 nm und kann daher auch *in vivo* angewendet werden.^[17]

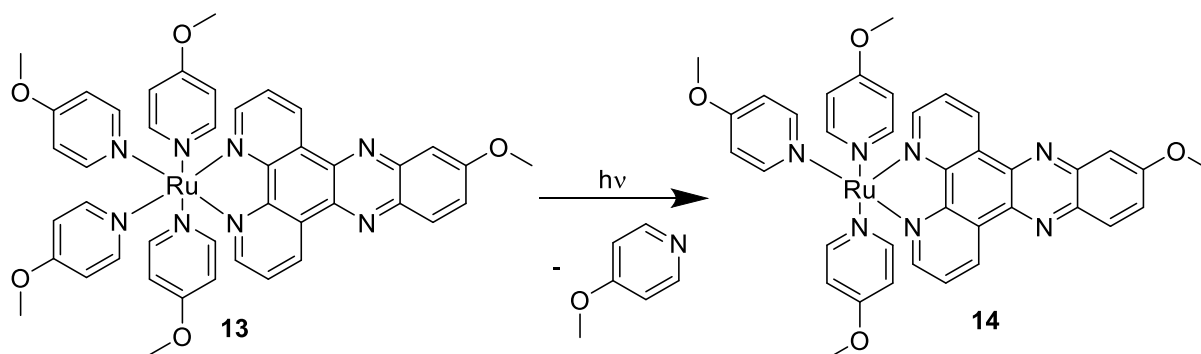


Abb. 9: Licht-induzierte Abspaltung eines der Methoxypyridin-Liganden vom Ruthenium-Komplex **13**.^[17]

Durch Einbau der photolabilen 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl-Gruppe lassen sich auch Hydroxamsäuren, die in zahlreichen Inhibitoren zu finden sind, mit Photoabgangsgruppen blockieren. Es konnte gezeigt werden, dass sich die geschützte Verbindung **15** durch Bestrahlung bei einer Wellenlänge von 350 nm in die ungeschützte Hydroxamsäure **16** überführen lässt (Abb. 10), wodurch der IC_{50} -Wert bezogen auf die Histondeacetylase HDAC1 von 3.45 μ M auf 0.11 μ M sinkt.^[18]

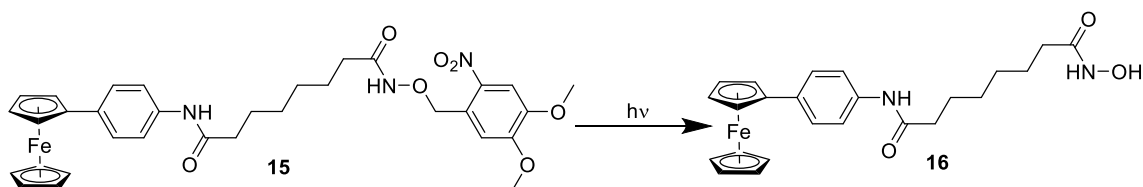


Abb. 10: Photochemische Abspaltung der 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl-Gruppe. Durch die entschützte Hydroxamsäure-Gruppe in Verbindung **16** ist deren biologische Aktivität deutlich höher als die von Verbindung **15**.^[18]

3.2 Photoreaktionen

3.2.1 Phenylether

Unterschiedlich substituierte Phenylether (**17**) sind potenzielle Photoabgangsgruppen, die in Antibiotikamoleküle eingebaut werden könnten, da sie dafür bekannt sind, unter photochemischen Bedingungen Dissociationsreaktionen einzugehen (Abb. 11). Dabei kann, je nach Bindungsstärke, entweder die $C_{\text{arom}}\text{-O}$ -Bindung oder die $C_{\text{alkyl}}\text{-O}$ -Bindung gespalten werden. Da die Photoreaktion in der Regel in einem angeregten Singulett-Zustand stattfindet, ist sowohl eine homolytische Spaltung unter Bildung von Radikalen als auch eine heterolytische Spaltung unter Bildung von Ionen möglich. Anschließend ist ein Elektronentransfer möglich, wodurch der Übergang von Ionen zu Radikalen beziehungsweise von Radikalen zu Ionen denkbar ist. Der genaue Verlauf dieser Reaktionen ist sowohl von der Substitution des Phenylrings als auch von den Eigenschaften des aliphatischen Rests R^2 und des Lösungsmittels abhängig.^[19] Das verwendete Lösungsmittel hat auch einen großen Einfluss auf die weiteren Reaktionen der entstandenen Fragmente, da die endgültigen Photoprodukte in der Regel durch die Reaktion der reaktiven Radikale und Ionen mit den Lösungsmittelmolekülen entstehen.^[20]

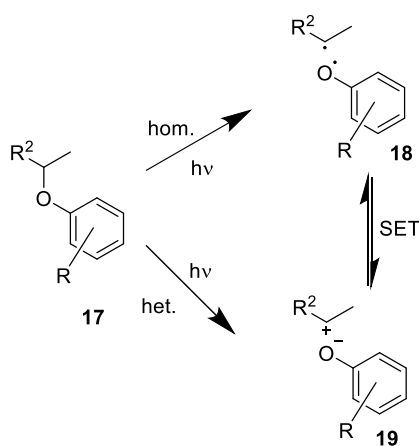


Abb. 11: Beispielhafte Spaltung eines Phenylethers. Die Reaktion kann sowohl homolytisch unter Bildung von Radikalen als auch heterolytisch unter Bildung von Ionen verlaufen. Über einen *single electron transfer* (SET) ist ein Übergang zwischen beiden Produkten möglich.^[19]

Von der photochemischen Dissoziation des Phenols ist bekannt, dass bei der Abspaltung des Hydroxy-Wasserstoffs zwei konische Übergänge eine Rolle spielen (Abb. 12). Der eine

Übergang findet zwischen dem ersten elektronisch angeregten $\pi\pi^*$ -Zustand, der direkt durch die Absorption des Photons erreicht wird, und dem $\pi\sigma^*$ -Zustand statt. In letzterem Zustand ist das antibindende σ^* -Orbital der OH-Bindung besetzt, sodass diese Bindung destabilisiert wird. Zumindest in der Gasphase, in der keine Lösungsmittelmoleküle am Phenol koordinieren, wird bei einer Vergrößerung des O-H-Abstands ein zweiter konischer Übergang zwischen dem $\pi\sigma^*$ -Zustand und dem Grundzustand erreicht. Da das antibindende σ^* -Orbital bei dieser Bindungslänge am Wasserstoff lokalisiert ist, hat dieser Übergang einen Einfluss darauf, ob der Bindungsbruch eher zu Ionen oder zu Radikalen führt.^[21]

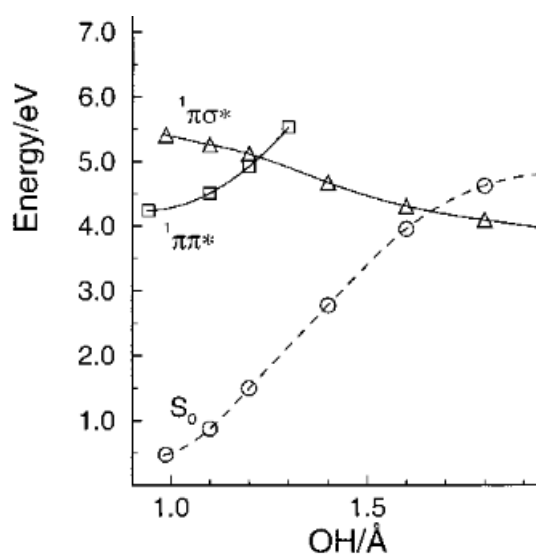


Abb. 12: Verlauf der potentiellen Energie des Phenols bei Vergrößerung des O-H-Bindungsabstands für den Grundzustand S_0 , den ersten angeregten Singulett-Zustand $\pi\pi^*$ und den $\pi\sigma^*$ -Zustand. Die Berechnungen wurden mit CASSCF durchgeführt.^[20]

3.2.2 Diazoverbindungen

Der Einbau von Photoschaltern in Antibiotika-Moleküle geschieht häufig mittels Diazo-Gruppen, die im Grundzustand in der stabileren *trans*-Konfiguration vorliegen und durch Bestrahlung in die energetisch höheren *cis*-Konfiguration übergehen.^[22] Im Fall von Diazobenzol führt eine Bestrahlung mit UV-Licht zu einer Anregung in den S_2 -Zustand (Abb. 13A), wodurch über eine Relaxation in den S_1 -Zustand (Abb. 13B) eine Isomerisierung stattfinden kann. Beim entstandenen *cis*-Isomer kann der S_1 -Zustand (Abb. 13C) und die damit verbundene Isomerisierung direkt durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht erreicht werden.^[22]

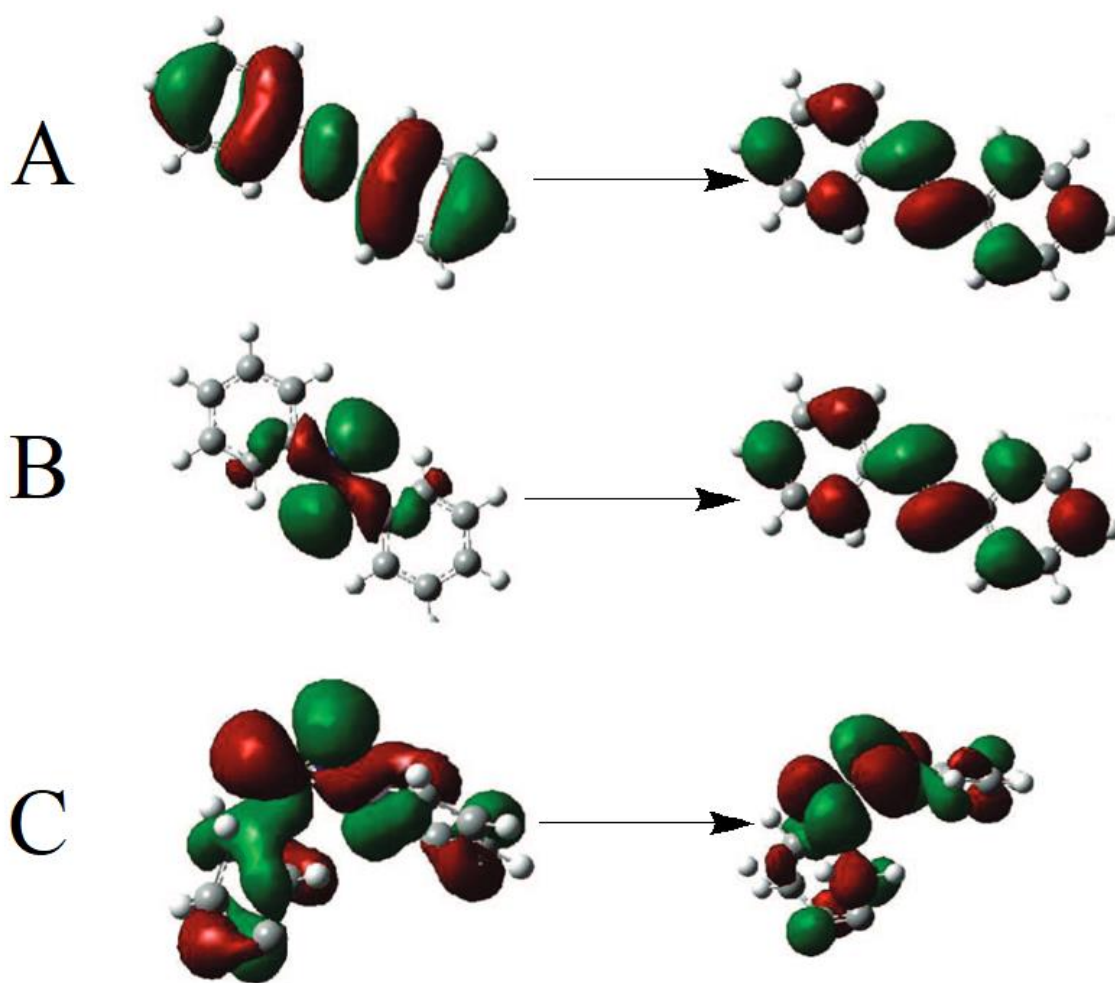


Abb. 13: Elektronisch angeregte Zustände des Diazobenzols, die für die *cis/trans*-Isomerisierung von Bedeutung sind. A: S_2 -Zustand des *trans*-Diazobenzols; B: S_1 -Zustand des *trans*-Diazobenzols; C: S_1 -Zustand des *cis*-Diazobenzols.^[22]

3.2.3 Diphenylacetylen

Da in den meisten LpxC-Inhibitoren eine Diphenylacetylen-Gruppe enthalten ist und diese aufgrund ihres großen konjugierten π -Systems Licht im UV-Bereich absorbieren kann, ist das Verständnis ihrer photophysikalischen und photochemischen Eigenschaften für das Design photoaktivierbarer LpxC-Inhibitoren von Bedeutung.

Die grundlegenden photochemischen Eigenschaften der Diphenylacetylen-Derivate werden durch die Rotation um die Alkin-Achse bestimmt, die im elektronischen Grundzustand frei möglich ist. Hier liegen zwei lokale Energieminima vor, wobei ein Minimum der planaren Konformation entspricht, bei der die beiden Phenylringe parallel angeordnet sind, während die Phenylringe beim anderen Minimum orthogonal zueinander vorliegen. Im ersten elektronisch angeregten Singulettzustand, der in der planaren Form direkt aus dem Grundzustand und in der orthogonalen Form durch innere Umwandlung aus einem höheren Zustand erreicht werden kann, wird die planare Konformation bevorzugt, sodass die Anregung zu einer Planarisierung des Moleküls führt.^[23]

Daneben existiert eine dritte Konfiguration, die sich auf photochemischem Weg erreichen lässt. Bei dieser ist der Winkel der Alkin-Bindung nicht mehr linear, sodass ein *trans*-ähnliches Isomer entsteht, das isoelektronisch zum *trans*-Isomer des Dikations des Diazobenzols ist. Weiterhin handelt es sich bei dieser Form um ein Diradikal, bei dem die beiden Radikale an den C-Atomen der Alkin-Bindung lokalisiert sind.^[23] Diese Bindung kann bei substituierten Diphenylacetylenen polarisiert sein, sodass sie in wässriger Lösung protoniert werden kann. Durch anschließende Addition von Wasser sowie Tautomerisierung entsteht schließlich ein Keton (Abb. 14).^[24]

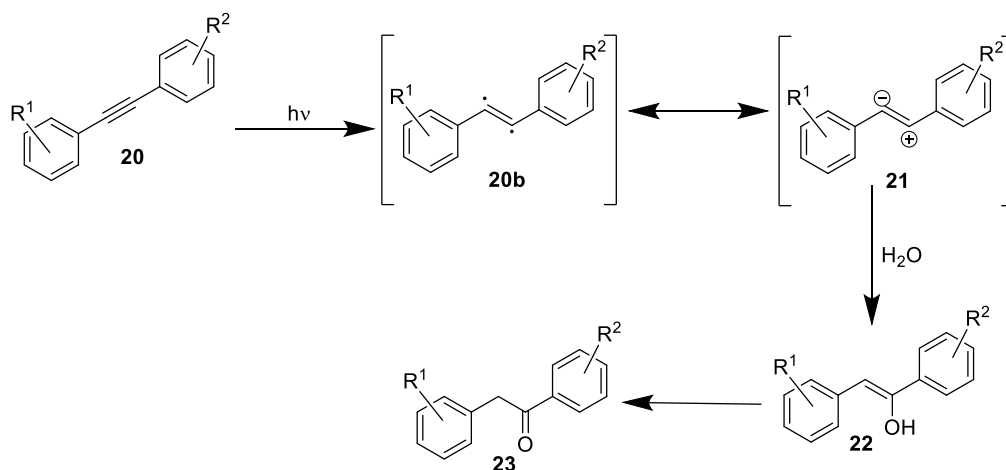


Abb. 14: Photochemische Addition von Wasser an Diphenylacetylen-Derivate.^[24]

3.3 Computerchemie

3.3.1 TD-DFT

Bei der theoretischen Betrachtung photochemischer Prozesse ist eine genaue physikalische Beschreibung der elektronisch angeregten Zustände von Molekülen notwendig. Eine Möglichkeit dazu liefert die zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie (TD-DFT), die zusätzlich zu den angeregten Zuständen auch die Berechnung von Emissionsspektren der betrachteten Moleküle ermöglicht.^[25]

In der klassischen Dichtefunktionaltheorie wird die Energie des betrachteten Systems aus der Elektronendichte ρ berechnet (Gl. 1).^[26]

$$E = \sum_i n_i \langle \Psi_i | \hat{t}_s + v | \Psi_i \rangle + E_H[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (1)$$

Dabei sind E die elektronische Energie des Systems, Ψ_i das Kohn-Sham Orbital des Elektrons i , n_i die Besetzungszahl dieses Orbitals, $\hat{t}_s$ der Kinetische-Energie-Operator, v ein externes Potenzial zur Beschreibung der Elektron-Elektron-Wechselwirkung, E_H die Coulomb-Energie und E_{xc} die Austausch-Korrelations-Energie. Solange die kinetische Energie nicht direkt für das betrachtete System sondern für ein wechselwirkungsfreies Modellsystem berechnet wird, ist die Austausch-Korrelations-Energie der einzige Term, der sich nicht exakt berechnen lässt. Zur Bestimmung dieser Energie wurden zahlreiche Funktionale entwickelt, die den realen Wert möglichst exakt annähern können. Häufig werden dafür Hybrid-Funktionale verwendet, die neben der Austauschenergie, die anhand der Elektronendichte berechnet wird, auch die Hartree-Fock-Austauschenergie berücksichtigen.^[26]

Da elektromagnetische Wellen zeitabhängig sind, ist es zur Berechnung elektronisch angeregter Zustände notwendig, die zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie zu verwenden.^[25] Mit dieser ist es möglich, die Änderung der Elektronendichte des Systems in Abhängigkeit eines zeitabhängigen, externen Potenzials zu berechnen. Mittels Fourier-Transformation lässt sich diese zeitabhängige Gleichung in eine frequenzabhängige Gleichung überführen, aus der sich sowohl die Anregungsfrequenzen als auch die Oszillatorstärken der elektronischen Übergänge berechnen lassen.^[27]

Die TD-DFT ist damit gut geeignet, um elektronisch angeregte Zustände in der Franck-Condon-Region zu beschreiben. In Bereichen, in denen der Energieunterschied zwischen den Potentialhyperflächen der angeregten Zustände und des Grundzustands gering wird, spielen

allerdings nonadiabatische Kopplungen eine größere Rolle, sodass die klassische TD-DFT an diesen Punkten nicht immer zuverlässige Ergebnisse liefert. Insbesondere die Beschreibung von konischen Überschneidungen kann dadurch schwierig werden.^[26]

3.3.2 Moleküldynamik elektronisch angeregter Zustände

Bei der Analyse von Reaktionsverläufen ist neben der Bestimmung von stationären Punkten auf der Potentialhyperfläche auch die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der Reaktion von Bedeutung. Eine Möglichkeit dazu liefert die Moleküldynamiksimulation, bei der, ausgehend von einer Startstruktur, zahlreiche Trajektorien berechnet werden. Hierbei werden mittels Integration der newtonschen Bewegungsgleichungen der Atome für jeden Zeitpunkt auf der gewählten Zeitskala die genaue Atomposition sowie die Impulse, die auf die Atome wirken, bestimmt. Die Wahl der Anzahl der simulierten Zeitpunkte ist dabei von großer Bedeutung, da ein zu großes Zeitintervall die Genauigkeit der Simulation verringert, während ein zu geringes Intervall die Rechenzeit erhöht. Abhängig von der zur Verfügung stehenden Rechenkapazität ist dadurch auch die maximale Länge einer Trajektorie limitiert.^[28]

Abhängig von der Startstruktur und der Schwingungsenergie, die am Anfang der Simulation vorliegt, können die Schwingungszustände unterschiedlich besetzt sein. Da die Trajektorie je nach Besetzung unterschiedliche Verläufe nehmen kann, muss zu Beginn der Simulation eine statistisch signifikante Zahl an möglichen Verteilungen dieser Energie auf die einzelnen Zustände definiert werden. Für jede Ausgangsverteilung kann dann eine eigene Trajektorie berechnet werden, sodass insgesamt eine statistische Auswertung des Reaktionsverlaufs erfolgen kann.^[28]

Bei der Untersuchung von photophysikalischen und photochemischen Prozessen ist die Moleküldynamik-Simulation nicht auf eine Potentialhyperfläche begrenzt. Da diese Flächen bei elektronisch angeregten Zuständen nur eine geringe Energiedifferenz zueinander aufweisen, existieren zwischen den Zuständen signifikante nichtadiabatische Kopplungen, wodurch die Wahrscheinlichkeit für einen spontanen Übergang zwischen den Zuständen ansteigt. Dadurch müssen an jedem Zeitpunkt der Trajektorie neben den Atompositionen und Impulsen auch die Übergangswahrscheinlichkeiten zu allen anderen elektronisch angeregten Zuständen berechnet werden, sodass für jede Trajektorie die Zeitpunkte ausgewählt werden können, an denen ein Übergang (*surface hop*) stattfindet. Im Falle eines Übergangs müssen

zudem die Verteilung der Schwingungszustände und damit die Impulse geändert werden, damit eine Energieerhaltung gewährleistet ist.^[29]

Um die Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, mit der ein *surface hop* stattfindet, wird in der Regel die *fewest-switches*-Methode angewendet. Die Wahrscheinlichkeit $P_{k \rightarrow j}$ vom Zustand k in den Zustand j wird dann durch Gl. 2 berechnet.^[29]

$$P_{k \rightarrow j} = \max \left[0, \frac{-2\Delta t}{|c_k|^2} \operatorname{Re}(c_j c_k^*) \sigma_{jk} \right] \quad (2)$$

Der Zähler in diesem Bruch entspricht dabei der Übergangsrate von Zustand k zu Zustand j , aus dem sich durch Normalisieren mit der Besetzung $|c_k|^2$ des Zustands k die Übergangswahrscheinlichkeit berechnen lässt. Eine negative Übergangswahrscheinlichkeit entspricht dabei dem Übergang von Zustand j in Zustand k und wird in diesem Fall als 0 betrachtet.^[30]

Die dynamische Kopplung σ_{jk} zwischen den Zuständen k und j ist dabei abhängig vom nichtadiabatischen Kopplungsvektor F_{kj} und den Geschwindigkeiten der Atomkerne. Da dieser Kopplungsvektor bei der Berechnung der angeregten Zustände mit TD-DFT häufig nicht verfügbar ist, lässt sich die dynamische Kopplung stattdessen auch mit Hilfe des Überlapps der Wellenfunktion zwischen verschiedenen Zeitpunkten annähern.^[26]

Als dritte Alternative lässt sich die Übergangswahrscheinlichkeit auch mittels *local diabatization* ohne Berechnung der dynamischen Kopplung bestimmen. Dies führt insbesondere bei hohen dynamischen Kopplungen zu besseren Ergebnissen als die beiden ersten Methoden.^[31]

Grundsätzlich ist es möglich, die Übergangswahrscheinlichkeiten sowohl mit Multireferenzmethoden als auch mit TD-DFT zu berechnen. Da die Berechnung der elektronisch angeregten Zustände mittels TD-DFT aber relativ zum Grundzustand erfolgt, ist die Berechnung aller Zustände von einer korrekten Beschreibung des Grundzustands abhängig. In der Nähe von konischen Übergängen zwischen einem angeregtem Zustand und dem Grundzustand ist diese Beschreibung häufig zu ungenau, sodass sich *surface hops*, die im Grundzustand enden, oft nicht simulieren lassen.^[26]

3.3.3 Marcus-Theorie

Da bei der Frage, ob bei der Dissoziation von Phenylethern Radikale oder Ionen entstehen, auch der Übergang zwischen elektronisch angeregten Zuständen und dem Grundzustand eine Rolle spielen, sind für genaue Untersuchungen dieses Prozesses alternative Methoden zur Moleküldynamik-Simulation von Nöten. Elektronenübergänge zwischen Molekülfragmenten lassen sich auch mit der Marcus-Theorie beschreiben.

Da die Übertragung des Elektrons dem Übergang zwischen zwei Potentialenergieflächen entspricht, müssen die Atomkerne im Moment der Übertragung so angeordnet sein, dass die beteiligten Zustände entartet sind. Da diese Übergänge stark von der Lösungsmittelhülle beeinflusst werden, spielt ebenso die Anordnung der Lösungsmittelmoleküle eine wichtige Rolle für die Form der Potentialhyperflächen (Abb. 15).^[32]

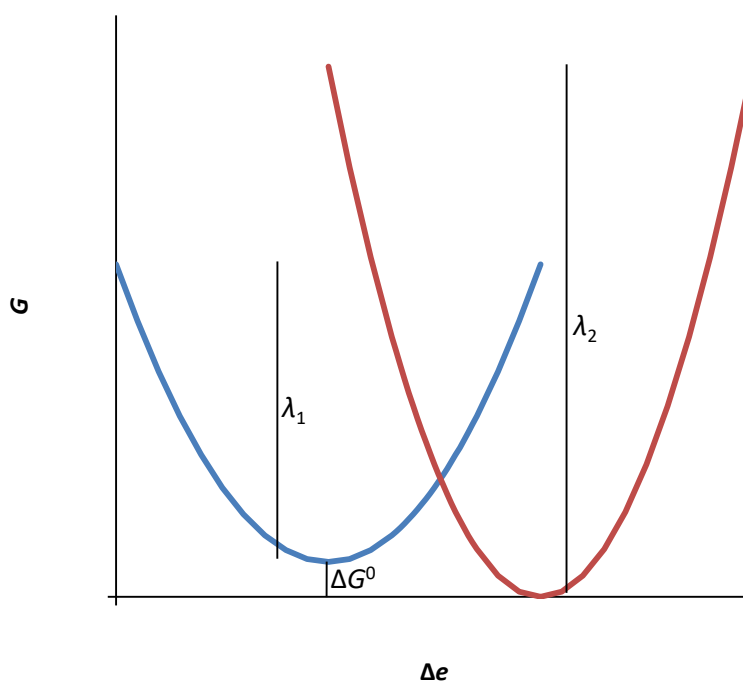


Abb. 15: Schematischer energetischer Verlauf des Einelektronentransfers zwischen zwei Molekülfragmenten. Die blaue Kurve zeigt den Energieverlauf bei Änderung der Atompositionen von Molekülfragmenten und Lösungsmittelmolekülen vor der Elektronenübertragung, die rote Kurve zeigt den Energieverlauf nach der Elektronenübertragung. Zusätzlich gezeigt sind die Reorganisationsenergien λ sowie die freie Reaktionsenthalpie ΔG^0 .

Die freie Aktivierungsenthalpie, die zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit des Eielektronentransfers ΔG_r^* benötigt wird, kann anhand der freien Reaktionsenthalpie ΔG^0 und der Reorganisationsenergie λ berechnet werden (Gl. 3).^[33]

$$\Delta G_r^* = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^0}{\lambda} \right)^2 \quad (3)$$

Die Reorganisationsenergie ist dabei definiert als Summe aus innerer Reorganisationsenergie λ_i , die die Änderung der Molekülgeometrie der beteiligten Fragmente berücksichtigt, und der äußeren Reorganisationsenergie λ_o , die den Einfluss des Lösungsmittels beschreibt.^[33]

Zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit k des Elektronentransfers wird zusätzlich die elektronische Kopplung H zwischen den Zuständen vor und nach dem Transfer benötigt (Gl. 4).^[33] Diese Kopplung lässt sich nach der generalisierten Mulliken-Hush-Methode mit Hilfe der Dipolmomente μ_1 und μ_2 der beiden Zustände sowie dem Übergangsdipolmoment μ_{12} zwischen den beiden Zuständen berechnen (Gl. 5).^[34]

$$k = \frac{2 \pi H^2}{\hbar \sqrt{4 \pi \lambda R T}} e^{-\frac{\Delta G_r^*}{R T}} \quad (4)$$

$$H = \frac{(E_1 - E_2) |\mu_{12}|}{\sqrt{(\mu_1 - \mu_2)^2 + 4 \mu_{12}^2}} \quad (5)$$

4. Aufgabenstellung

Als Reaktion auf die immer weiter fortschreitende Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber den eingesetzten Antibiotika war es das Ziel dieser Arbeit, photo-aktivierbare LpxC-Inhibitoren zu entwickeln. Dazu sollten zunächst verschieden substituierte Phenyl-Reste über eine Etherfunktion mit dem bekannten LpxC-Inhibitor CHIR-090 (**9**) verknüpft werden (Abb. 16).

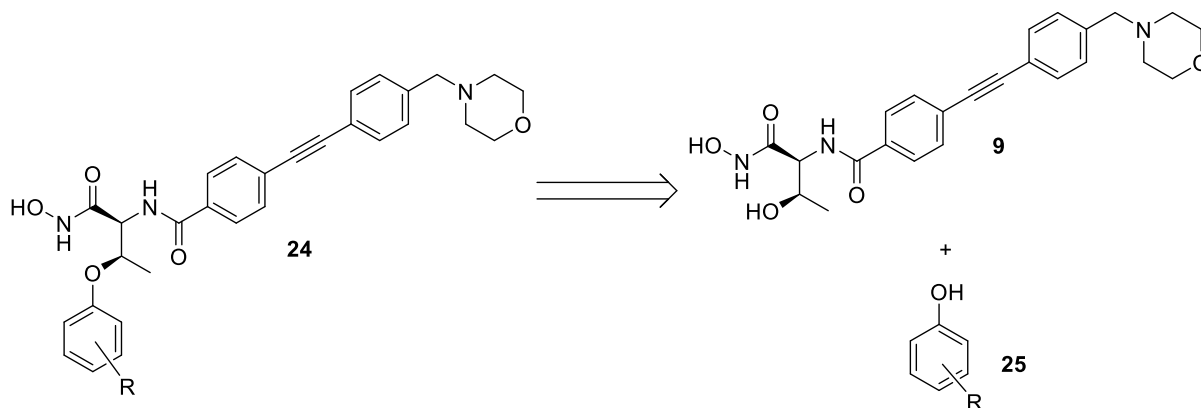


Abb. 16: Retrosynthese der CHIR-090-Phenylether.

In der Anwendung sollte diese Phenyletherbindung photochemisch gespalten werden (Abb. 17), wobei geprüft werden sollte, ob bei dieser Reaktion eher Ionen oder Radikale entstehen. Diese Reaktion könnte die biologische Aktivität auf zwei Arten vergrößern. Unabhängig vom Ladungszustand der Produkte würden diese reaktiv genug sein, um irreversibel an das zu inhibierende Enzym binden zu können und es so dauerhaft zu inaktivieren. Alternativ könnten die Produkte mit Wasser reagieren, um so das mutmaßlich aktivere CHIR-090 zu bilden.

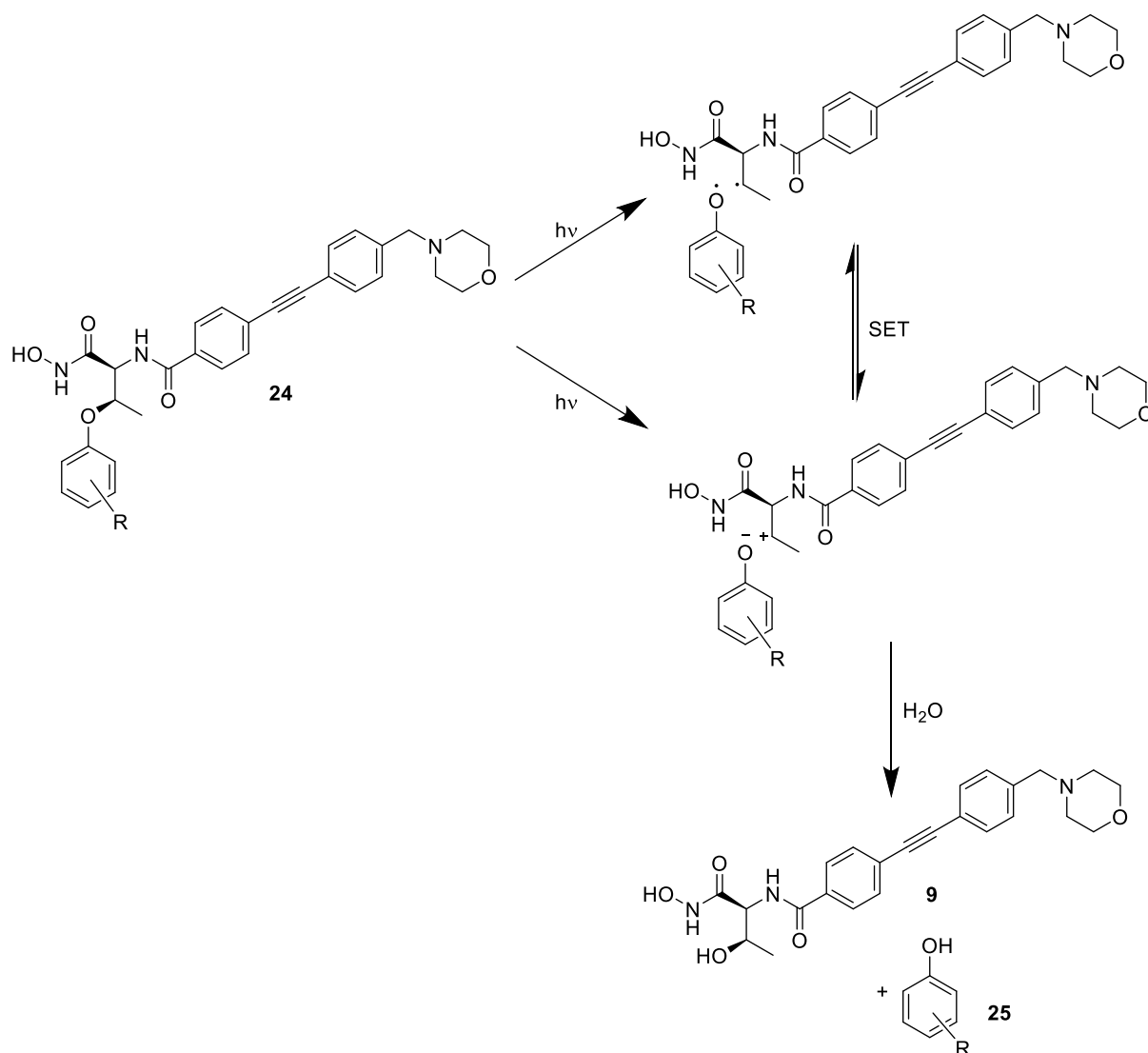


Abb. 17: Photoreaktion der Phenylether **24**. Als Produkte sind sowohl Radikale als auch Ionen denkbar, wobei die Ladung über einen *single electron transfer* (SET) zwischen den Fragmenten übertragen werden kann. Die entstandenen Fragmente können im weiteren Verlauf mit dem Lösungsmittel reagieren.

Im nächsten Schritt sollte eine größere Anzahl von Phenylethern mittels Click-Chemie an ein Benzyloxyessigsäure-basiertes Inhibitor-Grundgerüst (**27**) gebunden werden. Die dafür benötigten Propargylphenylether **28** sollten dabei aus Propargylbromid (**29**) und den entsprechenden Phenolen **25** hergestellt werden (Abb. 18).

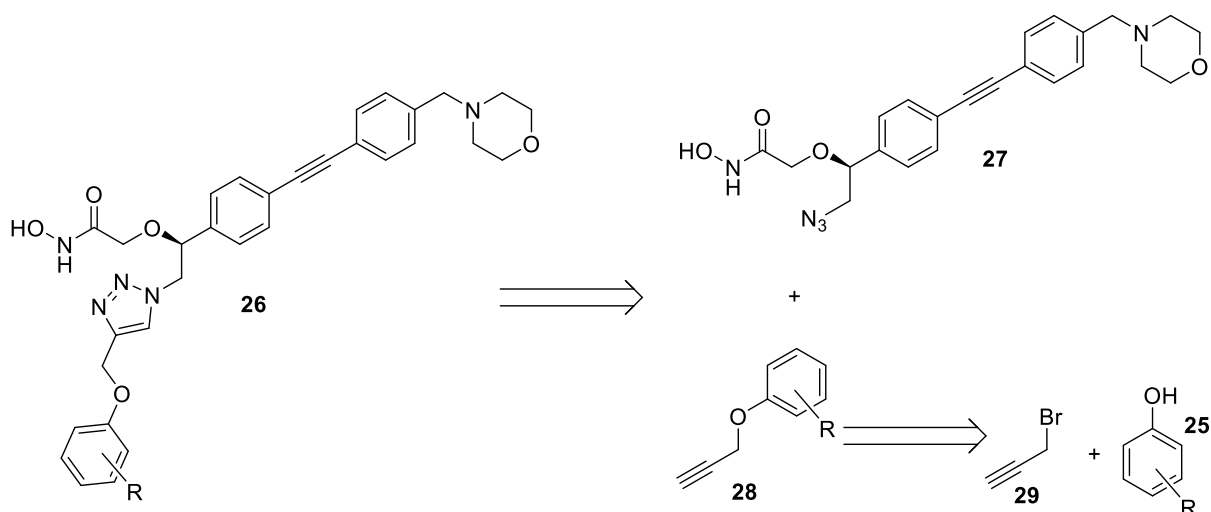


Abb. 18: Retrosynthese der Triazol-basierten Phenylether.

Analog zu den CHIR-090-Phenylethern sollten auch diese Verbindungen photochemisch fragmentieren können, wobei die erhöhte biologische Aktivität ebenfalls durch Reaktion der Fragmente mit LpxC oder durch Reaktion mit dem Lösungsmittel unter Bildung aktiverer Verbindungen bewirkt werden sollte.

Zur Untersuchung der hergestellten Antibiotika-Moleküle sollten sowohl deren biologische Aktivität in Bezug auf gramnegative Bakterien als auch deren photochemischen Eigenschaften getestet werden. Die biologische Testung beinhaltet dabei die konkrete Untersuchung der Inhibition des Enzyms LpxC sowie die antibiotische Wirkung auf lebende Bakterien. Bei der Untersuchung der Photoreaktivität sollten die Produktgemische, die bei den Photoreaktionen entstehen, analysiert werden, um so Informationen über den Verlauf der Reaktionen zu gewinnen.

Um die Kombination aus Photoreaktivität und biologischer Aktivität zu testen, sollte die antibakterielle Wirkung der Verbindungen vor und nach der Bestrahlung verglichen werden.

Als Ergänzung zu den experimentellen Ergebnissen sollten die photochemischen und photophysikalischen Eigenschaften der Phenylether mittels computerchemischer Methoden analysiert werden. Dies beinhaltet die Berechnung von Anregungswellenlängen zur Simulation von UV/Vis-Spektren, die Suche nach konischen Übergängen auf den angeregten Potenzialhyperflächen und die Untersuchung des Eielektronenübergangs zwischen den Molekülfragmenten mittels Marcus-Theorie. Der komplette Verlauf der Photoreaktion sollte über eine Moleküldynamik-Simulation der elektronisch angeregten Zustände analysiert werden.

5. Ergebnisse und Diskussion

5.1 CHIR-090-Phenylether

5.1.1 Synthese der CHIR-090-Phenylether

Im ersten Schritt wurde Ester **35**, die Vorstufe des LpxC-Inhibitors CHIR-090 (**9**), über die in Abb. 19 dargestellte Syntheseroute hergestellt. Zunächst erfolgte die Synthese des Methylesters **31** aus *L*-Threonin (**30**). Dabei wurde zunächst mit Hilfe von Thionylchlorid *in situ* das Säurechlorid hergestellt, das dann mit dem Lösungsmittel Methanol in einer Ausbeute von 92 % zum Produkt reagieren konnte. Dieses wurde unter basischen Bedingungen in einem Gemisch aus Wasser und Tetrahydrofuran mit 4-Iodobenzoylchlorid (**32**) umgesetzt, sodass Amid **33** in einer Ausbeute von 39 % gebildet wurde. Im nächsten Schritt wurde die lipophile Seitenkette von CHIR-090 aufgebaut. Dies erfolgte über eine Sonogashira-Reaktion mit dem terminalen Alkin **34** in Tetrahydrofuran, wobei als Katalysatoren Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und Kupferiodid verwendet wurden. Das Diphenylacetylen-Derivat **35** wurde dabei in einer Ausbeute von 82 % erhalten. Das Alkin **34**, das dabei an den Iodaromaten gekuppelt wurde, konnte vorher durch reduktive Aminierung aus Morpholin (**36**) und 4-Ethynylbenzaldehyd (**37**) in einer Ausbeute von 75 % hergestellt werden (Abb. 20).

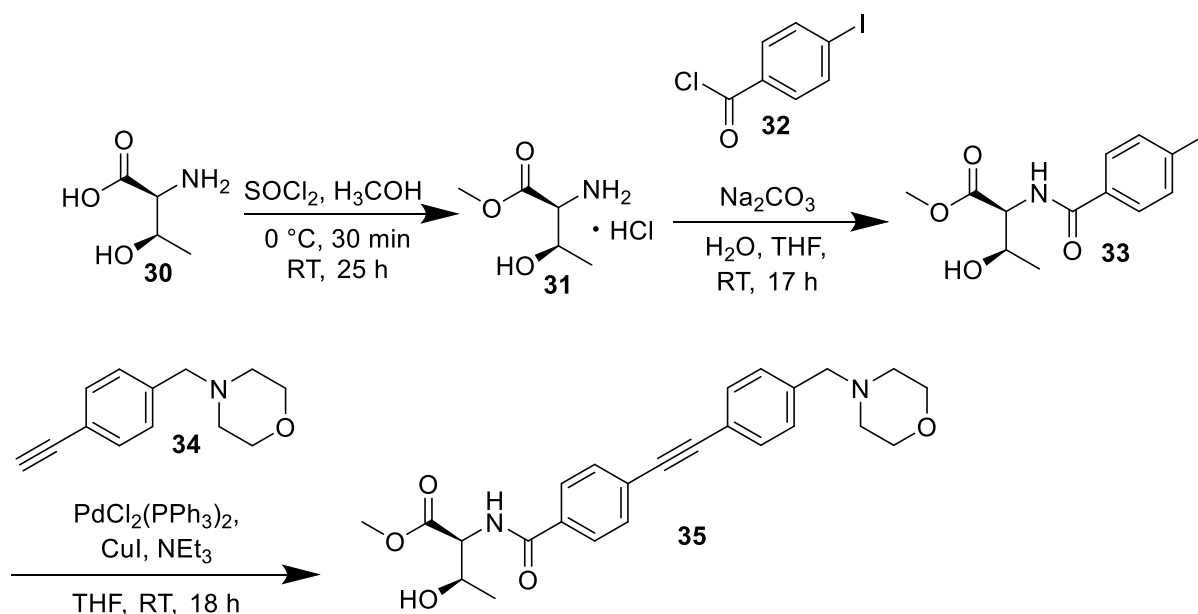


Abb. 19: Synthese des Methylesters **35**.

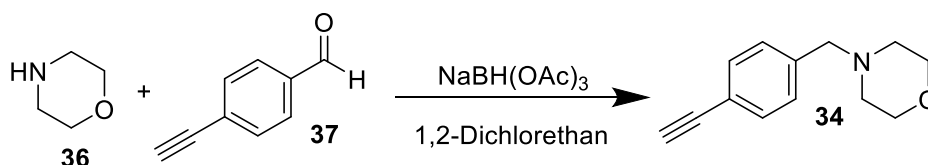


Abb. 20: Darstellung von 4-(4-Ethynylbenzyl)morpholin (**34**).

Der Aufbau der Phenylether-Gruppen kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden. Zum einen kann die Hydroxy-Gruppe eliminiert werden, sodass eine Doppelbindung entsteht, an die das Phenol addiert werden kann.^[35] Zum anderen kann die Hydroxy-Gruppe direkt durch das Phenolat substituiert werden, beispielsweise über eine Mitsunobu-Reaktion, in der das entsprechende Phenol eingesetzt wird.^[36] Alternativ bietet sich eine Chan-Lam-Kupplung an, bei der der Alkohol mit einer Phenylboronsäure umgesetzt wird^[37]. Bei der Mitsunobu-Reaktion findet eine Konfigurationsumkehr des Stereozentrums statt,^[36] während die Konfiguration des Stereozentrums im Fall der Chan-Lam-Kupplung erhalten bleibt.^[37]

Bei der Eliminierung der Hydroxy-Gruppe ist grundsätzlich sowohl die Bildung des Hofmann-Produktes **39** als auch die Bildung des Saytzeff-Produktes **38** möglich,^[38] wobei im letzteren Fall beide Stereozentren verloren gehen (Abb. 22). Daher sollte nach Mesylierung der Hydroxy-Gruppe von **35** durch Verwendung der sterisch anspruchsvollen Base Diazabicycloundecen (DBU) das kinetisch begünstigte Hofmann-Produkt erzeugt werden, um das Stereozentrum am α -Kohlenstoffatom zu erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum des Produkts, das in einer Ausbeute von 44 % gebildet wurde (Abb. 21), wies allerdings nur ein Signal im Bereich der Doppelbindungs-Protonen auf ($\delta = 6.91$ ppm), während das Signal der Methylgruppe ($\delta = 1.86$ ppm) erhalten blieb. Somit wurde aufgrund der energetischen Begünstigung des konjugierten Systems trotz der Verwendung von DBU als Base ausschließlich das Saytzeff-Produkt **38** gebildet. Unter der Annahme, dass die Eliminierung als E2-Reaktion verläuft, ist davon auszugehen, dass die eliminierten Substituenten vor der Eliminierung in anti-Stellung zueinander stehen, weshalb das *cis*-Isomer des Saytzeff-Produkts gebildet wird^[38] (Abb. 22). Im weiteren Verlauf wurde nur noch die direkte Substitution der Hydroxy-Gruppe verfolgt.

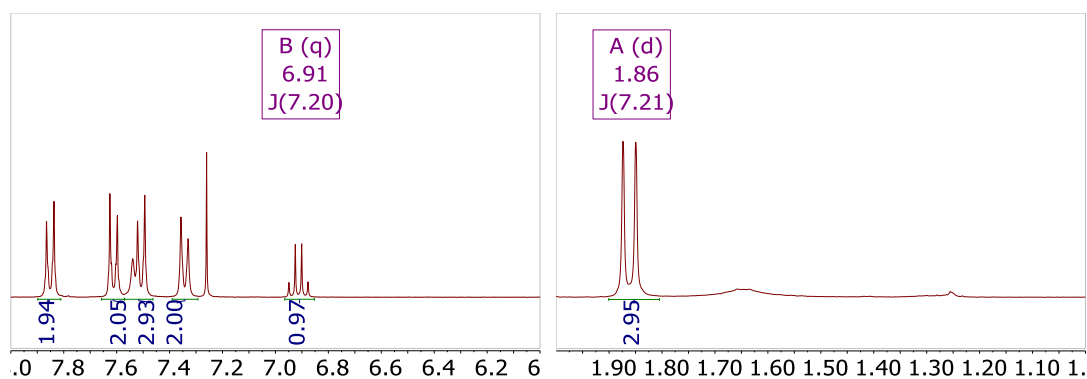


Abb. 21: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Produktes der Eliminierungsreaktion.

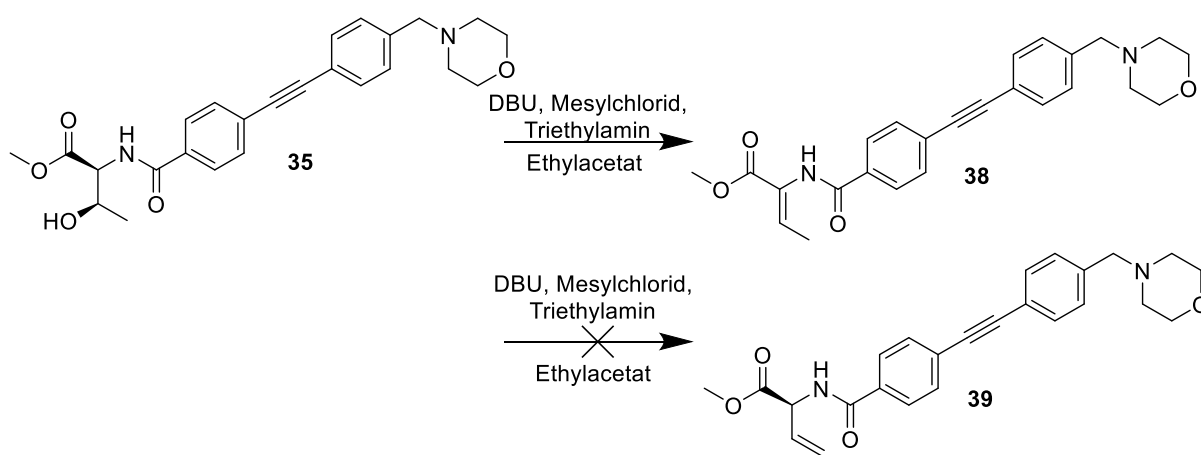


Abb. 22: Eliminierung der Hydroxy-Gruppe von Ester **35**.

Die Darstellung des Phenylethers aus Alkohol **35** und Phenol mittels Mitsunobu-Reaktion wurde mit den Reagenzien Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat durchgeführt. Das NMR-Spektrum des erhaltenen Produkts entsprach dem Spektrum des Produkts der Eliminierungsreaktion, sodass auch in diesem Fall nur die Bildung von Verbindung **38** beobachtet werden konnte (Abb. 23).

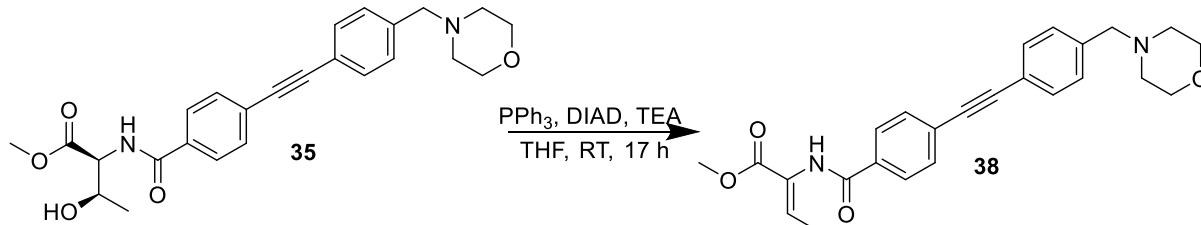


Abb. 23: Eliminierung der Hydroxy-Gruppe aus **35** unter den Bedingungen einer Mitsunobu-Reaktion.

Daraufhin wurde der Aufbau der Phenylether mittels Chan-Lam-Kupplung untersucht. Dazu wurde Alkohol **35** mit verschiedenen Phenylboronsäuren in Dichlormethan in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat und DMAP umgesetzt. Die Kupplung mit Phenylboronsäure (**40**) verlief erfolgreich; im NMR-Spektrum waren neben den Signalen des Grundgerüsts zusätzlich die aromatischen Signale des Phenylethers sichtbar und das hochauflösende Massenspektrum konnte mit einem Molekülpeak des Masse-zu-Ladung-Verhältnisses von 513.2384 die Bildung des Produktes belegen.

Die Durchführung der Chan-Lam-Kupplung mit unterschiedlich substituierten Phenylboronsäuren zeigte allerdings, dass der Erfolg der Reaktion stark von den Substituenten am Phenylring abhängt. Bei elektronenarmen Aromaten funktionierte die Reaktion mit geringeren Ausbeuten als bei elektronenreichen Aromaten.

Die Chan-Lam-Kupplungen mit Phenylboronsäure (**40**) (Ausbeute: 24 %) und 3-Chlorphenylboronsäure (**41**) (Ausbeute: 10 %) verliefen erfolgreich, sodass die entstandenen Phenylether **42** und **43** mittels einer Aminolyse mit Hydroxylamin in die finalen Hydroxamsäuren **44** und **45** überführt werden konnten, wobei Hydroxamsäure **44** in einer Ausbeute von 94 % und Hydroxamsäure **45** in einer Ausbeute von 76 % erhalten wurde (Abb. 24).

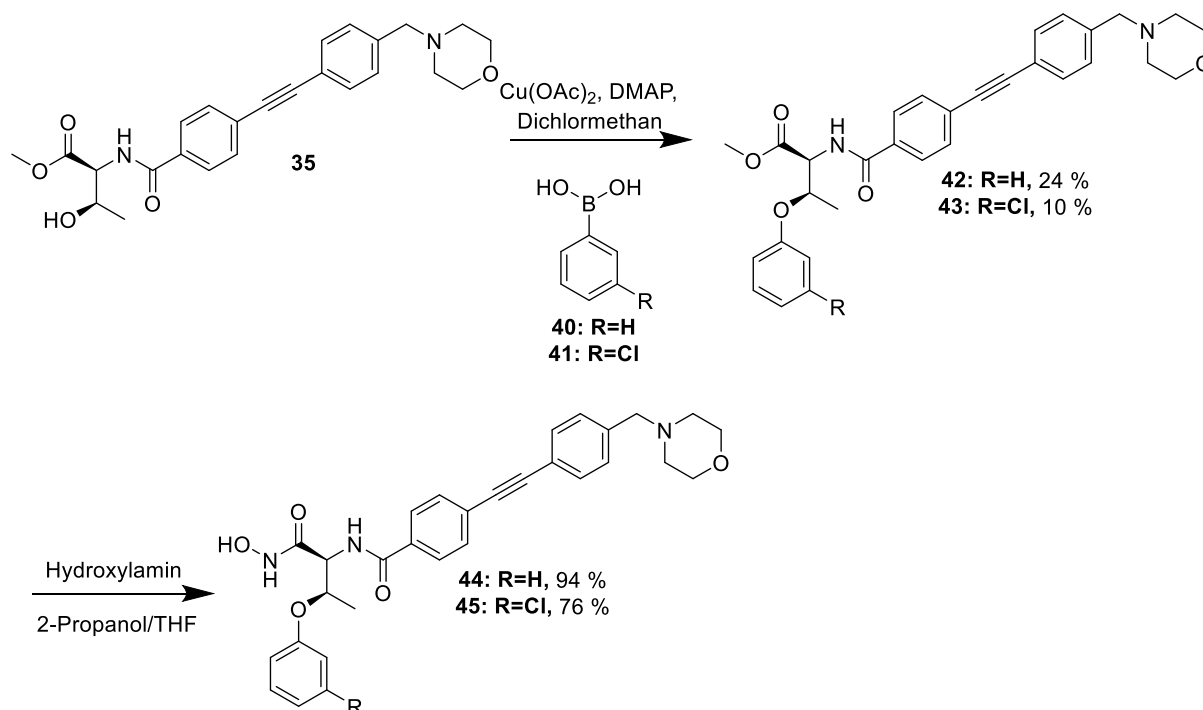


Abb. 24: Synthese der Phenylether **44** und **45** mit Angabe der Ausbeuten.

Beim Einsatz von 4-Cyano-, 4-Nitro- und 4-Formylphenylboronsäure konnten die entsprechenden Produkte nicht nachgewiesen werden. Da diese elektronenziehenden Substituenten nach der Photoreaktion den ionischen Zustand stabilisieren könnten und 4-Cyanophenylether als vielversprechendste Derivate bei der Erzeugung von Ionen gelten, ist das Fehlen dieser Precursorverbindung für die weiteren photochemischen Untersuchungen problematisch. Eine alternative Möglichkeit der Synthese der Phenylether könnte die nukleophile aromatische Substitution sein, mit der insbesondere Phenylether mit elektronenziehenden Aromaten hergestellt werden können.^[39]

5.1.2 Biologische Aktivität der CHIR-090-Phenylether

Sämtliche Experimente, die in diesem Kapitel diskutiert werden, wurden von Katharina Hoff durchgeführt.

5.1.2.1 Biologische Aktivität der CHIR-090-Phenylether ohne Bestrahlung

Zur Bestimmung der biologischen Aktivität der hergestellten Hydroxamsäuren wurden zunächst Agardiffusionstests durchgeführt, bei denen der Durchmesser des Hemmhofs bestimmt wird, den die Verbindung auf einer Agarplatte erzeugt, auf der eine Bakteriensuspension ausgestrichen wurde. Dieser Hemmhofdurchmesser ist sowohl von der biologischen Aktivität der Testverbindung als auch von deren Diffusionseigenschaften abhängig. Die Tests wurden mit den *E. coli*-Stämmen D22 und BL21(DE3) durchgeführt. Für diese Stämme wurden zusätzlich die minimalen Hemmkonzentrationen der Verbindungen bestimmt, die sichtbares Bakterienwachstum unterbinden. Die direkte Hemmwirkung der Verbindungen auf das Enzym LpxC wurde mit Hilfe eines Fluoreszenz-basierten Enzymassays bestimmt und in Form der mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) angegeben. Die Ergebnisse für alle Tests sind in Tab. 2 zu sehen. Als Referenz wurden die entsprechenden Werte für CHIR-090 angegeben, wobei diese Werte beim Agardiffusionstest sowie beim Enzymassay parallel zu den Werten der Testverbindungen bestimmt wurden, während die minimalen Hemmkonzentrationen aus der Literatur^[40] übernommen wurden.

Tab. 2: Hemmhofdurchmesser und minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für die *E. coli*-Stämme D22 und BL21(DE3) sowie IC₅₀-Werte der Verbindungen **44** und **45**. Als Referenz sind die entsprechenden Werte für CHIR-090 (**9**) angegeben.

	Hemmhof [mm]		MHK [$\mu\text{g/mL}$]		IC ₅₀ [μM]
	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21(DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21(DE3)	
CHIR-090	37	33	0.014 ^[40]	0.44 ^[40]	0.0074
44	24	16	0.031	1	1.90
45	24	11	0.13	2	0.47

Die Ergebnisse der Agardiffusionstests zeigen, dass beide Verbindungen eine antimikrobielle Aktivität besitzen. Da die Hemmhöfe dieser Verbindungen kleiner sind als die Hemmhöfe von CHIR-090 (**9**), scheint der Einbau des Phenylethers entweder die Aktivität zu verringern oder die Diffusionseigenschaften im wässrigen Milieu zu beeinträchtigen. Die minimalen Hemmkonzentrationen und die IC₅₀-Werte bestätigen für beide Verbindungen die geringere Aktivität im Vergleich zu CHIR-090 (**9**).

5.1.2.2 Auswirkung der Bestrahlung auf die biologische Aktivität der CHIR-090-Phenylether

Um zu testen, inwieweit Bestrahlung die Aktivität der Testverbindungen verändert, wurde die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen wiederholt. Dabei wurden die Bakterienlösungen nach der Zugabe der Verbindungen **44** und **45** mit UV-B-Licht ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$) bestrahlt. In Tab. 3 werden die Ergebnisse der beiden MHK-Bestimmungen gegenübergestellt.

Tab. 3: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) der Verbindungen **44** und **45** mit und ohne Bestrahlung.

	MHK [$\mu\text{g/mL}$]		MHK mit Bestrahlung [$\mu\text{g/mL}$]	
	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21(DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21(DE3)
44	0.031	1	0.016	0.25
45	0.13	2	0.063	2

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Bestrahlung zu einer geringen Abnahme der minimalen Hemmkonzentration führt. Im Fall von Verbindung **44** liegen die Werte nach der Bestrahlung in einer ähnlichen Größenordnung wie die Werte von unbestrahltem CHIR-090. Da die Bestrahlung unabhängig vom eingesetzten Inhibitor dazu in der Lage ist, das Bakterienwachstum zu beeinträchtigen, ist ein Einfluss der Photoreaktion auf das Ergebnis nicht sicher. Für ein genaueres Verständnis müsste der Verlauf der Photoreaktion der beiden getesteten Verbindungen genauer untersucht werden. Damit ein größerer Aktivitätsunterschied zwischen bestrahlter und unbestrahlter Verbindung vorliegt, wäre es zudem sinnvoll, wenn die Phenylether-Reste so gewählt würden, dass die Verbindung im unbestrahlten Zustand eine geringere biologische Aktivität besitzt.

5.2 Triazol-basierte Arylether

5.2.1 Synthese der Triazole

Um eine größere Auswahl unterschiedlich substituierter Phenylether generieren zu können, wurden Triazol-basierte Benzyloxyessigsäure-Derivate (**46**) hergestellt, die sich mittels Click-Chemie einfach variieren lassen. Neben Phenylethern wurden weitere Arylether sowie zwei Referenzverbindungen, die anstelle des Ethers nur einen Wasserstoff- oder einen Hydroxy-Rest enthielten, hergestellt (Abb. 25).

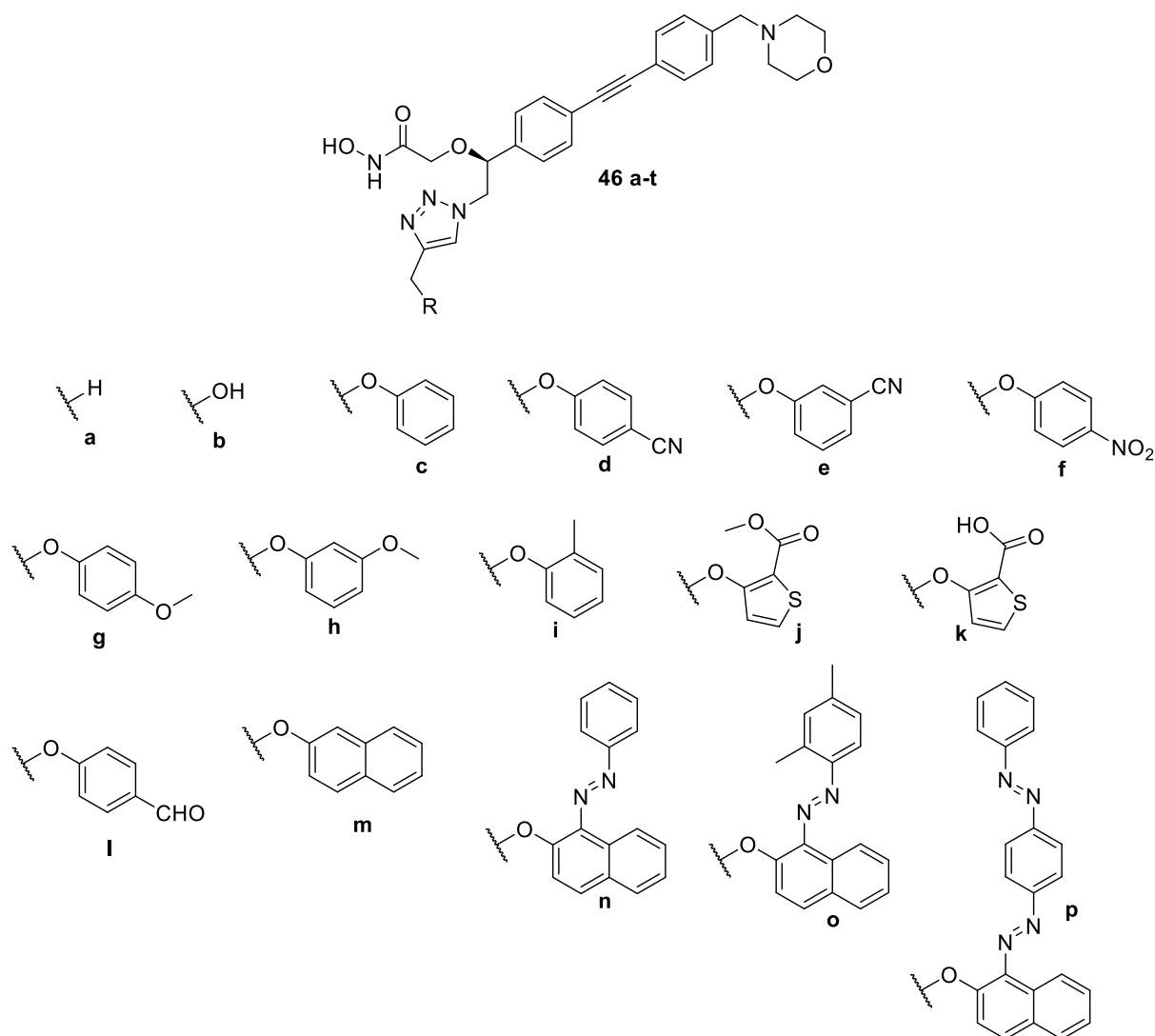


Abb. 25: Struktur der geplanten Benzyloxyessigsäure-Derivate **46**, die mittels Click-Chemie hergestellt werden sollten.

Die Syntheseroute für die Herstellung von Azid **51**, das für die Click-Reaktionen verwendet wurde, ist in Abb. 26 dargestellt. Die Synthese des analogen Ethylesters ist literaturbekannt.^[13] Die Synthese begann mit der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung von 4-Bromstyrol (**47**) in einem Gemisch aus *tert*-Butanol und Wasser. Dabei wurde AD-Mix α verwendet, der den chiralen Liganden Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether enthält. Dieser ermöglichte es, enantioselektiv das (*S*)-konfigurierte Diol **48** in einer Ausbeute von 83 % zu erhalten. Im nächsten Schritt wurde der primäre Alkohol zu einem Sulfonsäureester **49** umgesetzt. Dies wurde unter basischen Bedingungen in Tetrahydrofuran durchgeführt, wobei die Tosylgruppe durch Umsetzung mit *p*-Tosylchlorid in einer Ausbeute von 65 % eingeführt wurde. Der Zusatz von Dibutylzinnoxid steigerte dabei die Regioselektivität der Reaktion. Durch die Überführung der Hydroxy-Gruppe in eine gute Abgangsgruppe konnte Tosylat **49** leicht mit Natriumazid zur Reaktion gebracht werden, sodass die Darstellung von Azid **50** in einer Ausbeute von 91 % gelang. Abschließend wurde der sekundäre Alkohol in Tetrahydrofuran über eine Williamson-Ethersynthese mit Methylbromacetat verknüpft, wobei als Base Natriumhexamethyldisilazan verwendet wurde. Ester **51** konnte in einer Ausbeute von 33 % erhalten werden.

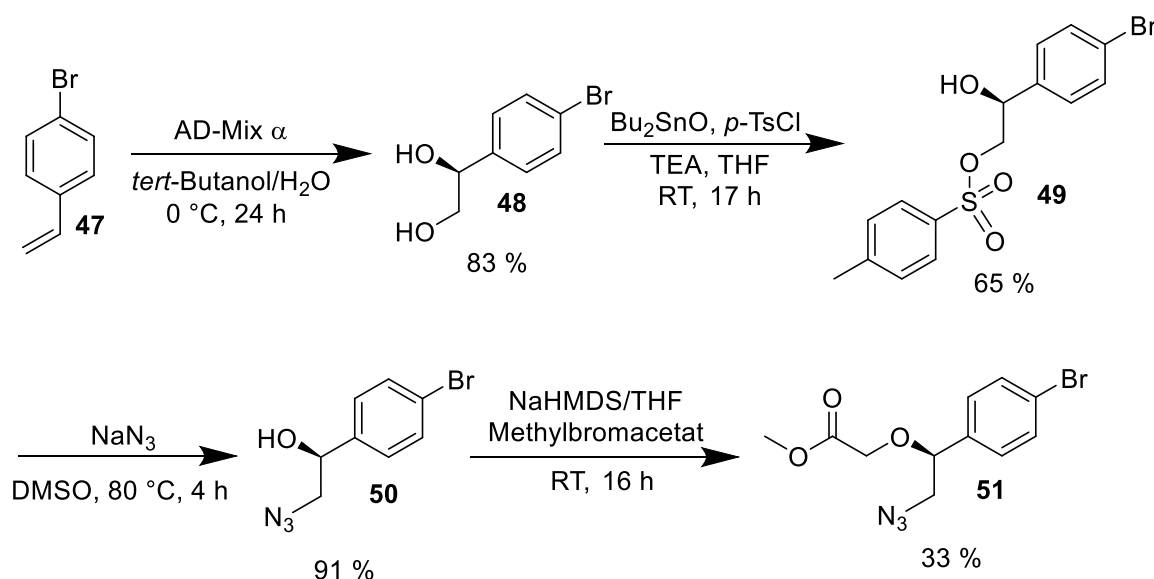


Abb. 26: Darstellung von Methyl-(*S*)-2-[2-azido-1-(4-bromphenyl)-ethoxy]acetat (**51**). Neben den Reaktionsbedingungen sind für alle Verbindungen die Ausbeuten angegeben.

Aufgrund der Reaktivität der Azid-Funktion von Verbindung **51** unter den Bedingungen der Sonogashira-Reaktion wurde bereits auf dieser Stufe der Syntheseroute die Kupfer-

katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition durchgeführt. Die dafür benötigten Propargylphenylether **53** wurden zuvor aus einem substituierten Phenol **52** und Propargylbromid (**29**) hergestellt (Abb. 27).

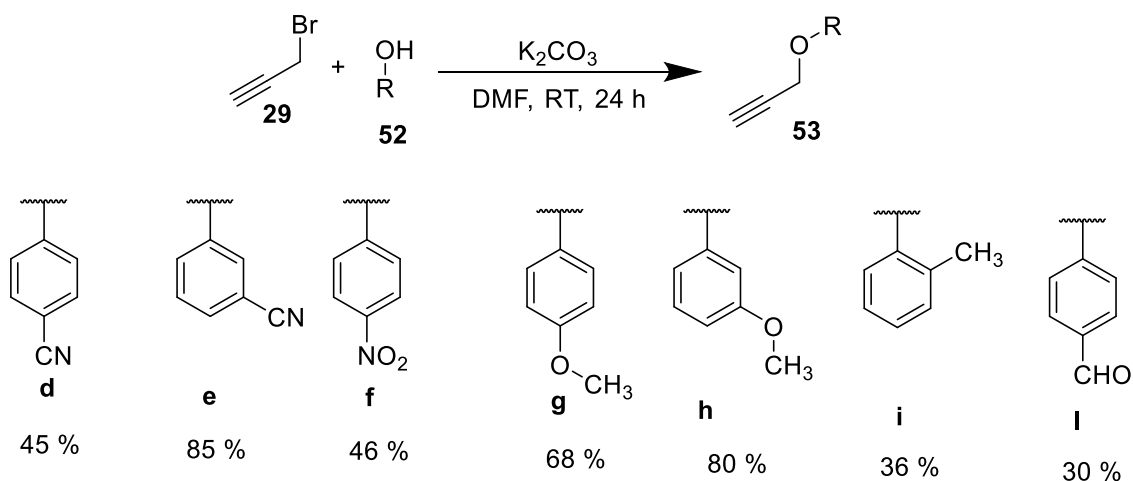


Abb. 27: Darstellung der Propargylphenylether **52**, zusätzlich sind die Ausbeuten der Reaktionen angegeben.

Da sich die hergestellten Phenylether **53** in Bezug auf die Größe des konjugierten π -Systems nicht signifikant unterschieden und nicht zu erwarten war, dass sich die Photoreaktionen bei Wellenlängen durchführen lassen, die größer als 300 nm sind, wurden weitere Arylether mit einem größeren konjugierten π -System hergestellt. Dafür wurden anstelle der Phenole 2-Naphthol und die Farbstoffe Sudan I, Sudan II und Sudan III verwendet (Abb. 28).

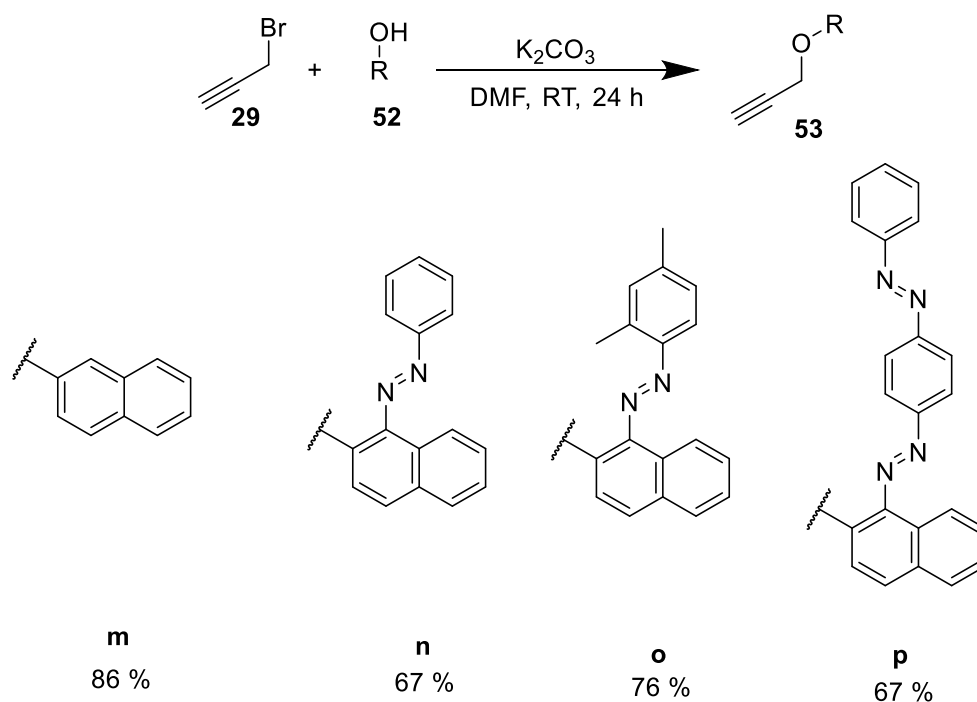


Abb. 28: Darstellung der Naphthylether **52m-p**, zusätzlich sind die Ausbeuten der Reaktionen angegeben.

Um die Auswahl der Substituenten auf Heteroaromaten zu erweitern, wurde auch Methyl-3-hydroxythiophen-2-carboxylat (**52 j**) anstelle eines Phenols verwendet. Durch Verseifung von Ester **53 j** nach der Ethersynthese war auch Carbonsäure **53 k** zugänglich (Abb. 29).

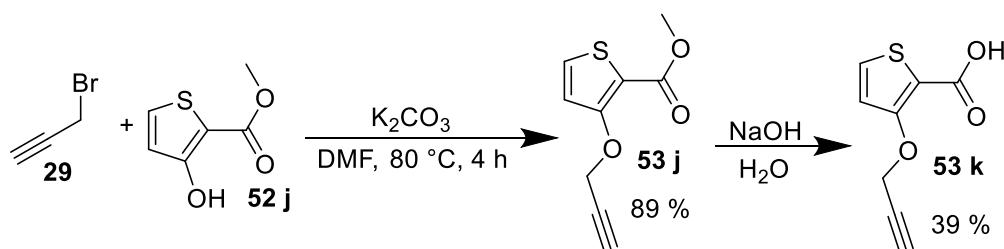


Abb. 29: Darstellung der Propargylthienylether **53j** und **53k**, zusätzlich sind die Ausbeuten der Reaktionen angegeben.

Der weitere Verlauf der Syntheseroute ist in Abb. 30 gezeigt. Zunächst wurden die Alkine **54** mittels Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloadditionen mit Azid **51** verknüpft. Der Kupfer(I)-Katalysator wurde dabei verwendet, um regioselektiv 1,4-disubstituierte Triazolringe aufzubauen.^[41] Über das ¹³C-NMR-Spektrum ließ sich die Bildung dieser

Isomere bestätigen, da das unsubstituierte C-Atom des Triazolrings bei 1,4-disubstituierten Triazolen eine chemische Verschiebung von weniger als 130 ppm aufweist, während die chemische Verschiebung bei 1,5-disubstituierten Triazolen in der Regel größer als 130 ppm ist.^[42] Bei sämtlichen Triazolen, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden, liegt die chemische Verschiebung dieser C-Atome im Bereich zwischen 123.0 und 125.8 ppm.

Die Verknüpfung mit der lipophilen Seitenkette von CHIR-090 erfolgte dann analog zu den Threonin-basierten Verbindungen. Als Katalysatoren wurden erneut Bis(triphenyl)-palladium(II)-chlorid und Kupferiodid verwendet. Da in diesem Fall anstelle des Aryliodids ein Arylbromid verwendet wurde, wurden die Reaktionen bei einer Temperatur von 110 °C anstelle von Raumtemperatur durchgeführt. Entsprechend wurden auch die übrigen Reagenzien ausgetauscht, sodass als Base Kaliumcarbonat und als Lösungsmittel Dimethylformamid verwendet wurden. Die Massenspektren sowie die NMR-Spektren bestätigten die erfolgreiche Synthese der gewünschten Verbindungen **56 a-p**. Insbesondere die Signale der Alkin-Kohlenstoffatome, die im ¹³C-NMR-Spektrum stets zwischen 80 und 90 ppm zu finden waren, zeigen den erfolgreichen Aufbau der Diphenylacetylen-Einheiten.

Auch die Aminolyse wurde, analog zur Aminolyse bei der Synthese der Threonin-basierten Verbindungen, mit Hydroxylamin in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und Tetrahydrofuran durchgeführt. Im Falle der Verbindungen **46 a-c,f-i,k,m-p** bestätigten die Massenspektren der erhaltenen Verbindungen die erfolgreiche Bildung der Hydroxamsäure-Gruppen. Die Ausbeuten dieser Reaktionen sind in Tab. 4 angegeben.

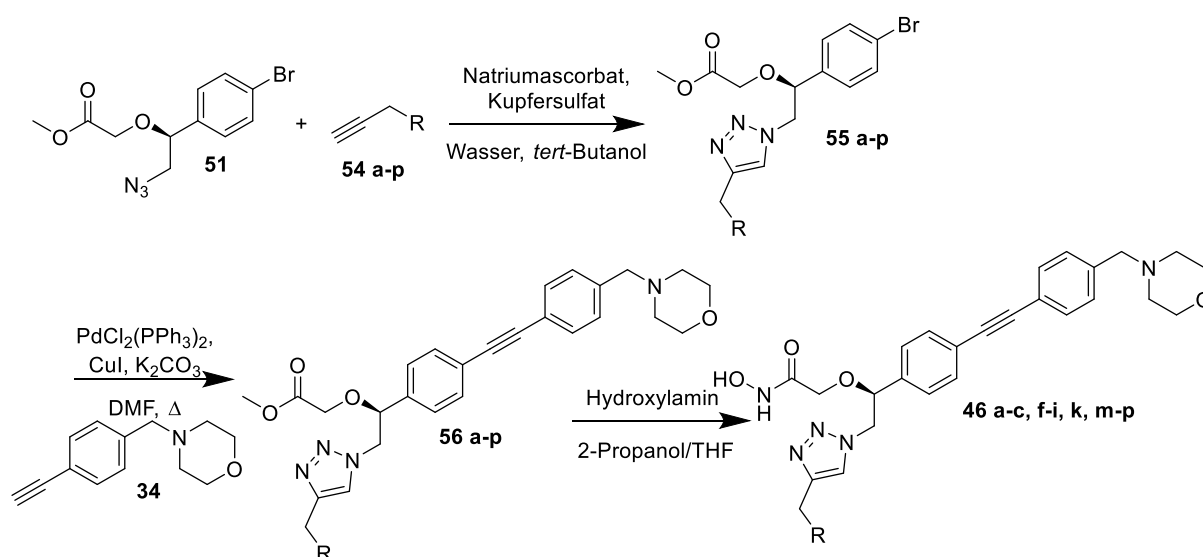


Abb. 30: Synthese der Triazol-basierten Hydroxamsäuren **46**. Die Substituenten R entsprechen den Substituenten aus Abb. 25.

Tab. 4: Ausbeuten der Synthesen der Verbindungen **54-56** und **46a-p**.

R	54	55	56	46
a	-	43 %	82 %	56 %
b	-	86 %	43 %	63 %
c	-	81 %	56 %	58 %
d	45 %	76 %	58 %	-
e	85 %	86 %	54 %	-
f	46 %	61 %	52 %	47 %
g	68 %	84 %	62 %	26 %
h	80 %	87 %	57 %	55 %
i	36 %	50 %	83 %	70 %
j	89 %	72 %	38 %	-
k	39 %	69 %	42 %	60 %
l	30 %	84 %	50 %	-
m	86 %	84 %	46 %	67 %
n	67 %	55 %	83 %	61 %
o	76 %	63 %	48 %	66 %
p	67 %	60 %	35 %	24 %

Abhängig vom Substituenten der Arylether waren bei der Aminolyse der Estergruppe in manchen Fällen zusätzlich Reaktionen der entsprechenden Substituenten mit Hydroxylamin zu beobachten (Abb. 31), die zu unerwünschten Produkten führten. Bei den Reaktionsprodukten der Nitrile **56d** und **56e** wurde in den Massenspektren deutlich, dass neben der erwünschten Aminolyse eine zusätzliche Addition von Hydroxylamin stattgefunden hatte. Die ^1H -NMR-Spektren zeigten eine OH-Gruppe bei $\delta = 9.63$ ppm (Addition an 3-CN) bzw. 9.46 ppm (Addition an 4-CN) sowie eine NH_2 -Gruppe bei $\delta = 5.80$ ppm (Addition an 3-CN) bzw. 5.72 ppm (Addition an 4-CN). Somit führte diese Addition zur Bildung der *N*-Hydroxyamidine **46q** und **46r**. Bei der Formyl-Gruppe von Verbindung **56l** war eine Kondensation unter Bildung vom Oxim **46s** zu beobachten. Dies konnte sowohl massenspektrometrisch als auch im ^1H -NMR-Spektrum durch die Signale bei $\delta = 8.07$ ppm (Methingruppe des Oxims) und $\delta = 10.98$ ppm (Hydroxygruppe des Oxims) bestätigt werden. Die Estergruppe von Thienylether **56j** reagierte analog zur anderen Methylestergruppe zu einer zusätzlichen Hydroxamsäurefunktion (**46t**). Auch die Struktur von Verbindung **46t**

5. Ergebnisse und Diskussion

konnte sowohl massenspektrometrisch als auch mittels ^1H -NMR-Spektroskopie durch die weiteren Hydroxamsäure-Signale bei $\delta = 9.15$ ppm (Aminogruppe) und $\delta = 9.81$ ppm (Hydroxygruppe) bestätigt werden.

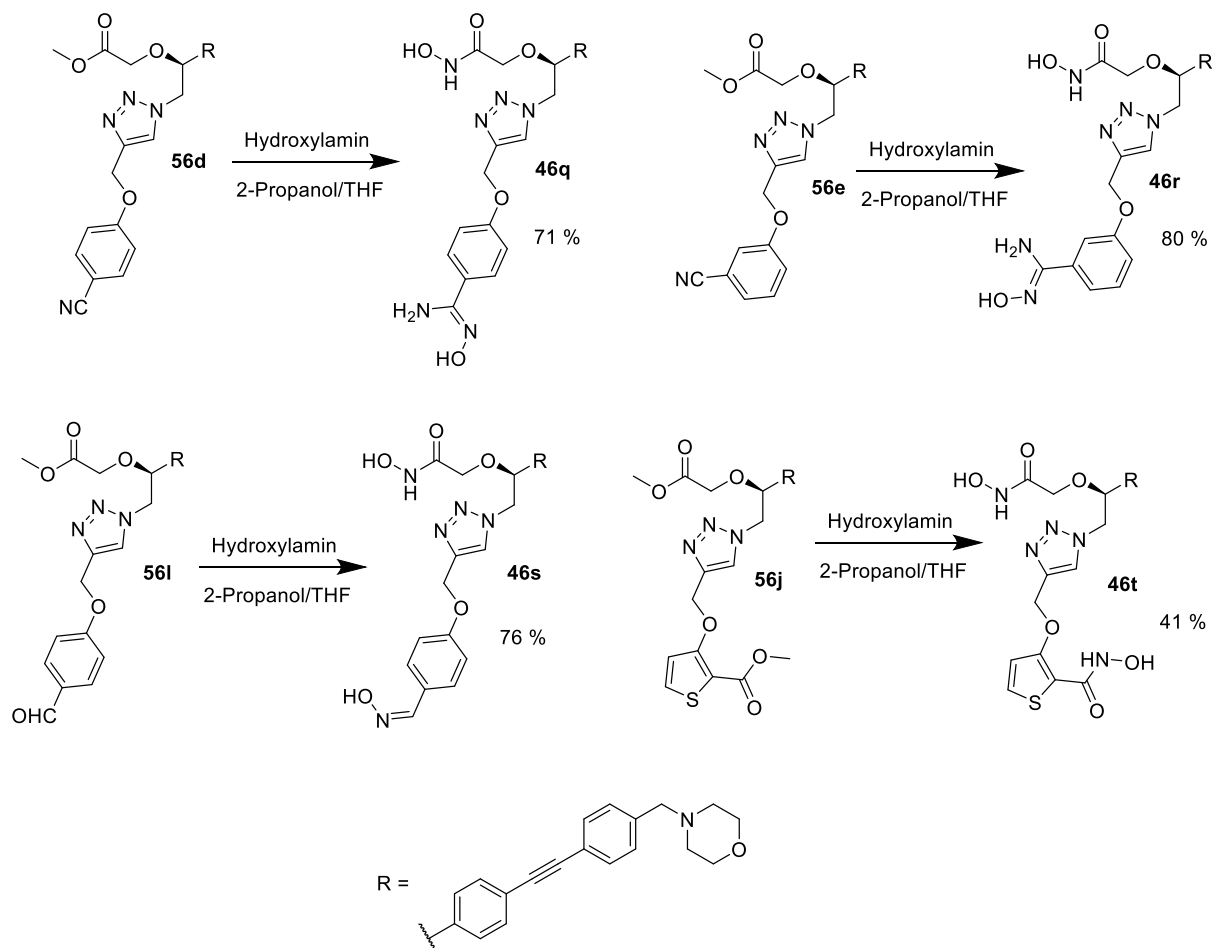


Abb. 31: Nebenreaktionen verschiedener Substituenten der Arylether bei der Aminolyse der Ester **56**. Neben den entstandenen Produkten sind deren Ausbeuten angegeben.

Um neben den ungeplanten Aminolyseprodukten **46q-t** auch die eigentlich geplanten Endverbindungen zu erhalten, wurde in diesen Fällen bereits vor der Click-Reaktion Methylester **51** in die THP-geschützte Hydroxamsäure **58** überführt (Abb. 32). Dazu wurde aus dem Ester mit *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-hydroxaylamin (**57**) die geschützte Hydroxamsäure **58** in einer Ausbeute von 93 % gebildet, wobei Lithiumhexamethyldisilazid als Base verwendet wurde. Im Anschluss wurden mittels Click-Reaktion kupferkatalysiert die 1,4-disubstituierten Triazole **59** hergestellt, die dann über eine Sonogashira-Reaktion mit dem Alkin **34** gekuppelt werden konnten. Anstelle der Aminolyse konnten die Hydroxamsäuren **46** durch eine Entschützung mit Chlorwasserstoff erzeugt werden. Da in diesem Fall bei

Verwendung von Methanol als Lösungsmittel nur der Methylester erhalten wurde, wurde die Reaktion stattdessen in Diethylether durchgeführt. Die Cyano- sowie die Methylester-substituierten Arylether konnten so auch auf der Stufe der Endverbindung erhalten bleiben. Da der Formyl-Substituent auch im Chlorwasserstoff-Milieu nicht stabil war, konnte die Verbindung **46l** auch auf diesem Wege nicht erhalten werden. Im ^1H -NMR-Spektrum des Hauptproduktes dieser Reaktion waren weder die Protonen der Hydroxamsäure-Einheit noch die Protonen eines Substituenten des Phenylethers zu sehen, während im Massenspektrum ein Molekülpeak mit einem Masse-zu-Ladung-Verhältnis von 578.2354 vorlag. Die genaue Struktur der entstandenen Verbindung konnte nicht aufgeklärt werden.

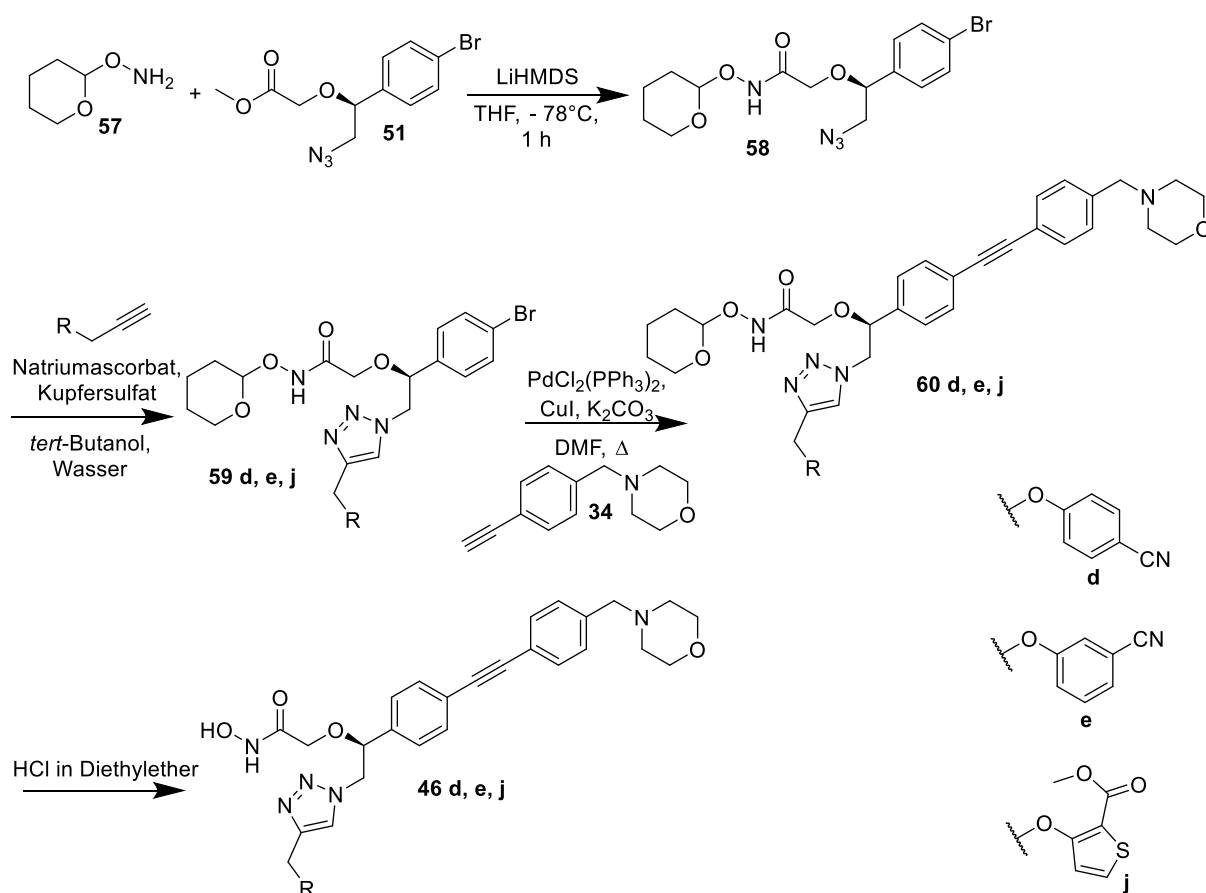


Abb. 32: Darstellung der OTP-geschützten Hydroxamsäure **58** und weitere Umsetzung zu den Testverbindungen **46d,e,j**.

In Tab. 5 sind die Ausbeuten der Syntheseroute aus Abb. 32 zu sehen.

Tab. 5: Ausbeuten der OTP-Syntheseroute.

R	59	60	46
d	58 %	59 %	46 %
e	79 %	55 %	69 %
j	60 %	58 %	35 %

5.2.2 UV/Vis-Spektren der Hydroxamsäuren

Zur Untersuchung der Absorptionseigenschaften der Testverbindungen wurden von den Triazol-basierten Hydroxamsäuren UV/Vis-Spektren in Methanol aufgenommen (Abb. 33). In den Spektren von Verbindungen **46a** und **46b**, die noch keinen Phenylether enthalten, ist gut zu erkennen, dass bereits das Grundgerüst der Moleküle drei Absorptionsmaxima aufweist. Diese liegen bei beiden Verbindungen bei den Wellenlängen 217 nm, 285 nm und 299 nm.

Da auch Verbindung **46c** diese Banden aufweist, die Absorption bei 217 nm bei dieser Verbindung allerdings erhöht ist, ist davon auszugehen, dass die Hauptabsorption der Phenylether in diesem Bereich stattfindet. Bei Phenylethern, deren konjugiertes π -System durch Erweiterung des aromatischen Systems oder Substituenten mit mesomeren Effekten vergrößert ist, sind allerdings auch Absorptionen bei höheren Wellenlängen zu erkennen. Auch die 4-Nitro-substituierte Verbindung **46f** weist Absorptionen oberhalb einer Wellenlänge von 300 nm auf. Die Spektren der Thienylether entsprechen den Spektren der Verbindungen **46a** und **46b**.

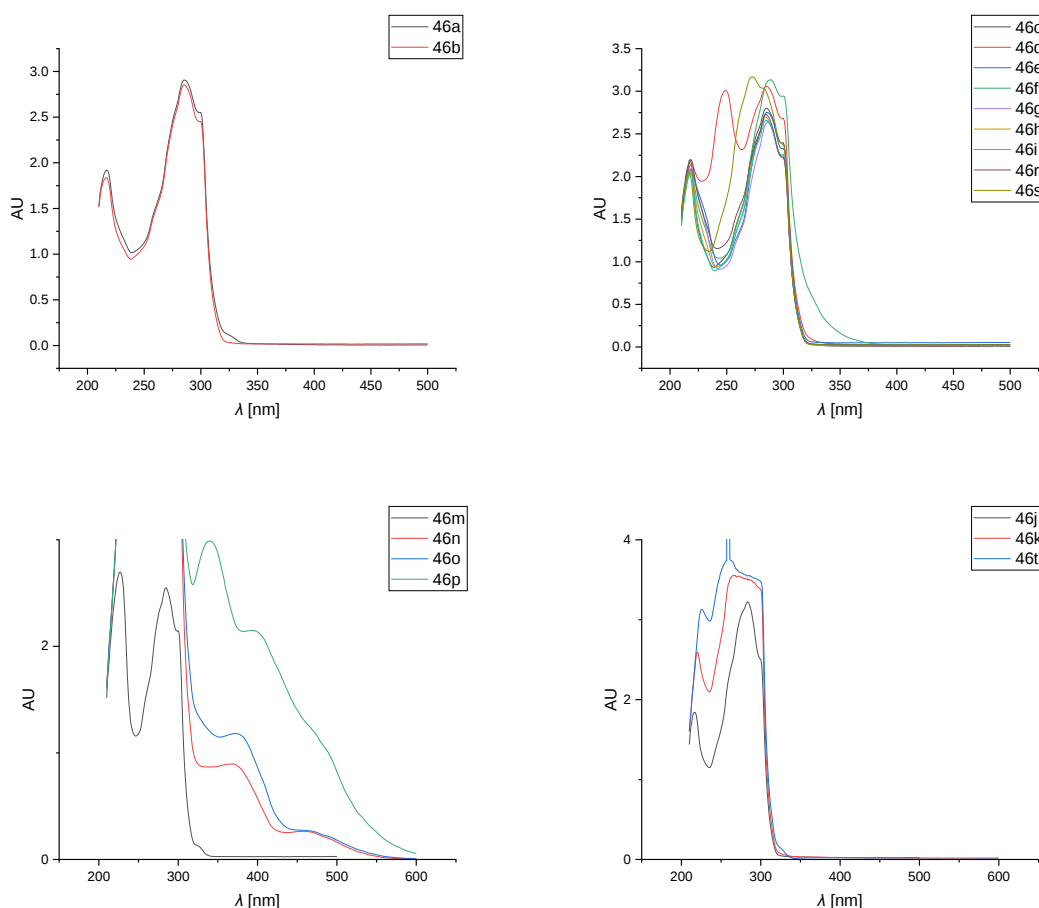


Abb. 33: UV/Vis-Spektren der Verbindungen **46a-t**.

Zur weiteren Analyse der Spektren wurden computerchemische Berechnungen der Absorptionseigenschaften der Verbindungen durchgeführt (CAM-B3LYP/6-311+G**, Lösungsmittelkorrektur mittels PC-Modell, Lösungsmittel: Methanol, Darstellung der Orbitale: Mulliken-Populationsanalyse). Zur Vereinfachung der Berechnungen wurden dabei das Diphenylacetylen-System und die (Triazol-4-ylmethyl)arylether getrennt voneinander betrachtet. Bei der Betrachtung der Phenylether sind zwei signifikante angeregte Zustände zu beobachten. In beiden Fällen werden die Elektronen aus dem HOMO angeregt und gelangen dabei in die antibindenden π -Orbitale des Phenylrings. Im ersten angeregten Zustand (S1) enthält das Zielorbital zusätzlich p-Orbitale des Triazolrings, während das Zielorbital des zweiten Zustands (S2) Anteile des p-Orbitals des Sauerstoffs enthält (Abb. 34). Trotz des Anteils der p-Orbitale des Triazolrings im Zielorbital des S1-Zustands konnten Mulliken-Populationsanalysen keine signifikanten Änderungen der Partialladung beim Übergang in diesen Zustand zeigen.

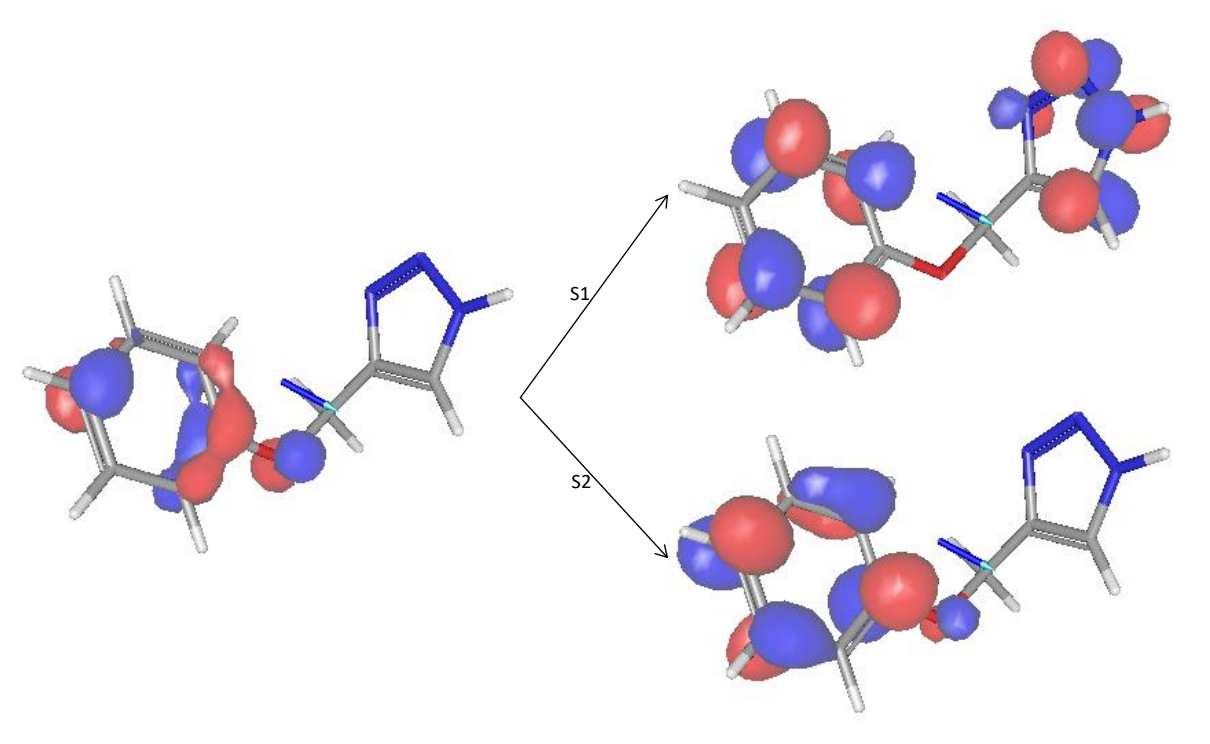


Abb. 34: Signifikante elektronisch angeregte Zustände der (Triazol-4-ylmethyl)phenylether. Links ist das höchste besetzte Orbital im elektronischen Grundzustand zu sehen, während rechts die besetzten Orbitale in den beiden entsprechenden angeregten Zuständen gezeigt sind.

Die Anregungswellenlängen λ und Oszillatorstärken f der S1- und S2-Zustände der unterschiedlich substituierten Phenylether (Abb. 35) sind in Tab. 6 zu sehen. Erwartungsgemäß sind die Anregungswellenlängen des S2-Zustands in den meisten Fällen kleiner als 220 nm, wodurch sie entweder mit dem entsprechenden Signal des Diphenylacetyls überlagern oder in einem Wellenlängenbereich auftauchen, der sich aufgrund der Lösungsmittelabsorption nicht messen lässt. Die Anregungswellenlängen für diesen Übergang lassen sich daher experimentell nicht exakt bestimmen.

Die Wellenlängen, die für den Übergang in den S1-Zustand benötigt werden, liegen überwiegend im Bereich zwischen den beiden Absorptionsmaxima des Diphenylacetyls. Aufgrund der geringen Oszillatorstärken sind sie in den gemessenen UV/Vis-Spektren dennoch nicht als Absorptionsmaxima zu erkennen. Eine Ausnahme ist dabei der 4-Cyanophenylether, bei dem sowohl der S1- als auch der S2-Übergang mit hohen Oszillatorstärken bei 243 nm bzw. 240 nm liegen. Dies führt im Absorptionsspektrum zu einem klar erkennbaren Signal bei $\lambda = 249$ nm.

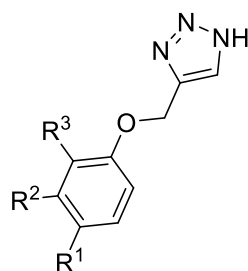


Abb. 35: Grundstruktur der Phenylether, deren elektronisch angeregte Zustände berechnet wurden.

Tab. 6: Anregungswellenlängen λ und Oszillatorstärken f der S1- und S2-Zustände verschieden substituierter Phenylether.

R ¹	R ²	R ³	λ_{S1}	f_{S1}	λ_{S2}	f_{S2}
H	H	H	239.62	0.0865	212.35	0.1901
CN	H	H	243.31	0.2833	240.25	0.4729
C(NH ₂)=NOH	H	H	248.66	0.1115	244.27	0.5156
NO ₂	H	H	222.30	0.1484	193.60	0.1594
CH=NOH	H	H	248.33	0.1314	*1	
OCH ₃	H	H	263.55	0.1478	219.76	0.2382
H	CN	H	262.78	0.1843	205.54	1.0564
H	C(NH ₂)=NOH	H	*2		216.12	0.1296
H	OCH ₃	H	242.29	0.1091	215.38	0.0888
H	H	CH ₃	238.89	0.0839	213.95	0.1831
*1 Das Zielorbital des S2-Zustands beruht hauptsächlich auf Orbitalen im Substituenten.						
*2 Der S1-Zustand ist aufgrund von Mischung mit einem anderen Zustand nicht klar definiert.						

Neben den in der Tabelle aufgeführten Signalen ergeben die Berechnungen für manche der Phenylether zusätzliche Übergänge, die für den Aufbau der UV/Vis-Spektren relevant sind. Im Fall des 3-Cyanophenylethers existiert ein weiterer Übergang ($\lambda = 227$ nm, $f = 0.2207$), der auf einer Anregung aus dem HOMO-1 in das LUMO beruht. Auch beim 3-(*N*-Hydroxyamidino)phenylether ist dieser Übergang möglich; aufgrund der energetischen Nähe zum S1-Übergang liegen hier allerdings zwei elektronisch angeregte Zustände vor, die jeweils Mischungen aus dem HOMO-LUMO-Übergang und dem HOMO-1-LUMO-Übergang darstellen ($\lambda = 254$ nm, $f = 0.2372$; $\lambda = 242$ nm, $f = 0.2267$).

5. Ergebnisse und Diskussion

Eine weitere Variante sind Anregungen, die in großem Maße auf den Orbitalen der Substituenten beruhen. Beim 4-[(Hydroxyimino)methyl]phenylether beinhaltet das Zielorbital des S2-Zustands die p-Orbitale der C-N-Bindung im Substituenten, während der Anteil des p-Orbitals des Ether-Sauerstoffs gering ist. Das führt zu einer Erhöhung der Anregungswellenlänge ($\lambda = 274 \text{ nm}$, $f = 0.6701$), kann allerdings auch einen Effekt auf die photochemischen Eigenschaften dieses Phenylethers haben, da die Etherbindung nicht so stark in die Anregung involviert wird. Im Fall des 4-Nitrophenylethers liegt ein Übergang vor, der ausschließlich die Nitrogruppe betrifft ($\lambda = 300 \text{ nm}$, $f = 0.5757$). Dies ist auch im UV/Vis-Spektrum zu beobachten, in dem die entsprechende Absorptionsbande weit in den Wellenlängenbereich oberhalb von 300 nm ragt.

Die bindenden und antibindenden π -Orbitale, die die elektronischen Übergänge der Phenylether charakterisieren, spielen auch bei den Naphthyl-Ethern eine Rolle, wobei die Orbitale sich über das gesamte Ringsystem der Naphthyl-Gruppe erstrecken (Abb. 36). Dabei ist allerdings auffällig, dass die p-Orbitale des Triazolrings in diesem Fall nicht Teil des LUMO sondern des LUMO+1 sind und daher für den S2-Zustand von Bedeutung sind.

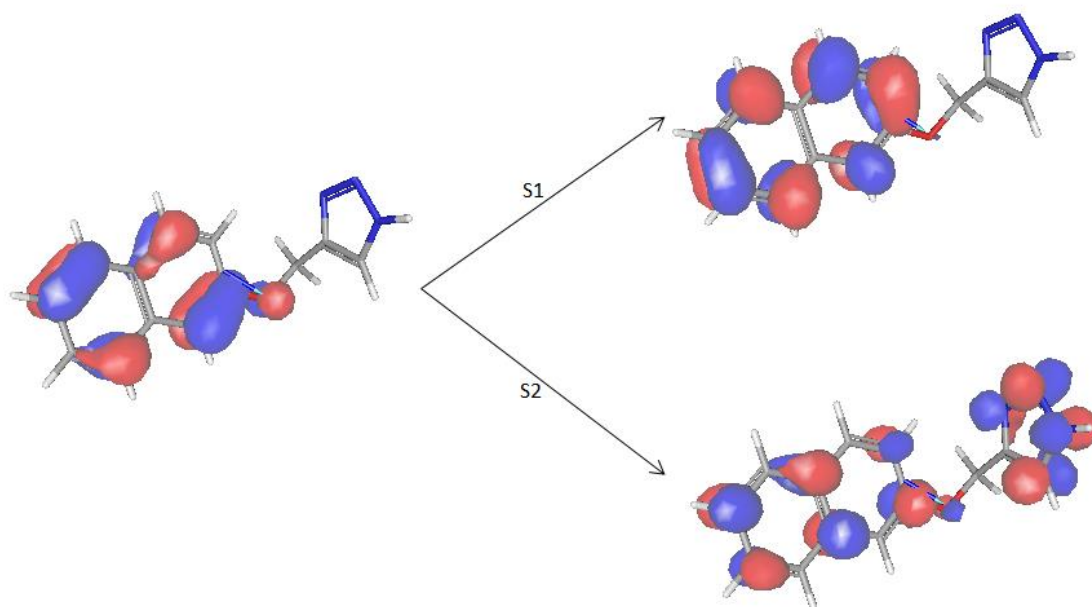


Abb. 36: Orbitalübergänge, die für den S1-Zustand und den S2-Zustand der Naphthylether charakteristisch sind.

Die berechneten Anregungswellenlängen λ und Oszillatorstärken f für den Naphthylether und die abgeleiteten Sudan-Ether sind in Tab. 7 aufgeführt. Im Vergleich zu den Phenylethern

lässt sich hier eine Verschiebung aller Übergänge zu höheren Wellenlängen beobachten. Auch die Oszillatorstärken weisen überwiegend höhere Werte auf, im Fall der Sudan-Ether ergeben sich für den S1-Übergang allerdings nur sehr kleine Werte. Dieser Übergang dürfte für diese Verbindungen somit keine Rolle spielen.

Tab. 7: Anregungswellenlängen λ und Oszillatorstärken f der S1- und S2-Zustände des Naphthyl-Ethers und der Sudan-Ether.

Ether	λ_{S1}	f_{S1}	λ_{S2}	f_{S2}
Naphthyl	290.83	0.1639	231.71	2.0308
Sudan I	278.50	0.0047	253.14	0.6395
Sudan II	281.46	0.0200	253.57	0.6799
Sudan III	267.88	0.0040	254.93	0.4149

Der S2-Übergang des Naphthylethers ist im Spektrum deutlich zu erkennen, während der S1-Übergang aufgrund der Überlagerung mit den Diphenylacetylen-Absorptionen nicht experimentell bestätigt werden konnte. Da die Sudan-Ether im UV-Bereich zahlreiche Absorptionsbanden aufweisen, sind die bisher beschriebenen Übergänge im UV-Spektrum nicht zu erkennen. Im weniger komplexen Vis-Bereich des Absorptionsspektrums sind die Signale allerdings gut zu erkennen, sodass sich die Übereinstimmung aus experimentellen und theoretischen Daten gut nachweisen lässt (Tab. 8).

Tab. 8: Experimentelle und berechnete Absorptionsmaxima der Sudanether im Vis-Bereich des Spektrums.

Ether	$\lambda_{1,\text{gemessen}}$ [nm]	$\lambda_{1,\text{berechnet}}$ [nm]	$\lambda_{2,\text{gemessen}}$ [nm]	$\lambda_{2,\text{berechnet}}$ [nm]	$\lambda_{3,\text{gemessen}}$ [nm]	$\lambda_{3,\text{berechnet}}$ [nm]
Sudan I	366	356	459	479	-	-
Sudan II	372	358	453	484	-	-
Sudan III	340	332	394	392	473	507

Aus der Kombination aus theoretischen und experimentellen Daten lässt sich schließen, dass die Verwendung von Naphthylethern anstelle von Phenylethern die Anregungswellenlängen der relevanten Übergänge erhöhen. Eine Anregung dieser Übergänge im Bereich des sichtbaren Lichts ist allerdings auch bei diesen Verbindungen nicht möglich. Die Absorptionen der Sudan-Ether, die bei Wellenlängen oberhalb von 300 nm zu beobachten

sind, betreffen lediglich die Diazo-Gruppen, während die Übergänge, die mutmaßlich für die photochemische Spaltung der Etherbindungen relevant sind, nicht ausreichend zu höheren Wellenlängen verschoben sind.

Als dritte untersuchte Arylether-Klasse wurden auch die Absorptionseigenschaften der Thienylether computerchemisch untersucht. Analog zu den übrigen Arylethern sind hier zwei markante Übergänge im UV-Bereich zu beobachten. Bei diesen Verbindungen führen allerdings beide Übergänge zu einer Anregung in das LUMO, wobei die Anregung im Fall des S1-Übergangs aus dem HOMO und im Fall des S2-Übergangs aus dem HOMO-1 stattfindet (Abb. 37). Die Orbitale des Triazolrings spielen bei diesen Übergängen keine Rolle.

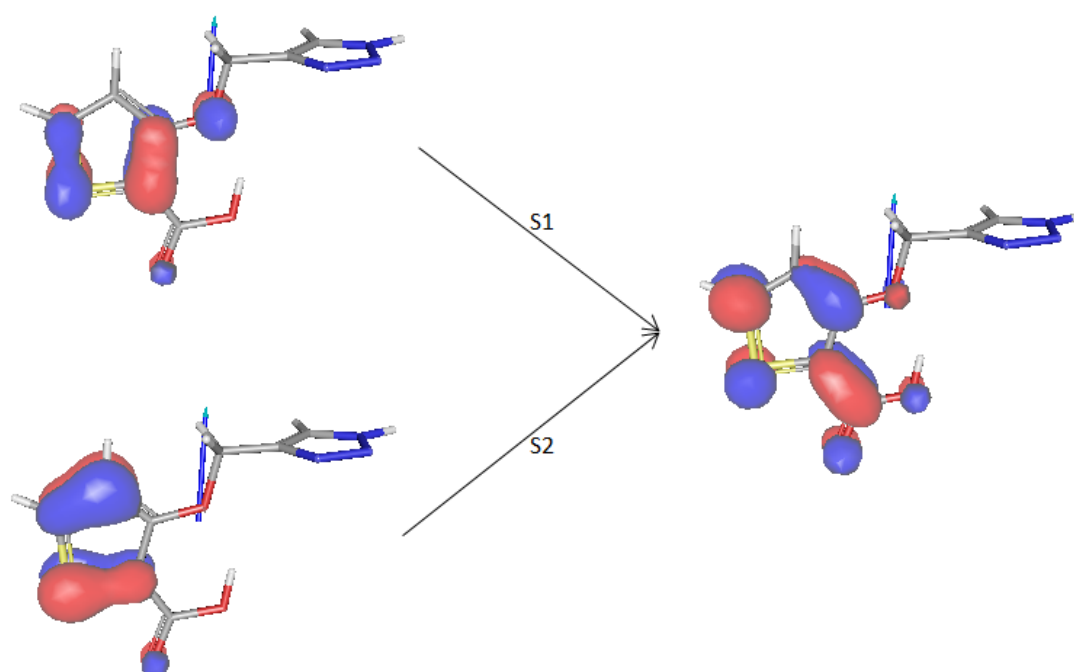


Abb. 37: Orbitalübergänge, die für den S1-Zustand und den S2-Zustand der Thienylether charakteristisch sind.

Die berechneten Anregungswellenlängen λ und Oszillatorstärken f für diese beiden Übergänge verschiedener Thienylether (Abb. 38) sind in Tab. 9 zu sehen. Neben diesen Übergängen ist für den Hydroxamsäure-substituierten Thienylether auch eine Anregung aus dem Substituenten möglich, sodass hier eine dritte Absorptionsbande ($\lambda = 238 \text{ nm}$, $f = 0.2547$) zu erwarten ist. In den experimentellen Spektren sind diese Absorptionen allerdings nur als

eine Schulter des markanten Diphenylacetylen-Signals zu sehen, sodass eine genaue Bestimmung der Anregungswellenlängen nicht möglich ist.

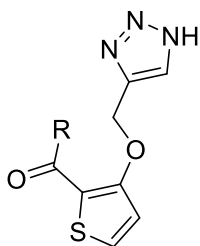


Abb. 38: Grundstruktur der Thienylether, deren elektronisch angeregte Zustände berechnet wurden.

Tab. 9: Anregungswellenlängen λ und Oszillatorstärken f der S1- und S2-Zustände der Thienylether.

R	λ_{S1}	f_{S1}	λ_{S2}	f_{S2}
OH	266.72	0.4219	244.80	0.2617
OCH ₃	269.46	0.3687	246.98	0.1807
NHOH	265.70	0.3945	249.77	0.0748

Neben den Absorptionseigenschaften der Arylether wurden auch die Eigenschaften der Diphenylacetylen-Gruppe berechnet. Dabei konnten die beiden charakteristischen Übergänge gefunden werden, die für die Signale im UV/Vis-Spektrum verantwortlich sind ($\lambda = 296$ nm, $f = 1.5829$; $\lambda = 212$ nm, $f = 0.7828$). Die berechneten Oszillatorstärken der beiden Übergänge sind deutlich höher als die Oszillatorstärken der meisten Arylether-Absorptionen, die in einem ähnlichen Wellenlängenbereich auftauchen. Das bestätigt die Beobachtung, dass die meisten der Arylether-Signale im UV/Vis-Spektrum nicht klar erkennbar sind, sondern mit den Diphenylacetylen-Signalen überlappen oder von diesen verdeckt werden. Das könnte dazu führen, dass bei der Bestrahlung dieser Verbindungen in erster Linie die Elektronen der Diphenylacetylen-Einheit angeregt werden und die angeregten Zustände der Arylether nur eingeschränkt erreichbar sind.

5.2.3 Photochemische Eigenschaften der Hydroxamsäuren

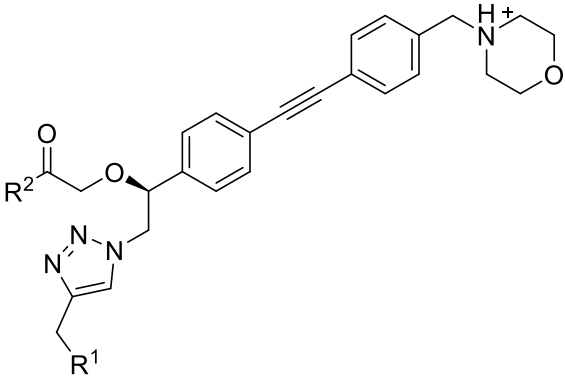
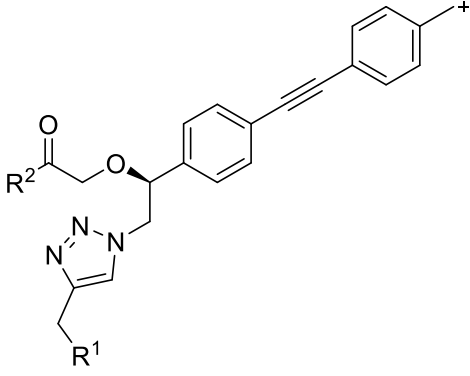
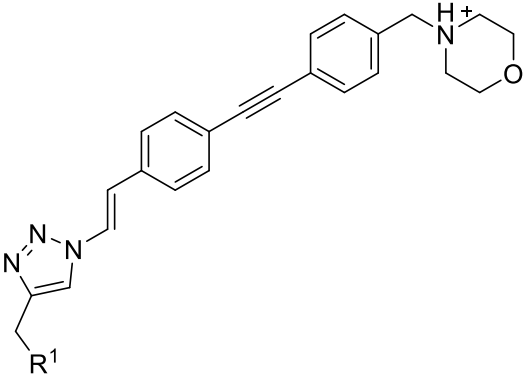
Die Photochemie der Testverbindungen wurde mittels statischer Photolyse untersucht. Dazu wurden die gelösten Verbindungen zunächst mit UV-Licht bestrahlt. Anschließend wurden die Photoprodukte mittels LC-MS untersucht.

5.2.3.1 Fragmentierung der Verbindungen in ESI-Spektren

Um die einzelnen Photoprodukte identifizieren zu können, war es zunächst notwendig, die Fragmentierungen der Hydroxamsäuren und ähnlicher Verbindungen zu verstehen. Durch Vergleich mit ESI-Spektren bekannter Verbindungen ließen sich einige typische Fragmente identifizieren. Die Molekülmassen, die mittels ESI für die Verbindungen **46a**, **46b** und **56a** gemessen wurden, sind in Tab. 10 zu sehen. Zusätzlich ist das Fragment gezeigt, das sich diesen Massen zuordnen lässt.

Die Abspaltung des Morpholin-Rings stellt dabei die wichtigste Fragmentierungsreaktion dar, die sowohl als eigenständige Reaktion als auch in Kombination mit anderen Fragmentierungen zu beobachten ist. Daneben lassen sich Eliminierungen sowohl der Hydroxamsäure-Seitenkette als auch des Triazolrings mitsamt den angefügten funktionellen Gruppen beobachten. Da diese Eliminierungen auch unabhängig voneinander auftreten, lassen sich mittels LC-MS auch Informationen über Änderungen in diesen beiden Bereichen des Moleküls gewinnen. Einzig der Diphenylacetylen-Bereich ist in allen gefundenen Fragmenten vorhanden, sodass eine genaue Analyse der Änderungen an diesen Stellen des Moleküls schwierig wird.

Tab. 10: Charakteristische Molekülmassen, die in den ESI-Spektren der Verbindungen **46a**, **46b** und **56a** zu finden sind.

<i>m/z</i>			Strukturformeln der Fragmente
46a	46b	56a	(46a : R ¹ =H, R ² =NHOH; 46b : R ¹ =OH, R ² =NHOH; 56a : R ¹ =H, R ² =OCH ₃)
476.2282	492.2201	475.2357	
389.1598	405.1513	388.1673	
385.2004	401.1927	385.2049	

5. Ergebnisse und Diskussion

357.1959	373.1865	357.1977	
306.1126	306.1093	305.1184	
270.1266	286.1188	270.1290	
233.0960	233.0942	233.0969	
219.0810	219.0787	219.0814	
217.1011	217.0983	217.1022	

5.2.3.2 Photoreaktion der Verbindung **46a** in Methanol

Um Kenntnis über die Nebenreaktionen zu erhalten, die unabhängig von den Photoreaktionen der Phenylether ablaufen können, wurde im ersten Schritt nur das photochemische Verhalten des Grundgerüsts in Form der Verbindung **46a** untersucht. Dazu wurde diese Verbindung in Methanol gelöst und mit UV-C-Licht ($\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$) bestrahlt. Das LC-MS-Chromatogramm, das für das entstandene Photoprodukt gemessen wurde, ist in Abb. 39 zu sehen. Zusätzlich sind dort die m/z -Werte der Molekülpeaks der größten Signale eingetragen.

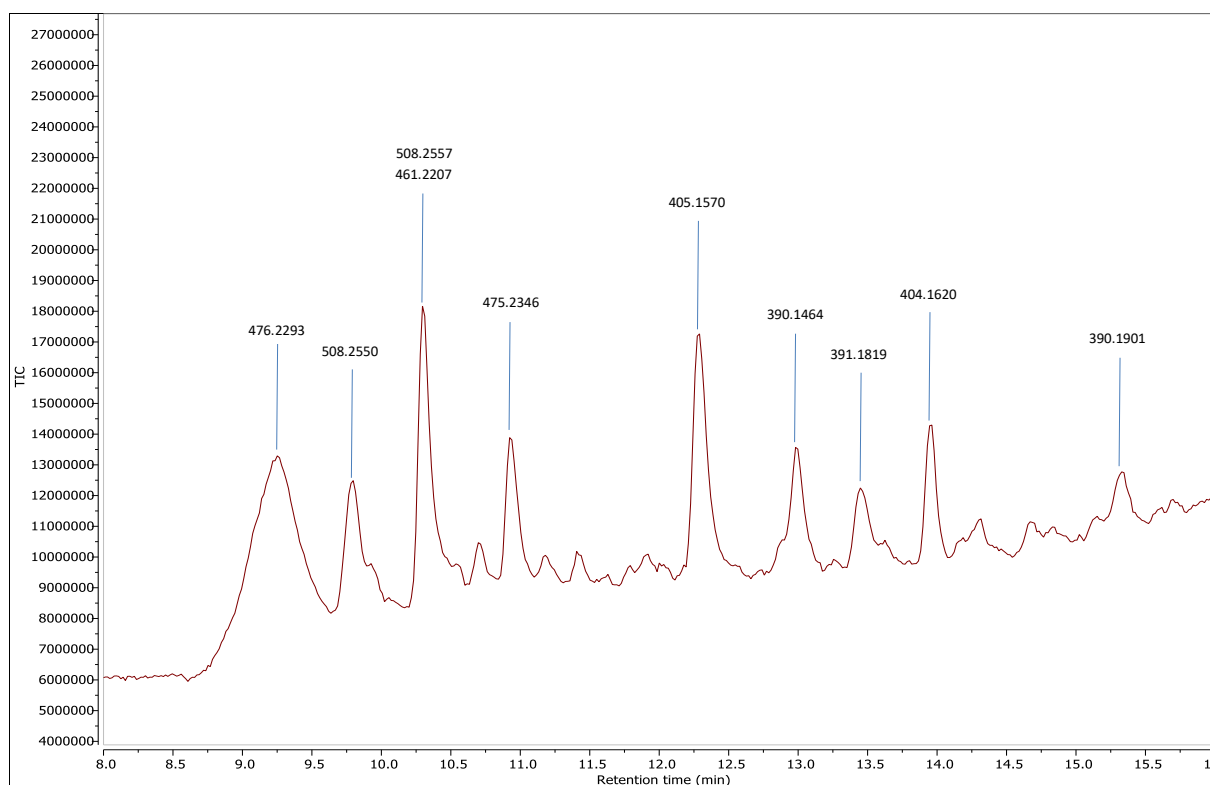


Abb. 39: Chromatogramm des Produktes der Photoreaktion von **46a** in Methanol. Die Werte über den Signalen geben jeweils den m/z -Wert des Molekülpeaks an.

Die Masse des Molekülpeaks sowie die Massen der Fragmente entsprechen für das erste Signal ($t = 9.25 \text{ min}$) dem ESI-Spektrum von **46a**, weshalb sich dieses Signal sicher dem Edukt zuordnen lässt. Die beiden Produkte, die einen m/z -Wert von 508 aufweisen, zeigen die Addition von Methanol. Da neben dem Molekülpeak auch die Massen aller Fragmente um die Masse von Methanol erhöht sind, ist davon auszugehen, dass die Addition des Methanols an der Diphenylacetylen-Einheit stattfindet. Eine Addition am Alkin würde zu einem Gemisch aus *cis*- und *trans*-Isomeren führen, was den deutlichen Unterschied der beiden

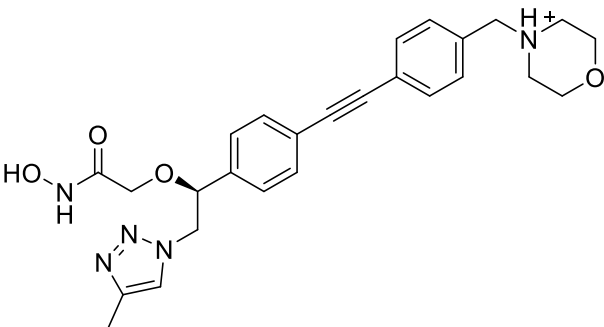
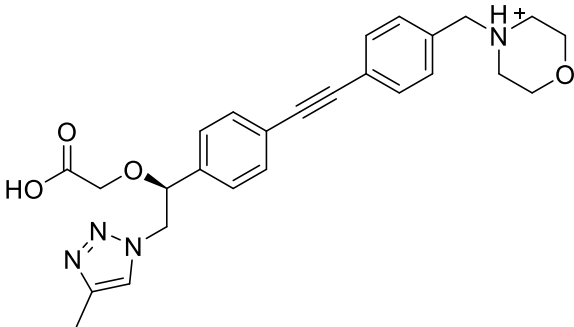
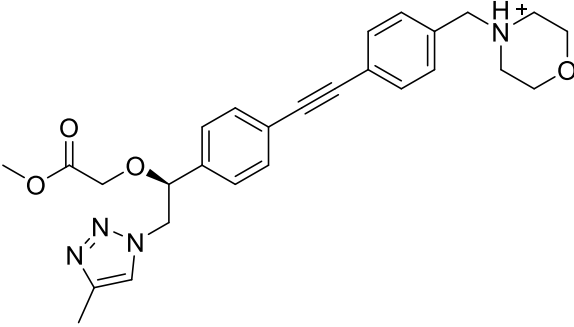
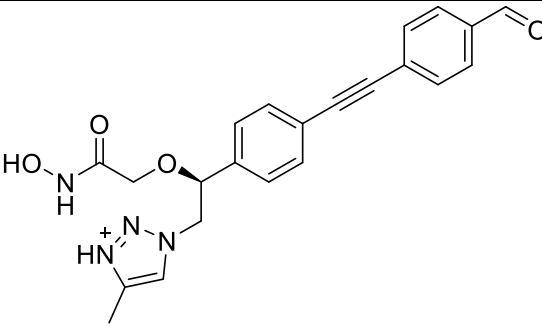
Retentionszeiten erklären könnte. Eine genaue Zuordnung der Isomere zu den einzelnen Signalen ist mit den Massenspektren allerdings nicht möglich.

Das Signal bei $t = 10.30$ min enthält neben der Masse des Methanol-Addukts auch einen Molekülpeak mit einem m/z -Wert von 461. Die Fragmente im Massenspektrum zeigen, dass hier eine Änderung in der Hydroxamsäure-Kette vorliegt, woraus sich schließen lässt, dass die Hydroxamsäure zur Bildung dieses Produktes hydrolysiert wurde. Auch das Signal bei $t = 10.92$ min zeigt eine Änderung der Hydroxamsäure; in diesem Fall liegt der Methylester vor, der durch die Anwesenheit des Lösungsmittels gebildet werden konnte.

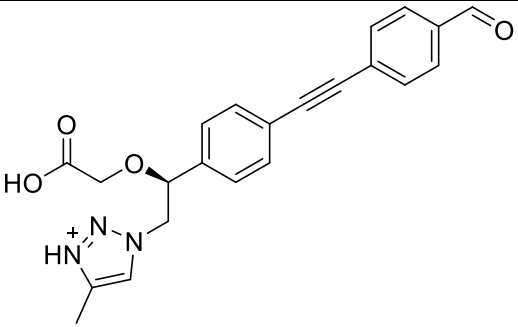
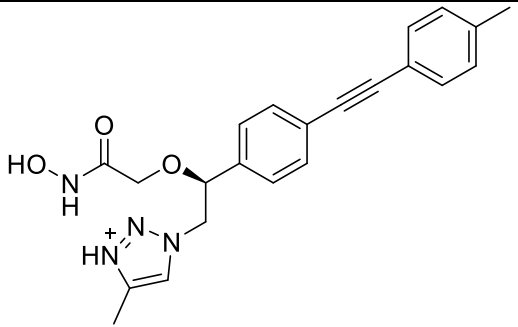
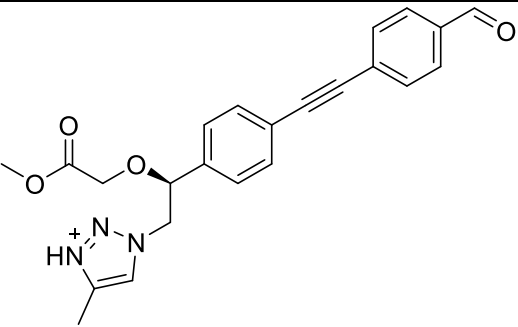
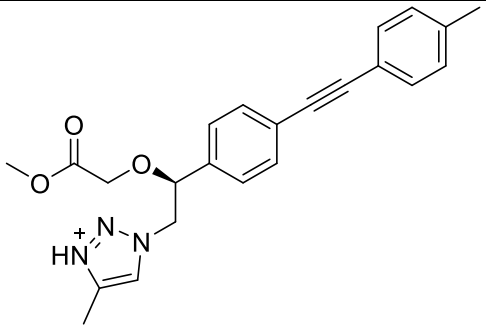
Bei allen Produkten, die eine Retentionszeit von mehr als 12 Minuten aufweisen, sind im ESI-Spektrum keine Fragmente sichtbar, die auf eine Abspaltung des Morpholin-Rings hindeuten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass dieser Substituent in diesen Photoprodukten nicht mehr enthalten ist. Der Molekül-Peak bei $t = 12.29$ min ist im Vergleich zur Masse des Edukts um 71 verringert, was für die Bildung eines Aldehyds unter Abspaltung des Morpholin-Rings spricht. Analog zum Edukt ist auch bei diesem Aldehyd eine Reaktion der Hydroxamsäure möglich, sodass sowohl die Hydrolyse zur Carbonsäure ($t = 12.98$ min) als auch die Solvolyse zum Methylester ($t = 13.96$ min) zu beobachten ist.

Die Verbindung bei $t = 13.45$ min lässt sich am besten mit einer Abspaltung des Morpholin-Rings erklären. Auch der entsprechende Methylester ist bei einer Retentionszeit von $t = 15.33$ min deutlich zu erkennen. Eine Zusammenfassung der in signifikanter Menge entstandenen Photoprodukte ist in Tab. 11 zu sehen.

Tab. 11: Retentionszeiten t , Massen m und Strukturformeln der Verbindungen, die bei der Photoreaktion von **46a** in Methanol entstanden sind.

t [min]	m [u]	Strukturformel
9.25	476.2293	
9.80	508.2550	Edukt + MeOH
10.30	508.2557	
10.30	461.2207	
10.92	475.2346	
12.29	405.1570	

5. Ergebnisse und Diskussion

12.98	390.1464	
13.45	391.1819	
13.96	404.1620	
15.33	390.1901	

5.2.3.3 Photoreaktion der Verbindung **46a** in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch

Da die Photoreaktion im Fall der medizinischen Anwendung weder mit UV-C-Licht noch in Methanol durchgeführt werden kann, wurde sie unter realistischeren Bedingungen wiederholt. Aufgrund der geringen Löslichkeit der Verbindung in Wasser wurde allerdings als Lösungsmittel ein 1:1-Gemisch aus Wasser und Acetonitril verwendet. Für die Bestrahlung wurde dabei UV-B-Licht ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$) eingesetzt. Das LC-MS-Chromatogramm des gebildeten Photoprodukts ist in Abb. 40 zu sehen.

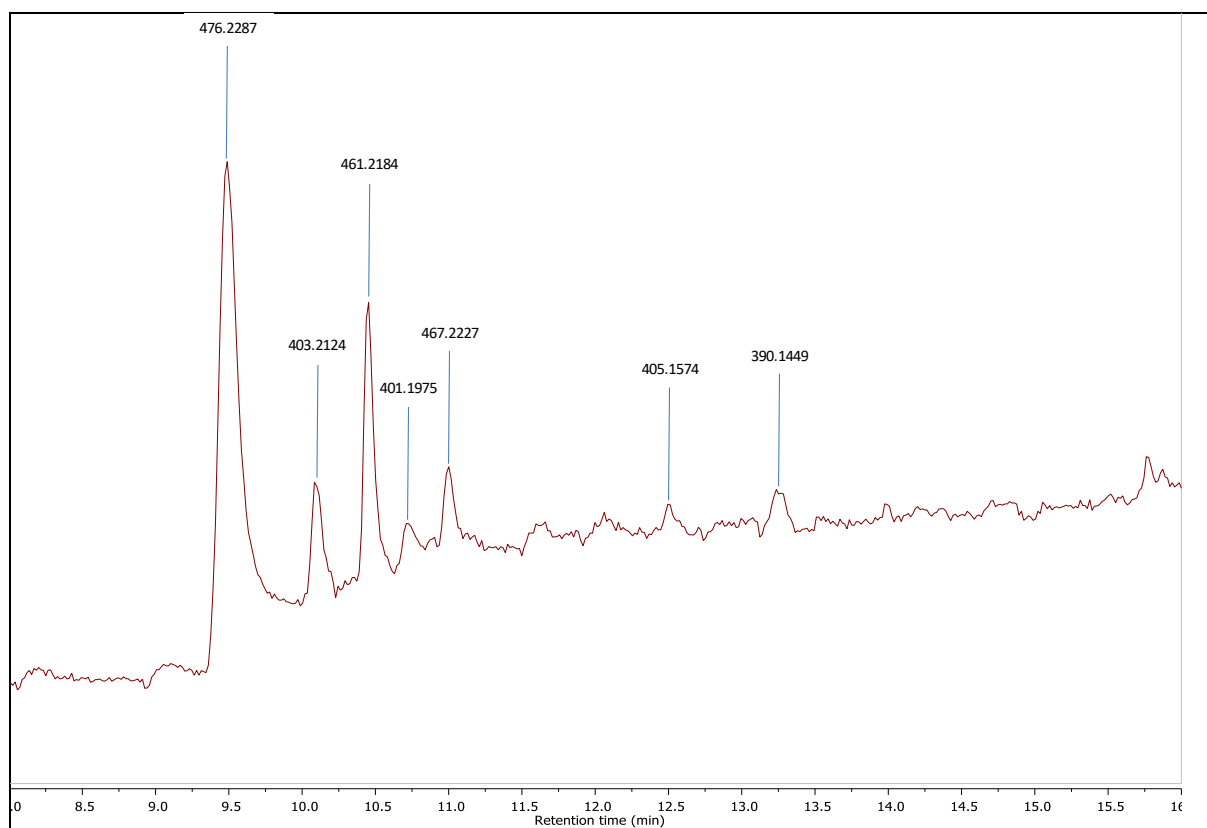


Abb. 40: Chromatogramm des Produktes der Photoreaktion von **46a** in einem 1:1-Gemisch aus Wasser und Acetonitril. Die Werte über den Signalen geben jeweils den m/z -Wert des Molekülpeaks an.

Im Vergleich zur Photoreaktion, die in Methanol durchgeführt wurde, ist erkennbar, dass nur ein geringerer Teil des Edukts umgesetzt wurde. Daher liegen die Produkte zum Teil nur in geringer Konzentration vor, wodurch die Signale der Molekülfragmente in den ESI-Spektren häufig zu klein für eine genaue Identifikation des gebildeten Produkts sind. Da die meisten der Produkte bereits bei der Reaktion in Methanol nachgewiesen werden konnten, lassen sich trotzdem in den meisten Fällen Angaben zur Struktur der Photoprodukte machen.

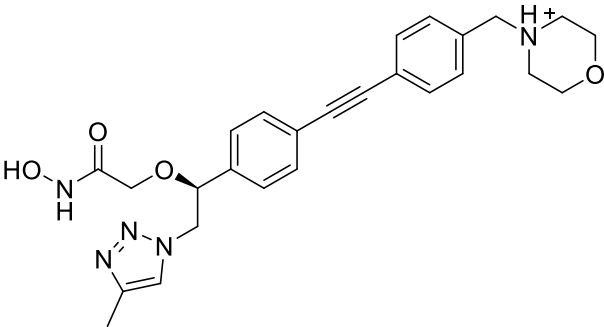
5. Ergebnisse und Diskussion

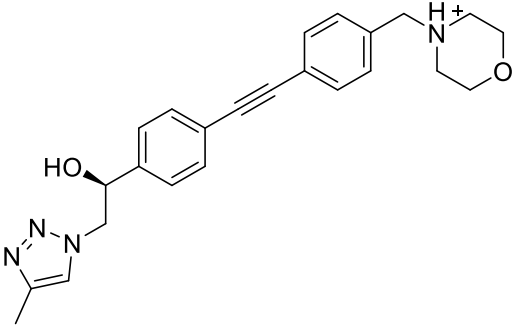
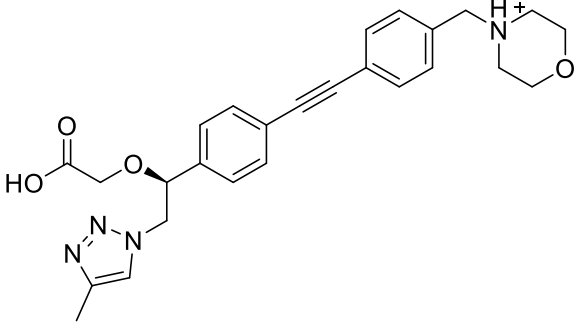
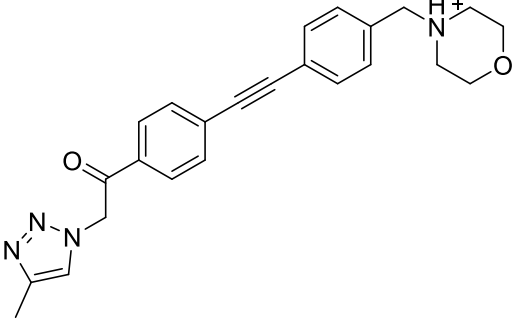
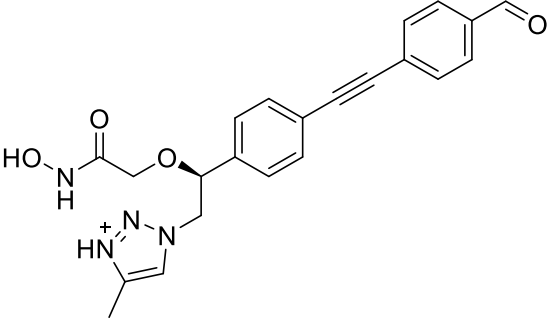
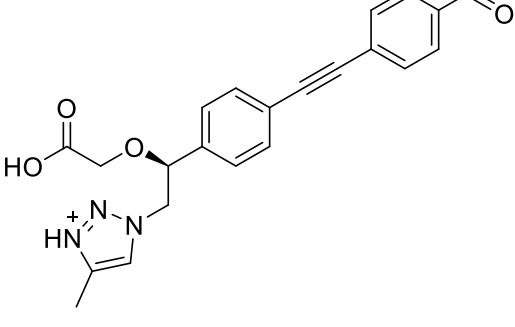
Direkt aus der Methanol-Reaktion übertragen lassen sich die Abspaltung des Morpholin-Rings unter Aldehydbildung sowie die Solvolysen, die beim Aldehyd und dem Edukt stattfinden können. Sämtliche Produkte, deren Bildung die Anwesenheit von Methanol voraussetzt, sowie die Produkte, die auf einer Abspaltung des Morpholin-Rings ohne Aldehydbildung beruhen, sind in diesem Produktspektrum nicht zu finden.

Im Massenspektrum des Signals bei $t = 10.10$ min sind sowohl das Fragment, das bei der Abspaltung des Morpholin-Rings entsteht, als auch das Fragment, das bei anschließender Eliminierung des Triazol-Rings gebildet wird, zu finden. Folglich ist hier eine Reaktion der Hydroxamsäure-Seitenkette wahrscheinlich, wobei die Bildung des Alkohols durch Spaltung der $\text{CH}_2\text{-O}$ -Etherbindung in diesem Fall zur passenden Masse führt. Ein ähnliches Ergebnis zeigt das Spektrum des Signals bei $t = 10.71$ min, wobei in diesem Fall keine Eliminierung des Triazolrings zu erkennen ist. Wenn bei der Abspaltung der Hydroxamsäure-Seitenkette anstelle des Alkohols das Keton entsteht, könnte das die Triazol-Eliminierung unterbinden.

Das Signal bei $t = 11.00$ min konnte bisher keinem Produkt zugeordnet werden. Sämtliche Produkte, die in der Reaktion im Wasser-Acetonitril-Gemische gefunden wurden, sind in Tab. 12 aufgelistet. Dabei wurden die Photoproducte mit Nummern versehen, damit sie später leichter mit den Reaktionen der anderen Verbindungen verglichen werden können.

Tab. 12: Retentionszeiten t , Massen m und Strukturformeln der Verbindungen, die bei der Photoreaktion von **46a** im Wasser-Acetonitril-Gemisch entstanden sind.

Nummer	t [min]	m [u]	Strukturformel
R1	9.49	476.2287	

R2	10.10	403.2124	
R3	10.45	461.2184	
R4	10.71	401.1975	
R5	11.00	467.2227	Unbekannte Verbindung
R6	12.50	405.1574	
R7	13.25	390.1449	

5.2.3.4 Photoreaktion der Verbindung **46c** in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch

Als einfachstes Beispiel für die Photoreaktionen der Phenylether wurde zunächst Verbindung **46c** untersucht. Dabei wurden dieselben Reaktionsbedingungen verwendet, die für Verbindung **46a** im Abschnitt 3.2.3.3 beschrieben wurden. Es war zu beobachten, dass, mit Ausnahme von R5, sämtliche Reaktionen auch bei der Photoreaktion des Phenylethers stattgefunden haben. Das Produkt der Reaktion R4 war allerdings nur in geringer Menge nachweisbar.

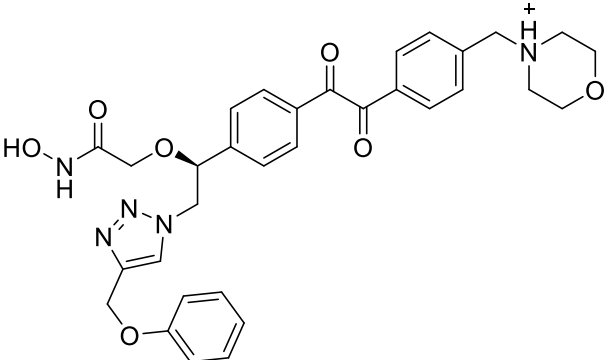
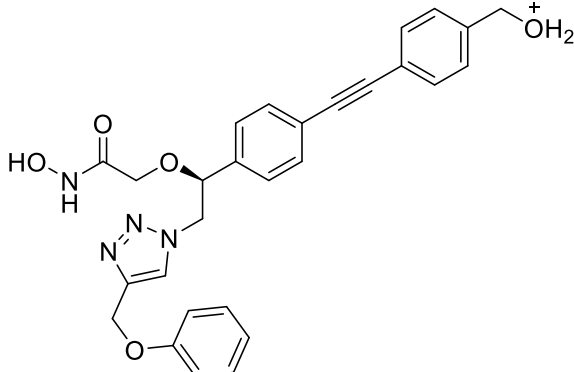
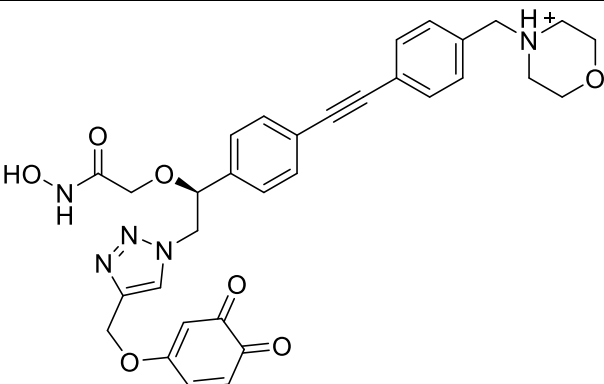
Neben den bekannten Produkten waren in diesem Produktgemisch auch einige neue Verbindungen zu sehen, die in Tab. 13 aufgeführt sind. Zwei dieser Produkte besaßen dieselbe Masse wie das Edukt, eine genaue Identifizierung dieser Isomere war aber aufgrund der geringen Menge und der zu geringen Fragmentsignale nicht möglich.

Zu einem größeren Produktsignal ($t = 11.00$ min, $m/z = 586.2656$) führte die Addition von Wasser. Es liegt nahe, dass diese Addition an der Dreifachbindung im Diphenylacetylen-Rest geschieht, wie es in [43] beschrieben ist. Die Intensitäten der Fragmente im ESI sind allerdings nicht groß genug, um dies sicher zu bestätigen. Da die Wasser-Addition bei Verbindung **46a** nicht zu beobachten ist, wäre auch eine Reaktion des Phenylethers denkbar. Neben der Addition von Wasser ist ebenfalls ein Signal ($t = 11.23$ min, $m/z = 600.2425$) zu sehen, das auf die Addition von Sauerstoff an die Dreifachbindung des Diphenylacetylen-Rests schließen lässt. Auch dies ist in [43] beschrieben.

Beim Signal bei $t = 13.16$ min wurde ein Masse-zu-Ladung-Verhältnis von 598.2282 gemessen. Diese könnte zum Diketon passen, das zumindest für den photolytischen Abbau von polyaromatischen Verbindungen nachgewiesen werden konnte^[44]. Das benachbarte Signal ($t = 13.01$ min, $m/z = 499.1975$) lässt sich mit der Substitution des Morpholinrings durch eine Hydroxygruppe erklären, die in Anwesenheit von Wasser denkbar ist.

Das Signal bei $t = 12.48$ min konnte bisher keiner Struktur zugeordnet werden. Der m/z -Wert von 570.2360 lässt darauf schließen, dass eine CH_2 -Gruppe des Edukts durch Sauerstoff ersetzt wurde; das genaue Produkt lässt sich mit den vorliegenden Daten allerdings nicht identifizieren.

Tab. 13: Retentionszeiten t , Massen m und Strukturformeln der Verbindungen, die bei der Photoreaktion von **46c** im Wasser-Acetonitril-Gemisch entstanden sind. Reaktionen, die bereits in Tab. 12 zu sehen sind, sind hier nicht erneut angegeben.

Nummer	t [min]	m [u]	Strukturformel
R8	10.63, 10.87	568.2590	Isomerisierung des Eduktes
R9	11.00	586.2656	Addition von Wasser
R10	11.23	600.2425	
R11	12.48	570.2360	Austausch einer CH ₂ -Gruppe gegen ein Sauerstoff-Atom
R12	13.01	499.1975	
R13	13.16	598.2282	

5.2.3.5 Photoreaktion der Verbindungen **46d** und **46e** in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch

Da 4-Cyanophenylether-Substituenten in der Literatur als Abgangsgruppen beschrieben wurden, die eine photolytische Generierung von Carbokationen ermöglichen^[20], wurden im nächsten Schritt die Cyano-substituierten Verbindungen **46d** und **46e** photochemisch untersucht. Dabei wurden dieselben Reaktionsbedingungen verwendet, die für Verbindung **46a** im Abschnitt 3.2.3.3 beschrieben wurden.

Die meisten der erhaltenen Verbindungen waren dabei auf Reaktionen zurückzuführen, die bereits aus der Photolyse der Verbindung **46c** bekannt waren. Zusätzlich war in den LC-MS-Chromatogrammen der Photoprodukte beider Verbindungen ein Signal mit einem m/z -Wert von 609.2461 zu finden, was der Erhöhung der Molekülmasse um die Masse eines Sauerstoff-Atoms entspricht. Eine mögliche Erklärung wäre, dass der Phenylether über eine Benzvalen-artige Struktur zum entsprechenden 1,4-Cyclopentadien-2-carbaldehyd umgesetzt wird.^[45] Im Photoprodukt der Verbindung **46e** war zudem eine Verbindung nachweisbar, bei der die Masse des Eduktes um die Masse eines Sauerstoff-Atoms verringert wurde. Dies könnte am einfachsten durch eine Reduktion der Hydroxamsäure zum Amid erreicht werden. Die beiden möglichen Verbindungen sind in Tab. 14 aufgeführt.

Tab. 14: Retentionszeiten t , Massen m und Strukturformeln der Verbindungen, die bei der Photoreaktion von **46d** oder **46e** im Wasser-Acetonitril-Gemisch entstanden sind. Reaktionen, die bereits für andere Photoprodukte aufgelistet wurden, sind hier nicht erneut angegeben.

Nummer	t [min]	m [u]	Strukturformel
R14	11.17	609.2461	
R15	11.00	577.2568	

5.2.3.6 Photoreaktion der Verbindung **46f** in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch

Aufgrund der starken Absorption im UV-B-Bereich und des elektronenziehenden Substituenten wurden auch die photochemischen Eigenschaften des 4-Nitrophenylethers **46f** in einem Wasser-Acetonitril-Gemisch untersucht. Dabei konnte ein deutlich höherer Umsatz des Edukts festgestellt werden, als es bei den anderen Verbindungen der Fall war. Die wichtigsten neuen Reaktionswege sind in Tab. 15 aufgelistet.

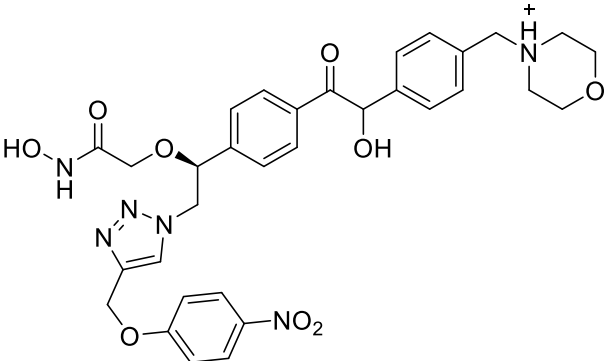
Die beiden Hauptprodukte eluierten bei Retentionszeiten von 13.74 min ($m/z = 323.1483$) und 15.77 min ($m/z = 327.1762$). Trotz der hohen Menge, in der diese beiden Verbindungen vorlagen, war keines der in Tab. 10 aufgeführten Fragmente in den ESI-Spektren zu sehen. Daher ist davon auszugehen, dass es sich bei diesen Verbindungen um die Produkte komplexer Abbaureaktionen handelt, in denen die aus dem Edukt bekannten funktionellen Gruppen nicht mehr vorliegen. Da in den Spektren beider Verbindungen auch keine anderen

5. Ergebnisse und Diskussion

signifikanten Fragmentpeaks zu sehen sind, ist eine Identifizierung dieser Produkte mit den vorliegenden Daten nicht möglich.

Für das Signal bei $t = 10.62$ min wurde ein m/z -Wert von 647.2448 gemessen, was einer Massenerhöhung von ungefähr 34 u im Vergleich zum Edukt entspricht. Diese Masse lässt sich mit der Bildung eines Benzoin-Derivats erklären, die in [43] beschrieben ist. Neben diesen Produkten sind zwei weitere Verbindungen mit m/z -Werten von 585.2469 und 595.2281 zu finden. Da diese Verbindungen ausschließlich als Produkte des 4-Nitrophenylethers auftauchen, lassen sie sich wahrscheinlich auf die Photoreaktivität der Nitrogruppe zurückführen, die für den Vergleich mit den übrigen Phenylethern nicht von Bedeutung ist.

Tab. 15: Retentionszeiten t , Massen m und Strukturformeln der Verbindungen, die bei der Photoreaktion von **46f** im Wasser-Acetonitril-Gemisch entstanden sind. Reaktionen, die bereits für andere Photoprodukte aufgelistet wurden, sind hier nicht erneut angegeben. Weiterhin sind die Produkte, die sich ausschließlich bei der Photolyse von **46f** und in geringen Mengen gebildet haben, ebenfalls nicht mit aufgelistet.

Nummer	t [min]	m [u]	Strukturformel
R16	10.62	647.2448	
R17	14.30	323.1483	Unbekanntes Abbauprodukt
R18	15.77	327.1762	Unbekanntes Abbauprodukt

5.2.3.7 Photoreaktionen der Verbindungen **46j** und **46k** in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch

Da bei den Thiophen-basierten Arylethern eine Reaktivität zu erwarten ist, die sich stark von den Phenylethern unterscheidet, wurden auch für zwei Verbindungen dieser Gruppe die photochemischen Eigenschaften im Wasser-Acetonitril-Gemisch untersucht. Die neuen Reaktionswege sind in Tab. 16 aufgelistet.

Neben mehreren bereits bekannten Reaktionspfaden taucht in beiden Chromatogrammen ein Signal auf, bei dessen Molekülpeak eine Verringerung der Masse um 14 u verglichen mit dem Edukt zu beobachten ist (**46j**: $t = 10.72$ min, $m/z = 618.2553$; **46k**: $t = 10.25$ min, $m/z = 604.2419$). In den ESI-Spektren beider Signale ist der Fragment-Peak zu erkennen, der durch die Abspaltung des Morpholin-Rings entsteht. Im Spektrum des Photoprodukts von **46k** ist zudem ein Fragment mit dem Masse-zu-Ladung-Verhältnis 560.2679 sichtbar, das sich über eine Decarboxylierung erklären lässt. Da diese Art der Fragmentierung beim geschlossenen Ringsystem der Verbindung **46k** nicht auftritt, ist eine photolytische Öffnung des Thiophen-Rings für die Bildung dieser Produkte wahrscheinlich. Bei der Photoreaktion des Thiophens ist eine homolytische Spaltung einer der C-S-Bindungen möglich^[46], sodass das entstandene Radikal mit dem Lösungsmittel reagieren kann. Ein Austausch des Schwefel-Atoms durch H₂O erklärt dann die entstandene Molekülmasse.

Eine weitere Gemeinsamkeit der Chromatogramme sind die Signale (**46j**: $t = 11.08$ min; **46k**: $t = 11.07$ min), deren Molekülpeaks einen m/z -Wert von 574.2108 besitzen. Die Bildung dieses Produkts lässt sich durch eine photolytische Abspaltung des Substituenten am Thiophen-Ring erklären, für die es anscheinend keine Rolle spielt, ob eine Carbonsäure oder ein Methylester vorliegt.

Für die Photoreaktion der Verbindung **46j** sind außerdem zwei signifikante Isomerenpeaks im Chromatogramm zu finden. Durch die photolytischen Bindungsbrüche innerhalb des Thiophen-Rings ist eine Isomerisierung durch Neuordnung der Substituenten plausibel^[46]; im Produktspektrum von Verbindung **46k** sind allerdings keine Isomere nachweisbar.

5. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 16: Retentionszeiten t , Massen m und Strukturformeln der Verbindungen, die bei den Photoreaktionen von **46j** oder **46k** im Wasser-Acetonitril-Gemisch entstanden sind. Reaktionen, die bereits für andere Photoprodukte aufgelistet wurden, sind hier nicht erneut angegeben.

Nummer	t [min]	m [u]	Strukturformel
R19	10.72	618.2553	
R20	11.08	574.2111	

5.2.3.8 Photoreaktion der Verbindung **46n** in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch

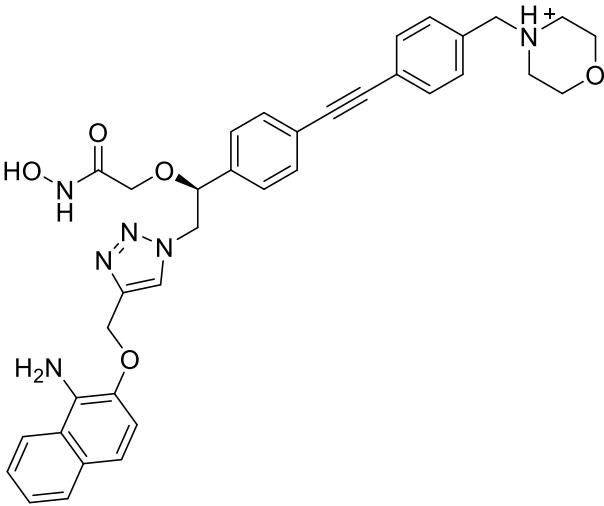
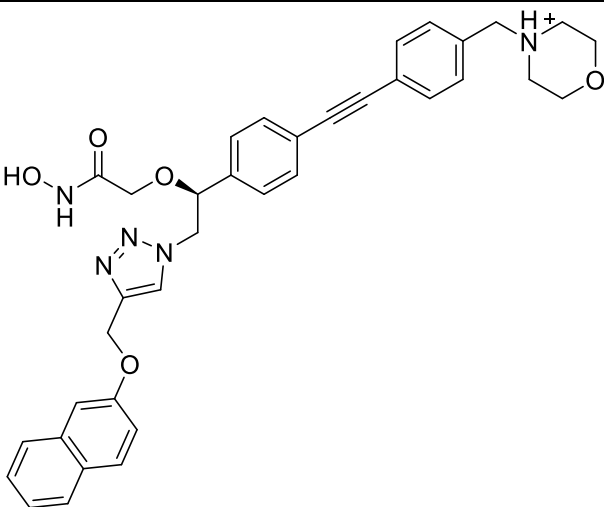
Im letzten Schritt wurde auch die Photochemie der Sudan-Ether am Beispiel der Verbindung **46n** untersucht. Trotz der Absorption der Verbindung im sichtbaren Wellenlängenbereich wurde die Reaktion mit UV-B-Licht durchgeführt; auch das Wasser-Acetonitril-Gemisch als Lösungsmittel wurde erneut verwendet. Die neuen Reaktionswege sind in Tab. 17 aufgelistet.

Das Produktspektrum dieser Photoreaktion war weniger komplex als bei den Reaktionen der anderen Verbindungen. Die beiden Verbindungen, die in größter Menge enthalten sind, besitzen das Masse-zu-Ladung-Verhältnis des Eduktes. Somit ist zu vermuten, dass eine *cis-trans*-Isomerisierung des Azo-Farbstoffs^[47] erfolgt ist.

Neben dem Hauptprodukt waren zwei Nebenprodukte zu sehen, die durch die Spaltung des Farbstoffs zu erklären sind. In einem Fall ($t = 11.03$ min, $m/z = 633.2808$) wurde die Azo-Bindung direkt gespalten, während im anderen Fall ($t = 11.26$ min, $m/z = 618.2846$) eine Spaltung der Stickstoff-Naphthyl-Bindung erfolgt ist.

5. Ergebnisse und Diskussion

Tab. 17: Retentionszeiten t , Massen m und Strukturformeln der Verbindungen, die bei der Photoreaktion von **46n** im Wasser-Acetonitril-Gemisch entstanden sind. Abgesehen von Reaktion R1 sind Reaktionen, die bereits für andere Photoprodukte aufgelistet wurden, nicht erneut angegeben.

Nummer	t [min]	m [u]	Strukturformel
R21	11.03	633.2808	
R22	11.26	618.2846	
R1/R23	12.13/12.48	722.3082	<i>cis</i> - und <i>trans</i> -Konformation des Eduktes

5.2.3.9 Quantitative Betrachtung der untersuchten Photoreaktionen

Um das Verhältnis abzuschätzen, in dem die möglichen Reaktionen bei den einzelnen Verbindungen ablaufen, wurden die Molekülpeaks der Chromatogramme betrachtet. Unter der Näherung, dass die entstandenen Verbindungen vergleichbare Ionisierungs- und Fragmentierungseigenschaften besitzen, wurden die Integrale der im Chromatogramm enthaltenen Peaks spezifisch für den m/z -Wert der Molekülionen gebildet. So konnte abgeschätzt werden, in welchem Verhältnis die einzelnen Verbindungen in den unterschiedlichen Produktgemischen vorlagen. Die berechneten Anteile sind in Tab. 18 aufgelistet. Zusätzlich aufgeführt ist die Summe der Produkte, die in allen Reaktionen nur in geringen Mengen gefunden wurden und nicht analysiert wurden.

Tab. 18: Mengenverhältnisse der einzelnen Produkte, die im Produktgemisch der Photoreaktionen im Acetonitril-Wasser-Gemisch vorlagen.

Reaktion	Edukte							
	46a	46c	46d	46e	46f	46j	46k	46n
R1	68.9 %	57.9 %	81.1 %	78.8 %	28.9 %	34.7 %	71.9 %	63.6 %
R2	6.0 %	1.7 %	1.4 %	0.8 %	-	0.7 %	1.4 %	-
R3	14.1 %	4.3 %	4.4 %	7.5 %	0.8 %	1.3 %	1.1 %	0.6 %
R4	1.8 %	0.5 %	0.3 %	-	-	-	-	-
R5	1.5 %	-	0.5 %	0.3 %	-	-	-	-
R6	2.1 %	6.0 %	2.7 %	2.2 %	0.8 %	1.3 %	1.5 %	2.4 %
R7	1.6 %	1.0 %	0.4 %	0.6 %	-	-	-	-
R8	-	2.8 %	0.7 %	-	-	14.1 %	-	-
R9	-	6.9 %	2.8 %	3.4 %	3.7 %	7.5 %	3.3 %	-
R10	-	2.4 %	0.7 %	-	3.3 %	-	1.1 %	-
R11	-	7.2 %	0.6 %	0.8 %	-	-	-	0.7 %
R12	-	3.4 %	-	0.3 %	-	-	7.1 %	-
R13	-	2.8 %	1.1 %	1.2 %	-	-	-	1.5 %
R14	-	0.8 %	1.3 %	1.6 %	7.7 %	9.4 %	1.3 %	-
R15	-	0.7 %	0.9 %	1.3 %	2.6 %	-	0.9 %	-
R16	-	-	-	-	3.0 %	3.1 %	-	-
R17	-	-	-	-	20.5 %	-	-	-
R18	-	-	-	-	18.8 %	-	-	-
R19	-	-	-	-	-	17.2 %	2.7 %	-
R20	-	-	-	-	-	5.0 %	3.6 %	-
R21	-	-	-	-	-	-	-	6.3 %
R22	-	-	-	-	-	-	-	0.9 %
R23	-	-	-	-	-	-	-	20.6 %
Weitere Produkte	4.0 %	1.6 %	1.1 %	1.2 %	9.9 %	5.7 %	4.1 %	3.4 %

Insgesamt lässt sich sagen, dass die meisten photochemischen Reaktionen, die bei den untersuchten Verbindungen zu beobachten waren, auf einer Reaktion des Grundgerüsts beruhen. Je nach Substituent konnten weitere Reaktionen festgestellt werden, die sich

allerdings nicht mit einer Spaltung der Etherbindung erklären ließen. Da die elektronisch angeregten Zustände der Phenylether eine höhere Energie aufweisen als die elektronisch angeregten Zustände des Diphenylacetylen, ist es denkbar, dass aufgrund schneller Relaxation nur letztere Zustände besetzt werden, sodass eine Reaktion der Etherbindung aufgrund der in der Nähe befindlichen Diphenylacetylen-Einheit nicht stattfinden kann. Mit Hilfe von computerchemischen Berechnungen könnte sich untersuchen lassen, welche photophysikalischen und photochemischen Prozesse tatsächlich in den untersuchten Verbindungen stattfinden.

5.2.4 Biologische Aktivität der Triazol-Testverbindungen

Sämtliche Experimente, die in diesem Kapitel diskutiert werden, wurden von Katharina Hoff durchgeführt.

5.2.4.1 Biologische Aktivität der Triazol-Testverbindungen ohne Bestrahlung

Analog zur Bestimmung der biologischen Aktivität der CHIR-090-Phenylether wurden zunächst Agardiffusionstests mit den Verbindungen **46a-k** sowie **46m-t** durchgeführt. Auch die minimalen Hemmkonzentrationen und die mittleren inhibitorischen Konzentrationen gegenüber LpxC wurden für diese Verbindungen bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 19 aufgelistet.

Tab. 19: Hemmhofdurchmesser und minimale Hemmkonzentrationen (MHK) für die *E. coli*-Stämme D22 und BL21(DE3) sowie die IC₅₀-Werte gegen *E. coli*-LpxC C63A der Verbindungen **46a-k** und **46m-t**. Als Referenz sind die entsprechenden Werte für CHIR-090 angegeben.

	Hemmhof [mm]		MHK [$\mu\text{g/mL}$]		IC ₅₀ [μM]
	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21(DE3)	<i>E. coli</i> D22	<i>E. coli</i> BL21(DE3)	
CHIR-090	37	33	0.014 ^[40]	0.44 ^[40]	0.0074
46a	16.7 $\pm$ 1.2	28.7 $\pm$ 1.2	16	0.25	19.6 $\pm$ 6.09
46b	22.0 $\pm$ 0.0	> 30	32	0.5	11.2 $\pm$ 2.85
46c	8.0 $\pm$ 1.0	22.0 $\pm$ 1.6	32	0.25	7.92 $\pm$ 1.22
46d	7.0 $\pm$ 1.0	20.2 $\pm$ 1.0	> 32*	0.25	7.46 $\pm$ 2.00
46e	7.3 $\pm$ 1.2	19.3 $\pm$ 0.6	> 32*	0.125	7.00 $\pm$ 0.26
46f	< 6	19.0 $\pm$ 0.8	> 16*	0.125	6.75 $\pm$ 2.35
46g	6.3 $\pm$ 0.6	20.7 $\pm$ 0.6	> 32*	0.125	4.10 $\pm$ 0.31
46h	6.7 $\pm$ 1.2	19.7 $\pm$ 1.5	> 32*	0.25	7.76 $\pm$ 2.24
46i	< 6	16.7 $\pm$ 0.6	> 16*	0.25	12.1 $\pm$ 4.64
46j	6.7 $\pm$ 1.2	18.3 $\pm$ 0.6	> 64	1	17.7 $\pm$ 3.94
46k	6.7 $\pm$ 0.6	15.3 $\pm$ 1.2	> 64	4	3.48 $\pm$ 0.68
46m	< 6	12.2 $\pm$ 1.8	> 16*	0.25	6.93 $\pm$ 1.86
46n	< 6	< 6	> 16*	> 16	> 50
46o	< 6	< 6	> 16*	> 16	> 50
46p	< 6	< 6	> 16*	> 16	> 50
46q	8.3 $\pm$ 1.5	25.0 $\pm$ 1.7	> 64	1	9.58 $\pm$ 1.96
46r	6.3 $\pm$ 0.6	20.3 $\pm$ 0.6	> 64	0.5	9.68 $\pm$ 1.21
46s	< 6	19.0 $\pm$ 1.0	> 32*	0.25	4.77 $\pm$ 0.074
46t	7.0 $\pm$ 1.0	19.3 $\pm$ 0.6	> 64	0.5	16.1 $\pm$ 4.17
*Aufgrund der schlechten Löslichkeit dieser Verbindungen konnte bei der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration keine höheren Konzentrationen als angegeben getestet werden.					

Als die beiden Verbindungen mit den größten Hemmhofdurchmessern erwiesen sich Verbindungen **46a** und **46b**. Generell scheinen die Hemmhofdurchmesser mit zunehmender

Größe des Substituenten am Triazolring geringer zu werden, wobei die Thienylether eine etwas geringere antibakterielle Wirkung haben als die Phenylether. Komplett wirkungslos waren in diesem Test die Sudanether.

Anhand der MHK lässt sich erkennen, dass die Einführung eines Substituenten am Triazolring nicht zwingend die antibakterielle Aktivität des Inhibitors verringert. Einige der substituierten Phenoxy-Reste bewirken sogar eine Erniedrigung der MHK. Zu einer Verringerung der Wirksamkeit scheint hingegen der Einbau eines Thienylethers zu führen, während die Sudanether auch in diesem Test keine Wirksamkeit besitzen.

Die IC_{50} -Werte gegen *E. coli*-LpxC C63A zeigen, dass die direkte inhibitorische Wirksamkeit gegen das Enzym in der Regel verbessert wird, wenn am Triazolring ein größerer Substituent gebunden ist. Somit sind die geringeren Wirkungen im Agardiffusionstest eher auf die Diffusionsfähigkeit der Verbindungen im Nährmedium oder auf die schlechtere Aufnahme in die Bakterienzelle zurückzuführen. Insbesondere der niedrige IC_{50} -Wert von Thiophen-Derivat **46k** ist dabei bemerkenswert, da diese Verbindung in den beiden anderen Tests zu deutlich schlechteren Ergebnissen geführt hat als die übrigen Verbindungen. Für die Sudanether bestätigt sich die fehlende Wirksamkeit, da das Enzym von keiner dieser Verbindungen inhibiert wird. Wahrscheinlich führen die Substituenten in diesen Fällen dazu, dass der Platz in der Bindungstasche des Enzyms nicht mehr ausreicht.

5.2.4.2 Einfluss der Bestrahlung auf die biologische Aktivität der Triazol-Testverbindungen

Um zu untersuchen, welchen Einfluss die Bestrahlung der Testverbindungen auf das Wachstum der Bakterien hat, wurden die Bakterien gemeinsam mit den Verbindungen **46a**, **46f** und **46p** sechs Stunden lang bei 37 °C in LB-Medium inkubiert und dabei zu verschiedenen Zeitpunkten 10 min lang mit UV-B-Licht ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$) bestrahlt. Anschließend wurde die Keimzahl (Z_K) aller Ansätze bestimmt. Als Referenz wurden sämtliche Ansätze auch ohne Zugabe einer Testverbindung durchgeführt. Zusätzlich wurde untersucht, wie sich die Keimzahl ohne Bestrahlung bzw. bei Zugabe der Verbindungen nach der Bestrahlung verändert. Die Ergebnisse der Keimzahlbestimmungen sind in Tab. 20 zu sehen. Da für diese Messungen jeweils eine Verdünnungsreihe mit Verdünnungen im Verhältnis 1:10 ausplattiert wurde, wurden die Ergebnisse mehrerer Verdünnungsstufen

5. Ergebnisse und Diskussion

berücksichtigt. Dabei wurde die Gesamtkeimzahl als gewichteter Mittelwert der beiden höchsten Konzentrationen, die zählbare Einzelkolonien auf der Agarplatte ergaben, mittels Gl. 6 berechnet. In der Gleichung sind c die Summe der Kolonien auf den Agarplatten aller Verdünnungsstufen, n_v die Zahl der Bestimmungen bei Verdünnungsstufe v und v_1 die Verdünnungsstufe der niedrigsten berücksichtigten Verdünnungsstufe.^[48]

$$Z_K = \frac{c}{(n_v + 0.1n_{v_1}) \cdot 10^{-v_1}} \quad (6)$$

Tab. 20: Ergebnisse der Keimzahlbestimmungen der untersuchten Bakterienlösungen nach Bestrahlung in Anwesenheit der Testverbindungen **46a**, **46f** und **46p** und anschließender Inkubation. Die Zeit t gibt dabei den Zeitpunkt der Bestrahlung nach Beginn des Zellwachstums an.

t [min]	Keimzahl [KBE/mL]			
	keine Testverbindung	46a	46f	46p
0	$3.5 \cdot 10^7$	$1.4 \cdot 10^5$	$2.6 \cdot 10^7$	$1.1 \cdot 10^8$
20	$5.2 \cdot 10^7$	$1.8 \cdot 10^6$	$1.4 \cdot 10^6$	$1.4 \cdot 10^8$
40	$5.6 \cdot 10^7$	$2.4 \cdot 10^5$	$7.0 \cdot 10^5$	$1.3 \cdot 10^8$
60	$5.6 \cdot 10^7$	$2.0 \cdot 10^5$	$7.6 \cdot 10^5$	$1.1 \cdot 10^8$
120	$5.5 \cdot 10^7$	$1.8 \cdot 10^5$	$6.9 \cdot 10^5$	$7.4 \cdot 10^7$
Bestrahlung nach 40 min, danach Zugabe der Verbindung	-	$9.1 \cdot 10^4$	$4.9 \cdot 10^6$	0*
ohne Bestrahlung	$1.7 \cdot 10^8$	$2.0 \cdot 10^5$	$4.2 \cdot 10^7$	$7.9 \cdot 10^7$
*Beim Ansatz, in dem Verbindung 46p nach der Bestrahlung zugegeben wurde, wurden keine Bakterien nachgewiesen, was wahrscheinlich auf einen Messfehler zurückzuführen ist.				

Die Ergebnisse zeigen, dass die Bestrahlung der Bakterien in Abwesenheit eines der Triazol-Derivate eine Verringerung der Zellzahl bewirkte.

Die Anwesenheit von **46a** hatte eine deutlich größere Wirkung auf die Bakterien, sodass die Bakterienzahl am Ende des Wachstums unter der Startkonzentration von $6.4 \cdot 10^5$ KBE/mL lag. Diese Wirkung wurde von der zusätzlichen Bestrahlung weder positiv noch negativ beeinflusst. Da die Photoreaktionen dieser Verbindung, die die Hydroxamsäure-Einheit, die Diphenylacetylen-Einheit und den Morpholin-Ring betreffen, zu einer Verringerung der antimikrobiellen Aktivität führen würden, ist davon auszugehen, dass der Reaktionsumsatz aufgrund der kurzen Bestrahlungszeit für einen messbaren Effekt nicht ausreicht. Damit haben die Photoreaktionen, die nicht die Photoabgangsgruppe betreffen, unter diesen Bedingungen keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Verbindungen.

Im Fall der Verbindung **46f** schien die Bestrahlung zumindest im späteren Verlauf des Bakterienwachstums einen großen Einfluss zu haben. Während der antibiotische Effekt im Ansatz ohne Bestrahlung nur gering ausgeprägt war, konnte die Bakterienmenge in den bestrahlten Ansätzen fast auf die Menge der Ansätze von **46a** gesenkt werden, sofern Bakterien und Verbindung **46f** vor der Bestrahlung mindestens 40 min gemeinsam inkubiert wurden. Möglicherweise wird diese Zeit benötigt, bis die Bakterien die Verbindung aufgenommen haben. Allerdings war ein geringerer antibiotischer Effekt auch sichtbar, wenn die Bakterien bereits vor der Zugabe bestrahlt wurden, weshalb die Wirkung möglicherweise nicht nur mit der Photoreaktion der Verbindung, sondern in geringem Maße auch mit einer Vorschädigung der Bakterien aufgrund der Bestrahlung zu erklären ist.

Die Verbindung **46p** hatte weder mit noch ohne Bestrahlung eine bakteriostatische Wirkung. Auch die Wirkung, die durch die Bestrahlung selbst verursacht wurde, war in diesen Ansätzen nicht zu beobachten. Aufgrund der starken Absorptionseigenschaften von **46p** ist davon auszugehen, dass die Lichtintensität, die auf die Bakterien einwirkte, von dieser Verbindung verringert wurde.

Da die Wirkung der bestrahlten Verbindungen auf die Bakterien nicht zwingend mit einer Inhibition von LpxC zu erklären ist, wurde zusätzlich der Einfluss der Bestrahlung auf den Enzym-Assay am Beispiel von Verbindung **46f** untersucht. Dazu wurde das Inhibitor-Enzym-Gemisch vor der Durchführung des Assays für 10 min mit UV-B-Licht ($\lambda_{\text{max}} = 300$ nm) bestrahlt und die gemessenen IC_{50} -Werte mit den Ergebnissen verglichen, die ohne Bestrahlung erhalten wurden. Zusätzlich wurde untersucht, wie sich die Zugabe des Inhibitors nach der Bestrahlung des Enzyms auf dessen Aktivität auswirkt (Tab. 21).

Tab. 21: Einfluss der Bestrahlung auf den IC₅₀-Wert gegen LpxC der Verbindung **46f**.

Art der Bestrahlung	IC ₅₀ [μM]
keine Bestrahlung	6.21
Bestrahlung von Enzym und 46f	47.7
Bestrahlung des Enzyms vor Zugabe von 46f	12.1

Wurde das Enzym vor der Zugabe von **46f** bestrahlt, konnte eine Verdopplung des IC₅₀-Wertes gemessen werden, was sich möglicherweise mit einer erhöhten Enzymaktivität durch eine Erwärmung der Lösung während der Bestrahlung zurückführen lässt. Werden Enzym und Inhibitor gemeinsam bestrahlt, ist eine Erhöhung des IC₅₀-Wertes um den Faktor 8 festzustellen. Daraus lässt sich schließen, dass die Abbauprodukte, die bei der Photoreaktion von **46f** entstehen, das Enzym schlechter inhibieren und sich die erhöhte antimikrobielle Aktivität der bestrahlten Verbindung nicht mit einer verbesserten Inhibition von LpxC erklären lässt. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Ergebnissen der Analyse der Photoreaktion mittels LC-MS, die ergaben, dass die Verbindung **46f** zu kleineren Abbauprodukten reagiert, die das aktive Zentrum des Enzyms nicht mehr effektiv besetzen können.

5.3 Computerchemische Berechnungen der Arylether

Die computerchemische Untersuchung des Verlaufs der Photoreaktion der hergestellten Arylether wurde zunächst an einem Modellsystem untersucht. Dabei wurde neben der Phenylether-Gruppe nur der Triazolring berücksichtigt, über den die Ether mit dem Grundgerüst verknüpft sind. Neben der Frage, ob die Etherbindung des jeweiligen Arylethers photochemisch gespalten werden kann, wurde auch untersucht, ob als Produkte Radikale oder Ionen entstehen (Abb. 41). Die Nummerierung der einzelnen Arylether erfolgte dabei analog zur Nummerierung der synthetisch hergestellten Verbindungen.

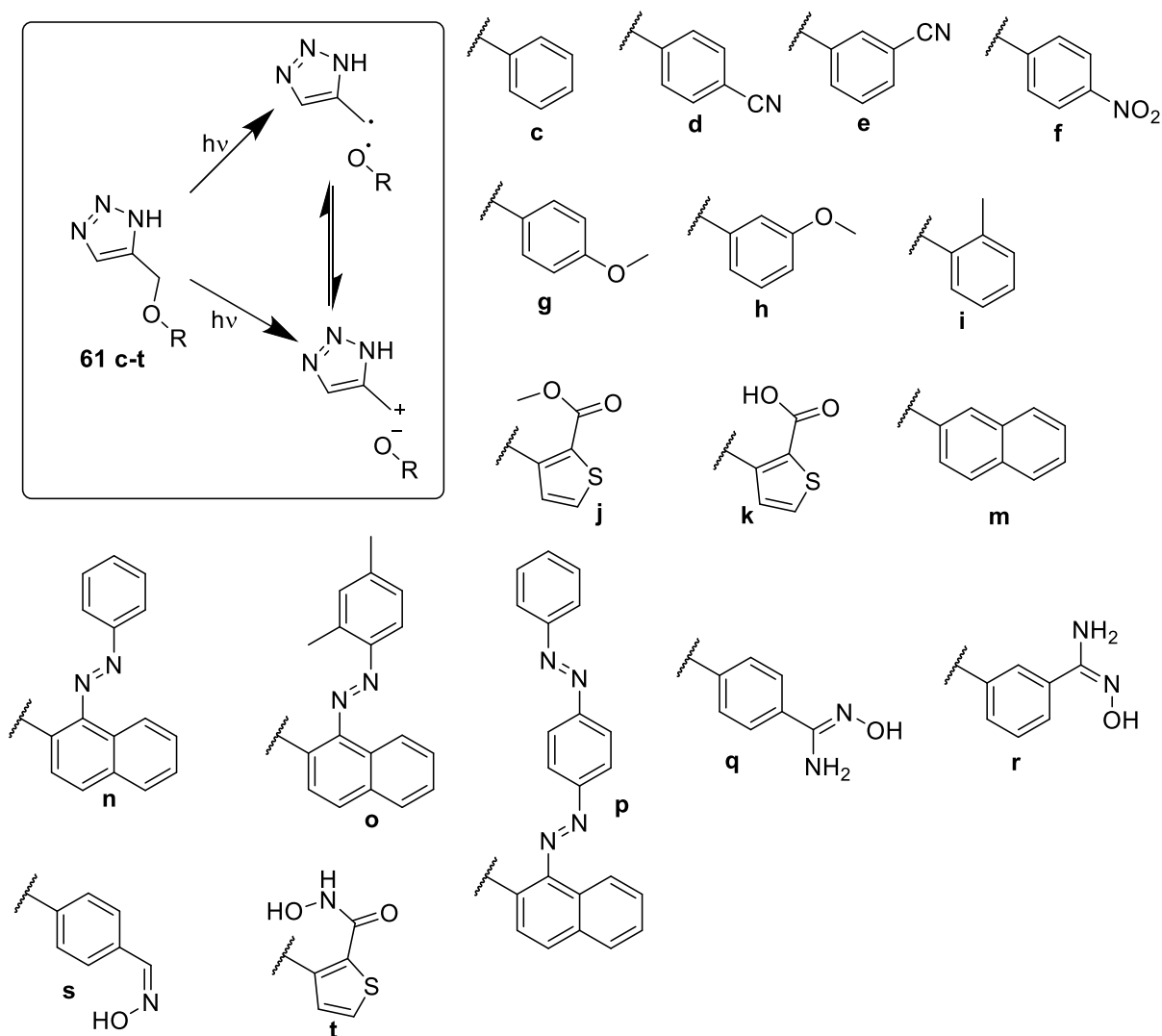


Abb. 41: Verlauf der Photoreaktion der Arylether **61c-t**. Nach der photolytischen Spaltung der Etherbindung, die homolytisch oder heterolytisch ablaufen kann, können die Produkte mittels Eielektronentransfer ineinander überführt werden.

5.3.1 Simulation der Spaltung der Etherbindungen

Wie im Abschnitt 3.2.2 beschrieben, sind für die Absorptionseigenschaften der Phenylether in der Regel zwei Orbitalübergänge von Bedeutung, die sich in der Form des Orbitals unterscheiden, in das die Elektronen angeregt werden. Da es sich bei beiden erreichbaren Zuständen um Singulett-Zustände handelt, ist davon auszugehen, dass Triplett-Zustände bei der Anregung nicht erreicht werden und für den Verlauf der Photoreaktion keine Rolle spielen. Aufgrund der Abhängigkeit der Form der Singulett-Zustände von der Konformation des Moleküls lassen sie sich bei Änderung der Molekülgeometrie nicht klar voneinander abgrenzen, sodass es bei der Relaxation des Moleküls zu Vermischungen der beiden Zustände kommen kann. Unabhängig vom Zustand, der bei der Anregung erreicht wird, lässt sich für jeden Phenylether eine schwingungsrelaxierte Struktur auf der Potentialenergiefläche des elektronisch angeregten Zustands bestimmen, die als Ausgangsstruktur für die weitere Betrachtung der Photochemie dienen kann.

Ausgehend von dieser relaxierten Struktur des S1-Zustands war es möglich, über einen Scan der Potentialenergiefläche die Änderung der Energie bei Verlängerung der C_{alkyl}-O-Bindung unter restricted-open-shell-Bedingungen zu berechnen. In Abb. 42 sind schematisch am Beispiel des 4-Phenyoxymethyl-1*H*-1,2,3-triazols die Anregung des Moleküls sowie der Verlauf der Etherspaltung gezeigt. Dabei ist zu erkennen, dass im ersten elektronisch angeregten Zustand bei einer Bindungslänge von $d = 1.66 \text{ \AA}$ ein Übergangszustand vorliegt, über den ein Bindungsbruch erfolgen kann. Durch Vergleich mit dem zweiten elektronisch angeregten Zustand im Bereich des Übergangszustands (Abb. 43) lässt sich erkennen, dass an diesem Punkt im Prinzip auch ein konischer Übergang denkbar wäre. Da sich für diese Molekülgeometrie mittels Frequenzanalyse nachweisen lässt, dass es sich um einen Sattelpunkt erster Ordnung auf der Potentialenergiefläche handelt, sollte die Annahme dieser Struktur als Übergangszustand den Reaktionsverlauf gut beschreiben können.

Dieser Übergangszustand ist bei allen untersuchten Phenylethern zu finden; somit lassen sich die Aktivierungsenergien berechnen, die in Abhängigkeit der Substituenten für die Dissoziation der einzelnen Phenylether benötigt werden. Auf diese Weise lässt sich vergleichen, bei welchem Substitutionsmuster des Phenylrings die Etherbindung gespalten werden kann. Die berechneten Aktivierungsenergien der Phenylether (Abb. 35) sind in Tab. 22 aufgeführt. Da prinzipiell sowohl ein homolytischer als auch ein heterolytischer Bindungsbruch denkbar ist, wurden für die Struktur der Übergangszustände Mulliken-

Populationsanalysen durchgeführt, um die Ladungsverteilung zwischen den Fragmenten abzuschätzen. Die Partialladungen δ der Methylentriazolium-Ionen sind ebenfalls in Tab. 22 zu sehen.

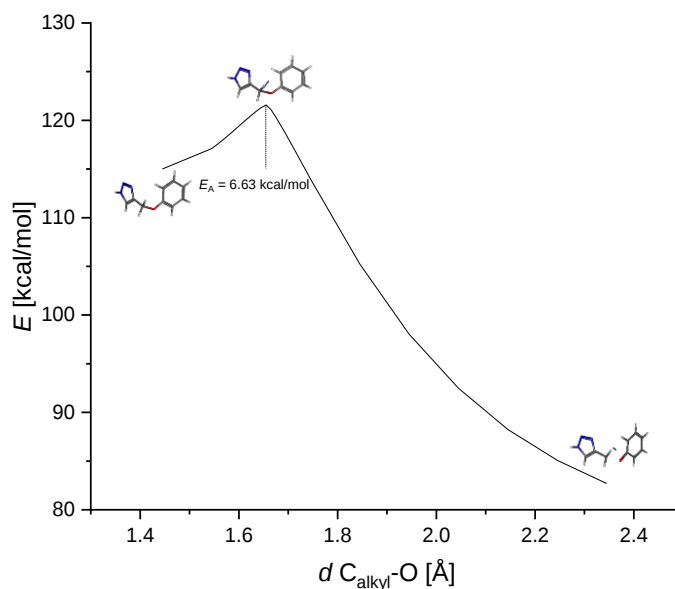


Abb. 42: Verlauf der Energie des ersten elektronisch angeregten Singulett-Zustands des 4-Phenoxymethyl-1*H*-1,2,3-triazols bei steigender $\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-O}$ -Bindungslänge. Zusätzlich gezeigt sind die Struktur nach Relaxation des S1-Zustands, die Struktur des Übergangszustand und die Fragmente nach der Spaltung sowie die Energiebarriere am Übergangszustand. Alle Energien sind relativ zum elektronischen Grundzustand, der auf 0 kcal/mol festgelegt wurde.

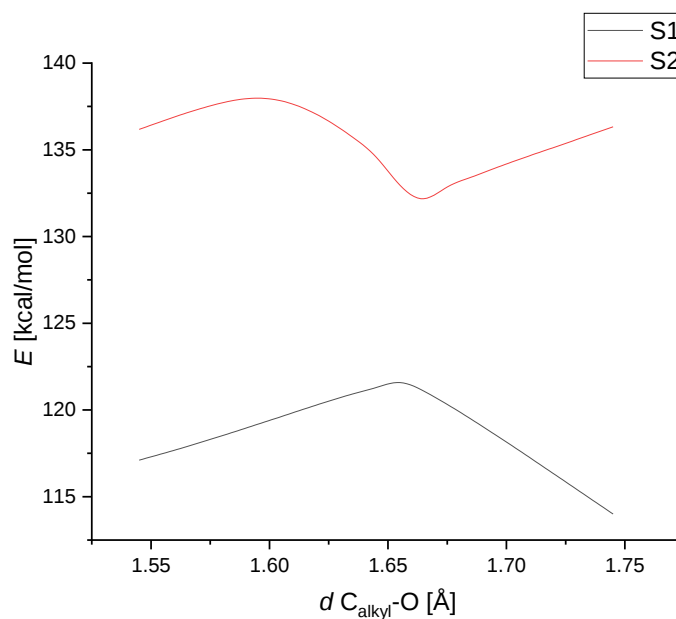


Abb. 43: Verlauf der Energie der ersten beiden elektronisch angeregten Singulett-Zustände des 4-Phenoxymethyl-1*H*-1,2,3-triazols bei steigender $\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-O}$ -Bindungslänge im Bereich des Übergangszustands auf der Potentialenergiefläche des ersten angeregten Singulett-Zustands. Analog zu Abb. 42 sind alle Energien relativ zum elektronischen Grundzustand.

Tab. 22: Anregungsenergie E_{ex} , Energie des relaxierten Moleküls E_{rel} und Energie des Übergangszustands E_{TS} für die photochemische Etherspaltung der Arylether **61**. Die Aktivierungsenergie E_{A} entspricht der Differenz aus Übergangszustand und relaxiertem Molekül. Alle berechneten Energien sind relativ zum elektronischen Grundzustand des jeweiligen Ethers.

Verbindung	E_{ex} [kcal/mol]	E_{rel} [kcal/mol]	E_{TS} [kcal/mol]	E_{A} [kcal/mol]	δ [e]
61c	119.32	115.00	121.62	6.63	0.11
61d	117.51	110.63	115.55	4.92	0.12
61e	108.80	103.16	116.17	13.02	0.36
61f	128.61	124.63	130.35	5.72	0.37
61g	108.48	103.24	112.14	8.90	0.24
61h	118.01	113.48	119.92	6.44	0.02
61i	119.69	114.69	120.08	5.39	0.17
61j	106.11	89.35	99.63	10.29	0.07
61k	107.20	98.64	107.19	8.56	0.18
61m	98.31	91.33	107.05	15.72	0.37
61q	114.98	66.58	111.23	44.65	0.11
61r	112.40	107.95	116.34	8.39	0.10
61s	115.13	111.25	118.63	7.38	0.00
61t	107.61	96.59	105.97	9.38	0.14

Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass die Aktivierungsenergie bei den meisten Verbindungen niedrig genug ist, damit eine Spaltung der Etherbindung stattfinden kann. Auffällig ist dabei der große Unterschied der Aktivierungsenergien der verschieden substituierten Cyanophenylether **61d** und **61e**, aus denen hervorgeht, dass die Spaltung beim *m*-substituierten Isomer deutlich unwahrscheinlicher ist. Auch die Aktivierungsenergie des Naphthylethers **61m** ist so hoch, dass die Spaltung der Etherbindung für diesen Fall nicht sicher ist und die Erhöhung der benötigten Anregungswellenlänge durch eine Vergrößerung des konjugierten π -Systems wahrscheinlich nicht zielführend ist. Bei Verbindung **61q** ist die Energie der relaxierten Struktur des angeregten Zustands sehr niedrig, was zu einer hohen Aktivierungsenergie der Etherspaltung führt. Wenn die Spaltung nicht direkt nach der

Anregung stattfindet und das Molekül ausreichend Zeit zur Schwingungsrelaxation besitzt, ist die Spaltung der Etherbindung unmöglich.

Die Ergebnisse der Populationsanalysen an den Übergangszuständen zeigen, dass ein homolytischer Bindungsbruch wahrscheinlich ist. Für die Verbindungen **61e**, **61f** und **61m** ergeben sich allerdings etwas höhere Partialladungen, sodass für diese Fälle auch ein heterolytischer Bindungsbruch denkbar wäre.

Für die Thienylether ist zu bedenken, dass neben der Spaltung der Etherbindung auch eine Ringöffnung des Thiophens^[49] als Konkurrenzreaktion möglich ist (Abb. 44). Da es möglich ist, auch für diese Reaktion einen Übergangszustand zu berechnen, lassen sich die Aktivierungsenergien der Spaltung des Thiophenrings (Tab. 23) mit denen der Etherspaltung vergleichen.

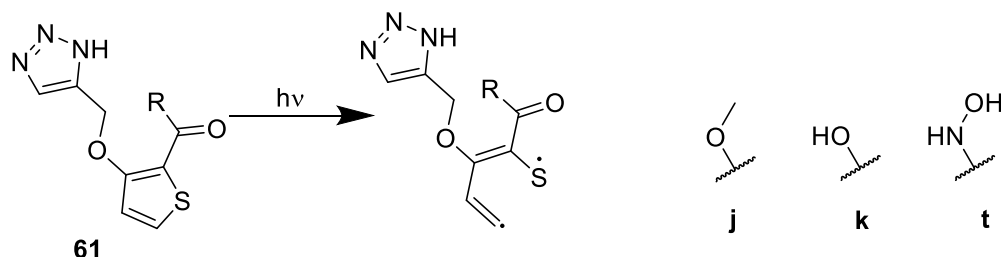


Abb. 44: Photolytische Spaltung des Thiophenrings verschieden substituierter Thienylether.

Tab. 23: Anregungsenergie E_{ex} , Energie des relaxierten Moleküls E_{rel} und Energie des Übergangszustands E_{TS} für die photochemische Spaltung des Thiophenrings der Thienylether **61j**, **61k** und **61t**. Die Aktivierungsenergie E_{A} entspricht der Differenz aus Übergangszustand und relaxiertem Molekül. Alle berechneten Energien sind relativ zum elektronischen Grundzustand des jeweiligen Ethers.

Verbindung	E_{ex} [kcal/mol]	E_{rel} [kcal/mol]	E_{TS} [kcal/mol]	E_{A} [kcal/mol]
61j	106.11	89.35	96.89	7.54
61k	107.20	98.64	106.05	7.41
61t	107.61	96.59	105.81	9.22

Aus den berechneten Werten ergibt sich, dass die Energie, die für die Spaltung des Thiophenrings benötigt wird, geringfügig kleiner ist als die Energie, die für die Spaltung der Etherbindung benötigt wird. Damit sind beide Reaktionspfade für die Photoreaktion der Thienylether denkbar.

5.3.2 Untersuchung des Eielektronentransfers mittels Marcus-Theorie

Da die Berechnung des Übergangszustands, der zur Spaltung der Etherbindung führt, eher einen homolytischen als einen heterolytischen Pfad nahelegt, ist davon auszugehen, dass sich als Produkte Radikale bilden. Da die entstehenden Fragmente zunächst nicht weit voneinander entfernt sind, kann auch ein Eielektronentransfer eine Rolle spielen, durch den schlussendlich auch Ionen entstehen können. Um diese Reaktion computerchemisch zu analysieren, wurde die Marcus-Theorie verwendet. Zu diesem Zweck wurde die Methode von Hedström *et al.* verwendet, die zunächst die Berechnung der Reorganisationsenergien λ ermöglichte.^[50] Dazu wurden die Energien der optimierten Strukturen des Triazolylmethyl-Radikals $E_{\text{Triaz, Rad}}$ und des Triazolylmethylium-Kations $E_{\text{Triaz, Kat}}$ sowie die Energien der optimierten Strukturen des Aryloxyl-Radikals $E_{\text{Aryl, Rad}}$ und des Arylalkoholat-Anions $E_{\text{Aryl, An}}$ in separaten Berechnungen bestimmt. Dabei wurde eine Lösungsmittelkorrektur (Methanol) mittels solvation model density (SMD) durchgeführt. Dadurch war zusätzlich die Berechnung der Energien E^q , für die die Berechnungen bei gleicher Geometrie und Lösungsmittelhülle für den jeweils anderen Ladungszustand q wiederholt wurden, möglich, sodass die Reorganisationsenergien der Edukte λ_1 (Gl. 7) und der Produkte λ_2 (Gl. 8) bestimmt werden konnten. Der Mittelwert dieser Energien entspricht dann der Gesamtreorganisationsenergie $\lambda_{\text{tot}, \infty}$ (Gl. 9).^[50]

$$\lambda_1 = \frac{E_{\text{Aryl, An}}^0 + E_{\text{Triaz, Kat}}^0 - E_{\text{Aryl, Rad}} - E_{\text{Triaz, Rad}}}{2} \quad (7)$$

$$\lambda_2 = \frac{E_{\text{Aryl, Rad}}^{-1} + E_{\text{Triaz, Rad}}^{+1} - E_{\text{Aryl, An}} - E_{\text{Triaz, Kat}}}{2} \quad (8)$$

$$\lambda_{\text{tot}, \infty} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2}{2} \quad (9)$$

Durch Anwendung von Gl. 3 ist es mit Hilfe der Reorganisationsenergie und der freien Reaktionsenthalpie ΔG^0 möglich, die freie Aktivierungsenthalpie ΔG_{r}^* für den Elektronentransfer zwischen den Fragmenten der untersuchten Arylether **61** zu berechnen. Da bei der Bestimmung der Reorganisationsenergie ein unendlicher Abstand der Molekülfragmente

angenommen wurde, gilt diese Näherung auch für die freien Aktivierungsenthalpien. Die berechneten Werte sind in Tab. 24 aufgeführt.

Tab. 24: Freie Reaktionsenthalpie, Reorganisationsenergie und freie Aktivierungsenthalpie für den Elektronentransfer vom Triazolylmethylradikal zum Aryloxyradikal für die Fragmente der Verbindungen **61**. Für die Berechnung wurde eine SMD-Lösungsmittelkorrektur verwendet.

Verbindung	ΔG^0 [kcal/mol]	$\lambda_{\text{tot},\infty}$ [kcal/mol]	$\Delta G_{\text{r},\infty}^*$ [kcal/mol]
61c	11.61	35.28	15.58
61d	1.70	31.47	8.74
61e	4.95	32.72	10.84
61f	-4.59	30.57	5.52
61g	20.69	35.45	22.23
61h	10.58	33.66	14.54
61i	14.58	35.49	17.66
61j	4.16	36.16	11.24
61k	-2.46	34.89	7.54
61m	13.95	34.46	17.00
61n	11.40	44.76	17.62
61o	12.38	45.58	18.43
61p	9.74	44.16	16.45
61q	9.72	32.94	13.81
61r	9.51	33.17	13.73
61s	10.62	32.28	14.25
61t	-0.37	37.05	9.08

Die Ergebnisse zeigen, dass das Gleichgewicht des Elektronentransfers in fast allen Fällen auf der Seite der Radikale liegt. Nur bei den Verbindungen **61f**, **61k** und **61t** ist die Bildung von Ionen energetisch begünstigt. Um zu evaluieren, ob der Elektronentransfer bei diesen Verbindungen tatsächlich stattfindet, wurde zunächst die Reorganisationsenergie für definierte C_{Triazol}-O-Bindungslängen von 2.0 Å, 3.0 Å, 4.0 Å und 5.0 Å bestimmt.

$\lambda_{\text{tot},\infty}$ beinhaltet sowohl die innere als auch die äußere Reorganisationsenergie, wobei der äußere Anteil vom Abstand der beiden Molekülfragmente beeinflusst wird. Die Bestimmung der inneren Reorganisationsenergie verläuft analog zur Berechnung der Gesamtenergie, wobei bei der Berechnung der Energien E^q nur die Molekülstruktur, nicht aber die Lösungsmittelhülle übernommen wird. Über die innere Reorganisationsenergie lässt sich auch der Anteil der äußeren Reorganisationsenergie bestimmen, sodass diese abhängig vom Abstand der beiden Molekülfragmente mit Gl. 10 korrigiert werden kann. Dabei sind a_D der Radius des Triazolylmethyl-Radikals, a_A der Radius des Aryloxyl-Radikals und R der Abstand der Zentren der beiden Molekülfragmente.^[50] Die Molekül-Radien ließen sich aus dem Volumen V der Moleküle berechnen, das mit Hilfe von Gaussian 09 mit dem Befehl "Volume" bestimmen ließ (Gl. 11).^[50] Zur Bestimmung der Zentren der Molekülfragmente wurden der Mittelwert ihrer Koordinaten K gebildet (Gl. 12); aus diesen war dann die Berechnung des Abstands der Fragmente möglich (Gl. 13).

$$\lambda_S = \lambda_{S,\infty} \frac{\frac{1}{2a_D} + \frac{1}{2a_A} - \frac{1}{R}}{\frac{1}{2a_D} + \frac{1}{2a_A}} \quad (10)$$

$$a = \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}} \quad (11)$$

$$K = \sum_{i=1}^n \frac{K_i}{n} \quad (12)$$

$$R = \sqrt{(K_{x1} - K_{x2})^2 + (K_{y1} - K_{y2})^2 + (K_{z1} - K_{z2})^2} \quad (13)$$

Die Summe der inneren und äußeren Reorganisationsenergie entspricht der Gesamtreaktionsenergie λ_{tot} . Aus dieser und der freien Reaktionsenthalpie ließ sich dann, wie in Gl. 3 beschrieben, die freie Aktivierungsenthalpie unter Berücksichtigung des Fragmentabstands bestimmen. Mit Hilfe der Dipolmomente μ_1 und μ_2 sowie dem Übergangsdipolmoment μ_{12} war dann unter Anwendung der Gleichungen 4 und 5 die Berechnung der Kopplung H und der Reaktionsgeschwindigkeit k möglich.

Da sowohl die Kopplung als auch die Aktivierungsenergie vom Abstand der beiden Molekülfragmente abhängen und sich dieser Abstand bei der Dissoziation des Moleküls ständig ändert, ist es nicht möglich, für die Reaktionsgeschwindigkeit einen absoluten Wert anzugeben, weshalb der Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten der einzelnen Arylether nur schwer möglich ist. Um die Abhängigkeit der Geschwindigkeit vom Fragmentabstand einschätzen zu können, wurden die Reaktionsgeschwindigkeiten für alle Arylether bei verschiedenen Entfernungen berechnet. Um eine konstante Erhöhung des Fragmentabstands zu gewährleisten, wurden diese Berechnungen auf Grundlage von nicht-optimierten Molekülgeometrien durchgeführt. In Abb. 45 ist beispielhaft der Verlauf der Reaktionsgeschwindigkeit des Elektronentransfers für Verbindung **61c** dargestellt.

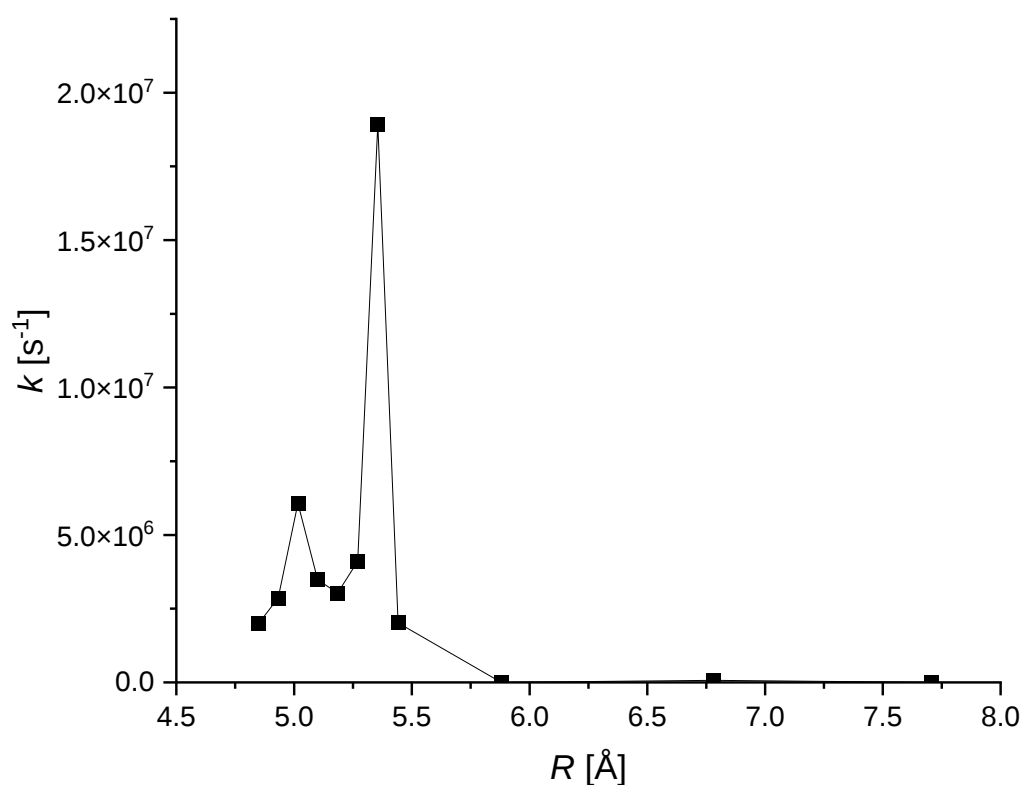


Abb. 45: Reaktionsgeschwindigkeit k des Elektronentransfers der beiden radikalischen Fragmente der Verbindung **61c** in Abhängigkeit des Abstands R der beiden Fragmente.

Anhand des Verlaufs lässt sich erkennen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit während der Dissoziation zunächst stark ansteigt und mit steigendem Fragmentabstand auf einen deutlich

niedrigeren Wert fällt. Bei einem Abstand von 6.8 Å ist erneut ein höherer Wert zu beobachten, der allerdings deutlich unter den Werten liegt, die für kleinere Abstände als 5.4 Å berechnet wurden. Da davon auszugehen ist, dass sich die Dissoziation der Fragmente in einer zeitlichen Größenordnung von Femtosekunden abspielt, lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit bei diesem Arylether für die Bildung von ionischen Fragmenten zu gering ist.

Die Geschwindigkeitskonstanten für die übrigen Arylether sind in den Tab. 25-29 aufgelistet. Zur Überprüfung der Qualität dieser Ergebnisse sind in Tab. 29 zusätzlich die berechneten Konstanten für die Adamantylphenylether **62** und **63** (Abb. 46) angegeben, da für die Photoreaktion von **63** die Bildung von Ionen nachgewiesen werden konnte.^[20]

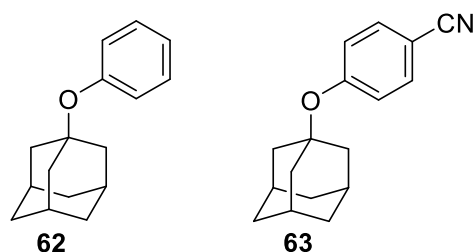


Abb. 46: Struktur der Adamantylether **62** und **63**.

Tab. 25: Geschwindigkeitskonstanten k für den Elektronentransfer vom Triazolylmethylradikal zum Aryloxyradikal für die Fragmente der Verbindungen **61c-f** in Abhängigkeit der Länge d der C_{Triazol}-O-Bindung. Zusätzlich ist der Abstand R zwischen den Zentren der Fragmente angegeben.

Verbindung	61c		61d		61e		61f	
d_{C-O} [Å]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]
2.0	5.02	$6.1 \cdot 10^6$	5.34	$1.4 \cdot 10^9$	5.08	$6.2 \cdot 10^9$	5.49	$5.5 \cdot 10^{11}$
3.0	5.88	$1.4 \cdot 10^3$	6.19	$3.2 \cdot 10^7$	5.92	$7.2 \cdot 10^6$	6.35	$6.0 \cdot 10^9$
4.0	6.78	$7.2 \cdot 10^4$	7.09	$1.3 \cdot 10^6$	6.80	$1.6 \cdot 10^5$	7.24	$4.1 \cdot 10^8$
5.0	7.71	$5.9 \cdot 10^0$	8.00	$1.3 \cdot 10^5$	7.71	$1.1 \cdot 10^4$	8.15	$2.1 \cdot 10^7$

Tab. 26: Geschwindigkeitskonstanten k für den Elektronentransfer vom Triazolylmethylradikal zum Aryloxyradikal für die Fragmente der Verbindungen **61g-j** in Abhängigkeit der Länge d der C_{Triazol}-O-Bindung. Zusätzlich ist der Abstand R zwischen den Zentren der Fragmente angegeben.

Verbindung	61g		61h		61i		61j	
d_{C-O} [Å]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]
2.0	5.95	$4.9 \cdot 10^{-3}$	5.42	$4.4 \cdot 10^4$	5.05	$4.4 \cdot 10^2$	5.05	$7.3 \cdot 10^6$
3.0	6.81	$9.8 \cdot 10^{-3}$	6.21	$1.3 \cdot 10^4$	5.95	$1.1 \cdot 10^0$	5.91	$2.2 \cdot 10^5$
4.0	7.70	$1.8 \cdot 10^{-2}$	7.05	$1.4 \cdot 10^4$	6.89	$8.3 \cdot 10^1$	6.82	$2.1 \cdot 10^3$
5.0	8.62	$8.3 \cdot 10^{-4}$	7.93	$9.0 \cdot 10^0$	7.84	$2.7 \cdot 10^{-2}$	7.75	$5.8 \cdot 10^2$

Tab. 27: Geschwindigkeitskonstanten k für den Elektronentransfer vom Triazolylmethylradikal zum Aryloxyradikal für die Fragmente der Verbindungen **61k** und **61 m-o** in Abhängigkeit der Länge d der C_{Triazol}-O-Bindung. Zusätzlich ist der Abstand R zwischen den Zentren der Fragmente angegeben.

Verbindung	61k		61m		61n		61o	
d_{C-O} [Å]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]
2.0	5.20	$8.6 \cdot 10^9$	6.18	$9.7 \cdot 10^2$	6.47	$4.6 \cdot 10^4$	6.83	$9.4 \cdot 10^3$
3.0	6.02	$1.7 \cdot 10^8$	7.06	$3.4 \cdot 10^0$	7.43	$6.1 \cdot 10^2$	7.80	$1.4 \cdot 10^2$
4.0	6.90	$1.0 \cdot 10^7$	7.96	$1.7 \cdot 10^2$	8.39	$1.3 \cdot 10^2$	8.77	$3.4 \cdot 10^1$
5.0	7.80	$5.8 \cdot 10^5$	8.89	$8.7 \cdot 10^{-2}$	9.37	$1.3 \cdot 10^1$	9.75	$4.5 \cdot 10^0$

Tab. 28: Geschwindigkeitskonstanten k für den Elektronentransfer vom Triazolylmethylradikal zum Aryloxyradikal für die Fragmente der Verbindungen **61p-s** in Abhängigkeit der Länge d der C_{Triazol}-O-Bindung. Zusätzlich ist der Abstand R zwischen den Zentren der Fragmente angegeben.

Verbindung	61p		61q		61r		61s	
d_{C-O} [Å]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]
2.0	7.90	$2.4 \cdot 10^5$	6.22	$2.1 \cdot 10^6$	5.24	$1.4 \cdot 10^6$	5.96	$5.1 \cdot 10^5$
3.0	8.83	$4.3 \cdot 10^3$	7.06	$3.7 \cdot 10^3$	5.97	$1.1 \cdot 10^4$	6.79	$1.8 \cdot 10^3$
4.0	9.78	$5.8 \cdot 10^2$	7.92	$2.6 \cdot 10^4$	6.78	$3.4 \cdot 10^3$	7.66	$8.1 \cdot 10^3$
5.0	10.73	$4.9 \cdot 10^1$	8.82	$1.2 \cdot 10^0$	7.63	$6.0 \cdot 10^1$	8.56	$6.2 \cdot 10^0$

Tab. 29: Geschwindigkeitskonstanten k für den Elektronentransfer vom Triazolylmethylradikal zum Aryloxyradikal für die Fragmente der Verbindungen **61t** sowie der Verbindungen **62** und **63** in Abhängigkeit der Länge d der C_{Triazol}-O-Bindung bzw. der C_{Adamantyl}-O-Bindung. Zusätzlich ist der Abstand R zwischen den Zentren der Fragmente angegeben.

Verbindung	61t		62		63	
$d_{\text{C-O}}$ [Å]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]	R [Å]	k [s ⁻¹]
2.0	5.12	$7.7 \cdot 10^9$	5.65	$1.1 \cdot 10^{16}$	5.93	$6.1 \cdot 10^{16}$
3.0	5.98	$5.7 \cdot 10^7$	6.56	$4.1 \cdot 10^{14}$	6.84	$4.9 \cdot 10^{15}$
4.0	6.88	$1.6 \cdot 10^6$	7.50	$1.2 \cdot 10^{13}$	7.76	$2.8 \cdot 10^{14}$
5.0	7.80	$7.8 \cdot 10^4$	8.45	$3.3 \cdot 10^{11}$	8.71	$1.5 \cdot 10^{13}$

Aus den Ergebnissen lässt sich erkennen, dass der Elektronentransfer bei sämtlichen betrachteten Aryl(triazolylmethyl)ethern in zu geringer Geschwindigkeit abläuft, als dass auf diesem Weg die Bildung von Ionen stattfinden kann. Der Vergleich mit den Ergebnissen für die Verbindungen **62** und **63** zeigt, dass mit dieser Methode der Elektronentransfer zwischen Phenoxy- und Adamantyl-Radikal korrekt vorhergesagt werden konnte, wobei die Geschwindigkeit im Fall des Adamantyl(4-cyanophenyl)ethers **63** sogar zu hoch ist. Insgesamt lässt sich aus dem Vergleich dieser Rechenergebnisse mit den experimentellen Daten^[20] schließen, dass bei der Photoreaktion der Phenylether **61** im Falle einer Spaltung der C-O-Bindung ausschließlich Radikale entstehen.

5.3.3 Statistische Auswertung der Photoreaktion mittels Moleküldynamiksimulation

Zur weiteren Untersuchung der photolytischen Spaltung der Phenylether-Bindung wurden Moleküldynamik-Simulationen der Verbindungen **61c-k**, **61m** und **61q-t** mittels Newton X durchgeführt. Als Startstruktur wurde jeweils die optimierte Geometrie des Grundzustands verwendet, wobei die Struktur für jede Trajektorie basierend auf einer Frequenzanalyse des Grundzustands variiert wurde. Ausgehend vom ersten elektronisch angeregten Zustand wurden jeweils 100 Trajektorien mit einer Dauer von 100 fs berechnet, wobei jeder Schritt der Simulation einer Dauer von 0.5 fs entsprach. Nach jedem Schritt wurde die Wahrscheinlichkeit für den Wechsel in einen benachbarten angeregten Zustand berechnet und entschieden, ob dieser Wechsel stattfindet. Über den zeitlichen Verlauf des $C_{\text{Triazol-O}}$ -Bindungsabstands konnte so für jede Trajektorie bestimmt werden, ob die Bindung gebrochen wird. In Abb. 47 ist beispielhaft die Bindungslänge für die Trajektorien der Verbindung **61c** dargestellt.

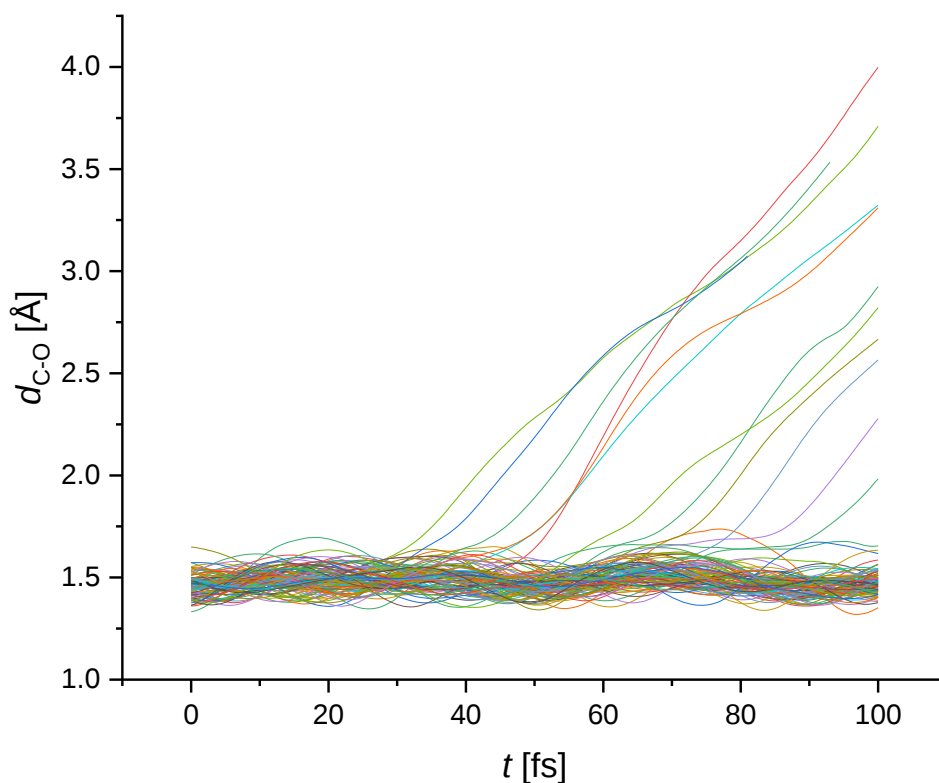


Abb. 47: $C_{\text{Triazol-O}}$ -Bindungslänge d in Abhängigkeit der Zeit t für die Verbindung **61c**.

Es ist erkennbar, dass bei den Trajektorien, die nicht zu einem Bindungsbruch führen, eine Bindungslänge von 1.75 Å nicht überschritten wird. Bei den übrigen Trajektorien folgt auf die Überschreitung dieser Grenze ein stetiger Anstieg der Bindungslänge, sodass angenommen werden kann, dass bei jeder Trajektorie, in der eine Bindungslänge von 1.9 Å erreicht wird, ein irreversibler Bindungsbruch stattgefunden hat. Auf diese Weise lässt sich für jede Verbindung die Wahrscheinlichkeit für einen Bindungsbruch innerhalb von 100 fs nach Anregung des Moleküls bestimmen. Diese Wahrscheinlichkeiten sind in Tab. 30 aufgeführt.

Tab. 30: Wahrscheinlichkeit p für einen Bruch der C_{Triazol}-O-Bindung innerhalb von 100 fs nach Anregung der Verbindungen **61c-k**, **61m** und **61q-t**.

Verbindung	p [%]
61c	12
61d	0
61e	0
61f	0
61g	2
61h	3
61i	10
61j	0
61k	0
61m	2
61q	0
61r	0
61s	0
61t	0

Anhand der Ergebnisse lässt sich sagen, dass die Spaltung der Ether-Bindung bei elektronenreichen Aromaten besser funktioniert. Sobald elektronenziehende Substituenten an den Phenylring gebunden sind, kann bei keiner Trajektorie ein Bindungsbruch festgestellt werden. Ebenso waren bei den Thienylethern keine Etherspaltungen zu beobachten. Auffällig ist, dass bei Verbindung **61m** eine geringe Anzahl an Bindungsbrüchen zu sehen war, obwohl die berechnete Aktivierungsenergie für diese Spaltung mit einem Wert von mehr als 15 kcal/mol deutlich höher ist als die Aktivierungsenergien der meisten Arylether, die in der MD-Simulation nicht gespalten wurden. Somit führen die beiden Berechnungsmethoden zu

unterschiedlichen Ergebnissen, weshalb mit experimentellen Methoden geprüft werden muss, bei welchen Verbindungen eine Etherspaltung wahrscheinlicher ist.

Da im Fall der Thienylether **61j**, **61k** und **61t** auch ein Bruch des Thiophenrings denkbar ist, wurden für diese Verbindungen auch die Bindungslängen der C-S-Bindungen betrachtet (Abb. 48). Bei diesen Verbindungen war zu beobachten, dass die C-S-Bindungen ab einer Bindungslänge von 2.3 Å als irreversibel gespalten betrachtet werden können. Die Wahrscheinlichkeiten für diese Bindungsbrüche sind in Tab. 31 aufgeführt.

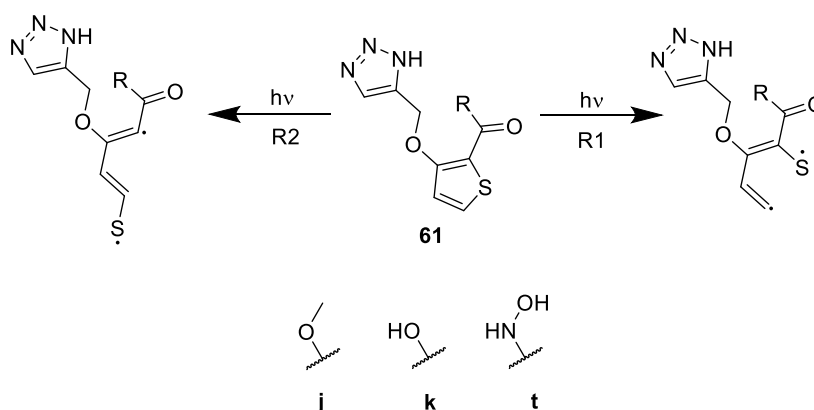


Abb. 48: Mögliche photolytische Spaltungen der C-S-Bindung der Thienylether.

Tab. 31: Wahrscheinlichkeit p für einen Bruch der C-S-Bindungen innerhalb von 100 fs nach Anregung der Thienylether **61j**, **61k** und **61t**.

Verbindung	p_{R1} [%]	p_{R2} [%]
61j	3	10
61k	19	0
61t	0	1

Die Ergebnisse der surface-hopping-MD-Simulationen der ersten elektronisch angeregten Zustände der Thienylether zeigen, dass bei beiden C-S-Bindungen eine Spaltung denkbar ist. Dabei haben die Substituenten am Thiophen-Ring einen starken Einfluss darauf, welche der beiden Bindungen gespalten wird. Insbesondere für die Verbindungen **61j** und **61k** ist der Bruch einer der C-S-Bindungen deutlich wahrscheinlicher als die Spaltung der Etherbindung, weshalb die Photochemie der Thienylether eher auf einer Ringöffnung beruhen sollte. Dies stimmt mit den experimentellen Ergebnissen überein, in denen für die Thienylether mehrere Photoprodukte entstanden sind, die sich nicht mit einer Spaltung der Etherbindung erklären lassen.

6. Experimental part

6.1 General procedures and materials

6.1.1 Chromatography

Flash column chromatography was done with silica gel 60 (particle size of 40 - 60 μm) by Machery Nagel and the solvents that are stated in the synthesis description. For automatic flash column chromatography, silica gel with a particle size of 15 - 40 μm was used with a puriFlash XS 420 for normal phase. In case of reversed phase, the pre-filled column Biotage SNAP Ultra C18 with HP-Sphere C18 silica gel was used with an Isolera One by Biotage. After reversed phase chromatography, the aqueous solvent was removed using an Alpha 2-4 LDplus freeze dryer by Christ.

All thin layer chromatographies were done with TLC plates by Machery-Nagel (Pre-coated TLC sheets ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄).

Analytical high performance liquid chromatography was performed on a Chromaster system by Hitachi using reversed phase columns. Depending on the chromatographic properties of the separated compounds, one of four different methods was used.

Method 1:

Column: LiChrospher 60 RP-select B (5 μm) LiChroCART 250-4

Flow rate: 1 mL/min

Solvent A: 0.05 % trifluoroacetic acid in water

Solvent B: 0.05 % trifluoroacetic acid in acetonitrile

Gradient:

Time [min]	Solvent A [%]	Solvent B [%]
0	90	10
4	90	10
29	0	100
30	0	100

6. Experimental part

Method 2:

Column: Phenomenex Gemini 5 μm C6-Phenyl 110 Å, LC Column 250 $\times$ 4.6 mm

Flow rate: 1 mL/min

Solvent A: 10 mM ammonium formate in water with 0.1 % formic acid

Solvent B: 10 mM ammonium formate in acetonitrile with 0.1 % formic acid

Gradient:

Time [min]	Solvent A [%]	Solvent B [%]
0	90	10
5	90	10
15	10	90
20	10	90

Method 3:

Column: LiChrospher 60 RP-select B (5 μm) LiChroCART 250-4

Flow rate: 1 mL/min

Solvent A: 0.05 % trifluoroacetic acid in water

Solvent B: 0.05 % trifluoroacetic acid in acetonitrile

Gradient:

Time [min]	Solvent A [%]	Solvent B [%]
0	90	10
4	90	10
29	0	100
40	0	100

Method 4:

Column: Phenomenex Gemini 5 μm C6-Phenyl 110 Å, LC Column 250 $\times$ 4.6 mm

Flow rate: 1 mL/min

Solvent A: 10 mM ammonium formate in water with 0.1 % formic acid

Solvent B: 10 mM ammonium formate in acetonitrile with 0.1 % formic acid

Gradient:

Time [min]	Solvent A [%]	Solvent B [%]
0	90	10
5	90	10
15	10	90
30	10	90

6.1.2 NMR spectroscopy

The NMR data were measured on Bruker Avance III HD 600 MHz spectrometer, Bruker Avance I 500 MHz spectrometer or Bruker Avance III HD 400 MHz spectrometer. The chemical shifts were calculated with the solvent signal as reference.

6.1.3 Infrared spectroscopy

The IR data were recorded on ALPHA platinum ATR IR spectrometer. Baseline correction and automatic peak detection was performed on the raw data.

6.1.4 Mass spectrometry

The mass spectra were recorded on Agilent 6224 ESI-TOF mass spectrometer. In case of LCMS, the sample additionally was separated on Agilent HPLC 1200 Series before the measurement of the ESI spectrum.

6. Experimental part

Flow rate: 0.3 mL/min

Solvent A: water with 0.1 % formic acid

Solvent B: acetonitrile with 0.1 % formic acid

Gradient:

Time [min]	Solvent A [%]	Solvent B [%]
0	90	10
5	90	10
15	10	90
20	10	90
22	90	10
30	90	10

6.1.5 UV/Vis spectroscopy

The UV/Vis data were recorded on Centro XS³ LB 960 by Berthold Technologies in 96-well UV star micro plates by Greiner Bio-One. For each measurement, 0.1 mL of a 0.5 μ M solution of each compound were used.

6.1.6 Polarimetry

The optical rotation α was measured on polarymeter Optronic by Krüss using a cuvette with a length of 1 dm. The specific rotation $[\alpha]$ was calculated using eq. 14 using the concentration c of the solution and the length l of the cuvette. Its unit $\left[\frac{\text{mL} \cdot \text{deg}}{\text{dm} \cdot \text{g}}\right]$ was omitted.

$$[\alpha_D^{20}] = \frac{\alpha}{c \cdot l} \quad (14)$$

The concentration and the used solvent are given in brackets.

6.1.7 Melting points

The melting points were determined on Melting Point M-565 by Büchi.

6.1.8 Photo reactions

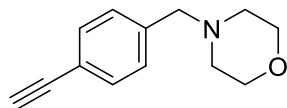
All photoreactions were performed in a Rayonet photochemical reactor. The used wavelengths were selected by using either UV C lamps ($\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ nm}$) or UV B ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$) lamps.

6.1.9 Used chemicals

The used chemicals were manufactured by Acros Organics, Alfa Aesar, Apollo Scientific, Grüssing GmbH, Merck, TCI Chemicals and VWR. If not specified, the chemicals were used without further purification.

6.2 Synthetic procedures and analytical data

4-(4-Ethynylbenzyl)-morpholine (**34**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₅NO

Molecular Weight: 201.2690 g/mol

Under nitrogen atmosphere, 4-ethynylbenzaldehyde (5.02 g, 38.6 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry 1,2-dichloroethane (100 mL, 2.6 mL/mmol) and cooled to 0 °C. After the addition of morpholine (4 mL, 3.96 g, 45.5 mmol, 1.18 eq.), the solution was warmed to ambient temperature, then sodium triacetoxymethylborohydride (4 g, 18.9 mmol, 0.49 eq.) was added for three times over a period of 6 h. The reaction was continued for 16 h. Then, water was added and the mixture was extracted with dichloromethane for three times. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 100 g, petroleum ether / ethyl acetate 8:2 → 7:3) to give **34** as yellow solid (5.81 g, 28.9 mmol, 75 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.38-2.47 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.06 (s, 1 H; H_{alkyne}), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.66-3.74 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 7.29 (AA', ³J_{H,H'} = 8.1, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.44 (XX', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; NCH₂CCHCH_{arom}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 63.2 (NCH₂C_{arom}), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 77.1 (CCH_{alkyne}), 83.7 (CCH_{alkyne}), 121.0 (NCH₂CCHCH_{arom}), 129.2 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 132.2 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 139.0 (NCH₂C_{arom}).

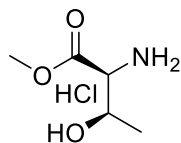
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3223, 2970, 2951, 2926, 2898, 2871, 2823, 2772, 1661, 1505, 1454, 1445, 1412, 1398, 1372, 1351, 1335, 1318, 1294, 1265, 1227, 1213, 1158, 1110, 1071, 1036, 1004, 974, 957, 910, 863, 854, 828, 795, 734, 683, 623, 554, 518, 488, 452.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₆NO: 202.1226; found: 202.1251.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): $R_f = 0.25$.

m.p. = 64.5 °C

HPLC (method 1): $t_R = 13.217$ min, purity 96.6 %.

Methyl-*L*-threoninate • HCl (31)

Chemical Formula: C₅H₁₂ClNO₃

Molecular Weight: 169.6050 g/mol

Under nitrogen atmosphere, methanol (20 mL, 1.1 mL/mmol) was cooled to 0 °C. After addition of thionyl chloride (1.7 mL, 23.4 mmol, 1.3 eq.), the solution was stirred for 30 min. *L*-threonin (2.14 g, 18.0 mmol, 1 eq.) was added and the solution was heated to ambient temperature, then the stirring was continued for 25 h. The solvent was evaporated to give **31** as colourless liquid (2.900 g, 16.5 mmol, 92 %).

¹H NMR (500 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 1.33 (d, $^3J_{\text{H,H}'} = 6.6$, 3 H; CHCH₃), 3.85 (s, 3 H; OCH₃), 3.93 (d, $^3J_{\text{H,H}'} = 4.2$, 1 H; NH₂CH), 4.28 (qd, $^3J_{\text{H,H}'} = 4.2$, $^3J_{\text{H,H}'} = 6.5$, 1 H; CHCH₃).

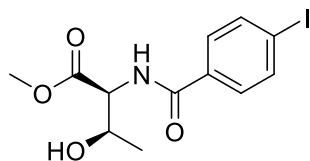
¹³C NMR (125 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 20.5 (CHCH₃), 53.7 (OCH₃), 59.8 (NH₂CH), 66.4 (CHCH₃), 169.6 (COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3292, 3066, 2936, 1736, 1683, 1616, 1595, 1520, 1496, 1415, 1348, 1318, 1296, 1249, 1231, 1177, 1138, 1043, 1011, 968, 894, 840, 757, 699, 659, 625, 595, 546, 461.

MS (ESI): m/z = [M+H-HCl]⁺ calculated for C₅H₁₂NO₃: 134.0812; found: 134.0793.

$[\alpha]_D^{20} = -8.9$ (7.5, MeOH).

Methyl-(4-iodobenzoyl)-*L*-threoninate (**33**)



Chemical Formula: C₁₂H₁₄INO₄

Molecular Weight: 363.1515 g/mol

31 (8.577 g, 50.5 mmol, 1.2 eq.) was dissolved in THF (200 mL, 4.8 mL/mmol) and cooled to 0 °C, then saturated sodium carbonate solution was added and the mixture was stirred for 1 h. After the addition of 4-iodobenzoyl chloride (11.009 g, 41.3 mmol, 1 eq.), the solution was stirred for 4 h at ambient temperature. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times and the combined organic phases were washed with saturated sodium chloride solution, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 8 cm, h = 12 cm, V = 50 mL, dichloromethane / methanol 40:1) to give **33** as colourless solid (5.844 g, 16.1 mmol, 39 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 1.28 (d, ³J_{H,H'} = 6.4, 3 H; CHCH₃), 2.29 (d, ³J_{H,H'} = 4.6, 1 H; OH), 3.80 (s, 3 H; OCH₃), 4.45 (qdd, ³J_{H,H'} = 2.6, ³J_{H,H'} = 4.3, ³J_{H,H'} = 6.5, 1 H; CHCH₃), 4.79 (dd, ³J_{H,H'} = 2.4, ³J_{H,H'} = 8.8, 1 H; NHCH), 6.90 (d, ³J_{H,H'} = 8.6, 1 H; NH), 7.56 (AA', ³J_{H,H'} = 8.5, 2 H; ICCHCH_{arom}), 7.56 (XX', ³J_{H,H'} = 8.5, 2 H; ICCH_{arom}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 20.3 (CHCH₃), 52.9 (OCH₃), 57.7 (NHCH), 68.3 (CHCH₃), 99.2 (IC), 128.9 (2 C; ICCHCH_{arom}), 133.2 (NHCOC), 138.0 (2 C; ICCH_{arom}), 167.3 (NHCO), 171.6 (CHCOOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3394, 3343, 2973, 2950, 1749, 1633, 1586, 1543, 1479, 1454, 1436, 1407, 1391, 1378, 1354, 1315, 1297, 1251, 1204, 1183, 1165, 1122, 1102, 1086, 1056, 1006, 931, 874, 843, 825, 768, 752, 708, 674, 632, 620, 529, 482, 449.

MS (ESI): m/z = [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₅INNaO₄: 385.9860; found: 385.9863.

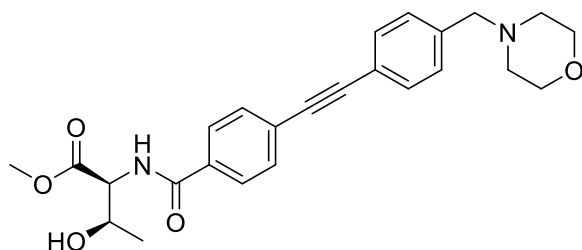
TLC (petroleum ether / ethyl acetate): R_f = 0.46

$[\alpha]_D^{20} = +20.4$ (2.5, MeOH).

m.p. = 128.4 °C

HPLC (method 1): $t_R = 17.880$ min, purity 95.7 %.

**Methyl-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-benzoyl)-*L*-threoninate
(35)**



Chemical Formula: C₂₅H₂₈N₂O₅

Molecular Weight: 436.5080 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **33** (1.951 g, 5.37 mmol, 1.06 eq.), **34** (1.023 g, 5.09 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (47.5 mg, 0.07 mmol, 1 mol%) and copper iodide (20.0 mg, 0.10 mmol, 2 mol%) were dissolved in dry THF (25 mL, 4.2 mL/mmol). After addition of triethyl amine (2.2 mL, 16 mmol, 3.15 eq.), the solution was stirred for 15.5 h. The solvent was evaporated, then the crude product was purified by flash column chromatography (ø = 8 cm, h = 17 cm, V = 50 mL, dichloromethane / methanol 20:1) to give **35** as yellow solid (1.813 g, 4.15 mmol, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 1.30 (d, ³J_{H,H'} = 6.4, 3 H; CHCH₃), 2.40-2.50 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.68-3.75 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.81 (s, 3 H; OCH₃), 4.47 (qd, ³J_{H,H'} = 2.4, ³J_{H,H'} = 6.4, 1 H; CHCH₃), 4.83 (dd, ³J_{H,H'} = 2.4, ³J_{H,H'} = 8.7, 1 H; NHCH), 6.92 (d, ³J_{H,H'} = 8.7, 1 H; NH), 7.33 (AA', ³J_{H,H'} = 8.1, 2 H; CH₂CCH_{arom}), 7.50 (XX', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.59 (AA', ³J_{H,H'} = 8.3, 2 H; OCCCHCH_{arom}), 7.83 (XX', ³J_{H,H'} = 8.3, 2 H; OCCCH_{arom}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 20.3 (CHCH₃), 52.9 (OCH₃), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 57.7 (NHCH), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 68.4 (CHCH₃), 88.6 (OCCCHCHCC_{alkyne}), 92.1 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 121.6 (CH₂CCHCHC_{arom}), 127.3 (OCCCHCHC_{arom}), 127.4 (2 C; OCCCH_{arom}), 129.3 (2 C; CH₂CCH_{arom}), 131.8 (2 C; CH₂CCHCH_{arom}), 131.9 (2 C; OCCCHCH_{arom}), 133.1 (OCC_{arom}), 138.9 (CH₂C_{arom}), 167.3 (NHCO), 171.7 (CHCOOCH₃).

6. Experimental part

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3467, 3040, 2976, 2956, 2936, 2893, 2855, 2805, 2762, 2212, 1716, 1645, 1602, 1523, 1508, 1491, 1454, 1441, 1392, 1380, 1348, 1332, 1287, 1265, 1206, 1180, 1154, 1116, 1083, 1073, 1038, 1009, 964, 950, 912, 867, 857, 847, 831, 796, 775, 766, 712, 699, 675, 644, 610, 551, 531, 465, 411.

MS (ESI): $m/z = [M+H]^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$: 437.2071; found: 437.2079.

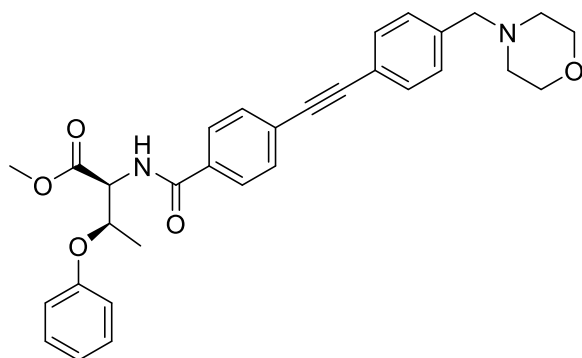
TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.43$

$[\alpha]_D^{20} = +30.0$ (3.1, MeOH).

m.p. = 143.9 °C

HPLC (method 1): $t_R = 15.347$ min, purity 99.1 %.

Methyl-*N*-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-benzoyl)-*O*-phenyl-*L*-threoninate (42)



Chemical Formula: C₃₁H₃₂N₂O₅

Molecular Weight: 512.6060 g/mol

35 (152 mg, 0.35 mmol, 1 eq.), phenylboronic acid (50 mg, 0.41 mmol, 1.18 eq.), DMAP (8 mg, 66 μmol, 19 mol%) and copper acetate monohydrate (7 mg, 35 μmol, 10 mol%) were suspended in dichloromethane (1.5 mL, 4.3 mL/mmol) and stirred for 119 h. After evaporation, the crude product was purified by column chromatography (ø = 8 cm, h = 17 cm, V = 50 mL, dichloromethane / methanol 20:1) to give **42** as yellow oil (43 mg, 0.084 mmol, 24 %).

¹H NMR (500 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 1.36 (d, ³J_{H,H'} = 6.3, 3 H; CHCH₃), 2.43-2.49 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.54 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.66-3.71 (m, 7 H; NCH₂CH₂O, OCH₃), 5.05 (d, ³J_{H,H'} = 3.5, 1 H; NHCH), 5.12 (qd, ³J_{H,H'} = 3.5, ³J_{H,H'} = 6.2, 1 H; CHCH₃), 6.93-6.98 (m, 1 H; OCCHCHCH_{arom}), 6.98-7.02 (m, 2 H; OCCH_{arom}), 7.24-7.30 (m, 2 H; OCCHCH_{arom}), 7.38 (AA', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; CH₂CCH_{arom}), 7.51 (XX', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.62 (AA', ³J_{H,H'} = 8.5, 2 H; OCCCHCH_{arom}), 7.90 (XX', ³J_{H,H'} = 8.5, 2 H; OCCCH_{arom}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (125 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 16.9 (CHCH₃), 53.0 (OCH₃), 54.6 (2 C; NCH₂CH₂O), 58.5 (NHCH), 63.9 (NCH₂C_{arom}), 67.7 (2 C; NCH₂CH₂O), 75.4 (CHCH₃), 89.4 (OCCCHCHCC_{alkyne}), 92.5 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 117.6 (2 C; OCCH_{arom}), 122.7 (OCCHCHCH_{arom}), 123.1 (2 C; CH₂CCHCHC_{arom}), 128.2 (OCCCHCHC_{arom}), 128.9 (2 C; OCCCH_{arom}), 130.6 (2 C; OCCHCH_{arom}), 130.8 (2 C; CH₂CCH_{arom}), 132.56 (2 C; OCCCHCH_{arom}), 132.64 (2 C; CH₂CCHCH_{arom}), 134.7 (OCC_{arom}), 139.6 (CH₂C_{arom}), 158.8 (OC_{arom}), 170.1 (NHCO), 171.8 (CHCOOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2360, 2342, 1749, 1662, 1655, 1600, 1557, 1540, 1524, 1508, 1489, 1456, 1437, 1342, 1316, 1290, 1263, 1227, 1167, 1115, 1083, 1069, 1034, 1018, 1007, 914, 902, 866, 856, 834, 825, 796, 782, 765, 754, 690.

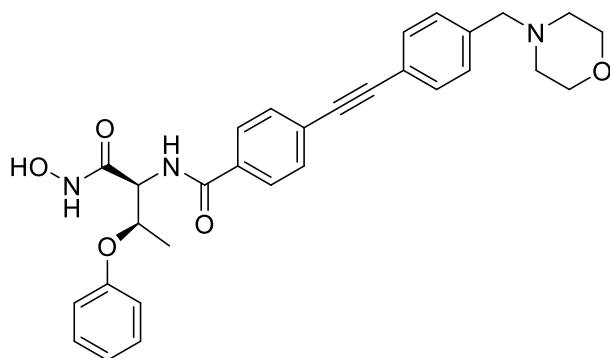
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₁H₃₃N₂O₅: 513.2384; found: 513.2396.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.42

$[\alpha]_D^{20}$ = 42.7 (1.1, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 20.770 min, purity 94.9 %.

***N*-((2*S*,3*R*)-1-(hydroxyamino)-1-oxo-3-phenoxybutan-2-yl)-4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-benzamide (**44**)**



Chemical Formula: C₃₀H₃₁N₃O₅

Molecular Weight: 513.5940 g/mol

42 (67 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (0.6 mL, 4.6 mL/mmol) and 2-propanol (0.6 mL, 4.6 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 1.8 mL, 27 mmol, 209 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 91 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 12 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **44** as a white solid (63 mg, 0.12 mmol, 94 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 1.24 (d, $^3J_{\text{H,H}'} = 6.2$, 3 H; CHCH₃), 2.31-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.50 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 4.67 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 6.8$, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.5$, 1 H; NHCH), 4.84 (quin, $^3J_{\text{H,H}'} = 6.2$, 1 H; CHCH₃), 6.90-6.95 (m, 1 H; OCCHCHCH_{arom}), 6.95-7.00 (m, 2 H; OCCH_{arom}), 7.24-7.30 (m, 2 H; OCCHCH_{arom}), 7.38 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.2$, 2 H; CH₂CCH_{arom}), 7.54 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.2$, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.62 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.5$, 2 H; OCCCHCH_{arom}), 7.90 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.5$, 2 H; OCCCH_{arom}), 8.69 (d, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.6$, 1 H; CHNH), 9.02 (s, 1 H; CONHOH), 10.92 (s, 1 H; OH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 16.3 (CHCH₃), 53.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 56.2 (NHCH), 62.0 (NCH₂C_{arom}), 66.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 73.3 (CHCH₃), 88.5 (OCCCHCHCC_{alkyne}), 91.3 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 116.3 (2 C; OCCH_{arom}), 120.5 (CH₂CCHCHC_{arom}), 121.0 (OCCHCHCH_{arom}), 125.2 (OCCCHCHC_{arom}), 128.0 (2 C; OCCCH_{arom}), 129.2 (2 C; CH₂CCH_{arom}), 129.5 (2 C; OCCHCH_{arom}), 131.1 (2 C; OCCCHCH_{arom}), 131.4 (2 C; CH₂CCHCH_{arom}), 133.7 (OCC_{arom}), 139.3 (CH₂C_{arom}), 157.4 (OC_{arom}), 165.8 (NHCO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3228, 3056, 2914, 2860, 2811, 1638, 1599, 1531, 1509, 1488, 1455, 1411, 1382, 1350, 1309, 1292, 1263, 1228, 1175, 1112, 1069, 1026, 1005, 946, 913, 853, 793, 753, 691, 626, 581, 540, 511, 467.

MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for C₃₀H₃₂N₃O₅: 514.2336; found: 514.2333.

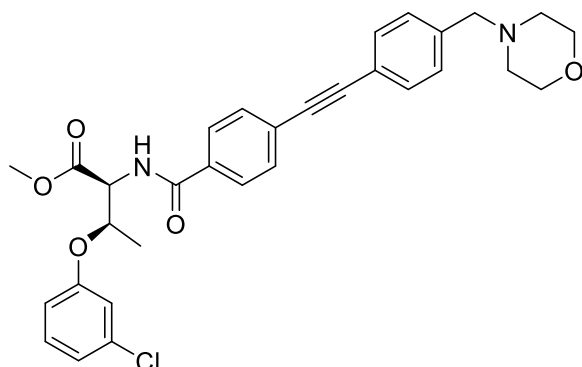
TLC (dichloromethane / methanol 9:1): R_f = 0.58

$[\alpha]_D^{20}$ = 41.1 (1.0, MeOH).

m.p. = 153.9 °C

HPLC (method 2): t_R = 13.477 min, purity 98.8 %.

Methyl-*O*-(3-chlorophenyl)-*N*-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-benzoyl)-*L*-threoninate (43)



Chemical Formula: C₃₁H₃₁ClN₂O₅

Molecular Weight: 547.0480 g/mol

35 (310 mg, 0.711 mmol, 1 eq.), DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 24 mol%) and copper acetate monohydrate (22 mg, 0.11 mmol, 16 mol%) were suspended in dichloromethane (3 mL, 4.2 mL/mmol) and stirred for 7 d. During the reaction time, 4-chlorophenylboronic acid (648 mg, 4.14 mmol, 5.8 eq.) was added in five portions. After evaporation, the crude product was purified by column chromatography (ϕ = 4 cm, h = 20 cm, V = 30 mL, ethyl acetate / methanol 1:0 $\rightarrow$ 10:1) to give **43** as yellow oil (37 mg, 0.068 mmol, 10 %).

¹H NMR (500 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 1.37 (d, $^3J_{\text{H,H}'} = 6.3$, 3 H; CHCH₃), 2.42-2.51 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.54 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.67-3.72 (m, 7 H; NCH₂CH₂O, OCH₃), 5.07 (d, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.5$, 1 H; NHCH), 5.15 (qd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.6$, $^3J_{\text{H,H}'} = 6.2$, 1 H; CHCH₃), 6.93-6.98 (m, 1 H; OCCHCHCH_{arom}), 6.93-6.98 (m, 2 H; OCCH_{arom}CHCHCCL, OCCHCHCH_{arom}CCL), 7.03-7.06 (m, 1 H; OCCH_{arom}CCL), 7.22-7.28 (m, 1 H; OCCHCH_{arom}CHCCL), 7.38 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.2$, 2 H; CH₂CCH_{arom}), 7.52 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.2$, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.62 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.5$, 2 H; OCCCHCH_{arom}), 7.90 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.5$, 2 H; OCCCH_{arom}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (125 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 16.7 (CHCH₃), 53.0 (OCH₃), 54.6 (2 C; NCH₂CH₂O), 58.3 (NHCH), 63.9 (NCH₂C_{arom}), 67.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 75.7 (CHCH₃), 89.4 (OCCCHCHCC_{alkyne}), 92.5 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 115.7 (OCCH_{arom}CHCHCCl), 117.9 (OCCH_{arom}CCl), 122.7 (OCCHCHCH_{arom}CCl), 123.1 (CH₂CCHCHC_{arom}), 128.2 (OCCCHCHC_{arom}), 128.9 (2 C; OCCCH_{arom}), 130.8 (2 C; CH₂CCH_{arom}), 131.7 (OCCHCH_{arom}CHCCl), 132.57 (2 C; OCCCHCH_{arom}), 132.65 (2 C; CH₂CCHCH_{arom}), 134.7 (OCC_{arom}), 135.9 (ClC_{arom}), 139.6 (CH₂C_{arom}), 159.8 (OC_{arom}), 170.2 (NHCO), 171.6 (CHCOOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2949, 2930, 2854, 2812, 2360, 2341, 1747, 1654, 1594, 1508, 1489, 1456, 1436, 1376, 1348, 1317, 1290, 1227, 1169, 1115, 1069, 1008, 940, 915, 854, 795, 764, 682, 651.

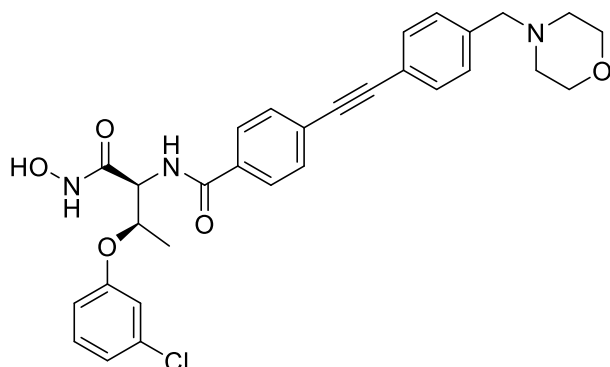
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₁H₃₂ClN₂O₅: 547.1994; found: 547.2009.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.38.

$[\alpha]_D^{20}$ = +41.1 (1.0, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 21.933 min, purity 98.5 %.

***N*-((2*S*,3*R*)-3-(3-chlorophenoxy)-1-(hydroxyamino)-1-oxobutan-2-yl)-4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-benzamide (**45**)**



Chemical Formula: C₃₀H₃₀ClN₃O₅

Molecular Weight: 548.0360 g/mol

43 (33 mg, 60 μmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (0.6 mL, 9.9 mL/mmol) and 2-propanol (0.6 mL, 9.9 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 1.8 mL, 27 mmol, 452 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 90 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 12 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **45** as a white solid (25 mg, 46 μmol, 76 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 1.25 (d, ³J_{H,H'} = 6.2, 3 H; CHCH₃), 2.33-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.56-3.61 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 4.67 (dd, ³J_{H,H'} = 6.8, ³J_{H,H'} = 8.5, 1 H; NHCH), 4.84 (quin, ³J_{H,H'} = 6.2, 1 H; CHCH₃), 6.90-6.95 (m, 1 H; OCCHCHCH_{arom}), 6.95-7.00 (m, 2 H; OCCCH_{arom}), 7.24-7.30 (m, 2 H; OCCHCH_{arom}), 7.38 (AA', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; CH₂CCH_{arom}), 7.54 (XX', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.62 (AA', ³J_{H,H'} = 8.5, 2 H; OCCCHCH_{arom}), 7.90 (XX', ³J_{H,H'} = 8.5, 2 H; OCCCH_{arom}), 8.69 (d, ³J_{H,H'} = 8.6, 1 H; CHNH), 9.02 (s, 1 H; CONHOH), 10.92 (s, 1 H; OH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 16.3 (CHCH₃), 53.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 56.2 (NHCH), 62.0 (NCH₂C_{arom}), 66.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 73.3 (CHCH₃), 88.5 (OCCCHCHCC_{alkyne}), 91.3 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 116.3 (OCCH_{arom}CHCHCCl), 120.5 (CH₂CCHCHC_{arom}), 121.0 (OCCHCHCH_{arom}), 125.2 (OCCCHCHC_{arom}), 128.0 (2 C; OCCCH_{arom}), 129.2 (2 C; CH₂CCH_{arom}), 129.5 (OCCHCH_{arom}), 131.1 (2 C; OCCCHCH_{arom}), 131.4 (2 C; CH₂CCHCH_{arom}), 133.7 (OCC_{arom}), 139.3 (CH₂C_{arom}), 157.4 (OC_{arom}), 165.8 (NHCO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3225, 2923, 2854, 2810, 1638, 1591, 1529, 1509, 1476, 1411, 1384, 1350, 1309, 1281, 1226, 1113, 1069, 1020, 1006, 952, 916, 853, 765, 681, 582, 540.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for C₃₀H₃₁ClN₃O₅: 548.1947; found: 548.1976.

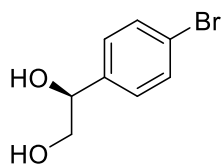
TLC (dichloromethane / methanol 9:1): $R_f = 0.68$

$[\alpha]_D^{20} = 20.0$ (0.5, MeOH).

m.p. = 141.0 °C

HPLC (method 2): $t_R = 13.827$ min, purity 97.8 %.

(S)-1-(4-Bromophenyl)-ethan-1,2-diol (**48**)



Chemical Formula: C₈H₉BrO₂

Molecular Weight: 217.0620 g/mol

AD-mix α (50 g, 3 eq.) was dissolved in a mixture of water (180 mL, 5 mL/mmol) and *tert*-butanol (180 mL, 5 mL/mmol). The solution was cooled to 0 °C, 4-bromostyrene (4.7 mL, 6.58 g, 36.0 mmol, 1 eq.) was added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C. After 20 h, the mixture was warmed to ambient temperature and sodium sulfite (51.04 g, 405.1 mmol, 11.3 eq.) was added. The stirring was continued for 1 h; then the reaction mixture was extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated NaCl solution, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ϕ = 8 cm, h = 15 cm, V = 50 mL, dichloromethane / methanol 98:2 $\rightarrow$ 90:10) to give **48** as white solid (6.49 g, 29.9 mmol, 83 %).

¹H NMR (300 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 3.53-3.65 (m, 2 H; CH₂CH), 4.61-4.69 (m, 1 H; CH₂CH), 7.30 (AA', ³J_{H,H'} = 8.3, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.48 (XX', ³J_{H,H'} = 8.5, 2 H; BrCCH_{arom}).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 68.5 (CH₂CH), 75.2 (CH₂CH), 122.1 (BrC_{arom}), 129.4 (2 H; BrCCHC_{arom}), 132.3 (2 H; BrCC_{arom}), 142.8 (CH₂CHC_{arom}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3438, 3312, 3082, 3060, 2981, 2947, 2924, 2895, 1589, 1574, 1483, 1463, 1454, 1433, 1393, 1345, 1307, 1287, 1247, 1224, 1195, 1110, 1089, 1058, 1033, 1020, 1010, 948, 894, 842, 823, 719, 673, 617, 547, 522, 428, 396.

MS (ESI): m/z = [M+H-H₂O]⁺ calculated for C₈H₈BrO: 198.9753; found: 198.9659.

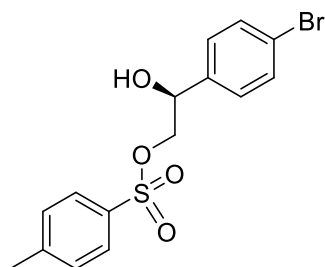
TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): R_f = 0.22.

$[\alpha]_D^{20}$ = 30.4 (5.2, MeOH).

m.p. = 109.0 °C

HPLC (method 1): t_R = 15.120 min, purity 99.4 %.

(S)-2-(4-Bromophenyl)-2-hydroxyethyl-4-methylbenzenesulfonate (49)



Chemical Formula: C₁₅H₁₅BrO₄S

Molecular Weight: 371.2450 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **48** (6.18 g, 28.5 mmol, 1 eq.), dibutyltin oxide (386 mg, 1.55 mmol, 5 mol%) and tosyl chloride (6.51 g, 34.2 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dry THF (140 mL, 4.9 mL/mmol). After the addition of triethylamine (12 mL, 8.76 g, 86.7 mmol, 3.05 eq.), the solution was stirred for 14 h. Then, water (100 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (100 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 8 cm, h = 12.5 cm, V = 50 mL, petroleum ether / ethyl acetate 97:3 → 1:1) to give **49** as white solid (6.85 g, 18.5 mmol, 65 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.45 (s, 3 H; CH₃), 2.70 (d, ³J_{H,H'} = 3.1, 1 H; OH), 4.01 (dd, ³J_{H,H'} = 8.1, ²J_{H,H'} = 10.5, 1 H; CH₂CH), 4.11 (dd, ³J_{H,H'} = 3.5, ²J_{H,H'} = 10.5, 1 H; CH₂CH), 4.91-4.96 (m, 1 H; CH₂CH), 7.18 (AA', ³J_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.32 (AA', ³J_{H,H'} = 8.0, 2 H; SCCH_{arom}), 7.44 (XX', ³J_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.73 (XX', ³J_{H,H'} = 8.3, 2 H; CH₃CCH_{arom}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 21.8 (CH₃), 71.5 (CH₂CH), 74.0 (CH₂CH), 122.6 (BrC_{arom}), 128.0 (4 C; BrCCHCH_{arom}, CH₃CCH_{arom}), 130.1 (2 C; SCCH_{arom}), 131.9 (2 C; BrCC_{arom}), 132.6 (SC_{arom}), 137.5 (CH₂CHC_{arom}), 145.3 (CH₃C_{arom}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3532, 3051, 2952, 1667, 1596, 1486, 1463, 1453, 1404, 1377, 1345, 1309, 1295, 1283, 1240, 1212, 1172, 1116, 1090, 1072, 1032, 1009, 975, 964, 945, 909, 879, 815, 770, 725, 706, 691, 677, 650, 628, 605, 545, 505, 477, 447, 425, 401, 384.

6. Experimental part

MS (ESI): $m/z = [M+Na]^+$ calculated for $C_{15}H_{15}BrNaO_4S$: 392.9767; found: 392.9765.

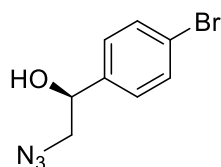
TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): $R_f = 0.72$.

$[\alpha]_D^{20} = 23.7$ (4.1, MeOH).

m.p. = 108.5 °C

HPLC (method 1): $t_R = 23.147$ min, purity 99.1 %.

(S)-2-Azido-1-(4-bromophenyl)-ethan-1-ol (50)



Chemical Formula: C₈H₈BrN₃O

Molecular Weight: 242.0760 g/mol

49 (6.85 g, 18.5 mmol, 1 eq.) and sodium azide (3.521 g, 54.0 mmol, 2.9 eq.) were dissolved in DMSO (120 mL, 6.5 mL/mmol). The solution was stirred for 6 h at 80 °C. Then, water (100 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (100 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 8 cm, h = 15 cm, V = 50 mL, petroleum ether / ethyl acetate 8:2 → 7:3) to give **50** as yellow solid (4.09 g, 16.9 mmol, 91 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.42 (d, ³J_{H,H'} = 3.4, 1 H; OH), 3.39-3.50 (m, 2 H; CH₂CH), 4.78-4.90 (m, 1 H; CH₂CH), 7.25 (AA', ³J_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.50 (XX', ³J_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCC_{arom}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 58.1 (CH₂CH), 72.9 (CH₂CH), 122.4 (BrC_{arom}), 127.8 (2 C; BrCCHCH_{arom}), 132.0 (2 C; BrCC_{arom}), 139.6 (CH₂CHC_{arom}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3406, 2919, 2874, 2096, 1907, 1788, 1589, 1485, 1448, 1398, 1302, 1258, 1208, 1190, 1106, 1069, 1037, 1007, 933, 876, 815, 714, 685, 643, 554, 523, 483, 415, 389.

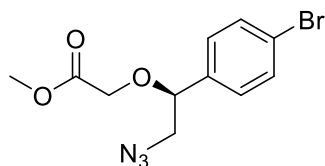
MS (ESI): m/z = [M+H-CH₃N₃O]⁺ calculated for C₇H₆Br: 168.9647; found: 168.9645.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 4:1): R_f = 0.16.

[α]_D²⁰ = 85.0 (2.8, MeOH).

m.p. = 55.4 °C

HPLC (method 1): t_R = 20.677 min, purity 98.2 %.

Methyl-(S)-2-(2-azido-1-(4-bromophenyl)-ethoxy)-acetate (51)Chemical Formula: $C_{11}H_{12}BrN_3O_3$

Molecular Weight: 314.1390 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **50** (3.96 g, 16.4 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry DMF (150 mL, 9.2 mL/mmol). NaHMDS (2 M solution in THF, 15 mL, 30 mmol, 1.8 eq.) was added and the solution was stirred for 20 min at ambient temperature. Then, methylbromoacetate (5 mL, 8.05 g, 52.6 mmol, 3.2 eq.) and tetrabutylammonium iodide (629 mg, 1.70 mmol, 10 mol%) were added and the stirring was continued for 15 h.

The reaction was quenched with water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (100 mL) for three times. The combined organic phases were washed with saturated sodium chloride solution (100 mL) for three times, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography ($\varnothing = 17$ cm, $h = 15$ cm, $V = 50$ mL, petroleum ether / ethyl acetate 37:3) to give **51** as yellow oil (1.69 g, 16.9 mmol, 33 %).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 3.28 (dd, $^3J_{H,H'} = 4.0$, $^2J_{H,H'} = 13.0$, 1 H; CH_2CH), 3.56 (dd, $^3J_{H,H'} = 7.8$, $^2J_{H,H'} = 13.0$, 1 H; CH_2CH), 3.74 (s, 3 H; OCH_3), 3.94 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H; OCH_2COO), 4.10 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H; OCH_2COO), 4.63 (dd, $^3J_{H,H'} = 4.0$, $^3J_{H,H'} = 7.9$, 1 H; CH_2CH), 7.22 (AA', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCHCH_{arom}$), 7.52 (XX', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCH_{arom}$).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 56.3 (CH_2CH), 66.1 (OCH_2COO), 81.2 (CH_2CH), 123.0 (BrC_{arom}), 128.7 (2 C; $BrCCHCH_{arom}$), 132.2 (2 C; $BrCC_{arom}$), 136.8 (CH_2CHC_{arom}), 170.3 (OCH_2COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2916, 2098, 1753, 1592, 1487, 1437, 1406, 1378, 1343, 1290, 1252, 1209, 1122, 1071, 1009, 927, 857, 820, 779, 732, 716, 688, 642, 628, 581, 553, 528, 463, 410.

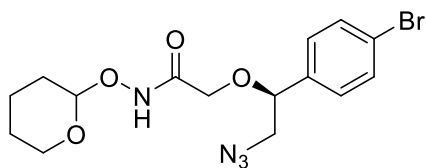
MS (ESI): $m/z = [M+H]^+$ calculated for C₁₁H₁₂BrN₃NaO₃: 335.9954; found: 335.9959.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 9:1): $R_f = 0.46$.

$[\alpha]_D^{20} = +131.9$ (9.3, MeOH).

HPLC (method 1): $t_R = 23.410$ min, purity 99.2 %.

2-((S)-2-Azido-1-(4-bromophenyl)-ethoxy)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy)-acetamide (58)



Chemical Formula: C₁₅H₁₉BrN₄O₄

Molecular Weight: 399.2450 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **51** (2.07 g, 6.59 mmol, 1 eq.) and *O*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-hydroxylamine (0.93 g, 7.95 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dry THF (90 mL, 13.7 mL/mmol) and cooled to -78 °C. LiHMDS (1 M solution in THF, 13 mL, 13 mmol, 2.0 eq.) was added and the mixture was stirred for 1 h. Then, the solution was warmed to room temperature, quenched with concentrated ammonium chloride solution (100 mL) and extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times.

The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 6 cm, h = 22 cm, V = 50 mL, petroleum ether / ethyl acetate 2:3 → 3:2) to give **51** as colourless oil (2.443 g, 6.12 mmol, 93 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 1.50-1.96 (m, 6 H; NHOCHCH₂, NHOCHCH₂CH₂, NHOCHCH₂CH₂CH₂), 3.29-3.40 (m, 1 H; N₃CH₂CH), 3.49-3.62 (m, 1 H; N₃CH₂CH), 3.62-3.72 (m, 1 H; NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 3.81-3.92 (m, 1 H; OCH₂CONH), 3.92-4.11 (m, 2 H; NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂, OCH₂CONH), 4.39-4.52 (m, 1 H; N₃CH₂CH), 4.91-5.09 (m, 1 H; NHOCH), 7.13-7.21 (m, 2 H, BrCCHCH_{arom}), 7.48-7.56 (m, 2 H, BrCCH_{arom}), 9.32-9.55 (m, 1 H; NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 18.4 (NHOCHCH₂CH₂), 25.1 (NHOCHCH₂CH₂CH₂), 28.0 (NHOCHCH₂), 56.5 (N₃CH₂CH), 62.3 (NHOCHCH₂), 68.2 (OCH₂CONH), 81.9 (N₃CH₂CH), 102.4 (NHOCH), 123.4 (BrC_{arom}), 128.4 (2 C; BrCCHCH_{arom}), 132.4 (2 C; BrCC_{arom}), 135.8 (CH₂CHC_{arom}), 165.5 (OCH₂CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3233, 2944, 2872, 2098, 1733, 1687, 1592, 1486, 1441, 1407, 1372, 1356, 1335, 1248, 1204, 1184, 1112, 1069, 1036, 1010, 945, 895, 872, 817, 717, 689, 645, 520, 460, 431.

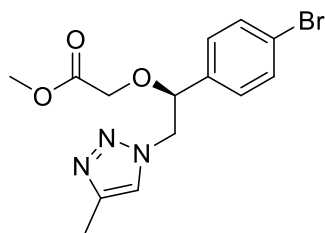
MS (ESI): m/z = [M+Na]⁺ calculated for C₁₅H₂₀BrNaN₄O₄: 421.0482; found: 421.0479.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): R_f = 0.34

$[\alpha]_D^{20}$ = +82.3 (2.7, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 22.110 min, purity 99.6 %.

Methyl-(S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55a)



Chemical Formula: C₁₄H₁₆BrN₃O₃

Molecular Weight: 354.2040 g/mol

51 (205 mg, 0.65 mmol, 1 eq.), propyne (1 M solution in THF, 1 mL, 1.0 mmol, 1.5 eq.), sodium ascorbate (27 mg, 0.14 mmol, 21 mol%) and copper sulfate pentahydrate (19 mg, 0.08 mmol, 12 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 7.7 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 7.7 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 134 h. Then saturated ammoniumchloride solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 3:2 → 1:9) to give **55a** as yellow oil (95 mg, 0.27 mmol, 43 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.35 (s, 3 H; C_{triaz}CH₃), 3.67 (s, 3 H; OCH₃), 3.83 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.01 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.49 (dd, ³J_{H,H'} = 8.1, ²J_{H,H'} = 14.3, 1 H; OCHCH₂N), 4.56 (dd, ³J_{H,H'} = 4.0, ²J_{H,H'} = 14.3, 1 H; OCHCH₂N), 4.80 (dd, ³J_{H,H'} = 4.0, ³J_{H,H'} = 8.1, 1 H; OCHCH₂N), 7.18 (AA', ³J_{H,H'} = 8.3, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.47 (s, 1 H; H_{triaz}), 7.51 (XX', ³J_{H,H'} = 8.3, 2 H; BrCCH_{arom}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 11.0 (C_{triaz}CH₃), 52.0 (OCH₃), 55.6 (OCHCH₂N), 66.1 (OCH₂COO), 80.7 (OCHCH₂N), 123.0 (C_{triaz}H), 123.3 (BrC_{arom}), 128.6 (2 C; BrCCHC_{arom}), 132.4 (2 C; BrCC_{arom}), 135.9 (CH₂CHC_{arom}), 143.2 (C_{triaz}CH₃), 169.9 (OCH₂COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 1751, 1592, 1557, 1487, 1437, 1407, 1384, 1341, 1286, 1215, 1118, 1071, 1051, 1010, 872, 822, 772, 745, 712, 645, 620, 585, 559, 527, 462, 435, 413.

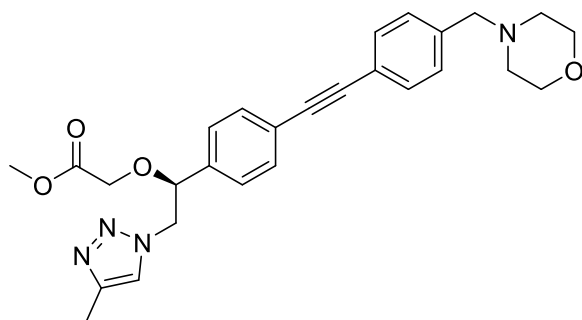
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₁₇BrN₃O₃: 354.0448; found: 354.0453.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.48.

$[\alpha]_D^{20}$ = +140.6 (0.5, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 20.163 min, purity 99.0 %.

Methyl-(S)-2-(2-(4-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56a)



Chemical Formula: C₂₇H₃₀N₄O₄

Molecular Weight: 474.5610 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55a** (215 mg, 0.61 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol, 5 mol%), copper iodide (11 mg, 0.06 mmol, 10 mol%), and potassium carbonate (169 mg, 1.22 mmol, 2.02 eq) were dissolved in dry DMF (10 mL, 16.5 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (215 mg, 1.07 mmol, 1.76 eq.) in dry DMF (10 mL) was added dropwise over a period of 120 min. Then the solution was stirred at 110 °C for 2 h. After cooling to ambient temperature, saturated ammonium chloride solution (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with 50 mL ethyl acetate for two times. The combined organic phases were washed with 50 mL saturated ammonium chloride solution for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, chloroform / methanol 100:0 → 97:3) to give **56a** as yellow oil (237 mg, 0.50 mmol, 82 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.35 (s, 3 H; C_{triaz}CH₃), 2.41-2.54 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.55 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.68 (s, 3 H; OCH₃), 3.70-3.76 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.86 (d, ²J_{H,H'} = 16.2, 1 H; OCH₂COO), 4.05 (d, ²J_{H,H'} = 16.2, 1 H; OCH₂COO), 4.53 (dd, ³J_{H,H'} = 8.0, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.59 (dd, ³J_{H,H'} = 4.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.84 (dd, ³J_{H,H'} = 4.1, ³J_{H,H'} = 8.0, 1 H; OCHCH₂N), 7.27-7.31 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.32-7.37 (m, 2 H; CH₂CCH_{arom}), 7.45-7.51 (m, 3 H; H_{triaz}, CH₂CCHCH_{arom}), 7.51-7.57 (m, 2 H; CHCCHCH_{arom}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 11.0 (C_{triaz}CH₃), 52.0 (OCH₃), 53.6 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.7 (OCHCH₂N), 63.1 (NCH₂C_{arom}), 66.1 (OCH₂COO), 66.9 (2 C; NCH₂CH₂O), 81.0 (OCHCH₂N), 123.0 (C_{triaz}H), 124.4 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.4 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 131.8 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.2 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.9 (CH₂CHC_{arom}), 143.2 (C_{triaz}CH₃), 170.0 (CH₂COO), the signals for C_{alkyne}, NCH₂CCHCHC_{arom} and NCH₂C_{arom} cannot be observed in the spectrum.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2855, 2808, 1753, 1673, 1606, 1557, 1516, 1437, 1412, 1349, 1290, 1262, 1213, 1113, 1068, 1051, 1007, 913, 865, 833, 794, 767, 728, 625, 534.

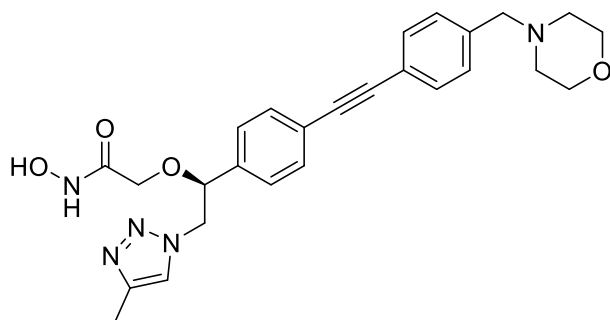
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₂₇H₃₁N₄O₄: 475.2340; found: 475.2351.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.26.

$[\alpha]_D^{20}$ = +92.8 (1.1, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 17.300 min, purity 91.7 %.

(S)-N-hydroxy-2-(2-(4-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetamide (46a)



Chemical Formula: C₂₆H₂₉N₅O₄

Molecular Weight: 475.5490 g/mol

56a (102 mg, 0.21 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (2 mL, 9.3 mL/mmol) and 2-propanol (2 mL, 9.3 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 4 mL, 60.8 mmol, 282 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 17 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46a** as a white solid (57 mg, 0.12 mmol, 56 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.20 (s, 3 H; C_{triaz}CH₃), 2.33-2.37 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.63 (d, ²J_{H,H'} = 12.9, 1 H; OCH₂CONH), 3.70 (d, ²J_{H,H'} = 12.9, 1 H; OCH₂CONH), 4.56 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H; OCHCH₂N), 4.62 (dd, ³J_{H,H'} = 7.0, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H; OCHCH₂N), 4.93 (dd, ³J_{H,H'} = 4.6, ³J_{H,H'} = 6.7, 1 H; OCHCH₂N), 7.31-7.35 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.35-7.38 (m, 2 H; CH₂CCH_{arom}), 7.48-7.53 (m, 4H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 7.91 (s, 1 H; H_{triaz}).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 10.5 ($C_{\text{triaz}}CH_3$), 53.2 (2 C; NCH_2CH_2O), 54.0 ($OCHCH_2N$), 62.0 (NCH_2C_{arom}), 66.2 (2 C; NCH_2CH_2O), 67.8 (OCH_2CONH), 78.8 ($OCHCH_2N$), 88.9 ($CH_2CHCCHCHCC_{\text{alkyne}}$), 89.6 ($NCH_2CCHCHCC_{\text{alkyne}}$), 120.8 ($NCH_2CCHCHC_{\text{arom}}$), 122.1 ($CH_2CHCCHCHC_{\text{arom}}$), 123.2 ($C_{\text{triaz}}H$), 127.2 (2 C; CH_2CHCCH_{arom}), 129.2 (2 C; NCH_2CCH_{arom}), 131.3 (2 C; NCH_2CCHCH_{arom} , $CH_2CHCCHCH_{\text{arom}}$), 138.9 (2 C; CH_2CHC_{arom} , NCH_2C_{arom}), 141.5 ($C_{\text{triaz}}CH_3$), 164.5 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2917, 2856, 2807, 1666, 1557, 1515, 1453, 1412, 1348, 1334, 1308, 1291, 1262, 1218, 1113, 1053, 1006, 914, 865, 835, 794, 767, 728, 690, 651, 625, 549, 490, 466, 453, 416, 386.

MS (ESI): m/z = $[M+H]^+$ calculated for $C_{26}H_{30}N_5O_4$: 476.2292; found: 476.2282.

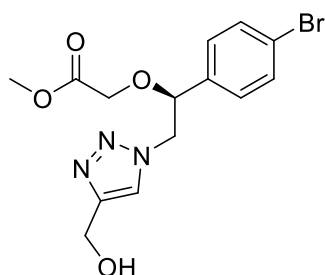
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.18.

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.8 (1.44, MeOH).

m.p. = 94.8 °C

HPLC (method 2): t_R = 12.463 min, purity 98.2 %.

Methyl-(S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-hydroxymethyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55b)



Chemical Formula: C₁₄H₁₆BrN₃O₄

Molecular Weight: 370.2030 g/mol

51 (666 mg, 2.12 mmol, 1 eq.), propargylic alcohol (192 mg, 3.43 mmol, 1.6 eq.), sodium ascorbate (84 mg, 0.42 mmol, 20 mol%) and copper sulfate pentahydrate (52 mg, 0.21 mmol, 10 mol%) were dissolved in a mixture of water (16 mL, 7.5 mL/mmol) and *tert*-butanol (16 mL, 7.5 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 136 h. Then, water (50 mL), hydrochloric acid (1 M, 10 mL), and ethyl acetate (50 mL) were added. After phase separation, the organic phase was washed two times with saturated ammonium chloride solution (50 mL). The combined aqueous phases were extracted with ethyl acetate (50 mL) for two times; then the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography ($\varnothing$ = 4 cm, h = 17 cm, V = 30 mL, ethyl acetate / methanol 100:0 $\rightarrow$ 10:1) to give **55b** as yellow oil (674 mg, 1.82 mmol, 86 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 3.65 (s, 3 H; OCH₃), 3.82 (d, ²*J*_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.03 (d, ²*J*_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.51 (dd, ³*J*_{H,H'} = 8.4, ²*J*_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.61 (dd, ³*J*_{H,H'} = 3.6, ²*J*_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.72-4.86 (m, 3 H; OCHCH₂N, C_{triaz}CH₂OH), 7.19 (AA', ³*J*_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.52 (XX', ³*J*_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.81 (s, 1 H; H_{triaz}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 55.8 (OCHCH_2N), 56.5 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_3$), 66.0 (OCH_2COO), 80.5 (OCHCH_2N), 123.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 123.8 (BrC_{arom}), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHC}_{\text{arom}}$), 132.4 (2 C; $\text{BrCC}_{\text{arom}}$), 135.7 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 143.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_3$), 170.0 (OCH_2COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3357, 3147, 2952, 1738, 1592, 1555, 1487, 1436, 1407, 1378, 1345, 1284, 1217, 1117, 1069, 1049, 1009, 873, 821, 778, 742, 709, 670, 627, 583, 559, 527, 464.

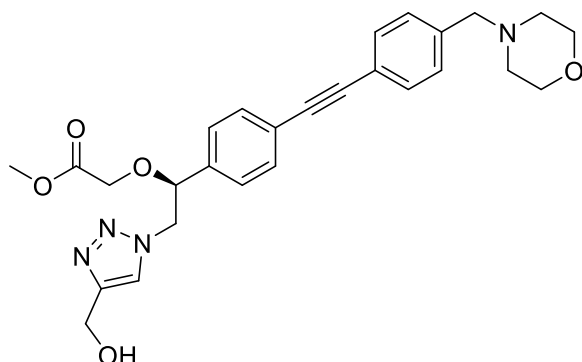
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_4$: 370.0397; found: 370.0399.

TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.15$

$[\alpha]_D^{20} = +83.9$ (1.8, MeOH).

HPLC (method 1): $t_R = 17.497$ min, purity 92.5 %.

Methyl-(S)-2-(2-(4-hydroxymethyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56b)



Chemical Formula: C₂₇H₃₀N₄O₅

Molecular Weight: 490.5600 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55b** (400 mg, 1.08 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (37.8 mg, 0.05 mmol, 5 mol%), copper iodide (22.7 mg, 0.12 mmol, 11 mol%), and potassium carbonate (299 mg, 2.17 mmol, 2 eq) were dissolved in dry DMF (10 mL, 9.3 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (266 mg, 1.32 mmol, 1.22 eq.) in dry DMF (10 mL) was added dropwise over a period of 80 min. Then the solution was stirred at 110 °C for 3 h. After cooling to ambient temperature, saturated ammonium chloride solution (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with 50 mL ethyl acetate for three times. The combined organic phases were washed with 50 mL saturated ammonium chloride solution for three times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, chloroform / methanol 100:0 → 94:6) to give **56b** as yellow oil (228 mg, 0.27 mmol, 43 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.35 (s, 3 H; C_{triaz}CH₃), 2.40-2.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.55 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.67 (s, 3 H; OCH₃), 3.70-3.78 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.84 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.06 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.54 (dd, ³J_{H,H'} = 8.3, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.65 (dd, ³J_{H,H'} = 3.6, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.75-4.90 (m, 3 H; OCHCH₂N, C_{triaz}CH₂OH), 7.27-7.33 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.33-7.39 (m, 2 H; CH₂CCH_{arom}), 7.45-7.52 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.52-7.58 (m, 2 H; CHCCHCH_{arom}), 7.79 (s, 1 H; H_{triaz}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH₃), 53.6 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.8 (OCHCH₂N), 56.8 (C_{triaz}CH₂OH), 63.1 (NCH₂C_{arom}), 66.0 (OCH₂COO), 66.9 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.9 (OCHCH₂N), 88.7 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.4 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 122.1 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 123.6 (C_{triaz}H), 124.5 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.5 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 131.8 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.4 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.7 (CH₂CHC_{arom}), 147.4 (C_{triaz}CH₂OH), 170.0 (CH₂COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3342, 3152, 2952, 2855, 2809, 1740, 1607, 1562, 1516, 1454, 1437, 1411, 1349, 1333, 1290, 1262, 1211, 1112, 1048, 1035, 1006, 914, 864, 830, 795, 775, 708, 668, 625, 552, 527, 492, 461, 414.

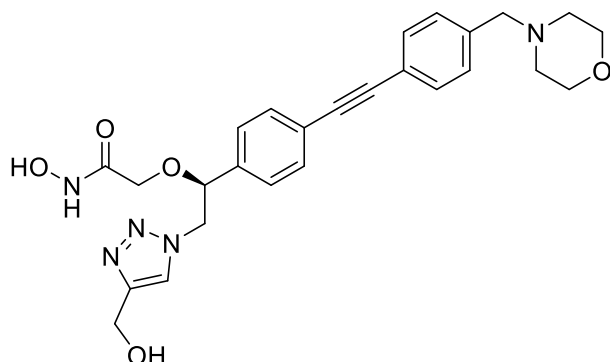
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₂₇H₃₁N₄O₅: 491.2289; found: 491.2252.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.09

[α]_D²⁰ = +95.3 (3.0, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 15.290 min, purity 92.9 %.

(S)-N-hydroxy-2-(2-(4-hydroxymethyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetamide (46b)



Chemical Formula: C₂₆H₂₉N₅O₅

Molecular Weight: 491.5480 g/mol

56b (75 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (0.75 mL, 4.9 mL/mmol) and 2-propanol (0.75 mL, 4.9 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 1 mL, 15.2 mmol, 99.1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 16.5 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46b** as a white solid (47 mg, 0.096 mmol, 63 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.30-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.72 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.50 (d, ³J_{H,H'} = 5.6, 2 H; C_{triaz}CH₂OH), 4.62 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H; OCHCH₂N), 4.70 (dd, ³J_{H,H'} = 7.3, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.93 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ³J_{H,H'} = 7.1, 1 H; OCHCH₂N), 5.18 (t, ³J_{H,H'} = 5.7, 1 H; C_{triaz}CH₂OH), 7.34-7.39 (m, 4 H; CHCCH_{arom}, CH₂CCH_{arom}), 7.49-7.56 (m, 4H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 7.97 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.91 (s, 1 H; NH), 10.55 (s, 1 H; OH).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.1 (OCHCH_2N), 55.0 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{OH}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.5 (OCHCH_2N), 88.8 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 89.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.4 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 123.6 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 127.3 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.5 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 138.1 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 147.7 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_3$), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3218, 2853, 2811, 1668, 1557, 1515, 1453, 1412, 1349, 1334, 1308, 1292, 1263, 1228, 1208, 1111, 1047, 1005, 914, 863, 834, 793, 776, 669, 624, 571, 551, 463.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$: 492.2241; found: 492.2201.

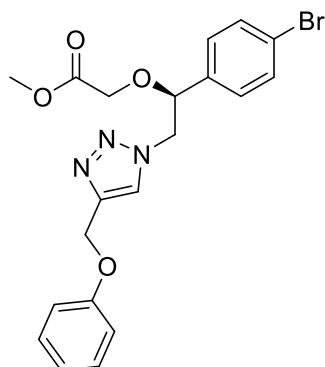
TLC (dichloromethane / methanol 9:1): $R_f = 0.20$

$[\alpha]_D^{20} = +15.7$ (1.66, MeOH).

m.p. = 86.8 °C

HPLC (method 2): $t_R = 12.013$ min, purity 100.0 %.

Methyl-(S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-phenoxyethyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55c)



Chemical Formula: C₂₀H₂₀BrN₃O₄

Molecular Weight: 446.3010 g/mol

51 (555 mg, 1.77 mmol, 1 eq.), (prop-2-yn-1-yloxy)-benzene (371 mg, 2.81 mmol, 1.6 eq.), sodium ascorbate (72 mg, 0.36 mmol, 21 mol%) and copper sulfate pentahydrate (45 mg, 0.18 mmol, 10 mol%) were dissolved in a mixture of water (13 mL, 7.4 mL/mmol) and *tert*-butanol (13 mL, 7.4 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 137 h. Then, water (50 mL), hydrochloric acid (1 M, 10 mL), and ethyl acetate (50 mL) were added. After phase separation, the organic phase was washed two times with saturated ammonium chloride solution (50 mL). The combined aqueous phases were extracted with ethyl acetate (50 mL) for two times; then the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography ($\varnothing$ = 4 cm, h = 14 cm, V = 30 mL, petroleum ether / ethyl acetate 1:1 $\rightarrow$ 1:4) to give **55c** as white solid (638 mg, 1.43 mmol, 81 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 3.66 (s, 3 H; OCH₃), 3.82 (d, ²*J*_{H,H'} = 16.3, 1 H, OCH₂COO), 4.02 (d, ²*J*_{H,H'} = 16.3, 1 H, OCH₂COO), 4.54 (dd, ³*J*_{H,H'} = 8.2, ²*J*_{H,H'} = 14.2, 1 H, OCHCH₂N), 4.61 (dd, ³*J*_{H,H'} = 3.9, ²*J*_{H,H'} = 14.2, 1 H, OCHCH₂N), 4.82 (dd, ³*J*_{H,H'} = 3.9, ³*J*_{H,H'} = 8.2, 1 H, OCHCH₂N), 5.22 (s, 2 H, C_{triaz}CH₂O), 6.95-7.01 (m, 3 H; OCCH_{arom}, OCCHCHCH_{arom}), 7.15 (AA', ³*J*_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.27-7.32 (m, 2 H; OCCHCH_{arom}), 7.49 (XX', ³*J*_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.81 (s, 1 H; H_{triaz}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 55.9 (OCHCH_2N), 62.1 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.1 (OCH_2COO), 80.5 (OCHCH_2N), 115.0 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 121.3 ($\text{OCCHCHCH}_{\text{arom}}$), 123.4 (BrC_{arom}), 124.6 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHC}_{\text{arom}}$), 129.7 (2 C; $\text{OCCHCH}_{\text{arom}}$), 132.4 (2 C; $\text{BrCC}_{\text{arom}}$), 135.7 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 144.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 158.4 (OC_{arom}), 169.9 (OCH_2COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3129, 3085, 2985, 2945, 2907, 2851, 1754, 1598, 1586, 1488, 1459, 1445, 1434, 1406, 1385, 1338, 1306, 1291, 1275, 1217, 1178, 1156, 1143, 1124, 1081, 1071, 1048, 1028, 1007, 989, 891, 877, 859, 824, 782, 760, 740, 695, 670, 644, 627, 614, 591, 561, 529, 511, 457, 420, 407, 385.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_4$: 446.0710; found: 446.0667, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNaN}_3\text{O}_4$: 468.0529; found: 468.0482.

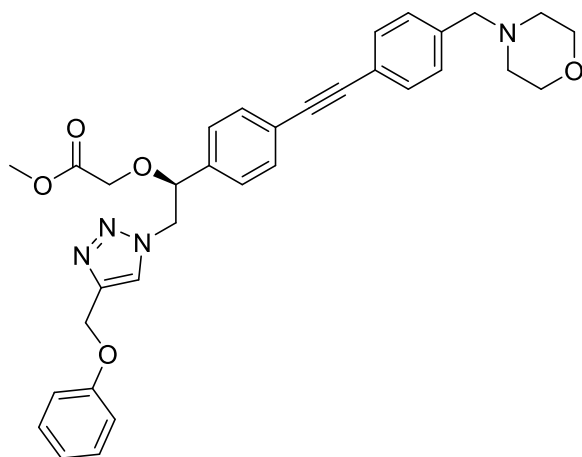
TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.76$

$[\alpha]_D^{20} = +70.9$ (3.8, MeOH).

m.p. = 94.7 °C

HPLC (method 1): $t_R = 23.417$ min, purity 95.9 %.

Methyl-(S)-2-(2-(4-phenoxyethyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56c)



Chemical Formula: C₃₃H₃₄N₄O₅

Molecular Weight: 566.6580 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55c** (202 mg, 0.45 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (16.3 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), copper iodide (8.7 mg, 0.05 mmol, 10 mol%), and potassium carbonate (123 mg, 0.89 mmol, 1.97 eq) were dissolved in dry DMF (10 mL, 22.1 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (110 mg, 0.55 mmol, 1.21 eq.) in dry DMF (10 mL) was added dropwise over a period of 200 min. Then the solution was stirred at 110 °C for 3 h. After cooling to ambient temperature, saturated ammonium chloride solution (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with 50 mL ethyl acetate for three times. The combined organic phases were washed with 50 mL saturated ammonium chloride solution for three times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, dichloromethane / methanol 100:0 → 96:4) to give **56c** as yellow solid (143 mg, 0.27 mmol, 56 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.38-2.50 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.66 (s, 3 H; OCH₃), 3.69-3.74 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.84 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.05 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.57 (dd, ³J_{H,H'} = 8.2, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.64 (dd, ³J_{H,H'} = 3.8, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.85 (dd, ³J_{H,H'} = 3.8, ³J_{H,H'} = 8.2, 1 H; OCHCH₂N), 5.23 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 6.94-7.02 (m, 3 H; OCCH_{arom}, OCCHCHCH_{arom}), 7.23-7.36 (m, 6 H; OCCHCH_{arom}, CHCCH_{arom}, CH₂CCH_{arom}), 7.45-7.55 (m, 4 H; CHCCHCH_{arom}, CH₂CCHCH_{arom}), 7.82 (s, 1 H; H_{triaz}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH₃), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.9 (OCHCH₂N), 62.1 (C_{triaz}CH₂O), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 66.1 (OCH₂COO), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.8 (OCHCH₂N), 88.6 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.5 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 115.0 (2 C; OCCH_{arom}), 121.3 (OCCHCHCH_{arom}), 121.8 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.5 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 124.6 (C_{triaz}H), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.3 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 129.6 (2 C; OCCHCH_{arom}), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.4 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.6 (CH₂CHC_{arom}), 138.7 (NCH₂C_{arom}), 144.1 (C_{triaz}CH₂O), 158.9 (OC_{arom}), 170.5 (OCH₂COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2855, 2809, 1735, 1599, 1494, 1455, 1438, 1372, 1349, 1291, 1238, 1212, 1175, 1114, 1046, 1007, 914, 865, 837, 754, 691, 512.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₃H₃₅N₄O₅: 567.2602; found: 567.2591.

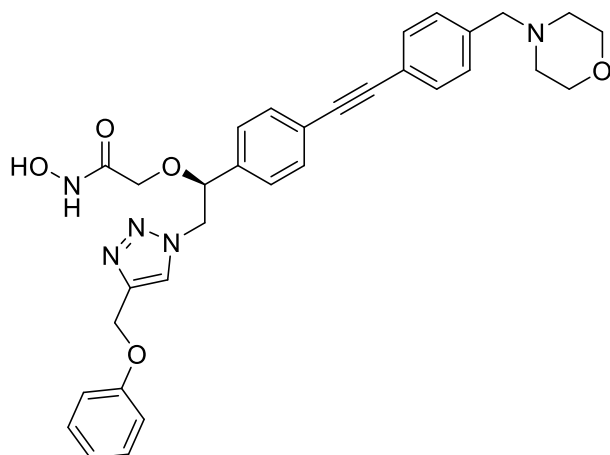
TLC (ethyl acetate): R_f = 0.28

$[\alpha]_D^{20}$ = +66.7 (1.7, MeOH).

m.p. = 111.2 °C

HPLC (method 1): t_R = 20.163 min, purity 97.0 %.

(S)-N-hydroxy-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-(phenoxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetamide (46c)



Chemical Formula: C₃₂H₃₃N₅O₅

Molecular Weight: 567.6460 g/mol

56c (74 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1 mL, 7.7 mL/mmol) and 2-propanol (1 mL, 7.7 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 3 mL, 45.5 mmol, 348 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 16.5 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46c** as a white solid (43 mg, 0.076 mmol, 58 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.31-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.61 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.73 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.66 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H; OCHCH₂N), 4.74 (dd, ³J_{H,H'} = 7.2, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H; OCHCH₂N), 4.95 (dd, ³J_{H,H'} = 4.6, ³J_{H,H'} = 6.9, 1 H; OCHCH₂N), 5.12 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 6.93-6.97 (m, 1 H; OCCHCHCH_{arom}), 6.99-7.04 (m, 2 H; OCCH_{arom}), 7.27-7.34 (m, 4 H; OCCHCH_{arom}, CHCCH_{arom}), 7.35-7.39 (m, 2 H; CH₂CCH_{arom}), 7.47-7.53 (m, 4H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 8.21 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.91 (s, 1 H; NH), 10.56 (s, 1 H; OH).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.1 (OCHCH_2N), 60.9 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (3 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, OCH_2CONH), 79.4 (OCHCH_2N), 89.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$, $\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 114.8 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 120.8 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$, $\text{OCCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.6 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 124.9 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 129.5 (2 C; $\text{OCCHCH}_{\text{arom}}$), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.5 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 139.0 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$, $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.5 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_3$), 158.0 (OC_{arom}), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3151, 2858, 2813, 1673, 1598, 1516, 1493, 1455, 1412, 1349, 1334, 1292, 1230, 1211, 1175, 1113, 1080, 1049, 1034, 1007, 915, 864, 838, 793, 754, 691, 666, 624, 566, 552, 514, 493, 472, 453, 419.

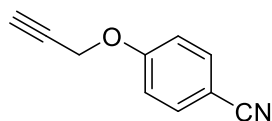
MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5$: 568.2554; found: 568.2474.

TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.33

$[\alpha]_D^{20}$ = -14.5 (1.59, MeOH).

m.p. = 84.2 °C

HPLC (method 2): t_R = 13.430 min, purity 99.7 %.

4-(Prop-2-yn-1-yloxy)-benzonitrile (54d)

Chemical Formula: C₁₀H₇NO

Molecular Weight: 157.1720 g/mol

Under nitrogen atmosphere, 4-cyanophenol (852 mg, 7.16 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (1.171 g, 8.49 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dry DMF (7 mL, 1 mL/mmol). The solution was stirred for 50 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 1 mL, 9.2 mmol, 1.3 eq.) was added and the stirring was continued for 22 h. After addition of ethyl acetate (40 mL), the solution was washed with water (20 mL) and with saturated NaCl solution (20 mL, three times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, petroleum ether / ethyl acetate 49:1 → 4:1) to give **54d** as colourless solid (511 mg, 3.25 mmol, 45 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.56 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 4.75 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 7.04 (AA', ³J_{H,H'} = 9.0, 2 H; OCCH_{arom}), 7.61 (XX', ³J_{H,H'} = 9.0, 2 H; NCCCH_{arom}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 56.1 (CH₂), 76.1 (C≡C-H), 105.1 (C_{arom}CN), 115.8 (2 C; OCCH_{arom}), 119.1 (CN), 134.1 (2 C; NCCCH_{arom}), 160.8 (OC_{arom}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3249, 3102, 2917, 2862, 2221, 1604, 1575, 1505, 1372, 1299, 1248, 1233, 1173, 1019, 1006, 969, 840, 813, 743, 721, 665, 546, 471.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₁₀H₈NO: 158.0600; found: 158.0588.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): R_f = 0.74

m.p. = 115.5 °C

HPLC (method 1): t_R = 20.313 min, purity 98.9 %.

COC(=O)COC[C@H](c1ccc(Br)cc1)CN2C=NC(=CN2)COc3ccc(C#N)cc3

Molecular Weight: 471.3110 g/mol

142

6. Experimental part

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 3.66 (s, 3 H; OCH₃), 3.81 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H, OCH₂COO), 4.03 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H, OCH₂COO), 4.55 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.4$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.2$, 1 H, OCHCH₂N), 4.63 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.6$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.2$, 1 H, OCHCH₂N), 4.82 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.6$, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.4$, 1 H, OCHCH₂N), 5.27 (s, 2 H, C_{triaz}CH₂O), 7.07 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.9$, 2 H; OCCH_{arom}), 7.16 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.4$, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.50 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.4$, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.60 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.9$, 2 H; NCCCH_{arom}), 7.88 (s, 1 H; H_{triaz}).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH₃), 55.9 (OCHCH₂N), 62.2 (C_{triaz}CH₂O), 65.9 (OCH₂COO), 80.4 (OCHCH₂N), 105.7 (C_{arom}CN), 115.8 (2 C; OCCH_{arom}), 119.2 (CN), 123.5 (BrC_{arom}), 125.0 (C_{triaz}H), 128.5 (2 C; BrCCHCH_{arom}), 132.5 (2 C; BrCCH_{arom}), 134.2 (2 C; NCCCH_{arom}), 135.5 (CH₂CHC_{arom}), 142.9 (C_{triaz}CH₂O), 161.6 (OC_{arom}), 169.9 (OCH₂COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3388, 3149, 3107, 3049, 3030, 2955, 2926, 2912, 2874, 2557, 2222, 2160, 2114, 1899, 1744, 1645, 1604, 1575, 1557, 1506, 1490, 1455, 1447, 1429, 1408, 1382, 1345, 1328, 1301, 1256, 1224, 1214, 1167, 1138, 1121, 1076, 1050, 1035, 1011, 976, 896, 879, 855, 829, 821, 793, 737, 711, 695, 649, 586, 546, 529, 479, 464, 430, 404, 395.

MS (ESI): $m/z = [M+H]^+$ calculated for C₂₁H₂₀BrN₄O₄: 471.0662; found: 471.0659, $[M+Na]^+$ calculated for C₂₁H₁₉BrNaN₄O₄: 493.0482; found: 493.0475.

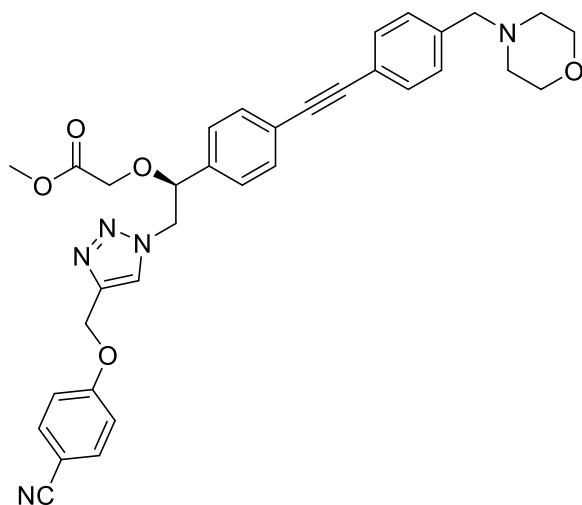
TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): $R_f = 0.17$

$[\alpha]_D^{20} = +265.0$ (1.0, MeOH).

m.p. = 124.2 °C

HPLC (method 1): $t_R = 22.833$ min, purity 96.9 %.

Methyl-(S)-2-(2-(4-(4-(cyanophenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56d)



Chemical Formula: C₃₄H₃₃N₅O₅

Molecular Weight: 591.6680 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55d** (198 mg, 0.42 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (14.7 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), copper iodide (7.7 mg, 0.04 mmol, 10 mol%), and potassium carbonate (129 mg, 0.93 mmol, 2.23 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 11.9 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (98 mg, 0.49 mmol, 1.16 eq.) in dry DMF (10 mL) was added dropwise over a period of 80 min. Then the solution was stirred at 110 °C for 1.5 h. After cooling to ambient temperature, saturated ammonium chloride solution (30 mL) and ethyl acetate (30 mL) were added. The phases were separated and the organic phase was washed with 30 mL saturated ammonium chloride solution for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography for two times (normal phase, m_{silica} = 50 g, dichloromethane / methanol 100:0 → 97:3; normal phase, m_{silica} = 50 g, petroleum ether / ethyl acetate 20:80 → 0:100) to give **56d** as yellow solid (144 mg, 0.24 mmol, 58 %).

6. Experimental part

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 2.41-2.49 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.52 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 3.67 (s, 3 H; OCH_3), 3.69-3.74 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.84 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H; OCH_2COO), 4.06 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H; OCH_2COO), 4.58 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.3$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.3$, 1 H; OCHCH_2N), 4.66 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.7$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.3$, 1 H; OCHCH_2N), 4.86 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.7$, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.3$, 1 H; OCHCH_2N), 5.27 (s, 2 H; $\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 7.07 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.9$, 2 H; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 7.27 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.2$, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 7.34 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.1$, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 7.49 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.1$, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 7.52 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.2$, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 7.59 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.9$, 2 H; $\text{NCCCH}_{\text{arom}}$), 7.87 (s, 1 H; H_{triaz}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 53.8 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 55.9 (OCHCH_2N), 62.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 63.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.0 (OCH_2COO), 67.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 80.7 (OCHCH_2N), 88.5 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 90.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 104.6 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CN}$), 115.8 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 119.2 (CN), 121.6 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 124.7 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.0 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 126.9 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 131.7 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 132.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 134.2 (2 C; $\text{OCCHCH}_{\text{arom}}$), 136.4 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 138.9 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.8 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 161.6 (OC_{arom}), 169.9 (OCH_2COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2855, 2809, 2224, 1735, 1604, 1507, 1292, 1249, 1218, 1172, 1114, 1047, 1005, 914, 865, 833, 792, 548.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5$: 592.2554; found: 592.2535.

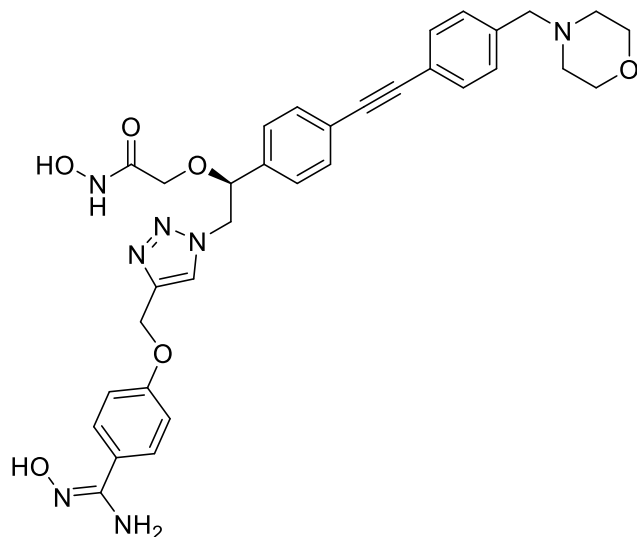
TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.19$

$[\alpha]_D^{20} = +101.5$ (1.3, MeOH).

m.p. = 118.9 °C

HPLC (method 1): $t_R = 19.713$ min, purity 98.5 %.

(S)-N-hydroxy-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-((4-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetamide (46q)



Chemical Formula: C₃₃H₃₅N₇O₆

Molecular Weight: 625.6860 g/mol

56d (39 mg, 0.066 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (0.6 mL, 9.1 mL/mmol) and 2-propanol (0.6 mL, 9.1 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 2 mL, 30.4 mmol, 461 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 16 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46q** as a white solid (29.2 mg, 0.047 mmol, 71 %).

6. Experimental part

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.32-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.61 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.73 (s, 1 H; OCH₂COO), 4.66 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H; OCHCH₂N), 4.74 (dd, ³J_{H,H'} = 7.2, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.95 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ³J_{H,H'} = 7.0, 1 H; OCHCH₂N), 5.13-5.17 (m, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 5.72 (s, 2 H; NH₂), 7.02 (AA', ³J_{H,H'} = 8.9, 2 H; OCCH_{arom}), 7.31-7.38 (m, 4 H; CH₂CHCCH_{arom}, NCH₂CCH_{arom}), 7.48-7.53 (m, 4 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.52 (XX', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.61 (XX', ³J_{H,H'} = 8.9, 2 H; H₂NCCCH_{arom}), 8.24 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.92 (s, 1 H; OCNHOH), 9.46 (s, 1 H; H₂NCNOH), 10.54 (s, 1 H; OCNHOH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 54.2 (OCHCH₂N), 61.1 (C_{triaz}CH₂O), 62.0 (NCH₂C_{arom}), 66.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 66.7 (OCH₂COO), 79.4 (OCHCH₂N), 88.8 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 89.7 (NCH₂CCHCHCHCC_{alkyne}), 114.3 (2 C; OCCH_{arom}), 120.7 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 122.4 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 125.5 (C_{triaz}H), 126.1 (C_{arom}CNH₂), 126.7 (2 C; H₂NCCCH_{arom}), 127.3 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.2 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 131.3 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 131.5 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 138.0 (CH₂CHC_{arom}), 139.0 (NCH₂C_{arom}), 142.3 (C_{triaz}CH₂O), 150.5 (CNH₂), 158.5 (OC_{arom}), CH₂CONH.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2859, 2812, 1640, 1609, 1517, 1455, 1413, 1385, 1350, 1335, 1294, 1246, 1180, 1112, 1055, 1005, 917, 863, 836, 793, 778, 731, 685, 597, 570, 542, 528, 488, 473, 461, 451, 421, 406, 387.

MS (ESI): m/z = calculated for C₃₃H₃₆N₇O₆: 626.2722; found: 626.2778.

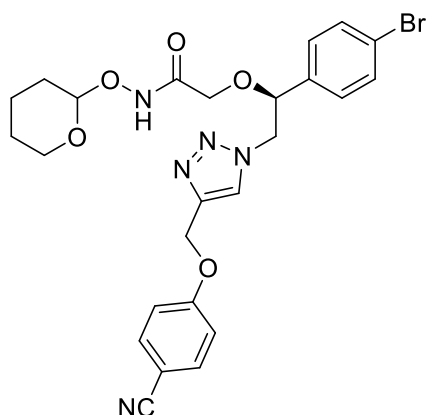
TLC (dichloromethane / methanol 9:1): R_f = 0.17

$[\alpha]_D^{20}$ = +8.3 (4.0, MeOH).

m.p. = 110.2 °C

HPLC (method 2): t_R = 12.040 min, purity 99.5 %.

2-((S)-1-(4-Bromophenyl)-2-(4-((4-cyanophenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy)-acetamide (59d)



Chemical Formula: C₂₅H₂₆BrN₅O₅

Molecular Weight: 556.4170 g/mol

58 (264 mg, 0.66 mmol, 1 eq.), **54d** (130 mg, 0.83 mmol, 1.25 eq.), sodium ascorbate (25.0 mg, 0.13 mmol, 19 mol%) and copper sulfate pentahydrate (17.7 mg, 0.07 mmol, 11 mol%) were dissolved in a mixture of water (7 mL, 10.6 mL/mmol) and *tert*-butanol (7 mL, 10.6 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 115 h. Then, concentrated sodium chloride solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ϕ = 4 cm, h = 13 cm, V = 30 mL, ethyl acetate / methanol 99:1) to give **59d** as brown oil (215 mg, 0.39 mmol, 58 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 1.50-1.91 (m, 6 H; NHOCHCH₂, NHOCHCH₂CH₂, NHOCHCH₂CH₂CH₂), 3.60-3.70 (m, 1 H; NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 3.76-3.85 (m, 1 H; OCH₂CONH), 3.95-4.13 (m, 2 H; NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂, OCH₂CONH), 4.49-4.64 (m, 2 H; OCHCH₂N), 4.78-4.87 (m, 1 H, OCHCH₂N), 4.92-5.01 (m, 1 H; NHOCH), 5.21-5.29 (m, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.02-7.07 (m, 2 H; OCCH_{arom}), 7.11-7.19 (m, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.48-7.54 (m, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.56-7.63 (m, 3 H; NCCCCH_{arom}, H_{triaz}), 9.16 (s, 1 H; NH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 18.4 ($\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2$), 25.1 ($\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.0 (NHOCHCH_2), 55.9 (OCHCH_2N), 62.1 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.6 (NHOCHOCH_2), 68.2 (OCH_2CONH), 80.8 (OCHCH_2N), 102.5 (NHOCH), 104.8 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CN}$), 115.7 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 119.1 (CN), 123.8 (BrC_{arom}), 124.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 128.3 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 132.7 ($\text{BrCC}_{\text{arom}}$), 134.2 (2 C; $\text{NCCCH}_{\text{arom}}$), 135.0 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCH}_{\text{arom}}$), 143.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 161.5 (OC_{arom}), 165.3 (OCH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3146, 2946, 2596, 2224, 2164, 2035, 1732, 1690, 1603, 1575, 1506, 1488, 1465, 1441, 1407, 1372, 1356, 1300, 1250, 1205, 1172, 1113, 1070, 1036, 1009, 996, 944, 895, 872, 833, 817, 790, 744, 716, 658, 607, 548, 522, 462, 432.

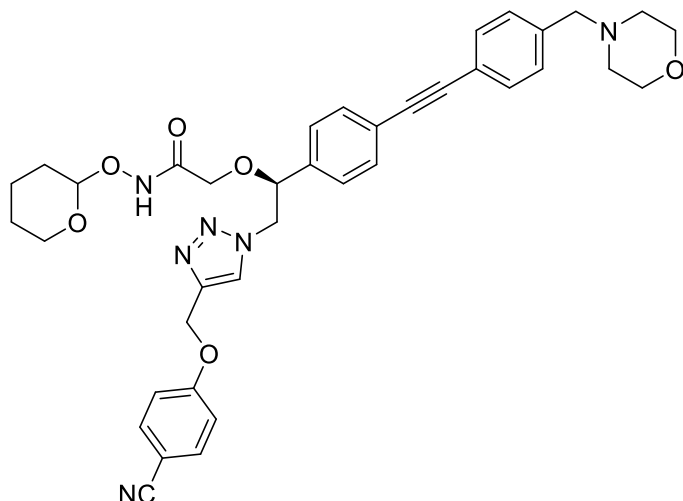
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNaN}_5\text{O}_5$: 578.1010; found: 578.1015; $[\text{M}+\text{H}-\text{tetrahydropyrany}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_5\text{O}_4$: 472.0615; found: 472.0600.

TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.42$

$[\alpha]_D^{20} = +40.0$ (0.9, MeOH).

HPLC (method 1): $t_R = 21.823$ min, purity 99.8 %.

2-((S)-2-(4-((4-cyanophenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-oxy)-acetamide (60d)



Chemical Formula: C₃₈H₄₀N₆O₆

Molecular Weight: 676.7740 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **59d** (117 mg, 0.21 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (7.7 mg, 11 μmol, 5 mol%), copper iodide (5.4 mg, 28 μmol, 13 mol%), and potassium carbonate (63 mg, 0.46 mmol, 2.17 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 11.9 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (90 mg, 0.45 mmol, 2.13 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 120 min. Then the solution was stirred at 110 °C for 1 h. After cooling to ambient temperature, saturated ammonium chloride solution (30 mL) and ethyl acetate (30 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate for two times. The combined organic phases were washed with 30 mL saturated ammonium chloride solution for three times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 4 cm, h = 16 cm, V = 30 mL, chloroform / methanol 97:3 → 95:5) to give **60d** as brown solid (84 mg, 0.12 mmol, 59 %).

6. Experimental part

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 1.50-1.97 (m, 6 H; NHOCHCH₂, NHOCHCH₂CH₂, NHOCHCH₂CH₂CH₂), 2.40-2.54 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.53 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.61-3.76 (m, 5 H; NCH₂CH₂O, NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 3.83 (d, ²J_{H,H'} = 15.0, 1 H; OCH₂COO), 3.97-4.13 (m, 2 H; OCH₂COO, NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 4.53-4.68 (m, 2 H; OCHCH₂N), 4.81-4.91 (m, 1 H; OCHCH₂N), 4.92-5.02 (m, 1 H; NHOCH), 5.23-5.29 (m, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.02-7.08 (m, 2 H; OCCH_{arom}), 7.21-7.28 (m, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.31-7.37 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.45-7.63 (m, 7 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}, NCCCH_{arom}, H_{triaz}), 9.16 (NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 18.4 (NHOCHCH₂CH₂), 25.1 (NHOCHCH₂CH₂CH₂), 28.0 (NHOCHCH₂), 53.7 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.8 (OCHCH₂N), 62.1 (2 C; C_{triaz}CH₂O, NHOCHCH₂CH₂CH₂C), 63.2 (NCH₂C_{arom}), 67.0 (2 C; NCH₂CH₂O), 81.1 (OCHCH₂N), 88.4 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.9 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 102.3 (NHOCH), 105.0 (C_{arom}CN), 115.7 (2 C; OCCH_{arom}), 119.4 (CN), 122.0 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.2 (C_{triaz}H), 124.8 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 126.7 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.4 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 131.8 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.6 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 134.2 (2 C; OCCHCH_{arom}), 136.0 (CH₂CHC_{arom}), 138.8 (NCH₂C_{arom}), 143.4 (C_{triaz}CH₂O), 161.6 (OC_{arom}), 163.6 (OCH₂CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3229, 2948, 2854, 2806, 2223, 1733, 1695, 1604, 1575, 1507, 1455, 1412, 1393, 1372, 1349, 1334, 1292, 1246, 1205, 1173, 1113, 1037, 1006, 945, 914, 896, 865, 834, 793, 726, 698, 661, 647, 607, 577, 548, 431, 378.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₈H₄₁N₆O₆: 677.3082; found: 677.3078.

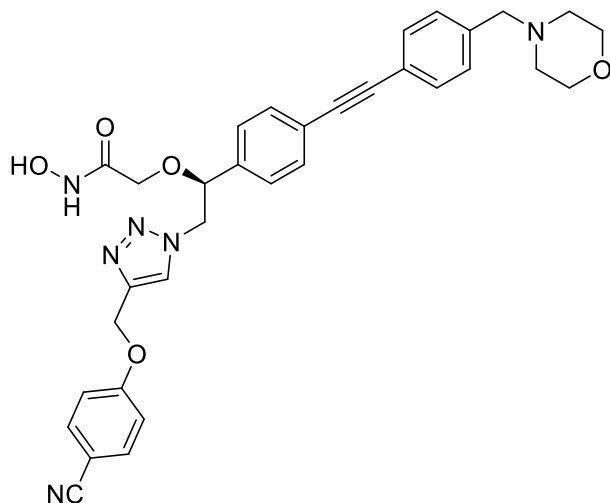
TLC (ethyl acetate): R_f = 0.17

$[\alpha]_D^{20}$ = +31.0 (1.5, MeOH).

m.p. = 72.0 °C

HPLC (method 1): t_R = 19.040 min, purity 86.4 %.

(S)-2-(2-(4-((4-Cyanophenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-*N*-hydroxyacetamide (46d)



Chemical Formula: C₃₃H₃₂N₆O₅

Molecular Weight: 592.6560 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **60d** (72 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry dichloromethane (5 mL, 47 mL/mmol). After addition of HCl (1 mL, concentrated solution in diethyl ether), the mixture was stirred for 14 h. The solvent was removed and the crude product purified by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 12 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46d** as a white solid (29 mg, 0.049 mmol, 46 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.32-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.73 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.67 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.74 (dd, ³J_{H,H'} = 7.2, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.95 (dd, ³J_{H,H'} = 4.7, ³J_{H,H'} = 6.8, 1 H; OCHCH₂N), 5.25 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.17-7.23 (m, 2 H; OCCH_{arom}), 7.29-7.34 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.34-7.39 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.46-7.53 (m, 4 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 7.76-7.80 (m, 2 H; NCCCH_{arom}), 8.25 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.92 (s, 1 H; NH), 10.52 (s, 1 H; OH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.2 (OCHCH_2N), 61.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.3 (OCHCH_2N), 88.9-89.8 (2 C; C_{alkyne}), 103.1 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CN}$), 115.9 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 119.3 (CN), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.3 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.8 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 134.2 (2 C; $\text{NCCCH}_{\text{arom}}$), 138.1 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 141.6 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_3$), 161.4 (OC_{arom}), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3225, 2965, 2859, 2814, 2224, 1643, 1603, 1578, 1515, 1444, 1413, 1374, 1350, 1291, 1231, 1173, 1111, 1045, 1006, 916, 863, 834, 791, 703, 657, 626, 548, 529, 488, 469, 449, 440, 420, 406.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 593.2507; found: 593.2494.

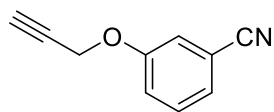
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): $R_f = 0.25$

$[\alpha]_D^{20} = -22.1$ (1.36, MeOH).

m.p. = 100.1 °C

HPLC (method 2): $t_R = 13.390$ min, purity 98.4 %.

3-(Prop-2-yn-1-yloxy)-benzonitrile (**54e**)



Chemical Formula: C₁₀H₇NO

Molecular Weight: 157.1720 g/mol

3-Cyanophenol (461 mg, 3.87 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (595 mg, 4.31 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in DMF (10 mL, 2.6 mL/mmol). The solution was stirred for 10 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 0.5 mL, 4.6 mmol, 1.2 eq.) was added and the stirring was continued for 21 h. After addition of ethyl acetate (50 mL), the solution was washed with water (50 mL) and with saturated NaCl solution (50 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 19:1 → 4:1) to give **54e** as colourless solid (515 mg, 3.28 mmol, 85 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.56 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 4.73 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 7.20-7.23 (m, 1 H; OCCH_{arom}CCN), 7.24-7.25 (m, 1 H; OCCH_{arom}CH), 7.28-7.32 (m, 1 H; NCCCCH_{arom}CH), 7.38-7.42 (m, 1 H; OCCHCH_{arom}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 56.2 (CH₂), 77.4 (C≡C-H), 113.5 (C_{arom}CN), 118.2 (OCC_{arom}HCH), 118.7 (CN), 120.4 (OCC_{arom}HCCN), 125.5 (NCCC_{arom}HCH), 130.5 (OCCHC_{arom}H), 157.7 (OC_{arom}).

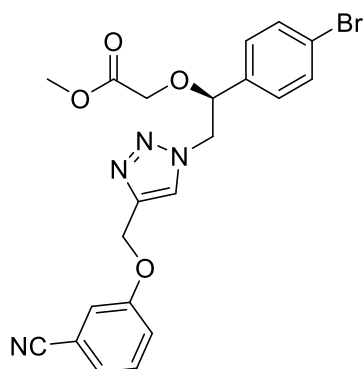
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3254, 3072, 2233, 2114, 1745, 1605, 1578, 1478, 1437, 1369, 1318, 1293, 1258, 1238, 1176, 1141, 1098, 1036, 1016, 990, 934, 876, 778, 705, 677, 624, 534, 475, 390.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 9:1): R_f = 0.31

m.p. = 62.8 °C

HPLC (method 1): t_R = 20.777 min, purity 99.9 %.

Methyl-(S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-(3-(cyanophenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55e)



Chemical Formula: $C_{21}H_{19}BrN_4O_4$

Molecular Weight: 471.3110 g/mol

51 (208 mg, 0.66 mmol, 1 eq.), **54e** (151 mg, 0.96 mmol, 1.45 eq.), sodium ascorbate (25 mg, 0.13 mmol, 19 mol%) and copper sulfate pentahydrate (16 mg, 0.06 mmol, 10 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 7.5 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 7.5 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 124 h. Then, the reactions mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times; the combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, $m_{silica} = 25$ g, petroleum ether / ethyl acetate 4:1 $\rightarrow$ 4:1) to give **55e** as colourless oil (269 mg, 0.571 mmol, 86 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 3.67 (s, 3 H; OCH_3), 3.82 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.04 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.55 (dd, $^3J_{H,H'} = 8.2$, $^2J_{H,H'} = 14.3$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.64 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.7$, $^2J_{H,H'} = 14.3$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.83 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.6$, $^3J_{H,H'} = 8.3$, 1 H, $OCHCH_2N$), 5.24 (s, 2 H, $C_{triaz}CH_2O$), 6.95-7.01 (m, 3 H; $OCCH_{arom}CCN$, $OCCH_{arom}CH$, $NCCCH_{arom}CH$), 7.17 (AA', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCHCH_{arom}$), 7.24-7.29 (m, 3 H; $OCCHCH_{arom}$), 7.35-7.42 (m, 1 H; $OCCHCH_{arom}$), 7.51 (XX', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCH_{arom}$), 7.88 (s, 1 H; H_{triaz}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 55.9 (OCHCH_2N), 62.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.0 (OCH_2COO), 80.4 (OCHCH_2N), 113.5 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CN}$), 118.4 ($\text{OCC}_{\text{arom}}\text{HCH}$), 118.7 (CN), 120.0 ($\text{OCC}_{\text{arom}}\text{HCCN}$), 123.5 (BrC_{arom}), 124.9 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 125.1 ($\text{NCCC}_{\text{arom}}\text{HCH}$), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 130.5 ($\text{OCCHC}_{\text{arom}}\text{H}$), 132.5 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.6 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 143.0 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 158.5 (OC_{arom}), 169.9 (OCH_2COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2230, 1750, 1592, 1578, 1485, 1431, 1406, 1327, 1288, 1256, 1217, 1118, 1071, 1050, 1031, 1009, 988, 939, 911, 824, 787, 730, 681, 587, 526, 474, 388.

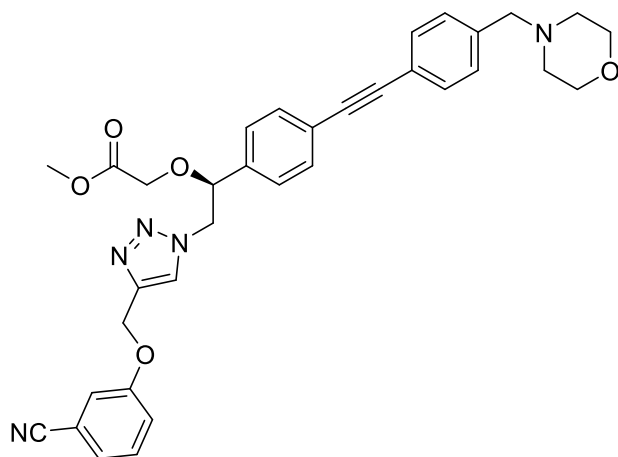
MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}_4^+$: 471.0662; found: 471.0661.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate): R_f = 0.24

$[\alpha]_D^{20}$ = +42.5 (0.8, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 23.110 min, purity 96.7 %.

Methyl-(S)-2-(2-(4-(3-(cyanophenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56e)



Chemical Formula: C₃₄H₃₃N₅O₅

Molecular Weight: 591.6680 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55e** (198 mg, 0.42 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (14 mg, 20 μmol, 5 mol%), copper iodide (10 mg, 53 μmol, 12 mol%), and potassium carbonate (169 mg, 1.22 mmol, 2.9 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 11.9 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (113 mg, 0.56 mmol, 1.3 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 60 min. Then the solution was stirred at 110 °C for 2.5 h. After cooling to ambient temperature, water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The phases were separated and the organic phase was washed with 50 mL saturated sodium chloride solution for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, chloroform / methanol 100:0 → 97:3) to give **56e** as yellow solid (144 mg, 0.23 mmol, 54 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.38-2.49 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.67 (s, 3 H; OCH₃), 3.69-3.75 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.84 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H; OCH₂COO), 4.07 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H; OCH₂COO), 4.58 (dd, ³J_{H,H'} = 8.4, ²J_{H,H'} = 14.3, 1 H; OCHCH₂N), 4.66 (dd, ³J_{H,H'} = 3.7, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.82 (dd, ³J_{H,H'} = 3.6, ³J_{H,H'} = 8.3, 1 H; OCHCH₂N), 5.24 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.22-7.30 (m, 5 H; OCCH_{arom}CCN, OCCH_{arom}CH, NCCCH_{arom}CH, CH₂CHCCH_{arom}), 7.31-7.41 (m, 3 H; OCCHCH_{arom}, NCH₂CCH_{arom}), 7.45-7.56 (m, 4 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.90 (s, 1 H; H_{triaz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH₃), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.9 (OCHCH₂N), 62.3 (C_{triaz}CH₂O), 63.2 (NCH₂C_{arom}), 65.9 (OCH₂COO), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.6 (OCHCH₂N), 88.5 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.6 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 113.4 (C_{arom}CN), 118.3 (OCC_{arom}HCH), 118.7 (CN), 120.0 (OCC_{arom}HCCN), 121.8 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.6 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 124.9 (C_{triaz}H), 125.1 (NCCC_{arom}HCH), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.3 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 130.5 (OCCHC_{arom}H), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.4 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.4 (CH₂CHC_{arom}), 138.7 (NCH₂C_{arom}), 142.9 (C_{triaz}CH₂O), 158.4 (OC_{arom}), 170.0 (OCH₂COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960, 2914, 2855, 2801, 2223, 1738, 1589, 1515, 1491, 1456, 1429, 1348, 1328, 1309, 1288, 1257, 1201, 1164, 1143, 1112, 1068, 1049, 1033, 1010, 989, 941, 912, 849, 832, 790, 754, 715, 677, 645, 622, 595, 560, 524, 489, 477, 429, 403.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₄H₃₄N₅O₅: 592.2554; found: 592.2560.

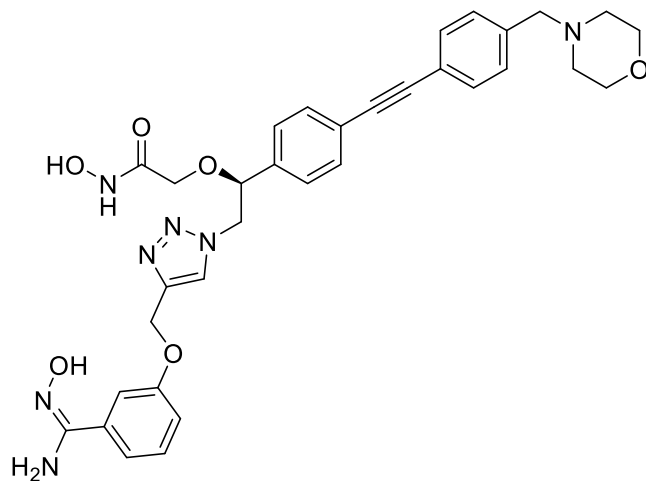
TLC (ethyl acetate): R_f = 0.42

$[\alpha]_D^{20}$ = +83.6 (1.4, dichloromethane).

m.p. = 144.3 °C

HPLC (method 1): t_R = 19.953 min, purity 98.7 %.

(S)-N-hydroxy-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-((3-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-phenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetamide (46r)



Chemical Formula: C₃₃H₃₅N₇O₆

Molecular Weight: 625.6860 g/mol

56e (76 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1.5 mL, 11.7 mL/mmol) and 2-propanol (1.5 mL, 11.7 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 3 mL, 45.5 mmol, 354 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 17.5 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46r** as a white solid (64 mg, 0.10 mmol, 80 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.31-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.74 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.67 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.74 (dd, ³J_{H,H'} = 7.3, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.95 (dd, ³J_{H,H'} = 4.6, ³J_{H,H'} = 6.8, 1 H; OCHCH₂N), 5.15 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 5.80 (s, 2 H; NH₂), 7.01-7.06 (m, 1 H; OCCH_{arom}CH), 7.26-7.30 (m, 2 H; OCCH_{arom}CCNH₂, OCCHCH_{arom}), 7.30-7.39 (m, 5 H; NCH₂CCH_{arom}, H₂NCCCH_{arom}CH, CH₂CHCCH_{arom}), 7.48-7.54 (m, 4 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}), 8.22 (CH_{triaz}), 8.91 (s, 1 H; NH), 9.63 (s, 1 H; H₂NCNOH), 10.56 (s, 1 H; HNOH).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.1 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.2 (OCHCH_2N), 61.1 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.4 (OCHCH_2N), 88.8 (2 C; C_{alkyne}), 111.8 ($\text{H}_2\text{NCCCH}_{\text{arom}}\text{HCH}$), 115.2 ($\text{OCC}_{\text{arom}}\text{HCH}$), 117.8 ($\text{OCC}_{\text{arom}}\text{HCCNH}_2$), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.4 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 127.3 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.1 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 129.2 ($\text{OCCHC}_{\text{arom}}\text{H}$), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.5 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 134.7 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CNH}_2$), 137.9 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_3$), 150.5 (CNH_2), 157.8 (OC_{arom}), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3241, 2859, 2814, 1642, 1580, 1516, 1496, 1444, 1412, 1370, 1350, 1335, 1311, 1291, 1229, 1112, 1051, 1007, 916, 863, 838, 792, 704, 656, 567, 550, 528.

MS (ESI): m/z = calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6$: 626.2722; found: 626.2730.

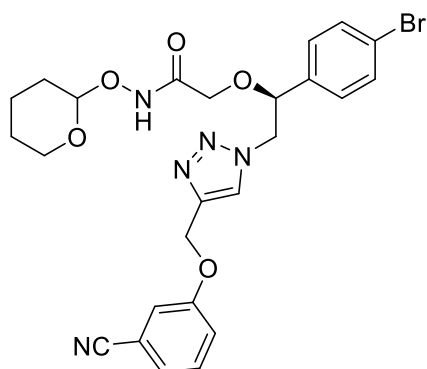
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.11

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.6 (1.74, MeOH).

m.p. = 116.8 °C

HPLC (method 1): t_R = 12.103 min, purity 98.6 %.

2-((S)-1-(4-Bromophenyl)-2-(4-((3-cyanophenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy)-acetamide (59e)



Chemical Formula: $C_{25}H_{26}BrN_5O_5$

Molecular Weight: 556.4170 g/mol

58 (221 mg, 0.55 mmol, 1 eq.), **54e** (130 mg, 0.83 mmol, 1.5 eq.), sodium ascorbate (22 mg, 0.11 mmol, 20 mol%) and copper sulfate pentahydrate (13.5 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) were dissolved in a mixture of water (4 mL, 7.2 mL/mmol) and *tert*-butanol (4 mL, 7.2 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 64 h. Then, concentrated sodium chloride solution (20 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography ($\varnothing = 2$ cm, $h = 24$ cm, $V = 20$ mL, dichloromethane / methanol 49:1) to give **59e** as yellow solid (244 mg, 0.44 mmol, 79 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 1.49-1.90 (m, 6 H; $NHOCHCH_2$, $NHOCHCH_2CH_2$, $NHOCHCH_2CH_2CH_2$), 3.60-3.72 (m, 1 H; $NHOCHCH_2CH_2CH_2CH_2$), 3.74-3.87 (m, 1 H; OCH_2CONH), 3.95-4.13 (m, 2 H; $NHOCHCH_2CH_2CH_2CH_2$, OCH_2CONH), 4.49-4.66 (m, 2 H; $OCHCH_2N$), 4.79-4.88 (m, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.92-5.02 (m, 1 H; $NHOCH$), 5.19-5.26 (m, 2 H; $C_{triaz}CH_2O$), 7.12-7.20 (m, 2 H; $BrCCHCH_{arom}$), 7.21-7.31 (m, 3 H; $OCCHCH_{arom}$), 7.36-7.43 (m, 1 H; $OCCHCH_{arom}$), 7.48-7.55 (m, 2 H; $BrCCH_{arom}$), 7.59-7.66 (m, 1 H; H_{triaz}), 9.25 (s, 1 H; NH).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 18.4 ($\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2$), 25.1 ($\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.0 (NHOCHCH_2), 55.7 (OCHCH_2N), 62.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.6 (NHOCHOCH_2), 68.1 (OCH_2CONH), 80.8 (OCHCH_2N), 102.5 (NHOCH), 113.5 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CN}$), 118.2 ($\text{OCC}_{\text{arom}}\text{HCH}$), 118.7 (CN), 119.9 ($\text{OCC}_{\text{arom}}\text{HCCN}$), 123.8 (BrC_{arom}), 124.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 125.1 ($\text{NCCC}_{\text{arom}}\text{HCH}$), 128.3 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 130.6 ($\text{OCCHC}_{\text{arom}}\text{H}$), 132.7 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.0 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 143.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 158.3 (OC_{arom}), 165.3 (OCH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3146, 2948, 2229, 1685, 1593, 1578, 1483, 1431, 1407, 1394, 1327, 1288, 1256, 1204, 1183, 1129, 1112, 1067, 1050, 1035, 1009, 989, 939, 895, 871, 816, 785, 745, 714, 680, 587, 520, 474, 447, 432, 387.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrNaN}_5\text{O}_5$: 578.1010; found: 578.1013; $[\text{M}+\text{H-tetrahydropyrany}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_5\text{O}_4$: 472.0615; found: 472.0615.

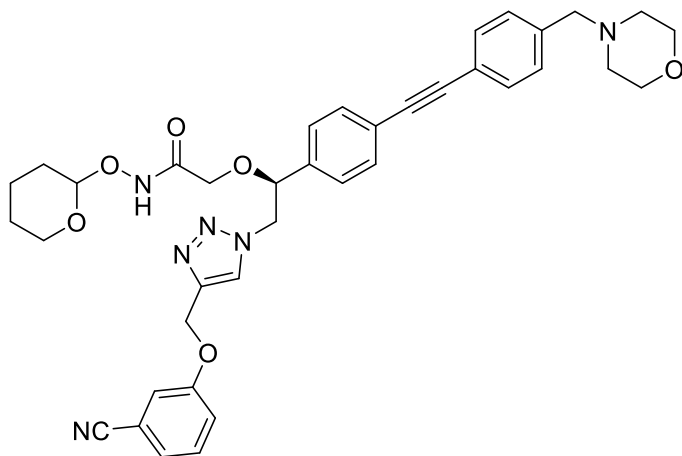
TLC (dichloromethane / methanol): $R_f = 0.22$.

$[\alpha]_D^{20} = 23.6$ (1.7, MeOH).

m.p. = 52.5 °C

HPLC (method 1): $t_R = 22.077$ min, purity 92.7 %.

2-((S)-2-(4-((3-cyanophenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-oxy)-acetamide (60e)



Chemical Formula: C₃₈H₄₀N₆O₆

Molecular Weight: 676.7740 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **59e** (209 mg, 0.38 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (10.8 mg, 15 μmol, 4 mol%), copper iodide (7.3 mg, 38 μmol, 10 mol%), and potassium carbonate (125 mg, 0.91 mmol, 2.4 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 13.3 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (116 mg, 0.58 mmol, 1.5 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 60 min. Then, the solution was stirred at 110 °C for 2 h. After cooling to ambient temperature, saturated sodium chloride solution (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (50 mL). The combined organic phases were washed with 50 mL saturated sodium chloride solution for three times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 4 cm, h = 20 cm, V = 30 mL, chloroform / methanol 39:1) to give **60e** as brown solid (141 mg, 0.21 mmol, 55 %).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 1.50-1.92 (m, 6 H; NHOCHCH₂, NHOCHCH₂CH₂, NHOCHCH₂CH₂CH₂), 2.40-2.54 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.64-3.75 (m, 5 H; NCH₂CH₂O, NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 3.83 (d, ²J_{H,H'} = 15.0, 1 H; OCH₂COO), 3.98-4.14 (m, 2 H; OCH₂COO, NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 4.53-4.67 (m, 2 H; OCHCH₂N), 4.82-4.91 (m, 1 H; OCHCH₂N), 4.95-5.04 (m, 1 H; NHOCH), 5.19-5.26 (m, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.21-7.30 (m, 5 H; CH₂CHCCH_{arom}, OCCH_{arom}CCN, OCCH_{arom}CH, NCCCH_{arom}CH), 7.31-7.36 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.36-7.41 (m, 1 H; OCCHCH_{arom}), 7.46-7.52 (m, 2 H; NCH₂CCHCH_{arom}), 7.52-7.61 (m, 3 H; CH₂CHCCHCH_{arom}, H_{triaz}), 9.16 (NH).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 18.5 (NHOCHCH₂CH₂), 25.1 (NHOCHCH₂CH₂CH₂), 28.1 (NHOCHCH₂), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.9 (OCHCH₂N), 62.3 (2 C; C_{triaz}CH₂O), 62.6 (NHOCHCH₂CH₂CH₂C), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 67.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 81.1 (OCHCH₂N), 88.4 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.9 (NCH₂CCHCHCHCC_{alkyne}), 102.4 (NHOCH), 113.5 (C_{arom}CN), 118.2 (OCC_{arom}HCH), 118.7 (CN), 119.9 (OCC_{arom}HCCN), 121.6 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.2 (C_{triaz}H), 125.3 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 126.8 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.3 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 130.7 (OCCHC_{arom}H), 131.8 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.6 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.0 (CH₂CHC_{arom}), 138.9 (NCH₂C_{arom}), 143.4 (C_{triaz}CH₂O), 158.3 (OC_{arom}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3675, 2970, 2229, 2165, 1696, 1595, 1578, 1559, 1541, 1516, 1481, 1454, 1433, 1411, 1394, 1349, 1331, 1289, 1257, 1205, 1184, 1112, 1066, 1051, 1037, 1008, 943, 896, 865, 839, 791, 713, 680, 647, 533, 501, 479, 444, 432, 420, 406, 387.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₈H₄₁N₆O₆: 677.3082; found: 677.3080.

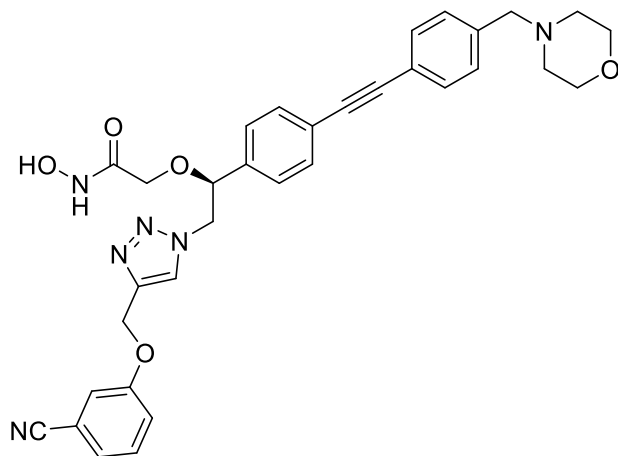
TLC (dichloromethane / methanol 49:1): R_f = 0.13

[α]_D²⁰ = +39.1 (1.1, MeOH).

m.p. = 63.2 °C

HPLC (method 1): t_R = 19.333 min, purity 92.7 %.

(S)-2-(2-(4-((3-Cyanophenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-*N*-hydroxyacetamide (46e)



Chemical Formula: C₃₃H₃₂N₆O₅

Molecular Weight: 592.6560 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **60e** (109 mg, 0.16 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry dichloromethane (5 mL, 31 mL/mmol). After addition of HCl (1 mL, concentrated solution in diethyl ether), the mixture was stirred for 18 h. The solvent was removed and the crude product purified by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 12 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46e** as a white solid (66 mg, 0.11 mmol, 69 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.30-2.41 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.61 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.74 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.68 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.75 (dd, ³J_{H,H'} = 7.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.95 (dd, ³J_{H,H'} = 4.6, ³J_{H,H'} = 6.8, 1 H; OCHCH₂N), 5.22 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.30-7.33 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.34-7.39 (m, 3 H; OCCH_{arom}CCN, CH₂CCHCH_{arom}), 7.40-7.44 (m, 1 H; NCCCH_{arom}CH), 7.47-7.53 (m, 5 H; OCCHCH_{arom}, CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 7.53-7.56 (m, 1 H; OCCH_{arom}CH), 8.24 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.91 (s, 1 H; NH), 10.56 (s, 1 H; OH).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.1 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.2 (OCHCH_2N), 61.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.4 (OCHCH_2N), 88.8 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 89.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 112.2 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CN}$), 117.8 ($\text{OCC}_{\text{arom}}\text{HCH}$), 118.6 (CN), 120.6 ($\text{OCC}_{\text{arom}}\text{HCCN}$), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.4 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 124.8 ($\text{NCCC}_{\text{arom}}\text{HCH}$), 125.7 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 130.8 ($\text{OCCHC}_{\text{arom}}\text{H}$), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 137.9 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 141.8 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_3$), 158.1 (OC_{arom}), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2867, 2815, 2222, 1666, 1643, 1579, 1516, 1482, 1443, 1412, 1350, 1333, 1290, 1232, 1112, 1048, 1008, 915, 864, 836, 791, 704, 682, 624, 566, 550, 528, 472, 453, 436, 420, 406, 389.

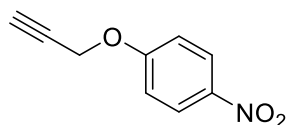
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 593.2507; found: 593.2503.

TLC (dichloromethane / methanol 19:1): $R_f = 0.12$.

$[\alpha]_D^{20} = -52.4$ (1.13, MeOH).

m.p. = 96.6 °C

HPLC (method 2): $t_R = 13.397$ min, purity 99.1 %.

1-Nitro-4-(prop-2-yn-1-yloxy)-benzene (54f)

Chemical Formula: C₉H₇NO₃

Molecular Weight: 177.1590 g/mol

Under nitrogen atmosphere, 4-nitrophenol (999 mg, 7.19 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (1.196 g, 8.67 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dry DMF (7 mL, 1 mL/mmol). The solution was stirred for 50 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 1 mL, 9.2 mmol, 1.3 eq.) was added and the stirring continued for 22 h. After addition of ethyl acetate (40 mL), the solution was washed with water (20 mL) and with saturated NaCl solution (20 mL, three times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, petroleum ether / ethyl acetate 49:1 → 4:1) to give **54f** as white solid (585 mg, 3.31 mmol, 46 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.58 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 4.80 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 7.05 (AA', ³J_{H,H'} = 9.3, 2 H; OCCH_{arom}), 8.22 (XX', ³J_{H,H'} = 9.3, 2 H; O₂NCCH_{arom}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 56.4 (CH₂), 77.2 (C≡C-H), 115.1 (2 C; OCCH_{arom}), 126.0 (2 C; O₂NCCH_{arom}), 142.3 (O₂NC_{arom}), 162.5 (OC_{arom}).

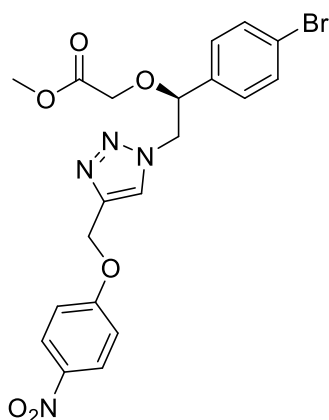
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3259, 3109, 3084, 2128, 1586, 1490, 1451, 1383, 1328, 1299, 1246, 1177, 1105, 1020, 973, 844, 749, 717, 663, 627, 534, 497.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): R_f = 0.80

m.p. = 113.1 °C

HPLC (method 1): t_R = 21.330 min, purity 99.9 %.

Methyl-(S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-(4-(nitrophenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55f)



Chemical Formula: C₂₀H₁₉BrN₄O₆

Molecular Weight: 491.2980 g/mol

51 (554 mg, 1.76 mmol, 1 eq.), **54f** (447 mg, 2.53 mmol, 1.43 eq.), sodium ascorbate (65 mg, 0.33 mmol, 19 mol%) and copper sulfate pentahydrate (67 mg, 0.27 mmol, 15 mol%) were dissolved in a mixture of water (13 mL, 7.4 mL/mmol) and *tert*-butanol (13 mL, 7.4 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 159 h. Then, water (50 mL), hydrochloric acid (1 M, 10 mL), and ethyl acetate (50 mL) were added. After phase separation, the organic phase was washed two times with saturated ammonium chloride solution (50 mL). The combined aqueous phases were extracted with ethyl acetate (50 mL) for two times; then the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography ($\varnothing$ = 4 cm, h = 16.5 cm, V = 30 mL, petroleum ether / ethyl acetate 1:1 $\rightarrow$ 1:4) to give **55f** as yellow solid (527 mg, 1.07 mmol, 61 %).

6. Experimental part

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 3.66 (s, 3 H; OCH₃), 3.81 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H, OCH₂COO), 4.03 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H, OCH₂COO), 4.55 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.4$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.2$, 1 H, OCHCH₂N), 4.65 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.4$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.2$, 1 H, OCHCH₂N), 4.82 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.4$, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.4$, 1 H, OCHCH₂N), 5.31 (s, 2 H, C_{triaz}CH₂O), 7.09 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 9.1$, 2 H; OCCH_{arom}), 7.16 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.4$, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.50 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.4$, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.95 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.21 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 9.1$, 2 H; O₂NCCH_{arom}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH₃), 56.0 (OCHCH₂N), 62.5 (C_{triaz}CH₂O), 65.9 (OCH₂COO), 80.3 (OCHCH₂N), 115.1 (2 C; OCCH_{arom}), 123.5 (BrC_{arom}), 126.1 (2 C; O₂NCCH_{arom}), 128.5 (2 H; BrCCHC_{arom}), 132.5 (2 C; BrCC_{arom}), 135.2 (CH₂CHC_{arom}), 142.0 (O₂NC_{arom}), 163.3 (OC_{arom}), 169.9 (OCH₂COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3153, 3113, 3084, 2958, 2928, 2872, 1728, 1592, 1509, 1346, 1299, 1252, 1178, 1112, 1055, 1008, 995, 851, 814, 780, 752, 691, 646, 636, 577, 512, 471, 392.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for C₂₀H₂₀BrN₄O₆: 491.0561; found: 491.0521, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for C₂₀H₁₉BrNaN₄O₆: 513.0380; found: 513.0341.

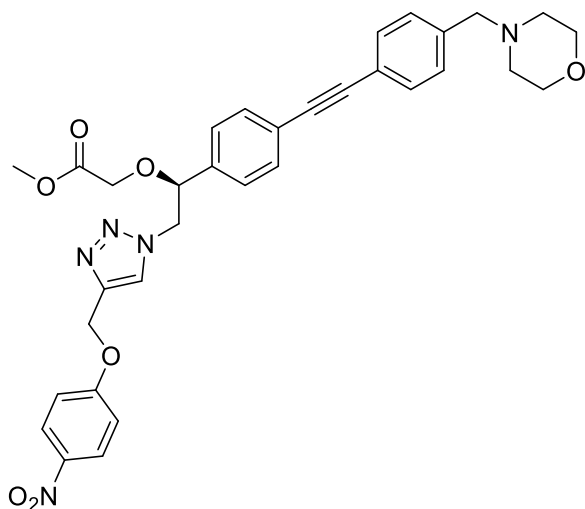
TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.68$

$[\alpha]_D^{20} = +53.8$ (1.6, MeOH).

m.p. = 107.0 °C

HPLC (method 1): $t_R = 23.440$ min, purity 95.3 %.

Methyl-(S)-2-(2-(4-(4-(nitrophenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56f)



Chemical Formula: C₃₃H₃₃N₅O₇

Molecular Weight: 611.6550 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55f** (200 mg, 0.41 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (13.9 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), copper iodide (8.4 mg, 0.04 mmol, 11 mol%), and potassium carbonate (136 mg, 0.99 mmol, 2.42 eq) were dissolved in dry DMF (10 mL, 24.6 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (95 mg, 0.47 mmol, 2.42 eq.) in dry DMF (10 mL) was added dropwise over a period of 80 min. Then the solution was stirred at 110 °C for 4 h. After cooling to ambient temperature, ethyl acetate (50 mL) were added. The mixture was washed with 50 mL saturated ammonium chloride solution for three times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography for two times (normal phase, m_{silica} = 50 g, petroleum ether / ethyl acetate 20:80 → 0:100; normal phase, m_{silica} = 50 g, chloroform / methanol 100:0 → 98:2) to give **56f** as yellow solid (129 mg, 0.21 mmol, 52 %).

6. Experimental part

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 2.40-2.50 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.52 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 3.67 (s, 3 H; OCH_3), 3.69-3.74 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.84 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H; OCH_2COO), 4.06 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H; OCH_2COO), 4.59 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.3$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.2$, 1 H; OCHCH_2N), 4.67 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.7$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.2$, 1 H; OCHCH_2N), 4.86 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.7$, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.3$, 1 H; OCHCH_2N), 5.32 (s, 2 H; $\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 7.09 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 9.3$, 2 H; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 7.27 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.3$, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 7.34 (AA', $^3J_{\text{H,H}'} = 8.1$, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 7.46-7.56 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$, $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 7.90 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.21 (XX', $^3J_{\text{H,H}'} = 9.3$, 2 H; $\text{O}_2\text{NCCH}_{\text{arom}}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 53.8 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 55.9 (OCHCH_2N), 62.6 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 63.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 65.9 (OCH_2COO), 67.1 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 80.7 (OCHCH_2N), 88.5 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 90.6 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 115.1 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 121.8 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 124.7 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.1 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 126.1 (2 C; $\text{OCCHCH}_{\text{arom}}$), 126.9 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 131.7 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 132.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 136.4 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 138.9 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.0 ($\text{O}_2\text{NC}_{\text{arom}}$), 142.6 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 163.3 (OC_{arom}), 170.0 (OCH_2COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2855, 2810, 1749, 1697, 1670, 1606, 1593, 1513, 1495, 1454, 1437, 1340, 1254, 1216, 1175, 1111, 1068, 1049, 1006, 984, 914, 865, 832, 796, 780, 750, 708, 690, 635, 529, 497.

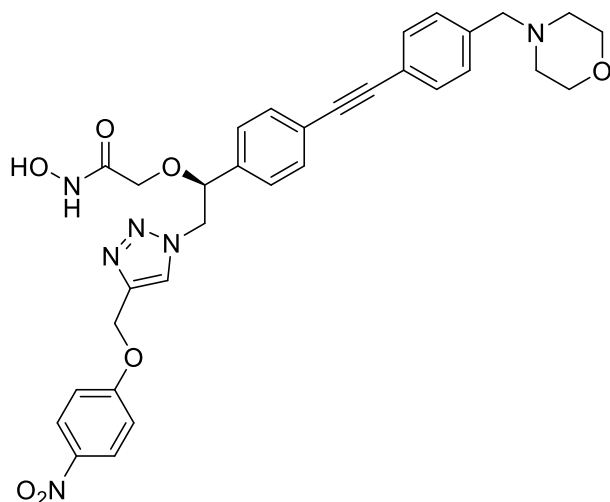
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_7$: 612.2453; found: 612.2459.

TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.20$

$[\alpha]_D^{20} = +91.3$ (1.5, MeOH).

HPLC (method 1): $t_R = 20.173$ min, purity 89.5 %.

(S)-N-hydroxy-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-((4-nitrophenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetamide (46f)



Chemical Formula: C₃₂H₃₂N₆O₇

Molecular Weight: 612.6430 g/mol

56f (49 mg, 0.080 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (0.5 mL, 6.2 mL/mmol) and 2-propanol (0.5 mL, 6.2 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 1 mL, 15.2 mmol, 189 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 16.5 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46f** as a white solid (23 mg, 0.038 mmol, 47 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.33-2.38 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.74 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.68 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.75 (dd, ³J_{H,H'} = 7.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.95 (dd, ³J_{H,H'} = 4.6, ³J_{H,H'} = 6.9, 1 H; OCHCH₂N), 5.32 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.23-7.27 (m, 2 H; OCCH_{arom}), 7.29-7.34 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.35-7.39 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.46-7.53 (m, 4 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 8.19-8.24 (m, 2 H; O₂NCCH_{arom}), 8.26 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.92 (s, 1 H; NH), 10.55 (s, 1 H; OH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.2 (OCHCH_2N), 61.9 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.3 (OCHCH_2N), 88.7-90.4 (2 C; C_{alkyne}), 115.4 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 120.8 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.6 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.8 (2 C; $\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 131.3 (3 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$, $\text{O}_2\text{NCCH}_{\text{arom}}$), 131.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 138.1 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 141.1 ($\text{O}_2\text{NC}_{\text{arom}}$), 141.5 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_3$), 163.3 (OC_{arom}), 164.9 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3146, 2858, 2814, 1672, 1607, 1591, 1511, 1495, 1455, 1412, 1339, 1297, 1255, 1174, 1111, 1051, 1003, 915, 865, 842, 792, 780, 752, 689, 635, 551, 529, 501, 439, 419, 406, 388.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_7$: 613.2405; found: 613.2407.

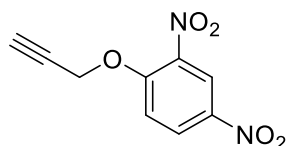
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): $R_f = 0.31$

$[\alpha]_D^{20} = -9.0$ (1.34, MeOH).

m.p. = 87.5 °C

HPLC (method 2): $t_R = 13.490$ min, purity 97.7 %.

2,4-Dinitro-1-(prop-2-yn-1-yloxy)-benzene (54u)



Chemical Formula: C₉H₆N₂O₅

Molecular Weight: 222.1560 g/mol

Under nitrogen atmosphere, 2,4-dinitrophenol (512 mg, 1.95 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (833 mg, 6.04 mmol, 3.1 eq.) were dissolved in dry DMF (3 mL, 1.5 mL/mmol). The solution was stirred for 45 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 1 mL, 9.2 mmol, 4.7 eq.) was added and the stirring continued for 16 h. After addition of ethyl acetate (20 mL), the solution was washed with water (20 mL) and with saturated ammonium chloride solution (20 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 9:1 → 7:3) to give **54u** as yellow solid (0.28 g, 1.26 mmol, 45 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.68 (t, ³J_{H,H'} = 2.5, 1 H; H_{alkyne}), 4.99 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 7.41 (d, ³J_{H,H'} = 9.3, 1 H; OCCH_{arom}), 8.46 (dd, ³J_{H,H'} = 9.3, ⁴J_{H,H'} = 2.8, 1 H; O₂NCCH_{arom}CH), 8.77 (d, ⁴J_{H,H'} = 2.8, 1 H; O₂NCCH_{arom}CNO₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 58.0 (CH₂), 75.8 (C≡C-H), 78.7 (C≡C-H), 115.4 (OCCH_{arom}), 122.1 (O₂NCCH_{arom}CNO₂), 128.9 (O₂NCCH_{arom}CH), 139.6 (OCC_{arom}NO₂), 141.0 (OCCHCHC_{arom}NO₂), 155.2 (OC_{arom}).

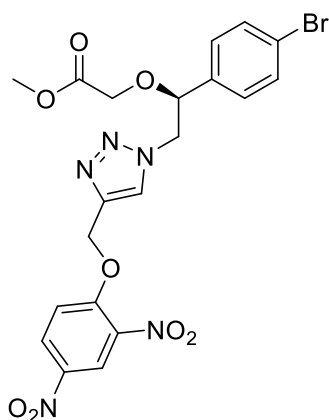
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3294, 3266, 3067, 2134, 1602, 1523, 1488, 1452, 1379, 1346, 1283, 1255, 1156, 1071, 994, 968, 910, 829, 757, 743, 720, 684, 657, 549, 496.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): R_f = 0.62

m.p. = 101.9 °C

HPLC (method 1): t_R = 21.113 min, purity 99.7 %.

Methyl-(S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-(2,4-(dinitrophenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55u)



Chemical Formula: $C_{20}H_{18}BrN_5O_8$

Molecular Weight: 536.2950 g/mol

51 (187 mg, 0.60 mmol, 1 eq.), **54u** (137 mg, 0.62 mmol, 1.04 eq.), sodium ascorbate (27 mg, 0.14 mmol, 23 mol%) and copper sulfate pentahydrate (17 mg, 0.07 mmol, 11 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 8.4 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 8.4 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 134 h. Then saturated ammonium chloride solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, $m_{silica} = 25$ g, petroleum ether / ethyl acetate 3:2 $\rightarrow$ 1:4) to give **55u** as yellow solid (264 mg, 0.49 mmol, 83 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 3.66 (s, 3 H; OCH_3), 3.81 (d, $^2J_{H,H'} = 16.4$, 1 H, OCH_2COO), 4.05 (d, $^2J_{H,H'} = 16.4$, 1 H, OCH_2COO), 4.55 (dd, $^3J_{H,H'} = 8.5$, $^2J_{H,H'} = 14.3$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.65 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.4$, $^2J_{H,H'} = 14.3$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.82 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.4$, $^3J_{H,H'} = 8.5$, 1 H, $OCHCH_2N$), 5.52 (s, 2 H, $C_{triaz}CH_2O$), 7.17 (AA', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCHCH_{arom}$), 7.51 (XX', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCH_{arom}$), 7.59 (d, $^3J_{H,H'} = 9.3$, 1 H; $OCCH_{arom}$), 8.04 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.43 (dd, $^4J_{H,H'} = 2.8$, $^3J_{H,H'} = 9.3$, 1 H; $O_2NCCH_{arom}CHCO$), 8.73 (d, $^4J_{H,H'} = 2.8$, 1 H, $O_2NCCH_{arom}CNO_2$).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 56.0 (OCHCH_2N), 64.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 65.8 (OCH_2COO), 80.1 (OCHCH_2N), 115.7 ($\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 121.9 ($\text{O}_2\text{NCCH}_{\text{arom}}\text{CNO}_2$), 123.6 (BrC_{arom}), 125.7 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHC}_{\text{arom}}$), 129.2 ($\text{O}_2\text{NCCH}_{\text{arom}}\text{CHCO}$), 132.5 (2 C; $\text{BrCC}_{\text{arom}}$), 139.4 ($\text{OCC}_{\text{arom}}\text{NO}_2$), 140.5 ($\text{OCCHCHC}_{\text{arom}}\text{NO}_2$), 141.5 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 156.0 (OC_{arom}), 169.9 (OCH_2COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3136, 3102, 2953, 2901, 1745, 1605, 1524, 1487, 1459, 1427, 1408, 1377, 1365, 1345, 1279, 1216, 1154, 1118, 1057, 1010, 1000, 978, 920, 898, 849, 824, 787, 741, 707, 697, 679, 660, 635, 590, 563, 524, 505, 464, 438, 420, 383.

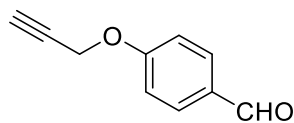
MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_5\text{O}_8$: 536.0412; found: 536.0391.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): R_f = 0.10

$[\alpha]_D^{20}$ = +51.4 (1.8, MeOH).

m.p. = 132.7 °C

HPLC (method 1): t_R = 23.523 min, purity 99.6 %.

4-(Prop-2-yn-1-yloxy)-benzaldehyde (54I)Chemical Formula: C₁₀H₈O₂

Molecular Weight: 160.1720 g/mol

Under nitrogen atmosphere, 4-hydroxybenzaldehyde (891 mg, 7.30 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (1.209 g, 8.76 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dry DMF (7 mL, 1 mL/mmol). The solution was stirred for 50 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 1 mL, 9.2 mmol, 1.3 eq.) was added and the stirring continued for 22 h. After addition of ethyl acetate (40 mL), the solution was washed with water (20 mL) and with saturated NaCl solution (20 mL, three times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, petroleum ether / ethyl acetate 49:1 → 4:1) to give **54I** as white solid (0.35 g, 2.2 mmol, 30 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.57 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 4.79 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 7.10 (AA', ³J_{H,H'} = 8.4, 2 H; OCCH_{arom}), 7.86 (XX', ³J_{H,H'} = 8.4, 2 H; OHC-CCH_{arom}), 9.91 (s, 1 H; CHO).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 56.1 (CH₂), 76.5 (C≡C-H), 100.1 (OC_{arom}), 115.3 (2 C; OCCH_{arom}), 132.0 (2 C; OHCCCH_{arom}), 162.5 (C_{arom}CHO), 190.9 (CHO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3206, 2929, 2832, 2808, 2749, 2122, 1678, 1601, 1574, 1505, 1426, 1395, 1379, 1301, 1248, 1239, 1214, 1168, 1108, 1006, 968, 860, 825, 808, 764, 698, 652, 620, 509.

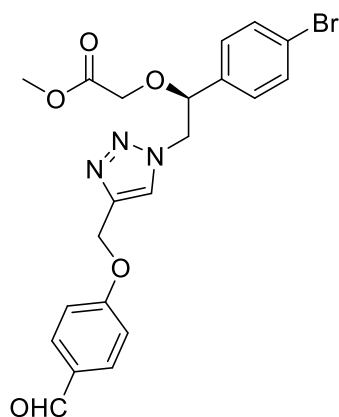
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₁₀H₉O₂: 161.0597; found: 161.0629.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 19:1): R_f = 0.23

m.p. = 80.9 °C

HPLC (method 1): t_R = 19.477 min, purity 99.0 %.

Methyl-(S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-(4-(formylphenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55I)



Chemical Formula: $C_{21}H_{20}BrN_3O_5$

Molecular Weight: 474.3110 g/mol

51 (198 mg, 0.63 mmol, 1 eq.), **54I** (152 mg, 0.95 mmol, 1.51 eq.), sodium ascorbate (25 mg, 0.13 mmol, 20 mol%) and copper sulfate pentahydrate (19 mg, 0.08 mmol, 12 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 7.9 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 7.9 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 134 h. Then saturated ammonium chloride solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, $m_{silica} = 25$ g, petroleum ether / ethyl acetate 3:2 $\rightarrow$ 3:7) to give **55I** as white solid (252 mg, 0.53 mmol, 84 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 3.66 (s, 3 H; OCH_3), 3.81 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.03 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.55 (dd, $^3J_{H,H'} = 8.2$, $^2J_{H,H'} = 14.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.64 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.7$, $^2J_{H,H'} = 14.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.82 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.7$, $^3J_{H,H'} = 8.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 5.31 (s, 2 H, $C_{triaz}CH_2O$), 7.12 (AA', $^3J_{H,H'} = 8.8$, 2 H; $OCCH_{arom}$), 7.16 (AA', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCHCH_{arom}$), 7.49 (XX', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCH_{arom}$), 7.85 (XX', $^3J_{H,H'} = 8.8$, 2 H; $OHCCCH_{arom}$), 7.88 (s, 1 H; H_{triaz}), 9.89 (s, 1 H; CHO).

6. Experimental part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 55.9 (OCHCH_2N), 62.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 65.9 (OCH_2COO), 80.3 (OCHCH_2N), 115.3 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 123.5 (BrC_{arom}), 125.0 (CH_{triaz}), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CHO}$), 132.1 (2 C; $\text{OHCCCH}_{\text{arom}}$), 132.5 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.5 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 143.1 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 163.3 (OC_{arom}), 169.9 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$), 191.0 (CHO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3151, 3105, 2952, 2912, 2756, 1754, 1682, 1599, 1575, 1508, 1488, 1458, 1445, 1428, 1408, 1379, 1301, 1253, 1213, 1159, 1119, 1074, 1050, 1035, 1010, 974, 864, 826, 777, 727, 712, 695, 658, 642, 610, 584, 525, 513, 465, 431.

MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_5$: 474.0659; found: 474.0656.

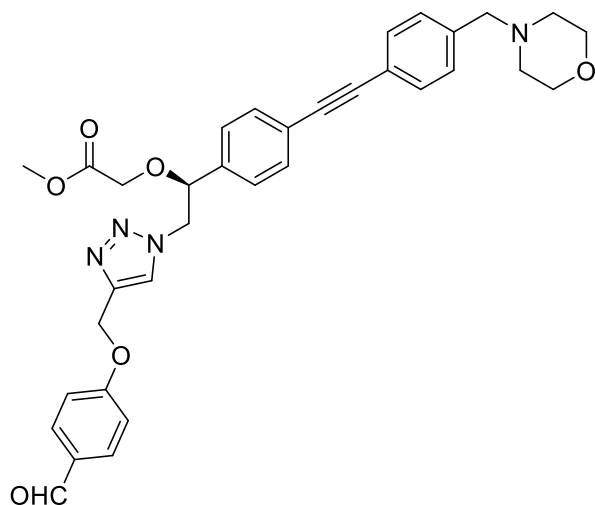
TLC (ethyl acetate): R_f = 0.60

$[\alpha]_D^{20}$ = +43.3 (1.2, MeOH).

m.p. = 111.5 °C

HPLC (method 1): t_R = 22.207 min, purity 96.6 %.

Methyl-(S)-2-(2-(4-(4-(formylphenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56l)



Chemical Formula: C₃₄H₃₄N₄O₆

Molecular Weight: 594.6680 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55l** (167 mg, 0.35 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (25 mg, 36 μmol, 10 mol%), copper iodide (6.5 mg, 34 μmol, 10 mol%), and potassium carbonate (51 mg, 0.37 mmol, 1.05 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 14.2 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (131 mg, 0.65 mmol, 1.85 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 60 min. Then, the solution was stirred at 110 °C for 3 h. After cooling to ambient temperature, ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL) were added. The mixture was washed with 50 mL saturated sodium chloride solution (50 mL) for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, chloroform / methanol 100:0 → 97:3) to give **56l** as yellow solid (105 mg, 0.18 mmol, 50 %).

6. Experimental part

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.38-2.52 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.53 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.67 (s, 3 H; OCH₃), 3.69-3.75 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.84 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H; OCH₂COO), 4.06 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H; OCH₂COO), 4.59 (dd, ³J_{H,H'} = 8.3, ²J_{H,H'} = 14.3, 1 H; OCHCH₂N), 4.66 (dd, ³J_{H,H'} = 3.7, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.86 (dd, ³J_{H,H'} = 3.6, ³J_{H,H'} = 8.4, 1 H; OCHCH₂N), 5.31 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.12 (AA', ³J_{H,H'} = 8.7, 2 H; OCCH_{arom}), 7.25-7.29 (m, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.32-7.36 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.46-7.53 (m, 4 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.85 (XX', ³J_{H,H'} = 8.7, 2 H; OHCCCH_{arom}), 7.88 (s, 1 H; H_{triaz}), 9.89 (s, 1 H; CHO).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH₃), 53.7 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.9 (OCHCH₂N), 62.3 (C_{triaz}CH₂O), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 66.0 (OCH₂COO), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.7 (OCHCH₂N), 88.4 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.5 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 115.3 (2 C; OCCH_{arom}), 121.8 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.6 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 124.9 (C_{triaz}H), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.3 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 130.4 (C_{arom}CHO), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.1 (2 C; OHCCCH_{arom}), 132.4 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.5 (CH₂CHC_{arom}), 143.0 (C_{triaz}CH₂O), 163.3 (OC_{arom}), 169.9 (OCH₂COO), 190.9 (CHO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2921, 2853, 1749, 1691, 1598, 1577, 1508, 1455, 1436, 1412, 1393, 1349, 1307, 1291, 1249, 1213, 1160, 1112, 1067, 1053, 1006, 993, 914, 865, 827, 771, 711, 643, 606, 574, 554, 514.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₄H₃₅N₄O₆: 595.2551; found: 595.2556.

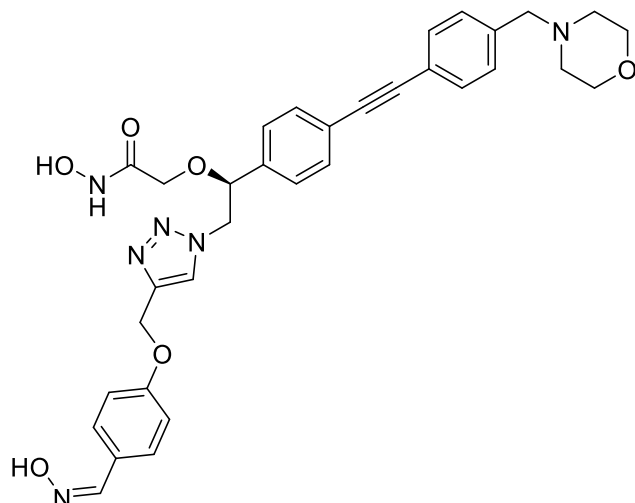
TLC (chloroform / methanol 97:3): R_f = 0.47

$[\alpha]_D^{20}$ = +94.4 (1.8, MeOH).

m.p. = 92.4 °C

HPLC (method 1): t_R = 19.127 min, purity 94.4 %.

(S)-N-Hydroxy-2-(2-(4-((4-((hydroxyimino)-methyl)-phenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetamide (46s)



Chemical Formula: C₃₃H₃₄N₆O₆

Molecular Weight: 610.6710 g/mol

56l (69 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1.5 mL, 12.9 mL/mmol) and 2-propanol (1.5 mL, 12.9 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 3 mL, 45.5 mmol, 392 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 16 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46s** as a white solid (54 mg, 0.088 mmol, 76 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.32-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.61 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.74 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.67 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.74 (dd, ³J_{H,H'} = 7.3, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.95 (dd, ³J_{H,H'} = 4.6, ³J_{H,H'} = 6.5, 1 H; OCHCH₂N), 5.16 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.03-7.07 (m, 2 H; OCCH_{arom}), 7.30-7.35 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.35-7.39 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.47-7.54 (m, 6 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}, ONCHCCH_{arom}), 8.07 (s, 1 H; HONCHC_{arom}), 8.23 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.92 (s, 1 H; CONH), 10.56 (s, 1 H; CONHOH), 10.98 (s, 1 H; HONCHC_{arom}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.1 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.2 (OCHCH_2N), 61.1 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.4 (OCHCH_2N), 88.8, ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 89.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 115.0 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.4 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.5 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 125.9 ($\text{HONCHCCH}_{\text{arom}}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 127.8 (2 C; $\text{ONCHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 137.9 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 147.6 ($\text{HONCHCCH}_{\text{arom}}$), 142.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_3$), 158.8 (OC_{arom}), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3199, 2868, 2815, 1671, 1605, 1576, 1512, 1454, 1412, 1349, 1335, 1295, 1242, 1173, 1111, 1050, 1004, 957, 917, 864, 830, 792, 778, 719, 691, 669, 640, 624, 580, 529, 489, 471, 453, 440, 417, 406, 388.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 611.2613; found: 611.2607.

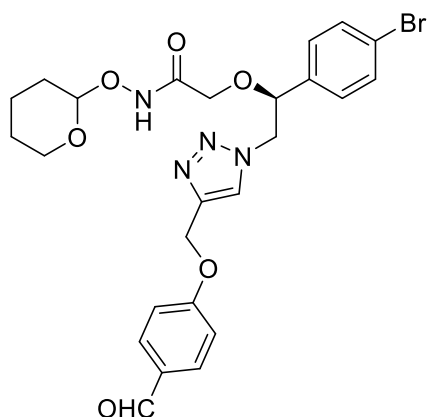
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): $R_f = 0.18$

$[\alpha]_D^{20} = -31.1$ (1.64, MeOH).

m.p. = 147.2 °C

HPLC (method 2): $t_R = 12.930$ min, purity 99.4 %.

2-((S)-1-(4-bromophenyl)-2-(4-((4-formylphenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy)-acetamide (59l)



Chemical Formula: $C_{25}H_{27}BrN_4O_6$

Molecular Weight: 559.4170 g/mol

58 (272 mg, 0.68 mmol, 1 eq.), **54l** (126 mg, 0.79 mmol, 1.16 eq.), sodium ascorbate (24.6 mg, 0.12 mmol, 18 mol%) and copper sulfate pentahydrate (20.4 mg, 0.08 mmol, 12 mol%) were dissolved in a mixture of water (7 mL, 10.3 mL/mmol) and *tert*-butanol (7 mL, 10.3 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 90 h. Then, concentrated sodium chloride solution (30 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography ($\varnothing = 4$ cm, $h = 17$ cm, $V = 30$ mL, petroleum ether / ethyl acetate 1:1 $\rightarrow$ ethyl acetate $\rightarrow$ ethyl acetate / methanol 1:1) to give **59l** as yellow oil (232 mg, 0.42 mmol, 61 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 $^{\circ}C$): δ [ppm] = 1.50-1.92 (m, 6 H; $NHOCHCH_2$, $NHOCHCH_2CH_2$, $NHOCHCH_2CH_2CH_2$), 3.61-3.71 (m, 1 H; $NHOCHCH_2CH_2CH_2CH_2$), 3.76-3.86 (m, 1 H; OCH_2CONH), 3.95-4.13 (m, 2 H; $NHOCHCH_2CH_2CH_2CH_2$, OCH_2CONH), 4.49-4.64 (m, 2 H; $OCHCH_2N$), 4.79-4.87 (m, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.93-5.02 (m, 1 H; $NHOCH$), 5.27-5.33 (m, 2 H; $C_{triaz}CH_2O$), 7.07-7.19 (m, 4 H; $OCCH_{arom}$, $BrCCHCH_{arom}$), 7.48-7.55 (m, 2 H; $BrCCH_{arom}$), 7.56-7.64 (m, 1 H; H_{triaz}), 7.82-7.89 (m, 2 H; $OHCCCH_{arom}$), 9.15 (s, 1 H; NH), 9.90 (s, CHO).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 18.5 ($\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2$), 25.1 ($\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.1 (NHOCHCH_2), 55.8 (OCHCH_2N), 61.8 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.2 (NHOCHOCH_2), 67.8 (OCH_2CONH), 81.0 (OCHCH_2N), 100.1 (NHOCH), 115.2 (2 C; $\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 123.6 (2 C; $\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$, BrC_{arom}), 128.3 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 130.6 ($\text{OHCC}_{\text{arom}}$), 132.2 (2 C; $\text{OHCCCH}_{\text{arom}}$), 132.7 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.2 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 143.6 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 163.1 (2 C; OC_{arom} , OCH_2CONH), 190.9 (CHO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3223, 2945, 2871, 2743, 2103, 1682, 1597, 1576, 1507, 1487, 1440, 1429, 1406, 1393, 1340, 1311, 1250, 1213, 1184, 1159, 1129, 1112, 1069, 1050, 1035, 1009, 944, 895, 868, 828, 816, 774, 739, 714, 642, 605, 516, 431.

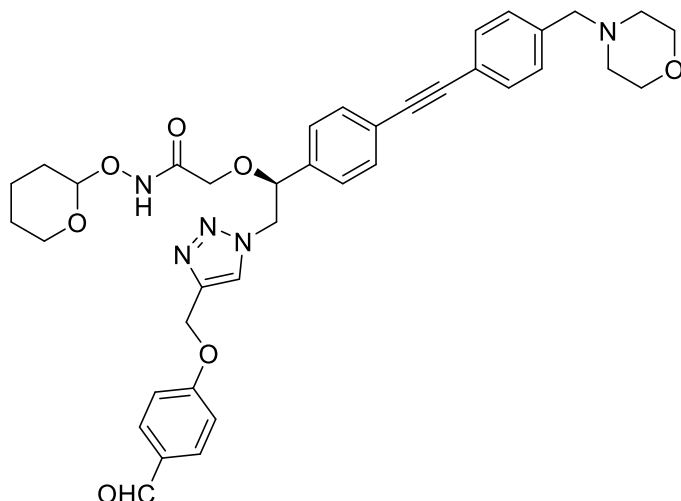
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrNaN}_4\text{O}_6$: 581.1006; found: 581.0997; $[\text{M}+\text{H-tetrahydropyrany}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}_5$: 475.0612; found: 475.0609.

TLC (dichloromethane / methanol 97:3): $R_f = 0.13$

$[\alpha]_D^{20} = +69.6$ (1.3, MeOH).

HPLC (method 1): $t_R = 21.223$ min, purity 94.8 %.

2-((S)-2-(4-((4-formylphenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-oxy)-acetamide (60l)



Chemical Formula: C₃₈H₄₁N₅O₇

Molecular Weight: 679.7740 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **59l** (207 mg, 0.37 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (15.1 mg, 21.5 μmol, 6 mol%), copper iodide (6.9 mg, 36 μmol, 10 mol%), and potassium carbonate (100 mg, 0.72 mmol, 1.96 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 13.5 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (101 mg, 0.50 mmol, 1.36 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 280 min. Then the solution was stirred at 110 °C for 40 min. After cooling to ambient temperature, saturated ammonium chloride solution (100 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The combined organic phases were washed with 20 mL saturated ammonium chloride solution for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 2 cm, h = 20 cm, V = 20 mL, ethyl acetate / methanol 25:0 → 24:1) to give **60l** as brown solid (62 mg, 0.091 mmol, 25 %).

6. Experimental part

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 1.42-1.94 (m, 6 H; NHOCHCH₂, NHOCHCH₂CH₂, NHOCHCH₂CH₂CH₂), 2.36-2.52 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.52 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.61-3.76 (m, 5 H; NCH₂CH₂O, NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 3.79-3.88 (m, 1 H; OCH₂COO), 3.98-4.10 (m, 2 H; OCH₂COO, NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 4.52-4.68 (m, 2 H; OCHCH₂N), 4.82-4.91 (m, 1 H; OCHCH₂N), 4.93-5.03 (m, 1 H; NHOCH), 5.25-5.36 (m, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.06-7.14 (m, 2 H; OCCH_{arom}), 7.20-7.30 (m, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.31-7.38 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.46-7.63 (m, 5 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}, H_{triaz}), 7.81-7.89 (m, 2 H; OHCCCH_{arom}), 9.16 (NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 18.5 (NHOCHCH₂CH₂), 25.1 (NHOCHCH₂CH₂CH₂), 27.6 (NHOCHCH₂), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.8 (OCHCH₂N), 62.3 (C_{triaz}CH₂O), 62.5 (NHOCHCH₂CH₂CH₂C), 63.2 (NCH₂C_{arom}), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 81.5 (OCHCH₂N), 88.2 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.9 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 102.4 (NHOCH), 115.3 (2 C; OCCH_{arom}), 121.6 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.2 (C_{triaz}H), 124.8 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 126.7 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.4 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 130.5 (OHCC_{arom}), 131.8 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.2 (2 C; OHCCCH_{arom}), 132.6 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 135.4 (CH₂CHC_{arom}), 138.7 (NCH₂C_{arom}), 143.6 (C_{triaz}CH₂O), 163.2 (2 C; OC_{arom}, OCH₂CONH), 190.9 (CHO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957, 2810, 1739, 1684, 1598, 1577, 1508, 1455, 1411, 1394, 1349, 1308, 1291, 1251, 1212, 1184, 1159, 1113, 1067, 1050, 1037, 1007, 947, 913, 896, 865, 829, 776, 725, 669, 644, 606, 571, 517, 466, 445, 431, 405.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₈H₄₂N₅O₇: 680.3079; found: 680.3087; [M+H-tetrahydropyranyl]⁺ calculated for C₃₂H₃₂N₇O₉: 596.2504; found: 596.2504.

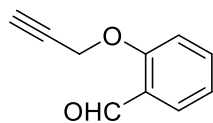
TLC (ethyl acetate / methanol 97:3): R_f = 0.23

$[\alpha]_D^{20}$ = -18.3 (0.6, MeOH).

m.p. = 128.3 °C

HPLC (method 1): t_R = 18.590 min, purity 94.0 %.

2-(Prop-2-yn-1-yloxy)-benzaldehyde (54v)



Chemical Formula: C₁₀H₈O₂

Molecular Weight: 160.1720 g/mol

2-hydroxybenzaldehyde (435 mg, 3.57 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (600 mg, 4.35 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in DMF (10 mL, 2.8 mL/mmol). The solution was stirred for 10 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 0.5 mL, 4.6 mmol, 1.3 eq.) was added and the stirring continued for 22 h. After addition of ethyl acetate (50 mL), the solution was washed with water (50 mL) and with saturated NaCl solution (50 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 19:1 → 4:1) to give **54v** as yellow solid (521 g, 3.26 mmol, 91 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.57 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 4.83 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 7.05-7.14 (m, 2 H; OCCH_{arom}, OHCCCHCH_{arom}), 7.53-7.59 (m, 1 H; OCCHCH_{arom}), 7.82-7.88 (OHCCCH_{arom}), 10.48 (s, 1 H; CHO).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 56.5 (CH₂), 76.6 (C≡CH), 77.8 (C≡CH), 113.3 (OCCH_{arom}), 121.8 (OHCCCHCH_{arom}), 125.6 (OHCC_{arom}), 128.7 (OHCCCH_{arom}), 135.8 (OCCHCH_{arom}), 159.9 (OC_{arom}), 189.7 (CHO).

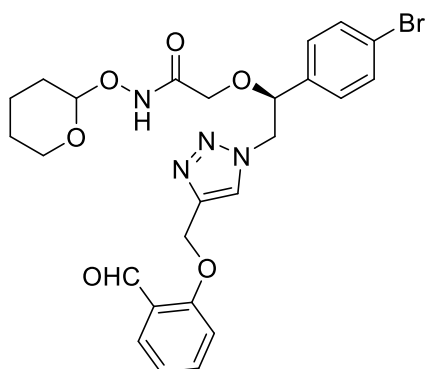
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3269, 3077, 2972, 2938, 2873, 2759, 2116, 1681, 1665, 1596, 1580, 1480, 1455, 1398, 1349, 1307, 1285, 1263, 1221, 1192, 1165, 1104, 1044, 1007, 956, 925, 832, 755, 695, 675, 654, 610, 547, 526, 461, 441.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 9:1): R_f = 0.35.

m.p. = 69.9 °C

HPLC (method 1): t_R = 19.723 min, purity 99.6 %.

2-((S)-1-(4-bromophenyl)-2-(4-((2-formylphenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy)-acetamide (59v)



Chemical Formula: $C_{25}H_{27}BrN_4O_6$

Molecular Weight: 559.4170 g/mol

58 (262 mg, 0.66 mmol, 1 eq.), **54v** (129 mg, 0.81 mmol, 1.23 eq.), sodium ascorbate (24.9 mg, 126 μ mol, 19 mol%) and copper sulfate pentahydrate (15.7 mg, 63 μ mol, 10 mol%) were dissolved in a mixture of water (7 mL, 10.7 mL/mmol) and *tert*-butanol (7 mL, 10.7 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 114 h. Then, concentrated sodium chloride solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ϕ = 4 cm, h = 20 cm, V = 30 mL, ethyl acetate) to give **59v** as yellow solid (225 mg, 0.40 mmol, 61 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 $^{\circ}C$): δ [ppm] = 1.50-1.89 (m, 6 H; $NHOCHCH_2$, $NHOCHCH_2CH_2$, $NHOCHCH_2CH_2CH_2$), 3.58-3.71 (m, 1 H; $NHOCHCH_2CH_2CH_2CH_2$), 3.74-3.86 (m, 1 H; OCH_2CONH), 3.92-4.12 (m, 2 H; $NHOCHCH_2CH_2CH_2CH_2$, OCH_2CONH), 4.49-4.66 (m, 2 H; $OCHCH_2N$), 4.79-4.87 (m, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.91-5.02 (m, 1 H; $NHOCH$), 5.31-5.38 (m, 2 H; $C_{triaz}CH_2O$), 7.05-7.11 (m, 1 H; $OHCCCHCH_{arom}$), 7.12-7.19 (m, 3 H; $OCCH_{arom}$, $BrCCHCH_{arom}$), 7.49-7.54 (m, 2 H; $BrCCH_{arom}$), 7.54-7.60 (m, 1 H; $OCCHCH_{arom}$), 7.60-7.68 (m, 1 H; H_{triaz}), 7.81-7.86 (m, 1 H; $OHCCCH_{arom}$), 9.22 (s, 1 H; NH), 10.41-10.46 (m, CHO).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 18.4 (NHOCHCH₂CH₂), 25.1 (NHOCHCH₂CH₂CH₂), 28.1 (NHOCHCH₂), 55.8 (OCHCH₂N), 62.5 (NHOCHOCH₂), 62.7 (C_{triaz}CH₂O), 68.2 (OCH₂CONH), 80.9 (OCHCH₂N), 102.4 (NHOCH), 113.2 (OCCH_{arom}), 121.6 (OHCCCHCH_{arom}), 123.8 (BrC_{arom}), 124.8 (C_{triaz}H), 125.3 (OHCC_{arom}), 128.4 (2 C; BrCCHCH_{arom}), 129.1 (OHCCCH_{arom}), 132.7 (2 C; BrCCH_{arom}), 135.1 (CH₂CHC_{arom}), 136.1 (OCCHCH_{arom}), 143.6 (C_{triaz}CH₂O), 160.4 (OC_{arom}), 165.2 (OCH₂CONH), 190.8 (CHO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3189, 3138, 2945, 2872, 1677, 1595, 1484, 1455, 1390, 1354, 1284, 1233, 1204, 1191, 1163, 1128, 1102, 1036, 1023, 1007, 948, 895, 872, 833, 817, 785, 758, 716, 707, 629, 582, 517, 433, 419.

MS (ESI): m/z = [M+Na]⁺ calculated for C₂₅H₂₇BrNaN₄O₆: 581.1006; found: 581.0958; [M+H]⁺ calculated for C₂₅H₂₈BrN₄O₆: 559.1187; found: 559.1136; [M+H-tetrahydropyranyl]⁺ calculated for C₂₀H₂₀BrN₄O₅: 475.0612; found: 475.0573.

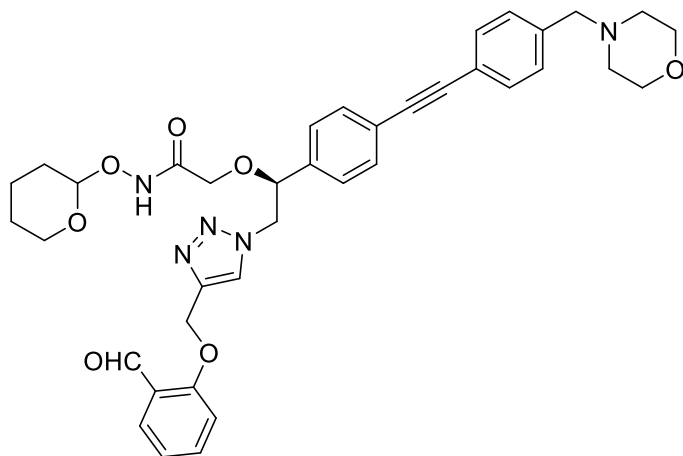
TLC (ethyl acetate): R_f = 0.38

$[\alpha]_D^{20}$ = 20.0 (1.8, MeOH).

m.p. = 143.2 °C

HPLC (method 1): t_R = 21.630 min, purity 99.8 %.

2-((S)-2-(4-((2-formylphenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-oxy)-acetamide (60v)



Chemical Formula: C₃₈H₄₁N₅O₇

Molecular Weight: 679.7740 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **59v** (101 mg, 0.18 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (8.0 mg, 11 μmol, 6 mol%), copper iodide (4.0 mg, 21 μmol, 12 mol%), and potassium carbonate (49 mg, 0.36 mmol, 1.97 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 27.7 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (90 mg, 0.45 mmol, 2.48 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 2 h. Then the solution was stirred at 110 °C for 1 h. After cooling to ambient temperature, saturated sodium chloride solution (30 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The combined organic phases were washed with 20 mL saturated sodium chloride solution for three times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 4 cm, h = 16 cm, V = 20 mL, chloroform / methanol 98:2 → 97:3) to give **60v** as brown oil (71 mg, 0.10 mmol, 58 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 1.49-1.94 (m, 6 H; NHOCHCH₂, NHOCHCH₂CH₂, NHOCHCH₂CH₂CH₂), 2.38-2.53 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.52 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.61-3.75 (m, 5 H; NCH₂CH₂O, NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 3.78-3.87 (m, 1 H; OCH₂COO), 3.95-4.14 (m, 2 H; OCH₂COO, NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 4.52-4.69 (m, 2 H; OCHCH₂N), 4.82-4.91 (m, 1 H; OCHCH₂N), 4.93-5.04 (m, 1 H; NHOCH), 5.31-5.39 (m, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.03-7.11 (m, 1 H; OHCCCHCH_{arom}), 7.12-7.18 (m, 1 H; OCCH_{arom}), 7.21-7.29 (m, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.30-7.37 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.44-7.72 (m, 6 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}, H_{triaz}, OCCHCH_{arom}), 7.81-7.87 (m, 1 H; OHCCCH_{arom}), 9.24 (NH), 10.41-10.48 (m, CHO).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 18.4 (NHOCHCH₂CH₂), 25.1 (NHOCHCH₂CH₂CH₂), 28.1 (NHOCHCH₂), 53.7 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.8 (OCHCH₂N), 62.6 (NHOCHCH₂CH₂CH₂C), 62.7 (C_{triaz}CH₂O), 63.2 (NCH₂C_{arom}), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 81.2 (OCHCH₂N), 88.4 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.8 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 102.4 (NHOCH), 113.2 (OCCH_{arom}), 121.6 (OHCCCHCH_{arom}), 121.7 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.1 (C_{triaz}H), 124.9 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 125.3 (OHCC_{arom}), 126.7 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.1 (OHCCCH_{arom}), 129.3 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.5 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 135.9 (CH₂CHC_{arom}), 136.1 (OCCHCH_{arom}), 138.8 (NCH₂C_{arom}), 143.7 (C_{triaz}CH₂O), 160.4 (OC_{arom}), 165.5 (OCH₂CONH), 189.7 (CHO).

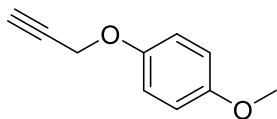
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2945, 2856, 2810, 2247, 1684, 1598, 1515, 1482, 1455, 1411, 1392, 1349, 1334, 1285, 1236, 1205, 1187, 1162, 1113, 1050, 1036, 1020, 1006, 947, 910, 865, 833, 796, 779, 759, 726, 645, 525, 431.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₈H₄₂N₅O₇: 680.3079; found: 680.3093.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.15

$[\alpha]_D^{20}$ = +10.6 (0.9, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 18.820 min, purity 87.1 %.

1-Methoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)-benzene (54g)

Chemical Formula: C₁₀H₁₀O₂

Molecular Weight: 162.1880 g/mol

4-Methoxyphenol (527 mg, 4.25 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (603 mg, 4.37 mmol, 1 eq.) were dissolved in DMF (10 mL, 2.4 mL/mmol). The solution was stirred for 10 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 0.5 mL, 4.6 mmol, 1.1 eq.) was added and the stirring continued for 22 h. After addition of ethyl acetate (50 mL), the solution was washed with water (50 mL) and with saturated NaCl solution (50 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 1:0 → 1:1) to give **54g** as yellow liquid (471 mg, 2.91 mmol, 68 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.50 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 3.77 (s, 3 H; OCH₃), 4.64 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 6.85 (AA', ³J_{H,H'} = 9.1, 2 H; CH₃OCCH_{arom}), 6.93 (XX', ³J_{H,H'} = 9.1, 2 H; CH₂OCCH_{arom}).

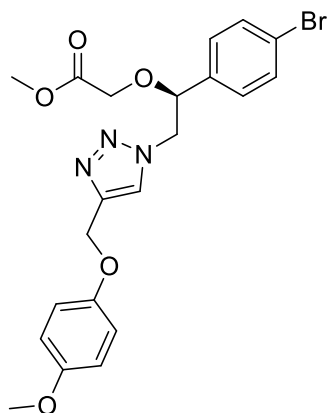
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 55.8 (CH₃), 56.8 (CH₂), 75.4 (C≡CH), 79.0 (C≡CH), 114.8 (2 C; CH₃OCCH_{arom}), 116.3 (2 C; CH₂OCCH_{arom}), 151.8 (CH₂OC_{arom}), 154.6 (CH₃OC_{arom}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3286, 2953, 2835, 1593, 1504, 1456, 1375, 1294, 1203, 1180, 1109, 1034, 922, 822, 751, 707, 640, 519, 462.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 9:1): R_f = 0.15

HPLC (method 1): t_R = 20.907 min, purity 99.7 %.

Methyl (S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-((4-methoxyphenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55g)



Chemical Formula: $C_{21}H_{22}BrN_3O_5$

Molecular Weight: 476.3270 g/mol

51 (232 mg, 0.74 mmol, 1 eq.), **54g** (156 mg, 0.96 mmol, 1.3 eq.), sodium ascorbate (26 mg, 0.13 mmol, 18 mol%) and copper sulfate pentahydrate (16 mg, 0.06 mmol, 9 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 6.8 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 6.8 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 124 h. Then, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, $m_{silica} = 25$ g, petroleum ether / ethyl acetate 19:1 $\rightarrow$ 1:19) to give **55g** as white solid (294 mg, 0.618 mmol, 84 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 3.66 (s, 3 H; $COOCH_3$), 3.77 (s, 3 H; $C_{arom}OCH_3$), 3.82 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.02 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.53 (dd, $^3J_{H,H'} = 8.2$, $^2J_{H,H'} = 14.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.61 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.9$, $^2J_{H,H'} = 14.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.81 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.8$, $^3J_{H,H'} = 8.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 5.17 (s, 2 H, $C_{triaz}CH_2O$), 6.83 (AA', $^3J_{H,H'} = 9.2$, 2 H; CH_3OCCH_{arom}), 6.92 (XX', $^3J_{H,H'} = 9.2$, 2 H; CH_2OCCH_{arom}), 7.15 (AA', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCHCH_{arom}$), 7.49 (XX', $^3J_{H,H'} = 8.4$, 2 H; $BrCCH_{arom}$), 7.80 (s, 1 H; H_{triaz}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 55.8 (2 C; $\text{C}_{\text{arom}}\text{OCH}_3$, OCHCH_2N), 62.8 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.0 (OCH_2COO), 80.4 (OCHCH_2N), 114.7 (2 C; $\text{CH}_3\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 116.0 (2 C; $\text{CH}_2\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 123.4 (BrC_{arom}), 124.6 (CH_{triaz}), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHC}_{\text{arom}}$), 132.4 (2 C; $\text{BrCC}_{\text{arom}}$), 135.7 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 144.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 152.5 ($\text{CH}_2\text{OC}_{\text{arom}}$), 154.3 ($\text{CH}_3\text{OC}_{\text{arom}}$), 169.9 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 1730, 1592, 1508, 1487, 1470, 1444, 1402, 1385, 1351, 1302, 1275, 1227, 1112, 1073, 1053, 1034, 1008, 992, 862, 842, 816, 793, 759, 722, 701, 643, 577, 511, 474.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_5$: 476.0816; found: 476.0818.

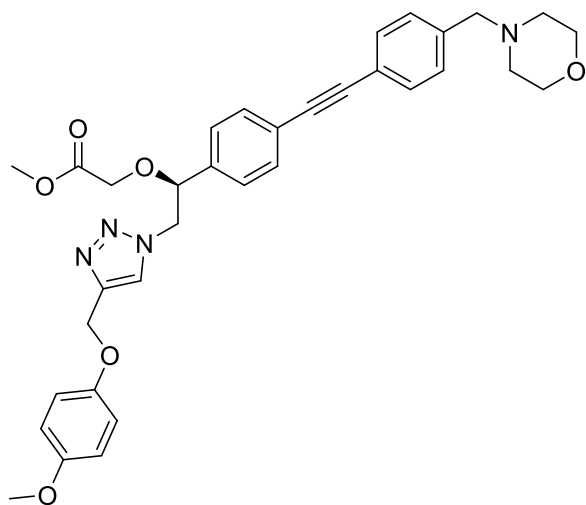
TLC (petroleum ether / ethyl acetate): $R_f = 0.27$

$[\alpha]_D^{20} = +87.8$ (1.8, MeOH).

m.p. = 109.0 °C

HPLC (method 1): $t_R = 23.097$ min, purity 92.7 %.

Methyl (S)-2-(2-(4-((4-methoxyphenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56g)



Chemical Formula: C₃₄H₃₆N₄O₆

Molecular Weight: 596.6840 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55g** (188 mg, 0.39 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (13 mg, 21 μmol, 5 mol%), copper iodide (7.2 mg, 38 μmol, 10 mol%), and potassium carbonate (115 mg, 0.83 mmol, 2.11 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 12.7 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (110 mg, 0.55 mmol, 1.39 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 60 min. Then, the solution was stirred at 110 °C for 2 h. After cooling to ambient temperature, ethyl acetate (50 mL) were added. The mixture was washed with 50 mL saturated sodium chloride solution for three times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, chloroform / methanol 100:0 → 97:3) to give **56g** as yellow solid (145 mg, 0.24 mmol, 62 %).

6. Experimental part

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.36-2.50 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.66 (s, 3 H; OCH₃), 3.69-3.74 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.76 (s, 3 H; C_{arom}OCH₃), 3.84 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.04 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.56 (dd, ³J_{H,H'} = 8.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.64 (dd, ³J_{H,H'} = 3.9, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.85 (dd, ³J_{H,H'} = 3.8, ³J_{H,H'} = 8.1, 1 H; OCHCH₂N), 5.17 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 6.83 (AA', ³J_{H,H'} = 9.1, 2 H; CH₃OCCH_{arom}), 6.92 (XX', ³J_{H,H'} = 9.1, 2 H; CH₂OCCH_{arom}), 7.27 (AA', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.33 (AA', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.49 (XX', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; NCH₂CCHCH_{arom}), 7.52 (XX', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.80 (s, 1 H; H_{triaz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.0 (OCH₃), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.9 (2 C; C_{arom}OCH₃, OCHCH₂N), 62.8 (C_{triaz}CH₂O), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 66.1 (OCH₂COO), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.8 (OCHCH₂N), 88.6 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.5 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 114.8 (2 C; CH₃OCCH_{arom}), 116.1 (2 C; CH₂OCCH_{arom}), 121.8 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.5 (2 C; C_{triaz}H, CH₂CHCCHCHC_{arom}), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.3 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.3 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.6 (CH₂CHC_{arom}), 138.7 (NCH₂C_{arom}), 144.3 (C_{triaz}CH₂O), 152.5 (CH₂OC_{arom}), 154.3 (CH₃OC_{arom}), 170.0 (OCH₂COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957, 2925, 2869, 2800, 1754, 1507, 1470, 1454, 1410, 1392, 1351, 1311, 1289, 1262, 1213, 1125, 1114, 1067, 1054, 1030, 1005, 911, 868, 828, 792, 758, 710, 667, 651, 591, 542, 528.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₄H₃₇N₄O₆: 597.2708; found: 597.2711.

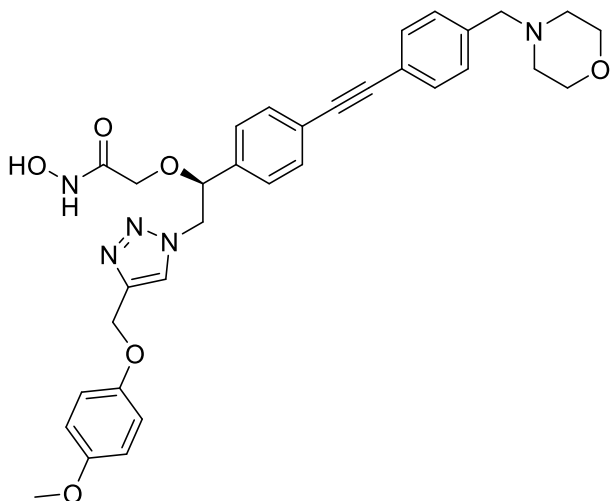
TLC (chloroform / methanol 100:3): R_f = 0.50

$[\alpha]_D^{20}$ = +91.9 (2.4, MeOH).

m.p. = 114.8 °C

HPLC (method 1): t_R = 19.903 min, purity 95.3 %.

(S)-N-hydroxy-2-(2-(4-((4-methoxyphenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetamide (46g)



Chemical Formula: C₃₃H₃₅N₅O₆

Molecular Weight: 597.6720 g/mol

56g (78 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1.5 mL, 11.5 mL/mmol) and 2-propanol (1.5 mL, 11.5 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 3 mL, 45.6 mmol, 354 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 17 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46g** as a white solid (20 mg, 0.033 mmol, 26 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.32-2.38 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.56-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.69 (s, 3 H; C_{arom}OCH₃), 3.73 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.66 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.73 (dd, ³J_{H,H'} = 7.2, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.94 (dd, ³J_{H,H'} = 4.7, ³J_{H,H'} = 6.8, 1 H; OCHCH₂N), 5.06 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 6.85 (AA', ³J_{H,H'} = 9.1, 2 H; CH₃OCCH_{arom}), 6.94 (XX', ³J_{H,H'} = 9.1, 2 H; CH₂OCCH_{arom}), 7.29-7.34 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.35-7.39 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.48-7.53 (m, 4 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 8.18 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.92 (s, 1 H; NH), 10.55 (s, 1 H; OH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 55.3 (OCHCH_2N), 61.6 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.4 (OCHCH_2N), 88.8-89.9 (2 C; C_{alkyne}), 114.5 (2 C; $\text{CH}_3\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 115.8 (2 C; $\text{CH}_2\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.4 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 137.9 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.7 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2$), 151.9 ($\text{CH}_2\text{OC}_{\text{arom}}$), 153.5 ($\text{CH}_3\text{OC}_{\text{arom}}$), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3144, 2917, 2856, 1789, 1745, 1673, 1506, 1454, 1412, 1368, 1349, 1334, 1307, 1291, 1225, 1180, 1113, 1035, 1006, 915, 864, 825, 792, 712, 665, 625, 540, 525, 419.

MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_6$: 598.2660; found: 598.2671.

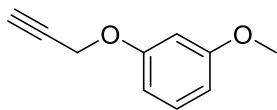
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.31

$[\alpha]_D^{20}$ = +11.9 (1.68, MeOH).

m.p. = 127.5 °C

HPLC (method 2): t_R = 13.243 min, purity 98.6 %.

1-Methoxy-3-(prop-2-yn-1-yloxy)-benzene (54h)



Chemical Formula: C₁₀H₁₀O₂

Molecular Weight: 162.1880 g/mol

3-Methoxyphenol (445 mg, 3.59 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (591 mg, 4.28 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in DMF (10 mL, 2.8 mL/mmol). The solution was stirred for 10 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 0.5 mL, 4.6 mmol, 1.3 eq.) was added and the stirring continued for 15 h. After addition of ethyl acetate (50 mL), the solution was washed with water (50 mL) and with saturated NaCl solution (50 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 1:0 → 9:1) to give **54h** as yellow oil (467 mg, 2.88 mmol, 80 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.52 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 3.79 (s, 3 H; OCH₃), 4.67 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 6.51-6.60 (m, 3 H; CH₃OCCH_{arom}CH, CH₂OCCH_{arom}CH, CH₂OCCH_{arom}COCH₃), 7.17-7.23 (m, 1 H; CH₃OCCHCH_{arom}).

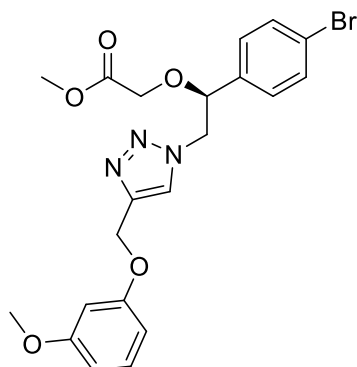
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 55.4 (CH₃), 56.0 (CH₂), 75.6 (C≡CH), 78.7 (C≡CH), 101.6 (CH₂OCCH_{arom}COCH₃), 107.0-107.4 (2 C; CH₃OCCH_{arom}CH, CH₂OCCH_{arom}CH), 130.0 (CH₃OCCHCH_{arom}), 158.9 (CH₂OC_{arom}), 161.0 (CH₃OC_{arom}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3286, 3004, 2961, 2837, 2121, 1589, 1490, 1453, 1374, 1333, 1283, 1260, 1195, 1169, 1145, 1082, 1044, 1028, 993, 930, 896, 834, 761, 683, 637, 557, 525, 490, 457, 391.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 9:1): R_f = 0.51.

HPLC (method 1): t_R = 21.423 min, purity 97.6 %.

Methyl (S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-((3-methoxyphenoxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55h)



Chemical Formula: $C_{21}H_{22}BrN_3O_5$

Molecular Weight: 476.3270 g/mol

51 (211 mg, 0.67 mmol, 1 eq.), **54h** (160 mg, 0.99 mmol, 1.47 eq.), sodium ascorbate (27 mg, 0.14 mmol, 20 mol%) and copper sulfate pentahydrate (17 mg, 0.07 mmol, 10 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 7.4 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 7.4 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 147 h. Then, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, $m_{silica} = 25$ g, petroleum ether / ethyl acetate 17:3 $\rightarrow$ 3:7) to give **55h** as colourless oil (278 mg, 0.584 mmol, 87 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 3.66 (s, 3 H; $COOCH_3$), 3.78 (s, 3 H; $C_{arom}OCH_3$), 3.82 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.02 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.54 (dd, $^3J_{H,H'} = 8.1$, $^2J_{H,H'} = 14.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.62 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.9$, $^2J_{H,H'} = 14.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.82 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.8$, $^3J_{H,H'} = 8.1$, 1 H, $OCHCH_2N$), 5.20 (s, 2 H, $C_{triaz}CH_2O$), 6.51-6.61 (m, 3 H; $CH_3OCCH_{arom}CH$, $CH_2OCCH_{arom}CH$, $CH_2OCCH_{arom}COCH_3$), 7.12-7.22 (m, 3 H; $BrCCHCH_{arom}$, $CH_3OCCHCH_{arom}$), 7.47-7.53 (m, 2 H; $BrCCH_{arom}$), 7.82 (s, 1 H; H_{triaz}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 55.4 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{OCH}_3$), 55.8 (OCHCH_2N), 62.1 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.0 (OCH_2COO), 80.4 (OCHCH_2N), 101.5 ($\text{CH}_2\text{OCCH}_{\text{arom}}\text{COCH}_3$), 107.0 (2 C; $\text{CH}_3\text{OCCH}_{\text{arom}}\text{CH}$, $\text{CH}_2\text{OCCH}_{\text{arom}}\text{CH}$), 123.4 (BrC_{arom}), 124.7 (CH_{triaz}), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 130.1 ($\text{CH}_3\text{OCCHCH}_{\text{arom}}$), 132.4 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.7 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 144.0 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 159.6 ($\text{CH}_3\text{OC}_{\text{arom}}$), 160.9 ($\text{CH}_2\text{OC}_{\text{arom}}$), 169.9 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 1751, 1591, 1490, 1454, 1437, 1406, 1336, 1283, 1263, 1197, 1169, 1148, 1119, 1071, 1043, 1009, 911, 823, 762, 729, 686, 527, 459.

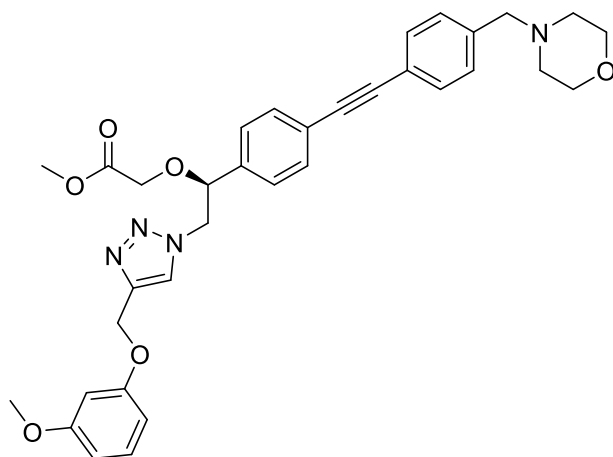
MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_5$: 476.0816; found: 476.0795.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): R_f = 0.33

$[\alpha]_D^{20}$ = +91.5 (1.7, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 23.443 min, purity 90.6 %.

Methyl (S)-2-(2-(4-((3-methoxyphenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56h)



Chemical Formula: C₃₄H₃₆N₄O₆

Molecular Weight: 596.6840 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55h** (141 mg, 0.296 mmol, 1 eq.), **34** (118 mg, 0.587 mmol, 2 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (10.4 mg, 14.8 μmol, 5 mol%), copper iodide (3.4 mg, 18 μmol, 6 mol%), triphenylphosphine (2.1 mg, 8.0 μmol, 3 mol%), and triethyl amine (0.2 mL, 1.45 mmol, 98 eq) were dissolved in dry THF (2 mL, 6.8 mL/mmol). After heating the solution to 70 °C, it was stirred for 6.5 h. Then, the solvents were evaporated and the crude product was purified by flash column chromatography (ø = 4 cm, h = 13 cm, V = 30 mL, ethyl acetate / methanol 100:0 → 97:3) to give **56h** as yellow oil (101 mg, 0.17 mmol, 57 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.36-2.52 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.52 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.67 (s, 3 H; OCH₃), 3.69-3.74 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.78 (s, 3 H; C_{arom}OCH₃), 3.85 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.05 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.57 (dd, ³J_{H,H'} = 8.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.65 (dd, ³J_{H,H'} = 3.9, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.86 (dd, ³J_{H,H'} = 3.8, ³J_{H,H'} = 8.2, 1 H; OCHCH₂N), 5.21 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 6.51-6.62 (m, 3 H; CH₃OCCH_{arom}CH, CH₂OCCH_{arom}CH, CH₂OCCH_{arom}COCH₃), 7.15-7.21 (m, 1 H; CH₃OCCHCH_{arom}), 7.27 (AA', ³J_{H,H'} = 8.1, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.33 (AA', ³J_{H,H'} = 8.1, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.49 (XX', ³J_{H,H'} = 8.1, 2 H; NCH₂CCHCH_{arom}), 7.52 (XX', ³J_{H,H'} = 8.2, 2 H; CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.82 (s, 1 H; H_{triaz}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 53.8 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 55.4 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{OCH}_3$), 55.9 (OCHCH_2N), 62.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 63.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.1 (OCH_2COO), 67.1 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 80.8 (OCHCH_2N), 88.6 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 90.5 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 101.5 ($\text{CH}_2\text{OCCH}_{\text{arom}}\text{COCH}_3$), 107.0 (2 C; $\text{CH}_3\text{OCCH}_{\text{arom}}\text{CH}$, $\text{CH}_2\text{OCCH}_{\text{arom}}\text{CH}$), 121.9 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 124.5 (2 C; $\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 126.9 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 130.1 ($\text{CH}_3\text{OCCHCH}_{\text{arom}}$), 131.7 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 132.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 136.6 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 138.6 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 144.0 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 159.7 ($\text{CH}_3\text{OC}_{\text{arom}}$), 161.0 ($\text{CH}_2\text{OC}_{\text{arom}}$), 170.0 (OCH_2COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2854, 2808, 1752, 1592, 1516, 1492, 1453, 1437, 1411, 1395, 1349, 1334, 1285, 1263, 1198, 1169, 1149, 1113, 1069, 1044, 1007, 991, 914, 865, 831, 795, 762, 710, 686, 541.

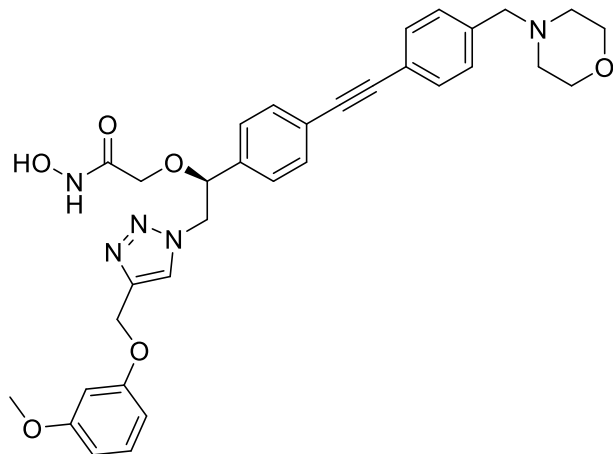
MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_6$: 597.2708; found: 597.2699.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.42

$[\alpha]_D^{20}$ = +82.9 (1.7, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 20.313 min, purity 97.9 %.

(S)-N-hydroxy-2-(2-(4-((3-methoxyphenoxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetamide (46h)



Chemical Formula: C₃₃H₃₅N₅O₆

Molecular Weight: 597.6720 g/mol

56h (62 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1 mL, 9.6 mL/mmol) and 2-propanol (1 mL, 9.6 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 2 mL, 30.3 mmol, 292 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 18 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46h** as a white solid (34 mg, 0.057 mmol, 55 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.33-2.38 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.50 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.56-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.71-3.75 (m, 5 H; C_{arom}OCH₃, OCH₂CONH), 4.67 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.74 (dd, ³J_{H,H'} = 7.2, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.95 (dd, ³J_{H,H'} = 4.7, ³J_{H,H'} = 6.7, 1 H; OCHCH₂N), 5.11 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 6.51-6.62 (m, 3 H; CH₃OCCH_{arom}CH, CH₂OCCH_{arom}CH, CH₂OCCH_{arom}COCH₃), 7.16-7.21 (m, 1 H; CH₃OCCHCH_{arom}), 7.29-7.34 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.35-7.39 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.47-7.53 (m, 4 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 8.21 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.91 (s, 1 H; NH), 10.56 (s, 1 H; OH).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.1 (OCHCH₂N), 61.1 (C_{triaz}CH₂O), 62.0 (NCH₂C_{arom}), 66.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 66.7 (OCH₂CONH), 79.4 (OCHCH₂N), 88.8-90.3 (2 C; C_{alkyne}), 101.0 (CH₂OCCH_{arom}COCH₃), 106.6-106.9 (2 C; CH₃OCCH_{arom}CH, CH₂OCCH_{arom}CH), 120.7 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 122.4 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 125.4 (C_{triaz}H), 127.3 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.2 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 131.3 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 131.4 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 137.9 (CH₂CHC_{arom}), 139.0 (NCH₂C_{arom}), 142.4 (C_{triaz}CH₃), 159.2 (CH₂OC_{arom}), 160.5 (CH₃OC_{arom}), 164.8 (CH₂CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3149, 2854, 1672, 1592, 1516, 1492, 1454, 1412, 1348, 1335, 1308, 1286, 1263, 1197, 1169, 1150, 1113, 1044, 1007, 915, 864, 833, 794, 763, 724, 686, 625, 571, 541, 458, 406.

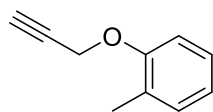
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₃H₃₆N₅O₆: 598.2660; found: 598.2633.

TLC (dichloromethane / methanol): R_f = 0.26.

$[\alpha]_D^{20}$ = -28.9 (1.59, MeOH).

m.p. = 79.3 °C

HPLC (method 1): t_R = 13.513 min, purity 99.9 %.

1-Methyl-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-benzene (54i)Chemical Formula: C₁₀H₁₀O

Molecular Weight: 146.1890 g/mol

o-Cresol (543 mg, 5.03 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (758 mg, 5.49 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in DMF (10 mL, 2.0 mL/mmol). The solution was stirred for 20 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 1 mL, 9.2 mmol, 1.8 eq.) was added and the stirring continued for 15 h. After addition of ethyl acetate (50 mL), the solution was washed with water (50 mL) and with saturated NaCl solution (50 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 1:0 → 9:1) to give **54i** as colourless liquid (262 mg, 1.79 mmol, 36 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.25 (s, 3 H; CH₃), 2.50 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 4.72 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 6.88-6.97 (m, 2 H; OCCH_{arom}, CH₃CCHCH_{arom}), 7.13-7.20 (m, 2 H; CH₃CCH_{arom}, OCCHCH_{arom}).

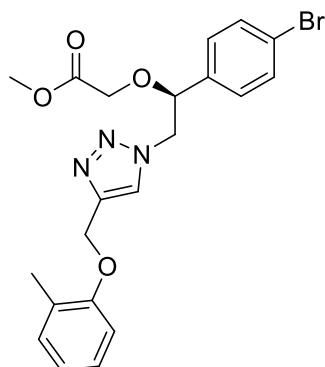
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 16.4 (CH₃), 56.1 (CH₂), 75.3 (C≡CH), 79.1 (C≡CH), 111.8 (OCCH_{arom}), 121.4 (CH₃CCHCH_{arom}), 126.8 (OCCHCH_{arom}), 127.4 (CH₃C_{arom}), 131.0 (CH₃CCH_{arom}), 155.9 (OC_{arom}).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3291, 2919, 2123, 1602, 1590, 1493, 1457, 1373, 1306, 1291, 1263, 1236, 1223, 1187, 1162, 1120, 1052, 1026, 924, 840, 749, 712, 634, 550, 495, 439.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate): *R_f* = 0.71

HPLC (method 1): *t_R* = 22.803 min, purity 98.8 %.

Methyl (S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-((*o*-tolylloxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55i)



Chemical Formula: C₂₁H₂₂BrN₃O₄

Molecular Weight: 460.3280 g/mol

51 (206 mg, 0.66 mmol, 1 eq.), **54i** (145 mg, 0.99 mmol, 1.5 eq.), sodium ascorbate (28 mg, 0.14 mmol, 22 mol%) and copper sulfate pentahydrate (15 mg, 0.06 mmol, 9 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 7.6 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 7.6 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 170 h. Then, saturated sodium chloride solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 17:3 → 15:5) to give **55i** as colourless oil (150 mg, 0.33 mmol, 50 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.23 (s, 3 H; C_{arom}CH₃), 3.66 (s, 3 H; OCH₃), 3.78 (s, 3 H; C_{arom}OCH₃), 3.82 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H, OCH₂COO), 4.02 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H, OCH₂COO), 4.56 (dd, ³J_{H,H'} = 7.9, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H, OCHCH₂N), 4.62 (dd, ³J_{H,H'} = 4.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H, OCHCH₂N), 4.82 (dd, ³J_{H,H'} = 4.1, ³J_{H,H'} = 7.9, 1 H, OCHCH₂N), 5.23 (s, 2 H, C_{triaz}CH₂O), 6.85-6.92 (CH₃CCHCH_{arom}), 6.92-6.97 (OCCH_{arom}), 7.12-7.20 (m, 4 H; BrCCHCH_{arom}, CH₃CCH_{arom}, OCCHCH_{arom}), 7.46-7.53 (m, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.79 (s, 1 H; H_{triaz}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 16.4 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CH}_3$), 52.1 (OCH_3), 55.8 (OCHCH_2N), 62.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.0 (OCH_2COO), 80.4 (OCHCH_2N), 111.6 ($\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 121.0 ($\text{CH}_3\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 123.4 (BrC_{arom}), 124.4 (CH_{triaz}), 126.9 ($\text{OCCHCH}_{\text{arom}}$), 127.1 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{arom}}$), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 130.9 ($\text{CH}_3\text{CCH}_{\text{arom}}$), 132.4 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.7 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 144.6 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 156.5 (OC_{arom}), 169.9 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3134, 3092, 2951, 2875, 1731, 1601, 1591, 1492, 1435, 1403, 1380, 1350, 1295, 1259, 1239, 1190, 1160, 1112, 1071, 1049, 1010, 993, 927, 859, 845, 810, 751, 713, 642, 628, 585, 533, 512, 471, 441, 422, 382.

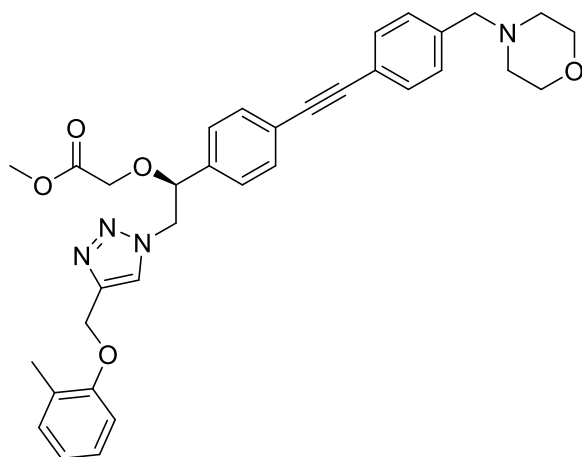
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4$: 460.0866; found: 460.0871.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): $R_f = 0.41$

$[\alpha]_D^{20} = +68.2$ (1.1, MeOH).

HPLC (method 1): $t_R = 24.450$ min, purity 97.5 %.

Methyl (S)-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-((o-tolyloxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (56i**)**



Chemical Formula: C₃₄H₃₆N₄O₅

Molecular Weight: 580.6850 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55i** (152 mg, 0.330 mmol, 1 eq.), **34** (142 mg, 0.706 mmol, 2.1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (14.4 mg, 20.5 μmol, 6 mol%), copper iodide (1.0 mg, 5.3 μmol, 2 mol%), triphenylphosphine (4.0 mg, 15 μmol, 5 mol%), and triethyl amine (0.1 mL, 0.72 mmol, 35 eq) were dissolved in dry THF (2 mL, 6.1 mL/mmol). After heating the solution to 80 °C, it was stirred for 7 h. Then, the solvents were evaporated and the crude product was purified by flash column chromatography (ø = 4 cm, h = 18 cm, V = 30 mL, ethyl acetate / methanol 100:0 → 99:1) to give **56i** as yellow oil (160 mg, 0.28 mmol, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.24 (s, 3 H; C_{arom}CH₃), 2.40-2.49 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.66 (s, 3 H; OCH₃), 3.69-3.74 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.85 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.05 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.55-4.69 (m, 2 H; OCHCH₂N), 4.86 (dd, ³J_{H,H'} = 4.2, ³J_{H,H'} = 7.9, 1 H; OCHCH₂N), 5.23 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 6.85-6.92 (CH₃CCHCH_{arom}), 6.92-6.98 (OCCH_{arom}), 7.12-7.19 (m, 2 H; CH₃CCH_{arom}, OCCHCH_{arom}), 7.24-7.29 (m, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.31-7.35 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.46-7.54 (m, 4 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.79 (s, 1 H; H_{triaz}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 16.4 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CH}_3$), 52.1 (OCH_3), 53.8 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 55.9 (OCHCH_2N), 62.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 63.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.1 (OCH_2COO), 67.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 80.8 (OCHCH_2N), 88.6 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 90.5 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 111.7 ($\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 121.0 ($\text{CH}_3\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 121.9 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 124.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 124.5 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 126.9 (3 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$, $\text{OCCHCH}_{\text{arom}}$), 127.2 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{arom}}$), 129.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 130.9 (2 C; $\text{CH}_3\text{CCH}_{\text{arom}}$), 131.7 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 132.4 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 136.6 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 138.7 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 144.6 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 155.6 (OC_{arom}), 170.0 (OCH_2COO).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2854, 2808, 1753, 1601, 1562, 1516, 1494, 1454, 1436, 1412, 1379, 1349, 1333, 1307, 1289, 1217, 1114, 1068, 1049, 1006, 914, 865, 835, 795, 751, 713, 665, 646, 624, 540, 491, 443, 413.

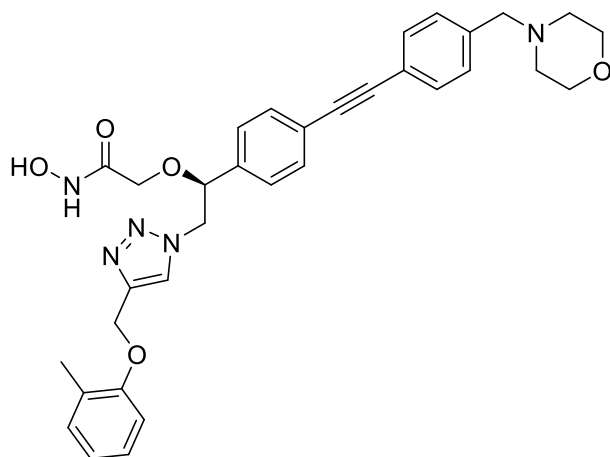
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_5$: 581.2758; found: 581.2735.

TLC (ethyl acetate): $R_f = 0.47$

$[\alpha]_D^{20} = +92.1$ (1.4, MeOH).

HPLC (method 1): $t_R = 20.990$ min, purity 96.1 %.

(S)-N-hydroxy-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-((*o*-tolylloxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetamide (46i)



Chemical Formula: C₃₃H₃₅N₅O₅

Molecular Weight: 581.6730 g/mol

56i (75 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1 mL, 8.2 mL/mmol) and 2-propanol (1 mL, 8.2 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 2 mL, 30.3 mmol, 248 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 19 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46i** as a white solid (50 mg, 0.086 mmol, 70 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.12 (s, 3 H; C_{arom}CH₃), 2.32-2.38 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.74 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.67 (dd, ³J_{H,H'} = 4.6, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H; OCHCH₂N), 4.75 (dd, ³J_{H,H'} = 7.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.95 (dd, ³J_{H,H'} = 4.8, ³J_{H,H'} = 6.8, 1 H; OCHCH₂N), 5.13 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 6.83-6.87 (CH₃CCHCH_{arom}), 7.06-7.10 (OCCH_{arom}), 7.12-7.18 (m, 2 H; CH₃CCH_{arom}, OCCHCH_{arom}), 7.29-7.34 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.34-7.39 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.46-7.53 (m, 4 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 8.17 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.91 (s, 1 H; NH), 10.56 (s, 1 H; OH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 16.0 ($\text{C}_{\text{arom}}\text{CH}_3$), 53.1 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.1 (OCHCH_2N), 61.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.4 (OCHCH_2N), 88.8 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 89.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 111.9 ($\text{OCCH}_{\text{arom}}$), 120.5 ($\text{CH}_3\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.4 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 126.0 ($\text{CH}_3\text{C}_{\text{arom}}$), 126.9 ($\text{OCCHCH}_{\text{arom}}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 130.5 ($\text{CH}_3\text{CCH}_{\text{arom}}$), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 138.0 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.8 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 156.1 (OC_{arom}), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3146, 2858, 2808, 1672, 1602, 1515, 1493, 1455, 1412, 1349, 1334, 1307, 1291, 1240, 1189, 1114, 1050, 1006, 915, 864, 837, 794, 752, 713, 686, 663, 625, 541, 490, 471, 442, 420.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_5$: 582.2711; found: 582.2704.

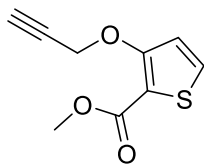
TLC (dichloromethane / methanol): $R_f = 0.21$

$[\alpha]_D^{20} = -16.1$ (1.74, MeOH).

m.p. = 85.3 °C

HPLC (method 1): $t_R = 13.670$ min, purity 99.0 %.

Methyl 3-(prop-2-yn-1-yloxy)-thiophene-2-carboxylate (**54j**)



Chemical Formula: C₉H₈O₃S

Molecular Weight: 196.2200 g/mol

Methyl-3-hydroxythiophene-2-carboxylate (404 mg, 2.56 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (517 mg, 3.75 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in DMF (3 mL, 1.2 mL/mmol). The solution was stirred for 15 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 0.4 mL, 3.7 mmol, 1.4 eq.) was added and the solution was stirred for 4 h at 80 °C. After addition of water (50 mL), the solution was extracted with ethyl acetate (30 mL) for two times. The combined organic phases were washed with saturated sodium chloride solution (30 mL) for two times, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 1:0 → 7:3) to give **54j** as yellow solid (448 mg, 2.28 mmol, 89 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.54 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 3.85 (s, 3 H; CH₃), 4.83 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 6.99 (d, ³J_{H,H'} = 5.5, 1 H; SCHCH), 7.42 (d, ³J_{H,H'} = 5.5, 1 H; SCH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 51.9 (CH₃), 59.3 (CH₂), 76.5 (C≡CH), 78.2 (C≡CH), 111.6 (SC), 117.9 (SCHCH), 130.4 (SCHCH), 159.7 (SCC), 162.1 (COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3238, 3115, 3093, 3013, 2956, 2920, 2868, 2129, 1705, 1539, 1439, 1416, 1398, 1363, 1279, 1227, 1190, 1112, 1085, 1061, 1008, 978, 956, 928, 846, 795, 770, 741, 718, 702, 658, 643, 513, 468, 447, 411.

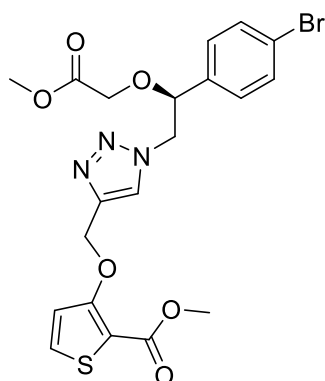
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₉H₉O₃S: 197.0267; found: 197.0259.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate): R_f = 0.34

m.p. = 67.9 °C

HPLC (method 1): t_R = 18.863 min, purity 94.2 %.

Methyl (S)-3-((1-(2-(4-bromophenyl)-2-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-thiophene-2-carboxylate (55j)



Chemical Formula: C₂₀H₂₀BrN₃O₆S

Molecular Weight: 510.3590 g/mol

51 (207 mg, 0.66 mmol, 1 eq.), **54j** (188 mg, 0.96 mmol, 1.45 eq.), sodium ascorbate (30 mg, 0.15 mmol, 23 mol%) and copper sulfate pentahydrate (15 mg, 0.06 mmol, 9 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 7.6 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 7.6 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 172 h. Then, saturated sodium chloride solution (20 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 3:2 → 0:1) to give **55j** as colourless oil (243 mg, 0.48 mmol, 72 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 3.65 (s, 3 H; OCH₂COOCH₃), 3.78-3.86 (m, 4 H; OCH₂COO, SCCOOCH₃), 4.01 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H, OCH₂COO), 4.55 (dd, ³J_{H,H'} = 7.8, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H, OCHCH₂N), 4.60 (dd, ³J_{H,H'} = 4.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H, OCHCH₂N), 4.82 (dd, ³J_{H,H'} = 4.1, ³J_{H,H'} = 7.8, 1 H, OCHCH₂N), 5.38 (s, 2 H, C_{triaz}CH₂O), 7.03 (d, ³J_{H,H'} = 5.6, 1 H; SCHCH), 7.13 (AA', ³J_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.38 (d, ³J_{H,H'} = 5.6, 1 H; SCH), 7.48 (XX', ³J_{H,H'} = 8.4, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.79 (s, 1 H; H_{triaz}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 51.8 (SCCOOCH_3), 52.1 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$), 55.8 (OCHCH_2N), 65.7 ($\text{OCH}_2\text{C}_{\text{triaz}}$), 65.9 (OCH_2COO), 80.3 (OCHCH_2N), 110.7 (SC), 118.0 (SCHCH), 123.4 (BrC_{arom}), 125.0 (CH_{triaz}), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 130.6 (SCHCH), 132.4 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.6 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 143.7 ($\text{C}_{\text{triazCH}_2\text{O}}$), 160.6 (SCC), 162.1 (SCCOOCH_3), 169.9 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3107, 2951, 1751, 1708, 1592, 1538, 1487, 1438, 1418, 1406, 1379, 1344, 1299, 1278, 1213, 1115, 1061, 1009, 962, 873, 823, 773, 741, 718, 653, 626, 585, 559, 527, 466, 442.

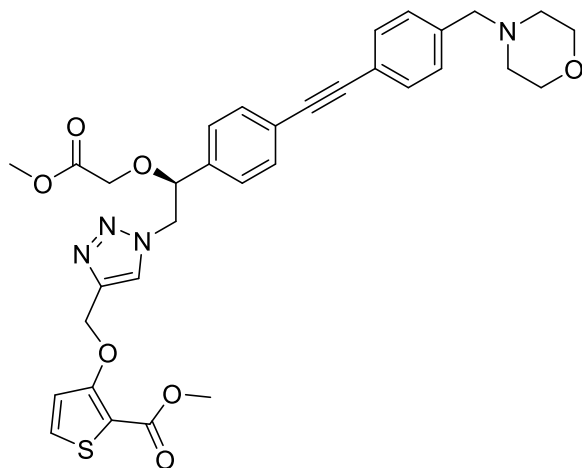
MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{S}$: 510.0329; found: 510.0341.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): R_f = 0.15

$[\alpha]_D^{20}$ = +62.5 (1.2, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 22.340 min, purity 98.0 %.

Methyl (S)-3-((1-(2-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-2-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-thiophene-2-carboxylate (56j)



Chemical Formula: C₃₃H₃₄N₄O₇S

Molecular Weight: 630.7160 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55j** (161 mg, 0.32 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (15.8 mg, 22.5 μmol, 7 mol%), copper iodide (5.5 mg, 29 μmol, 9 mol%), and potassium carbonate (86 mg, 0.62 mmol, 2.0 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 15.8 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (96 mg, 0.48 mmol, 1.5 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 60 min. Then, the solution was stirred at 110 °C for 2 h. After cooling to ambient temperature, saturated sodium chloride solution (30 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times and the combined organic phases were washed with saturated sodium chloride solution (20 mL) for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 2 cm, h = 20 cm, V = 20 mL, ethyl acetate / methanol 100:0 → 99:1) to give **56j** as yellow oil (75 mg, 0.12 mmol, 38 %).

6. Experimental part

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.40-2.50 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.52 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.66 (s, 3 H; OCH₃), 3.70-3.74 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.81-3.87 (m, 4 H; OCH₂COO, SCCOOCH₃), 4.04 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H; OCH₂COO), 4.58 (dd, ³J_{H,H'} = 8.0, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.63 (dd, ³J_{H,H'} = 3.9, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.87 (dd, ³J_{H,H'} = 4.0, ³J_{H,H'} = 8.0, 1 H; OCHCH₂N), 5.39 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.03 (d, ³J_{H,H'} = 5.6, 1 H; SCHCH), 7.25 (AA', ³J_{H,H'} = 8.3, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.33 (AA', ³J_{H,H'} = 8.1, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.39 (d, ³J_{H,H'} = 5.6, 1 H; SCH), 7.49 (XX', ³J_{H,H'} = 8.1, 2 H; NCH₂CCHCH_{arom}), 7.51 (XX', ³J_{H,H'} = 8.3, 2 H; CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.88 (s, 1 H; H_{triaz}).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 51.8 (SCCOOCH₃), 52.1 (OCH₂COOCH₃), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.9 (OCHCH₂N), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 65.8 (C_{triaz}CH₂O), 66.0 (OCH₂COO), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.6 (OCHCH₂N), 88.6 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.5 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 110.8 (SC), 118.1 (SCHCH), 121.9 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.5 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 125.0 (C_{triaz}H), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.3 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 130.6 (SCHCH), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.4 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.6 (CH₂CHC_{arom}), 138.7 (NCH₂C_{arom}), 143.7 (C_{triaz}CH₂O), 160.7 (SCC), 162.2 (SCCOOCH₃), 170.0 (OCH₂COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2810, 1738, 1710, 1606, 1538, 1517, 1439, 1417, 1381, 1349, 1279, 1213, 1113, 1061, 1018, 1006, 963, 914, 864, 833, 773, 720, 653, 623, 553, 491, 435.

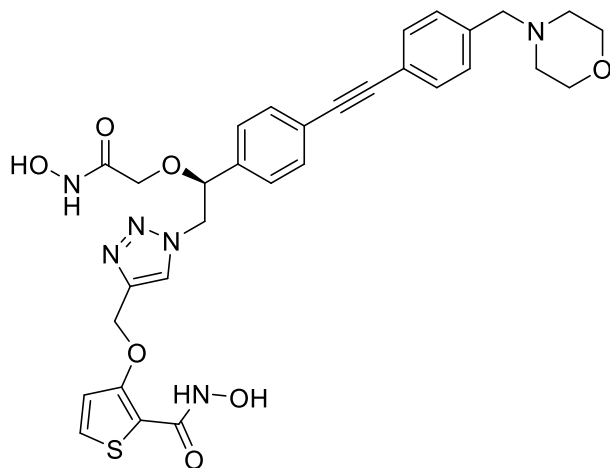
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₃H₃₅N₄O₇S: 631.2221; found: 631.2250; [M+Na]⁺ calculated for C₃₃H₃₅N₄NaO₇S: 653.2040; found: 653.2058.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.26.

$[\alpha]_D^{20}$ = +120.0 (0.6, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 19.170 min, purity 94.5 %.

(S)-N-Hydroxy-3-((1-(2-(2-(hydroxyamino)-2-oxoethoxy)-2-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-thiophene-2-carboxamide (46t)



Chemical Formula: C₃₁H₃₂N₆O₇S

Molecular Weight: 632.6920 g/mol

56j (49 mg, 0.078 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1 mL, 12.9 mL/mmol) and 2-propanol (1 mL, 12.9 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 2 mL, 30.3 mmol, 390 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 19 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46t** as a white solid (20 mg, 0.032 mmol, 41 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.32-2.38 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.69-3.78 (m, 2 H; OCH₂CONH), 4.68 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.75 (dd, ³J_{H,H'} = 6.8, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.91-4.95 (m, 1 H; OCHCH₂N), 5.34 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.21 (d, ³J_{H,H'} = 5.6, 1 H; SCHCH), 7.26-7.31 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.35-7.38 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.47-7.53 (m, 4 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 7.71 (d, ³J_{H,H'} = 5.5, 1 H; SCH), 8.24 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.92 (s, 1 H; OCH₂CONH), 9.15 (s, 1 H; SCCONH), 9.81 (s, 1 H; SCCONHOH), 10.57 (s, 1 H; OCH₂CONHOH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.2 (OCHCH_2N), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 64.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.3 (OCHCH_2N), 88.8 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 89.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 114.7 (SC), 118.0 (SCHCH), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.4 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.7 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 129.5 (SCHCH), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 137.9 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.0 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 154.7 (SCC), 155.3 (SCCONHOH), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3151, 2858, 1634, 1539, 1515, 1455, 1427, 1380, 1350, 1292, 1261, 1233, 1113, 1059, 1004, 916, 864, 831, 793, 759, 720, 660, 624, 553, 529.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$: 633.2126; found: 633.2137.

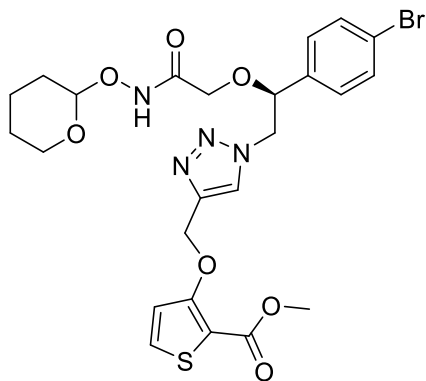
TLC (dichloromethane / methanol 9:1): $R_f = 0.23$

$[\alpha]_D^{20} = +49.7$ (1.59, MeOH).

m.p. = 91.8 °C

HPLC (method 1): $t_R = 12.757$ min, purity 95.7 %.

Methyl 3-(((1-((2*S*)-2-(4-bromophenyl)-2-(2-oxo-2-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-oxy)-amino)-ethoxy)-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-thiophene-2-carboxylate (59j)



Chemical Formula: C₂₄H₂₇BrN₄O₇S

Molecular Weight: 595.4650 g/mol

58 (241 mg, 0.604 mmol, 1 eq.), **54j** (178 mg, 0.908 mmol, 1.5 eq.), sodium ascorbate (23.9 mg, 121 μ mol, 20 mol%) and copper sulfate pentahydrate (14.1 mg, 56 μ mol, 9 mol%) were dissolved in a mixture of water (7 mL, 11.6 mL/mmol) and *tert*-butanol (7 mL, 11.6 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 118 h. Then, concentrated sodium chloride solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ϕ = 4 cm, h = 16 cm, V = 30 mL, ethyl acetate / methanol 70:1) to give **59j** as yellow solid (216 mg, 0.363 mmol, 60 %).

6. Experimental part

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 1.52-1.68 (m, 3 H; NHOCHCH₂CH₂, NHOCHCH₂CH₂CH₂), 1.70-1.89 (m, 3 H; NHOCHCH₂CH₂, NHOCHCH₂), 3.60-3.69 (m, 1 H; NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂), 3.74-3.82 (m, 1 H; OCH₂CONH), 3.82-3.84 (m, 3 H; SCCOOCH₃), 3.94-4.11 (m, 2 H; NHOCHCH₂CH₂CH₂CH₂, OCH₂CONH), 4.47-4.62 (m, 2 H; OCHCH₂N), 4.76-4.86 (m, 1 H, OCHCH₂N), 4.92-5.02 (m, 1 H; NHOCH), 5.35-5.40 (m, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 6.97-7.00 (m, 1 H; SCHCH), 7.10-7.18 (m, 2 H; BrCCHCH_{arom}), 7.39-7.42 (d, ³J_{H,H'} = 5.5, 1 H; SCH), 7.49-7.54 (m, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.67-7.76 (m, 1 H; H_{triaz}), 9.21-9.29 (m, 1 H; NH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 18.5 (NHOCHCH₂CH₂), 25.1 (NHOCHCH₂CH₂CH₂), 28.1 (NHOCHCH₂), 51.8 (SCCOOCH₃), 55.7 (OCHCH₂N), 62.5 (NHOCHOCH₂), 65.8 (C_{triaz}CH₂O), 68.2 (OCH₂CONH), 80.8 (OCHCH₂N), 102.4 (NHOCH), 110.7 (SC), 117.8 (SCHCH), 123.7 (BrC_{arom}), 124.4 (C_{triaz}H), 128.4 (2 C; BrCCHCH_{arom}), 130.8 (SCHCH), 132.6 (2 C; BrCCH_{arom}), 135.3 (CH₂CHC_{arom}), 144.8 (C_{triaz}CH₂O), 160.7 (SCC), 162.1 (SCCOOCH₃), 165.3 (OCH₂CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3103, 2948, 2594, 2036, 1685, 1592, 1538, 1507, 1487, 1439, 1417, 1406, 1383, 1301, 1279, 1215, 1184, 1113, 1062, 1035, 1009, 944, 895, 872, 816, 773, 742, 719, 653, 580, 519, 432.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₈BrN₄O₇S: 595.0857; found: 595.0848; [M+Na]⁺ calculated for C₂₄H₂₇BrN₄NaO₇S: 617.0676; found: 617.0667; [M+H-tetrahydropyranyl]⁺ calculated for C₁₉H₂₀BrN₄O₆S: 511.0281; found: 511.0268.

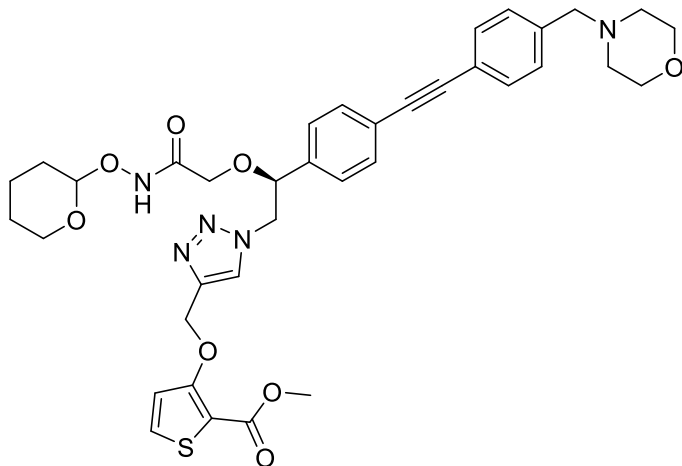
TLC (ethyl acetate): R_f = 0.31.

$[\alpha]_D^{20}$ = +20.0 (0.4, MeOH).

m.p. = 61.5 °C

HPLC (method 1): t_R = 21.260 min, purity 99.4 %.

Methyl 3-((1-((2*S*)-2-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(2-oxo-2-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-oxy)-amino)-ethoxy)-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-thiophene-2-carboxylate (60j)



Chemical Formula: C₃₇H₄₁N₅O₈S

Molecular Weight: 715.8220 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **59j** (124 mg, 0.21 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (7.0 mg, 10 μmol, 5 mol%), copper iodide (4.3 mg, 23 μmol, 11 mol%), and potassium carbonate (59 mg, 0.43 mmol, 2.05 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 27.7 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (90 mg, 0.45 mmol, 2.15 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 2 h. Then the solution was stirred at 110 °C for 1 h. After cooling to ambient temperature, saturated sodium chloride solution (30 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The combined organic phases were washed with 20 mL saturated sodium chloride solution for three times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 4 cm, h = 16 cm, V = 30 mL, chloroform / methanol 24:1) to give **60j** as yellow oil (87 mg, 0.12 mmol, 58 %).

6. Experimental part

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 1.52-1.69 (m, 3 H; $\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.69-1.90 (m, 3 H; $\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2$, NHOCHCH_2), 2.39-2.51 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.51 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 3.63-3.74 (m, 5 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.78-3.84 (m, 4 H; OCH_2COO , SCCOOCH_3), 3.95-4.15 (m, 2 H; OCH_2COO , $\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.50-4.66 (m, 2 H; OCHCH_2N), 4.80-4.89 (m, 1 H; OCHCH_2N), 4.95-5.03 (m, 1 H; NHOCH), 5.36-5.40 (m, 2 H; $\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 6.97-7.01 (m, 1 H; SCHCH), 7.22-7.29 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 7.31-7.36 (m, 2 H; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 7.39-7.43 (m, 1 H; SCH), 7.47-7.56 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$, $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 8.02 (s, 1 H; H_{triaz}), 9.25-9.33 (m, 1 H; NH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 18.5 ($\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2$), 25.1 ($\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.1 (NHOCHCH_2), 51.8 (SCCOOCH_3), 53.8 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 55.8 (OCHCH_2N), 62.5 ($\text{NHOCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 63.3 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 65.9 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 67.1 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 81.2 (OCHCH_2N), 88.5 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 90.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 102.4 (NHOCH), 111.0 (SC), 117.8 (SCHCH), 121.8 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 124.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 125.0 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 126.8 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 130.8 (SCHCH), 131.7 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 132.5 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 136.3 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 138.8 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 144.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 160.7 (SCC), 161.9 (SCCOOCH_3), 162.0 (OCH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2924, 2852, 2803, 1689, 1538, 1516, 1440, 1415, 1383, 1349, 1280, 1258, 1214, 1185, 1112, 1062, 1035, 1007, 946, 914, 896, 865, 837, 773, 720, 656, 623, 578, 524, 429.

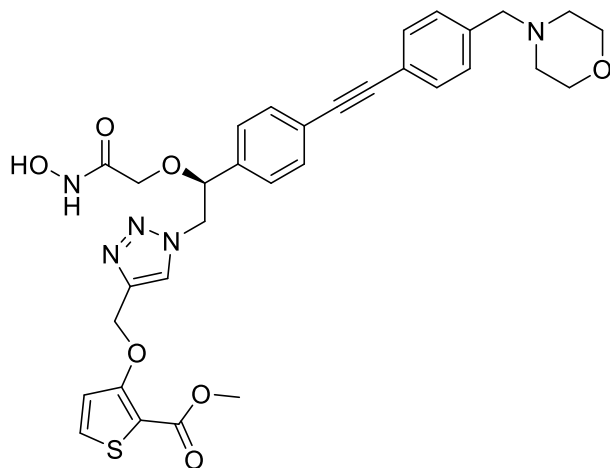
MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$: 716.2749; found: 716.2763.

TLC (ethyl acetate / methanol 97:3): R_f = 0.20

$[\alpha]_D^{20}$ = +32.5 (1.2, MeOH).

HPLC (method 1): t_R = 18.643 min, purity 93.9 %.

Methyl (S)-3-((1-(2-(2-(hydroxyamino)-2-oxoethoxy)-2-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-thiophene-2-carboxylate (46j**)**



Chemical Formula: C₃₂H₃₃N₅O₇S

Molecular Weight: 631.7040 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **60j** (77 mg, 0.11 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry dichloromethane (5 mL, 47 mL/mmol). After addition of HCl (1 mL, concentrated solution in diethyl ether), the mixture was stirred for 15 h. The solvent was removed and the crude product purified by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 12 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46j** as a white solid (24 mg, 0.052 mmol, 35 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.32-2.38 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.71 (s, 3 H; SCCOOCH₃), 3.73 (s, 2 H; OCH₂CONH), 4.68 (dd, ³J_{H,H'} = 4.6, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H; OCHCH₂N), 4.75 (dd, ³J_{H,H'} = 6.9, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.92-4.97 (m, 1 H; OCHCH₂N), 5.30 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.26 (d, ³J_{H,H'} = 5.6, 1 H; SCHCH), 7.28-7.31 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.35-7.38 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.46-7.53 (m, 4 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 7.83 (d, ³J_{H,H'} = 5.5, 1 H; SCH), 8.21 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.92 (s, 1 H; OCH₂CONH), 10.56 (s, 1 H; OCH₂CONHOH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 51.4 (SCCOOCH₃), 53.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 54.2 (OCHCH₂N), 62.0 (NCH₂C_{arom}), 64.5 (C_{triaz}CH₂O), 66.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 66.7 (OCH₂CONH), 79.4 (OCHCH₂N), 88.8 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 89.7 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 108.9 (SC), 118.6 (SCHCH), 120.7 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 122.4 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 125.6 (C_{triaz}H), 127.2 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.2 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 131.3 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 131.4 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 131.9 (SCHCH), 137.9 (CH₂CHC_{arom}), 139.0 (NCH₂C_{arom}), 142.1 (C_{triaz}CH₂O), 160.4 (SCC), 161.2 (SCCOOCH₃), 164.8 (CH₂CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3175, 2947, 2857, 2813, 1678, 1610, 1538, 1517, 1440, 1417, 1383, 1349, 1292, 1228, 1113, 1063, 1006, 963, 915, 865, 837, 774, 720, 658, 624, 550, 528, 492, 471, 456, 442, 408.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₂H₃₄N₅O₇S: 632.2173; found: 632.2173.

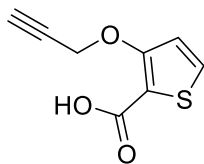
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.23

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.0 (1.54, MeOH).

m.p. = 93.4 °C

HPLC (method 1): t_R = 13.210 min, purity 100.0 %.

3-(Prop-2-yn-1-yloxy)-thiophene-2-carboxylic acid (**54k**)



Chemical Formula: C₈H₆O₃S

Molecular Weight: 182.1930 g/mol

Methyl-3-hydroxythiophene-2-carboxylate (929 mg, 5.88 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (1217 mg, 8.82 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in DMF (10 mL, 1.7 mL/mmol). The solution was stirred for 1 h at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 2 mL, 18.4 mmol, 3.1 eq.) was added and the stirring was continued for 15 h. After addition of 20 mL water and 3 mL hydrochloric acid (1 M), the solution was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The combined organic phases were washed with saturated ammonium chloride solution (20 mL) for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. Then, sodium hydroxide (5.805 g, 145 mmol, 24.7 eq.) and water (20 mL, 3.4 mL/mmol) were added and the mixture was stirred for 19 h. The solution was neutralized with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate (50 mL) for four times. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ϕ = 4 cm, h = 13.5 cm, V = 30 mL, dichloromethane / methanol 19:1) to give **54k** as black solid (413 mg, 2.27 mmol, 39 %).

¹H NMR (500 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 3.00 (t, $^3J_{\text{H,H}'} = 2.4$, 1 H; H_{alkyne}), 4.87 (d, $^3J_{\text{H,H}'} = 2.5$, 2 H; CH_2), 7.10 (d, $^3J_{\text{H,H}'} = 5.6$, 1 H; SCHCH), 7.61 (d, $^3J_{\text{H,H}'} = 5.6$, 1 H; SCH).

¹³C NMR (125 MHz, MeOD, 25 °C): δ [ppm] = 59.8 (CH_2), 77.6 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 79.3 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 112.4 (SC), 119.0 (SCHCH), 132.0 (SCHCH), 161.3 (SCC), 164.8 (COOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3263, 3244, 2952, 2871, 2544, 2113, 1748, 1677, 1647, 1538, 1436, 1404, 1351, 1339, 1297, 1263, 1221, 1119, 1105, 1091, 1057, 1018, 962, 910, 869, 848, 775, 724, 697, 685, 672, 654, 618, 567, 500, 462, 451, 413, 397.

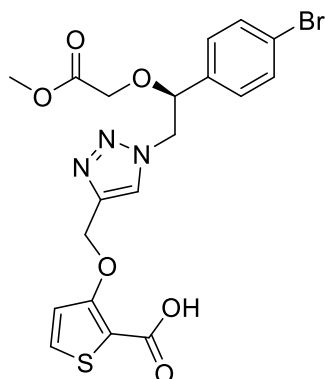
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for C₈H₇O₃S: 183.0110; found: 183.0097.

TLC (dichloromethane / methanol 9:1): $R_f = 0.53$

m.p. = 125.7 °C

HPLC (method 1): $t_R = 15.370$ min, purity 90.9 %.

(S)-3-((1-(2-(4-Bromophenyl)-2-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-thiophene-2-carboxylic acid (55k)



Chemical Formula: C₁₉H₁₈BrN₃O₆S

Molecular Weight: 496.3320 g/mol

51 (272 mg, 0.87 mmol, 1 eq.), **54k** (192 mg, 1.05 mmol, 1.2 eq.), sodium ascorbate (39 mg, 0.20 mmol, 23 mol%) and copper sulfate pentahydrate (20 mg, 0.08 mmol, 9 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 5.8 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 5.8 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 12 days. Then, concentrated hydrochloric acid (1 mL) and water (20 mL) were added and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ϕ = 4 cm, h = 22.5 cm, V = 30 mL, dichloromethane / methanol 9:1) to give **55k** as brown oil (297 mg, 0.60 mmol, 69 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 3.56 (s, 3 H; OCH₂COOCH₃), 3.92 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H, OCH₂COO), 4.06 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H, OCH₂COO), 4.64 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H, OCHCH₂N), 4.73 (dd, ³J_{H,H'} = 7.3, ²J_{H,H'} = 14.3, 1 H, OCHCH₂N), 4.96 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ³J_{H,H'} = 7.2, 1 H, OCHCH₂N), 5.27 (s, 2 H, C_{triaz}CH₂O), 7.20-7.26 (m, 3 H; SCHCH, BrCCHCH_{arom}), 7.51-7.56 (m, 2 H; BrCCH_{arom}), 7.73-7.77 (m, 1 H; SCH), 8.14 (s, 1 H; H_{triaz}), 12.32 (s, 1 H; SCCOOH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 51.5 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$), 54.1 (OCHCH_2N), 64.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 65.7 (OCH_2COO), 79.0 (OCHCH_2N), 110.5 (SC), 118.6 (SCHCH), 121.7 (BrC_{arom}), 125.5 (CH_{triaz}), 129.1 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 131.0 (SCHCH), 131.4 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 136.8 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 142.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 159.8 (SCC), 162.3 (SCCOOCH_3), 169.8 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3101, 2952, 2585, 1736, 1675, 1592, 1536, 1487, 1434, 1406, 1381, 1345, 1211, 1117, 1050, 1009, 930, 873, 823, 777, 725, 662, 617, 560, 527, 462.

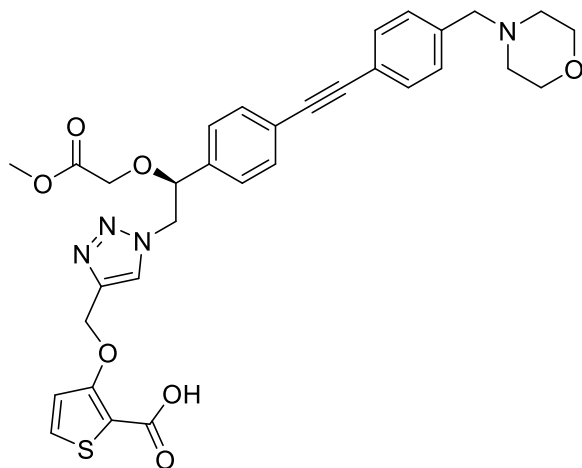
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{S}$: 496.0172; found: 496.0148.

TLC (dichloromethane / methanol 19:1): $R_f = 0.28$

$[\alpha]_D^{20} = +70.7$ (0.8, MeOH).

HPLC (method 1): $t_R = 20.237$ min, purity 94.3 %.

(S)-3-((1-(2-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-2-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-thiophene-2-carboxylic acid (56k**)**



Chemical Formula: C₃₂H₃₂N₄O₇S

Molecular Weight: 616.6890 g/mol

Methyl-(S)-2-(2-azido-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (206 mg, 0.47 mmol, 1 eq.), **54k** (109 mg, 0.60 mmol, 1.26 eq.), sodium ascorbate (55 mg, 0.28 mmol, 59 mol%) and copper sulfate pentahydrate (39 mg, 0.16 mmol, 33 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 10.5 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 10.5 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 282 h. Then, water (30 mL) and hydrochloric acid (1 M, 10 mL) were added and the mixture was extracted with ethyl acetate (30 mL) for five times. The organic phases were separated, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography ($\varnothing$ = 4 cm, h = 15 cm, V = 30 mL, dichloromethane / methanol 9:1 $\rightarrow$ 4:1) to give **56k** as yellow solid (122 mg, 0.20 mmol, 42 %).

6. Experimental part

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.33-2.40 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.50 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.54-3.61 (m, 7 H; OCH₃, NCH₂CH₂O), 3.94 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H; OCH₂COO), 4.09 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H; OCH₂COO), 4.67 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.75 (dd, ³J_{H,H'} = 7.3, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 5.01 (dd, ³J_{H,H'} = 4.4, ³J_{H,H'} = 7.1, 1 H; OCHCH₂N), 5.28 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.22 (d, ³J_{H,H'} = 5.6, 1 H; SCHCH), 7.27-7.39 (m, 4 H; CH₂CHCCH_{arom}, NCH₂CCH_{arom}), 7.47-7.55 (m, 4 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.75 (d, ³J_{H,H'} = 5.6, 1 H; SCH), 8.15 (s, 1 H; H_{triaz}).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 51.5 (OCH₂COOCH₃), 53.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 54.1 (OCHCH₂N), 62.0 (NCH₂C_{arom}), 64.3 (C_{triaz}CH₂O), 65.7 (OCH₂COO), 66.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 79.3 (OCHCH₂N), 88.8 (2 C; CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}, NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 110.4 (SC), 118.6 (SCHCH), 120.7 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 122.4 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 125.5 (C_{triaz}H), 127.3 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 129.2 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 130.9 (SCHCH), 131.3 (4 C; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}), 137.9 (CH₂CHC_{arom}, NCH₂C_{arom}), 142.2 (C_{triaz}CH₂O), 159.7 (SCC), 169.9 (OCH₂COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951, 2870, 1741, 1699, 1608, 1538, 1519, 1430, 1350, 1260, 1214, 1115, 1048, 1018, 971, 913, 865, 833, 781, 721, 667, 616, 571, 548, 491, 445, 416.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₂H₃₃N₄O₇S: 617.2064; found: 617.2061.

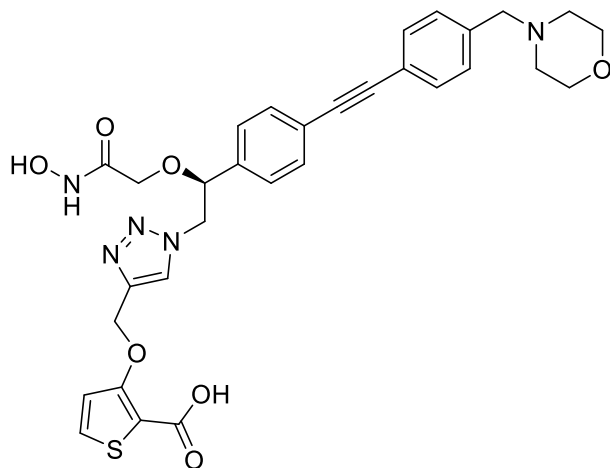
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.23.

$[\alpha]_D^{20}$ = +244.0 (1.0, MeOH).

m.p. = 102.0 °C

HPLC (method 1): t_R = 17.643 min, purity 94.2 %.

(S)-3-(((1-(2-(2-(hydroxyamino)-2-oxoethoxy)-2-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-thiophene-2-carboxylic acid (46k)



Chemical Formula: C₃₁H₃₁N₅O₇S

Molecular Weight: 617.6770 g/mol

56k (53 mg, 0.086 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1 mL, 11.6 mL/mmol) and 2-propanol (1 mL, 11.6 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 2 mL, 30.3 mmol, 353 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 18 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46k** as a white solid (32 mg, 0.052 mmol, 60 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.30-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.49 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.60 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.71 (d, ²J_{H,H'} = 13.9, 1 H; OCH₂COO), 3.75 (d, ²J_{H,H'} = 13.9, 1 H; OCH₂COO), 4.68 (dd, ³J_{H,H'} = 4.2, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.73 (dd, ³J_{H,H'} = 6.9, ²J_{H,H'} = 14.3, 1 H; OCHCH₂N), 4.91-4.95 (m, 1 H; OCHCH₂N), 5.25 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.14-7.18 (m, 1 H; SCHCH), 7.28-7.32 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.34-7.39 (m, 2 H; CH₂CCHCH_{arom}), 7.47-7.53 (m, 4 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}), 7.65-7.70 (m, 1 H; SCH), 8.32 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.92 (s, 1 H; OCH₂CONH), 10.69 (s, 1 H; OCH₂CONHOH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.2 (OCHCH_2N), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 64.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67.0 (OCH_2CONH), 79.4 (OCHCH_2N), 88.8 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 89.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 119.1 (SCHCH), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.3 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHC}_{\text{arom}}$), 125.8 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{H}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 129.8 (SCHCH), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 137.9 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.9 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 159.2 (SCC), 164.3 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3080, 2962, 2879, 2812, 2356, 1673, 1537, 1518, 1427, 1349, 1306, 1243, 1223, 1112, 1053, 1018, 971, 914, 863, 834, 792, 721, 669, 626, 571, 553, 527.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: 618.2017; found: 618.2001.

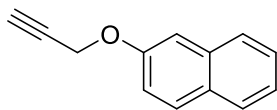
TLC (dichloromethane / methanol 9:1): $R_f = 0.11$.

$[\alpha]_D^{20} = +64.9$ (1.74, MeOH).

m.p. = 116.5 °C

HPLC (method 2): $t_R = 12.787$ min, purity 100.0 %.

2-(Prop-2-yn-1-yloxy)-naphthalene (**54m**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₀O

Molecular Weight: 182.2220 g/mol

Under nitrogen atmosphere, 2-naphthol (498 mg, 3.46 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (592 mg, 4.29 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dry DMF (4 mL, 1.2 mL/mmol). The solution was stirred for 45 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 0.5 mL, 4.6 mmol, 1.3 eq.) was added and the stirring continued for 16 h. After addition of ethyl acetate (20 mL), the solution was washed with water (20 mL) and with saturated ammonium chloride solution (20 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 100:0 → 9:1) to give **54m** as white solid (0.54 g, 2.2 mmol, 86 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.55 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 4.82 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 7.15-7.22 (m, 1 H; H_{naphthyl-3}), 7.22-7.26 (m, 1 H; H_{naphthyl-1}), 7.31-7.39 (m, 1 H; H_{naphthyl-6}), 7.41-7.48 (m, 1 H; H_{naphthyl-7}), 7.71-7.81 (m, 3 H; H_{naphthyl-4}, H_{naphthyl-5}, H_{naphthyl-8}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 56.0 (CH₂), 75.8 (C≡CH), 78.6 (C≡CH), 107.6 (C_{naphthyl-1}), 118.9 (C_{naphthyl-3}), 124.2 (C_{naphthyl-6}), 126.6 (C_{naphthyl-7}), 127.1 (C_{naphthyl-8}), 127.8 (C_{naphthyl-5}), 129.5 (C_{naphthyl-4a}), 129.7 (C_{naphthyl-4}), 134.4 (C_{naphthyl-8a}), 155.6 (C_{naphthyl-2}).

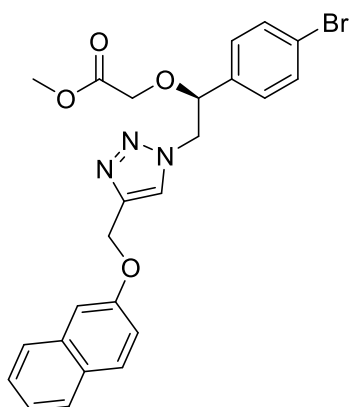
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3281, 3057, 2964, 2118, 1752, 1628, 1597, 1507, 1467, 1456, 1440, 1406, 1392, 1367, 1343, 1288, 1267, 1251, 1208, 1172, 1140, 1115, 1068, 1027, 1010, 962, 949, 924, 890, 868, 834, 809, 763, 748, 697, 684, 661, 641, 627, 601, 534, 514, 478, 463, 425, 385.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): R_f = 0.81

m.p. = 60.2 °C

HPLC (method 1): t_R = 23.690 min, purity 97.5 %.

Methyl-(S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-((naphthalen-2-yloxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55m)



Chemical Formula: $C_{24}H_{22}BrN_3O_4$

Molecular Weight: 496.3610 g/mol

51 (202 mg, 0.64 mmol, 1 eq.), **54m** (190 mg, 1.04 mmol, 1.62 eq.), sodium ascorbate (28 mg, 0.14 mmol, 22 mol%) and copper sulfate pentahydrate (19 mg, 0.08 mmol, 12 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 7.8 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 7.8 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 134 h. Then saturated ammonium chloride solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 3:2 $\rightarrow$ 2:3) to give **55m** as yellow solid (269 mg, 0.54 mmol, 84 %).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 3.64 (s, 3 H; OCH_3), 3.81 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.01 (d, $^2J_{H,H'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.55 (dd, $^3J_{H,H'} = 8.1$, $^2J_{H,H'} = 14.3$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.62 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.8$, $^2J_{H,H'} = 14.3$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.82 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.8$, $^3J_{H,H'} = 8.1$, 1 H, $OCHCH_2N$), 5.35 (s, 2 H, $C_{triaz}CH_2O$), 7.14 (m, 2 H; $BrCCHCH_{arom}$), 7.19 (m, 1 H; $H_{naphthyl-3}$), 7.28 (m, 1 H; $H_{naphthyl-1}$), 7.35 (m, 1 H; $H_{naphthyl-6}$), 7.42-7.48 (m, 3 H; $H_{naphthyl-7}$, $BrCCH_{arom}$), 7.72-7.79 (m, 3 H; $H_{naphthyl-4}$, $H_{naphthyl-5}$, $H_{naphthyl-8}$), 7.86 (s, 1 H; H_{triaz}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.1 (OCH_3), 55.9 (OCHCH_2N), 62.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.1 (OCH_2COO), 80.5 (OCHCH_2N), 107.5 ($\text{C}_{\text{naphthyl-1}}$), 119.0 ($\text{C}_{\text{naphthyl-3}}$), 123.4 (BrC_{arom}), 124.0 ($\text{C}_{\text{naphthyl-6}}$), 124.7 (CH_{triaz}), 126.6 ($\text{C}_{\text{naphthyl-7}}$), 127.1 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{naphthyl-5}}$), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4a}}$), 129.7 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4}}$), 132.4 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 134.6 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8a}}$), 135.7 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 144.0 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 156.3 ($\text{C}_{\text{naphthyl-2}}$), 169.9 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3130, 3085, 2954, 2892, 1748, 1627, 1597, 1509, 1486, 1471, 1459, 1440, 1424, 1405, 1389, 1379, 1357, 1336, 1299, 1271, 1257, 1235, 1215, 1181, 1129, 1073, 1052, 1042, 1011, 981, 960, 914, 888, 867, 840, 827, 806, 749, 708, 659, 646, 622, 582, 557, 528, 472, 451, 424, 404.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4$: 496.0866; found: 496.0880.

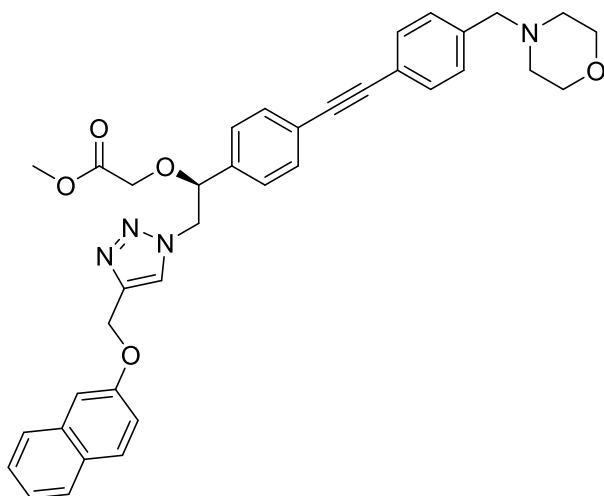
TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): $R_f = 0.27$.

$[\alpha]_D^{20} = +92.7$ (1.1, MeOH).

m.p. = 108.1 °C

HPLC (method 1): $t_R = 24.900$ min, purity 99.1 %.

Methyl-(S)-2-(2-(4-((naphthalen-2-yloxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56m**)**



Chemical Formula: C₃₇H₃₆N₄O₅

Molecular Weight: 616.7180 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55m** (154 mg, 0.31 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (10.6 mg, 15.1 μmol, 5 mol%), copper iodide (9.9 mg, 52 μmol, 17 mol%), and potassium carbonate (88 mg, 0.64 mmol, 2.05 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 16.1 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (94 mg, 0.47 mmol, 1.5 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 2 h. Then, the solution was stirred at 110 °C for 2 h. After cooling to ambient temperature, saturated sodium chloride solution (50 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times and the combined organic phases were washed with saturated sodium chloride solution (50 mL) for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 50 g, chloroform / methanol 100:0 → 39:1) to give **56m** as yellow solid (88 mg, 0.14 mmol, 46 %).

6. Experimental part

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.40-2.49 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.64 (s, 3 H; OCH₃), 3.68-3.75 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.82 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.03 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.57 (dd, ³J_{H,H'} = 8.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.65 (dd, ³J_{H,H'} = 3.9, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.87 (dd, ³J_{H,H'} = 3.9, ³J_{H,H'} = 8.0, 1 H; OCHCH₂N), 5.34 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.16-7.22 (m, 1 H; H_{naphthyl-3}), 7.22-7.29 (m, 3 H; CH₂CHCCH_{arom}, H_{naphthyl-1}), 7.30-7.38 (m, 3 H; NCH₂CCH_{arom}, H_{naphthyl-6}), 7.39-7.53 (m, 5 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}, H_{naphthyl-7}), 7.70-7.79 (m, 3 H; H_{naphthyl-4}, H_{naphthyl-5}, H_{naphthyl-8}), 7.86 (s, 1 H; H_{triaz}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.0 (OCH₃), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.9 (OCHCH₂N), 62.1 (C_{triaz}CH₂O), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 66.0 (OCH₂COO), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.8 (OCHCH₂N), 88.6 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.5 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 107.4 (C_{naphthyl-1}), 119.0 (C_{naphthyl-3}), 121.8 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 124.0 (C_{naphthyl-6}), 124.5 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 124.7 (C_{triaz}H), 126.5 (C_{naphthyl-7}), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 127.0 (C_{naphthyl-8}), 127.7 (C_{naphthyl-5}), 129.3-129.6 (4 C; NCH₂CCH_{arom}, C_{naphthyl-4a}, C_{naphthyl-4}), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.3 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 134.6 (C_{naphthyl-8a}), 136.6 (CH₂CHC_{arom}), 138.7 (NCH₂C_{arom}), 143.9 (C_{triaz}CH₂O), 156.3 (C_{naphthyl-2}), 170.0 (OCH₂COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957, 2917, 2847, 2807, 1750, 1672, 1626, 1597, 1510, 1462, 1433, 1396, 1371, 1350, 1337, 1315, 1293, 1269, 1257, 1213, 1182, 1115, 1070, 1055, 1035, 1020, 1008, 975, 959, 911, 867, 836, 815, 792, 756, 707, 656, 622, 574, 558, 541, 523, 489, 473, 428, 404.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₃₇H₃₇N₄O₅: 617.2758; found: 617.2736.

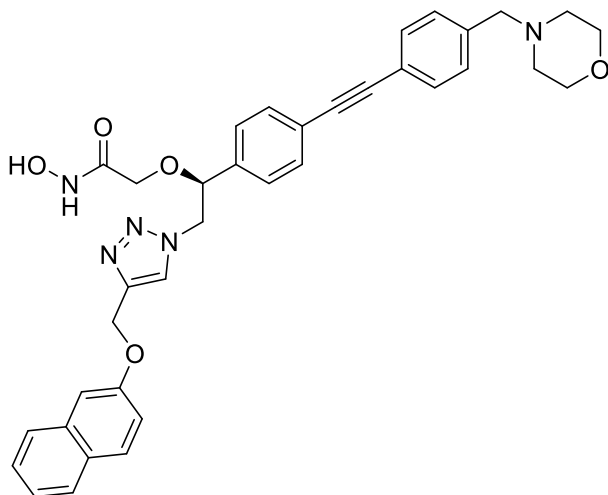
TLC (ethyl acetate): R_f = 0.35

$[\alpha]_D^{20}$ = +78.8 (1.6, MeOH).

m.p. = 147.7 °C

HPLC (method 1): t_R = 21.933 min, purity 98.3 %.

(S)-N-hydroxy-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-((naphthalen-2-yloxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetamide (46m)



Chemical Formula: C₃₆H₃₅N₅O₅

Molecular Weight: 617.7060 g/mol

56m (60 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1.5 mL, 15.4 mL/mmol) and 2-propanol (1 mL, 10.3 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 2 mL, 30.3 mmol, 312 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 18 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46m** as a white solid (40 mg, 0.065 mmol, 67 %).

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.33-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.50 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.56-3.61 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.74 (m, 2 H; OCH₂COO), 4.68 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.76 (dd, ³J_{H,H'} = 7.1, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.97 (dd, ³J_{H,H'} = 4.5, ³J_{H,H'} = 6.7, 1 H; OCHCH₂N), 5.26 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.18-7.22 (m, 1 H; H_{naphthyl-3}), 7.29-7.34 (m, 2 H; CHCCH_{arom}), 7.34-7.40 (m, 3 H; CH₂CCHCH_{arom}, H_{naphthyl-6}), 7.44-7.54 (m, 6 H; CH₂CCHCH_{arom}, CHCCHCH_{arom}, H_{naphthyl-7}, H_{naphthyl-1}), 7.80-7.86 (m, 3 H; H_{naphthyl-4}, H_{naphthyl-5}, H_{naphthyl-8}), 8.29 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.93 (s, 1 H; OCH₂CONH), 10.57 (s, 1 H; OCH₂CONHOH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.2 (OCHCH_2N), 61.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (OCH_2CONH), 79.3 (OCHCH_2N), 88.8 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 89.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 107.4 ($\text{C}_{\text{naphthyl-1}}$), 118.7 ($\text{C}_{\text{naphthyl-3}}$), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.3 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCHC}_{\text{arom}}$), 123.7 ($\text{C}_{\text{naphthyl-6}}$), 125.5 (C_{triazH}), 126.4 ($\text{C}_{\text{naphthyl-7}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8}}$), 127.2 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{naphthyl-5}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4a}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4}}$), 131.3 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 131.4 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 134.2 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8a}}$), 137.7 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 139.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 155.8 ($\text{C}_{\text{naphthyl-2}}$), 164.8 (CH_2CONH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3385, 3136, 2951, 2857, 2796, 1673, 1627, 1599, 1544, 1513, 1456, 1411, 1368, 1349, 1333, 1312, 1292, 1258, 1214, 1179, 1137, 1111, 1087, 1053, 1044, 1007, 961, 916, 881, 864, 838, 818, 793, 743, 694, 656, 622, 580, 555, 527, 495, 472, 416, 406, 398.

MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_5$: 618.2711; found: 618.2713.

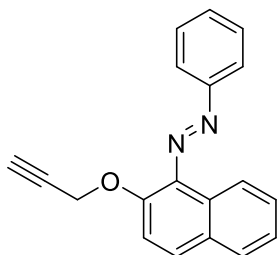
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.33

$[\alpha]_D^{20}$ = -11.2 (1.34, MeOH).

m.p. = 90.0 °C

HPLC (method 4): t_R = 13.913 min, purity 99.8 %.

(E)-1-Phenyl-2-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)-naphthalen-1-yl)-diazene (54n)



Chemical Formula: C₁₉H₁₄N₂O

Molecular Weight: 286.3340 g/mol

Under nitrogen atmosphere, (*E*)-1-(phenyldiazenyl)-naphthalen-2-ol (251 mg, 1.01 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (173 mg, 1.25 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dry DMF (3 mL, 3 mL/mmol). The solution was stirred for 20 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 0.15 mL, 1.3 mmol, 1.3 eq.) was added and the stirring continued for 20 h. After addition of ethyl acetate (50 mL), the solution was washed with water (50 mL) and with saturated ammonium chloride solution (50 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 97:3) to give **54n** as red solid (193 mg, 0.67 mmol, 67 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.51 (t, $^3J_{H,H'} = 2.4$, 1 H; H_{alkyne}), 4.86 (d, $^3J_{H,H'} = 2.4$, 2 H; CH₂), 7.42-7.49 (m, 1 H; H_{naphthyl-6}), 7.49-7.62 (m, 5 H; NCCHCHCH_{phenyl}, NCCHCHCH_{phenyl}, H_{naphthyl-3}, H_{naphthyl-7}), 7.82-7.91 (m, 2 H; H_{naphthyl-4}, H_{naphthyl-5}), 8.00-8.06 (m, 2 H; NCCH_{phenyl}), 8.33-8.39 (m, 1 H; H_{naphthyl-8}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 59.4 (CH₂), 76.1 (C $\equiv$ CH), 78.9 (C $\equiv$ CH), 118.2 (C_{naphthyl-3}), 122.9 (2 C; NCCH_{phenyl}), 123.6 (C_{naphthyl-8}), 125.2 (C_{naphthyl-6}), 127.8 (C_{naphthyl-7}), 128.0 (C_{naphthyl-5}), 128.5 (C_{naphthyl-8a}), 129.3 (NCCHCHCH_{phenyl}), 130.4 (C_{naphthyl-4a}), 130.7 (C_{naphthyl-4}), 131.3 (2 C; NCCHCH_{phenyl}), 138.5 (C_{naphthyl-1}), 146.5 (C_{naphthyl-2}), 153.6 (NC_{phenyl}).

6. Experimental part

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3284, 3232, 3065, 3039, 2962, 2927, 2112, 1619, 1591, 1564, 1510, 1466, 1452, 1440, 1424, 1383, 1338, 1306, 1274, 1228, 1218, 1176, 1162, 1150, 1077, 1056, 1025, 1011, 952, 916, 874, 863, 845, 799, 779, 764, 745, 706, 685, 671, 648, 571, 541, 523, 504, 496, 460, 426, 404, 382.

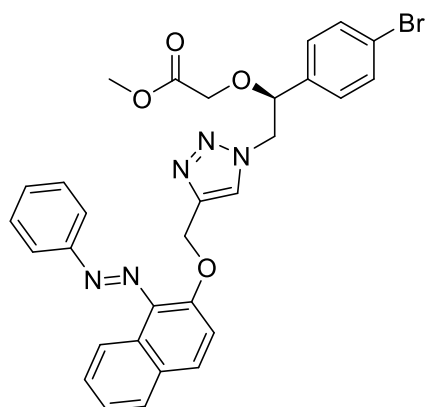
MS (ESI): $m/z = [M+H]^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$: 287.1179; found: 287.1185.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 19:1): $R_f = 0.41$.

m.p. = 76.0 °C

HPLC (method 3): $t_R = 25.917$ min, purity 99.9 %.

Methyl-(S,E)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-(((1-(phenyldiazenyl)-naphthalen-2-yl)-oxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55n)



Chemical Formula: $C_{30}H_{26}BrN_5O_4$

Molecular Weight: 600.4730 g/mol

51 (136 mg, 0.43 mmol, 1 eq.), **54n** (130 mg, 0.45 mmol, 1.05 eq.), sodium ascorbate (18.4 mg, 0.09 mmol, 21 mol%) and copper sulfate pentahydrate (17.5 mg, 0.07 mmol, 16 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 11.5 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 11.5 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 143 h. Then saturated ammonium chloride solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, $m_{silica} = 25$ g, petroleum ether / ethyl acetate 4:1 $\rightarrow$ 1:4) to give **55n** as red oil (142 mg, 0.24 mmol, 55 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 3.57 (s, 3 H; OCH_3), 3.71 (d, $^2J_{H,H'} = 16.4$, 1 H, OCH_2COO), 3.89 (d, $^2J_{H,H'} = 16.4$, 1 H, OCH_2COO), 4.46 (dd, $^3J_{H,H'} = 7.9$, $^2J_{H,H'} = 14.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.55 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.9$, $^2J_{H,H'} = 14.2$, 1 H, $OCHCH_2N$), 4.75 (dd, $^3J_{H,H'} = 3.8$, $^3J_{H,H'} = 7.8$, 1 H, $OCHCH_2N$), 5.43 (s, 2 H, $C_{triaz}CH_2O$), 7.03-7.09 (m, 2 H; $BrCCHCH_{arom}$), 7.40-7.47 (m, 3 H; $H_{naphthyl-6}$, $BrCCH_{arom}$), 7.47-7.62 (m, 5 H; $NCCHCH_{phenyl}$, $NCCHCHCH_{phenyl}$, $H_{naphthyl-3}$, $H_{naphthyl-7}$), 7.75 (s, 1 H; H_{triaz}), 7.80-7.88 (m, 2 H; $H_{naphthyl-4}$, $H_{naphthyl-5}$), 7.99-8.04 (m, 2 H; $NCCH_{phenyl}$), 8.31-8.37 (m, 1 H; $H_{naphthyl-8}$).

6. Experimental part

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.0 (OCH_3), 55.7 (OCHCH_2N), 65.3 ($\text{C}_{\text{triazCH}_2\text{O}}$), 65.9 (OCH_2COO), 80.2 (OCHCH_2N), 117.5 ($\text{C}_{\text{naphthyl-3}}$), 122.8 (2 C; $\text{NCCH}_{\text{phenyl}}$), 123.3 (BrC_{arom}), 123.4 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8}}$), 124.7 (CH_{triaz}), 125.0 ($\text{C}_{\text{naphthyl-6}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{naphthyl-7}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{naphthyl-5}}$), 128.4 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 128.8 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8a}}$), 129.3 ($\text{NCCHCHCH}_{\text{phenyl}}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4a}}$), 130.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4}}$), 131.2 (2 C; $\text{NCCHCH}_{\text{phenyl}}$), 132.3 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.6 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 137.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-1}}$), 144.3 ($\text{C}_{\text{triazCH}_2\text{O}}$), 146.6 ($\text{C}_{\text{naphthyl-2}}$), 153.5 ($\text{NC}_{\text{phenyl}}$), 169.8 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2924, 2873, 1743, 1620, 1592, 1509, 1488, 1462, 1453, 1430, 1416, 1385, 1348, 1317, 1298, 1272, 1245, 1215, 1178, 1156, 1134, 1107, 1084, 1071, 1043, 1011, 977, 954, 939, 921, 887, 866, 830, 809, 763, 748, 689, 675, 655, 644, 619, 608, 592, 568, 548, 523, 500, 482, 473, 456, 422, 414, 400.

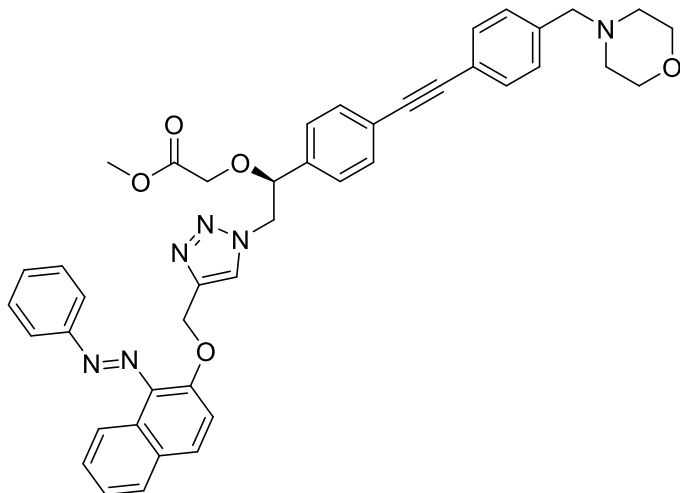
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrN}_5\text{O}_4$: 600.1241; found: 600.1239.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): $R_f = 0.26$.

$[\alpha]_D^{20} = +228.4$ (4.5, MeOH).

HPLC (method 1): $t_R = 26.870$ min, purity 97.8 %.

Methyl-(*S,E*)-2-(2-(4-(((1-(phenyldiazenyl)-naphthalen-2-yl)-oxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56n**)**



Chemical Formula: C₄₃H₄₀N₆O₅

Molecular Weight: 720.8300 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55n** (157 mg, 0.26 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (9.2 mg, 13 μmol, 5 mol%), copper iodide (5.2 mg, 27 μmol, 10 mol%), and potassium carbonate (77 mg, 0.56 mmol, 2.13 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 19.1 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (114 mg, 0.57 mmol, 2.17 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 1 h. Then, the solution was stirred at 110 °C for 2 h. After cooling to ambient temperature, saturated ammonium chloride solution (50 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times and the combined organic phases were washed with saturated ammonium chloride solution (20 mL) for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ø = 2 cm, h = 20 cm, V = 20 mL, ethyl acetate / methanol 100:0 → 99:1) to give **56n** as red solid (156 mg, 0.22 mmol, 83 %).

6. Experimental part

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.38-2.52 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.58 (s, 3 H; OCH₃), 3.68-3.79 (m, 5 H; NCH₂CH₂O, OCH₂COO), 3.92 (d, ²J_{H,H'} = 16.3, 1 H; OCH₂COO), 4.50 (dd, ³J_{H,H'} = 8.0, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H; OCHCH₂N), 4.58 (dd, ³J_{H,H'} = 3.9, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.80 (dd, ³J_{H,H'} = 3.9, ³J_{H,H'} = 7.9, 1 H; OCHCH₂N), 5.43 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.17-7.22 (m, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.30-7.36 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.40-7.61 (m, 10 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}, H_{naphthyl-6}, NCCHCH_{phenyl}, NCCHCHCH_{phenyl}, H_{naphthyl-3}, H_{naphthyl-7}), 7.75 (s, 1 H; H_{triaz}), 7.80-7.88 (m, 2 H; H_{naphthyl-4}, H_{naphthyl-5}), 7.98-8.05 (m, 2 H; NCCH_{phenyl}), 8.30-8.36 (m, 1 H; H_{naphthyl-8}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.0 (OCH₃), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.8 (OCHCH₂N), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 65.4 (C_{triaz}CH₂O), 66.0 (OCH₂COO), 67.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.6 (OCHCH₂N), 88.6 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.5 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 117.6 (C_{naphthyl-3}), 121.9 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 122.9 (2 C; NCCH_{phenyl}), 123.5 (C_{naphthyl-8}), 124.5 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 124.7 (C_{triaz}H), 125.0 (C_{naphthyl-6}), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 127.7 (C_{naphthyl-7}), 128.0 (C_{naphthyl-5}), 128.8 (C_{naphthyl-8a}), 129.3 (3 C; NCH₂CCH_{arom}, NCCHCHCH_{phenyl}), 130.0 (C_{naphthyl-4a}), 131.0 (C_{naphthyl-4}), 131.2 (2 C; NCCHCH_{phenyl}), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.3 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.6 (CH₂CHC_{arom}), 138.0 (C_{naphthyl-1}), 138.7 (NCH₂C_{arom}), 144.3 (C_{triaz}CH₂O), 146.7 (C_{naphthyl-2}), 153.6 (NC_{phenyl}), 169.9 (OCH₂COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3061, 2951, 2850, 2807, 1742, 1622, 1591, 1562, 1509, 1454, 1434, 1412, 1348, 1307, 1290, 1271, 1249, 1211, 1113, 1069, 1047, 1007, 913, 864, 832, 806, 765, 748, 720, 690, 649, 625, 570, 540, 503, 460.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₄₃H₄₁N₆O₅: 721.3133; found: 721.3099.

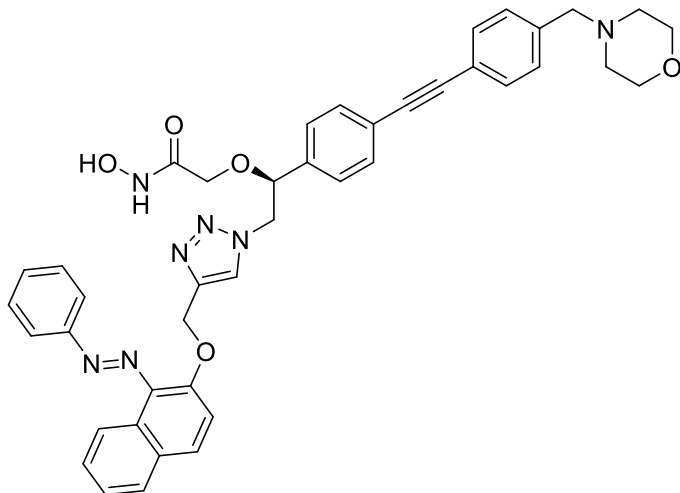
TLC (ethyl acetate): R_f = 0.38

$[\alpha]_D^{20}$ = +108.9 (0.9, MeOH).

m.p. = 117.2 °C

HPLC (method 3): t_R = 23.280 min, purity 92.1 %.

(*S,E*)-*N*-hydroxy-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-(((1-(phenyldiazenyl)-naphthalen-2-yl)-oxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetamide (46n)



Chemical Formula: C₄₂H₃₉N₇O₅

Molecular Weight: 721.8180 g/mol

56n (61 mg, 0.085 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1 mL, 11.8 mL/mmol) and 2-propanol (1 mL, 11.8 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 2 mL, 30.3 mmol, 358 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 19 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46n** as a red solid (37 mg, 0.051 mmol, 61 %).

6. Experimental part

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.32-2.39 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.50 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.61 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.68-3.76 (m, 2 H; OCH₂COO), 4.65 (dd, ³J_{H,H'} = 4.7, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.71 (dd, ³J_{H,H'} = 6.5, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.88-4.91 (m, 1 H; OCHCH₂N), 5.37 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.18-7.22 (m, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.34-7.39 (m, 4 H; NCH₂CCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.44-7.51 (m, 3 H; H_{naphthyl-6}, NCH₂CCHCH_{arom}), 7.52-7.56 (m, 1 H; H_{naphthyl-7}), 7.56-7.60 (m, 1 H; NCCHCHCH_{phenyl}), 7.60-7.65 (m, 2 H; NCCHCH_{phenyl}), 7.70-7.75 (m, 1 H; H_{naphthyl-3}), 7.90-7.94 (m, 2 H; NCCH_{phenyl}), 7.94-7.97 (m, 1 H; H_{naphthyl-5}), 8.02-8.06 (m, 1 H; H_{naphthyl-4}), 8.16 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.19-8.23 (m, 1 H; H_{naphthyl-8}), 8.92 (s, 1 H; NH), 10.57 (s, 1 H; OH).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 54.1 (OCHCH₂N), 62.0 (NCH₂C_{arom}), 63.5 (C_{triaz}CH₂O), 66.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 66.7 (OCH₂CONHOH), 79.3 (OCHCH₂N), 88.8 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 89.7 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 117.3 (C_{naphthyl-3}), 120.7 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 122.26 (2 C; NCCH_{phenyl}), 122.30 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 122.5 (C_{naphthyl-8}), 124.7 (C_{naphthyl-6}), 125.4 (CH_{triaz}), 127.1 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 127.2 (C_{naphthyl-8a}), 127.9 (C_{naphthyl-7}), 128.0 (C_{naphthyl-5}), 129.0 (2 C; C_{naphthyl-4a}), 129.2 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 129.5 (2 C; NCCHCH_{phenyl}), 130.9 (C_{naphthyl-4}), 131.25 (NCCHCHCH_{phenyl}), 131.34 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 131.4 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.4 (C_{naphthyl-1}), 137.9 (CH₂CHC_{arom}), 139.0 (NCH₂C_{arom}), 142.5 (C_{triaz}CH₂O), 147.3 (C_{naphthyl-2}), 152.8 (NC_{phenyl}), 164.8 (OCH₂CONHOH)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3060, 2911, 2853, 2808, 1673, 1621, 1591, 1562, 1509, 1455, 1412, 1347, 1334, 1307, 1291, 1270, 1247, 1210, 1114, 1081, 1069, 1045, 1007, 915, 865, 825, 765, 749, 689, 673, 624, 567, 547, 528, 503, 470, 453, 408.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₄₂H₄₀N₇O₅: 722.3085; found: 722.3077.

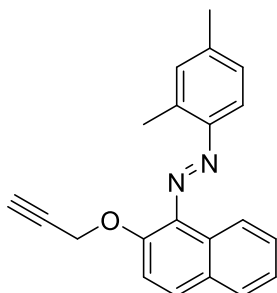
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.27.

$[\alpha]_D^{20}$ = 46.5 (2.05, MeOH).

m.p. = 99.2 °C

HPLC (method 4): t_R = 14.477 min, purity 98.3 %.

**(E)-1-(2,4-Dimethylphenyl)-2-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)-naphthalen-1-yl)-
diazene (54o)**



Chemical Formula: C₂₁H₁₈N₂O

Molecular Weight: 314.3880 g/mol

Under nitrogen atmosphere, (*E*)-1-((2,4-dimethylphenyl)-diazenyl)-naphthalen-2-ol (303 mg, 1.10 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (167 mg, 1.21 mmol, 1.1 eq.) were dissolved in dry DMF (3 mL, 2.7 mL/mmol). The solution was stirred for 20 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 0.15 mL, 1.3 mmol, 1.2 eq.) was added and the stirring continued for 20 h. After addition of ethyl acetate (50 mL), the solution was washed with water (50 mL) and with saturated ammonium chloride solution (50 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 97:3) to give **54o** as red oil (262 mg, 0.83 mmol, 76 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.42 (s, 3 H; NCCCHCCH₃), 2.51 (t, ³*J*_{H,H'} = 2.4, 1 H; *H*_{alkyne}), 2.73 (s, 3 H; NCCCH₃), 4.85 (d, ³*J*_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 7.10-7.15 (m, 1 H; NCCHCH_{arom}CCH₃), 7.17-7.22 (m, 1 H; CH₃CCH_{arom}CCH₃), 7.41-7.55 (m, 3 H; *H*_{naphthyl-6}, *H*_{naphthyl-3}, *H*_{naphthyl-7}), 7.65-7.70 (m, 1 H; NCCH_{arom}CHCCH₃), 7.81-7.88 (m, 2 H; *H*_{naphthyl-4}, *H*_{naphthyl-5}), 8.38-8.44 (m, 1 H; *H*_{naphthyl-8}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 17.9 (NCCCH_3), 21.6 (NCCCHCCH_3), 59.6 (CH_2), 76.0 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 79.1 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 115.4 ($\text{NCCH}_{\text{arom}}\text{CHCCH}_3$), 118.4 ($\text{C}_{\text{naphthyl-3}}$), 123.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8}}$), 125.1 ($\text{C}_{\text{naphthyl-6}}$), 127.4 ($\text{NCCHCH}_{\text{arom}}\text{CCH}_3$), 127.6 ($\text{C}_{\text{naphthyl-7}}$), 128.0 ($\text{C}_{\text{naphthyl-5}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8a}}$), 130.3 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4}}$), 130.5 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4a}}$), 132.0 ($\text{CH}_3\text{CCH}_{\text{arom}}\text{CCH}_3$), 138.4 ($\text{NCC}_{\text{arom}}\text{CH}_3$), 138.8 ($\text{C}_{\text{naphthyl-1}}$), 141.7 ($\text{NCCCHC}_{\text{arom}}\text{CH}_3$), 146.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-2}}$), 150.2 ($\text{NC}_{\text{arom}}\text{CCH}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3245, 2968, 2917, 2114, 1620, 1607, 1592, 1566, 1509, 1466, 1455, 1427, 1381, 1338, 1275, 1228, 1218, 1161, 1149, 1113, 1074, 1054, 1025, 1013, 964, 952, 916, 876, 859, 842, 819, 798, 774, 748, 711, 700, 668, 638, 622, 584, 563, 553, 535, 521, 480, 470, 458, 433, 425, 385.

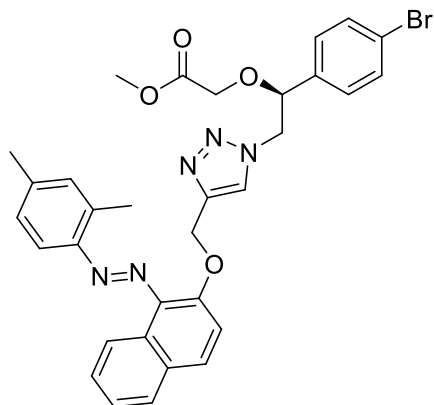
MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 315.1492; found: 315.1489.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 19:1): $R_f = 0.57$

m.p. = 84.5 °C

HPLC (method 3): $t_R = 27.757$ min, purity 95.2 %.

Methyl-(*S,E*)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-(((1-((2,4-dimethylphenyl)-diazenyl)-naphthalen-2-yl)-oxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55o**)**



Chemical Formula: C₃₂H₃₀BrN₅O₄

Molecular Weight: 628.5270 g/mol

51 (191 mg, 0.61 mmol, 1 eq.), **54o** (200 mg, 0.64 mmol, 1.05 eq.), sodium ascorbate (19.8 mg, 0.10 mmol, 16 mol%) and copper sulfate pentahydrate (13.4 mg, 0.05 mmol, 9 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 8.2 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 8.2 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 162 h. Then, saturated ammonium chloride solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, petroleum ether / ethyl acetate 4:1 → 1:4) to give **55o** as red oil (239 mg, 0.38 mmol, 63 %).

6. Experimental part

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 2.41 (s, 3 H; NCCCHCCH_3), 2.66 (s, 3 H; NCCCH_3), 3.57 (s, 3 H; OCH_3), 3.71 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 3.89 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.3$, 1 H, OCH_2COO), 4.46 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 7.8$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.1$, 1 H, OCHCH_2N), 4.55 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 4.0$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.2$, 1 H, OCHCH_2N), 4.75 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.9$, $^3J_{\text{H,H}'} = 7.8$, 1 H, OCHCH_2N), 5.42 (s, 2 H, $\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 7.03-7.09 (m, 2 H; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 7.09-7.15 (m, 1 H; $\text{NCCHCH}_{\text{arom}}\text{CCH}_3$), 7.17-7.21 (m, 1 H; $\text{CH}_3\text{CCH}_{\text{arom}}\text{CCH}_3$), 7.38-7.45 (m, 3 H; $H_{\text{naphthyl-6}}$, $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 7.45-7.54 (m, 2 H; $H_{\text{naphthyl-3}}$, $H_{\text{naphthyl-7}}$), 7.64-7.70 (m, 1 H; $\text{NCCH}_{\text{arom}}\text{CHCCH}_3$), 7.73 (s, 1 H; H_{triaz}), 7.79-7.85 (m, 2 H; $H_{\text{naphthyl-4}}$, $H_{\text{naphthyl-5}}$), 8.33-8.41 (m, 1 H; $H_{\text{naphthyl-8}}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 17.8 (NCCCH_3), 21.5 (NCCCHCCH_3), 51.9 (OCH_3), 55.7 (OCHCH_2N), 65.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 65.9 (OCH_2COO), 80.2 (OCHCH_2N), 115.3 ($\text{NCCH}_{\text{arom}}\text{CHCCH}_3$), 117.7 ($\text{C}_{\text{naphthyl-3}}$), 123.3 (BrC_{arom}), 123.5 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8}}$), 124.7 (CH_{triaz}), 124.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-6}}$), 127.3 ($\text{NCCHCH}_{\text{arom}}\text{CCH}_3$), 127.6 ($\text{C}_{\text{naphthyl-7}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-5}}$), 128.37 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8a}}$), 128.42 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4a}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4}}$), 132.0 ($\text{CH}_3\text{CCH}_{\text{arom}}\text{CCH}_3$), 132.3 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.6 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 138.2 ($\text{NCC}_{\text{arom}}\text{CH}_3$), 138.3 ($\text{C}_{\text{naphthyl-1}}$), 141.5 ($\text{NCCCHC}_{\text{arom}}\text{CH}_3$), 144.3 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 147.3 ($\text{C}_{\text{naphthyl-2}}$), 150.1 ($\text{NC}_{\text{arom}}\text{CCH}_3$), 169.8 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$).

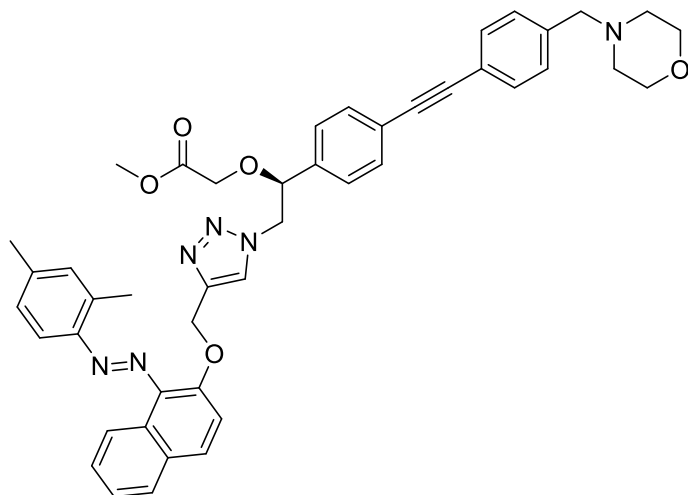
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2950, 2918, 1751, 1608, 1591, 1565, 1507, 1487, 1460, 1430, 1406, 1376, 1339, 1268, 1210, 1118, 1071, 1046, 1009, 920, 873, 807, 778, 747, 671, 639, 628, 580, 557, 527, 458, 423, 384.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{BrN}_5\text{O}_4$: 628.1554; found: 628.1521.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate): $R_f = 0.33$.

HPLC (method 3): $t_R = 28.223$ min, purity 96.6 %.

Methyl-(*S,E*)-2-(2-(4-(((1-((2,4-dimethylphenyl)-diazenyl)-naphthalen-2-yl)-oxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56o**)**



Chemical Formula: C₄₅H₄₄N₆O₅

Molecular Weight: 748.8840 g/mol

Under nitrogen atmosphere, **55o** (87 mg, 0.14 mmol, 1 eq.), Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ (4.8 mg, 7 μmol, 5 mol%), copper iodide (2.2 mg, 12 μmol, 8 mol%), and potassium carbonate (41 mg, 0.30 mmol, 2.14 eq) were dissolved in dry DMF (5 mL, 36.0 mL/mmol). After heating this solution to 110 °C, a solution of **34** (50 mg, 0.25 mmol, 1.79 eq.) in dry DMF (5 mL) was added dropwise over a period of 2 h. Then, the solution was stirred at 110 °C for 4 h. After cooling to ambient temperature, saturated sodium chloride solution (50 mL) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times and the combined organic phases were washed with saturated sodium chloride solution (50 mL) for two times, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, m_{silica} = 25 g, chloroform / methanol 1:0 → 39:1) to give **56o** as red oil (50 mg, 0.067 mmol, 48 %).

6. Experimental part

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.41 (s, 3 H; NCCCHCCH₃), 2.42-2.49 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 2.66 (s, 3 H; NCCCH₃), 3.52 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.57 (s, 3 H; OCH₃), 3.69-3.77 (m, 5 H; NCH₂CH₂O, OCH₂COO), 3.92 (d, ²J_{H,H'} = 16.4, 1 H; OCH₂COO), 4.50 (dd, ³J_{H,H'} = 8.2, ²J_{H,H'} = 14.3, 1 H; OCHCH₂N), 4.57 (dd, ³J_{H,H'} = 3.9, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H; OCHCH₂N), 4.80 (dd, ³J_{H,H'} = 3.8, ³J_{H,H'} = 8.1, 1 H; OCHCH₂N), 5.43 (s, 2 H; C_{triaz}CH₂O), 7.10-7.14 (m, 1 H; NCCHCH_{arom}CCH₃), 7.17-7.22 (m, 3 H; CH₂CHCCH_{arom}, CH₃CCH_{arom}CCH₃), 7.31-7.35 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.40-7.44 (m, 1 H; H_{naphthyl-6}), 7.45-7.52 (m, 6 H; NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}, H_{naphthyl-3}, H_{naphthyl-7}), 7.65-7.69 (m, 1 H; NCCH_{arom}CHCCH₃), 7.73 (s, 1 H; H_{triaz}), 7.79-7.84 (m, 2 H; H_{naphthyl-4}, H_{naphthyl-5}), 8.35-8.39 (m, 1 H; H_{naphthyl-8}).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 17.8 (NCCCH₃), 21.6 (NCCCHCCH₃), 52.0 (OCH₃), 53.8 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.8 (OCHCH₂N), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 65.4 (C_{triaz}CH₂O), 66.0 (OCH₂COO), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.6 (OCHCH₂N), 88.6 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.4 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 115.4 (NCCH_{arom}CHCCH₃), 117.8 (C_{naphthyl-3}), 121.8 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 123.6 (C_{naphthyl-8}), 124.4 (C_{triaz}H), 124.5 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 125.0 (C_{naphthyl-6}), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 127.4 (NCCHCH_{arom}CCH₃), 127.6 (C_{naphthyl-7}), 128.0 (C_{naphthyl-5}), 128.4 (C_{naphthyl-8a}), 129.3 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 130.0 (C_{naphthyl-4a}), 130.5 (C_{naphthyl-4}), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 132.0 (CH₃CCH_{arom}CCH₃), 132.3 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.6 (CH₂CHC_{arom}), 138.2 (NCC_{arom}CH₃), 138.4 (C_{naphthyl-1}), 138.7 (NCH₂C_{arom}), 141.5 (NCCCHC_{arom}CH₃), 144.3 (C_{triaz}CH₂O), 147.4 (C_{naphthyl-2}), 150.1 (NC_{arom}CCH₃), 169.9 (OCH₂COOCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2917, 2853, 2807, 1751, 1608, 1592, 1563, 1507, 1454, 1434, 1411, 1395, 1377, 1348, 1333, 1307, 1290, 1267, 1208, 1113, 1070, 1046, 1007, 913, 865, 807, 778, 748, 716, 670, 639, 624, 573, 540, 491, 458, 423, 382.

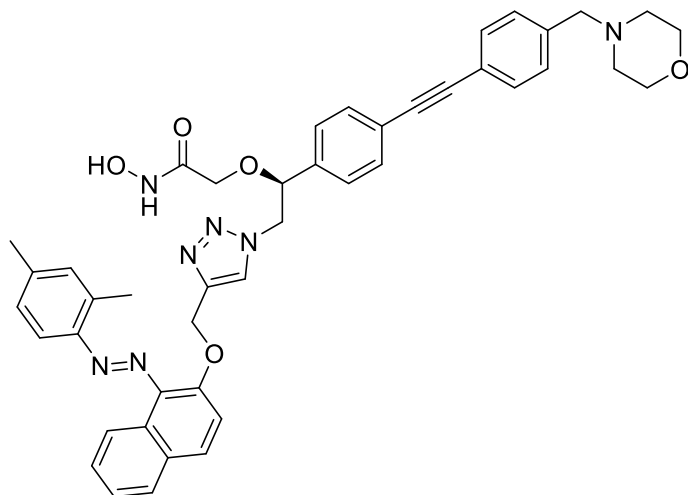
MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₄₅H₄₅N₆O₅: 749.3446; found: 749.3442.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.44.

$[\alpha]_D^{20}$ = +144.7 (1.5, MeOH).

HPLC (method 3): t_R = 24.870 min, purity 96.2 %.

(*S,E*)-*N*-hydroxy-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-(((1-((2,4-dimethylphenyl)-diazenyl)-naphthalen-2-yl)-oxy)-methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetamide (46o**)**



Chemical Formula: C₄₄H₄₃N₇O₅

Molecular Weight: 749.8720 g/mol

56o (44 mg, 0.059 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (0.5 mL, 8.5 mL/mmol) and 2-propanol (0.5 mL, 8.5 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 1.5 mL, 22.7 mmol, 387 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 15 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, m_{silica} = 30 g, water / acetonitrile 95:5 → 0:100) to give **46o** as a red solid (28.9 mg, 0.039 mmol, 66 %).

6. Experimental part

¹H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.31-2.39 (m, 7 H; NCCCHCCH₃, NCH₂CH₂O), 2.49 (s, 3 H; NCCCH₃), 3.50 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.55-3.61 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.70 (s, 2 H; OCH₂CONHOH), 4.66 (dd, ³J_{H,H'} = 4.6, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H, OCHCH₂N), 4.72 (dd, ³J_{H,H'} = 6.7, ²J_{H,H'} = 14.1, 1 H, OCHCH₂N), 4.87-5.05 (m, 1 H, OCHCH₂N), 5.35 (s, 2 H, C_{triaz}CH₂O), 7.13-7.18 (m, 1 H; NCCHCH_{arom}CCH₃), 7.20-7.26 (m, 3 H; CH₂CHCCH_{arom}, CH₃CCH_{arom}CCH₃), 7.34-7.38 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.38-7.42 (m, 2 H; CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.43-7.48 (m, 1 H; H_{naphthyl-6}), 7.48-7.51 (m, 2 H; NCH₂CCHCH_{arom}), 7.52-7.58 (m, 2 H; H_{naphthyl-7}, NCCH_{arom}CHCCH₃), 7.70-7.74 (m, 1 H; H_{naphthyl-3}), 7.93-7.97 (m, 1 H; H_{naphthyl-5}), 8.00-8.03 (m, 1 H; H_{naphthyl-4}), 8.16 (s, 1 H; H_{triaz}), 8.24-8.28 (m, 1 H; H_{naphthyl-8}), 8.92 (s, 1 H; NH), 10.57 (s, 1 H; OH).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 17.1 (NCCCH₃), 20.9 (NCCCHCCH₃), 53.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 54.1 (OCHCH₂N), 62.0 (NCH₂C_{arom}), 63.2 (C_{triaz}CH₂O), 66.2 (2 C; NCH₂CH₂O), 66.7 (OCH₂CONHOH), 79.3 (OCHCH₂N), 88.8 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 89.7 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 114.4 (NCCH_{arom}CHCCH₃), 117.1 (C_{naphthyl-3}), 120.7 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 122.3 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 122.5 (C_{naphthyl-8}), 124.6 (C_{naphthyl-6}), 125.6 (CH_{triaz}), 127.2 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 127.3 (NCCHCH_{arom}CCH₃), 127.7 (C_{naphthyl-7}), 127.9 (C_{naphthyl-8a}), 128.0 (C_{naphthyl-5}), 128.9 (C_{naphthyl-4a}), 129.2 (2 C; NCH₂CCH_{arom}), 130.5 (C_{naphthyl-4}), 131.3 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 131.4 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 131.8 (CH₃CCH_{arom}CCH₃), 136.4 (C_{naphthyl-1}), 137.5 (NCC_{arom}CH₃), 137.9 (CH₂CHC_{arom}), 139.0 (NCH₂C_{arom}), 141.2 (NCCCHC_{arom}CH₃), 142.3 (C_{triaz}CH₂O), 147.0 (C_{naphthyl-2}), 149.4 (NC_{arom}CCH₃), 164.8 (OCH₂CONHOH).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3214, 2913, 2853, 2807, 1653, 1611, 1591, 1564, 1509, 1455, 1430, 1335, 1309, 1291, 1270, 1248, 1211, 1115, 1072, 1044, 1007, 914, 866, 821, 796, 779, 750, 715, 672, 625, 576, 540, 528, 465, 421, 406.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₄₄H₄₄N₇O₅: 750.3398; found: 750.3394.

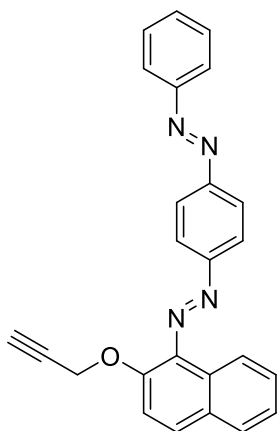
TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.50.

$[\alpha]_D^{20}$ = 73.7 (1.71, MeOH).

m.p. = 145.0 °C

HPLC (method 4): t_R = 15.023 min, purity 96.7 %.

(E)-1-phenyl-2-(4-((E)-2-(prop-2-yn-1-yloxy)-naphthalen-1-yl)-diazenyl)-phenyl)-diazene (54p)



Chemical Formula: C₂₅H₁₈N₄O

Molecular Weight: 390.4460 g/mol

(E)-1-(phenyldiazenyl)-naphthalen-2-ol (251 mg, 1.01 mmol, 1 eq.) and potassium carbonate (173 mg, 1.25 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in DMF (3 mL, 3 mL/mmol). The solution was stirred for 40 min at ambient temperature, then a propargyl bromide solution (9.2 M in toluol, 0.15 mL, 1.3 mmol, 1.3 eq.) was added and the stirring continued for 24 h. After addition of ethyl acetate (50 mL), the solution was washed with water (50 mL) and with saturated ammonium chloride solution (50 mL, two times). The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography ($\varnothing$ = 4 cm, h = 17 cm, V = 20 mL, petroleum ether / ethyl acetate 17:3) to give **54p** as red solid (193 mg, 0.67 mmol, 67 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.54 (t, ³J_{H,H'} = 2.4, 1 H; H_{alkyne}), 4.90 (d, ³J_{H,H'} = 2.4, 2 H; CH₂), 7.45-7.60 (m, 7 H; H_{naphthyl-6}, NCCHCH_{phenyl}, NCCHCHCH_{phenyl}, H_{naphthyl-3}, H_{naphthyl-7}), 7.84-7.88 (m, 1 H; H_{naphthyl-5}), 7.89-7.93 (m, 1 H; H_{naphthyl-4}), 7.96-8.01 (m, 2 H; NCCH_{phenyl}), 8.10-8.14 (m, 2 H; NNCCH_{arom}CHC_{phenyl}), 8.15-8.19 (m, 2 H; NNCCH_{arom}CHC_{phenyl}), 8.49-8.53 (m, 1 H; H_{naphthyl-8}).

6. Experimental part

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 59.4 (CH_2), 76.2 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 78.8 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 118.0 ($\text{C}_{\text{naphthyl-3}}$), 123.2 (2 C; $\text{NCCH}_{\text{phenyl}}$), 123.8 (3 C; $\text{C}_{\text{naphthyl-8}}$, $\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 124.0 (2 C; $\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 125.4 ($\text{C}_{\text{naphthyl-6}}$), 128.1 (2 C; $\text{C}_{\text{naphthyl-7}}$, $\text{C}_{\text{naphthyl-5}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8a}}$), 129.3 ($\text{NCCHCHCH}_{\text{phenyl}}$), 130.3 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4a}}$), 131.6 (3 C; $\text{C}_{\text{naphthyl-4}}$, $\text{NCCHCH}_{\text{phenyl}}$), 138.1 ($\text{C}_{\text{naphthyl-1}}$), 147.3 ($\text{C}_{\text{naphthyl-2}}$), 152.9 ($\text{NC}_{\text{phenyl}}$), 153.9 ($\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 154.7 ($\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3241, 2117, 1618, 1587, 1505, 1466, 1445, 1359, 1304, 1267, 1217, 1201, 1148, 1087, 1058, 1038, 1018, 959, 946, 914, 844, 805, 764, 748, 716, 687, 664, 630, 603, 568, 536, 489, 458, 433, 398.

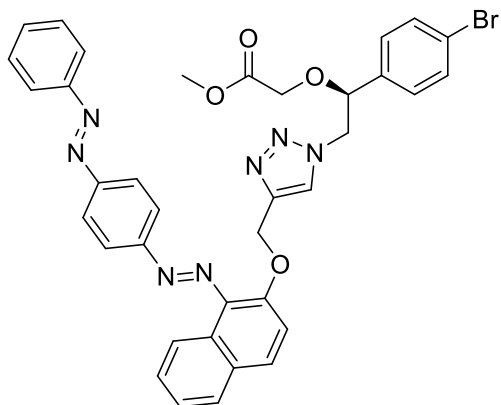
MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$: 391.1553; found: 391.1532.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 9:1): R_f = 0.36.

m.p. = 186.9 °C

HPLC (method 3): t_R = 29.047 min, purity 95.5 %.

Methyl-(S)-2-(1-(4-bromophenyl)-2-(4-(((1-(E)-4-((E)-phenyldiazenyl)-phenyl)-naphthalen-2-yl)-oxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetate (55p)



Chemical Formula: $C_{36}H_{30}BrN_7O_4$

Molecular Weight: 704.5850 g/mol

51 (143 mg, 0.46 mmol, 1 eq.), **54p** (241 mg, 0.62 mmol, 1.36 eq.), sodium ascorbate (18 mg, 0.09 mmol, 20 mol%) and copper sulfate pentahydrate (13 mg, 0.05 mmol, 11 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 11.0 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 11.0 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 173 h. Then, saturated ammonium chloride solution (20 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated. The crude product was purified by automatic flash column chromatography (normal phase, $m_{silica} = 25$ g, petroleum ether / ethyl acetate 17:3 $\rightarrow$ 0:1) to give **55p** as red oil (191 mg, 0.27 mmol, 60 %).

6. Experimental part

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 3.57 (s, 3 H; OCH_3), 3.73 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.4$, 1 H, OCH_2COO), 3.91 (d, $^2J_{\text{H,H}'} = 16.4$, 1 H, OCH_2COO), 4.48 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.1$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.3$, 1 H, OCHCH_2N), 4.57 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.8$, $^2J_{\text{H,H}'} = 14.3$, 1 H, OCHCH_2N), 4.77 (dd, $^3J_{\text{H,H}'} = 3.7$, $^3J_{\text{H,H}'} = 8.1$, 1 H, OCHCH_2N), 5.47 (s, 2 H, $\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 7.06-7.09 (m, 2 H; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 7.40-7.44 (m, 2 H; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 7.45-7.49 (m, 1 H; $H_{\text{naphthyl-6}}$), 7.51-7.59 (m, 5 H; $H_{\text{naphthyl-3}}$, $H_{\text{naphthyl-7}}$, $\text{NCCHCH}_{\text{phenyl}}$, $\text{NCCHCHCH}_{\text{phenyl}}$), 7.80 (s, 1 H; H_{triaz}), 7.83-7.86 (m, 1 H; $H_{\text{naphthyl-5}}$), 7.88-7.91 (m, 1 H; $H_{\text{naphthyl-4}}$), 7.96-8.01 (m, 2 H; $\text{NCCH}_{\text{phenyl}}$), 8.11-8.18 (m, 4 H; $\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 8.47-8.51 (m, 1 H; $H_{\text{naphthyl-8}}$).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ [ppm] = 52.0 (OCH_3), 55.8 (OCHCH_2N), 65.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 65.9 (OCH_2COO), 80.3 (OCHCH_2N), 117.4 ($\text{C}_{\text{naphthyl-3}}$), 123.2 (2 C; $\text{NCCH}_{\text{phenyl}}$), 123.3 (BrC_{arom}), 123.6 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8}}$), 123.7 (2 C; $\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 124.0 (2 C; $\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 124.8 (CH_{triaz}), 125.2 ($\text{C}_{\text{naphthyl-6}}$), 128.1 (2 C; $\text{C}_{\text{naphthyl-7}}$, $\text{C}_{\text{naphthyl-5}}$), 128.5 (2 C; $\text{BrCCHCH}_{\text{arom}}$), 128.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8a}}$), 129.4 ($\text{NCCHCHCH}_{\text{phenyl}}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4a}}$), 131.6 (2 C; $\text{NCCHCH}_{\text{phenyl}}$), 131.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4}}$), 132.4 (2 C; $\text{BrCCH}_{\text{arom}}$), 135.6 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 137.7 ($\text{C}_{\text{naphthyl-1}}$), 144.2 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 147.4 ($\text{C}_{\text{naphthyl-2}}$), 152.9 ($\text{NC}_{\text{phenyl}}$), 153.8 ($\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 154.7 ($\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 169.8 ($\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$).

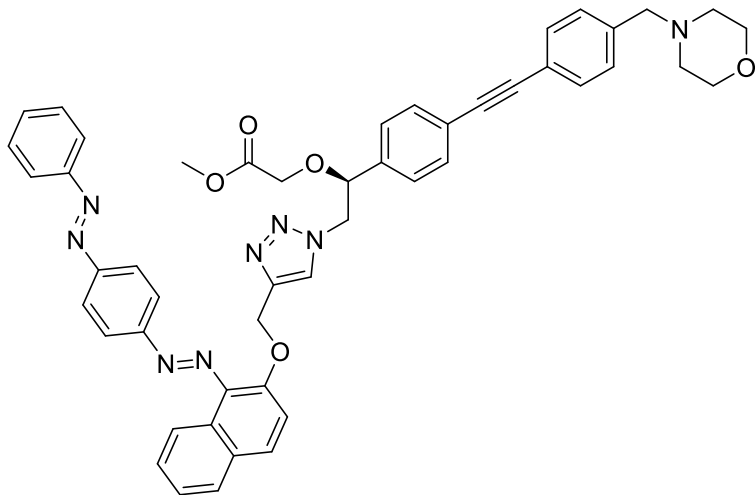
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3145, 3055, 2950, 1749, 1620, 1590, 1563, 1507, 1485, 1461, 1426, 1405, 1376, 1340, 1270, 1247, 1211, 1119, 1071, 1045, 1009, 929, 849, 807, 767, 748, 729, 686, 620, 591, 571, 540, 526, 492, 459, 432.

MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{BrN}_7\text{O}_4$: 704.1615; found: 704.1588.

TLC (petroleum ether / ethyl acetate 1:1): $R_f = 0.26$.

HPLC (method 3): $t_R = 29.363$ min, purity 97.9 %.

Methyl-(S)-2-(2-(4-(((1-(E)-4-((E)-phenyldiazenyl)-phenyl)-naphthalen-2-yl)-oxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (56p)



Chemical Formula: C₄₉H₄₄N₈O₅

Molecular Weight: 824.9420 g/mol

Methyl-(S)-2-(2-azido-1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-ethoxy)-acetate (109 mg, 0.25 mmol, 1.22 eq.), **54p** (80 mg, 0.21 mmol, 1 eq.), sodium ascorbate (18 mg, 0.09 mmol, 44 mol%) and copper sulfate pentahydrate (8.5 mg, 0.03 mmol, 17 mol%) were dissolved in a mixture of water (5 mL, 24.4 mL/mmol) and *tert*-butanol (5 mL, 24.4 mL/mmol) and stirred at ambient temperature for 192 h. Copper sulfate pentahydrate (10 mg, 0.04 mmol, 20 mol%) was added and the stirring was continued for 68 h. Then, copper sulfate pentahydrate (13 mg, 0.05 mmol, 25 mol%) and sodium ascorbate (82 mg, 0.41 mmol, 2 eq.) were added. After 166 h, water (20 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL) for three times. The organic phases were separated, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude product was purified by flash column chromatography (ϕ = 4 cm, h = 17 cm, V = 30 mL, ethyl acetate) to give **56p** as red oil (60 mg, 0.073 mmol, 35 %).

6. Experimental part

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 2.41-2.50 (m, 4 H; NCH₂CH₂O), 3.51 (s, 2 H; NCH₂C_{arom}), 3.57 (s, 3 H; OCH₃), 3.68-3.79 (m, 5 H; NCH₂CH₂O, OCH₂COO), 3.94 (d, ²J_{H,H'} = 16.2, 1 H, OCH₂COO), 4.51 (dd, ³J_{H,H'} = 8.1, ²J_{H,H'} = 14.3, 1 H, OCHCH₂N), 4.60 (dd, ³J_{H,H'} = 3.8, ²J_{H,H'} = 14.2, 1 H, OCHCH₂N), 4.81 (dd, ³J_{H,H'} = 3.8, ³J_{H,H'} = 8.0, 1 H, OCHCH₂N), 5.47 (s, 2 H, C_{triaz}CH₂O), 7.17-7.22 (m, 2 H; CH₂CHCCH_{arom}), 7.31-7.35 (m, 2 H; NCH₂CCH_{arom}), 7.42-7.59 (m, 10 H; *H*_{naphthyl-6}, *H*_{naphthyl-3}, *H*_{naphthyl-7}, NCCHCH_{phenyl}, NCCHCHCH_{phenyl}, NCH₂CCHCH_{arom}, CH₂CHCCHCH_{arom}), 7.80 (s, 1 H; *H*_{triaz}), 7.82-7.86 (m, 1 H; *H*_{naphthyl-5}), 7.88-7.92 (m, 1 H; *H*_{naphthyl-4}), 7.96-8.01 (m, 2 H; NCCH_{phenyl}), 8.10-8.18 (m, 4 H; NNCCH_{arom}CHC_{NN}), 8.47-8.51 (m, 1 H; *H*_{naphthyl-8}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ [ppm] = 52.0 (OCH₃), 53.7 (2 C; NCH₂CH₂O), 55.9 (OCHCH₂N), 63.3 (NCH₂C_{arom}), 65.4 (C_{triaz}CH₂O), 65.9 (OCH₂COO), 67.1 (2 C; NCH₂CH₂O), 80.6 (OCHCH₂N), 88.1 (CH₂CHCCHCHCC_{alkyne}), 90.2 (NCH₂CCHCHCC_{alkyne}), 117.5 (C_{naphthyl-3}), 122.0 (NCH₂CCHCHC_{arom}), 123.3 (2 C; NCCH_{phenyl}), 123.6 (C_{naphthyl-8}), 123.7 (2 C; NNCCH_{arom}CHC_{NN}), 124.0 (2 C; NNCCH_{arom}CHC_{NN}), 124.4 (CH₂CHCCHCHC_{arom}), 124.8 (CH_{triaz}), 125.2 (C_{naphthyl-6}), 126.9 (2 C; CH₂CHCCH_{arom}), 128.1 (2 C; C_{naphthyl-7}, C_{naphthyl-5}), 129.0 (C_{naphthyl-8a}), 129.3 (3 C; NCCHCHCH_{phenyl}, NCH₂CCH_{arom}), 129.9 (C_{naphthyl-4a}), 131.6 (2 C; NCCHCH_{phenyl}), 131.7 (2 C; NCH₂CCHCH_{arom}), 131.9 (C_{naphthyl-4}), 132.3 (2 C; CH₂CHCCHCH_{arom}), 136.6 (CH₂CHC_{arom}), 137.7 (C_{naphthyl-1}), 138.6 (NCH₂C_{arom}), 144.2 (C_{triaz}CH₂O), 147.5 (C_{naphthyl-2}), 152.9 (NC_{phenyl}), 153.9 (NNCCH_{arom}CHC_{NN}), 154.7 (NNCCH_{arom}CHC_{NN}), 169.9 (OCH₂COOCH₃).

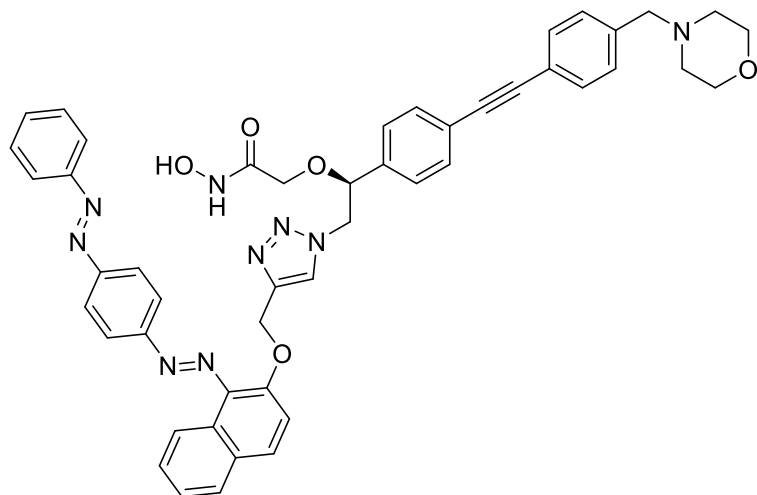
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3058, 2952, 2853, 2807, 2323, 2220, 2102, 1983, 1918, 1734, 1620, 1591, 1563, 1509, 1454, 1435, 1411, 1372, 1348, 1333, 1306, 1290, 1270, 1240, 1212, 1114, 1070, 1044, 1006, 914, 832, 809, 769, 749, 729, 709, 687, 638, 622, 571, 542, 491, 461, 422, 407, 379.

MS (ESI): m/z = [M+H]⁺ calculated for C₄₉H₄₅N₈O₅: 825.3507; found: 825.3499.

TLC (ethyl acetate): R_f = 0.39.

HPLC (method 3): t_R = 25.940 min, purity 95.7 %.

(S)-N-hydroxy-2-(1-(4-((4-(morpholinomethyl)-phenyl)-ethynyl)-phenyl)-2-(4-(((1-(E)-(4-((E)-phenyldiazenyl)-phenyl)-naphthalen-2-yl)-oxy)-methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-ethoxy)-acetamide (46p)



Chemical Formula: $C_{48}H_{43}N_9O_5$

Molecular Weight: 825.9300 g/mol

56p (46 mg, 0.056 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (1 mL, 17.9 mL/mmol) and 2-propanol (1 mL, 17.9 mL/mmol). Then, a hydroxylamine solution (15.2 M, 2 mL, 30.3 mmol, 543 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 20 h. The reaction mixture was separated by automatic column chromatography (reversed phase, $m_{\text{silica}} = 30$ g, water / acetonitrile 95:5 $\rightarrow$ 0:100) to give **46p** as a red solid (11 mg, 0.013 mmol, 24 %).

^1H NMR (600 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 2.29-2.38 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.48 (s, 2 H; $\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 3.54-3.60 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.70 (s, 2 H; $\text{OCH}_2\text{CONHOH}$), 4.63-4.77 (m, 2 H, OCHCH_2N), 4.86-5.05 (m, 1 H, OCHCH_2N), 5.43 (s, 2 H, $\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 7.16-7.23 (m, 2 H; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 7.30-7.40 (m, 4 H; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$, $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 7.42-7.53 (m, 3 H; $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$, $H_{\text{naphthyl-6}}$), 7.56-7.67 (m, 4 H; $H_{\text{naphthyl-7}}$, $\text{NCCHCHCH}_{\text{phenyl}}$, $\text{NCCHCH}_{\text{phenyl}}$), 7.74-7.80 (m, 1 H; $H_{\text{naphthyl-3}}$), 7.91-8.01 (m, 3 H; $H_{\text{naphthyl-5}}$, $\text{NCCH}_{\text{phenyl}}$), 8.05-8.21 (m, 6 H; $H_{\text{naphthyl-4}}$, $\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHC}_{\text{NN}}$, H_{triaz}), 8.38-8.45 (m, 1 H; $H_{\text{naphthyl-8}}$), 8.92 (s, 1 H; NH), 10.57 (s, 1 H; OH).

6. Experimental part

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO, 25 °C): δ [ppm] = 53.1 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 54.1 (OCHCH_2N), 62.0 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 63.5 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 66.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 ($\text{OCH}_2\text{CONHOH}$), 79.3 (OCHCH_2N), 88.7 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 89.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCHCC}_{\text{alkyne}}$), 117.2 ($\text{C}_{\text{naphthyl-3}}$), 120.7 ($\text{NCH}_2\text{CCHCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.3 ($\text{CH}_2\text{CHCCHCHCHC}_{\text{arom}}$), 122.8 (3 C; $\text{C}_{\text{naphthyl-8}}$, $\text{NCCH}_{\text{phenyl}}$), 123.4 (2 C; $\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 123.9 (2 C; $\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 124.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-6}}$), 125.5 (CH_{triaz}), 127.1 (2 C; $\text{CH}_2\text{CHCCH}_{\text{arom}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{naphthyl-8a}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{naphthyl-5}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{naphthyl-7}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{naphthyl-4a}}$), 129.2 (2 C; $\text{NCH}_2\text{CCH}_{\text{arom}}$), 129.6 ($\text{NCCHCHCH}_{\text{phenyl}}$), 131.3 (4 C; $\text{NCCHCH}_{\text{phenyl}}$, $\text{NCH}_2\text{CCHCH}_{\text{arom}}$), 132.0 (3 C; $\text{C}_{\text{naphthyl-4}}$, $\text{CH}_2\text{CHCCHCH}_{\text{arom}}$), 136.0 ($\text{C}_{\text{naphthyl-1}}$), 137.9 ($\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{arom}}$), 138.9 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{arom}}$), 142.4 ($\text{C}_{\text{triaz}}\text{CH}_2\text{O}$), 148.2 ($\text{C}_{\text{naphthyl-2}}$), 152.0 ($\text{NC}_{\text{phenyl}}$), 152.9 ($\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 154.1 ($\text{NNCCH}_{\text{arom}}\text{CHCNN}$), 164.8 ($\text{OCH}_2\text{CONHOH}$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3216, 3146, 3061, 2949, 2907, 2853, 2808, 1671, 1622, 1590, 1561, 1509, 1483, 1454, 1426, 1410, 1336, 1307, 1291, 1270, 1251, 1209, 1178, 1114, 1070, 1045, 1006, 965, 914, 828, 767, 751, 729, 687, 623, 571, 541, 526, 494, 484, 467.

MS (ESI): m/z = $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_9\text{O}_5$: 826.3460; found: 826.3447.

TLC (dichloromethane / methanol 19:1): R_f = 0.35.

m.p. = 120.2 °C

HPLC (method 4): t_R = 15.570 min, purity 98.6 %.

6.3 Biological evaluation

6.3.1 Disc diffusion test

In disc diffusion tests, the *E. coli* strains BL21 (DE3) and D22 were grown in LB broth at 37 °C overnight. 150 µL of this cell suspension was spread onto LB agar petridishes. Then, 15 µL solution of each testing compound in DMSO ($c = 10$ mM) were applied onto circular filter paper on the agar surface. As positive and negative control, a solution of CHIR-090 in DMSO and pure DMSO were tested also. After overnight incubation at 37 °C, the diameters of the zones of inhibition were determined.

6.3.2 Minimal inhibition concentration

To determine the minimal inhibition concentrations of the testing compounds, a twofold dilution series of each compound with a concentration range between 1.28 mg/mL and 0.32 µg/mL was prepared. 10 µL of each dilution step was mixed with 90 µL LB broth and 100 µL of *E. coli* solution in LB broth (BL21 (DE3) or D22; $c = 10^7$ cfu/mL). After incubation for 20 h at 37 °C, the lowest inhibitor concentration that prevented visible growth was determined as minimal inhibition concentration.

6.3.3 Half maximal inhibitory concentration

The half maximal inhibitory concentrations (IC_{50}) were determined via fluorescence-based enzyme inhibition assay.^[51] In the cavities of a 96 well plate, to a mixture of 93 µL UDP-3-O-[(*R*)-3-hydroxymyristoyl]-*N*-acetylglucosamine ($c = 26.9$ µM) in MES buffer (40 mM sodium morpholinoethanesulfonic acid, 80 µM dithiothreitol, 0.02 % Brij 35 in water) and 2 µL testing compound in DMSO with a concentration range between 1 µM and 1 mM was added 5 µL of LpxC solution ($c = 50$ µg/mL in MES buffer). After 30 min of incubation 37 °C, 40 µL of sodium hydroxide solution ($c = 0.625$ M in water) was added and the incubation was continued for 10 min. Then, 40 µL acetic acid ($c = 0.625$ M in water) and 120 µL o-phthaldialdehyde-2-mercaptoethanol solution ($c = 250$ nM in 0.1 M borax) were added. The formed isoindole was irradiated at $\lambda = 340$ nm and the fluorescence was measured at $\lambda = 460$ nm.

To test the influence of the photo reaction, the assay was repeated for compound 55c with irradiation ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$) for 10 min. In three approaches, the enzyme, the testing compound or both of them were irradiated before the start of the assay.

6.3.4 Irradiation of bacteria and inhibitors

The compounds 55a, 55c and 55p were dissolved in a 1:1 mixture of DMSO and LB broth ($c = 320 \mu\text{g/mL}$). To generate 7 samples of each compound, 100 μL of these solutions were mixed with 890 μL LB broth and 10 μL *E. coli* (ATCC25922) solution in McFarland Standard No. 0.5 ($c = 5 \cdot 10^7 \text{ cfu/mL}$) respectively. These samples were incubated for 350 min and irradiated with UV B light ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$) for 10 min at different times (0 min, 20 min, 40 min, 60 min and 120 min) after start of incubation. The two other samples were used as reference for growth without irradiation and irradiation after addition of the inhibitor. Furthermore, all tests were repeated without addition of an inhibitor.

To determine the germ count, each sample was diluted for eight times (1:10). The dilutions were plated on columbia blood agar plates and incubated overnight at 37 °C.

6.4 Static Photolysis

To investigate the photo reactions of the hydroxamic acids 55, the compounds were dissolved in methanol or a 1:1 mixture of water and acetonitrile ($c = 1.5 \text{ mg/mL}$) and irradiated with UV C light ($\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$) or UV B light ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$) for 60 min. After irradiation, the solution was filtered with a syringe filter and analysed via LC mass spectrometry.

7. Computerchemische Methoden

Sämtliche computerchemischen Berechnungen wurden mit den Programmen Gaussian 09^[52] oder Gaussian 16^[53] durchgeführt. Für die Moleküldynamik-Simulationen wurde zusätzlich das Programm Newton X^[54] verwendet.

7.1 Berechnung der UV/Vis-Spektren

Die Berechnungen wurden mit Gaussian 09^[52] durchgeführt. Die Strukturen wurden zunächst optimiert (CAM-B3LYP/6-311+G**, Lösungsmittelkorrektur mittels PC-Modell, Lösungsmittel: Methanol). Anschließend wurden mittels TD-DFT die Anregungsenergien für die 30 niedrigsten elektronisch angeregten Singulettzustände berechnet (CAM-B3LYP/6-311+G**, Lösungsmittelkorrektur mittels PC-Modell, Lösungsmittel: Methanol).

7.2 Spaltung der Etherbindung

Die Berechnungen wurden mit Gaussian 16^[53] durchgeführt.

7.2.1 Relaxation der ersten elektronisch angeregten Singulett-Zustände

Zur Berechnung der Energien der relaxierten Moleküle in den ersten angeregten Singulett-Zuständen wurden für diese Zustände mittels TD-DFT Geometrieoptimierungen durchgeführt (CAM-B3LYP/6-311+G**, Lösungsmittelkorrektur mittels PC-Modell, Lösungsmittel: Methanol). Aufgrund der energetisch niedrigen antibindenden Orbitale der Nitrogruppe der Verbindung **61f** wurde für die Optimierung dieser Verbindung der fünfte Singulett-Zustand, der die Anregung der π -Orbitale des Phenylrings beinhaltet, verwendet.

7.2.2 Optimierung der Übergangszustände

Über PES-Scans der ersten angeregten Singulett-Zustände wurde die C-O-Bindungslängen variiert, um die Bindungslängen mit maximaler Energie zu bestimmen. Basierend auf diesen

Strukturen wurden die Übergangszustände optimiert (CAM-B3LYP/6-311+G**, Lösungsmittelkorrektur mittels PC-Modell, Lösungsmittel: Methanol). Mittels Frequenzanalyse konnte bestätigt werden, dass es sich bei diesen Übergangszuständen um Sattelpunkte erster Ordnung auf der PES handelt.

7.3 Berechnung der Eielektronentransfers mittels Marcus-Theorie

Die Berechnungen wurden mit Gaussian 09^[52] durchgeführt.

7.3.1 Berechnung der Reorganisationsenergien

Zur Bestimmung der Reorganisationsenergien wurden zunächst die Geometrien der Fragmente optimiert (CAM-B3LYP/6-311+G**, Lösungsmittelkorrektur mittels PC-Modell, Lösungsmittel: Methanol). Diese Optimierungen wurden sowohl für den radikalischen Zustand (Ladung: 0, Multiplizität: 2) als auch für den anionischen (Phenolate) oder kationischen (Triazolylmethylum-Kation) Zustand durchgeführt. Gleichzeitig wurde das molekulare Volumen der optimierten Geometrien berechnet. Basierend auf den Checkpoint-Files dieser Optimierungen wurden die Energien des jeweils anderen Ladungszustand berechnet, wobei bei der Berechnung der Gesamt-reorganisationsenergie sowohl die Molekülgeometrie als auch die Lösungsmittelkorrektur aus dem Checkpoint-File gelesen wurden, während bei der Berechnung der inneren Reorganisationsenergie nur die Geometrie übernommen wurde.

7.3.2 Berechnung der Dipolmomente mittels DFT

Zur Berechnung der Dipolmomente wurden die Bindungslängen der CH₂-O-Bindungen variiert und bei jeder Struktur der Grundzustand sowie, mittels TD-DFT, der erste angeregte Singulettzustand berechnet (CAM-B3LYP/6-311+G**, Lösungsmittelkorrektur mittels PC-Modell, Lösungsmittel: Methanol).^[52] Mit Hilfe der *formatted checkpoint file* konnten sowohl

die Dipolmomente als auch die Übergangsdipolmomente mit dem Programm Multiwfn^[55] berechnet werden.

7.4 Moleküldynamik-Simulation der Etherspaltung

Die Moleküldynamiksimulationen wurden mit dem Programm Newton X durchgeführt, das für die quantenmechanischen Berechnungen Gaussian 09 aufgerufen hat. Zunächst wurden für alle Verbindungen Geometrieoptimierungen des Grundzustands sowie nachfolgende Frequenzanalysen durchgeführt (CAM-B3LYP/6-31G, Lösungsmittelkorrektur mittels PC-Modell, Lösungsmittel: Methanol). Basierend auf diesen Frequenzanalysen wurden mittels Newton X für jede Verbindung die Startstrukturen für 100 Trajektorien erstellt. Dann wurden die Trajektorien für den ersten elektronisch angeregten Singulett-Zustand für einen Zeitraum von 100 fs mit einer Schrittweite von 0.5 fs berechnet.

8. Literaturverzeichnis

- [1] K. Gould, *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, 71, 572-575.
- [2] M. Saha, A. Sarkar, *J. Xenobiot.* **2021**, 11, 197-214.
- [3] A. Tagliabue, R. Rappuoli, *Front. Immunol.* **2018**, 9, 1068.
- [4] S. Shao, Y. Hu, J. Cheng, Y. Chen, *Crit. Rev. Biotechnol.* **2018**, 38 (8), 1195-1208.
- [5] Z. Breijyeh, B. Jubeh, R. Karaman, *Molecules* **2020**, 25, 1340.
- [6] G. Mancuso, A. Midiri, E. Gerace, C. Biondo, *Pathogens* **2021**, 10, 1310.
- [7] I. Sanseverino, A. Navarro Cuenca, R. Loos, D. Marinov, T. Lettieri, State of the art on the contribution of water to antimicrobial resistance, EUR 29592 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, **2018**.
- [8] Z. Z. Noor, Z. Rabiou, M. H. M. Sani, A. F. A. Samad, M. F. A. Kamaroddin, M. F. Perez, J. R. Dib, H. Fatima, R. Sinha, S. K. Khare, Z. A. Zakaria, *Curr. Pollution Rep.* **2021**, 7, 494-509.
- [9] A. Troudi, J. M. Pagès, J. M. Brunel, *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 1816-1834.
- [10] P. Zhou, J. Hong, *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1623-1634.
- [11] D. V. Kalinin, R. Holl, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16 (21), 2379-2430.
- [12] G. M. Clayton, D. J. Klein, K. W. Rickert, S. B. Patel, M. Kornienko, J. Zugay-Murphy, J. C. Reid, S. Tummala, S. Sharma, S. B. Singh, L. Miesel, K. J. Lumb, S. M. Soisson, *J. Biol. Chem.* **2013**, 288 (47), 34073-34080.
- [13] K. Hoff, S. Mielniczuk, O. Agoglitta, M. T. Iorio, M. Caldara, E. F. Bülbül, J. Melesina, W. Sippl, R. Holl, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2020**, 28, 115529.
- [14] W. A. Velema, J. P. van der Berg, M. J. Hansen, W. Szymanski, A. J. M. Driessen, B. L. Feringa, *Nature Chemistry* **2013**, 5, 924-928.
- [15] K. Hüll, J. Morstein, D. Trauner, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 10710-10747.

- [16] M. J. Fuchter, *J. Med. Chem.*, **2020**, 63, 11436-11447.
- [17] W. Sun, Y. Jian, M. Zhou, Y. Yao, N. Tian, C. Li, J. Chen, X. Wang, Q. Zhou, *J. Med. Chem.*, **2021**, 64, 7359-7370.
- [18] A. Leonidova, C. Mari, C. Aebbersold, G. Gasser, *Organometallics*, **2016**, 35, 851-854.
- [19] D. P. DeCosta, A. Bennett, A. L. Pincock, J. A. Pincock, R. Stefanova, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 4162-4168.
- [20] A. L. Pincock, J. A. Pincock, *Can. J. Chem.*, **2005**, 83, 1237-1252.
- [21] A. L. Sobolewski, W. Domcke, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, 105, 9275-9283.
- [22] I. Conti, M. Garavelli, G. Orlandi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 5216-5230.
- [23] M. Krämer, U. H. F. Bunz, A. Dreuw, *J. Phys. Chem. A*, **2017**, 121, 946-953.
- [24] E. H. Hill, S. Goswami, D. G. Evans, K. S. Schanze, D. G. Whitten, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2012**, 3, 1363-1368.
- [25] C. Adamo, D. Jacquemin, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 845-856.
- [26] N. Ferré, M. Filatov, M. Huix-Rotllant, *Density-Functional Methods for Excited States*, 1. Aufl., Springer Cham, Heidelberg New York Dordrecht London, **2016**.
- [27] M. A. L. Marques, N. T. Maitra, F. M. S. Nogueira, E. K. U. Gross, A. Rubio, *Fundamentals of Time-Dependent Density Functional Theory*, 1. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2012**.
- [28] S. M. Bachrach, *Computational Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley & Sons, Hoboken, **2014**.
- [29] M. Barbatti, M. Ruckebauer, F. Plasser, J. Pittner, G. Granucci, M. Persico, H. Lischka, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2014**, 4, 26-33.
- [30] A. Jain, A. Sindhu, *ACS Omega*, **2022**, 7, 45810-45824.
- [31] F. Plasser, G. Granucci, J. Pittner, M. Barbatti, M. Persico, H. Lischka, *J. Chem. Phys.*, **2012**, 137, 22A514.

- [32] P. Atkins, J. de Paula, J. Keeler, *Physikalische Chemie*, 6. Aufl., WILEY-VCH, Weinheim, **2022**.
- [33] R. A. Marcus, N. Sutin, *Biochimica et Biophysica Acta* **1985**, 811, 265-322.
- [34] R. J. Cave, M. D. Newton, *J. Chem. Phys.* **1997**, 106, 9213-9226.
- [35] Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4175-4178.
- [36] O. Saku, H. Ishida, E. Atsumi, Y. Sugimoto, H. Kodaira, Y. Kato, S. Shirakura, Y. Nakasato, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3436-3451.
- [37] M. El Khatib, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4944-4947.
- [38] K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Shore, *Organische Chemie*, 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, S. 506-508.
- [39] M. Badwi, *Studien zur Optimierung der Synthese von L-Serin-/ L-Threonin-basierten Phenoletthern*, Bachelorarbeit, **2019**.
- [40] G. Tangherlini, T. Torregrossa, O. Agoglitta, J. Köhler, J. Melesina, W. Sippl, R. Holl, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 1032-1044.
- [41] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210-216.
- [42] X. Creary, A. Anderson, C. Brophy, F. Crowell, Z. Funk, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8756-8761.
- [43] E. H. Hill, D. G. Evans, D. G. Whitten, *Langmuir* **2013**, 29, 9712-9720.
- [44] J. Xu , J. Yan , X. Wang , H. Yu, T. Milliken, *Polycyclic Aromatic Compounds* **2004**, 24, 249-256.
- [45] M. P. Irion, W. Fuß, and K.-L. Kompa, *Appl. Phys. B* **1982**, 27, 191-194.
- [46] E. E. van Tamelen, T. H. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 17, 6129-6140.
- [47] H. M. D. Bandara, S. C. Burdette, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1809-1825.

- [48] DIN EN 1276:2019-11, Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1), Beuth-Verlag, Berlin, **2019**, S. 24.
- [49] P. Kölle, T. Schnappinger, R. de Vivie-Riedle, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18, 7903-7915.
- [50] S. Chaudhuri, S. Hedström, D. D. Méndez-Hernández, H. P. Hendrickson, K. A. Jung, J. Ho, V. S. Batista, *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, 13, 6000-6009.
- [51] J. M. Clements et al., *Antimicrob Agents Chemother* **2002**, 46(6), 1793-1799.
- [52] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.

- [53] Gaussian 16, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
- [54] M. Barbatti, G. Granucci, M. Ruckebauer, F. Plasser, R. Crespo-Otero, J. Pittner, M. Persico, H. Lischka, NEWTON-X: a package for Newtonian dynamics close to the crossing seam, version 2.2, www.newtonx.org (**2017**).
- [55] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem* **2012**, 33, 580-592.

9. Gefahrstoffliste

Substanz	GHS-Symbole	H-Sätze	P-Sätze
Aceton		225-319-336	210-233-240-241-242-305+351+338
Acetonitril		225-302+312+332-319	210-240-302+352-305+351+338-403+233
AD-Mix α		315-319-335-411	261-264-271-273-302+352-305+351+338
Ammoniumchlorid		302-319	264-270-280-301+312-305+351+338-337+313
4-Bromstyrol		319-335-315	261-280-302+352-305+351+338
Chloroform		302-331-315-319-351-361d-336-372-412	201-273-301+312+330-302+352-304+340+311-308+313
4-Chlorphenylboronsäure		302	301+312+330
3-Cyanophenol		302-315-319-335	261-264-270-301+312-302+352-305+351+338
4-Cyanophenol		315-319-335	261-264-301+312-302+352-305+351+338

9. Gefahrstoffliste

Substanz	GHS-Symbole	H-Sätze	P-Sätze
Dibutylzinnoxid		301-315-317-318 -341-360-370- 372-410	280-301+310+330 -302+352- 305+351+338- 332+313-308+313
1,2-Dichlorethan		225-302-331-315 -319-335-350	201-210-240- 302+352-304+340 -305+351+338- 308+310
Dichlormethan		315-319-336-351	201-302+352- 305+351+338- 308+313
Diethylether		224-302-336	210-233-240-241- 301+312-403+233
Dithiothreitol		302-315-318	264-270-280- 301+312-302+352 -305+351+338
2,4-Dinitrophenol		228-300- 311+331-372- 400	210-273-280- 301+310+330- 302+352+312- 304+340+311
DMAP		301+331-310- 315-318-370-411	262-273-280- 301+310- 302+352+312- 305+351+338
DMF		226-312+332- 319-360D	201-210-302+352 -305+351+338- 308+313
DMSO	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		

Substanz	GHS-Symbole	H-Sätze	P-Sätze
Essigsäure		226-314	210-280- 301+330+331- 303+361+353- 305+351+338
4-Ethynylbenzaldehyd		315-319-335	261-264-271-280- 302+352- 305+351+338
Ethylacetat		225-319-336	210-233-240- 305+351+338- 403+235
4-Hydroxybenzaldehyd		318	280-305+351+338
Hydroxylamin		290-302-315-317 -318-335-351- 373-400	273-280-302+352 -304+340- 305+351+338- 308+313
4-Iodobenzoylchlorid		314	260-280- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338-363
Kaliumcarbonat		315-319-335	261-264-271-280- 302+352- 305+351+338
Kupferacetat		302-314-410	260-273-280- 301+312- 303+361+353- 305+351+338
Kupferiodid		302-315-317-318 -410	273-280- 301+312+330- 302+352- 305+351+338+31 0

9. Gefahrstoffliste

Substanz	GHS-Symbole	H-Sätze	P-Sätze
Kupfersulfat-Pentahydrat		302-318-410	273-280- 305+351+338-313
LiHMDS		228-314-318	210-280- 305+351+338-310 -402
Magnesiumsulfat	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Methanol		225- 301+311+331- 370	210-233-280- 301+310- 303+361+353- 304+340+311
3-Methoxyphenol		302-311-315-318 -332	280-305+351+338 -312
4-Methoxyphenol		302-317-319-412	201-273-280- 308+313-333+313 -337+313
Methylbromacetat		301-314-317-335	261-270-280- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
Methyl-3-hydroxythiophen-2-carboxylat	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Morpholin		226-302-311-314 -331-361fd	210-280-301+312 -303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
Morpholinoethansulfonsäure		315-319-335	261-305+351+338
2-Naphthol		302+332-317- 318-400	273-280-301+312 -302+352- 304+340+312- 305+351+338

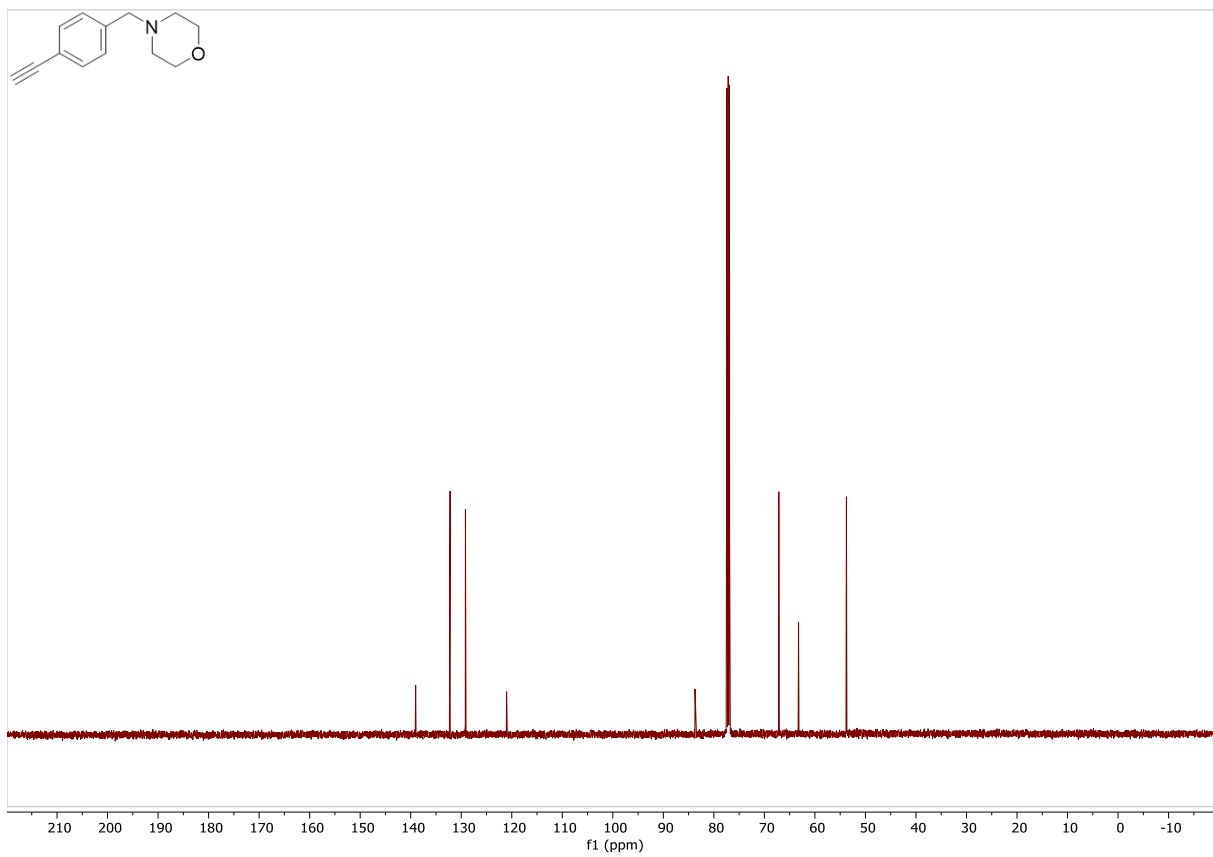
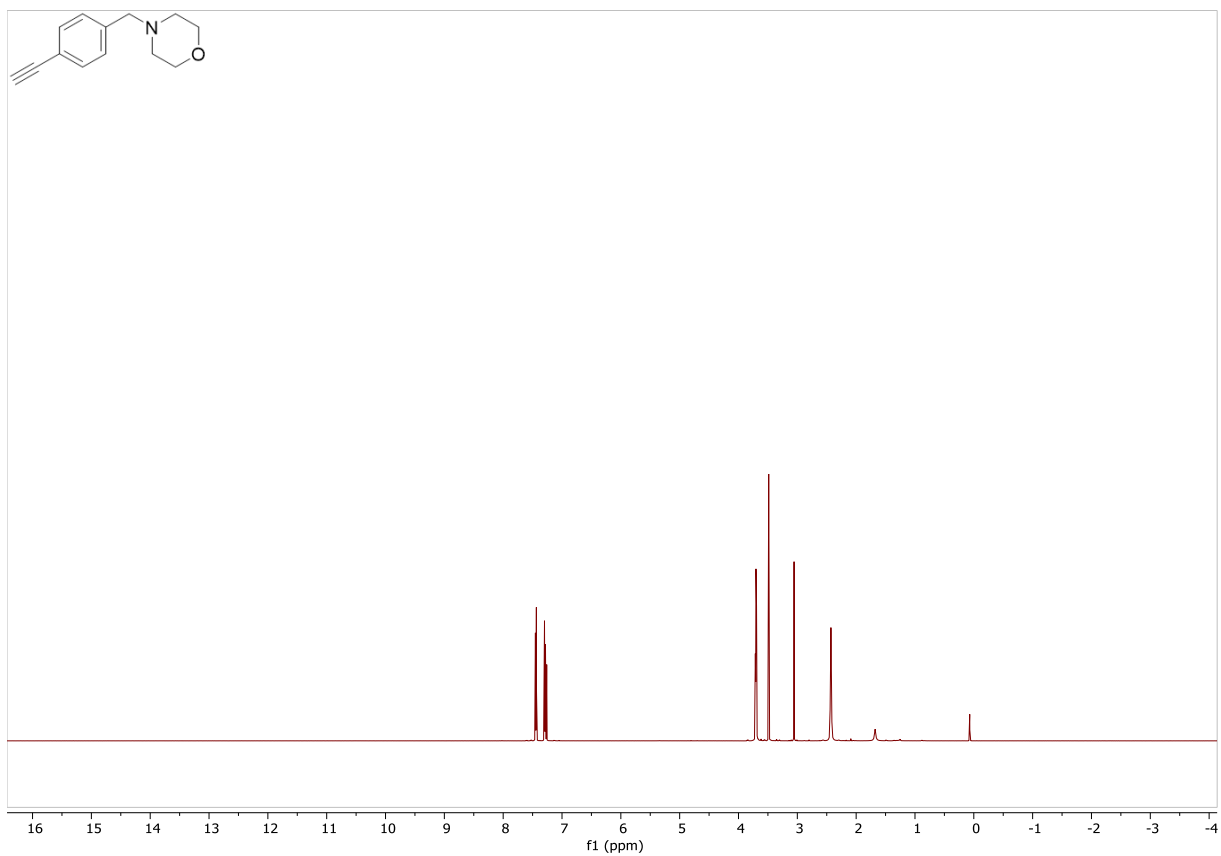
Substanz	GHS-Symbole	H-Sätze	P-Sätze
Natriumascorbat	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Natriumazid		300+310+330- 373-410	262-273-280- 301+310+330- 302+352+310- 304+340+310
Natriumcarbonat		319	264-280- 305+351+338- 337+313
Natriumchlorid	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
NaHMDS		314	280-305+351+338 -310
Natriumhydroxid		290-314	280-301+330+331 -305+351+338- 308+310
Natriumsulfit	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Natriumtriacetoxyborhydrid		228-260-302-318 -360FD	280-305+351+338 -308+313
4-Nitrophenol		301-312-332-373	261-301+310-330 302+352-304+340 -312
o-Kresol		301-311-314	201-280- 301+310+330- 303+361+353- 304+340+310- 305+351+338
O-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)- hydroxylamin		315-319-335	261-264-271-280- 302+352- 305+351+338

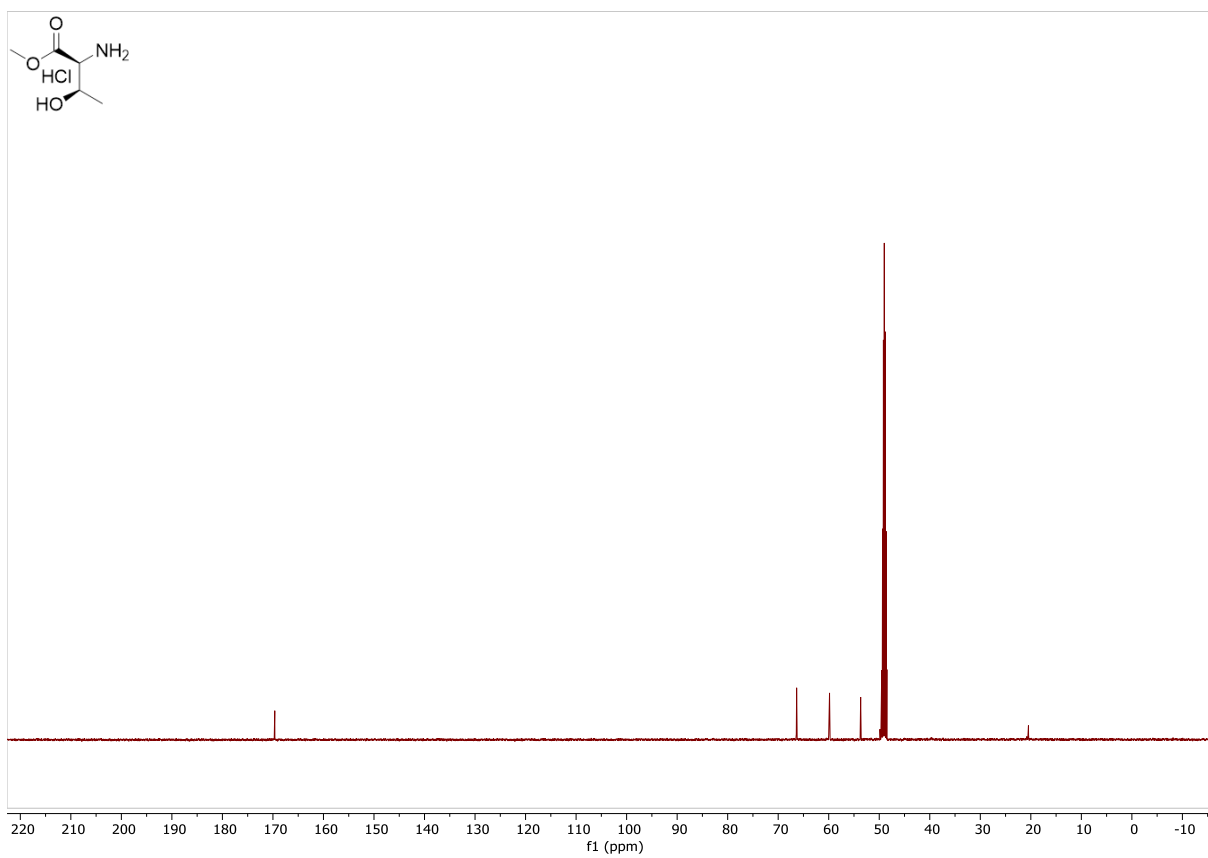
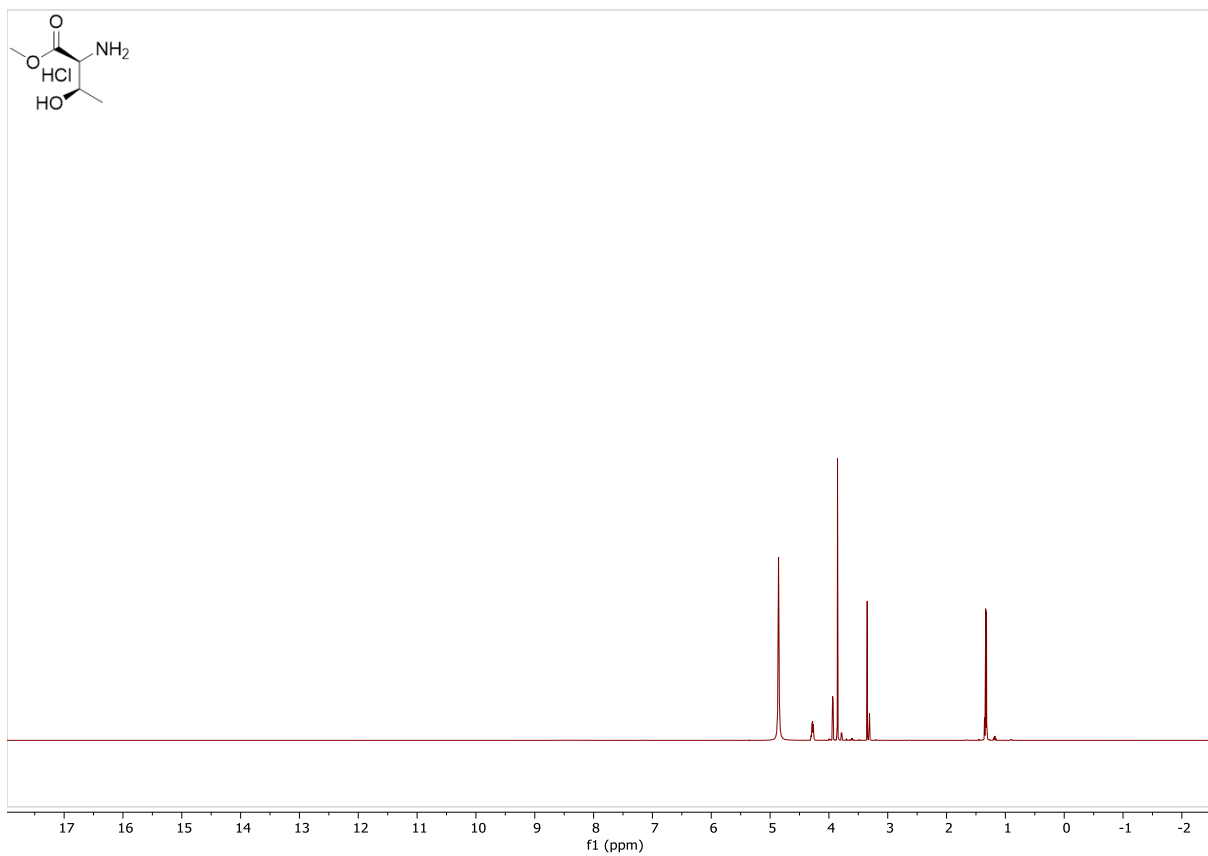
9. Gefahrstoffliste

Substanz	GHS-Symbole	H-Sätze	P-Sätze
$\text{Pd}[(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$		317-413	261-272-273-280-302+352-333+313
Petrolether		225-304-315-336-361f-373-411	201-210-273-301+310-303+361+353-331
Phenylboronsäure		302	-
2-Propanol		225-319-336	210-240-305+351+338-403+233
Propargylalkohol		226-301-310+330-314-373-411	210-273-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338
Propargylbromid		225-301-304-314-335-336-361d-373	210-280-301+330+331-303+361+353-304+340+310-305+351+338
Propin in THF (1 M)		302-315-319-371-372-341-351-335	225-210-233-201-280-370+378
(Prop-2-in-1-yloxy)-benzen		315-318-335	280-302+352-304+340-305+351+338-310-332+313
Salzsäure (1 M)		290	234-390
Sudan I		317-341-351-413	201-202-280-302+352-308+313
Sudan II		341-351	201-280-308+313

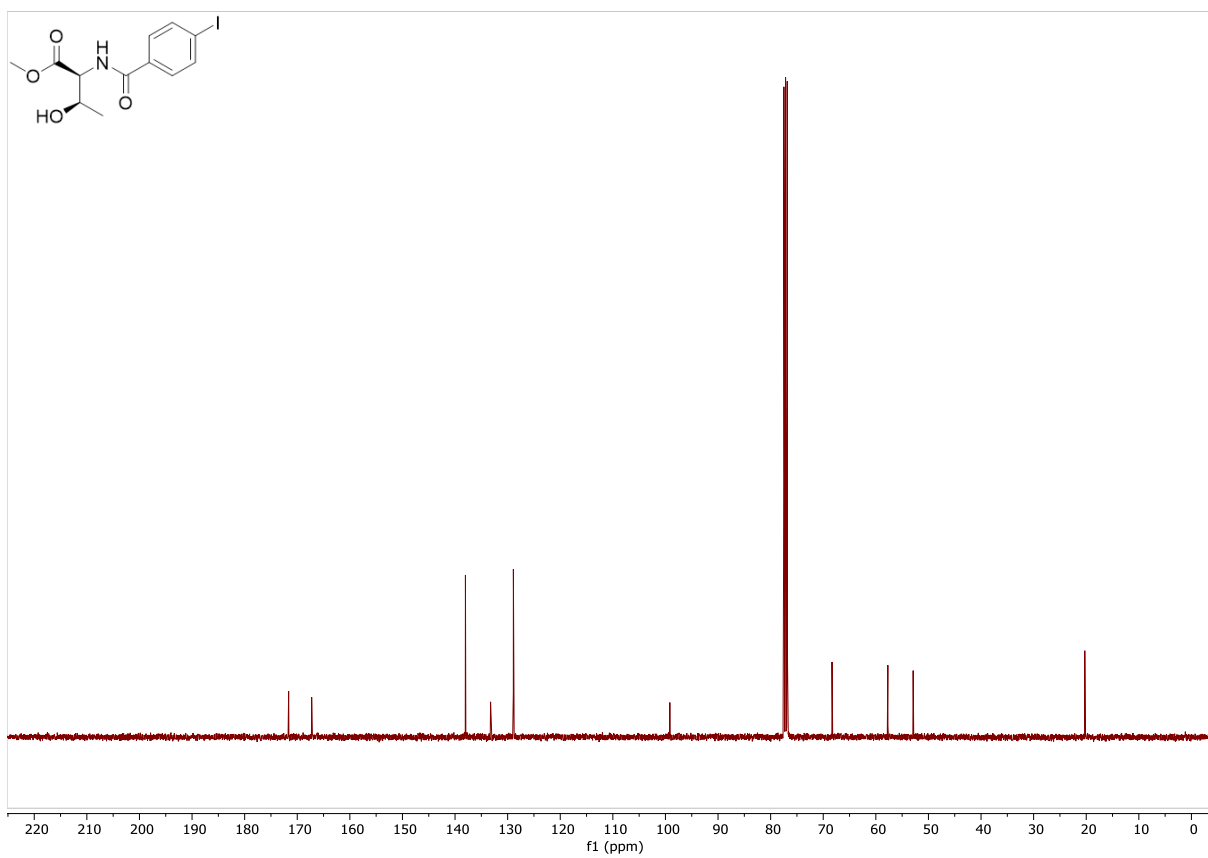
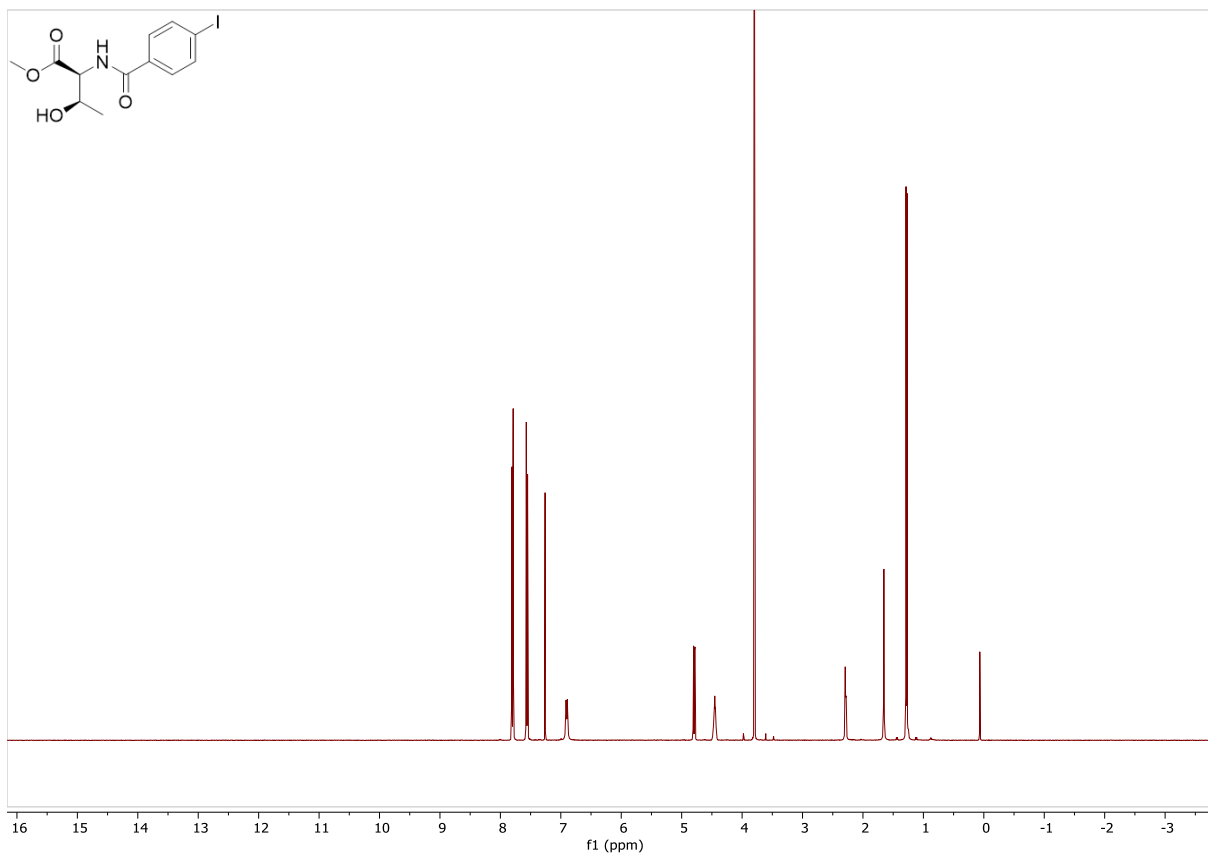
Substanz	GHS-Symbole	H-Sätze	P-Sätze
Sudan III	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
<i>tert</i> -Butanol		225-332-319-335 -336	210-240- 305+351+338- 403+233
Tetrabutylammoniumiodid		302-315-319	501-270-264-280- 337+313- 301+312+330
Tetrahydrofuran		225-302-319-335 -351	210-280- 301+312+330- 305+351+338- 370+378-403+235
Thionylchlorid		302-331-314-335	280-301+330+331 -304+340- 305+351+338- 308+310
<i>L</i> -Threonin	kein Gefahrstoff im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		
Tosylchlorid		290-315-317-318	234-261-264-280- 302+352- 305+351+338
Triethylamin		225-302- 311+331-314- 335	210-280-301+312 -303+361+353- 304+340+311- 305+351+338+31 0

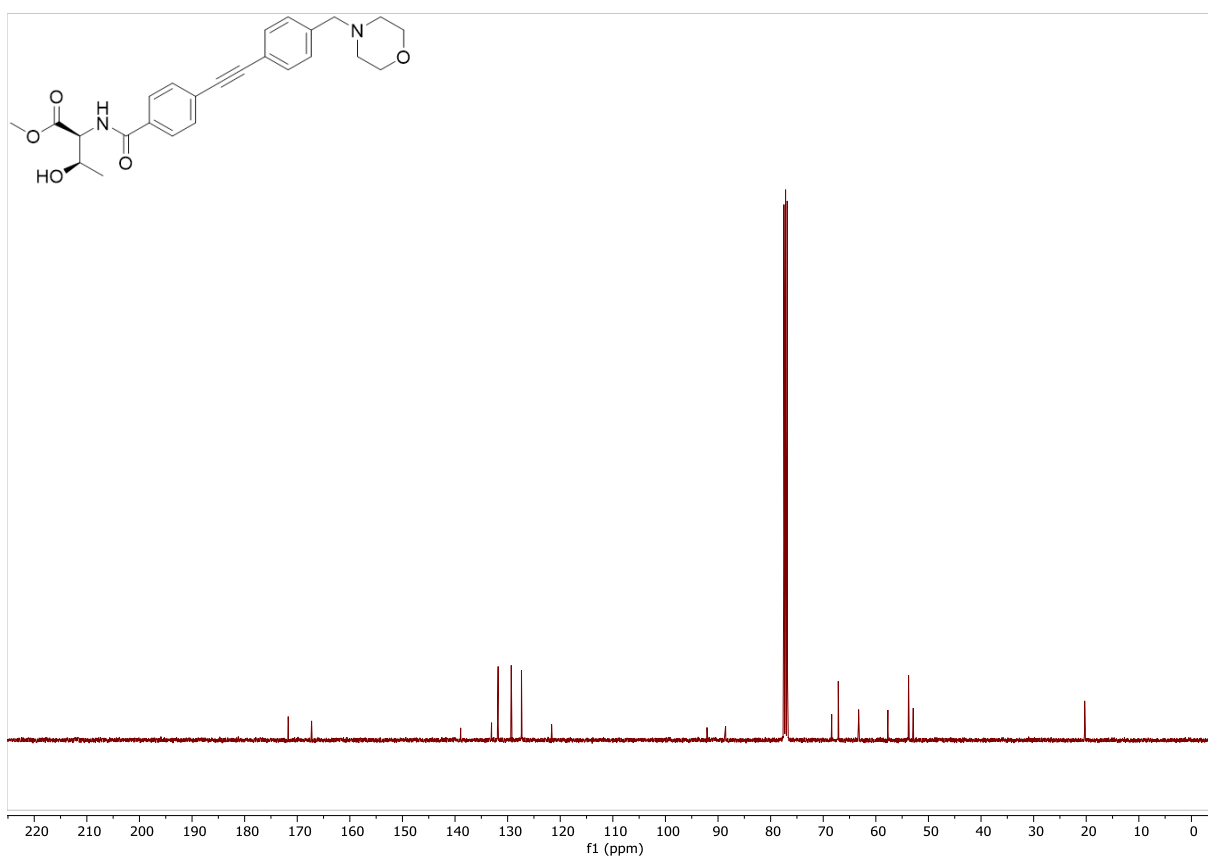
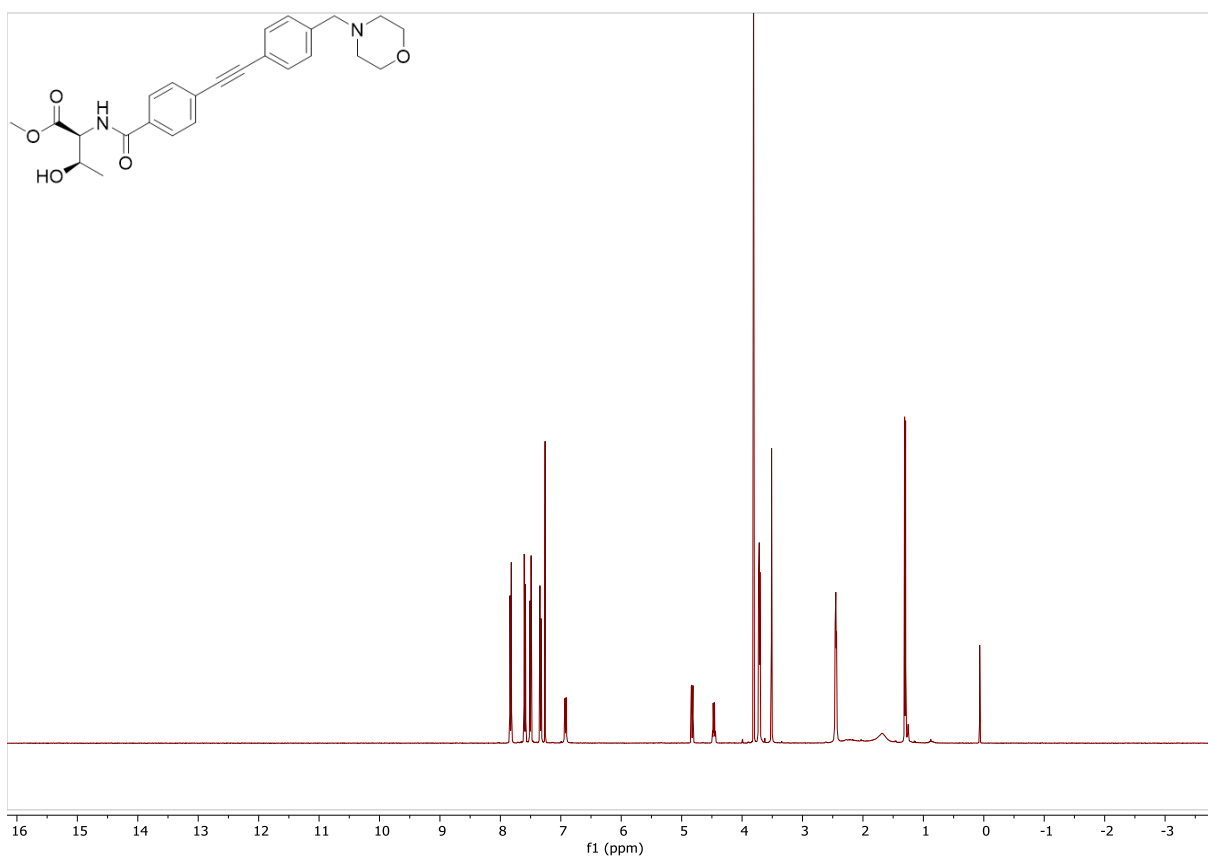
10. NMR-Spektren der Verbindungen



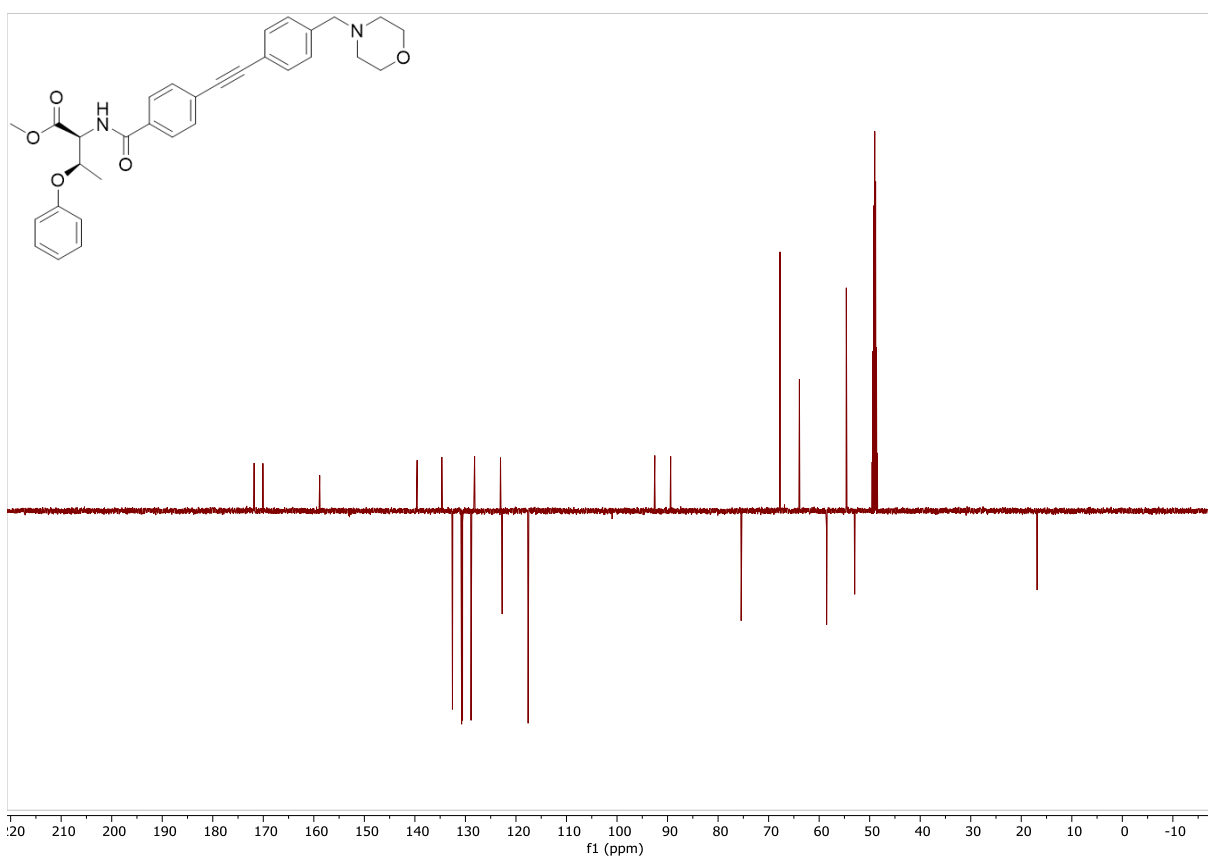
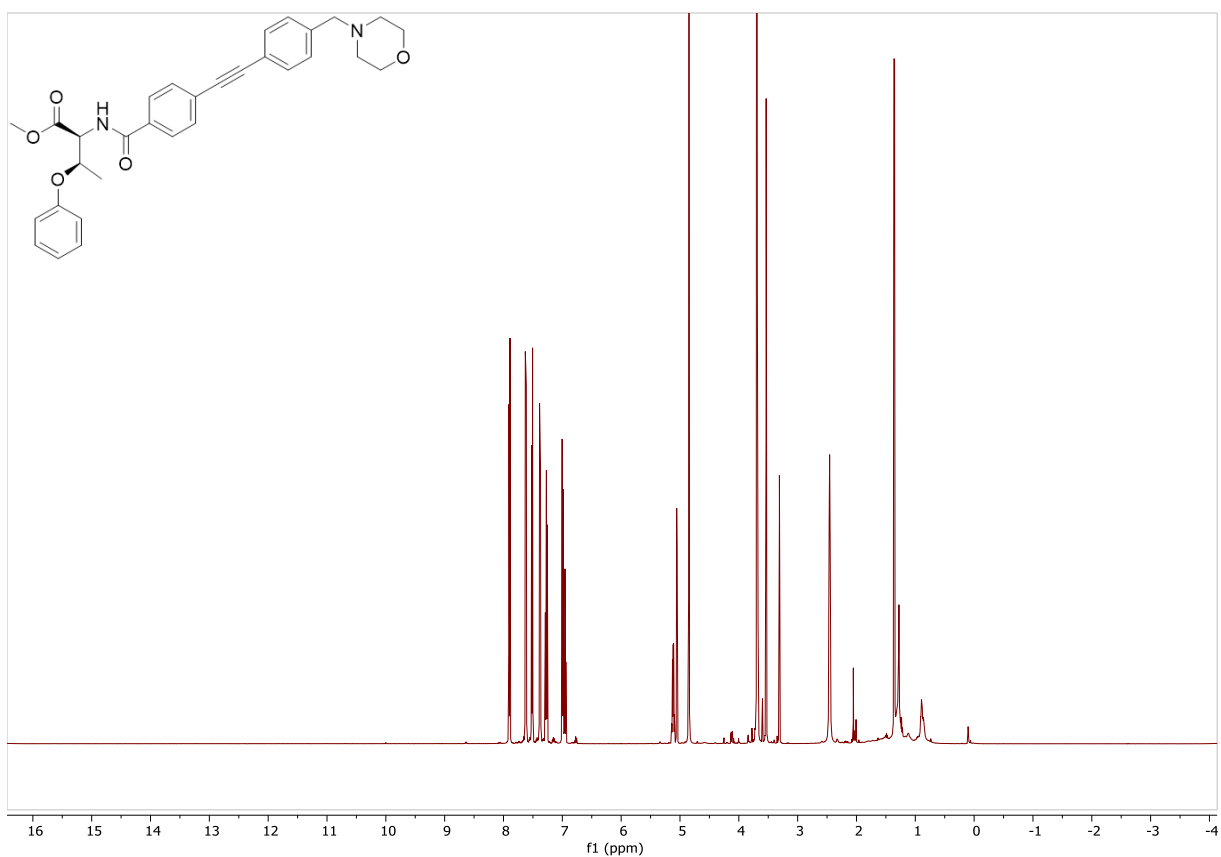


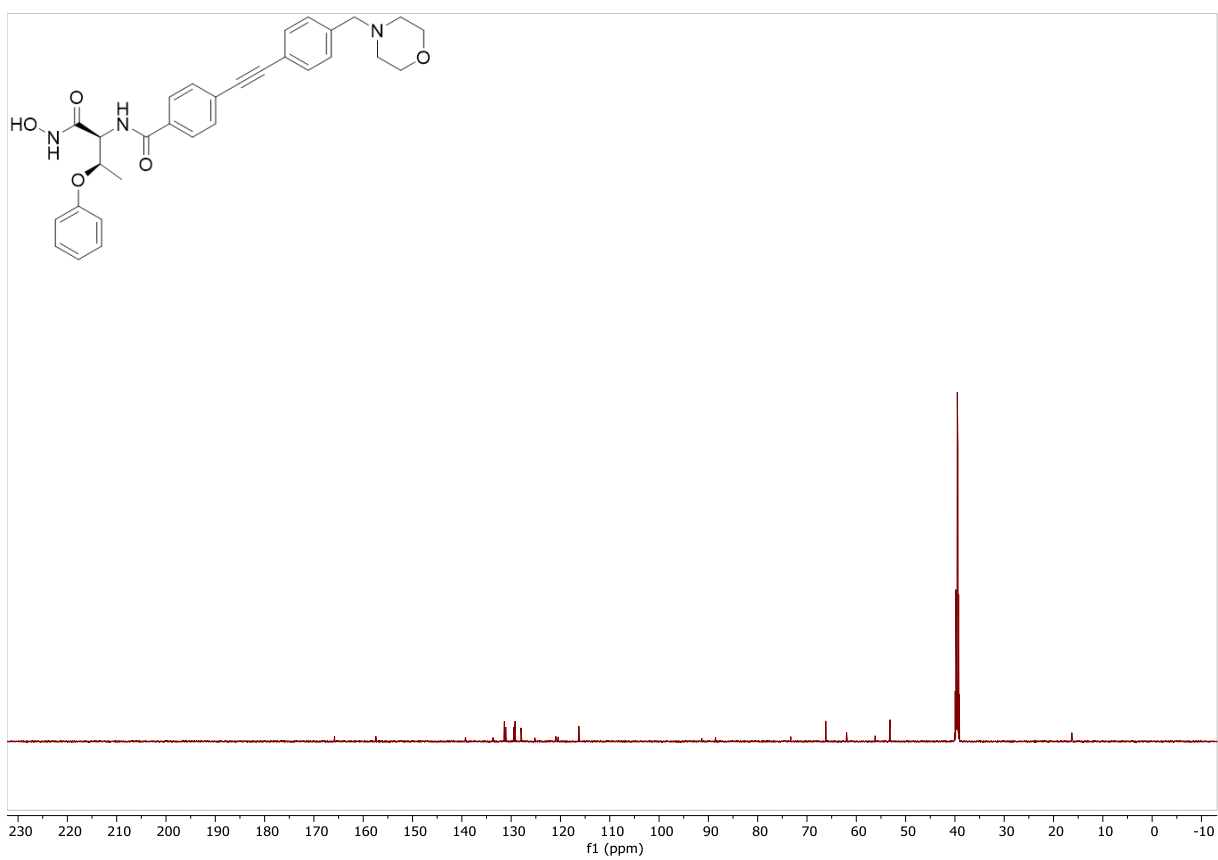
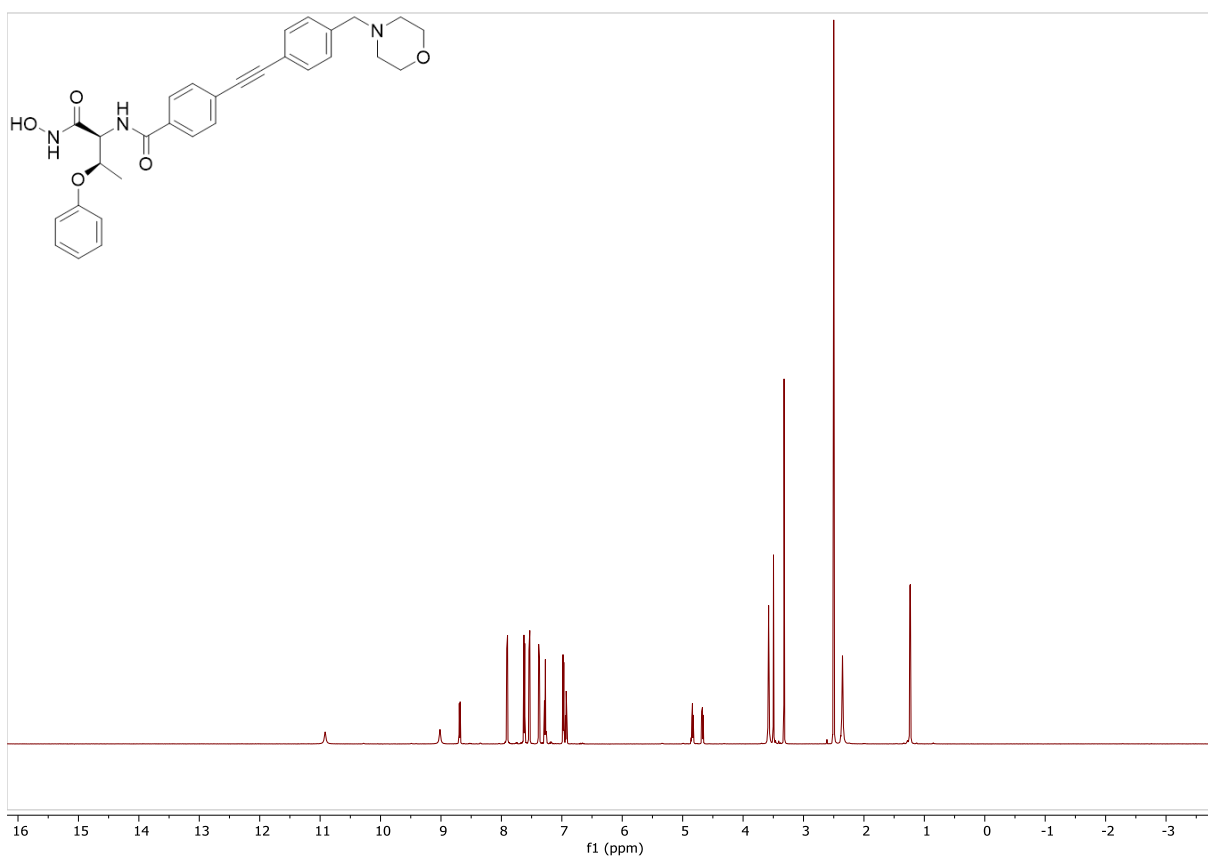
10. NMR-Spektren der Verbindungen



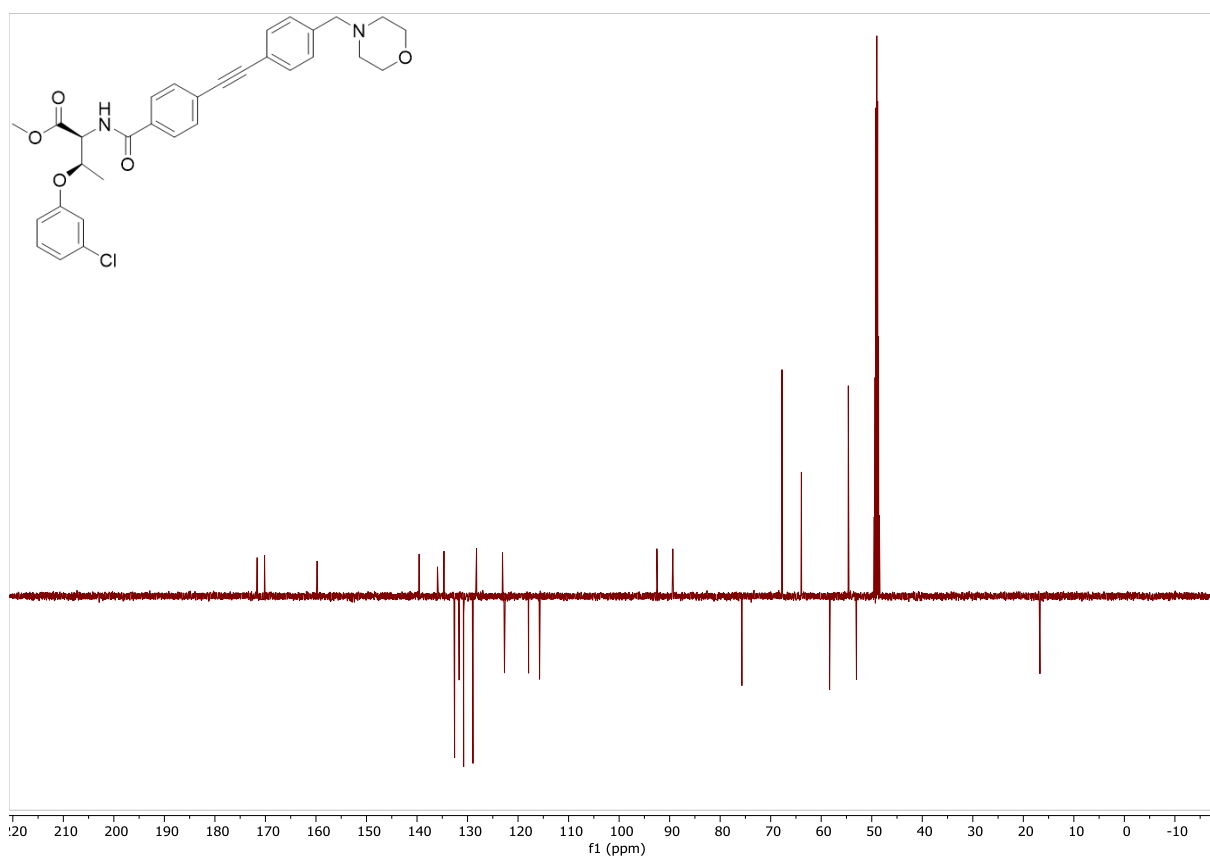
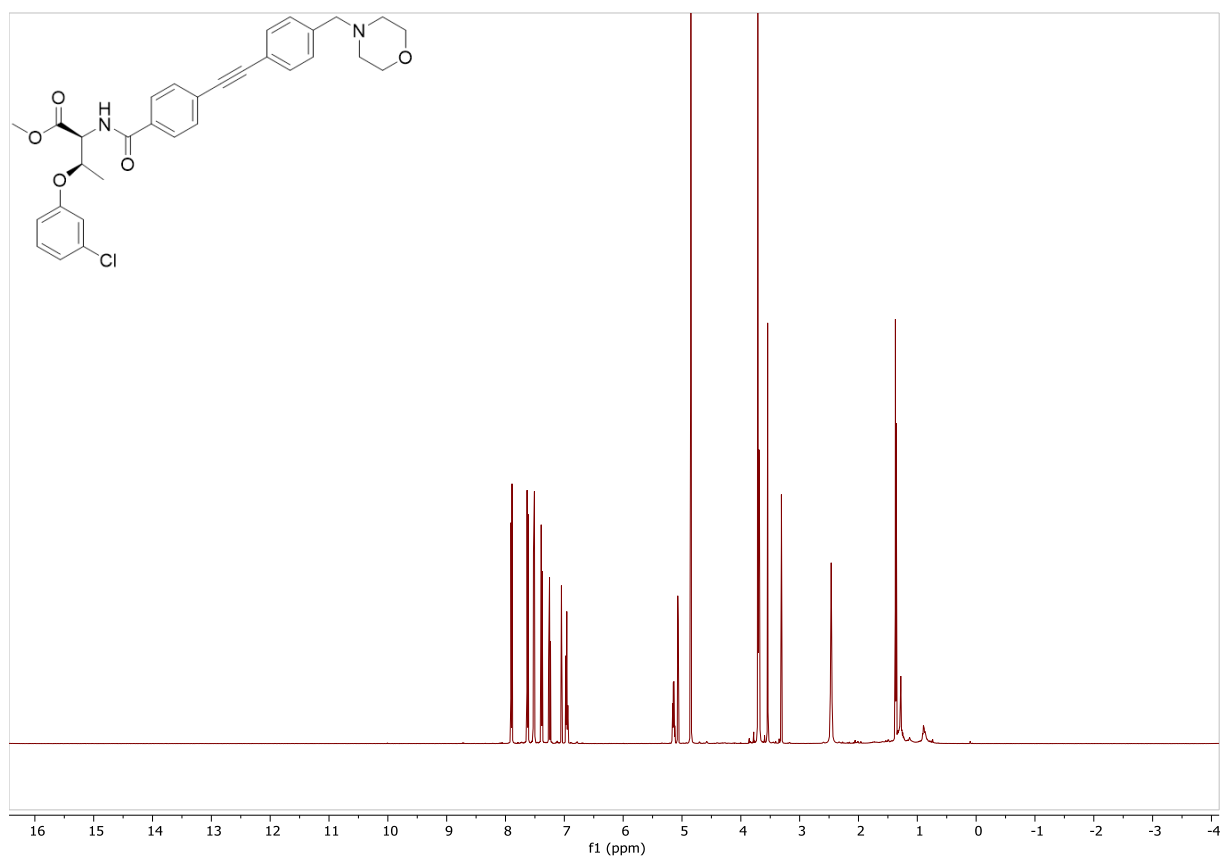


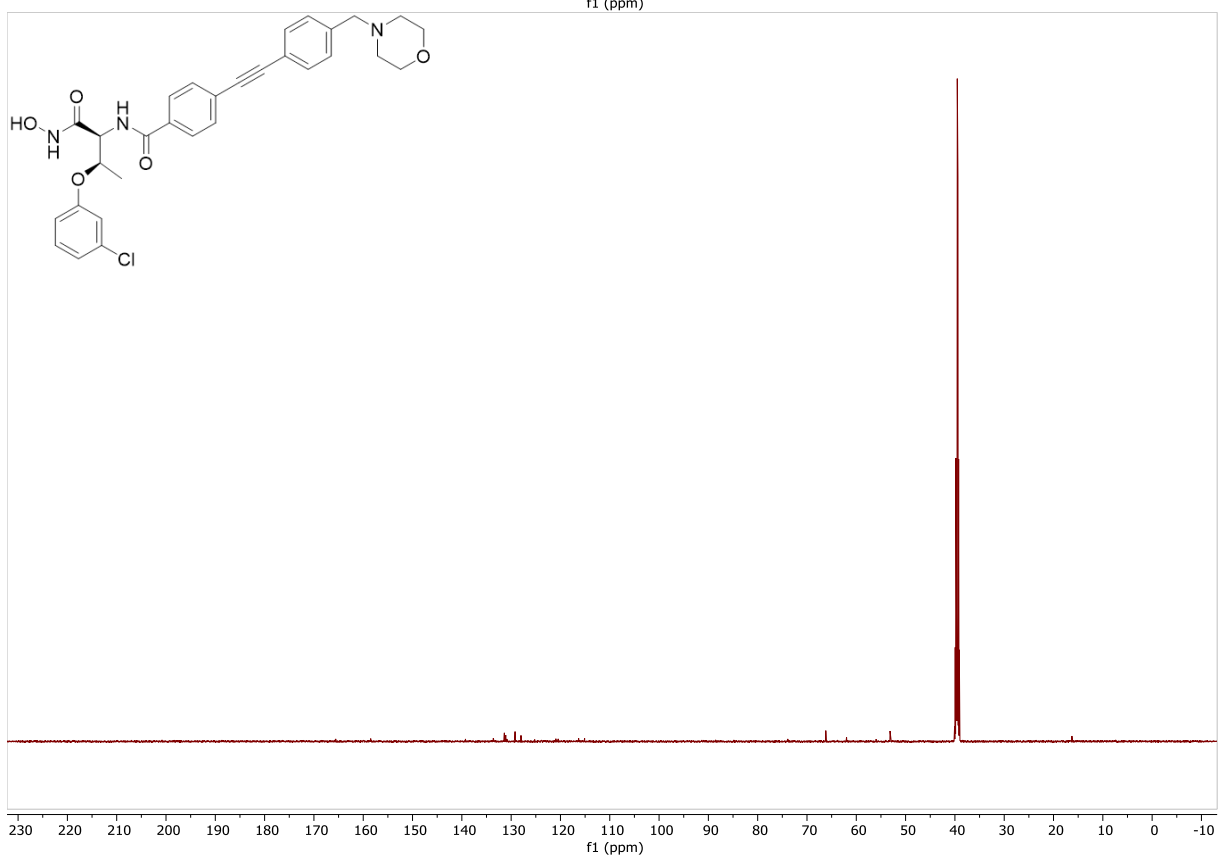
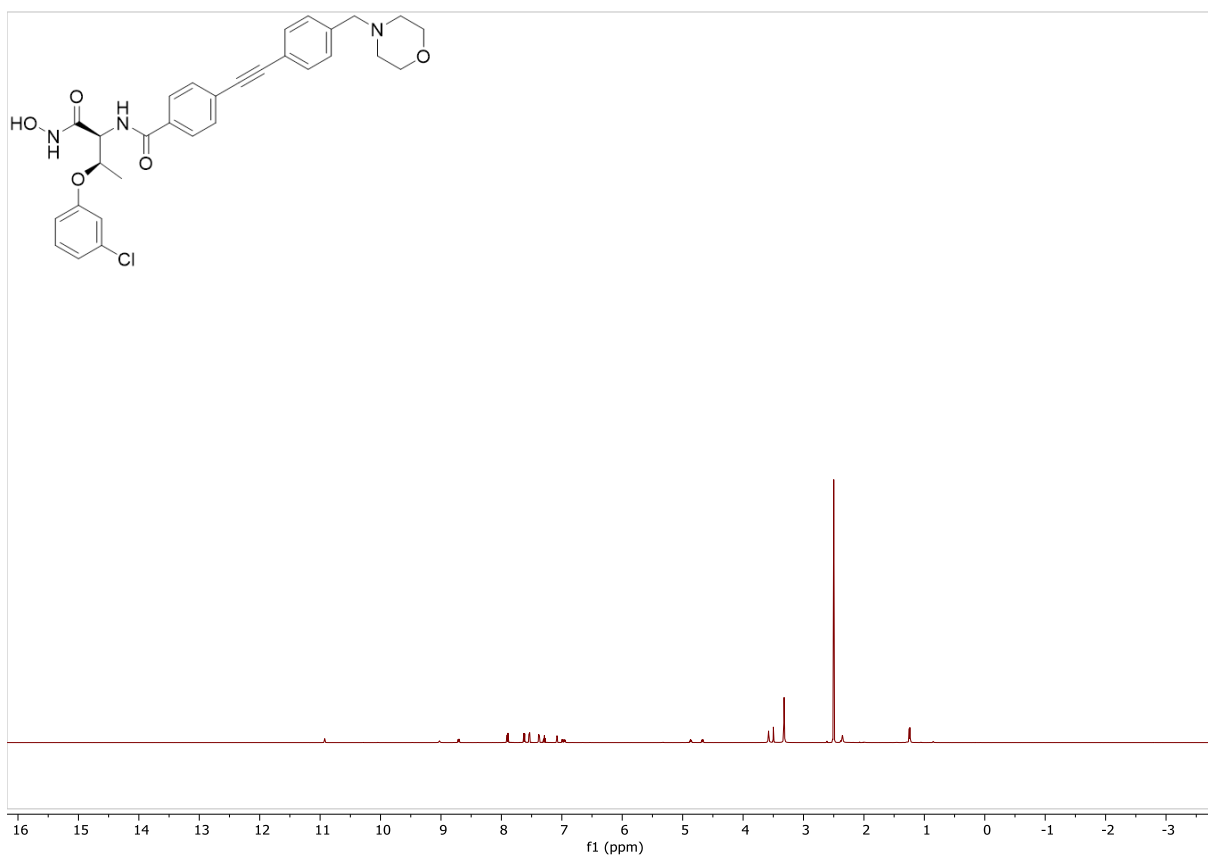
10. NMR-Spektren der Verbindungen



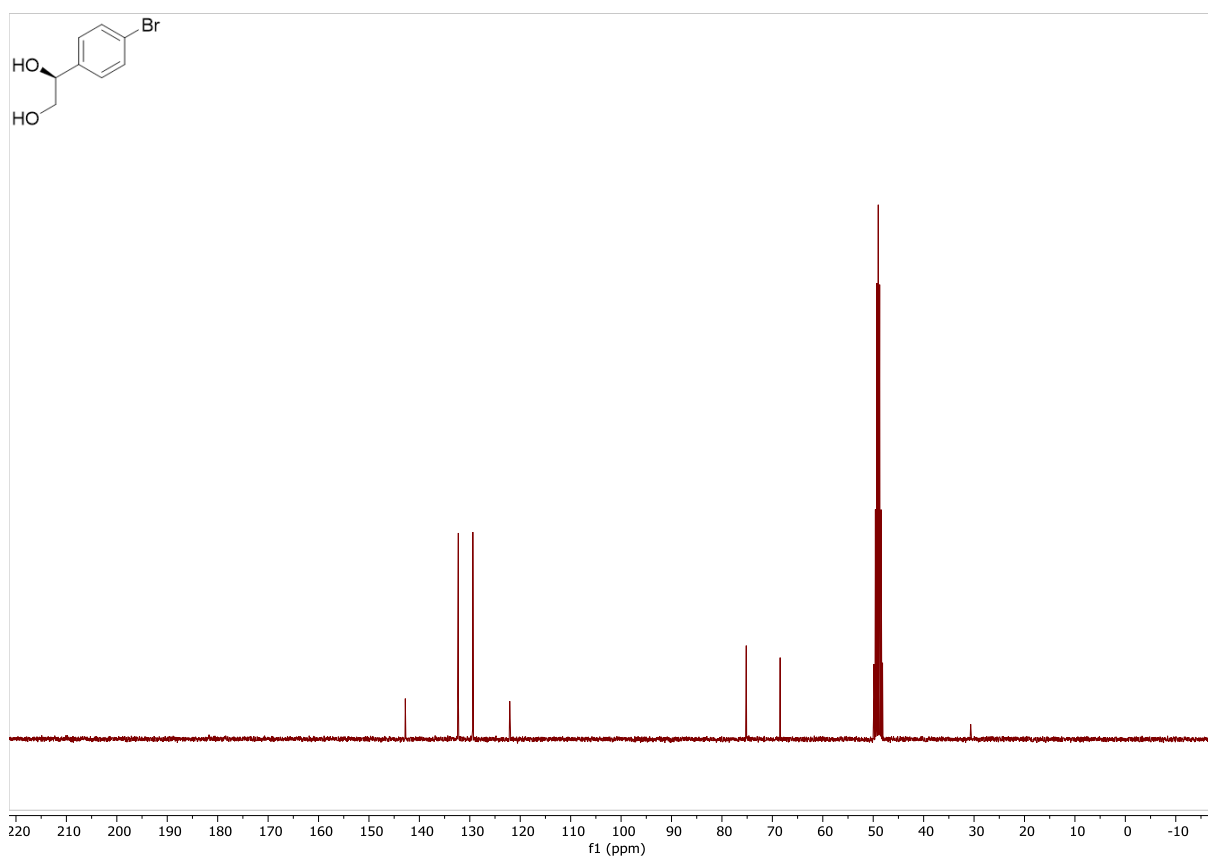
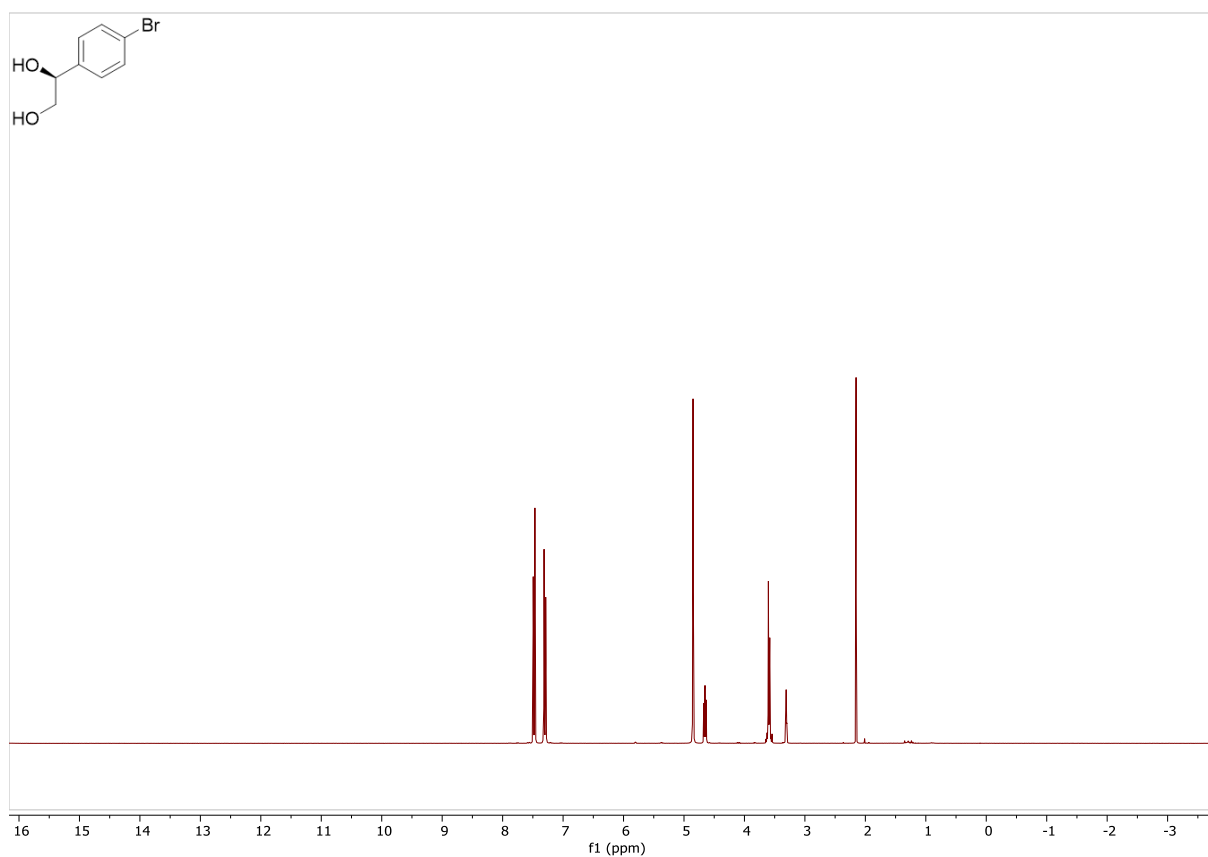


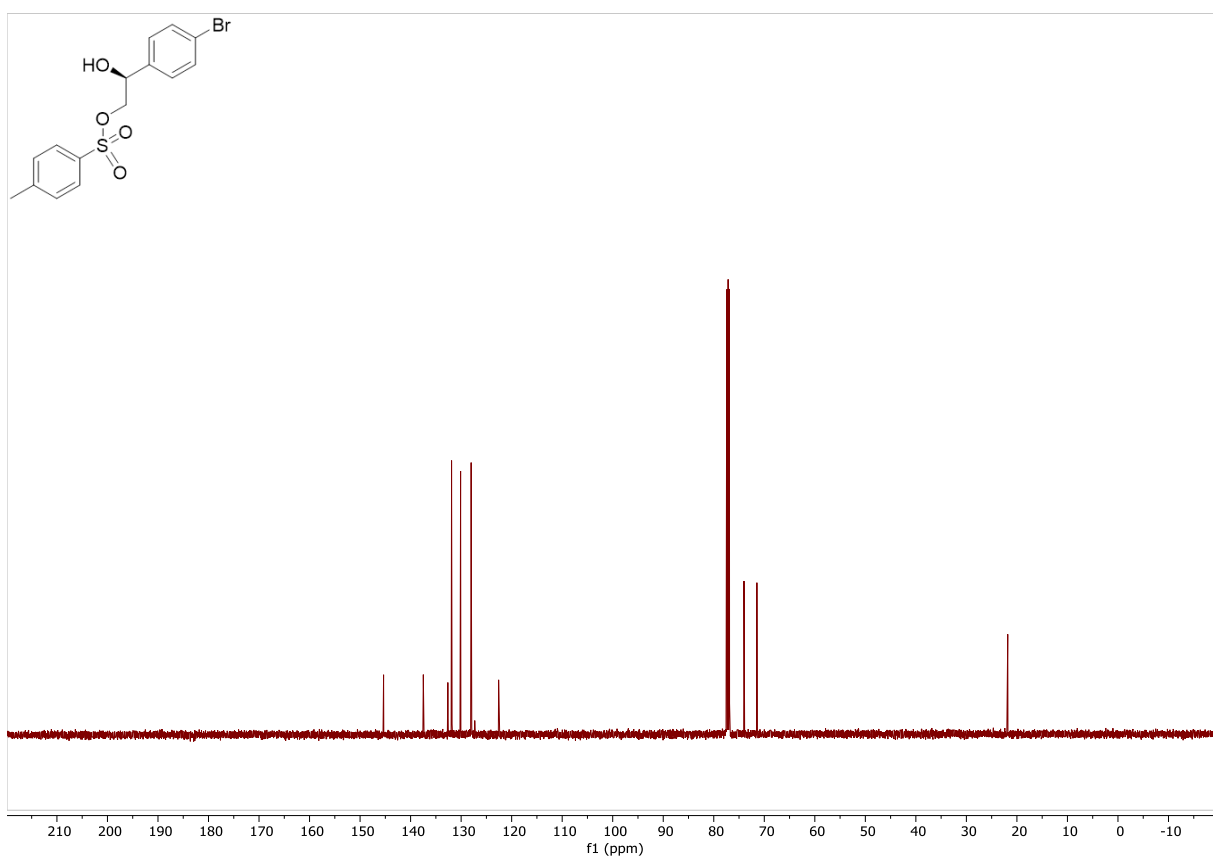
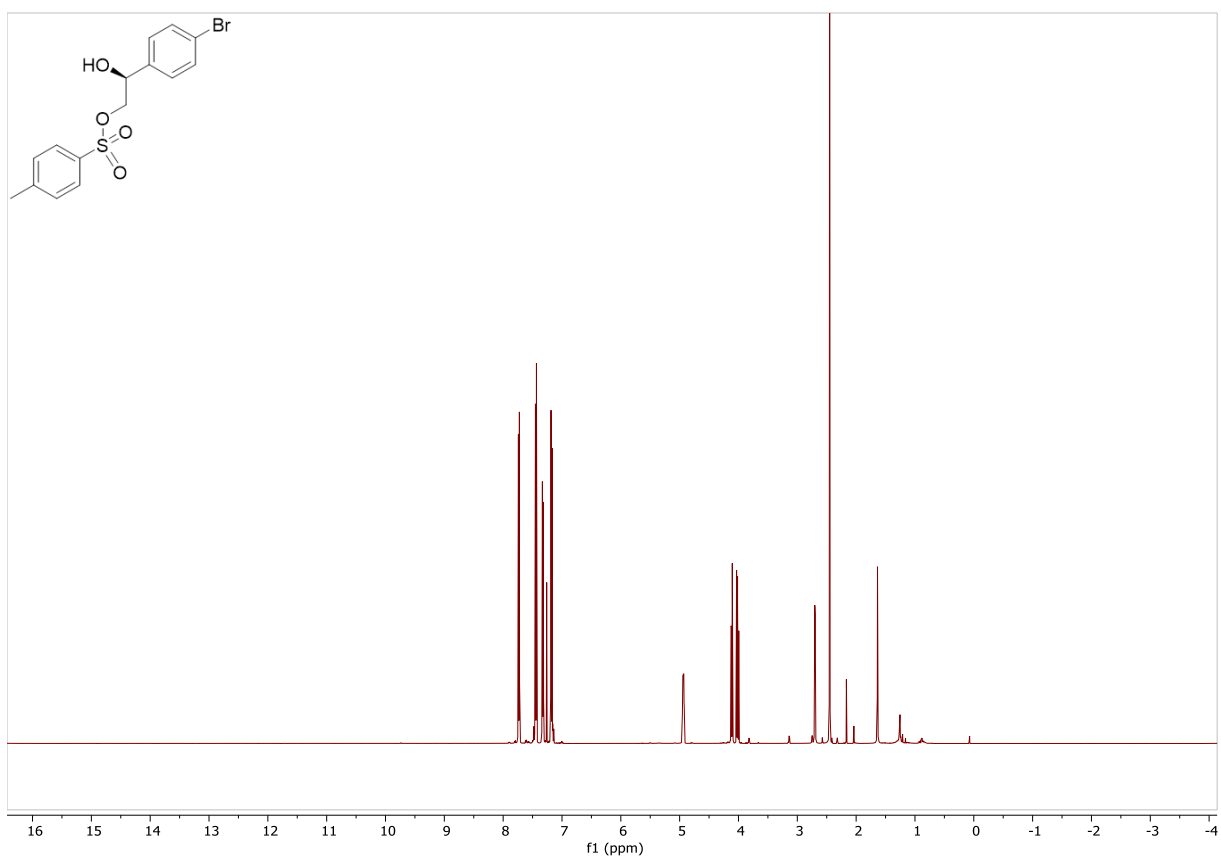
10. NMR-Spektren der Verbindungen



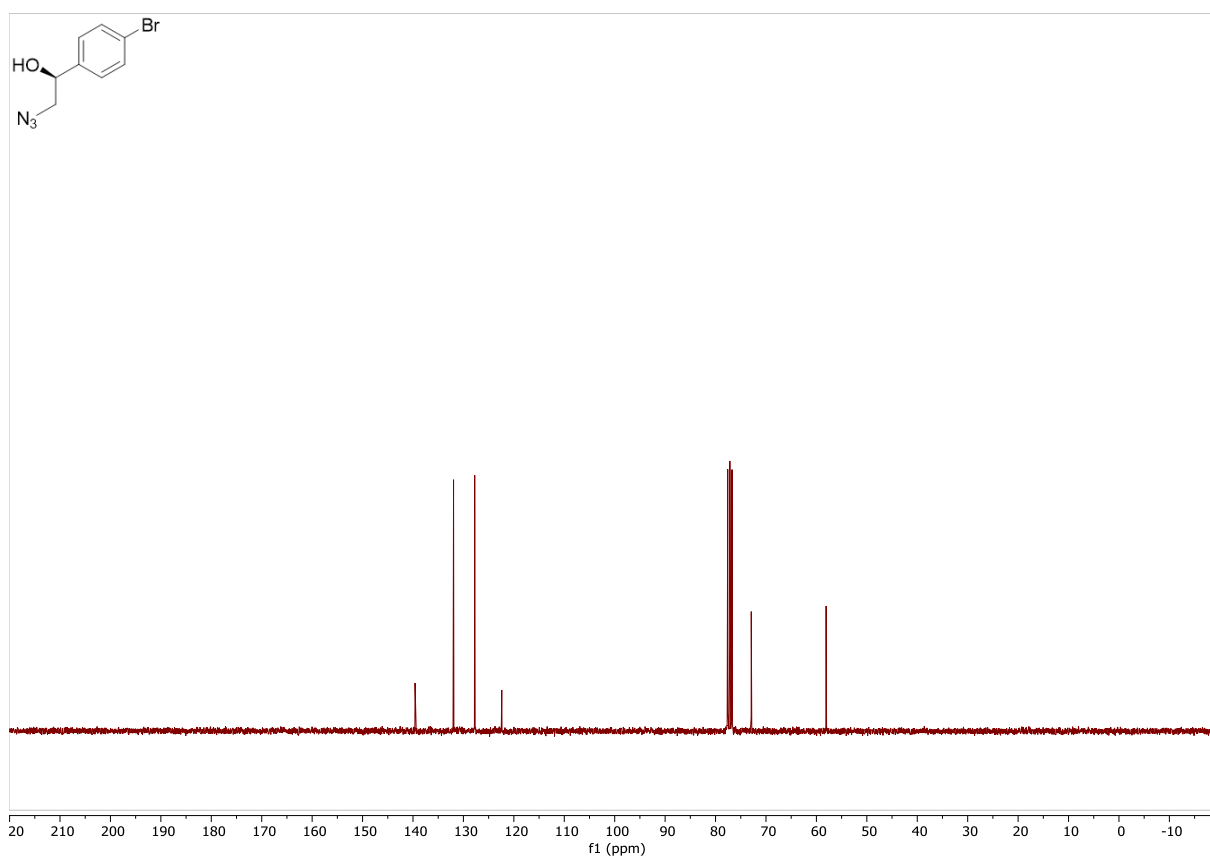
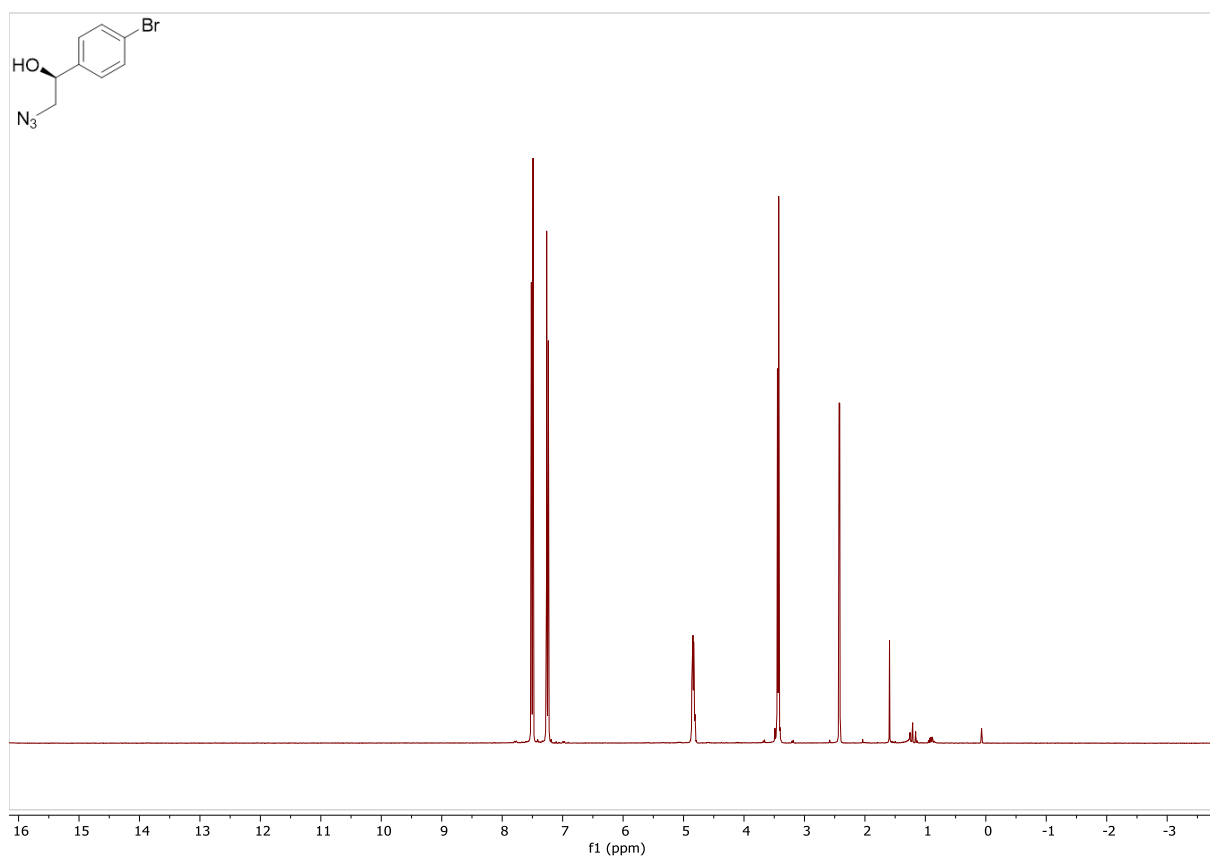


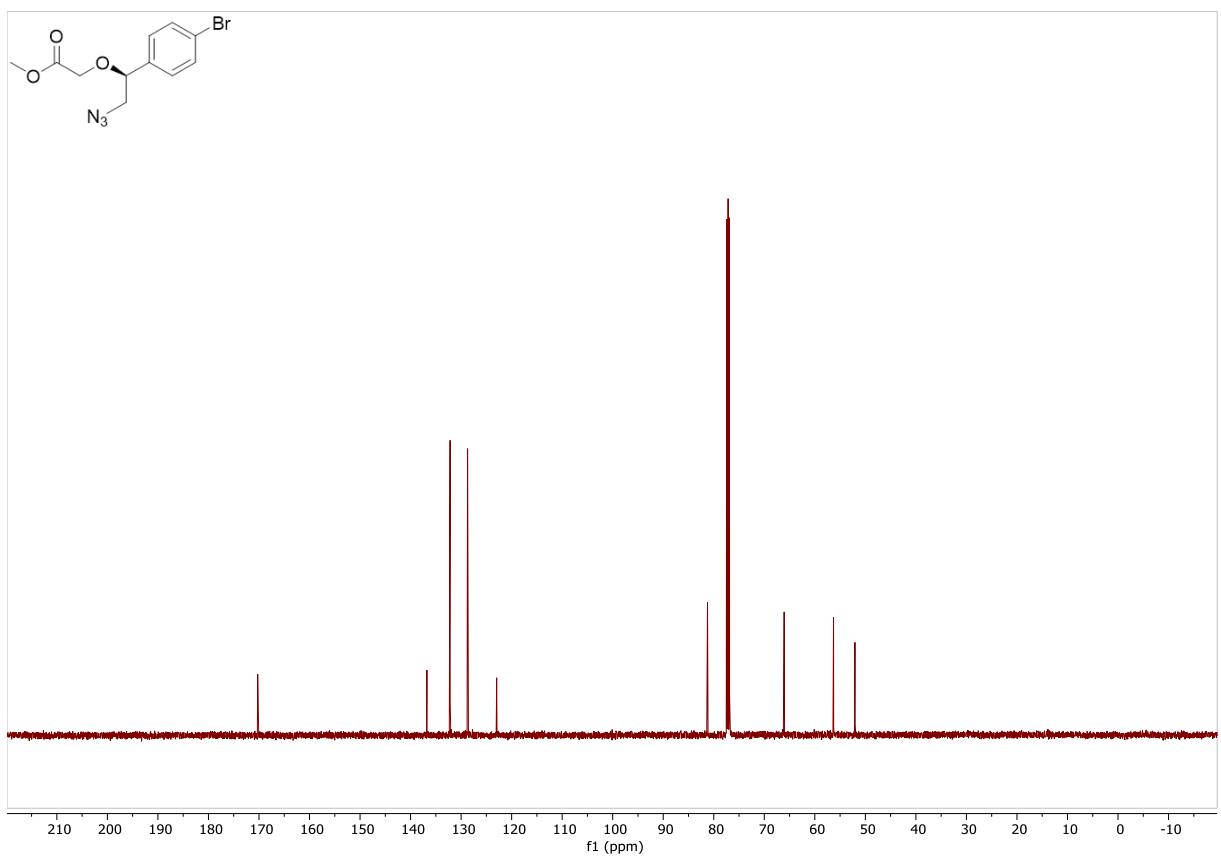
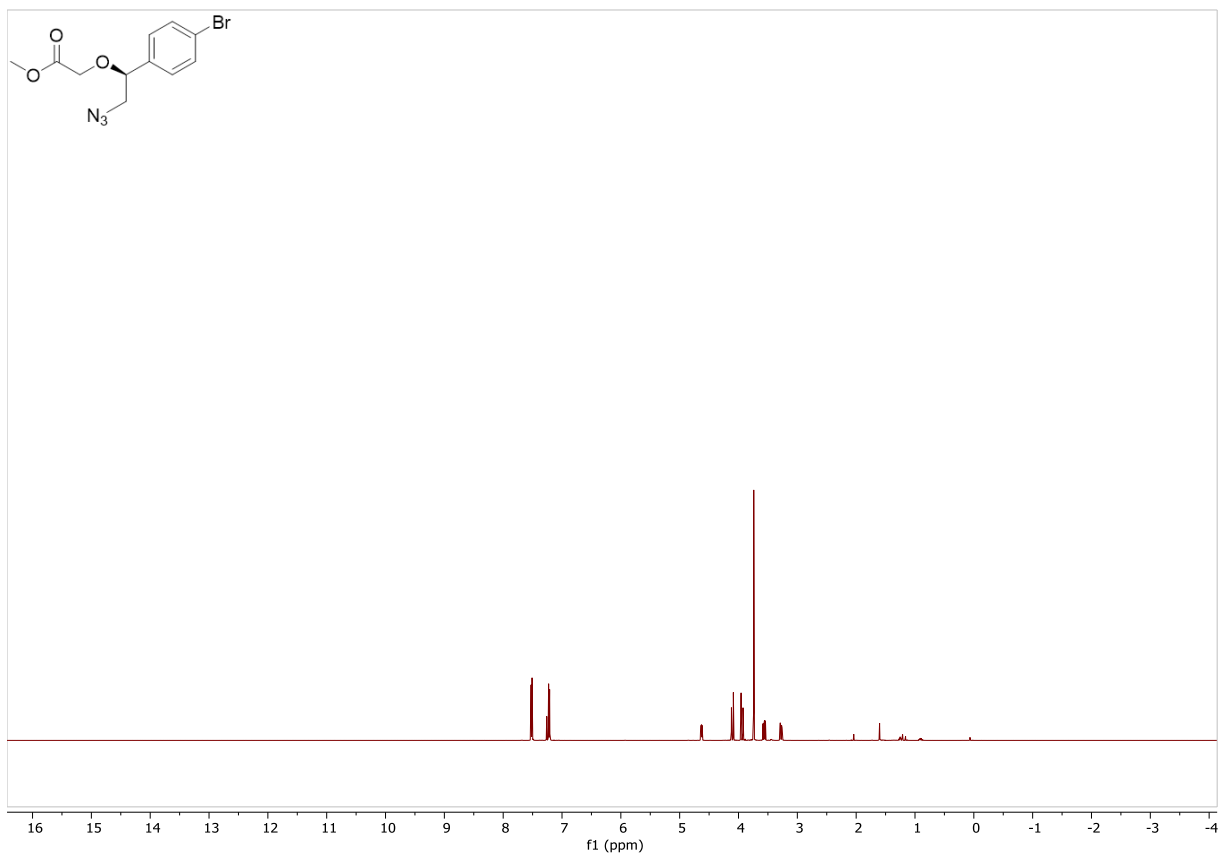
10. NMR-Spektren der Verbindungen



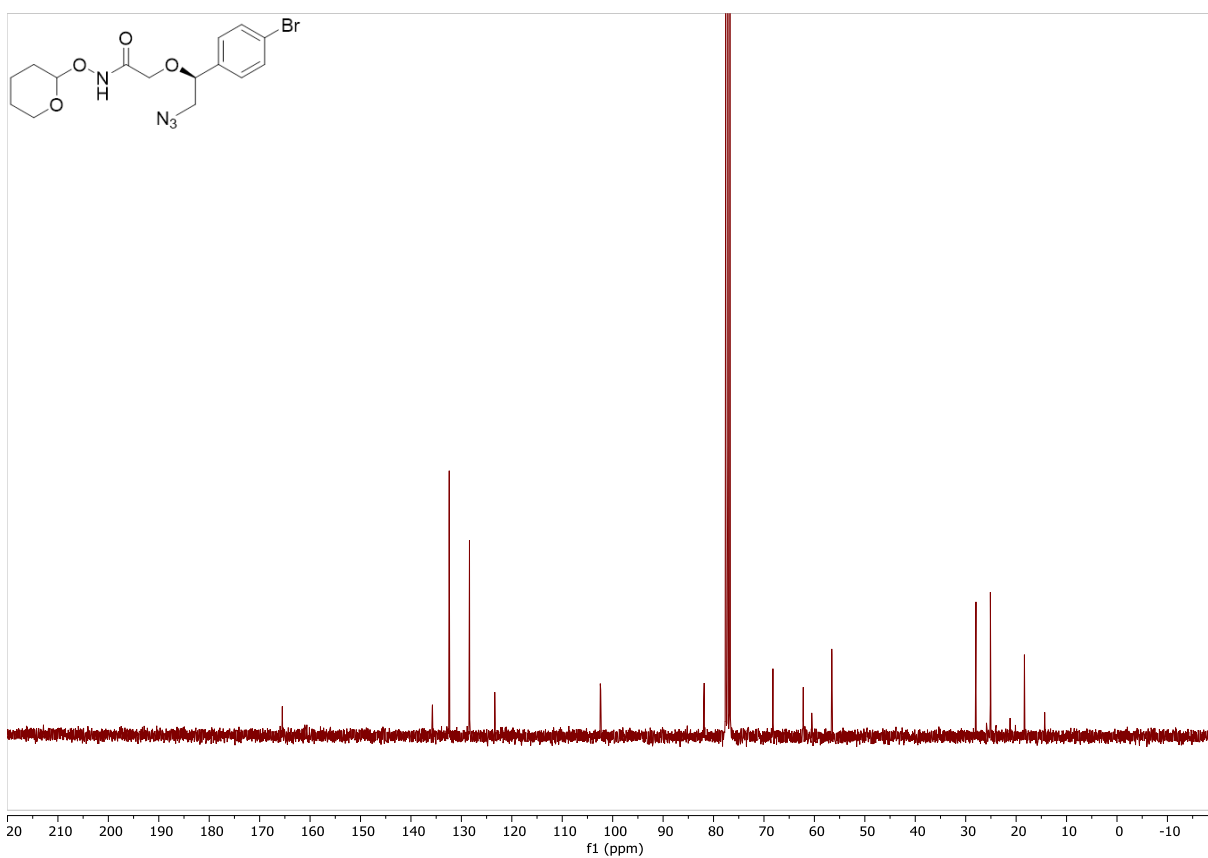
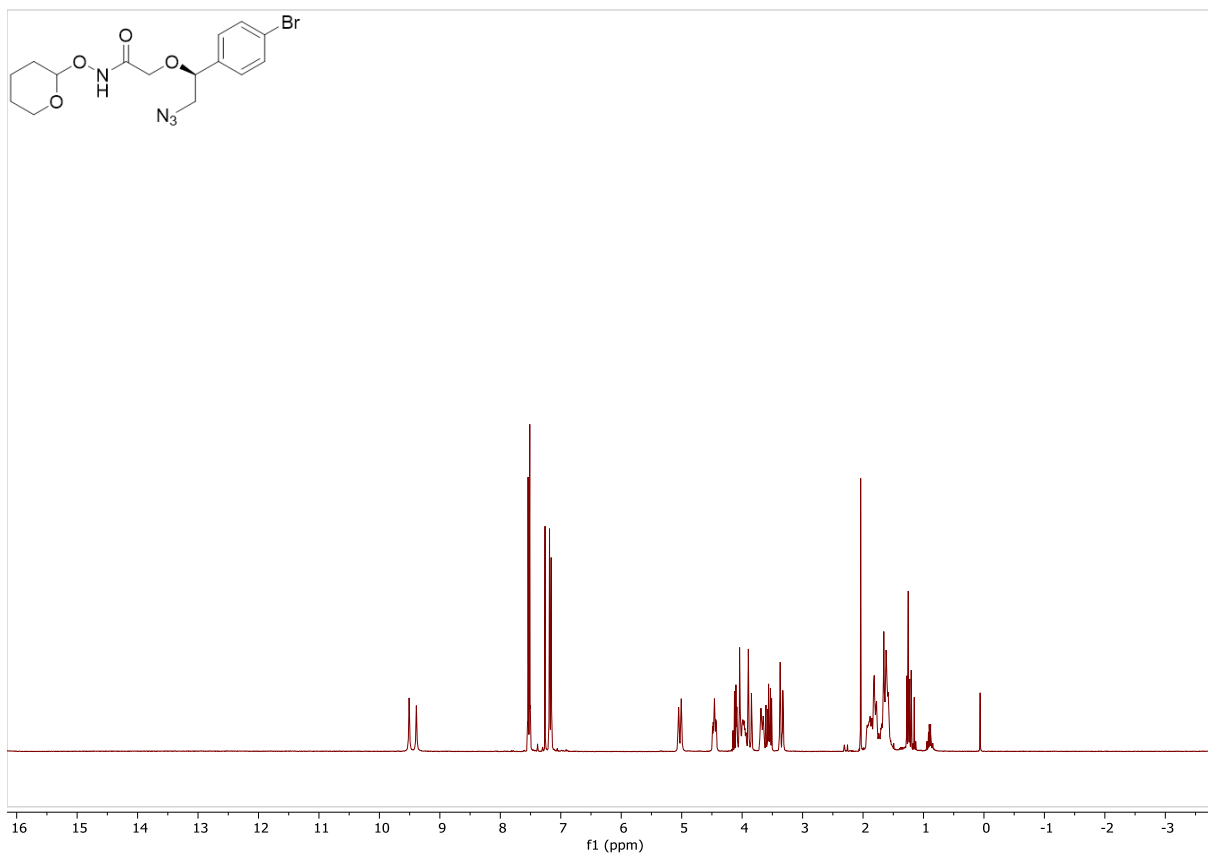


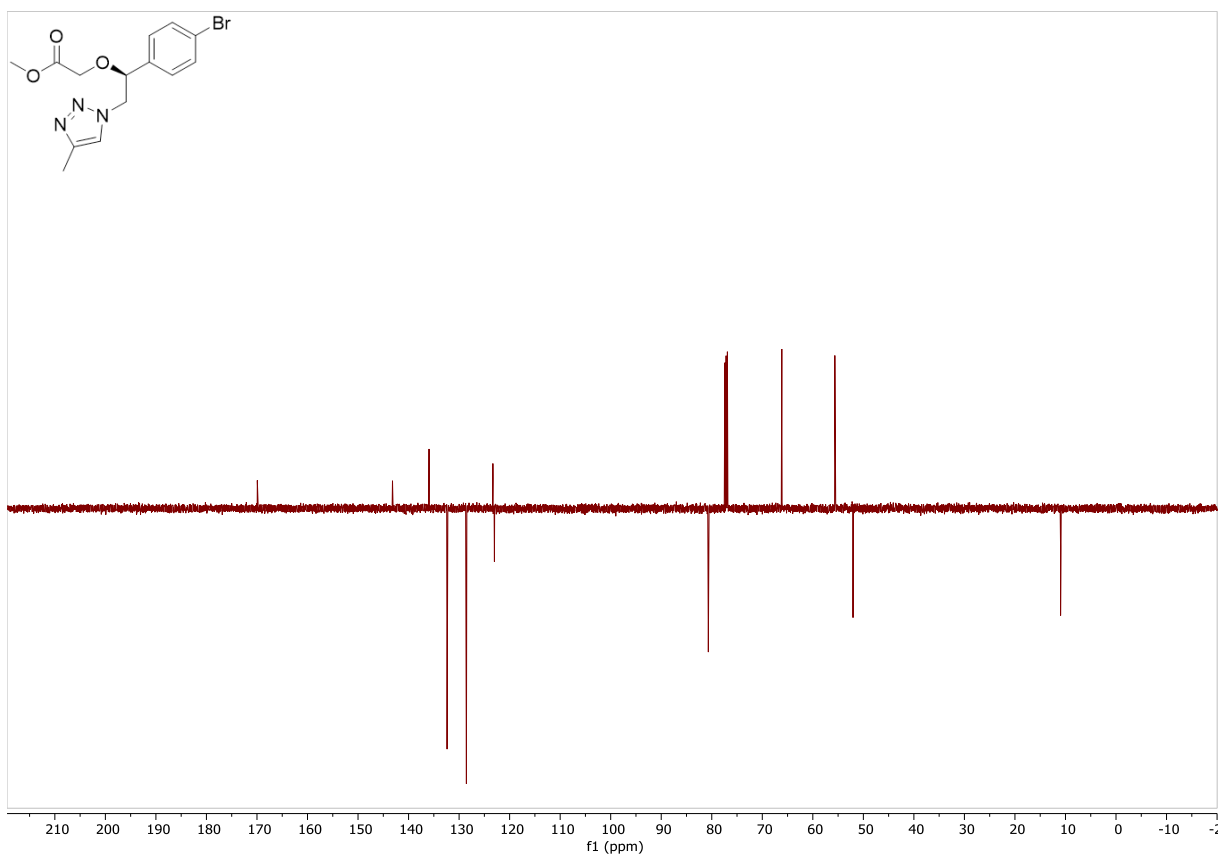
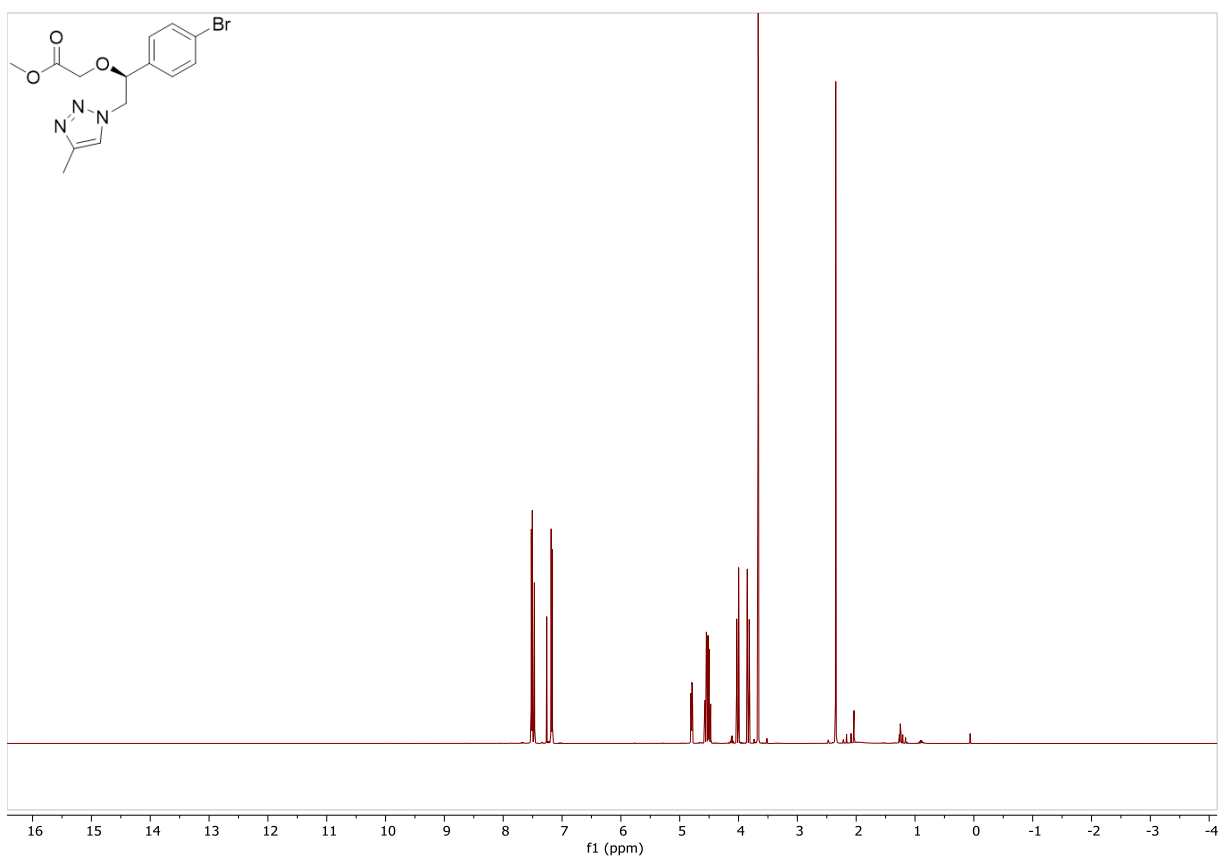
10. NMR-Spektren der Verbindungen



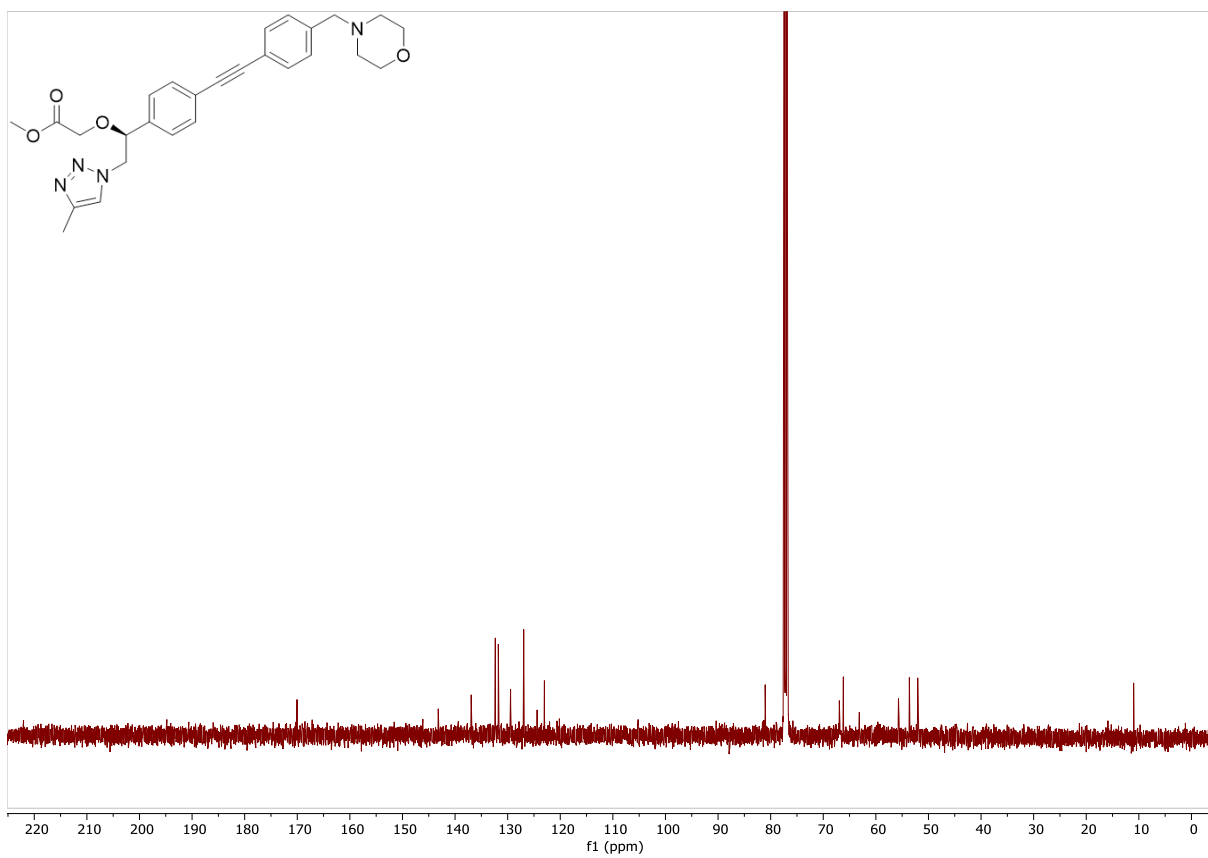
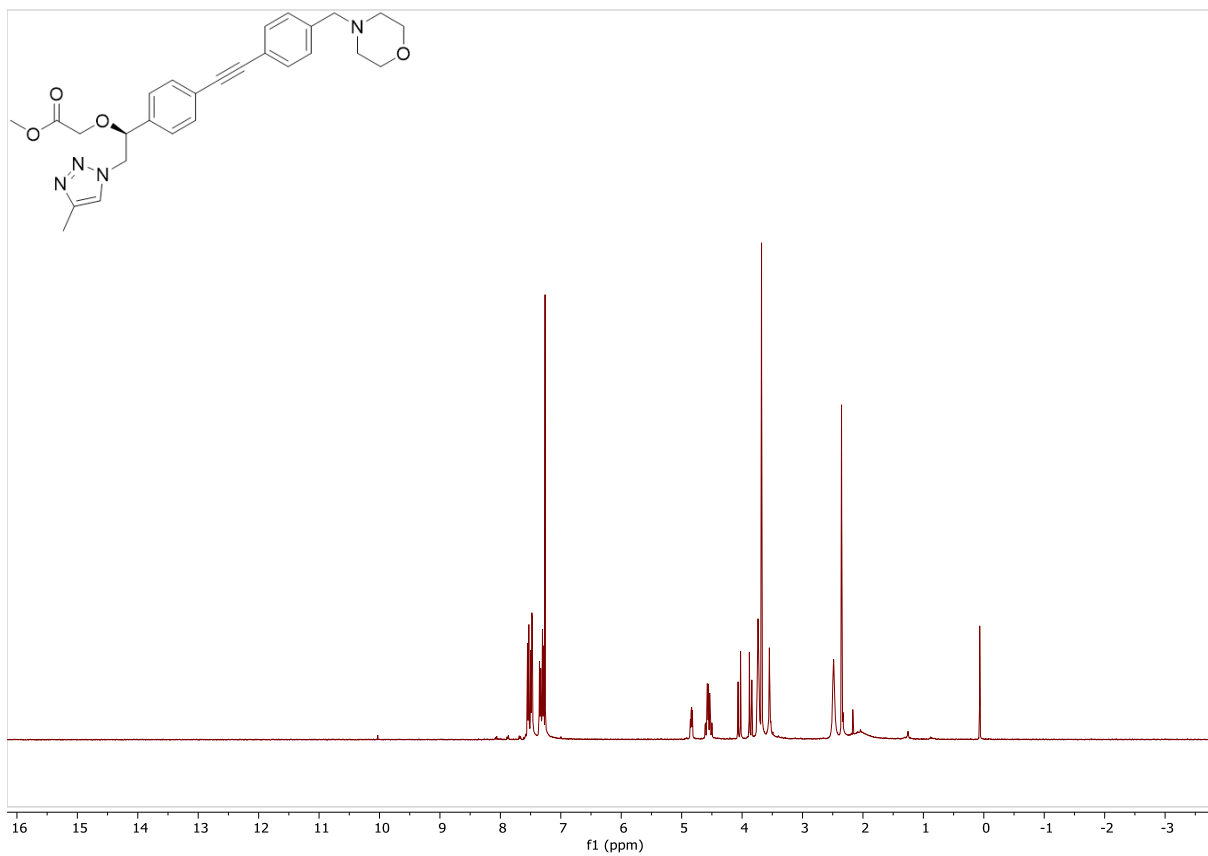


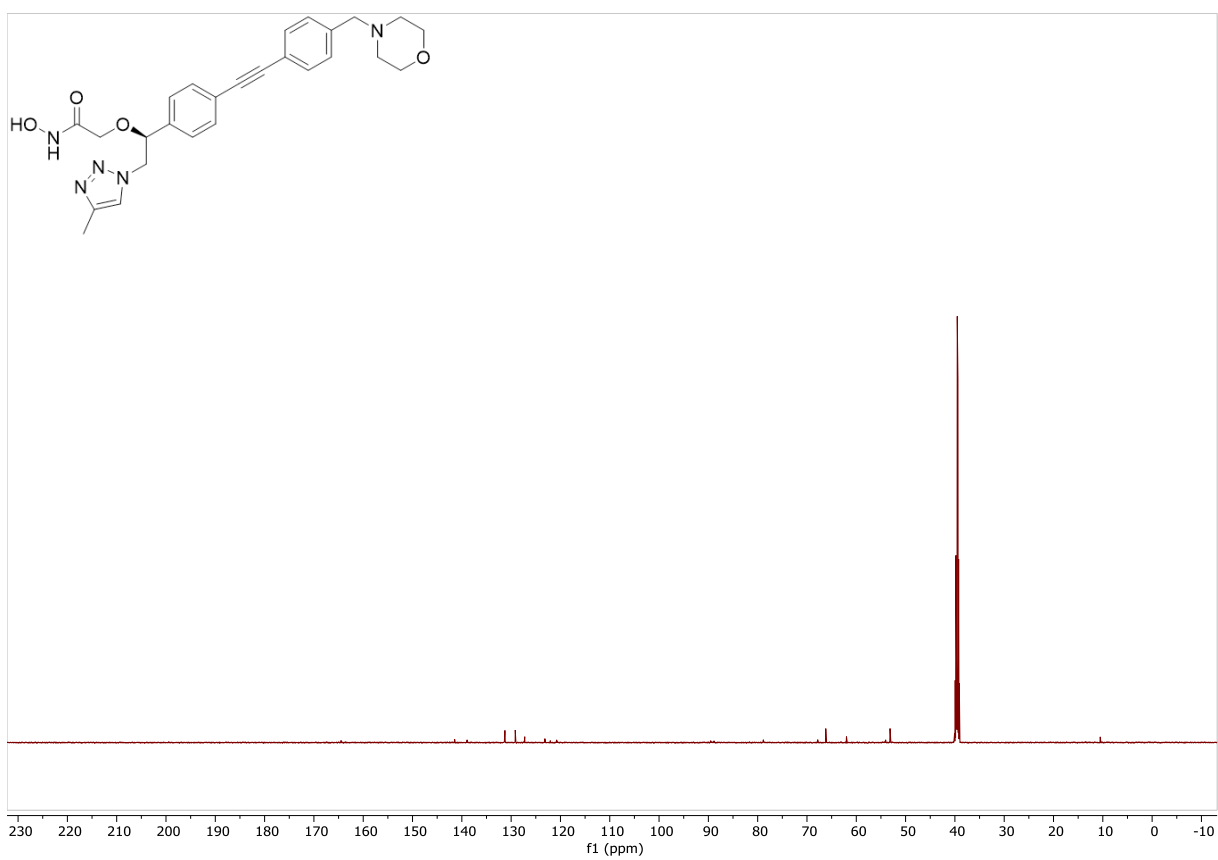
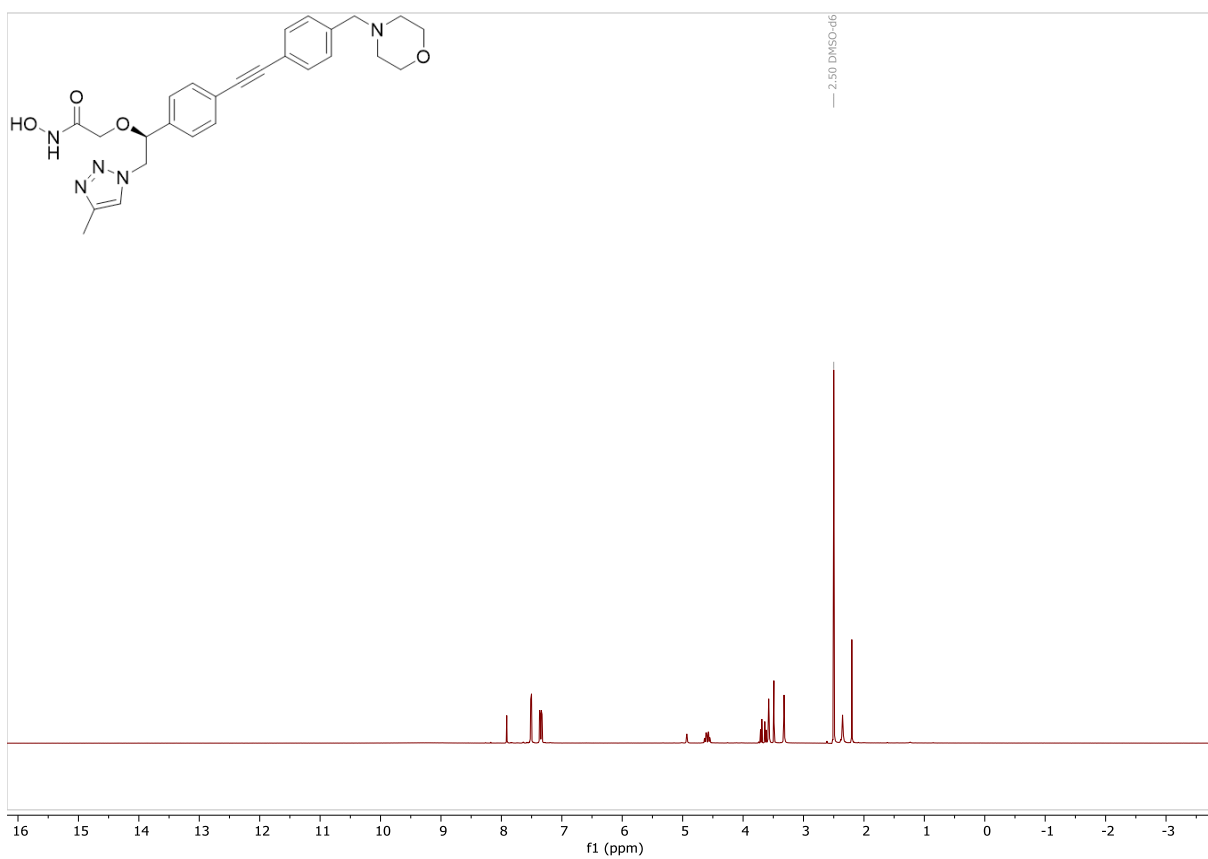
10. NMR-Spektren der Verbindungen



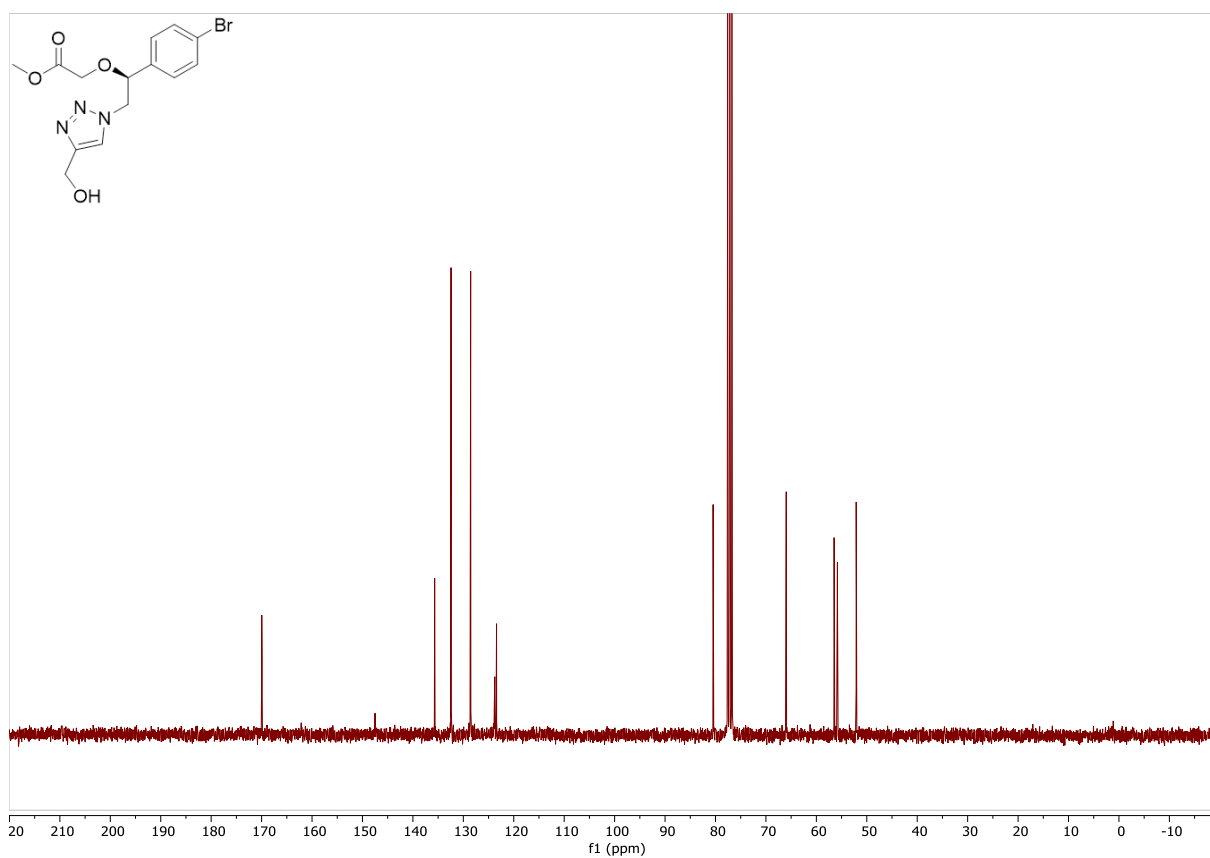
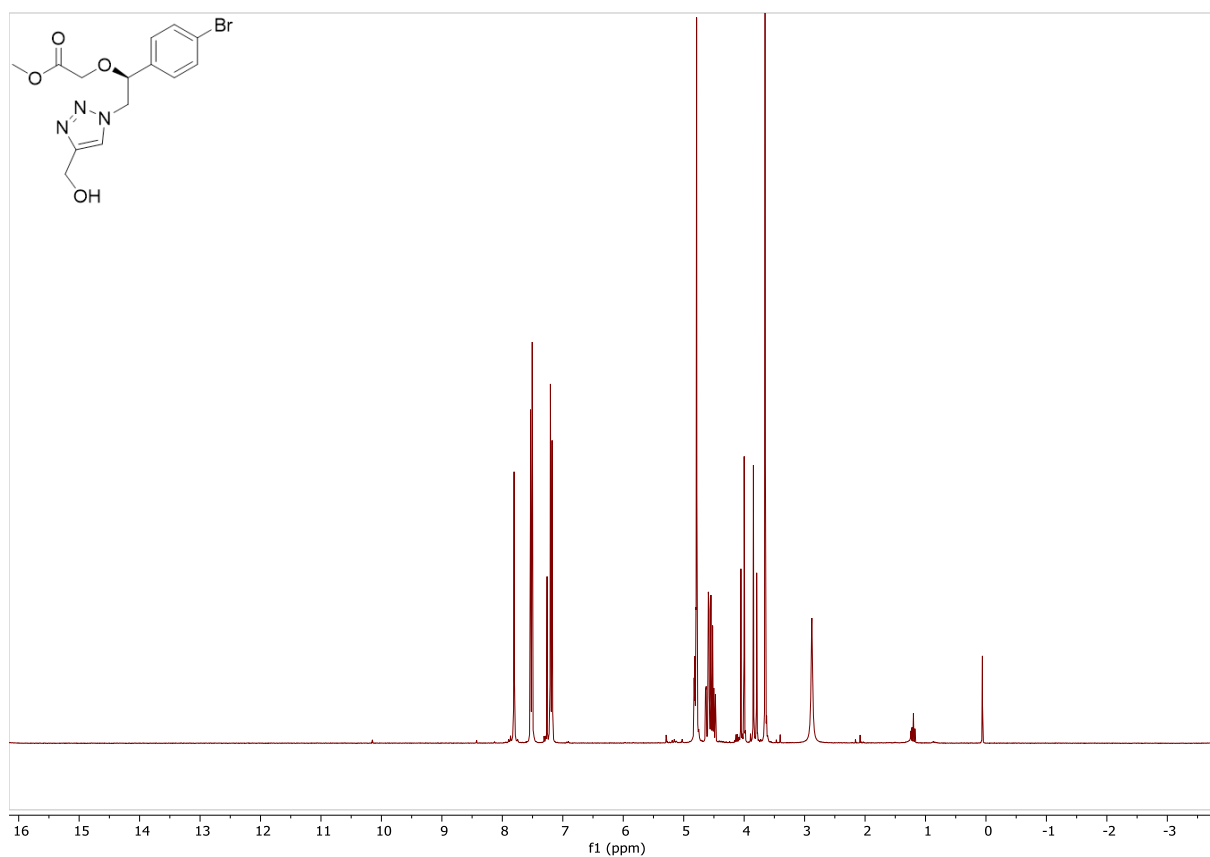


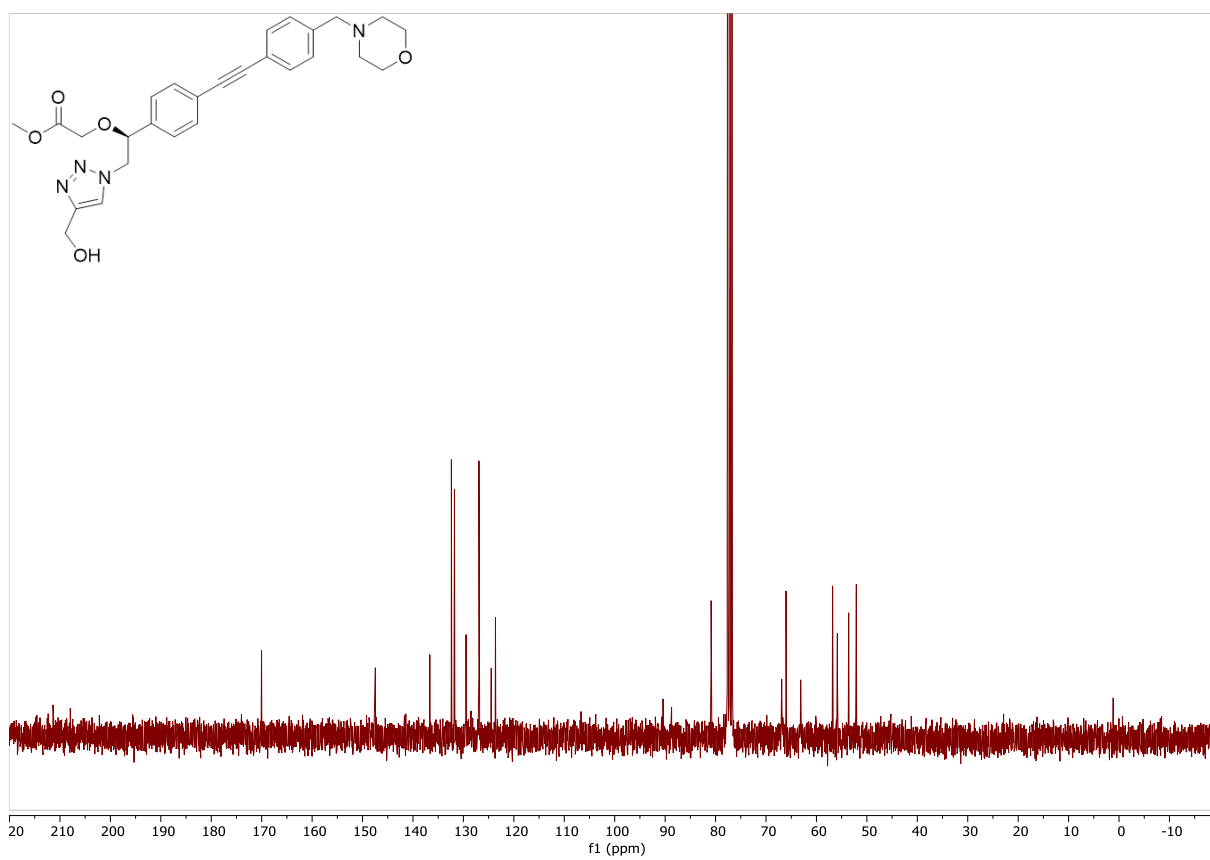
10. NMR-Spektren der Verbindungen



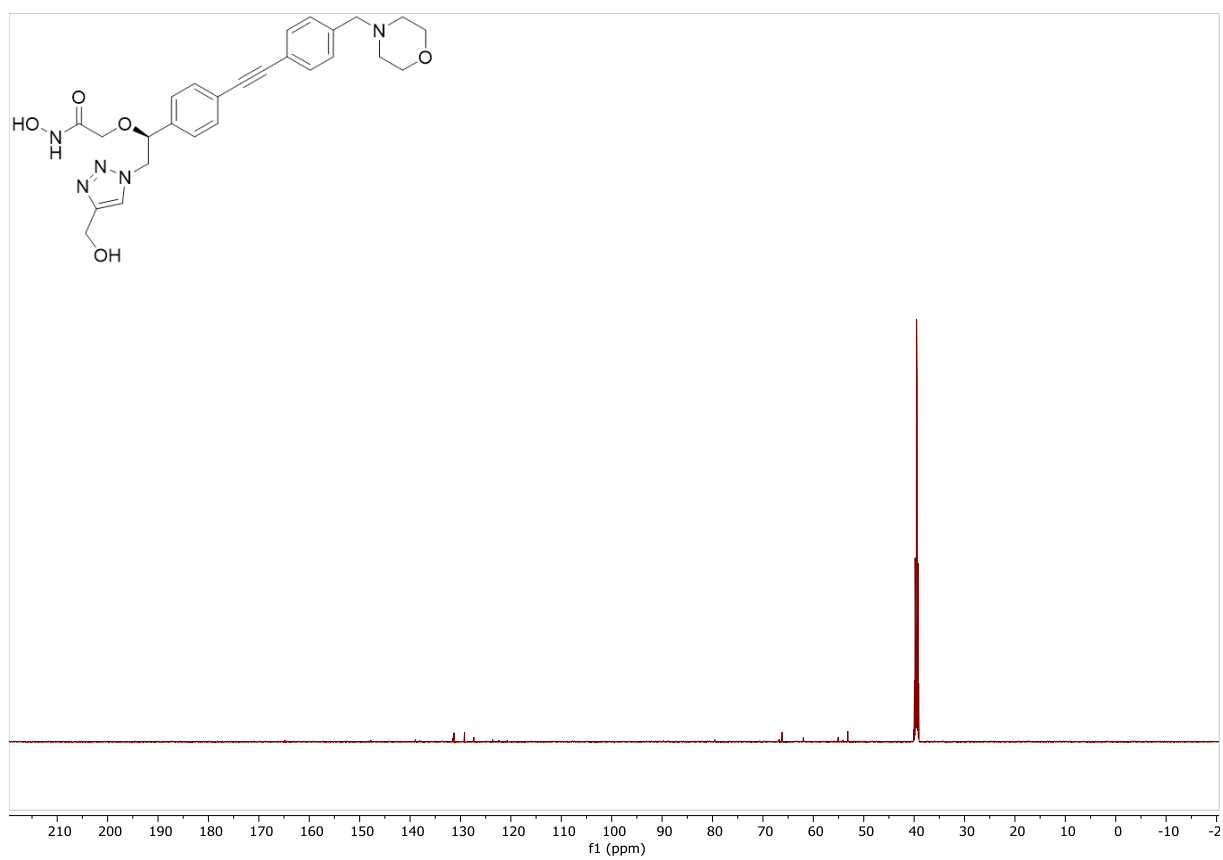
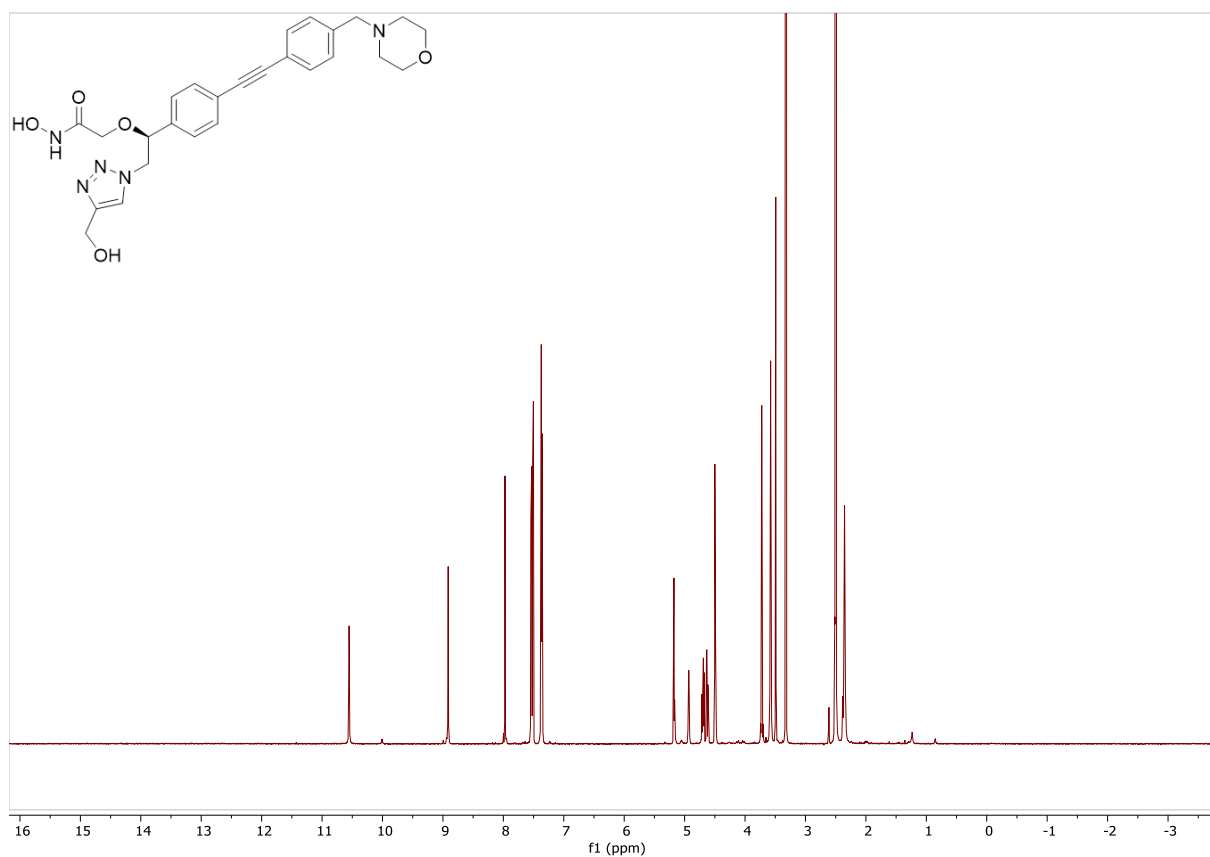


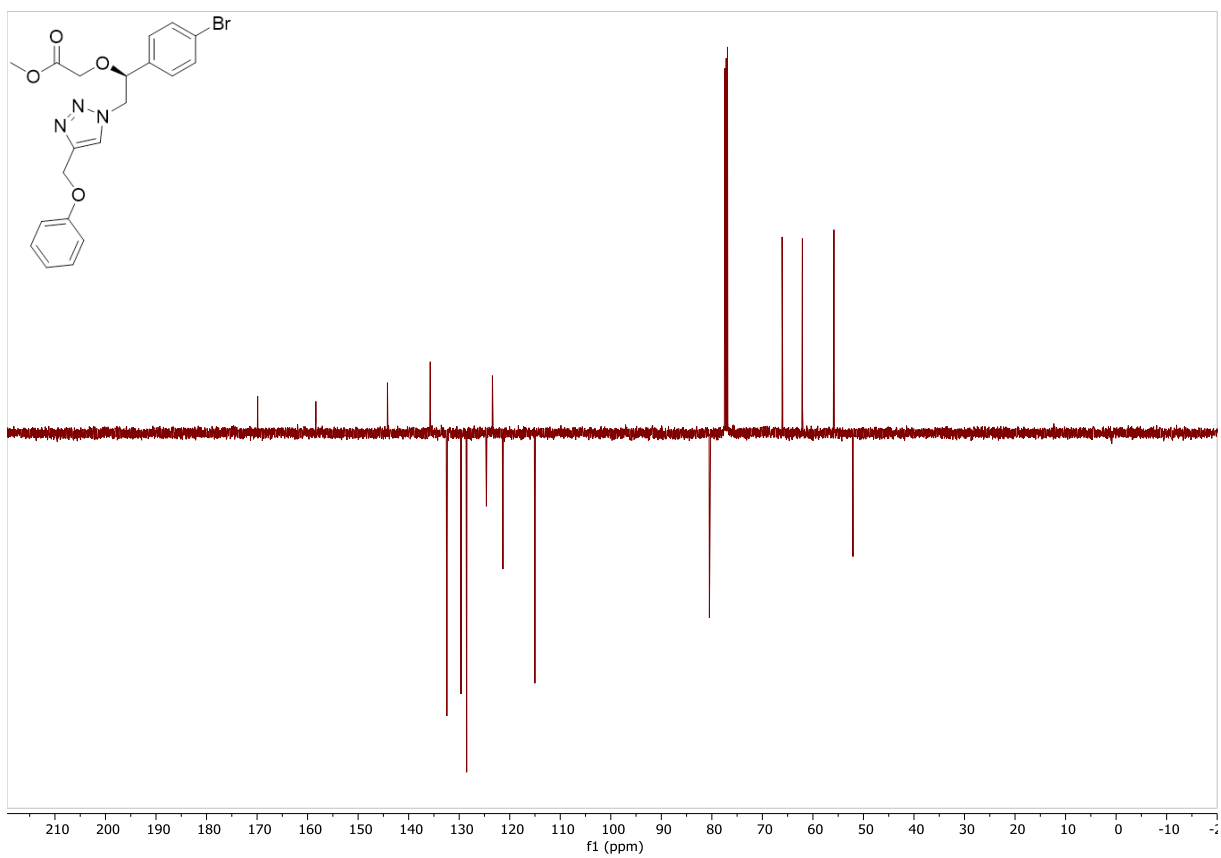
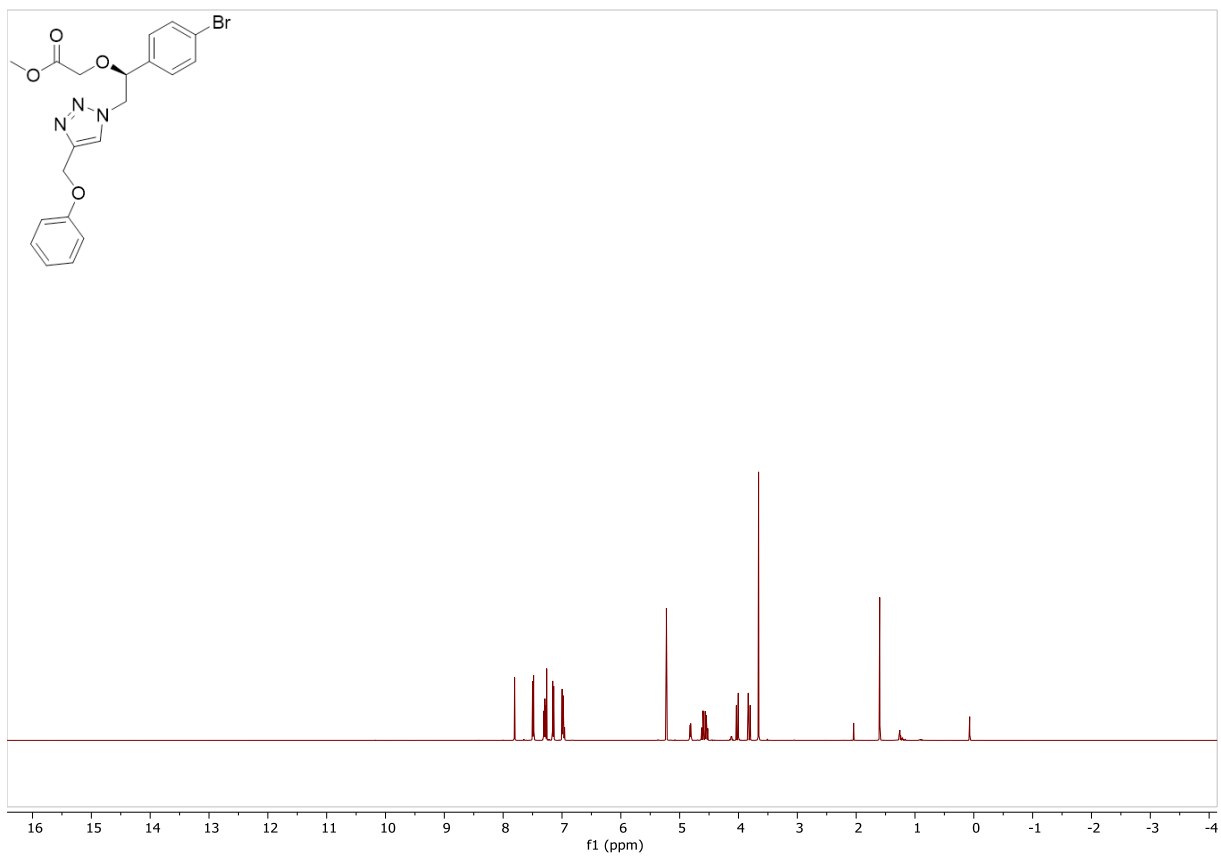
10. NMR-Spektren der Verbindungen



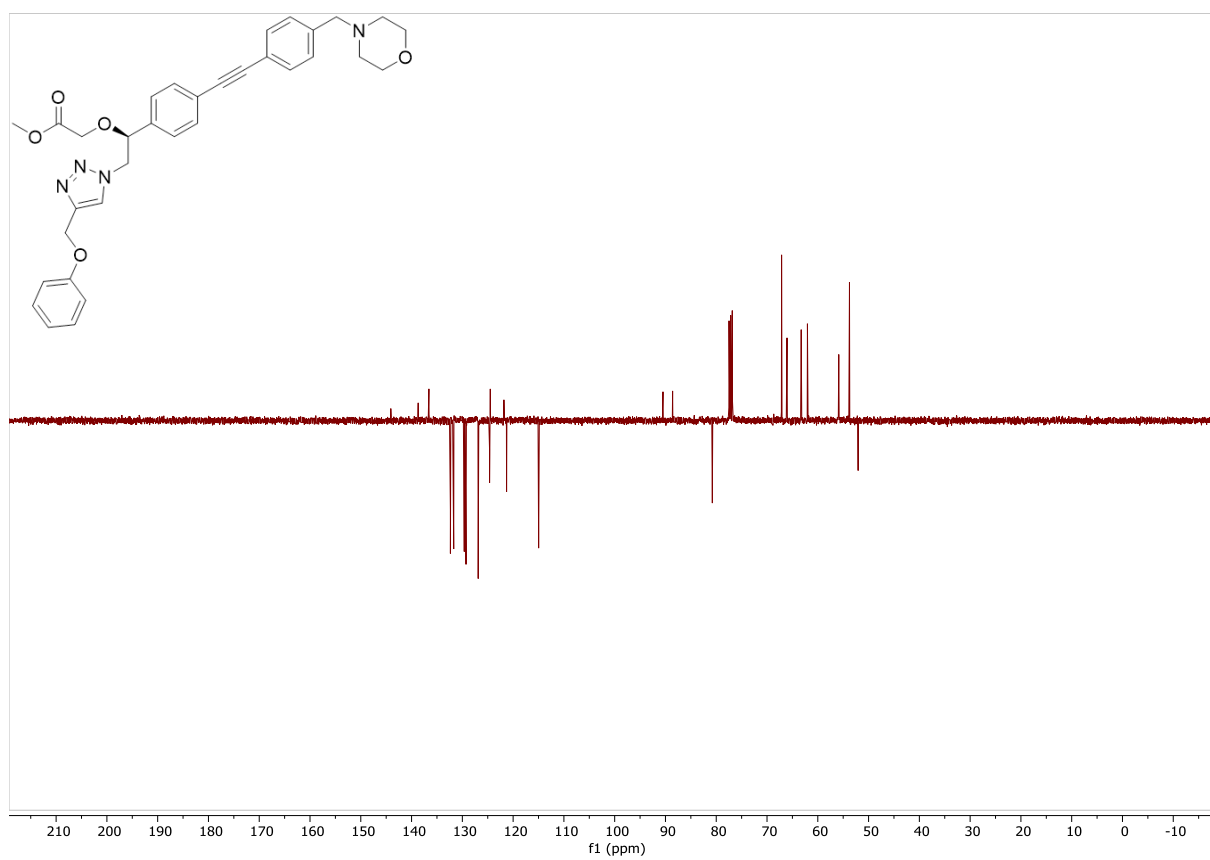
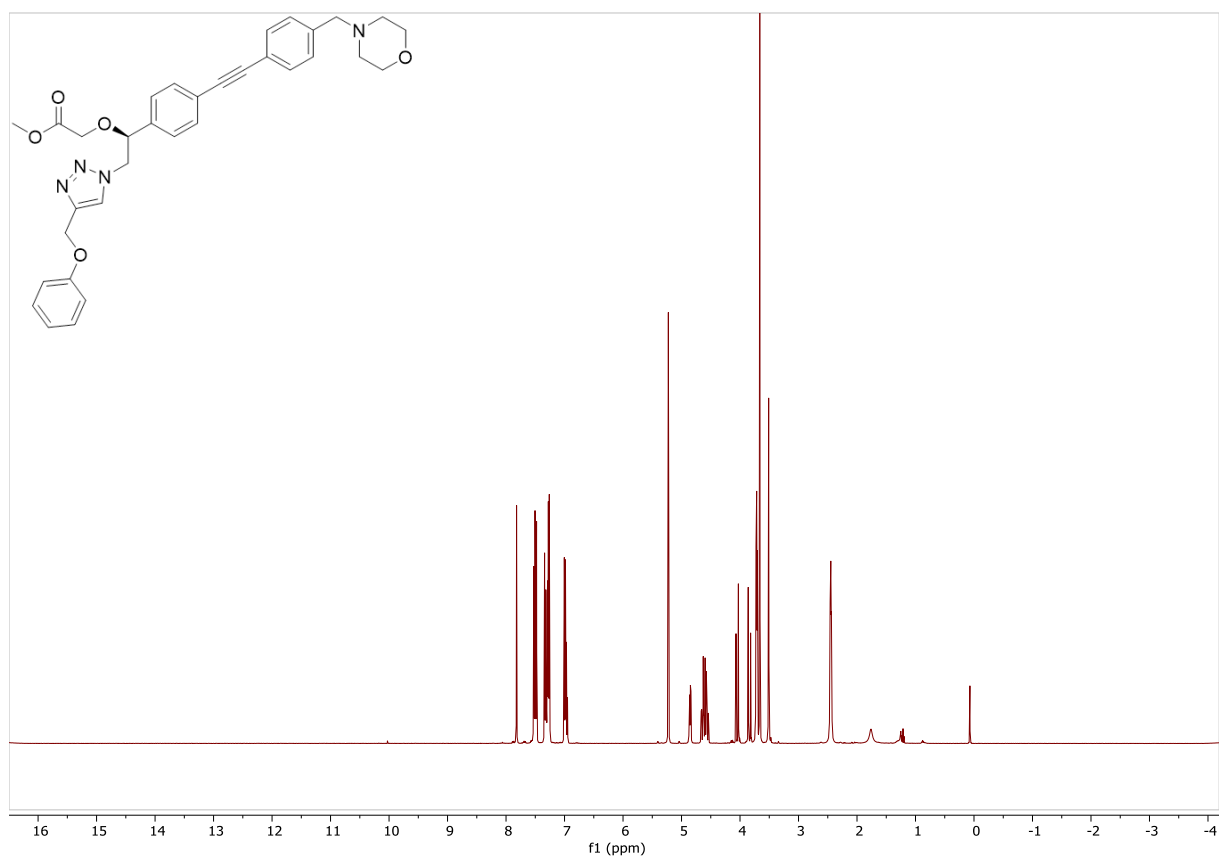


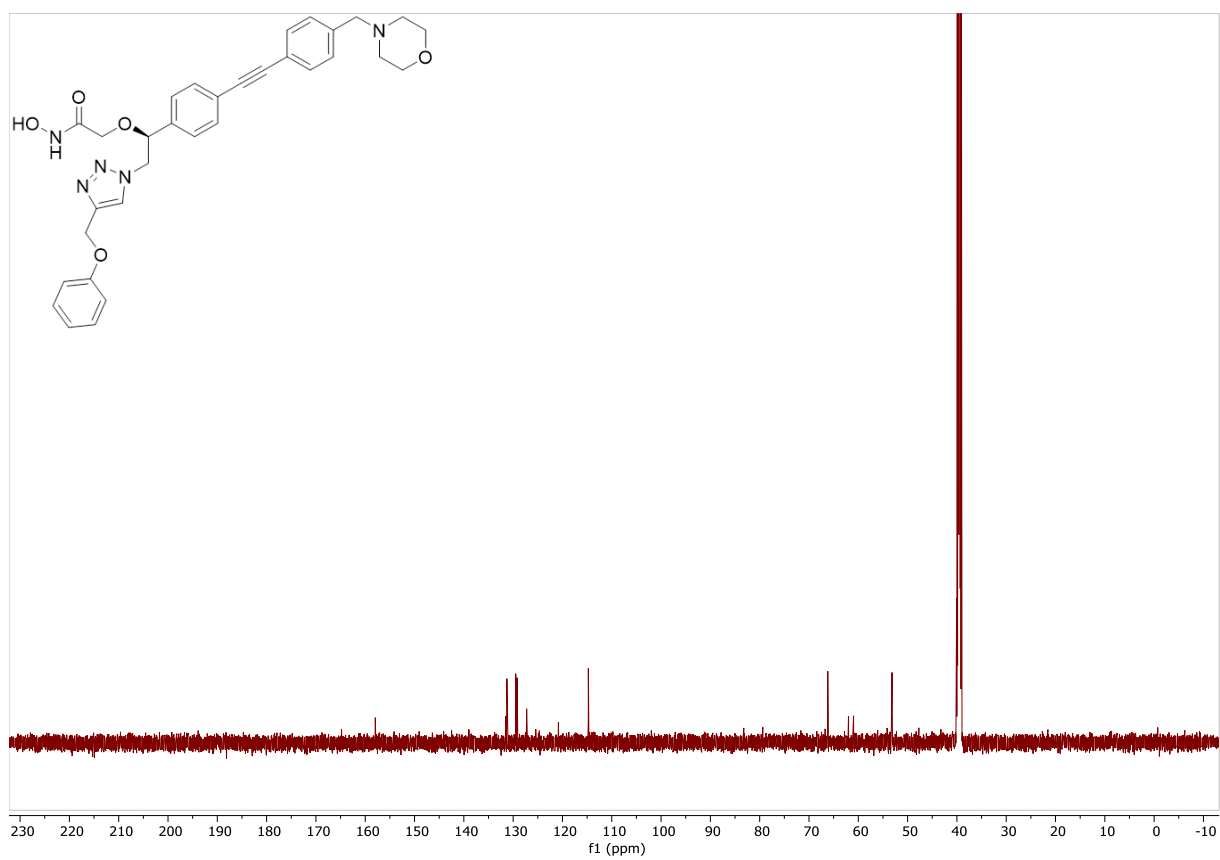
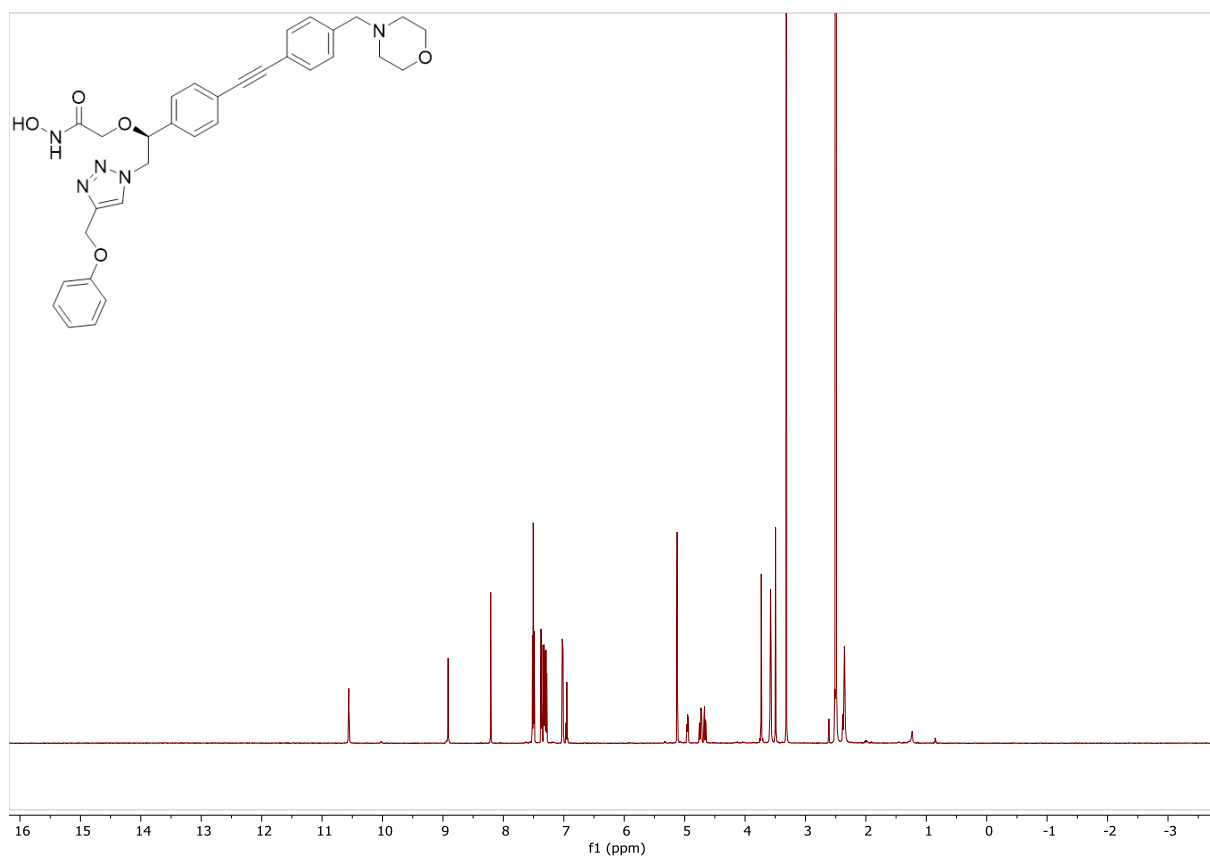
10. NMR-Spektren der Verbindungen



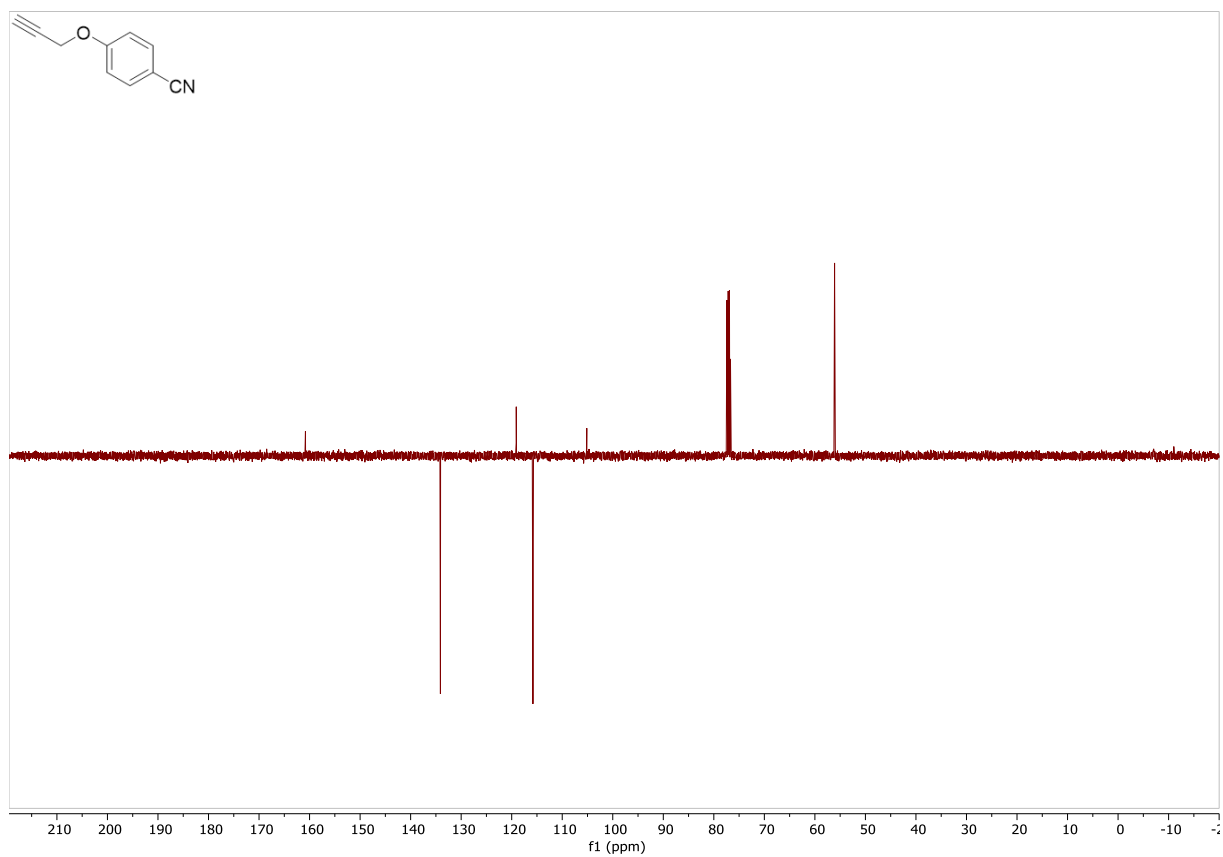
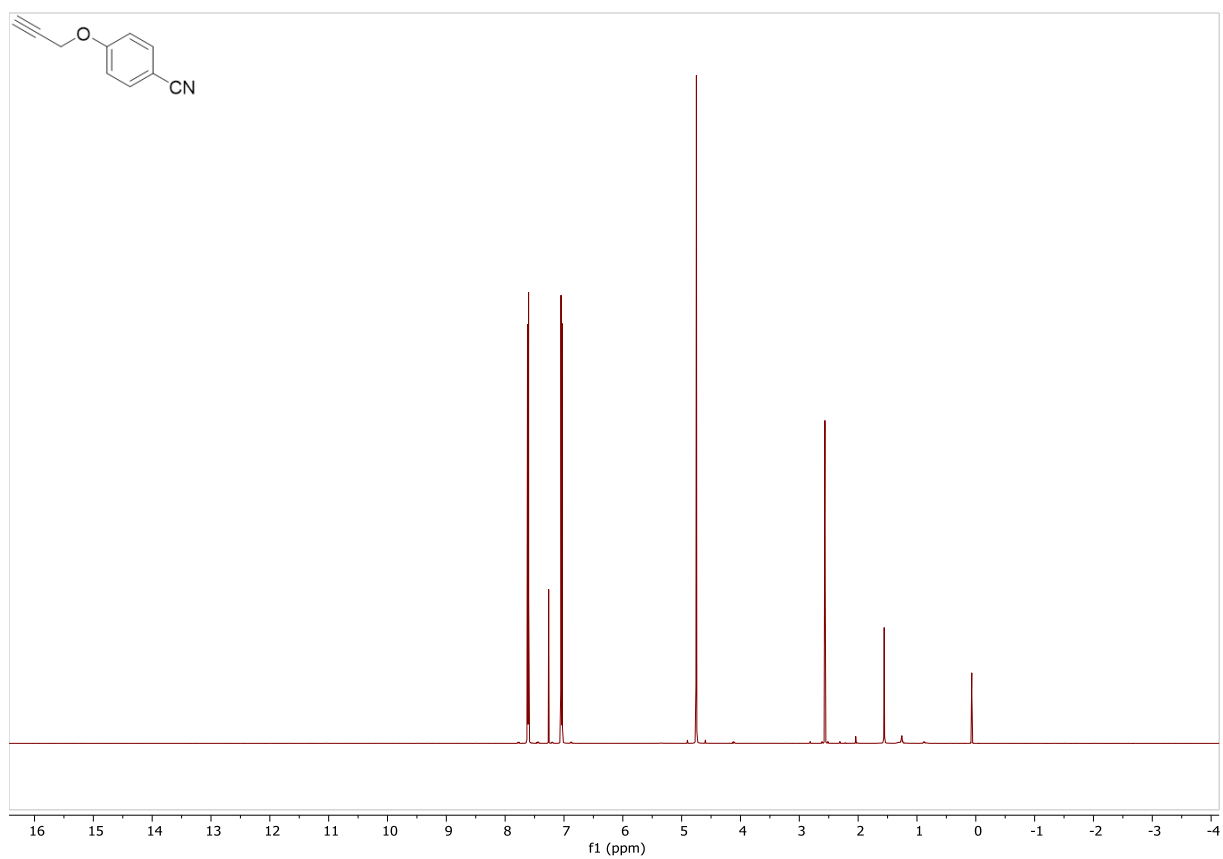


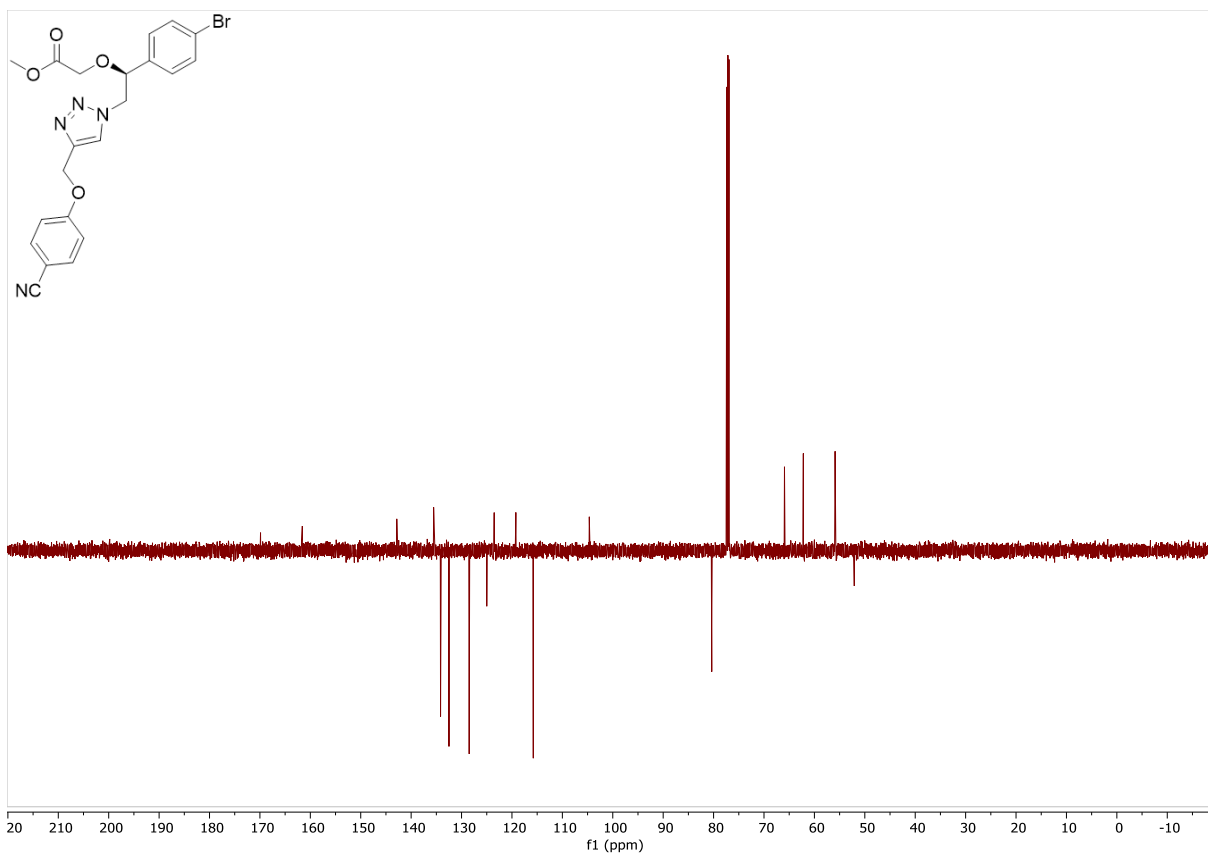
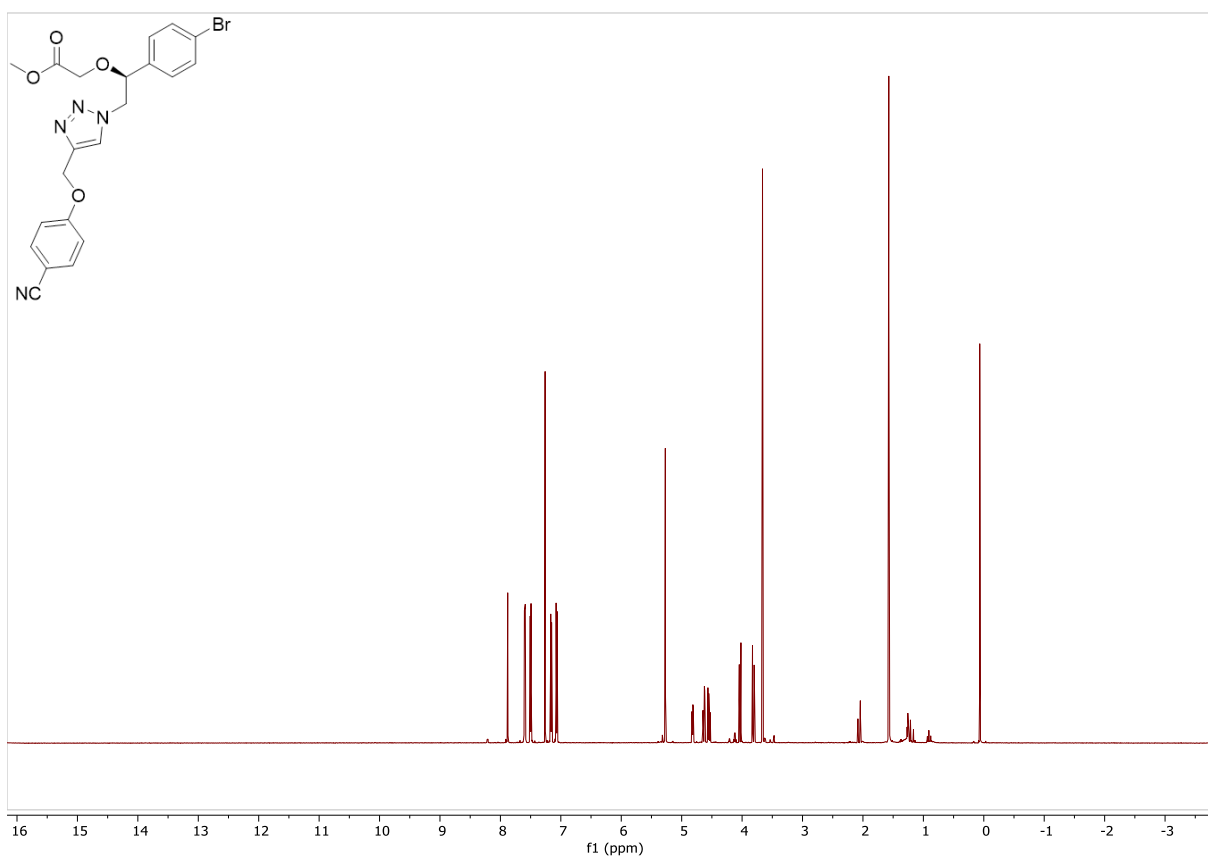
10. NMR-Spektren der Verbindungen



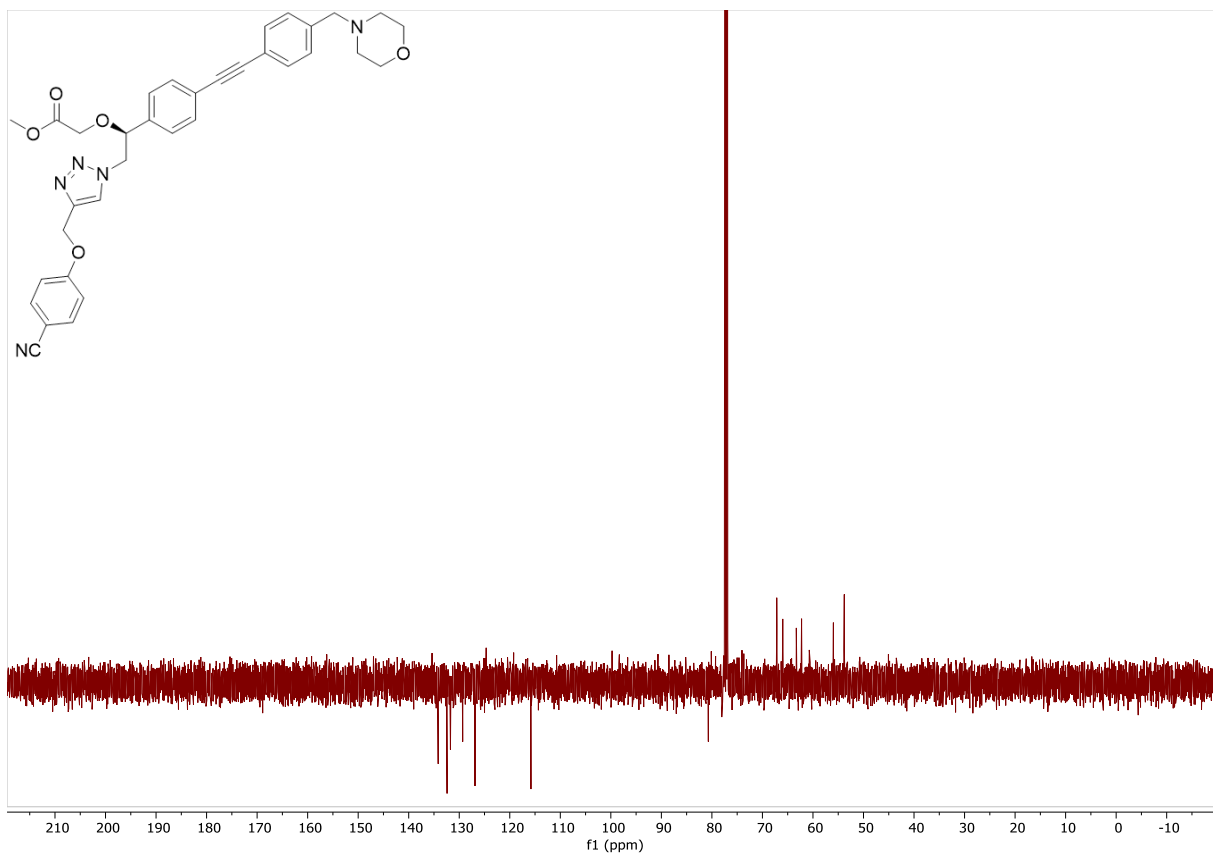
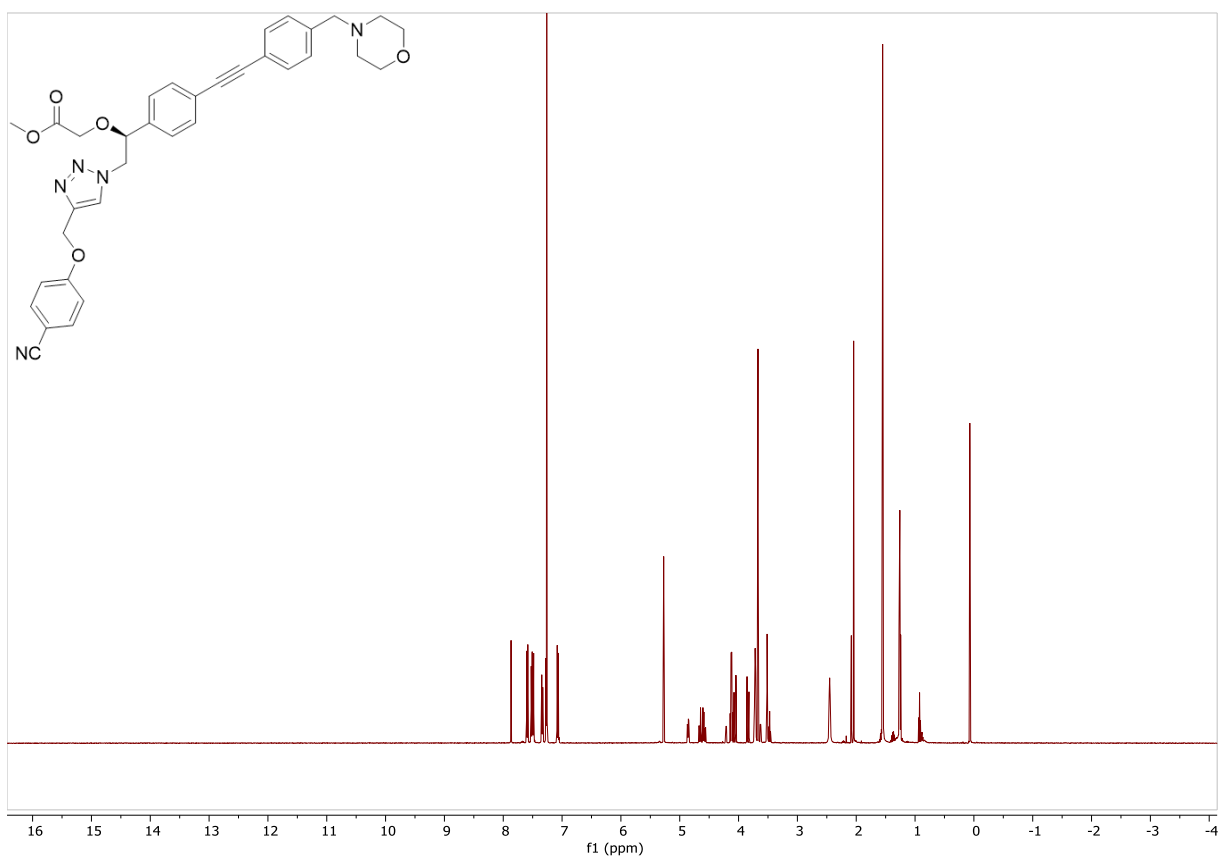


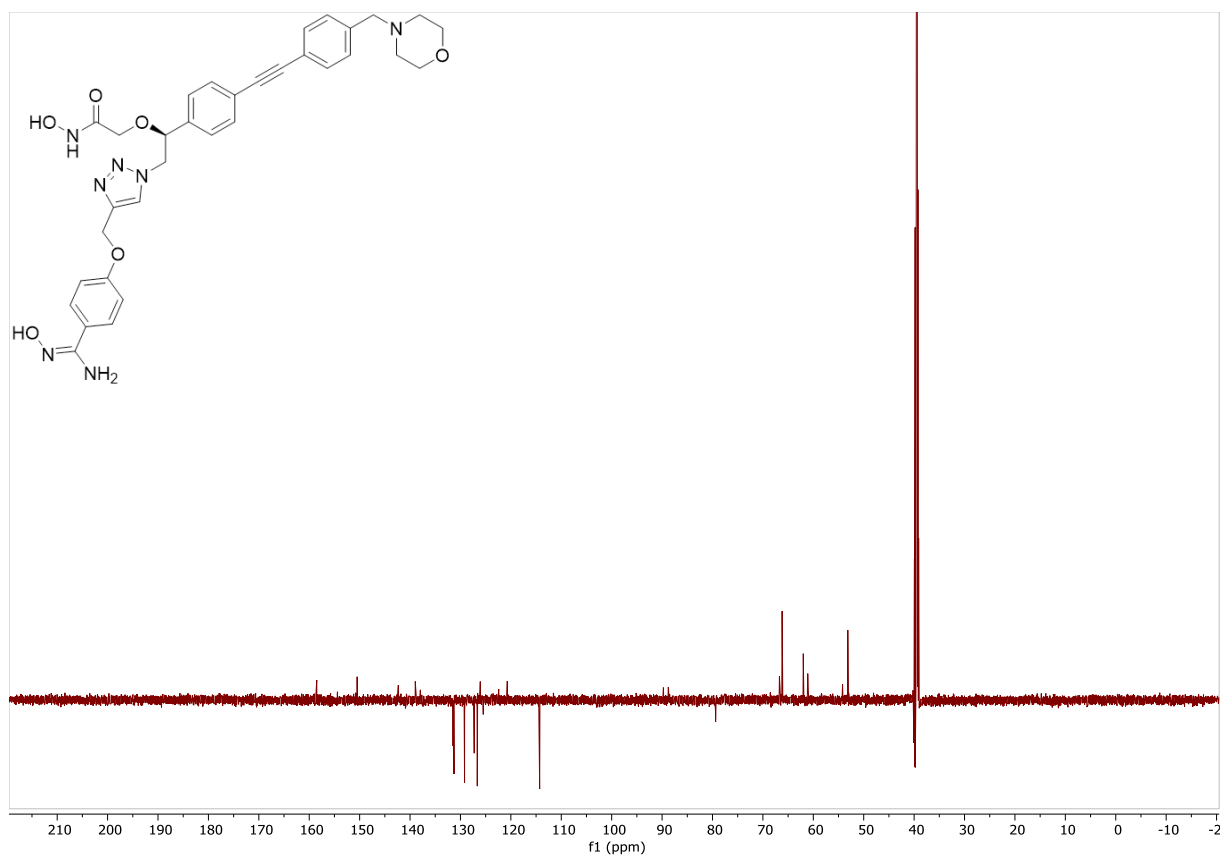
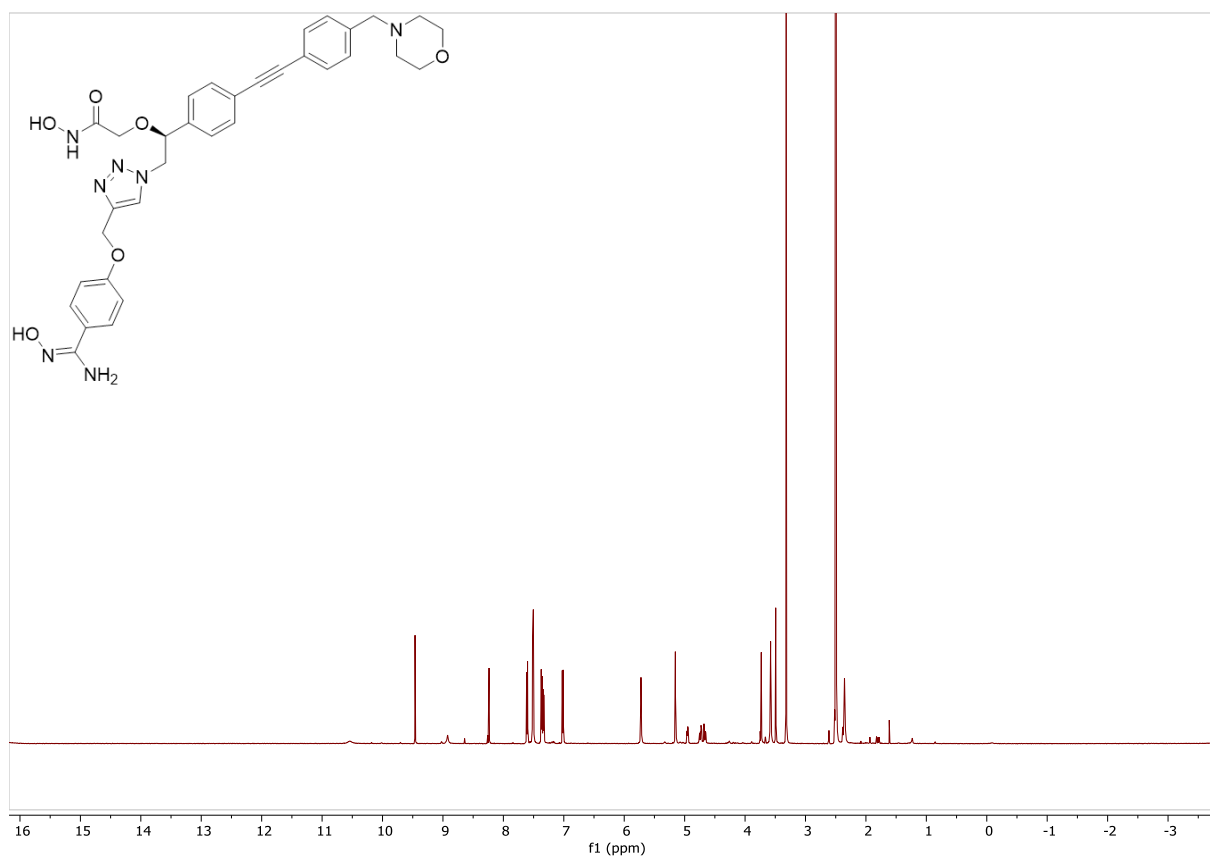
10. NMR-Spektren der Verbindungen



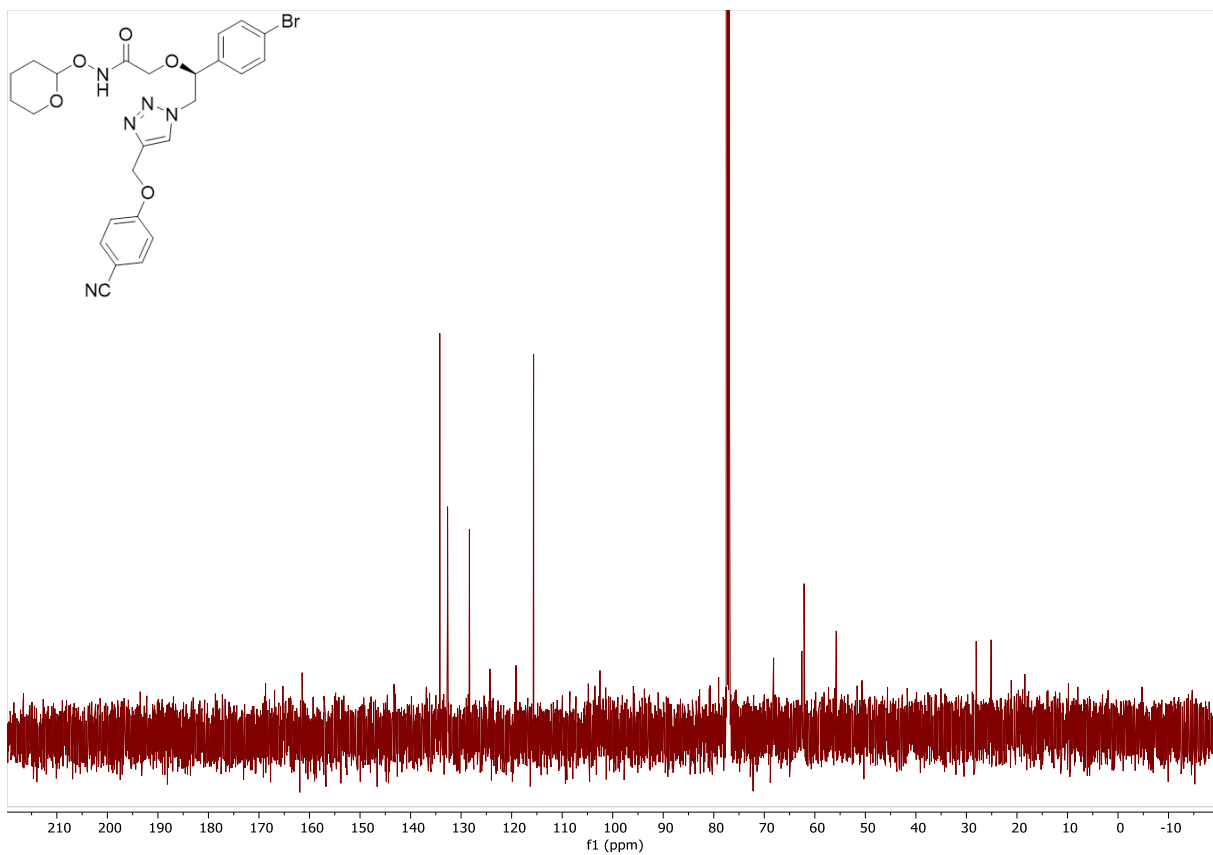
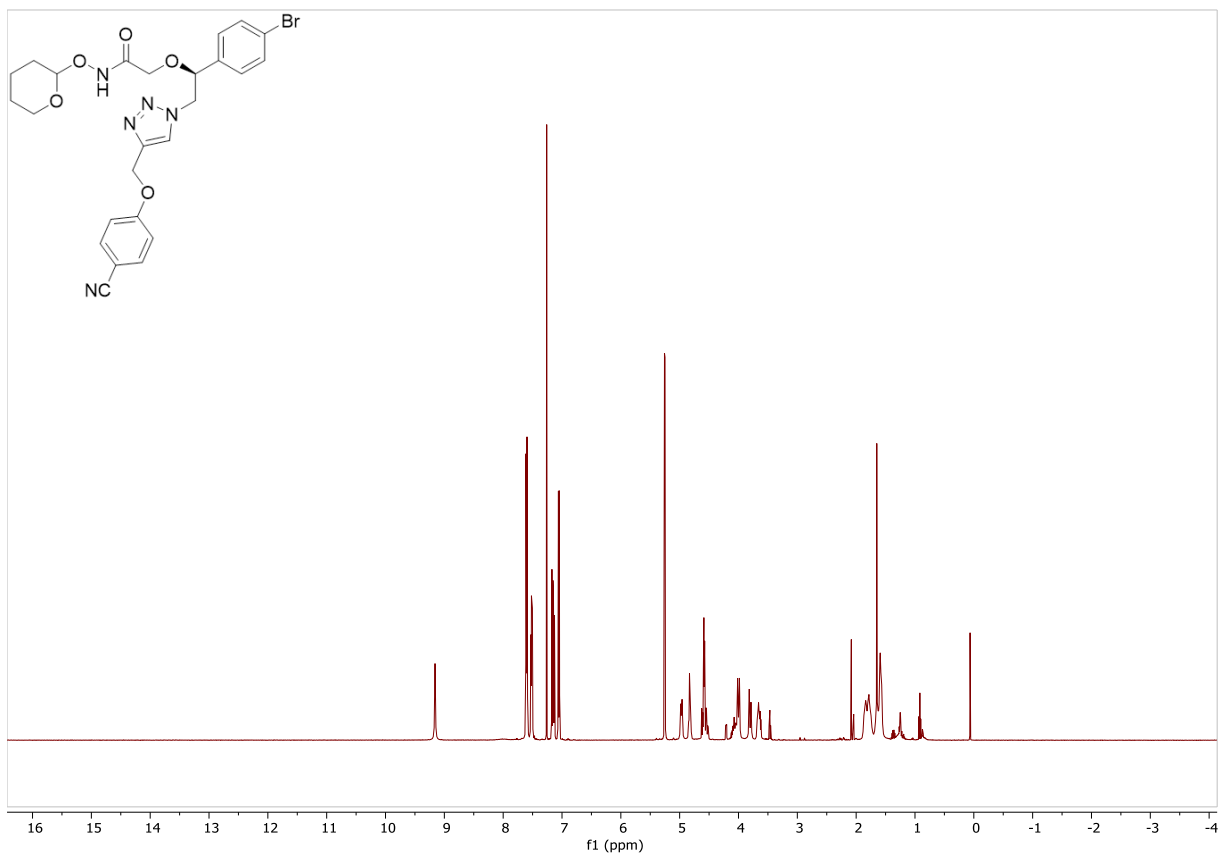


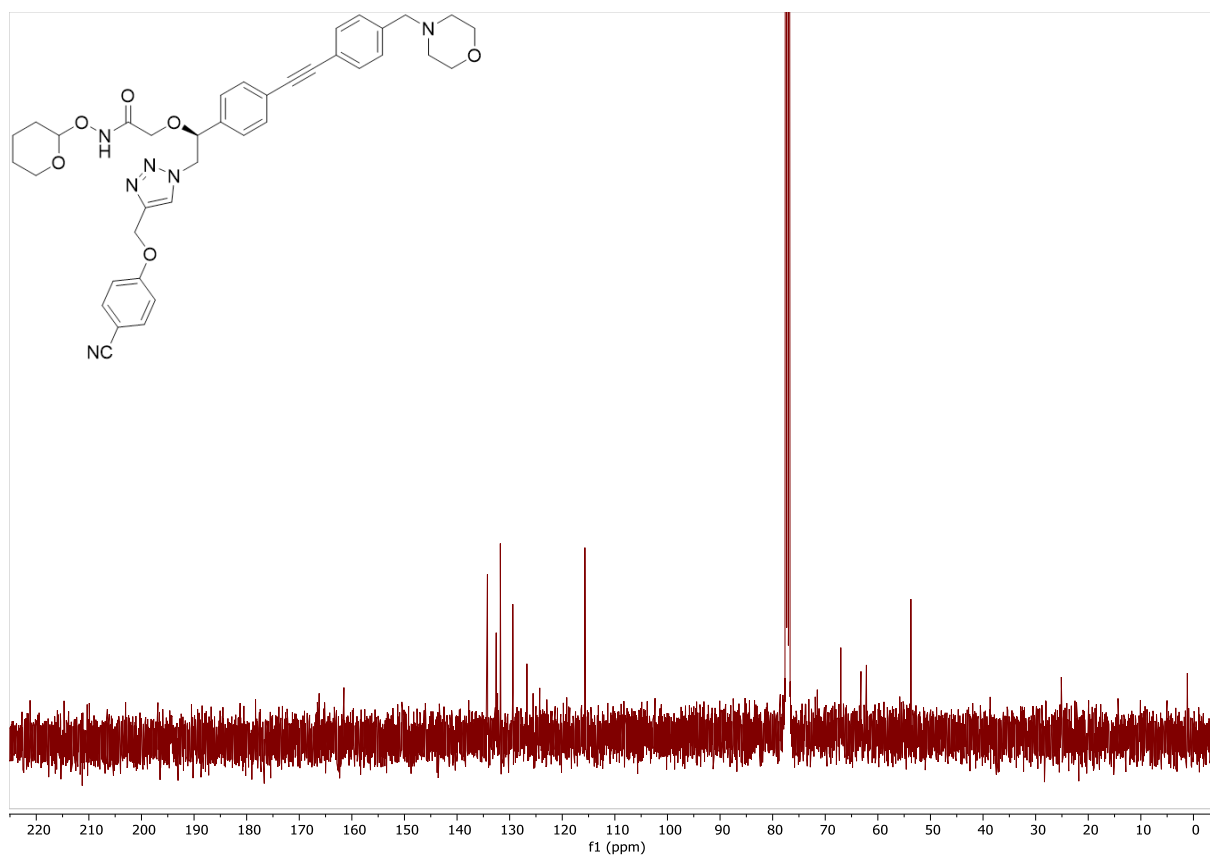
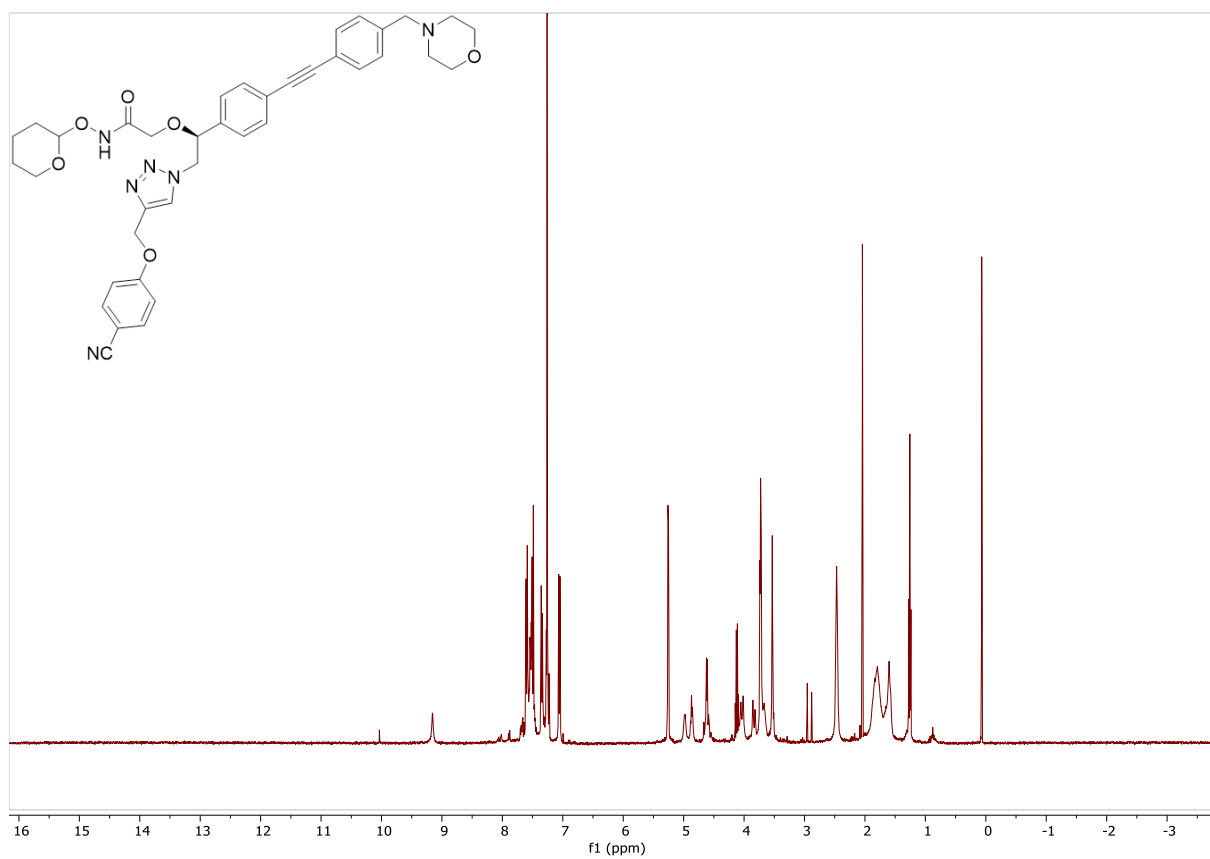
10. NMR-Spektren der Verbindungen



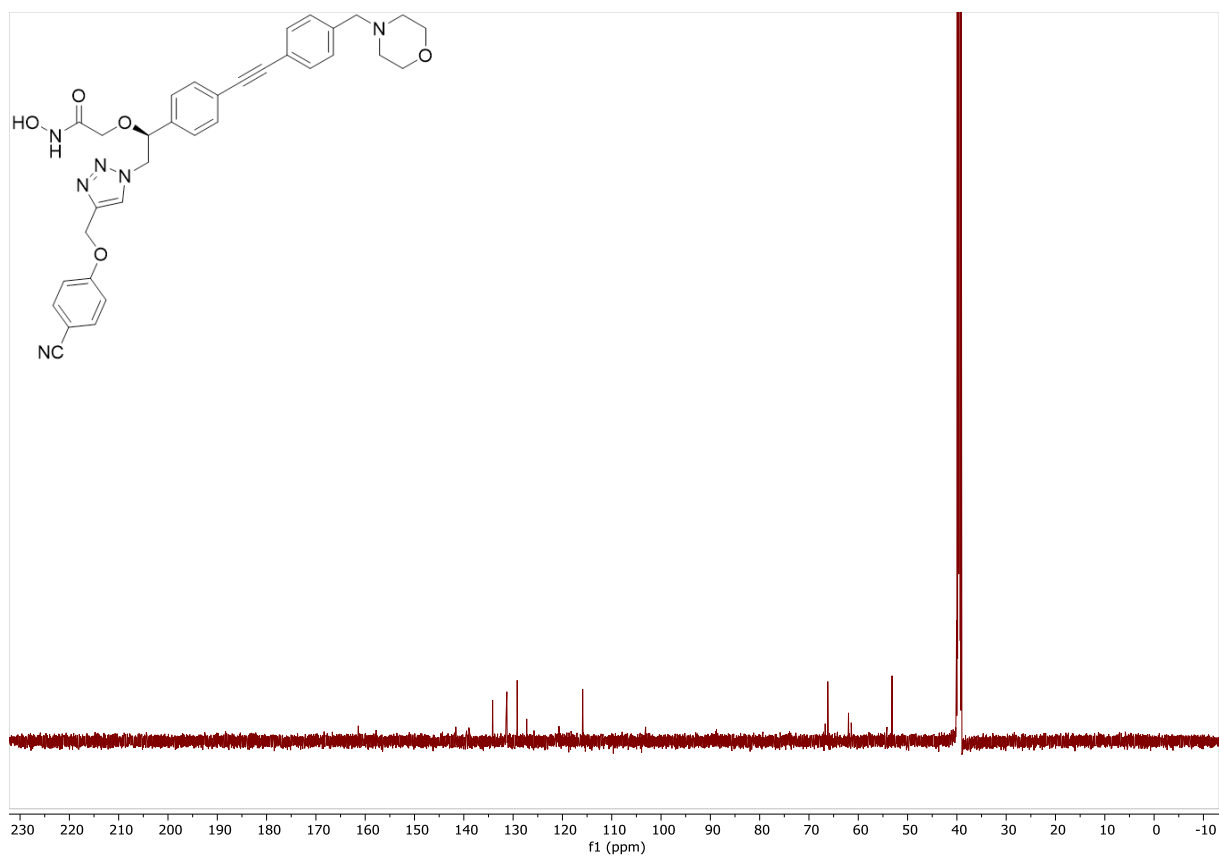
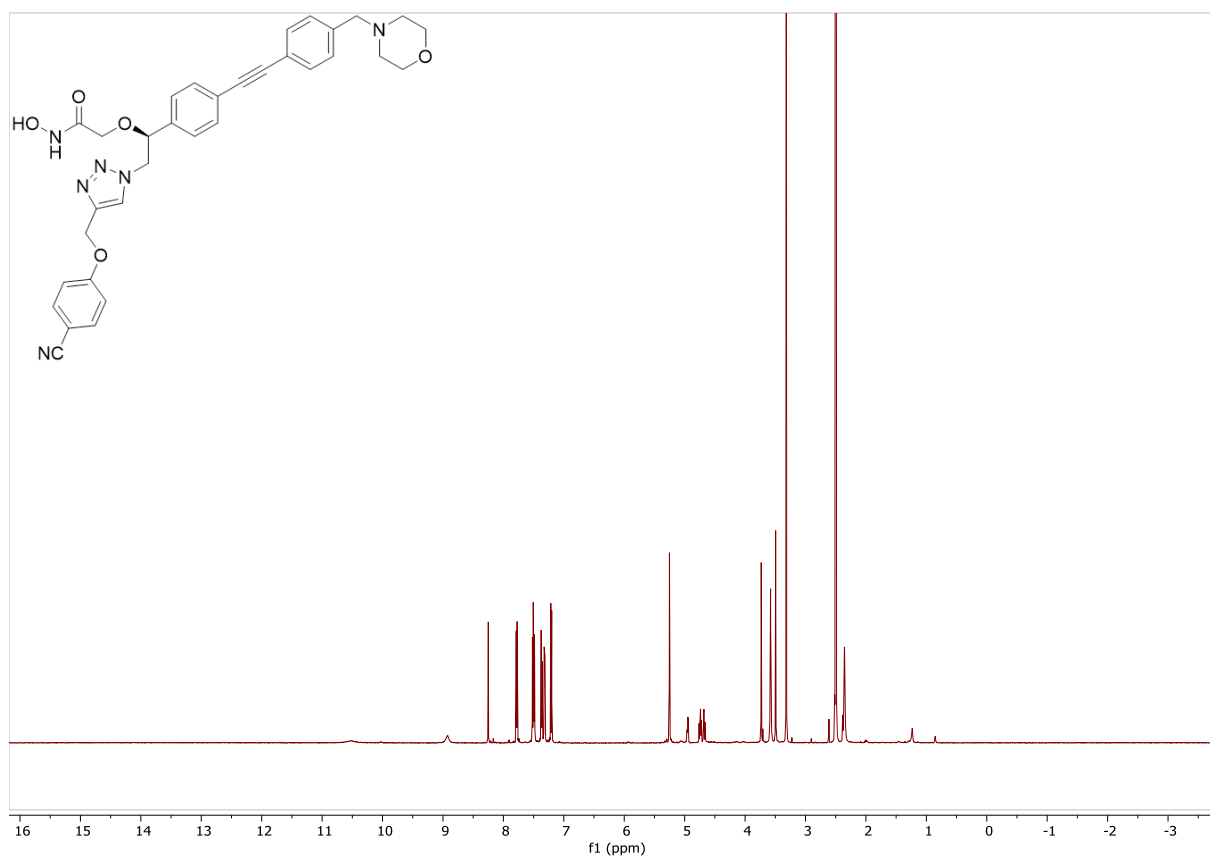


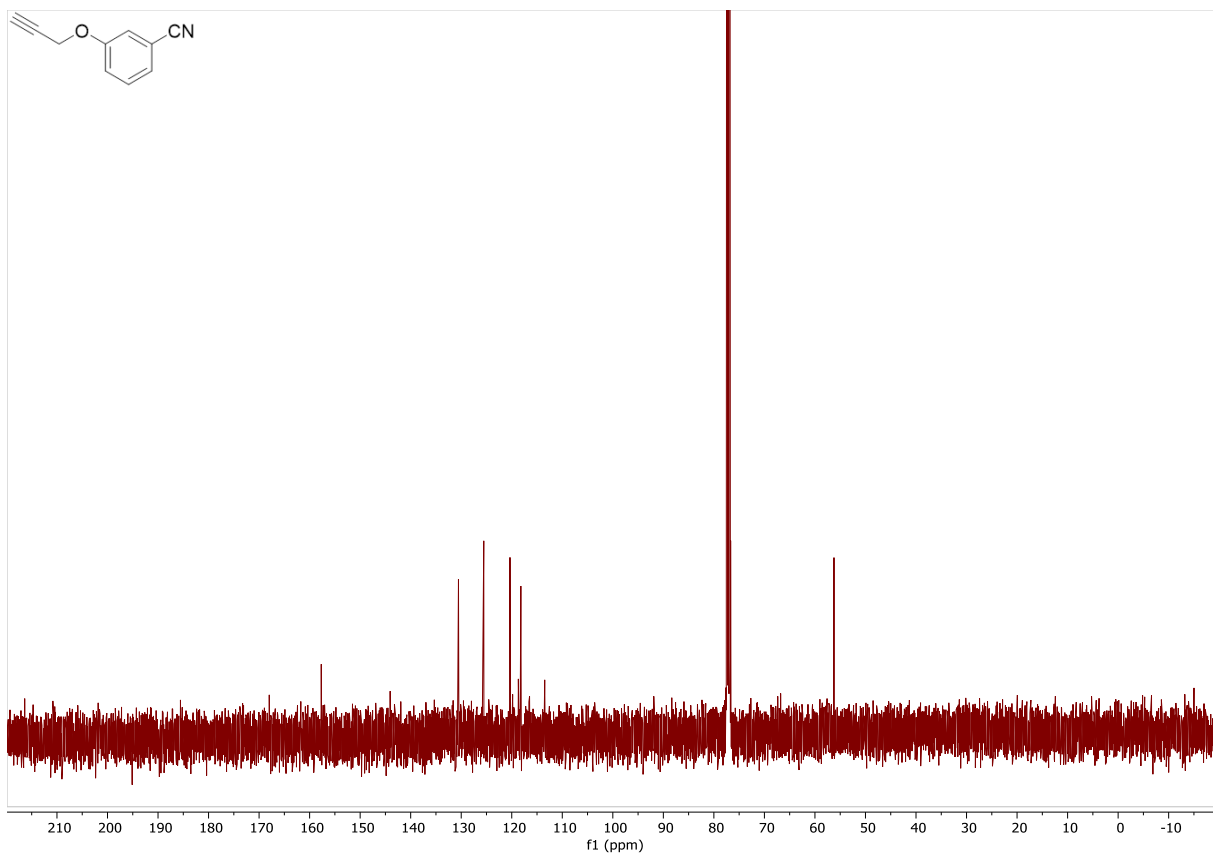
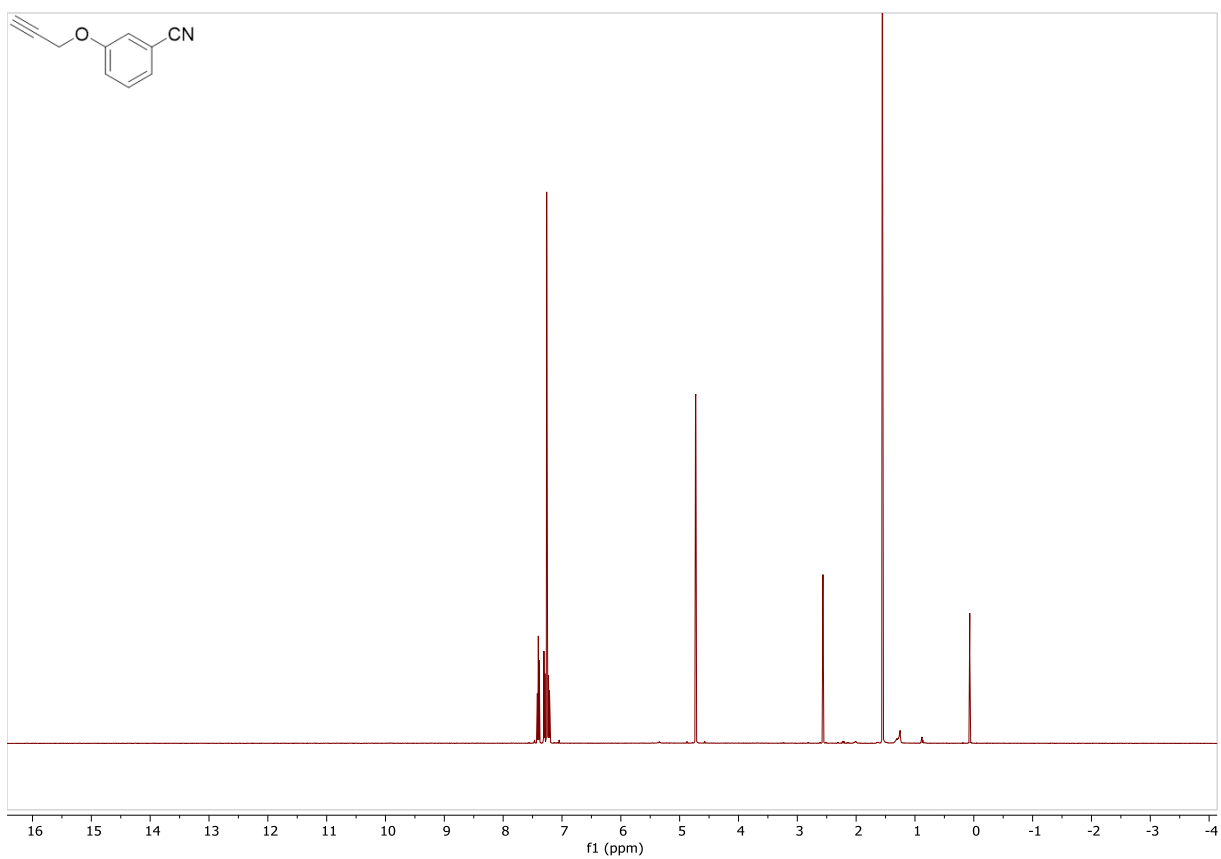
10. NMR-Spektren der Verbindungen



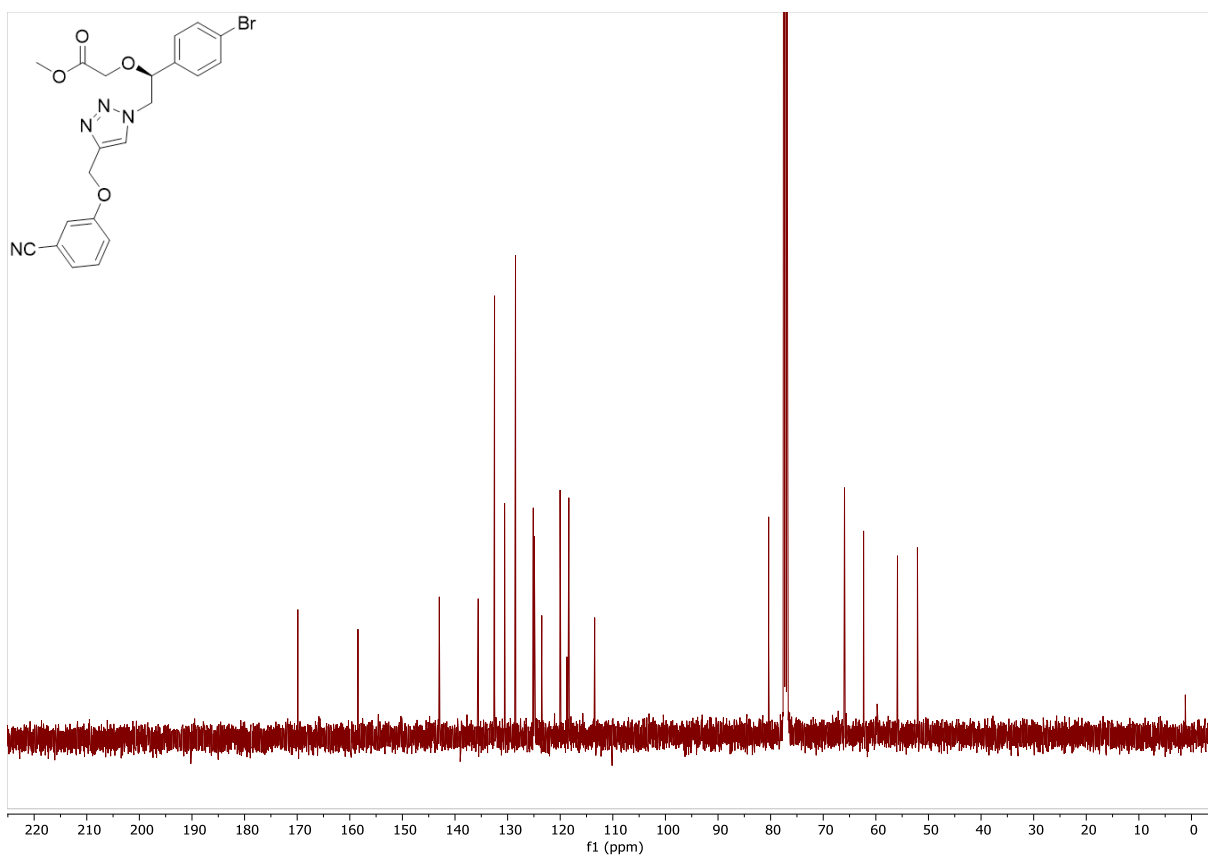
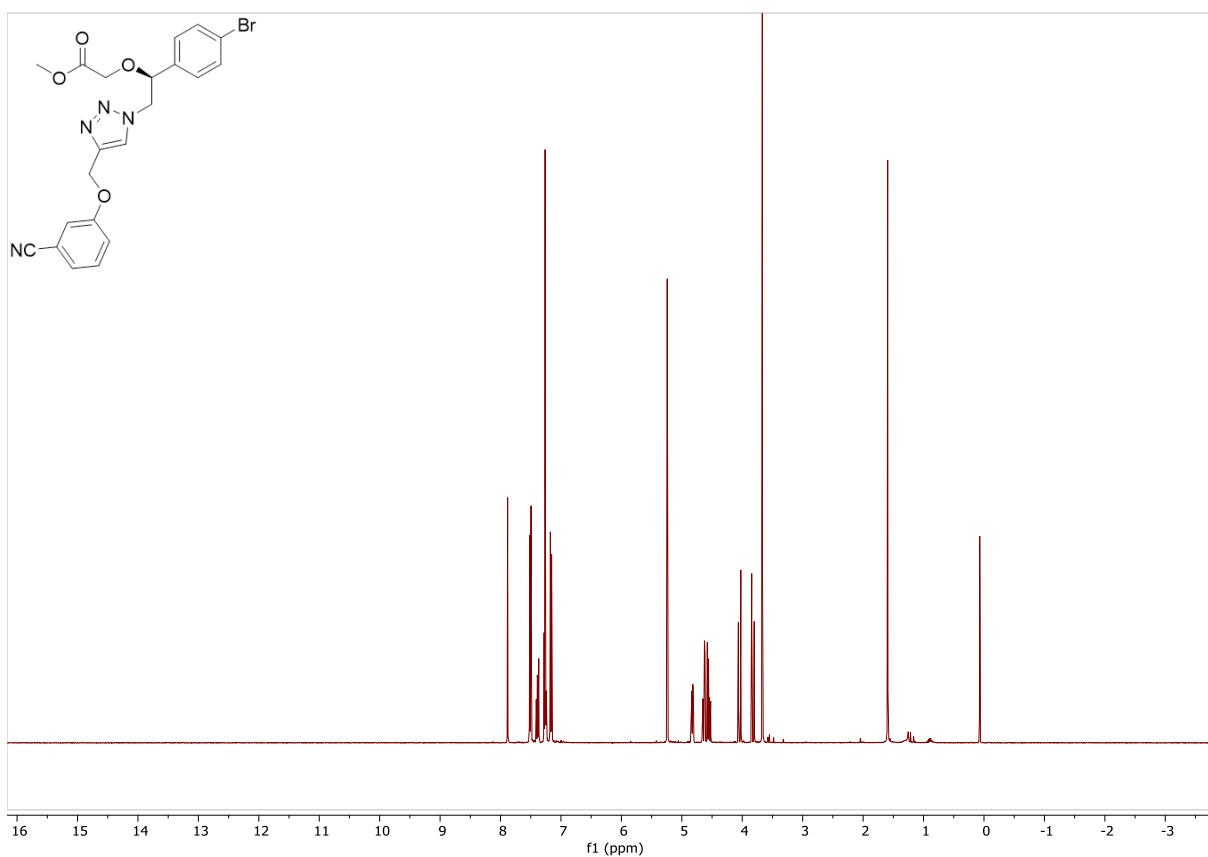


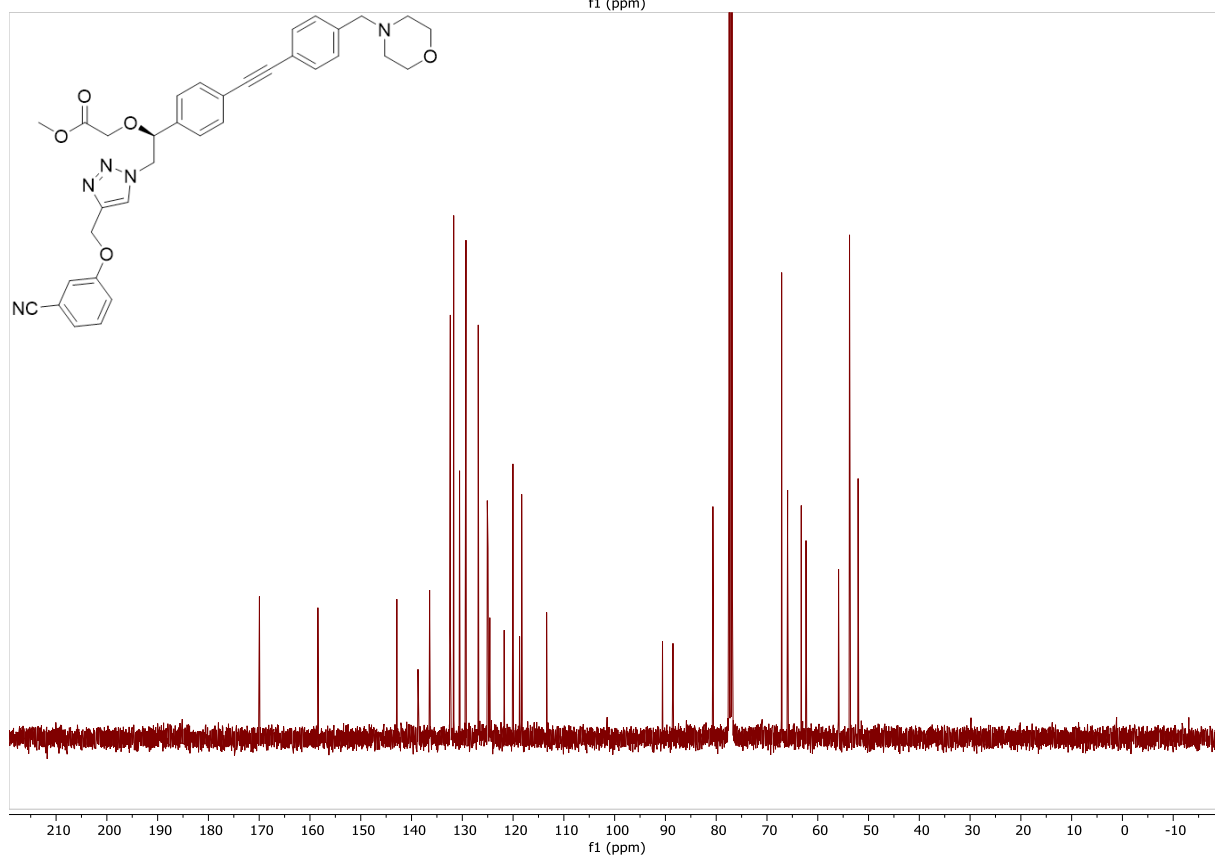
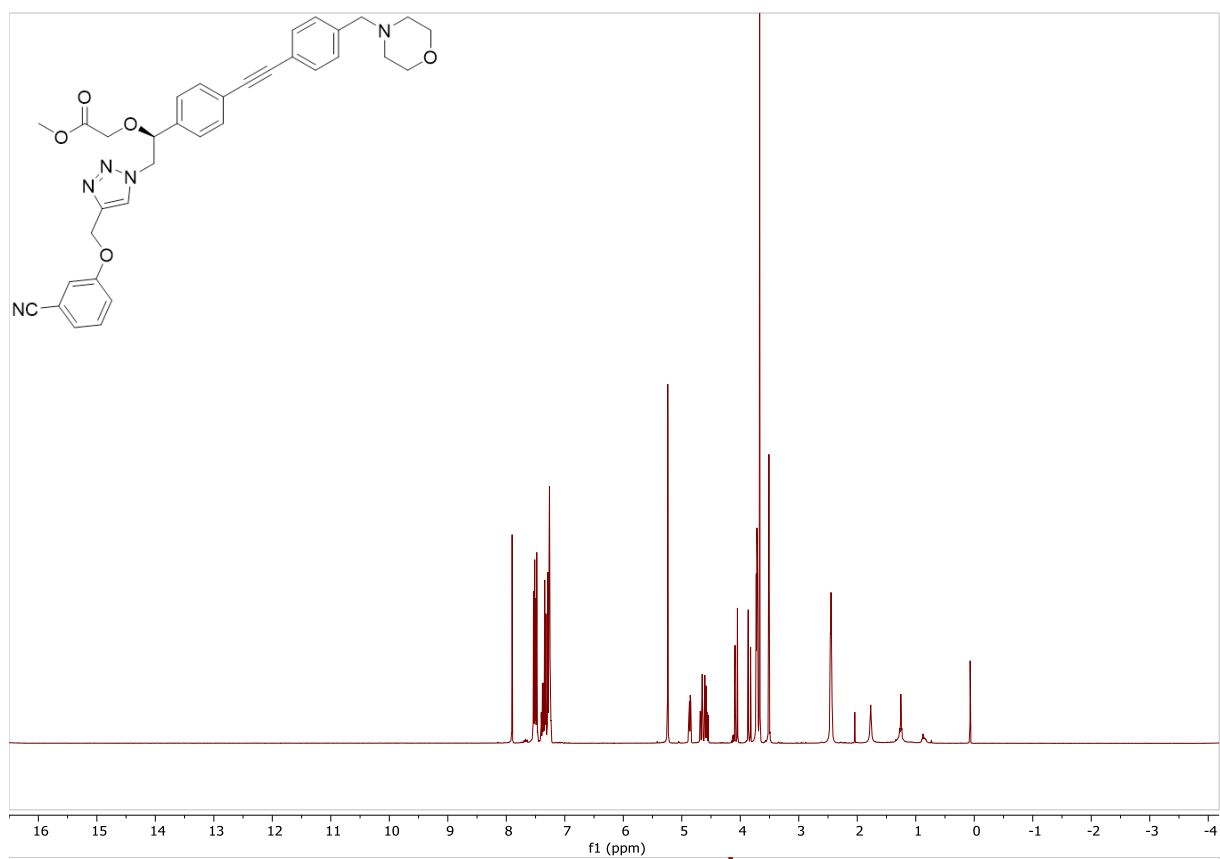
10. NMR-Spektren der Verbindungen



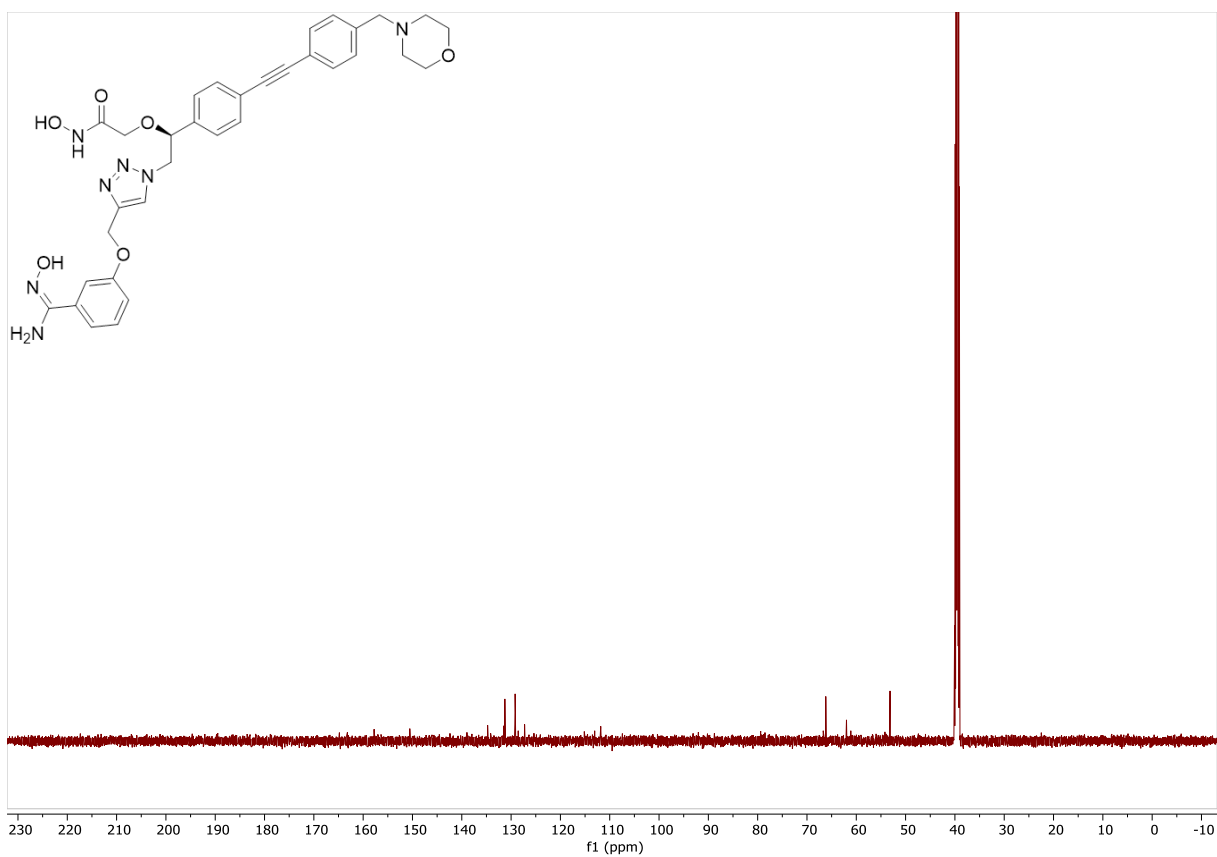
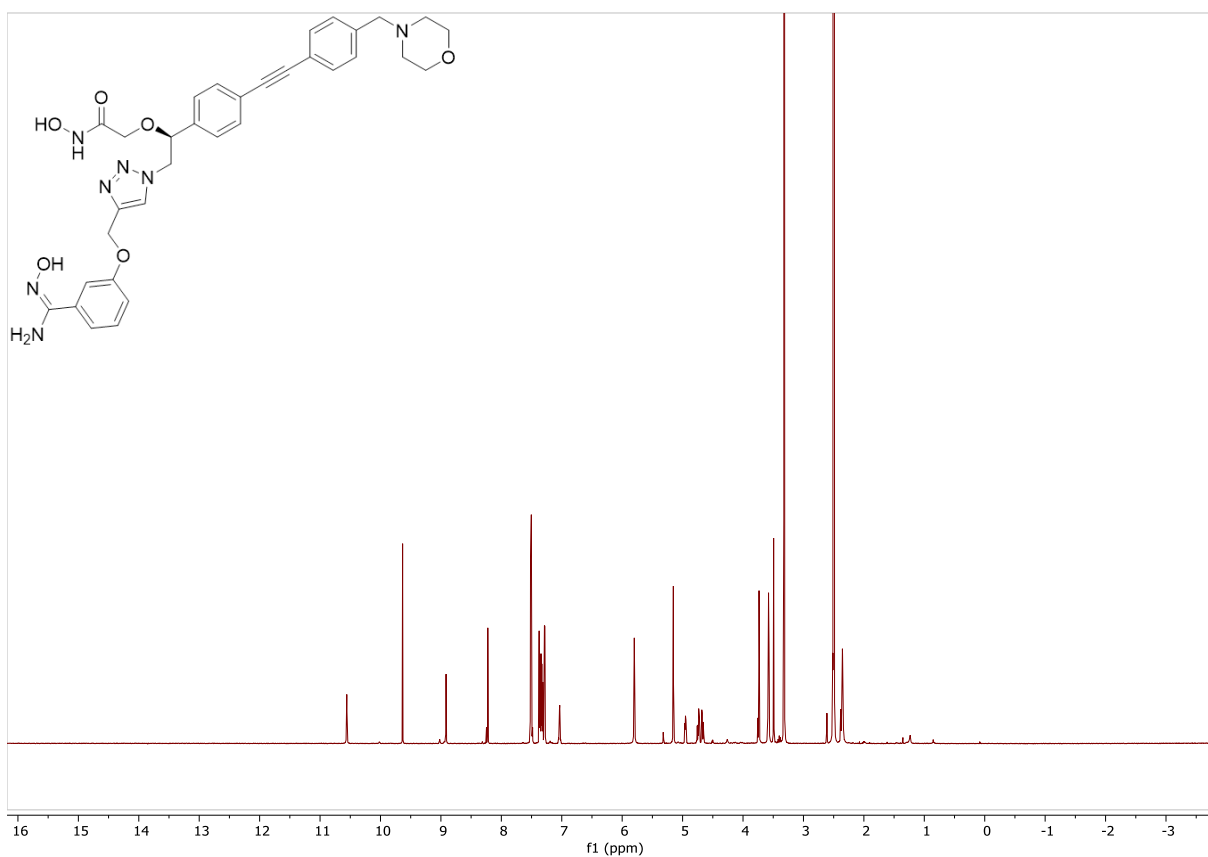


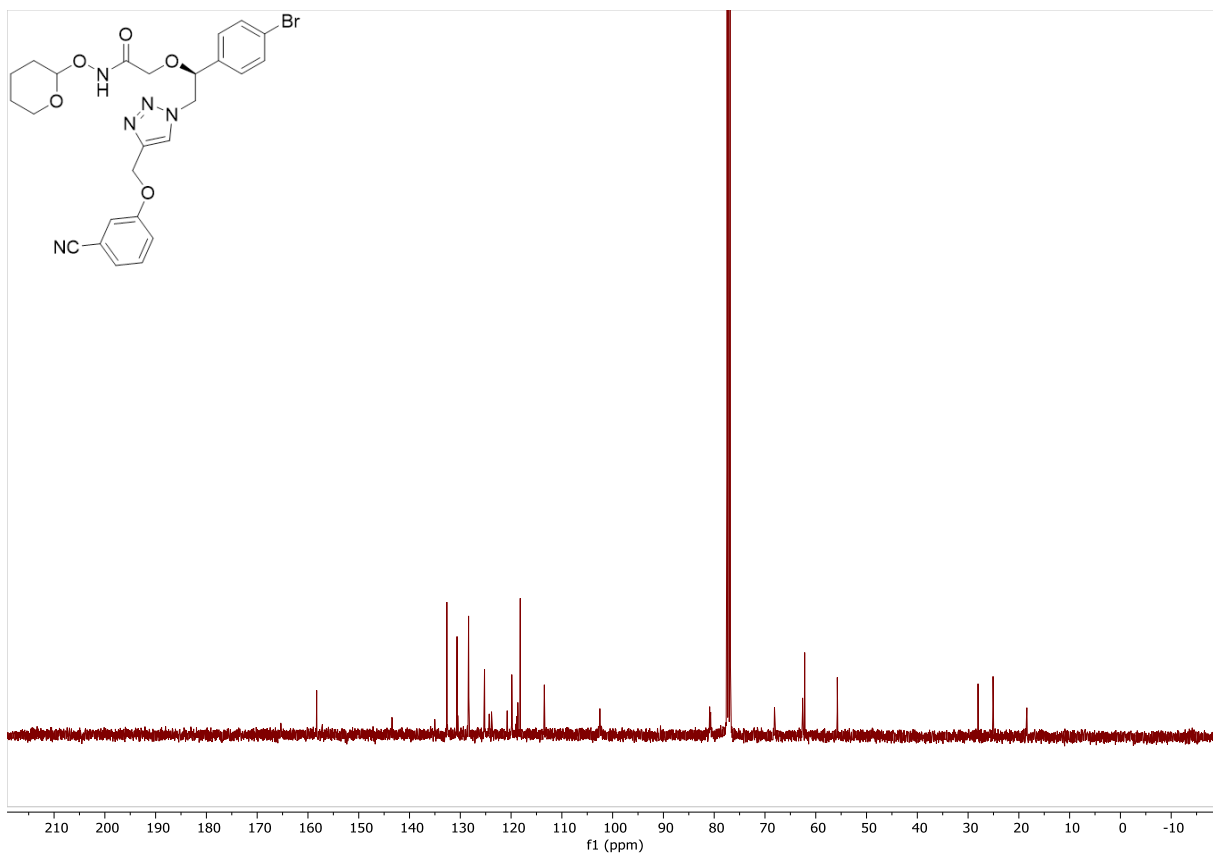
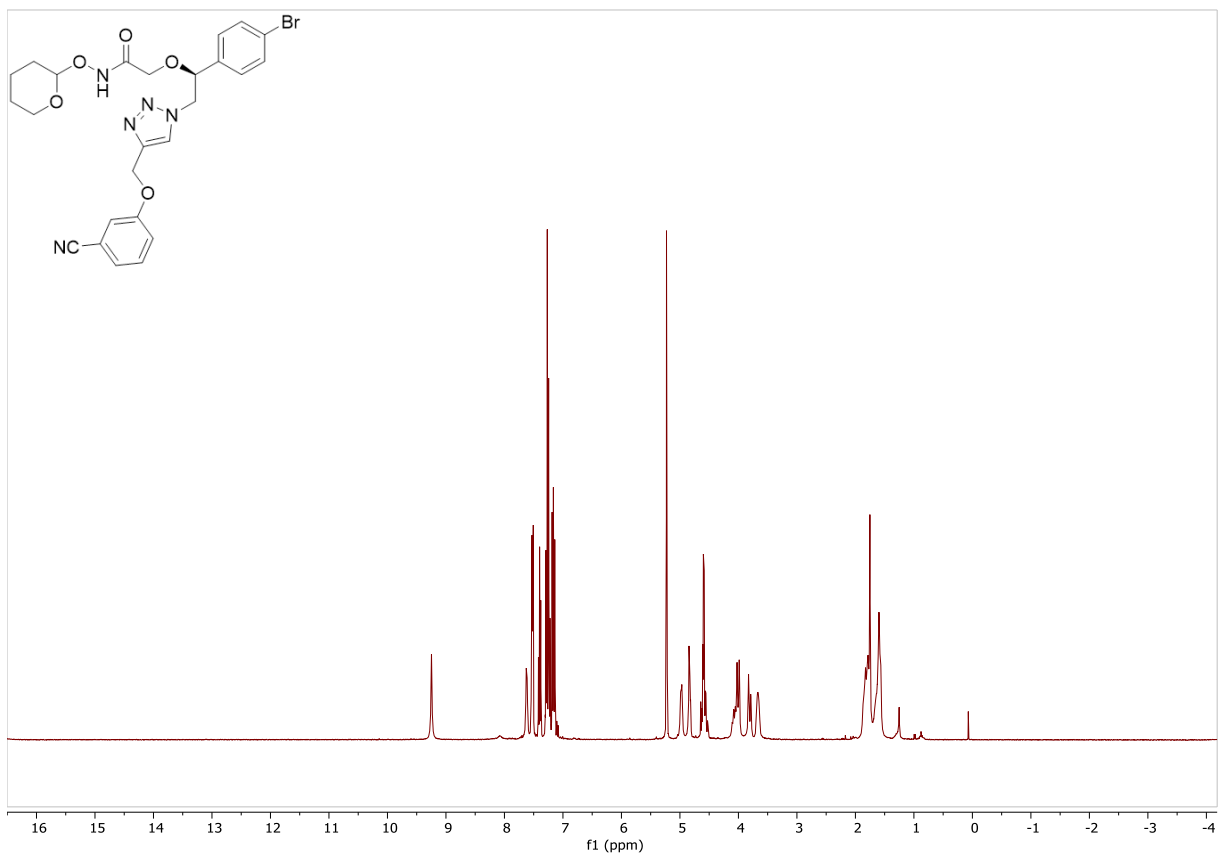
10. NMR-Spektren der Verbindungen



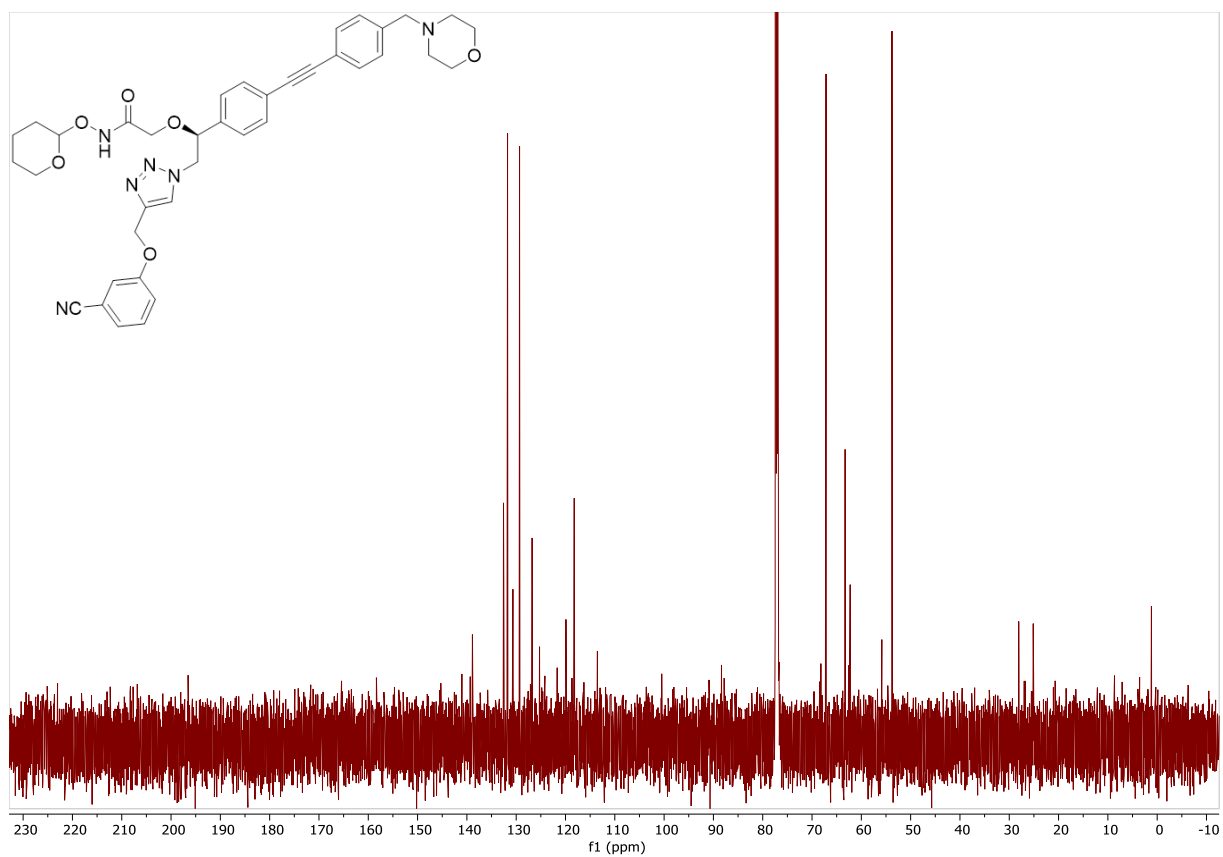
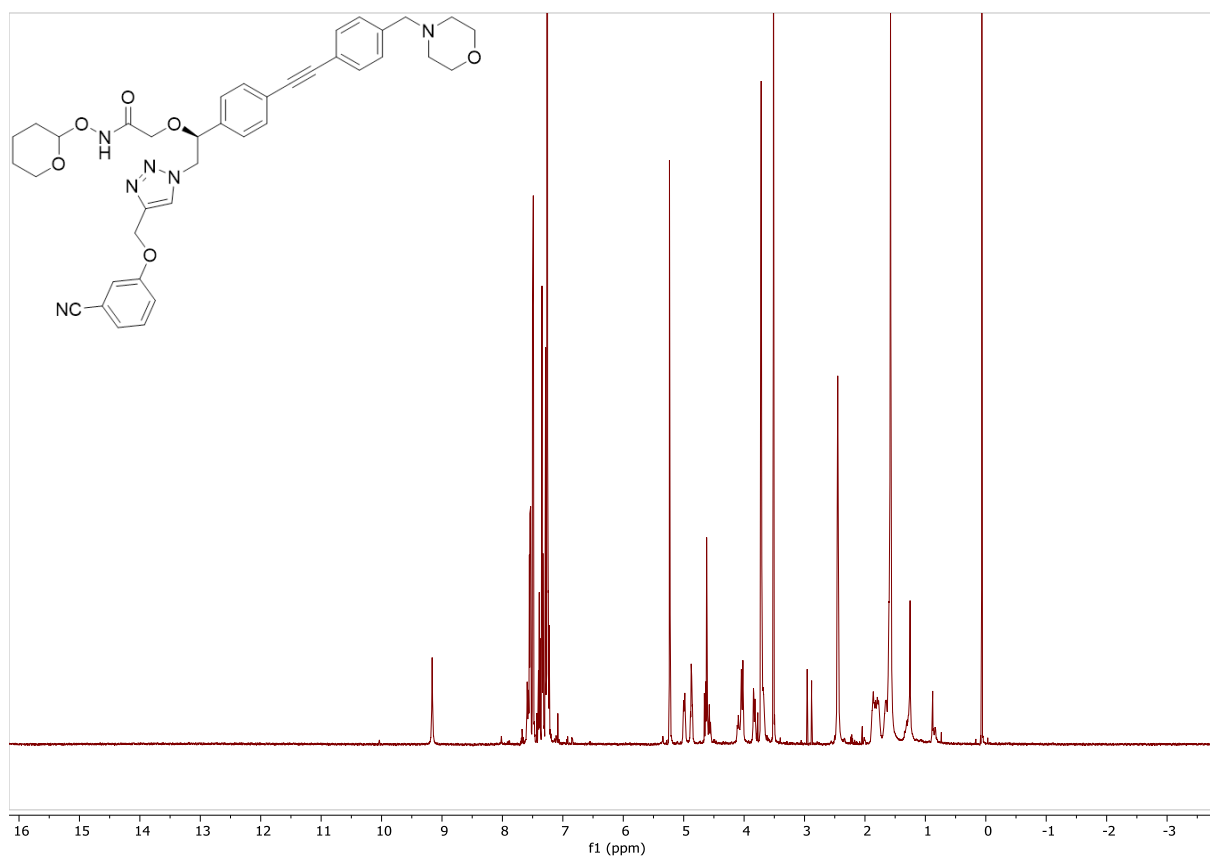


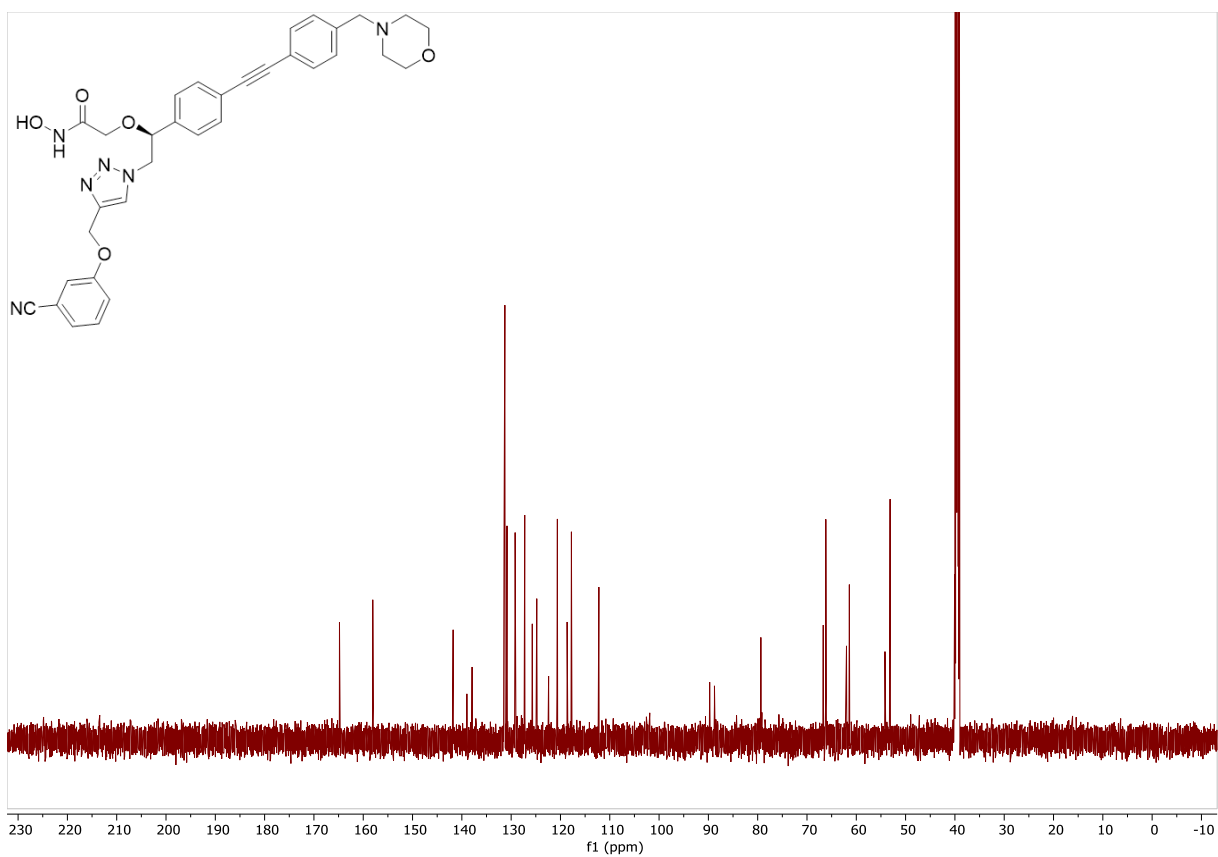
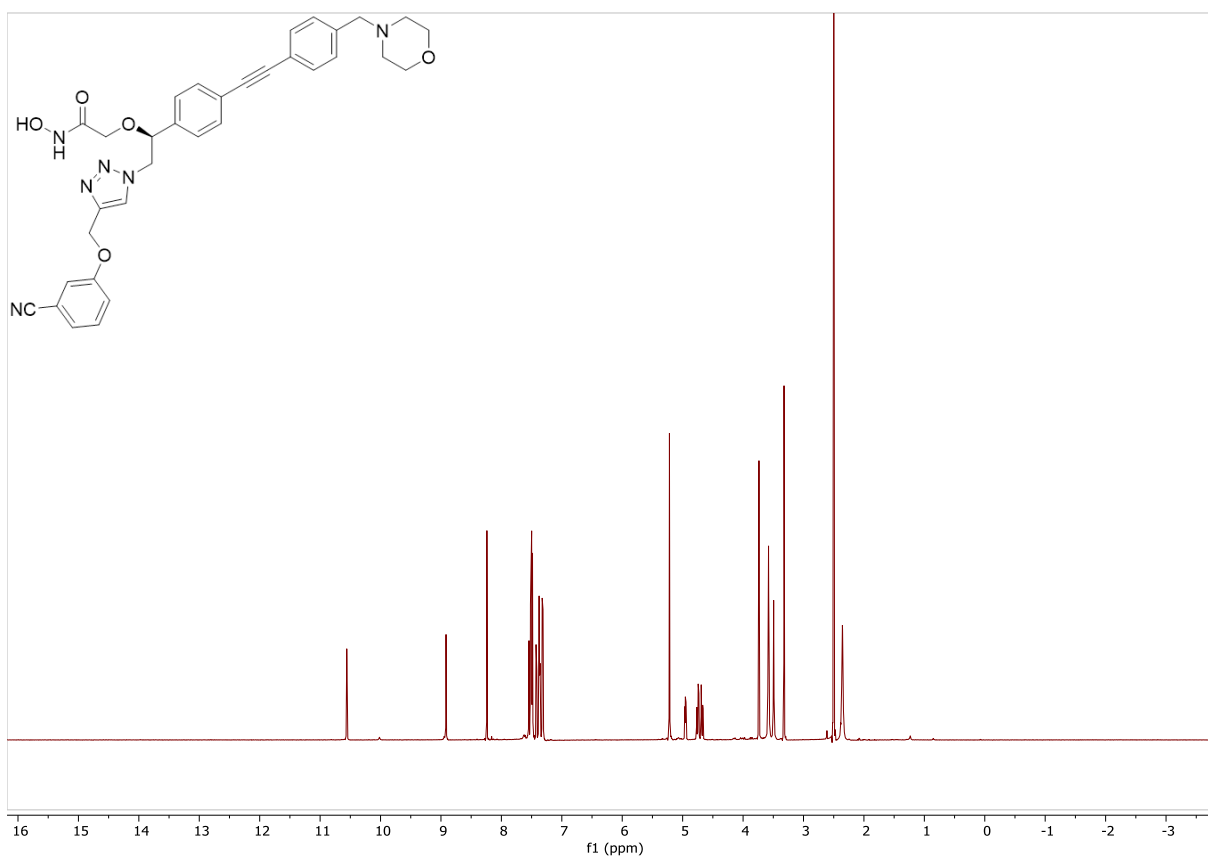
10. NMR-Spektren der Verbindungen



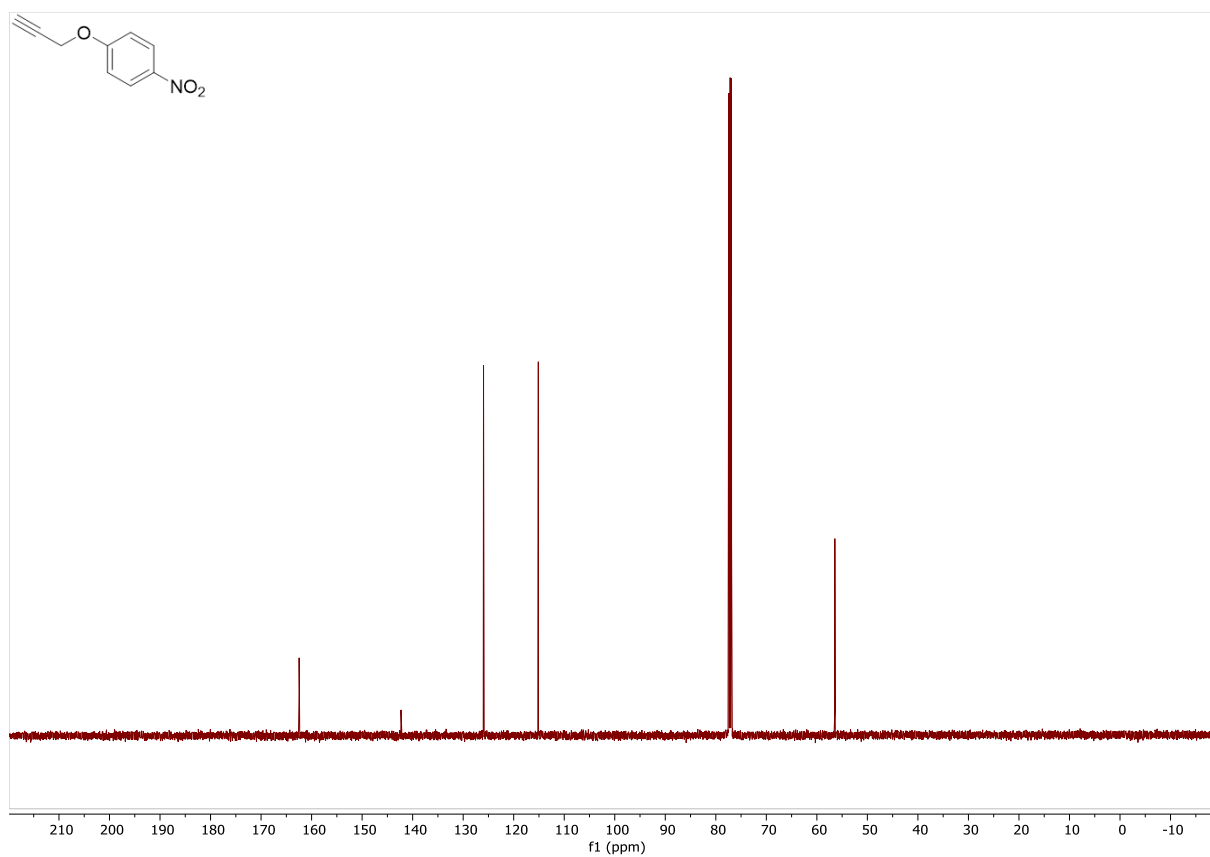
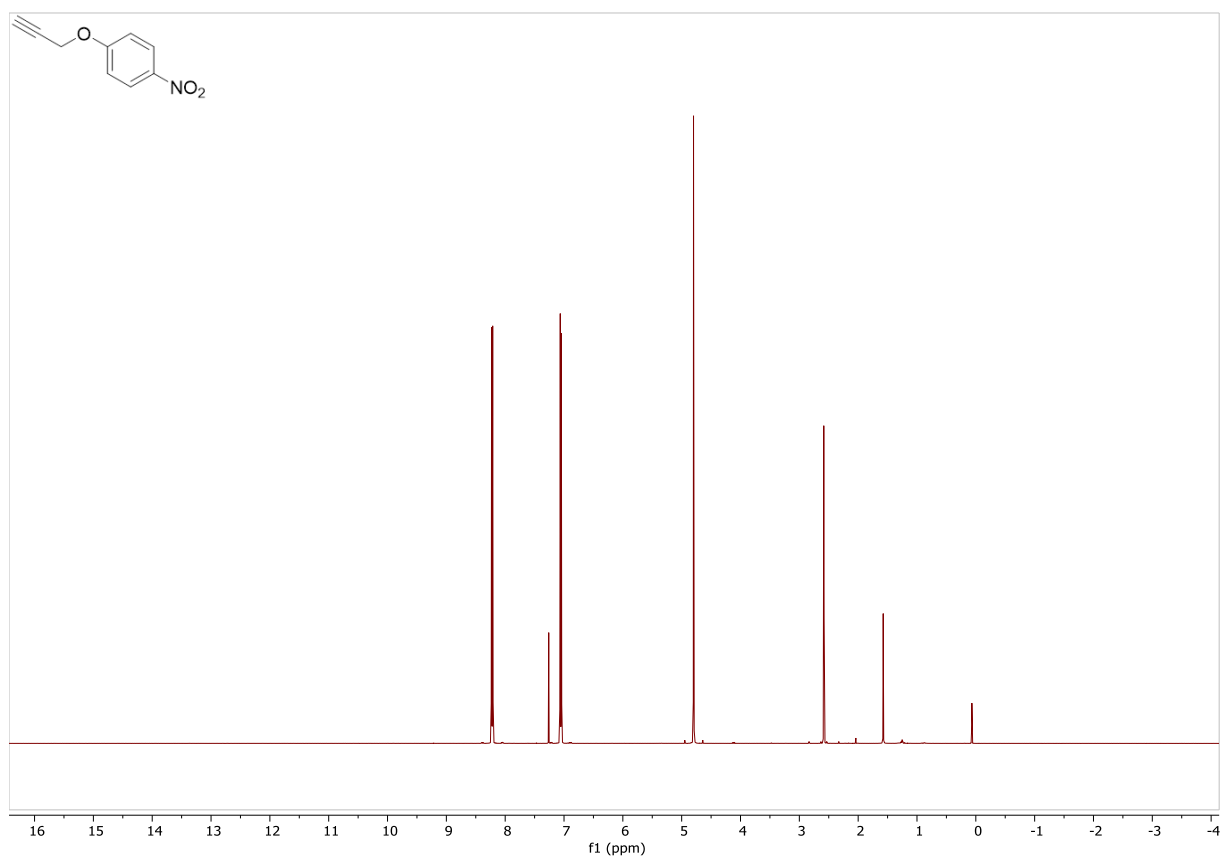


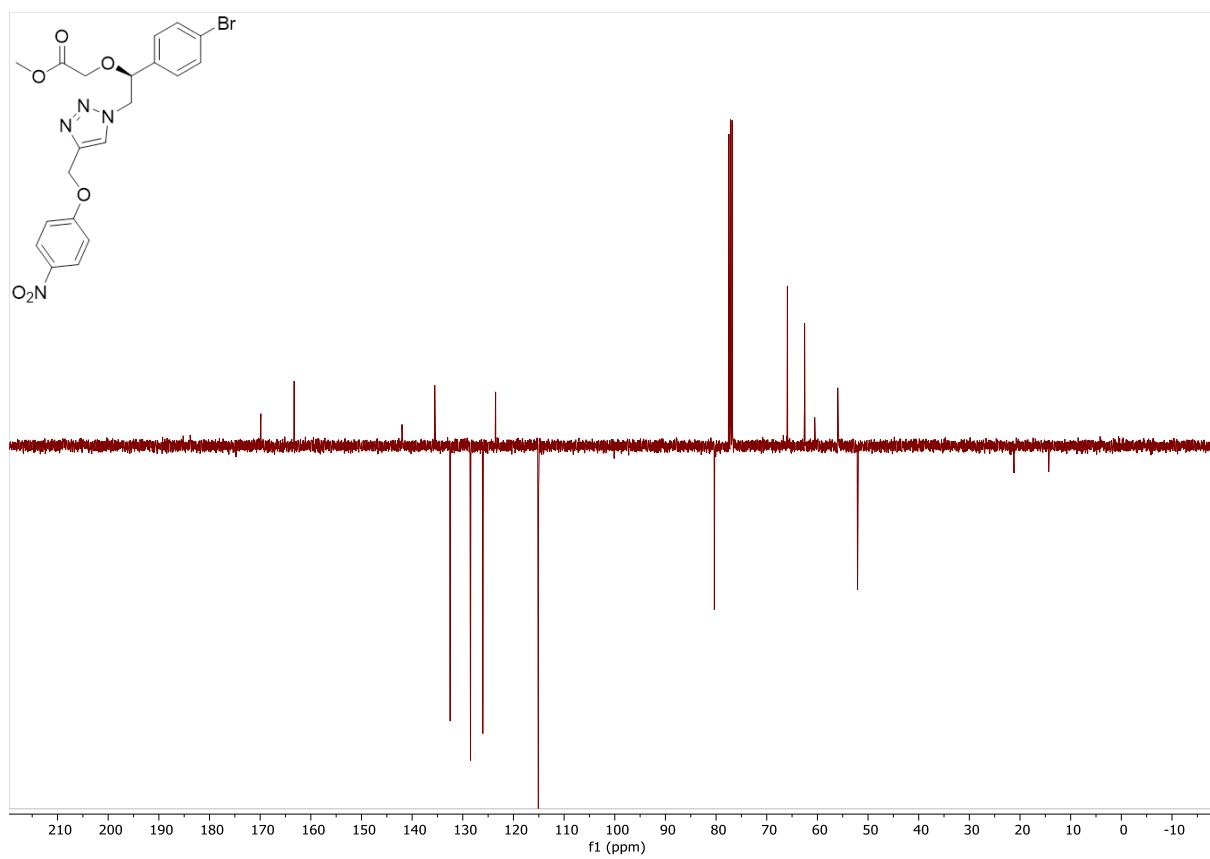
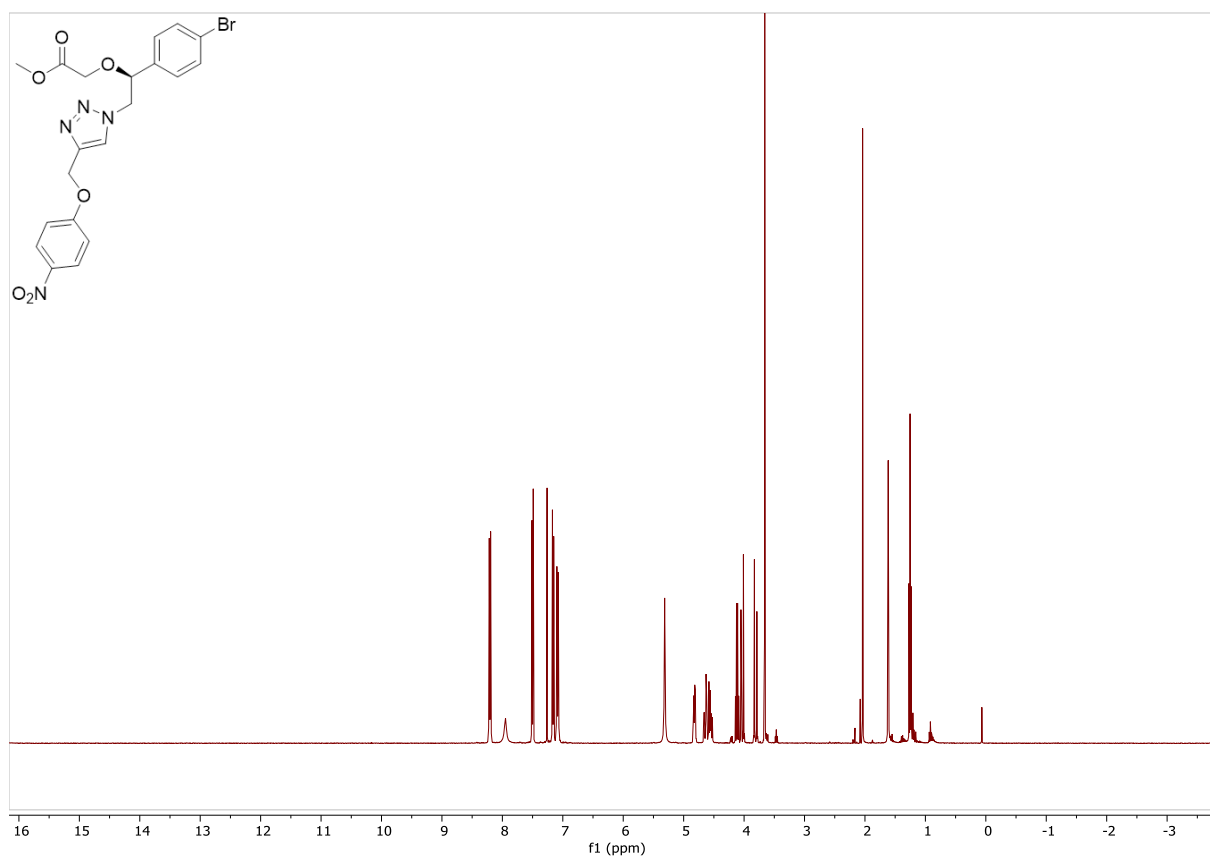
10. NMR-Spektren der Verbindungen



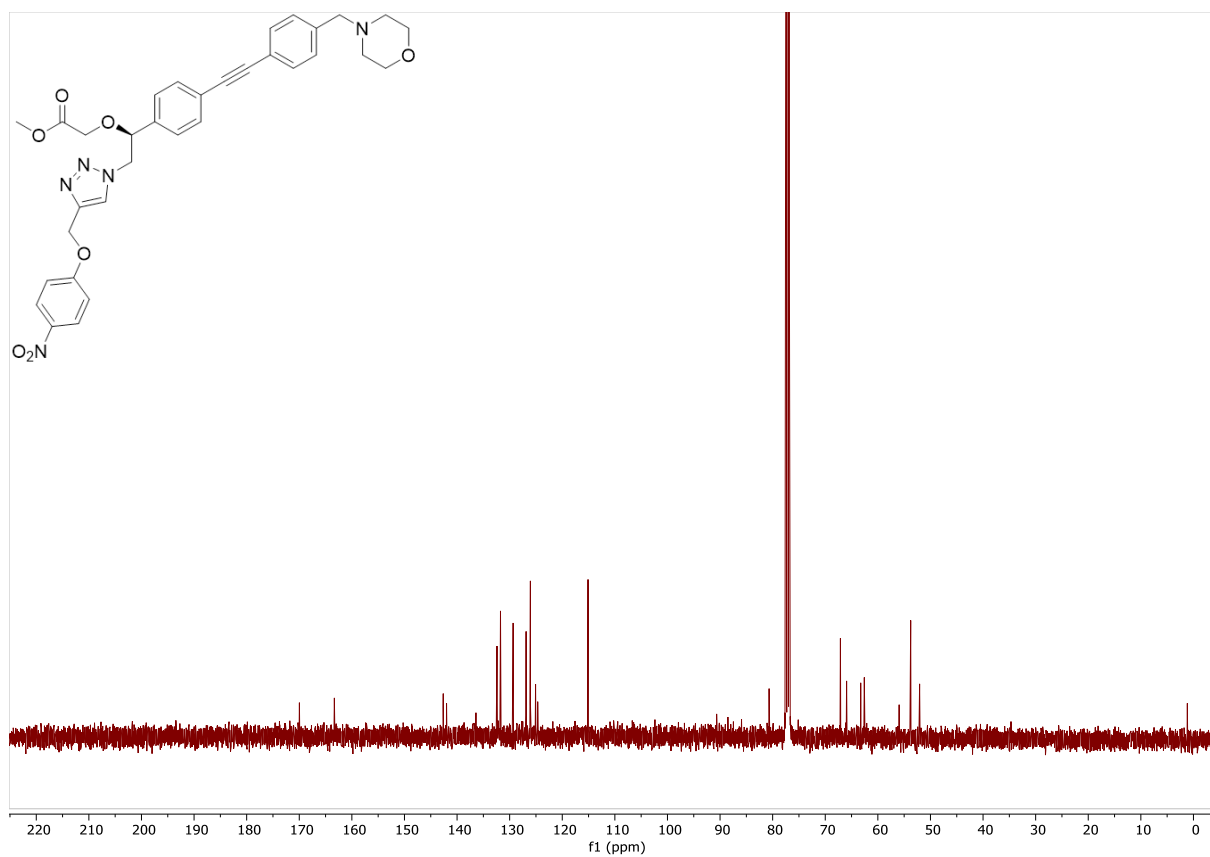
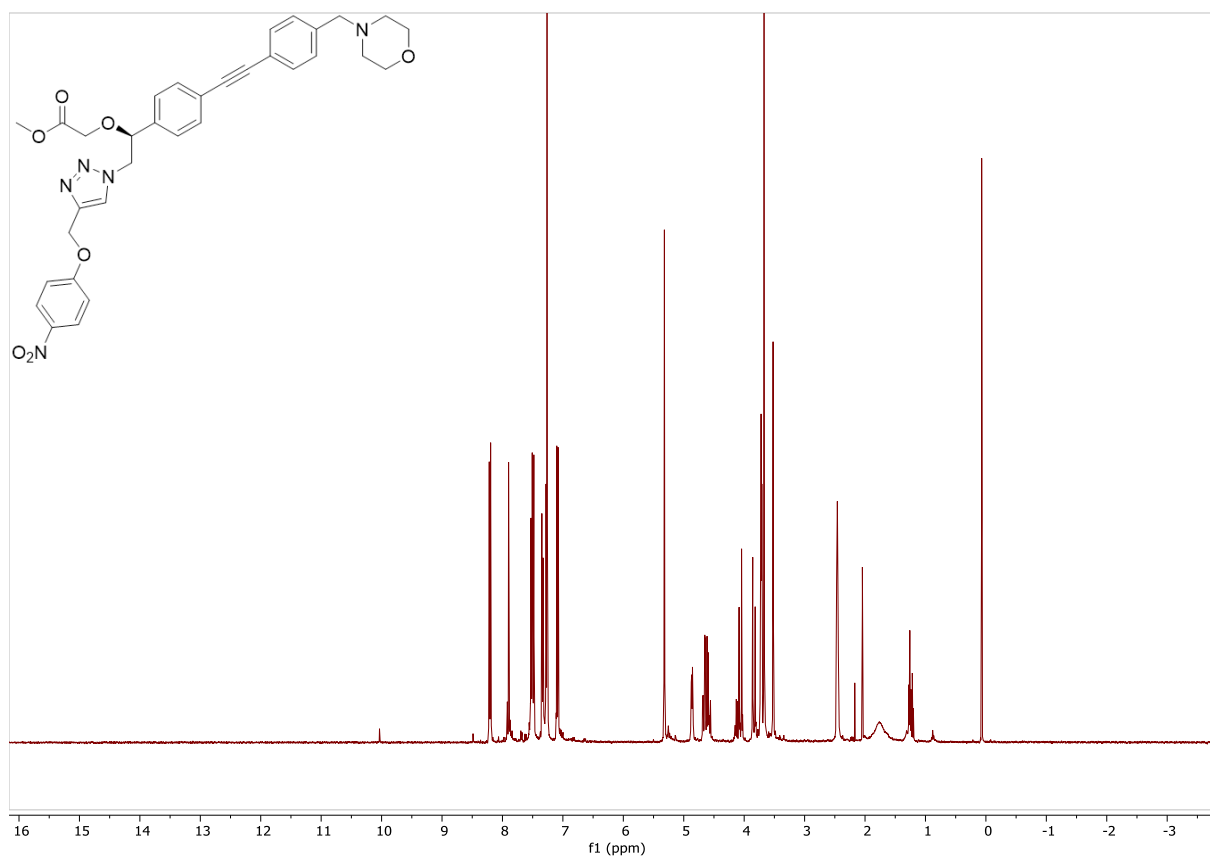


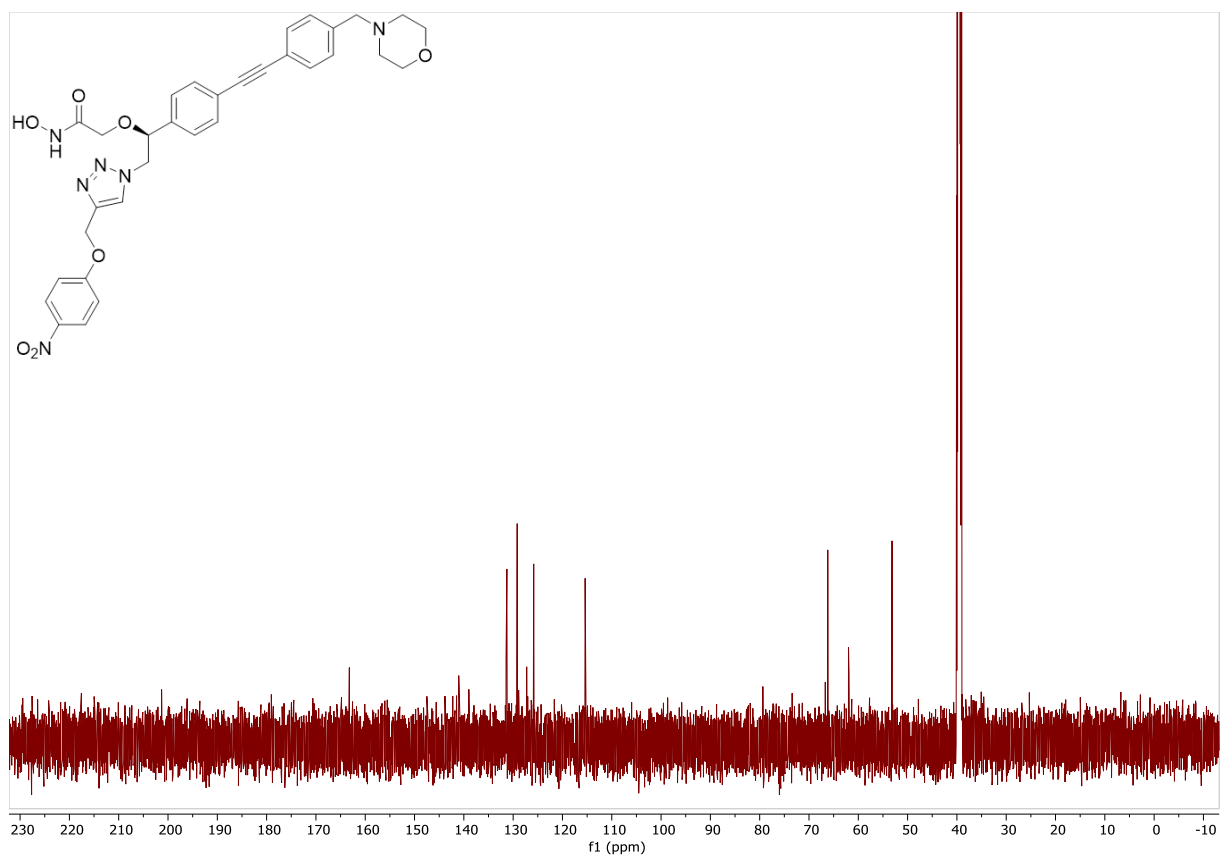
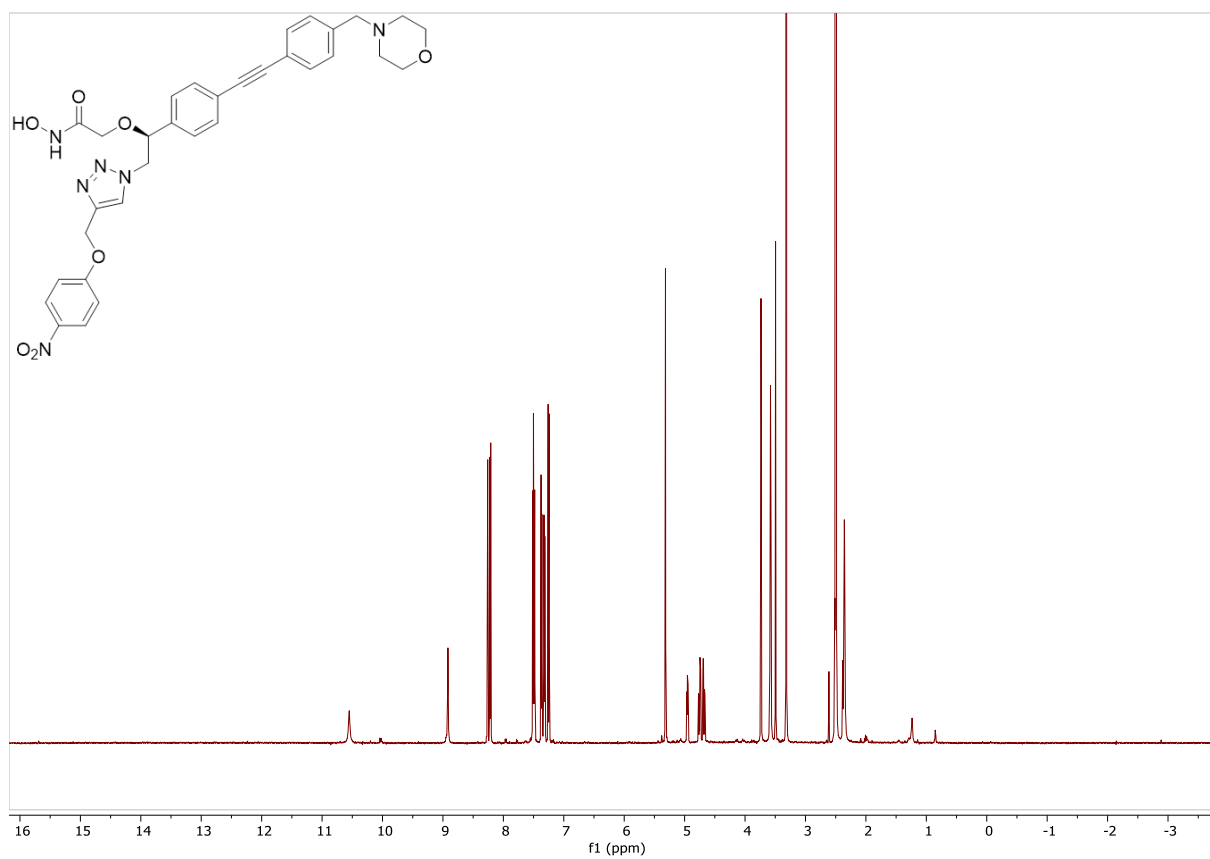
10. NMR-Spektren der Verbindungen



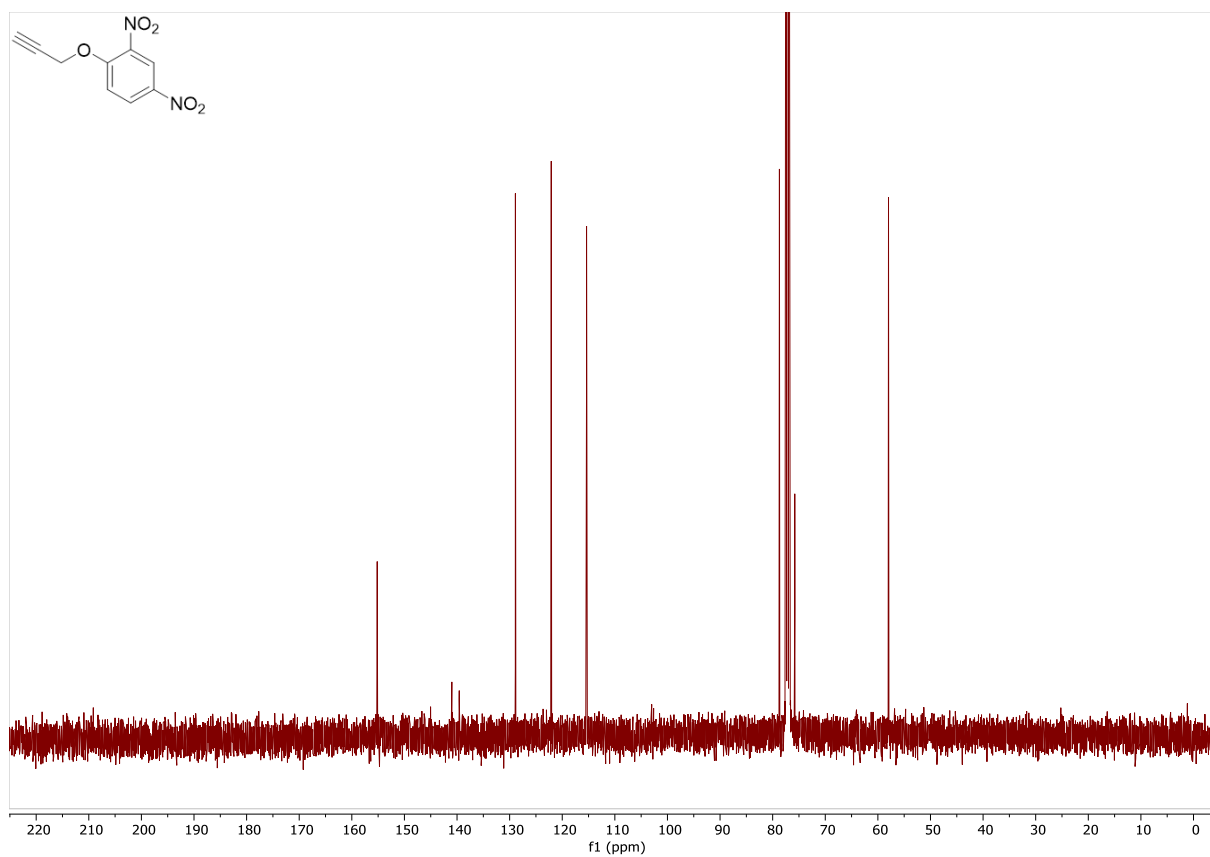
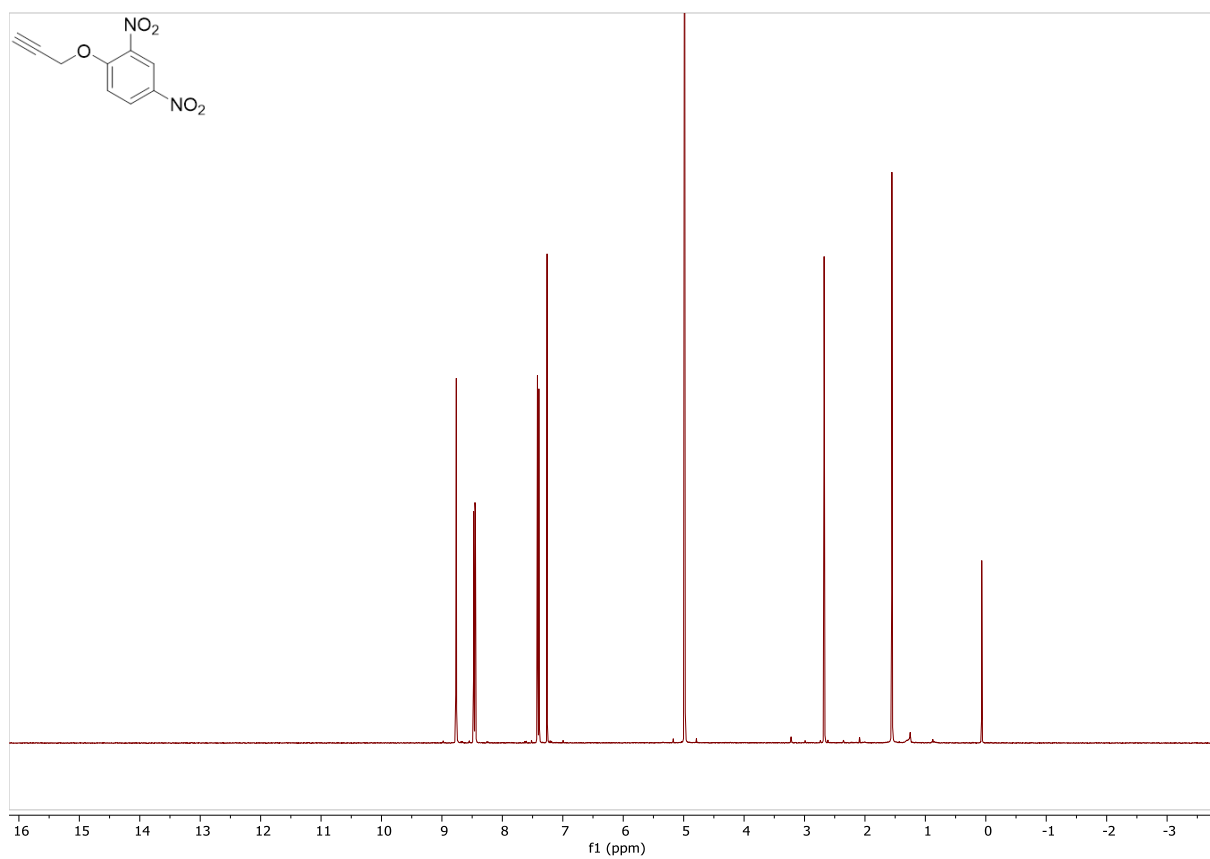


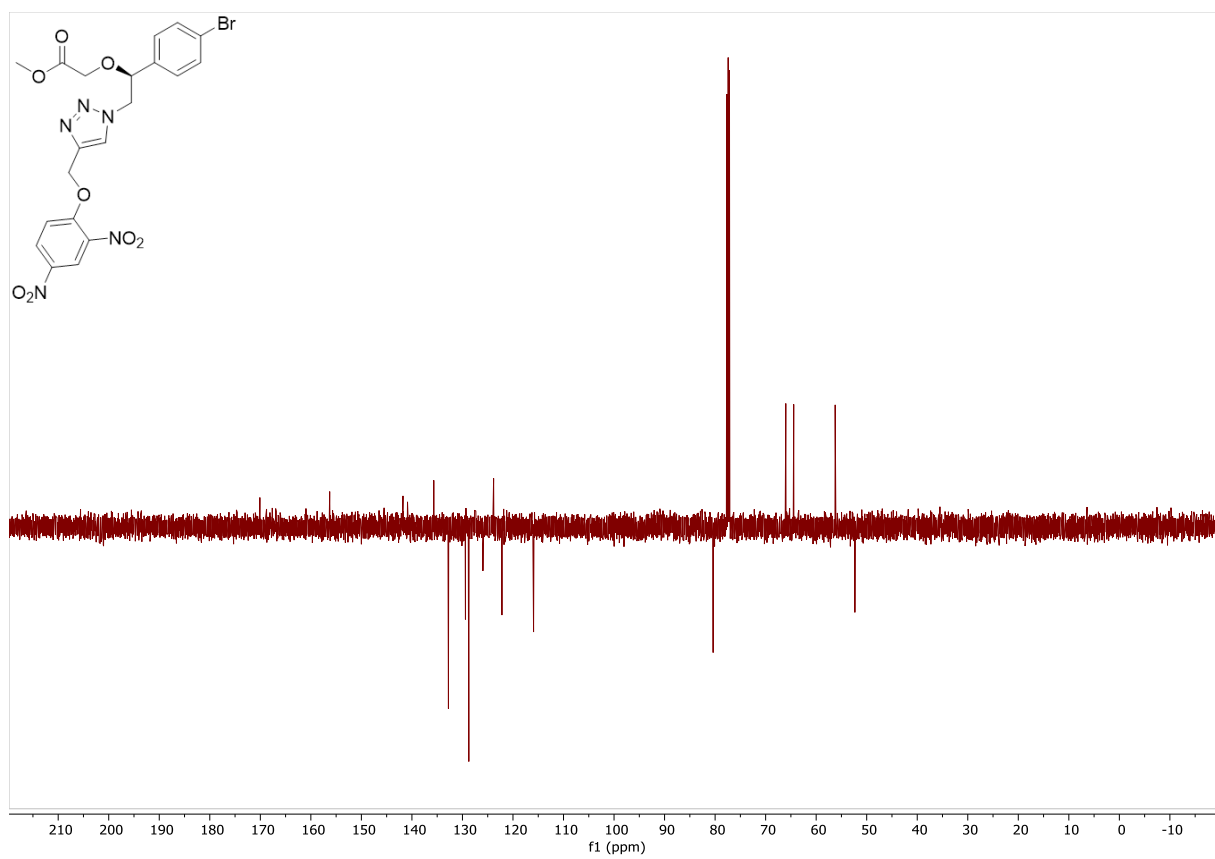
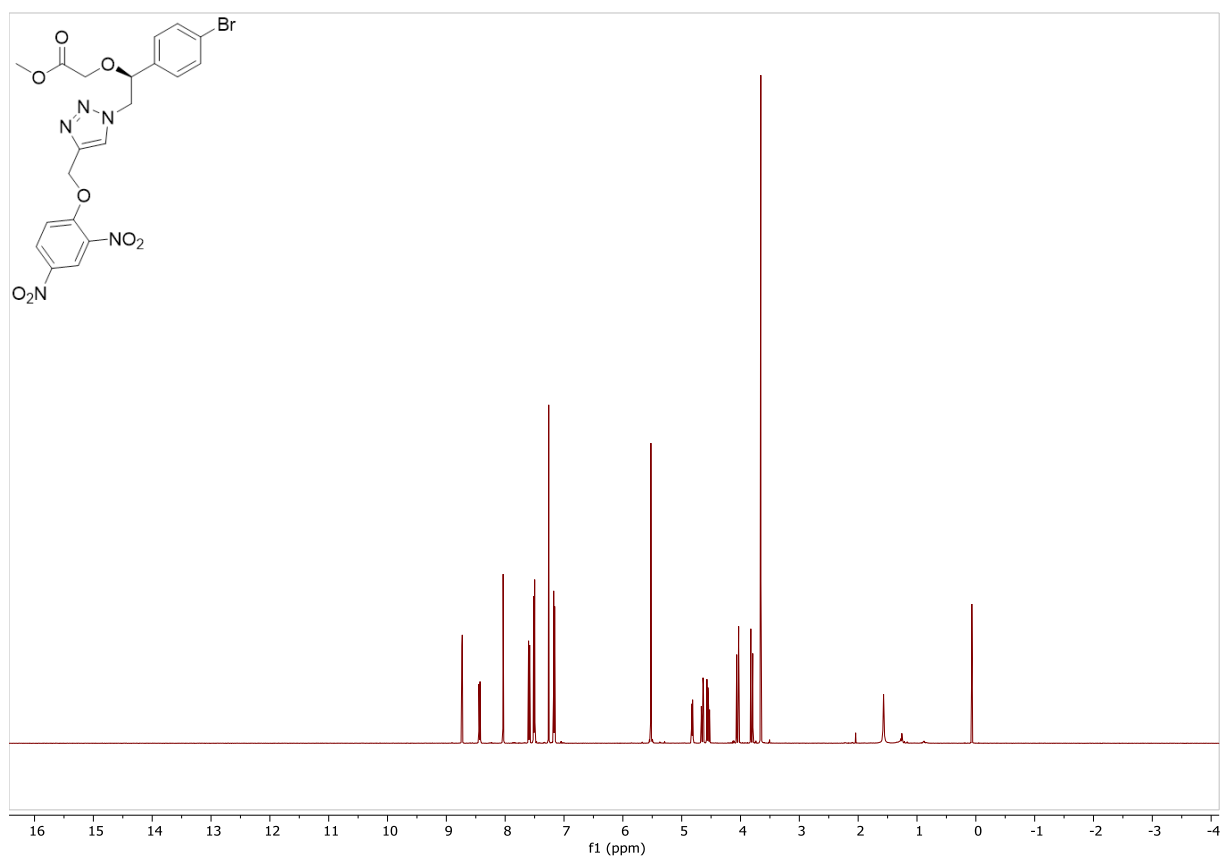
10. NMR-Spektren der Verbindungen



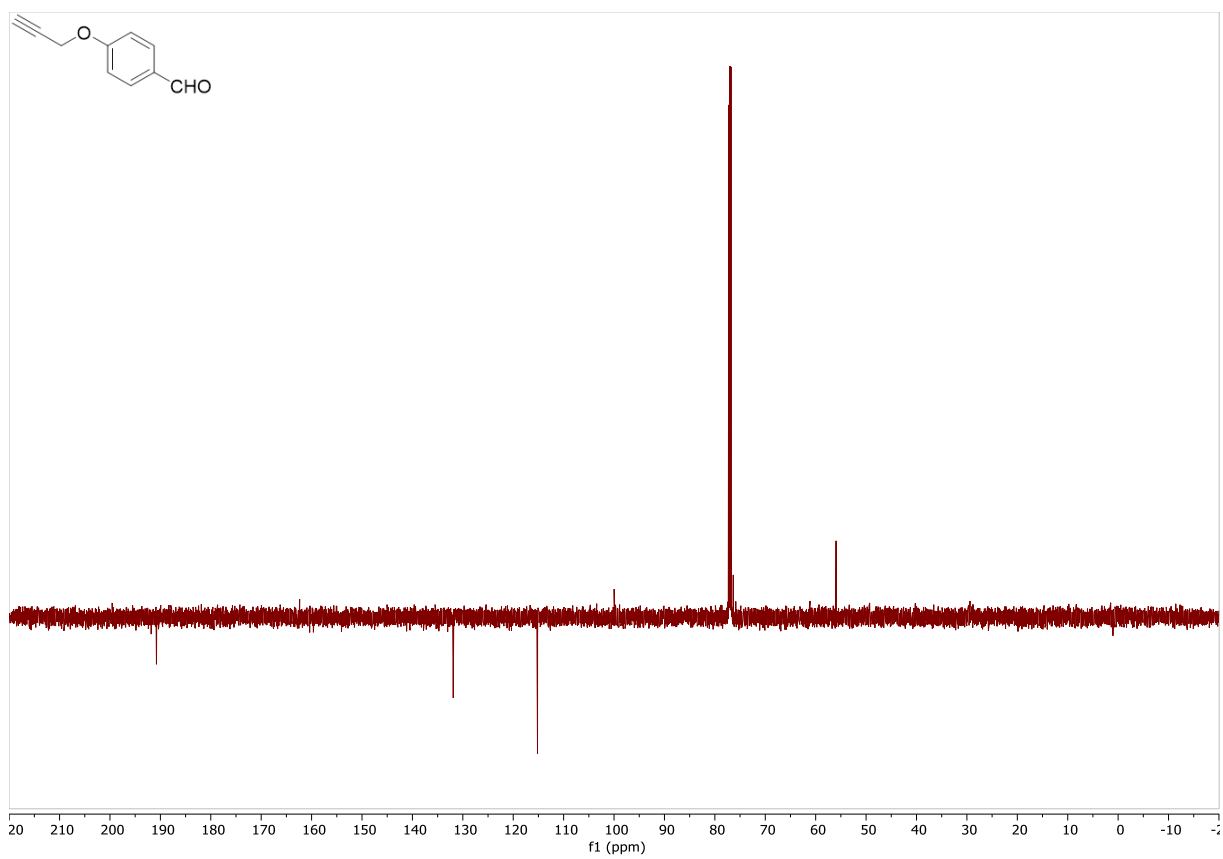
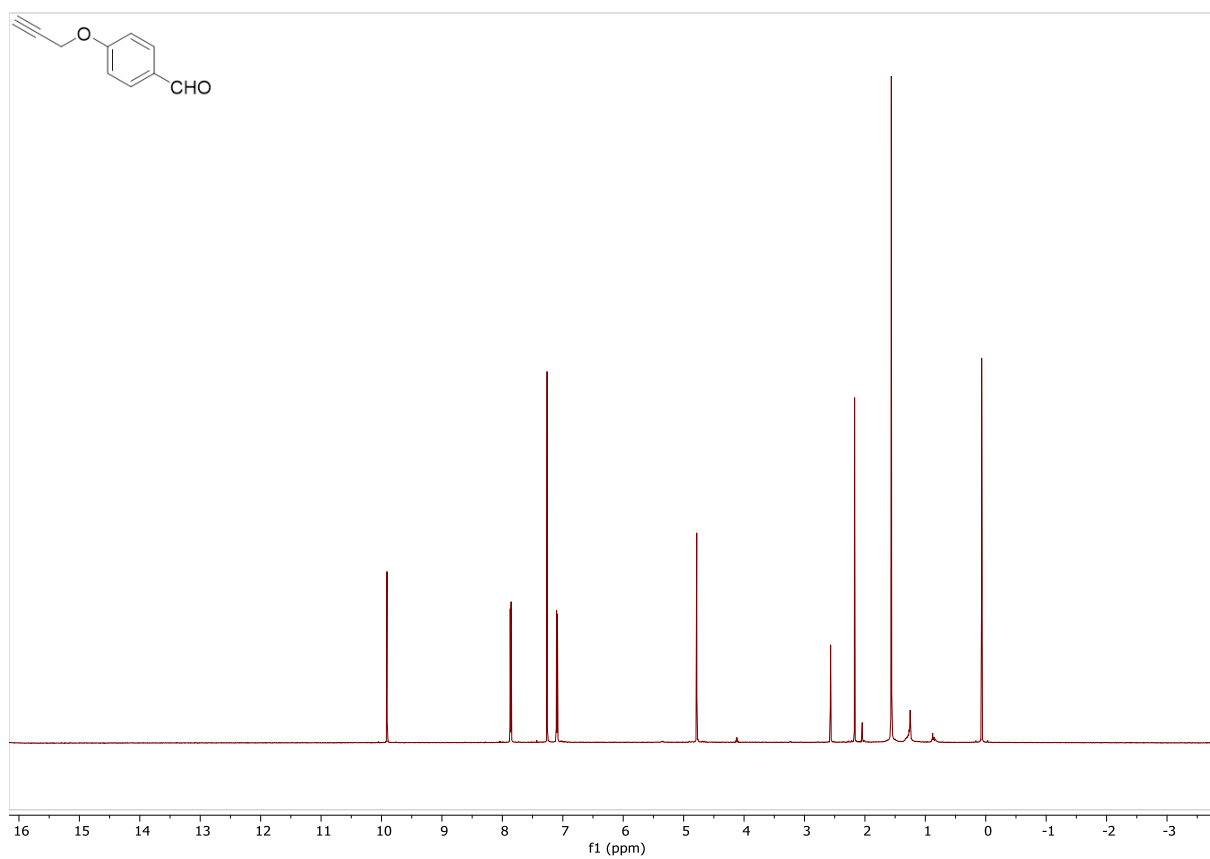


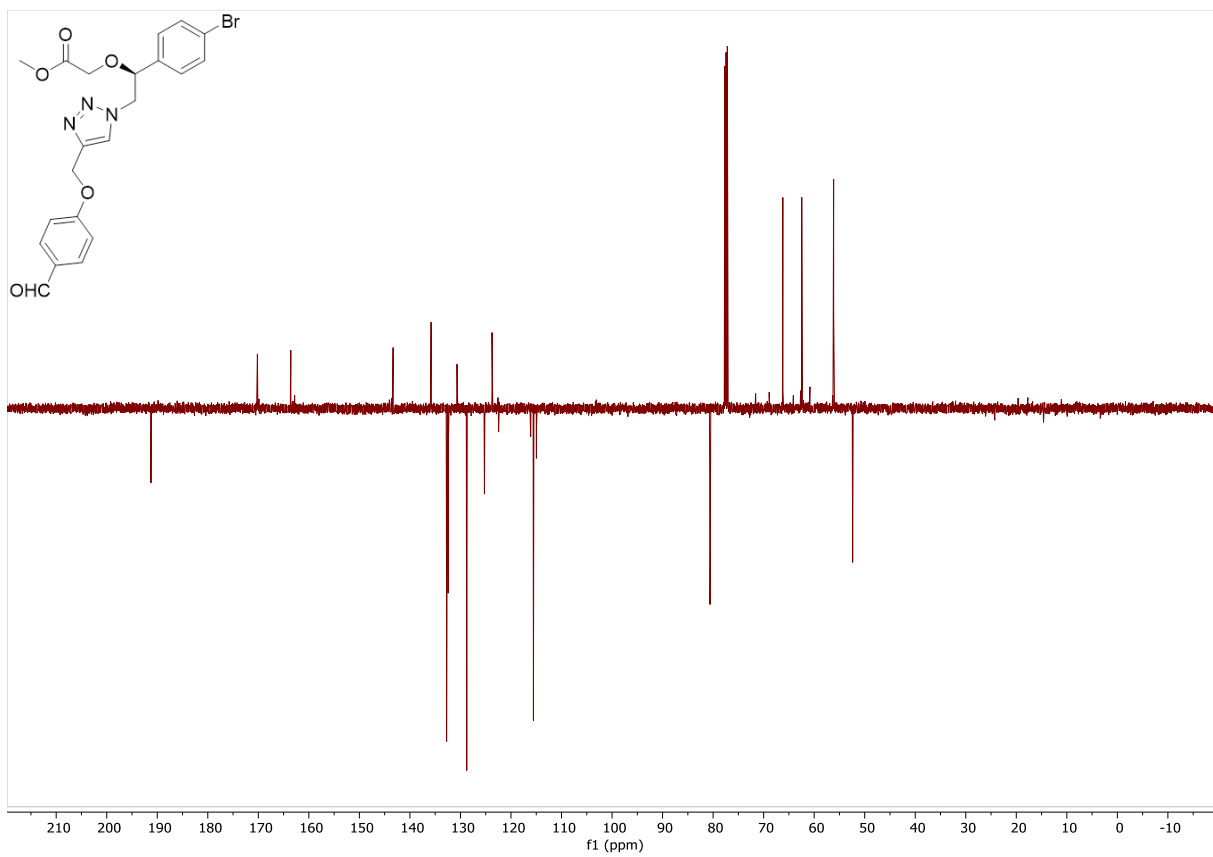
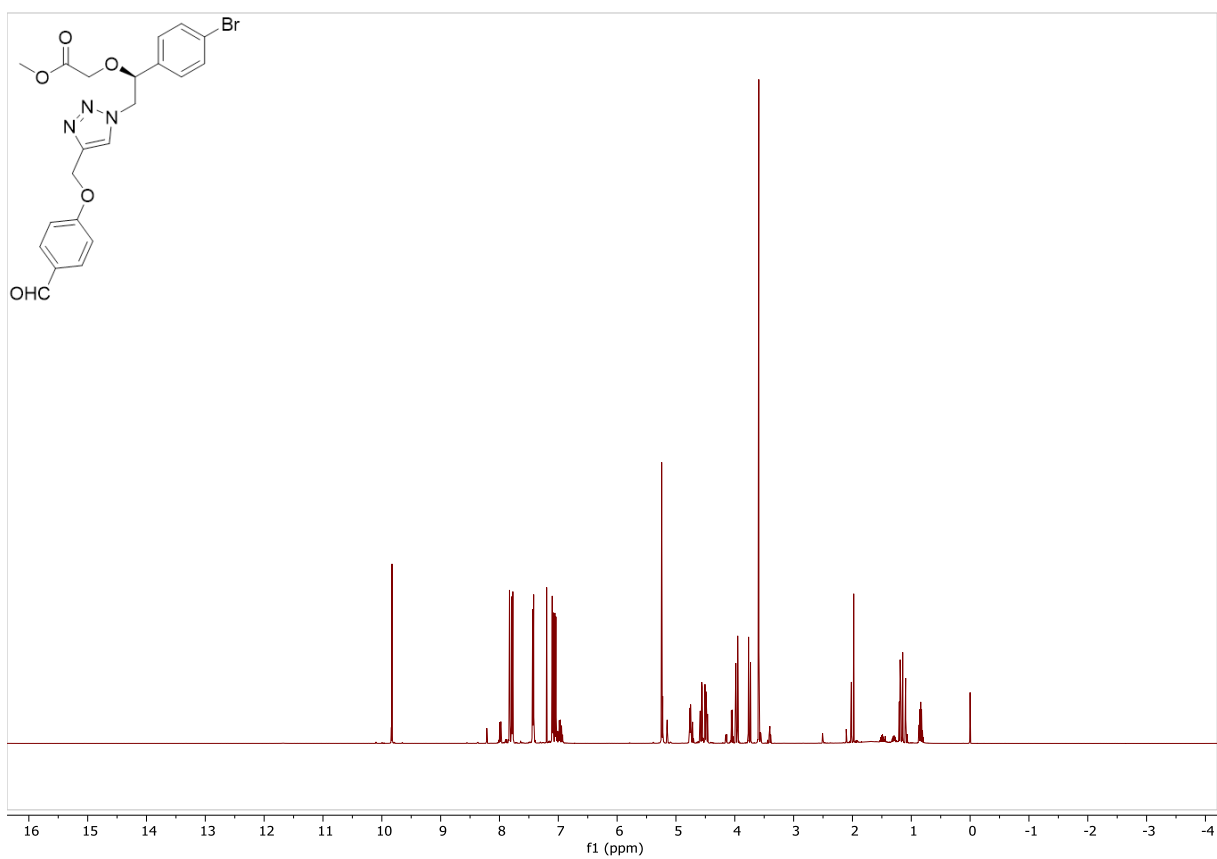
10. NMR-Spektren der Verbindungen



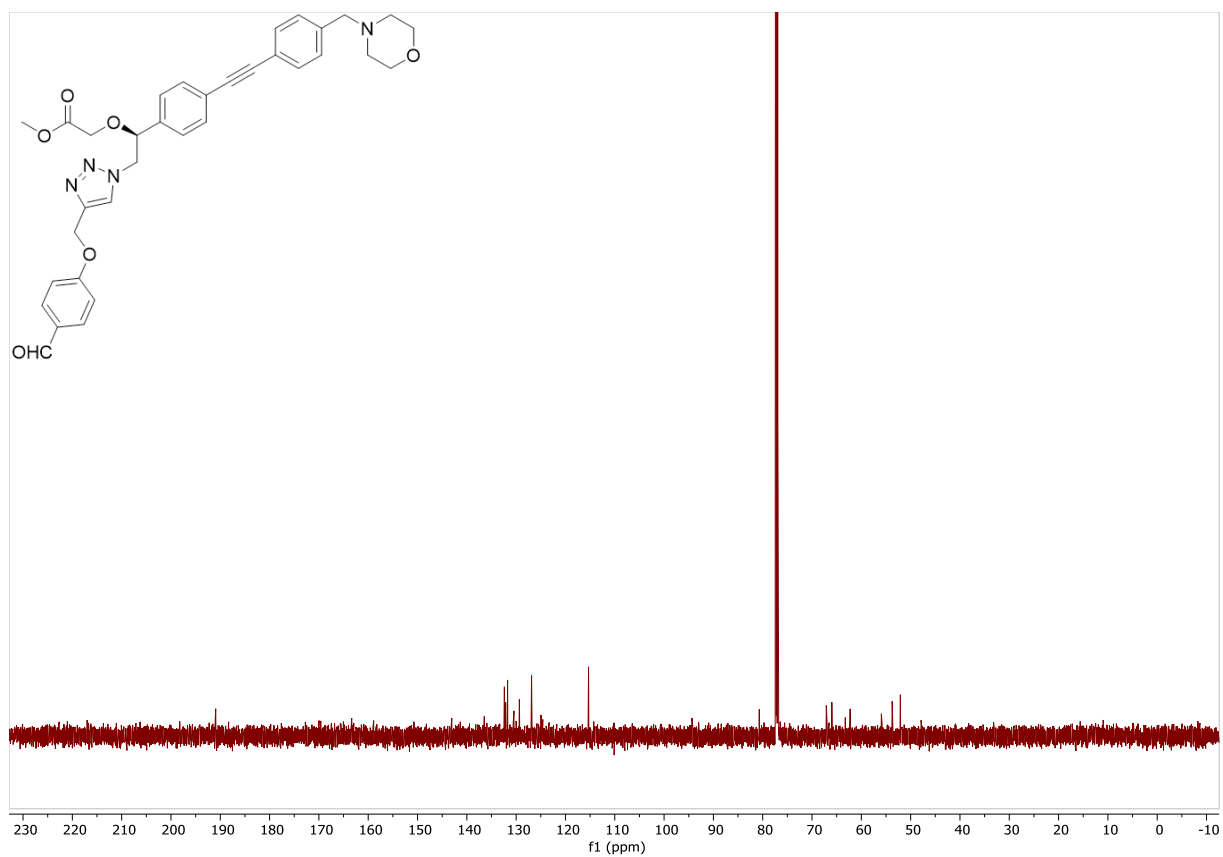
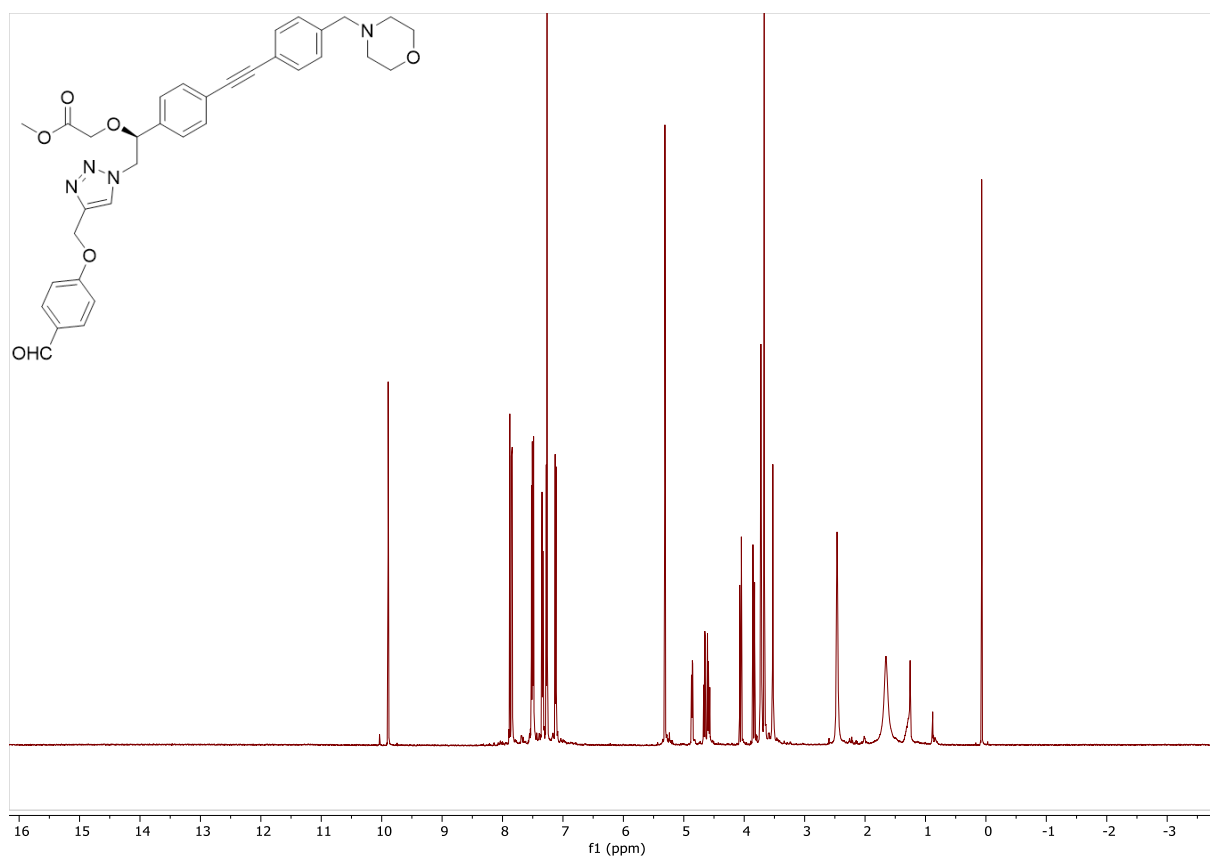


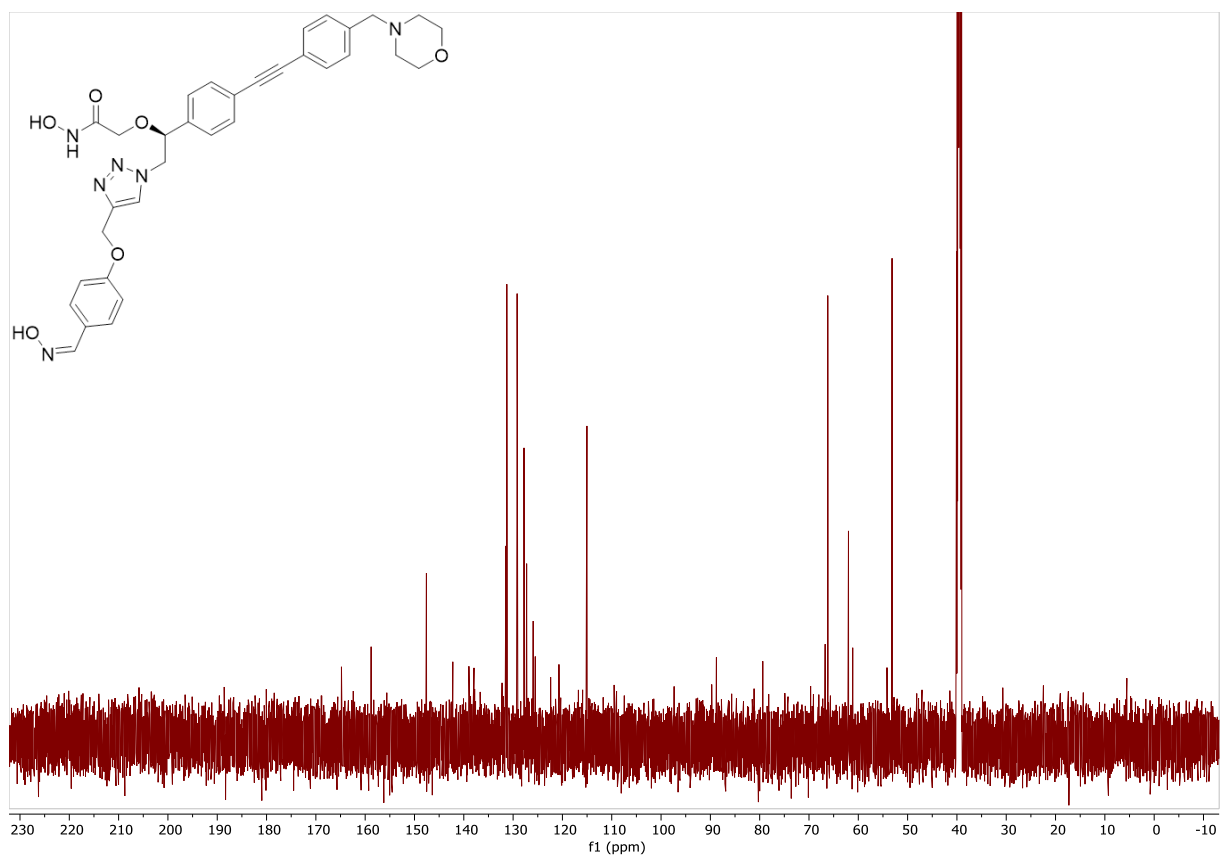
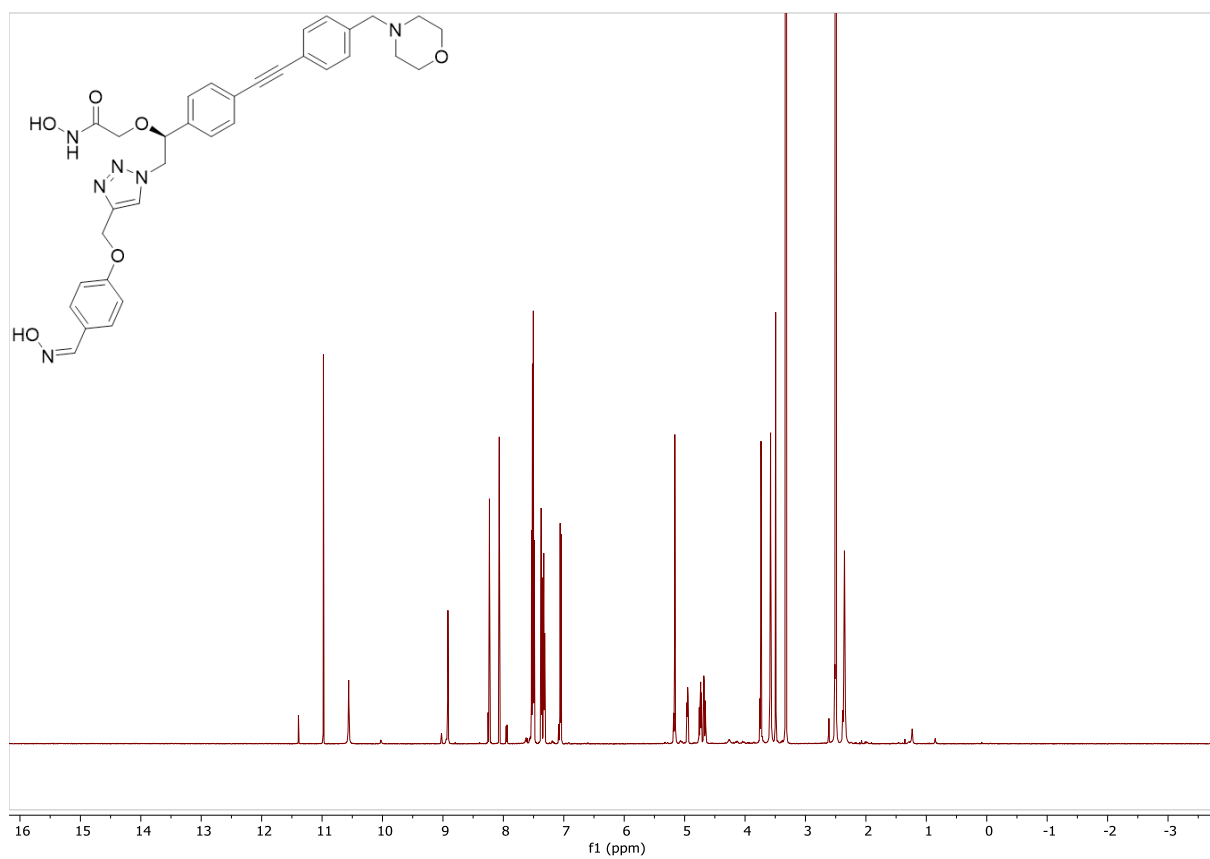
10. NMR-Spektren der Verbindungen



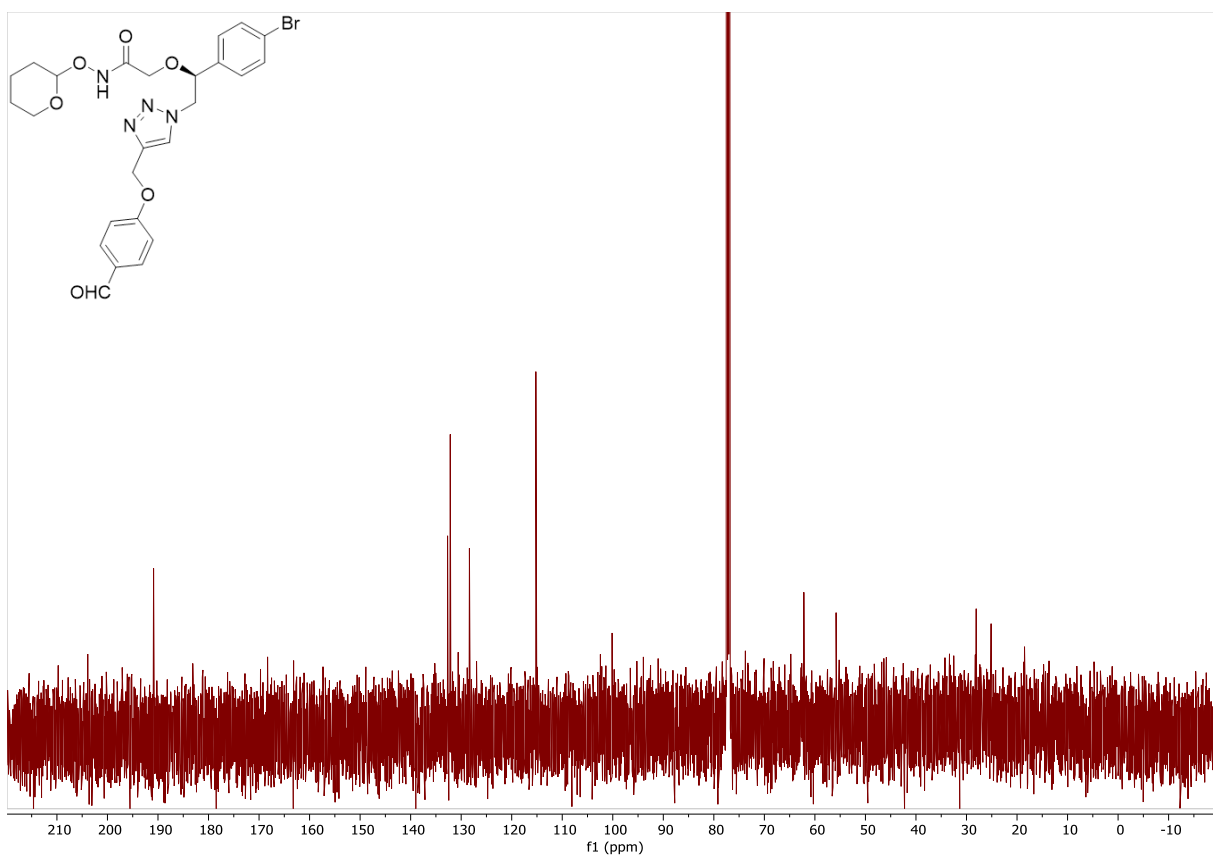
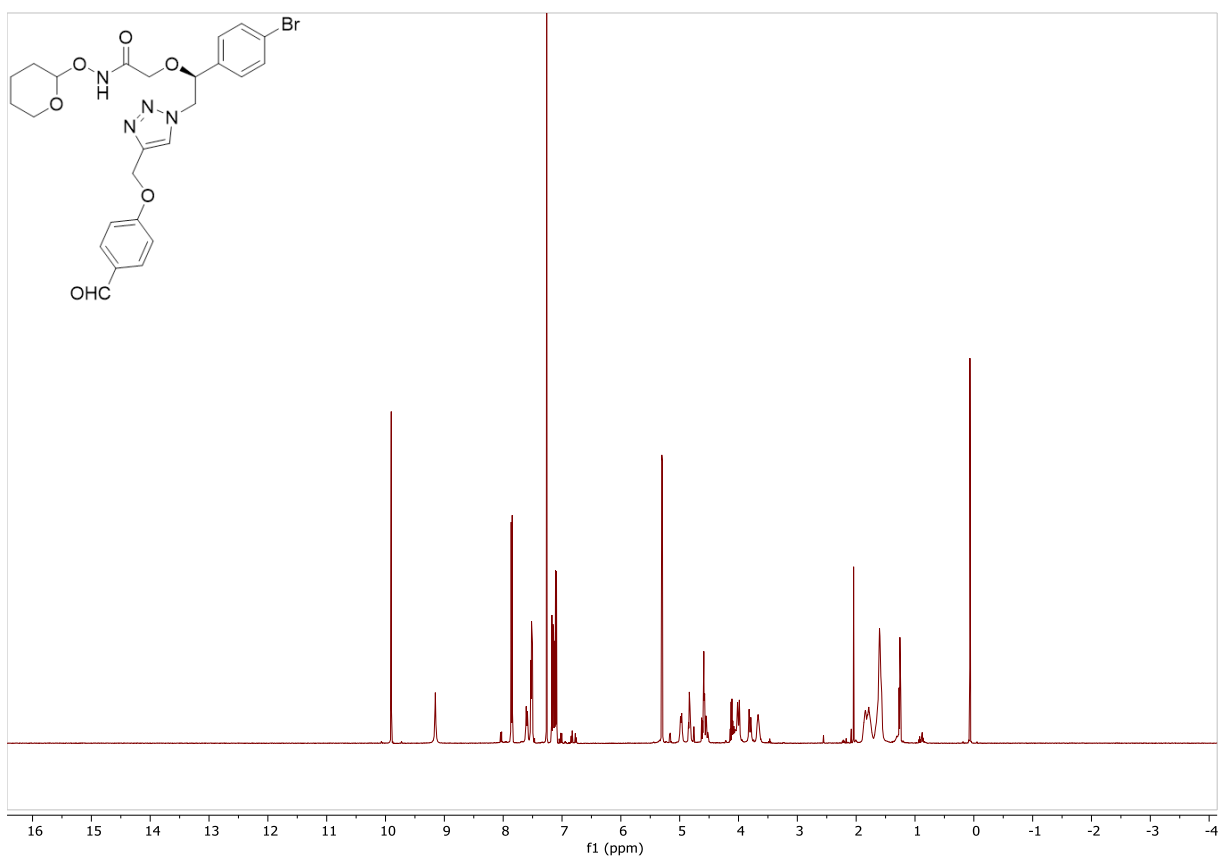


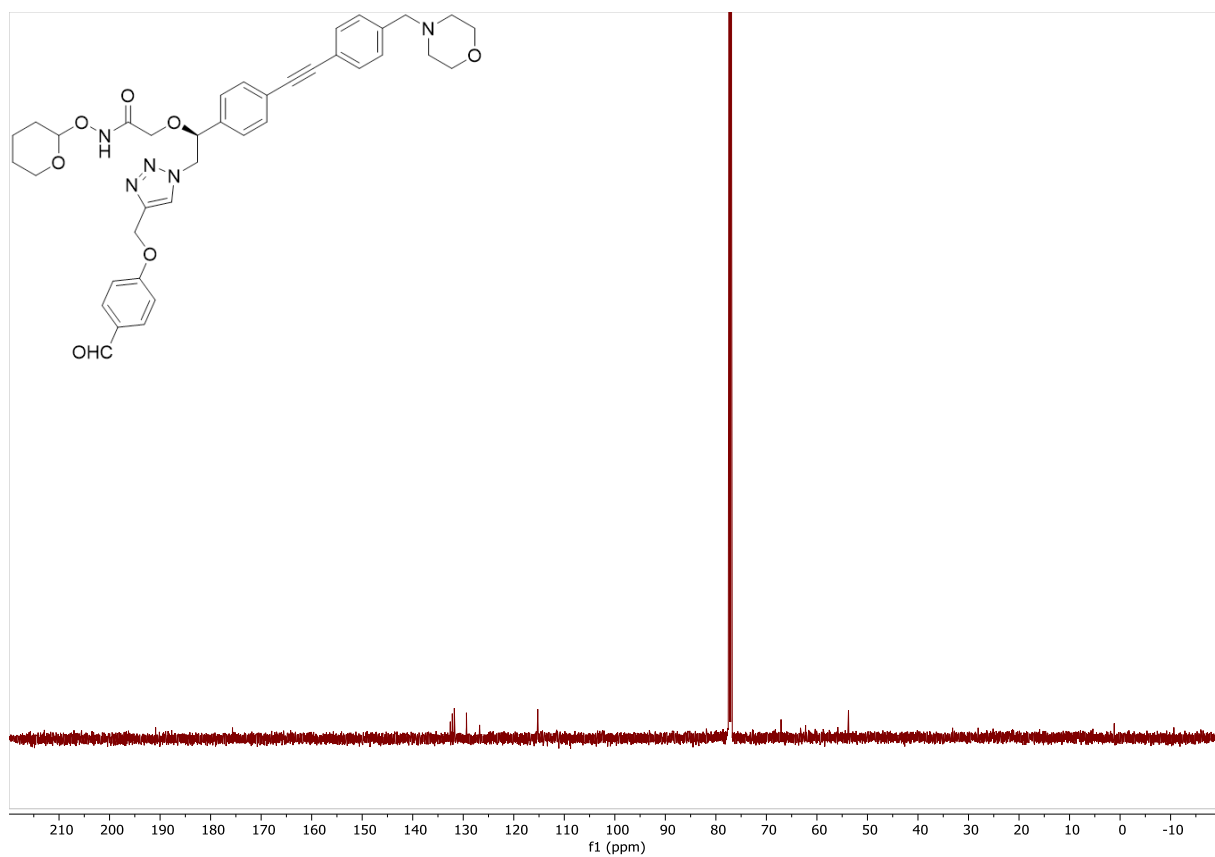
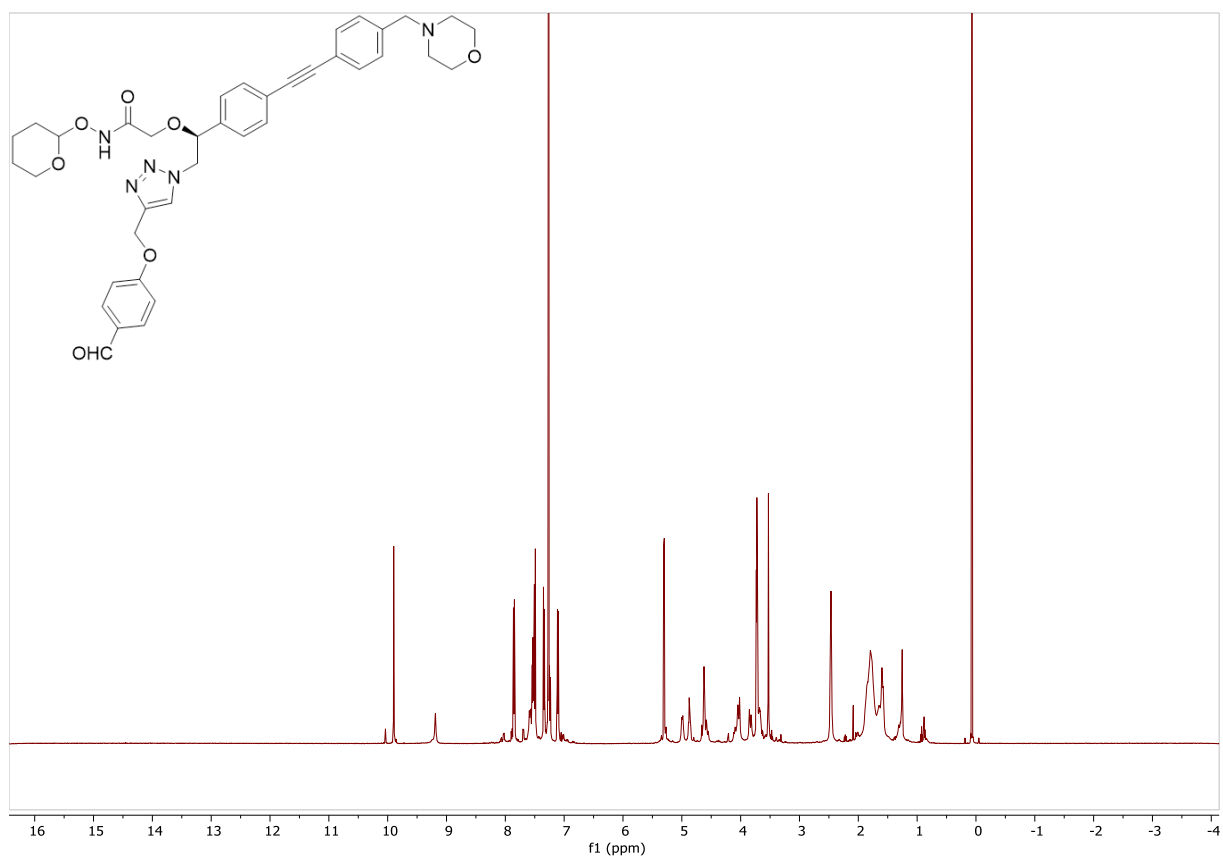
10. NMR-Spektren der Verbindungen



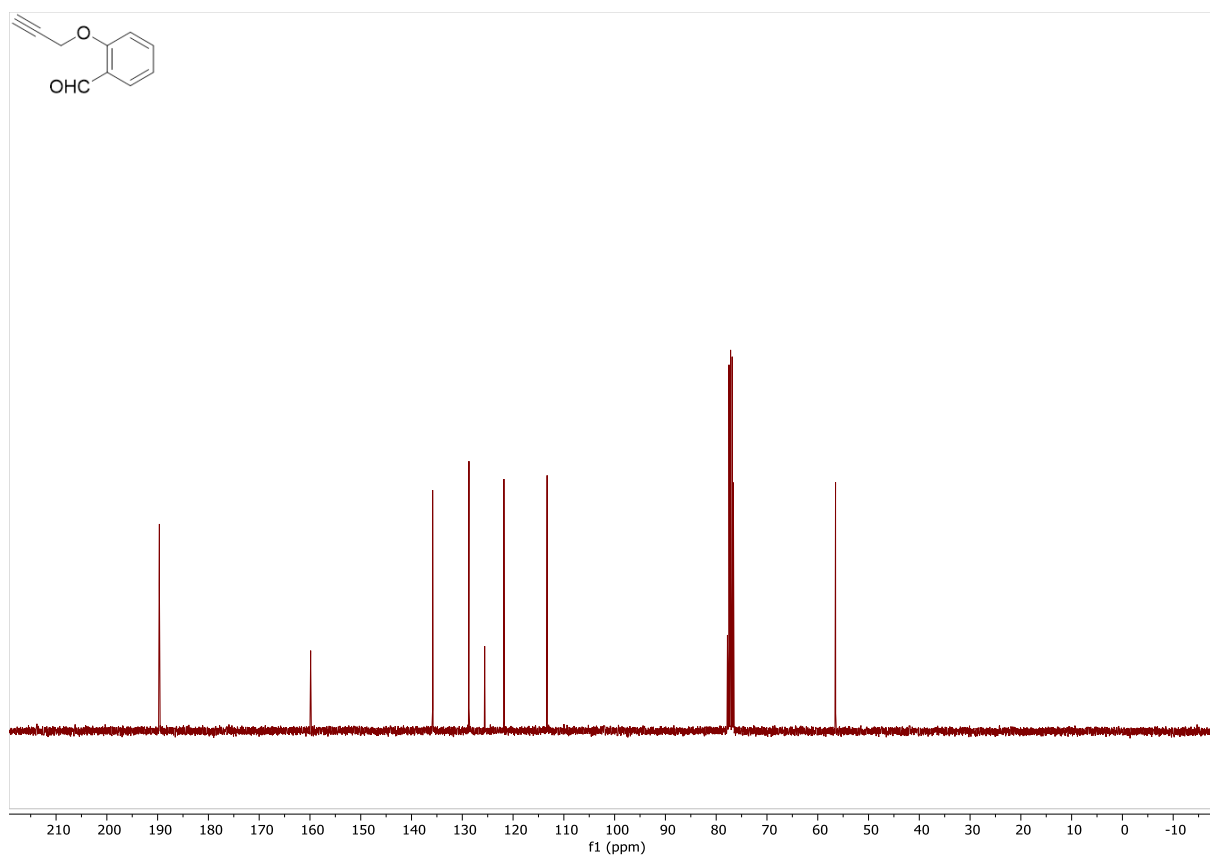
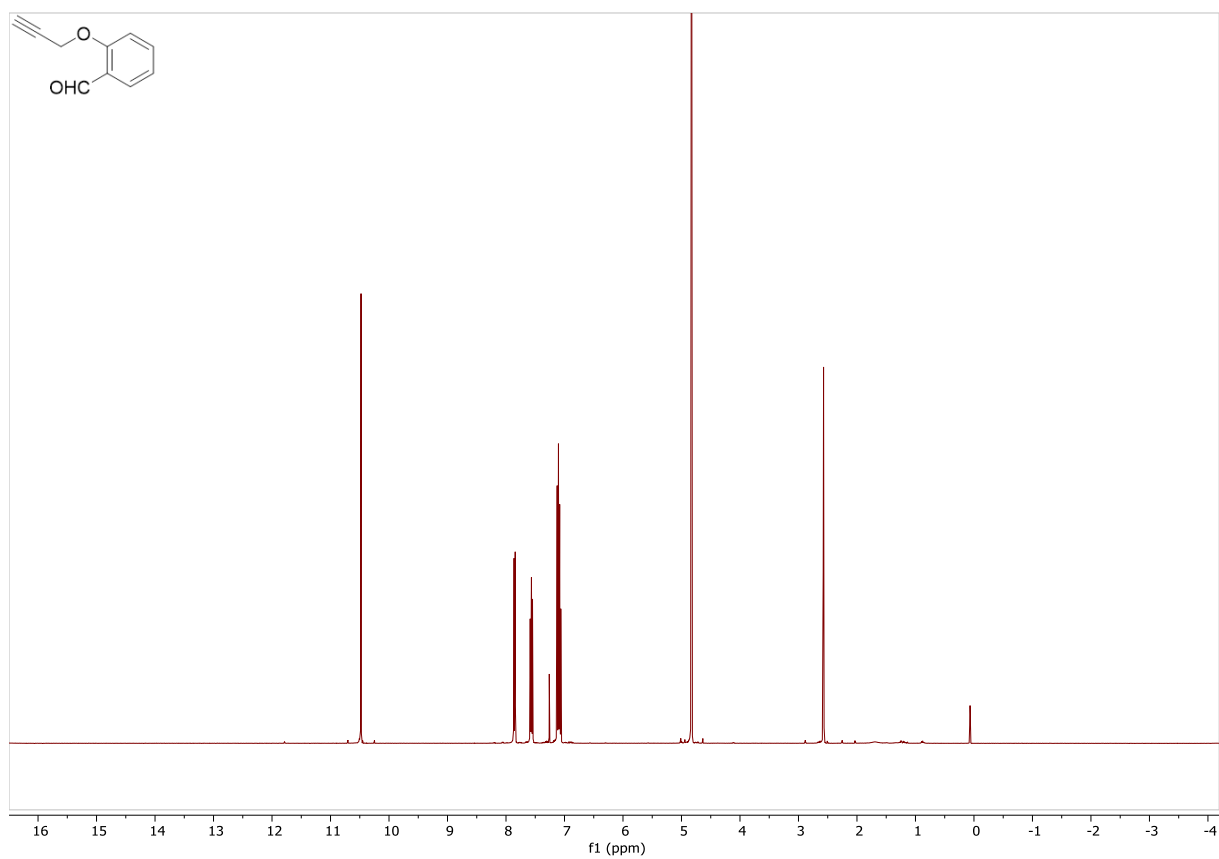


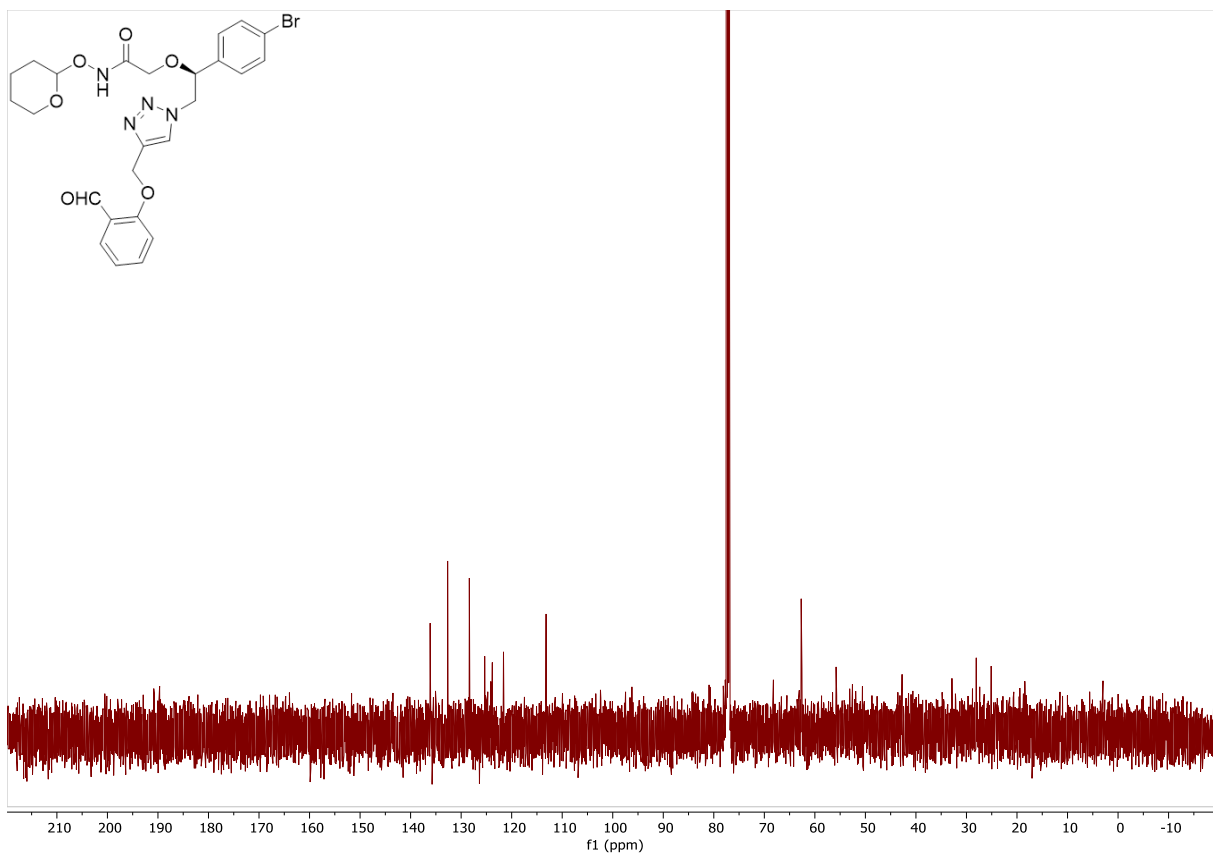
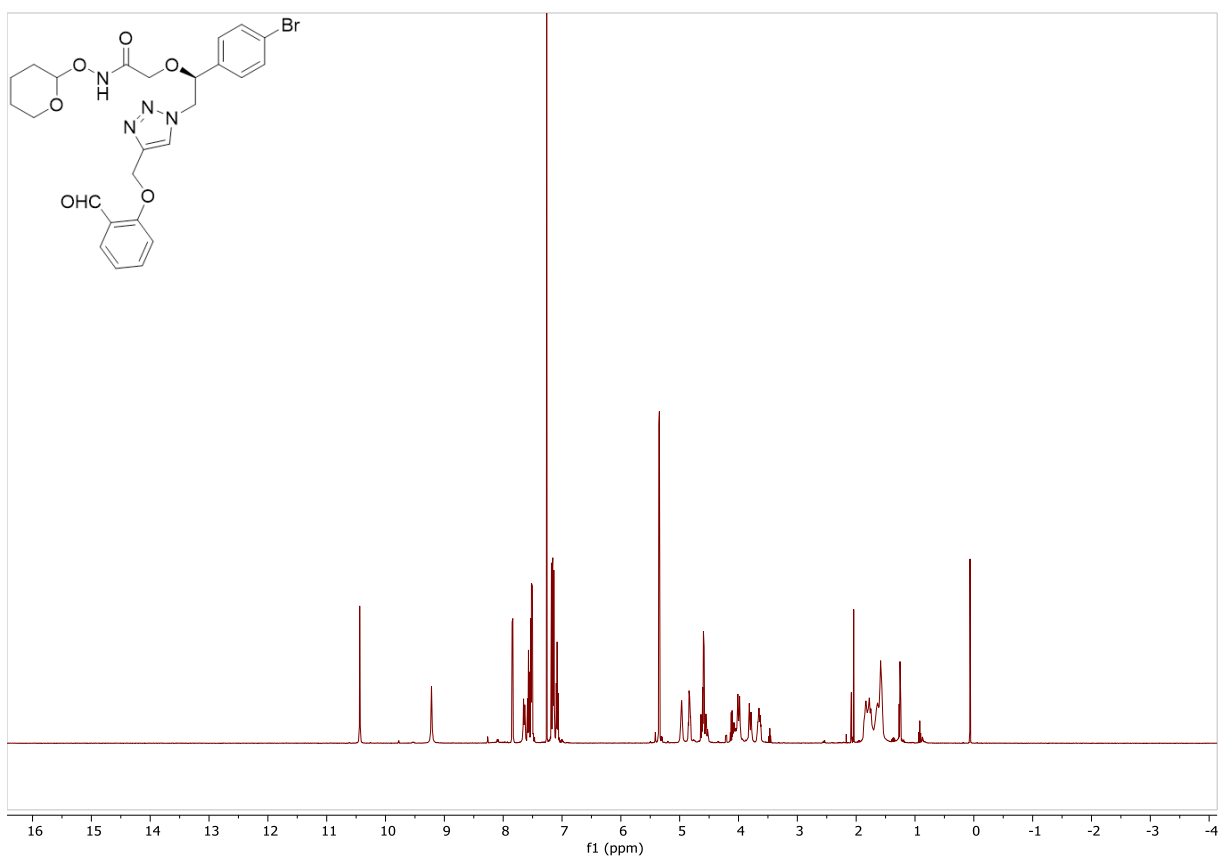
10. NMR-Spektren der Verbindungen



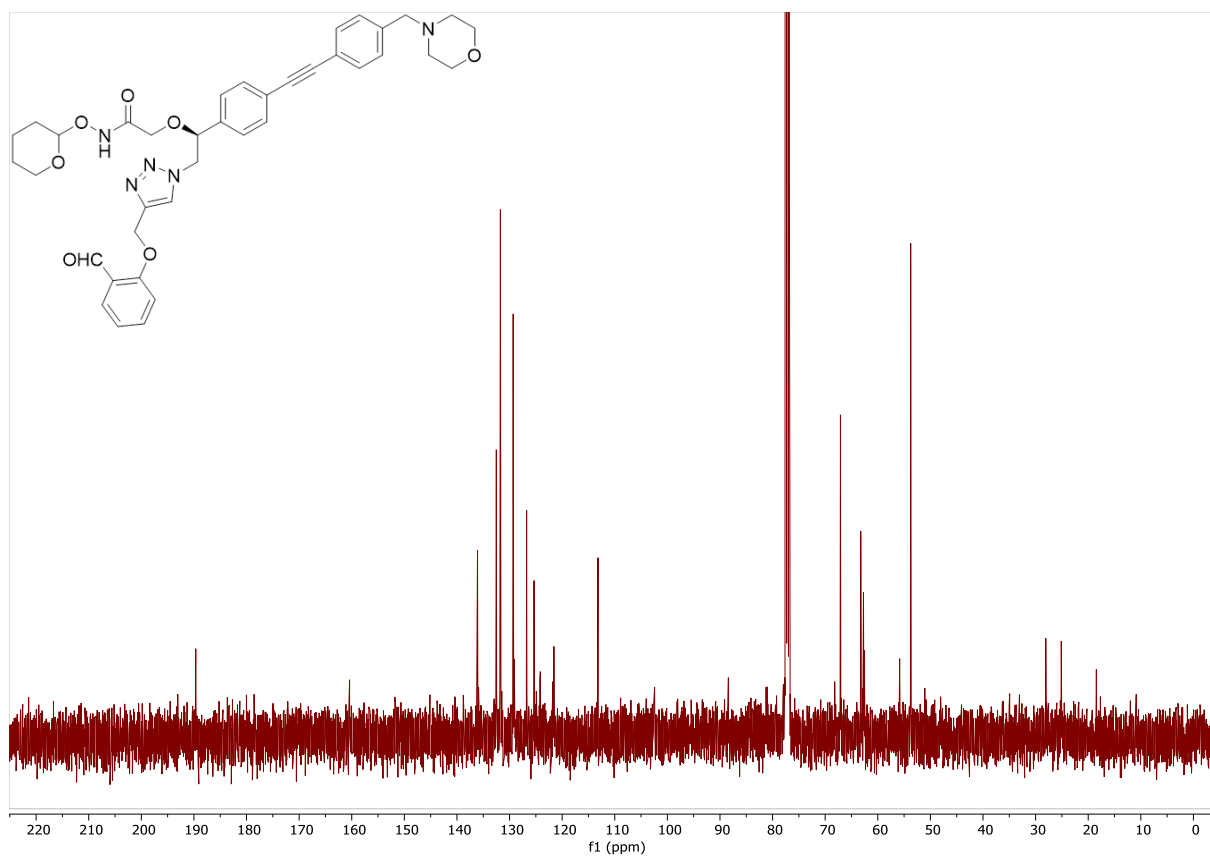
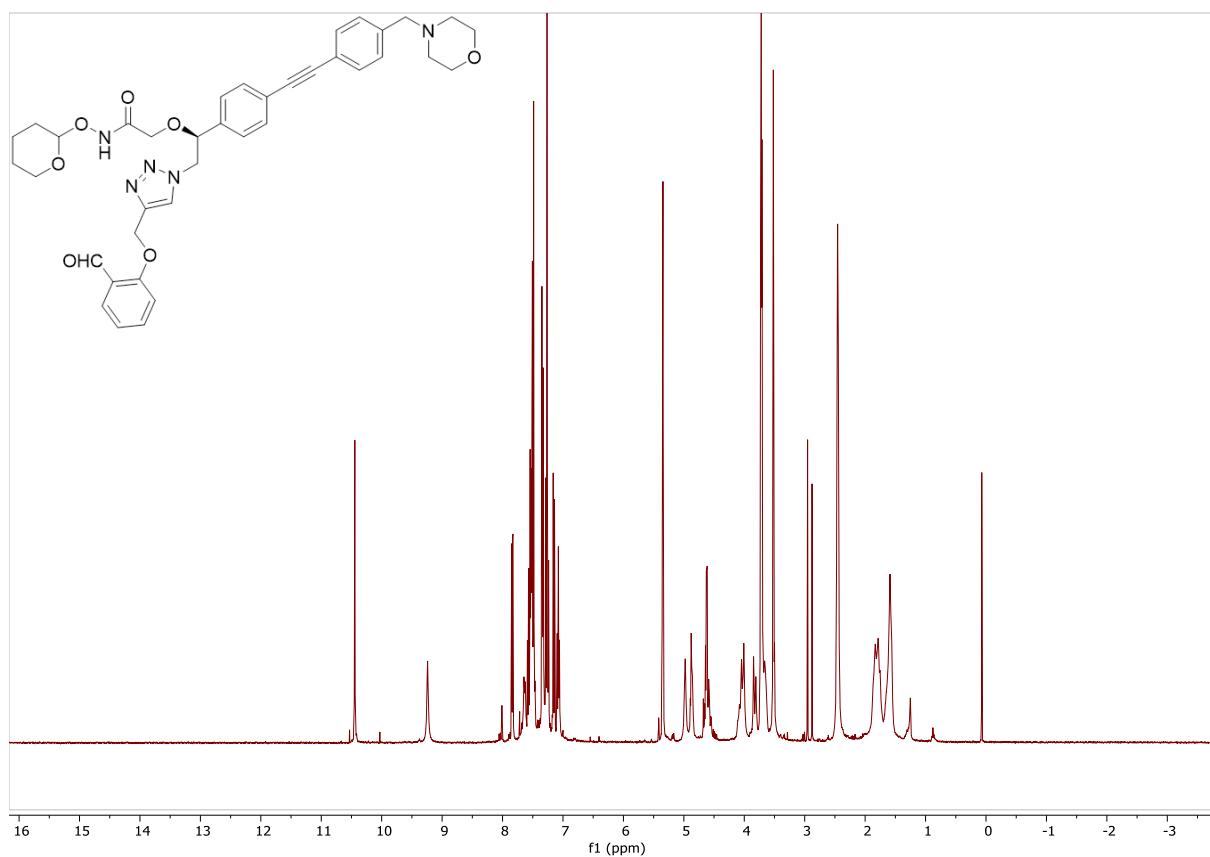


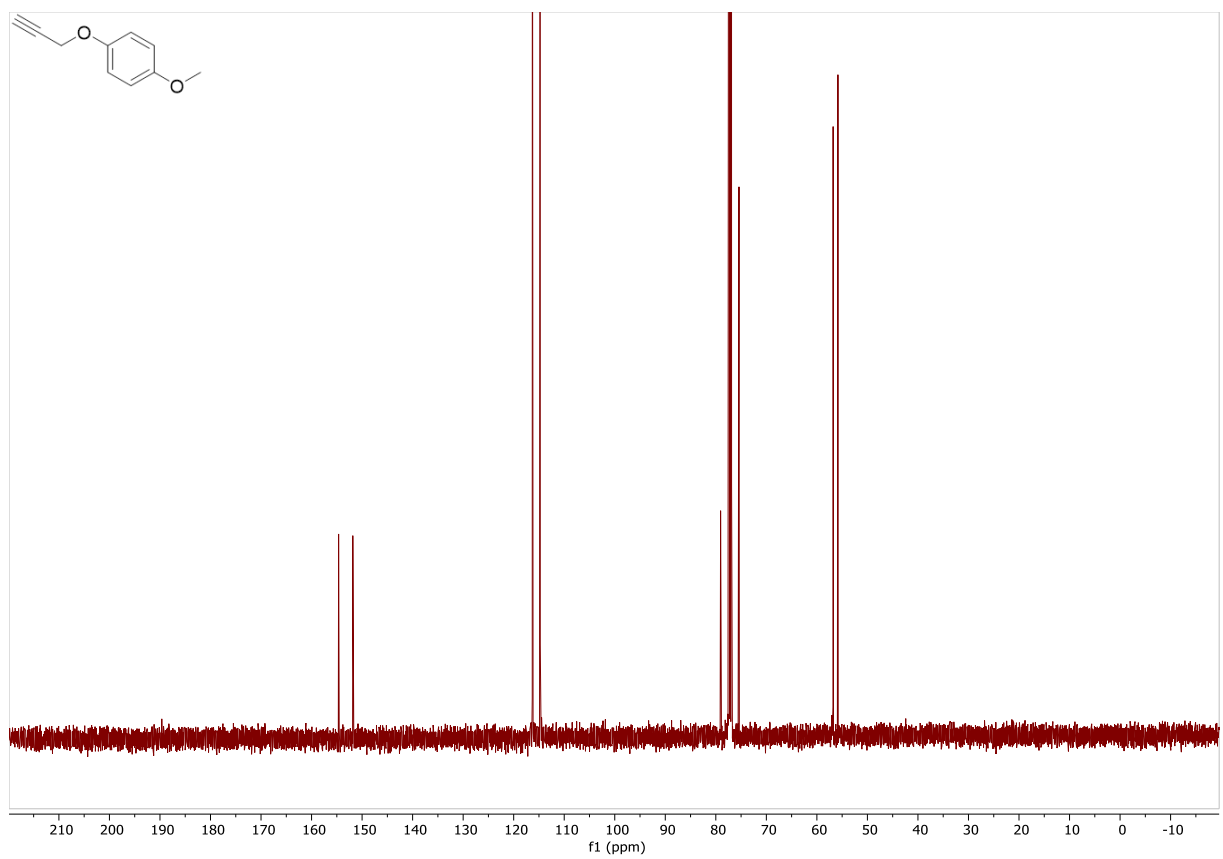
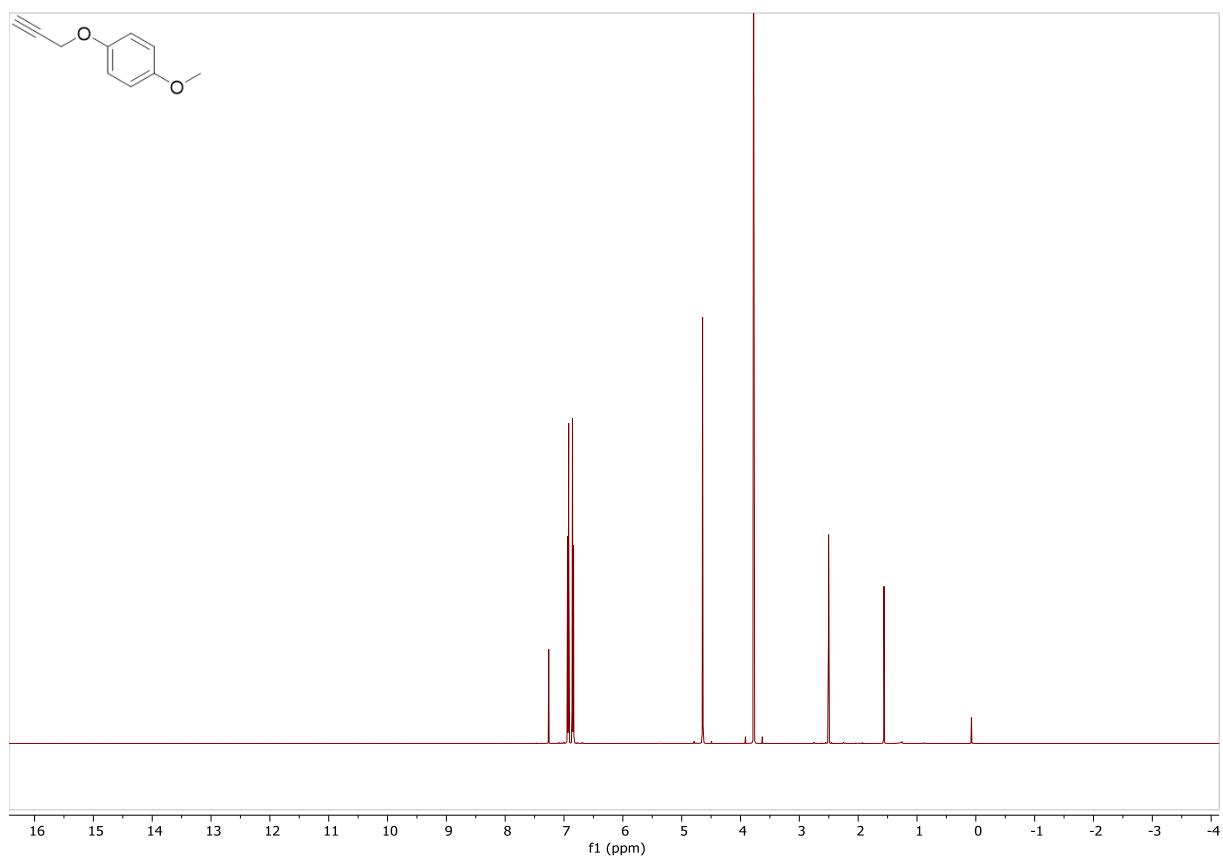
10. NMR-Spektren der Verbindungen



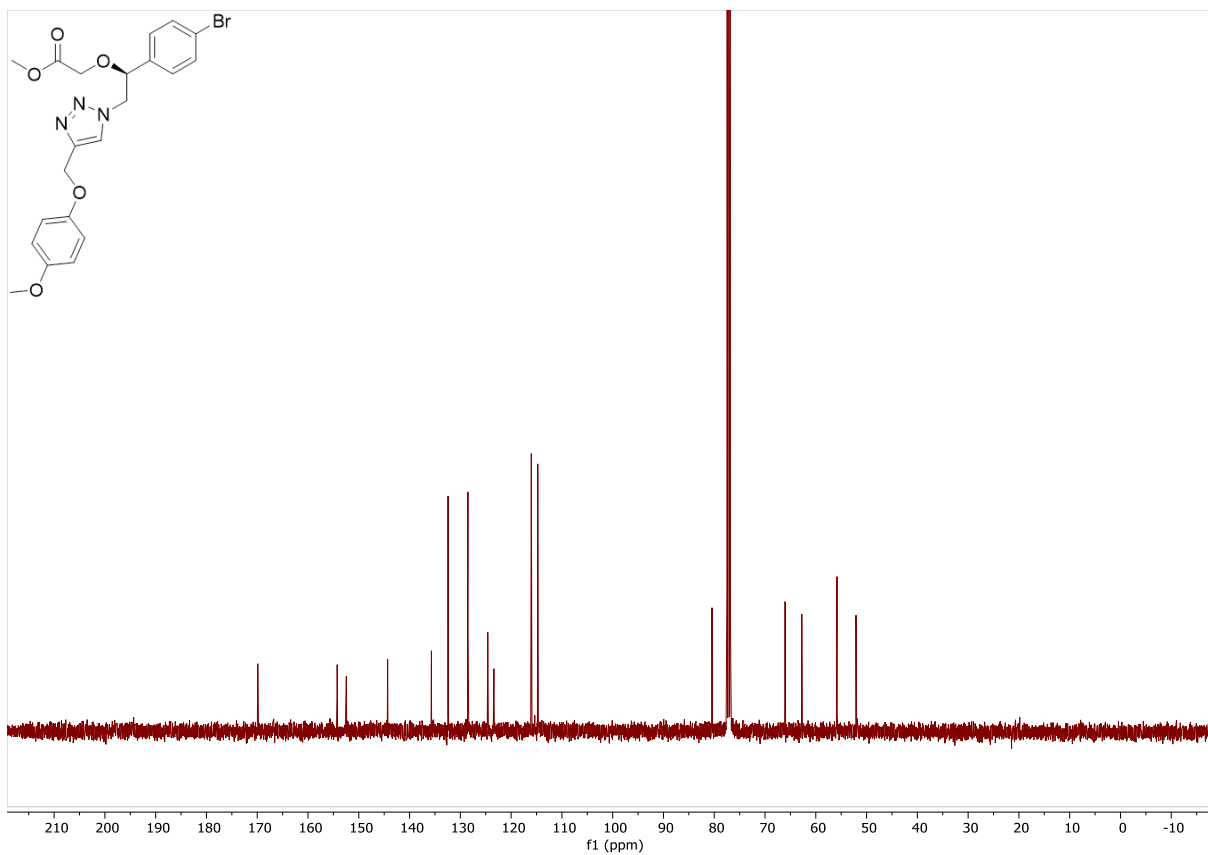
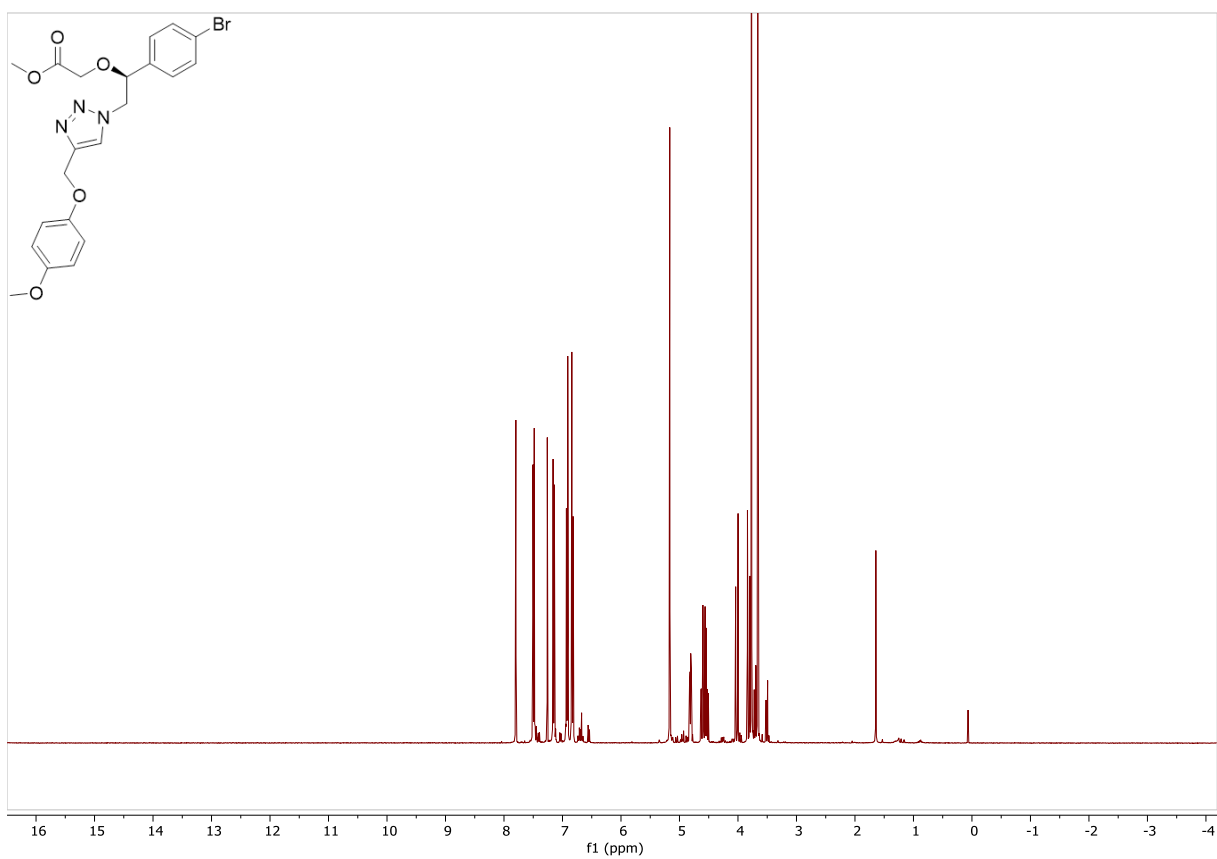


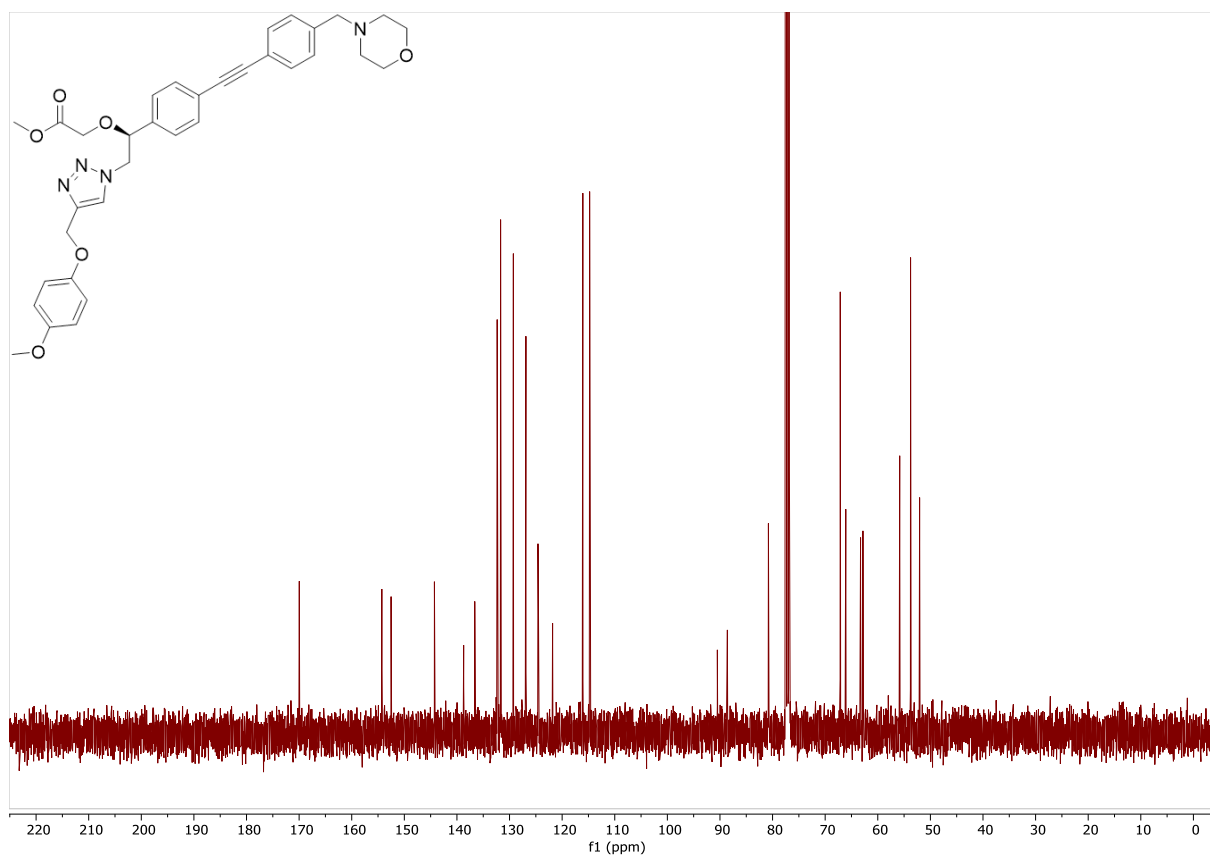
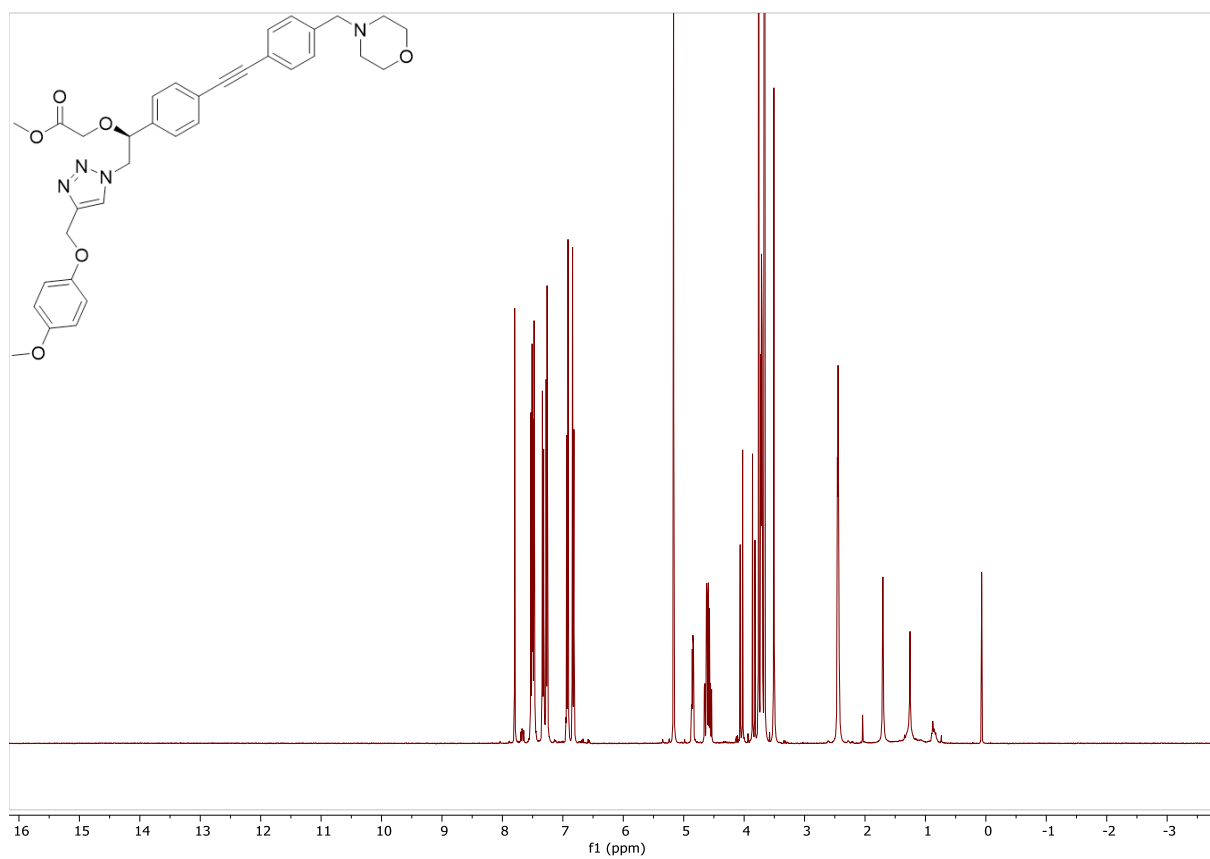
10. NMR-Spektren der Verbindungen



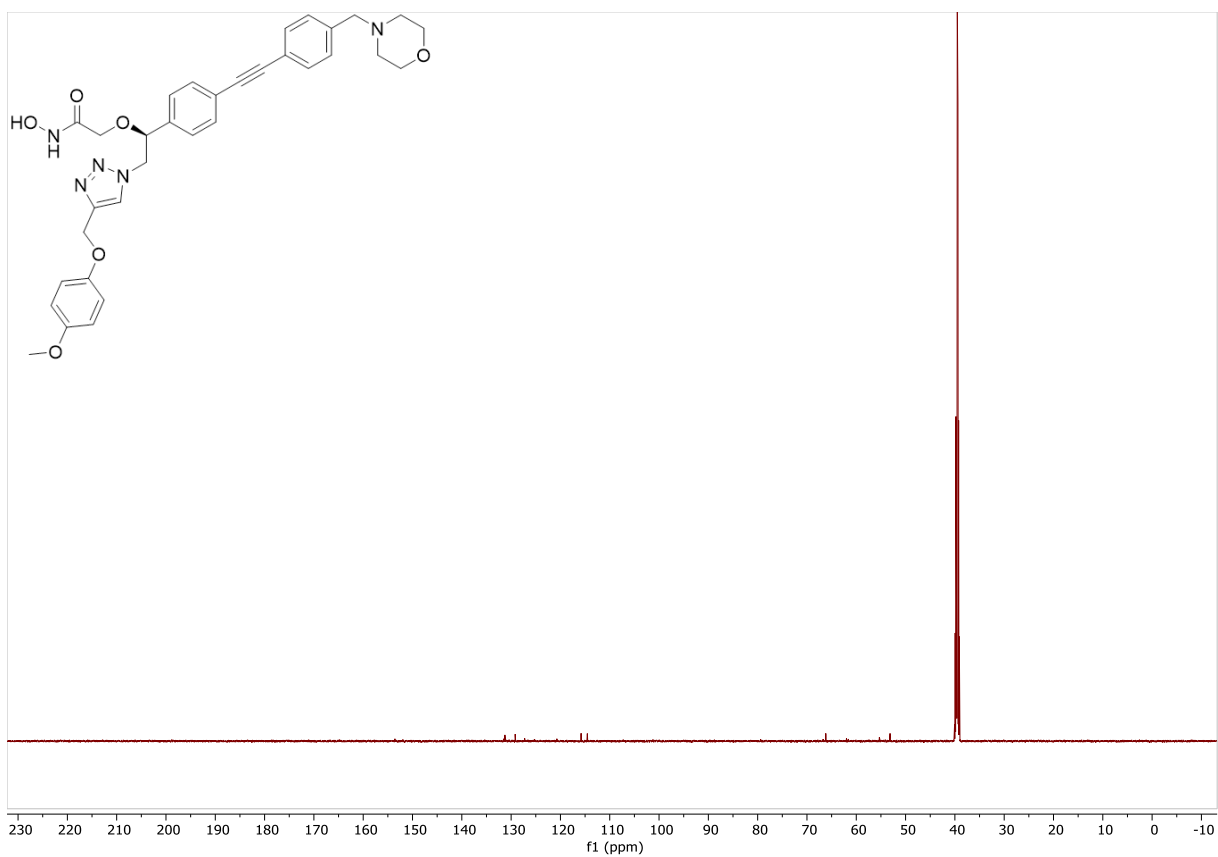
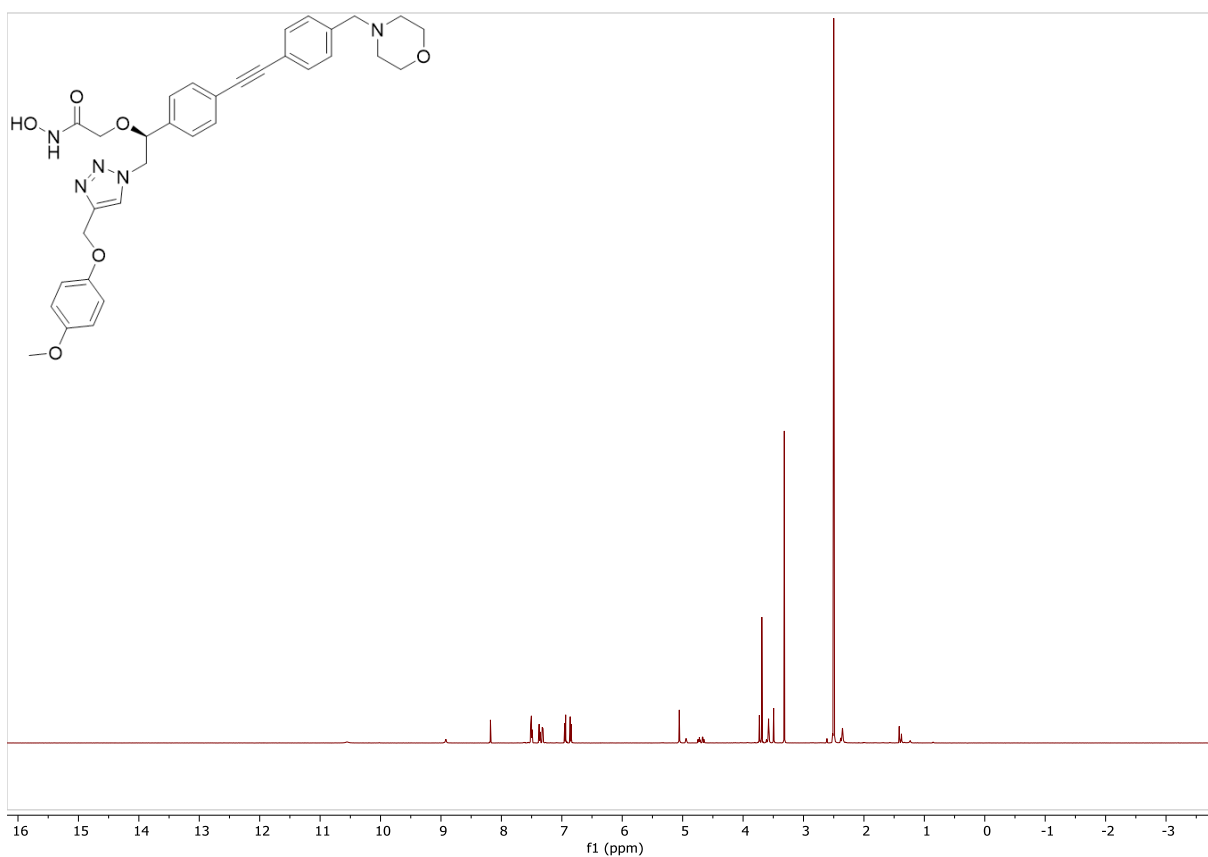


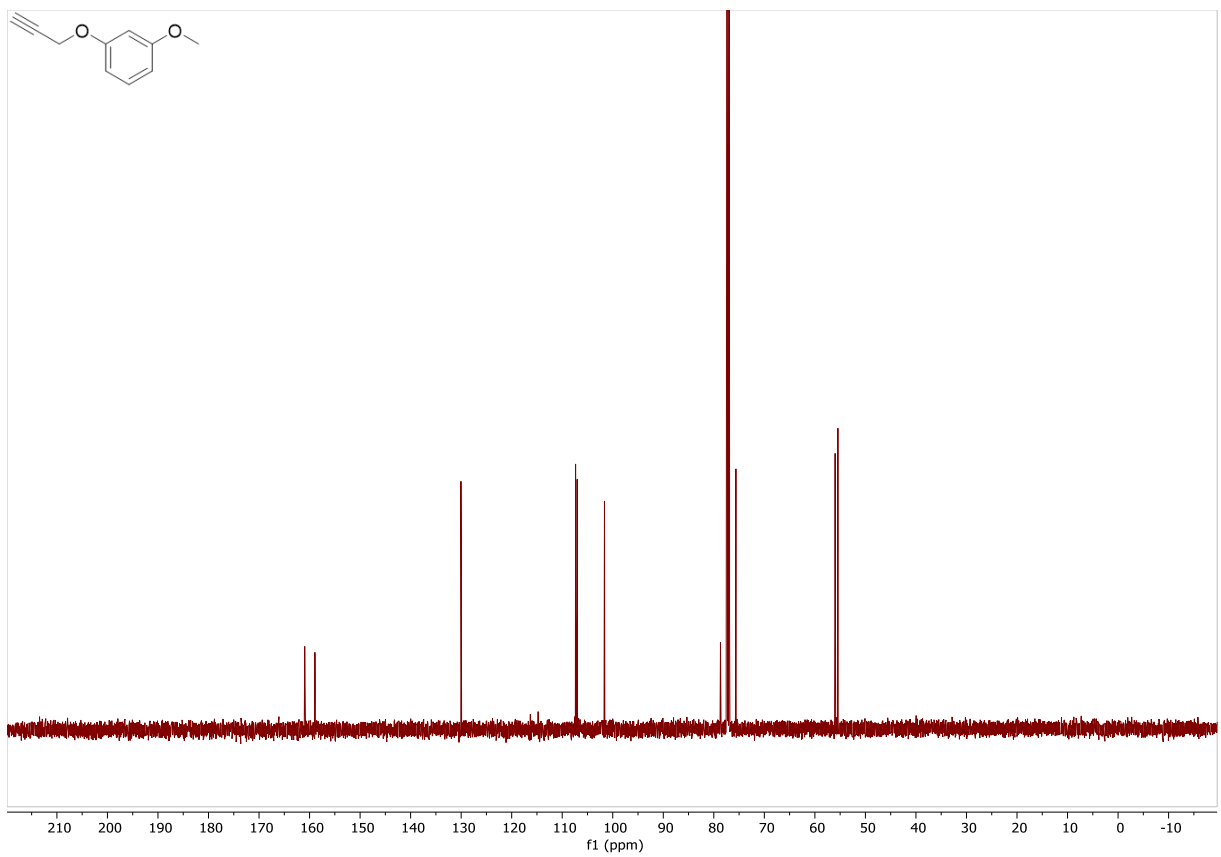
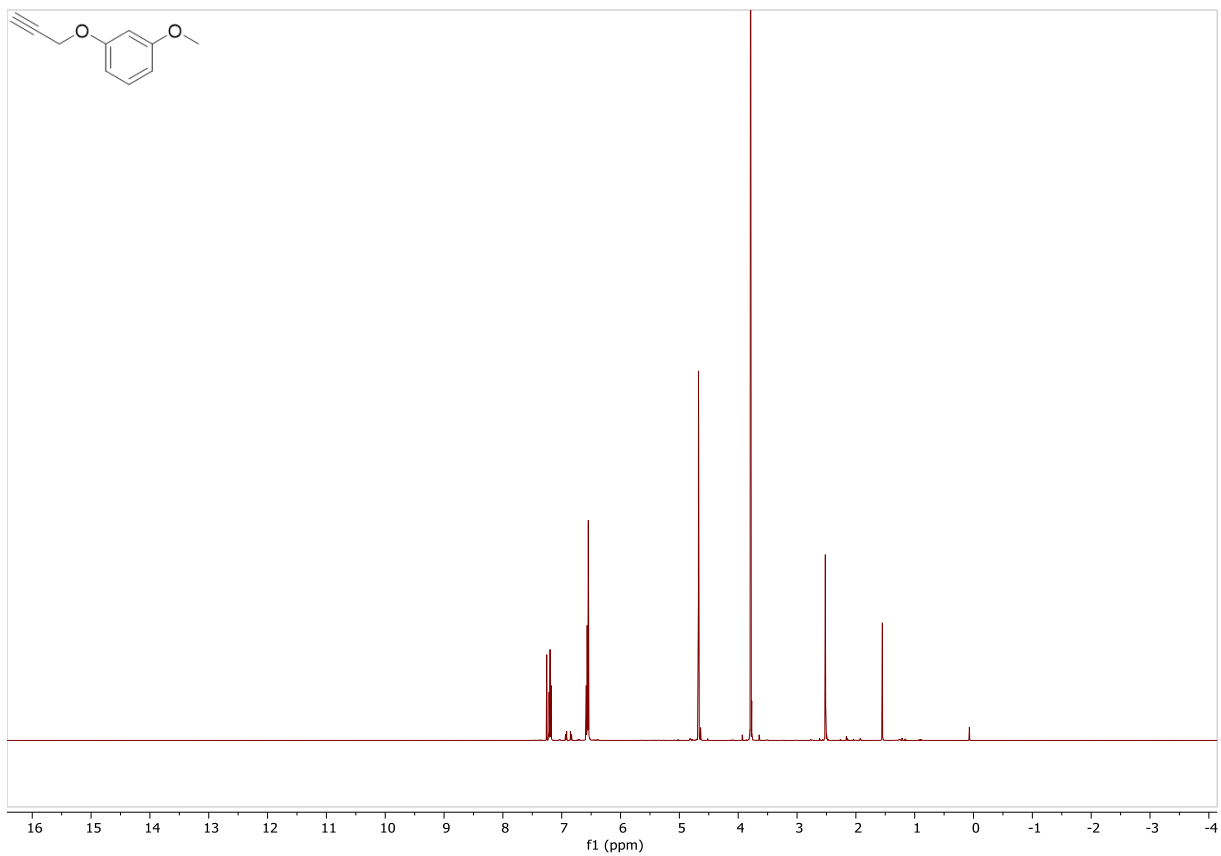
10. NMR-Spektren der Verbindungen



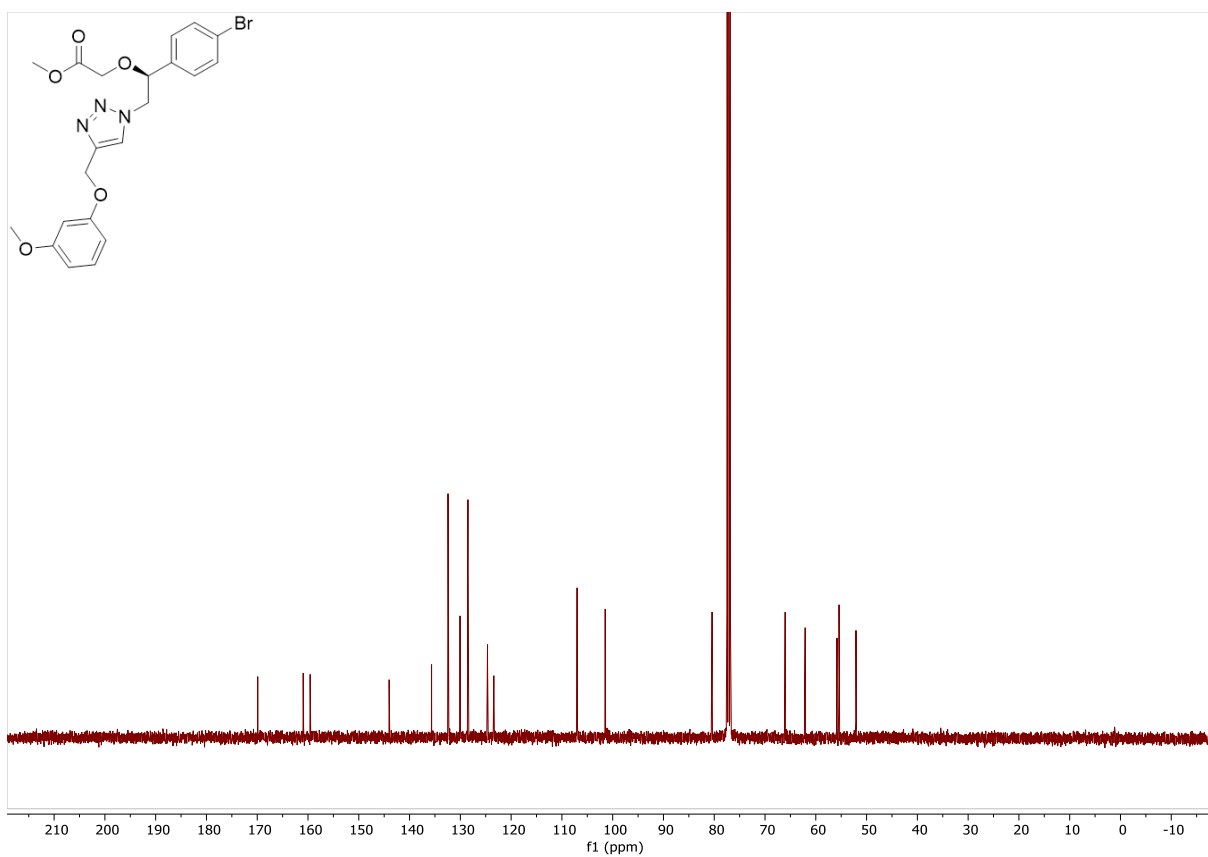
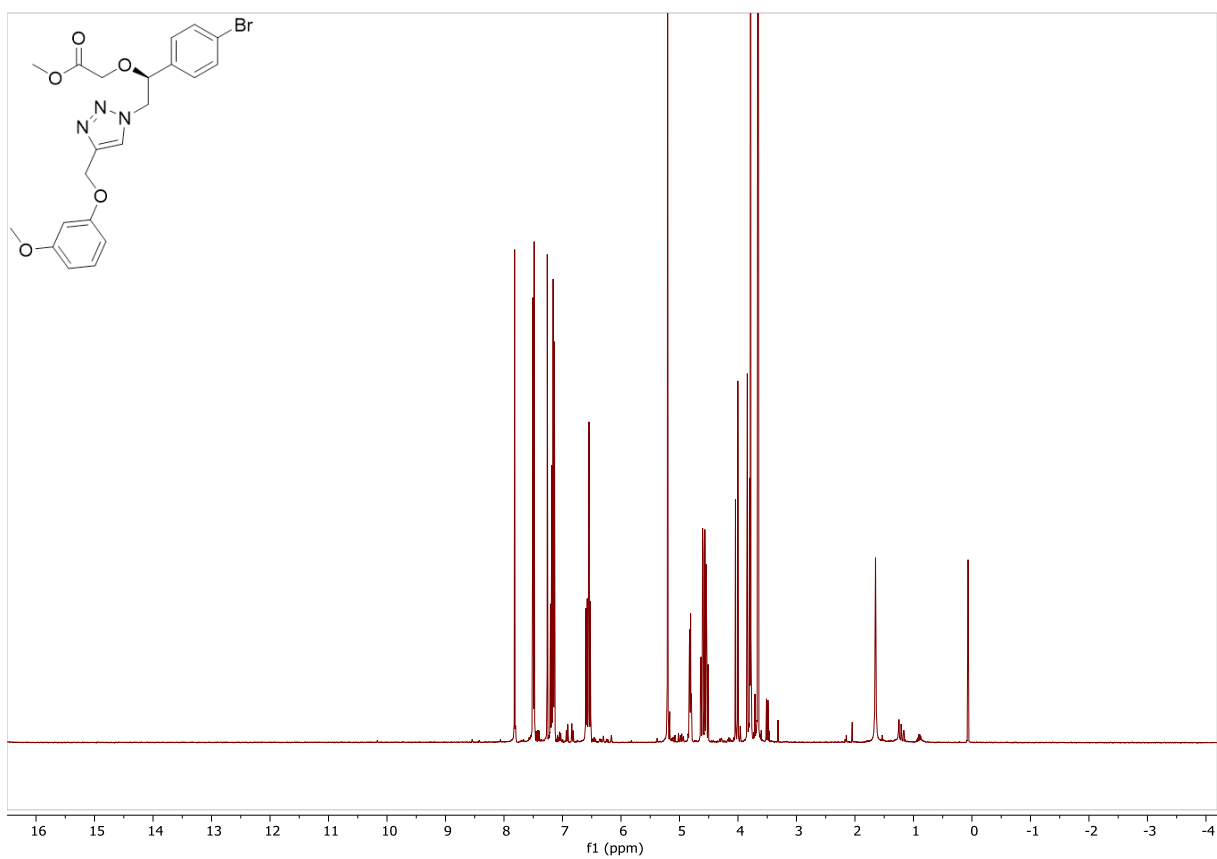


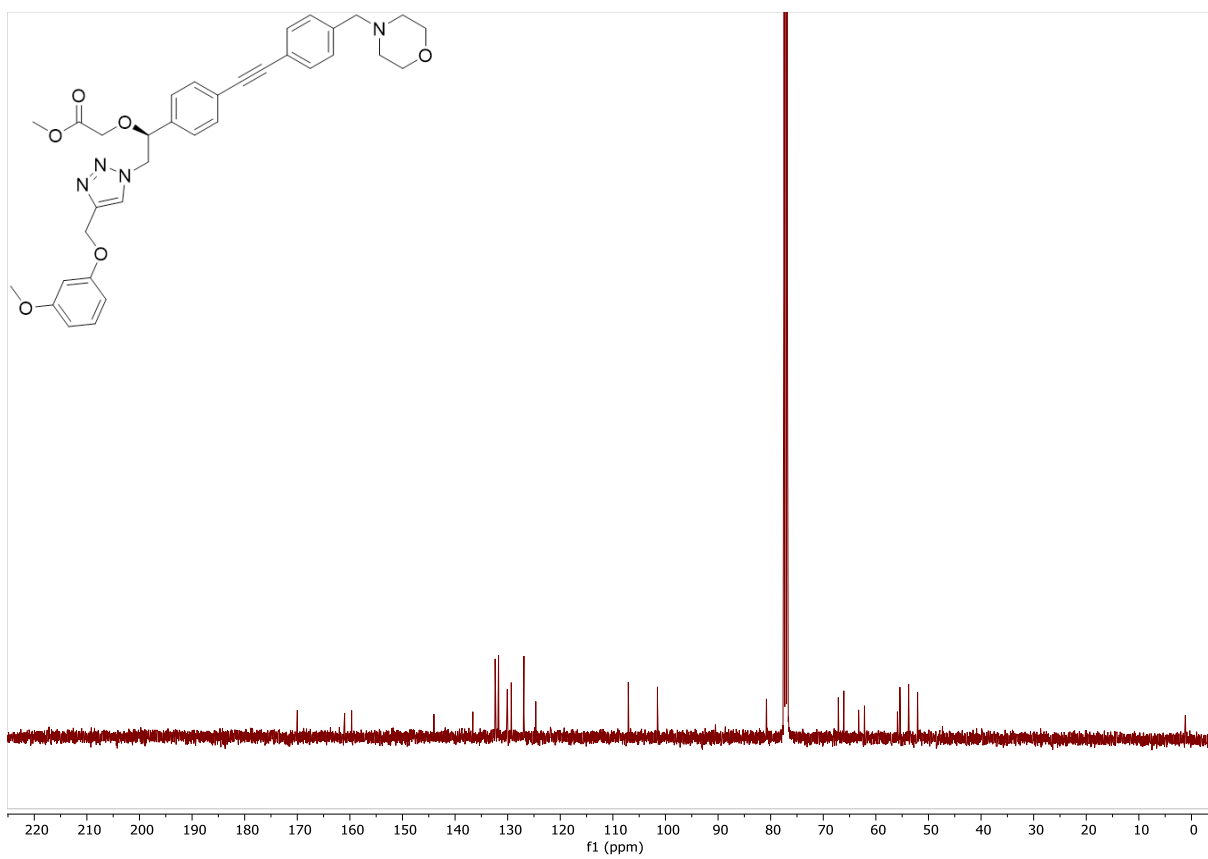
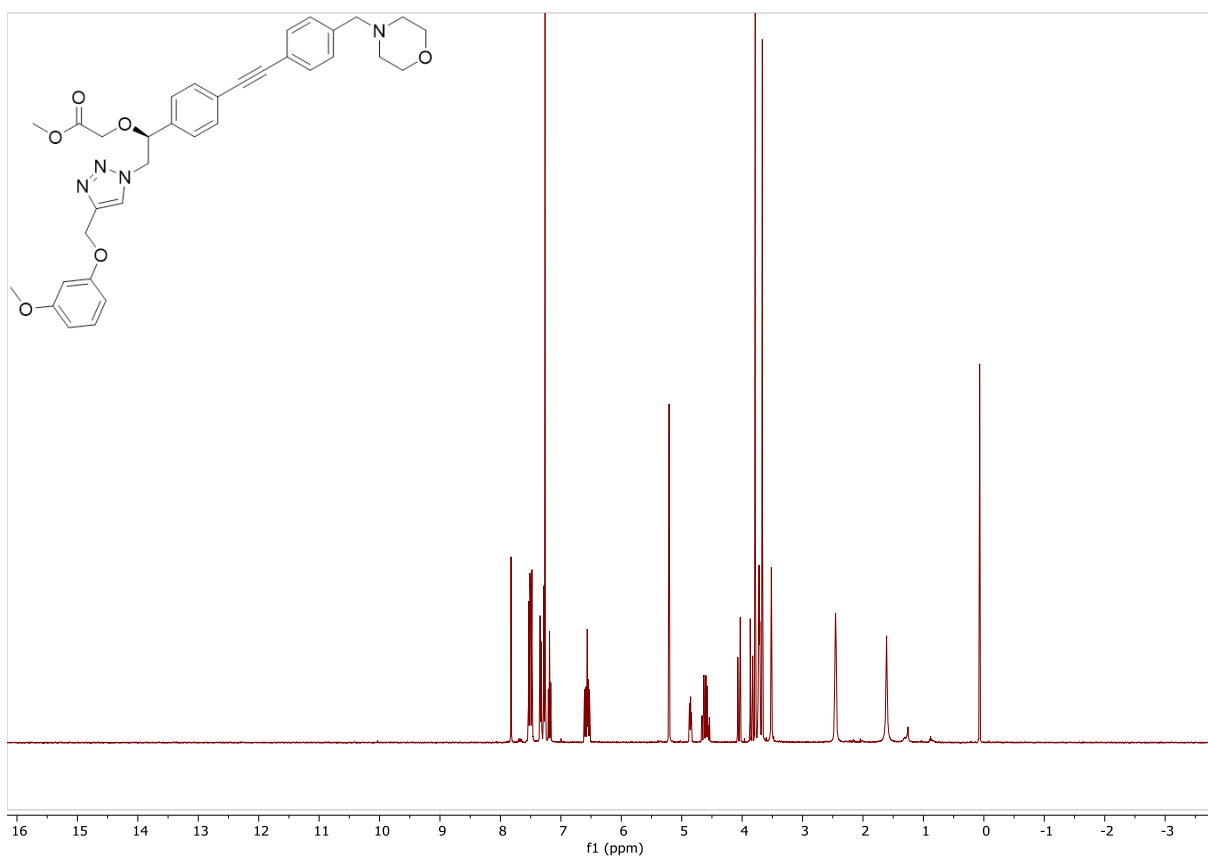
10. NMR-Spektren der Verbindungen



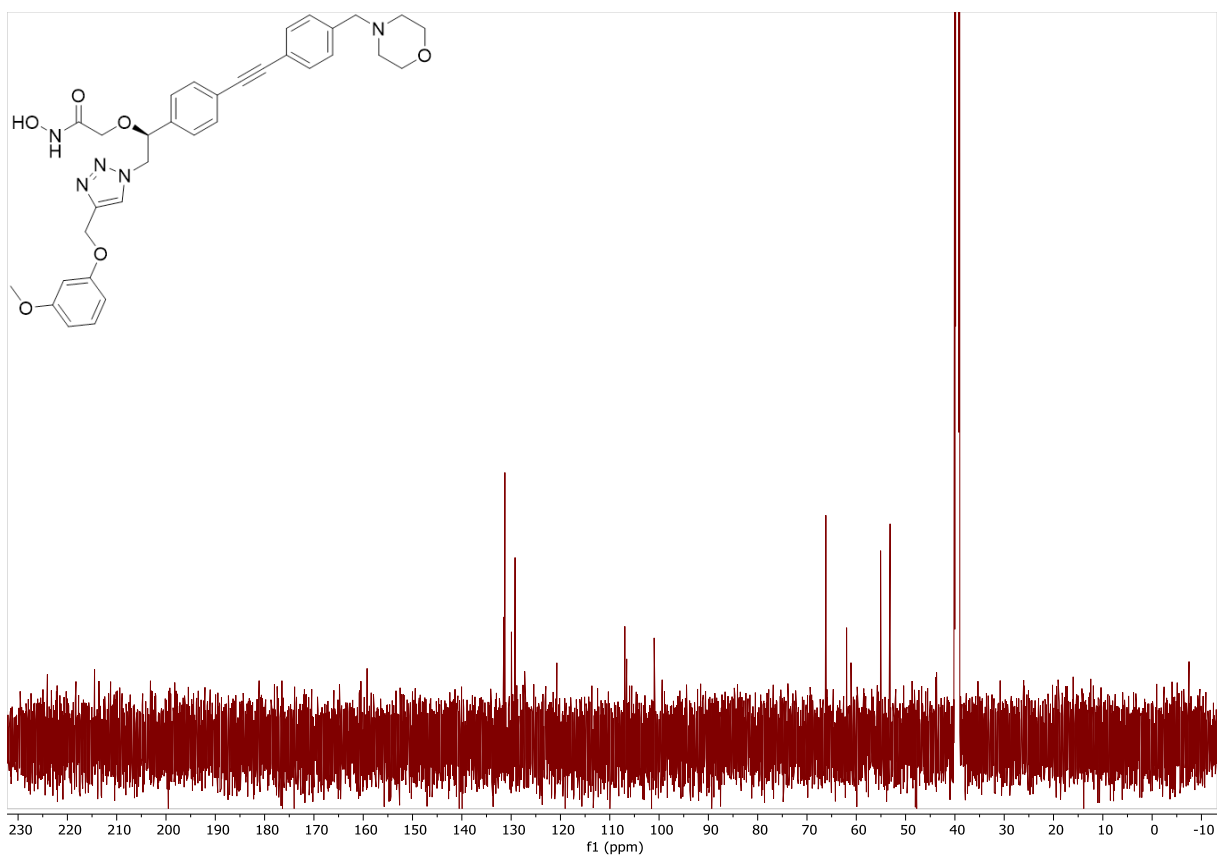
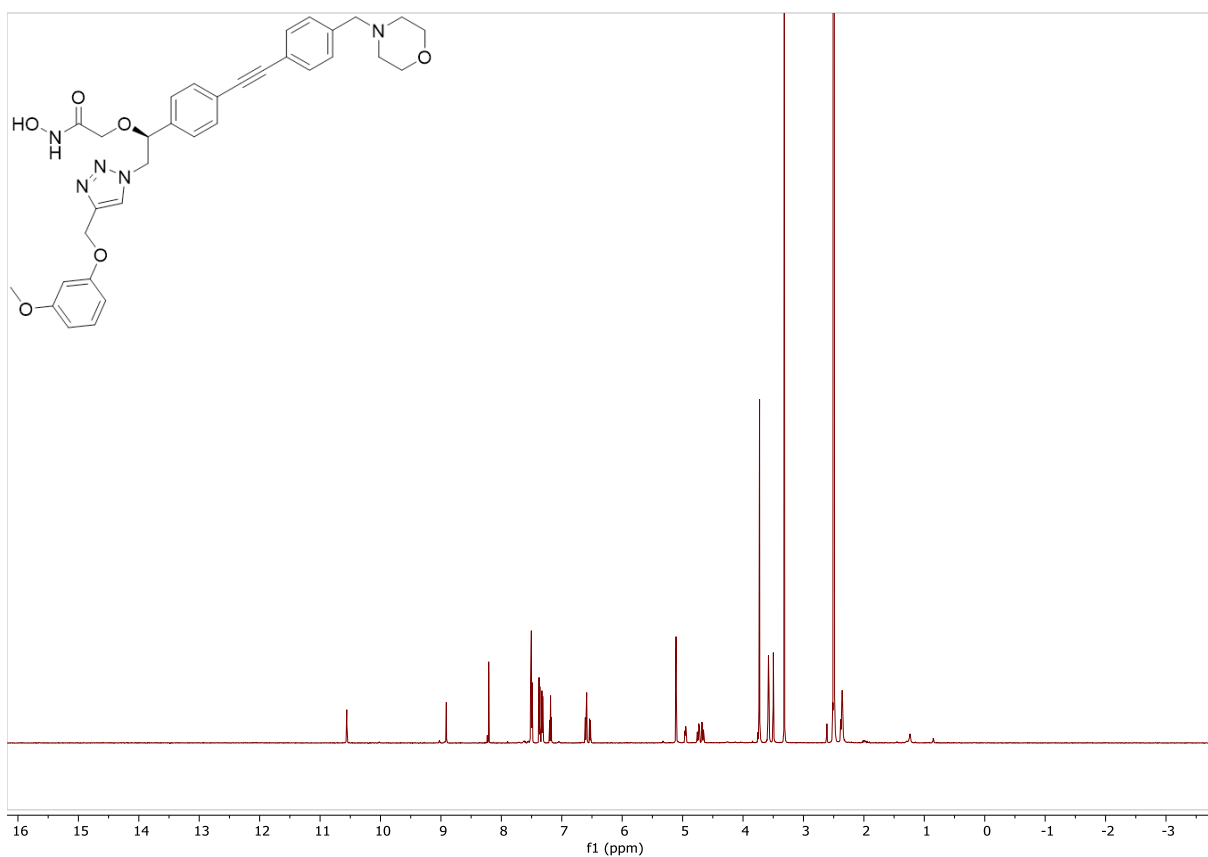


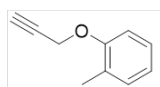
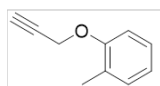
10. NMR-Spektren der Verbindungen



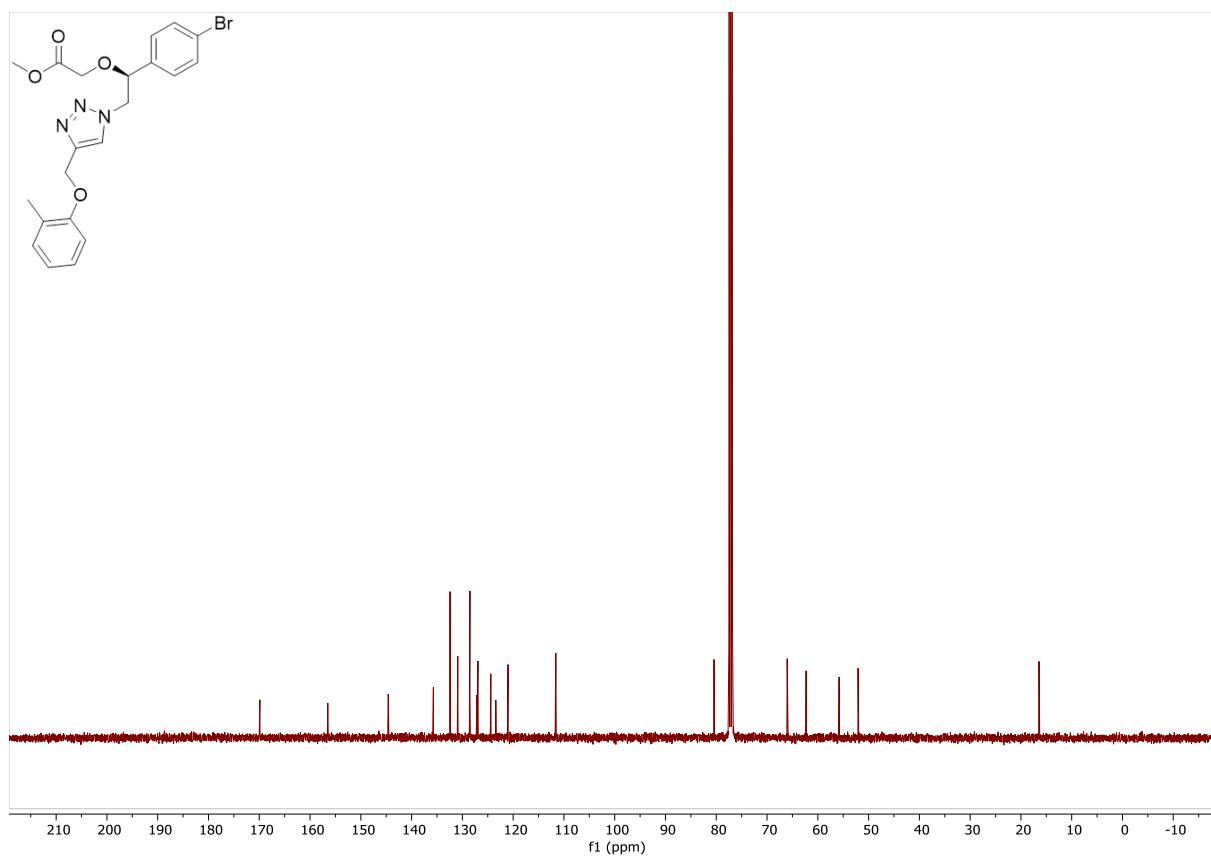
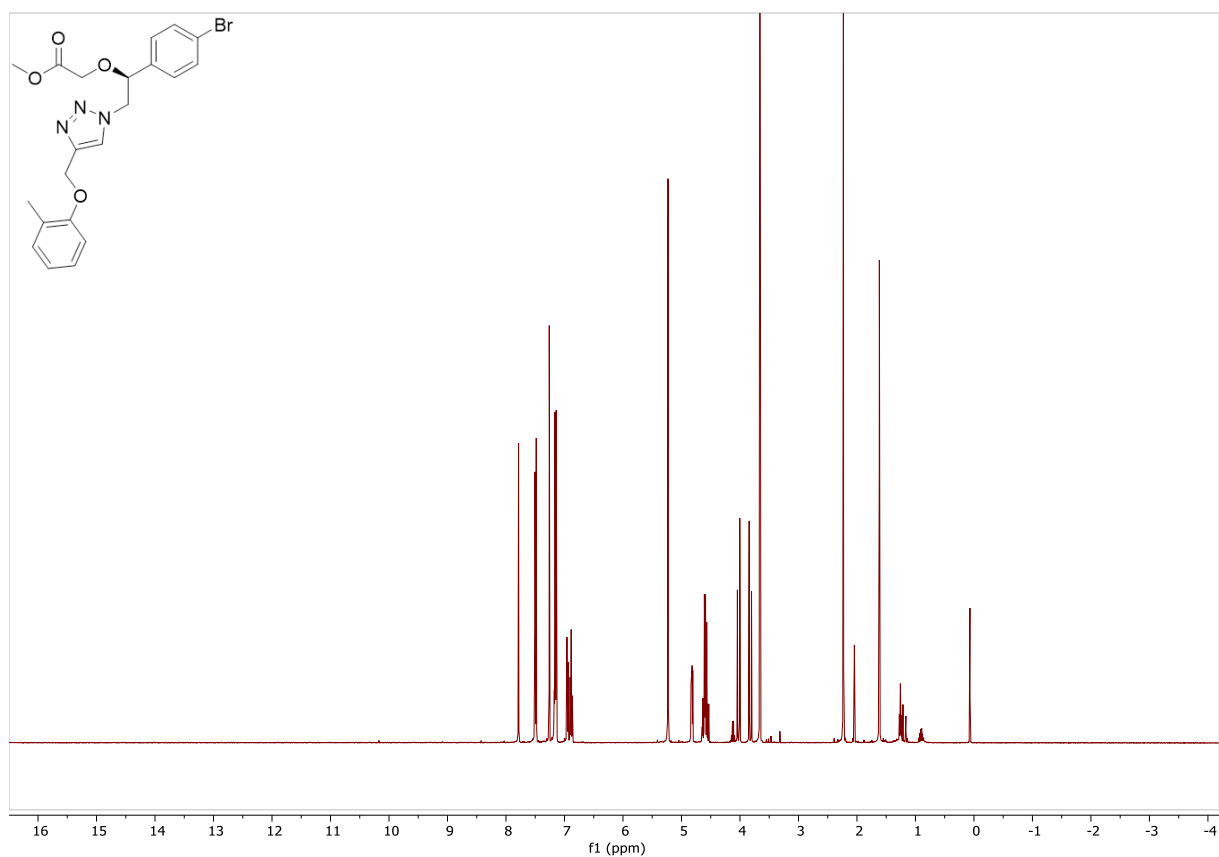


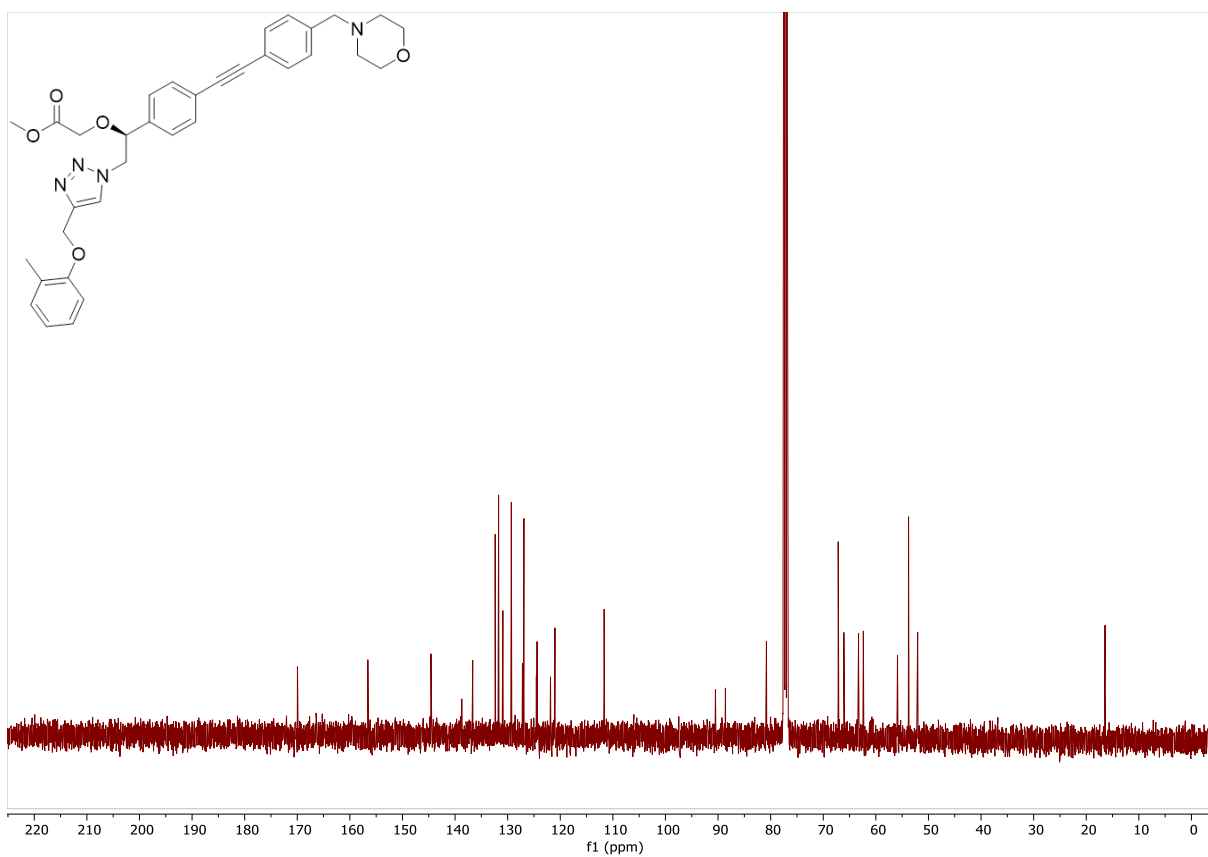
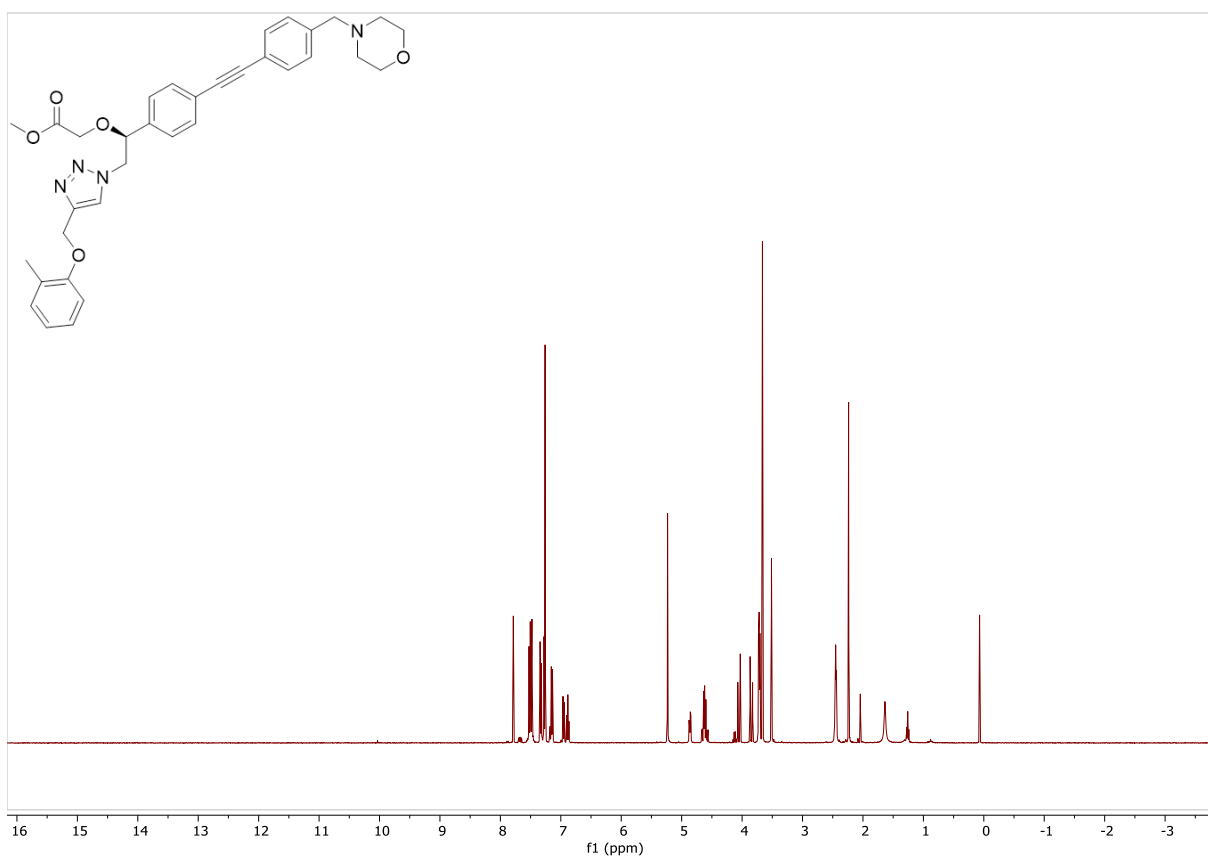
10. NMR-Spektren der Verbindungen



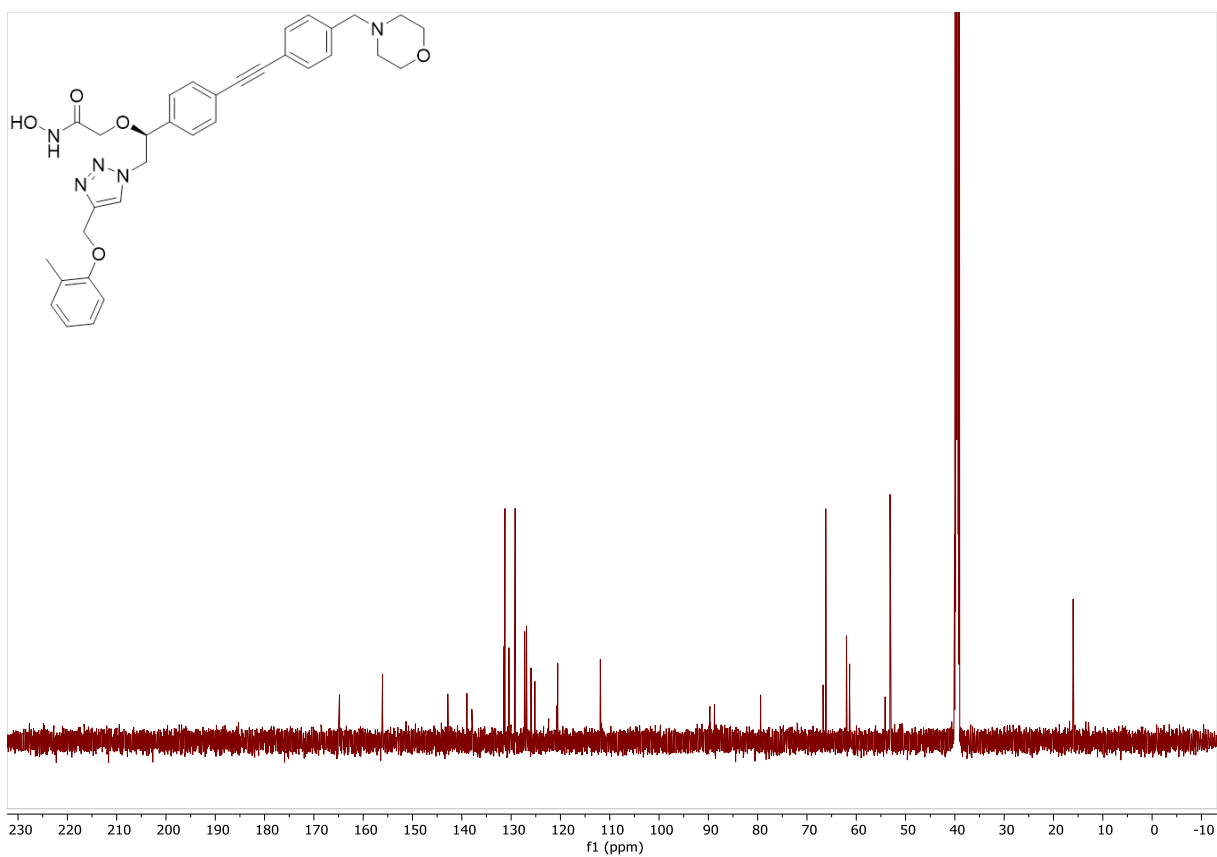
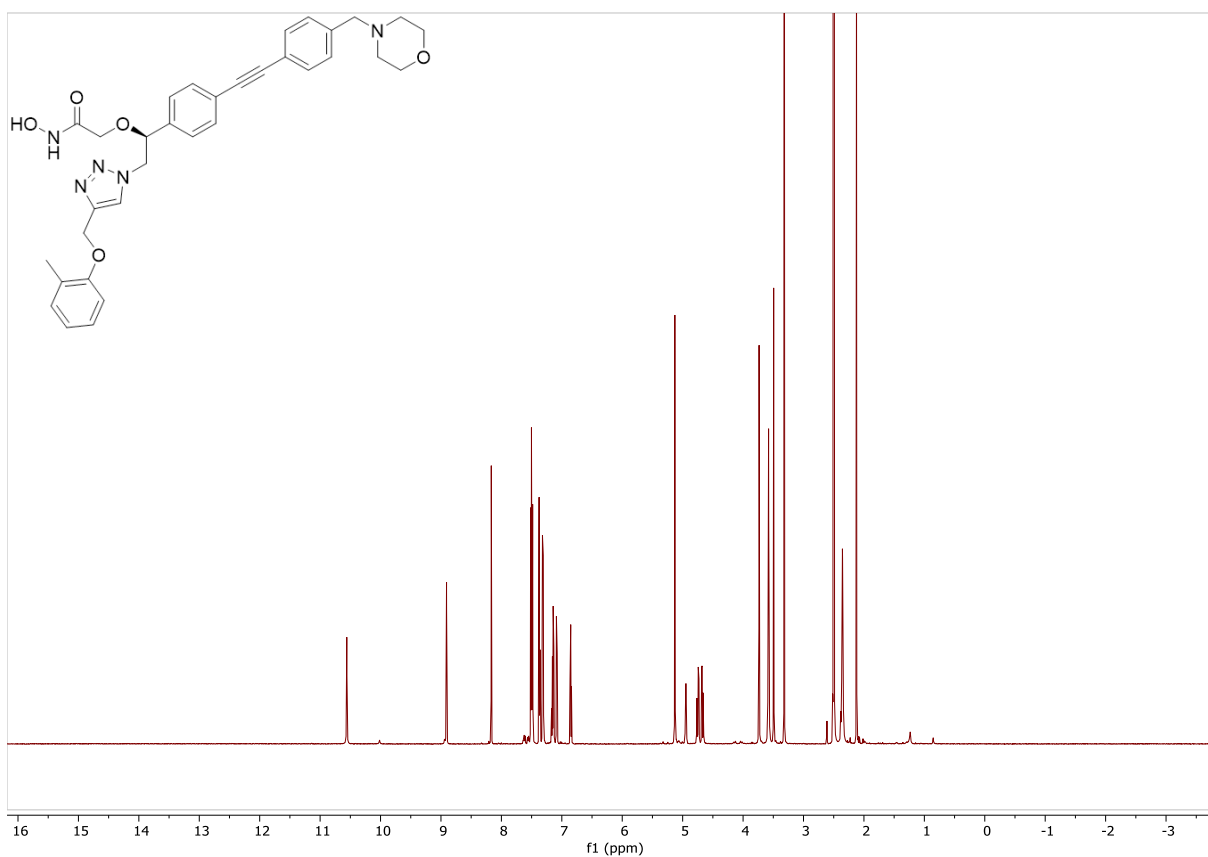


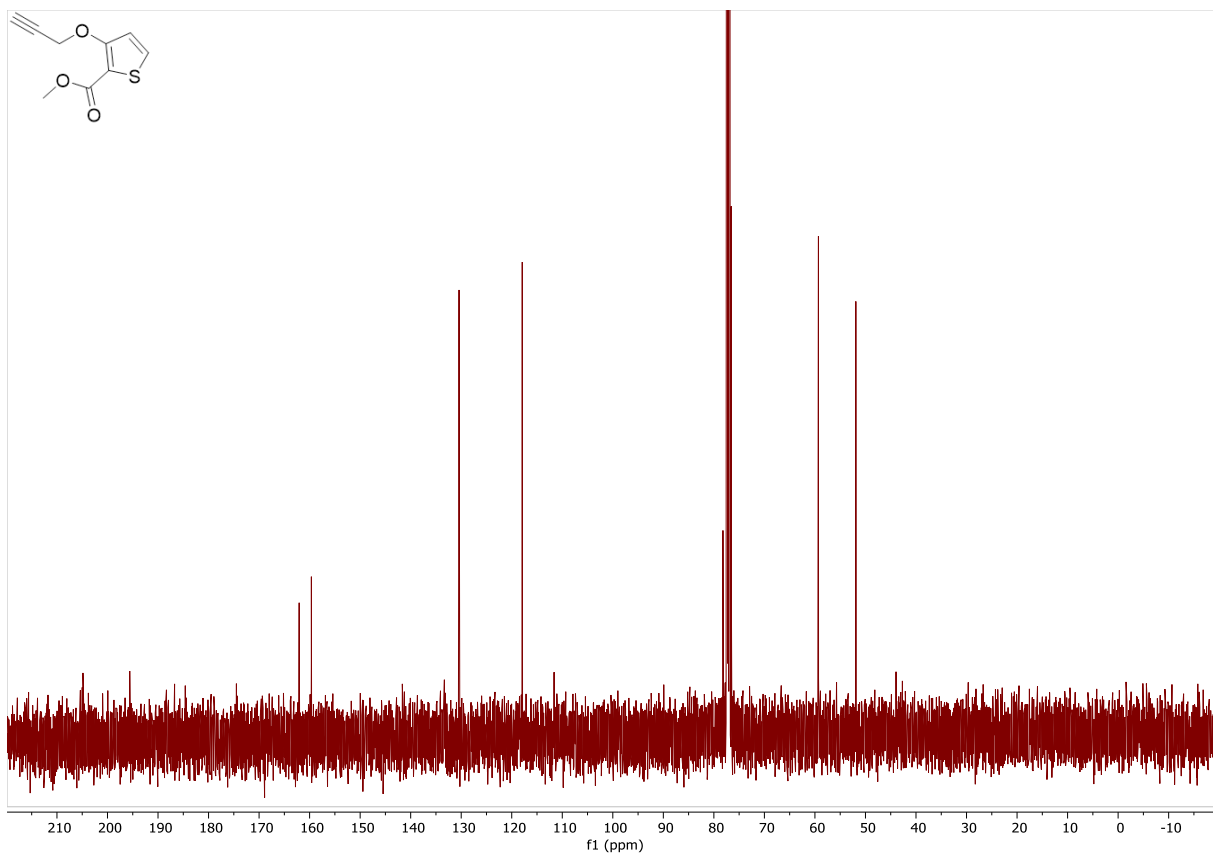
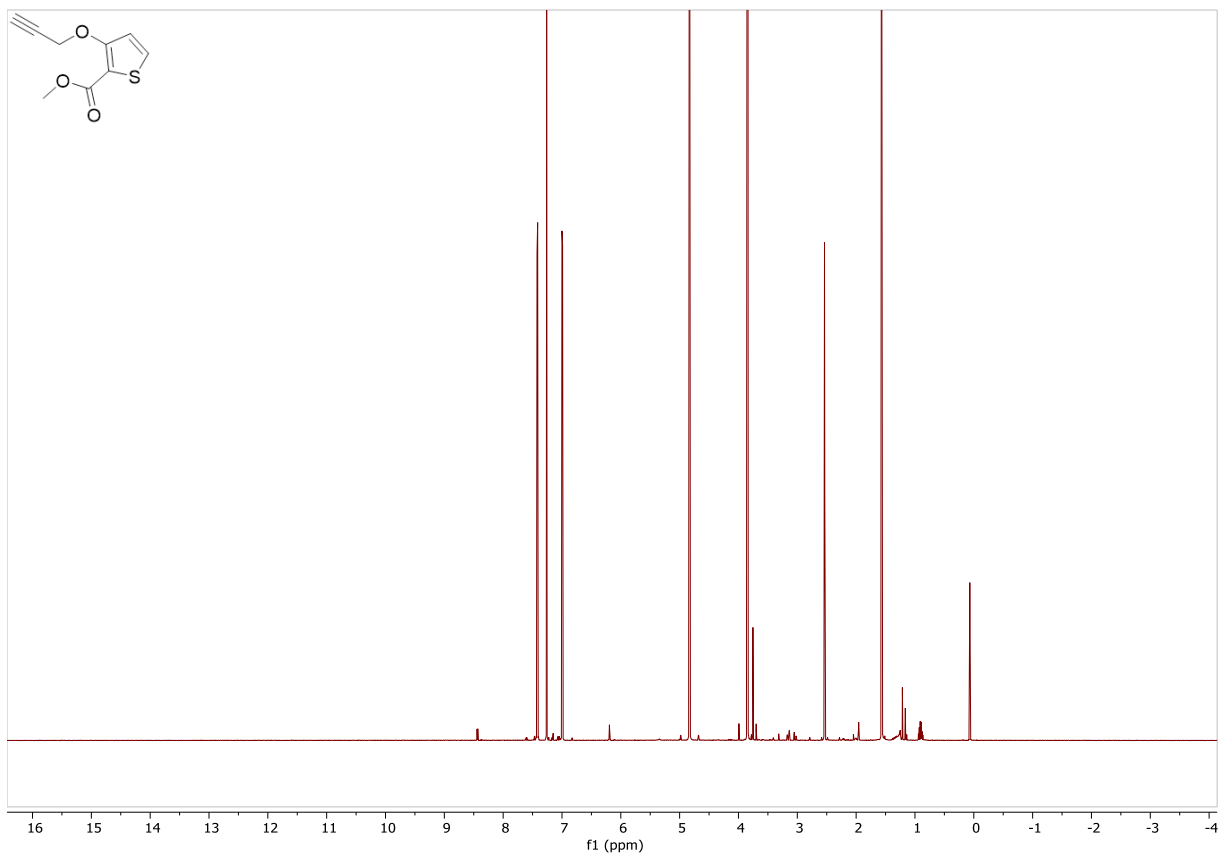
10. NMR-Spektren der Verbindungen



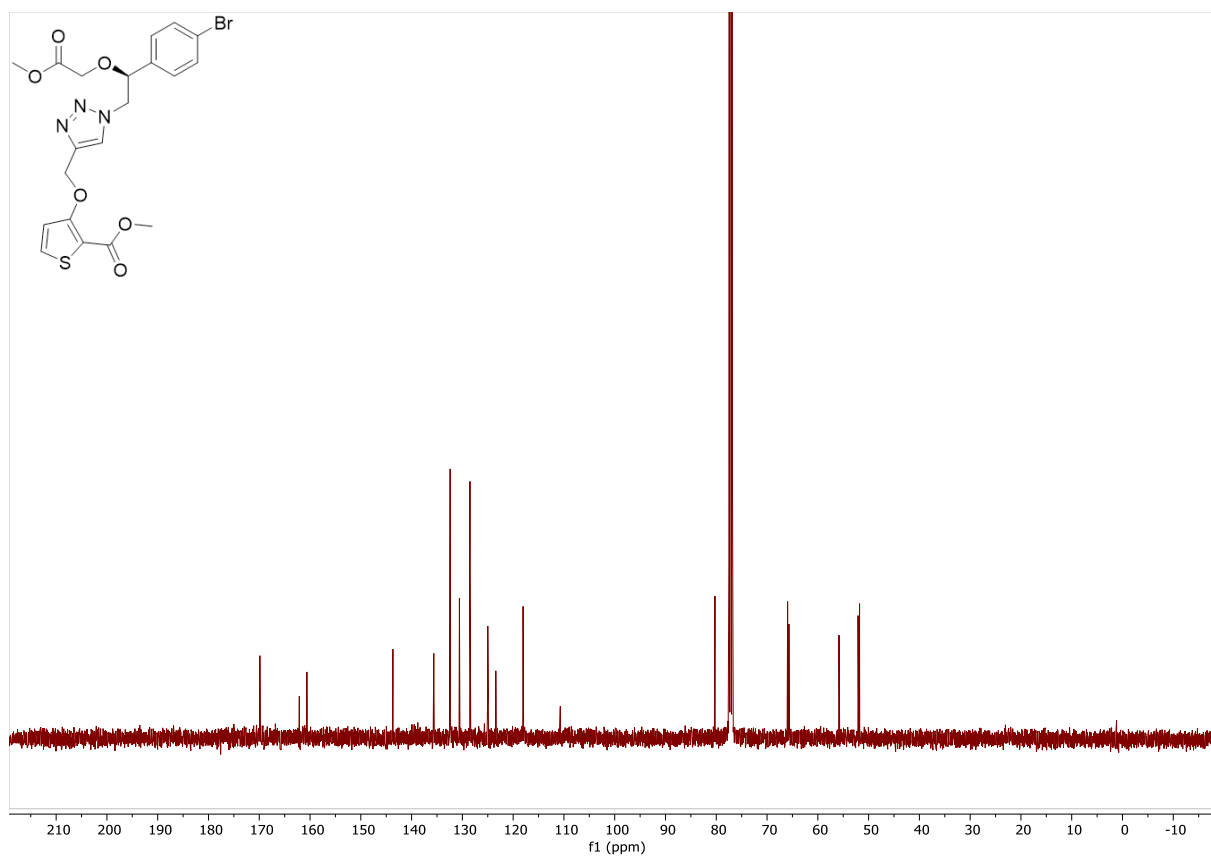
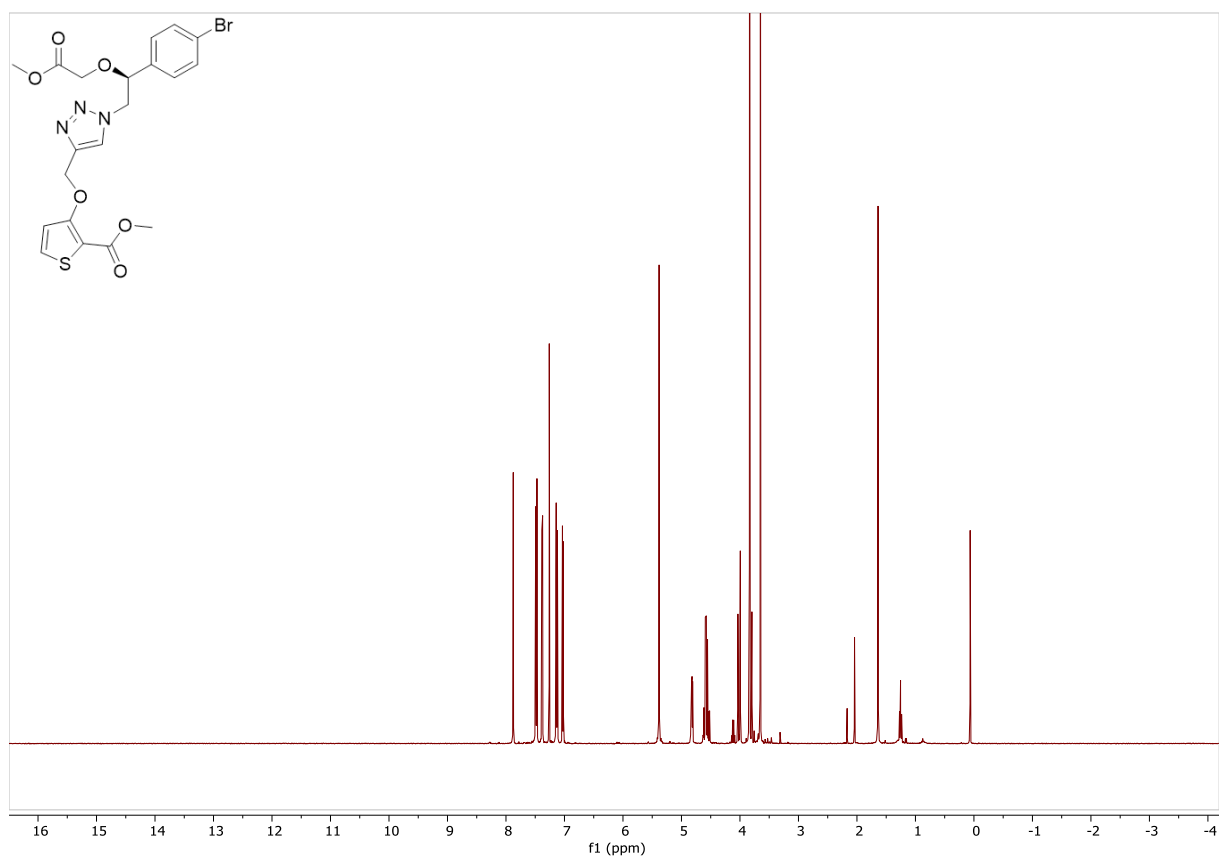


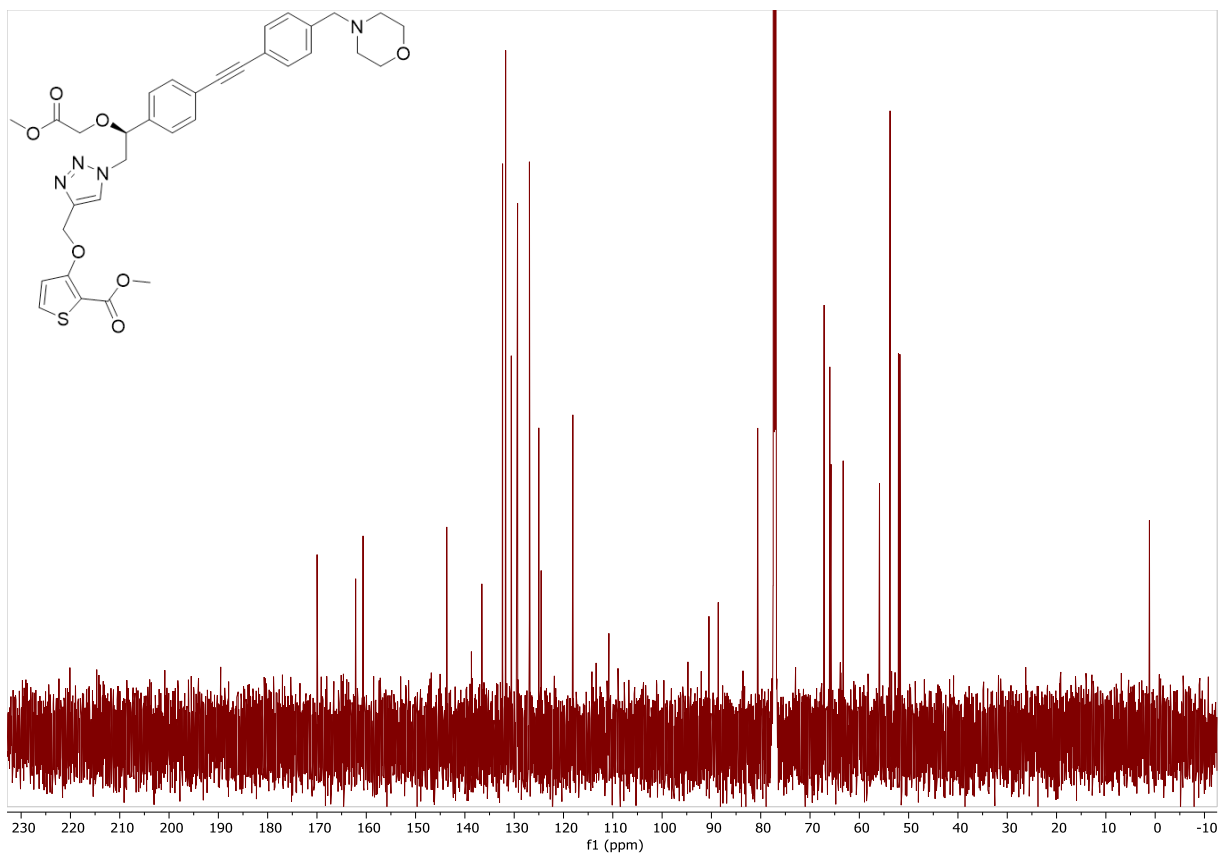
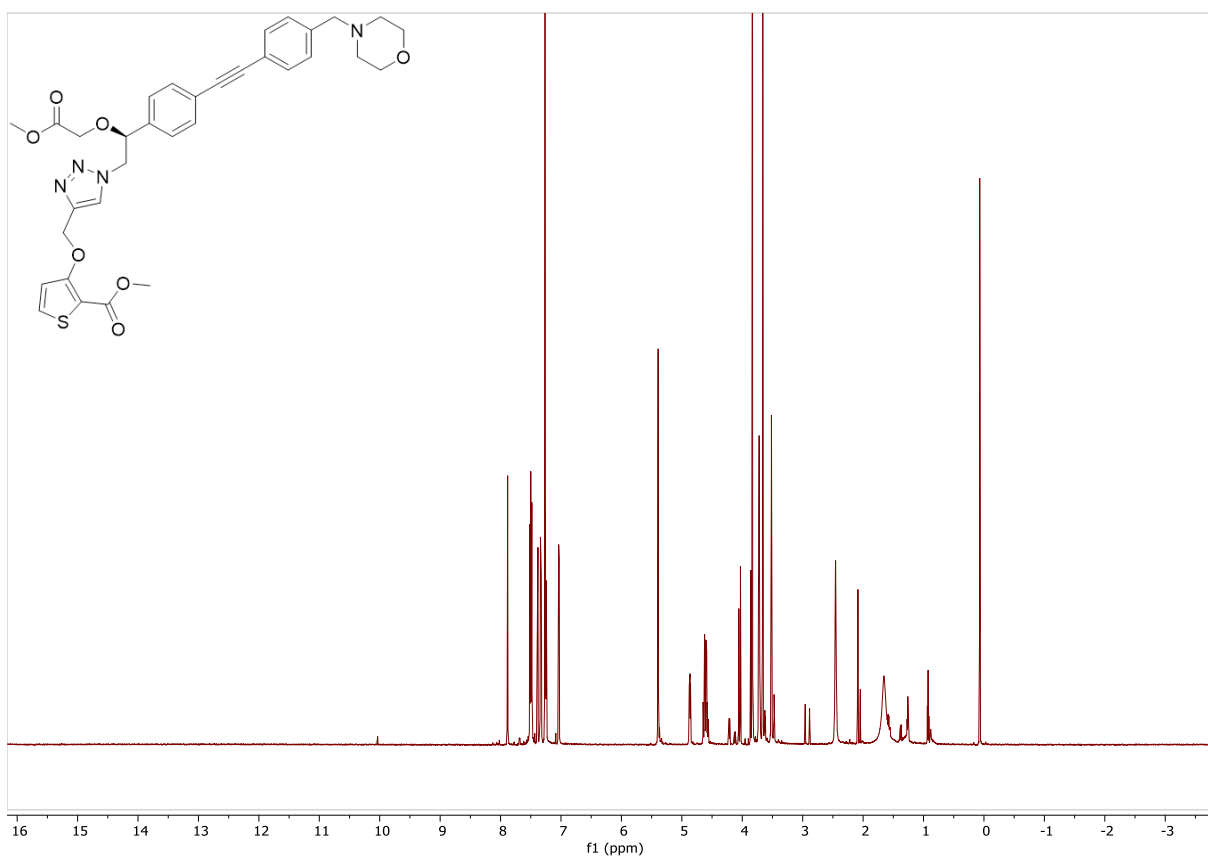
10. NMR-Spektren der Verbindungen



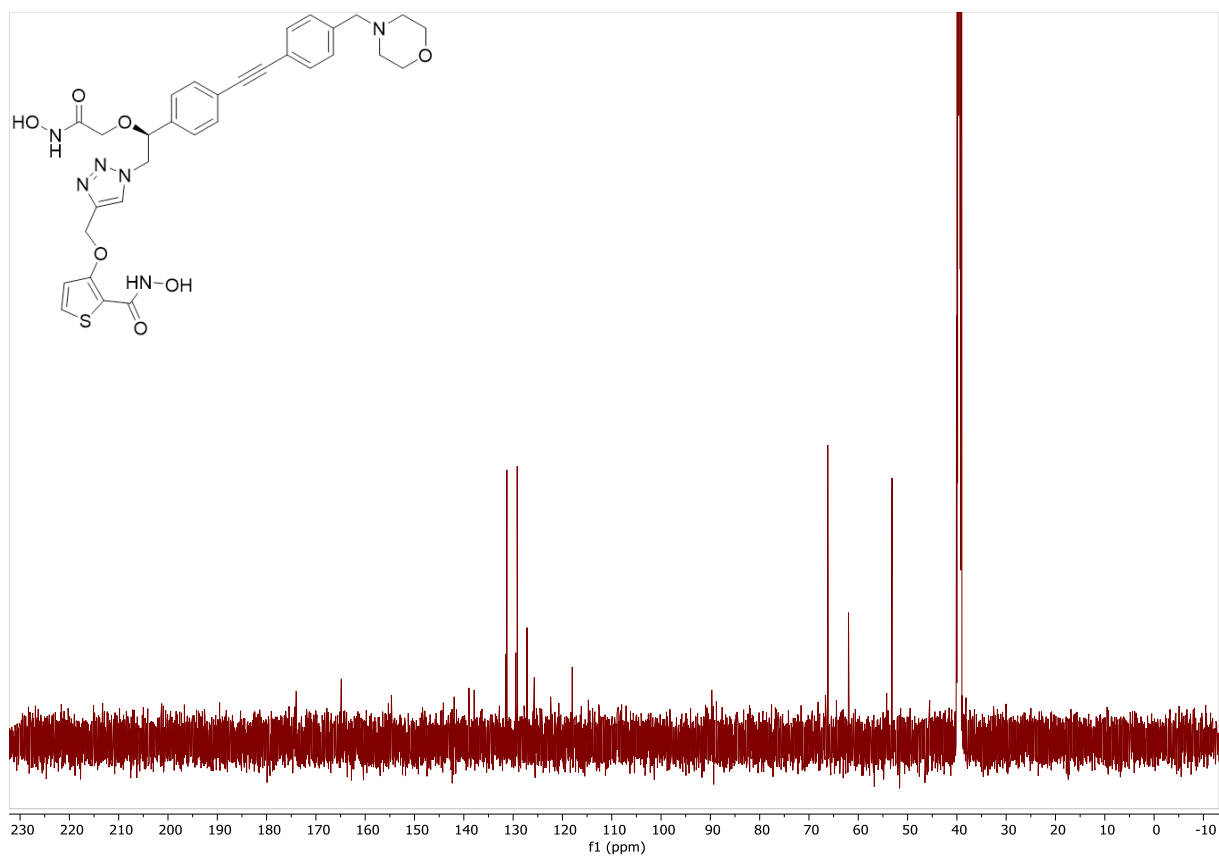
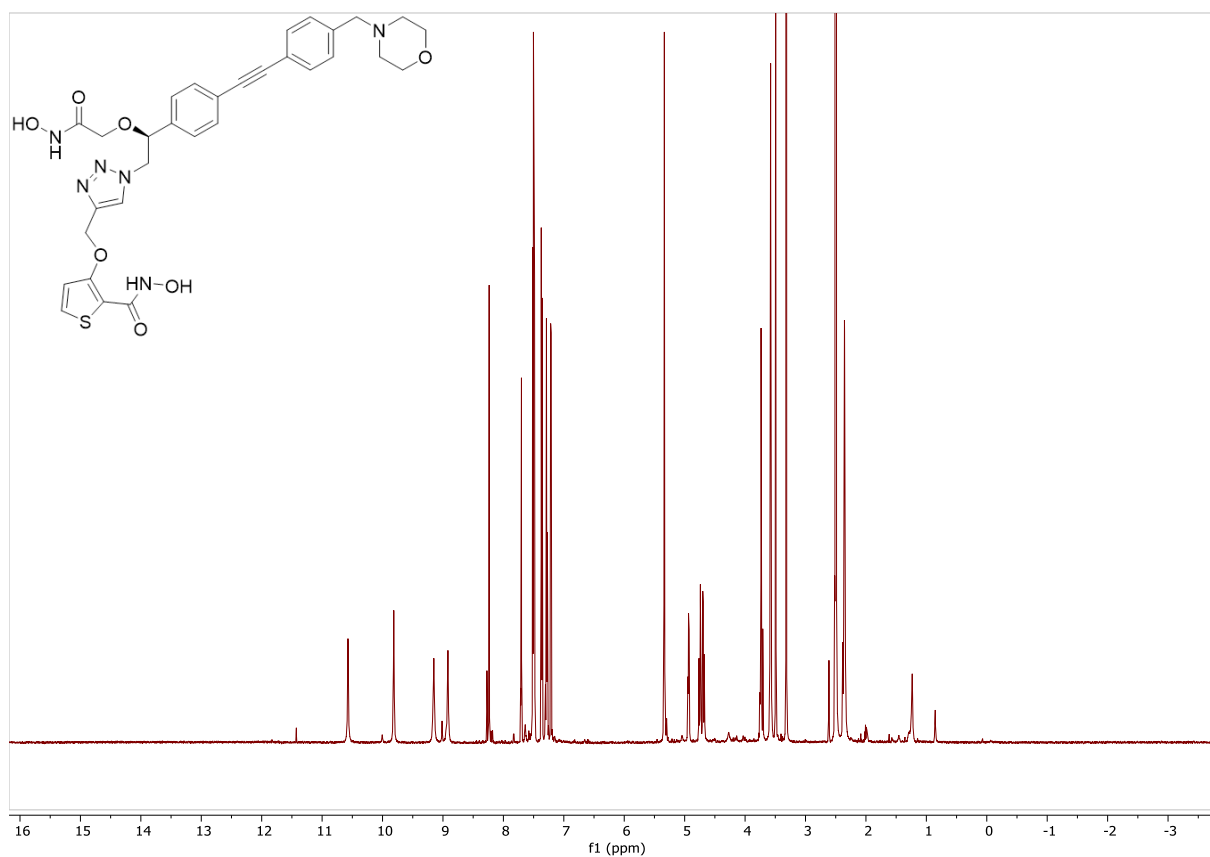


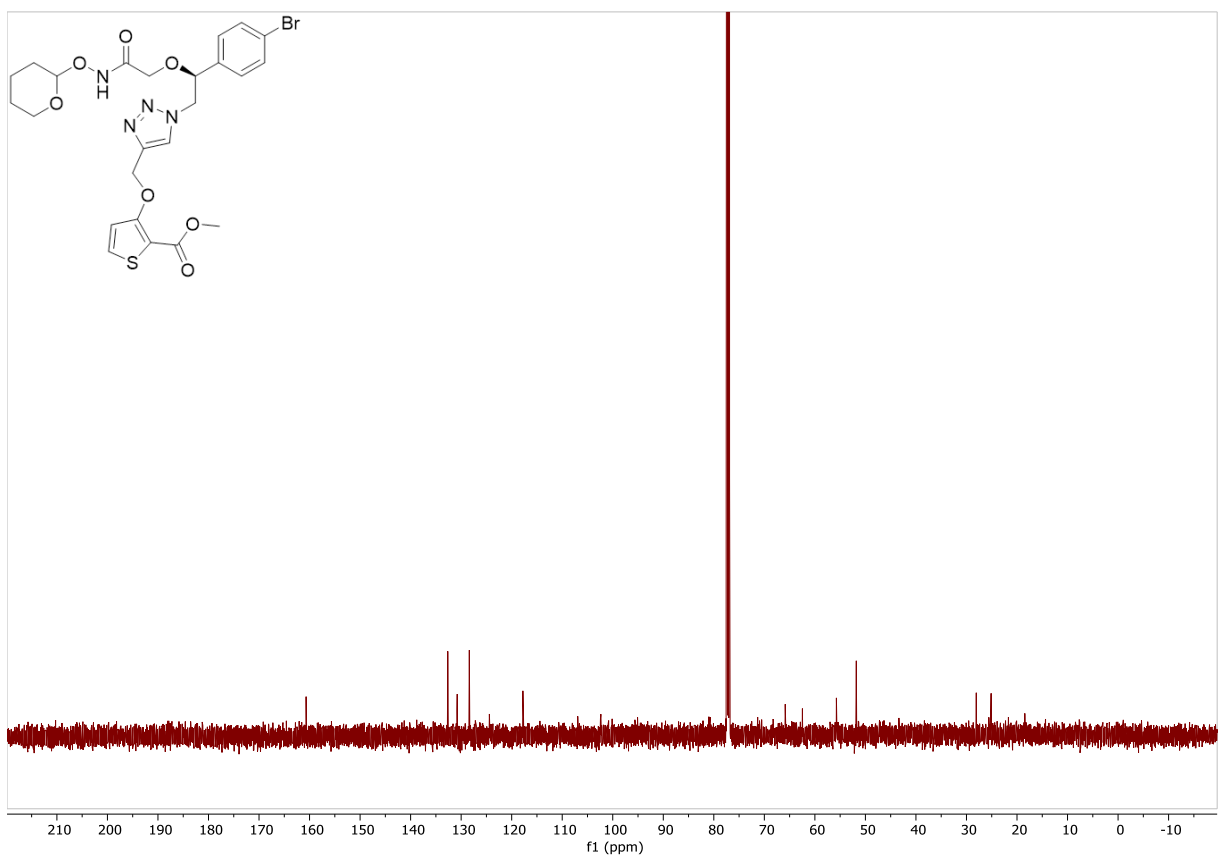
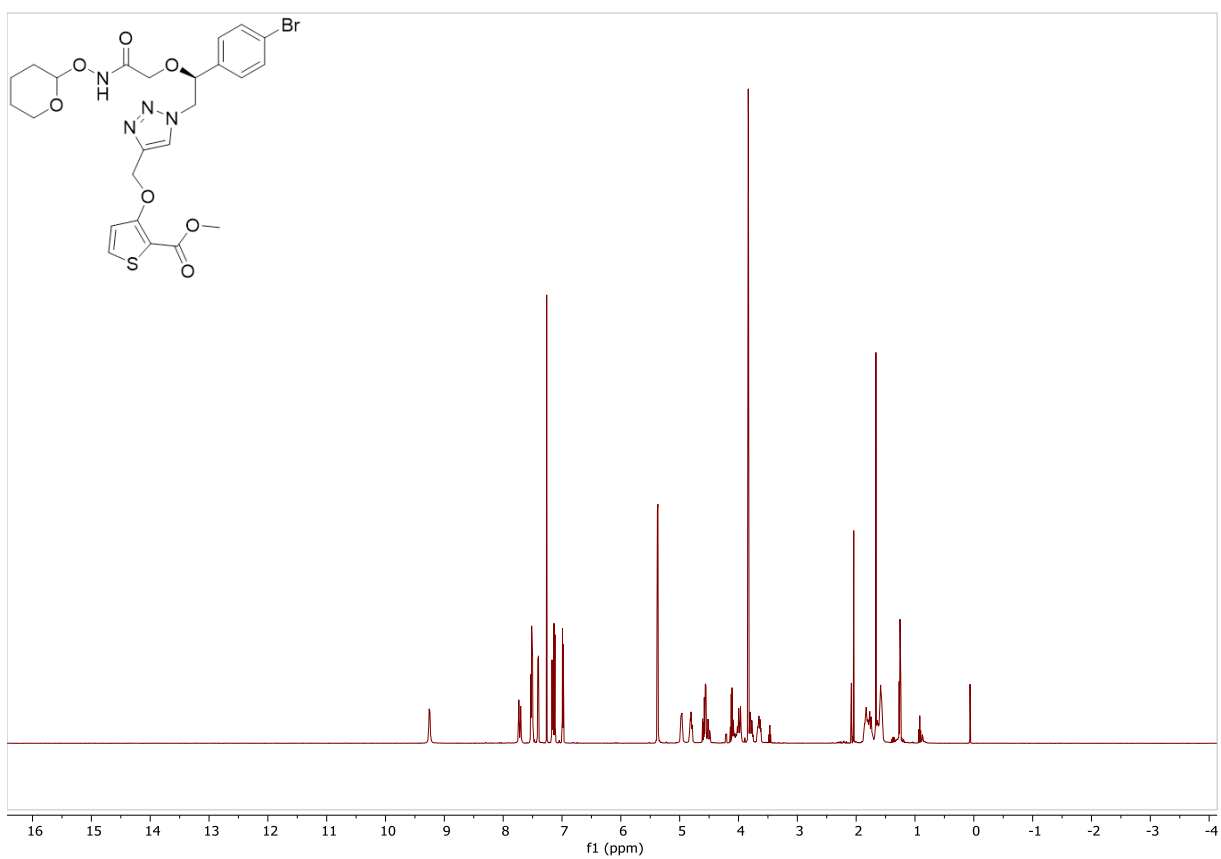
10. NMR-Spektren der Verbindungen



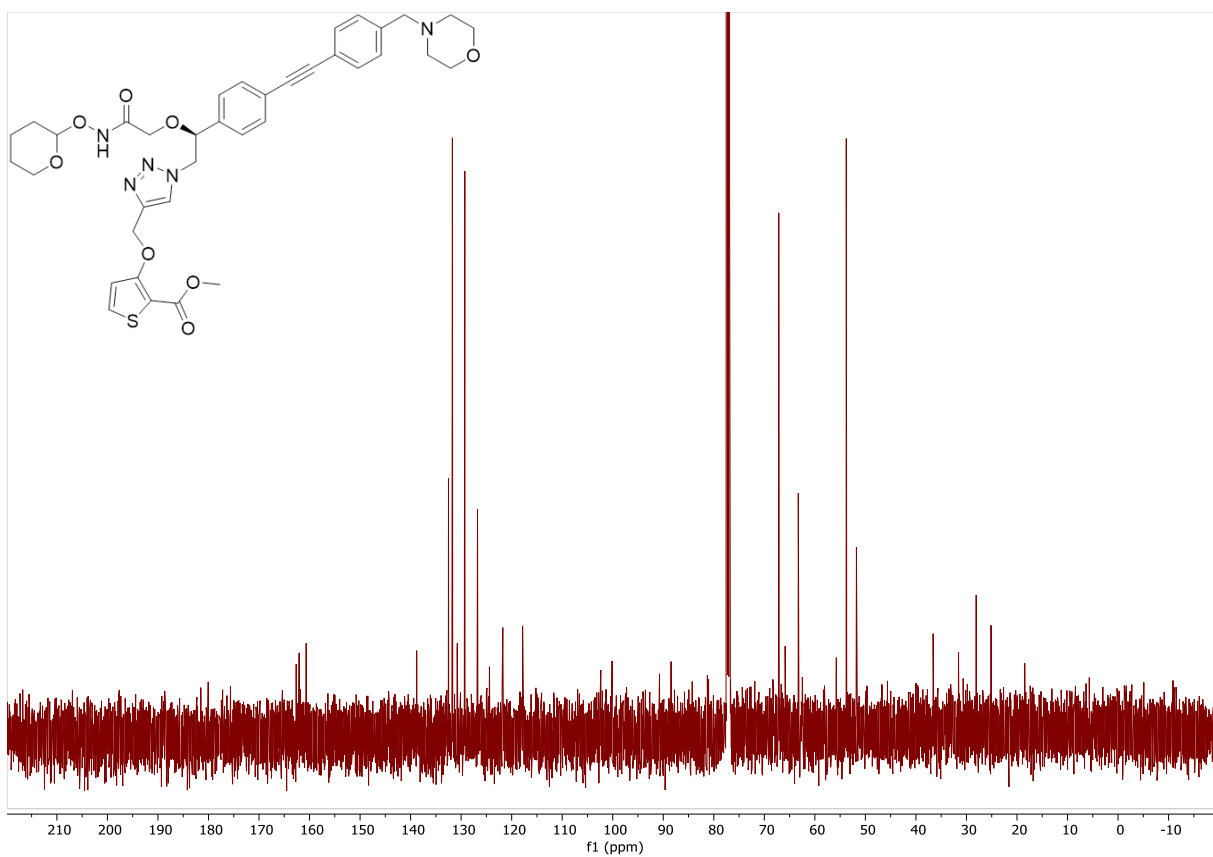
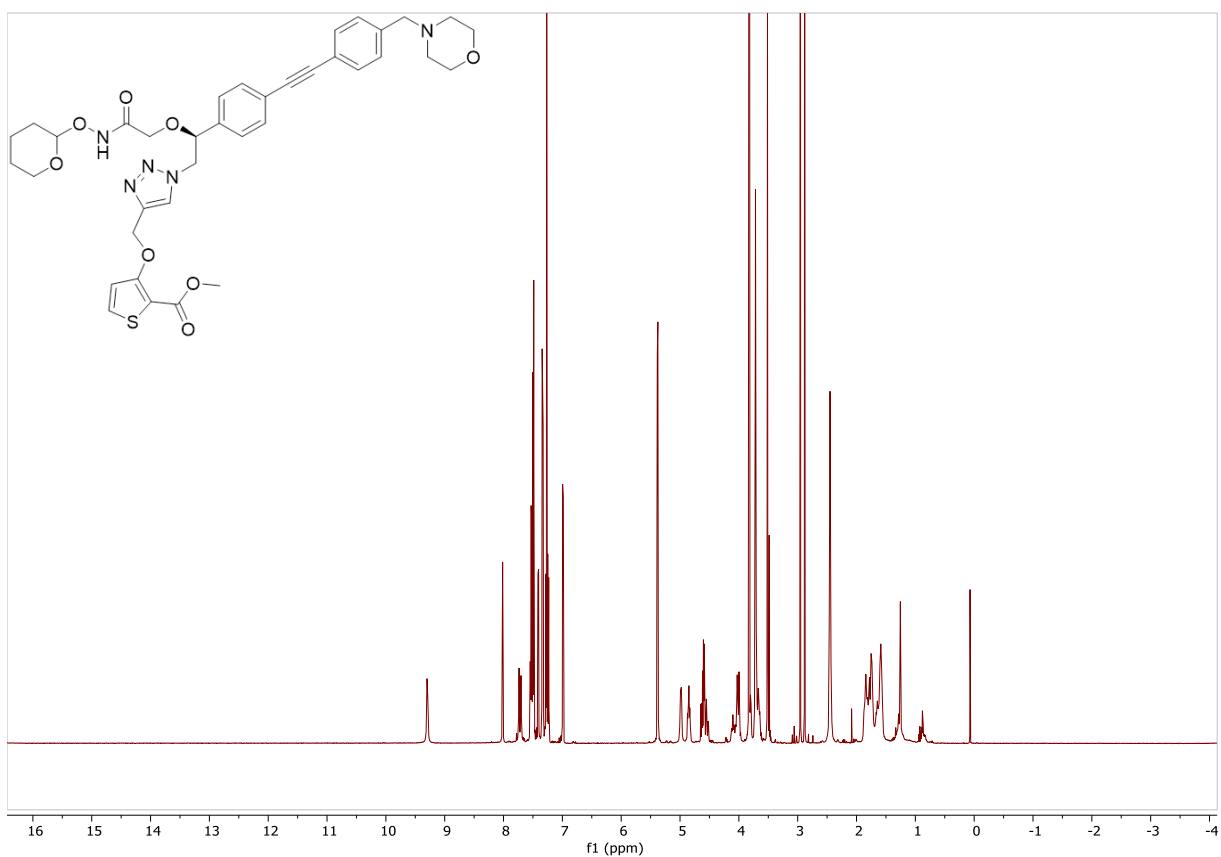


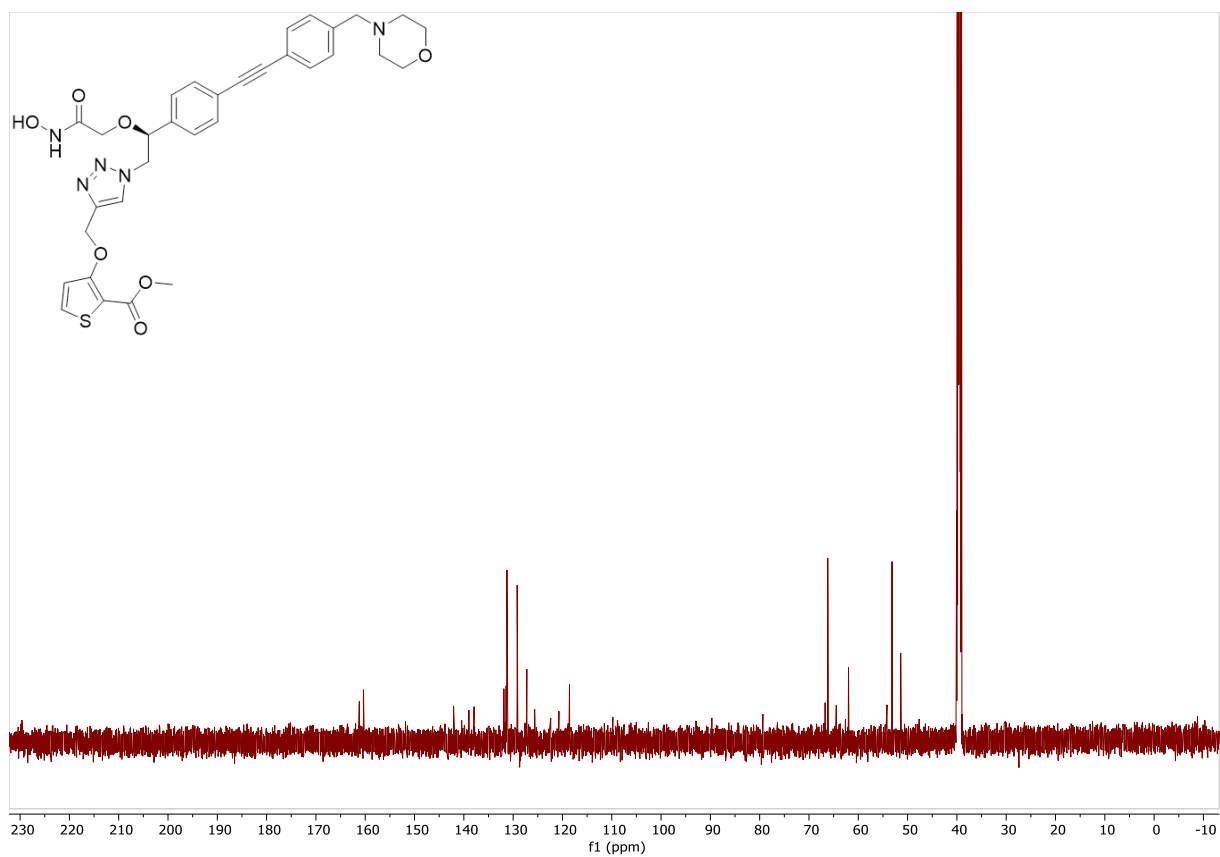
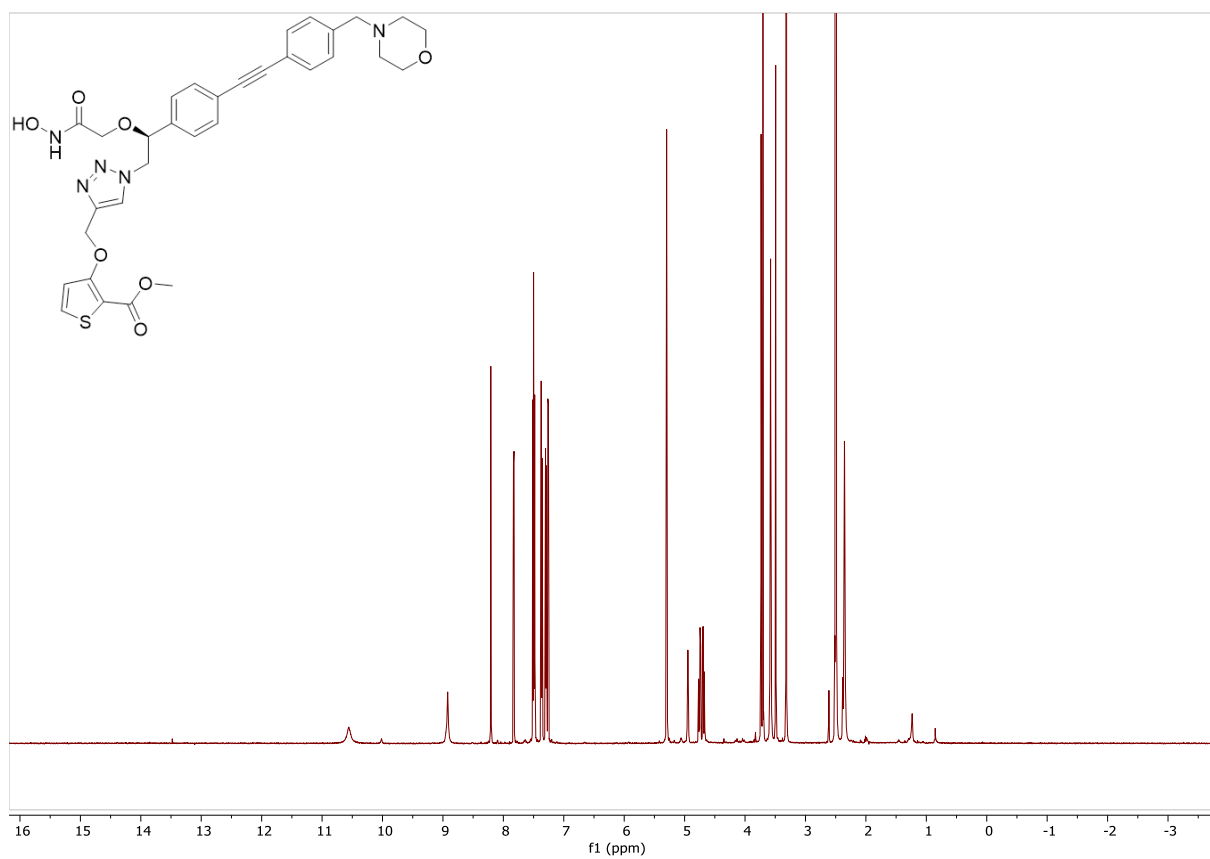
10. NMR-Spektren der Verbindungen



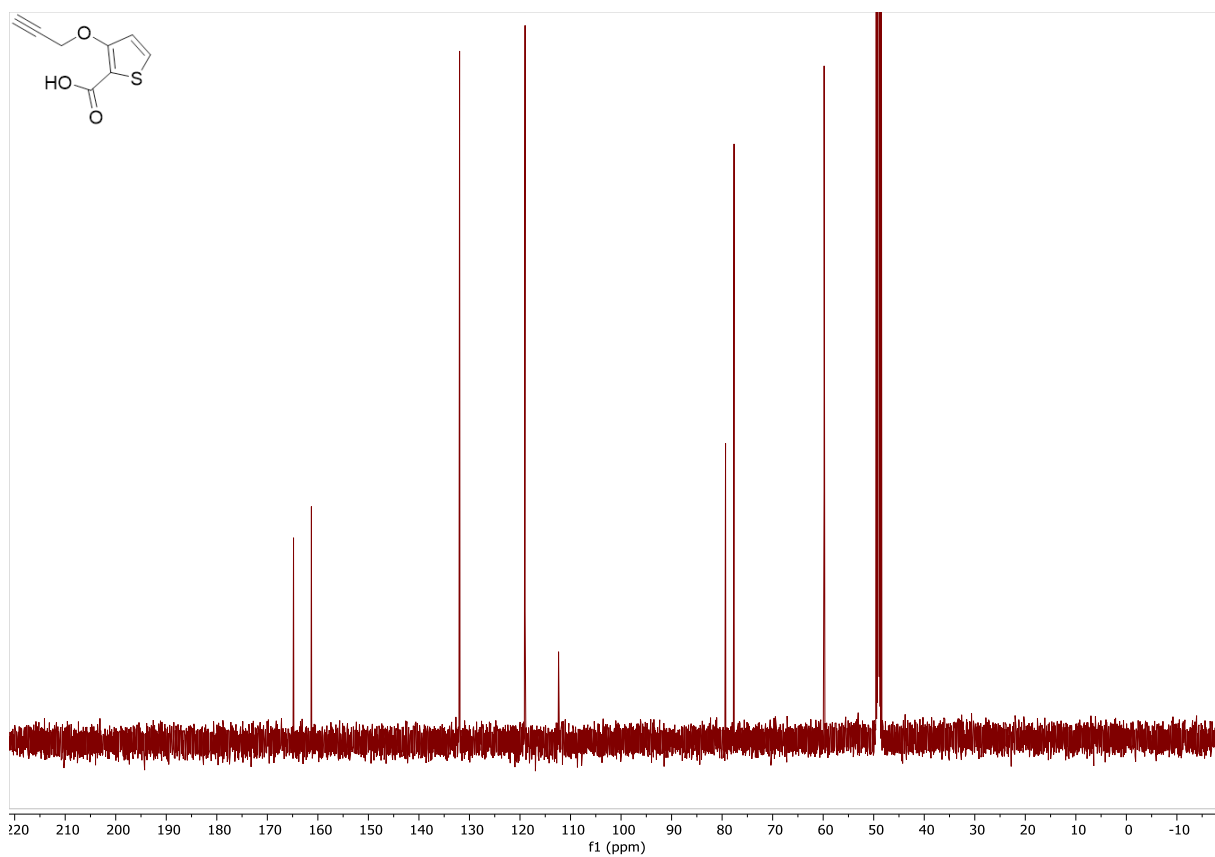
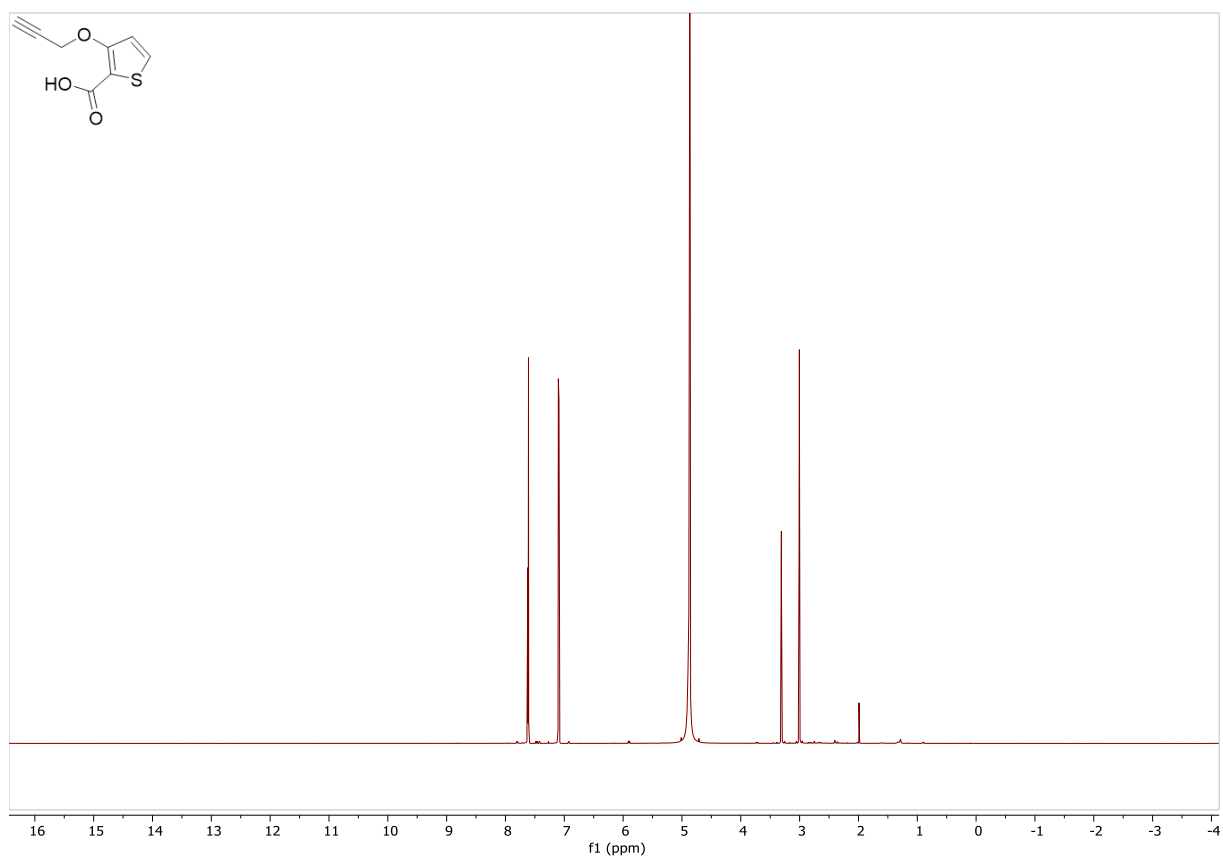


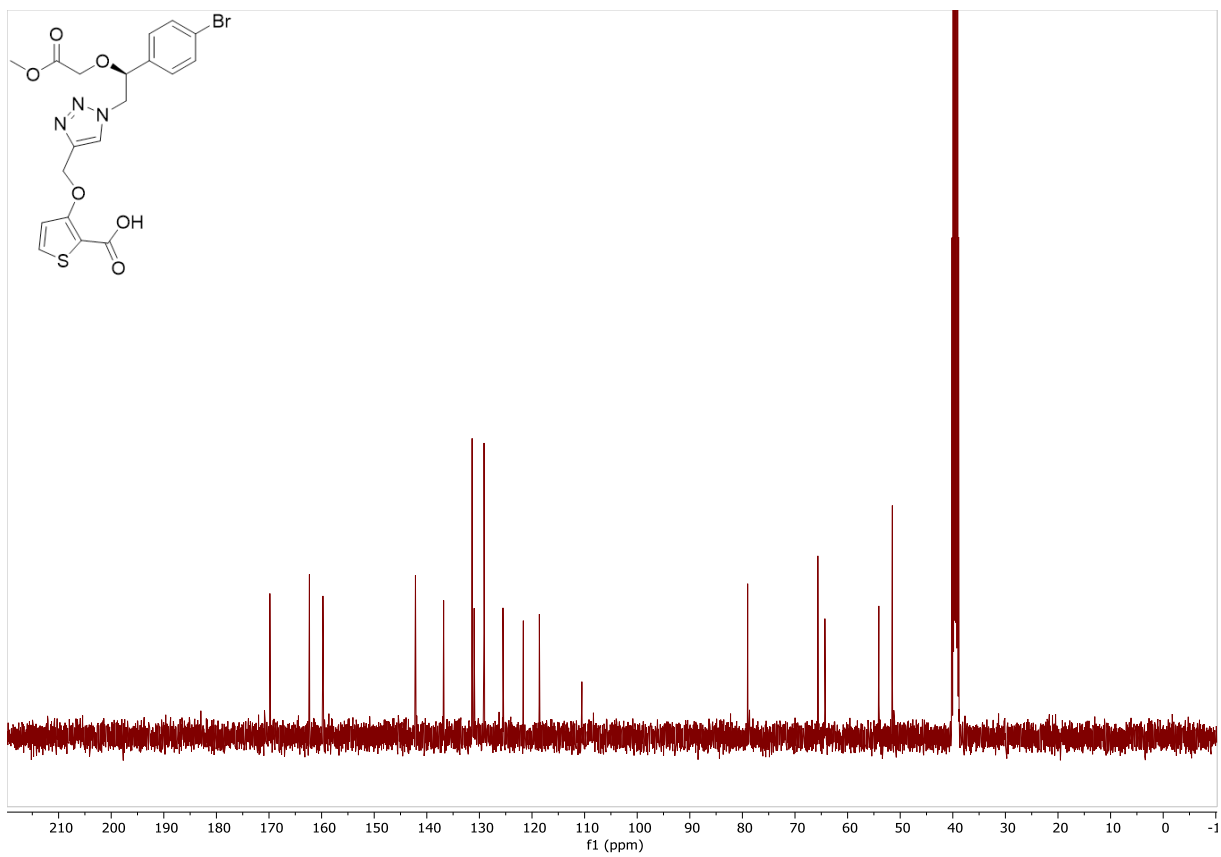
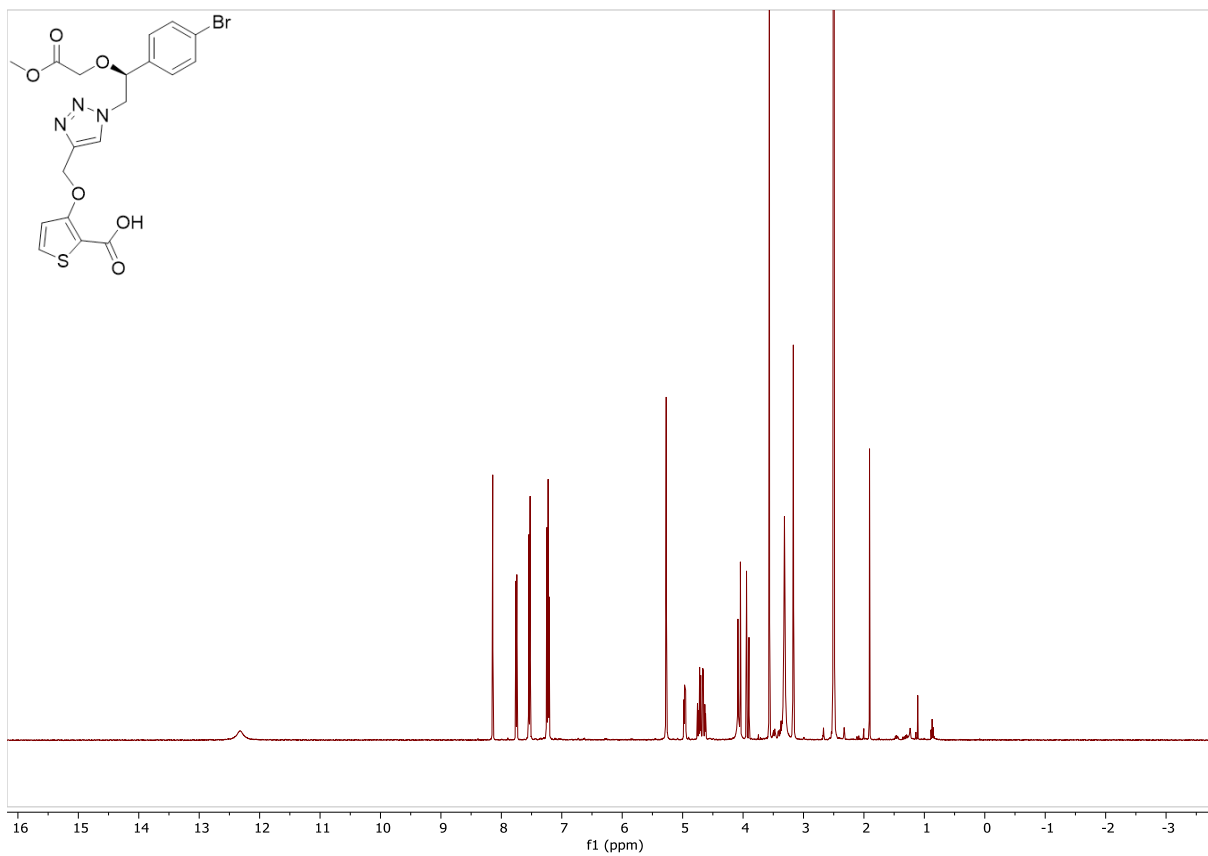
10. NMR-Spektren der Verbindungen



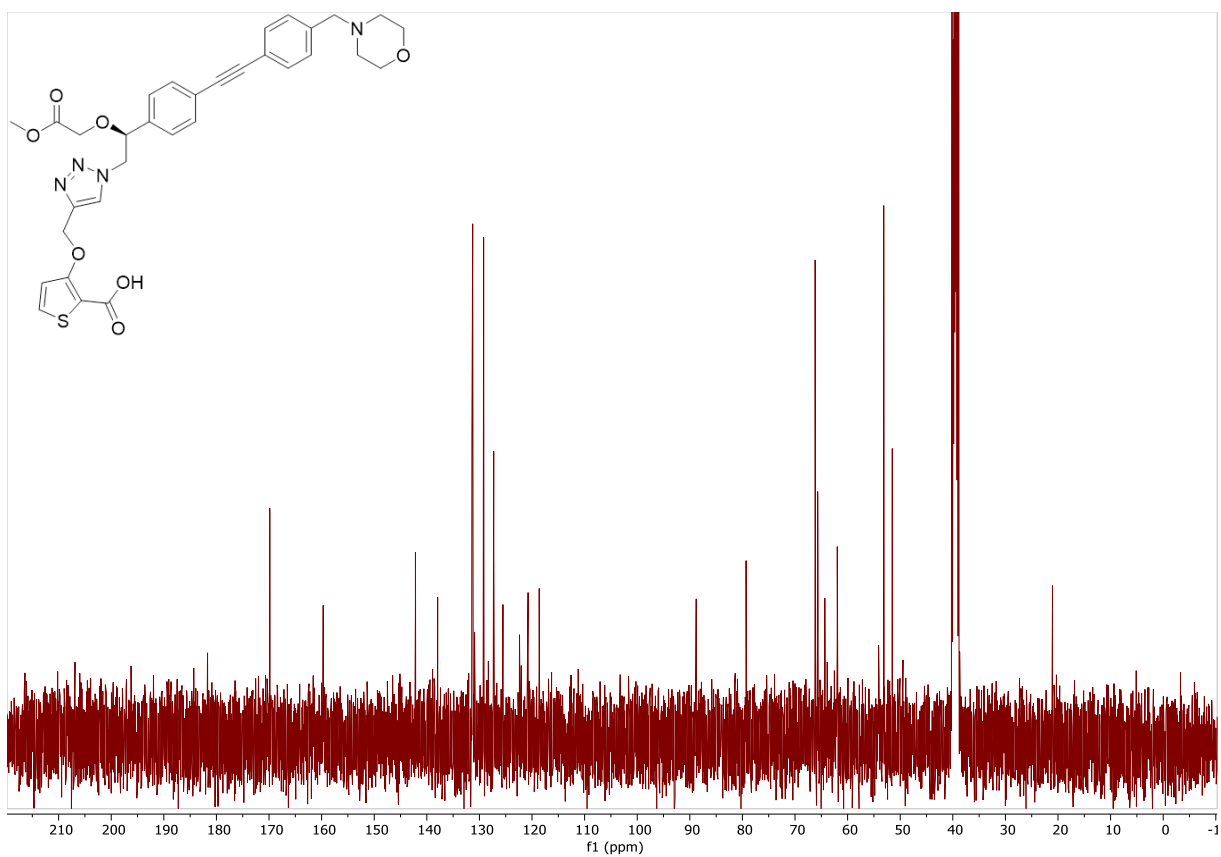
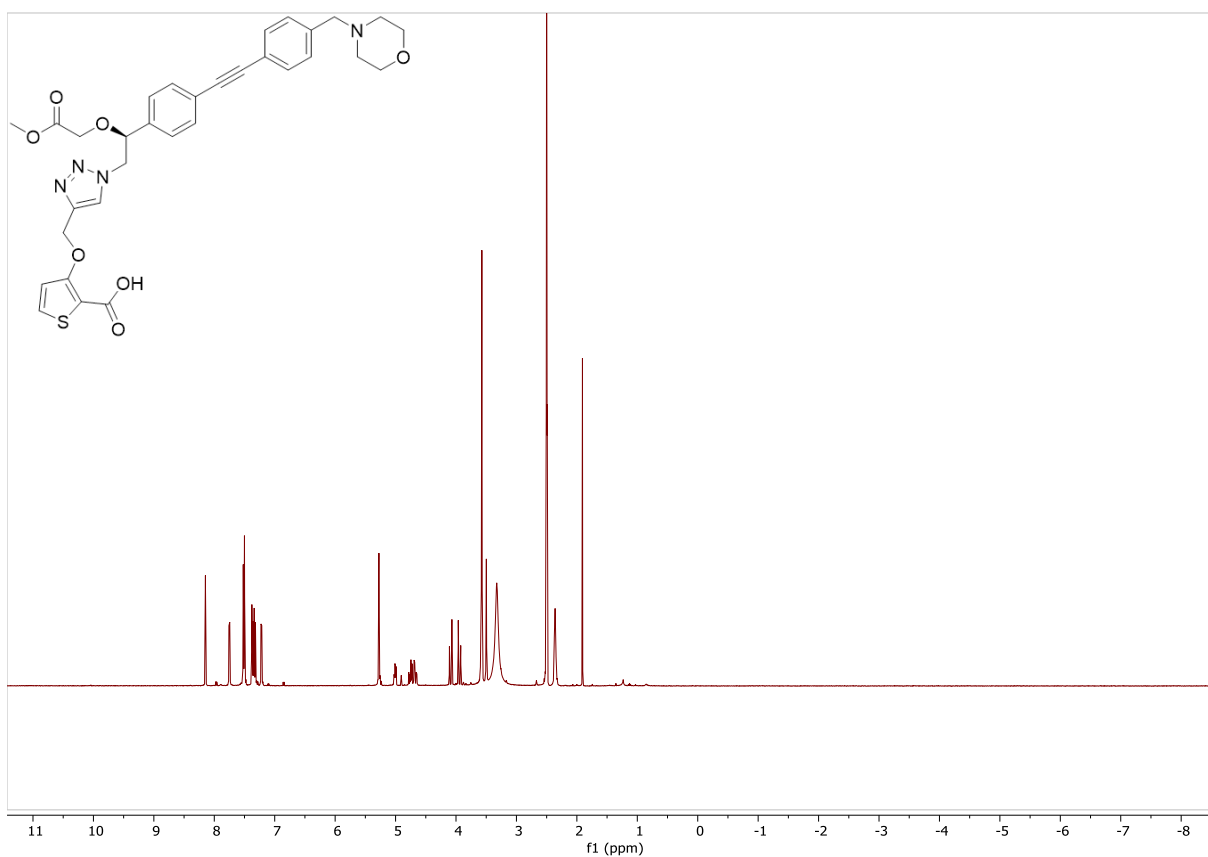


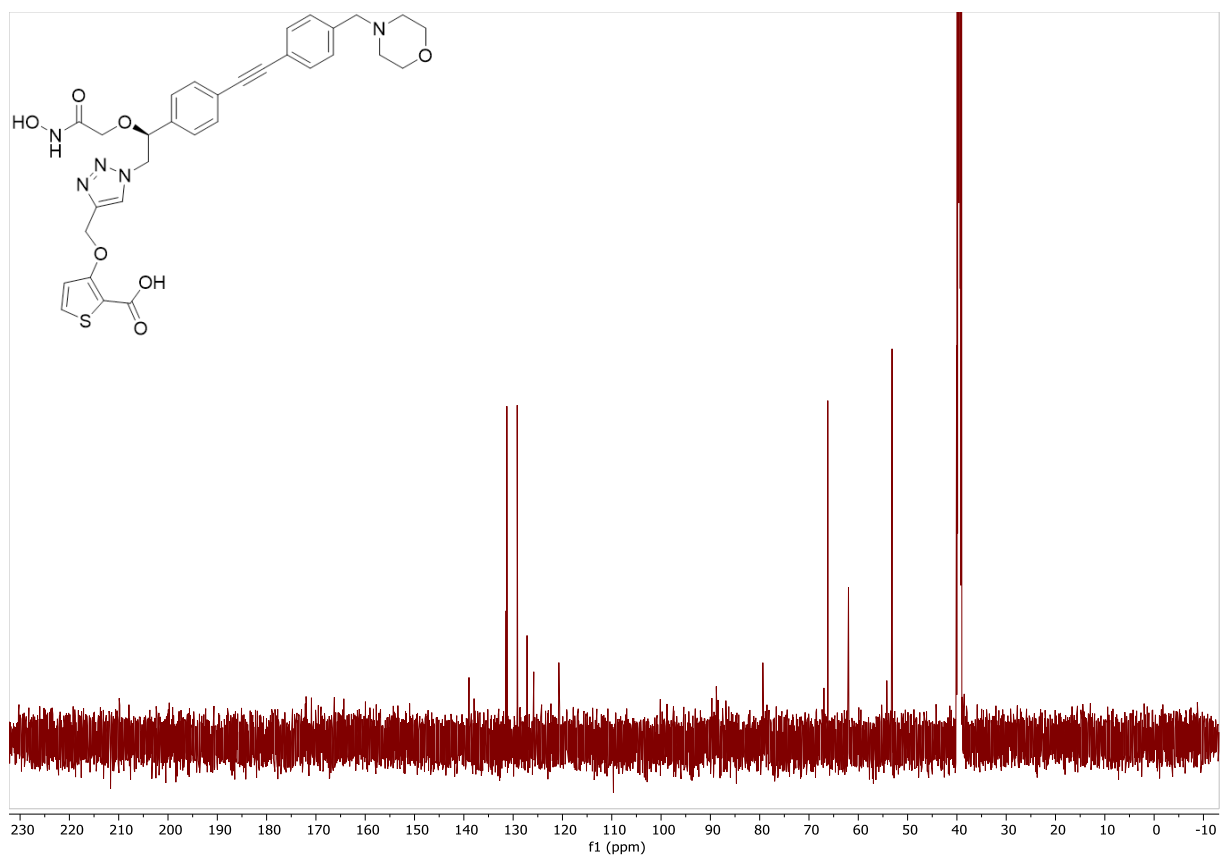
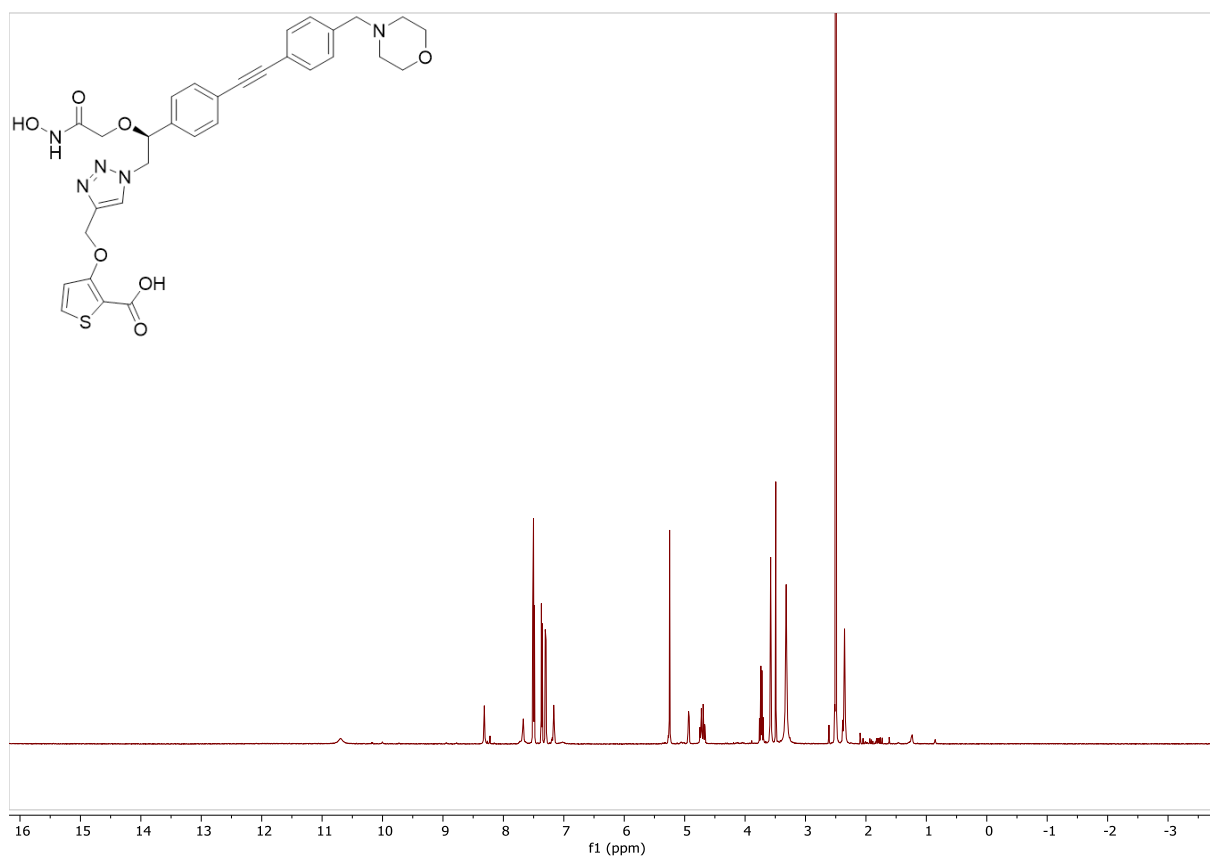
10. NMR-Spektren der Verbindungen



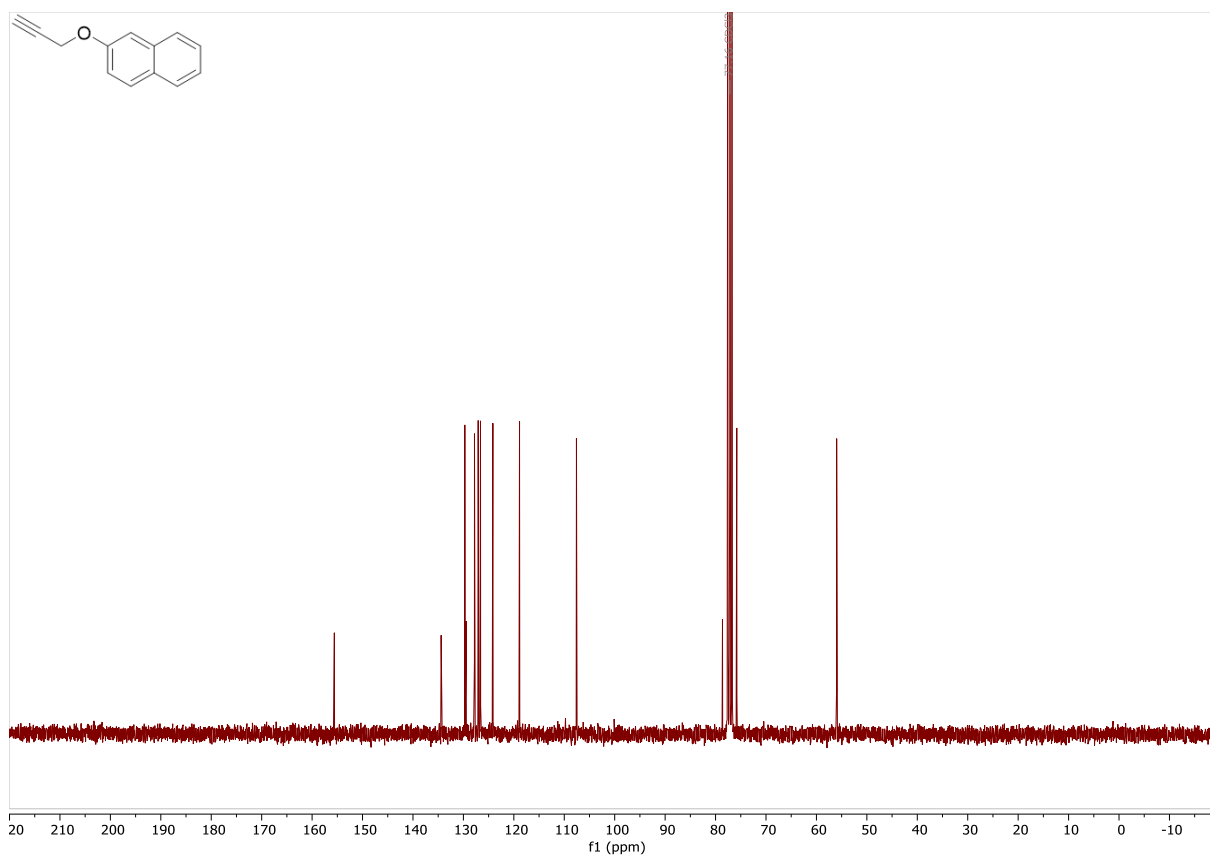
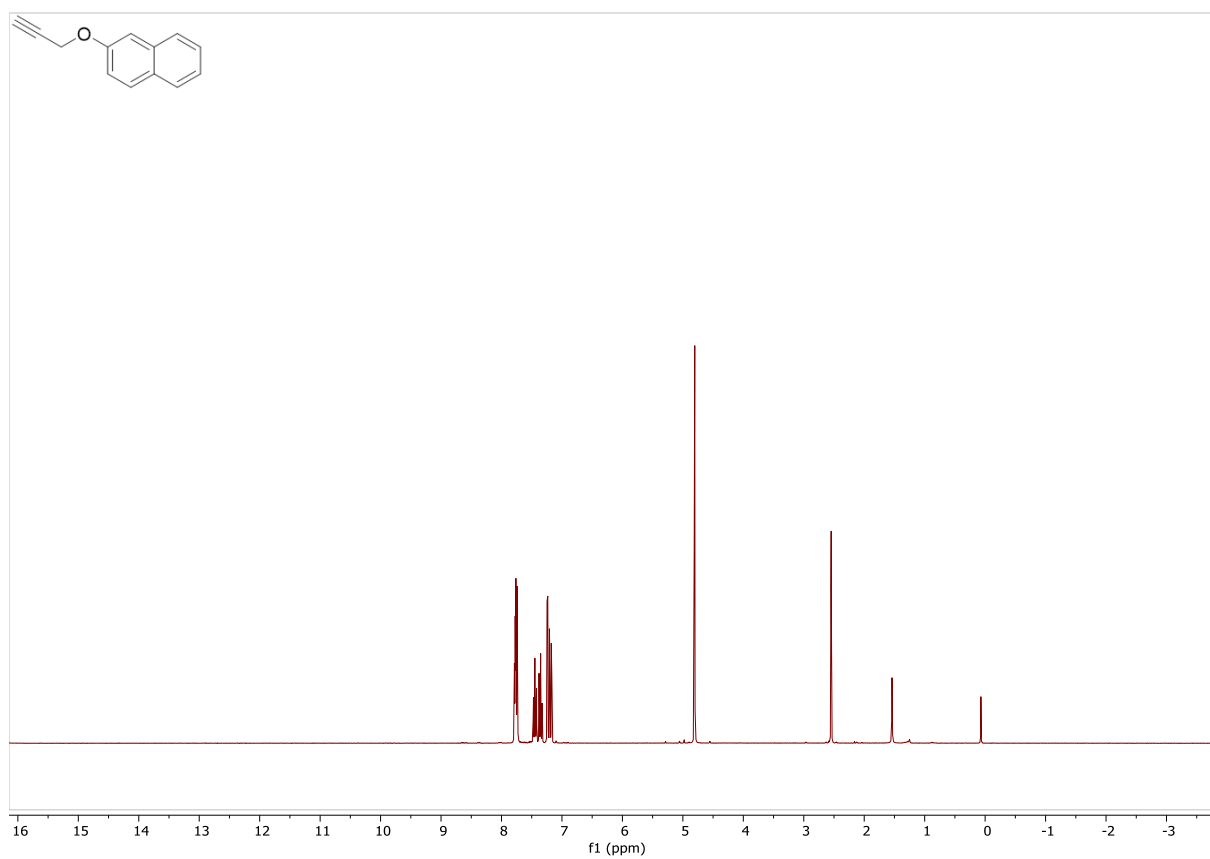


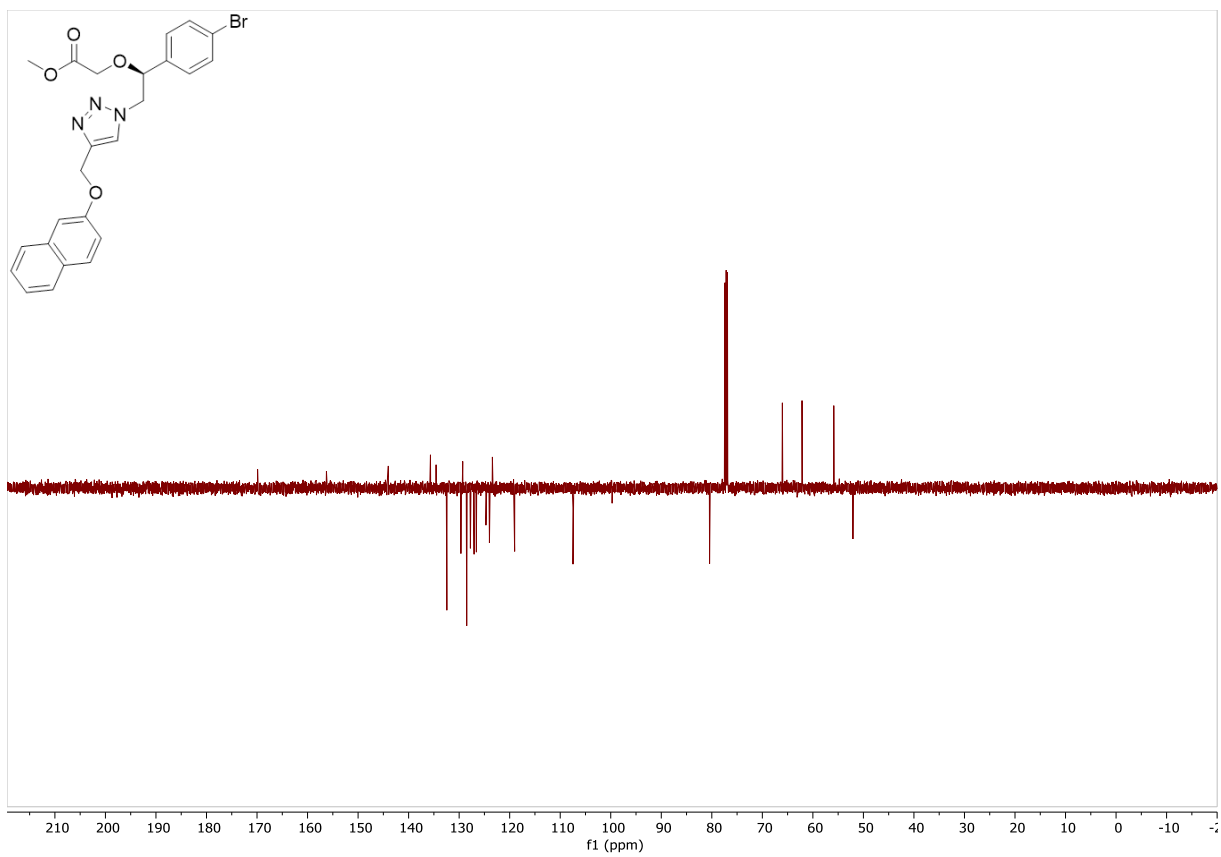
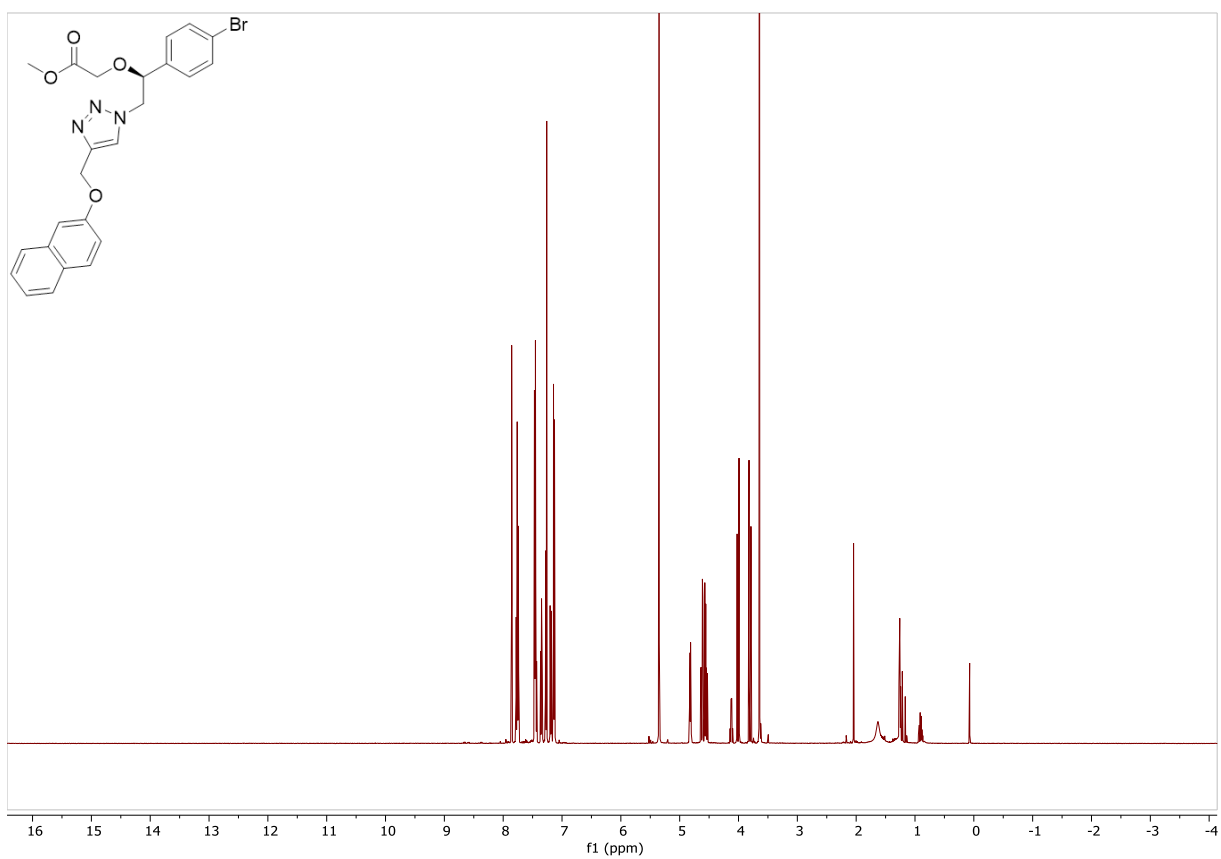
10. NMR-Spektren der Verbindungen



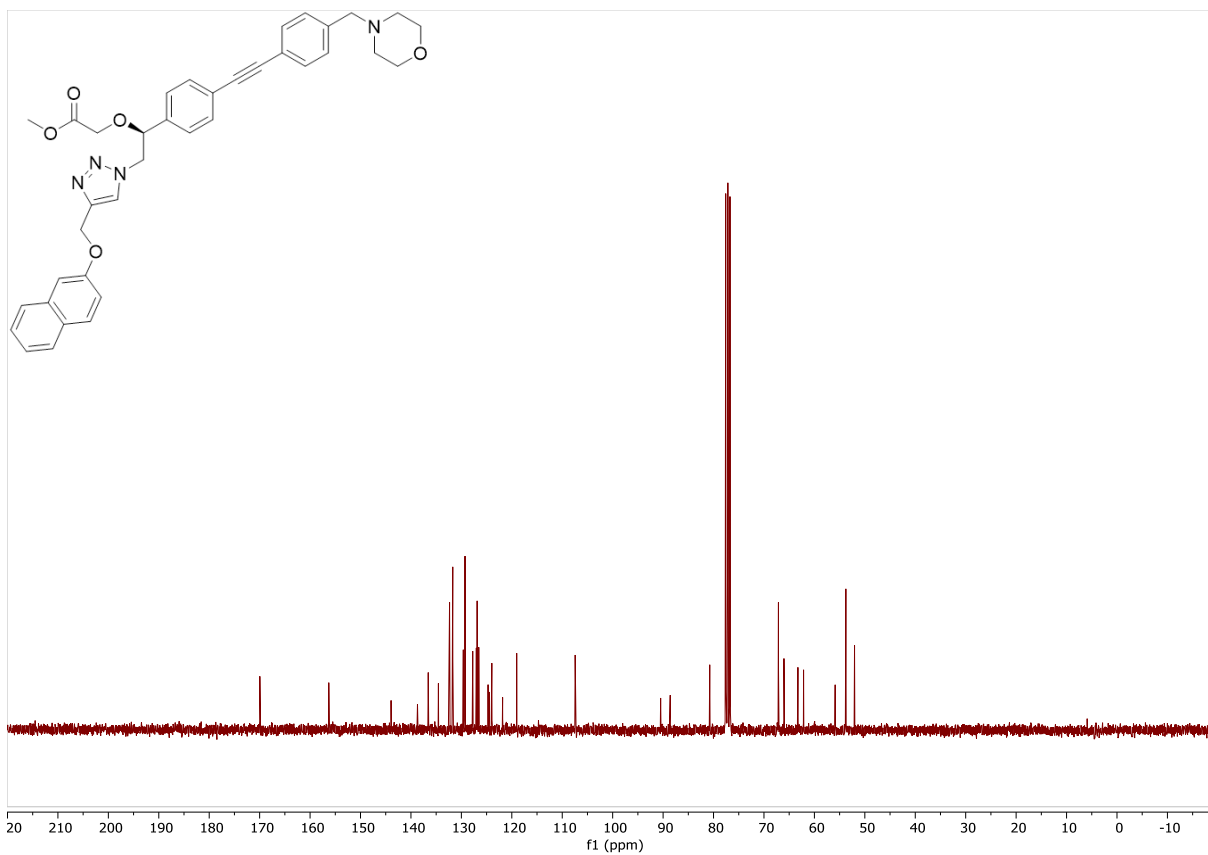
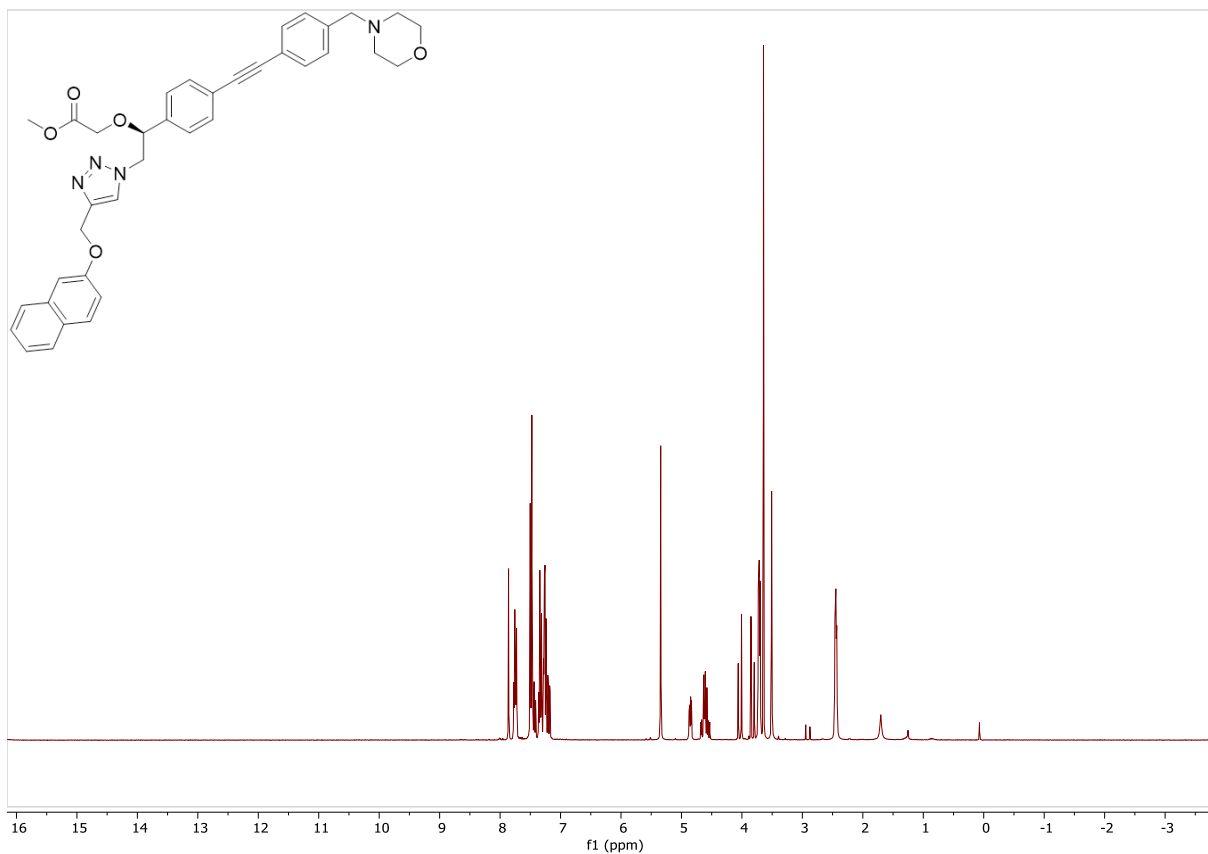


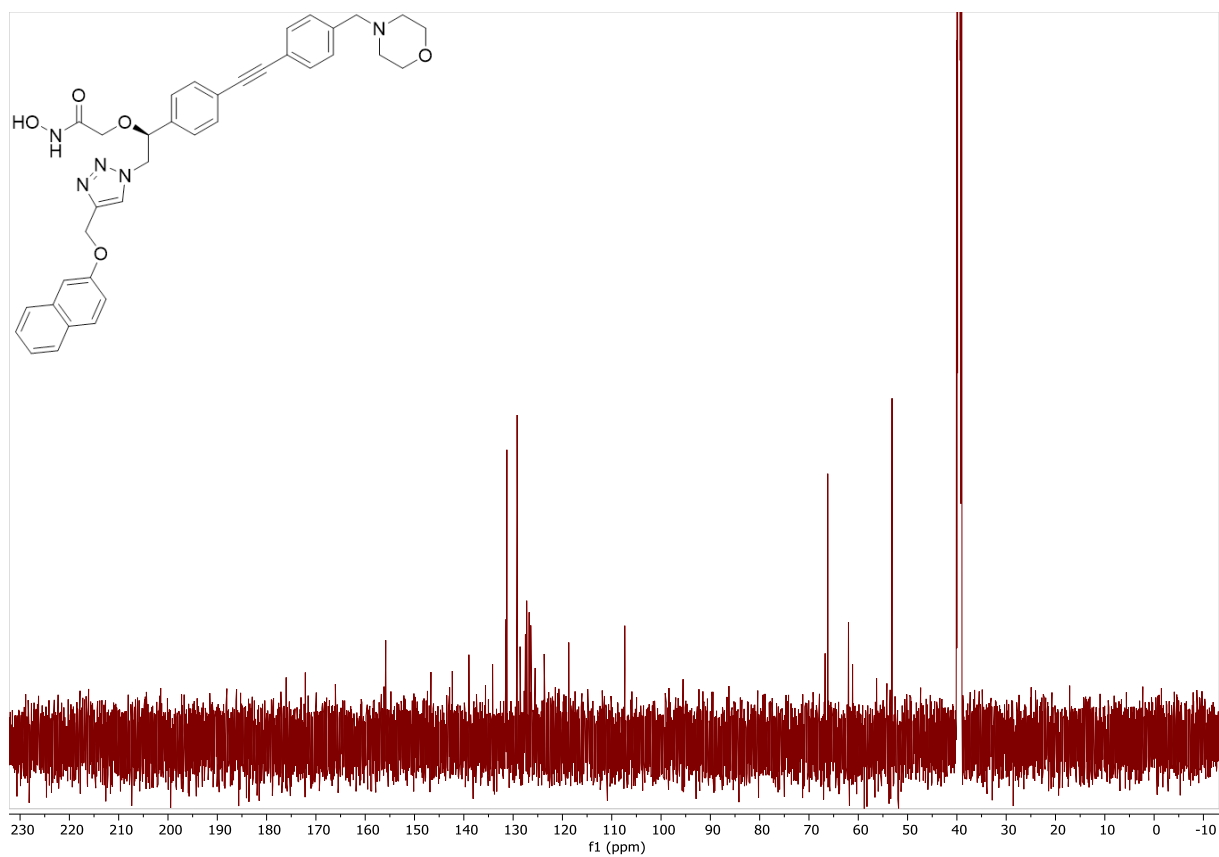
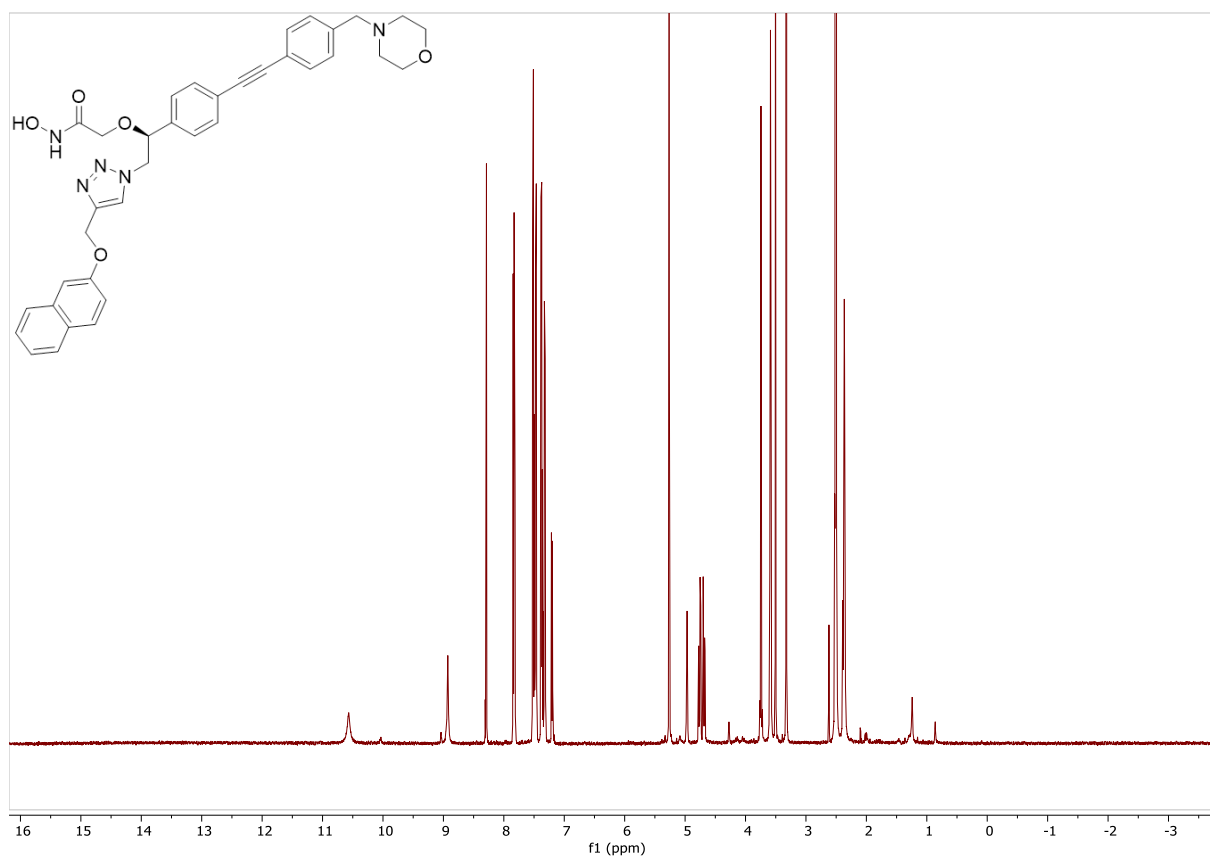
10. NMR-Spektren der Verbindungen



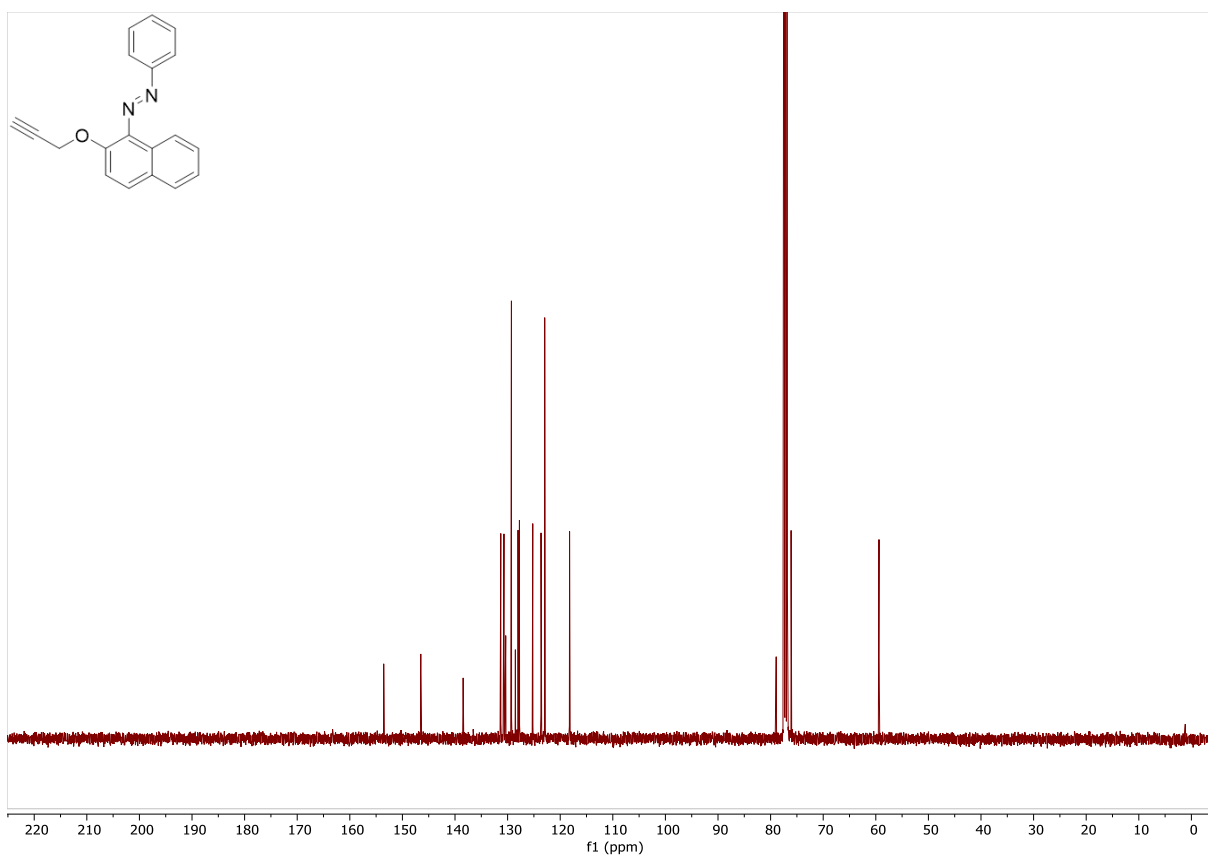
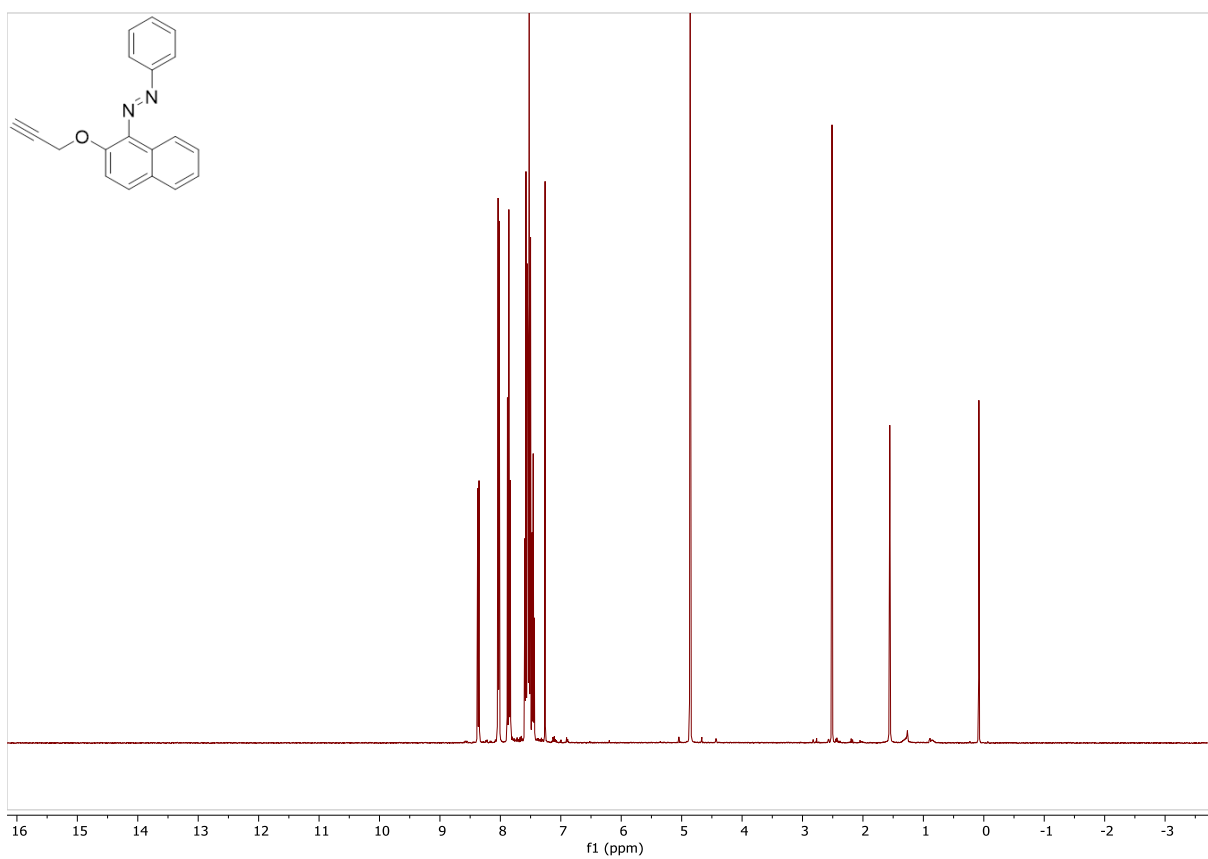


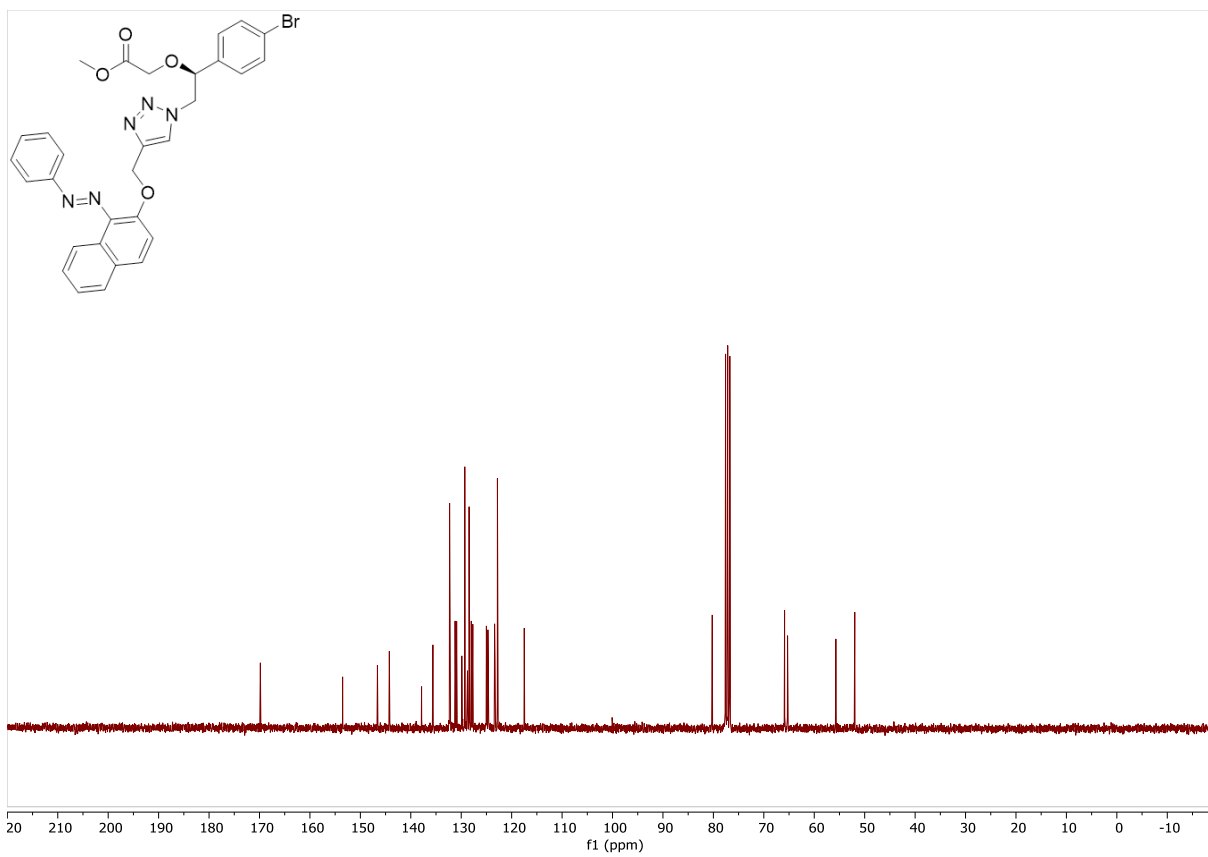
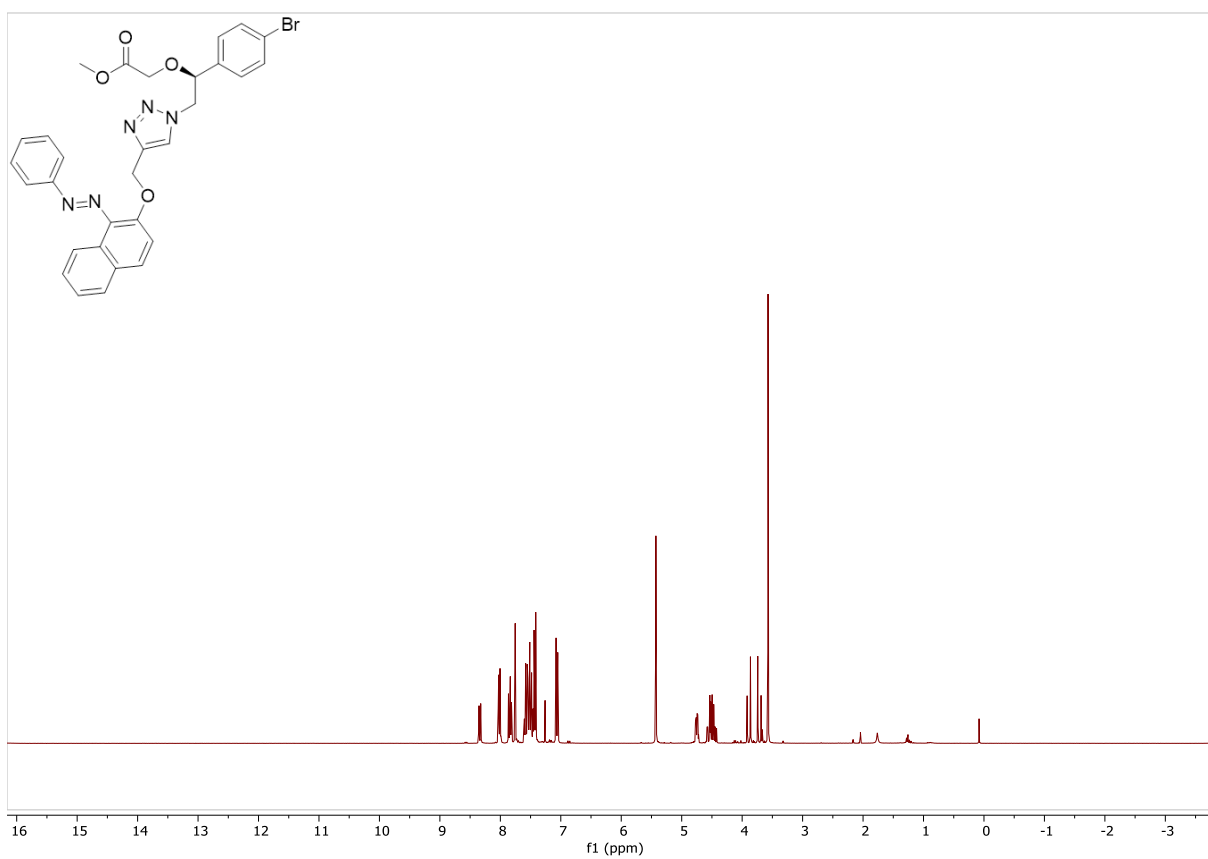
10. NMR-Spektren der Verbindungen



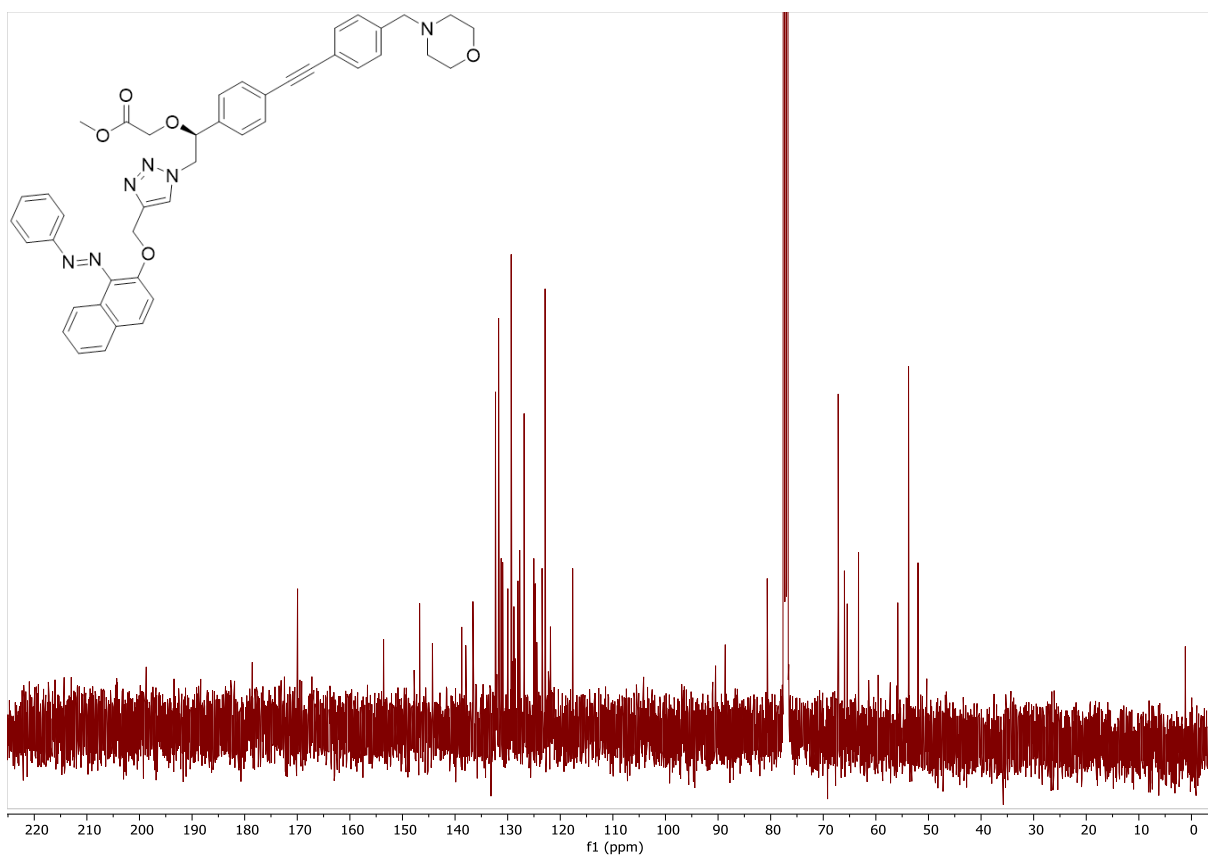
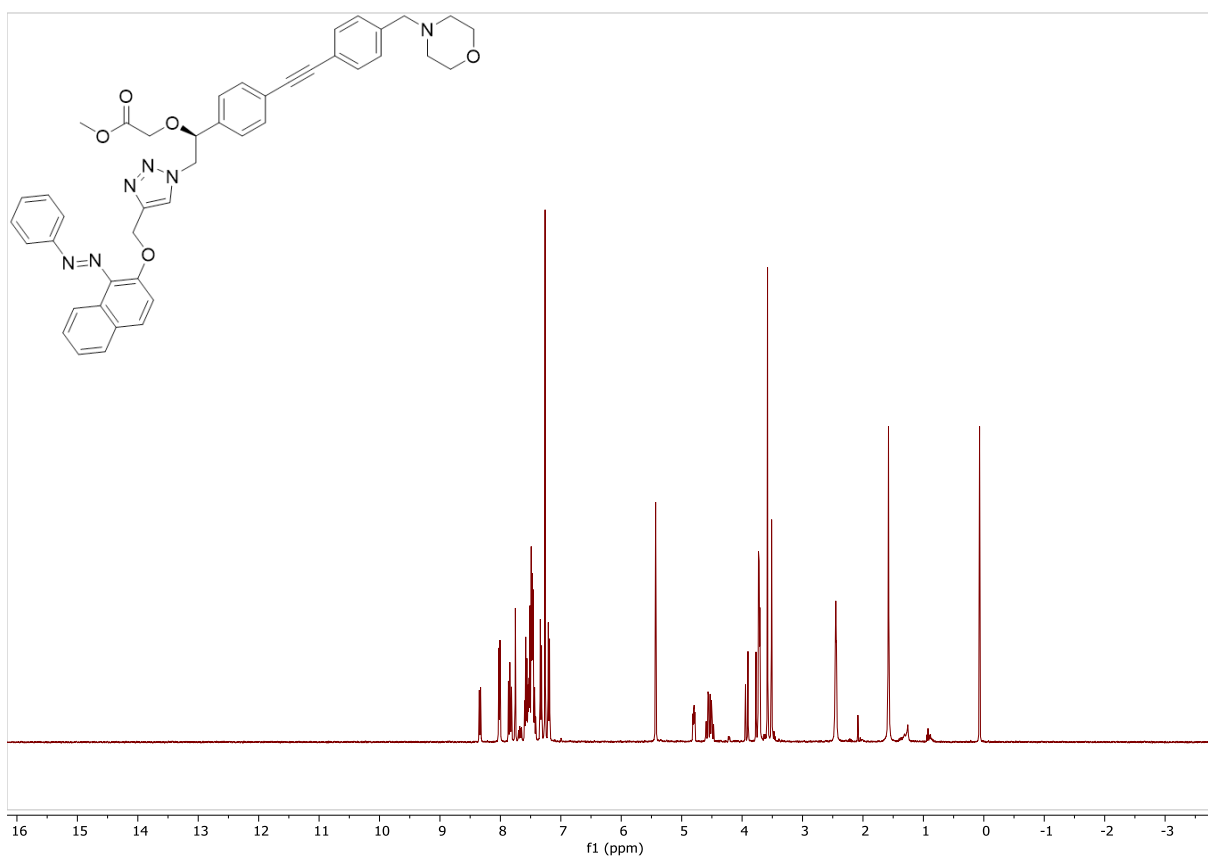


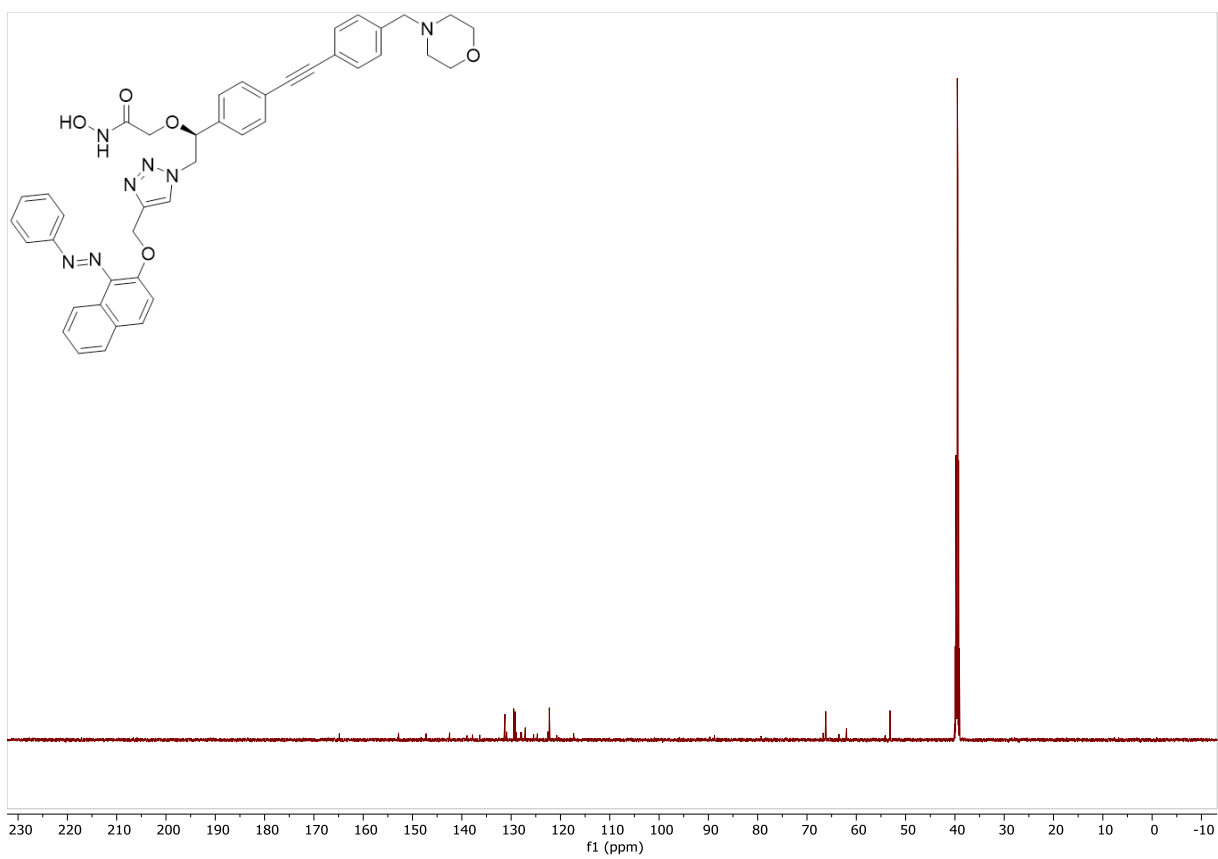
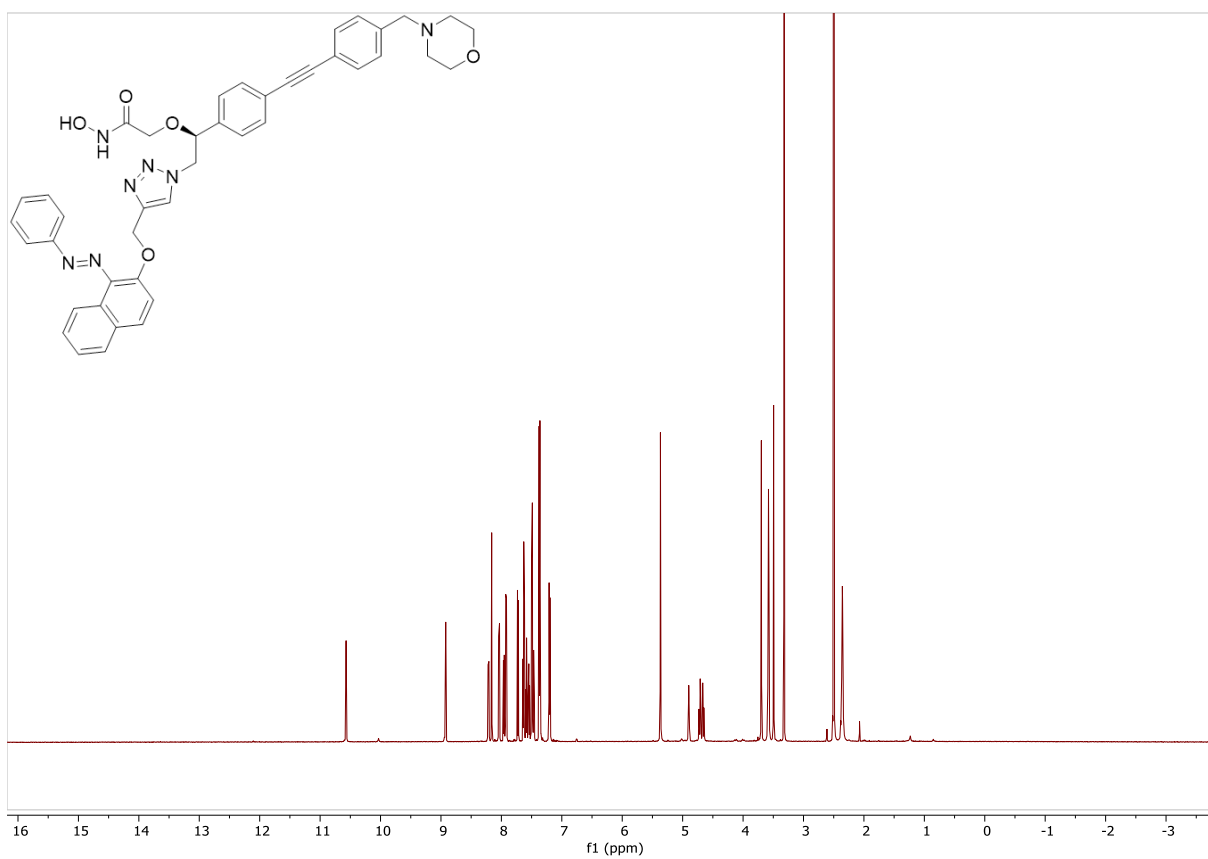
10. NMR-Spektren der Verbindungen



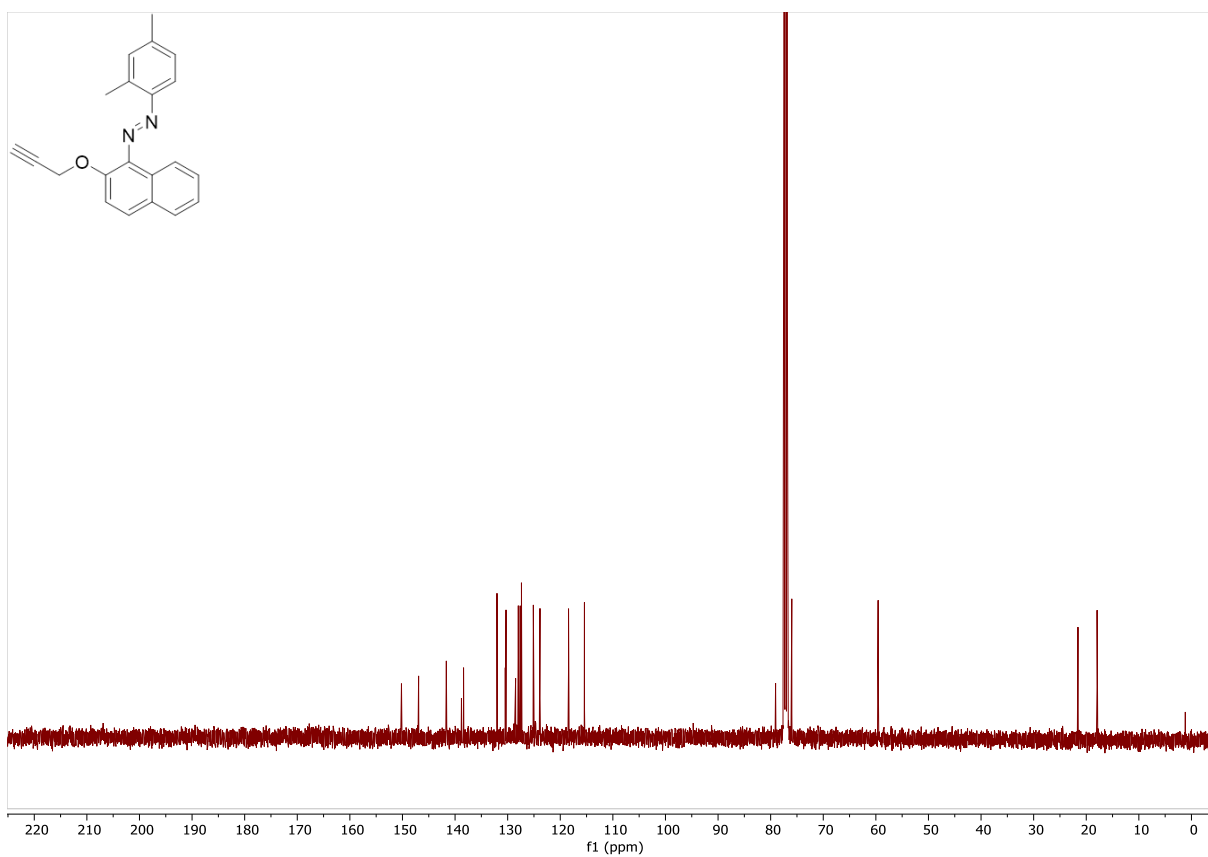
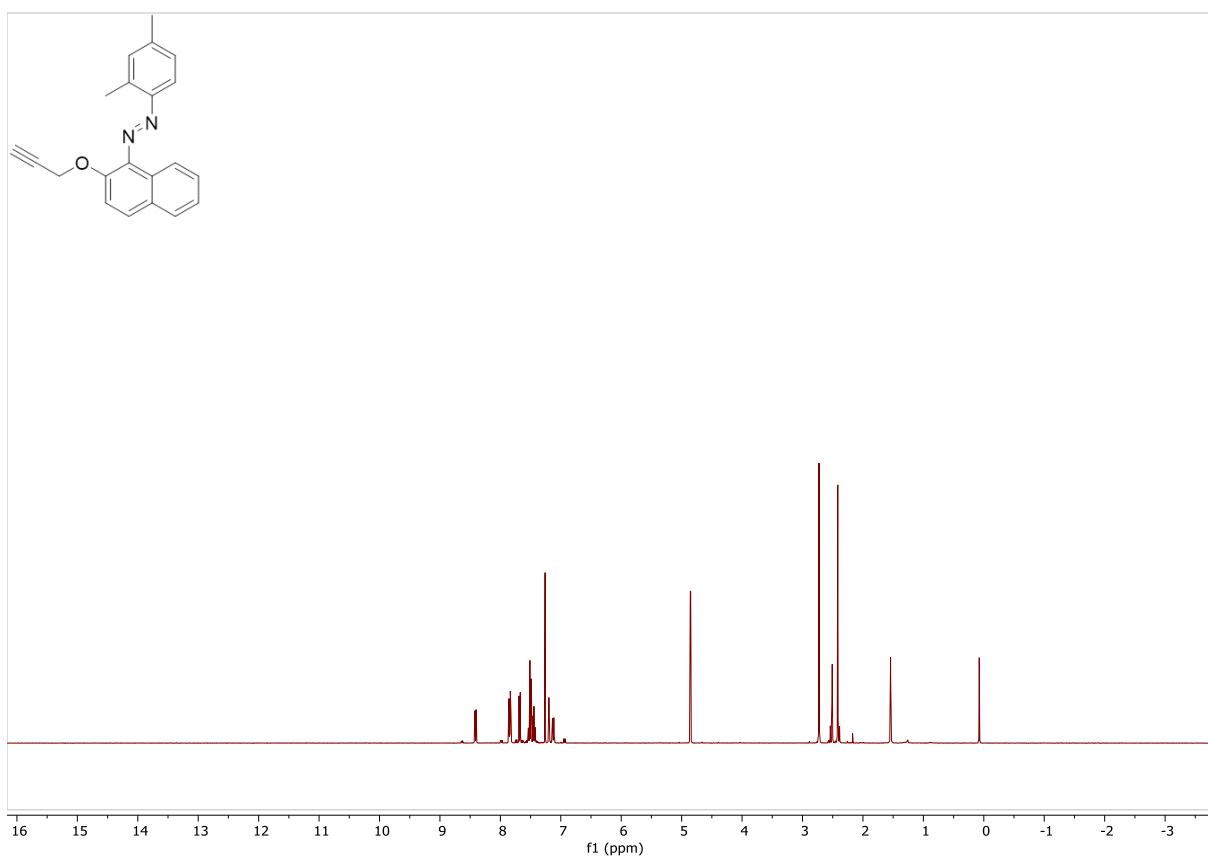


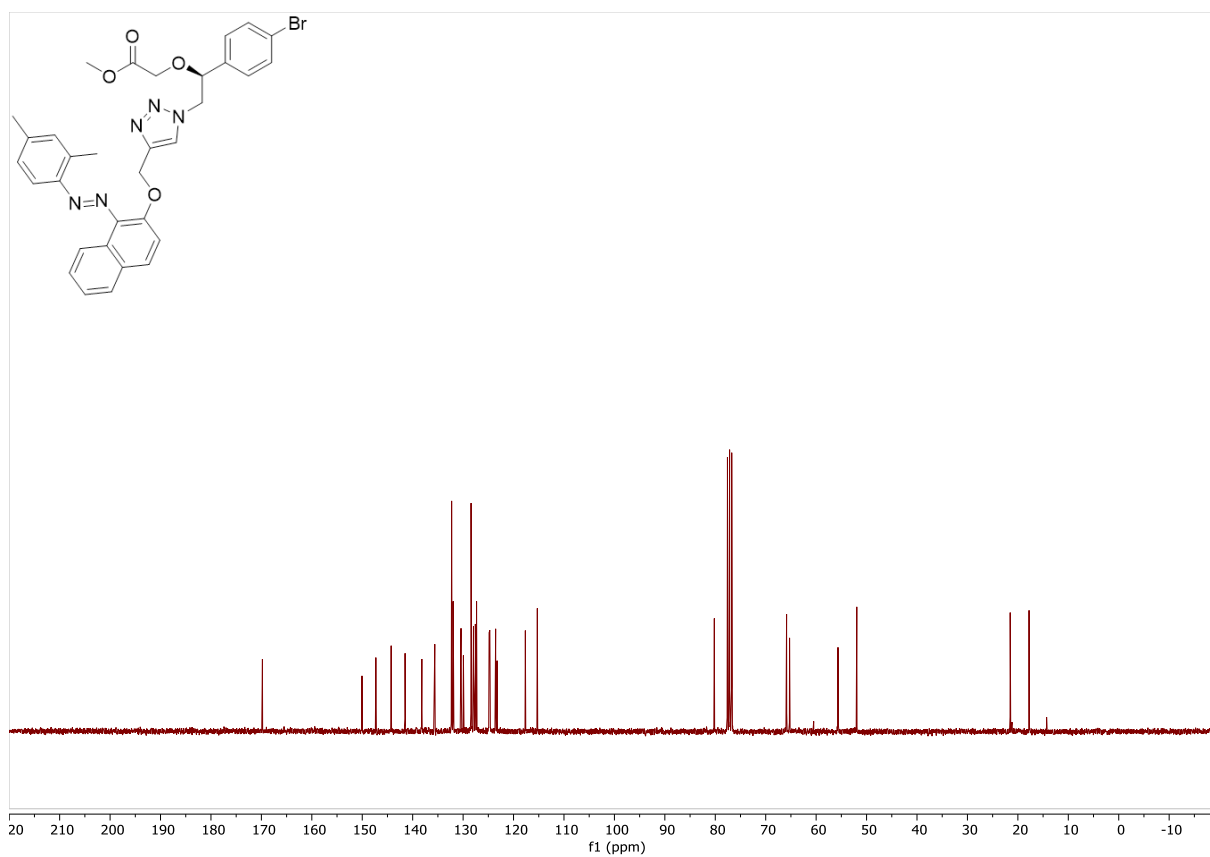
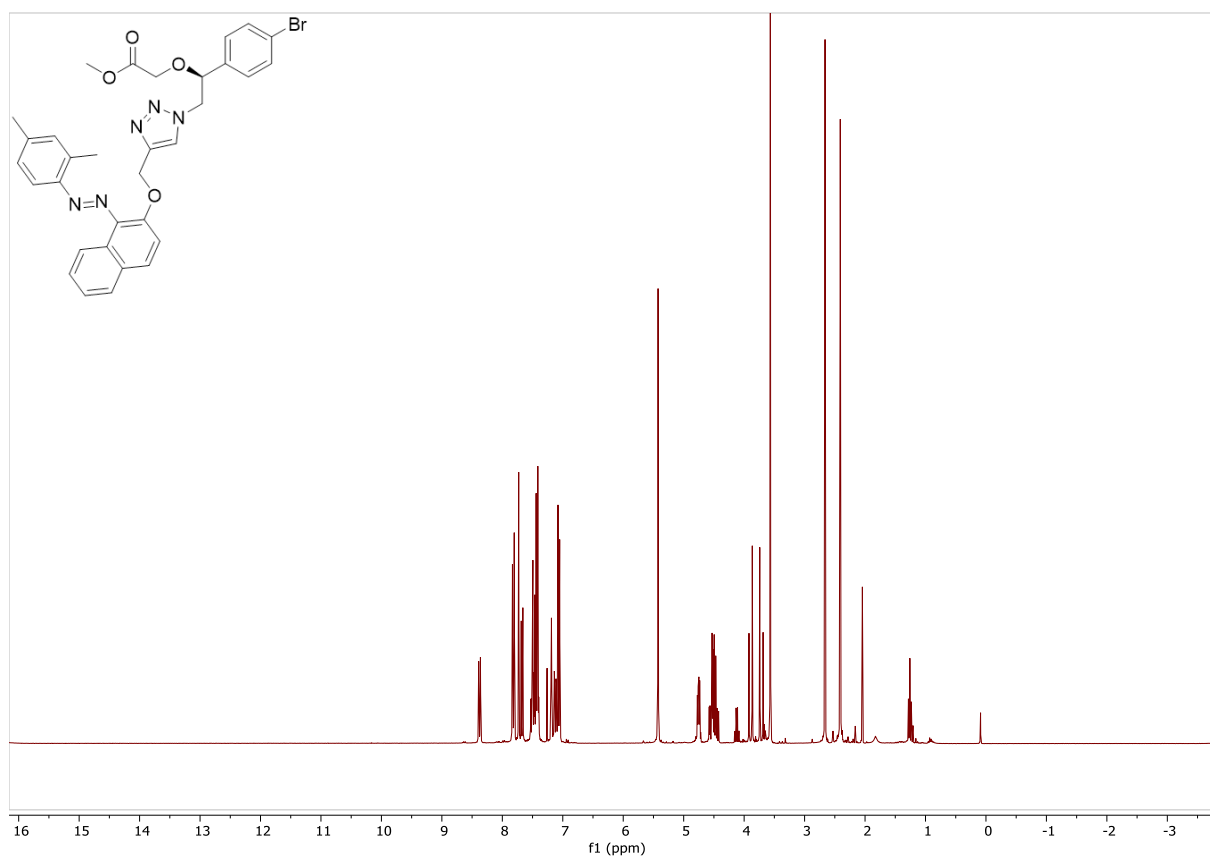
10. NMR-Spektren der Verbindungen



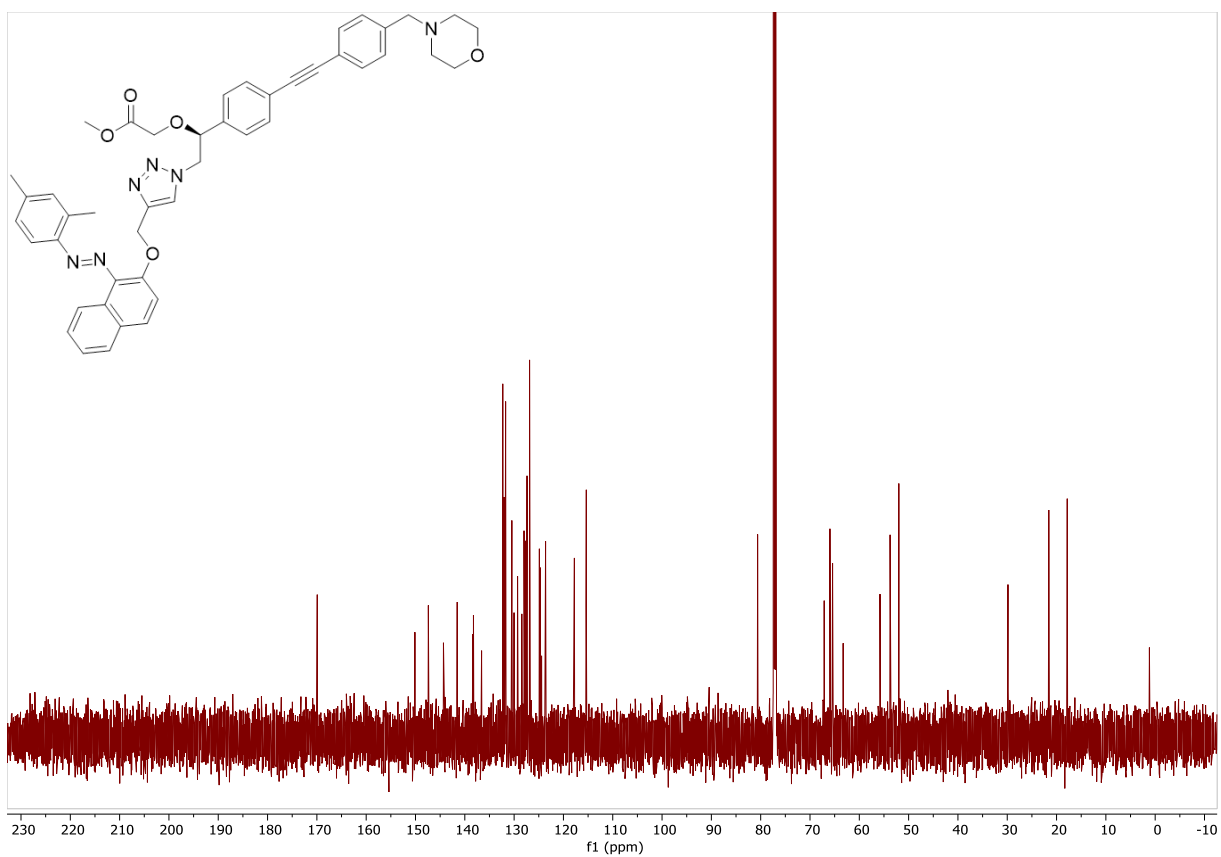
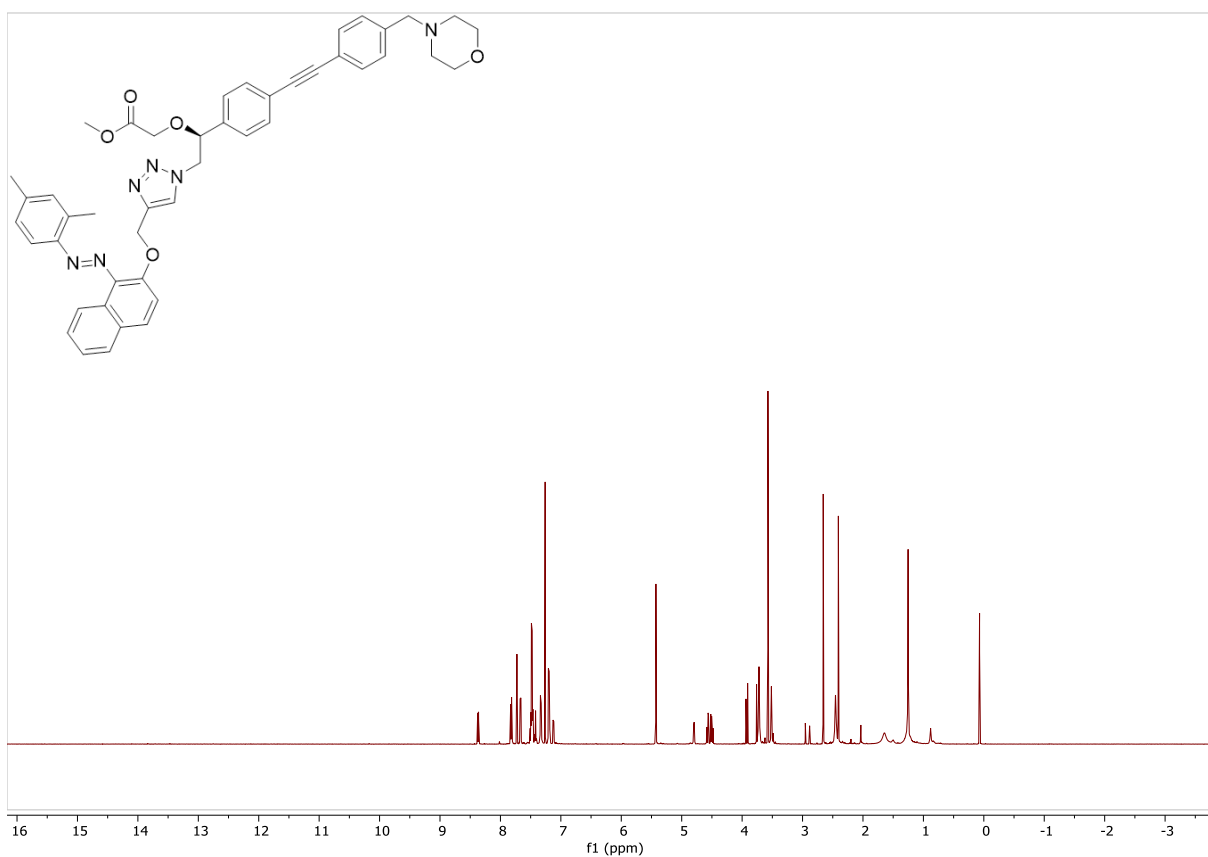


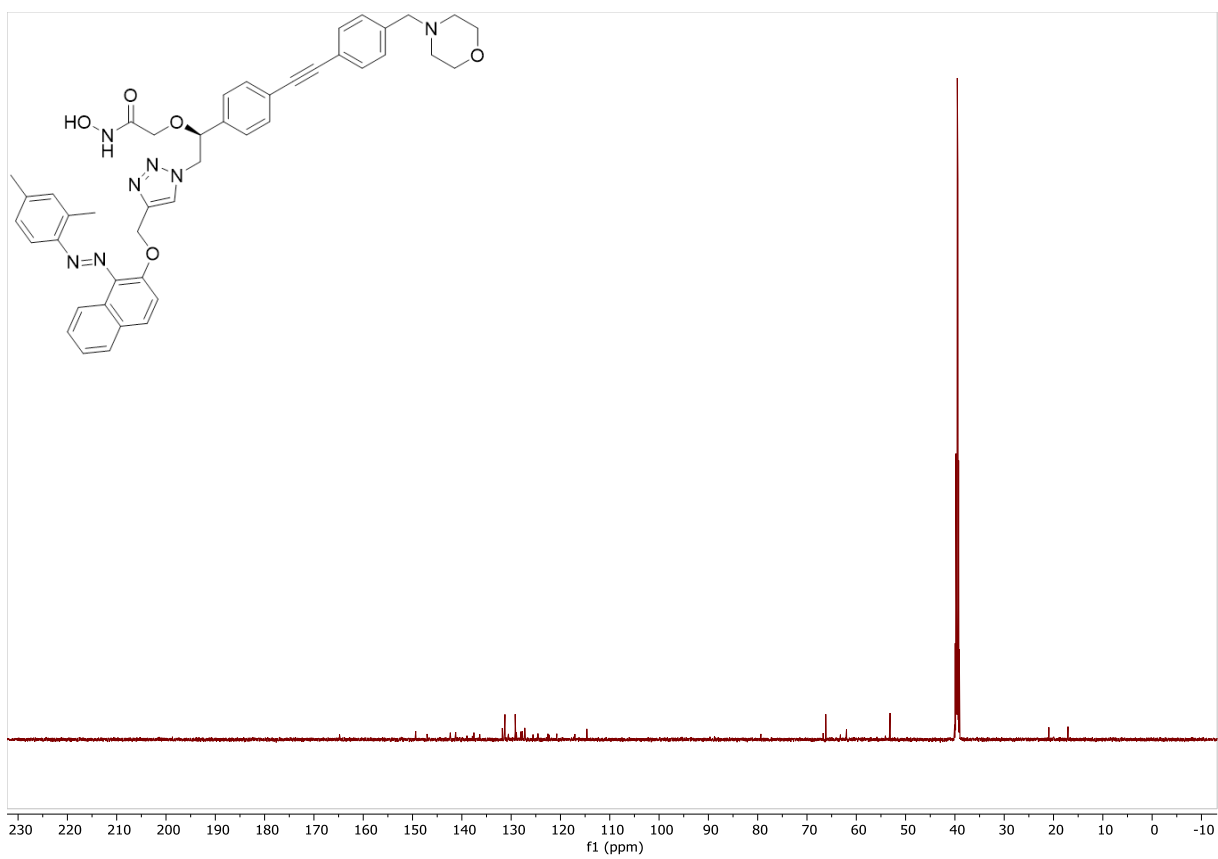
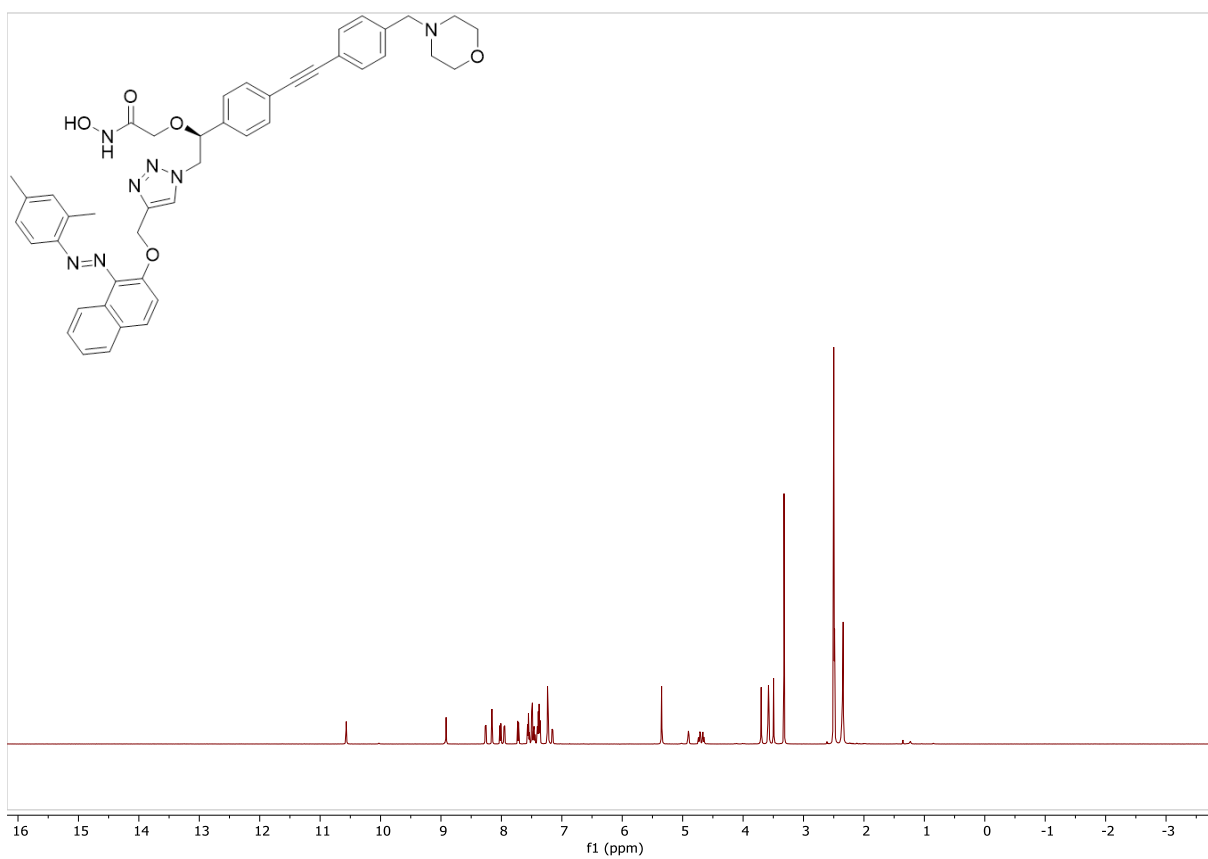
10. NMR-Spektren der Verbindungen



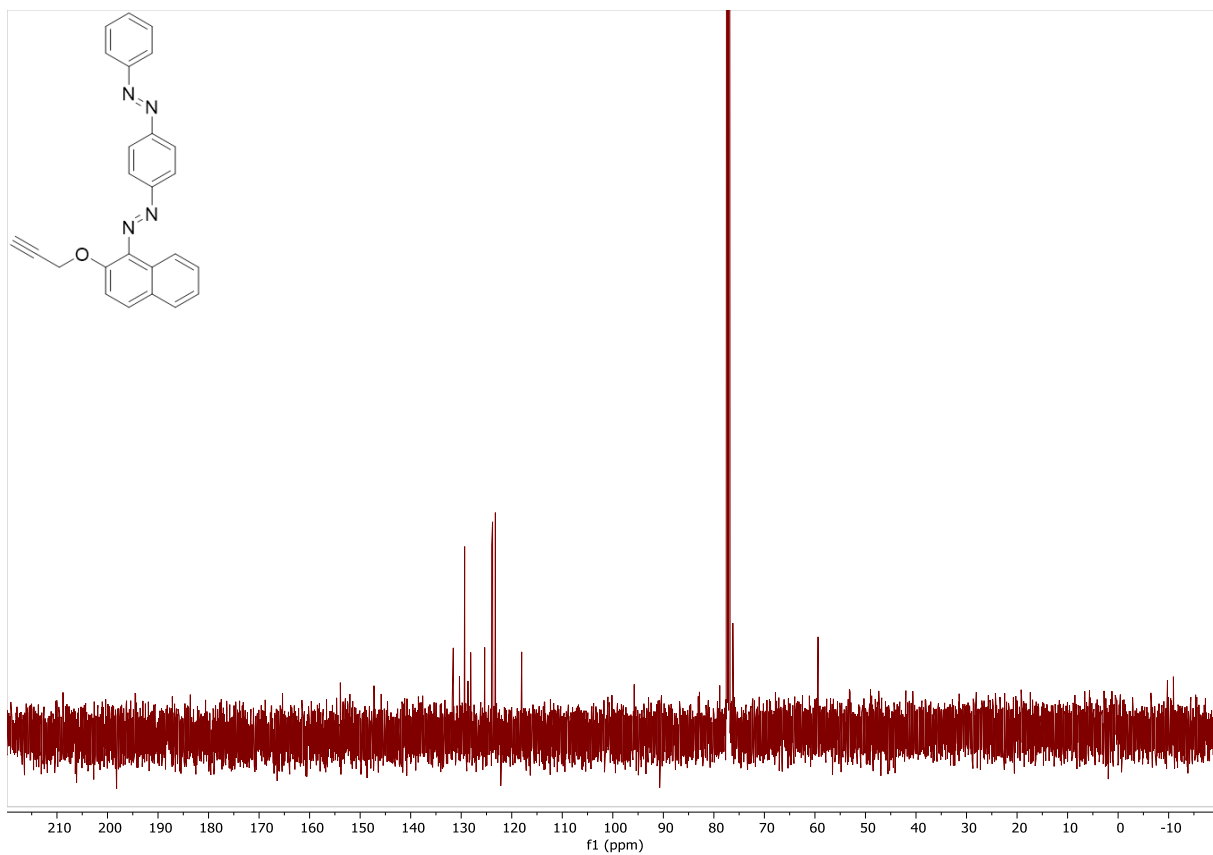
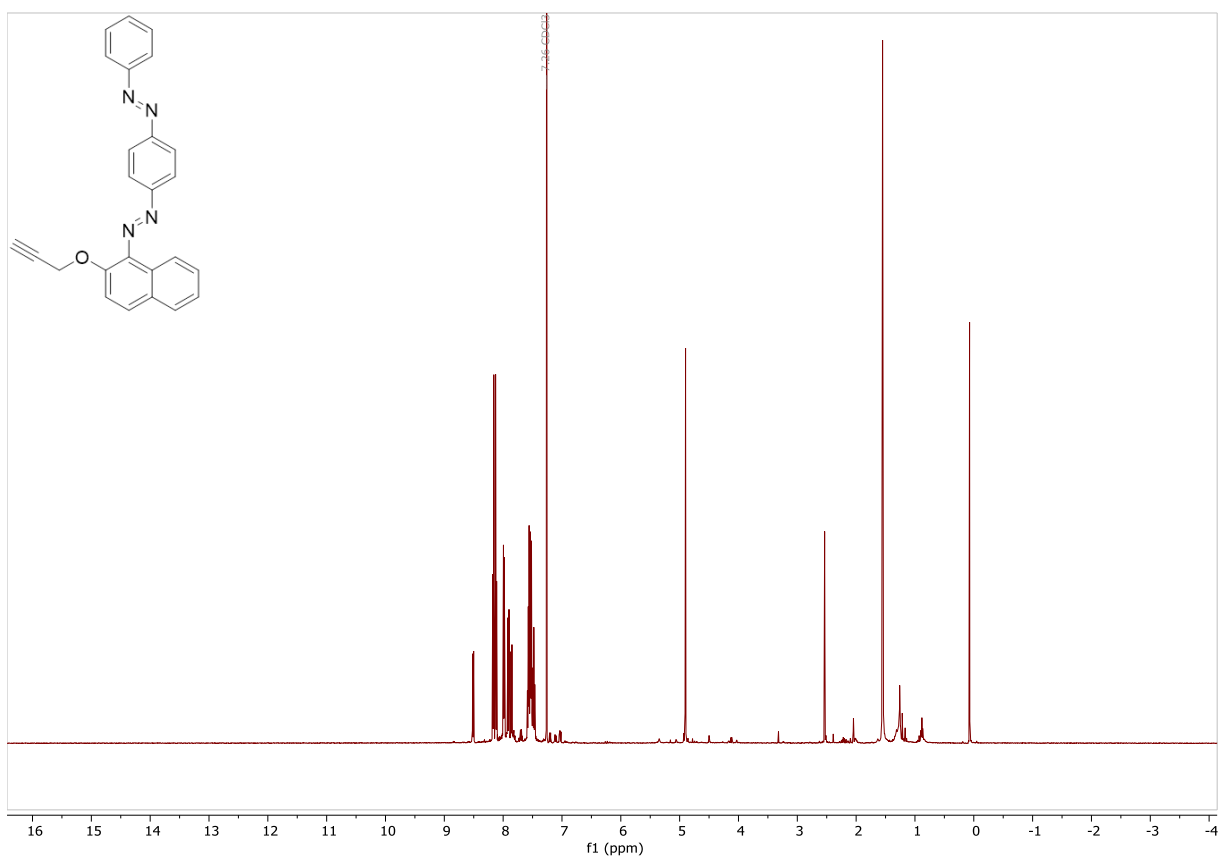


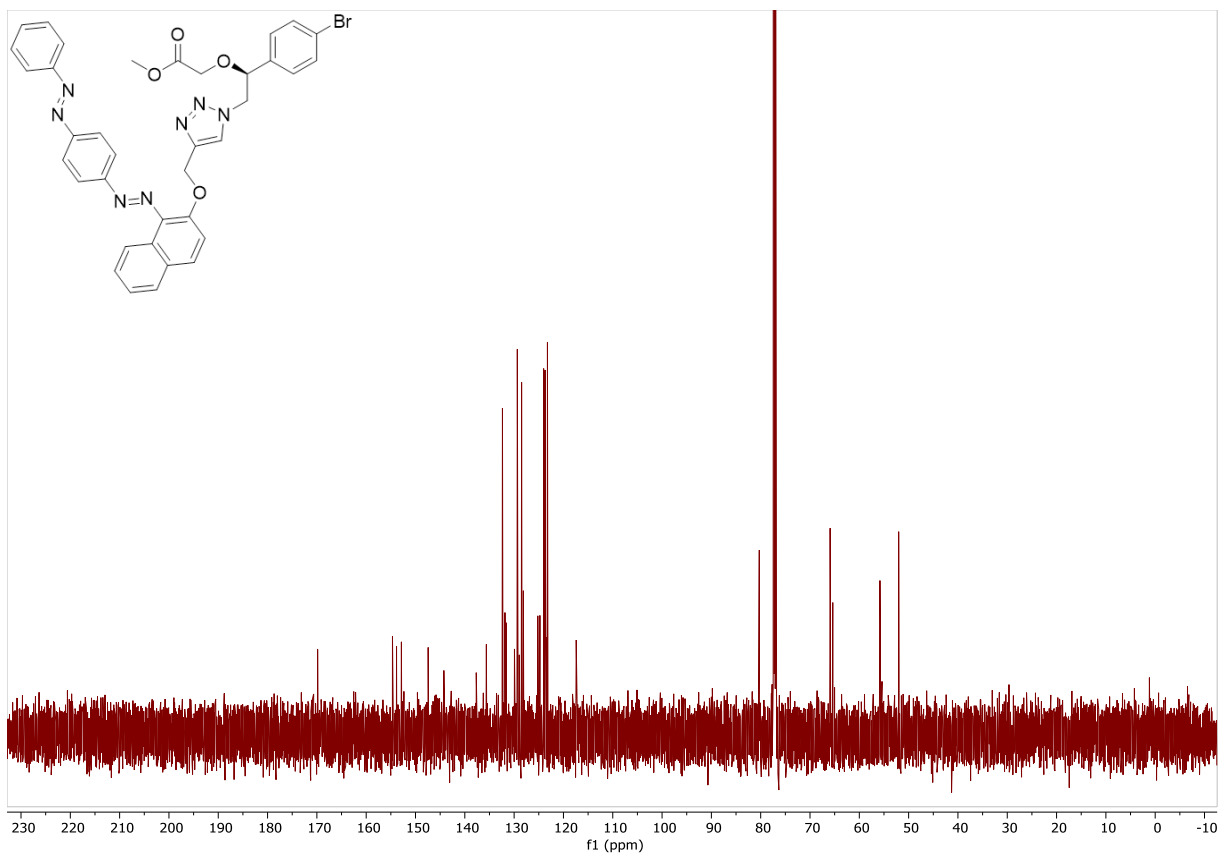
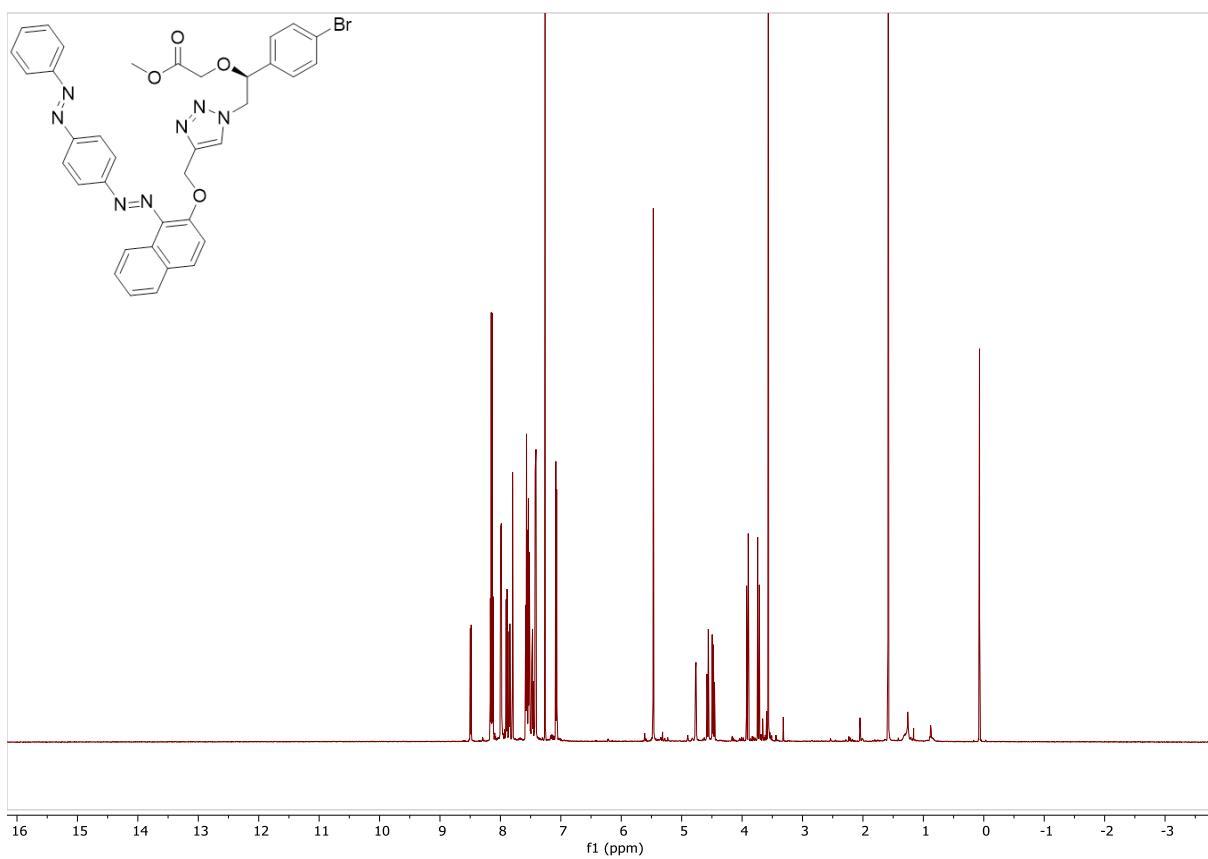
10. NMR-Spektren der Verbindungen



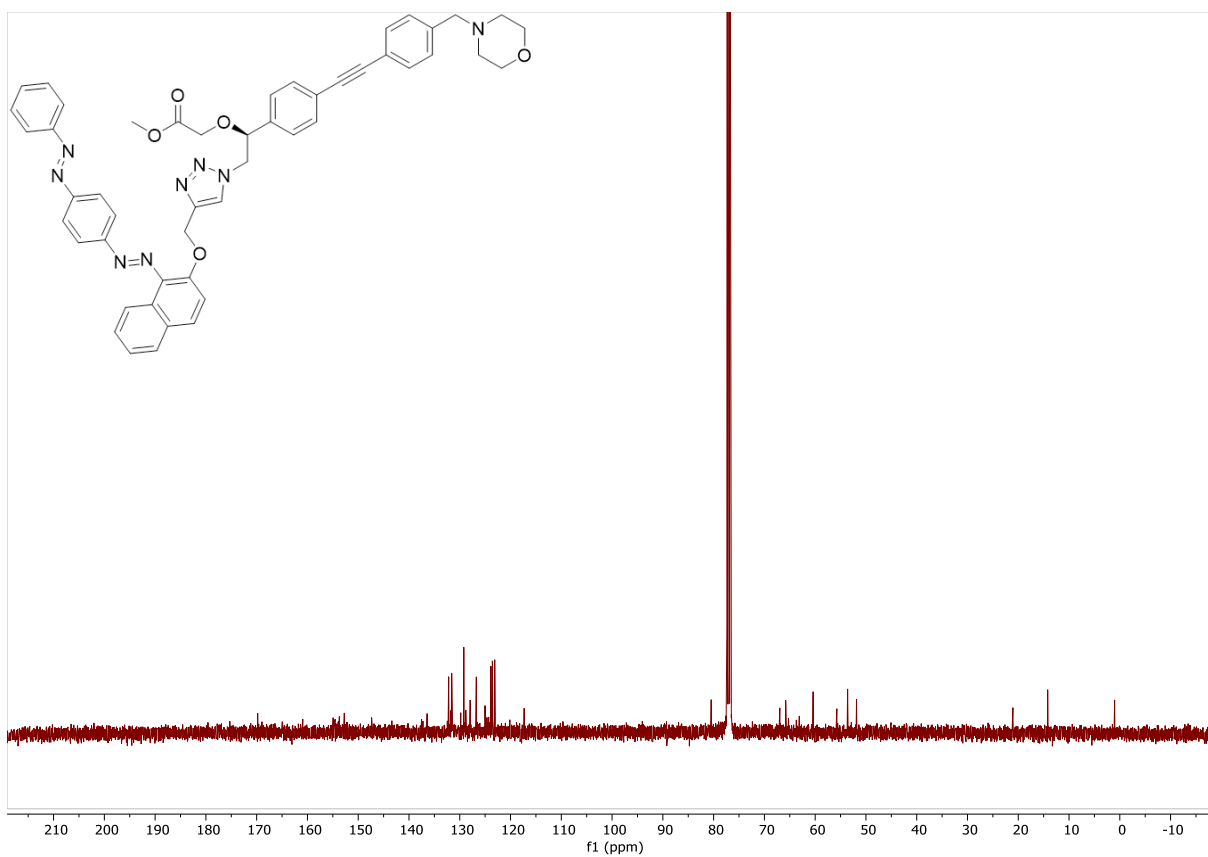
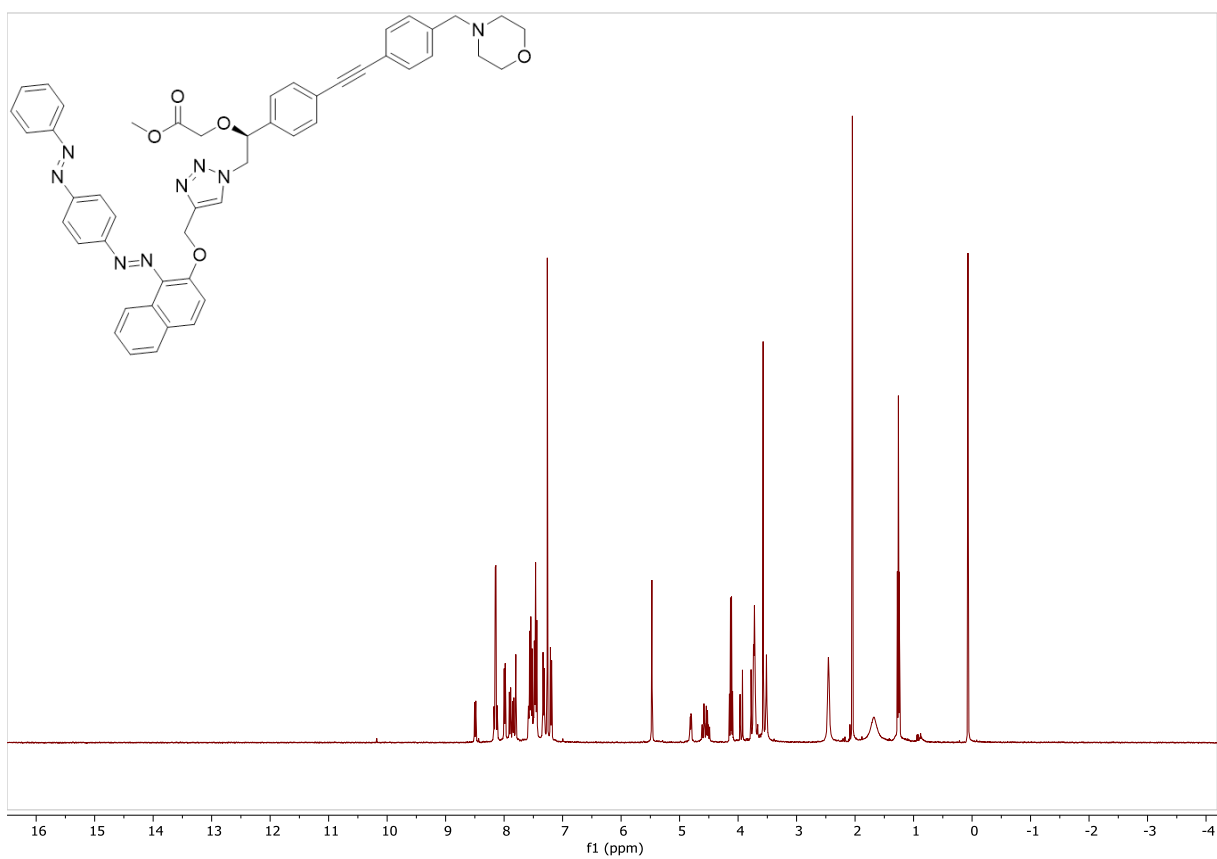


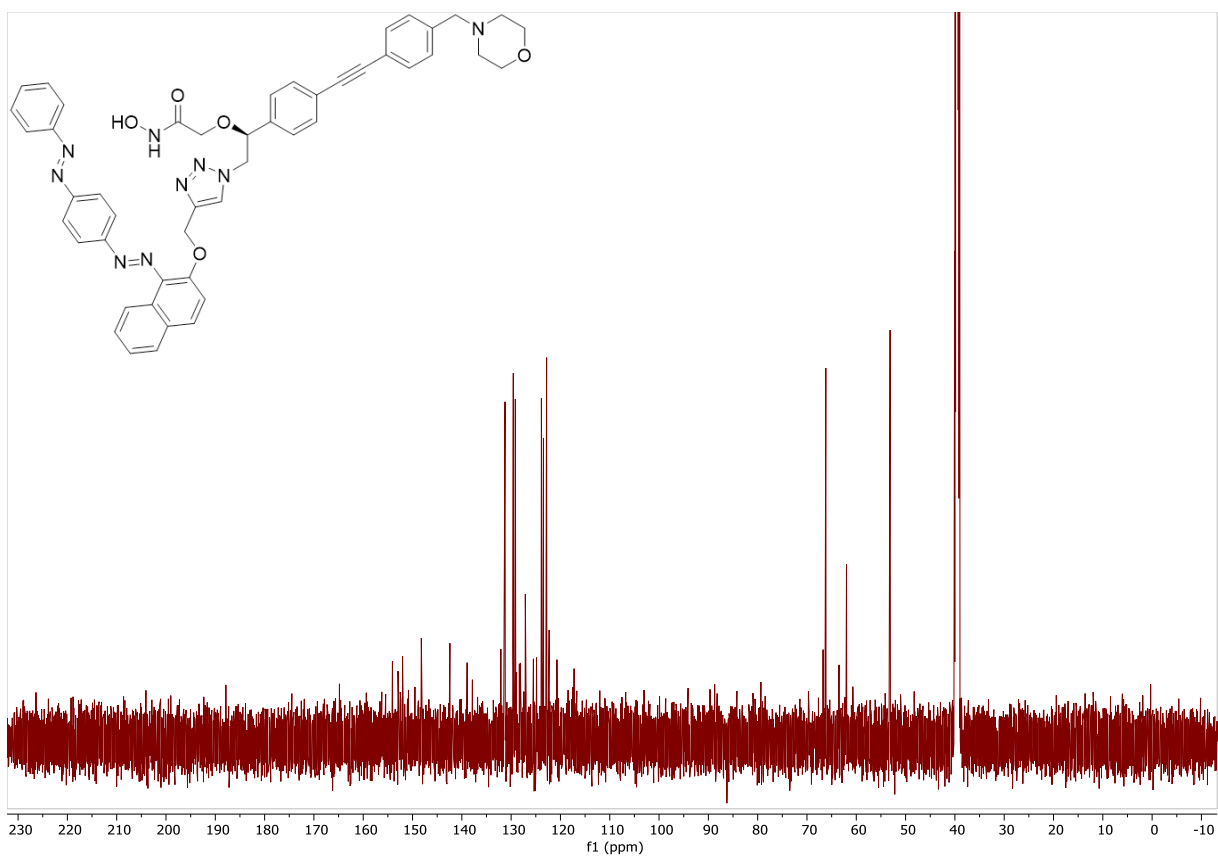
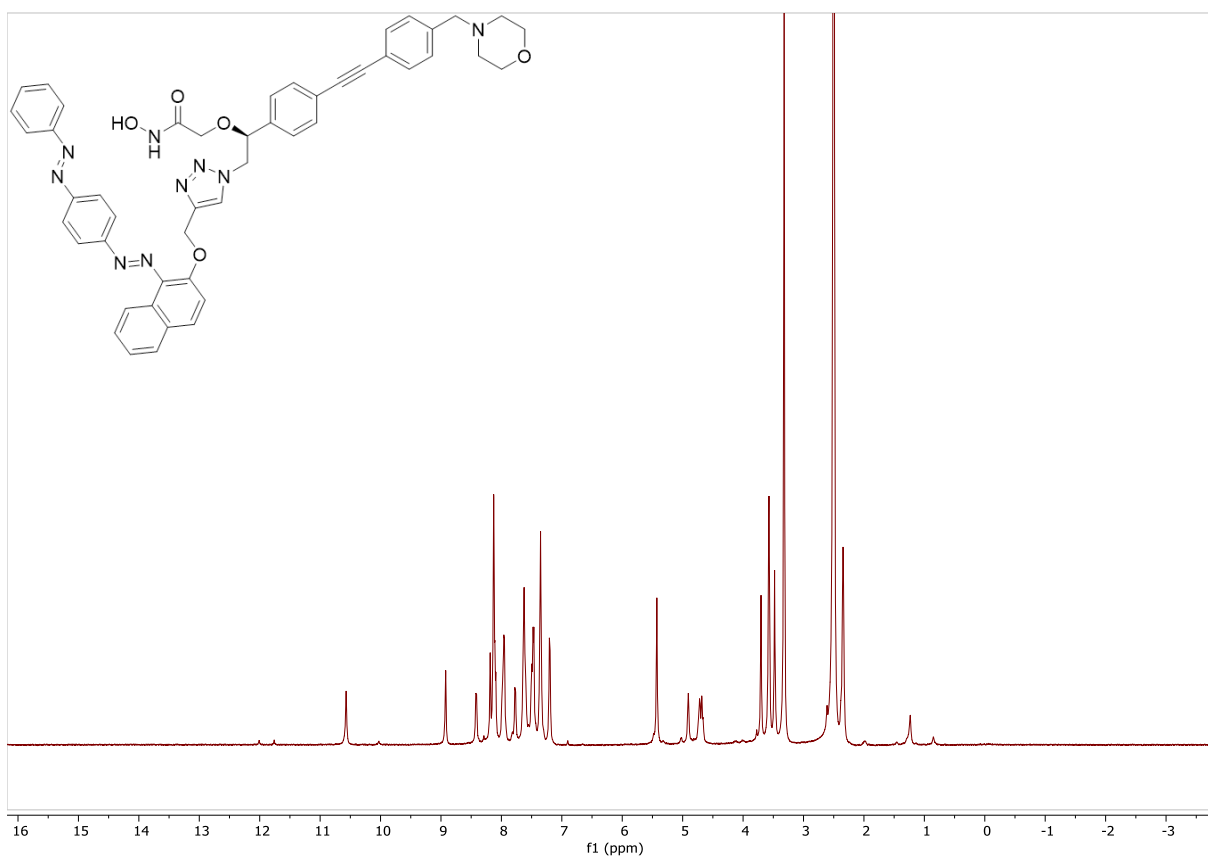
10. NMR-Spektren der Verbindungen





10. NMR-Spektren der Verbindungen





11. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Ralph Holl bedanken, der mich nicht nur über die Jahre mit Rat und Tat bei der Doktorarbeit unterstützt hat, sondern bereits durch seine Hilfe beim Beantragen des Stipendiums dafür gesorgt hat, dass mir die Promotion ermöglicht wird.

Insbesondere für diese Phase gilt mein Dank auch Prof. Dr. Julia Rehbein, die ebenfalls großen Anteil am Erhalt des Stipendiums hat und mich auch in den folgenden Jahren aus der Ferne bei computerchemischen Fragestellungen beraten hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei Prof. Dr. Louisa Temme und Dr. Thomas Hackl, die sich bereit erklärt haben, bei meiner Disputation als Prüfungskommission zu fungieren.

Großer Dank gilt natürlich den Mitgliedern meines Arbeitskreises, die mich ebenfalls, in wechselnder Besetzung, über die Jahre unterstützt haben. Zunächst wäre da die ursprüngliche Gruppe aus Oriana, Alex, Sebastian und Dave, die mir von Anfang an einen guten Einstieg in den Arbeitskreis ermöglicht haben. Ebenso von Anfang an dabei war natürlich Timo, der anfangs sogar bereitwillig in mein U-Labor gezogen ist, als alle anderen dort bereits weg waren, und mich danach über die gesamte Zeit im Arbeitskreis begleitet hat.

Für den weiteren Verlauf möchte ich mich insbesondere bei Katharina bedanken, die nicht nur über ihre Schlüsselposition der biologischen Testung maßgeblichen Beitrag zu meiner Arbeit geleistet hat, sondern mich auch abseits des Beruflichen immer unterstützt hat. Vor allem hat sie mich immer wieder zu Dingen animiert, auf die ich selbst nie gekommen wäre, so hätte ich ohne sie wahrscheinlich nie freiwillig ein Kajak betreten. Auch an die gemeinsamen Spieleabende, die strenggenommen meistens etwas früher als abends angefangen haben, denke ich immer wieder gerne zurück.

Das Thema Spieleabende führt natürlich auch zu Max und - gerade in der letzten Phase der Labortätigkeiten - Tim, die beide oft dabei waren und, aus unterschiedlichen Gründen, die Promotion leider nicht zuende führen konnten. Trotzdem bin ich überzeugt, dass beide ihren Weg gehen werden beziehungsweise längst gegangen sind.

Schlussendlich möchte ich mich noch bei Patrick bedanken, der mit seiner Expertise im Bereich der Computerchemie, aber auch in allen anderen Bereichen ein wichtiger Ratgeber

war und ist, zumal es inzwischen nicht nur den Bereich der Doktorarbeit betrifft, sondern auch die Forschungsarbeit in der freien Wirtschaft, in die er mir am Ende gefolgt ist.

Passend dazu bedanke ich mich natürlich auch bei Ilona, die mir diesen Weg in die Arbeit abseits der Uni ermöglicht hat, aber auch in der Endphase der Promotion sehr geholfen hat. Auch den zahlreichen Praktikantinnen und Praktikanten möchte ich an dieser Stelle danken, die mir während der gesamten Zeit immer wieder zugearbeitet haben.

Ebenso unverzichtbar sind auch die vielen Serviceabteilungen, auf die ich mich während der Promotion stets verlassen konnte, angefangen bei Einkauf und Chemikalienausgabe über diverse Analytik-Services bis hin zur Entsorgung.

Außerhalb der Uni gilt mein Dank vor allem den inzwischen ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Rehbein - Basti, Steffi, Jenny und Simon - die mich am Anfang meiner Doktorarbeit noch vor Ort, später dann aus der mehr oder weniger großen Ferne unterstützt haben.

Zum Schluss möchte ich mich noch ganz besonders bei meinem Vater bedanken, der mich nicht nur über das gesamte Studium hinweg unterstützt hat, sondern bis zum Ende der Promotion immer für mich da war, egal, wie viel Zeit es am Ende in Anspruch genommen hat.

12. Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertationsschrift selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt zu haben. Sofern im Zuge der Erstellung der vorliegenden Dissertationsschrift generative Künstliche Intelligenz (gKI) basierte elektronische Hilfsmittel verwendet wurden, versichere ich, dass meine eigene Leistung im Vordergrund stand und dass eine vollständige Dokumentation aller verwendeten Hilfsmittel gemäß der Guten wissenschaftlichen Praxis vorliegt. Ich trage die Verantwortung für eventuell durch die gKI generierte fehlerhafte oder verzerrte Inhalte, fehlerhafte Referenzen, Verstöße gegen das Datenschutz- und Urheberrecht oder Plagiate.

Hamburg, 29.11.2024